

グリベック錠 100mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利並びに記載内容及び
マスキング箇所の責任は、ノバルティスファーマ株式会社に
あります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を
利用することはできません。

ノバルティスファーマ株式会社

目 次

目 次	2
表一覧	3
略号一覧	4
1 資料概要	6
1.1 再審査申請品目の概要	6
1.2 承認時の状況	7
1.2.1 作用機序及び薬効薬理	7
1.2.2 薬物動態	7
1.2.3 臨床試験成績の概要	8
1.2.4 承認条件	9
1.3 承認から再審査申請に至るまでの経緯	9
1.3.1 承認事項の一部変更，剤形追加の経緯	9
1.3.2 使用上の注意の改訂の経緯	9
1.3.3 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯	10
1.3.4 国内における使用状況	11
1.3.5 外国における承認，販売状況	12
1.3.6 再審査申請資料の構成	16
1.4 安全性に関する検討	17
1.4.1 副作用・感染症発現状況	17
1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果	22
1.4.3 安全性に関する措置	23
1.4.4 安全性に関する研究報告	39
1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報	47
1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果	48
1.4.7 その他の安全性に関する事項	49
1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察	49
1.5 有効性に関する検討	50
1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果	50
1.5.2 有効性に関する措置	50
1.5.3 有効性に関する研究報告	50
1.5.4 その他の有効性に関する事項	50
1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察	50
1.6 総合評価	50
1.6.1 用法及び用量，効能又は効果の変更の要否	50
1.6.2 承認条件の見直しの要否	51

1.6.3	添付文書等記載事項の改訂の要否	51
1.6.4	医薬品リスク管理計画の変更，追加又は終了の要否.....	51
1.7	引用文献の一覧	51
2	別紙様式	52

表一覧

Table 1-1	再審査申請に用いた製造販売後調査等の概略	11
Table 1-2	出荷数量の推移	11
Table 1-3	海外主要国での効能・効果，用法・用量	12
Table 1-4	海外主要国での承認・販売状況	15
Table 1-5	再審査資料の各資料の集計元となったデータベース.....	16
Table 1-6	重点調査項目の定義	23

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
3 MA	3-Methyl Adenine	3-メチルアデニン
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ANSM	-	フランス医薬品・保健製品安全庁
ASM	aggressive systemic mastocytosis	侵襲的全身性肥満細胞症
AUC0-24	area under the drug plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours	投与 0 時間から 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BfArM	-	ドイツ連邦医薬品医療機器研究所
CDS	Core Data Sheet	中核データシート
CEL	chronic eosinophilic leukemia	慢性好酸球性白血病
CF	cardiac fibroblasts	心臓線維芽細胞
CI	confidence interval	信頼区間
CK-MB	creatinine kinase MB	クレアチンキナーゼ MB 分画
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CML	chronic myelogenous leukemia	慢性骨髄性白血病
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DFSP	dermatofibrosarcoma protuberans	転移性隆起性皮膚線維肉腫
DHPC	Dear Healthcare Professional Communication	医療専門家向け通知
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
DRESS	drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	好酸球増加と全身症状を伴う薬疹
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FIP1L1	FIP1 - Like 1	Fip1 様 1 遺伝子
GAVE	gastric antral vascular ectasia	胃前庭部毛細血管拡張症
GIST	gastrointestinal stromal tumor	消化管間質腫瘍
GPx	glutathione peroxidase	グルタチオンペルオキシダーゼ
GSH	Glutathione-SH	グルタチオン
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HES	hypereosinophilic syndrome	好酸球増多症候群
HSA	Health Sciences Authority	シンガポール健康科学庁
INR	International Normalized Ratio	国際標準比
IL	interleukin	インターロイキン
KIT	-	c-kit 遺伝子産物、肝細胞因子受容体
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MDA	Malondialdehyde	マロンジアルデヒド
MDS/MPD	myelodysplastic/myeloproliferative diseases	骨髄異形成症候群／骨髄増殖性疾患
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
NHL	non Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NO	nitric oxide	一酸化窒素

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
NOx	nitrogen oxides	窒素酸化物
PAH	pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PDGFR α	platelet - derived growth factor receptor, alpha	血小板由来増殖因子受容体アルファ
Ph +	Philadelphia chromosome positive	フィラデルフィア染色体陽性
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee	ファーマコビジランス・リスク評価委員会
PT	preferred term	基本語
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SD	standard deviation	標準偏差
SDS	Standard Deviation Score	身長偏差値
SHR	Spontaneously Hypertensive Rat	高血圧自然発症ラット
SIR	standard incidence ratio	標準化罹患比
SmPC	Summary of product characteristics	欧州製品概要
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TGA	Therapeutic Goods Administration	オーストラリア保健省薬品・医薬品行政局
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
TMA	thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管症

1 資料概要

1.1 再審査申請品目の概要

再審査申請品目の概要を別紙様式 1 に示す。

1.2 承認時の状況

1.2.1 作用機序及び薬効薬理

1.2.1.1 作用機序

グリベック（一般名：イマチニブメシル酸塩、以下、本剤）は、抗悪性腫瘍剤の中のチロシンキナーゼ阻害剤と呼ばれるグループに属する薬であり、FIP1L1 - PDGFR α 陽性の好酸球増多症候群（hypereosinophilic syndrome, 以下、HES）又は慢性好酸球性白血病（chronic eosinophilic leukemia, 以下、CEL）においては、異常なたんぱく質（FIP1L1 - PDGFR α ）の働きを選択的に阻害することにより、がん細胞の増殖を抑える。

1.2.1.2 薬効を裏付ける試験成績

既承認申請資料にて、本剤の有効成分であるイマチニブの薬効を裏付ける試験成績の結果として、細胞増殖抑制作用、抗腫瘍作用、KIT チロシンキナーゼ活性阻害作用があることが確認された。

FIP1L1 - PDGFR α 陽性の HES 又は CEL の適応追加のための新たな「薬効を裏付ける試験」は実施していない。

1.2.2 薬物動態

1.2.2.1 吸収

カプセル剤 400 mg を健康成人 12 例に単回経口投与したときの生物学的利用率は、空腹時投与で 98.3%であった。外国人の慢性骨髄性白血病（chronic myelogenous leukemia, 以下、CML）患者 10 例に 400 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、定常状態において高脂肪食と同時に服用した場合、空腹時服用と比較して Cmax 及び AUC0-24 は減少したが、それぞれ 11%及び 7%の低下であり、臨床的に問題にならないと考えられた。

1.2.2.2 分布

イマチニブのヒト血漿蛋白への結合率は *in vitro* 試験で約 95%であり、主にアルブミン及び α 1-酸性糖蛋白と結合し、リポ蛋白への結合はほとんどみられなかった。

1.2.2.3 代謝

主にチトクローム P450（CYP3A4）によって代謝される。代謝部位は、主として肝臓である。日本人の CML 患者にカプセル剤 200 mg, 400 mg, 及び 600 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、主代謝物である N-脱メチル体の AUC0-24 値は未変化体の 15%～23%であった。

1.2.2.4 排泄

主に糞中へ排泄される。外国人健康成人 4 例に ^{14}C -標識イマチニブ (200 mg) を単回経口投与したとき、投与した放射能の 80% が 7 日以内に排泄され、67% が糞中、13% が尿中に認められた。このうち未変化体は投与量の 25% (20% は糞, 5% は尿) であった。日本人の CML 患者にカプセル剤 200 mg, 400 mg, 及び 600 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における未変化体の尿中排泄率 (投与後 24 時間) は 4.3% ~ 7.9% であった。

1.2.3 臨床試験成績の概要

別紙様式 2 を作成しない理由を以下に示す。

「FIP1L1 - PDGFR α 陽性の HES 又は CEL」の効能・効果については、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて、ノバルティスファーマ株式会社が提出した資料より、公知申請への該当性について審議された結果、「FIP1L1 - PDGFR α 陽性の HES 又は CEL」の効能・効果に対する承認事項一部変更承認を 2012 年 2 月 22 日に取得した。第二部会の事前評価で公知申請が認められていたことより、日本人 HES 又は CEL 患者を対象とした臨床試験は実施しなかった。

1.2.4 承認条件

医薬品製造販売承認に際して付された承認条件はない。なお、医薬品リスク管理計画の策定及び実施に関する承認条件も付されていない。

1.3 承認から再審査申請に至るまでの経緯

1.3.1 承認事項の一部変更，剤形追加の経緯

再審査期間中に、本製品の承認事項の一部変更及び剤形追加はなかった。

1.3.2 使用上の注意の改訂の経緯

再審査期間中に行った使用上の注意の改訂の経緯を別紙様式 3 に示す。

1.3.3 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

該当なし。

1.3.3.1 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

再審査申請に用いた製造販売後調査等の概略を [Table 1-1](#) に示す。

Table 1-1 再審査申請に用いた製造販売後調査等の概略

試験番号	製造販売後調査等の種類	試験目的	対象集団	登録症例数	対照薬デザイン	観察期間
CSTI571L1401	特定使用成績調査	長期使用時の安全性	FIP1L1 - PDGFR α 陽性の HES 又は CEL の患者	33	なし 非介入/前向き	1 年

1.3.3.1.1 特定使用成績調査の概要

FIP1L1 - PDGFR α 陽性の HES 又は CEL 患者を対象とした、長期使用に関する特定使用成績調査（CSTI571L1401）を実施した。調査の概要を別紙様式 5 に示す。

1.3.3.2 追加のリスク最小化計画の概要

該当なし。

1.3.4 国内における使用状況

1.3.4.1 出荷数量の推移

再審査期間（2012 年 2 月 22 日 ～2022 年 2 月 21 日）の本剤の出荷数量の推移を [Table 1-2](#) に示す。なお、安全性定期報告第 1 回の調査単位期間の開始日は指定日である 2011 年 12 月 1 日であるが、ここでは再審査期間の出荷数量を示している。

Table 1-2 出荷数量の推移

安全性定期報告報告回数	調査単位期間	含量	出荷数量 (錠)	原末換算 (g)
第 1 回	2012 年 2 月 22 日 ～2012 年 5 月 31 日	1 錠中イマチニブとして 100 mg	■	■
第 2 回	2012 年 6 月 1 日 ～2012 年 11 月 30 日	同上	■	■
第 3 回	2012 年 12 月 1 日 ～2013 年 5 月 31 日	同上	■	■
第 4 回	2013 年 6 月 1 日 ～2013 年 11 月 30 日	同上	■	■
第 5 回	2013 年 12 月 1 日 ～2014 年 5 月 31 日	同上	■	■
第 6 回	2014 年 6 月 1 日 ～2015 年 5 月 31 日	同上	■	■
第 7 回	2015 年 6 月 1 日 ～2016 年 5 月 31 日	同上	■	■
第 8 回	2016 年 6 月 1 日 ～2017 年 5 月 31 日	同上	■	■
第 9 回	2017 年 6 月 1 日 ～2018 年 5 月 31 日	同上	■	■
第 10 回	2018 年 6 月 1 日 ～2019 年 5 月 31 日	同上	■	■
第 11 回	2019 年 6 月 1 日 ～2020 年 5 月 10 日	同上	■	■

安全性定期報告報告回数	調査単位期間	含量	出荷数量 (錠)	原末換算 (g)
第 12 回	2020 年 5 月 11 日 ～2021 年 5 月 10 日	同上		
最終	2021 年 5 月 11 日 ～2022 年 2 月 21 日	同上		
合計	2012 年 2 月 22 日 ～2022 年 2 月 21 日	同上		

1.3.4.2 推定使用患者数

FIP1L1 - PDGFR α 陽性の HES 又は CEL の再審査期間中に出荷数量は、CML, KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor, GIST), フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia, Ph + ALL) への使用症例も含まれた数量である。本適応症は CML, GIST, 及び Ph + ALL に比べて患者数が極めて少数であり、本適応症のみの出荷数量を把握することはできないことから、再審査申請の手引き-平成 30 年改訂版- (発行: 一般財団法人日本医薬情報センター) の計算式に基づいた FIP1L1 - PDGFR α 陽性の HES 又は CEL の推定患者数を算出することはできない。

1.3.5 外国における承認、販売状況

米国において 2001 年 5 月にグリベックカプセルが承認され、グリベックは世界 100 カ国以上で承認されている (2022 年 4 月現在)。

海外主要国での本剤の効能・効果、用法・用量、及び承認、販売状況を Table 1-3, Table 1-4 に示す。

Table 1-3 海外主要国での効能・効果、用法・用量

国名	効能・効果	用法・用量
米国*	・ 切除不能及び/又は転移性 KIT(CD117)陽性悪性 GIST	推奨用量は 400 mg/日 低用量で明らかな疾患進行の徴候又は症状が認められた患者でかつ重度な有害事象の発現が認められない場合には、800 mg/日 (400 mg を 1 日 2 回) まで増量を臨床的に考慮すること。
	・ 成人の KIT (CD117) 陽性 GIST の完全切除後のアジュバンド治療	推奨用量は 400 mg/日
	・ 成人及び小児の初発慢性期 Ph+CML ・ 移行期、急性期又はインターフェロン α (以下、IFN- α) 不応の慢性期 Ph+CML	(成人患者) 慢性期: 推奨用量は 400 mg/日 移行期又は急性期: 推奨用量は 600 mg/日 次の条件で、重度な有害事象及び重度な白血病に由来しない好中球減少症又は血小板減少症がない場合、慢性期で 400 mg から 600 mg, 移行期又は急性期で 600 mg から 800 mg への増量を考慮すること。 条件: 疾患進行 (いつでも), 治療開始後少なくとも 3 カ月後に十分な血液学的

国名	効能・効果	用法・用量
		効果が得られていない，治療 6-12 ヶ月後に細胞遺伝学的効果が得られていない又は前述の血液学的効果や細胞遺伝学的効果の消失 (小児患者) 推奨用量は 340 mg/ m ² /日 (600 mg を超えない)
	・成人の再発又は難治性の Ph+ALL ・小児の化学療法併用による初発 Ph+ALL	(成人患者) 推奨用量は 600 mg/日 (小児患者) 推奨用量は 340 mg/ m ² /日 (600 mg を超えない)
	・成人の FIP1L1-PDGFR α 融合キナーゼ (遺伝子解析あるいは CHIC2 欠損を FISH 法にて確認) を有する好酸球増多症候群 (以下, HES) 及び/又は慢性好酸球性白血病 (以下, CEL), FIP1L1-PDGFR α 融合キナーゼ陰性あるいは不明の HES 及び/又は CEL	推奨用量は 400 mg/日 FIP1L1-PDGFR α 融合キナーゼを有する HES/CEL 患者では 100 mg/日から投与を開始し, 治療効果が不十分で, 有害事象の発現が認められない場合には 100 mg から 400 mg への増量を考慮すること。
	・成人の血小板由来増殖因子受容体 (以下, PDGFR) 遺伝子再配列を有する骨髄異形成症候群 (MDS) / 骨髄増殖性疾患 (以下, MPD)	推奨用量は 400 mg/日
	・成人の D816V c-Kit 遺伝子変異を持たない又は c-Kit 遺伝子変異状況不明の侵襲的全身性肥満細胞症 (以下, ASM)	D816V c-Kit 遺伝子変異を持たない ASM 成人患者に対する推奨用量は 400 mg/日。c-Kit 遺伝子変異状況不明の患者では, 他の治療法で十分な効果の得られない場合に 400 mg/日を投与する。 好酸球増加症, FIP1L1-PDGFR α 融合キナーゼによるクローン性の血液疾患が関連する ASM 患者では, 100 mg/日から使用を開始する。治療効果が不十分で, 有害事象の発現が認められない場合には, 100 mg から 400 mg への増量を考慮すること。
	・成人の切除不能, 再発及び/又は転移性隆起性皮膚線維肉腫 (以下, DFSP)	推奨用量は 800 mg/日
スイス	・成人の切除不能及び/又は転移性 GIST	推奨用量は 400 mg/日 適切な検査により 400 mg では効果が不十分と示された場合, 有害事象の発現が認められない場合は 600 mg 又は 800 mg への増量を考慮すること。
	・KIT (CD117) 陽性 GIST の切除後の再発との関連リスクのある成人のアジュバンド治療	推奨用量は 400 mg/日
	・成人と小児の慢性期, 移行期, 急性期 Ph + CML	(成人患者) 慢性期: 推奨用量は 400 mg/日 移行期又は急性期: 推奨用量は 600 mg/日 次の条件で, 血球検査値が許容範囲内であり, 重度な有害事象がない場合は,

国名	効能・効果	用法・用量
		400 mg から 600 mg 又は 600 mg から 800 mg への増量を考慮すること。 条件：疾患進行，治療開始後少なくとも 3 ヶ月後に十分な血液学的効果が得られていない，治療 12 ヶ月後に細胞遺伝学的効果が得られていない (小児患者) 推奨用量は 340 mg/ m ² /日 (600 mg を超えない)
	・成人と小児の標準化学治療法併用による Ph+ALL	(成人患者) 推奨用量は 600 mg/日 (小児患者) 推奨用量は 340 mg/ m ² /日 (600 mg を超えない)
	・好酸球増多症及び PDGFR- α 又は β 変異，又は FIP1L1-PDGFR- α 融合タンパクと関連のある成人の HES，異型 MDS/MPD，又は ASM	HES 推奨用量は 100 mg/日 適切な検査により 400 mg では効果が不十分と示された場合，有害事象の発現が認められない場合は 100 mg から 400 mg への増量を考慮すること。 MDS/MPD 推奨用量は 400 mg/日 ASM D816V c-Kit 変異なし又は変異状態不明又は他の治療法に十分な反応を示さない ASM 患者：推奨用量は 400 mg/日 好酸球増多症と関連のある ASM 患者：推奨開始用量は 100 mg/日 適切な検査により 400 mg では効果が不十分と示された場合，有害事象の発現が認められない場合は 100 mg から 400 mg への増量を考慮すること。
	・成人の切除不能又は転移性 DFSP	推奨用量は 400 mg/日 必要に応じて 800 mg まで増量可能
イギリス フランス ドイツ	・成人の切除不能及び/又は転移性 KIT (CD117) 陽性悪性 GIST	推奨用量は 400 mg/日
	・KIT (CD117) 陽性 GIST の切除後の重度な再発リスクのある成人のアジュバンド治療	推奨用量は 400 mg/日
	・骨髄移植を第一選択治療として考慮しない，成人と小児の初発慢性期 Ph + CML ・成人と小児の移行期，急性期又は IFN - α 不応の慢性期 Ph + CML	(成人患者) 慢性期：推奨用量は 400 mg/日 移行期又は急性期：推奨用量は 600 mg/日 次の条件で，重度な有害事象，重度な白血病に由来しない好中球減少症又は血小板減少症がない場合，慢性期で 400 mg から 600 mg 又は 800 mg，移行期又は急性期

国名	効能・効果	用法・用量
		で 600 mg から最大 800 mg（400 mg 1 日 2 回）への増量を考慮すること。 条件：疾患進行（いつでも），治療開始後少なくとも 3 ヶ月後に十分な血液学的効果が得られていない，治療 12 ヶ月後に細胞遺伝学的効果が得られていない又は前述の血液学的効果や細胞遺伝学的効果の消失 （小児患者） 慢性期，進行した病期に対して， 340 mg/m²/日（800 mg を超えない）。1 日 1 回，又は 1 日量を 2 回（朝と晩）に分割する。 次の条件で，重度な有害事象，重度な白血病に由来しない好中球減少症又は血小板減少症がない場合，340 mg/m²/日から 570 mg/m²/日（800 mg を超えない）への増量を考慮すること。 条件：疾患進行（いつでも），治療開始後少なくとも 3 ヶ月後に十分な血液学的効果が得られていない，治療 12 ヶ月後に細胞遺伝学的効果が得られていない又は前述の血液学的効果や細胞遺伝学的効果の消失
	・成人と小児の化学療法併用による初発 Ph + ALL ・成人の単剤治療として再発又は難治性の Ph + ALL	（成人患者） 推奨用量は 600 mg/日 （小児患者） 推奨用量は 340 mg/m²/日（600 mg を超えない）
	・成人進行性 HES 及び/又は FIP1L1-PDGFR α 再配列を有する CEL	推奨用量は 100 mg/日 治療効果が不十分で，かつ有害事象の発現が認められない場合には 100 mg から 400 mg への増量を考慮すること。
	・成人の PDGFR 遺伝子再配列を有する MDS/MPD	推奨用量は 400 mg/日
	・切除不能な DFSP，外科手術が不適格な再発及び/又は転移性 DFSP	推奨用量は 800 mg/日

