

2.2 緒言

急性骨髄性白血病（以下「AML」）は進行性の血液悪性腫瘍であり、骨髄中及び末梢血中（まれに髄外組織）の骨髄芽球のクローン性増殖を特徴とし、正常な造血機能が損なわれる疾患である^{1,2}。

AML の罹患率は年齢とともに高くなり、成人で最もよく見られる急性白血病である。しかしながら、すべての白血病の中で生存率が最も低い^{1,3}。欧州連合（以下「EU」）では、成人のAMLの年間罹患率は5-8人（人口10万対）であるが、70歳以上のAMLの年間罹患率は15-25人（人口10万対）と3倍へ上昇する⁴。日本では、2017年のAMLの総患者数は約7000人と報告されており、国内のAML患者のうち65歳以上の割合は56%であると推定される^{5,6}。高齢のAML患者では、若年のAML患者と比較して、寛解導入療法に対して反応性が低いため寛解率は低く、全生存期間（以下「OS」）及び無病生存期間が短い。したがって、高齢のAML患者は寛解導入療法の適応となる若年のAML患者とは臨床的に異なる疾患であると考えられる。米国のデータによると、AML患者の5年生存率は65歳未満の46.6%に対し65歳以上では7.9%である⁷。また、カナダのがん登録のデータでは、60歳以上のAML患者の1年及び3年生存率は、それぞれ20.1%及び8.4%である⁸。

米国総合がんセンターネットワーク（以下「NCCN」）ガイドラインでは⁹、強力な寛解導入療法の適応とならない18歳以上の未治療のAML患者に対して、強度の低い治療法（アザシチジン、decitabine又は低用量シタラビン〔以下「LDAC」〕の単剤療法）に加えて、新たな治療法としてベネトクラクスとアザシチジン、decitabine又はLDACの併用療法¹⁰、ゲムツズマブ オゾガマイシン単剤療法（CD33陽性AML）¹¹、glasdegibとLDACの併用療法¹²などが推奨されている。欧州臨床腫瘍学会（以下「ESMO」）及びEuropean LeukemiaNet（以下「ELN」）のガイドラインでは、強力な寛解導入療法の適応とならないAML患者に対して、脱メチル化剤（以下「HMA」〔アザシチジン又はdecitabine〕）単剤療法、LDAC単剤療法、及び支持療法が推奨されている^{4,13}。日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版では、強力な寛解導入療法の適応とならない高齢の未治療のAML患者に対して、「標準治療は困難だが、治療が可能と判断された症例には、低用量シタラビンや新規薬剤による治療が行われる」と記載されている¹⁴。日本では、アザシチジンの承認されている効能・効果は「骨髄異形成症候群」であり、適応症としてAMLは承認されていない。ゲムツズマブ オゾガマイシンは「再発又は難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病」を効能・効果として承認されているが、未治療のAMLに対しては承認されていない。また、glasdegib及びdecitabineも日本で承認されていない。したがって、日本では強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のAML患者に対する標準的治療はなく、使用可能な治療法はLDAC単剤療法のみである¹⁴。

アザシチジン単剤療法、decitabine単剤療法又はLDAC単剤療法を用いても予後は依然として不良である。芽球割合が30%超である65歳以上の未治療のAML患者を対象とした試験では、アザシチジン単剤療法を受けた被験者の全生存期間（以下「OS」）の中央値は10.4ヵ月であった¹⁵。細胞遺伝学的リスクが中程度又は不良である65歳以上の未治療のAML患者を対象とした

試験では、decitabine 単剤療法を受けた被験者の OS の中央値は 7.7 ヶ月であった¹⁶。従来の治療法（LDAC 単剤療法：215 名，支持療法：28 名）を受けた被験者の OS の中央値は 5.0 ヶ月であった。そのため，強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者に対し，使用可能な治療法では十分な臨床効果が得られないことから，生存期間の延長及び寛解率の向上が期待される新たな治療法の必要性は高いと考える。

ベネトクラクスは，biarylacylsulfonamide（ビアリーールアシルスルホンアミド）化合物に分類される，B cell lymphoma 2（以下「BCL-2」）を強力かつ高度に選択的に阻害する経口投与可能な低分子阻害剤であり，BCL-2 に競合的に結合することにより，アポトーシス促進性タンパク質を遊離し，がん細胞をアポトーシスに誘導する。抗アポトーシス性の BCL-2 ファミリーメンバーは，腫瘍の発生，疾患進行，化学療法抵抗性及び自己免疫に関連している。BCL-2 の過剰発現は一部の血液悪性腫瘍の発症に大きく関与している。これらのタンパク質の拮抗作用は，治療への応答を高め，耐性を克服する可能性があるため，抗腫瘍療法の強力な標的となる。

