

**グリベック特定使用成績調査  
(CSTI571B2404, GOLDreGISTry) の最終集計結果  
(再審査終了)**

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、グリベック特定使用成績調査 (CSTI571B2404, GOLDreGISTry) の最終集計結果 (再審査終了) を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイト (DR's Net) に掲載致しました。

<留意点>

- 2007年4月～2013年7月の間で収集された情報です
- 薬機法14条の4に定められる再審査は終了しています
- 再審査申請資料として評価された成績です

添付文書 2018年5月改訂 (第15版) ※ 抜粋

**【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. FIP1L1-PDGFR $\alpha$  陽性の下記疾患  
好酸球増多症候群, 慢性好酸球性白血病

**【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400mgを食後に経口投与する。なお, 血液所見, 年齢・症状により適宜増減するが, 1日1回600mgまで増量できる。
  - ② 移行期又は急性期  
通常, 成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお, 血液所見, 年齢・症状により適宜増減するが, 1日800mg (400mgを1日2回) まで増量できる。
2. KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍の場合  
通常, 成人にはイマチニブとして1日1回400mgを食後に経口投与する。なお, 年齢・症状により適宜減量する。
3. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の場合  
通常, 成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお, 血液所見, 年齢・症状により適宜減量する。
4. FIP1L1-PDGFR $\alpha$  陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病の場合  
通常, 成人にはイマチニブとして1日1回100mgを食後に経口投与する。なお, 患者の状態により, 適宜増減するが, 1日1回400mgまで増量できる。

**※本剤の使用に際しては, 最新の添付文書をご参照ください。**

ノバルティスファーマ株式会社

## Table of contents

Table of contents.....	2
List of tables .....	3
List of figures.....	3
1 調査結果 .....	4
1.1 調査施設数及び症例構成 .....	4
1.2 安全性.....	6
1.2.1 治療変更を要した有害事象（1%以上） .....	9
1.2.2 死亡症例 .....	10
1.3 有効性.....	11
1.3.1 全生存期間 .....	15
1.3.2 無増悪生存期間（死亡あるいは病勢進行が認められなかった期間） .....	16
1.3.3 無再発生存期間 .....	19
1.3.4 その他の有効性 .....	19
1.4 特別な背景を有する患者 .....	20
2 本調査の疾患疫学上のまとめ.....	20
2.1 生存期間及び死因 .....	20
2.2 有害事象.....	20
2.3 抗腫瘍効果の判定 .....	20
2.4 遺伝子変異解析及び外科的処置 .....	20
2.5 GIST 以外の悪性腫瘍及び家族性 GIST の発現.....	21
2.6 診療方法の比較.....	21
2.7 使用上の注意改訂等の必要性について .....	21

## List of tables

Table 1-1	スクリーニング患者構成 .....	4
Table 1-2	選択・除外基準からの逸脱（登録症例） .....	5
Table 1-3	投与期間（安全性及び有効性解析対象症例のうち薬物療法実施症例） .....	5
Table 1-4	副作用発現状況（安全性解析対象症例） .....	7
Table 1-5	有害事象の発現状況（安全性解析対象症例） .....	8
Table 1-6	重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象症例） .....	9
Table 1-7	治療変更を要した有害事象（1%以上）（安全性解析対象症例） .....	9
Table 1-8	死亡理由（安全性解析対象症例） .....	10
Table 1-9	症例構成（有効性解析対象症例） .....	12
Table 1-10	人口統計学的患者背景（有効性解析対象症例） .....	12
Table 1-11	初回手術の概要（有効性解析対象症例） .....	13
Table 1-12	投与状況（有効性解析対象症例） .....	14
Table 1-13	全生存期間（有効性解析対象症例） .....	15
Table 1-14	無増悪生存期間（有効性解析対象症例） .....	17
Table 1-15	その他の有効性（有効性解析対象症例） .....	19

## List of figures

Figure 1-1	症例構成 .....	5
Figure 1-2	全生存率 Kaplan-Meier Plot .....	16
Figure 1-3	無増悪生存率 Kaplan-Meier Plot .....	19

# 1 調査結果

## 1.1 調査施設数及び症例構成

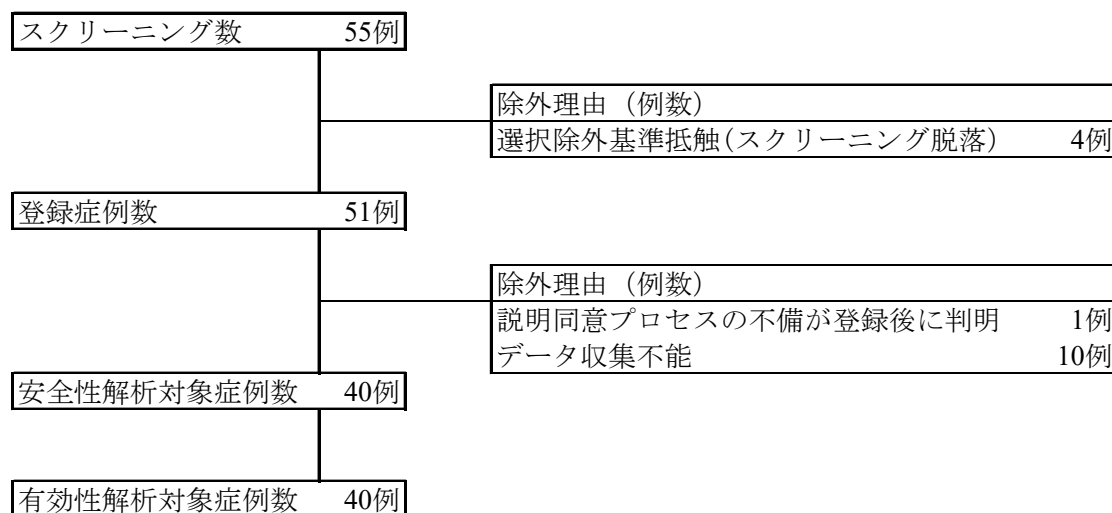
本邦において、16医療機関より55例のスクリーニングが行われた（目標症例数50例）。55例中4例は登録条件（適格性）を満たさず除外とし、51例を症例登録した。また、55例中10例は担当医師の異動により、その後の情報収集に協力が得られず情報収集が出来なかったために除外した。さらに、55例中1例は同意取得手順に逸脱が認められたため、安全性及び有効性解析対象症例より除外した。調査終了までに55例中40例を有効性解析対象症例及び安全性解析対象症例とした。スクリーニング患者構成、選択・除外基準からの逸脱、症例構成を示す（Table 1-1, Table 1-2, Figure 1-1）。

