

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤 / チロシンキナーゼインヒビター  
ニロチニブ塩酸塩水和物カプセルタシグナ<sup>®</sup>カプセル 50mgタシグナ<sup>®</sup>カプセル 150mgタシグナ<sup>®</sup>カプセル 200mgTasigna<sup>®</sup> Capsules

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	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)
規格・含量	タシグナカプセル50mg : 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 タシグナカプセル150mg : 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 タシグナカプセル200mg : 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
一般名	和名 : ニロチニブ塩酸塩水和物 (JAN) 洋名 : Nilotinib Hydrochloride Hydrate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	タシグナカプセル 50mg : 製造販売承認年月日 : 2017年9月4日 薬価基準収載年月日 : 2017年11月29日 販売開始年月日 : 2017年12月25日 タシグナカプセル 150mg : 製造販売承認年月日 : 2010年12月21日 薬価基準収載年月日 : 2011年3月18日 販売開始年月日 : 2011年3月18日 タシグナカプセル 200mg : 製造販売承認年月日 : 2009年1月21日 薬価基準収載年月日 : 2009年3月13日 販売開始年月日 : 2009年3月13日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売 : ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL : 0120-003-293 受付時間 : 月～金 9:00～17:30 (祝日及び当社休日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.drs-net.novartis.co.jp">https://www.drs-net.novartis.co.jp</a>

本IFは2023年7月改訂の電子化された添付文書(電子添文)の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。  
専用アプリ「添文ナビ<sup>®</sup>」でGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987443331577

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

## 2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

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

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

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

#### 4. 利用に際しての留意点

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

# 目次

I. 概要に関する項目	1	(3) 予備容量	7
I-1. 開発の経緯	1	(4) 容器の材質	7
I-2. 製品の治療学的特性	1	IV-11. 別途提供される資材類	7
I-3. 製品の製剤学的特性	1	IV-12. その他	7
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	V. 治療に関する項目	8
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	V-1. 効能又は効果	8
(1) 承認条件	2	V-2. 効能又は効果に関連する注意	8
(2) 流通・使用上の制限事項	2	V-3. 用法及び用量	8
I-6. RMPの概要	2	(1) 用法及び用量の解説	8
II. 名称に関する項目	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
II-1. 販売名	3	V-4. 用法及び用量に関連する注意	10
(1) 和名	3	V-5. 臨床成績	14
(2) 洋名	3	(1) 臨床データパッケージ	14
(3) 名称の由来	3	(2) 臨床薬理試験	15
II-2. 一般名	3	(3) 用量反応探索試験	16
(1) 和名(命名法)	3	(4) 検証的試験	17
(2) 洋名(命名法)	3	1) 有効性検証試験	17
(3) システム	3	2) 安全性試験	18
II-3. 構造式又は示性式	3	(5) 患者・病態別試験	19
II-4. 分子式及び分子量	3	(6) 治療的使用	20
II-5. 化学名(命名法)又は本質	3	1) 使用成績調査(一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査)、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	20
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	2) 承認条件として実施予定の内容又は 実施した調査・試験の概要	22
III. 有効成分に関する項目	4	(7) その他	22
III-1. 物理化学的性質	4	VI. 薬効薬理に関する項目	23
(1) 外観・性状	4	VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	23
(2) 溶解性	4	VI-2. 薬理作用	23
(3) 吸湿性	4	(1) 作用部位・作用機序	23
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	24
(5) 酸塩基解離定数	4	(3) 作用発現時間・持続時間	30
(6) 分配係数	4	VII. 薬物動態に関する項目	31
(7) その他の主な示性値	4	VII-1. 血中濃度の推移	31
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(1) 治療上有効な血中濃度	31
III-3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	31
IV. 製剤に関する項目	5	(3) 中毒域	33
IV-1. 剤形	5	(4) 食事・併用薬の影響	33
(1) 剤形の区別	5	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	35
(2) 製剤の外観及び性状	5	(1) 解析方法	35
(3) 識別コード	5	(2) 吸収速度定数	35
(4) 製剤の物性	5	(3) 消失速度定数	35
(5) その他	5	(4) クリアランス	35
IV-2. 製剤の組成	5	(5) 分布容積	35
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	5	(6) その他	35
(2) 電解質等の濃度	5	VII-3. 母集団(ポピュレーション)解析	35
(3) 熱量	5	(1) 解析方法	35
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	6	(2) パラメータ変動要因	35
IV-4. 力価	6	VII-4. 吸収	36
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	6	VII-5. 分布	37
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性	6	(1) 血液-脳関門通過性	37
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	6	(2) 血液-胎盤関門通過性	37
IV-8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	6	(3) 乳汁への移行性	37
IV-9. 溶出性	6	(4) 髄液への移行性	37
IV-10. 容器・包装	6		
(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	6		
(2) 包装	7		

(5) その他の組織への移行性	37	X-4. 取扱い上の注意	62
(6) 血漿蛋白結合率	39	X-5. 患者向け資材	62
VII-6. 代謝	39	X-6. 同一成分・同効薬	62
(1) 代謝部位及び代謝経路	39	X-7. 国際誕生年月日	62
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、 寄与率	39	X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	62
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	39	X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	62
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	39	X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	63
VII-7. 排泄	39	X-11. 再審査期間	63
VII-8. トランスポーターに関する情報	40	X-12. 投薬期間制限に関する情報	63
VII-9. 透析等による除去率	40	X-13. 各種コード	63
VII-10. 特定の背景を有する患者	40	X-14. 保険給付上の注意	63
VII-11. その他	43		
<b>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b>	44	<b>X I. 文献</b>	64
VIII-1. 警告内容とその理由	44	X I-1. 引用文献	64
VIII-2. 禁忌内容とその理由	44	X I-2. その他の参考文献	65
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	44	<b>X II. 参考資料</b>	66
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	44	X II-1. 主な外国での発売状況	66
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	44	X II-2. 海外における臨床支援情報	68
VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意	46	<b>X III. 備考</b>	72
(1) 合併症・既往歴等のある患者	46	X III-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	72
(2) 腎機能障害患者	47	(1) 粉砕	72
(3) 肝機能障害患者	47	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	72
(4) 生殖能を有する者	48	X III-2. その他の関連資料	72
(5) 妊婦	48		
(6) 授乳婦	48		
(7) 小児等	48		
(8) 高齢者	49		
VIII-7. 相互作用	49		
(1) 併用禁忌とその理由	49		
(2) 併用注意とその理由	50		
VIII-8. 副作用	52		
(1) 重大な副作用と初期症状	52		
(2) その他の副作用	55		
VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響	56		
VIII-10. 過量投与	57		
VIII-11. 適用上の注意	57		
VIII-12. その他の注意	57		
(1) 臨床使用に基づく情報	57		
(2) 非臨床試験に基づく情報	57		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	58		
IX-1. 薬理試験	58		
(1) 薬効薬理試験	58		
(2) 安全性薬理試験	58		
(3) その他の薬理試験	58		
IX-2. 毒性試験	59		
(1) 単回投与毒性試験	59		
(2) 反復投与毒性試験	59		
(3) 遺伝毒性試験	60		
(4) がん原性試験	60		
(5) 生殖発生毒性試験	60		
(6) 局所刺激性試験	61		
(7) その他の特殊毒性	61		
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	62		
X-1. 規制区分	62		
X-2. 有効期間	62		
X-3. 包装状態での貯法	62		
		X I-1. 初発の慢性期の慢性骨髄性白血病に対する 国際共同第Ⅲ相試験 (2303試験) における 副作用の種類別発現状況一覧	74
		X I-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 (CML) 及び フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL) に対する 国内第Ⅱ相試験 (1101試験) における 副作用の種類別発現状況一覧	82
		X I-3. 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 (CML) に対する 外国第Ⅱ相試験 (2101試験) における 副作用の種類別発現状況一覧	90
		X I-4. 慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病に対する 特定使用成績調査における 副作用の種類別発現状況一覧	99
		X I-5. 慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病に対する 特定使用成績調査における 患者背景別副作用発現状況	102
		2) 小児	
		①慢性期の慢性骨髄性白血病 (CML) に対する 国際共同第Ⅱ相試験 (A2203試験) における 副作用の種類別発現状況一覧	104
		②慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病 (小児) に 対する特定使用成績調査における 副作用の種類別発現状況一覧	106

<別紙>

1) 成人

- ①初発の慢性期の慢性骨髄性白血病に対する  
国際共同第Ⅲ相試験 (2303試験) における  
副作用の種類別発現状況一覧
- 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 (CML) 及び  
フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病  
(Ph+ALL) に対する  
国内第Ⅱ相試験 (1101試験) における  
副作用の種類別発現状況一覧
- ③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 (CML) に対する  
外国第Ⅱ相試験 (2101試験) における  
副作用の種類別発現状況一覧
- ④慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病に対する  
特定使用成績調査における  
副作用の種類別発現状況一覧
- ⑤慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病に対する  
特定使用成績調査における  
患者背景別副作用発現状況

2) 小児

- ①慢性期の慢性骨髄性白血病 (CML) に対する  
国際共同第Ⅱ相試験 (A2203試験) における  
副作用の種類別発現状況一覧
- ②慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病 (小児) に  
対する特定使用成績調査における  
副作用の種類別発現状況一覧

## 略語表

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
ABL (Abl)	Abelson proto-oncogene	Abelsonプロトオンコジーン (AblはABLの遺伝子産物)
ALL	Acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the curve	血中濃度-時間曲線下面積
BCR (Bcr)	Breakpoint cluster region	Breakpoint cluster region遺伝子 (BcrはBCRの遺伝子産物)
Bcr-Abl	—	BCRとABLの融合タンパク
b.i.d.	Bis in die	1日2回
BSA	Body surface area	体表面積
CHR	Complete hematological response	血液学的完全寛解
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CMH検定	Cochran-Mantel-Haenszel test	コクラン-マンテル-ヘンツェル検定
CML	Chronic myeloid leukemia	慢性骨髄性白血病
CML-AP	CML in accelerated phase	移行期慢性骨髄性白血病
CML-BC	CML in blast crisis phase	急性期慢性骨髄性白血病
CML-CP	CML in chronic phase	慢性期慢性骨髄性白血病
Complete CyR	Complete cytogenetic response	細胞遺伝学的完全奏効 (細胞遺伝学的完全寛解)
CTC	Common toxicity criteria	共通毒性基準
CYP	CytochromeP450	チトクロームP450
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
GIST	Gastrointestinal stromal tumor	消化管間質腫瘍
$\gamma$ -GTP	$\gamma$ -Glutamyl transpeptidase	ガンマ-グルタミルトランスペプチターゼ
HBs	Hepatitis B surface	B型肝炎ウイルス表面
hERG	Human ether-a-go-go related gene	Human ether-a-go-go related遺伝子
IC <sub>50</sub>	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸デヒドロゲナーゼ
Major CyR	Major cytogenetic response	—
MMR	Major molecular response	分子遺伝学的大奏効
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐容量
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PDGFR	Platelet-derived growth factor receptor	血小板由来増殖 (成長) 因子受容体
Pgp	P-glycoprotein	P糖蛋白質
Ph	Philadelphia chromosome	フィラデルフィア染色体
Ph+ALL	Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia	フィラデルフィア染色体陽性の急性リンパ性白血病
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PTP	Press through pack	包装シート
q.d.	Quaque die	1日1回
QT	—	QT間隔
QTcF	—	Fridericiaの補正QT時間
RH	Relative humidity	相対湿度
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SCF	Stem cell factor	幹細胞因子

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
TKI	Tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤（インヒビター）
VLDL	Very low-density lipoprotein	超低比重リポ蛋白

# I. 概要に関する項目

## I-1. 開発の経緯

慢性骨髄性白血病（CML）は、染色体相互転座によって形成される BCR-ABL 融合遺伝子の産物である Bcr-Abl チロシンキナーゼが、造血幹細胞において異常な細胞増殖を引き起こす白血病のひとつである。

従来、CML 治療には Bcr-Abl チロシンキナーゼインヒビター（TKI）である イマチニブメシル酸塩（以下、イマチニブ）が第一選択薬として広く用いられ、臨床効果及び長期予後の改善が報告されてきた。しかし、イマチニブによる治療を受けても十分な効果が得られない患者、病期進行が認められる患者や不耐容のため継続あるいは標準用量の投与が困難な患者、すなわちイマチニブ抵抗性又は不耐容の存在も顕在化してきた。したがって、初発の慢性期の CML 患者の予後のさらなる向上のためには、初回の薬物治療により、イマチニブ抵抗性又は不耐容となる患者の割合を低下させることが重要だと考えられている。ニロチニブ塩酸塩水和物（販売名：タシグナ）は、Bcr-Abl チロシンキナーゼに対する親和性の向上を目的として分子設計された TKI である。タシグナは、本邦では 2007 年 3 月に希少疾病用医薬品の指定を受け、タシグナカプセル 200mg が 2009 年 1 月に「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」を適応症として承認を取得した。

初発の慢性期の CML に対しては、日本を含む国際共同第 III 相試験において、主要評価項目である治療開始 12 ヶ月時点の MMR 達成率に関し、タシグナが標準治療薬であるイマチニブを上回り、安全性プロファイルも良好であった。本邦では 2010 年 12 月に「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」を新効能としてタシグナカプセル 200mg の承認事項一部変更承認並びにタシグナカプセル 150mg の製造販売承認を取得した。2017 年 9 月に投与時の利便性及び飲みやすさの向上と、CML の小児患者に対する用法及び用量追加のために開発されたタシグナカプセル 50mg の製造販売承認を取得した。

一方、小児に対する用法・用量が承認されていなかったことから、CML の小児患者に対するタシグナの至適用法・用量を検討する目的で外国第 I 相試験（A2120 試験）及び国際共同第 II 相試験（A2203 試験）を実施した。その結果、初発及び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 の小児患者において、成人患者と同様に有効性と良好な忍容性が確認されたことから、2017 年 12 月に小児の慢性期又は移行期の CML に対する承認を取得した。

2020 年 6 月に成人の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病に対して、2023 年 3 月に小児の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病に対して、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。」との再審査結果が公示された。

## I-2. 製品の治療学的特性

- ① CML 発症・増悪の原因となる Bcr-Abl チロシンキナーゼに対し、選択性と阻害活性を示した。（「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- ② イマチニブ抵抗性 Bcr-Abl 変異体を発現した細胞株において細胞増殖を抑制した（*in vitro*）。（「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- ③ 初発の慢性期、イマチニブ抵抗性の慢性期及び移行期の CML に対して有効性・安全性が認められた。（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）
- ④ 小児の慢性期の CML に対しても有効性・安全性が認められた。（「V-5. (5) 患者・病態別試験」の項参照）
- ⑤ 重大な副作用として、骨髄抑制、QT 間隔延長、心筋梗塞、狭心症、心不全、末梢動脈閉塞性疾患、脳梗塞、一過性脳虚血発作、高血糖、心膜炎、出血、感染症、肝炎、肝機能障害、黄疸、膵炎、体液貯留、間質性肺疾患、脳浮腫、消化管穿孔、腫瘍崩壊症候群が認められている。（「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

## I-3. 製品の製剤学的特性

該当しない

I-4. 適正使用に関して  
周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	無	—
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

本剤は、2007年3月に厚生労働大臣により、「メシル酸イマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病及び再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病」を予定される効能、効果又は対象疾病として希少疾病用医薬品〔指定番号：（19薬）第198号〕の指定を受けている。

注）本剤の承認されている効能又は効果は「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」である。

I-5. 承認条件及び流通・  
使用上の制限事項

(1) 承認条件

2009年1月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、特定使用成績調査（全例調査：慢性期又は移行期のCML、成人、長期使用）の実施により865症例のデータを蓄積したことから、2014年2月付で承認条件が解除となった（「V-5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照）。

「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収拾し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」

2017年12月、小児の慢性期又は移行期のCMLに対する承認取得時、承認条件「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」が付されたが、製造販売後における安全性検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等の実施により、2023年3月付で承認条件が解除となった。

(2) 流通・使用上の制  
限事項

該当しない

I-6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### II-1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

Tasigna<sup>®</sup> Capsules 50mg  
Tasigna<sup>®</sup> Capsules 150mg  
Tasigna<sup>®</sup> Capsules 200mg

(3) 名称の由来

TA : target (標的分子=Bcr-Abl)  
SIGNA : signal (白血病細胞の増殖シグナルを阻害)

### II-2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ニロチニブ塩酸塩水和物 (JAN)

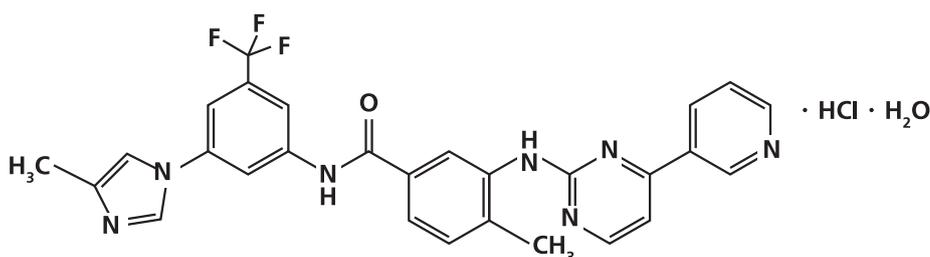
(2) 洋名 (命名法)

Nilotinib Hydrochloride Hydrate (JAN)

(3) ステム

チロシンキナーゼ阻害剤 : -tinib

### II-3. 構造式又は示性式



### II-4. 分子式及び分子量

分子式 :  $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_7\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$   
分子量 : 583.99

### II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

4-Methyl-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-[[4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]benzamide monohydrochloride monohydrate

### II-6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

慣用名 : ニロチニブ 開発記号 (開発コード) : AMN107

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯黄白色又は帯緑黄白色の粉末

(2) 溶解性

メタノール又はエタノール（95）にやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

<各種溶媒に対する溶解度 (mg/mL 25°C)>

溶媒	溶解度	日本薬局方の表現
水	0.17	極めて溶けにくい
0.1mol/L塩酸	1.81	溶けにくい
pH4.5 酢酸塩緩衝液	<0.1	ほとんど溶けない
pH6.8 リン酸塩緩衝液	<0.1	ほとんど溶けない
メタノール	13.77	やや溶けにくい
エタノール（95）	17.29	やや溶けにくい

(3) 吸湿性

25°C/75%RH、1週間の保存条件下で、吸湿性は認めなかった。

(4) 融点（分解点）、  
沸点、凝固点

融点：明確な融点を示さない。

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}=2.1$ 、 $pK_{a2}=約5.4$

(6) 分配係数

0.08 ( $\log D=-1.1$ ) (1-オクタノール/0.1mol/L 塩酸)

(7) その他の主な示性  
値

水懸濁液（0.1%）のpHは5.3（室温）である。

#### Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C 60%RH	60ヵ月	アルミニウム袋	規格内であった
加速試験	40°C 75%RH	6ヵ月	アルミニウム袋	規格内であった
苛酷試験	50°C 30%RH未満	1ヵ月	無包装	規格内であった
	50°C 75%RH			
	60°C 30%RH未満			
	60°C 75%RH			
光安定性試験	キセノンランプ 照射下	120万lux・h ≥200W・h/m <sup>2</sup>	無包装	規格内であった

測定項目：外観、確認試験、類縁物質、水分、含量等

#### Ⅲ-3. 有効成分の確認試験 法、定量法

確認試験法：

赤外吸収スペクトル測定法（ペースト法）

粉末X線回折測定法

定量法：

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

タシグナカプセル50mg :

外観・性状	外形	大きさ (約)
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 内容物：白色～帯黄白色の粉末		長径：14.5mm 短径：5.3mm 質量：0.14g

タシグナカプセル150mg :

外観・性状	外形	大きさ (約)
外観：黄赤色の不透明の硬カプセル 内容物：白色～帯黄白色の粉末		長径：19.4mm 短径：6.7mm 質量：0.38g

タシグナカプセル200mg :

外観・性状	外形	大きさ (約)
外観：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		長径：21.8mm 短径：7.6mm 質量：0.50g

(3) 識別コード

表示部位：カプセル、PTPシート

表示内容：タシグナカプセル 50mg NVR ABL  
タシグナカプセル150mg NVR BCR  
タシグナカプセル200mg NVR TKI

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

### IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
タシグナカプセル50mg	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)	乳糖、クロスポリド、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
タシグナカプセル150mg	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)	
タシグナカプセル200mg	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)	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

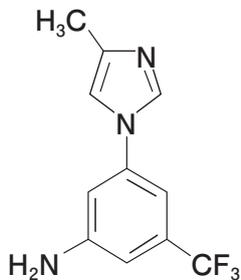
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

加水分解物

化学名（一般名）：

3-(4-Methyl-imidazol-1-yl)-5-trifluoromethylphenylamine

構造式：



IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

タシグナカプセル50mg、150mg、200mg

	保存条件	保存期間 又は照射量	保存形態	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	36ヵ月	PTP	規格内であった
中間的試験	30℃ 75%RH	36ヵ月	PTP	規格内であった
加速試験	40℃ 75%RH	6ヵ月	PTP	溶出性に変化を認めた
苛酷試験	50℃	3ヵ月	PTP	規格内であった
光安定性試験	キセノンランプ 照射下	120万lux・h ≥200W・h/m <sup>2</sup>	無包装	規格内であった

測定項目：性状（外観）、類縁物質、溶出性、含量等

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

IV-8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

IV-9. 溶出性

試験法：回転バスケット法

試験液：0.1mol/L塩酸1,000mL

回転数：100回転/分

測定法：紫外可視吸光度測定法

IV-10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装	<p>タシグナカプセル50mg 20カプセル [10カプセル (PTP) ×2]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>服薬指導のお願いを同梱（「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照）</p>
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	PTP：ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン、アルミニウム箔
IV-11. 別途提供される 資材類	該当資料なし
IV-12. その他	特になし

## V. 治療に関する項目

### V-1. 効能又は効果

4. 効能又は効果  
慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

### V-2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意  
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。

#### (解説)

- 5.1 本剤の使用にあたっては、事前に染色体検査又は遺伝子検査によって慢性骨髄性白血病（CML）の診断を確定していることが必要と考え設定した。
- 5.2 本剤の効能又は効果は「V-5. 臨床成績」の項に記載している初発の慢性期CML（成人、2303試験）、イマチニブ抵抗性の慢性期及び移行期CML（成人、1101試験、2101試験）、初発及び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（小児、A2203試験）患者を対象とした臨床試験成績を基に設定されていることから、適応患者の選択の際の注意として明記した。
- 5.3 イマチニブ投与にて十分な効果が得られない患者、及び安全性上の問題によりイマチニブ投与が継続できない患者を対象とした臨床試験において、いずれの対象患者においても本剤の有効性及び安全性が認められた。したがって、イマチニブ抵抗性のCML患者に本剤を投与する場合の対象患者として、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であることを明記した。

### V-3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

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/m<sup>2</sup>）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 <sup>2</sup> 以下	50mg
0.33～0.54m <sup>2</sup>	100mg
0.55～0.76m <sup>2</sup>	150mg
0.77～0.97m <sup>2</sup>	200mg
0.98～1.19m <sup>2</sup>	250mg
1.20～1.41m <sup>2</sup>	300mg
1.42～1.63m <sup>2</sup>	350mg
1.64m <sup>2</sup> 以上	400mg

#### (解説)

食事の影響を受けるため、食間に経口投与する（「VII-1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）。

(2) 用法及び用量の  
設定経緯・根拠

イマチニブ抵抗性のCML患者を対象とした国内外の臨床試験において、本剤の400mg 1日2回投与による有効性及び安全性が確認された。また、初発の慢性期のCML患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2303試験）において、有効性に関しては、本剤300mg 1日2回投与及び400mg 1日2回投与はいずれもイマチニブ群より優れており、一方で、本剤300mg 1日2回と400mg 1日2回は同程度であった。忍容性は本剤400mg 1日2回投与に比べて300mg 1日2回投与でより良好な傾向がみられたことから、初発の慢性期のCML患者に対する推奨用法・用量は、300mg 1日2回として設定した。

小児のCML患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（A2203試験）に基づき、小児のCML患者において成人に対する本剤400mg 1日2回投与と同程度の曝露量が得られる用法・用量として、成人の平均体表面積で補正した本剤230mg/m<sup>2</sup> 1日2回投与を基準量として設定した。なお、初発の慢性期CMLの成人患者における本剤の用法・用量については、国際共同第Ⅲ相試験（2303試験）の結果に基づき、安全性がより良好な用法・用量である300mg 1日2回が設定されたものの、小児患者に対する用法・用量については、①当該試験において本剤400mg 1日2回投与も忍容可能であったこと、②小児のCML患者等を対象とした外国第Ⅰ相試験（A2120試験）では230mg/m<sup>2</sup> 1日2回のみが検討されたこと等から、成人に対する本剤400mg 1日2回投与に相当する用法・用量を設定した。

なお、有害事象や患者の症状及び病勢など、注意深く経過観察しながら治療をするために、臨床試験の設定に基づき、患者の状態により適宜減量することとした。また、本剤のバイオアベイラビリティは食事により増加することから、食事によるバイオアベイラビリティの変動を最小限にするため、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とした（「V-5.

(2) 臨床薬理試験、(4) 検証的試験、(5) 患者・病態別試験」の項参照)。

V-4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 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、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 1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 <sup>3</sup> 又は 血小板数<50,000/mm <sup>3</sup> 又は ヘモグロビン<8.0g/dL	1. 好中球数1,500/mm <sup>3</sup> 以上又は血小板数75,000/mm <sup>3</sup> 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 1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 1日1回に減量する。
400mg 1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 <sup>3</sup> 又は 血小板数<50,000/mm <sup>3</sup>	1. 好中球数1,000/mm <sup>3</sup> 以上又は血小板数50,000/mm <sup>3</sup> 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 1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 1日1回に減量する。
400mg 1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 <sup>3</sup> 又は 血小板数<10,000/mm <sup>3</sup>	1. 好中球数1,000/mm <sup>3</sup> 以上又は血小板数20,000/mm <sup>3</sup> 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 1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 1日1回に減量する。
小児のCML	好中球数<1,000/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数<50,000/mm <sup>3</sup>	1. 好中球数1,500/mm <sup>3</sup> 以上又は血小板数75,000/mm <sup>3</sup> 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 <sup>2</sup> 1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 <sup>2</sup> 1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. ビリ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 1日2回の用量で再開する。
	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. ビリ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 1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 1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 1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。
<p>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 1日2回の用量で再開する。</p> <p>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 1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）。</p>		

##### (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. ビリ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 1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 1日1回に減量して再開する。

QT間隔延長	480msec以上の延長	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤を休薬する。</li> <li>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 1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 1日1回に減量して再開する。</li> <li>3. 400mg 1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。</li> </ol>
<p>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 1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）。</p>		

### (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	<ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>2. 休薬前に230mg/m<sup>2</sup> 1日2回を投与していた場合は、230mg/m<sup>2</sup> 1日1回に減量して再開する。休薬前に230mg/m<sup>2</sup> 1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。</li> </ol>
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	<ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>2. 休薬前に230mg/m<sup>2</sup> 1日2回を投与していた場合は、230mg/m<sup>2</sup> 1日1回に減量して再開する。休薬前に230mg/m<sup>2</sup> 1日1回を投与していた場合は、本剤の投与を中止する。</li> </ol>
QT間隔延長	480msec以上の延長	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤を休薬する。</li> <li>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、休薬前に230mg/m<sup>2</sup> 1日2回を投与していた場合は、230mg/m<sup>2</sup> 1日1回に減量して再開する。休薬前に230mg/m<sup>2</sup> 1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。</li> <li>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。</li> </ol>
<p>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<sup>2</sup> 1日2回を投与していた場合は、230mg/m<sup>2</sup> 1日1回に減量して再開すること。休薬前に230mg/m<sup>2</sup> 1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）。</p>		

#### (解説)

7.1 成人における本剤の用法及び用量は「V-5. 臨床成績」の項に記載している初発の慢性期CML及びイマチニブ抵抗性の慢性期及び移行期のCML患者を対象とした臨床試験成績を基に設定されていることから、用法・用量選択の際に注意を要するため設定した。

- 7.2 国内外で実施された臨床試験では、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用は禁止しており、併用投与時の有効性及び安全性は確立されていないため設定した。
- 7.3 本剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討した結果、本剤のバイオアベイラビリティは食事により増加することから、本剤は空腹時に投与し、少なくとも投与前2時間及び投与後1時間は食物の摂取を避ける必要がある。
- 7.4.1 国内外の臨床試験において、本剤投与による血液系の副作用（好中球減少、血小板減少、貧血（ヘモグロビン低下））が比較的高頻度に認められていることから、白血病に関連しない血液系の副作用がみられた場合には、適切な用量調節が必要であると考えられた。成人においてこれらの血球減少はイマチニブ抵抗性のCML患者での頻度が高く、また疾患の病期にも依存することから、初発の慢性期CML患者、イマチニブ抵抗性の慢性期CML患者及び移行期CML患者に対する投与量調節基準をそれぞれ設定した。  
小児のCML患者については国際共同第Ⅱ相臨床試験における投与量調節基準を参考に設定した。
- 7.4.2 国内外の臨床試験において、本剤投与による肝機能検査値の増加が比較的高頻度に認められているため、各々の臨床試験での基準を参考として投与量調節基準を設定した。なお、小児を対象とした臨床試験において、2歳以上18歳未満の慢性期CML患者では、成人と比較してビリルビン増加、ALT増加、AST増加の発現頻度が高かったことが報告されている。また、リパーゼ増加及びQT間隔延長についても、発現が認められているため投与量調節基準を設定した。  
併せて、その他の非血液系の副作用が認められた場合の投与量調節基準を設定した。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データ  
パッケージ

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分*
国内 第I相	1101	イマチニブ抵抗性のCML及び再発・難治性フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL) : 11例 (成人)	非対照 非盲検	耐容性 安全性 薬物動態 予備の有効性	ニロチニブ200mg (1日1回)、400mg (1日1回)、400mg (1日2回)	◎
外国 第I相	2101	イマチニブ抵抗性のCML及び再発・難治性Ph+ALL : 119例 (成人)	非対照 非盲検	耐容性 安全性 薬物動態 予備の有効性	ニロチニブ 1日1回投与 : 50、100、200、400、600、800、1,200mg 1日2回投与 : 400、600mg	◎
国内 第II相	1101	イマチニブ抵抗性のCML及び再発・難治性Ph+ALL : 34例 (成人)	非対照 非盲検	長期的安全性 有効性	ニロチニブ400mg (1日2回)	◎
外国 第II相	2101 E1	イマチニブ抵抗性の移行期CML : 137例 (成人)	非対照 非盲検	安全性 有効性	ニロチニブ400mg (1日2回)、600mg (1日2回)に増量可	◎
外国 第II相	2101 E2	イマチニブ抵抗性の慢性期CML : 321例 (成人)	非対照 非盲検	安全性 有効性	ニロチニブ400mg (1日2回)、600mg (1日2回)に増量可	◎
国際共同 第III相	2303	初発の慢性期CML : 846例 (成人) (日本人79例含む)	無作為化 非盲検 並行群間比較	有効性 安全性	ニロチニブ300mg (1日2回)、400mg (1日2回) 対照 : イマチニブ400mg (1日1回)	◎
外国 第I相	2119	健康被験者 : 102例 (成人)	非対照 非盲検	安全性 忍容性	ニロチニブ (又はプラセボ) 400mg 1日1回3日間又は8日間反復経口投与 400mg 1日2回3日間反復経口投与 800mg 単回経口投与	○
外国 第I相	A2127	健康被験者 : 48例 (成人)	無作為化 非盲検 3期クロスオーバー	相対バイオアベイラビリティ	ニロチニブ400mg単回投与	◎
外国 第I相	A2120	初発の慢性期CML : 0例 (小児) 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 : 11例 (小児) 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 : 0例 (小児) 再発又は難治性のPh+ALL : 4例 (小児)	非盲検 非対照	薬物動態 安全性 有効性	ニロチニブ230mg/m <sup>2</sup> (1日2回)、最大単回用量400mg	◎
国際共同 第II相	A2203	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 : 33例 (小児) 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 : 0例 (小児) 初発の慢性期CML : 25例 (小児) (日本人9例含む)	非盲検 非対照	有効性 安全性 薬物動態	ニロチニブ230mg/m <sup>2</sup> (1日2回)、最大単回用量400mg	◎

※ ◎ : 評価資料、○ : 参考資料

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 外国第 I 相試験 (成人、2101試験)<sup>1,2)</sup>

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CML及び再発・難治性Ph+ALL患者に、ニロチニブ50~1,200mgを1日1回 (q.d.) 反復経口投与、もしくは400mg又は600mgを1日2回 (b.i.d.) 反復経口投与した<sup>注)</sup>。その結果、登録された119例のうち、最も多かった移行期CML患者46例において血液学的効果のBest responseが得られるまでの期間 (中央値) は曝露量が高いほど早かった。ニロチニブの曝露量は、q.d.では400mg以上でプラトーになるものの、800mgを400mgずつ1日2回に分割して投与することにより曝露量が増加した。ただし、400mg b.i.d.と600mg b.i.d.の曝露量は同程度であった。用量制限毒性は600mg以上のq.d.、400mg b.i.d.及び600mg b.i.d.で認められたが、いずれの用量群においても最大耐容量 (MTD) の定義に規定された33.3%以下の発現率であり、MTDは600mg b.i.d.と推察された。高ビリルビン血症の用量制限毒性は、600mg q.d. (MTD評価集団5例)、800mg q.d. (MTD評価集団17例) 及び1,200mg q.d. (MTD評価集団9例) で各1例認められたのに対し、400mg b.i.d. (MTD評価集団29例) で4例、600mg b.i.d. (MTD評価集団18例) で3例に認められた。また、有害事象としてのビリルビン上昇発現も用量に相関して高かった。〔全q.d. 4.3% (69例中3例)、400mg b.i.d. 12.5% (32例中4例)、600mg b.i.d. 33.3% (18例中6例)〕。これらの結果から、イマチニブ抵抗性のCMLを対象とした外国第 II 相試験では400mg b.i.d.の用量を選択した。

### 2) 国内第 I 相試験 (成人、1101試験)<sup>3,4)</sup>

外国の第 I 相試験の結果から、イマチニブ治療に抵抗性又は不耐容のCML患者及び再発又は難治性Ph+ALL患者11例に対して、200mg q.d. (4例)、400mg q.d. (4例)、400mg b.i.d. (3例) の用量を用いて日本人におけるニロチニブの耐容性を検討した。その結果、200mg q.d.及び400mg b.i.d.においてCTCグレード4の血液毒性が認められたものの、ニロチニブの休薬により回復したため、いずれの用量においても用量制限毒性は認められず、400mg b.i.d.までの耐容性が確認された。また、薬物動態の結果は外国第 I 相試験の結果と類似していた。これらの結果から、イマチニブ抵抗性のCMLを対象とした国内第 II 相試験では400mg b.i.d.を選択した。

### 3) 外国第 I 相試験 (成人、2119試験)<sup>5)</sup>

ニロチニブが心臓に及ぼす影響を評価するため、健康な男性被験者102例をプラセボ投与群又は次のいずれかのニロチニブ投与群に無作為に割り付けた：

1. 400mgを空腹時に1日1回3日間投与
2. 400mgを空腹時に1日2回3日間投与 (計5回投与)
3. 400mgを空腹時に1日1回8日間投与
4. 800mgを高脂肪食摂取後に単回投与
5. 400mgを高脂肪食摂取後に1日1回3日間投与

ニロチニブ400mgを空腹時に1日1回3日間又は8日間投与しても、QTcF間隔に明らかな影響はみられなかった。一方、ニロチニブ400mgを空腹時に1日2回3日間投与、800mgを高脂肪食摂取後に単回投与又は400mgを高脂肪食摂取後に1日1回3日間投与したときにはQTcF間隔が延長し、時間平均QTcF間隔はそれぞれ6.06msec、7.44msec及び6.37msec延長した。

血清中ニロチニブ濃度とQTcF間隔のベースラインからの変化量の関係を検討したところ、血清中濃度が高いときにはQTcF間隔が長くなる傾向がみられた。血清中ニロチニブ濃度及びその時点でのQTcF間隔データを用いたモデル解析の結果、高脂肪食摂取後にニロチニブ800mgを単回又は400mgを1日1回

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」、用法及び用量は「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/m<sup>2</sup>) 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。(表略)」である。

3日間投与したときのそれぞれのCmaxに相当する濃度におけるQTcF間隔のベースラインからの変化量は11.1msec及び9.8msecと予測された。

QTcF又はQTcB間隔が480msecを上回る被験者、及びQTcF間隔がベースラインよりも60msec以上延長した被験者はみられなかった。1例でQTcB間隔がベースラインよりも60msec以上延長した。

ニロチニブ400mgを健康被験者に1日1回投与したときの耐容性は良好であった。ニロチニブ400mgを1日2回3日間投与したとき（計5回投与）、複数の被験者に一過性のグレード1又は2の肝機能検査異常値が発現した。

#### 4) 外国第I相試験（小児、A2120試験）<sup>6)</sup>

小児患者におけるニロチニブの薬物動態、安全性及び有効性を評価するため、1歳以上18歳未満の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及び再発・難治性のPh+ALL患者を、以下の2つの年齢グループに割り付け、ニロチニブ230mg/m<sup>2</sup>を1日2回（Day 1は1日1回投与）の28日間投与を1サイクルとして、最大24サイクルまで投与した。

