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
Antecedent Hematological Disorder, n (%)							
Yes	0	3 (75.0)	1 (25.0)	0	4 (44.4)	0	8 (33.3)
No	1 (100.0)	1 (25.0)	3 (75.0)	4 (100.0)	5 (55.6)	2 (100.0)	16 (66.7)
Type of Hematological Disorder, n (%)							
MDS	0	2 (66.7)	1 (100.0)	0	2 (50.0)	0	5 (62.5)
Other	0	1 (33.3)	0	0	2 (50.0)	0	3 (37.5)
Missing	1	1	3	4	5	2	16
Central Nervous System Leukemia, n (%)							
Yes	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
No	1 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (88.9)	2 (100.0)	23 (95.8)
AML With Recurrent Genetic Abnormalities (WHO Classification), n (%)							
AML With t(8;21)(q22;q22), RUNX1-RUNX1T1	0	0	1 (50.0)	0	0	1 (100.0)	2 (22.2)
AML With inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(q13.1;q22), CBFB-MHY11	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (11.1)
APL With t(15;17)(q22;q12); PML-RARA	0	0	0	0	0	0	0
AML With t(9;11)(q22;q23); MLLT3-MLL	0	0	0	0	0	0	0
AML With t(6;9)(q23;q34); DEK-NUP214	0	0	0	0	0	0	0
AML With inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)q(21;q26.2); RPN1-EVI1	0	0	0	0	0	0	0
AML (megakaryoblastic) With t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1	0	0	0	0	0	0	0
AML With Mutated NPM1	0	0	0	0	0	0	0
AML With Mutated CEBPA	0	0	0	0	0	0	0
AML With Myelodysplasia-related Changes	0	1 (100.0)	1 (50.0)	0	3 (75.0)	0	5 (55.6)
Therapy-related Myeloid Neoplasms	0	0	0	1 (100.0)	0	0	1 (11.1)
Missing	1	3	2	3	5	1	15
AML Not Otherwise Categorized, n (%)							
AML Minimally Differentiated	0	0	0	0	0	0	0
AML Without Maturation	0	0	1 (50.0)	0	2 (40.0)	0	3 (21.4)
AML With Maturation	0	1 (50.0)	0	0	1 (20.0)	1 (100.0)	3 (21.4)
Acute Myelomonocytic Leukemia	1 (100.0)	1 (50.0)	0	2 (66.7)	2 (40.0)	0	6 (42.9)
Acute Monoblastic/Monocytic Leukemia	0	0	1 (50.0)	1 (33.3)	0	0	2 (14.3)
Missing	0	2	2	1	4	1	10
Acute Erythroid Leukemia, n (%)							
Pure Erythroid Leukemia	0	0	0	0	0	0	0
Erythroleukemia, Erythroid/Myeloid	0	1 (100.0)	0	0	0	0	1 (100.0)
Acute Megakaryoblastic Leukemia	0	0	0	0	0	0	0
Acute Basophilic Leukemia	0	0	0	0	0	0	0
Acute Panmyelosis With Myelofibrosis	0	0	0	0	0	0	0
Myeloid Sarcoma	0	0	0	0	0	0	0
Missing	1	3	4	4	9	2	23
Myeloid Proliferations Related to Down Syndrome, n (%)							
Transient Abnormal Myelopoiesis	0	0	0	0	0	0	0
Myeloid Leukemia Associated With Down Syndrome	0	0	0	0	0	0	0
Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm	0	0	0	0	0	0	0
Missing	1	4	4	4	9	2	24

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
FAB Classification Subtype, n (%)							
M0: Minimally Differentiated Acute Myeloblastic Leukemia	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (4.3)
M1: Acute Myeloblastic Leukemia, Without Maturation	0	0	1 (25.0)	0	2 (22.2)	0	3 (13.0)
M2: AML With Differentiation	0	2 (50.0)	2 (50.0)	0	2 (22.2)	2 (100.0)	8 (34.8)
M3: Acute Promyelocytic Leukemia	0	0	0	0	0	0	0
M4: Acute Myelomonocytic Leukemia	1 (100.0)	1 (25.0)	0	1 (33.3)	5 (55.6)	0	8 (34.8)
M5: Acute Monoblastic Leukemia	0	0	1 (25.0)	1 (33.3)	0	0	2 (8.7)
M6: Acute Erythroid Leukemia	0	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (4.3)
M7: Acute Megakaryocytic Leukemia	0	0	0	0	0	0	0
Missing	0	0	0	1	0	0	1
Risk Status With Specific Cytogenetic Patterns, n (%)							
Favorable: inv(16)	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.3)
Favorable: t(16;16)	0	0	0	0	0	0	0
Favorable: t(8;21)	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (50.0)	2 (8.7)
Favorable: t(15;17)	0	0	0	0	0	0	0
Intermediate: normal	0	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (66.7)	3 (33.3)	1 (50.0)	10 (43.5)
Intermediate: +8	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.3)
Intermediate: +6	0	0	0	0	0	0	0
Intermediate: -y	0	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (4.3)
Unfavorable: del5q	0	0	0	0	0	0	0
Unfavorable: -5	0	0	0	0	0	0	0
Unfavorable: del7q	0	0	0	0	0	0	0
Unfavorable: -7	0	0	0	0	0	0	0
Unfavorable: complex	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (33.3)	0	0	3 (13.0)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0
Other	1 (100.0)	0	0	0	4 (44.4)	0	5 (21.7)
Missing	0	0	0	1	0	0	1

AML: acute myeloid leukemia; APL: acute promyelocytic leukemia; FAB: French-American-British; MDS: myelodysplastic syndromes.

Source: CL-0102 (5.3.5.2-2) Table 12.1.4.1

2.7.3.2.2.4　有効性の結果

2.7.3.2.2.4.1　最良効果

Cycle 2 終了時の最良効果の判定では，7 例の患者が CRc を達成し，CRc 割合は 46.7%（95% CI：21.3%，73.4%），奏効割合（CRc + PR）は 60.0%（95% CI：32.3%，83.7%）であった。投与終了時では，7 例が CRc を達成し，CRc 割合は 36.8%（95% CI：16.3%，61.6%），奏効割合は 47.4%（95% CI：24.4%，71.1%）であった。80 mg 以上の用量群の投与終了時の CRc 割合は，80 mg 群 25.0%，120 mg 群 50.0%，200 mg 群 57.1%であり，300 mg 群では CRc を達成した患者はいなかった。80 mg 以上の用量群の投与終了時の奏効割合は，80 mg 群 50.0%，120 mg 群 50.0%，200 mg 群 57.1%であり，300 mg 群では CRc を達成した患者はいなかった。80 mg 以上の用量群では，200 mg 群で CRc 割合及び奏効割合が最も高かった（表 2.7.3- 21）。

最良効果を FLT3 遺伝子変異の有無（中央判定）別に解析した。投与終了時で，FLT3 遺伝子変異陽性患者のうち 3 例が CRc を達成し，CRc 割合は 60.0%（95% CI：14.7%，94.7%），奏効割合

は 80.0%（95% CI：28.4%，99.5%）であった。FLT3 遺伝子変異陰性患者では，CRc 割合は 27.3%（95% CI：6.0%，61.0%），奏効割合は 36.4%（95% CI：10.9%，69.2%）であった。

表 2.7.3- 21　　最良効果：国内第 1 相試験［CL-0102］（FAS）

Parameter	**20 mg n = 1**	**40 mg n = 3**	**80 mg n = 4**	**120 mg n = 2**	**200 mg n = 7**	**300 mg n = 2**	**Total n = 19**
End of Cycle 2: Best Overall Response, n (%) [95% CI] †							
n	1	3	3	2	5	1	15
CR	0 [0.0-97.5]	0 [0.0-70.8]	1 (33.3) [0.8-90.6]	0 [0.0-84.2]	0 [0.0-52.2]	0 [0.0-97.5]	1 (6.7) [0.2-31.9]
CRp	0 [0.0-97.5]	0 [0.0-70.8]	0 [0.0-70.8]	0 [0.0-84.2]	2 (40.0) [5.3-85.3]	0 [0.0-97.5]	2 (13.3) [1.7-40.5]
CRi	1 (100.0) [2.5-100.0]	0 [0.0-70.8]	0 [0.0-70.8]	1 (50.0) ‡ [1.3-98.7]	2 (40.0) [5.3-85.3]	0 [0.0-97.5]	4 (26.7) [7.8-55.1]
PR	0 [0.0-97.5]	1 (33.3) [0.8-90.6]	1 (33.3) [0.8-90.6]	0 [0.0-84.2]	0 [0.0-52.2]	0 [0.0-97.5]	2 (13.3) [1.7-40.5]
NR	0 [0.0-97.5]	2 (66.7) [9.4-99.2]	1 (33.3) [0.8-90.6]	1 (50.0) [1.3-98.7]	1 (20.0) [0.5-71.6]	1 (100.0) [2.5-100.0]	6 (40.0) [16.3-67.7]
NE	0 [0.0-97.5]	0 [0.0-70.8]	0 [0.0-70.8]	0 [0.0-84.2]	0 [0.0-52.2]	0 [0.0-97.5]	0 [0.0-21.8]
CRc Rate, n (%) [95% CI] †	1 (100.0) [2.5-100.0]	0 [0.0-70.8]	1 (33.3) [0.8-90.6]	1 (50.0) [1.3-98.7]	4 (80.0) [28.4-99.5]	0 [0.0-97.5]	7 (46.7) [21.3-73.4]
Response Rate, n (%) [95% CI] †	1 (100.0) [2.5-100.0]	1 (33.3) [0.8-90.6]	2 (66.7) [9.4-99.2]	1 (50.0) [1.3-98.7]	4 (80.0) [28.4-99.5]	0 [0.0-97.5]	9 (60.0) [32.3-83.7]
End of Treatment: Best Overall Response, n (%) [95% CI] †							
n	1	3	4	2	7	2	19
CR	0 [0.0-97.5]	0 [0.0-70.8]	1 (25.0) [0.6-80.6]	0 [0.0-84.2]	0 [0.0-41.0]	0 [0.0-84.2]	1 (5.3) [0.1-26.0]
CRp	0 [0.0-97.5]	0 [0.0-70.8]	0 [0.0-60.2]	0 [0.0-84.2]	3 (42.9) [9.9-81.6]	0 [0.0-84.2]	3 (15.8) [3.4-39.6]
CRi	1 (100.0) [2.5-100.0]	0 [0.0-70.8]	0 [0.0-60.2]	1 (50.0) ‡ [1.3-98.7]	1 (14.3) [0.4-57.9]	0 [0.0-84.2]	3 (15.8) [3.4-39.6]
PR	0 [0.0-97.5]	1 (33.3) [0.8-90.6]	1 (25.0) [0.6-80.6]	0 [0.0-84.2]	0 [0.0-41.0]	0 [0.0-84.2]	2 (10.5) [1.3-33.1]
NR	0 [0.0-97.5]	2 (66.7) [9.4-99.2]	2 (50.0) [6.8-93.2]	1 (50.0) [1.3-98.7]	3 (42.9) [9.9-81.6]	2 (100.0) [15.8-100.0]	10 (52.6) [28.9-75.6]
NE	0 [0.0-97.5]	0 [0.0-70.8]	0 [0.0-60.2]	0 [0.0-84.2]	0 [0.0-41.0]	0 [0.0-84.2]	0 [0.0-17.6]
CRc Rate, n (%) [95% CI] †	1 (100.0) [2.5-100.0]	0 [0.0-70.8]	1 (25.0) [0.6-80.6]	1 (50.0) [1.3-98.7]	4 (57.1) [18.4-90.1]	0 [0.0-84.2]	7 (36.8) [16.3-61.6]
Response Rate, n (%) [95% CI] †	1 (100.0) [2.5-100.0]	1 (33.3) [0.8-90.6]	2 (50.0) [6.8-93.2]	1 (50.0) [1.3-98.7]	4 (57.1) [18.4-90.1]	0 [0.0-84.2]	9 (47.4) [24.4-71.1]

†Exact 95% CI was estimated using the binomial distribution.

‡ One patient at the 120 mg dose level was FLT3 mutation status “unknown” by central testing, but FLT3 mutation positive by local testing. This patient achieved a best overall response of CRi.

Source: CL-0102 (5.3.5.2-2) Table 12.3.1.1.1a, Table 12.3.1.1.1b

2.7.3.2.2.4.2　寛解持続期間

用量群合計の CRc 持続期間は 28.0 日から 116.0 日であり，中央値は 86.5 日（95% CI：28.0 日，116.0 日）であった。奏効持続期間は 28.0 日から 139.0 日であり，中央値は 113.5 日（95% CI : 28.0

日，139.0 日）であった。200 mg 群では，CRc 持続期間と奏効持続期間の中央値はともに 63.0 日（95% CI：28.0 日，116.0 日）であった。

FLT3 遺伝子変異の有無（中央判定）別の集計では，CRc 持続期間の中央値は FLT3 遺伝子変異陽性患者及び FLT3 遺伝子変異陰性患者でそれぞれ 63.0 日（95% CI：30.0 日，116.0 日）及び 69.5 日（95% CI：28.0 日，111.0 日），奏効持続期間の中央値はそれぞれ 89.5 日（95% CI：30.0 日，推定不能）及び 111.0 日（95% CI：28.0 日，127.0 日）であった。

2.7.3.2.2.4.3　有効性の結果の要約

投与終了時の最良総合効果で CRc を達成した患者は 19 例中 7 例であり，CRc 割合は 36.8%（95% CI：16.3%，61.6%），奏効割合は 47.4%（95% CI：24.4%，71.1%）であった。80 mg 以上の用量群では，200 mg 群で CRc 割合及び奏効割合が最も高く，投与終了時の CRc 割合及び奏効割合はともに 57.1%（95% CI：18.4%，90.1%）であった。

FLT3 遺伝子変異陽性（中央判定）の患者のうち 3 例が投与終了時で CRc を達成し，CRc 割合は 60.0%（95% CI：14.7%，94.7%），奏効割合は 80.0%（95% CI：28.4%，99.5%）であった。20 mg から 200 mg の用量群で CRc がみられ，ギルテリチニブの抗腫瘍効果が示された。

用量群合計の CRc 期間の中央値は 86.5 日であり，奏効持続期間の中央値は 113.5 日であった。

2.7.3.2.3　国際共同第 3 相試験［CL-0301］

2.7.3.2.3.1　被験者の内訳

2015 年 10 月 20 日から 1 回目の中間解析（IA1）のためのカットオフ日（2017 年 8 月 4 日）までの期間に 429 例から本試験参加に対する同意を取得した。このうち 169 例がギルテリチニブ群にランダムに割り付けられ，168 例にギルテリチニブが 1 回以上投与された。サルベージ化学療法に割り付けられた患者は，今回の中間解析の対象としなかった。

カットオフ日（2017 年 8 月 4 日）の時点で 59 例がギルテリチニブ投与を継続しており，109 例（64.9%）が投与を中止していた。主な中止理由は，病勢進行（39 例［23.2%］）及び死亡（17 例［10.1%］）であった（表 2.7.3- 22）。

104 例（61.9%）が 30 日間の後観察期を実施し，後観察期の状況で多かったものは完了（52 例［31.0%］）及び死亡（46 例［27.4%］）であった。また，80 例（47.6%）が長期追跡調査を実施しており，長期追跡調査の状況で多かったものは死亡（74 例［44.0%］）であった。

表 2.7.3- 22　被験者の内訳：国際共同第 3 相試験［CL-0301］（SAF）

Parameter Category	Gilteritinib 120 mg (N = 168) n (%)
Treatment Discontinuation	
Yes	109 (64.9)
No	59 (35.1)
Primary End of Treatment Reason	
Progressive disease	39 (23.2)
Death	17 (10.1)
Disease relapse	15 (8.9)
Adverse event	14 (8.3)
Lack of efficacy	12 (7.1)
Physician decision	6 (3.6)
Other	4 (2.4)
Withdrawal by patient	2 (1.2)

Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) Table 12.1.1.4.IA1

2.7.3.2.3.2　解析対象集団

IA1 では，有効性解析には奏効解析対象集団（RAS），一部の有効性評価項目の感度分析には修正奏効解析対象集団（mRAS），安全性の解析には安全性解析対象集団（SAF），被験者データ一覧表には Intention to Treatment（ITT）解析対象集団を用いた。

RAS 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を対象とした。IA1 のためのカットオフ日時点で RAS は 142 例であり，このうちランダム化後に中央判定で FLT3 遺伝子変異陰性であることが明らかになった 1 例を除く 141 例にギルテリチニブが 1 回以上投与された。FLT3 遺伝子変異陰性の患者にはギルテリチニブを投与されておらず, RAS には含めたが有効性評価は実施しなかった。

mRAS は，RAS の患者のうち以下の基準のいずれにも該当しない患者を対象とした。

- 選択基準又は除外基準に抵触しており，治験薬の効果判定に影響が生じるおそれがあるが，試験に組み入れた患者
- 別の治療又は誤った用量で投与した患者
- 治験実施計画書で禁止されている併用薬や抗白血病薬を投与した患者
- ベースライン以降に評価可能な効果判定がない患者
- ランダム化したが治験薬を投与していない患者
- ベースライン時の中央判定で FLT3 遺伝子変異陰性の患者
- ベースライン時に活動性再発がない患者

RAS の患者のうち 124 例が mRAS の対象となった。SAF は治験薬（ギルテリチニブ又はサルベージ化学療法）を 1 回以上投与された全ての患者を対象とし，ランダム化後に FLT3 遺伝子変異陰性が判明し，治験薬を投与されなかった 1 例を除外した。ITT は，ランダム化した全ての患者を対象とした。

2.7.3.2.3.3　患者背景及びベースラインの疾患特性

2.7.3.2.3.3.1　患者背景

IA1 時点の RAS での年齢の中央値は 60.0 歳であり，患者の 38.0%が 65 歳以上であった。142 例中 76 例（53.5%）が女性であり，白人が 85 例（60.7%），アジア人が 37 例（26.4%）であった。117 例（82.4%）がベースラインの ECOG PS スコアが 0～1 であり，体重の中央値は 73 kg，身長の中央値は 167.60 cm であった（表 2.7.3- 23）。

RAS では中央判定で FLT3-ITD 遺伝子変異のみ陽性の患者が 121 例（85.2%），FLT3-TKD 遺伝子変異のみ陽性の患者が 12 例（8.5%），FLT3-ITD 遺伝子変異と FLT3-TKD 遺伝子変異の両方が陽性の患者が 5 例（3.5%）であった。病勢進行が急速で中央判定の結果を待てない患者については施設判定による FLT3 の結果に基づいて投与を開始することができたため，施設判定で FLT3 遺伝子変異陽性であったが，中央判定で FLT3 遺伝子変異陰性と判定された患者が 4 例みられた。このうち 1 例は，FLT3 遺伝子変異陽性とされた施設判定の結果がランダム化の後で陰性に変更されたため，中央判定と施設判定のいずれも FLT3 遺伝子変異陰性と判定されている。また，中央判定で利用可能な血液検体がなかった患者が 4 例みられた。これらの患者では，他の血液検査又は骨髄検査のために採取された試料を中央施設に送り，FLT3 遺伝子変異の有無を追加で検査した。この 4 例のうち 2 例は，上記の中央判定で FLT3 遺伝子変異陰性と判定された患者に含まれている。

表 2.7.3- 23　　患者背景：国際共同第 3 相試験［CL-0301］（RAS）

Parameter **Category/Statistic**	**Gilteritinib 120 mg** **(N = 142)**
Sex, n (%)	
Female	76 (53.5)
Male	66 (46.5)
Ethnicity, n (%)	
Not Hispanic or Latino	131 (94.2)
Hispanic or Latino	6 (4.3)
Missing	3
Unknown	2 (1.4)
Race, n (%)	
White	85 (60.7)
Asian	37 (26.4)
Black or African American	11 (7.9)
Unknown	4 (2.9)
Other	2 (1.4)
Missing	2
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.7)
Age (Years)	
Mean (SD)	58.1 (14.7)
Median (min, max)	60.0 (20, 84)
Age Group (Years), n (%)	
< 65	88 (62.0)
≥ 65	54 (38.0)

Parameter Category/Statistic	Gilteritinib 120 mg (N = 142)
Region, n (%)	
North America	78 (54.9)
Asia	36 (25.4)
Europe (Including Turkey and Israel)	28 (19.7)
Baseline ECOG, n (%)	
0-1	117 (82.4)
≥ 2	25 (17.6)
Weight (kg)†	
Mean (SD)	75.62 (22.81)
Median (min, max)	73.00 (39.5, 157.1)
Height (cm)‡	
Mean (SD)	168.11 (10.60)
Median (min, max)	167.60 (140.0, 193.0)
Central FLT3 Mutation Status, n (%)	
FLT3-ITD alone	121 (85.2)
FLT3-TKD alone	12 (8.5)
FLT3-ITD and FLT3-TKD	5 (3.5)
Unknown/Missing/Negative	4 (2.8)

†n = 139, ‡n = 134.
Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) Table 12.1.2.1.0.IA1

2.7.3.2.3.3.2　ベースラインの疾患特性

RAS での AML の罹病期間は 0.6～33.0 カ月であり, 中央値は 5.40 カ月であった。ほぼ全例（98.6%）で中枢神経系白血病歴がなく，71 例（50.0%）で急速な病勢進行が認められた。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（49 例［34.5%］）が最も多く，次いで骨髄異形性関連変化を伴う AML（19 例［13.4%］）が多かった。その他の分類はいずれも 5%以下であった。FAB 分類では，M1（26 例［18.3%］），M4（23 例［16.2%］）及び M2（20 例［14.1%］）が多くみられ，43 例（30.3%）は不明であった。細胞遺伝学的所見によるリスク分類は大半の患者が中間リスク群であり（94 例［66.2%］），予後不良群に分類された患者は 20 例（14.1%），予後良好群に分類された患者は 2 例（1.4%）であった（表 2.7.3- 24）。

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）

Parameter Category/Statistic	Gilteritinib 120 mg (N = 142)
Duration of Disease (months)†	
Mean (SD)	6.60 (5.78)
Median (min, max)	5.40 (0.6, 33.0)
Antecedent Hematological Disorder, n (%)	
No	115 (81.0)
Yes	27 (19.0)
Type of Hematological Disorder, n (%)‡	
MDS	22 (15.5)
Other	5 (3.5)

Parameter Category/Statistic	Gilteritinib 120 mg (N = 142)
Central Nervous System Leukemia, n (%)	
No	140 (98.6)
Yes	2 (1.4)
Rapidly Progressing Disease, n (%)	
No	70 (49.3)
Yes	71 (50.0)
Local FLT3 Mutation Status, n (%)§	
Positive	122 (85.9)
Negative	3 (2.1)
Unknown	1 (0.7)
Local FLT3-ITD Mutation Status, n (%)	
Positive	114 (80.3)
Negative	11 (7.7)
Unknown	1 (0.7)
Local FLT3 Point Mutation Status, n (%)	
Negative	64 (45.1)
Positive	16 (11.3)
Unknown	46 (32.4)
WHO Classification, n (%)	
AML with recurrent genetic abnormalities	
AML with mutated NPM1	49 (34.5)
AML with myelodysplasia-related changes	19 (13.4)
AML with t(8;21)(q22;q22), RUNX1-RUNX1T1	3 (2.1)
AML with mutated CEBPA	3 (2.1)
AML with t(6;9)(q23;q34); DEK-NUP214	2 (1.4)
AML with t(9;11)(q22;q23); MLLT3-MLL	2 (1.4)
AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)q(21;q26.2); RPN1-EVI1	0
AML not otherwise categorized	
AML without maturation	19 (13.4)
Acute myelomonocytic leukemia	15 (10.6)
Acute monoblastic/monocytic leukemia	13 (9.2)
AML with maturation	12 (8.5)
AML minimally differentiated	12 (8.5)
Acute erythroid leukemia	
Erythroleukemia, erythroid/myeloid	1 (0.7)
FAB Classification Subtype, n (%)	
Unknown	43 (30.3)
M1: Acute myeloblastic leukemia, without maturation	26 (18.3)
M4: Acute myelomonocytic leukemia	23 (16.2)
M2: AML with differentiation	20 (14.1)
M5: Acute monoblastic leukemia	18 (12.7)
M0: Minimally differentiated acute myeloblastic leukemia	11 (7.7)
M6: Acute erythroid leukemia	1 (0.7)
Risk Status With Specific Cytogenetic Patterns, n (%)	
Favorable ¶	2 (1.4)
Intermediate ††	94 (66.2)
Unfavorable ‡‡	20 (14.1)

†n = 134

‡Only for patients who had antecedent hematological disorder.

