



2018年11月29日

各位

会社名 アステラス製薬株式会社  
代表者 代表取締役社長 CEO 安川 健司  
(コード: 4503、東証第一部)  
(URL <https://www.astellas.com/jp/>)  
決算期 3月  
問い合わせ先 広報部長 緒方 スティグ  
(Tel: 03-3244-3201)

## FLT3 阻害剤「XOSPATA®」

### 成人の再発または難治性の FLT3 遺伝子変異陽性 急性骨髄性白血病治療薬として米国 FDA から承認取得

アステラス製薬株式会社(本社: 東京、以下「アステラス製薬」)は、FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) 阻害剤 XOSPATA® (一般名: gilteritinib) について、本日、成人の再発または難治性の FLT3 遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) の治療薬として、米国食品医薬品局 (FDA) から承認を取得しましたので、お知らせします。XOSPATA® は、米国 FDA が成人の再発または難治性の FLT3 遺伝子変異陽性 AML を適応症として承認した初めての経口 FLT3 阻害剤です。

米国がん協会によれば、2018 年に米国において約 19,000 人が新たに AML と診断されることが見込まれています\*1。AML はさまざまな遺伝子変異と関連性があるといわれています。XOSPATA® は、FLT3 の活性化変異(遺伝子内縦列重複変異 (Internal Tandem Duplication: ITD) とチロシンキナーゼドメイン変異 (Tyrosine Kinase Domain: TKD)) を共に阻害します。AML 患者の約 30% で認められる FLT3-ITD 遺伝子変異\*2 は、患者の予後と関連しています\*3,4。FLT3-TKD 遺伝子変異は、AML 患者の約 7% で認められ\*5、既存の化学療法に対する抵抗性と関連しています\*6。

Pennsylvania 大学 Abramson Cancer Center の Alexander Perl, M.D. は、「このたびの XOSPATA® の承認取得は、FLT3 遺伝子変異陽性 AML の患者さんに対して、遺伝子変異に応じて最適な治療薬を選択するプレジジョンメディシン (精密医療) を提供していく上で、重要なステップです。特に、再発または難治性の患者さんには、より選択性の高い治療薬が今すぐにでも必要です」と述べています。

このたびの承認は、現在継続中の第 III 相試験 (ADMIRAL 試験) における中間解析結果に基づいています。本試験における完全寛解 (CR) と部分的血液学的回復を伴う完全寛

解(CR<sub>h</sub>)の割合(CR/CR<sub>h</sub>率)は21%、CR/CR<sub>h</sub>の持続期間の中央値は4.6ヵ月、輸血依存の患者がベースライン後の56日間において輸血非依存となった割合は31.1%でした。また、初回CRもしくはCR<sub>h</sub>に達するまでに要した期間の中央値は3.6ヵ月(0.9~9.6ヵ月)、FLT3-ITD変異もしくはFLT3-ITD/TKD変異を有する126例のCR/CR<sub>h</sub>率は29%、FLT3-TKD変異のみを有する12例のCR/CR<sub>h</sub>率は0%でした。これらADMIRAL試験の結果については、今後、学会等で発表予定です。

XOSPATA<sup>®</sup>の安全性評価は、ギルテリチニブ120mg/日を投与した再発または難治性AML患者292例の結果に基づいています。XOSPATA<sup>®</sup>への曝露期間の中央値は3ヵ月(0.1~42.8ヵ月)でした。非血液毒性の重篤な副作用(5%以上)のうち発現頻度が最も高かったのは、肺炎(19%)、敗血症(13%)、発熱(13%)、呼吸困難(7%)および腎機能障害(5%)でした。292例中22例(8%)が副作用によりXOSPATA<sup>®</sup>の投与を中止しました。XOSPATA<sup>®</sup>の中止に至った主な副作用(1%以上)は、肺炎(2%)、敗血症(2%)、呼吸困難(1%)でした。最も多く見られた副作用(20%以上)は、筋肉痛/関節痛(42%)、トランスアミナーゼ上昇(41%)、疲労/倦怠感(40%)、発熱(35%)、非感染性下痢(34%)、呼吸困難(34%)、浮腫(34%)、発疹(30%)、肺炎(30%)、悪心(27%)、口内炎(26%)、咳(25%)、頭痛(21%)、低血圧(21%)、めまい(20%)、嘔吐(20%)でした。