Table 1-4 海外主要国での承認・販売状況

国名	承認年月日	発売年月日	販売状況
米国*	カプセル：2001 年 5 月 10 日 錠剤：2003 年 4 月 18 日	カプセル：2001 年 5 月 11 日 錠剤：2003 年 6 月 16 日	カプセル剤は，現在販売中止
スイス	カプセル：2001 年 6 月 21 日 錠剤：2003 年 9 月 24 日	錠剤：2003 年 9 月 24 日	カプセル剤は，未発売
イギリス	カプセル：2001 年 11 月 7 日	錠剤：2004 年 2 月 29 日	カプセル剤は，未発売

国名	承認年月日	発売年月日	販売状況
	錠剤：2003年11月11日		
ドイツ	カプセル：2001年11月7日 錠剤：2003年11月11日	カプセル：2001年11月9日 錠剤：2004年2月1日	カプセル剤は、現在販売中止
フランス	カプセル：2001年11月7日 錠剤：2003年11月11日	カプセル：2002年2月18日 錠剤：2004年11月22日	カプセル剤は、現在販売中止

* 国際誕生日所持国（2022年4月現在）

1.3.6 再審査申請資料の構成

製造販売後に得られた情報に基づき作成された 1.4 項以降の本資料概要の各項と各再審査資料の集計元となったデータベースを Table 1-5 に示す。

再審査申請にあたっては、実施計画書に基づく評価を目的とした資料やすべての安全性情報の集積評価を目的とした資料等、資料ごとに適切なデータベースに集積された情報を集計し、製品の製造販売後安全性及び有効性プロファイルについて包括的に評価した。

Table 1-5 再審査資料の各資料の集計元となったデータベース

資料名	データベース
資料概要	
「1.4.1 副作用・感染症発現状況」	安全性データベース
「1.4.3 安全性に関する措置」	
「1.4.4 安全性に関する研究報告」	
「1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報」※ ¹	
「1.4.7 その他の安全性に関する事項」※ ¹	
「1.5.2 有効性に関する措置」	
「1.5.3 有効性に関する研究報告」	
「1.5.4 その他の有効性に関する事項」※ ¹	
「1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果」	調査票データベース
「1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報」※ ²	（特定使用成績調査）
「1.4.7 その他の安全性に関する事項」※ ²	
「1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果」	
「1.5.4 その他の有効性に関する事項」※ ²	
別紙様式 9 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況	安全性データベース
別紙様式 10 副作用・感染症症例報告における発現状況	安全性データベース
別紙様式 11 副作用・感染症症例報告の目次※ ³	安全性データベース
別紙様式 12 追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況※ ³	調査票データベース
別紙様式 13 外国措置報告の情報	安全性データベース
別紙様式 14 研究報告の状況	安全性データベース
別紙様式 15 製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況	調査票データベース
添付資料	
2.5 製造販売後調査等の報告書	調査票データベース
2.6 調査・試験における症例概要一覧（別紙様式 16）	調査票データベース

注) 「新医療用医薬品の再審査申請に際し添付すべき資料について」(平成 29 年 11 月 28 日付薬生薬審発第 1128 号第 2 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知, 令和 2 年 3 月 25 日改正) に従った構成で示す。

※¹ 自発・研究報告からの情報に基づく内容が該当。

※² 製造販売後調査等からの情報に基づく内容が該当。

※³ 本製品で該当なし。

調査票データベースと安全性データベース

- 調査票データベース

製造販売後調査等の実施計画書(実施要綱)に従い、試験又は調査担当医師が記入したデータが集積された個々の試験又は調査ごとに作成されるデータベースである。因果関係や重篤性に企業評価は含まれず、また当該試験又は調査のデータベースロック後にデータは更新されない。

- 安全性データベース

製造販売後調査及び自発報告等のすべての情報源から報告された安全性情報を管理するデータベースである。安全性データベースに入力された個々の安全性情報には、企業採択事象及び企業評価(因果関係、重篤度等)が反映されている。また、安全性データベースの情報は、追加情報やコーディング辞書のバージョンアップ等に基づき更新される。

なお、企業採択事象とは、情報源によらず医師から報告された経緯、コメント、臨床検査値等、有害事象名を特定して報告されていない情報から企業が有害事象と判断し採択した事象である。たとえば製造販売後調査の場合は、調査担当医師より提出された調査票の有害事象欄以外の調査票記入内容、あるいは調査症例ではあるが他の情報源(自発報告、文献・学会報告)から収集した安全性情報に基づき企業が有害事象として採択した事象である。

1.4 安全性に関する検討

1.4.1 副作用・感染症発現状況

本項では、当該再審査の対象となる FIP1L1-PDGFR α 陽性の HES 又は CEL (以下、HES/CEL)、適応症不明、及び適応外使用の症例について述べる。

1.4.1.1 使用上の注意から予測できない副作用・感染症の発現状況

再審査期間中に収集した副作用は 905 例 1805 件であった。そのうち、使用上の注意から予測できない副作用・感染症の発現状況を別紙様式 9 に示す。

再審査期間中に収集した使用上の注意から予測できない副作用は、152 例 190 件 [HES/CEL 患者が 3 例 5 件、適応症不明患者が 122 例 143 件、適応外使用患者が 27 例 42 件] で、重篤 78 例 96 件、非重篤 78 例 94 件であった。

HES/CEL 患者に発現した副作用 (PT) は、敗血症 (転帰死亡)、播種性血管内凝固、心肺停止、器質化肺炎、及び心内膜線維症が各 1 例 1 件ですべて重篤症例のため、「1.4.1.2 項 副作用・感染症症例報告における発現状況」で検討結果を述べる。

適応症不明及び適応外使用患者に発現した主な副作用（PT）は、同系統の副作用も含め、死亡が 14 例 14 件、固形がん（膀胱癌、胃癌等を含む）12 例 12 件、心電図 QT 延長が 10 例 10 件、糖尿病が 7 例 7 件、毛髪変色が 5 例 5 件であった。

死亡、固形がん、心電図 QT 延長、糖尿病、毛髪変色について、以下に検討内容を示す。

死亡

「死亡」は、再審査期間中に 14 例 14 件（いずれも重篤）が集積された。いずれの症例も死亡に至った経緯等の情報が不足しており、本剤との関連性の十分な評価が困難であった。本剤との関連性の合理的な可能性を認める症例の集積がないことから、追加の安全対策は不要と判断している。

固形がん

「固形がん（膀胱癌、胃癌等を含む）」は、再審査期間中に 12 例 12 件（いずれも重篤）が集積された。情報不足の症例が多いものの、報告された事象に特定の臓器への偏りはみられなかった。また、ノバルティス社では、複数の臨床試験で本剤が投与された被験者を対象として、2004 年 11 月以降、継続的に二次性悪性腫瘍の発生率を分析しており、最終報告（アップデート：2019 年 12 月 3 日、データカットオフ：2017 年 7 月 31 日）において、一般人集団と比較して本剤を投与された被験者で二次性悪性腫瘍の発生率の上昇を認めなかった。以上のことから、追加の安全対策は不要と判断している。

心電図 QT 延長

「心電図 QT 延長」は、再審査期間中に 10 例 10 件（重篤は 4 例 4 件）が集積された。10 件の内訳は以下のとおりである。

- 本剤との関連性の合理的な可能性を認めない：2 件
 - a. 合併症（慢性心不全）の影響の可能性：1 件
 - b. 他剤（ニロチニブ）の影響の可能性：1 件
- 本剤の投与状況、転帰等の情報が不足しており十分な評価が困難：8 件

本剤との関連性の合理的な可能性を認める症例の集積がないことから、追加の安全対策は不要と判断している。

糖尿病

「糖尿病」は、再審査期間中に 7 例 7 件（重篤は 5 例 5 件）が集積された。7 件の内訳は以下のとおりである。

- 本剤との関連性の合理的な可能性を認めない：2 件
 - a. 他剤（ニロチニブ）の影響の可能性：2 件
- 本剤の投与状況、転帰等の情報が不足しており十分な評価が困難：5 件

本剤との関連性の合理的な可能性を認める症例の集積がないことから、追加の安全対策は不要と判断している。

毛髪変色

「毛髪変色」は、再審査期間中に 5 例 5 件（いずれも非重篤）が集積された。いずれも本剤の投与状況、転帰等の詳細な情報が不足しており十分な評価が困難であった。

本剤との関連性の合理的な可能性を認める症例の集積がないことから、追加の安全対策は不要と判断している。

1.4.1.2 副作用・感染症症例報告における発現状況

再審査期間中に収集した副作用のうち、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）へ報告した副作用・感染症症例報告の状況等を別紙様式 10 に示す。

PMDA へ報告した副作用は 235 例 354 件 [HES/CEL 患者が 16 例 29 件、適応症不明患者が 172 例 236 件、適応外使用患者が 47 例 89 件] であった。そのうち、使用上の注意から予測できない副作用は 78 例 96 件、使用上の注意から予測できる副作用は 178 例 258 件であった。

なお、医薬品副作用・感染症症例報告書にて報告を行った感染症はなかった。

副作用・感染症報告をすべて電子的に行っており、別紙様式 11 は添付しない。

1.4.1.2.1 使用上の注意から予測できる副作用

使用上の注意から予測できる副作用は 178 例 258 件であった。

同系統の副作用も含め、PMDA に報告した HES/CEL 患者（16 例）に発現した主な副作用（PT）は、好中球減少症（好中球数減少を含む）が 4 例 4 件、血小板減少症（血小板数減少を含む）及び白血球減少症（白血球数減少を含む）が各 3 例 3 件であった。

PMDA に報告した適応症不明（172 例）及び適応外使用患者（47 例）に発現した主な副作用（PT）は、間質性肺疾患が 18 例 18 件、腎機能障害が 16 例 16 件、汎血球減少症が 11 例 11 件であった。

これらの副作用は、「重大な副作用」、「重要な基本的注意」の項にて注意喚起を行っている。いずれも、現行の添付文書の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考える。

1.4.1.2.2 使用上の注意から予測できない副作用

使用上の注意から予測できない副作用は 78 例 96 件であった。

PMDA に報告した HES/CEL 患者（16 例）に発現した副作用（PT）は 3 例 5 件で、その内訳は敗血症（転帰死亡）、播種性血管内凝固、心肺停止、心内膜線維症、及び器質化肺炎が各 1 件であった。そのうち、敗血症（転帰死亡）及び播種性血管内凝固、心肺停止及び心内膜線維症はそれぞれ同一症例からの報告であった。心肺停止、心内膜線維症、及び器質化肺炎は、発現日、投与状況等の情報が不足しており、本剤との関連性の評価は困難であった。敗血症（転帰死亡）

は、時間的関連性から本剤との関連性を否定できず、播種性血管内凝固は敗血症（転帰死亡）に続発し発現したと考えられた。本剤との関連性の合理的な可能性を認める症例の集積が少ないことから、追加の安全対策は不要と判断している。

PMDA に報告した適応症不明（172 例）及び適応外使用患者（47 例）に発現した主な副作用（PT）は、同系統の副作用も含め、死亡が 14 例 14 件、固形がん（膀胱癌、胃癌等を含む）が 12 例 12 件、糖尿病が 5 例 5 件、心電図 QT 延長が 4 例 4 件、敗血症（転帰死亡）、播種性血管内凝固、悪性新生物進行が各 3 例 3 件であった。

死亡、固形がん、糖尿病、及び心電図 QT 延長については「1.4.1.1 項使用上の注意から予測できない副作用・感染症の発現状況」に前述したとおりである。

敗血症（転帰死亡）、播種性血管内凝固、及び悪性新生物進行について、以下に検討内容を示す。

敗血症（転帰死亡）

「敗血症（転帰死亡）」は、再審査期間中に 3 例 3 件が集積された。いずれも本剤の投与期間や発現時期等の詳細情報が不足しており、十分な評価が困難であった。

敗血症については、添付文書の「重大な副作用」の感染症の項にて注意喚起を行っている。今回、死亡に至った症例の検討を行ったが、敗血症が重篤化し死亡に至った症例の中で本剤との関連性の合理的な可能性を認める症例がないことから、添付文書への致死性転帰の追記は不要と判断する。

今後も死亡に至る敗血症の報告に留意し慎重に対処する。

播種性血管内凝固

「播種性血管内凝固」は、再審査期間中に 3 例 3 件が集積された。3 件の内訳は以下のとおりである。

- 本剤との関連性の合理的な可能性を認めない：1 件
 - a. 原疾患（悪性黒色腫）の影響の可能性：1 件
- 本剤の投与状況、転帰等の情報が不足しており十分な評価が困難：2 件

本剤との関連性の合理的な可能性を認める症例の集積がないことから、追加の安全対策は不要と判断している。

悪性新生物進行

「悪性新生物進行」は、再審査期間中に 3 例 3 件が集積された。3 件の内訳は以下のとおりである。

- 本剤との関連性の合理的な可能性を認めない：1 件
 - a. 原疾患（急性骨髄性白血病）の進行：1 件
- 本剤の投与状況、転帰等の情報が不足しており十分な評価が困難：2 件

本剤との関連性の合理的な可能性を認める症例の集積がないことから、追加の安全対策は不要と判断している。

1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

1.4.2.1 特定使用成績調査

FIP1L1 - PDGFR α 陽性の HES 又は CEL 患者を対象とした、特定使用成績調査 (CSTI571L1401) の安全性に関する結果の概要を以下に示す。

本調査は、2012 年 2 月 22 日に開始され、2021 年 5 月 7 日に終了した。33 施設から 33 例が登録され、33 例の調査票はすべて固定された。安全性解析対象症例は、固定症例 33 例から適応外疾患／本剤調査対象外疾患の 1 例 (FIP1L1 - PDGFR α 陰性) を除く 32 例であった。

1.4.2.1.1 副作用・感染症発現状況

副作用・感染症発現状況を別紙様式 15 に示す。

安全性解析対象症例 32 例中、16 例 (50.00%) に 39 件の副作用を認めた。2 例以上に認められた副作用は、下痢が 4 例、貧血、及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 3 例、好中球減少症、好中球数減少、血小板数減少、浮腫、末梢性浮腫、及び肝機能異常が各 2 例であり、特に注意すべき副作用の発現は認められなかった。既承認のがん腫を対象に実施した特定使用成績調査として、CML 特定使用成績調査と ALL 特定使用成績調査の結果は以下のとおりであった。CML 特定使用成績調査では、安全性解析対象症例 324 例中、294 例 (90.74%) に副作用を認め、主な副作用 (20%以上) は、発疹、血中乳酸脱水素酵素増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、赤血球数減少、及び白血球数減少であった。ALL 特定使用成績調査では、安全性解析対象症例 161 例中、108 例 (67.08%) に副作用を認め、主な副作用 (5%以上) は、貧血、悪心、肝機能異常、発疹、浮腫、末梢性浮腫、ヘモグロビン減少、血小板数減少、及び白血球数減少であった。症例数が限られているため解釈には限界があるものの、既承認のがん腫での安全性プロファイルと比較して、本調査における副作用の発現割合に高い傾向は認められなかった。

重篤な副作用は 32 例中、5 例 (15.63%) に 9 件認められ、貧血、紅斑、発熱、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、好中球数減少、敗血症、末梢性浮腫、及び好中球減少症が各 1 例であった。これらのうち、転帰死亡は敗血症の 1 例のみであった。敗血症は、添付文書の重大な副作用の「感染症」の項に記載し、注意喚起している。

1.4.2.1.2 重点調査項目

本調査では、重点調査項目として「心疾患」が設定されているが、該当の有害事象は認められなかった。本調査の重点調査項目及び定義を [Table 1-6](#) に示す。

Table 1-6 重点調査項目の定義

重点調査項目	定義
心疾患	心不全 (Narrow) SMQ, 心筋症 (Narrow) SMQ

MedDRA/J version 23.1

1.4.2.1.3 安全性に影響を及ぼす患者背景要因

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討するために、以下の各患者背景要因別に副作用の発現症例数及び発現割合を算出した。

【患者背景要因】

性別、年齢区分、受診区分、FIP1L1-PDGFR α 染色体検査遺伝子検査、体重区分、罹病期間区分、本剤使用理由、アレルギー歴、医薬品副作用歴、HES 又は CEL による臓器障害・症状（心疾患、その他）、既往歴（心疾患、その他）、合併症（心疾患、肝機能障害、腎機能障害、その他）、HES 又は CEL に対する本剤投与開始以前の薬物治療、及び併用薬。

患者背景要因別に検討したところ、全般的に副作用発現のリスクが増加する可能性は低いと考えられた。ただし、一部の患者集団では例数が限定的であったため、解釈には注意が必要である。

特別な背景を有する患者集団（高齢者、腎機能障害、肝機能障害）では重篤な副作用が 3 例に認められ、非高齢者かつ肝機能障害の患者で貧血（転帰：軽快）が、高齢者かつ腎機能障害の患者で末梢性浮腫（転帰：軽快）が、高齢者かつ肝機能障害の患者で敗血症（転帰：死亡）、好中球数減少（転帰：未回復）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（転帰：軽快）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（転帰：軽快）が認められた。添付文書では、「特定の背景を有する患者に関する注意」として、高齢者及び肝機能障害を有する患者に対し注意喚起している。

1.4.3 安全性に関する措置

1.4.3.1 国内における措置

再審査期間中に国内で、緊急安全性情報、安全性速報、回収、出荷停止等の措置を必要とする事案はなかった。

1.4.3.2 外国における措置

外国措置報告の状況を別紙様式 13 に示す。

再審査期間中に安全性に関する外国の措置報告は 36 報あった。これら措置報告に対する国内での検討結果及び実施した追加の安全対策について、以下に示す。

(1) 米国添付文書改訂（識別番号 G-12000043）

2012年1月31日付で米国添付文書が改訂され、Warnings and precautionsの項に「腎不全の既往歴のある患者への注意喚起」及び「腫瘍崩壊症候群」が追記された。また、Pregnancyの項に「ヒトでの自然流産や奇形を有する児の報告」が追記された。

国内の対応：

2012年1月31日付でCDS ver1.0が作成され、「腎不全の既往歴のある患者への注意喚起」が記載された際、国内添付文書の記載変更に関しPMDA安全第二部と相談した結果、国内外の報告状況等を踏まえ改訂不要となった。現時点で集積数が少なく、国内の対応は不要と判断している。その他の改訂内容は、「腫瘍崩壊症候群」については「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に、「ヒトでの自然流産や奇形を有する児の報告」については「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載済みであり、国内の対応は不要とした。

(2) Investigator letter の発出（識別番号 G-12000156）

CQTI571A2301E1 試験で定期的に行っている Data Monitoring Committee（以下 DMC）が2012年3月5日に開催され、前回の DMC での指摘事項であった抗凝固剤併用時の硬膜下出血について、再度検討された。検討の結果、ノバルティス社は、治験責任医師に対しリスクをより明確にするための企業アクションを提示すること、抗凝固剤の種類別の硬膜下出血発現率を提示すること、及び治験責任医師や患者が本剤と抗凝固剤の併用の継続について検討するよう提案することの3点を指示された。本指示内容を医師へ伝達するため、investigator letter を発出した。

