

再審査報告書

令和元年 10 月 3 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	グリベック錠 100 mg*
有効成分名	イマチニブメシル酸塩
申請者名	ノバルティス ファーマ株式会社**
承認の 効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 慢性骨髄性白血病 KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍 フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 FIP1L1-PDGFRα 陽性の下記疾患 好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病
承認の 用法・用量	<ol style="list-style-type: none"> 慢性骨髄性白血病の場合 (1) 慢性期： 通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 400 mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1 日 1 回 600 mg まで増量できる。 (2) 移行期又は急性期： 通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 600 mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1 日 1 回 800 mg (400 mg を 1 日 2 回) まで増量できる。 KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍の場合 通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 400 mg を食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜減量する。 フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の場合 通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 600 mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜減量する。 FIP1L1-PDGFRα 陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病の場合 通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 100 mg を食後に経口投与する。なお、患者の状態により、適宜増減するが、1 日 1 回 400 mg まで増量できる。
承認年月日	<ol style="list-style-type: none"> 1-(a). 平成 13 年 11 月 21 日 (「グリベックカプセル 100 mg」としての承認) 1-(b). 平成 17 年 3 月 9 日 (「グリベック錠 100 mg」としての承認) 2-(a). 平成 15 年 7 月 17 日 (「グリベックカプセル 100 mg」としての承認) 2-(b). 平成 17 年 3 月 9 日 (「グリベック錠 100 mg」としての承認) 3. 平成 19 年 1 月 31 日 4. 平成 24 年 2 月 22 日
再審査期間	<ol style="list-style-type: none"> 1-(a). 10 年 1-(b). 1-(a)の残余期間 (平成 17 年 3 月 9 日～平成 23 年 11 月 20 日) 2-(a). 10 年 2-(b). 2-(a)の残余期間 (平成 17 年 3 月 9 日～平成 25 年 7 月 16 日) 3. 1-(a). の残余期間 (平成 19 年 1 月 31 日～平成 23 年 11 月 20 日) 4. 10 年
承認条件	本適応 (慢性骨髄性白血病及び消化管間質腫瘍) に対する本剤の国内における臨床的有効性及び安全性の更なる明確化を目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。
備考	<p>*平成 13 年 11 月 21 日に「グリベックカプセル 100 mg」として承認を取得し、その後、平成 17 年 3 月 9 日に、「グリベック錠 100 mg」の剤型追加申請が承認されている。なお、「グリベックカプセル 100 mg」については、平成 19 年 9 月 21 日に承認整理届が提出されている。</p> <p>**平成 17 年 4 月 1 日に日本チバガイギー株式会社から製造販売承認が承継された。</p>

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果、用法・用量について、カテゴリー1（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。）と判断した（別紙参照）。

また、慢性骨髄性白血病に係る承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討が実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

グリベック錠 100 mg¹⁾ (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 及び表 2 に示す特定使用成績調査、表 3～表 5 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 特定使用成績調査 I の概要

長期使用に関する特定使用成績調査 (慢性骨髄性白血病 (CML))	
目的	CML 患者における本剤の長期使用例の安全性及び有効性の確認、並びに製造販売後の使用実態下における新たな問題点の把握
調査方法	中央登録方式、全例調査
対象患者	契約締結後、登録期間中に本剤の投与を開始した CML 患者全症例
実施期間	平成 14 年 2 月～平成 21 年 3 月
目標症例数	300 例
観察期間	投与開始後 5 年間
実施施設数	72 施設
収集症例数	326 例
安全性解析対象症例数	324 例
有効性解析対象症例数	304 例 (血液学的効果解析対象) 291 例 (細胞遺伝学的効果解析対象)
備考	

表 2 特定使用成績調査 II の概要

長期使用に関する特定使用成績調査 (フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph ⁺ ALL))	
目的	Ph ⁺ ALL 患者における本剤の長期使用例の安全性及び有効性の確認、並びに製造販売後の使用実態下における新たな問題点の把握
調査方法	中央登録方式、全例調査
対象患者	契約締結後、登録期間中に本剤の投与を開始した Ph ⁺ ALL 患者全症例
実施期間	平成 19 年 1 月～平成 23 年 2 月
目標症例数	150 例
観察期間	投与開始後 3 年間
実施施設数	81 施設
収集症例数	162 例
安全性解析対象症例数	161 例
有効性解析対象症例数	136 例 (抗白血病効果解析対象) 130 例 (細胞遺伝学的効果解析対象)
備考	

