

**グリベック錠 100 mg 特定使用成績調査
[CSTI571L1401, 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)] の
最終集計結果 (再審査結果通知書受領後)**

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、グリベック錠 100 mg 特定使用成績調査 [CSTI571L1401, 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)] の最終集計結果 (再審査結果通知書受領後) 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>

- 2012 年 2 月 22 日～2021 年 5 月 7 日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 2023 年 1 月改訂 (第 3 版) ※ 抜粋

【効能又は効果】

FIP1L1-PDGFR α 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】

FIP1L1-PDGFR α 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。

目次

目次	2
表一覧	3
1 調査の要約	4
2 略号一覧	6
3 結果	6
3.1 対象患者及び施設数	6
3.2 症例構成	6
3.3 患者背景	7
3.4 本剤の投与状況	9
3.4.1 本調査の中止状況	9
3.5 安全性	10
3.5.1 有害事象発現状況	10
3.5.2 重篤な有害事象発現状況	10
3.5.3 副作用発現状況	10
3.5.4 重篤な副作用発現状況	11
3.5.5 投与中止に至った事象	12
3.5.6 死亡	12
3.5.7 重点調査項目	12
3.5.8 患者要因別安全性解析	12
3.5.9 特別な背景を有する患者	14
3.6 有効性	15
4 考察	15
4.1 調査結果の概要	15
4.1.1 安全性	15
4.1.2 有効性	16
4.2 調査方法等の限界	16
4.3 結果の解釈	17
4.4 一般化可能性	17
5 結論	17
6 付録	18

表一覧

Table 3-1	対象患者及び施設数	6
Table 3-2	人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例）	7
Table 3-3	服薬状況（安全性解析対象症例）	9
Table 3-4	副作用の発現時期	10
Table 3-5	患者要因別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）	13
Table 6-1	重点調査項目の定義	18

図一覧

Figure 3-1	症例構成	7
------------	------------	---

1 調査の要約

製造販売後調査の標題	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)]
キーワード	日本, イマチニブメシル酸塩, FIP1L1 - PDGFR α 陽性の疾患 (HES, CEL), 非介入試験, 製造販売後調査
根拠及び背景	グリベック (一般名: イマチニブメシル酸塩, 以下, 本剤) は, 本邦では, 2001 年 11 月に [慢性骨髄性白血病 (CML)] の効能・効果で承認されて以降, 2003 年 7 月に [KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍 (GIST)], 2007 年 1 月に [フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph + ALL)] の効能・効果が追加された。FIP1L1 - PDGFR α 陽性の HES 又は CEL については, 2011 年 4 月 28 日の医薬品第二部会で公知申請が認められ, 2012 年 2 月 22 日に同効能・効果に対する承認を取得した。公知申請であったため, 日本人 HES 又は CEL 患者を対象とした臨床試験を実施せずに承認されたことから, 本剤が投与された HES 又は CEL 患者を対象に, 特定使用成績調査を実施することとした。今般, 全症例の調査票を固定し, 2021 年 5 月 7 日にデータベースロックし調査終了した。
調査の課題及び目的	本調査は, 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ことを目的とした特定使用成績調査 (長期使用) である。
調査デザイン	本調査は, FIP1L1 - PDGFR α 陽性の HES 又は CEL の患者を対象とした, 多施設共同の対照群を設定しない観察研究 (特定使用成績調査) である。本調査開始当時の GPSP 規定に従い計画された観察研究であり, 目標症例数は 30 例 (予定施設数約 30 施設) と設定した。
調査の要件	血液内科専門医が在籍する内科・血液内科を中心とした約 30 施設 白血病治療に十分な知識と経験を持つ専門医が在籍する医療機関の内科, 血液内科等を依頼先として選定することとした。
対象患者	FIP1L1 - PDGFR α 陽性の HES 又は CEL 患者 2011 年 4 月 28 日の医薬品第二部会において, 公知申請が認められた以降に本剤が投与された FIP1L1 - PDGFR α 陽性の HES 又は CEL 患者も含め, 本効能又は効果承認後に本剤が投与された患者を調査対象とした。
主な調査項目	患者背景, 最終観察日, 治療状況, 臨床検査, 重点調査項目の有害事象の有無, 有害事象
結果	<p>【調査の概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> 調査開始日 (2012 年 2 月 22 日) より調査終了日 (2021 年 5 月 7 日, データベースロック) までに, 調査予定症例数 30 例に対し, 33 施設より 33 例の調査票が固定された。適応外疾患への使用症例 1 例を解析から除外し, 安全性解析対象症例は 32 例であった。 安全性解析対象症例 32 例全例が男性であった。本剤投与開始時の年齢は 18 歳以上 65 歳未満の症例が 23 例 (71.88%), 65 歳

