



急性骨髄性白血病とFLT3阻害剤の登場

平野大希[†]

IRYO Vol. 78 No. 1 (65–68) 2024

【キーワード】急性骨髄性白血病, FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) 阻害剤, ギルテリチニブ, キザルチニブ

AML治療の現状

初発AML (Acute Myeloid Leukemia) 患者に対する標準的治療は、アントラサイクリン系抗癌剤とシタラビンの併用が寛解導入療法である。その中で化学療法のみでは予後不良と考えられる（または治療抵抗性の）患者に造血幹細胞移植を必要とする。近年AMLの網羅的遺伝子変異解析がすすみ、それぞれが有する遺伝子変異および染色体異常に基づく予後因子の層別化がされ、AMLで認められる遺伝子変異を標的とした分子標的治療薬が開発され、寛解導入療法に加える臨床試験も行われてきている。FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) 遺伝子変異は成人AMLの約30%に認められ、予後不良因子（一部のパターンを除く）とされており治療成績の向上が期待されている。

FLT3とその変異

FLT3は、主に幼弱骨髄細胞に発現し、細胞外の5つの免疫グロブリン (Ig) 様領域、細胞内の膜貫通 (juxtamembrane: JM) 領域、および2つのチロシンキナーゼ (TK) 領域からなるⅢ型チロシンキナーゼである。FLT3リガンド (FLT3L) が結合

することにより、TKが活性化され、血液細胞の分化・増殖と造血幹細胞の自己複製に重要なシグナル伝達に参与する¹⁾。FLT3分子は定常時には単量体として存在するが、FLT3LがFLT3分子の細胞外領域に結合すると、二量体を形成するとともに立体構造の変化が生じ、アデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate: ATP) が結合することによりTKが活性化される (図1)²⁾。

FLT3遺伝子変異は成人AMLの約30%に認められ、2種類に大別される。1つは傍JM領域の一部が繰り返されるFLT3-ITD (internal tandem duplication)、もう1つはTK領域に位置するD835周辺の残基における変異FLT3-TKD (tyrosine kinase domain) である。いずれの変異においてもFLT3キナーゼは恒常的に活性化され、主にRAS/MAPK, PI3K/AKTなどの下流分子を活性化させ、FLT3-ITDではさらにシグナル伝達兼転写活性化因子5 (signal transducer and activator of transcription 5: STAT5) の活性化も誘導することで白血病細胞を増殖促進させる。

FLT3阻害剤

FLT3阻害剤はこのようなFLT3を介したシグナ

国立病院機構名古屋医療センター 血液内科 [†]医師
 著者連絡先: 平野大希 国立病院機構名古屋医療センター 血液内科
 〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1
 e-mail: hirano.daiki.jq@mail.hosp.go.jp
 (2023年9月16日受付 2023年12月15日受理)
 FLT3 Inhibitors in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia
 Daiki Hirano
 NHO Nagoya Medical Center
 (Received Sep. 16, 2023, Accepted Dec. 15, 2023)
 Key Words: acute myeloid leukemia, FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) inhibitor, Gilteritinib, Quizartinib

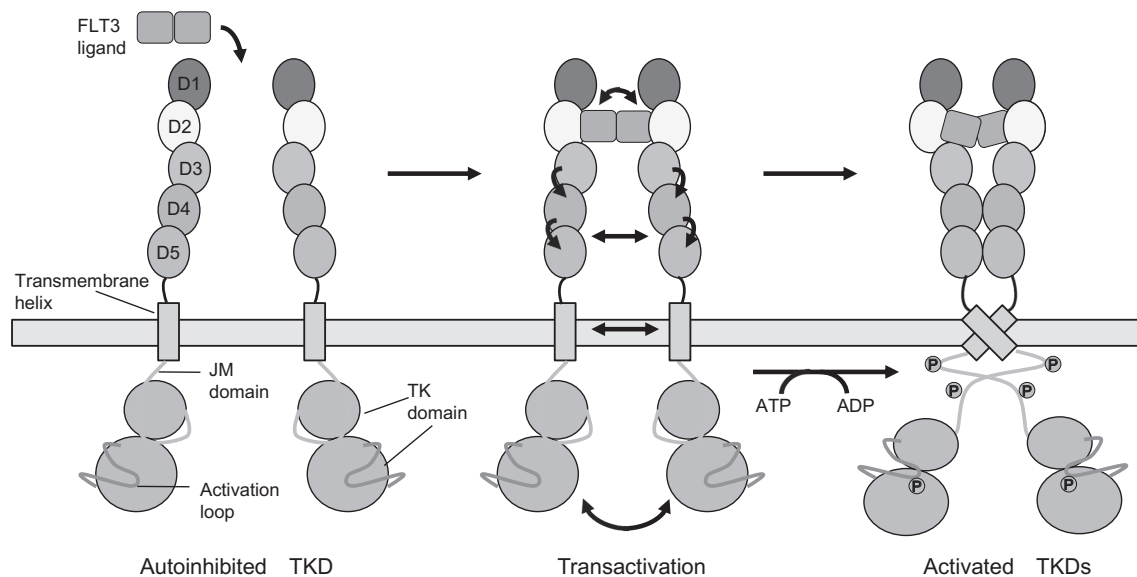


図1 FLT3キナーゼの構造（文献2より改変して転載）

ITDやTKDの生じた変異型FLT3分子は、FLT3L非依存的に二量体を形成することで恒常的な活性化が引き起こされる。

表1 代表的なFLT3阻害剤

Type	FLT3 阻害薬名	世代
I	ミドスタウリン	第一世代
	レスタウルチニブ	
	ギルテリチニブ	第二世代
	クレノラニブ	
II	ソラフェニブ	第一世代
	キザルチニブ	第二世代

