目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1　背景及び概観 3
2.7.1.1.1　製剤開発過程の概観 3
2.7.1.1.2　分析法及び試験方法の概観 5
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 9
2.7.1.2.1　溶解性 9
2.7.1.2.2　膜透過性［ME-0021］（添付資料 5.3.2.3-1） 10
2.7.1.2.3　In Vitro 溶出性 10
2.7.1.2.4　製剤比較試験［CL-0110］（添付資料 5.3.1.2-1） 11
2.7.1.2.5　食事の影響試験［CL-0113］（添付資料 5.3.1.1-1） 13
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.1.3.1　製剤又は製造法の変更による影響 15
2.7.1.3.2　食事の影響 16

表

表 2.7.1- 1　臨床試験に用いた製剤の成分及び分量 4
表 2.7.1- 2　申請製剤の成分及び分量 4
表 2.7.1- 3　臨床試験における血漿及び尿中ギルテリチニブ濃度測定法 6
表 2.7.1- 4　血漿中ギルテリチニブ濃度測定法のクロスバリデーション試験 7
表 2.7.1- 5　臨床試験における血漿中非結合型ギルテリチニブ濃度測定法 8
表 2.7.1- 6　臨床試験における血漿中ギルテリチニブ及び代謝物濃度測定法 9
表 2.7.1- 7　ギルテリチニブフマル酸塩の溶解度プロファイル 9
表 2.7.1- 8　臨床試験に用いた各製剤の in vitro 溶出試験の要約 10
表 2.7.1- 9　各種 pH の試験液における ASP2215 錠 40 mg 及びギルテリチニブ錠 40 mg の溶出試験結果 11
表 2.7.1- 10 ギルテリチニブの血漿中薬物動態パラメータの要約（PKAS） 12
表 2.7.1- 11 相対的バイオアベイラビリティの比較（PKAS） 13
表 2.7.1- 12 空腹時又は食後投与時のギルテリチニブの血漿中薬物動態パラメータの要約（PKAS） 14
表 2.7.1- 13 ギルテリチニブの食事の影響（PKAS） 15

略語及び用語の一覧

略号及び用語	定義
ARIA	Astellas Research Institute of America LLC
AUC	血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{inf}	時間 0 から無限時間まで外挿した血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{last}	時間 0 から濃度定量可能最終時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積
BCS	Biopharmaceutics Classification System（BCS）
CL/F	経口クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
HQC	High Quality Control（高濃度 QC）
IPA	Isopropyl alcohol（イソプロピルアルコール）
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフィー–タンデムマススペクトロメトリー）
LLOQ	Lower Limit of Quantitation（定量下限）
LQC	Low Quality Control（低濃度 QC）
MQC	Middle Quality Control（中濃度 QC）
NA	Not applicable（該当データなし）
P_{app}	Apparent permeability coefficient（膜透過係数）
PKAS	Pharmacokinetic Analysis Set （薬物動態解析対象集団）
SLE	Supported liquid extraction
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
V_z/F	見かけの分布容積

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　製剤開発過程の概観

ギルテリチニブフマル酸塩（以下，原薬）は，低膜透過性かつ[redacted]溶解性の化合物であり，Biopharmaceutics Classification System（BCS）に準ずるとクラス[redacted]に分類される。

生体内での速やかな薬物溶出を目的とし，剤形は速溶性のフィルムコーティング錠とした。

臨床試験に用いた製剤開発過程の概観について以下に示す。

海外第 1/2 相試験［CL-0101］及び国内第 1 相試験［CL-0102］へ向けて，[redacted]として[redacted]及び[redacted]を用いた 10 mg 錠，40 mg 錠及び 100 mg 錠を開発した（以下，これらの製剤をそれぞれ ASP2215 錠 10 mg，40 mg 及び 100 mg と記す）。

その後，国際共同第 3 相試験［CL-0301］へ向けて，[redacted]を[redacted]及び[redacted]から[redacted]へ変更し，また[redacted]を[redacted]から[redacted]へ変更した， 40 mg 錠を開発した（以下，処方及び製造方法変更後の製剤をギルテリチニブ錠 40 mg と記す）。

申請製剤は，国際共同第 3 相試験［CL-0301］に用いたギルテリチニブ錠 40 mg と同じ処方，製法である。

臨床試験に用いた製剤の成分及び分量の一覧を表 2.7.1- 1, 申請製剤の成分及び分量を表 2.7.1- 2 に示す（3.2.P.2.2.1 製剤設計）。

表 2.7.1- 1　　臨床試験に用いた製剤の成分及び分量

	ASP2215 錠 10 mg	ASP2215 錠 40 mg	ASP2215 錠 100 mg	ギルテリチニブ錠 40 mg
処方番号	[redacted]			
［臨床試験番号］	［2215-CL-0101］ ［2215-CL-0102］ ［2215-CL-0106］ ［2215-CL-0108］	［2215-CL-0101］ ［2215-CL-0105］ ［2215-CL-0110］ ［2215-CL-5101］	［2215-CL-0101］ ［2215-CL-0102］	［2215-CL-0110］ ［2215-CL-0113］ ［2215-CL-0301］
成分（mg） ギルテリチニブフマル酸塩	[redacted]			
[redacted]				
合計（mg／錠）				

表 2.7.1- 2　　申請製剤の成分及び分量

用途	申請製剤
含量	40 mg
処方番号	[redacted]
成分（mg）	
ギルテリチニブフマル酸塩	44.2
D-マンニトール	[redacted]
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[redacted]	
酸化チタン	
タルク	
黄色三二酸化鉄	
合計（mg／錠）	

2.7.1.1.2 分析法及び試験方法の概観

2.7.1.1.2.1 濃度測定法のバリデーション

2.7.1.1.2.1.1 溶出試験法のバリデーション

溶出試験法（日局一般試験法の溶出試験法第[redacted]法，液体クロマトグラフィー）は，特異性，真度，併行精度及び直線性のいずれも良好であり，試験法の妥当性が確認されている。

2.7.1.1.2.1.2 血漿及び尿中ギルテリチニブ濃度測定法

臨床試験における血漿及び尿中ギルテリチニブ濃度測定法一覧を表 2.7.1- 3 に示す。血漿及び尿中ギルテリチニブ濃度測定法は，内部標準法を用いた液体クロマトグラフィー–タンデムマススペクトロメトリー（LC-MS/MS）法であり，検量線濃度範囲は血漿では 0.5～250，0.1～50 あるいは 10～5000 ng/mL，尿では 0.5～250 ng/mL である。本測定法はいずれも臨床実試料の測定に十分な選択性，測定内及び測定間精度及び真度を有することが確認されている。

表 2.7.1- 3　　臨床試験における血漿及び尿中ギルテリチニブ濃度測定法

試験番号	ME-0015	ME-0032	ME-0033	ME-0016	ME-0036	ME-0035
測定試料	血漿	血漿	血漿	尿	血漿	尿
測定物質	ギルテリチニブ	ギルテリチニブ	ギルテリチニブ	ギルテリチニブ	ギルテリチニブ	ギルテリチニブ
分析方法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
抽出方法	SLE	SLE	SLE	SLE	SLE	SLE
バリデーション結果						
定量下限（ng/mL）	0.5	0.1	10.0	0.5	0.100	0.500
試料使用量（mL）	0.05	0.05	0.05	0.055（IPA 処理サンプル [IPA:尿 =1:10]）	0.05	0.05（IPA 処理サンプル [IPA:尿 =1:10]）
検量線範囲（ng/mL）	0.5～250	0.1～50	10.0～5000	0.5～250	0.100～50.0	0.500～250
測定内真度（%）	−5.2～8.7	−5.9～20.0	−6.3～2.0	−14.0～4.9	−8.7～20.0	−3.0～4.4
測定間真度（%）	−3.8～6.4	−1.4～10.0	−5.0～−0.3	−6.4～−0.9	−1.5～13.0	−2.0～2.6
測定内精度（%）	1.8～6.9	3.0～10.0	1.2～6.1	1.7～8.1	1.5～17.7	1.2～13.3
測定間精度（%）	2.7～5.7	3.7～9.1	2.0～5.0	4.9～7.8	5.4～13.5	1.6～8.5
希釈妥当性 希釈率 真度（%） 精度（%）	100 倍 −9.0 1.6	100 倍 2.4 3.7	100 倍 −7.0 2.5	100 倍 −8.6 2.0	10 倍 −11.5 2.4	100 倍 −2.5 3.4
生体試料中安定性（短期）	26 時間（室温及び非遮光下）	24 時間（室温）	54 時間（室温及び 4°C）	27 時間（室温）	69 時間（室温及び 4°C）	67 時間（室温及び 4°C）
生体試料中安定性（長期）	843 日間（−20°C 及び −80°C）	304 日間（−20°C 及び −80°C）	750 日間まで（−20°C）及び 735 日間まで（−80°C）	580 日間（−20°C 及び −80°C）	実施せず	実施せず
生体試料中安定性（凍結融解）	4 サイクル（−20°C 及び −80°C）	4 サイクル（−20°C 及び −80°C）	10 サイクル（−80°C） 5 サイクル（−20°C）	3 サイクル（−20°C 及び −80°C）	4 サイクル（−20°C 及び −80°C）	5 サイクル（−20°C 及び −80°C）
全血中安定性	2 時間（室温及び氷冷下）	2 時間（室温）	2 時間（室温及び 4°C）	実施せず	実施せず	実施せず
測定施設	ARIA	ARIA	[redacted]	ARIA	[redacted]	[redacted]
対象の臨床試験	CL-0101 CL-0102 CL-5101	CL-0106 CL-0108 CL-0110	CL-0101 CL-0105 CL-0301	CL-0102	CL-0113	CL-0105
添付資料	5.3.1.4-1	5.3.1.4-2	5.3.1.4-3	5.3.1.4-4	5.3.1.4-6	5.3.1.4-7

Astellas Research Institute of America LLC（ARIA）及び[redacted]におけるヒト血漿中ギルテリチニブ濃度測定法のクロスバリデーションを実施した結果、両測定施設の測定法によって同等の結果が得られることが確認された。クロスバリデーション結果概要を表 2.7.1- 4 に示す。

表 2.7.1- 4　　血漿中ギルテリチニブ濃度測定法のクロスバリデーション試験

試験番号	ME-0037			
測定試料の調製	ARIA で実施			
試料保管設定温度	−20°C			
直線性の相関係数（r）	0.9973			
バリデーション結果	設定濃度（ng/mL）	平均濃度（ng/mL）	真度（%）	精度（%）
ARIA				
LQC	40.0	39.8	−0.5	2.3
MQC	400	418	4.5	3.5
HQC	4000	4100	2.5	1.6
[redacted]				
LQC	40.0	38.0	−4.8	11.6
MQC	400	408	2.1	4.1
HQC	4000	3920	−2.0	2.9
Blanks	<LLOQ	<10.0	NA	NA
Incurred samples reanalysis 結果	91.7%（12 試料中 11 試料）が乖離度 20%以下であった。			
添付資料	5.3.1.4-9			

2.7.1.1.2.1.3　血漿中非結合型ギルテリチニブ濃度測定法

臨床試験における血漿中非結合型ギルテリチニブ濃度測定法を表 2.7.1- 5 に示す。血漿中非結合型ギルテリチニブ濃度測定法は内部標準法を用いた LC-MS/MS 法であり，検量線濃度範囲は 0.02～10 ng/mL である。本測定法は臨床実試料の測定に十分な選択性，測定内及び測定間精度及び真度を有することが確認されている。

表 2.7.1- 5　　臨床試験における血漿中非結合型ギルテリチニブ濃度測定法

試験番号	ME-0023
測定試料	1:1 (v/v) ヒト血漿:ヒト血漿透析液
測定物質	ギルテリチニブ
分析方法	LC-MS/MS
抽出方法	SLE
バリデーション結果	
定量下限（ng/mL）	0.02
試料使用量（mL）	0.1
検量線範囲（ng/mL）	0.02～10
測定内真度（%）	−2.0～10.2
測定間真度（%）	0.0～8.7
測定内精度（%）	1.1～8.3
測定間精度（%）	2.0～6.2
希釈妥当性 希釈率 真度（%） 精度（%）	 10 倍 −1.5 1.0
生体試料中安定性（短期）[a]	25 時間（室温）
生体試料中安定性（長期）[a]	13 日間（−20°C）
生体試料中安定性（凍結融解）[a]	4 サイクル（−20°C）
血漿中安定性	17 時間（37°C）
血漿透析液中安定性	17 時間（37°C）
測定施設	ARIA
対象の臨床試験	CL-0106
添付資料	5.3.1.4-5

a: 1:1 (v/v) ヒト血漿:ヒト血漿透析液

2.7.1.1.2.1.4　血漿中ギルテリチニブ及び代謝物濃度測定法

臨床試験における血漿中ギルテリチニブ及び代謝物濃度測定法を表 2.7.1- 6 に示す。血漿中ギルテリチニブ及び代謝物濃度測定法は内部標準法を用いた LC-MS/MS 法であり，ギルテリチニブ，AS2651096，AS3322943 及び AS3397391 の検量線濃度範囲はそれぞれ 3.00～1500，0.500～250，0.500～250 及び 0.500～250 ng/mL である。本測定法は臨床実試料の測定に十分な選択性，測定内及び測定間精度及び真度を有することが確認されている。

表 2.7.1- 6　　臨床試験における血漿中ギルテリチニブ及び代謝物濃度測定法

試験番号	ME-0039			
測定試料	血漿			
測定物質	ギルテリチニブ	AS2651096	AS3322943	AS3397391
分析方法	LC-MS/MS			
抽出方法	SLE			
バリデーション結果				
定量下限（ng/mL）	3.00	0.500	0.500	0.500
試料使用量（mL）	0.05			
検量線範囲（ng/mL）	3.00～1500	0.500～250		
測定内真度（%）	−10.0～8.6	−11.3～8.6	−13.2～6.9	−13.3～14.0
測定間真度（%）	−7.3～4.8	−6.7～0.4	−5.0～3.4	−4.7～5.1
測定内精度（%）	1.1～10.7	2.0～14.8	1.2～12.7	1.2～17.5
測定間精度（%）	3.7～9.0	3.1～11.2	5.0～9.5	3.4～15.3
希釈妥当性 希釈率 真度（%） 精度（%）	 10 倍 −13.1 2.8	 10 倍 −13.6 3.0	 10 倍 −12.8 1.4	 10 倍 −11.2 2.7
生体試料中安定性（短期）	54 時間（室温及び 4°C）	54 時間（室温及び 4°C）	54 時間（室温及び 4°C）	54 時間（室温及び 4°C）
生体試料中安定性（長期）	安定性試験実施中（−20°C 及び −80°C）	安定性試験実施中（−20°C 及び −80°C）	安定性試験実施中（−20°C 及び −80°C）	安定性試験実施中（−20°C 及び −80°C）
生体試料中安定性（凍結融解）	6 サイクル（−20°C 及び−80°C）	6 サイクル（−20°C 及び−80°C）	6 サイクル（−20°C 及び−80°C）	6 サイクル（−20°C 及び−80°C）
全血中安定性	1.75 時間（室温及び 4°C）	1.75 時間（室温） 2 時間（4°C）	2 時間（室温及び 4°C）	2 時間（室温及び 4°C）
測定施設	[redacted]			
対象の臨床試験	CL-0105			
添付資料	5.3.1.4-8			

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　溶解性

原薬の溶解性について，[redacted]及び pH[redacted]～[redacted] の溶媒（[redacted] ±[redacted]°C）における結果を表 2.7.1- 7 に示す（3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明）。

表 2.7.1- 7　　ギルテリチニブフマル酸塩の溶解度プロファイル

溶媒	溶解度
[redacted]	[redacted] mg/mL
[redacted] (pH[redacted]) (溶解後の pH：[redacted])	[redacted] mg/mL
[redacted] (pH[redacted]) (溶解後の pH：[redacted])	[redacted] mg/mL
[redacted] (pH[redacted]) (溶解後の pH：[redacted])	[redacted] mg/mL
[redacted] (pH[redacted]) (溶解後の pH：[redacted])	[redacted] mg/mL

2.7.1.2.2 膜透過性［ME-0021］（添付資料 5.3.2.3-1）

ヒト結腸癌由来細胞である Caco-2 細胞を用いてギルテリチニブの膜透過性を評価した。30，100 及び 300 μmol/L の添加濃度で 4 時間インキュベーションしたときの ^{14}C-ギルテリチニブの膜透過係数（P_{app}）はそれぞれ 1.20×10^{-6}，0.708×10^{-6} 及び 0.448×10^{-6} cm/s であった。これらの P_{app} 値は ^{14}C-マンニトール（0.271×10^{-6} cm/s）よりも高く ^{3}H-プロプラノロール（7.16×10^{-6} cm/s）よりも低かった。したがって，ギルテリチニブは低膜透過性化合物（マンニトール）より高く高膜透過性化合物（プロプラノロール）より低い膜透過性を有することが示された。

2.7.1.2.3 In Vitro 溶出性

臨床試験に使用した製剤の in vitro 溶出試験結果を表 2.7.1- 8 に示す。いずれの製剤についても，速やかな溶出性を示した。

表 2.7.1- 8　　臨床試験に用いた各製剤の in vitro 溶出試験の要約

	処方番号	製剤ロット番号	用途［臨床試験番号］	溶出率（%）
ASP2215 錠 10 mg	[redacted]	[redacted]	2215-CL-0101	[redacted]
			2215-CL-0101	
			2215-CL-0101	
			2215-CL-0102	
			2215-CL-0101 2215-CL-0102 2215-CL-0108	
			2215-CL-0106	
ASP2215 錠 100 mg			2215-CL-0101	
			2215-CL-0101	
			2215-CL-0101	
			2215-CL-0101	
			2215-CL-0102	
ASP2215 錠 40 mg			2215-CL-0101	
			2215-CL-0105 2215-CL-0110 2215-CL-5101	
			2215-CL-5101	
			2215-CL-5101	
			2215-CL-5101	
ギルテリチニブ錠 40 mg			2215-CL-0301	
			2215-CL-0110 2215-CL-0301	
			2215-CL-0301	
			2215-CL-0301	
			2215-CL-0113	

試験条件: [redacted] mL，[redacted]，毎分 [redacted] 回転，[redacted] 分値

ASP2215 錠 40 mg とギルテリチニブ錠 40 mg の溶出性評価

国際共同第 3 相試験［CL-0301］に用いたギルテリチニブ錠 40 mg は，海外第 1/2 相試験［CL-0101］に供した ASP2215 錠 40 mg から処方及び製法を変更している。両製剤の溶出挙動の評価を，各種 pH の試験液において実施した（表 2.7.1- 9）。

両製剤共に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。

表 2.7.1- 9　　各種 pH の試験液における ASP2215 錠 40 mg 及びギルテリチニブ錠 40 mg の溶出試験結果

溶出試験液	溶出率（%，平均）			
	ASP2215 錠 40 mg		ギルテリチニブ錠 40 mg	
	[redacted] 分	[redacted] 分	[redacted] 分	[redacted] 分
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]（pH[redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]（pH[redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

試験条件:[redacted] mL，[redacted]，毎分[redacted] 回転，[redacted] ベッセル

2.7.1.2.4　製剤比較試験［CL-0110］（添付資料 5.3.1.2-1）

2.7.1.2.4.1　試験デザイン

本試験では，ギルテリチニブ錠 40 mg（試験製剤）及び ASP2215 錠 40 mg（対照製剤）の相対的バイオアベイラビリティを評価した。健康成人男女 42 例を試験製剤群又は対照製剤群のいずれかに割り付けた。被験者は，治験の 1 日目の朝に絶食下で，治験薬を 240 mL の水とともに単回投与され，少なくとも投与後 4 時間の摂食が制限された。42 例全例が薬物動態解析対象集団（PKAS）に含まれたが，試験製剤群の 1 例及び対照製剤群の 1 例は，薬物動態パラメータの要約統計量の算出及び相対的バイオアベイラビリティ比較の解析から除外された。

2.7.1.2.4.2　バイオアベイラビリティの結果

試験製剤であるギルテリチニブ錠 40 mg の単回投与後のギルテリチニブの C_{max} の平均値は 30.2 ng/mL であり，対照製剤（ASP2215 錠 40 mg）の単回投与後の値（C_{max} = 33.2 ng/mL）と同程度であった。また，AUC_{last} の平均値（1600 ng•h/mL vs 1850 ng•h/mL）及び AUC_{inf} の平均値（1640 ng•h/mL vs 1900 ng•h/mL）も同様であった。t_{max} の中央値（試験製剤群 5.99 時間，対照製剤群 6.00 時間）及びその範囲（ともに 3.00～8.00 時間）は，製剤間で同様であった。ギルテリチニブの $t_{1/2}$ の平均値は製剤間で類似していた（試験製剤群 100 時間，対照製剤群 94.0 時間）（表 2.7.1-10）。曝露パラメータ（C_{max} 及び AUC_{inf}）の個体間のバラつきは，対照製剤群（CV = 33.1%，35.0%）よりも，試験製剤群（CV = 23.0%，18.2%）の方が小さかった。

対照製剤（ASP2215 錠 40 mg）に対する試験製剤（ギルテリチニブ錠 40 mg）の最小二乗幾何平均比は, AUC_{inf} で 89.33%（90% CI：78.20%, 102.04%）, AUC_{last} で 89.40%（90% CI：78.23%, 102.16%）, C_{max} で 93.21%（90% CI：80.75%, 107.60%）であり，試験製剤と対照製剤投与後の曝露量に大きな違いは認められなかった（表 2.7.1- 11）。

表 2.7.1- 10　　ギルテリチニブの血漿中薬物動態パラメータの要約（PKAS）

Parameter	Statistic	試験製剤群 (n = 20)†	対照製剤群 (n = 20)†
AUC_{inf} (ng•h/mL)	Mean	1640	1900
	SD	299	664
	%CV	18.2	35.0
	Median	1630	1740
	Min - Max	1070 - 2180	1140 - 4110
AUC_{last} (ng•h/mL)	Mean	1600	1850
	SD	297	646
	%CV	18.5	35.0
	Median	1610	1670
	Min - Max	1040 - 2140	1120 - 4000
C_{max} (ng/mL)	Mean	30.2	33.2
	SD	6.95	11.0
	%CV	23.0	33.1
	Median	28.7	29.4
	Min - Max	19.9 - 49.2	18.7 - 56.0
CL/F (L/h)	Mean	25.2	23.0
	SD	4.86	6.26
	%CV	19.3	27.2
	Median	24.5	23.0
	Min - Max	18.4 - 37.5	9.72 - 35.2
t_{max} (h)	Mean	5.65	6.25
	SD	1.09	1.29
	%CV	NA	NA
	Median	5.99	6.00
	Min - Max	3.00 - 8.00	3.00 - 8.00
$t_{1/2}$ (h)	Mean	100	94.0
	SD	17.3	15.8
	%CV	17.3	16.8
	Median	93.4	91.8
	Min - Max	77.8 - 148	65.4 - 125
V_z/F (L)	Mean	3680	3090
	SD	1170	884
	%CV	31.8	28.6
	Median	3140	3060
	Min - Max	2410 - 6780	1410 - 4550

The pharmacokinetic analysis set consisted of the subset of subjects from the safety analysis set population for whom sufficient plasma concentration data were available to facilitate derivation of at least 1 primary pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling was known.

CV: coefficient of variation; Min: Minimum; Max: Maximum; NA: not applicable

† One subject was excluded from summary statistics due to incomplete concentration data.

Source: CL-0110 (5.3.1.2-1) Table 12.4.2

表 2.7.1- 11　　相対的バイオアベイラビリティの比較（PKAS）

Comparison	Parameter	Geometric LS Mean for Numerator	Geometric LS Mean for Denominator	Geometric LS Mean Ratio (%) †	90 % CI of the Ratio (%) †
試験製剤／対照製剤	AUC_{inf} (ng•h/mL)	1620	1810	89.33	(78.20, 102.04)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	1580	1760	89.40	(78.23, 102.16)
	C_{max} (ng/mL)	29.5	31.7	93.21	(80.75, 107.60)

The pharmacokinetic analysis set consisted of the subset of subjects from the safety analysis set population for whom sufficient plasma concentration data were available to facilitate derivation of at least 1 primary pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling was known.

ANOVA: analysis of variance; LS: Least squares

The analysis was performed using an ANOVA model using natural logarithmic-transformed pharmacokinetic parameters (AUC_{inf}, AUC_{last} and C_{max}) after single dose administration of ASP2215 with treatment as a fixed effect.

† The difference of LS means of log-transformed pharmacokinetic parameters between test and reference formulations and its 90% CI are back-transformed to the raw scale and are expressed as percent.

Source: CL-0110 (5.3.1.2-1) Table 12.4.3

2.7.1.2.4.3　安全性の結果

本試験における安全性の結果の概要は 2.7.6.2. 製剤比較試験［CL-0110］に示す。

2.7.1.2.5　食事の影響試験［CL-0113］（添付資料 5.3.1.1-1）

2.7.1.2.5.1　試験デザイン

本試験では，ギルテリチニブ錠 40 mg を空腹時又は食後に単回投与したときの薬物動態を検討した。健康成人男女 32 例を空腹時投与群（ギルテリチニブを絶食下で単回投与）又は食後投与群（ギルテリチニブを食後に単回投与）のいずれかにランダムに割り付けた。空腹時投与群では，投与前に 1 晩（10 時間以上）絶食した後，ギルテリチニブ錠 40 mg を 240 mL の水とともに単回経口投与した。食後投与群は投与前に 1 晩（10 時間以上）絶食した後，朝食に高脂肪食（総カロリー800～1000 kcal，500～600 kcal の脂肪を含む）を 30 分以内に摂取することとした。朝食の 30 分後，ギルテリチニブ錠 40 mg を 240 mL の水とともに単回経口投与した。32 例全例が薬物動態解析対象集団（PKAS）に含まれた。

2.7.1.2.5.2　食事の影響の結果

空腹時投与後の平均 C_{max}（30.4 ng/mL）と比較して，ギルテリチニブの食後投与後の平均 C_{max} は減少した（21.6 ng/mL）。ギルテリチニブを高脂肪食とともに投与することにより，全身曝露の各パラメータも空腹時投与と比べてわずかに減少し（平均 AUC_{inf}: 1970 ng•h/mL vs 1800 ng•h/mL，平均 AUC_{last}：1920 ng•h/mL vs 1760 ng•h/mL），吸収は遅延した（t_{max} の中央値が 2 時間増加した）（表 2.7.1- 12）。空腹時投与時に対する食後投与時の最小二乗幾何平均比は，AUC_{inf} は 93.8%（90% CI : 81.2%，108.4%），AUC_{last} は 94.6%（90% CI : 81.8%，109.3%），C_{max} は 74.0%（90% CI : 62.2%，88.1%）であった（表 2.7.1- 13）。

表 2.7.1- 12　　空腹時又は食後投与時のギルテリチニブの血漿中薬物動態パラメータの要約（PKAS）

Parameter	Statistic	空腹時投与群 (n = 16)	食後投与群 (n = 16)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	Mean	1970	1800
	SD	609	311
	%CV	30.8	17.3
	Median	1880	1740
	Min - Max	1190 - 3320	1330 - 2280
AUC_{last} (ng•h/mL)	Mean	1920	1760
	SD	597	300
	%CV	31.1	17.0
	Median	1820	1700
	Min - Max	1140 - 3190	1310 - 2230
C_{max} (ng/mL)	Mean	30.4	21.6
	SD	11.6	4.63
	%CV	38.1	21.4
	Median	28.7	19.8
	Min - Max	13.8 - 62.9	15.8 - 31.6
CL/F (L/h)	Mean	21.9	22.8
	SD	6.17	4.05
	%CV	28.1	17.7
	Median	21.3	23.0
	Min - Max	12.1 - 33.7	17.6 - 30.0
t_{max} (h)	Mean	NA	NA
	SD	NA	NA
	%CV	NA	NA
	Median	6.00	7.98
	Min - Max	5.98 - 7.97	5.97 - 10.0
$t_{1/2}$ (h)	Mean	122	106
	SD	19.1	13.9
	%CV	15.7	13.1
	Median	127	104
	Min - Max	75.7 - 147	86.5 - 126
V_z/F (L)	Mean	3900	3450
	SD	1460	587
	%CV	37.4	17.0
	Median	3640	3460
	Min - Max	1850 - 6900	2400 - 4490

The pharmacokinetic analysis set consisted of the subset of the safety analysis set for which concentration data were available to facilitate derivation of at least 1 primary pharmacokinetic parameter

CV: coefficient of variation; Min: minimum; Max: maximum

Source: CL-0113 (5.3.1.1-1) Table 12.4.2

表 2.7.1- 13　　ギルテリチニブの食事の影響（PKAS）

Parameter	空腹時投与群 n	空腹時投与群 Geometric LS Mean	食後投与群 n	食後投与群 Geometric LS Mean	Geometric LS Mean Ratio (%)†	90% CI of Ratio†
AUC_{inf} (ng•h/mL)	16	1900	16	1780	93.8	(81.2, 108.4)
AUC_{last} (ng•h/mL)	16	1840	16	1740	94.6	(81.8, 109.3)
C_{max} (ng/mL)	16	28.6	16	21.2	74.0	(62.2, 88.1)

The pharmacokinetic analysis set consisted of the subset of the safety analysis set for which concentration data were available to facilitate derivation of at least 1 primary pharmacokinetic parameter.

LS: least squares; CI: confidence interval

Assessment based on an analysis of variance performed on natural log-transformed parameters with food condition as a fixed effect.

† Ratios and confidence limits are transformed back to raw scale and values are expressed as percentages.
Ratio denotes the gilteritinib 40 mg fed geometric least squares mean estimate divided by the gilteritinib 40 mg fasted geometric least squares mean estimate.

Source: CL-0113 (5.3.1.1-1) Table 12.4.3

2.7.1.2.5.3　安全性の結果

本試験における安全性の結果の概要は 2.7.6.1. 食事の影響試験［CL-0113］に示す。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　製剤又は製造法の変更による影響

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。

2.7.1.3.2 食事の影響

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る。

目次

2.7.2 臨床薬理試験 6
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 53
2.7.2.4 参考文献 58

表

表 2.7.2- 1 ヒト生体試料を用いた試験一覧 7
表 2.7.2- 2 ヒト CYP 分子種の代謝活性に対するギルテリチニブの阻害作用 13
表 2.7.2- 3 ヒト CYP 分子種の mRNA に対するギルテリチニブの誘導作用 14
表 2.7.2- 4 ヒト CYP 分子種の代謝活性に対するギルテリチニブの誘導作用 14
表 2.7.2- 5 P-gp 発現細胞を介したジゴキシン透過に対するギルテリチニブの阻害作用.....15
表 2.7.2- 6 単回投与時（Day -2）のギルテリチニブの薬物動態パラメータ 20
表 2.7.2- 7 反復投与時（Cycle 1 Day 15）のギルテリチニブの薬物動態パラメータ 20
表 2.7.2- 8 再発又は治療抵抗性の AML 患者に投与したときのギルテリチニブの用量比例性の統計的検討（PKAS） 23
表 2.7.2- 9 単回投与時（Day -2）のギルテリチニブの用量別血漿中薬物動態パラメータ（PKAS） 24
表 2.7.2- 10 反復投与時（Cycle 1 Day 28）のギルテリチニブの用量別血漿中薬物動態パラメータ（PKAS） 25
表 2.7.2- 11 ギルテリチニブの用量比例性の統計的検討（PKAS） 27
表 2.7.2- 12 単回投与時（Day -2）及び反復投与時（Cycle 1 Day 28）のギルテリチニブの尿中薬物動態パラメータ（PKAS） 28
表 2.7.2- 13 NSCLC 患者にギルテリチニブ 80 mg + エルロチニブ 150 mg を単回投与及び反復投与したときのギルテリチニブの血漿中薬物動態パラメータ（PKAS） 29
表 2.7.2- 14 NSCLC 患者にギルテリチニブ 80 mg + エルロチニブ 150 mg を反復投与（Cycle 1 Day 28）したときのエルロチニブ及び OSI-420 の血漿中薬物動態パラメータ（PKAS） 30
表 2.7.2- 15 血液中及び血漿中のギルテリチニブ及び ^{14}C-放射能に基づく薬物動態パラメータ（PKAS） 31
表 2.7.2- 16 ^{14}C-放射能に基づく血液中/血漿中曝露量（AUC_{tau}）の比（PKAS） 32
表 2.7.2- 17 累積尿中及び糞中放射能排泄量（PKAS） 33

表 2.7.2- 18 代謝物の薬物動態パラメータ（PKAS）.....34
表 2.7.2- 19 軽度肝機能障害患者，中等度肝機能障害患者及び肝機能正常者のギルテリチニブの血漿中薬物動態パラメータの要約（PKAS）.....36
表 2.7.2- 20 軽度肝機能障害患者，中等度肝機能障害患者及び肝機能正常者の非結合型ギルテリチニブの血漿中薬物動態パラメータの要約（PKAS）.....37
表 2.7.2- 21 肝機能障害がギルテリチニブ及び非結合型ギルテリチニブの薬物動態に及ぼす影響（PKAS）.....38
表 2.7.2- 22 ギルテリチニブがミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響（PKAS）.....40
表 2.7.2- 23 ギルテリチニブがセファレキシンの薬物動態に及ぼす影響（PKAS）.....41
表 2.7.2- 24 ギルテリチニブの血漿中薬物動態パラメータの要約：ギルテリチニブ 10 mg 単独投与時，イトラコナゾール又はフルコナゾールとギルテリチニブ 10 mg 併用投与時（Day 6），並びにリファンプシンとギルテリチニブ 20 mg 併用投与時（Day 8）（PKAS）.....45
表 2.7.2- 25 イトラコナゾール，フルコナゾール及びリファンピシンがギルテリチニブの薬物動態に及ぼす影響（PKAS）.....47
表 2.7.2- 26 最終モデルによる母集団パラメータの推定値.....50
表 2.7.2- 27 海外第 1/2 相試験［CL-0101］及び国内第 1 相試験［CL-0102］における反復投与後の投与量補正した薬物動態パラメータの比較.....55

図

図 2.7.2- 1　ギルテリチニブの推定代謝経路.....12
図 2.7.2- 2　単回投与時（Day -2）のギルテリチニブの平均血漿中薬物濃度推移（線形及び片対数プロット）（薬物動態解析対象集団）.....21
図 2.7.2- 3　反復投与時（Cycle 1 Day 15）のギルテリチニブの平均血漿中薬物濃度推移（線形及び片対数プロット）（薬物動態解析対象集団）.....21
図 2.7.2- 4　再発又は治療抵抗性の AML 患者に単回投与（Day -2）及び反復投与（Cycle 1 Day 15）したときのギルテリチニブの C_{max} 及び AUC_{24} の用量比例性（PKAS）.....22
図 2.7.2- 5　単回投与時（Day -2）のギルテリチニブの平均血漿中薬物濃度推移（線形及び片対数プロット）（PKAS）.....26
図 2.7.2- 6　反復投与時（Cycle 1 Day 28）のギルテリチニブの平均血漿中薬物濃度推移（線形及び片対数プロット）（薬物動態解析対象集団）.....26
図 2.7.2- 7　ギルテリチニブの平均トラフ血漿中濃度推移（PKAS）.....27
図 2.7.2- 8　ギルテリチニブの累積尿中及び糞中その他に対する放射能排泄量の時間濃度推移（PKAS）（補間なし）.....32

図 2.7.2- 9 ギルテリチニブの累積尿中及び糞中その他に対する放射能排泄量の時間濃度推移（PKAS）（補間あり） 33
図 2.7.2- 10 投与量で補正した CYP3A 阻害薬併用状況別のギルテリチニブの血漿中トラフ濃度推移（Day -2～Cycle 2 Day 1）（PKAS） 39
図 2.7.2- 11 ギルテリチニブの平均血漿中濃度推移（線形及び片対数プロット）: ギルテリチニブ 10 mg 単独投与時，イトラコナゾール又はフルコナゾールとギルテリチニブ 10 mg 併用投与時（Day 6），リファンピシンとギルテリチニブ 20 mg 併用投与時（Day 8）（PKAS） 43
図 2.7.2- 12 各共変量が曝露量（AUC）に与える影響 52
図 2.7.2- 13 海外第 1/2 相試験［CL-0101］及び国内第 1 相試験［CL-0102］における薬物動態パラメータの比較 54

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
Ae	Amount excreted in urine（尿中未変化体排泄量）
Ae%	Fraction excreted into urine in % of dose（尿中未変化体排泄率）
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）
AUC	血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{inf}	時間 0 から無限時間まで外挿した血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{inf,u}$	Unbound AUC_{inf}（非結合型の AUC_{inf}）
AUC_{last}	時間 0 から濃度定量可能最終時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein
BLQ	Below Limit of Quantitation（定量下限未満）
CI	Confidence Interval（信頼区間）
CL/F	経口クリアランス
CL_r	Renal Clearance（CL_r）
C_{max}	Maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
$C_{max,u}$	Unbound C_{max}（非結合型の C_{max}）
CV	Coefficient Variation （変動係数）
CYP	Cytochrome P450（チトクロム P450）
E17βG	Estradiol 17β-D-glucuronide（エストラジオール 17β-D-グルクロニド）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FLT3	FMS-like tyrosine kinase（FMS 様チロシンキナーゼ）
f_u	非結合型分率
HSA	Human serum albumin（ヒト血清アルブミン）
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration（50%阻害濃度）
LC-MS	Liquid chromatography-mass spectrometry（液体クロマトグラフィー–マススペクトロメトリー）
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフィー–タンデムマススペクトロメトリー）
M1	ギルテリチニブ代謝物：酸化体
M2	ギルテリチニブ代謝物：4-アミノピペリジン体，AS3360961
M3	ギルテリチニブ代謝物：システイン抱合体
M4	ギルテリチニブ代謝物：グルクロン酸抱合体
M5	ギルテリチニブ代謝物：オキサンのグルタチオン抱合体
M6	ギルテリチニブ代謝物：ピペラジン 4-脱メチル体の酸化体
M7	ギルテリチニブ代謝物：4-[(2-アミノエチル)アミノ]ピペリジン体，AS3360962
M8	ギルテリチニブ代謝物：ピペラジン 1-オキシド体，AS2882407
M9	ギルテリチニブ代謝物：オキサンの酸化体
M10	ギルテリチニブ代謝物：ピペラジン 4-脱メチル体，AS2651096
M11	ギルテリチニブ代謝物：オキサンのシステイニルグリシン抱合体
M12	ギルテリチニブ代謝物：オキサンの酸化体
M13	ギルテリチニブ代謝物：オキサンのシステイン抱合体
M14	ギルテリチニブ代謝物：ピペラジン 4-オキシド体，AS2882405
M15	ギルテリチニブ代謝物：オキサンの酸化体
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

略語及び用語	定義
mRNA	messenger RNA
NA	Not applicable
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer（非小細胞肺癌）
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
P_{app}	Apparent permeability coefficient（膜透過係数）
P-gp	P-glycoprotein
PK	Pharmacokinetics（薬物動態）
PKAS	Pharmacokinetic Analysis Set（薬物動態解析対象集団）
PPK	Population Pharmacokinetics（母集団薬物動態）
Rac	蓄積率
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概観

ヒト生体試料を用いた試験一覧を表 2.7.2- 1 に示す。

ギルテリチニブの血漿蛋白結合，in vitro 代謝プロファイル，チトクロム P450（CYP）同定，CYP 阻害作用及び誘導作用，排出及び取り込みトランスポーターに対する阻害作用について検討した。また，一部のトランスポーターについてはギルテリチニブの基質性評価を行った。

ギルテリチニブの蛋白結合について，血漿蛋白結合率の測定及び主要結合蛋白の推定を行った［ME-0010］。

ギルテリチニブの代謝について，肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた in vitro 代謝プロファイリング［ME-0002］及び代謝物構造推定を行った［ME-0004］。また，CYP 発現ミクロソームを用いて代謝に寄与する CYP 分子種の同定を行った［ME-0001］。In vivo 試験として，マスバランス試験［CL-0105］で得られたヒト血漿，尿及び糞試料を用いて，代謝物プロファイリングを行った［ME-0028］。

ギルテリチニブの CYP 阻害作用について，肝ミクロソームを用いた検討を行った［ME-0003］。また，ギルテリチニブの CYP 誘導作用について，新鮮及び凍結肝細胞を用いて検討した［ME-0012］。

ギルテリチニブの P-glycoprotein（P-gp）に対する阻害作用及び基質性［ME-0011］，breast cancer resistance protein（BCRP）に対する阻害作用［ME-0013］及び基質性［ME-0014］，organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1，OATP1B3 及び organic cation transporter（OCT）1 に対する阻害作用及び基質性［ME-0018］について検討した。また，ギルテリチニブの multidrug and toxin extrusion（MATE）1 及び MATE2-K に対する阻害作用［ME-0020］，organic anion transporter（OAT）1，OAT3 及び OCT2 に対する阻害作用［ME-0019］について検討した。

