ゾスパタ錠 40mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアステラス製薬株式会社に帰属するものであり，当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アステラス製薬株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1 起原又は発見の経緯 2
1.5.2 開発の経緯 3
1.5.3 海外における開発状況 16
1.5.4 効能・効果（案），用法・用量（案） 16
1.5.5 参考文献 17

表

表 1.5- 1 臨床データパッケージ 12
表 1.5- 2 AML を対象とした 2018 年 2 月現在進行中の臨床試験一覧 14

図

図 1.5- 1 開発の経緯 4

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

1.5.1.1　AML の病態と FLT3 の臨床的意義

白血病と診断される患者の 92%が 20 歳以上の成人であり，最も多い型は慢性リンパ性白血病（CLL：Chronic Lymphocytic Leukemia）と急性骨髄性白血病（AML：Acute Myeloid Leukemia）である［American Cancer Society, 2016］。AML の診断時の年齢の中央値は約 70 歳である［Tallman, 2005］。AML は，一般に，悪性に形質転換した骨髄前駆細胞の異常分化と増殖を主な特徴とするが，様々な分子病因あるいは遺伝的病因を有する異質性疾患とも考えられており，その転帰は多様である。未治療又は治療抵抗性の AML では，形質転換した異常細胞が骨髄内に蓄積し，正常な血液細胞の産生が抑制され（重度の好中球減少症や血小板減少症を生じる），異常細胞が他の臓器や細胞に浸潤することにより，急速に死に至ることがある。AML の病型は一般的に世界保健機関（WHO）分類によって分類され，それぞれの病型で細胞遺伝学及び異形成の有無等に基づく予後予測（予後良好，中間，予後不良）が確立されており，AML のサブ分類は治療方針にも影響する。2016 年の AML の診断は，米国では 19,950 人，日本では 5,524 人と推定されている［Siegel et al, 2016；Kantar Health, 2017］。一般に，AML の発生率は年齢とともに上昇し，高齢者は予後不良であり，AML の標準治療に対する忍容性も著しく低い［Tallman, 2005］。

成人 AML 患者では, 約 30%が寛解導入療法に対して治療抵抗性を示し, 完全寛解（CR：Complete Remission）を達成した患者の約 75%が再発する［Karanes et al, 1999］。再発又は治療抵抗性の患者に対しては，いくつかの化学療法レジメンが使用されているものの，いずれの多剤併用化学療法も治療強度が高く，許容できない毒性が発現するリスクも高いことから，高齢者に対して容易に投与することはできない。また, ハイリスク患者では, 2 回目の寛解に至る割合は低くなる［Karanes et al, 1999；Breems et al, 2005］。また，初回完全寛解から 6 カ月以内に再発した患者（若年患者を含む）の化学療法単独による 2 回目の寛解後の 1 年生存率は 20%未満である［Forman & Rowe, 2013］。さらに，初回再発後の 5 年生存率は約 10%であることからも，再発 AML に対する有効な治療法がないことが示されている［Rowe & Tallman, 2010］。2 回目の再発又は初回のサルベージ化学療法に対して治療抵抗性の患者の予後は極めて不良であり，生存期間は数カ月とされる［Giles et al, 2005］。

AML は，特定の遺伝的要因により，患者の転帰が悪化する傾向がみられている。クラス III 受容体チロシンキナーゼの一つである Fms 様チロシンキナーゼ 3（FLT3：FMS-like tyrosine kinase 3）の遺伝子変異は，現在，予後不良の白血病のサブタイプとして知られている。FLT3 には，自己活性化に関連するとみられる変異がいくつか存在する。これらの遺伝子変異のうち，FLT3 の膜近傍ドメインにおける遺伝子内縦列重複（ITD : Internal Tandem Duplication）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（TKD：Tyrosine Kinase Domain）変異は文献でもよく報告されている。ITD 変異は AML の 28%～34%に，TKD 変異は AML の 11%～14%に認

められる［Schlenk & Döhner, 2009］。FLT3 を恒常的に活性化させるこれらの変異はがん原性を有し，細胞において形質転換を誘導する［Yamamoto et al,2001］。数々の臨床試験で，*FLT3*-ITD 変異を有する患者は予後不良であることが示されており，再発率が高く，初回治療による寛解期間も短い（ITD 変異陽性患者では 6 カ月，ITD 変異陰性患者では 11.5 カ月）［Tiesmeier et al, 2004］。さらに，無病生存率と全生存率も低く，5 年無病生存率及び 5 年生存率は，ITD 変異陰性患者で 41%及び42%であるのに対し，ITD変異陽性患者では16%～27%及び15%～31%である［Gale et al, 2008］。造血幹細胞移植（HSCT：Hematopoietic stem cell transplant）後に再発する割合も，*FLT3*-ITD 変異を有する患者の方が高く，2 年以内の再発率は，ITD 変異陰性患者で 16%であるのに対し，ITD 変異陽性患者では 30%である［Brunet et al, 2012］。*FLT3*-ITD 変異を有する高齢者は，特に予後が不良となる。HSCT の有無にかかわらず，初回の寛解導入療法／地固め化学療法を受けた細胞遺伝学的リスクが中間の AML 患者を対象とした研究では，年齢が中央値（47 歳）よりも低い *FLT3*-ITD 変異陰性患者の 6 年生存率が 56%であったのに対して，年齢が中央値よりも高い *FLT3*-ITD 変異陽性患者の 6 年生存率はわずか 6%であった［Wagner et al, 2011］。

再発又は治療抵抗性の *FLT3* 遺伝子変異陽性 AML 患者は，一次治療に対する予後と同様に，サルベージ化学療法による寛解率も低く，*FLT3* 遺伝子変異陰性患者と比較して，2 回目の再発までの寛解期間及び全生存期間（OS：Overall Survival）が短い。このように，現在，*FLT3* 遺伝子変異陽性の再発又は治療抵抗性 AML に対する有効な治療法は確立されておらず，新たな治療選択肢が望まれている。

1.5.1.2　ギルテリチニブ開発の科学的背景

ギルテリチニブ（以下，本薬）は，アステラス製薬株式会社が寿製薬株式会社と共同で見出し，アステラス製薬が単独で開発している新規の化学物質である。本薬は，ITD 又は TKD 変異といった活性化変異を有する FLT3 等のチロシンキナーゼに対する阻害活性を示し，非臨床 AML モデルにおいて AML 治療薬としての有効性が示されている。FLT3-ITD を発現する MV4-11（ヒト AML 細胞株）を移植した異種移植担癌モデルマウスにおいて，本薬反復経口投与により腫瘍の完全退縮が認められた。また，本薬は，FLT3-ITD，FLT3-D835Y 又は FLT3-ITD-D835Y のいずれかを強制発現させた Ba/F3 細胞の増殖を同程度の効力で阻害した。したがって，本薬は，前述のような *FLT3* 遺伝子変異を有する AML 患者において治療効果を示す可能性がある。

1.5.2　開発の経緯

ギルテリチニブの開発の経緯を図 1.5- 1 に示す。

図 1.5- 1　開発の経緯

試験項目		
物理的化学的性質，規格及び試験方法		
安定性	原　薬	
	製　剤	
毒性	単回投与毒性	
	反復投与毒性	
	遺伝毒性	
	がん原性	
	生殖発生毒性	
	局所刺激性	
	抗原性	
	その他の毒性	
薬理	効力薬理	
	安全性薬理	

試験項目		[redacted]
吸収・分布・代謝・排泄	吸収，薬物動態	
	分布	
	代謝	
	排泄	
臨床（AML）	第1相試験（国内）	
	第1/2相試験（海外）	
	第3相試験（国際共同）	
臨床薬理（海外）	マスバランス試験	
	製剤比較試験	
	食事の影響試験	
	肝機能障害患者試験	
	薬物相互作用試験	
その他臨床	第1/2相試験（国際共同）	

LPI: Last Patient In

1.5.2.1　品質に関する試験（品質相談含む）

ギルテリチニブフマル酸塩原薬の規格及び試験方法，物理的化学的性質は，[redacted]年[redacted]月より検討を実施した。ギルテリチニブフマル酸塩原薬の安定性試験については，平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号「安定性試験ガイドラインの改定について」並びに平成 9 年 5 月 28 日付薬審第 422 号「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」に基づき，長期保存試験及び加速試験を[redacted]年[redacted]月より開始し，苛酷試験（温度，温湿度，光照射）は[redacted]年[redacted]月より開始した。長期保存試験，及び加速試験の[redacted]年[redacted]月現在までに得られている試験結果はいずれも安定であった。なお，長期保存試験は[redacted]年[redacted]月現在も継続中である。

ギルテリチニブ製剤は即放錠として開発し,[redacted]年[redacted]月より製剤設計及び製造工程の検討を実施した。また，規格及び試験方法の検討については[redacted]年[redacted]月から実施した。製剤の安定性は平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号「安定性試験ガイドラインの改定について」並びに平成 9 年 5 月 28 日付薬審第 422 号「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」に基づき，長期保存試験，加速試験及び苛酷試験（温度，湿度及び光照射）を[redacted]年[redacted]月より開始した。長期保存試験，及び加速試験の[redacted]年[redacted]月現在までに得られている試験結果はいずれも安定であった。なお，長期保存試験は[redacted]年[redacted]月現在も継続中である。

ギルテリチニブフマル酸塩原薬の品質を一定以上の基準に保ち続ける観点から，本原薬の製造プロセスにおける出発物質選定の妥当性につき，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に総合機構と医薬品品質相談（P3615）を実施した。その結果，相談者が提案した化合物につき，本原薬の出発物質として設定することは可能との見解を受領した。

1.5.2.2　非臨床試験に関する開発の経緯

1.5.2.2.1　薬理試験

本薬の効力を裏付ける試験として，FLT3 キナーゼ阻害作用，変異型 FLT3 を発現させた Ba/F3 細胞株及び活性化変異の一つである FLT3-ITD を発現するヒト AML 細胞株 MV4-11 細胞に対する増殖阻害作用，MV4-11 細胞皮下異種移植マウス担癌モデルにおける抗腫瘍作用，及び MV4-11 細胞骨髄異種移植マウス担癌モデルにおける腫瘍増殖抑制作用及び延命作用を検討した。その結果，本薬は，FLT3 キナーゼを阻害し，FLT3 活性化変異を有する細胞の増殖を抑制した。MV4-11 細胞を皮下に移植したマウスにおいて，腫瘍の増殖を抑制，又は腫瘍を退縮させた。また，同細胞を骨髄に移植したマウスにおいて，腫瘍増殖を抑制するとともに延命効果を示した。

副次的薬理試験として，本薬の各種受容体，イオンチャネル及びトランスポーターに対する親和性並びに酵素反応に対する作用を検討した。その結果、本薬は，アデノシン A_1 受容体（ラット），セロトニン $5HT_1$ 受容体（非選択的，ラット），セロトニン $5HT_{2B}$ 受容体（ヒト）及びシグマ受容体（非選択的，モルモット）に対する放射性リガンドの特異的結合を阻害した。細胞機能アッセイにおいて，ヒト $5HT_{2B}$ 受容体の機能を阻害したが，アゴニスト活性を示さなかった。

安全性薬理試験としてコアバッテリー試験（中枢神経系，心血管系及び呼吸系に対する作用）及びフォローアップ試験（心血管系に対する作用）を実施した。本薬はラットの中枢神経系に関して，排尿動物数及び排便動物数の減少が認められたものの，そのほかには中枢神経系への影響を示唆するような一般症状及び行動の変化は認められなかった。心血管系に関しては，本薬はhERG チャネルを介するカリウム電流に対する抑制作用を有するものの，IC_{50} 値と臨床推奨用量（120 mg/日）投与時の最高非結合型濃度との間に約 133 倍の乖離があり，最大臨床用量（200 mg/日）との比較では，その倍率は約 62 倍であった。したがって，臨床推奨用量（120 mg/日）において心電図変化をもたらす可能性は低いものと考えられた。なお, 心血管系に対するフォローアップ試験として実施された試験では, 本薬は hERG trafficking に影響を及ぼさなかった。また, $Ca_V1.2$ 及び $K_V7.1$/minK を介した電流を増加させたが，これらは各々，補正した QT 間隔の延長及び短縮につながる可能性がある，相反する事象であった。さらに参考情報であるが，本薬はヒトの心室プルキンエ線維標本の RMP，Amax，APD_{30}，APD_{50}，APD_{90}，第 3 相における三角形化及び STV のいずれのパラメータにも影響を及ぼさなかった。無麻酔イヌの心血管系及び呼吸系試験において，本薬は 100 mg/kg においても体温，血圧，心拍数，心電図，呼吸数及び血液ガスへの影響を示さなかった。

1.5.2.2.2 吸収，分布，代謝，排泄の試験

本薬の薬物動態を明らかにするために，放射性標識体及び非標識体を使用して，種々の薬物動態試験を実施した。20[redacted] 年[redacted] 月よりラット及びイヌを用いた in vivo 試験並びに動物及びヒト由来試料を用いた in vitro 試験を実施し，本薬の吸収，分布，代謝及び排泄について検討した。その結果, 本薬はラット及びイヌのいずれの動物種においても経口投与後に消化管より比較的速やか, かつ良好に吸収された。吸収された薬物由来成分は広く全身の組織に分布し，消失はいずれの組織においても緩徐であった。本薬は主として，酸化，*N*-脱アルキル化及びグルタチオン抱合により代謝された。本薬のラット及びイヌにおける主排泄経路は，本薬あるいは代謝物の胆汁中排泄を介した糞中排泄と推察された。また，妊娠ラットにおいて胎盤を通過し胎児へ移行すること，授乳中のラットの乳汁中へ移行することが示された。

1.5.2.2.3 毒性試験

本薬の非臨床における安全性については，ラットを用いた単回投与毒性試験，ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験（ラットは 13 週間投与，イヌは 4 及び 13 週間投与），細菌，ほ乳類培養細胞及びマウスを用いた遺伝毒性試験，ラットを用いた生殖発生毒性試験並びにその他の毒性試験により評価した。ラットでの 13 週間反復投与毒性試験では，本薬の薬理作用である FLT3 チロシンキナーゼ活性阻害作用に起因すると考えられる影響がリンパ・免疫系に認められ，無毒性量は得られなかった。このほか，ラット及びイヌにおいて肺，消化管，肝臓，腎臓及び眼への影響，イヌにおいて膀胱及び上皮系組織（粘膜，皮膚及び涙腺）への種々の影響が認められ，ラッ

トにおいて肺及び腎臓ではリン脂質症も確認された。これらの影響は可逆性変化であると考えられたが，最小毒性発現用量投与時の曝露量は臨床推奨用量（120 mg/日）投薬時の曝露量を下回っていた。また，本薬のがん原性試験は実施していないが，in vivo 小核試験で染色体異常誘発作用が認められている。さらに，本薬には胚・胎児致死作用，胎児発育抑制作用及び催奇形性が認められた。本薬には光毒性の懸念はなかった。

1.5.2.3　臨床試験の経緯

1.5.2.3.1　海外第 1/2 相試験［CL-0101］

海外第 1/2 相試験［CL-0101］は，再発又は治療抵抗性 AML 患者を対象に，ギルテリチニブの安全性，忍容性，有効性及び薬物動態を検討する First-In-Human 非盲検，用量漸増試験として実施された。本試験ではギルテリチニブを 1 日 1 回空腹時に 20～450 mg を投与した。

本試験の主な目的は，再発又は治療抵抗性の AML 患者を対象にギルテリチニブの安全性及び忍容性の検討，最大耐量（MTD：Maximum Tolerated Dose）の決定及びギルテリチニブの薬物動態の検討とした。主な副次目的は，AML 患者を対象にギルテリチニブの抗腫瘍効果を検討した。また，更なる有効性評価のために 120 mg 及び 200 mg の用量水準においては，*FLT3* 遺伝子変異陽性 AML 患者が組み入れられた。2017 年 8 月 4 日のカットオフ時点で 265 例の患者が本試験に組み入れられ，252 例においてギルテリチニブが少なくとも 1 回以上投与された。実施医療機関による *FLT3* 遺伝子変異検査の結果，*FLT3*-ITD 遺伝子変異陽性患者が 70.6%（178/252 例），*FLT3*-TKD 遺伝子変異陽性患者が 13.1%（33/252 例），*FLT3* 遺伝子変異陰性患者が 23.0%（58/252 例）であった。

実施医療機関で実施した *FLT3* 遺伝子変異検査の結果に基づいた，*FLT3* 遺伝子変異陽性患者で，開始用量のギルテリチニブが 80 mg 以上の集団の複合完全寛解（CRc：Composite CR，CR + 好中球未回復の完全寛解［CRi：CR with Incomplete Hematologic Recovery］ + 血小板未回復の完全寛解［CRp：CR with Incomplete Platelet Recovery］）割合は 41.4%（70/169 例）であり，さらに部分寛解（PR：Partial Remission）が 10.7%（18/169 例）で認められた。また，*FLT3* 遺伝子変異陰性患者の CRc 割合は 8.6%（5/58 例），奏効割合（CRc + PR）は 12.1%（7/58 例）であり，*FLT3* 遺伝子変異陰性患者の奏効割合は陽性患者と比較して低かった。80 mg 以上のギルテリチニブを投与した *FLT3* 遺伝子変異陽性患者における Kaplan-Meier 法による OS の推定中央値は 218.0 日であり，生存率は 8 週で 85.7%，26 週で 56.3%，1 年で 25.4%であった。20 mg 以上のギルテリチニブを投与した *FLT3* 遺伝子変異陽性患者の CR 割合は 10.5%（20/191 例），CR/部分的血液学的回復を伴う完全寛解（CRh：CR with Partial Hematologic Recovery，骨髄中の芽球数が 5%未満で，好中球絶対数が $0.5x10^9$/L 以上かつ血小板数が $50x10^9$/L 以上である状態）割合は 19.4%（37/191 例），CRh 割合は 8.9%（17/191 例）であった。

安全性においては，300 mg までの用量における忍容性が認められ，MTD を 300 mg とした。

本試験で認められた曝露量，奏効割合及び安全性を踏まえ，再発又は治療抵抗性 *FLT3* 遺伝子変異陽性 AML 患者を対象とした第 3 相試験において，臨床的有効性が認められる初回推奨用量は 120 mg であると考えられた。

1.5.2.3.2 国内第 1 相試験［CL-0102］

国内第 1 相試験［CL-0102］は，再発又は治療抵抗性の AML 患者を対象に，ギルテリチニブの安全性，忍容性，有効性，薬物動態及び薬力学を検討する非盲検，用量漸増試験として実施された。

本試験の主目的として，再発又は治療抵抗性の AML 患者を対象にギルテリチニブの安全性及び忍容性を評価し，用量制限毒性（DLT：Dose Limiting Toxicity）の発現状況よりギルテリチニブの MTD 及び／あるいは次相推奨用量を検討した。副次目的としては，ギルテリチニブの抗腫瘍効果及び薬物動態を評価した。合計 27 例の患者が本試験に組み入れられ，24 例においてギルテリチニブが少なくとも 1 回以上投与された。

安全性においては，24 例中 3 例（120 mg の 1 例，300 mg の 2 例）において，DLT が認められたが，200 mg までの用量における忍容性が認められ，日本人における MTD を 200 mg とした。

有効性においては，CRc 割合は 36.8%（7/19 例）であり，奏効割合は 47.4%（9/19 例）であった。中央測定において *FLT3* 遺伝子変異陽性と判断された患者の治験終了時の最良効果としての CRc 割合は 60.0%（3/5 例）であり，奏効割合は 80.0%（4/5 例）であった。CRc の奏効期間（中央値）は 86.5 日であり，寛解期間（中央値）は 113.5 日であった。

本試験で認められた奏効割合，安全性及び薬物動態を踏まえ，再発又は治療抵抗性 *FLT3* 遺伝子変異陽性 AML 患者を対象とした第 3 相試験において，臨床的有効性が認められる初回推奨用量は，CL-0101 試験同様，120 mg であると考えられた。

1.5.2.3.3 国際共同第 3 相試験［CL-0301］

1.5.2.3.3.1 治験相談

[redacted]相談（P3551）及び[redacted]相談（[redacted] 60 号）

[redacted]，初回再発又は治療抵抗性 *FLT3* 遺伝子変異陽性 AML 患者を対象とした，ギルテリチニブ投与における有効性及び安全性をサルベージ化学療法と比較する国際共同第 3 相試験［CL-0301］を実施するにあたり，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談を実施した。本相談では，[redacted]，[redacted]及び[redacted]について相談した。[redacted]については，「[redacted]では，[redacted]に関して，[redacted]と考えることから，[redacted]と考える。」との助言を得た。また [redacted]において，「[redacted]

[redacted]について，[redacted]と考える。」との助言を得た。これら助言を受け，対面助言時に提示した治験実施計画からの変更について書面により[redacted]相談を実施した。

[redacted]相談（P4580）

CL-0301 試験は初回再発又は治療抵抗性 *FLT3* 遺伝子変異を有する AML 患者を対象に，ギルテリチニブの有効性及び安全性をサルベージ化学療法と比較する多施設共同非盲検ランダム化比較試験として，2015 年 10 月より臨床試験を実施していた。OS をサルベージ化学療法と比較することでギルテリチニブの臨床的有用性を検討することを主目的としていたが，20[redacted] 年[redacted] 月に実施した[redacted] の結果を踏まえ，本試験の主要評価項目に CR/CRh 割合を追加することを計画した。これを受け，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談を実施した。本相談では，[redacted]について相談した。

1.5.2.3.3.2　国際共同第 3 相試験［CL-0301］の試験成績

CL-0301 試験は初回再発又は治療抵抗性 *FLT3* 遺伝子変異陽性 AML を対象に，OS をサルベージ化学療法である FLAG-IDA［フルダラビン+高用量シタラビン+顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF：Granulocyte colony-stimulating factor）+イダルビシン］，MEC（ミトキサントロン+エトポシド+中用量シタラビン），LoDAC（低用量シタラビン）又はアザシチジンと比較することによりギルテリチニブの臨床的有用性を検討すること及び CR/CRh 割合を評価することにより臨床的有用性を検討することを主目的とした多施設共同，非盲検，ランダム化試験である。主要副次目的は，無イベント生存期間（EFS：Event Free Survival）及び CR 割合に対するギルテリチニブの有効性をサルベージ化学療法と比較することである。2017 年 8 月 4 日のデータカットオフ時点で第 1 回目の中間解析を実施した。ギルテリチニブ群にランダム化され，ギルテリチニブの初回投与後少なくとも 112 日（治療サイクルとして 4 サイクル）が経過した又はギルテリチニブの投与を受けなかった奏効解析対象集団（RAS：Response Analysis Set）において，主要評価項目の 1 つであるギルテリチニブ群の CR/CRh 割合は 28.2%（40/142 例）［95%信頼区間（95% CI：Confidence interval）:20.9, 36.3］であった。95%CI の下限が 20.9%であることから，既存治療の有効性のベンチマークとして設定した 12%を上回った。更に日本人患者におけるギルテリチニブ群の CR/CRh 割合は 27.8%（5/18 例）［95% CI: 9.7, 53.5］であり，全体集団とほぼ同等の結果が認められた。また，CL-0301 試験における CR 割合は 19.0%（27/142 例），CR 割合の 95%CI の下限は 12.9%であり，CR 割合においてもベンチマークである 12%を上回る結果が得られた。また，CL-0301 試験の CR 持続期間は 421.0 日であった。

