



Daiichi-Sankyo

治験結果の要約

初発の日本人急性骨髄性白血病患者に対する キザルチニブの安全性と血中濃度を調べるための治験

治験実施計画書番号: AC220-A-J102

治験にご協力いただきました患者さんへ



この度はキザルチニブの治験にご協力いただき、誠にありがとうございます。皆様には、急性骨髄性白血病と呼ばれるタイプの血液がん患者さんのための医学研究の発展にご協力いただきました。今後の治療薬や医療のために多大なる貢献をしてください、改めて感謝申し上げます。

はじめにお読みください: この資料には本治験の結果のみ記載されています。他の治験では異なる治験結果が得られる場合があります。研究者や規制当局は、どの治療が有効で、どのような効果が見られるかを理解するために、複数の治験の結果を確認します。医学と医療の進歩のためには、世界で実施される多くの治験に多数の人に参加していただく必要があります。

本治験の結果を健康上の判断に使用しないようお願いいたします。現在受けている治療を変更する前に、医師にご相談ください。治験結果についてご質問がある場合も、同様に医師にご相談ください。

この治験の主な目的は？

急性骨髄性白血病(AML)

初発の AML 患者に対するより効果的な治療方法の研究が行われました。AML は血液と骨髄のがんです。骨髄は骨の中心にあり、そこで新しい健康な血液細胞が作られます。AML は骨髄で発症し、正常な血液細胞を作ることが妨げます。異常な細胞(白血病細胞)が骨髄に蓄積するため、健康な血液細胞が少なくなります。また、白血病細胞は血流に入り、血液中を循環することで体のさまざまな部分に移動する可能性があります。

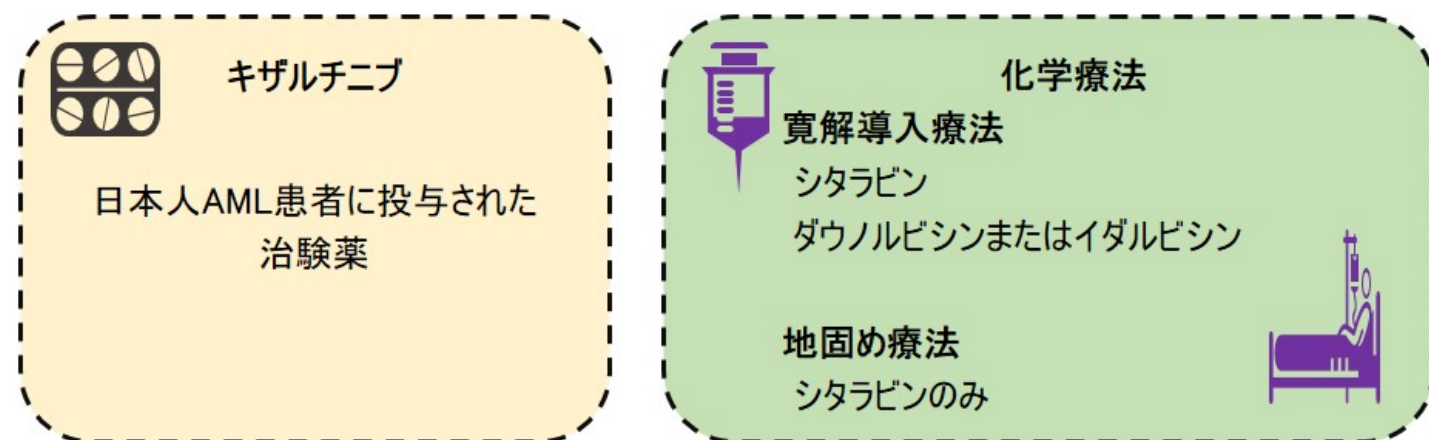
初発 AML の治療は、以下に示す 2 つの治療期で行われます。

- 寛解導入期-血液と骨髄に存在する白血病細胞を殺し、健康な血液細胞を増やす。
- 地固め療法期-白血病が再発するリスクを下げる。治療法の選択肢には化学療法が含まれますが、患者さんによっては造血幹細胞移植を受けることもあります。

化学療法は、薬を使ってがん細胞を殺します。AML では、化学療法は静脈への点滴によって行われます。造血幹細胞移植は、骨髄から白血病細胞を可能な限り除去し、別の健康な人(ドナー)から採取した健康な血液細胞に置き換える治療法です。移植した新しい血液細胞が増殖することで、たくさんの健康な血液細胞を造り出すことができます。

この治験の研究者たちは、日本人の初発 AML 患者に、標準的な寛解導入療法と地固め療法にキザルチニブを併用した場合の安全性と、キザルチニブとその代謝物である AC886 の血中濃度の推移(薬物動態)を調べました。