表 2.7.2- 1　　ヒト生体試料を用いた試験一覧

試験項目	試験番号	試験内容	ヒト生体試料	ギルテリチニブ濃度 (μmol/L)	試験結果
In vitro 蛋白結合	ME-0010	血漿蛋白結合率	血漿	0.1，1 及び 10 μg/mL	血漿蛋白結合率は 90.2%～90.5%であった。血漿中主要結合蛋白は HSA であった。
In vitro 代謝	ME-0002	代謝プロファイリング	肝ミクロソーム及び凍結肝細胞	10	肝ミクロソーム及び肝細胞でそれぞれ 7 及び 8 種類の代謝物ピークが認められた。
	ME-0004	代謝物構造推定	肝細胞インキュベーション試料（ME-0002）	10	肝細胞で主に *N*-脱メチル化，酸化及びグルタチオン抱合により代謝された。
	ME-0001	CYP 同定	CYP 発現ミクロソーム	10	CYP3A4 で代謝され，検討したその他の CYP 分子種ではほとんど代謝されなかった。
In vivo 代謝	ME-0028	代謝プロファイリング	血漿，尿，糞	NA	血漿，尿及び糞中の主成分は未変化体であり，尿及び糞中には種々の代謝物が認められた。
In vitro 代謝（相互作用）	ME-0003	CYP 阻害作用	肝ミクロソーム	1～100	CYP2C19，CYP3A（ミダゾラム）及び CYP3A（テストステロン）に対する IC_{50} はそれぞれ 61.7，62.9 及び 70.9 μmol/L であった。 CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2D6 はほとんど阻害しなかった。
	ME-0012	CYP 誘導作用	新鮮及び凍結肝細胞	1～100	少なくとも 1 例のドナー由来肝細胞において CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9 及び CYP3A4 の mRNA に対する誘導作用が示されたが，濃度依存性は認められなかった。
In vitro 輸送（排出）	ME-0011	P-gp 阻害作用	P-gp 発現細胞	1～100	弱い P-gp 阻害作用を示した。
		P-gp 基質性	P-gp 発現細胞	5	P-gp の基質であった。
	ME-0013	BCRP 阻害作用	BCRP 発現ベシクル	0.1～10	IC_{50} は 1.41 μmol/L であった。
	ME-0014	BCRP 基質性	BCRP 発現細胞	5	BCRP 基質性はなかった。
	ME-0020	MATE1 阻害作用	MATE1 発現細胞	0.003～3	IC_{50} は 0.0543 μmol/L であった。
		MATE2-K 阻害作用	MATE2-K 発現細胞	0.3～50	IC_{50} は 47.7 μmol/L であった。
In vitro 輸送（取り込み）	ME-0018	OATP1B1 阻害作用	OATP1B1 発現細胞	0.3～50	IC_{50} は 29.4 μmol/L であった。
		OATP1B1 基質性	OATP1B1 発現細胞	5	OATP1B1 基質性はなかった。
		OATP1B3 阻害作用	OATP1B3 発現細胞	0.3～50	OATP1B3 阻害作用はなかった。
		OATP1B3 基質性	OATP1B3 発現細胞	5	OATP1B3 基質性はなかった。
		OCT1 阻害作用	OCT1 発現細胞	0.3～50	IC_{50} は 2.92 μmol/L であった。
		OCT1 基質性	OCT1 発現細胞	5	OCT1 基質性はなかった。
	ME-0019	OAT1 阻害作用	OAT1 発現細胞	0.3～50	OAT1 阻害作用はなかった。

試験項目	試験番号	試験内容	ヒト生体試料	ギルテリチニブ濃度 (μmol/L)	試験結果
		OAT3 阻害作用	OAT3 発現細胞	0.3～50	OAT3 阻害作用はなかった。
		OCT2 阻害作用	OCT2 発現細胞	0.3～50	IC_{50} は 34.9 μmol/L であった。

BCRP：breast cancer resistance protein，CYP：チトクロム P450，HSA：ヒト血清アルブミン，IC_{50}：50%阻害濃度，MATE：multidrug and toxin extrusion, NA：not applicable, OAT：organic anion transporter, OATP：organic anion transporting polypeptide，OCT：organic cation transporter，P-gp：P-glycoprotein

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概観

以下の完了した臨床薬理試験及び患者を対象とした試験の要約を 2.7.2.2 個々の試験結果の要約に示す。

- 製剤比較試験［CL-0110］は，健康成人 42 例を対象に，ギルテリチニブの 2 つの錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価する第 1 相，単回投与，非盲検，ランダム化，並行群間比較試験として実施した。血漿サンプルから単回投与時の薬物動態データを得て，試験製剤と海外第 1/2 相試験［CL-0101］で使用した対照製剤を絶食下で投与したときの相対的バイオアベイラビリティを検討した。
- 食事の影響試験［CL-0113］は，健康成人男女 32 例を対象に，ギルテリチニブ 40 mg を空腹時又は食後に単回投与したときの薬物動態を評価する第 1 相，単回投与，非盲検，ランダム化，並行群間比較試験として実施した。血漿サンプルから単回投与時の薬物動態データを得て空腹時投与（ギルテリチニブを絶食下で単回投与）に対する食後投与時（ギルテリチニブを食後に単回投与）の曝露量を比較した。
- 海外第 1/2 相試験［CL-0101］は，再発又は治療抵抗性の急性骨髄性白血病（AML）患者 252 例を対象に，ギルテリチニブの安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を検討する第 1/2 相，非盲検，用量漸増試験として実施した。血漿サンプルから単回投与時及び反復投与時の薬物動態を検討した。本試験では更に，CYP3A4 の強力又は中程度の阻害薬がギルテリチニブの薬物動態に及ぼす影響，ギルテリチニブが CYP3A4 の基質に及ぼす影響（ミダゾラムの薬物動態を評価），並びにギルテリチニブが MATE1 の基質に及ぼす影響（セファレキシンの薬物動態を評価）を検討した。
- 国内第 1 相試験［CL-0102］は，再発又は治療抵抗性の AML の日本人患者 24 例を対象に，ギルテリチニブの安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を検討する第 1 相，非盲検，用量漸増試験として実施した。血漿サンプル及び尿サンプルから単回投与時及び反復投与時の薬物動態を検討した。
- 国際共同第 3 相試験［CL-0301］は再発又は治療抵抗性の FMS 様チロシンキナーゼ（FLT3）遺伝子変異陽性 AML 患者を対象に，サルベージ化学療法と比較することにより臨床的有用性を検討する非盲検，多施設ランダム化試験として実施された。データカットオフ日（2017 年 8 月 4 日）までに，169 例がギルテリチニブ群に割り付けられ，162 例が薬物動態解析対象集団（PKAS）に含まれた。

- 肝機能障害患者試験［CL-0106］は，肝機能障害がギルテリチニブの薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を検討する第 1 相試験として実施した。血漿サンプルから単回投与時の薬物動態データを得て，軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類で 5～6 点）8 例，中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類で 7～9 点）8 例及び肝機能正常健康被験者 8 例における単回投与時の薬物動態を比較した。
- 薬物相互作用試験［CL-0108］は，健康被験者 81 例を対象に，イトラコナゾール，フルコナゾール及びリファンピシンがそれぞれギルテリチニブ単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価する第 1 相並行群間比較試験として実施した。血漿サンプルから得た薬物動態データを評価し，単独投与時とイトラコナゾール，フルコナゾール又はリファンピシンと併用投与時のギルテリチニブの薬物動態パラメータを検討した。
- マスバランス試験［CL-0105］は定常状態における ^{14}C-ギルテリチニブ単回投与後の吸収，代謝及び排泄を評価するための試験として固形癌患者 5 例を対象に実施した。本試験で得られた血漿，尿及び糞試料を用いた代謝物プロファイリングも実施された［ME-0028］。
- 非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象としたエルロチニブ併用試験［CL-5101］は，EGFR チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）に耐性を獲得した EGFR 活性化遺伝子変異陽性（EGFRm+）の進行性 NSCLC 患者 10 例を対象に，ギルテリチニブをエルロチニブと併用投与する第 1b/2 相試験として実施した。組織学的又は細胞学的に転移性又は局所進行性で切除不能な NSCLC と確認され，エクソン 19 の欠失又はエクソン 21 の L858R EGFR 活性化変異を有することが確認されている患者で，更に EGFR TKI による前治療を受けた患者を本試験の対象とした。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

2.7.2.2.1.1　血漿蛋白結合［ME-0010］（添付資料 4.2.2.3-6）

^{14}C-ギルテリチニブ（評価濃度 0.1，1 及び 10 μg/mL）の血漿蛋白結合率を平衡透析法により測定したところ，90.2%～90.5%であった。また，^{14}C-ギルテリチニブ（評価濃度 0.1 μg/mL）のヒト血清アルブミン（HSA）（40 mg/mL），α_1 酸性糖蛋白（1 mg/mL），低密度リポ蛋白（3 mg/mL），高密度リポ蛋白（3 mg/mL）及び γ-グロブリン（10 mg/mL）に対する蛋白結合率は，それぞれ 68.8%，33.4%，28.9%，41.1%及び 23.5%であった。これらの結果から，ギルテリチニブの血漿中主要結合蛋白は HSA であると考えられた。

2.7.2.2.1.2　血球移行性

ヒトにおける血球移行性の結果は臨床薬理の概要中（2.7.2.2.3.2.2 マスバランス試験［CL-0105］，2.7.2.3.2 分布）に記載されている。

2.7.2.2.1.3　代謝

2.7.2.2.1.3.1　In vitro 代謝プロファイリング［ME-0002，ME-0004］（添付資料 4.2.2.4-1，4.2.2.4-2）

ギルテリチニブの in vitro 代謝プロファイルを還元型β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸存在下のヒト肝ミクロソーム及びヒト凍結肝細胞を用いて検討した。^{14}C-ギルテリチニブ（10 μmol/L）を肝ミクロソーム及び肝細胞とインキュベーションしたところ，それぞれ 7 及び 8 種類の代謝物ピークが検出された。肝細胞反応試料中に検出された ^{14}C-ギルテリチニブの代謝物について構造推定を行ったところ，ギルテリチニブは主として *N*-脱メチル化，酸化及びグルタチオン抱合により代謝されたことが示された（2.6.4.6.1 In vitro 代謝プロファイル）。

2.7.2.2.1.3.2　CYP 同定［ME-0001］（添付資料 5.3.2.2-1）

ギルテリチニブの代謝に関与する CYP 分子種を同定するため，ヒト CYP 発現ミクロソーム（CYP1A2，CYP1B1，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，CYP3A4 及び CYP3A5，CYP 濃度：100 pmol CYP/mL）における ^{14}C-ギルテリチニブ（10 μmol/L）の代謝活性を評価した。その結果，^{14}C-ギルテリチニブは CYP3A4 によって代謝され，120 分間反応後の未変化体残存率は 48.3%であった。一方，^{14}C-ギルテリチニブはその他の CYP 分子種ではほとんど代謝されず，未変化体残存率は 99.4%～103.4%であった。これらの結果から，ギルテリチニブは CYP3A4 によって代謝されることが示された。また，CYP3A4 に対して阻害作用又は誘導作用を有する薬剤との併用は，ギルテリチニブの体内動態に影響を及ぼす可能性が示唆された（関連する臨床試験：2.7.2.2.5.2 薬物相互作用試験［CL-0108］）。

2.7.2.2.1.3.3　In vivo 代謝プロファイリング［ME-0028］（添付資料 4.2.2.4-3）

マスバランス試験（2.7.2.2.3.2.2 マスバランス試験［CL-0105］）において得られたヒト血漿，尿及び糞試料を用いてギルテリチニブの代謝物検索を実施した。投与後 3，8 及び 24 時間の血漿では，未変化体のみが放射活性ピークとして検出された。液体クロマトグラフィー–マススペクトロメトリー（LC-MS）分析の結果，M1，M2，M4，M7，M8，M9，M10，M11，M12，M13，M14，M15，M16 及び M17 が血漿中に検出された。LC-MS 分析におけるピーク強度から血漿における存在比率が比較的高いと推定された M10, M16 及び M17 については, マスバランス試験［CL-0105］において，液体クロマトグラフィー–タンデムマススペクトロメトリー（LC-MS/MS）法により血漿中濃度測定を行った（関連する臨床試験：2.7.2.2.3.2.2 マスバランス試験［CL-0105］）。

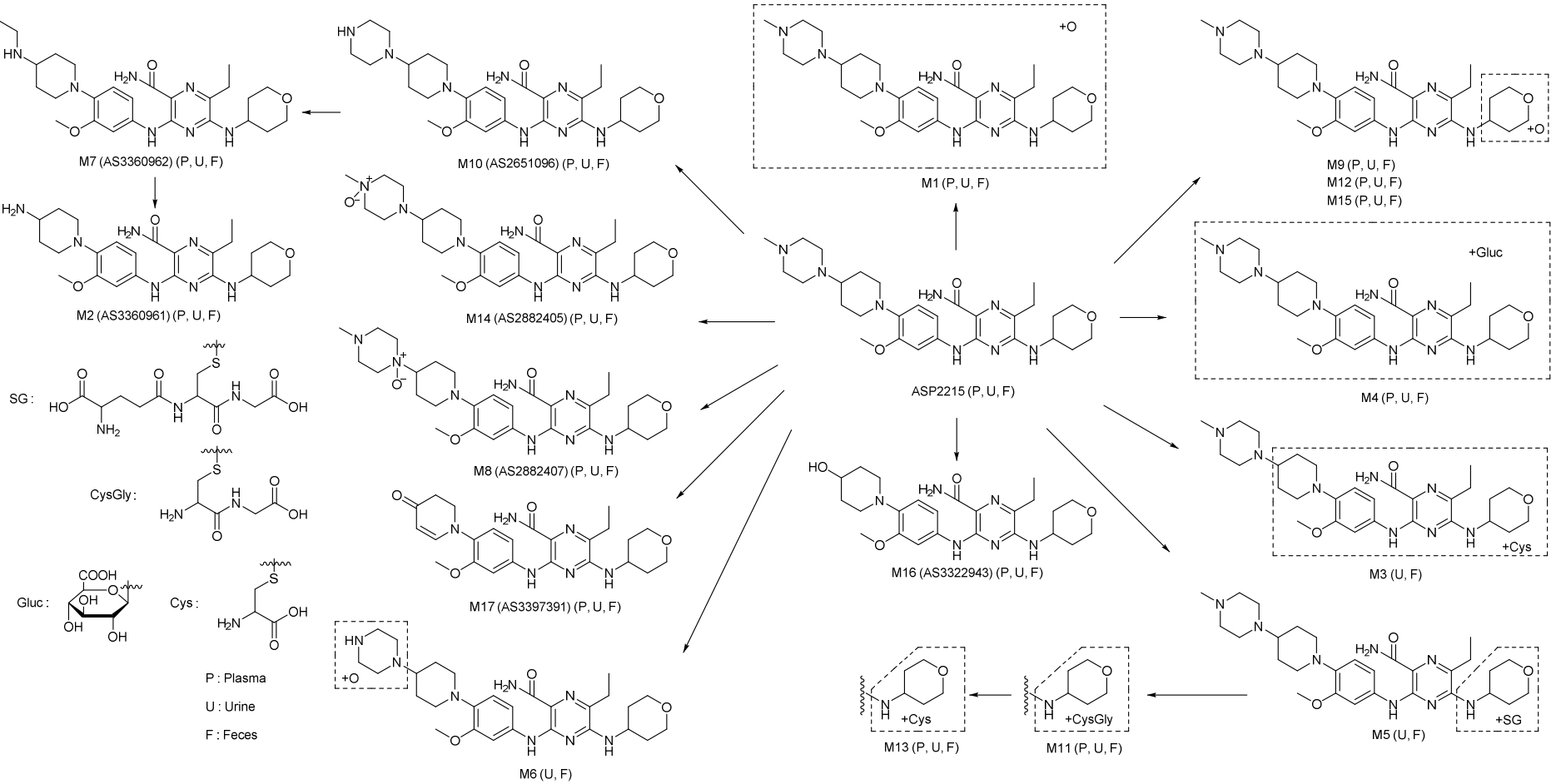
投与後 336 時間までの尿中での主成分は未変化体であり，投与量に対する割合は 6.3%～15.8%であった。次いで，ピーク 32（M8，M9，M10 及び M11 の混合物）及びピーク 1（未同定代謝物）であり，投与量に対する割合はそれぞれ 0.4%～2.1%及び 1.1%～1.9%であった。M1，M2，M3，M4，M5，M6，M12，M13 及び M14 を含むその他の代謝物ピークの投与量に対する割合は，全て

0.8%以下であった。LC-MS 分析の結果，上記代謝物に加え，M7，M15，M16 及び M17 が尿中に検出された。

投与後 336 時間までの糞中での主成分は未変化体であり，投与量に対する割合は 11.7%～23.8%であった。次いで，ピーク 32（M8，M9，M10 及び M11 の混合物），M7，ピーク 33（M12，M13 及び M14 の混合物），ピーク 1（未同定代謝物）及び M2 であり，投与量に対する割合はそれぞれ 6.3%～10.3%，0.6%～4.6%，0.6%～3.6%，1.3%～2.3%及び 1.2%～1.6%であった。M2 及び M7 は 3 例中 1 例の試料中には検出されなかった。M1，M3，M4，M5 及び M6 を含むその他の代謝物ピークの投与量に対する割合は，全て 0.8%以下であった。LC-MS 分析の結果，上記代謝物に加え，M15，M16 及び M17 が糞中に検出された。

ギルテリチニブのヒトにおける推定代謝経路を図 2.7.2- 1 に示す。ギルテリチニブの代謝経路は少なくとも，1）メチルピペラジン（M6，M8 及び M14），ピペリジン（M17），オキサン（M9，M12 及び M15）並びに部位不明（M1）の酸化，2）メチルピペラジン（M2，M7 及び M10）並びにピペリジン（M16 及び M17）の *N*-脱アルキル化，3）グルタチオン抱合（M3，M5，M11 及び M13），4）グルクロン酸抱合（M4）を含むと推定され，明らかな個体間差は認められなかった。

図 2.7.2- 1　　ギルテリチニブの推定代謝経路



ASP2215：ギルテリチニブ，M1：酸化体，M2：4-アミノピペリジン体，M3：システイン抱合体，M4：グルクロン酸抱合体，M5：オキサンのグルタチオン抱合体，M6：ピペラジン 4-脱メチル体の酸化体，M7：4-[(2-アミノエチル)アミノ]ピペリジン体，M8：ピペラジン 1-オキシド体，M9：オキサンの酸化体，M10：ピペラジン 4-脱メチル体，M11：オキサンのシステイニルグリシン抱合体，M12：オキサンの酸化体，M13：オキサンのシステイン抱合体，M14：ピペラジン 4-オキシド体，M15：オキサンの酸化体，M16：4-ヒドロキシピペリジン体，M17：4-オキソ-2,3-デヒドロピペリジン体

2.7.2.2.1.4　CYP 阻害及び誘導

2.7.2.2.1.4.1　CYP 分子種に対する阻害作用［ME-0003］（添付資料 5.3.2.2-2）

ヒト CYP 分子種に対するギルテリチニブ（1，2.5，5，10，25，50 及び 100 μmol/L）の阻害作用について，ヒト肝ミクロソームを用いて検討し，50%阻害濃度（IC_{50}）を算出した（表 2.7.2- 2）。ギルテリチニブはプレインキュベーションの有無によらず CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2D6 に対する阻害作用をほとんど示さなかった。ギルテリチニブは CYP2C19，CYP3A（ミダゾラム）及び CYP3A（テストステロン）に対して阻害作用を示し，IC_{50} 値はそれぞれ 61.7，62.9 及び 70.9 μmol/L であった。一方，ギルテリチニブはこれらの CYP 分子種に対して時間依存的な阻害作用を示さなかった。

薬物相互作用に関するガイドライン（EMA 薬物相互作用評価ガイドライン［2012 年］，FDA 薬物相互作用ガイダンス案［2012 年］，MHLW 薬物相互作用ガイドライン案［2013 年］）に従い，ギルテリチニブの CYP 阻害作用に基づく薬物相互作用の可能性を評価した。推奨臨床用量（120 mg）を投与時の最高血漿中濃度（C_{max}）の中央値（282 ng/mL［0.51 μmol/L］，2.7.2.2.3.1.1 海外第 1/2 相試験［CL-0101］参照）の IC_{50} に対する比は，いずれの CYP 分子種においても 0.1 未満であった。また，非結合型ギルテリチニブの C_{max}（0.048 μmol/L，血漿蛋白結合率［90.5%］を用いて算出）の IC_{50} に対する比は，いずれの CYP 分子種においても 0.02 未満であった。したがって，肝臓における CYP 代謝に関して，ギルテリチニブの CYP 阻害作用に起因する併用薬との薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。

推奨臨床用量（120 mg）を 250 mL で除した値の CYP3A の IC_{50} に対する比は 10 を上回っており，ギルテリチニブによる小腸 CYP3A 阻害に基づく薬物相互作用の可能性が考えられた（関連する臨床試験：2.7.2.2.5.1.2 ギルテリチニブが CYP3A4 基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響）。

表 2.7.2- 2　　ヒト CYP 分子種の代謝活性に対するギルテリチニブの阻害作用

CYP 分子種	基質	IC_{50} (μmol/L)	
		直接阻害（プレインキュベーションなし）	時間依存的阻害（プレインキュベーションあり）
CYP1A2	フェナセチン	>100	>100
CYP2B6	ブプロピオン	>100	>100
CYP2C8	パクリタキセル	>100	>100
CYP2C9	ジクロフェナク	>100	>100
CYP2C19	(*S*)-メフェニトイン	61.7	91.5
CYP2D6	デキストロメトルファン	>100	>100
CYP3A	ミダゾラム	62.9	88.5
CYP3A	テストステロン	70.9	56.0

2.7.2.2.1.4.2 CYP 分子種に対する誘導作用［ME-0012］（添付資料 5.3.2.2-3）

ギルテリチニブ（1，3，10，30 及び 100 μmol/L）の CYP 分子種に対する誘導作用について，ヒト新鮮及び凍結肝細胞を用いた検討を行った（表 2.7.2- 3，表 2.7.2- 4）。全 4 例のドナー由来肝細胞において，CYP1A2 の messenger RNA（mRNA）誘導は認められず，1 例のドナー由来肝細胞で認められた CYP1A2 代謝活性誘導は陽性対照のわずか 1.06%であった。したがって，ギルテリチニブによる CYP1A2 誘導に基づく薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。また，ギルテリチニブは少なくとも 1 例のドナー由来肝細胞において，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9 及び CYP3A4 の mRNA 誘導作用及び CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A の酵素活性誘導作用を示したが，各 CYP 分子種の mRNA 誘導作用に濃度依存性あるいはドナー由来肝細胞間での一貫性が認められず，誘導パラメータ（最大誘導作用の 50%の作用をもたらす濃度［EC_{50}］及び最大誘導作用［E_{max}］）は算出されなかった。これらの結果から，ギルテリチニブの CYP2B6，CYP2C 及び CYP3A4 に対する誘導能の有無を結論付けることは困難であると考えられた（関連する臨床試験：2.7.2.2.5.1.2 ギルテリチニブが CYP3A4 基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響）。

表 2.7.2- 3　　ヒト CYP 分子種の mRNA に対するギルテリチニブの誘導作用

CYP 分子種	最大誘導倍率				クライテリア
	新鮮肝細胞		凍結肝細胞		
	ドナー1	ドナー2	ドナー4	ドナー5	
CYP1A2	3.56	0.887	NA [b]	3.89	>4
CYP2B6	0.998	1.40	15.5	10.3	>4
CYP2C8	0.893	0.792	7.97	18.4	>2
CYP2C9	NA [a]	NA [a]	6.49	1.53	>2
CYP2C19	NA [a]	0.977	1.29	NA [a]	>2
CYP3A4	4.79	2.29	19.0	13.5	>4

NA：not applicable

a：陽性対照がクライテリアを満たさなかった。

b：陰性対照がクライテリアを満たさなかった。

表 2.7.2- 4　　ヒト CYP 分子種の代謝活性に対するギルテリチニブの誘導作用

CYP 分子種	最大誘導倍率				クライテリア
	新鮮肝細胞		凍結肝細胞		
	ドナー1	ドナー2	ドナー4	ドナー5	
CYP1A2	0.976	0.914	NA [a]	2.08	>2
CYP2B6	1.15	2.07	2.93	6.61	>2
CYP2C8	1.11	0.978	1.83	1.77	>1.5
CYP2C9	0.980	1.14	1.50	1.32	>1.5
CYP2C19	1.36	1.62	2.22	1.06	>1.5
CYP3A	0.873	1.28	3.96	2.76	>2

NA：not applicable

a：陰性対照がクライテリアを満たさなかった。

2.7.2.2.1.5　排出トランスポーターに関する検討

2.7.2.2.1.5.1　P-gp 基質性及び P-gp に対する阻害作用［ME-0011］（添付資料 5.3.2.3-2）

ギルテリチニブの P-gp 基質性を評価するため，P-gp 発現細胞及びコントロール細胞を介した ^{14}C-ギルテリチニブ（5 μmol/L）経細胞輸送について検討し，膜透過係数（P_{app}）比（P_{app} 比：基底膜側から頂側膜側への P_{app}/頂側膜側から基底膜側への P_{app}）を算出した。コントロール細胞で補正した ^{14}C-ギルテリチニブの P_{app} 比（P-gp 発現細胞における P_{app} 比/コントロール細胞における P_{app} 比）を算出したところ，2.6 であった。また，補正 P_{app} 比は P-gp の典型的阻害剤であるベラパミル（30 μmol/L）及びケトコナゾール（10 μmol/L）添加によって，それぞれ 0.9 及び 0.8 に低下した。これらの結果から，ギルテリチニブは P-gp の基質であると考えられ，P-gp に対して強い阻害作用又は誘導作用を有する薬剤は，ギルテリチニブの体内動態に影響を及ぼす可能性が示唆された。

P-gp の典型的基質であるジゴキシンの P-gp 輸送に対するギルテリチニブ（1，3，10，30，50 及び 100 μmol/L）の阻害作用について，P-gp 発現細胞及びコントロール細胞を用いて検討した（表 2.7.2- 5）。ギルテリチニブ存在下におけるジゴキシン（1 μmol/L）の補正 P_{app} 比を算出した。50 及び 100 μmol/L のギルテリチニブ存在下ではジゴキシンの P_{app} が著しく上昇しており，細胞毒性による影響が疑われたことから，これらの測定値は IC_{50} 評価から除外した。ギルテリチニブ非存在下に対するジゴキシンの補正 P_{app} 比の残存率は，1，3，10 及び 30 μmol/L のギルテリチニブ存在下でそれぞれ 92.0%，111.4%，92.0%及び 67.0%であり，50%以上の阻害は 30 μmol/L まで認められなかった。したがって，ギルテリチニブの IC_{50} は 30 μmol/L 以上と考えられ，ギルテリチニブは P-gp の弱い阻害剤であると考えられた（30 μmol/L における残存率：67%）。

表 2.7.2- 5　　P-gp 発現細胞を介したジゴキシン透過に対するギルテリチニブの阻害作用

基質	評価化合物		コントロール細胞			P-gp 発現細胞			補正 P_{app} 比
	化合物	濃度 (μmol/L)	P_{app} ($\times10^{-6}$ cm/sec)		P_{app} 比	P_{app} ($\times10^{-6}$ cm/sec)		P_{app} 比	
			A to B	B to A		A to B	B to A		
ジゴキシン	ギルテリチニブ	0	1.19 ± 0.12	1.70 ± 0.08	1.4	0.318 ± 0.066	3.90 ± 0.25	12.3	8.8
		1	1.36 ± 0.17	1.86 ± 0.15	1.4	0.334 ± 0.021	3.81 ± 0.35	11.4	8.1
		3	1.27 ± 0.08	1.74 ± 0.15	1.4	0.289 ± 0.012	3.95 ± 0.26	13.7	9.8
		10	1.45 ± 0.09	1.81 ± 0.19	1.2	0.377 ± 0.057	3.67 ± 0.38	9.7	8.1
		30	2.04 ± 0.10	2.65 ± 0.28	1.3	0.702 ± 0.048	5.43 ± 0.55	7.7	5.9
		50 [a]	14.1 ± 2.0	13.7 ± 0.4	1.0	4.79 ± 2.16	9.77 ± 0.49	2.0	2.0
		100 [a]	23.2 ± 0.6	22.3 ± 1.1	1.0	13.7 ± 0.6	13.3 ± 0.2	1.0	1.0
	ベラパミル	30	1.88 ± 0.12	2.16 ± 0.10	1.1	1.74 ± 0.10	2.71 ± 0.12	1.6	1.5

P_{app} 値は 3 例の平均値±標準偏差。

P_{app} 比（基底膜側から頂側膜側への P_{app}/頂側膜側から基底膜側への P_{app}）は 3 例の P_{app} の平均値を用いて算出。

補正 P_{app} 比：P-gp 発現細胞における P_{app} 比/コントロール細胞における P_{app} 比
A to B：頂側膜側から基底膜側，B to A：基底膜側から頂側膜側
a：P_{app} の著しい上昇が認められ，細胞毒性の影響が疑われた。

2.7.2.2.1.5.2 BCRP 基質性及び BCRP に対する阻害作用［ME-0013，ME-0014］（添付資料 5.3.2.3-3，5.3.2.3-4）

ギルテリチニブの BCRP 基質性を評価するため，BCRP 発現細胞及びコントロール細胞を介した ^{14}C-ギルテリチニブ（5 μmol/L）の経細胞輸送を検討した。コントロール細胞で補正した ^{14}C-ギルテリチニブの P_{app} 比（BCRP 発現細胞における P_{app} 比／コントロール細胞における P_{app} 比）は 1.4 と算出され，ギルテリチニブは BCRP の基質ではないと考えられた。

BCRP の典型的基質であるメトトレキサート（100 μmol/L）の BCRP 発現ベシクル取り込みに対するギルテリチニブ（0.1，0.3，1，3 及び 10 μmol/L）の阻害作用を検討した。ギルテリチニブはメトトレキサート取り込みに対して濃度依存的な阻害作用を示し，IC_{50} は 1.41 μmol/L と算出された。

薬物相互作用に関するガイドラインに従い，BCRP 阻害に基づくギルテリチニブの薬物相互作用の可能性を検討した。推奨臨床用量（120 mg）時の C_{max} の中央値（282 ng/mL［0.51 μmol/L］，2.7.2.2.3.1.1 海外第 1/2 相試験［CL-0101］参照）又はその非結合型濃度（0.048 μmol/L，血漿蛋白結合率［90.5%］を用いて算出）の IC_{50} に対する比は，ぞれぞれ 0.1 又は 0.02 を上回った。更に，推奨臨床用量（120 mg）を 250 mL で除した値の IC_{50} に対する比は 10 を上回った。これらの結果から，ギルテリチニブの BCRP 阻害作用に基づく薬物間相互作用の可能性が考えられた。

2.7.2.2.1.5.3 MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用［ME-0020］（添付資料 5.3.2.3-7）

MATE1 及び MATE2-K の典型的基質であるメトホルミン取り込みに対するギルテリチニブの阻害作用について，MATE1 及び MATE2-K 発現細胞を用いて検討した。ギルテリチニブ（0.003，0.01，0.03，0.1，0.3，1 及び 3 μmol/L）は MATE1 を介したメトホルミン（20 μmol/L）輸送に対して濃度依存的な阻害作用を示し，IC_{50} は 0.0543 μmol/L と算出された。また，ギルテリチニブ（0.3，1，3，10，30 及び 50 μmol/L）は MATE2-K を介したメトホルミン（5 μmol/L）輸送に対して濃度依存的な阻害作用を示し，IC_{50} は 47.7 μmol/L と算出された。

薬物相互作用に関するガイドラインに従い，MATE1 及び MATE2-K 阻害に基づくギルテリチニブの薬物相互作用の可能性について検討した。推奨臨床用量（120 mg）における非結合型ギルテリチニブの C_{max}（0.048 μmol/L，海外第 1/2 相試験［CL-0101］における C_{max}［282 ng/mL］及び血漿蛋白結合率［90.5%］を用いて算出）の IC_{50} に対する比は，MATE1 に対しては 0.25 を上回ったが MATE2-K では 0.02 を下回った。したがって，ギルテリチニブの MATE1 阻害作用に基づく薬物間相互作用の可能性が考えられた（2.7.2.2.5.1.3 ギルテリチニブが MATE1 基質であるセファレキシンの薬物動態に及ぼす影響）。一方，MATE2-K 阻害に基づく薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。

2.7.2.2.1.6　取り込みトランスポーターに関する検討

2.7.2.2.1.6.1　OATP1B1, OATP1B3 及び OCT1 基質性及び OATP1B1, OATP1B3 及び OCT1 に対する阻害作用［ME-0018］（添付資料 5.3.2.3-5）

ギルテリチニブの OATP1B1, OATP1B3 及び OCT1 基質性を検討するため, OATP1B1, OATP1B3 及び OCT1 発現細胞及びコントロール細胞を用いた ^{14}C-ギルテリチニブ（5 μmol/L）取り込み評価を行った。コントロール細胞に対する OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 発現細胞における ^{14}C-ギルテリチニブ取り込み量比はそれぞれ 0.782～0.899，0.803～0.904 及び 0.885～1.06 であった。したがって，ギルテリチニブは OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 の基質ではないと考えられた。

ギルテリチニブ（0.3，1，3，10，30 及び 50 μmol/L）の OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 に対する阻害作用について，OATP1B1 及び OATP1B3 を介した典型的基質エストラジオール 17β-D-グルクロニド（E17βG）取り込みに対する阻害作用，及び OCT1 を介した典型的基質メトホルミンの取り込みに対する阻害作用を，OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 発現細胞を用いて検討した。ギルテリチニブは OATP1B1 を介した E17βG（0.05 μmol/L）取り込みを濃度依存的に阻害し，その IC_{50} は 29.4 μmol/L であった。ギルテリチニブは OATP1B3 を介した E17βG 取り込みに対して阻害作用を示さず, 最高濃度のギルテリチニブ（50 μmol/L）存在下における残存取り込み活性は 96.8%であり，IC_{50} は 50 μmol/L 以上であると考えられた。また，ギルテリチニブは OCT1 を介したメトホルミン（10 μmol/L）取り込みを濃度依存的に阻害し，その IC_{50} は 2.92 μmol/L と算出された。

薬物相互作用に関するガイドラインに従い，OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 阻害に基づくギルテリチニブの薬物相互作用の可能性を検討した。推奨臨床用量（120 mg）時の C_{max} 中央値（282 ng/mL［0.51 μmol/L］，2.7.2.2.3.1.1 海外第 1/2 相試験［CL-0101］参照）の OATP1B1 及び OATP1B3 の IC_{50}（OATP1B3 の IC_{50} は 50 μmol/L と仮定）に対する比は 0.1 を下回った。静的薬物速度論モデルに基づいて推算した門脈血中非結合型ギルテリチニブ最高濃度の OATP1B1 及び OATP1B3 の IC_{50} に対する比は 0.04 未満であったが，OCT1 に対しては 0.04 を上回った。これらの結果から，ギルテリチニブの OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用に基づく薬物相互作用の可能性は低いと考えられたが，ギルテリチニブが OCT1 阻害作用により OCT1 基質薬の体内動態に影響を及ぼす可能性は否定できない。

2.7.2.2.1.6.2　OAT1，OAT3 及び OCT2 に対する阻害作用［ME-0019］（添付資料 5.3.2.3-6）

OAT1, OAT3 及び OCT2 発現細胞における各典型的基質の取り込みに対するギルテリチニブ（0.3, 1，3，10，30 及び 50 μmol/L）の阻害作用を検討した。

ギルテリチニブは OAT1 によるパラアミノ馬尿酸（1 μmol/L）取り込み，OAT3 によるエストロン-3-硫酸（0.01 μmol/L）取り込みのいずれも阻害せず, OAT1 及び OAT3 に対する IC_{50} は 50 μmol/L 以上と考えられた。

ギルテリチニブはOCT2を介したメトホルミン（5 μmol/L）取り込みに対して濃度依存的な阻害作用を示し，そのIC_{50}は34.9 μmol/Lと算出された。薬物相互作用に関するガイドラインに従い，OCT2阻害に基づくギルテリチニブの薬物相互作用の可能性を検討した。推奨臨床用量（120 mg）における非結合型ギルテリチニブのC_{max}（0.048 μmol/L，海外第1/2相試験［CL-0101］におけるC_{max}［282 ng/mL］及び血漿蛋白結合率［90.5%］を用いて算出）のIC_{50}に対する比は0.02未満であったことから，OCT2阻害に基づく薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。

2.7.2.2.2 健康被験者における薬物動態試験の要約

2.7.2.2.2.1 製剤比較試験［CL-0110］（添付資料 5.3.1.2-1）

製剤比較試験［CL-0110］では，健康成人被験者を対象に，ギルテリチニブの2つの錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価した。本試験の結果は2.7.1.2.4 製剤比較試験［CL-0110］に示す。

2.7.2.2.2.2 食事の影響試験［CL-0113］（添付資料 5.3.1.1-1）

食事の影響試験［CL-0113］では，ギルテリチニブ40 mgを空腹時又は食後に単回投与したときの薬物動態を評価した。本試験の結果は2.7.1.2.5 食事の影響試験［CL-0113］に示す。

2.7.2.2.2.3 肝機能障害患者試験［CL-0106］（添付資料 5.3.3.3-1）

肝機能障害患者試験［CL-0106］では，軽度及び中等度の肝機能障害患者と，対応する肝機能正常者のギルテリチニブの薬物動態を比較した。本試験の結果は2.7.2.2.4.1 肝機能障害患者試験［CL-0106］に示す。

2.7.2.2.2.4 薬物相互作用試験［CL-0108］（添付資料 5.3.3.4-1）

薬物相互作用試験［CL-0108］では，健康成人被験者を対象に，イトラコナゾール（強力なCYP3A4阻害薬），フルコナゾール（中程度のCYP3A4阻害薬）及びリファンピシン（強力なCYP3A4誘導薬）がCYP3A4及びP-gpの基質であるギルテリチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価した。結果の詳細は2.7.2.2.5.2 薬物相互作用試験［CL-0108］に示す。

2.7.2.2.3 患者における薬物動態試験の要約

2.7.2.2.3.1 AML 患者を対象とした試験

2.7.2.2.3.1.1 海外第 1/2 相試験［CL-0101］（添付資料 5.3.5.2-1）

試験デザイン

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，非盲検，用量漸増，first-in-human 試験であり，並行して複数用量の用量拡大コホートでも検討を行った。28 日を 1 サイクルとし，ギルテリチニブを 1 日 1 回経口投与し，中止基準のいずれかに該当するまで投与を継続した。ギルテリチニブは食事の 2 時間以上後または 1 時間以上前に服用することとした。次用量への移行は，Grade 2 の有害事象又は用量制限毒性（DLT）の発現状況を含む安全性評価に基づいて決定された。DLT 評価期間は，初回投与日（Day -2）から Cycle 1（最初の 28 日間投与）までの 30 日間とした。用量漸増コホートでは初回投与日（Day -2）及び投与開始 15 日目（Cycle 1 Day 15）に頻回採血を行い，薬物動態パラメータの算出を行った。252 例の患者が治験薬を 1 回以上投与され，このうち 251 例が薬物動態解析対象集団（PKAS）に含まれた。

薬物動態の結果

海外第 1/2 相試験［CL-0101］では，ギルテリチニブ 20～450 mg を 1 日 1 回投与したときの薬物動態を評価した（表 2.7.2- 6，表 2.7.2- 7）。単回投与及び反復投与後の t_{max} の中央値は 2～6 時間であった。臨床推奨用量である 120 mg では，反復投与時（Cycle 1 Day 15）の C_{max} の中央値は約 282 ng/mL（n = 3），AUC_{24} の中央値は約 6180 ng· h/mL（n = 3）であった。反復投与後の蓄積率（R_{ac}）（反復投与時と単回投与時の AUC_{24} の比）は最大 10 倍程度であり，R_{ac} を用いて推定した消失半減期（$t_{1/2}$）は，評価した用量範囲では 45～159 時間であった。ギルテリチニブの薬物濃度は，投与開始後 15 日目にはおおむね定常状態に達したと考えられた。

ギルテリチニブ単回投与時及び反復投与時の C_{max} 及び AUC_{24} の用量比例性を，20～450 mg の用量範囲でパワーモデルを用いて検討した。各パラメータの傾きの推定値はほぼ 1 であった。したがって，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すると考えられた（図 2.7.2- 4，表 2.7.2- 8）。

海外第 1/2 相試験［CL-0101］では，再発又は治療抵抗性の AML 患者を対象に，ギルテリチニブが CYP3A4 及び MATE1 の基質に及ぼす影響も検討した（2.7.2.2.5.1 海外第 1/2 相試験［CL-0101］）。

表 2.7.2- 6　　単回投与時（Day -2）のギルテリチニブの薬物動態パラメータ

Parameter Median (Min-Max)	**20 mg (N = 5)**	**40 mg (N = 3)**	**80 mg (N = 3)**	**120 mg (N = 3)**	**200 mg (N = 3)**	**300 mg (N = 3)**	**450 mg (N = 3) †**
C_{max} (ng/mL)							
Mean	28.13	24.98	75.29	136.7	168.2	204.3	207.6
(SD)	(21.49)	(14.58)	(25.22)	(94.37)	(45.34)	(136.4)	(51.81)
%CV	76.4	58.3	33.5	69.0	27.0	66.8	25.0
Median	23.70	16.89	71.46	85.66	149.0	136.5	215.7
Min – Max	7.46 - 64.5	16.3 - 41.8	52.2 - 102	78.9 - 246	136 - 220	115 - 361	152 - 255
t_{max} (h)							
Median	2.00	5.983	4.000	2.083	5.233	6.067	5.783
Min – Max	0.500 - 4.03)	3.97 - 24.0	4.00 - 4.08	2.00 - 3.83	4.00 - 5.97	4.08 - 24.1	4.08 - 5.92
AUC_{24} (ng·h/mL)							
Mean	302.1	360.0	1216	2480	3022	4163	3324 (221.1)
(SD)	(207.0)	(223.5)	(472.6)	(1972)	(843.6)	(3178)	6.7
%CV	68.5	62.1	38.9	79.5	27.9	76.3	3324
Median	262.2	314.9	995.3	1393	2538	2446	3168 - 3480
Min – Max	98.5 - 642	163 - 603	895 - 1759	1291 - 4756	2533 - 3997	2214 - 7830	

All patients who received at least 1 dose of study drug for whom sufficient plasma concentration data were available to facilitate derivation of at least 1 pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling was known.