§ If either FLT3-ITD mutation or FLT3 point mutation was positive, FLT3 mutation was derived as positive. Otherwise, if either FLT3-ITD mutation or FLT3 point mutation was negative, FLT3 mutation was derived as negative. Otherwise, FLT3 mutation was derived as unknown.

¶ Favorable includes Favorable: t(8;21)

†† Intermediate includes Intermediate: normal, Intermediate: +8, Intermediate: -y, and Intermediate: +6

‡‡ Unfavorable includes Unfavorable: complex, Unfavorable: del7q, Unfavorable: del5q, Unfavorable: -5 and Unfavorable: -7.

Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) Table 12.1.4.0.IA1

2.7.3.2.3.4　有効性の結果

2.7.3.2.3.4.1　主要有効性評価項目：CR/CRh 割合

RAS の 142 例のうち最良総合効果として CR を達成した患者は 27 例（19.0%［95% CI : 12.9%, 26.4%］），CRh を達成した患者は 13 例（9.2%［95% CI : 5.0%，15.1%］）であり，CR/CRh 割合は 28.2%（95% CI : 20.9%，36.3%）であった。CR/CRh 割合の 95% CI 下限は 20.9%であり，ベンチマークである 12%を上回った。

それぞれ RAS のうち 1 回以上ギルテリチニブを投与した集団，1 回以上ベースライン後の骨髄評価を行った集団，中央判定で FLT3 遺伝子変異陽性の集団及び mRAS について感度分析を行った結果，それらの CR/CRh 割合は互いに 3%以内で RAS と同様の結果であった。

4 サイクル目までに CR 又は CRh を達成した患者での CR/CRh 割合は 21.8%（95% CI : 15.3%, 29.5%）であり，HSCT の前に CR 又は CRh を達成した患者では 22.5%（95% CI : 16.0%，30.3%）であった。各感度分析の 95% CI 下限は，いずれもベンチマークである 12%を上回っていた（表 2.7.3- 25）。

中央判定で FLT3 遺伝子変異陽性であった RAS の 138 例のうち，最良総合効果として CR を達成した患者は 25 例（18.1%［95% CI : 12.1%，25.6%］），CRh を達成した患者は 13 例（9.4%［95% CI : 5.1%，15.6%］），CR/CRh 割合は 27.5%（95% CI : 20.3%，35.8%）であり，RAS 全体と同様であることが示された（表 2.7.3- 26）。

表 2.7.3- 25　CR/CRh 割合の要約：国際共同第 3 相試験［CL-0301］（RAS）

Remission Rate **n/N (%), [95% CI]**	**Gilteritinib 120 mg** **(N = 142)**
Primary Analysis, RAS	
CR/CRh rate	40/142 (28.2), [20.9, 36.3]
CR rate	27/142 (19.0), [12.9, 26.4]
CRh rate	13/142 (9.2), [5.0, 15.1]
Sensitivity Analysis, RAS and Received at Least 1 Dose of Gilteritinib	
CR/CRh rate	40/141 (28.4), [21.1, 36.6]
CR rate	27/141 (19.1), [13.0, 26.6]
CRh rate	13/141 (9.2), [5.0, 15.3]
Sensitivity Analysis, RAS With at Least 1 Postbaseline Bone Marrow Assessment	
CR/CRh rate	40/132 (30.3), [22.6, 38.9]
CR rate	27/132 (20.5), [13.9, 28.3]
CRh rate	13/132 (9.8), [5.3, 16.3]
Sensitivity Analysis, RAS and Central FLT3 Positive	
CR/CRh rate	38/138 (27.5), [20.3, 35.8]
CR rate	25/138 (18.1), [12.1, 25.6]
CRh rate	13/138 (9.4), [5.1, 15.6]

Remission Rate n/N (%), [95% CI]	Gilteritinib 120 mg (N = 142)
Sensitivity Analysis, RAS, Achieving CR or CRh by Cycle 4 (prior to or on cycle 5 day 1)	
CR/CRh rate	31/142 (21.8), [15.3, 29.5]
CR rate	14/142 (9.9), [5.5, 16.0]
CRh rate	17/142 (12.0), [7.1, 18.5]
Sensitivity Analysis, mRAS	
CR/CRh rate	37/124 (29.8), [22.0, 38.7]
CR rate	25/124 (20.2), [13.5, 28.3]
CRh rate	12/124 (9.7), [5.1, 16.3]
Sensitivity Analysis, RAS, Achieving CR or CRh prior to HSCT	
CR/CRh rate	32/142 (22.5), [16.0, 30.3]
CR rate	18/142 (12.7), [7.7, 19.3]
CRh rate	14/142 (9.9), [5.5, 16.0]

The 95% CI rate was calculated using the exact method based on binomial distribution.
Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) Table 12.3.1.0.1.IA1, Table 12.3.1.0.3.IA1

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）

Remission Rate n/N (%), [95% CI]	Gilteritinib 120 mg (N = 138)
RAS	
CR/CRh rate	38/138 (27.5), [20.3, 35.8]
CR rate	25/138 (18.1), [12.1, 25.6]
CRh rate	13/138 (9.4), [5.1, 15.6]
RAS and Received at Least 1 Dose of Gilteritinib	
CR/CRh rate	38/138 (27.5), [20.3, 35.8]
CR rate	25/138 (18.1), [12.1, 25.6]
CRh rate	13/138 (9.4), [5.1, 15.6]
RAS With at Least 1 Postbaseline Bone Marrow Assessment	
CR/CRh rate	38/129 (29.5), [21.8, 38.1]
CR rate	25/129 (19.4), [13.0, 27.3]
CRh rate	13/129 (10.1), [5.5, 16.6]
RAS, Achieving CR or CRh by Cycle 4 (prior to or on cycle 5 day 1)	
CR/CRh rate	29/138 (21.0), [14.5, 28.8]
CR rate	12/138 (8.7), [4.6, 14.7]
CRh rate	17/138 (12.3), [7.3, 19.0]
RAS, Achieving CR or CRh prior to HSCT	
CR/CRh rate	30/138 (21.7), [15.2, 29.6]
CR rate	16/138 (11.6), [6.8, 18.1]
CRh rate	14/138 (10.1), [5.7, 16.4]

The 95% CI rate was calculated using the exact method based on binomial distribution.
Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) Table 12.3.1.0.3.IA1

CR/CRh 割合のサブグループ解析

各種サブグループごとに主要評価項目の CR/CRh 割合を解析した（表 2.7.3- 27 及び図 2.7.3- 10）。ただし，IA1 ではサブグループ解析で統計学的有意性を検定するために必要な検出力がなかったため，サブグループ解析の結果の解釈には注意が必要である。

CR/CRh 割合は 65 歳未満と 65 歳以上で同程度であった。数値的には, CR/CRh 割合は女性（31.6 %［95% CI：21.4%，43.3%］）の方が男性（24.2%［95% CI: 14.5%, 36.4%］）より高く，アジア人患者（35.1%［95% CI：20.2%，52.5%］）の方が他の人種の患者（範囲：11.1%～28.2%）より高く，ベースラインの ECOG PS スコアが 0～1 の患者（29.1%［95% CI：21.0%，38.2%］）の方がベースラインの ECOG PS スコアが 2 以上の患者（24.0%［95% CI：9.4%，45.1%］）より高かった。

AML の初回治療に対するレスポンスによるサブグループ解析では, 同種 HSCT から 6 カ月経過後に再発した患者（50.0%［95% CI：18.7%，81.3%］）の方が，同種 HSCT 後 6 カ月以内に再発した患者（33.3%，95% CI：13.3%，59.0%）及びその他の全ての初回治療に対するレスポンス（範囲：22.4%～28.9%）と比較して CR/CRh 割合が数値的に最も高かった。また，あらかじめ選択したサルベージ化学療法によるサブグループ解析では，高強度化学療法（31.5%［95% CI：22.2%，42.0%］）を選択した患者の方が低強度化学療法を選択した患者（22.0%［95% CI：11.5%，36.0%］）より CR/CRh 割合が数値的に高かった。

FLT3-ITD 遺伝子変異のみ陽性であった患者からなる RAS 部分集団で追加感度分析を行った結果，CR/CRh 割合は 27.3%（95% CI：19.6%，36.1%）であり，RAS 全体（28.2%［95% CI：20.9%，36.3%］）と同程度であった（表 2.7.3- 27）。CR/CRh 割合は，数値的には FLT3-TKD 遺伝子変異のみの患者で低く（16.7%［95% CI：2.1%，48.4%］），FLT3-ITD 遺伝子変異と FLT3-TKD 遺伝子変異の両方が陽性の患者（60.0%［95% CI：14.7%，94.7%］）及び FLT3 遺伝子変異が不明，欠測又は陰性の患者（50.0%［95% CI：6.8%，93.2%］）で数値的に高かったが，これらのサブグループに含まれる患者の数はいずれも少なかった。中央判定による FLT3 遺伝子変異の結果が不明，欠測又は陰性であった 4 例のうち，2 例（50.0%）が CR/CRh を達成した。

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）

CR/CRh Rate n/N (%), [95% CI]	**Gilteritinib 120 mg (N = 142)**
Age	
< 65 years	25/88 (28.4), [19.3, 39.0]
≥ 65 years	15/54 (27.8), [16.5, 41.6]
Sex	
Male	16/66 (24.2), [14.5, 36.4]
Female	24/76 (31.6), [21.4, 43.3]
Race	
White	24/85 (28.2), [19.0, 39.0]
Black or African American	2/11 (18.2), [2.3, 51.8]
Asian	13/37 (35.1), [20.2, 52.5]
Other	1/9 (11.1), [0.3, 48.2]
Baseline ECOG	
0-1	34/117 (29.1), [21.0, 38.2]
≥ 2	6/25 (24.0), [9.4, 45.1]
Region	
North America	20/78 (25.6), [16.4, 36.8]
Europe (including Turkey and Israel)	8/28 (28.6), [13.2, 48.7]
Asia	12/36 (33.3), [18.6, 51.0]

CR/CRh Rate n/N (%), [95% CI]	Gilteritinib 120 mg (N = 142)
Response to First-Line Therapy per Interactive Response Technology	
Relapse within 6 months after allogenic HSCT	6/18 (33.3), [13.3, 59.0]
Relapse after 6 months after allogenic HSCT	5/10 (50.0), [18.7, 81.3]
Primary refractory without HSCT	13/58 (22.4), [12.5, 35.3]
Relapse within 6 months after CRc and no HSCT	11/38 (28.9), [15.4, 45.9]
Relapse after 6 months after CRc and no HSCT	5/18 (27.8), [9.7, 53.5]
Preselected Chemotherapy per Interactive Response Technology	
High intensity	29/92 (31.5), [22.2, 42.0]
Low intensity	11/50 (22.0), [11.5, 36.0]
Central FLT3 Mutation Type	
FLT3-ITD alone	33/121 (27.3), [19.6, 36.1]
FLT3-TKD alone	2/12 (16.7), [2.1, 48.4]
FLT3-ITD and FLT3-TKD	3/5 (60.0), [14.7, 94.7]
Others (unknown/missing/negative)†	2/4 (50.0), [6.8, 93.2]

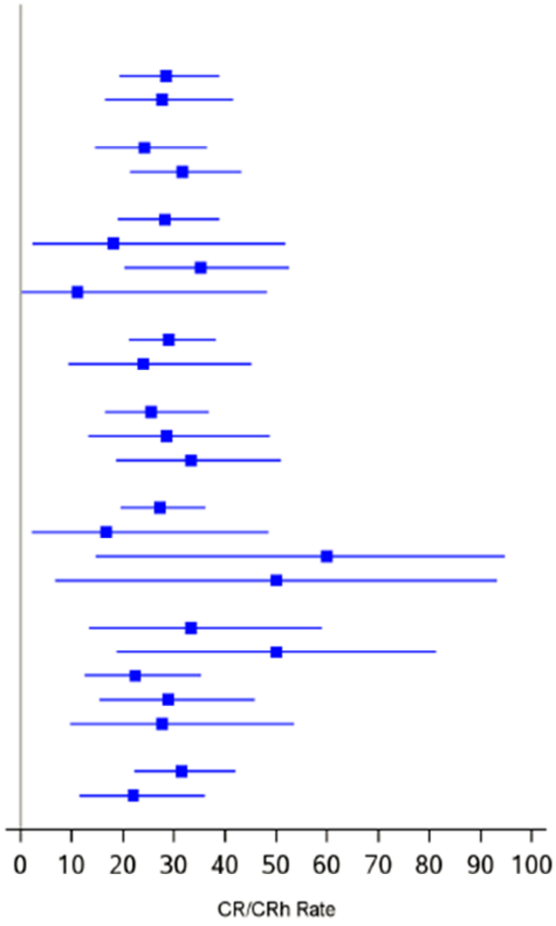
The 95% CI rate was calculated using the exact method based on binomial distribution.

† This includes the patient who was discontinued after a central FLT3 negative result.

Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) Table 12.3.1.0.1.IA1, Table 12.3.1.0.2.IA1

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）

Subgroup	Treatment n/N	CR/CRh Rate%[95%CI]
Age		
< 65 years	25/88	28.4%(19.3%, 39.0%)
>=65 years	15/54	27.8%(16.5%, 41.6%)
Sex		
Male	16/66	24.2%(14.5%, 36.4%)
Female	24/76	31.6%(21.4%, 43.3%)
Race		
White	24/85	28.2%(19.0%, 39.0%)
Black or African American	2/11	18.2%(2.3%, 51.8%)
Asian	13/37	35.1%(20.2%, 52.5%)
Other	1/9	11.1%(0.3%, 48.2%)
Baseline ECOG		
0-1	34/117	29.1%(21.0%, 38.2%)
>=2	6/25	24.0%(9.4%, 45.1%)
Region		
North America	20/78	25.6%(16.4%, 36.8%)
Europe(including Turkey and Israel)	8/28	28.6%(13.2%, 48.7%)
Asia	12/36	33.3%(18.6%, 51.0%)
Central FLT3 Mutation Type		
FLT3-ITD Alone	33/121	27.3%(19.6%, 36.1%)
FLT3-TKD Alone	2/12	16.7%(2.1%, 48.4%)
FLT3-ITD and FLT3-TKD	3/5	60.0%(14.7%, 94.7%)
Others (Unknown/Missing/Negative)	2/4	50.0%(6.8%, 93.2%)
Response to First-line Therapy per IRT		
Relapse within 6 months after allogeneic HSCT	6/18	33.3%(13.3%, 59.0%)
Relapse after 6 months after allogeneic HSCT	5/10	50.0%(18.7%, 81.3%)
Primary refractory without HSCT	13/58	22.4%(12.5%, 35.3%)
Relapse within 6 months after CRc and no HSCT	11/38	28.9%(15.4%, 45.9%)
Relapse after 6 months after CRc and no HSCT	5/18	27.8%(9.7%, 53.5%)
Pre-selected Chemotherapy per IRT		
High intensity	29/92	31.5%(22.2%, 42.0%)
Low intensity	11/50	22.0%(11.5%, 36.0%)



The 95% CI rate was calculated using the exact method based on binomial distribution.
Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) Figure 12.3.5.0.IA1

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

CR/CRh 持続期間

CR/CRh を達成した 40 例（28.2%）の CR/CRh 持続期間の中央値は 148 日（95% CI : 122 日，推定不能）であった。CR を達成した 27 例及び CRh を達成した 13 例では，CR/CRh 持続期間の中央値はそれぞれ 421 日（95% CI : 134 日，推定不能）及び 122 日（95% CI : 31 日，252 日）であった（表 2.7.3- 28，図 2.7.3- 11）。

なお，IA1 時点で寛解が持続している患者及び投与を中止した患者（死亡又は追跡不能）は打ち切りとしたため，本解析では打ち切りの割合が 60.0%（24 例）と高くなったが，打ち切り例のうち 19 例は寛解が持続しており，残る 5 例は死亡又は追跡不能であった。

表 2.7.3- 28　CR/CRh 持続期間：国際共同第 3 相試験［CL-0301］（RAS）

Parameter **Category/Statistics**	**Gilteritinib 120 mg** **(N = 142)**
Overall – Patients with response of CR/CRh	
n	40
Number of Events, n (%)	16 (40.0)
Censored, n (%)	24 (60.0)
Median duration of response (days) [95% CI]	148 [122, NE]
Range (days)	1†, 482†
Patients who achieved CR at any postbaseline visit	
n	27
Number of Events, n (%)	9 (33.3)
Censored, n (%)	18 (66.7)
Median duration of response (days) [95% CI]	421 [134, NE]
Range (days)	1†, 482†
Patients who don’t have a best response of CR and who achieved CRh at any postbaseline visit	
n	13
Number of Events, n (%)	7 (53.8)
Censored, n (%)	6 (46.2)
Median duration of response (days) [95% CI]	122 [31, 252]
Range (days)	1†, 252

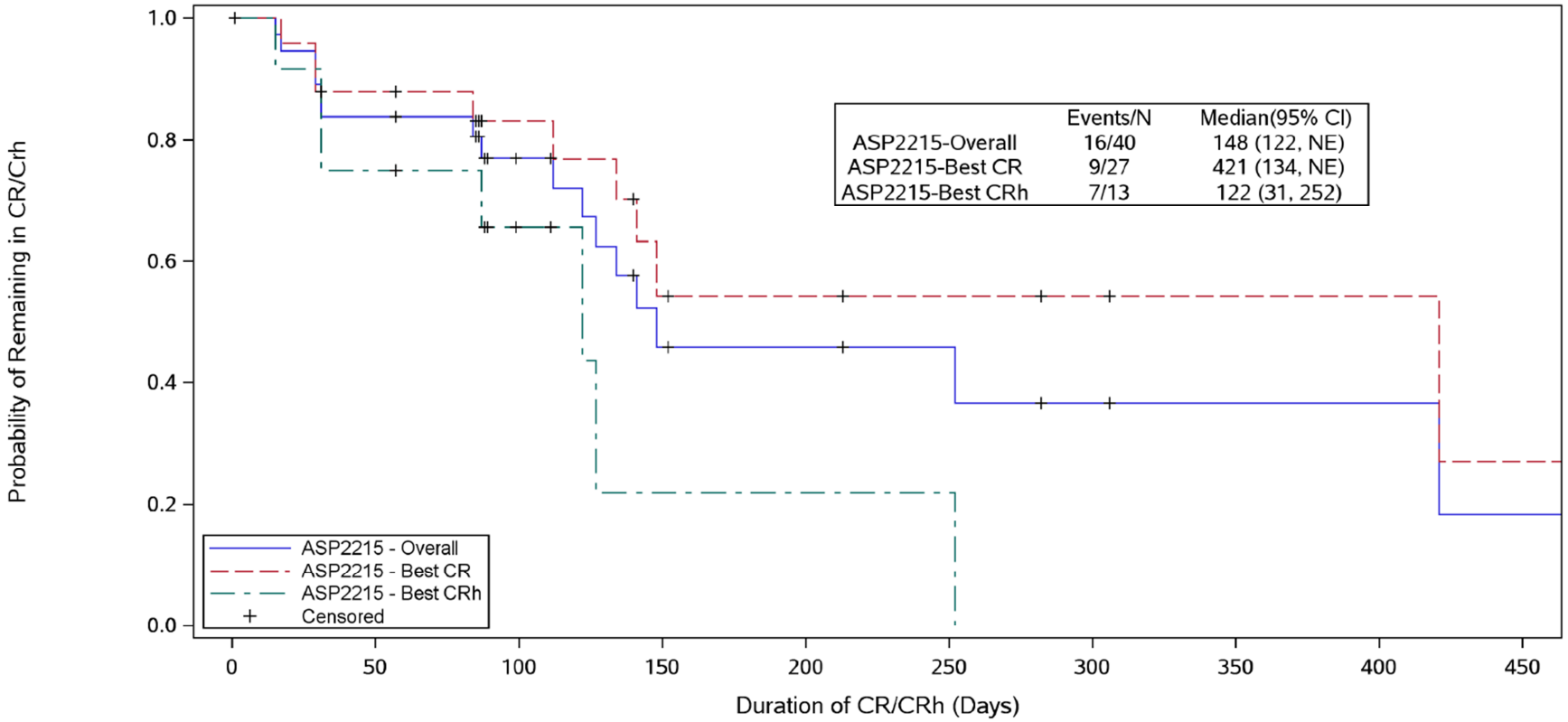
The duration of response was based on the Kaplan-Meier estimates.

