

**セムブリックス錠特定使用成績調査
(CABL001A1401, 前治療薬に抵抗性又は不耐容の
慢性骨髄性白血病) の最終集計結果
(再審査結果通知書受領前)**

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、セムブリックス錠一般使用成績調査（CABL001A1401, 前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病）の最終集計結果（再審査結果通知書受領前）を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイトに掲載致しました。

<留意点>

- 2022年5月～2024年7月の間で収集された情報です
- 調査は終了しておりますが、薬機法14条の4に定められる再審査は終了していません
- 安全性情報を掲載しています

添付文書 2025年02月改訂（第5版）※ 抜粋

【効能又は効果】

前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病

【用法及び用量】

通常、成人にはアシミニブとして1回40mgを1日2回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

※本剤の使用に際しては、最新の添付文書をご参照ください。

目 次

目 次	2
表一覧	3
図一覧	5
1 調査の要約	6
2 略号一覧	9
3 結果	9
3.1 症例構成	9
3.2 患者背景	10
3.2.1 前治療薬	13
3.3 本剤の投与状況	14
3.3.1 本調査の中止状況	15
3.4 安全性	16
3.4.1 有害事象発現状況	16
3.4.2 重篤な有害事象発現状況	21
3.4.3 副作用発現状況	24
3.4.4 重篤な副作用発現状況	30
3.4.5 投与中止に至った副作用発現状況	32
3.4.6 死亡	35
3.4.7 安全性検討事項	35
3.4.8 患者要因別の安全性解析	38
3.4.9 特別な背景を有する患者	41
3.4.10 治療ライン別の安全性	45
3.4.11 臨床検査値及びバイタルサイン	46
3.4.12 解析対象外となった有害事象	58
3.5 有効性	59
4 考察	59
4.1 調査結果の概要及び考察	59
4.1.1 安全性	59
4.1.2 有効性	61
4.2 調査方法等の限界	61
4.3 結果の解釈	61
4.4 一般化可能性	61
5 結論	62
6 付録	62

表一覧

Table 3-1	症例構成	10
Table 3-2	人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例）	11
Table 3-3	本剤投与開始前に投与した前治療薬の内訳（安全性解析対象症例）	13
Table 3-4	服薬状況（安全性解析対象症例）	14
Table 3-5	本調査を中止した症例の内訳（安全性解析対象症例）	16
Table 3-6	Grade 別の有害事象概要（安全性解析対象症例）	16
Table 3-7	Grade 別の有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	17
Table 3-8	Grade 別の重篤な有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	22
Table 3-9	Grade 別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	24
Table 3-10	初回発現時期別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	27
Table 3-11	Grade 別の重篤な副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	31
Table 3-12	Grade 別の投与中止に至った副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	32
Table 3-13	Grade 別の休薬に至った副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	34
Table 3-14	死亡に至った副作用の一覧（安全性解析対象症例）	35
Table 3-15	安全性検討事項（副作用）の発現状況（初回発現）（安全性解析対象症例）	36
Table 3-16	要因解析：副作用発現状況（安全性解析対象症例）	38
Table 3-17	年齢（高齢者区分）別 Grade 別の有害事象概要（安全性解析対象症例）	42
Table 3-18	腎機能障害の合併の有無別 Grade 別の有害事象概要（安全性解析対象症例）	43
Table 3-19	肝機能障害の合併の有無別 Grade 別の有害事象概要（安全性解析対象症例）	44
Table 3-20	心機能障害の合併の有無別 Grade 別の有害事象概要（安全性解析対象症例）	44
Table 3-21	治療ライン数別 Grade 別の有害事象概要（安全性解析対象症例）	45
Table 6-1	安全性検討事項及び定義	62
Table 6-2	白血球数（ $10^3/\mu\text{L}$ ）の評価時期別の要約統計量（安全性解析対象症例）	65
Table 6-3	好中球数（ $10^3/\mu\text{L}$ ）の評価時期別の要約統計量（安全性解析対象症例）	66
Table 6-4	リンパ球数（ $10^3/\mu\text{L}$ ）の評価時期別の要約統計量（安全性解析対象症例）	66

Table 6-5	好塩基球数 ($10^3/\mu\text{L}$) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例)	67
Table 6-6	好酸球数 ($10^3/\mu\text{L}$) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例)	68
Table 6-7	単球数 ($10^3/\mu\text{L}$) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例)	69
Table 6-8	血小板数 ($10^4/\mu\text{L}$) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例)	70
Table 6-9	アミラーゼ (U/L) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例)	71
Table 6-10	リパーゼ (U/L) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例)	71
Table 6-11	収縮期血圧 (mmHg) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例)	72
Table 6-12	拡張期血圧 (mmHg) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例)	73
Table 6-13	心電図 QTc 間隔 (ms) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例)	74
Table 6-14	安全性解析対象除外, 安全性解析期間外の有害事象一覧表 (調査票固定症例)	76

図一覧

Figure 3-1	白血球数 ($10^3/\mu\text{L}$) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)	47
Figure 3-2	好中球数 ($10^3/\mu\text{L}$) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)	48
Figure 3-3	リンパ球数 ($10^3/\mu\text{L}$) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)	49
Figure 3-4	好塩基球数 ($10^3/\mu\text{L}$) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)	50
Figure 3-5	好酸球数 ($10^3/\mu\text{L}$) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)	51
Figure 3-6	単球数 ($10^3/\mu\text{L}$) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)	52
Figure 3-7	血小板数 ($10^4/\mu\text{L}$) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)	53
Figure 3-8	アミラーゼ (U/L) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)	54
Figure 3-9	リパーゼ (U/L) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)	55
Figure 3-10	収縮期血圧 (mmHg) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)	56
Figure 3-11	拡張期血圧 (mmHg) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)	57
Figure 3-12	心電図 QTc 間隔 (ms) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)	58

1 調査の要約

調査の標題	セムブリックス錠 特定使用成績調査（前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病, CABL001A1401）
NISの種類	NIS with Primary Data Collection; Novartis Drug NIS
キーワード	日本, アシミニブ塩酸塩, 慢性骨髄性白血病, 非介入試験, 製造販売後調査
根拠及び背景	<p>慢性骨髄性白血病（CML）は、形質転換した多能性造血幹細胞のクローン性骨髄増殖性腫瘍であり、染色体相互転座 [t(9;22)(q34;q11)] により形成されたフィラデルフィア（Ph）染色体の存在を特徴とする。</p> <p>アシミニブ塩酸塩（以下、本剤）は、新規作用機序を有する強力かつ経口投与可能な BCR-ABL ミリストイル結合ポケットを標的としたチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）である。本剤はアデノシン三リン酸（ATP）結合部位に作用せず、既存の TKI に抵抗性を示す変異を発現する細胞に対しても活性を維持することから、既存の TKI に抵抗性の患者に対しても有効性を示す。本剤は ABL キナーゼファミリー（ABL1, ABL2, BCR-ABL1）を選択的に阻害するため、既存の TKI に比べて高い安全性及び忍容性を示す。</p> <p>前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性期（CP）CML 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（A2301 試験）を実施し、主要解析で Week24 の分子遺伝学的大奏効（MMR）率を指標にボスチニブに対する本剤の優越性が確立し、その他の評価項目からも本剤の有効性、安全性及び忍容性が確認された。よって、本邦において「前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML（以下、R/I CML）」を効能・効果とする製造販売承認申請を行い、2022 年 3 月 28 日に承認を取得した。</p> <p>CML 治療薬は長期投与する薬剤であり、本剤の投与継続に影響を及ぼすリスクの発現状況、重症度、臨床経過、発現に影響する因子等を確認し、安全に投与継続されているかを確認する必要がある。そのため、追加の安全性監視活動として本製造販売後調査を実施することとした。</p>
調査の目的	本調査の目的は、R/I CML の患者を対象とし、本剤の安全性検討事項（骨髄抑制、感染症、QT 間隔延長、肺炎、血管閉塞性事象、光線過敏症）の発現状況、重症度、臨床経過、発現に影響する因子等を確認し、使用実態下での安全性を評価することである。
調査デザイン	非対照、中央登録方式、全例調査方式の多施設共同の特定使用成績調査
調査対象集団	本剤が投与された全症例
調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬剤、臨床検査、分子遺伝学的奏効、細胞遺伝学的奏効、血液学的奏効、妊娠の有無、有害事象
結果	<p>本調査は 2022 年 5 月 13 日に開始後、2023 年 11 月 28 日に登録期間が終了し、2024 年 7 月 4 日に調査終了した。</p> <p>【症例構成】</p> <p>本調査では 550 例の調査票データが固定された。このうち本剤の使用歴有り 17 例、適応外疾患／本調査対象外疾患 3 例、本剤未投与 2 例、本剤投</p>

与開始日が不明・未記載 2 例，及び有害事象有無不明・未記載 1 例を除外した 529 例を安全性解析対象症例とした（除外理由の重複あり）。有効性解析対象症例は各評価の未測・未記載症例（67 例，400 例，141 例）及びその他（15 歳未満の 1 例）を除外し，分子遺伝学的奏効解析対象症例 461 例，細胞遺伝学的奏効解析対象症例 128 例，血液学的奏効解析対象症例 387 例とした。

【患者背景】

安全性解析対象症例 529 例のうち，男性は 60.9%（322/529 例），女性は 39.1%（207/529 例）であった。本剤投与開始時点の年齢の中央値（範囲）は 69.0 歳（14～92 歳）であり，65 歳以上が 58.2%（308/529 例）と半数以上であった。CML の罹病期間の中央値（範囲）は 3.47 年（0.0～35.9 年）であった。本剤の治療ライン数が 3 次治療以上の症例は 97.0%（513/529 例），その内訳は 3 次治療が 41.2%（218/529 例），4 次治療が 27.4%（145/529 例），及び 5 次治療以上が 28.4%（150/529 例）であった。投与開始時点で BCR-ABL1 遺伝子変異を有する症例が 25 例認められた。

【本剤の投与状況】

本剤の投与期間の中央値（範囲）は 336.0 日（1～336 日），1 日平均投与量の中央値（範囲）は 79.2 mg（2～80 mg）であった。添付文書での用法用量は 1 回 40 mg を 1 日 2 回であり，本調査で 1 日投与量が 80 mg 超の投与記録がある症例は認められず，全症例が 80 mg 以下であった。

【安全性】

有害事象の発現割合は 46.9%（248/529 例），Grade3 以上では 19.1%（101/529 例）であった。主な事象（3%以上）は，血小板数減少が 5.7%（30/529 例），慢性骨髄性白血病が 5.1%（27/529 例），好中球減少症が 3.4%（18/529 例），発疹が 3.2%（17/529 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は 14.2%（75/529 例），Grade3 以上では 11.2%（59/529 例）であった。主な事象（1%以上）は，慢性骨髄性白血病が 2.8%（15/529 例），肺炎及び血小板数減少が各 1.3%（7/529 例），好中球減少症が 1.1%（6/529 例）であった。最も発現割合が高かった重篤な有害事象である慢性骨髄性白血病 15 例の転帰は回復が 3 例，未回復が 4 例，死亡が 8 例であった。

副作用の発現割合は 33.3%（176/529 例），Grade3 以上では 11.7%（62/529 例）であった。主な副作用（1%以上）は，血小板数減少が 5.1%（27/529 例），好中球減少症及び発疹が各 2.8%（15/529 例），心電図 QT 延長が 2.5%（13/529 例），慢性骨髄性白血病及び倦怠感が各 1.7%（9/529 例），血小板減少症及び下痢が各 1.5%（8/529 例），頭痛，高血圧，及び胸水が各 1.1%（6/529 例）であった。初回発現時期については，副作用を発現した 176 例のうち，130 例が Week12 までに副作用を発現した。その後 26 例が Week12～24 の間に副作用を発現し，15 例が Week24 以降に副作用を発現した。大部分の副作用は投与開始から早期に発現が多い傾向がみられた。

重篤な副作用の発現割合は 5.9%（31/529 例），Grade3 以上では 4.2%（22/529 例）であった。主な重篤な副作用（2 例以上）は，好中球減少症及び血小板数減少が各 0.9%（5/529 例），肺炎が 0.6%（3/529 例），慢性

	<p>骨髄性白血病，貧血，心不全，胸水，及び肺炎が各 0.4% (2/529 例) であった。投与中止に至った副作用の発現割合は 9.8% (52/529 例) であり，投与中止に至った Grade3 以上の副作用の発現割合は 3.4% (18/529 例) であった。投与中止に至った主な副作用 (1%以上) は，慢性骨髄性白血病が 1.3% (7/529 例) であった。休薬に至った副作用の発現割合は 6.8% (36/529 例) であり，休薬に至った Grade3 以上の副作用の発現割合は 4.3% (23/529 例) であった。休薬に至った主な副作用 (1%以上) は，血小板数減少が 1.7% (9/529 例) 及び好中球減少症が 1.1% (6/529 例) であった。転帰が死亡の副作用は，3 例 6 件が認められた。</p> <p>安全性検討事項の副作用の発現割合は「骨髄抑制」が 8.9% (47/529 例)，「感染症」が 1.3% (7/529 例)，「QT 間隔延長」が 2.5% (13/529 例)，「肺炎」が 4.3% (23/529 例)，「血管閉塞性事象」が 0.2% (1/529 例) であり，「光線過敏症」の副作用は認められなかった。なお，安全性検討事項の有害事象の発現割合は「骨髄抑制」が 10.4% (55/529 例)，「感染症」が 4.3% (23/529 例)，「QT 間隔延長」が 2.8% (15/529 例)，「肺炎」が 5.5% (29/529 例)，「血管閉塞性事象」が 0.8% (4/529 例) であり，「光線過敏症」の有害事象は認められなかった。</p> <p>患者要因別に副作用発現状況を検討した結果，「年齢 (高齢者) : 65 歳以上」 (「65 歳未満」に対する「65 歳以上」のオッズ比 : 1.45, 95% CI : 1.00, 2.11) で副作用の発現割合が高くなることに寄与する可能性が示唆された。オッズ比の 95% CI が 1 を含まなかった「年齢 (高齢者)」，及び臨床的な関連が疑われる要因として事前に設定した「本剤の治療ライン数」，「前治療薬抵抗性/不耐容の有無」を説明変数とした多変量ロジスティック回帰モデルを用いて検討した結果，調整済みオッズ比 (95% CI) は，1.35 (0.92, 1.98) であり，他因子との交絡の影響が示唆された。「年齢 (高齢者)」が副作用の発現に影響する患者要因の 1 つである可能性は否定できないが，本調査では意義のある差異は認められなかった。</p> <p>小児，高齢者，妊婦，腎機能障害を有する患者，肝機能障害を有する患者，及び心機能障害を有する患者等の特別な背景を有する患者での安全性に，特記すべき事項は認められなかった。</p> <p>本剤の治療ライン別の副作用の発現割合は 2 次治療が 18.8% (3/16 例)，3 次治療が 29.4% (64/218 例)，4 次治療が 36.6% (53/145 例)，及び 5 次治療以上が 37.3% (56/150 例) であった。本剤の治療ライン別の安全性に，特記すべき事項は認められなかった。</p> <p>臨床検査値及びバイタルサインについて，投与期間の長さに変化量に一定の傾向が認められたものはなかった。</p> <p>【有効性】</p> <p>有効性の結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。</p>
結論	本調査での安全性成績に特段懸念すべき事項は認められなかった。以上より，本調査結果からは，追加の措置を講じる必要はないと考えられた。
製造販売承認取得者	ノバルティスファーマ株式会社

2 略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
1G	First generation	第一世代
2G	Second generation	第二世代
3G	Third generation	第三世代
ABL	Abelson oncogene/protein	Abelson がん原遺伝子/蛋白
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BCR	breakpoint cluster region gene	-
CI	Confidence Interval	信頼区間
CML	chronic myeloid leukemia	慢性骨髄性白血病
CP	chronic phase	慢性期
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IQR	Interquartile Range	四分位範囲
IS	International Scale	国際指標
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
MMR	major molecular response	分子遺伝学的大奏効
MR	molecular response	分子遺伝学的奏効
NIS	Non-interventional Study	非介入試験
Ph	Philadelphia chromosome	フィラデルフィア染色体
PT	preferred term	基本語
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
R/I	resistant/intolerant	前治療薬に抵抗性又は不耐容
RMP	Risk management plan	-
RT-PCR	reverse transcription-polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤

3 結果

調査開始時（2022年5月13日）より調査終了日（2024年7月4日）までに得られたデータに基づき、調査結果を示した。

3.1 症例構成

本調査では550例の調査票データが固定された。このうち本剤の使用歴有り17例、適応外疾患／本調査対象外疾患3例、本剤未投与2例、本剤投与開始日が不明・未記載2例、及び有害事象有無不明・未記載1例を除外した529例を安全性解析対象症例とした（除外理由の重複あり）。有効性解析対象症例は各評価の未測・未記載症例（67例、400例、141例）及びその他（15歳未満の1例）を除外し、分子遺伝学的奏効解析対象症例461例、細胞遺伝学的奏効解析対象症例128例、血液学的奏効解析対象症例387例とした（Table 3-1）。

Table 3-1 症例構成

解析対象	n
登録確定症例	550
調査票未収集症例	0
収集不能	0
調査票収集中（再調査中を含む）	0
調査票固定症例	550
安全性解析対象除外症例	21
本剤の使用歴有り	17
適応外疾患/本調査対象外疾患	3
本剤未投与	2
本剤投与開始日が不明・未記載	2
有害事象有無不明・未記載	1
安全性解析対象症例	529
分子遺伝学的奏効解析対象除外症例	68
分子遺伝学的奏効未測・未記載症例	67
その他	1
分子遺伝学的奏効解析対象症例	461
細胞遺伝学的奏効解析対象除外症例	401
細胞遺伝学的奏効評価未測・未記載症例	400
その他	1
細胞遺伝学的奏効解析対象症例	128
血液学的奏効解析対象除外症例	142
血液学的奏効未測・未記載症例	141
その他	1
血液学的奏効解析対象症例	387

Source: AS_T001

安全性解析対象除外症例，分子遺伝学的奏効解析対象除外症例，細胞遺伝学的奏効解析対象除外症例及び血液学的奏効解析対象除外症例で，複数の除外理由を有する症例はそれぞれの除外理由に含めて集計した。

3.2 患者背景

男性は 60.9% (322/529 例)，女性は 39.1% (207/529 例) であった (Table 3-2)。本剤投与開始時点の年齢の中央値 (範囲) は 69.0 歳 (14~92 歳) であり，65 歳以上が 58.2% (308/529 例) と半数以上であった。CML の罹病期間の中央値 (範囲) は 3.47 年 (0.0~35.9 年) であった。本剤の治療ライン数が 3 次治療以上の症例は 97.0% (513/529 例)，その内訳は 3 次治療が 41.2% (218/529 例)，4 次治療が 27.4% (145/529 例)，及び 5 次治療以上が 28.4% (150/529 例) であった。投与開始時点で BCR-ABL1 遺伝子変異を有する症例が 25 例認められた。

Table 3-2 人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例）

要因	安全性解析対象症例 N=529
性別 - n (%)	
男	322 (60.9)
女	207 (39.1)
年齢 (歳)	
症例数	529
平均値 (標準偏差)	64.2 (16.32)
中央値 (最小値 - 最大値)	69.0 (14 - 92)
年齢 (小児/日本) - n (%)	
15 歳未満	1 (0.2)
15 歳以上	528 (99.8)
年齢 (小児/EU) - n (%)	
18 歳未満	1 (0.2)
18 歳以上	528 (99.8)
年齢 (高齢者) - n (%)	
65 歳未満	221 (41.8)
65 歳以上	308 (58.2)
年齢 (後期高齢者) - n (%)	
75 歳未満	367 (69.4)
75 歳以上	162 (30.6)
本剤使用理由 - n (%)	
前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病	529 (100)
その他	0
CML の罹病期間 (年)	
症例数	524
平均値 (標準偏差)	5.50 (5.727)
中央値 (最小値 - 最大値)	3.47 (0.0 - 35.9)
CML の罹病期間 - n (%)	
1 年未満	75 (14.2)
1 年以上～5 年未満	254 (48.0)
5 年以上	195 (36.9)
不明・未記載	5 (0.9)
合併症 - n (%)	
なし	151 (28.5)
あり	378 (71.5)
合併症：腎機能障害 - n (%)	
なし	470 (88.8)
あり	59 (11.2)
合併症：肝機能障害 - n (%)	
なし	509 (96.2)

要因	安全性解析対象症例 N=529
あり	20 (3.8)
合併症：心機能障害 - n (%)	
なし	422 (79.8)
あり	107 (20.2)
既往歴 - n (%)	
なし	287 (54.3)
あり	242 (45.7)
喫煙歴 - n (%)	
なし	252 (47.6)
過去に喫煙していた	145 (27.4)
現在も喫煙している	29 (5.5)
不明・未記載	103 (19.5)
喫煙年数 - n (%)	
なし	252 (47.6)
～5年未満	3 (0.6)
5年～10年未満	13 (2.5)
10年～	135 (25.5)
不明・未記載	126 (23.8)
原疾患に対する前治療薬 - n (%)	
なし	0
あり	529 (100)
本剤の治療ライン数 - n (%)	
1	0
2	16 (3.0)
3以上	513 (97.0)
3	218 (41.2)
4	145 (27.4)
5以上	150 (28.4)
前治療の種類 - n (%)	
1G TKI	2 (0.4)
2G TKI	149 (28.2)
3G TKI	1 (0.2)
1G + 2G TKI	185 (35.0)
2G + 3G TKI	120 (22.7)
1G + 3G TKI	2 (0.4)
1G + 2G + 3G TKI	70 (13.2)
前治療薬抵抗性/不耐容の有無 - n (%)	
治療抵抗性	75 (14.2)
不耐容	276 (52.2)
治療抵抗性及び不耐容	178 (33.6)
その他	0
BCR-ABL1 遺伝子変異 - n (%)	

要因	安全性解析対象症例 N=529
未測定	370 (69.9)
変異なし	134 (25.3)
変異あり	25 (4.7)
観察期間中の妊娠 - n (%)	
なし	207 (100)
あり	0

Source: DM_T001

割合の分母は安全性解析対象症例数 (N) とした。

観察期間中の妊娠の割合の分母は女性の症例数とした。

前治療の種類に関して、同一分類の TKI を 2 回以上投与していた場合は、一つにまとめて分類した。

3.2.1 前治療薬

本剤の治療開始前に使用した前治療薬の内訳は、ダサチニブが 81.5% (431/529 例)、ボスチニブが 63.3% (335/529 例)、ニロチニブが 53.1% (281/529 例) の順に多かった (Table 3-3)。いずれの薬剤でも切替え理由は不耐容が最も多く、1G TKI のイマチニブでは 57.1% (148/259 例)、2G TKI のダサチニブでは 71.2% (307/431 例)、ニロチニブでは 64.8% (182/281 例)、ボスチニブでは 78.5% (263/335 例)、3G TKI のボナチニブでは 56.5% (109/193 例) であった。

Table 3-3 本剤投与開始前に投与した前治療薬の内訳 (安全性解析対象症例)

安全性解析対象症例		切替え理由			
N=529 薬剤名	m (%)	治療抵抗性 n (%)	不耐容 n (%)	治療抵抗性及び不 耐容 その他	
				n (%)	n (%)
イマチニブ	259 (49.0)	102 (39.4)	148 (57.1)	3 (1.2)	6 (2.3)
ダサチニブ	431 (81.5)	115 (26.7)	307 (71.2)	7 (1.6)	2 (0.5)
ニロチニブ	281 (53.1)	87 (31.0)	182 (64.8)	2 (0.7)	10 (3.6)
ボスチニブ	335 (63.3)	67 (20.0)	263 (78.5)	2 (0.6)	3 (0.9)
ボナチニブ	193 (36.5)	79 (40.9)	109 (56.5)	1 (0.5)	4 (2.1)
その他	0	-	-	-	-