	<p>以上の症例が9例(28.13%)であった。年齢の範囲(最小~最大)は(21~82歳)であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤投与開始時の1日投与量は、28例(87.50%)が100mgからであり、400mg以上から開始した症例は4例(12.50%)であった。1日平均投与量は100mg未満が8例(25.00%)、100mgが19例(59.38%)、100mg超400mg未満が4例(12.50%)であった。 <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性解析対象例32例中、16例(50.00%)に39件の副作用を認めた。主な副作用(2例以上)は、下痢が4例、貧血及び血中ALP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例であった。 安全性解析対象症例32例中、6例(18.75%)に13件のGrade3以上の副作用を認めた。Grade3以上の副作用は、貧血、好中球減少症及び好中球数減少が各2件、ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、高血糖、白血球減少症、末梢性浮腫、敗血症、及び血小板減少症が各1件であった。 安全性解析対象症例32例中、5例(15.63%)に9件の重篤な副作用を認めた。重篤な副作用は、貧血、紅斑、発熱、ALT(GPT)増加、AST(GOT)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件であった。 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。 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)では重篤症例が認められ、腎機能障害を有する患者で末梢性浮腫(転帰:軽快)が、高齢者かつ肝機能障害を有する患者で敗血症(転帰:死亡)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。 最長1年間の長期投与で、新たな安全性上の懸念は認められなかった。 <p>【有効性】</p> <p>有効性に関する調査は実施していない。</p>
結論	<p>本剤をFIP1L1-PDGFRα陽性のHES又はCELの患者に対して使用実態下で長期投与したときの安全性を確認して、問題となるような安全性上の問題が認められなかったことから、追加対応は不要と考えられる。</p>
製造販売承認取得者	ノバルティスファーマ株式会社

2 略号一覧

略号	略していない語 (英)	略していない語 (日)
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	alanine aminotransferase (glutamic pyruvate transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
AST (GOT)	aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)
CEL	chronic eosinophilic leukemia	慢性好酸球性白血病
CML	chronic myelogenous leukemia	慢性骨髄性白血病
DIC	disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固
FIP1L1	FIP1 - Like 1	Fip1 様 1 遺伝子
HES	hypereosinophilic syndrome	好酸球増多症候群
PDGFR α	platelet - derived growth factor receptor, alpha	血小板由来増殖因子受容体アルファ

3 結果

調査開始時 (2012 年 2 月 22 日) より調査終了日 (2021 年 5 月 7 日) までに得られたデータに基づき、調査結果を詳述した。

3.1 対象患者及び施設数

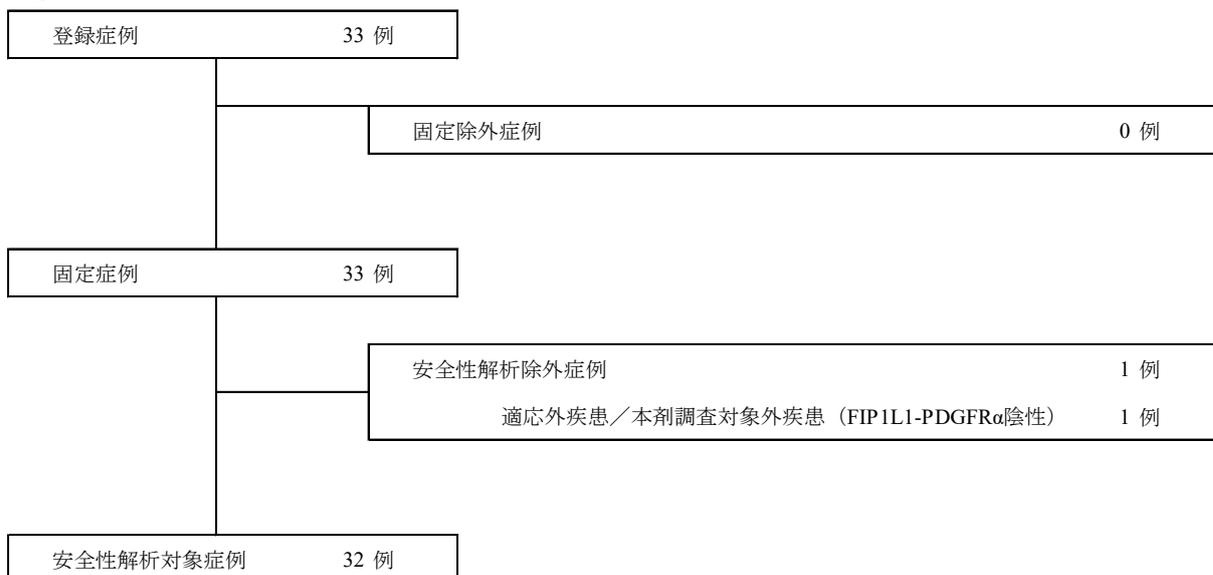
本調査では、33 施設から 33 例が登録された。そのうち、33 例 63 冊の調査票を回収した (Table 3-1)。

