

## 治験結果の要約

# 日本人の再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する キザルチニブの効果を調べるための治験

治験実施計画書番号: AC220-A-J201

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、再発性または難治性の急性骨髄性白血病と呼ばれるタイプの血液がんの患者さんのための医学研究と知識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り、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が記載されています。他の治験では異なる結果が得られる場合があります。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が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)

再発又は難治性の急性骨髄性白血病(AML)の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。本治験の参加者は、次のいずれかのAMLを罹患していました。

- 以前に受けた全ての治療で効果がなかったAML(難治性AML)
- 以前に受けた治療による効果があったが、6ヵ月以内に再発したAML(再発AML)

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を妨げます。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。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。

AMLの主な治療法は化学療法です。化学療法によって白血病細胞を殺したり、増殖することを阻害します。化学療法は、静脈への点滴、錠剤の経口投与、又は皮下注射によって行われます。AML患者は、造血幹細胞移植という治療を受けることがあります。これは、患者の骨髄から白血病細胞を可能な限り取り除き、別の健康な人(ドナー)から採取した造血幹細胞に置き換える治療法です。新しい造血幹細胞が増殖し、健康な血液細胞を造り出すことができます。

AML患者は、特定の遺伝子の変化(または突然変異)を起こすことがあります。FLT3-ITD変異陽性のAMLの患者では、FLT3遺伝子に変化(または突然変異)が起きています。本治験には、FLT3-ITD変異陽性のAML患者が参加しました。FLT3-ITD変異陽性AML患者の症状は重いため、標準的な治療による効果が十分に得られず、また、治療後にAMLが再発する可能性がありました。キザルチニブは、この遺伝子変異を持つ白血病細胞に対して優れた効果が得られるように作られています。この治験の研究者達は、日本人の再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性AML患者に対するキザルチニブの有効性を調べました。

## 本治験で使われた薬



### キザルチニブ

FLT3-ITD検査が陽性と判定された日本人AML患者に投与された治験薬。

キザルチニブ(経口剤)は、2019年6月に日本で使用が承認されました。

## 本治験の主な目的

本治験で主に調べたかったこと：

キザルチニブによる治療で何名のAML患者が複合完全寛解を達成したか



複合完全寛解は、以下の状態と定義されました。

- **完全寛解(CR)** : CR は、患者の骨髄に存在する白血病細胞の割合が5%未満であり、正常な好中球と血小板\*の数が完全に回復している状態を意味する。骨髄や体にAMLの兆候がなく、輸血をせずに正常な血液細胞を造り出す機能が回復している。
- **血小板数の回復が不完全な寛解(CRp)** : CRp は、患者の骨髄に存在する白血病細胞の割合が5%未満であるが、血小板数の回復が不完全な状態であることを意味する。
- **正常な血液細胞の回復が不完全な寛解(CRi)** : CRi は、患者の骨髄に存在する白血病細胞の割合が5%未満であるが、好中球、血小板のどちらか一方又はその両方の回復が不完全な状態であることを意味する。患者は、輸血又は血小板輸血を必要としていた場合と必要としなかった場合がある。

\*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、止血に関わる血液細胞の一種です。

## 本治験のその他の目的

その他に調べたかったこと:

- AML 患者が、キザルチニブによる治療を開始してからどのくらいの期間生存したか？ これは「全生存期間」とも呼ばれます
- AML 患者が、治療効果がないと判断されるまで、又は AML が再発するまで、あるいは何らかの原因で死亡するまでの期間はどのくらいだったか？ これは「無イベント生存期間」とも呼ばれます
- 治験中に患者はどのような副作用が認められたか

この治験の研究者が調べたいことは他にもいくつかありましたが、それらはこの資料では説明していません。

## 本治験が実施された期間は？



本治験は、患者が治療を中止するための特定の基準を満たさない限り、治験を継続できるように設計されました。

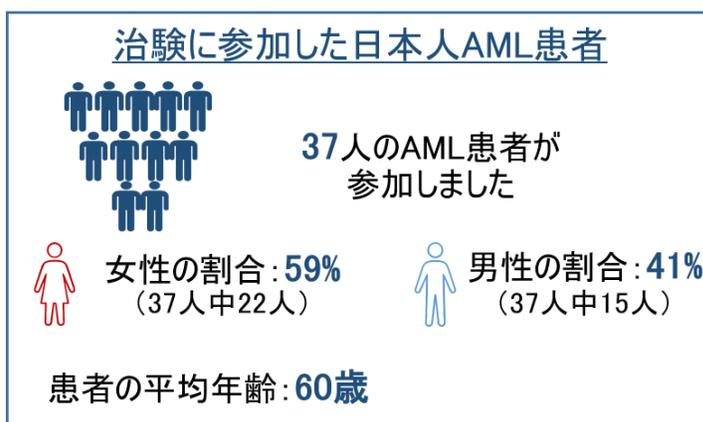
本治験の最初の患者は、2017年1月20日に登録されました。本治験のデータは、治験の報告書を作成するために2018年2月まで収集されました。この資料は、その治験の報告書をもとに作られています。本治験は2018年9月に計画どおり完了しました。

