

急性白血病における移植後維持療法の意義を解析

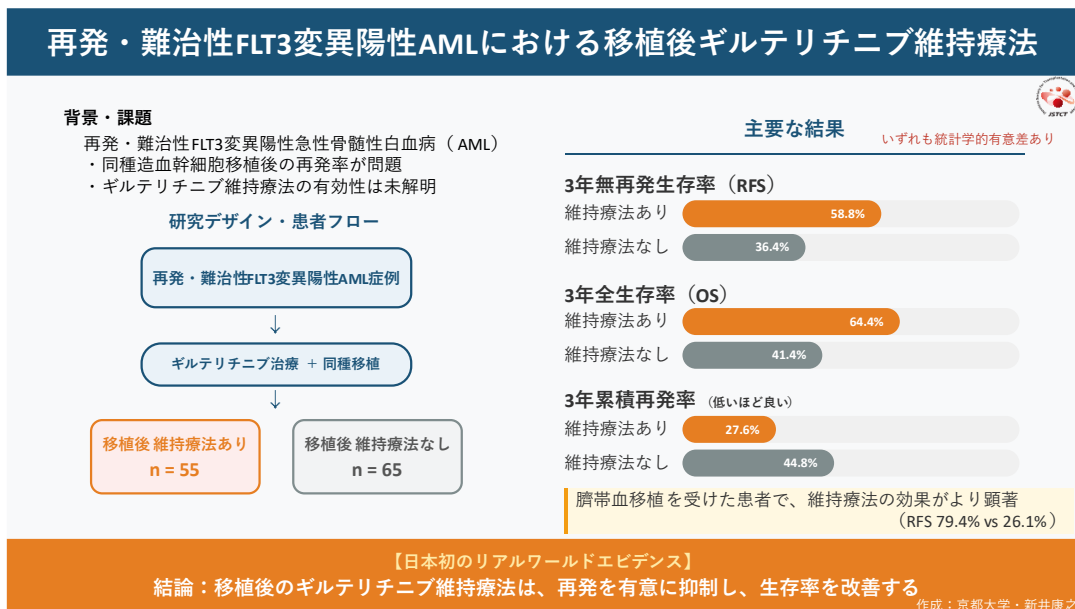
—再発・難治 FLT3 変異陽性白血病に対するギルテリチニブ維持療法の検証—

概要

FLT3 遺伝子変異は急性骨髄性白血病(AML)において最も高頻度に認められる遺伝子変異の一つであり、予後不良因子として知られています。FLT3 阻害薬であるギルテリチニブ（商品名ゾスパタ®：製造販売 アステラス製薬株式会社）は再発・難治性（R/R）FLT3 変異陽性 AML に対する標準治療として広く使用されていますが、同種造血幹細胞移植（HSCT）後の維持療法としての忍容性や有効性については、臨床試験以外の実臨床での検証が十分ではありませんでした。

そこで、京都大学医学部附属病院 血液内科・細胞療法科 新井康之 講師（診療科長）、日本造血細胞移植データセンター（JDCHCT） 大引真理恵 医師、熱田由子 センター長（愛知医科大学 教授）、東京慈恵会医科大学附属病院 腫瘍・血液内科 矢野真吾 教授らの研究グループは、日本造血・免疫細胞療法学会（JSTCT）および JDCHCT、アステラス製薬株式会社との産学協同研究として、R/R FLT3 変異陽性 AML 患者 120 例を対象に、ギルテリチニブの移植前後の使用実態と治療成績を調査しました。事後解析の結果、移植後ギルテリチニブ維持療法を受けた 55 例では、投与量の調整が半数以上で必要であったものの、3 年無再発生存率（RFS）は 58.8%と、維持療法を受けなかった群の 36.4%と比較して有意に良好であることが明らかになりました。特に、臍帯血移植を受けた患者では、維持療法群の 3 年 RFS が 79.4%と、維持療法の効果がより顕著に認められました。