Table 3-1 対象患者及び施設数

対象患者及び施設数	
調査予定症例数	30
契約施設数	33
登録例数	33
分冊ごとの調査票回収状況	
1 分冊目	33
2 分冊目	30

3.2 症例構成

登録症例 33 例中、33 例の調査票が固定された。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 (Figure 3-1)。

Figure 3-1 症例構成

3.3 患者背景

32例全例が男性であった。本剤投与開始時の年齢は18歳以上65歳未満が23例(71.88%)、65歳以上が9例(28.13%)であり、18歳以上65歳未満の症例が多かった。年齢の範囲(最小～最大)は(21～82歳)であった。本剤投与開始時の罹病期間は6ヵ月未満が31例(96.88%)、6ヵ月以上1年未満が1例(3.13%)であった。HES又はCELによる臓器障害・症状として心疾患を合併する症例は認められず、その他の臓器障害・症状を合併する症例は14例(43.75%)であった。肝機能障害を合併する症例は3例(9.38%)、腎機能障害を合併する症例は3例(9.38%)であった。HES又はCELに対する本剤投与開始以前の薬物治療は、なしが20例(62.50%)、ありが12例(37.50%)であった(Table 3-2)。

Table 3-2 人口統計学的特性及び疾患特性 (安全性解析対象症例)

患者背景要因		症例数 (例)	症例割合 (%)
全体		32	-
性別	男	32	100.00
	女	0	0.00
年齢区分	18歳未満	0	0.00
	18歳以上65歳未満	23	71.88
	65歳以上	9	28.13
受診区分	外来	14	43.75
	入院	18	56.25
FIP1L1-PDGFRα	陽性	32	100.00
染色体検査遺伝子検査	陰性	0	0.00
体重区分	40 kg以下	0	0.00

患者背景要因	症例数 (例)	症例割合 (%)	
40 kg 超 50 kg 以下	2	6.25	
50 kg 超 60 kg 以下	9	28.13	
60 kg 超 70 kg 以下	15	46.88	
70 kg 超	1	3.13	
不明・未記載	5	15.63	
罹病期間区分	6 ヶ月未満	31	96.88
6 ヶ月以上 1 年未満	1	3.13	
1 年以上 3 年未満	0	0.00	
3 年以上 5 年未満	0	0.00	
5 年以上	0	0.00	
本剤使用理由	好酸球増多症候群 (HES)	10	31.25
慢性好酸球性白血病 (CEL)	22	68.75	
その他	0	0.00	
アレルギー歴	無	28	87.50
有	4	12.50	
医薬品副作用歴	無	31	96.88
有	0	0.00	
不明・未記載	1	3.13	
HES/CEL による臓器障害・症状	無	32	100.00
: 心疾患	有	0	0.00
HES/CEL による臓器障害・症状	無	18	56.25
: その他	有	14	43.75
既往歴: 心疾患	無	31	96.88
有	1	3.13	
既往歴: その他	無	23	71.88
有	9	28.13	
合併症: 心疾患	無	32	100.00
有	0	0.00	
合併症: 肝機能障害	無	29	90.63
有	3	9.38	
合併症: 腎機能障害	無	29	90.63
有	3	9.38	
合併症: その他	無	10	31.25
有	22	68.75	
HES/CEL に対する本剤投与開始以前の薬物治療	無	20	62.50
有	12	37.50	
併用薬	無	7	21.88
有	25	78.13	