† Indicates censoring. Patients who had died without report of relapse were considered nonevents and were censored at their last relapse-free disease assessment date (last relapse-free disease assessment date – first CR or CRh disease assessment date + 1. Other patients who did not relapse on study were considered nonevents and were censored at the last relapse-free disease assessment date.

NE: not estimable

Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) Table 12.3.5.0.IA1

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）



Number of Subjects At Risk

ASP2215 - Overall	40	30	17	7	6	5	3	2	2	1
ASP2215 - Best CR	27	21	13	6	5	4	3	2	2	1
ASP2215 - Best CRh	13	9	4	1	1	1	0	0	0	0

Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) Figure 12.3.4.0.IA1

CR/CRh までの期間

初回 CR までの期間の中央値は 114.0 日であり，初回 CRh までの期間の中央値は 111.0 日であった（表 2.7.3- 29）。また，最良 CR までの期間の中央値は 140.0 日であり，最良 CRh までの期間の中央値は 111.0 日であった（表 2.7.3- 30）。

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）

Parameter **Statistics**	**Gilteritinib 120 mg** **(N = 142)**
Overall – Patients with response of CR/CRh	
n	40
Mean (SD)	105.0 (72.6)
Median (min, max)	113.5 (27, 292)
Patients with best response of CR (patients who achieved CR at any postbaseline visit)	
n	27
Mean (SD)	108.7 (78.9)
Median (min, max)	114.0 (29, 292)
Patients with response of CRh (Patients who don't have a best response of CR and who achieved CRh at any postbaseline visit)	
n	13
Mean (SD)	97.2 (59.4)
Median (min, max)	111.0 (27, 230)

Time to first CR/CRh was defined as the time from the date of randomization until the date of first CR or CRh (first CR or CRh disease assessment date – randomization date + 1); it was only evaluated for patients who achieved CR or CRh.

Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) Table 12.3.7.1.0.IA1

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）

Parameter **Statistics**	**Gilteritinib 120 mg** **(N = 142)**
Overall – Patients with response of CR/CRh	
n	40
Mean (SD)	125.1 (87.1)
Median (min, max)	115.0 (27, 398)
Patients with best response of CR (patients who achieved CR at any postbaseline visit)	
n	27
Mean (SD)	138.6 (95.8)
Median (min, max)	140.0 (29, 398)
Patients with response of CRh (Patients who don't have a best response of CR and who achieved CRh at any postbaseline visit)	
n	13
Mean (SD)	97.2 (59.4)
Median (min, max)	111.0 (27, 230)

Time to best CR/CRh was defined as the time from the date of randomization until the date of best response of CR or CRh (first CR [for patients with best response of CR] or CRh [for patients with response of CRh] disease assessment date – randomization date + 1); it was only evaluated for patients who achieved CR or CRh.

Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) Table 12.3.7.2.0.IA1

CRc 及び奏効

RAS 対象患者 142 例のうち 66 例（46.5%）が CRc（最良総合効果として CR，CRp 又は CRi を達成した患者）を達成した。CRc を達成した患者での CRc 持続期間の中央値は 141 日（95% CI：87 日, 168 日）であり, CRc までの期間の中央値は 56 日, 範囲は 27～257 日であった（表 2.7.3- 31）。

何らかの奏効（最良総合効果として CRc 又は PR を達成した患者）を達成した 91 例（64.1%）では，奏効持続期間の中央値は 85 日（95% CI：57 日，148 日）であり，奏効までの期間の中央値は 34 日，範囲は 27～257 日であった。

表 2.7.3- 31　　CRc の要約：国際共同第 3 相試験［CL-0301］（RAS）

Parameter **Category/Statistics**	**Gilteritinib 120 mg** **(N = 142)**
CRc Rate, n (%)	66 (46.5)
Duration of CRc for patients with an overall response of CRc	
n	66
Number of Events, n (%)	36 (54.5)
Censored, n (%)	30 (45.5)
Median duration of response (days) [95% CI]	141 [87, 168]
Range (days)	1†, 509†
Time to CRc for patients who achieved CRc	
n	66
Mean (SD)	65.5 (45.0)
Median (min, max)	56.0 (27, 257)

CRc = CR + CRp + CRi.

The duration of CRc was based on the Kaplan-Meier estimates.

† Indicates censoring. Patients who had died without report of relapse were considered nonevents and were censored at their last relapse-free disease assessment date (last relapse-free disease assessment date – first CRc disease assessment date + 1. Other patients who did not relapse on study were considered nonevents and were censored at the last relapse-free disease assessment date.

Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) Table 12.3.3.4.0.IA1, Table 12.3.5.2.0.IA1, Table 12.3.7.0.IA1

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

ベースライン期間（初回投与 28 日前から初回投与 28 日後までの期間，投与期間が 28 日未満の患者を除く）中に赤血球輸血や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患者とし，それ以外の患者をベースライン輸血依存患者とした。また，初回投与 29 日後から最終投与日までの期間に 8 週間連続で赤血球輸血や血小板輸血を行っていない期間が 1 回あった患者をベースライン後輸血非依存患者とした。

ベースライン輸血依存患者 107 例のうち 34 例（31.8%）はギルテリチニブ投与中に輸血非依存となった。また，ベースライン輸血非依存患者 34 例のうち 18 例（52.9%）はギルテリチニブ投与中に輸血非依存の状態が持続した（表 2.7.3- 32）。

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）

Baseline Transfusion Status	Postbaseline Transfusion Status N = 141 n (%)		
	Independent	Dependent	Missing
Independent (n = 34)	18 (52.9)	10 (29.4)	6 (17.6)
Dependent (n = 107)	34 (31.8)	64 (59.8)	9 (8.4)

Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) Table 12.3.3.5.2.0.IA1

2.7.3.2.3.4.3　有効性の結果の要約

RAS 対象患者 142 例のうち最良総合効果として CR を達成した患者は 27 例（19.0%［95% CI：12.9%，26.4%］），CRh を達成した患者は 13 例（9.2%［95% CI：5.0%，15.1%］）であり，CR/CRh 割合は 28.2%（95% CI：20.9%，36.3%）であった。CR/CRh 割合の 95% CI 下限は 20.9%であり，ベンチマークである 12%を上回った。感度分析ではいずれも CR/CRh 割合が主要解析と同程度であり，いずれも 95% CI の下限が 12%を上回った。

CR/CRh を達成した 40 例（28.2%）では，CR/CRh 持続期間の中央値が 148 日（95% CI : 122 日，推定不能）であった。CR/CRh 持続期間の範囲は 1～482 日であった。ただし，CR/CRh を達成した 40 例のうち 24 例は打ち切りとなっているため（5 例は死亡又は追跡不能，19 例は IA1 の時点で寛解が持続していると判断），今回の IA1 の CR/CRh 持続期間には各患者の追跡調査期間が影響している可能性がある。

初回 CR/CRh までの期間の中央値は 113.5 日であり，範囲は 27～292 日であった。最良 CR/CRh までの期間の中央値は 115 日であり，範囲は 27～398 日であった。

CR/CRh 割合は 65 歳未満と 65 歳以上で同程度であった。数値的には，CR/CRh 割合は男性に比べ女性の方が高く，他の人種の患者に比べアジア人患者の方が高く，ベースラインの ECOG PS スコアが 2 以上の患者に比べ 0～1 の患者の方が高かった。初回治療に対するレスポンス別の CR/CRh 割合は，同種 HSCT から 6 カ月経過後に再発した患者の方が同種 HSCT 後 6 カ月以内に再発した患者及びその他の全ての初回治療に対するレスポンスの患者に比べ数値的に高かったほか，高強度化学療法を選択した患者の方が低強度化学療法を選択した患者より数値的に高かった。これらのサブグループに含まれる患者の数はいずれも少ないこと，また IA1 ではこれらのサブグループのいずれについても統計学的な有意性を検定するために必要な検出力がないことから，これらの結果の解釈には注意が必要である。

FLT3-ITD 遺伝子変異のみ陽性であった患者からなる RAS 部分集団で追加感度分析を行った結果，CR/CRh 割合は RAS 全体と同程度であった。CR/CRh 割合は FLT3-TKD 遺伝子変異のみの患者で数値的に低く，FLT3-ITD 遺伝子変異と FLT3-TKD 遺伝子変異の両方を有する患者及び中央判定による FLT3 遺伝子変異の結果が不明，欠測又は陰性であった患者で数値的に高かったが，各サブグループに含まれる患者の数はいずれも少ないため，これらの結果の解釈には注意が必要である。

合計 66 例（46.5%）が CRc を達成し，CRc 持続期間の中央値は 141 日（95% CI : 87 日，168 日）であった。CRc までの期間の中央値は 56.0 日であり，範囲は 27～257 日であった。合計 91 例（64.1%）が何らかの奏効を達成し，奏効持続期間の中央値は 85 日（95% CI : 57 日，148 日）であった。

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

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

ギルテリチニブの再発又は治療抵抗性の AML 患者における臨床的有効性は，カットオフ日（2017 年 8 月 4 日）までに国内外で実施された 3 試験で評価した。各試験の要約を表 2.7.3- 1 に示す。本項では国際共同第 3 相試験［CL-0301］及び海外第 1/2 相試験［CL-0101］について試験ごとの解析のほか，寛解導入療法又はサルベージ療法後に再発又はこれらの治療に対して治療抵抗性を示した FLT3 遺伝子変異陽性の AML 患者のうち，ギルテリチニブ 120 mg に割り付けられた患者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。

本項での有効性の解析対象集団の定義は以下のとおりである。

- 国際共同第 3 相試験［CL-0301］奏効解析対象集団（0301 RAS）：国際共同第 3 相試験［CL-0301］に参加した患者のうち，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を対象とした。
- 国際共同第 3 相試験［CL-0301］修正奏効解析対象集団（0301 mRAS）：国際共同第 3 相試験［CL-0301］の RAS のうち，mRAS の除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とした。mRAS の除外基準は，治験実施計画書不遵守等の効果判定に影響が生じるおそれのある因子であり，「2.7.3.2.3.2 解析対象集団」に示した。
- 海外第 1/2 相試験［CL-0101］FLT3 遺伝子変異陽性 FAS（CL-0101 試験 FAS FLT3+）：海外第 1/2 相試験［CL-0101］の FAS（治験薬を 1 回以上投与され，投与後 1 項目以上の評価が実施された患者集団）のうち，施設判定で FLT3 遺伝子変異陽性のギルテリチニブ 120 mg 投与群の患者を対象とした。
- 国際共同第 3 相試験［CL-0301］RAS と海外第 1/2 相試験［CL-0101］FAS FLT3＋を併合した奏効解析対象集団（併合 RAS）

併合 RAS での患者背景及びベースラインの疾患特性は海外第 1/2 相試験［CL-0101］と国際共同第 3 相試験［CL-0301］でほぼ同様であった。いずれの投与群も患者の大部分が白人（CL-0101 試験 120 mg 群 87.5%，CL-0301 試験 120 mg 群 60.7%，併合 RAS 合計 68.4%）であり，年齢の中

央値も同程度であった（CL-0101 試験 120 mg 群 59.0 歳, CL-0301 試験 120 mg 群 60.0 歳, 併合 RAS 合計 59.0 歳）。大半の患者がベースラインの ECOG PS スコアが 0～1（CL-0101 試験 120 mg 群 73.2%, CL-0301 試験 120 mg 群 82.4%，併合 RAS 合計 79.8%）であり，FLT3-ITD 遺伝子変異のみを有する患者（CL-0101 試験 120 mg 群 83.9%，CL-0301 試験 120 mg 群 85.2%，併合 RAS 合計 84.8%）であった（表 2.7.3- 33）。

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）

Parameter Category/Statistic	2215-CL-0101 120 mg dose (N=56)	2215-CL-0301 120 mg dose (N=142)	Total 120 mg dose (N=198)
Sex			
Male	26 (46.4%)	66 (46.5%)	92 (46.5%)
Female	30 (53.6%)	76 (53.5%)	106 (53.5%)
Ethnicity			
Not Hispanic or Latino	53 (94.6%)	131 (94.2%)	184 (94.4%)
Hispanic or Latino	3 (5.4%)	6 (4.3%)	9 (4.6%)
Unknown	0	2 (1.4%)	2 (1.0%)
Missing	0	3	3
Race			
White	49 (87.5%)	85 (60.7%)	134 (68.4%)
Black or African American	3 (5.4%)	11 (7.9%)	14 (7.1%)
Asian	1 (1.8%)	37 (26.4%)	38 (19.4%)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
Unknown	0	4 (2.9%)	4 (2.0%)
Other	3 (5.4%)	2 (1.4%)	5 (2.6%)
Missing	0	2	2
Age (Years)			
n	56	142	198
Mean	56.4	58.1	57.7
SD	17.0	14.7	15.4
Min	23	20	20
Median	59.0	60.0	59.0
Max	87	84	87
Age Group (Years)			
< 65	38 (67.9%)	88 (62.0%)	126 (63.6%)
≥ 65	18 (32.1%)	54 (38.0%)	72 (36.4%)
Region			
North America	52 (92.9%)	78 (54.9%)	130 (65.7%)
Europe (including Turkey and Israel)	4 (7.1%)	28 (19.7%)	32 (16.2%)
Asia	0	36 (25.4%)	36 (18.2%)
Weight (kg)			
n	55	139	194
Mean	72.21	75.62	74.65
SD	21.09	22.81	22.34
Min	40.8	39.5	39.5
Median	68.40	73.00	71.55
Max	127.6	157.1	157.1

Parameter Category/Statistic	2215-CL-0101 120 mg dose (N=56)	2215-CL-0301 120 mg dose (N=142)	Total 120 mg dose (N=198)
Height (cm)			
n	52	134	186
Mean	169.11	168.11	168.39
SD	10.44	10.60	10.53
Min	150.0	140.0	140.0
Median	167.80	167.60	167.60
Max	188.0	193.0	193.0
Baseline ECOG			
0-1	41 (73.2%)	117 (82.4%)	158 (79.8%)
≥ 2	15 (26.8%)	25 (17.6%)	40 (20.2%)
Prior lines of AML therapy†			
1	14 (25.0%)	142 (100.0%)	156 (78.8%)
2	18 (32.1%)	0	18 (9.1%)
≥ 3	24 (42.9%)	0	24 (12.1%)
FLT3 Mutation Type ‡			
FLT3-ITD Mutation Only	47 (83.9%)	121 (85.2%)	168 (84.8%)
FLT3-TKD Mutation Only	6 (10.7%)	12 (8.5%)	18 (9.1%)
FLT3-ITD and TKD Mutation Only	3 (5.4%)	5 (3.5%)	8 (4.0%)
Others	0	4 (2.8%)	4 (2.0%)
Cytogenic Risk Status §			
Favorable	1 (1.8%)	2 (1.4%)	3 (1.5%)
Intermediate	38 (67.9%)	94 (66.2%)	132 (66.7%)
Unfavorable	7 (12.5%)	17 (12.0%)	24 (12.1%)
Other	10 (17.9%)	29 (20.4%)	39 (19.7%)
Prior HSCT			
Yes	19 (33.9%)	28 (19.7%)	47 (23.7%)
No	37 (66.1%)	114 (80.3%)	151 (76.3%)

† By study design, all patients enrolled in phase 3 study 2215-CL-0301 received 1 line of prior AML therapy. Line of therapy does not consider consolidation and HSCT as additional lines. Only induction and salvage therapies are considered line of therapy.

‡ Per protocol definition, central FLT3 testing were used for phase 3 study 2215-CL-0301 and local FLT3 testing results were used for phase 1/2 study 2215-CL-0101 where the TKD point mutation was tested at D835/I836 only. The category of 'Other' includes those with FLT3-ITD and TKD mutation status of negative, unknown or missing.

§ The category of 'Other' includes those with other, unknown or missing cytogenetic risk status.

Source: Integrated Analysis of Efficacy (5.3.5.3-1) Table 8.2.1

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 主要有効性評価項目：CR/CRh

併合 RAS 合計 198 例のうち CR を達成した患者は 34 例（17.2%［95% CI：12.2%，23.2%］），CRh を達成した患者は 19 例（9.6%［95% CI : 5.9%，14.6%］）であり，CR/CRh 割合は 26.8%（95% CI：20.7%，33.5%）であった。併合 RAS の CR/CRh 割合の 95% CI 下限は 20.7%であり，国際共同第 3 相試験［CL-0301］であらかじめ定めたベンチマークである 12%を上回った。CR/CRh 割合は CL-0101 試験 120 mg 群（23.2%［95% CI : 13.0%, 36.4%］）の方が CL-0301 試験 120 mg 群（28.2%［95% CI：20.9%，36.3%］）より数値的に低かった（表 2.7.3- 34）。海外第 1/2 相試験［CL-0101］の対象患者は疾患の状態が全体的に国際共同第 3 相試験［CL-0301］より進行しており，より強度

の高い前治療を受けていたことから，この差異は各試験の対象患者の違いに起因していると考えられた。併合 RAS で CR/CRh を達成した患者のスイマープロットを図 2.7.3- 12 に示す。

4 サイクル目までに CR 又は CRh を達成した患者での CR/CRh 割合は 20.7%（95% CI：15.3%，27.0%）であり，奏効の大半は 4 サイクル目までに達成された。同様に，HSCT 前に CR 又は CRh を達成した患者からなる部分集団の CR/CRh 割合は 21.7%（95% CI：16.2%，28.1%）であり，奏効の大半は HSCT 前に達成された。

表 2.7.3- 34　CR/CRh 割合の要約（併合 RAS）

Parameter n/N (%) (95% Exact CI)	**2215-CL-0101** **120 mg dose** **(N=56)**	**2215-CL-0301** **120 mg dose** **(N=142)**	**Total** **120 mg dose** **(N=198)**
CR/CRh Rate†	13/56 (23.2%) (13.0%, 36.4%)	40/142 (28.2%) (20.9%, 36.3%)	53/198 (26.8%) (20.7%, 33.5%)
CR Rate ‡	7/56 (12.5%) (5.2%, 24.1%)	27/142 (19.0%) (12.9%, 26.4%)	34/198 (17.2%) (12.2%, 23.2%)
CRh Rate §	6/56 (10.7%) (4.0%, 21.9%)	13/142 (9.2%) (5.0%, 15.1%)	19/198 (9.6%) (5.9%, 14.6%)
CR/CRh Rate by Cycle 4 ¶	10/56 (17.9%) (8.9%, 30.4%)	31/142 (21.8%) (15.3%, 29.5%)	41/198 (20.7%) (15.3%, 27.0%)
CR Rate by Cycle 4 ‡	3/56 (5.4%) (1.1%, 14.9%)	14/142 (9.9%) (5.5%, 16.0%)	17/198 (8.6%) (5.1%, 13.4%)
CRh Rate by Cycle 4 §	7/56 (12.5%) (5.2%, 24.1%)	17/142 (12.0%) (7.1%, 18.5%)	24/198 (12.1%) (7.9%, 17.5%)
CR/CRh Rate prior to HSCT ††	11/56 (19.6%) (10.2%, 32.4%)	32/142 (22.5%) (16.0%, 30.3%)	43/198 (21.7%) (16.2%, 28.1%)
CR Rate prior to HSCT ‡	5/56 (8.9%) (3.0%, 19.6%)	18/142 (12.7%) (7.7%, 19.3%)	23/198 (11.6%) (7.5%, 16.9%)
CRh Rate prior to HSCT §	6/56 (10.7%) (4.0%, 21.9%)	14/142 (9.9%) (5.5%, 16.0%)	20/198 (10.1%) (6.3%, 15.2%)

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

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

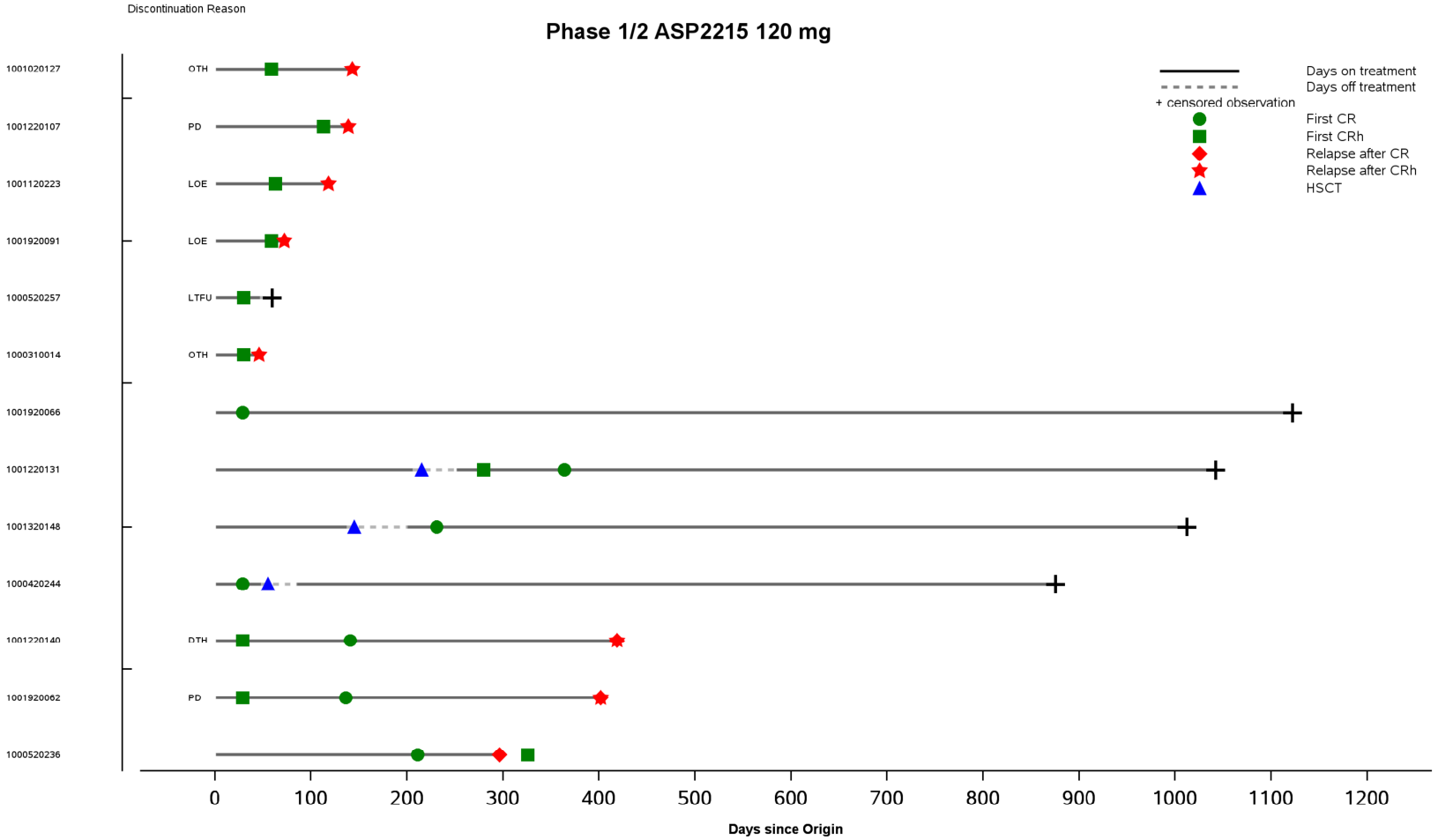
§ Applicable to patients who achieved CRh but not CR by given definition in the analysis population.