今回の解析の結果、ギルテリチニブ維持療法の有用性が示され、本研究成果は、2026 年 4 月 12 日に、米国移植細胞療法学会の学術誌「*Transplantation and Cellular Therapy*」にオンライン掲載されました。



1. 背景

FLT3 遺伝子変異 (※1) は、AML 患者の約 30%に認められる最も高頻度の遺伝子変異であり、特に FLT3-ITD 変異は予後不良因子として知られています。ギルテリチニブ (※2) は選択的 FLT3 阻害薬として、R/R FLT3 変異陽性 AML に対する治療成績を改善しました。また、ギルテリチニブによる治療で寛解が得られた患者が同種 HSCT (※3) を受けることで、さらなる予後改善が期待されています。

しかし、同種 HSCT 後も FLT3 変異陽性 AML の再発率は依然として高く、移植後再発の予後は極めて不良です。そのため、移植後の再発予防としてギルテリチニブ維持療法が注目されていますが、移植後の維持療法には骨髓抑制や肝障害などの毒性リスクが伴い、また移植片対宿主病 (GVHD) (※4) を悪化させる懸念もあります。臨床試験でギルテリチニブ維持療法の有効性が示唆されていましたが、実臨床での大規模な検証は行われていませんでした。

2. 研究手法・成果

本研究では、2019 年から 2020 年の間に同種 HSCT を受けた R/R FLT3 変異陽性 AML 患者 120 例を対象とし、移植後ギルテリチニブ維持療法の有無で 2 群に分けて事後解析しました。維持療法群 55 例、非維持療法群 65 例の患者背景 (年齢中央値、細胞遺伝学的リスク、疾患状態など) に大きな差はありませんでした。また、ギルテリチニブ承認前 (2016~2017 年) に移植を受けた FLT3 変異陽性 AML 患者 192 例を対照群 (ヒストリカルコントロール) として使用しました。

維持療法群では、ギルテリチニブは移植後中央値 47 日目に開始され、開始用量の中央値は 80mg (通常用量 120mg より低い) でした。投与期間の中央値は 263 日でしたが、52.7%の患者で副作用により減量または一時中断が必要でした。主な理由は肝機能障害、骨髓抑制、GVHD 悪化などでした。

有効性に関して、全体の 3 年無再発生存率 (RFS) (※5) は 46.8%でしたが、維持療法群では 58.8%と、非維持療法群の 36.4%に対して有意に良好でした ($p < 0.001$)。3 年全生存率 (OS) も維持療法群で 64.4%に対して、非維持療法群では 41.4%と、維持療法群で有意に良好でした。3 年再発率は維持療法群 27.6%に対して非維持療法群 44.8%であり、維持療法の再発抑制効果が示唆されました。非再発死亡率は増加しませんでした。対照群 (ヒストリカルコントロール) の 3 年 RFS は 42.7%であり、非維持療法群と同等でした。

ドナーソース別解析では、臍帯血移植 (※6) を受けた患者では、維持療法の効果が特に顕著であり、3 年 RFS は維持療法群 79.4% vs. 非維持療法群 26.1% ($p < 0.001$)、3 年再発率は 10.3% vs. 51.5%でした。一方、骨髓・末梢血幹細胞移植では有意差は認められませんでした。

3. 波及効果、今後の予定

本研究は、日本全国の実臨床データを用いて、移植後ギルテリチニブ維持療法の R/R FLT3 変異陽性 AML に対する忍容性と有効性を初めて包括的に検証した研究です。特に臍帯血移植後の患者における顕著な再発抑制効果は、今後の治療戦略に大きな示唆を与えるものです。

今後は、次世代シーケンス (NGS) による微小残存病変 (MRD) データを組み込んだ、より詳細な解析を行うことなどで、ギルテリチニブ維持療法の最適な対象患者の選定や投与期間の決定に寄与することが期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、京都大学医学部附属病院 細胞療法科が主体となり、JSTCT 成人 AML ワーキンググループ、JDCHCT、およびアステラス製薬株式会社との共同研究として実施されました。アステラス製薬株式会社より資金提供を受けていますが、データ管理および統計解析は JDCHCT が独立して実施しました。