Source: PM_T001

m : 使用歴有の症例数

使用歴有の症例数の割合の分母は安全性解析対象症例数 (N) とした。

切替え理由の割合の分母は m とした。

同一症例において同一薬剤を複数回使用した場合、m は 1 例として集計した。

同一症例、同一薬剤において同一切替え理由が複数回発生した場合、該当する切替え理由の n は 1 例として集計した。

「治療抵抗性」又は「不耐容」のデータがなく、「その他」のデータのみを有する場合に「その他」として集計した。

3.3 本剤の投与状況

本剤の投与期間の中央値（範囲）は 336.0 日（1～336 日），1 日平均投与量の中央値（範囲）は 79.2 mg（2～80 mg）であった（Table 3-4）。添付文書での用法用量は 1 回 40 mg を 1 日 2 回であり，本調査で 1 日投与量が 80 mg 超の投与記録がある症例は認められず，全症例が 80 mg 以下であった。

Table 3-4 服薬状況（安全性解析対象症例）

	安全性解析対象症例 N=529
本剤投与期間（日）	
症例数	529
平均値（標準偏差）	271.3 (112.87)
中央値	336.0
Q1 - Q3	217.0 - 336.0
最小値 - 最大値	1 - 336
本剤投与期間カテゴリー - n (%)	
12 週未満	72 (13.6)
12 週以上～24 週未満	42 (7.9)
24 週以上～48 週未満	37 (7.0)
48 週以上	378 (71.5)
本剤投与期間（休薬除く）（日）	
症例数	529
平均値（標準偏差）	261.9 (114.20)
中央値	336.0
Q1 - Q3	191.0 - 336.0
最小値 - 最大値	1 - 336
本剤投与期間（休薬除く）カテゴリー - n (%)	
12 週未満	78 (14.7)
12 週以上～24 週未満	43 (8.1)
24 週以上～48 週未満	92 (17.4)
48 週以上	316 (59.7)
本剤初回 1 日投与量カテゴリー - n (%)	
40 mg 未満	29 (5.5)
40 mg	194 (36.7)
40 mg 超～80 mg 未満	2 (0.4)
80 mg	304 (57.5)
80 mg 超	0
本剤累積投与量 (mg)	
症例数	529
平均値（標準偏差）	17164.8 (9829.52)
中央値	18680.0
Q1 - Q3	7840.0 - 26880.0

安全性解析対象症例 N=529	
最小値 - 最大値	80 - 26880
本剤 1 日平均投与量 (mg/日)	
症例数	529
平均値 (標準偏差)	63.7 (20.74)
中央値	79.2
Q1 - Q3	40.0 - 80.0
最小値 - 最大値	2 - 80
本剤 1 日平均投与量カテゴリー - n (%)	
40 mg/日未満	55 (10.4)
40 mg/日	95 (18.0)
40 mg/日超～80 mg/日未満	118 (22.3)
80 mg/日	261 (49.3)
80 mg/日超	0
用量強度 (mg/日)	
症例数	529
平均値 (標準偏差)	62.0 (22.00)
中央値	76.9
Q1 - Q3	40.0 - 80.0
最小値 - 最大値	2 - 80
用量強度カテゴリー - n (%)	
40 mg/日未満	78 (14.7)
40 mg/日	85 (16.1)
40 mg/日超～80 mg/日未満	120 (22.7)
80 mg/日	246 (46.5)
80 mg/日超	0
本剤最頻 1 日投与量カテゴリー - n (%)	
40 mg 未満	43 (8.1)
40 mg	145 (27.4)
40 mg 超～80 mg 未満	4 (0.8)
80 mg	337 (63.7)
80 mg 超	0

Source: EX_T001

本剤投与期間：本剤最終投与日 - 本剤投与開始日 + 1

本剤投与期間（休薬除く）：本剤最終投与日 - 本剤投与開始日 + 1 - 休薬期間

割合の分母は安全性解析対象症例数（N）とした。

3.3.1 本調査の中止状況

本調査を中止した症例の割合は 28.5% (151/529 例) であり、主な中止理由 (5%以上) は有害事象 (原疾患の悪化を含む) が 18.1% (96/529 例)、医師の判断が 5.1% (27/529 例) であった (Table 3-5)。無治療寛解 (Treatment-free remission) による中止が 1 例で認められた。

Table 3-5 本調査を中止した症例の内訳（安全性解析対象症例）

中止/中止理由	安全性解析対象症例	
	N=529	
	n (%)	
中止	151 (28.5)	
有害事象（原疾患の悪化を含む）	96 (18.1)	
医師の判断	27 (5.1)	
患者/家族の判断	19 (3.6)	
来院せず	7 (1.3)	
無治療寛解（Treatment-free remission）	1 (0.2)	
不明・未記載	1 (0.2)	

Source: DS_T001

中止理由は、症例数の降順、調査票の記載順で表示した。

割合の分母は安全性解析対象症例数（N）とした。

3.4 安全性

本調査での有害事象概要を以下に示す（Table 3-6）。

Table 3-6 Grade 別の有害事象概要（安全性解析対象症例）

	安全性解析対象症例	
	N=529	
	All Grade	Grade \geq 3
	n (%)	n (%)
有害事象	248 (46.9)	101 (19.1)
副作用	176 (33.3)	62 (11.7)
重篤な有害事象	75 (14.2)	59 (11.2)
重篤な副作用	31 (5.9)	22 (4.2)
死亡に至った有害事象	26 (4.9)	24 (4.5)
死亡に至った副作用	3 (0.6)	1 (0.2)
中止に至った有害事象	97 (18.3)	49 (9.3)
中止に至った副作用	52 (9.8)	18 (3.4)
休薬に至った有害事象	51 (9.6)	32 (6.0)
休薬に至った副作用	36 (6.8)	23 (4.3)

Source: AE_T024

割合の分母は安全性解析対象症例数（N）とした。

3.4.1 有害事象発現状況

有害事象の発現割合は 46.9%（248/529 例）、Grade3 以上では 19.1%（101/529 例）であった。主な事象（3%以上）は、血小板数減少が 5.7%（30/529 例）、慢性骨髄性白血病が 5.1%（27/529 例）、好中球減少症が 3.4%（18/529 例）、発疹が 3.2%（17/529 例）であった（Table 3-7）。

Table 3-7 Grade 別の有害事象発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=529	
	All Grade n (%)	Grade \geq 3 n (%)
合計	248 (46.9)	101 (19.1)
感染症および寄生虫症	23 (4.3)	9 (1.7)
肺炎	7 (1.3)	6 (1.1)
COVID-19	5 (0.9)	1 (0.2)
带状疱疹	3 (0.6)	0
菌血症	1 (0.2)	0
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.2)	0
毛包炎	1 (0.2)	0
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (0.2)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.2)	0
上咽頭炎	1 (0.2)	0
爪囲炎	1 (0.2)	0
誤嚥性肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)
敗血症	1 (0.2)	1 (0.2)
尿路感染	1 (0.2)	0
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)	41 (7.8)	23 (4.3)
慢性骨髄性白血病	27 (5.1)	12 (2.3)
慢性骨髄性白血病急性転化	5 (0.9)	5 (0.9)
急性リンパ性白血病	1 (0.2)	1 (0.2)
急性骨髄性白血病	1 (0.2)	1 (0.2)
精巣の良性新生物	1 (0.2)	1 (0.2)
乳癌	1 (0.2)	1 (0.2)
胃癌	1 (0.2)	1 (0.2)
肝臓血管腫	1 (0.2)	0
腎盂の悪性新生物	1 (0.2)	0
芽球発症	1 (0.2)	0
急性骨髄性白血病への転化	1 (0.2)	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	35 (6.6)	23 (4.3)
好中球減少症	18 (3.4)	14 (2.6)
血小板減少症	8 (1.5)	6 (1.1)
貧血	6 (1.1)	4 (0.8)
骨髄抑制	3 (0.6)	1 (0.2)
好酸球増加症	1 (0.2)	0
発熱性好中球減少症	1 (0.2)	1 (0.2)
鉄欠乏性貧血	1 (0.2)	0
汎血球減少症	1 (0.2)	0
腎性貧血	1 (0.2)	1 (0.2)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=529	
	All Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
血球減少症	1 (0.2)	0
免疫系障害	2 (0.4)	1 (0.2)
移植片対宿主病	1 (0.2)	0
血球貪食性リンパ組織球症	1 (0.2)	1 (0.2)
内分泌障害	1 (0.2)	0
甲状腺機能低下症	1 (0.2)	0
代謝および栄養障害	14 (2.6)	2 (0.4)
食欲減退	5 (0.9)	0
脱水	2 (0.4)	0
糖尿病	2 (0.4)	0
高トリグリセリド血症	2 (0.4)	1 (0.2)
高血糖	1 (0.2)	0
低カリウム血症	1 (0.2)	0
腫瘍崩壊症候群	1 (0.2)	1 (0.2)
脂質異常症	1 (0.2)	0
精神障害	1 (0.2)	1 (0.2)
譫妄	1 (0.2)	1 (0.2)
神経系障害	21 (4.0)	4 (0.8)
頭痛	8 (1.5)	0
小脳梗塞	2 (0.4)	0
浮動性めまい	2 (0.4)	0
第6脳神経麻痺	2 (0.4)	0
脳梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)
頭蓋内出血	1 (0.2)	1 (0.2)
頭部不快感	1 (0.2)	0
肝性脳症	1 (0.2)	1 (0.2)
水頭症	1 (0.2)	1 (0.2)
感覚鈍麻	1 (0.2)	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.2)	0
眼障害	2 (0.4)	0
複視	1 (0.2)	0
眼瞼浮腫	1 (0.2)	0
耳および迷路障害	2 (0.4)	0
回転性めまい	1 (0.2)	0
突発性難聴	1 (0.2)	0
心臓障害	16 (3.0)	8 (1.5)
心不全	4 (0.8)	2 (0.4)
うっ血性心不全	3 (0.6)	2 (0.4)
動悸	3 (0.6)	0

SOC	安全性解析対象症例 N=529	
	All Grade n (%)	Grade \geq 3 n (%)
PT		
大動脈弁狭窄	1 (0.2)	1 (0.2)
完全房室ブロック	1 (0.2)	1 (0.2)
慢性心不全	1 (0.2)	1 (0.2)
心筋症	1 (0.2)	1 (0.2)
心嚢液貯留	1 (0.2)	0
心障害	1 (0.2)	0
血管障害	7 (1.3)	3 (0.6)
高血圧	7 (1.3)	3 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (2.6)	3 (0.6)
胸水	7 (1.3)	2 (0.4)
呼吸困難	2 (0.4)	0
胸膜炎	2 (0.4)	1 (0.2)
咳嗽	1 (0.2)	0
発声障害	1 (0.2)	0
湿性咳嗽	1 (0.2)	0
肺高血圧症	1 (0.2)	0
胃腸障害	33 (6.2)	9 (1.7)
下痢	10 (1.9)	1 (0.2)
悪心	6 (1.1)	1 (0.2)
膵炎	5 (0.9)	2 (0.4)
嘔吐	4 (0.8)	1 (0.2)
上腹部痛	3 (0.6)	0
腹部膨満	1 (0.2)	0
腹痛	1 (0.2)	0
十二指腸潰瘍	1 (0.2)	0
消化不良	1 (0.2)	0
嚥下障害	1 (0.2)	0
変色便	1 (0.2)	0
イレウス	1 (0.2)	1 (0.2)
腸管虚血	1 (0.2)	1 (0.2)
腸閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)
腸間膜動脈閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)
小腸閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)
歯痛	1 (0.2)	0
腸出血	1 (0.2)	1 (0.2)
肝胆道系障害	7 (1.3)	2 (0.4)
肝機能異常	3 (0.6)	1 (0.2)
胆道仙痛	1 (0.2)	0
胆石症	1 (0.2)	1 (0.2)

SOC	安全性解析対象症例 N=529	
	All Grade n (%)	Grade \geq 3 n (%)
PT		
脂肪肝	1 (0.2)	0
肝障害	1 (0.2)	0
肝胆道系疾患	1 (0.2)	0
皮膚および皮下組織障害	27 (5.1)	1 (0.2)
発疹	17 (3.2)	0
そう痒症	4 (0.8)	0
湿疹	3 (0.6)	0
蕁麻疹	2 (0.4)	1 (0.2)
水疱	1 (0.2)	0
皮膚炎	1 (0.2)	0
痒疹	1 (0.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	14 (2.6)	2 (0.4)
関節痛	6 (1.1)	1 (0.2)
筋肉痛	5 (0.9)	1 (0.2)
四肢痛	2 (0.4)	0
背部痛	1 (0.2)	0
筋痙縮	1 (0.2)	0
脊柱管狭窄症	1 (0.2)	0
腎および尿路障害	7 (1.3)	2 (0.4)
腎機能障害	3 (0.6)	0
尿路結石	1 (0.2)	0
腎障害	1 (0.2)	0
腎不全	1 (0.2)	1 (0.2)
慢性腎臓病	1 (0.2)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	2 (0.4)	0
不規則月経	1 (0.2)	0
重度月経出血	1 (0.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	27 (5.1)	1 (0.2)
倦怠感	12 (2.3)	0
浮腫	5 (0.9)	1 (0.2)
発熱	4 (0.8)	0
胸部不快感	2 (0.4)	0
薬効欠如	2 (0.4)	0
胸痛	1 (0.2)	0
死亡	1 (0.2)	0
顔面浮腫	1 (0.2)	0
疲労	1 (0.2)	0
臨床検査	79 (14.9)	40 (7.6)
血小板数減少	30 (5.7)	24 (4.5)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=529	
	All Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
心電図QT延長	15 (2.8)	7 (1.3)
リパーゼ増加	7 (1.3)	1 (0.2)
アミラーゼ増加	6 (1.1)	1 (0.2)
血中クレアチニン増加	4 (0.8)	0
白血球数減少	4 (0.8)	3 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.6)	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.6)	2 (0.4)
C-反応性蛋白増加	3 (0.6)	1 (0.2)
膵酵素増加	3 (0.6)	1 (0.2)
血圧上昇	2 (0.4)	0
ヘモグロビン減少	2 (0.4)	1 (0.2)
肝酵素上昇	2 (0.4)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.2)
拡張期血圧上昇	1 (0.2)	0
単球数増加	1 (0.2)	0
フィラデルフィア染色体陽性	1 (0.2)	0
体重増加	1 (0.2)	1 (0.2)
血小板数増加	1 (0.2)	0
尿細胞診異常	1 (0.2)	0
KL-6増加	1 (0.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.4)	1 (0.2)
骨折	1 (0.2)	1 (0.2)
熱中症	1 (0.2)	0

Source: AE_T003-1

同一症例が同一のSOCの中で複数のPTを発現した場合、1例として集計した。

同一症例が同一のPTを複数回発現した場合、1例として集計した。

SOCは国際合意順、PTはAll Gradeの列で発現割合の降順に表示

割合の分母は安全性解析対象症例数(N)とした。

MedDRA/J version 27.0

3.4.2 重篤な有害事象発現状況

重篤な有害事象の発現割合は14.2% (75/529例)、Grade3以上では11.2% (59/529例)であった。主な事象(1%以上)は、慢性骨髄性白血病が2.8% (15/529例)、肺炎及び血小板数減少が各1.3% (7/529例)、好中球減少症が1.1% (6/529例)であった(Table 3-8)。最も発現割合が高かった重篤な有害事象である慢性骨髄性白血病15例の転帰は回復が3例、未回復が4例、死亡が8例であった。

Table 3-8 **Grade 別の重篤な有害事象発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)**

SOC PT	安全性解析対象症例 N=529	
	All Grade n (%)	Grade \geq 3 n (%)
合計	75 (14.2)	59 (11.2)
感染症および寄生虫症	11 (2.1)	8 (1.5)
肺炎	7 (1.3)	6 (1.1)
菌血症	1 (0.2)	0
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (0.2)	0
誤嚥性肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)
敗血症	1 (0.2)	1 (0.2)
COVID-19	1 (0.2)	0
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)	27 (5.1)	22 (4.2)
慢性骨髄性白血病	15 (2.8)	11 (2.1)
慢性骨髄性白血病急性転化	5 (0.9)	5 (0.9)
急性リンパ性白血病	1 (0.2)	1 (0.2)
急性骨髄性白血病	1 (0.2)	1 (0.2)
精巣の良性新生物	1 (0.2)	1 (0.2)
乳癌	1 (0.2)	1 (0.2)
胃癌	1 (0.2)	1 (0.2)
腎盂の悪性新生物	1 (0.2)	0
急性骨髄性白血病への転化	1 (0.2)	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	12 (2.3)	9 (1.7)
好中球減少症	6 (1.1)	4 (0.8)
貧血	2 (0.4)	2 (0.4)
骨髄抑制	2 (0.4)	1 (0.2)
好酸球増加症	1 (0.2)	0
発熱性好中球減少症	1 (0.2)	1 (0.2)
血小板減少症	1 (0.2)	1 (0.2)
免疫系障害	1 (0.2)	1 (0.2)
血球貪食性リンパ組織球症	1 (0.2)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	2 (0.4)	1 (0.2)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.2)	1 (0.2)
食欲減退	1 (0.2)	0
神経系障害	5 (0.9)	4 (0.8)
小脳梗塞	1 (0.2)	0
脳梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)
頭蓋内出血	1 (0.2)	1 (0.2)
肝性脳症	1 (0.2)	1 (0.2)
水頭症	1 (0.2)	1 (0.2)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=529	
	All Grade n (%)	Grade \geq 3 n (%)
心臓障害	8 (1.5)	7 (1.3)
心不全	2 (0.4)	2 (0.4)
うっ血性心不全	2 (0.4)	2 (0.4)
大動脈弁狭窄	1 (0.2)	1 (0.2)
完全房室ブロック	1 (0.2)	1 (0.2)
慢性心不全	1 (0.2)	1 (0.2)
心嚢液貯留	1 (0.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (1.1)	2 (0.4)
胸水	3 (0.6)	1 (0.2)
胸膜炎	2 (0.4)	1 (0.2)
肺高血圧症	1 (0.2)	0
胃腸障害	7 (1.3)	6 (1.1)
膵炎	2 (0.4)	2 (0.4)
嘔吐	2 (0.4)	1 (0.2)
腹部膨満	1 (0.2)	0
イレウス	1 (0.2)	1 (0.2)
腸管虚血	1 (0.2)	1 (0.2)
腸閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)
腸間膜動脈閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)
悪心	1 (0.2)	0
腸出血	1 (0.2)	1 (0.2)
肝胆道系障害	2 (0.4)	2 (0.4)
胆石症	1 (0.2)	1 (0.2)
肝機能異常	1 (0.2)	1 (0.2)
腎および尿路障害	2 (0.4)	2 (0.4)
腎不全	1 (0.2)	1 (0.2)
慢性腎臓病	1 (0.2)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.4)	1 (0.2)
死亡	1 (0.2)	0
浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)
臨床検査	11 (2.1)	10 (1.9)
血小板数減少	7 (1.3)	7 (1.3)
アミラーゼ増加	1 (0.2)	0
C-反応性蛋白増加	1 (0.2)	1 (0.2)
心電図QT延長	1 (0.2)	1 (0.2)
ヘモグロビン減少	1 (0.2)	1 (0.2)
リパーゼ増加	1 (0.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)	1 (0.2)
骨折	1 (0.2)	1 (0.2)

Source: AE_T003-3

同一症例が同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

SOC は国際合意順、PT は All Grade の列で発現割合の降順に表示

割合の分母は安全性解析対象症例数 (N) とした。

MedDRA/J version 27.0

3.4.3 副作用発現状況

副作用の発現割合は 33.3% (176/529 例) , Grade3 以上では 11.7% (62/529 例) であった。主な副作用 (1%以上) は、血小板数減少が 5.1% (27/529 例) , 好中球減少症及び発疹が各 2.8% (15/529 例) , 心電図 QT 延長が 2.5% (13/529 例) , 慢性骨髄性白血病及び倦怠感が各 1.7% (9/529 例) , 血小板減少症及び下痢が各 1.5% (8/529 例) , 頭痛, 高血圧, 及び胸水が各 1.1% (6/529 例) であった (Table 3-9) 。

Table 3-9 Grade 別の副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=529	
	All Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
合計	176 (33.3)	62 (11.7)
感染症および寄生虫症	7 (1.3)	3 (0.6)
肺炎	3 (0.6)	3 (0.6)
帯状疱疹	2 (0.4)	0
菌血症	1 (0.2)	0
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.2)	0
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (0.2)	0
爪囲炎	1 (0.2)	0
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)	9 (1.7)	3 (0.6)
慢性骨髄性白血病	9 (1.7)	3 (0.6)
血液およびリンパ系障害	29 (5.5)	20 (3.8)
好中球減少症	15 (2.8)	12 (2.3)
血小板減少症	8 (1.5)	6 (1.1)
貧血	4 (0.8)	2 (0.4)
骨髄抑制	1 (0.2)	0
汎血球減少症	1 (0.2)	0
腎性貧血	1 (0.2)	1 (0.2)
血球減少症	1 (0.2)	0
代謝および栄養障害	9 (1.7)	1 (0.2)
食欲減退	5 (0.9)	0
脱水	1 (0.2)	0
糖尿病	1 (0.2)	0
高血糖	1 (0.2)	0

SOC PT	安全性解析対象症例 N=529	
	All Grade n (%)	Grade \geq 3 n (%)
高トリグリセリド血症	1 (0.2)	1 (0.2)
脂質異常症	1 (0.2)	0
神経系障害	10 (1.9)	0
頭痛	6 (1.1)	0
小脳梗塞	1 (0.2)	0
浮動性めまい	1 (0.2)	0
頭部不快感	1 (0.2)	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.2)	0
眼障害	2 (0.4)	0
複視	1 (0.2)	0
眼瞼浮腫	1 (0.2)	0
耳および迷路障害	1 (0.2)	0
回転性めまい	1 (0.2)	0
心臓障害	8 (1.5)	4 (0.8)
心不全	2 (0.4)	2 (0.4)
動悸	2 (0.4)	0
完全房室ブロック	1 (0.2)	1 (0.2)
心筋症	1 (0.2)	1 (0.2)
心嚢液貯留	1 (0.2)	0
心障害	1 (0.2)	0
血管障害	6 (1.1)	2 (0.4)
高血圧	6 (1.1)	2 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (1.9)	1 (0.2)
胸水	6 (1.1)	1 (0.2)
咳嗽	1 (0.2)	0
発声障害	1 (0.2)	0
呼吸困難	1 (0.2)	0
湿性咳嗽	1 (0.2)	0
肺高血圧症	1 (0.2)	0
胃腸障害	25 (4.7)	3 (0.6)
下痢	8 (1.5)	0
悪心	5 (0.9)	1 (0.2)
膵炎	5 (0.9)	2 (0.4)
上腹部痛	3 (0.6)	0
嘔吐	3 (0.6)	0
腹部膨満	1 (0.2)	0
腹痛	1 (0.2)	0
嚥下障害	1 (0.2)	0
変色便	1 (0.2)	0

SOC PT	安全性解析対象症例 N=529	
	All Grade n (%)	Grade \geq 3 n (%)
歯痛	1 (0.2)	0
肝胆道系障害	2 (0.4)	1 (0.2)
肝機能異常	2 (0.4)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	25 (4.7)	1 (0.2)
発疹	15 (2.8)	0
そう痒症	4 (0.8)	0
湿疹	3 (0.6)	0
蕁麻疹	2 (0.4)	1 (0.2)
水疱	1 (0.2)	0
皮膚炎	1 (0.2)	0
痒疹	1 (0.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	10 (1.9)	2 (0.4)
筋肉痛	5 (0.9)	1 (0.2)
関節痛	4 (0.8)	1 (0.2)
四肢痛	2 (0.4)	0
筋痙縮	1 (0.2)	0
腎および尿路障害	3 (0.6)	0
腎機能障害	2 (0.4)	0
腎障害	1 (0.2)	0
生殖系および乳房障害	2 (0.4)	0
不規則月経	1 (0.2)	0
重度月経出血	1 (0.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (3.4)	0
倦怠感	9 (1.7)	0
浮腫	4 (0.8)	0
胸部不快感	2 (0.4)	0
発熱	2 (0.4)	0
死亡	1 (0.2)	0
顔面浮腫	1 (0.2)	0
臨床検査	60 (11.3)	33 (6.2)
血小板数減少	27 (5.1)	21 (4.0)
心電図QT延長	13 (2.5)	7 (1.3)
リパーゼ増加	5 (0.9)	1 (0.2)
アミラーゼ増加	4 (0.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.6)	2 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	0
血中クレアチニン増加	2 (0.4)	0
血圧上昇	2 (0.4)	0
白血球数減少	2 (0.4)	2 (0.4)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=529	
	All Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
肝酵素上昇	2 (0.4)	0
膵酵素増加	2 (0.4)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.2)
C-反応性蛋白増加	1 (0.2)	0
ヘモグロビン減少	1 (0.2)	0
フィラデルフィア染色体陽性	1 (0.2)	0
体重増加	1 (0.2)	1 (0.2)
KL-6 増加	1 (0.2)	0

