

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

公知申請への該当性に係る報告書

イマチニブメシル酸塩

FIP1L1-PDGFR $\alpha$  融合遺伝子陽性の慢性好酸球性白血病及び特発性好酸球増多症候群

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：イマチニブメシル酸塩	
	販売名：グリベック錠 100mg	
	会社名：ノバルティスファーマ株式会社	
要望者名	日本臨床腫瘍学会	
要望内容	効能・効果	慢性好酸球性白血病（CEL）/特発性好酸球増多症候群（HES） ① <u>FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math> 融合遺伝子陽性の全ての CEL 患者</u> ② FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 融合遺伝子陰性あるいは分子異常不明の CEL/HES 患者 注）公知申請に該当すると考える部分は二重下線
	用法・用量	① <u>FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math> 融合遺伝子陽性の全ての CEL 患者では、100mg/日から開始し、反応性が不十分な場合には 100mg/日～400mg/日まで増量する。</u> ② FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 融合遺伝子陰性あるいは分子異常不明の CEL/HES 患者には、通常イマチニブ 400mg/日を食後に経口投与する。 注）公知申請に該当すると考える部分は二重下線
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤型追加等）	
備考	開発要請は、「FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 融合遺伝子陽性の CEL 及び HES」に対して行われている（詳細は「8. (1) 効能・効果について」の項参照）。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

1) 適応疾病の重篤性 以下の根拠により、「ア）生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当する。 CEL/HESは好酸球の増殖を主徴とする血液悪性腫瘍であり、腫瘍性に増殖した好酸球による臓器浸潤が原因となって、種々の臓器障害が生じる。その中でも心臓への好酸球浸潤は
--

58%の患者に認められ、心臓への浸潤を合併した患者の予後は極めて不良である<sup>1)</sup>。70年代における平均生存期間は9ヵ月、3年生存率は12%と極めて予後不良であった<sup>2)</sup>。早期診断や心合併症等に対する補助療法の進歩により生存率は改善されてきてはいるものの、依然として難治性疾患と考えられている。

2) 医療上の有用性

以下の根拠により、「ア) 既存の療法が国内にない」に該当する。

国内では、第一選択治療として好酸球による臓器障害の予防のために副腎皮質ステロイドが用いられているが、本疾患に対して承認されている薬剤はなく、依然として有効な治療法がない。

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
<p>効能・効果</p>	<p>Gleevec is a kinase inhibitor indicated for the treatment of:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>·Newly diagnosed adult patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in chronic phase.</li> <li>·Patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in blast crisis (BC), accelerated phase (AP), or in chronic phase (CP) after failure of interferon-alpha therapy</li> <li>·Pediatric patients with Ph+ CML in chronic phase who are newly diagnosed or whose disease has recurred after stem cell transplant or who are resistant to interferon-alpha therapy. There are no controlled trials in pediatric patients demonstrating a clinical benefit, such as improvement in disease-related symptoms or increased survival</li> <li>· Adult patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL)</li> <li>· Adult patients with myelodysplastic/myeloproliferative diseases (MDS/MPD) associated with PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) gene re-arrangements</li> <li>·Adult patients with aggressive systemic mastocytosis (ASM) without the D816V c-Kit mutation or with c-Kit mutational status unknown</li> <li><u>·Adult patients with hypereosinophilic syndrome (HES) and/or chronic eosinophilic leukemia (CEL) who have the FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math> fusion kinase (mutational analysis or FISH demonstration of CHIC2 allele deletion) and for patients with HES and/or CEL who are FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math> fusion kinase</u></li> </ul>

	<p><u>negative or unknown</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Adult patients with unresectable, recurrent and/or metastatic dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)</li> <li>· Patients with Kit (CD117) positive unresectable and/or metastatic malignant gastrointestinal stromal tumors (GIST).</li> <li>· Adjuvant treatment of adult patients following resection of Kit (CD117) positive GIST</li> </ul> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
<p>用法・用量</p>	<p>Therapy should be initiated by a physician experienced in the treatment of patients with hematological malignancies or malignant sarcomas, as appropriate. The prescribed dose should be administered orally, with a meal and a large glass of water. Doses of 400mg or 600mg should be administered once daily, whereas a dose of 800mg should be administered as 400mg twice a day.</p> <p>In children, Gleevec treatment can be given as a once-daily dose or alternatively the daily dose may be split into two - once in the morning and once in the evening. There is no experience with Gleevec treatment in children under 2 years of age.</p> <p>For patients unable to swallow the film-coated tablets, the tablets may be dispersed in a glass of water or apple juice. The required number of tablets should be placed in the appropriate volume of beverage (approximately 50 mL for a 100mg tablet, and 200mL for a 400mg tablet) and stirred with a spoon. The suspension should be administered immediately after complete disintegration of the tablet(s).</p> <p>For daily dosing of 800mg and above, dosing should be accomplished using the 400mg tablet to reduce exposure to iron.</p> <p>Treatment may be continued as long as there is no evidence of progressive disease or unacceptable toxicity.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Adult Patients with Ph+ CML CP, AP and BC</li> </ul> <p>The recommended dose of Gleevec is 400 mg/day for adult patients in chronic phase CML and 600mg/day for adult patients in accelerated phase or blast crisis.</p> <p>In CML, a dose increase from 400mg to 600mg in adult patients with chronic phase disease, or from 600mg to 800mg (given as 400mg twice daily) in adult patients in accelerated phase or blast crisis may be considered in the absence of severe adverse drug reaction and severe non-leukemia related neutropenia or thrombocytopenia in the following circumstances:</p>

	<p>disease progression (at any time), failure to achieve a satisfactory hematologic response after at least 3months of treatment, failure to achieve a cytogenetic response after 6-12months of treatment, or loss of a previously achieved hematologic or cytogenetic response.</p> <p>· Pediatric Patients with Ph+ CML</p> <p>The recommended dose of Gleevec for children with newly diagnosed Ph+ CML is 340mg/m<sup>2</sup>/day (not to exceed 600mg). The recommended Gleevec dose is 260mg/m<sup>2</sup>/day for children with Ph+ chronic phase CML recurrent after stem cell transplant or who are resistant to interferon-alpha therapy.</p> <p>· Ph+ ALL</p> <p>The recommended dose of Gleevec is 600mg/day for adult patients with relapsed/refractory Ph+ ALL.</p> <p>· MDS/MPD</p> <p>The recommended dose of Gleevec is 400mg/day for adult patients with MDS/MPD.</p> <p>· ASM</p> <p>The recommended dose of Gleevec is 400mg/day for adult patients with ASM without the D816V c-Kit mutation. If c-Kit mutational status is not known or unavailable, treatment with Gleevec 400mg/day may be considered for patients with ASM not responding satisfactorily to other therapies. For patients with ASM associated with eosinophilia, a clonal hematological disease related to the fusion kinase FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math>, a starting dose of 100mg/day is recommended. Dose increase from 100mg to 400mg for these patients may be considered in the absence of adverse drug reactions if assessments demonstrate an insufficient response to therapy.</p> <p><u>· HES/CEL</u></p> <p><u>The recommended dose of Gleevec is 400mg/day for adult patients with HES/CEL. For HES/CEL patients with demonstrated FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math> fusion kinase, a starting dose of 100mg/day is recommended. Dose increase from 100mg to 400mg for these patients may be considered in the absence of adverse drug reactions if assessments demonstrate an insufficient response to therapy.</u></p> <p>· DFSP</p> <p>The recommended dose of Gleevec is 800mg/day for adult patients with DFSP.</p> <p>· GIST</p> <p>The recommended dose of Gleevec is 400mg/day for adult patients with</p>
--	--