## どのような方が本治験に参加したか？

本治験には、34カ所の日本の病院から37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こととしました:

- AMLと診断されたか、骨髄異形成症候群(血液細胞が異常な状態になるAMLとは別の種類の血液がん)からAMLに進行した患者。
- 20歳以上の日本人患者。
- 検査でFLT3-ITD変異が陽性と判定された患者。
- 以前に標準的なAML治療を受けたことがある患者。
- 以前に受けたAML治療で効果がなかった、又は効果があったが、6ヵ月以内にAMLが再発した患者。



- 不整脈などの心臓に関係する重大な問題がない患者。
- 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、軽い家事または事務作業を行うことができた、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。
- 治験のための来院や、治験での評価を受ける際に支障となる他の病気や臨床検査の異常値がなかった患者。

## 治験はどのように行われたか？

この治験は第 2 相臨床試験であり、治験での治療効果に関する情報を収集するため、少数の患者に治療が行われました。本治験は「非盲検」試験でした。この試験方法では、治験の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。

患者には、本治験に参加できるかどうかを判断するためのスクリーニング検査が行われました。キザルチニブの開始用量は、患者が併用していた他の薬の種類に基づいて、1 日あたり 20 又は 30 ミリグラム (mg/日) のどちらかでした。

キザルチニブの投与開始後も患者の心臓の動きが正常であると確認できた場合、20 mg/日の投与量を 30mg/日に増やし、30 mg/日の投与量を 60mg/日に増やしました。

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服用しました。この治療サイクルは、右側に記載されている理由のいずれかに該当して治療を中止する必要があるまで継続しました。

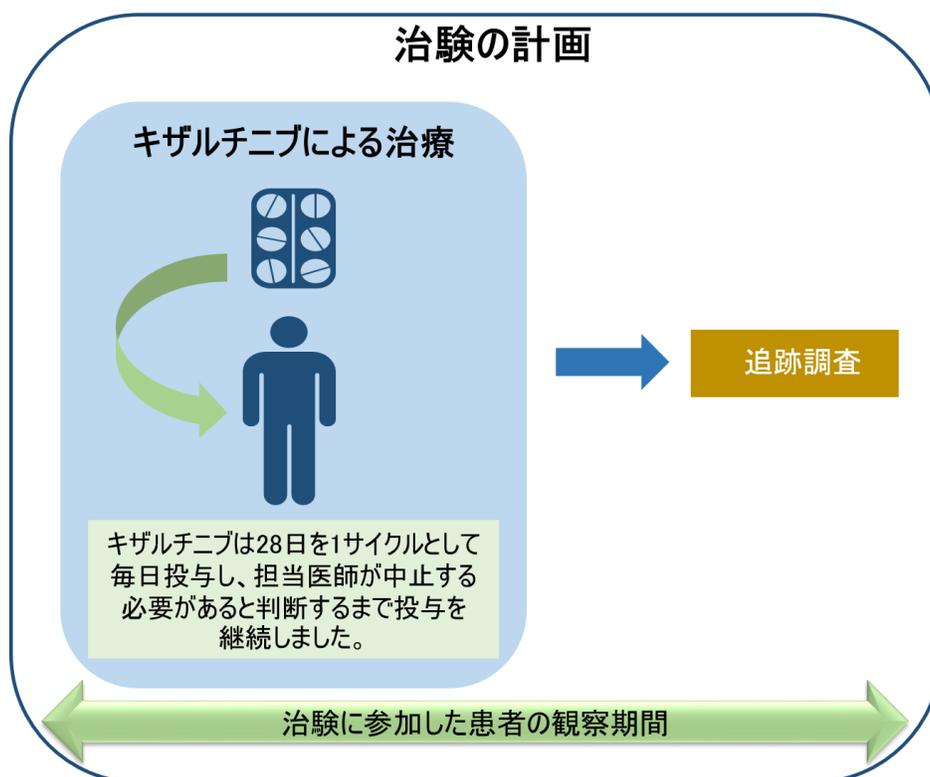
この治験の研究者は、AML に対するキザルチニブの効果を確認するために、全治験期間を通して患者から骨髓と血液のサンプルを採取しました。また、この治験の研究者は、本治験を通して患者の健康状態を観察しました。

37 人の患者がキザルチニブを投与され、副作用を認められるかどうか観察されました。本治験に参加した患者のうち、5 人は FLT3-ITD 変異が陰性だったため、キザルチニブの効果の確認は、この 5 人を除いた 32 人の患者を対象に行いました。



