

(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	セルジーン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-99
	成分名 (一般名)	Enasidenib
	販売名	Idhifa
	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 [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 checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 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 (要望された 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 400 人</p> <p><推定方法></p> <p>国内での白血病の総患者数は、厚生労働省の調査（傷病基本分類別）に基づき 2017 年 10 月時点（最新）で 32,000 人と推計されている^{企業-1)}。急性骨髄性白血病の罹患率を約 50%と見積もり^{企業-2)}、日本人での IDH2 変異陽性の急性骨髄性白血病患者の割合は 8.2%と報告されていることから^{企業-3)}、国内での IDH2 変異陽性の急性骨髄性白血病の総患者数は約 1,300 人と推定される。さらに、Kantar Health 社の調査では約 30～35%が一次治療後に再発又は難治性となり二次治療に移行すると考えられるため^{企業-4)}、再発又は難治性の IDH2 変異陽性の急性骨髄性白血病の国内総患者数は約 390～460 人と推定される。</p> <p>なお、国内での骨髄性白血病の罹患数（一定期間に発生した新たな患者数）は、国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」（全国がん登録）のデータによると、2016 年、2017 年（最新）の骨髄性白血病の全国推計罹患数はそれぞれ 8,336 人、8,298 人であったことから、国内での IDH2 変異陽性の骨髄性白血病の罹患数は約 680 人と推定される^{企業-5), 3)}。さらに、上記 Kantar Health 社の調査に基づき、国内の再発又は難治性の IDH2 変異陽性の急性骨髄性白血病の罹患数は年間、約 200～240 人と推定される^{企業-4)}。</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	<p> <input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし </p> <p> (開発が困難とする場合、その特段の理由) </p> <p> 要望書で言及された海外第 1/2 相臨床試験成績及び海外の教科書、診療ガイドラインを踏まえ、Enasidenib は再発又は難治性の IDH2 変異陽性の急性骨髄性白血病に対し治療選択肢の一つと考えられる。しかしながら、2020 年 8 月に公表された海外第 3 相試験である IDHENTIFY 試験の最新の結果では、Enasidenib は従来の治療レジメン (CCR) に対して主要評価項目である全生存期間 (OS) の延長が確認されなかった。本結果をもって欧州では Enasidenib の当該効能・効果を対象とした承認申請の計画はない。なお、欧州では、海外第 1/2 相臨床試験に基づき 2018 年に承認申請が行われていたが、全体的なベネフィット/リスク評価に基づき 2019 年に承認申請は取り下げられた。豪州では OS の結果を含む IDHENTIFY 試験結果の提出を前提に条件付き承認を得ているが、本結果をもってそれが撤回される見込みである。そのため、日本人患者に対する Enasidenib の有効性・安全性を評価するための臨床試験の実施は現時点では難しいと判断している。 </p>
-------------	---

