

2012年12月11日

**アステラス製薬：第54回米国血液学会（ASH）にて再発または治療抵抗性
急性骨髄性白血病患者を対象としたキザルチニブの第Ⅱ相試験の結果を発表**
再発/治療抵抗性の急性骨髄性白血病に対するFLT3を標的とした単剤療法において高い活性を確認
単剤療法および他剤との併用療法を評価する追加の第Ⅰ相および第Ⅱ相試験を実施中

アステラス製薬株式会社（本社：東京、社長：畑中 好彦、以下「アステラス製薬」）は、米国アンビット社と共同で開発を進めている経口FMS様チロシンキナーゼ-3（FLT3）阻害剤キザルチニブ（一般名、開発コード：AC220）に関し、米国血液学会（ASH）の第54回年次総会において、終了した第Ⅱ相試験の結果が発表されましたのでお知らせします。本試験では、再発または治療抵抗性の急性骨髄性白血病患者を対象としてキザルチニブの単剤療法を評価しました。

本試験では、再発または治療抵抗性の急性骨髄性白血病患者を2つのコホートに分けて組み入れており、今回、2演題の口頭発表で各コホートの結果がそれぞれ発表されました。両コホートにおけるFLT3の遺伝子内縦列重複変異（以下、FLT3-ITD）陽性患者での結果を合わせると、主に以下のような知見が得られました。

- ・ FLT3-ITD 陽性患者の約50%が複合完全寛解（CRc：完全寛解（CR）、血小板の回復が不完全な完全寛解（CRp）、血液の回復が不完全な完全寛解（CRi）の合計）となりました。
- ・ 治療抵抗性、すなわち前治療で効果がみられなかったFLT3-ITD 陽性患者の約50%がCRcとなりました。
- ・ 二次治療に対して再発/治療抵抗性の患者などを対象としたコホートにおいて、FLT3-ITD 陽性患者の約3例に1例が、キザルチニブ投与後、根治療法となり得る造血幹細胞移植を受けることができました。
- ・ 2012年9月28日時点で35例（18%）のFLT3-ITD 陽性患者が12ヵ月以上生存しています。

テキサス大学MDアンダーソンがんセンター がん医学部 白血病部門の内科医・教授・副部門長であるJorge Cortes 医師は次のように述べています。「急性骨髄性白血病は治療が最も困難な血液がんの一つです。FLT3 活性化変異がみられる患者は特に予後が悪く、再発や、現行治療に対する抵抗性がしばしば認められます。キザルチニブの本第Ⅱ相試験では、再発または治療抵抗性の急性骨髄性白血病患者において、大変有望な所見が得られました。治療が困難なFLT3-ITD 陽性患者において、キザルチニブは、様々な治験薬の中でも高い単剤の活性があると思います。キザルチニブによる多くの治療方針の検討や急性骨髄性白血病患者の部分集団での検討など、今後の開発に期待しています。」

上述の通りFLT3-ITD 陽性患者において本剤の臨床的有用性が認められましたが、FLT3-ITD 陰性患者においても、本剤の効果を裏付ける結果が得られています。FLT3-ITD 陰性患者の約3例に1例がCRcとなり、FLT3-ITD 陽性患者と同様の割合の患者が造血幹細胞移植を受けることができました。

本試験の主な安全性所見は、胃腸障害、骨髄抑制、QT 延長で、これらの所見はおおむね用量調節により緩和されました。投与中止に至る有害事象が発現した患者は22%で、もっとも一般的なものは白血

病の増悪でした。

米国アンビット社の最高医学責任者 Athena Countouriotis, M.D.は次のように述べています。「治療を重ね選択肢が限られている急性骨髄性白血病患者を対象とした大規模な第 II 相試験において、キザルチニブの臨床的有用性が示されました。二次治療に対して再発/治療抵抗性または造血幹細胞移植前の多くの患者が、急性骨髄性白血病において唯一根治療法となり得る造血幹細胞移植に移行することができました。造血幹細胞移植の適応とならない患者においては、外来でのキザルチニブの長期投与により生活の質を向上させられる可能性があります。さらに、これまでの試験と同様の安全性および忍容性プロファイルが示されましたが、無症候性でグレード 3 の QT 延長の発現頻度は低くなっています。」

