

日本標準商品分類番号

874291

2025年1月改訂（第10版）

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤（FLT3阻害剤）
ギルテリチニブフマル酸塩錠

ゾスパタ[®]錠40mg

XOSPATA[®] Tablets 40mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1錠中にギルテリチニブフマル酸塩 44.2mg(ギルテリチニブとして40mg)を含有
一般名	和名：ギルテリチニブフマル酸塩 (JAN) 洋名：Gilteritinib Fumarate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年9月21日 薬価基準収載年月日：2018年11月20日 販売開始年月日：2018年12月3日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：アステラス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) https://amn.astellas.jp/

本IFは2025年1月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
なお、本文中の電子添文の表記において、電子添文が存在しない製品の場合は同梱の添付文書をご確認ください。
専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

ゾスパタ錠



(01)14987233105821

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目…………… 1

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 2
3. 製品の製剤学的特性…………… 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 3
6. RMPの概要…………… 4

II. 名称に関する項目…………… 5

1. 販売名…………… 5
2. 一般名…………… 5
3. 構造式又は示性式…………… 5
4. 分子式及び分子量…………… 5
5. 化学名（命名法）又は本質…………… 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 5

III. 有効成分に関する項目…………… 6

1. 物理化学的性質…………… 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 6

IV. 製剤に関する項目…………… 7

1. 剤形…………… 7
2. 製剤の組成…………… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 7
4. 力価…………… 7
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 8
9. 溶出性…………… 8
10. 容器・包装…………… 8
11. 別途提供される資材類…………… 8
12. その他…………… 8

V. 治療に関する項目…………… 9

1. 効能又は効果…………… 9
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 9
3. 用法及び用量…………… 9
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 10
5. 臨床成績…………… 11

VI. 薬効薬理に関する項目…………… 26

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 26
2. 薬理作用…………… 26

VII. 薬物動態に関する項目…………… 31

1. 血中濃度の推移…………… 31
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 34
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 34
4. 吸収…………… 35
5. 分布…………… 35
6. 代謝…………… 36
7. 排泄…………… 37
8. トランスポーターに関する情報…………… 37
9. 透析等による除去率…………… 37
10. 特定の背景を有する患者…………… 38
11. その他…………… 38

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目…………… 39

1. 警告内容とその理由…………… 39
2. 禁忌内容とその理由…………… 39
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 39
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 39
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 39
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 40
7. 相互作用…………… 41
8. 副作用…………… 43
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 55
10. 過量投与…………… 55
11. 適用上の注意…………… 55
12. その他の注意…………… 56

IX. 非臨床試験に関する項目…………… 57

1. 薬理試験…………… 57
2. 毒性試験…………… 58

X. 管理的事項に関する項目…………… 62

1. 規制区分…………… 62
2. 有効期間…………… 62
3. 包装状態での貯法…………… 62
4. 取扱い上の注意…………… 62
5. 患者向け資材…………… 62
6. 同一成分・同効薬…………… 62
7. 国際誕生年月日…………… 62

目 次

8.	製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	62
9.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	62
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	62
11.	再審査期間	62
12.	投薬期間制限に関する情報	62
13.	各種コード	63
14.	保険給付上の注意	63
X I.	文献	64
1.	引用文献	64
2.	その他の参考文献	65
X II.	参考資料	66
1.	主な外国での発売状況	66
2.	海外における臨床支援情報	69
X III.	備考	72
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	72
2.	その他の関連資料	72

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

急性骨髄性白血病(AML: Acute Myeloid Leukemia)は、一般に、悪性に形質転換した骨髄前駆細胞の異常分化と増殖を主な特徴とするが、様々な分子病因あるいは遺伝的病因を有する異質性疾患とも考えられており、その転帰は多様である。未治療又は治療抵抗性の AML では、形質転換した異常細胞が骨髄内に蓄積し、正常な血液細胞の産生が抑制され(重度の好中球減少症や血小板減少症を生じる)、異常細胞が他の臓器や細胞に浸潤することにより、急速に死に至ることがある。

AML は、特定の遺伝的要因により、患者の転帰が悪化する傾向がみられている。クラスⅢ受容体チロシンキナーゼの一つである FMS 様チロシンキナーゼ 3(FLT3: FMS-Like Tyrosine kinase 3)の遺伝子変異は、現在、予後不良の白血病のサブタイプとして知られている。FLT3 遺伝子には、自己活性化に関連するとみられる変異がいくつか存在する。これらの遺伝子変異のうち、FLT3 の膜近傍ドメインにおける遺伝子内縦列重複(ITD: Internal Tandem Duplication)変異と FLT3 の活性化ループにおける D835 近傍のチロシンキナーゼドメイン(TKD: Tyrosine Kinase Domain)変異はよく報告されている。FLT3-ITD 変異を有する患者は予後不良であることが示されており、再発率が高く、初回治療による寛解期間も短い(FLT3-ITD 変異陽性患者では 6 カ月、FLT3-ITD 変異陰性患者では 11.5 カ月)¹⁾。さらに、無病生存率と全生存率も低く、5 年無病生存率及び 5 年生存率は、FLT3-ITD 変異陰性患者で 41%及び 42%であるのに対し、FLT3-ITD 変異陽性患者では 16%~27%及び 15%~31%である²⁾。造血幹細胞移植(HSCT: Hematopoietic Stem Cell Transplant)後に再発する割合も、FLT3-ITD 変異を有する患者の方が高く、2 年以内の再発率は、FLT3-ITD 変異陰性患者で 16%であるのに対し、FLT3-ITD 変異陽性患者では 30%である³⁾。FLT3-ITD 変異を有する高齢者は、特に予後が不良となる。HSCT の有無にかかわらず、初回の寛解導入療法/地固め化学療法を受けた細胞遺伝学的リスクが中間の AML 患者を対象とした研究では、年齢が中央値(47 歳)よりも低い FLT3-ITD 変異陰性患者の 6 年生存率が 56%であったのに対して、年齢が中央値よりも高い FLT3-ITD 変異陽性患者の 6 年生存率はわずか 6%であった⁴⁾。再発又は治療抵抗性の FLT3 遺伝子変異陽性 AML 患者は、一次治療に対する予後と同様に、サルベージ化学療法による寛解率も低く、FLT3 遺伝子変異陰性患者と比較して、2 回目の再発までの寛解期間及び全生存期間(OS: Overall Survival)が短い。このように、現在、FLT3 遺伝子変異陽性の再発又は治療抵抗性 AML に対する有効な治療法は確立されておらず、新たな治療選択肢が望まれている。

ギルテリチニブフマル酸塩(以下、本薬)は、アステラス製薬株式会社と寿製薬株式会社が共同で見出した低分子のチロシンキナーゼ阻害剤であり、FLT3 阻害作用を有する新規化合物である。

本薬は、ITD 又は TKD 変異といった活性化変異を有する FLT3 等のチロシンキナーゼに対する阻害活性を示し、非臨床 AML モデルにおいて AML 治療薬としての有効性が示されている。FLT3-ITD を発現する MV4-11(ヒト AML 細胞株)を移植した異種移植担癌モデルマウスにおいて、本薬反復経口投与により腫瘍の完全退縮が認められた。また、本薬は、FLT3-ITD、FLT3-D835Y 又は FLT3-ITD-D835Y のいずれかを強制発現させた Ba/F3 細胞の増殖を同程度の効力で阻害し、FLT3 遺伝子変異を有する AML 患者において治療効果を示す可能性が示された。

アステラス製薬株式会社は、新規の AML 治療薬として、ゾスパタ錠 40mg(以下、本剤)の臨床開発を単独で行った。国内外の臨床試験の結果から本剤の有効性及び安全性が確認され、2018 年 9 月 21 日に「再発又は難治性の FLT3 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病」を効能又は効果として製造販売承認された。

なお、本剤は、2015 年 10 月 27 日付けで「初回再発又は治療抵抗性の FLT3 遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病」を予定される効能又は効果として、先駆け審査指定制度の対象品目に指定(指定番号: 先駆け審査(27 薬)第 5 号)された。

また、2018 年 3 月 20 日付けで「FLT3 遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品の指定(指定番号: (30 薬)第 412 号)を受けた。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

(1)本薬は、低分子のチロシンキナーゼ阻害剤であり、FLT3 阻害作用を有する新規化合物である。

(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

(2)本剤は、再発又は難治性の FLT3 遺伝子変異陽性の AML 患者に使用される。

(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)

(3)再発又は難治性の FLT3 遺伝子変異陽性^{注1)}の AML 患者(FLT3-ITD 変異^{注2)}、FLT3-TKD 変異^{注3)}又は FLT3-ITD 変異及び FLT3-TKD 変異)を対象とした海外第 I / II 相臨床試験における本剤の CR^{注4)}又は CRh^{注5)}率(CR/CRh 率)は 23.2%(13/56 例)であった(95%信頼区間：13.0%～36.4%)。また、CR 率は 12.5%(7/56 例、95%信頼区間：5.2%～24.1%)、CRh 率は 10.7%(6/56 例、95%信頼区間：4.0%～21.9%)であった。一方、Kaplan-Meier 法による本剤 80mg 以上の用量群での全生存期間(OS)の推定中央値(95%信頼区間)は 218 日(161.0 日～253.0 日)であった。また、生存率は、8 週時点で 85.7%、26 週時点で 56.3%、52 週時点で 25.4%と推定された。

(「V. 5. (3)2) 海外第 I / II 相臨床成績(CL-0101：外国人データ)」の項参照)

(4)初回再発又は難治性の FLT3 遺伝子変異陽性^{注1)}の AML 患者(FLT3-ITD 変異^{注2)}、FLT3-TKD 変異^{注3)}又は FLT3-ITD 変異及び FLT3-TKD 変異)を対象とした国際共同第 III 相臨床試験における、主要評価項目である全生存率(OS)の最終解析(解析イベント数 261 イベント)の結果は、本剤群で中央値(95%信頼区間)が 9.3 カ月(7.7 カ月～10.7 カ月)であり、サルベージ化学療法群 [5.6 カ月(4.7 カ月～7.3 カ月)] と比較して長かった [ハザード比(95%信頼区間)：0.637(0.490～0.830)、p=0.0004(層別 log-rank 検定)]。

(データカットオフ：2018 年 9 月 17 日)

もう一つの主要評価項目である、第 1 回中間解析における本剤群(解析対象例数：142 例、日本人 18 例を含む)の CR^{注4)}/CRh^{注5)}率は 28.2%(40/142 例)であった(95%信頼区間：20.9%～36.3%)。また、CR 率は 19.0%(27/142 例、95%信頼区間：12.9%～26.4%)、CRh 率は 9.2%(13/142 例、95%信頼区間：5.0%～15.1%)であった。サルベージ化学療法群(解析対象例数：73 例、日本人 4 例を含む)の CR/CRh 率は、13.7%(10/73 例)であり(95%信頼区間：6.8%～23.8%)、CR 率は 9.6%(7/73 例)、CRh 率は 4.1%(3/73 例)であった。

(データカットオフ：2017 年 8 月 4 日)

(「V. 5. (4)1) 有効性検証試験」の項参照)

(5)初回再発又は難治性の FLT3 遺伝子変異陽性の AML 患者を対象とした国際共同第 III 相試験で本剤を投与された 246 例(日本人 33 例を含む)中 206 例(83.7%)に副作用が認められた。主な副作用はアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)増加(29.7%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加(28.0%)、貧血(23.2%)及び発熱性好中球減少症(15.9%)等であった。

(データカットオフ：2018 年 9 月 17 日)

なお、重大な副作用として、骨髄抑制、感染症、出血、QT 間隔延長、心膜炎、心不全、心嚢液貯留、肝機能障害、腎障害、消化管穿孔、間質性肺疾患、過敏症、可逆性後白質脳症症候群が報告されている。

(「V. 5. (4)1) 有効性検証試験」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」及び

「VIII. 8. ◆副作用頻度一覧表等」の項参照)

注 1)FLT3 遺伝子変異検査にはリユーコストラット CDx FLT3 変異検査が使用された。

リユーコストラット CDx FLT3 変異検査はコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

注 2)FLT3-ITD 変異：内部縦列重複変異

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

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

注 5)CRh(Complete remission with partial hematologic recovery：部分的血液学的回復を伴う完全寛解)は、骨髄中の芽球数が 5%未満、好中球絶対数が $0.5 \times 10^9/L$ 以上、かつ血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上であり、髄外性白血病が認められていない状態。

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはギルテリチニブとして 120mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 200mg を超えないこと。」である。

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料：適正使用ガイド (「X Ⅲ. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について (平成 30 年 11 月 19 日 保医発 1119 第 4 号) (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

<希少疾病用医薬品>

本剤は、予定される効能又は効果「*FLT3* 遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病」について、希少疾病用医薬品指定を受けている〔指定番号：(30 薬)第 412 号、平成 30 年 3 月 20 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知 薬生薬審発 0320 第 1 号〕。

<先駆け審査>

本剤は 2015 年 10 月 27 日付けで「初回再発又は治療抵抗性の *FLT3* 遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病」を予定される効能又は効果として、先駆け審査指定制度の対象品目に指定された〔指定番号：先駆け審査(27 薬)第 5 号、平成 27 年 10 月 27 日付け薬生審査発 1027 第 1 号〕。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I. 6. RMP の概要」の項参照)

2018 年 9 月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、一般使用成績調査(全例調査)の集計結果に基づいて安全性及び有効性の評価がなされ、全例調査に係る承認条件を解除する旨の事務連絡を受領し、2023 年 5 月承認条件が解除となった。

「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
骨髄抑制 感染症 出血 QT 間隔延長 心不全、心膜炎、心嚢液貯留 肝機能障害 腎障害 消化管穿孔 間質性肺疾患 過敏症 可逆性後白質脳症症候群(PRES)	胚・胎児毒性 膵炎 分化症候群	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成、配布

(令和5年6月2日提出)

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ゾスパタ錠 40mg

(2) 洋名

XOSPATA Tablets 40mg

(3) 名称の由来

「Extra Time Outside the Hospital」に由来する。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ギルテリチニブフマル酸塩 (JAN)

(2) 洋名（命名法）

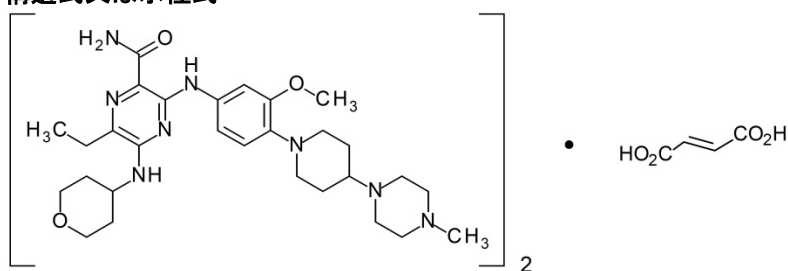
Gilteritinib Fumarate (JAN)

gilteritinib (INN)

(3) ステム (stem)

チロシンキナーゼ阻害薬: -tinib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: (C₂₉H₄₄N₈O₃)₂ · C₄H₄O₄

分子量: 1221.50

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号: ASP2215 hemifumarate

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ギルテリチニブマル酸塩は淡黄色～黄色の粉末又は結晶である。

(2) 溶解性

水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点(分解点)：約 238℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa：2.3、5.0、7.9

(6) 分配係数

LogP：3.9

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験	25℃/60%RH	低密度ポリエチレン 2 重袋＋ポリエチレンチューブ＋スチールドラム	36 箇月	規格内
加速試験	40℃/75%RH		6 箇月	規格内
苛酷試験	40℃/75%RH	褐色ガラス瓶(開放)	3 箇月	規格内
	60℃	褐色ガラス瓶(開放)	3 箇月	規格内
	D65 ランプ 1000lx	シャーレ、 ポリ塩化ビニリデン製被覆	2 箇月 ^{a)}	規格内

測定項目：性状、赤外吸収スペクトル、粉末 X 線回折、水分、定量及び類縁物質、微生物限度(長期保存試験のみ)

a)120 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m² 以上

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1)紫外可視吸光度測定法

(2)赤外吸収スペクトル法(KBr 法)

(3)薄層クロマトグラフィー

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

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

(3) 識別コード

★ 235

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき全添加剤について記載した。添加剤は以下のとおり。

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

ICHQ3B(R2)ガイドラインで規定されている構造決定の閾値を超える類縁物質は、製剤の製造時及び安定性試験において認められていない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験	25℃/60%RH	PTP(PVC/AL)	48 箇月	規格内
苛酷試験	40℃/75%RH	ボトル(開放)	6 箇月	規格内
	50℃	ボトル(開放)	3 箇月	規格内
光安定性試験	D65 ランプ 3000lx	シャーレ開放	17 日間	類縁物質が増加(規格外)した
		PTP(PVC/AL)	17 日間	規格内
	キセノンランプ 30000lx	シャーレ開放	40 時間	規格内

測定項目：性状、定量、溶出性及び類縁物質、微生物限度(長期保存試験のみ)

PVC：ポリ塩化ビニル、AL：アルミニウム

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

方法：日局一般試験法(パドル法)

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

42 錠(21 錠×2)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〔PTP 包装〕

PTP：表－ポリ塩化ビニル、裏－アルミニウム

ピロー：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

再発又は難治性の *FLT3* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

FLT3 : FMS様チロシンキナーゼ3

(解説)

海外第 I / II 相試験 [CL-0101]⁵⁾において、*FLT3* 遺伝子変異陽性(施設判定)患者の投与終了時の中央判定(derived response)では、CRc 率^{注1)}は 37.2%(71/191 例)、奏効(CRc+PR^{注2)})率は 48.7%(93/191 例)であった。一方、*FLT3* 遺伝子変異陰性(施設判定)患者合計では、CRc 率は 8.6%(5/58 例)、奏効率は 12.1%(7/58 例)であった。

以上より、本剤により期待される効果を得るためには、*FLT3* 遺伝子変異陽性を適切な検査により確認することが重要であると考え設定した。(「V. 5. (3)2)海外第 I / II 相臨床成績(CL-0101 : 外国人データ)」の項参照)

注 1)CRc(複合完全寛解)率 : CR(完全寛解)^{注3)}、CRp(血小板未回復の完全寛解)^{注4)}又は CRi(好中球未回復の完全寛解)^{注5)}を達成した患者の割合。

注 2)PR(部分寛解)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、総骨髄芽球数が 5~25%の状態。

注 3)CR(完全寛解)は、骨髄の正常造血細胞が再生し、形態学的に白血病細胞が認められず、骨髄中の芽球数が 5%未満、好中球絶対数が $1.0 \times 10^9/L$ 以上、かつ血小板数が $100 \times 10^9/L$ 以上であり、赤血球及び血小板輸血を行っておらず、髄外性白血病が認められていない状態。

注 4)CRp(血小板未回復の完全寛解)は、血小板数が未回復($100 \times 10^9/L$ 未満)であることを除き、CR 基準を満たしている状態。

注 5)CRi(好中球未回復の完全寛解)は、好中球数が未回復($1.0 \times 10^9/L$ 未満)であることを除き、CR 基準を満たしている状態(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)。

<参考>

体外診断薬

本製品の適応判定のためには、リューコストラット CDx *FLT3* 変異検査(LabPMM 合同会社)が製造販売承認されている。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

(解説)

ギルテリチニブの薬物動態に対する食事の影響について健康成人を対象とした食事の影響試験 [CL-0113] で検討したところ、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、ギルテリチニブは食事の影響を考慮せずに投与可能と考えられた⁶⁾。(「VII. 1. (4)1)食事の影響」の項参照)