	<p>unresectable and/or metastatic, malignant GIST. A dose increase up to 800mg daily (given as 400mg twice daily) may be considered, as clinically indicated, in patients showing clear signs or symptoms of disease progression at a lower dose and in the absence of severe adverse drug reactions.</p> <p>The recommended dose of Gleevec is 400mg/day for the adjuvant treatment of adult patients following complete gross resection of GIST. In the clinical study, Gleevec was administered for one year. The optimal treatment duration with Gleevec is not known.</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	<p>2006年10月</p> <p>FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math> 融合遺伝子陽性の CEL 及び HES に係る小児の用法・用量の承認なし。</p>
備考	
2) 英国	
効能・効果	<p>Glivec is indicated for the treatment of</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· adult and paediatric patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome (bcr-abl) positive (Ph+) chronic myeloid leukaemia (CML) for whom bone marrow transplantation is not considered as the first line of treatment.</li> <li>· adult and paediatric patients with Ph+ CML in chronic phase after failure of interferon-alpha therapy, or in accelerated phase or blast crisis.</li> <li>· adult patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia (Ph+ ALL) integrated with chemotherapy.</li> <li>· adult patients with relapsed or refractory Ph+ ALL as monotherapy.</li> <li>· adult patients with myelodysplastic/myeloproliferative diseases (MDS/MPD) associated with platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) gene re-arrangements.</li> </ul> <p><u>· adult patients with advanced hypereosinophilic syndrome (HES) and/or chronic eosinophilic leukaemia (CEL) with FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math> rearrangement.</u></p> <p>The effect of Glivec on the outcome of bone marrow transplantation has not been determined.</p> <p>Glivec is indicated for</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· the treatment of adult patients with Kit (CD 117) positive unresectable and/or metastatic malignant gastrointestinal stromal tumours (GIST).</li> <li>· the adjuvant treatment of adult patients who are at significant risk of relapse</li> </ul>

	<p>following resection of Kit (CD117)-positive GIST. Patients who have a low or very low risk of recurrence should not receive adjuvant treatment.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· the treatment of adult patients with unresectable dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) and adult patients with recurrent and/or metastatic DFSP who are not eligible for surgery.</li> </ul> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
<p>用法・用量</p>	<p>Therapy should be initiated by a physician experienced in the treatment of patients with haematological malignancies and malignant sarcomas, as appropriate.</p> <p>The prescribed dose should be administered orally with a meal and a large glass of water to minimize the risk of gastrointestinal irritations. Doses of 400 mg or 600 mg should be administered once daily, whereas a daily dose of 800 mg should be administered as 400 mg twice a day, in the morning and in the evening.</p> <p>For patients unable to swallow the film-coated tablets, the tablets may be dispersed in a glass of mineral water or apple juice. The required number of tablets should be placed in the appropriate volume of beverage (approximately 50 ml for a 100 mg tablet, and 200 ml for a 400 mg tablet) and stirred with a spoon. The suspension should be administered immediately after complete disintegration of the tablet(s).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Posology for CML in adult patients</li> </ul> <p>The recommended dosage of Glivec is 400 mg/day for patients in chronic phase CML. Chronic phase CML is defined when all of the following criteria are met: blasts &lt; 15% in blood and bone marrow, peripheral blood basophils &lt; 20%, platelets &gt; 100 x 10<sup>9</sup>/l.</p> <p>The recommended dosage of Glivec is 600 mg/day for patients in accelerated phase. Accelerated phase is defined by the presence of any of the following: blasts ≥ 15% but &lt; 30% in blood or bone marrow, blasts plus promyelocytes ≥ 30% in blood or bone marrow (providing &lt; 30% blasts), peripheral blood basophils ≥ 20%, platelets &lt; 100 x 10<sup>9</sup>/l unrelated to therapy.</p> <p>The recommended dose of Glivec is 600 mg/day for patients in blast crisis. Blast crisis is defined as blasts ≥ 30% in blood or bone marrow or extramedullary disease other than hepatosplenomegaly.</p> <p>Treatment duration: In clinical trials, treatment with Glivec was continued until disease progression. The effect of stopping treatment after the achievement of a complete cytogenetic response has not been investigated.</p>

	<p>Dose increases from 400 mg to 600 mg or 800 mg in patients with chronic phase disease, or from 600 mg to a maximum of 800 mg (given as 400 mg twice daily) in patients with accelerated phase or blast crisis may be considered in the absence of severe adverse drug reaction and severe non-leukaemia-related neutropenia or thrombocytopenia in the following circumstances: disease progression (at any time); failure to achieve a satisfactory haematological response after at least 3 months of treatment; failure to achieve a cytogenetic response after 12 months of treatment; or loss of a previously achieved haematological and/or cytogenetic response. Patients should be monitored closely following dose escalation given the potential for an increased incidence of adverse reactions at higher dosages.</p> <p>· Posology for CML in children</p> <p>Dosing for children should be on the basis of body surface area (<math>\text{mg}/\text{m}^2</math>). The dose of <math>340 \text{ mg}/\text{m}^2</math> daily is recommended for children with chronic phase CML and advanced phase CML (not to exceed the total dose of 800 mg). Treatment can be given as a once daily dose or alternatively the daily dose may be split into two administrations – one in the morning and one in the evening. The dose recommendation is currently based on a small number of paediatric patients. There is no experience with the treatment of children below 2 years of age.</p> <p>Dose increases from <math>340 \text{ mg}/\text{m}^2</math> daily to <math>570 \text{ mg}/\text{m}^2</math> daily (not to exceed the total dose of 800 mg) may be considered in children in the absence of severe adverse drug reaction and severe non-leukaemia-related neutropenia or thrombocytopenia in the following circumstances: disease progression (at any time); failure to achieve a satisfactory haematological response after at least 3 months of treatment; failure to achieve a cytogenetic response after 12 months of treatment; or loss of a previously achieved haematological and/or cytogenetic response. Patients should be monitored closely following dose escalation given the potential for an increased incidence of adverse reactions at higher dosages.</p> <p>· Posology for Ph+ ALL</p> <p>The recommended dose of Glivec is 600 mg/day for patients with Ph+ ALL. Haematological experts in the management of this disease should supervise the therapy throughout all phases of care.</p> <p>Treatment schedule: On the basis of the existing data, Glivec has been shown to be effective and safe when administered at 600 mg/day in combination with chemotherapy in the induction phase, the consolidation and</p>
--	--