Source: AE_T003-2

同一症例が同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

SOC は国際合意順、PT は All Grade の列で発現割合の降順に表示

割合の分母は安全性解析対象症例数 (N) とした。

MedDRA/J version 27.0

3.4.3.1 初回発現時期別の副作用発現状況

本項では、初回発現時期別（～Week12, Week12～24, Week24～）の副作用の発現状況を評価した。副作用を発現した 176 例のうち、130 例が Week12 までに副作用を発現した。その後 26 例が Week12～24 の間に副作用を発現し、15 例が Week24 以降に副作用を発現した。ほとんどの副作用は投与開始から早期に発現する傾向がみられた (Table 3-10)。

Table 3-10 初回発現時期別の副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	初回発現時期				
	全期間 N=529 n	- Week 12 (Day 1-84) N=529 n	Week 12 - 24 (Day 85-168) N=474 n	Week 24 - (Day 169-) N=429 n	発現時期不明 n
合計	176	130	26	15	5
感染症および寄生虫症	7	1	3	3	0
肺炎	3	0	1	2	0
帯状疱疹	2	1	1	0	0
菌血症	1	0	0	1	0
気管支肺アスペルギルス症	1	0	1	0	0
サルモネラ菌性胃腸炎	1	0	0	1	0
爪囲炎	1	0	1	0	0
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)	9	2	3	4	0
慢性骨髄性白血病	9	2	3	4	0
血液およびリンパ系障害	29	21	3	4	1

SOC	初回発現時期				
	全期間 N=529	- Week 12 (Day 1-84) N=529	Week 12 - 24 (Day 85-168) N=474	Week 24 - (Day 169-) N=429	発現時期不明
PT	n	n	n	n	n
好中球減少症	15	12	2	1	0
血小板減少症	8	7	0	1	0
貧血	4	0	1	2	1
骨髄抑制	1	1	0	0	0
汎血球減少症	1	1	0	0	0
腎性貧血	1	0	1	0	0
血球減少症	1	1	0	0	0
代謝および栄養障害	9	6	1	1	1
食欲減退	5	3	0	1	1
脱水	1	1	0	0	0
糖尿病	1	1	0	0	0
高血糖	1	1	0	0	0
高トリグリセリド血症	1	1	0	0	0
脂質異常症	1	0	1	0	0
神経系障害	10	9	0	0	1
頭痛	6	5	0	0	1
小脳梗塞	1	1	0	0	0
浮動性めまい	1	1	0	0	0
頭部不快感	1	1	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1	1	0	0	0
眼障害	2	1	1	0	0
複視	1	0	1	0	0
眼瞼浮腫	1	1	0	0	0
耳および迷路障害	1	0	0	1	0
回転性めまい	1	0	0	1	0
心臓障害	8	5	1	2	0
心不全	2	2	0	0	0
動悸	2	1	0	1	0
完全房室ブロック	1	1	0	0	0
心筋症	1	1	0	0	0
心嚢液貯留	1	0	0	1	0
心障害	1	0	1	0	0
血管障害	6	4	0	1	1
高血圧	6	4	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	8	0	1	1
胸水	6	5	0	1	0
咳嗽	1	0	0	0	1
発声障害	1	1	0	0	0

SOC	初回発現時期				
	全期間 N=529	- Week 12 (Day 1-84) N=529	Week 12 - 24 (Day 85-168) N=474	Week 24 - (Day 169-) N=429	発現時期不明
PT	n	n	n	n	n
呼吸困難	1	1	0	0	0
湿性咳嗽	1	1	0	0	0
肺高血圧症	1	1	0	0	0
胃腸障害	25	18	4	3	0
下痢	8	6	2	0	0
悪心	5	5	0	0	0
膵炎	5	1	2	2	0
上腹部痛	3	3	0	0	0
嘔吐	3	3	0	0	0
腹部膨満	1	1	0	0	0
腹痛	1	1	0	0	0
嚥下障害	1	1	0	0	0
変色便	1	0	0	1	0
歯痛	1	1	0	0	0
肝胆道系障害	2	1	1	0	0
肝機能異常	2	1	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	25	15	6	1	3
発疹	15	9	4	1	1
そう痒症	4	0	2	0	2
湿疹	3	3	0	0	0
薬疹	2	1	1	0	0
水疱	1	0	1	0	0
皮膚炎	1	1	0	0	0
痒疹	1	1	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	10	7	2	0	1
筋肉痛	5	3	1	0	1
関節痛	4	2	2	0	0
四肢痛	2	2	0	0	0
筋痙縮	1	0	1	0	0
腎および尿路障害	3	2	1	0	0
腎機能障害	2	1	1	0	0
腎障害	1	1	0	0	0
生殖系および乳房障害	2	1	0	0	1
不規則月経	1	1	0	0	0
重度月経出血	1	0	0	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	18	10	3	4	1
倦怠感	9	5	1	2	1

	初回発現時期				
	全期間 N=529	- Week 12 (Day 1-84) N=529	Week 12 - 24 (Day 85-168) N=474	Week 24 - (Day 169-) N=429	発現時期不明
PT	n	n	n	n	n
浮腫	4	1	2	0	1
胸部不快感	2	1	0	1	0
発熱	2	2	0	0	0
死亡	1	0	0	1	0
顔面浮腫	1	1	0	0	0
臨床検査	60	49	7	4	0
血小板数減少	27	24	2	1	0
心電図QT延長	13	9	2	2	0
リパーゼ増加	5	5	0	0	0
アミラーゼ増加	4	4	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	2	1	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	1	1	0	0
血中クレアチニン増加	2	2	0	0	0
血圧上昇	2	2	0	0	0
白血球数減少	2	2	0	0	0
肝酵素上昇	2	0	1	1	0
膵酵素増加	2	1	0	1	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	0	0	0
C-反応性蛋白増加	1	0	1	0	0
ヘモグロビン減少	1	1	0	0	0
フィラデルフィア染色体陽性	1	0	1	0	0
体重増加	1	1	0	0	0
KL-6増加	1	1	0	0	0

Source: AE_T008

N：各期間中に観察（安全性解析期間）が継続中の症例数

合計：同一症例が複数のPTを発現した場合、発現日が最も早いPTが該当する期間に、1例として集計した。

各SOC：同一症例が同一のSOCの中で複数のPTを発現した場合、発現日が最も早いPTが該当する期間で、1例として集計した。

各PT：同一症例が同一のPTを複数回発現した場合、初発の時期でのみ1例として集計した。

SOCは国際合意順、PTは全期間で発現頻度の降順に表示

MedDRA/J version 27.0

3.4.4 重篤な副作用発現状況

重篤な副作用の発現割合は5.9%（31/529例）、Grade3以上では4.2%（22/529例）であった。主な重篤な副作用（2例以上）は、好中球減少症及び血小板数減少が各0.9%（5/529例）、肺炎

が 0.6% (3/529 例) , 慢性骨髄性白血病, 貧血, 心不全, 胸水, 及び膵炎が各 0.4% (2/529 例) であった (Table 3-11) 。

Table 3-11 Grade 別の重篤な副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=529	
	All Grade n (%)	Grade \geq 3 n (%)
合計	31 (5.9)	22 (4.2)
感染症および寄生虫症	4 (0.8)	3 (0.6)
肺炎	3 (0.6)	3 (0.6)
菌血症	1 (0.2)	0
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (0.2)	0
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)	2 (0.4)	2 (0.4)
慢性骨髄性白血病	2 (0.4)	2 (0.4)
血液およびリンパ系障害	8 (1.5)	7 (1.3)
好中球減少症	5 (0.9)	4 (0.8)
貧血	2 (0.4)	2 (0.4)
血小板減少症	1 (0.2)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	1 (0.2)	0
食欲減退	1 (0.2)	0
心臓障害	4 (0.8)	3 (0.6)
心不全	2 (0.4)	2 (0.4)
完全房室ブロック	1 (0.2)	1 (0.2)
心嚢液貯留	1 (0.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.6)	0
胸水	2 (0.4)	0
肺高血圧症	1 (0.2)	0
胃腸障害	3 (0.6)	2 (0.4)
膵炎	2 (0.4)	2 (0.4)
腹部膨満	1 (0.2)	0
悪心	1 (0.2)	0
嘔吐	1 (0.2)	0
肝胆道系障害	1 (0.2)	1 (0.2)
肝機能異常	1 (0.2)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2)	0
死亡	1 (0.2)	0
臨床検査	7 (1.3)	6 (1.1)
血小板数減少	5 (0.9)	5 (0.9)
アミラーゼ増加	1 (0.2)	0
心電図QT延長	1 (0.2)	1 (0.2)
リパーゼ増加	1 (0.2)	0

Source: AE-T003-4

同一症例が同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

SOC は国際合意順、PT は All Grade の列で発現割合の降順に表示

割合の分母は安全性解析対象症例数 (N) とした。

MedDRA/J version 27.0

3.4.5 投与中止に至った副作用発現状況

投与中止に至った副作用の発現割合は 9.8% (52/529 例) , Grade3 以上では 3.4% (18/529 例) であった。投与中止に至った主な副作用 (1%以上) は、慢性骨髄性白血病が 1.3% (7/529 例) であった (Table 3-12) 。

Table 3-12 Grade 別の投与中止に至った副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=529	
	All Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
合計	52 (9.8)	18 (3.4)
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)	7 (1.3)	2 (0.4)
慢性骨髄性白血病	7 (1.3)	2 (0.4)
血液およびリンパ系障害	5 (0.9)	3 (0.6)
血小板減少症	2 (0.4)	1 (0.2)
貧血	1 (0.2)	1 (0.2)
好中球減少症	1 (0.2)	1 (0.2)
血球減少症	1 (0.2)	0
代謝および栄養障害	1 (0.2)	0
食欲減退	1 (0.2)	0
神経系障害	2 (0.4)	0
頭痛	1 (0.2)	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.2)	0
心臓障害	1 (0.2)	1 (0.2)
心不全	1 (0.2)	1 (0.2)
血管障害	1 (0.2)	1 (0.2)
高血圧	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.6)	0
胸水	2 (0.4)	0
肺高血圧症	1 (0.2)	0
胃腸障害	11 (2.1)	2 (0.4)
悪心	3 (0.6)	1 (0.2)
膵炎	3 (0.6)	1 (0.2)
下痢	2 (0.4)	0
嘔吐	2 (0.4)	0

SOC PT	安全性解析対象症例 N=529	
	All Grade n (%)	Grade \geq 3 n (%)
腹部膨満	1 (0.2)	0
嚥下障害	1 (0.2)	0
変色便	1 (0.2)	0
歯痛	1 (0.2)	0
皮膚および皮下組織障害	5 (0.9)	0
発疹	2 (0.4)	0
皮膚炎	1 (0.2)	0
湿疹	1 (0.2)	0
そう痒症	1 (0.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (0.8)	1 (0.2)
筋肉痛	3 (0.6)	1 (0.2)
四肢痛	1 (0.2)	0
腎および尿路障害	2 (0.4)	0
腎障害	1 (0.2)	0
腎機能障害	1 (0.2)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.2)	0
重度月経出血	1 (0.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2)	0
浮腫	1 (0.2)	0
臨床検査	14 (2.6)	10 (1.9)
心電図QT延長	5 (0.9)	4 (0.8)
血小板数減少	5 (0.9)	5 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0
アミラーゼ増加	1 (0.2)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.2)
血圧上昇	1 (0.2)	0
リパーゼ増加	1 (0.2)	0

Source: AE_T003-6

同一症例が同一のSOCの中で複数のPTを発現した場合、1例として集計した。

同一症例が同一のPTを複数回発現した場合、1例として集計した。

SOCは国際合意順、PTはAll Gradeの列で発現割合の降順に表示

割合の分母は安全性解析対象症例数(N)とした。

MedDRA/J version 27.0

3.4.5.1 休薬に至った副作用発現状況

休薬に至った副作用の発現割合は6.8% (36/529例)、Grade3以上では4.3% (23/529例)であった。休薬に至った主な副作用(1%以上)は、血小板数減少が1.7% (9/529例)及び好中球減少症が1.1% (6/529例)であった([Table 3-13](#))。

Table 3-13 Grade 別の休薬に至った副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=529	
	All Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
合計	36 (6.8)	23 (4.3)
感染症および寄生虫症	4 (0.8)	2 (0.4)
肺炎	2 (0.4)	2 (0.4)
菌血症	1 (0.2)	0
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.2)	0
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (0.2)	0
帯状疱疹	1 (0.2)	0
血液およびリンパ系障害	11 (2.1)	10 (1.9)
好中球減少症	6 (1.1)	6 (1.1)
血小板減少症	4 (0.8)	4 (0.8)
骨髄抑制	1 (0.2)	0
腎性貧血	1 (0.2)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	2 (0.4)	1 (0.2)
高トリグリセリド血症	1 (0.2)	1 (0.2)
食欲減退	1 (0.2)	0
心臓障害	3 (0.6)	3 (0.6)
完全房室ブロック	1 (0.2)	1 (0.2)
心不全	1 (0.2)	1 (0.2)
心筋症	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.4)	1 (0.2)
胸水	2 (0.4)	1 (0.2)
肝胆道系障害	1 (0.2)	1 (0.2)
肝機能異常	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.2)	0
発疹	1 (0.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2)	0
倦怠感	1 (0.2)	0
臨床検査	14 (2.6)	7 (1.3)
血小板数減少	9 (1.7)	6 (1.1)
アミラーゼ増加	2 (0.4)	0
心電図QT延長	2 (0.4)	1 (0.2)
血中クレアチニン増加	1 (0.2)	0
リパーゼ増加	1 (0.2)	0
白血球数減少	1 (0.2)	1 (0.2)
KL-6増加	1 (0.2)	0

Source: AE_T003-8

同一症例が同一のSOCの中で複数のPTを発現した場合、1例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

SOC は国際合意順、PT は All Grade の列で発現割合の降順に表示

割合の分母は安全性解析対象症例数 (N) とした。

MedDRA/J version 27.0

3.4.6 死亡

転帰が死亡の副作用は、3 例 6 件が認められた (Table 3-14)。そのうち、1 例では 4 件 (食欲減退、腹部膨満、悪心、嘔吐) の副作用が発現し、当該副作用はいずれも「本剤以外に疑われる要因」として合併症 (心不全) が報告されたが、合併症 (心不全) は有害事象には該当せず、当該副作用 (食欲減退、腹部膨満、悪心、嘔吐) の延長により死亡したとの医師判断であった。また、事象名「死亡」の症例については、本剤投与開始から 222 日後 [最終投与日から 11 日後] の死亡であり、本剤との因果関係はありと報告されたが、詳細情報は不明であった。

Table 3-14 死亡に至った副作用の一覧 (安全性解析対象症例)

年齢/ 性別	事象名 (医師記載/PT)	発現までの日数 (日)	死亡までの日数 (日)	転帰	因果 関係	本剤以外に疑われる 要因
84/男	死亡 / 死亡	222	1	死亡	1	未記載
40/女	原疾患の悪化 / 慢性骨髄性白血 病	24	21	死亡	1	なし
63/男	食欲不振 / 食欲減退	6	50	死亡	1	合併症 (心不全)
	腹部膨満 / 腹部膨満	6	50	死亡	1	合併症 (心不全)
	嘔気 / 悪心	6	50	死亡	1	合併症 (心不全)
	嘔吐 / 嘔吐	6	50	死亡	1	合併症 (心不全)

Source: AE_L001-1, AE_L002

発現までの日数：発現日 - 本剤投与開始日 + 1

死亡までの日数：死亡に至った転帰日 - 発現日 + 1

因果関係：本剤との因果関係、0 = 関連なし、1 = 関連あり

MedDRA/J version 27.0

3.4.7 安全性検討事項

本調査では、本剤に関連した安全性の問題やリスクを検討するため、Risk management plan (RMP) で重要な特定されたリスクとした「骨髄抑制」、 「感染症」、 「QT 間隔延長」、 「膝

炎」，及び「血管閉塞性事象」，並びに重要な潜在的リスクとした「光線過敏症」を安全性検討事項とし，包括的に評価した。各安全性検討事項に関連する有害事象のグループ化に用いた定義は「6章付録」の Table 6-1 に示す。

安全性検討事項の副作用の発現割合は「骨髄抑制」が 8.9% (47/529 例)，「感染症」が 1.3% (7/529 例)，「QT 間隔延長」が 2.5% (13/529 例)，「膵炎」が 4.3% (23/529 例)，「血管閉塞性事象」が 0.2% (1/529 例) であり，「光線過敏症」の副作用は認められなかった (Table 3-15)。なお，安全性検討事項の有害事象の発現割合は「骨髄抑制」が 10.4% (55/529 例)，「感染症」が 4.3% (23/529 例)，「QT 間隔延長」が 2.8% (15/529 例)，「膵炎」が 5.5% (29/529 例)，「血管閉塞性事象」が 0.8% (4/529 例) であり，「光線過敏症」の有害事象は認められなかった。

Table 3-15 安全性検討事項（副作用）の発現状況（初回発現）（安全性解析対象症例）

安全性検討事項	安全性解析対象症例 N=529		初回発現までの日数 (日)		持続期間 (日)	
	n (%)	(95% CI)	n'	中央値 (最小値 - 最大値)	m (%)	中央値 (最小値 - 最大値)
骨髄抑制	47 (8.9)	(6.6, 11.6)	46	35.5 (2 - 253)	34 (72.3)	40.0 (5 - 379)
感染症	7 (1.3)	(0.5, 2.7)	7	104.0 (51 - 266)	7 (100)	17.0 (6 - 162)
QT 間隔延長	13 (2.5)	(1.3, 4.2)	13	23.0 (4 - 175)	12 (92.3)	35.5 (8 - 328)
膵炎	23 (4.3)	(2.8, 6.5)	23	20.0 (1 - 313)	21 (91.3)	22.0 (1 - 336)
血管閉塞性事象	1 (0.2)	(0.0, 1.0)	1	2.0 (2 - 2)	0	-
光線過敏症	0	(0.0, 0.7)	-	-	-	-

Source: AE_T012

発現割合の分母は安全性解析対象症例数 (N) とした。

95% CI の算出には Clopper-Pearson の方法を用いた。

初回発現までの日数：初回発現日 - 本剤投与開始日 + 1

n'：初回発現までの日数が算出可能な症例を対象とした。

同一症例が同一の安全性検討事項の中で複数の PT を発現した場合，最初に発現した日までを初回発現までの日数とした。なお，不完全日付と完全日付が存在した場合，完全日付を採用した。

持続期間：初回発現の事象が回復又は軽快に至った転帰日 - 初回発現日 + 1

m：回復又は軽快までの日数が算出可能な症例を対象とした。

持続期間の m (%)：初回発現の事象の転帰が回復又は軽快の症例数及びその割合，割合の分母は各項目の発現症例数 (n) とした。

同一症例が同一の安全性検討事項の中で，同一発現日の複数の PT を発現した場合，最初に回復又は軽快に至った事象の転帰日までの日数を持続期間とした。なお，不完全日付と完全日付が存在した場合，完全日付を採用した。

3.4.7.1 骨髄抑制

骨髄抑制の副作用の発現割合は 8.9% (47/529 例)，発現した主な副作用 (1%以上) は，血小板数減少が 5.1% (27/529 例)，好中球減少症が 2.8% (15/529 例)，血小板減少症が 1.5% (8/529

例)であった。初回発現日までの中央値(範囲)は35.5日(2~253日)であり、持続期間の中央値(範囲)は40.0日(5~379日)であった。

重篤な副作用の発現割合は2.5%(13/529例)、発現した事象は好中球減少症及び血小板数減少が0.9%(5/529例)、貧血が0.4%(2/529例)、血小板減少症が0.2%(1/529例)であった。重篤な副作用13例19件の転帰は、回復が12件、軽快が2件、未回復が5件であった。投与中止に至った副作用の発現割合は1.7%(9/529例)、発現した事象は、血小板数減少が0.9%(5/529例)、血小板減少症が0.4%(2/529例)、貧血、好中球減少症、及び血球減少症が各0.2%(1/529例)であった。休薬に至った副作用の発現割合は3.4%(18/529例)、発現した事象は、血小板数減少が1.7%(9/529例)、好中球減少症が1.1%(6/529例)、血小板減少症が0.8%(4/529例)、骨髄抑制及び白血球数減少が各0.2%(1/529例)であった。

3.4.7.2 感染症

感染症の副作用の発現割合は1.3%(7/529例)、発現した主な副作用(2例以上)は、肺炎が0.6%(3/529例)、帯状疱疹が0.4%(2/529例)であった。初回発現日までの中央値(範囲)は104.0日(51~266日)であり、持続期間の中央値(範囲)は17.0日(6~162日)であった。

重篤な副作用の発現割合は0.8%(4/529例)、発現した事象は肺炎が0.6%(3/529例)、菌血症及びサルモネラ菌性胃腸炎が各0.2%(1/529例)であった。重篤な副作用4例5件の転帰は、回復が4件、軽快が1件であった。

投与中止に至った副作用の発現は認められなかった。休薬に至った副作用の発現割合は0.8%(4/529例)、発現した事象は、肺炎が0.4%(2/529例)、菌血症、気管支肺炎アスペルギルス症、サルモネラ菌性胃腸炎、及び帯状疱疹が各0.2%(1/529例)であった。

3.4.7.3 QT 間隔延長

QT 間隔延長の副作用の発現割合は2.5%(13/529例)、発現した事象はすべて心電図QT延長であった。初回発現日までの中央値(範囲)は23.0日(4~175日)であり、持続期間の中央値(範囲)は35.5日(8~328日)であった。

重篤な副作用の発現割合は0.2%(1/529例)であった。重篤な副作用1例1件の転帰は、回復であった。

投与中止に至った副作用の発現割合は0.9%(5/529例)、休薬に至った副作用の発現割合は0.4%(2/529例)であった。

3.4.7.4 膵炎

膵炎の副作用の発現割合は4.3%(23/529例)、発現した主な副作用(2例以上)は、リパーゼ増加、悪心、及び膵炎が0.9%(5/529例)、アミラーゼ増加が0.8%(4/529例)、上腹部痛及び嘔吐が各0.6%(3/529例)、膵酵素増加が0.4%(2/529例)であった。初回発現日までの中央値

(範囲)は20.0日(1~313日)であり、持続期間の中央値(範囲)は22.0日(1~336日)であった。

重篤な副作用の発現割合は0.8%(4/529例)、発現した事象は、膵炎が0.4%(2/529例)、腹部膨満、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、悪心、及び嘔吐が各0.2%(1/529例)であった。重篤な副作用4例8件の転帰は、回復が2件、軽快が3件、死亡が3件(同一症例での腹部膨満、悪心、嘔吐、10.4.6項参照)であった。投与中止に至った副作用の発現割合は1.5%(8/529例)、発現した事象は、悪心及び膵炎が各0.6%(3/529例)、嘔吐が0.4%(2/529例)、腹部膨満、アミラーゼ増加、及びリパーゼ増加が各0.2%(1/529例)であった。休薬に至った副作用の発現割合は0.4%(2/529例)、発現した事象は、アミラーゼ増加が0.4%(2/529例)、リパーゼ増加が0.2%(1/529例)であった。

