緒言

急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia: AML）は成人で最も発症頻度が高い急性白血病であり[1,2]、未治療の場合、好中球減少症及び血小板減少症に伴う感染症又は出血性合併症のため、急速に死に至る疾患である。AML の予後は、疾患特異的因子（FMS 様チロシンキナーゼ 3［FMS-like tyrosine kinase 3: FLT3］、nucleophosmin 1、CCAAT enhancer binding protein alpha 等の分子遺伝学的変化又は細胞遺伝学的変化）と、患者特異的因子（年齢、全身状態、白血球数、及び合併症）の両方の影響を受ける。特に、染色体異常は最も強い疾患特異的危険因子であり、年齢は最も顕著な患者特異的危険因子と考えられている[3]。

FLT3 遺伝子変異は AML で比較的高頻度に認められる予後不良因子であり、治療方針の決定に際して考慮されるべき、数少ない重要な遺伝子変異の一つである。また、FLT3 遺伝子内縦列重複（internal tandem duplication: ITD）変異は AML において最も高頻度に認められる遺伝子異常であり[4]、AML における完全寛解持続期間及び無再発生存期間に関する最も重要な予後因子の一つである[5]。

寛解導入療法に対して抵抗性、又は再発した AML 患者には、サルベージ療法が行われる。初回再発後のサルベージ療法に対する寛解率は、FLT3-ITD 変異陰性 AML 患者では 64%であるのに対し、FLT3-ITD 変異陽性 AML 患者で 22%との報告がある[6,7]。また、FLT3-ITD 変異は、強力な化学療法又は造血幹細胞移植による治療の有無にかかわらず、予後不良因子であると考えられている[8]。

キザルチニブは、米国の Ambit Biosciences Corporation（現 第一三共株式会社）が創製した FLT3 に対して強力かつ選択的な阻害作用を示すクラス III の受容体型チロシンキナーゼ阻害剤である。キザルチニブは、FLT3 の ATP 結合ポケットに高い親和性で競合的に結合し、FLT3-ITD 変異を有する MV4-11 細胞系において FLT3 リン酸化を有意に阻害したことから、FLT3-ITD キナーゼ活性に対して高い阻害作用を有する化合物であることが示された。

申請製剤については、キザルチニブ塩酸塩を 20 mg（キザルチニブとして 17.7 mg）及び 30 mg（キザルチニブとして 26.5 mg）含有する錠剤の 2 製剤を開発した。

臨床試験では、海外で実施した第 III 相試験で、FLT3-ITD 変異陽性の再発又は治療抵抗性を示した AML 患者において、サルベージ化学療法と比較してキザルチニブ単剤療法での有意な全生存期間の延長を確認した。また、キザルチニブは許容可能かつ管理可能な安全性プロファイルを有することも確認した。国内では、FLT3-ITD 変異陽性の再発又は治療抵抗性を示した AML 患者を対象に実施した第 II 相試験で、日本人被験者においても海外で実施した第 III 相試験と類似した薬物動態、有効性、及び安全性が認められた。

本剤の開発を通して、キザルチニブの「効能又は効果（案）」及び「用法及び用量（案）」を裏付ける成績が得られたことから、以下のとおり、製造販売承認申請を行うこととした。

申請品目（販売名）

「ヴァンフリタ錠 17.7mg」、「ヴァンフリタ錠 26.5mg」

効能又は効果（案）

再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病

用法及び用量（案）

通常、成人にはキザルチニブとして 1 日 1 回 26.5 mg から経口投与を開始し、投与開始から 2 週間後に 1 日 1 回 53 mg に増量する。なお、患者の状態により適宜減量する。

参考文献

1) Siegel RL, Miller KD, Jemal A, et al. Cancer Statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018; 68:7-30.
2) De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. Blood Cancer J. 2016;6(7):1-10.
3) Liersch R, Müller-Tidow C, Berdel WE, et al. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults-biological significance and clinical use. Br J Haematology. 2014;165:17-38.
4) Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD, et al. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2015; 373(12):1136-52.
5) Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research CouncilAML10 and 12 trials. Blood. 2001;98:1752-9.
6) Levis M. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: what is the best approach in 2013? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:220-6.
7) Wagner K, Damm F, Thol F, 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.
8) Konig H, Levis M. Targeting FLT3 to treat leukemia. Expert Opin Ther Targets. 2015;19(1):37-54.