3.4 本剤の投与状況

本剤投与開始時の1日投与量は、28例（87.50%）が100 mgからであり、400 mg以上から開始した症例は4例（12.50%）であった。1日平均投与量は100 mg未満が8例（25.00%）、100 mgが19例（59.38%）、100 mg超400 mg未満が4例（12.50%）であった（Table 3-3）。多くの症例が100 mgで維持され、投与期間を通じて、承認された用量を超えて本剤が投与された症例はいなかった。

【添付文書、2020年10月改訂（第1版）の用法及び用量】

FIP1L1 - PDGFR α 陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病の場合

通常、成人にはイマチニブとして1日1回100 mgを食後に経口投与する。なお、患者の状態により、適宜増減するが、1日1回400 mgまで増量できる。

Table 3-3 服薬状況（安全性解析対象症例）

	症例数（例）	症例割合（%）
全体	32	-
開始時1日投与量区分	100 mg 未満	0
	100 mg	28
	100 mg 超 400 mg 未満	0
	400 mg 以上	4
一日平均投与量区分	100 mg 未満	8
	100 mg	19
	100 mg 超 400 mg 未満	4
	400 mg 以上	0
	不明・未記載	1
総投与期間区分	1ヵ月以下（0～30日）	1
	3ヵ月以下（31～90日）	1
	6ヵ月以下（91～180日）	0
	1年以下（181～365日）	30
総投与量区分	3 g 以下	3
	3 g 超 9 g 以下	2
	9 g 超 18 g 以下	1
	18 g 超 36.5 g 以下	22
	36.5 g 超	3
	不明・未記載	1

3.4.1 本調査の中止状況

安全性解析対象症例32例中、中止症例は3例（9.38%）であった。中止理由は、有害事象の発現、治療効果が認められない、患者希望による転院が各1例（3.13%）であった。

3.5 安全性

3.5.1 有害事象発現状況

安全性解析対象症例 32 例中，20 例（62.50%）に 48 件の有害事象を認めた。48 件の有害事象のうち，39 件については本剤との因果関係が否定されず，副作用と判断された。39 件の詳細は「3.5.3 項 副作用発現状況」を参照。

3.5.2 重篤な有害事象発現状況

安全性解析対象症例 32 例中，6 例（18.75%）に 11 件の重篤な有害事象を認めた。重篤な有害事象は，ALT（GPT）増加，AST（GOT）増加，貧血，播種性血管内凝固，紅斑，好中球減少症，好中球数減少，末梢性浮腫，発熱，敗血症，慢性好酸球性白血病が各 1 件であった。11 件の重篤な有害事象の転帰は，回復が 2 件（好中球減少症，発熱），軽快が 5 件（貧血，紅斑，ALT（GPT）増加，AST（GOT）増加，末梢性浮腫），未回復が 2 件（好中球数減少，播種性血管内凝固），死亡が 2 件（慢性好酸球性白血病，敗血症）であった。なお，慢性好酸球性白血病は，原疾患／合併症の悪化によるもので，本剤との因果関係は「関連なし」と判断された。敗血症は，本剤との因果関係を完全に否定できないことから「関連あり」と判断された。

3.5.3 副作用発現状況

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。主な副作用（2 例以上）は，下痢が 4 例，貧血及び血中 ALP 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，肝機能異常が各 2 例であった。

3.5.3.1 副作用の発現時期

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，投与開始 30 日後までに 15 例 27 件，投与開始 31～90 日後までに 7 例 8 件，投与開始 91～180 日後までに 2 例 2 件の副作用を認めた（Table 3-4）。

副作用は，39 件のうち半数以上が投与開始後 30 日以内に発現しており，投与初期に発現する傾向が認められた。投与開始 31 日後以降では，副作用の発現は，減少傾向を示した（Table 3-4）。

Table 3-4 副作用の発現時期

	全体	本剤投与から発現までの日数（日）				不明
		投与開始日 ～ 投与開始日 +30 日	投与開始日 +31 日 ～ 投与開始日 +90 日	投与開始日 +91 日 ～ 投与開始日 +180 日	投与開始 日 +181 日以 降	
調査症例数（例）	32	32	31	30	30	32
副作用の発現症例数（例）	16	15	7	2	0	1
副作用の発現件数（件）	39	27	8	2	0	2