<p style="writing-mode: vertical-rl;">「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>■ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p>□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>□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠） 再発又は難治性の IDH2 変異陽性の急性骨髄性白血病は致命的疾患であり、生命に重大な影響を与えると考えられるため、アに分類した。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>□ア 既存の療法が国内にない</p> <p>□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>□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>■エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠） 要望書で言及された海外第 1/2 相臨床試験成績及び海外の教科書、診療ガイドラインを踏まえ、Enasidenib は再発又は難治性の IDH2 変異陽性の急性骨髄性白血病に対し治療選択肢の一つと考えられる。しかしながら、海外第 3 相試験である IDHENTIFY 試験では Enasidenib は CCR に対して主要評価項目である OS の延長が確認されなかったため、エに分類した。</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</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p>■ 米国 □ 英国 □ 独国 □ 仏国 ■ 加国 ■ 豪州</p> <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に下線)</p>		
	<p>米国 企業-6)</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>IDHIFA® (Celgene 社)</p>
		<p>効能・効果</p>	<p><u>isocitrate dehydrogenase-2 (IDH2) 変異陽性が</u> <u>FDA 承認の検査方法で確認された再発又は</u> <u>難治性の急性骨髄性白血病</u>に対する治療</p>
		<p>用法・用量</p>	<p><u>病勢の進行又は許容できない毒性を認めるま</u> <u>で、1 日 1 回・100 mg を経口投与する</u></p>
		<p>備考</p>	<p>承認されたコンパニオン診断薬に基づく IDH2 変異陽性の確認が必要 INDICATIONS AND USAGE Acute Myeloid Leukemia IDHIFA is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML) with <u>an isocitrate dehydrogenase-2 (IDH2) mutation as detected by an FDA-approved test.</u> Patient Selection Select patients for the treatment of AML with IDHIFA based on the presence of IDH2 mutations in the blood or bone marrow [see Indications and Usage (1.1) and Clinical Studies (14.1)]. <u>Information on FDA-approved tests for the detection of IDH2 mutations in AML is available at</u> http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.</p>
	<p>英国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>承認なし</p>
		<p>効能・効果</p>	
		<p>用法・用量</p>	
		<p>備考</p>	
<p>独国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>承認なし</p>	
	<p>効能・効果</p>		
	<p>用法・用量</p>		
	<p>備考</p>		
<p>仏国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>承認なし</p>	
	<p>効能・効果</p>		

		用法・用量	
		備考	
加国 企業-7)	販売名（企業名）	IDHIFA®（Celgene 社）	
	効能・効果	isocitrate dehydrogenase-2（IDH2）変異陽性を伴う再発又は難治性の急性骨髄性白血病を有する成人に対する治療	
	用法・用量	IDHIFA の推奨用量は、疾患進行又は許容できない毒性を認めるまで、食物の有無にかかわらず 1 日 1 回・100 mg を経口投与する（薬物と食物の相互作用の項を参照）。臨床効果を得るため少なくとも 6 カ月間、患者を治療することが推奨される。	
	備考	IDHIFA による治療は、バリデートされた検査で IDH2 変異陽性が確認された後に開始する必要がある。 OS の結果を含む IDHENTIFY 試験結果の提出を前提とした条件付き承認である。	
豪州 企業-8)	販売名（企業名）	IDHIFA®（Celgene 社）	
	効能・効果	isocitrate dehydrogenase-2（IDH2）変異陽性がバリデートされた検査で確認され造血幹細胞移植不適合の再発又は難治性の急性骨髄性白血病を有する成人に対する治療（暫定的承認）。 当該効能・効果は、第 1/2 相臨床試験の主要評価項目である全奏効割合の予備的な臨床データに基づき承認された。全生存期間又は無増悪生存期間の改善は、確立していない。販売会社は、本剤の有効性及び安全性を検証する更なる臨床データの提出が義務付けられている。	
	用法・用量	推奨開始用量は 1 日 1 回・100 mg を経口投与である。臨床効果を得るため少なくとも 6 カ月間の投与期間を確保し、疾患進行又は許容できない毒性を認めるまで投与を継続することが推奨される。	
	備考	バリデートされた検査で IDH2 変異陽性の確認が必要。 OS の結果を含む IDHENTIFY 試験結果の提出を前提とした条件付き承認である。	

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

<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>

要望書で提示された公表文献から追加する文献は無い。記載された文献の内容につき、コメントする。

1) Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. 要望-5)

- 主要評価項目につき、本試験の主目的は Enasidenib の安全性、最大耐用量を決定すること、副次目的は Enasidenib の薬物動態、薬力学及び臨床効果を確認すること、とあった。
- 『白血病分化症候群（7%）であった』との記載について、論文内では6%であった。

2) Molecular remission and response patterns in patients with mutant-IDH2 acute myeloid leukemia treated with enasidenib. 要望-7)

- 『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』との記載であったが、論文内では 42 例（19.6%）であった。

<海外における臨床試験等>

文献としては未公表であるが、再発又は難治性の IDH2 変異陽性の急性骨髄性白血病に対する Enasidenib の有効性及び安全性を既存治療と比較した第3相試験（ICH-GCP 準拠）の最新の結果が 2020 年 8 月にプレスリリースされたため、本情報を追記する 企業-9)。