	<p>maintenance phases of chemotherapy for adult patients with newly diagnosed Ph+ALL. The duration of Glivec therapy can vary with the treatment programme selected, but generally longer exposures to Glivec have yielded better results. For adult patients with relapsed or refractory Ph+ALL Glivec monotherapy at 600 mg/day is safe, effective and can be given until disease progression occurs.</p> <p>· Posology for MDS/MPD</p> <p>The recommended dose of Glivec is 400 mg/day for patients with MDS/MPD.</p> <p>Treatment duration: In the only clinical trial performed up to now, treatment with Glivec was continued until disease progression. At the time of analysis, the treatment duration was a median of 47 months (24 days - 60 months).</p> <p>· <u>Posology for HES/CEL</u></p> <p><u>The recommended dose of Glivec is 100 mg/day for patients with HES/CEL.</u></p> <p><u>Dose increase from 100 mg to 400 mg may be considered in the absence of adverse drug reactions if assessments demonstrate an insufficient response to therapy.</u></p> <p><u>Treatment should be continued as long as the patient continues to benefit.</u></p> <p>· Posology for GIST</p> <p>The recommended dose of Glivec is 400 mg/day for patients with unresectable and/or metastatic malignant GIST.</p> <p>Limited data exist on the effect of dose increases from 400 mg to 600 mg or 800 mg in patients progressing at the lower dose.</p> <p>Treatment duration: In clinical trials in GIST patients, treatment with Glivec was continued until disease progression. At the time of analysis, the treatment duration was a median of 7 months (7 days to 13 months). The effect of stopping treatment after achieving a response has not been investigated.</p> <p>The recommended dose of Glivec is 400 mg/day for the adjuvant treatment of adult patients following resection of GIST. Optimal treatment duration is not yet established. Length of treatment in the clinical trial supporting this indication was 12 months.</p> <p>· Posology for DFSP</p> <p>The recommended dose of Glivec is 800 mg/day for patients with DFSP.</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または英国における開発の有	<p>2006年11月</p> <p>FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math> 融合遺伝子陽性の CEL 及び HES に係る小児の用法・</p>



無)	用量の承認なし。
備考	米国と同一の申請資料に基づき審査がなされたが、EU では FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 融合遺伝子陰性例に対するエビデンスは不足しているとされ、承認効能・効果は、FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 融合遺伝子陽性のみに限定された。
3) 独国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	〃
承認年月（または独 国における開発の有 無）	〃
備考	EU 中央審査方式での承認のため同上
4) 仏国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	〃
承認年月（または仏 国における開発の有 無）	〃
備考	EU 中央審査方式での承認のため同上

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

海外での承認取得を目的に企業により実施された海外試験 1 試験の成績の概略として、以下の内容が企業から示されている。

多施設共同非盲検第 II 相試験 (STI571B2225 試験) が、標準治療が無効で、本薬に感受性を示すチロシンキナーゼに起因する種々の致死的な疾患を有する患者を対象として、本薬の有効性を検討する目的で、米国、英国等の海外 9 カ国で実施された。

合計 186 例 (固形癌 141 例、血液疾患 45 例) が本試験に組み入れられ、そのうち CEL/HES 患者は 14 例であったが、FIP1L1-PDGFR $\alpha$  遺伝子の評価は行われていない。

本薬の用法・用量は、血液疾患に対しては、初回用量として 400mg を 1 日 1 回投与することとされ、投与 4~8 週間後に明らかな改善が認められない場合は、300 又は 400mg の 1 日 2 回までの増量が許容された。

有効性について、主要評価項目は寛解率 (注: 血液疾患の寛解は、末梢血所見、骨髄所見及び画像所見に基づき、SWOG 基準 (CR: 病変、関連症状の完全な消失、PR: ベースラインからの 50% 以上の回復) を参考に、治験担当医が判定した。) 及び無増悪期間とされ、CEL/HES 患者 14 例の患者ごとの血液学的効果及び無増悪期間は下表のとおりである。14 例のう

ち 1 例に CR が認められ、寛解持続期間は 631 日、無増悪期間は 658 日であった。また、3 例に PR が認められ、寛解持続期間は 131～348 日、無増悪期間は 210～429 日であった。

CEL/HES 患者における患者ごとの血液学的効果及び無増悪期間

被験者 ID	年齢/性別/人種	血液学的効果	無増悪期間
GBR/201/093	36/男性/CA	PR	349+
GBR/201/144	51/男性/CA	Unknown	114
GBR/201/145	37/男性/CA	SD	561+
GBR/201/146	63/男性/CA	Unknown	177+
GBR/201/147	62/男性/CA	PD	76
GBR/201/163	49/女性/BL	SD	400
GBR/201/178	64/男性/CA	Unknown	99
CND/701/111	59/男性/CA	PD	30
CND/701/169	59/女性/CA	PD	71
CND/701/171	37/男性/OR	PR	210+
AUS/901/120	46/女性/CA	PD	16
AUS/901/152	16/男性/CA	PR	429+
AUS/901/168	51/男性/CA	PD	53
AUS/901/173	51/男性/CA	CR	658+

CA:白人 BL:黒人 OR:東洋人 +: 中途打ち切り

安全性について、CEL/HES 患者での曝露期間の中央値は 8.8 ヲ月（範囲：0.5～23.3 ヲ月）であり、死亡に至った有害事象は認められなかった。また、投与中止に至った有害事象は 14 例中 1 例に、脳虚血、拘束性心筋症、下痢、浮動性めまい及び悪心が、1 例にそう痒症が認められ、いずれも、本薬との因果関係は否定されている。Grade 3 以上の有害事象は、陰嚢浮腫、腹水、好中球減少症、下気道感染、急性腎不全、浮腫、末梢性虚血、虚血及び精子数減少が各 1 例ずつ認められた。

## 5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

#### 【外国人 CEL/HES 患者での本薬の有効性及び安全性評価に関する報告】

1) Safety and efficacy of imatinib in chronic eosinophilic leukaemia and hypereosinophilic syndrome-a phase-II study. Br J Haematol 2008; 143: 707-15<sup>3)</sup>

CEL/HES に対する本薬の有効性と安全性を検討するため、多施設共同非盲検第 II 相試験が

実施された。

本試験には、CEL 患者 23 例と HES 患者 13 例が登録され、そのうち FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性例は 16 例（全例 CEL 患者）であった。

本薬の用法・用量は、FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性例では、100mg/日とされ、6 ヶ月の投与によっても効果が得られない場合には、最大 400mg/日まで増量された。また、FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陰性例では、本薬 400mg/日が投与された。なお、本薬の用量調整については、慢性骨髄性白血病（CML）に対する本薬治療時の標準的な用量調整法に準じて行われた<sup>4)</sup>。

有効性について、FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性の 16 例全例で血液学的完全寛解（CHR: complete hematological remission）が得られ、CHR が得られるまでの期間は中央値で 0.8 ヶ月（範囲；0.2～3.3 ヶ月）であった。また、14 例で分子遺伝学的完全寛解（CMR: complete molecular remission）が得られ、CMR が得られるまでの期間は中央値で 4.3 ヶ月（範囲；1.0～15.3 ヶ月）であった。CMR は、中央値で 19.5 ヶ月（範囲；10.3～38.9 ヶ月）維持されており、血液学的又は分子遺伝学的再発はみられなかった。なお、本薬の投与量は、6 ヶ月以内に CMR が得られなかった 4 例で、400mg/日まで漸増した。