国内の対応：

国内添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に「出血（脳出血、硬膜下出血）」を記載しており、抗凝固剤の併用は肺動脈性肺高血圧症（以下、PAH）患者に特徴的である。国内では PAH の適応は承認されていないため、対応は不要とした。

(3) SmPC 改訂（識別番号 G-12000238）

2012年5月に SmPC が改訂され、4.4 Special warnings and precautions for use の項に、心疾患又はそのリスクファクターのある患者に加え「腎不全の既往歴のある患者への注意喚起」が追記された。

国内の対応：

本項の（1）に記載のとおり、PMDA 安全第二部との相談の結果、国内の対応は不要とした。

(4) PSUR11（2009年5月11日～2012年5月10日）（識別番号 G-12000325）

PSUR11 に、カナダにおいて当局の要請により、Warning の項の「肝不全」及び「消化管穿孔」に関する記載を boxed warning に昇格させたとの情報があつた。

国内の対応：

国内添付文書の「重要な基本的注意」の項に「消化管間質腫瘍患者に対する腫瘍出血」「消化管穿孔の注意喚起」及び「重篤な肝機能障害の発現に関する注意喚起」を、「重大な副作用」の項に「消化管穿孔、腫瘍出血」「肝機能障害、黄疸、肝不全」を記載しているため、国内の対応は不要とした。

(5) Core RMP 改訂（識別番号 G-12000327）

20 年 月 日付で Core RMP ver.6 に改訂され、重要な特定されたリスクから「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」、重要な潜在的リスクから「播種性血管内凝固」「自殺」が削除された。

国内の対応：

国内では RMP を策定しておらず、リスクの削除に関する国内の対応は不要とした。

(6) CDS 改訂（識別番号 G-12000387）

20 年 月 日付で CDS ver.1.3 に改訂され、Adverse drug reactions の項に「硬膜下血腫」が追記された。

国内の対応：

国内添付文書の「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項に「出血（脳出血、硬膜下出血）」の記載があり、対応は不要とした。

(7) Core RMP 改訂（識別番号 G-12000560）

20 年 月 日付で改訂された Core RMP ver.6（本項（5））にて、リスク降格の提案が欧州医薬品庁（以下、EMA）にて了承され、リスクの削除を行った。しかし、EMA ではリスク削除の提案とは捉えておらず、EMA とノバルティス社間で提案内容の解釈に齟齬があったことが判明し、EMA からの指示により、重要な特定されたリスクに「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」が、重要な潜在的リスクに「播種性血管内凝固」「自殺」が再度記載された。

国内の対応：

本項の（5）に記載のとおり、これらのリスク削除については、国内の対応不要としていたため、対応は不要とした。

(8) 米国添付文書改訂（識別番号 G-12001122）

2013年2月21日付で米国添付文書が改訂され、Adverse reactionsの項に「硬膜下血腫」が追記された。

国内の対応：

本項の（6）に記載のとおり、国内の対応は不要とした。

(9) Core RMP 改訂（識別番号 G-13000304）

2013年11月11日付で Core RMP ver.7.1 に改訂され、小児 Ph+ALL の適応追加に伴い、5.1 Limitations of ADR detection common to clinical trial development program と 5.2 Effect of exclusion criteria in the clinical trial development plan の追加及びテンプレートが変更された。

国内の対応：

国内では未承認である小児 Ph+ALL の適応追加に伴う、臨床開発プログラムにおける副作用検出の制限及び除外基準の影響の項目追加、並びにテンプレートの変更による改訂のため、対応は不要とした。

(10) URGENT SAFETY COMMUNICATION の発出（識別番号 G-13000094）

PAH 患者に対する臨床試験（CQTI571A2301E1 試験）における硬膜下血腫について、イマチニブと経口ビタミン K 拮抗剤の併用に関する追加情報が提供された。硬膜下血腫の報告は前回報告時（2012年1月9日時点）で9例の報告であったが、1例報告が追加され10例となった。ノバルティス社は治験責任医師に対し、現在経口ビタミン K 拮抗剤を投与されている患者のベネフィット・リスクの分析を行うこと、直ちに口頭で最新の安全性情報を患者に提供し、患者への情報提供資料の変更を行うこと、再度患者に同意をとること、及び患者が経口ビタミン K 拮抗剤を併用している場合には、プロトロンビン時間国際標準値（以下、INR）の高値が関連している症例も認められるため INR を注意深く監視することの実施を依頼した。

また、これらの内容を海外規制当局にも報告したところ、本剤及び経口ビタミン K 拮抗剤を併用している患者は本治験からは除外すべきとの見解を得た。これに基づき、ノバルティス社は追加対応として治験責任医師に対し、経口ビタミン K 拮抗剤を使用中の患者が試験を継続する場合は経口ビタミン K 拮抗剤の使用を中止すること、ベネフィット・リスクに基づき経口ビタミン K 拮抗剤の使用継続が必要と判断した場合は、本剤の投与を中止すること（この場合プロトコール中止基準に基づき試験中止となる）、適切な文書に患者に情報提供を行った記録を残すこと、及び再度患者の同意をとることを90日以内に行うよう依頼した。

国内の対応：

国内添付文書の「併用注意」の項には、ビタミン K 拮抗剤であるワルファリン、及び抗凝固剤の投与が必要とされる場合はヘパリンの投与が望ましい旨を記載しており、「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項に「出血（脳出血、硬膜下出血）」を記載している。また、ビタミン

K 拮抗剤の併用は PAH 患者に特徴的であり、国内では PAH の適応が承認されていないため、対応は不要とした。

(11) SmPC 改訂（識別番号 G-13000672）

SmPC が改訂され、4.8 Undesirable effects の項に「硬膜下血腫」が追記された。

国内の対応：

本項の（6）に記載のとおり、国内の対応は不要とした。

(12) QTI571 臨床試験の終了（識別番号 G-13000891）

ノバルティス社は実施中であった PAH 患者に対する臨床試験（CQTI571A2301E1, CQTI571A2102E1, CSTI571E2203 試験）を終了し、予定されていた国際共同治験 CQTI571A2314 試験を実施しないことを決定した。悪性腫瘍領域におけるベネフィット・リスクの評価に変更はなく、本剤を使用した悪性腫瘍領域の試験において影響はない。

国内の対応：

本情報をもって本剤の悪性腫瘍領域におけるベネフィット・リスクの評価に変更はなく、国内の対応は不要とした。

(13) CDS 改訂（識別番号 G-13000908）

20 年 月 日付で CDS ver.1.5 に改訂され、Adverse drug reactions の項に「好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（以下、DRESS）」が追記された。

国内の対応：

国内添付文書への追記については、一般的に用いられている「薬剤性過敏症症候群」としての記載を提案し、PMDA 安全第二部と相談を実施したが、国内外の報告状況を踏まえ追記不要となった。現時点では検討時の状況から変更なく、国内の対応は不要とした。

(14) SmPC 改訂（識別番号 G-14000186）

SmPC が改訂され、4.8 Undesirable effects の項に「DRESS」が追記された。

国内の対応：

本項の（13）に記載のとおり、国内の対応は不要とした。

(15) CDS 改訂（識別番号 G-14000343）

20 年 月 日付で CDS ver.1.6 に改訂され、「胃前庭部毛細血管拡張症（以下、GAVE）」に関する内容が追記された。

主な変更点は以下のとおり。

Warnings and precautions

「市販後において、CML、ALL 及び他の疾患の患者に、消化管出血の稀な原因である GAVE の発現が報告されている。必要に応じて、グリベックの投与中止を検討すること。」との記載が追記された。

Adverse drug reactions

- Table 7-2 Adverse reactions from Post-marketing reports

「Gastrointestinal disorders」の項に「GAVE」が追記された。

- Description of selected Adverse Drug Reactions

「Hemorrhage」の項に「市販後において、グリベック使用患者に、胃前庭部毛細血管拡張症 (GAVE) の発現がまれに報告されている。」との記載が追記された。

国内の対応：

国内添付文書の「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項に「GAVE」の記載があり、対応は不要とした。

(16) SmPC 改訂（識別番号 G-15000302）

SmPC が改訂され、4.4 Special warnings and precautions for use の項に以下の記載が追記された。

- 「Gastrointestinal haemorrhage」の項

さらに、市販後において、CML、ALL と他の疾患（section 4.8 参照）の患者に、消化管出血を引き起こす稀な原因として GAVE が報告されている。必要に応じて、グリベックの投与中止を考慮すること。

- 「Laboratory tests」の項

イマチニブの長期投与が医学的に重要な腎機能の低下をもたらすことが示唆された。そのため、イマチニブ投与前には腎機能の検査を行い、治療中は慎重に観察すること。腎機能障害のリスクのある患者は特に注意すること。腎機能障害が認められた場合には、標準的なガイドラインに沿った適切な検査と処置を実施すること。

国内の対応：

国内添付文書の「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項に「GAVE」及び「重篤な腎障害」を記載しており、国内の対応は不要とした。

(17) 米国添付文書改訂（識別番号 G-15000537）

2015 年 1 月 30 日付で米国添付文書が改訂され、Warnings and precautions の項に、以下の内容が追記された。

- 「体液貯留及び浮腫」の項

慢性期 Ph+CML 初発患者を対象としたイマチニブとニロチニブの無作為化比較試験において、イマチニブ投与群の 2.5% 及びニロチニブ 300 mg (bid) 投与群の 3.9% に重篤 (Grade 3 or 4) な体液貯留が発現した。滲出液（胸水、心嚢液貯留、腹水）又は肺水腫はイマチニブ投与群の

2.1% (Grade3 or 4 の発現なし) 及びニロチニブ 300 mg (bid) 投与群の 2.2% (Grade3 or 4 は 0.7%) に発現した。

- 「うっ血性心不全及び左室機能不全」の項

別の慢性期 Ph+CML 初発患者を対象としたイマチニブとニロチニブの無作為化比較試験において、イマチニブ投与群の 1.1%及びニロチニブ 300 mg (bid) 投与群の 2.2%に心不全が発現した。また、重篤 (Grade3 or 4) な心不全がイマチニブ及びニロチニブの各群の 0.7%に発現した。心疾患をもつ患者又は心関連のリスク因子のある患者又は腎障害の既往のある患者は注意深くモニタリングしなければならない。また、心障害又は腎障害を示唆する徴候又は症状が認められた場合には診断し治療すること。

- 「出血」の項

慢性期 Ph+CML 初発患者を対象としたイマチニブとニロチニブの無作為化比較試験において、イマチニブ投与群の 1.4%及びニロチニブ 300 mg (bid) 投与群の 2.9%に消化管出血が発現した。イマチニブ投与群においては Grade3 or 4 の発現はなかったが、ニロチニブ 300 mg (bid) 投与群の 0.7%で発現を認めた。

なお、市販後の投与経験においても、GAVE が報告されていた。

国内の対応：

心疾患又はその既往歴のある患者については国内添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に、体液貯留（胸水、腹水、肺水腫、心膜滲出液、うっ血性心不全）と GAVE は「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項に、それぞれ記載されている。腎障害の既往歴のある患者については、本項の (1) に記載のとおり、国内の対応は不要とした。

(18) Core RMP 改訂 (識別番号 G-15000634)

20 年 月 日付で Core RMP ver.8.0 に改訂された。主な改訂理由は、南アフリカと台湾での承認に伴い「Vativio (グリベックとは異なる製品名)」に関する記載が追記された。

その他の主な改訂箇所は以下のとおり。

6.1 Action taken by regulatory authorities and/or marketing authorization holders for safety reasons

「Table 6-1 Detailed description of action taken since last updated to the action」に DRESS と GAVE について追記された。

7.3 Details of important identified and potential risks from clinical development and post authorization experience (including newly identified)

GIST の総患者数の増加に伴い、すべてのリスクの表中に記載されている、頻度、重篤度/転帰及び症例経過に関する情報が更新された。

国内の対応：

「DRESS」「GAVE」のいずれについても重要なリスクとして新たに追加されたものでないため、国内の対応は不要とした。

(19) SmPC 改訂協議情報（識別番号 G-15001105）

EMA のファーマコビジランス・リスク評価委員会（以下、PRAC）にて、B 型肝炎ウイルス（以下、HBV）の再活性化について、SmPC 改訂が協議されているとの情報を得た。

SmPC 改訂案は以下のとおり。

4.4 Special warnings and precautions for use

B 型肝炎ウイルス再活性化

B 型肝炎キャリアの患者において、BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害剤（以下、TKI）投与後に B 型肝炎の再活性化がみられた。肝移植や死亡に至った急性肝不全や劇症肝炎の症例もある。

グリベック／タシグナ投与前には HBV の検査を行うべきである。投与前に B 型肝炎陽性（活動性疾患含む）の患者及び投与中に B 型肝炎ウイルス陽性になった患者は、B 型肝炎治療専門家に相談すべきである。グリベック／タシグナの投与が必要な B 型肝炎キャリアの患者は、投与中、又は投与中止後数ヵ月間は B 型肝炎活性化の症状や徴候を注意深く観察すること（section 4.8 参照）。

4.8 Undesirable Effects

感染症および寄生虫症：B 型肝炎再活性化（頻度不明）

BCR-ABL TKI に関連した B 型肝炎の再活性化が報告されている。急性肝炎若しくは劇症肝炎から肝移植や死亡に至った例もある（section 4.4 参照）。

国内の対応：

HBV の再活性化については、国内添付文書の「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項に HBV の再活性化があらわれることがあるとの注意喚起の記載があるため、国内の対応は不要とした。

(20) 保健当局へのレター発出（識別番号 G-15001187）

BCR-ABL TKI であるタシグナ（ニロチニブ，AMN107），グリベック（イマチニブ，STI571）の投与を受けた患者の HBV 再活性化のリスクについて、ノバルティス社から保健当局へのレターが発出された。

主な内容は以下のとおり。

PRAC から 2015 年 11 月に、ノバルティス社を含むグリベック、スプリセル、タシグナ、ボシユリフ、及びイクルシグの製造販売業者に対して、BCR-ABL TKI（イマチニブ，ニロチニブ，ダサチニブ，ボスチニブ，ポナチニブ）の投与を受けた患者の HBV の再活性化に関連する自発的報告及び臨床試験での有害事象の累積的レビューを提出するよう要請があり、文献調査も要請された。

EMA は、BCR-ABL 投与患者における HBV 再活性化関連の症例について、入手できるデータをすべて審査し、各 BCR-ABL TKI には、この薬効群に共通の作用があることを示す確実なエビデンスがあり、また、HBV 再活性化症例が記録されていると結論付けた。EMA はこの評価に基

づき、EU に対して、グリベック、タシグナを含むすべての BCR-ABL TKI の処方情報（SmPC 及び PIL）を改訂して、新たな安全性情報を反映させるように勧告を出した。さらに EMA からは、EU で共通の「Dear Healthcare Professional Communication（DHPC）」（医療専門家向け通知）を作成することも要請されている。

安全性に関わる懸念の概要

HBV 長期キャリアの患者に対する BCR-ABL TKI の投与後に、HBV 再活性化が認められている。HBV 再活性化を来した患者の一部では、急性肝機能不全又は劇症肝炎が発現し、肝移植が必要となった患者や、致死転帰をたどった患者が認められている。

安全性に関わる懸念の背景

一部の BCR-ABL TKI に関する製造販売後調査において、HBV 再活性化を呈した症例が報告されている。これらの症例報告からは、HBV 再活性化は BCR-ABL TKI 投与のいずれの時点においても生じ得ることが示されている。再活性化が認められた患者には、B 型肝炎の既往やベースラインにおける血清学的状態が不明の患者もいた。ウイルス量の増加又は血清検査陽性は、HBV 再活性化の時点で検出された。一部の患者において急性肝機能不全又は劇症肝炎が発現し、そこから肝移植、又は致死転帰に至ったことが報告されている。

グリベックの投与を受けた患者に対する影響

HBV 再活性化に関する疫学研究、臨床試験症例、Novartis ARGUS 安全性データベースからの報告、文献レビュー、WHO 医薬品モニタリング協力センターの副作用情報データベース（Vigibase）及び FDA 有害事象報告システム（AERS）からの報告等、入手できる関連データをすべてレビューした結果、イマチニブ投与患者のうち少数で HBV 再活性化が認められており、HBV 再活性化におけるイマチニブの関与を否定することはできなかった。現在では、HBV 再活性化の検査や抗ウイルス療法の実施は広く可能になっており、HBV 再活性化は一般的に検出可能かつ治療が可能な事象である。結論として、ノバルティス社はグリベックのベネフィット・リスクのプロファイルに変わりはないと考えている。

入手可能なデータのレビューを受けて取られた措置

詳細評価の実施とともに、以下の措置が講じられている。

- グリベック、タシグナが承認されている国すべての保健当局に対して、各国共通の DHPC の送付を予定している。
- BCR-ABL TKI 投与患者における HBV 再活性化リスクに関する各国の試験医師向け通知を、グリベック、タシグナを用いた臨床試験に参加しているすべての治験責任医師に送付する。
- 製品情報、年次安全性報告等のグリベック／タシグナ関連文書を、新たな情報を追加して改訂する。
- ノバルティス社による臨床試験の治験実施計画書、説明同意文書、治験薬概要書に、BCR-ABL TKI 投与患者における HBV 再活性化リスクを反映するよう改訂する。

ノバルティス社が最も重視するのは患者の安全であるため、さらなる内部評価の情報があれば保健当局に知らせ、関連資料はすべて速やかに提供する。

国内の対応：

本項の（19）に記載のとおり、国内の対応は不要とした。

(21) Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) の発行（識別番号 G-15001189）

グリベック（イマチニブ）／タシグナ（ニロチニブ）の HBV 再活性化のリスクと治療前の患者の HBV を検査する必要があることに関し、ノバルティス社は DHPC を発行した。

主な内容は以下のとおり。

概要：

HBV 長期キャリアの患者におけるイマチニブ／ニロチニブを含む BCR-ABL TKI 投与後の HBV 再活性化症例

勧告事項：

- 患者にイマチニブ／ニロチニブ投与を開始する前に、B 型肝炎の感染検査を実施する。
- 現在イマチニブ／ニロチニブを投与している患者については、ベースラインにおける B 型肝炎感染検査の結果を確認して、長期ウイルスキャリアを特定する。
- B 型肝炎の血清検査が陽性の患者（活動性疾患が認められる患者を含む）に投与を開始する前に、又は治療中に B 型肝炎の感染検査が陽性になった患者が認められた場合には、肝疾患及び B 型肝炎治療の専門医に相談する。
- HBV のキャリアに対するイマチニブ／ニロチニブの投与が必要な場合は、投与期間中及び投与終了後数ヵ月間は、B 型肝炎の活動性感染を示す徴候及び症状を注意深く観察する。

安全性に関わる懸念の背景及び次の対策

EMA からの要請により、臨床試験からのデータに関して最近実施した累積的レビューの結果や市販後の経験から、長期 HBV キャリアの患者に BCR-ABL TKI を投与した後に HBV 再活性化が生じ得ることが明らかになった。このような患者の中には、急性肝機能不全又は劇症肝炎を来して、肝移植が必要となった患者、又は致命的転帰をたどった患者がいる。症例報告では、HBV 再活性化は BCR-ABL TKI 投与のいずれの時点でも生じ得ることが示されている。再活性化が認められた患者の一部では、B 型肝炎の既往が確認されているが、ベースラインにおける血清学的状態が不明の患者もいる。ウイルス量の増加又は血清検査陽性は、HBV 再活性化の時点で検出された。EMA は 2016 年 2 月 25 日に、EU において、HBV 再活性化は BCR-ABL TKI の薬効群に共通する作用であると考えられると結論付けた。ただし、投与中における HBV 再活性化のメカニズム及び頻度については、現時点では不明である。

