2.2 緒言

1 緒言

慢性骨髄性白血病（CML）は，フィラデルフィア染色体の存在を特徴とする多能性造血幹細胞のクローン性骨髄増殖性腫瘍で，10 万人年あたりの罹患率が 1～2 人程度の希少がんであるものの，BCR-ABL1 チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）が開発され生命予後が大幅に改善されたことに伴い，有病率は増加し続けている。CML は慢性期（CP），移行期（AP），急性転化期（BP）の 3 つの病期を経て進行する。TKI 療法により多くの CML-CP 患者では平均余命が期待できるようになったものの，AP 又は BP に進行すると全生存期間は短く，極めて生命予後不良である。したがって，CML 治療では病勢をコントロールし，AP 又は BP への病期進行を防ぐことが重要である。

CML 治療の主体である TKI は，第一世代のイマチニブ，第二世代のダサチニブ，ニロチニブ，及びボスチニブ，第三世代のポナチニブの計 5 剤が承認されている。しかしながら，二次治療以降では年齢，合併症，各 TKI の安全性プロファイル等に加えて，前治療 TKI で発現した有害事象や BCR-ABL1 融合遺伝子の点突然変異クローンの薬剤感受性も踏まえた TKI の選択が必要であり，治療ラインが進むにつれて選択肢は限られていく。また，二次治療として第二世代の TKI を投与したとき，4～6 年追跡完了時点で有効性欠如又は不耐容等の理由により治療を中止する被験者の割合は 60%～72%と高く，治療ラインが進むにつれて病期進行リスクも含めた治療不成功率が高くなる傾向も認められている。第二世代の TKI に抵抗性となった場合は，有効性の観点で第三世代の TKI であるポナチニブが推奨されるものの，心血管リスク因子を有する患者への使用は推奨されていない。よって，二次治療以降での既存の TKI の有効性及び安全性は十分ではない。加えて，第二及び第三世代の TKI を比較する臨床試験は未実施で，TKI の選択や使用順は結論づけられておらず，標準的な三次治療も確立していない。したがって，前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者では，強力な抗腫瘍効果により病勢をコントロールでき，かつ忍容性に優れた，投与継続可能な薬剤が求められている。

アシミニブ塩酸塩（ABL001）は，新規作用機序を有する強力かつ経口投与可能な BCR-ABL ミリストイル結合ポケット標的阻害剤である。既存の TKI はいずれも BCR-ABL1 チロシンキナーゼの ATP 結合部位に結合するため，ATP 結合部位に生じた点突然変異が薬剤抵抗性をきたすことが知られているが，ABL001 は ATP 結合部位に作用しないことから，既存の TKI に抵抗性の患者に対しても有効性が期待される。また，ATP 結合部位の構造は異なるキナーゼ間で類似しており，既存の TKI ではオフターゲットキナーゼの阻害が有害事象の発現に関与しているが，ABL001 は ABL キナーゼファミリー（ABL1，ABL2，BCR-ABL1）を選択的に阻害するため，既存の TKI に比べて高い安全性及び忍容性が期待される。

前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（A2301 試験）を実施し，主要解析で Week 24 の分子遺伝学的大奏効率を指標にボスチニブに対する ABL001 の優越性が確立し，その他の評価項目からも ABL001 の有効性，安全性及び忍容性が確

認された。また，米国の Day 30 update report 用に実施した Day 30 解析でも，主要解析で認められた有効性の持続が確認され，新たな安全性所見は認められなかった。よって，「前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML」を効能・効果とする製造販売承認申請を行うこととした。