	本剤投与から発現までの日数（日）					
	全体	投与開始日 ～ 投与開始日 +30日	投与開始日 +31日 ～ 投与開始日 +90日	投与開始日 +91日 ～ 投与開始日 +180日	投与開始 日 +181日以 降	不明
副作用の発現割合（%）	50.00	46.88	22.58	6.67	0.00	3.13

3.5.3.2 Grade 3 以上の副作用発現状況

安全性解析対象症例 32 例中、6 例（18.75%）に 13 件の Grade 3 以上の副作用を認めた。Grade 3 以上の副作用は、貧血、好中球減少症及び好中球数減少が各 2 件、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、高血糖、白血球減少症、末梢性浮腫、敗血症、及び血小板減少症が各 1 件であった。

3.5.4 重篤な副作用発現状況

安全性解析対象症例 32 例中、5 例（15.63%）に 9 件の重篤な副作用を認めた。

重篤な副作用は、貧血、紅斑、発熱、ALT（GPT）増加、AST（GOT）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 件であった。

個々の症例の詳細は以下のとおり。

【症例 1】

肝機能障害を合併する CEL の患者に、本剤 100 mg で投与を開始し、投与開始 9 日目に重篤な副作用の Grade 4 の貧血を認めた。貧血に対し本剤を休薬したところ、発現から 15 日目に軽快し投与を再開した。貧血の重篤度は、その他の医学的に重要な状態と判断された。

【症例 2】

CEL の患者に、本剤 400 mg 以上で投与を開始し、投与開始 11 日目に重篤な副作用の Grade 1 の発熱及び紅斑を認めた。発熱は処置なしで発現から 3 日目に回復した。その後、紅斑に対し本剤を 200 mg に減量したところ、発現から 6 日目に軽快し、本剤は 200 mg で継続した。発熱及び紅斑の重篤度は、入院又は入院期間の延長が必要と判断された。

【症例 3】

腎機能障害を合併する CEL の患者に、本剤 100 mg で投与を開始し、投与開始 17 日目に重篤な副作用の Grade 3 の末梢性浮腫を認めた。末梢性浮腫に対し本剤を 100 mg 隔日投与に減量し、薬物療法（ラシックス、フロセミド）を行ったところ、発現から 69 日目に軽快し、本剤は 100 mg 隔日投与で継続した。末梢性浮腫の重篤度は、入院又は入院期間の延長が必要と判断された。

【症例 4】

CEL の患者に、本剤 400 mg 以上で投与を開始し、投与開始 7 日目に重篤な副作用の Grade 4 の好中球減少症を認めた。好中球減少症に対し本剤を休薬したところ、発現から 42 日目に回復し、

本剤を 100 mg 週 1 回投与で再開した。好中球減少症の重篤度は、入院又は入院期間の延長が必要と判断された。

【症例 5】

肝機能障害を合併する HES の患者に、本剤 100 mg で投与を開始し、投与開始 7 日目に重篤な副作用の Grade 3 の ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、及び Grade 4 の好中球数減少を認め、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、及び好中球数減少に対し本剤を投与中止したところ、ALT (GPT) 増加及び AST (GOT) 増加は、発現から 16 日目に軽快した。好中球数減少は発現から 31 日目でも未回復であった。投与開始 24 日目 (投与中止 18 日目) に Grade 不明の播種性血管内凝固 (DIC) 及び Grade 5 の敗血症を認め、薬物治療 (ゾシン、メロペネム、バンコマイシン、フラグミン) を実施したが、発現の 14 日目に死亡した。死因は敗血症であり、敗血症と本剤との因果関係は完全には否定できないことから関連ありと判断された。DIC と本剤との因果関係は関連なしと判断された。

敗血症の重篤度は死亡、好中球数減少の重篤度は死亡に繋がる恐れ、DIC、ALT (GPT) 増加、及び AST (GOT) 増加の重篤度はその他の医学的に重要な状態と判断された。

3.5.5 投与中止に至った事象

安全性解析対象症例 32 例中、投与中止に至った有害事象は 1 例 3 件認められた。中止に至った有害事象は ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、及び好中球数減少であり、その詳細は 3.5.4 項重篤な副作用発現状況の【症例 5】に示した。