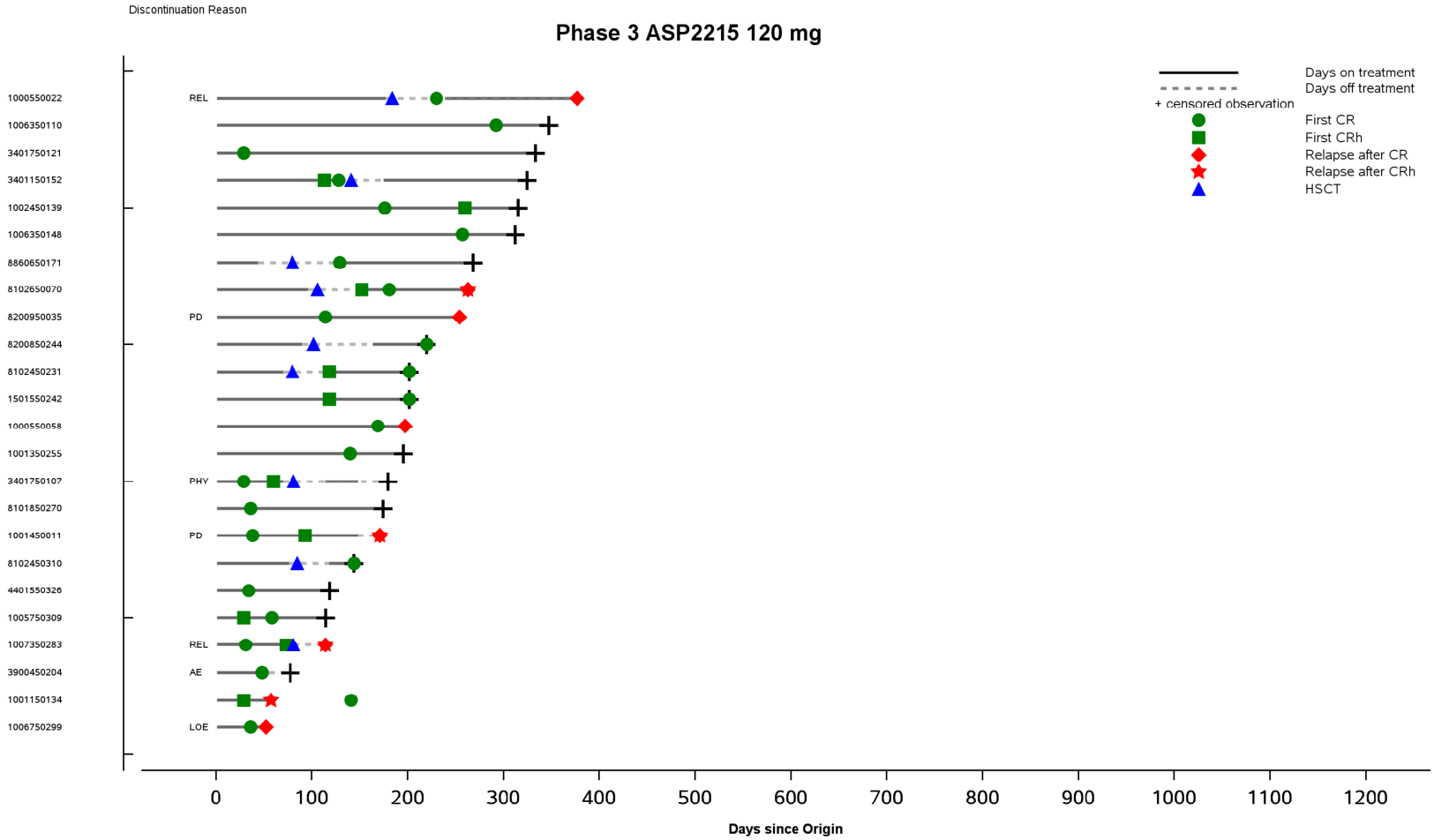
¶ CR/CRh rate by cycle 4 is defined as the number of patients who achieve either CR or CRh by cycle 4 (on or prior to cycle 5 day 1) at any postbaseline visit divided by the number of patients in the analysis population.

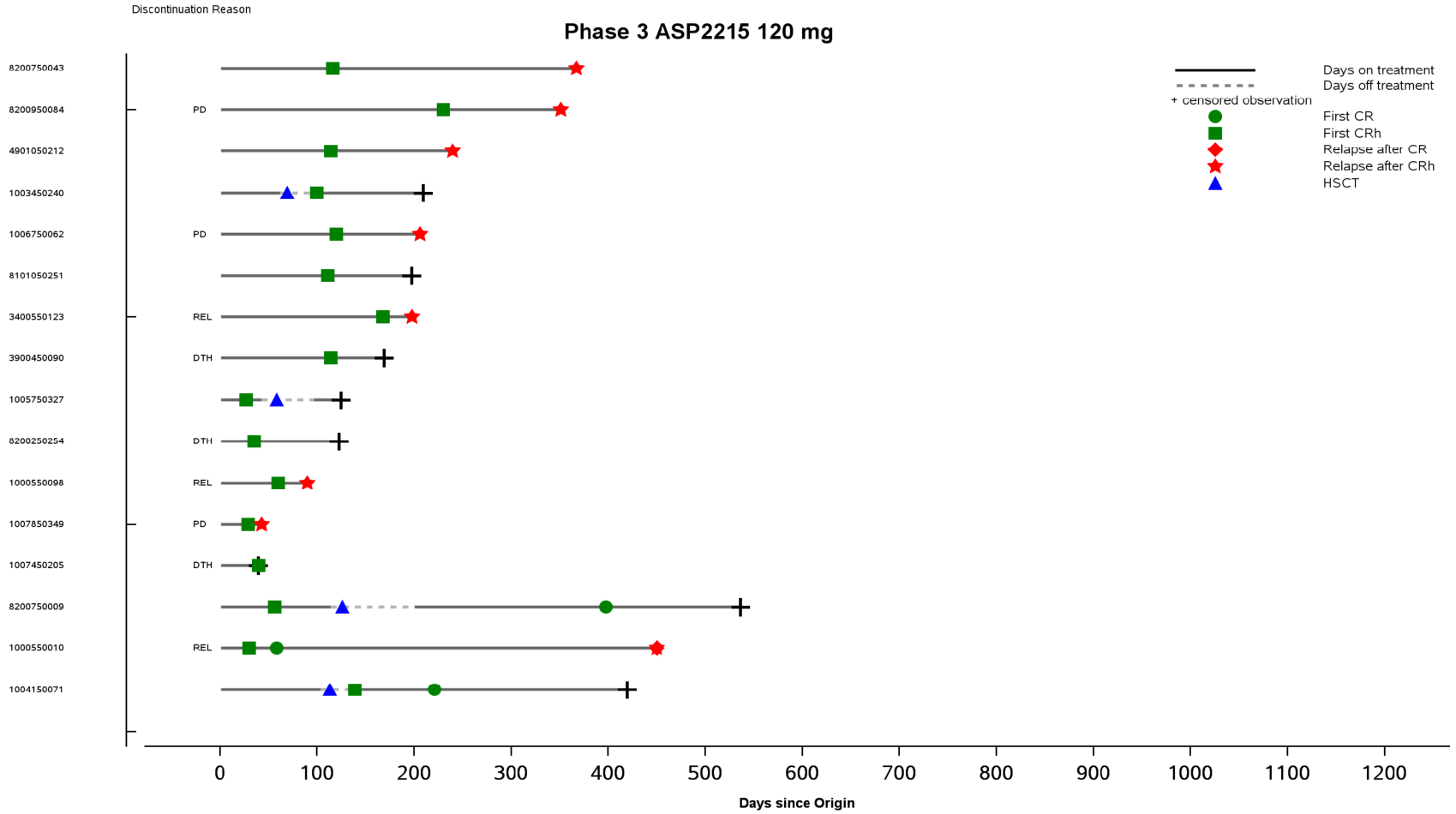
†† CR/CRh rate prior to HSCT is defined as the number of patients who achieve either CR or CRh prior to HSCT at any postbaseline visit divided by the number of patients in the analysis population.

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

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）




Discontinuation Reason
Phase 3 ASP2215 120 mg
Days on treatment
Days off treatment
+ censored observation
First CR
First CRh
Relapse after CR
Relapse after CRh
HSCT
1000550022
1006350110
3401750121
3401150152
1002450139
1006350148
8860650171
8102650070
8200950035
8200850244
8102450231
1501550242
1000550058
1001350255
3401750107
8101850270
1001450011
8102450310
4401550326
1005750309
1007350283
3900450204
1001150134
1006750299
REL
PD
PHY
PD
REL
AE
LOE
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
1200
Days since Origin



Source: Integrated Analysis of Efficacy (5.3.5.3-1) Figure 8.1.1

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

2.7.3.3.2.2.1　最良効果

併合 RAS 合計 198 例のうち最良効果として CR，CRp，CRi 又は PR を達成した患者は 124 例（62.6%［95% CI : 55.5%, 69.4%］），CRc を達成した患者は 94 例（47.5%［95% CI : 40.4%, 54.7%］），CR を達成した患者は 34 例（17.2%［95% CI : 12.2%，23.2%］）であった。CL-0101 試験 120 mg 群と CL-0301 試験 120 mg 群の結果はおおむね同程度であったが，主要解析と同様に，CR 及び PR を達成した患者の割合は国際共同第 3 相試験［CL-0301］の方が海外第 1/2 相試験［CL-0101］より数値的に高かった（表 2.7.3- 35）。

表 2.7.3- 35　　最良効果の要約（併合 RAS）

Parameter	2215-CL-0101 120 mg dose (N=56)	2215-CL-0301 120 mg dose (N=142)	Total 120 mg dose (N=198)
Best Response †			
Response ‡, n (%) (95% Exact CI §)	33 (58.9%) (45.0%, 71.9%)	91 (64.1%) (55.6%, 72.0%)	124 (62.6%) (55.5%, 69.4%)
Composite Complete Remission (CRc) ¶, n (%) (95% Exact CI)	28 (50.0%) (36.3%, 63.7%)	66 (46.5%) (38.1%, 55.0%)	94 (47.5%) (40.4%, 54.7%)
Complete Remission (CR), n (%) (95% Exact CI)	7 (12.5%) (5.2%, 24.1%)	27 (19.0%) (12.9%, 26.4%)	34 (17.2%) (12.2%, 23.2%)
Complete Remission With Incomplete Platelet Recovery (CRp), n (%)	2 (3.6%)	11 (7.7%)	13 (6.6%)
Complete Remission With Incomplete Hematological Recovery (CRi), n (%)	19 (33.9%)	28 (19.7%)	47 (23.7%)
Partial Remission (PR), n (%)	5 (8.9%)	25 (17.6%)	30 (15.2%)
No Response (NR), n (%)	20 (35.7%)	42 (29.6%)	62 (31.3%)
Not Evaluable (NE), n (%)	3 (5.4%)	9 (6.3%)	12 (6.1%)

† Defined as the best-measured response to treatment across all visits (in the order of CR, CRp, CRi, PR, NR and NE) postbaseline.

‡ Patients who achieve the best responses of CR, CRp, CRi or PR.

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

¶ Patients who achieve the best responses of CR, CRp or CRi.

Source: Integrated Analysis of Efficacy (5.3.5.3-1) Table 8.4.1

2.7.3.3.2.2.2　CR/CRh 持続期間

併合 RAS 合計 198 例のうち CR/CRh を達成した 53 例の CR/CRh 持続期間の中央値は 252 日（95% CI : 122 日，421 日）であり，CR を達成した 34 例及び CRh を達成した 19 例の CR 又は CRh 持続期間の中央値はそれぞれ 391 日（95% CI : 141 日，推定不能）及び 87 日（95% CI : 31 日，127 日）であった（表 2.7.3- 36, 図 2.7.3- 13）。CR/CRh 持続期間は CL-0301 試験 120 mg 群（148 日［95% CI : 122 日，推定不能］）の方が CL-0101 試験 120 mg 群（374 日［95% CI : 27 日，推定不能］）より短かったが，この差には国際共同第 3 相試験［CL-0301］のカットオフ時点の追跡調査期間が影響している可能性がある。海外第 1/2 相試験［CL-0101］は 2013 年 10 月に開始し 2015 年 8 月に組み

入れを終了した。追跡調査期間の中央値は 783 日（95% CI：31 日，1095 日）であり，CR/CRh 持続期間より十分に長かった。一方，国際共同第 3 相試験［CL-0301］のカットオフ時点での追跡調査期間の中央値は 140 日（95% CI：87 日，213 日）であり，海外第 1/2 相試験［CL-0101］に比べ大幅に短かった。CL-0301 試験 120 mg 群の CR/CRh 持続期間の中央値は追跡調査期間の中央値と同程度であり，いずれも IA1 の RAS に含まれる基準の下限（ギルテリチニブ初回投与後 112 日）に近い。CR/CRh 持続期間の解析では，多くの患者がカットオフ時点で打ち切りとなっていることから，より長期間の追跡調査を行うことにより CR/CRh 持続期間も長くなることが期待される（図 2.7.3- 14）。

表 2.7.3- 36　　CR/CRh 持続期間の要約（併合 RAS）

Category Measure	2215-CL-0101 120 mg dose (N=56)	2215-CL-0301 120 mg dose (N=142)	Total 120 mg dose (N=198)
Overall (Patients with Response of CR/CRh)			
n	13	40	53
Events, n (%)	8 (61.5%)	16 (40.0%)	24 (45.3%)
Censored, n (%)	5 (38.5%)	24 (60.0%)	29 (54.7%)
Duration of Response, Days †			
Median (95% CI)	374 (27, NE)	148 (122, NE)	252 (122, 421)
Range ‡	14, 1095+	1+, 482+	1+, 1095+
Median (95% CI) Follow-up of Response, Days ††	783 (31, 1095)	140 (87, 213)	141 (89, 482)
Patients with Best Response of CR §			
n	7	27	34
Events, n (%)	3 (42.9%)	9 (33.3%)	12 (35.3%)
Censored, n (%)	4 (57.1%)	18 (66.7%)	22 (64.7%)
Duration of Response, Days †			
Median (95% CI)	NE (86, NE)	421 (134, NE)	391 (141, NE)
Range ‡	86, 1095+	1+, 482+	1+, 1095+
Median (95% CI) Follow-up of Response, Days ††	816 (764, 1095)	141 (85, 213)	213 (87, 482)
Patients with Response of CRh ¶			
n	6	13	19
Events, n (%)	5 (83.3%)	7 (53.8%)	12 (63.2%)
Censored, n (%)	1 (16.7%)	6 (46.2%)	7 (36.8%)
Duration of Response, Days †			
Median (95% CI)	42 (14, 85)	122 (31, 252)	87 (31, 127)
Range ‡	14, 85	1+, 252	1+, 252
Median (95% CI) Follow-up of Response, Days ††	NE (31, NE)	99 (57, NE)	99 (57, NE)

In this table, duration of response in CR/CRh was defined as the time from the date of first CR or CRh until the date of first documented relapse for patients who achieved the best response of CR or CRh (relapse date - first CR/CRh disease assessment date + 1).

† Based on Kaplan-Meier estimates.

‡ "+" indicates censoring.

§ Applicable to patients who achieved CR at any postbaseline visit in the analysis population.

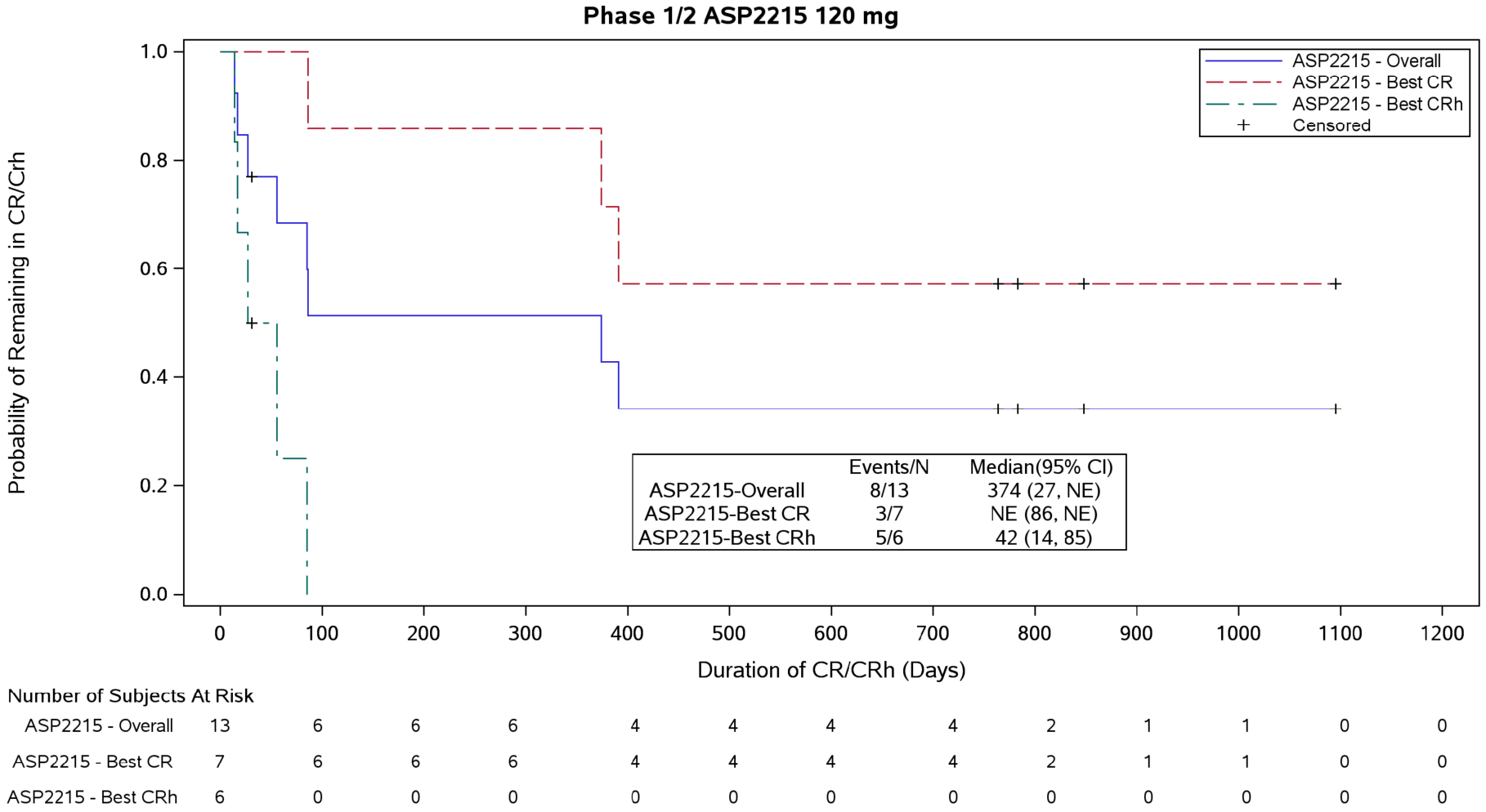
¶ Applicable to patients who achieved CRh at any postbaseline visit and don't have best response of CR in the analysis population.

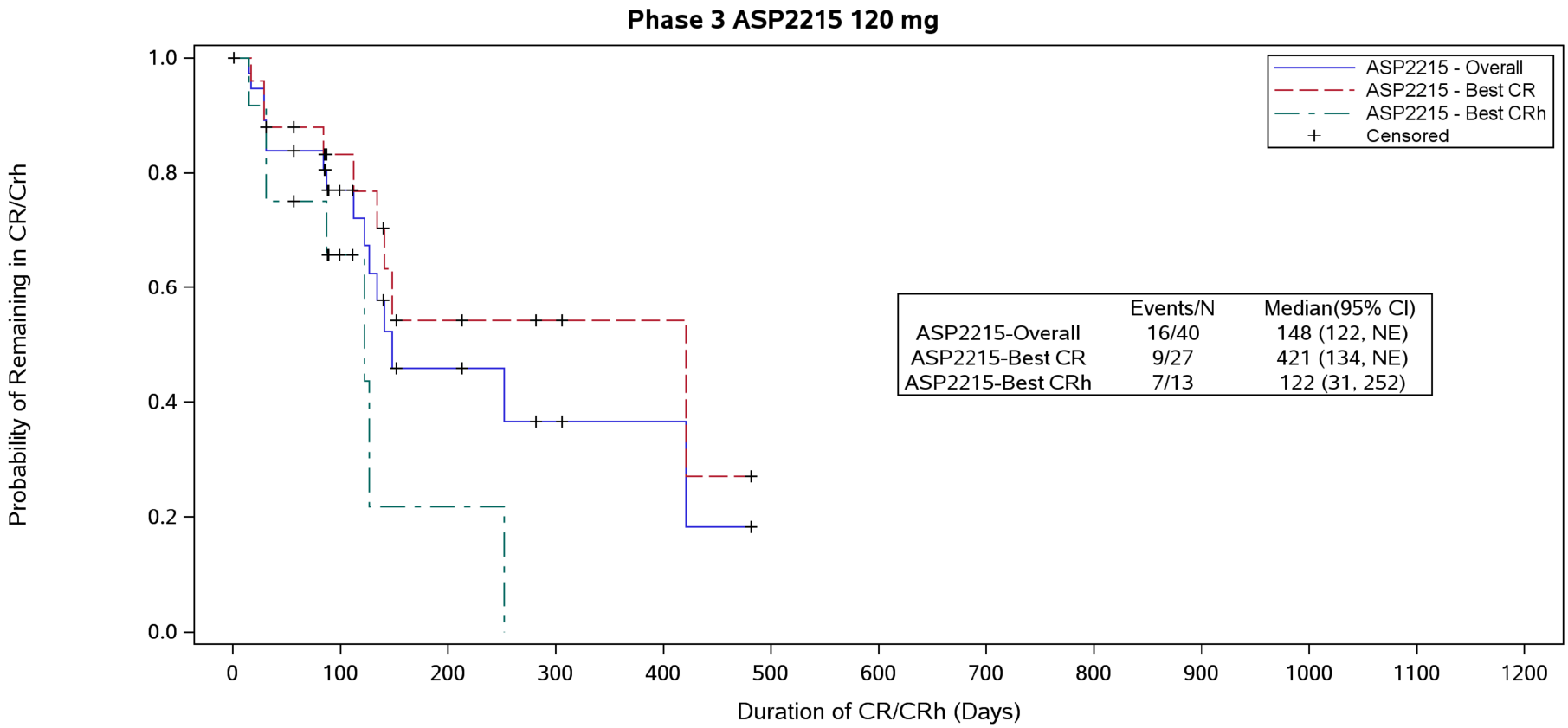
†† Based on reverse Kaplan-Meier estimates.

