目次

2.5 臨床に関する概括評価 6
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類 6
2.5.1.2 目標適応症 6
2.5.1.3 製品開発の科学的背景 6
2.5.1.4 臨床開発計画の概要 8
2.5.1.5 規制当局によるガイダンスや助言 12
2.5.1.5.1 国際共同第 3 相試験［CL-0301］開始前 12
2.5.1.5.2 国際共同第 3 相試験［CL-0301］実施中 13
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 15
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 16
2.5.3.1 薬物動態 16
2.5.3.1.1 吸収 16
2.5.3.1.2 分布 16
2.5.3.1.3 代謝 16
2.5.3.1.4 排泄 16
2.5.3.1.5 用量比例性 17
2.5.3.1.6 母集団薬物動態解析 17
2.5.3.1.7 内因性要因 17
2.5.3.1.8 外因性要因 18
2.5.4 有効性の概括評価 19
2.5.4.1 臨床的有効性を評価した試験 19
2.5.4.2 試験方法 19
2.5.4.3 有効性の解析方法 20
2.5.4.4 臨床的有効性を評価した試験の対象患者の比較 22
2.5.4.5 有効性の結果 22
2.5.4.5.1 試験対象集団 22
2.5.4.5.2 有効性試験の結果の比較 23
2.5.4.5.3 日本人患者集団での有効性 25

2.5.4.5.4　特別な患者集団における有効性 26
2.5.4.5.5　用量反応関係 26
2.5.4.5.6　長期投与時の有効性 27
2.5.4.6　有効性の結論 27
2.5.5　安全性の概括評価 30
2.5.5.1　安全性評価計画の概略 30
2.5.5.2　非臨床毒性試験及び品質試験の結果から懸念される安全性 31
2.5.5.3　試験対象集団の特徴及び曝露の程度 32
2.5.5.3.1　安全性解析対象集団 32
2.5.5.3.2　全般的な曝露状況 32
2.5.5.3.3　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 32
2.5.5.4　有害事象 32
2.5.5.4.1　比較的よくみられる有害事象 32
2.5.5.4.2　死亡 36
2.5.5.4.3　重篤な有害事象（死亡を含む） 36
2.5.5.4.4　投与中止に至った有害事象 36
2.5.5.4.5　注目すべき有害事象 36
2.5.5.5　臨床検査 38
2.5.5.6　バイタルサイン，心電図及びその他の安全性評価項目 39
2.5.5.6.1　バイタルサイン 39
2.5.5.6.2　心電図 39
2.5.5.6.3　ECOG PS 40
2.5.5.6.4　眼科検査 40
2.5.5.7　安全性に影響する因子 40
2.5.5.7.1　内因性及び外因性要因 40
2.5.5.7.2　日本人集団における安全性 40
2.5.5.8　長期投与時の安全性 41
2.5.5.9　有害事象の予防，軽減及び管理方法 41
2.5.5.10　市販後データ 42
2.5.5.11　安全性の結論 42
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 44

2.5.6.1 治療の背景 44
2.5.6.2 ベネフィット 45
2.5.6.3 リスク 47
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 50
2.5.7 参考文献 52

表

表 2.5- 1 ギルテリチニブの臨床データパッケージ 9
表 2.5- 2 AML を対象とした進行中の臨床試験一覧（2018 年 2 月時点） 11
表 2.5- 3 IA1 でのギルテリチニブ群の CR/CRh 割合の両側 95%信頼区間の下限値による判断基準：国際共同第 3 相試験［CL-0301］ 21
表 2.5- 4 2 回目の中間解析の OS で得られた片側 P 値による判断基準：国際共同第 3 相試験［CL-0301］ 21
表 2.5- 5 CR/CRh 割合の要約（併合 RAS） 23
表 2.5- 6 輸血状況の要約（併合 RAS） 24
表 2.5- 7 患者全体の 10%以上にみられた有害事象（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 34
表 2.5- 8 ギルテリチニブのベネフィット・リスク評価 51

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
ALK	Anaplastic lymphoma kinase（未分化リンパ腫キナーゼ）
ALL	Acute lymphocytic leukemia（急性リンパ性白血病）
ALT	Alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AML	Acute myeloid leukemia（急性骨髄性白血病）
AST	Aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
BCRP	Breast cancer resistant protein
CAG	Low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor（低用量シタラビン+アクラルビシン+顆粒球コロニー刺激因子）
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use（欧州医薬品委員会）
CI	Confidence interval（信頼区間）
CK	Creatine kinase / creatine phosphokinase（クレアチンキナーゼ／クレアチンホスホキナーゼ）
CLL	Chronic lymphocytic leukemia（慢性リンパ性白血病）
CL/F	Apparent total clearance of the drug from plasma after oral administration（経口投与したときの血漿からの薬物の見かけの全身クリアランス）
CR	Complete remission（完全寛解）
CRc	Composite complete remission（複合完全寛解）
CRh	Complete remission with partial hematologic recovery（部分的血液学的回復を伴う完全寛解）
CRi	Complete remission with incomplete hematologic recovery（好中球未回復の完全寛解）
CRp	Complete remission with incomplete platelet recovery（血小板未回復の完全寛解）
CYP	Cytochrome P450（チトクロム P450）
DFS	Disease-free survival（無病生存期間）
DLT	Dose-limiting toxicities（用量制限毒性）
ΔQTcF	Change from baseline in QTcF（QTcF 間隔のベースラインからの変化量）
ECG	Electrocardiogram（心電図）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal growth factor receptor（上皮成長因子受容体）
EGFRm+	EGFR activating mutation-positive（EGFR 活性化遺伝子変異陽性）
EFS	Event-free survival（無イベント生存期間）
ELN	European Leukemia Net
EMA	European Medical Agency（欧州医薬品庁）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
FE	Food effect（食事の影響）
FLAG-IDA	Fludarabine, cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor with idarubicine（フルダラビン + シタラビン + 顆粒球コロニー刺激因子 + イダルビシン）
FLAGM	Fludarabine, cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor with mitoxantrone（フルダラビン+シタラビン+顆粒球コロニー刺激因子+ミトキサントロン）
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3（FMS 様チロシンキナーゼ 3）
FLZ	Fluconazole（フルコナゾール）
GCP	Good clinical practice（医薬品の臨床試験の実施に関する基準）
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor（顆粒球コロニー刺激因子）

略語及び用語	定義
GO	Gemtuzumab ozogamicin（ゲムツズマブオゾガマイシン）
hERG	Human ether-a-go-go related gene（ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子）
HSA	Human serum albumin（ヒト血清アルブミン）
HSCT	Hematopoietic stem cell transplant（造血幹細胞移植）
IA1	Internal analysis 1（第 1 回中間解析）
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration（50%阻害濃度）
ICH	International council for harmonisation（医薬品規制調和国際会議）
IDMC	Independent data-monitoring committee（独立データモニタリング委員会）
ITD	Internal tandem duplication（遺伝子内縦列重複）
ITZ	Itraconazole（イトコナゾール）
LoDAC	Low-dose cytarabine（低用量シタラビン）
LFS	Leukemia-free survival（無白血病生存期間）
LTK	Leukocyte receptor tyrosine kinase（白血球受容体チロシンキナーゼ）
M10	ギルテリチニブ代謝物：ピペラジン 4-脱メチル体，AS2651096
M16	ギルテリチニブ代謝物：4-ヒドロキシピペリジン体，AS3322943
M17	ギルテリチニブ代謝物：4-オキソ-2,3-デヒドロピペリジン体，AS3397391
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MDS	Myelodysplastic syndrome（骨髄異形成症候群）
MEC	Mitoxantrone, etoposide and intermediate-dose cytarabine（ミトキサントロン + エトポシド + 中用量シタラビン）
MRD	Minimal residual disease（微小残存病変）
MTD	Maximum tolerated dose（最大耐用量）
NCI-CTCAE	National Cancer Institute’s Common Terminology Criteria for Adverse Events
NPM1	Nucleophosmin 1（ヌクレオホスミン 1）
NSCLC	Non-small cell lung cancer（非小細胞肺癌）
OCT	Organic cation transporter
OS	Overall survival（全生存期間）
P-gp	P-glycoprotein
RIF	Rifampicin（リファンピシン）
PMDA	Pharmaceuticals and medical Devices Agency（医薬品医療機器総合機構）
PR	Partial remission（部分寛解）
PRES	Posterior reversible encephalopathy syndrome（可逆性後白質脳症症候群）
PS	Performance status
QOL	Quality of life（生活の質）
QTcF	Fridericia-corrected QT interval（Fridericia 法による補正 QT 間隔）
RAS	Response analysis set（奏効解析対象集団）
rBA	Relative bioavailability（相対的バイオアベイラビリティ）
RED	Recommended expansion dose（拡大パート推奨用量）
SWOG	Southwest Oncology Group
TKD	Tyrosine kinase domain（チロシンキナーゼドメイン）
WHO	World Health Organization（世界保健機関）

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　申請医薬品の薬理学的分類

ギルテリチニブは，低分子の FLT3 及び AXL チロシンキナーゼ阻害剤であり，癌治療薬として開発中の新規化合物である。ギルテリチニブはチロシンキナーゼ阻害作用を有し，主に FMS 様チロシンキナーゼ 3（FLT3），AXL，白血球受容体チロシンキナーゼ（LTK）及び未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）を阻害する。ギルテリチニブは，FLT3 受容体のシグナル伝達を阻害し，FLT3-ITD，FLT3-D835Y 及び FLT3-ITD-D835Y を含む FLT3 を発現している細胞の増殖を阻害する。また，FLT3-ITD が発現している白血球細胞のアポトーシスを誘導する。

2.5.1.2　目標適応症

ギルテリチニブは，再発又は難治性 *FLT3* 遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病（AML）に対する治療薬として開発中である。

2.5.1.3　製品開発の科学的背景

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）と AML 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 19950 人，日本では 5524 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）を達成した患者の約 75%が再発する。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，2 回目の寛解に至る割合は低く［Karanes et al, 1999］，特にハイリスク患者では更に低くなる［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 FLT3 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）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）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 遺伝子変異を有する患者は予後不良であることが示されおり，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）後に再発する割合も，FLT3-ITD 遺伝子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 遺伝子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 遺伝子変異陰性患者の 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 遺伝子変異陽性患者の 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）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。

ギルテリチニブは，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。ギルテリチニブフマル酸塩（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，ギルテリチニブは，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。

2.5.1.4　臨床開発計画の概要

2018 年 2 月時点で，AML 患者を対象とした 3 つの臨床試験（海外第 1/2 相試験［CL-0101］，国内第 1 相試験［CL-0102］，国際共同第 3 相試験［CL-0301］），5 つの臨床薬理試験（進行固形癌患者を対象としたマスバランス試験［CL-0105］，肝機能障害患者試験［CL-0106］及び健康被験者を対象とした薬物相互作用試験［CL-0108］，製剤比較試験［CL-0110］及び食事の影響試験［CL-0113］）及び上皮成長因子受容体（EGFR）変異陽性非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験（非小細胞肺癌患者を対象としたエルロチニブ併用試験［CL-5101］）の主要解析が完了している。ギルテリチニブの臨床データパッケージを表 2.5- 1 に示す。

国際共同第 3 相試験［CL-0301］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試験として，現在実施中である。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，及び CR/部分的血液学的回復を伴う完全寛解（CRh，好中球 ＞0.5 Gi/L かつ血小板数 ＞50 Gi/L）（CR/CRh）割合を評価することにより，ギルテリチニブの臨床的有用性を検討することである。主要副次目的は，ギルテリチニブの無イベント生存期間（EFS）及び CR 割合をサルベージ化学療法と比較することである。予定患者数は 369 例とし，患者を 2:1 の割合でギルテリチニブ又はサルベージ化学療法のいずれかの群に割り付ける。ランダム化に先立ち，治験担当医師はサルベージ化学療法として次の 4 種類の中から 1 レジメンを選択することとした：（1）低用量シタラビン（LoDAC），（2）アザシチジン，（3）MEC 寛解導入化学療法（ミトキサントロン＋エトポシド＋中用量シタラビン），（4）FLAG-IDA 寛解導入化学療法（フルダラビン＋シタラビン＋顆粒球コロニー刺激因子＋イダルビシン）。いずれのレジメンも実施医療機関のガイドラインに従い，28 日サイクルで実施した。

その他の主な AML 患者対象の試験として，強力な寛解導入化学療法の適応とならない未治療の FLT3 遺伝子変異陽性 AML 患者を対象とした第 2/3 相試験［CL-0201］，HSCT 後の FLT3-ITD 遺伝子変異陽性 AML 患者を対象とした第 3 相試験［CL-0304］，並びに HSCT を実施しない初回寛解後の FLT3-ITD 遺伝子変異陽性 AML 患者を対象とした第 3 相試験［CL-0302］が実施中である（表 2.5- 2）。

表 2.5- 1　　ギルテリチニブの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	ギルテリチニブ群：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 EGFRm+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

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

表 2.5- 2　　AML を対象とした進行中の臨床試験一覧（2018 年 2 月時点）

試験番号 （実施国）	試験の種類	対象患者	用法・用量	投与例数 （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
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 （安全性コホート 12 名）

試験番号 （実施国）	試験の種類	対象患者	用法・用量	投与例数 （計画）
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	ギルテリチニブ群：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（顆粒球コロニー刺激因子），iv：静脈内投与，LoDAC：低用量シタラビン，MEC：ミトキサントロン ＋ エトポシド ＋ 中用量シタラビン，MRD：微小残存病変，RED：拡大パート推奨用量，sc：皮下投与

2.5.1.5 規制当局によるガイダンスや助言

ギルテリチニブの臨床開発計画について，米国食品医薬品局（FDA），医薬品医療機器総合機構（PMDA）及び欧州医薬品委員会（CHMP）と相談を実施し，助言を得た。

2.5.1.5.1 [redacted]

20[redacted] 年に[redacted]及び[redacted]の結果を踏まえ，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，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］の[redacted]についての相談を実施した。

- FDA より，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に，[redacted]。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]の資料を提出後，[redacted]について FDA と合意した。

- PMDA と 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談（P3551）を実施し，[redacted]，[redacted]について相談した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談（[redacted] 60 号）を申し込み，[redacted]に関して追加の助言を得た。

2.5.1.5.2 国際共同第 3 相試験［CL-0301］実施中

国際共同第 3 相試験［CL-0301］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，20[redacted] 年[redacted] 月より臨床試験を開始した。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，[redacted]，事前に FDA，CHMP 及び PMDA と相談し，試験実施中の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]。

各規制当局から得られた助言を以下に示す。

- FDA に，[redacted]，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に書面で回答を受領した。FDA は，[redacted]をし，[redacted]することで，[redacted]ことを推奨した。その後，[redacted]ために，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]を実施した。[redacted]，FDA は[redacted]すること，[redacted]するが，[redacted]すること，また[redacted]支持した。また，[redacted]，[redacted]合意した。
- CHMP に，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]，[redacted]，[redacted]。また，[redacted]。
- PMDA と[redacted]を踏まえ，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談（P4580）を実施した。PMDA からは，[redacted]，[redacted]を明確に記載する必要があるとの助言を得た。

以上，規制当局との相談結果を受け，[redacted]することとした。

CL-0301 試験にて，[redacted]について FDA 及び PMDA と相談した。

- FDA と 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted] を実施し，[redacted]の合意を得た。
- PMDA と 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談（P4771）を実施し，[redacted]について相談した。[redacted]，及び[redacted]及び[redacted]であり，[redacted]，[redacted]とされた。なお，[redacted]について，結果が得られ次第速やかに提出する必要があるとされた。