† n = 3 except for AUC_{24} where n = 2.

Source: Study 2215-CL-0101 (5.3.5.2-1), Table 12.4.2.1.1

表 2.7.2- 7　　反復投与時（Cycle 1 Day 15）のギルテリチニブの薬物動態パラメータ

Parameter Median (Min-Max)	**20 mg (n = 4)†**	**40 mg (n = 3)‡**	**80 mg (n = 3)**	**120 mg (n = 3)**	**200 mg (n = 2)**	**300 mg (n = 3)**	**450 mg (n = 1)**
C_{max} (ng/mL)	45.57 (30.5-137)	105.6 (76.7-140)	396.3 (217-516)	282.0 (248-593)	1462 (886-2038)	1257 (1036-2282)	1528
AUC_{24} (ng•h/mL)	917.0 (540-2440)	2482 (2458-2505)	6234 (4108-10532)	6180 (4171-10477)	31428 (16288-46568)	28711 (22282-42022)	34768
t_{max} (h)	4.008 (4.00-6.00)	3.867 (0.500-6.00)	4.333 (4.00-4.42)	2.167 (1.95-5.75)	6.033 (6.00-6.07)	6.050 (4.08-6.07)	5.933
$t_{1/2}$ (h)	54.46 (49.4-82.6)	151.8 (60.5-243)	91.03 (60.0-107)	44.93 (27.5-65.1)	141.9 (98.4-185)	159.0 (80.7-187)	NC
R_{ac}	3.799 (3.50-5.48)	9.640 (4.16-15.1)	5.987 (4.13-6.97)	3.232 (2.20-4.44)	9.041 (6.43-11.7)	10.07 (5.37-11.7)	NC

All patients who received at least 1 dose of study drug for whom sufficient plasma concentration data are available to facilitate derivation of at least 1 pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling is known (Pharmacokinetics Analysis Set).

NC: Not Calculated

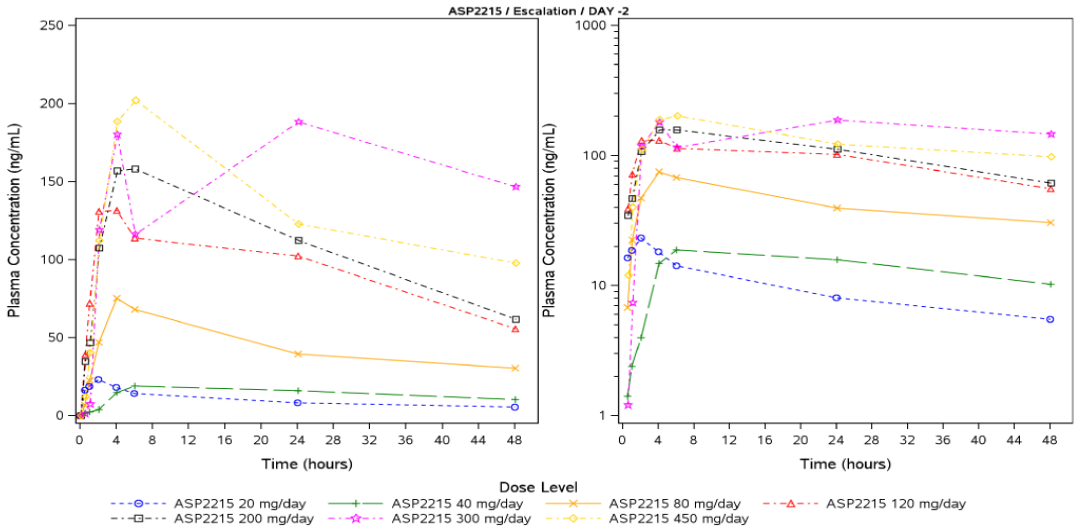
† n=3 for AUC_{24}, $t_{1/2}$, R_{ac}

‡ n=2 for AUC_{24}, $t_{1/2}$, R_{ac}

Patients are included in the dose group of the initial dose received prior to any dose increase or decrease.

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Table 12.4.2.1.1

図 2.7.2- 2　　単回投与時（Day -2）のギルテリチニブの平均血漿中薬物濃度推移（線形及び片対数プロット）（薬物動態解析対象集団）

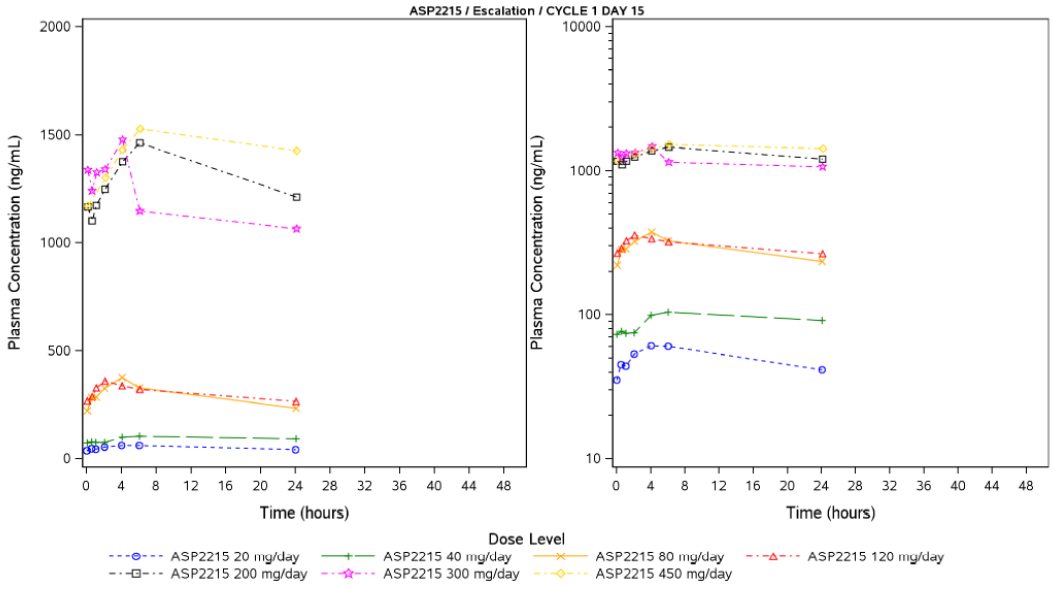


ASP2215: gilteritinib.

All patients who received at least 1 dose of study drug for whom sufficient plasma concentration data were available to facilitate derivation of at least 1 pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling is known.

Source: Study 2215-CL-0101 (5.3.5.2-1), Figure 12.4.1.2.1

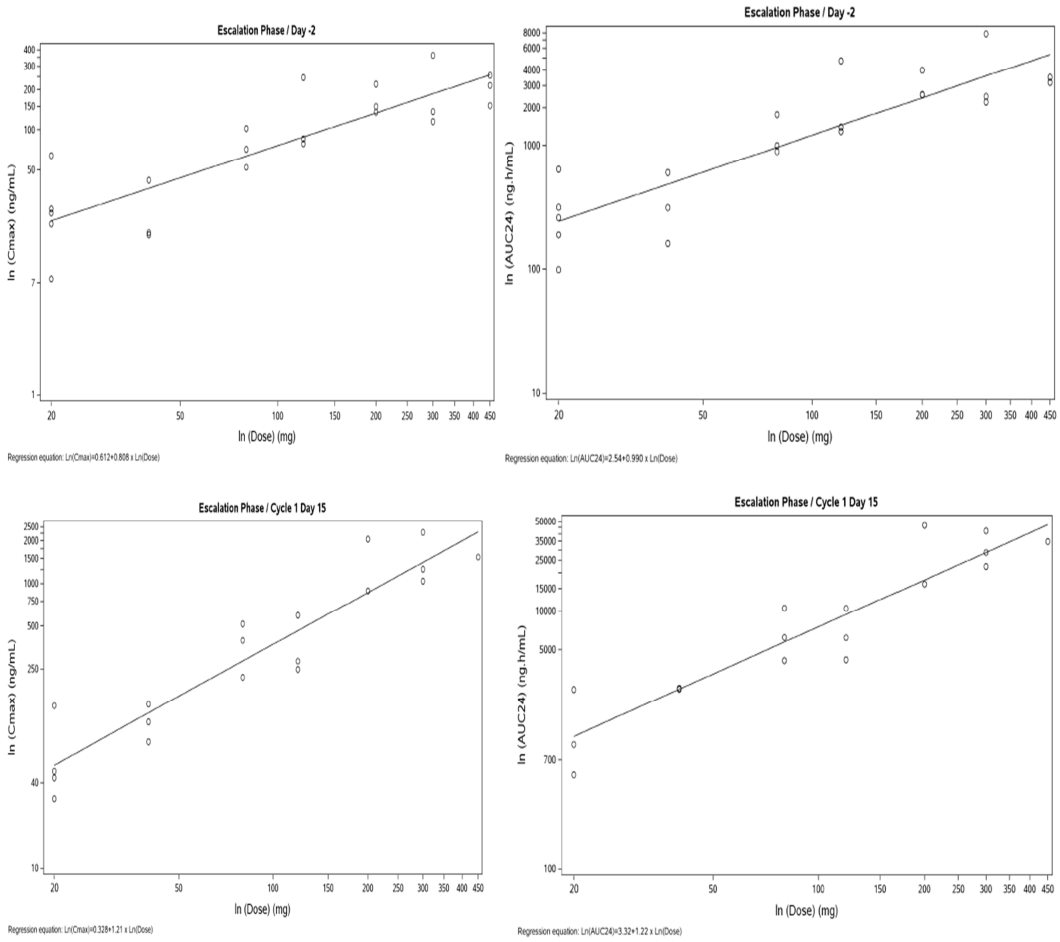
図 2.7.2- 3　　反復投与時（Cycle 1 Day 15）のギルテリチニブの平均血漿中薬物濃度推移（線形及び片対数プロット）（薬物動態解析対象集団）



All patients who received at least 1 dose of study drug for whom sufficient plasma concentration data were available to facilitate derivation of at least 1 pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling was known.

Source: Study 2215-CL-0101 (5.3.5.2-1), Figure 12.4.1.2.1

図 2.7.2- 4　再発又は治療抵抗性の AML 患者に単回投与（Day -2）及び反復投与（Cycle 1 Day 15）したときのギルテリチニブの C_{max} 及び AUC_{24} の用量比例性（PKAS）



All patients who received at least 1 dose of study drug for whom sufficient plasma concentration data were available to facilitate derivation of at least 1 pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling was known.

AML: acute myeloid leukemia.

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Figure 12.4.5

表 2.7.2- 8　再発又は治療抵抗性の AML 患者に投与したときのギルテリチニブの用量比例性の統計的検討（PKAS）

Visit	Parameter	Slope Estimate	90% CI
Day -2 (Single Dose)	AUC_{24} (ng•h/mL)	0.990	(0.788, 1.19)
	C_{max} (ng/mL)	0.808	(0.629, 0.988)
Cycle 1 Day 15 (Multiple Dose)	AUC_{24} (ng•h/mL)	1.22	(1.00, 1.43)
	C_{max} (ng/mL)	1.21	(1.02, 1.41)

All patients who received at least 1 dose of study drug for whom sufficient plasma concentration data were available to facilitate derivation of at least 1 pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling was known.

AML: acute myeloid leukemia.

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Table 12.4.3

2.7.2.2.3.1.2　国内第 1 相試験［CL-0102］（添付資料 5.3.5.2-2）

試験デザイン

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，ギルテリチニブを単回経口投与及び 1 日 1 回反復経口投与する非盲検，用量漸増試験であった。被験者の適格性を確認後，Day -2 に指定の用量を単回経口投与し，その後 2 日間（投与日を含む）の観察を行った。ギルテリチニブは食事の 2 時間以上後または 1 時間以上前に服用することとした。Cycle 1 以降は，ギルテリチニブを 1 日 1 回 28 日サイクルで, 中止基準のいずれかに該当するまで投与を継続した。開始用量は 20 mg/日とし，20 mg には少なくとも 1 例，以降の各用量（40，80，120，200 及び 300 mg）には少なくとも 3 例の被験者を組み入れることとした。本試験には 27 例が組み入れられ，24 例に治験薬が投与された。単回投与時（Day -2）及び投与開始 28 日目（Cycle 1 Day 28）に頻回採血を行い，薬物動態パラメータの算出を行った。治験薬を投与した 24 例全例が PKAS に含まれた。

薬物動態の結果

国内第 1 相試験［CL-0102］で得られた，単回投与時（Day -2）及び反復投与時（Cycle 1 Day 28）のギルテリチニブの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2- 9 及び表 2.7.2- 10 に示す。単回投与時及び反復投与時の t_{max} の中央値は 3～7 時間であった。用量 120 mg では, 反復投与時（Cycle 1 Day 28）の C_{max} の中央値は 680.23 ng/mL（n = 2），AUC_{tau} の中央値は 13463.35 ng·h/mL（n = 2）であった。反復投与後の蓄積率（R_{ac}）（反復投与時と単回投与時の AUC_{24} の比）は最大で約 8 倍程度であり，R_{ac} を用いて推定したギルテリチニブの消失半減期は 84～126 時間であった。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。

単回投与時（Day -2）及び反復投与時（Cycle 1 Day 28）のギルテリチニブの平均血漿中濃度推移を用量別に図 2.7.2- 5 及び図 2.7.2- 6 に示す。

表 2.7.2- 9　　単回投与時（Day -2）のギルテリチニブの用量別血漿中薬物動態パラメータ（PKAS）

Parameter **Statistic**	**20 mg** **(n = 1)**	**40 mg** **(n = 4)**	**80 mg** **(n = 4)**	**120 mg** **(n = 4)**	**200 mg** **(n = 9)**	**300 mg** **(n = 2)**
C_{max} (ng/mL)						
Mean	15.32	29.81	67.07	216.38	221.22	292.49
(SD)	(NA)	(13.56)	(26.02)	(167.00)	(97.05)	(NA)
%CV	NA	45.5	38.8	77.2	43.9	NA
Median	NA	31.17	65.58	165.83	209.94	292.49
Min, Max	NA, NA	12.34, 44.56	44.47, 92.64	75.44, 458.44	91.62, 403.11	170.40, 414.58
AUC_{24} (ng•h/mL)						
Mean	241.65	435.59	1047.54	3340.23	3595.61	5367.62
(SD)	(NA)	(167.16)	(574.97)	(2353.76)	(1463.99)	(NA)
%CV	NA	38.4	54.9	70.5	40.7	NA
Median	NA	492.41	1036.55	2742.81	3616.03	5367.62
Min, Max	NA, NA	192.64, 564.89	438.43, 1678.61	1183.55, 6691.76	1776.16, 6701.00	2810.75, 7924.49
t_{max} (h)						
Median	NA	4.01	4.03	3.03	5.92	6.93
Min, Max	NA, NA	3.88, 4.08	2.00, 9.93	1.93, 6.17	3.85, 10.00	3.88, 9.98

NA: not applicable.

Source: CL-0102 (5.3.5.2-2) Tables 12.4.2.1.1, 12.4.2.2.1, 12.4.2.3.1, 12.4.2.4.1, 12.4.2.5.1 and 12.4.2.6.1

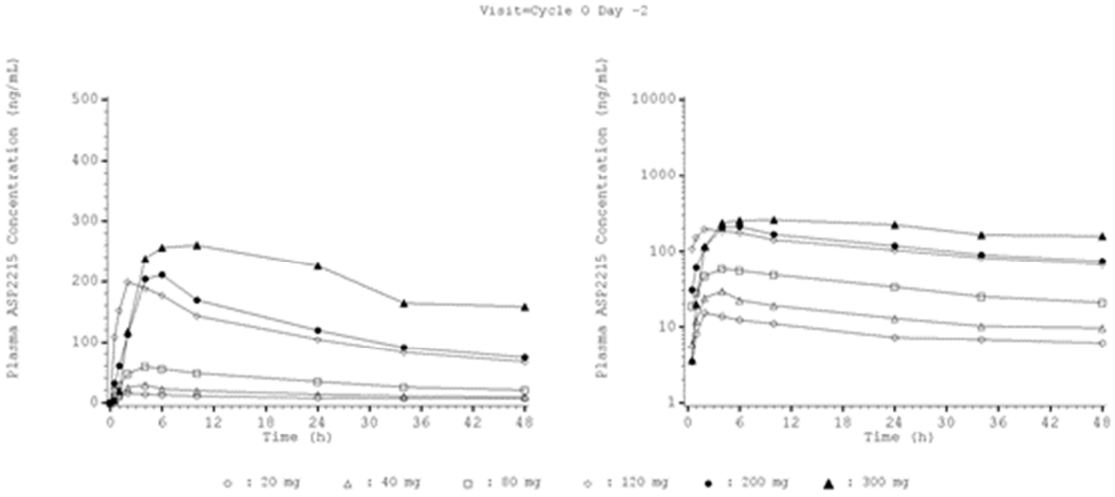
表 2.7.2- 10　反復投与時（Cycle 1 Day 28）のギルテリチニブの用量別血漿中薬物動態パラメータ（PKAS）

Parameter Statistic	**20 mg (n = 1)**	**40 mg (n = 3)**	**80 mg (n = 3)**	**120 mg (n = 2)**	**200 mg (n = 5)**
C_{max} (ng/mL)					
Mean	70.53	122.96	205.90	680.23	1016.28
(SD)	(NA)	(66.06)	(36.78)	(NA)	(295.23)
%CV	NA	53.7	17.9	NA	29.0
Median	NA	158.24	215.76	680.23	886.50
Min, Max	NA, NA	46.75, 163.88	165.20, 236.75	668.89, 691.57	837.54, 1538.03
AUC_{tau} (ng•h/mL)					
Mean	1345.53	2411.97	4142.27	13463.35	21573.86
(SD)	(NA)	(1181.65)	(738.07)	(NA)	(6230.86)
%CV	NA	49.0	17.8	NA	28.9
Median	NA	3092.77	4510.94	13463.35	19400.24
Min, Max	NA, NA	1047.52, 3095.63	3292.50, 4623.37	13151.21, 13775.49	16968.79, 32181.53
t_{max} (h)					
Median	NA	3.92	6.08	5.06	6.00
Min, Max	NA, NA	2.05, 3.95	1.93, 6.12	4.03, 6.08	3.98, 10.00
R_{ac} (AUC)					
Mean	5.57	5.86	5.97	7.97	8.10
(SD)	(NA)	(0.70)	(4.08)	(NA)	(3.69)
%CV	NA	11.9	68.4	NA	45.6
Median	NA	5.48	4.68	7.97	8.83
Min, Max	NA, NA	5.44, 6.67	2.69, 10.55	4.83, 11.11	3.89, 12.18
$t_{1/2}$ (h)					
Mean	84.04	88.93	90.65	124.09	126.23
(SD)	(NA)	(11.65)	(68.18)	(NA)	(61.54)
%CV	NA	13.1	75.2	NA	48.7
Median	NA	82.57	69.24	124.09	138.33
Min, Max	NA NA	81.86 102.38	35.74 166.97	71.79 176.40	55.95 194.22

NA: not applicable.

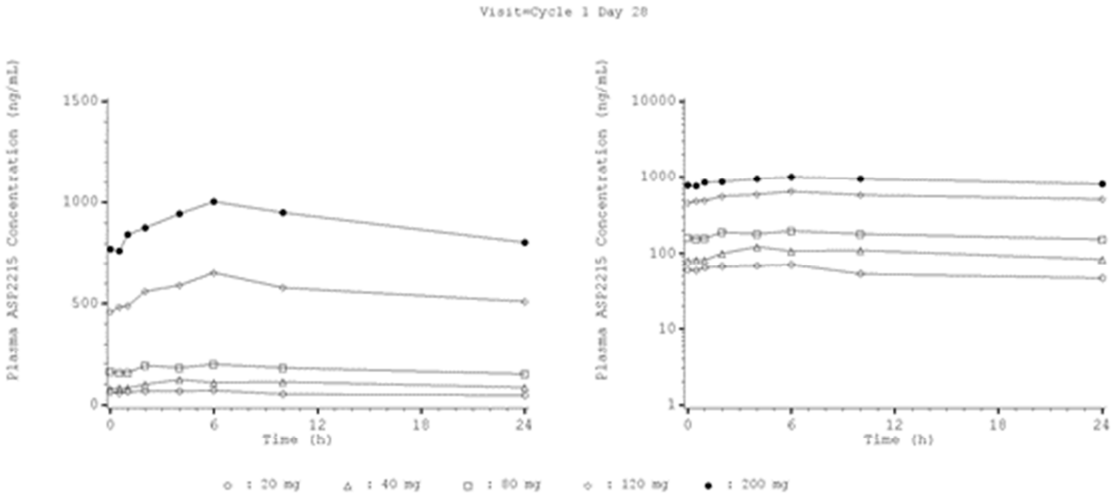
Source: CL-0102 (5.3.5.2-2) Tables 12.4.2.1.2, 12.4.2.2.2, 12.4.2.3.2, 12.4.2.4.2 and 12.4.2.5.2

図 2.7.2- 5　　単回投与時（Day -2）のギルテリチニブの平均血漿中薬物濃度推移（線形及び片対数プロット）（PKAS）



Source: CL-0102 (5.3.5.2-2) Figure 12.4.2.1

図 2.7.2- 6　　反復投与時（Cycle 1 Day 28）のギルテリチニブの平均血漿中薬物濃度推移（線形及び片対数プロット）（薬物動態解析対象集団）



Source: CL-0102 (5.3.5.2-2) Figure 12.4.2.2

C_{max} 及び AUC の用量比例性を，単回投与時（Day -2）では 20～300 mg 群及び 20～200 mg 群，反復投与時（Cycle 1 Day 28）では 20～200 mg 群について，パワーモデルを用いて検討した。反復投与時（Cycle 1 Day 28）の AUC_{tau} は，傾きの推定値の 95% CI 下限がわずかに 1 を上回ったものの，その他の変数では傾き推定値の 95% CI が 1 を含んでいた。したがって，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するものと考えられた（表 2.7.2- 11）。

表 2.7.2- 11　　ギルテリチニブの用量比例性の統計的検討（PKAS）

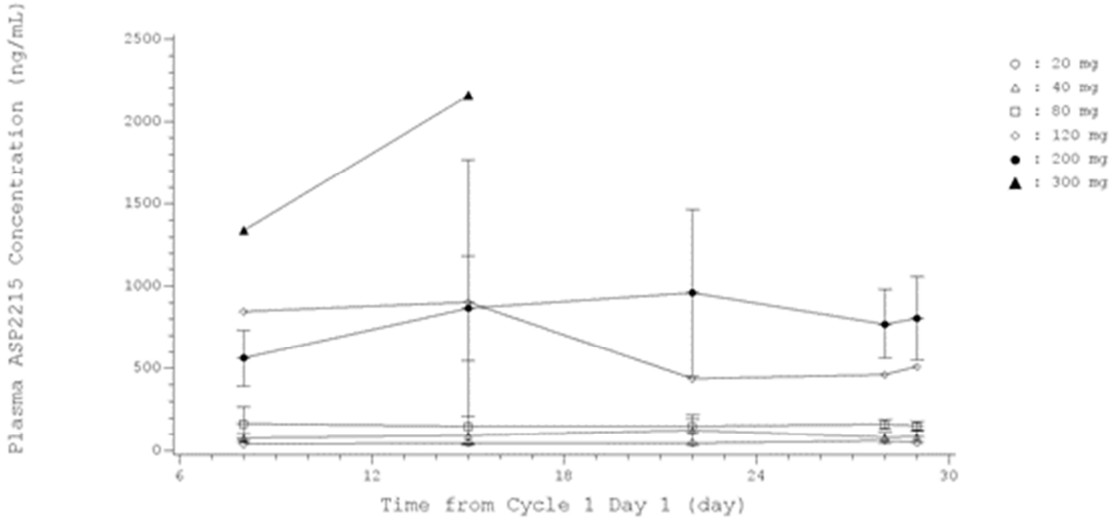
Dose Range	Parameter	Slope Estimate	95% CI of Slope
Day -2			
20 mg to 300 mg	AUC_{last} (ng•h/mL)	1.28	(0.978, 1.57)
	C_{max} (ng/mL)	1.19	(0.881, 1.49)
20 mg to 200 mg	AUC_{last} (ng•h/mL)	1.30	(0.974, 1.63)
	C_{max} (ng/mL)	1.24	(0.900, 1.57)
Cycle 1 Day 28			
20 mg to 200 mg	AUC_{tau} (ng•h/mL)	1.35	(1.04, 1.66)
	C_{max} (ng/mL)	1.31	(0.983, 1.65)

Source: CL-0102 (5.3.5.2-2) Table 12.4.5.1, 12.4.5.2

Cycle 1 Day 1 から Cycle 2 Day 1 までのギルテリチニブの平均トラフ濃度をプロットした結果，ギルテリチニブの血漿中濃度は Cycle 1 Day 15 にはおおむね定常状態に到達したと考えられた（図 2.7.2- 7）。

図 2.7.2- 7　　ギルテリチニブの平均トラフ血漿中濃度推移（PKAS）

Visit=Pre-dose



Standard deviation was not calculated nor displayed in case that the number of individuals per time point is less than 3.
Source: CL-0102 (5.3.5.2-2) Figure 12.4.1.3

単回投与時（Day -2）及び反復投与時（Cycle 1 Day 28）のギルテリチニブの尿中薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2- 12 に示す。ギルテリチニブの平均尿中未変化体排泄率（Ae_{48}%又は Ae_{tau}%）は，いずれの用量においても，単回投与時で 3.64%以下，反復投与時で 13.11%以下であった。単回投与時（Day -2）及び反復投与時（Cycle 1 Day 28）のいずれにおいても，平均 CL_r に明らかな用量依存性はみられなかった。

表 2.7.2- 12　単回投与時（Day -2）及び反復投与時（Cycle 1 Day 28）のギルテリチニブの尿中薬物動態パラメータ（PKAS）

Parameter Statistic	Day -2					
	20 mg (n = 1)	**40 mg (n = 4)**	**80 mg (n = 4)**	**120 mg (n = 4)**	**200 mg (n = 7)**	**300 mg (n = 2)**
Ae_{48} (mg)						
Mean (SD)	0.24 (NA)	0.56 (0.22)	2.63 (1.27)	3.48 (1.48)	7.28 (3.41)	10.88 (NA)
%CV	NA	39.6	48.2	42.6	46.8	NA
Median	NA	0.57	2.82	3.25	7.02	10.88
Min, Max	NA, NA	0.28, 0.80	0.94, 3.91	2.22, 5.21	2.90, 11.32	6.63, 15.12
Ae_{48}% (%)						
Mean (SD)	1.21 (NA)	1.39 (0.55)	3.28 (1.58)	2.90 (1.24)	3.64 (1.70)	3.63 (NA)
%CV	NA	39.6	48.2	42.6	46.8	NA
Median	NA	1.44	3.53	2.71	3.51	3.63
Min, Max	NA, NA	0.70, 1.99	1.17, 4.89	1.85, 4.34	1.45, 5.66	2.21, 5.04
CL_r (L/h)						
Mean (SD)	0.60 (NA)	0.99 (0.76)	1.63 (0.40)	0.79 (0.35)	1.40 (0.74)	1.19 (NA)
%CV	NA	76.3	24.5	44.3	52.6	NA
Median	NA	0.75	1.47	0.72	1.38	1.19
Min, Max	NA, NA	0.39, 2.07	1.35, 2.22	0.50, 1.22	0.41, 2.71	1.09, 1.29
Parameter Statistic	**Cycle 1 Day 28**					
	20 mg	**40 mg (n = 3)**	**80 mg (n = 2)**	**120 mg (n = 1)**	**200 mg (n = 2)**	**300 mg**
Ae_{tau} (mg)						
Mean (SD)	--	1.91 (0.51)	8.40 (NA)	6.08 (NA)	26.22 (NA)	--
%CV	--	26.6	NA	NA	NA	--
Median	--	2.09	8.40	NA	26.22	--
Min, Max	--	1.33, 2.29	6.31, 10.49	NA, NA	24.89, 27.56	--
Ae_{tau}% (%)						
Mean (SD)	--	4.77 (1.27)	10.50 (NA)	5.07 (NA)	13.11 (NA)	--
%CV	--	26.6	NA	NA	NA	--
Median	--	5.23	10.50	NA	13.11	--
Min, Max	--	3.33, 5.74	7.89, 13.11	NA, NA	12.45, 13.78	--
CL_r (L/h)						
Mean (SD)	--	1.06 (0.83)	1.85 (NA)	0.46 (NA)	1.18 (NA)	--
%CV	--	78.5	NA	NA	NA	--
Median	--	0.74	1.85	NA	1.18	--
Min, Max	--	0.43, 2.00	1.37, 2.32	NA, NA	0.77, 1.58	--

--: no data; NA: not applicable.

Source: CL-0102 (5.3.5.2-2) Tables 12.4.4.1.1, 12.4.4.1.2, 12.4.4.2.1, 12.4.4.2.2, 12.4.4.3.1, 12.4.4.3.2, 12.4.4.4.1, 12.4.4.4.2, 12.4.4.5.1, 12.4.4.5.2, 12.4.4.6.1 and 12.4.4.6.2

2.7.2.2.3.2　AML 以外の疾患を対象とした試験

2.7.2.2.3.2.1　NSCLC 患者を対象としたエルロチニブ併用試験［CL-5101］（参考資料）

試験デザイン

NSCLC 患者を対象としたエルロチニブ併用試験［CL-5101］は，EGFR チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）に耐性を獲得した EGFR 活性化遺伝子変異陽性（EGFRm+）の進行性 NSCLC 患者を対象に，ギルテリチニブをエルロチニブと併用投与する第 1b/2 相，非盲検試験であった。患者に，

ギルテリチニブ 120 mg（ASP2215 錠 40 mg を 3 錠）又は 80 mg（ASP2215 錠 40 mg を 2 錠）をエルロチニブ 150 mg（150 mg を 1 錠）とともに 1 日 1 回経口投与し，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。本試験の第 1b 相には 10 例が組み入れられ，10 例全例が PKAS に含まれた。

薬物動態の結果

単回投与時及び反復投与時のギルテリチニブの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2- 13 に示す。単回投与時及び反復投与時の t_{max} は約 2～6 時間であった。80 mg 単回投与時（Cycle 1 Day 1）と比較して，80 mg 反復投与時（Cycle 1 Day 28）には C_{max} は 2～4 倍，AUC_{24} は 2～6 倍増加した。120 mg コホートでは，単回投与時及び反復投与時の薬物動態パラメータを推定するのに十分なデータが得られた 1 例において，ギルテリチニブの蓄積がみられた。

表 2.7.2- 13　NSCLC 患者にギルテリチニブ 80 mg + エルロチニブ 150 mg を単回投与及び反復投与したときのギルテリチニブの血漿中薬物動態パラメータ（PKAS）

Parameter	**Gilteritinib 80 mg + Erlotinib 150 mg Cycle 1 Day 1**	**Gilteritinib 80 mg + Erlotinib 150 mg Cycle 1 Day 28**
AUC_{24} (ng•h /mL)	**N = 7**	**N = 3**
Mean (SD)	1890 (686)	8342 (3023)
%CV	36.4	36.2
Median	1765	8501
Min – Max	870 – 2736	5242 – 11283
GM	1762	7952
C_{max} (ng/mL)	**N = 7**	**N = 3**
Mean (SD)	119 (47.7)	408 (136.6)
%CV	40.0	33.5
Median	116	402
Min – Max	47.7 – 186	275 – 548
GM	110	393
t_{max} (h)	**N = 7**	**N = 3**
Median	4.05	4.00
Min – Max	1.93 – 4.18	3.98 – 5.80

All patients who received at least 1 dose of study drugs for whom sufficient plasma concentration data were available to facilitate derivation of at least 1 pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling was known.

AUC_{24}: area under the concentration-time curve at 24 hours; C_{max}: maximum concentration; %CV: percentage coefficient of variance; GM: geometric mean; Max: maximum; Min: minimum; t_{max}: time after dosing when C_{max} occurs

Source: CL-5101 (5.3.5.4-1) Table 12.4.2.1

反復投与時のエルロチニブ及びその代謝物 OSI-420 の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2- 14 に示す。エルロチニブ及び OSI-420 の t_{max} の中央値はともに 2 時間であった。

表 2.7.2- 14　NSCLC 患者にギルテリチニブ 80 mg + エルロチニブ 150 mg を反復投与（Cycle 1 Day 28）したときのエルロチニブ及び OSI-420 の血漿中薬物動態パラメータ（PKAS）

Parameter	Erlotinib	OSI-420
AUC_{24} (ng•h/mL)	**N = 3**	**N = 3**
Mean (SD)	54100 (23000)	12000 (9782)
%CV	42.5	81.7
Median	42500	7110
Min – Max	39200 – 80500	5581 – 23200
GM	51200	9735
C_{max} (ng/mL)	**N = 3**	**N = 3**
Mean (SD)	3160 (314)	611.3 (373)
%CV	9.90	61.0
Median	3020	433
Min – Max	2940 – 3520	361 – 1040
GM	3150	546
t_{max} (h)	**N = 3**	**N = 3**
Median	2.00	2.00
Min – Max	1.90 – 4.00	1.90 – 24.0

All patients who received at least 1 dose of study drugs for whom sufficient plasma concentration data were available to facilitate derivation of at least 1 pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling was known.

AUC_{24}: area under the concentration-time curve at 24 hours; C_{max}: maximum concentration; %CV: percentage coefficient of variance; GM: geometric mean; Max: maximum; Min: minimum; t_{max}: time after dosing when C_{max} occurs

Source: CL-5101 (5.3.5.4-1) Table 12.4.2.2, 12.4.2.3

2.7.2.2.3.2.2　マスバランス試験［CL-0105］（添付資料 5.3.3.2-1）

試験デザイン

マスバランス試験［CL-0105］は，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，その程度について検討することを目的に実施された試験である。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，投与開始 15 日目に ^{14}C-ギルテリチニブを空腹時単回経口投与したときの薬物動態を検討した。6 例の被験者が試験に組み入れられ，5 例が ^{14}C-ギルテリチニブの投与を受け，マスバランスの評価に用いられた。投与開始 15 日目に 5 例のうち 2 例は ^{14}C-ギルテリチニブを含むギルテリチニブ 240 mg の投与を，残りの 3 例はギルテリチニブ 120 mg の投与を受けた。第 16 日目以降もギルテリチニブ 120 mg の投与は継続され，第 47 日まで継続された。被験者は投与開始 29 日目（^{14}C-ギルテリチニブ投与後 14 日目）に退院し，入院期間終了後（投与開始 30 日目以降）は，来院時にのみ試料の回収を行った。そのため，^{14}C-ギルテリチニブの累積排泄量の評価においては，実測値に基づく累積値と退院期間中の排泄量について補間した値を示す。更に，血漿中未変化体及び代謝物（M10，M16 及び M17）濃度の測定を行った。

薬物動態結果

血漿中ギルテリチニブ濃度，血漿中放射能濃度及び血液中放射能濃度に基づいて算出された薬物動態パラメータを表 2.7.2- 15 に示した。^{14}C-ギルテリチニブ投与後の放射能に基づく血液中/血漿中濃度の比は 0.791 から 1.38，AUC として 0.851 から 1.361 であった（表 2.7.2- 16）。これらの結果から，ギルテリチニブは血漿から血球への移行は高くないものと推察された。

表 2.7.2- 15　血液中及び血漿中のギルテリチニブ及び ^{14}C-放射能に基づく薬物動態パラメータ（PKAS）

Parameter Statistic	Gilteritinib		[^{14}C]-Radioactivity in Plasma		[^{14}C]-Radioactivity in Whole Blood	
	120 mg (n = 2)	240 mg (n = 2)	120 mg (n = 2)	240 mg (n = 2)	120 mg (n = 2)	240 mg (n = 2)
AUC_{tau} (ng•h/mL or ng•h-eq/mL) †						
Mean (SD)	13463 (8776)	-	5710 (4148)	4781 (1138)	4856 (3518)	6290 (265.1)
%CV	65.2		72.6	23.8	72.4	4.2
Median	13463		5710	4781	4856	6290
Min – Max	7257 – 19668		2777 – 8643	3976 – 5585	2369 – 7344	6103 – 6478
C_{max} (ng/mL)						
Mean (SD)	721.5 (478.7)	583.0 (28.3)	339.0 (275.8)	264.5 (84.15)	306.0 (199.4)	310.0 (26.87)
%CV	66.3	4.9	81.3	31.8	65.2	8.7
Median	721.5	583.0	339.0	264.5	306.0	310.0
Min – Max	383 – 1060	563 – 603	144 – 534	205 – 324	165 – 447	291 – 329
t_{max} (h)						
Median	2.490	3.520	3.000	3.020	3.000	5.500
Min - Max	1.98 – 3.00	3.02 – 4.02	3.00 – 3.00	2.02 – 4.02	3.00 – 3.00	3.02 – 7.98
CL/F (L/h)						
Mean (SD)	11.34 (7.343)	-	-	7.744 (1.046)	-	-
%CV	64.7			13.5		
Median	11.34			7.744		
Min – Max	6.15 – 16.54			7.00 – 8.48		

The pharmacokinetic analysis set consisted of the subset of the safety analysis set for which concentration data were available to facilitate derivation of at least 1 primary pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling was known.

-: not evaluable; CV: coefficient of variation; Max: maximum; Min: minimum.

†AUC_{tau} = AUC over 24-hour postdose period on day 15.

Source: CL-0105 (5.3.3.2-1) Tables 12.4.2.1.1, 12.4.2.3 and 12.4.2.4

表 2.7.2- 16　　^{14}C-放射能に基づく血液中/血漿中曝露量（AUC_{tau}）の比（PKAS）

Parameter Statistic	[^{14}C]-Radioactivity	
	120 mg (n = 2)	240 mg (n = 2)
$(AUC_{tau})_{blood}/(AUC_{tau})_{plasma}$		
Mean (SD)	0.8514 (0.002383)	1.361 (0.3793)
%CV	0.3	27.9
Median	0.8514	1.361
Min - Max	0.850 – 0.853	1.09 – 1.63

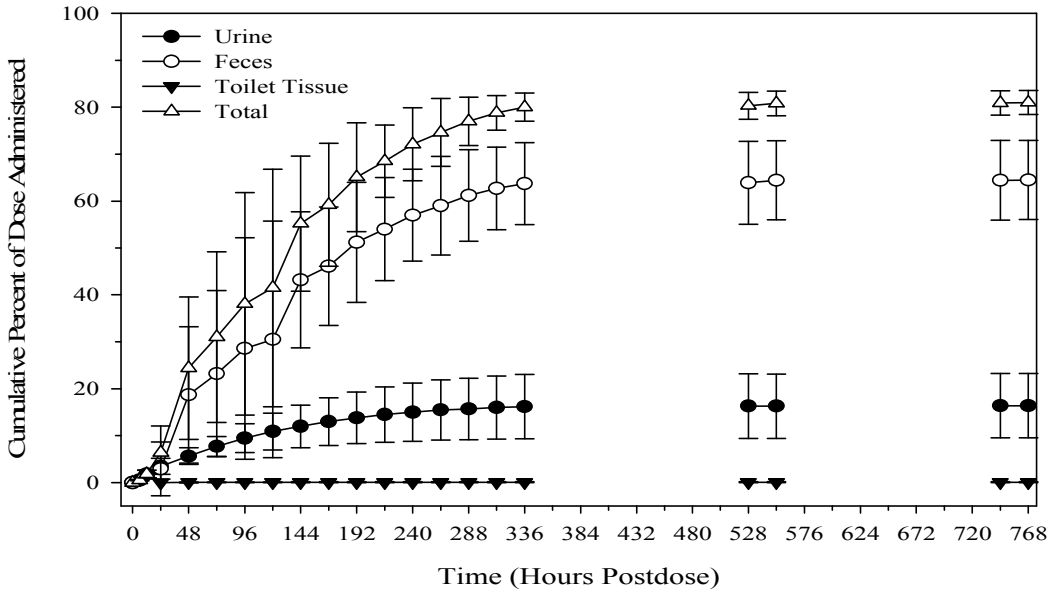
The pharmacokinetic analysis set consisted of the subset of the safety analysis set for which concentration data were available to facilitate derivation of at least 1 primary pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling was known.