表 3 製造販売後臨床試験 I の概要

慢性期 CML 患者を対象とした第 I/II 相試験からの継続投与症例に対する製造販売後臨床試験	
目的	本剤継続投与時の安全性及び有効性の確認
試験デザイン	第 I/II 相試験の継続投与中に本剤の承認を迎えた場合において、本剤の承認日以降平成 13 年 12 月までの期間、製造販売後臨床試験に読み替えて試験を継続した。
対象患者	治験に組み入れられた症例のうち承認取得日以降も本剤の投与を継続した患者

¹⁾ 「グリベックカプセル 100 mg」については、平成 19 年 9 月 21 日に承認整理届が提出されている。

実施期間	平成13年11月（承認取得日）～同年12月
用法・用量	200 mg/日、400 mg/日、600 mg/日（1日1回の経口投与）
観察期間	平成13年11月（承認取得日）～同年12月
予定症例数	47例（治験に組み入れられた51例のうち製造販売後臨床試験の対象例）
評価項目	本剤を投与した際の安全性 血液学的効果、細胞遺伝学的効果
投与症例数	47例（第I相試験からの移行例：12例、第II相試験からの移行例：35例）
安全性解析対象症例数	47例（同上）
有効性解析対象症例数	47例（同上）
備考	

表4 製造販売後臨床試験IIの概要

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

表5 製造販売後臨床試験IIIの概要

インターフェロン（IFN）-α療法による治療経験のない CML 患者に対する製造販売後臨床試験	
目的	IFN-α療法による治療経験のない Ph ⁺ と診断された慢性期 CML 患者を対象に、本剤の有効性・安全性並びに長期予後を検討する。
試験デザイン	非盲検・多施設共同試験
対象患者	IFN-α療法による治療経験のない Ph ⁺ と診断された慢性期 CML 患者 年齢が15歳以上75歳未満 ECOG（Eastern Cooperative Oncology Group） Performance Status が0～3の患者
実施期間	平成14年11月～平成19年6月
用法・用量	初回投与量は原則として1日1回400 mgとし、1日1回600 mgまでの本剤を食後に経口投与する。
観察期間	3年間
予定症例数	100例
評価項目	安全性：有害事象（程度、因果関係等） 有効性： 主要評価項目：生存期間、慢性期維持期間 副次的評価項目：血液学的効果、細胞遺伝学的効果、BCR-ABL 遺伝子検査（分子遺伝学的効果）等
投与症例数	107例
安全性解析対象症例数	107例
有効性解析対象症例数	107例（Full Analysis Set：FAS）、106例（Per Protocol Set：PPS）
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査 I

本調査の副作用発現割合は 90.7% (294/324 例、2,143 件) であった (国内臨床試験における副作用発現割合は 100% (70/70 例))。器官別大分類 (SOC) 別の主な副作用 (発現割合 10%以上) は、臨床検査 76.9% (249 例)、皮膚および皮下組織障害 36.1% (117 例)、胃腸障害 24.1% (78 例)、筋骨格系および結合組織障害 20.7% (67 例)、血液およびリンパ系障害 12.7% (41 例) で、基本語 (PT) 別の主な副作用 (100 件以上発現) は、血小板数減少 (132 件)、ヘモグロビン減少 (130 件)、ヘマトクリット減少 (128 件)、赤血球数減少 (126 件)、白血球数減少 (114 件) であり、承認時までの副作用発現割合を大きく超えるものはなかった。

4.2 特定使用成績調査 II

本調査の副作用発現割合は 67.1% (108/161 例、381 件) であった (国内臨床試験における副作用発現割合は 100% (8/8 例))。SOC 別の主な副作用 (発現割合 10%以上) は、臨床検査 31.7% (51 例)、胃腸障害 29.2% (47 例)、一般・全身障害および投与部位の状態 26.1% (42 例)、血液およびリンパ系障害 22.4% (36 例)、皮膚および皮下組織障害 13.0% (21 例) で、PT 別の主な副作用 (10 件以上発現) は、悪心 (29 件)、白血球数減少 (22 件)、血小板数減少 (19 件)、貧血及び末梢性浮腫 (各 14 件)、発疹及び浮腫 (各 13 件) であり、承認時までの副作用発現割合を大きく超えるものはなかった。