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

FLT3 遺伝子変異陽性 AML 患者に対するギルテリチニブの用法及び用量は、海外第 I / II 相試験[CL-0101] で検討され、国際共同第 III 相試験 [CL-0301] において検証された。また、国内第 I 相試験 [CL-0102] 及び CL-0301 試験において、日本人における本用量での有効性が認められ、かつ忍容可能であることが確認されたことから、用法及び用量、及び関連する注意を設定した⁶⁾。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

本剤の減量段階

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

本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	重症度	処置
QT 間隔延長 [8.1、9.1.1、11.1.4 参照]	500msec を超える延長	480msec 以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後、1 段階減量して投与を再開できる。
その他の非血液毒性	グレード 3	グレード 1 以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後、1 段階減量して投与を再開できる。
	グレード 4	投与を中止する。

グレードは NCI-CTCAE に準じる。

7.3 4 週間の投与により効果がみられない場合は、患者の状態を考慮した上で、1 日 1 回 200mg に増量することができる。なお、200mg から減量する場合は 1 日 1 回 120mg 以下の用量とすること。

(解説)

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

7.2 副作用発現時に、本剤の投与継続、投与中止又は用量調整に関し、症状及び重症度に応じた適切な対応が必要であることから設定した。

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

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

国内外で実施した有効性及び安全性の根拠となる臨床試験

試験名 試験番号 (実施国) 資料区分	目的	フェーズ 試験デザイン	対象 組み入れ例数	投与量・投与方法
海外第Ⅰ/Ⅱ相 試験 CL-0101 (米国、ドイツ 及びイタリア) 評価資料	安全性 忍容性(MTD) 有効性 薬物動態	第Ⅰ/Ⅱ相 多施設共同、非盲 検、用量漸増試験	再発又は治療 抵抗性 AML 患 者 265 例	ギルテリチニブ(20、40、80、120、200、 300 及び 450mg)を 1 日 1 回経口投与(28 日/サイクル)
国内第Ⅰ相試験 CL-0102 (日本) 評価資料	安全性 忍容性(MTD) 有効性 薬物動態	第Ⅰ相 多施設共同、非盲 検、用量漸増試験	再発又は治療 抵抗性 AML 患 者 24 例	ギルテリチニブ(20、40、80、120、200 及び 300mg)を 1 日 1 回経口投与(28 日/ サイクル)
マスバランス 試験 CL-0105 (米国) 評価資料	薬物動態 薬物代謝 排泄経路 安全性	第Ⅰ相 非盲検、マスバラン ス試験	進行性固形癌 患者 6 例	ギルテリチニブ(120mg)を 1～14 日目及 び 16～47 日目に 1 日 1 回経口投与 ¹⁴ C-ギルテリチニブ(100μCi)を 15 日目 に単回経口投与
肝機能障害患 者試験 CL- 0106 (米国) 評価資料	薬物動態 安全性	第Ⅰ相 非盲検、肝機能障 害試験	肝機能正常者 及び軽度又は 中等度の肝機 能障害患者 24 例	ギルテリチニブ(10mg)を単回経口投与
薬物相互作用 試験 CL-0108 (米国) 評価資料	薬物相互作用 安全性	第Ⅰ相 非盲検、並行群間、 無作為化、薬物相 互作用試験	健康被験者 81 例	第 1 群：1 日目にギルテリチニブ(10mg) を単回経口投与 第 2 群：イトラコナゾール(200mg)を 1 日目に 1 日 2 回、2～28 日目に 1 日 1 回 経口投与し、6 日目にギルテリチニブ (10mg)を単回経口投与 第 3 群：フルコナゾール(400mg)を 1 日 目に 1 日 1 回、フルコナゾール(200mg) を 2～28 日目に 1 日 1 回経口投与し、6 日目にギルテリチニブ(10mg)を単回経 口投与 第 4 群：リファンピシン(600mg)を 1～21 日目に 1 日 1 回投与し、8 日目にギルテリ チニブ(20mg)を単回経口投与
製剤比較試験 CL-0110 (米国) 評価資料	製剤比較 安全性 忍容性	第Ⅰ相 無作為化、非盲検、 並行群間、相対的バ イオアベイラビリ ティ試験	健康被験者 42 例	ギルテリチニブ(40mg)を単回経口投与 (新規又は対照錠剤)

V. 治療に関する項目

試験名 試験番号 (実施国) 資料区分	目的	フェーズ 試験デザイン	対象 組み入れ例数	投与量・投与方法
食事の影響試験 CL-0113 (米国) 評価資料	食事の影響 安全性 忍容性	第Ⅰ相 無作為化、非盲検、 並行群間、食事の 影響試験	健康被験者 32 例	ギルテリチニブ(40mg)を単回経口投与
国際共同 第Ⅲ相試験 CL-0301 (米国、欧州、 日本及びその 他の地域) 評価資料	有効性 安全性 忍容性 薬物動態	第Ⅲ相 多施設共同、非盲 検、無作為化、実薬 対照比較試験	初回再発又は 初回治療抵抗 性 <i>FLT3</i> 遺伝子 変異陽性 AML 患者 371 例(日本人 48 例を含む。)	<u>ギルテリチニブ</u>： 120mg を 1 日 1 回経口投与(28 日/サイ クル) <u>対照群(28 日/サイクル)</u>： <u>LoDAC</u> シタラビン(20mg)を 1 日 2 回 sc 又は iv を 10 日間(1～10 日目) <u>アザシチジン</u> 75mg/m² を 1 日 1 回 sc 又は iv で 7 日 間(1～7 日目) <u>MEC</u> ミトキサントロン(8mg/m²) iv を 5 日 間(1～5 日目)、エトポシド(100mg/m²) iv を 5 日間(1～5 日目)、シタラビン (1000mg/m²) iv を 5 日間(1～5 日目) <u>FLAG-IDA</u> G-CSF(300μg/m²) sc 又は iv を 5 日間 (1～5 日目)、フルダラビン(30mg/m²) iv を 5 日間(2～6 日目)、シタラビン (2000mg/m²) iv を 5 日間(2～6 日目)、 イダルビシン(10mg/m²) iv を 3 日間(2 ～4 日目)
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 (日本) 参考資料	安全性 忍容性	第Ⅰb 相 多施設共同、非盲 検、用量漸増試験	EGFR チロシン キナーゼ阻害薬 に対して獲得耐 性を有する <i>EGFR</i> 活性化 遺伝子変異陽 性 NSCLC 患者 10 例	<u>用量 1(開始用量)</u>： ギルテリチニブ 120mg を 1 日 1 回経 口投与、エルロチニブ 150mg を 1 日 1 回経口投与 <u>用量-1(減量用量)</u>： ギルテリチニブ 80mg を 1 日 1 回経 口投与、エルロチニブ 150mg を 1 日 1 回経口投与

MTD：最大耐用量

注)本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の *FLT3* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病」である。

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはギルテリチニブとして 120mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 200mg を超えないこと。」である。

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

① 国内第 I 相試験 (CL-0102) ⁷⁾

再発又は治療抵抗性の AML 患者 24 例(安全性解析対象集団：SAF)を対象に、本剤(20、40、80、120、200 及び 300mg)を 1 日 1 回経口投与(28 日/サイクル)したときの安全性及び忍容性を検討した。また、用量制限毒性(DLT)の発現状況から、本剤の最大耐用量(MTD)及び/又は次相推奨用量(RD)を検討した。DLT は、Cycle0(2 日間)及び Cycle1(28 日間)の期間中に発現した National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI-CTCAE) Grade3 以上の非血液毒性又は髄外毒性のうち、治験薬との関連性が否定できない有害事象と定義した。また、MTD は、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。

DLT 評価期間(30 日間)に 3 例 [120mg 群で 1 例(腫瘍崩壊症候群)(25.0%)、300mg 群で 2 例(血中乳酸脱水素酵素増加/失神、アミラーゼ増加/血中クレアチンホスホキナーゼ増加)(100.0%)] に DLT がみられた。Bayesian-Continual Reassessment Method(Bayesian-CRM)を用いて算出した DLT 発現率の事後平均は 120mg 群 13%、200mg 群 26%及び 300mg 群 49%であり、200mg 群の DLT 発現率の事後平均が 33%に最も近いと推定された。本剤は 200mg までの用量で、おおむね良好な忍容性を示した。DLT 評価等に基づき、日本人患者における MTD は 200mg/日に決定された。

注)SAF：治験薬を 1 回以上投与された患者を対象とした。

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはギルテリチニブとして 120mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 200mg を超えないこと。」である。

② 海外第 I / II 相臨床成績 (CL-0101：外国人データ) ⁵⁾

再発又は難治性 *FLT3* 遺伝子変異陽性 AML 患者 252 例(安全性解析対象集団：SAF)を対象に本剤(20、40、80、120、200、300 及び 450mg)を 1 日 1 回(28 日/サイクル)で連日経口投与したときの安全性及び忍容性を検討し、また本剤の最大耐用量(MTD)を検討した。

被験者を Cohort1(用量漸増コホート)に登録、又は Cohort2(用量拡大コホート)の組み入れ可能な用量の 1 つにランダムに割り付けた。Cohort1 は、最大 10 用量 ⁸⁾を検討する用量漸増コホートとして実施した。用量制限毒性(DLT)評価期間は、初回投与日(Day-2)から Cycle1(最初の 28 日間投与)までの 30 日間とし、120mg 以降の用量では、DLT が発現しなかった場合は次の用量に 3 例の被験者を組み入れ、1 例に DLT が発現した場合は同じ用量に 3 例の被験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に、1 段階下の用量を MTD とした。Cohort2 は、Cohort1 で忍容性が確認され、かつ有効性が期待できる用量での用量拡大コホートとして実施した。DLT 評価期間は、Cycle1 の初回投与日(Cycle1 の Day1)から 1 サイクルを完了するまでとし、DLT は、DLT 評価期間中に発現した NCI-CTCAE Grade3 以上の非血液毒性又は髄外毒性のうち、治験薬との関連性が否定できない有害事象と定義した。

ギルテリチニブは 300mg までの用量でおおむね良好な忍容性を示し、Cohort1 及び Cohort2 において、DLT 評価期間に 31 例 [20mg 群で 1 例(頭蓋内出血)(8.3%)、40mg 群で 1 例(中毒性ショック症候群)(7.1%)、80mg 群で 2 例(敗血症性ショック、結膜浮腫)(9.5%)、120mg 群で 7 例(下部消化管出血/血便排泄、心室細動、高ビリルビン血症、低酸素症/胸水、肝機能検査異常、腎尿細管壊死、血中乳酸脱水素酵素増加)(10.8%)、200mg 群で 15 例(トランスアミナーゼ上昇、心電図 QT 延長/低酸素症/急性前骨髄球性白血病分化症候群、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、腹痛/骨盤痛、アシドーシス/低血圧/低酸素症、浮動性めまい/筋肉痛、血便排泄、低血圧、トランスアミナーゼ上昇、腸管穿孔、ALT 増加、食欲減退/味覚異常/疲労、可逆性後白質脳症症候群、悪心)(16.7%)、300mg 群で 3 例(肺塞栓症、高血圧/AST 増加/播種性血管内凝固/胃腸出血、血中クレアチンホスホキナーゼ増加/横紋筋融解症)(18.8%)及び 450mg 群で 2 例(下痢、AST 増加)(66.7%)] に DLT がみられた。Cohort1 に登録された患者のうち、450mg/日を投与された患者 2/3 例(66.7%)に DLT(下痢 1 例、AST 増加 1 例)が認められ、MTD は 300mg/日に決定された。

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはギルテリチニブとして 120mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 200mg を超えないこと。」である。

2) QT/QTc 評価試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

<参考>

曝露量 - QTcF 間隔モデリング解析⁹⁾

健康成人における QT/QTc 評価試験は実施していないが、本剤による QT/QTc 間隔の延長作用への影響を評価するため、海外第 I / II 相試験(CL-0101)、国内第 I 相試験(CL-0102)及び国際共同第 III 相試験(CL-0301)で得られた薬物濃度及び ECG データを用いて、薬物濃度 - QTcF モデリング解析を実施した。

ギルテリチニブの曝露量が QTcF 間隔に及ぼす影響を検討する解析には、334 例(2283 件の測定値)のデータを用いた。本解析では、Emax モデルが最終モデルとして選択された。 Δ QTcF のパラメータ推定値は、切片 2.25msec(95%信頼区間: 0.0797~4.43)、Emax 14.1msec(95%信頼区間: 6.52~21.6)で、EC₅₀ は 937ng/mL(95%信頼区間: 318~1556)であった。本モデルに基づく、ギルテリチニブ 120mg 投与時の C_{max}(中央値: 282.0ng/mL)における Δ QTcF 間隔は 5.50msec(片側 95%信頼区間上限: 6.98msec)と推定された。

(3) 用量反応探索試験

1) 国内第 I 相試験 (CL-0102)⁷⁾

再発又は治療抵抗性 AML 患者を対象に本剤の安全性及び忍容性を検討すること及び用量制限毒性(DLT)の発現状況から、本剤の最大耐用量(MTD)及び/又は次相推奨用量(RD)を検討することを主要な目的とした。本剤 200mg までの用量で、おおむね良好な忍容性を示し、DLT 評価等に基づき、日本人患者における MTD は 200mg/日に決定された。

また、曝露量、有効性及び安全性のデータに基づく検討の結果、臨床的有效性が期待できる十分な薬物曝露量が得られる用量として、再発又は治療抵抗性の AML 患者を対象とした第 III 相試験の開始用量は 120mg/日が適切であると考えられた。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量漸増試験
対象	再発又は治療抵抗性 AML 患者 24 例(SAF)
主な選択基準	・ WHO 分類(2008)の定義に基づき形態学的に初発又は二次性 AML と確認され、かつ前治療である寛解導入療法に治療抵抗性の患者又は前治療で寛解到達後に再発した患者 ・ 18 歳以上の男女 ・ ECOG performance status(ECOG PS)のスコアが 2 以下の患者 ・ 抗腫瘍薬(芽球コントロールのために投与されるハイ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患者 ・ 他の治験薬及び 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患者 ・ 本剤の経口摂取が可能な患者
試験方法	単回投与期(Cycle0、2 日間)及び反復投与期(Cycle1 以降、各サイクル 28 日間)から構成された。被験者の適格性を確認後、Cycle0(Day-2)に本剤を単回投与し、投与日を含む 2 日間の観察を行った。Cycle1 以降は、ギルテリチニブ(20、40、80、120、200 及び 300mg)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反復投与した。 ・ DLT は、Cycle0(2 日間)及び Cycle1(28 日間)の期間中に発現した NCI-CTCAE Grade3 以上の非血液毒性又は髄外毒性のうち、治験薬との関連性が否定できない有害事象と定義した。 ・ DLT 評価期間は、Cycle0(単回投与期の 2 日間)及び Cycle1(反復投与期の最初の 28 日間)の 30 日間とした。 ・ MTD は、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。

V. 治療に関する項目

有効性評価項目	抗腫瘍効果：評価期間ごとに最良効果の度数を集計し、複合完全寛解(CRc)率[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)を達成した患者の割合]、奏効率[CRc 又は部分寛解(PR)を達成した患者の割合]及び寛解期間を算出した。 各有効性評価時点の効果判定結果のうち、評価期間における最良の評価(CR、CRp、CRi 又は PR)を最良効果と定義した。 治療奏効の定義は以下に示す Cheson 基準(2003)の改訂版に従った。¹⁰⁾ CR：骨髓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 $1 \times 10^9/L$ 以上かつ血小板数が $100 \times 10^9/L$ 以上であり、骨髓中の芽球数が 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(本試験では 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。 CRp：血小板数が未回復($100 \times 10^9/L$ 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。 CRi：好中球数が未回復($1 \times 10^9/L$ 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)。 PR：骨髓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)、骨髓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、総骨髓芽球数が 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。
安全性評価項目	・有害事象(DLT 評価含む)、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、眼科検査、ECOG PS
薬物動態評価項目	・血漿中薬物動態パラメータ ・尿中薬物濃度パラメータ

<結果>

有効性

効果判定

最大の解析対象集団(FAS)を用いて、用量別に有効性の解析を行った。投与終了時の最良効果では、7 例の患者が CRc(CR、CRi 又は CRp)を達成した。CRc 率は 36.8%(95%信頼区間：16.3%～61.6%)、奏効率は 47.4%(95%信頼区間：24.4%～71.1%)であった。80mg 以上の用量群では、CRc 率及び奏効率が 200mg 群で最も高く、投与終了時の CRc 率及び奏効率はともに 57.1%(95%信頼区間：18.4%～90.1%)であった。FLT3 遺伝子変異陽性患者 5 例のうち、投与終了までに 3 例が CRc を達成した。CRc 率は 60.0%(95%信頼区間：14.7%～94.7%)、奏効率は 80.0%(95%信頼区間：28.4%～99.5%)であった。

注)FAS：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 項目でも評価されている患者を対象とした。

寛解期間

FAS を用いて、寛解期間を算出した。全用量群での CRc 期間は 28 日から 116 日であり、中央値は 86.5 日(95%信頼区間：28.0 日～116.0 日)であった。PR を加えた奏効期間は 28 日から 139 日であり、中央値は 113.5 日(95%信頼区間：28.0 日～139.0 日)であった。200mg 群では、CRc 期間及び奏効期間の中央値はともに、63.0 日(95%信頼区間：28.0 日～116.0 日)であった。

安全性

治験薬を投与された患者全例が有害事象を発現し、91.7%(22/24 例)の患者で副作用が報告された。本試験期間中に、80mg 群の 1 例(4.2%)が死亡した。重篤な有害事象は 7 例(29.2%)の患者でみられ、200mg 群で 5 例に発現した。重篤な有害事象を発現した 7 例のうち、4 例で治験薬との関連性が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 6 例(25.0%)の患者にみられ、200mg 群及び 300mg 群ではそれぞれ 2 例に発現した。投与中止に至った有害事象を発現した 6 例のうち、5 例で治験薬との関連性が否定されなかった。NCI-CTCAE Grade3 以上の有害事象は 16 例(66.7%)、治験薬との関連性が否定できない NCI-CTCAE Grade3 以上の有害事象は 9 例(37.5%)の患者にみられた。

治験薬を投与された患者の 20%以上に発現した有害事象は、肝機能異常(37.5%、9/24 例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加(37.5%、9/24 例)、血中乳酸脱水素酵素増加(33.3%、8/24 例)、下痢(29.2%、7/24 例)、発熱(29.2%、7/24 例)、発熱性好中球減少症(20.8%、5/24 例)、口内炎(20.8%、5/24 例)、腎機能障害(20.8%、5/24 例)及び高血圧(20.8%、5/24 例)であった。これらの有害事象のうち、肝機能異常、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び下痢は、用量の増加に伴って発現割合が増加する傾向がみられた。有害事象の多くは治験薬との関連性が否定されなかった。

V. 治療に関する項目

重篤な有害事象は 29.2%(7/24 例)の患者でみられた。2 例以上に発現した重篤な有害事象は硬膜下血腫(8.3%、2/24 例)であった。重篤な有害事象の多くは治験薬との関連性が否定されなかった。