本試験において，最も多く認められたギルテリチニブとの関連のある有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）上昇で，

その大部分は Grade 1 又は Grade 2 であった。また，これら事象によりギルテリチニブの投与を中止した患者は 1 例のみであった。

全体としてギルテリチニブ 120 mg 用量の忍容性は良好であり，試験中に認められた有害事象は CL-0101 試験及び CL-0102 試験の安全性プロファイルと一致していた。

1.5.2.3.3.3 治験相談（[redacted]相談：P4771）

[redacted]にて，[redacted]，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談を実施した。本相談では，[redacted]，[redacted]について相談した。

1.5.2.3.4 薬物動態検討試験

食事の影響試験［CL-0113］では，健康成人を対象にギルテリチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。健康成人にギルテリチニブ 40 mg を絶食下または食後単回経口投与したとき，ギルテリチニブの全身曝露に大きな違いは認められなかった。

製剤比較試験［CL-0110］では，健康成人を対象にギルテリチニブの 2 つの錠剤（新規錠剤及び CL-0101 試験で使用した対照錠剤）をそれぞれ絶食下で単回投与したときのバイオアベイラビリティを比較した。新規錠剤と対照錠剤の間に大きな曝露量の違いは認められなかった。

薬物相互作用試験［CL-0108］では，健康成人を対象にチトクロム P450（CYP）3A4 及び P 糖蛋白質（P-gp）の強力な阻害薬であるイトラコナゾール，CYP3A4 の中程度の阻害薬であるフルコナゾール，CYP3A4 の強力な誘導薬であるリファンピシンの併用投与時にギルテリチニブを単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果，これらの薬剤との併用，特に強力な CYP3A4 阻害薬，または CYP3A4 誘導薬と併用することにより，ギルテリチニブの全身曝露は有意な影響（増加又は減少）を受ける可能性が示された。

肝機能障害患者試験［CL-0106］では，軽度又は中等度の肝機能障害患者及び健康成人を対象に，軽度又は中等度の肝機能障害がギルテリチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果，軽度又は中等度の肝機能障害者における非結合型ギルテリチニブの曝露量は，肝機能正常な被験者と同程度であることが示された。

マスバランス試験［CL-0105］では，外国人固形癌患者を対象に定常状態におけるギルテリチニブの薬物動態，特に排泄や代謝経路及びその程度について検討した。ギルテリチニブ 120 mg を 14 日間連日投与した後，^{14}C-ギルテリチニブを空腹時単回経口投与したとき，投与後 768 時間までの尿中及び糞中放射能排泄率は，それぞれ 16.4%及び 64.5%であった。

1.5.2.3.5 臨床データパッケージ

再発又は難治性の *FLT3* 遺伝子変異陽性の AML における製造販売承認申請のための臨床データパッケージを表 1.5- 1 に示す。

表 1.5-1 臨床データパッケージ

試験番号 （実施国） 資料区分	試験の種類	対象患者	用法・用量	組み入れ症例数
2215-CL-0101 （米国，ドイツ及びイタリア） 評価資料	第 1/2 相 多施設共同，非盲検，用量漸増試験	再発又は治療抵抗性 AML	ギルテリチニブ（20, 40, 80, 120, 200, 300 及び 450 mg）を 1 日 1 回経口投与（28 日／サイクル）	265 名
2215-CL-0102 （日本） 評価資料	第 1 相 多施設共同，非盲検，用量漸増試験	再発又は治療抵抗性 AML	ギルテリチニブ（20, 40, 80, 120, 200 及び 300 mg）を 1 日 1 回経口投与（28 日／サイクル）	24 名
2215-CL-0105 （米国） 評価資料	第 1 相 非盲検，マスバランス試験	進行性固形癌患者	ギルテリチニブ（120 mg）を 1～14 日目及び 16～47 日目に 1 日 1 回経口投与 ^{14}C-ASP2215（100 μCi）120 mg を 15 日目に単回経口投与	6 名
2215-CL-0106 （米国） 評価資料	第 1 相 非盲検，肝機能障害試験	肝機能正常者及び軽度又は中等度の肝機能障害患者	ギルテリチニブ（10 mg）を単回経口投与	24 名
2215-CL-0108 （米国） 評価資料	第 1 相 非盲検，並行群間，無作為化，薬物相互作用試験	健康被験者	第 1 群：1 日目にギルテリチニブ（10 mg）を単回経口投与 第 2 群：ITZ（200 mg）を 1 日目に 1 日 2 回，2～28 日目に 1 日 1 回経口投与し，6 日目にギルテリチニブ（10 mg）を単回経口投与 第 3 群：FLZ（400 mg）を 1 日目に 1 日 1 回，FLZ（200 mg）を 2～28 日目に 1 日 1 回経口投与し，6 日目にギルテリチニブ（10 mg）を単回経口投与 第 4 群：RIF（600 mg）を 1～21 日目に 1 日 1 回投与し，8 日目にギルテリチニブ（20 mg）を単回経口投与	81 名
2215-CL-0110 （米国） 評価資料	第 1 相 無作為化，非盲検，並行群間，rBA 試験	健康被験者	ギルテリチニブ（40 mg）を単回経口投与（新規又は対照錠剤）	42 名
2215-CL-0113 （米国） 評価資料	第 1 相 無作為化，非盲検，並行群間，FE 試験	健康被験者	ギルテリチニブ（40 mg）を単回経口投与	32 名

試験番号 （実施国） 資料区分	試験の種類	対象患者	用法・用量	組み入れ症例数
2215-CL-0301 （北米，欧州，日本及びその他の地域） 評価資料	第 3 相 多施設共同，非盲検，無作為化試験	初回再発又は治療抵抗性 *FLT3* 遺伝子変異陽性 AML	ギルテリチニブ：120 mg を 1 日 1 回経口投与（28 日／サイクル） 対照群（28 日／サイクル） LoDAC：シタラビン（20 mg）を 1 日 2 回 sc 又は iv で 10 日間（1～10 日目） アザシチジン：75 mg/m^2 を 1 日 1 回 sc 又は iv で 7 日間（1～7 日目） MEC ミトキサントロン（8 mg/m^2）iv を 5 日間（1～5 日目），エトポシド（100 mg/m^2 ）iv を 5 日間（1～5 日目），シタラビン（1,000 mg/m^2）iv を 5 日間（1～5 日目） FLAG-IDA G-CSF（300 μg/m^2）sc 又は iv を 5 日間（1～5 日目），フルダラビン（30 mg/m^2）iv を 5 日間（2～6 日目），シタラビン（2,000 mg/m^2）iv を 5 日間（2～6 日目），イダルビシン（10 mg/m^2）iv を 3 日間（2～4 日目）	371 名
2215-CL-5101 （日本） 参考資料	第 1b/2 相 非盲検，多施設共同，エルロチニブとの併用試験	EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に対して獲得耐性を有する *EGFR*m+NSCLC 患者	用量 1（開始用量）： ギルテリチニブ 120 mg を 1 日 1 回経口投与，エルロチニブ 150 mg を 1 日 1 回経口投与 用量-1（減量用量）： ギルテリチニブ 80 mg を 1 日 1 回経口投与，エルロチニブ 150 mg を 1 日 1 回経口投与	10 名

FLAG-IDA：フルダラビン+高用量シタラビン＋G-CSF＋イダルビシン，MEC：ミトキサントロン＋エトポシド＋中用量シタラビン，LoDAC：低用量シタラビン，FLZ：フルコナゾール，ITZ：イトラコナゾール，G-CSF：顆粒球コロニー刺激因子，RIF：リファンピン，rBA：相対的バイオアベイラビリティ，FE：食事の影響，sc：皮下投与，iv：静脈内投与，EGFRm+：上皮増殖因子受容体変異陽性，NSCLC：非小細胞肺癌

1.5.2.3.6 現在実施中又は計画中の臨床試験

現在進行中又は計画中の AML を対象とした臨床試験一覧を表 1.5- 2 に示す。

なお，表 1.5-1 の CL-0101 試験と CL-0301 試験は患者の組み入れを既に終了しているが，評価を継続中である。

表 1.5- 2 AML を対象とした 2018 年 2 月現在進行中の臨床試験一覧

試験番号 （実施国）	試験の種類	対象患者	用法・用量	投与症例数 （計画）
2215-CL-0103 （米国）	第 1 相 多施設，非対照，非盲検，用量漸増，寛解導入療法及び地固め療法との併用試験	未治療 AML	寛解導入療法期（第 1～2 サイクル：42 日／サイクル）：イダルビシン（12 mg/m^2）もしくはダウノルビシン（90 mg/m^2）iv を 1 日 1 回（1～3 日目），シタラビン（100 mg/m^2）iv を 1 日 1 回（1～7 日目），ギルテリチニブ（20, 40, 80, 120 及び 200 mg［用量漸増］又は MTD もしくは RED［拡大］）を 1 日 1 回経口投与（4～17 日目） 地固め療法期（第 1～3 サイクル：28 日／サイクル）：シタラビン（1.5 g/m^2）iv を 1 日 2 回（1, 3, 5 日目），ギルテリチニブ（20, 40, 80, 120 及び 200 mg［用量漸増］又は MTD もしくは RED［拡大］）を 1 日 1 回経口投与（1～14 日目） 維持療法期（第 1～26 サイクル：28 日／サイクル）：ギルテリチニブ（20, 40, 80, 120 及び 200 mg［用量漸増］又は MTD もしくは RED［拡大］）を 1 日 1 回経口投与（1～28 日目）	70 名
2215-CL-0104 （日本）	第 1 相 多施設，非対照，非盲検，用量漸増，寛解導入療法及び地固め療法との併用試験	未治療 AML	寛解導入療法期（第 1～2 サイクル：42 日／サイクル）：イダルビシン（12 mg/m^2）iv を 1 日 1 回（1～3 日目），シタラビン（100 mg/m^2）iv を 1 日 1 回（1～7 日目），ギルテリチニブ（80, 120 mg［用量評価］又は RED［拡大］）を 1 日 1 回経口投与（4～17 日目） 地固め療法期（第 1～3 サイクル：28 日／サイクル）：シタラビン（1.5 g/m^2）iv を 1 日 2 回（1, 3, 5 日目），ギルテリチニブ（80, 120 mg［用量評価］又は RED［拡大］）を 1 日 1 回経口投与（1～14 日目） 維持療法期（第 1～26 サイクル：28 日／サイクル）：ギルテリチニブ（80, 120 mg［用量評価］又は RED［拡大］）を 1 日 1 回経口投与（1～28 日目）	6 名

試験番号 （実施国）	試験の種類	対象患者	用法・用量	投与症例数 （計画）
2215-CL-0201 （北米，欧州，日本を含むアジア）	第 2/3 相 多施設共同，非盲検，無作為化，3 群比較試験	強力な寛解導入化学療法が適応とならない未治療 *FLT3* 遺伝子変異陽性 AML （安全性コホートのみ未治療 AML の組み入れ可）	【安全性コホート】 ギルテリチニブ（80 mg もしくは 120 mg）を 1 日 1 回経口投与（28 日／サイクル） アザシチジン（75 mg/m^2）sc 又は iv で 1 日 1 回（1～7 日目）（28 日／サイクル） 【ランダム化コホート】 単剤群 ギルテリチニブ（120 mg）を 1 日 1 回経口投与（28 日／サイクル） 併用群 ギルテリチニブ（120 mg）を 1 日 1 回経口投与（28 日／サイクル） アザシチジン（75 mg/m^2）sc 又は iv で 1 日 1 回（1～7 日目）（28 日／サイクル） 対照群 アザシチジン（75 mg/m^2）sc 又は iv で 1 日 1 回（1～7 日目）（28 日／サイクル）	528 名（12 名の安全性コホート）
2215-CL-0302 （北米，欧州，日本を含むアジア，中央・南米及びその他地域）	第 3 相 多施設共同, 二重盲検，無作為化試験	初回寛解後の *FLT3*-ITD 遺伝子変異陽性 AML	ギルテリチニブ（120 mg）もしくはプラセボを 1 日 1 回経口投与（28 日／サイクル）	354 名
2215-CL-0303 （中国，ロシア及び東南アジア）	第 3 相 多施設共同，非盲検，無作為化試験	初回再発又は治療抵抗 *FLT3* 遺伝子変異陽性 AML	ギルテリチニブ（120 mg）を 1 日 1 回経口投与（28 日／サイクル） 対照群（28 日／サイクル） LoDAC：シタラビン（20 mg）を 1 日 2 回 sc 又は iv で 10 日間（1～10 日目） MEC ミトキサントロン（6 mg/m^2）iv を 5 日間（1～5 日目），エトポシド（100 mg/m^2）iv を 5 日間（1～5 日目），シタラビン（1,000 mg/m^2）iv を 5 日間（1～5 日目） FLAG G-CSF（300 μg/m^2）sc 又は iv を 5 日間（1～5 日目）,フルダラビン（30 mg/m^2）iv を 5 日間（2～6 日目），シタラビン（2,000 mg/m^2）iv を 5 日間（2～6 日目）	318 名
2215-CL-0304 （北米，欧州，日本を含むアジア）	第 3 相 多施設共同, 二重盲検，無作為化試験	HSCT 後の *FLT3*-ITD 遺伝子変異陽性 AML	ギルテリチニブ（120 mg）もしくはプラセボを 1 日 1 回経口投与（28 日／サイクル）	346 名
2215-CL-9100 （北米，日本）	多施設共同，非盲検，拡大治験	再発又は治療抵抗 *FLT3* 遺伝子変異陽性 AML／寛解後に MRD 陽性の *FLT3* 遺伝子変異陽性 AML	ギルテリチニブ（120 mg）を 1 日 1 回経口投与（28 日／サイクル）	200 名
2215-CL-0109 （北米，欧州，日本を含むアジア）	第 1/2 相 非盲検，rollover 試験	アステラスが治験依頼者であるギルテリチニブの臨床試験に参加した患者	ギルテリチニブ（120 mg）を 1 日 1 回経口投与（28 日／サイクル）	組み入れ症例数次第

FLAG：フルダラビン+シタラビン＋G-CSF，MEC：ミトキサントロン＋エトポシド＋中用量シタラビン，LoDAC：低用量シタラビン， sc：皮下投与，iv：静脈内投与，MRD：微小残存病変，RED：拡大パート推奨用量

1.5.3　海外における開発状況

ギルテリチニブはグローバル開発品であり，日米欧における 3 極同時開発を目指している。2018 年 2 月時点で国内外で進行中あるいは終了した臨床試験は，表 1.5- 1 及び表 1.5- 2 に示したとおりである。

CL-0301 試験は，初回再発又は治療抵抗性の *FLT3* 遺伝子変異を有する AML 患者を対象に，ギルテリチニブ（120 mg/日）の有効性及び安全性をサルベージ化学療法と比較する多施設共同非盲検ランダム化比較として，現在実施中である（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に組み入れを終了した）。本試験の主要目的は，OS をサルベージ化学療法と比較することにより，ギルテリチニブの臨床的有用性を検討することであった。一方，20[redacted] 年[redacted] 月に[redacted]について，FDA と協議した結果，[redacted]すること[redacted] するが，[redacted]，[redacted]すること，また[redacted]れば，[redacted]について FDA と合意した。本相談を踏まえ，米国においては，20[redacted] 年[redacted] 月に[redacted]として，20[redacted] 年[redacted] 月に[redacted] を実施し，2018 年 3 月 29 日に製造販売承認申請した。

また，欧州においては，[redacted]について，20[redacted] 年[redacted] 月に[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]が推奨された。その後，[redacted] 及び PMDA との追加協議により[redacted]，[redacted]について，再度[redacted] を 20[redacted] 年[redacted] 月に申し込んだ。

1.5.4　効能・効果（案），用法・用量（案）

効能・効果

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

用法・用量

通常，成人にはギルテリチニブとして 120 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお，患者の状態により適宜増減するが，1 日 1 回 200 mg を超えないこと。

1.5.5 参考文献

American Cancer Society. Cancer treatment & survivorship facts & figures 2016-2017. [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2016 [cited October 2017]. Available from: http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-042801.pdf

Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Verhoef GE, Verdonck LF, et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. J Clin Oncol. 2005;23(9):1969-78.

Brunet S, Labopin M, Esteve J, Cornelissen J, Socié G, Iori AP, et al. Impact of FLT3 internal tandem duplication on the outcome of related and unrelated hematopoietic transplantation for adult acute myeloid leukemia in first remission: a retrospective analysis. J Clin Oncol. 2012;30(7):735-41.

Forman SJ, Rowe JM. The myth of the second remission of acute leukemia in the adult. Blood. 2013;121:1077-82.

Gale RE, Green C, Allen C, Mead AJ, Burnett AK, Hills RK, et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with *NPM1* mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2008;111:2776-84.

Giles F, O'Brien S, Cortes J, Verstovsek S, Bueso-Ramos C, Shan J, et al. Outcome of patients with acute myelogenous leukemia after second salvage therapy. Cancer. 2005;104:547-54.

Kantar Health. CancerMPact® Japan 2016. Treatment Architecture: Japan; Leukemia, Acute Myeloid. 2017.

Karanes C, Kopecky KJ, Head DR, Grever MR, Hynes HE, Kraut EH, et al. A phase III comparison of high dose ARA-C (HIDAC) versus HIDAC plus mitoxantrone in the treatment of first relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Leuk Res. 1999;23:787-94.

Rowe JM, Tallman MS. How I treat acute myeloid leukemia. Blood. 2010;116:3147-56.

Schlenk RF, Döhner K. Impact of new prognostic markers in treatment decisions in acute myeloid leukemia. Curr Opin Hematol. 2009;16(2):98-104.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66:7-30.

Tallman MS. New strategies for the treatment of acute myeloid leukemia including antibodies and other novel agents. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005:143-50.

Tiesmeier J, Muller-Tidow C, Westermann A, Czwalinna A, Hoffmann M, Krauter J, et al. Evolution of FLT3-ITD and D835 activating point mutations in relapsing acute myeloid leukemia and response to salvage therapy. Leuk Res. 2004;28(10):1069-74.

Wagner K, Damm F, Thol F, Göhring G, Görlich K, Heuser M, et al. *FLT3*-internal tandem duplication and age are the major prognostic factors in patients with relapsed acute myeloid leukemia with normal karyotype. Haematologica. 2011;96(5):681-6.

Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakano Y, Suzuki R, Kodera Y, Miyawaki S, et al. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. Blood.2001;97:2434-9.

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における申請状況

2018 年 5 月現在，日本での申請後，米国において 2018 年 3 月 29 日に承認申請しており，現在審査中である。企業中核データシート（Company Core Data Sheet）を添付する。

Company Core Data Sheet

Gilteritinib

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

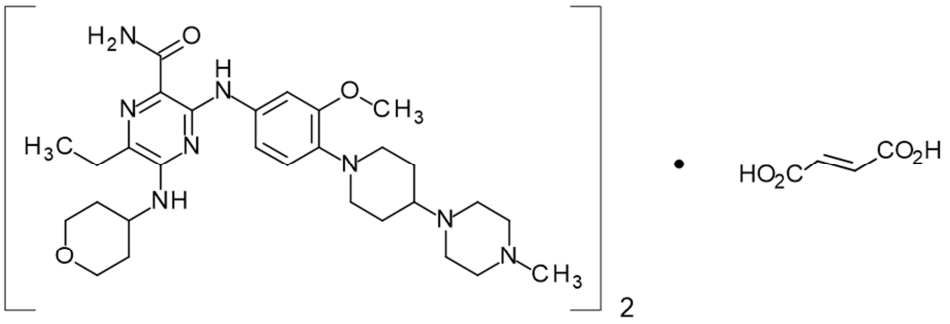
[redacted]

[redacted]

1.7　同種同効品一覧表

申請する薬剤を表 1.7-1 に示す。また，現在国内で使用されている主な同種同効品の一覧表を表 1.7-2 に示す。

表1.7-1　申請する薬剤

一般的名称	ギルテリチニブフマル酸塩（Gilteritinib Fumarate）
販売名	ゾスパタ®錠 40mg
会社名	アステラス製薬株式会社
承認年月日	—
再評価年月日 再審査年月日	— —
規制区分	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式	
剤形・含量	ギルテリチニブフマル酸塩 44.2mg（ギルテリチニブとして 40mg）／フィルムコーティング錠
効能・効果	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
効能・効果に関連する使用上の注意	(1)　十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*FLT3* 遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。 (2)　臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 FLT3：FMS 様チロシンキナーゼ 3
用法・用量	通常、成人にはギルテリチニブとして 120mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 200mg を超えないこと。
用法・用量に関連する使用上の注意	(1)　他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 (2)　副作用がみられた場合は、症状、重症度に応じて以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

本剤の減量段階

段階	用量
通常投与量	120mg
1 段階減量	80mg
2 段階減量	40mg

本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	重症度	処置
QT 間隔延長	500msec を超える延長	480msec 以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後、1 段階減量して投与を再開できる。
その他の非血液毒性	グレード 3	グレード 1 以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後、1 段階減量して投与を再開できる。
	グレード 4	投与を中止する。

グレードは NCI-CTCAE に準じる。

(3)　4 週間の投与により効果がみられない場合は、患者の状態を考慮した上で、1 日 1 回 200mg に増量することができる。なお、200mg から減量する場合は 1 日 1 回 120mg 以下の用量とすること。

<table>
<tr><td>警告</td><td>本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者［QT 間隔延長が起こるおそれがある。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）］
(2) 重度の肝機能障害のある患者（使用経験がなく安全性が確立していない。）

2. 重要な基本的注意
(1) QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質補正（カリウム、マグネシウム等）を行うこと。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）
(2) 発熱性好中球減少症、貧血等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）
(3) 脳出血、硬膜下血腫等の出血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「重大な副作用」の項参照）
(4) AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビン、γ-GTP 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）
(5) 急性腎不全等の腎障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「重大な副作用」の項参照）

