2.2　緒言

白血病と診断される患者の 92%が 20 歳以上の成人であり，最も多い型は慢性リンパ性白血病（CLL：Chronic Lymphocytic Leukemia）と急性骨髄性白血病（AML：Acute Myeloid Leukemia）である［American Cancer Society, 2016］。AML の診断時の年齢の中央値は約 70 歳である［Tallman, 2005］。AML は，一般に，悪性に形質転換した骨髄前駆細胞の異常分化と増殖を主な特徴とするが，様々な分子病因あるいは遺伝的病因を有する異質性疾患とも考えられており，その転帰は多様である。未治療又は治療抵抗性の AML では，形質転換した異常細胞が骨髄内に蓄積し，正常な血液細胞の産生が抑制され（重度の好中球減少症や血小板減少症を生じる），異常細胞が他の臓器や細胞に浸潤することにより，急速に死に至ることがある。AML の病型は一般的に世界保健機関（WHO）分類によって分類され，それぞれの病型で細胞遺伝学及び異形成の有無等に基づく予後予測（予後良好，中間，予後不良）が確立されており，AML のサブ分類は治療方針にも影響する。2016 年の AML の診断は，米国では 19,950 人，日本では 5,524 人と推定されている［Siegel et al, 2016；Kantar Health, 2017］。一般に，AML の発生率は年齢とともに上昇し，高齢者は予後不良であり，AML の標準治療に対する忍容性も著しく低い［Tallman, 2005］。

成人 AML 患者では, 約 30%が寛解導入療法に対して治療抵抗性を示し, 完全寛解（CR：Complete Remission）を達成した患者の約 75%が再発する［Karanes et al, 1999］。再発又は治療抵抗性の患者に対しては，いくつかの化学療法レジメンが使用されているものの，いずれの多剤併用化学療法も治療強度が高く，許容できない毒性が発現するリスクも高いことから，高齢者に対して容易に投与することはできない。また, ハイリスク患者では, 2 回目の寛解に至る割合は低くなる［Karanes et al, 1999；Breems et al, 2005］。また，初回完全寛解から 6 カ月以内に再発した患者（若年患者を含む）の化学療法単独による 2 回目の寛解後の 1 年生存率は 20%未満である［Forman & Rowe, 2013］。さらに，初回再発後の 5 年生存率は約 10%であることからも，再発 AML に対する有効な治療法がないことが示されている［Rowe & Tallman, 2010］。2 回目の再発又は初回のサルベージ化学療法に対して治療抵抗性の患者の予後は極めて不良であり，生存期間は数カ月とされる［Giles et al, 2005］。

AML は，特定の遺伝的要因により，患者の転帰が悪化する傾向がみられている。クラス III 受容体チロシンキナーゼの一つである Fms 様チロシンキナーゼ 3（FLT3：FMS-like tyrosine kinase 3）の遺伝子変異は，現在，予後不良の白血病のサブタイプとして知られている。FLT3 には，自己活性化に関連するとみられる変異がいくつか存在する。これらの遺伝子変異のうち，FLT3 の膜近傍ドメインにおける遺伝子内縦列重複（ITD : Internal Tandem Duplication）変異と FLT3 の活性化ループにおける D835 近傍のチロシンキナーゼドメイン（TKD：Tyrosine Kinase Domain）変異は文献でもよく報告されている。ITD 変異は AML の 28%～34%に，TKD 変異は AML の 11%～14%に認められる［Schlenk & Döhner, 2009］。FLT3 を恒常的に活性化させるこれらの変異はがん原性を有し，細胞において形質転換を誘導する［Yamamoto et al,2001］。数々の臨床試験で，FLT3-ITD 変異を有する患者は予後不良であることが示されており，再発率が高く，初回治療による寛解期間も

短い（ITD 変異陽性患者では 6 カ月，ITD 変異陰性患者では 11.5 カ月）［Tiesmeier et al, 2004］。さらに，無病生存率と全生存率も低く，5 年無病生存率及び 5 年生存率は，ITD 変異陰性患者で 41%及び42%であるのに対し，ITD 変異陽性患者では 16%～27%及び 15%～31%である［Gale et al, 2008］。造血幹細胞移植（HSCT：Hematopoietic stem cell transplant）後に再発する割合も，FLT3-ITD 変異を有する患者の方が高く，2 年以内の再発率は，ITD 変異陰性患者で 16%であるのに対し，ITD 変異陽性患者では 30%である［Brunet et al, 2012］。FLT3-ITD 変異を有する高齢者は，特に予後が不良となる。HSCT の有無にかかわらず，初回の寛解導入療法／地固め化学療法を受けた細胞遺伝学的リスクが中間の AML 患者を対象とした研究では，年齢が中央値（47 歳）よりも低い FLT3-ITD 変異陰性患者の 6 年生存率が 56%であったのに対して，年齢が中央値よりも高い FLT3-ITD 変異陽性患者の 6 年生存率はわずか 6%であった［Wagner et al, 2011］。

再発又は治療抵抗性の FLT3 遺伝子変異陽性 AML 患者は，一次治療に対する予後と同様に，サルベージ化学療法による寛解率も低く，FLT3 遺伝子変異陰性患者と比較して，2 回目の再発までの寛解期間及び全生存期間（OS：Overall Survival）が短い。このように，現在，*FLT3* 遺伝子変異陽性の再発又は治療抵抗性 AML に対する有効な治療法は確立されておらず，新たな治療選択肢が望まれている。