Group 1：1歳以上10歳未満（CML患者5例、Ph+ALL患者3例）

Group 2：10歳以上18歳未満（CML患者6例、Ph+ALL患者1例）

安全性解析対象集団の全例（Group 1：8例、Group 2：7例）において有害事象が認められた。副作用は、Group 1では8例中6例、Group 2では7例中6例に認められた。主な有害事象は嘔吐6例（Group 1：3例、Group 2：3例）、頭痛6例（Group 1：4例、Group 2：2例）、発疹5例（Group 1：3例、Group 2：2例）、血中ビリルビン増加5例（Group 1：2例、Group 2：3例）であった。重篤な副作用としてGroup 2の2例に好中球減少症が認められた。ニロチニブ投与後に新たにQTcF 500msec超又はベースラインより60msec超の延長が認められた患者はいずれのGroupでもいなかった。

投与期間中又は追跡期間中（最終投与30日後まで）の死亡はいずれのGroupでも認められなかった。また、ニロチニブの投与中止に至った副作用はいずれのGroupでも認められなかった。

有効性解析対象集団のCML患者11例（Group 1：5例、Group 2：6例）のうち、CHRが得られた患者は10例（Group 1：5例、Group 2：5例）であった。Major CyRが得られた患者は5例（Group 1：2例、Group 2：3例）であった。うち、4例（Group 1：2例、Group 2：2例）でComplete CyRが得られた。ベースラインでMMRが認められていた2例（Group 1、Group 2で各1例）を含む計3例（Group 1：1例、Group 2：2例）で、ニロチニブの治療によりMMRが認められた。

なお、本試験の主要評価項目である薬物動態の結果は「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」、用法及び用量は「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/m<sup>2</sup>）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。（表略）」である。

#### (3) 用量反応探索試験

「V-5. (2) 臨床薬理試験」の項参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1) イマチニブ抵抗性CMLを対象とした国内第Ⅱ相試験（成人、1101試験）<sup>3,4)</sup>  
 目的：イマチニブ治療に抵抗性又は不耐容のCML患者及び再発又は難治性Ph+ALLの日本人成人患者におけるニロチニブの耐容性及び有効性、安全性を評価する。

試験デザイン	非盲検、非対照	
実施国	日本	
対象	イマチニブ抵抗性又は不耐容のCML及び再発又は難治性フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ALL）34例	
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・成人患者</li> <li>・イマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期、移行期又は急性期CML患者</li> <li>・再発又は難治性のPh+ALL患者</li> </ul>	
試験方法	ニロチニブ400mg b.i.d.、3サイクル 1サイクルは28日間	
主要評価項目	疾患別の血液学的効果及び細胞遺伝学的効果	
副次評価項目	薬物動態、血液学的完全寛解が得られるまでの期間、Major CyRが得られるまでの期間、安全性	
結果	有効性	<p>CML-CP患者（16例）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・血液学的効果（Best response）については、評価可能な6例中6例（100%）でCHRが得られた（ITT集団）。CHR発現までの期間（中央値）は、約1ヵ月であった。</li> <li>・細胞遺伝学的効果（Best response）については、16例中15例（94%）でMajor CyRが得られた（ITT集団）、その内訳はComplete CyRが11例（69%）、Partial CyRが4例（25%）であった。Major CyRが得られるまでの期間（中央値）は約3ヵ月であった。</li> </ul> <p>CML-AP患者（7例）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・血液学的効果（Best response）については、7例中5例（71%）で得られ、その内訳はCHRが1例、Marrow response/白血病の根拠なしが3例、慢性期への回復が1例であった（ITT集団）。</li> <li>・細胞遺伝学的効果（Best response）については、7例中1例（14%）にMajor CyR（Complete CyR）が得られた（ITT集団）。</li> </ul> <p>CML-BC患者（4例）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・血液学的効果（Best response）については、4例中2例（50%）で得られ、その内訳はCHRが1例、慢性期への回復が1例であった（ITT集団）。</li> <li>・細胞遺伝学的効果（Best response）については、4例中2例（50%）にMajor CyR（Complete CyR）が得られた（ITT集団）。</li> </ul> <p>Ph+ALL患者（7例）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・血液学的効果（Best response）については、7例中3例で得られた（ITT集団）。</li> </ul>
	安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用は、34例中33例（97%）にみられた。主な非血液毒性の副作用は、発疹17例（50%）、頭痛、悪心各11例（32%）、嘔吐10例（29%）、発熱、高ビリルビン血症、リパーゼ増加各8例（24%）等であった。</li> <li>・死亡は、1例で認められた。重篤な副作用（心タンポナーデ及び心嚢液貯留）による心不全で死亡した。</li> </ul>

2) 初発の慢性期CMLを対象とした国際共同第Ⅲ相試験（成人、2303試験、ENESTnd試験）<sup>7)</sup>

目的：本剤300mg b.i.d.投与及び400mg b.i.d.投与の有効性、安全性を対照薬イマチニブ400mg q.d.投与と比較検討する。

試験デザイン	無作為化、非盲検、並行群間比較				
実施国	日本を含む35カ国				
対象	初発の慢性期CML患者846例				
主な登録基準	診断から6ヵ月以内の慢性期のCMLで、試験参加前にチロシンキナーゼインヒビターを用いた治療を受けていない患者				
試験方法	本剤300mg b.i.d.（投与期間中央値18.60ヵ月）、400mg b.i.d.（投与期間中央値18.50ヵ月）又はイマチニブ400mg q.d.（投与期間中央値18.09ヵ月） <sup>注)</sup>				
主要評価項目	12ヵ月時点のMMR率				
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>各効果（MMR、BCR-ABL/ABL、Complete CyR、Major CyR、CHR）の時点ごとの奏効率及び当該時点以前までのbest response</li> <li>各効果（MMR、Complete CyR）が得られるまでの期間</li> <li>各効果（MMR、Complete CyR、CHR）の持続期間</li> <li>各効果（MMR、Complete CyR）の期間</li> <li>無イベント生存期間、無増悪生存期間、移行期又は急性期への進行までの期間、全生存期間</li> </ul>				
結果 （データ カットオフ： 2010年1月）	有効性	主要評価項目である12ヵ月時点のMMR率は、イマチニブ群（22.3%）に比べて、ニロチニブ300mg b.i.d.群（44.3%）及びニロチニブ400mg b.i.d.群（42.7%）のいずれも有意に高かった（いずれも $p < 0.0001$ 、層別CMH検定）。また、主要な副次評価項目である12ヵ月までのComplete CyR率は、イマチニブ群（65.0%）に比べてニロチニブ300mg b.i.d.群（80.1%）及びニロチニブ400mg b.i.d.群（77.9%）のいずれも有意に高かった（ニロチニブ300mg b.i.d.群 $p < 0.0001$ 、ニロチニブ400mg b.i.d.群 $p = 0.0005$ 、層別CMH検定）。			
			ニロチニブ300mg b.i.d. (N=282)	ニロチニブ400mg b.i.d. (N=281)	イマチニブ400mg q.d. (N=283)
		12ヵ月時点でのMMR達成率 [95%信頼区間]	44.3% (125/282) [38.4~50.3]	42.7% (120/281) [36.8~48.7]	22.3% (63/283) [17.6~27.6]
		12ヵ月までのComplete CyR達成率 [95%信頼区間]	80.1% (226/282) [75.0~84.6]	77.9% (219/281) [75.0~84.6]	65.0% (184/283) [59.2~70.6]
	安全性	<p>副作用：ニロチニブ300mg b.i.d.群の279例中250例（89.6%）、ニロチニブ400mg b.i.d.群の277例中264例（95.3%）、イマチニブ群の280例中259例（92.5%）に認められた。ニロチニブ300mg b.i.d.群の主な副作用は発疹88例（31.5%）、ALT増加56例（20.1%）、血小板減少症48例（17.2%）、そう痒症42例（15.1%）等、ニロチニブ400mg b.i.d.群の主な副作用は発疹102例（36.8%）、ALT増加72例（26.0%）、頭痛60例（21.7%）、悪心55例（19.9%）、血小板減少症53例（19.1%）等、イマチニブ群の主な副作用は悪心91例（32.5%）、筋痙縮72例（25.7%）、下痢67例（23.9%）、好中球減少症56例（20.0%）、血小板減少症48例（17.1%）、嘔吐45例（16.1%）、白血球減少症44例（15.7%）、貧血42例（15.0%）等であった。重篤な副作用の発現率は、イマチニブ群で4.6%、ニロチニブ300mg b.i.d.群で3.9%、ニロチニブ400mg b.i.d.群で8.7%であった。</p> <p>死亡：すべての群において、合計16例（1.9%）の死亡が報告された。このうち治験薬の投与中止後28日以内の死亡は4例であったが、いずれも治験責任医師により各薬剤との関連を否定された。各薬剤の投与中止後29日以降に12例（イマチニブ群9例、ニロチニブ300mg b.i.d.群2例、ニロチニブ400mg b.i.d.群1例）の死亡が報告された。なお、いずれの群においても突然死の報告はなかった。</p>			

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」、用法及び用量は「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/m<sup>2</sup>）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。（表略）」である。

2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

〈参考〉CMLを対象とした国際共同第Ⅱ相試験（小児、A2203試験）<sup>8)</sup>

（本試験は検証的試験ではない）

目的：初発及び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もしくは移行期CMLの小児患者におけるニロチニブの有効性を評価する。

試験デザイン	非盲検、非対照
実施国	米国、日本、フランス、イタリア、トルコ、タイ、イギリス、スペイン、韓国、マレーシア、ハンガリー、オランダ、ロシア
対象	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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の小児患者33例</li> <li>・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の小児患者0例</li> <li>・初発の慢性期CMLの小児患者25例</li> </ul>
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・組み入れ時に1歳以上18歳未満の男性又は女性患者</li> <li>・診断から6ヵ月以内でフィラデルフィア染色体の（9；22）転座が細胞遺伝学的に確認された初発の慢性期CML患者</li> <li>・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</li> <li>・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</li> </ul>
試験方法	ニロチニブ230mg/m <sup>2</sup> 1日2回、経口投与、66サイクル（1サイクルは28日）
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性（各コホート共通）</li> <li>・初発の慢性期CML患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）測定に基づくサイクル12時点までのBest MMR率</li> <li>・サイクル12時点のComplete CyR率</li> </ul> </li> <li>・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 <ul style="list-style-type: none"> <li>・PCR測定に基づくサイクル6時点のMMR率</li> </ul> </li> <li>・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 <ul style="list-style-type: none"> <li>・サイクル3時点までのBest CHR達成率</li> </ul> </li> </ul>
副次評価項目	長期有効性（病勢進行までの期間、無イベント生存期間、全生存期間）
結果 （データ カットオフ： 2016年6月）	<p><b>有効性</b></p> <p>慢性期CML患者59例が組み入れられ、移行期CML患者はいなかった。解析対象となった58例のうち、初発の慢性期CML患者（以下、初発患者）は25例、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（以下、抵抗性／不耐容患者）は33例であった。初発患者での年齢の中央値（範囲）は、13歳（10～16歳）、抵抗性／不耐容患者での年齢の中央値（範囲）は、13歳（2～17歳）であり、いずれも半数以上の患者が12歳以上18歳未満であった。</p> <p><b>初発患者</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・サイクル12時点までに少なくとも1回MMRを達成した患者は16例であり、主要評価項目であるサイクル12時点までのBest MMR率（95%信頼区間）は64.0%（42.5～82.0%）であった。</li> <li>・サイクル12時点でComplete CyRを達成した患者は16例であり、同じく主要評価項目であるサイクル12時点のComplete CyR率（95%信頼区間）は64.0%（42.5～82.0%）であった。</li> <li>・臨床的に病勢進行と判断された患者はいなかった。</li> </ul> <p><b>抵抗性／不耐容患者</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・サイクル6時点でMMRを達成した患者は13例であり、主要評価項目であるサイクル6時点のMMR率（95%信頼区間）は39.4%（22.9～57.9%）であった。</li> <li>・サイクル12時点でMMRを達成した患者は16例であり、MMR率（95%信頼区間）は48.5%（30.8～66.5%）であった。</li> <li>・病勢進行が認められた患者は1例であり、ニロチニブ投与開始後約10ヵ月に脾腫及び白血球増多症が認められ進行と判断された。また進行の2日後にはクローン進化が認められた。</li> </ul> <p><b>安全性</b></p> <p><b>初発患者</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用は25例中22例（88.0%）に認められた。最も多く認められた副作用はALT増加（36.0%）であり、次いで、頭痛（32.0%）、血中ビリルビン増加、AST増加、高ビリルビン血症（各28.0%）の順に多かった。グレード3以上の副作用は16例（64.0%）に認められた。発現率が5%以上のグレード3以上の副作用は、高ビリルビン血症（16.0%）、ALT増加及び好中球数減少（各12.0%）、血小板数減少及び好中球減少症（各8.0%）であった。</li> <li>・重篤な副作用は、下痢、腹痛、高ビリルビン血症、心電図QT延長及び発疹（各1例）が認められた。</li> <li>・投与中止に至った副作用は25例中4例（16.0%）に認められた。高ビリルビン血症、ALT増加、AST増加、血小板数減少、発疹、及び斑状丘疹状皮疹が各1例（4.0%）であった。</li> </ul> <p><b>抵抗性／不耐容患者</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用は33例中28例（84.8%）に認められた。最も多く認められた副作用は血中ビリルビン増加（33.3%）であり、次いで、ALT増加及び頭痛（各24.2%）、AST増加（21.2%）、発疹（18.2%）の順に多かった。グレード3以上の副作用は12例（36.4%）に認められた。発現率が5%以上のグレード3以上の副作用は、ALT増加（9.1%）、血中ビリルビン増加、発疹、及び斑状丘疹状皮疹（各6.1%）であった。</li> <li>・重篤な副作用は1例（成長ホルモン欠乏症）に認められた。</li> <li>・投与中止に至った副作用は33例中5例（15.2%）に認められた。血中ビリルビン増加が2例（6.1%）、貧血、悪心、倦怠感、高ビリルビン血症、食欲減退、四肢痛、発疹、及び毛孔性角化症が各1例（3.0%）であった。</li> </ul> <p><b>抵抗性／不耐容患者、初発患者共通</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・投与期間中又は追跡期間中（ニロチニブ最終投与30日後まで）の死亡は認められなかった。</li> <li>・慢性期CML全患者でニロチニブ投与後に新たにQTcF 500msec超又はベースラインより60msec超の延長が認められた患者はいなかった。</li> </ul>

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査

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

1) 使用成績調査

慢性期又は移行期のCML患者を対象とした特定使用成績調査(小児)：終了  
目的：小児のCML患者を対象に本剤を使用実態下で投与したときの安全性及  
び有効性を検討する。

調査方法	中央登録方式
実施国	日本
対象	慢性期又は移行期CMLの診断を受けた患者で、小児での適応承認取得以降に本剤を初めて投与された18歳未満(投与開始時)の患者
実施期間	2018年1月～2021年11月
観察期間	1年間 なお、安全性に関しては、観察期間中の本剤最終投与から30日後までを調査する。
収集症例数 (目標症例数)	10例(7例)
主な調査結果	安全性： 安全性解析対象症例10例中、副作用は5例(50.00%)に発現した。副作用の内訳は血中ビリルビン増加が2例、骨髄抑制、肝機能異常、高ビリルビン血症、肝障害、湿疹、筋肉痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及び血中非結合ビリルビン増加は各1例に発現した。 重篤な副作用は1例(10.00%)に認められ、高ビリルビン血症であった。  有効性： 有効性解析対象症例10例のうち、投与開始時にCHR、CCyR、及びMMRを達成していた患者は、それぞれ4例、2例、2例であった。 投与3ヵ月後、投与6ヵ月後、及び投与1年後におけるCHRを達成した症例は、いずれの時期も10例であった。CCyRを達成した症例は、それぞれ3例、9例、及び9例であった。MMRを達成した症例は、それぞれ3例、5例、及び7例であった。

2) 製販後臨床試験

①国内第I/II相臨床試験(成人、1101試験)の第I相部分の継続試験

目的：イマチニブ抵抗性又は不耐容のCML又は再発又は難治性Ph+ALLの日本人成人患者を対象に慢性毒性を含む本剤の長期安全性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照				
実施国	日本				
対象	1101試験(第I相部分)を完了した患者5例(CML-CP：4例、CML-AP：1例)				
試験方法	各患者(400mg q.d.：3例、400mg b.i.d.：2例)が、1101試験(第I相部分)の終了時に服薬していた用法・用量を用いて投与を開始し、容認できない毒性、病態進行が認められるまで、あるいは患者にとってベネフィットがないと治験責任医師が判断するまで投与継続を可とした。 本剤の投与期間(治験期間含む)が3年を超えた時点又は各実施医療機関において市販品が使用可能となるまでのいずれか遅い日までを観察期間とした。				
評価項目	有害事象、臨床検査、血液学的効果、細胞遺伝学的効果等				
結果	<table border="1"><tr><td>安全性</td><td>・有害事象は5例すべての患者に発現した。2例以上に発現した事象は、鼻咽頭炎(3例)のみであった。 ・副作用は5例中3例(60.0%)に発現した。2例以上に発現した事象はなく、心房細動、鼻咽頭炎、心電図QT補正間隔延長、高トリグリセリド血症、低リン酸血症、顔面神経麻痺が各1例であった。 ・重篤な有害事象は認められなかった。</td></tr><tr><td>有効性</td><td>・血液学的効果が評価された患者は5例中2例(CML-CP患者、CML-AP患者各1例)で、いずれの患者もCHRが試験終了時まで維持された。 ・細胞遺伝学的効果が評価された患者は5例中1例(CML-CP患者)で、Major CyRが試験終了時まで維持された。 ・分子遺伝学的効果が評価された患者は5例中3例(いずれもCML-CP患者)で、いずれの患者もMMRが試験終了時まで維持された。</td></tr></table>	安全性	・有害事象は5例すべての患者に発現した。2例以上に発現した事象は、鼻咽頭炎(3例)のみであった。 ・副作用は5例中3例(60.0%)に発現した。2例以上に発現した事象はなく、心房細動、鼻咽頭炎、心電図QT補正間隔延長、高トリグリセリド血症、低リン酸血症、顔面神経麻痺が各1例であった。 ・重篤な有害事象は認められなかった。	有効性	・血液学的効果が評価された患者は5例中2例(CML-CP患者、CML-AP患者各1例)で、いずれの患者もCHRが試験終了時まで維持された。 ・細胞遺伝学的効果が評価された患者は5例中1例(CML-CP患者)で、Major CyRが試験終了時まで維持された。 ・分子遺伝学的効果が評価された患者は5例中3例(いずれもCML-CP患者)で、いずれの患者もMMRが試験終了時まで維持された。
安全性	・有害事象は5例すべての患者に発現した。2例以上に発現した事象は、鼻咽頭炎(3例)のみであった。 ・副作用は5例中3例(60.0%)に発現した。2例以上に発現した事象はなく、心房細動、鼻咽頭炎、心電図QT補正間隔延長、高トリグリセリド血症、低リン酸血症、顔面神経麻痺が各1例であった。 ・重篤な有害事象は認められなかった。				
有効性	・血液学的効果が評価された患者は5例中2例(CML-CP患者、CML-AP患者各1例)で、いずれの患者もCHRが試験終了時まで維持された。 ・細胞遺伝学的効果が評価された患者は5例中1例(CML-CP患者)で、Major CyRが試験終了時まで維持された。 ・分子遺伝学的効果が評価された患者は5例中3例(いずれもCML-CP患者)で、いずれの患者もMMRが試験終了時まで維持された。				

(注) 本剤の承認されている効能又は効果は「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」、用法及び用量は「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/m<sup>2</sup>)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。(表略)」である。

②国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（成人、1101試験）の第Ⅱ相部分の継続試験

目的：イマチニブ抵抗性又は不耐容のCML又は再発又は難治性Ph+ALLの日本人成人患者を対象に慢性毒性を含む本剤の長期安全性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照	
実施国	日本	
対象	1101試験（第Ⅱ相部分）を完了した患者15例（CML-CP：14例、CML-AP：1例）	
試験方法	各患者が、1101試験（第Ⅱ相部分）の終了時に服薬していた用法・用量を用いて投与を開始し、容認できない毒性、病態進行が認められるまで、あるいは患者にとってベネフィットがないと治験責任医師が判断するまで投与継続を可とした。 本剤の投与期間（治験期間含む）が3年を超えた時点又は各実施医療機関において市販品が使用可能となるまでのいずれか遅い日までを観察期間とした。	
評価項目	有害事象、臨床検査、血液学的効果、細胞遺伝学的効果等	
結果	安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象はCML-CP患者で14例中13例（92.9%）に、CML-AP患者で1例中1例（100%）に発現した。CML-CP患者で2例以上に発現した事象は、結膜炎3例（21.4%）、歯周炎、鼻咽頭炎、高尿酸血症各2例（14.3%）であった。</li> <li>副作用は、CML-CP患者で14例中6例（42.9%）、CML-AP患者で1例中1例（100%）に発現した。CML-CP患者で2例以上に発現した事象はなかった。</li> <li>重篤な有害事象は認められなかった。</li> </ul>
	有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>血液学的効果が評価された患者は15例中6例（CML-CP患者5例、CML-AP患者1例）で、いずれの患者もCHRが試験終了時まで維持された。</li> <li>細胞遺伝学的効果が評価された患者は15例中11例（いずれもCML-CP患者）で、いずれの患者もMajor CyRが試験終了時まで維持された。</li> <li>分子遺伝学的効果が評価された患者は15例中13例（いずれもCML-CP患者）で、いずれの患者もMMRが試験終了時まで維持された。</li> </ul>

③イマチニブ投与でsuboptimal molecular response（分子生物学的効果不十分）と判定された慢性期CML患者を対象とした国内第Ⅳ相臨床試験（FJP01試験）

目的：イマチニブ投与18ヵ月後又はそれ以降にsuboptimal molecular responseと判定されたCML-CP患者における本剤投与12ヵ月後のMMR達成率を評価する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅳ相試験	
実施国	日本	
対象	初回治療としてイマチニブを18ヵ月以上投与（少なくとも3ヵ月間は300mg/日以上を投与）し、suboptimal molecular response（Complete CyRが認められたもののMMRには到達していない）と判定されたCML-CP患者45例	
試験方法	本剤400mg b.i.d. 本剤投与開始後2年間を観察期間とした。	
主要評価項目	本剤投与12ヵ月後のMMR*達成率 * 定量的リアルタイム逆転写酵素PCRにより測定したinternational scaleによるBCR-ABL/ABL比が0.1%以下の場合と定義	
副次評価項目	本剤投与24ヵ月後のMMR達成率、MMR達成までの期間及びMMR持続期間 安全性プロファイル等	
結果	安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象は45例すべての患者（100%）に発現し、頻度の高かった事象（20%以上）は、高ビリルビン血症24例（53.3%）、鼻咽頭炎21例（46.7%）、頭痛17例（37.8%）、発疹15例（33.3%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加14例（31.1%）、低リン酸血症13例（28.9%）、リパーゼ増加11例（24.4%）、便秘10例（22.2%）、悪心、筋肉痛及びそう痒症各9例（20.0%）であった。</li> <li>副作用は45例中42例（93.3%）に発現し、副作用の種類は有害事象と同様であった。45例中28例（62.2%）にグレード3又は4の副作用が発現した。</li> <li>試験期間中に死亡は認められなかった。ただし、重篤な有害事象としてCML急性転化（T315I変異を伴う急性転化期への病勢進行）を発現した1例が、試験中止122日後に死亡した。</li> </ul>
	有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>12ヵ月時点のMMR率は51.1%（45例中23例、95%信頼区間：[35.8%、66.3%]）であった。</li> <li>24ヵ月時点のMMR率は66.7%（45例中30例、95%信頼区間：[51.0%、80.0%]）であった。12ヵ月時点でMMRを達成した患者について、24ヵ月時点でMMRの消失は認められなかった。</li> <li>MMR達成までの期間の中央値は、2.28ヵ月（範囲：0.9～22.3ヵ月）であった。</li> <li>24ヵ月時点のMR4達成率は11.1%（45例中5例、95%信頼区間：[3.7%、24.1%]）、MR4.5達成率は6.7%（45例中3例、95%信頼区間：[1.4%、18.3%]）であった。</li> </ul>

④国際共同第Ⅱ相試験（小児、A2203試験）の継続試験

目的：初発及び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もしくは移行期CMLの小児患者におけるニロチニブの有効性を評価する。

試験デザイン	非盲検、非対照	
実施国	日本	
対象	国際共同第Ⅱ相試験に登録された日本人9例のうち、製造販売後臨床試験に移行した7例	
試験方法	ニロチニブ230 mg/m <sup>2</sup> 1日2回、経口投与、66サイクル（1サイクルは28日）	
評価項目	<p>&lt;安全性&gt; 有害事象、臨床検査値等</p> <p>&lt;有効性&gt; 有効性の主要評価項目：イマチニブ又はダサチニブに抵抗性あるいは不耐容の慢性期又は移行期CML患者、又は初発の慢性期CML患者での奏効率</p>	
結果	安全性	製造販売後臨床試験に移行した日本人7例において、本剤承認日以降に発現した副作用は、血中ビリルビン増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加各1例であった。重篤な副作用は認められなかった。
	有効性	製造販売後臨床試験に移行した日本人7例に限定した有効性は評価していない。本試験の第Ⅱ相臨床試験としての開始後から最終解析までに1回以上MMRを達成した症例の割合は、初発の慢性期CML患者で76.0%（19/25例）、イマチニブ又はダサチニブに抵抗性あるいは不耐容の慢性期CML患者で60.6%（20/33例）であった。イマチニブ又はダサチニブに抵抗性あるいは不耐容の移行期CML患者は登録されなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

1) 慢性期又は移行期のCML患者を対象とした特定使用成績調査（成人）：終了  
目的：慢性期又は移行期のCML患者を対象に、本剤を使用実態下で長期投与した時の安全性及び有効性を検討する。

調査方法	中央登録方式による全例調査
実施国	日本
対象	CML-CP又はCML-APの患者 2009年2月16日～2010年3月31日の期間、CML-CP又はCML-APの効能・効果において本剤を使用開始した全症例
実施期間	2009年2月～2013年3月
観察期間	3年間 本剤投与中止例については、中止後1ヵ月までを観察期間とする。ただし、副作用の転帰など、安全性情報の収集のため、必要に応じ延長する。
収集症例数（目標症例数）	988例（700例）
主な調査結果	<p>1) 安全性 安全性解析対象症例928例中720例（77.59%）に副作用を認めた。 主な副作用は、血小板数減少130例（14.01%）、血中ビリルビン増加114例（12.28%）、リパーゼ増加92例（9.91%）、肝機能異常84例（9.05%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加82例（8.84%）、貧血77例（8.30%）、発疹74例（7.97%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加66例（7.11%）、心電図QT延長63例（6.79%）、白血球数減少59例（6.36%）及び血中ブドウ糖増加57例（6.14%）であった。</p> <p>2) 有効性 ①血液学的効果 CML-CP患者672例中625例（93.0%）でCHR（Best response）が得られた。CML-AP患者においては、CHR、白血病の証拠なし、慢性期への回復を有効例とし、有効率（Best response）は68.5%（54例中37例）であった。</p> <p>②細胞遺伝学的効果 CML-CP患者660例中498例（75.5%）及びCML-AP患者51例中26例（51.0%）でMajor CyR（Best response）が得られた。</p>

(7) その他

特になし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

チロシンキナーゼインヒビター

一般名：イマチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ、アシミニブ

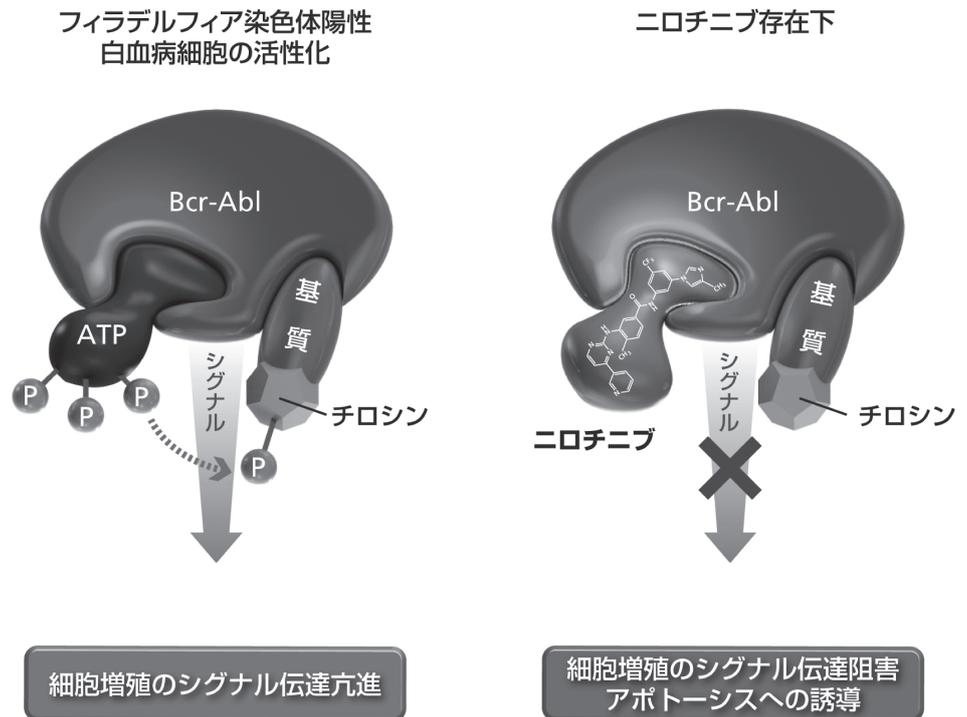
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### VI-2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

慢性骨髄性白血病患者においては、造血幹細胞内のBcr-Ablチロシンキナーゼが恒常的に活性化されており、基質となる蛋白質を過剰にリン酸化することによって細胞内シグナル伝達系が活性化され、細胞増殖経路及び抗アポトーシス経路が亢進されている。ニロチニブは、ATPと競合的に拮抗し<sup>9)</sup>、Bcr-Ablチロシンキナーゼを阻害することによって、Bcr-Abl発現細胞の細胞死を誘導する<sup>10)</sup>。

ニロチニブは、Bcr-Ablだけでなく、幹細胞因子（SCF）受容体のKIT及び血小板由来成長因子受容体（PDGFR）チロシンキナーゼを阻害するが、KIT及びPDGFRチロシンキナーゼの阻害作用はイマチニブと同程度であるのに対し、野生型Bcr-Ablにはイマチニブと比較して約30倍強力な阻害作用を有し、Bcr-Abl選択的に抗腫瘍作用を発揮する<sup>11,12)</sup>。Ablキナーゼとの共結晶構造解析の結果は、ニロチニブがイマチニブよりもAblキナーゼのATP結合部位のポケットに対し、より適した構造を有し、ニロチニブとAblキナーゼの結合には、変異による構造変化に影響を受け難い疎水性相互作用がより重要な役割を担うことを示している<sup>12)</sup>。ニロチニブは、イマチニブ抵抗性Bcr-Abl変異体発現細胞株33種のうちT315I変異体を除く32種に対し、細胞増殖を抑制する<sup>13)</sup>。



(2) 薬効を裏付ける  
試験成績

1) Bcr-Abl自己リン酸化阻害作用 (*in vitro*)<sup>11, 13)</sup>

Bcr-Abl発現ヒト白血病由来細胞株 (K562、KU-812F) 及び野生型Bcr-Ablを遺伝子導入し発現させたマウス造血細胞株 (32D、Ba/F3) において、Bcr-Abl自己リン酸化に対するニロチニブのIC<sub>50</sub>値は20~60nMの範囲であった。また、ニロチニブはイマチニブ抵抗性Bcr-Abl変異体を遺伝子導入し発現させた細胞株33種 (p210及びp185 E255K変異体は1種とする) のうち32種に対して自己リン酸化阻害作用を示し、そのIC<sub>50</sub>値は20~400nMの範囲であった。T315I変異体では、8,000nMの濃度まで自己リン酸化阻害作用を示さなかった。

Bcr-Abl (野生型及び変異体) の自己リン酸化に対する作用

キナーゼ (細胞株)	自己リン酸化 IC <sub>50</sub> 値 (nM) [実験回数]	キナーゼ (細胞株)	自己リン酸化 IC <sub>50</sub> 値 (nM) [実験回数]
(wt-32D+IL-3)	not applicable	p185 (hybrid) Y253H	260±34 [ 6]
(wt-Ba/F3+IL-3)	not applicable	p185 (hybrid) E255D	51 [ 2]
p210 Bcr-Abl (32D)	20±0.8 [85]	p185 (hybrid) E255K	392±82 [ 6]
p210 Bcr-Abl (K562)	43±15 [ 3]	p185 (hybrid) E255R	235 [ 2]
p210 Bcr-Abl (KU-812F)	60±19 [ 5]	p185 (hybrid) E275K	125 [ 2]
p210 Bcr-Abl (Ba/F3)	20±1.6 [ 7]	p185 (hybrid) D276G	107 [ 2]
p190 Bcr-Abl (Ba/F3)	31±3 [ 3]	p185 (hybrid) E281K	39 [ 2]
p210 E255K	170±12 [ 6]	p185 (hybrid) K285N	188 [ 2]
p210 E255V	252±21 [15]	p185 (hybrid) F311V	84±1.6 [ 3]
p210 E292K	31±6 [ 3]	p185 (hybrid) F317C	57 [ 2]
p210 T315I	>8,000 [57]	p185 (hybrid) F317V	95±28 [ 3]
p210 F317L	38±4 [13]	p185 (hybrid) D325N	69 [ 2]
p210 M351T	29±2.8 [13]	p185 (hybrid) S348L	54 [ 2]
p210 F486S	41±3.8 [ 8]	p185 (hybrid) E355A	91 [ 2]
p185 (hybrid) M237I	34 [ 2]	p185 (hybrid) E355G	67±15 [ 3]
p185 (hybrid) M244V	101±16 [ 3]	p185 (hybrid) F359C	201 [ 2]
p185 (hybrid) L248V	83±6.8 [ 3]	p185 (hybrid) F359V	313±79 [ 3]
p185 (hybrid) G250A	46 [ 2]	p185 (hybrid) A380S	125 [ 2]
p185 (hybrid) G250E	92±9.8 [ 5]	p185 (hybrid) L387F	172 [ 2]
p185 (hybrid) G250V	54 [ 2]	p185 (hybrid) M388L	68 [ 2]
p185 (hybrid) Q252H	117±25 [ 3]		

平均値±標準誤差 (実験回数が2回のみ)

p185 (hybrid) は、ヒトBcrとmurine Ablに由来するBcr-Abl

[試験方法]

Bcr-Abl発現ヒト白血病由来細胞株 (K562、KU-812F)、野生型Bcr-Ablを遺伝子導入し発現させたマウス造血細胞株 (32D、Ba/F3)、又は種々のイマチニブ抵抗性Bcr-Abl変異体 (34変異体) を遺伝子導入し発現させた細胞株 (Ba/F3) を用いて、cell-capture ELISA\*によりキナーゼ自己リン酸化のIC<sub>50</sub>\*値を算出した。

\* ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) : 酵素免疫測定法

\*\* IC<sub>50</sub> : 50%阻害濃度

## 2) Bcr-Abl依存性細胞増殖抑制作用 (*in vitro*)<sup>11,13)</sup>

Bcr-Abl発現ヒト白血病由来細胞株 (K562、KU-812F) 及び野生型Bcr-Ablを遺伝子導入し発現させたマウス造血細胞株 (32D、Ba/F3) において、細胞増殖に対するニコチンのIC<sub>50</sub>値は8~24nMの範囲であった。また、ニコチンはイマチニブ抵抗性Bcr-Abl変異体を遺伝子導入し発現させた細胞株33種 (p210及びp185 E255K変異体は1種とする) のうち32種に対して細胞増殖抑制作用を示し、そのIC<sub>50</sub>値は概ね20~800nMの範囲であった。T315I変異体では、10,000nMの濃度まで細胞増殖抑制作用を示さなかった。

