



2023年3月9日

各位

会社名 アステラス製薬株式会社
代表取締役社長 CEO 安川 健司
(コード:4503、東証プライム)
(URL <https://www.astellas.com/jp/>)
決算期 3月
問い合わせ先 コーポレートアドボカシー&リレーションズ部長
池田 博光
(Tel:03-3244-3201)

FLT3 阻害剤ギルテリチニブ

急性骨髄性白血病における造血幹細胞移植後の維持療法 第 III 相 MORPHO 試験トップライン結果に関するお知らせ

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、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について、本日、FLT3 遺伝子内縦列重複(ITD: Internal Tandem Duplication)変異陽性(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の評価を行う第 III 相 MORPHO 試験でトップライン結果が得られたことをご知らせします。本試験では、プラセボ群と比較してギルテリチニブ群は無再発生存期間(RFS: relapse-free survival)において、主要評価項目を達成しませんでした。本試験は、Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network(BMT CTN)と共同で実施されました。

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、造血幹細胞移植後 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。最も発現頻度の高かっ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。詳細な結果は、今後、論文および学会で発表する予定です。なお、主要解析において RFS に統計学的有意差がみられなかったため、治験実施計画書に基づき、フォローアップを含む本試験は中止されます。

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。

本件によるアステラス製薬の通期(2023 年 3 月期)連結業績への影響はありません。

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^{5,6,7,8}。

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、骨髄に急性白血病的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。試験の主要評価項目は 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 46 の第 II 相および第 III 相臨床試験の登録が完了し、14,600 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モダリティ/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。

-
- 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 November 16, 2021.
- 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 November 16, 2021.
- 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.