

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

要 望 者 (該当するものにチェックする。)	☐ 学会 (学会名 ;) ☐ 患者団体 (患者団体名 ;) ☐ 個人 (氏名 ;)	
要望する 医薬品	成 分 名 (一 般 名)	avapritinib
	販 売 名	AYVAKIT
	会 社 名	Blueprint Medicines Corporation
	国内関連学会	日本臨床腫瘍学会 (選定理由) 対象疾患に関連する領域の学会のため
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	☒ 未承認薬 ☐ 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	成人の切除不能または転移性の消化管間質腫瘍（GIST）で、血小板由来増殖因子受容体 α （PDGFRA）エクソン 18 に特定の変異（D842V）を有する症例
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1 日 1 回 300mg を経口投与する
	備 考	(特記事項等)
		☐ 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病 用医薬品 の該当性	約 1416 人 <推定方法> 「がん統計 2024」 ¹⁾ における日本人モデル人口での年齢調整罹患率	

(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	(2016～2018年診断症例、人口10万対)は1.18であるため、人口を1.2億人とする、国内の消化管間質腫瘍患者数は約1416人と推定される。 ※そのうち、切除不能または転移性の消化管間質腫瘍に該当する患者数は不明。
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)	1. 適応疾病の重篤性 ☒ ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） ☐ イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☐ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 既存の報告²⁾によると、下記の無再発生存率及び全生存率であり、生命に重大な影響がある疾患と言える。 5年無再発生存率：82.3% 10年無再発生存率：77.9% 5年全生存率：87.9% 10年全生存率：79.5% 2. 医療上の有用性 ☐ ア 既存の療法が国内にない ☐ イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる (上記の基準に該当すると考えた根拠) 本邦におけるPDGFRA遺伝子のexon 18 D842V変異を有するGISTの治療では、既存薬（イマチニブ）以外に選択肢がない。一方で、PDGFRA遺伝子のexon 18 D842V変異を有するGISTにはイマチニブの効果が期待できない可能性が高いと言われている³⁾。NAVIGATOR試験（NCT02508532）において（3-1）-（1）参照）、本薬剤はD842V変異を有する患者に対して高い奏効率を示した。

追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	☐ 可 ☐ 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備 考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	☒ 米国 ☒ 英国 ☒ 独国 ☒ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州						
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕						
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）					
	米 国	<table border="1"> <tr> <td>販売名（企業名）</td> <td>AYVAKIT (avapritinib) tablets (BLUEPRINT MEDICINES)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td> <u>消化管間質腫瘍（GIST）</u> ・PDGFRA D842V 変異を含む血小板由来成長因子受容体 α（PDGFRA） <u>エクソン 18 変異を有する切除不能または転移性 GIST の成人の治療</u> 進行性全身性肥満細胞症（AdvSM） ・AdvSM の成人患者の治療。AdvSM には、進行性全身性肥満細胞症（ASM）、関連する血液腫瘍を伴う全身性肥満細胞症（SM AHN）、および肥満細胞白血病（MCL）の患者が含まれる。 無痛性全身性肥満細胞症（ISM） ・ISM の成人患者の治療 </td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td> <u>GIST：PDGFRA エクソン 18 変異の存在に基づき患者を選択する。1 日 1 回、経口で 300mg</u> AdvSM：1 日 1 回、経口で 200mg ISM：1 日 1 回、経口で 25mg </td> </tr> </table>	販売名（企業名）	AYVAKIT (avapritinib) tablets (BLUEPRINT MEDICINES)	効能・効果	<u>消化管間質腫瘍（GIST）</u> ・PDGFRA D842V 変異を含む血小板由来成長因子受容体 α （PDGFRA） <u>エクソン 18 変異を有する切除不能または転移性 GIST の成人の治療</u> 進行性全身性肥満細胞症（AdvSM） ・AdvSM の成人患者の治療。AdvSM には、進行性全身性肥満細胞症（ASM）、関連する血液腫瘍を伴う全身性肥満細胞症（SM AHN）、および肥満細胞白血病（MCL）の患者が含まれる。 無痛性全身性肥満細胞症（ISM） ・ISM の成人患者の治療	用法・用量
販売名（企業名）	AYVAKIT (avapritinib) tablets (BLUEPRINT MEDICINES)						
効能・効果	<u>消化管間質腫瘍（GIST）</u> ・PDGFRA D842V 変異を含む血小板由来成長因子受容体 α （PDGFRA） <u>エクソン 18 変異を有する切除不能または転移性 GIST の成人の治療</u> 進行性全身性肥満細胞症（AdvSM） ・AdvSM の成人患者の治療。AdvSM には、進行性全身性肥満細胞症（ASM）、関連する血液腫瘍を伴う全身性肥満細胞症（SM AHN）、および肥満細胞白血病（MCL）の患者が含まれる。 無痛性全身性肥満細胞症（ISM） ・ISM の成人患者の治療						
用法・用量	<u>GIST：PDGFRA エクソン 18 変異の存在に基づき患者を選択する。1 日 1 回、経口で 300mg</u> AdvSM：1 日 1 回、経口で 200mg ISM：1 日 1 回、経口で 25mg						