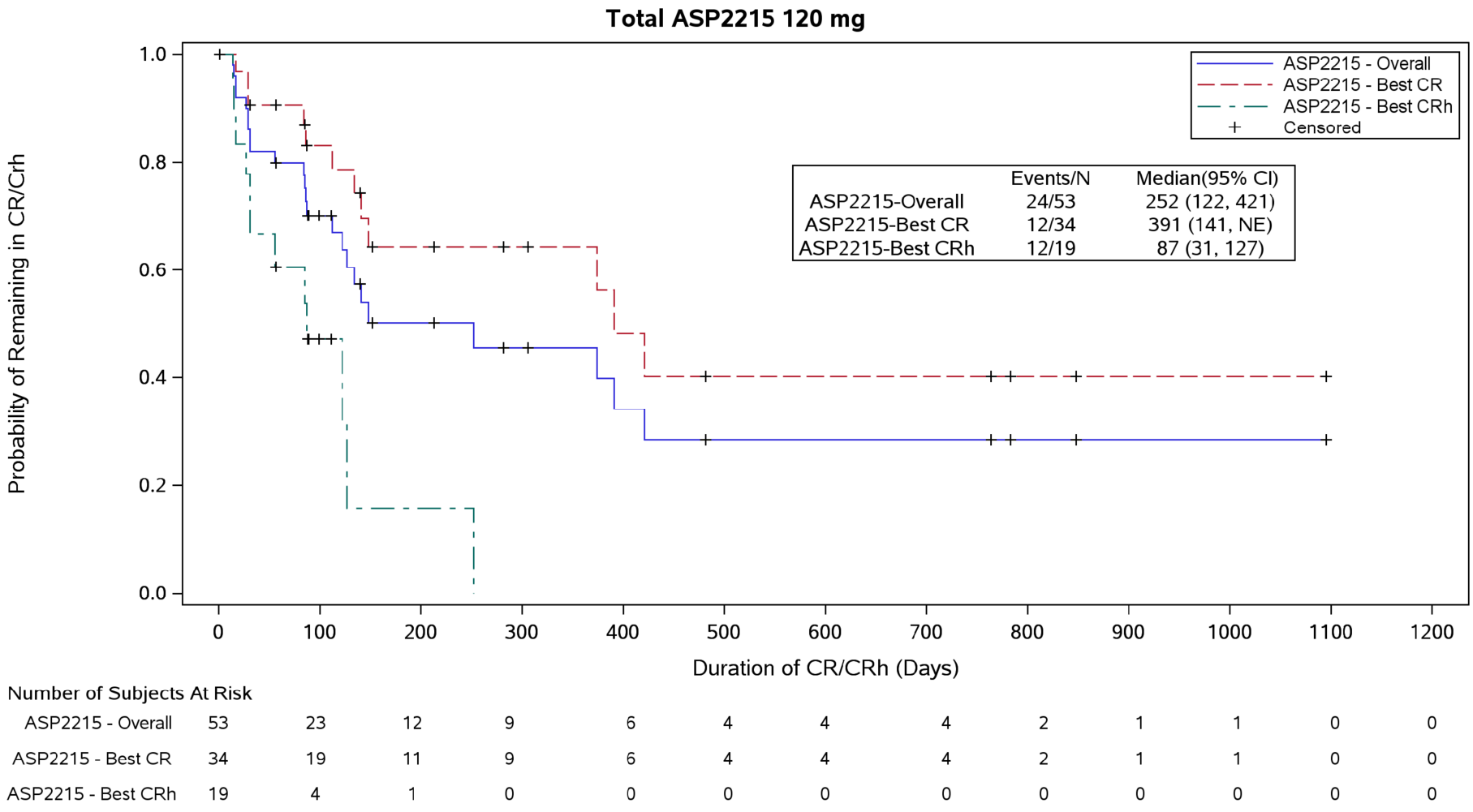
NE: not estimable

Source: Integrated Analysis of Efficacy (5.3.5.3-1) Table 8.4.2.1

図 2.7.3- 13　CR/CRh 持続期間の Kaplan-Meier プロット（併合 RAS）

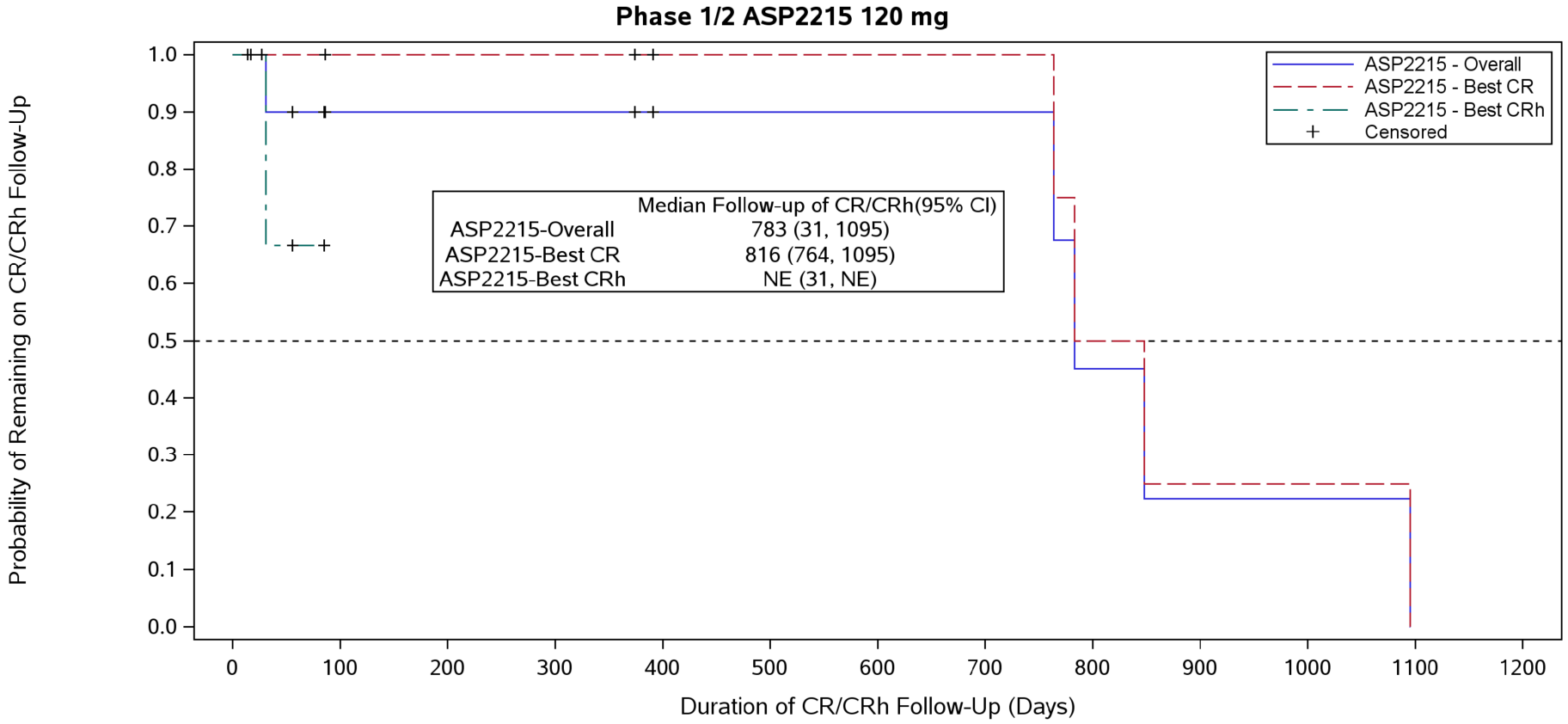



Phase 3 ASP2215 120 mg
Probability of Remaining in CR/Crh
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
1200
Duration of CR/CRh (Days)
ASP2215 - Overall
ASP2215 - Best CR
ASP2215 - Best CRh
Censored
Events/N
Median(95% CI)
ASP2215-Overall 16/40 148 (122, NE)
ASP2215-Best CR 9/27 421 (134, NE)
ASP2215-Best CRh 7/13 122 (31, 252)
Number of Subjects At Risk
ASP2215 - Overall 40 17 6 3 2 0 0 0 0 0 0 0 0
ASP2215 - Best CR 27 13 5 3 2 0 0 0 0 0 0 0 0
ASP2215 - Best CRh 13 4 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0



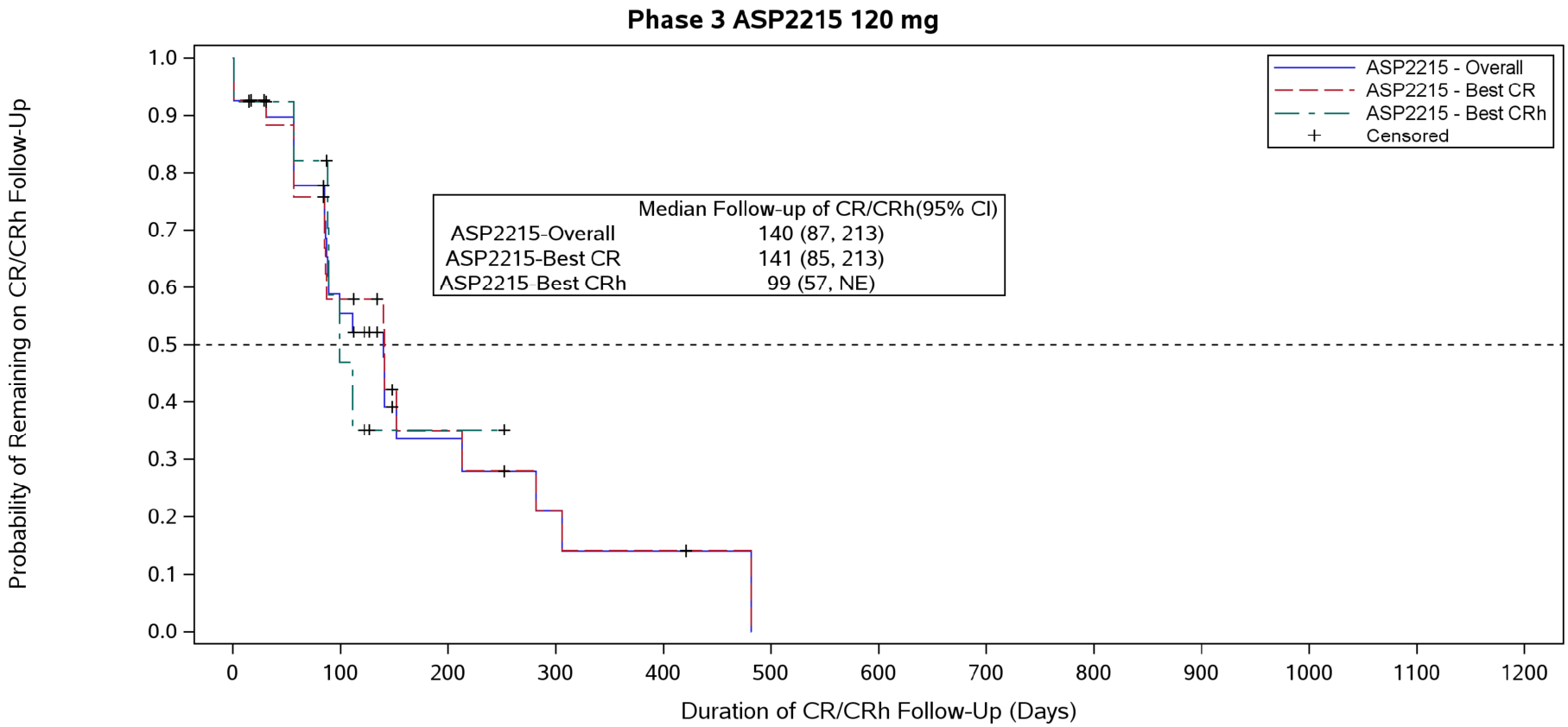
Source: Integrated Analysis of Efficacy (5.3.5.3-1) Figure 8.2.1

図 2.7.3- 14　CR/CRh 追跡調査期間の逆 Kaplan-Meier プロット（併合 RAS）



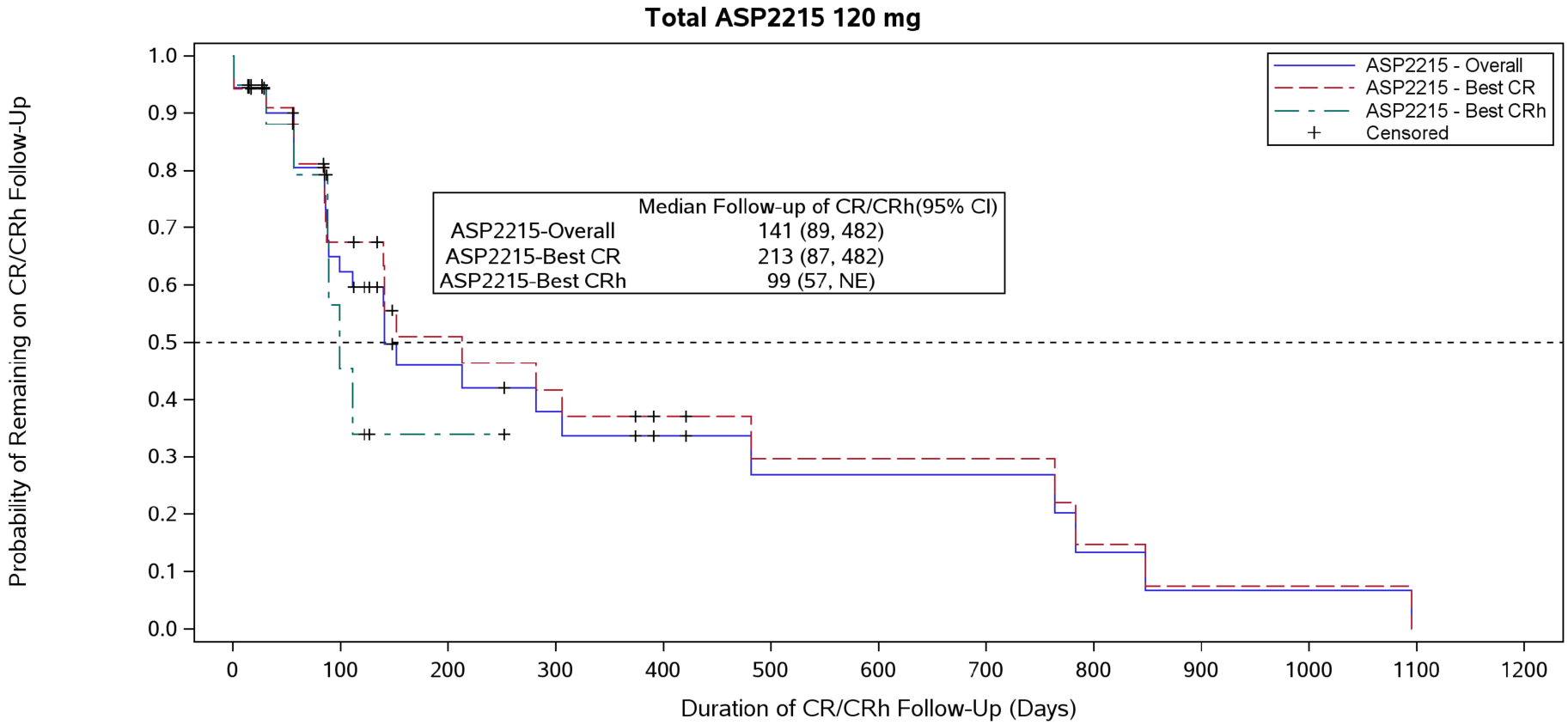
Number of Subjects At Risk

ASP2215 - Overall	13	6	6	6	4	4	4	4	2	1	1	0	0
ASP2215 - Best CR	7	6	6	6	4	4	4	4	2	1	1	0	0
ASP2215 - Best CRh	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0



Number of Subjects At Risk

ASP2215 - Overall	40	17	6	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0
ASP2215 - Best CR	27	13	5	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0
ASP2215 - Best CRh	13	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0



Number of Subjects At Risk

ASP2215 - Overall	53	23	12	9	6	4	4	4	2	1	1	0	0
ASP2215 - Best CR	34	19	11	9	6	4	4	4	2	1	1	0	0
ASP2215 - Best CRh	19	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: Integrated Analysis of Efficacy (5.3.5.3-1) Adhoc Figure 8.2.1.1

2.7.3.3.2.2.3　CR/CRh までの期間

併合 RAS での初回 CR までの期間の中央値は 113.5 日であり，初回 CRh までの期間の中央値は 63.0 日であった。CL-0301 試験 120 mg 群の初回 CR 及び初回 CRh までの期間の中央値はそれぞれ 114.0 日及び 111.0 日であり，RAS の定義で設定した時期（ギルテリチニブの初回投与から 112 日以上経過した患者）が IA1 で主要評価項目の CR/CRh 割合を評価するために妥当であることが示された。初回 CR までの期間及び初回 CRh までの期間の中央値は CL-0101 試験 120 mg 群の方が CL-0301 試験 120 mg 群よりかなり短かったが，この差は CL-0101 試験 120 mg 群では CL-0301 試験 120 mg 群より患者数が少なかったことが影響している可能性がある（表 2.7.3- 37）。

併合 RAS の最良 CR までの期間の中央値は 140.5 日，最良 CRh までの期間の中央値は 63.0 日であった。CL-0301 試験 120 mg 群の最良 CR 及び最良 CRh までの期間の中央値はそれぞれ 140.0 日及び 111.0 日であった（表 2.7.3- 38）。

表 2.7.3- 37　初回 CR/CRh までの期間（併合 RAS）

Category Measure (Days)	2215-CL-0101 120 mg dose (N=56)	2215-CL-0301 120 mg dose (N=142)	Total 120 mg dose (N=198)
Overall (Patients with Response of CR/CRh)			
n	13	40	53
Mean (SD)	91.7 (89.4)	105.0 (72.6)	101.7 (76.3)
Median (min, max)	59.0 (29, 280)	113.5 (27, 292)	100.0 (27, 292)
Patients with Best Response of CR †			
n	7	27	34
Mean (SD)	119.7 (115.0)	108.7 (78.9)	111.0 (85.6)
Median (min, max)	29.0 (29, 280)	114.0 (29, 292)	113.5 (29, 292)
Patients with Response of CRh ‡			
n	6	13	19
Mean (SD)	59.0 (30.4)	97.2 (59.4)	85.2 (54.3)
Median (min, max)	59.0 (30, 113)	111.0 (27, 230)	63.0 (27, 230)

In this table, time to first CR/CRh was defined as the time from the origin date until the date of first CR or CRh (first CR or CRh disease assessment date - origin date + 1). The randomization date was used as the origin date for phase 3 study 2215-CL-0301 and the first dose date was used as the origin date for phase 1/2 study 2215-CL-0101. It was only evaluated for patients who achieved CR or CRh.

† Applicable to patients who achieved CR at any postbaseline visit in the analysis population.

‡ Applicable to patients who achieved CRh at any postbaseline visit and don't have best response of CR in the analysis population.

Source: Integrated Analysis of Efficacy (5.3.5.3-1) Table 8.4.3.1

表 2.7.3- 38　最良 CR/CRh までの期間（併合 RAS）

Category Measure (Days)	2215-CL-0101 120 mg dose (N=56)	2215-CL-0301 120 mg dose (N=142)	Total 120 mg dose (N=198)
Overall (Patients with Response of CR/CRh)			
n	13	40	53
Mean (SD)	115.0 (101.7)	125.1 (87.1)	122.6 (90.0)
Median (min, max)	63.0 (29, 364)	115.0 (27, 398)	114.0 (27, 398)
Patients with Best Response of CR †			
n	7	27	34
Mean (SD)	163.0 (118.6)	138.6 (95.8)	143.6 (99.4)
Median (min, max)	141.0 (29, 364)	140.0 (29, 398)	140.5 (29, 398)
Patients with Response of CRh ‡			
n	6	13	19
Mean (SD)	59.0 (30.4)	97.2 (59.4)	85.2 (54.3)
Median (min, max)	59.0 (30, 113)	111.0 (27, 230)	63.0 (27, 230)

In this table, time to best CR/CRh was defined as the time from the origin date until the date of best response of CR or CRh (first CR [for patients with best response of CR] or CRh [for patients with response of CRh] disease assessment date - origin date + 1). The randomization date was used as the origin date for phase 3 study 2215-CL-0301 and the first dose date was used as the origin date for phase 1/2 study 2215-CL-0101.

† Applicable to patients who achieved CR at any postbaseline visit in the analysis population.

‡ Applicable to patients who achieved CRh at any postbaseline visit and don't have best response of CR in the analysis population.