**Table 1-1 スクリーニング患者構成**

項目	日本人全体 N=55 (%)	適格性診断後グリベック®投与例 N=48 (%)
患者数		
スクリーニング数	55 (100.0)	48 (100.0)
登録（適格）	51 (92.7)	48 (100.0)
登録（不適格）	4 (7.3)	0 (0.0)
GIST診断が本調査参加前15ヵ月より前である	3 (5.5)	0 (0.0)
適格性診断が得られていない	1 (1.8)	0 (0.0)
同意取得確認できず除外した例数	1 (1.8)	1 (2.1)
データ収集不能	10 (18.2)	10 (20.8)
研究完了状況	40 (72.7)	37 (77.1)
完了【60ヵ月】	20 (36.4)	18 (37.5)
中止・脱落	20 (36.4)	19 (39.6)
不明・未記載	0 (0.0)	0 (0.0)
中止・脱落理由		
来院せず	6 (10.9)	6 (12.5)
同意撤回	0 (0.0)	0 (0.0)
治験参加	2 (3.6)	2 (4.2)
死亡	11 (20.0)	10 (20.8)
その他	1 (1.8)	1 (2.1)
不明・未記載	0 (0.0)	0 (0.0)

**Table 1-2 選択・除外基準からの逸脱（登録症例）**

項目	日本人全体	適格性診断後グリベック®投与例
	N=51 (%)	N=48 (%)
選択・除外基準抵触患者数	0 (0.0)	0 (0.0)
GIST 診断が本調査参加前 15 ヶ月より前である	0 (0.0)	0 (0.0)
説明同意が確認できなかった症例	0 (0.0)	0 (0.0)
適格性診断が得られていない症例	0 (0.0)	0 (0.0)
同意取得確認できず除外した例数	1 (2.0)	1 (2.1)
GIST 診断が本調査開始後撤回された症例	0 (0.0)	0 (0.0)



**Figure 1-1 症例構成**

投与期間を Table 1-3 に示す。グリベック®が投与されていた症例は 40 例中 37 例であり、投与期間の中央値は 32.920 ヶ月であった。

**Table 1-3 投与期間（安全性及び有効性解析対象症例のうち薬物療法実施症例）**

項目	被験者群		
	適格性診断後グリベック® 投与例 N=37 (%)	グリベック®以外の TKI* 投与例 N=12 (%)	適格性診断後グリベック® を含むすべての TKI 投与 例 N=39 (%)
TKI が投与されていた期間 (月)			
症例数	37	12	39
平均値 (SD)	30.504 (17.7582)	33.626 (13.2328)	30.828 (17.3428)
中央値	32.920	32.164	33.413
最短—最長	0.53-59.04	11.53-57.13	0.53-59.04
不明・未記載	0	0	0
TKI が投与されていた期間			
0-12 ヶ月	7 (18.9)	1 (8.3)	7 (17.9)

項目	被験者群		
	適格性診断後グリベック® 投与例 N=37 (%)	グリベック®以外の TKI* 投与例 N=12 (%)	適格性診断後グリベック® を含むすべての TKI 投与 例 N=39 (%)
12<-24 ヲ月	6 (16.2)	2 (16.7)	6 (15.4)
24<-36 ヲ月	10 (27.0)	3 (25.0)	10 (25.6)
36<-48 ヲ月	7 (18.9)	5 (41.7)	9 (23.1)
48<-60 ヲ月	7 (18.9)	1 (8.3)	7 (17.9)
60 ヲ月<	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不明・未記載	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

\*Tyrosine-kinase inhibitor

## 1.2 安全性

副作用が認められた主な器官別大分類 (SOC) は、一般・全身障害および投与部位の状態 (4 例)、血液およびリンパ系障害 (2 例)、皮膚および皮下組織障害 (2 例)、眼障害 (1 例)、神経系障害 (1 例) であった。基本語 (PT) 別では、顔面浮腫 (2 例)、末梢性浮腫 (2 例)、倦怠感 (1 例)、好中球減少症 (2 例)、発疹 (2 例)、霧視 (1 例)、味覚異常 (1 例) であった (Table 1-4)。重篤な副作用は認められなかった。また、副作用で未知の事象はなかった。