ノバルティス社は以下の措置を講じる。

- 製品情報、年次安全性報告等のグリベック／タシグナ関連資料を、新たな情報を追加して改訂する。
- ノバルティス社による臨床試験の治験実施計画書、説明同意文書、治験薬概要書に、イマチニブ／ニロチニブ投与患者における HBV 再活性化リスクを反映させて、改訂する。

国内の対応：

本項の（19）に記載のとおり、国内の対応は不要とした。

(22) SmPC 改訂勧告（識別番号 G-15001230）

EMA の PRAC にて、B 型肝炎の再活性化について、SmPC 改訂を勧告された。

改訂箇所は以下のとおり。

4.4 Special warnings and precautions for use

B 型肝炎ウイルス再活性化

B 型肝炎キャリアの患者において、BCR-ABL TKI 投与後に B 型肝炎の再活性化がみられた。肝移植や死亡に至った急性肝不全や劇症肝炎の症例もある。

グリベック／タシグナ投与前には HBV の検査を行うべきである。投与前に B 型肝炎陽性（活動性疾患含む）の患者及び投与中に B 型肝炎ウイルス陽性になった患者は、B 型肝炎治療専門家に相談すべきである。グリベック／タシグナの投与が必要な B 型肝炎キャリアの患者は、投与中、又は投与中止後数ヵ月間は B 型肝炎活性化の症状や徴候を注意深く観察すること（section 4.8 参照）。

4.8 Undesirable Effects

感染症および寄生虫症：B 型肝炎再活性化（頻度不明）

BCR-ABL TKI に関連した B 型肝炎の再活性化が報告されている。急性肝炎若しくは劇症肝炎から肝移植や死亡に至った例もある（section 4.4 参照）。

国内の対応：

本項の（19）に記載のとおり、国内の対応は不要とした。

(23) CDS 改訂（識別番号 G-16000041）

20 年 月 日付で CDS ver.2.1 に改訂され、HBV の再活性化に関する内容が追記された。

改訂箇所は以下のとおり。

6 Warnings and precautions

B 型肝炎ウイルス再活性化

B 型肝炎キャリアの患者において、BCR-ABL TKI 投与後に B 型肝炎の再活性化がみられた。肝移植や死亡に至った急性肝不全や劇症肝炎の症例もある。

グリベック投与前には HBV の検査を行うべきである。投与前に B 型肝炎陽性（活動性疾患含む）の患者及び投与中に B 型肝炎ウイルス陽性になった患者は、B 型肝炎治療専門家に相談すべ

きである。グリベックの投与が必要な B 型肝炎キャリアの患者は、投与中、又は投与中止後数ヵ月間は B 型肝炎活性化の症状や徴候を注意深く観察すること（7 Adverse drug reactions 参照）。

7 Adverse drug reactions

臨床試験からの追加データ

感染症および寄生虫症：B 型肝炎ウイルスの再活性化（頻度不明）

国内の対応：

本項の（19）に記載のとおり、国内の対応は不要とした。

(24) 医療専門家向けレターの発出（識別番号 G-16000092）

ドイツにて、BCR-ABL TKI による HBV 再活性化リスク、治療開始前に考慮すべきことについて、医療専門家向けレターが発出された。

主な内容は以下のとおり。

臨床試験及び市販後報告からのデータのレビューにより、HBV キャリアである患者において、BCR-ABL TKI 投与後の HBV 再活性化が発生しており、一部症例では、急性肝不全又は劇症肝炎を発症し、肝移植又は死亡に至ったことが明らかになった。

勧告事項：

- BCR-ABL TKI 治療開始前に患者の HBV 感染について検査すべきである。
- BCR-ABL TKI 治療開始時に血清学的に HBV 陽性を示す患者は、肝臓専門医師の診察を受けるべきである。治療中に陽性となった患者も同様である。
- BCR-ABL TKI 治療が必要な HBV キャリアである患者については、治療期間中及び治療終了後数ヵ月間、活性化の徴候・症状等について注意深くモニタリングすべきである。

EMA 及び BfArM の勧告に従い、すべての BCR-ABL TKI の製品概要及び添付文書の安全性情報が更新されている。

国内の対応：

本項の（19）に記載のとおり、国内の対応は不要とした。

(25) 医療専門家向けレターの発出（識別番号 G-16000091）

フランスにて、BCR-ABL TKI による HBV 再活性化について、医療専門家向けレターが発出された。

主な内容は以下のとおり。

臨床試験及び市販後報告からのデータのレビューにより、BCR-ABL TKI による治療を受けている慢性 HBV 感染症の患者において、HBV 再活性化の症例が報告されていることが示された。これらの一部の症例では、急性肝不全、又は死亡若しくは肝移植となる肝不全が発症した。

EMA とフランス医薬品・保健製品安全庁（ANSM）の同意の下、グリベック、スプリセル、タシグナ、ボシュリフ及びアイクルシグの製造販売業者は、以下のような勧告を通知している。

- すべての患者に対し、BCR-ABL TKI 治療の開始前に HBV 感染症のスクリーニングを実施すべきである。
- 治療開始前に血清学的に B 型肝炎陽性を示す患者、BCR-ABL TKI 治療中に陽性となった患者は、肝臓病学を専門とする医師の診察を受けるべきである。
- BCR-ABL TKI 治療を受けている HBV 患者を、治療期間中及び治療数ヵ月後にモニタリングすべきである。

現在、HBV 再活性化に関する発症機序は解明されていないが、HBV 再活性化は BCR-ABL TKI のクラスエフェクトであるとみなされている。

本件に関する新たな安全性情報を含めるため、BCR-ABL TKI の製品概要及び添付文書が改訂される。

国内の対応：

本項の (19) に記載のとおり、国内の対応は不要とした。

(26) カナダ添付文書、患者向け情報の改訂（識別番号 G-16000195）

カナダ保健省は、BCR-ABL TKI（グリベック、タシグナ、ボシュリフ、スプリセル及びアイクルシグ）の B 型肝炎再活性化のリスクについて、製造業者（ジェネリック薬の製造業者を含む）と連携して、カナダの添付文書、患者向け情報を改訂する予定であるとの情報を入手した。

勧告事項は以下のとおり。

- BCR-ABL TKI 治療開始前に患者の HBV 感染について検査すること。
- HBV の慢性的なキャリア患者（疾患の活動性がある患者を含む）及び治療中に HBV 陽性となった患者の治療を開始する前に、肝疾患及び HBV 治療の専門医に相談すること。
- BCR-ABL TKI 治療が必要な HBV キャリア患者については、治療期間中及び治療終了後数ヵ月間、活動性 HBV 感染の徴候や症状について注意深くモニタリングすること。

国内の対応：

本項の (19) に記載のとおり、国内の対応は不要とした。

(27) Core RMP 改訂（識別番号 G-16000286）

20 年 月 日付けで Core RMP ver.9.0 に改訂され、重要な特定されたリスクに「B 型肝炎ウイルス再燃」が追加された。また、当該リスクに対して、安全性監視活動及びリスク最小化計画が追加された。

国内の対応：

RMP（EU-RMP ver.11.0, 2016 年 8 月 2 日改訂）において、重要な特定されたリスクから「B 型肝炎ウイルス再燃」は除外されており、国内の対応は不要とした。

(28) Dear Health Care Professional (DHCP) レターの発出（識別番号 G-16000289）

イギリスにて、BCR-ABL TKI による HBV 再活性化について、DHCP レターが発出された。

主な内容は以下のとおり。

HBV 長期キャリアの患者におけるイマチニブ／ニロチニブを含む BCR-ABL TKI 投与後の HBV 再活性化症例

勧告事項：

- 患者に BCR-ABL TKI 投与を開始する前に、B 型肝炎の感染検査を実施する。
- B 型肝炎の血清検査が陽性の患者（活動性疾患が認められる患者を含む）に対して投与を開始する前に、また治療中に B 型肝炎の感染検査が陽性になった患者が認められた場合には、肝疾患及び B 型肝炎治療の専門医に相談する。
- HBV のキャリアに対する BCR-ABL TKI の投与が必要な場合は、投与期間中及び投与終了後数ヵ月間は、B 型肝炎の活動性感染を示す徴候及び症状を注意深く観察する。

国内の対応：

本項の（19）に記載のとおり、国内の対応は不要とした。

(29) Medicines Safety Update（識別番号 G-16000571）

オーストラリア当局（以下、TGA）による Medicines Safety Update に BCR-ABL TKI と HBV の再活性化について掲載された。

主な内容は以下のとおり。

- ウイルスの慢性的なキャリア患者において BCR-ABL TKI 投与後に HBV の再活性化が発現したことが医療専門家に通知されている。一部の症例は急性肝不全又は劇症肝炎を発症し、肝移植又は死亡に至った。
- オーストラリアで販売されている BCR-ABL TKI にはイマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ポナチニブが含まれる。
- 慢性的な HBV キャリアにおける BCR-ABL TKI 投与後の HBV 再活性化は、EMA の PRAC によるレビューで示された。
- 医療専門家に対して、B 型肝炎の血清検査が陽性の患者に対して投与を開始する前に、また治療中に B 型肝炎の感染検査が陽性になった患者が認められた場合には、肝疾患及び B 型肝炎治療の専門医に相談することを記載。
- TGA は、各製品の製品情報に適切な HBV 再活性化に関する使用上の注意を含めるため、オーストラリアの BCR-ABL TKI の製造販売業者と連携している。

国内の対応：

本項の（19）に記載のとおり、国内の対応は不要とした。

(30) CDS 改訂（識別番号 G-16000664）

20 年 月 日付で CDS ver.2.2 に改訂され、Adverse drug reactions の項に「投与中止に伴う筋骨格系疼痛（筋肉痛，四肢痛，関節痛，骨痛，脊椎痛等）」が追記された。

国内の対応：

「投与中止に伴う筋骨格系疼痛（筋肉痛，四肢痛，関節痛，骨痛，脊椎痛等）」は，国内添付文書「その他の副作用」に「投与中止に伴う筋骨格系疼痛」として記載され，注意喚起を行っているため，国内の対応は不要とした。

(31) SmPC 改訂（識別番号 G-16000821）

2016 年 5 月 11 日付で SmPC が改訂され，4.4 Special warnings and precautions for use 及び 4.8 Undesirable effects の項に HBV 再活性化について追記された。

主な改訂点は以下のとおり。

4.4 Special warnings and precautions for use

B 型肝炎ウイルス再活性化

B 型肝炎キャリアの患者において，BCR-ABL TKI 投与後に B 型肝炎の再活性化がみられた。肝移植や死亡に至った急性肝不全や劇症肝炎の症例もある。

グリベック投与前には HBV の検査を行うべきである。投与前に B 型肝炎陽性（活動性疾患含む）の患者及び投与中に B 型肝炎ウイルス陽性になった患者は，B 型肝炎治療専門家に相談すべきである。グリベックの投与が必要な B 型肝炎キャリアの患者は，投与中，又は投与中止後数ヵ月間は B 型肝炎活性化の症状や徴候を注意深く観察すること。（section 4.8 参照）。

4.8 Undesirable Effects

感染症および寄生虫症：B 型肝炎再活性化（頻度不明）

BCR-ABL TKI に関連した B 型肝炎の再活性化が報告されている。急性肝炎若しくは劇症肝炎から肝移植や死亡に至った例もある（section 4.4 参照）。

国内の対応：

本項の（19）に記載のとおり，国内の対応は不要とした。

(32) WHO Pharmaceuticals Newsletter（識別番号 G-16000905）

WHO Pharmaceuticals Newsletter（2016 年，No.5）において，TGA とシンガポール当局（以下，HSA）による，BCR-ABL TKI の添付文書に HBV 再活性化のリスクを含める改訂，及びこれに関する医療従事者への連絡について報告された。

TGA と HSA の対応は以下のとおり。

TGA は，企業とともに BCR-ABL TKI の添付文書改訂を行った。本改訂には HBV 再活性化のリスクに関する使用上の注意への追記が含まれた。HBV 再活性化の症例について，PRAC は，

BCR-ABL TKI 投与中のどのタイミングでも HBV 再活性化は起こり得ると評価しており、この評価結果を受け、TGA は医療従事者に以下の情報提供を行った。

- HBV キャリアの患者では、BCR-ABL TKI 投与後に HBV 再活性化が起きる可能性がある。
- いくつかの症例では急性肝不全あるいは劇症肝炎に至り、さらに肝移植や致死的転帰が報告された。

HSA は、BCR-ABL TKI（ダサチニブ、イマチニブ、ニロチニブ）の添付文書改訂を行った。本改訂には HBV 再活性化のリスクに関する追記が含まれた。HSA は、2005 年、2011 年、2012 年にイマチニブ投与患者での B 型肝炎感染に関する報告を受領しており、イマチニブ及びニロチニブ投与に伴う HBV 再燃のリスクの伝達目的で、2 通の Dear Health-care Professional Letters を発行した。これらのレターでは、治療開始前の HBV 感染に関するスクリーニングの必要性が強調されている。

国内の対応：

本項の（19）に記載のとおり、国内の対応は不要とした。

(33) EU-RMP 改訂（識別番号 G-16000917）

2016 年 8 月 2 日付で EU-RMP ver.11.0 に改訂され、重要な特定されたリスクから「B 型肝炎ウイルス再活性化」が除外され、当該リスクに関するリスク最小化計画も除外された。

国内の対応：

本項の（27）に記載のとおり、国内の対応は不要とした。

(34) Medication Guides 掲載（識別番号 G-17000544）

ジャクスタピッド（ロミタピド）の Medication Guides が新たに掲載され、7. DRUG INTERACTIONS の項にイマチニブが併用禁忌として追記された。

国内の対応：

国内添付文書では「禁忌」の項に「ロミタピドを投与中の患者」「併用禁忌」の項に「ロミタピド（ジャクスタピッド）」の記載があるため、国内の対応は不要とした。

(35) 米国添付文書改訂（識別番号 G-17000641）

2017 年 9 月 6 日付で米国添付文書が改訂され、Warnings and Precautions の項に本剤投与患者で腎機能の低下が起きる可能性があること、本剤投与に際しては腎機能を評価すること、投与前からの腎機能障害、糖尿病、高血圧、うっ血性心不全等の、腎機能障害のリスク因子のある患者への注意喚起が追記され、Adverse reactions の項に腎毒性が追記された。

国内の対応：

腎毒性については国内添付文書の「重大な副作用」の項に「重篤な腎障害」として記載している。腎機能障害のリスク因子のある患者への注意喚起については、20 年 月 日改訂の CDS

に追記された際、国内添付文書の記載変更について PMDA 安全第二部と相談を実施し、改訂不要となったため、対応不要とした。

(36) SmPC 改訂情報（識別番号 AG-19100327）

EMA 中央承認製品の付属資料の更新通知要件のリストより、SmPC 4.4 項及び 4.8 項に「血栓性微小血管症」が追記された。

主な改訂箇所は以下のとおり。

4.4 Special warnings and precautions for use

BCR-ABL TKI は血栓性微小血管症（TMA）と関連しており、グリベックでも個別症例が報告されている（section 4.8 参照）。グリベックを投与された患者で TMA と関連する検査所見や臨床所見を認めた場合は、治療を中止し、ADAMTS13 活性や抗 ADAMTS13 抗体等、TMA の評価を行うこと。ADAMTS13 活性の低下と連動して抗 ADAMTS13 抗体の値が上昇した場合は、グリベックの再投与は避けること。

4.8 Undesirable Effects

血液およびリンパ系障害：血栓性微小血管症（rare）

国内の対応：

SmPC は改訂されたが、最新の PSUR（2018 年 5 月 11 日～2021 年 5 月 10 日）において、ノバルティス社はすべての利用可能な累積データのレビューを実施し、TMA を未確定のシグナルと評価しており、CDS は改訂不要と判断した。国内においても、同様に添付文書の改訂は不要と判断した。

1.4.4 安全性に関する研究報告

研究報告の状況を別紙様式 14 に示す。

再審査期間中に安全性に関する研究報告は 11 報あった。これら研究報告に対する国内での検討結果を以下に示す。

なお、国内で追加の安全対策を必要とする事案はなかった。

(1) イマチニブによる心毒性におけるオートファジーの役割（識別番号 F-12000025）

新生仔ラット心筋細胞に対しイマチニブ（1-10 μ M, 6-24hr）処理を行った。イマチニブはミトコンドリア酸化ストレスを増大させ（MitoSOX 蛍光法）、ミトコンドリア膜電位を低下させ、心筋細胞アポトーシス（核形態計測法及び caspase-3 法）が濃度依存的に検出された。一方、イマチニブにより筋細胞のオートファジーが誘発された。オートファジー阻害物質である 3-メチルアデニン（3 MA）と、オートファジー遺伝子 5 に対する siRNA のトランスフェクションにて、アポトーシスがそれぞれ 60%、30%増大した。マウスを 3 MA 投与群並びに非投与群にわけて、イマチニブ（200 mg/kg/day）を 5 週間投与した。イマチニブ投与により心エコーで左心室肥大、左室

駆出率低下が確認された。さらに TUNEL アッセイ法と LC3-II の発現の確認によりアポトーシス心筋細胞率が増加していることが判明した。3 MA 併用によりイマチニブ誘発心筋細胞アポトーシスが 3 倍，左心室の機能障害が 20%にそれぞれ増加した。これらの結果から，イマチニブは心筋細胞のアポトーシスを引き起こし，その結果心機能の低下を来すが，同時に誘導された心筋細胞のオートファジーが心筋細胞のアポトーシス抑制に有益に働き，心保護的に作用することが示唆された。

国内の対応：

2009 年，2010 年，2011 年の発表では，低用量のイマチニブが心筋細胞のアポトーシスを誘発し，このような状況下ではオートファジーが細胞保護性に働くこと，*in vivo* モデルではオートファジー阻害により心機能の悪化を来したことからイマチニブ誘導性のオートファジーは細胞保護的に働いたとの結果が報告された。本報告から入手した新たな情報は，イマチニブは心筋細胞においてアポトーシスを濃度依存的に誘発したこと，*in vivo* モデルではイマチニブ投与誘発性心機能障害がオートファジー阻害薬でさらに悪化することが心エコーにより確認されたことである。すなわち *in vivo* モデルではイマチニブ誘発性のオートファジーは細胞保護的に働いたとの結果であった。国内添付文書において，「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に心疾患又はその既往歴のある患者を設定しており，「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項に心膜滲出液，うっ血性心不全，心タンポナーデを記載していることから，国内の対応は不要とした。

(2) 小児 CML の標準治療確立のための研究（識別番号 F-12000128）

18 歳未満の小児 CML 患者 48 例について年齢，性別，身長，イマチニブ投与量を後方視的に解析した。身長：診断時の身長偏差値（SDS）の中央値は+0.01SD，調査時の身長 SDS の中央値は-0.85SD と有意な身長の低下が認められた。年齢と成長障害との関連性：思春期前（男児 11 歳未満，女児 9 歳未満）にイマチニブ投与を開始された群（27 症例）で有意に身長 SDS の低下がみられたが，思春期以降にイマチニブ投与を開始された群（21 症例）では成長障害は顕著ではなかった。また，前思春期年齢から思春期年齢にかけて継続的にイマチニブを投与された症例では，思春期年齢に達すると身長がキャッチアップする傾向がみられた。本研究からイマチニブによる成長障害が明らかとなった。特にイマチニブ投与開始時年齢が思春期前の児ほど成長障害が重篤である一方，思春期以降の児では成長障害は軽度又は認めないことが示された。また，年少時から長期的にイマチニブを継続内服している症例において，思春期年齢に達してから成長障害の程度が緩和される傾向がみられ，イマチニブによる成長障害は性ホルモン及び成長ホルモンが協調的に作用する思春期の成長においては影響が少ない可能性が示唆された。これは，イマチニブによる広汎なチロシンキナーゼ阻害の結果生じる，骨のリモデリング障害及び成長ホルモン産生障害の関連が考えられる。