本治験で使われた薬



本治験の主な目的

本治験で主に調べたかったこと:

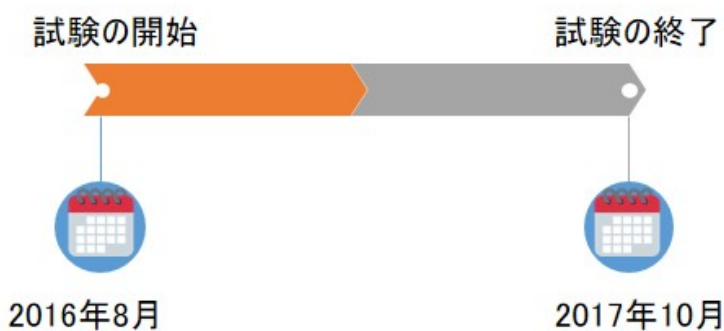


標準的な寛解導入療法および地固め療法とキザルチニブを併用した時、患者はどのような副作用を発症したか？



標準的な寛解導入療法および地固め療法とキザルチニブを併用した時の患者のキザルチニブおよび代謝産物であるAC886の血中濃度は？

本治験が実施された期間は？



本治験は、個々の参加者が最大6か月間治験に参加できるように計画しました。

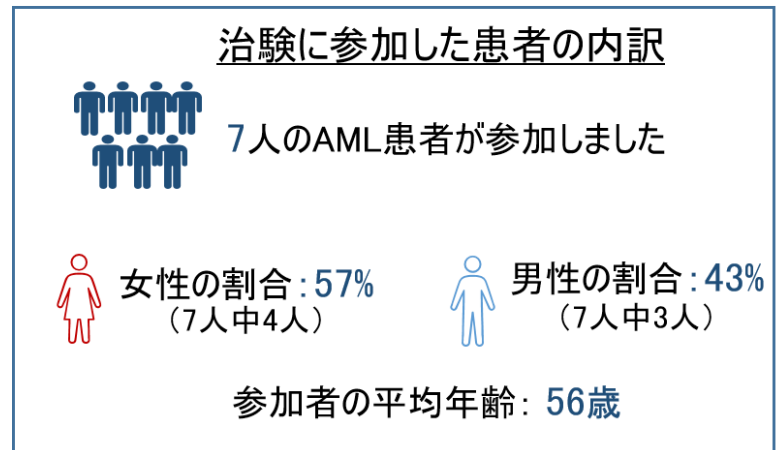
本治験は計画通り完了しました。本治験の最初の患者は、2016年8月に登録されました。本試験のデータは2017年10月まで収集され、治験の報告書が作成されました。この資料は、その治験の報告書をもとに作られています。

どのような方が本治験に参加したか？

本治験には日本から7人の患者さんが参加しました。

次の条件を満たした場合、本治験に参加できるとしました：

- 年齢 20～75 歳の患者
- 初発 AML と診断された患者
- キザルチニブの経口投与が可能な患者
- 安全性評価期間中に入院が可能な患者
- 体の状態は問題なく日常生活を過ごすことができた、又は激しい活動を行うことはできないが、歩くことができ、軽い家事又は事務作業をおこなうことができた、あるいは、起きている時間の 50% 以上はベッド外で過ごすことができた患者
- AML の治療歴がない患者
- 心臓に関係する重大な問題がない患者
- 本治験に参加する際に支障となる他の病気や臨床検査の異常値がない患者



治験はどのように行われたか？

本治験は第1相試験でした。第1相試験は、少数の患者を対象として、新しい治療法がどのように作用するかを調べるために行われます。この治験によって、研究者は初発 AML と診断された日本人患者に対して、標準的な寛解導入化学療法＋地固め療法とキザルチニブの併用が体内でどのように作用するのか、また副作用が認められるかどうかを知ることができます。

本試験は「非盲検」試験でした。この試験方法では、研究者と患者の両方が治療内容を知った上で治験が行われます。

患者は、28 日間を 1 サイクルとして、毎朝 1 回キザルチニブ錠を 14 日間服用しました。この治療サイクルは、右に記載されている理由のいずれかに該当して治験治療を中止する必要があるまで継続しました。

本治験期間中の患者に対する治療は、寛解導入期と地固め療法期の 2 つの治療期にわたって行われました。



治験治療の中止理由：

- AML が悪化した場合
- 許容できない重篤な副作用又は心臓の動きに関する異常(心電図QT延長)が認められた場合
- 2 回目の用量減少が必要となった場合
- 造血幹細胞移植を受ける必要がある場合
- 患者が治療スケジュールや医師の指示に従わなかった場合
- 寛解導入療法後に治療効果が得られなかった場合
- 患者が治験治療の中止を希望した場合

