



Daiichi-Sankyo

## 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-J101

### 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、再発性又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していただきました。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、以下のいずれかの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。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。

日本での再発・難治性の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たりします。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。しかし、日本人の再発・難治性AMLに対する化学療法の治療効果は十分ではなく、標準的な治療法はまだありません。

AMLの患者は、特定の遺伝子の変化(または突然変異)を起こす可能性があります。FLT3-ITD変異陽性のAMLの患者は、FLT3遺伝子に変化(または突然変異)が起きています。FLT3-ITD変異陽性の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、治療後に再発する可能性があります。キザルチニブは、この遺伝子変異を持つAML細胞に対して有効な効果が出るように設計されています。

この治験の研究者たちは、日本人の再発又は難治性のAML患者を対象に、異なる用量のキザルチニブの安全性と、キザルチニブの血中濃度の推移(薬物動態)を調べました。本試験の参加者は、FLT3-ITD変異の有無にかかわらず、再発又は難治性のAMLを対象としました。

## 本治験で使われた薬



キザルチニブ

日本人AML患者に投与された治験薬。

## 本治験の主な目的

本治験で主に調べたかったこと:



治験中に患者はどのような副作用を発症したか？



患者の血中のキザルチニブ濃度は？

## 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に該当しない限り、継続できるように設計されました。

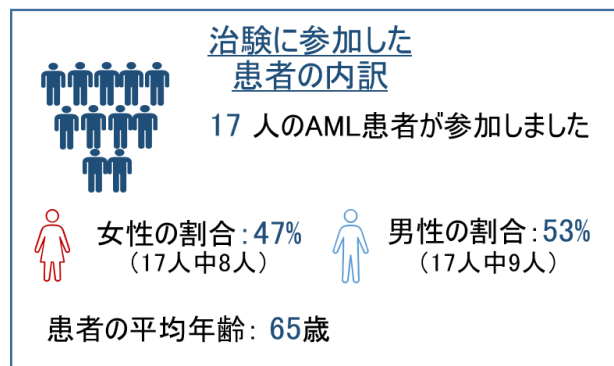
最初の患者は、2016年2月に登録されました。本治験のデータは、治験の報告書を作成するために2017年9月まで収集されました。この資料は、その治験の報告書をもとに作られています。本治験は2018年11月に計画どおりに完了しました。

## どのような方が本治験に参加したか？

本治験では、8カ所の日本の病院から17名の患者が参加しました。

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：

- 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別の種類の血液がん)からAMLに進化した患者。
- 20歳以上の日本人患者。
- キザルチニブによる前治療を受けていない患者。
- 以前に受けたAML治療で効果がなかった、又は効果はあったがAMLが再発した患者。
- 長期的な効果を期待できる治療法がなかった、治癒が期待できる治療を完遂できなかった、又は他に有効な治療法がなかった患者。
- 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。
- 不整脈などの心臓に関係する重大な問題がない患者。
- 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？

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治験薬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のかどうかを知ることができます。