### 治験治療の中止理由：

- AMLが悪化した場合
- 心臓の動きに関する異常(心電図QTの延長)が認められた場合
- 治験治療による効果が得られないと判断された場合
- 心臓から送り出される血液の量が正常よりも少ない場合
- 造血幹細胞移植を行う場合
- 治験に参加したAML患者が治験治療の中止を希望した場合



## どのような結果が得られたか？

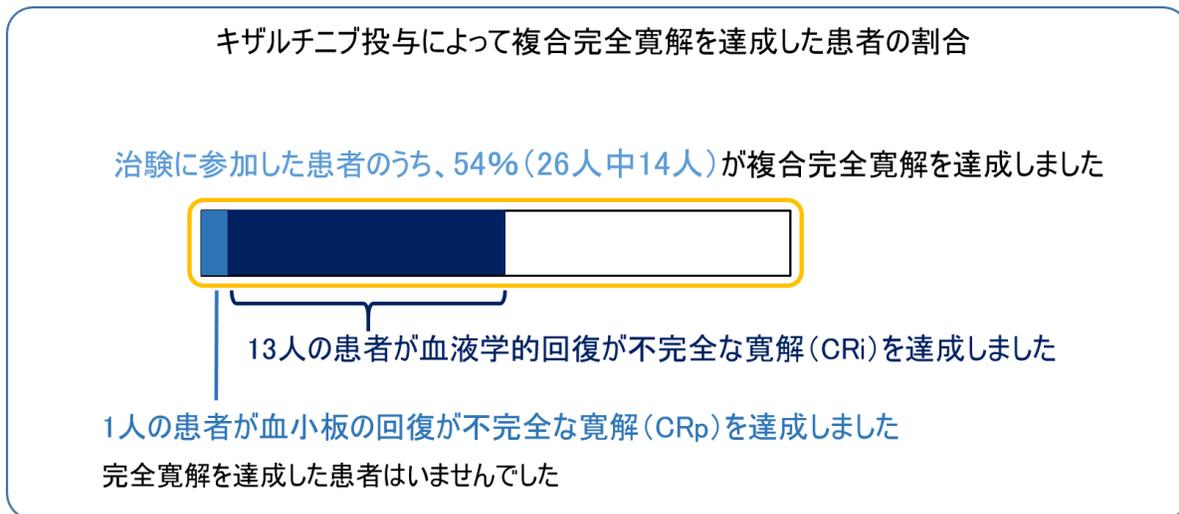
本治験の主な結果は、患者のキザルチニブの開始用量ごとにまとめて示されています。この資料は個々の患者の結果は示していません。個々の患者の結果は、患者全体の結果と違う場合があります。本治験の研究者が調べた全ての調査項目と治験結果の詳細は、この資料の最後に記載する Web サイトに掲載されています。



キザルチニブによる治療で何名のAML患者が複合完全寛解を達成したか

本治験の研究者は、完全寛解(CR)、血小板の回復が不完全な寛解(CRp)、および血液学的回復が不完全な寛解(CRi)を達成した患者の人数を調査しました。

キザルチニブによる治療を受けて複合完全寛解を達成した患者の割合は次のとおりです。



## 他にどのような結果が得られたか？

### AML 患者がキザルチニブによる治療を開始してから、何らかの原因で死亡するまでの期間はどのくらいだったか？

本治験の研究者は、治療を開始してから患者が何らかの原因（病気または病気に関連しない理由）で死亡するまでの期間を調べました。本治験の終了時点において、患者の半数がキザルチニブによる治療を開始してから少なくとも34週間（7.8ヵ月）生存していたことがわかりました。

### AML 患者が治療効果はないと判断されるまで、又は AML が再発するまで、あるいは何らかの原因で死亡するまでの期間はどのくらいだったか？

本治験の研究者は、患者が治験に参加してから、下記のうち最初に起こったいずれかの時点までの期間を調べました。

- キザルチニブによる治療が患者に効果を示さなかったと判断された時点、又は
- キザルチニブによる治療に効果が見られた後、再発した時点、又は
- 患者が何らかの理由で死亡した時点

上記の時点のうち、いずれか最も早い時点

キザルチニブによる治療を受けた患者の約半数は、上記のうちいずれか最も早い時点で到達する前に、少なくとも 13 週間(3 ヶ月)生存していました。

## 患者は治験中にどのくらいの期間治療を受けたか？

患者がキザルチニブを投与された期間の中央値は 66 日でした。中央値とは数字を小さい順に並べたときにちょうど中央に位置する数字です。つまり、キザルチニブを投与された患者の半数の治療期間は 66 日未満で、残りの半数は 66 日以上ということになります。

