

(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。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本血液学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	Enasidenib
	販売名	Idhifa
	会社名	Bristol-Myers Squibb
	国内関連学会	日本小児血液・がん学会 (選定理由) 白血病診療に関連する学会である
	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 checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 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。)	再発又は難治性の IDH2 変異陽性の急性骨髄性白血病
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常 1 日 1 回・100mg 経口投与 重篤な副作用を認めないかぎり、病勢の進行をみとめるまで継続投与
	備考	(特記事項等) なし
		<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 1000 人 <推定方法> IDH2 遺伝子の変異は、成人急性骨髄性白血病の 8-19%に認められる¹⁻³。国の平成 29 年患者調査によれば、本邦における AML の症例数は、年間約 9,000 例であり、その 12%に IDH2 変異を認めるとして、年間約 1000 人の AML 患者が、IDH2 阻害薬の対象になると想定される。IDH2 変異は特に高齢者白血病で多い傾向にあり²、今後患者数の増加が予想される。</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) 該当せず</p>
<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、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。)</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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>成人急性骨髄白血病 (AML) は、長期生存率が約 30%にとどまる、生命に重大な影響のある疾患である。特に 60 歳以上の高齢者 AML は、過去 40 年間、顕著な治療成績の改善を認めていない。</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 checked="" 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)</p> <p>IDH2 阻害剤の Enasidenib (AG-221) は IDH2 R140 (R140Q, R140L, R140G, R140W) および、R172 (R172K, R172M, R172G, R172S, and R172W) 変異を有する腫瘍細胞に特異的に作用する経口抗腫瘍薬として開発された⁴。Enasidenib 単剤治療は、IDH2 変異を有する AML に対する第 I/II 相 (NCT01915498) において、良好な忍容性を示し、40.3%の奏効率、19.3%の CR 率を示した⁵。この結果に基づいて、<u>米国では 2017 年 8 月に IDH2 変異陽性成人 R/R AML に対する Enasidenib の使用が FDA 承認された。</u>さらに、この試験に参加</p>

	<p>した、39人の初発 IDH2 変異陽性 AML 症例（平均 77 歳、59%が MDS 等の先行する造血器疾患あり）のサブ解析において、Enasidenib 単剤治療は 30.8%の奏効率、18%の CR 率を示した⁶。また、60 歳以上の初発 AML に対して、Enasidenib 単剤投与（100mg/day、28day サイクル）の効果が、米国の Beat AML 試験（第 Ib/II 相試験）の一環として評価され、Enasidenib 単剤で、43%の CR/CRi 率を達成した（Stein et al. Blood 2018;132:287. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/287。）。</p> <p>R/R AML に対する Enasidenib の使用（Azacitidine との併用も含む）は、米国の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドライン（Version3.2020）において、60 歳以上の強力寛解導入療法の適応でない IDH2 変異陽性 AML 患者における寛解導入療法、寛解導入後維持療法（病勢の進行を認めるまで継続投与）の治療として推奨されている。さらに、同ガイドラインでは、18 歳以上の R/R IDH2 変異陽性 AML 患者に対して、Enasidenib の使用を推奨している。</p>
追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力	<p><input type="checkbox"/> 可 <input checked="" type="checkbox"/> 不可</p> <p>（必ずいずれかをチェックする。）</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>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> 豪州	
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>	
	<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>	
<p>米国</p>	<p>販売名（企業名）</p>	<p>Idhifa (Bristol-Myers Squibb)</p>
	<p>効能・効果</p>	<p>IDHIFA is an isocitrate dehydrogenase-2 inhibitor indicated for the treatment of</p>

		<u>adult patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML) with an isocitrate dehydrogenase-2 (IDH2) mutation</u> as detected by an FDA- approved test
	用法・用量	100 mg orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity.
	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	
豪州	販売名（企業名）	Idhifa (Bristol-Myers Squibb)
	効能・効果	This medicine has Provisional Approval in Australia for the treatment of <u>adult patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia who are ineligible for haematopoietic stem cell transplant, and who have an isocitrate dehydrogenase-2 (IDH2) mutation</u> confirmed by a validated diagnostic test.
	用法・用量	The recommended starting dose of Idhifa