3.4.7.5 血管閉塞性事象

血管閉塞性事象の副作用の発現割合は0.2%(1/529例)、発現した事象は小脳梗塞(非重篤)であった。初回発現日までの日数は2.0日であった。

投与中止又は休薬に至った副作用の発現は認められなかった。

3.4.7.6 光線過敏症

光線過敏症の副作用の発現は認められなかった。

3.4.8 患者要因別の安全性解析

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討するため、患者要因別に副作用の発現割合を解析した(Table 3-16)。Referenceカテゴリーに対するオッズ比の95%CIの下限值が1を上回る又は上限値が1を下回る要因をリスク因子の検討対象とすることとした。

【患者要因】

性別、年齢、CMLの罹病期間、合併症、既往歴、喫煙歴、喫煙年数、原疾患に対する前治療薬、本剤の治療ライン数、前治療の種類、前治療薬抵抗性/不耐容の有無、BCR-ABL1遺伝子変異、観察期間中の妊娠

副作用発現状況を検討した結果、オッズ比の95%CIが1を含まなかった要因は「年齢(高齢者):65歳以上」であり、副作用の発現割合が高くなることに寄与する可能性が示唆された。なお、「年齢(高齢者):65歳以上」のオッズ比の95%CIの下限值は、小数点の四捨五入により1.00となったが、その計算値はわずかに1を上回っていた。

Table 3-16 要因解析：副作用発現状況（安全性解析対象症例）

要因	m	n (%)	オッズ比 (95% CI)
安全性解析対象症例	529	176 (33.3)	--
性別			

要因	m	n (%)	オッズ比 (95% CI)
男	322	100 (31.1)	REF
女	207	76 (36.7)	1.29 (0.89, 1.86)
年齢 (小児/日本)			
15 歳未満	1	0	<0.01 (<0.01, >999.99)
15 歳以上	528	176 (33.3)	REF
年齢 (小児/EU)			
18 歳未満	1	0	<0.01 (<0.01, >999.99)
18 歳以上	528	176 (33.3)	REF
年齢 (高齢者)			
65 歳未満	221	63 (28.5)	REF
65 歳以上	308	113 (36.7)	1.45 (1.00, 2.11)
年齢 (後期高齢者)			
75 歳未満	367	114 (31.1)	REF
75 歳以上	162	62 (38.3)	1.38 (0.94, 2.02)
CML の罹病期間			
1 年未満	75	31 (41.3)	REF
1 年以上～5 年未満	254	80 (31.5)	0.65 (0.38, 1.11)
5 年以上	195	64 (32.8)	0.69 (0.40, 1.20)
不明・未記載	5	1 (20.0)	--
合併症			
なし	151	45 (29.8)	REF
あり	378	131 (34.7)	1.25 (0.83, 1.88)
合併症：腎機能障害			
なし	470	154 (32.8)	REF
あり	59	22 (37.3)	1.22 (0.70, 2.14)
合併症：肝機能障害			
なし	509	169 (33.2)	REF
あり	20	7 (35.0)	1.08 (0.42, 2.77)
合併症：心機能障害			
なし	422	139 (32.9)	REF
あり	107	37 (34.6)	1.08 (0.69, 1.68)
既往歴			
なし	287	96 (33.4)	REF
あり	242	80 (33.1)	0.98 (0.68, 1.41)
喫煙歴			
なし	252	85 (33.7)	REF
過去に喫煙していた	145	46 (31.7)	0.91 (0.59, 1.41)
現在も喫煙している	29	11 (37.9)	1.20 (0.54, 2.66)
不明・未記載	103	34 (33.0)	--
喫煙年数			
なし	252	85 (33.7)	REF

要因	m	n (%)	オッズ比 (95% CI)
～5年未満	3	0	<0.01 (<0.01, >999.99)
5年～10年未満	13	4 (30.8)	0.87 (0.26, 2.92)
10年～	135	44 (32.6)	0.95 (0.61, 1.48)
不明・未記載	126	43 (34.1)	--
原疾患に対する前治療薬			
なし	0	-	REF
あり	529	176 (33.3)	- (NE, NE)
本剤の治療ライン数			
1	0	-	- (NE, NE)
2	16	3 (18.8)	0.45 (0.13, 1.61)
3以上	513	173 (33.7)	REF
前治療の種類			
1G TKI	2	0	<0.01 (<0.01, >999.99)
2G TKI	149	45 (30.2)	0.69 (0.44, 1.10)
3G TKI	1	0	<0.01 (<0.01, >999.99)
1G + 2G TKI	185	71 (38.4)	REF
2G + 3G TKI	120	35 (29.2)	0.66 (0.40, 1.08)
1G + 3G TKI	2	2 (100)	>999.99 (<0.01, >999.99)
1G + 2G + 3G TKI	70	23 (32.9)	0.79 (0.44, 1.40)
前治療薬抵抗性/不耐容の有無			
治療抵抗性	75	19 (25.3)	REF
不耐容	276	101 (36.6)	1.70 (0.96, 3.02)
治療抵抗性及び不耐容	178	56 (31.5)	1.35 (0.74, 2.49)
その他	0	-	--
BCR-ABL1 遺伝子変異			
未測定	370	114 (30.8)	0.68 (0.45, 1.03)
変異なし	134	53 (39.6)	REF
変異あり	25	9 (36.0)	0.86 (0.35, 2.09)
観察期間中の妊娠			
なし	207	76 (36.7)	REF
あり	0	-	- (NE, NE)

Source: SubGroup_T001-1

不明・未記載及び、前治療薬抵抗性/不耐容の有無のその他はオッズ比の算出対象外とした。

m：該当カテゴリーの症例数

n：副作用発現症例数

割合の分母は m とした。

REF：オッズ比の基準 (Reference)

--：算出対象外

95% CI の算出には Wald の方法を用いた。

NE：not estimable

3.4.8.1 年齢（高齢者）

安全性解析対象症例 529 例のうち、65 歳以上は 308 例（58.2%）、65 歳未満は 221 例（41.8%）であった。

副作用の発現割合は 65 歳以上で 36.7%（113/308 例）、65 歳未満で 28.5%（63/221 例）であった（オッズ比：1.45, 95% CI：1.00, 2.11）。オッズ比の 95% CI が 1 を含まなかった「年齢（高齢者）」及び臨床的な関連が疑われる要因として事前に設定した「本剤の治療ライン数」、「前治療薬抵抗性／不耐容の有無」を説明変数とした多変量ロジスティック回帰モデルを用いて検討した結果、調整済みオッズ比（95% CI）は、1.35（0.92, 1.98）であり、他因子との交絡の影響が示唆された。年齢（高齢者）が副作用の発現に影響する患者要因の 1 つである可能性は否定できないが、本調査では意義のある差異は認められなかった。

3.4.9 特別な背景を有する患者

3.4.9.1 小児（15 歳未満）

本調査では、15 歳未満は 1 例であった。14 歳の症例に本剤が投与された。当該症例の本剤投与期間は 81 日（40 mg/日が 48 日、80 mg/日が 33 日）で、効果不十分のため、本剤の投与を中止した。副作用の発現は認めなかった。

3.4.9.2 小児（18 歳未満）

本調査では、18 歳未満は 1 例であった。14 歳の症例に本剤が投与された。詳細は「3.4.9.1 項 小児（15 歳未満）」参照。

3.4.9.3 高齢者

年齢（高齢者区分）の有害事象概要を示す（Table 3-17）。65 歳以上（高齢者）では、65 歳未満と比較して「副作用」の発現割合は高い傾向がみられたものの、「重篤な副作用」、「死亡に至った副作用」、「中止に至った副作用」、及び「休薬に至った副作用」は概ね同程度と考えられた。

副作用の発現割合は 65 歳以上で 36.7%（113/308 例）、65 歳未満で 28.5%（63/221 例）であった（オッズ比：1.45, 95% CI：1.00, 2.11）。「3.4.8.1 項 年齢（高齢者）」より、調整済みオッズ比（95% CI）は、1.35（0.92, 1.98）であり、他因子との交絡の影響が示唆された。年齢（高齢者）が副作用の発現に影響する患者要因の 1 つである可能性は否定できないが、本調査では意義のある差異は認められなかった。

65 歳以上で主な副作用（3%以上）は、血小板数減少が 5.5%（17/308 例）、発疹及び心電図 QT 延長が 3.6%（11/308 例）であった。65 歳未満で主な副作用（3%以上）は、好中球減少症及び血小板数減少が各 4.5%（10/221 例）であった。

65 歳以上の患者において、副作用の発現割合及び種類について特記すべき傾向は認めなかった。

Table 3-17 年齢（高齢者区分）別 Grade 別の有害事象概要（安全性解析対象症例）

	年齢（高齢者区分）			
	65歳未満 N=221		65歳以上 N=308	
	All Grade n (%)	Grade \geq 3 n (%)	All Grade n (%)	Grade \geq 3 n (%)
有害事象	90 (40.7)	34 (15.4)	158 (51.3)	67 (21.8)
副作用	63 (28.5)	22 (10.0)	113 (36.7)	40 (13.0)
重篤な有害事象	26 (11.8)	20 (9.0)	49 (15.9)	39 (12.7)
重篤な副作用	12 (5.4)	9 (4.1)	19 (6.2)	13 (4.2)
死亡に至った有害事象	9 (4.1)	8 (3.6)	17 (5.5)	16 (5.2)
死亡に至った副作用	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.3)	0
中止に至った有害事象	37 (16.7)	17 (7.7)	60 (19.5)	32 (10.4)
中止に至った副作用	19 (8.6)	6 (2.7)	33 (10.7)	12 (3.9)
休薬に至った有害事象	16 (7.2)	12 (5.4)	35 (11.4)	20 (6.5)
休薬に至った副作用	13 (5.9)	10 (4.5)	23 (7.5)	13 (4.2)

Source: AE_T025-4

割合の分母は、要因カテゴリーごとの安全性解析対象症例数（N）とした。

3.4.9.4 妊婦

安全性解析対象症例では、妊婦への投与は認められなかった。

なお、安全性解析除外症例では1例で妊娠が認められた。本症例は前治療がタシグナ（妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与が禁忌）であり、挙児希望に伴い本剤に薬剤変更された。前治療による治療抵抗性／不耐容ではないため、本調査対象外（適応外疾患／本調査対象外疾患）として除外した。本症例は妊娠中も本剤の投与を継続し、分娩後、再度タシグナに薬剤変更された。本剤の有害事象として、羊水混濁及び分娩が報告されているが、医師により因果関係は関連なしと判断されている。

3.4.9.5 腎機能障害を有する患者

腎機能障害の合併の有無別の有害事象概要を示す（Table 3-18）。腎機能障害の合併ありでのAll Gradeの発現頻度は、「死亡に至った副作用」を除き、いずれの項目でも腎機能障害の合併なしと比較して数値は高かったものの、概ね同程度と考えられた。

副作用の発現割合は腎機能障害の合併ありで37.3%（22/59例）、合併なしで32.8%（154/470例）であった（オッズ比：1.22, 95% CI：0.70, 2.14）。腎機能障害の合併ありで主な副作用（3%以上）は、血小板数減少が5.1%（3/59例）、心不全、腎機能障害、心電図QT延長、及び膾酵素増加が各3.4%（2/59例）であった。腎機能障害の合併なしで主な副作用（3%以上）は、血小板数減少が5.1%（24/470例）、発疹が3.2%（15/470例）、好中球減少症が3.0%（14/470例）であった。

腎機能障害の合併ありの患者において、副作用の発現割合及び種類について特記すべき傾向は認めなかった。

Table 3-18 腎機能障害の合併の有無別 Grade 別の有害事象概要（安全性解析対象症例）

	腎機能障害の合併			
	なし N=470		あり N=59	
	All Grade n (%)	Grade \geq 3 n (%)	All Grade n (%)	Grade \geq 3 n (%)
有害事象	218 (46.4)	86 (18.3)	30 (50.8)	15 (25.4)
副作用	154 (32.8)	53 (11.3)	22 (37.3)	9 (15.3)
重篤な有害事象	63 (13.4)	49 (10.4)	12 (20.3)	10 (16.9)
重篤な副作用	27 (5.7)	19 (4.0)	4 (6.8)	3 (5.1)
死亡に至った有害事象	23 (4.9)	21 (4.5)	3 (5.1)	3 (5.1)
死亡に至った副作用	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
中止に至った有害事象	84 (17.9)	41 (8.7)	13 (22.0)	8 (13.6)
中止に至った副作用	45 (9.6)	15 (3.2)	7 (11.9)	3 (5.1)
休薬に至った有害事象	44 (9.4)	27 (5.7)	7 (11.9)	5 (8.5)
休薬に至った副作用	29 (6.2)	18 (3.8)	7 (11.9)	5 (8.5)

Source: AE_T025-1

割合の分母は、要因カテゴリーごとの安全性解析対象症例数（N）とした。

3.4.9.6 肝機能障害を有する患者

肝機能障害の合併の有無別の有害事象概要を示す（Table 3-19）。肝機能障害の合併ありでの All Grade の発現頻度は、「副作用」，「中止に至った有害事象」，及び「中止に至った副作用」で肝機能障害の合併なしと比較して数値は高かったものの、概ね同程度と考えられた。

副作用の発現割合は肝機能障害の合併ありで 35.0%（7/20 例），合併なしで 33.2%（169/509 例）であった（オッズ比：1.08，95% CI：0.42, 2.77）。肝機能障害の合併ありで主な副作用（2 例以上）は、発疹、血小板数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 10.0%（2/20 例）であった。肝機能障害の合併なしで主な副作用（3%以上）は、血小板数減少が 4.9%（25/509 例）であった。

肝機能障害の合併ありの患者において、副作用の発現割合及び種類について特記すべき傾向は認めなかった。

Table 3-19 肝機能障害の合併の有無別 Grade 別の有害事象概要（安全性解析対象症例）

	肝機能障害の合併			
	なし N=509		あり N=20	
	All Grade n (%)	Grade \geq 3 n (%)	All Grade n (%)	Grade \geq 3 n (%)
有害事象	239 (47.0)	97 (19.1)	9 (45.0)	4 (20.0)
副作用	169 (33.2)	59 (11.6)	7 (35.0)	3 (15.0)
重篤な有害事象	73 (14.3)	57 (11.2)	2 (10.0)	2 (10.0)
重篤な副作用	31 (6.1)	22 (4.3)	0	0
死亡に至った有害事象	26 (5.1)	24 (4.7)	0	0
死亡に至った副作用	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
中止に至った有害事象	93 (18.3)	45 (8.8)	4 (20.0)	4 (20.0)
中止に至った副作用	50 (9.8)	16 (3.1)	2 (10.0)	2 (10.0)
休薬に至った有害事象	50 (9.8)	32 (6.3)	1 (5.0)	0
休薬に至った副作用	36 (7.1)	23 (4.5)	0	0

Source: AE_T025-2

割合の分母は、要因カテゴリーごとの安全性解析対象症例数（N）とした。

3.4.9.7 心機能障害を有する患者

心機能障害の合併の有無別の有害事象概要を示す（Table 3-20）。心機能障害の合併ありでの All Grade の発現頻度は、「死亡に至った有害事象」及び「中止に至った有害事象」を除き、いずれの項目も心機能障害の合併なしと比較して数値は高かったものの、概ね同程度と考えられた。

副作用の発現割合は心機能障害の合併ありで 34.6%（37/107 例）、合併なしで 32.9%（139/422 例）であった（オッズ比：1.08，95% CI：0.69, 1.68）。安全性検討事項「QT 間隔延長」に該当する副作用を発現した 13 例のうち、心機能障害の合併ありの患者は 5 例であった。

心機能障害の合併ありの患者において、副作用の発現割合及び種類について特記すべき傾向は認めなかった。

Table 3-20 心機能障害の合併の有無別 Grade 別の有害事象概要（安全性解析対象症例）

	心機能障害の合併			
	なし N=422		あり N=107	
	All Grade n (%)	Grade \geq 3 n (%)	All Grade n (%)	Grade \geq 3 n (%)
有害事象	194 (46.0)	78 (18.5)	54 (50.5)	23 (21.5)
副作用	139 (32.9)	48 (11.4)	37 (34.6)	14 (13.1)
重篤な有害事象	57 (13.5)	44 (10.4)	18 (16.8)	15 (14.0)
重篤な副作用	22 (5.2)	16 (3.8)	9 (8.4)	6 (5.6)
死亡に至った有害事象	21 (5.0)	20 (4.7)	5 (4.7)	4 (3.7)

	心機能障害の合併			
	なし N=422		あり N=107	
	All Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	All Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
死亡に至った副作用	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.9)	0
中止に至った有害事象	78 (18.5)	39 (9.2)	19 (17.8)	10 (9.3)
中止に至った副作用	40 (9.5)	14 (3.3)	12 (11.2)	4 (3.7)
休薬に至った有害事象	40 (9.5)	24 (5.7)	11 (10.3)	8 (7.5)
休薬に至った副作用	27 (6.4)	17 (4.0)	9 (8.4)	6 (5.6)

Source: AE_T025-3

割合の分母は、要因カテゴリーごとの安全性解析対象症例数 (N) とした。

3.4.10 治療ライン別の安全性

治療ライン数別の有害事象概要を示す (Table 3-21)。

Table 3-21 治療ライン数別 Grade 別の有害事象概要 (安全性解析対象症例)

	治療ライン数					
	1 N=0		2 N=16		3以上 N=513	
	All Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	All Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	All Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
有害事象	-	-	5 (31.3)	3 (18.8)	243 (47.4)	98 (19.1)
副作用	-	-	3 (18.8)	1 (6.3)	173 (33.7)	61 (11.9)
重篤な有害事象	-	-	2 (12.5)	2 (12.5)	73 (14.2)	57 (11.1)
重篤な副作用	-	-	0	0	31 (6.0)	22 (4.3)
死亡に至った有害事象	-	-	1 (6.3)	1 (6.3)	25 (4.9)	23 (4.5)
死亡に至った副作用	-	-	0	0	3 (0.6)	1 (0.2)
中止に至った有害事象	-	-	2 (12.5)	2 (12.5)	95 (18.5)	47 (9.2)
中止に至った副作用	-	-	1 (6.3)	1 (6.3)	51 (9.9)	17 (3.3)
休薬に至った有害事象	-	-	0	0	51 (9.9)	32 (6.2)
休薬に至った副作用	-	-	0	0	36 (7.0)	23 (4.5)

Source: AE_T025-5

割合の分母は、要因カテゴリーごとの安全性解析対象症例数 (N) とした。

2次治療での安全性

副作用の発現割合は 18.8% (3/16 例) で、副作用は不規則月経、倦怠感、及び心電図 QT 延長が各 6.3% (1/16 例) であった。投与中止に至った副作用の発現割合は 6.3% (1/16 例)、副作用は心電図 QT 延長であった。2次治療では、重篤な副作用及び休薬に至った副作用は認めなかった。

3 次治療での安全性

副作用の発現割合は 29.4% (64/218 例) , 主な副作用 (3%以上) は, 発疹及び血小板数減少が各 4.1% (9/218 例) であった。

重篤な副作用の発現割合は 5.5% (12/218 例) , 主な副作用 (2 例以上) は, 好中球減少症が 1.8% (4/218 例) , 胸水が 0.9% (2/218 例) であった。投与中止に至った副作用の発現割合は 10.6% (23/218 例) , 主な副作用 (2 例以上) は, 慢性骨髄性白血病が 1.4% (3/218 例) , 下痢, 悪心, 発疹, 及び血小板数減少が 0.9% (2/218 例) であった。休薬に至った副作用の発現割合は 6.4% (14/218 例) , 主な副作用 (2 例以上) は, 血小板数減少が 1.4% (3/218 例) , 好中球減少症及びアミラーゼ増加が 0.9% (2/218 例) であった。4 次治療での安全性

副作用の発現割合は 36.6% (53/145 例) , 主な副作用 (3%以上) は, 心電図 QT 延長及び血小板数減少が 4.1% (6/145 例) であった。

重篤な副作用の発現割合は 4.8% (7/145 例) , 主な副作用 (2 例以上) は, 肺炎が 1.4% (2/145 例) であった。投与中止に至った副作用の発現割合は 9.0% (13/145 例) , 主な副作用 (2 例以上) は, 血小板数減少が 2.1% (3/145 例) , 心電図 QT 延長が 1.4% (2/145 例) であった。

休薬に至った副作用の発現割合は 8.3% (12/145 例) , 主な副作用 (2 例以上) は, 好中球減少症及び血小板数減少が各 2.1% (3/145 例) であった。

5 次治療以上での安全性

副作用の発現割合は 37.3% (56/150 例) , 主な副作用 (3%以上) は, 血小板数減少が 8.0% (12/150 例) , 好中球減少症が 3.3% (5/150 例) であった。

重篤な副作用の発現割合は 8.0% (12/150 例) , 主な副作用 (2 例以上) は, 血小板数減少が 2.0% (3/150 例) , 慢性骨髄性白血病が 1.3% (2/150 例) であった。

投与中止に至った副作用の発現割合は 10.0% (15/150 例) , 主な副作用 (2 例以上) は, 慢性骨髄性白血病が 2.0% (3/150 例) であった。

休薬に至った副作用の発現割合は 6.7% (10/150 例) , 主な副作用 (2 例以上) は, 血小板減少症及び血小板数減少が各 2.0% (3/150 例) であった。

3.4.11 臨床検査値及びバイタルサイン

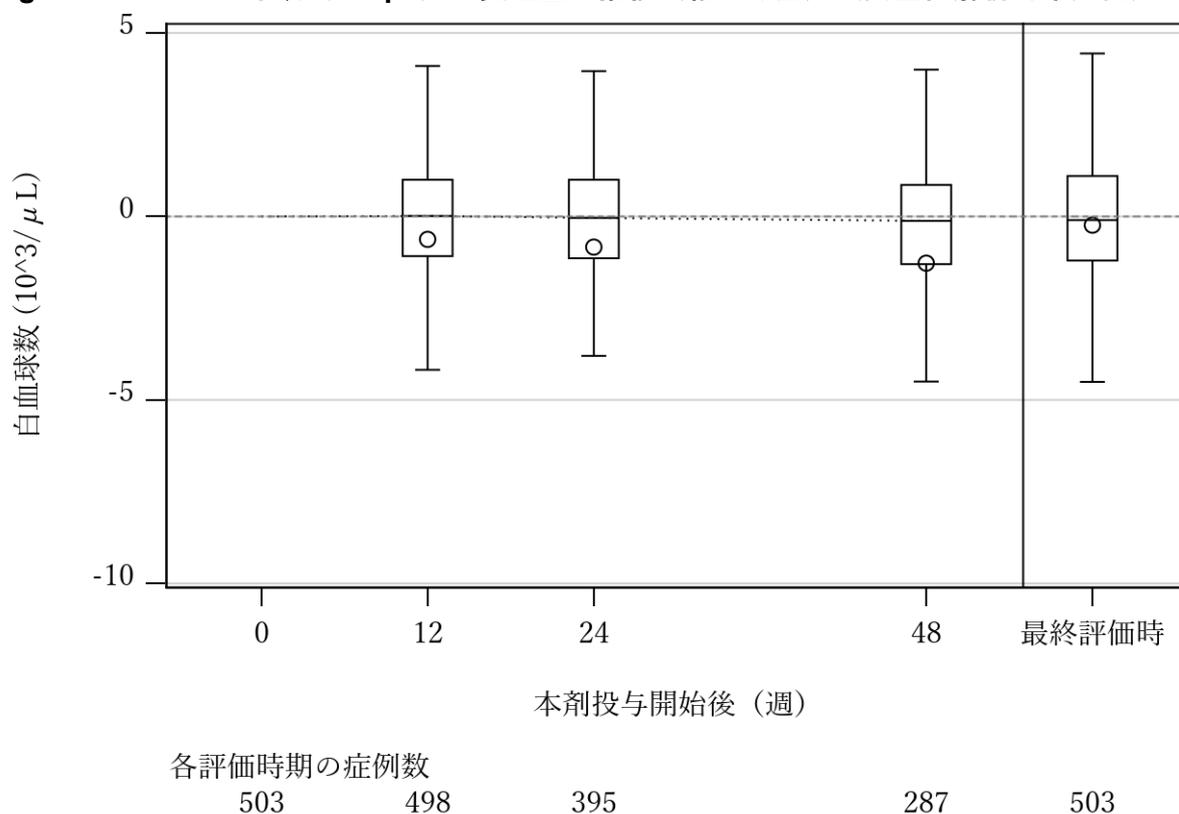
安全性解析対象症例のうち, 投与前及び各評価時期の測定値が得られた症例を対象とし, 臨床検査値及びバイタルサインについて, 各評価時期の測定値及びベースライン (投与開始時) からの変化量について, 要約統計量及び経時的な箱ひげ図を作成した。要約統計量の詳細については「6 章 付録」の Table 6-2 から Table 6-13 に示す。

