

Press Release

2023年6月9日

ギルテリチニブ

FLT3 遺伝子内縦列重複変異陽性の急性骨髄性白血病患者を
対象とした造血幹細胞移植後の維持療法のサブグループ解析で
有効性示唆

-第 III 相 MORPHO 試験のデータを 2023 年欧州血液学会年次総会で発表-
-探索的解析で微小残存病変陽性患者の無再発生存期間の改善を確認-

アステラス製薬株式会社(本社:東京、代表取締役社長 CEO:岡村 直樹、以下「アステラス製薬」)は、急性骨髄性白血病(AML: acute myeloid leukemia)治療薬として開発を進めている FLT3(FMS-like tyrosine kinase 3)阻害剤ギルテリチニブの第 III 相 MORPHO 試験において、*FLT3* 遺伝子内縦列重複 (ITD: Internal Tandem Duplication) 変異陽性 (FLT3-ITD) AML 患者のうち、検出可能な微小残存病変 (MRD: measurable residual disease) 陽性患者に対するサブグループ解析で有効性が示唆されたという結果を、Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) と共同で、ドイツのフランクフルトにおいて開催されている 2023 年欧州血液学会 (European Hematology Association: EHA) 年次総会で現地時間の 6 月 11 日に口頭発表します。

FLT3-ITD AML 患者を対象とした造血幹細胞移植 (HSCT: hematopoietic stem cell transplant) 後の維持療法としてギルテリチニブを評価した MORPHO 試験のデータでは、全体のコホートにおいて無再発生存期間 (RFS: relapse-free survival) で統計学的に有意な改善は認められませんでした (ギルテリチニブ群対プラセボ群の HR=0.68; P=0.0518)。しかしながら、同試験のサブグループ解析から、MRD 陽性患者において、RFS に臨床的な改善がみられました (投与後 2 年時点、ギルテリチニブ群 72.4%、プラセボ群 57.4%、HR=0.515、[95%信頼区間 [CI]: 0.316-0.838]、P=0.0065)。一方、MRD 陰性患者では HR=1.213 ([95%信頼区間 [CI]: 0.616-2.387]、P=0.575) でした。以上の探索的解析から、ギルテリチニブは、HSCT 前後で MRD が陽性となった約 50% の患者に対して良好な RFS を示しました。また、北米の患者層における RFS の HR (ギルテリチニブ群対プラセボ群) は 0.397 (P=0.0022) でした。こうした地域差の理由について、さらに分析しています。

第 III 相 MORPHO 試験は、寛解導入療法後に寛解した FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者 356 名を対象とする無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験で、HSCT 後 2 年間にわたる維持療法においてギルテリチニブとプラセボの比較を行いました。すでに開示している通り、本試験では、プラセボ群と比較してギルテリチニブ群は主要評価項目である RFS を達成しませんでした。また、副次評価項目である OS も達成しませんでした。最も多く見られた治験薬投与下の有害事象 (TEAE: treatment-emergent adverse events) は好中球減少、下痢および悪心であり、ギルテリチニブの他の臨床試験結果とおおむね一致していました。プラセボと比較したギルテリチニブに関連する TEAE は、好中球減少 (42.1% 対 15.8%)、慢性移植片対宿主病の増加 (52.2% 対 42.1%) でした。追加データおよびサブ解析は、今後論文投稿あるいは学会発表される予定です。本試験は、BMT CTN と共同で実施されました。

ギルテリチニブは、米国、日本、中国および欧州の一部の国で、再発または難治性の FLT3 遺伝子変異陽性 AML の成人患者の治療剤 XOSPATA[®] (日本での製品名: ゾスパタ[®]錠 40mg) として販売されています。

以上

ギルテリチニブについて

ギルテリチニブは、FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) の遺伝子内縦列重複変異体 [FLT3-ITD (Internal Tandem Duplication)]、およびチロシンキナーゼドメイン変異体 [FLT3-TKD (Tyrosine Kinase Domain)] に対する阻害活性を有する FLT3 阻害剤です¹。FLT3-ITD は、病態の進行や予後不良に関連する遺伝子変異として知られています。ギルテリチニブは、アステラス製薬と寿製薬株式会社の共同研究により見出されました。アステラス製薬はギルテリチニブについて、全世界での開発、製造、ならびに商業化に関する独占的な権利を有します²。

急性骨髄性白血病 (AML) について

AML は、骨髄と血液に影響を及ぼすがんであり、加齢とともに患者数が増加します^{3,4}。AML と診断された約 3 分の 1 の患者に FLT3 遺伝子変異が認められます。FLT3-ITD 変異は、無病生存期間や全生存期間を短縮させると共に、再発リスクの増加にも関連しています。FLT3 遺伝子変異の有無は、AML 治療の過程、および再発後においても変化する可能性があります⁵⁻⁸。