3. 相互作用
ギルテリチニブは主として CYP3A4 により代謝される。また、P-糖蛋白質（P-gp）の基質である。
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>CYP3A 誘導作用及び P-gp 誘導作用を有する薬剤
リファンピシン
フェニトイン
カルバマゼピン
セイヨウオトギリソウ（St.John’s Wort）
等</td><td>本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用及び P-gp 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）</td><td>これらの薬剤が CYP3A 及び P-gp を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤
イトラコナゾール
クラリスロマイシン
等</td><td>本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強されるおそれがあるので、併用を避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副</td><td>これらの薬剤が CYP3A 及び P-gp を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

使用上の注意

	作用の発現に十分注意すること。(「薬物動態」の項参照)	
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン プロカインアミド オンダンセトロン 等	QT 間隔延長を増強するおそれがあるため、併用する場合には、患者の状態を十分に観察すること。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。

4. **副作用**

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患者を対象とした国際共同第 III 相試験で本剤を投与された 168 例（日本人 24 例を含む）中 139 例（82.7%）に副作用が認められた。主な副作用は ALT（GPT）増加（27.4%）、AST（GOT）増加（24.4%）、貧血（17.9%）及び発熱性好中球減少症（15.5%）等であった。（承認時：2018 年●月）
以下の副作用の頻度は、国際共同第 III 相試験において本剤 1 日 1 回 120mg が投与された患者（168 例）の集計に基づく。

(1) **重大な副作用**

1) **骨髄抑制**：血小板減少（26.8%）、貧血（17.9%）、好中球減少（16.1%）、発熱性好中球減少症（15.5%）、白血球減少（12.5%）等の骨髄抑制があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
2) **感染症**：肺炎（4.2%）、肺感染（0.6%）、敗血症（0.6%）等の重度の感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
3) **出血**：脳出血（0.6%）、硬膜下血腫（0.6%）等の出血があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
4) **QT 間隔延長**：QT 間隔延長（6.0%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照)
5) **心膜炎、心不全、心嚢液貯留**：心膜炎（1.8%）、心不全（1.2%）、心嚢液貯留（頻度不明）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
6) **肝機能障害**：ALT（GPT）上昇（27.4%）、AST（GOT）上昇（24.4%）、ビリルビン上昇（4.8%）、γ-GTP 上昇（0.6%）等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照)
7) **腎障害**：急性腎障害（1.8%）等の腎障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
8) **消化管穿孔**：消化管穿孔（1.2%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
9) **間質性肺疾患**：間質性肺疾患（0.6%）があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
10) **過敏症**：アナフィラキシー（0.6%）等の重度の過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

使用上の注意

11) **可逆性後白質脳症症候群**：可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、可逆性後白質脳症症候群が疑われる症状（痙攣、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等）が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用**

	10%以上	5~10%未満	5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			汎血球減少症、内出血発生の増加傾向	
心臓障害			心筋炎、洞性頻脈	
血管障害			低血圧、高血圧、起立性低血圧、塞栓症	
眼障害			霧視、羞明、眼乾燥、視力低下、結膜出血、網膜出血	眼窩周囲浮腫
胃腸障害	下痢、悪心	便秘、嘔吐	口内炎、腹痛、口内乾燥、口腔内出血、消化不良、胃食道逆流性疾患、口腔粘膜水疱形成、大腸炎	上腹部痛、下部消化管出血
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、発熱	末梢性浮腫、無力症、倦怠感、粘膜の炎症、末梢腫脹、疼痛	顔面浮腫
感染症及び寄生虫症			クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、医療機器関連感染、口腔カンジダ症、上気道感染	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難、咳嗽、鼻出血、労作性呼吸困難、しゃっくり	低酸素症、急性前骨髄球性白血病分化症候群、胸水
皮膚及び皮下組織障害			発疹、皮膚疼痛、そう痒症、点状出血、薬疹、皮膚色素過剰、急性熱性好中球性皮膚症、皮膚炎、丘疹性皮疹、紫斑、斑状皮疹、蕁麻疹	
傷害、中毒及び処置合併症			転倒	
筋骨格系及び結合組織障害			筋肉痛、関節痛、四肢痛、筋力低下、筋痙縮	
代謝及び栄養			食欲減退、低ナ	

使用上の注意		**障害**			トリウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高血糖、高尿酸血症、脱水、高リン酸塩血症	
		神経系障害		頭痛	味覚異常、浮動性めまい、錯感覚、異常感覚、末梢性ニューロパチー、知覚過敏、末梢性感覚ニューロパチー、感覚鈍麻、神経痛、傾眠、痙攣発作	
		精神障害			不眠症	
		生殖系及び乳房障害			腟出血	
		臨床検査	ALP 増加	CK（CPK）増加	LDH 増加、血中クレアチニン増加、トランスアミナーゼ上昇、リンパ球数減少、体重減少、アミラーゼ増加、駆出率減少、体重増加、血中リン減少	国際標準比増加、肝機能検査値上昇

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) **妊婦等**：本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[動物試験（ラット）において、臨床曝露量未満に相当する用量で胎児発育抑制、胚・胎児死亡及び催奇形性が認められている。また、マウスにおいて遺伝毒性が認められている。]

(2) **授乳婦**：授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

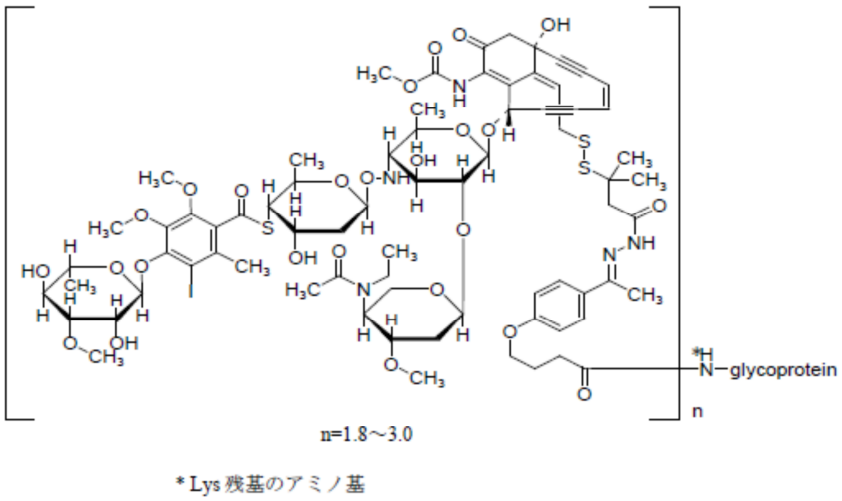
低出生体重児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

8. 過量投与

症状：臨床試験において、1 日 1 回 200mg を超える用量で本剤を反復投与した際に、肝

使用上の注意	機能検査値異常（AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加）、CK（CPK）増加及び QT 間隔延長等の副作用の発現頻度が高くなることが報告されている。 **処置**：過量投与が認められた場合には、患者の状態を観察し、適切な対症療法を行うこと。 9. **適用上の注意** **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ 10. **その他の注意** イヌ反復経口投与毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で眼への影響（眼底色調異常、並びに網膜における光干渉断層計検査による高反射性変化、局所的菲薄化及び病理組織学的な空胞化）が認められている。
添付文書の作成日	
備考	

表1.7-2　　同種同効品一覧

一般的名称	ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え） ［Gemtuzumab Ozogamicin（Genetical Recombination）］
販売名	マイロターグ®点滴静注用 5mg
会社名	ファイザー株式会社
承認年月日	マイロターグ点滴静注用 5mg　　2008 年1 月18 日 （マイロターグ注射用 5mg：旧販売名）　2005 年 7 月 25 日
再評価年月日 再審査年月日	— —
規制区分	生物由来製品、毒薬、処方箋医薬品
化学構造式	 n=1.8～3.0 *Lys 残基のアミノ基
剤形・含量	ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）5mg／白色の粉末又は塊（凍結乾燥製剤）
効能・効果	再発又は難治性の CD33 陽性の急性骨髄性白血病
効能・効果に関連する使用上の注意	1.　本剤の使用にあたっては本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。また、本剤の使用は他の再寛解導入療法の適応がない以下のいずれかの患者を対象とすること。 ⑴再寛解導入療法（シタラビン大量療法等）に不応あるいは抵抗性があると予測される難治性の患者 ⑵高齢者（60 歳以上の初回再発患者） ⑶再発を 2 回以上繰り返す患者 ⑷同種造血幹細胞移植後の再発患者［「警告」の項参照］ ⑸急性前骨髄球性白血病患者で、再寛解導入療法（トレチノイン療法等）に不応あるいは抵抗性があると予測される患者 2.　下記の患者群に対して、本剤の有効性及び安全性は確立していない。 ⑴骨髄異形成症候群から進行した急性骨髄性白血病患者（使用経験が少ない） 骨髄異形成症候群に本剤を用いた海外の臨床試験において、本剤の有効性が示されず、かつ、致死的な転帰に至る重篤な副作用の発現等の安全性上に極めて重大な懸念があることが示されている。 ⑵抗悪性腫瘍剤に関連して発症した二次性の急性骨髄性白血病患者（使用経験がない） ⑶60 歳以上の高齢者において、第 2 再発以降の患者での再寛解導入療法 ⑷本剤を投与した後の再発患者 3.　本剤の使用にあたっては、フローサイトメトリー検査により患者の白血病細胞が CD33 陽性であることを確認すること。
用法・用量	通常成人には、ゲムツズマブオゾガマイシン 1 回量 9mg/m^2（たん白質量として表記）を 2 時間かけて点滴静脈内投与する。投与回数は、少なくとも 14 日間の投与間隔をおいて、2 回とする。

用法・用量に関連する使用上の注意	1. 本剤投与時にあらわれることがある infusion reaction（発熱、悪寒、呼吸困難等）を軽減させるために、本剤投与の 1 時間前に抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）及び解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）の前投与を行い、その後も必要に応じ解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）の追加投与を考慮する。さらに、本剤投与前に副腎皮質ホルモン剤（メチルプレドニゾロン等）を投与すると infusion reaction が軽減されることがある。本剤投与中及び投与終了後 4 時間はバイタルサインをモニターすること。その後も必要に応じ、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。なお、本剤は前投与を実施しない場合の安全性は確立していない。 2. 高尿酸血症を予防するため、必ず適切な処置（水分補給又はアロプリノール投与等）を行うこと。 3. 本剤の投与にあたっては、孔径 1.2μm 以下の蛋白結合性の低いメンブランフィルター（ポリエーテルスルフォン製等）を用いたインラインフィルターを通し末梢静脈又は中心静脈ラインを使用すること。同一の点滴ラインで他の薬剤を使用しないこと。 4. 本剤は末梢静脈又は中心静脈より 2 時間かけて点滴投与し、静脈内への急速投与は行わないこと。 5. 本剤は 3 回以上投与した場合の有効性・安全性は確立していない。 （注射液の調製法） 遮光下で 1 バイアルに日局注射用水 5mL を加え、泡立てないように静かに回転させながら溶解し、1mg/mL とした後、必要量を日局生理食塩液 100mL で希釈して点滴静脈内投与する。
警告	**1. 臨床試験において本剤に関連したと考えられる死亡例が認められている。本剤の投与は、白血病患者のモニタリングと治療に対応できる十分な設備の整った医療施設及び急性白血病の治療に十分な経験をもつ医師のもとで行うこと。「禁忌」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項を慎重に考慮し、治療が適切と判断された患者にのみ本剤を投与すること。なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。** **2. 他の抗悪性腫瘍剤との併用下で本剤を使用した場合の安全性は確立していない。本剤は他の抗悪性腫瘍剤と併用しないこと。［「その他の注意」の項参照］** **3. 本剤の使用にあたっては、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。** **4. 本剤を投与したすべての患者に重篤な骨髄抑制があらわれることがあり、その結果、致命的な感染症及び出血等が惹起されることがあるので、本剤の使用にあたっては、感染症及び出血等に十分に注意すること。また、臨床試験において血小板数の回復が比較的遅延することが認められているので、特に注意すること。［「重要な基本的注意」の項参照］** **5. 本剤の投与により、重篤な過敏症（アナフィラキシーを含む）のほか、重症肺障害を含む infusion reaction があらわれることがあり、致命的な過敏症及び肺障害も報告されている。ほとんどの infusion reaction の症状は本剤投与開始後 24 時間以内に発現している。本剤は、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始すること。本剤投与中及び投与終了後 4 時間はバイタルサインをモニターすること。その後も必要に応じ、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。呼吸困難、臨床的に重大な低血圧、アナフィラキシー、肺水腫又は急性呼吸窮迫症候群があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。末梢血芽球数の多い患者は肺障害及び腫瘍崩壊症候群を発症するリスクが高いと考えられるため、本剤投与前に末梢血白血球数を 30,000 μL 未満に抑えるよう、白血球除去を考慮すること。［「重要な基本的注意」の項参照］** **6. 本剤の投与により重篤な静脈閉塞性肝疾患（VOD）を含む肝障害が報告されている。造血幹細胞移植（HSCT）の施行前又は施行後に本剤を投与する患者及び肝障害のある患者は、VOD を発症するリスクが高く、肝不全及び VOD による死亡例が報告されているため、VOD を含む肝障害の症状に対して患者を注意深く観察すること。［「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照］**
禁忌	本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** ⑴肝障害のある患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。なお、総ビリルビンが 2mg/dL を超す患者を対象とする試験は実施されていない。（「警告」の項参照）］ ⑵腎障害のある患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。なお、腎障害患者を対象とする試験は実施されていない。］ ⑶感染症を合併している患者［骨髄抑制により感染症が増悪することがある。（「重要な基本的注意」の項参照）］ ⑷肺疾患のある患者［肺障害が増悪することがある。（「重要な基本的注意」の項参照）］ **2. 重要な基本的注意** ⑴本剤の投与により、重篤な過敏症（アナフィラキシーを含む）のほか、重症肺障害を含む infusion reaction があらわれることがあり、致命的な過敏症及び肺障害も報告されている。ほとんどの infusion reaction の症状は、本剤投与開始後 24 時間以内に発現している。本剤は、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始すること。呼吸困難、臨床的に重大な低血圧、アナフィラキシー、肺水腫又は急性呼吸窮迫症候群があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。末梢血芽球数の多い患者ではこれらの副作用の発現するリスクが高いと考えられるため、本剤投与前に末梢血白血球数を 30,000/μL 未満に抑えるよう、白血球除去を考慮すること。 ⑵ほとんどの infusion reaction は、本剤投与開始後 24 時間以内に悪寒、発熱、低血圧及び呼吸困難等の症状として発現している。また、血液障害以外の重篤な infusion reaction としては、悪寒、発熱、低血圧、高血圧、高血糖、低酸素症及び呼吸困難等が報告されている。これらを軽減させるために、本剤投与前に抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）及び解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）を投与し、必要に応じて追加投与する。本剤投与前に副腎皮質ホルモン剤（メチルプレドニゾロン等）を投与すると infusion reaction が軽減されることがある。本剤投与中及び投与終了後 4 時間はバイタルサインをモニターすること。その後も必要に応じ、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。 ⑶本剤の投与により肺障害を発現し死亡に至った症例が報告されている。肺障害の臨床所見として、呼吸困難、肺浸潤、胸水、非心原性肺水腫、呼吸不全、低酸素症及び急性呼吸窮迫症候群等が報告されている。これらの副作用は infusion reaction に続発して生じるものであり、末梢血白血球数が 30,000/μL 以上の患者ではこれらの副作用の発現するリスクが高いと考えられるので、本剤投与前に末梢血白血球数を 30,000/μL 未満に抑えるよう、白血球除去を考慮すること。また、肺疾患のある患者も重篤な肺障害を発症するリスクが高いと考えられる。なお、infusion reaction の続発症とは考えにくい間質性肺炎等の肺障害も報告されている。［「警告」及び「副作用」の項参照］ ⑷本剤を投与したすべての患者に重篤な骨髄抑制があらわれることがあり、特に血小板数の回復が比較的遅延することが認められているので、頻回に臨床検査（血液検査）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。全身感染症や出血があらわれた場合には適切な治療を行うこと。なお、本剤の使用にあたっては、無菌状態に近い状況下（無菌室、簡易無菌室等）で施行するなど、十分に考慮すること。 ⑸本剤の投与により重篤な静脈閉塞性肝疾患（VOD）を含む肝障害（急激な体重増加、右上腹部痛、肝脾腫大、腹水、ビリルビン増加、肝機能検査値異常等）が報告されている。造血幹細胞移植（HSCT）の施行前又は施行後に本剤を投与する患者及び肝障害のある患者は、VOD を発症するリスクが高く、肝不全及び VOD による死亡例が報告されているため、VOD を含む肝障害の発現に注意し、肝機能検査を実施するなど患者の状態を十分に観察すること。なお、海外の第Ⅱ相臨床試験の結果では、本剤投与前に HSCT を施行した患者における VOD 発症リスク 19%（5/27）及び本剤投与後に HSCT を施行した患者における VOD 発症リスク 16%（8/50）は、移植を施行していない患者における VOD 発症リスク 1%（2/200）よりも高かった。また、使用成績調査における VOD の発現率は 5.6%（42/753）であり、本剤投与前に HSCT を施行した患者においては、11.6%（15/129）、本剤投与後に HSCT を施行した患者においては 5.9%（2/34）、移植を施行していない患者においては 3.6%（21/577）であった。［「警告」及び「副作用」の項参照］ ⑹生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

使用上の注意

⑺CD33 抗原を発現していないラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、ゲムツズマブオゾガマイシンの非特異的な取り込みによるカリケアマイシン誘導体の細胞毒性に由来するものと考えられる毒性が報告されている。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

本剤は CYP3A4 により代謝される可能性が示唆されているため、CYP3A4 により代謝を受ける又は阻害作用を有する薬剤と相互作用を生じる可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾロン等 マクロライド系抗生物質 ジョサマイシンプロピオン酸エステル等 ケトライド系抗生物質 テリスロマイシン ストレプトグラミン系抗生物質 キヌプリスチン・ダルホプリスチン 抗真菌剤 イトラコナゾール等	臨床症状については不明である。	本剤は CYP3A4 により代謝される可能性が示唆されているため、これらの薬剤が本剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある。

4. 副作用

副作用等発現状況の概要

＜国内臨床試験成績＞

第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験において、安全性評価対象症例 40 例全例に副作用が発現した。主な副作用は、発熱 38 例（95.0%）、血小板減少 38 例（95.0%）、白血球減少 37 例（92.5%）、ヘモグロビン減少 36 例（90.0%）、悪心 35 例（87.5%）、AST（GOT）上昇 35 例（87.5%）、LDH 上昇 34 例（85.0%）、リンパ球減少 32 例（80.0%）、倦怠感 31 例（77.5%）、ALT（GPT）上昇 29 例（72.5%）、食欲不振 28 例（70.0%）、フィブリン D ダイマー増加 27 例（67.5%）、嘔吐 26 例（65.0%）、悪寒 25 例（62.5%）、好中球減少 25 例（62.5%）、フィブリン分解産物増加 23 例（57.5%）、AL–P 上昇 23 例（57.5%）、頭痛 20 例（50.0%）、血中フィブリノゲン増加 19 例（47.5%）、高血糖 17 例（42.5%）、血中アルブミン減少 17 例（42.5%）、鼻出血 15 例（37.5%）、体重減少 15 例（37.5%）、感染 14 例（35.0%）、APTT 延長 14 例（35.0%）、頻脈 13 例（32.5%）、血中ビリルビン増加 12 例（30.0%）であった。（承認時）

＜国内使用成績調査結果（全例調査）＞

市販後の一定期間に投与症例の全例を登録して実施した調査において、安全性評価対象 753 例中 662 例（87.9%）に副作用が認められ、その主なものは、発熱性好中球減少症 251 例（33.3%）、血小板減少 232 例（30.8%）、発熱 203 例（27.0%）、好中球減少 170 例（22.6%）、白血球減少 147 例（19.5%）、敗血症 118 例（15.7%）等であった。（再審査終了時）

＜海外臨床試験成績＞

第Ⅱ相臨床試験において、安全性評価対象症例 277 例中、主な有害事象（本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象）は、発熱（82%）、悪心（68%）、悪寒（66%）、嘔吐（58%）、血小板減少（50%）、白血球減少（47%）、頭痛（37%）、脱力感（36%）、下痢（32%）及び腹痛（32%）であった。

主な臨床検査の異常変動（グレード 3 又は 4 注））は、血小板減少（99%）、好中球減少（98%）、白血球減少（96%）、血色素減少（52%）、総ビリルビン変動（29%）、AST（GOT）変動（18%）及び ALT（GPT）変動（9%）であった。（承認時）

注：グレード分類は NCI–CTCver.1.0 を基準とした。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、承認時の国内臨床試験成績及び市販後の国内使用成績調査結果（全例調査）の合計より算出した。

使用上の注意

(1) **重大な副作用**

1) **infusion reaction（47.8%）**：悪寒、発熱、悪心、嘔吐、頭痛、低血圧、高血圧、低酸素症、呼吸困難、高血糖及び重症肺障害等があらわれることがある。［「警告」の項参照］バイタルサインのモニタリングや自他覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

2) **重篤な過敏症（0.5%）**：重篤な過敏症（アナフィラキシーショックを含む）があらわれることがあるので、バイタルサインのモニタリングや自他覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

3) **血液障害（骨髄抑制等）（67.7%）**：汎血球減少、白血球減少、好中球減少（発熱性好中球減少症を含む）、リンパ球減少、無顆粒球症、血小板減少、貧血等があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。［「警告」の項参照］

4) **感染症（35.7%）**：日和見感染症、敗血症（敗血症性ショックを含む）、肺炎、口内炎（カンジダ性口内炎を含む）及び単純ヘルペス感染等の感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) **出血（17.0%）**：脳出血、頭蓋内出血、肺出血、消化管出血、眼出血（強膜、結膜、網膜）、血尿及び鼻出血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) **播種性血管内凝固症候群（DIC）（7.4%）**：播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) **口内炎（3.0%）**：重篤な口内炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) **肝障害（42.9%）**：静脈閉塞性肝疾患（VOD）、黄疸、肝脾腫大、高ビリルビン血症、肝機能検査値異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ–GTP 上昇、AL–P 上昇等）、腹水があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) **腎障害（4.3%）**：腎障害、腎機能検査値異常（クレアチニン上昇、BUN 増加等）があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) **腫瘍崩壊症候群（TLS）（2.1%）**：腫瘍崩壊症候群（TLS）があらわれることがあるので、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。なお、TLS に続発して腎不全が発現することが報告されている。