DLT 評価期間(30 日間)に 3 例 [120mg 群 4 例中 1 例(25.0%)(腫瘍崩壊症候群)、300mg 群 2 例中 2 例(100.0%)(血中乳酸脱水素酵素増加及び失神 1 例、アミラーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例)] に DLT(NCI-CTCAE Grade3 以上の非血液毒性又は髄外毒性のうち、治験薬との関連が否定できない有害事象)がみられた。Bayesian-CRM を用いて算出した DLT 発現率の事後平均は 120mg 群 13%、200mg 群 26%及び 300mg 群 49%であり、200mg 群の DLT 発現率の事後平均が 33%に最も近いと推定された。DLT 評価等に基づき、日本人患者における MTD は 200mg/日に決定された。

薬物動態

本剤の 20mg/日から 300mg/日の用量範囲で、再発又は治療抵抗性 AML の患者におけるギルテリチニブの薬物動態を検討した。単回投与及び反復投与後の T_{max} の中央値は 3～7 時間であった。反復投与後の蓄積率(Rac)(反復投与時と単回投与時の AUC₂₄ の比)は最大で約 8 倍程度であり、Rac 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。また、ギルテリチニブの平均尿中未変化体排泄率(Ae₄₈%又は Ae_∞%)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¹⁾。C_{max} 及び AUC を評価変数として、単回投与(Day-2)及び反復投与後(Cycle1 の Day28)の用量比例性についてパワーモデルを用いて検討した。ギルテリチニブの曝露量はおおむね用量比例的に増加することが示された。

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはギルテリチニブとして 120mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 200mg を超えないこと。」である。

2) 海外第 I / II 相臨床成績 (CL-0101 : 外国人データ)⁵⁾

本剤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本剤の最大耐用量(MTD)を決定することを主要な目的とした。

本剤は 300mg までの用量でおおむね良好な忍容性を示し、MTD は 300mg/日に決定された。

また、曝露量、有効性及び安全性のデータに基づく検討の結果、臨床的有效性が期待できる十分な薬物曝露量が得られる用量として、再発又は治療抵抗性の AML 患者を対象とした第Ⅲ相試験の開始用量は 120mg/日が適当と考えられた。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量漸増試験
対象	再発又は治療抵抗性 AML 患者 252 例(SAF)
主な選択基準	・ WHO 分類(2008)の定義に基づき形態学的に初発又は二次性 AML と確認され、かつ 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 ・ 18 歳以上の妊娠の可能性がない女性 ・ 18 歳以上の男性(女性パートナーに妊娠の可能性がある場合は効果的な避妊法 2 種類を使用することとした) ・ ECOG PS のスコアが 2 以下の患者 ・ 抗腫瘍薬(芽球コントロールのために投与されるハイ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患者 ・ 他の治験薬又は抗腫瘍薬以外の薬剤の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患者 ・ 本剤の経口摂取が可能な患者
試験方法	適格性を確認後、被験者を Cohort1(用量漸増コホート)に登録、又は Cohort2(用量拡大コホート)の組み入れ可能な用量の 1 つにランダムに割り付けた。用量拡大する用量レベルには、Cohort1 及び Cohort2 を併せて、少なくとも 10 例の FLT3 遺伝子変異陽性(ITD 又は TKD 点変異)患者を組み入れることとした。 被験者は、28 日を 1 サイクルとして、ギルテリチニブを連日経口投与され、中止基準のいずれかに該当するまで又は [CL-0109 試験] に移行するまで投与を継続した。

V. 治療に関する項目

試験方法 (つづき)	ギルテリチニブの開始用量は 20mg/日とし、次用量への移行は、NCI-CTCAE Grade2 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。なお、DLT 発現率の推定には、Bayesian logistic regression model を用いた。 <u>Cohort1</u> Cohort1 は、最大 10 用量(20mg～600mg)を検討する用量漸増コホートとして実施した。DLT 評価期間は、初回投与日(Day-2)から Cycle1(最初の 28 日間投与)までの 30 日間とした。開始用量の 20mg に 1 例を組み入れ、DLT がみられなかった場合は、次の被験者を 2 倍量の用量(40mg)に組み入れることとした。20mg、40mg 及び 80mg の 3 用量の検討ではこの用量漸増方法を適用し、DLT が発現する又は治験薬との関連性が否定できない NCI-CTCAE Grade2 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。DLT が発現又は治験薬との関連性が否定できない NCI-CTCAE Grade2 の有害事象が 2 例に発現した時点で 2 倍量での漸増を終了し、modified 3+3 デザインを用いることとした。120mg 以降の用量では 3+3 デザインを適用し、各用量に 3 例の被験者を組み入れた。DLT が発現しなかった場合は次の用量に 3 例の被験者を組み入れ、1 例に DLT が発現した場合は同じ用量に 3 例の被験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に、1 段階下の用量を MTD とした。 <u>Cohort2</u> Cohort2 は、Cohort1 で忍容性が確認され、かつ有効性が期待できる用量での用量拡大コホートとして実施した。DLT 評価期間は、Cycle1 の初回投与日(Cycle1Day1)から 1 サイクルを完了するまでとした。用量拡大する用量レベルは、以下のように決定した。 ・ Cohort1(用量漸増コホート)のいずれかの用量で、1 例の被験者で完全寛解(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、当該用量には最低 3 例の被験者を組み入れることとした。次用量への移行が決定された後(すなわち、0/3 例又は 1/6 例に DLT が発現)、当該用量は用量拡大され、更に 17 例の被験者を組み入れた。以降の全ての用量は、次用量への移行が決定した後に用量拡大された。なお、Cohort2 で 2 つ以上の組み入れ可能な用量が存在する場合、被験者はいずれかの用量にランダムに割り付けられた。 ・ Cohort1 で複合完全寛解(CRc)(CR、CRp 又は CRi)がみられなかった用量においても、3 例以上の被験者の血中阻害活性測定(PIA)による FLT3 リン酸化率(中央値)が 90%以上減少した場合には、当該用量及びそれ以降の用量は、次用量への移行が決定した後(0/3 例又は 1/6 例に DLT が発現)に用量拡大されることとした。 Cohort1 で忍容性が確認された 120mg 以上の用量レベルには、用量漸増コホート及び用量拡大コホートでみられた有効性所見に基づいて、更に被験者を追加することを可能とした。追加で用量拡大する用量レベルには、Cohort1 及び Cohort2 を併せて、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。 <u>増量及び減量の規定</u> ・ 減量：用量漸増コホート(Cohort1)では Cycle1 終了後、用量拡大コホート(Cohort2)ではどのサイクルにおいても、ギルテリチニブの減量を可能とした。用量漸増コホート(Cycle1)での減量は、臨床的有用性がみられ、medical monitor との検討の結果必要とされた場合に限り可能とした。減量は 1 段階ずつ行い、減量可能な用量が存在しない場合は治験薬の投与を中止することとした。 ・ 増量：用量漸増コホート(Cohort1)では、20mg 又は 40mg の被験者が 1 サイクル終了時点で、CRc(CR、CRp 又は CRi)を達成せず、かつ DLT がみられなかった場合に、1 段階上の用量へ増量可能とした。用量拡大コホート(Cohort2)では、CRc を達成しなかった被験者は、次用量の用量拡大コホートが開始されている場合に限り、増量を可能とした。 DLT は、DLT 評価期間中に発現した NCI-CTCAE Grade3 以上の非血液毒性又は髄外毒性のうち、治験薬との関連性が否定できない有害事象と定義した。
-----------------------	--

V. 治療に関する項目

有効性評価項目	・抗腫瘍効果：CR 率、CRc(CR、CRi 又は CRp)率及び奏効(CRc 又は PR)率 ・寛解持続期間 ・無病生存期間 ・全生存期間(OS) ・無イベント生存期間(EFS) ・無白血病生存期間(LFS)
安全性評価項目	・有害事象(DLT 評価含む)、臨床検査、バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図
薬物動態評価項目	・ギルテリチニブ、ミダゾラム及びセファレキシンの薬物動態パラメータ

<結果>

有効性

効果判定(最良総合効果)

FAS を主要な解析対象集団、治験実施計画書に適合した対象集団(PPS)を副次解析対象集団として用いた。また、各評価項目について、施設判定及び施設データで補完した中央判定(derived response^{注1)})によるサブグループ解析を *FLT3* 遺伝子変異の有無別に実施した。

なお、増量又は減量前の初回投与時の用量に基づいて結果を提示した。

FLT3 遺伝子変異陽性(施設判定)患者の投与終了時の derived response では、71 例の患者が CRc(CR、CRi 又は CRp)を達成した。CRc 率は 37.2%(95%信頼区間：30.3%～44.4%)、奏効(CRc 又は PR)率は 48.7%(95%信頼区間：41.4%～56.0%)であった。80mg 以上の用量群の *FLT3* 遺伝子変異陽性患者では、投与終了時の CRc 率は 41.4%であり、さらに PR が 10.7%にみられた。

FLT3 遺伝子変異陰性(施設判定)患者では、CRc 率は 8.6%(95%信頼区間：2.9%～19.0%)、奏効率は 12.1%(95%信頼区間：5.0%～23.3%)であった。

CR、CRh 及び CR/CRh 率を用量群ごとに評価した。80、120、200 及び 300mg 群での *FLT3* 遺伝子変異陽性(施設判定)患者の CR 率は、16.7%、12.5%、11.2%及び 10.0%であった。*FLT3* 遺伝子変異陽性(施設判定)患者全体での CR 率は 10.5%であった。80、120、200 及び 300mg 群での *FLT3* 遺伝子変異陽性(施設判定)患者の CRh 率は、それぞれ 8.3%、10.7%、7.9%及び 20.0%であった。*FLT3* 遺伝子変異陽性(施設判定)患者全体での CRh 率は 8.9%、CR/CRh 率は 19.4%であった。80、120、200 及び 300mg 群では、CR/CRh 率はそれぞれ 25.0%、23.2%、19.1%及び 30.0%であった。

寛解持続期間

80mg 以上の用量群において、*FLT3* 遺伝子変異陽性(施設判定)患者の CRc 期間の中央値は 148.0 日、PR を加えた奏効期間の中央値は 147.0 日であった。わずかではあるが、80mg から 200mg 群まで、用量の増加に伴って奏効期間が延長する傾向がみられた。derived response による *FLT3* 遺伝子変異陽性患者においても、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。

全生存期間(OS^{注2)})

80mg 以上の用量群において、*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 日であった。生存率は、8 週 85.7%、26 週 56.3%、52 週 25.4%と推定された。80mg 以上の用量群の *FLT3* 遺伝子変異陽性患者 169 例のうち、135 例(79.9%)にイベントが発生し、34 例(20.1%)は打ち切りとなった。*FLT3* 遺伝子変異陰性患者の OS の推定中央値は 119 日であり(58 例のうち、56 例でイベントが発生し、2 例が打ち切りとなった)、生存率は 8 週 67.2%、26 週 30.3%、52 週 3.6%であった。

FLT3 遺伝子変異の有無(施設判定)別に用量群ごとの OS を Kaplan-Meier 法により解析した。その結果、*FLT3* 遺伝子変異陰性患者では、ギルテリチニブの用量と OS の傾向に用量依存性はみられず、これは最良総合効果の結果とも一致していた。一方で、*FLT3* 遺伝子変異陽性患者では、40mg 以上の用量群と比較して、20mg 群では OS が不良となる傾向がみられた。450mg 群で OS の評価が可能な患者は 2 例と少なかった。全体的に 120mg 群の OS が最も良好な傾向を示し、次いで 200 及び 80mg 群、続いて 300mg 群の順であった。80mg 以上の用量群において、*FLT3* 遺伝子変異陽性患者では、奏効がみられなかった患者よりも、CRc 又は PR を達成した患者の方が生存期間が長かった。同様に、*FLT3* 遺伝子変異陽性患者では、二次治療以降の患者と比較して、初回再発患者はより良好な OS を示した。

V. 治療に関する項目

無イベント生存期間(EFS^{注3)})及び無白血病生存期間(LFS^{注4)})

80、120 及び 200mg の用量において、*FLT3* 遺伝子変異陽性(施設判定)患者の derived response を用いた Kaplan-Meier 法による EFS の推定中央値は 93.5 日から 121.0 日であった。これらの用量における無イベント率は、8 週 78.5%～91.7%、26 週 16.7%～33.8%であった。

80、120 及び 200mg の用量において、*FLT3* 遺伝子変異陽性(施設判定)患者の derived response を用いた Kaplan-Meier 法による LFS の推定中央値は 98.0 日から 146.0 日であった。これらの用量における無白血病率は、8 週 65.9%～80.2%、26 週 33.8%～42.5%であった。

注 1)derived response：施設判定及び施設データで補完した中央判定

注 2)OS(overall survival)：初回投与日から死因を問わない全ての死亡が確認された日までの期間

注 3)EFS(event-free survival)：初回投与日から再発(CR、CRp 及び CRi 後の再発を含む)、治療不成功又は死亡が確認された日までの期間

注 4)LFS(leukemia-free survival)：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

安全性

治験薬を投与された患者の 98.8%(249/252 例)に有害事象が発現し、副作用は治験薬を投与された患者の 75.0%(189/252 例)にみられ、20mg 群 58.8%(10/17 例)、40mg 群 50.0%(8/16 例)、80mg 群 75.0%(18/24 例)、120mg 群 79.7%(55/69 例)、200mg 群 77.7%(80/103 例)、300mg 群 75.0%(15/20 例)及び 450mg 群 100%(3/3 例)であった。データカットオフ時点で、105 例に死亡に至った有害事象が報告され、その多くは原疾患の病勢進行に関連するものであった。治験担当医師により、6 例の死亡がギルテリチニブ投与と関連あるかもしれない、1 例の死亡がたぶん関連ありと判断された。7 例の死亡は、ギルテリチニブの最終投与から 28 日以上経過した後に発生した。

重篤な有害事象は 210 例(83.3%)の患者でみられ、78 例(31.0%)で治験薬との関連性が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 34.9%(88/252 例)の患者にみられた。NCI-CTCAE Grade3 以上の有害事象は 90.9%(229/252 例)の患者にみられた。

DLT 評価期間に 31 例[20mg 群で 1 例(頭蓋内出血)(8.3%)、40mg 群で 1 例(中毒性ショック症候群)(7.1%)、80mg 群で 2 例(敗血症性ショック、結膜浮腫)(9.5%)、120mg 群で 7 例(下部消化管出血/血便排泄、心室細動、高ビリルビン血症、低酸素症/胸水、肝機能検査異常、腎尿細管壊死、血中乳酸脱水素酵素増加)(10.8%)、200mg 群で 15 例(トランスアミナーゼ上昇、心電図 QT 延長/低酸素症/急性前骨髄球性白血病分化症候群、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、腹痛/骨盤痛、アシドーシス/低血圧/低酸素症、浮動性めまい/筋肉痛、血便排泄、低血圧、トランスアミナーゼ上昇、腸管穿孔、ALT 増加、食欲減退/味覚異常/疲労、可逆性後白質脳症症候群、悪心)(16.7%)、300mg 群で 3 例(肺塞栓症、高血圧/AST 増加/播種性血管内凝固/胃腸出血、血中クレアチンホスホキナーゼ増加/横紋筋融解症)(18.8%)及び 450mg 群で 2 例(下痢、AST 増加)(66.7%)] に DLT がみられた。450mg/日を投与された患者 2/3 例(66.7%)に DLT(下痢 1 例、AST 増加 1 例)が認められ、MTD は 300mg/日とされた。

薬物動態

ギルテリチニブの薬物動態

20～450mg/日の用量範囲で、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薬物動態を検討した。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。次相の推奨用量である 120mg では、反復投与後の C_{max} は 282ng/mL、AUC₂₄ は 6180ng・h/mL であった。反復投与後の蓄積率(Rac)(反復投与時と単回投与時の AUC₂₄ の比)は最大 10 倍程度であり、Rac 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。

C_{max} 及び AUC₂₄ を評価変数として、単回投与(Day-2)及び反復投与後(Cycle1 の Day15)の用量比例性について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正の相関を示し、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比例的に増加することが示された。

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはギルテリチニブとして 120mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 200mg を超えないこと。」である。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第Ⅲ相試験 (CL-0301 : 外国人及び日本人データ) ^{12~14)}

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、全生存期間(OS) を指標として、サルベージ化学療法に対する本剤の有効性を検討すること及び完全寛解/部分的血液学的回復を伴う完全寛解(CR/CRh)率を指標として、ギルテリチニブの有効性を検討することを主要な目的とした。ただし、1 回目の中間解析では主要目的のうち本剤群の CR/CRh 率に関する評価のみを実施した。

日本人 48 例(本剤群 33 例、サルベージ化学療法群 15 例)を含む ITT 解析対象集団 371 例(本剤群 247 例、サルベージ化学療法群 124 例)における最終解析(解析イベント数 261 イベント)の結果、本剤群の OS の中央値(95%信頼区間)は 9.3 カ月(7.7 カ月~10.7 カ月)であり、サルベージ化学療法群 [5.6 カ月(4.7 カ月~7.3 カ月)] と比較して長かった [ハザード比(HR)(95%信頼区間) : 0.637(0.490~0.830)、 $p=0.0004$ (層別 log-rank 検定)]。

日本人 18 例を含む奏効解析対象集団(無作為化後、本剤の初回投与後 112 日を経過した又は投与を受けなかった患者 : RAS)における中間解析の結果、本剤の CR/CRh 率は 28.2%(40/142 例)であった(95%信頼区間 : 20.9%~36.3%)。また、CR 率は 19.0%(27/142 例、95%信頼区間 : 12.9%~26.4%)、CRh 率は 9.2%(13/142 例、95%信頼区間 : 5.0%~15.1%)であった。

注)ITT : ランダム化された患者を対象とした。

HR : 層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出した。

RAS : ギルテリチニブ初回投与後 112 日以上経過した患者又はランダム化されたが未服薬の患者を対象とした。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化、実薬対照比較試験
対象	初回再発又は初回治療抵抗性 AML 患者 371 例(組み入れ数)
主な選択基準	・ WHO 分類(2008)の定義に基づき AML 又は骨髄異形成症候群続発性 AML と診断された患者 ・ 初回治療に抵抗性又は初回治療後に再発し、かつ骨髄又は全血にて <i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性の患者 (<i>FLT3</i> 遺伝子変異検査にはリユーコストラット CDx <i>FLT3</i> 変異検査が使用された。) ・ 妊娠の可能性がない成人女性 ・ 成人男性(女性パートナーに妊娠の可能性がある場合はバリア法に加えて、各地域で認められた基準に基づく非常に効果的な避妊法を使用することとした) ・ ECOG PS のスコアが 2 以下の患者 ・ 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 ・ 本剤の経口摂取が可能な患者
試験方法	適格性を確認後、患者をギルテリチニブ又はサルベージ化学療法に 2 : 1 の割合でランダムに割り付けた。 <u>ギルテリチニブ群 :</u> 空腹時に 1 日 1 回、28 日のサイクルで連日経口投与した。1 日用量 120mg を可能な限り同じ時刻に水とともに服用することとした。中止基準に該当するまで、ギルテリチニブの投与を継続することとした。ドナーが特定され奏効が得られた患者については、各実施医療機関の基準に従って造血幹細胞移植(HSCT)を受ける場合には、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。 <u>対照群 :</u> 治験担当医師は各患者のサルベージ化学療法を以下のレジメンから選択し、実施医療機関の化学療法製剤の調製及び投与方法に関するガイドラインに従い、28 日サイクルで実施することとした。 ・ LoDAC : シタラビン 20mg を、1 日 2 回、皮下又は静脈内注射で 10 日間(Day1~10)投与 ・ アザシチジン : アザシチジン 75mg/m² を 1 日 1 回、皮下又は静脈内注射で 7 日間(Day1~7)投与。Cycle1 後に用量減量が必要な場合は、実施医療機関のガイドラインに従うこととした ・ MEC 寛解導入化学療法 : ミトキサントロン 8mg/m²/日を静脈内注射で 5 日間(Day1~5)投与 エトポシド 100mg/m²/日を静脈内注射で 5 日間(Day1~5)投与 シタラビン 1000mg/m²/日を静脈内注射で 5 日間(Day1~5)投与