国内の対応：

小児の成長遅延の報告については、国内添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載があるため、国内の対応は不要とした。

(3) ラットにおけるイマチニブ誘発心毒性の多面的評価（識別番号 F-12000239）

in vivo 実験 1：高血圧自然発症ラット（SHR）にイマチニブを 10, 30, 50 mg/kg の用量で 10 日間投与した結果、全投与群において心筋細胞の空胞変性と筋原線維の消失を特徴とする心臓病変が認められた。*in vivo* 実験 2：Sprague-Dawley ラット（SD）及び SHR にイマチニブを 50 又は 100 mg/kg の用量で 14 日間投与した結果、両系統のラットにおいて心臓病変が認められた。心臓病変の平均スコア及び平均血清中心臓トロポニン I 濃度は、SD 系ラットに比べて SHR で高値を示した。心組織のマイクロアレイ解析では、小胞体ストレス反応、蛋白質フォールディング、血管発生及び血管リモデリングに関連する遺伝子の発現増加が、イマチニブの用量に依存して認められた。イマチニブ投与に伴い、ネクロシス、オートファジー及びアポトーシスによる心筋細胞死が認められた。*in vitro* 実験：イマチニブ（5-40 μ M, 72h）は、単離心筋細胞における変化（筋原線維の消失、サルコメア α -アクチニンの高度の破壊、アポトーシス、乳酸脱水素酵素遊離の増加）を誘導した。イマチニブの心毒性は、複雑な機序による細胞の変化を介して発現し、その重症度は動脈圧に影響される可能性が示唆された。

国内の対応：

本文献によりイマチニブが *in vitro*（ラット心筋細胞）及び *in vivo*（ラット）において心毒性を誘導することが示されたが、ラットにおける本実験結果がヒトでの心関連事象の発現とその機序に直接結び付くかどうかについては不明である。また、国内添付文書において、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に心疾患又はその既往歴のある患者を設定しており、「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項に心膜滲出液、うっ血性心不全、心タンポナーデを記載していることから、国内の対応は不要とした。

(4) GIST の日本人患者におけるイマチニブ療法の前向き観察研究：長期追跡調査と二次癌（識別番号 F-12000270）

GIST 患者に対するイマチニブの長期投与によるアウトカムを分析するために、70 例の患者を対象に前向き観察研究が行なわれた。観察期間の中央値は 68 ヶ月であった。結果として、7 例の患者（10%）にて二次癌が発現した。内訳は、膀胱癌 2 例、腎細胞癌 1 例、骨髄腫 1 例、肺扁平上皮癌 1 例、食道扁平上皮癌 1 例、胃腺癌 1 例であった。2005 年の 65-69 歳における癌有病率は 1,196 人/100,000 人・年であり、これと比較すると、本研究における 68 ヶ月の発癌率（10%）は高く思われる。さらに、本研究にて発現が見られた二次癌 7 例中 3 例は泌尿生殖器系の癌であった。ラットを用いた研究では、2 年間のイマチニブ投与により泌尿生殖器系の発癌率が有意に増加したとの報告がある。一方、GIST 患者の二次癌は遺伝的背景からも考察する必要がある。4,813 例の GIST 患者を対象にした研究では、推定二次癌発現率は 13%と報告されている。また、

783 例の GIST 患者を対象にした別の研究では、20%の患者に二次癌が発現し、さらにその中の 33%は泌尿生殖器系の癌であったと報告されている。GIST 患者に癌を発現しやすい素因があるのか、また GIST 患者におけるイマチニブ投与と二次癌発現との間に関連性があるのか明らかにするためには、全国的な調査研究が必要である。

国内の対応：

イマチニブを投与中の GIST 患者において、二次癌発現率が一般人口よりも高かったとの結果であったが、GIST 患者全体を対象とした、例数のより多い他の研究結果の二次癌発現率 (Agaimy et al. 2006, Pandurengan et al. 2010) と比較すると低かった。また、二次癌 7 例中 3 例が泌尿生殖器系の癌であったが、GIST 患者全体を対象とした他の研究結果 (Pandurengan et al. 2010) でも同様の傾向が見られた。以上より、イマチニブが GIST 患者において、二次癌発現率増加や特定の癌の発現率増加に関与すると現時点で結論付けることはできないと考え、国内の対応は不要とした。

(5) 妊娠中の癌化学療法使用に関連する発達への影響及び妊娠転帰に関する米国国家毒性プログラムによるモノグラフ (案) (識別番号 F-12000336)

米国国家毒性プログラム (National Toxicology Program: NTP) による、妊娠中の癌化学療法に関連した妊娠転帰や発育への影響に関するモノグラフ (案) を入手し、イマチニブに関して以下の記載があった。公表文献を基に、妊娠中にイマチニブを投与された患者の胎児 157 例について分析した結果、大奇形 (major malformation) を有する児の出産の割合は 8.3% (13/157) であった。妊娠第一期にイマチニブを投与された患者からの、大奇形を有する児の出産の割合は 8.6% (13/152) であり、一般人口集団の先天異常を有する児の出産確率の約 3 倍であった ($8.6 \pm 4.4\%$ vs 3%)。このうちワルファリン胎芽病の 1 例はイマチニブ投与との関連は考え難いことから、イマチニブとの関連が疑われる大奇形を有する児の出産の割合は $7.9 \pm 4.4\%$ (12/152) であった。一方、妊娠第二期又は第三期にイマチニブを投与された患者からの、先天異常を有する児の出産の割合は 0/5 であり、一般人口集団の先天異常を有する児の出産確率よりも低かった。

国内の対応：

国内添付文書において、「禁忌」の項に「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」を記載しており、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に、妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び妊娠可能な女性に対する注意喚起を記載しているため、国内の対応は不要とした。

(6) CML の男性における精子形成と下垂体性腺軸に対する TKI の効果 (識別番号 F-13000025)

TKI の第一世代 (イマチニブ)、第二世代 (ダサチニブ、ニロチニブ) が男性の妊孕性に与える影響を評価するために、20 名の CML 患者 (30~51 歳) を対象に、イマチニブ (n=7)、ダサチニブ (n=7) 又はニロチニブ (n=6) による 4 ヶ月の治療の前後で、ゴナドトロフィン (LH, FSH)、テストステロン (T)、精子の各パラメータの変化を評価した。TKI 4 週間投与後におい

て、血清中 T, LH, FSH 濃度の著しい低下がみられた。また精子数、総精子運動能力、高速直進精子運動能力、正常形態の精子の割合は著しく減少した。精子数、精子の大きさ、すべての精子運動能力、正常形態の精子の割合に対して、ダサチニブはイマチニブ、ニロチニブと比較して有意に影響が少なかった。本研究により、TKI による治療と精子パラメータの著しい減少及び T, LH, FSH 濃度の著しい低下との関連性が示唆された。精子形成に対する潜在的な毒性はダサチニブよりもイマチニブ、ニロチニブにて治療された患者にて強く見られた。これらのメカニズムや経路の解明のためにはさらなる研究が必要である。

国内の対応：

本研究においては例数も少なく、イマチニブ、ニロチニブによる治療と男性の妊孕性低下との関連性を評価するには、さらなるヒト及び非臨床での研究結果の考察が必要と考えるため、国内の対応は不要とした。

(7) ラットにおける三酸化ヒ素/イマチニブメシル酸塩併用の心毒性効果（識別番号 F-13000218）

ラットを用いた *in vivo* 試験により、三酸化ヒ素とイマチニブメシル酸塩の併用投与による心毒性について、過酸化活性変化と組織病理学的変化に焦点を当てて検討した。ラットにヒ素とイマチニブを併用投与した結果、CK-MB, GPx, LDH 及び AST 活性、並びに血清ビリルビン、クレアチニン及び尿素値が有意に増加した。また、ヒ素とイマチニブの併用投与により、総 NOx 含量の減少に加え、心臓の GSH 含量、GPx 活性及び MDA 生産が有意に増加した。ヒ素又はイマチニブの単独投与群と比較し、併用投与群で心毒性が促進したことには、ヒ素誘発性酸化ストレスに加え、イマチニブ誘発性 PDGF 受容体及び c-Abl 阻害が関与していると考えられる。ヒ素、イマチニブの単独投与又は両剤を併用した場合の毒性作用の悪化は、心臓に優先的に表れると考えられる。ラットの肝臓の組織学的検査では、すべての投与群で水腫性変化しかみられなかった。これには、特にヒ素とイマチニブを併用した場合、心臓よりも NO 産生が増加（総 NOx 含量に反映されている）したことが関与している可能性がある。NO は肝細胞内の caspase-3 様活性を抑えるとともに直接阻害することが報告されているためである。ヒ素及びイマチニブは両剤ともに重大な心毒性をもっている可能性があり、特に心臓機能障害の既往がある場合には、ヒ素、イマチニブ、又はこれらの併用による治療中に、心臓機能をモニタリングすべきである。また、ヒ素及びイマチニブと心毒性副作用を有することが知られている他の化学療法薬とを併用する場合、薬物動態試験及び薬力学的研究が必要だと考えられる。

国内の対応：

本文献によりイマチニブが *in vivo*（ラット）において心毒性を誘導する可能性が示されたが、本項の（3）に記載のとおり、国内の対応は不要とした。

(8) CML に対する TKI 投与の成績及び TKI 投与と二次癌の関連性の検討（識別番号 F-13000557）

TKI 投与と二次癌の関連性を検討するために、1990 年 1 月から 2011 年 6 月の間に当該施設で慢性期 CML と診断した 173 症例を対象とした。全症例においてイマチニブで治療を開始し、分子生物学的寛解（以下、CMR）が得られない場合はニロチニブに切り替えた。さらに症例によっては CMR 維持目的でダサチニブへ切り替えた。本集団における二次癌罹患数（Observed Number ; O）と年齢階級別癌罹患率から得た予測癌罹患数（Expected Number ; E）を比較し、二次癌と TKI 投与との関連を検討した。二次癌と診断されたのは 19 例であった。診断時年齢は平均 70 歳で、60 歳以上が 79%を占めた。TKI 開始から二次癌診断までの期間は平均 38 ヶ月で、癌種の内訳は膀胱癌 5 例、胃癌 3 例、直腸癌 3 例、大腸癌 2 例、肺癌 2 例、食道癌、虫垂癌、前立腺癌、膵臓癌が各 1 例であった。二次癌診断例における TKI の内訳はイマチニブ単独 13 例、イマチニブ→ニロチニブ 4 例、イマチニブ→ニロチニブ→ダサチニブ 2 例であった。全癌種における O/E 比は 1.00 であったが、膀胱癌に限ると O/E 比 4.525（P 値=0.0002）と一般集団よりも TKI 治療群で膀胱癌が多いことが示唆された。二次癌診断例の 19 例全例が死亡し、死亡年齢は平均 79 歳（59-94）であった。二次癌による死亡は 8 例で、残りは癌以外の疾病による死亡であり、加齢の影響が強く示唆された。本研究により、TKI 投与例の二次癌の多くは加齢の強い影響も考えられるが、膀胱癌に限れば TKI 投与との関連が示唆された。

国内の対応：

一般集団との比較の結果、イマチニブ、ニロチニブを含む TKI 投与と膀胱癌との関連が示唆されたが、本研究では患者背景等の詳細が記載されておらず、一般化可能性に限界があることから、国内の対応は不要と判断した。

(9) ラットにおけるイマチニブとボスチニブの心血管分化（識別番号 F-13000768）

イマチニブ及びボスチニブの心血管系に与える影響を検討するため、イマチニブ又はボスチニブをラットに 2 ヶ月間又は 6 ヶ月間反復経口投与した。2 ヶ月間反復投与試験：1 群 10 例の雄ラットに、媒体、イマチニブ 50 mg/kg/日、ボスチニブ 50 mg/kg/日を 2 ヶ月間反復経口投与した。体重測定、血中薬物濃度測定、心エコー検査、器官重量測定（脳、心臓）、心遺伝子検査（NPPA/NPPb/MYH7, qRT-PCR）を実施した。6 ヶ月間反復投与試験：1 群雌雄各 15 例のラットに、媒体、イマチニブ 50 mg/kg/日、ボスチニブ 50 mg/kg/日を 6 ヶ月間反復経口投与した。イマチニブ投与群の雄では、目標曝露量に調整するために投与 101 日目から 25 mg/kg/日に減量した。体重測定、血中薬物濃度測定、心エコー検査、器官重量測定（脳、心臓）を実施した。結果として、イマチニブの 2 ヶ月間投与群、6 ヶ月間投与群の雄、6 ヶ月間投与群の雌 AUC は、臨床用量（400 mg BID）におけるヒトの曝露量と比較して各々 1.6 倍、0.9 倍、4.2 倍であった。イマチニブの 2 ヶ月間投与群、6 ヶ月間投与群の雌雄で、媒体対照群と比較して有意な心臓重量の増加が認められた（雄：22%、雌：24%）。心エコー検査において、イマチニブの 2 ヶ月間及び 6 ヶ月

間投与により、心駆出率の有意な変化はみられなかったが、左室後壁厚、左室拡張末期容積及び左室心筋重量の増加等、心肥大を示唆するパラメータの変化が認められた。6 ヶ月間投与群の雄 2 例では、投与前値若しくは媒体対照群と比較して 15%以上の心駆出率の低下が認められた。心遺伝子検査において、イマチニブの 2 ヶ月間投与群の心筋で、胎児期遺伝子 (NPPA, NPPB, MYH7) の再誘導が認められた。イマチニブをラットに投与した結果、臨床用量におけるヒト曝露量と同等の曝露量で心肥大を示唆する変化が認められた。

国内の対応：

イマチニブの 6 ヶ月間投与群の雄では、臨床用量におけるヒト曝露量と同等の曝露量において、心肥大を示唆する心重量の増加及び左室心筋重量の増加等が発現したが、ラットにおける本実験結果がヒトでの心肥大の発現及びその機序に直接結びつくかどうかについては不明である。また、国内添付文書の「その他の注意」の項に、本剤投与によるラットでの心肥大発現頻度の増加について記載していることから、国内の対応は不要とした。

(10) イマチニブに基づく治療後の CML 患者における二次癌（識別番号 F-17000566）

TKI 治療の発癌性をはじめとする長期毒性は懸念事項となっている。本研究では、続発性悪性疾患の発生に関する CML 試験の PhaseIV のデータを解析した。全体で、TKI (n = 61) 及びインターフェロン α 単独 (n = 3) による治療を受けた慢性期の CML 患者 1525 例のうち 64 例で 67 件の続発性悪性疾患が発見された。最も一般的な悪性疾患 (n $\geq$ 4) は、前立腺癌、結腸直腸癌及び肺癌、非ホジキンリンパ腫 (NHL)、悪性黒色腫、非黒色腫皮膚腫瘍、並びに乳癌であった。非黒色腫皮膚腫瘍を除く全悪性疾患の標準化罹患比 (SIR) は、男性で 0.88 (95%信頼区間 (以下, CI) 0.63-1.20)、女性で 1.06 (95%CI 0.69-1.55) であった。SIR は、男性の結腸直腸癌での 0.49 (95%CI 0.13-1.34) から女性の NHL での 4.29 (95%CI 1.09-11.66) の範囲にあった。NHL の SIR は、男性 (3.33 (95%CI 1.06-8.04)) 及び女性 (4.29 (95%CI 1.09-11.66)) で有意に増加した。続発性悪性疾患の罹患率の増加を確認することはできなかった。NHL の SIR 増加については検討する必要があるが、また続発性悪性疾患の割合は経時的に増加する可能性があるため、CML 患者の長期追跡調査が必要とされる。

国内の対応：

最新の PSUR (2018 年 5 月 11 日～2021 年 5 月 10 日) によると、市販後症例での二次性悪性腫瘍の累積報告率は 1000PTY (patient treatment year) あたり 0.65、累積 (カットオフ値 2021 年 5 月 10 日) での推定患者数は 1,907,551PTY であった。SEER (National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results) に登録された CML 患者をイマチニブ国際誕生日 (2001 年 5 月 10 日, 米国) 以前の 1973 年から 2000 年の期間にわたって追跡調査した結果での累積報告率は 1000PTY あたり 12.98、登録された患者数は 24,415patient years であった (Ishibe N and Curtis RE 2006)。評価対象の収集方法等による違いの影響があるものの、SEER に基づく試験と比較し

て、市販後症例において、二次性悪性腫瘍の報告率の増加は見られなかった。最新の PSUR によると、二次性悪性腫瘍との因果関係を示唆するデータは得られていない。以上より、国内の対応は不要とした。

(11) *in vitro* におけるイマチニブとスニチニブの成体ラット心臓線維芽細胞に与える影響（識別番号 AF-19100790）

イマチニブ及びスニチニブの心臓毒性に与える影響を検討するため、イマチニブ及びスニチニブが心臓線維芽細胞（以下、CF）にどのような影響を与えるか成体ラットの CF を用い *in vitro* で評価した。評価方法としてフルオレセイン二酢酸アッセイによる CF の生存率、ブロモデオキシウリジン核取込みから測定した CF 増殖、リアルタイム定量 RT-PCR で測定した CF セクレトーム成分の発現の変化を用いた。CF の生存率については、イマチニブ（10 μ M）又はスニチニブ（3 μ M）で 48 時間処理した後では、いずれの薬剤も細胞数が減少し、CF の形態に影響を及ぼすことが示された。48 時間処理の EC 50 値はそれぞれ 11.0 μ M（イマチニブ）及び 4.5 μ M（スニチニブ）であった。CF の増殖については、48 時間後の増殖は投与なしが 35.5 $\pm$ 3.2%であるのに対し、23.0 $\pm$ 5.5%（イマチニブ投与：3 μ M; p <0.001）及び 9.4 $\pm$ 2.5%（イマチニブ投与：10 μ M; p <0.001）とイマチニブは CF 増殖を低下させた。スニチニブも 22.9 $\pm$ 3.1%（スニチニブ投与：1 μ M; p <0.001）及び 15 $\pm$ 1.0%（スニチニブ投与 3 μ M; p <0.001）と増殖を低下させた。CF セクレトーム成分の発現の変化については、イマチニブ（10 μ M）は TGFB1 の mRNA 発現を 7 倍（ p <0.01）、IL を 6 倍（ p <0.01）、IL1B を 7 倍（ p <0.05）増加させ、PDGFD を 15 倍（ p <0.01）低下させた。スニチニブは特異的に IL1B の mRNA 発現を 17 倍（ p <0.01）低下させた。

以上の結果より、イマチニブ及びスニチニブが CF の生存率及び増殖の両方を低下させると同時に、CF セクレトーム成分の発現に多様な変化を引き起こすことが示唆された。この機能不全は高用量でより顕著になり、明らかな細胞毒性が示された。本研究は CF の機能不全がイマチニブ及びスニチニブによる心毒性の誘発の主要な原因であることを示唆していないが、潜在的に病理学的重要性がある CF 表現型への影響、特にスニチニブによる IL1B 発現の減少が確認された。IL1B シグナル伝達の障害は、マウスにおける冠動脈閉塞後のコラーゲン蓄積減少と心室構造の保全低下を通じて心室拡張の増悪につながることが報告されている。イマチニブは IL1B 発現の減少させなかったことから、本研究の結果は実臨床で発生するスニチニブの心毒性がイマチニブに対して潜在的に高いことに新たな洞察を与えた。