[redacted]相談

- CHMP に，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted] を 20[redacted] 年[redacted] 月に申し込んだ。

先駆け審査指定

2015 年 8 月 20 日に厚生労働省に先駆け審査指定制度対象品目としての指定申請を行い（2015 年 8 月 21 日受領），2015 年 10 月 27 日付けで「初回再発又は治療抵抗性 *FLT3* 遺伝子変異陽性 AML」を予定される効能又は効能として，先駆け審査指定制度の対象品目に指定（指定番号：先駆審査（27 薬）第 5 号）された。

希少疾病用医薬品指定

AML の患者数及び発生率は，米国，欧州及び日本における希少疾病の指定基準を満たしている。米国では，2017 年 4 月 28 日に FDA にギルテリチニブの希少疾病用医薬品指定を申請し，2017 年 7 月 13 日に指定を受けた。欧州では，2017 年 9 月 22 日に欧州医薬品庁（EMA）に希少疾病用医薬品指定を申請し，2018 年 1 月 17 日に指定を受けた。日本においても，2018 年 1 月 31 日に希少疾病用医薬品指定申請し，2018 年 3 月 20 日に指定を受けた。

ファストトラック指定

2017 年 8 月 4 日に FDA にファストトラック指定申請をし，2017 年 10 月 4 日に指定を受けた。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

国際共同第 3 相試験［CL-0301］に用いたギルテリチニブ錠は，海外第 1/2 相試験［CL-0101］及び国内第 1 相試験［CL-0102］に供した ASP2215 錠から処方及び製法を変更している。

臨床試験に使用した ASP2215 錠及びギルテリチニブ錠は，いずれの製剤についても速やかな溶出性を示した（2.7.1.2.3 In Vitro 溶出性）。また，ASP2215 錠 40 mg とギルテリチニブ錠 40 mg の溶出挙動を，各種 pH の試験液において評価した結果，両製剤はいずれの試験液においても[redacted]分で[redacted]%以上の速やかな溶出性を示した（2.7.1.2.3 In Vitro 溶出性）。

また，製剤比較試験［CL-0110］において，ASP2215 錠 40 mg とギルテリチニブ錠 40 mg の相対的バイオアベイラビリティを比較した結果，これらの製剤間のバイオアベイラビリティに大きな違いは見られなかった（2.7.1.2.4 製剤比較試験［CL-0110］）。

以上の結果から，海外第 1/2 相試験［CL-0101］及び国内第 1 相試験［CL-0102］と国際共同第 3 相試験［CL-0301］に用いた製剤間の性能の一貫性は保証できると判断した。

食事の影響試験［CL-0113］において，健康成人にギルテリチニブ錠 40 mg 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。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　薬物動態

2.5.3.1.1　吸収

再発又は治療抵抗性 AML 患者にギルテリチニブを経口投与したとき，ギルテリチニブの曝露量は 20 mg から 450 mg の用量範囲において，単回及び反復投与後ともにおおむね用量に比例して増加した（海外第 1/2 相試験［CL-0101］，国内第 1 相試験［CL-0102］）。また，投与後 3～7 時間程度で最高血漿中濃度に到達した。健康成人にギルテリチニブ錠 40 mg 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認められなかった。したがって，ギルテリチニブは食事の影響を考慮せずに投与可能と考えられる（2.7.1.3.2 食事の影響）。

2.5.3.1.2　分布

母集団薬物動態解析の結果，健康成人及び再発又は治療抵抗性 AML 患者における血漿及び末梢コンパートメントにおけるギルテリチニブの分布容積はそれぞれ 1092 L 及び 1100 L と非常に大きな数値を示し，ギルテリチニブは血漿外の組織に広範に分布している可能性が示唆された。ギルテリチニブのヒト血漿蛋白結合率は約 90%であり，主な結合蛋白はヒト血清アルブミン（HSA）と推定された（血漿蛋白結合［ME-0010］）。マスバランス試験［CL-0105］において，血漿中及び血液中の放射能濃度から算出した薬物動態パラメータから薬物の血液/血漿存在比を推定したところ，0.851～1.361 であり，ギルテリチニブは血球移行性が低いと考えられた。

2.5.3.1.3　代謝

In vitro の結果から，ギルテリチニブは主に CYP3A4 で代謝されると考えられた（CYP 同定［ME-0001］）。マスバランス試験［CL-0105］の検体を用いて血漿中に認められた代謝物である M17（*N*-脱アルキル化及び酸化体），M16 及び M10（ともに *N*-脱アルキル化体）の血漿中濃度を測定した結果，これら 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（In vivo 代謝プロファイリング［ME-0028］，マスバランス試験［CL-0105］）。

2.5.3.1.4　排泄

外国人固形癌患者（5 例）にギルテリチニブ 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%（補間した場合 17.9%）及び 64.5%（同 73.4%），放射能排泄率の総和は 80.9%（同 91.3%）であった（マスバランス試験［CL-0105］）。日本人 AML 患者にギルテリチニブ 20～300 mg を空腹時反復経口投与したとき，投与後 24 時間以内における未変化体の尿中排泄率は約 4.77%～13.11%であった（国内第 1 相試験［CL-0102］）。

2.5.3.1.5 用量比例性

再発又は治療抵抗性 AML 患者にギルテリチニブを 20 mg から 450 mg の用量範囲において単回及び反復経口投与したとき，ギルテリチニブの曝露量はおおむね用量に比例して増加した。ギルテリチニブの薬物濃度は，投与開始 15 日目にはおおむね定常状態に達したと考えられた。

2.5.3.1.6 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態モデル解析の結果，様々な内因性要因（年齢，体重，肝機能，血清クレアチニン濃度，患者・健康成人の別，Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）濃度，アルブミン濃度及び総ビリルビン濃度）及び外因性要因（強力なチトクロム P450［CYP］3A 阻害薬の併用の有無，中程度の CYP3A 阻害薬の併用の有無，CYP3A 誘導薬の併用の有無，P-glycoprotein［P-gp］阻害薬の併用の有無，製剤，食事の有無）が最終モデルに組み込まれた。しかしながら，これらの変動の程度はいずれも顕著なものではなかった。したがって，これらの要因に基づいた用量調整は不要と考えられた。

2.5.3.1.7 内因性要因

肝機能障害

軽度及び中等度肝機能障害患者において（Child Pugh スコアにより定義），非結合型ギルテリチニブの曝露量は健康成人（肝機能正常者）と大差なかった（肝機能障害患者試験［CL-0106］）。母集団薬物動態モデルの結果からも定常状態におけるギルテリチニブの曝露量が肝機能により大きく変動するという結果は得られず，軽度及び中等度肝機能障害患者における用量調整の必要性はないものと考えられた。

腎機能障害

腎機能低下がギルテリチニブの曝露量に与える影響について，腎機能障害者試験による評価は実施されていない。しかしながら，これまで実施されている臨床試験において，腎からの排泄は主たる消失経路ではないことが示唆されている（マスバランス試験［CL-0105］）。母集団薬物動態解析においては，血清中クレアチニン濃度が有意な共変量として選択されているものの，ギルテリチニブの曝露量に与える影響は 1.5 倍にも満たなかった。したがって，腎機能低下に伴って，用量調整を実施する必要性はないと考えられた。

民族差

日本人と外国人の薬物動態の比較を目的として，再発又は治療抵抗性の AML 患者を対象とした海外第 1/2 相試験［CL-0101］及び国内第 1 相試験［CL-0102］から得られた薬物動態パラメータの比較を行った結果，これらの薬物動態パラメータに明確な試験間差はみられなかった。

2.5.3.1.8 外因性要因

各種CYP分子種及びトランスポーターに対してギルテリチニブが相互作用薬もしくは被相互作用薬となる可能性について検討した。In vitro 試験の結果を各規制当局の薬物相互作用に関するガイドラインに基づいて評価すると，ギルテリチニブは臨床用量相当の曝露量において，消化管におけるCYP3A, breast cancer resistant protein（BCRP）及びP-gp, 肝臓における organic cation transporter（OCT）1，腎における multidrug and toxin extrusion（MATE）1 を阻害する可能性が示唆された。

強力な CYP3A 誘導薬又は P-gp 誘導薬がギルテリチニブの曝露量に及ぼす影響

In vitro 試験の結果から，ギルテリチニブは主として CYP3A4 によって代謝され（CYP 同定［ME-0001］），P-gp の基質となることが示されている（P-gp 基質性及び P-gp に対する阻害作用［ME-0011］）。健康成人を対象とした薬物相互作用試験［CL-0108］において，強い CYP3A 及び P-gp の誘導薬であるリファンピシンとの併用により，ギルテリチニブの曝露量は約 70%の低下が認められ，母集団薬物動態解析［PK-0005］においては，CL/F が CYP3A 誘導薬との併用により 15%増加することが示唆された。多くの CYP3A の誘導薬は P-gp の誘導薬でもあるため，これらの作用を分離して評価することは困難である。これらを考慮し，ギルテリチニブを強力な CYP3A 又は P-gp の誘導薬と併用した場合，ギルテリチニブの曝露量が低下し，有効性が減弱するおそれがあるため，強力な CYP3A4 又は P-gp 誘導薬との併用は避けるべきと考えられた。

強力な CYP3A 阻害薬又は P-gp 阻害薬がギルテリチニブの曝露量に及ぼす影響

ギルテリチニブは主として CYP3A4 によって代謝されるため，強力な CYP3A 阻害薬との併用によって，ギルテリチニブの曝露量が上昇する可能性がある。実際，薬物相互作用試験［CL-0108］では 2.2 倍程度のギルテリチニブの曝露量の増加が認められた。一方，抗菌薬は AML 患者における感染症に対する処置及び予防を目的として日常的に使用されることから，これまで実施されているギルテリチニブの臨床試験においては強力な CYP3A 阻害薬の併用は禁止していない。

強力な CYP3A 阻害薬との併用によって，再発又は治療抵抗性 AML 患者では 1.5 倍程度の上昇が認められた（海外第 1/2 相試験［CL-0101］）。さらに，強力な CYP3A 阻害薬併用がギルテリチニブの曝露量に与える影響を母集団薬物動態解析モデルから評価したところ，強力な CYP3A 又は P-gp 阻害薬併用に伴う CL/F の低下はそれぞれ 25%及び 21%程度にとどまり，ギルテリチニブの曝露量の顕著な増加を示唆するものではなかった。また，強力な CYP3A 阻害薬の併用の有無で再発又は治療抵抗性 AML 患者における有害事象，副作用及び重篤な有害事象の発現頻度に違いは認められなかった。

以上の結果に加え，多くの CYP3A の阻害薬が P-gp の阻害薬でもあることを考慮し，強力な CYP3A 又は P-gp 阻害薬との併用に際して用量調整を実施する必要はないものの，併用に際しては注意が必要と考えられた。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　臨床的有効性を評価した試験

再発又は治療抵抗性の急性骨髄性白血病（AML）患者でのギルテリチニブの有効性は，1 つの国際共同実薬対照第 3 相試験（国際共同第 3 相試験［CL-0301］）と 2 つの探索的用量漸増試験（海外第 1/2 相試験［CL-0101］，国内第 1 相試験［CL-0102］）の 3 試験で評価した。

海外第 1/2 相試験［CL-0101］は，再発又は治療抵抗性の AML 患者を対象とした第 1/2 相，非対照, 非盲検, 用量漸増試験であり, 用量漸増コホート（Cohort 1）及び用量拡大コホート（Cohort 2）の 2 つのコホートから構成された。本試験の主要目的は，ギルテリチニブの最大耐用量（MTD）を決定することと，ギルテリチニブの薬物動態を検討することであった。

国内第 1 相試験［CL-0102］は，日本人の再発又は治療抵抗性の AML 患者を対象としたギルテリチニブの単回投与及び反復投与の第 1 相，非対照，非盲検，用量漸増試験であった。本試験の主要目的は，ギルテリチニブの安全性及び忍容性を検討し，用量制限毒性（DLT）の発現状況からギルテリチニブの MTD 及び次相の推奨用量を検討することであった。

国際共同第 3 相試験［CL-0301］は，初回治療後に再発又は初回治療に抵抗性の FLT3 遺伝子変異陽性の AML 患者を対象として，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第 3 相，多施設共同，実薬対照，ランダム化，非盲検試験である。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ってギルテリチニブの有効性を示すこと，並びに完全寛解＋部分的血液学的回復を伴う完全寛解割合（CR/CRh 割合）を評価することによってギルテリチニブの有効性を示すことであった。本申請では，2017 年 8 月 4 日をカットオフ日として実施した第 1 回中間解析（internal analysis 1：IA1）の結果に基づいて，ギルテリチニブの有効性を評価した。なお，IA1 ではギルテリチニブ群の CR/CRh 割合のみを評価しており，サルベージ化学療法群での有効性は評価していない。

本申請では，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］の試験ごとの成績に加え，国際共同第 3 相試験［CL-0301］又は海外第 1/2 相試験［CL-0101］に参加した再発又は治療抵抗性の FLT3 遺伝子変異陽性の AML 患者のうちギルテリチニブ 120 mg に割り付けられた患者を併合した集団（併合奏効解析対象集団：併合 RAS）での解析の結果を有効性の評価対象とした。

なお，国内第 1 相試験［CL-0102］は，中央判定による奏効評価が実施されておらず，FLT3 遺伝子変異陽性（施設判定）の 120 mg 投与例が 1 例のみであったため, 併合解析の対象に含めなかった。

2.5.4.2　試験方法

海外第 1/2 相試験［CL-0101］は，WHO 分類（2008）に基づき形態学的に初発又は二次性 AML と確認され，1 サイクル以上の寛解導入療法に治療抵抗性を示した患者又は前治療で寛解到達後

に再発した 18 歳以上の男女の患者を対象とした。Cohort 1，Cohort 2 ともに 28 日を 1 サイクルとし，ギルテリチニブを 1 日 1 回連日経口投与し，中止基準のいずれかに該当するまで投与を継続した。ギルテリチニブの開始用量は 20 mg/日とし，次用量への移行は Grade 2 の有害事象又は DLT の発現状況を含む安全性評価に基づいて決定した。DLT 評価期間は初回投与（Day −2）から Cycle 1（最初の 28 日間投与）までの 30 日間とした。有効性評価項目は，CR 割合，CRh 割合，CR/CRh 割合，CRc 割合（CR，血小板未回復の完全寛解［CRp］又は好中球未回復の完全寛解［CRi］を達成した患者の割合），奏効割合（CRc 又は部分寛解［PR］を達成した患者の割合），寛解持続期間，OS，EFS 及び無白血病生存期間（LFS）とした。

国内第 1 相試験［CL-0102］は，WHO 分類（2008）に基づき形態学的に初発又は二次性 AML と確認され，先行する寛解導入療法に治療抵抗性を示した患者又は前治療で寛解到達後に再発した 18 歳以上の男女の患者を対象とした。ギルテリチニブを 1 日 1 回連日経口投与し，28 日を 1 サイクルとして中止基準のいずれかに該当するまで投与を継続した。試験開始用量は 20 mg/日とし，以降の用量群（40，80，120，200 及び 300 mg）に段階的に増量した。DLT 評価期間は，Cycle 0 の初回投与（Day −2）から Cycle 1（最初の 28 日間投与）までの 30 日間とした。有効性評価項目は，投与終了時の最良効果（CR，CRp，CRi，PR），CR 割合，CRc 割合，奏効割合（CRc 又は PR を達成した患者の割合）及び寛解持続期間とした。