V. 治療に関する項目

試験方法 (つづき)	・ FLAG-IDA 寛解導入化学療法： G-CSF300μg/m²/日を皮下又は静脈内注射で 5 日間(Day1～5)投与。化学療法完了後、好中球絶対数が $0.5 \times 10^9/L$ を超えるまで G-CSF を皮下/静脈内注射で追加投与することが推奨される。 フルダラビン 30mg/m²/日を静脈内注射で 5 日間(Day2～6)投与 シタラビン 2000mg/m²/日を静脈内注射で 5 日間(Day2～6)投与 イダルビシン 10mg/m²/日を静脈内注射で 3 日間(Day2～4)投与 LoDAC 又はアザシチジンを投与された患者は、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 を投与された患者は、Cycle1 終了後 Day15 以降の時点で、実施医療機関のガイドラインに従い抗腫瘍効果を評価した。骨髄細胞密度 20%以上かつ骨髄芽球が 50%以上減少している場合、同じ化学療法の Cycle2 を実施できることとした。骨髄細胞密度が 5%～20%の場合は、次治療サイクルを実施すべきか、回復するまで観察すべきかを治験担当医師が判断した。骨髄細胞密度 5%以下であれば、回復するまで観察した。CR、CRi 又は CRp を達成した患者は、治験担当医師の判断により化学療法の Cycle2 を実施できることとした。無奏効(NR)又は病勢進行が認められた患者は、Cycle1 実施後に治験薬投与を中止した。
有効性評価項目	<u>主要評価項目</u> ・ OS ・ CR/CRh 率 <u>主要副次評価項目</u> ・ EFS ・ CR 率 <u>副次評価項目</u> ・ LFS ・ 寛解持続期間 ・ CRh 率 ・ CRc(CR+CRi+CRp)率 ・ 輸血非依存移行割合及び輸血非依存継続割合 ・ 移植割合 ・ 簡易倦怠感尺度(BFI)
安全性評価項目	・ 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、眼科検査、ECOG PS
薬物動態評価項目	・ ギルテリチニブ及び代謝物の血漿中濃度

<結果>

有効性

主要評価項目

OS

ITT 解析対象集団を対象とした最終解析において、本剤群の OS の中央値は 9.3 カ月であり、サルベージ化学療法群での OS の中央値は 5.6 カ月であった(HR：0.637；95%信頼区間：0.490～0.830；片側 P 値：0.0004、層別 log-rank 検定)。6 カ月及び 12 カ月時点の生存率は、サルベージ化学療法群と比較して、本剤群の方が高かった(6 カ月生存率:本剤 65.5%、サルベージ化学療法 48.9%;12 カ月生存率:本剤 37.1%、サルベージ化学療法 16.7%)。

HSCT で打ち切りとしたときの OS についての感度分析では、本剤群の OS の中央値は 8.3 カ月で、サルベージ化学療法群の OS の中央値は 5.3 カ月であった(HR：0.575；95%信頼区間：0.434～0.762；片側 P 値：<0.0001、層別 log-rank 検定)。HSCT で打ち切りとしたときの生存率は本剤群がサルベージ化学療法群に比べて、12 カ月で高かった(本剤 30.5%、サルベージ化学療法 8.7%)。

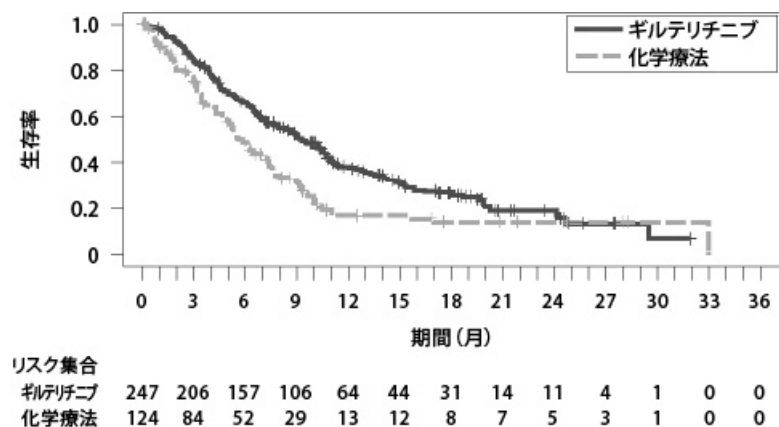
新たな白血病治療を開始した時点で打ち切りとした場合及び FAS で実施した感度分析においても、OS の中央値は本剤群でサルベージ化学療法群に比べて長かった。OS への治療効果はほとんどのサブグループ解析でも同様の結果であった。

OS の中央値は、本剤群のうち 200mg に増量した患者で 8.9 カ月、80mg に減量した患者では 10.8 カ月、120mg で維持した患者で 8.9 カ月であり、増減量の有無によらず、OS の中央値は同様であった。6 カ月生存率は、本剤群のうち 200mg に増量された患者で 69.9%、80mg に減量された患者で 69.0%、120mg

V. 治療に関する項目

で維持された患者で 61.3%であった。12 カ月生存率は本剤群のうち 200mg に増量された患者で 33.3%、80mg に減量された患者で 44.4%、120mg で維持された患者で 36.2%で、増減量の有無によらず、生存率は類似していた。

注)FAS：ランダム化され、中央判定により *FLT3* 遺伝子変異陽性であった患者を対象とした。



国際共同第Ⅲ相試験における OS の Kaplan-Meier 曲線

CR/CRh 率

第 1 回中間解析では、RAS 及び修正奏効解析対象集団(mRAS)を解析対象集団として、ギルテリチニブ群の CR/CRh 率のみを解析した。二項分布を用いて CR/CRh 率の両側 95%信頼区間を算出し、その下限を CR/CRh 率のベンチマークである 12%¹⁵⁾と比較した。

第 1 回中間解析において、RAS の 142 例のうち、27 例(19.0%、95%信頼区間：12.9%~26.4%)が最良総合効果として CR を達成し、13 例(9.2%、95%信頼区間：5.0%~15.1%)が最良総合効果として CRh を達成したため、CR/CRh 率は 28.2%(40/142 例)(95%信頼区間：20.9%~36.3%)となった。CR/CRh 率の 95%信頼区間下限は 20.9%であり、あらかじめ定めた良好なアウトカムの閾値である 12%を上回った。なお、奏効率の 95%信頼区間は正確な信頼区間を算出した。

感度分析として、1 回以上ギルテリチニブを投与された患者集団(ベースライン後の有効性評価を行っていない RAS の患者は除く)、ベースライン後の 1 時点以上で骨髄評価が得られた患者集団、並びに mRAS に含まれた患者集団について解析を行った結果、いずれの患者集団の CR/CRh 率も有効性の主要な解析対象集団である RAS と同様であった。更に、Cycle4 までに CR 又は CRh を達成した患者集団の CR/CRh 率は 21.8%(95%信頼区間：15.3%~29.5%)、HSCT の前に CR 又は CRh を達成した患者集団では 22.5%(95%信頼区間：16.0%~30.3%)であった。いずれの感度分析においても、CR/CRh 率の 95%信頼区間下限はあらかじめ定めた良好なアウトカムの閾値である 12%を上回っていた。

なお、サルベージ化学療法群(解析対象例数：73 例、日本人 4 例を含む)の CR/CRh 率は、13.7%(10/73 例、95%信頼区間：6.8%~23.8% [CR 率：9.6%(7/73 例)、CRh 率：4.1%(3/73 例)])であった。

注)mRAS：RAS 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、試験に組み入れられた。
- ・別の治療又は誤った用量で投与された。
- ・治験実施計画書で禁止されている併用薬又は抗白血病薬を投与された。
- ・評価可能なベースライン後の効果判定がない。
- ・ランダム化されたが治験薬を投与されていない。
- ・ベースラインの中央判定で *FLT3* 遺伝子変異なし。
- ・ベースラインに活動性再発なし。

V. 治療に関する項目

CR/CRh 持続期間

第1回中間解析において、CR/CRh を達成した40例(28.2%)では、CR/CRh 持続期間の中央値は148日(95%信頼区間：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 持続期間及びCRh 持続期間の中央値はそれぞれ421日(95%信頼区間：134.0日～推定不能)及び122日(95%信頼区間：31.0日～252.0日)であった。

データカットオフ時点でCR又はCRhが持続している患者及び投与を中止した患者(死亡又は追跡不能による)は解析で打ち切りとしたため、打ち切りの患者の割合が高くなった[24例(60.0%)]。打ち切り例24例のうち、5例は死亡又は追跡不能であり、19例はCR又はCRhが持続していた。

CR/CRh までの期間

第1回中間解析において、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。初回CRまでの期間の中央値(114日)と初回CRhまでの期間の中央値(111日)は同程度であった。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。最良CRまでの期間の中央値(140日)は、最良CRhまでの期間の中央値(111日)よりも数値的に長かった。

主要副次評価項目

EFS

最終解析時のITTにおいて、EFSの中央値は本剤群で2.8カ月、サルベージ化学療法群で0.7カ月であり、本剤投与群で良好な傾向がみられた(HR：0.793；95%信頼区間：0.577～1.089；片側P値：0.0415、層別log-rank検定)。EFSの中央値は、全ての感度分析においてサルベージ化学療法群と比べて本剤群で長くなる傾向がみられ、ほぼ全てのサブグループ解析においてEFSは一貫した結果であった。EFSのイベントの定義として、CRcの未達成(ランダム化をイベント日とする)、再発、死因を問わない死亡に加えて、長期追跡調査中に報告されたこれらのイベント及び新規白血病治療の開始を含めた修正EFSの解析では、EFSに対する治療期間の中央値の改善がみられた(本剤群2.3カ月、サルベージ化学療法群0.7カ月)(HR：0.499；95%信頼区間：0.387～0.643；片側P値：<0.0001、層別log-rank検定)。

CR 率

最終解析時のITTにおいて、本剤群247例のうち52例(21.1%、95%信頼区間：16.1%～26.7%)、サルベージ化学療法群124例のうち13例(10.5%、95%信頼区間：5.7%～17.3%)がCRを達成した。本剤群及びサルベージ化学療法群のCR率の差は10.6%(95%信頼区間：2.8%～18.4%；名目片側P値：0.0053、Cochran-Mantel-Haenszel検定)であった。CR率の結果はほぼ全てのサブグループ解析で同様であった。本剤群のCR期間の中央値は14.8カ月であった。

副次評価項目

CRc 率

最終解析時のITTにおいて、本剤群247例のうち134例(54.3%、95%信頼区間：47.8%～60.6%)、サルベージ化学療法群124例のうち27例(21.8%、95%信頼区間：14.9%～30.1%)がCRcを達成した。

CRh 率

最終解析時のITTにおいて、本剤群247例のうち32例(13.0%)、サルベージ化学療法群124例のうち6例(4.8%)がCRhを達成した。

輸血非依存移行割合及び輸血非依存継続割合

ベースライン期間(初回投与28日前から初回投与28日後までの期間と定義、投与期間が28日未満の患者は初回投与28日前から投与終了までの期間と定義)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と分類し、それ以外の患者をベースライン輸血依存と分類した。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と分類した。

ベースライン輸血依存であった197例の患者のうち、68例(34.5%)の患者は本剤投与中に輸血非依存となった。輸血非依存移行割合は34.5%(95%信頼区間：27.9%～41.6%)であった。ベースライン輸血非依存と分類した49例のうち、29例(59.2%)は本剤投与中に輸血非依存の状態が持続していた。輸血非依存継続割合は59.2%(95%信頼区間：44.2%～73.0%)であった。

V. 治療に関する項目

移植割合

移植割合(同意取得後に HSCT を受けた患者の割合)は本剤群で 25.5%(63/247 例)、サルベージ化学療法群で 15.3%(19/124 例)であった。本剤群とサルベージ化学療法群での移植割合の群間差は 10.2%(95%信頼区間：1.2%～19.1%；P 値：0.0333)であった。

安全性

SAF を用いて、安全性に関する解析を行った。

最終解析時点で、治験薬を投与された患者の 353 例(99.4%)に有害事象が発現し、277 例(78.0%)の患者で副作用が報告された。

本剤群で最もよくみられた有害事象は貧血(47.2%)で、次いで発熱性好中球減少症(46.7%)及び発熱(42.7%)であった。本剤群で最もよくみられた NCI-CTCAE Grade3 以上の有害事象は発熱性好中球減少症(45.9%)で、次いで貧血(40.7%)であった。本剤群で最もよくみられた副作用は ALT 増加(29.7%)で、次いで AST 増加(28.0%)、貧血(23.2%)及び発熱性好中球減少症(15.9%)であった。本剤群で最もよくみられた NCI-CTCAE Grade3 以上の副作用は貧血(19.5%)で、次いで発熱性好中球減少症(15.4%)であった。サルベージ化学療法群で最もよくみられた有害事象は発熱性好中球減少症(36.7%)で、次いで貧血(34.9%)、悪心(33.0%)、低カリウム血症(31.2%)、発熱及び下痢(各 29.4%)であった。サルベージ化学療法群で最もよくみられた NCI-CTCAE Grade3 以上の有害事象は発熱性好中球減少症(36.7%)で、次いで貧血(30.3%)であった。サルベージ化学療法群で最もよくみられた副作用は貧血及び悪心(各 22.9%)で、次いで発熱性好中球減少症(18.3%)であった。サルベージ化学療法群で最もよくみられた NCI-CTCAE Grade3 以上の副作用は貧血(19.3%)で、次いで発熱性好中球減少症(18.3%)であった。

251 例(70.7%)の死亡が報告され、そのうち 87 例(24.5%)に死亡に至った有害事象が報告された。本剤群では、71 例(28.9%)の患者に死亡に至った有害事象が報告された。そのうち、10 例(4.1%)の患者は治験薬との関連性が否定されなかった。治験薬との関連性が否定されなかった死亡に至った有害事象は、肺炎 3 例、敗血症性ショック 2 例、大腸穿孔 2 例、敗血症 1 例、呼吸不全 1 例、脳出血 1 例、うっ血性心不全 1 例、蜂巣炎 1 例、意識レベルの低下 1 例及び腸管虚血 1 例であった。これらにはいずれも本剤の投与以外に事象を説明し得る要因が存在していた。サルベージ化学療法群では 16 例(14.7%)の死亡に至った有害事象が報告された。

本剤群において、重篤な副作用は 88 例(35.8%)の患者にみられた。最もよくみられた重篤な副作用は発熱性好中球減少症(9.3%)で、次いで ALT 増加(4.5%)であった。投与中止に至った副作用は 27 例(11.0%)の患者にみられた。

最終解析時点で、本剤群及びサルベージ化学療法群のほぼ全ての患者でベースラインの QTcF が 450msec 以下であった(本剤 241 例 [98.0%]、サルベージ化学療法 105 例 [96.3%])。ベースラインの QTcF が 500msec を超えた患者はいなかった。本剤投与後に、QTcF が 450msec を超え 480msec 以下であった患者は 69 例(28.3%)、QTcF が 480msec を超え 500msec 以下であった患者は 8 例(3.3%)、QTcF が 500msec を超えた患者は 1 例(0.4%)であった。サルベージ化学療法後に、QTcF が 450msec を超え 480msec 以下であった患者は 8 例(7.9%)、QTcF が 480msec を超え 500msec 以下であった患者及び QTcF が 500msec を超えた患者はいなかった。本剤群で、17 例の患者に心電図 QT 延長の有害事象がみられた。このうち、4 例が NCI-CTCAE Grade3 以上であり、12 例は本剤との関連性が否定されなかった。1 例は NCI-CTCAE Grade3 以上であり、本剤との関連性が否定されなかった。本剤群で、QT 延長の有害事象による投与の中止はみられなかった。QT 延長と明らかに関連のある不整脈はみられなかった。

最終解析時点で、本剤群で最も多く(≥10%)みられた NCI-CTCAE Grade3 又は 4 の臨床検査項目は、低リン酸血症(33 例、13.4%)で、次いで ALT 増加(31 例、12.6%)、低ナトリウム血症(30 例、12.2%)、高血糖(29 例、11.8%)及び AST 増加(25 例、10.2%)であった。サルベージ化学療法群で最も多く(≥10%)みられた NCI-CTCAE Grade3 又は 4 の臨床検査項目は低カリウム血症(17 例、15.6%)、低リン酸血症(13 例、11.9%)及び高血糖(13 例、11.9%)であった。

本剤群で、臨床的に重要と考えられる血圧の変化は、収縮期血圧で 9 例(3.7%)及び拡張期血圧で 5 例(2.0%)にみられた。サルベージ化学療法群では 1 例(0.9%)の患者に臨床的に重要と考えられる収縮期血圧の変化がみられた。本剤群で、臨床的に重要と考えられる脈拍数の増加は 26 例(10.6%)にみられた。サルベージ化学療法群では、臨床的に重要と考えられる脈拍数の増加は 5 例(4.6%)にみられた。

V. 治療に関する項目

薬物動態

Cycle1 の Day8 から Cycle6 の Day1 までの血漿中ギルテリチニブ濃度(トラフ濃度)の中央値は 221～314ng/mL であった。

ギルテリチニブ 120mg を反復投与した後の平均血漿中濃度(トラフ濃度)は、再発又は治療抵抗性 AML 患者において臨床効果が高くなると過去に報告された閾値(100ng/mL)を超えていた。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

「V. 5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認時(2018 年 9 月)に次の承認条件が付された。