安全性について、CEL/HES を合わせ、本薬 100mg/日が投与された 13 例中 9 例、400mg/日が投与された 23 例中 13 例で有害事象が認められた。このうち、WHO Grade 3 以上の有害事象は、本薬 100 mg/日が投与された 1 例で好中球減少症、400mg/日が投与された 1 例で血小板減少症が認められた。

## 2) The efficacy of imatinib mesylate in patients with FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -positive hypereosinophilic syndrome. Results of a multicenter prospective study. Haematologica 2007; 92: 1173-9<sup>5)</sup>

CEL/HES に対する本薬の有効性と安全性を検討するため、多施設共同非盲検試験が実施された。

本試験には、63 例の CEL/HES 患者が登録され、そのうち FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性例は 27 例であった。

本薬の用法・用量は、100mg/日で開始され、投与開始より 1 週間ごとに 1 日投与量が 100mg ずつ 400mg まで漸増され、投与開始後 4 週目からは、400mg/日にて投与継続された。本薬の用量調整は、投与開始から 1 年間は、CML に対する本薬治療時の標準的な用量調整法に準じて行われ<sup>6,7)</sup>、投与開始から 2 年目以降は、主治医判断にて用量調整が行われた。

有効性について、FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性の 27 例全例で、1 ヶ月以内に CHR が得られた。また、CMR も 27 例全例で得られ、CMR が得られるまでの期間は、中央値で 3 ヶ月（範囲；1～10 ヶ月）であった。このうち本薬投与を継続した 24 例では、CMR は、中央値で 19 ヶ月（範囲；6～56 ヶ月）維持された。一方、CMR 到達後に本薬を中断した 3 例では、いずれも数ヵ月以内に FIP1L1-PDGFR $\alpha$ の陽性化を認めたが、本薬の再開によって再度 CMR に至り、観察期間中央値 25 ヶ月の時点で全例が CMR を維持していた。

安全性について、FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性の 27 例で、Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症が 3.2%、筋肉痛・筋痙攣、及び皮疹が各 3.1%並びに錯覚感が 1.6%で認められたが、本薬

の投与中止例はなく、減量又は休薬で管理可能であった。また、FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陰性の 36 例では、投与中止に至った有害事象として、Grade 3 の皮疹が 2 例及び Grade 3 の腹痛が 1 例に認められた。

3) A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1201-14<sup>8)</sup>

Five years since the discovery of FIP1L1-PDGFR $\alpha$ : what we have learned about the fusion and other molecularly defined eosinophilias. *Leukemia* 2008; 22: 1999-2010<sup>9)</sup>

CEL/HES に対する本薬の効果と分子病態との関係を検討するため、CEL/HES 患者 16 例において遺伝子解析が行われた。その結果、9 例に第 4 番染色体長腕 (4q12) 欠失による、FIP1L1-PDGFR $\alpha$  融合遺伝子が認められた。また、この融合遺伝子が生じた結果、受容体型チロシンキナーゼ PDGFR $\alpha$  恒常的活性化によって CEL/HES が発症することが明らかとなった。これら FIP1L1-PDGFR $\alpha$  陽性の 9 例のうち 5 例に 100~400mg/日の用量で本薬を投与したところ、遺伝子変異 T674I の獲得により耐性となった 1 例を除き、4 例で CHR が得られ、これらの 4 例は治療開始 5 年後も寛解を維持している。なお、安全性に関する記載はなされていない。

また、10 例以上の FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性の CEL/HES 患者に関する症例調査として、以下の文献が認められ、各文献において本薬 (100~400mg/日) での有効性が報告されている。

- Clinical characteristics of patients with chronic eosinophilic leukaemia (CEL) harbouring FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusion transcript-results of Polish multicentre study. *Hematol Oncol* 2010; 28: 93-7<sup>10)</sup>

- Low-dose imatinib mesylate leads to rapid induction of major molecular responses and achievement of complete molecular remission in FIP1L1-PDGFR $\alpha$  positive chronic eosinophilic leukemia. *Blood* 2007; 109: 4635-40<sup>11)</sup>

- Detection and molecular monitoring of FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -positive disease by analysis of patient-specific genomic DNA fusion junctions. *Leukemia* 2009; 23: 332-9<sup>12)</sup>

#### 【日本人 CEL/HES 患者での本薬の有効性及び安全性評価に関する報告】

国内において、CEL/HES 患者を対象とした臨床試験の報告はなく、アンケート調査により収集した情報を基に纏めた報告 1 報の他、症例報告が 12 件<sup>13)-26)</sup> (いずれも 1 例ずつの報告) あった。なお、症例報告では全例で CHR が得られ、9 例が 100mg/日で投与を開始していた。

1) 本邦における慢性好酸球性白血病/特発性好酸球增多症候群の臨床像と治療 臨床血液 2010; 51: 515-25<sup>27)</sup>

2) A multicenter analysis of the FIP1L1- $\alpha$ PDGFR fusion gene in Japanese idiopathic hypereosinophilic syndrome: an aberrant splicing skipping the  $\alpha$ PDGFR exon 12. *Ann Hematol* 2007; 86: 855-63.<sup>28)</sup>

日本における CEL/HES の臨床像を検討する目的で、1995 年 1 月より 2009 年 10 月までに、全国多施設にて、好酸球増多症患者 191 例の臨床データをアンケート調査により収集した。このうち、HES 診断例及び疑い例の 73 例に関し、FIP1L1-PDGFR $\alpha$  遺伝子検査が実施され、陽性例は 9 例 (12%) であった。これらの症例に対する副腎皮質ステロイドを含む従来の治療は無効か、有効な場合でも一過性であった。また、9 例全例で本薬 (100~300mg/日) が投与されていたが、多くの症例で 1 週間以内に好酸球数の正常化がみられ、9 例全例で CHR が得られた。

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

本薬の CEL/HES の治療に関する総説の概略について、以下に示す。なお、3) の文献は治療に関する詳細な記載はないが、CEL/HES に関する最新の疾患分類を纏めた総説として、概略を以下に示す。

1) The FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. *Blood* 2004; 103: 2879-91<sup>1)</sup>

当該総説では、CEL/HES の疫学、2004 年当時の病型分類、臨床所見、予後、治療、分子遺伝学的特徴について包括的に解説されている。また、2001~2003 年に実施された、CEL/HES を対象とした本薬の臨床試験について総括し、臨床データは限られているものの、一定の割合で臓器障害等の改善がみられているとされている。

2) The hypereosinophilic syndromes: current concepts and treatments. *Br J Haematol* 2009; 145: 271-85<sup>29)</sup>