### Bcr-Abl (野生型及び変異体) 発現細胞株の増殖に対する作用

キナーゼ (細胞株)	増殖/生存 IC <sub>50</sub> 値 (nM) [実験回数]	キナーゼ (細胞株)	増殖/生存 IC <sub>50</sub> 値 (nM) [実験回数]
(wt-32D+IL-3)	6,134±228 [ 3]	p185 (hybrid) Y253H	700±116 [ 5]
(wt-Ba/F3+IL-3)	>10,000 [71]	p185 (hybrid) E255D	24 [ 2]
p210 Bcr-Abl (32D)	12±3 [ 4]	p185 (hybrid) E255K	308±42 [ 5]
p210 Bcr-Abl (K562)	12±2 [ 3]	p185 (hybrid) E255R	56 [ 2]
p210 Bcr-Abl (KU-812F)	8±2 [ 6]	p185 (hybrid) E275K	29 [ 2]
p210 Bcr-Abl (Ba/F3)	24±0.7 [75]	p185 (hybrid) D276G	77 [ 2]
p190 Bcr-Abl (Ba/F3)	not applicable	p185 (hybrid) E281K	49 [ 2]
p210 E255K	548±72 [ 6]	p185 (hybrid) K285N	63 [ 2]
p210 E255V	791±67 [19]	p185 (hybrid) F311V	155±31 [ 4]
p210 E292K	81±8 [ 4]	p185 (hybrid) F317C	19 [ 2]
p210 T315I	>10,000 [47]	p185 (hybrid) F317V	28±3.5 [ 4]
p210 F317L	91±6.5 [17]	p185 (hybrid) D325N	25 [ 2]
p210 M351T	38±3.7 [18]	p185 (hybrid) S348L	26 [ 2]
p210 F486S	75±6.8 [11]	p185 (hybrid) E355A	38 [ 2]
p185 (hybrid) M237I	35 [ 2]	p185 (hybrid) E355G	47±8.1 [ 4]
p185 (hybrid) M244V	67±6.7 [ 4]	p185 (hybrid) F359C	291 [ 2]
p185 (hybrid) L248V	102±13 [ 4]	p185 (hybrid) F359V	161±61 [ 4]
p185 (hybrid) G250A	65 [ 2]	p185 (hybrid) A380S	179 [ 2]
p185 (hybrid) G250E	145±32 [ 3]	p185 (hybrid) L387F	39 [ 2]
p185 (hybrid) G250V	19 [ 2]	p185 (hybrid) M388L	20 [ 2]
p185 (hybrid) Q252H	67±22 [ 4]		

平均値±標準誤差 (実験回数が2回のみは平均値のみ)

p185 (hybrid) は、ヒトBcrとmurine Ablに由来するBcr-Abl

#### [試験方法]

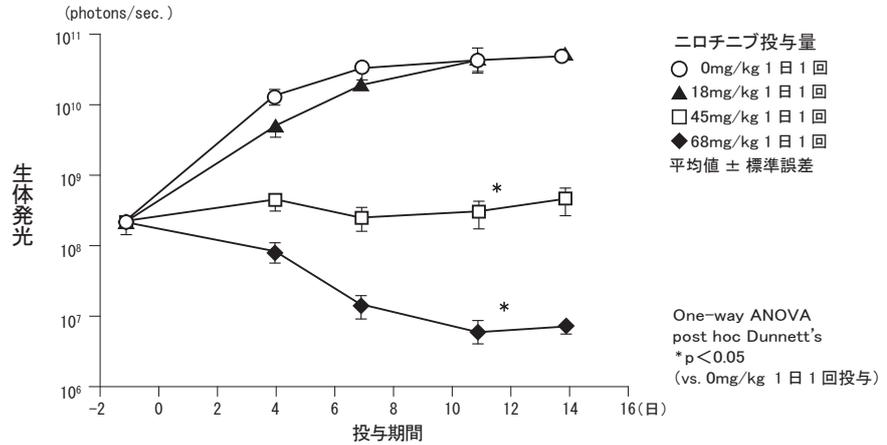
Bcr-Abl発現ヒト白血病由来細胞株 (K562、KU-812F)、野生型Bcr-Ablを遺伝子導入し発現させたマウス造血細胞株 (32D、Ba/F3)、又は種々のイマチニブ抵抗性Bcr-Abl変異体 (34変異体) を遺伝子導入し発現させた細胞株 (Ba/F3) を用いて、ATPLite assayにより、Bcr-Abl依存性細胞増殖/生存のIC<sub>50</sub>値を算出した。

### 3) Bcr-Abl依存性骨髄増殖性疾患モデルにおける抗腫瘍作用

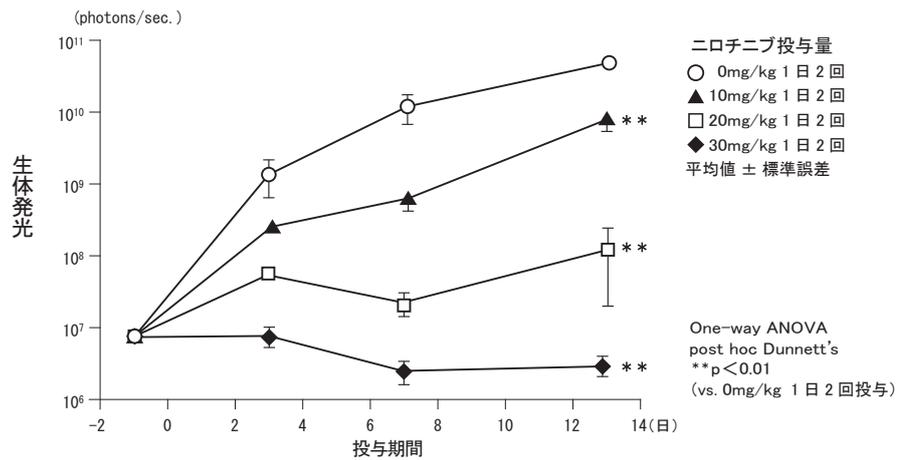
#### ①p210 Bcr-Ablを発現した32D細胞移植マウス骨髄増殖性疾患モデルにおける作用（マウス）<sup>14)</sup>

ホタル・ルシフェラーゼ及びBcr-Ablを遺伝子導入し発現させた32D細胞株を、マウスの静脈内に移植した骨髄増殖性疾患モデルにおいて、ニコチンブは用量依存的に腫瘍増殖を抑制し、45mg/kg1日1回又は30mg/kg1日2回投与で完全な腫瘍増殖抑制作用を示した。

#### マウス骨髄増殖性疾患モデルに対する作用（1日1回投与）



#### マウス骨髄増殖性疾患モデルに対する作用（1日2回投与）



#### [試験方法]

ホタル・ルシフェラーゼ及びp210 Bcr-Ablを遺伝子導入し発現させた32D細胞株をマウスの静脈内に移植し、Bcr-Abl依存性骨髄増殖性疾患モデルを作製した。移植から6日後に個体全体からの生体発光を測定し、無作為に4群 (N=8) に分けニコチンブを経口投与したときの生体発光を測定し、抗腫瘍作用を評価した。

#### [投与方法]

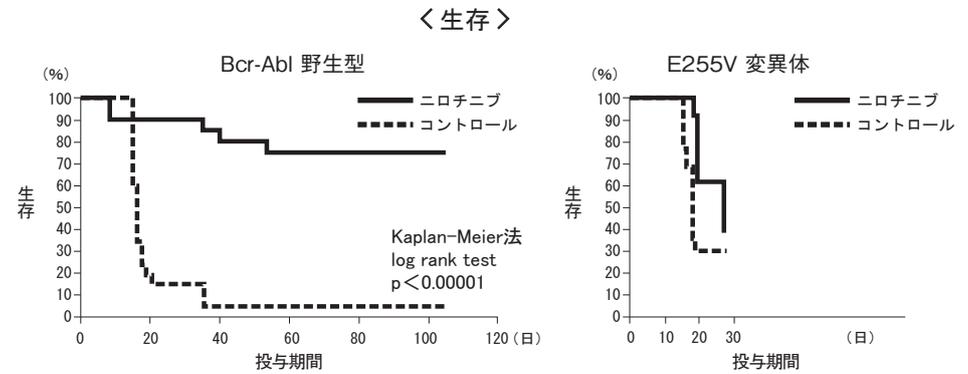
1日1回 (14日間) 18mg、45mg、68mg/kg

1日2回 (14日間) 10mg、20mg、30mg/kg

②p210 Bcr-Abl野生型又はE255V変異体を発現した32D細胞移植マウス骨髄増殖性疾患モデルにおける作用（マウス）<sup>15)</sup>

p210 Bcr-Ablの野生型又はE255V変異体を遺伝子導入し発現させた32D細胞株を、マウスの静脈内に移植した骨髄増殖性疾患モデルにおいて、ニロチニブは生存期間を延長し、腫瘍量の指標とした脾臓重量の増加を抑制した。

マウス骨髄増殖性疾患モデルに対する作用



脾臓重量（Bcr-Abl野生型）

	脾臓重量中央値 (g)	体重中央値 (g)	脾臓重量の割合 (%)
ニロチニブ	0.085	21.9	0.4
コントロール	0.51	16.6	3.2
p値 (Wilcoxon rank sum test)	=0.0001	<0.0001	<0.0001

[試験方法]

p210 Bcr-Abl野生型又はE255V変異体を遺伝子導入し発現させた32D細胞株を、マウスの静脈内に移植し、Bcr-Abl依存性骨髄増殖性疾患モデルを作製した（各群N=20）。ニロチニブを経口投与したときの生存率及び脾臓重量を測定し、抗腫瘍作用を評価した。

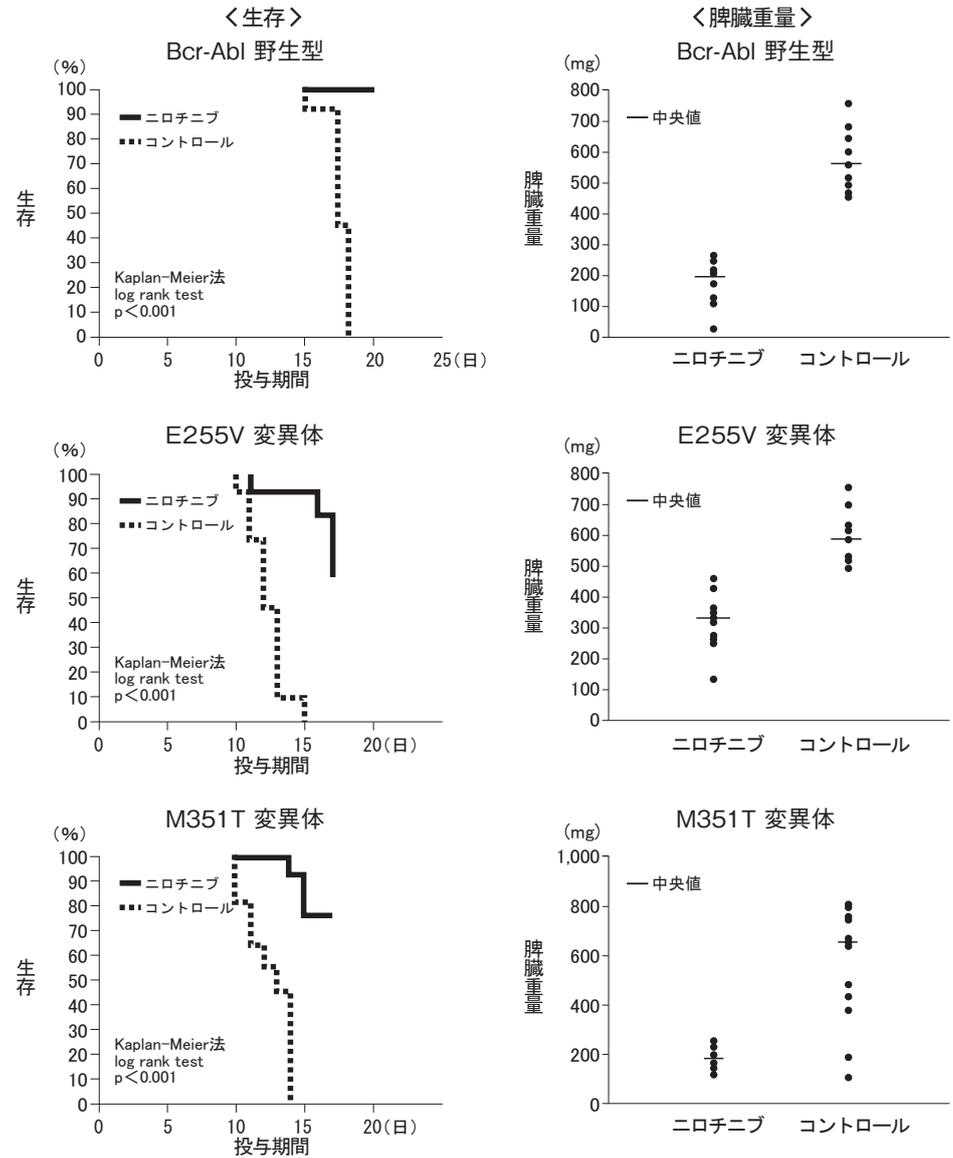
[投与方法]

75mg/kg 1日1回（16日間）

③p210 Bcr-Abl野生型又は変異体 (E255V、M351T) を発現した骨髄細胞移植マウス慢性病態モデルにおける作用 (マウス)<sup>15)</sup>

p210 Bcr-Ablの野生型又は変異体 (E255V又はM351T) を遺伝子導入し発現させた骨髄細胞を、マウスの静脈内に移植した慢性病態モデルにおいて、ニロチニブは生存期間を延長し、脾臓重量の増加を抑制した。ただし、変異体発現細胞を移植したマウスに対する効果は、Bcr-Abl野生型発現細胞を移植したマウスに対する効果よりもやや弱かった。

マウス慢性病態モデルに対する作用



[試験方法]

p210 Bcr-Ablの野生型又は変異体 (E255V又はM351T) を遺伝子導入し発現させた骨髄細胞を、マウスの静脈内に移植した慢性病態モデル (各群N=12) に、ニロチニブを経口投与したときの生存と脾臓重量を評価した。

[投与方法]

75mg/kg 1日1回 (16日間)

#### 4) その他の薬理作用

##### ①血小板由来成長因子受容体 (PDGFR) チロシンキナーゼに対する阻害作用<sup>11)</sup>

###### i) PDGFR自己リン酸化に対する阻害作用 (*in vitro*)

PDGFR- $\alpha$ 及びPDGFR- $\beta$ に特異的な抗PDGFR抗体とA31細胞株を用いたcell-capture ELISAによる検討において、PDGFRチロシンキナーゼの自己リン酸化に対するニロチニブのIC<sub>50</sub>値は69±4.3nM (平均値±標準誤差)であった。

###### ii) PDGFRを発現したBa/F3細胞株の細胞増殖に対する抑制作用 (*in vitro*)

FIP-PDGFR- $\alpha$ を遺伝子導入し発現させたBa/F3細胞株を用いたYO-PRO-1-assay及びAlamar-Blue-assayにおいて、ニロチニブのIC<sub>50</sub>値は2.5～11nMであった。またTel-PDGFR- $\beta$ を遺伝子導入し発現させたBa/F3細胞株を用いたATPLite assayにおいて、細胞増殖に対するニロチニブのIC<sub>50</sub>値は53±4.8nM (平均値±標準誤差)であった。

##### ②KITチロシンキナーゼに対する阻害作用<sup>11)</sup>

###### i) KITチロシンキナーゼ自己リン酸化に対する阻害作用 (*in vitro*)

消化管間質腫瘍 (GIST) 患者由来のGIST882細胞株、並びにD816V、D816Y、R634W又はdelVV KIT変異体を遺伝子導入し発現させたBa/F3細胞株を用いたcell-capture ELISAによる検討において、GIST882細胞株のKIT自己リン酸化に対するニロチニブのIC<sub>50</sub>値は210±11nM (平均値±標準誤差)であった。KITチロシンキナーゼ変異体を遺伝子導入し発現させたBa/F3細胞株においても、ニロチニブは自己リン酸化阻害作用を示したが、D816V変異体に対する作用は弱いものであった。

#### KITチロシンキナーゼの自己リン酸化に対する作用

キナーゼ (細胞株)	自己リン酸化IC <sub>50</sub> 値 (nM) [実験回数]
KIT exon 13 mutant (GIST882)	210±11 [42]
KIT D816V (Ba/F3)	2,492 [2]
KIT D816Y (Ba/F3)	480±100 [3]
KIT R634W (Ba/F3)	365±112 [3]
KIT delVV (Ba/F3)	27±2.9 [3]

平均値±標準誤差

###### ii) KITチロシンキナーゼを発現した細胞株の細胞増殖に対する抑制作用 (*in vitro*)

GIST患者由来のGIST882細胞株、並びにD816V、D816Y、R634W又はdelVV KIT変異体を遺伝子導入し発現させたBa/F3細胞株を用いたATPLite assayにおいて、GIST882細胞株のKIT依存性細胞増殖に対するニロチニブのIC<sub>50</sub>値は158±7.9nM (平均値±標準誤差)であった。KIT変異体を遺伝子導入し発現させたBa/F3細胞株に対しても、ニロチニブは細胞増殖抑制作用を示したが、D816V変異体発現Ba/F3細胞株に対する作用は弱いものであった。

#### KITチロシンキナーゼの発現細胞株の増殖に対する作用

キナーゼ (細胞株)	増殖/生存IC <sub>50</sub> 値 (nM) [実験回数]
KIT exon 13 mutant (GIST882)	158±7.9 [26]
KIT D816V (Ba/F3)	>2,900 [10]
KIT D816Y (Ba/F3)	774±135 [8]
KIT R634W (Ba/F3)	293±44 [7]
KIT delVV (Ba/F3)	26±1.0 [4]

平均値±標準誤差

③各種チロシンキナーゼに対する阻害作用 (*in vitro*)<sup>15)</sup>

Bcr-Abl、PDGFR及びKITチロシンキナーゼを発現した細胞株の増殖に対するニロチニブとイマチニブのIC<sub>50</sub>値を検討したところ、ニロチニブはBcr-Ablチロシンキナーゼ発現細胞株に対する選択性が高く、かつ強い阻害活性を示した。

各種チロシンキナーゼ発現細胞株の増殖に対する阻害活性

	増殖/生存IC <sub>50</sub> 値 (nM)		
	Bcr-Abl (Ba/F3細胞)	Tel-PDGFR-β (Ba/F3細胞)	KIT (GIST882細胞)
ニロチニブ	25	57	160
イマチニブ	649	39	120
IC <sub>50</sub> 値の比 (イマチニブ/ニロチニブ)	26.0	0.68	0.75

平均値

(3) 作用発現時間・  
持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（成人、2106試験、外国人のデータ）<sup>16)</sup>

外国人健康成人（男女）44例にニロチニブ400mgを空腹時単回投与したときの薬物動態パラメータは以下の通りであった。

用量 (mg)	N	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng・h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
400	44	4.0 (2.0~10.0)	508±175	13,662±4,248	24.4±21.2

Tmaxは中央値（最小値～最大値）を、それ以外は平均値±標準偏差を示す。

2) 反復投与

①初発の慢性期CML患者（成人、2303試験、ENESTnd試験）<sup>7)</sup>

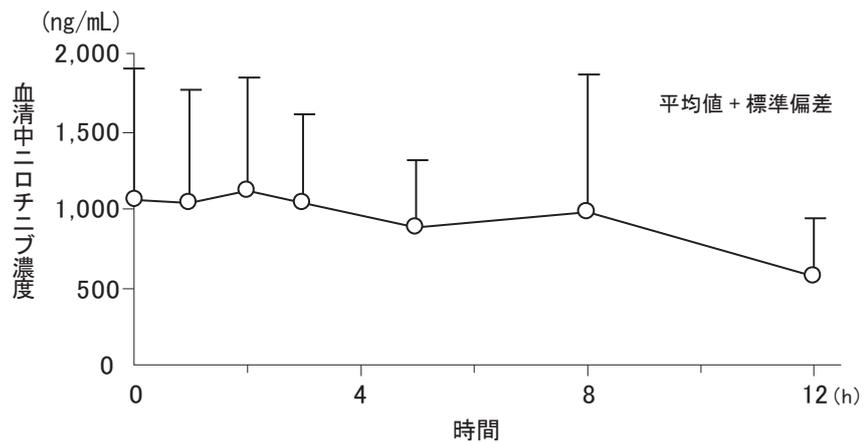
初発の慢性期のCML日本人患者8例にニロチニブ300mgを1日2回（1日用量として600mg）反復経口投与したときの定常状態（投与開始8日目以降）でのCmax及びAUC<sub>0-12</sub>はそれぞれ1,292ng/mL及び11,032ng・h/mLであった。

初発の慢性期CML日本人患者にニロチニブを1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	1日用量 (mg)	N	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	Cmin (ng/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (ng・h/mL)
定常状態	600 (300×2)	8	2.04 (0.0~7.95)	1,292±853	1,056±837	11,032±7,173

Tmaxは中央値（最小値～最大値）を、それ以外は平均値±標準偏差を示す。

初発の慢性期CML日本人患者にニロチニブ300mgを1日2回反復経口投与したときの血清中ニロチニブ濃度推移



②イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期のCML患者（成人、1101試験）<sup>3,4)</sup>

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慢性期、移行期、急性期のCML及びPh+ALLの日本人患者（42例）にニロチニブ200mgを1日1回、400mgを1日1回又は400mgを1日2回（1日用量として800mg）反復経口投与したとき、投与開始6日目には定常状態に到達し、AUCは投与初日のそれぞれ2.1倍、2.0倍及び2.6倍となった。400mgを1日1回投与したときのCmax及びAUCは、200mgを1日1回投与したときの2倍であった。また、400mgを1日2回投与したときの定常状態における1日あたりのAUC（AUC<sub>0-12</sub>を2倍したもの）は、400mgを1日1回投与したときの1.8倍であり、概ね1日用量に比例して増加した。

イマチニブ抵抗性の慢性期、移行期、急性期のCML及びPh+ALLの日本人患者にニロチニブを1日1回又は1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

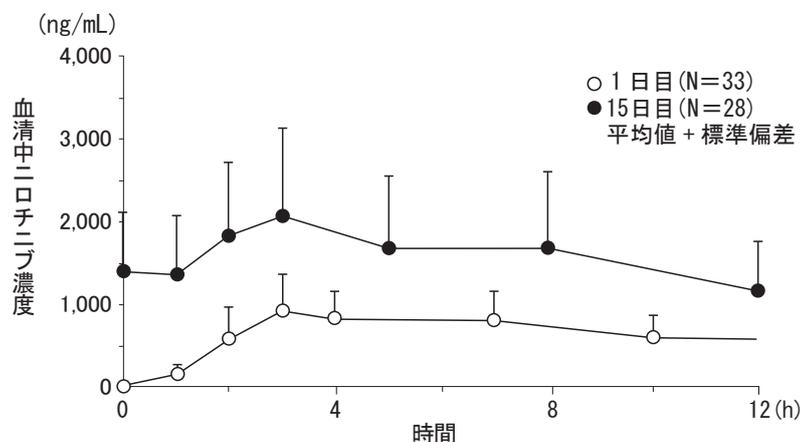
	1日用量 (mg)	N	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	Cmin* (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng・h/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (ng・h/mL)
1日目	200 (200×1)	4	3.1 (3.0~4.0)	491±174	169±96.4	6,410±2,680	-
	400 (400×1)	4	3.5 (1.9~7.0)	818±420	324±164	11,600±5,630	-
	800 (400×2)	33	3.0 (2.0~23.0)	1,070±458	Not measured	-	7,850±2,790
15日目	200 (200×1)	3	3.0 (3.0~7.0)	727±170	322±73.6	11,000±766	-
	400 (400×1)	4	3.0 (2.0~7.1)	1,600±512	575±301	21,200±9,340	-
	800 (400×2)	28	3.0 (1.8~8.0)	2,320±1,070	1,170±588	-	19,000±9,090**

Tmaxは中央値（最小値～最大値）を、それ以外は平均値±標準偏差を示す。

\* 1日1回投与では投与後24時間の濃度を、1日2回投与では投与後12時間の濃度を示す。

\*\* N=26

イマチニブ抵抗性の慢性期、移行期、急性期のCML及びPh+ALLの日本人患者にニロチニブ400mgを1日2回反復経口投与したときの血清中ニロチニブ濃度推移



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（成人、2106試験、外国人のデータ）<sup>16)</sup>

外国人健康成人48例（男性40例、女性8例）にニロチニブ400mgを食後（高脂肪食\*又は通常食\*\*）又は空腹時（一晚絶食後に投与し、さらに投与後4時間絶食）に単回経口投与し、ニロチニブのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討した。ニロチニブを通常食摂取30分後及び2時間後に投与したときのCmaxは空腹時に比べてそれぞれ1.55倍及び1.33倍、AUC<sub>0-t</sub>は1.32倍及び1.19倍であった。また、高脂肪食摂取30分後に投与したときのCmax及びAUC<sub>0-t</sub>は空腹時に比べてそれぞれ2.12倍及び1.82倍であった。ニロチニブのバイオアベイラビリティは食事により増加し、高脂肪食でその影響は顕著であったことから、食事による影響を最小限にするため、ニロチニブは空腹時に投与し、少なくとも投与前2時間及び投与後1時間は食事の摂取を避ける必要があると考えられた。

\* 1,000キロカロリー（50%は脂肪由来）の食事

\*\* 500キロカロリー（35%は脂肪由来）の食事

外国人健康成人にニロチニブ400mgを空腹時又は食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	空腹時 N=44	通常食摂取 2時間後 N=24	通常食摂取 30分後 N=20	高脂肪食摂取 30分後 N=44
Tmax (h)	4.0 (2.0~10.0)	4.0 (3.0~5.0)	4.0 (4.0~8.0)	5.0 (0.5~12.0)
Cmax (ng/mL)	508±175	716±286	743±242	1,068±319
AUC <sub>0-t</sub> (ng・h/mL)	13,662±4,248	17,700±6,228	17,154±8,062	24,416±6,895
AUC <sub>0-inf</sub> (ng・h/mL)	14,656±5,066	19,023±7,054	17,252±8,558	25,542±7,630
CL/F (L/h)	32.8±18.9	23.8±8.4	30.2±18.3	17.0±5.1
V <sub>Z</sub> /F (L)	720±267	603±204	604±302	414±115
T <sub>1/2</sub> (h)	24.4±21.2	19.2±6.4	19.7±10.3	21.1±8.7
空腹時に対するCmaxの比	-	1.33 [1.18~1.50]	1.55 [1.36~1.77]	2.12 [1.93~2.33]
空腹時に対するAUC <sub>0-t</sub> の比	-	1.19 [1.09~1.31]	1.32 [1.19~1.45]	1.82 [1.69~1.95]
空腹時に対するAUC <sub>0-inf</sub> の比	-	1.15 [1.03~1.28]	1.29 [1.14~1.45]	1.82 [1.67~1.99]

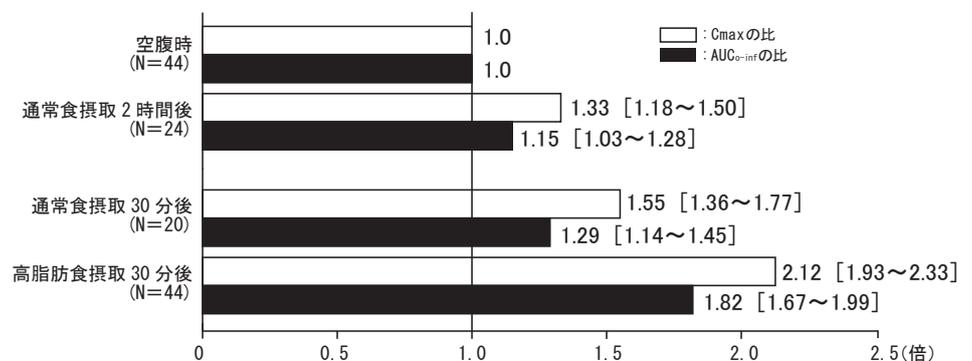
平均値±標準偏差

Tmax：中央値（最小値～最大値）

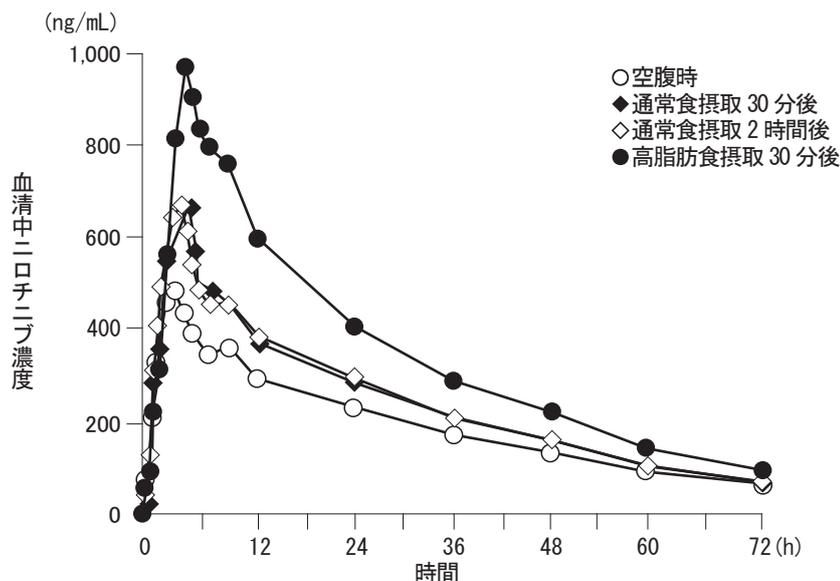
Cmaxの比、AUC<sub>0-t</sub>の比、AUC<sub>0-inf</sub>の比：幾何平均 [90%信頼区間]

V<sub>Z</sub>/F (distribution volume based on the terminal phase)：見かけの消失相分布容積

空腹時投与を1.0とした場合のバイオアベイラビリティの比 [90%信頼区間]



外国人健康成人にニロチニブ400mgを空腹時又は食後に単回経口投与したときの血清中ニロチニブ濃度推移



2) 無脂肪プレーンヨーグルト、アップルソース（成人、A2127試験、外国人のデータ）<sup>17)</sup>

カプセル製剤での服用が困難な患者に対する服用方法を検討するために、健康成人48例を対象に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。

ニロチニブをカプセルのまま投与した群と無脂肪プレーンヨーグルトにカプセル内容物を混ぜて投与した群で相対バイオアベイラビリティを評価した結果、ニロチニブ200mgカプセル2カプセル分（400mg）の内容物をティースプーン2杯の無脂肪プレーンヨーグルト（ティースプーン1杯の無脂肪プレーンヨーグルトに対してカプセル内容物最大200mg）に混合させて単回投与したとき、2カプセルをそのまま単回投与したときに対する $AUC_{inf}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は1.08（1.02～1.15）であり生物学的に同等な範囲である90%信頼区間：0.8～1.25の基準を満たしたが、 $C_{max}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は1.31（1.22～1.41）であり0.8～1.25の基準を満たさなかった。

一方、ニロチニブをカプセルのまま投与した群とアップルソースにカプセル内容物を混ぜて投与した群で相対バイオアベイラビリティを評価した結果、ニロチニブ200mgカプセル2カプセル分（400mg）の内容物をティースプーン2杯のアップルソース（ティースプーン1杯のアップルソースに対してカプセル内容物最大200mg）に混合させて単回投与したとき、2カプセルをそのまま単回投与したときに対する $AUC_{inf}$ 及び $C_{max}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ0.97（0.90～1.03）、0.95（0.88～1.02）であり、0.8～1.25の基準を満たしていることから、生物学的同等性が示された。

3) 併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

## VII-2. 薬物速度論的 パラメータ

### (1) 解析方法

外国人のデータ（成人、2106試験）<sup>16)</sup>  
ノンコンパートメントモデルを用いて解析した。

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

外国人健康成人44例にニロチニブ400mgを一晩絶食後に単回経口投与したときのCL/Fは $32.8 \pm 18.9$ L/h（平均値±標準偏差）であった<sup>16)</sup>。

### (5) 分布容積

外国人健康成人44例にニロチニブ400mgを一晩絶食後に単回経口投与したときの見かけの消失相分布容積は $720 \pm 267$ L（平均値±標準偏差）であった<sup>16)</sup>。

### (6) その他

特になし

## VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

ラグタイムと0次吸収を含む2-コンパートメントモデル

### (2) パラメータ変動 要因

#### イマチニブ抵抗性CML<sup>18)</sup>

イマチニブ抵抗性のCML患者及び再発・難治性Ph+ALL患者対象の第I A相試験及び第II相試験（2101試験）で得られたデータを用い、母集団薬物動態解析によりニロチニブの薬物動態に影響を及ぼす共変量を探索的に評価した。その結果、年齢、体重及び人種はニロチニブの薬物動態に影響しないことが示された。一方、性別がニロチニブのバイオアベイラビリティの有意な共変量であることが示され、男性患者におけるニロチニブの曝露量は女性患者よりも約20%低いと推定された。

#### 初発慢性期CML<sup>19)</sup>

初発の慢性期のCML患者対象の国際共同第III相試験（2303試験）で得られたデータを用い、母集団薬物動態解析によりニロチニブの薬物動態に影響を及ぼす共変量を探索的に評価した。性別の影響を評価した結果、男性患者におけるニロチニブのバイオアベイラビリティは、女性患者よりも約10%低いと推定された。その他の人口統計学的データはニロチニブの薬物動態に対する有意な共変量ではないことが明らかとなった。バイオアベイラビリティに対する用量の影響を検討した結果、1回300mg 1日2回投与に対する400mg 1日2回投与の相対バイオアベイラビリティは0.84であり、300mg 1日2回投与に比べて400mg 1日2回投与ではバイオアベイラビリティが低下すると推定された。また、臨床検査値の影響を検討した結果、総ビリルビン及びASTがニロチニブのCL/Fに対する有意な共変量であった。総ビリルビンが基準値上限の1.5倍、2倍及び2.5倍に増加するとニロチニブのCL/Fはそれぞれ14%、26%及び37%低下すると推定され、ASTが基準値上限の1.5倍及び2倍に増加するとCL/Fは2%及び4%低下すると推定された。

#### 小児CML

小児患者を対象とした外国第I相試験（A2120試験）及び国際共同第II相試験（A2203試験）、成人患者を対象とした外国第I相試験（2101試験）及び国際共同第III相試験（2303試験）のうち400mgを1日2回投与した患者107例から得

られた血清中濃度データを用いて母集団薬物動態解析を実施した。CMLの小児患者におけるニロチニブの薬物動態パラメータの母集団平均を推定し、共変量がニロチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価した。共変量としてBSA、体重、年齢区分（2歳以上12歳未満、12歳以上18歳未満、18歳以上）、性別、疾患状態（抵抗性/不耐容患者、初発患者）、人種、ALT、AST及び総ビリルビンを評価した。主な薬物動態パラメータの母集団推定値は、CL/Fで24.4L/h、見かけの中心及び末梢分布容積でそれぞれ87.1L及び333Lと推定された。共変量がニロチニブの薬物動態に及ぼす影響について評価した結果、ニロチニブのCL/Fに対してBSA及び総ビリルビンが、中心及び末梢分布容積に対してBSAが有意な共変量であった。BSAは、小児と成人との薬物動態の違いを説明するために最も重要な共変量であった。標準化された総ビリルビンが最小値から最大値まで変動したとき、CL/Fの中央値からの変化率は10.7%増加から22.3%減少であり、個体内変動及び個体間変動と比較しても小さかった。

## VII-4. 吸収

### 1) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

〈参考〉外国人のデータ（成人、2104試験）<sup>20)</sup>

外国人健康成人男性4例に<sup>[14C]</sup>ニロチニブ400mgを一晩絶食後に単回経口投与したとき、投与後48時間までの血清中未変化体は血清中放射能のAUC<sub>0-48</sub>の87.5%を占めたことから、ニロチニブは比較的初回通過効果を受けにくいと考えられる。したがって、ヒトにおけるバイオアベイラビリティは吸収率（約30%）と同程度であると推察される。

### 胃全摘出及び部分切除を受けた消化管間質腫瘍患者における薬物動態（成人、外国人のデータ）<sup>21)</sup>

ニロチニブを投与した外国人KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍（国内未承認）患者168例から得られたデータを用いて母集団薬物動態解析を行い、ニロチニブの薬物動態に対して胃全摘出及び部分切除が与える影響を評価した。本解析は2つの試験のデータを用いており、ニロチニブは400mgを1日2回、12時間ごとに、①朝は軽食後、夜は夕食後2時間、②食事の1時間以上前又は食後2時間以降、のいずれかの用法で経口投与した。その結果、胃摘出を受けていない患者と比較し、母集団平均値としてニロチニブの相対バイオアベイラビリティが胃全摘出患者で約48%、部分切除患者で約22%低下すると推定された。ベイズ推定にてニロチニブの相対バイオアベイラビリティを個々の患者について推定したところ、胃全摘出患者（N=14）で53% [27~124%]（中央値 [最小値~最大値]）、部分切除患者（N=18）で80% [45~193%]であった。

### 2) 吸収部位

該当資料なし

### 3) 吸収率（成人、2104試験、外国人のデータ）<sup>20)</sup>

外国人健康成人男性4例に<sup>[14C]</sup>ニロチニブ400mgを一晩絶食後に単回経口投与したとき、投与放射能の68.5%が未変化体として糞中に排泄されたことから、ニロチニブを経口投与したときの吸収率は約30%と推察された。

### 4) 腸肝循環

該当資料なし

〈参考〉動物データ（ラット）

ラットにニロチニブを投与したときの血漿中薬物濃度推移からは、腸肝循環は示唆されなかった。

VII-5. 分布

(1) 血液-脳関門  
通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門  
通過性

該当資料なし

〈参考〉動物データ（ラット）

妊娠10日目（N=4）及び17日目（N=4）のラットに [<sup>14</sup>C] ニロチニブ 20mg/kgを単回経口投与し、胎児移行性について検討した。その結果、妊娠10日目におけるニロチニブ由来放射能の胎児/母動物血液比は投与後1～24時間の時点で1.5～2.3であった。妊娠17日目では、投与24時間後の胎児の肝臓で母動物の血液の1.6倍の放射能が認められたものの、それ以外の大部分の胎児組織中放射能は、投与後1～24時間のすべての時点において母動物の血液を下回った。

