

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ノバルティスファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-75
	成分名 (一般名)	イマチニブメシル酸塩
	販売名	グリベック錠 100mg
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 〔当該企業の外国法人の欧米等6カ国いずれかの国における承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
要望内容		<input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	隆起性皮膚線維肉腫
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	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。
	備考	(特記事項等)
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>	<p>約 <u>25</u> 人</p> <p><推定方法>本邦での隆起性皮膚線維肉腫の疾患頻度について、正確な統計は取られていないが、有病率は人口10万人あたり年間0.5人と推定されている。総務省統計局より発表されている2018年12月の日本の人口（概算値）は1.264億人であるため、日本における隆起性皮膚線維肉腫の有病者数は約632人と概算される。そのうち、切除不能、再発又は転移を有する患者は、本疾患のうち1-6%とされ、約30人と推定される。さらにイマチニブ投与の対象となりうる全身状態の保たれた患者をおよそ8割程度と推定すると、対象患者は年間約25人と推定される。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/>現在開発中 <input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中]</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない <input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし]</p> <p>(特記事項等)</p>

企業としての開発の意思

あり なし

(開発が困難とする場合、その特段の理由)

本邦では、本剤の投与対象となる隆起性皮膚線維肉腫患者は、年間約 25 例と推定される(「希少疾病用医薬品の該当性」参照)。したがって、本邦において当該患者を対象とした本剤の有効性及び安全性の確認を目的とした臨床試験を実施することは、実施可能性の観点から極めて困難であると考ええる。

海外第 II 相試験 (B2225) ¹⁾が実施され、DFSP12 例に対して 1 日 800mg が投与され、奏功期間中央値は、6.2 カ月(奏功期間最大値 24.3 カ月)と良好な結果が得られている。この結果等から、欧米等においては、本剤は「切除不能、再発又は転移性隆起性皮膚線維肉腫」の効能・効果で既に承認されており、国際的な診療ガイドライン ²⁾³⁾でも本剤による薬物治療が推奨されている。本邦においては、本剤は隆起性皮膚線維肉腫に対する効能・効果は有しておらず、当該疾患患者に対する使用は限定的であるものの、再発・治療抵抗性の KIT 陽性又は PDGFR 陽性肉腫を対象とした国内第 II 相試験(医師主導治験) ⁴⁾、並びに複数の症例報告による臨床使用実態から、日本人隆起性皮膚線維肉腫に対する本剤の有用性が示唆されている。

したがって、隆起性皮膚線維肉腫に対する本剤の有用性は、医学薬学上公知と考えられることから、公知申請が妥当であると考ええる。

<p>「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、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/>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</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>隆起性皮膚線維肉腫は一般的に緩徐な進行を示す腫瘍で、遠隔転移は4～5%と稀であるが、遠隔転移をきたした場合には致死的な疾患である。したがって、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると考えた。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米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</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>本剤は、欧米等において「切除不能、再発又は転移性隆起性皮膚線維肉腫」を効能・効果として既に承認されており、国際的な診療ガイドインの記載内容から、当該疾患に対する標準的治療として位置づけられている。したがって、医療上の有用性は「ウ」に該当すると考えた。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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。)</p>	<p>要望書の記載から各国における販売名のみ追加</p> <p><input type="checkbox"/>米国 <input type="checkbox"/>英国 <input type="checkbox"/>独国 <input type="checkbox"/>仏国 <input type="checkbox"/>加国 <input type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1832 1383 2024"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Gleevec</td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)	Gleevec		効能・効果			用法・用量	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)												
米国	販売名 (企業名)	Gleevec											
	効能・効果												
	用法・用量												

		備考	
	英国	販売名（企業名）	Glivec
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	Glivec
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	Glivec
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
加国	販売名（企業名）	Gleevec	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
豪国	販売名（企業名）	Glivec	
	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。）

要望書の記載に対する補足等なし

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	
	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

要望書の記載に対する補足等なし

<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)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等※>

1)