3.4.11.1 白血球数

白血球数の測定値の中央値 (四分位範囲) は, 投与開始前の 6.125 (4.700~7.900) $\times 10^3/\mu\text{L}$ から, Week12 の 6.200 (4.700~7.700) $\times 10^3/\mu\text{L}$, Week24 の 6.230 (4.900~7.700) $\times 10^3/\mu\text{L}$, Week48

の $6.100 (4.800 \sim 7.700) \times 10^3/\mu\text{L}$ と推移した。投与開始前と比較して投与後に変化はなく、投与期間の長さとは変化量には一定の傾向は認められなかった (Figure 3-1, Table 6-2)。

Figure 3-1 白血球数 ($10^3/\mu\text{L}$) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)



Source: BoxPlot_F002-1

本剤投与開始時及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

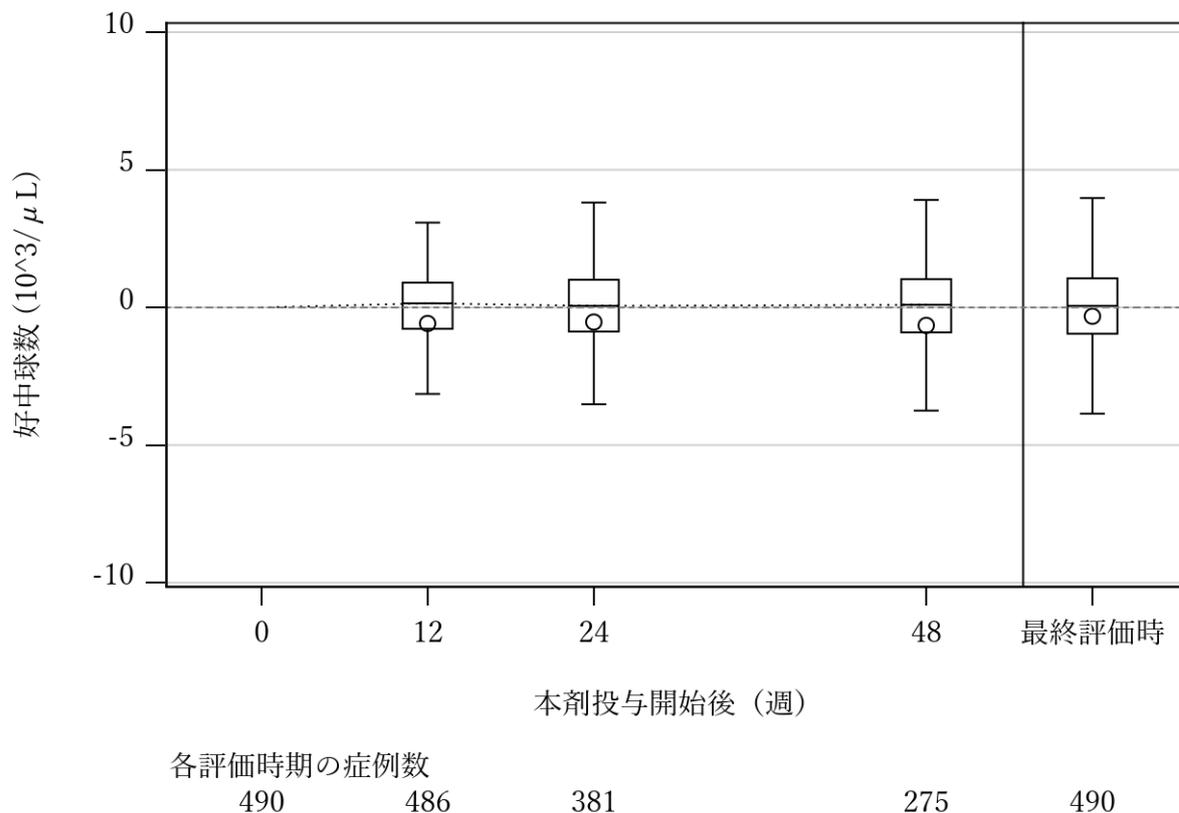
最終評価時は本剤投与開始後の最終の測定値を対象とした。

箱の上部は75%点, 下部は25%点を示し, 箱内の横線は中央値 (50%点), 丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は75%点から $75\%点 + 1.5 \times \text{IQR}$ (四分位範囲: $75\%点 - 25\%点$) の間の最大値, ヒゲの下端は25%から $25\%点 - 1.5 \times \text{IQR}$ の間の最小値を示す。

3.4.11.2 好中球数

好中球数の測定値の中央値 (四分位範囲) は, 投与開始前の $3.739 (2.527 \sim 5.050) \times 10^3/\mu\text{L}$ から, Week12 の $3.820 (2.700 \sim 5.197) \times 10^3/\mu\text{L}$, Week24 の $3.718 (2.825 \sim 4.977) \times 10^3/\mu\text{L}$, Week48 の $3.813 (2.788 \sim 5.044) \times 10^3/\mu\text{L}$ と推移した。投与開始前と比較して投与後に変化はなく、投与期間の長さとは変化量には一定の傾向は認められなかった (Figure 3-2, Table 6-3)。

Figure 3-2 好中球数 ($10^3/\mu\text{L}$) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)

Source: BoxPlot_F002-2

本剤投与開始時及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

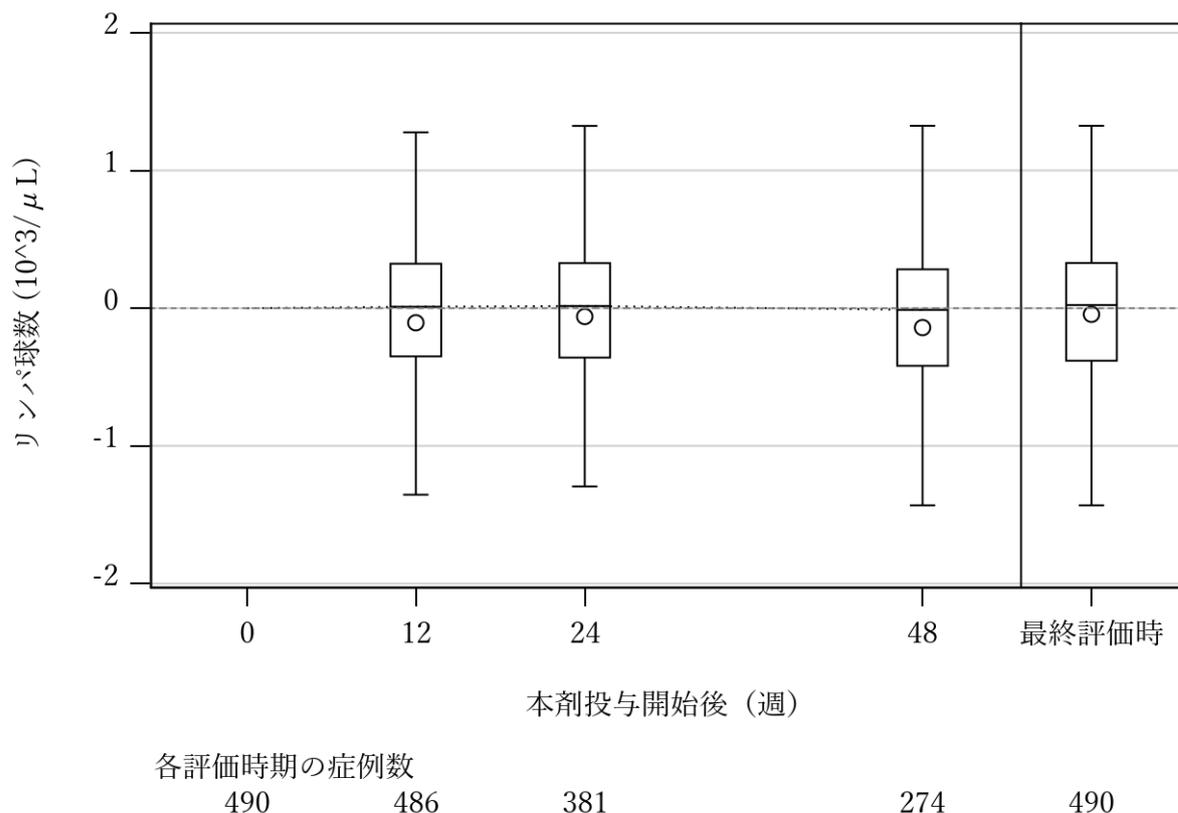
最終評価時は本剤投与開始後の最終の測定値を対象とした。

箱の上部は75%点、下部は25%点を示し、箱内の横線は中央値(50%点)、丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は75%点から75%点 + $1.5 \times \text{IQR}$ (四分位範囲: 75%点 - 25%点) の間の最大値、ヒゲの下端は25%から25%点 - $1.5 \times \text{IQR}$ の間の最小値を示す。

3.4.11.3 リンパ球数

リンパ球数の測定値の中央値(四分位範囲)は、投与開始前の $1.502 (1.034 \sim 2.147) \times 10^3/\mu\text{L}$ から、Week12 の $1.459 (1.088 \sim 2.080) \times 10^3/\mu\text{L}$ 、Week24 の $1.537 (1.134 \sim 2.060) \times 10^3/\mu\text{L}$ 、Week48 の $1.482 (1.096 \sim 2.005) \times 10^3/\mu\text{L}$ と推移した。投与開始前と比較して投与後に変化はなく、投与期間の長さや変化量には一定の傾向は認められなかった (Figure 3-3, Table 6-4)。

Figure 3-3 リンパ球数 ($10^3/\mu\text{L}$) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)

Source: BoxPlot_F002-3

本剤投与開始時及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

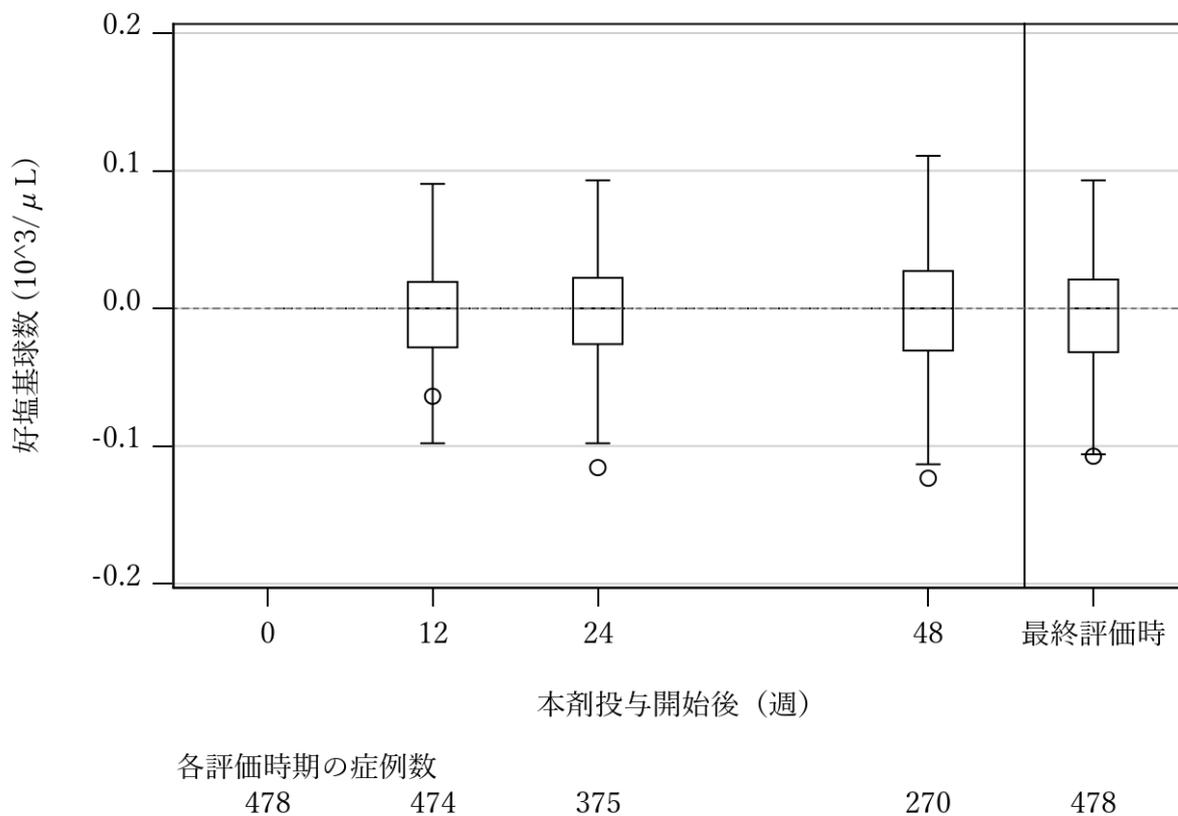
最終評価時は本剤投与開始後の最終の測定値を対象とした。

箱の上部は75%点, 下部は25%点を示し, 箱内の横線は中央値 (50%点), 丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は75%点から75%点 + 1.5 × IQR (四分位範囲: 75%点 - 25%点) の間の最大値, ヒゲの下端は25%から25%点 - 1.5 × IQR の間の最小値を示す。

3.4.11.4 好塩基球数

好塩基球数の測定値の中央値 (四分位範囲) は, 投与開始前の $0.038 (0.000 \sim 0.068) \times 10^3/\mu\text{L}$ から, Week12 の $0.033 (0.000 \sim 0.062) \times 10^3/\mu\text{L}$, Week24 の $0.036 (0.000 \sim 0.069) \times 10^3/\mu\text{L}$, Week48 の $0.039 (0.000 \sim 0.063) \times 10^3/\mu\text{L}$ と推移した。投与開始前と比較して投与後に変化はなく, 投与期間の長さとは変化量には一定の傾向は認められなかった (Figure 3-4, Table 6-5)。

Figure 3-4 好塩基球数 ($10^3/\mu\text{L}$) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)

Source: BoxPlot_F002-4

本剤投与開始時及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

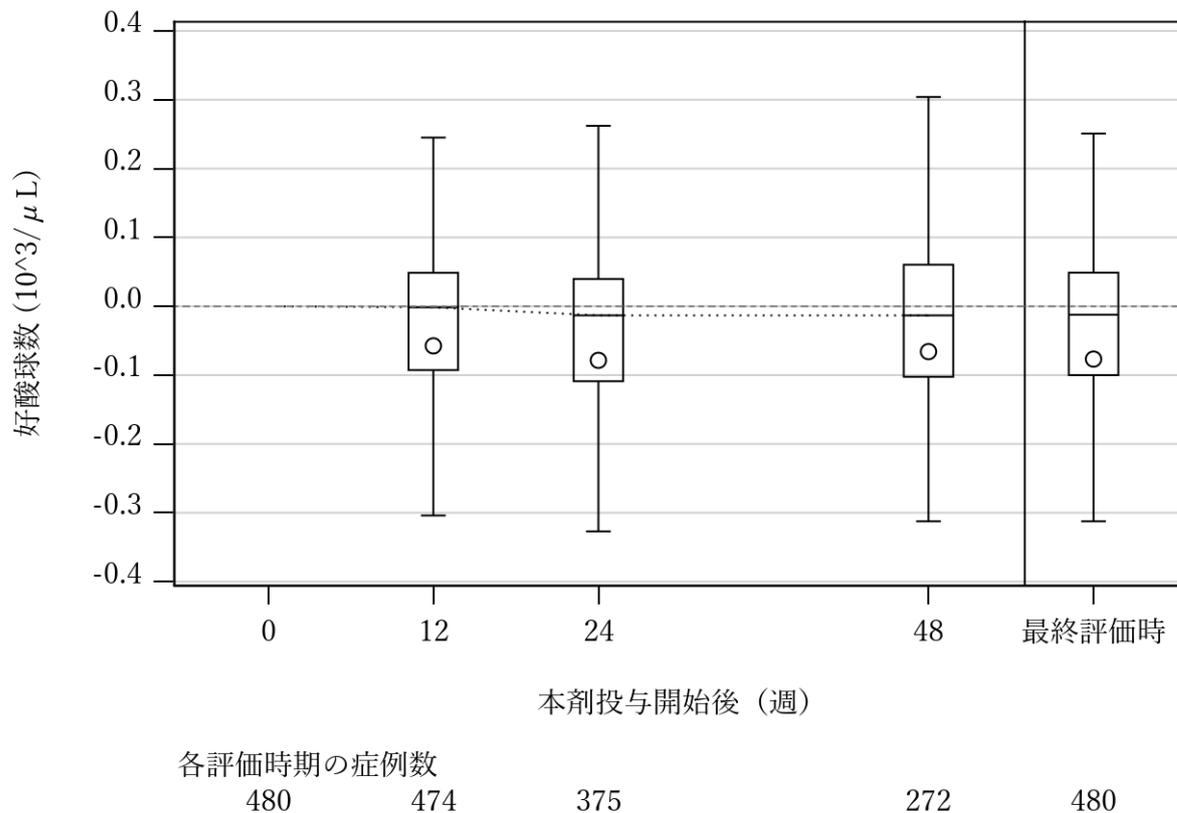
最終評価時は本剤投与開始後の最終の測定値を対象とした。

箱の上部は75%点、下部は25%点を示し、箱内の横線は中央値(50%点)、丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は75%点から75%点 + 1.5 × IQR (四分位範囲: 75%点 - 25%点) の間の最大値、ヒゲの下端は25%から25%点 - 1.5 × IQR の間の最小値を示す。

3.4.11.5 好酸球数

好酸球数の測定値の中央値(四分位範囲)は、投与開始前の0.162(0.063~0.302) $\times 10^3/\mu\text{L}$ から、Week12の0.137(0.056~0.270) $\times 10^3/\mu\text{L}$ 、Week24の0.132(0.061~0.238) $\times 10^3/\mu\text{L}$ 、Week48の0.144(0.068~0.255) $\times 10^3/\mu\text{L}$ と推移した。投与開始前と比較して投与後に低下していたが、投与期間の長さや変化量には一定の傾向は認められなかった (Figure 3-5, Table 6-6)。

Figure 3-5 好酸球数 ($10^3/\mu\text{L}$) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)

Source: BoxPlot_F002-5

本剤投与開始時及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

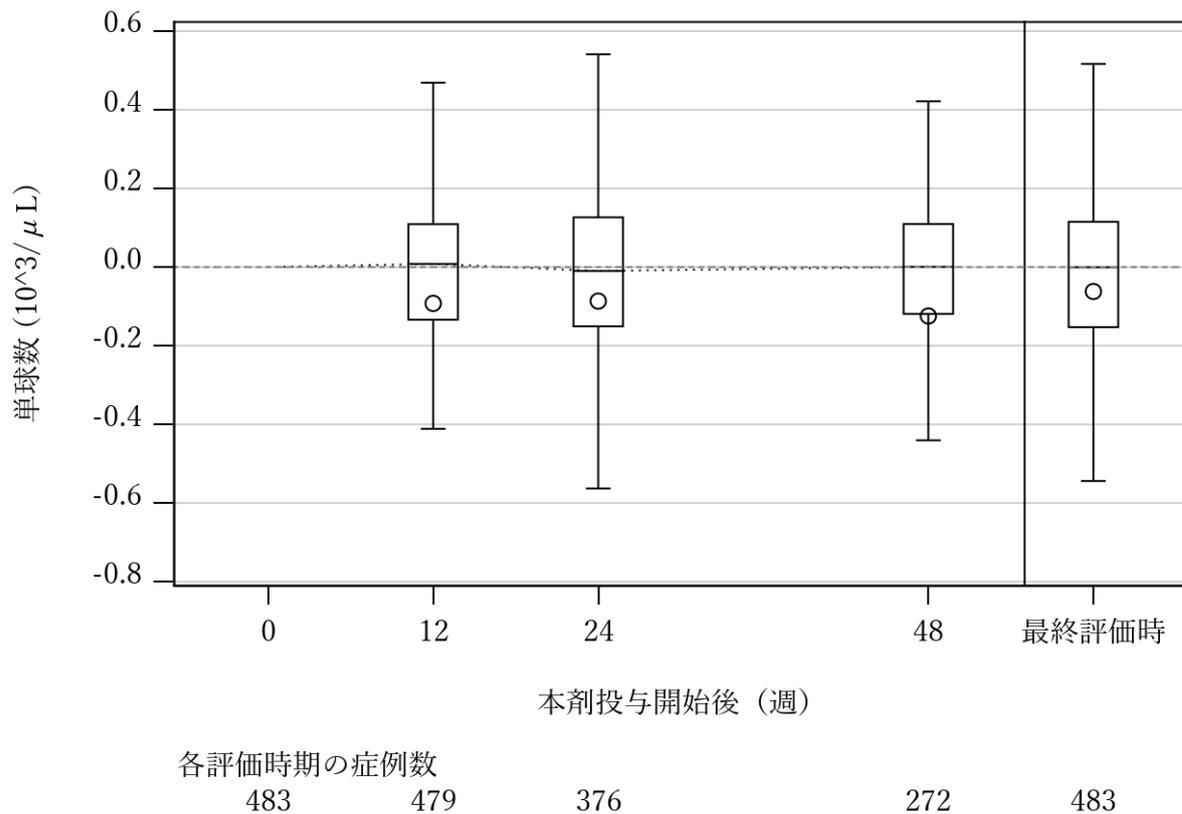
最終評価時は本剤投与開始後の最終の測定値を対象とした。

箱の上部は75%点、下部は25%点を示し、箱内の横線は中央値(50%点)、丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は75%点から75%点 + 1.5 × IQR (四分位範囲: 75%点 - 25%点) の間の最大値、ヒゲの下端は25%から25%点 - 1.5 × IQR の間の最小値を示す。

3.4.11.6 単球数

単球数の測定値の中央値(四分位範囲)は、投与開始前の $0.399 (0.271 \sim 0.541) \times 10^3/\mu\text{L}$ から、Week12 の $0.389 (0.280 \sim 0.537) \times 10^3/\mu\text{L}$ 、Week24 の $0.381 (0.276 \sim 0.540) \times 10^3/\mu\text{L}$ 、Week48 の $0.377 (0.275 \sim 0.529) \times 10^3/\mu\text{L}$ と推移した。投与開始前と比較して投与後に変化はなく、投与期間の長さや変化量には一定の傾向は認められなかった (Figure 3-6, Table 6-7)。

Figure 3-6 単球数 ($10^3/\mu\text{L}$) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)