CV: coefficient of variation; GM: geometric mean; Max: maximum; Min: minimum.

Source: CL-0105 (5.3.3.2-1) Table 12.4.2.5

^{14}C-ギルテリチニブ投与後の尿, 糞及びトイレットペーパー中の放射能排泄率の累積プロファイルを図 2.7.2- 8 及び図 2.7.2- 9 に示した。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。トイレットペーパーから回収された投与放射能量は投与量の約 0.1%未満であった。これらの結果から，尿中排泄はギルテリチニブの排泄において主要な排泄経路ではないことが示唆された。

図 2.7.2- 8　　ギルテリチニブの累積尿中及び糞中その他に対する放射能排泄量の時間濃度推移（PKAS）（補間なし）

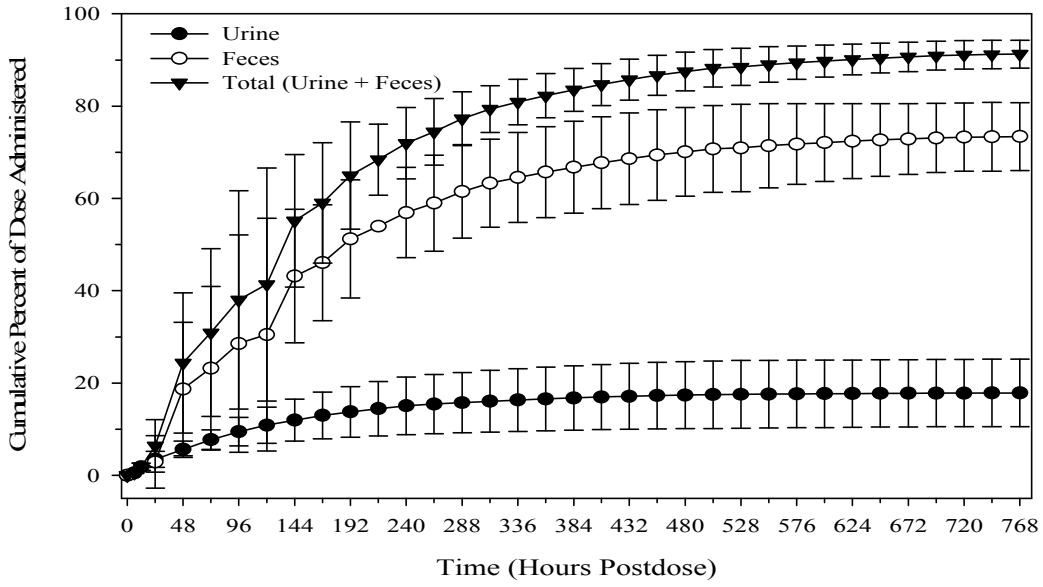


Noninterpolated

The pharmacokinetic analysis set consisted of the subset of the safety analysis set for which concentration data were available to facilitate derivation of at least 1 primary pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling was known.

Source: CL-0105 (5.3.3.2-1) Appendix 13.3(Covance Radioanalysis Report) Figure 2

図 2.7.2- 9　　ギルテリチニブの累積尿中及び糞中その他に対する放射能排泄量の時間濃度推移（PKAS）（補間あり）



Interpolated

The pharmacokinetic analysis set consisted of the subset of the safety analysis set for which concentration data were available to facilitate derivation of at least 1 primary pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling was known.

Source: CL-0105 (5.3.3.2-1) Appendix 13.3(Covance Radioanalysis Report) Figure 2.

表 2.7.2- 17　　累積尿中及び糞中放射能排泄量（PKAS）

	Mean %Dose		Overall Mean Recovery (%Dose)	
	Noninterpolated	**Interpolated**	**Noninterpolated**	**Interpolated**
Urine	16.4	17.9	80.9	91.3
Feces	64.5	73.4		

The pharmacokinetic analysis set consisted of the subset of the safety analysis set for which concentration data were available to facilitate derivation of at least 1 primary pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling was known.

NA: not applicable.

Source: CL-0105 (5.3.3.2-1) Appendix 13.3(Covance Radioanalysis Report) Tables 6 and 7

本試験で得られた血漿検体を用いて，ギルテリチニブの代謝物である M10，M16 及び M17 の血漿中濃度を測定した。代謝物の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2- 18 に示す。これらの代謝物の曝露量（AUC_{24}）はいずれも未変化体に比べて 10%未満であった。

表 2.7.2- 18　　代謝物の薬物動態パラメータ（PKAS）

Parameter Statistic	M16 120 mg (n = 2)	M16 240 mg (n = 2)	M17 120 mg (n = 2)	M17 240 mg (n = 2)	M10 120 mg (n = 2)	M10 240 mg (n = 2)
C_{max} (ng/mL)						
Mean (SD)	47.45 (35.99)	34.15(0.07071)	44.50(28.85)	35.10(7.778)	62.35(47.59)	33.05(2.899)
GM	40.05	34.15	39.55	34.67	52.49	32.99
%CV	75.9	0.2	64.8	22.2	76.3	8.8
Median	47.45	34.15	44.50	35.10	62.35	33.05
Min - Max	22.0 – 72.9	34.1 – 34.2	24.1 – 64.9	29.6 – 40.6	28.7 – 96.0	31.05 –32.99
t_{max} (h)						
Median	1.500	3.045	1.500	18.14	2.490	2.275
Min - Max	0 – 3.00	2.07 – 4.02	0 – 3.00	12.3 – 24.0	1.98 – 3.00	0.530 – 4.02
AUC_{24} (ng•h/mL)†						
Mean (SD)	1049 (816.4)	770‡	976.5(674.6)	682‡	1086 (806.9)	414‡
GM	875.8	NA	852.1	NA	924.5	NA
%CV	77.8	NA	69.1	NA	74.3	NA
Median	1049	NA	976.5	NA	1086	NA
Min - Max	472 – 1626	NA	499 – 1454	NA	516 - 1657	NA
Metabolite-to-Parent Ratio						
n	3		3		3	
Mean (SD)	0.08807 (0.010604)		0.08338 (0.003626)		0.06734 (0.02243)	
GM	0.08762		0.08333		0.06454	
%CV	12.1		4.3		33.3	
Median	0.09074		0.08154		0.07294	
Min - Max	0.0763 – 0.0971		0.0810 – 0.0876		0.0426 – 0.0864	

The pharmacokinetic analysis set consisted of the subset of the safety analysis set for which concentration data were available to facilitate derivation of at least 1 primary pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling was known.

CV: coefficient of variation; GM: geometric mean; Max: maximum; Min: minimum; NA: not applicable.

†AUC_{24} = AUC_{tau}

‡n = 1

Source: CL-0105 (5.3.3.2-1) Table 12.4.2.1.3

安全性の結果

本試験における安全性の結果の概要は 2.7.6.3 マスバランス試験［CL-0105］に示す。

2.7.2.2.4　内因性要因

2.7.2.2.4.1　肝機能障害患者試験［CL-0106］（添付資料 5.3.3.3-1）

試験デザイン

肝機能障害患者試験[CL-0106]は, 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, 安全性及び忍容性に及ぼす影響を検討する第 1 相試験であった。血漿サンプルから単回投与時の薬物動態データを得て，軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類で 5～6 点）8 例，中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類で 7～9 点）8 例及び肝機能正常健康被験者 8 例にギルテリチニブ 10 mg を単回投与したときの薬物動態を比較した。

薬物動態の結果

肝機能別のギルテリチニブの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2- 19 に示す。

ギルテリチニブの平均曝露量（AUC_{inf}）は，肝機能障害の重症度に伴って減少した。肝機能正常者の AUC_{inf} と比較して，肝機能障害患者の平均 AUC_{inf} は軽度肝機能障害患者で 22%，中等度肝機能障害患者で 35%減少した。平均 C_{max} は，肝機能正常者と軽度肝機能障害患者で大差なかったが，中等度肝機能障害患者では平均 C_{max} が約 14%低下した。

ギルテリチニブの見かけのクリアランスは肝機能障害の重症度に伴って上昇し，平均値は肝機能正常者で 19.9 L/h，中等度肝機能障害患者で 34.5 L/h であった。見かけのクリアランスの上昇に対応して分布容積も増加し，平均値は肝機能正常者で 3340 L，中等度肝機能障害患者で 5090 L であった。

ギルテリチニブの消失半減期（平均値）は，肝機能正常者で 116 時間，軽度及び中等度の肝機能障害患者でそれぞれ 126 時間，112 時間であった。ギルテリチニブの薬物動態パラメータの個体間変動は約 10%～50%であった。

表 2.7.2- 19　軽度肝機能障害患者，中等度肝機能障害患者及び肝機能正常者のギルテリチニブの血漿中薬物動態パラメータの要約（PKAS）

Parameter	Statistic	10 mg ASP2215		
		Mild (Group 1) (n = 8)	Moderate (Group 2) (n = 8)	Normal (Group 3) (n = 8)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	Mean	425	351	542
	SD	108	152	167
	%CV	25.5	43.2	30.9
	Median	431	355	513
	Min – Max	231 – 560	155 – 577	364 – 866
C_{max} (ng/mL)	Mean	8.10	6.40	7.48
	SD	2.67	2.47	2.23
	%CV	32.9	38.6	29.8
	Median	8.17	6.30	6.97
	Min – Max	4.14 – 11.5	2.25 – 9.88	4.67 – 10.7
CL/F (L/h)	Mean	25.3	34.5	19.9
	SD	8.19	16.9	5.51
	%CV	32.4	48.9	27.7
	Median	23.2	28.4	19.6
	Min – Max	17.9 – 43.4	17.3 – 64.6	11.6 – 27.5
t_{max} (h)	Mean	3.75	2.88	4.63
	SD	2.54	2.22	2.07
	%CV	NA	NA	NA
	Median	4.50	2.00	6.00
	Min – Max	0.50 – 6.00	0.50 – 6.00	1.00 – 6.00
$t_{1/2}$ (h)	Mean	126	112	116
	SD	19.2	31.9	12.3
	%CV†	15.2	28.5	10.6
	Median	126	116	115
	Min – Max	105 – 159	69.3 – 161	98.0 – 136
V_z/F (L)	Mean	4520	5090	3340
	SD	1310	1680	977
	%CV	29.0	33.0	29.2
	Median	3960	4850	3470
	Min – Max	3520 – 7300	3350 – 7910	1910 – 4700

The pharmacokinetic analysis set consisted of the subset of the safety analysis set for which concentration data were available to facilitate derivation of at least 1 primary pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling was known.

CV: coefficient of variation; Min: minimum; Max: maximum; NA: not applicable

† Values not available in the End of Text Tables, Listings and Figures; calculated using the formula 100 × (SD/Mean)

Source: CL-0106 (5.3.3.3-1) Table 12.4.2.1

ギルテリチニブは血漿蛋白（主にアルブミン）と中程度に結合する。ギルテリチニブの非結合型分率（f_u）を測定した結果，ギルテリチニブの蛋白結合率は 90%を上回っていた。非結合型ギルテリチニブの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2- 20 に示す。

ギルテリチニブの平均 f_u は，肝機能正常者と比較して，軽度及び中等度の肝機能障害患者で高く，中等度肝機能障害患者（f_u=0.0865）では肝機能正常者（f_u=0.0572）より上昇した。蛋白結合率で補正して得た非結合型ギルテリチニブの曝露量の群間差は補正前に比べ小さかった。非結合

型ギルテリチニブの薬物動態パラメータの個体間変動は全約 30%～60%であり，中等度肝機能障害患者での個体間変動が大きかった。

表 2.7.2- 20　軽度肝機能障害患者，中等度肝機能障害患者及び肝機能正常者の非結合型ギルテリチニブの血漿中薬物動態パラメータの要約（PKAS）

Parameter	Statistic	10 mg Gilteritinib		
		Mild (Group 1) (n = 8)	Moderate (Group 2) (n = 8)	Normal (Group 3) (n = 8)
f_u	Mean	0.0640	0.0865	0.0572
	SD	0.00546	0.0297	0.00610
	%CV	8.5	34.4	10.7
	Median	0.0626	0.0874	0.0562
	Min – Max	0.0583 – 0.0737	0.0476 – 0.135	0.0489 – 0.0670
$AUC_{inf,u}$ (ng•h/mL)	Mean	27.2	29.8	31.0
	SD	7.49	17.6	10.8
	%CV	27.5	59.1	34.8
	Median	28.5	21.6	27.5
	Min – Max	15.0 – 35.4	15.3 – 66.5	21.8 – 55.3
$C_{max,u}$ (ng/mL)	Mean	0.518	0.520	0.429
	SD	0.177	0.198	0.138
	%CV	34.1	38.2	32.2
	Median	0.488	0.531	0.409
	Min – Max	0.269 – 0.715	0.223 – 0.806	0.228 – 0.668
CL_u/F (L/h)	Mean	398	423	349
	SD	132	185	90.4
	%CV	33.1	43.7	25.9
	Median	358	463	363
	Min – Max	283 – 666	150 – 652	181 – 458
$V_{z,u}/F$ (L)	Mean	70900	61500	58500
	SD	20500	16500	15500
	%CV	28.9	26.8	26.4
	Median	67000	60400	62400
	Min – Max	47800 – 112000	35000 – 80900	29900 – 74900

The pharmacokinetic analysis set consisted of the subset of the safety analysis set for which concentration data were available to facilitate derivation of at least 1 primary pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling was known.

CV: coefficient of variation, Max: maximum; Min: minimum

Source: CL-0106 (5.3.3.3-1) Table 12.4.2.2

肝機能障害がギルテリチニブ及び非結合型ギルテリチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討した結果を表 2.7.2- 21 に示す。ギルテリチニブの C_{max} 及び AUC には軽度及び中等度の肝機能障害患者と肝機能正常者で差がみられたものの，蛋白結合率で補正した曝露パラメータを比較したところ，肝機能正常者と比較して，軽度及び中等度の肝機能障害患者では $AUC_{inf,u}$ の最小二乗幾何平均比は約 88%，$C_{max,u}$ の最小二乗幾何平均比は約 120%となった。

表 2.7.2- 21　肝機能障害がギルテリチニブ及び非結合型ギルテリチニブの薬物動態に及ぼす影響（PKAS）

Parameter	Hepatic Function Group	n	Geometric LS Mean†		Ratio (%) Impaired/Normal‡		90% CI of Ratio(%)‡	
			Total	Unbound	Total	Unbound	Total	Unbound
AUC_{inf} (h•ng/mL)	Mild (Group 1)	8	433.3	27.53	78.88	88.42	(61.10, 101.83)	(65.92, 118.61)
	Moderate (Group 2)	8	337.4	27.54	61.43	88.48	(47.59, 79.30)	(65.97, 118.69)
	Normal (Group 3)	8	549.3	31.13	NA	NA	NA	NA
AUC_{480} (h•ng/mL)	Mild (Group 1)	8	408.4	25.95	78.13	87.59	(60.78, 100.44)	(65.89, 116.43)
	Moderate (Group 2)	8	316.5	25.84	60.55	87.21	(47.10, 77.84)	(65.61, 115.93)
	Normal (Group 3)	8	522.7	29.62	NA	NA	NA	NA
C_{max} (ng/mL)	Mild (Group 1)	8	8.140	0.5171	106.59	119.49	(82.09, 138.39)	(91.25, 156.46)
	Moderate (Group 2)	8	6.242	0.5095	81.73	117.72	(62.95, 106.12)	(89.90, 154.15)
	Normal (Group 3)	8	7.637	0.4328	NA	NA	NA	NA

The pharmacokinetic analysis set consisted of the subset of the safety analysis set for which concentration data were available to facilitate derivation of at least 1 primary pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling was known.

An analysis of covariance was performed on natural log-transformed pharmacokinetic parameters with hepatic function group as a factor and sex as covariate.

CI: confidence interval; LS: least squares; NA: not applicable

† The exponentiated value of the least squares mean based on natural log-transformed data.

‡ Ratios and confidence limits were transformed back to raw units by exponentiating and expressed as a percent.

Source: CL-0106 (5.3.3.3-1) Table 12.4.3.2

安全性の結果

本試験における安全性の結果の概要は 2.7.6.4 肝機能障害患者試験［CL-0106］に示す。

2.7.2.2.5　外因性要因

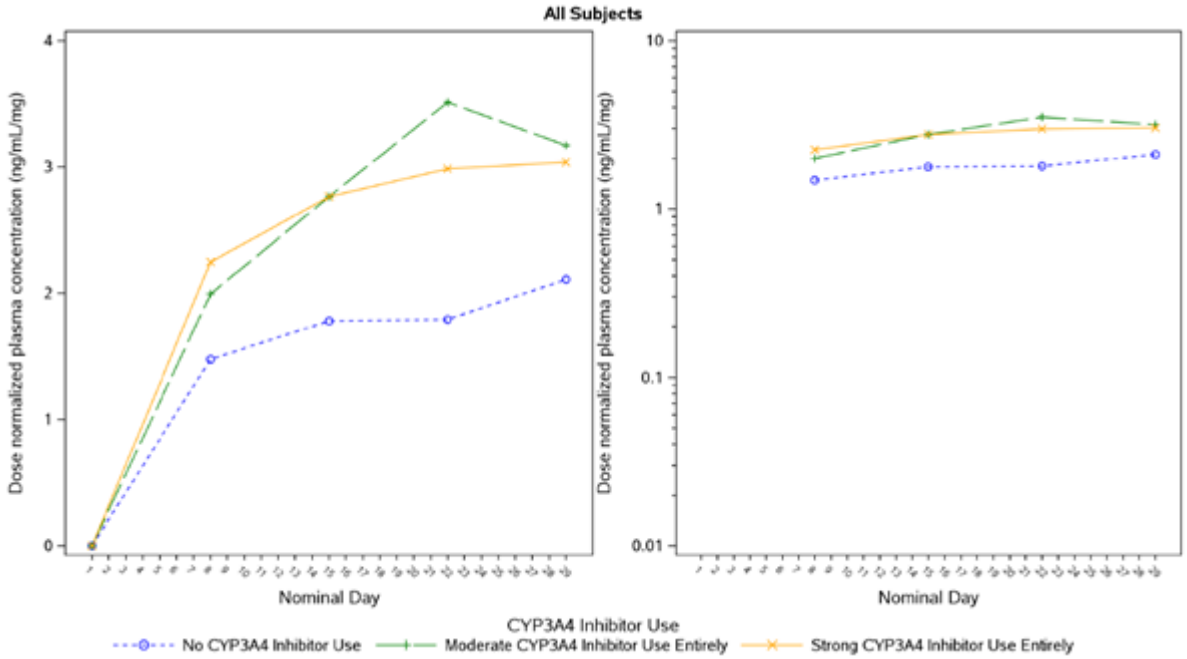
2.7.2.2.5.1　海外第 1/2 相試験［CL-0101］（添付資料 5.3.5.2-1）

2.7.2.2.5.1.1　CYP3A4 阻害剤がギルテリチニブの薬物動態に及ぼす影響

再発又は治療抵抗性の AML 患者を対象に，強力な CYP3A4 阻害薬であるボリコナゾールが CYP3A4 基質であるギルテリチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討する予定であったが，十分なデータが得られず（ギルテリチニブの単独投与時及びボリコナゾール併用時のギルテリチニブの薬物動態を推定するのに十分なデータが得られたのは 1 例のみ），ボリコナゾール併用時と非併用時のギルテリチニブの薬物動態を比較検討することはできなかった。

一方，本試験の組み入れ患者の約 70%が強力な CYP3A4 阻害薬（ボリコナゾール又は posaconazole）又は中程度の CYP3A4 阻害薬（フルコナゾール）を併用していたことから，ギルテリチニブのトラフ濃度データを，CYP3A4 阻害薬の併用状況別（CYP3A4 阻害薬なし，中程度の CYP3A4 阻害薬，強力な CYP3A4 阻害薬）に分類し，強力又は中程度の CYP3A4 阻害薬がギルテリチニブの曝露に及ぼす影響について探索的な解析を実施した。投与量で補正した Day -2 から Cycle 2 Day 1 までのギルテリチニブの血漿中濃度の推移を図 2.7.2- 10 に示す。ギルテリチニブを中程度又は強力な CYP3A4 阻害薬と併用すると，併用しなかった患者と比べてギルテリチニブの曝露量が増加する傾向が示されたものの，増加の程度は 2 倍未満であった。更に，CYP3A4 阻害薬の併用の有無別に分類した治験薬と関連する安全性データを検討した結果，中程度又は強力な CYP3A4 阻害薬を併用した患者と併用しなかった患者で有害事象の発現割合に差はみられなかった（5.3.5.2-1 治験総括報告書参照）。

図 2.7.2- 10　投与量で補正した CYP3A 阻害薬併用状況別のギルテリチニブの血漿中トラフ濃度推移（Day -2～Cycle 2 Day 1）（PKAS）



All patients who received at least 1 dose of study drug for whom sufficient plasma concentration data were available to facilitate derivation of at least 1 pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling was known

CYP3A: cytochrome P450 3A

CYP3A inhibitor use = Data from patients who received any concomitant medication that was a CYP3A inhibitor between day -2 and cycle 2 day 1

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Table 12.4.1.1.5, Figure 12.4.3.9

2.7.2.2.5.1.2 ギルテリチニブが CYP3A4 基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響

再発又は治療抵抗性の AML 患者を対象に，ギルテリチニブが CYP3A4 基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を検討した。ギルテリチニブ（300 mg）の連日投与を Cycle 1 Day 1 に開始し，ミダゾラム（2 mg）を Day -1 及び Cycle 1 Day 15 に単回経口投与した。本コホートの 16 例が PKAS の対象となり，9 例が Day -1 及び Cycle 1 Day 15 の両日にミダゾラムを投与された。24 時間後の血漿サンプルを採取しなかった 1 例では AUC_{24} を推定できなかった。

ギルテリチニブがミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を検討した結果を表 2.7.2- 22 に示す。単独投与時に対するギルテリチニブ併用投与時のミダゾラムの薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均比は，C_{max} が 111.64%，AUC_{24} が 109.46%であり，1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均比は，C_{max} が 123.47%，AUC_{24} が 149.90%であった。以上，ミダゾラムをギルテリチニブと併用投与しても，単独投与時と比較してミダゾラムの曝露量に大きな差は見られなかった。

表 2.7.2- 22　　ギルテリチニブがミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響（PKAS）

Analyte	Parameter	N	Geometric LS Mean for Reference Treatment	Geometric LS Mean for Test Treatment	Geometric LS Mean Ratio (%)† (Test/Reference)	90% CI of Mean Ratio (%)†
Midazolam	AUC_{24} (ng•h/mL)	8	54.28	59.42	109.46	(49.82, 240.48)
	C_{max} (ng/mL)	9	14.33	16.00	111.64	(69.54, 179.25)
1-hydroxymidazolam	AUC_{24} (ng•h/mL)	8	11.31	16.95	149.90	(74.88, 300.06)
	C_{max} (ng/mL)	9	3.489	4.308	123.47	(72.41, 210.52)

All patients who received at least 1 dose of study drug for whom sufficient plasma concentration data were available to facilitate derivation of at least 1 pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling was known.

Reference Treatment = Single dose of 2 mg midazolam syrup.

Test Treatment = Single dose of 2 mg midazolam syrup + 300 mg gilteritinib once daily.

'N' refers to number of DDI evaluable patients which is defined as the patients who have both day -1 and cycle 1 day 15 pharmacokinetic parameter results in expansion 2D cohort.

CI: confidence interval; LS least squares.

† The difference of LS means of log-transformed pharmacokinetic parameters between 1-hydroxymidazolam/midazolam alone and 1-hydroxymidazolam/midazolam + gilteritinib and its 90% CI are back-transformed to the raw scale and are expressed as percent.

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Table 12.4.4.2, 12.4.4.3

2.7.2.2.5.1.3 ギルテリチニブが MATE1 基質であるセファレキシンの薬物動態に及ぼす影響

再発又は治療抵抗性の AML 患者を対象に，ギルテリチニブが MATE1 基質であるセファレキシンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。ギルテリチニブ（200 mg）の連日投与を Cycle 1 Day 1 に開始し，セファレキシン（500 mg）を Day -1 及び Cycle 1 Day 15 に単回投与した。本コホートの

20 例が PKAS の対象となり，16 例が Day -1 及び Cycle 1 Day 15 の両日にセファレキシンを投与された。セファレキシン単独投与時に 2 例及びセファレキシン＋ギルテリチニブ併用投与時に 3 例で，十分な血漿中濃度データが得られなかったことから，AUC_{inf}，$t_{1/2}$，CL/F 及び V_z/F が推定できなかった。尿中濃度のデータが十分に得られなかったことから，4 例でセファレキシンの CL_r が推定できなかった。

セファレキシンの C_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}，Ae 及び CL_r の最小二乗幾何平均比及び 90% CI の要約を表 2.7.2- 23 に示す。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}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均比は 2%～9%低く，ギルテリチニブ併用時のセファレキシンの尿中排泄は，単独投与時と比較して約 17%低かった。これらの結果から，MATE1 基質をギルテリチニブと併用投与しても，臨床的に問題となる薬物相互作用が生じることはないと予想された。

表 2.7.2- 23　　ギルテリチニブがセファレキシンの薬物動態に及ぼす影響（PKAS）

Parameter	N	Geometric LS Mean for Reference Treatment	Geometric LS Mean for Test Treatment	Geometric LS Mean Ratio (%)† (Test/Reference)	90% CI of Mean Ratio (%)†
AUC_{last} (ng•h/mL)	16	50808	49647	97.71	(74.19, 128.70)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	12	54066	50802	93.96	(75.29, 117.26)
C_{max} (ng/mL)	16	16946	15498	91.46	(74.60, 112.12)
Ae (mg)	10	436.9	366.7	83.93	(46.53, 151.39)
CL_r (L/h)	6	10.67	8.842	82.84	(40.25, 170.48)

All patients who received at least 1 dose of study drug for whom sufficient plasma concentration data were available to facilitate derivation of at least 1 pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling was known.

Test Treatment = Single dose of 500 mg cephalexin + 200 mg gilteritinib once daily.

Reference Treatment = Single dose of 500 mg cephalexin.

'N' refers to number of DDI evaluable patients which is defined as the patients who have both day -1 and cycle 1 day 15 pharmacokinetic parameter results in Expansion 2E cohort.

CI: confidence interval; LS: least squares.

† The difference of LS means of log-transformed pharmacokinetic parameters between cephalexin alone and cephalexin + gilteritinib and its 90% CI are back-transformed to the raw scale and are expressed as percent.

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Table 12.4.4.4

2.7.2.2.5.2　薬物相互作用試験［CL-0108］（添付資料 5.3.3.4-1）

試験デザイン

薬物相互作用試験［CL-0108］では，健康成人被験者 81 例を対象に，イトラコナゾール（強力な P-gp 及び CYP3A4 阻害薬），フルコナゾール（中程度の CYP3A4 阻害薬）及びリファンピシン（強力な CYP3A4 誘導薬）が CYP3A4 及び P-gp の基質であるギルテリチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討した。第 1 群（ギルテリチニブ単独投与群）では Day 1 にギルテリチニブ 10 mg を 10 時間以上の絶食下で単回経口投与した。第 2 群（ギルテリチニブとイトラコナゾール併用投与

群）では Day 1 にイトラコナゾール 200 mg（10 mg/mL 経口液 20 mL）を 1 日 2 回経口投与した後，Day 2～28 までイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回朝に経口投与した。Day 6 にイトラコナゾール 200 mg を経口投与し，続いてギルテリチニブ 10 mg を単回経口投与した。治験薬は 10 時間以上の絶食下で投与し，投与後 4 時間は摂食を禁止した。第 3 群（ギルテリチニブとフルコナゾール併用投与群）では Day 1 にフルコナゾール 400 mg を 1 日 1 回経口投与した後，Day 2～28 までフルコナゾール 200 mg を 1 日 1 回朝に経口投与した。Day 6 にフルコナゾール 200 mg を経口投与し，続いてギルテリチニブ 10 mg を単回経口投与した。治験薬は 10 時間以上の絶食下で投与し，投与後 4 時間は摂食を禁止した。第 4 群（ギルテリチニブとリファンピシン併用投与群）では Day 1～21 までリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回朝に経口投与した。Day 8 にリファンピシン 600 mg を経口投与し，続いてギルテリチニブ 20 mg を単回経口投与した。治験薬は 10 時間以上の絶食下で投与し，投与後 4 時間は摂食を禁止した。血漿サンプルから得た薬物動態データを評価し，ギルテリチニブの単独投与時とイトラコナゾール，フルコナゾール又はリファンピシン併用投与時のギルテリチニブの薬物動態パラメータを比較した。

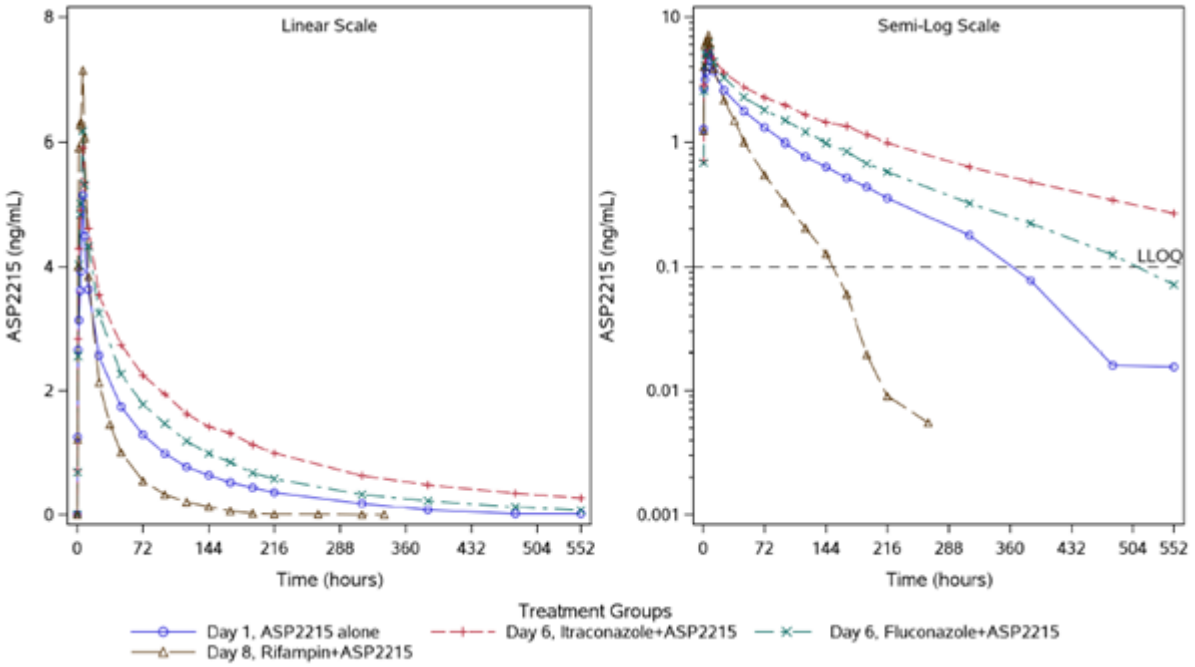
薬物動態の結果

単独投与時及び併用投与時のギルテリチニブの薬物動態データは，24 時間後までの一部のデータしか得られなかった 1 例（ギルテリチニブ単独投与時）を除き，全例で得られた。この 1 例のデータはギルテリチニブの血漿中濃度の要約統計量からは除外したが，本被験者の血漿中薬物動態パラメータは可能な限り算出した。

ギルテリチニブ 10 mg 単独投与, イトラコナゾール又はフルコナゾールとギルテリチニブ 10 mg を併用投与（Day 6），リファンピシンとギルテリチニブ 20 mg を併用投与（Day 8）したときのギルテリチニブの平均血漿中濃度の推移を図 2.7.2- 11 に示す。また，これらの投与群で得られたギルテリチニブの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2- 24 に示す。

ギルテリチニブの血漿中濃度（算術平均）推移のプロットから，ギルテリチニブ単独投与時と比較して，CYP3A4 阻害薬併用投与時の方がギルテリチニブの血漿中濃度が高いことが示された。一方，リファンピシン併用投与時では，ギルテリチニブの血漿中濃度は低下した（図 2.7.2- 11）。

図 2.7.2- 11　ギルテリチニブの平均血漿中濃度推移（線形及び片対数プロット）：ギルテリチニブ 10 mg 単独投与時，イトラコナゾール又はフルコナゾールとギルテリチニブ 10 mg 併用投与時（Day 6），リファンピシンとギルテリチニブ 20 mg 併用投与時（Day 8）（PKAS）



The pharmacokinetic analysis set consisted of the subset of the safety analysis set for which concentration data were available to facilitate derivation of at least 1 primary pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling was known.

Concentrations below the limit of quantification (BLQ) (lower limit of quantification [LLOQ] = 0.1 ng/mL) were set to zero. Mean was not calculated if concentration was BLQ for all subjects in a given category.

Source: CL-0108 (5.3.3.4-1) Figure 12.4.2

ギルテリチニブ単独で単回投与したときの平均 C_{max} は 5.19 ng/mL であり，t_{max} の中央値は 6.00 時間（範囲：1.00～8.00 時間）であった。以降の血漿中濃度は多相性を示して低下し，見かけの消失半減期（平均値）は 88.9 時間であった。平均 AUC_{last} は 303 ng·h/mL，平均 AUC_{inf} は 320 ng·h/mL，平均 CL/F は 33.9 L/h であった（表 2.7.2- 24）。

イトラコナゾール（CYP3A4 及び P-gp の強力な阻害薬）併用投与時では，ギルテリチニブ単独投与時と比較して，ギルテリチニブの平均 C_{max} はやや上昇した（5.19 ng/mL vs 6.07 ng/mL）。平均 AUC_{last} 及び平均 AUC_{inf} は，平均 C_{max} 以上の上昇を示した（AUC_{last} は 303 ng·h/mL vs 632 ng·h/mL，AUC_{inf} は 320 ng·h/mL vs 696 ng·h/mL）。これに対応して，平均 CL/F は低下し（33.9 L/h vs 15.2 L/h），$t_{1/2}$ は延長した（88.9 時間 vs 161 時間）（表 2.7.2- 24）。

フルコナゾール（CYP3A4 の中程度の阻害薬）併用投与時では，ギルテリチニブ単独投与時と比較して，ギルテリチニブの平均 C_{max} はやや上昇した（5.19 ng/mL vs 6.37 ng/mL）。平均 AUC_{last} 及び平均 AUC_{inf} も上昇した（AUC_{last} は 303 ng·h/mL vs 444 ng·h/mL，AUC_{inf} は 320 ng·h/mL vs 466

ng·h/mL）。これに対応して，平均 CL/F は低下し（33.9 L/h vs 24.7 L/h），$t_{1/2}$ は延長した（88.9 時間 vs 113 時間）（表 2.7.2- 24）。

強力な CYP3A4 誘導薬リファンピシンとギルテリチニブ 20 mg を併用したときのギルテリチニブの全身曝露をギルテリチニブ 10 mg 単独投与時と比較するため，投与量で補正した薬物動態パラメータを算出した。リファンピシン併用投与時では，ギルテリチニブ単独投与時と比較して，ギルテリチニブの平均 C_{max}，平均 AUC_{last} 及び AUC_{inf} が低下した（C_{max} は 0.519 ng/mL/mg vs 0.374 ng/mL/mg，AUC_{last} は 30.3 ng·h/mL/mg vs 8.81 ng·h/mL/mg，AUC_{inf} は 32.0 ng·h/mL/mg vs 9.09 ng·h/mL/mg）。これに対応して，ギルテリチニブの平均 $t_{1/2}$ も短縮した（88.9 時間 vs 33.2 時間）（表 2.7.2- 24）。

ギルテリチニブの AUC_{inf}（CV = 23.2%～35.8%），AUC_{last}（CV = 22.5%～36.9%）及び C_{max}（CV = 23.0%～41.3%）の個体間変動は，全投与群で中程度であった。

表 2.7.2- 24　ギルテリチニブの血漿中薬物動態パラメータの要約：ギルテリチニブ 10 mg 単独投与時，イトラコナゾール又はフルコナゾールとギルテリチニブ 10 mg 併用投与時（Day 6），並びにリファンプシンとギルテリチニブ 20 mg 併用投与時（Day 8）（PKAS）

Parameter	Statistic	10-mg Gilteritinib Alone (n = 20)	10-mg Gilteritinib + ITZ † (n = 20)	10-mg Gilteritinib + FLZ ‡ (n = 20)	20-mg Gilteritinib + RIF § (n = 20)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	Mean	320	696	466	182
	SD	115	162	151	60.6
	%CV	35.8	23.2	32.4	33.3
	Median	294	700	472	164
	Min – Max	197 – 710	380 – 1020	148 – 766	101 – 388
AUC_{last} (ng•h/mL)	Mean	303	632	444	176
	SD	112	142	150	59.9
	%CV	36.9	22.5	33.7	34.0
	Median	275	622	450	159
	Min – Max	184 – 680	351 – 886	126 – 739	97.1 – 379
C_{max} (ng/mL)	Mean	5.19	6.07	6.37	7.47
	SD	1.69	1.41	2.63	1.72
	%CV	32.6	23.2	41.3	23.0
	Median	5.05	5.60	6.11	7.44
	Min – Max	3.19 – 8.81	4.23 – 9.92	1.35 – 10.7	4.37 – 10.9
CL/F (L/h)	Mean	33.9	15.2	24.7	119
	SD	8.76	4.23	12.1	32.7
	%CV	25.8	27.7	48.9	27.4
	Median	34.0	14.3	21.2	122
	Min – Max	14.1 – 50.6	9.81 – 26.3	13.0 – 67.6	51.6 – 198
t_{max} (h)	Mean	5.71	5.75	5.30	5.10
	SD	1.38	1.71	2.22	1.56
	%CV	NA	NA	NA	NA
	Median	6.00	6.00	5.99	6.00
	Min – Max	1.00 – 8.00	1.00 – 8.00	2.00 – 12.0	0.98 – 6.08
$t_{1/2}$ (h)	Mean	88.9	161	113	33.2
	SD	16.4	23.9	24.9	7.65
	%CV	18.5	14.8	22.0	23.1
	Median	81.5	161	116	31.3
	Min – Max	60.4 – 125	118 – 196	59.9 – 146	22.6 – 54.6
V_z/F (L)	Mean	4240	3530	4030	5540
	SD	973	991	2270	1680
	%CV	22.9	28.1	56.5	30.4
	Median	4290	3350	3250	5230
	Min – Max	2520 – 5940	1960 – 5970	2040 – 11300	4040 – 11800
AUC_{inf}/Dose (ng•h/mL/mg)	Mean	32.0	69.6	46.6	9.09
	SD	11.5	16.2	15.1	3.03
	%CV	35.8	23.2	32.4	33.3
	Median	29.4	70.0	47.2	8.21
	Min – Max	19.7 – 71.0	38.0 – 102	14.8 – 76.6	5.05 – 19.4
AUC_{last}/Dose (ng•h/mL/mg)	Mean	30.3	63.2	44.4	8.81
	SD	11.2	14.2	15.0	3.00
	%CV	36.9	22.5	33.7	34.0
	Median	27.5	62.2	45.0	7.96
	Min – Max	18.4 – 68.0	35.1 – 88.6	12.6 – 73.9	4.85 – 19.0

Parameter	Statistic	10-mg Gilteritinib Alone (n = 20)	10-mg Gilteritinib + ITZ † (n = 20)	10-mg Gilteritinib + FLZ ‡ (n = 20)	20-mg Gilteritinib + RIF § (n = 20)
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	Mean	0.519	0.607	0.637	0.374
	SD	0.169	0.141	0.263	0.0861
	%CV	32.6	23.2	41.3	23.0
	Median	0.505	0.560	0.611	0.372
	Min – Max	0.319 – 0.881	0.423 – 0.992	0.135 – 1.07	0.219 – 0.546

The pharmacokinetic analysis set consisted of the subset of the safety analysis set for which concentration data were available to facilitate derivation of at least 1 primary pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling was known.

