

再審査報告書

令和2年4月20日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① タシグナカプセル 200 mg ② タシグナカプセル 150 mg ③ タシグナカプセル 50 mg																	
有 効 成 分 名	ニロチニブ塩酸塩水和物																	
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	慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病																	
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはニロチニブとして1回400 mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。ただし、初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合には、1回投与量は300 mgとする。なお、患者の状態により適宜減量する。																	
	通常、小児には体表面積に合わせて次の投与量（ニロチニブとして1回約230 mg/m ² ）を食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 <table border="1" data-bbox="422 952 1388 1254"> <thead> <tr> <th>体表面積</th> <th>1回投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.32 m²以下</td> <td>50 mg</td> </tr> <tr> <td>0.33～0.54 m²</td> <td>100 mg</td> </tr> <tr> <td>0.55～0.76 m²</td> <td>150 mg</td> </tr> <tr> <td>0.77～0.97 m²</td> <td>200 mg</td> </tr> <tr> <td>0.98～1.19 m²</td> <td>250 mg</td> </tr> <tr> <td>1.20～1.41 m²</td> <td>300 mg</td> </tr> <tr> <td>1.42～1.63 m²</td> <td>350 mg</td> </tr> <tr> <td>1.64 m²以上</td> <td>400 mg</td> </tr> </tbody> </table>	体表面積	1回投与量	0.32 m ² 以下	50 mg	0.33～0.54 m ²	100 mg	0.55～0.76 m ²	150 mg	0.77～0.97 m ²	200 mg	0.98～1.19 m ²	250 mg	1.20～1.41 m ²	300 mg	1.42～1.63 m ²	350 mg	1.64 m ² 以上
体表面積	1回投与量																	
0.32 m ² 以下	50 mg																	
0.33～0.54 m ²	100 mg																	
0.55～0.76 m ²	150 mg																	
0.77～0.97 m ²	200 mg																	
0.98～1.19 m ²	250 mg																	
1.20～1.41 m ²	300 mg																	
1.42～1.63 m ²	350 mg																	
1.64 m ² 以上	400 mg																	
承 認 年 月 日	1. 平成21年1月21日：効能・効果（イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病）、用法・用量及び製剤①の承認 2. 平成22年12月21日：効能・効果（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病）及び用法・用量の一部変更承認、並びに剤形追加（製剤②） 3. 平成29年9月4日：剤形追加（製剤③） 4. 平成29年12月25日：小児用法・用量の追加の一部変更承認																	
再 審 査 期 間	1. 10年 2. 1. の残余期間（平成22年12月21日～平成31年1月20日） 3. 1. の残余期間（平成29年9月4日～平成31年1月20日） 4. 4年																	
承 認 条 件 *	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。																	
備 考	* 承認条件（「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」）については、調査の成績が厚生労働省医薬食品局審査管理課（現医薬品審査管理課）に提出され、評価の結果、承認条件は満たされたものと判断されている（平成26年2月3日付け事務連絡）。 なお、平成29年12月25日付け、小児用法・用量の追加の一部変更承認時に承認条件「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」が付与された。																	

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・効果及び用法・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）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

タシグナカプセル 200 mg、同カプセル 150 mg 及び同カプセル 50 mg（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査及び表 2～表 4 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病、成人、長期使用）	
目的	慢性期（CP）又は移行期（AP）の慢性骨髄性白血病（CML）患者を対象に、本剤を使用実態下で長期投与した時の安全性及び有効性を検討する。
重点調査項目	心疾患、QT 延長、体液貯留、間質性肺疾患、発疹、出血及び感染症の有害事象の有無、肝機能障害及び腎機能障害の悪化の有無
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	CML-CP 又は CML-AP の患者 平成 21 年 2 月 16 日～平成 22 年 3 月 31 日の期間、CML-CP 又は CML-AP の効能・効果において本剤を使用開始した全症例
実施期間	平成 21 年 2 月～平成 25 年 3 月
目標症例数	700 例
観察期間	3 年間 本剤投与中止例については、中止後 1 カ月までを観察期間とする。ただし、副作用の転帰など、安全性情報の収集のため、必要に応じ延長する。
実施施設数	418 施設
収集症例数	988 例
安全性解析対象症例数	928 例
有効性解析対象症例数	728 例（CML-CP：673 例、CML-AP：55 例）
備考	