国際共同第 3 相試験［CL-0301］は，WHO 分類（2008）で AML 又は骨髄異形成症候群（MDS）続発性 AML と診断され，初回治療後に再発又は初回治療に抵抗性の FLT3 遺伝子変異陽性の成人男女 AML 患者を対象とした。ギルテリチニブ投与又はサルベージ化学療法開始前にスクリーニング期間を設定し，治験担当医師がそれぞれの患者に適するサルベージ化学療法レジメンを選択した後で，患者をギルテリチニブ投与群又は対照群（サルベージ化学療法群）に 2:1 の割合でランダム化した。サルベージ化学療法の選択肢は，低用量シタラビン（LoDAC），アザシチジン，ミトキサントロン＋エトポシド＋中用量シタラビン（MEC）又はフルダラビン＋シタラビン＋顆粒球コロニー刺激因子＋イダルビシン（FLAG-IDA）の 4 レジメンであった。ギルテリチニブ群の患者にはギルテリチニブ 120 mg を 1 日 1 回連日経口投与し，28 日を 1 サイクルとして，中止基準のいずれかに該当するまで投与を継続することとした。対照群の患者にはランダム化に先立って選択したサルベージ化学療法を 28 日サイクルで実施した。有効性の主要評価項目は OS 及び CR/CRh 割合とし，有効性の主な副次評価項目は，CR 割合，CRh 割合，CRc 割合，寛解（CR/CRh，CR，CRh）持続期間，寛解（CR/CRh，CR，CRh）までの期間，EFS，LFS，輸血非依存に移行した割合，輸血非依存が継続した割合及び移植割合とした。ただし，IA1 ではギルテリチニブ群の CR/CRh 割合のみを評価した。

2.5.4.3　有効性の解析方法

国際共同第 3 相試験［CL-0301］の IA1 は，ギルテリチニブ群にランダムに割り付けられ，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）が経過した患者又はギルテリチニブ群に割り付けられたがギルテリチニブの投与を受けなかった患者が約 141 例集

積された時点で実施された。IA1 では，ギルテリチニブ群の患者のみを対象として CR/CRh 割合とその 95% CI を算出し，95% CI の下限をヒストリカルベンチマークと比較した。国際共同第 3 相試験［CL-0301］の主要評価項目の解析は，多重性の調整方法として O'Brien-Fleming 型 α 消費関数を用いた群逐次デザインを用い，全体として有意水準両側 0.05 に制御することとした。Co-primary endpoint である CR/CRh 割合と OS に対して，片側 0.025（両側 0.05）の有意水準を，CR/CRh 割合に 0.0005，OS に 0.0245 を割り当てた。IA1 での CR/CRh 割合の有意水準は，2 回目の中間解析及び最終解析での OS の解析に再利用しないこととした。

IA1 ではギルテリチニブ群を対象に CR/CRh 割合とその両側 95% CI を求め，独立データモニタリング委員会（IDMC）に提示した。IDMC は下表に示す判断基準に従って CR/CRh 割合の結果が良好か不良か判定し，その判定結果を申請者に通知した。

表 2.5- 3　IA1 でのギルテリチニブ群の CR/CRh 割合の両側 95%信頼区間の下限値による判断基準：国際共同第 3 相試験［CL-0301］

Lower limit ≤ 12%	Lower limit > 12%
Unfavorable	Favorable

国際共同第 3 相試験［CL-0301］の 2 回目の中間解析は，死因を問わない死亡の約 50%（129 イベント）が発生した時点で実施された。2 回目の中間解析で用いられる主要評価項目は OS のみであり，O'Brien-Fleming 型 α 消費関数から算出される片側有意水準を 0.00147 として解析を実施した。ギルテリチニブ群とサルベージ化学療法群の OS を比較するため，帰無仮説（H_{01}：ギルテリチニブ群における OS はサルベージ化学療法群の OS 以下である）及び対立仮説（H_{11}：ギルテリチニブ群における OS はサルベージ化学療法群の OS を上回る）を設定し，仮説に対する片側 P 値は初回治療に対するレスポンス及びあらかじめ選択したサルベージ化学療法レジメンを層とした層別ログランク検定により算出した。2 回目の中間解析では，OS についての帰無仮説が棄却されたときのみ EFS 及び CR 割合に関する検定を階層的に実施することとした。2 回目の中間解析に関して IDMC に示された OS で得られた片側 P 値による判断基準は下記のとおりであった。第 2 回中間解析は 20[redacted] 年[redacted] 月に実施され，IDMC は治験実施計画書の変更なしで試験を継続することを勧告した。第 2 回中間解析の結果は申請者には知らされていない。

表 2.5- 4　2 回目の中間解析の OS で得られた片側 P 値による判断基準：国際共同第 3 相試験［CL-0301］

P-value ≥ 0.38674	0.38674 > P-value ≥ 0.00147	P-value < 0.00147
Unfavorable: Trial may be stopped for Futility	Trial continues	Favorable: Trial may be stopped for Efficacy

国際共同第 3 相試験［CL-0301］の最終解析は死因を問わない死亡の全数（258 イベント）が発生した時点で実施することを予定している。O'Brien-Fleming 型 α 消費関数から算出される片側有

意水準を 0.02402 として解析を実施する。EFS 及び CR 割合に関する解析は，OS についての帰無仮説が棄却されたときのみ階層的に実施する。2018 年 3 月時点で最終解析は実施されていない。

2.5.4.4　臨床的有効性を評価した試験の対象患者の比較

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］は，ほぼ同様の患者集団を対象として実施したが，試験ごとの対象患者には以下の相違点が認められた。

- 国内第 1 相試験[CL-0102]は日本で実施したため参加した全ての患者はアジア人であったが，海外第 1/2 相試験［CL-0101］に参加したアジア人は 2.8%，国際共同第 3 相試験［CL-0301］に参加したアジア人は 26.4%であった。また，国内第 1 相試験［CL-0102］の患者の平均年齢は 70.7 歳であり，海外第 1/2 相試験［CL-0101］（59.0 歳）及び国際共同第 3 相試験［CL-0301］（58.1 歳）に比べ高かった。
- 国際共同第 3 相試験［CL-0301］は FLT3 遺伝子変異陽性の AML 患者のみを対象としたが，海外第 1/2 相試験［CL-0101］及び国内第 1 相試験［CL-0102］では FLT3 遺伝子変異陽性の AML 患者とともに FLT3 遺伝子変異陰性の AML 患者も対象とした。その結果，海外第 1/2 相試験［CL-0101］では 23.0%（施設判定），国内第 1 相試験［CL-0102］では 72.7%（中央判定）の患者が FLT3 遺伝子変異陰性であった。
- 国際共同第 3 相試験［CL-0301］では，初回治療後に再発又は初回治療に抵抗性の FLT3 遺伝子変異陽性の AML 患者を対象としたが，海外第 1/2 相試験［CL-0101］及び国内第 1 相試験［CL-0102］では再発又は治療抵抗性を対象とし，前治療の数を規定しなかった。その結果，各試験に参加した患者の AML の罹病期間（中央値）は，国際共同第 3 相試験［CL-0301］の 5.4 カ月に対し，海外第 1/2 相試験［CL-0101］は 9.1 カ月，国内第 1 相試験［CL-0102］は 11.8 カ月であり，国際共同第 3 相試験［CL-0301］に比べ海外第 1/2 相試験［CL-0101］及び国内第 1 相試験［CL-0102］で長かった。なお，試験ごとの奏効（CRc＋PR）割合は，海外第 1/2 相試験［CL-0101］及び国内第 1 相試験［CL-0102］に比べ国際共同第 3 相試験［CL-0301］の方が高かった。

2.5.4.5　有効性の結果

2.5.4.5.1　試験対象集団

併合 RAS での患者背景及びベースラインの疾患特性は海外第 1/2 相試験［CL-0101］と国際共同第 3 相試験［CL-0301］でほぼ同様であった。いずれの投与群も患者の大部分が白人（CL-0101 試験 120 mg 群 87.5%，CL-0301 試験 120 mg 群 60.7%，併合 RAS 合計 68.4%）であり，年齢の中央値も同程度であった（CL-0101 試験 120 mg 群 59.0 歳, CL-0301 試験 120 mg 群 60.0 歳, 併合 RAS 合計 59.0 歳）。大半の患者がベースラインの ECOG PS スコアが 0～1（CL-0101 試験 120 mg 群 73.2%，CL-0301 試験 120 mg 群 82.4%，併合 RAS 合計 79.8%）であり，FLT3-ITD 遺伝子変異のみを有す

る患者（CL-0101 試験 120 mg 群 83.9%，CL-0301 試験 120 mg 群 85.2%，併合 RAS 合計 84.8%）であった。

2.5.4.5.2 有効性試験の結果の比較

CR/CRh 割合

併合 RAS 合計 198 例のうち CR を達成した患者は 34 例（17.2%［95% CI：12.2%，23.2%］），CRh を達成した患者は 19 例（9.6%［95% CI：5.9%, 14.6%］）であり，CR/CRh 割合は 26.8%（95% CI：20.7%，33.5%）であった。併合 RAS の CR/CRh 割合の 95% CI 下限は 20.7%であり，国際共同第 3 相試験［CL-0301］であらかじめ定めた有効性のベンチマークである 12%を上回った。

表 2.5- 5　　CR/CRh 割合の要約（併合 RAS）

Parameter n/N (%) (95% Exact 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%)
CR/CRh Rate by Cycle 4 ¶	10/56 (17.9%) (8.9%, 30.4%)	31/142 (21.8%) (15.3%, 29.5%)	41/198 (20.7%) (15.3%, 27.0%)
CR Rate by Cycle 4 ‡	3/56 (5.4%) (1.1%, 14.9%)	14/142 (9.9%) (5.5%, 16.0%)	17/198 (8.6%) (5.1%, 13.4%)
CRh Rate by Cycle 4 §	7/56 (12.5%) (5.2%, 24.1%)	17/142 (12.0%) (7.1%, 18.5%)	24/198 (12.1%) (7.9%, 17.5%)
CR/CRh Rate prior to HSCT ††	11/56 (19.6%) (10.2%, 32.4%)	32/142 (22.5%) (16.0%, 30.3%)	43/198 (21.7%) (16.2%, 28.1%)
CR Rate prior to HSCT‡	5/56 (8.9%) (3.0%, 19.6%)	18/142 (12.7%) (7.7%, 19.3%)	23/198 (11.6%) (7.5%, 16.9%)
CRh Rate prior to HSCT§	6/56 (10.7%) (4.0%, 21.9%)	14/142 (9.9%) (5.5%, 16.0%)	20/198 (10.1%) (6.3%, 15.2%)

† CR/CRh rate is defined as the number of patients who achieve either CR or CRh at any postbaseline visit divided by the number of patients in the analysis population. The 95% exact CI is based on a binomial distribution.

‡ Applicable to patients who achieved CR by given definition in the analysis population.

§ Applicable to patients who achieved CRh but not CR by given definition in the analysis population.

¶ CR/CRh rate by cycle 4 is defined as the number of patients who achieve either CR or CRh by cycle 4 (on or prior to cycle 5, day 1) at any postbaseline visit divided by the number of patients in the analysis population.

†† CR/CRh rate prior to HSCT is defined as the number of patients who achieve either CR or CRh prior to HSCT at any postbaseline visit divided by the number of patients in the analysis population.

Source: Integrated Analysis of Efficacy (5.3.5.3-1) Table 8.3.1

CR/CRh 持続期間

併合 RAS 合計 198 例のうち CR/CRh を達成した 53 例の CR/CRh 持続期間の中央値は 252 日（95% CI：122 日，421 日）であり，CR を達成した 34 例及び CRh を達成した 19 例の CR 又は CRh 持続期間の中央値はそれぞれ 391 日（95% CI：141 日，推定不能）及び 87 日（95% CI：31

日，127 日）であった。CR/CRh 持続期間は CL-0301 試験 120 mg 群（148 日［95% CI：122 日，推定不能］）の方が CL-0101 試験 120 mg 群（374 日［95% CI：27 日，推定不能］）より短かったが，この差には国際共同第 3 相試験［CL-0301］のデータカットオフ時点の追跡調査期間が影響している可能性がある。国際共同第 3 相試験［CL-0301］の CR/CRh 持続期間の解析では，多くの患者がデータカットオフ時点で打ち切りとなっていることから，より長期間の追跡調査を行うことにより CR/CRh 持続期間も長くなることが期待される。

輸血状況

併合 RAS 全体での輸血非依存に移行した割合は 28.3%（95% CI：21.5%，36.0%），輸血非依存が継続した割合は 55.3%（95% CI：38.3%，71.4%）であった。また，ベースライン後の輸血状況が評価不能の患者を除外した解析では，輸血非依存に移行した割合は 32.6%（95% CI：24.9%，41.1%），輸血非依存が継続した割合は 65.6%（95% CI：46.8%，81.4%）であった。

表 2.5- 6　　輸血状況の要約（併合 RAS）

Parameter	2215-CL-0101 120 mg dose	2215-CL-0301 120 mg dose	Total 120 mg dose
Patients with Evaluable Transfusion Status Postbaseline			
Transfusion Conversion Rate, n/N (%)† 95% CI for Transfusion Conversion Rate (%)	11/40 (27.5%) (14.6%, 43.9%)	34/98 (34.7%) (25.4%, 45.0%)	45/138 (32.6%) (24.9%, 41.1%)
Transfusion Maintenance Rate, n/N (%)‡ 95% CI for Transfusion Maintenance Rate (%)	3/4 (75.0%) (19.4%, 99.4%)	18/28 (64.3%) (44.1%, 81.4%)	21/32 (65.6%) (46.8%, 81.4%)
All Patients§			
Transfusion Conversion Rate, n/N (%)† 95% CI for Transfusion Conversion Rate (%)	11/52 (21.2%) (11.1%, 34.7%)	34/107 (31.8%) (23.1%, 41.5%)	45/159 (28.3%) (21.5%, 36.0%)
Transfusion Maintenance Rate, n/N (%)‡ 95% CI for Transfusion Maintenance Rate (%)	3/4 (75.0%) (19.4%, 99.4%)	18/34 (52.9%) (35.1%, 70.2%)	21/38 (55.3%) (38.3%, 71.4%)

The 95% exact CI is based on a binomial distribution.

† Transfusion Conversion Rate is defined as the number of patients who were transfusion dependent at baseline period but became transfusion independent at postbaseline period divided by the total number of patients who are transfusion dependent at baseline period.

‡ Transfusion Maintenance is defined as the number of patients who were transfusion independent at baseline period and still maintain transfusion independent at postbaseline period divided by the total number of patients who are transfusion independent at baseline period.

§ For those patients without evaluable postbaseline transfusion status, they are included in the denominator and considered as transfusion dependent in the summary for all patients.