CV: coefficient of variation; FLZ: fluconazole; ITZ: itraconazole; Max: Maximum; Min: Minimum; NA: not applicable; RIF: rifampin

† 200 mg ITZ twice daily on day 1, 200 mg once daily on days 2 to 28 and 10 mg ASP2215 on day 6

‡ 400 mg FLZ on day 1, 200 mg once daily on days 2 to 28 and 10 mg ASP2215 on day 6

§ 600 mg RIF once daily on days 1 to 21 and 20 mg ASP2215 on day 8

Source: CL-0108 (5.3.3.4-1) Table 12.4.2

イトラコナゾール，フルコナゾール及びリファンピシンがギルテリチニブの薬物動態に及ぼす影響を統計的に検討した結果を表 2.7.2- 25 に示す。

イトラコナゾールとの併用投与により，ギルテリチニブの全身曝露は増加した。最小二乗幾何平均比は，AUC_{inf}が 221.39%（90% CI : 188.26%，260.36%），AUC_{last}が 213.51%（90% CI : 180.58%，252.44%），C_{max}が 119.80%（90% CI：100.09%，143.39%）であり，ギルテリチニブの全身曝露はイトラコナゾールとの併用投与によって有意に増加した。

フルコナゾールとの併用投与により，ギルテリチニブの全身曝露は増加した。最小二乗幾何平均比は，AUC_{inf}が 143.46%（90% CI : 121.99%，168.71%），AUC_{last}が 144.02%（90% CI : 121.81%，170.28%），C_{max}が 115.73%（90% CI : 96.69%，138.52%）であり，ギルテリチニブの全身曝露はフルコナゾールとの併用投与によって有意に増加した。

リファンピシンとの併用投与により，ギルテリチニブの全身曝露は減少した。投与量で補正した最小二乗幾何平均比は，AUC_{inf}が 28.47%（90% CI：24.21%，33.48%），AUC_{last}が 29.21%（90% CI：24.71%，34.54%），C_{max}が 73.44%（90% CI：61.36%，87.91%）であり，ギルテリチニブの全身曝露はリファンピシンとの併用投与によって有意に減少した。

イトラコナゾール，2-ヒドロキシイトラコナゾール及びフルコナゾールの投与前濃度は全例の全採取時点（Day 7，10，13，15，22 及び 29）で定量可能であった（5.3.3.4-1 治験総括報告書参照）。イトラコナゾール及びフルコナゾールのトラフ濃度により，ギルテリチニブの単回投与前，投与中及び投与後のいずれにおいても，これらの薬剤が CYP3A4 活性を阻害するのに十分な濃度が維持されていたことが示された。血漿中濃度の個体間変動は，イトラコナゾール（CV = 28.0%～36.3%）及びフルコナゾール（CV = 20.5%～25.4%）ともに中程度であった。リファンピシンの投与前濃度は全例の全時点（Day 8，10，13，15 及び 22）で BLQ であった。リファンピシンの血漿中濃度が測定不能であった理由は，リファンピシンの半減期が短く（平均 3.35 ± 0.66 時間）

［RIFADIN® (United States Package insert)，2017 年 4 月］，サンプル採取間隔がそれよりも長かったことによると考えられる。

表 2.7.2- 25　　イトラコナゾール，フルコナゾール及びリファンピシンがギルテリチニブの薬物動態に及ぼす影響（PKAS）

Comparison	Dose Normalized Parameter	Geometric LS Mean for the Numerator	Geometric LS Mean for the Denominator	Geometric LS Mean Ratio (%)	90 % CI of the Ratio (%)
ITZ + Gilteritinib / Gilteritinib alone †	AUC_{inf} (ng•h/mL)	67.7	30.6	221.39	(188.26, 260.36)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	61.5	28.8	213.51	(180.58, 252.44)
	C_{max} (ng/mL)	0.593	0.495	119.80	(100.09, 143.39)
FLZ + Gilteritinib / Gilteritinib alone ‡	AUC_{inf} (ng•h/mL)	43.9	30.6	143.46	(121.99, 168.71)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	41.5	28.8	144.02	(121.81, 170.28)
	C_{max} (ng/mL)	0.573	0.495	115.73	(96.69, 138.52)
RIF + Gilteritinib / Gilteritinibalone §	AUC_{inf} (ng•h/mL)	8.71	30.6	28.47	(24.21, 33.48)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	8.42	28.8	29.21	(24.71, 34.54)
	C_{max} (ng/mL)	0.364	0.495	73.44	(61.36, 87.91)

The pharmacokinetic analysis set consisted of the subset of the safety analysis set for which concentration data were available to facilitate derivation of at least 1 primary pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling was known.

The analysis was performed on log-transformed pharmacokinetic parameters using a mixed model with treatment as a fixed effect and subject as a random effect. The difference of LS means of log transformed pharmacokinetic parameters between treatments and its 90% CI are back-transformed to the raw scale and are expressed as a ratio. Dose-normalized ASP2215 pharmacokinetic parameters were used in the RIF + ASP2215 treatment. Reference group is ASP2215 alone treatment.

CI = confidence interval; FLZ: fluconazole; ITZ: itraconazole; LS: Least Squares; RIF: rifampin

† 200 mg ITZ twice daily on day 1, 200 mg once daily on days 2 to 28 and 10 mg ASP2215 on day 6

‡ 400 mg FLZ on day 1, 200 mg once daily on days 2 to 28 and 10 mg ASP2215 on day 6

§ 600 mg RIF once daily on days 1 to 21 and 20 mg ASP2215 on day 8

Source: CL-0108 (5.3.3.4-1) Table 12.4.3

安全性の結果

本試験における安全性の結果の概要は 2.7.6.5 薬物相互作用試験［CL-0108］に示す。

2.7.2.2.6　母集団薬物動態解析［PK-0005］（添付資料 5.3.3.5-1）

再発又は治療抵抗性 AML 患者及び健康成人における薬物動態パラメータの個体間及び個体内変動の推定，ギルテリチニブの薬物動態及び曝露量に臨床的に有意な影響を与えうる被験者背景及び共変量の検討を目的として，ギルテリチニブの母集団薬物動態解析を実施した。

母集団薬物動態モデルは 4 つの臨床薬理試験（肝機能障害患者試験［CL-0106］，薬物相互作用試験［CL-0108］，製剤比較試験［CL-0110］，食事の影響試験［CL-0113］）及び再発又は治療抵抗性 AML 患者を対象とする 3 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］）の血漿中ギルテリチニブ濃度データを用いて構築された。解析には，合計 618 名，7529 時点のデータが使用された。これらのうち，再発又は治療抵抗性 AML 患者から得られたデータは 439 例，3951 時点であった。

広範な血漿中濃度データを有する被験者データを用いた視覚的な検討及び非線形混合効果モデル間の目的関数（OFV）の比較によって構造モデルが選択された。続いて，構造モデルに対して変量効果及び有意な共分散を加えたモデルをベースモデルとした。共変量としては，年齢や体重等の各種被験者背景情報，臨床検査値，患者・健康成人の別，食事の影響，製剤，併用薬の有無について検討を行った。ファイナルモデルはその生理学的な解釈， Visual Predictive Check 及び quality of goodness-of-fit プロットにより評価した。

ギルテリチニブの血漿中濃度は 10 mg から 450 mg の用量範囲において，1 次の吸収及び消失過程を仮定した 2-コンパートメントモデルを用いて記述された。モデルは吸収速度定数（ka），吸収のラグタイム（ALAG），コンパートメント間のクリアランス（Q），中央（Vc）及び末梢（Vp）分布容積及び見かけのクリアランス（CL/F）で記述された。Goodness of fit プロット及び Visual Predictive Check による診断結果から，母集団薬物動態モデルは適切にギルテリチニブの薬物動態を妥当な個体間及び個体内変動の推定値とともに記述していると判断された。

事前に規定された共変量候補のうち，臨床検査値，患者・健康成人の別，年齢，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アルブミン，血清クレアチニン，強力な CYP3A 阻害薬併用の有無, 中程度の CYP3A 阻害薬併用の有無, CYP3A 誘導薬併用の有無, P-gp 阻害薬併用の有無, Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status，疾患の状態，肝機能，総ビリルビン濃度，食事の有無，製剤及び体重が PK パラメータを記述する有意な共変量としてモデルに組み込まれた。

ギルテリチニブの CL/F は ALT 濃度及び年齢の増加とともに減少し，アルブミン濃度及び体重の上昇に伴って増加した。更に，強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤，P-gp 阻害剤の併用により CL/F はそれぞれ 25%，21%及び 11%低下した。また，CYP3A 誘導剤の併用により CL/F は 15%増加した。健康成人におけるギルテリチニブの CL/F は AML 患者に比較して 46%高かった。しかしながら，これらの共変量は統計学的な観点からはファイナルモデルに含まれたものの，定常状態における AUC 及び C_{max} への影響はいずれの共変量も 1.5 倍にも満たず, 臨床的な意義は大きくないと考えられた。

中央及び末梢コンパートメントの分布容積は体重とともに増加した。末梢コンパートメントの分布容積はアルブミン濃度の増加に伴って増加した。健康成人における血漿コンパートメントの分布容積は AML 患者に比べ 63%大きく，ECOG performance status が 1 又は 2 である AML 患者においてはそれぞれ 25%及び 44%低下していた。

コンパートメント間のクリアランスはCYP3A誘導薬の併用に伴い2倍上昇し，総ビリルビン濃度に応じて増加していた。

空腹下に比べ，食事により吸収速度定数は73%低下した。空腹下においてAML患者に比べ健康成人では143%吸収速度定数が大きかった。軽度の肝機能障害患者においては健康成人に比べ82%吸収速度定数が大きかった。

最終モデルによる母集団パラメータの推定値を表2.7.2- 26に，各共変量の曝露量（AUC）への影響を図2.7.2- 12に示す。各共変量を組み込んだときの曝露量は，典型的な再発又は治療抵抗性AML患者（62歳，72 kg，血清クレアチニン値=0.78 mg/dL，血清アルブミン濃度=38 g/L，総ビリルビン濃度=0.39 mg/dL，ALT値=3.04 IU/L，ECOG Performance Status=0，CYP3A4 阻害薬又は誘導薬を未使用，CL-0101試験で使用された製剤を空腹下に使用）が120 mgのギルテリチニブ投与を受けた場合の定常状態における曝露量と比較した。

表 2.7.2- 26　　最終モデルによる母集団パラメータの推定値

Parameters (units)	Description	Mean Estimate	% Relative SE†	Bootstrap 95% CI‡ (n = 300)
Primary parameters				
θ1: TVCL (L/h)	Typical value of apparent clearance	14.85	5.04	(12.97, 16.26)
θ2: TVV2 (L)	Typical value of apparent central volume of distribution	1092.05	9.22	(912.29, 1245.66)
θ3: TVQ (L/h)	Typical value of inter-compartment clearance	45.34	14.11	(33.07, 60.1)
θ4: TVV3 (L)	Typical value of apparent peripheral volume of distribution	1100.21	4.99	(988.74, 1218.69)
θ5: TVKA (h^{-1})	Typical value of absorption rate constant	0.43	13.17	(0.33, 0.57)
θ7: ALAG1 (h)	Typical value of lag time	0.34	5.34	(0.31, 0.37)
θ8: F1 (%)	Typical value of relative bioavailability	1.01	3.96	(0.93, 1.1)
θ9	Scaling parameter§	2.63	29.9	(1.24, 3.97)
θ10: AGE exponent	Exponent for effect of AGE on CL	-0.27	27.23	(-0.42, -0.11)
θ11: ALB exponent	Exponent for effect of ALB on CL	0.53	27.91	(0.2, 0.83)
θ12: C3D intercept	Intercept for effect of C3D on CL	0.15	65.91	(-0.03, 0.39)
θ13: C3HM intercept	Intercept for effect of C3HM on CL	-0.21	23.16	(-0.3, -0.1)
θ14: C3HS intercept	Intercept for effect of C3HS on CL	-0.25	26.3	(-0.38, -0.11)
θ15: STAT intercept	Intercept for effect of STAT on CL	0.46	20.42	(0.3, 0.66)
θ16: ALT exponent	Exponent for effect of ALT on CL	-0.21	45.78	(-0.42, -0.02)
θ17: WT exponent	Exponent for effect of WT on CL	0.76	25.57	(0.35, 1.11)
θ18: PGPH intercept	Intercept for effect of PGPH on CL	-0.11	60.72	(-0.23, 0.04)
θ19: SCR exponent	Exponent for effect of SCR on CL	-0.3	29.85	(-0.48, -0.12)
θ20: FAST intercept	Intercept for effect of FAST on KA	-0.73	5.92	(-0.8, -0.62)
θ21: STAT intercept	Intercept for effect of STAT on KA	1.43	24.67	(0.84, 2.19)

Parameters (units)	Description	Mean Estimate	% Relative SE†	Bootstrap 95% CI‡ (n = 300)
θ22: LF intercept	Intercept for effect of LF on KA	0.82	41.7	(0.31, 1.64)
θ23: C3D intercept	Intercept for effect of C3D on Q	2.03	23.55	(1.05, 3.05)
θ24: STAT intercept	Intercept for effect of STAT on Q	-0.67	8.61	(-0.74, -0.5)
θ25: TBL exponent	Exponent for effect of TBL on Q	0.33	39.2	(0.04, 0.62)
θ26: WT exponent	Exponent for effect of WT on V2	0.81	17.6	(0.5, 1.07)
θ27: STAT intercept	Intercept for effect of STAT on V2	0.63	25.82	(0.42, 0.92)
θ28: ECOG intercept	Intercept for effect of ECOG on V2	-0.25	29.07	(-0.37, -0.12)
θ29: ECOG intercept	Intercept for effect of ECOG on V2	-0.44	18.63	(-0.6, -0.25)
θ30: ALB exponent	Exponent for effect of ALB on V3	1.26	19.52	(0.84, 1.81)
θ31: WT exponent	Exponent for effect of WT on V3	0.63	28.56	(0.25, 0.94)
θ32: CLI Intercept	Intercept for effect of STAT and C3D on CL	1.91	17.16	(1.3, 2.6)
Random interindividual variability (%IIV)				
Parameters (units)	**Description**	**Mean Estimate**	**% Relative SE†**	**Bootstrap 95% CI‡ (n = 300)**
ω1,1: BCL	IIV in CL	47.61	5.22	(43.59, 53.85)
ω2,2: BV2	IIV in V2	46.02	5.44	(38.73, 50)
ω3,3: BQ	IIV in Q	28.01	27.56	(20, 57.45)
ω5,5: BKA	IIV in KA	96.81	5.92	(84.26, 108.17)
Residual variability (%RV) ¶				
θ6: PERR	Proportional error of RV	27	3.07	(25, 28)

AGE: age; ALB: serum albumin; ALAG1: lag-time; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase, BMI: body mass index; BSA: body surface area, C3D: use of CYP3A inducer; CLI: additional effect; C3HM: use of moderate CYP3A inhibitor; C3HS: use of strong CYP3A inhibitor; CI: confidence interval; CL: Clearance; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; F1: relative bioavailability of gilteritinib; FAST: fed or fasting conditions; FORM: formulation type; KA: absorption rate constant; LBW: lean body weight, LF: liver function; PGPH: use of P-gp inhibitor; Q, intercompartmental clearance; RACE: ethnicity; RV: residual variability; SE: standard error; SCR: serum creatinine; SEX: gender; STAT: disease state; V2, central volume of distribution; V3: peripheral volume of distribution; WT: weight

†% Relative standard error = 100 x SE/mean.

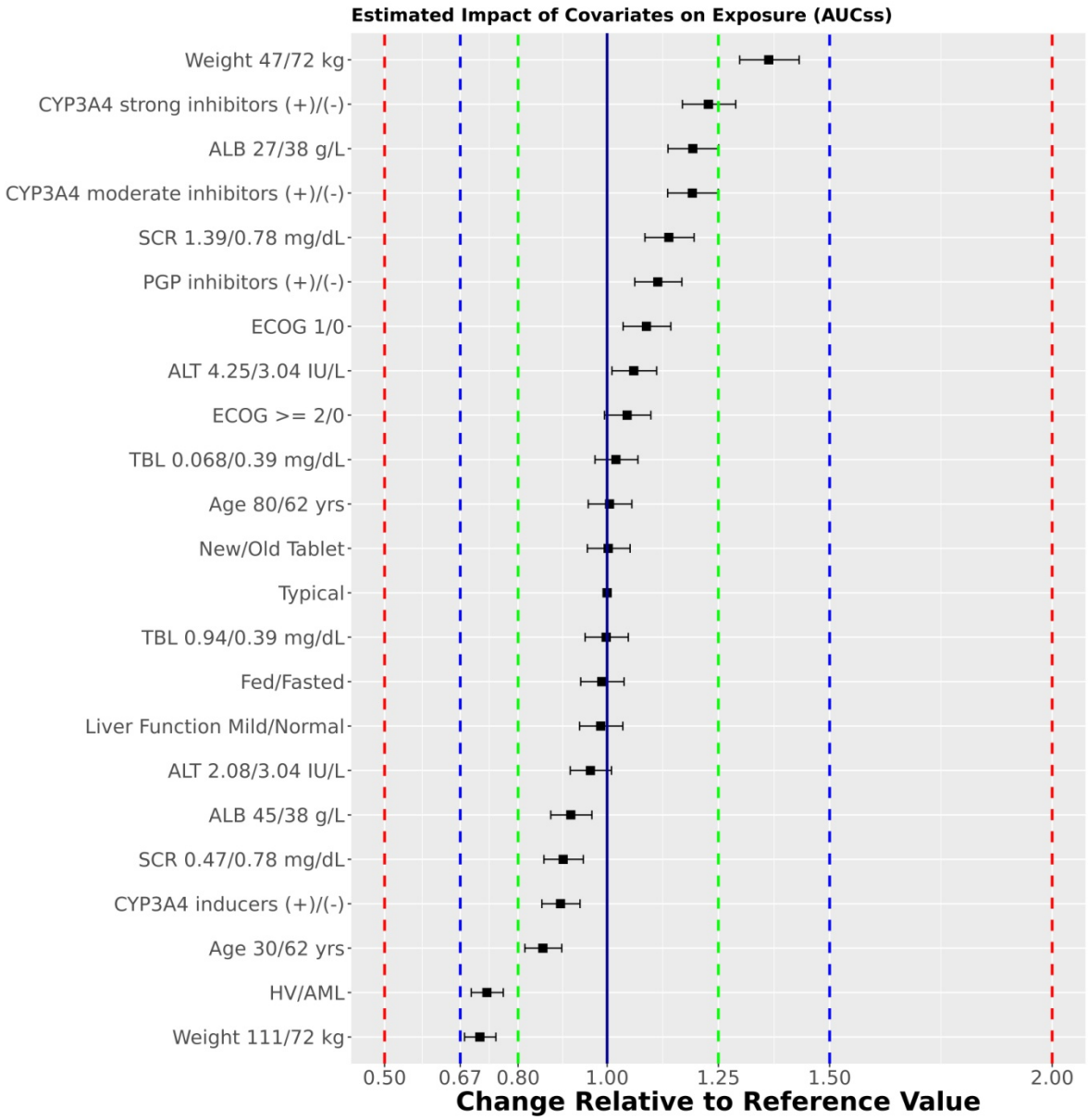
‡Computed as 2.5th and 97.5th percentiles of the bootstrap parameter distribution.

§Scaling parameter is the ratio of ω4,4/ω3,3.

¶The residual error was modelled as fixed effect (θ) by fixing the random residual error distribution to be the unitary normal distribution.

Source: PK-0005(5.3.3.5-1), Table 7

図 2.7.2- 12　　各共変量が曝露量（AUC）に与える影響



ALB: serum albumin; ALT: alanine aminotransferase; AML: acute myeloid leukemia; CYP3A4: cytochrome P450-isozyme 3A4; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HV: healthy volunteers; PGP: P-glycoprotein; SCR: serum creatinine; TBL: total bilirubin.

Note: The steady-state AUC was calculated at the 5th and 95th percentiles of all continuous covariates of AML patients, or at the alternate values of the categorical covariates; all other covariates were fixed to the typical values.

Source: PK-0005(5.3.3.5-1); Figure 7

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　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る（2.7.1.3.2 食事の影響）。

2.7.2.3.2　分布

母集団薬物動態（PPK）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 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。

2.7.2.3.3　代謝

In vitro 試験の結果から，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］）。

2.7.2.3.4　排泄

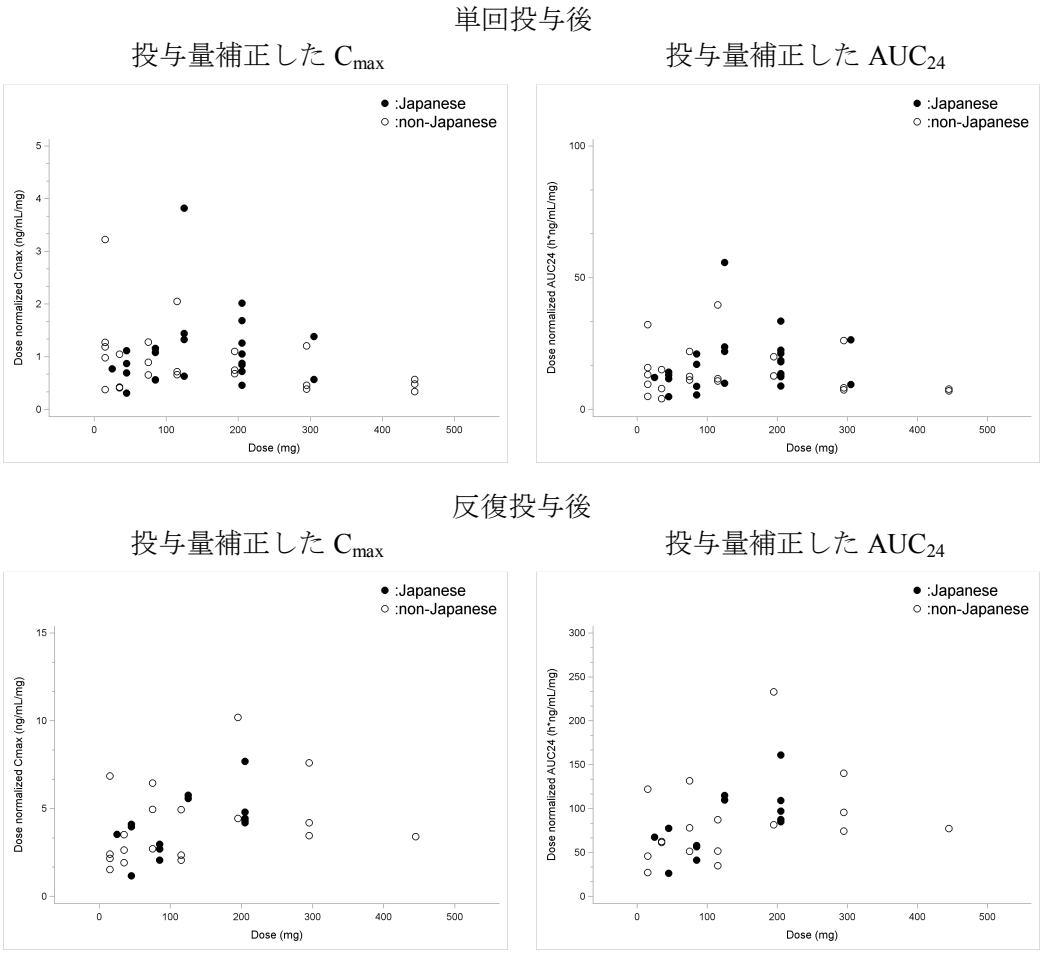
外国人固形癌患者（5 例）にギルテリチニブ 120 mg を 14 日間連日投与した後，^{14}C-ギルテリチニブを空腹時単回経口投与したとき，投与後 768 時間までの尿中及び糞中放射能排泄率はそれぞれ 16.4%（補間した場合 17.9%）及び 64.5%（同 73.4%），放射能排泄率の総和は 80.9%（同 91.3%）であった（マスバランス試験［CL-0105］）。日本人 AML 患者に本剤 20 mg～300 mg を空腹時反復経口投与したとき，投与後 24 時間以内における未変化体の尿中排泄率は約 4.77%～13.11%であった（国内第 1 相試験［CL-0102］）。

2.7.2.3.5 特別な集団における薬物動態

2.7.2.3.5.1 日本人と外国人の薬物動態の比較

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］（コホート 1）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。両試験の投与量補正した個別 C_{max} 及び AUC_{24}（DN- C_{max} 及び DN-AUC_{24}）散布図を図 2.7.2- 13 に，薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.2- 27 に示す。いずれの試験においても C_{max} 及び AUC_{24} には比較的大きな個体間差が認められたものの，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。用量比例性については CL-0101 試験の 20 mg から 450 mg，CL-0102 試験の 20 mg から 300 mg の用量範囲においておおむね用量に比例した C_{max} 及び AUC_{24} の増加が認められている。これらの結果から，ギルテリチニブの薬物動態プロファイルに日本人，非日本人間で大きな差はないと思われた。

図 2.7.2- 13　　海外第 1/2 相試験［CL-0101］及び国内第 1 相試験［CL-0102］における薬物動態パラメータの比較



Source: PK-0003(5.3.3.3-2) Figure 6

表 2.7.2- 27　海外第 1/2 相試験［CL-0101］及び国内第 1 相試験［CL-0102］における反復投与後の投与量補正した薬物動態パラメータの比較

Parameter	Japanese (CL-0102)		non-Japanese (CL-0101)		Comparison (Japanese/non-Japanese)	
	N	LS Mean	N	LS Mean	GMR	90% CI
DN- AUC_{24} (ng·h/mL/mg)	14	76.3	17	74.7	1.02	0.75-1.39
DN- C_{max} (ng/mL/mg)	14	3.74	19	3.58	1.04	0.77-1.41

Source: PK-0003(5.3.3.3-2) Table 5

2.7.2.3.6　結果の要約及び臨床的意義

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。

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，ECOG performance status，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 CYP3A 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-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。

2.7.2.3.6.1　内因性要因

健康成人と再発又は治療抵抗性 AML 患者における薬物動態の比較

母集団薬物動態モデルにより，健康成人と再発又は治療抵抗性 AML 患者の違いがギルテリチニブの曝露量に与える影響を検討した。その結果，健康成人では再発又は治療抵抗性 AML 患者に比べて 46%クリアランスが高く，血漿コンパートメントの分布容積は 63%大きかった。

肝機能

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］）。母集団薬物動態解析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

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。

2.7.2.3.6.2　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若しくは被相互作用薬となる可能性について，2.7.2.2.1.4 CYP 阻害及び誘導，2.7.2.2.1.5 排出トランスポーターに関する検討及び 2.7.2.2.1.6 取り込みトランスポーターに関する検討において実施した。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，BCRP 及び P-gp，肝臓における OCT1，腎における MATE-1 を阻害する可能性が示唆された。これらの結果に基づいて，強力な及び中程度の CYP3A 阻害薬及び強力な CYP3A 誘導薬がギルテリチニブの薬物動態に与える影響，ギルテリチニブが MATE-1 の基質であるセファレキシンの薬物動態に与える影響，ギルテリチニブが CYP3A 基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響についてそれぞれ検討した。更に，P-gp 阻害薬及び誘導薬との併用時の薬物相互作用の可能性について考察した。

強力な CYP3A 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 によって代謝されると考えられた（CYP 同定［ME-0001］）。薬物相互作用試験［CL-0108］及び母集団薬物動態解析［PK-0005］の結果から，強力な CYP3A 誘導薬の併用により，ギルテリチニブの曝露量は有意に低下することが示された。具体的には，健康成人を対象とした薬物相互作用試験［CL-0108］において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。これらの結果に基づき，ギルテリチニブを強力な CYP3A 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 誘導薬との併用は避けるべきと考えられた。

CYP3A 阻害薬がギルテリチニブの曝露量に及ぼす影響

健康成人を対象に，強力な又は中程度の CYP3A 阻害薬がギルテリチニブの薬物動態に及ぼす影響について検討を行った（薬物相互作用試験［CL-0108］）。更に，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又は中程度の CYP3A 阻害薬の併用は禁止していない。そこで，再発又は治療抵抗性 AML 患者においても強力な又は中程度の CYP3A 阻害薬がギルテリチニブの薬物動態に及ぼす影響について検討を行った。

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（海外第 1/2 相試験［CL-0101］），健康成人では 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（薬物相互作用試験［CL-0108］）。しかしながら，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の発現頻度に違いは認められなかった。同様に中程度の CYP3A 阻害薬との併用によっても曝露量の上昇が認められたものの，健康成人及び再発又は治療抵抗性 AML 患者ともに 2 倍未満の上昇であり，中程度 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の発現頻度に違いも認められなかった。更に，強力な又は中程度の 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，強力な及び中程度の CYP3A 阻害薬併用に伴う CL/F の低下はそれぞれ 25%及び 21%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。

これらの結果から判断すると特に強力な CYP3A 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，その併用に際しては注意が必要と考えられた。

ギルテリチニブが CYP3A 基質薬物の曝露量に及ぼす影響

再発又は治療抵抗性 AML 患者において CYP3A の代表的な基質であるミダゾラムとギルテリチニブの薬物相互作用の検討を行ったところ，ミダゾラムの曝露量に顕著な変動は認められず，ギルテリチニブと CYP3A の基質となる薬剤を併用しても顕著な薬物相互作用の懸念は小さく，用量調整を実施する必要はないと考えられた。

ギルテリチニブが MATE1 基質薬物の曝露量に及ぼす影響

In vitro 試験において，ギルテリチニブは MATE1 に対して阻害作用が認められたものの，再発又は治療抵抗性 AML 患者において MATE1 の代表的な基質であるセファレキシンとギルテリチニブの薬物相互作用について検討したところ，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}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均比は 2%～9%低く，ギルテリチニブ併用時のセファレキシンの尿中排泄は，単独投与時と比較して約 17%低かった。これらの結果から，MATE1 基質との併用の際に用量調整を実施する必要はないと考えられた。

P-gp 阻害薬及び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 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］）。したがって，P-gp 誘導若しくは阻害作用を有する薬剤との併用によって，ギルテリチニブの曝露量が変動する可能性がある。多くの P-gp 誘導薬又は阻害薬は，CYP3A の誘導薬又は誘導薬でもあり，薬物相互作用試験［CL-0108］において用いたリファンピシン及びイトラコナゾールも，それぞれ CYP3A 及び P-gp の誘導薬及び阻害薬である。CL-0108 試験においては，リファンピシンとの併用によってギルテリチニブの曝露量の約 70%の低下，イトラコナゾールとの併用によっては約 2.2 倍の上昇が認められたが，これらの変化にも P-gp の誘導又は阻害がそれぞれ寄与していると考えられる。しかし，P-gp 及び CYP3A による影響をそれぞれ区別して見積もることは困難なことから，CYP3A 誘導薬又は阻害薬と同様に，P-gp 誘導薬との併用は避け，P-gp 阻害薬との併用には注意が必要と考えられた。

2.7.2.4 参考文献

RIFADIN® (United States Package insert). Bridgewater, NJ: Sanofi-Aventis U.S. LLC; Apr 2017.

目次

2.7.3　臨床的有効性 8
2.7.3.1　背景及び概観 8
2.7.3.1.1　有効性評価に用いた試験 8
2.7.3.1.1.1　海外第 1/2 相試験［CL-0101］ 11
2.7.3.1.1.1.1　試験の目的 11
2.7.3.1.1.1.2　試験のデザイン 11
2.7.3.1.1.1.3　試験対象集団 13
2.7.3.1.1.1.4　有効性の評価項目 13
2.7.3.1.1.2　国内第 1 相試験［CL-0102］ 13
2.7.3.1.1.2.1　試験の目的 13
2.7.3.1.1.2.2　試験のデザイン 14
2.7.3.1.1.2.3　試験対象集団 14
2.7.3.1.1.2.4　有効性の評価項目 15
2.7.3.1.1.3　国際共同第 3 相試験［CL-0301］ 15
2.7.3.1.1.3.1　試験の目的 15
2.7.3.1.1.3.2　試験のデザイン 15
2.7.3.1.1.3.3　試験対象集団 20
2.7.3.1.1.3.4　有効性の評価項目 21
2.7.3.1.1.3.5　有効性の解析方法 22
2.7.3.1.2　有効性の評価方法 24
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 27
2.7.3.2.1　海外第 1/2 相試験［CL-0101］ 27
2.7.3.2.1.1　被験者の内訳 27
2.7.3.2.1.2　解析対象集団 30
2.7.3.2.1.3　患者背景及びベースラインの特性 30
2.7.3.2.1.3.1　患者背景 30
2.7.3.2.1.3.2　ベースラインの疾患特性 31
2.7.3.2.1.4　有効性の結果 35
2.7.3.2.1.4.1　最良効果 35
2.7.3.2.1.4.2　寛解持続期間 36

2.7.3.2.1.4.3　OS 37
2.7.3.2.1.4.4　無イベント生存期間及び無白血病生存期間 42
2.7.3.2.1.4.5　微少残存病変の評価 42
2.7.3.2.1.4.6　FLT3 リン酸化 46
2.7.3.2.1.4.7　AXL，c-CBL 及び FLT3 の遺伝子変異解析 47
2.7.3.2.1.4.8　有効性の結果の要約 48
2.7.3.2.2　国内第 1 相試験［CL-0102］ 48
2.7.3.2.2.1　被験者の内訳 48
2.7.3.2.2.2　解析対象集団 49
2.7.3.2.2.3　患者背景及びベースライン特性 49
2.7.3.2.2.3.1　患者背景 49
2.7.3.2.2.3.2　ベースラインの疾患特性 50
2.7.3.2.2.4　有効性の結果 52
2.7.3.2.2.4.1　最良効果 52
2.7.3.2.2.4.2　寛解持続期間 53
2.7.3.2.2.4.3　有効性の結果の要約 54
2.7.3.2.3　国際共同第 3 相試験［CL-0301］ 54
2.7.3.2.3.1　被験者の内訳 54
2.7.3.2.3.2　解析対象集団 55
2.7.3.2.3.3　患者背景及びベースラインの疾患特性 56
2.7.3.2.3.3.1　患者背景 56
2.7.3.2.3.3.2　ベースラインの疾患特性 57
2.7.3.2.3.4　有効性の結果 59
2.7.3.2.3.4.1　主要有効性評価項目：CR/CRh 割合 59
2.7.3.2.3.4.2　副次評価項目及びその他の有効性評価項目 64
2.7.3.2.3.4.3　有効性の結果の要約 68
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 69
2.7.3.3.1　試験対象集団 69
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 71
2.7.3.3.2.1　主要有効性評価項目：CR/CRh 71
2.7.3.3.2.2　副次評価項目及びその他の有効性評価項目 76

2.7.3.3.2.2.1　最良効果.....76
2.7.3.3.2.2.2　CR/CRh 持続期間.....76
2.7.3.3.2.2.3　CR/CRh までの期間.....84
2.7.3.3.2.2.4　輸血状況.....85
2.7.3.3.2.2.5　移植割合.....86
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較.....86
2.7.3.3.3.1　日本人部分集団における有効性.....94
2.7.3.3.3.1.1　患者の内訳及び解析対象集団.....94
2.7.3.3.3.1.2　患者背景及びベースラインの疾患特性.....94
2.7.3.3.3.1.3　有効性の結果.....97
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....100
2.7.3.4.1　第 3 相試験の推奨用量設定.....100
2.7.3.4.2　ギルテリチニブの曝露量と最良効果の関係.....104
2.7.3.4.3　用量調節に関する検討.....105
2.7.3.4.4　推奨用量・用量に関するまとめ.....107
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性.....108
2.7.3.6　参考文献.....108
2.7.3.7　付録.....109

表

表 2.7.3- 1 臨床的有効性を評価した試験.....9
表 2.7.3- 2 用量レベル：海外第 1/2 相試験［CL-0101］.....12
表 2.7.3- 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］.....23
表 2.7.3- 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］.....24
表 2.7.3- 5 被験者の内訳：海外第 1/2 相試験［CL-0101］.....28
表 2.7.3- 6 患者背景：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（SAF）.....31
表 2.7.3- 7 ベースラインの疾患特性：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（SAF）.....32
表 2.7.3- 8 AML の前治療：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（SAF）.....34
表 2.7.3- 9 最良効果の FLT3 遺伝子変異の有無（施設判定）別の要約：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（FAS）.....36
表 2.7.3- 10 FLT3 遺伝子変異陽性患者（施設判定）での OS（80 mg 以上の用量群）：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（FAS）.....37
表 2.7.3- 11 MRD 解析結果の要約：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（MRD 解析対象集団）.....43
表 2.7.3- 12 CR/CRh Status 別の分子遺伝学的奏効の有無（80 mg 以上の用量群）：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（MRD 解析対象集団）.....43
表 2.7.3- 13 分子遺伝学的奏効の有無別の CR/CRh 割合：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（MRD 解析対象集団）.....44
表 2.7.3- 14 分子遺伝学的奏効の有無別の OS：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（MRD 解析対象集団）.....44
表 2.7.3- 15 CR/CRh Status 別の MRD の有無（80 mg 以上の用量群）：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（MRD 解析対象集団）.....45
表 2.7.3- 16 MRD の有無別の CR/CRh 割合：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（MRD 解析対象集団）.....45
表 2.7.3- 17 MRD の有無別の OS：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（MRD 解析対象集団）.....45
表 2.7.3- 18 被験者の内訳：国内第 1 相試験［CL-0102］（SAF）.....49
表 2.7.3- 19 患者背景：国内第 1 相試験［CL-0102］（SAF）.....50
表 2.7.3- 20 ベースラインの疾患特性：国内第 1 相試験［CL-0102］（SAF）.....50
表 2.7.3- 21 最良効果：国内第 1 相試験［CL-0102］（FAS）.....53
表 2.7.3- 22 被験者の内訳：国際共同第 3 相試験［CL-0301］（SAF）.....55
表 2.7.3- 23 患者背景：国際共同第 3 相試験［CL-0301］（RAS）.....56
表 2.7.3- 24 ベースラインの疾患特性：国際共同第 3 相試験［CL-0301］（RAS）.....57
表 2.7.3- 25 CR/CRh 割合の要約：国際共同第 3 相試験［CL-0301］（RAS）.....59

表 2.7.3- 26 FLT3 遺伝子変異陽性（中央判定）患者での CR/CRh 割合の要約：国際共同第 3 相試験［CL-0301］（RAS）.....60
表 2.7.3- 27 CR/CRh 割合のサブグループ解析：国際共同第 3 相試験［CL-0301］（RAS）.....61
表 2.7.3- 28 CR/CRh 持続期間：国際共同第 3 相試験［CL-0301］（RAS）.....64
表 2.7.3- 29 初回 CR/CRh までの期間：国際共同第 3 相試験［CL-0301］（RAS）.....66
表 2.7.3- 30 最良 CR/CRh までの期間：国際共同第 3 相試験［CL-0301］（RAS）.....66
表 2.7.3- 31 CRc の要約：国際共同第 3 相試験［CL-0301］（RAS）.....67
表 2.7.3- 32 輸血状況のシフトテーブル：国際共同第 3 相試験［CL-0301］（RAS）.....68
表 2.7.3- 33 患者背景及びベースラインの疾患特性（併合 RAS）.....70
表 2.7.3- 34 CR/CRh 割合の要約（併合 RAS）.....72
表 2.7.3- 35 最良効果の要約（併合 RAS）.....76
表 2.7.3- 36 CR/CRh 持続期間の要約（併合 RAS）.....77
表 2.7.3- 37 初回 CR/CRh までの期間（併合 RAS）.....84
表 2.7.3- 38 最良 CR/CRh までの期間（併合 RAS）.....85
表 2.7.3- 39 輸血状況の要約（併合 RAS）.....86
表 2.7.3- 40 CR/CRh 割合のサブグループ解析（併合 RAS）.....88
表 2.7.3- 41 日本人患者集団の患者背景：国際共同第 3 相試験［CL-0301］（RAS）.....95
表 2.7.3- 42 日本人患者集団のベースラインの疾患特性 : 国際共同第 3 相試験［CL-0301］（RAS）.....96
表 2.7.3- 43 日本人患者集団の CR/CRh 割合：国際共同第 3 相試験［CL-0301］（RAS）.....97
表 2.7.3- 44 日本人患者集団の CR/CRh 持続期間 : 国際共同第 3 相試験［CL-0301］（RAS）98
表 2.7.3- 45 定常状態のトラフ濃度の分布の Monte Carlo Simulation.....103
表 2.7.3- 46 FLT3 遺伝子変異陽性患者（施設判定）での定常状態のトラフ濃度別の最良効果：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（FAS）.....104
表 2.7.3- 47 定常状態のトラフ濃度別の CR/CRh 割合（FLT3 遺伝子変異陽性患者：施設判定）：海外第 1/2 相試験［CL-0101］.....105
表 2.7.3- 48 投与量変更による CR/CRh 割合の要約（併合 RAS）.....106

図

図 2.7.3- 1　国内第 1 相試験［CL-0102］の概略.....14
図 2.7.3- 2　国際共同第 3 相試験［CL-0301］の概略.....17
図 2.7.3- 3　FLT3 遺伝子変異の有無別（施設判定）の OS の Kaplan-Meier プロット：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（FAS）.....38