有害事象が認められた主な器官別大分類 (SOC) は、一般・全身障害および投与部位の状態 (4 例)、血液およびリンパ系障害 (2 例)、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) (2 例)、皮膚および皮下組織障害 (2 例)、眼障害 (1 例)、胃腸障害 (1 例)、代謝および栄養障害 (1 例)、神経系障害 (1 例)、呼吸器、胸郭および縦隔障害 (1 例) であった。基本語 (PT) 別では、顔面浮腫 (2 例)、末梢性浮腫 (2 例)、倦怠感 (1 例)、好中球減少症 (2 例)、肺転移 (1 例)、腫瘍出血 (1 例)、発疹 (2 例)、霧視 (1 例)、イレウス (1 例)、食欲減退 (1 例)、味覚異常 (1 例)、間質性肺疾患 (1 例) であった (Table 1-5)。

重篤な有害事象が認められた主な器官別大分類 (SOC) は、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) (2 例)、胃腸障害 (1 例)、呼吸器、胸郭および縦隔障害 (1 例) であった。基本語 (PT) 別では、肺転移 (1 例)、腫瘍出血 (1 例)、イレウス (1 例)、間質性肺疾患 (1 例) であった (Table 1-6)。

また、未知重篤な有害事象は 2 例に認められ、肺転移 (1 例) と間質性肺疾患 (1 例) であった。この肺転移の評価については、大腸癌の肺転移の再発であり、グリベック®との因果関係については否定された。間質性肺疾患についても、因果関係はなしと評価された。

**Table 1-4**      **副作用発現状況（安全性解析対象症例）**

調査施設数	14
調査症例数	40
副作用等の発現症例数	8
副作用等の発現件数	11
副作用等の発現症例率	20.00%
副作用等の種類	N (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (10.00)
顔面浮腫	2 (5.00)
末梢性浮腫	2 (5.00)
倦怠感	1 (2.50)
血液およびリンパ系障害	2 (5.00)
好中球減少症	2 (5.00)
皮膚および皮下組織障害	2 (5.00)
発疹	2 (5.00)
眼障害	1 (2.50)
霧視	1 (2.50)
神経系障害	1 (2.50)
味覚異常	1 (2.50)

**Table 1-5 有害事象の発現状況（安全性解析対象症例）**

調査施設数	14
調査症例数	40
発現症例数	13
発現件数	16
発現症例率	32.50%
有害事象等の種類	N (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (10.00)
顔面浮腫	2 (5.00)
末梢性浮腫	2 (5.00)
倦怠感	1 (2.50)
血液およびリンパ系障害	2 (5.00)
好中球減少症	2 (5.00)
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）	2 (5.00)
肺転移*	1 (2.50)
腫瘍出血	1 (2.50)
皮膚および皮下組織障害	2 (5.00)
発疹	2 (5.00)
眼障害	1 (2.50)
霧視	1 (2.50)
胃腸障害	1 (2.50)
イレウス	1 (2.50)
代謝および栄養障害	1 (2.50)
食欲減退	1 (2.50)
神経系障害	1 (2.50)
味覚異常	1 (2.50)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.50)
間質性肺疾患*	1 (2.50)

MedDRA/J version (16.0)

\*使用上の注意の記載から予測できない重篤な有害事象



**Table 1-6 重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象症例）**

調査施設数	14
調査症例数	40
発現症例数	4
発現件数	4
発現症例率	10.00%
有害事象等の種類	N (%)
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）	2 (5.00)
肺転移*	1 (2.50)
腫瘍出血	1 (2.50)
胃腸障害	1 (2.50)
イレウス	1 (2.50)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (2.50)
間質性肺疾患*	1 (2.50)

MedDRA/J version (16.0)

\*使用上の注意の記載から予測できない有害事象

**1.2.1 治療変更を要した有害事象（1%以上）**

治療変更（用量／用法の変更，服薬不遵守）を要した有害事象の発現率は25%（40例中10例）であり，グリベック®以外の投与症例では25%（12例中3例），グリベック®投与症例では26.5%（34例中9例）であった（Table 1-7）。主な有害事象の器官分類及び内訳は血液およびリンパ系障害，一般・全身障害および投与部位の状態，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）及び皮膚および皮下組織障害であった（すべて2例，5%）。SOC及びPTを以下に示す。

- 血液およびリンパ系障害（2例，5%）：好中球減少症（2例，5%）
- 一般・全身障害および投与部位の状態（2例，5%）：顔面浮腫（1例，2.5%），倦怠感（1例，2.5%），末梢性浮腫（1例，2.5%）
- 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（2例，5%）：肺転移（1例，2.5%），腫瘍出血（1例，2.5%）
- 皮膚および皮下組織障害（2例，5%）：発疹（2例，5%）
- 胃腸障害（1例，2.5%）：イレウス（1例，2.5%）
- 代謝および栄養障害（1例，2.5%）：食欲減退（1例，2.5%）
- 神経系障害（1例，2.5%）：味覚異常（1例，2.5%）
- 呼吸器，胸郭および縦隔障害（1例，2.5%）：間質性肺疾患（1例，2.5%）

**Table 1-7 治療変更を要した有害事象（1%以上）（安全性解析対象症例）**

	日本人全体	本調査登録後グリベック® 投与例	本調査登録後グリベック® 以外の治療例
SOC/PT	N=40 (%)	N=34 (%)	N=12 (%)
発現症例数	10 (25.0)	9 (26.5)	3 (25.0)