		<p>is 100 mg taken orally once daily. It is recommended to treat patients for a minimum of 6 months to allow time for clinical response and to continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity.</p>										
	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</u> <u>み、該当国にチェックし、</u> <u>該当国の標準的使用内容を</u> <u>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の下線)</p>											
	米国	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="509 761 715 848">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="719 761 1382 848"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="509 855 715 987"> 効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所) </td> <td data-bbox="719 855 1382 987"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="509 994 715 1126"> 用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所) </td> <td data-bbox="719 994 1382 1126"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="509 1133 715 1220">ガイドライン の根拠論文</td> <td data-bbox="719 1133 1382 1220"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="509 1227 715 1270">備考</td> <td data-bbox="719 1227 1382 1270"></td> </tr> </table>	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	
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	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="509 1276 715 1364">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="719 1276 1382 1364"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="509 1370 715 1503"> 効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所) </td> <td data-bbox="719 1370 1382 1503"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="509 1509 715 1641"> 用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所) </td> <td data-bbox="719 1509 1382 1641"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="509 1648 715 1736">ガイドライン の根拠論文</td> <td data-bbox="719 1648 1382 1736"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="509 1742 715 1785">備考</td> <td data-bbox="719 1742 1382 1785"></td> </tr> </table>	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	
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	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="509 1792 715 1879">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="719 1792 1382 1879"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="509 1886 715 2022"> 効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所) </td> <td data-bbox="719 1886 1382 2022"></td> </tr> </table>	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)							
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、“Enasidenib”, “AML”, “trial” の検索語を用いて得られた過去の 25 論文の中から、Enasidenib の臨床試験に関連した 3 論文を抽出した。

<海外における臨床試験等>

1) Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia.

Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, Stone RM, DeAngelo DJ, Levine RL, Flinn IW, Kantarjian HM, Collins R, Patel MR, Frankel AE, Stein A, Sekeres MA, Swords RT, Medeiros BC, Willekens C, Vyas P, Tosolini A, Xu Q, Knight RD, Yen KE, Agresta S, de Botton S, Tallman MS.

Blood. 2017 Aug 10;130(6):722-731. doi: 10.1182/blood-2017-04-779405. ⁵ (文献 5)

- ・ 第 I/II 相用量漸増・用量拡大試験（中間解析）
- ・ 対象：18 歳以上の成人(19-100 歳、中央値 70 歳) IDH2 変異陽性骨髄性腫瘍 239 人 (AML 213 人、MDS 等その他の骨髄性腫瘍 26 人)
- ・ 投与方法：1 日 1 回 ((50, 75, 100, 150, 200, 300, 450, and 650 mg)、もしくは 2 回(30, 50, 75, 100, and 150 mg)内服投与。そのうち、1 日 1 回 100mg 内服投与を受けた R/R AML 患者は 109 人。
- ・ 主要評価項目：
 1. 安全性および忍容性：有害事象とその頻度
 2. 最大耐量および第 II 相試験における至適投与量
 3. 臨床効果 (IDH2 変異陽性 R/R AML 患者)

・ 概要：用量漸増試験では、一日あたりの投与量 50-650mg の範囲内で、最大耐量に達しなかった。薬物動態・薬物力学的観点および、薬物効果の観点より、拡大コホートは 1 日 1 回 100mg 内服投与で行われた。グレード 3 以上の副作用は、高ビリルビン血症 (12%)、白血病分化症候群 (7%) であった。IDH2 変異 R/R AML (176 人) に対する、すべての薬剤用量群全体の奏効率は 40.3%、持続期間の中央値は、5.8 ヶ月であった。薬剤の奏効は、骨髄抑制を伴わない白血病細胞の分化と相関していた。生存期間の中央値は 9.3 ヶ月であり、そのうち、完全寛解を達成した 34 例 (19.3%) においては、生存期間の中央値は 19.7 ヶ月であった。以上の結果より、筆者らは、先行する化学療法に不応性の IDH2 遺伝子変異陽性 R/R AML 患者に対する、Enasidenib の持続投与は、忍容性に優れ、安全かつ有効な治療法であると結論づけた。なお、この結果をうけて、

米国では 2017 年 8 月に IDH2 変異陽性成人 R/R AML に対する Enasidenib の使用が FDA 承認された。www.clinicaltrials.gov (NCT01915498)

2) Molecular remission and response patterns in patients with mutant-IDH2 acute myeloid leukemia treated with enasidenib. Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT, Pollyea DA, Stone RM, Altman JK, Roboz GJ, Patel MR, Collins R, Flinn IW, Sekeres MA, Stein AS, Kantarjian HM, Levine RL, Vyas P, MacBeth KJ, Tosolini A, VanOostendorp J, Xu Q, Gupta I, Lila T, Risueno A, Yen KE, Wu B, Attar EC, Tallman MS, de Botton S. Blood. 2019 Feb 14;133(7):676-687. doi: 10.1182/blood-2018-08-869008. ⁷ (文献 7)

