

再審査報告書

令和元年 11 月 1 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 <u>KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍</u> <u>フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病</u> <u>FIP1L1-PDGFRα 陽性</u>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 <ol style="list-style-type: none"> 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。 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。 <u>KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍の場合</u> <u>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。</u> <u>なお、年齢・症状により適宜減量する。</u> 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」<u>としての承認</u>) 1-(b). 平成 17 年 3 月 9 日 (「グリベック錠 100 mg」<u>としての承認</u>) 2-(a). <u>平成 15 年 7 月 17 日 (「グリベックカプセル 100 mg」<u>としての承認</u>)</u> 2-(b). <u>平成 17 年 3 月 9 日 (「グリベック錠 100 mg」<u>としての承認</u>)</u> 平成 19 年 1 月 31 日 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). <u>10 年</u> 2-(b). <u>2-(a). の残余期間 (平成 17 年 3 月 19 日～平成 25 年 7 月 16 日)</u> 1-(a). の残余期間 (平成 19 年 1 月 31 日～平成 23 年 11 月 20 日) 10 年
承 認 条 件	<u>本適応 (慢性骨髄性白血病及び KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍) 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。</u>
備 考	*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」は、平成 19 年 9 月 21 日に承認整理届が提出されている。

	**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。
--	-----------------------------------------------

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、KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍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適切に実施され、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、並びに表 3 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（長期使用に関する調査）の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	本剤を使用実態下で長期使用した時の安全性及び有効性を確認する。
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	登録期間中に KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍（以下、「GIST」）に対して本剤の投与を開始した患者
実施期間	平成 15 年 7 月～平成 23 年 7 月
目標症例数	300 例
観察期間	5 年間
実施施設数	285 施設
収集症例数	463 例
安全性解析対象症例数	455 例
有効性解析対象症例数	302 例
備考	

表 2 特定使用成績調査（疫学調査）の概要

特定使用成績調査（疫学調査）	
目的	GIST に対する現在及び今後の診断、治療及び転帰に関する動向を長期的に評価するため標準的な方法によって疾患の疫学データを収集する。
調査方法	多施設共同プロスペクティブ疫学調査
対象患者	GIST 患者
実施期間	平成 19 年 4 月～平成 25 年 8 月
目標症例数	50 例
観察期間	5 年間
実施施設数	16 施設
収集症例数	55 例
安全性解析対象症例数	40 例（このうち本剤投与例は 37 例）
有効性解析対象症例数	37 例
備考	

表 3 製造販売後臨床試験の概要

GIST 患者を対象とした術後本剤補助療法についての市販後臨床試験	
目的	初発 GIST に対する治癒切除を受け、かつハイリスクに該当する患者*を対象に術後本剤補助療法の有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、一般臨床試験
対象患者	初発 GIST に対する治癒切除を受けた患者。年齢 20 歳以上。
実施期間	平成 16 年 9 月～平成 21 年 4 月
用法・用量	本剤 400 mg を 1 日 1 回食後服用とし、1 年間（48 週間）投与する。投与量は、年齢・症状により適宜 300 mg/day に減量する。

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。

観察期間	治療期間（1年間）及び治療終了後観察期間（2年間）の計3年間								
予定症例数	60例								
評価項目	主要評価項目 ・無再発生存期間 副次評価項目 ・全生存期間・累積生存率 ・安全性 等								
投与症例数	64例								
安全性解析対象症例数	64例								
有効性解析対象症例数	64例								
備考	*リスク分類基準に基づき判断								
	リスク分類基準								
	high risk	<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>size</th> <th>mitotic count</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>>5 cm</td> <td>>5/50 HPF</td> </tr> <tr> <td>>10 cm</td> <td>any mitotic rate</td> </tr> <tr> <td>any size</td> <td>>10/50 HPF</td> </tr> </tbody> </table>	size	mitotic count	>5 cm	>5/50 HPF	>10 cm	any mitotic rate	any size
size	mitotic count								
>5 cm	>5/50 HPF								
>10 cm	any mitotic rate								
any size	>10/50 HPF								

HPF : high-power field (400倍視野)

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（長期使用に関する調査）

本調査における副作用発現割合は83.3%（379/455例、1,408件）であった（承認時までの試験の副作用発現割合は100%（74/74例））。器官別大分類（SOC）別の主な副作用（発現割合20%以上）は、一般・全身障害および投与部位の状態46.6%（212例）、胃腸障害32.5%（148例）、臨床検査32.3%（147例）、皮膚および皮下組織障害26.4%（120例）で、基本語（PT）別の主な副作用（50件以上発現）は、顔面浮腫（89件）、白血球数減少（87件）、浮腫（71件）、悪心（66件）、眼瞼浮腫（64件）、発疹（62件）、末梢性浮腫（61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。

本調査で認められた1,408件の副作用のうち、重篤な副作用は291件〔胸水（18件）、白血球数減少（12件）、貧血（11件）、悪性新生物及び全身性浮腫（各10件）等〕であり、これら重篤な副作用の転帰は、多くは回復又は軽快（216件、74.2%）で、その他は、未回復（32件）、死亡（31件）及び不明（11件）であった。