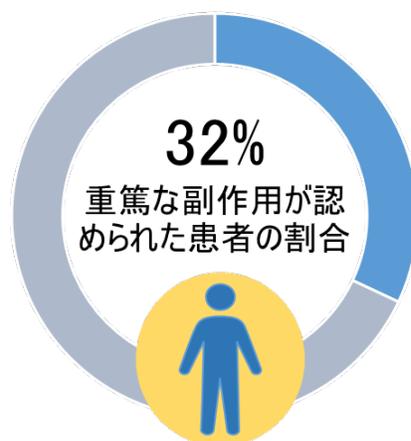
## どのような副作用がみられたか？

副作用は、治験中に認められた医学的な症状(これは、疲れを感じるなどの軽度の症状から、重度の感染症など、様々な症状を含みます)であり、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ものです。

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 Web 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？



治験に参加した 37 人の患者のうち、12 人に重篤な副作用が認められました。

認められた重篤な副作用を以下に示します。

重篤な副作用	割合(人数)
発熱を伴う好中球数の減少	 11% (37 人中 4 人)
血液中の細菌による感染症	 5% (37 人中 2 人)
白血球数の減少	 3% (37 人中 1 人)
心臓病とは関係のない胸痛	 3% (37 人中 1 人)
肺の炎症	 3% (37 人中 1 人)
痛みを伴う皮膚の腫れ	 3% (37 人中 1 人)
血中のヘモグロビンの減少	 3% (37 人中 1 人)
血小板数の減少	 3% (37 人中 1 人)
肺感染症	 3% (37 人中 1 人)
肺内の気道及び肺胞の閉塞を伴う 肺感染症	 3% (37 人中 1 人)
何らかの原因による重篤な血液感染	 3% (37 人中 1 人)
細菌による皮膚感染症	 3% (37 人中 1 人)
手足の腫れ	 3% (37 人中 1 人)

重篤な副作用	割合(人数)
嘔吐	 3% (37 人中 1 人)

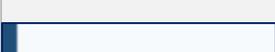
副作用による死亡は報告されていません。

## 何人の患者に副作用が認められたか？

報告された副作用は、重篤なものとは非重篤なものがあり、以下に示されています。

少なくとも 5% (100 人中 5 人) の患者で認められた最も一般的な副作用を以下に示します。

最も一般的な副作用	割合(人数)
血小板数の減少	 38% (37 人中 14 人)
心電図で認められた心臓の動きに関する異常	 35% (37 人中 13 人)
発熱を伴う好中球数の減少	 32% (37 人中 12 人)
血中のヘモグロビンの減少	 27% (37 人中 10 人)
気分不良(嘔吐したい気分)	 22% (37 人中 8 人)
白血球数の減少	 22% (37 人中 8 人)
好中球数の減少	 19% (37 人中 7 人)
血小板数の減少	 11% (37 人中 4 人)

最も一般的な副作用	割合(人数)
白血球数の減少	 8% (37 人中 3 人)
嘔吐	 8% (37 人中 3 人)
便秘	 5% (37 人中 2 人)
食欲不振	 5% (37 人中 2 人)
アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)(肝臓の機能を調べる検査の1つ)の上昇	 5% (37 人中 2 人)
味覚の異常	 5% (37 人中 2 人)
下痢	 5% (37 人中 2 人)
血液中の細菌による感染症	 5% (37 人中 2 人)
口の痛みと炎症	 5% (37 人中 2 人)
肝障害	 5% (37 人中 2 人)
肝機能検査値の上昇	 5% (37 人中 2 人)
肺感染症	 5% (37 人中 2 人)
隆起した皮膚の赤い腫れ	 5% (37 人中 2 人)

最も一般的な副作用	割合(人数)
手足の腫れ	 5% (37 人中 2 人)
手足の神経障害による脱力感、しびれ、痛み	 5% (37 人中 2 人)

## 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？

リパーゼと呼ばれる脂肪の消化に関わる酵素が上昇したため、1 人の患者がキザルチニブ投与を中止しました。

## 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、再発又は難治性 FLT3-ITD 変異陽性の日本人 AML 患者を対象としたキザルチニブの有効性を確認するのに役立ちました。

本治験の結果は、FLT3-ITD 変異陽性の日本人 AML 患者の治療薬としてキザルチニブが承認を得るために使用されました。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 Web サイトでご確認ください。

 [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov): NCT 番号の検索欄に NCT02984995 と入力してください。

 [JapicCTI](http://JapicCTI): JapicCTI-No.の検索欄に 163441 と入力してください。

これらの Web 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:** FLT3-ITD 陽性の再発又は治療抵抗性急性骨髄性白血病日本人患者を対象とした quizartinib (AC220) 単剤療法の非盲検単群第 II 相臨床試験

**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](mailto:CTRInfo@dsi.com)

**Phone number:** 1-908-992-6640

**本資料の作成日:** 2021 年 1 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。