

審議結果報告書

平成 24 年 2 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] グリベック錠100mg
[一 般 名] イマチニブメシル酸塩
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成23年5月18日

[審 議 結 果]

平成 24 年 2 月 1 日に開催された医薬品第二部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 10 年とされた。

審査報告書

平成 24 年 1 月 12 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	グリベック錠 100mg
[一 般 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
[申 請 年 月 日]	平成 23 年 5 月 18 日
[剤 形 ・ 含 量]	錠剤・1 錠中イマチニブメシル酸塩 119.5mg (イマチニブとして 100mg) を含有する
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 23 年 4 月 28 日付薬食審査発 0428 第 6 号) に基づく申請 「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査 希少疾病用医薬品 (平成 23 年 12 月 14 日付薬食審査発 1214 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第五部

まで増量できる。

(下線部追加)

審査報告

平成 24 年 1 月 10 日作成

I. 申請品目

[販売名]	グリベック錠 100mg
[一般名]	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
[申請年月日]	平成 23 年 5 月 18 日
[剤形・含量]	錠剤・1 錠中イマチニブメシル酸塩 119.5mg (イマチニブとして 100mg) を含有する
[申請時効能・効果]	1.慢性骨髄性白血病 2.KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍 3.フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 4. <u>FIP1L1-PDGFRα陽性</u> の下記疾患 <u>好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病</u>

(下線部追加)

[申請時用法・用量]	1.慢性骨髄性白血病の場合 (1) 慢性期： 通常、成人にはイマチニブとして1日1回400mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日1回600mgまで増量できる。 (2) 移行期又は急性期： 通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日800mg (400mgを1日2回) まで増量できる。 2.KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍の場合 通常、成人にはイマチニブとして1日1回400mgを食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜減量する。 3.フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の場合 通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜減量する。 4. <u>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</u> <u>通常、成人にはイマチニブとして1日1回100mgを食後に経口投与する。なお、患者の状態により、適宜増減するが、1日1回400mgまで増量できる。</u>
------------	---

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

イマチニブメシル酸塩（以下、「本薬」）に感受性を示すチロシンキナーゼに起因する様々な疾患を対象とした本薬の海外第Ⅱ相試験（STI571B2225試験）が2001年2月から開始された。当該試験には標準治療無効の計186例が組み入れられ、うち慢性好酸球性白血病（chronic eosinophilic leukemia、以下、「CEL」）及び好酸球増多症候群（hypereosinophilic syndrome、

以下、「HES」)は計14例であった(FIP1L1-PDGFR α 遺伝子の評価は行われていない)。申請者は、当該試験を主要な試験成績に、CEL/HES患者に本薬を投与した症例報告等の公表論文35報を参考として加え、欧米では2006年3月にCEL/HESの効能追加を目的とする承認申請を行った。米国では、同年10月に「Adult patients with hypereosinophilic syndrome (HES) and/or chronic eosinophilic leukemia (CEL) who have the FIP1L1-PDGFR α fusion kinase (mutational analysis or FISH demonstration of CHIC2 allele deletion) and for patients with HES and/or CEL who are FIP1L1-PDGFR α fusion kinase negative or unknown」を効能・効果として承認された。一方、欧州では、FIP1L1-PDGFR α 陽性例では全例(61/61例)で血液学的完全寛解(以下、「CHR」)が得られているものの、FIP1L1-PDGFR α 陽性以外のCEL/HES患者ではCHRは40%(46/115例)に留まっていること等から、「adult patients with advanced hypereosinophilic syndrome (HES) and/or chronic eosinophilic leukaemia (CEL) with FIP1L1-PDGFR α rearrangement」を効能・効果として、FIP1L1-PDGFR α 陽性例のみ承認されている。