Source: Integrated Analysis of Efficacy (5.3.5.3-1) Table 8.4.4.1

全生存期間（OS）

海外第 1/2 相試験［CL-0101］のギルテリチニブ 80 mg 以上の用量群合計での OS の中央値は，FLT3 遺伝子変異陽性患者（施設判定）では 218.0 日であり，生存率は 8 週 85.7%，26 週 56.3%，52 週 25.4%であった。また，ギルテリチニブ 120 mg 投与群で CR/CRh を達成した FLT3 遺伝子変異陽性患者 13 例の OS の中央値は 494.5 日（95% CI：190.0 日，推定不能），52 週時点の生存率は 66.7%（95% CI：33.7%，86.0%）であった。一方，ギルテリチニブ 120 mg 投与群で CR/CRh を達

成しなかった FLT3 遺伝子変異陽性患者 43 例の OS の中央値は 227.0 日（95% CI : 112.0 日，285.0 日），52 週時点の生存率は 20.2%（95% CI : 9.5%，33.6%）であった。

微少残存病変の評価

海外第 1/2 相試験［CL-0101］では FLT3 のエクソン 14 及び 15（FLT3-ITD 遺伝子変異領域が含まれる）を対象とした高感度の次世代シーケンスアッセイを行い，微小残存病変（MRD）の有無を試験開始後の複数の時期に評価した。

FLT3 全体に対する FLT3-ITD 遺伝子変異の割合を FLT3-ITD シグナル比と定義し，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。80 mg 以上の用量群で分子遺伝学的奏効を示した患者は 21 例であった。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，OS の中央値は，分子遺伝学的奏効を示した患者 21 例では 428 日，分子遺伝学的奏効を示さなかった患者 74 例では 199 日であった。

次世代シーケンスアッセイの定量下限が 10^{-4} であることから, ベースライン後の FLT3-ITD シグナル比が 10^{-4} 以下となった状態を MRD 陰性と定義して臨床的有効性と MRD の有無の関係を検討した。80 mg 以上の用量群合計の 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。また，OS の中央値は，MRD 陰性患者 13 例では 658 日，MRD 陽性患者 82 例では 213 日であった。

ギルテリチニブの効果と 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 割合がさらに高かった。

2.5.4.5.3　日本人患者集団での有効性

国際共同第 3 相試験［CL-0301］の IA1 のカットオフ日（2017 年 8 月 4 日）までに日本で 24 例がランダム化されギルテリチニブを 1 回以上投与された。IA1 時点の日本人の RAS 対象患者は 18 例であった。

日本人患者（RAS）18 例のうち男性は 8 例（44.4%），女性患者は 10 例（55.6%）であった。年齢の中央値は 58.0 歳で，患者の 44.4%が 65 歳以上であった。ベースラインの ECOG PS スコアが 0～1 の患者が 16 例（88.9%），体重の中央値は 54.20 kg，身長の中央値は 160.15 cm であった。国際共同第 3 相試験［CL-0301］の RAS 全体に比べ日本人患者は身長及び体重が低値であったが，その他の患者背景はほぼ同様であった。AML の罹病期間は 0.9～16.2 カ月であり，中央値は 4.55 カ月であった。

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。

日本人患者（RAS）で CR/CRh を達成した患者の CR/CRh 持続期間の中央値は推定不能であった。同様に CR を達成した患者及び CRh を達成した患者についても CR/CRh 持続期間の中央値は推定不能であった。

ベースライン時に輸血依存であった患者 11 例のうち 2 例（18.2%）がギルテリチニブ投与中に輸血非依存となった。また，ベースライン時に輸血非依存であった患者 7 例のうち 4 例（57.1%）はギルテリチニブ投与中に輸血非依存の状態が持続した。日本人患者（RAS）での輸血非依存となった患者の割合は，CL-0301 試験の RAS 全体に比べ数値的に低かったが，対象となった患者数が少なく，結果の解釈には注意が必要である。

2.5.4.5.4 特別な患者集団における有効性

併合 RAS での CR/CRh 割合は 65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者で同程度であった（それぞれ 27%［95% CI：19.5%，35.6%］及び 26.4%［95% CI：16.7%，38.1%］）。検討された患者集団の中では，ギルテリチニブの用量の調節が必要な患者集団はみられなかった。

2.5.4.5.5 用量反応関係

ギルテリチニブの国際共同第 3 相試験［CL-0301］での推奨用量は，海外第 1/2 相試験［CL-0101］の結果に基づいて設定した。海外第 1/2 相試験［CL-0101］では再発又は治療抵抗性の AML 患者にギルテリチニブ 20～450 mg を 1 日 1 回投与した。本試験の有効性成績から 80 mg 以上の用量で FLT3 遺伝子変異陽性の AML 患者での CRc 割合に基づく有効性が示され，薬力学的成績からギルテリチニブ 80 mg 以上を投与したとき Cycle 1 Day 8 までに 90%を超える FLT3 リン酸化阻害作用が認められた。薬物動態の検討では，ギルテリチニブは用量比例的な薬物動態を示した。また，安全性成績から DLT に基づく MTD は 300 mg/日であった。

海外第 1/2 相試験［CL-0101］でギルテリチニブの効果が期待される血中濃度の閾値の有無を検討した結果，定常状態のトラフ濃度が 100 ng/mL 未満，100～500 ng/mL 及び 500 ng/mL 超であった患者での CRc 割合はそれぞれ 22%，48%及び 50%であり，定常状態のトラフ濃度が 100 ng/mL を超える患者で CRc 割合が高くなった。なお，海外第 1/2 相試験［CL-0101］で得られている直近のデータ（カットオフ日：2017 年 8 月 4 日）で，ギルテリチニブのトラフ濃度を用いてギルテリチニブの曝露量と CR/CRh 割合を解析した結果，評価可能な FLT3 遺伝子変異陽性患者 191 例のうち 38 例が CR/CRh を達成し，そのうち 97.4%（37/38 例）の患者で定常状態のトラフ濃度が 100 ng/mL を上回っていることが確認された。一方，定常状態のトラフ濃度が 100 ng/mL 未満の患者 17 例のうち CR/CRh を達成した患者は 1 例のみであった。

国内第 1 相試験［CL-0102］では，ギルテリチニブは再発又は治療抵抗性の日本人 AML 患者に対し 20～300 mg/日の用量範囲でおおむね用量比例的な曝露量の増加を示した。20 mg から 200 mg の用量範囲で CRc がみられ，用量群合計での投与終了時の CRc 割合は 36.8%（7/19 例）であった。ギルテリチニブは 200 mg 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。有効性，薬物動態及び安全性のデータに基づく検

討の結果，再発又は治療抵抗性の日本人 AML 患者においても，第 3 相試験の開始用量は 120 mg/日が適当と考えられた。

ギルテリチニブの AML を対象とした臨床試験では，効果がみられない場合又は効果を維持するために必要な場合は増量することを可能とし，安全性に問題が認められた場合には減量することも可能とした。併合 RAS での用量変更の有無（200 mg への増量，80 mg への減量）別の CR/CRh 割合を解析した結果，用量の変更がなかった患者 89 例での CR/CRh 割合（28.1%［95% CI：19.1%，38.6%］）に対し，試験途中で 200 mg に増量された患者（増量例）74 例での CR/CRh 割合は 16.2%（95% CI：8.7%，26.6%），80 mg に減量された患者（減量例）33 例での CR/CRh 割合は 48.5%（95% CI：30.8%，66.5%）であった。減量例での用量変更前の CR/CRh 割合は 12.1%，用量変更後の CR/CRh 割合は 39.4%であり，ほとんどの減量は有害事象に起因しており減量の理由と有効性は関連しないが，投与量を 80 mg に減量したことによるギルテリチニブの有効性の低下はみられなかった。また，増量例での用量変更前の CR/CRh 割合は 6.8%，用量変更後の CR/CRh 割合は 10.8%であり，増量後の CR/CRh 割合が増量前よりも高かったことから，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。

以上より，再発又は治療抵抗性の FLT3 遺伝子変異陽性の AML 患者でのギルテリチニブの推奨用量は 1 日 120 mg であり，必要に応じて 1 日 80 mg に減量又は 200 mg に増量することが適切であると判断した。

2.5.4.5.6　長期投与時の有効性

再発又は治療抵抗性の AML 患者でのギルテリチニブの長期投与時の有効性は検討されていない。海外第 1/2 相試験［CL-0101］の直近のデータ（データカットオフ日：2017 年 8 月 4 日）では，ギルテリチニブ 120 mg 群の患者のうち 8 例が 1 年以上の投与が行われており，2 年以上の投与例は 5 例，3 年以上の投与例は 1 例であり，最長投与例の投与期間は 3 年 1 カ月であった。また，国際共同第 3 相試験［CL-0301］の IA1 時点の最長投与例の投与期間は 1 年 4 カ月であった。

2.5.4.6　有効性の結論

再発又は治療抵抗性の AML 患者でのギルテリチニブの有効性は，1 つの国際共同実薬対照第 3 相試験（国際共同第 3 相試験［CL-0301］）と 2 つの探索的用量漸増試験（海外第 1/2 相試験［CL-0101］，国内第 1 相試験［CL-0102］）の 3 試験で評価した。

国際共同第 3 相試験［CL-0301］は，2017 年 8 月 4 日をカットオフ日として IA1 を実施し，ギルテリチニブ群のみを対象に CR/CRh 割合を評価した。国際共同第 3 相試験［CL-0301］の IA1 は，ギルテリチニブ群にランダムに割り付けられ，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）が経過した患者又はギルテリチニブ群に割り付けられたがギルテリチニブの投与を受けなかった患者が約 141 例集積された時点で実施された。ギルテリチニブ群の患者のみを対象として CR/CRh 割合とその 95% CI を算出し，95% CI の下限をヒストリカルベンチマークと比較した。

IA1 での CR/CRh 割合に関するヒストリカルベンチマークの設定根拠は以下のとおりであった。現時点では国際共同第 3 相試験［CL-0301］と完全に一致する臨床試験の報告はなく，最も類似する試験は Roboz らが実施した再発又は治療抵抗性 AML 患者を対象としたランダム化比較試験［Roboz et al, 2014］である。本試験の対照群のレジメンは，国際共同第 3 相試験［CL-0301］と同様に，治療強度の強いサルベージ化学療法（FLAG-IDA，MEC）及び治療強度の弱いサルベージ化学療法（低用量シタラビン，メチル化阻害剤）を含んでおり，治験担当医師が選択した。Roboz 試験での対照群での CR 割合は 12%，OS の中央値は 3.3 カ月であった。ただし，Roboz 試験では FLT3 遺伝子変異の有無を検査しなかったため，試験対象には FLT3 遺伝子変異陽性患者と陰性患者の両方が含まれている可能性がある。国際共同第 3 相試験［CL-0301］では，Roboz 試験をもとにヒストリカルベンチマークを設定することとし，ギルテリチニブの CR/CRh 割合が Roboz 試験の対照群の CR 割合を上回ることを示すため，CR/CRh 割合の 95% CI の下限値が 12%を上回ることを有効性の判断基準とした。なお，Roboz 試験以外の類似する臨床試験の多くは，試験実施時期が古く HSCT が治療選択肢として望ましいとされる以前に実施されている，対照群のレジメンが異なる，再発患者のみを対象としており治療抵抗性の AML 患者を含まない，FLT3 遺伝子変異の検査を実施していないなど，いずれも国際共同第 3 相試験［CL-0301］と多くの相違点がありヒストリカルベンチマークの設定に使用することは不適切であった［Levis et al, 2011；Ravandi et al, 2010；Karanes et al, 1999］。そこで国際共同第 3 相試験［CL-0301］では，Roboz 試験のみをヒストリカルベンチマークの設定根拠として使用した。

- 国際共同第 3 相試験［CL-0301］の RAS での 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，有効性のベンチマークである 12%を上回った。
- 併合 RAS 198 例のうち CR を達成した患者は 34 例（17.2%［95% CI：12.2%，23.2%］），CRh を達成した患者は 19 例（9.6%［95% CI : 5.9%, 14.6%］）であり，CR/CRh 割合は 26.8%（95% CI : 20.7%，33.5%）であった。併合 RAS の CR/CRh 割合の 95% CI 下限は 20.7%であり，国際共同第 3 相試験［CL-0301］で設定した有効性のベンチマークである 12%を上回った。CR/CRh を達成した患者の大半は 4 サイクル目まで又は HSCT 実施前に達成した。
- 海外第 1/2 相試験［CL-0101］のギルテリチニブ 120 mg 投与群の FLT3 遺伝子変異陽性患者 56 例での OS の中央値は 246.0 日（95% CI : 190.0 日，309.0 日），52 週時の生存率は 31.0%であった。また，ギルテリチニブ 120 mg 投与群の FLT3 遺伝子変異陽性患者 56 例のうち CR/CRh を達成した 13 例の OS の中央値は 494.5 日（95% CI : 190.0 日，推定不能），52 週時点の生存率は 66.7%（95% CI : 33.7%，86.0%）であった。なお，国際共同第 3 相試験［CL-0301］の IA1 では OS は評価されていない。
- 国際共同第 3 相試験［CL-0301］の日本人患者（RAS）18 例での CR 割合は 22.2%（95% CI : 6.4%，47.6%），CRh 割合は 5.6%（95% CI : 0.1%，27.3%），CR/CRh 割合は 27.8%（95% CI :

9.7%，53.5%）であり，日本人患者の CR/CRh 割合は国際共同第 3 相試験［CL-0301］の RAS 全体の CR/CRh 割合と同程度であった。

以上より，ギルテリチニブ 1 日 120 mg 投与の有効性は，サルベージ化学療法の有効性を上回ることが期待され，再発又は治療抵抗性 FLT3 遺伝子変異陽性 AML 患者の治療薬として有用であることが示された。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価計画の概略

ギルテリチニブの主な安全性は，再発又は治療抵抗性 AML 患者を対象とした国際共同第 3 相試験［CL-0301］，海外第 1/2 相試験［CL-0101］及び国内第 1 相試験［CL-0102］で評価した。これらの試験は，「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」（GCP），医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン及び適用法規制に従って実施された。安全性の主要な評価には，これらの 3 つの試験を併合した安全性データ（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）を用いた。

再発又は治療抵抗性 AML 患者を対象とした試験では，以下の安全性評価項目を設定した。

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査，生化学的検査，凝固検査及び尿検査）
- バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体重及び体温）
- 12 誘導心電図（ECG）（ECG 所見及び Fridericia 法による補正 QT 間隔［QTcF 間隔］）
- ECOG PS
- 眼科検査

有害事象は，治験薬投与開始後から後観察期（CL-0301 及び CL-0101 試験では最終投与後 30 日間，CL-0102 試験では最終投与後 28 日間）終了までに発現した事象と定義し，治験薬との関連性，National Cancer Institute’s Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI-CTCAE）Version 4.03 に基づく重症度，重篤度及び転帰等を収集した。有害事象の解析では，有害事象，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用），NCI-CTCAE Grade 3 以上の有害事象，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合を集計した。非臨床薬理試験及び毒性試験結果から示唆された潜在的なリスク及び臨床試験データでみられた所見に基づき注目すべき有害事象を設定し，可逆性後白質脳症症候群（Posterior reversible encephalopathy syndrome：PRES），心不全，心膜炎及び心嚢液貯留，QT 間隔延長による不整脈，クレアチンホスホキナーゼ（CK）増加（NCI-CTCAE Grade 3 以上）及びミオパチー，催奇形性及び胚胎児死亡，肝トランスアミナーゼ上昇，分化症候群，皮膚有棘細胞癌，胃腸管閉塞，消化管穿孔並びに胃腸出血を評価した。また，安全性に影響する因子を評価するため，内因性要因及び外因性要因別の解析，並びに強力な CYP3A4 阻害薬，$5HT_1$ 受容体作動薬及びアデノシン A_1 受容体作動薬の併用有無別の解析も実施した。

QT 間隔測定のための 12 誘導心電図検査は，各測定時点で 3 回実施され，中央測定機関で評価された。

非臨床毒性試験においてラット及びイヌで眼毒性が認められたことから，臨床試験では定性的及び定量的な眼科検査を実施した。なお，CL-0102 試験では，CL-0301 及び CL-0101 試験とは異なる評価方法を用いたため，併合データには含めなかった。

