

再審査報告書

令和5年2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 ^{*1}
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 ^{*2}
承認の 効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 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 陽性の下記疾患</u> <u>好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病</u>
承認の 用法・用量	<p><慢性骨髄性白血病></p> <p>(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。</p> <p>(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 800 mg (400 mg を1日2回) まで増量できる。</p> <p><KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍></p> <p>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。</p> <p><フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病></p> <p>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。</p> <p><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></u> <u>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。</u> <u>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。</u></p>
承認年月日	<ol style="list-style-type: none"> 1. 平成13年11月21日 (グリベックカプセル 100 mg^{*1} としての承認) 2. 平成15年7月17日 (効能・効果の追加) 1.2. 平成17年3月9日 (剤形追加：グリベック錠 100 mg) 3. 平成19年1月31日 (効能・効果の追加) 4. 平成24年2月22日 (効能・効果の追加)
再審査期間	<ol style="list-style-type: none"> 1. 10年 2. 10年 1.2. 剤型追加品目であるグリベック錠は、1.の残余期間 (平成17年3月9日～平成23年11月20日) 及び2.の残余期間 (平成17年3月9日～平成25年7月16日) 3. 1.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	なし
備考	<p>^{*1} 初回承認のグリベックカプセル 100 mg は平成19年9月21日に承認整理された。</p> <p>^{*2} 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、本品目の今回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

グリベック錠 100 mg (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 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査 (FIP1L1-PDGFR α *陽性の好酸球増多症候群 (HES) 又は慢性好酸球性白血病 (CEL))	
目的	FIP1L1-PDGFR α 陽性の HES 又は CEL の患者を対象に、使用実態下における本剤の安全性 (主に既承認の効能又は効果における本剤の安全性プロファイルと同様であることを確認する)。
重点調査項目	心疾患
調査方法	中央登録方式
対象患者	FIP1L1-PDGFR α 陽性の HES 又は CEL の患者
実施期間	平成 24 年 2 月から令和 3 年 5 月
目標症例数	30 例
観察期間	本剤の投与開始日後、最長 1 年間
実施施設数	33 施設
収集症例数	33 例
安全性解析対象症例数	32 例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	* FIP1L1 : Fip1 様 1 遺伝子、PDGFR α : 血小板由来増殖因子受容体アルファ コンパニオン検査薬としての FIP1L1-PDGFR α 融合遺伝子検査は平成 28 年 12 月に保険適応とされた。

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 (FIP1L1-PDGFR α 陽性¹⁾ の HES 又は CEL)

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 50.0% (16/32 例)、副作用発現件数は 39 件であり、主な副作用 (MedDRA 基本語別で 2 例以上) の発現状況は表 2 のとおりであった。今回の再審査対象の効能・効果は公知申請による承認であるため、承認時までの国内臨床試験の結果はないが、既に再審査報告書が公開されている既承認のがん腫を対象とした 2 つの特定使用成績調査 (慢性骨髄性白血病 (以下、「CML」) 及び急性リンパ性白血病 (以下、「ALL」)) における副作用発現割合は、それぞれ 90.7% (294/324 例) 及び 67.1% (108/161 例) であり、今回の調査結果はこれらを上回らず、さらに、今回の再審査対象の効能・効果の用法・用量が既承認のがん腫の用法・用量より低いことから、新たな対応は不要と考えた。

¹⁾ 本試験における FIP1L1-PDGFR α 融合遺伝子の検査について、平成 28 年 12 月の融合遺伝子検査の保険収載以前は、研究用試薬を用いて医療施設内又は外部検査施設において検査されていた。

表2 特定使用成績調査における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数	発現割合 (%)
血液およびリンパ系障害	4	(12.5)
貧血	3	(9.4)
好中球減少症	2	(6.3)
胃腸障害	4	(12.5)
下痢	4	(12.5)
肝胆道系障害	3	(9.4)
肝機能異常	2	(6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	5	(15.6)
浮腫	2	(6.3)
末梢性浮腫	2	(6.3)
臨床検査	6	(18.8)
好中球数減少	2	(6.3)
血小板数減少	2	(6.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(9.4)

MedDRA/J version 23.1

4.1.2. 重点調査項目

本調査において、重点調査項目として心疾患（SMQ「心不全」（狭域）又はSMQ「心筋症」（狭域）のいずれかに該当する事象として定義）を設定したが、心疾患は認められなかった。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は178例258件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は78例96件、未知の非重篤な副作用は78例94件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA基本語別で総数3件以上の副作用の発現状況は表3のとおりであった。未知の副作用については、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、本剤以外の要因、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例等であり、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

なお、再審査申請時点までに、イマチニブメシル酸塩と血栓性微小血管症との因果関係が否定できない国内及び海外症例が集積したことから、令和4年11月に血栓性微小血管症²⁾を「使用上の注意」に追記した。また、企業中核データシート（以下、「CCDS」）の改訂に基づき、添付文書改訂について、令和3年12月7日及び令和4年4月18日付で独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に相談し、再審査申請後の令和5年1月に天疱瘡³⁾、骨壊死及び脂肪織炎を「使用上の注意」に追記した。