強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者を対象としたアザシチジン，decitabine 又は LDAC を併用するベネトクラクスの臨床試験では，同様の集団におけるアザシチジン，decitabine 又は LDAC 単剤療法の過去の試験よりも高い寛解率と OS の延長を示した。

本承認申請で提出するベネトクラクスの臨床試験には，AML 患者を対象とした強度の低い治療であるアザシチジン，decitabine 又は LDAC との併用投与による第 I 相から第 III 相試験を含め，計 7 試験を評価資料とした（表 2.2-1）。強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者を対象として，日本を含む国際共同治験として実施された 2 つの第 III 相無作為化二重盲検比較試験（M15-656 試験及び M16-043 試験）では，アザシチジン又は LDAC との併用における，異なる併用投与レジメンによるベネトクラクスの有効性と安全性が示された。強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者を対象として海外で実施された 2 つの非無作為化試験（M14-358 試験及び M14-387 試験）では，アザシチジン，desitabine 又は LDAC との併用における，ベネトクラクスの有効性と安全性が示された。強力な寛解導入療法の適応とならない日本人 AML 患者を対象として国内で実施された第 I 相非無作為化試験（M13-834 試験 Arm C）では，ベネトクラクスとアザシチジンの併用投与による薬物動態を検討し，安全性を確認した。再発又は難治性 AML 患者を対象として海外で行われた第 II 相非無作為化試験（M14-212 試験）では，ベネトクラクス単剤療法の予備的な有効性及び安全性を検討した。また，健康成人女性を対象として海外で実施された M20-070 試験では，製剤間の生物学的同等性を検討した。

表 2.2-1. 臨床試験（評価資料）の一覧

試験名	試験デザイン	対象	登録例数 全体/日本人
アザシチジンとの併用投与試験			
M15-656	第 III 相, 国際共同, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照試験	強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者 (18 歳以上)	433 ^a / 37
M14-358	第 Ib 相, 非盲検, 非無作為化, 用量漸増及び安全性拡大試験	強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者 (60 歳以上)	212 / 0
M13-834 Arm C	第 I 相, 非盲検, 非無作為化試験	Arm C : 再発 / 難治性の AML 患者, 又は強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者 (60 歳以上)	6 / 6
低用量シタラビンとの併用投与試験			
M16-043	第 III 相, 国際共同, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照試験	強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者 (18 歳以上)	211 / 27
M14-387	第 I/II 相, 非盲検, 非無作為化, 用量漸増及び安全性拡大試験	強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者 (60 歳以上)	94 / 0
単剤投与試験			
M14-212	第 II 相, 非盲検, 非無作為化試験	再発 / 難治性の AML 患者, 又は強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者 (18 歳以上)	32 / 0
臨床薬理試験			
M20-070	第 I 相, 非盲検, 無作為化, 3 期, 6 群, 単回投与, クロスオーバー試験	健康成人女性 (18 歳以上 60 歳以下)	40 / 0

AML = 急性骨髄性白血病

- a. 本試験で登録された被験者数は 443 名であるが, 非盲検中国人安全性コホートで登録された被験者 10 名を除いた被験者数である。

2.2.1 参考文献

1. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006;107(9):2099-107.
2. Showel MM, Levis M. Advances in treating acute myeloid leukemia. *F1000Prime Rep*. 2014;6:96.

3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
4. Fey MF, Buske C, ESMO Guidelines Working Group. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 (Suppl 6):vi138-43.
5. 厚生労働省患者調査, 総患者数, 傷病基本分類別. 閲覧 (報告書非掲載表) 第 95 表. 平成 29 年. Available from: <https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&tclass1=000001124800&tclass2=000001124803>.
6. CancerMPact® Treatment Architecture. Acute Myelogenous Leukemia, Japan, v1.2. Kantar Health 2019
7. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016. National Cancer Institute. Bethesda, MD; Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/. Based on November 2018 SEER data submission, posted to SEER website, April 2019.
8. Alibhai SMH, Leach M, Minden MD, et al. Outcomes and quality of care in acute myeloid leukemia over 40 years. *Cancer*. 2009;115(13):2903-11.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia. Version 3. 2020.
10. Venclexta (venetoclax) [US prescribing information]. North Chicago, IL; AbbVie Inc., 2018.
11. Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin) [US prescribing information]. Philadelphia, PA; Wyeth Pharmaceuticals, Inc., 2017.
12. Daurismo (glasdegib) [US prescribing information]. New York, NY; Pfizer Labs., 2018.
13. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47.
14. 日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版. 第 I 章 白血病. 1 急性骨髄性白血病 (AML) . Available from: <http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html>.
15. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with > 30% blasts. *Blood*. 2015;126(3):291-9.
16. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-

dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia.
J Clin Oncol. 2012;30(21):2670-7.