「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること」

承認条件に基づき、全例調査を実施した。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

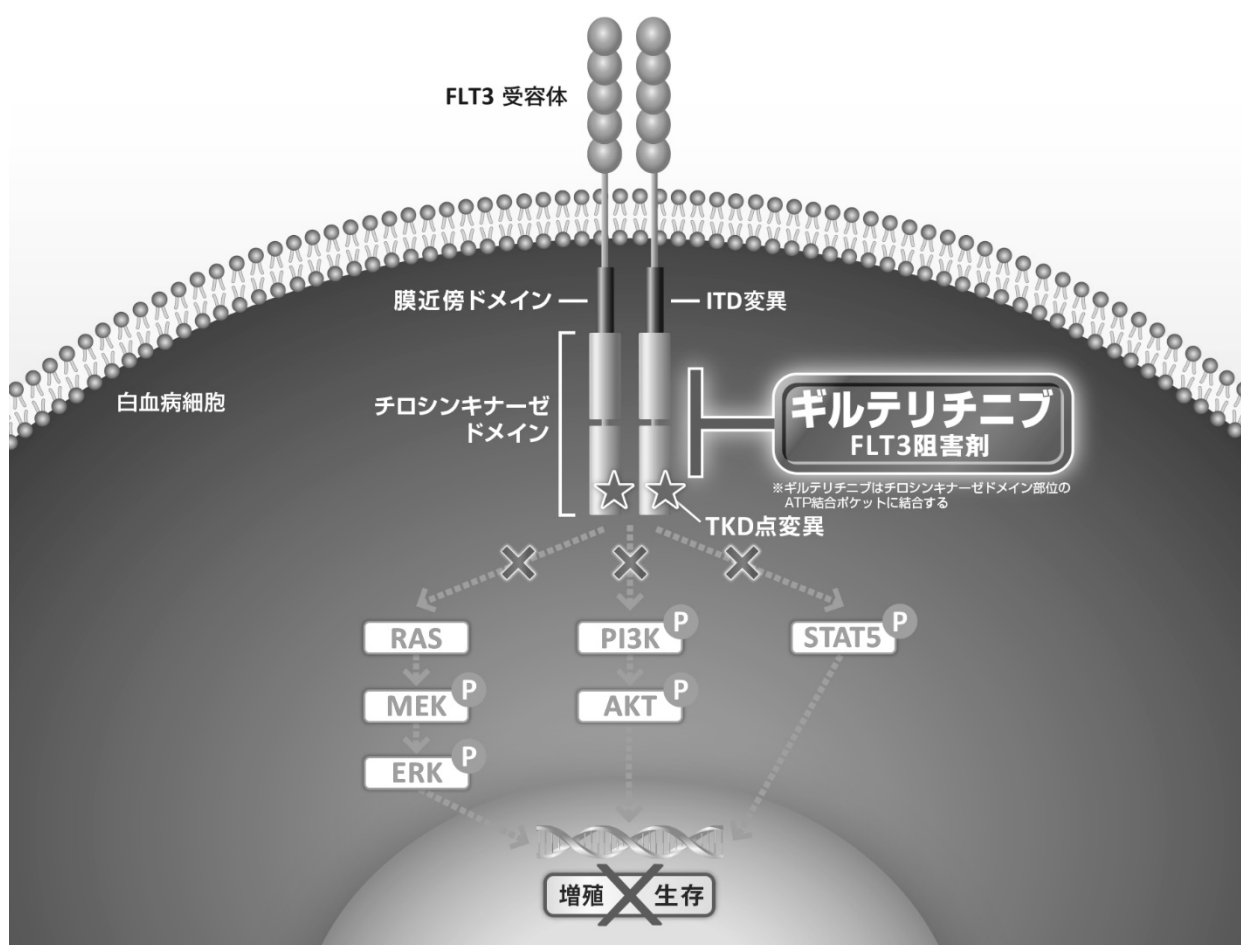
チロシンキナーゼ阻害剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{16~18)}

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



VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

本項では、ギルテリチニブフマル酸塩の投与量、血漿中未変化体濃度及び処置濃度は、ギルテリチニブ換算値で表記した。

1) 各種チロシンキナーゼに対するギルテリチニブフマル酸塩の阻害作用 (*in vitro*)¹⁶⁾

ギルテリチニブフマル酸塩は、1nmol/L で FLT3、ヌクレオフォスミン 1 (NPM1 : nucleophosmin 1) - 未分化リンパ腫キナーゼ (ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase) 融合キナーゼ (NPM1-ALK)、白血球チロシンキナーゼ (LTK : Leukocyte Tyrosine Kinase)、ALK 及び AXL キナーゼ (AXL : AXL tyrosine kinase) の活性を 50% 以上阻害し、5nmol/L ではさらにトロポミオシン受容体キナーゼ A (TRKA : Tropomyosin Receptor Kinase A)、ROS キナーゼ (ROS : ROS tyrosine kinase)、RET キナーゼ (RET : RET tyrosine kinase) 及び MER キナーゼ (MER : MER tyrosine kinase) の活性を 50% 以上阻害した。

各種チロシンキナーゼに対するギルテリチニブフマル酸塩の阻害作用

キナーゼ	阻害率(%)	
	ギルテリチニブフマル酸塩(nmol/L)	
	1	5
FLT3	86.8	96.4
NPM1-ALK	82.2	99.5
LTK	81.8	97.5
ALK	76.1	97.6
AXL	54.3	85.5
TRKA	38.3	74.9
ROS	35.0	71.7
RET	26.0	65.5
MER	21.5	55.7

n=1, duplicate

ギルテリチニブフマル酸塩の FLT3、LTK、AXL に対する 50% 阻害濃度 (IC₅₀) 値は、それぞれ 0.291、0.350、0.726nmol/L であった。また、棘皮動物微小管結合蛋白質様 4 (EML4 : Echinoderm Microtubule-associated protein-Like 4)-ALK バリエーション 1 融合キナーゼ及び受容体型チロシンキナーゼの一つである KIT キナーゼ (KIT : KIT tyrosine kinase) を阻害し、その活性に対する IC₅₀ 値は 1.2 及び 229nmol/L であった。

2) 変異型 FLT3 を発現させた Ba/F3 細胞株に対するギルテリチニブフマル酸塩の作用 (*in vitro*)¹⁷⁾

ギルテリチニブフマル酸塩は、FLT3-ITD、835 番目のアミノ酸残基が置換された FLT3-D835Y 又は、そのいずれも併せ持つ FLT3-ITD-D835Y を発現させた Ba/F3 細胞の増殖を阻害し、その IC₅₀ 値は、それぞれ 1.8、1.6 及び 2.1nmol/L であった。

ギルテリチニブフマル酸塩 (0.1、1 又は 10nmol/L) で処置した FLT3 のリン酸化率は溶媒対照群と比較し、FLT3-ITD を発現させた Ba/F3 細胞において、それぞれ 78%、34% 又は 3%、FLT3-D835Y を発現させた Ba/F3 細胞において、それぞれ 74%、45% 又は 1%、FLT3-ITD-D835Y を発現させた Ba/F3 細胞において、それぞれ 75%、42% 又は 4% であった。

また、これらの細胞においては FLT3 のシグナル伝達系因子であるシグナル伝達性転写因子 5 (STAT5 : Signal Transducer and Activator of Transcription 5)、AKT キナーゼ (AKT : AKT tyrosine kinase) 及び細胞外シグナル制御キナーゼ (ERK : Extracellular signal-Regulated Kinase) のリン酸化が抑制された。

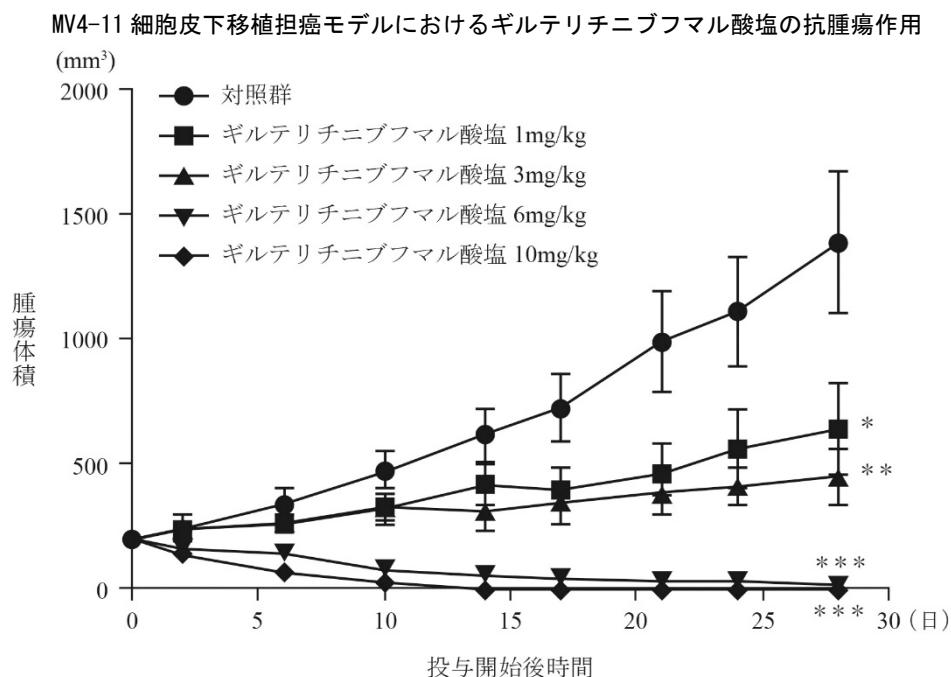
3) ヒト AML 細胞株である MV4-11 細胞に対するギルテリチニブフマル酸塩の作用 (*in vitro*)¹⁸⁾

ギルテリチニブフマル酸塩は、FLT3-ITD を発現するヒト AML 細胞株である MV4-11 細胞の増殖を阻害し、その IC₅₀ 値は 0.92nmol/L であった。ギルテリチニブフマル酸塩で処置した MV4-11 細胞において、FLT3 のリン酸化が抑制された。また、この細胞において FLT3 シグナル伝達系の下流にある STAT5、AKT、ERK のリン酸化も阻害された。ギルテリチニブフマル酸塩は、3 及び 10nmol/L で G1 期細胞の割合を有意に増加させたことから、MV4-11 細胞の細胞周期を停止させることが示唆された。また、ギルテリチニブフマル酸塩は 3、10 及び 30nmol/L で MV4-11 細胞におけるアネキシン V 陽性細胞の割合を有意に増加させたことから、MV4-11 細胞のアポトーシスを誘導することが示された。

VI. 薬効薬理に関する項目

4) ヒト AML 細胞株である MV4-11 細胞皮下移植担癌マウスにおけるギルテリチニブフマル酸塩の作用 (*in vivo*)¹⁹⁾

MV4-11 細胞皮下移植担癌マウスにギルテリチニブフマル酸塩を 28 日間反復経口投与した。その結果、ギルテリチニブフマル酸塩は MV4-11 腫瘍の増殖を有意に阻害し、腫瘍退縮を誘導した。特に、6 及び 10mg/kg/日投与群において 6 匹中それぞれ 4 匹及び 6 匹で腫瘍の完全退縮が認められた。いずれの用量においてもマウスの体重に対する影響は認められなかった。また、同担癌マウスにギルテリチニブフマル酸塩を単回経口投与したところ、1、3、6 及び 10mg/kg 投与群において腫瘍における FLT3 及び STAT5 のリン酸化が抑制された。



マウスにギルテリチニブフマル酸塩を 0 日目から 27 日目まで投与した。各点は平均値±標準誤差 (各群 6 匹) を表す。

-1 日目のデータを 0 日目のデータとしてプロットした。28 日目の値に関して統計解析を行った。

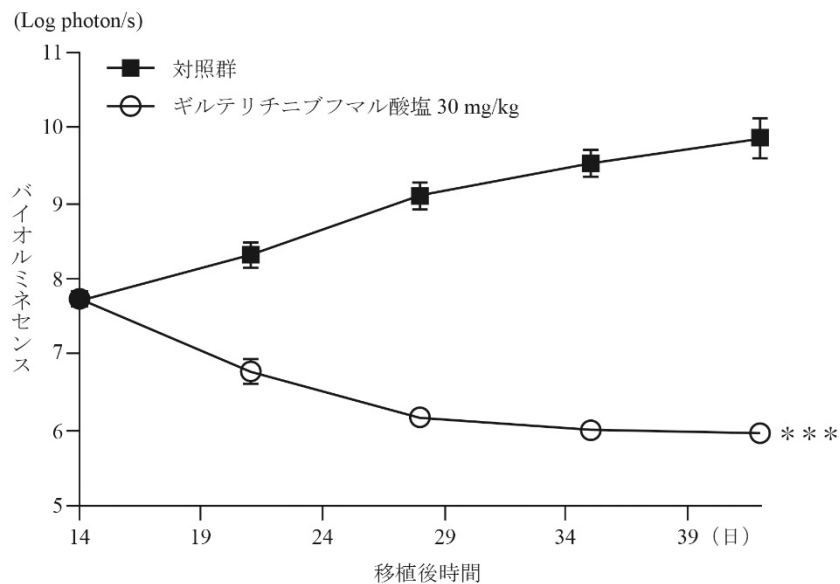
* : $P < 0.05$ 、** : $P < 0.01$ 、*** : $P < 0.001$ (対照群との比較、Dunnett 検定)

5) ヒト AML 細胞株である MV4-11 細胞脛骨骨髓内移植担癌モデルにおけるギルテリチニブフマル酸塩の腫瘍増殖抑制作用及び延命効果 (*in vivo*)²⁰⁾

ルシフェラーゼ発現ベクターを組み込んだ MV4-11 細胞を脛骨骨髓内に移植した担癌マウスにギルテリチニブフマル酸塩 30 mg/kg/日を移植後 15 日目から 70 日まで反復経口投与した。その結果、ギルテリチニブフマル酸塩投与群で腫瘍増殖が抑制された。また、対照群の生存期間中央値は 61.5 日であったのに対し、ギルテリチニブフマル酸塩投与群では 168 日目までの観察期間中に死亡例は確認されなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

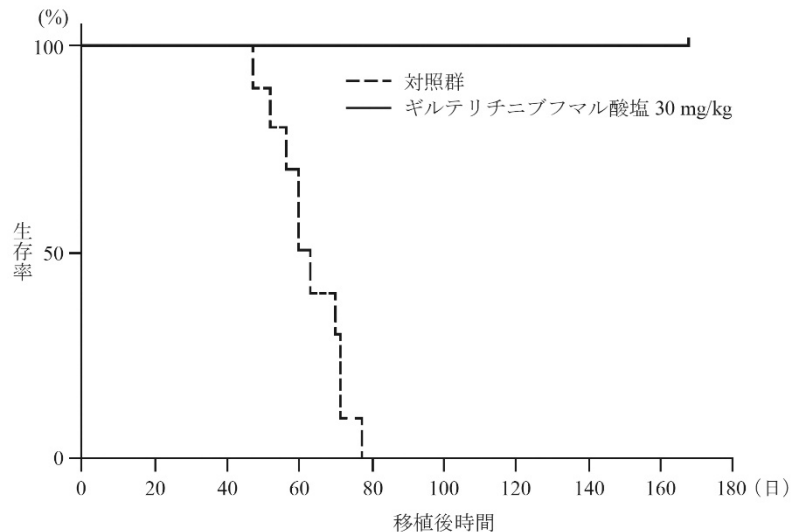
MV4-11 細胞脛骨骨髓内移植担癌モデルにおけるギルテリチニブフマル酸塩の抗腫瘍作用



MV4-11 細胞のマウス脛骨骨髓内への移植は 0 日目に行い、14 日目に 2 群に分けた。マウスにギルテリチニブフマル酸塩を 15 日目から 70 日まで投与した。各点は平均値±標準誤差(各群 10 匹)を表す。初めの死亡例が確認される前の測定日である 42 日目の値に関して統計解析を行った。

*** : $P < 0.001$ (対照群との比較、Student's t 検定)

MV4-11 細胞脛骨骨髓内移植担癌モデルにおけるギルテリチニブフマル酸塩の Kaplan-Meier 曲線



MV4-11 細胞のマウス脛骨骨髓内への移植は 0 日目に行い、14 日目に 2 群に分けた。マウスにギルテリチニブフマル酸塩を 15 日目から 70 日まで投与した(各群 10 匹)。マウスは 168 日目まで毎日一般状態の観察をした。

$P < 0.001$ (対照群との比較、log-rank 検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

6) MV4-11 細胞皮下移植担癌モデルにおけるギルテリチニブフマル酸塩単回投与後の血漿中ギルテリチニブ濃度及び腫瘍内ギルテリチニブ濃度の経時変化 (*in vivo*)²¹⁾

ヒト AML 細胞株である MV4-11 細胞を皮下に異種移植したマウスにギルテリチニブフマル酸塩 1、6 又は 10mg/kg を単回経口投与した後の血漿中ギルテリチニブ濃度及び腫瘍内ギルテリチニブ濃度の経時変化を検討した。ギルテリチニブの血漿中濃度はいずれの用量においても投与後 2 時間で最大に達し、腫瘍内濃度は 1、6 又は 10mg/kg 投与群において投与後それぞれ 4、8 及び 8 時間で最大に達した。

MV4-11 細胞皮下移植担癌モデルにおける血漿中ギルテリチニブ薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _τ (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
1*	6.558	2.0	25.20	2.47
6*	45.90	2.0	269.0	3.56
10	83.01	2.0	492.8	3.14

ギルテリチニブフマル酸塩を単回経口投与

同一個体からの経時的な試料採取ではないため 1 時点 3 例の平均値から算出した。

*: 1mg/kg 群の 1、8 及び 24h 時点、及び 6mg/kg 群の 1 及び 4h 時点は 2 例の平均値を使用した。

MV4-11 細胞皮下移植担癌モデルにおける腫瘍内ギルテリチニブ薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	Cmax (ng/g)	Tmax (h)	AUC _τ (ng・h/g)
1	90.61	4.0	1186
6	772.1	8.0	12880
10	1125	8.0	17330

ギルテリチニブフマル酸塩を単回経口投与

同一個体からの経時的な試料採取ではないため 1 時点 3 例の平均値から算出した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

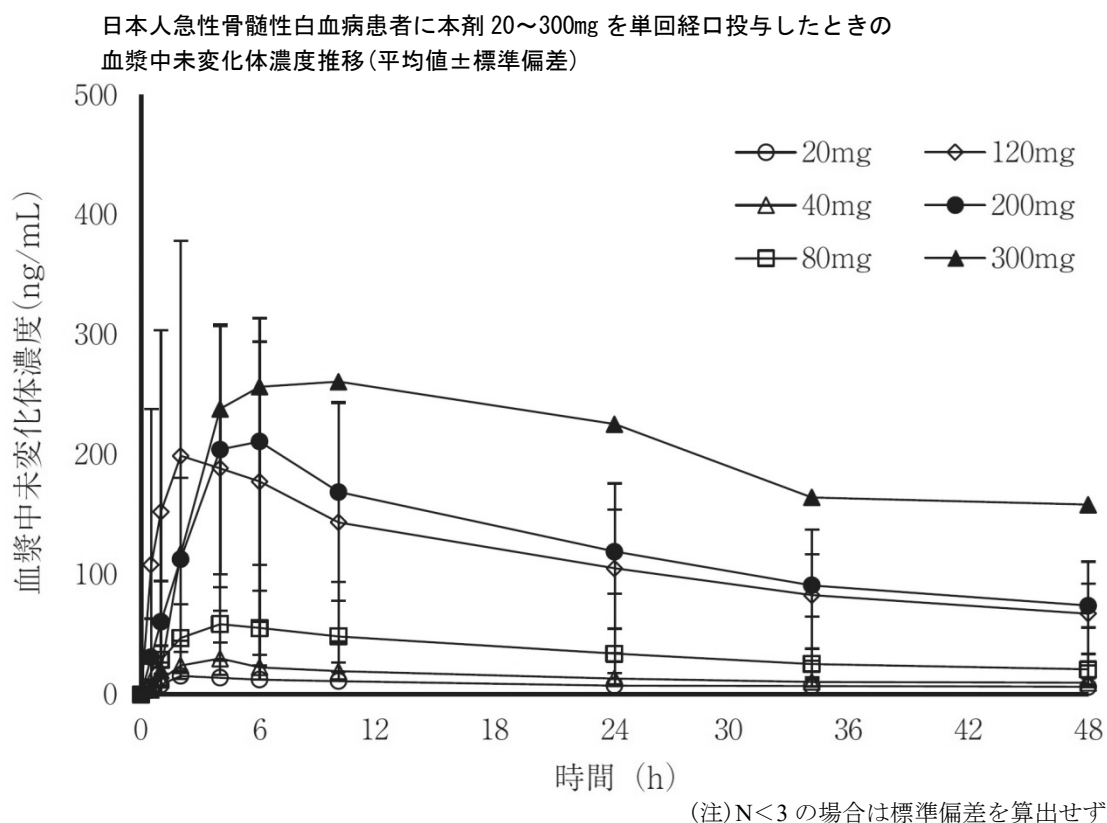
1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度
血漿中濃度⁷⁾