		備考	
英国	販売名（企業名）	AYVAKIT 300 mg film-coated tablets (BLUEPRINT MEDICINES)	
	効能・効果	成人の切除不能または転移性の消化管間質腫瘍（GIST）で、血小板由来増殖因子受容体 α （PDGFRA）タンパク質キナーゼの遺伝子に特定の変異（D842V）を有する患者。	
	用法・用量	1日1回、経口で 300mg	
	備考		
独 国	販売名（企業名）	AYVAKIT (BLUEPRINT MEDICINES)	
	効能・効果	・成人の切除不能または転移性の消化管間質腫瘍（GIST）で、がん細胞が血小板由来増殖因子受容体 α（PDGFRA）の遺伝子に D842V 変異がある症例。 ・進行性の全身性肥満細胞症（侵襲性全身性肥満細胞症、血液腫瘍を伴う全身性肥満細胞症、肥満細胞白血病）で、少なくとも1つの全身治療を受けた症例。 ・インドレント型全身性肥満細胞症（ISM）で中等度から重症で緩和治療に反応しなかった症例。	
	用法・用量	1日1回、経口で 300mg	
	備考	EMA にて承認 ⁴⁾	
仏 国	販売名（企業名）	AYVAKYT 300 mg comprimé pelliculé (BLUEPRINT MEDICINES (Netherlands) B.V.)	
	効能・効果	・成人の切除不能または転移性の消化管間質腫瘍（GIST）で、がん細胞が血小板由来増殖因子受容体 α（PDGFRA）の遺伝子に D842V 変異がある症例。 ・進行性の全身性肥満細胞症（侵襲性全身性肥満細胞症、血液腫瘍を伴う全身性肥満細胞症、肥満細胞白血	

			病)で、少なくとも1つの全身治療を受けた症例。 ・インドレント型全身性肥満細胞症 (ISM) で中等度から重症で緩和治療に反応しなかった症例。
		用法・用量	1日1回、経口で300mg
		備考	EMAにて承認 ⁴⁾
	加 国	販売名 (企業名)	PrAYVAKYT Avapritinib tablets (Blueprint Medicines Corporation)
		効能・効果	・成人の進行性全身性肥満細胞症 (AdvSM) で、侵襲性全身性肥満細胞症 (ASM)、血液腫瘍を伴う全身性肥満細胞症 (AM-AHN)、及び肥満細胞白血病 (MCL) を含む。
		用法・用量	1日1回、経口で200mg
		備考	成人の進行性全身性肥満細胞症 (AdvSM) における承認はあるが、GISTを適応とした承認はない。
		豪 州	販売名 (企業名)
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
備考			
英国	ガイドライ		

		ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	

		る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等＞

- 1) PubMed にて AYVAKIT または avapritinib 及び GIST を Keyword に検索（2025 年 1 月 4 日時点）し、その内、臨床試験にかかわる 4 件に絞り込んだ。
- 2) ClinicalTrials.gov にて avapritinib 及び GIST を Keyword に検索（2025 年 1 月 4 日時点）し、Expanded Access Program や Early Access Program に該当する登録情報及び 1) の文献に該当する試験を除いたうえで、avapritinib の有効性や安全性の評価を主題としており、結果が公開されている 1 件に絞り込んだ。単一国試験についてはその旨を記載した。