当該総説では、1968 年に Hardly 及び Anderson により CEL/HES という概念が提唱されてから、2008 年に改訂された WHO 分類第 4 版がリリースされるまでの間の、CEL/HES の概念と診断基準の変遷、また、CEL/HES の診断法、病型分類ごとの臨床所見、治療方法及び予後についてまとめられている。本薬による治療については、100~200mg/週という低用量で CEL/HES のコントロールができたこと、本薬への耐性例がわずかながら報告されていること、現時点のデータからは FIP1L1-PDGFR $\alpha$  遺伝子が存在しない症例では本薬は長期間の病状コントロールができないことが示されていること、CML で用いる用量 (400~600mg) より少ないため毒性は少ないと考えられること、好酸球性心筋炎の発現に注意するため本薬投与開始前にトロポニンを測定すべきといった内容が記載されている。

3) Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008; 22: 14-22<sup>30)</sup>

2008 年改訂 WHO 分類第 4 版の骨髄増殖性腫瘍の分類及び診断について解説している。CEL/HES については、2001 年改訂 WHO 分類第 3 版にて、慢性骨髄増殖性疾患の 1 つとして

分類されたが、2003年にFIP1L1-PDGFR $\alpha$ 遺伝子が発見され、これが好酸球増多症を合併した急性骨髄性白血病等様々な血液腫瘍でも検出されることが明らかとなり、分子異常に立脚した疾患単位の確立が必要となった。これを受け、2008年改訂第4版では、FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 遺伝子陽性の好酸球増多症症例は、「好酸球増多症及びPDGFR $\alpha$ 、PDGFR $\beta$ 、FGFR1遺伝子異常を伴う骨髄系腫瘍」に分類され、それ以外のCEL/HESは、それぞれ、「CEL, not otherwise categorized」、「HES」として「骨髄増殖性腫瘍」に分類された。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

#### 1) 新臨床腫瘍学 改訂第2版(2009年、日本臨床腫瘍学会編)<sup>31)</sup>

##### 44.4. E. 特発性好酸球増多症候群(HES)、慢性好酸球性白血病(CEL) p.701-2

治療に関連する段落において、「FIP1L1/PDGFR $\alpha$ 形成により発症する好酸球増加症にはimatinibが著効する。FIP1L1/PDGFR $\alpha$  mRNAが検出されない好酸球増加症にもimatinibが有効なことがある(このような症例では、imatinibが阻害する他のチロシンキナーゼが病態に関与していると考えられる)、投与を検討する。」として、本薬の投与について記載されている。

#### 2) Wintrobe's clinical hematology 12th edition Chronic Eosinophilic Leukemia/Hypereosinophilic Syndrome:vol.2 p1996<sup>32)</sup>

治療に関連する段落において、「HES/CELでは、FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 及びPDGFR $\beta$ を含む種々のクローン性の細胞遺伝学的異常が報告されている。FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 転座は、imatinibの治療反応性、すなわち早期の血液学的完全寛解の指標である。」と記載されている。

#### 3) Williams hematology Eighth Edition, 2010<sup>33)</sup>

##### Hypereosinophilic syndrome p.907-9

治療に関する項において、「FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性の場合、イマチニブで寛解が得られている。また、FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陰性の骨髄増殖性疾患例の場合、過去の臨床試験よりイマチニブの効果が得られることはまれと考えられる。好酸球増多の原因が、イマチニブが奏効する遺伝子変異であった場合、イマチニブ400mg/日を投与した際の効果は速やかであり、3週間以内に好酸球数が正常域に回復する。」と記載されている。

##### Chronic eosinophilic leukemia p.1358-9

治療に関する項において、「患者の多くは男性であるが、FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性の場合、本薬100~400mg/日の投与により、高い確率で効果が得られる。この融合タンパクのチロシンキナーゼ活性の、本薬に対する感受性は、BCR-ABLの百倍以上である。しかしながら、全ての患者で400mg/日にて分子遺伝学的寛解が得られるわけではなく、また治療のゴールは長期の完全寛解であることから、推奨初回用量は400mg/日とし、経時的なPCRでのモニタリングを行うこととする。本薬の増量は、分子遺伝学的寛解が得られなかった場合に考慮する。また、本薬400mg/日の投与により重大な副作用が生じ、減量が必要となった場合でも、CML

患者とは異なり、良好な効果が得られる可能性は高い。」と記載されている。

また、経過及び予後の項において、「本薬の反応性が良好で、著効した患者の場合、血液所見、骨髓線維症、肥満細胞症、皮膚病変、及び脾臓サイズの正常化、全身状態の改善がみられる。心臓、神経学的、又は肺の変化の多くは正常化しないものの安定化する。また、本薬治療の長期的な予後については明らかではない。しかしながら、本薬による生存期間の改善は、既存治療に比べて劇的であり、この薬剤の標的分子を有する患者においてその予後を大幅に改善する。」と記載されている。

4) World Health Organization classification of tumours 4th Edition, WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB or FGFR1 p.68-73 <sup>34)</sup>

2008年改訂第4版のWHO分類では、FIP1L1-PDGFRα 遺伝子陽性の好酸球増多症症例は、「好酸球増多症及びPDGFRA、PDGFRB、FGFR1 遺伝子異常を伴う骨髓系、リンパ球系腫瘍」の分類のうちの、「PDGFRA 再配列を伴う骨髓系、リンパ球系腫瘍」に分類されており、PDGFRA 再配列を伴う骨髓系、リンパ球系腫瘍の疫学、臨床的特徴、病因、予後、治療、分子遺伝学的特徴等について、包括的に解説されている。本薬に関する記載については、臨床的特徴の項に「FIP1L1-PDGFRα 遺伝子に関連する CEL はイマチニブに対して、好反応性である。」との内容や、予後予測因子の項に「FIP1L1-PDGFRα 遺伝子に関連する CEL に対するイマチニブの効果については、2003年に初めて報告され、長期予後については、まだ明らかになっていない。しかしながら、原疾患による心臓障害が発現しておらず、イマチニブ治療が開始できれば、その予後は良好と考えられる。」との内容が記載されている。

5) 三輪血液病学 第3部臨床各論 IV. B.2.b 「hypereosinophilic syndrome」 p.1311-4 <sup>35)</sup>

治療の項に、本薬について、「一方、上述のように HES の多くの症例に対して imatinib が著効する。HES や HES の亜型に対する imatinib 治療の報告を表 IV-B-13 にまとめるが、CML では 400～800mg/body/日の imatinib 投与を必要とするのに対し、HES の多くの症例では 100mg/body/日の用量で効果が認められる。Imatinib に感受性を示すが効果不十分な場合でも 400mg/body/日までの増量で十分である。」と記載されている。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) National cancer institute, Physician Data Query (PDQ), Chronic Eosinophilic Leukemia <sup>36)</sup>

治療の項において、「従来の治療に無効であった HES 患者で、イマチニブが奏効した症例報告がある。チロシンキナーゼ阻害剤であるイマチニブは、FIP1L1-PDGFRα 融合キナーゼを阻害する。FIP1L1-PDGFRα陽性の HES 患者においては、低用量のイマチニブで効果がみられている。」と記載されている。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### （1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発なし