ギルテリチニブ（以下，本薬）は，アステラス製薬株式会社が寿製薬株式会社と共同で見出し，アステラス製薬が単独で開発している新規の化学物質である。本薬は，ITD 又は TKD 変異といった活性化変異を有する FLT3 等のチロシンキナーゼに対する阻害活性を示し，非臨床 AML モデルにおいて AML 治療薬としての有効性が示されている。FLT3-ITD を発現する MV4-11（ヒト AML 細胞株）を移植した異種移植担癌モデルマウスにおいて，本薬反復経口投与により腫瘍の完全退縮が認められた。また，本薬は，FLT3-ITD，FLT3-D835Y 又は FLT3-ITD-D835Y のいずれかを強制発現させた Ba/F3 細胞の増殖を同程度の効力で阻害した。したがって，本薬は，前述のような FLT3 遺伝子変異を有する AML 患者において治療効果を示す可能性がある。

ギルテリチニブは，2013 年 10 月より米国で再発又は治療抵抗性の AML 患者を対象とした海外第 1/2 相試験［CL-0101］を開始し，申請者は，ギルテリチニブに関し，安全性，忍容性，有効性及び薬物動態を検討した。また，日本においては，2014 年 6 月より再発又は治療抵抗性 AML 患者を対象とした国内第 1 相試験［CL-0102］を開始し，日本人におけるギルテリチニブの安全性，忍容性，有効性，薬物動態及び薬力学を検討した。さらに，2015 年 10 月より初回再発又は治療抵抗性 FLT3 遺伝子変異陽性 AML 患者を対象とした，ギルテリチニブ投与における有効性及び安全性をサルベージ化学療法と比較する国際共同第 3 相試験［CL-0301］を開始した。CL-0301 試験では，サルベージ化学療法との比較による OS の臨床的有用性を，またギルテリチニブ投与による CR/部分的血液学的回復を伴う完全寛解（CRh：Complete Remission with Partial Hematologic Recovery，骨髄中の芽球数が 5%未満で，好中球絶対数が 0.5 x10^9/L 以上かつ血小板数が 50 x10^9/L 以上である状態）割合を評価することによる臨床的有用性を検討した。主要評価項目の 1 つであるギルテリチニブ群の CR/CRh 割合の 1 回目の中間解析において，臨床的有用性を支持する結果が得られた。また，CL-0301 試験及びこれまでに得られた安全性データから，ギルテリチニブは

良好な忍容性を示し，許容可能な安全性プロファイルを有すると考えられることから，ギルテリチニブの医薬品製造販売承認申請を行った。

参考文献

American Cancer Society. Cancer treatment & survivorship facts & figures 2016-2017. [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2016 [cited October 2017]. Available from: http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-042801.pdf

Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Verhoef GE, Verdonck LF, et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. J Clin Oncol. 2005;23(9):1969-78.

Brunet S, Labopin M, Esteve J, Cornelissen J, Socié G, Iori AP, et al. Impact of FLT3 internal tandem duplication on the outcome of related and unrelated hematopoietic transplantation for adult acute myeloid leukemia in first remission: a retrospective analysis. J Clin Oncol. 2012;30(7):735-41.

Forman SJ, Rowe JM. The myth of the second remission of acute leukemia in the adult. Blood. 2013;121:1077-82.

Gale RE, Green C, Allen C, Mead AJ, Burnett AK, Hills RK, et al. The impact of *FLT3* internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with *NPM1* mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2008;111:2776-84.

Giles F, O'Brien S, Cortes J, Verstovsek S, Bueso-Ramos C, Shan J, et al. Outcome of patients with acute myelogenous leukemia after second salvage therapy. Cancer. 2005;104:547-54.

Kantar Health. CancerMPact® Japan 2016. Treatment Architecture: Japan; Leukemia, Acute Myeloid. 2017.

Karanes C, Kopecky KJ, Head DR, Grever MR, Hynes HE, Kraut EH, et al. A phase III comparison of high dose ARA-C (HIDAC) versus HIDAC plus mitoxantrone in the treatment of first relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Leuk Res. 1999;23:787-94.

Rowe JM, Tallman MS. How I treat acute myeloid leukemia. Blood. 2010;116:3147-56.

Schlenk RF, Döhner K. Impact of new prognostic markers in treatment decisions in acute myeloid leukemia. Curr Opin Hematol. 2009;16(2):98-104.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66:7-30.

Tallman MS. New strategies for the treatment of acute myeloid leukemia including antibodies and other novel agents. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005:143-50.

Tiesmeier J, Müller-Tidow C, Westermann A, Czwalinna A, Hoffmann M, Krauter J, et al. Evolution of FLT3-ITD and D835 activating point mutations in relapsing acute myeloid leukemia and response to salvage therapy. Leuk Res. 2004;28(10):1069-74.

Wagner K, Damm F, Thol F, Göhring G, Görlich K, Heuser M, et al. *FLT3*-internal tandem duplication and age are the major prognostic factors in patients with relapsed acute myeloid leukemia with normal karyotype. Haematologica. 2011;96(5):681-6.

Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakano Y, Suzuki R, Kodera Y, Miyawaki S, et al. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. Blood. 2001;97:2434-9.