Source: Integrated Analysis of Efficacy (5.3.5.3-1) Table 8.4.3.2

2.7.3.3.2.2.4　輸血状況

ベースライン後の輸血状況が評価不能の患者を除外した解析では，併合 RAS の輸血非依存に移行した割合は 32.6%（95% CI : 24.9，41.1）であり，輸血非依存が継続した割合は 65.6%（95% CI : 46.8%，81.4%）であった。輸血非依存に移行した割合は CL-0301 試験 120 mg 群の方が CL-0101 試験 120 mg 群より数値的に高かった。

ベースライン後の輸血状況が評価不能の患者を「輸血依存」に分類した追加解析では，併合 RAS の輸血非依存に移行した割合は 28.3%（95% CI : 21.5%，36.0%），輸血非依存が継続した割合は 55.3%（95% CI : 38.3%, 71.4%）であった。当初の解析と同様，輸血非依存に移行した割合は CL-0301 試験 120 mg 群の方が CL-0101 試験 120 mg 群より高かった（表 2.7.3- 39）。

表 2.7.3- 39　輸血状況の要約（併合 RAS）

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

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

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

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

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

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

2.7.3.3.2.2.5　移植割合

併合 RAS での移植割合（同意取得後に HSCT を受けた患者の割合）は 24.7%（95% CI : 18.9%, 31.4%）であった。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

併合 RAS を対象に CR/CRh 割合のサブグループ解析を実施した（表 2.7.3- 40，図 2.7.3- 15）。120 mg 群合計では CR/CRh 割合は 65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者で同程度であった（それぞれ 27%［95% CI : 19.5%，35.6%］及び 26.4%［95% CI : 16.7%，38.1%］）。男性患者（21.7%［95% CI : 13.8%，31.6%］）に比べ女性患者（31.1 %［95% CI : 22.5%，40.9%］）の方が数値的に高く，アジア人患者（34.2%［95% CI : 19.6%，51.4%］）では他の人種の患者（白人 26.9%，黒人又はアフリカ系アメリカ人 21.4%）より高かった。ベースラインの ECOG PS スコアが 0～1 の患者（26.6%［95% CI : 19.9%，34.2%］）と 2 以上の患者（27.5%［95% CI : 14.6%，43.9%］），HSCT 歴ありの患者（31.9%［95% CI : 19.1%，47.1%］）と HSCT 歴なしの患者（25.2%［95% CI : 18.5%，32.9%］）では同程度であった。AML 治療歴が 1 種類のみの患者（28.2%［95% CI : 21.3%，36.0%］）では 2 種類の患者（22.2%［95% CI : 6.4%，47.6%］）や 3 種類以上の患者（20.8%［95% CI : 7.1%，42.2%］）より高かった。FLT3 遺伝子変異のタイプは併合 RAS の大半は FLT3-ITD 遺伝子変異のみ陽性の患者（168/198 例）であり，FLT3-TKD 遺伝子変異のみ陽性の患者（18/198 例）や FLT3-ITD 及び FLT3-TKD 遺伝子変異の両方が陽性の患者（8/198 例）は少なかった。FLT3-ITD 遺伝子変異のみ

陽性の患者での CR/CRh 割合は 26.8%（95% CI：20.3%，34.2%），FLT3-TKD 遺伝子変異のみ陽性の患者での CR/CRh 割合は 11.1%（95% CI：1.4%，34.7%），FLT3-ITD 及び FLT3-TKD 遺伝子変異の両方が陽性の患者での CR/CRh 割合は 50%（95% CI：15.7%，84.3%）であった。評価可能な患者数は少ないが，FLT3-TKD 遺伝子変異陽性の患者での奏効割合は，FLT3-ITD 遺伝子変異陽性の患者に比べ低いと考えられた。

海外第 1/2 相試験［CL-0101］では，全体的な傾向は併合 RAS 全体と同様であった。FLT3-TKD 遺伝子変異のみ陽性の患者数は少なく，ギルテリチニブ 80 mg 以上投与群での奏効率は FLT3-ITD 遺伝子変異陽性の患者より数値的に低かった。VAF が中央値以上と中央値未満で比較したときの FLT3-ITD 遺伝子変異陽性患者の OS の中央値は，VAF が中央値以上のサブグループ及び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 遺伝子変異のみ陽性の患者の OS の中央値は, VAF が中央値以上のサブグループ 8 例では 222 日，中央値未満のサブグループ 6 例では 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。また，FLT3-TKD 遺伝子変異のみ陽性の患者の VAF が中央値以上のサブグループでの OS の中央値（222 日）は，FLT3-ITD 遺伝子変異陽性患者の OS の中央値（216 日及び 213 日）とほぼ同様であった。評価可能な患者数は少なかったが，FLT3-TKD 遺伝子変異陽性の再発又は治療抵抗性の AML の治療においてギルテリチニブ単独投与で有効性が期待できるものの，FLT3-ITD 遺伝子変異陽性患者に比べ FLT3-TKD 遺伝子変異陽性患者では VAF の影響を大きく受けると考えられた（図 2.7.3- 7）。

表 2.7.3- 40　CR/CRh 割合のサブグループ解析（併合 RAS）

Parameter Value	2215-CL-0101 120 mg dose (N = 56)			2215-CL-0301 120 mg dose (N = 142)			Total 120 mg dose (N = 198)		
	N	CR/CRh Rate (%)	95% Exact CI	N	CR/CRh Rate (%)	95% Exact CI	N	CR/CRh Rate (%)	95% Exact CI
All	56	13 (23.2)	13.0, 36.4	142	40 (28.2)	20.9, 36.3	198	53 (26.8)	20.7, 33.5
Age									
< 65 years	38	9 (23.7)	11.4, 40.2	88	25 (28.4)	19.3, 39.0	126	34 (27.0)	19.5, 35.6
≥ 65 years	18	4 (22.2)	6.4, 47.6	54	15 (27.8)	16.5, 41.6	72	19 (26.4)	16.7, 38.1
Sex									
Male	26	4 (15.4)	4.4, 34.9	66	16 (24.2)	14.5, 36.4	92	20 (21.7)	13.8, 31.6
Female	30	9 (30.0)	14.7, 49.4	76	24 (31.6)	21.4, 43.3	106	33 (31.1)	22.5, 40.9
Race									
White	49	12 (24.5)	13.3, 38.9	85	24 (28.2)	19.0, 39.0	134	36 (26.9)	19.6, 35.2
Black or African American	3	1 (33.3)	--	11	2 (18.2)	2.3, 51.8	14	3 (21.4)	4.7, 50.8
Asian	1	0	--	37	13 (35.1)	20.2, 52.5	38	13 (34.2)	19.6, 51.4
Other	3	0	--	9	1 (11.1)	0.3, 48.2	12	1 (8.3)	0.2, 38.5
Region									
North America	52	13 (25.0)	14.0, 38.9	78	20 (25.6)	16.4, 36.8	130	33 (25.4)	18.2, 33.8
Europe (including Turkey and Israel)	4	0	--	28	8 (28.6)	13.2, 48.7	32	8 (25.0)	11.5, 43.4
Asia	0	--	--	36	12 (33.3)	18.6, 51.0	36	12 (33.3)	18.6, 51.0
Baseline ECOG									
0-1	41	8 (19.5)	8.8, 34.9	117	34 (29.1)	21.0, 38.2	158	42 (26.6)	19.9, 34.2
≥ 2	15	5 (33.3)	11.8, 61.6	25	6 (24.0)	9.4, 45.1	40	11 (27.5)	14.6, 43.9
Prior lines of AML therapy †									
1	14	4 (28.6)	8.4, 58.1	142	40 (28.2)	20.9, 36.3	156	44 (28.2)	21.3, 36.0
2	18	4 (22.2)	6.4, 47.6	0	--	--	18	4 (22.2)	6.4, 47.6
≥ 3	24	5 (20.8)	7.1, 42.2	0	--	--	24	5 (20.8)	7.1, 42.2
FLT3 Mutation Type ‡									
FLT3-ITD Mutation Only	47	12 (25.5)	13.9, 40.3	121	33 (27.3)	19.6, 36.1	168	45 (26.8)	20.3, 34.2
FLT3-TKD Mutation Only	6	0	--	12	2 (16.7)	2.1, 48.4	18	2 (11.1)	1.4, 34.7
FLT3-ITD and TKD Mutation	3	1 (33.3)	--	5	3 (60.0)	14.7, 94.7	8	4 (50.0)	15.7, 84.3
Others	0	--	--	4	2 (50.0)	--	4	2 (50.0)	--

Parameter Value	2215-CL-0101 120 mg dose (N = 56)			2215-CL-0301 120 mg dose (N = 142)			Total 120 mg dose (N = 198)		
	N	CR/CRh Rate (%)	95% Exact CI	N	CR/CRh Rate (%)	95% Exact CI	N	CR/CRh Rate (%)	95% Exact CI
Cytogenetic Risk Status §									
Favorable	1	1 (100.0)	--	2	0		3	1 (33.3)	--
Intermediate	38	9 (23.7)	11.4, 40.2	94	35 (37.2)	27.5, 47.8	132	44 (33.3)	25.4, 42.1
Unfavorable	7	0		17	3 (17.6)	3.8, 43.4	24	3 (12.5)	2.7, 32.4
Other	10	3 (30.0)	6.7, 65.2	29	2 (6.9)	0.8, 22.8	39	5 (12.8)	4.3, 27.4
Prior HSCT									
Yes	19	4 (21.1)	6.1, 45.6	28	11 (39.3)	21.5, 59.4	47	15 (31.9)	19.1, 47.1
No	37	9 (24.3)	11.8, 41.2	114	29 (25.4)	17.7, 34.4	151	38 (25.2)	18.5, 32.9

For a subgroup with a level that has fewer than 5 patients or without responder within any treatment group, the descriptive summary of CR/CRh rate will be provided but the 2-sided 95% exact confidence interval won't be calculated.

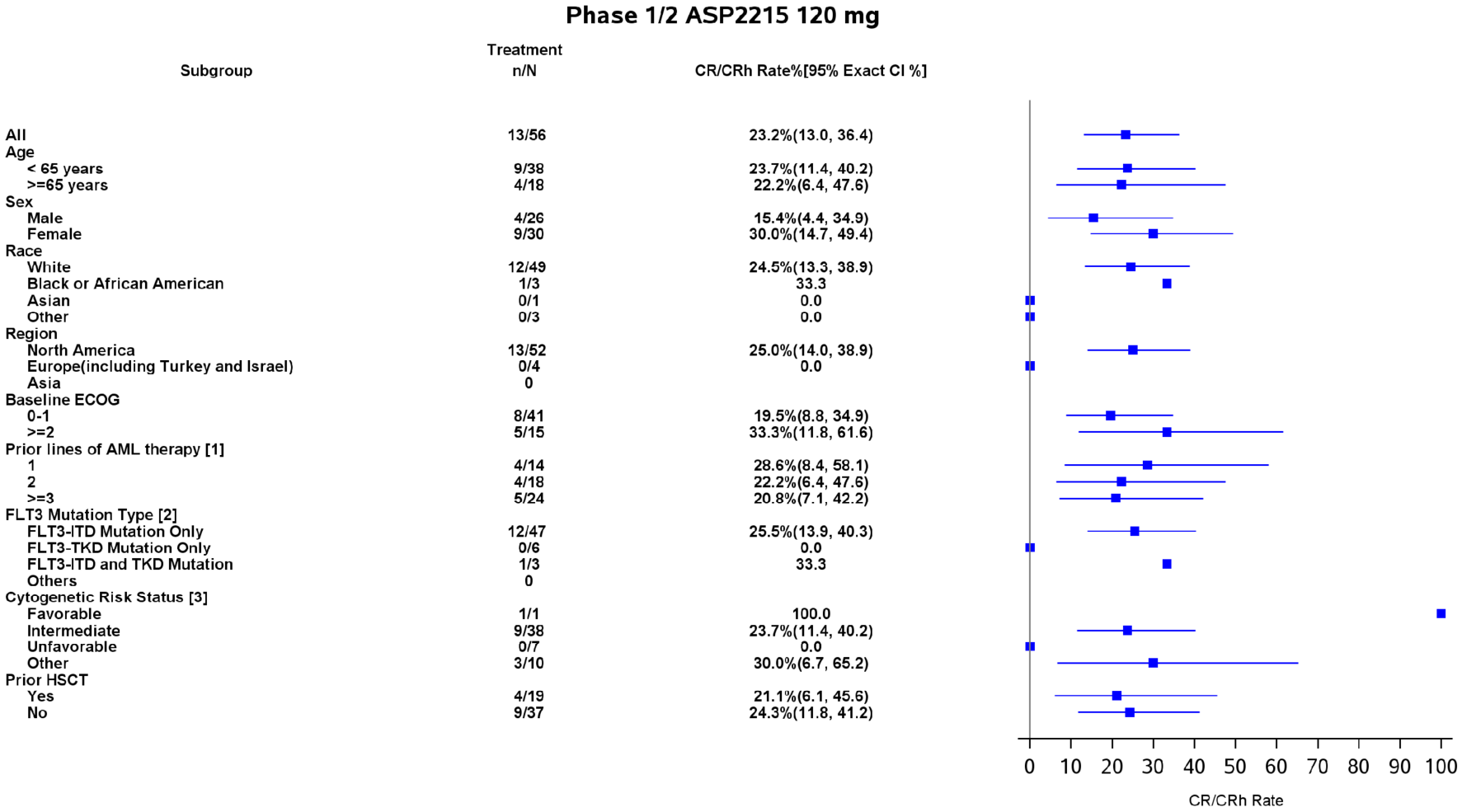
† By study design, all patients enrolled in phase 3 study 2215-CL-0301 received 1 line of prior AML therapy.

‡ Per protocol definition, central FLT3 testing were used for phase 3 study 2215-CL-0301 and local FLT3 testing results were used for phase 1/2 study 2215-CL-0101 where only TKD point mutations D835/I836 were analyzed. The category of 'Other' includes those with FLT3-ITD and TKD mutation status of negative, unknown or missing.

§ The category of 'Other' includes those with other, unknown or missing cytogenetic risk status.

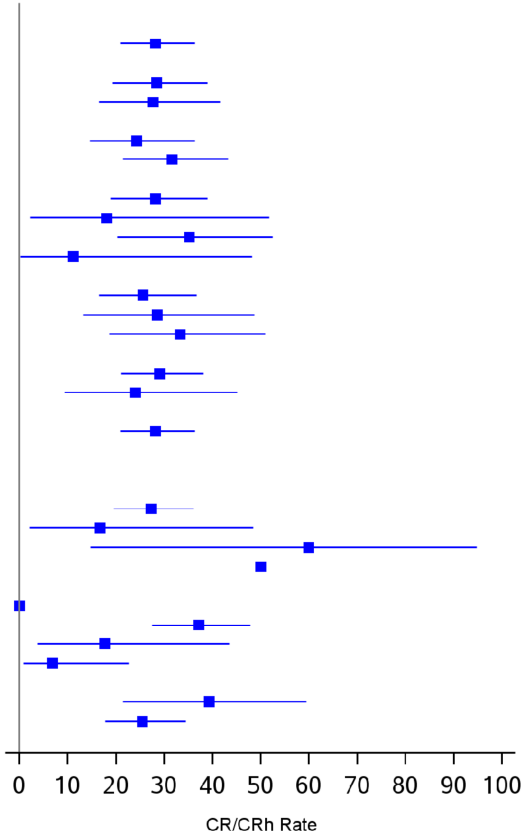
Source: Integrated Analysis of Efficacy (5.3.5.3-1) Table 8.5.1

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）



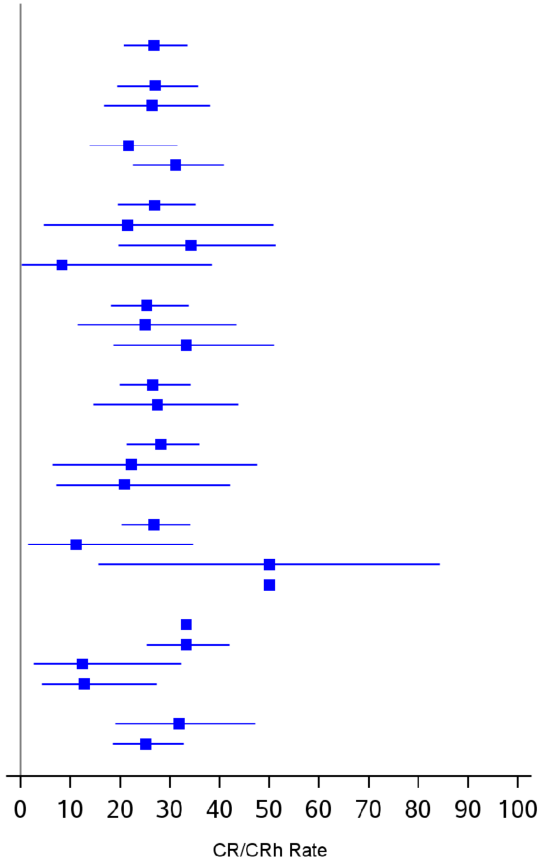
Phase 3 ASP2215 120 mg

Subgroup	Treatment n/N	CR/CRh Rate%[95% Exact CI %]
All	40/142	28.2%(20.9, 36.3)
Age		
< 65 years	25/88	28.4%(19.3, 39.0)
>=65 years	15/54	27.8%(16.5, 41.6)
Sex		
Male	16/66	24.2%(14.5, 36.4)
Female	24/76	31.6%(21.4, 43.3)
Race		
White	24/85	28.2%(19.0, 39.0)
Black or African American	2/11	18.2%(2.3, 51.8)
Asian	13/37	35.1%(20.2, 52.5)
Other	1/9	11.1%(0.3, 48.2)
Region		
North America	20/78	25.6%(16.4, 36.8)
Europe(including Turkey and Israel)	8/28	28.6%(13.2, 48.7)
Asia	12/36	33.3%(18.6, 51.0)
Baseline ECOG		
0-1	34/117	29.1%(21.0, 38.2)
>=2	6/25	24.0%(9.4, 45.1)
Prior lines of AML therapy [1]		
1	40/142	28.2%(20.9, 36.3)
2	0	
>=3	0	
FLT3 Mutation Type [2]		
FLT3-ITD Mutation Only	33/121	27.3%(19.6, 36.1)
FLT3-TKD Mutation Only	2/12	16.7%(2.1, 48.4)
FLT3-ITD and TKD Mutation	3/5	60.0%(14.7, 94.7)
Others	2/4	50.0
Cytogenetic Risk Status [3]		
Favorable	0/2	0.0
Intermediate	35/94	37.2%(27.5, 47.8)
Unfavorable	3/17	17.6%(3.8, 43.4)
Other	2/29	6.9%(0.8, 22.8)
Prior HSCT		
Yes	11/28	39.3%(21.5, 59.4)
No	29/114	25.4%(17.7, 34.4)



Total ASP2215 120 mg

Subgroup	Treatment n/N	CR/CRh Rate%[95% Exact CI %]
All	53/198	26.8%(20.7, 33.5)
Age		
< 65 years	34/126	27.0%(19.5, 35.6)
>=65 years	19/72	26.4%(16.7, 38.1)
Sex		
Male	20/92	21.7%(13.8, 31.6)
Female	33/106	31.1%(22.5, 40.9)
Race		
White	36/134	26.9%(19.6, 35.2)
Black or African American	3/14	21.4%(4.7, 50.8)
Asian	13/38	34.2%(19.6, 51.4)
Other	1/12	8.3%(0.2, 38.5)
Region		
North America	33/130	25.4%(18.2, 33.8)
Europe(including Turkey and Israel)	8/32	25.0%(11.5, 43.4)
Asia	12/36	33.3%(18.6, 51.0)
Baseline ECOG		
0-1	42/158	26.6%(19.9, 34.2)
>=2	11/40	27.5%(14.6, 43.9)
Prior lines of AML therapy [1]		
1	44/156	28.2%(21.3, 36.0)
2	4/18	22.2%(6.4, 47.6)
>=3	5/24	20.8%(7.1, 42.2)
FLT3 Mutation Type [2]		
FLT3-ITD Mutation Only	45/168	26.8%(20.3, 34.2)
FLT3-TKD Mutation Only	2/18	11.1%(1.4, 34.7)
FLT3-ITD and TKD Mutation	4/8	50.0%(15.7, 84.3)
Others	2/4	50.0
Cytogenetic Risk Status [3]		
Favorable	1/3	33.3
Intermediate	44/132	33.3%(25.4, 42.1)
Unfavorable	3/24	12.5%(2.7, 32.4)
Other	5/39	12.8%(4.3, 27.4)
Prior HSCT		
Yes	15/47	31.9%(19.1, 47.1)
No	38/151	25.2%(18.5, 32.9)



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

Race: 'Other' includes those with race of other, unknown or missing.

For a subgroup with a level that has fewer than 5 patients or without responder within any treatment group, the descriptive summary of CR/CRh rate will be provided but the 2-sided 95% exact confidence interval won't be calculated.

[1] By study design, all patients enrolled in phase 3 study 2215-CL-0301 received 1 line of prior AML therapy.

[2] Per protocol definition, central FLT3 testing were used for phase 3 study 2215-CL-0301 and local FLT3 testing results were used for phase 1/2 study 2215-CL-0101 where only TKD point mutations D835/I836 were analyzed. The category of 'Other' includes those with FLT3-ITD and TKD mutation status of negative, unknown or missing.

[3] The category of 'Other' includes those with other, unknown or missing cytogenetic risk status.