患者は、寛解導入期で最大 2 サイクル、地固め療法期で最大 4 サイクルの治療を受けました。

この治験の研究者は、グループ 1 の患者にキザルチニブ 20 mg を投与しました。この用量が安全と判断された後、グループ 2 の患者にキザルチニブ 40 mg を投与しました。

寛解導入期

寛解導入期では、キザルチニブは標準的な化学療法（シタラビンとダウノルビシン、またはイダルビシン）との併用で最大 2 サイクル投与されました。寛解導入期の終了時点で、完全寛解（CR）、血小板の回復が十分ではない完全寛解（CRp）、または正常な血液細胞の回復が十分ではない完全寛解（CRi）*のいずれかの治療効果が得られた患者は、地固め療法期の治療を受けました。

*CR は、骨髄の白血病細胞が 5%(5/100)未満に減少し、好中球と血小板が完全に回復した状態です。骨髄や体のどの部分にも AML の兆候はなく、患者の血液細胞は輸血の必要がなくなるまで回復しています。

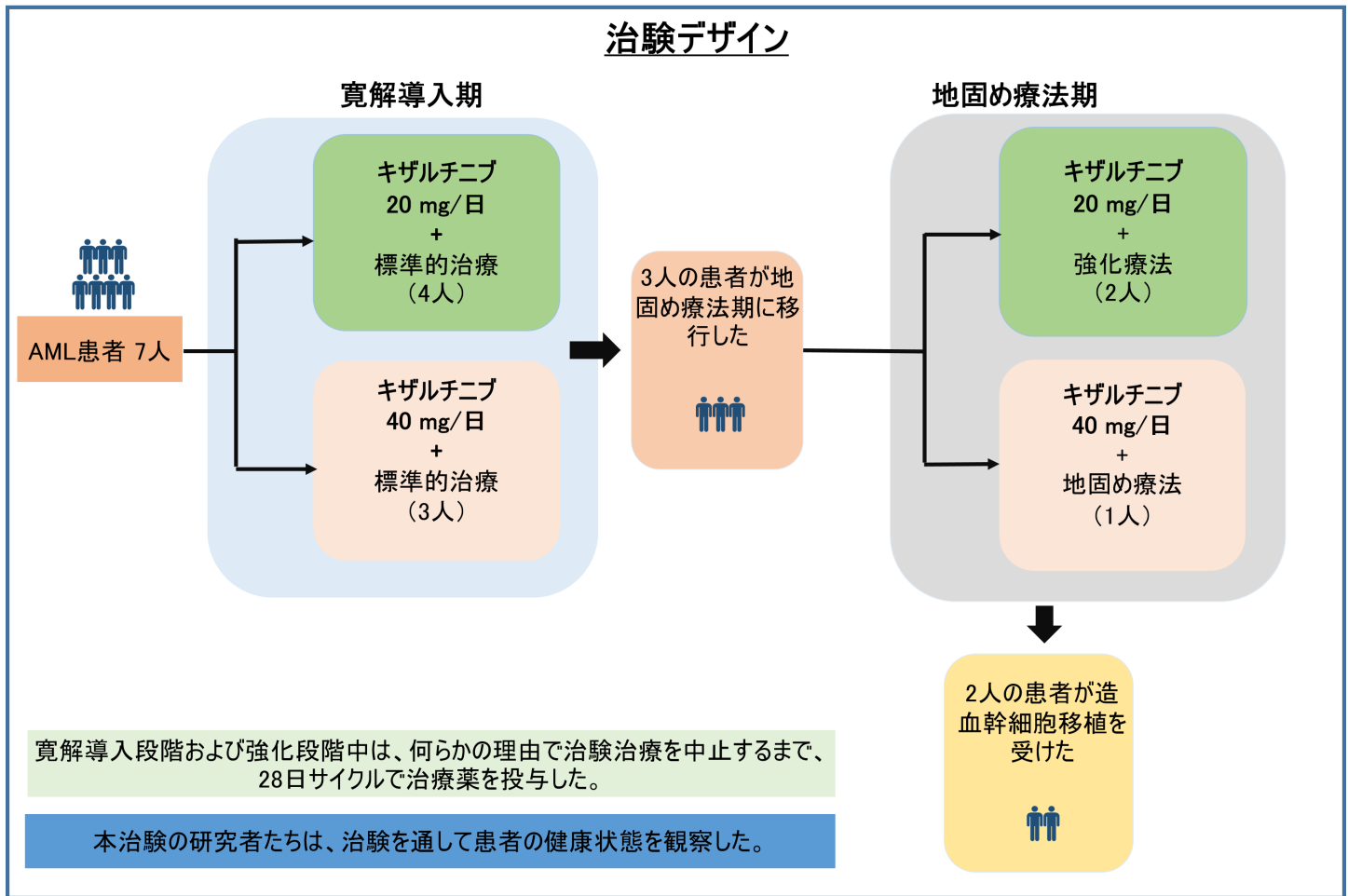
CRp は、骨髄の白血病細胞が 5%未満に減少したが、血小板の回復が十分ではない状態です。