本邦では、本薬は2001年11月に「慢性骨髄性白血病」の効能・効果にて承認されて以降、2003年7月に「KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍」、2007年1月に「フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病」の効能・効果が承認されている。CEL/HESについては、申請者による本邦での開発はこれまでに行われていないが、後述のとおり、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて医学薬学上公知と判断可能とされ、今般、承認事項一部変更承認申請に至った。

なお、本薬は「FIP1L1-PDGFR α 陽性の下記疾患：好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病」を予定される効能・効果として、2011年12月に希少疾病用医薬品に指定されている(指定番号(23薬)第261号)。

平成23年4月18日に開催された、厚生労働省の「第7回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(以下、「検討会議」)において、以下の①～⑥の内容から本薬のFIP1L1-PDGFR α 陽性の好酸球増多症候群及び慢性好酸球性白血病に対する有用性は医学薬学上公知と判断可能とされ、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：イマチニブメシル酸塩(FIP1L1-PDGFR α 融合遺伝子陽性の慢性好酸球性白血病及び特発性好酸球増多症候群)」(以下、「公知申請の該当性報告書」)が取り纏められた。

- ① FIP1L1-PDGFR α 融合遺伝子が本薬の標的分子であり、作用機序から考えた場合、FIP1L1-PDGFR α 陽性例が本薬の有効性が期待できる対象と考えられること
- ② 欧米で、本薬は FIP1L1-PDGFR α 陽性の CEL/HES の適応について承認されていること
- ③ 海外で実施された CEL/HES 患者に対する臨床試験等から、本薬の有効性は期待されると考えること
- ④ 国内外の治療ガイドライン又は教科書の記載内容
- ⑤ 本邦では、CEL/HES 患者を対象とした臨床試験は実施されていないものの、公表文献等での少数例の報告ではあるが、日本人の FIP1L1-PDGFR α 陽性の CEL/HES 患者に対して海外と同様の用法・用量で本薬を投与した際に、全例で CHR が得られており、一定の有効性が認められたこと
- ⑥ 既に安全性情報が蓄積している用法・用量範囲内での使用となること、及び FIP1L1-PDGFR α 陽性の CEL/HES 患者で管理困難な有害事象はこれまでに報告されていないこと

公知申請の該当性報告書に基づき、平成23年4月28日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて、「FIP1L1-PDGFR α 陽性の好酸球増多症候群及び慢性好酸球性白血病」に対する本薬の有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている効能・効果及び用法・用量において、本薬の承認事項一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成23年4月28日付薬食審査発0428第6号）、及び『「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に関する質疑応答について』（平成22年9月1日付事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会です事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付薬食審査発0915第3号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた報告書「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：イマチニブメシル酸塩（FIP1L1-PDGFR α 融合遺伝子陽性の慢性好酸球性白血病及び特発性好酸球増多症候群）」、添付文書（案）等が資料として提出された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）及び製造販売後の留意点について、更に追記・修正すべき点の検討を行った。

(2) 添付文書（案）について

公知申請の該当性報告書にも記載があるとおり、CEL/HES 患者に対する本薬の投与は造血器悪性腫瘍に対する化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により管理可能と考えられるが、本薬の欧米の添付文書では、①心合併症を有する HES 患者において、本薬投与後に心原性ショック、左室機能不全に至った症例が報告されており、CEL/HES 患者を含めて好酸球数が高値を示す患者では注意が必要であること、②好酸球数が高値を示す患者においては、投与開始前に心エコー検査及び血清トロポニン測定を行い、いずれかの測定結果に異常がみられた場合には、予防的な全身性ステロイドの投与を考慮すべきである旨が各々注意喚起がなされている。