1) 単回投与

再発又は難治性の日本人 AML 患者に本剤 20～300mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は投与後 3～7 時間で C_{max} に達した。未変化体の C_{max} 及び AUC₂₄ は用量の増加に伴って上昇した。



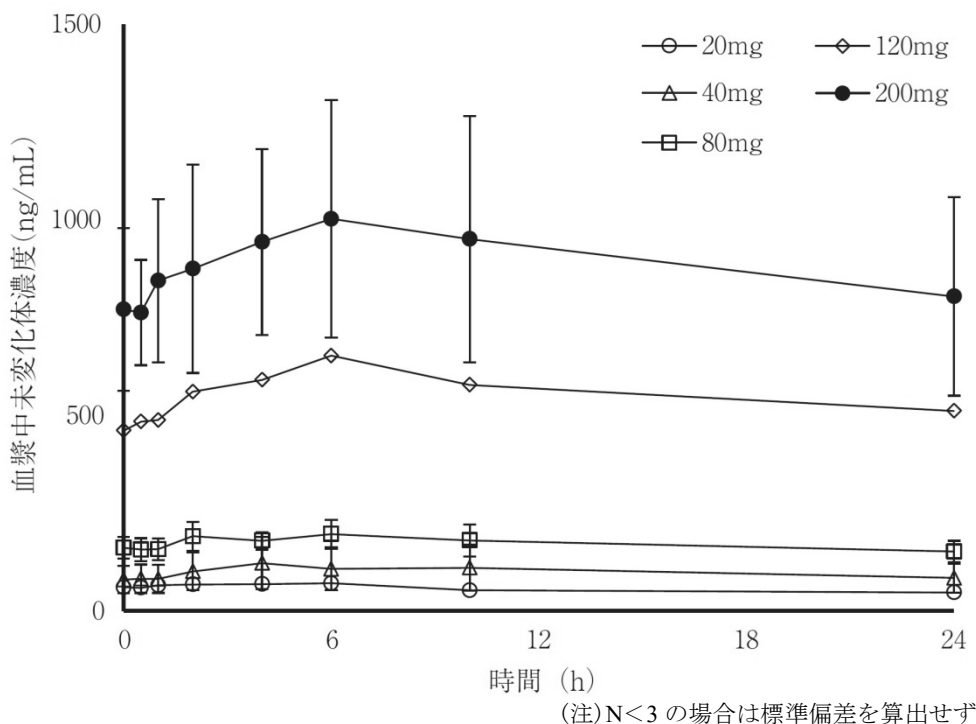
注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはギルテリチニブとして 120mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 200mg を超えないこと。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与

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

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



再発又は難治性の日本人 AML 患者に本剤 20～300mg を経口投与したときの
ギルテリチニブの薬物動態パラメータの平均値(標準偏差)²²⁾

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

a) 中央値(最小, 最大)。N=1 の場合、算出せず。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはギルテリチニブとして 120mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 200mg を超えないこと。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ）²³⁾

健康成人男女(32 例)に本剤 40mg を空腹時又は食後単回経口投与したとき、空腹時投与後の平均 Cmax(30.4ng/mL)と比較して、食後投与後の平均 Cmax(21.6ng/mL)は減少した。本剤を高脂肪食とともに投与することにより、平均 AUCinf も空腹時投与と比べてわずかに減少し(1970ng・h/mL vs 1800ng・h/mL)、吸収は遅延した(Tmax の中央値が 2 時間増加した)。

空腹時投与に対する食後投与の Cmax 及び AUCinf の幾何平均比(90%信頼区間)は、それぞれ 74.0% (62.2%～88.1%)及び 93.8%(81.2%～108.4%)であった。

ギルテリチニブの食事の影響 (PKAS)

	空腹時		食後		幾何平均比(%)	幾何平均比の 90%信頼区間
	n	最小二乗幾何 平均値	n	最小二乗幾何 平均値		
Cmax (ng/mL)	16	28.6	16	21.2	74.0	(62.2～88.1)
AUCinf (ng・h/mL)	16	1900	16	1780	93.8	(81.2～108.4)

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはギルテリチニブとして 120mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 200mg を超えないこと。」である。

2) 併用薬の影響（外国人データ）

① リファンピシン (CYP3A 誘導作用及び P-gp 誘導作用を有する薬剤)²⁴⁾

健康成人男女(20 例)にチトクロム P450(Cytochrome P450 : CYP)3A 及び P-糖蛋白(P-glycoprotein : P-gp)誘導作用を有する薬剤であるリファンピシン 600mg を 1 日 1 回 21 日間経口投与した。投与開始 8 日目に本剤 20mg を単回経口投与したとき、本剤単独投与群(20 例)に対する併用群の Cmax 及び AUCinf の幾何平均比(90%信頼区間)は 73.44%(61.36%～87.91%)及び 28.47%(24.21%～33.48%)であった。

② イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤)²⁴⁾

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

③ フルコナゾール (中程度の CYP3A 阻害作用を有する薬剤)²⁴⁾

健康成人男女(20 例)に中程度の CYP3A 阻害作用を有する薬剤であるフルコナゾール 400mg を投与初日に 1 日 1 回経口投与した後、投与開始 2～28 日目までフルコナゾール 200mg を 1 日 1 回経口投与した。投与開始 6 日目に本剤 10mg を単回経口投与したとき、本剤単独投与群(20 例)に対する併用群の Cmax 及び AUCinf の幾何平均比(90%信頼区間)は 115.73%(96.69%～138.52%)及び 143.46%(121.99%～168.71%)であった。

④ ミダゾラム (CYP3A 基質薬剤)^{5, 25)}

再発又は治療抵抗性の AML 患者(16 例)を対象に、本剤 300mg を 1 日 1 回反復経口投与した。本剤投与開始前日及び投与開始 15 日目に CYP3A の基質であるミダゾラム 2mg を単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対するギルテリチニブ併用時のミダゾラムの Cmax 及び AUC₂₄ の幾何平均比(90%信頼区間)(それぞれ 9 例及び 8 例)はそれぞれ、111.64%(69.54%～179.25%)及び 109.46%(49.82%～240.48%)であった。

VII. 薬物動態に関する項目

⑤ セファレキシン (MATE1 基質薬剤)^{5, 26)}

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

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはギルテリチニブとして 120mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 200mg を超えないこと。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

モデルによらない解析により薬物動態パラメータを算出した。

(2) 吸収速度定数²⁷⁾

母集団薬物動態解析結果(日本人及び外国人)より推定された吸収速度定数(相対標準誤差)は、0.43/h(13.17%)であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス²⁷⁾

母集団薬物動態解析結果(日本人及び外国人)より推定された見かけの全身クリアランス(相対標準誤差)は、14.85L/h(5.04%)であった。

(5) 分布容積²⁷⁾

母集団薬物動態解析結果(日本人及び外国人)より推定された中央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(相対標準誤差)は、それぞれ、1092.05L(9.22%)及び 1100.21L(4.99%)であった。ギルテリチニブは末梢の組織に広範に分布していることが示唆された。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

母集団薬物動態解析は 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行った。

(2) パラメータ変動要因²⁷⁾

外国人の健康成人及び日本人及び外国人の再発又は治療抵抗性 AML 患者から得た血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析の結果、ギルテリチニブの見かけのクリアランス(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%又は 21%、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。

VII. 薬物動態に関する項目

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考：ラット²⁸⁾、イヌ²⁸⁾>

ギルテリチニブフマル酸塩の薬物動態学的特性をラット及びイヌへの単回静脈内投与(1 及び 0.3mg/kg)並びに経口投与(1、3、10mg/kg 及び 0.3、1、3mg/kg)により検討した。経口投与後のバイオアベイラビリティは、ラットでは1、3 及び 10mg/kg で、それぞれ、26.8%、35.8%及び 68.6%、イヌでは 0.3、1 及び 3mg/kg で、それぞれ、88.2%、88.7%及び 118.4%であった。

注)ギルテリチニブフマル酸塩の投与量はギルテリチニブ換算値で表記した。

5. 分布

本項では、ギルテリチニブフマル酸塩の投与量及び血漿中未変化体濃度は、ギルテリチニブ換算値で表記した。

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット²⁹⁾>

白色ラットに ¹⁴C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中及び脳中放射能濃度(平均値±標準偏差)は、投与 4 時間後では $4.24 \pm 1.32 \text{ ng} \cdot \text{eq.} / \text{mL}$ 及び $10.09 \pm 8.18 \text{ ng} \cdot \text{eq.} / \text{g}$ 、投与 8 時間後では $2.46 \pm 0.37 \text{ ng} \cdot \text{eq.} / \text{mL}$ 及び $4.95 \pm 2.95 \text{ ng} \cdot \text{eq.} / \text{g}$ であった。

また、有色ラットに ¹⁴C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中及び脳中放射能濃度(平均値±標準偏差)は、投与 4 時間後では $9.60 \pm 2.23 \text{ ng} \cdot \text{eq.} / \text{mL}$ 及び $9.99 \pm 3.10 \text{ ng} \cdot \text{eq.} / \text{g}$ であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット³⁰⁾>

妊娠 14 日目(器官形成期)の雌ラットに ¹⁴C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 4 時間において胎盤及び胎児に母体血漿中放射能のそれぞれ 35.9 倍及び 1.06 倍の放射能が認められ、ギルテリチニブ由来成分が血液－胎盤関門を通過して胎児へ移行することが示された。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット³¹⁾>

授乳中(分娩後 14 日目)の雌ラットに ¹⁴C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後 4 時間において最高値を示し、母体血漿と比べ 20.2 倍高値であった。乳汁中放射能濃度は投与後 48 時間以降において検出限界未満まで低下した。また、投与後 4、24、48 及び 72 時間の哺乳児の脳を除く検討した組織において放射能が検出されたことから、ギルテリチニブ由来成分は乳汁を介して哺乳児の組織に分布すると考えられた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

血球への移行(外国人データ)³²⁾

外国人固形癌患者(5 例)にギルテリチニブ 120mg を 14 日間連日投与した後、投与開始 15 日目に ¹⁴C-ギルテリチニブを空腹時単回経口投与したとき、¹⁴C-ギルテリチニブ投与後 192 時間までの放射能に基づく全血中/血漿中濃度(平均値)の比は 0.791 から 1.38、放射能に基づく AUC_{0-∞}の比は 0.8514 から 1.361 であった。これらの結果から、ギルテリチニブの血漿から血球への移行は軽度であると考えられた。

注)本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の *FLT3* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)³³⁾

¹⁴C-ギルテリチニブ(評価濃度 0.1、1 及び 10 μ g/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、¹⁴C-ギルテリチニブ(評価濃度 0.1 μ g/mL)のヒト血清アルブミン(40mg/mL)、 α 1 酸性糖蛋白(1mg/mL)、低密度リポ蛋白(3mg/mL)、高密度リポ蛋白(3mg/mL)及び γ -グロブリン(10mg/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ヒト血清アルブミンであると考えられた。

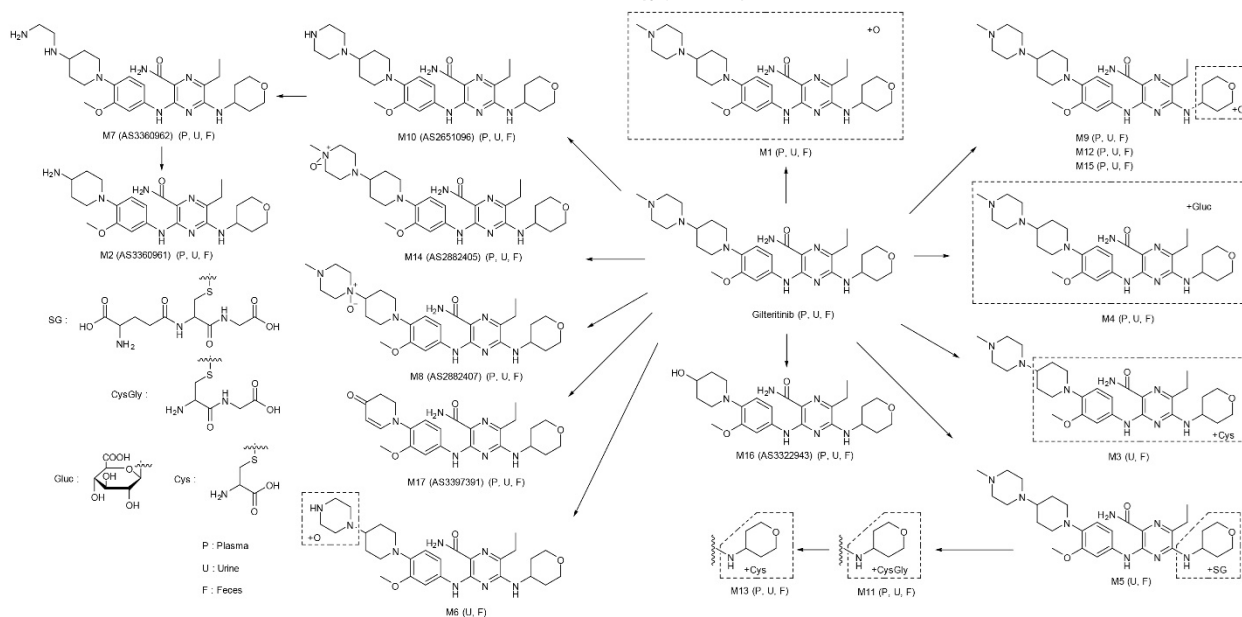
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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。¹⁴C-ギルテリチニブ(10 μ mol/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 ¹⁴C-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(*in vitro*)³⁴⁾。

また、マスバランス試験において、血漿中において、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)が主要な代謝物として特定された。これらの代謝物の曝露量(AUC₂₄)は、いずれも未変化体に比べて 10%未満であった(外国人データ)^{32, 35)}。

ギルテリチニブの推定代謝経路³⁵⁾



(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率(*in vitro*)³⁶⁾

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: 100pmolCYP/mL)における ¹⁴C-ギルテリチニブ(10 μ mol/L)の代謝活性を評価した結果、¹⁴C-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、¹⁴C-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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

排泄部位、経路、排泄率及び排泄速度（外国人データ）³²⁾

外国人固形癌患者(5 例)にギルテリチニブ 120mg を 14 日間連日投与した後、投与開始 15 日目に ¹⁴C-ギルテリチニブを空腹時単回経口投与したとき、¹⁴C-ギルテリチニブ投与後 768 時間までの尿、糞及びトイレットペーパー中の放射能排泄率の総和(平均値)は 81.0%であった。投与された放射能の約 77%が、投与後 288 時間までに排泄された。トイレットペーパーから回収された放射能量は、投与量の約 0.1%未満であった。糞中放射能累積排泄率は 64.5%、尿中放射能累積排泄率は 16.4%であった。投与後 24 時間の採取期間に尿中に排泄されたギルテリチニブ未変化体は投与量の約 10%以下であった。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された。

注)本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の *FLT3* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病」である。

8. トランスポーターに関する情報

(1) 排出トランスポーターに関する検討

1) P-gp 基質性及び P-gp に対する阻害作用 (*in vitro*)³⁷⁾

P-gp 発現細胞を用いてギルテリチニブの P-gp に対する基質性を評価した結果、ギルテリチニブは P-gp の基質であると考えられた。また、P-gp の典型的基質であるジゴキシンの輸送に与える影響を評価した結果、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。

2) BCRP 基質性及び BCRP に対する阻害作用 (*in vitro*)³⁸⁾

BCRP 発現細胞を用いてギルテリチニブの BCRP に対する基質性を評価した結果、ギルテリチニブは BCRP の基質ではないと考えられた。また、BCRP の典型的基質であるメトトレキサートの輸送に与える影響を評価した結果、ギルテリチニブは BCRP の阻害剤であると考えられた。

3) MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用 (*in vitro*)³⁹⁾

MATE1 及び MATE2-K 発現細胞を用いて MATE1 及び MATE2-K の典型的基質であるメトホルミンの輸送に与える影響を評価した結果、ギルテリチニブは MATE1 及び MATE2-K の阻害剤であると考えられた。

(2) 取り込みトランスポーターに関する検討

1) OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 基質性及び OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 に対する阻害作用 (*in vitro*)⁴⁰⁾

OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 発現細胞を用いてギルテリチニブの OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 に対する基質性を評価した結果、ギルテリチニブは OATP 及び OCT1 の基質ではないと考えられた。また、それぞれの典型的基質であるエストラジオール 17β-D-グルクロニド(E17βG)及びメトホルミンの輸送に与える影響を評価した結果、ギルテリチニブは OATP1B3 の阻害剤ではなく、OATP1B1 及び OCT1 の阻害剤であると考えられた。

2) OAT1、OAT3 及び OCT2 に対する阻害作用 (*in vitro*)⁴¹⁾

OAT1、OAT3 及び OCT2 発現細胞を用いてそれぞれの典型的基質であるパラアミノ馬尿酸、エストロン-3-硫酸及びメトホルミンの輸送に与える影響を評価した結果、ギルテリチニブは OAT1 及び OAT3 の阻害剤ではなく、OCT2 の阻害剤であると考えられた。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

肝機能障害患者（外国人データ）⁴²⁾

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

肝機能障害が非結合型ギルテリチニブの薬物動態に及ぼす影響 (PKAS)

パラメータ	肝機能障害	n	最小二乗幾何平均値	幾何平均比(%) 肝機能障害者/正常者	幾何平均比の 90%信頼区間
C _{max} (ng/mL)	軽度	8	0.5171	119.49	(91.25～156.46)
	中等度	8	0.5095	117.72	(89.90～154.15)
	正常	8	0.4328	—	—
AUC _{inf} (ng・h/mL)	軽度	8	27.53	88.42	(65.92～118.61)
	中等度	8	27.54	88.48	(65.97～118.69)
	正常	8	31.13	—	—

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはギルテリチニブとして 120mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 200mg を超えないこと。」である。

11. その他

該当資料なし

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

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

(解説)

がん治療に使用される薬剤を投与する際の全般的な注意事項として記載した。

他のがん化学療法に使用される薬剤と同様に、本剤についても造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与するために、また、治療開始前に、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性について十分説明し、同意が得られた患者に対して、本剤を投与するために設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査(カリウム、マグネシウム等)を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質補正(カリウム、マグネシウム等)を行うこと。[7.2、9.1.1、11.1.4 参照]
- 8.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1 参照]
- 8.3 出血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3 参照]
- 8.4 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6 参照]
- 8.5 腎障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7 参照]
- 8.6 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察すること。[11.1.9 参照]

(解説)

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

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT 間隔延長が起こるおそれがある。[7.2、8.1、11.1.4 参照]

(解説)

国内第 I 相試験 [CL-0102]、海外第 I / II 相試験 [CL-0101] 及び国際共同第 III 相試験 [CL-0301] を併合した安全性解析対象集団において、QT 間隔延長による不整脈関連の有害事象は、本剤群全体の 14.6% (65/444 例) に認められた。QT 間隔延長による不整脈関連の有害事象の発現割合は、用量増加に伴って増加する傾向がみられ、本剤 120mg 未満群では 6.1% (4/66 例) であったのに対して、120mg 群では 14.5% (35/241 例)、120mg 超群では 19.0% (26/137 例) であった。2.7% (12/444 例) の再発又は治療抵抗性の AML 患者において、本剤投与後に 500msec を超える QTcF 値が報告された。