表 2 製造販売後臨床試験 I の概要

第 I / II 相多施設共同用量増量試験（A1101E1 試験）の第 I 相部分の継続試験	
目的	イマチニブ抵抗性又は不耐性 CML 及び再発・難治性フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph ⁺ ALL）の成人患者を対象とした本剤の連日経口投与スケジュールによる第 I / II 相多施設共同用量増量試験（A1101E1 試験）の第 I 相部分の継続試験であり、イマチニブ抵抗性又は不耐性 CML 又は再発・難治性 Ph ⁺ ALL の患者を対象に慢性毒性を含む本剤の長期安全性を評価することを主目的とする。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照の A1101E1 試験（第 I 相部分）の継続投与試験
対象患者	A1101E1 試験（第 I 相部分）を完了し、かつ書面による同意が得られた患者
実施期間	平成 21 年 1 月（本剤承認日）～平成 21 年 12 月（最後の被験者の最終観察日）
用法・用量	各被験者が、A1101E1 試験（第 I 相部分）の終了時に服薬していた用法・用量を用いて投与を開始し、容認できない毒性、病態進行が認められるまで、あるいは被験者にとってベネフィットがないと治験責任医師が判断するまで投与継続を可とした。
観察期間	本剤の投与期間（治験期間含む）が 3 年を超えた時点又は各実施医療機関において市販品が使用可能となるまでのいずれか遅い日まで
予定症例数	11 例〔A1101E1 試験（第 I 相部分）に登録された被験者〕
評価項目	【安全性】 有害事象、臨床検査等 【有効性】 血液学的効果、細胞遺伝学的効果等
投与症例数	5 例（CML-CP：4 例、CML-AP：1 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3 製造販売後臨床試験Ⅱの概要

A1101E1 試験の第Ⅱ相部分の継続試験	
目的	A1101E1 試験の第Ⅱ相部分の継続試験であり、イマチニブ抵抗性又は不耐用性 CML 又は再発・難治性 Ph ⁺ ALL の患者を対象に慢性毒性を含む本剤の長期安全性を評価することを主目的とする。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照の A1101E1 試験（第Ⅱ相部分）の継続投与試験
対象患者	A1101E1 試験（第Ⅱ相試験）を完了し、かつ書面による同意が得られた患者
実施期間	平成 21 年 1 月（本剤承認日）～平成 21 年 12 月（最後の被験者の最終観察日）
用法・用量	各被験者が、A1101E1 試験（第Ⅱ相部分）の終了時に服薬していた用法・用量を用いて投与を開始し、容認できない毒性、病態進行が認められるまで、あるいは被験者にとってベネフィットがないと治験責任医師が判断するまで投与継続を可とした。
観察期間	本剤の投与期間（治験期間含む）が 3 年を超えた時点又は各実施医療機関において市販品が使用可能となるまでのいずれか遅い日まで
予定症例数	34 例〔A1101E1 試験（第Ⅱ相部分）に登録された被験者数 31 例＋A1101E1 試験（第Ⅰ相部分）に登録され、本剤 400 mg 1 日 2 回が投与された被験者 3 例〕
評価項目	【安全性】 有害事象、臨床検査等 【有効性】 血液学的効果、細胞遺伝学的効果等
投与症例数	15 例（CML-CP：14 例、CML-AP：1 例）
安全性解析対象症例数	15 例
有効性解析対象症例数	15 例
備考	

表4 製造販売後臨床試験Ⅲの概要

イマチニブ投与で suboptimal molecular response（分子生物学的効果不十分）と判定された Ph ⁺ CML-CP 患者を対象とした第Ⅳ相試験	
目的	イマチニブ投与 18 カ月後又はそれ以降に suboptimal molecular response と判定された Ph ⁺ CML-CP 患者における本剤投与 12 カ月後の major molecular response（MMR：分子生物学的寛解）*達成率を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検、第Ⅳ相試験
対象患者	イマチニブ投与で suboptimal molecular response と判定された Ph ⁺ CML-CP 患者
実施期間	平成 21 年 12 月～平成 26 年 1 月
用法・用量	本剤 400 mg 1 日 2 回
観察期間	本剤投与開始後 2 年間
予定症例数	45 例
評価項目	【主目的】 本剤投与 12 カ月後の MMR 達成率 【副次目的】 本剤投与 24 カ月後の MMR 達成率 本剤の安全性プロファイル等
投与症例数	45 例
安全性解析対象症例数	45 例
有効性解析対象症例数	45 例
備考	*MMR は、定量的リアルタイム逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（RQ-PCR）により測定した international scale による BCR-ABL/ABL 比が 0.1% 以下の場合と定義 BCR-ABL：Breakpoint Cluster Region-Abelson（CML の病態生理学的な要因となる染色体相互転座によって形成される融合遺伝子）