1) ＜海外における臨床試験等＞

Pubmed 検索結果

- (1) Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, et al., Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol. 2020 Jul;21(7):935-946. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30269-2. PMID: 32615108.⁵⁾

➤ 試験概要 | NAVIGATOR 試験 (NCT02508532)

- ・ 経口投与された avapritinib の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、及び抗腫瘍活性を評価するために設計された第 1 相非ランダム化非盲検ファーストインヒューマン試験（17 か国で実施）

- ✓ 対象
 - ◇ 用量漸増パート：切除不能な GIST 患者
 - ◇ 用量拡大パート：以前の治療に関わらず切除不能な PDGFRA D842V 変異を持つ GIST 患者、またはイマチニブと 1 つ以上のチロシンキナーゼ阻害剤治療後に進行した GIST 患者、もしくはイマチニブのみを受けた GIST 患者
 - ✓ PDGFRA D842V 変異を持つ患者を別途解析して報告
 - ・ 薬剤：avapritinib 錠剤
 - ・ 登録人数(2015 年 10 月 26 日 - 2018 年 11 月 16 日(データカットオフ))
 - ◇ 用量漸増パート：PDGFRA D842V 変異を有する 20 人を含む 46 人
 - ◇ 用量拡大パート：PDGFRA D842V 変異を有する 36 人
 - ・ 用量
 - ◇ 用量漸増パート：開始用量 30mg で、最大耐容量または推奨第 2 相用量が決定されるまで、28 日間連続サイクルで 1 日 1 回用量レベルを増加させて経口投与
 - ◇ 用量拡大パート：用量漸増パートの結果より推奨第 2 相用量は 300mg
 - ・ 主要評価項目
 - ◇ 用量漸増パート：最大耐容量、推奨第 2 相用量、安全性
 - ◇ 用量拡大パート：全奏効、安全性
 - ◇ 安全性は用量漸増パートの全患者および用量拡大パートの全 PDGFRA D842V 変異 GIST 患者において評価
 - 結果
 - ・ 用量漸増パートから、最大耐容量は 400mg、第 2 相の推奨用量は 300mg
 - ・ 治療関連有害事象：グレード 3～4 の事象が 82 例中 47 例 (57%) に発現、最も多かったのは貧血 (14 例 (17%))
 - ・ 治療に関連した死亡例はなし
 - ・ PDGFRA D842V 変異体グループにおける奏効
 - ◇ 全奏効：49 例/56 例 (88% ; 95%CI 76-95)
 - ◇ 完全奏効：は 5 例/56 例 (9%)
 - ◇ 部分奏効：44 例/56 例 (79%)
 - ・ 用量制限毒性は 1 日 30～400mg の用量で観察されず、600mg で 2 人の患者に用量制限毒性を確認
 - 結論
 - ・ Avapritinib は管理可能な安全性プロファイルを有し、進行 PDGFRA D842V 変異 GIST 患者において予備的な抗腫瘍活性を有する。
- (2) Kang YK, George S, Jones RL, et al., Avapritinib Versus Regorafenib in Locally Advanced Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumor: A Randomized, Open-Label Phase III Study., J Clin Oncol. 2021 Oct 1;39(28):3128-3139. doi:

10.1200/JCO.21.00217. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34343033.⁶⁾

➤ 試験概要 | VOYAGER 試験 (NCT03465722)

- ・ 切除不可又は転移性の GIST に対する三次以降の治療として、avapritinib と regorafenib の有効性及び安全性を評価
- ・ 患者は avapritinib または regorafenib に 1 対 1 で割付
- ・ 主要評価項目は無増悪生存期間 (PFS)

➤ 結果

- ・ avapritinib と regorafenib の PFS は統計的に有意差なし
- ・ 客観的な奏効率：avapritinib 17.1%、regorafenib 7.2%
- ・ 奏効期間：avapritinib 7.6 ヶ月、regorafenib 9.4 ヶ月
- ・ 治療関連有害事象は両者で同程度

- (3) Jones RL, Serrano C, von Mehren M, et al., Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial., Eur J Cancer. 2021 Mar;145:132-142. doi: 10.1016/j.ejca.2020.12.008. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33465704.⁷⁾

➤ 試験概要 | NAVIGATOR 試験 (NCT02508532)