2.5.5.2　非臨床毒性試験及び品質試験の結果から懸念される安全性

安全性薬理試験において，ギルテリチニブフマル酸塩（本薬）は呼吸系に対して影響を及ぼさず，中枢神経系に関しては，排尿動物数及び排便動物数の減少が認められたものの，その他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。ラット 100 mg/kg 投与時の C_{max} の臨床推奨用量（120 mg/日）投与時の C_{max} に対する比は約 1.1 であり，最大臨床用量（200 mg/日）との比較ではその比は約 0.5 であった。ラット単回投与試験において，100 あるいは 300 mg/kg（致死量）で中枢神経系への明らかな影響を示唆する一般症状及び行動の変化は認められなかった。これらのことから，本薬の臨床での使用にあたって中枢神経系への影響が問題となる可能性は低いと考えられた。

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。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，本薬は $Ca_V1.2$ 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［Shah，2010］。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。本試験で C_{max} が最も高かったのは 30 mg/kg 投与時であり，臨床推奨用量（120 mg/日）における C_{max} の約 0.4 倍であった。一方で，イヌの 4 週間及び 13 週間反復投与毒性試験では, 5 mg/kg は各々最大耐量及び致死量であったが，この投与量まで心電図への影響は認められなかった。これらの毒性試験の結果から，本薬が ECG パラメータに影響（QT 間隔延長等）を及ぼす可能性は低いと考えられたが，イヌにおける曝露量はヒトでの曝露量を下回っていたことを考慮するべきである。

ラット及びイヌでの反復投与毒性試験では，リンパ・免疫系，肺，消化管，肝臓，腎臓及び眼への影響が認められ，ラットにおいては肺及び腎臓でリン脂質症が，イヌにおいては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）投与時の曝露量を下回っていた。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。

非臨床安全性薬理試験及び毒性試験の結果から，ギルテリチニブは，臨床推奨用量において再発又は治療抵抗性 AML の治療薬として許容可能なプロファイルを有していることが示唆された。また，妊娠時の使用は避けるべきと考えられた。

2.5.5.3　試験対象集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.3.1　安全性解析対象集団

併合 R/R AML 安全性解析対象集団には，ギルテリチニブ 20，40，80，120，200，300 及び 450 mg を 1 回以上投与された患者が含まれた。安全性は，ギルテリチニブを投与された患者（ギルテリチニブ群全体）444 例に加えて，初回用量別（120 mg 未満［66 例］，120 mg［241 例］及び 120 mg 超［137 例］）でも評価した。なお，ギルテリチニブ 120 mg 群には，国際共同第 3 相試験［CL-0301］でギルテリチニブ群に割り付けられ投与を受けた患者 168 例が含まれている。

2.5.5.3.2　全般的な曝露状況

ギルテリチニブ群全体では，平均 1 日投与量の中央値は 120.0 mg/日（20～402 mg/日），投与期間の中央値は 73 日（3～1132 日）であった。ギルテリチニブ 120 mg 群では，平均 1 日投与量の中央値は 120.0 mg/日（50～289 mg/日），投与期間の中央値は 91 日（4～1132 日）であった。

2.5.5.3.3　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

ギルテリチニブ群全体では，年齢の中央値は 62.0 歳，患者の 44.6%が 65 歳以上であった。全体の約半数が男性で，白人が 69.5%，アジア人が 18.6%であった。ギルテリチニブ 120 mg 群の患者背景はギルテリチニブ群全体とほぼ同様であり，年齢の中央値は 60.0 歳，40.2%が 65 歳以上であった。ギルテリチニブ 120 mg 群の約半数を男性が占め，白人は 64.0%，アジア人は 23.4%であった。

2.5.5.4　有害事象

ギルテリチニブ群全体のほとんどの患者（99.1%）が 1 件以上の有害事象を発現し，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 90.3%，重篤な有害事象の発現割合は 77.0%であった。ギルテリチニブ 120 mg 群では，有害事象の発現割合は 98.8%，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 90.5%，重篤な有害事象の発現割合は 73.9%であった。

2.5.5.4.1　比較的よくみられる有害事象

ギルテリチニブ群全体の 20%以上にみられた有害事象は，発熱性好中球減少症（42.1%），貧血（35.8%），下痢（35.1%），疲労（30.6%），発熱（30.0%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（29.1%），ALT 増加（26.6%），悪心（26.1%），便秘（25.2%），咳嗽（24.8%），呼吸困難（23.4%），末梢性浮腫（22.5%）及び低カリウム血症（21.4%）であった。ギルテリチニブ 120 mg 群の発現の傾向はギルテリチニブ群全体と類似しており，ギルテリチニブ群全体の 20%以上にみられた有害事象は，発熱性好中球減少症（44.4%），貧血（39.4%），下痢（34.9%），発熱（34.9%），ALT 増加（33.6%），AST 増加（33.2%），疲労（31.5%），悪心（28.6%），咳嗽（27.4%），便秘（26.1%），呼吸困難（24.1%），低カリウム血症（23.2%），末梢性浮腫（22.0%），頭痛（22.0%），血小板数減少（21.6%），嘔吐（21.2%），血小板減少症（20.7%）及び血中アルカリホスファターゼ増加（20.7%）であった。下痢及び血中 CK 増加は，ギルテリチニブの用量増加に伴って発現割合が増加する傾向がみられ，副作用の発現割合においてもその傾向が顕著であった。また，AST 増加及び ALT 増

加は，120 mg 未満群と比較して，120 mg 群及び 120 mg 超群での発現割合が高かった（表 2.5- 7）。ギルテリチニブ群全体で最も多くみられた副作用は ALT 増加及び AST 増加（各 17.3%）であった。

ギルテリチニブ群全体で最も多くみられた Grade 3 以上の有害事象は発熱性好中球減少症（41.7%）で，次いで貧血（27.9%），血小板数減少（17.8%）及び AML（16.2%）であった。ギルテリチニブ 120 mg 群でも同様に，発熱性好中球減少症（44.0%），貧血（30.3%），血小板数減少（19.5%）及び血小板減少症（17.0%）が多くみられた。これらの事象はいずれも，AML の病態と関連する事象であった［O’Donnell et al, 2017］。また，ギルテリチニブ群全体及びギルテリチニブ 120 mg 群ともに Grade 3 以上の副作用として貧血（ギルテリチニブ群全体 11.0%，ギルテリチニブ 120 mg 群 13.3%）及び血小板数減少（ギルテリチニブ群全体 9.5%，ギルテリチニブ 120 mg 群 11.2%）が多くみられたが，これらの発現割合に用量群間で一貫した傾向はみられなかった（表 2.5- 7）。

表 2.5- 7　患者全体の 10%以上にみられた有害事象（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語, n (%)	Gilteritinib									
	< 120 mg (N = 66)		120 mg (N = 241)		> 120 mg (N = 137)		Total (N = 444)		2215-CL-0301 (N = 168)	
	All	≥ Grade 3	All	≥ Grade 3	All	≥ Grade 3	All	≥ Grade 3	All	≥ Grade 3
Overall	**65 (98.5)**	**54 (81.8)**	**238 (98.8)**	**218 (90.5)**	**137 (100.0)**	**129 (94.2)**	**440 (99.1)**	**401 (90.3)**	**167 (99.4)**	**156 (92.9)**
血液およびリンパ系障害	34 (51.5)	30 (45.5)	174 (72.2)	156 (64.7)	98 (71.5)	88 (64.2)	306 (68.9)	274 (61.7)	123 (73.2)	112 (66.7)
発熱性好中球減少症	21 (31.8)	21 (31.8)	107 (44.4)	106 (44.0)	59 (43.1)	58 (42.3)	187 (42.1)	185 (41.7)	82 (48.8)	82 (48.8)
貧血	17 (25.8)	13 (19.7)	95 (39.4)	73 (30.3)	47 (34.3)	38 (27.7)	159 (35.8)	124 (27.9)	69 (41.1)	58 (34.5)
血小板減少症	4 (6.1)	3 (4.5)	50 (20.7)	41 (17.0)	22 (16.1)	20 (14.6)	76 (17.1)	64 (14.4)	37 (22.0)	31 (18.5)
胃腸障害	40 (60.6)	8 (12.1)	180 (74.7)	40 (16.6)	109 (79.6)	34 (24.8)	329 (74.1)	82 (18.5)	126 (75.0)	25 (14.9)
下痢	11 (16.7)	1 (1.5)	84 (34.9)	7 (2.9)	61 (44.5)	9 (6.6)	156 (35.1)	17 (3.8)	53 (31.5)	3 (1.8)
悪心	13 (19.7)	0	69 (28.6)	4 (1.7)	34 (24.8)	4 (2.9)	116 (26.1)	8 (1.8)	54 (32.1)	3 (1.8)
便秘	12 (18.2)	0	63 (26.1)	2 (0.8)	37 (27.0)	0	112 (25.2)	2 (0.5)	49 (29.2)	2 (1.2)
嘔吐	12 (18.2)	2 (3.0)	51 (21.2)	3 (1.2)	25 (18.2)	1 (0.7)	88 (19.8)	6 (1.4)	38 (22.6)	1 (0.6)
口内炎	5 (7.6)	0	33 (13.7)	5 (2.1)	19 (13.9)	3 (2.2)	57 (12.8)	8 (1.8)	24 (14.3)	4 (2.4)
腹痛	4 (6.1)	0	30 (12.4)	4 (1.7)	17 (12.4)	2 (1.5)	51 (11.5)	6 (1.4)	25 (14.9)	3 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (54.5)	7 (10.6)	184 (76.3)	39 (16.2)	106 (77.4)	32 (23.4)	326 (73.4)	78 (17.6)	128 (76.2)	24 (14.3)
疲労	19 (28.8)	3 (4.5)	76 (31.5)	7 (2.9)	41 (29.9)	8 (5.8)	136 (30.6)	18 (4.1)	49 (29.2)	3 (1.8)
発熱	8 (12.1)	0	84 (34.9)	10 (4.1)	41 (29.9)	8 (5.8)	133 (30.0)	18 (4.1)	58 (34.5)	5 (3.0)
末梢性浮腫	12 (18.2)	0	53 (22.0)	1 (0.4)	35 (25.5)	4 (2.9)	100 (22.5)	5 (1.1)	35 (20.8)	1 (0.6)
無力症	7 (10.6)	1 (1.5)	27 (11.2)	6 (2.5)	20 (14.6)	3 (2.2)	54 (12.2)	10 (2.3)	21 (12.5)	4 (2.4)
感染症および寄生虫症	38 (57.6)	30 (45.5)	170 (70.5)	109 (45.2)	98 (71.5)	69 (50.4)	306 (68.9)	208 (46.8)	126 (75.0)	77 (45.8)
肺炎	8 (12.1)	6 (9.1)	43 (17.8)	29 (12.0)	23 (16.8)	19 (13.9)	74 (16.7)	54 (12.2)	27 (16.1)	15 (8.9)
敗血症	11 (16.7)	10 (15.2)	20 (8.3)	20 (8.3)	20 (14.6)	19 (13.9)	51 (11.5)	49 (11.0)	10 (6.0)	10 (6.0)
傷害、中毒および処置合併症	18 (27.3)	5 (7.6)	77 (32.0)	10 (4.1)	46 (33.6)	11 (8.0)	141 (31.8)	26 (5.9)	51 (30.4)	5 (3.0)
転倒	3 (4.5)	0	26 (10.8)	5 (2.1)	21 (15.3)	5 (3.6)	50 (11.3)	10 (2.3)	13 (7.7)	1 (0.6)
臨床検査	36 (54.5)	18 (27.3)	183 (75.9)	104 (43.2)	96 (70.1)	62 (45.3)	315 (70.9)	184 (41.4)	125 (74.4)	80 (47.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (9.1)	2 (3.0)	80 (33.2)	29 (12.0)	43 (31.4)	11 (8.0)	129 (29.1)	42 (9.5)	59 (35.1)	25 (14.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (9.1)	2 (3.0)	81 (33.6)	25 (10.4)	31 (22.6)	9 (6.6)	118 (26.6)	36 (8.1)	64 (38.1)	22 (13.1)
血小板数減少	8 (12.1)	8 (12.1)	52 (21.6)	47 (19.5)	26 (19.0)	24 (17.5)	86 (19.4)	79 (17.8)	40 (23.8)	37 (22.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (9.1)	0	50 (20.7)	5 (2.1)	17 (12.4)	1 (0.7)	73 (16.4)	6 (1.4)	40 (23.8)	5 (3.0)
血中クレアチニン増加	9 (13.6)	1 (1.5)	34 (14.1)	4 (1.7)	22 (16.1)	3 (2.2)	65 (14.6)	8 (1.8)	21 (12.5)	3 (1.8)

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語, n (%)	Gilteritinib									
	< 120 mg (N = 66)		120 mg (N = 241)		> 120 mg (N = 137)		Total (N = 444)		2215-CL-0301 (N = 168)	
	All	≥ Grade 3	All	≥ Grade 3	All	≥ Grade 3	All	≥ Grade 3	All	≥ Grade 3
好中球数減少	4 (6.1)	3 (4.5)	36 (14.9)	34 (14.1)	15 (10.9)	13 (9.5)	55 (12.4)	50 (11.3)	28 (16.7)	28 (16.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	23 (9.5)	9 (3.7)	29 (21.2)	13 (9.5)	52 (11.7)	22 (5.0)	16 (9.5)	6 (3.6)
代謝および栄養障害	31 (47.0)	10 (15.2)	146 (60.6)	71 (29.5)	83 (60.6)	44 (32.1)	260 (58.6)	125 (28.2)	108 (64.3)	55 (32.7)
低カリウム血症	11 (16.7)	4 (6.1)	56 (23.2)	21 (8.7)	28 (20.4)	5 (3.6)	95 (21.4)	30 (6.8)	45 (26.8)	20 (11.9)
低カルシウム血症	7 (10.6)	2 (3.0)	41 (17.0)	11 (4.6)	26 (19.0)	10 (7.3)	74 (16.7)	23 (5.2)	30 (17.9)	8 (4.8)
食欲減退	8 (12.1)	1 (1.5)	36 (14.9)	5 (2.1)	20 (14.6)	2 (1.5)	64 (14.4)	8 (1.8)	25 (14.9)	5 (3.0)
低マグネシウム血症	6 (9.1)	0	39 (16.2)	1 (0.4)	18 (13.1)	0	63 (14.2)	1 (0.2)	26 (15.5)	0
低ナトリウム血症	5 (7.6)	2 (3.0)	31 (12.9)	14 (5.8)	21 (15.3)	7 (5.1)	57 (12.8)	23 (5.2)	22 (13.1)	11 (6.5)
低アルブミン血症	6 (9.1)	0	29 (12.0)	4 (1.7)	21 (15.3)	5 (3.6)	56 (12.6)	9 (2.0)	22 (13.1)	2 (1.2)
低リン酸血症	4 (6.1)	4 (6.1)	30 (12.4)	17 (7.1)	13 (9.5)	10 (7.3)	47 (10.6)	31 (7.0)	24 (14.3)	12 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害	20 (30.3)	1 (1.5)	124 (51.5)	15 (6.2)	59 (43.1)	12 (8.8)	203 (45.7)	28 (6.3)	88 (52.4)	10 (6.0)
関節痛	5 (7.6)	1 (1.5)	30 (12.4)	3 (1.2)	19 (13.9)	1 (0.7)	54 (12.2)	5 (1.1)	19 (11.3)	3 (1.8)
四肢痛	4 (6.1)	0	33 (13.7)	2 (0.8)	14 (10.2)	2 (1.5)	51 (11.5)	4 (0.9)	23 (13.7)	2 (1.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	16 (24.2)	15 (22.7)	52 (21.6)	42 (17.4)	30 (21.9)	27 (19.7)	98 (22.1)	84 (18.9)	36 (21.4)	30 (17.9)
急性骨髄性白血病	13 (19.7)	13 (19.7)	34 (14.1)	34 (14.1)	25 (18.2)	25 (18.2)	72 (16.2)	72 (16.2)	24 (14.3)	24 (14.3)
神経系障害	31 (47.0)	8 (12.1)	134 (55.6)	29 (12.0)	78 (56.9)	22 (16.1)	243 (54.7)	59 (13.3)	94 (56.0)	22 (13.1)
浮動性めまい	9 (13.6)	0	44 (18.3)	1 (0.4)	27 (19.7)	2 (1.5)	80 (18.0)	3 (0.7)	27 (16.1)	1 (0.6)
頭痛	7 (10.6)	1 (1.5)	53 (22.0)	4 (1.7)	19 (13.9)	0	79 (17.8)	5 (1.1)	42 (25.0)	3 (1.8)
味覚異常	6 (9.1)	0	28 (11.6)	0	14 (10.2)	0	48 (10.8)	0	18 (10.7)	0
精神障害	16 (24.2)	3 (4.5)	63 (26.1)	7 (2.9)	44 (32.1)	5 (3.6)	123 (27.7)	15 (3.4)	47 (28.0)	6 (3.6)
不眠症	7 (10.6)	0	35 (14.5)	1 (0.4)	15 (10.9)	0	57 (12.8)	1 (0.2)	27 (16.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	34 (51.5)	10 (15.2)	155 (64.3)	45 (18.7)	91 (66.4)	36 (26.3)	280 (63.1)	91 (20.5)	110 (65.5)	30 (17.9)
咳嗽	12 (18.2)	0	66 (27.4)	1 (0.4)	32 (23.4)	0	110 (24.8)	1 (0.2)	48 (28.6)	1 (0.6)
呼吸困難	14 (21.2)	2 (3.0)	58 (24.1)	11 (4.6)	32 (23.4)	9 (6.6)	104 (23.4)	22 (5.0)	39 (23.2)	7 (4.2)
鼻出血	13 (19.7)	1 (1.5)	41 (17.0)	2 (0.8)	26 (19.0)	1 (0.7)	80 (18.0)	4 (0.9)	26 (15.5)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	25 (37.9)	3 (4.5)	120 (49.8)	16 (6.6)	79 (57.7)	7 (5.1)	224 (50.5)	26 (5.9)	84 (50.0)	11 (6.5)
発疹	3 (4.5)	0	30 (12.4)	1 (0.4)	13 (9.5)	0	46 (10.4)	1 (0.2)	18 (10.7)	0
血管障害	14 (21.2)	5 (7.6)	91 (37.8)	40 (16.6)	58 (42.3)	19 (13.9)	163 (36.7)	64 (14.4)	65 (38.7)	32 (19.0)
低血圧	5 (7.6)	3 (4.5)	44 (18.3)	19 (7.9)	32 (23.4)	11 (8.0)	81 (18.2)	33 (7.4)	32 (19.0)	15 (8.9)