ラットにおける胎児への移行性

組織	経口投与後の放射能濃度 (ngEq/g)							
	妊娠10日目				妊娠17日目			
	1h	3h	6h	24h	1h	3h	6h	24h
母動物血液	3,220	539	2,290	50.7	4,300	7,310	5,340	35.4
胎盤	5,080	575	2,430	—	3,890	7,640	4,650	65.1
胎児	5,880	1,240	3,340	95.4	859	2,380	1,370	51.1

—：測定せず

〈参考〉動物データ（ウサギ）

妊娠ウサギに非標識ニロチニブを妊娠7日目から20日目まで30、100又は300mg/kg/日の用量で1日1回反復経口投与したとき、30及び100mg/kg/日投与群では、最終投与24時間後の胎児組織中ニロチニブ濃度は定量限界（3ng/g）未満であった。300mg/kg/日投与群では、胎児組織中ニロチニブ濃度は母動物血清中濃度の約8%であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉動物データ（ラット）

分娩後8～10日目の授乳中ラット（N=13）に [<sup>14</sup>C] ニロチニブ20mg/kgを単回経口投与した結果、ニロチニブの乳汁への移行が認められた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への  
移行性

*in vitro*のデータ<sup>22)</sup>

ヒト血漿に [<sup>3</sup>H] ニロチニブを0.02～100 μg/mLの範囲で添加し、遠心分離法（37℃）により血球移行率を検討したとき、ニロチニブの血球移行率は18%であり、血液/血漿濃度比は0.68であった。

〈参考〉動物データ（ラット）

雄性ラット（有色ラットN=8、アルビノラットN=1）に  $[^{14}\text{C}]$  ニロチニブ20mg/kgを単回経口投与し、組織・臓器中放射能濃度を測定した。副腎皮質、肝臓、眼球血管膜及び小腸で高い放射能濃度が認められ、組織/血液中放射能濃度比は8以上であった。骨塩、脳、精巣上体、眼球、白色脂肪、筋肉、精囊、脊髄、精巣及び胸腺における放射能濃度は血液より低く、また骨髄における濃度は血液より若干高い値を示した。

ラットにおける組織移行性

組織	経口投与後の放射能濃度 (ngEq/g)			
	2h	48h	168h	168h (アルビノ)
副腎皮質	13,300	162	—	—
副腎髄質	7,450	65.2	—	—
動脈（大動脈）壁	2,880	883	554	374
胆汁	40,800	—	—	—
血液	1,550	<LOD	痕跡量	<LOD
骨髄	1,770	—	—	—
骨塩	238	—	—	—
脳	70.2	痕跡量	<LOD	—
精巣上体	530	—	—	—
食道	3,590	—	—	—
眼球	痕跡量	35.7	痕跡量	—
脂肪（褐色）	3,060	—	—	—
脂肪（白色）	1,050	<LOD	<LOD	—
ハーダー腺	3,780	74.9	<LOD	—
心臓	2,910	—	—	—
大腸	1,920	—	—	—
小腸	21,800	500	—	—
腎皮質	5,010	97.0	—	—
腎髄質	4,850	105	—	—
腎盂	1,880	49.3	—	—
涙腺	2,080	—	—	—
肝臓	13,000	615	110	114
肺	2,030	71.1	54.7	46.9
リンパ節	1,670	—	—	—
筋肉	1,130	痕跡量	<LOD	<LOD
脾臓	4,130	36.7	—	—
下垂体	3,040	—	—	—
唾液腺	2,890	痕跡量	<LOD	—
精囊	127	<LOD	—	—
皮膚	1,480	2,140	1,230	108
脊髄	81.0	—	—	—
脾臓	2,450	<LOD	—	—
前胃	2,040	—	—	—
腺胃	4,010	—	—	—
精巣	190	<LOD	—	—
胸腺	1,320	—	—	—
甲状腺	—	—	—	—
尿	—	—	—	—
眼球血管膜	12,300	32,400	22,000	—

—：測定せず

痕跡量：定量限界未満、検出限界以上の濃度

<LOD：検出限界未満

(6) 血漿蛋白結合率

*in vitro*のデータ<sup>23)</sup>

ヒト血漿に [<sup>3</sup>H] ニロチニブを0.02~100 μg/mLの範囲で添加したとき、ニロチニブの血漿蛋白結合率は約98%であり、濃度依存性はみられなかった。また、ヒト血清アルブミン及びα<sub>1</sub>-酸性糖蛋白質に [<sup>3</sup>H] ニロチニブを0.05~10 μg/mLの範囲で添加したとき、ニロチニブの結合率はそれぞれ約94%及び94~98%であったことから、主な結合蛋白はα<sub>1</sub>-酸性糖蛋白質であると考えられた。

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主として肝臓

外国人のデータ（成人、2104試験）<sup>20)</sup>

外国人健康成人男性4例に [<sup>14</sup>C] ニロチニブ400mgを一晩絶食後に単回経口投与したところ、血清中放射能の大部分は未変化体であり、血清中放射能のAUC<sub>0-48</sub>の87.5%を占めた。ヒトにおけるニロチニブの主な代謝経路はメチルイミダゾール環のメチル基の水酸化及び水酸基のカルボン酸へのさらなる酸化であった。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

*in vitro*のデータ<sup>24)</sup>

[<sup>3</sup>H] ニロチニブ又は [<sup>14</sup>C] ニロチニブをヒト肝ミクロソーム及び組換え型ヒトチトクロームP450酵素（CYP1A1、1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、2J2、3A4、3A5、4A11）とともにインキュベートして代謝活性を測定した結果より、ニロチニブの主代謝酵素はCYP3A4であり、CYP2C8も一部寄与すると考えられた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

〈参考〉外国人のデータ（成人、2104試験）<sup>20)</sup>

外国人健康成人男性4例に [<sup>14</sup>C] ニロチニブ400mgを一晩絶食後に単回経口投与したところ、血清中未変化体が血清中放射能のAUC<sub>0-48</sub>の87.5%を占めたことから、ニロチニブは比較的初回通過効果を受けにくいと考えられる。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

VII-7. 排泄

1) 排泄部位及び経路

主に糞中へ排泄される。

2) 排泄率及び排泄速度

外国人のデータ（成人、2104試験）<sup>20)</sup>

外国人健康成人男性4例に [<sup>14</sup>C] ニロチニブ400mgを一晩絶食後に単回経口投与したところ、投与168時間後までに投与放射能の90%以上が糞中に排泄され、尿中にはニロチニブ及びその代謝物由来の放射能は検出されなかった。投与量の68.5%が未変化体として糞中に排泄された。

外国人健康成人における放射能の排泄量

放射能の排泄量（投与量に対する割合、%）				
排泄経路	尿*		糞	
投与後時間	0～12h	1.5±0.2	1日目	0±0.1
	12～24h	0.7±0.2	2日目	31.3±38.9
	24～48h	1.1±0.2	3日目	38.8±38.1
	48～72h	0.6±0	4日目	15.7±23.2
	72～96h	0.3±0	5日目	0.6±0.8
	96～120h	0.2±0.1	6日目	4.0±6.9
	120～144h	0.1±0	7日目	3.1±5.0
	144～168h	0±0	8日目	0±0.1
	0～168h	4.5±0.4	1～8日目	93.5±5.8
合計（0～168h）	98.0±5.9			

平均値±標準偏差

\* 尿中の放射能はすべて、カプセル製造中に混入した汚染物質（3-フルオロ-4-トリフルオロメチル安息香酸）に由来するものであり、ニロチニブ由来放射能ではなかった。

VII-8. トランスポーターに関する情報

ニロチニブはP糖蛋白の基質であり、また、P糖蛋白に対する阻害作用も認められている。

VII-9. 透析等による除去率

該当資料なし

VII-10. 特定の背景を有する患者

1) 肝機能障害患者における薬物動態（成人、2116試験、外国人のデータ）<sup>25, 26)</sup>  
 肝機能が正常な健康被験者及び肝機能障害を有する被験者〔軽度（Child-Pugh分類A）、中等度（Child-Pugh分類B）及び重度（Child-Pugh分類C）に分類〕にニロチニブ200mgを単回投与した。軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者におけるニロチニブのAUC<sub>0-inf</sub>は、健康被験者に比べてそれぞれ1.35倍、1.35倍及び1.19倍であった。  
 また、単回投与時の血清中濃度推移データを用いて反復投与時の定常状態におけるニロチニブの濃度推移をシミュレーションした結果、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者でのCmaxは健康被験者に比べてそれぞれ1.29倍、1.18倍及び1.22倍になると推定された。

肝機能障害を有する被験者及び健康被験者にニロチニブ200mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		軽度肝機能障害	中等度肝機能障害	重度肝機能障害	健康被験者
AUC <sub>0-inf</sub> (ng・h/mL)	N	6	5	6	9
		13,395.3±3,651.92	13,723.0±5,165.58	13,628.3±7,259.82	10,051.9±3,301.37
AUC <sub>0-t</sub> (ng・h/mL)	N	6	5	6	9
		13,191.0±3,645.64	11,922.7±4,545.30	12,073.7±6,207.02	9,854.7±3,340.37
Cmax (ng/mL)	N	6	6	6	9
		476.8±173.44	302.0±63.53	249.7±119.07	411.0±134.20
Tmax (h)	N	6	6	6	9
		4.0 (3.0～5.0)	3.6 (2.0～4.0)	4.0 (4.0～8.0)	3.0 (3.0～4.0)
T <sub>1/2</sub> (h)	N	6	5	6	9
		15.1±4.97	21.6±7.77	32.4±10.68	16.0±9.13

Tmax (h) は中央値（最小値～最大値）を、それ以外は平均値±標準偏差を示す。

健康被験者の薬物動態パラメータに対する肝機能障害被験者の薬物動態パラメータの比

薬物動態パラメータ		算術平均	幾何平均	健康被験者に対する幾何平均の比 (90%信頼区間)
AUC <sub>0-inf</sub> (ng・h/mL)	軽度肝機能障害	13,395.3	13,001.9	1.35 (0.91~2.02)
	中等度肝機能障害	13,723.0	13,017.9	1.35 (0.89~2.07)
	重度肝機能障害	13,628.3	11,439.5	1.19 (0.80~1.78)
	健康被験者	10,051.9	9,610.7	—
AUC <sub>0-t</sub> (ng・h/mL)	軽度肝機能障害	13,191.0	12,785.1	1.36 (0.92~2.01)
	中等度肝機能障害	11,922.7	11,234.2	1.19 (0.81~1.77)
	重度肝機能障害	12,073.7	10,286.9	1.09 (0.74~1.62)
	健康被験者	9,854.7	9,401.8	—
Cmax (ng/mL)	軽度肝機能障害	476.8	448.1	1.15 (0.79~1.66)
	中等度肝機能障害	302.0	296.8	0.76 (0.52~1.10)
	重度肝機能障害	249.7	217.8	0.56 (0.38~0.81)
	健康被験者	411.0	391.3	—

ニロチニブ200mg 1日2回反復経口投与したときの  
定常状態でのCmax及びAUC<sub>τ</sub>の推定値

	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>τ</sub> (ng・h/mL)
軽度肝機能障害	1,337	13,625
中等度肝機能障害	1,215	13,900
重度肝機能障害	1,257	13,791
健康被験者	1,031	10,281

2) 小児患者

①慢性期CML及び再発・難治性のPh+ALL患者

(小児、A2120試験、外国人のデータ)<sup>6,27)</sup>

1歳以上18歳未満の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及び再発・難治性のPh+ALL患者を、2つの年齢グループ (Group 1 : 1歳以上10歳未満、Group 2 : 10歳以上18歳未満) に分類し、小児患者におけるニロチニブの薬物動態を検討した。

ニロチニブ230mg/m<sup>2</sup>を50mg単位の用量で1日2回 (Day 1は1日1回) 投与したときの初回投与 (24時間まで) のCmax及びTmaxは、Group 1とGroup 2で類似していたが、AUC<sub>last</sub>はGroup 2でGroup 1よりも約30%大きかった。定常状態におけるAUC<sub>τ</sub>及び体表面積 (BSA) で調整された見かけの全身クリアランス (CL/F) については、Group 1とGroup 2の差は10%未満であった。

また、小児患者にニロチニブ230mg/m<sup>2</sup>を1日2回投与したときの定常状態における曝露量及びBSAで調整されたCL/Fは、成人患者にニロチニブ400mgを1日2回投与したときと同程度であった。

小児患者にニロチニブ230mg/m<sup>2</sup>を初回投与したときの薬物動態パラメータ

年齢区分	N	要約統計量	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>last</sub> (ng・h/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (ng・h/mL)
Group 1 : 1歳以上 10歳未満	7	幾何平均 幾何平均CV%	405 42.5	2.00 <sup>a)</sup> 1.02~7.08 <sup>b)</sup>	4,160 38.5	2,800 35.7
Group 2 : 10歳以上 18歳未満	7	幾何平均 幾何平均CV%	403 35.2	3.00 <sup>a)</sup> 2.00~7.88 <sup>b)</sup>	5,710 51.2	3,390 30.4
全体 1歳以上 18歳未満	14	幾何平均 幾何平均CV%	404 37.3	2.53 <sup>a)</sup> 1.02~7.88 <sup>b)</sup>	4,870 46.8	3,080 33.5

Tmaxはa) 中央値、b) 最小値~最大値を示す。

小児患者にニロチニブ230mg/m<sup>2</sup>を1日2回投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

年齢区分	N	要約統計量	AUC <sub>τ</sub> (ng・h/mL)	CL/F (BSAで調整) (L/h/m <sup>2</sup> )	Cmin (ng/mL)
Group 1 : 1歳以上 10歳未満	7	幾何平均 幾何平均CV%	15,100 38.0	15.4 38.7	805 33.7
Group 2 : 10歳以上 18歳未満	7	幾何平均 幾何平均CV%	14,400 33.6	15.9 37.0	1,070 20.5
全体 1歳以上 18歳未満	14	幾何平均 幾何平均CV%	14,800 34.5	15.6 36.3	929 30.9

②慢性期CML患者（小児、A2203試験）<sup>8,27)</sup>

1歳以上18歳未満の慢性期CML患者57例（日本人患者9例を含む）に対し、ニロチニブ230mg/m<sup>2</sup>を1日2回の28日間投与を1サイクルとして、12サイクル投与したときの薬物動態を評価した。

サイクル12の終了時までのニロチニブの平均トラフ濃度は、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患者で1,407.89ng/mL、初発の慢性期CML患者で1,274.30ng/mLであり、両患者群間に大きな違いは認められなかった。また、サイクル1のDay 8までに定常状態に達していると推定された。

小児患者にニロチニブ230mg/m<sup>2</sup>を1日2回投与したときのトラフ濃度（ng/mL）の推移

測定時期	抵抗性又は不耐容患者 (N=32)			初発患者 (N=25)		
	N	幾何平均	幾何平均 CV%	N	幾何平均	幾何平均 CV%
サイクル1、Day 8	26	1,365.83	72.9	21	1,034.49	76.9
Day 15	24	1,193.00	61.9	18	990.72	44.2
Day 22	26	1,241.88	56.8	22	998.13	63.3
Day 28	25	1,156.82	61.1	18	1,062.28	48.3
サイクル3、Day 28	22	1,283.57	73.6	15	1,192.15	52.8
サイクル6、Day 28	16	1,608.37	49.6	15	1,252.72	66.6
サイクル9、Day 28	13	1,449.00	37.4	14	1,239.10	98.3
サイクル12、Day 28	12	1,654.47	52.6	13	1,256.58	98.8
全体平均	30	1,407.89	41.7	25	1,274.30	46.2

測定時期は、すべて服用前であった。全体平均は、サイクル12時点までの評価可能なニロチニブのトラフ濃度の平均を示す。

③小児患者における薬物動態<sup>27)</sup>

白血病の小児患者にニロチニブ230mg/m<sup>2</sup>を50mg単位の用量（最大単回投与量400mg）で1日2回投与したとき、定常状態における曝露量及びBSAで標準化したCL/Fは、成人患者に400mgを1日2回投与したときと同程度であった。また、単回投与時、反復投与時のニロチニブの曝露量は、2歳以上12歳未満の小児患者と12歳以上18歳未満の小児患者とで違いはなかった。

年齢区分ごとの定常状態におけるCL/F及びAUC

年齢区分	ベースライン時の中央値		投与量 <sup>a)</sup> (mg)	標準化された 総ビリルビン値 <sup>b)</sup>	PPK解析で算出したパラメータ			
	年齢 (歳)	BSA (m <sup>2</sup> )			CL/F <sup>c)</sup> (L/h)	CL/F (L/h/m <sup>2</sup> )	AUC <sup>d)</sup> (ng・h/mL)	18歳以上に 対するAUC比 (90%信頼区間)
2歳以上 12歳未満	10.1	0.98	250	0.75	15.7	16.0	15,923	0.939 (0.811~1.09)
12歳以上 18歳未満	15.3	1.54	350	0.86	20.8	13.5	16,817	0.992 (0.953~1.03)
18歳以上	52	1.82	400	0.80	23.6	13.0	16,956	—

a) 18歳以上では400mgを1日2回投与、2歳以上18歳未満では230mg/m<sup>2</sup>を50mg単位（最大単回用量400mg）で1日2回投与

b) 標準化された総ビリルビン値 = (測定値-基準値下限) / (基準値上限-基準値下限)

c) CL/F (L/h) = 24.4 × (BSA/1.73)<sup>0.678</sup> × exp (-0.221 (総ビリルビン値-0.5))

d) AUC = 1,000 × 投与量 / (CL/F)

VII-11. その他

特になし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### VIII-1. 警告内容とその理由

#### 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]

#### （解説）

- 1.1 患者の安全確保並びに適正使用の観点から、がん化学療法における一般的な記載に準じて設定した。
- 1.2 患者及び健康被験者を対象とした外国臨床試験成績から、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る。また、イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病（CML）の成人患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において、心タンポナーデによる死亡が報告されている。よって、本剤投与開始前、投与中は必要に応じて心電図検査を行うなど、患者の状態を十分に観察する必要があると考えられたため設定した（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-7. (2) 併用注意とその理由」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

### VIII-2. 禁忌内容とその理由

#### 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]

#### （解説）

- 2.1 重篤な過敏症状が発現する可能性を考慮し、過敏症状の既往のある患者に対する一般的な注意として設定した。
- 2.2 「VIII-6. (5) 妊婦」の項参照

### VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### VIII-5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 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ヵ月間は2週毎、その後は1ヵ月毎に行い、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]
- 8.2 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]
- 8.3 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はある。 [11.1.2、11.1.3参照]

- 8.4 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〕
- 8.5 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、肝機能や膵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〕
- 8.6 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〕
- 8.7 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〕
- 8.8 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〕
- 8.9 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。
- 8.10 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〕
- 8.11 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〕

(解説)

- 8.1 国内外の臨床試験において、本剤による血球減少が認められ、本剤の投与開始後2ヵ月以内に発現する傾向がみられたことより設定した(「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)。
- 8.2 国内外の臨床試験において、QT間隔延長の副作用が認められており、QT間隔延長を引き起こす可能性があることから設定した。また、電解質異常(低カリウム血症又は低マグネシウム血症等)のある患者では、QT間隔延長を起こすおそれがあることから、本剤投与前の電解質補正と定期的な血液検査を行うよう注意を喚起した(「VIII-1. 警告内容とその理由」、「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-7. (2) 併用注意とその理由」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)。
- 8.3 初回承認時までの突然死の報告は12例(頻度:0.32%)であった。突然死12例中5例は、医師によって本剤との関連が否定された。これらの12例の患者では、全例で心疾患、心疾患のリスクがあったこと、また、多くの病歴(高血圧、糖尿病等)、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る。これらの症例でQT間隔延長がみられていた症例は1例のみでQT間隔延長と突然死との関連は明確ではなく、また検査所見の情報が不足しており本剤との関連性は明確ではない。
- 8.4 国内外の臨床試験において、本剤による体液貯留が認められていることから設定した。急激な体重の増加、呼吸困難等の症状がみられた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと(「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)。
- 8.5 国内外の臨床試験において、血中のビリルビン、肝トランスアミナーゼ、リパーゼ増加がみられたことから設定した。なお、小児を対象とした臨床試験において、2歳以上18歳未満の慢性期CML患者では、成人と比較してビリルビン増加、ALT増加、AST増加の発現頻度が高かったことが報告されている(「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)。

- 8.6 国内外において、B型肝炎ウイルスの再活性化がみられたとの報告があったことから設定した（「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- ※B型肝炎感染歴の確認及び肝炎ウイルスマーカーのモニタリングについては、日本肝臓学会の最新の「B型肝炎治療ガイドライン」\*を参考にし、異常が認められた場合には、肝臓専門医に相談することを検討すること。
- \*：一般社団法人 日本肝臓学会ホームページURL：  
[https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidelines/hepatitis\\_b](https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b)
- 8.7 臨床試験において、副作用として肺炎、敗血症がみられたことから、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと（「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- 8.8 国内において重篤な高血糖が集積されたことから設定した（「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- 8.9 本剤投与によりめまい、霧視・視力低下などの視力障害等を発現する可能性があり、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が必要であると考えられた。
- 8.10 臨床試験において、副作用として頭蓋内出血、消化管出血、後腹膜出血がみられた。外国臨床試験では消化管出血により出血性ショックに至った例もあり、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと（「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- 8.11 国内外において、副作用として腫瘍崩壊症候群がみられたことから、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること（「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

## VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 心疾患又はその既往歴のある患者  
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 膵炎又はその既往歴のある患者  
膵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]

#### （解説）

- 9.1.1 国内外の臨床試験において、本剤による心疾患の発現が認められている。重度な心疾患の既往又は合併、不整脈等を有する患者に対する本剤の安全性は検討しておらず、心疾患又はその既往歴のある患者に本剤を投与した場合、心疾患が悪化するおそれがあるため設定した（「VIII-8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- 9.1.2 国内外の臨床試験において、QT間隔延長の副作用が認められており、QT間隔延長を起こす可能性のある患者やQT間隔延長の既往歴のある患者においては、QT間隔延長が起こるおそれがあるため設定した（「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- 9.1.3 「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照。
- 9.1.4 国内外の臨床試験において、血清リパーゼ増加や膵炎の副作用が発現しており、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設定した（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- 9.1.5 イマチニブ抵抗性のCMLの成人患者を対象とした国内外の第II相試験において、イマチニブと本剤の交差不耐容を検討したところ、イマチニブに忍容性がない患者では本剤投与によってイマチニブ投与中止の原因となった副作用と同様の副作用が起こるおそれがあるため設定した。
- 9.1.6 国内外において、B型肝炎ウイルスの再活性化がみられたとの報告があり、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し、B型肝炎の再活性化や増悪が起こる可能性があるため設定した。B型肝炎ウイルスキャリアの患者及び感染歴のある患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査に加えてB型肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化に注意すること（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

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]

#### （解説）

- 9.3 国内外の臨床試験において、肝機能障害の副作用が認められている。肝障害を有する患者に対する本剤の安全性は検討しておらず、これらの患者に本剤を投与した場合、肝障害が悪化する可能性が考えられる。また、肝機能障害を有する患者における薬物動態を検討した結果、本剤の血中濃度はわずかに上昇したことから設定した（「VII-10. 特定の背景を有する患者」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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

(解説)

9.4 外国臨床試験における本剤の消失半減期の最大値を考慮し、本剤が体内から消失すると考えられるまで一定期間（少なくとも14日間）は避妊を行うよう患者を指導すること（「VIII-6. (5) 妊婦」、「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。

〈参考〉

米国添付文書では、妊娠する可能性のある女性に対しては、本剤の投与中及び投与終了後少なくとも2週間は適切な避妊を行うよう指導することが推奨されている。

米国添付文書（TASIGNA<sup>®</sup> (nilotinib) capsules, for oral use, 2020年6月版）

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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]

(解説)

9.5 本剤は、非臨床試験（ラット及びウサギ）において催奇形性を示さなかったが、吸収胚数の増加やその他、胎児への毒性が認められている。妊婦に対する本剤の安全性について検討した臨床試験は実施されておらず、安全性は確立されていない。非臨床試験の結果に基づき、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には「禁忌」としているため、本剤を投与しないこと（「VIII-2. 禁忌内容とその理由」、「VIII-6. (4) 生殖能を有する者」、「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

(解説)

9.6 本剤のヒト乳汁中への移行に関するデータは得られていないが、動物実験で乳汁中への排出が認められていることから、本剤投与中は授乳を中止することとした（「VII-5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）。

(7) 小児等

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。

(解説)

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する臨床試験は実施しておらず、これらの患者における安全性は確立していない。

9.7.2 2～18歳未満の患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（A2203試験）において、身長のSDスコア（身長が平均値からどの程度離れているかをあらわす値）が、本剤投与開始前と比べ低値である傾向が認められた。また、成長遅延に関連する副作用が認められた。これを受けて、本剤のCCDS<sup>注)</sup>が改訂されたことから、臨床試験にて成長遅延の傾向が認められた旨の注意を設定した。

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

各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書であり、本剤のCCDSはスイスノバルティスファーマ社で作成されている。安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されており、世界中から集められた安全性情報が評価され、最新の情報が反映されるよう逐次改訂が行われている。

## (8) 高齢者

### 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。

(解説)

9.8 一般に高齢者では腎機能、肝機能などの生理機能が低下していることから、高齢者へ投与する場合の一般的な注意として、慎重に投与するよう、設定した。なお、母集団薬物動態解析では、年齢は本剤の薬物動態に影響しないことが示された。また、イマチニブ抵抗性のCMLの成人患者を対象とした外国第Ⅱ相試験では、非高齢者（18歳以上65歳未満）に比べ高齢者（65歳以上）における有効性及び安全性に大きな差は認められなかった（「Ⅶ-3. (2) パラメータ変動要因」の項参照）。

## Ⅷ-7. 相互作用

### 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。

(解説)

10. ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*での検討から、本剤の主代謝酵素はCYP3A4であり、一部CYP2C8も代謝に寄与すると考えられた。また、本剤はPgpの基質であることが確認されている。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ことから、注意を喚起した（「Ⅶ-6. (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率」）、「Ⅶ-8. トランスポーターに関する情報」の項参照）。

## (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意と  
その理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 フェノバルビタール デキサメタゾン セイヨウオトギリソウ （St. John's Wort, セント・ ジョーンズ・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 ベプリジル 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。
------------------------------	--	------------------------

(解説)

**CYP3A4を阻害する薬剤等**

- ・ケトコナゾールとの相互作用<sup>28)</sup>

健康成人26例においてケトコナゾール（経口剤は国内未発売）400mgとニロチニブ200mgを単回投与したところ、ニロチニブのCmax及びAUCは単独投与した場合と比較してそれぞれ1.8倍及び3倍に増加した。

- ・グレープフルーツジュースとの相互作用<sup>29)</sup>

健康成人21例においてグレープフルーツジュース240mLとニロチニブ400mgを単回投与したところ、ニロチニブのCmax及びAUC<sub>0-inf</sub>は水240mLで投与した場合と比較してそれぞれ60%及び29%増加した。

**CYP3A4を誘導する薬剤等**

- ・リファンピシンとの相互作用<sup>28)</sup>

健康成人15例においてリファンピシン600mgとニロチニブ400mgを単回投与したところ、ニロチニブのCmax及びAUCは単独投与した場合と比較してそれぞれ1/3及び1/5に低下した。

**CYP3A4により代謝される薬剤**

- ・ミダゾラムとの相互作用<sup>30)</sup>

CMLの成人患者19例においてミダゾラム2mgとニロチニブ400mgを併用投与したところ、ミダゾラムのCmax及びAUCは単独投与した場合と比較してそれぞれ2.0倍及び2.6倍に増加した。

**CYP3A4、P糖蛋白の基質及び阻害する薬剤<sup>31)</sup>**

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ことから、注意を喚起した。

**抗不整脈剤、QT間隔延長を起こすおそれのある他の薬剤**

抗不整脈剤、QT間隔延長を起こすおそれのある他の薬剤と本剤を併用した場合、本剤とともにQT間隔延長の副作用を有するため、QT間隔延長を起こす又は悪化させる可能性があるため併用注意とした。

**胃内のpHを上昇させる薬剤**

本剤の溶解度はpH依存的であり、0.1mol/L塩酸に対する溶解度は2.78mg/mLであったが、pHの上昇とともに溶解度は低下し、pH4.5以上では0.1mg/mL未満となった。そのため、胃内pHが高くなっている患者では、本剤の吸収が低下する可能性があると考えられた。

・エソメプラゾールとの相互作用<sup>32)</sup>

健康成人22例においてエソメプラゾール40mgとニロチニブ400mgを併用投与したところ、ニロチニブのCmax及びAUCは単独投与した場合と比較してそれぞれ27%及び34%減少した。

・ファモチジン、制酸剤との相互作用<sup>33)</sup>

健康成人52例において、本剤とファモチジン20mg又は制酸剤（製品名：マーロックス）20mLを服用時間をずらして併用投与した際の本剤の薬物動態を検討したところ、ファモチジンを併用する際には10時間前又は2時間後に投与する、制酸剤を併用する際は、タシグナの投与2時間前又は2時間後に投与することでタシグナの薬物動態への影響を避けられる可能性が示された。

VIII-8. 副作用

(1) 重大な副作用と  
初期症状

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

汎血球減少（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 膵炎（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%）、うっ血性心不全（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〕

（解説）

- 11.1.1 臨床試験において、副作用として汎血球減少症、好中球減少症、白血球減少症、血小板減少症、貧血（ヘモグロビン低下）がみられた。CTCグレード3以上の好中球減少症、血小板減少症等の血液毒性が高頻度に認められたことから、定期的な血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。
- 11.1.2 *in vitro*で実施した心血管系に対する安全性薬理試験（hERGチャンネル及び摘出ウサギ心臓を用いた電気生理学的試験）において、ニロチニブによるQT間隔延長作用が示唆されている。臨床試験においても、QT間隔延長の副作用がみられたことから、心電図検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと（「VIII-1. 警告内容とその理由」、「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）。
- 11.1.3 臨床試験において、副作用として心筋梗塞、狭心症、心不全がみられたことから、心疾患の症状や徴候がみられた場合には速やかに検査を行い、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと（「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）。
- 11.1.4 国内外において、副作用として末梢動脈閉塞性疾患がみられ、壊死に至った例が認められた。観察を十分に行い、間欠性跛行、疼痛、冷感、しびれ等の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。
- 11.1.5 国内において脳梗塞や一過性脳虚血発作がみられたことから、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し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.6 国内において重篤な高血糖が集積されたことから、定期的に血糖値を測定するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。
- 11.1.7 臨床試験において、副作用として心膜炎がみられたことから、観察を十分に行い、異常がみ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。
- 11.1.8 臨床試験において、副作用として頭蓋内出血、消化管出血、後腹膜出血がみられた。外国臨床試験では消化管出血により出血性ショックに至った例もあり、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

- 11.1.9 臨床試験において、副作用として肺炎、敗血症がみられたこと、国内外において、B型肝炎ウイルスの再活性化がみられた例が報告されていることから、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）。
- 11.1.10 臨床試験において、副作用として肝炎、肝機能障害、黄疸がみられたことから、定期的に肝機能に関する血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。なお、小児を対象とした臨床試験において、2歳以上18歳未満の慢性期CML患者では、成人と比較してビリルビン増加、ALT増加、AST増加の発現頻度が高かったことが報告されている（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。
- 11.1.11 臨床試験において、副作用として膵炎がみられたことから、定期的に膵酵素（リパーゼ、アミラーゼ）に関する血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）。
- 11.1.12 臨床試験において、副作用として胸水、肺水腫、心嚢液貯留、うっ血性心不全、心タンポナーデがみられたことから、定期的に体重を測定するなど観察を十分に行い、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。特に急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。
- 11.1.13 臨床試験において、副作用として間質性肺疾患がみられたことから、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。
- 11.1.14 臨床試験において、副作用として脳浮腫がみられたことから、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。
- 11.1.15 臨床試験において、副作用として穿孔性胃腸潰瘍がみられたことから、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。
- 11.1.16 国内外において、副作用として腫瘍崩壊症候群がみられたことから、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

## (2) その他の副作用

## 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、皮膚囊腫、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%)、筋痙縮 (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、亜イレウス
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
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、けん怠感、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、血中非結合ビリルビン増加、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

1) 成人

- ①初発の慢性期の慢性骨髄性白血病に対する国際共同第Ⅲ相試験（2303試験）における副作用の種類別発現状況一覧  
別紙参照
- 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（CML）及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ALL）に対する国内第Ⅱ相試験（1101試験）における副作用の種類別発現状況一覧  
別紙参照
- ③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（CML）に対する外国第Ⅱ相試験（2101試験）における副作用の種類別発現状況一覧  
別紙参照
- ④慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病に対する特定使用成績調査における副作用の種類別発現状況一覧  
別紙参照
- ⑤慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病に対する特定使用成績調査における患者背景別副作用発現状況  
別紙参照

2) 小児

- ①慢性期の慢性骨髄性白血病（CML）に対する国際共同第Ⅱ相試験（A2203試験）における副作用の種類別発現状況一覧  
別紙参照
- ②慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病（小児）に対する特定使用成績調査における副作用の種類別発現状況一覧  
別紙参照

設定されていない

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

## VIII-10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

好中球減少症、嘔吐、眠気。

(解説)

13. 海外において過量投与例の報告があることから、患者を観察し、適切な処置を行うよう注意を喚起した。

## VIII-11. 適用上の注意

### 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。

(解説)

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

## VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

### 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。

(解説)

15.2 本剤の非臨床安全性評価の一環として、本剤のRasH2トランスジェニックマウスを用いた26週間がん原性試験を実施した。その結果、雌雄マウスで認められた扁平上皮腫瘍の一種である皮膚乳頭腫、皮膚癌及び表皮過形成が新規の毒性所見と認められ、CCDSに記載された。なお、遺伝毒性試験において、本剤はいずれの試験においても変異原性、並びに染色体構造異常誘発性及び異数性誘発性を示さなかった。また、13週までのマウス、26週までのラット、4週までのイヌ及び39週までのサルに反復投与毒性試験において、皮膚に病理組織学的変化は認められなかった(「IX-2. 毒性試験」の項参照)。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### Ⅸ-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

試験項目		試験系(n)	投与経路	投与量	特記すべき所見
中枢神経系に及ぼす作用	種々の受容体、イオンチャネル、結合蛋白及び酵素に対するニコチンブの相互作用	ヒト及び動物由来の組織、又は遺伝子工学的に適切な蛋白質を発現させた細胞株から得られたGPCR <sup>注1)</sup> (57)、イオンチャネル(8)、核受容体(5)、トランスポーター(4)、酵素(5)	<i>in vitro</i>	30 $\mu$ M以下	アデノシン3受容体 (Ki値3.2 $\mu$ M) 及びアデノシントランスポーター (Ki値1.1 $\mu$ M) に対し弱い結合親和性を示した。オピエートkappa及びタキキニン-1に対してはバッチにより親和性が異なっていた。その他の受容体等に対してはいずれも10 $\mu$ Mの濃度まで相互作用を示さなかった。
	機能観察総合評価法	ラット (10)	経口	0、300mg/kg	作用なし
及呼吸器系に及ぼす作用	呼吸数、一回換気量、分時換気量	ラット (10)	経口	0、30、300mg/kg	作用なし
心血管系に及ぼす作用	hERG <sup>注2)</sup> チャンネル阻害作用	HEK293細胞 <sup>注3)</sup> (3)	<i>in vitro</i>	0.03、0.1、0.3、1 $\mu$ M	IC <sub>50</sub> 値: 0.13 $\mu$ M
	摘出心臓を用いた電気生理学的試験	ウサギ (3)	<i>in vitro</i>	0.3、0.9、3、9、18 $\mu$ M (n=2)	3 $\mu$ M (n=1) 及び9 $\mu$ M (n=2) : APD <sup>注4)</sup> 延長 $\geq$ 3 $\mu$ M: 三角形分割 $\geq$ 0.9 $\mu$ M: 冠動脈灌流速度低下 (n=2) 18 $\mu$ M、30 $\mu$ M: 薬物沈殿
		ウサギ (6)	<i>in vitro</i>	0.005、0.015、0.05、0.15、0.5 $\mu$ M	0.5 $\mu$ M: 冠動脈灌流速度低下 (n=4)、心室細動 (n=1)、薬物沈殿
	テレメトリー試験 (生死、一般状態、体重、心電図、心拍数、血圧)	イヌ (4)	経口	0、30、100、300mg/kg	作用なし
	血管収縮作用	ヒト血管 (3~5)	<i>in vitro</i>	1、3、10 $\mu$ M	皮下血管: 作用なし 冠動脈: 3 $\mu$ M: 収縮作用あり (28.9%) 1、10 $\mu$ M: 作用なし
	血小板活性化バイオマーカー 凝固線溶バイオマーカー	ヒト血液 (男性14、女性6)	<i>in vitro</i>	1、3、10 $\mu$ g/mL	血小板活性化バイオマーカー; $\geq$ 1 $\mu$ g/mLで増加: 血小板凝集 (5 $\mu$ M ADP、collagen 5 $\mu$ g/mL)、CD31 (PECAM-1)、CD41 (GP IIb/IIIa)、CD62p (P-selectin)、CD107a、CD151+14 (platelet-leukocyte interaction)、WEDE-15 (protease-activated thrombin receptors、PAR-1) $\geq$ 1 $\mu$ g/mLで減少: closure time  凝固線溶バイオマーカー: 作用なし