- ##### 3) 二次又は三次治療後に再発又は難治性を示した IDH2 変異陽性の 60 歳以上の急性骨髄性白血病患者を対象に、Enasidenib の有効性及び安全性を CCR と比較する海外、多施設共同、非盲検、無作為化、第3相試験である IDHENTIFY 試験（NCT02577406）の最新情報が 2020 年 8 月に報告された。本試験では Enasidenib と CCR（ベストサポータティブケア [BSC] のみ、アザシチジンと BSC の併用、低用量シタラビンと BSC の併用、又は中用量シタラビンと BSC の併用が含まれる）の有効性及び安全性が検討され、主要評価項目である全生存期間の延長は達成されなかった。Enasidenib の安全性プロファイルは過去の報告と同様であった。主な副次評価項目は中央判定による全奏効割合、無イベント生存期間であり、すべての解析の完了後、詳細な結果は今後の医学系学術集会で報告される予定である。

<日本における臨床試験等※>

1) 該当せず

※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) Wintrobe's Clinical Hematology 14th edition 企業-10)
Part 7 (Hematologic Malignancies) Section 2 (The Acute Leukemias) に Targeted Therapies / IDH inhibitors の項があり、2017年に米国で再発又は難治性の IDH2 変異陽性の急性骨髄性白血病に対して承認された旨が記載されている。
- 2) Williams Hematology 9th edition 企業-11)
Part X (Malignant Myeloid Diseases) Chapter 88 (Acute Myelogenous Leukemia) に Inhibitors of DOT1L, Isocitric Dehydrogenase, and MDM2 の項があり、IDH2 R140Q の阻害剤として AGI-6780 が同定された旨の記載があるが、Enasidenib についての記載はない。

<日本における教科書等>

- 3) 新臨床腫瘍学 改訂第5版 企業-12)
新臨床腫瘍学 改訂第5版の III. 臨床腫瘍学の実践、44. 造血・リンパ組織の腫瘍 2. 急性骨髄性白血病の項で、Enasidenib についての記載はない。

(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 ガイドライン 企業-13) Therapy for relapsed/refractory disease (AML-I: 要望書では AML-H であったが、AML-I と考えられる)
急性骨髄性白血病の NCCN ガイドライン 2021 年第1版では、再発又は難治性の IDH2 変異陽性の急性骨髄性白血病に対する Enasidenib による治療はカテゴリー2A (比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する) に分類されている。

- 2) ASCO ガイドライン 企業-14)
急性骨髄性白血病の ASCO ガイドラインは診断が主な内容となり、Enasidenib についての記載はない。
- 3) ESMO 診療ガイドライン 企業-15)
急性骨髄性白血病の ESMO ガイドラインでは、再発又は難治性の IDH2 変異陽性の急性骨髄性白血病に対する Enasidenib による治療は単剤で意義のある活性を示し、利用可能になった場合には治療選択肢が広がる旨が記載されている。
- 4) NCI-PDQ[®] 企業-16)
NCI-PDQ[®]の急性骨髄性白血病治療では、高齢もしくはフレイルな IDH2 変異陽性の急性骨髄性白血病に対する治療強度の低い治療選択肢として Enasidenib が記載されている。
- <日本におけるガイドライン等>
- 5) 造血器腫瘍診療ガイドライン 企業-17)
造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版では Enasidenib についての記載はない。

(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) 本邦での Enasidenib の臨床成績及び臨床使用実態はない。

(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) 今回要望のあった「再発又は難治性の IDH2 変異陽性の急性骨髄性白血病」は、欧米で実施された海外第 1/2 相試験（NCT01915498）の結果に基づくものである。
- 一方、欧米にて、二次又は三次治療後に再発又は難治性を示した IDH2 変異陽性の 60 歳以上の急性骨髄性白血病患者を対象に、Enasidenib の有効性及び安全性を CCR と比較する海外、多施設共同、非盲検、無作為化、第 3 相試験である IDHENTIFY 試験（NCT02577406）が実施中である。本試験では Enasidenib と CCR の有効性及び安全性を評価することを目的にした検証試験であり 2015 年に開始された。なお、当該試験に日本からは参加していない。2020 年 8 月の Bristol Myers Squibb 社の米国本社でのプレスリリースにて、本試験の主要評価項目である OS の延長が達成されなかったことを報告した。このため、「再発又は難治性の IDH2