第 II 相試験デザインの概要

本試験は第 II 相オープン試験で、合計 333 例の再発または治療抵抗性の急性骨髄性白血病患者が組み入れられました。ここでは、本試験の「検証的」段階で得られた 271 例に関するデータが報告されました。この段階では、2つのコホートで評価を行いました。なお、「探索的」段階で得られた 62 例のデータはすでに報告されています。

- ・ コホート 1：60 歳以上の患者で、一次化学療法（地固め療法の有無を問わない）後に再発し、1 度目の寛解後 12 ヶ月未満、または一次化学療法に抵抗性の患者。
- ・ コホート 2：18 歳以上の患者（60 歳以上の患者を含む）で、二次化学療法（サルベージ）を一度行った後に再発/治療抵抗性または造血幹細胞移植後に再発/治療抵抗性の患者。

本試験では、開始用量 90 mg/day（女性）または 135 mg/day（男性）のキザルチニブを 28 日間の投与サイクルで 1 日 1 回経口投与しました。病気の進行、造血幹細胞移植の実施を選択、あるいは用量調節で緩和されない許容できない毒性が認められるまで投与を継続しました。主要評価項目は CRc（CR + CRp + CRi）と CR でした。さらに、部分寛解（PR）、全生存期間、造血幹細胞移植の実施率、分子薬力学バイオマーカーならびに標準的な安全性評価項目に関する評価も行いました。

演題 1

Final Results of a Phase 2 Open-Label, Monotherapy Efficacy and Safety Study of Quizartinib (AC220) in Patients \geq 60 Years of Age with FLT3 ITD Positive or Negative Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia

キザルチニブ（AC220）の第 II 相オープン試験 —60 歳以上で FLT3-ITD 陽性または陰性の再発/治療抵抗性の急性骨髄性白血病患者において単剤での有効性および安全性を確認する試験— の最終結果（抄録番号#43）

Jorge Cortes, M.D., Internist and Professor, Deputy Chair, Department of Leukemia, Division of Cancer Medicine, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

2012 年 9 月 28 日までのデータ（全生存期間の確認のため 10 ヶ月以上経過観察したデータ）が発表されました。このコホートでは、一次化学療法に対し、1 年未満で再発または治療抵抗性を示した 60 歳以上の急性骨髄性白血病患者を対象としています。90 例（68%）の FLT3-ITD 陽性患者、42 例（32%）の FLT3-ITD 陰性患者および 1 例の FLT3 遺伝子型不明の患者を含む合計 133 例がこのコホートで組み

入れられ、解析対象となっています。

- FLT3-ITD 陽性患者について

- ・ CRc 率は 53% (CR + CRp 3% および CRi 50%) でした。
- ・ CRc までの期間の中央値は 10.4 週でした。
- ・ さらに 21% の患者が PR に達しました。
- ・ 前治療に抵抗性を示した患者のうち 70% が、少なくとも PR となりました。
- ・ キザルチニブ投与後に造血幹細胞移植を実施した患者の割合は 9% でした。この割合は、本患者集団の年齢およびその他の共存因子の影響を受けている可能性があります。
- ・ 全生存期間の中央値は 25.3 週でした。
- ・ 造血幹細胞移植に移行できた患者の全生存期間は 32.2 週で、造血幹細胞移植を行わなかった患者では 24.9 週でした。
- ・ 12 例 (13%) の患者が 12 ヶ月以上生存した「長期生存者」でした。

- FLT3-ITD 陰性患者について

- ・ CRc 率は 36% (CR + CRp 5% および CRi 31%) でした。
- ・ CRc までの期間の中央値は 9.3 週でした。
- ・ さらに 10% の患者が PR に達しました。
- ・ 前治療に抵抗性を示した患者のうち 55% が、少なくとも PR となりました。
- ・ キザルチニブ投与後に造血幹細胞移植を実施した患者の割合は 2% でした。この割合は、本患者集団の年齢およびその他の共存因子の影響を受けている可能性があります。
- ・ 全生存期間の中央値は 19.0 週でした。
- ・ 5 例 (12%) の患者が 12 ヶ月以上生存した「長期生存者」でした。

- 治験薬投与後に発現した主な有害事象は、嘔気 (53%)、下痢 (42%)、疲労 (39%)、発熱性好中球減少症 (38%)、嘔吐 (37%)、貧血 (31%)、および QT 間隔延長 (27%) でした。トルサード・ド・ポアンツをとともうグレード 4 の QT 延長が 1 例で発現しましたが、キザルチニブの投与中止後に回復しました。本コホートで認められた QT 間隔延長は無症候性かつ一過性で、致死性のもではありませんでした。キザルチニブの投与中止に至る有害事象は 35 例 (27%) で認められ、もっとも一般的なものは白血病の増悪でした。