※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

要望書の記載に対する補足等なし

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

要望書の記載に対する補足等なし

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

要望書の記載に対する補足等なし

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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

要望書の記載に対する補足等なし

(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>

1) 隆起性皮膚線維肉腫

イマチニブは、切除不能、再発又は転移性隆起性皮膚線維肉腫を効能・効果として欧米等 6 カ国で承認されており、国際的な診療ガイドライン及び peer-reviewed journal の総説において標準的治療として推奨されている。

国内では再発・治療抵抗性の KIT 陽性又は PDGFR 陽性肉腫を対象としたイマチニブの医師主導治験⁴⁾が実施された。当該試験において、22 例にイマチニブが投与され、そのうち隆起性皮膚線維肉腫の 1 例の総合効果は SD であったものの、イマチニブの安全性及び薬物動態の結果に国内外で明らかな差異は報告されていないこと、隆起性皮膚線維肉腫の病態に民族差は報告されていないこと等から、日本人の隆起性皮膚線維肉腫患者に対してもイマチニブの有効性が期待できると考える。さらに、イマチニブの隆起性皮膚線維肉腫に対する国内使用実態もある。

以上より、今回要望された「隆起性皮膚線維肉腫」の効能・効果は適切であると考える。

<要望用法・用量について>

1) 要望用法・用量は「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」としている。

本邦で実施された、隆起性皮膚線維肉腫を含む再発・治療抵抗性のKIT陽性又はPDGFR陽性肉腫を対象としたイマチニブの医師主導治験での用法・用量は、1日600mgが設定された。また、当該試験では、画像評価によりstable disease(SD)又はprogressive disease(PD)と判定された場合に1日1回800mgに増量する設定とされた。当該試験において、DFSP1例においてSDと判定され、対象集団に対する有効性は示されなかった。

これに対して、海外第II相試験(B2225)においては、イマチニブの1日用量は400mg、600mg又は800mgで実施され、米国や欧州での承認用量は1日800mg(400mgを1日2回)とされている。

なお、国内においてイマチニブが承認されている慢性骨髄性白血病等での臨床使用状況からは、日本人患者における1日800mgの用量の安全性は確認されており、隆起性皮膚線維肉腫患者に対しても当該用法・用量は忍容であると考ええる。

以上より、用法・用量に関しては、海外で十分なエビデンスがあり、日本人での有効性も期待でき、かつ安全性も問題ないと考えられる海外での用法・用量と同様の「通常、成人にはイマチニブとして1日800mg(400mgを1日2回)を食後に経口投与する」が妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

1) 切除不能、再発又は転移性隆起性皮膚線維肉腫に対して、特に腫瘍量が多い場合や症状を有する場合等では腫瘍縮小効果の高い治療が求められるが、現時点では治療選択肢に乏しく、患者の期待に十分に答えられていない現状がある。隆起性皮膚線維肉腫に対するイマチニブは、海外臨床試験成績及び国際的な診療ガイドラインの記載内容から海外において標準的治療として位置付けられており、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る。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 隆起性皮膚線維肉腫に対するイマチニブの有効性について、海外臨床試験成績、国内臨床試験成績、国際的な診療ガイドラインの記載内容及び国内における臨床使用実態等から、有効性は示されていると考えられる。また、安全性について、提案する用法・用量は、本邦において他癌腫に対して承認されてい

る用法・用量の範囲内であることから，日本人における一定の安全性情報が蓄積されており，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで管理可能と考える。したがって，現時点で追加すべき試験又は調査の必要はないと考える。

5. 備考

<その他>

1) 特になし

6. 参考文献一覧

- 1) Glivec EU 添付文書
- 2) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Dermatofibrosarcoma Protuberans ver.1.2020.
- 3) Casali PG, Abecassis N, Bauer S, et al. Soft tissue and visceral sarcoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29(Supplement 4): iv51-iv67.
- 4) Sugiura H, et al. Multicenter phase II trial assessing effectiveness of imatinib mesylate on relapsed or refractory KIT-positive or PDGFR-positive sarcoma. J Orthop Sci. 2010; 15(5):654-60.