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

2.7.3.3.3.1　日本人部分集団における有効性

2.7.3.3.3.1.1　患者の内訳及び解析対象集団

国際共同第 3 相試験［CL-0301］の IA1 のカットオフ日（2017 年 8 月 4 日）までに日本で 24 例がランダム化されギルテリチニブを 1 回以上投与された。IA1 では，サルベージ化学療法にランダム化された患者は解析の対象外とした。カットオフ日時点で 13 例（54.2%）が投与を中止しており，主な中止理由は，病勢進行及び「その他」（それぞれ 3 例［12.5%］）であった。30 日間の後観察期に至った患者は 11 例（45.8%）であり，評価状況で多かったものは完了（7 例［29.2%］）及び死亡（2 例［8.3%］）であった。また，長期追跡調査に至った患者は 9 例（37.5%）であり，評価状況で多かったものは死亡（8 例［33.3%］）であった。

RAS 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を対象とした。IA1 時点の日本人の RAS 対象患者は 18 例であり，全例にギルテリチニブが 1 回以上投与された。日本人部分集団では RAS の全例が mRAS の基準を満たした。SAF は，治験薬を 1 回以上投与された全ての患者が対象であり，ITT はランダム化された全ての患者が対象である。

2.7.3.3.3.1.2　患者背景及びベースラインの疾患特性

患者背景

日本人患者（RAS）のうち男性は 8 例（44.4%），女性患者は 10 例（55.6%）であった。年齢の中央値は 58.0 歳で，患者の 44.4%が 65 歳以上であった。ベースラインの ECOG PS スコアが 0～1 の患者が 16 例（88.9%），体重の中央値は 54.20 kg，身長の中央値は 160.15 cm であった（表 2.7.3-41）。国際共同第 3 相試験［CL-0301］の RAS 全体に比べ日本人患者は身長及び体重が低値であったが，その他の患者背景は RAS 全体（表 2.7.3- 23）とほぼ同様であった。

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）

Parameter Category/Statistic	Gilteritinib 120 mg (N = 18)
Sex, n (%)	
Male	8 (44.4%)
Female	10 (55.6%)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	0
Not Hispanic or Latino	18 (100.0%)
Unknown	0
Missing	0
Race, n (%)	
White	0
Black or African American	0
Asian	18 (100.0%)
Unknown	0
Other	0
Missing	0
Age (Years)	
Mean (SD)	60.4 (17.7)
Median (min, max)	58.0 (22, 84)
Age Group (Years), n (%)	
< 65	10 (55.6%)
≥ 65	8 (44.4%)
Baseline ECOG, n (%)	
0-1	16 (88.9%)
≥ 2	2 (11.1%)
Weight (kg)	
Mean (SD)	54.05 (10.14)
Median (min, max)	54.20 (39.5, 73.7)
Height (cm)	
Mean	160.67 (8.07)
Median (min, max)	160.15 (144.1, 174.0)
Central FLT3 Mutation Status, n (%)	
FLT3-ITD alone	16 (88.9%)
FLT3-TKD alone	1 (5.6%)
FLT3-ITD and FLT3-TKD	1 (5.6%)
Others (unknown/missing/negative)	0

Source: Japan-specific Analysis for Study 2215-CL-0301 (5.3.5.3-3) Table 12.1.2.1.0.IA1

ベースラインの疾患特性

日本人患者（RAS）の AML の罹病期間は 0.9～16.2 カ月であり，中央値は 4.55 カ月であった。全例に中枢神経系白血病歴がなく，急速な病勢進行が認められた患者は 6 例（33.3%）であった。WHO 分類では，未分化型 AML（7 例［38.9%］）が最も多く，次いで急性骨髄単球性白血病（3 例［16.7%］）が多かった。FAB 分類では，M1（9 例［50.0%］），M2（3 例［16.7%］），M4（2 例［11.1%］）及び M5（2 例［11.1%］）が多くみられた。患者の半数は細胞遺伝学的所見によるリスク分類の中間リスク群（9 例［50.0%］）に属し，予後良好群に分類された患者及び予後不良群に分類された患者はそれぞれ 1 例（5.6%）であった（表 2.7.3- 42）。

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)

Parameter **Category/Statistic**	**Gilteritinib 120 mg** **(N = 18)**
Duration of Disease (months)	
Mean (SD)	6.08 (5.25)
Median (min, max)	4.55 (0.9, 16.2)
Antecedent Hematological Disorder, n (%)	
No	16 (88.9%)
Yes	2 (11.1%)
Type of Hematological Disorder, n (%)	
MDS	2 (11.1%)
Other	0
Central Nervous System Leukemia, n (%)	
No	18 (100.0%)
Yes	0
Rapidly Progressing Disease, n (%)	
No	12 (66.7%)
Yes	6 (33.3%)
Local FLT3 Mutation Status, n (%)	
Positive	9 (50.0%)
Negative	1 (5.6%)
Unknown	0
Local FLT3-ITD Mutation Status, n (%)	
Positive	9 (50.0%)
Negative	1 (5.6%)
Unknown	0
Local FLT3 Point Mutation Status, n (%)	
Negative	0
Positive	0
Unknown	10 (55.6%)
WHO Classification, n (%)	
AML with recurrent genetic abnormalities	
AML with mutated NPM1	1 (5.6%)
AML with myelodysplasia-related changes	2 (11.1%)
AML with t(8;21)(q22;q22), RUNX1-RUNX1T1	1 (5.6%)
AML with t(6;9)(q23;q34); DEK-NUP214	0
AML with mutated CEBPA	0
AML with t(9;11)(q22;q23); MLLT3-MLL	0
AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)q(21;q26.2); RPN1-EVI1	0
AML not otherwise categorized	
AML without maturation	7 (38.9%)
AML with maturation	2 (11.1%)
AML minimally differentiated	1 (5.6%)
Acute myelomonocytic leukemia	3 (16.7%)
Acute monoblastic/monocytic leukemia	1 (5.6%)
Acute erythroid leukemia	
Erythroleukemia, erythroid/myeloid	0

Parameter Category/Statistic	Gilteritinib 120 mg (N = 18)
FAB Classification Subtype, n (%)	
Unknown	1 (5.6%)
M0: Minimally Differentiated Acute Myeloblastic Leukemia	1 (5.6%)
M1: Acute myeloblastic leukemia, without maturation	9 (50.0%)
M2: AML with differentiation	3 (16.7%)
M4: Acute myelomonocytic leukemia	2 (11.1%)
M5: Acute monoblastic leukemia	2 (11.1%)
M6: Acute erythroid leukemia	0
Risk Status With Specific Cytogenetic Patterns, n (%)	
Favorable †	1 (5.6%)
Intermediate ‡	9 (50.0)
Unfavorable §	1 (5.6%)

† Favorable includes Favorable: t(8;21)

‡ Intermediate includes Intermediate: normal, Intermediate: +8 and Intermediate: -y.

§ Unfavorable includes Unfavorable: -5.

Source: Japan-specific Analysis for Study 2215-CL-0301 (5.3.5.3-3) Table 12.1.4.0.IA1

2.7.3.3.3.1.3　有効性の結果

CR/CRh 割合

日本人患者（RAS）18 例のうち最良総合効果として CR を達成した患者は 4 例（22.2%［95% CI：6.4%，47.6%］），CRh を達成した患者は 1 例（5.6%［95% CI：0.1%，27.3%］）であり，CR/CRh 割合は 27.8%（95% CI：9.7%, 53.5%）であった（表 2.7.3- 43）。日本人患者の CR/CRh 割合は CL-0301 試験の RAS 全体の CR/CRh 割合（表 2.7.3- 25）と同程度であった。

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）

Remission Rate	Gilteritinib 120 mg (N = 18) n/N (%), [95% CI]
Primary Analysis, RAS	
CR/CRh rate	5/18 (27.8), [9.7, 53.5]
CR rate	4/18 (22.2), [6.4, 47.6]
CRh rate	1/18 (5.6), [0.1, 27.3]

Source: Japan-specific Analysis for Study 2215-CL-0301 (5.3.5.3-3) Table 12.3.1.0.1.IA1

CR/CRh 持続期間

日本人患者（RAS）で CR/CRh を達成した患者の CR/CRh 持続期間の中央値は推定不能であった。同様に CR を達成した患者及び CRh を達成した患者についても CR/CRh 持続期間の中央値は推定不能であった（表 2.7.3- 44，図 2.7.3- 16）。

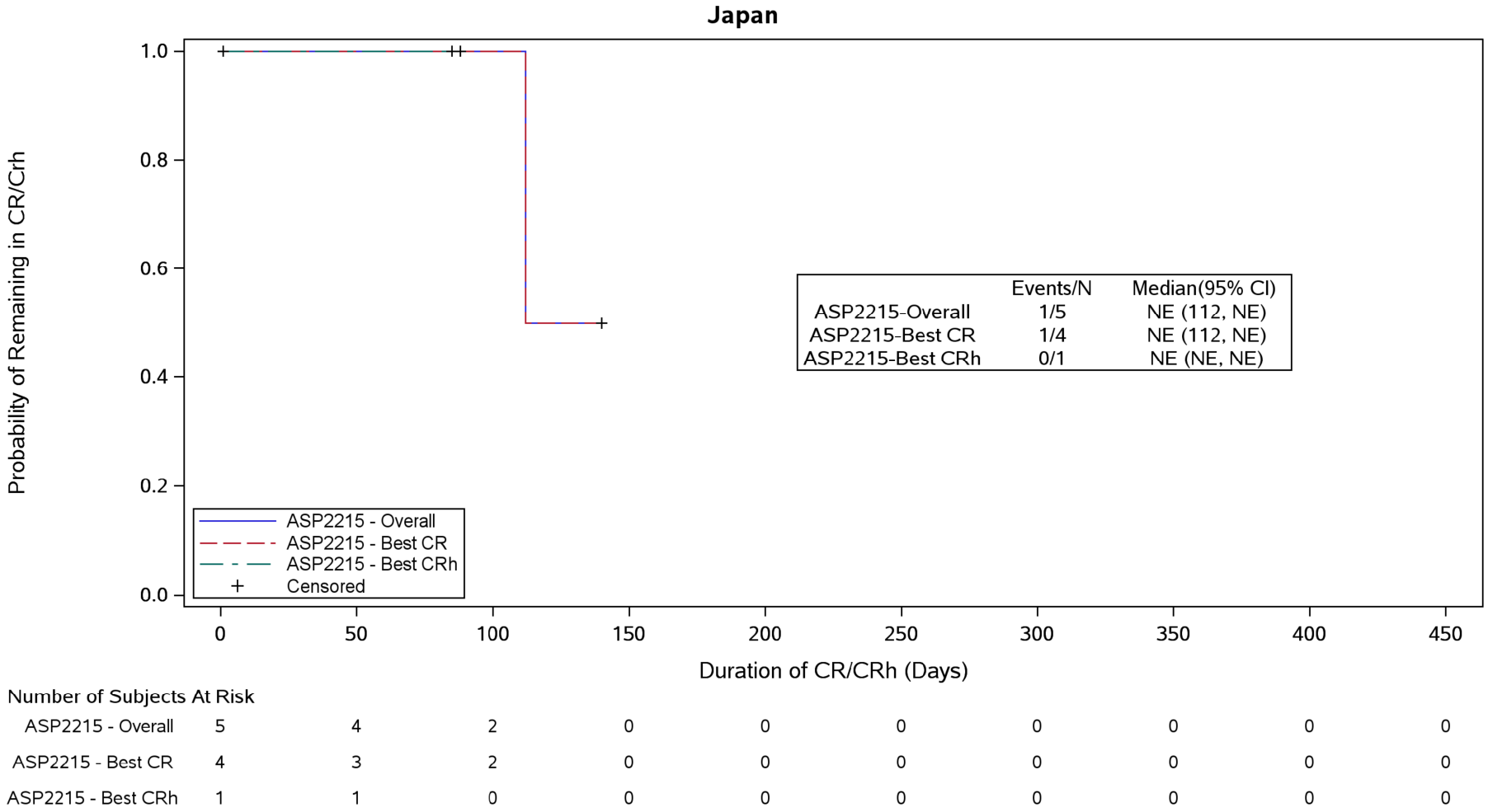
表 2.7.3- 44　日本人患者集団の CR/CRh 持続期間：国際共同第 3 相試験［CL-0301］（RAS）

Parameter **Category/Statistics**	**Gilteritinib 120 mg** **(N = 18)**
Overall – Patients with response of CR/CRh	
n	5
Number of Events, n (%)	1 (20.0%)
Censored, n (%)	4 (80.0%)
Median duration of response (days) [95% CI]	NE (112, NE)
Range (days)	1+, 140+
Patients who achieved CR at any postbaseline visit	
n	4
Number of Events, n (%)	1 (25.0%)
Censored, n (%)	3 (75.0%)
Median duration of response (days) [95% CI]	NE (112, NE)
Range (days)	1+, 140+
Patients who don’t have a best response of CR and who achieved CRh at any postbaseline visit	
n	1
Number of Events, n (%)	0 (0.0%)
Censored, n (%)	1 (100.0%)
Median duration of response (days) [95% CI]	NE (NE, NE)
Range (days)	88+, 88+

NE = Not Estimable, + indicates censoring

Source: Japan-specific Analysis for Study 2215-CL-0301 (5.3.5.3-3) Table 12.3.5.0.IA1

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）



Source: Japan-specific Analysis for Study 2215-CL-0301 (5.3.5.3-3) Figure 12.3.4.0.IA1

CR/CRh までの期間

日本人患者（RAS）の初回 CR/CRh までの期間の中央値は 118.0 日であり，範囲は 36～152 日であった。初回 CR までの期間の中央値（131.0 日）及び初回 CRh までの期間の中央値（111.0 日）は同程度であった。最良 CR までの期間の中央値は 162.5 日，最良 CRh までの期間の中央値は 111.0 日であった。

日本人患者（RAS）の初回 CR/CRh までの期間及び最良 CR/CRh までの期間の中央値は，CL-0301 試験の RAS 全体に比べ数値的に長かった（表 2.7.3- 29，表 2.7.3- 30）。

CRc

日本人患者（RAS）18 例のうち 9 例が CRc を達成し，CRc 持続期間の中央値は推定不能（95% CI：15 日，推定不能）であった。

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

ベースライン時に輸血依存であった患者 11 例のうち 2 例（18.2%）がギルテリチニブ投与中に輸血非依存となった。また，ベースライン時に輸血非依存であった患者 7 例のうち 4 例（57.1%）はギルテリチニブ投与中に輸血非依存の状態が持続した。日本人患者（RAS）での輸血非依存となった患者の割合は，CL-0301 試験の RAS 全体（表 2.7.3- 32）に比べ数値的に低かったが，対象となった患者数が少ないため，結果の解釈には注意が必要である。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　第 3 相試験の推奨用量設定

ギルテリチニブの第 3 相試験での推奨用量は，海外第 1/2 相試験［CL-0101］の結果に基づいて設定した。海外第 1/2 相試験［CL-0101］では再発又は治療抵抗性の AML 患者にギルテリチニブ 20～450 mg を 1 日 1 回投与した。本試験の有効性成績からギルテリチニブは 80 mg 以上の用量で FLT3 遺伝子変異陽性の AML 患者での有効性が示され，薬力学的成績からギルテリチニブ 80 mg 以上を投与したとき Cycle 1, Day 8 までに 90%を超える FLT3 リン酸化阻害作用が認められた。薬物動態の検討では，ギルテリチニブは用量比例的な薬物動態を示した。ギルテリチニブ 120 mg を反復投与した場合の C_{max} の中央値は 282 ng/mL，AUC_{24} の中央値は 6180 ng·h/mL であり，ギルテリチニブの血中濃度は 15 日目までに定常状態に達した。また，安全性成績から MTD は 300 mg であった。用量拡大コホートではいずれの用量でも登録を中止する基準（DLT の発現割合が 20%以上となる事後確率が 80%以上）には達せず，120 及び 200 mg 群の DLT の発現率は低かった。また，クレアチンホスホキナーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加には，ギルテリチニブの用量及び曝露量増加との関連性が認められた。これらの結果より 120 mg はほぼ全ての患者で効果が期待できる薬物濃度を確保でき，かつ安全性の懸念も低い最もバランスのよい用量と考えられ，第 3 相試験の開始用量として選択

した。また，200 mg でも良好な忍容性が示されていることから，効果が不十分な場合には 200 mg への増量も可能とすることとした。

第 3 相試験の用量設定に際して実施したギルテリチニブの曝露量と最良効果に関する解析結果を以下に示す。

海外第 1/2 相試験［CL-0101］の薬力学解析：FLT3 血中阻害活性測定

海外第 1/2 相試験［CL-0101］でギルテリチニブ濃度と FLT3 リン酸化阻害の関係を検討した結果，強い相関が認められた（図 2.7.3- 8）。時間を一致させた最大阻害作用（Imax）モデルを用いた解析では，ギルテリチニブ 80 mg 以上を投与したとき Cycle 1, Day 8 までに 90%を超える FLT3 リン酸化阻害作用が認められた（図 2.7.3- 9）。

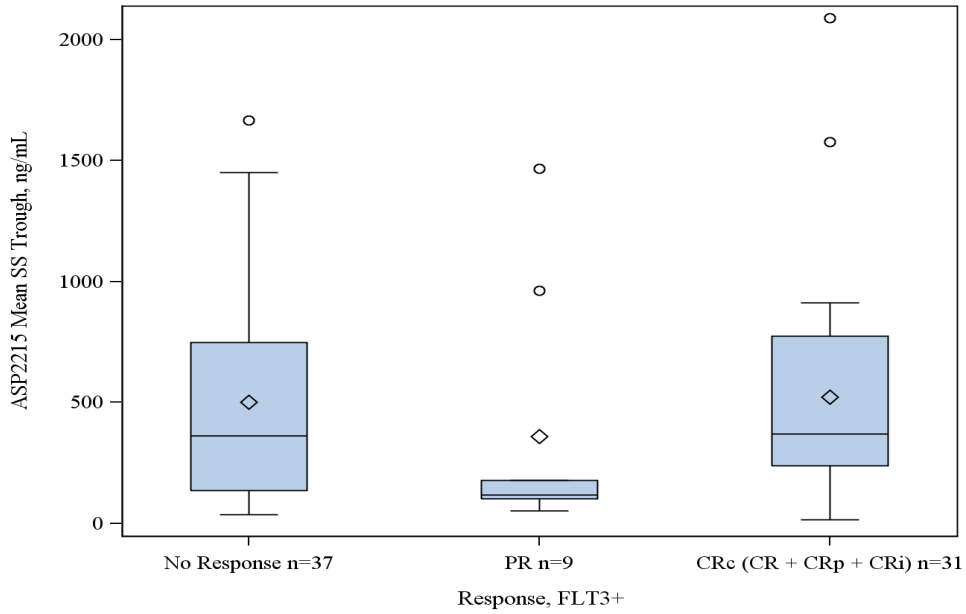
海外第 1/2 相試験［CL-0101］でのギルテリチニブの曝露量と臨床効果の関係

国際共同第 3 相試験［CL-0301］の用量選択のため，海外第 1/2 相試験［CL-0101］で 2014 年 12 月 4 日以前に初回投与を実施した患者を対象に 2015 年 2 月 2 日までのデータを用いて効果と曝露量の関係を評価した。本解析では奏効（CRc 又は PR）例と非奏効（NR）例に分けて定常状態のトラフ濃度を比較した。効果が評価可能であった FLT3 遺伝子変異陽性患者 77 例で得られた定常状態のトラフ濃度を奏効／非奏効別にプロットした結果，奏効例と非奏効例で定常状態のトラフ濃度に大きな差は認められず，本解析ではギルテリチニブの曝露量と臨床効果の関係は明らかではなかった（図 2.7.3- 17）。

そこでギルテリチニブの効果が期待される血中濃度の閾値の有無を検討するため，定常状態のトラフ濃度によって患者をサブグループ化し，トラフ濃度が 100 ng/mL 未満，100～500 ng/mL 及び 500 ng/mL 超のサブグループごとに奏効割合を比較した。その結果，定常状態のトラフ濃度が 100 ng/mL 未満, 100～500 ng/mL 及び 500 ng/mL 超であった患者の CRc 割合はそれぞれ 22%, 48%及び 50%であり，定常状態のトラフ濃度が 100 ng/mL を超える患者で CRc 割合が高くなった（図 2.7.3- 18）。また，用量群ごとに奏効／非奏効別に各患者のトラフ濃度の散布図を作成した結果，図中に破線で示したトラフ濃度が 100 ng/mL を超えた患者で奏効例が多いことが確認された（図 2.7.3- 19）。

用量群ごとの定常状態のトラフ濃度が 100 ng/mL を下回る割合を Monte Carlo Simulation によって推定した予備的な検討では，80，120 及び 200 mg 投与時にトラフ濃度が 100 ng/mL を下回る割合はそれぞれ 38.3%，0.6%及び 0%であった（表 2.7.3- 45）。この結果より，大半の患者において，120 mg 以上の用量で十分な有効性が期待できる血中濃度が得られることが示唆された。

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）

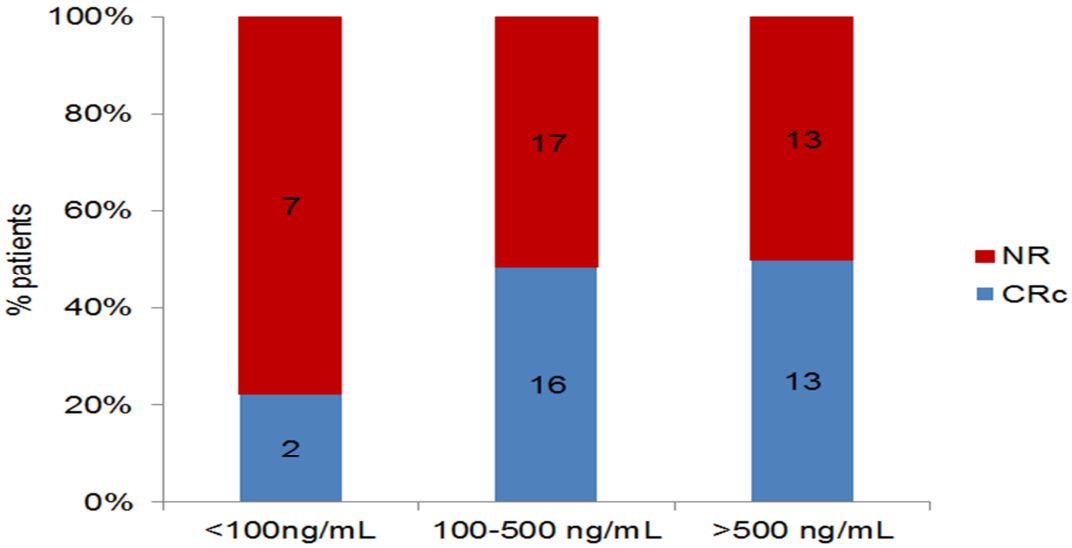


ASP2215 Mean SS Trough: individual mean C_{trough} values at steady state. Data cutoff: all patients that received their first dose on or before 04 Dec 2014 and visits that occurred on or before 02 Feb 2015

CR: complete remission; CRc: composite CR; CRi: CR with incomplete hematological recovery; CRp: CR with incomplete platelet recovery; FLT3: FMS-like tyrosine kinase 3; NR: no response; PR: partial remission; SS: steady state

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Meeting background materials, Figure 8

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）

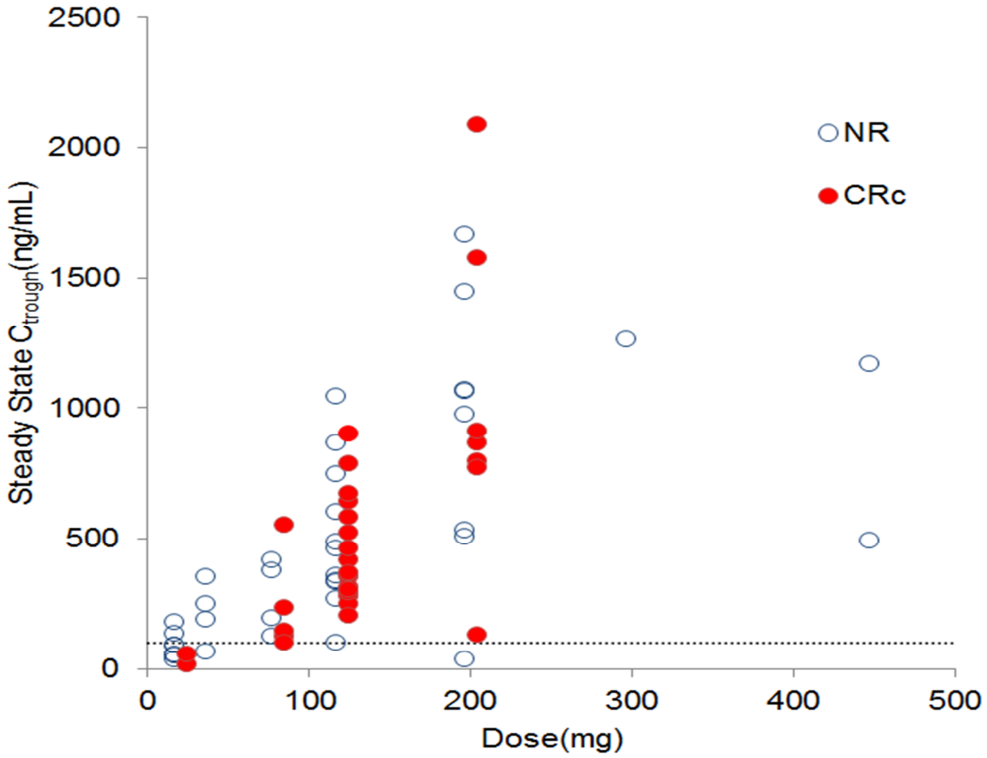


Data cutoff: all patients that received their first dose on or before 04 Dec 2014 and visits that occurred on or before 02 Feb 2015.