国内の対応：

in vitro モデルにおいてイマチニブが CF に重大な機能不全を引き起こすという結果であるが、本実験結果がヒトでの心関連事象の発現機序と直接結びつくかどうかについては、現時点では結論付けることはできないと考え、国内の対応は不要とした。

1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

1.4.5.1 小児

特定使用成績調査（CSTI571L1401）の安全性解析対象症例 32 例のうち、小児（15 歳未満）の使用例は報告されなかった。

自発報告を含む、すべての情報源における副作用 905 例のうち、小児で発現した副作用は、16 例であった。HES/CEL 患者の報告はなく、適応症不明が 9 例、適応外使用が 7 例であった。

副作用（PT）は、悪心、嘔吐が各 6 例、悪性新生物進行、再発急性骨髄性白血病、死亡、大脳神経膠腫症、菌血症、蛋白尿、下痢、疲労、筋肉痛、頭痛、腹部膨満、四肢痛が各 1 例であった。

使用上の注意から予測できない副作用は悪性新生物進行、再発急性骨髄性白血病、死亡、大脳神経膠腫症であった。悪性新生物進行、再発急性骨髄性白血病は同一症例からの副作用で原疾患の進行でありいずれも重篤であった。

使用上の注意から予測できる副作用については悪心、嘔吐が各 6 例認められた以外はいずれも 1 例のみであり、重篤な副作用は菌血症の 1 例のみであった。

使用上の注意から予測できない副作用については、本剤との関連性の合理的な可能性を認める症例の集積がなく、また、使用上の注意から予測できる副作用については、小児で特別注意すべき傾向はないことから、小児患者で追加の安全対策は不要と考える。

1.4.5.2 高齢者（65 歳以上）

特定使用成績調査（CSTI571L1401）の安全性解析対象症例 32 例のうち、年齢区分別の副作用発現割合は、18 歳以上 65 歳未満の症例で 39.13%（9/23 例）、65 歳以上の高齢者で 77.78%（7/9 例）であった。各部分集団の例数が違うため、1 例に相当する割合（%）に差はあるものの、データから高齢者の副作用発現割合が高い結果であった。

65 歳以上の高齢者 9 例中、7 例（77.78%）に 16 件の副作用を認め、好中球数減少、血小板数減少、及び末梢性浮腫が各 2 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、下痢、肝機能異常、高血糖、敗血症、貧血、浮腫、及び慢性好酸球性白血病が各 1 例であった。Grade 3 以上の副作用は、好中球数減少が 2 例、高血糖、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、敗血症、及び末梢性浮腫が各 1 例であった。

65 歳以上の高齢者 9 例中、2 例（22.22%）に 5 件の重篤な副作用を認め、その詳細は敗血症（Grade 5、転帰は死亡）、好中球数減少（Grade 4、転帰は未回復）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及び末梢性浮腫（Grade 3、転帰は軽快）が各 1 例であった。

1.4.5.3 妊婦

特定使用成績調査（CSTI571L1401）の安全性解析対象症例 32 例のうち、妊産婦の使用例は報告されなかった。

自発報告を含む、すべての情報源で妊婦への投与症例はなかった。妊婦のパートナーへの投与例は 5 例であり、HES/CEL の症例はなく、すべて適応症不明の症例であった。このうち妊娠転帰の情報が得られたのは自然流産の 1 例であった。

妊婦での新たな注意喚起を要する懸念事項は認められず、追加の安全対策は不要と考えるが、妊婦での投与については、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の妊婦、授乳婦の項で注意喚起を継続する。

1.4.5.4 腎機能障害を有する患者

特定使用成績調査（CSTI571L1401）の安全性解析対象症例 32 例のうち、腎機能障害有無別の副作用発現割合は、腎機能障害を合併しない症例で 44.83%（13/29 例）、腎機能障害を合併する症例で 100.00%（3/3 例）であった。腎機能障害を合併する症例数が限定的であり、本結果からは副作用発現に影響があると結論付けることはできなかった。

腎機能障害を合併する症例 3 例中、3 例（100.00%）に 5 件の副作用を認め、Grade 3（重篤）の末梢性浮腫が 1 例、Grade 2（非重篤）の腎機能障害及び浮腫が各 1 例、Grade 1（非重篤）の手掌紅斑及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 1 例であった。

転帰は、血中アルカリホスファターゼ増加、手掌紅斑、及び浮腫の各 1 例は回復、末梢性浮腫及び腎機能障害の各 1 例は軽快であった。

1.4.5.5 肝機能障害を有する患者

特定使用成績調査（CSTI571L1401）の安全性解析対象症例 32 例のうち、肝機能障害有無別の副作用発現割合は、肝機能障害を合併しない症例で 48.28%（14/29 例）、肝機能障害を合併する症例で 66.67%（2/3 例）であった。肝機能障害を合併する症例数が限定的であり、本結果からは副作用発現に影響があると結論付けることはできなかった。

肝機能障害を合併する症例 3 例中、2 例（66.67%）に 6 件の副作用を認めた。Grade 5（重篤）の敗血症が 1 例、Grade 4（重篤）の貧血及び好中球数減少が各 1 例、Grade 3（重篤）のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例、Grade 3（非重篤）の高血糖が 1 例であった。

転帰は、敗血症の 1 例は死亡、好中球数減少の 1 例は未回復、貧血、高血糖、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の各 1 例は軽快であった。

1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果

該当なし。

1.4.7 その他の安全性に関する事項

1.4.7.1 過量投与及びその処置

再審査期間中に 4 例の過量投与例を収集し、すべて適応症不明の症例であった。その内訳は、詳細不明な過量投与が 2 例、患者が誤って回数や錠数を増やした偶発的過量投与 1 例、調剤過誤による過量投与 1 例であった。いずれも副作用の発現はなかった。

現時点では特別な対策は不要と考えるが、今後とも類似の報告に留意し、慎重に対処する。

なお、再審査期間中に薬物乱用に関する報告はなかった。

1.4.7.2 PSUR

最新の PSUR（2018 年 5 月 11 日～2021 年 5 月 10 日）によれば、当該調査単位期間中に本剤について新たに特定されたリスクはなかった。

1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

1.4.8.1 安全性検討事項に関する考察

医薬品リスク管理計画を策定しておらず、安全性検討事項に関する考察は実施しなかった。

特定使用成績調査（CSTI571L1401）では、重点調査項目として「心疾患」が設定されているが、該当の有害事象は認められなかった。

1.4.8.2 その他の安全性に関する考察

1.4.8.2.1 副作用・感染症の発現状況

使用上の注意から予測できる副作用を検討した結果、現行の添付文書の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考える。

使用上の注意から予測できない副作用を検討した結果、本剤との関連性の合理的な可能性を認める症例の集積が少ないことから、追加の安全対策は不要と考える。

1.4.8.2.2 安全性に関する措置、研究報告

安全性に関する措置、研究報告を検討した結果、必要な追加の安全対策は実施済みであり、新たな対応が必要な事案はなかった。

1.4.8.2.3 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

特定の背景を有する患者（小児、高齢者、妊婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）への投与に関して、製造販売後調査等及び自発報告を含むすべての情報について検討した結果、追加の安全対策は不要と判断した。

1.4.8.2.4 その他の安全性に関する事項

「1.4 安全性に関する検討」の情報以外、過量投与及びその処置、薬物乱用、PSUR も含め、特記すべき安全性に関する情報はなかった。

1.4.8.3 安全性に関する総合評価・考察

再審査期間中に集積した、医薬品安全性監視活動の特定使用成績調査、文献学会情報及び自発報告からの副作用、安全性に関する措置報告、研究報告、その他の安全性に関する事項を検討した結果、再審査申請時点で追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が必要と考えられる事項はなかった。引き続き入手する情報に留意し、慎重に対処する。

1.5 有効性に関する検討

1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果

公知申請であり、有効性に関する製造販売後調査・製造販売後臨床試験は実施しなかった。

1.5.2 有効性に関する措置

1.5.2.1 国内における措置

再審査期間中に国内で、回収、出荷停止等の措置を必要とする事案はなかった。

1.5.2.2 外国における措置

再審査期間中に外国における、有効性に関する措置報告はなかった。

1.5.3 有効性に関する研究報告

再審査期間中に有効性の欠如に関する研究報告はなかった。

1.5.4 その他の有効性に関する事項

その他の特記すべき有効性に関する情報はなかった。

1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

再審査期間中に有効性に影響を及ぼす要因等は認めなかった。引き続き入手する情報に留意し、慎重に対処する。

1.6 総合評価

1.6.1 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否

「1.4.8. 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」及び「1.5.5. 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察」にて検討した結果、用法及び用量、効能又は効果の変更は不要と考える。

1.6.2 承認条件の見直しの要否

医薬品製造販売承認に際して付された承認条件はない。

1.6.3 添付文書等記載事項の改訂の要否

「1.4.8. 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」及び「1.5.5. 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察」にて検討した結果、添付文書記載事項の改訂は不要と考える。

なお、上記以外の情報として、2021年10月4日及び再審査終了後の2021年11月11日付のCDSの改訂に基づき、添付文書の「11.2 その他の副作用」の項に天疱瘡、骨壊死及び脂肪織炎を追記する改訂案を2021年11月11日及び2021年12月1日にPMDA医薬品安全対策第二部へ提出し、現在、相談中である。

1.6.4 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否

該当なし。

1.7 引用文献の一覧

Agaimy A, Wünsch PH, Sobin LH, et al. (2006) Occurrence of other malignancies in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol*; 23(2):120-9. (available upon request)

Ishibe N, Curtis RE. New Malignancies Following Leukemia in: Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, Tucker MA, Fraumeni JF Jr. (eds). *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000*. National Cancer Institute. NIH Publ. No. 05-5302. Bethesda, MD, 2006. (available upon request)

Pandurengan RK, Dumont AG, Araujo DM, et al. (2010) Survival of patients with multiple primary malignancies: a study of 783 patients with gastrointestinal stromal tumor. *Ann Oncol*; 21(10):2107-11. (available upon request)

2 別紙様式

- 別紙様式 1 再審査申請品目の概要
- 別紙様式 2 承認時までの副作用・感染症の発現状況：該当なしのため作成せず
- 別紙様式 3 使用上の注意の改訂の経緯
- 別紙様式 4 医薬品リスク管理計画の実施状況：該当なしのため作成せず
- 別紙様式 5 使用成績調査の概要
- 別紙様式 6 製造販売後データベース調査の概要：該当なしのため作成せず
- 別紙様式 7 製造販売後臨床試験の概要：該当なしのため作成せず
- 別紙様式 8 追加のリスク最小化活動の概要：該当なしのため作成せず
- 別紙様式 9 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況
- 別紙様式 10 副作用・感染症症例報告における発現状況
- 別紙様式 11 副作用・感染症症例報告の目次：該当なしのため作成せず
- 別紙様式 12 追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況：該当なしのため作成せず
- 別紙様式 13 外国措置報告の情報
- 別紙様式 14 研究報告の状況
- 別紙様式 15 製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

再審査申請品目の概要

承認番号：	21700AMY00089000
承認年月日：	1-(a). 2001 年 11 月 21 日（「グリベックカプセル 100 mg」としての承認） 1-(b). 2005 年 3 月 9 日（「グリベック錠 100 mg」としての承認） 2-(a). 2003 年 7 月 17 日（「グリベックカプセル 100 mg」としての承認） 2-(b). 2005 年 3 月 9 日（「グリベック錠 100 mg」としての承認） 3. 2007 年 1 月 31 日 4. <u>2012 年 2 月 22 日</u>
薬効分類：	874291
再審査期間：	1-(a). 10 年 1-(b). 1-(a)の残余期間（2005 年 3 月 9 日～2011 年 11 月 20 日） 2-(a). 10 年 2-(b). 2-(a)の残余期間（2005 年 3 月 9 日～2013 年 7 月 16 日） 3. 1-(a)の残余期間（2007 年 1 月 31 日～2011 年 11 月 20 日） 4. <u>10 年</u>
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
含量及び剤形：	錠剤：1 錠中イマチニブメシル酸塩 119.5 mg（イマチニブとして 100 mg）を含有する。
用法及び用量：	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 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 800 mg（400 mg 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 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。 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 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。 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 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。</u>
効能又は効果：	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>
薬価収載年月日：	2005 年 6 月 10 日
発売年月日：	2005 年 7 月 11 日
承認事項の一部変更承認年月日及びその事項：	用法及び用量の追加 2003 年 7 月 17 日：「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，血液所見，年齢・症状により適宜減量する。」が追加された。 2007 年 1 月 31 日：「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。」が追加された。

別紙様式 1

	<u>2012 年 2 月 22 日：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 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。</u> 効能又は効果の追加 2003 年 7 月 17 日：「KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍」が追加された。 2007 年 1 月 31 日：「フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病」が追加された。 <u>2012 年 2 月 22 日：「FIP1L1-PDGFRα 陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病」が追加された。</u>
備考：	2001 年 11 月 21 日に，グリベックカプセル 100 mg の承認を取得した。その後，錠剤の剤型追加申請を行い，グリベック錠 100 mg の承認を 2005 年 3 月 9 日付で取得した。グリベックカプセル 100 mg については，2006 年 7 月に薬価削除され，2007 年 9 月 21 日に承認整理届を提出した。 なお，本品目の慢性骨髄性白血病，フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病及び KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍の適応については，2019 年 12 月 11 日及び 2019 年 12 月 19 日に再審査結果通知書を受領した。 連絡先 ノバルティスファーマ株式会社 東京都港区虎ノ門一丁目 23 番 1 号 薬事 担当者：■■■■■ TEL ■■■■■ FAX ■■■■■

使用上の注意の改訂の経緯

改訂年月	改訂内容（抜粋）	改訂理由															
2012 年 2 月	効能又は効果に関連する使用上の注意、用法及び用量に関連する使用上の注意、慎重投与、重要な基本的注意、その他の副作用の項を、「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」の効能追加に伴い改訂 〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉 <u>（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。</u> 〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉 （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次表を参考に投与量を調節すること。 <table border="1"> <tr> <td>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）、好酸球増多症候群（HES）又は慢性好酸球性白血病（CEL）</td><td>ビリルビン値/AST（GOT）、ALT（GPT）値</td><td>投与量調節</td></tr> <tr> <td>慢性期 CML、移行期 CML 又は急性期 CML、GIST、Ph+ ALL、HES 又は CEL</td><td>ビリルビン値＞施設正常値上限の 3 倍 又は AST、ALT 値＞施設正常値上限の 5 倍超</td><td>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。</td></tr> </table> （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次表を参考に投与量を調節すること。 <table border="1"> <tr> <td>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）、好酸球増多症候群（HES）又は慢性好酸球性白血病（CEL）</td><td>好中球数/血小板数</td><td>投与量調節</td></tr> <tr> <td>HES 又は CEL（初回用量 100mg/日）</td><td>好中球数＜1,000/mm³ 又は 血小板数＜50,000/mm³</td><td>① 好中球数 1,500/mm³ 以上及び血小板数 75,000/mm³ 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。</td></tr> <tr> <td>慢性期 CML、GIST（初回用量 400mg/日）、HES 又は CEL（用量 400mg/日）</td><td>好中球数＜1,000/mm³ 又は 血小板数＜50,000/mm³</td><td>① 好中球数 1,500/mm³ 以上及び血小板数 75,000/mm³ 以上に回復するまで休薬する。</td></tr> </table>	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）、好酸球増多症候群（HES）又は慢性好酸球性白血病（CEL）	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、HES 又は CEL	ビリルビン値＞施設正常値上限の 3 倍 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。	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）、好酸球増多症候群（HES）又は慢性好酸球性白血病（CEL）	好中球数/血小板数	投与量調節	HES 又は CEL（初回用量 100mg/日）	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。 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）、HES 又は CEL（用量 400mg/日）	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。	公知申請による承認事項の一部変更承認に伴う改訂
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）、好酸球増多症候群（HES）又は慢性好酸球性白血病（CEL）	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、HES 又は CEL	ビリルビン値＞施設正常値上限の 3 倍 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。															
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）、好酸球増多症候群（HES）又は慢性好酸球性白血病（CEL）	好中球数/血小板数	投与量調節															
HES 又は CEL（初回用量 100mg/日）	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。 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）、HES 又は CEL（用量 400mg/日）	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。															

改訂年月	改訂内容（抜粋）			改訂理由						
			② 400mg/日で治療を再開する。 ③ 再び好中球数が1,000/mm³を下回るか、又は血小板数が50,000/mm³を下回った場合は、①へ戻り、300mg/日で治療を再開する。							
	1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (3) 心疾患又はその既往歴のある患者〔症状が悪化するおそれがある。<u>また、心合併症を有する好酸球増多症候群患者において、心原性ショック及び左室機能不全が発現したことが報告されている。</u>] 2．重要な基本的注意 (7) 慢性骨髄性白血病、消化管間質腫瘍、<u>好酸球増多症候群及び慢性好酸球性白血病</u>の治療では、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与における安全性は確立されていない。 (略) (8) <u>好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病に本剤を使用する際には、関連文献（「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-PDGFRα 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）」等）を熟読すること。</u> 4．副作用 (2) その他の副作用 <table><tr><td></td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>消化器</td><td>逆流性食道炎、大腸炎、おくび、胃腸炎、食欲亢進、憩室炎、<u>嚥下障害</u></td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>ACTH 上昇、TSH 上昇、血清リン上昇、血清総蛋白上昇、プロトロンビン時間の短縮、APTT の延長、フィブリノーゲン増加、FDP 上昇、<u>低マグネシウム血症</u></td></tr></table>				頻度不明	消化器	逆流性食道炎、大腸炎、おくび、胃腸炎、食欲亢進、憩室炎、 <u>嚥下障害</u>	臨床検査	ACTH 上昇、TSH 上昇、血清リン上昇、血清総蛋白上昇、プロトロンビン時間の短縮、APTT の延長、フィブリノーゲン増加、FDP 上昇、 <u>低マグネシウム血症</u>	
	頻度不明									
消化器	逆流性食道炎、大腸炎、おくび、胃腸炎、食欲亢進、憩室炎、 <u>嚥下障害</u>									
臨床検査	ACTH 上昇、TSH 上昇、血清リン上昇、血清総蛋白上昇、プロトロンビン時間の短縮、APTT の延長、フィブリノーゲン増加、FDP 上昇、 <u>低マグネシウム血症</u>									
2012 年 10 月	重大な副作用の項に「肺高血圧症」を追記 4．副作用 (1) 重大な副作用 17) <u>肺高血圧症（頻度不明）：肺高血圧症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛等の症状があらわれた場合には投与を中止するとともに、他の病因（胸水、肺水腫等）との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。</u> その他の副作用の項の「胃潰瘍」を「消化管潰瘍」に事象名を変更 4．副作用 (2) その他の副作用 <table><tr><td></td><td>1%未満</td></tr><tr><td>消化器</td><td>口渇、肺炎、<u>消化管潰瘍</u>、<u>口腔アフタ</u>、歯周炎、胃炎、血便、便秘、消化不良、胸やけ</td></tr></table>				1%未満	消化器	口渇、肺炎、 <u>消化管潰瘍</u> 、 <u>口腔アフタ</u> 、歯周炎、胃炎、血便、便秘、消化不良、胸やけ	平成 24 年 10 月 30 日付 薬食安発 1030 第 1 号 		
	1%未満									
消化器	口渇、肺炎、 <u>消化管潰瘍</u> 、 <u>口腔アフタ</u> 、歯周炎、胃炎、血便、便秘、消化不良、胸やけ									