注1) GPCR : G protein-coupled receptor (G蛋白共役型受容体)

注2) hERG : Human ether-a-go-go-related gene (Human ether-a-go-go-related遺伝子)

注3) HEK293細胞 : Human embryonic kidney 293 cell (ヒト胎児腎臓293細胞)

注4) APD : Action potential duration (活動電位持続時間)

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	投与量	結果
ラット	静脈内	9mg/kg又は20mg/kg	死亡なし
ラット	経口	750mg/kg (漸増試験)	概略の致死量>750mg/kg
イヌ	経口	600mg/kg (漸増試験)	概略の致死量>600mg/kg
サル	経口	600mg/kg (漸増試験)	概略の致死量>600mg/kg

(投与量はニロチニブ換算)

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与経路	試験の種類	投与量 (mg/kg/日)	投与群:n	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
マウス	経口	2週間 忍容性	0、50、150、 450	雄:6 (対照群のみ 雄:5)	50未満	450mg/kg/日:死亡、顕著な毒性による投与中止 150mg/kg/日:一過性の運動量低下及び粗毛、ビリルビンの軽度増加を伴う肝臓への影響 ≥50mg/kg/日:ALP及びグルコースの増加及び肝細胞肥大
		4週間	0、20、60、 180	雌雄各群:10	20未満	180mg/kg/日:腎尿細管好塩基球増加 ≥60mg/kg/日:BUN増加 ≥20mg/kg/日:体重増加量の減少、脱水症、赤血球パラメータ減少、総ビリルビン増加、直接及び間接ビリルビン増加
ラット	経口	2週間	0、30、100、 300	雌雄各群:5	30未満	≥100mg/kg/日:血液学的及び血液生化学的検査異常(総白血球数及びリンパ球数の増加、赤血球新生反応を伴う赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少、ビリルビン及びコレステロールの増加)、腸間膜リンパ節の赤色化部位における髄洞内の出血、血管拡張及び赤血球食細胞の増加、卵巣の卵胞膿胞又は黄体膿胞 ≥30 mg/kg/日:体重及び摂餌量減少、卵巣重量増加
		4週間	0、6、20、60	雌雄各群:10	雄:6未満 雌:20	60mg/kg/日:体重及び体重増加量減少、心臓、肝臓及び腎臓重量増加、甲状腺重量減少 ≥6mg/kg/日:腎臓の硝子滴増加 4週間回復性:体重のわずかな回復、臓器重量の回復
		4週間 回復性	0、60	雌雄各群:6		60mg/kg/日:体重及び摂餌量減少、赤血球パラメータ減少、アルブミン/グロブリン比及びクロライド減少、心臓、肝臓、腎臓、副腎、脳及び卵巣重量増加、子宮拡張 ≥20mg/kg/日:流涎、総白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数及び総コレステロール増加、心臓、肝臓及び腎臓相対重量増加 4週間回復性:60mg/kg/日群の雄の体重減少を除き回復
		26週間	0、6、20、60	雌雄各群:20	6	60mg/kg/日:耳の発赤、体重減少、ALT、ALP及び総ビリルビンの増加、門脈周囲及び肝類洞の炎症性細胞浸潤を含む肝臓の病理組織学的変化、クッパー細胞の肥大/過形成、小葉中心性胆汁うっ滞
4週間 回復性	0、60	雌雄各群:10	45mg/kg/日:嘔吐、糞量の減少及び無便並びに消瘦、体重及び摂餌量減少、ALT及びALP増加、ビリルビン及びコレステロール増加、リン減少、暗色尿、ビリルビン尿 ≥15mg/kg/日:肝臓重量増加、胆嚢粘膜の病変又は変色及び肝臓の斑状変色、過形成及び肥大したクッパー細胞の類洞内凝集、胆管増殖、小葉中心性胆汁濃縮及びリンパ球性炎症、胆嚢管腔内粘液の増加、腎尿細管上皮の空胞化 4週間回復性:45mg/kg/日群のクッパー細胞の肥大及び胆管の増殖を除き休薬により回復			
イヌ	経口	2週間	0、6、20、60	雌雄各群:1 (60mg/kg/日 投与群のみ 雌雄各群:2)	20	60mg/kg/日:耳の発赤、体重減少、ALT、ALP及び総ビリルビンの増加、門脈周囲及び肝類洞の炎症性細胞浸潤を含む肝臓の病理組織学的変化、クッパー細胞の肥大/過形成、小葉中心性胆汁うっ滞
		4週間	0、5、15、45	雌雄各群:3	5	45mg/kg/日:嘔吐、糞量の減少及び無便並びに消瘦、体重及び摂餌量減少、ALT及びALP増加、ビリルビン及びコレステロール増加、リン減少、暗色尿、ビリルビン尿 ≥15mg/kg/日:肝臓重量増加、胆嚢粘膜の病変又は変色及び肝臓の斑状変色、過形成及び肥大したクッパー細胞の類洞内凝集、胆管増殖、小葉中心性胆汁濃縮及びリンパ球性炎症、胆嚢管腔内粘液の増加、腎尿細管上皮の空胞化 4週間回復性:45mg/kg/日群のクッパー細胞の肥大及び胆管の増殖を除き休薬により回復
		4週間 回復性	0、45	雌雄各群:2		600mg/kg/日:円背位、摂餌量減少、APTT <sup>(注)</sup> 延長、肝臓重量増加、胆管拡張 ≥200mg/kg/日:異常便(軟便、水様便、血便)、体重増加量減少、血小板数増加、赤血球パラメータ減少、ALT及び総コレステロール増加、肝類洞細胞過形成/肥大及び細胞質凝集、肝小葉の明瞭化 ≥30mg/kg/日:肝臓における胆管過形成、門脈周囲の線維化 4週間回復性:総コレステロール増加及び肝臓の形態学的変化を除き休薬により回復
サル	経口	39週間	0、30、200、 600	雌雄各群:4	30未満	600mg/kg/日:円背位、摂餌量減少、APTT <sup>(注)</sup> 延長、肝臓重量増加、胆管拡張 ≥200mg/kg/日:異常便(軟便、水様便、血便)、体重増加量減少、血小板数増加、赤血球パラメータ減少、ALT及び総コレステロール増加、肝類洞細胞過形成/肥大及び細胞質凝集、肝小葉の明瞭化 ≥30mg/kg/日:肝臓における胆管過形成、門脈周囲の線維化 4週間回復性:総コレステロール増加及び肝臓の形態学的変化を除き休薬により回復
		4週間 回復性	0、600	雌雄各群:2		600mg/kg/日:円背位、摂餌量減少、APTT <sup>(注)</sup> 延長、肝臓重量増加、胆管拡張 ≥200mg/kg/日:異常便(軟便、水様便、血便)、体重増加量減少、血小板数増加、赤血球パラメータ減少、ALT及び総コレステロール増加、肝類洞細胞過形成/肥大及び細胞質凝集、肝小葉の明瞭化 ≥30mg/kg/日:肝臓における胆管過形成、門脈周囲の線維化 4週間回復性:総コレステロール増加及び肝臓の形態学的変化を除き休薬により回復

注) APTT: 活性化部分トロンボプラスチン時間

(3) 遺伝毒性試験

<in vitroのデータ>

細菌（ネズミチフス菌）を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞（マウスリンパ腫細胞）を用いたコメットアッセイ、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において、遺伝毒性は認められなかった。

<動物データ>（ラット）

ラットを用いた小核試験において、遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

ラット及びRasH2トランスジェニックマウスのがん原性試験においてラットでは5、15、40mg/kg/日の用量を104週間（2年間）継続投与（経口）したところ、がん原性に関する懸念は認められなかった。一方、RasH2トランスジェニックマウスについては30、100、300mg/kg/日の用量を26週間継続投与（経口）したところ、300mg/kg/日の群で皮膚乳頭腫、皮膚癌が認められ、がん原性が示された\*。

\* 300mg/kg/日は、承認されているヒトへの最大用量800mg/日（400mg 1日2回）における曝露量（AUC比較）の約30～40倍に相当する。また、腫瘍病変に対する無影響量（NOEL：Non Observed Effect Level）は100mg/kg/日であった。100mg/kg/日は、承認されているヒトへの最大用量800mg/日（400mg 1日2回）における曝露量（AUC比較）の約10～20倍に相当する。

(5) 生殖発生毒性試験

試験の種類	動物種	投与群：n	投与経路・投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量
受胎能及び初期胚発生	ラット	雌雄各群：25	経口 雄：交配前28日～剖検 雌：交配前14日～妊娠6日	0、20、60、180	雄：20mg/kg/日未満（一般毒性） 180mg/kg/日（受胎能） 雌：20mg/kg/日（一般毒性） 180mg/kg/日（受胎能） 胚及び胎児：20mg/kg/日未満
胚・胎児発生	ラット	雌：25	経口・妊娠6～17日	0、10、30、100	雌：10mg/kg/日 （一般毒性、生殖能） 胎児：10mg/kg/日
	ウサギ	雌：20	経口・妊娠7～20日	0、30、100、300	雌：30mg/kg/日（一般毒性） 100mg/kg/日（生殖能） 胚及び胎児：100mg/kg/日

1) 受胎能及び初期胚発生への影響に関する試験（ラット）

20mg/kg/日以上投与群（雄）と60mg/kg/日以上投与群（雌）で唾液の過剰分泌が、180mg/kg/日投与群（雄）及び60mg/kg/日以上投与群（雌）で体重減少及び摂餌量の減少が認められた。雄では180mg/kg/日投与群で精巣上体の重量の減少が認められたが、その他の生殖パラメータ（精子数、運動精子率）に対しては影響は認められなかった。雌では性周期、妊娠又は交配パラメータに対する影響は認められなかった。

胚及び胎児では20mg/kg/日以上投与群で投与量に依存した早期吸収胚の増加、それに伴う生存胎児数及び着床後死亡率への影響が認められた。これらの結果から、無毒性量は雄の一般毒性に関しては20mg/kg/日未満、雌で20mg/kg/日、生殖能に関しては雌雄ともに180mg/kg/日、胚及び胎児に関しては20mg/kg/日未満と考えられた。

2) 胚・胎児発生への影響に関する試験（ラット）

雌では30mg/kg/日以上投与群で体重増加量及び摂餌量の減少が、100mg/kg/日投与群で体重減少、妊娠子宮重量の減少が認められた。胚及び胎児では、30mg/kg/日以上投与群で着床後死亡率、並びに早期及び総吸収胚数の増加、腎乳頭小型化の発生頻度の増加、浮腫、前頭骨の骨化不全、胸骨分節の変形

が、100mg/kg/日投与群で平均生存胎児数の減少、口蓋裂、皮膚白色化、尿管拡張、前肢及び後肢の指骨の未骨化、胸骨分節融合、胸骨分節の二分骨化及び頸椎骨化不全が認められた。これらの結果から、無毒性量は雌の一般毒性及び生殖能並びに胚・胎児に関していずれも10mg/kg/日と考えられた。

### 3) 胚・胎児発生への影響に関する試験（ウサギ）

雌では100mg/kg/日以上投与群で便の減少、軟便、無便、体重増加量の減少が、300mg/kg/日投与群で摂餌量及び体重の減少、流産が認められた。胚及び胎児では、300mg/kg/日投与群で総吸収胎数増加、骨格変異（舌骨不完全骨化、舌骨弯曲、過剰肋骨、余剰骨化片等）の発現増加が認められた。これらの結果から、無毒性量は雌の一般毒性に関しては30mg/kg/日、雌の生殖能及び胚・胎児に関しては100mg/kg/日と考えられた。

### 4) 幼若ラットを用いた経口投与毒性試験

幼若ラットに2、6及び20mg/kg/日の用量で生後7日から70日まで経口投与した結果、20mg/kg/日群において体重、体重増加量及び摂餌量の減少がみられ、幼若ラットにおける無毒性量は6mg/kg/日と考えられた。幼若動物に特異的な毒性の発現及び既知毒性の重篤化はみられなかった。

### (6) 局所刺激性試験

ウサギを用いた、静脈周囲、動脈内及び静脈内投与による局所刺激性試験の結果、静脈内投与において刺激性は認められなかったものの、静脈周囲及び動脈内投与では軽度の刺激性を示した。

### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製 剤：タシグナカプセル 50mg、150mg、200mg 劇薬、処方箋医薬品 <sup>(注)</sup> 注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること 有効成分：ニロチニブ塩酸塩水和物 劇薬
X-2. 有効期間	3年
X-3. 包装状態での貯法	室温保存
X-4. 取扱い上の注意	設定されていない
X-5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：該当なし 同 効 薬：イマチニブメシル酸塩、ダサチニブ水和物、ボスチニブ水和物、 ポナチニブ塩酸塩、アシミニブ塩酸塩
X-7. 国際誕生年月日	2007年7月24日（スイス）
X-8. 製造販売承認年月日 及び承認番号、 薬価基準収載年月日、 販売開始年月日	タシグナカプセル50mg 製造販売承認年月日：2017年9月4日 承認番号：22900AMX00950000 薬価基準収載年月日：2017年11月29日 販売開始年月日：2017年12月25日  タシグナカプセル150mg 製造販売承認年月日：2010年12月21日 承認番号：22200AMX01019000 薬価基準収載年月日：2011年3月18日 販売開始年月日：2011年3月18日  タシグナカプセル200mg 製造販売承認年月日：2009年1月21日 承認番号：22100AMX00394000 薬価基準収載年月日：2009年3月13日 販売開始年月日：2009年3月13日
X-9. 効能又は効果追加、 用法及び用量変更 追加等の年月日及び その内容	2010年12月21日 効能又は効果：「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」に変更。 用法及び用量：「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。」を追加。

2017年12月25日

用法及び用量：「通常、小児には体表面積に合わせて次の投与量（ニコチニブとして1回約230mg/m<sup>2</sup>）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 <sup>2</sup> 以下	50mg
0.33～0.54m <sup>2</sup>	100mg
0.55～0.76m <sup>2</sup>	150mg
0.77～0.97m <sup>2</sup>	200mg
0.98～1.19m <sup>2</sup>	250mg
1.20～1.41m <sup>2</sup>	300mg
1.42～1.63m <sup>2</sup>	350mg
1.64m <sup>2</sup> 以上	400mg

」を追加。

X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病（成人）

再審査結果通知年月日：2020年6月25日付（薬生薬審発0625第9号）

再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病（小児）

再審査結果通知年月日：2023年3月24日付（薬生薬審発0324第2号）

再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。

X-11. 再審査期間

成人：10年、2009年1月21日～2019年1月20日（希少疾病用医薬品）

小児用法及び用量の追加：4年、2017年12月25日～2021年12月24日

X-12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

X-13. 各種コード

販売名（包装）	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算 処理コード
タシグナカプセル 50mg	4291021M3023	4291021M3023	125855401	622585501
タシグナカプセル 150mg	4291021M2027	4291021M2027	120481001	622048101
タシグナカプセル 200mg	4291021M1020	4291021M1020	118948301	620009097

X-14. 保険給付上の注意

該当資料なし

## X I . 文 献

### X I -1. 引用文献

- |   | 社内文献 No.   |
|---|------------|
| 1) 社内資料：白血病患者に対する外国第 I 相試験（2009年1月21日承認、CTD2.7.6-4.1.5）                                   | [20090205] |
| 2) Kantarjian, H. et al. : N. Engl. J. Med. 2006; 354(24): 2542-2551 (PMID : 16775235)    | [20063057] |
| 3) Tojo, A. et al. : Int. J. Hematol. 2009; 89(5): 679-688 (PMID : 19449194)              | [20094605] |
| 4) 社内資料：白血病患者に対する国内第 I 相試験（2009年1月21日承認、CTD2.7.6-4.1.2）                                   | [20090203] |
| 5) 社内資料：ニロチニブが心臓に及ぼす影響（2119試験）（2009年1月21日承認、CTD2.7.6-4.2.2）                               | [20170890] |
| 6) 社内資料：小児の白血病患者に対する外国第 I 相試験（A2120試験）（2017年12月25日承認、CTD2.7.6-4.2.2）                      | [20170888] |
| 7) 社内資料：初発の慢性期 CML 患者に対する国際共同第 III 相試験  | [20106079] |
| 8) 社内資料：小児の CML 患者に対する国際共同第 II 相試験（A2203試験）（2017年12月25日承認、CTD2.7.6-4.2.1）                 | [20170887] |
| 9) 社内資料：Abl キナーゼに対する阻害様式（2009年1月21日承認、CTD2.6.2-2.1）                                       | [20090216] |
| 10) Fiskus, W. et al. : Blood 2006; 108(2): 645-652 (PMID : 16537804)                     | [20086118] |
| 11) 社内資料：細胞株を用いた測定系による選択的阻害作用（2009年1月21日承認、CTD2.6.2-2.1）                                  | [20090213] |
| 12) Manley, P.W. et al. : Biochim. Biophys. Acta. 2005; 1754(1-2): 3-13 (PMID : 16172030) | [20086119] |
| 13) 社内資料：Bcr-Abl 変異体に対する自己リン酸化阻害、細胞増殖阻害（2009年1月21日承認、CTD2.6.2-2.2）                        | [20090214] |
| 14) 社内資料：BCR-ABL 遺伝子導入細胞を静脈内移植したマウスに対する抗腫瘍効果（2009年1月21日承認、CTD2.6.2-2.3）                   | [20090215] |
| 15) Weisberg, E. et al. : Cancer Cell 2005; 7(2): 129-141 (PMID : 15710326)               | [20050889] |
| 16) Tanaka, C. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2010; 87(2): 197-203 (PMID : 19924121)     | [20105902] |
| 17) Yin, O.Q.P. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2011; 51(11): 1580-1586 (PMID : 21712497)    | [20136558] |
| 18) 社内資料：イマチニブ抵抗性の白血病患者における母集団薬物動態解析（2017年12月25日承認、CTD2.7.2-3.3）                          | [20106293] |
| 19) 社内資料：初発の慢性期 CML 患者における母集団薬物動態解析   | [20106080] |
| 20) 社内資料：外国人における吸収、代謝、排泄試験（2009年1月21日承認、CTD2.7.6-2.1.1）                                   | [20090207] |
| 21) 社内資料：GIST 患者における母集団薬物動態解析   | [20100066] |
| 22) 社内資料：血球移行率（2009年1月21日承認、CTD2.7.2-3.1.2）   | [20090210] |
| 23) 社内資料：血漿蛋白結合（2009年1月21日承認、CTD2.7.2-3.1.2）  | [20090209] |
| 24) 社内資料：代謝酵素の同定（2009年1月21日承認、CTD2.7.2-3.1.3）   | [20090211] |
| 25) 社内資料：肝機能の影響（2017年12月25日承認、CTD2.7.2-4.3.3.5）   | [20090212] |
| 26) Yin, O.Q.P. et al. : Clin. Ther. 2009; 31(Pt2): 2459-2469 (PMID : 20110053)           | [20104916] |
| 27) 社内資料：小児の白血病患者における薬物動態（2017年12月25日承認、CTD2.7.2-2.1）                                     | [20170889] |

- 28) Tanaka, C. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2011; 51(1): 75-83 [20104915]  
(PMID : 20702754)
- 29) Yin, O.Q.P. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2010; 50(2): 188-194 [20104917]  
(PMID : 19948946)
- 30) 社内資料 : 薬物間相互作用 / ミダゾラム (外国人のデータ) [20143933]
- 31) Demetri, G.D. et al. : Clin. Cancer Res. 2009; 15(18): 5910- [20104918]  
5916 (PMID : 19723647)
- 32) Yin, O.Q.P. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2010; 50(8): 960-967 [20104914]  
(PMID : 20498287)
- 33) Yin, O.Q.P. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 2013; [20125981]  
71(1): 219-226 (PMID : 23070146)

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II . 参考資料

### X II -1. 主な外国での発売状況

本剤は米国、EUを含む世界120ヵ国以上で承認されている（2023年5月現在）。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 4. 効能又は効果

慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

#### 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/m<sup>2</sup>）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 <sup>2</sup> 以下	50mg
0.33～0.54m <sup>2</sup>	100mg
0.55～0.76m <sup>2</sup>	150mg
0.77～0.97m <sup>2</sup>	200mg
0.98～1.19m <sup>2</sup>	250mg
1.20～1.41m <sup>2</sup>	300mg
1.42～1.63m <sup>2</sup>	350mg
1.64m <sup>2</sup> 以上	400mg

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

#### 主要国における承認状況

国名	米国
販売名	TASIGNA <sup>®</sup> (nilotinib) capsules
剤形・規格	硬カプセル剤：50mg、150mg、200mg
販売企業名	Novartis
承認年	50mg：2018年、150mg：2010年、200mg：2007年
効能又は効果	<p><b>初発慢性期Ph+CMLの成人及び小児患者</b>                      タシグナは初発慢性期Ph+CMLの成人及び1歳以上の小児患者の治療を適応とする。</p> <p><b>抵抗性又は不耐容を示す慢性期及び移行期Ph+CMLの成人患者</b>                      タシグナはイマチニブを含む前治療に抵抗性又は不耐容を示す慢性期及び移行期Ph+CMLの成人患者の治療を適応とする。</p> <p><b>抵抗性又は不耐容を示す慢性期及び移行期Ph+CMLの小児患者</b>                      タシグナはチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）による前治療に抵抗性又は不耐容を示す慢性期及び移行期Ph+CMLの1歳以上の小児患者の治療を適応とする。</p>

<p>用法及び用量 (抜粋)</p>	<p>タシグナは、1日2回約12時間間隔で空腹時に服用すること。本剤の服用前2時間及び服用後1時間は食物を摂取しないこと。カプセルはそのまま水とともに服用するよう患者に指導すること。</p> <p>カプセルを飲み込むことが困難な患者においては、カプセルの内容物を小さじ1杯のアップルソース（リンゴピューレ）に混ぜることができる。混合物は直ち（15分以内）に服用し、それ以降服用するために保管しないこと。</p> <p>タシグナは、臨床的に必要があればエリスロポエチン、G-CSF等の造血成長因子と併用することができる。</p> <p>タシグナは、臨床的に必要があればヒドロキシウレア又はアナグレリドと併用することができる。</p> <p><b>初発慢性期Ph+CMLの成人患者</b>  タシグナの推奨用量は、300mg 1日2回の経口投与である。</p> <p><b>抵抗性又は不耐容の慢性期及び移行期Ph+CMLの成人患者</b>  タシグナの推奨用量は、400mg 1日2回の経口投与である。</p> <p><b>初発の慢性期Ph+CMLの小児患者、抵抗性又は不耐容の慢性期及び移行期Ph+CMLの小児患者</b>  タシグナの推奨用量は230mg/m<sup>2</sup>を1日2回50mg刻みで投与する（最大用量は1回400mg、下表を参照）。必要であれば、異なる規格のタシグナカプセルを組み合わせて望ましい用量を得る。臨床的ベネフィットがみられる限り又は忍容できない毒性が起こるまでは投与持続する。</p> <p><b>表 タシグナの小児患者用量（230mg/m<sup>2</sup>を1日2回、最大用量は1回400mg）</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体表面積（BSA）</th> <th>1回投与量</th> <th>1日投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.32m<sup>2</sup>以下</td> <td>50mg</td> <td>100mg</td> </tr> <tr> <td>0.33～0.54m<sup>2</sup></td> <td>100mg</td> <td>200mg</td> </tr> <tr> <td>0.55～0.76m<sup>2</sup></td> <td>150mg</td> <td>300mg</td> </tr> <tr> <td>0.77～0.97m<sup>2</sup></td> <td>200mg</td> <td>400mg</td> </tr> <tr> <td>0.98～1.19m<sup>2</sup></td> <td>250mg</td> <td>500mg</td> </tr> <tr> <td>1.20～1.41m<sup>2</sup></td> <td>300mg</td> <td>600mg</td> </tr> <tr> <td>1.42～1.63m<sup>2</sup></td> <td>350mg</td> <td>700mg</td> </tr> <tr> <td>1.64m<sup>2</sup>以上</td> <td>400mg</td> <td>800mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>用量調節  肝機能障害：可能であれば代替の治療を検討する。タシグナを肝機能障害患者がみられる患者へ投与する必要がある場合、次のような減量を検討する。</p> <p><b>表 肝機能障害のある成人患者に対する用量調節</b></p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>300mg 1日2回投与中の初発の慢性期のPh+CML</td> <td>軽度、中等度又は重度*</td> <td>200mg 1日2回で投与を開始し、忍容性に応じて300mg 1日2回まで増量する。</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">400mg 1日2回投与中の抵抗性又は不耐容の慢性期又は移行期のPh+CML</td> <td>軽度又は中等度*</td> <td>300mg 1日2回で投与を開始し、忍容性に応じて400mg 1日2回まで増量する。</td> </tr> <tr> <td>重度*</td> <td>200mg 1日2回で投与を開始し、忍容性に応じて300mg 1日2回、400mg 1日2回まで増量する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>*軽度：軽度の肝機能障害（Child-Pugh分類A）、中等度：中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）、重度：重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）</p>	体表面積（BSA）	1回投与量	1日投与量	0.32m <sup>2</sup> 以下	50mg	100mg	0.33～0.54m <sup>2</sup>	100mg	200mg	0.55～0.76m <sup>2</sup>	150mg	300mg	0.77～0.97m <sup>2</sup>	200mg	400mg	0.98～1.19m <sup>2</sup>	250mg	500mg	1.20～1.41m <sup>2</sup>	300mg	600mg	1.42～1.63m <sup>2</sup>	350mg	700mg	1.64m <sup>2</sup> 以上	400mg	800mg	300mg 1日2回投与中の初発の慢性期のPh+CML	軽度、中等度又は重度*	200mg 1日2回で投与を開始し、忍容性に応じて300mg 1日2回まで増量する。	400mg 1日2回投与中の抵抗性又は不耐容の慢性期又は移行期のPh+CML	軽度又は中等度*	300mg 1日2回で投与を開始し、忍容性に応じて400mg 1日2回まで増量する。	重度*	200mg 1日2回で投与を開始し、忍容性に応じて300mg 1日2回、400mg 1日2回まで増量する。
体表面積（BSA）	1回投与量	1日投与量																																		
0.32m <sup>2</sup> 以下	50mg	100mg																																		
0.33～0.54m <sup>2</sup>	100mg	200mg																																		
0.55～0.76m <sup>2</sup>	150mg	300mg																																		
0.77～0.97m <sup>2</sup>	200mg	400mg																																		
0.98～1.19m <sup>2</sup>	250mg	500mg																																		
1.20～1.41m <sup>2</sup>	300mg	600mg																																		
1.42～1.63m <sup>2</sup>	350mg	700mg																																		
1.64m <sup>2</sup> 以上	400mg	800mg																																		
300mg 1日2回投与中の初発の慢性期のPh+CML	軽度、中等度又は重度*	200mg 1日2回で投与を開始し、忍容性に応じて300mg 1日2回まで増量する。																																		
400mg 1日2回投与中の抵抗性又は不耐容の慢性期又は移行期のPh+CML	軽度又は中等度*	300mg 1日2回で投与を開始し、忍容性に応じて400mg 1日2回まで増量する。																																		
	重度*	200mg 1日2回で投与を開始し、忍容性に応じて300mg 1日2回、400mg 1日2回まで増量する。																																		

(2021年9月改訂)

X II -2. 海外における臨床  
支援情報

1) 妊婦等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌であり、本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者、9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪ADEC分類とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年9月改訂)	<p><b>5.15 Embryo-Fetal Toxicity</b> Based on findings from animal studies and its mechanism of action, Tasigna can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, administration of nilotinib to pregnant rats and rabbits during organogenesis caused adverse developmental outcomes, including embryo-fetal lethality/fetal effects (small renal papilla, fetal edema, and skeletal variations) in rats and increased resorptions of fetuses and fetal skeletal variations in rabbits at maternal area under the curve (AUCs) approximately 2 and 0.5 times, respectively, the AUC in patients receiving the recommended dose. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for at least 14 days after the last dose[see <i>Use in Specific Populations</i>(8.1,8.3), and <i>Clinical Pharmacology</i>(12.1)].</p> <p><b>8.1 Pregnancy Risk Summary</b> Based on findings from animal studies and the mechanism of action, Tasigna can cause fetal harm when administered to a pregnant woman[see <i>Clinical Pharmacology</i>(12.1)]. There are no available data in pregnant women to inform the drug-associated risk. In animal reproduction studies, administration of nilotinib to pregnant rats and rabbits during organogenesis caused adverse developmental outcomes, including embryo-fetal lethality, fetal effects, and fetal variations in rats and rabbits at maternal exposures (AUC) approximately 2 and 0.5 times, respectively, the exposures in patients at the recommended dose (see <i>Data</i>). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2%-4% and 15%-20%, respectively.</p>

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2021年9月 改訂)</p>	<p><b>Data</b> <b>Animal Data</b> In embryo-fetal development studies in rats and rabbits, pregnant animals received oral doses of nilotinib up to 100mg/kg/day and 300mg/kg/day, respectively, during the period of organogenesis. In rats, oral administration of nilotinib produced embryo-lethality/fetal effects at doses <math>\geq 30</math>mg/kg/day. At <math>\geq 30</math>mg/kg/day, skeletal variations of incomplete ossification of the frontals and misshapen sternebra were noted, and there was an increased incidence of small renal papilla and fetal edema. At 100mg/kg/day, nilotinib was associated with maternal toxicity (decreased gestation weight, gravid uterine weight, net weight gain, and food consumption) and resulted in a single incidence of cleft palate and two incidences of pale skin were noted in the fetuses. A single incidence of dilated ureters was noted in a fetus also displaying small renal papilla at 100mg/kg/day. Additional variations of forepaw and hindpaw phalanx unossified, fused sternebra, bipartite sternebra ossification, and incomplete ossification of the cervical vertebra were noted at 100mg/kg/day. In rabbits, oral administration of nilotinib resulted in the early sacrifice of two females, maternal toxicity and increased resorption of fetuses at 300mg/kg/day. Fetal skeletal variations (incomplete ossification of the hyoid, bent hyoid, supernumerary short detached ribs and the presence of additional ossification sites near the nasals, frontals and in the sternebra column) were also increased at this dose in the presence of maternal toxicity. Slight maternal toxicity was evident at 100mg/kg/day but there were no reproductive or embryo-fetal effects at this dose. At 30mg/kg/day in rats and 300mg/kg/day in rabbits, the maternal systemic exposure (AUC) were 72700ng*hr/mL and 17100ng*hr/mL respectively, representing approximately 2 and 0.5 times the exposure in humans at the highest recommended dose 400mg twice daily. When pregnant rats were dosed with nilotinib during organogenesis and through lactation, the adverse effects included a longer gestational period, lower pup body weights until weaning and decreased fertility indices in the pups when they reached maturity, all at a maternal dose of 60mg/kg (i.e., 360mg/m<sup>2</sup>, approximately 0.7 times the clinical dose of 400mg twice daily based on body surface area). At doses up to 20mg/kg (i.e., 120mg/m<sup>2</sup>, approximately 0.25 times the clinical dose of 400mg twice daily based on body surface area) no adverse effects were seen in the maternal animals or the pups.</p> <p><b>8.2 Lactation</b> <b>Risk Summary</b> No data are available regarding the presence of nilotinib or its metabolites in human milk or its effects on a breastfed child or on milk production. However, nilotinib is present in the milk of lactating rats. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise lactating women not to breastfeed during treatment with Tasigna and for at least 14 days after the last dose. <b>Animal Data</b> After a single 20mg/kg of [<sup>14</sup>C] nilotinib dose to lactating rats, the transfer of parent drug and its metabolites into milk was observed. The overall milk-to-plasma exposure ratio of total radioactivity was approximately 2, based on the AUC<sub>0-24h</sub> or AUC<sub>0-∞</sub> values. No rat metabolites of nilotinib were detected that were unique to milk.</p>

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年9月 改訂)	<p><b>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</b></p> <p><u>Pregnancy Testing</u>            Based on animal studies, Tasigna can cause fetal harm when administered to a pregnant woman[see <i>Use in Specific Populations(8.1)</i>]. Females of reproductive potential should have a pregnancy test prior to starting treatment with Tasigna.</p> <p><u>Contraception</u>  <i>Females</i>            Based on animal studies, Tasigna can cause fetal harm when administered to a pregnant woman[see <i>Use in Specific Populations(8.1)</i>]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with Tasigna and for at least 14 days after the last dose.</p> <p><i>Infertility</i>            The risk of infertility in females or males of reproductive potential has not been studied in humans. In studies in rats and rabbits, the fertility in males and females was not affected[see <i>Nonclinical Toxicology(13.1)</i>].</p>

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	D (2022年10月)

<参考>オーストラリアの分類の概要 : Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

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

Accompanying texts should be consulted for further details.