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語, n (%)	Gilteritinib									
	< 120 mg (N = 66)		120 mg (N = 241)		> 120 mg (N = 137)		Total (N = 444)		2215-CL-0301 (N = 168)	
	All	≥ Grade 3	All	≥ Grade 3	All	≥ Grade 3	All	≥ Grade 3	All	≥ Grade 3
高血圧	4 (6.1)	1 (1.5)	23 (9.5)	14 (5.8)	21 (15.3)	5 (3.6)	48 (10.8)	20 (4.5)	16 (9.5)	12 (7.1)

Patients were counted once under maximum NCI-CTCAE Grade. A missing NCI-CTCAE Grade (v4.03) was considered the maximum NCI-CTCAE Grade.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.4.3.2, Table 13.4.17.2

2.5.5.4.2 死亡

ギルテリチニブ群全体の 33.6%に死亡に至った有害事象が報告され，最も多くみられた死因は AML（14.0%）であった。副作用と判断された死亡に至った有害事象は 12 例（2.7%）に報告されたものの，いずれの事例もギルテリチニブの投与以外に死亡に至った有害事象を説明し得る要因が存在していた。

2.5.5.4.3 重篤な有害事象（死亡を含む）

ギルテリチニブ群全体の 77.0%に重篤な有害事象が発現し, 10%以上にみられた重篤な有害事象は発熱性好中球減少症（30.2%），AML（16.2%），肺炎（11.3%）及び敗血症（10.8%）であった。呼吸不全, 失神及びクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎は，ギルテリチニブの用量増加に伴って発現割合が増加する傾向が強くみられた。ギルテリチニブ群全体で多くみられた重篤な副作用は発熱性好中球減少症（5.0%）及び AST 増加（2.3%）であった。

2.5.5.4.4 投与中止に至った有害事象

ギルテリチニブ群全体の 28.8%に投与中止に至った有害事象が発現し，最も多くみられた事象は AML（6.1%）で，次いで敗血症（2.3%）であった。多くみられた投与中止に至った副作用は血中 CK 増加（0.9%），肺炎及び血中ビリルビン増加（各 0.5%）であった。2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象及び副作用の発現割合に，用量群間で一定の傾向はみられなかった。

2.5.5.4.5 注目すべき有害事象

非臨床試験で得られた所見及び臨床試験データから注目すべき有害事象を特定し，関連する有害事象をグループ化して発現状況を評価した。注目すべき有害事象の検討結果を以下に要約する。

- 注目すべき有害事象のうち，PRES 関連，QT 間隔延長による不整脈関連，CK 増加（Grade 3 以上）及びミオパチー関連，肝トランスアミナーゼ上昇関連，並びに胃腸出血関連の有害事象には，ギルテリチニブの用量増加に伴って発現割合が増加する傾向がみられた。ただし，胃腸出血関連の有害事象の発現割合は文献で報告された AML 患者での発現割合と同程度であり，患者背景に起因した事象である可能性が示唆された。
- 心不全関連，並びに心膜炎及び心嚢液貯留関連の有害事象は，発現割合に用量群間で明らかな傾向はみられなかった。

- その他の注目すべき有害事象（分化症候群関連，皮膚有棘細胞癌関連，胃腸管閉塞関連及び消化管穿孔関連の有害事象）の発現割合はギルテリチニブ群全体の 2%未満であり，特筆すべき傾向はみられなかった。
- 現時点でギルテリチニブの臨床試験において妊娠が報告された患者はいなかったことから，催奇形性及び胚胎児死亡に関連する事象は検討しなかった。

可逆性後白質脳症症候群（PRES）

PRES 関連の有害事象はギルテリチニブ群全体の 3.4%（15/444 例）に発現し，発現割合が用量増加に伴って増加する傾向がみられた。重篤な事象は PRES（基本語）0.7%（3 例）及び脳症 0.2%（1 例）にみられ，投与中止に至った事象は PRES（基本語）0.2%（1 例）及び譫妄 0.2%（1 例）であった。

QT 間隔延長による不整脈

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，発現割合が用量増加に伴って増加する傾向がみられた。特に，失神の発現割合でその傾向が顕著であった。重篤な事象は失神 2.3%（10 例），心停止 1.1%（5 例），心電図 QT 延長 0.5%（2 例），心室細動，心室性頻脈，突然死，意識消失それぞれ 0.2%（1 例）にみられ，投与中止に至った事象は心停止 0.5%（2 例），心室細動，心室性頻脈，突然死それぞれ 0.2%（1 例）であった。

心不全

心不全関連の有害事象はギルテリチニブ群全体の 7.0%（31/444 例）に発現したものの，発現割合に用量群間で顕著な差はみられなかった。重篤な事象はうっ血性心不全 1.1%（5 例），心不全 0.9%（4 例），駆出率減少 0.7%（3 例）にみられ，投与中止に至った事象は駆出率減少 0.2%（1 例）であった。

心膜炎及び心嚢液貯留

心膜炎及び心嚢液貯留関連の有害事象はギルテリチニブ群全体の 4.5%（20/444 例）に発現したものの，発現割合に用量群間で顕著な差はみられなかった。重篤な事象は心膜炎 0.9%（4 例）及び心嚢液貯留 0.9%（4 例）にみられ，投与中止に至った事象は心膜炎 0.2%（1 例）及び心嚢液貯留 0.2%（1 例）であった。

CK 増加（Grade 3 以上）及びミオパチー

CK 増加（Grade 3 以上）及びミオパチー関連の有害事象はギルテリチニブ群全体の 20.5%（91/444 例）に発現し，120 mg 未満群と比較して 120 mg 群及び 120 mg 超群での発現割合が高かった。特に，血中 CK 増加（Grade 3 以上）及び筋肉痛ではその傾向が顕著であった。その他の事象（筋力

低下，筋炎，ミオパチー，壊死性筋炎及び横紋筋融解症）は，発現割合に用量群間で明らかな傾向はみられなかった。

肝トランスアミナーゼ上昇

肝トランスアミナーゼ上昇関連の有害事象はギルテリチニブ群全体の 44.6%（198/444 例）に発現し，発現割合が用量増加に伴って増加する傾向がみられた。特に，ALT 増加及び AST 増加は，120 mg 未満群と比較して 120 mg 群及び 120 mg 超群での発現割合が高かったが，投与中止に至った事象は限られていた（ALT 増加，AST 増加それぞれ 0.5%［2 例］）。

胃腸出血

胃腸出血関連の有害事象はギルテリチニブ群全体の 8.6%（38/444 例）に発現し，発現割合が用量増加に伴って増加する傾向がみられた。レトロスペクティブな症例研究で AML 患者での胃腸出血の発現割合が報告されている国内外の文献 5 報において，AML 患者の胃腸出血の発現割合は 4%～13%であり［Yamamoto et al，2014 ; Camera et al，2003 ; Soylu et al，2005 ; Alymara et al，2004 ; Kaur et al，1996］，ギルテリチニブ群でみられた胃腸出血の発現割合は AML 患者で予想される発現割合とほぼ同様であることが示唆された。

2.5.5.5　臨床検査

血液学的検査

併合 R/R AML 安全性解析対象集団において，ほとんどの患者でベースラインのヘモグロビン値及び血小板数が基準範囲を下回っており，ベースライン後の値も 1 回以上基準範囲を下回った。また，ベースライン後に好中球絶対数，ヘモグロビン値及び血小板数が Grade 3 又は 4 の低値に該当した患者が増加する傾向がみられた。これらの血液学的パラメータの変化は，AML の病態でみられる変化と一致していた［O’Donnell et al, 2017］。なお，国際共同第 3 相試験［CL-0301］においてこれらの血液学的パラメータ（中央値）の推移を確認したところ，好中球絶対数は試験期間にわたって比較的安定して推移し，ヘモグロビン及び血小板数は徐々に増加する傾向がみられた。

生化学的検査

併合 R/R AML 安全性解析対象集団において，肝機能検査値（特に ALT 及び AST）及び CK 値に，ギルテリチニブの用量及び曝露量に依存的な上昇が認められた。これらの検査異常のほとんどは，NCI-CTCAE Grade 1 又は 2 に該当するものであった。また，有害事象として報告された ALT 増加，AST 増加及び血中 CK 増加は休薬によって回復がみられ，投与中止に至った事象は限られていた（ギルテリチニブ群全体で，ALT 増加 0.5%［2 例］，AST 増加 0.5%［2 例］，血中 CK 増加 0.9%［4 例］）。また，CK の上昇とアルドラーゼの変動に一貫した関連性はみられなかった。

その他の生化学的検査項目（アルブミン，アルドラーゼ，アルカリホスファターゼ，ビリルビン，尿素窒素，カルシウム，クレアチニン，カリウム，乳酸脱水素酵素，マグネシウム，リン酸，

ナトリウム，遊離サイロキシン及び甲状腺刺激ホルモン等）には，臨床的に問題となるような経時変化あるいはギルテリチニブ用量依存性の変化は認められなかった。

肝機能検査値異常

併合 R/R AML 安全性解析対象集団において，基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン増加を伴う基準値上限の 3 倍を超える ALT 又は AST の増加（Hy's Law 基準に合致）がみられた患者は限られており，ギルテリチニブ群全体で 2.0%（9 例）であった。Hy's Law 基準に合致した患者の発現割合は 120 mg 超群で最も高く，120 mg 未満群 1.5%（1/66 例），120 mg 群 1.7%（4/240 例），120 mg 超群 3.0%（4/134 例）であった。また，これら 9 例について個別に事例を確認した結果，いずれもギルテリチニブの投与以外に事象を説明し得る要因が存在していた。したがって，ギルテリチニブの臨床推奨開始用量である 120 mg の投与により肝毒性が生じる可能性は低いと考えられる。

その他の臨床検査

併合 R/R AML 安全性解析対象集団において，凝固に関連する検査値（活性化部分トロンボプラスチン，プロトロンビン国際標準比及びプロトロンビン時間）及び尿検査に，ギルテリチニブによる臨床的に意味のある変化はみられなかった。

2.5.5.6　バイタルサイン，心電図及びその他の安全性評価項目

2.5.5.6.1　バイタルサイン

併合 R/R AML 安全性解析対象集団において，収縮期血圧，拡張期血圧及び体重はベースライン後に緩やかに増加する傾向がみられた。脈拍数及び体温にはベースライン後に顕著な変化はみられなかった。収縮期血圧には，臨床的に重要と考えられる上昇を示す患者の割合が用量の増加に伴って増加する傾向がみられた。

2.5.5.6.2　心電図

QTcF 間隔の評価

併合 R/R AML 安全性解析対象集団において，ほとんどの患者（90%以上）でベースラインの QTcF は 450 msec 以下であり，ベースラインの QTcF が 500 msec 超の患者はいなかった。ギルテリチニブ 120 mg 群では，ベースライン後の QTcF の最大値が 480 msec 超 500 msec 以下の患者は 5.0%（12/240 例），500 msec 超の患者は 1.7%（4/240 例）にみられた。ベースラインからの QTcF の最大変化量は，30 msec 超 60 msec 以下の患者は 23.3%（56/240 例），60 msec 超の患者は 7.1%（17/240 例）にみられた。なお，心電図 QT 延長の有害事象により投与中止に至った患者はいなかった。

曝露量－QTcF 間隔モデリング解析

E_{max} モデルを用いて，ギルテリチニブの曝露量が QTcF 間隔に及ぼす影響を検討した結果，ギルテリチニブ 120 mg 投与時の C_{max}（中央値：282.0 ng/mL）における QTcF 間隔のベースラインからの変化量（ΔQTcF）は 5.50 msec（片側 95% CI 上限：6.98 msec）と推定された。ギルテリチニブの曝露量と QTcF 間隔延長の関係性に影響を及ぼす因子を検討した結果, CYP3A4 阻害薬併用の有無及び民族差（日本人と外国人）による影響は認められなかった。

2.5.5.6.3 ECOG PS

併合 R/R AML 安全性解析対象集団において，ECOG PS スコアにギルテリチニブの用量と関連した一貫した変化はみられなかった。

2.5.5.6.4 眼科検査

併合 R/R AML 安全性解析対象集団において，定量的眼科検査の結果に臨床的に意味のある変化はみられなかった。動物において認められた眼の異常所見は併合 R/R AML 安全性解析対象集団ではみられず，器官別大分類の「眼障害」に該当する有害事象により投与中止に至った患者はいなかった。