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

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

本調査における副作用発現割合は 77.6% (720/928 例) であり、承認時までの国内臨床試験 (1101 試験) の 97.1% (33/34 例) 及び海外臨床試験 (2303 試験) の 100% (51/51 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。主な副作用 (基本語で 50 件以上) の発現状況を表 5 に示すが、本調査における主な副作用は承認時までの臨床試験で認められたものと類似しており、いずれの副作用も添付文書に記載し注意喚起している。

また、安全性解析対象症例 928 例中、総投与期間が 1 年 (365 日) を超えた症例は 520 例 (56.0%) であったが、1 年 (365 日) を超えて本剤を投与した際に発現割合が著しく高くなる副作用は認められなかった。

表 5 主な副作用の発現状況

副作用の種類	発現件数
血小板数減少	130
血中ビリルビン増加	114
リバーゼ増加	92
肝機能異常	84
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	82
貧血	77
発疹	74
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	66
心電図 QT 延長	63
白血球数減少	59
血中ブドウ糖増加	57

MedDRA/J version (21.1)

4.1.1 重点調査項目

各重点調査項目の定義を表 6 に、各重点調査項目の副作用発現状況を表 7 に示す。

表 6 重点調査項目及び定義

重点調査項目	定義
心疾患	心臓障害 (SOC)、ECG 検査 (HLT)、心臓治療手技 (HLT)
QT 延長	トルサード ド ポアント/QT 延長 (SMQ)
体液貯留	腹水 (PT)、心タンポナーゼ (PT)、眼部腫脹 (PT)、眼瞼浮腫 (PT)、体液貯留 (PT)、浮腫 (PT)、心嚢液貯留 (PT)、胸水 (PT)、体重増加 (PT) 等
間質性肺疾患	間質性肺疾患 (PT)、胞隔炎 (PT)、肺臓炎 (PT)、肺線維症 (PT)
発疹	薬疹 (PT)、固定疹 (PT)、丘疹 (PT)、痒疹 (PT)、発疹 (PT)、紅斑性皮疹 (PT)、斑状皮疹 (PT) 等
出血	中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態 (SMQ)、出血性中枢神経系血管障害 (SMQ)、消化管の出血 (SMQ)、後腹膜出血 (PT)、以上の定義から「PT 脳底動脈穿孔、頸動脈穿孔、大脳動脈穿孔、椎骨動脈穿孔、脳血管発作、脳血管障害」を除く
感染症	感染症および寄生虫症 (SOC)
肝機能障害の悪化	急性肝炎 (PT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (PT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (PT)、血中ビリルビン増加

	(PT)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 (PT)、肝硬変 (PT)、肝不全 (PT)、胆汁うっ滞性肝炎 (PT)、劇症肝炎 (PT) 等
腎機能障害の悪化	急性腎不全 (SMQ)、慢性腎臓病 (SMQ)

PT：基本語、SOC：器官別大分類、HLT：高位語、SMQ：標準検索式

表 7 重点調査項目の副作用発現状況

重点調査項目	発現症例数 (発現割合%)	重篤症例数 (発現割合%)
心疾患	109 (11.7)	24 (2.6)
QT 延長	64 (6.9)	6 (0.6)
体液貯留	83 (8.9)	21 (2.3)
間質性肺疾患	12 (1.3)	11 (1.2)
発疹	169 (18.2)	6 (0.6)
出血	8 (0.9)	6 (0.6)
感染症	28 (3.0)	13 (1.4)
肝機能障害の悪化*	35 (53.8)	1 (1.5)
腎機能障害の悪化**	25 (21.7)	9 (7.8)

MedDRA/J version (21.1)

- * 本剤投与開始時点で肝機能障害を合併している患者 (65 例) において副作用として肝機能障害が認められた症例
 ** 本剤投与開始時点で腎機能障害を合併している患者 (115 例) において副作用として腎機能障害が認められた症例

