

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

| | | |
|--|---|--|
| <p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p> | <p><input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ;)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; NPO 法人 PAH の会)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p> | |
| <p>優先順位</p> | <p>1 位 (全 1 要望中)</p> | |
| <p>要望する医薬品</p> | <p>成分名 (一般名)</p> | <p>イマチニブメシル酸塩錠</p> |
| | <p>販売名</p> | <p>グリベック錠 100mg</p> |
| | <p>会社名</p> | <p>ノバルティス ファーマ株式会社</p> |
| | <p>国内関連学会</p> | <p>日本呼吸器学会 厚生労働科学研究費補助金 呼吸不全に関する調査研究班 (選定理由) 上記 2 団体が最も肺高血圧症の臨床研究に従事しているため</p> |
| <p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p> | <p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> | |

| | | |
|---------------------------------------|---|--|
| 要望内容 | 効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。) | 肺動脈性肺高血圧症 (WHO機能分類クラス2・3及び4で既存の肺高血圧症治療薬2剤 (エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ5阻害薬および/またはプロスタサイクリン製剤) 以上を使用している) |
| | 用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。) | 1日1回400mg |
| | 備 考 (該当する場合はチェックする。) | <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) |
| 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。) | 約 <u>200</u> 人 <推定方法> 肺動脈性肺高血圧症の特定疾患を受給している患者数は平成24年度現在2299名であるが、そのうちの1割程度が既存の治療法に対して治療抵抗性である。 | |
| 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) 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 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。 | |
| 「医療上の必要性に係 | 1. 適応疾病の重篤性 <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>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。)</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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 日本においても承認されている既存の肺高血圧症治療薬を使用しても治療抵抗性の患者を対象としており、本治療法がない場合には呼吸不全・右心不全で致死的になると考えられる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠) 日本においても承認されている既存の肺高血圧症治療薬を使用しても治療抵抗性の患者に対しては、欧米では肺移植が適応になるが、本邦においては現時点では十分なドナー数が得られる環境にないため、本薬剤は治療抵抗性の患者に対して医療上の貢献度が高いと考えられる。</p> |
| 備考 | |

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><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="408 1585 1378 2009"> <thead> <tr> <th 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)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> </tbody> </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) | 効能・効果 | 用法・用量 | 備考 | 英国 | 販売名 (企業名) | 効能・効果 | 用法・用量 | 備考 |
|---|---|-----------------------------|--|----|-----------|-------|-------|----|----|-----------|-------|-------|----|
| 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) | | | | | | | | | | | | |
| | 効能・効果 | | | | | | | | | | | | |
| | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | |
| | 備考 | | | | | | | | | | | | |
| 英国 | 販売名 (企業名) | | | | | | | | | | | | |
| | 効能・効果 | | | | | | | | | | | | |
| | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | |
| | 備考 | | | | | | | | | | | | |

| | | | |
|--|----|----------|--|
| | 独国 | 販売名（企業名） | |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |
| | 仏国 | 販売名（企業名） | |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |
| | 加国 | 販売名（企業名） | |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |
| | 豪国 | 販売名（企業名） | |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |

| | | | |
|---|---|---------------------------------------|--|
| <p>欧米等6か国での標準的使用状況 <u>（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。）</u></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>〔欧米等6か国での標準的使用内容〕</p> | | |
| | | <p>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）</p> | |
| | 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) | |
| | | 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において pulmonary hypertension+imatinib で検索した 86 文献中で RCT が行われたものを選定した。

<海外における臨床試験等>

1) Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. Circulation. 2013 Mar 12;127(10):1128-38.

<日本における臨床試験等^{*}>

1) Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. Circulation. 2013 Mar 12;127(10):1128-38. (日本も参加した国際共同第 3 相試験であり ICH-GCP 準拠)

※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

1)

(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)

<日本における教科書等>

1) 肺高血圧症診療マニュアル—根治を目指す最新の治療指針

(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) Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension

J Am Coll Cardiol. 2013;62(25_S)

Imatinib is an antiproliferative agent developed to target the Bcr-Abl tyrosine kinase in patients with chronic myeloid leukemia. In addition, the inhibitory effects of imatinib on platelet-derived growth factor receptors and c-KIT suggest that it may be efficacious in PAH. Two RCTs on PAH patients treated with imatinib (all of them on background therapy with at least 2 PAH-approved drugs) have shown positive results on exercise capacity and hemodynamics (data possibly influenced by the drop-out rate in the treated group). In addition, an increased incidence of subdural hematoma was observed in PAH patients treated with both imatinib and oral anticoagulants. Regulatory consideration of imatinib for the PAH indication has recently been halted.

<日本におけるガイドライン等>

1) ガイドラインへの記載なし

(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) 慶應義塾大学病院・杏林大学病院・国立病院機構岡山医療センター・東京大学病院の肺高血圧症外来での使用報告あり

(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) 1 剤目の治療薬ではなく、国際共同臨床試験で行われたものと同様に標準的治療に抵抗性の患者を対象とするべきである。

<要望用法・用量について>

1) すでに国際共同臨床試験で改善効果が認められている 400mg/日での承認。

<臨床的位置づけについて>

1) 既存の治療に抵抗性の患者は、欧米と異なり肺移植のドナー数が絶対的に不足している本邦では致命的になる。したがって標準的な治療法ではなく、複数の薬剤に治療抵抗性の患者に限った形での効能にするべきである。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 既存の治療に抵抗性の重症肺高血圧症症例に対する安全性評価試験 (20 例を対象としたオープンラベル試験)

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覽

- 1) Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation*. 2013 127(10):1128-38.
- 2) Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25_S)