- 全体として、高齢の FLT3-ITD 陽性患者の 50% 以上がキザルチニブに応答し、CRc となりました。これは臨床的にも意義があり、造血幹細胞移植に移行できた患者や、1 例を除いて造血幹細胞移植を受けていない 12 ヶ月以上の生存患者がいます。さらに、FLT3-ITD 陰性患者においても、3 例に 1 例近くがキザルチニブに応答しており、キザルチニブの使用が有益な可能性があります。キザルチニブの忍容性は良好で、主な有害事象として胃腸障害と可逆的な QTc 延長が認められました。本試験の投与量では、QT 延長のうち、グレード 3 がまれに見られ、グレード 4 が 1 例でした。

本データから、一次化学療法に対して効果を示さなくなった、あるいは治療抵抗性を示した高齢の急性骨髄性白血病患者において、キザルチニブが治療選択肢となり得る可能性が示唆されました。造血幹細胞移植に耐えられる一定割合の高齢の急性骨髄性白血病患者に対し、キザルチニブは、根治療法である造血幹細胞移植への移行を可能にする可能性があります。また、キザルチニブは外来で投与できることから、造血幹細胞移植の適応とならない患者に対しては、長期使用に

より生活の質を向上させられる可能性があります。

演題 2

Final Results of a Phase 2 Open-Label, Monotherapy Efficacy and Safety Study of Quizartinib (AC220) in Patients with FLT3-ITD Positive or Negative Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia After Second-Line Chemotherapy or Hematopoietic Stem Cell Transplantation

キザルチニブ（AC220）の第 II 相オープン試験 —FLT3-ITD 陽性または陰性で二次治療の化学療法後に再発/治療抵抗性の急性骨髄性白血病患者または造血幹細胞移植後の患者において単剤での有効性および安全性を確認する試験— の最終結果

（抄録番号#673）

Mark Levis, M.D., PhD, Associate Professor of Oncology at the Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins, Baltimore, Maryland

2012 年 9 月 28 日までのデータ（全生存期間の確認のため 10 ヶ月以上経過観察したデータ）が発表されました。このコホートでは、二次化学療法（サルバージ）に対して再発または治療抵抗性を示した、あるいは造血幹細胞移植後に再発した 18 歳以上の急性骨髄性白血病患者を対象としています。100 例（72%）の FLT3-ITD 陽性患者および 38 例（28%）の FLT3-ITD 陰性患者を含む合計 138 例がこのコホートに組み入れられ、解析対象となっています。

- FLT3-ITD 陽性患者について
 - ・ CRc 率は 46%（CR + CRp 6%および CRi 40%）でした。
 - ・ CRc までの期間の中央値は 12.1 週でした。この期間は、多くの患者（37%）が造血幹細胞移植に移行した影響を受けている可能性があります。
 - ・ さらに 27%の患者が PR に達しました。
 - ・ 前治療に抵抗性を示した患者のうち 75%が、少なくとも PR となりました。
 - ・ キザルチニブ投与後に造血幹細胞移植を実施できた患者の割合は 37%で、治療を重ねた本患者集団における臨床的有用性を示しています。
 - ・ 全生存期間の中央値は 22.9 週でした。この期間は、造血幹細胞移植への移行により影響を受けており、キザルチニブの投与後に造血幹細胞移植を受けた患者では 33.3 週だった一方、造血幹細胞移植を受けなかった患者では 17.7 週となっています。
 - ・ 23 例（23%）の患者が 12 ヶ月以上生存した「長期生存者」でした。
- FLT3-ITD 陰性患者について
 - ・ CRc 率は 32%（CR + CRp 6%および CRi 26%）でした。
 - ・ CRc までの期間の中央値は 7.0 週でした。この期間は、多くの患者（37%）が造血幹細胞移植に移行した影響を受けている可能性があります。
 - ・ さらに 16%の患者が PR に達しました。
 - ・ 前治療に抵抗性を示した患者のうち、48%が少なくとも PR となりました。
 - ・ キザルチニブ投与後に造血幹細胞移植を実施した患者の割合は 37%で、治療を重ねた本患者集団における臨床的有用性を示しています。
 - ・ 全生存期間の中央値は 25.6 週でした。
 - ・ 10 例（26%）の患者が 12 ヶ月以上生存した「長期生存者」でした。