改訂年月	改訂内容（抜粋）	改訂理由
	「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に“奇形を有する児の出産”の報告を追記 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 （1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては避妊するよう指導すること。〔外国においてカプセル剤でヒトでの流産や奇形を有する児の出産が報告されている。また動物実験（妊娠ラット）では、ヒトでの最高臨床用量 800mg/日にほぼ相当する（体表面積換算）100mg/kg/日を妊娠 6～15 日に投与することにより、着床後死亡率の増加及び胎児体重の低下等の初期胚発生への影響がみられ、更に外脳、脳瘤及び頭蓋骨欠損等が発現し催奇形性が認められたことが報告されている。〕	自主改訂
2014 年 9 月	重大な副作用の項に「胃前庭部毛細血管拡張症（Gastric antral vascular ectasia : GAVE）を追記 4. 副作用 （1）重大な副作用 3) 消化管出血（1%未満）、胃前庭部毛細血管拡張症（Gastric antral vascular ectasia : GAVE）（頻度不明）：消化管出血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 なお、胃前庭部毛細血管拡張症による消化管出血では、明らかな下血や吐血等を認めずに、貧血が進行する場合もあるため留意すること。 重大な副作用の項の「出血（脳出血、硬膜下出血、消化管出血）」から消化管出血を削除、「中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）」、「アナフィラキシー」の記載を整備 4. 副作用 （1）重大な副作用 2) 出血（脳出血、硬膜下出血、消化管出血）（いずれも頻度不明）：脳出血、硬膜下出血、消化管出血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 10) 重篤な皮膚症状：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明）、多形紅斑、剥脱性皮膚炎（各 1%未満）等の重篤な皮膚症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11) ショック、アナフィラキシー様症状（1%未満）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	平成 26 年 9 月 16 日付 薬食安発 0916 第 1 号 自主改訂
2016 年 8 月	重要な基本的注意、重大な副作用の項に B 型肝炎ウイルスの再活性化に関する注意を追記 2. 重要な基本的注意 （4）B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、Bcr-AbI チロシンキナーゼ阻害剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活	平成 28 年 8 月 4 日付 薬生安発 0804 第 1 号

改訂年月	改訂内容（抜粋）	改訂理由						
	性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、<u>B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。</u> 4. 副作用 （1）重大な副作用 7) 感染症：肺炎（5%未満）、敗血症（1%未満）等の感染症があらわれることがある。<u>また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。</u>定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。							
2017年7月	重大な副作用の項の「急性腎不全」を「急性腎障害」に変更 4. 副作用 （1）重大な副作用 8) 重篤な腎障害（5%未満）：<u>急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査（血清クレアチニン、BUN等）を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</u> その他の副作用の項に「投与中止に伴う筋骨格系疼痛」を追記 4. 副作用 （2）その他の副作用 <table><tr><td></td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>筋・骨格系</td><td>坐骨神経痛、関節炎、<u>投与中止に伴う筋骨格系疼痛</u></td></tr></table>		頻度不明	筋・骨格系	坐骨神経痛、関節炎、 <u>投与中止に伴う筋骨格系疼痛</u>	自主改訂 自主改訂		
	頻度不明							
筋・骨格系	坐骨神経痛、関節炎、 <u>投与中止に伴う筋骨格系疼痛</u>							
2018年5月	禁忌及び併用禁忌の項に「ロミタピド」を追記 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 <u>3. ロミタピドを投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）</u> 3. 相互作用 （1）併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td><u>ロミタピド（ジャクスタピッド）</u></td><td><u>ロミタピドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。</u>^{注2}</td><td><u>本剤のCYP3A4阻害作用により、ロミタピドの代謝が阻害されと考えられる。</u></td></tr></table> 注2：ロミタピドの添付文書参照	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<u>ロミタピド（ジャクスタピッド）</u>	<u>ロミタピドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。</u> ^{注2}	<u>本剤のCYP3A4阻害作用により、ロミタピドの代謝が阻害されと考えられる。</u>	自主改訂
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
<u>ロミタピド（ジャクスタピッド）</u>	<u>ロミタピドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。</u> ^{注2}	<u>本剤のCYP3A4阻害作用により、ロミタピドの代謝が阻害されと考えられる。</u>						

改訂年月	改訂内容（抜粋）	改訂理由				
	その他の副作用の項に「偽性ポルフィリン症」を追記 4. 副作用 （2）その他の副作用 <table><tr><td></td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>挫創、乾癬悪化、水疱性皮疹、血管浮腫、好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet 病）、苔癬様角化症、扁平苔癬、点状出血、斑状出血、手足症候群、<u>偽性ポルフィリン症</u></td></tr></table>		頻度不明	皮膚	挫創、乾癬悪化、水疱性皮疹、血管浮腫、好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet 病）、苔癬様角化症、扁平苔癬、点状出血、斑状出血、手足症候群、 <u>偽性ポルフィリン症</u>	自主改訂
	頻度不明					
皮膚	挫創、乾癬悪化、水疱性皮疹、血管浮腫、好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet 病）、苔癬様角化症、扁平苔癬、点状出血、斑状出血、手足症候群、 <u>偽性ポルフィリン症</u>					
2020 年 10 月	重要な基本的注意項より、長期投与に伴う安全性上の問題は認められなかったことから記載を削除 2. 重要な基本的注意 <u>（6）本剤の長期投与時における安全性は確立されていないので、長期投与にあたっては観察を十分に行うこと。（【臨床成績】の項参照）</u>	自主改訂				

（_____線部：追記又は改訂、_____線部：削除）

使用成績調査の概要

調査の名称：グリベック錠 100 mg 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。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	該当なし
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	2012 年 2 月 22 日～2021 年 5 月 7 日
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	重点調査項目：心疾患 調査の詳細な報告書：添付資料 2.5. 主な実施計画書の変更（詳細は添付資料 2.5.「8 製造販売後調査実施計画書の改訂経緯」参照）： 2013 年 9 月 18 日 ・非重篤及び重篤な有害事象の収集手順と収集時期，及び妊娠情報に関する情報の収集手順と収集期限の明確化（追補の作成） 2013 年 12 月 11 日 ・登録期間及び調査期間の変更

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}
合計	152	190	78	96	78	94
感染症および寄生虫症	6	6	6	6	0	0
サイトメガロウイルス感染	1	1	1	1	0	0
偽膜性大腸炎	1	1	1	1	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
胃癌	2	2	2	2	0	0
悪性新生物	1	1	1	1	0	0
食道癌	1	1	1	1	0	0
再発癌	1	1	1	1	0	0
皮膚癌	1	1	1	1	0	0
悪性新生物進行	3	3	3	3	0	0
肺の悪性新生物	1	1	1	1	0	0
再発急性骨髄性白血病	1	1	1	1	0	0
前立腺癌	1	1	1	1	0	0
口唇および口腔内癌	1	1	1	1	0	0
転移	1	1	1	1	0	0
大脳神経膠腫症	1	1	1	1	0	0
急性混合性白血病	1	1	1	1	0	0
隣神経内分泌腫瘍	1	1	1	1	0	0
腫瘍破裂	1	1	1	1	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
骨髄抑制	1	1	1	1	0	0
汎血球減少症	1	1	1	1	0	0
免疫系障害	2	2	2	2	0	0
移植片対宿主病	1	1	1	1	0	0
急性皮膚移植片対宿主病	1	1	1	1	0	0
内分泌障害	2	3	0	0	2	3
甲状腺機能低下症	2	2	0	0	2	2
甲状腺腫瘍	1	1	0	0	1	1
代謝および栄養障害	7	7	5	5	2	2
糖尿病	7	7	5	5	2	2
精神障害	3	3	0	0	3	3
不快気分	1	1	0	0	1	1
退屈感	1	1	0	0	1	1
嫌悪	1	1	0	0	1	1
神経系障害	13	15	4	4	10	11
灼熱感	1	1	0	0	1	1
脳梗塞	2	2	1	1	1	1
認知症	1	1	0	0	1	1
意識レベルの低下	1	1	0	0	1	1
嗜眠	1	1	0	0	1	1
意識消失	3	4	2	2	1	2
神経痛	2	2	0	0	2	2
平衡障害	1	1	0	0	1	1
パーキンソン病	1	1	0	0	1	1
脳神経麻痺	1	1	1	1	0	0
眼障害	6	6	3	3	3	3
白内障	2	2	2	2	0	0
結膜浮腫	1	1	0	0	1	1
糖尿病網膜症	1	1	1	1	0	0

副作用の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}
眼の障害	1	1	0	0	1	1
黄視症	1	1	0	0	1	1
心臓障害	8	9	8	9	0	0
心停止	1	1	1	1	0	0
心肺停止	1	1	1	1	0	0
心内膜線維症	1	1	1	1	0	0
心筋梗塞	1	1	1	1	0	0
上室性期外収縮	1	1	1	1	0	0
心膜嚢胞	1	1	1	1	0	0
うっ血性心筋症	1	1	1	1	0	0
心障害	1	1	1	1	0	0
心機能障害	1	1	1	1	0	0
血管障害	12	13	4	4	8	9
血管硬化	1	1	0	0	1	1
大動脈瘤	1	1	1	1	0	0
動脈硬化症	1	1	0	0	1	1
リンパ浮腫	1	1	0	0	1	1
蒼白	4	4	0	0	4	4
レイノー現象	1	1	0	0	1	1
血管障害	1	1	1	1	0	0
動脈障害	1	1	0	0	1	1
末梢動脈閉塞性疾患	2	2	2	2	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	13	7	9	4	4
喘息	1	1	0	0	1	1
発声障害	1	1	0	0	1	1
間質性肺疾患	1	1	1	1	0	0
喉頭浮腫	2	2	2	2	0	0
肺障害	1	1	1	1	0	0
気胸	1	1	1	1	0	0
呼吸停止	1	1	1	1	0	0
呼吸不全	2	2	2	2	0	0
鼻漏	1	1	0	0	1	1
器質化肺炎	1	1	1	1	0	0
口腔咽頭不快感	1	1	0	0	1	1
胃腸障害	4	4	0	0	4	4
異常便	1	1	0	0	1	1
舌あれ	1	1	0	0	1	1
食道刺激症状	1	1	0	0	1	1
膵嚢胞破裂	1	1	0	0	1	1
肝胆道系障害	4	4	0	0	4	4
脂肪肝	2	2	0	0	2	2
肝腫大	2	2	0	0	2	2
皮膚および皮下組織障害	10	10	0	0	10	10
血性水疱	1	1	0	0	1	1
毛髪変色	5	5	0	0	5	5
皮膚萎縮	4	4	0	0	4	4
筋骨格系および結合組織障害	4	4	0	0	4	4
瘻孔	1	1	0	0	1	1
関節拘縮	1	1	0	0	1	1
リウマチ性障害	2	2	0	0	2	2
腎および尿路障害	4	4	1	1	3	3
着色尿	1	1	0	0	1	1
腎肥大	1	1	0	0	1	1
腎腫大	1	1	0	0	1	1
糖尿病性腎症	1	1	1	1	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1	1	1	1	0	0

副作用の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}
自然流産	1	1	1	1	0	0
生殖系および乳房障害	2	2	0	0	2	2
月経中間期出血	1	1	0	0	1	1
早発閉経	1	1	0	0	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	28	29	18	19	10	10
胸部不快感	2	2	0	0	2	2
死亡	14	14	14	14	0	0
薬物相互作用	1	1	0	0	1	1
熱感	1	1	0	0	1	1
線維症	2	2	1	1	1	1
歩行障害	1	1	0	0	1	1
治癒不良	1	1	0	0	1	1
全身健康状態悪化	4	4	2	2	2	2
異物感	1	1	0	0	1	1
疾患進行	1	1	1	1	0	0
多臓器機能不全症候群	1	1	1	1	0	0
臨床検査	23	24	5	5	19	19
血中コレステロール増加	1	1	0	0	1	1
薬物濃度減少	1	1	0	0	1	1
心電図QT延長	10	10	4	4	6	6
眼圧上昇	3	3	0	0	3	3
前立腺特異性抗原増加	1	1	0	0	1	1
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	1	0	0	1	1
脳性ナトリウム利尿ペプチド	1	1	0	0	1	1
芽球細胞陽性	1	1	0	0	1	1
尿量減少	1	1	1	1	0	0
心電図変化	1	1	0	0	1	1
血中電解質減少	1	1	0	0	1	1
酵素濃度増加	1	1	0	0	1	1
ポリメラーゼ連鎖反応陽性	1	1	0	0	1	1
傷害、中毒および処置合併症	4	4	1	1	3	3
背部損傷	1	1	0	0	1	1
転倒	2	2	0	0	2	2
骨折	1	1	1	1	0	0

MedDRA/J version (24.1)

注1) 各副作用等の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。
「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。

注2) 同一症例において、基本語(PT)が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数														再審査期間中の 合計
	2012年02月22日～ 2012年05月31日	2012年06月01日～ 2012年11月30日	2012年12月01日～ 2013年05月31日	2013年06月01日～ 2013年11月30日	2013年12月01日～ 2014年05月31日	2014年06月01日～ 2015年05月31日	2015年06月01日～ 2016年05月31日	2016年06月01日～ 2017年05月31日	2017年06月01日～ 2018年05月31日	2018年06月01日～ 2019年05月31日	2019年06月01日～ 2020年05月10日	2020年05月11日～ 2021年05月10日	2021年05月11日～ 2022年02月21日		
感染症および寄生虫症	0	1	1	1	0	11	0	2	1	1	1	1	0	20	
菌血症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
肝臓癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
肺炎	0	0	0	1	0	4	0	0	0	1	0	0	0	6	
偽膜性大腸炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
敗血症	0	0	0	0	0	4	0	1	0	0	1	0	0	6	
尿路感染	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
B型肝炎再活性化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
口腔ヘルペス	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
カンジダ感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
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)	0	1	1	0	1	20	1	0	1	1	1	1	3	31	
急性骨髄性白血病	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	
膀胱癌	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3	
慢性骨髄性白血病	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	
胃癌	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	
肝転移	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
悪性新生物	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
食道癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
再発癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
皮膚癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
悪性新生物進行	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	2	5	
腹膜転移	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
芽球発症	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	4	
肺の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
再発急性骨髄性白血病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
前立腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
口唇および口腔内癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
転移	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
白血病再発	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
慢性好酸球性白血病	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
大脳神経膠腫症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
急性混合性白血病	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2	
脳神経内分泌腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
腫瘍破裂	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
遠隔転移を伴う隆起性皮膚線維肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1	1	25	1	0	3	2	1	1	2	37	
無顆粒球症	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2	
貧血	0	0	0	0	1	2	0	0	0	1	0	0	0	4	
播種性血管内凝固	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	4	
好酸球増加症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
白血球減少症	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2	
骨髄抑制	0	0	0	1	0	6	1	0	0	0	0	0	0	8	
好中球減少症	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	3	
汎血球減少症	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0	0	12	
血小板減少症	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	3	
血液毒性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
骨髄機能不全	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
血球減少症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
免疫系障害	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	
移植片対宿主病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
急性皮膚移植片対宿主病	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
代謝および栄養障害	1	1	0	0	1	5	0	0	0	0	2	0	0	10	
糖尿病	0	1	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	5	
高血糖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
低カリウム血症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	
食欲減退	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2	
精神障害	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
うつ病	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数														
	2012年02月22日～ 2012年05月31日	2012年06月01日～ 2012年11月30日	2012年12月01日～ 2013年05月31日	2013年06月01日～ 2013年11月30日	2013年12月01日～ 2014年05月31日	2014年06月01日～ 2015年05月31日	2015年06月01日～ 2016年05月31日	2016年06月01日～ 2017年05月31日	2017年06月01日～ 2018年05月31日	2018年06月01日～ 2019年05月31日	2019年06月01日～ 2020年05月10日	2020年05月11日～ 2021年05月10日	2021年05月11日～ 2022年02月21日	再審査期間中の 合計	
神経系障害	0	0	0	0	1	4	0	0	1	0	0	1	0	7	
脳梗塞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
意識消失	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2	
痙攣発作	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2	
脳浮腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
脳神経麻痺	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
眼障害	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	5	
白内障	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	
結膜出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	
糖尿病網膜症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
難聴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
心臓障害	0	1	1	0	2	9	0	1	1	1	0	0	1	17	
心停止	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
心不全	0	1	0	0	2	3	0	0	0	1	0	0	0	7	
慢性心不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
心肺停止	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
心内臓線維症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
心嚢液貯留	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
心膜炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
心膜囊胞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
うっ血性心筋症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
心障害	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
心機能障害	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
血管障害	0	0	0	0	0	3	1	0	1	1	0	0	0	6	
大動脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
血腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
出血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
血管障害	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1	2	1	0	17	1	1	4	4	0	0	1	32	
間質性肺疾患	0	0	1	1	0	12	0	0	2	2	0	0	1	19	
喉頭浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	
肺障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
胸水	0	1	1	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	7	
気胸	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
呼吸停止	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
呼吸不全	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	
器質化肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
胃腸障害	0	0	1	0	1	15	2	0	2	1	1	0	3	26	
腹部不快感	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	
腹痛	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
腹水	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2	4	
大腸炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
下痢	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
腸炎	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	
胃潰瘍	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
胃腸障害	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
胃腸出血	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3	
吐血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	
イレウス	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
麻痺性イレウス	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
メレナ	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2	
悪心	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	3	
食道潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
出血性消化性潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
嘔吐	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	3	
胃前底部毛細血管拡張症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	1	6	
肝機能異常	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
肝壊死	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
黄疸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
肝障害	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3	
肝細胞融解	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
皮膚および皮下組織障害	0	0	1	2	0	10	0	0	0	2	0	2	0	17	
水疱	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
薬疹	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	
紅斑	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数														
	2012年02月22日～ 2012年05月31日	2012年06月01日～ 2012年11月30日	2012年12月01日～ 2013年05月31日	2013年06月01日～ 2013年11月30日	2013年12月01日～ 2014年05月31日	2014年06月01日～ 2015年05月31日	2015年06月01日～ 2016年05月31日	2016年06月01日～ 2017年05月31日	2017年06月01日～ 2018年05月31日	2018年06月01日～ 2019年05月31日	2019年06月01日～ 2020年05月10日	2020年05月11日～ 2021年05月10日	2021年05月11日～ 2022年02月21日	再審査期間中の 合計	
多形紅斑	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	
皮膚粘膜眼症候群	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
発疹	0	0	0	0	0	7	0	0	0	1	0	1	0	9	
スティーヴンス・ジョンソン症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
尋常性白斑	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	5	
骨痛	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
筋痙攣	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
筋肉痛	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	
横紋筋融解症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	8	0	3	1	4	3	2	1	22	
腎炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
腎症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
腎障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
尿細管間質性腎炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
糖尿病性腎症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
腎機能障害	0	0	0	0	0	5	0	3	0	4	3	1	1	17	
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
自然流産	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
陰嚢浮腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2	1	1	1	22	0	1	3	0	1	2	1	35	
死亡	0	0	0	1	0	11	0	0	1	0	1	0	0	14	
顔面浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
疲労	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
線維症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
全身性浮腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
浮腫	0	2	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	5	
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
発熱	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2	
全身健康状態悪化	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	
疾患進行	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	1	6	
疾患再発	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	
多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
臨床検査	1	0	0	1	0	18	1	0	1	2	4	2	2	32	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
血中ナトリウム減少	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
心電図QT延長	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	4	
好酸球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
全血球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	3	
リパーゼ増加	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
好中球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	4	
血小板数異常	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
血小板数減少	0	0	0	0	0	6	0	0	0	1	1	1	0	9	
体重増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
白血球数減少	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	3	
白血球数増加	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	3	
血小板数増加	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
尿量減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
芽球細胞数増加	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数														再審査期間中の 合計
	2012年02月22日～ 2012年05月31日	2012年06月01日～ 2012年11月30日	2012年12月01日～ 2013年05月31日	2013年06月01日～ 2013年11月30日	2013年12月01日～ 2014年05月31日	2014年06月01日～ 2015年05月31日	2015年06月01日～ 2016年05月31日	2016年06月01日～ 2017年05月31日	2017年06月01日～ 2018年05月31日	2018年06月01日～ 2019年05月31日	2019年06月01日～ 2020年05月10日	2020年05月11日～ 2021年05月10日	2021年05月11日～ 2022年02月21日		
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	1	0	0	4	
硬膜外血腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
硬膜下出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
出荷数量															