- ・ NAVIGATOR 試験 (2 部構成のオープンラベル、用量漸増/用量拡大の第 I 相試験) における長期の有効性と安全性
- ・ 対象：切除不能な GIST を持つ成人患者
 - ✓ 2015 年 10 月 7 日から 2020 年 3 月 9 日までに全体(安全性グループ)で 250 人の患者を登録
 - ✓ そのうち PDGFRA D842V 変異を持つ患者グループ (PDGFRA D842V グループ) には 56 人の患者が含まれ、11 人は TKI 未治療
- ・ データカットオフ時の中央値追跡期間は 27.5 か月

➤ 結果

- ・ 安全性プロファイルは全体と PDGFRA D842V グループで同等
- ・ PDGFRA D842V グループ
 - ✓ 最も頻繁な有害事象：吐き気 (68%)、下痢 (66%)、認知的影響 (57%)
 - ✓ 全体の奏効率 (ORR) : 91%
 - ✓ 臨床的利益率 (CBR) : 98%
 - ✓ 奏効期間 (DOR) 中央値 : 27.6 か月
 - ✓ PFS 中央値 : 34.0 か月

➤ 結論

- ・ avapritinib はこの特定の患者グループに対する第一選択薬として考慮されるべきである。

- (4) Li J, Zhang X, Deng Y, et al., Efficacy and Safety of Avapritinib in Treating Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors: A Phase I/II, Open-Label, Multicenter Study., Oncologist. 2023 Feb 8;28(2):187-e114. doi:

10.1093/oncolo/oyac242. PMID: 36477870.⁸⁾

- 試験概要 | NAVIGATOR ブリッジング試験 (中国、NCT04254939)
 - ・ 中国人の切除不能/転移性 GIST 患者における avapritinib の安全性と抗腫瘍活性の評価
 - ・ 多施設、単群、オープンラベルの Phase1/2 試験
 - ・ 対象：
 - ✓ PDGFRA D842V 変異のある患者
 - ✓ 3 つ以上の治療ラインを受けた PDGFRA D842V 変異のない患者
 - ・ Phase2 の用量：avapritinib を 1 日 1 回 300mg の経口投与
- 結果
 - ・ 用量制限毒性：発生せず (n = 10)
 - ・ PDGFRA D842V 変異患
 - ✓ 治験責任医師評価の ORR：79%
 - ✓ 奏効期間/無増悪生存期間の中央値：到達せず
 - ・ 第 4 ライン以降の患者
 - ✓ 治験責任医師評価の ORR：22%
 - ✓ 無増悪生存期間の中央値：5.6 か月
- 結論
 - ・ Avapritinib は、PDGFRA D842V 変異を持つ GIST の中国人患者において顕著な抗腫瘍活性を示し、四次以降の単独療法としても顕著な有効性を示した。

2) Clinicaltrials.gov 検索結果

(1) (仏国) Blueprint Medicines Corporation, Study for Patients Previously Treated in Avapritinib Clinical Trials., NCT04825574.⁹⁾

- 試験概要
 - ・ Avapritinib の試験完了時に avapritinib から臨床的メリットを得た GIST 患者における長期安全性データを得るための Phase4 非盲検試験
 - ・ 薬剤：avapritinib 錠剤 (1 日 1 回)
- 結果
 - ・ 分析された患者数：2 人
 - ・ 重篤な有害事象：胃腸障害 50%、関節痛 50%

<日本における臨床試験等※>

1) 該当なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

Pubmed で avapritinib 及び GIST を Keyword に検索してえられたメタ・アナリシス、レビュー、システマティックレビューに該当する文献のうち、avapritinib

の有効性・安全性を主題とした文献を選定した（2025年1月4日時点）。

- 1) Smrke A, Gennatas S, Huang P, Jones RL., Avapritinib in the treatment of PDGFRA exon 18 mutated gastrointestinal stromal tumors., *Future Oncol.* 2020 Aug;16(22):1639-1646. doi: 10.2217/fon-2020-0348. Epub 2020 Jun 10. PMID:32517495.¹⁰⁾