SOC/PT	日本人全体	本調査登録後グリベック® 投与例	本調査登録後グリベック® 以外の治療例
	N=40 (%)	N=34 (%)	N=12 (%)
血液およびリンパ系障害	2 (5.0)	2 (5.9)	0 (0.0)
好中球減少症	2 (5.0)	2 (5.9)	0 (0.0)
一般・全身障害および投 与部位の状態	2 (5.0)	2 (5.9)	1 (8.3)
顔面浮腫	1 (2.5)	1 (2.9)	1 (8.3)
倦怠感	1 (2.5)	1 (2.9)	1 (8.3)
末梢性浮腫	1 (2.5)	1 (2.9)	0 (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）	2 (5.0)	2 (5.9)	2 (16.7)
肺転移	1 (2.5)	1 (2.9)	1 (8.3)
腫瘍出血	1 (2.5)	1 (2.9)	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (5.0)	2 (5.9)	1 (8.3)
発疹	2 (5.0)	2 (5.9)	1 (8.3)
胃腸障害	1 (2.5)	1 (2.9)	0 (0.0)
イレウス	1 (2.5)	1 (2.9)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (2.5)	1 (2.9)	0 (0.0)
食欲減退	1 (2.5)	1 (2.9)	0 (0.0)
神経系障害	1 (2.5)	1 (2.9)	1 (8.3)
味覚異常	1 (2.5)	1 (2.9)	1 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔 障害	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

## 1.2.2 死亡症例

40 例中 11 例は死亡症例であった (Table 1-8)。内訳は、11 例中 9 例は GIST の悪化による死亡症例であり、11 例中 2 例は GIST の悪化によらない死亡症例であった。いずれの死亡症例もグリベック®との因果関係は否定された。

**Table 1-8 死亡理由（安全性解析対象症例）**

項目	被験者群		
	日本人全体	適格性診断後グリベック®投与例	適格性診断後グリベック®を投与されていない例
	N=40 (%)	N=37 (%)	N=3 (%)
死亡症例数	11 (27.5)	10 (27.0)	1 (33.3)
死亡理由			
GIST の悪化による死	9 (22.5)	8 (21.6)	1 (33.3)
GIST の悪化によらない死	2 (5.0)	2 (5.4)	0 (0.0)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

項目	被験者群		
	日本人全体 N=40 (%)	適格性診断後グリベック®投与例 N=37 (%)	適格性診断後グリベック®を投与されていない例 N=3 (%)
治療に関連する主な SAE による死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ノバルティス社の薬剤に関連する主な SAE による死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

### 1.3 有効性

有効性解析対象症例 40 例の症例構成を [Table 1-9](#) に示す。すべての患者は進行 GIST であり、限局性 GIST 患者はいなかった。有効性解析対象症例 40 例の内訳は、40 例中 6 例が初回診断時に転移がなく進行又は切除不能 GIST、40 例中 9 例が初回診断時に転移のある GIST、40 例中 12 例が転移はなく切除歴のある GIST の再発、40 例中 13 例は転移があり切除歴のある GIST の再発（転移・再発）であった。

**Table 1-9 症例構成（有効性解析対象症例）**

項目	被験者群				
	日本人全体 N=51 (%)	適格性診断後グリベック®投与例 N=48 (%)	本調査登録後グリベック®投与例 N=34 (%)	イベント発生までの期間のうち、80%以上の期間においてグリベック®投与例 N=28 (%)	適格性診断後グリベック®を含むすべてのTKI投与例 N=50 (%)
進行 GIST 患者数	40 (78.4)	37 (77.1)	34 (100.0)	27 (96.4)	39 (78.0)
初回診断で転移はないが進行又は切除不能 GIST であった症例	6 (11.8)	6 (12.5)	6 (17.6)	5 (17.9)	6 (12.0)
初回診断で転移のある GIST であった症例	9 (17.6)	9 (18.8)	8 (23.5)	8 (28.6)	9 (18.0)
転移はないが過去に切除した GIST の再発症例	12 (23.5)	10 (20.8)	9 (26.5)	6 (21.4)	12 (24.0)
転移があり過去に切除した GIST の再発症例（転移・再発）	13 (25.5)	12 (25.0)	11 (32.4)	8 (28.6)	12 (24.0)

有効性解析対象の人口統計学的患者背景を Table 1-10 に示す。性別は、男性 67.5%（40 例中 27 例）、女性 32.5%（40 例中 13 例）であった。年齢は 38 歳から 83 歳までで、66 歳以上の高齢者が 42.5%（40 例中 17 例）を占めていた。選択基準を満たした GIST が確認されてから本調査に登録されるまでの期間は平均で 5.653 カ月であった。

**Table 1-10 人口統計学的患者背景（有効性解析対象症例）**

項目	被験者群	
	日本人全体 N=40 (%)	適格性診断後グリベック®投与例 N=37 (%)
年齢のベースライン		
66 歳以上の症例数	17 (42.5)	15 (40.5)
65 歳以下の症例数	23 (57.5)	22 (59.5)
不明・未記載の症例数	0 (0.0)	0 (0.0)
年齢		
症例数	40	37
平均値 (SD)	61.8 (11.37)	61.5 (11.65)
中央値	63.5	63.0
最年少の年齢—最年長の年齢	38-83	38-83
不明・未記載	0	0
性別		
男性	27 (67.5)	25 (67.6)

項目	被験者群	
	日本人全体 N=40 (%)	適格性診断後グリベック®投与例 N=37 (%)
女性	13 (32.5)	12 (32.4)
不明・未記載	0 (0.0)	0 (0.0)
人種		
白人	0 (0.0)	0 (0.0)
アジア人	40 (100.0)	37 (100.0)
黒人／アフリカ人	0 (0.0)	0 (0.0)
ラテンアメリカ系米国人	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)
未記載	0 (0.0)	0 (0.0)
適格性 GIST が確認されてから本調査に登録されるまでの期間 (月)		
症例数	40	37
平均 (SD)	5.653 (4.1235)	5.925 (4.1231)
中央値	5.799	6.078
最短—最長	0.03-14.95	0.03-14.95
不明・未記載	0	0