4.3 製造販売後臨床試験 I

第 I 相試験からの移行症例 12 例において、本試験期間中に認められた臨床検査値異常以外の有害事象は、鼻咽頭炎 (1 例、Grade 1) のみであった。第 II 相試験からの移行症例 35 例において、本試験中に認められた臨床検査値異常以外の有害事象のうち、重篤な有害事象は病態の進行 (1 件) であったが、本剤との因果関係は否定されている。なお、本試験中に認められた Grade3 以上の臨床検査値異常は、いずれも先行の臨床試験で認められている事象であった。

4.4 製造販売後臨床試験 II

先行試験 (第 I 相試験) からの移行症例 5 例において、本試験期間中に 600 mg 投与群で 2 例 4 件、800 mg 投与群で 2 例 2 件の有害事象が認められ、このうち 800 mg 投与群で認められた浮腫 NOS (1 件、Grade 1) のみ本剤との因果関係が疑われたが、他の事象はいずれも関連なしと評価された。

4.5 製造販売後臨床試験 III

本試験における副作用発現割合は 98.1% (105/107 例、1,053 件) であった。主な副作用 (発現割合 20%以上) の発現割合は、好中球数減少 49.5% (53 例)、白血球数減少 46.7% (50 例)、リンパ球数減少 43.9% (47 例)、発疹 41.1% (44 例)、血小板数減少 39.3% (42 例)、悪心 32.7% (35 例)、下痢 28.0% (30 例)、眼瞼浮腫 26.2% (28 例)、貧血及び顔面浮腫各 25.2% (各 27 例)、浮腫 22.4% (24 例)、筋痙縮 21.5% (23 例) であり、承認時までの副作用発現割合を大きく超えるものはなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は 6 例 (骨髄性白血病の芽球発症 2 例、急性肝炎、血小板減少、腸閉塞及び間質性肺疾患各 1 例) に認められた (ただし、骨髄性白血病の芽球発症 2 例及び

腸閉塞 1 例については、本剤との因果関係は否定されている。)。また、本試験期間中に死亡 1 例（肺炎）が報告されたが、本剤との因果関係は否定された。

以上、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験において、本剤の安全性に関する新たな問題は認められなかった。

4.6 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は 2,994 例 5,555 件（未知・重篤：779 例 1,056 件、未知・非重篤：67 例 80 件、既知・重篤：2,597 例 4,419 件）であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に集積された副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 1,159 例 1,853 件であり、主な SOC 別の副作用（50 件以上発現）及び主な PT 別の副作用（30 件以上発現）は表 6 及び表 7 のとおりであった。

表 6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（SOC 別）

副作用の種類（SOC）	総数	重篤	非重篤
合計	1,853	1,058	795
胃腸障害	125	75	50
一般・全身障害および投与部位の状態	233	167	66
感染症および寄生虫症	125	102	23
眼障害	61	16	45
血液およびリンパ系障害	86	66	20
呼吸器、胸郭および縦隔障害	139	92	47
心臓障害	115	102	13
神経系障害	89	72	17
皮膚および皮下組織障害	51	13	38
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）	143	139	4
臨床検査	413	40	373

MedDRA/J version (14.1)

表 7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（PT 別）

副作用の種類（PT）	総数	重篤	非重篤
合計	1,853	1,058	795
単球数増加 （単球増加症、単球百分率増加を含む）	95	0	95
固形がん （胃癌、結腸癌等を含む）	79	79	0
好塩基球数増加 （好塩基球増加症を含む）	56	0	56
リンパ球数増加 （リンパ球増加症を含む）	52	1	51
単球数減少（単球減少症を含む）	45	0	45
心不全（急性心不全を含む）	43	42	1
播種性血管内凝固	36	35	1
相互作用 （薬物相互作用、増強的薬物相互作用、 食物との相互作用、薬物濃度増加を含	30	9	21

これら主な副作用を含む未知の副作用については、原疾患や合併症等の他の要因の影響が考えられる症例、情報が不十分で本剤との因果関係が不明である症例等であり、本剤との明確な因果関係が疑われる症例がない、あるいは少ないことから、再審査申請時点において、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も情報収集に努めることとした。