MORPHO 試験について

第 III 相 MORPHO 試験は、AML 患者を対象とする 2 群間比較無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験です。FLT3/ITD 変異を有する AML と診断された患者 356 名が本試験に登録されました。本試験への参加には、移植前に 1 回目の完全寛解 (CR1) の状態であることが条件とされています。完全寛解の状態とは、骨髄中の芽球が 5% 未満、骨髄に急性白血病の形態学的特徴がなく、骨髄外白血病のエビデンスがないものとして定義されます。CR1 の状態にある FLT3/ITD+ AML の被験者は造血幹細胞移植を受けた後、ギルテリチニブ (120 mg) 投与群またはプラセボ投与群に無作為に割り付けられます。投与は、移植された造血幹細胞の生着後から開始し、2 年間続きます。参加者は以下の条件で層別化されます。(1)

前処置レジメンの強度(骨髄破壊的措置 vs. 強度減弱措置)、(2)造血幹細胞移植から無作為化までの期間(30~60日 vs. 61~90日)、(3)移植前に実施された直近の検査における骨髄穿刺液中の微小残存病変の有無。主要評価項目は RFS です。試験は北米、欧州、日本を含むアジア太平洋地域の各国で実施されています。本試験の詳細については、www.clinicaltrials.gov(試験コード [NCT02997202](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02997202))をご覧ください。

BMT CTNについて

The Blood and Marrow Transplant (BMT) Clinical Trials Network (CTN)は、大規模な多施設共同臨床試験を実施するために設立されました。造血細胞移植や細胞治療を受ける患者さんの生存率の向上を目的に、科学的に意義がある多施設共同臨床試験を実施しています。BMT CTNは、100以上の移植施設で52の第II相および第III相臨床試験の登録が完了し、16,600人以上の患者さんが登録されています。BMT CTNは、米国国立衛生研究所(NIH)の2部門、The National Heart, Lung, and Blood Institute および The National Cancer Institute から資金助成を受け、20の中核的移植センターやコンソーシアム、The Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)、the National Marrow Donor Program (NMDP)/Be The Match、臨床研究機関である the Emmes Company, LLC と共同で取り組んでいます。CIBMTRは、NMDP/Be The Match とウィスコンシン医科大学の共同研究です。Emmesは、ウィスコンシン医科大学/CIBMTR および NMDP とともに、2001年からデータ調整センターの主要メンバーとして BMT CTN に研究支援を行っています。BMT CTNに関する詳細は(www.bmtctn.net)をご覧ください。

アステラス製薬株式会社について

アステラス製薬は、世界70カ国以上で事業活動を展開している製薬企業です。最先端のバイオロジーやマダリティ/テクノロジーの組み合わせを駆使し、アンメットメディカルニーズの高い疾患に対する革新的な医薬品の創出に取り組んでいます(Focus Areaアプローチ)。さらに、医療用医薬品(Rx)事業で培った強みをベースに、最先端の医療技術と異分野のパートナーの技術を融合した製品やサービス(Rx+®)の創出にも挑戦しています。アステラス製薬は、変化する医療の最先端に立ち、科学の進歩を患者さんの「価値」に変えていきます。アステラス製薬の詳細については、(<https://www.astellas.com/jp/>)をご覧ください。

注意事項

このプレスリリースに記載されている現在の計画、予想、戦略、想定に関する記述およびその他の過去の事実ではない記述は、アステラス製薬の業績等に関する将来の見通しです。これらの記述は経営陣の現在入手可能な情報に基づく見積りや想定によるものであり、既知および未知のリスクと不確実な要素を含んでいます。さまざまな要因によって、これら将来の見通しは実際の結果と大きく異なる可能性があります。その要因としては、(i)医薬品市場における事業環境の変化および関係法規制の改正、(ii)為替レートの変動、(iii)新製品発売の遅延、(iv)新製品および既存品の販売活動において期待した成果を得られない可能性、(v)競争力のある新薬を継続的に生み出すことができない可能性、(vi)第三者による知的財産の侵害等がありますが、これらに限定されるものではありません。また、このプレスリリースに含まれている医薬品(開発中のものを含む)に関する情報は、宣伝広告、医学的アドバイスを目的としているものではありません。

お問い合わせ先:

アステラス製薬株式会社

広報

TEL: 03-3244-3201

References

1. Daver N, Schlenk RF, Russel NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia* 2019; 33, 299-312.
2. Data on file. Northbrook, Ill. Astellas Pharma US Inc.
3. American Cancer Society. What Is Acute Myeloid Leukemia (AML)? Available at: <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/about/what-is-aml.html>. Last accessed January 23, 2023.
4. American Cancer Society. Key Statistics for Acute Myeloid Leukemia (AML). Available at: <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/about/key-statistics.html>. Last accessed January 23, 2023.
5. Whitman SP, Maharry K, Radmacher MD, et al. FLT3 internal tandem duplication associates with adverse outcome and gene- and microRNA-expression signatures in patients 60 years of age or older with primary cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *Blood*. 2010; 116(18), 3622-3626.
6. Whitman SP, Archer KJ, Feng L, et al. Absence of the wild-type allele predicts poor prognosis in adult de novo acute myeloid leukemia with normal cytogenetics and the internal tandem duplication of FLT3: a Cancer and Leukemia Group B study. *Cancer Res*. 2001; 61(19), 7233-7239.
7. Visser O. et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer* (2012) 48, 3257-3266.
8. Warren M, et al. Clinical impact of change of FLT3 mutation status in acute myeloid leukemia patients. *Mod Pathol*. 2012;25(10):1405-12.