有効性解析対象の初回手術の概要を Table 1-11 に示す。40 例中 22 例は手術を受けた症例であり、その 22 例中 20 例はグリベック®が投与された症例であり、さらに、その 20 例中 10 例は手術前にグリベック®が投与された症例であった。このときのグリベック®投与から手術までの平均期間は約 8.720 ヶ月であった。一方、20 例中 10 例は手術後にグリベック®が投与された症例であった。このときのグリベック®の投与を受けるまでの平均期間は約 7.491 ヶ月であった。

手術の種類について、22 例中 12 例が原発腫瘍の完全切除であり、手術を受けた症例の過半数を占めた。

**Table 1-11 初回手術の概要（有効性解析対象症例）**

項目	被験者群	
	日本人全体 N=40 (%)	適格性診断後グリベック®投与例 N=37 (%)
適格例と診断され、手術歴のある症例	22 (55.0)	20 (54.1)
適格例のうち、手術前に TKI 投与を受けた症例	10 (45.5)	10 (50.0)
適格例のうち、TKI 投与から手術までの期間 (月)		
症例数	10	10
平均 (SD)	8.720 (8.7088)	8.720 (8.7088)
中央値	4.698	4.698
最短—最長	0.95-24.21	0.95-24.21
不明・未記載	0	0
適格例のうち、手術後に TKI 投与を受けた症例	11 (50.0)	10 (50.0)

項目	被験者群	
	日本人全体	適格性診断後グリベック® 投与例
	N=40 (%)	N=37 (%)
適格例のうち、手術から TKI 投与までの期間 (月)		
症例数	11	10
平均 (SD)	8.399 (11.4621)	7.491 (11.6577)
中央値	2.070	1.593
最短—最長	0.66-31.77	0.66-31.77
不明・未記載	0	0
手術の種類		
原発腫瘍の完全切除	12 (54.5)	11 (55.0)
原発腫瘍の部分切除	1 (4.5)	1 (5.0)
局所再発の切除	3 (13.6)	3 (15.0)
転移病変の完全切除	6 (27.3)	4 (20.0)
転移病変の部分切除	5 (22.7)	5 (25.0)
GIST に関連する合併症のための手術	2 (9.1)	2 (10.0)
GIST に関連する合併症予防のための手術	0 (0.0)	0 (0.0)
その他の手術	1 (4.5)	1 (5.0)

有効性解析対象の投与状況を Table 1-12 に示す。40 例中 39 例がなんらかの薬物治療を受けており、40 例中 37 例はグリベック®の投与を受けた症例であり、次に多かったのは、40 例中 12 例はスーテント®の投与症例であった。

**Table 1-12 投与状況（有効性解析対象症例）**

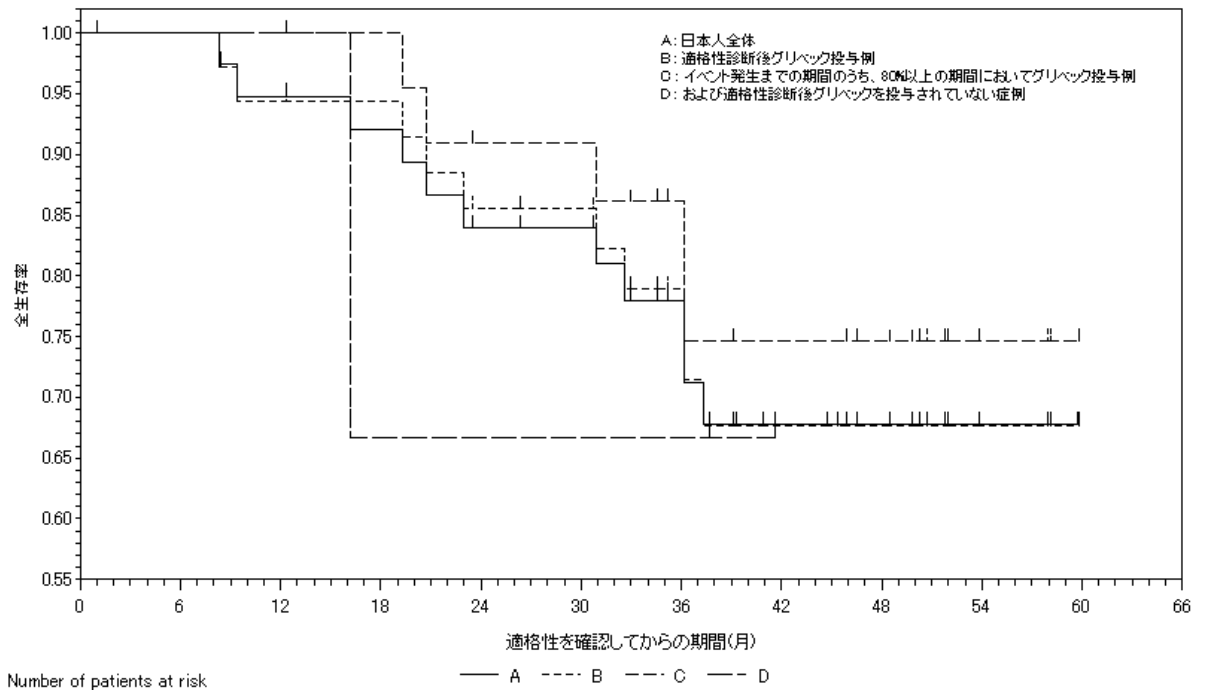
項目	被験者群	
	日本人全体	適格性診断後グリベック® 投与例
	N=40 (%)	N=37 (%)
投与された全症例数	39 (97.5)	37 (100.0)
投与の種類		
ノバルティス社の臨床試験に組み入れられた症例	0 (0.0)	0 (0.0)
グリベック®/イマチニブを臨床試験にて投与された症例	0 (0.0)	0 (0.0)
ノバルティス社以外の臨床試験に組み入れられた症例	2 (5.1)	2 (5.4)
臨床試験以外での投与：		
グリベック®/イマチニブ投与例	37 (94.9)	37 (100.0)
タシグナ®/ニロチニブ投与例	0 (0.0)	0 (0.0)
その他のノバルティス社の薬剤	0 (0.0)	0 (0.0)
化学療法		
スーテント®/スニチニブ	12 (30.8)	10 (27.0)
スプリセル®/ダサチニブ	0 (0.0)	0 (0.0)
その他のノバルティス社以外の薬剤	0 (0.0)	0 (0.0)