FLT3: FMS-like tyrosine kinase 3; CRc: composite complete remission; NR: no response

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Meeting background materials, Figure 9

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）



Individual mean steady-state Ctrough at final dose

Data cutoff: all patients that received their first dose on or before 04 Dec 2014 and visits that occurred on or before 02 Feb 2015.

FLT3: FMS-like tyrosine kinase 3; CRc: composite complete remission; NR: no response

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Meeting background materials, Figure 10

表 2.7.3- 45　定常状態のトラフ濃度の分布の Monte Carlo Simulation

Dose (mg)	% of Patients Below Threshold (100 ng/mL)
80	38.3
120	0.6
200	0

Data cutoff: all patients that received their first dose on or before 04 Dec 2014 and visits that occurred on or before 02 Feb 2015.

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Meeting background materials, Table 12

海外第 1/2 相試験［CL-0101］でのギルテリチニブのトラフ濃度別の最良効果

海外第 1/2 相試験［CL-0101］（カットオフ：2015 年 11 月 24 日）で，ギルテリチニブのトラフ濃度別に最良効果を比較した。定常状態のトラフ濃度が 100 ng/mL 未満及び 100 ng/mL 以上の患者の CRc 割合はそれぞれ 10.5%及び 42.9%であり，定常状態のギルテリチニブのトラフ濃度が 100 ng/mL 以上の患者で CRc を達成した患者の割合が高いことが確認された（表 2.7.3- 46, 図 2.7.3- 20）。

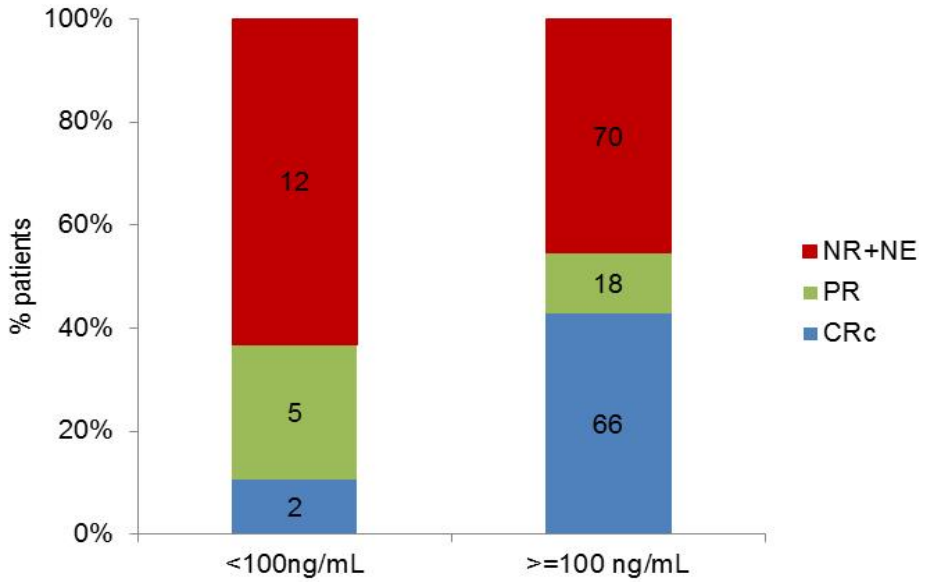
表 2.7.3- 46　FLT3 遺伝子変異陽性患者（施設判定）での定常状態のトラフ濃度別の最良効果：海外第 1/2 相試験［CL-0101］（FAS）

Best Overall Response	C_{trough} < 100 ng/mL (N = 19) n (%)	C_{trough} ≥ 100 ng/mL (N = 154) n (%)	Total (N = 173) n (%)
CRc	2 (10.5)	66 (42.9)	68 (39.3)
PR	5 (26.3)	18 (11.7)	23 (13.3)
NR/NE	12 (63.2)	70 (45.5)	82 (47.4)

Data cutoff: 24 Nov 2015

Source: CL-0101 CSR version 1.0 (5.3.5.2-1) Table 29

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）



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.

Data cutoff: 24 Nov 2015

Source: CL-0101 CSR version 1.0 (5.3.5.2-1) Figure 15

2.7.3.4.2　ギルテリチニブの曝露量と最良効果の関係

海外第 1/2 相試験［CL-0101］でのギルテリチニブのトラフ濃度別の CR/CRh 割合

海外第 1/2 相試験［CL-0101］で得られている直近のデータ（カットオフ日：2017 年 8 月 4 日）で，ギルテリチニブのトラフ濃度を用いて FLT3 遺伝子変異陽性 AML 患者でのギルテリチニブの曝露量と CR/CRh 割合を解析した。定常状態のトラフ濃度が 100 ng/mL を上回っていた患者での CR/CRh 割合は 21%（37/174 例）であり，100 ng/mL 未満の患者での CR/CRh 割合は 6%（1/17 例）であった（表 2.7.3- 47）。

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］

C_{trough}	Achieved CR/CRh n (%)	Did Not Achieve CR/CRh n (%)
< 100 ng/mL (N = 17)	1 (6)	16 (94)
≥ 100 ng/mL (N = 174)	37 (21)	137 (79)

All patients who were enrolled and received at least 1 dose of study drug and who had at least 1 posttreatment data point, patients that did not have steady state C_{trough} were not included.

Data cutoff: 04 Aug 2017

Source: 2215-PK-0007 (5.3.4.2-3) Table 3

国内第 1 相試験［CL-0102］の結果からの第 3 相試験推奨用量の検討

国内第 1 相試験［CL-0102］では，ギルテリチニブは再発又は治療抵抗性の AML 患者に対し 20～300 mg/日の用量範囲でおおむね用量比例的な曝露量の増加を示した。最良効果は 20 mg から 200 mg の用量範囲で CRc がみられた。用量群合計での投与終了時の CRc 割合は 36.8%（7/19 例）であり，ギルテリチニブの抗腫瘍効果が示された。ギルテリチニブは 200 mg までの用量でおおむね良好な忍容性を示し，DLT の発現状況及び総合的な安全性情報に基づく日本人患者における MTD は 200 mg/日に決定された。

有効性，薬物動態及び安全性のデータに基づく検討の結果，120 mg/日は最もバランスのとれた用量であり，再発又は治療抵抗性 AML の日本人患者においても第 3 相試験の用量は適当と考えられた。また，MTD は海外第 1/2 相試験［CL-0101］と国内第 1 相試験［CL-0102］で異なる用量に決定されたが，両試験の全体的な有効性，薬物動態及び安全性の成績はほぼ同様の結果であった。

国際共同第 3 相試験［CL-0301］でのギルテリチニブの血漿中濃度

国際共同第 3 相試験［CL-0301］の IA1 での薬物動態解析対象集団（PKAS）は 162 例であった。ギルテリチニブの血漿中濃度の中央値は，Cycle 1, Day 15～Cycle 6 で 257～354 ng/mL の範囲であり, 治験薬投与開始以降のトラフ濃度の平均値は, いずれの時点でも 100 ng/mL を上回っていた。

2.7.3.4.3　用量調節に関する検討

併合 RAS での用量変更の有無及び増減量の内容（200 mg への増量, 80 mg への減量）別の CR/CRh 割合を解析した。本解析ではギルテリチニブが少なくとも 1 回以上投与された患者での最初の用量変更のみを評価の対象とした。併合 RAS のうち試験途中で 200 mg に増量された患者（増量例）は 74 例，80 mg に減量された患者（減量例）は 33 例であり，用量の変更がなかった患者（継続例）は 89 例であった（表 2.7.3- 48）。

増量例での CR/CRh 割合は 16.2%（95% CI: 8.7%, 26.6%）, 減量例での CR/CRh 割合は 48.5%（95% CI: 30.8%, 66.5%）であり，継続例での CR/CRh 割合は 28.1%（95% CI: 19.1%, 38.6%）であった。減量例での用量変更前の CR/CRh 割合は 12.1%，用量変更後の CR/CRh 割合は 39.4%であった。ほ

とんどの減量は有害事象のためであり減量の理由と有効性は関連しないが，投与量を 80 mg に減量したことによるギルテリチニブの有効性の低下はみられなかった。また，増量例での用量変更前の CR/CRh 割合は 6.8%, 用量変更後の CR/CRh 割合は 10.8%であった。海外第 1/2 相試験［CL-0101］及び国際共同第 3 相試験［CL-0301］では効果がみられない場合又は効果を維持するために増量することを可能とした。200 mg への増量を必要とする患者の奏効割合は低いことが予想されたものの，増量後の CR/CRh 割合は増量前よりも高かったことから，200 mg への増量により臨床効果が得られる可能性が示された。

表 2.7.3- 48　投与量変更による CR/CRh 割合の要約（併合 RAS）

Targeted Analysis Window **Dose Adjustment Category** **Parameter**	**2215-CL-0101** **120 mg dose** **(N = 56) ¶**	**2215-CL-0301** **120 mg dose** **(N = 142) ††**	**Total** **120 mg dose** **(N = 198)**
Overall			
Increase to 200 mg			
CR/CRh Rate †, n/N (%) (95% Exact CI)	7/28 (25.0%) (10.7%, 44.9%)	5/46 (10.9%) (3.6%, 23.6%)	12/74 (16.2%) (8.7%, 26.6%)
CR Rate, n/N (%) (95% Exact CI) ‡	2/28 (7.1%) (0.9%, 23.5%)	3/46 (6.5%) (1.4%, 17.9%)	5/74 (6.8%) (2.2%, 15.1%)
CRh Rate, n/N (%) (95% Exact CI) §	5/28 (17.9%) (6.1%, 36.9%)	2/46 (4.3%) (0.5%, 14.8%)	7/74 (9.5%) (3.9%, 18.5%)
Decrease to 80 mg			
CR/CRh Rate †, n/N (%) (95% Exact CI)	3/6 (50.0%) (11.8%, 88.2%)	13/27 (48.1%) (28.7%, 68.1%)	16/33 (48.5%) (30.8%, 66.5%)
CR Rate, n/N (%) (95% Exact CI) ‡	3/6 (50.0%) (11.8%, 88.2%)	9/27 (33.3%) (16.5%, 54.0%)	12/33 (36.4%) (20.4%, 54.9%)
CRh Rate, n/N (%) (95% Exact CI) §	0/6	4/27 (14.8%) (4.2%, 33.7%)	4/33 (12.1%) (3.4%, 28.2%)
Unchanged			
CR/CRh Rate †, n/N (%) (95% Exact CI)	3/21 (14.3%) (3.0%, 36.3%)	22/68 (32.4%) (21.5%, 44.8%)	25/89 (28.1%) (19.1%, 38.6%)
CR Rate, n/N (%) (95% Exact CI) ‡	2/21 (9.5%) (1.2%, 30.4%)	15/68 (22.1%) (12.9%, 33.8%)	17/89 (19.1%) (11.5%, 28.8%)
CRh Rate, n/N (%) (95% Exact CI) §	1/21 (4.8%) (0.1%, 23.8%)	7/68 (10.3%) (4.2%, 20.1%)	8/89 (9.0%) (4.0%, 16.9%)
Before Dose Adjustment			
Increase to 200 mg			
CR/CRh Rate †, n/N (%) (95% Exact CI)	4/28 (14.3%) (4.0%, 32.7%)	1/46 (2.2%) (0.1%, 11.5%)	5/74 (6.8%) (2.2%, 15.1%)
CR Rate, n/N (%) (95% Exact CI) ‡	0/28	1/46 (2.2%) (0.1%, 11.5%)	1/74 (1.4%) (0.0%, 7.3%)
CRh Rate, n/N (%) (95% Exact CI) §	4/28 (14.3%) (4.0%, 32.7%)	0/46	4/74 (5.4%) (1.5%, 13.3%)
Decrease to 80 mg			
CR/CRh Rate †, n/N (%) (95% Exact CI)	2/6 (33.3%) (4.3%, 77.7%)	2/27 (7.4%) (0.9%, 24.3%)	4/33 (12.1%) (3.4%, 28.2%)
CR Rate, n/N (%) (95% Exact CI) ‡	2/6 (33.3%) (4.3%, 77.7%)	1/27 (3.7%) (0.1%, 19.0%)	3/33 (9.1%) (1.9%, 24.3%)
CRh Rate, n/N (%) (95% Exact CI) §	0/6	1/27 (3.7%) (0.1%, 19.0%)	1/33 (3.0%) (0.1%, 15.8%)

Targeted Analysis Window Dose Adjustment Category Parameter	2215-CL-0101 120 mg dose (N = 56) ¶	2215-CL-0301 120 mg dose (N = 142) ††	Total 120 mg dose (N = 198)
After Dose Adjustment			
Increase to 200 mg			
CR/CRh Rate †, n/N (%) (95% Exact CI)	4/28 (14.3%) (4.0%, 32.7%)	4/46 (8.7%) (2.4%, 20.8%)	8/74 (10.8%) (4.8%, 20.2%)
CR Rate, n/N (%) (95% Exact CI) ‡	2/28 (7.1%) (0.9%, 23.5%)	2/46 (4.3%) (0.5%, 14.8%)	4/74 (5.4%) (1.5%, 13.3%)
CRh Rate, n/N (%) (95% Exact CI) §	2/28 (7.1%) (0.9%, 23.5%)	2/46 (4.3%) (0.5%, 14.8%)	4/74 (5.4%) (1.5%, 13.3%)
Decrease to 80 mg			
CR/CRh Rate †, n/N (%) (95% Exact CI)	2/6 (33.3%) (4.3%, 77.7%)	11/27 (40.7%) (22.4%, 61.2%)	13/33 (39.4%) (22.9%, 57.9%)
CR Rate, n/N (%) (95% Exact CI) ‡	2/6 (33.3%) (4.3%, 77.7%)	8/27 (29.6%) (13.8%, 50.2%)	10/33 (30.3%) (15.6%, 48.7%)
CRh Rate, n/N (%) (95% Exact CI) §	0/6	3/27 (11.1%) (2.4%, 29.2%)	3/33 (9.1%) (1.9%, 24.3%)

The 95% exact CI is based on a binomial distribution. The 2-sided 95% exact confidence interval won't be calculated if there's no responder.

In this table, only patients who received at least 1 dose are included in the analysis and dose adjustment is categorized by the first dose adjustment from gilteritinib 120 mg of the patient.

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

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

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

¶ One patient had the planned dose of 120 mg but actually dosed at 20 mg initially. This patient had dose increased to 120 mg first and 200 mg afterwards and hence not included in the analysis of this table. This patient never achieved CR/CRh.

†† One patient was not dosed with gilteritinib.

Source: Integrated Analysis of Efficacy (5.3.5.3-1) Adhoc Table 8.3.2

2.7.3.4.4 推奨用量・用量に関するまとめ

海外第 1/2 相試験［CL-0101］では，80 mg 以上の用量でギルテリチニブによるリン酸化阻害は低いギルテリチニブ濃度から認められ，高い濃度でも維持されていた。FLT3 遺伝子変異陽性患者の CRc 割合は，80 mg 群，120 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 41.7%，46.4%及び 40.4%とほぼ同程度であり，80 mg/日以上の用量では比較的平坦な用量反応関係を示すことが示唆された。曝露量反応解析では定常状態のトラフ濃度が 100 ng/mL 未満及び 100 ng/mL 以上の患者の CRc 割合はそれぞれ 10.5%及び 42.9%であり，定常状態のギルテリチニブのトラフ濃度が 100 ng/mL を超える患者で CRc 割合が高くなる傾向が認められた。用量群ごとのトラフ濃度について Monte Carlo Simulation を行ったところ，80 mg/日を投与した患者の 38.3%ではこの目標トラフ濃度に到達しなかったが，120 mg/日を投与した患者では定常状態のトラフ濃度はほぼ全員が 100 ng/mL を上回ることが示された（患者の 99%超）。以上より，国際共同第 3 相試験［CL-0301］の開始用量として 120 mg/日を選択した。

カットオフ日（2017 年 8 月 4 日）時点で得られている海外第 1/2 相試験［CL-0101］の FLT3 遺伝子変異陽性患者を対象としてギルテリチニブの曝露量別の CR/CRh 割合について検討した結果，

CR/CRh を達成した患者のほとんどで, 定常状態のトラフ濃度が 100 ng/mL を超えていることを確認した。国際共同第 3 相試験［CL-0301］の IA1 の薬物動態解析対象集団の治験薬投与開始以降のトラフ濃度の平均値は，いずれの時点でも 100 ng/mL を上回っており，ギルテリチニブの用量として 120 mg/日で十分な曝露量が得られることを確認した。

国際共同第 3 相試験［CL-0301］で追加解析を実施し用量変更（減量又は増量）が CR/CRh 割合に及ぼす影響を評価した。この評価では必要に応じて 80 mg/日に減量することによって CR/CRh に関わる効果を損なうことなく有害事象を管理できる可能性が示唆された。また，120 mg/日で寛解を達成しなかった患者に対しては 200 mg/日に増量することで CR/CRh が達成される可能性が示唆された。

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

いずれの試験でもギルテリチニブ投与中の効果の持続又は忍容性の経時的変化は評価していない。

2.7.3.6　参考文献

Agarwal SK, Mangal N, Menon RM, Freise KJ, Salem AH. Response rates as predictors of overall survival: A meta-analysis of acute myeloid leukemia trials. Journal of Cancer. 2017;8(9):1562-7.

Appelbaum FR, Rosenblum D, Arceci RJ, Carroll WL, Breitfeld PP, Forman SJ, et al. End points to establish the efficacy of new agents in the treatment of acute leukemia. Blood. 2007;109(5):1810-6.

Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the international working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2003;21(24):4642-9.

Estey E, Othus M, Lee SJ, Appelbaum FR, Gale RP. New drug approvals in acute myeloid leukemia: what's the best end point? Leukemia. 2016;30:521-5.

Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. MULTI-DISCIPLINE REVIEW: NDA 209606, IDHIFA® (enasidenib). 2017.

Freireich EJ, Gehan EA, Sulman D, Boggs DR, Frei E III, Bethesda. The effect of chemotherapy on acute leukemia in the human. J Chronic Dis. 1961;14(6):593-608.

金倉譲，松村到編．ここまできた白血病／MDS 治療．中山書店；2013．146-56 p.

Karanes C, Kopecky KJ, Head DR, Grever MR, Hynes HE, Kraut EH, et al. A phase III comparison of high dose ARA-C (HIDAC) versus HIDAC plus mitoxantrone in the treatment of first relapsed or refractory acute myeloid leukemia Southwest Oncology Group Study. Leuk Res. 1999;23(9):787-94.

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

Levis M, Ravandi F, Wang ES, Baer MR, Perl A, Coutre S, et al. Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse. Blood. 2011;117:3294-301.

Levis MJ, Perl AE, Altman JK, Cortes J, Smith CC, Baer MR, et al. Evaluation of the impact of minimal residual disease on overall survival, and FLT3 mutation status in FLT3 mutation-positive patients with relapsed/refractory (R/R) acute myeloid leukemia (AML) in the CHRYSALIS phase 1/2 study. Poster 2705. 59th Annual American Society for Hematology Meeting & Exposition. December 9-12, 2017; Atlanta, GA, USA.

National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Acute myeloid leukemia. Version 1. 2015.

日本血液学会．造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年度版．
Available from: http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html

日本臨床腫瘍学会．発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン（改訂第 2 版）．南江堂；2017.

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

Ravandi F, Kantarjian H, Faderl S, Garcia-Manero G, O'Brien S, Koller C, et al. Outcome of patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia in first relapse. Leuk Res. 2010;34:752-6.

Roboz GJ, Rosenblat T, Arellano M, Gobbi M, Altman JK, Montesinos P, et al. International randomized phase III study of elacytarabine versus investigator choice in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2014; 32(18):1919-26.

Smith CC, Perl AE, Altman JK, Carson AR, Cortes J, Stenzel TT, et al. Comparative assessment of FLT3 variant allele frequency by capillary electrophoresis and next-generation sequencing in FLT3^{mut+} patients with relapsed/refractory (R/R) acute myeloid leukemia who received gilteritinib therapy. Poster 1411. 59th Annual American Society for Hematology Meeting & Exposition. December 9-12, 2017; Atlanta, GA, USA.

Walter RB, Kantarjian HM, Huang X, Pierce SA, Sun Z, Gundacker HM, et al. Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: A Combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study. J Clin Oncol. 2010;28(10):1766-71.

2.7.3.7　付録

該当なし