※再審査対象となるHES/CELの適応症での出荷数量の算出が困難なため、すべての適応症での出荷数量を全出荷数量を記載した

外国措置報告の状況

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA識別番号	種類
米国添付文書が改訂され、 Warnings and precautions の項に心疾患またはそのリスクファクターのある患者に加え腎不全の既往歴のある患者への注意喚起及び腫瘍崩壊症候群が追記された。また、 Pregnancy の項にヒトでの自然流産や奇形を有する児の報告が追記された。	アメリカ	GLI-USPI. 1 - 32	G-12000043	安全性
CQTI571A2301E1試験のDMCにて抗凝固剤併用時の硬膜下出血について再度検討され、ノバルティス社は、治験責任医師に対しリスクをより明確にするための企業アクションを提示すること、抗凝固剤の種類別の硬膜下出血発現率を提示すること、及び治験責任医師や患者が本剤と抗凝固剤の併用の継続について検討するよう提案することの3点を指示されたため、本指示内容を医師へ伝達するinvestigator letterを発出した。	スイス	Thomas R. Martin. QTIA2301E1 (phase 3 study): Investigator letter regarding subdural hematomas. Re: Imatinib in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) clinical studies CQTI571A2301E1, CQTI571A2102. 2012;1 - 2	G-12000156	安全性
SmPCが改訂され、4.4 Special warnings and precautions for useの項に、心疾患またはそのリスクファクターのある患者に加え、腎不全の既往歴のある患者への注意喚起が追記された。	イギリス	GLI SmPC. GLI SmPC. 2012;1 - 170	G-12000238	安全性
PSUR11に、カナダにおいて当局の要請により、 Warning の項の肝不全及び消化管穿孔に関する記載を boxed warning に昇格させたとの情報があった。	スイス	Raff S.. PSUR11 (11May2009-10May2012) . 2012	G-12000325	安全性
Core RMP ver.6に改訂され、重要な特定されたリスクから「骨髄抑制」「浮腫および体液貯留」「中枢神経系および胃腸出血」「胃腸管閉塞、穿孔あるいは潰瘍」「皮疹および重症皮膚反応」「甲状腺機能低下症」「低リン酸血症」「急性腎不全」「横紋筋融解症およびミオパシー」「卵巣出血および出血性卵巣嚢胞」、重要な潜在的リスクから「播種性血管内凝固」「自殺」が削除された。	スイス	Raff S. Glivec Safety Risk Management Plan Version 6. 2012	G-12000327	安全性
CDS ver.1.3に改訂され、 Adverse drug reactions の項に「硬膜下血腫」が追記された。	スイス	Robert Miranda. Glivec CDS, BPL, BSS amendment: ■■■ 20■■ (Tracking-Number 2012-PSB/GLC-0555-s STANDARD implementation). GLIVEC (imatinib mesilate) Core Data Sheet Version 1.3. 2012;1 - 54	G-12000387	安全性

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA識別番号	種類
Core RMP ver.6にて、リスク降格の提案がEMAにて了承され、リスクの削除を行ったが、EMAではリスク削除の提案とは捉えておらず、両者間で提案内容の解釈に齟齬があったことが判明し、EMAからの指示により、重要な特定されたリスクに「骨髄抑制」、「浮腫および体液貯留」、「中枢神経系および胃腸出血」、「胃腸管閉塞、穿孔あるいは潰瘍」、「皮疹および重症皮膚反応」、「甲状腺機能低下症」、「低リン酸血症」、「急性腎不全」、「横紋筋融解症およびミオパシー」、「卵巣出血および出血性卵巣嚢胞」が、重要な潜在的リスクに「播種性血管内凝固」、「自殺」が再度記載された。	スイス	McNeill C. GLI_RMP_ver.6(reinstated risks). 2012;1 - 167	G-12000560	安全性
米国添付文書が改訂され、Adverse reactionsの項に「硬膜下血腫」が追記された。	アメリカ	FDA. Drug Safety Labeling Changes : February 2013. 2013	G-12001122	安全性
Core RMP ver.7.1に改訂され、小児Ph+ALLの適応追加に伴い、5.1 Limitations of ADR detection common to clinical trial development programと5.2 Effect of exclusion criteria in the clinical trial development planの追加及びテンプレートが変更された。	スイス	Sheridan P., Glivec Core RMP version 7.1 - Dispatch Notification. 2013	G-13000304	安全性
PAH患者に対する臨床試験における硬膜下血腫について、イマチニブと経口ビタミンK拮抗剤の併用に関する追加情報が提供され、ノバルティス社は治験責任医師に対し、ビタミンK拮抗剤を使用中の患者が試験を継続する場合は経口ビタミンK拮抗剤の使用を中止すること、ベネフィット・リスクに基づき経口ビタミンK拮抗剤の使用継続が必要と判断した場合は、本剤の投与を中止すること等を依頼した。	スイス	Laurie Heinrich. URGENT SAFETY COMMUNICATION - Update of information on concomitant use of imatinib and oral Vitamin K antagonists.. 2013	G-13000094	安全性
SmPCが改訂され、4.8 Undesirable effectsの項に「硬膜下血腫」が追記された。	スイス	Novartis. Glivec SmPC. 2013	G-13000672	安全性
ノバルティス社は実施中であったPAH患者に対する臨床試験（CQTI571A2301E1, CQTI571A2102E1, CSTI571E2203試験）を終了し、予定されていた国際共同治験CQTI571A2314試験を実施しないことを決定した。	スイス	Novartis. Important update on QTI571. 2013	G-13000891	安全性
CDS ver.1.5 が改訂され、Adverse drug reactionsの項に「DRESS」が追記された。	スイス	Karen Habucky. STI571 (Glivec (Imatinib)) CDS amendment (1.5 Version) : [REDACTED] 20[REDACTED], Tracking No. 2013-PSB/GLC-0643-s (Standard) - Dispatch Notification. 2013	G-13000908	安全性

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA識別番号	種類
SmPCが改訂され、4.8 Undesirable effectsの項に「DRESS」が追記された。	スイス	Novartis. GLI_SmPC — ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. 2014	G-14000186	安全性
CDS ver.1.6が改訂され、「GAVE」に関する内容が追記された。	スイス	Karen Habucky. Glivec CDS, BPL, BSS amendment ■■■-20■■■, Tracking No. 2014-PSB/GLC-0693-s (Standard implementation). GLIVEC (imatinib mesilate) Core Data Sheet Version 1.6. 2014	G-14000343	安全性
SmPCが改訂され、4.4 Special warnings and precautions for useの項に「GAVE」及び「腎機能の低下」に関する内容が追記された。	スイス	EMA. Glivec Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. 2015	G-15000302	安全性
米国添付文書が改訂され、Warnings and precautionsの項に「体液貯留及び浮腫」、「うっ血性心不全及び左室機能不全」及び「出血」に関する内容が追記された。	アメリカ	FDA. 米国FDAのDrug Safety Labeling Changes : January 2015. Medwatch	G-15000537	安全性
Core RMP ver.8.0が改訂され、南アフリカと台湾での承認に伴い「Vativio（グリベックとは異なる製品名）」に関する記載が追記された。	スイス	Novartis. RMP v8.0: Glivec RMP version 8.0 (Core RMP) - Dispatch Notification. 2015	G-15000634	安全性
EMAのPRACにて、SmPC改訂が協議されており、HBVの再活性化について4.4 Special warnings and precautions for use及び4.8 Undesirable Effectsに追記されるとの情報を得た。	スイス	Novartis. Tasigna & Glivec - PRAC recommendation on hepatitis B reactivation. 2016	G-15001105	安全性
BCR-ABL TKIであるタシグナ又はグリベックの投与を受けた患者のHBV再活性化のリスクについて、ノバルティス社から保健当局へのレターが発出された。	スイス	Novartis. Tasigna/Glivec-communication on the Hepatitis B (HBV) Reactivation with BCR-ABL TKIs (follow-up communication). 2016	G-15001187	安全性
グリベック／タシグナのHBV再活性化のリスクと治療前の患者のHBVを検査する必要があることに関し、ノバルティス社はDHPCを発行した。	スイス	Novartis. Tasigna/Glivec-communication on the Hepatitis B (HBV) Reactivation with BCR-ABL TKIs (final communication). 2016	G-15001189	安全性
EMAのPRACにて、B型肝炎の再活性化について4.4 Special warnings and precautions for use及び4.8 Undesirable Effectsに追記するよう勧告された。	イギリス	EU EMA. PRAC recommendations on signals adopted at the PRAC meeting of 8-11 February 2016. 2016	G-15001230	安全性
CDS ver.2.1が改訂され、HBVの再活性化に関する内容が追記された。	スイス	Habucky K. CDS v2.1: Glivec CDS, BPL, BSS v2.1 amendment: ■■■-20■■■. 2016	G-16000041	安全性
ドイツにて、BCR-ABL TKIによるHBV再活性化リスク、治療開始前に考慮すべきことについて、医療専門家向けレターが発出された。	ドイツ	ドイツ BfArM. Rote-Hand-Brief zu den BCR-ABL Tyrosinkinaseinhibitoren : Risiko einer Hepatitis-B-Reaktivierung. 2016	G-16000092	安全性

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA識別番号	種類
フランスにて、BCR-ABL TKIによるHBV再活性化について、医療専門家向けレターが発出された。	フランス	フランス ANSM. Inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL : Glivec, Sprycel, Tassigna, Bosulif, Iclusig - le dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) doit être réalisé avant initiation du traitement, en raison du risque de réactivation de l'hépatite B - Lettre aux professionnels de santé. 2016	G-16000091	安全性
カナダ保健省は、BCR-ABL TKIのB型肝炎再活性化のリスクについて、製造業者と連携して、カナダの添付文書、患者向け情報を改訂する予定であるとの情報を入手した。	カナダ	Health Canada. BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors [GLEEVEC (imatinib mesylate), TASIGNA (nilotinib), BOSULIF (bosutinib), SPRYCEL (dasatinib), ICLUSIG (ponatinib hydrochloride)] - Risk of Hepatitis B Reactivation. 2016	G-16000195	安全性
Core RMP ver.9.0に改訂され、重要な特定されたリスクに「B型肝炎ウイルス再燃」が追加された。また、当該リスクに対して、安全性監視活動及びリスク最小化計画が追加された。	スイス	Novartis. RMP v09: Glivec (STI571) - Core RMP version 09 - Dispatch Notification. 2016	G-16000286	安全性
イギリスにて、BCR-ABL TKIによるHBV再活性化について、DHCPレターが発出された。	イギリス	MHRA. Letters sent to healthcare professionals in April 2016. 2016	G-16000289	安全性
TGAによるMedicines Safety UpdateにBCR-ABL TKIとHBVの再活性化について掲載された。	オーストラリア	オーストラリア TGA. Medicines Safety Update, Volume 7, Number 4, August 2016. 2016	G-16000571	安全性
CDS ver.2.2に改訂され、Adverse drug reactionsの項に「投与中止に伴う筋骨格系疼痛（筋肉痛、四肢痛、関節痛、骨痛、脊椎痛等）」が追記された。	スイス	Habucky K. CDS v2.2: Glivec CDS, BPL, BSS v2.2 amendment: ■■■-20■■■, Tracking No. 2016-PSB/GLC-0825-s (Standard implementation). 2016	G-16000664	安全性
SmPCが改訂され、4.4 Special warnings and precautions for useおよび4.8 Undesirable effectsの項にHBV再活性化について追記された。	イギリス	Novartis. GLI_SmPC2016.09.30. 2016	G-16000821	安全性
WHO Pharmaceuticals Newsletterにおいて、TGAとHSAによる、BCR-ABL TKIの添付文書にHBV再活性化のリスクを含める改訂、及びこれに関する医療従事者への連絡について報告された。	スイス	国際機関（WHO）WHO. WHO Pharmaceuticals Newsletter—No.5, 2016. 2016	G-16000905	安全性
EU-RMP ver.11.0に改訂され、重要な特定されたリスクから「B型肝炎ウイルス再活性化」が除外され、当該リスクに関するリスク最小化計画も除外された。	スイス	Novartis. RMP v11.0: GLIVECR (imatinib) EU Risk Management Plan version 11.0X to be implemented immediately. 2016	G-16000917	安全性
ジャクスタピド（ロミタピド）のMedication Guidesが新たに掲載され、7. DRUG INTERACTIONSの項にイマチニブが併用禁忌として追記された。	アメリカ	アメリカ FDA. Medication Guides : Erivedge, Juxtapid, Trulicity. 2017	G-17000544	安全性

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA識別番号	種類
米国添付文書が改訂され、Warnings and Precautionsの項に本剤投与患者で腎機能の低下が起きる可能性があること、本剤投与に際しては腎機能を評価すること、投与前からの腎機能障害、糖尿病、高血圧、うっ血性心不全等の、腎機能障害のリスク因子のある患者への注意喚起が追記され、Adverse reactionsの項に腎毒性が追記された。	アメリカ	アメリカ FDA. Drug Safety Labeling Changes (SLC) : AMELUZ, GLEEVEC, OPDIVO, ORFADIN, SUBOXONE, SUBUTEX, TRACLEER. 2017	G-17000641	安全性
EMA中央承認製品の付属資料の更新通知要件のリストより、SmPCの4.4 Special warnings and precautions for useおよび4.8 Undesirable effectsの項に「血栓性微小血管症」が追記された。	オランダ	Novartis. Glivec_SmPC_update. JAPIC Daily Mail No.4375(2019.5.17) . 2019	AG-19100327	安全性

研究報告の状況

研究報告の概要	研究報告の公表状況	PMDA識別番号	種類
イマチニブは心筋細胞においてアポトーシスを濃度依存的に誘発し、イマチニブ投与による心機能障害がオートファジー阻害薬でさらに悪化することが報告された。	Miyuki Kobara. P13-3 Role of Autophagy in Imatinib - Mediated Cardiac toxicity. /The 28th Annual Meeting of the International Society for Heart Research Japanese Section. 108	F-12000025	安全性
小児CMLの標準治療確立のための研究からイマチニブによる成長障害が報告された。	嶋田 博之. 小児がんに対する標準治療・診断確立のための研究 小児慢性骨髄性白血病の標準治療確立のための研究. 小児がんに対する標準治療・診断確立のための研究 平成22年度 総括分担研究報告書. 2011;50 - 52	F-12000128	安全性
ラットにおいてイマチニブが心毒性を誘導することが報告された。	EUGENE H.. A Multifaceted Evaluation of Imatinib-induced Cardiotoxicity in the Rat. Toxicologic Pathology. 2012;1091 - 1106	F-12000239	安全性
GISTの日本人患者におけるイマチニブ療法の前向き観察研究から、イマチニブを投与中のGIST患者において、二次癌発現率が一般人口よりも高かったことが報告された。	Tatsuo Kanda. Prospective Observational Study of Imatinib Therapy in Japanese Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors: Longterm Follow-up and Second Malignancy.. Japanese Journal of Clinical Oncology.. 2012;42;578 - 585	F-12000270	安全性
NTPによる妊娠中の癌化学療法に関連した妊娠転帰や発育への影響に関するモノグラフ（案）を入手し、イマチニブを投与された患者の先天異常を有する児に関して報告された。	Peer Review of Draft NTP Monograph on Developmental Effects and Pregnancy Outcomes Associated with Cancer Chemotherapy Use during Pregnancy. Federal register (Vol.77, No.158, 48995-48997(2012.8.15)). 2012	F-12000336	安全性
CMLの男性においてイマチニブを含むTKIによる治療と精子パラメータの著しい減少及びT, LH, FSH濃度の著しい低下との関連性が示唆されたことが報告された。	Mohamed A.Yassin. Effects of Tyrosine Kinase Inhibitors On Spermatogenesis and Pituitary Gonadal Axis in Males with Chronic Myeloid Leukemia. 2012 ASH Annual Meeting and Exposition. 2013	F-13000025	安全性
ラットにおいてイマチニブが心毒性を誘導する可能性が報告された。	Sherif Y. Saad,. Cardiotoxic effects of arsenic trioxide/imatinib mesilate combination in rats. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2006;58;567 - 573	F-13000218	安全性
CML患者においてイマチニブ、ニロチニブを含むTKI投与と膀胱癌との関連が示唆されたことが報告された。	大地 哲朗. OS-2-45 慢性骨髄性白血病（CML）に対するチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）投与の成績及びTKI投与と二次癌の関連性の検討. 臨床血液/第75回日本血液学会学術集会. 2013;54;1119	F-13000557	安全性
イマチニブを投与したラットにおいて、臨床用量におけるヒト曝露量と同等の曝露量で心肥大を示唆する変化が報告された。	Jonathan R. Heyen. ORIGINAL ARTICLE Cardiovascular differentiation of imatinib and bosutinib in the rat. Int. J. Hematol./. 2013;98;597 - 607	F-13000768	安全性
イマチニブに基づく治療後のCML患者における二次癌の発生について報告された。	Miranda MB, et al.. Secondary malignancies in chronic myeloid leukemia patients after imatinib-based treatment: long-term observation in CML Study IV.. Leukemia. 2016;30:1255-1262	F-17000566	安全性
in vitroにおいてイマチニブ及びスニチニブがCFの生存率及び増殖の両方を低下させること、CFセクレトーム成分の発現に多様な変化を引き起こすことが示唆された。	Burke MJ, et al.. Receptor tyrosine kinase inhibitors cause dysfunction in adult rat cardiac fibroblasts in vitro.. Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIB. 2019;58:178-186	AF-19100790	安全性

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況一覧表

対象：安全性解析対象症例（32例）

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	32
副作用等の発現症例数	16
副作用等の発現割合	50.00%
副作用等の種類	
感染症および寄生虫症	1 (3.13)
敗血症	1 (3.13)
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）	1 (3.13)
慢性好酸球性白血病	1 (3.13)
血液およびリンパ系障害	4 (12.50)
貧血	3 (9.38)
白血球減少症	1 (3.13)
好中球減少症	2 (6.25)
血小板減少症	1 (3.13)
代謝および栄養障害	1 (3.13)
高血糖	1 (3.13)
胃腸障害	4 (12.50)
下痢	4 (12.50)
悪心	1 (3.13)
肝胆道系障害	3 (9.38)
肝機能異常	2 (6.25)
肝障害	1 (3.13)
皮膚および皮下組織障害	4 (12.50)
ざ瘡様皮膚炎	1 (3.13)
紅斑	1 (3.13)
手掌紅斑	1 (3.13)
点状出血	1 (3.13)
発疹	1 (3.13)
腎および尿路障害	1 (3.13)
腎機能障害	1 (3.13)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (15.63)
倦怠感	1 (3.13)
浮腫	2 (6.25)
末梢性浮腫	2 (6.25)
発熱	1 (3.13)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況一覧表

対象：安全性解析対象症例（32例）

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	32
副作用等の発現症例数	16
副作用等の発現割合	50.00%
副作用等の種類	
臨床検査	6 (18.75)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.13)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.13)
好中球数減少	2 (6.25)
血小板数減少	2 (6.25)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (9.38)

MedDRA/J version (23.1)