## 2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

### 9.7 小児等

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。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2021年9月 改訂)</p>	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>The safety and effectiveness of Tasigna have been established in pediatric patients greater than or equal to 1 year of age with newly diagnosed and resistant or intolerant Ph+ CML in chronic phase [see <i>Clinical Studies</i>(14.5)]. There are no data for pediatric patients under 2 years of age. Use of Tasigna in pediatric patients 1 year to less than 2 years of age with newly diagnosed or resistant or intolerant Ph+ CML in chronic phase is supported by efficacy in pediatric patients 2 to 6 years of age for these indications. The safety and effectiveness of Tasigna have been established in pediatric patients greater than or equal to 1 year of age with resistant or intolerant Ph+ CML in accelerated phase based on evidence of effectiveness from an adequate and well-controlled single-arm study in adults [see <i>Clinical Studies</i> (14.2)] with safety data from two pediatric studies as described in the next paragraph.</p> <p>Use of Tasigna in pediatric patients 1 to less than 18 years of age is supported by evidence from two clinical trials [see <i>Clinical Studies</i> (14.5)]. The 25 patients with newly diagnosed Ph+ CML-CP were in the following age groups: 6 children (age 2 to less than 12 years) and 19 adolescents (age 12 to less than 18 years). The 44 patients with resistant or intolerant Ph+ CML-CP included 18 children (age 2 to less than 12 years) and 26 adolescents (age 12 to less than 18 years). All pediatric patients received Tasigna treatment at a dose of 230mg/m<sup>2</sup> twice daily, rounded to the nearest 50 mg dose (to a maximum single dose of 400 mg). No differences in efficacy or safety were observed between the different age subgroups in the two trials.</p> <p>The frequency, type, and severity of adverse reactions observed were generally consistent with those observed in adults, with the exception of the laboratory abnormalities of hyperbilirubinemia (Grade 3/4: 16%) and transaminase elevation (AST Grade 3/4: 2.9%, ALT Grade 3/4: 10%), which were reported at a higher frequency in pediatric patients than in adults [see <i>Adverse Reactions</i> (6.1)]. For pediatric growth and development, growth retardation has been reported in pediatric patients with Ph+ CML-CP treated with Tasigna [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.14), <i>Adverse Reactions</i> (6.1)].</p> <p>The safety and effectiveness of Tasigna in pediatric patients below the age of 1 year with newly diagnosed, or resistant or intolerant Ph+ CML in chronic phase and accelerated phase, have not been established.</p>

## XIII. 備考

### XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

個別に照会すること

照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### XIII-2. その他の関連資料

#### 1) 製品同梱の使用説明書

最新の資料については、弊社ホームページの医療関係者向けサイト (<https://www.drs-net.novartis.co.jp>) を確認すること。

**タシグナ<sup>®</sup>** を投薬される  
医師、薬剤師の先生方へ

服薬指導のお願い

#### タシグナ<sup>®</sup>の用法及び用量

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

★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」は、裏面をご覧ください

**患者さんへの十分な服薬指導をお願い申し上げます。**

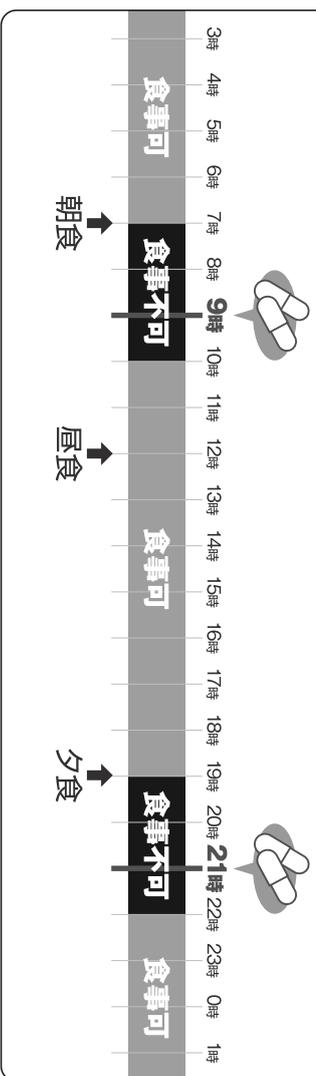
本剤の「効能又は効果」「用法及び用量」「警告・禁忌を含む使用上の注意」「効能又は効果に関連する使用上の注意」「用法及び用量に関連する使用上の注意」につきましては、添付文書をご参照ください。

裏面もご覧ください

 NOVARTIS

## タシグナ® 服用時間の例 朝9時と夜9時(21時)に服用する場合

- 食後2時間以降に服用します。
- 食事の1時間以上前に服用します。
- 1日2回、12時間毎を目安に服用します。



タシグナ®の服薬指導致に役立ていただくための、各種資料をご用意しています。  
ナビリティス ファーマ株式会社 MR へお問い合わせください。

7417684-4XXXXX

## 1) 成人

①初発の慢性期の慢性骨髄性白血病に対する国際共同第Ⅲ相試験（2303 試験）における副作用の種類別発現状況一覧<sup>注)</sup>

対象例数	300mg 1日2回			400mg 1日2回			計		
	279		計	277		計	556		
	グレード1-2	グレード3-4		グレード1-2	グレード3-4		グレード1-2	グレード3-4	計
グレード	n (%)								
発現例数 (%)	137 (49.1)	120 (43.0)	257 (92.1)	111 (40.1)	158 (57.0)	269 (97.1)	248 (44.6)	278 (50.0)	526 (94.6)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	39 (14.0)	50 (17.9)	89 (31.9)	38 (13.7)	51 (18.4)	89 (32.1)	77 (13.8)	101 (18.2)	178 (32.0)
血小板減少症	21 (7.5)	28 (10.0)	49 (17.6)	23 (8.3)	31 (11.2)	54 (19.5)	44 (7.9)	59 (10.6)	103 (18.5)
好中球減少症	9 (3.2)	33 (11.8)	42 (15.1)	6 (2.2)	24 (8.7)	30 (10.8)	15 (2.7)	57 (10.3)	72 (12.9)
貧血	15 (5.4)	6 (2.2)	21 (7.5)	19 (6.9)	7 (2.5)	26 (9.4)	34 (6.1)	13 (2.3)	47 (8.5)
白血球減少症	16 (5.7)	6 (2.2)	22 (7.9)	16 (5.8)	6 (2.2)	22 (7.9)	32 (5.8)	12 (2.2)	44 (7.9)
リンパ球減少症	5 (1.8)	0	5 (1.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	6 (1.1)	0	6 (1.1)
好酸球増加症	3 (1.1)	0	3 (1.1)	0	0	0	3 (0.5)	0	3 (0.5)
発熱性好中球減少症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	3 (0.5)	3 (0.5)
低グロブリン血症	2 (0.7)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (0.5)	0	3 (0.5)
汎血球減少症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.5)
骨髄機能不全	0	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
白血球増加症	0	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
溶血性貧血	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
<b>心臓障害</b>	15 (5.4)	2 (0.7)	17 (6.1)	18 (6.5)	11 (4.0)	29 (10.5)	33 (5.9)	13 (2.3)	46 (8.3)
動悸	8 (2.9)	0	8 (2.9)	4 (1.4)	1 (0.4)	5 (1.8)	12 (2.2)	1 (0.2)	13 (2.3)
狭心症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (1.8)	3 (0.5)	3 (0.5)	6 (1.1)
心房細動	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	0	3 (1.1)	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.7)
冠動脈疾患	0	0	0	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (1.4)	1 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.7)
心筋虚血	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.5)
頻脈	0	0	0	3 (1.1)	0	3 (1.1)	3 (0.5)	0	3 (0.5)
心室性期外収縮	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.5)
心不全	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
冠動脈狭窄	0	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
チアノーゼ	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
左室肥大	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
洞性徐脈	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
急性心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
不整脈	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
第一度房室ブロック	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
第二度房室ブロック	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
ブルガダ症候群	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
左脚ブロック	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
心不快感	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
拡張機能障害	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
左房拡張	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心嚢液貯留	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
心膜炎	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
洞性頻脈	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
上室性期外収縮	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
心室性不整脈	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
<b>耳および迷路障害</b>	4 (1.4)	0	4 (1.4)	10 (3.6)	1 (0.4)	11 (4.0)	14 (2.5)	1 (0.2)	15 (2.7)
回転性めまい	4 (1.4)	0	4 (1.4)	6 (2.2)	1 (0.4)	7 (2.5)	10 (1.8)	1 (0.2)	11 (2.0)
外耳道紅斑	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
耳痛	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
耳そう痒症	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
聴覚障害	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
聴覚過敏	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
聴力低下	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
<b>内分泌障害</b>	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (1.4)	4 (0.7)	1 (0.2)	5 (0.9)
甲状腺機能亢進症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
甲状腺機能低下症	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
続発性副甲状腺機能亢進症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
<b>眼障害</b>	30 (10.8)	0	30 (10.8)	39 (14.1)	1 (0.4)	40 (14.4)	69 (12.4)	1 (0.2)	70 (12.6)
眼乾燥	7 (2.5)	0	7 (2.5)	9 (3.2)	0	9 (3.2)	16 (2.9)	0	16 (2.9)
結膜炎	7 (2.5)	0	7 (2.5)	6 (2.2)	0	6 (2.2)	13 (2.3)	0	13 (2.3)
眼そう痒症	4 (1.4)	0	4 (1.4)	4 (1.4)	0	4 (1.4)	8 (1.4)	0	8 (1.4)
眼瞼浮腫	2 (0.7)	0	2 (0.7)	4 (1.4)	1 (0.4)	5 (1.8)	6 (1.1)	1 (0.2)	7 (1.3)
眼充血	1 (0.4)	0	1 (0.4)	5 (1.8)	0	5 (1.8)	6 (1.1)	0	6 (1.1)
結膜出血	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	4 (0.7)	0	4 (0.7)
眼窩周囲浮腫	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (1.1)	0	3 (1.1)	4 (0.7)	0	4 (0.7)
結膜刺激	2 (0.7)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (0.5)	0	3 (0.5)
アレルギー性結膜炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	3 (0.5)	0	3 (0.5)

対象例数	300mg 1日2回			400mg 1日2回			計		
	279		計	277		計	556		
	グレード1-2	グレード3-4		グレード1-2	グレード3-4		グレード1-2	グレード3-4	計
グレード	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数 (%)	137 (49.1)	120 (43.0)	257 (92.1)	111 (40.1)	158 (57.0)	269 (97.1)	248 (44.6)	278 (50.0)	526 (94.6)
眼痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	3 (0.5)	0	3 (0.5)
光視症	2 (0.7)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (0.5)	0	3 (0.5)
視力低下	0	0	0	3 (1.1)	0	3 (1.1)	3 (0.5)	0	3 (0.5)
眼瞼炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
涙液分泌低下	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
黄疸眼	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
オキユラーサーフェス疾患	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
霧視	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
眼の異常感	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
眼精疲労	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
白内障	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
網脈絡膜症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
結膜充血	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
眼出血	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
眼刺激	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
眼瞼そり痒症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
流涙増加	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
老視	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
強膜充血	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
硝子体浮遊物	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
眼球乾燥症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
<b>胃腸障害</b>	<b>113 (40.5)</b>	<b>7 (2.5)</b>	<b>120 (43.0)</b>	<b>117 (42.2)</b>	<b>10 (3.6)</b>	<b>127 (45.8)</b>	<b>230 (41.4)</b>	<b>17 (3.1)</b>	<b>247 (44.4)</b>
悪心	37 (13.3)	2 (0.7)	39 (14.0)	55 (19.9)	3 (1.1)	58 (20.9)	92 (16.5)	5 (0.9)	97 (17.4)
上腹部痛	25 (9.0)	3 (1.1)	28 (10.0)	24 (8.7)	0	24 (8.7)	49 (8.8)	3 (0.5)	52 (9.4)
便秘	27 (9.7)	0	27 (9.7)	18 (6.5)	1 (0.4)	19 (6.9)	45 (8.1)	1 (0.2)	46 (8.3)
下痢	23 (8.2)	1 (0.4)	24 (8.6)	20 (7.2)	0	20 (7.2)	43 (7.7)	1 (0.2)	44 (7.9)
嘔吐	16 (5.7)	0	16 (5.7)	22 (7.9)	3 (1.1)	25 (9.0)	38 (6.8)	3 (0.5)	41 (7.4)
腹痛	17 (6.1)	0	17 (6.1)	14 (5.1)	2 (0.7)	16 (5.8)	31 (5.6)	2 (0.4)	33 (5.9)
消化不良	13 (4.7)	0	13 (4.7)	14 (5.1)	1 (0.4)	15 (5.4)	27 (4.9)	1 (0.2)	28 (5.0)
腹部膨満	6 (2.2)	0	6 (2.2)	8 (2.9)	0	8 (2.9)	14 (2.5)	0	14 (2.5)
鼓腸	6 (2.2)	0	6 (2.2)	6 (2.2)	0	6 (2.2)	12 (2.2)	0	12 (2.2)
膵炎	2 (0.7)	0	2 (0.7)	5 (1.8)	0	5 (1.8)	7 (1.3)	0	7 (1.3)
口内乾燥	1 (0.4)	0	1 (0.4)	4 (1.4)	0	4 (1.4)	5 (0.9)	0	5 (0.9)
胃食道逆流性疾患	2 (0.7)	0	2 (0.7)	3 (1.1)	0	3 (1.1)	5 (0.9)	0	5 (0.9)
急性膵炎	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.4)	3 (0.5)	5 (0.9)
胃炎	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	4 (0.7)	0	4 (0.7)
口内炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (1.1)	0	3 (1.1)	4 (0.7)	0	4 (0.7)
腹部不快感	3 (1.1)	0	3 (1.1)	0	0	0	3 (0.5)	0	3 (0.5)
痔核	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	3 (0.5)	0	3 (0.5)
歯の知覚過敏	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
裂肛	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
口唇炎	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
クローン病	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
嚥下障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
腸炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
おくび	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
便失禁	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
白色便	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
排便回数増加	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
胃潰瘍	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
びらん性胃炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
胃腸障害	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
消化管運動障害	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
歯肉出血	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
歯肉の炎症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
歯肉痛	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
痔出血	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
裂孔ヘルニア	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
イレウス	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
大腸潰瘍	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
大腸ポリープ	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
口唇腫脹	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
メレナ	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
嚥下痛	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
食道痛	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

対象例数	300mg 1日2回			400mg 1日2回			計		
	279			277			556		
	グレード	グレード1-2	グレード3-4	計	グレード1-2	グレード3-4	計	グレード1-2	グレード3-4
発現例数 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
食道潰瘍	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
消化性潰瘍	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
肛門周囲痛	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
歯根嚢胞	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
直腸出血	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
舌苔	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	77 (27.6)	2 (0.7)	79 (28.3)	68 (24.5)	5 (1.8)	73 (26.4)	145 (26.1)	7 (1.3)	152 (27.3)
疲労	34 (12.2)	0	34 (12.2)	28 (10.1)	2 (0.7)	30 (10.8)	62 (11.2)	2 (0.4)	64 (11.5)
無力症	25 (9.0)	1 (0.4)	26 (9.3)	13 (4.7)	2 (0.7)	15 (5.4)	38 (6.8)	3 (0.5)	41 (7.4)
末梢性浮腫	14 (5.0)	1 (0.4)	15 (5.4)	19 (6.9)	0	19 (6.9)	33 (5.9)	1 (0.2)	34 (6.1)
発熱	4 (1.4)	0	4 (1.4)	6 (2.2)	0	6 (2.2)	10 (1.8)	0	10 (1.8)
非心臓性胸痛	4 (1.4)	0	4 (1.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (1.4)	7 (1.3)	1 (0.2)	8 (1.4)
悪寒	2 (0.7)	0	2 (0.7)	5 (1.8)	0	5 (1.8)	7 (1.3)	0	7 (1.3)
顔面浮腫	1 (0.4)	0	1 (0.4)	6 (2.2)	0	6 (2.2)	7 (1.3)	0	7 (1.3)
疼痛	4 (1.4)	0	4 (1.4)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	6 (1.1)	0	6 (1.1)
倦怠感	2 (0.7)	0	2 (0.7)	3 (1.1)	0	3 (1.1)	5 (0.9)	0	5 (0.9)
胸部不快感	3 (1.1)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	4 (0.7)	0	4 (0.7)
全身健康状態低下	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
易刺激性	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
胸痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
薬物相互作用	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
冷感	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
熱感	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
体温変動感	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
重力性浮腫	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
局所腫脹	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
限局性浮腫	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
全身性炎症反応症候群	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
乾燥症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	44 (15.8)	8 (2.9)	52 (18.6)	44 (15.9)	19 (6.9)	63 (22.7)	88 (15.8)	27 (4.9)	115 (20.7)
高ビリルビン血症	38 (13.6)	8 (2.9)	46 (16.5)	37 (13.4)	10 (3.6)	47 (17.0)	75 (13.5)	18 (3.2)	93 (16.7)
肝機能異常	4 (1.4)	0	4 (1.4)	4 (1.4)	2 (0.7)	6 (2.2)	8 (1.4)	2 (0.4)	10 (1.8)
肝損傷	0	0	0	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (1.4)	1 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.7)
肝細胞損傷	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.5)
肝障害	0	0	0	3 (1.1)	0	3 (1.1)	3 (0.5)	0	3 (0.5)
胆嚢炎	0	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
肝毒性	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
黄疸	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
胆道仙痛	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
薬物性肝障害	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
脂肪肝	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
中毒性肝炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
免疫系障害	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
アレルギー性浮腫	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
節足動物咬傷アレルギー	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
過敏症	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	23 (8.2)	0	23 (8.2)	24 (8.7)	1 (0.4)	25 (9.0)	47 (8.5)	1 (0.2)	48 (8.6)
毛包炎	10 (3.6)	0	10 (3.6)	7 (2.5)	0	7 (2.5)	17 (3.1)	0	17 (3.1)
鼻咽頭炎	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	4 (0.7)	0	4 (0.7)
咽頭炎	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	4 (0.7)	0	4 (0.7)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	3 (0.5)	0	3 (0.5)
口腔カンジダ症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	3 (0.5)	0	3 (0.5)
口腔ヘルペス	2 (0.7)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (0.5)	0	3 (0.5)
上気道感染	2 (0.7)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (0.5)	0	3 (0.5)
歯周炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
副鼻腔炎	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
皮下組織膿瘍	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
肛門膿瘍	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
気管支炎	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
眼感染	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
せつ	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
胃腸炎	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
単純ヘルペス	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
感染性皮膚膿瘍	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)

対象例数	300mg 1日2回			400mg 1日2回			計		
	279			277			556		
	グレード	グレード1-2	グレード3-4	計	グレード1-2	グレード3-4	計	グレード1-2	グレード3-4
発現例数 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
口唇感染	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
下気道感染	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
口腔真菌感染	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
口腔感染	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
肺炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
膿疱性皮疹	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
気道感染	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
鼻炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
皮膚感染	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
軟部組織感染	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
足部白癬	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
歯感染	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
気管炎	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	6 (2.2)	2 (0.7)	8 (2.9)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	7 (1.3)	2 (0.4)	9 (1.6)
挫傷	3 (1.1)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	4 (0.7)	0	4 (0.7)
第2度熱傷	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
頭部損傷	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腱断裂	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
移植血管閉塞	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
創傷	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
臨床検査	75 (26.9)	50 (17.9)	125 (44.8)	85 (30.7)	55 (19.9)	140 (50.5)	160 (28.8)	105 (18.9)	265 (47.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	54 (19.4)	13 (4.7)	67 (24.0)	65 (23.5)	16 (5.8)	81 (29.2)	119 (21.4)	29 (5.2)	148 (26.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29 (10.4)	5 (1.8)	34 (12.2)	37 (13.4)	5 (1.8)	42 (15.2)	66 (11.9)	10 (1.8)	76 (13.7)
血中ビリルビン増加	26 (9.3)	3 (1.1)	29 (10.4)	31 (11.2)	7 (2.5)	38 (13.7)	57 (10.3)	10 (1.8)	67 (12.1)
リパーゼ増加	7 (2.5)	23 (8.2)	30 (10.8)	8 (2.9)	20 (7.2)	28 (10.1)	15 (2.7)	43 (7.7)	58 (10.4)
アミラーゼ増加	16 (5.7)	2 (0.7)	18 (6.5)	17 (6.1)	2 (0.7)	19 (6.9)	33 (5.9)	4 (0.7)	37 (6.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (2.2)	0	6 (2.2)	14 (5.1)	0	14 (5.1)	20 (3.6)	0	20 (3.6)
血中リン減少	5 (1.8)	1 (0.4)	6 (2.2)	8 (2.9)	2 (0.7)	10 (3.6)	13 (2.3)	3 (0.5)	16 (2.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (1.4)	8 (2.9)	3 (1.1)	11 (4.0)	11 (2.0)	4 (0.7)	15 (2.7)
血小板数減少	2 (0.7)	4 (1.4)	6 (2.2)	5 (1.8)	4 (1.4)	9 (3.2)	7 (1.3)	8 (1.4)	15 (2.7)
ヘモグロビン減少	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	9 (3.2)	1 (0.4)	10 (3.6)	11 (2.0)	2 (0.4)	13 (2.3)
体重増加	5 (1.8)	3 (1.1)	8 (2.9)	4 (1.4)	0	4 (1.4)	9 (1.6)	3 (0.5)	12 (2.2)
心電図QT延長	4 (1.4)	1 (0.4)	5 (1.8)	5 (1.8)	0	5 (1.8)	9 (1.6)	1 (0.2)	10 (1.8)
血中クレアチニン増加	2 (0.7)	0	2 (0.7)	6 (2.2)	0	6 (2.2)	8 (1.4)	0	8 (1.4)
血中ブドウ糖増加	3 (1.1)	0	3 (1.1)	5 (1.8)	0	5 (1.8)	8 (1.4)	0	8 (1.4)
グロブリン減少	3 (1.1)	0	3 (1.1)	4 (1.4)	0	4 (1.4)	7 (1.3)	0	7 (1.3)
血中コレステロール増加	3 (1.1)	0	3 (1.1)	3 (1.1)	0	3 (1.1)	6 (1.1)	0	6 (1.1)
体重減少	1 (0.4)	0	1 (0.4)	4 (1.4)	0	4 (1.4)	5 (0.9)	0	5 (0.9)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3 (1.1)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	4 (0.7)	0	4 (0.7)
抱合ビリルビン増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (1.1)	0	3 (1.1)	4 (0.7)	0	4 (0.7)
血中トリグリセリド増加	2 (0.7)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.7)
血中尿酸増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (1.1)	0	3 (1.1)	4 (0.7)	0	4 (0.7)
超低比重リポ蛋白増加	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	4 (0.7)	0	4 (0.7)
血中非抱合ビリルビン増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.5)
血中インスリン増加	2 (0.7)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (0.5)	0	3 (0.5)
インスリンCペプチド増加	2 (0.7)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (0.5)	0	3 (0.5)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	3 (0.5)	0	3 (0.5)
好中球数減少	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (0.5)	3 (0.5)
白血球数減少	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.5)
血中カルシウム減少	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
血中副甲状腺ホルモン増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
血中カリウム減少	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
駆出率減少	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
高比重リポ蛋白減少	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
高比重リポ蛋白増加	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
INR 増加	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
プロトロンビン時間延長	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
アミラーゼ	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
芽球細胞陽性	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
血中アルブミン減少	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
血中カルシウム増加	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
血中クロール増加	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)

対象例数	300mg 1日2回			400mg 1日2回			計		
	279			277			556		
	グレード	グレード1-2	グレード3-4	計	グレード1-2	グレード3-4	計	グレード1-2	グレード3-4
発現例数 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血中ブドウ糖変動	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血中インスリン減少	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
血中カリウム増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
血圧上昇	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
血中ナトリウム減少	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
血中尿酸増加	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
血中尿酸	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
心電図T波振幅減少	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
ヘマトクリット増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
インスリンCペプチド減少	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
後骨髄球数増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
血小板数増加	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
総蛋白減少	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
総蛋白増加	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
トロポニンI増加	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
超低比重リポ蛋白減少	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>57 (20.4)</b>	<b>15 (5.4)</b>	<b>72 (25.8)</b>	<b>62 (22.4)</b>	<b>22 (7.9)</b>	<b>84 (30.3)</b>	<b>119 (21.4)</b>	<b>37 (6.7)</b>	<b>156 (28.1)</b>
低リン酸血症	29 (10.4)	6 (2.2)	35 (12.5)	25 (9.0)	16 (5.8)	41 (14.8)	54 (9.7)	22 (4.0)	76 (13.7)
高血糖	10 (3.6)	2 (0.7)	12 (4.3)	11 (4.0)	4 (1.4)	15 (5.4)	21 (3.8)	6 (1.1)	27 (4.9)
高コレステロール血症	8 (2.9)	1 (0.4)	9 (3.2)	16 (5.8)	0	16 (5.8)	24 (4.3)	1 (0.2)	25 (4.5)
食欲減退	10 (3.6)	0	10 (3.6)	11 (4.0)	0	11 (4.0)	21 (3.8)	0	21 (3.8)
糖尿病	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (1.8)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	5 (0.9)	2 (0.4)	7 (1.3)
高脂血症	4 (1.4)	0	4 (1.4)	3 (1.1)	0	3 (1.1)	7 (1.3)	0	7 (1.3)
高トリグリセリド血症	2 (0.7)	0	2 (0.7)	4 (1.4)	0	4 (1.4)	6 (1.1)	0	6 (1.1)
低カルシウム血症	3 (1.1)	0	3 (1.1)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	5 (0.9)	0	5 (0.9)
低カリウム血症	3 (1.1)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	4 (0.7)	1 (0.2)	5 (0.9)
高尿酸血症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (1.1)	0	3 (1.1)	4 (0.7)	0	4 (0.7)
脂質異常症	2 (0.7)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (0.5)	0	3 (0.5)
高カリウム血症	0	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.5)
低ナトリウム血症	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.5)
2型糖尿病	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.5)
痛風	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
食欲障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
体液貯留	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
高カルシウム血症	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
高ナトリウム血症	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
低血糖症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
低マグネシウム血症	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
鉄欠乏	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
脂質代謝障害	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
肥満	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
1型糖尿病	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
ビタミンD欠乏	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
亜鉛欠乏	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>75 (26.9)</b>	<b>5 (1.8)</b>	<b>80 (28.7)</b>	<b>82 (29.6)</b>	<b>8 (2.9)</b>	<b>90 (32.5)</b>	<b>157 (28.2)</b>	<b>13 (2.3)</b>	<b>170 (30.6)</b>
筋肉痛	27 (9.7)	2 (0.7)	29 (10.4)	30 (10.8)	2 (0.7)	32 (11.6)	57 (10.3)	4 (0.7)	61 (11.0)
関節痛	22 (7.9)	1 (0.4)	23 (8.2)	28 (10.1)	0	28 (10.1)	50 (9.0)	1 (0.2)	51 (9.2)
筋痙攣	25 (9.0)	0	25 (9.0)	22 (7.9)	2 (0.7)	24 (8.7)	47 (8.5)	2 (0.4)	49 (8.8)
骨痛	11 (3.9)	0	11 (3.9)	13 (4.7)	1 (0.4)	14 (5.1)	24 (4.3)	1 (0.2)	25 (4.5)
四肢痛	12 (4.3)	1 (0.4)	13 (4.7)	7 (2.5)	2 (0.7)	9 (3.2)	19 (3.4)	3 (0.5)	22 (4.0)
背部痛	7 (2.5)	0	7 (2.5)	7 (2.5)	2 (0.7)	9 (3.2)	14 (2.5)	2 (0.4)	16 (2.9)
筋骨格痛	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	5 (1.8)	1 (0.4)	6 (2.2)	6 (1.1)	2 (0.4)	8 (1.4)
筋力低下	3 (1.1)	0	3 (1.1)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	5 (0.9)	0	5 (0.9)
筋骨格系胸痛	0	0	0	3 (1.1)	0	3 (1.1)	3 (0.5)	0	3 (0.5)
筋骨格硬直	0	0	0	3 (1.1)	0	3 (1.1)	3 (0.5)	0	3 (0.5)
側腹部痛	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
関節炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)

対象例数	300mg 1日2回			400mg 1日2回			計		
	279			277			556		
	グレード	グレード1-2	グレード3-4	計	グレード1-2	グレード3-4	計	グレード1-2	グレード3-4
発現例数 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
関節障害	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
関節硬直	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
筋炎	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
骨粗鬆症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
<b>良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)</b>	<b>6 (2.2)</b>	<b>0</b>	<b>6 (2.2)</b>	<b>4 (1.4)</b>	<b>1 (0.4)</b>	<b>5 (1.8)</b>	<b>10 (1.8)</b>	<b>1 (0.2)</b>	<b>11 (2.0)</b>
皮膚乳頭腫	3 (1.1)	0	3 (1.1)	0	0	0	3 (0.5)	0	3 (0.5)
アクロコルドン	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
皮膚良性新生物	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
真珠腫	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
胃癌	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
口腔乳頭腫	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
パラプロテイン血症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
甲状腺新生物	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
<b>神経系障害</b>	<b>59 (21.1)</b>	<b>9 (3.2)</b>	<b>68 (24.4)</b>	<b>68 (24.5)</b>	<b>10 (3.6)</b>	<b>78 (28.2)</b>	<b>127 (22.8)</b>	<b>19 (3.4)</b>	<b>146 (26.3)</b>
頭痛	41 (14.7)	5 (1.8)	46 (16.5)	59 (21.3)	3 (1.1)	62 (22.4)	100 (18.0)	8 (1.4)	108 (19.4)
浮動性めまい	11 (3.9)	1 (0.4)	12 (4.3)	10 (3.6)	0	10 (3.6)	21 (3.8)	1 (0.2)	22 (4.0)
味覚異常	3 (1.1)	0	3 (1.1)	3 (1.1)	0	3 (1.1)	6 (1.1)	0	6 (1.1)
感覚鈍麻	4 (1.4)	0	4 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	5 (0.9)	1 (0.2)	6 (1.1)
末梢性ニューロパチー	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	4 (0.7)	2 (0.4)	6 (1.1)
嗜眠	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (1.4)	4 (0.7)	1 (0.2)	5 (0.9)
錯感覚	2 (0.7)	0	2 (0.7)	3 (1.1)	0	3 (1.1)	5 (0.9)	0	5 (0.9)
片頭痛	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.7)
健忘	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
知覚過敏	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
記憶障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
失神	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
振戦	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
運動失調	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
頸動脈狭窄	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
脳血管発作	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
認知障害	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
痙攣	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
異常感覚	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
頭部不快感	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
意識消失	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
精神的機能障害	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
パーキンソンニズム	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
失神寸前の状態	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
下肢静止不能症候群	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
傾眠	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
<b>精神障害</b>	<b>16 (5.7)</b>	<b>1 (0.4)</b>	<b>17 (6.1)</b>	<b>11 (4.0)</b>	<b>1 (0.4)</b>	<b>12 (4.3)</b>	<b>27 (4.9)</b>	<b>2 (0.4)</b>	<b>29 (5.2)</b>
不眠症	8 (2.9)	0	8 (2.9)	6 (2.2)	1 (0.4)	7 (2.5)	14 (2.5)	1 (0.2)	15 (2.7)
うつ病	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)	1 (0.2)	5 (0.9)
不安	3 (1.1)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	4 (0.7)	0	4 (0.7)
錯乱状態	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
落ち着きのなさ	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
感情不安定	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
抑うつ気分	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
失見当識	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
不快感	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
リビドー減退	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
悪夢	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
人格変化	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
<b>腎および尿路障害</b>	<b>2 (0.7)</b>	<b>0</b>	<b>2 (0.7)</b>	<b>3 (1.1)</b>	<b>0</b>	<b>3 (1.1)</b>	<b>5 (0.9)</b>	<b>0</b>	<b>5 (0.9)</b>
着色尿	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
排尿困難	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
血尿	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
乏尿	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
頻尿	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
多尿	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>8 (2.9)</b>	<b>0</b>	<b>8 (2.9)</b>	<b>11 (4.0)</b>	<b>1 (0.4)</b>	<b>12 (4.3)</b>	<b>19 (3.4)</b>	<b>1 (0.2)</b>	<b>20 (3.6)</b>
女性化乳房	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (1.1)	0	3 (1.1)	4 (0.7)	0	4 (0.7)

対象例数	300mg 1日2回			400mg 1日2回			計		
	279			277			556		
	グレード	グレード1-2	グレード3-4	計	グレード1-2	グレード3-4	計	グレード1-2	グレード3-4
発現例数 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
勃起不全	2 (0.7)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (0.5)	0	3 (0.5)
乳頭痛	0	0	0	3 (1.1)	0	3 (1.1)	3 (0.5)	0	3 (0.5)
月経過多	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
乳頭障害	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
乳頭腫脹	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
良性前立腺肥大症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
乳房硬結	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
性器出血	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
性器発疹	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
精索腫脹	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
子宮出血	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
外陰腔乾燥	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>14 (5.0)</b>	<b>1 (0.4)</b>	<b>15 (5.4)</b>	<b>19 (6.9)</b>	<b>2 (0.7)</b>	<b>21 (7.6)</b>	<b>33 (5.9)</b>	<b>3 (0.5)</b>	<b>36 (6.5)</b>
呼吸困難	6 (2.2)	0	6 (2.2)	9 (3.2)	1 (0.4)	10 (3.6)	15 (2.7)	1 (0.2)	16 (2.9)
咳嗽	5 (1.8)	0	5 (1.8)	3 (1.1)	0	3 (1.1)	8 (1.4)	0	8 (1.4)
鼻出血	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	3 (0.5)	0	3 (0.5)
胸水	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.5)
労作性呼吸困難	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
鼻漏	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
間質性肺疾患	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
胸膜炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
肺高血圧症	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>150 (53.8)</b>	<b>3 (1.1)</b>	<b>153 (54.8)</b>	<b>165 (59.6)</b>	<b>8 (2.9)</b>	<b>173 (62.5)</b>	<b>315 (56.7)</b>	<b>11 (2.0)</b>	<b>326 (58.6)</b>
発疹	91 (32.6)	2 (0.7)	93 (33.3)	102 (36.8)	7 (2.5)	109 (39.4)	193 (34.7)	9 (1.6)	202 (36.3)
そう痒症	48 (17.2)	1 (0.4)	49 (17.6)	42 (15.2)	1 (0.4)	43 (15.5)	90 (16.2)	2 (0.4)	92 (16.5)
脱毛症	29 (10.4)	0	29 (10.4)	38 (13.7)	0	38 (13.7)	67 (12.1)	0	67 (12.1)
皮膚乾燥	27 (9.7)	0	27 (9.7)	32 (11.6)	0	32 (11.6)	59 (10.6)	0	59 (10.6)
紅斑	7 (2.5)	0	7 (2.5)	17 (6.1)	0	17 (6.1)	24 (4.3)	0	24 (4.3)
丘疹性皮膚炎	5 (1.8)	0	5 (1.8)	5 (1.8)	0	5 (1.8)	10 (1.8)	0	10 (1.8)
アレルギー性皮膚炎	2 (0.7)	0	2 (0.7)	7 (2.5)	0	7 (2.5)	9 (1.6)	0	9 (1.6)
多汗症	6 (2.2)	0	6 (2.2)	3 (1.1)	0	3 (1.1)	9 (1.6)	0	9 (1.6)
そう痒性皮膚炎	3 (1.1)	0	3 (1.1)	5 (1.8)	0	5 (1.8)	8 (1.4)	0	8 (1.4)
寝汗	4 (1.4)	0	4 (1.4)	3 (1.1)	0	3 (1.1)	7 (1.3)	0	7 (1.3)
斑状丘疹状皮膚炎	2 (0.7)	0	2 (0.7)	5 (1.8)	0	5 (1.8)	7 (1.3)	0	7 (1.3)
ざ瘡	4 (1.4)	0	4 (1.4)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	6 (1.1)	0	6 (1.1)
皮膚炎	5 (1.8)	0	5 (1.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	6 (1.1)	0	6 (1.1)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	5 (1.8)	0	5 (1.8)	6 (1.1)	0	6 (1.1)
皮膚疼痛	2 (0.7)	0	2 (0.7)	4 (1.4)	0	4 (1.4)	6 (1.1)	0	6 (1.1)
全身性皮膚炎	3 (1.1)	0	3 (1.1)	3 (1.1)	0	3 (1.1)	6 (1.1)	0	6 (1.1)
湿疹	3 (1.1)	0	3 (1.1)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	5 (0.9)	0	5 (0.9)
丘疹	5 (1.8)	0	5 (1.8)	0	0	0	5 (0.9)	0	5 (0.9)
色素沈着障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (1.1)	0	3 (1.1)	4 (0.7)	0	4 (0.7)
紅斑性皮膚炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (1.1)	0	3 (1.1)	4 (0.7)	0	4 (0.7)
皮膚剥脱	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (1.1)	0	3 (1.1)	4 (0.7)	0	4 (0.7)
蕁麻疹	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (1.1)	0	3 (1.1)	4 (0.7)	0	4 (0.7)
薬疹	2 (0.7)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (0.5)	0	3 (0.5)
毛孔性角化症	2 (0.7)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (0.5)	0	3 (0.5)
爪の障害	3 (1.1)	0	3 (1.1)	0	0	0	3 (0.5)	0	3 (0.5)
斑状出血	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
剥脱性発疹	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
毛髪成長異常	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
光線過敏性反応	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
全身性そう痒症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
皮膚色素過剰	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
乾皮症	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
水疱	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
肝斑	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
皮膚嚢腫	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
剥脱性皮膚炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
多形紅斑	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
結節性紅斑	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
毛髪変色	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
毛髪障害	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)

対象例数	300mg 1日2回			400mg 1日2回			計		
	279			277			556		
	グレード	グレード	計	グレード	グレード	計	グレード	グレード	計
発現例数 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
過角化	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
嵌入爪	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
斑	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
睫毛眉毛脱落症	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
汗疹	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
爪破損	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
掌蹠角皮症	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
痒疹	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
乾癬	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
斑状皮疹	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
脂腺過形成	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
脂漏性皮膚炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
皮膚萎縮	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
皮膚変色	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
皮膚肥厚	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
皮膚硬結	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
皮膚局面	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
顔面腫脹	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
裂毛	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
黄色腫	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
黄色皮膚	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
<b>血管障害</b>	<b>9 (3.2)</b>	<b>4 (1.4)</b>	<b>13 (4.7)</b>	<b>17 (6.1)</b>	<b>2 (0.7)</b>	<b>19 (6.9)</b>	<b>26 (4.7)</b>	<b>6 (1.1)</b>	<b>32 (5.8)</b>
高血圧	4 (1.4)	0	4 (1.4)	6 (2.2)	0	6 (2.2)	10 (1.8)	0	10 (1.8)
潮紅	3 (1.1)	0	3 (1.1)	5 (1.8)	0	5 (1.8)	8 (1.4)	0	8 (1.4)
末梢動脈閉塞性疾患	0	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.7)
末梢動脈狭窄	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (1.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.7)
ほてり	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	3 (0.5)	0	3 (0.5)
動脈硬化症	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
間欠性跛行	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
血管障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
深部静脈血栓症	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
血腫	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
末梢冷感	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
静脈不全	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)

(60ヵ月時点 (2013年9月) の集計)

注) 本剤の承認されている用法及び用量は 「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。」 である。

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(CML)及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL)<sup>注</sup> に対する国内第Ⅱ相試験 (1101 試験) における副作用の種類別発現状況一覧