承認時までの国内臨床試験 (1101 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、本調査における心疾患、QT 延長、体液貯留、発疹、出血及び感染症の発現割合は、1101 試験と比較して高くはなく、これらの事象については添付文書の「重大な副作用」の項等において注意喚起しており、新たな対応は不要と考える。間質性肺疾患については 1101 試験では認められておらず、また、承認時までの海外臨床試験 (2101 試験及び 2303 試験) ではその発現割合は 0.4% 及び 0.2% であり、本調査の方が高い発現割合であった。この要因として、これらの臨床試験では除外基準によりスクリーニングを厳格に行っていること、臨床試験開始前に胸部 X 線を撮影し、患者の状態を事前に把握していることが考えられた。なお、間質性肺疾患についても添付文書の「重大な副作用」の項において注意喚起している。

肝機能障害の悪化の副作用発現割合は 53.8% (35/65 例) と高かったが、重篤な副作用は 1 例 1 件 (腹水) のみであった。なお、肝機能障害のある患者については、添付文書の「慎重投与」、「薬物動態」の項に、また、肝機能障害関連の副作用については「重大な副作用」の項等に記載し注意喚起している。また、腎機能障害の悪化の副作用発現割合は 21.7% (25/115 例) で、うち重篤な副作用は 6 例 9 件であった。腎機能障害関連の副作用については「その他の副作用」の項に記載し注意喚起していること、本剤の主な排泄経路は糞中であり、腎機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響は少ないと考えられることから、腎機能障害のある患者に対する新たな注意喚起は不要と考える。

4.2 製造販売後臨床試験 I

有害事象は 5 例すべての被験者に発現し、2 例以上に発現した事象は、鼻咽頭炎 (3 例) のみであった。副作用は 5 例中 3 例 (60.0%) に認められたが、2 例以上に発現した副作用はなかった。また、重篤な有害事象も報告されず、本剤の安全性に新たな問題は認められなかった。

4.3 製造販売後臨床試験 II

有害事象は15例すべての被験者に発現し、2例以上に発現した有害事象は、結膜炎（3例）、歯周炎、鼻咽頭炎及び高尿酸血症（各2例）であった。副作用は15例中7例（46.7%）に認められたが、2例以上に発現した副作用はなかった。また、重篤な有害事象も報告されず、本剤の安全性に新たな問題は認められなかった。

4.4 製造販売後臨床試験Ⅲ

有害事象は45例すべての被験者に発現し、主な有害事象（発現割合20%以上（発現症例数9例以上）は、高ビリルビン血症（24例）、鼻咽頭炎（21例）、頭痛（17例）、発疹（15例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（14例）、低リン酸血症（13例）、リパーゼ増加（11例）、便秘（10例）、悪心、筋肉痛及びそう痒症（各9例）であった。Grade3及びGrade4の有害事象はそれぞれ27例及び4例に認められ、発現割合が高かったGrade3又は4の有害事象は、臨床検査関連の事象〔リパーゼ増加（9例）及び低リン酸血症（7例）等〕であった。副作用発現割合は93.3%（42/45例）であり、28例にGrade3又は4の副作用が認められた。主な副作用（発現割合20%以上）の発現状況を表8に示す。

表8 主な副作用の発現状況

副作用の種類	発現症例数（発現割合%）	Grade3 or 4（症例数）
血中ビリルビン増加	24（53.3）	4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14（31.1）	4
低リン酸血症	13（28.9）	7
頭痛	13（28.9）	4
発疹	12（26.7）	1
リパーゼ増加	11（24.4）	9

MedDRA/J version（21.1）

本試験期間中に死亡例は認められなかった。また、臨床検査値の評価において、臨床的に重要な経時的変化は認められず、バイタルサイン、心電図、髄外病変及びECOG performance statusに特記すべき変化は認められなかった。

4.5 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」）に報告した重篤な副作用は、1,878例2,986件で、内訳は、本剤の使用上の注意から予測できない（未知）副作用が384例489件、使用上の注意から予測できる（既知）副作用が1,643例2,497件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用のうち、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837例1,120件であり、主な副作用（基本語で総数5件以上）は表9のとおりであった。これらの未知の副作用については、原疾患や併用薬剤の影響が考えられる症例等、現時点では本剤との因果関係が明確に疑われる症例が少ないことから、新たな安全対策は不要と考え、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表9 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数	重篤	非重篤
---------	----	----	-----