11) **肺障害、間質性肺炎（4.5%）**：呼吸困難、肺浸潤、胸水、非心原性肺水腫、呼吸不全、低酸素症、急性呼吸窮迫症候群及び間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用**

	10%以上[注)]	5～10%未満	5%未満	頻度不明
皮膚			発疹、皮下出血、そう痒、毛包炎、爪囲炎	
消化器	悪心	食欲不振、嘔吐	下痢、便秘、腹痛、歯肉出血、歯周炎、メレナ、しゃっくり、口渇、胃炎、腹部膨満、血腫（口唇、口腔内）、吐血、消化不良、口唇炎	
精神・神経			めまい、不眠、抑うつ、しびれ、浮遊感	不安
呼吸器			咳嗽、咽頭炎、嗄声、呼吸音の変化	喉頭炎、ラ音、鼻炎

使用上の注意

	10%以上[注)]	5～10%未満	5%未満	頻度不明
循環器			不整脈（頻脈等）、低血圧、高血圧、心不全、動悸、心拍数減少、心電図異常、心筋虚血	
血液	凝固線溶系異常		点状出血、紫斑	斑状出血
代謝異常	LDH 上昇	低カリウム血症、低アルブミン血症	低蛋白血症、低ナトリウム血症、高血糖、低カルシウム血症、尿酸減少、尿酸増加、低リン酸血症、低クロール血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、高カリウム血症、低コレステロール血症、高ナトリウム血症、BUN 減少、高カルシウム血症、高クロール血症、低血糖、低トリグリセリド血症、高リン酸塩血症	低マグネシウム血症
生殖器			腟出血	不正子宮出血
その他	発熱（30.5%）、悪寒	倦怠感	体重増加、頭痛、浮腫、体重減少、関節痛、筋痛、味覚異常、投与部位反応（炎症、感染、出血）、胸痛、疼痛（耳痛、四肢痛、肛門周囲痛）、ほてり、背部痛、冷感、顔面腫脹	脱力感

注：発現率が 30%以上の症状には発現率を記載した。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。［動物実験（ラット）で胎児の外表・内臓・骨格異常、胎児毒性（体重増加抑制、初期死亡胎児数の増加等）及び母体毒性（体重減少、摂餌量の低下）が報告されている。従って、妊婦に投与すると胎児に障害が生じるおそれがある。］

⑵パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。［マウスを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。］

⑶授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。［授乳中の投与に関する安全性は確立していない。なお、ヒト IgG は母乳中へ移行することが知られている。］

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

8. 過量投与

成人への単回投与としては 9mg/m^2 を超える試験は実施されていない。
過量投与時には、血圧測定や血液検査を行うなど観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。
なお、本剤は透析によって除去できない。

使用上の注意	**9. 適用上の注意** **⑴調製時** 本剤の調製は、安全キャビネット内で行うことが望ましい。なお、本剤は光による影響を受けやすいため、日光を避け、安全キャビネット内の蛍光灯を遮蔽すること。本剤の溶液は溶解しているたん白質の光拡散により濁って見えることがある。 **1）溶解方法** 1バイアルに日局注射用水 5mL を加え、泡立てないように静かに回転させながら溶解する。本剤が完全に溶解していることを確認した後、速やかに希釈すること。 **2）希釈方法** 必要量を日局生理食塩液 100mL で希釈する。溶液を混和する際は点滴バッグを激しく振とうしないこと。希釈後、異物及び変色がないことを確認し、速やかに点滴バッグを遮光すること。なお、保存を必要とする場合、遮光下常温で 16 時間以内に投与を開始すること。 **⑵投与時** 本剤は光による影響を受けやすいため、遮光した点滴バッグを用いて投与すること。 **10. その他の注意** ⑴がん原性試験は実施していないが、*in vivo* のマウス骨髄小核試験の遺伝毒性試験において陽性の結果が報告されている。 ⑵イヌ循環器系に対してゲムツズマブオゾガマイシン 4mg/m^2 の静脈内投与では影響は認められなかったが、13mg/m^2 では心拍数増加及び心電図への影響が認められ、また、40mg/m^2 では、血圧低下、心拍数の増加傾向、心拍出量減少及び心電図への影響が認められたとの報告がある。 ⑶18 歳から 60 歳までの未治療の急性骨髄性白血病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において、標準的な初回寛解導入療法（ダウノルビシン塩酸塩とシタラビンの併用療法）への本剤の上乗せ投与時の有用性、並びに、地固め療法（大量シタラビン療法）後の本剤追加投与時の有用性を検討したところ、本剤の寛解導入療法への上乗せ投与、並びに、地固め療法後の追加投与による有効性は認められず、寛解導入期に生じた治療との関連が否定できない致死的有害事象の発現率は、本剤上乗せ群で有意に高かったため、当該試験が早期中止された（本剤上乗せ群 5.7%（16/283）、対照群 1.4%（4/281）、p＝0.01、2010 年 4 月データ固定時）。
添付文書の作成日	2018 年 7 月改訂（第 8 版）
備考	

目次

1.8.1 添付文書（案）.....2
1.8.2 効能・効果及びその設定根拠.....10
1.8.3 用法・用量及びその設定根拠.....13
1.8.4 使用上の注意及びその設定根拠.....16

1.8.1　添付文書（案）

＊最新の添付文書を参照してください。

astellas

2018年●月作成

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤（FLT3阻害剤）

劇薬、処方箋医薬品

注意―医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

ゾスパタ®錠40mg

ギルテリチニブフマル酸塩錠

XOSPATA® Tablets 40mg

貯　　法：室温保存
使用期限：ケース等に表示（製造後3年）

【警告】

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

有効成分（1錠中）	添加物
ギルテリチニブフマル酸塩44.2mg（ギルテリチニブとして40mg）	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄

2. 製剤の性状

剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
		表	裏	側面	
フィルムコーティング錠	淡黄色				✈235
		直径	厚さ	重量	
		約7.1mm	約3.5mm	約144mg	

【効能・効果】

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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

(1) 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*FLT3*遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

(2) 臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

FLT3：FMS様チロシンキナーゼ3

【用法・用量】

通常、成人にはギルテリチニブとして120mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回200mgを超えないこと。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

(2) 副作用がみられた場合は、症状、重症度に応じて以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

本剤の減量段階

段階	用量
通常投与量	120mg
1段階減量	80mg
2段階減量	40mg

本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	重症度	処置
QT間隔延長	500msecを超える延長	480msec以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。
その他の非血液毒性	グレード3	グレード1以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	グレード4	投与を中止する。

グレードはNCI-CTCAEに準じる。

(3) 4週間の投与により効果がみられない場合は、患者の状態を考慮した上で、1日1回200mgに増量することができる。なお、200mgから減量する場合は1日1回120mg以下の用量とすること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者［QT間隔延長が起こるおそれがある。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「重要な基本的

注意」及び「重大な副作用」の項参照)]
(2) 重度の肝機能障害のある患者（使用経験がなく安全性が確立していない。）

2. 重要な基本的注意

(1) QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査(カリウム、マグネシウム等)を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質補正（カリウム、マグネシウム等）を行うこと。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照)
(2) 発熱性好中球減少症、貧血等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。(「重大な副作用」の項参照)
(3) 脳出血、硬膜下血腫等の出血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「重大な副作用」の項参照)
(4) AST（GOT)、ALT（GPT)、ビリルビン、γ-GTP等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照)
(5) 急性腎障害等の腎障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（＜用法･用量に関連する使用上の注意＞及び｢重大な副作用」の項参照)

3. 相互作用

ギルテリチニブは主としてCYP3A4により代謝される[1)]。また、P-糖蛋白質（P-gp）の基質である[2)]。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A誘導作用及びP-gp誘導作用を有する薬剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort） 等	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用及びP-gp誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤がCYP3A及びP-gpを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
強いCYP3A阻害作用及びP-gp阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン 等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強されるおそれがあるので、併用を避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤がCYP3A及びP-gpを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン プロカインアミド オンダンセトロン 等	QT間隔延長を増強するおそれがあるため、併用する場合には、患者の状態を十分に観察すること。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。

4. 副作用

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患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験で本剤を投与された168例（日本人24例を含む）中139例（82.7%）に副作用が認められた。主な副作用はALT（GPT）増加（27.4%)、AST（GOT）増加（24.4%)、貧血（17.9%）及び発熱性好中球減少症（15.5%）等であった。　　（承認時：2018年●月）

以下の副作用の頻度は、国際共同第Ⅲ相試験において本剤1日1回120mgが投与された患者（168例）の集計に基づく。

(1) 重大な副作用

1) **骨髄抑制**：血小板減少（26.8%)、貧血（17.9%)、好中球減少(16.1%)、発熱性好中球減少症(15.5%)、白血球減少（12.5%）等の骨髄抑制があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
2) **感染症**：肺炎(4.2%)、肺感染(0.6%)、敗血症(0.6%)等の重度の感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
3) **出血**：脳出血（0.6%)、硬膜下血腫（0.6%）等の出血があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
4) **QT間隔延長**：QT間隔延長（6.0%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(＜用法･用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照)

5）**心膜炎、心不全、心嚢液貯留**：心膜炎（1.8%）、心不全（1.2%）、心嚢液貯留（頻度不明）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

6）**肝機能障害**：ALT（GPT）上昇（27.4%）、AST（GOT）上昇（24.4%）、ビリルビン上昇（4.8%）、γ-GTP上昇（0.6%）等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）

7）**腎障害**：急性腎障害（1.8%）等の腎障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

8）**消化管穿孔**：消化管穿孔（1.2%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

9）**間質性肺疾患**：間質性肺疾患（0.6%）があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

10）**過敏症**：アナフィラキシー（0.6%）等の重度の過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11）**可逆性後白質脳症症候群**：可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、可逆性後白質脳症症候群が疑われる症状（痙攣、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等）が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（2）その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			汎血球減少症、内出血発生の増加傾向	
心臓障害			心筋炎、洞性頻脈	
血管障害			低血圧、高血圧、起立性低血圧、塞栓症	
眼障害			霧視、羞明、眼乾燥、視力低下、結膜出血、網膜出血	眼窩周囲浮腫
胃腸障害	下痢、悪心	便秘、嘔吐	口内炎、腹痛、口内乾燥、口腔内出血、消化不良、胃食道逆流性疾患、口腔粘膜水疱形成、大腸炎	上腹部痛、下部消化管出血
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、発熱	末梢性浮腫、無力症、倦怠感、粘膜の炎症、末梢腫脹、疼痛	顔面浮腫
感染症及び寄生虫症			クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、医療機器関連感染、口腔カンジダ症、上気道感染	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難、咳嗽、鼻出血、労作性呼吸困難、しゃっくり	低酸素症、急性前骨髄球性白血病分化症候群、胸水
皮膚及び皮下組織障害			発疹、皮膚疼痛、そう痒症、点状出血、薬疹、皮膚色素過剰、急性熱性好中球性皮膚症、皮膚炎、丘疹性皮疹、紫斑、斑状皮疹、蕁麻疹	
傷害、中毒及び処置合			転倒	

併症				
筋骨格系及び結合組織障害			筋肉痛、関節痛、四肢痛、筋力低下、筋痙縮	
代謝及び栄養障害			食欲減退、低ナトリウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高血糖、高尿酸血症、脱水、高リン酸塩血症	
神経系障害		頭痛	味覚異常、浮動性めまい、錯感覚、異常感覚、末梢性ニューロパチー、知覚過敏、末梢性感覚ニューロパチー、感覚鈍麻、神経痛、傾眠、痙攣発作	
精神障害			不眠症	
生殖系及び乳房障害			腟出血	
臨床検査	ALP 増加	CK（CPK）増加	LDH 増加、血中クレアチニン増加、トランスアミナーゼ上昇、リンパ球数減少、体重減少、アミラーゼ増加、駆出率減少、体重増加、血中リン減少	国際標準比増加、肝機能検査値上昇

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) **妊婦等**：本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［動物試験（ラット）において、臨床曝露量未満に相当する用量で胎児発育抑制、胚・胎児死亡及び催奇形性が認められている。また、マウスにおいて遺伝毒性が認められている[3)4)]。］

(2) **授乳婦**：授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている[5)]。］

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

8. 過量投与

症状：臨床試験において、1 日 1 回 200mg を超える用量で本剤を反復投与した際に、肝機能検査値異常（AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加）、CK（CPK）増加及びQT 間隔延長等の副作用の発現頻度が高くなることが報告されている。

処置：過量投与が認められた場合には、患者の状態を観察し、適切な対症療法を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

10. その他の注意[6)7)]

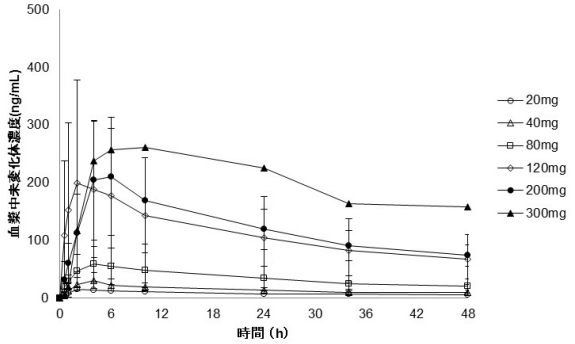
イヌ反復経口投与毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で眼への影響（眼底色調異常、並びに網膜における光干渉断層計検査による高反射性変化、局所的菲薄化及び病理組織学的な空胞化）が認められている。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度[8)]

(1) 単回投与

再発又は難治性の日本人急性骨髄性白血病患者に本剤20～300mgを単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は投与後3～7時間でC_{max}に達した。未変化体のC_{max}及びAUC_{24}は用量の増加に伴って上昇した。

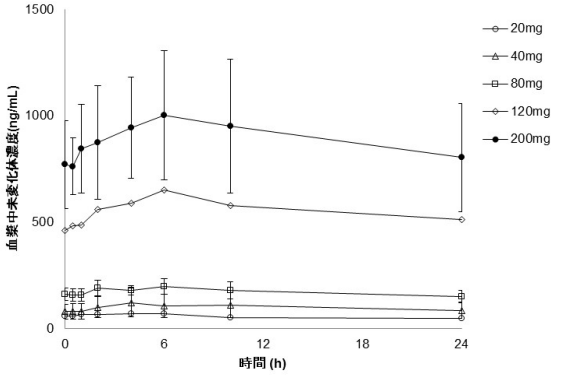


（注）N<3の場合は標準偏差を算出せず

日本人急性骨髄性白血病患者に本剤20～300mgを単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移（平均値±標準偏差）

(2) 反復投与

再発又は難治性の日本人急性骨髄性白血病患者に本剤20～200mgを1日1回反復経口投与したとき、ギルテリチニブの血漿中未変化体濃度は、反復投与開始15日目には定常状態に達したと考えられた。また、定常状態におけるギルテリチニブのAUC_{24}は単回投与時の5.6～8.1倍であり、消失半減期は84～126時間であった。



（注）N<3の場合は標準偏差を算出せず

日本人急性骨髄性白血病患者に本剤20～200mgを1日1回反復経口投与したときの第28日目における血漿中未変化体濃度推移（平均値±標準偏差）

再発又は難治性の日本人急性骨髄性白血病患者に本剤20～300mgを経口投与したときのギルテリチニブの薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）

		20mg	40mg	80mg	120mg	200mg	300mg
単回投与	例数	1	4	4	4	9	2
	C_{max} (ng/mL)	15.32	29.81 (13.56)	67.07 (26.02)	216.38 (167.00)	221.22 (97.05)	292.49
	T_{max}[a] (h)	-	4.01 (3.88,4.08)	4.03 (2.00,9.93)	3.03 (1.93,6.17)	5.92 (3.85,10.00)	6.93 (3.88,9.98)
	AUC_{24} (ng·h/mL)	241.65	435.59 (167.16)	1047.54 (574.97)	3340.23 (2353.76)	3595.61 (1463.99)	5367.62
反復投与	例数	1	3	3	2	5	-
	C_{max} (ng/mL)	70.53	122.96 (66.06)	205.90 (36.78)	680.23	1016.28 (295.23)	-
	T_{max}[a] (h)	-	3.92 (2.05,3.95)	6.08 (1.93,6.12)	5.06 (4.03,6.08)	6.00 (3.98,10.00)	-
	AUC_{24} (ng·h/mL)	1345.53	2411.97 (1181.65)	4142.27 (738.07)	13463.35	21573.86 (6230.86)	-
	$t_{1/2}$ (h)	84.04	88.93 (11.65)	90.65 (68.18)	124.09	126.23 (61.54)	-

a)中央値（最小，最大）。N=1の場合、算出せず。

(3) 食事の影響（外国人データ）[9]

健康成人男女（32例）に本剤40mgを空腹時又は食後単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ74.0%（62.2%～88.1%）及び93.8%（81.2%～108.4%）であった。

（注）本剤は通常、120mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回200mgを超えない。

2. 分布

ギルテリチニブの血漿蛋白結合率は約90%であり、ヒト血漿中の主要結合蛋白はヒト血清アルブミンであった（*in vitro*試験）[10]。

3. 代謝

ギルテリチニブは主にCYP3A4で代謝される（*in vitro*試験）[1]。ヒト血漿中の主成分は未変化体であり、認められた3種の代謝物の曝露量はいずれも未変化体の10%未満であった（外国人データ）[11]。

4. 排泄

再発又は難治性の日本人急性骨髄性白血病患者に本剤20～300mgを反復経口投与したとき、全投与群を通じて未変化体の尿中排泄率は13.11%以下であった[8]。

外国人固形癌患者（5例）にギルテリチニブ120mgを14日間連日投与した後、^{14}C-ギルテリチニブを空腹時単回経口投与したとき、投与後768時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ16.4%及び64.5%であった[11]。

5. 薬物相互作用（外国人データ）[12]

(1) CYP3A誘導作用及びP-gp誘導作用を有する薬剤との相互作用

健康成人男女（20例）にCYP3A誘導作用及びP-gp誘導作用を有する薬剤であるリファンピシン600mgを1日1回21日間経口投与した。投与開始8日目に本剤20mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与群（20例）に対する併用群のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比（90%信頼区間）は73.44%（61.36%～87.91%）及び28.47%（24.21%～33.48%）であった。

(2) 強いCYP3A阻害作用及びP-gp阻害作用を有する薬剤との相互作用

健康成人男性（20例）に強いCYP3A阻害作用及びP-gp阻害作用を有する薬剤であるイトラコナゾール200mgを投与初日に1日2回経口投与した後、投与開始2～28日目までイトラコナゾール200mgを1日1回経口投与した。投与開始6日目に本剤10mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与群（20例）に対する併用群のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比（90%信頼区間）は119.80%（100.09%～143.39%）及び221.39%（188.26%～260.36%）であった。

(3) 中程度のCYP3A阻害作用を有する薬剤との相互作用

健康成人男女（20例）に中程度のCYP3A阻害作用

を有する薬剤であるフルコナゾール400mgを投与初日に1日1回経口投与した後、投与開始2～28日目までフルコナゾール200mgを1日1回経口投与した。投与開始6日目に本剤10mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与群（20例）に対する併用群のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比（90%信頼区間）は115.73%（96.69%～138.52%）及び143.46%（121.99%～168.71%）であった。

（4）CYP3A基質薬剤との相互作用[13)]

再発又は治療抵抗性の急性骨髄性白血病患者（16例）を対象に、本剤300mgを1日1回反復経口投与した。本剤投与開始前日及び投与開始15日目にCYP3Aの基質であるミダゾラム2mgを単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対するギルテリチニブ併用時のミダゾラムのC_{max}及びAUC_{24}の幾何平均比（90%信頼区間、それぞれ9例及び8例）はそれぞれ、111.64%（69.54%～179.25%）及び109.46%（49.82%～240.48%）であった。

（5）MATE1基質薬剤との相互作用[13)]

再発又は治療抵抗性の急性骨髄性白血病患者（20例）を対象に、本剤200mgを1日1回反復経口投与した。本剤投与開始前日及び投与開始15日目にMATE1の基質であるセファレキシン500mgを単回経口投与したとき、セファレキシン単独投与時に対するギルテリチニブ併用時のセファレキシンのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均比（90%信頼区間、ともに16例）はそれぞれ、91.46%（74.60%～112.12%）及び97.71%（74.19%～128.70%）であった。

（6）トランスポーターに対する阻害（*in vitro*試験）

ギルテリチニブはP-gp、BCRP及びOCT1を阻害した。

（注）本剤は通常、120mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回200mgを超えない。

6. 肝機能障害患者（外国人データ）[14)]

本剤10mgを単回経口投与したとき、健康成人（8例）に対する軽度肝機能障害患者（Child-Pugh A、8例）のC_{max}及びAUC_{inf}（非結合型）の幾何平均比（90%信頼区間）は119.49%（91.25%～156.46%）及び88.42%（65.92%～118.61%）であった。同様に、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B、8例）のC_{max}及びAUC_{inf}（非結合型）の幾何平均比（90%信頼区間）は117.72%（89.90%～154.15%）及び88.48%（65.97%～118.69%）であった。

（注）本剤は通常、120mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回200mgを超えない。

【臨床成績】

国際共同第III相臨床成績[15)]

初回再発又は難治性の*FLT3*遺伝子変異陽性[注1)]の急性骨髄性白血病患者（*FLT3*-ITD 変異[注2)]、*FLT3*-TKD 変異[注3)]又は*FLT3*-ITD 変異及び*FLT3*-TKD 変異）を対象に、本剤120mgを1日1回連日投与した（無作為化例数142例、日本人18例を含む）。主要評価項目の1つである、第1回中間解析における本剤群のCR[注4)]又はCRh[注5)]率は28.2%（40/142例）であった（95%信頼区間：20.9%～36.3%）。また、CR率は19.0%（27/142例、95%信頼区間：12.9%～26.4%）、CRh率は9.2%（13/142例、95%信頼区間：5.0%～15.1%）であった（データカットオフ：2017年8月4日）。

注1）*FLT3*遺伝子変異検査にはリューコストラットCDx *FLT3*変異検査が使用された。
リューコストラットCDx *FLT3*変異検査はコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

注2）*FLT3*-ITD 変異：内部縦列重複変異

注3）*FLT3*-TKD 変異：D835 又は I836 のチロシンキナーゼドメイン変異

注4）CRは、骨髄の正常造血細胞が再生し、形態学的に白血病細胞が認められず、骨髄中の芽球数が5%未満、好中球絶対数が1.0×10^9/L以上、かつ血小板数が100×10^9/L以上であり、赤血球及び血小板輸血を行っておらず、髄外性白血病が認められていない状態。

注5）CRhは、骨髄中の芽球数が5%未満、好中球絶対数が0.5×10^9/L以上、かつ血小板数が50×10^9/L以上であり、髄外性白血病が認められていない状態。