対象例数	慢性期 CML						移行期 CML											
	16												7					
	グレード 1-2		グレード 3-4		計		グレード 1-2		グレード 3-4		計							
グレード	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)						
発現例数 (%)	3	(18.8)	13	(81.3)	16	(100)	2	(28.6)	5	(71.4)	7	(100)						
<b>血液およびリンパ系障害</b>	2	(12.5)	9	(56.3)	11	(68.8)	1	(14.3)	4	(57.1)	5	(71.4)						
好中球減少症	0		6	(37.5)	6	(37.5)	0		3	(42.9)	3	(42.9)						
血小板減少症	4	(25.0)	2	(12.5)	6	(37.5)	0		2	(28.6)	2	(28.6)						
白血球減少症	2	(12.5)	3	(18.8)	5	(31.3)	0		2	(28.6)	2	(28.6)						
貧血	2	(12.5)	2	(12.5)	4	(25.0)	0		1	(14.3)	1	(14.3)						
リンパ球減少症	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0							
無顆粒球症	0		0		0		0		0		0							
凝固亢進	0		0		0		0		0		0							
高γグロブリン血症	0		0		0		1	(14.3)	0		1	(14.3)						
<b>心臓障害</b>	4	(25.0)	2	(12.5)	6	(37.5)	0		1	(14.3)	1	(14.3)						
上室性期外収縮	3	(18.8)	0		3	(18.8)	0		0		0							
動悸	2	(12.5)	0		2	(12.5)	0		0		0							
急性心筋梗塞	0		0		0		0		1	(14.3)	1	(14.3)						
狭心症	0		1	(6.3)	1	(6.3)	0		0		0							
心房細動	0		0		0		0		0		0							
徐脈	0		0		0		0		0		0							
心肥大	0		0		0		0		0		0							
心タンポナーデ	0		0		0		0		0		0							
心拡大	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0							
伝導障害	0		0		0		0		0		0							
心筋虚血	0		1	(6.3)	1	(6.3)	0		0		0							
心嚢液貯留	0		0		0		0		0		0							
洞不全症候群	0		0		0		0		0		0							
洞房ブロック	0		0		0		0		0		0							
頻脈	0		0		0		0		0		0							
心室性期外収縮	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0							
<b>耳および迷路障害</b>	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0							
耳不快感	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0							
<b>眼障害</b>	7	(43.8)	0		7	(43.8)	0		0		0							
結膜炎	3	(18.8)	0		3	(18.8)	0		0		0							
眼の異常感	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0							
眼脂	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0							
眼瞼浮腫	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0							
結膜出血	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0							
眼瞼紅斑	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0							
流涙増加	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0							
光視症	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0							
視覚障害	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0							
<b>胃腸障害</b>	9	(56.3)	0		9	(56.3)	5	(71.4)	0		5	(71.4)						
悪心	5	(31.3)	0		5	(31.3)	3	(42.9)	0		3	(42.9)						
嘔吐	5	(31.3)	0		5	(31.3)	3	(42.9)	0		3	(42.9)						
便秘	4	(25.0)	0		4	(25.0)	0		0		0							
胃不快感	3	(18.8)	0		3	(18.8)	0		0		0							
上腹部痛	0		0		0		1	(14.3)	0		1	(14.3)						
下痢	0		0		0		1	(14.3)	0		1	(14.3)						
歯痛	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0							
腹部不快感	0		0		0		1	(14.3)	0		1	(14.3)						
腹部膨満	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0							
齦歯	0		0		0		0		0		0							
消化不良	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0							
血便排泄	0		0		0		1	(14.3)	0		1	(14.3)						
痔核	0		0		0		0		0		0							
口腔内潰瘍形成	0		0		0		0		0		0							
口腔粘膜点状出血	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0							
急性肺炎	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0							
耳下腺腫大	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0							
口内炎	0		0		0		0		0		0							
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	8	(50.0)	0		8	(50.0)	2	(28.6)	0		2	(28.6)						
発熱	2	(12.5)	0		2	(12.5)	1	(14.3)	0		1	(14.3)						
倦怠感	4	(25.0)	0		4	(25.0)	0		0		0							
胸痛	3	(18.8)	0		3	(18.8)	0		0		0							
胸部不快感	3	(18.8)	0		3	(18.8)	0		0		0							



対象例数	慢性期 CML					移行期 CML						
	16					7						
	グレード 1-2		グレード 3-4		計	グレード 1-2		グレード 3-4	計			
グレード	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
発現例数 (%)	3	(18.8)	13	(81.3)	16	(100)	2	(28.6)	5	(71.4)	7	(100)
疼痛	2	(12.5)	0		2	(12.5)	0		0		0	
顔面浮腫	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
浮腫	2	(12.5)	0		2	(12.5)	0		0		0	
末梢性浮腫	1	(6.3)	0		1	(6.3)	1	(14.3)	0		1	(14.3)
疲労	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
異常感	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
熱感	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
炎症	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
腫脹	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
<b>肝胆道系障害</b>	<b>7</b>	<b>(43.8)</b>	<b>2</b>	<b>(12.5)</b>	<b>9</b>	<b>(56.3)</b>	<b>3</b>	<b>(42.9)</b>	<b>0</b>		<b>3</b>	<b>(42.9)</b>
高ビリルビン血症	3	(18.8)	2	(12.5)	5	(31.3)	3	(42.9)	0		3	(42.9)
肝機能異常	4	(25.0)	0		4	(25.0)	0		0		0	
肝障害	1	(6.3)	1	(6.3)	2	(12.5)	0		0		0	
肝腫大	0		0		0		0		0		0	
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>3</b>	<b>(18.8)</b>	<b>0</b>		<b>3</b>	<b>(18.8)</b>	<b>0</b>		<b>1</b>	<b>(14.3)</b>	<b>1</b>	<b>(14.3)</b>
毛包炎	2	(12.5)	0		2	(12.5)	0		0		0	
肺炎	0		0		0		0		1	(14.3)	1	(14.3)
白癬感染	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
気管支炎	0		0		0		0		0		0	
急性気管支炎	0		0		0		0		0		0	
胃腸炎	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
単純ヘルペス	0		0		0		0		0		0	
感染	0		0		0		0		0		0	
爪白癬	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
鼻咽頭炎	0		0		0		1	(14.3)	0		1	(14.3)
咽頭炎	0		0		0		0		0		0	
敗血症	0		0		0		0		0		0	
足部白癬	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
扁桃炎	0		0		0		0		0		0	
<b>臨床検査</b>	<b>5</b>	<b>(31.3)</b>	<b>5</b>	<b>(31.3)</b>	<b>10</b>	<b>(62.5)</b>	<b>1</b>	<b>(14.3)</b>	<b>2</b>	<b>(28.6)</b>	<b>3</b>	<b>(42.9)</b>
血中ビリルビン増加	6	(37.5)	0		6	(37.5)	1	(14.3)	0		1	(14.3)
リパーゼ増加	2	(12.5)	3	(18.8)	5	(31.3)	0		1	(14.3)	1	(14.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(18.8)	0		3	(18.8)	0		0		0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	(6.3)	1	(6.3)	0		0		0	
血中リン減少	1	(6.3)	2	(12.5)	3	(18.8)	0		1	(14.3)	1	(14.3)
心電図 QT 補正間隔延長	3	(18.8)	1	(6.3)	4	(25.0)	0		0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(12.5)	0		2	(12.5)	0		0		0	
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(6.3)	0		1	(6.3)	1	(14.3)	0		1	(14.3)
血中クレアチニン増加	2	(12.5)	0		2	(12.5)	0		0		0	
ヘモグロビン減少	3	(18.8)	0		3	(18.8)	0		0		0	
血中ブドウ糖増加	1	(6.3)	1	(6.3)	2	(12.5)	0		0		0	
血中尿素増加	0		0		0		0		0		0	
血中尿酸増加	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
C-反応性蛋白増加	0		0		0		0		0		0	
血中アルブミン減少	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
血中アミラーゼ増加	0		1	(6.3)	1	(6.3)	0		0		0	
血中カルシウム減少	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
血中クロール増加	0		0		0		0		0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
血中フィブリノゲン増加	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
血中マグネシウム増加	0		1	(6.3)	1	(6.3)	0		0		0	
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
単球数増加	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
体重減少	0		0		0		1	(14.3)	0		1	(14.3)
体重増加	0		0		0		0		0		0	
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>9</b>	<b>(56.3)</b>	<b>4</b>	<b>(25.0)</b>	<b>13</b>	<b>(81.3)</b>	<b>3</b>	<b>(42.9)</b>	<b>1</b>	<b>(14.3)</b>	<b>4</b>	<b>(57.1)</b>
高血糖	5	(31.3)	2	(12.5)	7	(43.8)	0		1	(14.3)	1	(14.3)
食欲不振	3	(18.8)	0		3	(18.8)	1	(14.3)	0		1	(14.3)
低カリウム血症	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
低カルシウム血症	1	(6.3)	0		1	(6.3)	1	(14.3)	0		1	(14.3)
高コレステロール血症	3	(18.8)	0		3	(18.8)	0		0		0	
低リン酸血症	1	(6.3)	2	(12.5)	3	(18.8)	0		0		0	
高カリウム血症	0		0		0		1	(14.3)	0		1	(14.3)
高脂血症	2	(12.5)	0		2	(12.5)	0		0		0	
高アルカリホスファターゼ血症	0		0		0		1	(14.3)	0		1	(14.3)
低アルブミン血症	0		0		0		1	(14.3)	0		1	(14.3)



対象例数	慢性期 CML					移行期 CML						
	16					7						
	グレード 1-2		グレード 3-4		計	グレード 1-2		グレード 3-4	計			
グレード	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
発現例数 (%)	3	(18.8)	13	(81.3)	16	(100)	2	(28.6)	5	(71.4)	7	(100)
低マグネシウム血症	2	(12.5)	0		2	(12.5)	0		0		0	
食欲減退	0		0		0		0		0		0	
糖尿病	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
電解質失調	0		0		0		0		0		0	
体液貯留	0		0		0		0		0		0	
高蛋白血症	0		0		0		1	(14.3)	0		1	(14.3)
高尿酸血症	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
低ナトリウム血症	0		0		0		1	(14.3)	0		1	(14.3)
低尿酸血症	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
代謝性アシドーシス	0		0		0		0		0		0	
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>6</b>	<b>(37.5)</b>	<b>0</b>		<b>6</b>	<b>(37.5)</b>	<b>2</b>	<b>(28.6)</b>	<b>0</b>		<b>2</b>	<b>(28.6)</b>
背部痛	2	(12.5)	0		2	(12.5)	0		0		0	
筋痙攣	2	(12.5)	0		2	(12.5)	1	(14.3)	0		1	(14.3)
関節痛	3	(18.8)	0		3	(18.8)	0		0		0	
筋肉痛	1	(6.3)	0		1	(6.3)	1	(14.3)	0		1	(14.3)
関節炎	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
筋骨格痛	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
筋骨格硬直	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
四肢痛	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
全身性エリテマトーデス	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
<b>良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)</b>	<b>1</b>	<b>(6.3)</b>	<b>0</b>		<b>1</b>	<b>(6.3)</b>	<b>0</b>		<b>1</b>	<b>(14.3)</b>	<b>1</b>	<b>(14.3)</b>
食食細胞性組織球症	0		0		0		0		1	(14.3)	1	(14.3)
脂漏性角化症	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
<b>神経系障害</b>	<b>5</b>	<b>(31.3)</b>	<b>1</b>	<b>(6.3)</b>	<b>6</b>	<b>(37.5)</b>	<b>2</b>	<b>(28.6)</b>	<b>1</b>	<b>(14.3)</b>	<b>3</b>	<b>(42.9)</b>
頭痛	5	(31.3)	0		5	(31.3)	2	(28.6)	0		2	(28.6)
感覚鈍麻	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
意識消失	0		1	(6.3)	1	(6.3)	0		0		0	
痙攣	0		0		0		0		0		0	
浮動性めまい	0		0		0		0		0		0	
構語障害	0		0		0		0		0		0	
味覚異常	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
脳炎	0		0		0		0		0		0	
水頭症	0		0		0		0		0		0	
肋間神経痛	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
末梢性ニューロパチー	0		0		0		0		1	(14.3)	1	(14.3)
坐骨神経痛	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
傾眠	0		0		0		0		0		0	
<b>精神障害</b>	<b>1</b>	<b>(6.3)</b>	<b>0</b>		<b>1</b>	<b>(6.3)</b>	<b>0</b>		<b>0</b>		<b>0</b>	
不眠症	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
適応障害	0		0		0		0		0		0	
<b>腎および尿路障害</b>	<b>1</b>	<b>(6.3)</b>	<b>0</b>		<b>1</b>	<b>(6.3)</b>	<b>0</b>		<b>0</b>		<b>0</b>	
頻尿	0		0		0		0		0		0	
蛋白尿	0		0		0		0		0		0	
尿閉	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>2</b>	<b>(12.5)</b>	<b>0</b>		<b>2</b>	<b>(12.5)</b>	<b>0</b>		<b>0</b>		<b>0</b>	
乳房痛	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
陰部そう痒症	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>2</b>	<b>(12.5)</b>	<b>0</b>		<b>2</b>	<b>(12.5)</b>	<b>2</b>	<b>(28.6)</b>	<b>0</b>		<b>2</b>	<b>(28.6)</b>
咳嗽	2	(12.5)	0		2	(12.5)	0		0		0	
発声障害	0		0		0		1	(14.3)	0		1	(14.3)
鼻漏	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
呼吸困難	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
鼻出血	0		0		0		1	(14.3)	0		1	(14.3)
低酸素症	0		0		0		0		0		0	
胸膜炎	0		0		0		0		0		0	
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>13</b>	<b>(81.3)</b>	<b>1</b>	<b>(6.3)</b>	<b>14</b>	<b>(87.5)</b>	<b>4</b>	<b>(57.1)</b>	<b>0</b>		<b>4</b>	<b>(57.1)</b>
発疹	6	(37.5)	1	(6.3)	7	(43.8)	3	(42.9)	0		3	(42.9)
湿疹	5	(31.3)	0		5	(31.3)	0		0		0	
そう痒症	3	(18.8)	0		3	(18.8)	1	(14.3)	0		1	(14.3)
紅斑	2	(12.5)	0		2	(12.5)	0		0		0	
皮膚乾燥	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
丘疹性皮疹	2	(12.5)	0		2	(12.5)	0		0		0	
皮膚剥脱	2	(12.5)	0		2	(12.5)	0		0		0	
脱毛症	0		0		0		1	(14.3)	0		1	(14.3)
皮膚炎	1	(6.3)	0		1	(6.3)	0		0		0	
薬疹	0		0		0		1	(14.3)	0		1	(14.3)

急性期 CML			Ph + ALL			計		
4			7			34		
グレード1-2	グレード3-4	計	グレード1-2	グレード3-4	計	グレード1-2	グレード3-4	計
n (%)	n (%)	n (%)						
0	4 (100)	4 (100)	4 (57.1)	3 (42.9)	7 (100)	9 (26.5)	25 (73.5)	34 (100)
0	0	0	0	0	0	2 (5.9)	0	2 (5.9)
0	0	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (28.6)	0	2 (28.6)	11 (32.4)	1 (2.9)	12 (35.3)
1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	0	0	0	3 (8.8)	1 (2.9)	4 (11.8)
0	0	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)	4 (11.8)	0	4 (11.8)
0	0	0	0	0	0	3 (8.8)	0	3 (8.8)
0	0	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)	3 (8.8)	0	3 (8.8)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.9)
0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	3 (42.9)	1 (14.3)	4 (57.1)	11 (32.4)	4 (11.8)	15 (44.1)
0	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (28.6)	1 (14.3)	3 (42.9)	9 (26.5)	2 (5.9)	11 (32.4)
1 (25.0)	0	1 (25.0)	1 (14.3)	0	1 (14.3)	3 (8.8)	0	3 (8.8)
0	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	2 (5.9)	2 (5.9)
0	0	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)	1 (2.9)	0	1 (2.9)
1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	1 (2.9)	1 (2.9)
0	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	1 (2.9)	1 (2.9)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	0	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)	1 (2.9)	0	1 (2.9)
1 (25.0)	0	1 (25.0)	1 (14.3)	0	1 (14.3)	3 (8.8)	0	3 (8.8)
1 (25.0)	0	1 (25.0)	1 (14.3)	0	1 (14.3)	3 (8.8)	0	3 (8.8)
0	0	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)	1 (2.9)	0	1 (2.9)
2 (50.0)	0	2 (50.0)	0	0	0	3 (8.8)	0	3 (8.8)
1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	0	0	0	0	0	2 (5.9)	0	2 (5.9)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
1 (25.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	1 (14.3)	0	1 (14.3)	7 (20.6)	1 (2.9)	8 (23.5)
0	0	0	0	0	0	2 (5.9)	0	2 (5.9)
1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	0	2 (5.9)	0	2 (5.9)
0	0	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)	2 (5.9)	0	2 (5.9)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
2 (50.0)	0	2 (50.0)	6 (85.7)	0	6 (85.7)	25 (73.5)	1 (2.9)	26 (76.5)
2 (50.0)	0	2 (50.0)	5 (71.4)	0	5 (71.4)	16 (47.1)	1 (2.9)	17 (50.0)
1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	0	6 (17.6)	0	6 (17.6)
0	0	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)	5 (14.7)	0	5 (14.7)
1 (25.0)	0	1 (25.0)	1 (14.3)	0	1 (14.3)	4 (11.8)	0	4 (11.8)
0	0	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)	2 (5.9)	0	2 (5.9)
0	0	0	0	0	0	2 (5.9)	0	2 (5.9)
0	0	0	0	0	0	2 (5.9)	0	2 (5.9)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)

対象例数	慢性期 CML			移行期 CML		
	16			7		
	グレード	グレード 1-2	グレード 3-4	計	グレード 1-2	グレード 3-4
発現例数 (%)	3 (18.8)	13 (81.3)	16 (100)	2 (28.6)	5 (71.4)	7 (100)
皮脂欠乏性湿疹	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	0	0
結節性紅斑	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	0	0
色素沈着障害	0	0	0	0	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	0
全身性皮疹	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	0	0
<b>血管障害</b>	<b>2 (12.5)</b>	<b>0</b>	<b>2 (12.5)</b>	<b>1 (14.3)</b>	<b>1 (14.3)</b>	<b>2 (28.6)</b>
高血圧	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	1 (14.3)	1 (14.3)
低血圧	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	0	0
血腫	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	0	0
ほてり	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)

急性期 CML			Ph + ALL			計		
4			7			34		
グレード 1-2	グレード 3-4	計	グレード 1-2	グレード 3-4	計	グレード 1-2	グレード 3-4	計
n (%)	n (%)							
0	4 (100)	4 (100)	4 (57.1)	3 (42.9)	7 (100)	9 (26.5)	25 (73.5)	34 (100)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	0	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	3 (8.8)	2 (5.9)	5 (14.7)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.9)
0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.9)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)

(効能又は効果の一変承認時までの集計)

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」である。

③ 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(CML)に対する外国第Ⅱ相試験(2101試験)における副作用の種類別発現状況一覧

対象例数	慢性期 CML			移行期 CML			計		
	321			137			458		
	グレード	グレード	計	グレード	グレード	計	グレード	グレード	計
	1-2	3-4		1-2	3-4		1-2	3-4	
発現例数 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	28 (8.7)	91 (28.3)	119 (37.1)	11 (8.0)	59 (43.1)	70 (51.1)	39 (8.5)	150 (32.8)	189 (41.3)
血小板減少症	24 (7.5)	66 (20.6)	90 (28.0)	7 (5.1)	45 (32.8)	52 (38.0)	31 (6.8)	111 (24.2)	142 (31.0)
好中球減少症	3 (0.9)	45 (14.0)	48 (15.0)	3 (2.2)	28 (20.4)	31 (22.6)	6 (1.3)	73 (15.9)	79 (17.2)
貧血	26 (8.1)	16 (5.0)	42 (13.1)	13 (9.5)	11 (8.0)	24 (17.5)	39 (8.5)	27 (5.9)	66 (14.4)
白血球減少症	5 (1.6)	8 (2.5)	13 (4.0)	6 (4.4)	7 (5.1)	13 (9.5)	11 (2.4)	15 (3.3)	26 (5.7)
発熱性好中球減少症	0	3 (0.9)	3 (0.9)	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (2.2)	1 (0.2)	5 (1.1)	6 (1.3)
汎血球減少症	2 (0.6)	3 (0.9)	5 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	3 (0.7)	3 (0.7)	6 (1.3)
リンパ球減少症	2 (0.6)	3 (0.9)	5 (1.6)	0	0	0	2 (0.4)	3 (0.7)	5 (1.1)
血小板血症	3 (0.9)	0	3 (0.9)	0	0	0	3 (0.7)	0	3 (0.7)
白血球増加症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
リンパ節痛	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
リンパ節症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
<b>心臓障害</b>	20 (6.2)	9 (2.8)	29 (9.0)	7 (5.1)	2 (1.5)	9 (6.6)	27 (5.9)	11 (2.4)	38 (8.3)
動悸	6 (1.9)	0	6 (1.9)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	8 (1.7)	0	8 (1.7)
心房細動	4 (1.2)	1 (0.3)	5 (1.6)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	6 (1.3)	1 (0.2)	7 (1.5)
狭心症	1 (0.3)	3 (0.9)	4 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.9)	5 (1.1)
徐脈	3 (0.9)	0	3 (0.9)	0	0	0	3 (0.7)	0	3 (0.7)
心嚢液貯留	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
心室性期外収縮	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
急性冠動脈症候群	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
不整脈	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
冠動脈硬化症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
第一度房室ブロック	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
心障害	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心不全	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
うっ血性心不全	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
心粗動	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
冠動脈狭窄	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
期外収縮	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
心臓弁閉鎖不全	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
左室機能不全	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
心筋梗塞	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心膜炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
右室不全	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
頻脈	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
三尖弁閉鎖不全症	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
心室性頻脈	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
<b>先天性、家族性および遺伝性障害</b>	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
第Ⅲ因子欠乏症	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
<b>耳および迷路障害</b>	8 (2.5)	0	8 (2.5)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	10 (2.2)	0	10 (2.2)
回転性めまい	5 (1.6)	0	5 (1.6)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	7 (1.5)	0	7 (1.5)
耳痛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
聴覚障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
耳鳴	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
<b>内分泌障害</b>	3 (0.9)	0	3 (0.9)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	4 (0.9)	0	4 (0.9)
甲状腺機能亢進症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
甲状腺機能低下症	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
甲状腺炎	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)

対象例数	慢性期 CML			移行期 CML			計		
	321			137			458		
	グレード	グレード1-2	グレード3-4	計	グレード1-2	グレード3-4	計	グレード1-2	グレード3-4
発現例数 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼障害	32 (10.0)	0	32 (10.0)	8 (5.8)	0	8 (5.8)	40 (8.7)	0	40 (8.7)
眼乾燥	6 (1.9)	0	6 (1.9)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	7 (1.5)	0	7 (1.5)
結膜炎	5 (1.6)	0	5 (1.6)	0	0	0	5 (1.1)	0	5 (1.1)
眼出血	4 (1.2)	0	4 (1.2)	0	0	0	4 (0.9)	0	4 (0.9)
視力障害	2 (0.6)	0	2 (0.6)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	4 (0.9)	0	4 (0.9)
眼刺激	3 (0.9)	0	3 (0.9)	0	0	0	3 (0.7)	0	3 (0.7)
眼そう痒症	2 (0.6)	0	2 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	3 (0.7)	0	3 (0.7)
結膜出血	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
黄痘眼	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
霧視	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
視力低下	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
眼瞼炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
結膜充血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
複視	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
眼痛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
眼部腫脹	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
眼瞼痛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
眼瞼そう痒症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
遠視	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
乾性角結膜炎	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
眼充血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
視神経乳頭浮腫	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
羞明	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
胃腸障害	142 (44.2)	14 (4.4)	156 (48.6)	40 (29.2)	3 (2.2)	43 (31.4)	182 (39.7)	17 (3.7)	199 (43.4)
悪心	76 (23.7)	3 (0.9)	79 (24.6)	12 (8.8)	1 (0.7)	13 (9.5)	88 (19.2)	4 (0.9)	92 (20.1)
便秘	42 (13.1)	1 (0.3)	43 (13.4)	13 (9.5)	0	13 (9.5)	55 (12.0)	1 (0.2)	56 (12.2)
下痢	33 (10.3)	6 (1.9)	39 (12.1)	12 (8.8)	1 (0.7)	13 (9.5)	45 (9.8)	7 (1.5)	52 (11.4)
嘔吐	39 (12.1)	2 (0.6)	41 (12.8)	5 (3.6)	0	5 (3.6)	44 (9.6)	2 (0.4)	46 (10.0)
腹痛	15 (4.7)	2 (0.6)	17 (5.3)	9 (6.6)	1 (0.7)	10 (7.3)	24 (5.2)	3 (0.7)	27 (5.9)
上腹部痛	14 (4.4)	1 (0.3)	15 (4.7)	6 (4.4)	0	6 (4.4)	20 (4.4)	1 (0.2)	21 (4.6)
消化不良	14 (4.4)	0	14 (4.4)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	15 (3.3)	0	15 (3.3)
鼓腸	10 (3.1)	0	10 (3.1)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	11 (2.4)	0	11 (2.4)
腹部不快感	7 (2.2)	0	7 (2.2)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	9 (2.0)	0	9 (2.0)
腹部膨満	5 (1.6)	0	5 (1.6)	0	0	0	5 (1.1)	0	5 (1.1)
膵炎	4 (1.2)	0	4 (1.2)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	5 (1.1)	0	5 (1.1)
胃食道逆流性疾患	4 (1.2)	0	4 (1.2)	0	0	0	4 (0.9)	0	4 (0.9)
口内炎	4 (1.2)	0	4 (1.2)	0	0	0	4 (0.9)	0	4 (0.9)
腹部圧痛	3 (0.9)	0	3 (0.9)	0	0	0	3 (0.7)	0	3 (0.7)
口内乾燥	3 (0.9)	0	3 (0.9)	0	0	0	3 (0.7)	0	3 (0.7)
痔核	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
メレナ	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
口腔内潰瘍形成	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
アフタ性口内炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
血性下痢	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
腸憩室	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心窩部不快感	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
変色便	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
胃潰瘍	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
胃炎	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
胃腸障害	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
胃腸出血	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
穿孔性胃腸潰瘍	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
歯肉出血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
歯肉痛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
歯肉腫脹	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
吐血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
痔出血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
胃酸過多	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
口唇腫脹	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
粘液便	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
潰瘍性食道炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
歯周炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
直腸出血	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
後腹膜出血	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
流涎過多	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
亜イレウス	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)

対象例数	慢性期 CML			移行期 CML			計		
	321			137			458		
	グレード1-2	グレード3-4	計	グレード1-2	グレード3-4	計	グレード1-2	グレード3-4	計
グレード	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
発現例数 (%)	115 (35.8)	189 (58.9)	304 (94.7)	38 (27.7)	82 (59.9)	120 (87.6)	153 (33.4)	271 (59.2)	424 (92.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	105 (32.7)	8 (2.5)	113 (35.2)	29 (21.2)	3 (2.2)	32 (23.4)	134 (29.3)	11 (2.4)	145 (31.7)
疲労	61 (19.0)	4 (1.2)	65 (20.2)	13 (9.5)	1 (0.7)	14 (10.2)	74 (16.2)	5 (1.1)	79 (17.2)
末梢性浮腫	20 (6.2)	0	20 (6.2)	7 (5.1)	0	7 (5.1)	27 (5.9)	0	27 (5.9)
無力症	21 (6.5)	0	21 (6.5)	5 (3.6)	0	5 (3.6)	26 (5.7)	0	26 (5.7)
発熱	13 (4.0)	0	13 (4.0)	8 (5.8)	1 (0.7)	9 (6.6)	21 (4.6)	1 (0.2)	22 (4.8)
胸痛	5 (1.6)	1 (0.3)	6 (1.9)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	6 (1.3)	1 (0.2)	7 (1.5)
疼痛	4 (1.2)	1 (0.3)	5 (1.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	5 (1.1)	2 (0.4)	7 (1.5)
倦怠感	4 (1.2)	1 (0.3)	5 (1.6)	0	0	0	4 (0.9)	1 (0.2)	5 (1.1)
悪寒	2 (0.6)	0	2 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	3 (0.7)	0	3 (0.7)
顔面浮腫	1 (0.3)	0	1 (0.3)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	3 (0.7)	0	3 (0.7)
歩行障害	2 (0.6)	0	2 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	3 (0.7)	0	3 (0.7)
インフルエンザ様疾患	3 (0.9)	0	3 (0.9)	0	0	0	3 (0.7)	0	3 (0.7)
胸部不快感	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
全身健康状態低下	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
重力性浮腫	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
非心臓性胸痛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
異常感	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
体温変動感	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
異常高熱	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
易刺激性	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
局所腫脹	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
粘膜乾燥	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
粘膜の炎症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
浮腫	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
圧迫感	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	17 (5.3)	10 (3.1)	27 (8.4)	10 (7.3)	4 (2.9)	14 (10.2)	27 (5.9)	14 (3.1)	41 (9.0)
高ビリルビン血症	15 (4.7)	8 (2.5)	23 (7.2)	7 (5.1)	4 (2.9)	11 (8.0)	22 (4.8)	12 (2.6)	34 (7.4)
黄疸	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
胆管結石	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
胆汁うっ滞	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
肝細胞融解性肝炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
中毒性肝炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
肝腫大	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
肝毒性	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
免疫系障害	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
Rh 不適合	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	19 (5.9)	4 (1.2)	23 (7.2)	11 (8.0)	5 (3.6)	16 (11.7)	30 (6.6)	9 (2.0)	39 (8.5)
毛包炎	5 (1.6)	0	5 (1.6)	0	0	0	5 (1.1)	0	5 (1.1)
下気道感染	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.9)
肺炎	0	0	0	1 (0.7)	3 (2.2)	4 (2.9)	1 (0.2)	3 (0.7)	4 (0.9)
膿疱性皮疹	1 (0.3)	0	1 (0.3)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	3 (0.7)	0	3 (0.7)
気管支炎	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
胃腸炎	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
肺感染	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
鼻咽頭炎	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
口腔カンジダ症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
咽頭炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
尿路感染	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
カンジダ症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
膀胱炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
せつ	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
ヘルペス眼感染	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
単純ヘルペス	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
感染	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
インフルエンザ	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
限局性感染	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
爪真菌症	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
敗血症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
副鼻腔炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
上気道感染	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)

対象例数	慢性期 CML			移行期 CML			計		
	321			137			458		
	グレード1-2	グレード3-4	計	グレード1-2	グレード3-4	計	グレード1-2	グレード3-4	計
グレード	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
発現例数 (%)	115 (35.8)	189 (58.9)	304 (94.7)	38 (27.7)	82 (59.9)	120 (87.6)	153 (33.4)	271 (59.2)	424 (92.6)
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.9)	2 (0.6)	5 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	4 (0.9)	2 (0.4)	6 (1.3)
節足動物咬傷	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
転倒	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
眼窩周囲血腫	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
処置後血腫	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
硬膜下出血	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
サンバーン	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
臨床検査	62 (19.3)	62 (19.3)	124 (38.6)	18 (13.1)	25 (18.2)	43 (31.4)	80 (17.5)	87 (19.0)	167 (36.5)
リパーゼ増加	16 (5.0)	25 (7.8)	41 (12.8)	8 (5.8)	10 (7.3)	18 (13.1)	24 (5.2)	35 (7.6)	59 (12.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	26 (8.1)	8 (2.5)	34 (10.6)	4 (2.9)	1 (0.7)	5 (3.6)	30 (6.6)	9 (2.0)	39 (8.5)
血中ビリルビン増加	20 (6.2)	2 (0.6)	22 (6.9)	7 (5.1)	4 (2.9)	11 (8.0)	27 (5.9)	6 (1.3)	33 (7.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (5.3)	3 (0.9)	20 (6.2)	4 (2.9)	0	4 (2.9)	21 (4.6)	3 (0.7)	24 (5.2)
血中アミラーゼ増加	8 (2.5)	8 (2.5)	16 (5.0)	3 (2.2)	3 (2.2)	6 (4.4)	11 (2.4)	11 (2.4)	22 (4.8)
体重減少	17 (5.3)	0	17 (5.3)	3 (2.2)	0	3 (2.2)	20 (4.4)	0	20 (4.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	11 (3.4)	5 (1.6)	16 (5.0)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	12 (2.6)	5 (1.1)	17 (3.7)
血小板数減少	2 (0.6)	8 (2.5)	10 (3.1)	0	3 (2.2)	3 (2.2)	2 (0.4)	11 (2.4)	13 (2.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (1.9)	1 (0.3)	7 (2.2)	5 (3.6)	0	5 (3.6)	11 (2.4)	1 (0.2)	12 (2.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (2.2)	2 (0.6)	9 (2.8)	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (2.2)	9 (2.0)	3 (0.7)	12 (2.6)
心電図 QT 延長	6 (1.9)	0	6 (1.9)	6 (4.4)	0	6 (4.4)	12 (2.6)	0	12 (2.6)
体重増加	10 (3.1)	0	10 (3.1)	0	0	0	10 (2.2)	0	10 (2.2)
ヘモグロビン減少	3 (0.9)	0	3 (0.9)	1 (0.7)	5 (3.6)	6 (4.4)	4 (0.9)	5 (1.1)	9 (2.0)
白血球数減少	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.9)	3 (2.2)	2 (1.5)	5 (3.6)	4 (0.9)	4 (0.9)	8 (1.7)
好中球数減少	1 (0.3)	3 (0.9)	4 (1.2)	0	3 (2.2)	3 (2.2)	1 (0.2)	6 (1.3)	7 (1.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加	3 (0.9)	1 (0.3)	4 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.7)	2 (0.4)	5 (1.1)
血中ブドウ糖増加	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (1.2)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	3 (0.7)	2 (0.4)	5 (1.1)
血中クレアチニン増加	2 (0.6)	0	2 (0.6)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	4 (0.9)	0	4 (0.9)
体温上昇	2 (0.6)	0	2 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	3 (0.7)	0	3 (0.7)
肝機能検査異常	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.9)	0	0	0	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.7)
白血球数増加	3 (0.9)	0	3 (0.9)	0	0	0	3 (0.7)	0	3 (0.7)
血中非抱合ビリルビン増加	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
血中ブドウ糖減少	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
血中リン減少	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
血中尿素増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
心雑音	0	0	0	2 (1.5)	0	2 (1.5)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
好中球数増加	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
血中コレステロール増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
血中マグネシウム減少	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
血中リン	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血中カリウム減少	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
心電図 ST 部分下降	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
心電図 T 波逆転	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
ハプトグロビン減少	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肝酵素上昇	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
INR 増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
リパーゼ減少	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
赤血球数減少	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
血清フェリチン減少	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
トロポニン増加	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
トロポニン T 増加	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

対象例数	慢性期 CML			移行期 CML			計		
	321			137			458		
	グレード 1-2	グレード 3-4	計	グレード 1-2	グレード 3-4	計	グレード 1-2	グレード 3-4	計
グレード	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数 (%)	115 (35.8)	189 (58.9)	304 (94.7)	38 (27.7)	82 (59.9)	120 (87.6)	153 (33.4)	271 (59.2)	424 (92.6)
<b>代謝および栄養障害</b>	53 (16.5)	14 (4.4)	67 (20.9)	17 (12.4)	6 (4.4)	23 (16.8)	70 (15.3)	20 (4.4)	90 (19.7)
食欲不振	22 (6.9)	1 (0.3)	23 (7.2)	8 (5.8)	0	8 (5.8)	30 (6.6)	1 (0.2)	31 (6.8)
低リン酸血症	5 (1.6)	3 (0.9)	8 (2.5)	3 (2.2)	4 (2.9)	7 (5.1)	8 (1.7)	7 (1.5)	15 (3.3)
高血糖	6 (1.9)	5 (1.6)	11 (3.4)	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (2.2)	8 (1.7)	6 (1.3)	14 (3.1)
低カルシウム血症	5 (1.6)	0	5 (1.6)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	7 (1.5)	0	7 (1.5)
低マグネシウム血症	6 (1.9)	0	6 (1.9)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	7 (1.5)	0	7 (1.5)
食欲減退	6 (1.9)	0	6 (1.9)	0	0	0	6 (1.3)	0	6 (1.3)
高カリウム血症	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.4)	3 (0.7)	5 (1.1)
低カリウム血症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	3 (2.2)	1 (0.7)	4 (2.9)	4 (0.9)	1 (0.2)	5 (1.1)
低ナトリウム血症	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (1.2)	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.9)
脱水	2 (0.6)	0	2 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	3 (0.7)	0	3 (0.7)
糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.7)
体液貯留	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
高マグネシウム血症	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
食欲亢進	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
耐糖能障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
高カルシウム血症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
高リン酸血症	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
高尿酸血症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
無機質欠乏	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
ボタグラ	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
2型糖尿病	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	89 (27.7)	16 (5.0)	105 (32.7)	32 (23.4)	5 (3.6)	37 (27.0)	121 (26.4)	21 (4.6)	142 (31.0)
筋肉痛	30 (9.3)	3 (0.9)	33 (10.3)	11 (8.0)	1 (0.7)	12 (8.8)	41 (9.0)	4 (0.9)	45 (9.8)
筋痙攣	23 (7.2)	1 (0.3)	24 (7.5)	13 (9.5)	0	13 (9.5)	36 (7.9)	1 (0.2)	37 (8.1)
関節痛	20 (6.2)	4 (1.2)	24 (7.5)	7 (5.1)	0	7 (5.1)	27 (5.9)	4 (0.9)	31 (6.8)
骨痛	21 (6.5)	3 (0.9)	24 (7.5)	5 (3.6)	0	5 (3.6)	26 (5.7)	3 (0.7)	29 (6.3)
四肢痛	15 (4.7)	2 (0.6)	17 (5.3)	7 (5.1)	1 (0.7)	8 (5.8)	22 (4.8)	3 (0.7)	25 (5.5)
筋骨格痛	10 (3.1)	0	10 (3.1)	3 (2.2)	0	3 (2.2)	13 (2.8)	0	13 (2.8)
背部痛	3 (0.9)	1 (0.3)	4 (1.2)	3 (2.2)	0	3 (2.2)	6 (1.3)	1 (0.2)	7 (1.5)
筋骨格系胸痛	4 (1.2)	0	4 (1.2)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	5 (1.1)	1 (0.2)	6 (1.3)
頸部痛	5 (1.6)	0	5 (1.6)	0	0	0	5 (1.1)	0	5 (1.1)
関節腫脹	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.7)
側腹部痛	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
筋力低下	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
筋骨格硬直	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
関節炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
筋萎縮	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
筋炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
腱痛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
<b>良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびボリーブを含む)</b>	3 (0.9)	0	3 (0.9)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	4 (0.9)	0	4 (0.9)
皮膚乳頭腫	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
脂肪腫	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
甲状腺新生物	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)