図 2.7.3- 4 HSCT で打ち切りとしたときの FLT3 遺伝子変異の有無別（施設判定）の OS の Kaplan-Meier プロット：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（FAS） 39
図 2.7.3- 5 FLT3 遺伝子変異陽性患者での OS の Kaplan-Meier プロットーギルテリチニブ 120 mg 群とその他の用量群（80，200，300 及び 450 mg）の比較：海外第 1/2 相試験［CL-0101］ 40
図 2.7.3- 6 CR/CRh Status 別の FLT3 遺伝子変異陽性患者（施設判定）での OS の Kaplan-Meier プロット（ギルテリチニブ 120 mg 群）：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（FAS） 41
図 2.7.3- 7 FLT3-ITD 変異及び FLT3-TDK 変異のバリアントアレル発現頻度別の OS の Kaplan-Meier プロット：海外第 1/2 相試験［CL-0101］ 42
図 2.7.3- 8 ギルテリチニブ曝露量と PIA 活性の関係：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（PDAS） 46
図 2.7.3- 9 pFLT3 阻害（Cycle 1，Day 8 投与前）: 海外第 1/2 相試験［CL-0101］（PDAS） 47
図 2.7.3- 10 CR/CRh 割合のサブグループ解析のフォレストプロット：国際共同第 3 相試験［CL-0301］（RAS） 63
図 2.7.3- 11 CR/CRh 持続期間の Kaplan-Meier プロット: 国際共同第 3 相試験［CL-0301］（RAS） 65
図 2.7.3- 12 CR/CRh を達成した患者のスイマープロット（併合 RAS） 73
図 2.7.3- 13 CR/CRh 持続期間の Kaplan-Meier プロット（併合 RAS） 78
図 2.7.3- 14 CR/CRh 追跡調査期間の逆 Kaplan-Meier プロット（併合 RAS） 81
図 2.7.3- 15 CR/CRh 割合のサブグループ解析のフォレストプロット（併合 RAS） 90
図 2.7.3- 16 日本人患者集団の CR/CRh 持続期間の Kaplan-Meier プロット: 国際共同第 3 相試験［CL-0301］（RAS） 99
図 2.7.3- 17 効果（CRc，PR 又は NR）別の定常状態のギルテリチニブのトラフ濃度：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（FLT3 遺伝子変異陽性集団） 102
図 2.7.3- 18 定常状態のギルテリチニブのトラフ濃度別の効果：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（FLT3 遺伝子変異陽性集団） 102
図 2.7.3- 19 用量群別の定常状態のギルテリチニブのトラフ濃度と効果の関係：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（FLT3 遺伝子変異陽性集団） 103
図 2.7.3- 20 臨床効果とギルテリチニブのトラフ濃度の閾値の関係：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（薬物動態解析対象集団） 104

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
AML	acute myeloid leukemia（急性骨髄性白血病）
APL	acute promyelocytic leukemia（急性前骨髄球性白血病）
Bayesian-CRM	Bayesian-continual reassessment method
CI	confidence interval（信頼区間）
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）
DDI	drug-drug interaction（薬物相互作用）
DLT	dose-limiting toxicity（用量制限毒性）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	event-free survival（無イベント生存期間）
FAB	French-American-British
FAS	full analysis set（最大の解析対象集団）
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3（FMS 様チロシンキナーゼ 3）
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor（顆粒球コロニー刺激因子）
HSCT	hematopoietic stem cell transplant（造血幹細胞移植）
IA1	interim analysis 1（1 回目の中間解析）
IDMC	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）
ITT	Intention to Treat
LFS	leukemia-free survival（無白血病生存期間）
MATE1	Multidrug and toxin extrusion 1
MDS	myelodysplastic syndromes（骨髄異形成症候群）
MRD	minimal residual disease（微少残存病変）
MTD	maximum tolerated dose（最大耐用量）
NR	no response
OS	overall survival（全生存期間）
PIA	plasma inhibitory assay（血中阻害活性測定）
PKAS	pharmacokinetic analysis set（薬物動態解析対象集団）
PPS	per protocol set（治験実施計画書に適合した対象集団）
PR	partial remission（部分寛解）
PS	Performance status
RAS	response analysis set（奏効解析対象集団）
RD	recommended dose（推奨用量）
SAF	safety analysis set（安全性解析対象集団）
TKD	tyrosine kinase domain（チロシンキナーゼドメイン）
VAF	variant allele frequency（バリアントアレル発現頻度）
WHO	World Health Organization（世界保健機関）

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　有効性評価に用いた試験

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。再発又は治療抵抗性の AML 患者を対象としてギルテリチニブの有効性を評価した試験の一覧を表 2.7.3- 1 に示す。

本項では，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］について試験ごとの解析のほか，国際共同第 3 相試験［CL-0301］と海外第 1/2 相試験［CL-0101］に組み入れられ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 を投与された患者の併合解析の結果を示す。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。

表 2.7.3- 1　　臨床的有効性を評価した試験

試験名	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	投与期間	対象	組み入れ患者数	試験の状態	有効性評価項目
海外第 1/2 相試験 ［CL-0101］	主要目的：ギルテリチニブの安全性及び忍容性を検討し，再発又は治療抵抗性の AML 患者に経口投与したときのギルテリチニブの MTD を決定すること，ギルテリチニブの薬物動態を検討すること。 副次目的：AML 患者におけるギルテリチニブの抗腫瘍効果を複数の用量で検討すること，強力又は中程度の CYP3A4 阻害薬がギルテリチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討すること，ギルテリチニブが CYP3A4 基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を検討すること，ギルテリチニブが MATE1 の基質であるセファレキシンの薬物動態に及ぼす影響を検討すること。	第 1/2 相，非対照，非盲検，用量漸増試験	ギルテリチニブ 20，40，80，120，200，300 又は 450 mg/日	28 日間を 1 サイクルとし，中止基準に該当するまで投与を継続	再発又は治療抵抗性の AML 患者	同意取得 347 例。重複のない 252 例に 1 回以上ギルテリチニブを投与した。	進行中	CRc 割合及び奏効割合を含む最良効果 寛解持続期間 OS EFS LFS CR/CRh 割合
国内第 1 相試験 ［CL-0102］	主要目的：ギルテリチニブの安全性及び忍容性を検討すること，DLT の発現状況からギルテリチニブの MTD 及び／又は次相の RD を検討すること。 副次目的：ギルテリチニブの抗腫瘍効果を複数の用量で検討し，ギルテリチニブの薬物動態を検討すること。	第 1 相，非対照，非盲検，用量漸増試験	ギルテリチニブ 20，40，80，120，200 又は 300 mg/日	28 日間を 1 サイクルとし，中止基準に該当するまで投与を継続	日本人の再発又は治療抵抗性の AML 患者	組み入れ 27 例。24 例にギルテリチニブを投与した。	終了	CRc 割合及び奏効割合を含む最良効果 寛解持続期間

試験名	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	投与期間	対象	組み入れ患者数	試験の状態	有効性評価項目
国際共同第3相試験［CL-0301］	主要目的： ● 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患者を対象にOSを指標としてサルベージ化学療法に対するギルテリチニブの有効性を検討すること ● 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患者を対象に完全寛解＋部分的血液学的回復を伴うCR/CRh割合を指標としてギルテリチニブの有効性を検討すること 主要な副次目的： ● EFS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 ● 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	第3相，多施設共同，実薬対照，ランダム化，非盲検試験	ギルテリチニブ120 mg/日又は対照治療（サルベージ化学療法：LoDAC，アザシチジン，MEC又はFLAG-IDA）	ギルテリチニブは28日間を1サイクルとして中止基準に該当するまで投与を継続	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	ランダム化予定患者数369例	進行中	主要評価項目： ● OS ● CR/CRh割合 主要な副次評価項目： ● EFS ● CR割合 その他の主な副次評価項目： ● LFS ● 寛解持続期間 ● CRh割合 ● CRc割合 ● 寛解までの期間 ● 輸血非依存に移行した割合及び輸血非依存が継続した割合 ● 移植割合

国際共同第3相試験［CL-0301］の1回目の中間解析（IA1）では，CR/CRhに関する解析のみを実施した。

AML：急性骨髄性白血病，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，FLAG-IDA：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，BFI：簡易倦怠感尺度，CR：完全寛解，CRh：部分的血液学的回復を伴う完全寛解，CRi：好中球未回復の完全寛解，CRp：血小板未回復の完全寛解，CRc：複合完全寛解（CR，CRi又はCRp），CYP：チトクロムP450，DLT：用量制限毒性，EFS：無イベント生存期間，FLT3：FMS様チロシンキナーゼ3，LFS：無白血病生存期間，MATE1：multidrug and toxin extrusion 1，MTD：最大耐用量，OS：全生存期間，PR：部分寛解，RD：推奨用量

2.7.3.1.1.1　海外第 1/2 相試験［CL-0101］

2.7.3.1.1.1.1　試験の目的

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，再発又は治療抵抗性の AML 患者におけるギルテリチニブの最大耐用量（MTD）を決定すること，ギルテリチニブの薬物動態を検討することであった。

本試験の副次目的は，AML 患者におけるギルテリチニブの抗腫瘍効果を検討すること，強力又は中程度のチトクロム P450（CYP）3A4 阻害薬がギルテリチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討すること，ギルテリチニブが CYP3A4 基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を検討すること，ギルテリチニブが multidrug and toxin extrusion 1（MATE1）の基質であるセファレキシンの薬物動態に及ぼす影響を検討することであった。

2.7.3.1.1.1.2　試験のデザイン

本試験は，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。Cohort 1 は，用量レベルごとに DLT を評価して MTD を決定するデザインとし，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。

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 の有害事象又は用量制限毒性（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。

Cohort 1（用量漸増コホート）：

Cohort 1 は，初期用量から漸増して最大 10 用量を検討する用量漸増コホートであった。本試験は加速漸増デザインとし，用量レベルは約 50%ずつ増量する設定とした。開始用量の 20 mg で 1 例に投与し，DLT がみられなかった場合は，次の患者を 2 倍量の用量レベル（レベル 3，40 mg）に組み入れた。奇数番の用量レベル（1，3，5）のみにこの用量漸増方法を適用し，DLT 又は治験薬との関連性が否定できない Grade 2 の有害事象（血液毒性を除く）が 2 例に発現するまで継続した（表 2.7.3- 2）。DLT 又は治験薬との関連性が否定できない Grade 2 の有害事象が 2 例に発現した時点で 2 倍量に増量する方法を終了する modified 3 + 3 デザインを用いた。120 mg 以降の用量では 3 + 3 デザインを適用し，各用量に 3 例の患者を組み入れた。DLT が発現しなかった場合は次の用量に 3 例の患者を組み入れ，1 例に DLT が発現した場合は同じ用量に 3 例の患者を追加で組み入れた。追加の 3 例で DLT が発現しなかった場合は次用量に移行した。ある用量で DLT が 2 例以上に発現した場合は 1 段階下の用量を MTD とした（表 2.7.3- 2）。

表 2.7.3- 2　　用量レベル：海外第 1/2 相試験［CL-0101］

Dose Level	Gilteritinib Dose
DL1	20 mg
DL2†	30 mg
DL3	40 mg
DL4†	60 mg
DL5	80 mg
DL6	120 mg
DL7	200 mg
DL8‡	300 mg
DL9	450 mg
DL10	600 mg

† These dose levels may be omitted as described in [Protocol Section 2.2.1 Study Design].

‡ For patients being treated with 40 mg tablets, dose escalations to 280 mg were permitted.

Cohort 2（用量拡大コホート）：

用量拡大コホート（Cohort 2）では以下のように各用量レベルに患者を組み入れた。

- 用量漸増コホート（Cohort 1）のいずれかの用量で 1 例の患者に完全寛解（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）がみられた場合，当該用量には Cohort 2 として最低 3 例の患者を組み入れ，Cohort 1 で次用量への移行が決定（DLT 発現が 0/3 例又は 1/6 例）された場合は，Cohort 2 の当該用量に最大 17 例の患者を追加で組み入れることとした。以降の全ての用量で同様の手順で患者の組み入れを行い，Cohort 2 で同時に複数の組み入れ可能な用量が存在する場合，新たな患者は組み入れ可能な用量のいずれかにランダムに割り付けられた。
- ある用量で複合完全寛解（CRc）がみられず，3 例以上の患者の血中阻害活性測定（PIA）による FLT3 リン酸化率の中央値が 90%以上減少した場合は，当該用量以降の用量は Cohort 1 で次用量への移行が決定（DLT 発現が 0/3 例又は 1/6 例）した後で Cohort 2 に患者を組み入れた。

患者は Cohort 1 か Cohort 2 の組み入れ可能な用量の 1 つにランダムに割り付けられた。拡大する用量レベルには Cohort 1 及び Cohort 2 を併せて少なくとも 10 例の FLT3 遺伝子変異陽性（遺伝子内縦列重複［ITD］又はチロシンキナーゼドメイン［TKD］点変異）患者を組み入れることとした。120 mg 以上の用量レベルでは，Cohort 1 で忍容性がみられた場合は Cohort 1 及び Cohort 2 でみられた有効性成績に基づいて組み入れる患者数を増やすこととし，合計で 42 例以上の評価可能な FLT3 遺伝子変異陽性患者を組み入れることとした。

Cohort 2 では薬物相互作用（DDI）も検討した。Cohort 2 の最初の用量に組み入れられた患者を対象に，強力な CYP3A4 阻害薬であるボリコナゾールがギルテリチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討した。ギルテリチニブの最大用量（MTD 又は MTD の 1 段階下のレベル）において，ギルテリチニブがミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を検討した。また，MATE1 トランスポーターに

及ぼすギルテリチニブの影響を検討するため，ギルテリチニブ 200 mg 群に組み入れた約 20 例を対象に MATE1 基質を用いたサブスタディを実施した。

2.7.3.1.1.1.3　試験対象集団

本試験では，文書による同意が得られ，全ての選択基準を満たし除外基準のいずれにも該当しない同意取得時点で 18 歳以上の男女を組み入れ適格とした。WHO 分類（2008）に基づき形態学的に初発又は二次性 AML と診断され，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患者を対象とした。Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）のスコアが 2 以下であること，化学療法（芽球コントロールのために投与されるヒドロキシウレアは除く）の投与を治験薬投与 2 週間前までに終了していること，他の治験薬又は化学療法の最終投与から当該薬剤の半減期の 5 倍以上の期間が経過していること，治験薬の経口投与が可能なこと等を組み入れ基準として設定した。

2.7.3.1.1.1.4　有効性の評価項目

有効性評価項目は，CR 割合，CRh 割合，CR/CRh 割合，CRc 割合（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，全生存期間（OS），無イベント生存期間（EFS）及び無白血病生存期間（LFS）とした。

Cycle 2 終了時又は治験薬投与終了時の最良効果を，用量別及び FLT3 遺伝子変異の有無別に集計した。各カテゴリの患者数と割合を二項分布による正確な両側 95%信頼区間（CI）と併せて示した。生存曲線及び生存期間の中央値は Kaplan-Meier 法を用いて算出し，95% CI と併せて示した。用量と CR 割合の関係を検討するため，用量漸増コホート及び用量拡大コホートの全患者を対象に対数変換した用量の 1 次と 2 次の項及び FLT3 遺伝子変異の有無を独立な共変量とした用量反応モデル（ロジスティック回帰）を用いて解析した。

2.7.3.1.1.2　国内第 1 相試験［CL-0102］

2.7.3.1.1.2.1　試験の目的

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，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（RD）を検討することであった。

本試験の副次目的は，ギルテリチニブの抗腫瘍効果を複数の用量で検討すること，ギルテリチニブの薬物動態を検討することであった。

2.7.3.1.1.2.2　試験のデザイン

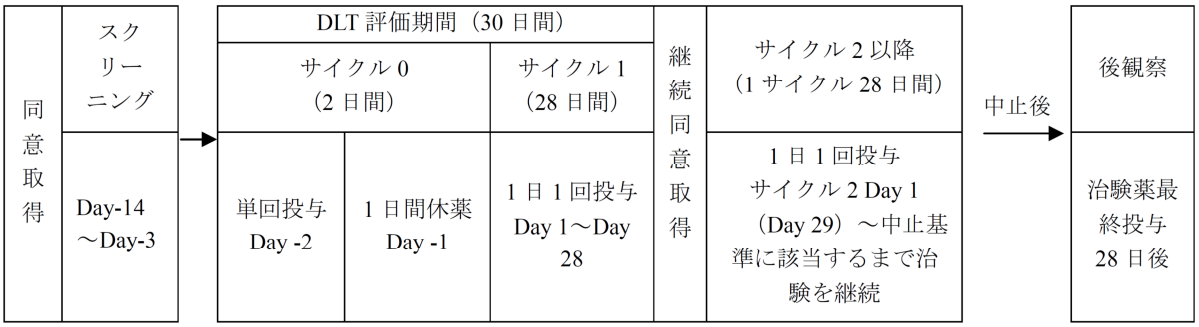
本試験は，日本人の再発又は治療抵抗性の AML 患者を対象としたギルテリチニブの単回投与及び反復投与の第 1 相，非対照，非盲検，用量漸増試験であった。ギルテリチニブを 1 日 1 回連日経口投与し，28 日を 1 サイクルとして中止基準のいずれかに該当するまで投与を継続した。

試験開始用量は 20 mg/日とし，20 mg 群には少なくとも 1 例，以降の用量群（40，80，120，200 及び 300 mg）にはそれぞれ少なくとも 3 例を組み入れることとした。ある用量でギルテリチニブの投与を受けた患者は別の用量群には組み入れなかった。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（図 2.7.3- 1）。

Bayesian-continual reassessment method（Bayesian-CRM）を用いて，DLT の発現状況を基に次のコホートの推奨用量を算出した。各コホートの全患者が Cycle 1 を完了した時点で，用量漸増に関して，治験依頼者，治験担当医師及び医学専門家による協議を行った。Bayesian-CRM によって算出された推奨用量及び得られた安全性情報に基づいて次の用量を決定した。Bayesian-CRM によって算出された次の推奨用量で既に 6 例の DLT 評価が行われていた場合は，組み入れを終了することとした。

MTD は，Bayesian-CRM を用い DLT 発現率の事後平均が 33%に最も近いと推定される用量と定義した。また，治験依頼者はギルテリチニブの MTD，安全性，薬物動態及び有効性のデータを総合的に評価し，医学専門家，治験担当医師及び医学統計アドバイザーによる協議結果も踏まえて RD を決定した。

図 2.7.3- 1　　国内第 1 相試験［CL-0102］の概略



2.7.3.1.1.2.3　試験対象集団

本試験は，WHO 分類（2008）に基づき形態学的に初発又は二次性 AML と診断され，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患者のうち，文書による同意が得られ，全ての選択基準を満たし除外基準のいずれにも該当しない 18 歳以上の男女を対象とした。ECOG PS のスコアが 2 以下であること，ギルテリチニブ以外の抗腫瘍薬（芽球コントロールのために投与されるヒドロキシウレアは除く）の投与を治験薬投与 14 日前までに終了していること，他の治験薬及び造血幹細胞移植（HSCT）後の免疫抑制療法に使用する薬剤の最終投

与から当該薬剤の半減期の 5 倍以上の期間が経過していること，治験薬の経口投与が可能なこと等を組み入れ基準として設定した。

2.7.3.1.1.2.4　有効性の評価項目

有効性評価項目は，投与終了時の最良効果（完全寛解［CR］，血小板未回復の完全寛解［CRp］，好中球未回復の完全寛解［CRi］，部分寛解［PR］），CR 割合，複合完全寛解割合（CRc 割合 : 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（CR，CRp，CRi，CRc，奏効）持続期間とした。

2.7.3.1.1.3　国際共同第 3 相試験［CL-0301］

2.7.3.1.1.3.1　試験の目的

本試験の主要目的は，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 患者を対象に OS を指標としてサルベージ化学療法に対するギルテリチニブの有効性を検討すること，完全寛解＋部分的血液学的回復を伴う完全寛解（CR/CRh）割合を指標としてギルテリチニブの有効性を検討することである。ただし，1 回目の中間解析（IA1）では主要目的のうちギルテリチニブ群の CR/CRh に関する評価のみを実施した。

本試験の主な副次目的は，無イベント生存期間（EFS）を指標としてサルベージ化学療法に対するギルテリチニブの有効性を検討すること，CR 割合を指標としてサルベージ化学療法に対するギルテリチニブの有効性を検討することである。

2.7.3.1.1.3.2　試験のデザイン

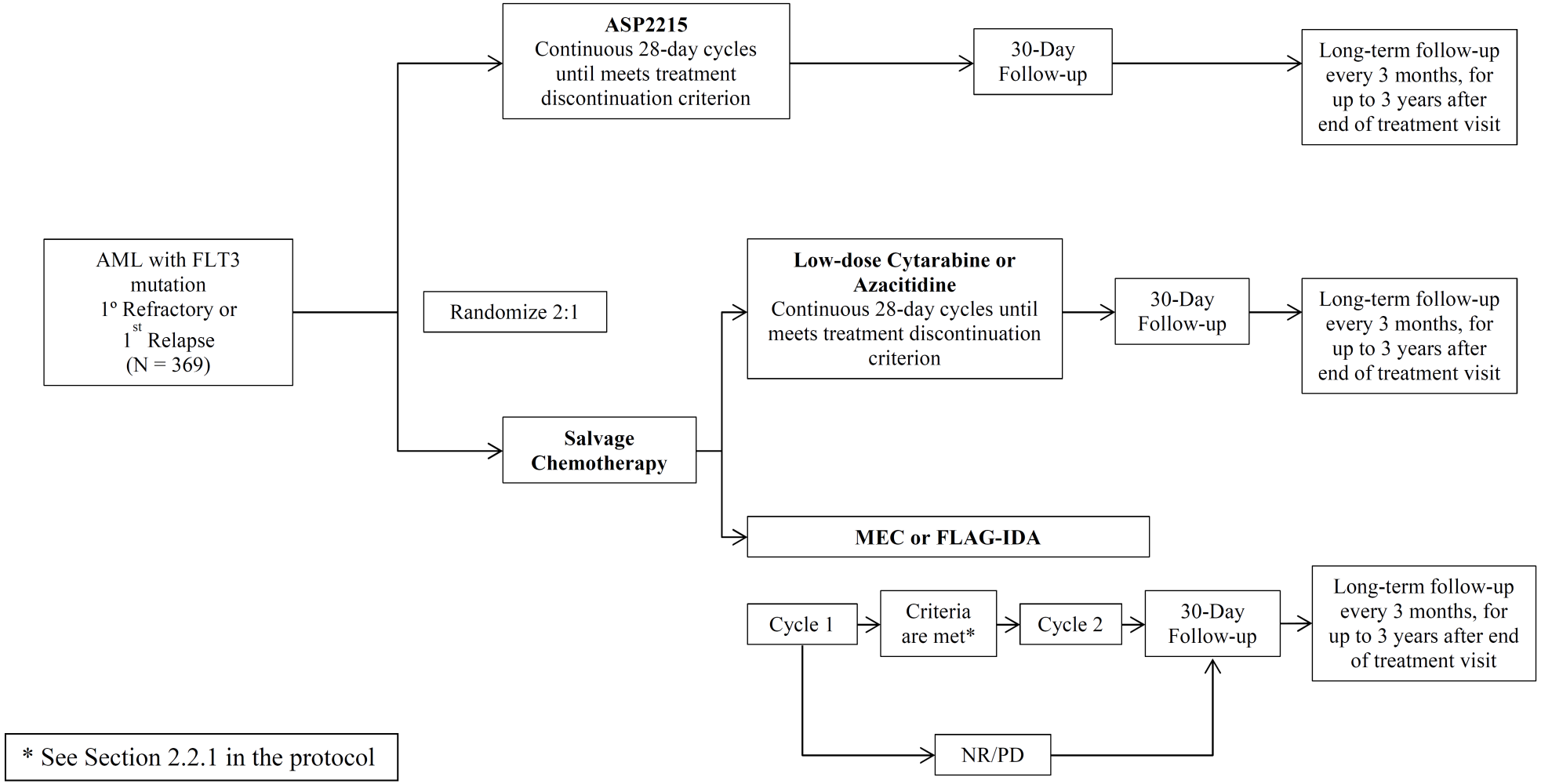
本試験は，初回治療後に再発又は初回治療に抵抗性の FLT3 遺伝子変異陽性の AML 患者を対象にギルテリチニブの有効性及び安全性をサルベージ化学療法と比較する第 3 相，多施設共同，実薬対照，ランダム化，非盲検試験である。

本試験の目標被験者は 369 例であり，ギルテリチニブ投与群又はサルベージ化学療法群に 2:1 の割合でランダムに割り付けた。ギルテリチニブ投与又はサルベージ化学療法開始前に最長 14 日間の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のサルベージ化学療法レジメンを選択したうえでランダム化を行った。ランダム化に際しては初回治療に対するレスポンスとランダム化に先立って選択したサルベージ化学療法のレジメンで層別した。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。試験のフローチャートを図 2.7.3- 2 に示す。

ギルテリチニブ投与群の患者で，特定のドナーがおり，奏効が得られた結果，各施設の評価で造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation：HSCT）を受けることができると判断された患者は，本試験を中止することなく HSCT を受けることができることとした。

試験を中止する場合は，投与中止から 7 日以内に来院検査を実施し，その後 30 日間の後観察期を設けた。後観察は治験薬投与に関連した有害事象の消失について再度評価を行う必要がある場合を除き，電話連絡で可とした。その後は最長 3 年間の長期追跡調査を実施した。長期追跡調査は治験薬投与終了の来院から 3 カ月ごとに実施し，EQ-5D-5L を用いた患者報告アウトカム（PRO），試験中止後の AML 治療，寛解状況及び生存（死亡原因及び死亡日）について調査した。

図 2.7.3- 2　　国際共同第 3 相試験［CL-0301］の概略



1º: primary; AML: acute myeloid leukemia; FLT3: FMS-like tyrosine kinase; FLAG-IDA: fludarabine, cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor with idarubicin; MEC: mitoxantrone, etoposide and intermediate-dose cytarabine; NR: no response; PD: progressive disease

ギルテリチニブの用法・用量

ギルテリチニブ群の患者には，ギルテリチニブ 1 回 120 mg を 1 日 1 回連日経口投与した。ギルテリチニブ投与は 28 日を 1 サイクルとして，中止基準に該当するまで投与を継続することとした。ギルテリチニブ服用前の 1 時間以上及び服用後の 2 時間以上の間は食事を避けた。患者には毎朝できるだけ同じ時刻にギルテリチニブを水とともに服用するよう指示した。

対照群の設定根拠及び用法・用量

再発又は治療抵抗性の AML 患者の予後は極めて不良であり，様々なサルベージ化学療法の選択肢があるが，現時点では標準療法として確立されたレジメンはない。再発又は治療抵抗性の AML 患者のサルベージ化学療法に対する奏効割合は低く，特に FLT3 遺伝子変異陽性 AML 患者では，長期生存は望めないのが実態である。再発又は治療抵抗性の FLT3 遺伝子変異陽性 AML 患者のサルベージ化学療法は，患者の状態に基づいて医療施設ごとに選択されているが，世界的に参照されている National Comprehensive Cancer Network（NCCN）のガイドライン［NCCN, 2015］では，第一選択肢として臨床試験を強く推奨している。なお，NCCN のガイドラインで推奨されている既存のサルベージ化学療法は以下のとおりである。

Aggressive therapy

- Etoposide + Cytarabine ± Mitoxantrone
- Flurarabine + Cytarabine + G-CSF ± Idarubicin
- Cladribine + Cytarabine + G-CSF ± Mitoxantrone or Idarubicin
- High-dose cytarabine (if not received previously in treatment) ± Anthracycline
- Clofarabine ± Cytarabine + G-CSF ± Idarubicin

Less aggressive therapy

- Low-dose cytarabine
- Hypomethylating agents (5-azacytidine or decitabine)
- Hypomethylating agents (5-azacytidine or decitabine) + sorafenib for FLT3-ITD mutations

造血器腫瘍診療ガイドライン［日本血液学会，2013］，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］）等の国内ガイドラインでは，再発又は治療抵抗性の AML 患者に対して特定のサルベージ化学療法は推奨されていない。成書［金倉他，2013］には，NCCN ガイドラインで推奨されているレジメン以外に，GO 療法（マイロターグ），MEC 変法，CAG 療法（Cytarabine + Aclarubicin + G-CSF），FLAGM 療法（Fludarabine + Cytarabine + G-CSF + Mitoxantrone）等が記載されており，医師の判断により患者の年齢や過去の治療内容を踏まえて適宜使い分けられている。

国際共同第 3 相試験［CL-0301］での対照群の選定にあたり，特に以下の点を考慮した。

- 国際共同第 3 相試験［CL-0301］の対象となる再発又は治療抵抗性の AML 患者の背景は様々であり，患者の年齢や状態により治療強度の強いサルベージ化学療法と弱いサルベージ化学療法を適切に使い分ける必要がある。

- 初回治療後に再発した場合又は初回治療に抵抗性を示した場合は，次の治療は異なるレジメンを使用することが一般的であるため，再発又は治療抵抗性の AML 患者を対象とした試験では複数の選択肢を用意する必要がある。
- 再発又は治療抵抗性の AML 患者に対するサルベージ化学療法では, 治療強度の強いサルベージ化学療法と弱いサルベージ化学療法で，転帰に明らかな差異を示唆するデータは示されていない。

以上を考慮の上で日米欧の専門医と協議を行い，国際共同第 3 相試験［CL-0301］では上記ガイドラインで推奨されているサルベージ化学療法のうち，以下の 4 レジメンを対照群として設定した。

- Mitoxantrone + Etoposide + Cytarabine（MEC）
- Fludarabine + Cytarabine + G-CSF + Idarubicin（FLAG-IDA）
- Low-dose Cytarabine（LoDAC）
- Azacitidine

これら 4 レジメンは，欧米だけでなく日本の医療現場でもサルベージ化学療法として一般的に使用されている。各レジメンでの薬剤の使用方法は，国内で承認されている個々の薬剤の効能・効果あるいは用法・用量と必ずしも一致していないが，国際共同試験であることから，試験全体としてギルテリチニブの有効性及び安全性を適切に評価するためには，対照群の各薬剤の用法・用量は統一する必要があると判断した。対照群に選定した 4 レジメンは, 治療強度の強いサルベージ化学療法（MEC，FLAG-IDA）と治療強度の弱いサルベージ化学療法（LoDAC，Azacitidine）の両方を含んでおり，治験担当医師が患者の年齢や骨髄の状態，全身状態に応じて患者ごとに適切なレジメンを選択することが可能である。なお，国際共同第 3 相試験［CL-0301］では，事前に各患者に適切なサルベージ化学療法をこれら 4 レジメンの中から選択し，選択されたレジメンで層別した上でギルテリチニブ群と対照群にランダム化することにより，対照群に複数のレジメンを選定することによる有効性評価に及ぼす影響を除くことが可能と判断した。

対照群に設定したサルベージ化学療法 4 レジメンの用法・用量は以下のとおりであり，いずれのレジメンも 28 日サイクルで実施した。

- MEC：
  - ミトキサントロン 8 mg/m^2/日を 5 日間（Day 1～5）静脈内投与した。
  - エトポシド 100 mg/m^2/日を 5 日間（Day 1～5）静脈内投与した。
  - シタラビン 1000 mg/m^2/日を 5 日間（Day 1～5）静脈内投与した。
- FLAG-IDA：
  - 顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）300 μg/m^2/日を 5 日間（Day 1～5）皮下／静脈内投与した。化学療法完了後，ANC が 0.5×10^9/L を超えるまで G-CSF を 7 日間追加で皮下／静脈内投与することが推奨される。

- フルダラビン 30 mg/m^2/日を 5 日間（Day 2～6）静脈内投与した。
- シタラビン 2000 mg/m^2/日を 5 日間（Day 2～6）静脈内投与した。
- イダルビシン 10 mg/m^2/日を 3 日間（Day 2～4）静脈内投与した。

- LoDAC：シタラビン 20 mg を 1 日 2 回，皮下注射又は静脈注射で 10 日間投与した。
- アザシチジン:アザシチジン 75 mg/m^2 を 1 日 1 回, 皮下注射又は静脈注射で 7 日間投与した。1 サイクル目の後に減量が必要となった場合は，各医療機関のガイドラインに従った。

LoDAC 又はアザシチジンを投与した患者は，中止基準に該当するまで投与を継続することとした。MEC 又は FLAG-IDA を投与した患者は，1 サイクル目を終了してから 15 日目以降に各医療機関のガイドラインに従って奏効評価を行い，骨髄細胞密度が 20%以上で芽球が 50%以上減少した場合は，同じ化学療法の 2 サイクル目を実施してよいこととした。骨髄細胞密度が 5%～20%の場合は，次のサイクルを実施するか回復するまで観察するか治験担当医師が判断し，骨髄細胞密度が 5%未満の場合は，回復まで観察することとした。また，CR，CRi 又は CRp を達成した患者は，治験担当医師の判断で化学療法の 2 サイクル目を投与してよいこととし，1 サイクル目の後に NR 又は病勢進行が認められた患者は投与を中止することとした。

2.7.3.1.1.3.3　試験対象集団

文書同意が得られ，選択基準を全て満たし，除外基準のいずれにも該当しない成人男女を本試験の対象とした。

主な選択基準

- 実施医療機関の病理検査で WHO 分類（2008）の AML 又は MDS 続発性 AML と診断された患者
- 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（HSCT の有無は問わない）。
  - 初回治療後の再発の定義：初回治療で CR/CRi/CRp を達成（[Cheson et al, 2003]の定義に従う）した後，血液学的再発を示した患者
  - 初回治療に治療抵抗性の定義 : 初回治療で CR/CRi/CRp を達成しなかった患者。ただし，標準治療を実施可能な患者の場合は，アントラサイクリンを含む寛解導入レジメンの標準用量での治療を少なくとも 1 サイクル実施していなければならない。標準治療が適格でない患者の場合は，治験担当医師が寛解を達成するために最適と判断した寛解導入療法を少なくとも 1 サイクル完了していなければならない。
- 骨髄又は全血の中央検査で FLT3 遺伝子変異陽性の患者。急速な病勢進行のため中央検査の結果を待てない患者については, 実施医療機関の検査結果に基づいて登録することができる。また，以下の FLT3 遺伝子変異のいずれかを有する場合は，実施医療機関の検査結果に基づいて登録することができる：FLT3-ITD，FLT3-TKD/D835 又は FLT3-TKD/I836

- ECOG PS スコアが 2 以下の患者
- 治験担当医師の評価で，あらかじめ選択されたサルベージ化学療法に適格である患者
- 臨床検査結果に関して以下の基準を全て満たす患者
  - 血清 AST 及び血清 ALT が基準値上限（ULN）の 2.5 倍以下
  - 血清総ビリルビン（TBL）が ULN の 1.5 倍以下
  - 血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍以下又は推定糸球体濾過率（Modification of Diet in Renal Disease 式で算出）が 50 mL/分を超える
- 治験薬の経口投与が可能な患者

主な除外基準

- 急性前骨髄球性白血病と診断された患者
- BCR-ABL 陽性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化）を有する患者
- 他の悪性腫瘍に対する化学療法により続発した AML を有する患者（MDS 以外）。
- 血液学的再発が 2 回目以上の患者又は治療抵抗性疾患のためサルベージ療法を受けた患者
- 症候性の中枢神経系白血病を有する患者
- 中央検査での解析に基づくスクリーニング時の 3 回の平均 QTcF が 450 ms を超える患者
- スクリーニング時に QT 延長症候群が認められた患者
- CYP3A の強力な誘導剤の投与が必要な患者
- NYHA 心機能分類 Class 3 又は 4 のうっ血性心不全を有する患者，NYHA 心機能分類 Class 3 又は 4 のうっ血性心不全の既往症を有する患者（本試験登録前 1 カ月以内にスクリーニング時に心エコー像が実施され，左室駆出率が 45%以上であった場合を除く）

2.7.3.1.1.3.4　有効性の評価項目

主要評価項目

有効性の主要評価項目は OS 及び CR/CRh 割合とした。ただし，1 回目の中間解析（IA1）ではギルテリチニブ群の CR/CRh 割合のみを評価した。

CR/CRh 割合はベースライン後に CR 又は CRh を達成した患者の割合である。以下に示すように，再発又は治療抵抗性 AML 患者が CR 又は CRh を達成することには臨床的意義があると考えられることから，本試験の IA1 では CR/CRh 割合を指標としてギルテリチニブの臨床的有効性を評価することとした。

CR を達成した患者の OS が CR を達成できなかった患者に比べ良好であることは古くから示されており［Freireich et al, 1961］，最近の報告でも CR と OS が相関していることが報告されている［Agarwal et al, 2017; Walter et al, 2010］。そのため CR は AML 患者における臨床的有用性に対するサロゲートエンドポイントとして広く支持されている［Appelbaum et al, 2007; Estey et al, 2016］。

CRh については，OS との直接的な相関は明確にされていないが，CRh も再発又は治療抵抗性の AML 患者での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］。重篤

な出血又は感染症はAML患者の死因の多くを占めていることから，これらのリスクを低減することはAML患者のOSの改善に繋がることが期待される。厚生労働省発出の「血液製剤の使用指針（改定版）」では，血小板数が 50×10^9/L以上であれば血小板減少による重篤な出血のリスクは低く，血小板輸血は必要ないとされている。また，「発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン」では，FNとは好中球数が 0.5×10^9/L未満の場合又は好中球数が 1×10^9/L未満で48時間以内に 0.5×10^9/L未満に減少すると予測される状態で，腋窩温が37.5 ℃以上（口腔内温38 ℃以上）の発熱を生じた場合と定義されており，これががん患者における好中球減少時の発熱に対する抗菌薬による経験的治療を行う目安とされている。さらにFNに対する抗菌薬の経験的治療の実施期間に関する目安として，好中球数が 0.5×10^9/L以上になり，解熱が得られるまで継続するべきとされている。このように血小板数 50×10^9/L以上かつ好中球数 0.5×10^9/L以上に回復することは，重篤な出血のリスク及び致死的な感染症に罹患するリスクを低減することを示しており，CRhを達成することの臨床的な意義を示唆していると判断した。

副次評価項目

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，無イベント生存期間（EFS），無白血病生存期間（LFS），輸血非依存に移行した割合及び輸血非依存が継続した割合及び移植割合とした。なお，IA1では，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，輸血非依存に移行した割合及び輸血非依存が継続した割合を評価した。

2.7.3.1.1.3.5　有効性の解析方法

1回目の中間解析（本申請における主要な解析）

1回目の中間解析（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%信頼区間を算出し，95%信頼区間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）と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%信頼区間の下限値が 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。

本試験の 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。なお，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にランダム化され初回投与後 112 日以上経過した患者を対象に 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 は表 2.7.3- 3 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。本申請では，IA1 での有効性評価の結果を示した。なお，対照薬（サルベージ化学療法）群の結果は得られていない。

表 2.7.3- 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

2 回目の中間解析

2 回目の中間解析は，国際共同第 3 相試験［CL-0301］開始当初から予定されていた中間解析であり，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 を比較するのため，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）を設定した。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（表 2.7.3- 4）。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 2.7.3- 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

最終解析

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。OS について 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。

2.7.3.1.2　有効性の評価方法

治療奏効の定義は，Cheson 基準改訂版［Cheson et al, 2003］に基づき，以下のとおり設定した。海外第 1/2 相試験［CL-0101］及び国際共同第 3 相試験［CL-0301］では，初回投与日から 21 日後以降の全ての来院時に奏効を評価した。国内第 1 相試験［CL-0102］では，治験担当医師が評価を行った。

完全寛解（CR）

CR とは，骨髄が正常造血細胞を再生し，形態学的に白血病細胞が認められず，好中球絶対数が 1×10^9/L 以上かつ血小板数が 100×10^9/L 以上であり，骨髄中の芽球数が 5%未満で，赤血球及び血小板の輸血がない状態（赤血球輸血を 1 週間［CL-0102 では 4 週間］及び血小板輸血を 1 週間行っていない状態）で，髄外性白血病が認められていない状態と定義した。さらにアウエル小体が認められず，末梢血中の芽球数が 2%以下の状態とする。

血小板未回復の完全寛解（CRp）

CRp とは，血小板数が未回復（100×10^9/L 未満）であることを除き，CR 基準を満たしている状態と定義した。

好中球未回復の完全寛解（CRi）

CRi とは，好中球数が未回復（1×10^9/L 未満）であることを除き，CR 基準を満たしている状態と定義した（血小板数の回復及び赤血球，血小板輸血の有無は問わない）。

部分寛解（PR）

PR とは，骨髄が正常造血細胞を再生し，血中に芽球が認められず（若しくは極少量の残存），骨髄穿刺液中の芽球数が 50%以上減少しており，髄外性白血病が認められず，総骨髄芽球数が 5%～25%の状態と定義した。アウエル小体が認められる場合は，芽球が 5%以下でも PR とみなした。

部分的血液学的回復を伴う完全寛解（CRh）

CRh とは，骨髄中の芽球数が 5%未満であり，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，髄外性白血病が認められず，CR に至っていない状態と定義した。

完全寛解＋部分的血液学的回復を伴う完全寛解（CR/CRh）割合

CR/CRh 割合とは，ベースライン後の来院時のいずれかにおいて CR 又は CRh を達成した患者数を解析対象集団の患者数で割った値と定義した。

複合完全寛解（CRc）割合

CRc 割合とは CR，CRp 又は CRi を達成した患者の割合と定義した。

最良効果

最良効果とは治療開始後に各有効性評価時点で認められた評価（CR，CRp，CRi，PR，NR 及び NE の順）のうち最良の評価と定義した。最良効果として CR，CRp，CRi 又は PR を達成した患者を奏効例とし，PR を達成できなかった患者は無効例と判定した。

再発

CR，CRp，CRi，CRc 達成後の再発とは，末梢血液中に芽球が出現（2%超）又は骨髄穿刺液中の芽球数が 5%以上となるか，髄外性白血病の再発又は新たに発現したときと定義した。また，PR 達成後の再発とは，末梢血液中の芽球数の明らかな増殖又は骨髄穿刺液中の芽球数が 25%超増加するか，髄外性白血病の再発又は新たに発現したときと定義した。