【薬効薬理】

1. 作用機序[16)～18)]

ギルテリチニブは、FLT3等のチロシンキナーゼに対する阻害作用を示し、FLT3を介したシグナル伝達を阻害することにより、*FLT3*遺伝子変異（FLT3-ITD及びFLT3-TKD（D835Y））を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。

2. 抗腫瘍効果

（1）*In vitro*試験[18)]

ギルテリチニブは、*FLT3*遺伝子変異を有するヒト急性骨髄性白血病由来MV4-11細胞株に対して増殖抑制作用を示した。

（2）*In vivo*試験[19)]

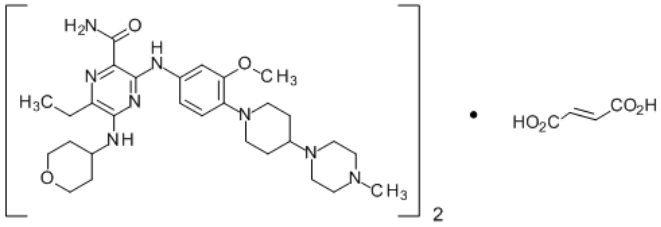
ギルテリチニブは、MV4-11細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一 般 名：
ギルテリチニブフマル酸塩（Gilteritinib Fumarate）

化 学 名：
6-Ethyl-3-{3-methoxy-4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]anilino}-5-[(oxan-4-yl)amino]pyrazine-2-carboxamide hemifumarate

構造式：



分 子 式：$(C_{29}H_{44}N_8O_3)_2 \cdot C_4H_4O_4$
分 子 量：1221.50
性　　状：ギルテリチニブフマル酸塩は淡黄色～黄色の粉末又は結晶である。水にやや溶けにくく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくい。

【包装】

42錠（21錠×2）

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

1）社内報告書（CYP同定・薬物動態）（DIR180170）
2）社内報告書（P-gp基質性・薬物動態）（DIR180171）
3）社内報告書（ラット胚・胎児発生試験）（DIR180172）
4）社内報告書（マウス小核試験）（DIR180176）
5）社内報告書（乳汁中移行・薬物動態）（DIR180168）
6）社内報告書(イヌ4週間投与試験）（DIR180174）
7）社内報告書（イヌ13週間投与試験）（DIR180175）
8）社内報告書（再発又は難治性AML患者・国内第I相試験）（DIR180160）
9）社内報告書（健康被験者・食事の影響試験）（DIR180164）
10）社内報告書（血漿蛋白結合・薬物動態）（DIR180167）
11）社内報告書（進行性固形癌患者・マスバランス試験）（DIR180169）
12）社内報告書（健康被験者・薬物相互作用試験）（DIR180165）
13）社内報告書（再発又は難治性AML患者・海外第I/II相試験）（DIR180158）
14）社内報告書（肝機能正常者及び軽度又は中等度の肝機能障害患者・肝機能障害試験）（DIR180166）
15）社内報告書（再発又は難治性*FLT3*遺伝子変異陽性AML患者・国際共同第III相試験）（DIR180159）
16）社内報告書（ヒト各種チロシンキナーゼ・薬理作用）（DIR180161）
17）社内報告書（変異型ヒトFLT3発現細胞（マウス由来）・薬理作用）（DIR180162）
18）社内報告書（ヒトAML細胞・薬理作用）（DIR180163）
19）社内報告書（ヒトAML細胞移植ヌードマウス・薬理作用）（DIR180173）

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒103−8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
0120−189−371

1.8.2　効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1　効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意

再発又は難治性 *FLT3* 遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病（AML：acute myeloid leukemia）に対するギルテリチニブの臨床的有効性に関する主要なデータは，国際共同第 3 相試験［CL-0301］から示された。海外第 1/2 相試験［CL-0101］からもギルテリチニブの有効性が支持されたことから，以下の効能・効果及び関連する使用上の注意を設定した。

再発又は難治性 *FLT3* 遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

FLT3（FMS-like tyrosine kinase 3）遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いて測定すること。

1.8.2.2　効能・効果の設定根拠

CL-0301 試験は初回治療後に再発又は初回治療に抵抗性の *FLT3* 遺伝子変異陽性 AML 患者を対象とした多施設共同，ランダム化，非盲検第 3 相試験として実施した。主要目的は，全生存期間（OS：overall survival）を指標としてサルベージ化学療法（FLAG-IDA，MEC，LoDAC 又はアザシチジン）に対するギルテリチニブの臨床的有用性を検討すること，完全寛解＋部分的血液学的回復を伴う完全寛解（CR/CRh：complete remission and complete remission with partial hematological recovery）割合を指標としてギルテリチニブの臨床的有用性を検討することである。ただし，1 回目の中間解析（IA1：interim analysis 1）では主要目的のうちギルテリチニブの CR/CRh 割合に関する評価のみを実施した。

CL-0101 試験は再発又は治療抵抗性の AML 患者を対象とした非盲検，用量漸増，first-in-human 試験であり，用量漸増コホート（Cohort 1）及び用量拡大コホート（Cohort 2）から構成される第 1/2 相試験として実施した。Cohort 1 は，用量レベルごとに用量制限毒性（DLT：dose-limiting toxicity）を評価し，最大耐用量（MTD：maximum tolerated dose）を決定するデザインとした。Cohort 2 は Cohort 1 で忍容性が確認され，かつ有効性が期待できる用量でギルテリチニブの有効性及び安全性を更に検討することを目的とした。CL-0101 試験に組み入れられた患者の多くは複数の治療歴があり，疾患の状態が CL-0301 試験よりも進行している患者に対してギルテルチニブが投与された。有効性評価項目として，CR 割合，CRh 割合，CR/CRh 割合，CRc 割合（複合完全寛解：CR，CRp 又は CRi を達成した患者の割合），奏効割合（CRc 又は PR を達成した患者の割合），寛解持続期間，OS，無イベント生存期間（EFS：event-free survival）及び無白血病生存期間（LFS：leukemia-free survival）が評価された。

効能・効果の設定根拠となった有効性の結果（最良効果，OS 及び輸血非依存移行割合/輸血非依存継続割合）を以下に示す。

最良効果

CL-0301 試験の奏効解析対象集団（RAS：response analysis set）と CL-0101 試験の最大解析対象集団（FAS：full analysis set）で *FLT3* 遺伝子変異陽性 AML 患者を併合した奏効解析対象集団（併合 RAS）の 198 例のうち最良効果として CR，CRp，CRi 又は PR を達成した患者は 124 例（62.6%［95% CI：55.5%，69.4%］），CRc を達成した患者は 94 例（47.5%［95% CI：40.4%，54.7%］），CR を達成した患者は 34 例（17.2%［95% CI：12.2%，23.2%］）であった（表 1.8.2-1）。

CL-0301 試験の IA1 の結果，RAS の 142 例のうち最良総合効果として CR を達成した患者は 27 例（19.0%；95% CI：12.9%，26.4%），CRh を達成した患者は 13 例（9.2%，95% CI：5.0%，15.1%）であり，CR/CRh 割合は 28.2%（95% CI：20.9%，36.3%）であった。CR/CRh 割合の 95% CI 下限は 20.9%であり，あらかじめ設定したベンチマークである 12%を上回った（表 1.8.2-1）。また，日本人患者（RAS）18 例のうち最良総合効果として CR を達成した患者は 4 例（22.2%［95% CI：6.4%，47.6%］），CRh を達成した患者は 1 例（5.6%［95% CI：0.1%，27.3%］）であり，CR/CRh 割合は 27.8%（95% CI：9.7%，53.5%）であった。日本人患者の CR/CRh 割合は CL-0301 試験の RAS 全体の CR/CRh 割合と同程度であった。

また，CL-0301 試験の最良効果に関連する副次評価項目の結果を以下に示す。

- CR/CRh 持続期間：CR/CRh を達成した 40 例（28.2%）では，CR/CRh 持続期間の中央値が 148 日（95% CI：122，推定不能）であった。CR/CRh 持続期間の範囲は 1～482 日であった。
- CR/CRh までの期間：初回 CR/CRh までの期間の中央値は 113.5 日であり，範囲は 27～292 日であった。最良 CR/CRh までの期間の中央値は 115.0 日であり，範囲は 27～398 日であった。
- 奏効割合：合計 66 例（46.5%）が CRc を達成し，奏効持続期間の中央値は 141 日（95% CI：87，168）であった。CRc までの期間の中央値は 56.0 日であり，範囲は 27～257 日であった。合計 91 例（64.1%）が CRc 又は PR を達成し，奏効持続期間の中央値は 85 日（95% CI：57，148）であった。

CL-0101 試験で FAS のうち，1 日 1 回 120 mg のギルテリチニブを投与された *FLT3* 遺伝子変異陽性 AML 患者 56 例のうち最良総合効果として CR を達成した患者は 7 例（12.5%［95% CI：5.2%，24.1%］），CRh を達成した患者は 6 例（10.7%［95% CI：4.0%，21.9%］）であり，CR/CRh 割合は 23.2%（95% CI：13.0%，36.4%）であった（表 1.8.2- 1）。

表 1.8.2- 1　　CR/CRh 割合の要約（併合 RAS）

Parameter n/N (%) (95% CI)	2215-CL-0101 120 mg dose (N=56)	2215-CL-0301 120 mg dose (N=142)	Total 120 mg dose (N=198)
CR/CRh Rate	13/56 (23.2%) (13.0%, 36.4%)	40/142 (28.2%) (20.9%, 36.3%)	53/198 (26.8%) (20.7%, 33.5%)
CR Rate	7/56 (12.5%) (5.2%, 24.1%)	27/142 (19.0%) (12.9%, 26.4%)	34/198 (17.2%) (12.2%, 23.2%)
CRh Rate	6/56 (10.7%) (4.0%, 21.9%)	13/142 (9.2%) (5.0%, 15.1%)	19/198 (9.6%) (5.9%, 14.6%)

CI（confidence interval）：信頼区間，CR（complete remission）：完全寛解，CRh（complete remission with partial hematologic recovery）：部分的血液学的回復を伴う完全寛解，CR/CRh（Complete remission and complete remission with partial hematological recovery）：完全寛解+部分的血液学的回復を伴う完全寛解
Source: Integrated Analysis of Efficacy (5.3.5.3-1) ISE/SCE Table 8.3.1

また，FLT3 全体に対する *FLT3*-ITD 遺伝子変異の割合を *FLT3*-ITD シグナル比，ベースライン後の任意の時点で *FLT3*-ITD シグナル比が 10^{-2} 以下となった状態を分子遺伝学的奏効と定義した。CL-0101 試験において，ギルテリチニブ 80 mg 以上の用量群合計の CR/CRh 割合は，分子遺伝学的奏効を示した患者では 66.7%（14/21 例），分子遺伝学的奏効を示さなかった患者では 13.5%（10/74 例）であった。また，ベースライン後の任意の時点で *FLT3*-ITD シグナル比が 10^{-4} 以下となった状態を MRD 陰性，ベースライン後の任意の時点で *FLT3*-ITD シグナル比が 10^{-4} 超となった状態を MRD 陽性と定義した場合，CL-0101 試験において 80 mg 以上の用量の CR/CRh 割合は，MRD 陰性患者では 76.9%（10/13 例），MRD 陽性患者では 17.1%（14/82 例）であった。

ギルテリチニブの最良効果と MRD の間には関連性が認められ，分子遺伝学的奏効を示した患者では CR/CRh 割合が高く，MRD 陰性の患者では CR/CRh 割合が更に高かった。

OS

CL-0101 試験において，ギルテリチニブ 80 mg 以上の用量群では *FLT3* 遺伝子変異陽性 AML 患者の OS の中央値は 218.0 日であった。生存率は 8 週 85.7%，26 週 56.3%，52 週 25.4%であった。また，分子遺伝学的奏効を示した患者の OS の中央値は 428.0 日，分子遺伝学的奏効を示さなかった患者では 199.0 日，MRD 陰性患者で 658.0 日，MRD 陽性患者で 213.0 日であった。

輸血非依存移行割合及び輸血非依存継続割合

CL-0301 試験において，ベースライン輸血依存患者 107 例のうち 34 例（31.8%）はギルテリチニブ投与中に輸血非依存となった。ベースライン輸血非依存患者 34 例のうち 18 例（52.9%）はギルテリチニブ投与中も輸血非依存の状態が持続していた。

1.8.2.3　効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

CL-0101 試験において，*FLT3* 遺伝子変異陽性患者（施設判定）での投与終了時の CRc 割合は 37.2%（71/191 例），奏効（CRc + PR）割合は 48.7%（93/191 例）であった。一方，*FLT3* 遺伝子

変異陰性 AML 患者（施設判定）合計では，CRc 割合は 8.6%（5/58 例），奏効割合は 12.1%（7/58 例）であった。以上より，ギルテリチニブにより期待される効果を得るためには，*FLT3* 遺伝子変異陽性を適切な検査により確認することが重要であると考え設定した。

1.8.2.4　審査の結果を反映した効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意

医薬品医療機器総合機構（PMDA）による審査の結果を踏まえ，効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を以下のとおり変更した。

【効能・効果】

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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

(1) 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*FLT3* 遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

(2) 臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

FLT3：FMS 様チロシンキナーゼ 3

1.8.3　用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1　用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意

用法・用量は以下のとおり設定した。

通常、成人にはギルテリチニブとして 120mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 1 回 200mg まで増量することができ、また、120mg から 80mg あるいは 200mg から 120mg に減量することができる。

用法・用量に関連する使用上の注意は以下のとおり設定した。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1) 抗悪性腫瘍剤との併用については、有効性及び安全性が確立していない。

(2) 副作用がみられた場合には、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。本剤を 120mg から減量する場合には 80mg を 1 日 1 回投与すること。また、本剤を 200mg から減量する場合には 120mg を 1 日 1 回投与すること。

本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	重症度	処置
可逆性後白質脳症症候群	-	本剤の投与を中止する。

QT 間隔延長	500msec を超える QTc 値（Fridericia 補正）が認められる。	480msec（グレード 1）以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。480msec（グレード 1）以下又はベースラインに回復した後、本剤を減量し、投与を再開する。
その他の副作用	グレード 3 以上	グレード 1 以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。グレード 1 以下又はベースラインに回復した後、本剤を減量し、投与を再開する。

グレードは CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Event）の ver4.03 による。

(3) 4 週間の投与により効果がみられない場合は、患者の安全性と忍容性を考慮し、用法・用量に従って、1 日 1 回 200mg まで増量することができる。

1.8.3.2 用法・用量の設定根拠

FLT3 遺伝子変異陽性 AML 患者に対するギルテリチニブの用法・用量は，CL-0101 試験で検討され，CL-0301 試験において検証された。また，CL-0102 試験及び CL-0301 試験において，日本人における本用量での有効性が認められ，かつ忍容可能であることが確認されたことから，用法・用量及び関連する使用上の注意を設定した。

CL-0101 試験において，*FLT3* 遺伝子変異陽性患者の CRc 割合は，80 mg 群，120 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 41.7%，46.4%及び 40.4%であり，80 mg/日以上の用量では比較的平坦な用量反応関係を示すことが示唆された。さらに，定常状態のトラフ濃度が 100 ng/mL 未満及び 100 ng/mL 以上であった患者間で CRc 割合を比較した結果，それぞれ 10.5%及び 43.1%であり，定常状態のギルテリチニブのトラフ濃度が 100 ng/mL を超える患者で，CRc 割合が高くなる傾向が認められた。DLT に基づく MTD は 300 mg/日であった。Cohort 2 ではいずれの用量群でも登録を中止する基準（DLT の発現割合が 20%以上となる事後確率が 80%以上）に達しなかった。120 及び 200 mg 群では特に DLT の発現率が低かった。

以上より CL-0301 試験の開始用量として 120 mg/日を選択した。

CL-0102 試験において，日本人再発又は治療抵抗性 AML 患者においてギルテリチニブは 200 mg/日までの用量でおおむね良好な忍容性を示し，DLT 評価等に基づく日本人患者における MTD は 200 mg/日に決定された。

検証試験である CL-0301 試験の RAS 患者 142 例のうち最良総合効果として CR を達成した患者は 27 例（19.0%［95% CI：12.9%，26.4%］），CRh を達成した患者は 13 例（9.2%［95% CI：5.0%，15.1%］）であり，CR/CRh 割合は 28.2%（95% CI：20.9%，36.3%）であった。CR/CRh 割合の 95% CI 下限は 20.9%であり，あらかじめ設定したベンチマークである 12%を上回った。感

度分析ではCR/CRh割合が主要解析とおおむね同程度であり，いずれも95% CI下限が12%を上回った。また，ほとんどの患者で定常状態のトラフ濃度が100 ng/mLを上回っており，ギルテリチニブの用量として120 mg/日で十分な曝露量が得られることを確認した。さらに，用量変更（減量又は増量）がCR/CRh割合に及ぼす影響による評価の結果，必要に応じて80 mg/日に減量することによってCR/CRhに関わる効果を損なうことなく（減量前のCR/CRh割合：12.1%［4/33例］，減量後のCR/CRh割合：39.4%［13/33例］），有害事象を管理できる可能性が示唆された。また，120 mg/日で寛解を達成しなかった患者に対しては200 mg/日に増量することでCR/CRhが達成される可能性が示唆された（増量前のCR/CRh割合：6.8%［5/74例］，増量後のCR/CRh割合：10.8%［8/74例］）。

ギルテリチニブの薬物動態に対する食事の影響については健康成人を対象とした食事の影響試験［CL-0113］にて検討した。健康成人にギルテリチニブ40 mg（最終製剤）を単回経口投与したとき，空腹時投与と比較して食後投与ではギルテリチニブの吸収速度が低下したものの，ギルテリチニブの全身曝露に投与条件間で大きな違いはみられなかった。したがって，ギルテリチニブ錠は食事の影響を考慮せずに投与可能と考えられた。

以上の結果から，本剤の用法・用量を「通常、成人にはギルテリチニブとして120 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により1日1回200mgまで増量することができ、また、120mgから80mgあるいは200mgから120mgに減量することができる」と設定した。

1.8.3.3　用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

（1）　他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

（2）　副作用発現時に，ギルテリチニブの投与継続，投与中止又は用量調整に関し，症状及び重症度に応じた適切な対応が必要であることから設定した。

（3）　十分な効果がみられない場合又は効果を維持するために，200 mgへの増量により臨床効果が得られる可能性が示されたことから設定した。

1.8.3.4　審査の結果を反映した用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意

PMDAによる審査の結果を踏まえ，用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を以下のとおり変更した。

【用法・用量】
通常、成人にはギルテリチニブとして120mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回200mgを超えないこと。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

(2) 副作用がみられた場合は、症状、重症度に応じて以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

本剤の減量段階

段階	用量
通常投与量	120mg
1 段階減量	80mg
2 段階減量	40mg

本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	重症度	処置
QT 間隔延長	500msec を超える延長	480msec 以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後、1 段階減量して投与を再開できる。
その他の非血液毒性	グレード 3	グレード 1 以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後、1 段階減量して投与を再開できる。
	グレード 4	投与を中止する。

グレードは NCI-CTCAE に準じる。

(3) 4 週間の投与により効果がみられない場合は、患者の状態を考慮した上で、1 日 1 回 200mg に増量することができる。なお、200mg から減量する場合は 1 日 1 回 120mg 以下の用量とすること。

1.8.4 使用上の注意及びその設定根拠

1.8.4.1 禁忌

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1.8.4.1.1 禁忌の設定根拠

本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合，重篤な過敏症症状が発現する可能性があることから，一般的な注意として設定した。

1.8.4.2　慎重投与

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

（1） QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者［QT 間隔延長が起こるおそれがある。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

（2） 重度の肝機能障害のある患者（使用経験がなく安全性が確立していない。）

1.8.4.2.1　慎重投与の設定根拠

(1) CL-0101 試験，CL-0102 試験及び CL-0301 試験を併合した「併合 R/R AML 安全性解析対象集団」において，QT 間隔延長による不整脈関連の有害事象は，ギルテリチニブ群全体の 14.6%（65/444 例）に発現した。QT 間隔延長による不整脈関連の有害事象の発現割合は，用量増加に伴って増加する傾向がみられ，ギルテリチニブ 120 mg 未満群では 6.1%（4/66 例）であったのに対して，120 mg 群では 14.5%（35/241 例），120 mg 超群では 19.0%（26/137 例）であった。2.7%（12/444 例）の再発又は治療抵抗性の AML 患者において，ギルテリチニブ投与後に 500 msec を超える QTcF 値が報告された。以上の臨床試験成績に基づき，QT 間隔延長の素因又はその既往歴のある患者では，QT 間隔延長を増悪させるおそれがあると考えられることから設定した。

(2) ギルテリチニブの臨床試験において重度肝機能障害患者への投与経験がなく，安全性が確立していないことから設定した。

1.8.4.3　重要な基本的注意

重要な基本的注意

(1) QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質補正（カリウム、マグネシウム等）を行うこと。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）

(2) 発熱性好中球減少症、貧血等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）

(3) 脳出血、硬膜下血腫等の出血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「重大な副作用」の項参照）

(4) AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビン、γ-GTP 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）
(5) 急性腎障害等の腎障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「重大な副作用」の項参照）

1.8.4.3.1 重要な基本的注意の設定根拠

重大な副作用を防止する上で，ギルテリチニブの投与前及び投与中の定期的な検査や適切な管理は，重要な注意事項と考え設定した。

1.8.4.4 相互作用

相互作用

ギルテリチニブは主として CYP3A4 により代謝される [1]。また、P-糖蛋白質（P-gp）の基質である [2]。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A 誘導作用及び P-gp 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort） 等	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用及び P-gp 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤が CYP3A 及び P-gp を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン 等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強されるおそれがあるので、併用を避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現	これらの薬剤が CYP3A 及び P-gp を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

		に十分注意すること。（「薬物動態」の項参照）	
	QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン プロカインアミド オンダンセトロン 等	QT 間隔延長を増強するおそれがあるため、併用する場合には、患者の状態を十分に観察すること。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。

1.8.4.4.1　相互作用の設定根拠

CYP3A 誘導作用及び P-gp 誘導作用を有する薬剤：
海外臨床試験でのリファンピシン併用投与時の結果から，本剤を CYP3A 誘導作用及び P-gp 誘導作用を有する薬剤と併用すると本剤の血中濃度が低下する可能性があるため設定した。
強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤：
海外臨床試験でのイトラコナゾール併用投与時の結果から，本剤を強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤と併用すると本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため設定した。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤：
本剤及び QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤との併用により作用が増強するおそれがあるため設定した。