2.5.5.7 安全性に影響する因子

2.5.5.7.1 内因性及び外因性要因

安全性に影響する因子を検討するため，内因性要因（年齢，性別，ベースライン時の体重，人種，民族，ベースライン時の ECOG PS スコア，心不全の既往の有無，不整脈の既往の有無，FLT3 遺伝子変異状態，細胞遺伝学的リスク，ベースライン時の腎機能）及び外因性要因（地理的地域，AML の前治療数, HSCT 歴, 初回治療に対するレスポンス）別に有害事象の発現状況を比較した。患者数の偏り等により比較が困難な因子があったものの，全体として，ギルテリチニブ 120 mg 群の有害事象の発現割合に明らかな影響を及ぼす要因は認められず，ギルテリチニブの投与に際して注意を要するものはなかった。

薬物相互作用の検討として，強力な CYP3A4 阻害薬，$5HT_1$ 受容体作動薬及びアデノシン A_1 受容体作動薬との併用状況別の有害事象の発現状況を比較したものの，これらの薬剤との併用による明らかな影響はみられなかった。

2.5.5.7.2 日本人集団における安全性

国際共同第 3 相試験［CL-0301］において，日本人集団（24 例）及び外国人集団（144 例）の安全性を比較した。

日本人集団と外国人集団の患者背景及びベースライン値は，体重及び身長を除き，類似していた。曝露期間（中央値）は日本人集団よりも外国人集団でやや長かった（外国人 95.0 日，日本人 77.0 日）。重篤な有害事象，死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は，

日本人集団よりも外国人集団で高い傾向がみられたものの，曝露量で補正した患者人年当たりの有害事象発現率では両集団で顕著な差はみられなかった。

外国人集団よりも日本人集団で発現割合が 10%以上高かった有害事象は，AST 増加（日本人 45.8%，外国人 33.3%），血中乳酸脱水素酵素増加（33.3%，4.2%），血中 CK 増加（25.0%，6.9%），白血球数減少（25.0%，11.1%），倦怠感（20.8%，2.8%），肝機能異常（12.5%，0%）及びしゃっくり（12.5%，2.1%）であった。このうち，Grade 3 以上の発現割合に 10%以上の差がみられた事象は，血中乳酸脱水素酵素増加及び白血球数減少であった。

日本人集団での死亡に至った有害事象（1/24 例）及び投与中止に至った有害事象（2/24 例）の発現数は限られており，日本人集団で発現割合が高かった事象はなかった。一方，外国人集団では，死亡に至った有害事象は 42/144 例（29.2%），投与中止に至った有害事象は 32/144 例（22.2%）にみられた。重篤な有害事象に，外国人集団よりも日本人集団で発現割合が 5%以上高かった事象はなかった。

外国人集団と比較して日本人集団で発現割合が高い事象が認められたものの，その多くが Grade 2 以下の事象であり，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象に日本人集団で明らかに発現割合の高い事象はみられなかった。したがって，再発又は治療抵抗性 AML 日本人患者における本剤の安全性に大きな懸念はなく，忍容性に問題はないと考えられた。

2.5.5.8　長期投与時の安全性

データカットオフ（2017 年 8 月 4 日）時点で，ギルテリチニブ 120 mg 群の投与期間（中央値）は約 3 カ月であった。最長投与期間は 3 年を超えているものの，現時点で得られているデータは限られており，ギルテリチニブの長期投与時の安全性を評価することは困難であった。

2.5.5.9　有害事象の予防，軽減及び管理方法

再発又は治療抵抗性 AML 患者において，ギルテリチニブの臨床推奨開始用量である 120 mg の忍容性は良好であり，発現割合の高かった有害事象のほとんどは AML の病態と関連するものであった［O’Donnell et al, 2017］。また，ギルテリチニブの安全性を評価した解析対象集団は，ギルテリチニブの投与が想定される再発又は治療抵抗性 AML 患者とほぼ一致しており，これらの臨床試験の結果は一般化可能と考えられる。

PRES 及び QT 間隔延長等のギルテリチニブとの関連性が示された事象については，添付文書に明記するとともに，リスク監視活動において注意深くモニタリングしていく必要がある。

ギルテリチニブの MTD は，外国人患者では 300 mg/日，日本人患者では 200 mg/日に決定された。過量投与が生じた患者の治療に際しては，ギルテリチニブの推定消失半減期（日本人再発又は治療抵抗性 AML 患者において 84～126 時間）等を考慮するとともに，有害事象の発現に注意して患者を観察する必要がある。

2.5.5.10 市販後データ

2018 年 3 月時点で，ギルテリチニブは国内，海外ともに承認されていないため，製造販売後のデータは得られていない。

2.5.5.11 安全性の結論

以下に示すように，ギルテリチニブの安全性及び忍容性は良好であった。再発又は治療抵抗性 AML 治療において臨床的に大きな問題となるような有害事象はみられず，ギルテリチニブとの関連性がみられた事象についても適切な処置により管理可能と考えられた。

- ギルテリチニブ 120 mg 群において，有害事象の発現割合は 98.8%，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 90.5%，重篤な有害事象の発現割合は 73.9%であった。
- ギルテリチニブ 120 mg 群で最も多くみられた有害事象は発熱性好中球減少症（44.4%）で，次いで貧血（39.4%），下痢（34.9%），発熱（34.9%），ALT 増加（33.6%），AST 増加（33.2%）及び疲労（31.5%）であった。下痢及び血中 CK 増加は，ギルテリチニブの用量増加に伴って発現割合が増加する傾向がみられ，副作用の発現割合においてもその傾向が顕著であった。ギルテリチニブ 120 mg 群でも多くみられた Grade 3 以上の有害事象は発熱性好中球減少症（44.0%），貧血（30.3%），血小板数減少（19.5%）及び血小板減少症（17.0%）であり，これらはいずれも AML の病態と関連する事象であった［O’Donnell et al, 2017］。
- ギルテリチニブ群全体の 33.6%に死亡に至った有害事象が報告され，最も多くみられた死因は AML（14.0%）であった。副作用と判断された死亡に至った有害事象は 12 例（2.7%）に報告されたものの，いずれの事例もギルテリチニブの投与以外に死亡に至った有害事象を説明し得る要因が存在していた。
- ギルテリチニブ群全体の 77.0%に重篤な有害事象が発現し，最も多くみられた事象は発熱性好中球減少症（30.2%）で，次いで AML（16.2%）であった。多くみられた重篤な副作用は発熱性好中球減少症（5.0%）及び AST 増加（2.3%）であった。
- ギルテリチニブ群全体の 28.8%に投与中止に至った有害事象が発現し，最も多くみられた事象は AML（6.1%）で，次いで敗血症（2.3%）であった。多くみられた投与中止に至った副作用は血中 CK 増加（0.9%），肺炎及び血中ビリルビン増加（各 0.5%）であった。
- PRES 及び QT 間隔延長はギルテリチニブとの関連性が示されており，いずれも重篤な事象に至る可能性があることから，重要な特定されたリスクと考える。臨床試験ではギルテリチニブ投与中の妊娠例は報告されていないが，非臨床試験において催奇形性及び胚胎児死亡関連の所見が得られていることから，妊婦へのギルテリチニブへの投与は避けるべきである。
- 肝機能検査値（特に ALT 及び AST）及び CK 値に，ギルテリチニブの用量及び曝露量に依存的な上昇が認められた。これらの検査値異常のほとんどは，NCI-CTCAE Grade 1 又は 2 に該当するものであり，投与中止に至った事象は限られていた。また，CK の上昇とアルドラーゼの変動に一貫した関連性はみられず，筋損傷を示す明らかな結果は示されなかった。

- ギルテリチニブ 120 mg 群では, ベースライン後の QTcF 間隔が 500 msec を超えた患者は 4/240 例（1.7%）, ベースラインからの QTcF 間隔の最大変化量が 60 msec を超えた患者は 7.1%（17/240 例）であった。ギルテリチニブの曝露量と QTcF 延長には関連性が認められたものの，ΔQTcF の 95% CI の上限は 6.98 msec であった。また，ギルテリチニブ群全体で，心電図 QT 延長の有害事象により投与中止に至った患者はいなかった。
- 内因性要因及び外因性要因別に有害事象の発現状況を検討した結果，いずれの因子においても明らかな影響は認められず，ギルテリチニブの投与に際して特別な注意が必要な患者集団は特定されなかった。
- 国際共同第 3 相試験［CL-0301］の日本人集団において，外国人集団と比較して発現割合が高い事象が認められたものの，再発又は治療抵抗性 AML 日本人患者における本剤の安全性に大きな懸念はなく，忍容性に問題はないと考えられた。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

AML は生命を脅かすがんであり，再発又は治療抵抗性の患者では，治療選択肢も少なく，予後は悪い［Forman & Rowe, 2013；Rowe & Tallman, 2010］。FLT3 遺伝子変異陽性 AML は，再発率が高く，初回治療から再発までの期間，無病生存期間（DFS）及び OS が短い予後不良例として知られており，FLT3-ITD 遺伝子変異陽性患者と FLT3-ITD 遺伝子変異陰性患者の初回再発までの寛解期間はそれぞれ 6 カ月，11.5 カ月，5 年無病生存率はそれぞれ 16%～27%，41%，5 年生存率はそれぞれ 15%～31%，42%であると報告されている［Patel et al, 2012；Gale et al, 2008；Yanada et al, 2005；Tiesmeier et al, 2004；Moreno et al, 2003］。そのため，再発又は治療抵抗性の FLT3 遺伝子変異陽性 AML は高いアンメットメディカルニーズを有する疾患と考えられる。

現在，再発又は治療抵抗性の FLT3 遺伝子変異陽性 AML に対して，国内外で製造販売承認を取得した医薬品はない。最新の National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドラインにおいて，FLT3 遺伝子変異を有する AML 患者は「高リスク」であるとされ，FLT3-ITD 変異を有する再発又は治療抵抗性 AML に対し，脱メチル化剤（アザシチジン又はデシタビン）とソラフェニブを併用するレジメンが挙げられている［NCCN, 2018］が，2018 年 2 月時点でいずれに薬剤も日本において急性骨髄性白血病の効能・効果で製造販売承認はされていないまた, European Leukemia Net（ELN）ガイドラインにおいては，再発又は治療抵抗性 FLT3 遺伝子変異陽性 AML に関する記載はない［Döhner et al, 2017］。国内においても，教科書及び診療ガイドラインで推奨されているレジメンはなく，実際には再発又は治療抵抗性 AML 患者と同様に治療されている。

再発又は治療抵抗性の若年及び高齢 AML 患者に対する治療選択肢としては，NCCN ガイドラインにおいて，臨床試験が強く推奨されている。同様に ELN ガイドラインにおいて，再発又は治療抵抗性の AML 患者に対して標準とされるサルベージ化学療法は特定されておらず，臨床試験への参加が第一に推奨されている。適切な臨床試験がない場合には，両ガイドラインとも，投与可能な患者に対しては MEC 又は FLAG-IDA 等の高強度の化学療法が，高強度の化学療法が適さない患者に対しては脱メチル化剤が推奨されている。国内においては，日本血液学会造血器腫瘍診療ガイドライン［日本血液学会，2013］及び造血細胞移植学会ガイドライン［日本造血細胞移植学会，2014］でも，再発又は治療抵抗性の AML 患者に対する特定のサルベージ化学療法は推奨されていない。成書においては，上記のサルベージ化学療法に加え，GO 療法（マイロターグ），MEC 変法，CAG 療法（低用量シタラビン＋アクラルビシン＋顆粒球コロニー刺激因子）又は FLAGM 療法（フルダラビン＋シタラビン＋顆粒球コロニー刺激因子＋ミトキサントロン）等が挙げられている［金倉他，2013］。現状は，患者の状態に合わせ，ガイドライン及び成書を踏まえて，適切なレジメンが選択されている。

2.5.6.2　ベネフィット

国際共同第 3 相試験［CL-0301］における CR/CRh 割合

国際共同第 3 相試験［CL-0301］において，第 1 回中間解析の主要評価項目であるギルテリチニブ群の CR/CRh 割合は，1 日 1 回 120 mg を服用した再発又は治療抵抗性の FLT3 遺伝子変異陽性の AML 患者で 28.2%であった。CR/CRh 割合の 95% CI の下限は 20.9%であり，これはサルベージ化学療法で治療した再発又は治療抵抗性の AML 患者に関する文献での CR 割合と比較しても良好な結果であった［Roboz et al, 2014］。また，輸血非依存移行割合は 31.8%，輸血非依存継続割合は 52.9%であった。なお，CL-0301 試験の第 1 回中間解析では，OS の解析は実施していない。

併合 RAS（CL-0301 試験又は CL-0101 試験に参加した再発又は治療抵抗性の FLT3 遺伝子変異陽性の AML 患者のうち，ギルテリチニブ 120 mg に割り付けられた患者を併合した集団）においては，CR/CRh 割合は 26.8%であった。また，輸血非依存移行割合は 28.3%，輸血非依存継続割合は 55.3%であった。

再発又は治療抵抗性 FLT3 遺伝子変異陽性 AML 患者において，CR 又は CRh が得られることの臨床的意義を以下に示す。

CR の臨床的意義

CR を達成した患者の OS が CR を達成できなかった患者と比較して長いことは, 今から 50 年以上前に示されている［Freireich et al, 1961］。最近では，ECOG，Southwest Oncology Group（SWOG）及び M. D. Anderson Cancer Center による高強度レジメンで治療された 6000 例以上の患者のレトロスペクティブ解析［Walter et al, 2010］及び低強度レジメンで治療された患者の臨床研究［Agarwal et al, 2017］において，CR と OS が相関していることが報告されている。そのため，CR は AML 患者における臨床的有用性に対する適切なサロゲートエンドポイントとして長い間支持されており［Appelbaum et al, 2007; Estey et al, 2016］，AML 治療薬であるマイロターグや急性リンパ性白血病（ALL）治療薬である Marqibo の米国における accelerated approval pathway による承認根拠として用いられている。

また，これまで薬剤承認の根拠としては利用されていないものの，HSCT への移行もサロゲートエンドポイントとして提案されており，AML の臨床試験における評価項目として設定されている［Middeke et al, 2016］。これは，再発後の生存期間が長い患者の大多数は HSCT を受けているという事実に基づいている［Appelbaum et al, 2007］。HSCT を実施した再発患者の生存期間は，移植前のサルベージ化学療法の奏効に依存している。例えば，小児 AML 再発患者における同種移植の結果を解析した報告では，5 年無病生存率は 2 回目寛解時点で移植を実施した患者では 58%であったのに対し，初回再発後未治療で移植を実施した患者では 36%，初回化学療法に治療抵抗性となり移植を実施した患者では 9%であった［Nemecek et al, 2004］。同様に，HSCT を実施した再発又は治療抵抗性 AML 患者 4682 例でのレトロスペクティブ解析における 5 年生存率は，2 回目の CR を達成した患者（CR2）で 39%であったのに対し，再発後に治療をしていない又は初回寛解導入療法抵抗性の患者ではそれぞれ 18%，21%であった［Weisdorf et al, 2017］。さらに，化学療

法による奏効の重要性を支持するものとして，患者の HSCT を受ける前の MRD の有無も挙げられる。ヌクレオホスミン 1（NPM1）変異を有する AML 患者の臨床試験で，分子学的検査において MRD 陽性であった患者の移植後の再発率は高く，生存期間も短かった［Balsat et al, 2017］。このようにして HSCT を受ける患者における移植前の MRD の有無は，その高い再発率から予後予測因子となる［Araki et al, 2016］。つまり，CR を達成することの臨床的有用性は，HSCT の有無にかかわらず全ての AML 患者において示されていると考える。