### 1.3.1 全生存期間

適格性確認後グリベック®投与例における 5 年間の観察期間において、生存期間の中央値は得られなかった。そのため、12 ヶ月、24 ヶ月及び 30 ヶ月のデータを本調査の動向を示すものとして検討した。本邦では 11 例 (27.5%) が観察期間中に死亡し、12 ヶ月、24 ヶ月、30 ヶ月、36 ヶ月及び 48 ヶ月での生存率はそれぞれ、94.4%、85.5%、85.5%、78.9%及び 67.7%であった (Table 1-13)。全生存期間の Kaplan-Meier Plot を Figure 1-2 に示す。

**Table 1-13 全生存期間 (有効性解析対象症例)**

項目	被験者群				
	日本人全体 N=40 (%)	適格性診断後 グリベック®投 与例 N=37 (%)	イベント発生ま での期間のうち、 80%以上の期間に おいてグリベック ®投与例 N=23 (%)	手術歴があり適格 性診断後グリベッ ク®投与例 N=20 (%)	適格性診断 後グリベック®を 投与されていない 例 N=3 (%)
全生存					
死亡症例	11 (27.5)	10 (27.0)	5 (21.7)	3 (15.0)	1 (33.3)
打ち切り症例	29 (72.5)	27 (73.0)	18 (78.3)	17 (85.0)	2 (66.7)
生存期間 (月)					
Q1 (25%) [95%信頼区間]	36.2[22.9;-]	36.2[22.9;-]	36.2[30.9;-]	-	16.2[16.2;-]
中央値 [95%信頼区間]	-	-	-	-	-
Q3 (75%) [95%信頼区間]	-	-	-	-	-
生存率[95%信頼区間]					
12 ヶ月	94.8[87.8;100.0]	94.4[86.8;100.0]	100.0[100.0;100.0]	100.0[100.0;100.0]	100.0[100.0;100.0]
24 ヶ月	84.0[72.2;95.7]	85.5[73.8;97.3]	90.9[78.9;100.0]	94.4[83.9;100.0]	66.7[13.3;100.0]
30 ヶ月	84.0[72.2;95.7]	85.5[73.8;97.3]	90.9[78.9;100.0]	94.4[83.9;100.0]	66.7[13.3;100.0]
36 ヶ月	78.0[64.4;91.5]	78.9[65.0;92.9]	86.1[71.5;100.0]	94.4[83.9;100.0]	66.7[13.3;100.0]
48 ヶ月	67.8[51.9;83.7]	67.7[50.9;84.5]	74.6[55.2;94.1]	79.9[59.3;100.0]	-
60 ヶ月	-	-	-	-	-



**Figure 1-2 全生存率 Kaplan-Meier Plot**

### 1.3.2 無増悪生存期間（死亡あるいは病勢進行が認められなかった期間）

適格性確認後グリベック®投与例における5年間の観察期間において、37例中19症例がイベント（死亡あるいは病勢進行）に達し、病勢進行までの期間の中央値は32.2ヵ月であった。6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、24ヵ月、30ヵ月、36ヵ月及び48ヵ月での無増悪生存率はそれぞれ、91.7%、85.9%、74.2%、59.2%、53.0%、49.8%及び39.6%であった（Table 1-14）。無増悪生存期間のKaplan-Meier PlotをFigure 1-3に示す。