4.2 特定使用成績調査（疫学調査）

本調査における副作用発現割合は20.0%（8/40例）であった。SOC別の副作用で複数例認められたものは、一般・全身障害および投与部位の状態（4例）、血液およびリンパ系障害、皮膚および皮下組織障害（各2例）で、PT別で複数例認められたものは、顔面浮腫、末梢性浮腫、好中球減少症、発疹（各2例）であった。本調査において重篤な副作用は認められなかった。なお、安全性解析対象症例40例中11例は死亡症例であったが、いずれの症例も本剤との因果関係は否定されている。

4.3 製造販売後臨床試験

有害事象は64例全例に認められ、発生件数は714件であった。SOC別の有害事象発現割合は、胃腸障害が84.4%（54例）と最も多く、次いで皮膚および皮下組織障害が73.4%（47例）、眼障害が67.2%（43例）、全身障害および投与局所様態が67.2%（43例）、血液およびリンパ系障害が54.7%（35例）の順であった。PT別の有害事象発現割合は、眼瞼浮腫48.4%（31例）が最も多く、次いで好中球減少症42.2%（27例）、悪心及び白血球減少症が各40.6%（26例）、下痢が39.1%（25例）の順であった。本試験期間中に本剤投与との因果関係が否定できない死亡例は1例（うつ病、自殺既遂）で、本剤投与開始後400日目に死亡した。因果関係について試験責任医師は、「ストレス性うつ状態の悪化により自殺を併発したものと考えられが、試験薬の関与を完全に否定する根拠はないため、試験薬との因果関係について関連ないともいえない」とコメントしている。

主な副作用（発現割合10%以上）の発現状況を表4に示す。これらの副作用は本剤に特徴的な既知の副作用であり、新たな安全性の懸念は認められなかった。

表4 主な副作用の発現状況

副作用名	発現例数（発現割合）
眼瞼浮腫	31（48.4）
好中球減少症	26（40.6）
悪心	25（39.1）
白血球減少症	25（39.1）
発疹	24（37.5）
末梢性浮腫	24（37.5）
顔面浮腫	23（35.9）
下痢	21（32.8）
倦怠感	20（31.3）
筋痙攣	16（25.0）
ヘモグロビン減少	14（21.9）
食欲不振	13（21.9）
嘔吐	9（14.1）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8（12.5）
リンパ球減少症	8（12.5）
血小板減少症	8（12.5）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7（10.9）
好酸球増加症	7（10.9）

MedDRA/J version（7.0）

4.4 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3,275例5,921件（未知・重篤：949例1,334件、未知・非重篤：43例53件、既知・重篤：2,764例4,534件）であった。感染症報告はなかった。

慢性骨髄性白血病の効能・効果、用法・用量の承認時から当該再審査期間終了までに集積された未知の副作用のうち、30件以上集積された主な副作用を表5に、これら以外に、重篤5件を含む10件以上集積された副作用を表6に示す。

表5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（30件以上）

副作用の種類	総数	重篤	非重篤
単球数増加（単球増加症含む）	95	0	95
固形がん	143	143	0

好塩基球増加（好塩基球増加症含む）	56	0	56
リンパ球数増加（リンパ球増加症含む）	52	1	51
単球数減少（単球減少症含む）	45	0	45
播種性血管内凝固	38	37	1

MedDRA/J version (16.0)

表6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（重篤5件かつ10件以上）

副作用の種類	総数	重篤	非重篤
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、薬物濃度増加含む）	19	5	14
呼吸不全（呼吸窮迫、呼吸障害、急性呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群、慢性呼吸不全含む）	24	24	0
脳梗塞（虚血性脳梗塞、出血性脳梗塞、小脳梗塞含む）	27	27	0
意識障害（意識変容状態、意識レベル低下、意識消失含む）	17	15	2
心電図QT延長（QT延長症候群、心室細動等を含む）	25	22	3
糖尿病（グリコヘモグロビン増加、糖尿病性ケトアシドーシス、耐糖能障害含む）	22	18	4
胃前庭部毛細血管拡張症（胃腸毛細血管拡張症含む）	16	16	0
骨髄異形成症候群	14	14	0
多臓器不全	10	10	0
心房細動	10	7	3

MedDRA/J version (16.0)

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。なお、再審査期間終了後、胃前庭部毛細血管拡張症（GAVE）については、国内外での報告が集積されたこと、本剤の中核データシート（以下、「CDS」）に追記されたことを踏まえ、「重大な副作用」の項に追記した（平成26年9月）。

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3,584例6,290件（既知：2,856例4,540件、未知：1,237例1,750件）であった。既知・重篤な副作用で主なものは、消化管間質性腫瘍（253件）、間質性肺疾患（234件）、汎血球減少症（164件）、発疹（159件）、骨髄機能不全（156件）、血小板数減少（152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（232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（27件）、糖尿病（26件）、心電図QT延長（25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（長期使用に関する調査）