1.8.4.5　副作用

副作用

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患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験で本剤を投与された 168 例（日本人 24 例を含む）中 139 例（82.7%）に副作用が認められた。主な副作用は ALT（GPT）増加（27.4%）、AST（GOT）増加（24.4%）、貧血（17.9%）及び発熱性好中球減少症（15.5%）等であった。　　（承認時：2018 年●月）

以下の副作用の頻度は、国際共同第 III 相試験において本剤 1 日 1 回 120mg が投与された患者（168 例）の集計に基づく。

(1) 重大な副作用

1) **骨髄抑制**：血小板減少（26.8%）、貧血（17.9%）、好中球減少（16.1%）、発熱性好中球減少症（15.5%）、白血球減少（12.5%）等の骨髄抑制があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

2) **感染症**：肺炎（4.2%）、肺感染（0.6%）、敗血症（0.6%）等の重度の感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)

3) **出血**:脳出血（0.6%）、硬膜下血腫（0.6%）等の出血があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)

4) **QT 間隔延長**：QT 間隔延長（6.0%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照)

5) **心膜炎、心不全、心嚢液貯留**：心膜炎（1.8%）、心不全（1.2%）、心嚢液貯留（頻度不明）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

6) **肝機能障害**：ALT（GPT）上昇（27.4%）、AST（GOT）上昇（24.4%）、ビリルビン上昇（4.8%）、γ-GTP 上昇（0.6%）等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照)

7) **腎障害**：急性腎障害（1.8%）等の腎障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)

8) **消化管穿孔**：消化管穿孔（1.2%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

9) **間質性肺疾患**：間質性肺疾患（0.6%）があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

10) **過敏症**：アナフィラキシー（0.6%）等の重度の過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) **可逆性後白質脳症症候群**：可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、可逆性後白質脳症症候群が疑われる症状（痙攣、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等）が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	10%以上	5~10%未満	5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			汎血球減少症、内出血発生の増加傾向	
心臓障害			心筋炎、洞性頻脈	
血管障害			低血圧、高血圧、起立性低血圧、塞栓症	
眼障害			霧視、羞明、眼乾燥、視力低下、結膜出血、網膜出血	眼窩周囲浮腫
胃腸障害	下痢、悪心	便秘、嘔吐	口内炎、腹痛、口内乾燥、口腔内出血、消化不良、胃食道逆流性疾患、口腔粘膜水疱形成、大腸炎	上腹部痛、下部消化管出血
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、発熱	末梢性浮腫、無力症、倦怠感、粘膜の炎症、末梢腫脹、疼痛	顔面浮腫
感染症及び寄生虫症			クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、医療機器関連感染、口腔カンジダ症、上気道感染	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難、咳嗽、鼻出血、労作性呼吸困難、しゃっくり	低酸素症、急性前骨髄球性白血病分化症候群、胸水
皮膚及び皮下組織障害			発疹、皮膚疼痛、そう痒症、点状出血、薬疹、皮膚色素過剰、急性熱性好中球性皮膚症、皮膚炎、丘疹性皮疹、紫斑、斑状皮疹、蕁麻疹	
傷害、中毒及び処置合併症			転倒	
筋骨格系及び結合組			筋肉痛、関節	

織障害			痛、四肢痛、筋力低下、筋痙縮	
代謝及び栄養障害			食欲減退、低ナトリウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高血糖、高尿酸血症、脱水、高リン酸塩血症	
神経系障害		頭痛	味覚異常、浮動性めまい、錯感覚、異常感覚、末梢性ニューロパチー、知覚過敏、末梢性感覚ニューロパチー、感覚鈍麻、神経痛、傾眠、痙攣発作	
精神障害			不眠症	
生殖系及び乳房障害			腟出血	
臨床検査	ALP 増加	CK（CPK）増加	LDH 増加、血中クレアチニン増加、トランスアミナーゼ上昇、リンパ球数減少、体重減少、アミラーゼ増加、駆出率減少、体重増加、血中リン減少	国際標準比増加、肝機能検査値上昇

1.8.4.5.1　副作用の設定根拠

CL-0101 試験，CL-0102 及び CL-0301 試験を併合した「併合 R/R AML 安全性解析対象集団」に基づき，安全性評価を行い，重要な特定されたリスクを重大な副作用として記載した。また，その他の副作用は，「併合 R/R AML 安全性解析対象集団」のうち，ギルテリチニブ 120 mg 群の臨床試験成績において 2 例以上認められた副作用を記載し，重大な副作用に発現頻度とともに記載した副作用（PT：基本語）は，その他の副作用に記載しなかった。副作用の発現頻度は CL-

0301 試験に基づき記載し，CL-0301 試験以外で認められた副作用は「頻度不明」として記載した。

1.8.4.6　高齢者への投与

高齢者への投与
一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

1.8.4.6.1　高齢者への投与の設定根拠

CL-0101 試験，CL-0102 試験及び CL-0301 試験を併合した「併合 R/R AML 安全性解析対象集団」において，65 歳未満（非高齢者，246/444 例）及び 65 歳以上（高齢者，198/444 例）を対象に有害事象の発現状況を比較したところ，ギルテリチニブ群全体（65 歳未満 98.8%［243/246 例］,65 歳以上 99.5%［197/198 例］）及びギルテリチニブ 120 mg 群（65 歳未満 98.6%［142/144 例］,65 歳以上 99.0%［96/97 例］）ともに，同程度であった。しかしながら，高齢者では生理機能が低下しているため，一般的な注意喚起の記載をした。

1.8.4.7　妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) **妊婦等**：本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［動物試験（ラット）において、臨床曝露量未満に相当する用量で胎児発育抑制、胚・胎児死亡及び催奇形性が認められている。また、マウスにおいて遺伝毒性が認められている。］
(2) **授乳婦**：授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。］

1.8.4.7.1　妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠

ギルテリチニブのラットを用いた胚・胎児発生毒性試験（投与量：0，0.3，3，10 及び 30 mg/kg/日）では，30 mg/kg/日の群の母体では体重及び摂餌量の減少が認められた。胎児においては，30 mg/kg/日の群で着床後死亡率の増加，胎児体重減少，胎盤重量減少及び骨化数（胸骨分節，仙尾椎）の減少が認められた。外表異常所見として，全身性浮腫，局所性浮腫，外脳，口唇裂，口蓋裂，短尾及び臍ヘルニアが認められた。内臓異常所見として，小眼球，心房腔拡張，心室腔拡張，心室中隔膜性部欠損，右心室低形成，腎臓欠損，腎臓癒合，異常回転腎，腎臓位置異

常，腎臓形態異常，腎臓小型化，副腎位置異常及び卵巣位置異常が認められた。骨格異常所見として，胸骨裂，肋骨欠損，肋骨癒合，頸椎弓癒合，頸椎配列異常及び胸椎欠損が認められた。また，同投与量では内臓及び骨格変異所見が高頻度で認められた。

以上，ギルテリチニブは胎児発育抑制作用，胚・胎児致死作用及び催奇形性作用が報告されていること，さらに動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されていることから記載した。

1.8.4.8　小児等への投与

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

1.8.4.8.1　小児等への投与の設定根拠

低出生体重児、新生児、乳児又は小児への使用経験がないため記載した。

1.8.4.9　過量投与

過量投与

症状：臨床試験において、1 日 1 回 200mg を超える用量で本剤を反復投与した際に、肝機能検査値異常（AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加）、CK（CPK）増加及び QT 間隔延長等の副作用の発現頻度が高くなることが報告されている。

処置：過量投与が認められた場合には、患者の状態を観察し、適切な対症療法を行うこと。

1.8.4.9.1　過量投与の設定根拠

外国人患者では，CL-0101 試験においてギルテリチニブ 450 mg/日までの投与経験があり，450 mg/日を投与された患者 2/3 例（66.7%）に DLT（Grade 3 の下痢 1 例，Grade 3 の AST 増加）が認められ，MTD は 300 mg/日とされた。一方，日本人患者では，CL-0102 試験においてギルテリチニブ 300 mg/日までの投与経験があり，300 mg/日を投与された患者 2/2 例（100.0%）に DLT（Grade 2 及び 3 の乳酸脱水素酵素増加 1 例，Grade 3 の失神 1 例，Grade 3 のアミラーゼ増加 1 例，Grade 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例）が認められ，MTD は 200 mg/日とされた。

また，血漿中ギルテリチニブ濃度依存的に発現頻度が高くなることが想定される有害事象として QT 間隔延長，肝機能検査値異常及び血中クレアチンホスホキナーゼ等の生化学検査値の上昇が報告されている。これら臨床試験成績に基づき，記載した。

1.8.4.10 適用上の注意

適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

1.8.4.10.1　適用上の注意の設定根拠

薬剤交付時については，通知に基づき設定した。また服用時については，本剤は，一般的に大型の剤形と考えられることから，服用上の一般的な注意として記載した。

1.8.4.11 その他の注意

その他の注意
イヌ反復経口投与毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で眼への影響（眼底色調異常、並びに網膜における光干渉断層計検査による高反射性変化、局所的菲薄化及び病理組織学的な空胞化）が認められている。

1.8.4.11.1　その他の注意の設定根拠

イヌ反復経口投与毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で眼への影響（眼底色調異常、並びに網膜における光干渉断層計検査による高反射性変化、局所的菲薄化及び病理組織学的な空胞化）が認められている。臨床試験では臨床的に問題となる眼科所見は認められていなかったものの，非臨床試験で認められた所見は，臨床曝露量未満に相当する用量での変化であったこと，イヌに対する本薬の投与継続により網膜に対する影響が重篤化する可能性が否定できないことから，現時点において本薬の眼に対する影響について明確に結論付けることは困難であると考え，以上の非臨床試験結果を記載した。

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　JAN

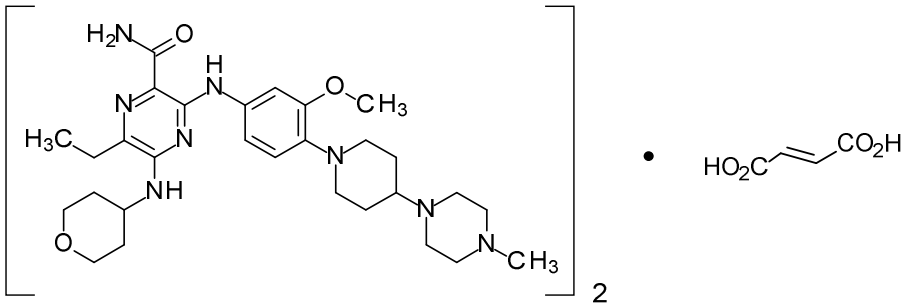
平成 28 年 4 月 27 日開催の医薬品名称専門協議において医薬品一般的名称届出事項として審議され，平成 28 年 8 月 5 日付薬生薬審査発 0805 第 3 号にて通知された。

JAN：
（日本名）ギルテリチニブフマル酸塩
（英 名）Gilteritinib Fumarate

化学名：
（日本名）6-エチル-3-{3-メトキシ-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}-5-[(オキサン-4-イル)アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド　ヘミフマル酸塩

（英 名） 6-Ethyl-3-{3-methoxy-4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]anilino}-5-[(oxan-4-yl)amino]pyrazine-2-carboxamide hemifumarate

構造式：



1.9.2　INN

r-INN：gilteritinib

本薬の遊離塩基として，r-INN List 74，WHO Drug Information，2015 年 29 巻 3 号 400-401 頁に収載されている。

薬生薬審発０８０５第３号
平 成 ２ ８ 年 ８ 月 ５ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

（別表１）INN との整合性が図られる可能性のあるもの

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表１）

登録番号　27-4-A1

JAN（日本名）: 炭酸カルシウム（^{13}C）

JAN（英　名）: Calcium Carbonate (^{13}C)

$Ca^{13}CO_3$

(^{13}C)炭酸カルシウム

Calcium (^{13}C)carbonate

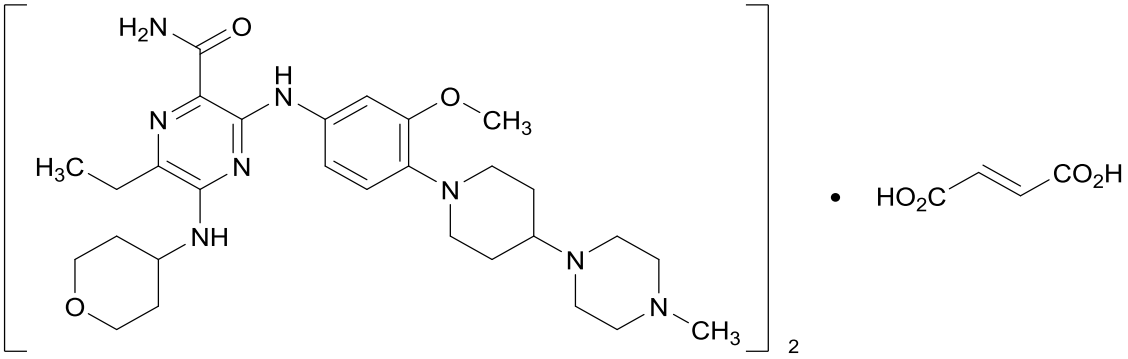
（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　27-4-B6

JAN（日本名）：ギルテリチニブフマル酸塩

JAN（英　名）：Gilteritinib Fumarate



$(C_{29}H_{44}N_8O_3)_2 \cdot C_4H_4O_4$

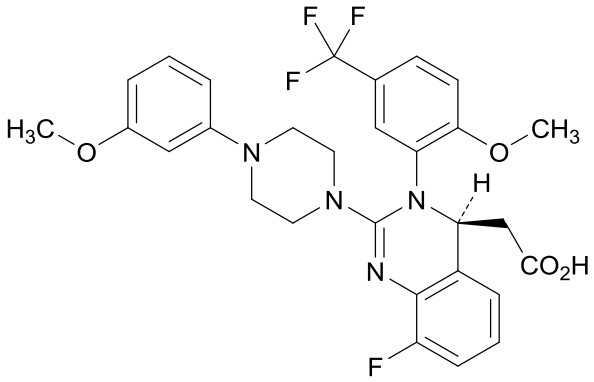
6-エチル-3-{3-メトキシ-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}-5-[(オキサン-4-イル)アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド　ヘミフマル酸塩

6-Ethyl-3-{3-methoxy-4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]anilino}-5-[(oxan-4-yl)amino]pyrazine-2-carboxamide hemifumarate

登録番号　27-4-B7

JAN（日本名）：レテルモビル

JAN（英　名）：Letermovir



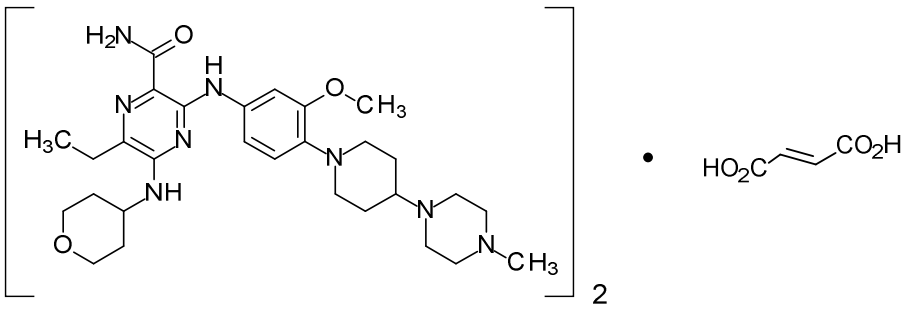
$C_{29}H_{28}F_4N_4O_4$

(4*S*)-2-{8-フルオロ-2-[4-(3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]-3-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロキナゾリン-4-イル}酢酸

(4*S*)-2-{8-Fluoro-2-[4-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}acetic acid

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	6-Ethyl-3-{3-methoxy-4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]anilino}-5-[(oxan-4-yl)amino]pyrazine-2-carboxamide hemifumarate （別名：ギルテリチニブフマル酸塩）及びその製剤
構造式	
効能・効果	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
用法・用量	通常，成人にはギルテリチニブとして 120mg を 1 日 1 回経口投与する。なお，患者の状態により適宜増減するが，1 日 1 回 200mg を超えないこと。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ギルテリチニブフマル酸塩 製剤：ゾスパタ錠 40 mg （1 錠中ギルテリチニブ 40 mg を含有する錠剤）

毒性

単回投与毒性

動物種	性別	投与経路	概略の致死量（mg/kg）
ラット	♂♀	経口	≥300 mg/kg
イヌ	♂	経口	≥1000 mg/kg
マウス	♂	腹腔内	≥500 mg/kg（予備試験成績）
マウス	♂	経口	≥1000 mg/kg（予備試験成績）

反復投与毒性（その 1）

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
ラット	13 週	経口	0，2.5，5，10，20	<2.5	リンパ・造血系： ≥2.5 mg/kg：白血球数，リンパ球数，γ-グロブリン分画及び脾臓重量の減少 ≥5 mg/kg：赤血球数の増加，MCV 及び MCH の減少，脾臓，下顎リンパ節あるいは腸間膜リンパ節の微小肉芽腫，下顎リンパ節，パイエル板あるいは胸腺のリンパ球壊死 ≥10 mg/kg：胸腺重量の減少，胸腺あるいは脾臓白脾髄の萎縮 20 mg/kg：好酸球数，大型非染色細胞数，好塩基球の数及び比率の減少，腸間膜リンパ節中のリンパ濾胞の萎縮，胸骨髄及び大腿骨髄の細胞数減少，好中球の数及び比率の増加 肺： ≥10 mg/kg：肺の泡沫細胞集簇（リン脂質症） 消化管： ≥10 mg/kg：回腸及び盲腸あるいは十二指腸（20 mg/kg/日の群の死亡例のみ）の粘膜上皮微小空胞化 肝臓： ≥5 mg/kg：アルブミンの濃度及び分画，A/G 比あるいはトリグリセリドの減少 ≥10 mg/kg：ALT 及び AST の増加 20 mg/kg：死亡例の肝臓のクッパー細胞の肥大及び中間帯空胞化 腎臓： 20 mg/kg：尿中グルコースの陽性率及び尿量の増加，尿 pH の減少，尿潜血反応陽性，クロライドの減少，腎臓重量の増加，メサンギウム基質の増加，尿細管の好塩基性変化及び硝子滴，硝子円柱，腎乳頭部の浮腫性変化，髄質尿細管の空胞化（一部はリン脂質症） 眼： 20 mg/kg：水晶体前嚢の混濁（細隙灯顕微鏡検査），脈絡膜，毛様体，虹彩及び／又は結膜の炎症細胞の浸潤 ほか： ≥2.5 mg/kg：低体重，体重増加抑制 ≥5 mg/kg：摂餌量の減少 20 mg/kg：自発運動の減少，便量の減少，死亡例の低体温，蒼白，緩徐呼吸，流涙，赤色尿，腎臓の細菌コロニー，好中球浸潤，尿細管の壊死及び化膿性炎症，盲腸の細菌コロニー，心臓の左心房

					の炎症及び細菌性血栓

反復投与毒性（その 2）

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
イヌ	4 週あるいは 13 週（別々の試験）	経口	4 週 ♂： 0，1（4 週間）， 10（12 日間）， 100（4 日間）， 1000（2 日間） ♂ 追加： 0，2.5， 5 ♀： 0，1， 2.5，5 13 週 0，1， 2.5，5	1	リンパ・造血系： ≥2.5 mg/kg：胸腺の萎縮（4 週間試験の 2.5 及び 5 mg/kg，13 週間試験の 5 mg/kg），腸間膜リンパ節，下顎リンパ節，胸腺あるいはパイエル板のリンパ球壊死（4 週間試験の 2.5 mg/kg 以上，13 週間試験の 5 mg/kg，後者は下顎リンパ節のみ），血小板数及びグロブリン濃度の増加（両試験の 2.5 及び 5 mg/kg），アルブミンの濃度及び分画の減少（両試験の 2.5 mg/kg 以上），白血球数，好中球の数及び比率，単球数あるいは好塩基球数及び大型非染色細胞数の増加（13 週間試験） ≥5 mg/kg：胸骨髄及び大腿骨髄の細胞数減少（4 週間試験は 100 mg/kg まで），血小板数，リンパ球の数及び比率，好酸球の数及び比率の減少（4 週間試験の 10 mg/kg 以上及び 13 週間試験の 5 mg/kg の生存例あるいは死亡・瀕死屠殺例），骨髄中有核細胞数の減少（13 週間試験の 5 mg/kg の瀕死屠殺例），赤血球数，ヘモグロビン濃度及び／又はヘマトクリット値の減少，網赤血球比の増加，脾臓重量の減少，腸間膜リンパ節，脾臓白脾髄及びパイエル板のリンパ球減少（13 週間試験の 5 mg/kg），胸腺重量の減少（4 週間試験の 5 mg/kg），パイエル板の泡沫細胞の増加（4 週間試験の 5 及び 1000 mg/kg），好中球の数及び比率の増加（4 週間試験の 5 mg/kg 以上） ≥10 mg/kg：白血球数，単球の数及び比率，好塩基球の数及び比率あるいは大型非染色細胞の数及び比率の増加 100 mg/kg：網赤血球比の減少 肺： ≥2.5 mg/kg：肺の水腫，限局性の肺胞出血，限局性の間質線維化，炎症細胞浸潤，肺胞のフィブリン様物質沈着，肺胞上皮の肥大／過形成（13 週間試験） 5 mg/kg：死亡及び瀕死屠殺例の鼻出血（瀕死屠殺例のみ），肺重量の増加及び気管支内の細胞残屑（13 週間試験） ≥10 mg/kg：死亡及び瀕死屠殺例の肺の泡沫細胞集簇，うっ血，出血，水腫及び好中球浸潤 消化管： ≥2.5 mg/kg：便潜血反応陽性，ALP の増加，アルブミンの濃度及び分画の減少（両試験），臼歯あるいは切歯の歯槽及び歯肉の炎症（13 週間試験） 5 mg/kg：嘔吐，下痢，赤色便，十二指腸の粘膜上皮の肥大，回腸，結腸及び／又は直腸の杯細胞の肥大及び増加（4 週間試験） ≥10 mg/kg：軟便，下痢，赤色便，肛門周囲の汚