**Table 1-14 無増悪生存期間（有効性解析対象症例）**

項目	被験者群				
	日本人全体	適格性診断後グリベック®投与例	イベント発生までの期間のうち、80%以上の期間においてグリベック®投与例	手術歴があり適格性診断後グリベック®投与例	適格性診断後グリベック®を投与されていない例
	N=40 (%)	N=37 (%)	N=27 (%)	N=20 (%)	N=3 (%)
無増悪生存					
死亡あるいは病勢進行のあった症例	20 (50.0)	19 (51.4)	14 (51.9)	10 (50.0)	1 (33.3)
打ち切り症例	20 (50.0)	18 (48.6)	13 (48.1)	10 (50.0)	2 (66.7)
病勢進行までの期間（月）					
Q1（25%） [95%信頼区間]	17.9[11.8;27.6]	17.9[11.8;27.6]	22.6[17.9;32.2]	22.0[16.8;32.2]	10.8[10.8;-]
中央値[95%信頼区間]	40.8[22.7;-]	32.2[22.6;-]	40.8[24.0;-]	40.8[22.7;-]	-
Q3（75%） [95%信頼区間]	-	-	-	-	-
無増悪生存率[95%信頼区間]					
6ヵ月	92.3[83.9;100.0]	91.7[82.6;100.0]	96.3[89.2;100.0]	100.0[100.0;100.0]	100.0[100.0;100.0]
12ヵ月	84.4[72.9;95.9]	85.9[74.5;97.4]	96.3[89.2;100.0]	94.7[84.7;100.0]	66.7[13.3;100.0]
18ヵ月	73.6[59.5;87.7]	74.2[59.6;88.7]	84.7[71.0;98.5]	78.3[59.4;97.2]	66.7[13.3;100.0]
24ヵ月	59.8[44.0;75.6]	59.2[42.7;75.7]	65.3[46.9;83.6]	61.5[39.1;83.9]	66.7[13.3;100.0]
30ヵ月	54.1[38.0;70.3]	53.0[36.1;69.9]	57.1[37.8;76.3]	55.9[33.0;78.8]	66.7[13.3;100.0]
36ヵ月	51.3[35.1;67.5]	49.8[32.9;66.8]	53.0[33.6;72.5]	50.3[27.2;73.4]	66.7[13.3;100.0]
48ヵ月	41.1[22.8;59.4]	39.6[21.1;58.2]	40.4[19.0;61.8]	40.3[14.7;65.8]	-
60ヵ月	-	-	-	-	-
適格性 GIST 症例数：切除後転移なしの再発 GIST	12	10	6	6	2
すべての無増悪生存症例					
死亡あるいは病勢進行のあった症例	4 (33.3)	4 (40.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	0 (0.0)
打ち切り症例	8 (66.7)	6 (60.0)	4 (66.7)	3 (50.0)	2 (100.0)

項目	被験者群				
	日本人全体 N=40 (%)	適格性診断後グリベック®投与例 N=37 (%)	イベント発生までの期間のうち、80%以上の期間においてグリベック®投与例 N=27 (%)	手術歴があり適格性診断後グリベック®投与例 N=20 (%)	適格性診断後グリベック®を投与されていない例 N=3 (%)
病勢進行までの期間 (月)					
Q1 (25%) [95%信頼区間]	24.0[9.4;-]	18.1[9.4;-]	40.8[24.0;-]	24.0[12.3;-]	-
中央値[95%信頼区間]	-	40.8[12.3;-]	-	40.8[12.3;-]	-
Q3 (75%) [95%信頼区間]	-	-	-	-	-
無増悪生存率[95%信頼区間]					
6 カ月	100.0[100.0;100.0]	100.0[100.0;100.0]	100.0[100.0;100.0]	100.0[100.0;100.0]	100.0[100.0;100.0]
12 カ月	90.0[71.4;100.0]	87.5[64.6;100.0]	100.0[100.0;100.0]	100.0[100.0;100.0]	100.0[100.0;100.0]
18 カ月	80.0[55.2;100.0]	75.0[45.0;100.0]	100.0[100.0;100.0]	80.0[44.9;100.0]	100.0[100.0;100.0]
24 カ月	68.6[38.9;98.3]	60.0[24.4;95.6]	80.0[44.9;100.0]	60.0[17.1;100.0]	100.0[100.0;100.0]
30 カ月	68.6[38.9;98.3]	60.0[24.4;95.6]	80.0[44.9;100.0]	60.0[17.1;100.0]	100.0[100.0;100.0]
36 カ月	68.6[38.9;98.3]	60.0[24.4;95.6]	80.0[44.9;100.0]	60.0[17.1;100.0]	100.0[100.0;100.0]
48 カ月	51.4[14.8;88.1]	40.0[0.2;79.8]	53.3[4.7;100.0]	30.0[0.0;76.8]	-
60 カ月	-	-	-	-	-