### （2）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について

本邦で CEL/HES 患者を対象とした臨床試験は実施されていない。

「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項に記載のとおり、本邦における臨床使用実態に関しては、1995年～2009年に実施された多施設調査によると、FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性の9例全例で本薬の投与が行われたとの報告があり<sup>27),28)</sup>、また FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性の CEL/HES 患者への本薬の投与に関して、12件の症例報告があった。

以上より、本邦での本薬の使用は限定的とは考えられるものの、FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性の CEL/HES 患者への本薬の使用実態はあると考える。

## 7. 公知申請の妥当性について

### （1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

CEL/HES では、従来より標準治療が存在せず、対症療法が治療の中心であった。また、国内で本疾患に対して承認されている薬剤はない。本薬は、一部の CEL/HES の発症の原因となる FIP1L1-PDGFR $\alpha$ を標的としたチロシンキナーゼ阻害剤であり、疾患の分子病態に対して作用する薬剤であるという点で、FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性の CEL/HES に対する本薬の有効性は期待されると考える。

これまでに海外で実施された本薬の CEL/HES 患者に対する臨床試験等から、FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性の CEL/HES 患者に対し、本薬を 100～400 mg/日の用量で投与した結果、95%以上の患者で CHR が、80%以上の患者で CMR が得られている（「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項参照）。また、非常に限られた症例での報告ではあるが、5年にわたる効果の持続が認められているとの報告もある<sup>9)</sup>。さらに、少数例での報告ではあるが、日本人の FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性の CEL/HES 患者に対して海外と同様の用法・用量で投与した際に、全例で CHR が得られており、一定の有効性が認められている（「5. (1) 【日本人 HES/CEL 患者での本薬の有効性及び安全性評価に関する報告】」の項参照）。

本疾患は稀な疾患であり、臨床試験成績や文献報告は限られているものの、上記の内容及び国内外の教科書等の記載内容を踏まえ、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、検討会議）では、本薬の FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性の CEL/HES に対する有効性は、医学薬学上公知であると判断可能と考える。



## (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

国内外ともに本薬の CEL/HES 患者に対する使用経験は限られており、当該患者に本薬を投与した際の安全性について厳密な考察を行うことは困難である。当該状況を踏まえ、本薬を CEL/HES 患者に投与した際の安全性について、以下の検討を行った。

外国人における安全性について、「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項で示した、CEL/HES 患者 14 例を対象に実施された海外 STI571B2225 試験では、本薬の投与中止に至る有害事象は脳虚血、拘束性心筋症、下痢、浮動性めまい及び悪心が 1 例で、そう痒症が 1 例で認められ、Grade 3 以上の有害事象は陰嚢浮腫、腹水、好中球減少症、下気道感染、急性腎不全、浮腫、末梢性虚血、虚血及び精子数減少が各 1 例ずつに認められた。また、死亡に至った有害事象や CEL/HES 患者でのみ特徴的にみられた有害事象もなかった。

さらに、「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項で示した海外公表論文中、安全性に関する報告のある 2 報<sup>3),5)</sup>において、Grade 3 以上の有害事象として好中球減少症、血小板減少症、筋肉痛・筋痙攣、皮疹及び錯感覚が認められたが、発現率は 10%未満であり、いずれも本薬の休薬、減量又は中止で管理可能であった。また、発現した有害事象は、CML 等の他癌腫で既知の事象であった。

日本人患者における安全性に関しては、CEL/HES 患者での本薬使用例に関し、4 例の安全性自発報告があり、いずれも重篤と判断された。その内容は、間質性肺炎、胃腸出血及び肺炎、僧帽弁狭窄症及び心不全、胸水の 4 例 6 件であった。間質性肺炎のみ本薬との因果関係が疑われたが、投与中止により回復している。

また、FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陰性例ではあるものの、国内文献において、CEL 患者で重篤な腫瘍崩壊症候群が 1 例報告されており、当該症例は腫瘍崩壊症候群に伴う全身状態の悪化により死亡している<sup>37),38)</sup>。腫瘍崩壊症候群については、2011 年 1 月に添付文書の「重大な副作用」の項に「16) 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明)」を追記し、注意喚起を行っているため、新たな注意喚起は不要と考えるが、留意すべきと考える。

なお、製造販売後調査において、CEL/HES 患者での使用は認められていなかった。

上述のとおり、国内外ともに CEL/HES 患者に使用した際に重大な安全性上の問題は報告されていない。また、既に日本人患者において、CML、GIST 及び ALL に対する 400~800mg/日での安全性情報は多く蓄積されている。以上より、検討会議は、がん化学療法に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて減量・休薬等が適切に行われるのであれば、日本人 CEL/HES 患者に対する本薬 100mg/日 (開始用量) ~400mg/日 (増量上限用量) の投与は管理可能と考える。

ただし、欧米の添付文書では、心合併症を有する好酸球増多症候群患者では、本薬投与開

始に伴い心原性ショック、左室機能不全があらわれることがあり、CEL/HES 患者を含めて好酸球が高値を示す患者では注意が必要である旨の記載がなされている。したがって、本邦でも欧米と同様に本疾患に対する注意喚起は必要と考えるものの、当該注意喚起の根拠となる情報<sup>39)</sup>を精査した上で、審査の過程において注意喚起の方策については検討されることが望ましいと考える。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

米国及び欧州では、FIP1L1-PDGFR $\alpha$  陽性の CEL/HES に対して既に承認され、使用実績に基づく臨床成績が複数報告されている。

本疾患は、稀少な疾患であり、本薬の臨床成績については、無作為化比較試験は実施されていないものの、FIP1L1-PDGFR $\alpha$  陽性の CEL/HES 患者に本薬を投与した際、95%以上の患者で血液学的完全寛解 (CHR) が認められており(「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照)、本薬の有効性は期待できると考える。また、安全性について、既に安全性情報が蓄積している用法・用量範囲内での使用となること、及び FIP1L1-PDGFR $\alpha$  陽性の CEL/HES 患者で管理困難な有害事象はこれまでに報告されていないことを踏まえ、副作用の管理は可能と考える。

以上の内容及び教科書やガイドライン等の記載内容を踏まえ、検討会議は本薬の FIP1L1-PDGFR $\alpha$  陽性の CEL/HES に対する有用性は医学薬学上公知であるとする事は可能と判断する。

なお、FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性でないCEL/HES患者に関して、有効性が認められるとの報告はなされている。一方、第4回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において報告したとおり、検討会議はFIP1L1-PDGFR $\alpha$ 融合遺伝子が本薬の標的分子であり、作用機序から考えた場合、FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性例が本薬の有効性が期待できる対象と考えられ、また、教科書、ガイドライン及び公表文献において、FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性でないCEL/HES患者に対する本薬の投与に関する記載は様々であり、当該患者に対する本薬の投与については、更なる検討が要される状況であると考え。加えて、欧州では、FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性例では全例でCHRが得られている一方で、陽性でない患者ではCHRは40%に留まっており、FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性でないCEL/HES患者における本薬投与のリスク・ベネフィットについては議論の余地があり、データが不足している等の理由によりFIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性例に対してのみ承認効能が付されている

( [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Scientific Discussion - Variations/human/000406/WC500022211.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000406/WC500022211.pdf) )。これらのことから、現時点において、FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性でないCEL/HES患者に対する本薬の有用性については医学薬学上公知であるものとして確立していない状況と考える。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