							れ，うっ血（空腸），びらん（食道），潰瘍（十二指腸）あるいは出血（胃，十二指腸，回腸，空腸，盲腸，結腸あるいは直腸） 肝臓： ≥2.5 mg/kg：AST の増加（両試験） 5 mg/kg：肝臓重量の増加，肝臓の肝細胞の空胞化及び萎縮，血管周囲単核細胞浸潤，クッパー細胞のヘモジデリン沈着，胆嚢の漿膜の限局性出血及び粘膜の肥大／粘液の分泌亢進（13 週間試験），ALP，トリグリセリド，総コレステロールあるいはリン脂質の増加，APTT の延長，総蛋白の増減あるいはグルコース，アルブミン濃度，アルブミン分画あるいは A/G 比の減少（4 週間あるいは 13 週間試験） ≥10 mg/kg：γ-グルタミルトランスフェラーゼ，トリグリセリドあるいはグルコースの増加，総コレステロール，リン脂質あるいはグロブリン濃度の減少 100 mg/kg：胆嚢粘膜の出血 1000 mg/kg：ALT の増加 腎臓： ≥2.5 mg/kg：無機リン及びカルシウムの減少（4 週間試験） 5 mg/kg：尿潜血反応陽性率，尿沈渣中赤血球陽性率及び尿中蛋白質濃度の増加（両試験），無機リン，カルシウム及びカリウムの減少，ナトリウムの尿中排泄量増加，尿中グルコース陽性率増加，血清中グルコース減少，尿素窒素の増加，腎臓重量の増加，腎臓の皮髄境界部尿細管の空胞化，髄質及び腎盂の炎症細胞浸潤，遠位尿細管拡張，尿細管再生，髄質の限局性うっ血（13 週間試験） ≥10 mg/kg：グルコースの減少，尿素窒素及びクレアチニンの増加，血清中電解質の変化，腎臓の単核細胞の浸潤あるいは尿細管の拡張・再生 膀胱： 5 mg/kg：膀胱の移行上皮の空胞化（13 週間試験） 眼： 5 mg/kg：眼底検査にてタペタム領域の視神経乳頭上方に水平方向に帯状に広がる眼底色調異常（暗色），光干渉断層計検査にて外境界膜と網膜色素上皮の間の局所的に高反射性を示す変化（両試験），網膜の桿状体錐状体層／外顆粒層の空胞化，光干渉断層計検査にて外顆粒層の局所的に高反射性を示す変化及び外顆粒層の局所的な菲薄化（13 週間試験） 上皮系組織： 2.5 mg/kg：一般状態観察にて足蹠のびらん（13 週間試験） 5 mg/kg：死亡・瀕死屠殺例の一般状態観察にて足蹠あるいは口腔粘膜のびらん及び歯肉潰瘍，生存例の一般状態観察にて足蹠，口腔粘膜，顔面あるいは後肢皮膚のびらん，顔面皮膚の痂皮，頬部及び頸部の腫脹，瀕死屠殺例，死亡例あるいは生

						存例の病理組織学的検査にて口腔粘膜の棘細胞症あるいは潰瘍／炎症，皮膚の棘細胞症，痂皮あるいは潰瘍／炎症，足蹠の棘細胞症，痂皮あるいは潰瘍／炎症あるいは涙腺の萎縮（13 週間試験） 100 mg/kg：瀕死屠殺例の一般状態観察及び病理組織学的検査にて口腔粘膜の潰瘍 ほか： ≥2.5 mg/kg：体重減少（4 週間試験） 5 mg/kg：体重及び摂餌量の減少，死亡及び瀕死屠殺例で体温上昇，頻呼吸，自発運動の減少，横臥位，口腔粘膜の蒼白，流涎，刺激に対する反応の減少あるいは接触反応の消失（13 週間試験） ≥10 mg/kg：摂餌量の減少，自発運動の減少，横臥位，腹臥位，刺激に対する反応の減少，接触反応の消失，喘ぎ呼吸あるいは口腔粘膜の蒼白

副作用	再発又は治療抵抗性急性骨髄性白血病患者を対象とした海外第 1/2 相試験［CL-0101］，国内第 1 相試験［CL-0102］及び国際共同第 3 相試験［CL-0301］においてギルテリチニブを投与した患者における副作用発現例数（発現率）　350/444 例（78.8%） 下痢　65 例（14.6%） 貧血　55 例（12.4%）疲労　53 例（11.9%） 悪心　45 例（10.1%） 血小板減少症　41 例（9.2%） 等 臨床検査値異常発現例数（発現率）　212/444 例（47.7%） アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　77 例（17.3%） アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加　77 例（17.3%） 血中クレアチンホスホキナーゼ増加　47 例（10.6%） 血小板減少　46 例（10.4%） 血中アルカリホスファターゼ増加　33 例（7.4%） 等
会社	アステラス製薬株式会社　　製剤：製造

ギルテリチニブフマル酸塩

添付資料一覧

（2018年[redacted]月[redacted]日版）

アステラス製薬株式会社

第3部　品質に関する文書
3.2 データ又は報告書
3.2.S　原薬

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.S.1.1	-	ギルテリチニブフマル酸塩原薬 一般情報　名称	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.S.1.2	-	ギルテリチニブフマル酸塩原薬 一般情報　構造	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.S.1.3	-	ギルテリチニブフマル酸塩原薬 一般情報　一般特性	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.S.2.1	-	ギルテリチニブフマル酸塩原薬 製造　製造業者	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　合成技術研究所 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.S.2.2	-	ギルテリチニブフマル酸塩原薬 製造　製造方法及びプロセス・コントロール	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　合成技術研究所 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.S.2.3	-	ギルテリチニブフマル酸塩原薬 製造　原材料の管理	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　合成技術研究所 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.S.2.4	-	ギルテリチニブフマル酸塩原薬 製造　重要工程及び重要中間体の管理	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　合成技術研究所 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.S.2.5	-	ギルテリチニブフマル酸塩原薬 製造　プロセス・バリデーション／プロセス評価	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　合成技術研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.S.2.6	-	ギルテリチニブフマル酸塩原薬 製造　製造工程の開発の経緯	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　合成技術研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.S.3.1	-	ギルテリチニブフマル酸塩原薬 特性　構造その他の特性の解明	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.S.3.2	-	ギルテリチニブフマル酸塩原薬 特性　不純物	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　合成技術研究所 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.S.4.1	-	ギルテリチニブフマル酸塩原薬 原薬の管理　規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.S.4.2	-	ギルテリチニブフマル酸塩原薬 原薬の管理　試験方法（分析方法）	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.S.4.3	-	ギルテリチニブフマル酸塩原薬 原薬の管理　試験方法（分析方法）のバリデーション	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.S.4.4	-	ギルテリチニブフマル酸塩原薬 原薬の管理　ロット分析	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.S.4.5	-	ギルテリチニブフマル酸塩原薬 原薬の管理　規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.S.5	-	ギルテリチニブフマル酸塩原薬 標準品又は標準物質	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.S.6	-	ギルテリチニブフマル酸塩原薬 容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.S.7.1	-	ギルテリチニブフマル酸塩原薬 安定性　安定性のまとめ及び結論	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.S.7.2	-	ギルテリチニブフマル酸塩原薬 安定性　承認後の安定性試験計画の作成及び実施	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.S.7.3-1	-	ギルテリチニブフマル酸塩原薬 安定性　安定性データ （長期保存試験及び加速試験）	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.S.7.3-2	-	ギルテリチニブフマル酸塩原薬 安定性　安定性データ （苛酷試験）	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.S.7.3-3	-	ギルテリチニブフマル酸塩原薬 安定性　安定性データ （強制劣化試験）	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無

3.2.P　製剤

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.P.1	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 製剤及び処方	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　製剤研究所	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.2.1	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 製剤開発の経緯　製剤成分	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　製剤研究所	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.2.2	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 製剤開発の経緯　製剤	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　製剤研究所	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.2.3	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 製剤開発の経緯　製造工程の開発の経緯	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　製剤研究所	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.2.4	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 製剤開発の経緯　容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　製剤研究所	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.2.5	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 製剤開発の経緯　微生物学的観点からみた特徴	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.2.6	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 製剤開発の経緯　溶解液や使用時の容器／用具との適合性	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　製剤研究所	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.3.1	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 製造　製造者	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　製剤研究所	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.3.2	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 製造　製造処方	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　製剤研究所	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.3.3	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 製造　製造工程及びプロセス・コントロール	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　製剤研究所	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.3.4	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 製造　重要工程及び重要中間体の管理	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　製剤研究所	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 （国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.P.3.5	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 製造　プロセス・バリデーション／プロセス評価	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　製剤研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.4.1	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 添加剤の管理　規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.4.2	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 添加剤の管理　試験方法 (分析方法)	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.4.3	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 添加剤の管理　試験方法 (分析方法) のバリデーション	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.4.4	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 添加剤の管理　規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.4.5	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 添加剤の管理　ヒト又は動物起源の添加剤	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.4.6	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 添加剤の管理　新規添加剤	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.5.1	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 製剤の管理　規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.5.2	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 製剤の管理　試験方法 (分析方法)	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.5.3	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 製剤の管理　試験方法 (分析方法) のバリデーション	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.5.4	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 製剤の管理　ロット分析	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.5.5	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 製剤の管理　不純物の特性	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.5.6	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 製剤の管理　規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.6	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 標準品又は標準物質	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.7	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　製剤研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.8.1	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 安定性　安定性のまとめ及び結論	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.8.2	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 安定性　承認後の安定性試験計画の作成及び実施	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.8.3-1	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 安定性　安定性データ （長期保存試験及び加速試験）	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.8.3-2	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 安定性　安定性データ （苛酷試験及び光安定性試験）	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
3.2.P.8.3-3	－	ギルテリチニブ錠 40 mg 安定性　安定性データ （安定性試験のみに使用した試験方法（分析方法）のバリデーション）	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部　物性研究所	2[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無

3.2.A　その他

該当なし

3.2.R　各極の要求資料
該当なし

3.3　参考文献
該当なし

第4部　非臨床試験報告書
4.2　試験報告書
4.2.1　薬理試験
4.2.1.1　効力を裏付ける試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.1.1-1	2215-PH-0006	Inhibitory effect of ASP2215 hemifumarate on various tyrosine kinases	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
4.2.1.1-2	2215-PH-0017	Inhibitory effect of ASP2215 hemifumarate on AXL and LTK kinases	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
4.2.1.1-3	2215-PH-0001	Inhibitory effect of ASP2215 on EML4-ALK variant 1 enzyme	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pharmacology Research Laboratories Astellas Pharma Inc.	国内	－	評価資料	無
4.2.1.1-4	2215-PH-0009	Effect of ASP2215 Hemifumarate on the Growth of Ba/F3 Cells Expressing FLT3 (D835H, ITD, D835Y, and ITD-D835Y)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pharmacology Research Laboratories Astellas Pharma Inc.	国内	－	評価資料	無
4.2.1.1-5	2215-PH-0015	Inhibitory Effect of ASP2215 Hemifumarate on Phosphorylation of FLT3, STAT5, AKT and ERK in Ba/F3 Cells Expressing FLT3-ITD, FLT3-D835Y or FLT3-ITD-D835Y	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Research Portfolio & Science Astellas Pharma Inc.	国内	－	評価資料	無
4.2.1.1-6	2215-PH-0008	Effect of ASP2215 Hemifumarate on the Growth of MV4-11 Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pharmacology Research Laboratories Astellas Pharma Inc.	国内	－	評価資料	無
4.2.1.1-7	2215-PH-0010	Inhibitory effect of ASP2215 hemifumarate on phosphorylation of FLT3 in MV4-11 Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pharmacology Research Laboratories Astellas Pharma Inc.	国内	－	評価資料	無
4.2.1.1-8	2215-PH-0014	Inhibitory Effect of ASP2215 Hemifumarate on Phosphorylation of STAT5, AKT, and ERK in MV4-11 Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Research Portfolio & Science Astellas Pharma Inc.	国内	－	評価資料	無
4.2.1.1-9	2215-PH-9004	Effect of ASP2215 Hemifumarate on Cell Cycle Distribution of MV4-11 Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Research Portfolio & Science Astellas Pharma Inc.	国内	－	参考資料	無
4.2.1.1-10	2215-PH-9005	Apoptosis Induction by ASP2215 Hemifumarate in MV4-11 Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Research Portfolio & Science Astellas Pharma Inc.	国内	－	参考資料	無
4.2.1.1-11	2215-PH-0011	Antitumor activity of once-daily oral administration of ASP2215 hemifumarate in an MV4-11 xenograft model	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pharmacology Research Laboratories Astellas Pharma Inc.	国内	－	評価資料	無
4.2.1.1-12	2215-PH-9006	Inhibitory Effect of ASP2215 Hemifumarate on Phosphorylation of FLT3 and STAT5 in MV4-11 Xenografted Tumors	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Research Portfolio & Science Astellas Pharma Inc.	国内	－	参考資料	無

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.1.1-13	2215-PH-0021	Effect of ASP2215 Hemifumarate on Tumor Growth and Survival of Mice Xenografted with MV4-11 Cells in Tibia	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Research Portfolio & Science Astellas Pharma Inc.	国内	－	評価資料	無
4.2.1.1-14	2215-PH-0016	Time-course Change of Plasma and Intratumoral Concentrations of ASP2215 After a Single Oral Dosing of ASP2215 Hemifumarate in an MV4-11 Xenograft Model	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Research Portfolio & Science Astellas Pharma Inc. [redacted]	国内	－	評価資料	無

4.2.1.2　副次的薬理試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.1.2-1	2215-PH-0003	Effect of ASP2215 on the growth of EML4-ALK (variant 1-3) expressing 3T3 cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pharmacology Research Laboratories Astellas Pharma Inc.	国内	－	評価資料	無
4.2.1.2-2	2215-PH-0002	Effect of ASP2215 on the growth of NCI-H2228 cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pharmacology Research Laboratories Astellas Pharma Inc.	国内	－	評価資料	無
4.2.1.2-3	2215-PH-0004	Inhibitory Effect of ASP2215 on Phosphorylation of ALK in NCI-H2228 Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pharmacology Research Laboratories Astellas Pharma Inc.	国内	－	評価資料	無
4.2.1.2-4	2215-PH-0007	Affinity of ASP2215 Hemifumarate to Various Receptors, Ion Channels, Transporters and Effect of ASP2215 hemifumarate on Enzyme Reactions	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
4.2.1.2-5	2215-TX-0007	Functional Study of ASP2215 Hemifumarate to $5HT_{2B}$ Receptor	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無

4.2.1.3　安全性薬理試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.1.3-1	2215-PT-0003	Safety Pharmacology Study of ASP2215 Hemifumarate on the Central Nervous System in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
4.2.1.3-2	2215-PT-0004	Safety Pharmacology Study of ASP2215 Hemifumarate on the Central Nervous System in Rats -Reversibility Study-	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
4.2.1.3-3	2215-PT-0001	Effects of ASP2215 Hemifumarate on the hERG Current in HEK293 Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.1.3-4	2215-PT-0002	Safety Pharmacology Study of ASP2215 Hemifumarate on the Central Nervous, Cardiovascular, and Respiratory Systems in Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
4.2.1.3-5	2215-PT-0006	Effects of ASP2215 Hemifumarate on Cardiac Ion Channels ($Na_V1.5$, $Ca_V1.2$, $K_V7.1$/minK, $K_V4.3$, and $K_{ir}2.1$) in Stably Expressing Cell Lines	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
4.2.1.3-6	2215-PT-0008	Effects of ASP2215 Hemifumarate on hERG Trafficking in hERG-transfected HEK293 Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
4.2.1.3-7	2215-PT-0007	Evaluation of the Effect of ASP2215 Hemifumarate on Action Potential Duration in Ex-Vivo Human Ventricular Purkinje Fibers from Normal Male Donors	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料	無
4.2.1.3-8	2215-PT-0009	Concentration Analysis of ASP2215 for APD Study in Ex-Vivo Human Ventricular Purkinje Fibers (Study No. 0012-0004-151007)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	参考資料	無
4.2.1.3-9	2215-PT-0010	Concentration Analysis of ASP2215 for APD Study in Ex-Vivo Human Ventricular Purkinje Fibers (Study No. 0012-0004-151007) (2)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	参考資料	無
4.2.1.3-10	2215-PT-0012	Concentration Analysis of ASP2215 for APD Study in Ex-Vivo Human Ventricular Purkinje Fibers (Study No. 0012-0004-151007) (3)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	参考資料	無

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
該当なし

4.2.2 薬物動態試験
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.2.1-1	2215-ME-4001	Validation of an Analytical Method for the Determination of ASP2215 by LC-MS/MS in Plasma and Tumor from MV4-11 Xenograft Model Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
4.2.2.1-2	2215-ME-5005	Partial Validation of the Method for the Determination of ASP2215 in Mouse Plasma Using High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	－	評価資料	無
4.2.2.1-3	2215-ME-5006	Partial Validation of the Method for the Determination of ASP2215 in Mouse Plasma Using High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry: Long-Term Stability	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	－	評価資料	無
4.2.2.1-4	2215-ME-5007	Partial Validation of the Method for the Determination of ASP2215 in Mouse Plasma Using High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (2)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	－	評価資料	無

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.2.1-5	2215-ME-0005	Validation of a Method for Determining ASP2215 in Rat Plasma Using High-performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	アステラスリサーチテクノロジー株式会社	国内	－	評価資料	無
4.2.2.1-6	2215-ME-5001	Validation of the Method for the Determination of ASP2215 in Rat Plasma Using High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	－	評価資料	無
4.2.2.1-7	2215-ME-5003	Validation of the Method for the Determination of ASP2215 in Rat Plasma Using High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry: Long-Term Stability	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	－	評価資料	無
4.2.2.1-8	2215-ME-5008	Partial Validation of the Method for the Determination of ASP2215 in Rat Plasma Using High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (2)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	－	評価資料	無
4.2.2.1-9	2215-ME-5012	Partial validation of a bioanalytical method for determining ASP2215 in rat plasma for toxicokinetic studies using liquid chromatography with tandem mass spectrometry	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
4.2.2.1-10	2215-ME-5013	Validation of a bioanalytical method for determining ASP2215 in rat plasma for toxicokinetic studies using liquid chromatography with tandem mass spectrometry—Long-term stability study for 3 months	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
4.2.2.1-11	2215-ME-5010	Validation of a bioanalytical method for determining ASP2215 in rabbit plasma for toxicokinetic studies using liquid chromatography with tandem mass spectrometry	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
4.2.2.1-12	2215-ME-5011	Validation of a bioanalytical method for determining ASP2215 in rabbit plasma for toxicokinetic studies using liquid chromatography with tandem mass spectrometry —Long-term stability study for 3 months	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
4.2.2.1-13	2215-ME-0006	Validation of a Method for Determining ASP2215 in Dog Plasma Using High-performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	アステラスリサーチテクノロジー株式会社	国内	－	評価資料	無
4.2.2.1-14	2215-ME-5002	Partial Validation of the Method for the Determination of ASP2215 in Dog Plasma Using High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	－	評価資料	無
4.2.2.1-15	2215-ME-5004	Partial Validation of the Method for the Determination of ASP2215 in Dog Plasma Using High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry: Long-Term Stability	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	－	評価資料	無
4.2.2.1-16	2215-ME-5009	Partial Validation of the Method for the Determination of ASP2215 in Dog Plasma Using High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (2)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	－	評価資料	無

4.2.2.2 吸収

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.2.2-1	2215-ME-0007	Pharmacokinetics of ASP2215 in Rats after Single Intravenous and Oral Administration of ASP2215 Hemifumarate	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	アステラスリサーチテクノロジー株式会社	国内	－	評価資料	無
4.2.2.2-2	2215-ME-0008	Pharmacokinetics of ASP2215 in Dogs after Single Intravenous and Oral Administration of ASP2215 Hemifumarate	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	アステラスリサーチテクノロジー株式会社	国内	－	評価資料	無
4.2.2.2-3	2215-ME-0027	Blood and Plasma Concentrations and Excretion of Radioactivity After a single Oral Administration of [^{14}C]ASP2215 Hemifumarate to Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無

4.2.2.3 分布

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.2.3-1	2215-ME-0009	Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion in Rats after a Single Oral Administration of [^{14}C]ASP2215 Hemifumarate	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	アステラスリサーチテクノロジー株式会社	国内	－	評価資料	無
4.2.2.3-2	2215-ME-0017	Tissue Distribution of Radioactivity in Pigmented Rats after Single Oral Administration of [^{14}C]ASP2215 Hemifumarate	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
4.2.2.3-3	2215-ME-0025	Quantitative Tissue Distribution of Radioactivity and Metabolite Profile in Eye Balls after Single Oral Administration of [^{14}C]ASP2215 Hemifumarate to Pigmented Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
4.2.2.3-4	2215-ME-0024	Tissue Distribution in Rats after Repeated Oral Administration of [^{14}C]ASP2215 Hemifumarate	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
4.2.2.3-5	2215-ME-0022	Transfer of Radioactivity into Fetuses and Breast Milk in Rats after a Single Oral Administration of [^{14}C]ASP2215 Hemifumarate	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
4.2.2.3-6	2215-ME-0010	*In Vitro* Plasma Protein Binding of ASP2215 in Mice, Rats, Rabbits, Dogs, Monkeys, and Humans	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無

4.2.2.4 代謝

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.2.4-1	2215-ME-0002	*In Vitro* Metabolic Fingerprinting of ASP2215	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	アステラスリサーチテクノロジー株式会社	国内	－	評価資料	無
4.2.2.4-2	2215-ME-0004	Structure Elucidation of ASP2215 Metabolites Formed by Cryopreserved Hepatocytes Using Liquid Chromatography/High-Resolution Mass Spectrometry	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
4.2.2.4-3	2215-ME-0028	Quantitative Metabolite Profiling after a Single Oral Administration of [^{14}C]ASP2215 Hemifumarate to Rats, Dogs, and Humans	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無

4.2.2.5　排泄

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.2.5-1	2215-ME-0026	Sample Collection of Plasma, Urine, Bile and Feces after a Single Oral Administration of [^{14}C]ASP2215 Hemifumarate to Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無

4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用
該当なし

4.2.2.7　その他の薬物動態試験
該当なし

4.2.3　毒性試験
4.2.3.1　単回投与毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.1-1	2215-TX-0001	A Single Oral Dose Toxicity Study of ASP2215 Hemifumarate in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
4.2.3.1-2	2215-TX-3006	Preliminary Single Oral Dose Toxicokinetics Study of AS2582215-FMA in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	参考資料	無
4.2.3.1-3	2215-TX-3003	A Single Oral Dose-Range Finding Study of AS2582215-00 in Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	参考資料	無
4.2.3.1-4	2215-TX-3007	Preliminary Single Oral Dose Toxicokinetics Study of AS2582215-FMA in Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	参考資料	無