CRi は、骨髄の白血病細胞が 5%未満に減少したが、血小板の回復の有無を問わず、好中球の回復が十分ではない状態です。輸血または血小板輸血を必要とする場合と必要としない場合があります。

好中球は細菌と戦う白血球の一種です。血小板は、出血の予防／止血に役立つ血球の一種です。

地固め療法期

地固め療法期では、キザルチニブは最大 4 サイクルの化学療法剤（シタラビンのみ）と併用投与されました。寛解導入療法期で CR、CRp、または CRi を達成した患者のみ、地固め療法期の治療を受けました。寛解導入期以降に CR、CRp、または CRi を達成した参加者は、造血幹細胞移植を受けることができました。



どのような結果が得られたか？

本治験の主な結果は、キザルチニブの開始用量ごとにまとめて示されています。この資料は個々の患者の結果は示していません。個々の患者の結果は、患者全体の結果と違う場合があります。本治験の研究者が調べた全ての調査項目と治験結果の詳細は、この資料の最後に記載するウェブサイトに掲載されています。

標準的な寛解導入療法および地固め療法とキザルチニブを併用した時、患者はどのような副作用を発症したか？

?

また、本治験では、キザルチニブによる用量制限毒性(DLT)*があるかどうかについても調べました。

*DLTは、キザルチニブによって引き起こされる重度の医学的毒性と定義されます。DLTの評価期間は、キザルチニブの投与開始日から、寛解導入期の最後のサイクルの42日目、または地固め療法期に移行する前日のいずれか早い方までとしました。

副作用とは、治験中にみられた医学的な症状(疲れを感じるといった軽度の症状から重度の感染症など重度な症状までを含みます)のことです。ここではキザルチニブによる治療と関連していると担当医師が判断した副作用のまとめを示します。

副作用のうち、死亡の原因となったもの、生命を脅かすもの、永続的又は障害の原因になるもの、先天性異常を来すもの、入院が必要なものについては、重篤と見なされます。一部の患者は、副作用が原因で治験治療を中止しました。

治験治療に関連するもの以外の副作用はここでは報告されていません。医学的な症状の詳細については、この資料の最後に記載されているウェブサイトをご覧ください。

何人の患者に重篤な副作用が認められたか？

本治験では、全ての患者の副作用を観察しました。キザルチニブに関連する死亡例は報告されませんでした。















寛解導入期では、グループ 2 (40 mg) の 3 人に 1 人 (33%) が、黄色ブドウ球菌による血液感染の重篤な副作用が認められました。黄色ブドウ球菌は細菌の一種です。グループ 1 (20 mg) の患者には、重篤な副作用はありませんでした。

地固め療法期では、重篤な副作用はありませんでした。

何人の患者に副作用が認められたか？











報告された副作用には、重篤なものと同重篤なものがあり、以下に示されています。

7人(100%)の患者全員にキザルチニブに関連する副作用が認められました。寛解導入期のいずれかのグループの患者の少なくとも50%(2人に1人)に認められた最も一般的な副作用を以下に示します。

グループ1 (20 mg) 割合(人数)	副作用	グループ2 (40 mg) 割合(人数)
 100% (4/4)	副作用	100% (3/3) 
 50% (2/4)	ガンマグルタミルトランスフェラーゼ(GGT)の上昇(肝機能の状態を調べる検査の1つ)	33% (1/3) 
 25% (1/4)	発熱を伴う好中球数の減少	67% (2/3) 
 0%	心臓の電氣的活動の変化 ^a (心電図QT延長)	67% (2/3) 
 50% (2/4)	ヘモグロビンの低下	0% 
 50% (2/4)	腹痛	0% 
 50% (2/4)	口内炎	0% 