Source: BoxPlot_F002-6

本剤投与開始時及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

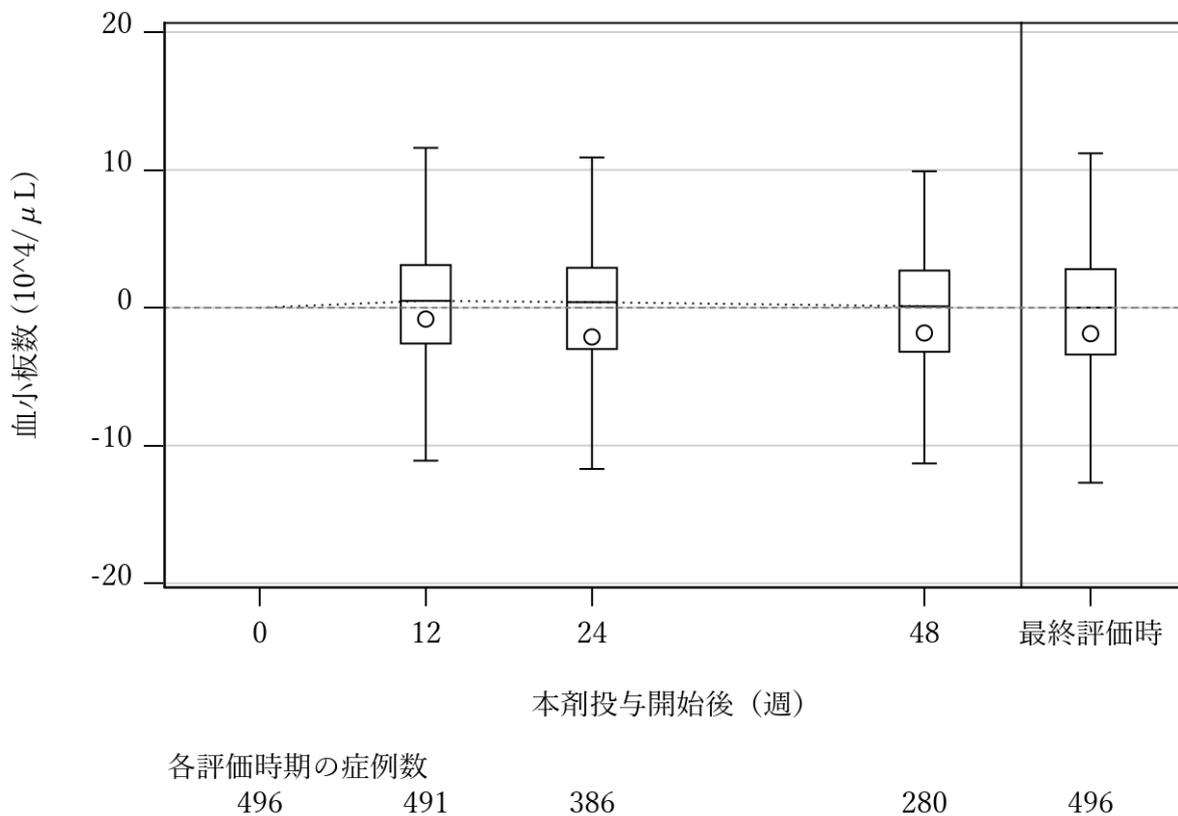
最終評価時は本剤投与開始後の最終の測定値を対象とした。

箱の上部は75%点、下部は25%点を示し、箱内の横線は中央値(50%点)、丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は75%点から $75\%点 + 1.5 \times IQR$ (四分位範囲: $75\%点 - 25\%点$) の間の最大値、ヒゲの下端は25%から $25\%点 - 1.5 \times IQR$ の間の最小値を示す。

3.4.11.7 血小板数

血小板数の測定値の中央値(四分位範囲)は、投与開始前の $20.70 (15.60 \sim 26.20) \times 10^4/\mu\text{L}$ から、Week12の $20.70 (16.30 \sim 25.80) \times 10^4/\mu\text{L}$ 、Week24の $21.00 (16.50 \sim 25.30) \times 10^4/\mu\text{L}$ 、Week48の $20.60 (16.40 \sim 24.40) \times 10^4/\mu\text{L}$ と推移した。投与開始前と比較して投与後に変化はなく、投与期間の長さとは変化量には一定の傾向は認められなかった (Figure 3-7, Table 6-8)。

Figure 3-7 血小板数 ($10^4/\mu\text{L}$) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)

Source: BoxPlot_F002-7

本剤投与開始時及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

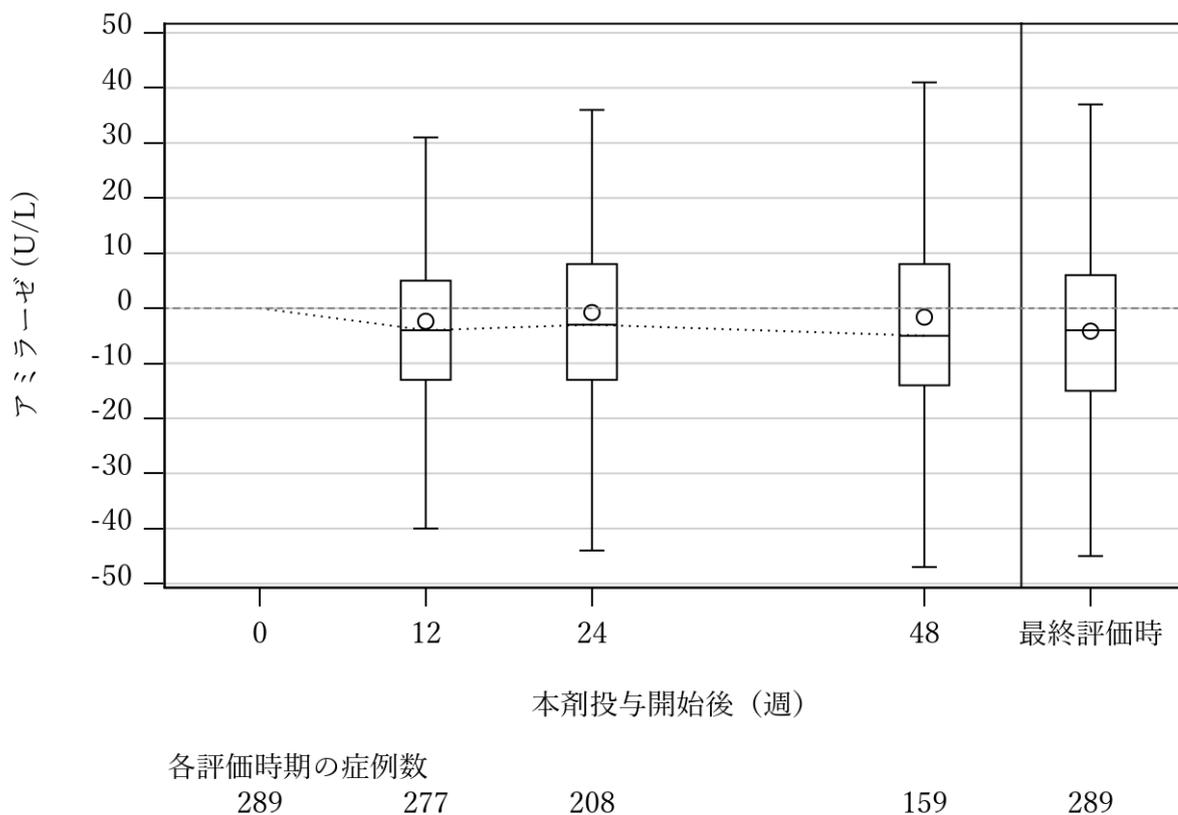
最終評価時は本剤投与開始後の最終の測定値を対象とした。

箱の上部は 75%点, 下部は 25%点を示し, 箱内の横線は中央値 (50%点), 丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は 75%点から $75\%点 + 1.5 \times \text{IQR}$ (四分位範囲: $75\%点 - 25\%点$) の間の最大値, ヒゲの下端は 25%から $25\%点 - 1.5 \times \text{IQR}$ の間の最小値を示す。

3.4.11.8 アミラーゼ

アミラーゼの測定値の中央値 (四分位範囲) は, 投与開始前の 82.0 (61.0~111.0) U/L から, Week12 の 78.0 (61.0~103.0) U/L, Week24 の 79.0 (58.0~100.5) U/L, Week48 の 81.0 (59.0~107.0) U/L と推移した。投与開始前と比較して投与後に変化はなく, 投与期間の長さに変化量には一定の傾向は認められなかった (Figure 3-8, Table 6-9)。

Figure 3-8 アミラーゼ (U/L) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)

Source: BoxPlot_F002-8

本剤投与開始時及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

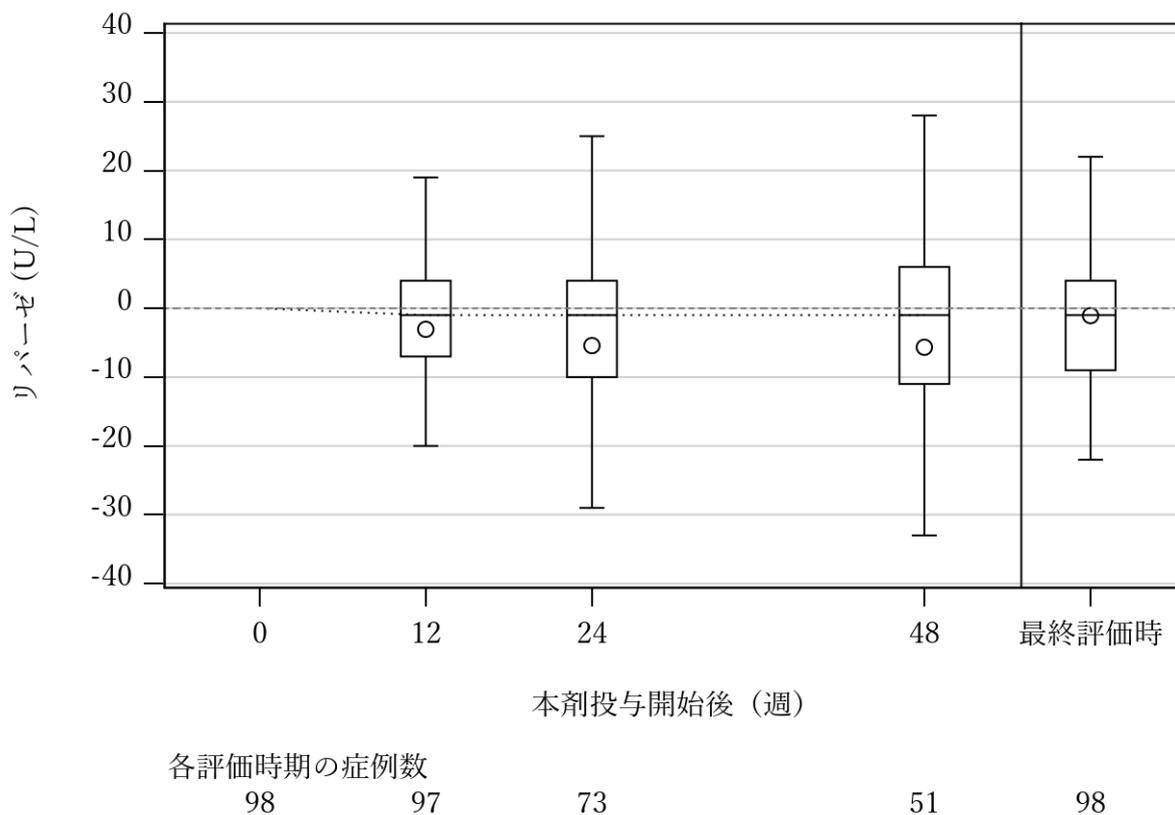
最終評価時は本剤投与開始後の最終の測定値を対象とした。

箱の上部は75%点, 下部は25%点を示し, 箱内の横線は中央値(50%点), 丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は75%点から75%点+1.5×IQR(四分位範囲:75%点-25%点)の間の最大値, ヒゲの下端は25%点から25%点-1.5×IQRの間の最小値を示す。

3.4.11.9 リパーゼ

リパーゼの測定値の中央値(四分位範囲)は, 投与開始前の35.0(27.0~51.0)U/Lから, Week12の35.0(26.0~48.0)U/L, Week24の32.0(24.0~45.0)U/L, Week48の38.0(26.0~50.0)U/Lと推移した。投与開始前と比較して投与後に変化はなく, 投与期間の長さとは変化量には一定の傾向は認められなかった (Figure 3-9, Table 6-10)。

Figure 3-9 リパーゼ (U/L) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)

Source: BoxPlot_F002-9

本剤投与開始時及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

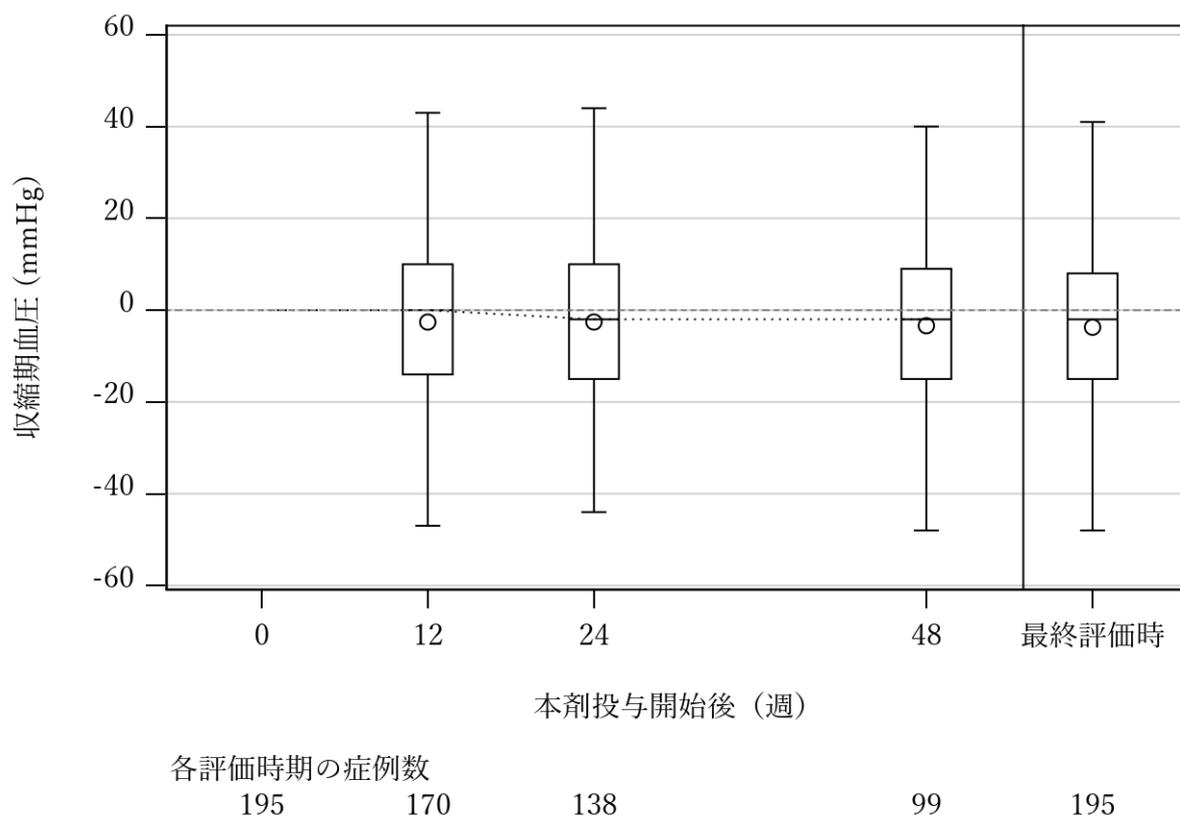
最終評価時は本剤投与開始後の最終の測定値を対象とした。

箱の上部は75%点、下部は25%点を示し、箱内の横線は中央値(50%点)、丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は75%点から75%点+1.5×IQR(四分位範囲:75%点-25%点)の間の最大値、ヒゲの下端は25%から25%点-1.5×IQRの間の最小値を示す。

3.4.11.10収縮期血圧

収縮期血圧の測定値の中央値(四分位範囲)は、投与開始前の130.0(119.0~140.0)mmHgから、Week12の128.0(119.0~140.0)mmHg、Week24の129.0(117.0~138.0)mmHg、Week48の128.0(120.0~139.0)mmHgと推移した。投与開始前と比較して投与後に変化はなく、投与期間の長さや変化量には一定の傾向は認められなかった(Figure 3-10, Table 6-11)。

Figure 3-10 収縮期血圧 (mmHg) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)

Source: BoxPlot_F002-10

本剤投与開始時及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

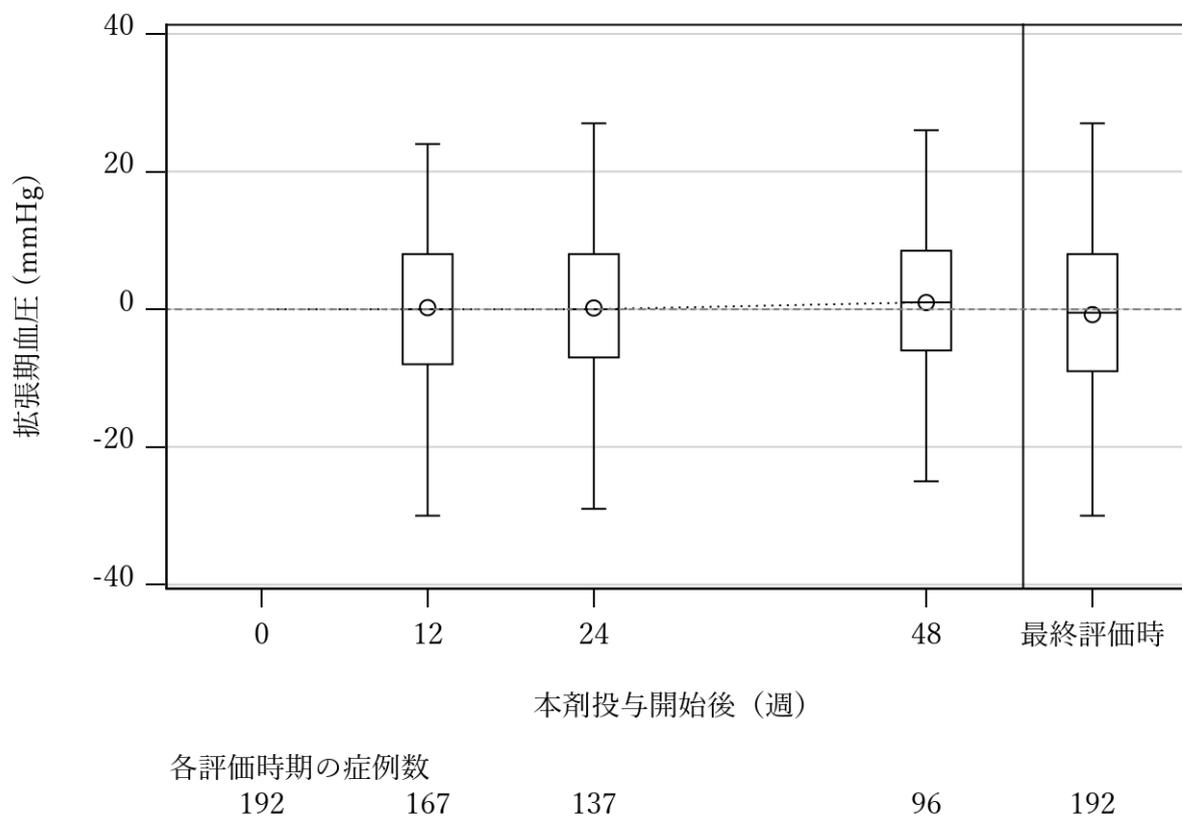
最終評価時は本剤投与開始後の最終の測定値を対象とした。

箱の上部は75%点, 下部は25%点を示し, 箱内の横線は中央値(50%点), 丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は75%点から75%点 + 1.5 × IQR (四分位範囲: 75%点 - 25%点) の間の最大値, ヒゲの下端は25%点から25%点 - 1.5 × IQR の間の最小値を示す。

3.4.11.11 拡張期血圧

拡張期血圧の測定値の中央値(四分位範囲)は, 投与開始前の73.0(66.0~81.0) mmHg から, Week12の73.0(65.0~81.0) mmHg, Week24の74.0(65.0~83.0) mmHg, Week48の73.5(68.0~80.5) mmHg と推移した。投与開始前と比較して投与後に変化はなく, 投与期間の長さに変化量には一定の傾向は認められなかった (Figure 3-11, Table 6-12)。

Figure 3-11 拡張期血圧 (mmHg) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)

Source: BoxPlot_F002-11

本剤投与開始時及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

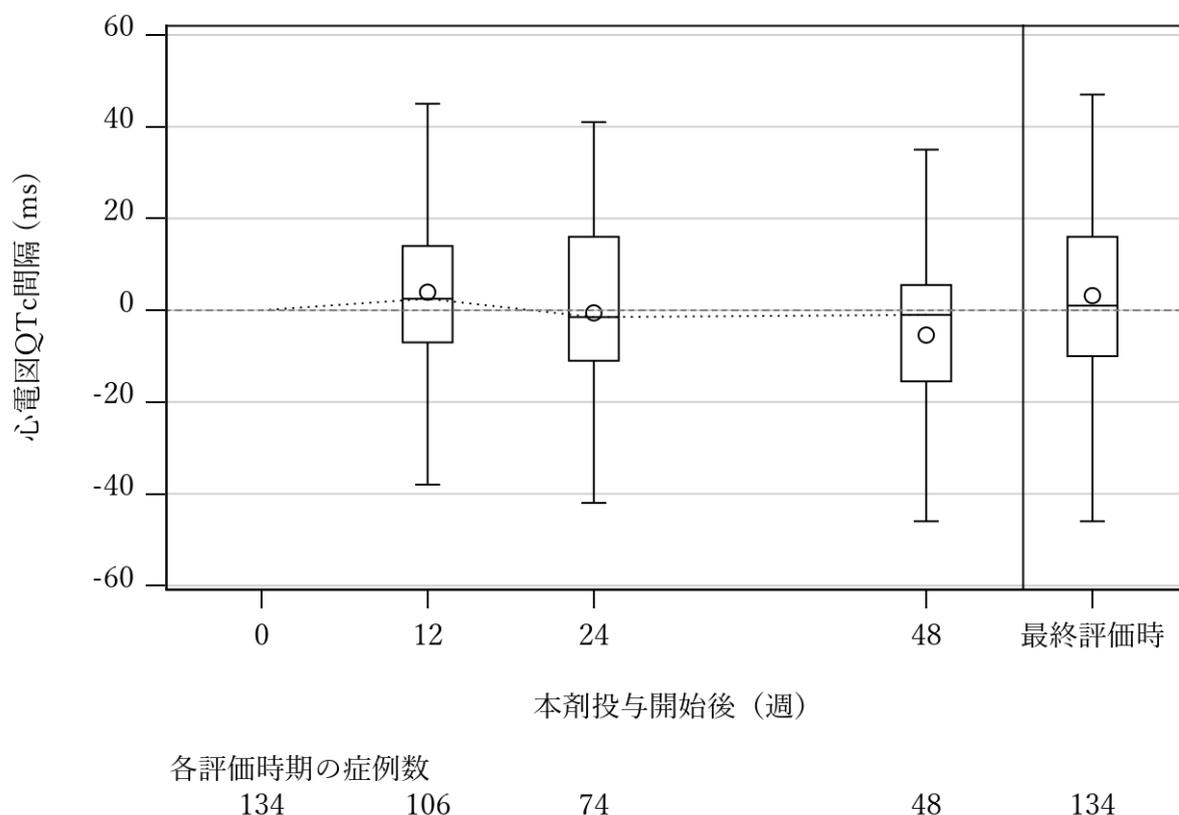
最終評価時は本剤投与開始後の最終の測定値を対象とした。

箱の上部は75%点, 下部は25%点を示し, 箱内の横線は中央値(50%点), 丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は75%点から75%点 + 1.5 × IQR (四分位範囲: 75%点 - 25%点) の間の最大値, ヒゲの下端は25%点から25%点 - 1.5 × IQR の間の最小値を示す。

3.4.11.12心電図 QTc 間隔

心電図 QTc 間隔の測定値の中央値 (四分位範囲) は, 投与開始前の 419.0 (401.0~438.0) ms から, Week12 の 420.0 (400.0~442.0) ms, Week24 の 416.5 (406.0~441.0) ms, Week48 の 420.5 (388.5~438.5) ms と推移した。投与期間が長くなるにつれて延長する傾向は認められなかった (Figure 3-12, Table 6-13)。

Figure 3-12 心電図 QTc 間隔 (ms) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)

Source: BoxPlot_F002-12

本剤投与開始時及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

最終評価時は本剤投与開始後の最終の測定値を対象とした。

箱の上部は 75%点, 下部は 25%点を示し, 箱内の横線は中央値 (50%点), 丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は 75%点から $75\%点 + 1.5 \times IQR$ (四分位範囲: $75\%点 - 25\%点$) の間の最大値, ヒゲの下端は $25\%点 - 1.5 \times IQR$ の間の最小値を示す。