また、再審査期間終了後から令和元年 5 月 30 日時点までに機構に報告した重篤な副作用は 3,7738 例 6,531 件（既知：2,981 例 4,727 件、未知：1,283 例 1,804 件）であった。既知・重篤な副作用で主なものは、間質性肺疾患（257 件）、消化管間質性腫瘍（253 件）、汎血球減少症（167 件）、発疹（162 件）、骨髄機能不全（161 件）、血小板数減少（154 件）であった。一方、未知・重篤な副作用で主なものは、固形がん（242 件）、死亡（145 件）、肝転移及び脳梗塞（各 46 件）、肺炎（転帰死亡、30 件）、播種性血管内凝固（28 件）、QT 延長（27 件）、糖尿病（26 件）であった。既知の副作用については、現行の添付文書の注意喚起で予測される範囲を超える症例がないこと、未知の副作用については、詳細な情報が不足しており十分な評価が困難である症例、本剤投与前から合併している悪性腫瘍の影響が考えられる症例等であり、本剤との関連性を認める症例の集積がない、あるいは少ないことから、現時点では「使用上の注意」の改訂等の新たな対応は不要と考えるが、今後も類似の報告に留意し慎重に対処する。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査 I

血液学的効果：血液学的効果の有効性の評価は、表 8 に示す血液学的効果判定基準に基づき、「完全寛解」、「部分寛解」、「慢性期 CML 状態に戻る」及び「非寛解」の 4 段階で調査担当医師が評価し、「完全寛解」と「部分寛解」を有効例として有効率を算出した。その結果、本調査における血液学的効果の有効率は、投与開始時「慢性期」の症例においては 97.1%（270/278 例）、投与開始時「移行期・急性期」の症例においては 65.4%（17/26 例）であり、全体としては 94.4%（287/304 例）であった。

表 8 血液学的効果判定基準

判定基準	投与開始時「慢性期」の場合	投与開始時「移行期・急性期」の場合
I 完全寛解	下記の全項目を満たすもの ① 白血球数 10,000/mm ³ 以下、かつ白血球数分画の正常化 ② 血小板数 500,000/mm ³ 以下 ③ CML に関連した臨床症状の消失 ④ 脾腫（触診）の消失	下記の全項目を満たすもの ① 骨髄球中の芽球 5%未満 ② 末梢血の芽球 0% ③ 末梢血の好中球数 1,500/mm ³ 以上 ④ 血小板数 100,000/mm ³ 以上 ⑤ 髄外白血病の痕跡なし
II 部分寛解	[A] 白血球数 10,000/mm ³ 以下となるが、下記の 1 項目以上を有するもの ① 骨髄芽球が 1%以上 ② CML に関連した臨床症状の残存 ③ 脾腫（触診）の残存（ただし、50%以上の縮小あり） [B] 白血球数 10,000/mm ³ 以上、20,000/mm ³ 未満にとどまったもの	下記の全項目を満たすもの ① 骨髄球中の芽球 5%未満 ② 末梢血の芽球 0% ③ 末梢血の好中球数 10,000/mm ³ 以上 ④ 血小板数 20,000/mm ³ 以上 ⑤ 髄外白血病の痕跡なし

慢性期 CML 状態に戻る	(該当しない)	下記の全項目を満たすもの ① 末梢血又は骨髄における芽球 15%未満 ② 末梢血又は骨髄における芽球+前骨髄球 30%未満 ③ 末梢血の好塩基球 20%未満
Ⅲ 非寛解	上記のⅠ、Ⅱいずれにも該当しないもの	上記のいずれにも該当しないもの

細胞遺伝学的効果：細胞遺伝学的効果の有効性の評価は、表 9 に示す細胞遺伝学的効果判定基準に基づき、「Complete CR」、「Major partial CR」、「Minor partial CR」、「Minimal partial CR」及び「no response」の 5 段階で調査担当医師が評価し、「Complete CR」と「Major partial CR」を有効例として有効率を算出した。その結果、本調査における細胞遺伝学的効果の有効率は 87.6% (255/291 例) であった。

表 9 細胞遺伝学的効果判定基準

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

患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、承認時までの Ph⁺慢性期 CML に対する国内臨床試験 (1201 試験第Ⅱ相) における血液学的完全寛解率 93.8% (30/32 例)、細胞遺伝学的効果 40.6% (13/32 例) と比べ低くなる傾向は認められなかった。