効能・効果については、効能・効果に関連する使用上の注意とともに以下の記載が適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

#### 【効能・効果】

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

#### 【効能・効果に関連する使用上の注意】

好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病については、染色体検査又は遺伝子検査により FIP1L1-PDGFR $\alpha$  陽性であることが確認された患者に使用する。

#### 【設定の妥当性について】

FIP1L1-PDGFR $\alpha$  は、本薬の標的分子の1つであり、FIP1L1-PDGFR $\alpha$  陽性の CEL/HES の分子病態から、当該疾患に対する本薬の有効性は期待できる。これまでに海外で実施された臨床試験及び症例調査によると、本疾患に対し、本薬を 100～400mg/日の用量で投与した結果、高い有効性が示唆されている（「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項参照）。また、長期予後を評価した報告によると、5年にわたる効果の持続が認められている<sup>9)</sup>。

以上より、効能・効果は、FIP1L1-PDGFR $\alpha$  陽性の CEL/HES 患者の内容を設定することが適当と考える。また、効能・効果で設定した「FIP1L1-PDGFR $\alpha$  陽性」を判定するための検査方法について情報提供が必要と考えるため、効能・効果に関連する使用上の注意の設定を行うことが適当と考える。

なお、要望効能・効果は「FIP1L1-PDGFR $\alpha$  融合遺伝子陽性の全ての CEL 患者」である一方で、開発要請の対象疾病は、「FIP1L1-PDGFR $\alpha$  融合遺伝子陽性の CEL 及び HES」であり、両者の記載内容は異なっている。当該差異については、FIP1L1-PDGFR $\alpha$  陽性の疾患が CEL や HES と捉えられていた疾患の中から分離してきた経緯もあり、論文や教科書等では、FIP1L1-PDGFR $\alpha$  陽性の HES との記載も散見される。当該状況や欧米での承認内容との整合性を考慮し、CEL 及び HES を併記した「FIP1L1-PDGFR $\alpha$  融合遺伝子陽性の CEL 及び HES」との記載とすることは、新 WHO 分類や病理学的な疾患分類上、厳密な記載ではないとも思われるものの、現時点では適当と判断した。

加えて、開発要請の対象疾病の「FIP1L1-PDGFR $\alpha$  融合遺伝子陽性」との表記について、更に正確な表記とすることも一案と考えられるが、「FIP1L1-PDGFR $\alpha$  陽性」と表記することで、臨床現場では、本薬の投与対象患者を認識可能であり、かつ、対象疾患を理解しやすいと考える。

## (2) 用法・用量について

用法・用量については、用法・用量に関連する使用上の注意とともに以下の記載が適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

### 【用法・用量】

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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】（下線部追加部分；今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

### (4) 血液検査と用量調節

本剤投与中に好中球減少、血小板減少が認められた場合は下表を参考に投与量を調節すること。

慢性骨髄性白血病（CML）、消化管間質腫瘍（GIST）、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ALL）、 <u>好酸球増多症候群（HES）又は慢性好酸球性白血病（CEL）</u>	好中球数／血小板数	投与量調節
<u>HES 又は CEL（初回用量 100mg/日）</u>	<u>好中球数&lt;1,000/mm<sup>3</sup></u> 又は <u>血小板数&lt;50,000/mm<sup>3</sup></u>	<u>①好中球数 1,500/mm<sup>3</sup> 以上及び血小板数 75,000/mm<sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。</u> <u>②休薬前（重度の副作用の発現前）と同用量で治療を再開する。</u>
慢性期 CML、GIST（初回用量 400mg/日） <u>HES 又は CEL（用量 400mg/日）</u>	好中球数<1,000/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数<50,000/mm <sup>3</sup>	①好中球数 1,500/mm <sup>3</sup> 以上及び血小板数 75,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。 ②400mg/日で治療を再開する。 ③再び好中球数が 1,000/mm <sup>3</sup> を下回るか、又は血小板数が 50,000/mm <sup>3</sup> を下回った場合は、①へ戻り、300mg/日で治療を再開する。

### 【設定の妥当性について】

これまでの国内外の臨床報告で使用された本薬の開始用量は、100～400mg/日である（「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項参照）。本薬 100mg/

日を開始用量とした症例において有効性が認められていること、本薬 400mg/日で安全性が確認されていること、及び欧米各国において、FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性の CEL/HES に対する用法・用量として、100mg/日を開始用量として 400mg/日まで増量可能との内容で承認されていることから、開始用量を 100mg/日とし、400mg/日まで増量可能な設定とすることが適切と考える。また、患者の状態に応じて減量も必要なため、「適宜増減」とすることが適切と考える。休薬・減量の目安については、海外の設定内容及びその設定根拠を考慮し、「用法・用量に関連する使用上の注意」に設定する必要があると考える。

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

### (1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

稀少な疾患であることから得られている情報は限られている。しかし、これまでに公表された文献等からの情報では、本薬が投与された FIP1L1-PDGFR $\alpha$  陽性の CEL/HES 患者において、有効性は期待される。また、FIP1L1-PDGFR $\alpha$  陽性の CEL/HES 患者では、本邦において適応される CML よりも少量の 100mg/日（標準的使用量の 1/4）で投与が開始され、増量した場合の最大用量 400mg/日でも本薬使用量は慢性期 CML 患者における推奨用量と同一である。CML 患者に対しては 1 日最大 800mg までの用量が承認されており、本邦において、400mg/日投与時の安全性情報は蓄積されている。以上のことから、現時点で、追加で実施すべき試験又は調査はないと考える。

### (2) 上記 (1) で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

### (3) その他、市販後における留意点について

なし

## 10. 備考

なし

## 11. 参考文献一覧

1. [Gotlib J, Cools J, Malone JM, et al. (2004)] The FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. Blood; 103:2879-91.