➤ 概要

- ・ 最も一般的な PDGFRA のサブタイプであるエクソン 18 の D842V 変異は、in vitro 試験においてイマチニブ非感受性である。
- ・ イマチニブに対する反応性は、PDGFRA D842V 変異のない GIST と比較して臨床的に低い。
- ・ Avapritinib は強力な KIT および PDGFRA 特異的チロシンキナーゼ阻害剤であり、D842V 変異 GIST 患者において 90%を超える奏効率を示した。
- ・ 第 I 相試験の結果から、Avapritinib を PDGFRA D842V 変異 GIST 患者に対する標準治療とすべきであることが示された。

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

＜海外における教科書等＞

- 1) 該当なし

＜日本における教科書等＞

- 1) 日本臨床腫瘍学会編集 新臨床腫瘍学 改訂第 7 版¹¹⁾ 440 頁
PDGFR D842V 変異はイマチニブ耐性として知られているが、D842V を含む PDGFR 遺伝子変異を有する GIST に対して、avapritinib の有効性が示されている（2023 年 8 月現在日本では未承認）。

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

- 1) （米国）Gastrointestinal Stromal Tumors, Version 2.2022: Featured Updates to the NCCN Guidelines, *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 Nov;20(11):1204–1214.¹²⁾

イマチニブ非感受性変異・PDGFRA D842V などのイマチニブ非感受性変異を伴う GIST は、ほとんどの GIST とは異なる方法で管理される。アバプリチニブは、D842V 変異を含む PDGFRA エクソン 18 変異を伴う切除不能または転移性 GIST の患者の治療に承認されている TKI である。GIST に対するアバプリチニブの承認は、切除不能および/または転移性の PDGFRA D842V を含む GIST の患者 56 名を対象に、アバプリチニブの安全性と抗腫瘍活性を評価した非盲検単群第 I 相 NAVIGATOR 試験の結果に基づいている。試験の長期分析では、データ カットオフ時

(追跡期間の中央値 27.5 か月)に、アバプリチニブによる全体的な奏効率
は 91%で、奏効期間の中央値は 27.6 か月であった。

これらのデータを踏まえ、パネルは、イマチニブ耐性 PDGFRA D842V
変異またはイマチニブ非感受性であることが知られているその他の
PDGFRA エクソン 18 変異を伴う切除不能、進行性、または転移性 GIST
患者に対する好ましい第一選択治療選択肢としてアバプリチニブを推奨
している。

NCCN GIST ガイドラインの最近の更新には、切除不能、進行性、また
は転移性疾患の管理に関する改訂されたガイダンスが含まれている。第
一選択全身療法剤の推奨事項は、変異状態およびその他の変化に基づい
て階層化されている。第一選択および後続の TKI に耐性を生じた GIST
の管理戦略も更新され、臨床的証拠に基づく新たな治療オプションが組
み込まれている。

- 2) (欧 州) Gastrointestinal stromal tumours:
ESMOeEURACANeGENTURIS Clinical Practice Guidelines for
diagnosis, treatment and follow-up., Ann Oncol, Volume 33, Issue 1,
p20-33 January 2022.¹³⁾
推奨事項: PDGFRA エクソン 18 D842V 変異を有する患者に対する標準
的な第一選択治療は、アバプリチニブ 300 mg を毎日投与することであ
る。

- 3) (加 国) Pan-Canadian consensus recommendations for GIST
management in high- and low-throughput centres across Canada.,
Ther Adv Med Oncol. 2024 Aug 2;16:17588359241266179. doi:
10.1177/17588359241266179. eCollection 2024. PMID: 39386314.¹⁴⁾
GIST 治療の医学的推奨事項:PDGFRA-D842V 陽性変異:治療を必要と
する転移性疾患に対しては、アバプリチニブ 30~400mg が劇的な効果
を示している。NCCN では、進行期および術前補助療法の両方で推奨さ
れている。しかし、2020 年 1 月 9 日に FDA が承認したにもかかわらず、
アバプリチニブへのアクセスは国際的に依然として困難である。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 該当なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以
外) について

- 1) 該当なし

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

本疾患は希少かつ患者の生命に影響を及ぼす重篤性の高い疾患である。欧米で
は PDGFRA エクソン 18 に特定の変異 (D842V) を有する患者に対して本薬剤
が第一選択肢となるが、本邦では 1 つの既存薬 (イマチニブ) 以外に選択肢が
ない。加えて、PDGFRA 遺伝子の exon 18 D842V 変異を有する GIST にはイマ