CRh の臨床的意義

CR とは異なり，CRh と OS との相関は広く研究されていないものの，最近では再発又は治療抵抗性 AML 及び ALL 患者において，臨床的有用性を示唆する基準であると考えられている［FDA CDER, 2017］。HSCT を除き，現在のサルベージ化学療法では治癒を期待できないため，生存期間の延長及び／又は生活の質（QOL）の改善は，臨床的に意味のあるベネフィットと考えられている。また, AML 患者の死因の多くは感染や出血であるため, CRh（好中球数が 500/μL（= 0.5 × 10^9/L）以上かつ血小板数が 50000/μL（= 50 × 10^9/L）以上）を達成した結果，感染症や出血のリスクが減ることで，OS を改善できると考えられる。

厚生労働省から発出されている「血液製剤の使用指針（平成 29 年 3 月）」では，血小板数が 50000/μL（= 50 × 10^9/L）以上になると血小板減少による重篤な出血を認めることはほぼないと考えられ，血小板輸血は必要ない。発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン［日本臨床腫瘍学会，2017］では，発熱性好中球減少症は好中球数が 500/μL（= 0.5 × 10^9/L）未満，又は 1000/μL（= 1 × 10^9/L）未満で 48 時間以内に 500/μL（= 0.5 × 10^9/L）未満に減少すると予測される状態で，かつ腋窩温 37.5°C 以上（口腔内温 38°C 以上）の発熱を生じた場合と定義されており，がん患者が好中球減少時に発熱した場合に抗菌薬の経験的治療を行うべき患者を選別する目安となっている。また, 発熱性好中球減少症の治療を続けるべき目安として, 解熱が得られ, かつ好中球数が 500/μL（= 0.5 × 10^9/L）以上となるまで抗菌薬の投与を継続することとされている。よって，好中球数が 500/μL（= 0.5 × 10^9/L）以上に増加することは非常に臨床的意義があり, CRh を達成することによって，致死的な感染症に罹患するリスクは軽減されるものと考えられる。

FDA は，CR/CRh 割合に基づき，再発又は治療抵抗性 ALL の治療薬として Blinatumomab，最近では再発又は治療抵抗性 IDH2 遺伝子変異陽性 AML 治療薬として Enasidenib（IDH2 阻害剤）を承認した。FDA は感染予防及び輸血を回避するための十分な血球数回復を根拠として，持続的な CR 及び CRh を承認の判断基準に利用することを検討している。さらに，FDA は短期間で QOL を追求する再発又は治療抵抗性 IDH2 遺伝子変異陽性 AML の治療において, 輸血が回避されることは，Enasidenib による顕著な緩和的効果を示すものであるとの見解を示している。

海外第 1/2 相試験［CL-0101］における OS

現時点で国際共同第 3 相試験［CL-0301］試験における OS の結果は得られていないものの，海外第 1/2 相試験［CL-0101］において，ギルテリチニブによる CR/CRh の達成は OS の延長と関連することが示された。

CL-0101 試験において，120 mg 群の FLT3 遺伝子変異陽性患者の OS の中央値は 246.0 日，52 週時点での生存率は 31.0%であった。また，CR/CRh を達成しなかった 120 mg 群の FLT3 遺伝子変異陽性患者の OS の中央値は 227.0 日，52 週時点の生存率は 20.2%であったのに対し，CR/CRh を達成した 120 mg 群の FLT3 遺伝子変異陽性患者の OS の中央値は 494.5 日，52 週時点での生存率は 66.7%であった。通常, FLT3 遺伝子変異陽性 AML の生存予後は数週間とされており, CL-0101 試験に組み入れられた患者の大多数が複数回再発を経験していたことを考慮すると，CL-0101 試験の OS の結果は良好と考えられる。

80 mg 以上の用量群で分子遺伝学的奏効を示した患者は 21 例で，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，OS の中央値は，分子遺伝学的奏効を示した患者 21 例では 428 日，分子遺伝学的奏効を示さなかった患者 74 例では 199 日であった。80 mg 以上の用量群合計の 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。また，OS の中央値は，MRD 陰性患者 13 例では 658 日，MRD 陽性患者 82 例では 213 日であった。

以上のように，サルベージ化学療法で治療後に再発又は治療抵抗性の FLT3 遺伝子変異陽性 AML 患者の予後が悪いことを踏まえると，再発又は治療抵抗性の FLT3 遺伝子変異 AML 患者の治療において，ギルテリチニブは意義のある臨床的有用性を有すると考えられる。

2.5.6.3　リスク

リスク評価は，ギルテリチニブを投与された再発又は治療抵抗性 AML 患者を含む併合安全性解析対象集団を用いて行った（ギルテリチニブ 120 mg 投与例の投与期間の中央値：91.0 日［4～1132 日］）。ギルテリチニブは成人の再発又は治療抵抗性 AML 患者において良好な忍容性を示し，AML 治療に際して重大な安全性上の懸念は認められなかった。また，各有害事象の発現割合は低く，概して AML 治療に影響を及ぼさないものであった。ギルテリチニブ投与に際して注意を払うべき事象については，添付文書で適切に情報提供を行う。なお，安全性データの解釈にあたっては，対照薬群のデータが得られていないこと，並びに，再発又は治療抵抗性 AML 患者は通常複数の合併症を有しており種々の併用薬を服用していることを考慮すべきである。

重要な特定されたリスク

重要な特定されたリスクとして，PRES と QT 間隔延長の 2 事象が挙げられた。これらの事象はギルテリチニブとの関連性が示されており，重篤な事象に至る可能性があることから，事象の発現に注意を払い，必要な処置を講じる必要がある。

PRES

併合安全性解析対象集団において，PRES に関連する有害事象は 3.4%（15/444 例）に認められ，このうち 3 例は PRES（基本語）として報告された。PRES（基本語）はいずれも重篤な事象と判断され，1 例は本事象によりギルテリチニブの投与を中止した。なお，いずれの事象も投与終了後に回復した。PRES と診断された場合には，ギルテリチニブの投与を中止し，臨床症状に対する治療を行うことが推奨される。

QT 間隔延長

併合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 14.6%（65/444 例）に認められ，このうち 33 例（7.4%）は心電図 QT 延長として報告された。ギルテリチニブ 120 mg 群では，重篤な心電図 QT 延長が 0.8%（2/241 例）でみられ，心電図 QT 延長によりギルテリチニブの投与を中止した患者はいなかった。また，ギルテリチニブ 120 mg 群では 4 例（1.7%）に投与後に 500 msec を超える QTcF 間隔が認められた。

E_{max} モデルを用いて，ギルテリチニブの曝露量が QTcF 間隔に及ぼす影響を検討した結果，ギルテリチニブ 120 mg 投与時の C_{max}（中央値：282.0 ng/mL）における ΔQTcF は 5.50 msec（片側 95% CI 上限：6.98 msec）と推定され，ΔQTcF の 95% CI は催不整脈作用が懸念される 10 msec を下回った。

これらの QT 間隔延長関連の有害事象及び QTcF 間隔の解析により，QT 間隔延長は心室性不整脈につながるものではない可能性が示唆されているものの，Grade 3（QTcF 間隔が 500 msec を超える）の QT 間隔延長がみられた場合には，ギルテリチニブを休薬し，QTc 間隔が Grade 1（QTcF 間隔が 480 msec）以下に回復した後に用量を減量して再開することが推奨される。

重要な潜在的なリスク

重要な潜在的なリスクとして，心不全（うっ血性心不全，駆出率減少含む），並びに心膜炎及び心嚢液貯留が挙げられた。再発又は治療抵抗性 AML 患者の多くは，1 つ以上の化学療法の治療歴があり，それら化学療法は心毒性があることが知られている。心不全，心膜炎及び心嚢液貯留の発現にギルテリチニブとの明らかな用量依存性はみられていないものの，患者背景及び事象の重症度等を勘案すると，これらの事象の発現には注意を払う必要がある。

心不全

併合安全性解析対象集団において，心不全関連の有害事象は 7.0%（31/444 例）に認められた。ギルテリチニブ 120 mg 群では，Grade 3 以上の心不全関連の有害事象として，心不全 1.7%（4 例），

駆出率減少 1.7%（4 例），うっ血性心不全 0.8%（2 例），肺水腫 0.4%（1 例），肝臓うっ血 0.4%（1 例）及び急性肺水腫 0.4%（1 例）が報告された。

心膜炎及び心嚢液貯留

併合安全性解析対象集団において，心膜炎又は心嚢液貯留は 4.5%（20/444 例）に認められた。ギルテリチニブ 120 mg では，Grade 3 以上の心嚢液貯留が 0.8%（2/241 例）にみられ，Grade 3 以上の心膜炎はみられなかった。重篤な事象は心膜炎 1.2%（3/241 例）及び心嚢液貯留 1.2%（3/241 例）にみられた。

催奇形性

臨床試験中に妊娠の報告はなく，妊婦に対してギルテリチニブを投与した試験はない。非臨床試験において，ギルテリチニブは，小核試験で陽性で遺伝毒性があることが示され，ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験においても胚・胎児毒性が示された。したがって，妊婦に対するギルテリチニブの投与は避けるべきである。

臨床検査値異常

ギルテリチニブ投与により，用量及び濃度依存的な肝機能検査値（特に ALT 及び AST）及び CK の上昇がみられた。これらの臨床検査値異常のほとんどは NCI-CTCAE Grade 1 又は 2 であり，休薬により回復し，投与中止に至った患者は限られていた。ギルテリチニブの投与に際しては，これらの臨床検査値異常の発現に注意を払う必要がある。

特別な患者集団における安全性

ギルテリチニブは，軽度又は中等度の肝機能障害患者においても，用量調整の必要はないと考えらえる。軽度及び中等度肝機能障害患者において，非結合型ギルテリチニブの曝露量は健康成人（肝機能正常者）と大差なかった。重度肝機能障害患者にギルテリチニブを投与した試験はないため慎重投与とした。

腎障害患者においては，その程度によらず，ギルテリチニブの用量調整の必要はないと考えられる。マスバランス試験の結果から，尿中排泄は主たる消失経路ではないと考えられた。また，母集団薬物動態モデル解析においては，血清中クレアチニン濃度が有意な共変量として選択されたものの，ギルテリチニブの曝露量に与える影響は 1.5 倍にも満たなかった。

小児の再発又は治療抵抗性 AML 患者におけるリスク評価は行われておらず，小児に対する使用は推奨されない。

薬物相互作用

薬物相互作用に関する総合的評価に基づくと，CYP3A4 又は P-gp の強力な誘導剤（リファンピシン等）とギルテリチニブとの併用は，ギルテリチニブの血中濃度を減少させると考えられるた

め推奨されない。これらの薬剤とギルテリチニブとの併用は，避けるべきである。強力な CYP3A4 阻害剤（ボリコナゾール等）は，ギルテリチニブの血中濃度を上昇させるため，注意して投与する必要がある。強力な P-gp 阻害剤（カルベジロール等）は，ギルテリチニブの血中濃度を上昇させるため，治療に必須と考えられる場合を除き，ギルテリチニブとの併用は避けるべきである。In vitro のデータより，ギルテリチニブは $5HT_{2B}$ 受容体及びシグマ非特定的受容体を標的とする薬剤（エスシタロプラム等）の効果を減弱させる可能性が示されたため，治療に必須と考えられる場合を除き，ギルテリチニブとの併用は避けるべきである。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

再発又は治療抵抗性 FLT3 遺伝子変異陽性 AML 患者に対して現在選択可能な治療として高強度のサルベージ化学療法が挙げられるものの，これらは重度の副作用を生じる，生存期間の延長がみられない等の懸念がある。また，再発又は治療抵抗性 AML 患者の大部分は 60 歳以上で複数の合併症を有しており，高強度の化学療法の適応とならない場合も多い。

国際共同第 3 相試験［CL-0301］において，ギルテリチニブにより，主要評価項目である CR/CRh 割合で良好な結果が示された。さらに，再発又は治療抵抗性 FLT3 遺伝子変異陽性患者において輸血依存性が改善した。海外第 1/2 相試験［CL-0101］においては，ギルテリチニブ投与により OS の延長が示唆され，分子遺伝学的奏効を含む各評価項目においてギルテリチニブの有効性を示す結果が得られている。ギルテリチニブの忍容性は良好であり，投与に関連する事象についても適切な処置により管理可能と考えられる。以上により，再発又は治療抵抗性の FLT3 遺伝子変異陽性 AML 患者において，ギルテリチニブの有用性は，リスクを上回ると考えられる（表 2.5- 8）。

2.5.6.1 項で記載したとおり，現時点で本疾患に対して推奨されている標準治療はないことから，高強度の化学療法が使用可能かどうかにかかわらず，ギルテリチニブは再発又は難治性 *FLT3* 遺伝子変異陽性 AML に対する治療の第一選択肢となりうると考える。

表 2.5- 8　　ギルテリチニブのベネフィット・リスク評価

	根拠及び不確定要素	結論及び理由
疾患背景	● 支持療法のみでの再発又は治療抵抗性 FLT3 遺伝子変異陽性 AML 患者の生存は数週間のみである。	再発又は治療抵抗性 FLT3 遺伝子変異陽性 AML は致死的な疾患である。
現在の治療選択肢	● 再発又は治療抵抗性 FLT3 遺伝子変異陽性 AML に対しては，初回サルベージ化学療法として使用可能な治療法による CR 割合は 12%であり，生存期間の中央値は約 4 カ月である［Levis et al, 2011］。	再発又は治療抵抗性 FLT3 遺伝子変異陽性 AML に対し有効な薬剤が必要とされている。
ベネフィット	ギルテリチニブ 120 mg を投与された FLT3 遺伝子変異陽性患者において，以下の有効性が示されている。 ● 併合 RAS：CR/CRh 割合は 26.8%であった。 ● CL-0301 試験：CR/CRh 割合は 28.2%であった。 ● CL-0101 試験：CR/CRh 割合は 23.2%であった。OS 中央値は 246 日であり，CR 又は CRh を達成した患者では 494.5 日であった。 ● 併合 RAS において，輸血非依存性移行割合は 28.3%，輸血非依存継続割合は 55.3%であった。	ギルテリチニブの再発又は治療抵抗性 FLT3 遺伝子変異陽性 AML に対する有効性に関する基本的なエビデンスが認められた。
リスク	● ギルテリチニブ 120 mg 群において，もっともよく認められた（20%以上）副作用は，ALT 増加及び AST 増加であった。 ● PRES 及び QT 間隔延長が重要な特定されたリスクであった。 ● 非臨床試験の結果より，ギルテリチニブの遺伝毒性の可能性が示されており，胚・胎児毒性を引き起こす可能性がある。	ギルテリチニブの全体的な安全性プロファイルは，再発又は治療抵抗性 FLT3 遺伝子変異陽性患者において許容可能と考えられた。
リスクマネジメント	● 臨床試験では，有害事象等の発現に対して用量調整に関する規定を設けていた。ギルテリチニブ 120 mg 群で減量が必要となった患者は 20%未満であった。	添付文書（案）において，警告及び副作用管理のための用量調整の指針を記載する。

2.5.7 参考文献

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.

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

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;23:1969-78.

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.

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.

厚生労働省医薬・生活衛生局. 血液製剤の使用指針. 平成 29 年 3 月; Available from: http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000161115.pdf

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.

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. 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.

日本血液学会編. 造血器腫瘍診療ガイドライン. 2013 年版（WEB 版）; Available from: http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html

日本臨床腫瘍学会編. 発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン（改訂第 2 版）. 南江堂; Available from: http://www.jsmo.or.jp/about/kanko.html#guideline

日本造血細胞移植学会編. 造血細胞移植学会ガイドライン第 3 巻. 第 2 版（2014 年 5 月改訂）. 医薬ジャーナル社; Available from: https://www.jshct.com/guideline/pdf/16m_aml.pdf.

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.

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.

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, 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.

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.