2. [Gotlib J (2008)] Chronic eosinophilic leukemia / hypereosinophilic syndrome. *Rare Hematological Malignancies*; 69-106.
3. [Metzgeroth G, Walz C, Erben P, et al (2008)] Safety and efficacy of imatinib in chronic eosinophilic leukaemia and hypereosinophilic syndrome-a phase-II study. *Br J Haematol*; 143:707-15.
4. [Deininger, M.W., O'Brien, S.G., Ford, J.M. et al. (2003)] Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *Journal of Clinical Oncology*; 21:1637-47.
5. [Baccarani M, Cilloni D, Rondoni M, et al. (2007)] The efficacy of imatinib mesylate in patients with FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -positive hypereosinophilic syndrome. Results of a multicenter prospective study. *Hematologica*; 92:1173-9.
6. [O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. (2003)] Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*; 348:994-1004.
7. [Rosti G, Martinelli G, Bassi S, et al. (2004)] Molecular response to imatinib in late chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood*; 103:2284-90.
8. [Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, et al (2003)] A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med*; 348:1201-14.
9. [Gotlib J and Cools J (2008)] Five years since the discovery of FIP1L1-PDGFR $\alpha$ : what we have learned about the fusion and other molecularly defined eosinophilias. *Leukemia*; 22:1999-2010.
10. [Helbig G, Moskwa A, Hus M, et al. (2010)] Clinical characteristics of patients with chronic eosinophilic leukaemia (CEL) harbouring FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusion transcript-results of Polish multicentre study. *Hematol Oncol*; 28:93-7.
- 11.[Jovanovic JV, Score J, Waghorn K, et al. (2007)] Low-dose imatinib mesylate leads to rapid induction of major molecular responses and achievement of complete molecular remission in FIP1L1-PDGFR $\alpha$  positive chronic eosinophilic leukemia. *Blood*; 109:4635-40.
12. [Score J, Walz C, Jovanovic JV, et al. (2009)] Detection and molecular monitoring of FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -positive disease by analysis of patient-specific genomic DNA fusion junctions. *Leukemia*; 23:332-9.
13. [Arai A, Yan W, Wakabayashi S, et al. (2007)] Successful imatinib treatment of cardiac involvement of FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -positive chronic eosinophilic leukemia followed by severe hepatotoxicity. *Int J Hematol*; 86:233-7.
14. [Ikezoe T, Togitani K, Tasaka T, et al. (2010)] Successful treatment of imatinib-resistant hypereosinophilic syndrome with nilotinib. *Leuk Res*; 34:e200-1.
15. [Ishii Y, Ito Y, Kuriyama Y, et al. (2004)] Successful treatment with imatinib mesylate of hypereosinophilic syndrome (chronic eosinophilic leukemia) with myelofibrosis. *Leukemia Research*; 28S1:S79-80.
16. [Kataoka K, Izutsu K, Nagai S, et al. (2008)] Elevated serum levels of soluble interleukin-2

receptor in chronic eosinophilic leukemia/hypereosinophilic syndrome with FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusion gene. *Int. J. Hematol*; 87:440-1.

17. [Kobayashi M, Kubota T, Uemura Y, et al. (2009)] A case of hypereosinophilic syndrome presenting with chronic cough successfully treated with imatinib. *Respirology*; 14:302-4.

18. [Miyazawa K, Kakazu N, Ohyashiki K. (2007)] Clinical features of hypereosinophilic syndrome: FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusion gene-positive disease is a distinct clinical entity with myeloproliferative features and a poor response to corticosteroid. *Int J Hematol*; 85:5-10.

19. [Tanaka Y, Kurata M, Togami K, et.al. (2006)]. Chronic eosinophilic leukemia with the FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusion gene in a patient with a history of combination chemotherapy. *Int J Hematol*;83:152-5.

20. [Tanaka H, Iwato K, Asou H, et al. (2010)] Pure Red Cell Aplasia Associated with Imatinib-Treated FIP1L1-PDGFR $\alpha$  Positive Chronic Eosinophilic Leukemia. *Inter Med*; 49(12):1195-200.

21. [Tashiro H, Shirasaki R, Noguchi M, et al. (2006)] Molecular analysis of chronic eosinophilic leukemia with t(4;10) showing good response to imatinib mesylate. *Int J Hematol*; 83:433-8.

22. [田代晴子, 白崎良輔, 野口満帆, 他 (2008)]. 呼吸器症状で発症した慢性好酸球性白血病. *分子呼吸器病*; 12(1):95-9

23. [田中英夫, 岩戸康治, 木村昭郎 (2009)] 慢性好酸球性白血病 (CEL) の 1 例 - 疾患特異的遺伝子異常例 - *広島医学*; 62(5):229-30

24. [林太郎, 山下輝夫, 大北裕 (2009)] 好酸球増多症による僧帽弁閉鎖不全症の 1 例. *日本心臓血管外科学会雑誌*; 38(1) :17-21

25. [藤見章仁, 蟹沢祐司, 田中信悟, 他 (2009)] 好酸球の広範な肺浸潤により気胸を呈した imatinib 耐性化慢性好酸球性白血病の剖検例. *日本内科学会雑誌*; 98(4):862-5

26. [和田秀穂, 佐野史典, 杉原尚, 他 (2006)]. 特発性好酸球増多症候群に対するメシル酸イマチニブの維持療法. *内科専門医会誌*; 18(2):407-12

27. [定明子, 松井利充 (2010)] 本邦における慢性好酸球性白血病／特発性好酸球増多症候群の臨床像と治療 *臨床血液*; 51(7):515-25

28. [Sada A, Katayama Y, Yamamoto K, et al. (2007)] A multicenter analysis of the FIP1L1- $\alpha$ PDGFR fusion gene in Japanese idiopathic hypereosinophilic syndrome: an aberrant splicing skipping the  $\alpha$ PDGFR exon 12. *Ann Hematol*; 86:855-63.

29. [Gleich GJ and Leiferman KM (2009)] The hypereosinophilic syndromes: current concepts and treatments. *Br J Haematol*; 145:271-85.

30. [Tefferi A and Vardiman JW (2008)] Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*; 22:14-22.

31. [日本臨床腫瘍学会 (2009)] 44. 造血・リンパ組織の腫瘍 4. 慢性骨髄性白血病・骨髄増殖性腫瘍 E. 特発性好酸球増多症候群 (HES)、慢性好酸球性白血病 (CEL). *新臨床腫瘍学 改*

訂第2版:701-2

32. [Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, et al (2008)] Chronic Eosinophilic Leukemia/Hypereosinophilic syndrome. Wintrobe's clinical hematology Twelfth Edition Volume 2:1996

33. [Kaushansky K, Beutler E, Seligsohn U, et al. (2010)] Hypereosinophilic syndrome, Chronic eosinophilic leukemia. Williams hematology Eighth Edition: 907-9, 1358-9

34. [World Health Organization (2008)] World Health Organization classification of tumours 4th Edition, WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB or FGFR1;68-73

35. [松村到、金倉讓 (2006)] 第3部臨床各論 IV. 白血球の疾患 B. 顆粒球の疾患 (白血病を除く) 2. 好酸球、好塩基球および肥満細胞の異常 b hypereosinophilic syndrome. 三輪血液病学; 第3版:1311-4

36. [National cancer institute] Physician Data Query (PDQ) Chronic Eosinophilic Leukemia (Internet) Available from:

<<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/myeloproliferative/HealthProfessional/page7>>

(Accessed 21 Jan 2011)

37. [斉藤友理子, 根本朋恵, 佐川森彦, 他 (2009)] 急な経過をたどった慢性好酸球白血病の一例. 臨床血液; 50(4):321

38. [根本朋恵, 斉藤友理子, 得平道英, 他 (2010)] 芽球様好酸球増多を伴って, 急激な経過を辿りイマチニブとステロイドパルスによる腫瘍崩壊症候群を呈した好酸球性白血病. 臨床血液; 51(5):326-331

39. [Pitini V, Arrigo C, Azzarello D, et al. (2003)] Serum concentration of cardiac Troponin T in patients with hypereosinophilic syndrome treated with imatinib is predictive of adverse outcomes. Blood; 102(9):3456-7.

参1. イマチニブ米国添付文書 (2009年5月27日)

参2. イマチニブ英国添付文書 (2010年5月5日)