3.5.6 死亡

安全性解析対象症例 32 例中、2 例が有害事象により死亡した。

1 例については、3.5.4 項重篤な副作用発現状況の【症例 5】に示した。また、もう 1 例の詳細を以下に詳述した。

【症例 6】

CEL の患者に、本剤 100 mg で投与を開始し、投与開始 84 日後に治療効果がみられないため本剤の投与を中止した。投与開始 88 日目 (投与中止 5 日目) に重篤な有害事象として Grade 5 の慢性好酸球性白血病 (原疾患の悪化) を認めた。薬物治療 (イダマイシン、キロサイド) を行ったが、発現から 59 日目に死亡した。本剤との因果関係はなしと判断された。

3.5.7 重点調査項目

3.5.7.1 心疾患

安全性解析対象症例 32 例中、重点調査項目「心疾患」の有害事象は認められなかった。

3.5.8 患者要因別安全性解析

安全性解析対象症例 32 例の患者要因別の副作用発現症例数、発現割合を Table 3-5 に示す。

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。

Table 3-5 患者要因別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）

患者背景要因		症例数	副作用発現症例数（症例割合）
安全性解析対象症例		32	-
性別	男	32	16 (50.00)
	女	0	-
年齢区分	18歳未満	0	-
	18歳以上 65歳未満	23	9 (39.13)
	65歳以上	9	7 (77.78)
受診区分	外来	14	3 (21.43)
	入院	18	13 (72.22)
FIP1L1-PDGFR α	陽性	32	16 (50.00)
染色体検査遺伝子検査	陰性	0	-
体重区分	40 kg 以下	0	-
	40 kg 超 50 kg 以下	2	1 (50.00)
	50 kg 超 60 kg 以下	9	6 (66.67)
	60 kg 超 70 kg 以下	15	8 (53.33)
	70 kg 超	1	0 (0.00)
	不明・未記載	5	1 (20.00)
罹病期間区分	6ヵ月未満	31	16 (51.61)
	6ヵ月以上 1年未満	1	0 (0.00)
	1年以上 3年未満	0	-
	3年以上 5年未満	0	-
	5年以上	0	-
本剤使用理由	好酸球増多症候群（HES）	10	5 (50.00)
	慢性好酸球性白血病（CEL）	22	11 (50.00)
	その他	0	-
アレルギー歴	無	28	15 (53.57)
	有	4	1 (25.00)
医薬品副作用歴	無	31	15 (48.39)
	有	0	-
	不明・未記載	1	1 (100.00)
HES/CELによる臓器障害・症状	無	32	16 (50.00)
：心疾患	有	0	-
HES/CELによる臓器障害・症状	無	18	8 (44.44)
：その他	有	14	8 (57.14)
既往歴：心疾患	無	31	16 (51.61)
	有	1	0 (0.00)

患者背景要因		症例数	副作用発現症例数 (症例割合)
既往歴：その他	無	23	11 (47.83)
	有	9	5 (55.56)
合併症：心疾患	無	32	16 (50.00)
	有	0	-
合併症：肝機能障害	無	29	14 (48.28)
	有	3	2 (66.67)
合併症：腎機能障害	無	29	13 (44.83)
	有	3	3 (100.00)
合併症：その他	無	10	4 (40.00)
	有	22	12 (54.55)
HES/CEL に対する本剤投与開始 以前の薬物治療	無	20	10 (50.00)
	有	12	6 (50.00)
併用薬	無	7	3 (42.86)
	有	25	13 (52.00)

3.5.9 特別な背景を有する患者

3.5.9.1 小児

小児（18歳未満）の使用例は報告されなかった。

3.5.9.2 高齢者

安全性解析対象症例 32 例中、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（39.13%、9/23 例）に比べて、65 歳以上の高齢者（77.78%、7/9 例）で高い傾向であった。

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、好中球数減少が 3 件、血小板数減少及び末梢性浮腫が各 2 件、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 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 件であった。Grade 3 以上の副作用は、好中球数減少が 2 件、高血糖、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、敗血症、及び末梢性浮腫が各 1 件であった。

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）、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、及び末梢性浮腫（Grade 3、転帰は軽快）であった。

3.5.9.3 妊婦

妊産婦の使用例は報告されなかった。

3.5.9.4 腎機能障害を有する患者

安全性解析対象症例 32 例中、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（44.83%、13/29 例）に比べて、腎機能障害を合併する症例（100.00%、3/3 例）で高い結

果であった。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 件、Grade 2 (非重篤) の腎機能障害及び浮腫が各 1 件、Grade 1 (非重篤) の手掌紅斑及び血中 ALP 増加が各 1 件であった。