a: 心電図検査により検出

地固め療法期で認められた副作用を以下に示します。

グループ1 (20 mg) 割合(人数)			グループ2 (40 mg) 割合(人数)	
	100% (2/2)	副作用	100% (1/1)	
	50% (1/2)	アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)の上昇(肝機能の状態を調べる検査の一つ)	0%	
	100% (2/2)	発熱を伴う好中球数の減少	100% (1/1)	
	50% (1/2)	血小板数の減少	100% (1/1)	
	50% (1/2)	味覚の異常	0%	
	0%	心臓の電氣的活動の変化 ^a (心電図QT延長)	100% (1/1)	
	50% (1/2)	下痢	0%	
	50% (1/2)	気分不良(嘔吐したい気分)	0%	
	0%	肺感染症	100% (1/1)	
	50% (1/2)	白血球数の減少	100% (1/1)	
	0%	皮膚の隆起した赤い腫れ	100% (1/1)	
	50% (1/2)	発疹	0%	
	50% (1/2)	皮膚感染症	0%	
	50% (1/2)	口内炎	0%	
	50% (1/2)	手足の腫れ	0%	

a: 心電図検査により検出

何人の患者が副作用によりキザルチニブ投与を中止したか？

副作用のために治療を中止した患者はいませんでした。

標準的な寛解導入療法および地固め療法とキザルチニブを併用した時の患者のキザルチニブおよび代謝産物であるAC886の血中濃度は？



この治験の研究者たちは以下の測定を行いました。

- キザルチニブ服用 24 時間後の患者におけるキザルチニブと AC886 の総血中濃度
- キザルチニブ服用後の患者におけるキザルチニブと AC886 の最高血中濃度

これらの測定の平均値を以下に示します。キザルチニブと AC886 の総血中濃度は ng·hr/mL*で測定しました。

この治験の研究者たちは、本治験での患者のキザルチニブと AC886 の血中濃度は、他のキザルチニブの治験で測定された結果と類似していることが分かりました。また、キザルチニブの投与量が増加すると、キザルチニブと AC886 の総血中濃度と最高血中濃度も増加することが分かりました。

キザルチニブの血中濃度

	寛解導入期の21日目	
	グループ1 (20 mg)	グループ2 (40 mg)
24時間にわたる総血中濃度 (ng·hr/mL)	1210	3280
最高血中濃度 (ng/mL)	73	223

AC886の血中濃度

	寛解導入期の21日目	
	グループ1 (20 mg)	グループ2 (40 mg)
24時間にわたる総血中濃度 (ng·hr/mL)	1990	5520
最高血中濃度 (ng/mL)	99	268

*経時的に、キザルチニブと AC886 が 1 ml の血液中にどれだけ含まれていたかを、ナノグラム(1,000,000,000 分の 1 グラム)単位で表したものです。

患者と本治験の研究者にとって、この試験はどのように役立ちましたか？


本治験は、初発 AML と診断された日本人患者を対象として、キザルチニブの安全性と、キザルチニブの血中濃度が体内でどのように変化するかを確認するのに役立ちました。キザルチニブによる DLT は認められませんでした。寛解導入療法+地固め療法とキザルチニブ(20 mg 及び 40 mg)の併用は、安全に行えることがわかりました。本治験の結果は、日本人の初発 AML 患者が、キザルチニブの有効性を調査するためのより大規模な世界的試験に参加できるかどうかを判断するのに役立ちました。キザルチニブに関する他の治験が現在も行われています。


この資料には、1 つの治験の結果のみ記載されています。他の治験では異なる結果が得られる場合があります。現在受けている治療を変更する前に、医師にご相談ください。治験結果についてご質問がある場合も、同様に医師にご相談ください。



本治験のさらに詳しい情報はどこで見ることができますか？

本治験の詳細情報については以下のウェブサイトでご確認ください。

 www.clinicaltrials.gov: NCT 番号の検索欄に NCT02834390 と入力してください。

 www.clinicaltrials.jp: JapicCTI-No. の検索欄に 163309 と入力してください。

これらのウェブサイトでは本資料とは異なる形式で結果がまとめられる場合があることにご留意ください。あなたが治験参加者で、本治験の結果についてご質問がある場合は、治験実施医療機関の担当医師またはスタッフにお問い合わせください。

治験の名称: キザルチニブ (AC220) の第1b相臨床試験-初発の日本人急性骨髄性白血病患者における標準的寛解導入療法及び地固め療法へのキザルチニブ併用の安全性及び薬物動態の評価-

治験依頼者: Daiichi Sankyo, Inc.

治験依頼者へのお問い合わせ:

211 Mount Airy Road, Basking Ridge, NJ 07920

Email: CTRInfo@dsi.com

Phone number: 1-908-992-6640

本資料の作成日: 2021 年 6 月 4 日

この資料は、SyneosHealth® company である Kinapse Ltd によって作成されました。