4.2.3.2　反復投与毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.2-1	2215-TX-3002	AS2582215-FMのラットでの3日間反復経口投与毒性試験（予備試験）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	アステラスリサーチテクノロジー株式会社 安全性研究部	国内	－	参考資料	無
4.2.3.2-2	2215-TX-3004	AS2582215-FMのラットでの1週間反復経口投与毒性試験（スクリーニング試験）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	アステラスリサーチテクノロジー株式会社 安全性研究部	国内	－	参考資料	無
4.2.3.2-3	2215-TX-0002	A 13-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of ASP2215 Hemifumarate in Rats Followed by a 4-Week Reversibility Study	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
4.2.3.2-4	2215-TX-3005	Preliminary 7-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of AS2582215-00 in Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	参考資料	無
4.2.3.2-5	2215-TX-0003	A 4-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of ASP2215 Hemifumarate in Beagle Dogs Followed by a 4-Week Reversibility Study	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.2-6	2215-TX-0009	A 13-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of ASP2215 Hemifumarate in Beagle Dogs Followed by a 4-Week Reversibility Study	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.3.1-1	2215-TX-3008	Reverse Mutation Test of AS2582215-00 in *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537 and *Escherichia coli* WP2*uvrA* (Screening Study)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Drug Safety Research Div. Astellas Research Technologies Co., Ltd.	国内	－	参考資料	無
4.2.3.3.1-2	2215-TX-3011	Reverse Mutation Test of AS2582215-00 in *Salmonella typhimurium* (Screening Study)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Drug Safety Research Div. Astellas Research Technologies Co., Ltd.	国内	－	参考資料	無
4.2.3.3.1-3	2215-TX-0004	A Bacterial Reverse Mutation Test of ASP2215 Hemifumarate	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
4.2.3.3.1-4	2215-TX-3009	*In Vitro* Micronucleus Test of AS2582215-00 in CHL Cells (Screening Study)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Drug Safety Research Div. Astellas Research Technologies Co., Ltd.	国内	－	参考資料	無
4.2.3.3.1-5	2215-TX-0005	A Chromosomal Aberration Test of ASP2215 Hemifumarate in Cultured Mammalian Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.3.2-1	2215-TX-3010	Micronucleus Test of AS2582215-00 using Peripheral Blood in Mice (Screening Test)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Drug Safety Research Div. Astellas Research Technologies Co., Ltd.	国内	－	参考資料	無
4.2.3.3.2-2	2215-TX-0008	A Micronucleus Test of ASP2215 Hemifumarate in Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

該当なし

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

該当なし

4.2.3.4.3 その他の試験

該当なし

4.2.3.5　生殖発生毒性試験
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
該当なし

4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.5.2-1	2215-TX-0010	Dose-Range Finding Study for Effects of ASP2215 Hemifumarate on Embryo-Fetal Development by Oral Administration in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	参考資料	無
4.2.3.5.2-2	2215-TX-0011	Study for Effects of ASP2215 Hemifumarate on Embryo-Fetal Development by Oral Administration in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無

4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
該当なし

4.2.3.5.4　幼若動物に関する試験
該当なし

4.2.3.6　局所刺激性試験
該当なし

4.2.3.7　その他の毒性試験
4.2.3.7.1　抗原性試験
該当なし

4.2.3.7.2　免疫毒性試験
該当なし

4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験
該当なし

4.2.3.7.4　依存性試験
該当なし

4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験
該当なし

4.2.3.7.6　不純物の毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.7.6-1	2215-TX-0012	A 4-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of「類縁物質A」* in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
4.2.3.7.6-2	2215-TX-0013	A Bacterial Reverse Mutation Test of「類縁物質A」*	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
4.2.3.7.6-3	2215-TX-0014	A Chromosomal Aberration Test of「類縁物質A」* in Cultured Mammalian Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無

4.2.3.7.7　その他の試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.7.7-1	2215-TX-0006	A Phototoxicity Study of ASP2215 Hemifumarate in Balb/c 3T3 Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	参考資料	無

4.3　参考文献

著者，文献名，発行年，巻，頁
American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2014. [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2014 [cited 2015 Jan]. Available from:http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acspc-042151.pdf.
Birg F, Courcoul M, Rosnet O, Bardin F, Pébusque MJ, Marchetto S, et al. Expression of the FMS/KIT-like gene FLT3 in human acute leukemias of the myeloid and lymphoid lineages. Blood 1992;80:2584-93.
Gale RE, Green C, Allen C, Mead AJ, Burnett AK, Hills RK, et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2008;111:2776-84.
Ings RMJ. The melanin binding of drugs and its implications. Drug Metab Rev 1984;15:1183-212.
Kantar Health.TREATMENT ARCHITECTURE: JAPAN LEUKEMIA, ACUTE MYELOID. CancerMPact®Japan 2015, February 2016. (Synix社より使用許諾済み)
McKenna HJ, Stocking KL, Miller RE, Brasel K, De Smedt T, Maraskovsky E, et al. Mice lacking flt3 ligand have deficient hematopoiesis affecting hematopoietic progenitor cells, dendritic cells, and natural killer cells. Blood. 2000;95:3489-97.
Moreno I, Martín G, Bolufer P, Barragán E, Rueda E, Román J, et al. Incidence and prognostic value of FLT3 internal tandem duplication and D835 mutations in acute myeloid leukemia. Haematologica. 2003;88:19-24.
Nebigil CG, Choi D-S, Dierich A, Hickel P, Le Meur M, Messaddeq N et al. Serotonin 2B receptor is required for heart development. Proc Natl Acad Sci USA. 2000;97:9508-13.
Nebigil CG, Hickel P, Messaddeq N, Vonesch J-L, Douchet MP, Monassier L et al. Ablation of serotonin 5-HT_{2B} receptors in mice leads to abnormal cardiac structure and function. Circulation. 2001;103:2973-9.
Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, Fernandez H, Sun Z, Racevskis J, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. N Eng J Med. 2012;366:1079-89.
Schlenk RF, Döhner K. Impact of new prognostic markers in treatment decisions in acute myeloid leukemia. Curr Opin Hematol. 2009;16:98-104.
Schuchardt A, D'Agati V, Larsson-Blomberg L, Costantini F, Pachnis V. Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor Ret. Nature. 1994;367:380-3.
Shah RR. Drug-induced QT interval shortening: potential harbinger of proarrhythmia and regulatory perspectives. Br J Pharmacol. 2010;159:58-69.
Tallman MS. New strategies for the treatment of acute myeloid leukemia including antibodies and other novel agents. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005:143-50.
Wodnar-Filipowicz A. Flt3 ligand: role in control of hematopoietic and immune functions of the bone marrow. News Physiol Sci. 2003;18:247-51.
Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakano Y, Suzuki R, Kodera Y, Miyawaki S, et al. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. Blood. 2001;97:2434-9.
Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Kiyoi H, Naoe T. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations for acute myeloid leukemia: a meta-analysis. Leukemia. 2005;19:1345-9.

＊:新薬承認情報提供時に置き換えた

第5部　臨床試験報告書

5.2　全臨床試験一覧表

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.2	－	全臨床試験一覧表	－	－	－	－	－	評価資料	無

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA） 試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.1.1-1	2215-CL-0113	A Phase 1 Study to Investigate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of ASP2215 in Healthy Adult Subjects	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	2017年1月～2017年3月	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	海外	－	評価資料	無

5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.1.2-1	2215-CL-0110	A Phase 1, Single-dose, Open-label, Randomized Parallel Study to Assess the Relative Bioavailability Between 2 ASP2215 Tablet Formulations in Healthy Adult Subjects	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	2015年7月～2015年10月	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	海外	－	評価資料	無

5.3.1.3 *In Vitro*-*In Vivo*の関連を検討した試験報告書

該当なし

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-1	2215-ME-0015	Validation of an Analytical Method for the Determination of ASP2215 in Human Plasma using LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Bioanalysis-US Astellas Research Institute of America LLC	海外	－	評価資料	無
5.3.1.4-2	2215-ME-0032	Validation of a Low Range Analytical Method for the Determination of ASP2215 in Human Plasma using LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Bioanalysis-US Astellas Research Institute of America LLC	海外	－	評価資料	無
5.3.1.4-3	2215-ME-0033	Validation of an Analytical Method for the Determination of ASP2215 in K_2-EDTA Human Plasma using LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料	無
5.3.1.4-4	2215-ME-0016	Validation of an Analytical Method for the Determination of ASP2215 in Human Urine using LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Bioanalysis-US Astellas Research Institute of America LLC	海外	－	評価資料	無
5.3.1.4-5	2215-ME-0023	Validation of an Analytical Method for the Determination of ASP2215 in Human Plasma Dialysate using LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Bioanalysis-US Astellas Research Institute of America LLC	海外	－	評価資料	無
5.3.1.4-6	2215-ME-0036	Validation of a Low Range Analytical Method for the Determination of ASP2215 in K_2-EDTA Human Plasma using LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料	無
5.3.1.4-7	2215-ME-0035	Validation of an Analytical Method for the Determination of ASP2215 in Human Urine using LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料	無
5.3.1.4-8	2215-ME-0039	Validation of an Analytical Method for the Determination of AS3397391, AS3322943, AS2651096 and ASP2215 in K_2-EDTA Human Plasma using LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料	無
5.3.1.4-9	2215-ME-0037	Cross Validation of Analytical Method for the Determination of ASP2215 in Human Plasma using LC-MS/MS between ARIA BA-US and inVentiv Health	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Bioanalysis-US Astellas Research Institute of America LLC	海外	－	評価資料	無

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書

該当なし

5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.2.2-1	2215-ME-0001	*In Vitro* Metabolic Activity of ASP2215 in Recombinant Human Cytochrome P450 Enzymes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
5.3.2.2-2	2215-ME-0003	Evaluation of the Inhibitory Effect of ASP2215 on the Metabolism of Major CYP-specific Probe Substrates	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	アステラスリサーチテクノロジー株式会社	国内	－	評価資料	無
5.3.2.2-3	2215-ME-0012	Evaluation of Cytochrome P450 Induction Following Exposure of ASP2215 to Primary Cultures of Human Hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料	無

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.2.3-1	2215-ME-0021	*In Vitro* Permeation Study of ASP2215 across a Monolayer of Cultured Caco-2 Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
5.3.2.3-2	2215-ME-0011	Inhibitory effect of ASP2215 on the MDR1-mediated transport of digoxin and transcellular transport of [^{14}C]ASP2215 in human MDR1-expressing cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
5.3.2.3-3	2215-ME-0014	Transcellular Transport of ASP2215 in Human BCRP-expressing Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
5.3.2.3-4	2215-ME-0013	Inhibitory Effect of ASP2215 on the Human Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)-mediated Transport using Vesicular Transport Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
5.3.2.3-5	2215-ME-0018	Inhibitory Effect of ASP2215 on the Human OATP1B1-, OATP1B3-, and OCT1-Mediated Transport, and Transcellular Transport of ASP2215 in Human OATP1B1-, OATP1B3-, and OCT1-expressing Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
5.3.2.3-6	2215-ME-0019	Inhibitory Effect of ASP2215 on the Human OAT1-, OAT3-, and OCT2-Mediated Transport	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
5.3.2.3-7	2215-ME-0020	Inhibitory Effect of ASP2215 on the Human MATE1- and MATE2-K-Mediated Transport	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.3.2-1	2215-CL-0105	A Phase 1 Open-label Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [^{14}C]-ASP2215 in Patients with Advanced Solid Tumors	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	2016年3月～2017年6月	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	海外	－	評価資料	無

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.3.3-1	2215-CL-0106	A Phase 1 Study to Investigate the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ASP2215	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	2015年10月～2016年3月	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	海外	－	評価資料	無
5.3.3.3-2	2215-PK-0003	Comparison of Gilteritinib Plasma Pharmacokinetic Profiles between Japanese and non-Japanese Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia	アステラス製薬株式会社	2017年8月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.3.4-1	2215-CL-0108	A Phase 1 Parallel Design Study to Assess the Effect of Itraconazole, Fluconazole and Rifampin on the Single-dose Pharmacokinetics of ASP2215 in Healthy Subjects	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	2015年4月～2015年9月	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	海外	－	評価資料	無

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.3.5-1	2215-PK-0005	Gilteritinib Population Pharmacokinetic Analysis	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	2018年2月	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	海外	－	評価資料	無

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.4.2-1	2215-PK-0004	Concentration-Safety Analysis of ASP2215 in Japanese Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia Enrolled in 2215-CL-0102	アステラス製薬株式会社	2017年9月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
5.3.4.2-2	2215-PK-0006	Concentration-Safety Analysis of ASP2215 in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (2215-CL-0101, 2215-CL-0102, 2215-CL-0301)	アステラス製薬株式会社	2018年1月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
5.3.4.2-3	2215-PK-0007	Giltertinib Exposure-Efficacy Analysis	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	2018年2月	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	海外	－	評価資料	無

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.1-1	2215-CL-0301	A Phase 3 Open-label, Multicenter, Randomized Study of ASP2215 versus Salvage Chemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) with FLT3 Mutation	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	実施中	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	国内・海外	－	評価資料	無

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.2-1	2215-CL-0101	A Phase 1/2 Open-Label, Dose Escalation Study Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics,and Pharmacodynamics of ASP2215 in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	実施中	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	海外	Lancet Oncol. 2017;18:1061-75.	評価資料	無
5.3.5.2-2	2215-CL-0102	A Phase 1 Open-Label, Dose-Escalation Study Investigating the Safety,Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ASP2215 in Japanese Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia	アステラス製薬株式会社	2014年6月～2016年6月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料	無

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.3-1	－	Integrated Analysis of Efficacy	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	－	－	海外	－	評価資料	無
5.3.5.3-2	－	Integrated Analysis of Safety	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	－	－	海外	－	評価資料	無
5.3.5.3-3	－	Japan-specific Analysis for Study 2215-CL-0301	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	－	－	海外	－	評価資料	無
5.3.5.3-4	－	Japan-specific Analysis of Safety	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	－	－	海外	－	評価資料	無

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.4-1	2215-CL-5101	A Phase 1b/2 Study of ASP2215 in Combination with Erlotinib in Subjects with EGFR Activating Mutation-Positive (EGFRm+) Advanced NSCLC Who Have Acquired Resistance to an EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI)	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	2015年9月～2016年9月	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	国内・海外	－	参考資料	無

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書
該当なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.7	－	患者データ一覧表及び症例記録	アステラス製薬株式会社	－	－	国内・海外	－	評価資料	無

5.4 参考文献

著者，文献名，発行年，巻，頁
Agarwal SK, Mangal N, Menon RM, Freise KJ, Salem AH. Response rates as predictors of overall survival: A meta-analysis of acute myeloid leukemia trials. Journal of Cancer. 2017;8(9):1562-7.
Alymara V, Tzouvara E, Vartholomatos G, Chaidos A, Tsiara S, Bourantas KL. A single-center, retrospective study of management and outcome of 45 elderly AML patients, diagnosed in 2001. J Exp Clin Cancer Res. 2004;23(3):447-54.
Appelbaum FR, Rosenblum D, Arceci RJ, Carroll WL, Breitfeld PP, Forman SJ, et al. End points to establish the efficacy of new agents in the treatment of acute leukemia. Blood. 2007;109(5):1810-6.
Araki D, Wood BL, Othus M, Radich JP, Halpern AB, Zhou Y, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia: time to move toward a minimal residual disease-based definition of complete remission? J Clin Oncol. 2016;34(4):329-36.
Balsat M, Renneville A, Thomas X, Botton S, Caillot D, Marceau A, et al. Postinduction minimal residual disease predicts outcome and benefit from allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia with NPM1 mutation: A study by the Acute Leukemia French Association Group. J Clin Oncol. 2017;35(2):185-93.
Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Verhoef GE, Verdonck LF, et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. J Clin Oncol. 2005;23(9):1969-78.
Brunet S, Labopin M, Esteve J, Cornelissen J, Socié G, Iori AP, et al. Impact of FLT3 internal tandem duplication on the outcome of related and unrelated hematopoietic transplantation for adult acute myeloid leukemia in first remission: a retrospective analysis. J Clin Oncol. 2012;30(7):735-41.
Camera A, Andretta C, Villa MR, Volpicelli M, Picardi M, Rossi M, et al. Intestinal toxicity during induction chemotherapy with cytarabine-based regimens in adult acute myeloid leukemia. Hematol J. 2003;4(5):346-50.
Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the international working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2003;21(24):4642-9.
Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424-47.
Estey E, Othus M, Lee SJ, Appelbaum FR, Gale RP. New drug approvals in acute myeloid leukemia: what's the best end point? Leukemia. 2016;30:521-5.
Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. MULTI-DISCIPLINE REVIEW: NDA 209606, IDHIFA® (enasidenib). 2017.
Forman SJ, Rowe JM. The myth of the second remission of acute leukemia in the adult. Blood. 2013;121:1077-82.
Freireich EJ, Gehan EA, Sulman D, Boggs DR, Frei E III, Bethesda. The effect of chemotherapy on acute leukemia in the human. J Chronic Dis. 1961;14(6):593-608
Gale RE, Green C, Allen C, Mead AJ, Burnett AK, Hills RK, et al. The impact of *FLT3* internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with *NPM1* mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2008;111:2776-84.
Giles F, O'Brien S, Cortes J, Verstovsek S, Bueso-Ramos C, Shan J, et al. Outcome of patients with acute myelogenous leukemia after second salvage therapy. Cancer. 2005;104:547-54.
金倉譲, 松村到編. ここまできた白血病／MDS（骨髄異形成症候群）治療. 中山書店. 2013;146-56.
Kantar Health. CancerMPact® Japan 2016. Treatment Architecture: Japan; Leukemia, Acute Myeloid. 2017.
Karanes C, Kopecky KJ, Head DR, Grever MR, Hynes HE, Kraut EH, et al. A phase III comparison of high dose ARA-C (HIDAC) versus HIDAC plus mitoxantrone in the treatment of first relapsed of refractory acute myeloid leukemia. Leuk Res. 1999;23:787-94.
Kaur S, Cooper G, Fakult S, Lazarus HM. Incidence and outcome of overt gastrointestinal bleeding in patients undergoing bone marrow transplantation. Dig Dis Sci. 1996;41(3):598-603.
Levis M, Ravandi F, Wang ES, Baer MR, Perl A, Coutre S, et al. Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse. Blood. 2011;117:3294-301.
Levis M, Perl A, Altman J, Cortes J, et al. Evaluation of the impact of minimal residual disease on overall survival, and FLT3 mutation status in FLT3 mutation-positive patients with relapsed/refractory (R/R) acute myeloid leukemia (AML) in the CHRYSALIS phase 1/2 study. Poster 2705. 59th Annual American Society for Hematology Meeting & Exposition. December 9-12, 2017; Atlanta, GA, USA.
Middeke JM, Herbst R, Parmentier S, Bug G, Hänel M, Stuhler G, et al. Clofarabine salvage therapy before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with relapsed or refractory AML: results of the BRIDGE trial. Leukemia. 2016;30:261-7.
Moreno I, Martín G, Bolufer P, Barragán E, Rueda E, Román J, et al. Incidence and prognostic value of FLT3 internal tandem duplication and D835 mutations in acute myeloid leukemia. Haematologica. 2003;88:19-24.
National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Acute myeloid leukemia Version 1.2015.
National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Acute myeloid leukemia Version 1.2018.
Nemecek ER, Gooley TA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Matthews DC, Sanders JE. Outcome of allogeneic bone marrow transplantation for children with advanced acute myeloid leukemia. Bone Marrow Transplant. 2004;34:799-806.
O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, Altman JK, Appelbaum FR, Arber DA, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(7):926-57.
Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, Fernandez H, Sun Z, Racevskis J, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2012;366:1079-89.
Perl AE, Altman JK, Cortes J, Smith C, Litzow M, Baer MR, et al. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study. Lancet Oncol. 2017;18:1061-75.
Ravandi F, Kantarjian H, Faderl S, Garcia-Manero G, O'Brien S, Koller C, et al. Outcome of patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia in first relapse. Leuk Res. 2010;34:752-6.
Roboz GJ, Rosenblat T, Arellano M, Gobbi M, Altman JK, Montesinos P, et al. International randomized phase III study of elacytarabine versus investigator choice in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2014; 32(18):1919-26.
Rowe JM, Tallman MS. How I treat acute myeloid leukemia. Blood. 2010;116:3147-56.
Schlenk RF, Döhner K. Impact of new prognostic markers in treatment decisions in acute myeloid leukemia. Curr Opin Hematol. 2009;16(2):98-104.
Shah RR, Bjerregaard P, Gussak I. Drug-induced QT interval shortening: an emerging component in integrated assessment of cardiac safety of drugs. J Electrocardiol. 2010;43(5):386-9.
Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66:7-30.
Smith C, Perl A, Altman J, Carson A, et al. Comparative assessment of FLT3 variant allele frequency by capillary electrophoresis and next-generation sequencing in FLT3mut+ patients with relapsed/refractory (R/R) acute myeloid leukemia who received gilteritinib therapy. Poster 1411. 59th Annual American Society for Hematology Meeting & Exposition. December 9-12, 2017; Atlanta, GA, USA.
Soylu AR, Buyukasik Y, Cetiner D, Buyukasik NS, Koca E, Haznedaroglu IC, Ozcebe OI, Simsek H. Overt gastrointestinal bleeding in haematologic neoplasms. Dig Liver Dis. 2005;37(12):917-22.
Tallman MS. New strategies for the treatment of acute myeloid leukemia including antibodies and other novel agents. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005:143-50.

Tiesmeier J, Müller-Tidow C, Westermann A, Czwalinna A, Hoffmann M, Krauter J, et al. Evolution of FLT3-ITD and D835 activating point mutations in relapsing acute myeloid leukemia and response to salvage therapy. Leuk Res. 2004;28(10):1069-74.
Wagner K, Damm F, Thol F, Göhring G, Görlich K, Heuser M, et al. *FLT3* -internal tandem duplication and age are the major prognostic factors in patients with relapsed acute myeloid leukemia with normal karyotype. Haematologica. 2011;96(5):681-6.
Walter RB, Kantarjian HM, Huang X, Pierce SA, Sun Z, Gundacker HM, et al. Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: A Combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study. J Clin Oncol. 2010;28(10):1766-71.
Weisdorf DJ, Millard HR, Horowitz MM, Hyare PS, Champlin R, Ho V, et al. Allogeneic transplantation for advanced acute myeloid leukemia: The value of complete remission. Cancer. 2017;123:2025-34.
Yamamoto S, Miike T, Kubuki Y, Yamaji T,Nakamura K, Abe H, et al. Gastrointestinal bleeding in acute myeloid leukemia patients receiving intensive induction chemotherapy. JSM Gastroenterol Hepatol. 2014;2(3):1019.
Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakano Y, Suzuki R, Kodera Y, Miyawaki S, et al. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. Blood. 2001;97:2434-9.
Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Kiyoi H, Naoe T. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations for acute myeloid leukemia: a meta-analysis. Leukemia. 2005;19:1345-9.