対象例数	慢性期 CML			移行期 CML			計		
	321			137			458		
	グレード	グレード1-2	グレード3-4	計	グレード1-2	グレード3-4	計	グレード1-2	グレード3-4
発現例数 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>神経系障害</b>	72 (22.4)	10 (3.1)	82 (25.5)	16 (11.7)	4 (2.9)	20 (14.6)	88 (19.2)	14 (3.1)	102 (22.3)
頭痛	52 (16.2)	5 (1.6)	57 (17.8)	10 (7.3)	1 (0.7)	11 (8.0)	62 (13.5)	6 (1.3)	68 (14.8)
浮動性めまい	8 (2.5)	0	8 (2.5)	3 (2.2)	0	3 (2.2)	11 (2.4)	0	11 (2.4)
味覚異常	5 (1.6)	0	5 (1.6)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	7 (1.5)	0	7 (1.5)
錯感覚	7 (2.2)	0	7 (2.2)	0	0	0	7 (1.5)	0	7 (1.5)
感覚鈍麻	4 (1.2)	1 (0.3)	5 (1.6)	0	0	0	4 (0.9)	1 (0.2)	5 (1.1)
注意力障害	3 (0.9)	0	3 (0.9)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.9)
知覚過敏	4 (1.2)	0	4 (1.2)	0	0	0	4 (0.9)	0	4 (0.9)
振戦	1 (0.3)	0	1 (0.3)	3 (2.2)	0	3 (2.2)	4 (0.9)	0	4 (0.9)
嗜眠	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.7)
片頭痛	2 (0.6)	0	2 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	3 (0.7)	0	3 (0.7)
脳出血	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
認知障害	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
神経痛	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
末梢性ニューロパチー	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
感覚障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
失語症	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
運動失調	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
軸索型ニューロパチー	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
平衡障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
脳浮腫	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
灼熱感	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
脳虚血	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
痙攣	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
構語障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
味覚減退	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
嗅覚減退	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
意識消失	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
神経筋ブロック	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
視神経炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
睡眠の質低下	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
ヘルペス後神経痛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
失神寸前の状態	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
坐骨神経痛	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
失神	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
三叉神経痛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
<b>精神障害</b>	22 (6.9)	1 (0.3)	23 (7.2)	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (2.2)	24 (5.2)	2 (0.4)	26 (5.7)
不眠症	9 (2.8)	0	9 (2.8)	0	0	0	9 (2.0)	0	9 (2.0)
うつ病	5 (1.6)	0	5 (1.6)	0	0	0	5 (1.1)	0	5 (1.1)
不安	2 (0.6)	0	2 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	3 (0.7)	0	3 (0.7)
神経過敏	3 (0.9)	0	3 (0.9)	0	0	0	3 (0.7)	0	3 (0.7)
睡眠障害	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
異常な夢	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
錯乱状態	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
抑うつ気分	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
失見当識	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
感情の平板化	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
リビド消失	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
パニック発作	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
落ち着きのなさ	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
<b>腎および尿路障害</b>	9 (2.8)	1 (0.3)	10 (3.1)	5 (3.6)	0	5 (3.6)	14 (3.1)	1 (0.2)	15 (3.3)
頻尿	5 (1.6)	0	5 (1.6)	0	0	0	5 (1.1)	0	5 (1.1)
夜間頻尿	1 (0.3)	0	1 (0.3)	3 (2.2)	0	3 (2.2)	4 (0.9)	0	4 (0.9)
排尿困難	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
尿意切迫	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
腎臓痛	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
尿失禁	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
血尿	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
腎不全	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

対象例数	慢性期 CML			移行期 CML			計		
	321			137			458		
	グレード 1-2	グレード 3-4	計	グレード 1-2	グレード 3-4	計	グレード 1-2	グレード 3-4	計
グレード	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数 (%)	115 (35.8)	189 (58.9)	304 (94.7)	38 (27.7)	82 (59.9)	120 (87.6)	153 (33.4)	271 (59.2)	424 (92.6)
<b>生殖系および乳房障害</b>	16 (5.0)	0	16 (5.0)	6 (4.4)	0	6 (4.4)	22 (4.8)	0	22 (4.8)
乳頭痛	4 (1.2)	0	4 (1.2)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	6 (1.3)	0	6 (1.3)
女性化乳房	2 (0.6)	0	2 (0.6)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	4 (0.9)	0	4 (0.9)
乳房痛	2 (0.6)	0	2 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	3 (0.7)	0	3 (0.7)
勃起不全	2 (0.6)	0	2 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	3 (0.7)	0	3 (0.7)
乳頭腫脹	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
乳房腫脹	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
性器紅斑	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
性器発疹	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
前立腺閉塞	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
性機能不全	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
精巣痛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
外陰腔乾燥	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
外陰腔そう痒症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	35 (10.9)	6 (1.9)	41 (12.8)	6 (4.4)	1 (0.7)	7 (5.1)	41 (9.0)	7 (1.5)	48 (10.5)
呼吸困難	15 (4.7)	2 (0.6)	17 (5.3)	0	0	0	15 (3.3)	2 (0.4)	17 (3.7)
咳嗽	9 (2.8)	1 (0.3)	10 (3.1)	0	0	0	9 (2.0)	1 (0.2)	10 (2.2)
労作性呼吸困難	9 (2.8)	1 (0.3)	10 (3.1)	0	0	0	9 (2.0)	1 (0.2)	10 (2.2)
発声障害	4 (1.2)	0	4 (1.2)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	6 (1.3)	0	6 (1.3)
鼻出血	3 (0.9)	0	3 (0.9)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	5 (1.1)	0	5 (1.1)
口腔咽頭痛	2 (0.6)	0	2 (0.6)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	4 (0.9)	0	4 (0.9)
胸水	3 (0.9)	1 (0.3)	4 (1.2)	0	0	0	3 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.9)
胸膜炎	0	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.7)
間質性肺疾患	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
胸膜痛	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
肺高血圧症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
肺水腫	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
副鼻腔うっ血	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
咽喉刺激感	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
肺浸潤	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
湿性咳嗽	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
ラ音	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
鼻漏	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
喘鳴	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)

対象例数	慢性期 CML			移行期 CML			計		
	321			137			458		
	グレード1-2	グレード3-4	計	グレード1-2	グレード3-4	計	グレード1-2	グレード3-4	計
グレード	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数 (%)	115 (35.8)	189 (58.9)	304 (94.7)	38 (27.7)	82 (59.9)	120 (87.6)	153 (33.4)	271 (59.2)	424 (92.6)
皮膚および皮下組織障害	164 (51.1)	18 (5.6)	182 (56.7)	58 (42.3)	0	58 (42.3)	222 (48.5)	18 (3.9)	240 (52.4)
発疹	93 (29.0)	6 (1.9)	99 (30.8)	29 (21.2)	0	29 (21.2)	122 (26.6)	6 (1.3)	128 (27.9)
そう痒症	81 (25.2)	3 (0.9)	84 (26.2)	24 (17.5)	0	24 (17.5)	105 (22.9)	3 (0.7)	108 (23.6)
脱毛症	27 (8.4)	0	27 (8.4)	12 (8.8)	0	12 (8.8)	39 (8.5)	0	39 (8.5)
皮膚乾燥	20 (6.2)	0	20 (6.2)	5 (3.6)	0	5 (3.6)	25 (5.5)	0	25 (5.5)
紅斑	22 (6.9)	1 (0.3)	23 (7.2)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	24 (5.2)	1 (0.2)	25 (5.5)
多汗症	10 (3.1)	1 (0.3)	11 (3.4)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	12 (2.6)	1 (0.2)	13 (2.8)
寝汗	9 (2.8)	0	9 (2.8)	4 (2.9)	0	4 (2.9)	13 (2.8)	0	13 (2.8)
全身性皮疹	6 (1.9)	2 (0.6)	8 (2.5)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	8 (1.7)	2 (0.4)	10 (2.2)
皮膚疼痛	7 (2.2)	1 (0.3)	8 (2.5)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	8 (1.7)	1 (0.2)	9 (2.0)
丘疹性皮疹	6 (1.9)	0	6 (1.9)	3 (2.2)	0	3 (2.2)	9 (2.0)	0	9 (2.0)
全身性そう痒症	7 (2.2)	0	7 (2.2)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	8 (1.7)	0	8 (1.7)
そう痒性皮疹	5 (1.6)	1 (0.3)	6 (1.9)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	7 (1.5)	1 (0.2)	8 (1.7)
皮膚病変	6 (1.9)	1 (0.3)	7 (2.2)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	7 (1.5)	1 (0.2)	8 (1.7)
湿疹	5 (1.6)	0	5 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	6 (1.3)	0	6 (1.3)
蕁麻疹	3 (0.9)	0	3 (0.9)	3 (2.2)	0	3 (2.2)	6 (1.3)	0	6 (1.3)
眼窩周囲浮腫	3 (0.9)	0	3 (0.9)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	5 (1.1)	0	5 (1.1)
乾皮症	5 (1.6)	0	5 (1.6)	0	0	0	5 (1.1)	0	5 (1.1)
紅斑性皮疹	3 (0.9)	0	3 (0.9)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	4 (0.9)	0	4 (0.9)
剥脱性発疹	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.7)
斑状皮疹	2 (0.6)	0	2 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	3 (0.7)	0	3 (0.7)
皮膚剥脱	3 (0.9)	0	3 (0.9)	0	0	0	3 (0.7)	0	3 (0.7)
皮膚炎	0	0	0	2 (1.5)	0	2 (1.5)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
斑状出血	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
全身紅斑	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
毛質異常	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
紅色汗疹	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
皮膚異常臭	0	0	0	2 (1.5)	0	2 (1.5)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
顔面腫脹	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
ざ瘡	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
水疱	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
薬疹	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
結節性紅斑	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
毛髪変色	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
毛髪成長異常	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
内出血発生の増加傾向	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
毛孔性角化症	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
爪変色	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
点状出血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
光線過敏性反応	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
立毛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
痒疹	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
アレルギー性そう痒症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
乾癬	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
毛孔性皮疹	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
皮膚灼熱感	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
皮膚変色	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
皮膚亀裂	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
皮膚色素過剰	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
皮膚毒性	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
皮膚潰瘍	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
皮下結節	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
中毒性皮疹	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
裂毛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
黄色皮膚	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)

対象例数	慢性期 CML			移行期 CML			計		
	321			137			458		
	グレード 1-2	グレード 3-4	計	グレード 1-2	グレード 3-4	計	グレード 1-2	グレード 3-4	計
グレード	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数 (%)	115 (35.8)	189 (58.9)	304 (94.7)	38 (27.7)	82 (59.9)	120 (87.6)	153 (33.4)	271 (59.2)	424 (92.6)
血管障害	20 (6.2)	5 (1.6)	25 (7.8)	7 (5.1)	2 (1.5)	9 (6.6)	27 (5.9)	7 (1.5)	34 (7.4)
高血圧	7 (2.2)	1 (0.3)	8 (2.5)	3 (2.2)	1 (0.7)	4 (2.9)	10 (2.2)	2 (0.4)	12 (2.6)
潮紅	6 (1.9)	0	6 (1.9)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	7 (1.5)	0	7 (1.5)
血腫	3 (0.9)	0	3 (0.9)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	4 (0.9)	0	4 (0.9)
ほてり	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.7)
高血圧クリーゼ	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
四肢動脈狭窄	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
低血圧	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
間欠性跛行	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
起立性低血圧	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
末梢冷感	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
出血性ショック	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血栓症	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
静脈不全	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)

(効能又は効果の一変承認時までの集計)

## ④慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病に対する特定使用成績調査における副作用の種類別発現状況一覧

副作用等の種類	発現件数 (%)
安全性解析対象症例数	928
副作用等の発現症例数	720 (77.59)
<b>感染症および寄生虫症</b>	
膿疱性ざ瘡	1 (0.11)
気管支炎	1 (0.11)
蜂巣炎	2 (0.22)
結膜炎	2 (0.22)
毛包炎	1 (0.11)
皮膚真菌感染	1 (0.11)
歯肉炎	1 (0.11)
帯状疱疹	2 (0.22)
感染	4 (0.43)
上咽頭炎	2 (0.22)
爪真菌症	1 (0.11)
肺炎	7 (0.75)
インフルエンザ性肺炎	1 (0.11)
敗血症	2 (0.22)
細菌性敗血症	1 (0.11)
細菌感染	1 (0.11)
感染性脊椎炎	1 (0.11)
口腔ヘルペス	2 (0.22)
<b>良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)</b>	
骨髄性白血病の芽球発症	1 (0.11)
慢性骨髄性白血病急性転化	3 (0.32)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	
無顆粒球症	3 (0.32)
貧血	77 (8.30)
発熱性好中球減少症	3 (0.32)
溶血	1 (0.11)
鉄欠乏性貧血	1 (0.11)
白血球減少症	6 (0.65)
リンパ球減少症	1 (0.11)
好中球減少症	4 (0.43)
汎血球減少症	14 (1.51)
脾腫	1 (0.11)
血小板減少症	19 (2.05)
血液毒性	1 (0.11)
骨髄機能不全	3 (0.32)
血球減少症	1 (0.11)
<b>内分泌障害</b>	
甲状腺機能亢進症	1 (0.11)
甲状腺機能低下症	3 (0.32)
<b>代謝および栄養障害</b>	
糖尿病	14 (1.51)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.11)
体液貯留	2 (0.22)
耐糖能障害	2 (0.22)
高コレステロール血症	3 (0.32)
高血糖	30 (3.23)
高カリウム血症	12 (1.29)
高リン酸塩血症	4 (0.43)
高尿酸血症	10 (1.08)
低カルシウム血症	1 (0.11)
低血糖	1 (0.11)
低カリウム血症	4 (0.43)
低マグネシウム血症	3 (0.32)
低リン酸血症	9 (0.97)
低尿酸血症	1 (0.11)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.11)
代謝障害	1 (0.11)
高アルカリホスファターゼ血症	1 (0.11)
食欲減退	20 (2.16)
高脂血症	7 (0.75)
高クレアチニン血症	1 (0.11)
高リパーゼ血症	4 (0.43)
<b>精神障害</b>	
譫妄	1 (0.11)
うつ病	2 (0.22)

副作用等の種類	発現件数 (%)
安全性解析対象症例数	928
不眠症	1 (0.11)
睡眠障害	1 (0.11)
不安障害	1 (0.11)
<b>神経系障害</b>	
意識変容状態	1 (0.11)
脳梗塞	6 (0.65)
浮動性めまい	6 (0.65)
味覚異常	1 (0.11)
構音障害	1 (0.11)
頭痛	40 (4.31)
感覚鈍麻	2 (0.22)
記憶障害	1 (0.11)
髄膜炎	1 (0.11)
末梢性ニューロパチー	1 (0.11)
嗅覚錯誤	1 (0.11)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.11)
傾眠	3 (0.32)
失神	1 (0.11)
振戦	3 (0.32)
ラクナ梗塞	1 (0.11)
<b>眼障害</b>	
眼瞼炎	1 (0.11)
結膜出血	1 (0.11)
アレルギー性結膜炎	1 (0.11)
ドライアイ	1 (0.11)
眼瞼紅斑	1 (0.11)
眼瞼浮腫	5 (0.54)
虹彩炎	1 (0.11)
流涙増加	2 (0.22)
眼充血	1 (0.11)
視神経乳頭浮腫	1 (0.11)
羞明	1 (0.11)
網膜出血	1 (0.11)
斜視	1 (0.11)
眼瞼腫脹	1 (0.11)
霧視	4 (0.43)
視力低下	2 (0.22)
視力障害	2 (0.22)
結膜充血	1 (0.11)
<b>耳および迷路障害</b>	
耳鳴	2 (0.22)
耳不快感	1 (0.11)
突発性難聴	1 (0.11)
<b>心臓障害</b>	
急性心筋梗塞	1 (0.11)
狭心症	2 (0.22)
不整脈	1 (0.11)
心房細動	13 (1.40)
第一度房室ブロック	2 (0.22)
第二度房室ブロック	1 (0.11)
徐脈	1 (0.11)
心不全	2 (0.22)
急性心不全	1 (0.11)
うっ血性心不全	5 (0.54)
心タンポナーデ	1 (0.11)
心拡大	1 (0.11)
心筋炎	1 (0.11)
動悸	7 (0.75)
心嚢液貯留	7 (0.75)
洞性不整脈	1 (0.11)
洞性徐脈	2 (0.22)
洞性頻脈	1 (0.11)
上室性期外収縮	3 (0.32)
頻脈	2 (0.22)
心室性期外収縮	10 (1.08)
洞結節機能不全	2 (0.22)
<b>血管障害</b>	
高血圧	11 (1.19)

副作用等の種類	発現件数 (%)
<b>安全性解析対象症例数</b>	<b>928</b>
レイノー現象	1 (0.11)
血栓性静脈炎	1 (0.11)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	
咳嗽	6 (0.65)
発声障害	2 (0.22)
呼吸困難	4 (0.43)
労作性呼吸困難	3 (0.32)
鼻出血	3 (0.32)
間質性肺疾患	12 (1.29)
起坐呼吸	1 (0.11)
胸水	43 (4.63)
湿性咳嗽	1 (0.11)
肺水腫	4 (0.43)
アレルギー性鼻炎	2 (0.22)
上気道の炎症	1 (0.11)
喉頭不快感	1 (0.11)
口腔咽頭痛	1 (0.11)
<b>胃腸障害</b>	
腹部不快感	4 (0.43)
腹部膨満	1 (0.11)
腹痛	2 (0.22)
上腹部痛	10 (1.08)
腹水	4 (0.43)
口唇炎	1 (0.11)
慢性胃炎	1 (0.11)
便秘	6 (0.65)
下痢	16 (1.72)
十二指腸潰瘍	1 (0.11)
消化不良	2 (0.22)
腸炎	1 (0.11)
胃出血	1 (0.11)
胃潰瘍	2 (0.22)
胃炎	1 (0.11)
胃腸障害	1 (0.11)
胃腸出血	5 (0.54)
歯肉出血	1 (0.11)
舌炎	2 (0.22)
裂孔ヘルニア	1 (0.11)
口唇腫脹	1 (0.11)
メレナ	1 (0.11)
悪心	28 (3.02)
急性膵炎	3 (0.32)
口内炎	4 (0.43)
歯の脱落	1 (0.11)
嘔吐	15 (1.62)
小腸出血	1 (0.11)
心窩部不快感	1 (0.11)
<b>肝胆道系障害</b>	
肝機能異常	84 (9.05)
脂肪肝	1 (0.11)
高ビリルビン血症	39 (4.20)
黄疸	12 (1.29)
肝障害	43 (4.63)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	
脱毛症	9 (0.97)
水疱	1 (0.11)
皮膚炎	1 (0.11)
薬疹	5 (0.54)
皮膚乾燥	5 (0.54)
湿疹	8 (0.86)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.11)
紅斑	14 (1.51)
多形紅斑	1 (0.11)
結節性紅斑	1 (0.11)
皮下出血	1 (0.11)
毛髪障害	1 (0.11)
爪変色	1 (0.11)
手掌紅斑	1 (0.11)

副作用等の種類	発現件数 (%)
<b>安全性解析対象症例数</b>	<b>928</b>
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.11)
丘疹	12 (1.29)
点状出血	1 (0.11)
痒疹	3 (0.32)
そう痒症	20 (2.16)
紫斑	3 (0.32)
発疹	74 (7.97)
紅斑性皮疹	18 (1.94)
全身性皮疹	38 (4.09)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.22)
丘疹性皮疹	25 (2.69)
そう痒性皮疹	1 (0.11)
脂漏性皮膚炎	1 (0.11)
皮膚剥脱	1 (0.11)
蕁麻疹	7 (0.75)
全身紅斑	21 (2.26)
全身性そう痒症	4 (0.43)
色素沈着障害	1 (0.11)
剥脱性発疹	2 (0.22)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	
関節痛	6 (0.65)
関節炎	1 (0.11)
背部痛	3 (0.32)
骨痛	3 (0.32)
外骨腫	1 (0.11)
筋膜炎	1 (0.11)
関節硬直	1 (0.11)
筋痙攣	7 (0.75)
筋力低下	1 (0.11)
筋肉痛	27 (2.91)
四肢痛	5 (0.54)
筋骨格硬直	1 (0.11)
筋拘縮	1 (0.11)
<b>腎および尿路障害</b>	
腎障害	9 (0.97)
腎機能障害	19 (2.05)
慢性腎臓病	2 (0.22)
<b>生殖系および乳房障害</b>	
乳房痛	1 (0.11)
女性化乳房	4 (0.43)
乳頭痛	1 (0.11)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	
無力症	1 (0.11)
胸部不快感	2 (0.22)
胸痛	3 (0.32)
顔面浮腫	11 (1.19)
疲労	2 (0.22)
熱感	1 (0.11)
全身性浮腫	2 (0.22)
倦怠感	37 (3.99)
浮腫	2 (0.22)
末梢性浮腫	22 (2.37)
疼痛	2 (0.22)
発熱	39 (4.20)
随伴疾患進行	1 (0.11)
限局性浮腫	1 (0.11)
<b>臨床検査</b>	
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	1 (0.11)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	66 (7.11)
アミラーゼ増加	16 (1.72)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	1 (0.11)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	44 (4.74)
好塩基球数減少	2 (0.22)
好塩基球数増加	3 (0.32)
抱合ビリルビン増加	20 (2.16)
血中ビリルビン増加	114 (12.28)
血中非抱合ビリルビン増加	38 (4.09)
血中コレステロール増加	5 (0.54)

副作用等の種類	発現件数 (%)
<b>安全性解析対象症例数</b>	<b>928</b>
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (0.86)
血中クレアチニン減少	1 (0.11)
血中クレアチニン増加	18 (1.94)
血中ブドウ糖増加	57 (6.14)
血中乳酸脱水素酵素増加	16 (1.72)
血中マグネシウム減少	4 (0.43)
血中マグネシウム増加	2 (0.22)
血中カリウム減少	1 (0.11)
血中カリウム増加	9 (0.97)
血圧低下	4 (0.43)
血圧上昇	2 (0.22)
血中トリグリセリド増加	2 (0.22)
血中尿素減少	1 (0.11)
血中尿素増加	13 (1.40)
血中尿酸減少	1 (0.11)
血中尿酸増加	10 (1.08)
C-反応性蛋白増加	7 (0.75)
心電図異常	2 (0.22)
心電図QT延長	63 (6.79)
心電図ST部分下降	1 (0.11)
好酸球数減少	4 (0.43)
好酸球数増加	15 (1.62)
フィブリンDダイマー増加	1 (0.11)
フィブリン分解産物増加	1 (0.11)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	82 (8.84)
グリコヘモグロビン増加	4 (0.43)
ヘマトクリット減少	13 (1.40)
ヘモグロビン減少	19 (2.05)
リパーゼ減少	1 (0.11)
リパーゼ増加	92 (9.91)

副作用等の種類	発現件数 (%)
<b>安全性解析対象症例数</b>	<b>928</b>
肝機能検査異常	1 (0.11)
低比重リボ蛋白増加	5 (0.54)
リンパ球数減少	11 (1.19)
リンパ球数増加	2 (0.22)
単球数減少	1 (0.11)
単球数増加	13 (1.40)
好中球数減少	36 (3.88)
好中球数増加	3 (0.32)
血小板数減少	130 (14.01)
赤血球数減少	13 (1.40)
体重減少	8 (0.86)
体重増加	8 (0.86)
白血球数減少	59 (6.36)
白血球数増加	9 (0.97)
血中リン減少	8 (0.86)
血中リン増加	1 (0.11)
後骨髄球数増加	1 (0.11)
血小板数増加	2 (0.22)
好酸球百分率増加	1 (0.11)
単球百分率増加	1 (0.11)
心電図PR延長	1 (0.11)
血中アルカリホスファターゼ増加	18 (1.94)
肝酵素上昇	6 (0.65)
膵酵素増加	3 (0.32)
芽球細胞数増加	1 (0.11)
肝機能検査値上昇	1 (0.11)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	
凍瘡	1 (0.11)
爪裂離	1 (0.11)
創合併症	1 (0.11)

MedDRA/J version21.1

## ⑤ 慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病に対する特定使用成績調査における患者背景別副作用発現状況

患者背景因子		症例数	副作用発現		検定結果	
			症例数	割合	Fisher's Exact	Mann-Whitney U
	全体	928例	720例	77.59%	-	-
性別	男	522例	405例	77.59%	p=1.0000	-
	女	406例	315例	77.59%		
妊娠：開始時を含む調査期間中（女性の場合）	無	400例	310例	77.50%	-	-
	有	2例	1例	50.00%		
	不明または未記載	4例	4例	100.00%		
年齢区分Ⅰ	15歳未満	6例	4例	66.67%	p=0.6212	-
	15歳以上	921例	715例	77.63%		
	不明または未記載	1例	1例	100.00%		
年齢区分Ⅱ	18歳未満	7例	5例	71.43%	p=0.6574	-
	18歳以上	920例	714例	77.61%		
	不明または未記載	1例	1例	100.00%		
年齢区分Ⅲ	65歳未満	434例	338例	77.88%	p=0.8747	-
	65歳以上	493例	381例	77.28%		
	不明または未記載	1例	1例	100.00%		
年齢区分Ⅳ	75歳未満	689例	545例	79.10%	p=0.0589	-
	75歳以上	238例	174例	73.11%		
	不明または未記載	1例	1例	100.00%		
フィラデルフィア染色体検査又はbcr-abl遺伝子関連検査	陽性	880例	685例	77.84%	p=0.5856	-
	陰性	46例	34例	73.91%		
	不明または未記載	2例	1例	50.00%		
本剤使用理由	慢性期慢性骨髄性白血病	846例	664例	78.49%	p = 0.0381	-
	移行期慢性骨髄性白血病	82例	56例	68.29%		
本剤使用理由（詳細）	イマチニブ抵抗性	434例	323例	74.42%	p=0.0281	-
	イマチニブ不耐容	423例	342例	80.85%		
	イマチニブ抵抗性＋イマチニブ不耐容	41例	35例	85.37%		
	初発の慢性期CML	27例	19例	70.37%		
	その他	1例	0例	0.00%		
	不明または未記載	2例	1例	50.00%		
本剤開始前の造血幹細胞移植	無	916例	711例	77.62%	p=0.7369	-
	有	12例	9例	75.00%		
	不明または未記載	1例	1例	100.00%		
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）	無	244例	184例	75.41%	p=0.3715	-
	有	683例	535例	78.33%		
	不明または未記載	1例	1例	100.00%		
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）：肝機能障害	無	862例	667例	77.38%	p=0.7579	-
	有	65例	52例	80.00%		
	不明または未記載	1例	1例	100.00%		
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）：腎機能障害	無	812例	625例	76.97%	p=0.2834	-
	有	115例	94例	81.74%		
	不明または未記載	1例	1例	100.00%		
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）：心疾患	無	814例	633例	77.76%	p=0.7183	-
	有	113例	86例	76.11%		
	不明または未記載	1例	1例	100.00%		
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）：その他	無	285例	213例	74.74%	p=0.1731	-
	有	642例	506例	78.82%		
	不明または未記載	1例	1例	100.00%		
既往歴の有無（本剤投与開始時点で治癒）	無	634例	486例	76.66%	p=0.3365	-
	有	266例	212例	79.70%		
	不明	21例	17例	80.95%		
	未記載	7例	5例	71.43%		
既往歴の有無（本剤投与開始時点で治癒）：心疾患	無	884例	683例	77.26%	p=0.2294	-
	有	37例	32例	86.49%		
	未記載	7例	5例	71.43%		
既往歴の有無（本剤投与開始時点で治癒）：その他	無	679例	526例	77.47%	p=0.9284	-
	有	242例	189例	78.10%		
	未記載	7例	5例	71.43%		
Performance status*	0	585例	450例	76.92%	-	p=0.7835
	1	257例	210例	81.71%		
	2	51例	36例	70.59%		
	3	30例	22例	73.33%		
	4	4例	2例	50.00%		
	不明または未記載	1例	0例	0.00%		
本剤使用開始直前のCMLに対する治療内容の有無	無	22例	15例	68.18%	p=0.3013	-
	有	906例	705例	77.81%		
本剤使用開始直前のCMLに対する治療内容：グリベックの有無	無	29例	21例	72.41%	p=0.4993	-
	有	899例	699例	77.75%		
本剤使用開始直前のCMLに対する治療内容：原疾患治療薬の有無	無	452例	344例	76.11%	p=0.3065	-
	有	476例	376例	78.99%		

患者背景因子	症例数	副作用発現		検定結果		
		症例数	割合	Fisher's Exact	Mann-Whitney U	
併用療法（原疾患に対するその他の治療）	無	921例	714例	77.52%	-	-
	有	4例	4例	100.00%		
	不明	3例	2例	66.67%		
併用薬剤	無	172例	112例	65.12%	-	-
	有	756例	608例	80.42%		
開始時1日投与量	400mg以下	377例	286例	75.86%	-	p=0.3462
	600mg	45例	36例	80.00%		
	800mg	505例	397例	78.61%		
	800mg超	1例	1例	100.00%		

\* 0：全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。

1：肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。たとえば軽い家事、事務作業。

2：歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。

3：限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。

4：全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

## 2) 小児

## ①慢性期の慢性骨髄性白血病(CML)に対する国際共同第Ⅱ相試験(A2203試験)における副作用の種類別発現状況一覧

対象例数	初発の慢性期 CML		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		計	
	25		33		58	
	グレード	計	グレード 3-4	計	グレード 3-4	計
発現例数 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	2 (8.0)	5 (20.0)	2 (6.1)	3 (9.1)	4 (6.9)	8 (13.8)
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	1 (4.0)	3 (12.0)	0	0	1 (1.7)	3 (5.2)
貧血	0	0	1 (3.0)	2 (6.1)	1 (1.7)	2 (3.4)
鉄欠乏性貧血	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
白血球減少症	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
<b>心臓障害</b>	0	2 (8.0)	0	0	0	2 (3.4)
狭心症	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
頻脈	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
<b>内分泌障害</b>	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.7)
成長ホルモン欠乏症	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.7)
<b>眼障害</b>	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
眼充血	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
<b>胃腸障害</b>	1 (4.0)	10 (40.0)	0	7 (21.2)	1 (1.7)	17 (29.3)
悪心	0	5 (20.0)	0	4 (12.1)	0	9 (15.5)
嘔吐	1 (4.0)	5 (20.0)	0	2 (6.1)	1 (1.7)	7 (12.1)
腹痛	0	3 (12.0)	0	0	0	3 (5.2)
上腹部痛	0	2 (8.0)	0	0	0	2 (3.4)
下痢	0	1 (4.0)	0	1 (3.0)	0	2 (3.4)
便秘	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
口唇腫脹	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.7)
嚥下痛	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
口内炎	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.7)
変色歯	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	0	8 (32.0)	0	2 (6.1)	0	10 (17.2)
疲労	0	5 (20.0)	0	0	0	5 (8.6)
胸痛	0	3 (12.0)	0	0	0	3 (5.2)
無力症	0	2 (8.0)	0	0	0	2 (3.4)
倦怠感	0	1 (4.0)	0	1 (3.0)	0	2 (3.4)
疼痛	0	1 (4.0)	0	1 (3.0)	0	2 (3.4)
発熱	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
<b>肝胆道系障害</b>	4 (16.0)	7 (28.0)	1 (3.0)	6 (18.2)	5 (8.6)	13 (22.4)
高ビリルビン血症	4 (16.0)	7 (28.0)	0	5 (15.2)	4 (6.9)	12 (20.7)
薬物性肝障害	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (1.7)	1 (1.7)
<b>感染症および寄生虫症</b>	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
帯状疱疹	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
鼻咽頭炎	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
<b>臨床検査</b>	9 (36.0)	15 (60.0)	7 (21.2)	18 (54.5)	16 (27.6)	33 (56.9)
血中ビリルビン増加	0	7 (28.0)	2 (6.1)	11 (33.3)	2 (3.4)	18 (31.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (12.0)	9 (36.0)	3 (9.1)	8 (24.2)	6 (10.3)	17 (29.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	7 (28.0)	1 (3.0)	7 (21.2)	1 (1.7)	14 (24.1)
心電図QT延長	0	2 (8.0)	0	3 (9.1)	0	5 (8.6)
好中球数減少	3 (12.0)	3 (12.0)	1 (3.0)	1 (3.0)	4 (6.9)	4 (6.9)
血中コレステロール増加	1 (4.0)	1 (4.0)	0	2 (6.1)	1 (1.7)	3 (5.2)
血小板数減少	2 (8.0)	3 (12.0)	0	0	2 (3.4)	3 (5.2)
抱合ビリルビン増加	0	1 (4.0)	0	1 (3.0)	0	2 (3.4)
血中非抱合ビリルビン増加	0	1 (4.0)	0	1 (3.0)	0	2 (3.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	2 (6.1)	0	2 (3.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (6.1)	0	2 (3.4)
リバーゼ増加	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (3.0)	1 (3.0)	2 (3.4)	2 (3.4)
体重減少	0	1 (4.0)	0	1 (3.0)	0	2 (3.4)
体重増加	1 (4.0)	2 (8.0)	0	0	1 (1.7)	2 (3.4)
アミラーゼ増加	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (1.7)	1 (1.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.7)
血中クレアチニン増加	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
血中リン増加	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
血中トリグリセリド増加	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
正常値を下回る身長	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.7)
肝酵素上昇	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
リンパ球数減少	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (1.7)	1 (1.7)

対象例数	初発の慢性期 CML		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		計	
	25		33		58	
	グレード 3・4	計	グレード 3・4	計	グレード 3・4	計
発現例数 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>代謝および栄養障害</b>	1 (4.0)	5 (20.0)	0	3 (9.1)	1 (1.7)	8 (13.8)
食欲減退	0	1 (4.0)	0	3 (9.1)	0	4 (6.9)
高アマラーゼ血症	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)
高カルシウム血症	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
高尿酸血症	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
低リン酸血症	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	0	5 (20.0)	0	6 (18.2)	0	11 (19.0)
四肢痛	0	0	0	4 (12.1)	0	4 (6.9)
筋肉痛	0	2 (8.0)	0	1 (3.0)	0	3 (5.2)
関節痛	0	2 (8.0)	0	0	0	2 (3.4)
筋痙縮	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
筋力低下	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.7)
筋骨格痛	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.7)
<b>神経系障害</b>	0	8 (32.0)	1 (3.0)	10 (30.3)	1 (1.7)	18 (31.0)
頭痛	0	8 (32.0)	1 (3.0)	8 (24.2)	1 (1.7)	16 (27.6)
浮動性めまい	0	2 (8.0)	0	0	0	2 (3.4)
錯感覚	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.7)
振戦	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.7)
<b>精神障害</b>	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
うつ病	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
<b>生殖系および乳房障害</b>	0	1 (4.0)	0	1 (3.0)	0	2 (3.4)
女性化乳房	0	1 (4.0)	0	1 (3.0)	0	2 (3.4)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	0	3 (12.0)	0	0	0	3 (5.2)
咳嗽	0	2 (8.0)	0	0	0	2 (3.4)
呼吸困難	0	2 (8.0)	0	0	0	2 (3.4)
気管支痙攣	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	2 (8.0)	10 (40.0)	5 (15.2)	17 (51.5)	7 (12.1)	27 (46.6)
発疹	1 (4.0)	6 (24.0)	2 (6.1)	6 (18.2)	3 (5.2)	12 (20.7)
斑状丘疹状皮疹	1 (4.0)	3 (12.0)	2 (6.1)	5 (15.2)	3 (5.2)	8 (13.8)
脱毛症	0	2 (8.0)	0	4 (12.1)	0	6 (10.3)
皮膚乾燥	0	0	0	2 (6.1)	0	2 (3.4)
紅斑	0	1 (4.0)	0	1 (3.0)	0	2 (3.4)
睫毛眉毛脱落症	0	0	0	2 (6.1)	0	2 (3.4)
丘疹性皮疹	0	0	0	2 (6.1)	0	2 (3.4)
さ瘡様皮膚炎	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
過角化	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
毛孔性角化症	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.7)
そう痒症	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
全身性そう痒症	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
紫斑	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
毛孔性皮疹	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.7)
全身性皮疹	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (1.7)	1 (1.7)
そう痒性皮疹	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.7)
皮膚障害	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.7)
皮膚色素過剰	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.7)
皮膚病変	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
<b>血管障害</b>	0	2 (8.0)	0	0	0	2 (3.4)
潮紅	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)
低血圧	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.7)

(用法及び用量の一変承認時までの集計)

②慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病（小児）に対する特定使用成績調査における副作用の種類別  
発現状況一覧

安全性解析対象症例数	N=10	
	グレード 3 以上 n(%)	計 n(%)
発現例数 (%)	0(0.00)	5(50.00)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	0(0.00)	1(10.00)
骨髄抑制	0(0.00)	1(10.00)
<b>肝胆道系障害</b>	0(0.00)	2(20.00)
肝機能異常	0(0.00)	1(10.00)
高ビリルビン血症	0(0.00)	1(10.00)
肝障害	0(0.00)	1(10.00)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	0(0.00)	1(10.00)
湿疹	0(0.00)	1(10.00)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	0(0.00)	1(10.00)
筋肉痛	0(0.00)	1(10.00)
<b>臨床検査</b>	0(0.00)	3(30.00)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.00)	1(10.00)
血中ビリルビン増加	0(0.00)	2(20.00)
血中非抱合ビリルビン増加	0(0.00)	1(10.00)

MedDRA/J version24.0

**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

TAS00020ZG0002 (DK)