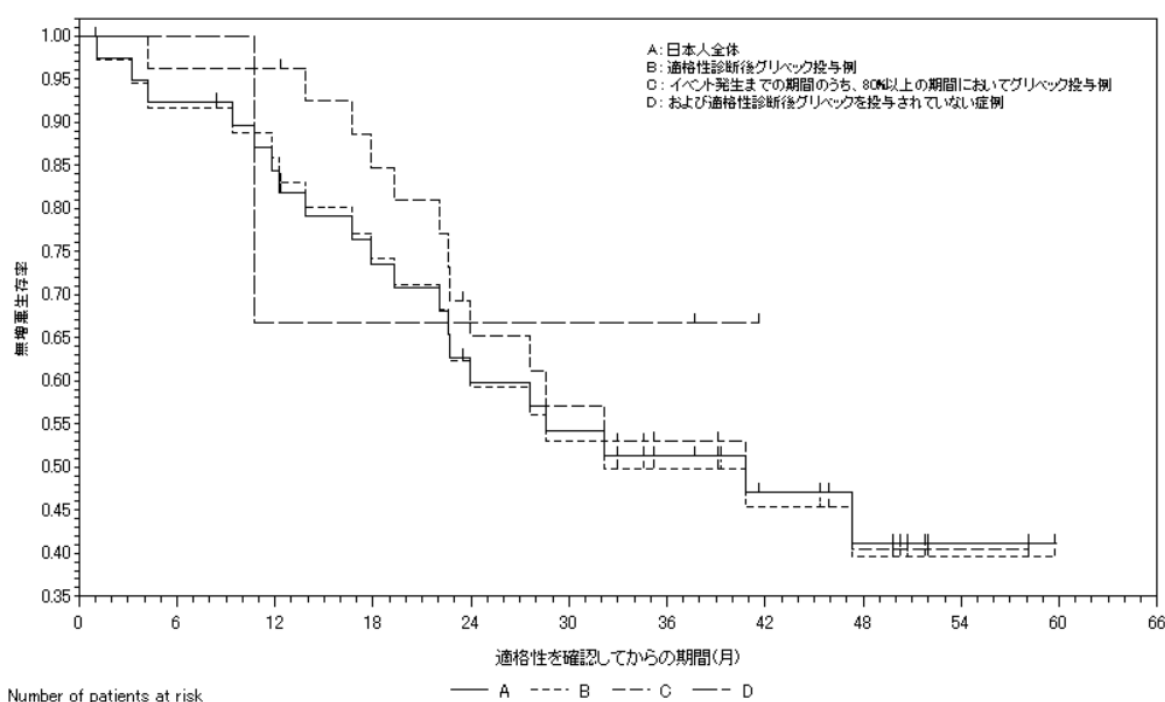


Figure 1-3 無増悪生存率 Kaplan-Meier Plot

### 1.3.3 無再発生存期間

世界的な登録調査として、限局性 GIST 患者における無再発生存期間の解析を計画したが、本邦では該当症例がいなかったことから実施していない。

### 1.3.4 その他の有効性

有効性解析対象 40 例中 37 例がグリベック®を投与され、担当医師による抗腫瘍効果の判定が「満足（奏効又は安定）」であった症例は 27 例であった（Table 1-15）。

Table 1-15 その他の有効性（有効性解析対象症例）

項目	被験者群	
	進行性 GIST 症例 N=40 (%)	適格性診断後グリベック®投与例 N=37 (%)
担当医師による抗腫瘍効果の判定		
満足（奏効又は安定）	28 (70.0)	27 (67.5)

## 1.4 特別な背景を有する患者

解析対象内で除外基準に抵触する患者はいなかった。

## 2 本調査の疾患疫学上のまとめ

### 2.1 生存期間及び死因

本邦では 40 例中 11 例が死亡し、30 ヶ月での生存率は 84.0%であった。

また、死亡症例の内訳は、11 例中 9 例は GIST の悪化による死亡症例であり、11 例中 2 例は GIST の悪化によらない死亡症例であった。いずれの死亡症例もグリベック®との因果関係は否定された。一方、外国症例を含む全体の調査においても、進行 GIST の 262 例 (23.9%) が死亡し、主な死因は GIST の悪化によるものであった。

### 2.2 有害事象

治療変更（用量／用法の変更，服薬不遵守）を要した有害事象の発現率は、本邦では 25%（40 例中 10 例）であり、グリベック®以外の投与症例及びグリベック®投与症例においても全体の発現率と大きな違いは認められなかった。重篤な副作用は認められなかった。重篤な有害事象の発現率は 10%（40 例中 4 例）であり、特に高い頻度で認められるようなことはなかった。

### 2.3 抗腫瘍効果の判定

本邦において、担当医師による抗腫瘍効果の判定が満足（奏効又は安定）であった症例は 70.0%であり、グリベック®を投与された患者においても 67.5%との結果が得られた。外国症例を含む調査全体としては、85.9%の患者で満足（奏効又は安定）との判定が得られた。

### 2.4 遺伝子変異解析及び外科的処置

外国症例を含む調査全体としては、進行 GIST 患者の 144 例 (13.2%) に遺伝子変異解析が実施された。その多くに KIT 遺伝子の変異が認められ (108 例, 75.0%) , 54.2%に exon11, 9.7%に exon 9 の KIT 遺伝子変異の発現が認められた。PDGFR $\alpha$  の遺伝子変異が認められたのは 10 例 (6.9%) であった。

本調査では進行 GIST において切除を規定していたわけではないが、本邦だけでなく外国症例を含む調査全体においても、ガイドラインに規定されているように手術を実施していた患者が多くみられた。

## 2.5 GIST 以外の悪性腫瘍及び家族性 GIST の発現

外国症例を含む調査全体として、進行 GIST 患者において、家族性 GIST 3 例 (0.3%) が認められた。また、73 例 (6.7%) に GIST 以外の悪性腫瘍が認められた。

## 2.6 診療方法の比較

外国症例を含む調査全体として、調査での治療と診療ガイドラインである European Society for Medical Oncology (ESMO) <sup>2)</sup> とを比較した。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) との比較も計画されていたが、米国での登録患者がいなかったため当ガイドラインとの比較はなされなかった。ESMO2009 年版によると、進行 GIST 患者の治療はグリベック<sup>®</sup>とスーテント<sup>®</sup>が推奨されている。グリベック<sup>®</sup>は第一選択薬、スーテント<sup>®</sup>は第二選択薬に推奨されている。また CT, MRI 及び FDG-PET を用いた画像診断を実施し、exon 9 KIT 変異の有無を調べることも推奨されている。

調査では ESMO ガイドラインに従い、ほとんどの進行 GIST 患者 (83.1%) がグリベック<sup>®</sup>の 400 mg/day の投与を受けていた。病勢進行が認められた患者は 800 mg/day に増量するか (40.6%) , スーテント<sup>®</sup>に治療変更した (31%) 。また、ほとんどの進行 GIST 患者 (96.7%) は CT による画像診断を受けていた。

GIST の切除又は生検による遺伝子変異解析に関しては、当該ガイドラインにて実施するよう強く推奨されているにもかかわらず一般的な診療業務ではないためにほとんど実施されていなかった。

結論として、本調査においては概ね ESMO ガイドライン 2009 年版に準拠した治療が実施されていたと考えられる。

## 2.7 使用上の注意改訂等の必要性について

本調査で得られた安全性及び有効性の結果からは、使用上の注意の改訂をする項目は認められなかった。