以上の臨床試験成績に基づき、QT 間隔延長の素因又はその既往歴のある患者では、QT 間隔延長を増悪させるおそれがあると考えられることから設定した。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

重度の肝機能障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤の臨床試験において重度肝機能障害患者への投与経験がなく、安全性が確立していないことから設定した。(「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照)

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 6 カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 4 カ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。また、マウスにおいて遺伝毒性が認められている⁴³⁾。

(解説)

「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」(避妊ガイダンス)が新たに発出されたことに基づき、避妊について本剤の適正使用ガイドの記載と同様に、より具体的な避妊期間に関する注意喚起を行うこととした。

背景として、本剤は非臨床試験において遺伝毒性及び催奇形性が認められており、本剤の国際共同第 III 相試験 [CL-0301] においては、本剤の最終投与後からの必要な避妊期間を女性、男性に設定していた。それぞれの期間は FDA 及び HMA のガイドライン^{44, 45)}を参考に、妊娠可能な女性については卵胞形成期間の 6 カ月、パートナーが妊娠する可能性のある男性については、全身曝露終了後に精子形成周期(90 日間)を加えた 4 カ月と設定していた。なお、本剤の 120mg 反復投与時の消失半減期の平均値は 124.09 時間であり、全身曝露消失には消失半減期の約 5 倍である 1 カ月が必要である。

本剤の適正使用ガイドにおいては、避妊について前述の国際共同第 III 相試験 [CL-0301] で設定された期間を参考とした。また、製造販売承認取得以降、胚・胎児毒性を示唆する症例の集積がないことから、避妊期間の注意喚起については本剤の適正使用ガイドと同様とした。(「IX. 2. (3) 遺伝毒性試験」の項参照)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験(ラット)において、臨床曝露量未満に相当する用量で胎児発育抑制、胚・胎児死亡及び催奇形性が認められている⁴⁶⁾。[9.4.1 参照]

(解説)

ギルテリチニブのラットを用いた胚・胎児発生毒性試験(投与量：0、0.3、3、10 及び 30mg/kg/日)では、30mg/kg/日の群の母体では体重及び摂餌量の減少が認められた。胎児においては、30mg/kg/日の群で着床後死亡率の増加、胎児体重減少、胎盤重量減少及び骨化数(胸骨分節、仙尾椎)の減少が認められた。外表異常所見として、全身性浮腫、局所性浮腫、外脳、口唇裂、口蓋裂、短尾及び臍ヘルニアが認められた。内臓異常所見として、小眼球、心房腔拡張、心室腔拡張、心室中隔膜性部欠損、右心室低形成、腎臓欠損、腎臓癒合、異常回転腎、腎臓位置異常、腎臓形態異常、腎臓小型化、副腎位置異常及び卵巣位置異常が認められた。骨格異常所見として、胸骨裂、肋骨欠損、肋骨癒合、頸椎弓癒合、頸椎配列異常及び胸椎欠損が認められた。また、同投与量では内臓及び骨格変異所見が高頻度で認められた⁴⁶⁾。

以上、ギルテリチニブには胚・胎児毒性が報告されていることから記載した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている³¹⁾。

(解説)

動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている³¹⁾ことから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

低出生体重児、新生児、乳児又は小児への使用経験がないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

(解説)

国内第Ⅰ相試験 [CL-0102]、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 [CL-0101] 及び国際共同第Ⅲ相試験 [CL-0301] を併合した安全性解析対象集団において、65 歳未満(非高齢者、246/444 例)及び 65 歳以上(高齢者、198/444 例)を対象に有害事象の発現状況を比較したところ、本剤群全体 [65 歳未満 98.8%(243/246 例)、65 歳以上 99.5%(197/198 例)] 及び本剤 120mg 群 [65 歳未満 98.6%(142/144 例)、65 歳以上 99.0%(96/97 例)] とともに、同程度であった。しかしながら、高齢者では生理機能が低下しているため、一般的な注意事項として設定した。

7. 相互作用

10. 相互作用

ギルテリチニブは主として CYP3A4 により代謝される³⁶⁾。また、P-糖蛋白質(P-gp)の基質である³⁷⁾。
[16.4 参照]

(解説)

「Ⅶ. 6. (2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率 (*in vitro*)」及び「Ⅶ. 8. (1)1) P-gp 基質性及び P-gp に対する阻害作用(*in vitro*)」の項参照。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A 誘導作用及び P-gp 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort) 等 [16.7.1 参照]	CYP3A 誘導作用及び P-gp 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A 及び P-gp を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン 等 [16.7.2 参照]	併用を避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤が CYP3A 及び P-gp を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン プロカインアミド オンダンセトロン 等	併用する場合には、患者の状態を十分に観察すること。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。

(解説)

CYP3A 誘導作用及び P-gp 誘導作用を有する薬剤：

海外臨床試験でのリファンピシン併用投与時の結果から、本剤を CYP3A 誘導作用及び P-gp 誘導作用を有する薬剤と併用するとギルテリチニブの血中濃度が減少する可能性があるため設定した。

(「Ⅶ. 1. (4) 2)①リファンピシン(CYP3A 誘導作用及び P-gp 誘導作用を有する薬剤)」の項参照)

強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤：

海外臨床試験でのイトラコナゾール併用投与時の結果から、本剤を強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤と併用するとギルテリチニブの血中濃度が上昇する可能性があるため設定した。

(「Ⅶ. 1. (4) 2)②イトラコナゾール(強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤)」の項参照)

QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤：

ギルテリチニブ及び QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤との併用により作用が増強するおそれがあるため設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

血小板減少(27.2%)、貧血(23.2%)、好中球減少(18.7%)、発熱性好中球減少症(15.9%)、白血球減少(12.6%)等の骨髄抑制があらわれることがある。〔8.2 参照〕

11.1.2 感染症

肺炎(3.3%)、肺感染(0.8%)、敗血症(1.2%)等の重度の感染症があらわれることがある。

11.1.3 出血

脳出血(0.4%)、硬膜下血腫(0.4%)等の出血があらわれることがある。〔8.3 参照〕

11.1.4 QT 間隔延長(5.7%)

〔7.2、8.1、9.1.1 参照〕

11.1.5 心膜炎(1.2%)、心不全(0.8%)、心嚢液貯留(1.2%)

11.1.6 肝機能障害

ALT 上昇(29.7%)、AST 上昇(28.0%)、ビリルビン上昇(3.7%)、 γ -GTP 上昇(0.8%)等を伴う肝機能障害があらわれることがある。〔8.4 参照〕

11.1.7 腎障害

急性腎障害(1.2%)等の腎障害があらわれることがある。〔8.5 参照〕

11.1.8 消化管穿孔(0.8%)

11.1.9 間質性肺疾患(0.4%)

異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔8.6 参照〕

11.1.10 過敏症

アナフィラキシー(0.4%)等の重度の過敏症があらわれることがある。

11.1.11 可逆性後白質脳症症候群(頻度不明)

可逆性後白質脳症症候群が疑われる症状(痙攣、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等)が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

国内第Ⅰ相試験〔CL-0102〕、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験〔CL-0101〕及び国際共同第Ⅲ相試験〔CL-0301〕を併合した安全性解析対象集団に対する安全性評価(データカットオフ：2018年9月17日)に基づき、重大な副作用を記載した。

また、重大な副作用の発現頻度は国際共同第Ⅲ相試験〔CL-0301〕に基づき記載し、国際共同第Ⅲ相試験〔CL-0301〕以外で認められた副作用は「頻度不明」として記載した。

11.1.1 国際共同第Ⅲ相試験〔CL-0301〕において、骨髄抑制の有害事象の発現割合は 79.7%(196/246 例)であり、76.4%(188/246 例)は NCI-CTCAE Grade3 以上、37.4%(92/246 例)は重篤な有害事象として報告されている。また、骨髄抑制の有害事象として、貧血(47.2%、116/246 例)、発熱性好中球減少症(46.7%、115/246 例)、血小板減少(血小板減少症及び血小板数減少)(47.6%、117/246 例)、好中球減少(好中球数減少及び好中球減少症)(30.5%、75/246 例)、白血球減少(白血球減少症及び白血球数減少)(14.6%、36/246 例)等が報告されている。

以上のように、臨床試験において本剤と骨髄抑制との関連性が認められたことから、疾患の重篤性及び治療介入の必要性があることを考慮して、設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 [CL-0301] において、感染症の有害事象の発現割合は 80.9%(199/246 例)であり、54.1%(133/246 例)は NCI-CTCAE Grade3 以上、48.0%(118/246 例)は重篤な有害事象として報告されている。以上のように、臨床試験において本剤と感染症との関連性が認められたことから、疾患の重篤性及び治療介入の必要性があることを考慮して、設定した。

11.1.3 国際共同第Ⅲ相試験 [CL-0301] において、出血の有害事象の発現割合は 53.7%(132/246 例)であり、11.0%(27/246 例)は NCI-CTCAE Grade3 以上、8.5%(21/246 例)は重篤な有害事象として報告されている。また、出血の有害事象として、脳出血(1.2%、3/246 例)、硬膜下血腫(0.8%、2/246 例)等が報告されている。

以上のように、臨床試験において本剤と出血との関連性が認められたことから、疾患の重篤性及び治療介入の必要性があることを考慮して、設定した。

11.1.4 国際共同第Ⅲ相試験 [CL-0301] において、QT 間隔延長の有害事象の発現割合は本剤群合計で 14.2%(35/246 例)であり、8.1%(20/246 例)が NCI-CTCAE Grade3 以上、5.7%(14/246 例)が重篤な有害事象として報告されている。本剤の投与後、0.4%(1/246 例)において Fridericia 法による補正 QT 間隔が 500msec を超えており、25.4%(62/246 例)において 30msec 超から 60msec 以下、4.9%(12/246 例)において 60msec を超えるベースラインからの変化が認められた。

以上のように、臨床試験において本剤と QT 間隔延長との関連性が認められたことから、疾患の重篤性及び治療介入の必要性があることを考慮して、設定した。

11.1.5 国際共同第Ⅲ相試験 [CL-0301] において、心不全関連の有害事象の発現割合は 7.7%(19/246 例)であり、4.1%(10/246 例)は NCI-CTCAE Grade3 以上、2.0%(5/246 例)は重篤な有害事象として報告されている。心膜炎の有害事象の発現割合は 2.0%(5/246 例)であり、1.2%(3/246 例)は重篤な有害事象として報告されている。また、心嚢液貯留の有害事象の発現割合は 4.5%(11/246 例)であり、1.2%(3/246 例)は NCI-CTCAE Grade3 以上、1.2%(3/246 例)は重篤な有害事象として報告されている。

以上のように、臨床試験において本剤と心不全、心膜炎及び心嚢液貯留との関連性が認められたことから、疾患の重篤性及び治療介入の必要性があることを考慮して、設定した。

11.1.6 国際共同第Ⅲ相試験 [CL-0301] において、肝機能障害の有害事象の発現割合は 52.4%(129/246 例)であり、23.6%(58/246 例)は NCI-CTCAE Grade3 以上、6.1%(15/246 例)は重篤な有害事象として報告されている。また、肝機能障害の有害事象として、ALT 増加(41.9%、103/246 例)、AST 増加(40.2%、99/246 例)、血中ビリルビン増加(8.5%、21/246 例)、 γ -GTP 増加(4.1%、10/246 例)等が報告されている。

以上のように、臨床試験において本剤と肝機能障害との関連性が認められたことから、疾患の重篤性及び治療介入の必要性があることを考慮して、設定した。

11.1.7 国際共同第Ⅲ相試験 [CL-0301] において、腎障害関連の有害事象の発現割合は 21.5%(53/246 例)であり、3.3%(8/246 例)は NCI-CTCAE Grade3 以上、6.9%(17/246 例)は重篤な有害事象として報告されている。

以上のように、臨床試験において本剤と腎障害との関連性が認められたことから、疾患の重篤性及び治療介入の必要性があることを考慮して、設定した。

11.1.8 国際共同第Ⅲ相試験 [CL-0301] において、消化管穿孔関連の有害事象の発現割合は 1.6%(4/246 例)であり、1.2%(3/246 例)は NCI-CTCAE Grade3 以上、0.8%(2/246 例)は重篤な有害事象として報告されている。また、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 [CL-0101]、国内第Ⅰ相試験 [CL-0102] 及び国際共同第Ⅲ相試験 [CL-0301] の併合解析において、消化管穿孔の有害事象の発現割合は 1.3%(7/522 例)であり、7 例のうち 3 例は本剤との関連性が否定されなかった。1.1%(6/522 例)は NCI-CTCAE Grade3 以上であり、重篤な消化管穿孔は 0.6%(3/522 例)に認められた。

以上のように、臨床試験において本剤と消化管穿孔との関連性が認められたことから、疾患の重篤性及び治療介入の必要性があることを考慮して、設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.9 国際共同第Ⅲ相試験〔CL-0301〕において、間質性肺疾患関連の有害事象の発現割合は 6.1%(15/246 例)であり、3.7%(9/246 例)は NCI-CTCAE Grade3 以上、2.8%(7/246 例)は重篤な有害事象として報告されている。

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験〔CL-0101〕、国内第Ⅰ相試験〔CL-0102〕及び国際共同第Ⅲ相試験〔CL-0301〕の併合解析において、間質性肺疾患関連の有害事象の発現割合は 4.6%(24/522 例)であり、2.3%(12/522 例)は NCI-CTCAE Grade3 以上、1.9%(10/522 例)は重篤な有害事象として報告されている。本剤との関連性が否定できない間質性肺疾患関連事象は 4/522 例(間質性肺疾患、肺臓炎、器質化肺炎及び急性呼吸窮迫症候群が各 1 例)に認められた。

以上のように、臨床試験において本剤と間質性肺疾患関連事象との関連性が認められたことから、疾患の重篤性及び治療介入の必要性があることを考慮して、設定した。

11.1.10 国際共同第Ⅲ相試験〔CL-0301〕において、過敏症の有害事象の発現割合は 40.2%(99/246 例)であり、8.5%(21/246 例)は NCI-CTCAE Grade3 以上、4.5%(11/246 例)は重篤な有害事象として報告されている。以上のように、臨床試験において本剤と過敏症との関連性が認められたことから、疾患の重篤性及び治療介入の必要性があることを考慮して、設定した。

11.1.11 国際共同第Ⅲ相試験〔CL-0301〕において、可逆性後白質脳症症候群の有害事象の発現割合は 0.4%(1/246 例)であり、NCI-CTCAE Grade3 以上かつ重篤な有害事象として報告されている。

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験〔CL-0101〕、国内第Ⅰ相試験〔CL-0102〕及び国際共同第Ⅲ相試験〔CL-0301〕の併合解析において、可逆性後白質脳症症候群の発現割合は本剤群合計で 0.6%(3/522 例)であり、いずれも NCI-CTCAE Grade3 以上かつ重篤な有害事象として報告されている。それら 3 例のうち 2 例は本剤との関連性が否定されなかった。

以上のように、臨床試験において本剤と可逆性後白質脳症症候群との関連性が認められたことから、疾患の重篤性及び治療介入の必要性があることを考慮して、設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			汎血球減少症、内出血発生の増加傾向	
心臓障害			心筋炎、洞性頻脈	
血管障害			低血圧、高血圧、起立性低血圧、塞栓症	
眼障害			霧視、結膜出血、網膜出血、眼乾燥、眼窩周囲浮腫、羞明、視力低下	
胃腸障害	悪心、下痢	便秘、嘔吐	腹痛、口内炎、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、口腔内出血、消化不良、大腸炎、口腔粘膜水疱形成	上腹部痛、下部消化管出血
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、発熱	末梢性浮腫、無力症、倦怠感、粘膜の炎症、顔面浮腫、疼痛、末梢腫脹	
肝胆道系障害			肝機能異常、高ビリルビン血症	
感染症及び寄生虫症			上気道感染、医療機器関連感染、口腔カンジダ症、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽、呼吸困難、鼻出血、労作性呼吸困難、しゃっくり、胸水	低酸素症、急性前骨髄球性白血病分化症候群
皮膚及び皮下組織障害			発疹、そう痒症、急性熱性好中球性皮膚症、薬疹、皮膚疼痛、点状出血、皮膚色素過剰、蕁麻疹、皮膚炎、丘疹性皮疹、紫斑、斑状皮疹	
傷害、中毒及び処置合併症			転倒	
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛	関節痛、四肢痛、筋力低下、筋痙攣	
代謝及び栄養障害		食欲減退	低リン酸血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症、高血糖、脱水、高トリグリセリド血症、低アルブミン血症、高リン酸塩血症	
神経系障害		頭痛、味覚異常	浮動性めまい、錯感覚、末梢性ニューロパチー、異常感覚、末梢性感覚ニューロパチー、知覚過敏、感覚鈍麻、神経痛、痙攣発作、傾眠	
精神障害			不眠症	
生殖系及び乳房障害			膣出血	
臨床検査	ALP 増加、CK 増加		LDH 増加、血中クレアチニン増加、トランスアミナーゼ上昇、アルドラーゼ増加、体重減少、アミラーゼ増加、リンパ球数減少、体重増加、血中リン減少、駆出率減少	国際標準比増加、肝機能検査値上昇

(解説)

国内第Ⅰ相試験 [CL-0102]、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 [CL-0101] 及び国際共同第Ⅲ相試験 [CL-0301] を併合した安全性解析対象集団のうち、本剤 120mg 群において、2017 年 8 月 4 日のデータカットオフまでに 2 例以上、または 2018 年 9 月 17 日のデータカットオフまでに 4 例以上認められた副作用(重大な副作用に記載した副作用を除く)を記載した。その他の副作用の発現頻度は国際共同第Ⅲ相試験 [CL-0301] に基づき記載し、国際共同第Ⅲ相試験 [CL-0301] 以外で認められた副作用は「頻度不明」として記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆副作用頻度一覧表等

再発又は難治性の *FLT3* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 [CL-0301] における副作用発現状況

	ゾスパタ120mg群			サルベージ化学療法群		
	日本人	日本人以外	全体	日本人	日本人以外	全体
安全性解析対象例数	33	213	246	14	95	109
副作用発現例数(%)	29(87.9)	177(83.1)	206(83.7)	10(71.4)	61(64.2)	71(65.1)