- 治験薬投与後に発現した主な有害事象は、嘔気（53%）、嘔吐（41%）、発熱性好中球減少症（38%）、下痢（37%）、貧血（34%）、QT 間隔延長（27%）および疲労（24%）でした。本コホートで認められた QT 間隔延長は無症候性かつ一過性で、QT 延長によるグレード 4 の事象または死亡例はありませんでした。キザルチニブの投与中止に至る有害事象は、25 例（18%）で認められ、主なものは白血病の増悪でした。
- 全体として、治療を重ねた FLT3-ITD 陽性患者の 50%以上がキザルチニブに応答し、CRc となりました。これは臨床的にも意義があり、37%の患者が造血幹細胞移植に移行し、23%の患者が 12 ヶ月以上生存しました（このうち 61%の患者が造血幹細胞移植を受けています）。造血幹細胞移植への移行による影響が全生存期間から示唆されており、FLT3-ITD 陽性患者の全生存期間の中央値は、造血幹細胞移植を受けた患者で 33.3 週であったのに対し、造血幹細胞移植を受けなかった患者では 17.7 週でした。また、FLT3-ITD 陰性患者においても、3 例に 1 例近くがキザルチニブに応答しており、キザルチニブの使用が有益な可能性があります。キザルチニブの忍容性は良好で、主な有害事象として胃腸障害と可逆的な QTc 延長がみられました。本試験の投与量では、QT 延長のうち、グレード 3 の事象がまれに見られ、グレード 4 の事象は本コホートでは認められませんでした。
本データから、治療選択肢が限られている治療を重ねた本患者集団において、キザルチニブが有用な治療選択肢となり得る可能性が示唆されました。造血幹細胞移植への移行を可能にすることで、全生存期間の改善がもたらされました。

キザルチニブの臨床試験

2012 年 12 月 1 日時点で、急性骨髄性白血病患者を対象としたキザルチニブの臨床試験には約 450 例の患者が組み入れられています。今回報告された第 II 相試験のほか、以下のような臨床試験を実施中です。

- **“An Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Doses of Quizartinib in Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (NCT01565668)”**.
(再発または治療抵抗性の急性骨髄性白血病患者において 2 用量のキザルチニブの安全性および有効性を評価するオープン試験)
本試験は後期第 II 相試験（P2b）で、再発または治療抵抗性の急性骨髄性白血病患者において、キザルチニブ単剤の追加の用量群における安全性および有効性を評価することを目的としています。臨床応答および生存期間に加え、薬理バイオマーカーおよび薬物動態の評価も行います。2012 年 5 月に患者の組み入れを開始し、現在、試験を実施中です。
- **“A Study to Assess AC220 Given in Combination With Induction and Consolidation Therapy in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) (NCT01390337)”**.
(初発時急性骨髄性白血病患者において寛解導入療法および地固め療法と AC220 の併用を評価する試験)
本試験は第 I 相試験で、寛解導入療法および地固め療法と併用した際、またその後の維持療法におけるキザルチニブの最大耐用量を検討することを目的としています。現在、患者の組み入れを実施中です。

- **“A Study of AC220 Given After Transplant in Subjects With Acute Myeloid Leukemia (AML) (NCT01468467)”**.

(移植後の急性骨髄性白血病患者を対象とした AC220 の試験)

本試験は第 I 相試験で、同種造血幹細胞移植後の維持療法としてキザルチニブを投与した際の最大耐用量を検討することを目的としています。現在、患者の組み入れを実施中です。

キザルチニブについて

キザルチニブ (一般名、開発コード: AC220) は、強力かつきわめて選択的な新規の経口 FMS 様チロシンキナーゼ-3 (FLT3) 阻害剤で、米国アンビット社とアステラス製薬株式会社が共同で開発を行っています。現在、再発または治療抵抗性の急性骨髄性白血病の成人患者における単剤療法の後期第 II 相試験、ならびに化学療法との併用療法および移植後の維持療法での 2 つの第 I 相試験を実施中です。

本件については、米国において、現地時間 12 月 10 日に对外発表しています。

お問い合わせ先
アステラス製薬株式会社
広報部
TEL:03-3244-3201 FAX:03-5201-7473