XOSPATA<sup>®</sup>は、米国FDAからファストトラック指定を、また、米国FDAおよび欧州委員会からオーファンドラッグ(希少疾病用医薬品)の指定を受けています。日本では、厚生労働省から希少疾病用医薬品の指定に加え、先駆け審査指定制度の対象品目の指定を受け、2018年9月に「再発又は難治性のFLT3遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病」を効能・効果として製造販売承認を取得しています。

アステラス製薬はXOSPATA<sup>®</sup>の承認取得により、新たな治療選択肢を提供することで、AML患者さんとその治療に携わる医療関係者に一層の貢献をしていきます。

なお、本件による業績への影響は、2019年3月期連結業績予想に織り込み済みです。

以上

#### **XOSPATA<sup>®</sup>について**

XOSPATA<sup>®</sup>は、寿製薬株式会社との共同研究により見出されました。アステラス製薬はXOSPATA<sup>®</sup>について、全世界での開発、製造ならびに将来的な商業化に関する独占的な権利を有します。XOSPATA<sup>®</sup>は、FLT3(FMS-like tyrosine kinase 3)阻害剤として、米国FDAが承認したコンパニオン診断薬により診断された、成人の再発または難治性のFLT3遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病(AML)患者の治療に用いられます。

## ADMIRAL 試験について

第 III 相 ADMIRAL 試験 ([NCT02421939](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02421939)) は、AML に対する一次治療後に再発した、または一次治療抵抗性の *FLT3* 遺伝子変異陽性の成人 AML 患者を対象として、ギルテリチニブと救援化学療法<sup>\*7</sup>を比較する非盲検多施設無作為化試験として実施されています。本試験の主要評価項目は全生存期間 (Overall Survival: OS) および完全寛解 (CR) と部分的血液学的回復を伴う完全寛解 (CRh) の割合 (CR/CRh 率) です。本試験では骨髄あるいは全血において *FLT3* 遺伝子変異陽性と中央測定機関<sup>\*8</sup> で判定された患者 371 名が組み入れられました。患者は 2:1 の割合でギルテリチニブ (120 mg<sup>\*9</sup> を 1 日 1 回) または救援化学療法のいずれかを投与する群に無作為に割付けられました。

\*1: American Cancer Society. Key Statistics for Acute Myeloid Leukemia (01-04-2018), <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/about/key-statistics.html>. Last accessed 03-12-2018.

\*2: Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1079-89.

\*3: 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.

\*4: 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.

\*5: Bacher U, Haferlach C, Kern W, Haferlach T, Schnittger S. Prognostic relevance of *FLT3*-TKD mutations in AML: the combination matters—an analysis of 3082 patients. *Blood*. 2008;111(5):2527-37.

\*6: Alvarado Y, Kantarjian H, Luthra R, et al. Treatment with FLT3 inhibitor in patients with *FLT3*-mutated acute myeloid leukemia is associated with development of secondary *FLT3*-tyrosine kinase domain mutations. *Cancer*. 2014;120(14):2142-9.

\*7 救援化学療法:主に血液がんにおいて、一次治療の効果が得られない場合 (治療抵抗性)、または一次治療後に再発・再燃した場合に用いる治療法のこと。サルベージ療法と呼ばれることもある。

\*8 中央測定機関:多施設共同で行う試験において、臨床検査の測定における施設間差を臨床検査値の集計に持ち込まないために、プロトコルが要求する臨床検査を 1 つの測定機関で測定することがある。

\*9: Gorcea CM, Burthem J, Tholouli E. ASP2215 in the treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia with FLT3 mutation: background and design of the ADMIRAL trial. *Future Oncol (Epub)* 03-02-2018.

## アステラス製薬について

アステラス製薬株式会社は、東京に本社を置き、「先端・信頼の医薬で、世界の人々の健康に貢献する」ことを経営理念に掲げる製薬企業です。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。