5.2 特定使用成績調査Ⅱ

抗白血病効果：抗白血病の有効性の評価は、表 10 に示す抗白血病効果判定基準に基づき、「CHR：血液学的完全寛解」、「Marrow-CR：骨髄内完全寛解」、「PR：血液学的部分寛解」及び「NR：無効」の 4 段階で調査担当医師が評価し、CHR、Marrow-CR 及び PR を有効例として有効率を算出した。その結果、本調査における抗白血病効果の有効率は 96.3% (131/136 例) であった。

表 10 抗白血病効果判定基準

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

細胞遺伝学的効果：細胞遺伝学的効果の有効性の評価は、表 11 に示す細胞遺伝学的効果判定基準に基づき、「Complete CGR：細胞遺伝学的完全寛解」、「Major CGR：細胞遺伝学的部分寛解」、「Minor CGR」、「Minimal CGR」及び「no response」の 5 段階で調査担当医師が評価し、「Complete CGR」と「Major CGR」を有効例として有効率を算出した。その結果、本調査における細胞遺伝学的効果の有効率は 96.9%（126/130 例）であった。

表 11 細胞遺伝学的効果判定基準

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

患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、承認時までの国内臨床試験の抗白血病効果（血液学的効果）100%（8/8 例）、細胞遺伝学的効果 87.5%（7/8 例）と比べ大きな違いはなかった。

5.3 製造販売後臨床試験 I

第 I 相試験からの移行例（12 例）：血液学的完全寛解への導入は、12 例中投与直前の検査で完全寛解の基準を満たしていた 1 例を除いた 11 例において投与開始 4 週以内に認められ、11 例中 9 例が製造販売後臨床試験 I 終了時点まで効果の持続（評価：完全寛解）が確認された。

第 II 相試験からの移行例（35 例）：血液学的完全寛解が得られた 35 例中 33 例は製造販売後臨床試験 I 終了時まで血液学的完全寛解の持続が確認された。また、細胞遺伝学的効果で「Complete CR」に達した 17 例はすべて製造販売後臨床試験 I 終了時点においてその効果を継続（評価：Complete CR）していた。

5.4 製造販売後臨床試験 II

当該 5 例は、先行臨床試験において細胞遺伝学的効果が「Complete CR」であったが、いずれの症例も製造販売後臨床試験 II 終了時点においてその効果を継続（評価：Complete CR）していた。

5.5 製造販売後臨床試験 III

生存期間：Kaplan-Meier 法による生存期間（累積生存率）の推定値は、1 年後生存率（95%信頼区間、以下同様）は 97.2[94.0, 100]%, 2 年後生存率は 95.2[91.1, 99.3]%, 3 年後生存率は 93.2[88.3, 98.1]%であった。

慢性期維持期間：Kaplan-Meier 法による慢性期維持期間の推定値は、1 年後慢性期維持率は 95.3[91.3, 99.3]%, 2 年後慢性期維持率は 93.4[88.6, 98.1]%, 3 年後慢性期維持率は 91.4[86.1, 96.8]%であった。

血液学的効果：血液学的効果については、非寛解であった 1 例を除いた 106 例が血液学的完全

寛解に達し、その割合は99.1% (106/107例、[94.9, 100]) であった。期間ごとの血液学的効果の推移については、血液学的完全寛解に達した被験者は、13週時点で96.3% (103/107例、[90.7, 99.0])、52週時点で96.8% (92/95例、[91.0, 99.3]) であり、その後156週時点まで約98%の被験者が血液学的完全寛解であった。なお、完全寛解導入までの期間の中央値(最小値～最大値)は、92.5日(75～207日)、完全寛解終了例(観察打ち切り時に完全寛解であった被験者)を含めた効果持続期間の中央値は、999.0日(0～1,075日)であった。

細胞遺伝学的効果: 細胞遺伝学的効果は、「Major partial CR」以上に達した被験者の割合は89.7% (96/107例、[82.3, 94.8]) であった。期間ごとの細胞遺伝学的効果について、「Major partial CR」以上の割合は、13週時点で74.5% (79/106例、[65.1, 82.5])、26週時点で86.3% (88/102例、[78.0, 92.3])、52週時点で96.7% (87/90例、[90.6, 99.3]) であった。なお、「Complete CR」導入までの期間の中央値(最小値～最大値)は、179.5日(70～589日)、寛解終了例(観察打ち切り時に「Complete CR」に達していた被験者)を含めた効果持続時間の中央値(最小値～最大値)は、917.0日(0～1,050日)であった。