²⁾ 令和4年11月16日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（薬食安発1116第1号）

³⁾ 令和5年1月17日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（薬食安発0117第1号）

表3 「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	152	190	78	96	78	94
感染症および寄生虫症	6	6	6	6	0	0
敗血症	4	4	4	4	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）	17	21	17	21	0	0
膀胱癌	3	3	3	3	0	0
悪性新生物進行	3	3	3	3	0	0
血液およびリンパ系障害	5	6	5	6	0	0
播種性血管内凝固	4	4	4	4	0	0
代謝および栄養障害	7	7	5	5	2	2
糖尿病	7	7	5	5	2	2
神経系障害	13	15	4	4	10	11
意識消失	3	4	2	2	1	2
血管障害	12	13	4	4	8	9
蒼白	4	4	0	0	4	4
皮膚および皮下組織障害	10	10	0	0	10	10
毛髪変色	5	5	0	0	5	5
皮膚萎縮	4	4	0	0	4	4
一般・全身障害および投与部位の状態	28	29	18	19	10	10
死亡	14	14	14	14	0	0
全身健康状態悪化	4	4	2	2	2	2
臨床検査	23	24	5	5	19	19
心電図Q T延長	10	10	4	4	6	6
眼圧上昇	3	3	0	0	3	3

MedDRA/J version 24.1

*同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数として計算した。

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。

今回の再審査対象の効能・効果は公知申請であり、特定使用成績調査（FIP1L1-PDGFR α 陽性の HES 又は CEL）において有効性の評価は設定していない。

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外国の措置報告は 36 件、研究報告は 11 件であった。その概要は表 4 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂の可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い。

表4 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<p>① 米国添付文書（USPI）及び欧州製品概要（SmPC）に腎不全の既往歴のある患者への注意喚起が追記され、USPIには腫瘍崩壊症候群も追記された（2件）。</p> <p>② 抗凝固剤併用時の硬膜下出血について、治験責任医師に対し investigator letter が発出された（平成24年6月）。</p> <p>③ カナダにおいて、肝不全及び消化管穿孔に関する記載が boxed warning に昇格されたという情報を入手した（平成24年7月）。</p> <p>④ 医薬品リスク管理計画（RMP）から、骨髄抑制、浮腫及び体液貯留、中枢神経系及び胃腸出血、胃腸管閉塞・穿孔あるいは潰瘍、皮疹及び重症皮膚反応、甲状腺機能低下症、低リン酸血症、急性腎不全、横紋筋融解症及びミオパシー、卵巣出血及び出血性卵巣嚢胞、播種性血管内凝固、自殺が削除されたが、その後、欧州医薬品庁（EMA）との間の認識の違いであることが判明し、元に戻された（2件）。</p> <p>⑤ 企業中核データシート（CCDS）、USPI及びSmPCに硬膜下血腫が追記された（3件）。</p> <p>⑥ 小児フィラデルフィア染色体陽性 ALL の適応追加に伴い、RMPが改訂された（平成25年6月）。</p> <p>⑦ 肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者に対する臨床試験における硬膜下血腫について、治験責任医師に対し、本剤と経口ビタミン K 拮抗剤の併用を中止する旨の情報が提供された。その後、実施中であった PAH 患者に対する臨床試験（3試験）を終了し、予定されていた国際共同治験を実施しないことを決定した（2件）</p> <p>⑧ CCDS、SmPCに好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（DRESS）が追記された（2件）。</p> <p>⑨ CCDS、SmPCに胃前庭部毛細血管拡張症に関する内容が追記され、SmPCには腎機能の低下に関する内容も追記された（2件）。</p> <p>⑩ USPIに体液貯留及び浮腫、うっ血性心不全及び左室機能不全並びに出血に関する内容が追記された（平成27年8月）。</p> <p>⑪ 南アフリカ、台湾での承認に伴い、CCDSに Vativio（本剤の自社ジェネリック製剤）に関する記載が追記された（平成27年9月）。</p> <p>⑫ B型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化に関し検討され、CCDS、SmPCに追記された。また、各国において、DHCP レター発出等の対応が取られた（13件）。</p> <p>⑬ CCDSに投与中止に伴う筋骨格系疼痛が追記された（平成28年9月）。</p> <p>⑭ EU-RMPからHBV再活性化が除外された（平成28年11月）。</p> <p>⑮ ロミタピドの Medication Guides に本剤が併用禁忌として追記された（平成29年8月）。</p> <p>⑯ USPIに腎機能障害のリスク因子のある患者への注意喚起及び腎毒性が追記された（平成29年9月）。</p> <p>⑰ SmPCに血栓性微小血管症が追記された（令和元年5月）。</p>
研究報告	<p>① 心筋細胞での本剤によるアポトーシスに関する報告（平成24年4月）</p> <p>② 本剤による成長障害に関する報告（平成24年5月）</p> <p>③ 本剤によるラットの心毒性又は心肥大に関する報告（3件）</p> <p>④ 本剤の GIST 患者における二次癌発現率に関する報告（平成24年8月）</p> <p>⑤ 本剤を投与された患者の先天異常を有する児に関する報告（平成24年8月）</p> <p>⑥ CML 治療における本剤を含む TKI と精子パラメータ及び T、LH、FSH 濃度に関する報告（平成25年4月）</p> <p>⑦ CML 治療における本剤を含む TKI と膀胱癌に関する報告（平成25年10月）</p> <p>⑧ 本剤治療後の CML 患者における二次癌の発生に関する報告（平成29年9月）</p> <p>⑨ 本剤及びスニチニブによる心臓線維芽細胞の生存率及び増殖への影響に関する報告（令和2年1月）</p>
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