2-EL

Education Lecture

Drug Discovery of Gilteritinib, novel FLT3 inhibitor, for Acute Myeloid Leukemia Sadao Kuromitsu*Candidate Discovery Science Labs, Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc.*

Acute myeloid leukemia (AML) is one of blood cancer categories characterized by the clonal growth of immature hematopoietic stem cells or progenitor cells. Genetic mutations of fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3) such as ITD; Internal Tandem Duplication and TKD; Tyrosine Kinase Domain mutations are known to be the most frequently observed in AML patients. The mutant FLT3 is constitutively activated in a ligand-independent manner and causes the abnormal growth. Gilteritinib was synthesized in the ALK inhibitor research and developed for the treatment of FLT3 mutation-positive AML because of its FLT3 inhibitory effects found in the drug discovery studies. Gilteritinib was approved two years ago for the first drug for the treatment of relapsed or refractory AML with FLT3 mutation in Japan and the U.S. after a global phase III study. This presentation will highlight the pathogenesis of AML, the role of FLT3 in AML, and non-clinical pharmacological data on Gilteritinib.

急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia: AML)は未熟な造血幹細胞または前駆細胞のクローン性増殖を特徴とする血液がんの一つである。AMLにおいて最も高頻度に認められる遺伝子変異としてFms-like tyrosine kinase 3 (FLT3)遺伝子の変異 (遺伝子内縦列重複変異とチロシンキナーゼドメイン変異) が知られている。変異型FLT3はリガンド非依存的に恒常的活性化しており、異常増殖の原因になっている。ギルテリチニブはALK阻害剤研究の中で合成された化合物であり、その創薬研究の過程でFLT3阻害作用が見出されたことからFLT3変異陽性AML患者を適応疾患として研究開発された。本薬は国際共同第III相試験によってFLT3変異陽性患者に対する治療効果が立証され、一昨年、日本及び米国において「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」を適応として世界で初めて承認された。本発表ではAMLの病態、AMLにおけるFLT3の役割、ギルテリチニブの非臨床データなどについて紹介する。