

## 53 抗悪性腫瘍薬

### 【最近の話題】

#### 1. プリナツモマブ(ビーリンサイト)

T細胞膜上に発現するT細胞受容体複合体のCD3及びB細胞膜上に発現するCD19の両者に結合する一本鎖抗体であり，細胞傷害性T細胞とCD19陽性悪性B細胞を一過性に架橋し，その結果T細胞を活性化することで標的悪性B細胞を傷害する。CD3及びCD19に対する2種のマウスモノクローナル抗体から遺伝子工学的手法により作製された。米国食品医薬品局(FDA)は2014年12月に迅速審査により成人の再発又は難治性(R/R)フィラデルフィア染色体(Ph)陰性B-ALLの治療薬として承認，さらに2016年8月には小児患者(体重45kg未満)におけるR/R Ph陰性B-ALLの治療薬としても承認した。その後，成人(18歳以上)のR/R Ph陰性B-ALL患者に対して，本剤と標準化学療法を比較する国際第Ⅲ相臨床試験(00103311試験)が行われ，主要評価項目の全生存期間(OS)の延長が認められた(OS中央値は試験群で7.7ヵ月，対照群で4.0ヵ月)(ハザード比[HR]:0.71, 95%信頼区間[CI]:0.55~0.93, P=0.012)。また，成人(18歳以上)のR/R Ph陽性B-ALL患者を対象に，非盲検の多施設共同の第Ⅱ相反復投与試験(20120216試験)が実施され，本剤の有効性，安全性及びPKが確認され，成人及び小児患者におけるR/R B-ALL(Ph陽性又はPh陰性は問わない)を効能・効果とする適応に拡大された。さらに2018年3月には，迅速承認により成人及び小児における0.1%以上のMRDを有する第一又は第二寛解期のB-ALLを効能・効果とする適応に拡大された。本邦では，00103311試験を含む複数の海外臨床試験及び国内第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験(20130265試験)結果に基づき，2018年9月に「R/RのB細胞性急性リンパ性白血病」の効能・効果で承認された。

#### 2. ギルテリチニブ(ゾスパタ)

FMS様チロシンキナーゼ3(FMS-like tyrosine kinase 3:FLT3)の遺伝子変異を有する急性骨髄性白血病(AML)，予後不良のAMLのサブタイプである。FLT3の膜近傍ドメインにおける遺伝子内縦列重複(Internal Tandem Duplication:ITD)変異とFLT3の活性化ループにおけるD835近傍のチロシンキナーゼドメイン(Tyrosine Kinase Domain:TKD)変異はよく報告されている。本薬は，これまで有効な治療法は確立されていなかったFLT3遺伝子変異陽性の再発又は治療抵抗性AMLに対する世界初のFLT3阻害作用を有する新規低分子チロシンキナーゼ阻害薬であり，国内製薬企業が単独で開発した。再発又は難治性のFLT3遺伝子変異陽性のAML患者(FLT3-ITD変異，FLT3-TKD変異又はFLT3-ITD変異及びFLT3-TKD変異)を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(CL-0101)で，本剤のCR又はCRh率(CR/CRh率)は23.2%(13/56例，95%CI:13.0%~36.4%)。一方，本剤80mg以上の用量群での全生存期間(OS)の推定中央値は218日(95%CI:161.0~253.0日)であった。また，8，26及び52週時の生存率は，それぞれ85.7，56.3及び25.4%と推定された。さらに，再発又は難治性のFLT3遺伝子変異(FLT3-ITD変異，FLT3-TKD変異又はFLT3-ITD変異及びFLT3-TKD変異)陽性の日本人を含むAML患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(CL-0301)が行われ，第1回中間解析における本剤群のCR/CRh率(主要評価項目の1つ)は28.2%(40/142例，95%CI:20.9%~36.3%)であった。これらを含む国内外の臨床試験の結果から本剤の有効性及び安全性が確認され，2018年9月21日に「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が承認された。

#### 3. ダコミチニブ(ビジンプロ)

HERファミリーのEGFR，HER2及びHER4のATP結合ポケットのシステイン残基と共有結合するチロシンキナーゼ阻害剤である。HERファミリーで形成するホモ及びヘテロダイ