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。

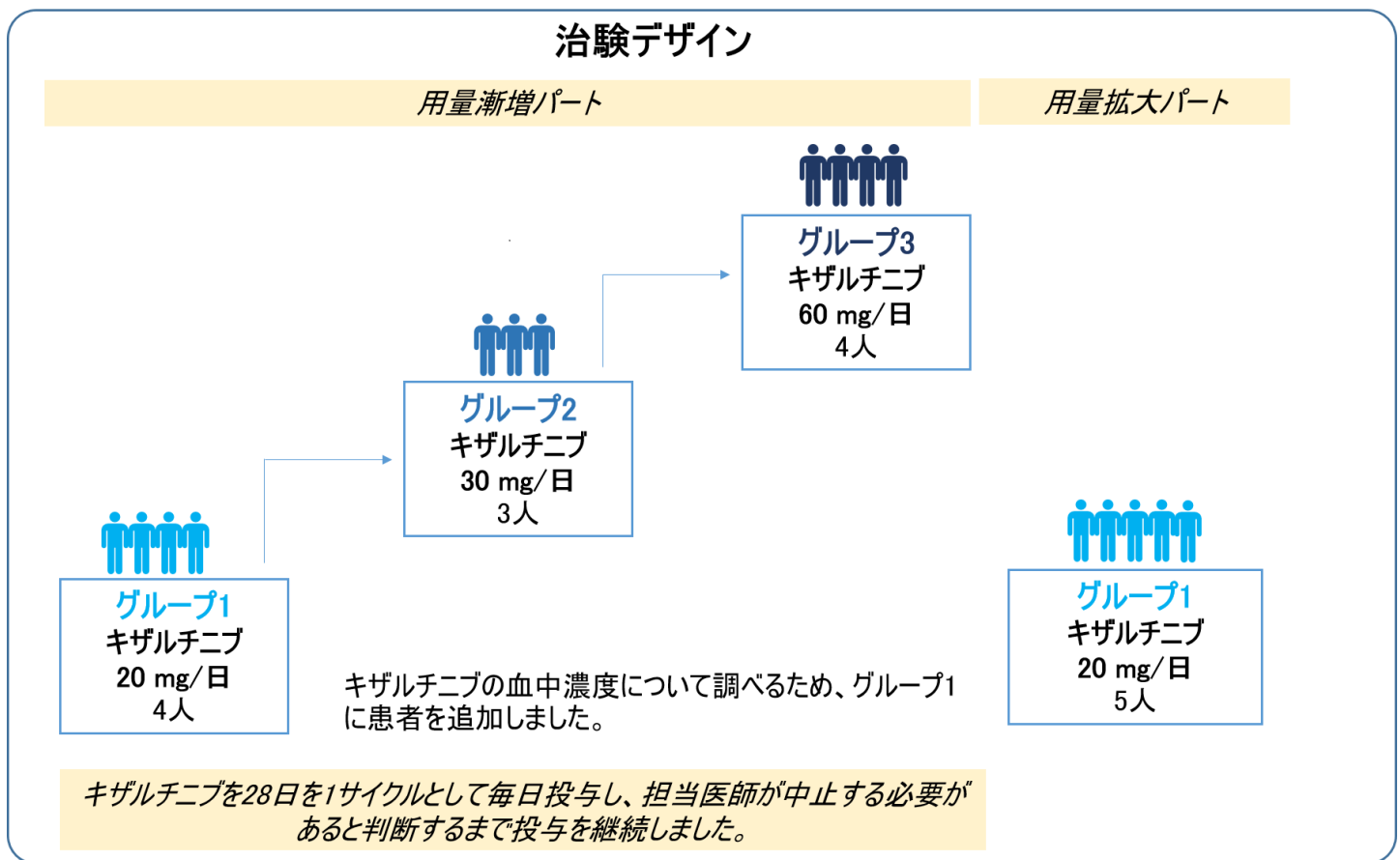


### 治験治療の中止理由：

- AMLが悪化した場合
- キザルチニブが原因と考えられる生命を脅かす副作用、又は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
- 2回目の用量減少が必要となった場合
- 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
- 治験に参加した患者が治験治療の中止を希望した場合

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、前述の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、最初のグループにキザルチニブを 1 日 20mg 投与しました。この用量が安全であると判断されると、次のグループの患者には 1 日 30 mg のキザルチニブが投与されました。この用量が安全であると判断されると、次のグループの患者には 1 日 60 mg のキザルチニブが投与されました。キザルチニブの最大耐用量は特定されませんでした。この治験では、20 mg、30 mg、60 mg の治験薬投与の忍容性が確認できたため、1 日 60 mg を超える用量は検討されませんでした。



## どのような結果が得られたか？

この治験の主な結果は、参加者全体の平均的な結果を示します。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。

## 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。

キザルチニブ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。

## 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 16 人の患者のうち、2 人に重篤な副作用が認められました。20 mg 群の患者のうち、1 人に真菌（アスペルギルス）による感染症が認められました。また、60 mg 群の別の患者は、肺の感染症が認められました。

この治験では、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。

## 何人の患者に副作用が認められたか？

いずれかのグループのうち、少なくとも 20%（5 人中 1 人）の患者で認められた重篤な副作用と、重篤ではない副作用を以下に示します。

### 副作用が認められた患者の割合



副作用	グループ1 (9人) 20 mg/日	グループ2 (3人) 30 mg/日	グループ3 (4人) 60 mg/日
発熱を伴う好中球数 <sup>a</sup> の減少	11 % (1)	0	25 % (1)
味覚の異常	0	33 % (1)	0
心臓の動きに関する異常 <sup>b</sup> (心電図QT延長)		67 % (2)	50 % (2)
食欲不振	11 % (1)	0	25 % (1)
下痢	11 % (1)	0	25 % (1)
めまい	0	0	25 % (1)
気分不良(嘔吐したい気分)	33 % (3)	33 % (1)	25 % (1)
発熱	0	0	25 % (1)
皮膚の水疱(皮膚の感染症や炎症などが原因と考えられます)	0	0	25 % (1)

副作用	グループ1 (9人) 20 mg/日	グループ2 (3人) 30 mg/日	グループ3 (4人) 60 mg/日
大腸の炎症	0	33 % (1)	0
白血球数の減少	22 % (2)	0	0
肺感染症	0	0	25 % (1)
肺炎	0	0	25 % (1)
帯状疱疹(水痘ウイルスによる痛みを伴う発疹)	11 % (1)	33 % (1)	0
発熱と白血球数の増加を伴う皮膚疾患	0	0	25 % (1)
口内炎	11 % (1)	0	25 % (1)
嘔吐	11 % (1)	33 % (1)	0