寛解までの期間

寛解までの期間として CR までの期間，CR/CRh までの期間，CRc までの期間，CRi までの期間，CRp までの期間及び奏効（CRc＋PR）までの期間を評価した。

寛解持続期間

寛解持続期間として CR 持続期間，CR/CRh 持続期間，CRc 持続期間，CRi 持続期間，CRp 持続期間及び奏効（CRc＋PR）持続期間を以下の定義で評価した。

- CR 持続期間は最良効果として CR を達成した患者の初回 CR の日から最初に再発が確認された日までの期間とした。

- CR/CRh 持続期間は，最良効果として CRh 又は CR を達成した患者の初回 CR 又は初回 CRh の日から最初に再発が確認された日までの期間とした。
- CRc 持続期間とは，CRc に最初に到達した日から CRc を達成した患者での再発日（CL-0101 及び CL-0102）又は初回再発日（CL-0301）までの期間とした。
- 奏効持続期間とは，CRc 又は PR に最初に到達した日から再発が確認された最初の日までの期間とした。

輸血非依存に移行した割合及び輸血非依存が継続した割合

治験薬を 1 回以上投与した患者のベースライン期間中及びベースライン後の期間中の輸血状況（非依存性／依存性）によって，輸血非依存に移行した割合及び輸血非依存が継続した割合を以下のように定義した。

初回投与 28 日前から初回投与 28 日後までの期間をベースライン期間とした。ただし，投与期間が 28 日未満の患者については，初回投与 28 日前から投与終了時までの期間をベースライン期間とした。ベースライン期間中に赤血球輸血又は血小板輸血を行っていない患者を「ベースライン輸血非依存」と定義し，それ以外の患者を「ベースライン輸血依存」と定義した。

初回投与 29 日後から最終投与までの期間をベースライン後期間とし，投与期間が 84 日以上の患者ではベースライン後期間に 56 日連続で赤血球輸血又は血小板輸血を行っていない期間が 1 回以上あれば「ベースライン後輸血非依存」と定義した。投与期間が 28 日を超え 84 日未満の患者はベースライン後期間に赤血球輸血又は血小板輸血を行っていなければベースライン後の輸血状況を「評価不能」とし，投与期間が 28 日以下の患者は全員をベースライン後の輸血状況を「評価不能」とした。上記に分類されない患者は「ベースライン後輸血依存」と定義した。

輸血非依存に移行した割合とは「ベースライン輸血依存」であった患者のうち「ベースライン後輸血非依存」となった患者の割合と定義し，輸血非依存が継続した割合とは，「ベースライン輸血非依存」であった患者のうち「ベースライン後輸血非依存」の状態が持続した患者の割合と定義した。なお，当初の輸血非依存に移行した割合及び輸血非依存が継続した割合の解析では，ベースライン後の輸血状況が「評価不能」であった患者を評価から除外していたため，「評価不能」とされた患者を「ベースライン後輸血依存」とみなした追加解析を実施した。

全生存期間（OS）

OS は，割り付け日（CL-0301）又は治験薬初回投与日（CL-0101）から死亡日（死因を問わない）までの期間とした。追跡調査の終了時までに死亡が確認できない患者は，最終連絡日で OS の評価を打ち切りとする。なお，国際共同第 3 相試験［CL-0301］の IA1 では OS を評価しなかった。

無イベント生存期間（EFS）

EFS は，割り付け日（CL-0301）又は治験薬初回投与日（CL-0101）から再発日（CR，CRp 及び CRi 後の再発を含む），治療不成功日又は死因を問わない死亡日のうち最も早い日までの期間とした。再発，治療不成功又は死亡が確認できない患者は，疾患の無再発の最終評価日で EFS の評価を打ち切りとした。HSCT では打ち切りとしなかった。なお，国際共同第 3 相試験［CL-0301］の IA1 では EFS を評価しなかった。

無白血病生存期間（LFS）

LFS は，CRc に最初に到達した日から再発日又は死亡日までの期間とする。再発又は死亡が確認できない患者は，疾患の無再発の最終評価日で LFS の評価を打ち切りとした。なお，国際共同第 3 相試験［CL-0301］の IA1 では LFS を評価しなかった。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　海外第 1/2 相試験［CL-0101］

2.7.3.2.1.1　被験者の内訳

2013 年 10 月 9 日からカットオフ日の 2017 年 8 月 4 日までに用量漸増コホートに 25 例が登録され，用量拡大コホートに 240 例（再登録された 5 例を含む）がランダムに割り付けられた。このうち 257 例が治験薬の投与を中止した。主な中止理由は，病勢進行（85 例），効果不十分（44 例），死亡（37 例）及び有害事象（35 例）であった（表 2.7.3- 5）。投与を中止した患者のうち，245 例が後観察期中に治験を中止した。主な中止理由は，死亡（213 例）であった。

カットオフ日時点で，8 例が治験薬を投与中であり，20 例が後観察期を継続中であった。

表 2.7.3- 5　被験者の内訳：海外第 1/2 相試験［CL-0101］

	Gilteritinib											
	20 mg			**40 mg**			**80 mg**			**120 mg**		
n (%)	**Escl (N = 5)**	**Exp (N = 11)**	**Comb (N = 16)**	**Escl (N = 3)**	**Exp (N = 15)**	**Comb (N = 18)**	**Escl (N = 3)**	**Exp (N = 21)**	**Comb (N = 24)**	**Escl (N = 3)**	**Exp (N = 70)**	**Comb (N = 73)**
Treatment discontinuation												
Yes	5 (100)	11 (100)	16 (100)	3 (100)	15 (100)	18 (100)	3 (100)	21 (100)	24 (100)	3 (100)	65 (92.9)	68 (93.2)
No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (7.1)	5 (6.8)
Primary reason for discontinuation												
Completed	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Randomized/registered but never received/ dispensed study drug	0	0	0	0	2 (13.3)	2 (11.1)	0	0	0	0	2 (2.9)	2 (2.7)
Adverse event	0	0	0	0	2 (13.3)	2 (11.1)	0	2 (9.5)	2 (8.3)	0	5 (7.1)	5 (6.8)
Death	1 (20.0)	1 (9.1)	2 (12.5)	0	2 (13.3)	2 (11.1)	0	5 (23.8)	5 (20.8)	0	5 (7.1)	5 (6.8)
Lack of efficacy	1 (20.0)	3 (27.3)	4 (25.0)	2 (66.7)	3 (20.0)	5 (27.8)	1 (33.3)	3 (14.3)	4 (16.7)	1 (33.3)	16 (22.9)	17 (23.3)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
Progressive disease	1 (20.0)	6 (54.5)	7 (43.8)	0	5 (33.3)	5 (27.8)	1 (33.3)	6 (28.6)	7 (29.2)	1 (33.3)	23 (32.9)	24 (32.9)
Protocol violation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by patient	0	0	0	0	0	0	0	2 (9.5)	2 (8.3)	0	5 (7.1)	5 (6.8)
Other	2 (40.0)	1 (9.1)	3 (18.8)	1 (33.3)	1 (6.7)	2 (11.1)	1 (33.3)	3 (14.3)	4 (16.7)	1 (33.3)	8 (11.4)	9 (12.3)
	200 mg			**300 mg**			**450 mg**			**Total**		
n (%)	**Escl (N = 4)**	**Exp (N = 106)**	**Comb (N = 110)**	**Escl (N = 3)**	**Exp (N = 17)**	**Comb (N = 20)**	**Escl (N = 4)**	**Exp (N = 0)**	**Comb (N = 4)**	**Escl (N = 25)**	**Exp (N = 240)**	**Comb (N = 265)**
Treatment discontinuation												
Yes	4 (100)	103 (97.2)	107 (97.3)	3 (100)	17 (100)	20 (100)	4 (100)	0	4 (100)	25 (100)	232 (96.7)	257 (97.0)
No	0	3 (2.8)	3 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	8 (3.3)	8 (3.0)
Primary reason for discontinuation												
Completed	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Randomized/registered but never received/ dispensed study drug	1 (25.0)	2 (1.9)	3 (2.7)	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	2 (8.0)	6 (2.5)	8 (3.0)
Adverse event	1 (25.0)	22 (20.8)	23 (20.9)	0	3 (17.6)	3 (15.0)	0	0	0	1 (4.0)	34 (14.2)	35 (13.2)
Death	0	20 (18.9)	20 (18.2)	0	2 (11.8)	2 (10.0)	1 (25.0)	0	1 (25.0)	2 (8.0)	35 (14.6)	37 (14.0)
Lack of efficacy	0	8 (7.5)	8 (7.3)	0	5 (29.4)	5 (25.0)	1 (25.0)	0	1 (25.0)	6 (24.0)	38 (15.8)	44 (16.6)
Lost to follow-up	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)
Progressive disease	1 (25.0)	32 (30.2)	33 (30.0)	2 (66.7)	6 (35.3)	8 (40.0)	1 (25.0)	0	1 (25.0)	7 (28.0)	78 (32.5)	85 (32.1)

Table continued on next page

	200 mg			300 mg			450 mg			Total		
n (%)	**Escl (N = 4)**	**Exp (N = 106)**	**Comb (n = 110)**	**Escl (N = 3)**	**Exp (N = 17)**	**Comb (N = 20)**	**Escl (N = 4)**	**Exp (N = 0)**	**Comb (N = 4)**	**Escl (N = 25)**	**Exp (N = 240)**	**Comb (N = 265)**
Protocol violation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by patient	1 (25.0)	10 (9.4)	11 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	17 (7.1)	18 (6.8)
Other	0	8 (7.5)	8 (7.3)	1 (33.3)	1 (5.9)	2 (10.0)	0	0	0	6 (24.0)	22 (9.2)	28 (10.6)

All allocated and randomized patients.

Comb: combined escalation and expansion phase; Escl: escalation phase; Exp: expansion phase.

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1.1) Table 12.1.1.3.1

2.7.3.2.1.2　解析対象集団

有効性の解析は，最大の解析対象集団（FAS），安全性解析対象集団（SAF）及び治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）に対して FLT3 遺伝子変異の有無（施設判定及び中央判定）別に実施した。

SAF は，治験薬を 1 回以上投与された全ての患者を対象とした。ただし，試験に再登録された患者が 5 例みられ，再登録時のデータは除外した。再登録による重複を除き SAF 対象例は 252 例であった。FAS は，治験薬を 1 回以上投与され治験薬投与後に 1 項目以上有効性が評価された患者を対象とし，有効性の主要な解析対象集団とした。再登録された患者は FAS から除外した。治験薬を投与された患者は，いずれも投与後に 1 項目以上の有効性評価が実施されたが，施設の GCP 遵守に関する懸念のために 3 例が FAS から除外された。FAS 対象例は 249 例であった。PPS は，FAS のうち PPS 除外の基準に抵触しなかった患者を対象とし，有効性データの感度分析に用いた。FAS のうち 28 例が PPS から除外され，PPS 対象例は 221 例であった。

2.7.3.2.1.3　患者背景及びベースラインの特性

2.7.3.2.1.3.1　患者背景

本試験でギルテリチニブを投与された患者は，男性が 51.2%（129/252 例），女性が 48.8%（123/252 例），65 歳未満の患者が 56.0%（141/252 例）と 65 歳以上の患者が 44.0%（111/252 例）であり，男女及び高齢者と非高齢者の割合はそれぞれ同程度であった。年齢の中央値は 62.0 歳であり，白人の患者が多かった（84.5%，213/252 例）。FLT3 遺伝子変異陰性患者に比べ FLT3 遺伝子変異陽性患者では女性の割合及び 65 歳未満の割合が高かったものの，FLT3 遺伝子変異陽性患者と FLT3 遺伝子変異陰性患者の患者背景はおおむね類似していた（表 2.7.3- 6）。

いずれの用量群でも，FLT3 遺伝子変異型別（ITD 又は TKD），80 mg 以上の用量群の FLT3 変異陽性（施設判定）患者の HSCT 歴の有無別（年齢の中央値は HSCT 歴ありの患者の方が低く，HSCT 歴ありでは 52.5 歳，HSCT 歴なしでは 63.0 歳であった）の患者背景は類似していた。

表 2.7.3- 6　　患者背景：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（SAF）

Characteristic	FLT3+ (N = 194)	FLT3- (N = 58)	Total (N = 252)
Sex, n (%)			
Male	92 (47.4)	37 (63.8)	129 (51.2)
Female	102 (52.6)	21 (36.2)	123 (48.8)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	9 (4.6)	2 (3.4)	11 (4.4)
Not Hispanic or Latino	185 (95.4)	56 (96.6)	241 (95.6)
Race, n (%)			
White	171 (88.1)	42 (72.4)	213 (84.5)
Black or African American	9 (4.6)	7 (12.1)	16 (6.3)
Asian	7 (3.6)	0	7 (2.8)
Other	7 (3.6)	9 (15.5)	16 (6.3)
Age (years)			
n	194	58	252
Mean (SD)	57.8 (15.2)	63.4 (14.0)	59.0 (15.1)
Min - max	21 - 87	29 - 90	21 - 90
Median	60.0	66.5	62.0
Age Group, n (%)			
< 65	121 (62.4)	20 (34.5)	141 (56.0)
≥ 65	73 (37.6)	38 (65.5)	111 (44.0)
Weight (kg)			
n	191	58	249
Mean (SD)	73.78 (18.29)	80.26 (16.56)	75.29 (18.08)
Min - max	40.8 – 127.6	44.5 – 118.6	40.8 – 127.6
Median	70.30	78.95	73.00
Height (cm)			
n	182	54	236
Mean (SD)	169.18 (9.77)	170.61 (10.65)	169.51 (9.97)
Min - max	149.90 – 190.50	148.00 – 192.00	148.00 – 192.00
Median	169.20	172.35	170.00
BMI (kg/m^2)			
n	182	54	236
Mean (SD)	25.64 (5.64)	27.58 (5.05)	26.08 (5.56)
Min - max	14.81 – 43.93	16.35 – 40.94	14.81 – 43.93
Median	24.70	27.39	25.23

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1.1) Table 12.1.2.1.1.1

2.7.3.2.1.3.2　ベースラインの疾患特性

投与群合計 252 例の AML の罹病期間は 0.3 カ月から 132.7 カ月であり，中央値は 9.07 カ月であった（表 2.7.3- 7）。WHO 分類では，ヌクレオフォスミン 1 遺伝子に変異を有する AML（68 例［27.0%］）が最も多く，次いで骨髄異形成関連変化を伴う AML（43 例［17.1%］），急性骨髄単球性白血病（28 例［11.1%］），未分化型 AML（23 例［9.1%］），分化型 AML（19 例［7.5%］）及び最未分化型 AML（16 例［6.3%］）であった。French-American-British（FAB）分類では，M1（46 例［18.3%］），M2（46 例［18.3%］）及び M4（45 例［17.9%］）が多くみられ，74 例（29.4%）は不明であった。患者の多くは細胞遺伝学的所見によるリスク分類の中間リスク群に属し（143 例［56.7%］），正常核

型（normal）に分類された患者が最も多かった（122 例［48.4%］）。予後不良群に分類された患者は 56 例（22.2%），予後良好群に分類された患者は 7 例（2.8%）であった。

表 2.7.3- 7　　ベースラインの疾患特性：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（SAF）

Parameter Category/Statistics	**20 mg (N = 17)**	**40 mg (N = 16)**	**80 mg (N = 24)**	**120 mg (N = 69)**	**200 mg (N = 103)**	**300 mg (N = 20)**	**450 mg (N = 3)**	**Total (N = 252)**
Duration of disease (months)								
n	14	14	19	49	79	16	3	194
Mean	13.70	10.59	21.16	14.90	10.86	12.57	7.21	13.16
(SD)	(13.63)	(10.40)	(17.34)	(20.42)	(9.82)	(17.27)	(4.27)	(14.97)
Median	9.94	7.10	16.76	9.03	8.28	7.28	6.28	9.07
Min - Max	2.0 – 56.6	2.3 – 42.9	3.2 – 67.4	1.1 – 132.7	0.3 – 46.5	1.5 – 70.4	3.5 – 11.9	0.3 – 132.7
Antecedent hematological disorder, n (%)								
Yes	3 (17.6)	4 (25.0)	5 (20.8)	9 (13.0)	24 (23.3)	6 (30.0)	1 (33.3)	52 (20.6)
No	14 (82.4)	12 (75.0)	19 (79.2)	60 (87.0)	79 (76.7)	14 (70.0)	2 (66.7)	200 (79.4)
Type of hematological disorder †, n (%)								
MDS	1 (5.9)	2 (12.5)	2 (8.3)	6 (8.7)	16 (15.5)	5 (25.0)	1 (33.3)	33 (13.1)
Other	2 (11.8)	2 (12.5)	3 (12.5)	3 (4.3)	8 (7.8)	1 (5.0)	0	19 (7.5)
AML with recurrent genetic abnormalities (WHO classification), n (%)								
AML with t(8;21)(q22;q22), RUNX1-RUNX1T1	0	0	2 (8.3)	4 (5.8)	3 (2.9)	0	1 (33.3)	10 (4.0)
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(q13.1;q22), CBFB-MHY11	0	0	0	0	0	0	0	0
APL with t(15;17)(q22;q12); PML-RARA	0	0	0	0	0	0	0	0
AML with t(9;11)(q22;q23); MLLT3-MLL	0	1 (6.3)	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	3 (1.2)
AML with t(6;9)(q23;q34); DEK-NUP214	0	0	0	0	3 (2.9)	0	0	3 (1.2)
AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (0.4)
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1	0	0	0	0	0	0	0	0
AML with mutated NPM1	5 (29.4)	4 (25.0)	2 (8.3)	21 (30.4)	34 (33.0)	2 (10.0)	0	68 (27.0)
AML with mutated CEBPA	0	1 (6.3)	0	0	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
AML with Myelodysplasia-related changes	3 (17.6)	4 (25.0)	5 (20.8)	10 (14.5)	15 (14.6)	6 (30.0)	0	43 (17.1)
Therapy-related myeloid neoplasms	2 (11.8)	2 (12.5)	1 (4.2)	4 (5.8)	3 (2.9)	0	0	12 (4.8)

Parameter Category/Statistics	20 mg (N = 17)	40 mg (N = 16)	80 mg (N = 24)	120 mg (N = 69)	200 mg (N = 103)	300 mg (N = 20)	450 mg (N = 3)	Total (N = 252)
AML not otherwise categorized, n (%)								
AML minimally differentiated	1 (5.9)	0	2 (8.3)	2 (2.9)	8 (7.8)	3 (15.0)	0	16 (6.3)
AML without maturation	2 (11.8)	0	5 (20.8)	6 (8.7)	9 (8.7)	1 (5.0)	0	23 (9.1)
AML with maturation	0	0	6 (25.0)	5 (7.2)	7 (6.8)	0	1 (33.3)	19 (7.5)
Acute myelomonocytic leukemia	2 (11.8)	2 (12.5)	2 (8.3)	9 (13.0)	7 (6.8)	5 (25.0)	1 (33.3)	28 (11.1)
Acute monoblastic/ monocytic leukemia	1 (5.9)	0	0	3 (4.3)	7 (6.8)	1 (5.0)	0	12 (4.8)
FAB classification subtype, n (%)								
M0: minimally differentiated acute myeloblastic leukemia	1 (5.9)	2 (12.5)	2 (8.3)	3 (4.3)	5 (4.9)	3 (15.0)	0	16 (6.3)
M1: acute myeloblastic leukemia, without maturation	4 (23.5)	3 (18.8)	5 (20.8)	12 (17.4)	18 (17.5)	4 (20.0)	0	46 (18.3)
M2: AML with differentiation	1 (5.9)	1 (6.3)	4 (16.7)	12 (17.4)	26 (25.2)	1 (5.0)	1 (33.3)	46 (18.3)
M3: acute promyelocytic leukemia	0	0	0	0	0	0	0	0
M4: acute myelomonocytic leukemia	3 (17.6)	2 (12.5)	3 (12.5)	16 (23.2)	16 (15.5)	3 (15.0)	2 (66.7)	45 (17.9)
M5: acute monoblastic leukemia	3 (17.6)	1 (6.3)	0	5 (7.2)	10 (9.7)	1 (5.0)	0	20 (7.9)
M6: acute erythroid leukemia	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
M7: acute megakaryocytic leukemia	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	2 (10.0)	0	4 (1.6)
Unknown	5 (29.4)	6 (37.5)	10 (41.7)	20 (29.0)	27 (26.2)	6 (30.0)	0	74 (29.4)
Risk status with specific cytogenetic patterns, n (%)								
Favorable: inv(16)	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)	2 (1.9)	0	1 (33.3)	5 (2.0)
Favorable: t(16;16)	0	0	0	0	0	0	0	0
Favorable: t(8;21)	0	0	1 (4.2)	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
Favorable: t(15;17)	0	0	0	0	0	0	0	0
Intermediate: normal	13 (76.5)	3 (18.8)	10 (41.7)	33 (47.8)	59 (57.3)	4 (20.0)	0	122 (48.4)
Intermediate: +8	1 (5.9)	1 (6.3)	1 (4.2)	8 (11.6)	5 (4.9)	4 (20.0)	0	20 (7.9)
Intermediate: +6	0	0	0	0	0	0	0	0
Intermediate: -y	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Unfavorable: del5q	0	0	0	0	3 (2.9)	1 (5.0)	0	4 (1.6)
Unfavorable: -5	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (0.4)
Unfavorable: del7q	0	1 (6.3)	1 (4.2)	3 (4.3)	3 (2.9)	1 (5.0)	0	9 (3.6)
Unfavorable: -7	1 (5.9)	0	0	0	0	1 (5.0)	0	2 (0.8)
Unfavorable: complex	1 (5.9)	8 (50.0)	6 (25.0)	9 (13.0)	11 (10.7)	4 (20.0)	1 (33.3)	40 (15.9)

AML: acute myeloid leukemia; APL: acute promyelocytic leukemia; FAB: French-American-British; Max: maximum; MDS: Myelodysplastic Syndrome; NPM1: Nucleophosmin 1

† Only for patients who had antecedent hematological disorder.

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1.1) Table 12.1.4.1

全例が AML に対して化学療法を受けており，既存の抗癌剤や治験段階の抗癌剤を使用していた（表 2.7.3- 8）。前治療法の組み合わせで特に多かったものは，7＋3 ダウノルビシン／標準量シタラビン（75 例，29.8%）及び 7＋3 イダルビシン／標準量シタラビン（75 例，29.8%）であった。

患者の大半には複数の治療歴があった。AML の前治療に対する奏効割合は，CR が得られた患者は 153 例（60.7%），PR が得られた患者は 30 例（11.9%）であり，69 例（27.4%）は前治療に対して抵抗性を示していた。なお，複数の AML 前治療歴がある患者については，前治療に対する最良効果で集計した。チロシンキナーゼ阻害剤による AML の前治療を受けていた患者は 65 例（25.8%）であった。

表 2.7.3- 8　　AML の前治療：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（SAF）

Characteristic	Total (N = 252)
Prior AML Chemotherapy, n (%)	
Yes	252 (100)
No	0
Prior AML Chemotherapy Regimen, n (%)	
7 + 3 Daunorubicin/Standard Dose Cytarabine	75 (29.8)
7 + 3 Idarubicin/Standard Dose Cytarabine	75 (29.8)
High-dose Cytarabine + Daunorubicin	8 (3.2)
High-dose Cytarabine + Idarubicin	15 (6.0)
MEC; Mitoxantrone, Etoposide, Cytarabine	34 (13.5)
FLAG-Ida: Fludarabine, Cytarabine, G-CSF, Idarubicine	26 (10.3)
Other	220 (87.3)
Type of Treatment, n (%)	
Induction	252 (100)
Consolidation	128 (50.8)
Salvage	123 (48.8)
Best Response to Prior AML Therapy†, n (%)	
CR	153 (60.7)
PR	30 (11.9)
NR/Progressive Disease	69 (27.4)
Duration of CR for Prior AML Therapy‡, (Days)	
n Mean (SD) Median Minimum – Maximum	151 293.0 (377.4) 180.0 18 - 2160
Duration of PR for Prior AML Therapy‡, (Days)	
n Mean (SD) Median Minimum – Maximum	42 125.3 (156.0) 75.0 11 - 810
Lines of AML Therapy Received Prior to Gilteritinib, n (%)	
1	75 (29.8)
2	66 (26.2)
≥ 3	111 (44.0)
Prior Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy§, n (%)	
Yes	65 (25.8)
No	187 (74.2)

G-CSF: granulocyte colony stimulating factor; NR: no response; PR: partial remission.

† If a patient had multiple prior AML therapies, the patient was summarized under the best response.

‡ If a patient had multiple prior AML therapies, the total duration of CR and duration of PR were presented.

§ Patients who took any of the following medications prior to the first dose of study drug were considered as having prior tyrosine kinase inhibitor therapy: sorafenib, crenolanib, PLX3397, quizartinib.

Percentage was calculated based on number of patients with ≥ 1 lines of therapies received prior to gilteritinib.
Source: CL-0101 (5.3.5.2-1.1) Table 12.2.2.3

施設判定では SAF の 70.6%（178/252 例）が FLT3-ITD 遺伝子変異陽性，13.1%（33/252 例）が FLT3-TKD 遺伝子変異陽性であり，23.0%（58/252 例）が FLT3 遺伝子変異陰性であった。中央判定の結果も類似しており，64.3%（160/249 例，欠測 3 例）が FLT3-ITD 遺伝子変異陽性，14.5%（36/249 例）が FLT3-TKD 遺伝子変異陽性，28.9%（72/249 例）が FLT3 遺伝子変異陰性であった。20，120 及び 200 mg 群では FLT3 遺伝子変異陽性患者の割合が全体の結果よりやや高く，40，80，300 及び 450 mg 群では FLT3 遺伝子変異陽性患者の割合が全体の結果より低かった。全体では施設判定で FLT3 遺伝子変異陽性の患者は 194 例，中央判定で FLT3 遺伝子変異陽性の患者は 177 例であった。なお，施設判定による FLT3 遺伝子変異の有無は過去の測定結果である可能性もあり，必ずしも試験登録時に実施したものではなかった。

2.7.3.2.1.4　有効性の結果

2.7.3.2.1.4.1　最良効果

FLT3 遺伝子変異陽性患者（施設判定）合計 191 例での投与終了時の CRc 割合は 37.2%，奏効（CRc + PR）割合は 48.7%であった。FLT3 遺伝子変異陰性患者（施設判定）合計 58 例では，CRc 割合は 8.6%（5/58 例），奏効割合は 12.1%（7/58 例）であった。

20 及び 40 mg 群は効果不十分のために用量拡大を早期に終了しており，有効性は 80，120，200 及び 300 mg 群で評価した。FLT3 遺伝子変異陽性患者（施設判定）の CRc 割合は 80 mg 群 41.7%，120 mg 群 46.4%，200 mg 群 40.4%，300 mg 群 30.0%であった。

120 mg 群の FLT3 遺伝子変異陽性患者（施設判定）での CR 割合は 12.5%，CRh 割合は 10.7%，CR/CRh 割合は 23.2%であった（表 2.7.3- 9）。

表 2.7.3- 9　最良効果の FLT3 遺伝子変異の有無（施設判定）別の要約：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（FAS）

Best Overall Response	Number of Mutation Patients, n (%) [95% CI] †								
	FLT3 mutation positive‡								FLT3 mutation negative‡
	20 mg (N = 14)	40 mg (N = 8)	80 mg (N = 12)	120 mg (N = 56)	200 mg (N = 89)	300 mg (N = 10)	450 mg (N = 2)	Total (N = 191)	Total (N = 58)
End of Cycle 2									
CR	0	0	1 (8.3) [0.2, 38.5]	2 (3.6) [0.4, 12.3]	3 (3.4) [0.7, 9.5]	1 (10.0) [0.3, 44.5]	0	7 (3.7) [1.5, 7.4]	1 (1.7) [0.0, 9.2]
CRp	0	0	0	2 (3.6) [0.4, 12.3]	6 (6.7) [2.5, 14.1]	1 (10.0) [0.3, 44.5]	0	9 (4.7) [2.2, 8.8]	0
CRi	1 (7.1) [0.2, 33.9]	0	4 (33.3) [9.9, 65.1]	19 (33.9) [21.8, 47.8]	21 (23.6) [15.2, 33.8]	1 (10.0) [0.3, 44.5]	0	46 (24.1) [18.2, 30.8]	4 (6.9) [1.9, 16.7]
PR	0	3 (37.5) [8.5, 75.5]	3 (25.0) [5.5, 57.2]	5 (8.9) [3.0, 19.6]	7 (7.9) [3.2, 15.5]	3 (30.0) [6.7, 65.2]	1 (50.0) [1.3, 98.7]	22 (11.5) [7.4, 16.9]	2 (3.4) [0.4, 11.9]
NR	10 (71.4) [41.9, 91.6]	5 (62.5) [24.5, 91.5]	3 (25.0) [5.5, 57.2]	24 (42.9) [29.7, 56.8]	41 (46.1) [35.4, 57.0]	3 (30.0) [6.7, 65.2]	1 (50.0) [1.3, 98.7]	87 (45.5) [38.3, 52.9]	43 (74.1) [61.0, 84.7]
NE	3 (21.4) [4.7, 50.8]	0	1 (8.3) [0.2, 38.5]	4 (7.1) [2.0, 17.3]	11 (12.4) [6.3, 21.0]	1 (10.0) [0.3, 44.5]	0	20 (10.5) [6.5, 15.7]	8 (13.8) [6.1, 25.4]
End of Treatment									
CR	0	0	2 (16.7) [2.1, 48.4]	7 (12.5) [5.2, 24.1]	10 (11.2) [5.5, 19.7]	1 (10.0) [0.3, 44.5]	0	20 (10.5) [6.5, 15.7]	1 (1.7) [0.0, 9.2]
CRp	0	0	0	2 (3.6) [0.4, 12.3]	8 (9.0) [4.0, 16.9]	1 (10.0) [0.3, 44.5]	0	11 (5.8) [2.9, 10.1]	0
CRi	1 (7.1) [0.2, 33.9]	0	3 (25.0) [5.5, 57.2]	17 (30.4) [18.8, 44.1]	18 (20.2) [12.4, 30.1]	1 (10.0) [0.3, 44.5]	0	40 (20.9) [15.4, 27.4]	4 (6.9) [1.9, 16.7]
PR	1 (7.1) [0.2, 33.9]	3 (37.5) [8.5, 75.5]	3 (25.0) [5.5, 57.2]	4 (7.1) [2.0, 17.3]	7 (7.9) [3.2, 15.5]	3 (30.0) [6.7, 65.2]	1 (50.0) [1.3, 98.7]	22 (11.5) [7.4, 16.9]	2 (3.4) [0.4, 11.9]
NR	9 (64.3) [35.1, 87.2]	5 (62.5) [24.5, 91.5]	3 (25.0) [5.5, 57.2]	23 (41.1) [28.1, 55.0]	35 (39.3) [29.1, 50.3]	3 (30.0) [6.7, 65.2]	1 (50.0) [1.3, 98.7]	79 (41.4) [34.3, 48.7]	43 (74.1) [61.0, 84.7]
NE	3 (21.4) [4.7, 50.8]	0	1 (8.3) [0.2, 38.5]	3 (5.4) [1.1, 14.9]	11 (12.4) [6.3, 21.0]	1 (10.0) [0.3, 44.5]	0	19 (9.9) [6.1, 15.1]	8 (13.8) [6.1, 25.4]
CRc rate	1 (7.1) [0.2, 33.9]	0	5 (41.7) [15.2, 72.3]	26 (46.4) [33.0, 60.3]	36 (40.4) [30.2, 51.4]	3 (30.0) [6.7, 65.2]	0	71 (37.2) [30.3, 44.4]	5 (8.6) [2.9, 19.0]
Response rate	2 (14.3) [1.8, 42.8]	3 (37.5) [8.5, 75.5]	8 (66.7) [34.9, 90.1]	30 (53.6) [39.7, 67.0]	43 (48.3) [37.6, 59.2]	6 (60.0) [26.2, 87.8]	1 (50.0) [1.3, 98.7]	93 (48.7) [41.4, 56.0]	7 (12.1) [5.0, 23.3]
CR/CRh rate	1 (7.1) [0.2, 33.9]	0	3 (25.0) [5.5, 57.2]	13 (23.2) [13.0, 36.4]	17 (19.1) [11.5, 28.8]	3 (30.0) [6.7, 65.2]	0	37 (19.4) [14.0, 25.7]	NA
CRh rate	1 (7.1) [0.2, 33.9]	0	1 (8.3) [0.2, 38.5]	6 (10.7) [4.0, 21.9]	7 (7.9) [3.2, 15.5]	2 (20.0) [2.5, 55.6]	0	17 (8.9) [5.3, 13.9]	NA

Patients are included in the dose group of the initial dose received prior to any dose increase or decrease.
†Exact 95% CI was estimated using the binomial distribution.
‡Based on local FLT3 mutation testing.　Response assessment for FLT3 mutation negative patients is across all doses.
Source: CL-0101 (5.3.5.2-1.1) Table 12.3.1.1.1.1，Table 12.3.2.3

2.7.3.2.1.4.2　寛解持続期間

ギルテリチニブ 80 mg 以上の用量群では FLT3 遺伝子変異陽性患者（施設判定）の CRc 持続期間の中央値は 148.0 日（95% CI：86.0 日，420.0 日），奏効持続期間の中央値は 147.0 日（95% CI：97.0 日，307.0 日）であり，僅かではあるが用量の増加に伴って奏効持続期間が延長する傾向がみられた。中央判定による FLT3 遺伝子変異陽性患者でも同様の結果がみられた。寛解までの期間に明らかな用量依存性はみられなかった。

2.7.3.2.1.4.3 OS

ギルテリチニブ 80 mg 以上の用量群合計の FLT3 遺伝子変異陽性患者 169 例での OS の中央値は 218.0 日（95% CI : 161.0 日，253.0 日）であり，生存率は 8 週 85.7%，26 週 56.3%，52 週 25.4%であった（表 2.7.3- 10）。また，FLT3 遺伝子変異陰性患者 58 例（56 例でイベントが発生し，2 例が打ち切り）の OS の中央値は 119.0 日（95% CI : 74.0 日，144.0 日）であり，生存率は 8 週 67.2%，26 週 30.3%，52 週 3.6%であった。

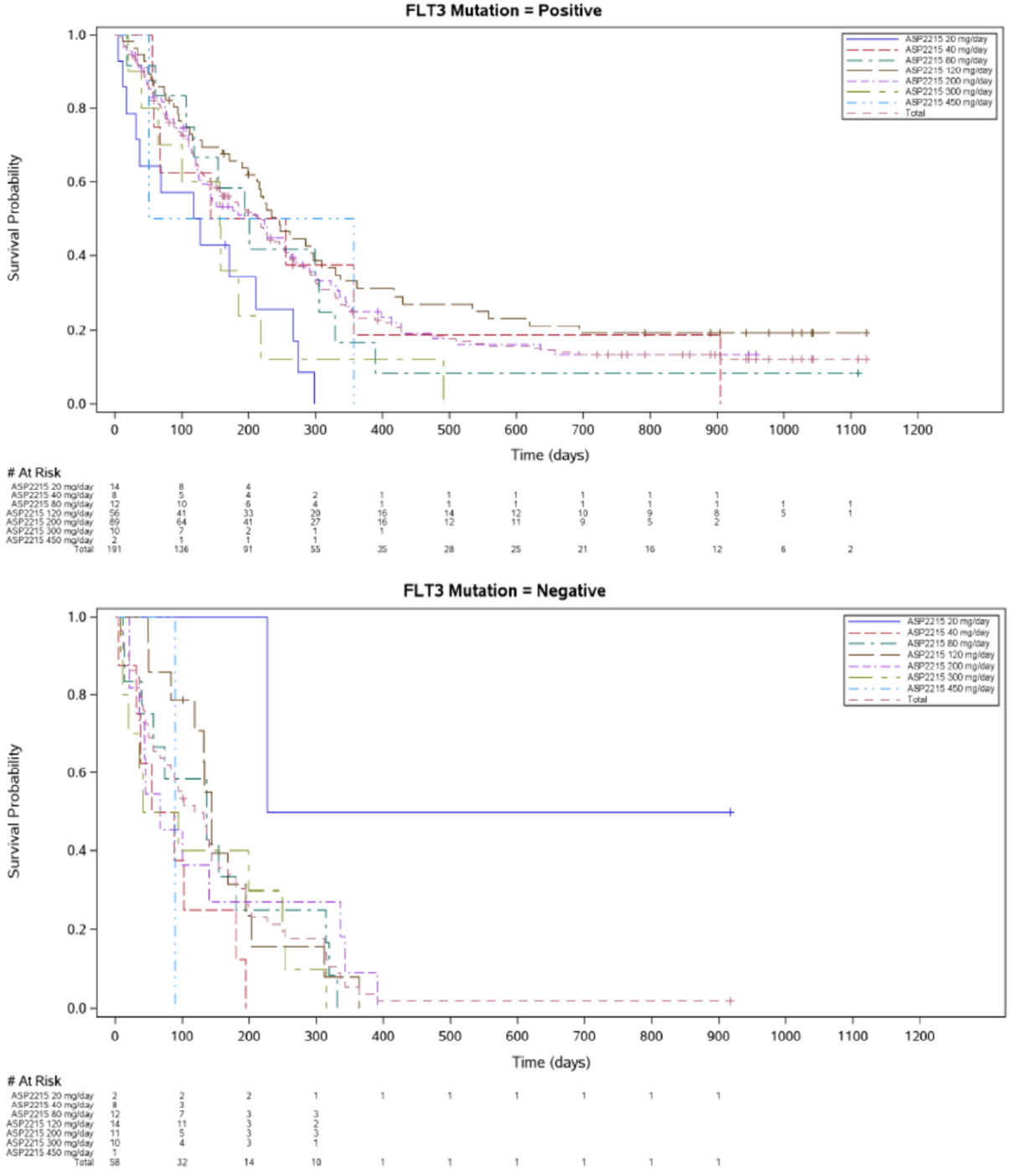
表 2.7.3- 10　FLT3 遺伝子変異陽性患者（施設判定）での OS（80 mg 以上の用量群）：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（FAS）

Parameter Category/ Statistics	80 mg (N = 12)	120 mg (N = 56)	200 mg (N = 89)	300 mg (N = 10)	450 mg (N = 2)	Total (N = 169)
Patient status, n (%)						
n	12	56	89	10	2	169
Events	11 (91.7)	43 (76.8)	70 (78.7)	9 (90.0)	2 (100)	135 (79.9)
Censored	1 (8.3)	13 (23.2)	19 (21.3)	1 (10.0)	0	34 (20.1)
Kaplan-Meier quartiles (days)						
Minimum	18.0	12.0	12.0	20.0	51.0	12.0
Q1 (95% CI)	112.5 [18.0, 194.0]	99.0 [57.0, 190.0]	91.0 [57.0, 121.0]	65.0 [20.0, 157.0]	51.0 [51.0, 357.0]	99.0 [73.0, 118.0]
Median (95% CI)	197.5 [61.0, 329.0]	246.0 [190.0, 309.0]	214.0 [126.0, 264.0]	157.0 [20.0, 218.0]	204.0 [51.0, 357.0]	218.0 [161.0, 253.0]
Q3 (95% CI)	317.0 [194.0, NE]	559.0 [309.0, NE]	398.0 [300.0, 636.0]	185.0 [157.0, 491.0]	357.0 [51.0, 357.0]	389.0 [323.0, 510.0]
Maximum	389.0	694.0	658.0	491.0	357.0	694.0
Survival probability, % [95% CI]						
8 weeks	91.7 [53.9, 98.8]	87.5 [75.6, 93.8]	85.2 [75.9, 91.1]	80.0 [40.9, 94.6]	50.0 [0.6, 91.0]	85.7 [79.4, 90.2]
12 weeks	83.3 [48.2, 95.6]	82.1 [69.4, 90.0]	77.1 [66.7, 84.6]	70.0 [32.9, 89.2]	50.0 [0.6, 91.0]	78.5 [71.4, 84.0]
26 weeks	58.3 [27.0, 80.1]	65.7 [51.6, 76.6]	52.1 [41.1, 62.1]	36.0 [9.0, 64.8]	50.0 [0.6, 91.0]	56.3 [48.4, 63.5]
52 weeks	16.7 [2.7, 41.3]	31.0 [19.1, 43.6]	25.1 [16.2, 35.0]	12.0 [0.7, 40.8]	0 [NE, NE]	25.4 [18.8, 32.4]

NE: not estimable; Q1: first quartile; Q3: third quartile.
Source: CL-0101 (5.3.5.2-1.1) Table 12.3.3.6.1