チニブの効果が期待できない可能性が高いと言われている³⁾。以上から、米国や欧州で承認されていることを踏まえた開発の要望は妥当と考えられ、欧米と同一の効能・効果とすることが適切と考える。

＜要望用法・用量について＞

中国を含め、本薬剤が承認された各国で同様の投与量となっていることから、本邦でも同様の用法・用量とすることが適切と考えられる。なお、本邦で実施された臨床試験がないことから、国内臨床試験において日本人における安全性を確認する。

＜臨床的位置づけについて＞

PDGFRA 遺伝子の exon18 D842V 変異を有する GIST に対する特異的な治療薬は現時点で本邦には存在せず、国際的にみても本薬剤が第一選択肢となる治療薬である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

--

5. 備考

＜担当者氏名及び連絡先＞

＜その他＞

1)

6. 参考文献一覧

- 1) がんの統計 2024[homepage on the Internet]. Tokyo: 公益財団法人 がん研究振興財団; [updated 2024 Apr 25; cited 2025 Jan 04]. Available from: https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2024_fig_J.pdf
- 2) Yanagimoto Y, Takahashi T, Muguruma K, et al., Re-appraisal of risk classifications for primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs) after complete resection: indications for adjuvant therapy. Gastric Cancer. 2015 Apr;18(2):426-33. doi: 10.1007/s10120-014-0386-7. Epub 2014 May 23. PMID:24853473.
- 3) 日本癌治療学会がん診療ガイドライン GIST 診療ガイドライン[homepage on the Internet]. Tokyo:日本癌治療学会事務局; [cited 2025 Jan 04]. Available from: <http://www.jsco-cpg.jp/gist/guideline/>
- 4) EMA Ayvakit [homepage on the Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 1995 [updated 2024 Apr 18; cited 2025 Jan 04]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ayvakyt>.
- 5) Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, et al., Avapritinib in advanced

- PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Jul;21(7):935-946. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30269-2. PMID: 32615108
- 6) Kang YK, George S, Jones RL, et al., Avapritinib Versus Regorafenib in Locally Advanced Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumor: A Randomized, Open-Label Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2021 Oct 1;39(28):3128-3139. doi: 10.1200/JCO.21.00217. Epub 2021 Aug 3. PMID:34343033.
 - 7) Jones RL, Serrano C, von Mehren M, et al., Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial. *Eur J Cancer.* 2021 Mar;145:132-142. doi: 10.1016/j.ejca.2020.12.008. Epub 2021 Jan 16. PMID:33465704.
 - 8) Li J, Zhang X, Deng Y, et al., Efficacy and Safety of Avapritinib in Treating Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors: A Phase I/II, Open-Label, Multicenter Study. *Oncologist.* 2023 Feb 8;28(2):187-e114. doi: 10.1093/oncolo/oyac242. PMID:36477870.
 - 9) clinicaltrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: Indiana National Library of Medicine; 1997 [updated 2024 Nov 26; cited 2025 Jan 04]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04825574>.
 - 1 0) Smrke A, Gennatas S, Huang P, et al., Avapritinib in the treatment of PDGFRA exon 18 mutated gastrointestinal stromal tumors., *Future Oncol.* 2020 Aug;16(22):1639-1646. doi: 10.2217/fon-2020-0348. Epub 2020 Jun 10. PMID:32517495.
 - 1 1) 日本臨床腫瘍学会編集 新臨床腫瘍学 改訂第7版 南江堂 2024年2月 440頁
 - 1 2) Margaret von M, John MK, Richard F R, et al., NCCN Guidelines® Insights: Gastrointestinal Stromal Tumors, Version 2.2022., *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 Nov;20(11):1204-1214. doi: 10.6004/jnccn.2022.0058. PMID:36351335.
 - 1 3) Casali PG, Blay JY, Abecassis N, et al., Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up., *Ann Oncol.* 2022 Jan;33(1):20-33. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.005. PMID:34560242.
 - 1 4) Beecroft JR, Brar S, Feng X, et al., Pan-Canadian consensus recommendations for GIST management in high- and low-throughput centres across Canada., *Ther Adv Med Oncol.* 2024 Aug 2;16:17588359241266179. doi: 10.1177/17588359241266179. PMID:39386314.