- a: 細菌と戦う白血球の一種  
b: 心電図検査で認められる異常

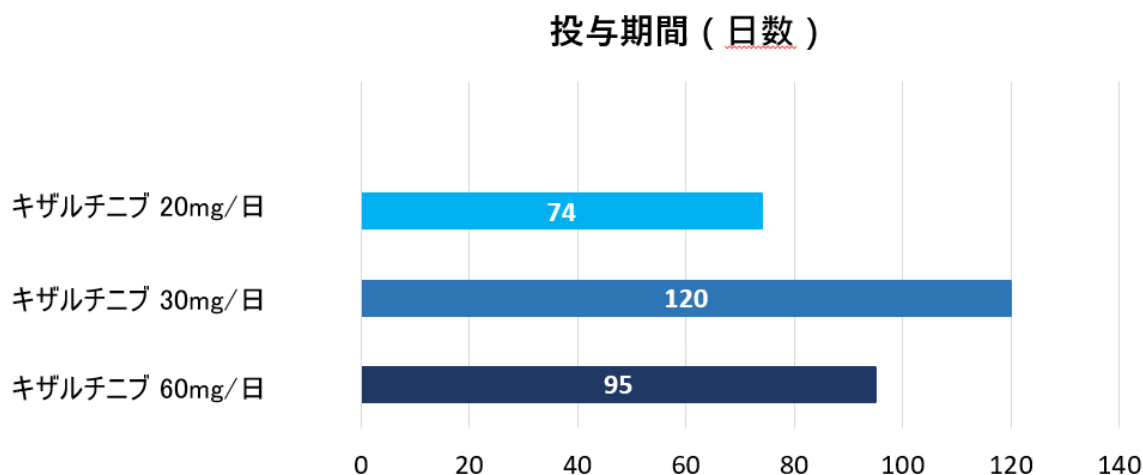


## 何人の患者が副作用によりキザルチニブ投与を中止したか？

1 名が真菌感染症(アスペルギルス)により治療を中止しました。

## 患者は治験中にどのくらいの期間治療を受けたか？

キザルチニブ 30 mg/日を服用した患者は、他の 2 つのグループの患者よりも長く治験に参加していました。下の図は、キザルチニブを投与された患者の用量別の投与期間の中央値を示しています。中央値とは、数字を小さい順に並べた時に、ちょうど中央に位置する数字です。例えば、キザルチニブ 20 mg/日を投与されたグループでは、半数が 74 日以下、残りの半数がそれ以上の期間で治療を行いました。



## 患者の血中のキザルチニブ濃度は？

この治験の研究者たちは、キザルチニブによる治療の 15 日目に、各グループの患者から血液を採取しました。また、他の日にも患者から血液を採取しました。キザルチニブは体内で分解され、AC886 という別の物質になります。AC886 は、体内でキザルチニブと同様の作用を持ちます。この治験の研究者たちは、治験中に患者の血中の AC886 の濃度も測定しました。この治験の研究者たちは以下の測定を行いました。

- 投与 15 日目における患者のキザルチニブと AC886 の総血中濃度。
- 投与 15 日目における患者のキザルチニブと AC886 の最高血中濃度。

これらの測定の前平均値を以下に示します。被験者のキザルチニブと AC886 の総血中濃度は ng·h/mL\*で測定しました。キザルチニブと AC886 の最高血中濃度は ng/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、他の研究で測定された結果と類似していることがわかりました。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わかりました。

	グループ1 (9人) 20 mg/日	グループ2 (3人) 30 mg/日	グループ3 (4人) 60 mg/日
● キザルチニブ			
● AC886			
キザルチニブの血中濃度 (ng·hr/mL)	1280	2010	5080
AC886の血中濃度 (ng·h/mL)	2650	3160	4930
キザルチニブの最高血中濃度 (ng/mL)	82	148	283
AC886の最高血中濃度 (ng/mL)	132	160	231

\*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、日本人 AML 患者を対象とした初めての臨床試験でした。本治験は、日本人の再発・難治性 AML 患者を対象に、異なる用量のキザルチニブを投与した時の安全性と、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について確認するのに役立ちました。キザルチニブは、2019 年 6 月に日本での使用が承認されました。


本治験で得られた結果は、今後のキザルチニブの試験における推奨用量の決定に使用される可能性があります。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](http://www.clinicaltrials.gov): NCT 番号の検索欄に NCT02675478 と入力してください。

 [www.clinicaltrials.jp](http://www.clinicaltrials.jp): JapicCTI の検索欄に JapicCTI -163142 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、治験実施施設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:** Quizartinib (AC220) 第 I 相臨床試験—日本人急性骨髄性白血病患者における quizartinib 単剤の安全性及び薬物動態の評価—

**治験依頼者:** 第一三共株式会社

**治験依頼者へのお問い合わせ:**

**Email:** [dsclinicaltrial@daiichisankyo.co.jp](mailto:dsclinicaltrial@daiichisankyo.co.jp)

**TEL:** 03-6225-1111

**本資料の作成日:** 2021 年 3 月 15 日

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