	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	837	1,120	387	492	484	628
感染症および寄生虫症	48	55	34	40	14	15
肺炎	9	9	9	9	0	0
膿疱性皮疹	5	5	0	0	5	5
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)	75	85	74	83	1	2
膵癌	5	5	5	5	0	0
肺の悪性新生物	10	10	10	10	0	0
血液およびリンパ系障害	29	32	14	17	15	15
脾腫	6	6	2	2	4	4
精神障害	26	30	4	4	22	26
精神障害	9	9	1	1	8	8
神経系障害	69	79	34	39	37	40
顔面麻痺	5	5	4	4	1	1
記憶障害	9	9	0	0	9	9
心臓障害	45	53	37	45	8	8
心停止	7	7	7	7	0	0
心肺停止	5	5	5	5	0	0
洞結節機能不全	6	6	5	5	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	46	47	28	29	18	18
喘息	6	6	3	3	3	3
誤嚥性肺炎	5	5	5	5	0	0
胃腸障害	67	73	16	18	51	55
嚥下障害	13	13	1	1	12	12
肝胆道系障害	28	28	14	14	14	14
胆嚢炎	8	8	3	3	5	5
皮膚および皮下組織障害	75	84	6	6	69	78
毛髪変色	18	18	2	2	16	16
毛髪障害	5	5	0	0	5	5
爪変色	5	5	0	0	5	5
皮膚色素脱失	6	6	1	1	5	5
皮膚障害	14	14	0	0	14	14
一般・全身障害および投与部位の状態	110	112	69	69	42	43
死亡	51	51	51	51	0	0
薬物相互作用	7	7	3	3	4	4
異常感	9	9	0	0	9	9
歩行障害	5	5	1	1	4	4
全身健康状態悪化	6	6	2	2	4	4
臨床検査	135	196	22	24	117	172
好塩基球数増加	9	9	0	0	9	9
C-反応性蛋白増加	24	24	6	6	18	18
心電図異常	11	11	3	3	8	8
好酸球数減少	6	6	1	1	5	5
単球数増加	16	25	0	0	16	25
好中球数増加	10	12	0	0	10	12
単球百分率増加	5	6	0	0	5	6
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	5	5	3	3	2	2
傷害、中毒および処置合併症	30	34	16	19	14	15
転倒	14	14	8	8	6	6

MedDRA/J version (21.1)

5. 有効性

5.1 特定使用成績調査

本調査における有効性は、調査責任医師又は調査担当医師により判定された血液学的効果及び

細胞遺伝学的効果の評価により検討した。

血液学的効果：CML-CP では、「血液学的完全寛解：CHR」、「不変：SD」、「病態進行：PD」及び「判定不能」の4区分で評価し、「CHR」を有効例とした。CML-AP では、「CHR」、「白血病の証拠なし：MR/NEL」、「慢性期への回復：RTC」、「PD」及び「判定不能」の5区分で評価し、「CHR」、「MR/NEL」及び「RTC」を有効例とした。

その結果、CML-CP における有効率は93.0% (625/672 例、効果判定未測・未記載の1 例を除く) であった。評価指標等に違いがあるため厳密な比較は困難であるが、承認時までの1101 試験の有効率100% (6/6 例) と同程度であり、本調査における本剤の有効性に特段の問題はなかった。一方、CML-AP における有効率は68.5% (37/54 例、効果判定未測・未記載の1 例を除く) であった。1101 試験の有効率71.4% (5/7 例) と同程度であり、本調査における本剤の有効性に特段の問題はなかった。

細胞遺伝学的効果 (CML-CP 及び CML-AP)：「Complete」、「Partial」、「Minor」、「Minimal」、「None」及び「判定不能」の6区分で評価し、「Major Cytogenetic Response：Major CyR (「Complete」及び「Partial)」であった症例を有効例とした。

その結果、CML-CP における有効率は75.5% (498/660 例、効果判定未測・未記載の13 例を除く) であり、承認時までの1101 試験の有効率93.8% (15/16 例) と比べ大きな違いはなかった。また、CML-AP における有効率は51.0% (26/51 例、効果判定未測・未記載の4 例を除く) であり、1101 試験の有効率14.3% (1/7 例) を下回るものではなかった。これらの結果から、本調査における本剤の有効性に特段の問題はなかった。