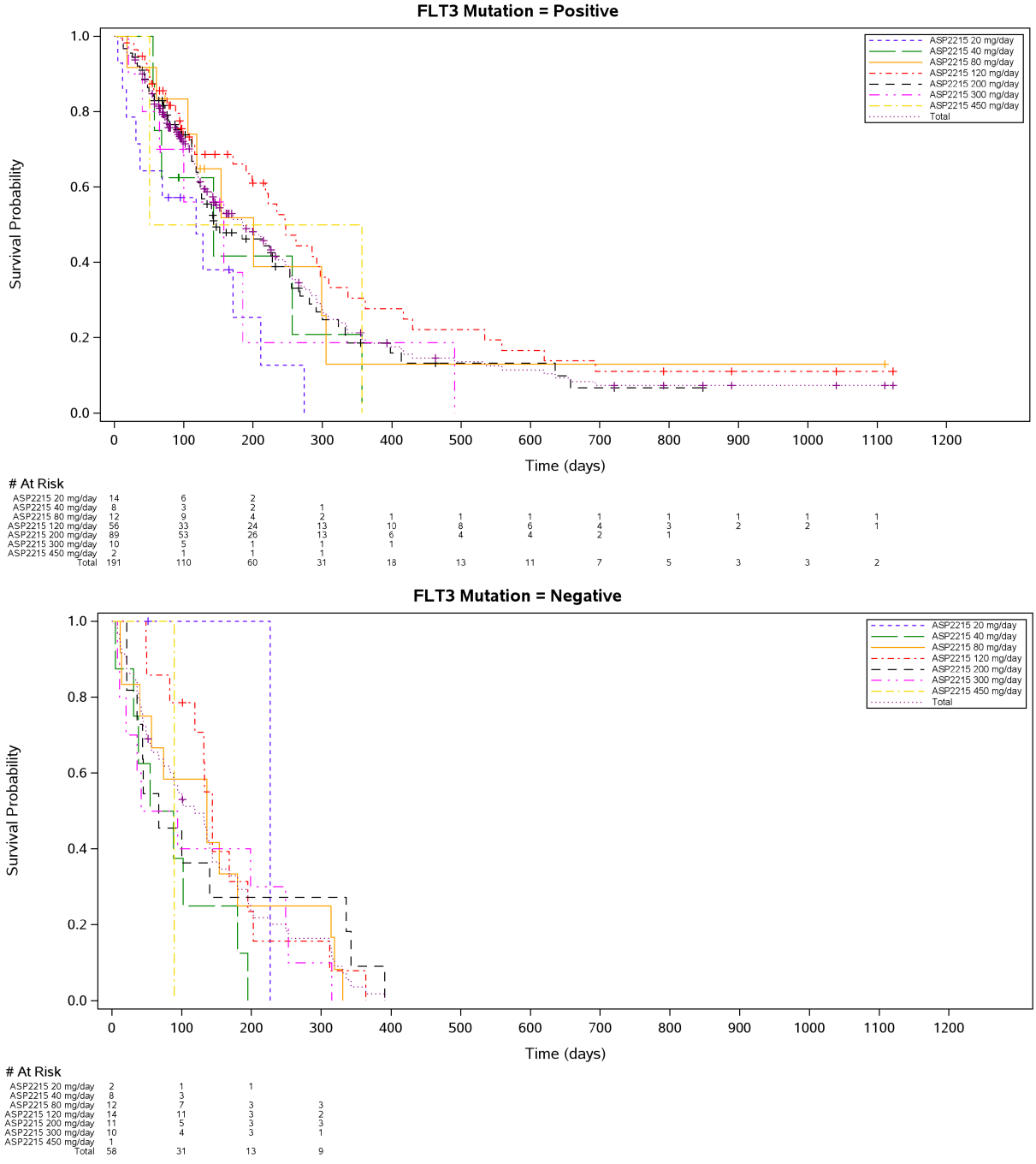
FLT3 遺伝子変異陰性患者ではギルテリチニブの用量と Kaplan-Meier 法による OS との間に関連性はみられなかった（図 2.7.3- 3，図 2.7.3- 4）。ギルテリチニブ 120 mg 群とその他用量群の比較では，120 mg 群での OS の方が良好であった（図 2.7.3- 5）。

図 2.7.3- 3　　FLT3 遺伝子変異の有無別（施設判定）の OS の Kaplan-Meier プロット：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（FAS）



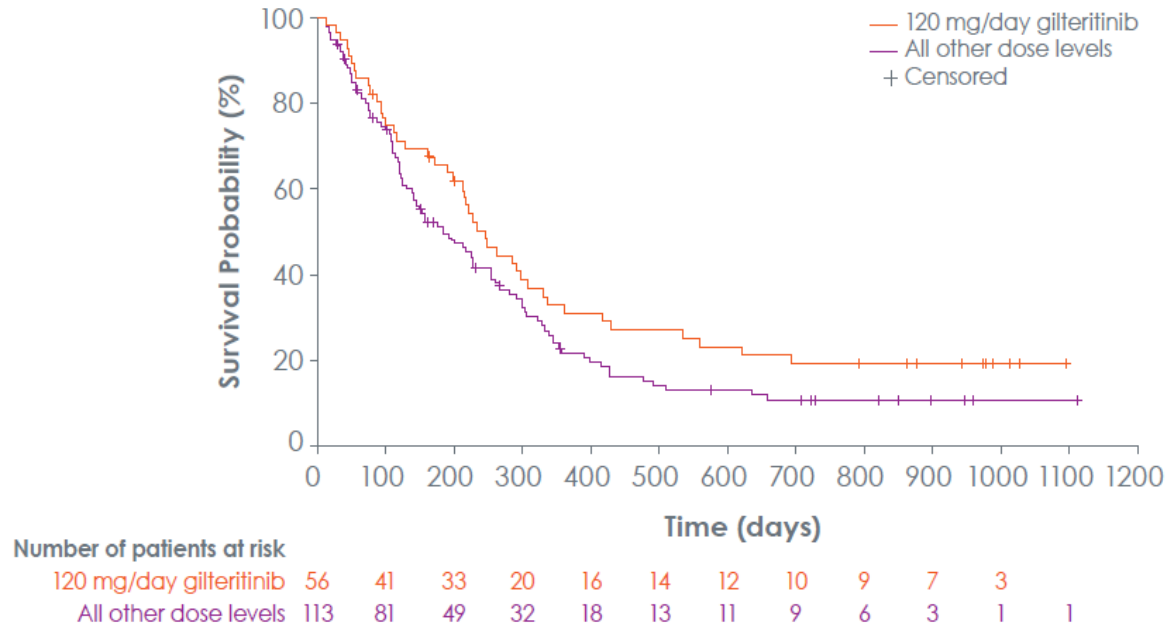
Source: CL-0101 (5.3.5.2-1.1) Figure 12.3.1.1.1

図 2.7.3- 4　HSCT で打ち切りとしたときの FLT3 遺伝子変異の有無別（施設判定）の OS の Kaplan-Meier プロット：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（FAS）



Source: CL-0101 (5.3.5.2-1.1) Figure 12.3.1.4.1

図 2.7.3- 5　FLT3 遺伝子変異陽性患者での OS の Kaplan-Meier プロット－ギルテリチニブ 120 mg 群とその他の用量群（80，200，300 及び 450 mg）の比較：海外第 1/2 相試験［CL-0101］

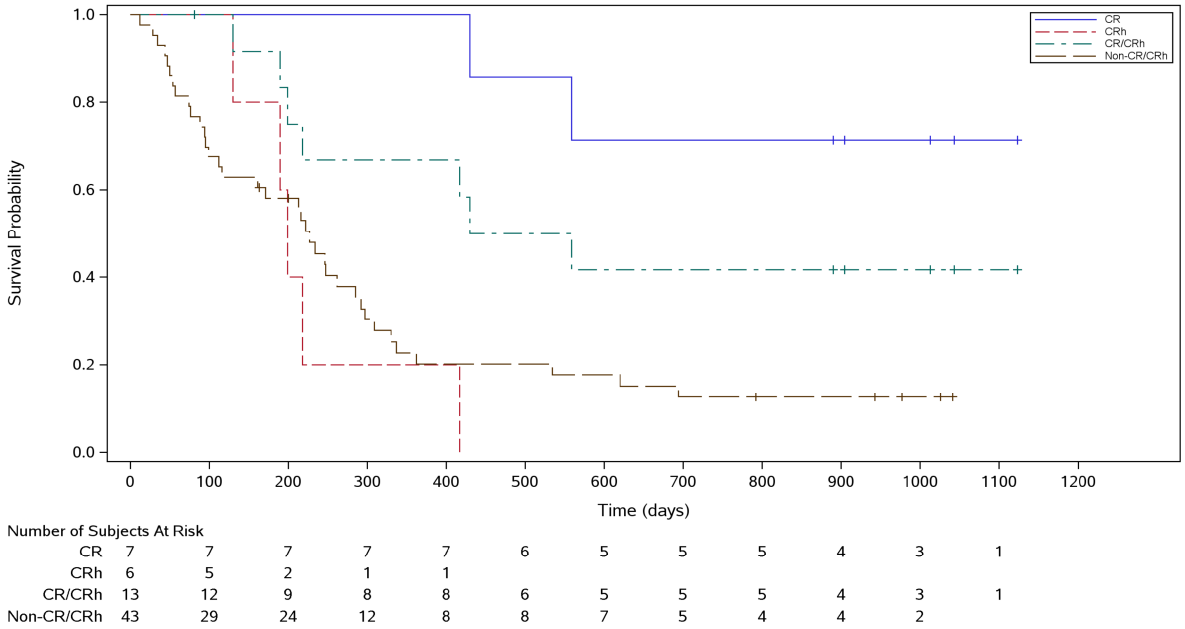


AML, acute myeloid leukemia; FLT3, *fms*-like tyrosine kinase 3; R/R, relapsed/refractory.

Source: [Levis et al, 2017]

CR/CRh Status（CR/CRh，CR のみ，CRh のみ）別の FLT3 遺伝子変異陽性（施設判定）患者のギルテリチニブ 120 mg 投与群では，CR/CRh を達成した患者 13 例の Kaplan-Meier 法による 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%）であり，CR/CRh を達成しなかった患者 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（図 2.7.3- 6）。

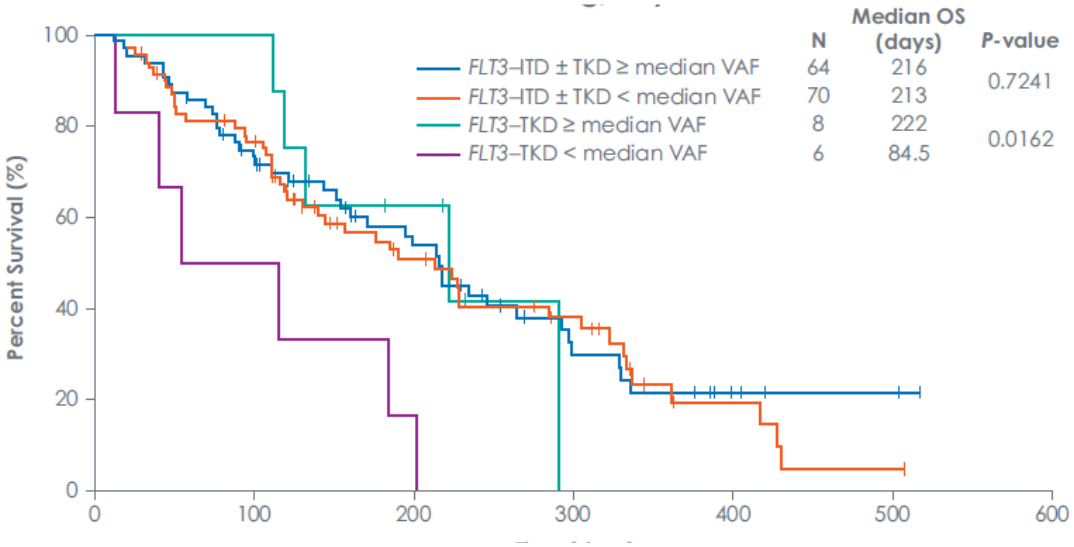
図 2.7.3- 6　CR/CRh Status 別の FLT3 遺伝子変異陽性患者（施設判定）での OS の Kaplan-Meier プロット（ギルテリチニブ 120 mg 群）：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（FAS）



Source: CL-0101 (5.3.5.2-1.1) Figure 12.3.1.14

FLT3-ITD 及び FLT3-TKD のバリアントアレル発現頻度（VAF）別の評価では，次世代シークエンス法を用いて検出した FLT3-ITD 変異陽性患者 134 例（FLT3-TKD 変異を伴う患者を含む）と FLT3-TKD 変異陽性患者 14 例（FLT3-ITD 変異を伴う患者を含まない）で，それぞれ VAF が中央値以上のサブグループと中央値未満のサブグループに分けて比較した。FLT3-ITD 変異陽性患者の Kaplan-Meier 法による OS の中央値は，VAF が中央値以上のサブグループと中央値未満のサブグループでそれぞれ 216 日及び 213 日であり差異はみられなかった。一方，FLT3-TKD 変異陽性患者の Kaplan-Meier 法による OS の中央値はそれぞれ 222 日及び 84.5 日であり，VAF が中央値以上のサブグループの方が長かった（図 2.7.3- 7）。

図 2.7.3- 7　FLT3-ITD 変異及び FLT3-TDK 変異のバリアントアレル発現頻度別の OS の Kaplan-Meier プロット：海外第 1/2 相試験［CL-0101］



Source: [Smith et al, 2017]

2.7.3.2.1.4.4　無イベント生存期間及び無白血病生存期間

ギルテリチニブ 80，120 及び 200 mg の用量群では，FLT3 遺伝子変異陽性（施設判定）患者の Kaplan-Meier 法による EFS の中央値は 93.5 日から 121.0 日，無イベント確率は 8 週 78.5%～91.7%，26 週 16.7%～33.8%であった。また，Kaplan-Meier 法による LFS の中央値は 98.0 日から 146.0 日，無白血病確率は 8 週 65.9%～80.2%，26 週 33.8%～42.5%であった。

2.7.3.2.1.4.5　微少残存病変の評価

白血病患者における微少残存病変（MRD）の評価は，治療効果の判定及び再発の可能性を評価するために重要性が増すとともに徐々に一般的な評価になっている。本試験ではスクリーニング時の FLT3 遺伝子変異の有無は各施設で判定することを可とし，試験開始後に追加で中央判定を行うこととした。中央判定では 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うとともに，MRD の有無を試験開始後の複数の時期に評価した。MRD 解析の対象は，ベースライン時に中央判定で FLT3-ITD 遺伝子変異陽性と判定された全用量群の患者のうち，ベースライン時の骨髄穿刺検体が利用可能でベースライン後の 1 時点以上で骨髄穿刺検体が採取された患者とした。MRD 解析の対象は 108 例であり，そのうち 95 例が 80 mg 以上であった（表 2.7.3- 11）。

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 以上の用量で分子遺伝学的奏効を示した患者は 21 例であった（表 2.7.3- 11）。80 mg 以上の用量で CR/CRh が得られた患者 24 例のうち分子遺伝学的奏効を示した患者は 14 例（58.3%）であ

り，CR/CRh が得られなかった患者 71 例のうち分子遺伝学的奏効を示した患者は 7 例（9.9%）であった（表 2.7.3- 12）。また，80 mg 以上の用量の 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）であり（表 2.7.3- 13），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（表 2.7.3- 14）。

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 以上の用量で MRD 陰性を示した患者は 13 例であった（表 2.7.3- 11）。

80 mg 以上の用量で CR/CRh が得られた患者 24 例のうち MRD 陰性を示した患者は 10 例（41.7%）であり，CR/CRh が得られなかった患者 71 例のうち MRD 陰性を示した患者は 3 例（4.2%）であった（表 2.7.3- 15）。また，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）であり（表 2.7.3- 16），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（表 2.7.3- 17）。

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 割合が更に高かった。

表 2.7.3- 11　MRD 解析結果の要約：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（MRD 解析対象集団）

Parameter	Gilteritinib ≥ 80 mg/day (N=95)	Gilteritinib All Patients (N=108)
Molecular Response (n, %)	21 (22.1)	21 (19.4)
No Molecular Response (n, %)	74 (77.9)	87 (80.6)
MRD Negative (n, %)	13 (13.7)	13 (12.0)
MRD Positive (n, %)	82 (86.3)	95 (88.0)
Time to Molecular Response Status (months)		
n	21	21
Mean	3.46	3.46
SD	2.58	2.58
Minimum	0.9	0.9
Median	2.76	2.76
Maximum	9.2	9.2
Time to MRD Negative Status (months)		
n	13	13
Mean	5.76	5.76
SD	3.83	3.83
Minimum	0.9	0.9
Median	6.97	6.97
Maximum	12.9	12.9

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1.1) Table 12.1.7

表 2.7.3- 12　CR/CRh Status 別の分子遺伝学的奏効の有無（80 mg 以上の用量群）：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（MRD 解析対象集団）

CR/CRh Status	Molecular Response n (%)	No Molecular Response n (%)
Achieved CR/CRh (N = 24)	14 (58.3)	10 (41.7)
Did not achieve CR/CRh (N = 71)	7 (9.9)	64 (90.1)

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1.1) Table 12.3.2.3.1 より改変

表 2.7.3- 13　分子遺伝学的奏効の有無別の CR/CRh 割合：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（MRD 解析対象集団）

Parameter	Gilteritinib ≥ 80 mg/day		Gilteritinib All Patients	
	Molecular Response (N=21)	No Molecular Response (N=74)	Molecular Response (N=21)	No Molecular Response (N=87)
CR/CRh Rate				
n (%)	14 (66.7)	10 (13.5)	14 (66.7)	11 (12.6)
95 % CI †	(43.0, 85.4)	(6.7, 23.5)	(43.0, 85.4)	(6.5, 21.5)
CRh Rate				
n (%)	4 (19.0)	8 (10.8)	4 (19.0)	9 (10.3)
95 % CI †	(5.4, 41.9)	(4.8, 20.2)	(5.4, 41.9)	(4.8, 18.7)
CR Rate				
n (%)	10 (47.6)	2 (2.7)	10 (47.6)	2 (2.3)
95 % CI †	(25.7, 70.2)	(0.3, 9.4)	(25.7, 70.2)	(0.3, 8.1)

† Exact 95% confidence interval was estimated using the binomial distribution.

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1.1) Table 12.3.2.3.1

表 2.7.3- 14　分子遺伝学的奏効の有無別の OS：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（MRD 解析対象集団）

Parameter Categories	Gilteritinib ≥ 80 mg/day		Gilteritinib All Patients	
	Molecular Response (N=21)	No Molecular Response (N=74)	Molecular Response (N=21)	No Molecular Response (N=87)
Patient Status				
n	21	74	21	87
Events	13 (61.9%)	63 (85.1%)	13 (61.9%)	74 (85.1%)
Censored	8 (38.1%)	11 (14.9%)	8 (38.1%)	13 (14.9%)
Kaplan-Meier Quartiles (Days)				
Minimum	130.0	32.0	130.0	32.0
Q1 (95% CI)	246.0 (130.0, 398.0)	111.0 (78.0, 142.0)	246.0 (130.0, 398.0)	111.0 (88.0, 142.0)
Median (95% CI)	428.0 (246.0, NE)	199.0 (146.0, 253.0)	428.0 (246.0, NE)	213.0 (154.0, 256.0)
Q3 (95% CI)	(428.0, NE)	330.0 (285.0, 476.0)	(428.0, NE)	331.0 (285.0, 476.0)
Maximum (95% CI)	658.0	620.0	658.0	905.0
Survival Probability, % (95% CI)				
8 Weeks	100.0	93.2 (84.3, 97.1)	100.0	94.2 (86.6, 97.5)
12 Weeks	100.0	84.8 (74.3, 91.3)	100.0	84.8 (75.3, 90.9)
26 Weeks	85.7 (62.0, 95.2)	54.0 (41.8, 64.7)	85.7 (62.0, 95.2)	55.1 (43.9, 65.0)
52 Weeks	61.5 (37.6, 78.6)	17.5 (9.7, 27.3)	61.5 (37.6, 78.6)	17.5 (10.2, 26.5)
Wald Test †: P-value	0.030		0.025	
Hazard Ratio (95% CI) †	0.504 (0.272, 0.936)		0.498 (0.271, 0.915)	

† Based on Cox proportional hazards model with time to Molecular Response as time dependent variable. Assuming proportional hazards, a hazard ratio < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Molecular Response group

NE = not estimable

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1.1) Table 12.3.3.3.1

表 2.7.3- 15　CR/CRh Status 別の MRD の有無（80 mg 以上の用量群）：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（MRD 解析対象集団）

CR/CRh Status	MRD Negative n (%)	MRD Positive n (%)
Achieved CR/CRh (N = 24)	10 (41.7)	14 (58.3)
Did not achieve CR/CRh (N = 71)	3 (4.2)	68 (95.8)

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1.1) Table 12.3.2.3.2 より改変

表 2.7.3- 16　MRD の有無別の CR/CRh 割合：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（MRD 解析対象集団）

Parameter	Gilteritinib ≥ 80 mg/day		Gilteritinib All Patients	
	MRD Negative (N=13)	MRD Positive (N=82)	MRD Negative (N=13)	MRD Positive (N=95)
CR/CRh Rate				
n (%)	10 (76.9)	14 (17.1)	10 (76.9)	15 (15.8)
95 % CI †	(46.2, 95.0)	(9.7, 27.0)	(46.2, 95.0)	(9.1, 24.7)
CRh Rate				
n (%)	3 (23.1)	9 (11.0)	3 (23.1)	10 (10.5)
95 % CI †	(5.0, 53.8)	(5.1, 19.8)	(5.0, 53.8)	(5.2, 18.5)
CR Rate				
n (%)	7 (53.8)	5 (6.1)	7 (53.8)	5 (5.3)
95 % CI †	(25.1, 80.8)	(2.0, 13.7)	(25.1, 80.8)	(1.7, 11.9)

† Exact 95% confidence interval was estimated using the binomial distribution.

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1.1) Table 12.3.2.3.2

表 2.7.3- 17　MRD の有無別の OS：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（MRD 解析対象集団）

Parameter Categories	Gilteritinib ≥ 80 mg/day		Gilteritinib All Patients	
	MRD Negative (N=13)	MRD Positive (N=82)	MRD Negative (N=13)	MRD Positive (N=95)
Patient Status				
n	13	82	13	95
Events	7 (53.8%)	69 (84.1%)	7 (53.8%)	80 (84.2%)
Censored	6 (46.2%)	13 (15.9%)	6 (46.2%)	15 (15.8%)
Kaplan-Meier Quartiles (Days)				
Minimum	130.0	32.0	130.0	32.0
Q1 (95% CI)	292.0 (130.0, 658.0)	116.0 (91.0, 144.0)	292.0 (130.0, 658.0)	121.0 (91.0, 144.0)
Median (95% CI)	658.0 (246.0, NE)	213.0 (154.0, 253.0)	658.0 (246.0, NE)	213.0 (161.0, 256.0)
Q3 (95% CI)	NE (428.0, NE)	336.0 (297.0, 491.0)	NE (428.0, NE)	336.0 (298.0, 476.0)
Maximum (95% CI)	658.0	636.0	658.0	905.0
Survival Probability, % (95% CI)				
8 Weeks	100.0	93.8 (85.8, 97.4)	100.0	94.7 (87.7, 97.8)
12 Weeks	100.0	86.4 (76.7, 92.2)	100.0	86.1 (77.3, 91.7)
26 Weeks	92.3 (56.6, 98.9)	56.1 (44.6, 66.2)	92.3 (56.6, 98.9)	56.8 (46.1, 66.2)
52 Weeks	69.2 (37.3, 87.2)	20.3 (12.1, 29.9)	69.2 (37.3, 87.2)	19.9 (12.3, 28.8)
Wald Test † P-value	0.095		0.080	
Hazard Ratio (95% CI) †	0.501 (0.223, 1.127)		0.489 (0.219, 1.089)	

† Based on Cox proportional hazards model with time to MRD negative as time dependent variable. Assuming proportional hazards, a hazard ratio < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of the MRD negative group.

NE: not estimable

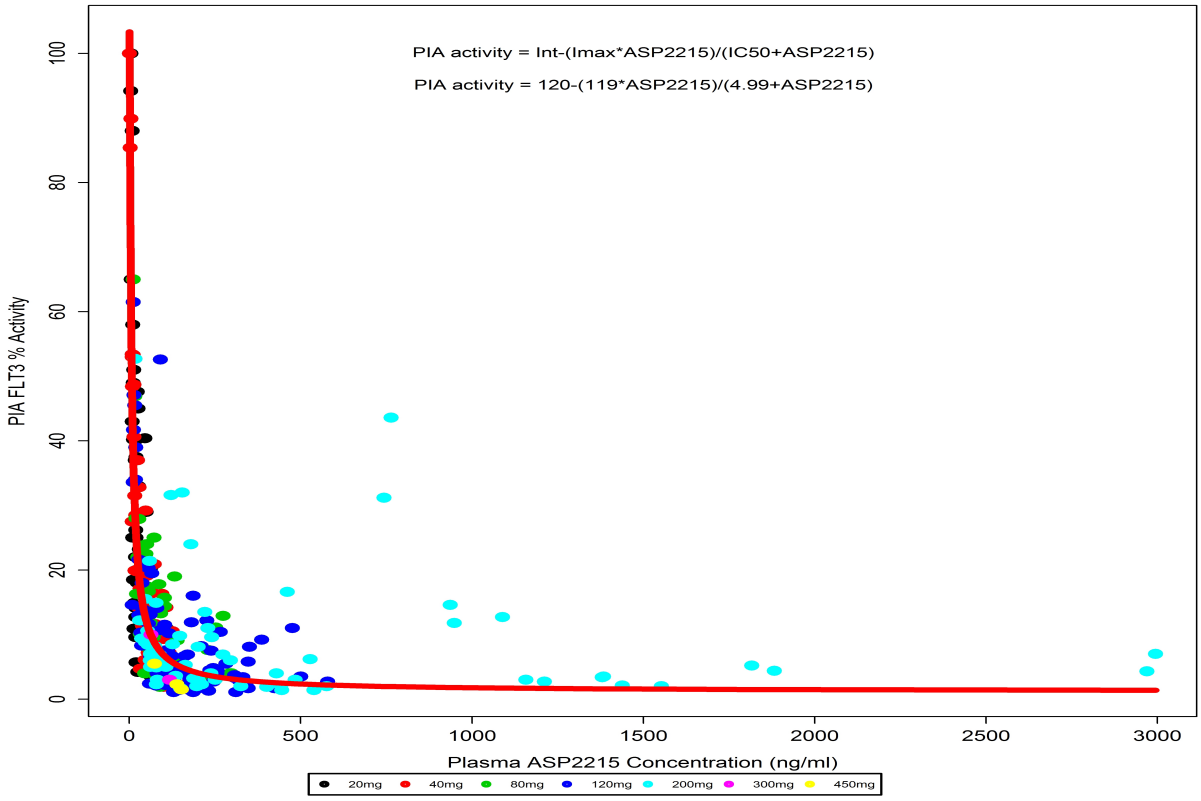
Source: CL-0101 (5.3.5.2-1.1) Table 12.3.3.3.2

2.7.3.2.1.4.6　FLT3 リン酸化

Cycle 1 の Day -2，1，8 及び 15，Cycle 2 の Day 1 の投与前，投与後 2 時間及び 6 時間の時点に検体を採取し，Ex vivo PIA 法を用いて FLT3 リン酸化阻害を評価した。その結果，ギルテリチニブ濃度と FLT3 リン酸化阻害率の間に強い関連性が認められた（図 2.7.3- 8）。

ギルテリチニブ 80 mg 以上の用量群では Cycle 1 の Day 8 投与前の時点で 90%を超える FLT3 リン酸化阻害が認められた（図 2.7.3- 9）。

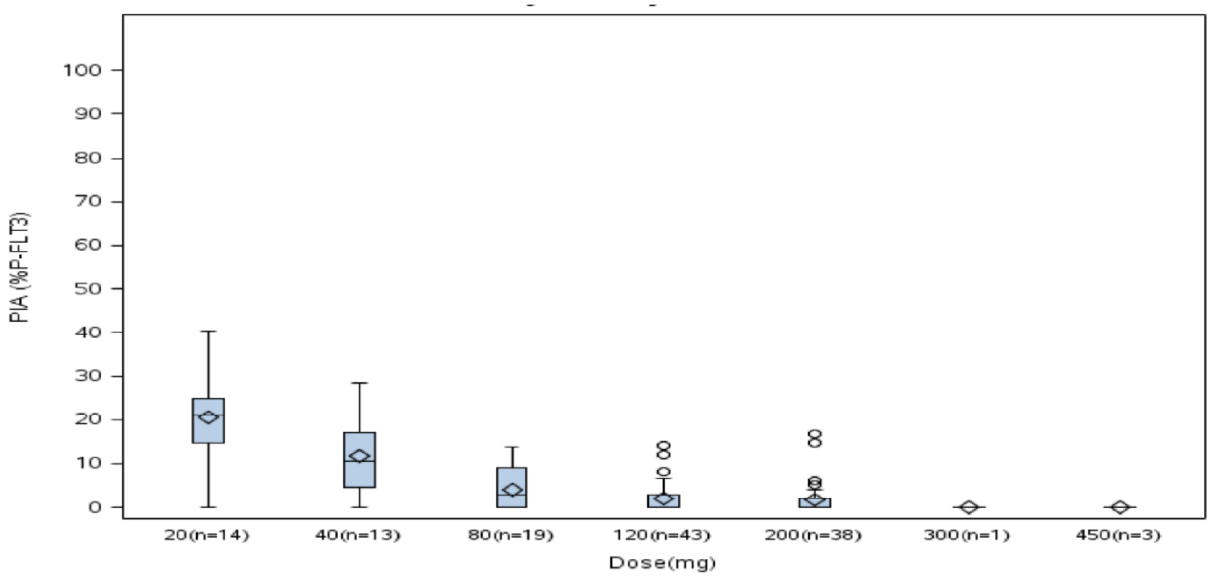
図 2.7.3- 8　　ギルテリチニブ曝露量と PIA 活性の関係：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（PDAS）



PIA: plasma inhibitory assay

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1.1) Figure 16

図 2.7.3- 9　　pFLT3 阻害（Cycle 1，Day 8 投与前）：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（PDAS）



pFLT3: percent FMS-like tyrosine kinase 3; PIA: plasma inhibitory assay
Source: CL-0101 (5.3.5.2-1.1) Figure 17

2.7.3.2.1.4.7　AXL，c-CBL 及び FLT3 の遺伝子変異解析

次世代シーケンスアッセイ法を用いて AXL, c-CBL 及び FLT3 の全エクソンのシーケンスを行った。ゲノムライブラリー全体を作成，カスタムプローブを添加し，Illumina® MiSeq を用いてシーケンシングした。特定の遺伝子全体に対する各バリアントの発現割合をバリアントアレル発現頻度（VAF）として算出した。なお，発現頻度が 0.5%未満のバリアントは解析から除外した。

評価対象例のうち 7 例で AXL バリアントと FLT3 遺伝子変異の両方が検出された。このうち 5 例にはギルテリチニブ 80 mg 以上が投与され，最良総合効果として 1 例が CRp，2 例が CRi，1 例が PR を達成した。1 例は NE であった。また，9 例で c-CBL バリアントと FLT3 遺伝子変異の両方が検出された。このうち 8 例にはギルテリチニブ 80 mg 以上が投与され，最良総合効果として 3 例が CRi，2 例が PR を達成した。3 例は NR 又は NE であった。

FLT3 遺伝子変異陽性患者のほぼ全例が ITD 変異又は TKD-D835 変異を有していた。その他の変異がみられた患者では，TKD-N841Y 変異のみが検出された 1 例の最良総合効果は PR であり，M737I 変異のみが検出された 1 例は NR であった。また，TKD-D839E 変異と TKD-M837K 変異の両方が検出された患者が 1 例みられ，効果は NR であった。なお，これらバリアントの発現頻度はいずれも 1.5%未満であった。全体として AXL バリアント及び c-CBL バリアントとギルテリチニブの効果の間に関連性は認められなかった。本試験は患者数が少ないことから，D835 以外の FLT3 変異のバリアントとギルテリチニブの効果の関係は明らかではなかった。

2.7.3.2.1.4.8　有効性の結果の要約

2017 年 8 月 4 日のカットオフ日までに FLT3 遺伝子変異陽性（施設判定）患者 191 例のうち 71 例の患者が CRc を達成した。CRc 割合は 37.2%，奏効（CRc + PR）割合は 48.7%であった。用量群別の CRc 割合は，80 mg 群 41.7%，120 mg 群 46.4%，200 mg 群 40.4%，300 mg 群 30.0%であり，奏効割合は，80 mg 群 66.7%，120 mg 群 53.6%，200 mg 群 48.3%，300 mg 群 60.0%であった。20 mg 群及び 40 mg 群の CRc 割合及び奏効割合は低かった。FLT3 遺伝子変異陰性患者 58 例のうち CRc を達成した患者は 5 例（8.6%）のみであった。

ギルテリチニブ 80 mg 以上の用量群では FLT3 遺伝子変異陽性患者の奏効持続期間の中央値は 147.0 日（95% CI：97.0 日，307.0 日）であった。最良効果までの期間の中央値は 56.0 日であり，26 日から 364 日の範囲であった。FLT3 遺伝子変異陽性患者の Kaplan-Meier 法による OS の推定中央値は 218.0 日であり，生存率は 26 週で 56.3%，52 週で 25.4%であった。80，120 及び 200 mg の各用量群では, EFS の中央値は 93.5 日から 121.0 日であり, 無イベント確率は 26 週で 16.7%～33.8%であった。LFS の結果も同様であり，中央値は 98.0～146.0 日，無白血病確率は 26 週で 33.8%～42.5%であった。

80 mg 以上の用量群 95 例のうち 21 例（22.1%）が分子遺伝学的奏効（MRD $\leq 10^{-2}$）を達成したのに対し，80 mg 未満の用量群で分子遺伝学的奏効を達成した患者はいなかった。80 mg 以上の用量群の CR/CRh 割合は，分子遺伝学的奏効を示した患者では 66.7%であり，分子遺伝学的奏効を示さなかった患者では 13.5%であった。OS の中央値は，分子遺伝学的奏効を示した患者では 428.0 日，分子遺伝学的奏効を示さなかった患者では 199.0 日であった。また，80 mg 以上の用量群の CR/CRh 割合は，MRD 陰性（MRD $< 10^{-4}$）患者で 76.9%，MRD 陽性患者で 17.1%であった。OS の中央値は，MRD 陰性患者で 658.0 日，MRD 陽性患者で 213.0 日であった。

ギルテリチニブは FLT3 リン酸化阻害作用を示し，ギルテリチニブ 80 mg 以上を投与した患者では，Cycle 1，Day 8 までに 90%を上回る FLT3 リン酸化阻害が認められた。

2.7.3.2.2　国内第 1 相試験［CL-0102］

2.7.3.2.2.1　被験者の内訳

2014 年 6 月 16 日から 2016 年 6 月 27 日までに日本人 27 例が組み入れられ，このうち 24 例に治験薬が投与された。3 例は治験薬投与開始前に中止した。治験薬を投与された 24 例全員が治験薬投与を中止し，中止理由の内訳は，その他（病勢進行を含む）（15 例），有害事象（6 例），同意撤回（2 例）及び効果不十分（1 例）であった（表 2.7.3- 18）。

表 2.7.3- 18　　被験者の内訳：国内第 1 相試験［CL-0102］（SAF）

n (%)	20 mg	40 mg	80 mg	120 mg	200 mg	300 mg	Total
Informed consent	–	–	–	–	–	–	27
Received study drug	1	4	4	4	9	2	24
Discontinued before start of study drug	–	–	–	–	–	–	3
Treatment Discontinuation							
Yes	1 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)	2 (100.0)	24 (100.0)
Primary Reason for Treatment Discontinuation †							
Withdrawal by Patient	0	0	0	1 (25.0)	1 (11.1)	0	2 (8.3)
Adverse Event	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	2 (22.2)	2 (100.0)	6 (25.0)
There is No PR, CR, CRp or CRi after 2 cycles of Therapy	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.2)
Other ‡	1 (100.0)	3 (75.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	6 (66.7)	0	15 (62.5)
Study Discontinuation							
Yes	1 (100.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (33.3)	0	13 (54.2)
No	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	6 (66.7)	2 (100.0)	11 (45.8)
Primary Reason for Study Discontinuation †							
Progressive Disease	0	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (100.0)	0	8 (61.5)
Withdrawal by Patient	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
Death	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (7.7)
Other	1 (100.0)	2 (66.7)	0	0	0	0	3 (23.1)

† Only the primary reason for discontinuation was collected.

‡ Other included progressive disease.

Source: CL-0102 (5.3.5.2-2) Table 12.1.1.1, Table 12.1.1.2, Table 12.1.1.3, Table 12.1.1.4

2.7.3.2.2.2　解析対象集団

治験薬を 1 回以上投与された全患者を SAF とし，患者背景，ベースライン特性，安全性及び忍容性に関する解析の対象集団とした。治験薬を投与された 24 例全員が SAF に含まれた。

治験薬を 1 回以上投与され，治験薬投与後に有効性に関する評価項目が 1 回でも評価されている全患者を FAS とし, 有効性の解析対象集団とした。治験薬を投与された 24 例のうち 19 例が FAS に含まれた。

2.7.3.2.2.3　患者背景及びベースライン特性

2.7.3.2.2.3.1　患者背景

SAF の患者の多くは，男性（62.5%，15/24 例）で，65 歳以上（83.3%，20/24 例）であった。FLT3 遺伝子変異の有無（中央判定）別の患者背景は，ECOG PS（ECOG PS が 0 の患者の割合は FLT3 遺伝子変異陰性患者の方が FLT3 遺伝子変異陽性患者より高かった）を除き，おおむね類似していた（表 2.7.3- 19）。

表 2.7.3- 19　患者背景：国内第 1 相試験［CL-0102］（SAF）

Characteristic		**FLT3 Positive N = 5**	**FLT3 Negative N = 16**	**Total N = 24 †**
Sex, n (%)	Male	3 (60.0)	10 (62.5)	15 (62.5)
	Female	2 (40.0)	6 (37.5)	9 (37.5)
Race, n (%)	Asian	5 (100.0)	16 (100.0)	24 (100.0)
Age (years)	Mean (SD)	72.0 (7.0)	71.4 (5.6)	70.7 (6.3)
	Min, Max	64, 81	63, 81	60, 81
Age Group, n (%)	< 65 years	1 (20.0)	1 (6.3)	4 (16.7)
	≥ 65 years	4 (80.0)	15 (93.8)	20 (83.3)
Height (cm)	Mean (SD)	159.62 (10.01)	160.09 (6.57)	160.53 (7.01)
	Min, Max	150.0, 176.3	151.7, 171.9	150.0, 176.3
Weight (kg)	Mean (SD)	48.46 (4.10)	54.76 (11.09)	53.65 (9.77)
	Min, Max	45.5, 55.5	36.0, 78.4	36.0, 78.4
Body Mass Index (kg/m^2)	Mean (SD)	19.22 (3.02)	21.39 (4.61)	20.87 (4.06)
	Min, Max	15.4, 23.1	14.9, 33.5	14.9, 33.5
ECOG Performance Status, n (%)	0	2 (40.0)	9 (56.3)	12 (50.0)
	1	3 (60.0)	6 (37.5)	11 (45.8)
	2	0	1 (6.3)	1 (4.2)
	3	0	0	0
	4	0	0	0

† Three patients who were categorized as “missing” or “invalid” were included in the total.
Source: CL-0102 (5.3.5.2-2) Table 12.1.2.1.1a, Table 12.1.2.1.1b

2.7.3.2.2.3.2　ベースラインの疾患特性

全体の AML の罹病期間は 0.8 から 260.1 カ月であり，中央値は 11.77 カ月であった。反復性遺伝子異常による分類（WHO 分類）では，骨髄異形成関連変化を伴う AML（55.6%，5/24 例）が最も多かった。FAB 分類では M2（34.8%，8/24 例）及び M4（34.8%，8/24 例）が多くみられた。患者の多くは細胞遺伝学的所見によるリスク分類の中間リスク群に属し，正常核型（normal）に分類された患者が最も多かった（43.5%，10/24 例）（表 2.7.3- 20）。中央判定では FLT3-ITD 遺伝子変異陽性の患者は 13.6%（3/24 例），FLT3-TKD 遺伝子変異陽性の患者は 9.1%（2/24 例），FLT3 遺伝子変異陰性の患者が 72.7%（16/24 例）であった。

表 2.7.3- 20　　ベースラインの疾患特性：国内第 1 相試験［CL-0102］（SAF）

Parameter Category/statistics	20 mg n = 1	40 mg n = 4	80 mg n = 4	120 mg n = 4	200 mg n = 9	300 mg n = 2	Total n = 24
Duration of Disease (months)							
n	1	4	4	4	8	2	23
Mean	4.93	78.36	15.42	6.50	24.13	46.23	30.07
(SD)	(–)	(121.65)	(8.53)	(3.84)	(26.97)	(19.75)	(53.93)
Median	4.93	23.90	11.33	6.90	19.38	46.23	11.77
Min, Max	4.9,4.9	5.5, 260.1	10.8, 28.2	2.3,9.9	0.8,83.6	32.3, 60.2	0.8, 260.1
Duration from diagnosis to recurrence (months)							
n	0	4	2	2	5	2	15
Mean	–	76.80	19.47	8.72	35.07	45.70	42.02
(SD)	(–)	(121.78)	(11.83)	(0.73)	(32.47)	(19.99)	(64.14)
Median	–	21.67	19.47	8.72	21.80	45.70	21.80
Min, Max	–	5.1, 258.8	11.1, 27.8	8.2, 9.2	10.1, 90.3	31.6, 59.8	5.1, 258.8