上記臨床試験 (NCT01915498)の最終解析結果をまとめた論文。

最終的に 345 例の IDH2 変異陽性 R/R AML 患者が、Enasidenib 100mg (1 日 1 回内服) で治療された。患者年齢の中央値は 68 歳 (19-100) であり、24 例 (19.6%) が CR を達成し、19 人 (10.3%) が同種骨髄移植を受け、全奏効率は 38.8%、生存期間の中央値は 8.8 ヶ月であった。奏効率、生存率は、異なる変異を持つ患者間 (IDH2 R140 変異と R172 変異) で差異はなかった。また、再発例 (37.7%)、強力化学療法不応例 (37.5%)、非強力化学療法不応例 (43.2%) 間で、奏効率に差異はなかった。66 人 (43.1%) の患者が赤血球輸血非依存となり、53 人 (40.2%) の患者が血小板輸血非依存となった。血漿中の 2HG レベルの低下は、IDH2 R172 変異陽性例で CR を達成した患者で顕著であった。また、骨髄中 IDH2 変異クローンの消失は CR と関連していた。全 345 例のうち、頻度の高かったグレード 3 以上の副作用は、高ビリルビン血症 (10%)、血小板減少 (7%)、白血病分化症候群 (6%) であった。以上の結果より、筆者らは、再発もしくは、先行する化学療法に不応性の IDH2 遺伝変異陽性 R/R AML 患者に対する、Enasidenib の持続投与は、忍容性に優れ、分子学的寛解をも期待できる治療法であると結論づけた。

3) Enasidenib, an inhibitor of mutant IDH2 proteins, induces durable remissions in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. Pollyea DA, Tallman MS, de Botton S, Kantarjian HM, Collins R, Stein AS, Frattini MG, Xu Q, Tosolini A, See WL, MacBeth KJ, Agresta SV, Attar EC, DiNardo CD, Stein EM. Leukemia. 2019 Nov;33(11):2575-2584. doi: 10.1038/s41375-019-0472-2.

上記臨床試験 (NCT01915498)のうち、初発 AML 患者に焦点を当て、サブ解析を行った論文。

Enasidenib 単剤投与 (1 日あたり 50mg 1 例; 100mg 29 例; 150-450mg 9 例) された 39 例の IDH2 陽性初発 AML 患者における、奏効率を評価した。患者年齢の中央値は 77 歳 (58-87) で、23 例 (59%) が MDS 等の先行する造血器腫

瘍から発症した AML であった。Enasidenib の治療サイクル数の中央値は 6 回 (1-35) であった。頻度の高かった副作用 (全グレード) は、高ビリルビン血症 (31%)、嘔気 (23%)、疲労感、食欲減退、発疹 (各 18%) であり、グレード 3 以上の血球減少は 8 例 (21%) に認められた。グレード 3 以上の感染症は認めなかった。計 12 例で奏効を確認し (奏効率 30.8%)、7 例 (18%) が完全寛解を達成した。観察期間の中央値は 8.4 ヶ月で、奏効持続期間は規定できなかった。全体の生存期間の中央値は 11.3 ヶ月であったが、奏効例においては生存期間の中央値を規定できなかった。以上の結果より、筆者らは、強力寛解導入療法の適応とならない、特に高齢者 IDH2 変異陽性 AML に対して、経口 Enasidenib の治療は、外来での治療をも可能にする有望な治療法であると結論づけた。

<日本における臨床試験等*>
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

1) Single-agent and Combination Biologics in Acute Myeloid Leukemia
Guillaume Richard-Carpentier, Courtney D DiNardo. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019;2019(1):548-556.⁸ (文献 8)

“Both IDH1/2 inhibitors are well tolerated, and they function via differentiation and not myelosuppression, which allows recovery of blood counts without an intervening period of aplasia, resulting in reduced rates of infections and febrile neutropenia compared with expectations with most salvage chemotherapy options”

IDH1 阻害剤、IDH2 阻害剤ともに、忍容性が高く、骨髄抑制をきたす従来の治療法と異なり、白血病の分化を誘導する。従って、骨髄不全の遷延なく骨髄回復をみるため、通常の救援化学療法に比べて感染症と発熱性好中球減少症を回避できる。

(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>

UpToDate (<https://www.uptodate.com>) 2020 年 7 月 1 日検索

- **UpToDate: Acute myeloid leukemia: Treatment and outcomes in older adults (高齢者 AML に対する治療)**

“Favorable/intermediate prognosis:

Other acceptable treatment options include ivosidenib or enasidenib for patients with an IDH1 or IDH2 mutation, respectively, clofarabine, and other agents.”