ル伝達を阻害し、*FLT3*遺伝子変異を有する白血病細胞の増殖・生存を抑制する。TK領域部位のATP結合ポケットに結合するものもある。

FLT3阻害剤はFLT3に対する特異性により第一世代と第二世代に、FLT3との相互作用の機序によりType I と Type II に分類される（表1）。代表的な第一世代はレスタウルチニブ、ミドスタウリン、ソラフェニブがあるが既存のTKであり、FLT3へは特異性は欠く一方、FLT3の下流シグナルが抑制され抗白血病効果は強化される。臨床試験が施行されている第二世代はクレノラニブ、ギルテリチニブ、キザルチニブがあり、FLT3に高い選択性と親和性を指標にして開発され、off-targetに関連した合併症（分子標的薬で本来の標的とは異なる別の分子off-targetを阻害、あるいは活性化してしまう効果、副作用の原因となる）もほとんどない。FLT3はFLT3Lと結合

し主に酵素活性ドメインの立体構造が変化して活性型となる。Type I 阻害剤は、不活性型と活性型の両方に結合してその阻害効果を発揮できる。Type II 阻害剤は不活性型しか結合できないためFLT3-TKDを阻害することはできない³⁾。

●●AML患者に対するFLT3阻害剤の臨床試験と現状

未治療FLT3変異陽性AMLを対象とした、寛解導入療法、地固め療法にミドスタウリンの併用と1年間の維持療法を行うランダム化比較試験の結果が報告され、ミドスタウリン群で全生存期間と無イベント生存期間の有意な延長が示された⁴⁾。よってFDAは2017年4月に初発FLT3変異陽性AMLにミドスタウリンを承認した。