機構は、当該注意喚起が欧米添付文書に記載された経緯について説明を求め、申請者は、以下のとおり回答した。

うっ血性心不全の合併を有するHES患者1例、血清トロポニン値等により心合併症を有する可能性があるとして申請者が考察したHES患者2例において、本薬投与後に心原性ショック、左室機能不全を発現したことが報告されている（Blood 2003; 101: 3391-7、2003; 102: 3456-7）。当該3症例では、ステロイド投与及び循環補助等により回復可能であったこと、及び本薬投与前又は投与中に血清トロポニン値が上昇した患者で、左室機能低下の発現する可能性があることが報告されている（Blood 2003;102: 3456-7）ことから、当該注意喚起を設定した。なお、社内安全性データベースで検索した結果、外国自発報告として、本薬投与後の心原性ショック5例（HES 2例、慢性骨髄性白血病（以下、「CML」） 2例、消化管間質腫瘍（以下、「GIST」） 1例）、左室機能不全12例（HES 3例、CML 4例、GIST 2例、脊索腫 1例、不明 2例）があった。

機構は、①現時点までに得られている症例報告からは、好酸球数又は血清トロポニン値と本薬投与後の心原性ショック等との関連性は不明確であり、本薬投与後の心原性ショック等の発現を予測するモニタリングの指標として、すべての症例に対して当該検査を一律に実施することを推奨するまでの根拠は得られていないと考えること、②予防的な全身性

ステロイド投与の有用性についても現時点で確立したものではないと考えること、③現時点で本薬の添付文書において、慎重投与の項に心疾患又はその既往歴のある患者が設定されており、心エコー検査については通常診療の範囲で実施されていると考えることから、一律に現在実施されている検査に加えて血清トロポニン値検査等を必須とすることや全身性ステロイドの予防的投与に関する注意喚起は不要と考えるが、心合併症を有する HES 患者において、本薬投与後に心原性ショック、左室機能不全を発現した症例が報告されていることは、添付文書等で情報提供すべきと考える。

(3) 製造販売後における留意点について

申請者は、今回の効能・効果の追加にあたり、新たな安全性上の懸念はないと考えるものの、FIP1L1-PDGFR α 陽性の CEL/HES が極めて稀な疾患であり、使用状況や安全性に関して集約した情報が少ないこと等を考慮し、製造販売後に申請効能・効果における使用実態下での安全性を確認することを目的とした製造販売後調査を実施する予定であると説明している。

機構は、提出された資料より、公知申請の該当性報告書の記載と同様に、申請効能・効果及び用法・用量での安全性について、既承認のがん腫での安全性プロファイルと比べて、今回の承認申請において新たに注意すべき事象はなく、造血器悪性腫瘍に対する化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、本薬の安全性プロファイル等が十分に理解された上で、患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、本薬の使用については管理可能と考える。また、本邦における当該効能・効果に対する本剤の使用状況や安全性等に関する情報収集及び医療現場への提供を行うことには一定の意義はあると考え、申請者の提案は受け入れ可能と判断した。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 23 年 4 月 28 日付薬食審査発 0428 第 6 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

Ⅳ. 総合評価

平成 23 年 4 月 28 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：イマチニブメシル酸塩（FIP1L1-PDGFR α 融合遺伝子陽性の慢性好酸球性白血病及び特発性好酸球増多症候群）」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、以下の効能・効果及び用法・用量を承認して差し支えないと判断する。本薬の再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

- 1.慢性骨髄性白血病
- 2.KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍
- 3.フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
- 4.FIP1L1-PDGFR α 陽性の下記疾患
好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病

（下線部追加）

[用法・用量]

- 1.慢性骨髄性白血病の場合
(1) 慢性期：

通常、成人にはイマチニブとして1日1回400mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日1回600mgまで増量できる。

(2) 移行期又は急性期：

通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日800mg（400mgを1日2回）まで増量できる。

2.KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍の場合

通常、成人にはイマチニブとして1日1回400mgを食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜減量する。