有効性の指標として奏効率と病勢コントロール率を用いた。RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) により、著効 (CR : Complete Response)、有効 (PR : Partial Response)、安定 (SD : Stable Disease)、増悪 (PD : Progressive Disease)、不明 (UNK : Unknown) の4段階5区分で調査責任又は分担医師が判定し、CR と PR を奏効例、奏効例に SD を加えた症例を病勢コントロール例と定義した。なお、RECIST については、観察期間内で認められた最良の効果判定を採用した。

その結果、本調査における奏効率は 60.3% (182/302 例) で、病勢コントロール率は 88.7% (268/302 例) であった。承認時までの試験とは患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、承認時に実施された国内及び海外臨床試験の奏効率はそれぞれ 46.4%及び 67.1%、病勢コントロール率はそれぞれ 100%及び 80.8%であり、本調査の結果と大きな違いはなかった。

5.2 特定使用成績調査（疫学調査）

全生存期間：本剤投与例（37 例）における 5 年間の観察期間において、生存期間の中央値は得られなかった。各観察時点における生存率 (95%信頼区間) は表 7 のとおりであった (Kaplan-Meier 法)。

無増悪生存期間：本剤投与例（37 例）における 5 年間の観察期間において、19 例がイベント（死亡あるいは病態進行）に達し、病態進行までの中央値は 32.2 カ月であった。各観察時点における無増悪生存率 (95%信頼区間) は表 7 のとおりであった (Kaplan-Meier 法)。

その他の有効性：本剤投与例（37 例）における、担当医師による抗腫瘍効果の判定が「満足（奏効又は安定）」であった症例は 27 例 (67.5%) であった。

表 7 全生存率及び無増悪生存率

観察時点	全生存期間		無増悪生存期間	
	生存率 (%)	95%信頼区間	無増悪生存率 (%)	95%信頼区間
6 カ月	-	-	91.7	[82.6, 100]
12 カ月	94.4	[86.8, 100]	85.9	[74.5, 97.4]
18 カ月	-	-	74.2	[59.6, 88.7]
24 カ月	85.5	[73.8, 97.3]	59.2	[42.7, 75.7]
30 カ月	85.5	[73.8, 97.3]	53.0	[36.1, 69.9]
36 カ月	78.9	[65.0, 92.9]	49.8	[32.9, 66.8]
48 カ月	67.7	[50.9, 84.5]	39.6	[21.1, 58.2]

5.3 製造販売後臨床試験

無再発生存期間：手術日を起算日として再発と診断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早いほうまでの期間とした。無再発生存期間は中央値に達しておらず、25%点値は 704 日であった。無再発生存率 (推定値、95%信頼区間) は、1 年目は 94.7[88.9, 100]%, 投与終了後の 2 年目は 79.0[67.9, 90.1]%, 3 年目は 57.3[43.7, 70.8]%であった (Kaplan-Meier 法)。再発が認められた被検者は、1 年目が 2 名、投与終了後の 2 年目が 8 名、3 年目が 10 名であった。

全生存期間・累積生存率：手術日を起算日としてあらゆる原因による死亡日までの期間とした。死亡した被験者 (試験中止例の生存確認調査の結果含む) は 8 例であり、生存率 (推定値) は、1 年目は 96.8%、投与終了後の 2 年目は 93.7%、3 年目は 87.1%であった (Kaplan-Meier 法)。

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 32 件、研究報告は 23 件であった。それらの概要を表 8 に示すが、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否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 26 件、研究報告は 3 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、現時点对応中の事案はない。

表 8 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 CDS 改訂に関する措置報告 (9 件) : CDS が改訂され、「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 (7 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 <i>St. John’s Wort</i> 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 (5 件) : PAH 患者を対象とした治験において、6 例の突然死が報告されたことを受け、米国食品医薬品局にレターを提出し、本治験に参加している医師、IRB 及び倫理委員会に対し、Notification letter が出されたとの情報 (平成 20 年 2 月) 等 ⑤ 医薬品リスク管理計画書 (RMP) 入手に関する措置報告 (5 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 ⑥ 定期的安全性最新報告書 (PSUR) ver. 11 において、カナダ規制当局の要請により、「Warning」の項の肝不全及び消化管穿孔に関する記載を「boxed warning」の項に移行させたとの情報 (平成 24 年 7 月)
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 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) ② ラットを用いたがん原性試験に関する研究報告 (2 件) ③ 二次腫瘍発現に関する研究報告 (2 件) ④ 心毒性に関する研究報告 (9 件) ⑤ 甲状腺機能低下症に関する研究報告 (2 件) ⑥ 低リン酸血症に関する研究報告 (平成 18 年 5 月) ⑦ 先天異常に関する研究報告 (2 件) ⑧ 死亡症例に関する研究報告 (平成 21 年 7 月) ⑨ 成長障害に関する研究報告 (2 件) ⑩ 男性の妊孕性に関する研究報告 (平成 25 年 4 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、KIT (CD117) 陽性 GIST 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適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上