奏効期間：奏効期間は、CML-CP では血液学的効果「CHR」が得られた期間とし、CML-AP では、「CHR」、「MR/NEL」及び「RTC」が得られた期間とした。また、細胞遺伝学的効果では、CML-CP 及び CML-AP ともに、「Major CyR」が得られた期間とした。

Kaplan-Meier 法を用いて奏効期間を算出した結果、CML-CP の血液学的効果及び細胞遺伝学的効果の奏効期間の中央値は、それぞれ750.0 日及び463.0 日、また、CML-AP では、それぞれ321.5 日及び210.0 日であり、長期間にわたり本剤の効果が持続していることが確認できた。

5.2 製造販売後臨床試験 I

製造販売後臨床試験に移行した被験者5 例のうち、血液学的効果が評価された被験者は2 例 (CML-CP 患者、CML-AP 患者各1 例) で、いずれの被験者も血液学的効果は試験終了時まで維持された (評価：「CHR」)。また、細胞遺伝学的効果が評価された被験者は1 例 (CML-CP 患者) で、細胞遺伝学的効果は試験終了時まで維持された (評価：「Major CyR」)。

5.3 製造販売後臨床試験 II

製造販売後臨床試験に移行した被験者15 例のうち、血液学的効果が評価された被験者は6 例 (CML-CP 患者5 例、CML-AP 患者1 例) で、いずれの被験者も血液学的効果は試験終了時まで維持された (評価：「CHR」)。また、細胞遺伝学的効果が評価された被験者は11 例 (いずれも CML-CP 患者) で、いずれも細胞遺伝学的効果は試験終了時まで維持された (評価：「Major CyR」)。

5.4 製造販売後臨床試験 III

本剤投与 12 カ月後の MMR 達成率は 51.1% (23/45 例) であった。また、MMR 達成率は投与期間に伴い上昇する傾向を示し [1、2 及び 3 カ月後で約 30%、6 カ月後で 44.4% (20/45 例)、9 カ月後で 53.3% (24/45 例)、12 カ月後で 51.1% (23/45 例)]、本剤投与 24 カ月後の MMR 達成率は 66.7% (30/45 例) であり、12 カ月後の MMR 達成率よりも高かった。なお、MMR を達成した患者における MMR 達成までの期間の中央値は 2.28 カ月 (範囲 : 0.9~22.3 カ月) であった。

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 55 件、研究報告は 5 件であり、それらの概要を表 10 に示す。情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点に対応中の事案はない。

表 10 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 中核データシート (CDS) の改訂情報 (12 件) ② 米国添付文書 (USPI) の改訂情報 (7 件) ③ 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の改訂情報 (10 件) ④ リスク評価・緩和戦略 (REMS) の改訂情報 (3 件) ⑤ 欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会 (CHMP) の勧告情報 (2 件) ⑥ 製造販売業者からのレター発出情報 (6 件) ⑦ 欧州製品概要 (SmPC) の改訂情報 (7 件) ⑧ 安全性の観点より、肺動脈性肺高血圧症を対象とした臨床試験の中止が決定されたとの情報 (平成 24 年 12 月) ⑨ 中国、インド、トルコの添付文書にて、「QT 延長」及び「突然死」が Boxed warning の項に記載されたとの情報 (平成 25 年 4 月) ⑩ BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI BCR-ABL) による B 型肝炎ウイルス再活性化に関する情報 (14 件、①③⑥⑦の計 8 件と重複)
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 米国にて実施しているグリベックの流通管理システムにおける、グリベック、本剤投与例の死亡例に関する最終調査結果 (平成 22 年 11 月) ② チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) による治療と男性の妊孕性低下との関連性が示唆されたとの研究報告 (平成 25 年 4 月) ③ TKI 投与と膀胱癌との関連が示唆されたとの研究報告 (平成 25 年 10 月) ④ マウスを用いた試験において、本剤投与群で卵胞数の減少が認められたとの研究報告 (平成 29 年 6 月) ⑤ 本剤が心筋由来株化細胞 H9C2 でカスパーゼ経路を介したアポトーシスを誘導するとの研究報告 (平成 29 年 11 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。

以上