3.フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の場合

通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜減量する。

4.FIP1L1-PDGFR α 陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病の場合

通常、成人にはイマチニブとして1日1回100mgを食後に経口投与する。なお、患者の状態により、適宜増減するが、1日1回400mgまで増量できる。

（下線部追加）

[効能・効果に関連する使用上の注意]（下線部追加）

- (1) 慢性骨髄性白血病については、染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用する。
- (2) 消化管間質腫瘍については、免疫組織学的検査によりKIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍と診断された患者に使用する。
なお、KIT（CD117）陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。
- (3) 急性リンパ性白血病については、染色体検査又は遺伝子検査によりフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断された患者に使用する。
- (4) 好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病については、染色体検査又は遺伝子検査によりFIP1L1-PDGFR α 陽性であることが確認された患者に使用する。

[用法・用量に関連する使用上の注意]（取り消し線削除、下線部追加）

- (1) 消化管刺激作用を最低限に抑えるため、本剤は食後に多めの水で服用すること。
- (2) 慢性骨髄性白血病については、重篤な有害事象がなく、白血病に関連がない重篤な好中球減少や血小板減少が認められず、下記に該当する場合は、【用法及び用量】に従って本剤を増量することができる。
 - ①病状が進行した場合（この場合はいつでも）
 - ②本剤を少なくとも3ヵ月以上投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合
 - ③これまで認められていた血液学的効果がみられなくなった場合
- (3) 肝機能検査と用量調節
本剤投与中に肝機能検査値（ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT））の上昇が認められた場合は下表を参考に投与量を調節すること。

慢性骨髄性白血病 (CML)、消化管間質腫瘍 (GIST)、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL)、 <u>好酸球増多症候群 (HES) 又は慢性好酸球性白血病 (CEL)</u>	ビリルビン値/AST (GOT)、ALT (GPT) 値	投与量調節
慢性期CML、移行期CML又は急性期CML、GIST、Ph+ALL、 <u>HES又はCEL</u>	ビリルビン値>施設正常値上限の3倍超 又は AST、ALT値>施設正常値上限の5倍超	①ビリルビン値が1.5倍未満に、AST、ALT値が2.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 ②本剤を減量して治療を再開する。

(4) 血液検査と用量調節

本剤投与中に好中球減少、血小板減少が認められた場合は下表を参考に投与量を調節すること。

慢性骨髄性白血病 (CML)、消化管間質腫瘍 (GIST)、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL)、 <u>好酸球増多症候群 (HES) 又は慢性好酸球性白血病 (CEL)</u>	好中球数/血小板数	投与量調節
<u>HES又はCEL (初回用量100mg/日)</u>	<u>好中球数<1,000/mm³</u> 又は <u>血小板数<50,000/mm³</u>	①好中球数1,500/mm ³ 以上及び血小板数75,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 ②休薬前 (重度の副作用の発現前) と同用量で治療を再開する。
慢性期CML、GIST (初回用量400mg/日)、 <u>HES又はCEL (用量400mg/日)</u>	好中球数<1,000/mm ³ 又は 血小板数<50,000/mm ³	①好中球数1,500/mm ³ 以上及び血小板数75,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 ②400mg/日で治療を再開する。 ③再び好中球数が1,000/mm ³ を下回るか、又は血小板数が50,000/mm ³ を下回った場合は、①へ戻り、300mg/日で治療を再開する。

<p>移行期CML、急性期CML又はPh+ALL（初回用量600mg/日）</p>	<p>注¹ 好中球数<500/mm³ 又は 血小板数<10,000/mm³</p>	<p>①血球減少が白血病に関連しているか否かを確認（骨髄穿刺）する。 ②白血病に関連しない場合は400mg/日に減量する。 ③血球減少が2週間続く場合は更に300mg/日に減量する。 ④白血病に関連しない血球減少が4週間続く場合は好中球数が1,000/mm³以上、及び血小板数が20,000/mm³以上に回復するまで休薬し、その後300mg/日で治療を再開する。</p>
<p>注1：原則として、少なくとも1ヵ月治療を継続後（患者の全身状態に十分注意すること）</p>		