予後良好群・中等度群に対して-

Ivosidenib (IDH1 変異 AML) もしくは Enasidenib (IDH2 変異 AML) による治療オプションとして推奨される。

“Adverse prognosis - For patients with adverse prognostic features of AML, we offer ivosidenib or enasidenib (for patients with an IDH1 or IDH2 mutation, respectively), decitabine, azacitidine, or supportive care alone. “

予後不良群に対して-

Ivosidenib (IDH1 変異 AML) 、は Enasidenib (IDH2 変異 AML)、デシタビン、アザシチジンによる治療、もしくは補助療法が推奨される。

“Medically frail patients —

In case of IDH mutant AML, ivosidenib or enasidenib are alternative options.

通常の化学療法が難しい患者に対して-

IDH 変異 AML に対しては、Ivosidenib (IDH1 変異 AML) 、 Enasidenib (IDH2 変異 AML)による治療が推奨される。

Alternative remission induction approaches —

There is no consensus regarding a preferred alternative to 7+3 therapy for remission induction, nor how to select patients for such treatments.

他の寛解導入療法に関して-

通常の 7+3 寛解導入療法にかわる治療法、どのような患者に代替治療を選択すべきか、に関するコンセンサスはない。

Enasidenib — For AML that has a mutation of IDH2, we consider enasidenib an acceptable off-label treatment for patients of intermediate medical fitness who seek remission induction therapy.”

IDH2 変異高齢者 AML に対して、Enasidenib 治療は、適応外使用ではあるが、強力寛解導入療法に必ずしも適応でない患者に対して、使用しても良いと考える。

- **UpToDate: Acute myeloid leukemia: Induction therapy for acute myeloid leukemia in medically-fit adults**

“For patients who are not medically fit for intensive treatment, acceptable treatment options include lower intensity therapies, such as azacitidine, decitabine, or low dose cytarabine, any of which can be administered alone or in combination with venetoclax (inhibitor of BCL2); IDH inhibitors (eg, ivosidenib, enasidenib); or other targeted therapies (eg, glasdegib)”

強力寛解導入療法療法の適応でない患者に対しては、強度の弱い治療、すなわちアザシチジン、デシタビン、低用量シタラビン、もしくは IDH 阻害剤 (Ivosidenib, Enasidenib) 単剤、もしくはベネトクラックス (BCL2 阻害剤) との併用、および他の分子標的療法 (グラスデニブなど) が推奨される。

<日本における教科書等>

- 1) 急性骨髄性白血病の分子標的治療 (清井仁 著 日本内科学会雑誌 107 巻 7 号 2018 年)

“Enasidenib は、変異 IDH2 に対して選択性の高い阻害剤である。再発・難治性の AML を対象とした臨床第 I/II 相試験の結果、CR 例 26% を含む 38.5% の症例において治療効果が認められた。注目すべきことに、Enasidenib には AML 細胞の好中球への分化作用があり、12% の症例において APL における ATRA 治療と同様の分化症候群が生じたことである。Enasidenib は単剤としての有効性と安全性が確認され、FDA から承認を受けたが、現在、化学療法との併用効果に関する臨床試験が実施されている”

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia Version 3.2020 — December 23, 2019

AML Age>60y Treatment induction (AML-6)

60 歳以上の高齢者の寛解導入療法

Not a candidate for intensive remission induction therapy or declines.

IDH2 mutation positive:

Enasidenib or low-intensity therapy (azacitidine, decitabine) or Venetoclax-based therapy in combination with azacitidine, decitabine, or low-dose cytarabine.

60 歳以上の成人 AML で、強力寛解導入療法の適応でないか、もしくは患者が拒否した場合。Enasidenib もしくは、低強度治療（アザシチジン、デシタビン）もしくは、ベネトクラックスとアザシチジン、デシタビンもしくは低用量シタラビンとの併用療法を推奨。

AML Age>60y post induction therapy (AML-9)

60 歳以上の高齢者の寛解後療法

- Previous lower-intensity therapy
- Bone marrow aspirate and biopsy to document remission status upon hematologic recovery

If response were confirmed:

Enasidenib until progression (IDH2-mutated AML) or Ivosidenib (IDH1-mutated AML) until progression.