<用語解説>

※1 FLT3 遺伝子変異：FMS 様チロシンキナーゼ 3 (FLT3) は、造血幹細胞の増殖・分化に関わる受容体型チロシンキナーゼです。FLT3 遺伝子に変異（特に ITD 変異や TKD 変異）が生じると、白血病細胞が無秩序に増殖するようになります。AML 患者の約 30%に認められます。

※2 ギルテリチニブ：FLT3 遺伝子変異を標的とする選択的阻害薬です。変異した FLT3 の活性を抑えることで、白血病細胞の増殖を抑制します。日本では 2018 年に承認されました。

※3 同種造血幹細胞移植 (HSCT)：ドナー（提供者）の造血幹細胞を患者に移植する治療法です。ドナーの免疫細胞による移植片対白血病 (GVL) 効果により、白血病細胞の根絶が期待されます。

※4 移植片対宿主病 (GVHD)：ドナー由来の免疫細胞が、患者の正常組織を異物として攻撃することで生じる合併症です。皮膚、消化管、肝臓などに障害を引き起こします。

※5 無再発生存率 (RFS)：移植後に白血病が再発せず、かつ生存している割合を示す指標です。移植治療の有効性を評価する主要な指標の一つです。

※6 臍帯血移植 (CBT)：臍帯（へその緒）に含まれる造血幹細胞を用いた移植法です。日本では世界的に高い頻度で実施されており、比較的強い移植片対白血病効果が報告されています。

<研究者のコメント>

「FLT3 変異陽性の急性骨髄性白血病は、造血幹細胞移植後も再発リスクが高いことが課題でした。本研究により、ギルテリチニブによる移植後維持療法が実臨床においても再発を抑制し、生存を改善できることが示されました。特に臍帯血移植後の顕著な効果は注目に値します。用量調整が必要な場合が多いものの、適切な管理のもとで安全に使用できることも明らかになりました。本研究の知見が、一人でも多くの患者さんの治療に役立つことを願っています。」（新井康之）

<論文タイトルと著者>

タイトル：Maintenance treatment with gilteritinib suppresses post-transplant relapse in relapse/refractory FLT3-mutated acute myeloid leukemia（ギルテリチニブ維持療法は再発・難治性 FLT3 変異陽性急性骨髄性白血病の移植後再発を抑制する）

著者：新井康之¹、大引真理恵²、倉田美穂²、太田秀一³、田中正嗣⁴、今田和典⁵、福田隆浩⁶、片山雄太⁷、土岐典子⁸、神田善伸⁹、坂田（柳元）麻実子¹⁰、小野寺晃一¹¹、平本展大¹²、浅田騰¹³、石田隆¹⁴、内田寛樹¹⁴、宇野慧¹⁴、豊嶋崇徳¹⁵、高見昭良¹⁶、小沼貴晶¹⁷、柳田正光¹⁸、熱田由子¹⁹、矢野真吾²⁰

¹ 京都大学医学部附属病院、² 日本造血細胞移植データセンター、³ 札幌北楡病院、⁴ 神奈川県立がんセンター、⁵ 大阪赤十字病院、⁶ 国立がん研究センター中央病院、⁷ 広島赤十字・原爆病院、⁸ がん・感染症センター 都立駒込病院、⁹ 自治医科大学附属病院、¹⁰ 筑波大学附属病院、¹¹ 東北大学病院、¹² 神戸市立医療センター中央市民病院、¹³ 岡山大学病院、¹⁴ アステラス製薬株式会社、¹⁵

北海道大学、¹⁶ 愛知医科大学、¹⁷ 東京大学医科学研究所、¹⁸ 名古屋市立大学東部医療センター、
¹⁹ 日本造血細胞移植データセンター、²⁰ 東京慈恵会医科大学附属病院

掲 載 誌 : *Transplantation and Cellular Therapy* DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2026.03.042>