3.4.12 解析対象外となった有害事象

解析対象外とした有害事象について, 一覧表として本報告書の付録とした。

安全性解析対象除外症例で認められた有害事象及び安全性解析期間外とした有害事象の一覧を「6章 付録 Table 6-14」に示す。なお, 安全性解析対象除外条件は, 契約期間外観察, 登録期間外投与, 医師の署名なし及び記名捺印なし, 登録期間外登録, 登録期限違反の登録, 本剤の使用歴有り, 適応外疾患/本調査対象外疾患, プロトコル基準違反, 重複症例, 登録外症例, 登録未確定症例, 本剤未投与, 本剤投与開始日が不明・未記載, 有害事象有無不明・未記載, その他 (上述以外の理由で安全性解析除外として扱うべきと判断した症例) とした。また, 安全性解析期間は, 観察期間 [観察期間中に本剤の投与を中止した症例は, 本剤の最終投与日から +30日 (安全性追跡期間)] までとした。

3.5 有効性

有効性の結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。

4 考察

4.1 調査結果の概要及び考察

症例構成

本調査では 550 例の調査票データが固定された。このうち本剤の使用歴有り 17 例，適応外疾患／本調査対象外疾患 3 例，本剤未投与 2 例，本剤投与開始日が不明・未記載 2 例，及び有害事象有無不明・未記載 1 例を除外した 529 例を安全性解析対象症例とした（除外理由の重複あり）。有効性解析対象症例は各評価の未測・未記載症例（67 例，400 例，141 例）及びその他（15 歳未満の 1 例）を除外し，分子遺伝学的奏効解析対象症例 461 例，細胞遺伝学的奏効解析対象症例 128 例，血液学的奏効解析対象症例 387 例とした。

患者背景

安全性解析対象症例 529 例のうち，男性は 60.9%（322/529 例），女性は 39.1%（207/529 例）であった。本剤投与開始時点の年齢の中央値（範囲）は 69.0 歳（14～92 歳）であり，65 歳以上が 58.2%（308/529 例）と半数以上であった。CML の罹病期間の中央値（範囲）は 3.47 年（0.0～35.9 年）であった。本剤の治療ライン数が 3 次治療以上の症例は 97.0%（513/529 例），その内訳は 3 次治療が 41.2%（218/529 例），4 次治療が 27.4%（145/529 例），及び 5 次治療以上が 28.4%（150/529 例）であった。投与開始時点で BCR-ABL1 遺伝子変異を有する症例が 25 例認められた。

本剤の投与状況

本剤の投与期間の中央値（範囲）は 336.0 日（1～336 日），1 日平均投与量中央値（範囲）は 79.7 mg（2～80 mg）であった。添付文書での用法用量は 1 回 40 mg を 1 日 2 回であり，本調査で 1 日投与量が 80 mg 超の投与記録がある症例は認められず，全症例が 80 mg 以下であった。

4.1.1 安全性

有害事象の発現割合は 46.9%（248/529 例），Grade3 以上では 19.1%（101/529 例）であった。主な事象（3%以上）は，血小板数減少が 5.7%（30/529 例），慢性骨髄性白血病が 5.1%（27/529 例），好中球減少症が 3.4%（18/529 例），発疹が 3.2%（17/529 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は 14.2%（75/529 例），Grade3 以上では 11.2%（59/529 例）であった。主な事象（1%以上）は，慢性骨髄性白血病が 2.8%（15/529 例），肺炎及び血小板数減少が各 1.3%（7/529 例），好中球減少症が 1.1%（6/529 例）であった。最も発現割合が高かった重篤な有害事象である慢性骨髄性白血病 15 例の転帰は回復が 3 例，未回復が 4 例，死亡が 8 例であった。

副作用の発現割合は 33.3% (176/529 例) , Grade3 以上では 11.7% (62/529 例) であった。主な副作用 (1%以上) は、血小板数減少が 5.1% (27/529 例) , 好中球減少症及び発疹が各 2.8% (15/529 例) , 心電図 QT 延長が 2.5% (13/529 例) , 慢性骨髄性白血病及び倦怠感が各 1.7% (9/529 例) , 血小板減少症及び下痢が各 1.5% (8/529 例) , 頭痛, 高血圧, 及び胸水が各 1.1% (6/529 例) であった。初回発現時期については、副作用を発現した 176 例のうち、130 例が Week12 までに副作用を発現した。その後 26 例が Week12~24 の間に副作用を発現し、15 例が Week24 以降に副作用を発現した。ほとんどの副作用は投与開始から早期に発現する傾向がみられた。

重篤な副作用の発現割合は 5.9% (31/529 例) , Grade3 以上では 4.2% (22/529 例) であった。主な重篤な副作用 (2 例以上) は、好中球減少症及び血小板数減少が各 0.9% (5/529 例) , 肺炎が 0.6% (3/529 例) , 慢性骨髄性白血病, 貧血, 心不全, 胸水, 及び膵炎が各 0.4% (2/529 例) であった。投与中止に至った副作用の発現割合は 9.8% (52/529 例) , Grade3 以上では 3.4% (18/529 例) であった。投与中止に至った主な副作用 (1%以上) は、慢性骨髄性白血病が 1.3% (7/529 例) であった。休薬に至った副作用の発現割合は 6.8% (36/529 例) であり、休薬に至った Grade3 以上の副作用の発現割合は 4.3% (23/529 例) であった。休薬に至った主な副作用 (1%以上) は、血小板数減少が 1.7% (9/529 例) 及び好中球減少症が 1.1% (6/529 例) であった。転帰が死亡の副作用は、3 例 6 件が認められた。

前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者を対象とした国際共同第 III 相試験である A2301/ASCEMBL 試験 (データカットオフ日: 2021 年 1 月 6 日) では、本剤群の有害事象の発現割合は 91.0% (142/156 例) , 副作用の発現割合は 66.0% (103/156 例) であり、主な副作用 (5%以上) は血小板減少症 19.9% (31/156 例) , 好中球減少症 15.4% (24/156 例) , 頭痛 9.0% (14/156 例) , 悪心 6.4% (10/156 例) , 疲労 5.8% (9/156 例) , 及び貧血 5.1% (8/156 例) であった。本調査で認められた副作用の発現割合は A2301/ASCEMBL 試験に比較して低く、本調査で発現割合が特に高い副作用や新たに注目すべき副作用等は認められなかった。

安全性検討事項の副作用の発現割合は「骨髄抑制」が 8.9% (47/529 例) , 「感染症」が 1.3% (7/529 例) , 「QT 間隔延長」が 2.5% (13/529 例) , 「膵炎」が 4.3% (23/529 例) , 「血管閉塞性事象」が 0.2% (1/529 例) であり、「光線過敏症」の副作用は認められなかった。また、安全性検討事項の有害事象の発現割合は「骨髄抑制」が 10.4% (55/529 例) , 「感染症」が 4.3% (23/529 例) , 「QT 間隔延長」が 2.8% (15/529 例) , 「膵炎」が 5.5% (29/529 例) , 「血管閉塞性事象」が 0.8% (4/529 例) であり、「光線過敏症」の有害事象は認められなかった。

A2301/ASCEMBL 試験 (データカットオフ日: 2021 年 1 月 6 日) での本剤群の有害事象の発現割合は、「骨髄抑制」が 37.8% (59/156 例) , 「感染症」が 43.6% (68/156 例) , 「QT 間隔延長」が 3.8% (6/156 例) , 「膵炎」が 8.3% (13/156 例) , 「血管閉塞性事象」が 5.8% (9/156 例) , 「光線過敏症」が 0% (0/156 例) であり、本調査で認められた有害事象の発現割合は A2301/ASCEMBL 試験に比較して低い傾向であった。

患者要因別に副作用発現状況を検討した結果、「年齢（高齢者）：65歳以上」（「65歳未満」に対する「65歳以上」のオッズ比：1.45, 95% CI：1.00, 2.11）で副作用の発現割合が高くなることに寄与する可能性が示唆された。オッズ比の95% CIが1を含まなかった「年齢（高齢者）」及び臨床的な関連が疑われる要因として事前に設定した「本剤の治療ライン数」, 「前治療薬抵抗性／不耐容の有無」を説明変数とした多変量ロジスティック回帰モデルを用いて検討した結果, 調整済みオッズ比（95% CI）は, 1.35（0.92, 1.98）であり, 他因子との交絡の影響が示唆された。「年齢（高齢者）」が副作用の発現に影響する患者要因の1つである可能性は否定できないが, 本調査では意義のある差異は認められなかった。また, 重篤な副作用, 死亡に至った副作用, 中止又は休薬に至った副作用の発現割合は, 65歳以上と65歳未満で概ね同程度であり, 特段注意すべき安全性上の懸念は認められないことから, 高齢者への投与に対する注意喚起の必要はないと考えた。

小児, 高齢者, 妊婦, 腎機能障害を有する患者, 肝機能障害を有する患者, 及び心機能障害を有する患者等の特別な背景を有する患者での安全性に, 特記すべき事項は認められなかった。

本剤の治療ライン別の副作用の発現割合は2次治療が18.8%（3/16例）, 3次治療が29.4%（64/218例）, 4次治療が36.6%（53/145例）, 及び5次治療以上が37.3%（56/150例）であった。本剤の治療ライン別の安全性に, 特記すべき事項は認められなかった。

臨床検査値及びバイタルサインについて, 投与期間の長さと変化量に一定の傾向が認められたものはなかった。

以上の結果, 使用実態下で本剤をR/I CMLの患者に投与した際の安全性に特段懸念すべき事項は認められなかった。

4.1.2 有効性

有効性の結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。

4.2 調査方法等の限界

本調査は, 比較対照群を設定しない観察研究であり, 本剤に曝露していない患者についての情報を収集しない。このため, 得られた結果が本剤への曝露による影響を明確にすることはできない。

4.3 結果の解釈

本調査は, 承認時の臨床試験（又は比較する疫学調査等）で対象外であった症例も含まれたため, 本剤の使用実態に近い安全性を確認可能な結果であると考えた。

4.4 一般化可能性

本調査は本剤を投与したすべての患者を対象としていることから, 本邦での本剤の安全性を一般的に反映していると考えられる。

5 結論

本調査での安全性成績に特段懸念すべき事項は認められなかった。以上より、本調査結果からは、追加の措置を講じる必要はないと考えられた。

6 付録

以下の資料を付録とする。

付録 1：安全性検討事項及び定義 (Table 6-1)

付録 2：白血球数 ($10^3/\mu\text{L}$) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例) (Table 6-2)

付録 3：好中球数 ($10^3/\mu\text{L}$) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例) (Table 6-3)

付録 4：リンパ球数 ($10^3/\mu\text{L}$) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例) (Table 6-4)

付録 5：好塩基球数 ($10^3/\mu\text{L}$) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例) (Table 6-5)

付録 6：好酸球数 ($10^3/\mu\text{L}$) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例) (Table 6-6)

付録 7：単球数 ($10^3/\mu\text{L}$) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例) (Table 6-7)

付録 8：血小板数 ($10^4/\mu\text{L}$) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例) (Table 6-8)

付録 9：アミラーゼ (U/L) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例) (Table 6-9)

付録 10：リパーゼ (U/L) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例) (Table 6-10)

付録 11：収縮期血圧 (mmHg) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例) (Table 6-11)

付録 12：拡張期血圧 (mmHg) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例) (Table 6-12)

付録 13：心電図 QTc 間隔 (ms) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例) (Table 6-13)

付録 14：安全性解析対象除外、安全性解析期間外の有害事象一覧表 (調査票固定症例) (Table 6-14)

Table 6-1 安全性検討事項及び定義

安全性検討事項	定義	定義の詳細
重要な特定されたリスク		
膵炎	腹部膨満 (PT) 腹痛 (PT) 上腹部痛 (PT) 腹部硬直 (PT) 腹部圧痛 (PT) 急性腹症 (PT) アミラーゼ増加 (PT) 腹水 (PT) 血中ビリルビン増加 (PT)	

安全性検討事項	定義	定義の詳細
	消化器痛 (PT)	
	高ビリルビン血症 (PT)	
	痙攣性イレウス (PT)	
	黄疸 (PT)	
	リパーゼ増加 (PT)	
	尿中リパーゼ増加 (PT)	
	悪心 (PT)	
	膵酵素異常 (PT)	
	膵臓出血 (PT)	
	膵仮性嚢胞 (PT)	
	膵仮性嚢胞ドレナージ (PT)	
	膵炎 (PT)	
	急性膵炎 (PT)	
	出血性膵炎 (PT)	
	壊死性膵炎 (PT)	
	再発性膵炎 (PT)	
	嘔吐 (PT)	
	噴出性嘔吐 (PT)	
	膵膿瘍 (PT)	
	膵周囲液貯留 (PT)	
	浮腫性膵炎 (PT)	
	腹壁反跳痛 (PT)	
	リパーゼ異常 (PT)	
	膵腎症候群 (PT)	
	膵フレグモーネ (PT)	
	腹部コンパートメント症候群 (PT)	
	カレン徴候 (PT)	
	血性腹水 (PT)	
	脂肪壊死 (PT)	
	膵酵素検査異常 (PT)	
	膵酵素増加 (PT)	
	高アミラーゼ血症 (PT)	
	血中トリプシン増加 (PT)	
	虚血性膵炎 (PT)	
	胃腸音異常 (PT)	
	抱合ビリルビン異常 (PT)	
	高リパーゼ血症 (PT)	
	腸アトニー (PT)	
	腹腔内圧上昇 (PT)	
	アミラーゼ異常 (PT)	
	アミラーゼクレアチニンクリアランス比異常 (PT)	
	グレイ・ターナー徴候 (PT)	

安全性検討事項	定義	定義の詳細
	出血性壊死性膵炎 (PT)	
	膵管破裂 (PT)	
	膵超音波検査異常 (PT)	
	膵仮性動脈瘤 (PT)	
	膵嚢胞ドレナージ (PT)	
	腹壁浮腫 (PT)	
	膵コンピュータ断層撮影異常 (PT)	
	免疫性膵炎 (PT)	
	膵仮性嚢胞破裂 (PT)	
	膵仮性嚢胞出血 (PT)	
	亜急性膵炎 (PT)	
	被包化膵壊死 (PT)	
	胆汁酸増加 (PT)	
	特発性膵炎 (PT)	
	胆汁酸異常 (PT)	
	コレシストキニン増加 (PT)	
	出血性膵嚢胞 (PT)	
骨髄抑制	造血障害による血小板減少症 (SMQ)	SMQ (Narrow)
	造血障害による白血球減少症 (SMQ)	SMQ (Narrow)
	造血障害による赤血球減少症 (SMQ)	
	造血障害による2種以上の血球減少症 (SMQ)	SMQ (Narrow)
QT 間隔延長	トルサード ド ポアント/QT延長 (SMQ)	
血管閉塞性事象	虚血性中枢神経系血管障害 (SMQ)	
	塞栓および血栓 (SMQ)	
	虚血性心疾患 (SMQ)	SMQ (Narrow)
感染症	感染症および寄生虫症 (SOC)	
重要な潜在的リスク		
光線過敏症	若年性春期丘疹 (PT)	
	光線性爪甲剥離症 (PT)	
	光線過敏性反応 (PT)	
	多形日光疹 (PT)	
	偽性ポルフィリン症 (PT)	
	日光皮膚炎 (PT)	
	日光蕁麻疹 (PT)	
	サンバーン (PT)	
	光線性皮膚症 (PT)	
	注射部位光線過敏反応 (PT)	
	適用部位光線過敏反応 (PT)	
	注入部位光線過敏反応 (PT)	
	網膜光毒性 (PT)	
	慢性光線性皮膚炎 (PT)	
	埋込み部位光線過敏 (PT)	

安全性検討事項	定義	定義の詳細
	種痘様水疱症 (PT)	

Source: Listing_FORM12_sup
MedDRA/J version 27.0

Table 6-2 白血球数 (10³/μL) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例)

評価時期	要約統計量	測定値		
		本剤投与開始時	本剤投与後	変化量
本剤投与開始時	症例数	514	--	--
	平均値 (標準偏差)	8.125 (13.4611)	--	--
	中央値	6.125	--	--
	Q1 - Q3	4.700 - 7.900	--	--
	最小値 - 最大値	0.10 - 201.00	--	--
Week 12	症例数	498	498	498
	平均値 (標準偏差)	8.154 (13.6518)	7.529 (11.0992)	-0.625 (14.6981)
	中央値	6.155	6.200	0.015
	Q1 - Q3	4.700 - 7.900	4.700 - 7.700	-1.080 - 1.000
	最小値 - 最大値	0.10 - 201.00	0.06 - 165.30	-160.00 - 160.90
Week 24	症例数	395	395	395
	平均値 (標準偏差)	8.294 (13.8936)	7.459 (12.5427)	-0.835 (17.0335)
	中央値	6.290	6.230	-0.040
	Q1 - Q3	4.800 - 7.990	4.900 - 7.700	-1.140 - 1.000
	最小値 - 最大値	1.30 - 201.00	1.60 - 222.00	-160.05 - 215.30
Week 48	症例数	287	287	287
	平均値 (標準偏差)	7.708 (10.5746)	6.434 (2.8851)	-1.274 (10.4243)
	中央値	6.200	6.100	-0.120
	Q1 - Q3	4.700 - 7.800	4.800 - 7.700	-1.300 - 0.860
	最小値 - 最大値	1.30 - 163.60	1.10 - 27.00	-159.46 - 11.50
最終評価時	症例数	503	503	503
	平均値 (標準偏差)	8.179 (13.6004)	7.942 (14.0108)	-0.237 (17.6107)
	中央値	6.180	6.200	-0.100
	Q1 - Q3	4.700 - 7.900	4.740 - 7.870	-1.200 - 1.100
	最小値 - 最大値	0.10 - 201.00	0.06 - 222.00	-159.46 - 215.30

Source: LB_T001-1

変化量：各評価時期の測定値 - 本剤投与開始時の測定値

本剤投与開始時は本剤投与開始時の測定値が得られた症例の数、それ以降の評価時期は本剤投与開始時及び各評価時期の両方で測定値が得られた症例の数とした。

最終評価時は本剤投与開始後の最終の測定値を対象とした。

Table 6-3 好中球数 (10³/μL) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例)

評価時期	要約統計量	測定値		
		本剤投与開始時	本剤投与後	変化量
本剤投与開始時	症例数	504	--	--
	平均値 (標準偏差)	5.102 (9.2939)	--	--
	中央値	3.739	--	--
	Q1 - Q3	2.527 - 5.050	--	--
	最小値 - 最大値	0.03 - 141.71	--	--
Week 12	症例数	486	486	486
	平均値 (標準偏差)	5.146 (9.4519)	4.563 (6.1200)	-0.583 (9.2569)
	中央値	3.746	3.820	0.149
	Q1 - Q3	2.516 - 5.064	2.700 - 5.197	-0.775 - 0.898
	最小値 - 最大値	0.03 - 141.71	0.06 - 90.96	-116.49 - 89.97
Week 24	症例数	381	381	381
	平均値 (標準偏差)	5.266 (9.8623)	4.736 (10.3996)	-0.531 (13.5576)
	中央値	3.782	3.718	0.057
	Q1 - Q3	2.620 - 5.100	2.825 - 4.977	-0.875 - 1.003
	最小値 - 最大値	0.66 - 141.71	0.04 - 197.58	-116.00 - 193.75
Week 48	症例数	275	275	275
	平均値 (標準偏差)	4.783 (7.1976)	4.130 (2.3215)	-0.653 (7.1505)
	中央値	3.660	3.813	0.095
	Q1 - Q3	2.625 - 4.930	2.788 - 5.044	-0.906 - 1.028
	最小値 - 最大値	0.66 - 107.16	0.18 - 23.18	-105.20 - 14.35
最終評価時	症例数	490	490	490
	平均値 (標準偏差)	5.147 (9.4169)	4.827 (10.0479)	-0.321 (12.7142)
	中央値	3.746	3.801	0.057
	Q1 - Q3	2.538 - 5.064	2.736 - 5.105	-0.953 - 1.057
	最小値 - 最大値	0.03 - 141.71	0.10 - 197.58	-116.00 - 193.75

Source: LB_T001-2

変化量：各評価時期の測定値 - 本剤投与開始時の測定値

本剤投与開始時は本剤投与開始時の測定値が得られた症例の数、それ以降の評価時期は本剤投与開始時及び各評価時期の両方で測定値が得られた症例の数とした。

最終評価時は本剤投与開始後の最終の測定値を対象とした。

Table 6-4 リンパ球数 (10³/μL) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例)

評価時期	要約統計量	測定値		
		本剤投与開始時	本剤投与後	変化量
本剤投与開始時	症例数	503	--	--
	平均値 (標準偏差)	1.799 (1.8568)	--	--
	中央値	1.502	--	--
	Q1 - Q3	1.034 - 2.147	--	--
	最小値 - 最大値	0.06 - 34.17	--	--

評価時期	要約統計量	測定値		
		本剤投与開始時	本剤投与後	変化量
Week 12	症例数	486	486	486
	平均値 (標準偏差)	1.792 (1.8551)	1.686 (1.1263)	-0.106 (1.3361)
	中央値	1.505	1.459	0.010
	Q1 - Q3	1.034 - 2.142	1.088 - 2.080	-0.350 - 0.323
	最小値 - 最大値	0.06 - 34.17	0.04 - 12.21	-22.08 - 6.56
Week 24	症例数	381	381	381
	平均値 (標準偏差)	1.838 (2.0148)	1.777 (1.5590)	-0.061 (1.1792)
	中央値	1.530	1.537	0.016
	Q1 - Q3	1.070 - 2.129	1.134 - 2.060	-0.359 - 0.327
	最小値 - 最大値	0.09 - 34.17	0.32 - 23.32	-10.85 - 9.30
Week 48	症例数	274	274	274
	平均値 (標準偏差)	1.776 (1.2250)	1.635 (0.9954)	-0.141 (1.0061)
	中央値	1.506	1.482	-0.012
	Q1 - Q3	1.071 - 2.117	1.096 - 2.005	-0.419 - 0.282
	最小値 - 最大値	0.17 - 12.10	0.46 - 12.42	-8.98 - 6.35
最終評価時	症例数	490	490	490
	平均値 (標準偏差)	1.810 (1.8767)	1.765 (1.5832)	-0.045 (1.2630)
	中央値	1.506	1.501	0.023
	Q1 - Q3	1.041 - 2.160	1.072 - 2.072	-0.382 - 0.328
	最小値 - 最大値	0.06 - 34.17	0.06 - 23.32	-10.85 - 9.30

Source: LB_T001-3

変化量：各評価時期の測定値 - 本剤投与開始時の測定値

本剤投与開始時は本剤投与開始時の測定値が得られた症例の数、それ以降の評価時期は本剤投与開始時及び各評価時期の両方で測定値が得られた症例の数とした。

最終評価時は本剤投与開始後の最終の測定値を対象とした。

Table 6-5 好塩基球数 (10³/μL) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例)

評価時期	要約統計量	測定値		
		本剤投与開始時	本剤投与後	変化量
本剤投与開始時	症例数	495	--	--
	平均値 (標準偏差)	0.158 (0.8240)	--	--
	中央値	0.038	--	--
	Q1 - Q3	0.000 - 0.068	--	--
	最小値 - 最大値	0.00 - 13.91	--	--
Week 12	症例数	474	474	474
	平均値 (標準偏差)	0.160 (0.8404)	0.096 (0.7213)	-0.064 (0.8348)
	中央値	0.037	0.033	0.000
	Q1 - Q3	0.000 - 0.068	0.000 - 0.062	-0.028 - 0.019
	最小値 - 最大値	0.00 - 13.91	0.00 - 12.80	-13.82 - 7.57
Week 24	症例数	375	375	375