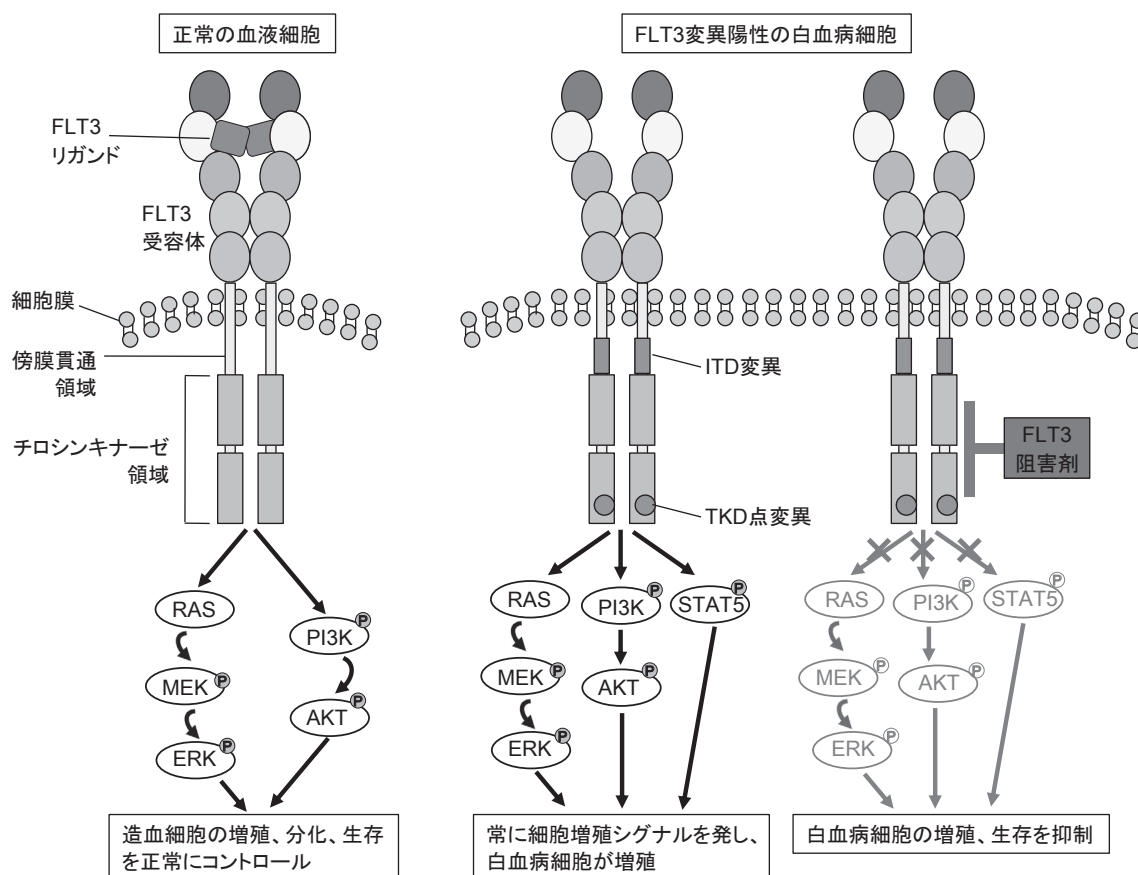


図2 FLT3阻害剤の作用機序

ITDやTKDの生じた変異型FLT3分子は、FLT3L非依存的に、リガンドが結合しなくても二量体を形成することで恒常的な活性化が引き起こされる。RAS/ERK、PI3K/AKTに加え、STAT5のリン酸化を介して活性が誘導され、白血病細胞の増殖促進と細胞死抑制に関与する。FLT3阻害薬はこのようなFLT3を介したシグナル伝達を阻害し、FLT3遺伝子変異を有する白血病細胞の増殖・生存を抑制する。TK領域部位のATP結合ポケットに結合するものもある。

また日本でも、ギルテリチニブが、国際共同第Ⅲ相試験（日本人を含む上記患者を対象にした、ギルテリチニブ単剤群または救援化学療法群に2:1の割合で無作為に割り付けた非盲検試験）の中間解析における寛解割合の結果を受け、「再発又は難治性のFLT3変異陽性AML」を効能・効果として2018年9月に承認を取得した。米国においても2018年11月に承認を取得した⁵⁾。

その後2019年6月にキザルチニブが再発・難治性のFLT3-ITD変異陽性AMLに、日本でも保険適応となった⁶⁾。さらに、キザルチニブは、未治療（初発）FLT3-ITD変異陽性AMLを対象とした第Ⅲ相国際共同無作為化二重盲検試験において、標準的な化学療法下でキザルチニブまたはプラセボを寛解導入療法から維持療法期まで継続する試験デザインで、全生存期間・完全寛解後の無再発生存期間中央値において有意な延長を示し⁷⁾、2023年7月現在、日本での

保険適応だけでなくFDA米国でも、初発AMLで承認を得ている。

予後不良の患者を救援できる可能性が広がったものの、キザルチニブ以外の初発症例での効果や、有効性を予測する因子、耐性化の機序などの解明が課題であり、研究はまだ進行中である。

●●FLT3阻害剤に対する耐性機構

FLT3阻害剤に対する耐性の機序として、FLT3の付加変異（FLT3依存性）や、非依存性の耐性があるとされる。①FLT3-ITDに加えて新たな変異（D835変異やゲートキーパーであるF691L変異）の獲得、②FLT3の過剰発現、③FLT3Lのオートクリーン作用、④骨髓微小環境の影響、⑤代替的な細胞内サイトカインシグナルの活性化（NRAS変異など）などの可能性が考えられている⁸⁾⁹⁾。

●●今後のAML治療の動向

近年の分子標的療法の普及により，FLT3阻害剤だけでなくAML治療は変化しつつある．B細胞性リンパ腫-2阻害薬（B-cell lymphoma-2 inhibitor：BCL2阻害薬）である Venetoclax と Azacitidine または低用量シタラビンの併用療法が保険適応になり，既報と同程度の効果を示し，忍容性・年齢などの面でAMLの治療が厳しいと考えられてきた患者にも使用できている．その他，海外ではイソクエン酸脱水素酵素1/2阻害薬（Isocitrate Dehydrogenase 1/2 inhibitor：IDH1/2阻害薬）の有効性が示されており，日本での保険承認が待たれる．今後もAMLの治療戦略や予後・リスク因子の決定などは変わる可能性がある．その他の新たな分子標的薬も開発，承認が期待される．

利益相反自己申告：申告すべきものなし

〔文献〕

- 1) Kiyoi H, Naoe T. Biology, clinical relevance, and molecularly targeted therapy in acute leukemia with FLT3 mutation. *Int J Hematol* 2006 ; **83** : 301-8.
- 2) Verstraete K, Savvides SN. Extracellular assembly and activation principles of oncogenic class III receptor tyrosine kinases. *Nat Rev Cancer* 2012 ; **12** : 753-66.
- 3) Smith CC, Lin K, Stecula A, et al. FLT3 D835 mutations confer differential resistance to type II FLT3 inhibitors. *Leukemia* 2015 ; **29** : 2390-2.
- 4) Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 2017 ; **377** : 454-64.
- 5) Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med* 2019 ; **381** : 1728-40.
- 6) Cortes JE, Khaled S, Martinelli G, et al. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019 ; **20** : 984-97.
- 7) Erba HP, Montesinos P, Kim HJ, et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023 ; **401** : 1571-83.
- 8) Weisberg E, Sattler M, Ray A, et al. Drug resistance in mutant FLT3-positive AML. *Oncogene* 2010 ; **29** : 5120-34.
- 9) Kindler T, Lipka DB, Fischer. FLT3 as a therapeutic target in AML: still challenging after all these. *Blood* 2010 ; **116** : 5089-102.