転帰は、血中 ALP 増加、手掌紅斑、及び浮腫の各 1 件は回復、末梢性浮腫及び腎機能障害の各 1 件は軽快であった。

3.5.9.5 肝機能障害を有する患者

安全性解析対象症例 32 例中、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 (48.28%, 14/29 例) に比べて、肝機能障害を合併する症例 (66.67%, 2/3 例) で高い結果であったが、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 件、Grade 4 (重篤) の貧血及び好中球数減少が各 1 件、Grade 3 (重篤) の AST (GOT) 増加、及び ALT (GPT) 増加が各 1 件、Grade 3 (非重篤) の高血糖が 1 件であった。

転帰は、敗血症の 1 件は死亡、好中球数減少の 1 件は未回復、貧血、高血糖、AST (GOT) 増加、及び ALT (GPT) 増加の各 1 件は軽快であった。

3.6 有効性

有効性に関する調査は実施していない。

4 考察

4.1 調査結果の概要

- 調査開始時 (2012 年 2 月 22 日) より調査終了日 (2021 年 5 月 7 日) までに、調査予定症例数 30 例に対し、33 施設より 33 例の症例が登録された。そのうち 33 例 63 冊の調査票を回収・固定した。
- 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 (FIP1L1-PDGFR α 陰性) の 1 例を除く 32 例であった。

4.1.1 安全性

- 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。主な副作用 (2 例以上) は、下痢が 4 例、貧血及び血中 ALP 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、肝機能異常が各 2 例であり、特別注意すべき副作用の発現傾向は認められなかった。既承認のがん腫で実施した特定使用成績調査と比較すると、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%) に副作用を認められた。主な副作用 (25.62%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%) に副作用を認めた。主な副作用 (5.59%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発現割合も、高い傾向は認められなかった。

- 安全性解析対象症例 32 例中、6 例 (18.75%) に 13 件の Grade 3 以上の副作用を認めた。Grade 3 以上の副作用は、貧血、好中球減少症及び好中球数減少が各 2 件、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、高血糖、白血球減少症、末梢性浮腫、敗血症、及び血小板減少症が各 1 件であった。
- 安全性解析対象症例 32 例中、5 例 (15.63%) に 9 件の重篤な副作用を認めた。重篤な副作用は、貧血、紅斑、発熱、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 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 件であった。敗血症は転帰が死亡であり重要な事象であるが、添付文書の重大な副作用の「感染症」の項に敗血症の事象名も記載し、注意喚起している。
- 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。
- 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) では重篤症例が認められ、腎機能障害を有する患者で末梢性浮腫 (転帰：軽快) が、高齢者かつ肝機能障害を有する患者で敗血症 (転帰：死亡) 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。
- 最長 1 年間の長期投与で、新たな安全性上の懸念は認められなかった。
- 症例数が限定的ではあるものの、発現割合が特に高い副作用、添付文書で注意喚起されていない副作用は認められず、現段階で特段対処すべき問題は認められなかった。

4.1.2 有効性

有効性に関する調査は実施していない。

4.2 調査方法等の限界

本調査は、比較対照群を設定しない観察研究であって、本剤に曝露していない患者についての情報を収集していない。そのため、本剤への曝露と得られた結果の因果を推論する上で限界がある。

4.3 結果の解釈

本調査では、4.2 項調査方法等の限界に記載したような調査方法等の限界が確認されたものの、使用実態下での本剤の安全性を確認できたと考える。

4.4 一般化可能性

FIP1L1 - PDGFR α 陽性の HES 又は CEL 患者は少ないことから、本調査は、ノバルティスで把握した HES 又は CEL 患者のグリベック使用症例を可能な限り収集できるよう、医療機関に調査への協力を依頼し、実施した。そのため、本調査の結果は、国内での FIP1L1 - PDGFR α 陽性の HES 又は CEL 患者に対する本剤の安全性を一般的に反映していると考ええる。

5 結論

FIP1L1 - PDGFR α 陽性の HES 又は CEL の患者に対して本特定使用成績調査（長期投与）を実施し、安全性プロファイルを確認した結果、既承認のがん腫での安全性プロファイルと比較して悪化する傾向は認められなかった。また、高齢者、肝機能障害を有する患者への投与等、注意を要する情報については添付文書等で注意喚起を行っており、新たな対応は不要と考える。

6 付録

Table 6-1 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