評価時期	要約統計量	測定値		変化量
		本剤投与開始時	本剤投与後	
	平均値 (標準偏差)	0.185 (0.9416)	0.069 (0.3812)	-0.116 (0.9118)
	中央値	0.038	0.036	0.000
	Q1 - Q3	0.000 - 0.068	0.000 - 0.069	-0.026 - 0.022
	最小値 - 最大値	0.00 - 13.91	0.00 - 7.30	-13.87 - 2.08
	Week 48	症例数	270	270
Week 48	平均値 (標準偏差)	0.173 (0.9937)	0.050 (0.0893)	-0.123 (0.9649)
	中央値	0.039	0.039	0.000
	Q1 - Q3	0.007 - 0.067	0.000 - 0.063	-0.031 - 0.027
	最小値 - 最大値	0.00 - 13.91	0.00 - 1.26	-13.86 - 0.29
	最終評価時	症例数	478	478
平均値 (標準偏差)		0.161 (0.8382)	0.054 (0.1109)	-0.107 (0.8173)
中央値		0.037	0.034	0.000
Q1 - Q3		0.000 - 0.068	0.000 - 0.064	-0.032 - 0.021
最小値 - 最大値		0.00 - 13.91	0.00 - 1.32	-13.86 - 1.32

Source: LB_T001-4

変化量：各評価時期の測定値 - 本剤投与開始時の測定値

本剤投与開始時は本剤投与開始時の測定値が得られた症例の数，それ以降の評価時期は本剤投与開始時及び各評価時期の両方で測定値が得られた症例の数とした。

最終評価時は本剤投与開始後の最終の測定値を対象とした。

Table 6-6 好酸球数 (10³/μL) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例)

評価時期	要約統計量	測定値		変化量
		本剤投与開始時	本剤投与後	
本剤投与開始時	症例数	495	--	--
	平均値 (標準偏差)	0.266 (0.4126)	--	--
	中央値	0.162	--	--
	Q1 - Q3	0.063 - 0.302	--	--
	最小値 - 最大値	0.00 - 4.02	--	--
Week 12	症例数	474	474	474
	平均値 (標準偏差)	0.265 (0.4164)	0.207 (0.3658)	-0.057 (0.3535)
	中央値	0.163	0.137	-0.002
	Q1 - Q3	0.063 - 0.300	0.056 - 0.270	-0.093 - 0.049
	最小値 - 最大値	0.00 - 4.02	0.00 - 6.70	-3.00 - 3.14
Week 24	症例数	375	375	375
	平均値 (標準偏差)	0.276 (0.4331)	0.198 (0.3502)	-0.079 (0.3838)
	中央値	0.170	0.132	-0.013
	Q1 - Q3	0.069 - 0.305	0.061 - 0.238	-0.109 - 0.040
	最小値 - 最大値	0.00 - 4.02	0.00 - 5.84	-3.04 - 2.28
Week 48	症例数	272	272	272
	平均値 (標準偏差)	0.261 (0.3563)	0.195 (0.1969)	-0.066 (0.3723)

評価時期	要約統計量	測定値		変化量
		本剤投与開始時	本剤投与後	
	中央値	0.175	0.144	-0.013
	Q1 - Q3	0.077 - 0.305	0.068 - 0.255	-0.102 - 0.060
	最小値 - 最大値	0.00 - 3.26	0.00 - 1.27	-3.04 - 1.27
最終評価時	症例数	480	480	480
	平均値 (標準偏差)	0.263 (0.4143)	0.187 (0.2096)	-0.077 (0.3822)
	中央値	0.162	0.135	-0.012
	Q1 - Q3	0.063 - 0.300	0.055 - 0.242	-0.100 - 0.049
	最小値 - 最大値	0.00 - 4.02	0.00 - 1.59	-3.51 - 1.27

Source: LB_T001-5

変化量：各評価時期の測定値 - 本剤投与開始時の測定値

本剤投与開始時は本剤投与開始時の測定値が得られた症例の数、それ以降の評価時期は本剤投与開始時及び各評価時期の両方で測定値が得られた症例の数とした。

最終評価時は本剤投与開始後の最終の測定値を対象とした。

Table 6-7 単球数 (10³/μL) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例)

評価時期	要約統計量	測定値		変化量
		本剤投与開始時	本剤投与後	
本剤投与開始時	症例数	498	--	--
	平均値 (標準偏差)	0.569 (1.4217)	--	--
	中央値	0.399	--	--
	Q1 - Q3	0.271 - 0.541	--	--
	最小値 - 最大値	0.00 - 28.63	--	--
Week 12	症例数	479	479	479
	平均値 (標準偏差)	0.575 (1.4470)	0.483 (0.5386)	-0.092 (1.3548)
	中央値	0.403	0.389	0.008
	Q1 - Q3	0.273 - 0.546	0.280 - 0.537	-0.134 - 0.109
	最小値 - 最大値	0.00 - 28.63	0.00 - 8.16	-28.29 - 2.13
Week 24	症例数	376	376	376
	平均値 (標準偏差)	0.559 (1.5069)	0.473 (0.7195)	-0.087 (1.6457)
	中央値	0.408	0.381	-0.010
	Q1 - Q3	0.273 - 0.550	0.276 - 0.540	-0.151 - 0.126
	最小値 - 最大値	0.00 - 28.63	0.00 - 13.32	-28.30 - 12.93
Week 48	症例数	272	272	272
	平均値 (標準偏差)	0.560 (1.7407)	0.435 (0.2803)	-0.124 (1.7458)
	中央値	0.402	0.377	0.001
	Q1 - Q3	0.265 - 0.519	0.275 - 0.529	-0.119 - 0.109
	最小値 - 最大値	0.00 - 28.63	0.01 - 2.70	-28.30 - 1.46
最終評価時	症例数	483	483	483
	平均値 (標準偏差)	0.576 (1.4429)	0.514 (0.8084)	-0.062 (1.4864)
	中央値	0.403	0.373	-0.001

評価時期	要約統計量	測定値		
		本剤投与開始時	本剤投与後	変化量
	Q1 - Q3	0.271 - 0.546	0.272 - 0.531	-0.153 - 0.115
	最小値 - 最大値	0.00 - 28.63	0.00 - 13.32	-28.30 - 12.93

Source: LB_T001-6

変化量：各評価時期の測定値 - 本剤投与開始時の測定値

本剤投与開始時は本剤投与開始時の測定値が得られた症例の数、それ以降の評価時期は本剤投与開始時及び各評価時期の両方で測定値が得られた症例の数とした。

最終評価時は本剤投与開始後の最終の測定値を対象とした。

Table 6-8 血小板数 ($10^4/\mu\text{L}$) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例)

評価時期	要約統計量	測定値		
		本剤投与開始時	本剤投与後	変化量
本剤投与開始時	症例数	507	--	--
	平均値 (標準偏差)	22.88 (17.415)	--	--
	中央値	20.70	--	--
	Q1 - Q3	15.60 - 26.20	--	--
	最小値 - 最大値	0.3 - 191.1	--	--
Week 12	症例数	491	491	491
	平均値 (標準偏差)	22.87 (17.599)	22.04 (16.405)	-0.83 (12.163)
	中央値	20.70	20.70	0.50
	Q1 - Q3	15.50 - 26.20	16.30 - 25.80	-2.60 - 3.10
	最小値 - 最大値	0.3 - 191.1	0.6 - 224.0	-124.0 - 89.0
Week 24	症例数	386	386	386
	平均値 (標準偏差)	23.78 (17.882)	21.66 (11.246)	-2.12 (15.610)
	中央値	21.05	21.00	0.40
	Q1 - Q3	16.10 - 26.40	16.50 - 25.30	-3.00 - 2.90
	最小値 - 最大値	1.7 - 191.1	1.4 - 146.0	-168.8 - 50.5
Week 48	症例数	280	280	280
	平均値 (標準偏差)	22.83 (14.371)	20.99 (8.072)	-1.83 (13.039)
	中央値	20.90	20.60	0.10
	Q1 - Q3	16.30 - 25.85	16.40 - 24.40	-3.20 - 2.70
	最小値 - 最大値	2.3 - 191.1	2.2 - 74.1	-163.4 - 18.6
最終評価時	症例数	496	496	496
	平均値 (標準偏差)	22.91 (17.578)	21.03 (13.917)	-1.88 (16.472)
	中央値	20.70	20.40	0.00
	Q1 - Q3	15.55 - 26.20	15.55 - 24.95	-3.40 - 2.80
	最小値 - 最大値	0.3 - 191.1	0.6 - 224.0	-163.4 - 102.4

Source: LB_T001-7

変化量：各評価時期の測定値 - 本剤投与開始時の測定値

本剤投与開始時は本剤投与開始時の測定値が得られた症例の数、それ以降の評価時期は本剤投与開始時及び各評価時期の両方で測定値が得られた症例の数とした。

最終評価時は本剤投与開始後の最終の測定値を対象とした。

Table 6-9 アミラーゼ (U/L) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例)

評価時期	要約統計量	測定値		
		本剤投与開始時	本剤投与後	変化量
本剤投与開始時	症例数	315	--	--
	平均値 (標準偏差)	90.8 (51.88)	--	--
	中央値	82.0	--	--
	Q1 - Q3	61.0 - 111.0	--	--
	最小値 - 最大値	0 - 700	--	--
Week 12	症例数	277	277	277
	平均値 (標準偏差)	91.3 (53.38)	89.0 (68.46)	-2.4 (41.02)
	中央値	82.0	78.0	-4.0
	Q1 - Q3	63.0 - 111.0	61.0 - 103.0	-13.0 - 5.0
	最小値 - 最大値	0 - 700	0 - 835	-135 - 513
Week 24	症例数	208	208	208
	平均値 (標準偏差)	88.7 (54.29)	87.9 (57.61)	-0.8 (28.38)
	中央値	80.0	79.0	-3.0
	Q1 - Q3	61.0 - 108.5	58.0 - 100.5	-13.0 - 8.0
	最小値 - 最大値	0 - 700	0 - 658	-72 - 247
Week 48	症例数	159	159	159
	平均値 (標準偏差)	92.8 (60.16)	91.1 (55.59)	-1.6 (25.45)
	中央値	82.0	81.0	-5.0
	Q1 - Q3	62.0 - 115.0	59.0 - 107.0	-14.0 - 8.0
	最小値 - 最大値	0 - 700	0 - 600	-100 - 102
最終評価時	症例数	289	289	289
	平均値 (標準偏差)	91.0 (52.98)	86.8 (51.46)	-4.2 (30.43)
	中央値	81.0	78.0	-4.0
	Q1 - Q3	62.0 - 110.0	59.0 - 100.0	-15.0 - 6.0
	最小値 - 最大値	0 - 700	0 - 600	-156 - 247

Source: LB_T001-8

変化量：各評価時期の測定値 - 本剤投与開始時の測定値

本剤投与開始時は本剤投与開始時の測定値が得られた症例の数、それ以降の評価時期は本剤投与開始時及び各評価時期の両方で測定値が得られた症例の数とした。

最終評価時は本剤投与開始後の最終の測定値を対象とした。

Table 6-10 リパーゼ (U/L) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例)

評価時期	要約統計量	測定値		
		本剤投与開始時	本剤投与後	変化量
本剤投与開始時	症例数	117	--	--
	平均値 (標準偏差)	43.5 (29.41)	--	--
	中央値	35.0	--	--

評価時期	要約統計量	測定値		
		本剤投与開始時	本剤投与後	変化量
	Q1 - Q3	27.0 - 51.0	--	--
	最小値 - 最大値	0 - 242	--	--
Week 12	症例数	97	97	97
	平均値 (標準偏差)	44.7 (31.48)	41.6 (27.35)	-3.1 (21.31)
	中央値	35.0	35.0	-1.0
	Q1 - Q3	27.0 - 52.0	26.0 - 48.0	-7.0 - 4.0
	最小値 - 最大値	0 - 242	0 - 170	-99 - 74
Week 24	症例数	73	73	73
	平均値 (標準偏差)	41.9 (25.34)	36.4 (21.78)	-5.4 (17.95)
	中央値	34.0	32.0	-1.0
	Q1 - Q3	26.0 - 51.0	24.0 - 45.0	-10.0 - 4.0
	最小値 - 最大値	0 - 143	0 - 135	-103 - 27
Week 48	症例数	51	51	51
	平均値 (標準偏差)	44.5 (24.98)	38.8 (19.26)	-5.7 (21.82)
	中央値	36.0	38.0	-1.0
	Q1 - Q3	26.0 - 60.0	26.0 - 50.0	-11.0 - 6.0
	最小値 - 最大値	0 - 109	0 - 91	-102 - 28
最終評価時	症例数	98	98	98
	平均値 (標準偏差)	44.4 (31.42)	43.3 (41.00)	-1.1 (29.70)
	中央値	35.0	34.5	-1.0
	Q1 - Q3	26.0 - 52.0	25.0 - 48.0	-9.0 - 4.0
	最小値 - 最大値	0 - 242	0 - 337	-102 - 194

Source: LB_T001-9

変化量：各評価時期の測定値 - 本剤投与開始時の測定値

本剤投与開始時は本剤投与開始時の測定値が得られた症例の数，それ以降の評価時期は本剤投与開始時及び各評価時期の両方で測定値が得られた症例の数とした。

最終評価時は本剤投与開始後の最終の測定値を対象とした。

Table 6-11 収縮期血圧 (mmHg) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例)

評価時期	要約統計量	測定値		
		本剤投与開始時	本剤投与後	変化量
本剤投与開始時	症例数	241	--	--
	平均値 (標準偏差)	130.8 (18.75)	--	--
	中央値	130.0	--	--
	Q1 - Q3	119.0 - 140.0	--	--
	最小値 - 最大値	82 - 204	--	--
Week 12	症例数	170	170	170
	平均値 (標準偏差)	131.2 (19.37)	128.6 (17.46)	-2.6 (18.97)
	中央値	130.0	128.0	0.0
	Q1 - Q3	120.0 - 140.0	119.0 - 140.0	-14.0 - 10.0

評価時期	要約統計量	測定値		
		本剤投与開始時	本剤投与後	変化量
	最小値 - 最大値	82 - 204	82 - 197	-74 - 47
Week 24	症例数	138	138	138
	平均値 (標準偏差)	131.5 (19.82)	128.9 (15.96)	-2.6 (18.93)
	中央値	131.0	129.0	-2.0
	Q1 - Q3	120.0 - 140.0	117.0 - 138.0	-15.0 - 10.0
	最小値 - 最大値	82 - 204	94 - 178	-81 - 44
Week 48	症例数	99	99	99
	平均値 (標準偏差)	132.2 (18.47)	128.8 (15.13)	-3.4 (18.72)
	中央値	131.0	128.0	-2.0
	Q1 - Q3	120.0 - 142.0	120.0 - 139.0	-15.0 - 9.0
	最小値 - 最大値	87 - 190	84 - 176	-65 - 58
最終評価時	症例数	195	195	195
	平均値 (標準偏差)	131.2 (18.89)	127.4 (15.81)	-3.7 (19.41)
	中央値	130.0	127.0	-2.0
	Q1 - Q3	120.0 - 140.0	118.0 - 138.0	-15.0 - 8.0
	最小値 - 最大値	82 - 204	84 - 180	-81 - 58

Source: VS_T001-1

変化量：各評価時期の測定値 - 本剤投与開始時の測定値

本剤投与開始時は本剤投与開始時の測定値が得られた症例の数、それ以降の評価時期は本剤投与開始時及び各評価時期の両方で測定値が得られた症例の数とした。

最終評価時は本剤投与開始後の最終の測定値を対象とした。

Table 6-12 拡張期血圧 (mmHg) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例)

評価時期	要約統計量	測定値		
		本剤投与開始時	本剤投与後	変化量
本剤投与開始時	症例数	239	--	--
	平均値 (標準偏差)	73.6 (12.14)	--	--
	中央値	73.0	--	--
	Q1 - Q3	66.0 - 81.0	--	--
	最小値 - 最大値	46 - 125	--	--
Week 12	症例数	167	167	167
	平均値 (標準偏差)	72.4 (11.62)	72.7 (11.85)	0.2 (12.04)
	中央値	72.0	73.0	0.0
	Q1 - Q3	64.0 - 80.0	65.0 - 81.0	-8.0 - 8.0
	最小値 - 最大値	49 - 110	38 - 111	-30 - 40
Week 24	症例数	137	137	137
	平均値 (標準偏差)	73.2 (12.42)	73.4 (11.49)	0.2 (12.80)
	中央値	72.0	74.0	0.0
	Q1 - Q3	64.0 - 81.0	65.0 - 83.0	-7.0 - 8.0
	最小値 - 最大値	49 - 110	48 - 96	-45 - 34

評価時期	要約統計量	測定値		
		本剤投与開始時	本剤投与後	変化量
Week 48	症例数	96	96	96
	平均値 (標準偏差)	72.3 (12.50)	73.3 (11.06)	1.0 (11.12)
	中央値	71.5	73.5	1.0
	Q1 - Q3	63.0 - 81.0	68.0 - 80.5	-6.0 - 8.5
	最小値 - 最大値	49 - 110	48 - 102	-28 - 26
最終評価時	症例数	192	192	192
	平均値 (標準偏差)	73.0 (11.61)	72.3 (11.11)	-0.8 (12.44)
	中央値	72.0	72.0	-0.5
	Q1 - Q3	65.0 - 80.0	64.0 - 80.0	-9.0 - 8.0
	最小値 - 最大値	49 - 110	44 - 102	-37 - 27

Source: VS_T001-2

変化量：各評価時期の測定値 - 本剤投与開始時の測定値

本剤投与開始時は本剤投与開始時の測定値が得られた症例の数，それ以降の評価時期は本剤投与開始時及び各評価時期の両方で測定値が得られた症例の数とした。

最終評価時は本剤投与開始後の最終の測定値を対象とした。

Table 6-13 心電図 QTc 間隔 (ms) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例)

評価時期	要約統計量	測定値		
		本剤投与開始時	本剤投与後	変化量
本剤投与開始時	症例数	200	--	--
	平均値 (標準偏差)	417.7 (44.14)	--	--
	中央値	419.0	--	--
	Q1 - Q3	401.0 - 438.0	--	--
	最小値 - 最大値	81 - 538	--	--
Week 12	症例数	106	106	106
	平均値 (標準偏差)	416.0 (55.13)	420.0 (60.13)	3.9 (29.04)
	中央値	419.5	420.0	2.5
	Q1 - Q3	397.0 - 440.0	400.0 - 442.0	-7.0 - 14.0
	最小値 - 最大値	81 - 538	83 - 580	-136 - 120
Week 24	症例数	74	74	74
	平均値 (標準偏差)	416.8 (47.74)	416.2 (46.45)	-0.6 (20.71)
	中央値	425.0	416.5	-1.5
	Q1 - Q3	404.0 - 440.0	406.0 - 441.0	-11.0 - 16.0
	最小値 - 最大値	81 - 504	82 - 472	-86 - 41
Week 48	症例数	48	48	48
	平均値 (標準偏差)	409.9 (71.50)	404.4 (73.42)	-5.4 (23.52)
	中央値	426.5	420.5	-1.0
	Q1 - Q3	399.5 - 442.0	388.5 - 438.5	-15.5 - 5.5
	最小値 - 最大値	81 - 464	89 - 479	-112 - 35

評価時期	要約統計量	測定値		
		本剤投与開始時	本剤投与後	変化量
最終評価時	症例数	134	134	134
	平均値 (標準偏差)	415.2 (50.59)	418.3 (54.58)	3.2 (27.72)
	中央値	419.0	416.0	1.0
	Q1 - Q3	397.0 - 438.0	403.0 - 437.0	-10.0 - 16.0
	最小値 - 最大値	81 - 538	89 - 580	-112 - 120

Source: VS_T001-3

変化量：各評価時期の測定値 - 本剤投与開始時の測定値

本剤投与開始時は本剤投与開始時の測定値が得られた症例の数，それ以降の評価時期は本剤投与開始時及び各評価時期の両方で測定値が得られた症例の数とした。

最終評価時は本剤投与開始後の最終の測定値を対象とした。

Table 6-14 安全性解析対象除外，安全性解析期間外の有害事象一覧表（調査票固定症例）

年齢/ 性別	安全性解析 対象	事象名 (医師記載/PT)	発現 までの日数 (日)	持続 期間 (日)	転帰	重篤度	重篤度 詳細	Grade	本剤の 処置	本剤以外 の処置 の有無	因果 関係	本剤以外 の原因	安全性 解析 期間外
86/女	採用	血小板減少 / 血小板数減少	390	29	回復	非重篤	-	4	2	無	1	なし	該当
33/女	除外	悪心 / 悪心	16	49	軽快	非重篤	-	1	1	無	1	なし	-
60/男	除外	血小板減少 / 血小板数減少	15	52	回復	重篤	6	3	1	無	1	なし	-
		血小板減少 / 血小板数減少	209	40	回復	重篤	6	4	1	無	1	なし	-
		血小板減少 / 血小板数減少	276	36	回復	重篤	6	3	1	無	1	なし	-
54/女	採用	胸水貯留 / 胸水	193	-	未回復	非重篤	-	2	4	無	0	原疾患	該当
		低 Na 血症 / 低ナトリウム血 症	203	8	回復	非重篤	-	1	4	無	0	原疾患	該当
60/男	除外	尿管結石 / 尿管結石症	242	2	軽快	非重篤	-	1	4	無	0	その他（生活習慣によるも のと考えられる）	-
55/女	採用	貧血 / 貧血	84	-	未回復	非重篤	-	3	4	有	0	原疾患	該当
34/女	除外	羊水混濁 / 羊水混濁	177	1	回復	非重篤	-	不明	4	無	0	合併症（妊娠）	-

年齢/ 性別	安全性解析 対象	事象名 (医師記載/PT)	発現 までの日数 (日)	持続 期間 (日)	転帰	重篤度	重篤度 詳細	Grade	本剤の 処置	本剤以外 の処置 の有無	因果 関係	本剤以外 の原因	安全性 解析 期間外
		分娩/ 分娩	177	1	回復	非重篤	-	不明	4	無	0	合併症 (妊娠)	-
70/女	除外	血小板数減少/ 血小板数減少	41	-	未回復	非重篤	-	3	1	無	1	原疾患	-
81/男	採用	アミラーゼ上昇/ アミラーゼ増加	337	43	回復	非重篤	-	1	4	無	1	なし	該当
		リパーゼ上昇/ リパーゼ増加	337	43	回復	非重篤	-	1	4	無	1	なし	該当
63/男	採用	CK 上昇/ 血中クレアチン ホスホキナーゼ増 加	351	8	回復	非重篤	-	3	4	無	1	なし	該当
58/男	採用	原病の進行による 死亡/ 慢性骨髄性白血 病	204	1	死亡	重篤	1	5	4	無	0	原疾患	該当
32/女	除外	COVID-19/ COVID-1 9	-	-	回復	非重篤	-	1	4	無	0	その他 (偶発的事象)	-
74/男	除外	骨髄抑制/ 骨髄抑制	88	8	回復	重篤	3	4	4	有	0	併用薬 (びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫に対する 化学療法に伴うもの プイフ ェンド投与期間 2022年9月 - 26日から 2023年1月23日 Pola-R-CHP療法 2023年1 月15日投与)	-

年齢/ 性別	安全性解析 対象	事象名 (医師記載/PT)	発現 までの日数 (日)	持続 期間 (日)	転帰	重篤度	重篤度 詳細	Grade	本剤の 処置	本剤以外 の処置 の有無	因果 関係	本剤以外 の原因	安全性 解析 期間外
21/男	除外	原病増悪 IS 0.5536% / 慢性骨髄性白血 病	309	50	回復	重篤	2	不明	3	有	1	なし	-

Source: AE_L003

発現までの日数：発現日 - 本剤投与開始日 + 1（本剤投与開始日前の発現の場合，発現日 - 本剤投与開始日）

持続期間：回復／軽快／死亡に至った転帰日 - 発現日 + 1

重篤度詳細：1 = 死亡，2 = 生命を脅かす，3 = 治療のための入院もしくは入院期間の延長，4 = 永続的もしくは重大な障害・機能不全，5 = 先天性異常，6 = 医学的に重要

本剤の処置：1 = 減量，2 = 休薬，3 = 中止，4 = 該当せず，5 = 不明

因果関係：本剤との因果関係，0 = 関連なし，1 = 関連あり

MedDRA/J version 27.0

- : 非該当