低強度の治療で、骨髄穿刺、骨髄生検で奏効を確認した場合、

Enasidenib (IDH2 変異 AML) もしくは Ivosidenib (IDH1 変異 AML) による治療を、病勢の増悪をみるまで継続する。

Therapy for relapsed/refractory disease (AML-H)

再発難治 AML に対する治療

- Therapy for AML with IDH2 mutation

Enasidenib

IDH2 変異を有する AML に対しては、Enasidenib を推奨する。

<日本におけるガイドライン等>

IDH 阻害薬は本邦で未承認であるため記載はない。

(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) 該当無し

(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) IDH2 変異は、特に高齢者の AML に高頻度に認められる^{2,5,7}。Enasidenib (IDH2 阻害剤) は忍容性に優れ、従来の化学療法に比べて IDH2 変異 AML の臨床成績（寛解率、寛解維持期間、感染症頻度、発熱性好中球減少症、輸血依存

性など)を顕著に改善する事が証明された新規薬剤である⁵⁻⁷。寛解導入療法の適応とならない成人AML患者や、再発難治AML患者においては、治療の選択肢が限られ、移植適応となる若年者においても病勢がコントロールできず、造血幹細胞移植への移行が困難な場合があるが、IDH2変異AMLに対するEnasidenibは、現状では治療選択肢のない患者に光明を与える画期的な分子標的薬である。実際、米国では、再発又は難治性のIDH2変異陽性のAMLおよび、通常の強力寛解導入療法の適応とならないIDH2変異陽性のAMLに対してFDA承認されている。さらに国際的治療ガイドライン(NCCNガイドライン)においても、IDH2変異を有する初発およびR/RAML患者の寛解導入療法、寛解後維持療法におけるEnasidenibの使用が推奨されており、その効能・効果の観点から、本要望は妥当である。

<要望用法・用量について>

- 1) 一日一回、100mg内服投与
- 2) 重篤な副作用を認めないかぎり、病勢の進行をみとめるまで継続投与

米国の添付文書、現在進行中の他剤との併用療法の各種第II/III相試験(NCT03839771, NCT03515512, NCT03728335, NCT03744390, NCT03683433)プロトコールにおける投与法に鑑みて、上記の用法・容量が適切であると考えられる。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 再発又は難治性のIDH2変異陽性の急性骨髄性白血病
- 2) 通常の強力寛解導入療法の適応とならないIDH2変異陽性の急性骨髄性白血病
- 3) 上記1) 2)により、奏効を認めた場合、病勢の進行を認めるまでの寛解導入後維持療法

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 上記臨床的位置づけにおける、Enasidenibの有効性・安全性は海外における各種の臨床試験で確立されており、本邦における臨床試験は必ずしも必要ではないと考える。現在国内では、Enasidenibに関連した臨床試験・治験は存在しないため、仮に日本人におけるEnasidenibの安全性を評価するのであれば、再発又は難治性のIDH2変異陽性のAML、もしくは通常の強力寛解導入療法の適応とならないIDH2変異陽性AMLに対して、FDAの添付文書の用法用量(Enasidenib 1日1回100mg経口投与、重篤な副作用を認めないかぎり、病勢の進行をみとめるまで継続投与)に準じて10例程度の小コホートで

評価すべきである。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1. Ward PS, Patel J, Wise DR, et al. The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate. *Cancer Cell*. 2010;17(3):225-234.
2. DiNardo CD, Ravandi F, Agresta S, et al. Characteristics, clinical outcome, and prognostic significance of IDH mutations in AML. *Am J Hematol*. 2015;90(8):732-736.
3. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2209-2221.
4. Xu W, Yang H, Liu Y, et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenases. *Cancer Cell*. 2011;19(1):17-30.
5. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017;130(6):722-731.
6. Pollyea DA, Tallman MS, de Botton S, et al. Enasidenib, an inhibitor of mutant IDH2 proteins, induces durable remissions in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2019;33(11):2575-2584.
7. Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT, et al. Molecular remission and response patterns in patients with mutant-IDH2 acute myeloid leukemia treated with enasidenib. *Blood*. 2019;133(7):676-687.
8. Richard-Carpentier G, DiNardo CD. Single-agent and combination biologics in acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019;2019(1):548-556.