変異陽性の急性骨髄性白血病」での新たな臨床試験の実施及び承認申請は難しいと判断している。

<要望用法・用量について>

- 1) 今回要望のあった「通常 1 日 1 回・100 mg 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」は、既に結果が公表されている第 1/2 相試験 (NCT01915498) で使用した用法・用量であり、同様の用法・用量で海外第 3 相試験 (IDHENTIFY 試験、NCT02577406) が実施され、本試験では、主要評価項目である OS の延長が達成されなかった。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 要望書に記載された海外第 1/2 相臨床試験成績及び海外の教科書、診療ガイドラインの内容を踏まえ、Enasidenib は再発又は難治性の IDH2 変異陽性の急性骨髄性白血病に対し治療選択肢の一つと考えられる。しかしながら、海外第 3 相試験である IDHENTIFY 試験では Enasidenib は CCR に対して主要評価項目である OS の延長が達成されなかった。そのため、日本での臨床的位置づけを確立するための新たな臨床試験の実施は難しいと判断している。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1)

5. 備考

<その他>

- 1)

6. 参考文献一覧

- 要望-5) Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Blood. 2017;130(6):722-731.
- 要望-7) Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT, Pollyea DA, Stone RM et al. Molecular remission and response patterns in patients with mutant-IDH2 acute myeloid leukemia treated with enasidenib. Blood. 2019;133(7):676-687.

- 企業-1) 厚生労働省大臣官房統計情報部 人口動態・保健社会統計課. 平成29年患者調査(傷病分類編).
- 企業-2) Chihara D, Ito H, Matsuda T, Shibata A, Katsumi A, Nakamura S et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *Br J Haematol.* 2014;164(4):536–545.
- 企業-3) Yamaguchi S, Iwanaga E, Tokunaga K, Nanri T, Shimomura T et al. IDH1 and IDH2 mutations confer an adverse effect in patients with acute myeloid leukemia lacking the NPM1 mutation. *Eur J Haematol.* 2014;92(6):471-7
- 企業-4) Kantar Health/サイニクス株式会社. CancerMPact® Japan, 2020. Treatment architecture: Acute Myelogenous Leukemia, Japan v1.1. (機密情報につき転用厳禁)
- 企業-5) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(全国がん登録) 全国がん罹患データ 2016年～2017年 Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html
- 企業-6) 米国添付文書
- 企業-7) 加国添付文書
- 企業-8) 豪州添付文書
- 企業-9) Bristol Myers Squibb, Press Release 2020年8月25日
- 企業-10) Wintrobe's Clinical Hematology, 14th edition 2019 WOLTERS KLUWER.
- 企業-11) Williams Hematology, 9th edition. 2016 MCGRAW-HILL EDUCATION.
- 企業-12) 日本臨床腫瘍学会 編. 新臨床腫瘍学 改訂第5版 2018年
- 企業-13) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Acute Myeloid Leukemia; Version 1.2021; October 14, 2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf
- 企業-14) Haas V, Ismaila N, Advani A, Arber D, Dabney R et al. Initial Diagnostic Work-Up of Acute Leukemia: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists and American Society of Hematology Guideline. *J Clin Oncol.* 2019 Jan 20;37(3):239-253
- 企業-15) Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 31(6) 697-712.

企業-16) Adult Acute Myeloid Leukemia Treatment (PDQ[®])-Health Professional Version-National Cancer Institute. [Internet]. [cited 2020 Aug 11]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-aml-treatment-pdq>

企業-17) 一般社団法人 日本血液学会 編. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版. 金原出版株式会社; 2020.