BCR-ABL 遺伝子検査 (分子遺伝学的効果): 分子遺伝学的効果が完全寛解 (BCR-ABL 遺伝子検査が検出限界以下) に達した被験者(細胞遺伝学的効果が「Complete CR」に達した被験者のうち、BCR-ABL 遺伝子検査を行い完全寛解と判定された被験者)は39例であった。分子遺伝学的効果の完全寛解導入までの期間の中央値(最小値～最大値)は、707.0日(176～1,130日)、完全寛解終了例(観察打ち切り時に完全寛解していた被験者)を含めた効果持続期間の中央値(最小値～最大値)は、196.0日(0～936日)であった。

以上、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験において、本剤の有効性に関する問題は認められなかった。また、製造販売後臨床試験Ⅲにおいて、IFN- α 療法による治療経験のない慢性期CML患者を対象に、本剤を投与することによる有効性が確認できたと考える。なお、Ph⁺ ALL に対する効能・効果承認時の指示事項²⁾ に基づく、日本成人白血病治験共同グループ (JALSG) が実施した臨床試験 (Ph⁺ ALL208IMA 試験) では、未治療の成人 Ph⁺ ALL に対する本剤の多剤併用化学療法及び幹細胞移植の有用性及び忍容性が示唆されたという結果であった (*Am J Hematol.* 2017; 92: 367-374)。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した措置報告は20件、研究報告は21件であった。それらの概要を表12に示すが、情報入手時点で添付文書改訂等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はなかった。また、再審査期間終了後から令和元年5月30日時点までに機構に報告した措置報告は37件、研究報告は9件であり、情報入手時点で添付文書改訂等の検討を行ったが、現時点で

²⁾ Ph⁺ ALL に対する本剤の有効性及び安全性の更なる明確化 (本剤により得られた血液学的寛解持続期間の臨床的意義を明確とするための検討や、本薬を含むがん化学療法の適切なレジメンの検討等) を目的として、製造販売後に臨床試験を実施すること。

対応中の事案はない。

表 12 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① ドクターレター発行に関する措置報告（5件）：<i>Nature Medicine on line</i> に掲載された“Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate”に関するカナダでのドクターレターを入手。<i>Nature Medicine</i> に掲載された内容及び心不全に関する注意喚起が行われたとの情報（平成18年10月）等 ② 中核データシート（CDS）改訂に関する措置報告（8件）：「Undesirable effects」の項に、憩室炎等の胃腸障害、骨壊死等の骨障害が追記され、「Preclinical safety data」の項に、ラットがん原性試験の最終結果の更新が行われたとの情報（平成17年10月）等 ③ 外国添付文書改訂に関する措置報告（4件）：スイスの添付文書が改訂され、甲状腺機能低下症に関する注意喚起、及び St. John’s Wort との相互作用に関する記載が追記されたとの情報（平成18年7月）等 ④ 肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者に対する臨床試験に関する措置報告（平成20年2月） ⑤ 医薬品リスク管理計画書（RMP）入手に関する措置報告（2件）：RMP ver.4 の重要な特定されたリスクに、腫瘍崩壊症候群、小児の成長遅延等が追記されたとの情報（平成22年7月）等
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 本剤の耐性に関する研究報告（3件） ② 進行性色素再沈着に関する研究報告（平成14年11月） ③ 女性化乳房に関する研究報告（平成15年7月） ④ 間質性肺炎の機序、危険因子に関する研究報告（平成15年12月） ⑤ ラットを用いたがん原性試験に関する研究報告（2件） ⑥ 二次腫瘍発現に関する研究報告（平成17年9月） ⑦ 心毒性に関する研究報告（6件） ⑧ 甲状腺機能低下症に関する研究報告（2件） ⑨ 低リン酸血症に関する研究報告（平成18年5月） ⑩ 先天異常に関する研究報告（平成20年3月） ⑪ 死亡症例に関する研究報告（平成21年7月） ⑫ 成長障害に関する研究報告（平成21年10月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、CMLに係る承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討が実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上