副作用の種類	発現例数(発現率%)					
	ゾスパタ120mg群			サルベージ化学療法群		
	日本人	日本人以外	全体	日本人	日本人以外	全体
血液およびリンパ系障害	19 (57. 6)	83 (39. 0)	102 (41. 5)	8 (57. 1)	37 (38. 9)	45 (41. 3)
貧血	10(30.3)	47(22.1)	57(23.2)	6(42.9)	19(20.0)	25(22.9)
発熱性好中球減少症	12(36.4)	27(12.7)	39(15.9)	3(21.4)	17(17.9)	20(18.3)
血小板減少症	3(9.1)	32(15.0)	35(14.2)	2(14.3)	9(9.5)	11(10.1)
好中球減少症	4(12.1)	17(8.0)	21(8.5)	1(7.1)	8(8.4)	9(8.3)
汎血球減少症	1(3.0)	5(2.3)	6(2.4)	—	1(1.1)	1(0.9)
白血球減少症	1(3.0)	1(0.5)	2(0.8)	—	3(3.2)	3(2.8)
内出血発生の増加傾向	—	2(0.9)	2(0.8)	—	—	—
リンパ球減少症	1(3.0)	—	1(0.4)	—	1(1.1)	1(0.9)
骨髄機能不全	1(3.0)	—	1(0.4)	—	—	—
好酸球増加症	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
血小板減少性紫斑病	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
播種性血管内凝固	—	—	—	—	2(2.1)	2(1.8)
凝血異常	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
心臓障害	4 (12. 1)	13 (6. 1)	17 (6. 9)	—	4 (4. 2)	4 (3. 7)
心嚢液貯留	1(3.0)	2(0.9)	3(1.2)	—	—	—
心膜炎	—	3(1.4)	3(1.2)	—	—	—
動悸	—	2(0.9)	2(0.8)	—	1(1.1)	1(0.9)
頻脈	1(3.0)	1(0.5)	2(0.8)	—	1(1.1)	1(0.9)
心不全	1(3.0)	1(0.5)	2(0.8)	—	—	—
心筋炎	—	2(0.9)	2(0.8)	—	—	—
洞性頻脈	—	1(0.5)	1(0.4)	—	1(1.1)	1(0.9)
狭心症	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
心房細動	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
第一度房室ブロック	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
心不快感	1(3.0)	—	1(0.4)	—	—	—
うっ血性心不全	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
心拡大	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
上室性頻脈	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
心室性期外収縮	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
耳および迷路障害	1 (3. 0)	2 (0. 9)	3 (1. 2)	—	—	—
耳管機能障害	1(3.0)	—	1(0.4)	—	—	—
外耳の炎症	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
聴力低下	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
内分泌障害	—	1 (0. 5)	1 (0. 4)	—	—	—
続発性副腎皮質機能不全	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
眼障害	3 (9. 1)	22 (10. 3)	25 (10. 2)	—	6 (6. 3)	6 (5. 5)
霧視	—	6(2.8)	6(2.4)	—	—	—

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数(発現率%)					
	ゾスパタ120mg群			サルベージ化学療法群		
	日本人	日本人以外	全体	日本人	日本人以外	全体
結膜出血	1(3.0)	2(0.9)	3(1.2)	—	—	—
網膜出血	—	3(1.4)	3(1.2)	—	—	—
眼乾燥	—	2(0.9)	2(0.8)	—	3(3.2)	3(2.8)
網膜症	—	2(0.9)	2(0.8)	—	—	—
視力低下	—	1(0.5)	1(0.4)	—	2(2.1)	2(1.8)
羞明	—	1(0.5)	1(0.4)	—	1(1.1)	1(0.9)
水晶体混濁	1(3.0)	—	1(0.4)	—	—	—
網膜下液	1(3.0)	—	1(0.4)	—	—	—
網脈絡膜萎縮	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
網膜色素上皮剥離	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
眼刺激	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
眼窩周囲浮腫	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
点状角膜炎	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
胃腸障害	15 (45.5)	59 (27.7)	74 (30.1)	4 (28.6)	40 (42.1)	44 (40.4)
悪心	7(21.2)	26(12.2)	33(13.4)	1(7.1)	24(25.3)	25(22.9)
下痢	6(18.2)	22(10.3)	28(11.4)	2(14.3)	11(11.6)	13(11.9)
便秘	4(12.1)	15(7.0)	19(7.7)	1(7.1)	7(7.4)	8(7.3)
嘔吐	3(9.1)	11(5.2)	14(5.7)	—	10(10.5)	10(9.2)
腹痛	1(3.0)	8(3.8)	9(3.7)	—	3(3.2)	3(2.8)
口内炎	2(6.1)	6(2.8)	8(3.3)	2(14.3)	5(5.3)	7(6.4)
胃食道逆流性疾患	—	4(1.9)	4(1.6)	—	2(2.1)	2(1.8)
口内乾燥	1(3.0)	3(1.4)	4(1.6)	—	1(1.1)	1(0.9)
口腔内出血	—	3(1.4)	3(1.2)	1(7.1)	1(1.1)	2(1.8)
消化不良	—	2(0.9)	2(0.8)	—	2(2.1)	2(1.8)
腹部膨満	—	2(0.9)	2(0.8)	—	1(1.1)	1(0.9)
大腸穿孔	—	2(0.9)	2(0.8)	—	—	—
口腔内潰瘍形成	—	2(0.9)	2(0.8)	—	—	—
嚥下障害	—	1(0.5)	1(0.4)	—	2(2.1)	2(1.8)
口腔内痛	—	1(0.5)	1(0.4)	—	1(1.1)	1(0.9)
腸管虚血	1(3.0)	—	1(0.4)	—	—	—
口腔粘膜紅斑	1(3.0)	—	1(0.4)	—	—	—
大腸炎	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
十二指腸炎	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
鼓腸	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
胃炎	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
胃腸出血	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
消化器痛	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
口腔粘膜血腫	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
口腔粘膜水疱形成	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
壊死性口内炎	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
舌血腫	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
肛門周囲痛	—	—	—	1(7.1)	1(1.1)	2(1.8)
歯痛	—	—	—	1(7.1)	—	1(0.9)
腹部不快感	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
肛門そう痒症	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
アフタ性潰瘍	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
小腸炎	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数(発現率%)					
	ゾスパタ120mg群			サルベージ化学療法群		
	日本人	日本人以外	全体	日本人	日本人以外	全体
歯肉痛	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
痔核	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
食道痛	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
舌苔	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
舌潰瘍	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (39. 4)	48 (22. 5)	61 (24. 8)	1 (7. 1)	25 (26. 3)	26 (23. 9)
疲労	3(9.1)	20(9.4)	23(9.3)	—	7(7.4)	7(6.4)
発熱	5(15.2)	11(5.2)	16(6.5)	1(7.1)	8(8.4)	9(8.3)
末梢性浮腫	—	7(3.3)	7(2.8)	—	5(5.3)	5(4.6)
無力症	—	7(3.3)	7(2.8)	—	1(1.1)	1(0.9)
倦怠感	4(12.1)	3(1.4)	7(2.8)	—	1(1.1)	1(0.9)
粘膜の炎症	1(3.0)	2(0.9)	3(1.2)	—	5(5.3)	5(4.6)
悪寒	—	3(1.4)	3(1.2)	—	2(2.1)	2(1.8)
顔面浮腫	—	2(0.9)	2(0.8)	—	1(1.1)	1(0.9)
浮腫	1(3.0)	1(0.5)	2(0.8)	—	—	—
疼痛	—	2(0.9)	2(0.8)	—	—	—
全身性浮腫	1(3.0)	—	1(0.4)	—	—	—
粘膜出血	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
非心臓性胸痛	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
末梢腫脹	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
注射部位反応	—	—	—	1(7.1)	—	1(0.9)
カテーテル留置部位出血	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
カテーテル留置部位小水疱	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
注射部位血腫	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
肝胆道系障害	5 (15. 2)	4 (1. 9)	9 (3. 7)	—	—	—
肝機能異常	4(12.1)	—	4(1.6)	—	—	—
高ビリルビン血症	—	3(1.4)	3(1.2)	—	—	—
胆嚢炎	1(3.0)	—	1(0.4)	—	—	—
肝毒性	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
免疫系障害	1 (3. 0)	2 (0. 9)	3 (1. 2)	—	1 (1. 1)	1 (0. 9)
薬物過敏症	—	1(0.5)	1(0.4)	—	1(1.1)	1(0.9)
アナフィラキシー反応	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
移植片対宿主病	1(3.0)	—	1(0.4)	—	—	—
感染症および寄生虫症	4 (12. 1)	29 (13. 6)	33 (13. 4)	4 (28. 6)	15 (15. 8)	19 (17. 4)
肺炎	2(6.1)	6(2.8)	8(3.3)	1(7.1)	3(3.2)	4(3.7)
上気道感染	2(6.1)	2(0.9)	4(1.6)	1(7.1)	—	1(0.9)
敗血症	1(3.0)	2(0.9)	3(1.2)	—	3(3.2)	3(2.8)
蜂巣炎	—	3(1.4)	3(1.2)	—	—	—
医療機器関連感染	—	3(1.4)	3(1.2)	—	—	—
肺感染	—	2(0.9)	2(0.8)	—	2(2.1)	2(1.8)
尿路感染	—	2(0.9)	2(0.8)	—	1(1.1)	1(0.9)
クロストリジウム・ディフィシレ	—	2(0.9)	2(0.8)	—	—	—
大腸炎	—	2(0.9)	2(0.8)	—	—	—
口腔カンジダ症	—	2(0.9)	2(0.8)	—	—	—
敗血症性ショック	—	2(0.9)	2(0.8)	—	—	—
菌血症	—	1(0.5)	1(0.4)	—	2(2.1)	2(1.8)
結膜炎	—	1(0.5)	1(0.4)	1(7.1)	—	1(0.9)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数(発現率%)					
	ゾスパタ120mg群			サルベージ化学療法群		
	日本人	日本人以外	全体	日本人	日本人以外	全体
大腸菌性尿路感染	—	1(0.5)	1(0.4)	—	1(1.1)	1(0.9)
インフルエンザ	—	1(0.5)	1(0.4)	—	1(1.1)	1(0.9)
真菌性下気道感染	—	1(0.5)	1(0.4)	—	1(1.1)	1(0.9)
膀胱炎	1(3.0)	—	1(0.4)	—	—	—
四肢膿瘍	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
気管支炎	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
心内膜炎	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
エプスタイン・バーウイルス血症	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
せつ	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
粘膜感染	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
外耳炎	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
耳下腺炎	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
気道感染	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
皮膚感染	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
中咽頭カンジダ症	—	—	—	1(7.1)	—	1(0.9)
全身性感染	—	—	—	1(7.1)	—	1(0.9)
腸球菌性菌血症	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
感染性小腸結腸炎	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
真菌性眼感染	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
真菌血症	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
クロストリジウム菌性胃腸炎	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
ヘモフィルス感染	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
クレブシエラ性菌血症	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
脾臓膿瘍	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
細菌性尿路感染	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
傷害、中毒および処置合併症	—	7 (3.3)	7 (2.8)	1 (7.1)	3 (3.2)	4 (3.7)
挫傷	—	3(1.4)	3(1.2)	—	1(1.1)	1(0.9)
転倒	—	3(1.4)	3(1.2)	—	—	—
肋骨骨折	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
皮下血腫	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
硬膜下血腫	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
アレルギー性輸血反応	—	—	—	1(7.1)	—	1(0.9)
消化管損傷	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
硬膜下出血	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
臨床検査	22 (66.7)	111 (52.1)	133 (54.1)	8 (57.1)	24 (25.3)	32 (29.4)
ALT 増加	12(36.4)	61(28.6)	73(29.7)	1(7.1)	3(3.2)	4(3.7)
AST 増加	14(42.4)	55(25.8)	69(28.0)	2(14.3)	5(5.3)	7(6.4)
血小板数減少	10(30.3)	22(10.3)	32(13.0)	5(35.7)	10(10.5)	15(13.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	3(9.1)	28(13.1)	31(12.6)	—	2(2.1)	2(1.8)
白血球数減少	7(21.2)	22(10.3)	29(11.8)	4(28.6)	10(10.5)	14(12.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10(30.3)	16(7.5)	26(10.6)	—	—	—
好中球数減少	6(18.2)	19(8.9)	25(10.2)	2(14.3)	7(7.4)	9(8.3)
心電図 QT 延長	—	12(5.6)	12(4.9)	—	—	—
血中乳酸脱水素酵素増加	6(18.2)	5(2.3)	11(4.5)	1(7.1)	—	1(0.9)
血中ビリルビン増加	—	9(4.2)	9(3.7)	—	3(3.2)	3(2.8)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数(発現率%)					
	ゾスパタ120mg群			サルベージ化学療法群		
	日本人	日本人以外	全体	日本人	日本人以外	全体
血中クレアチニン増加	—	9(4.2)	9(3.7)	—	—	—
体重減少	—	4(1.9)	4(1.6)	1(7.1)	—	1(0.9)
アルドラーゼ増加	—	4(1.9)	4(1.6)	—	1(1.1)	1(0.9)
トランスアミナーゼ上昇	—	4(1.9)	4(1.6)	—	—	—
リンパ球数減少	1(3.0)	2(0.9)	3(1.2)	—	2(2.1)	2(1.8)
アミラーゼ増加	1(3.0)	2(0.9)	3(1.2)	—	—	—
C-反応性蛋白増加	1(3.0)	2(0.9)	3(1.2)	—	—	—
血中コレステロール増加	—	3(1.4)	3(1.2)	—	—	—
体重増加	—	2(0.9)	2(0.8)	—	1(1.1)	1(0.9)
好酸球数増加	1(3.0)	1(0.5)	2(0.8)	—	—	—
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(3.0)	1(0.5)	2(0.8)	—	—	—
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	—	1(0.5)	1(0.4)	—	1(1.1)	1(0.9)
駆出率減少	—	1(0.5)	1(0.4)	—	1(1.1)	1(0.9)
フィブリンDダイマー増加	1(3.0)	—	1(0.4)	—	—	—
ヘモグロビン増加	1(3.0)	—	1(0.4)	—	—	—
血中リン減少	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
リパーゼ増加	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
光干渉断層撮影異常	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
遊離サイロキシン増加	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
国際標準比増加	—	—	—	—	2(2.1)	2(1.8)
アンチトロンビンIII減少	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
血中重炭酸塩減少	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
血中リン増加	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
肝酵素上昇	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
尿中ケトン体陽性	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
代謝および栄養障害	8 (24. 2)	47 (22. 1)	55 (22. 4)	5 (35. 7)	22 (23. 2)	27 (24. 8)
食欲減退	1(3.0)	13(6.1)	14(5.7)	3(21.4)	8(8.4)	11(10.1)
低カリウム血症	2(6.1)	7(3.3)	9(3.7)	—	10(10.5)	10(9.2)
低リン酸血症	1(3.0)	8(3.8)	9(3.7)	—	—	—
低ナトリウム血症	1(3.0)	7(3.3)	8(3.3)	—	1(1.1)	1(0.9)
低カルシウム血症	—	6(2.8)	6(2.4)	—	3(3.2)	3(2.8)
高尿酸血症	2(6.1)	3(1.4)	5(2.0)	1(7.1)	—	1(0.9)
低マグネシウム血症	—	4(1.9)	4(1.6)	—	6(6.3)	6(5.5)
高血糖	1(3.0)	3(1.4)	4(1.6)	—	1(1.1)	1(0.9)
脱水	—	4(1.9)	4(1.6)	—	1(1.1)	1(0.9)
高トリグリセリド血症	—	4(1.9)	4(1.6)	—	—	—
低アルブミン血症	1(3.0)	2(0.9)	3(1.2)	—	1(1.1)	1(0.9)
高カリウム血症	—	2(0.9)	2(0.8)	—	—	—
高リン酸塩血症	—	2(0.9)	2(0.8)	—	—	—
水分過負荷	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
高クロール血症	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
高ナトリウム血症	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
腫瘍崩壊症候群	—	—	—	2(14.3)	3(3.2)	5(4.6)
糖尿病	—	—	—	1(7.1)	—	1(0.9)
血液量増加症	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数(発現率%)					
	ゾスパタ120mg群			サルベージ化学療法群		
	日本人	日本人以外	全体	日本人	日本人以外	全体
筋骨格系および結合組織障害	5 (15. 2)	29 (13. 6)	34 (13. 8)	1 (7. 1)	6 (6. 3)	7 (6. 4)
筋肉痛	1(3.0)	14(6.6)	15(6.1)	—	—	—
関節痛	1(3.0)	4(1.9)	5(2.0)	—	1(1.1)	1(0.9)
四肢痛	1(3.0)	3(1.4)	4(1.6)	—	2(2.1)	2(1.8)
筋力低下	—	4(1.9)	4(1.6)	—	—	—
筋痙縮	1(3.0)	2(0.9)	3(1.2)	—	1(1.1)	1(0.9)
背部痛	1(3.0)	1(0.5)	2(0.8)	1(7.1)	1(1.1)	2(1.8)
筋炎	—	2(0.9)	2(0.8)	—	—	—
骨痛	—	1(0.5)	1(0.4)	—	1(1.1)	1(0.9)
ピロリン酸カルシウム結晶性 軟骨石灰化症	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
四肢不快感	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
筋拘縮	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
筋肉疲労	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
筋骨格系胸痛	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
筋骨格痛	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
筋骨格硬直	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
筋攣縮	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	—	1 (0. 5)	1 (0. 4)	—	—	—
皮膚良性新生物	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
神経系障害	8 (24. 2)	50 (23. 5)	58 (23. 6)	—	8 (8. 4)	8 (7. 3)
頭痛	2(6.1)	16(7.5)	18(7.3)	—	5(5.3)	5(4.6)
味覚異常	3(9.1)	13(6.1)	16(6.5)	—	2(2.1)	2(1.8)
浮動性めまい	2(6.1)	8(3.8)	10(4.1)	—	—	—
錯感覚	—	8(3.8)	8(3.3)	—	—	—
末梢性ニューロパチー	1(3.0)	4(1.9)	5(2.0)	—	—	—
異常感覚	—	4(1.9)	4(1.6)	—	—	—
末梢性感覚ニューロパチー	—	4(1.9)	4(1.6)	—	—	—
知覚過敏	—	2(0.9)	2(0.8)	—	—	—
感覚鈍麻	1(3.0)	1(0.5)	2(0.8)	—	—	—
神経痛	1(3.0)	1(0.5)	2(0.8)	—	—	—
失神寸前の状態	—	2(0.9)	2(0.8)	—	—	—
失神	—	2(0.9)	2(0.8)	—	—	—
傾眠	—	1(0.5)	1(0.4)	—	1(1.1)	1(0.9)
振戦	—	1(0.5)	1(0.4)	—	1(1.1)	1(0.9)
意識レベルの低下	1(3.0)	—	1(0.4)	—	—	—
体位性めまい	1(3.0)	—	1(0.4)	—	—	—
脳浮腫	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
脳出血	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
認知障害	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
本態性振戦	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
レルミット徴候	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
下肢静止不能症候群	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
痙攣発作	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
視野欠損	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
出血性卒中	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数(発現率%)					
	ゾスパタ120mg群			サルベージ化学療法群		
	日本人	日本人以外	全体	日本人	日本人以外	全体
精神障害	—	6 (2.8)	6 (2.4)	1 (7.1)	1 (1.1)	2 (1.8)
不眠症	—	5(2.3)	5(2.0)	—	—	—
錯乱状態	—	1(0.5)	1(0.4)	—	1(1.1)	1(0.9)
不安	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
易刺激性	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
譫妄	—	—	—	1(7.1)	—	1(0.9)
腎および尿路障害	—	9 (4.2)	9 (3.7)	—	6 (6.3)	6 (5.5)
急性腎障害	—	3(1.4)	3(1.2)	—	2(2.1)	2(1.8)
多尿	—	2(0.9)	2(0.8)	—	—	—
着色尿	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
排尿困難	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
夜間頻尿	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
腎出血	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
血尿	—	—	—	—	2(2.1)	2(1.8)
蛋白尿	—	—	—	—	2(2.1)	2(1.8)
緊張性膀胱	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
生殖系および乳房障害	—	5 (2.3)	5 (2.0)	—	1 (1.1)	1 (0.9)
膣出血	—	2(0.9)	2(0.8)	—	—	—
勃起不全	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
陰嚢浮腫	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
外陰腔乾燥	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
子宮出血	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (15.2)	25 (11.7)	30 (12.2)	—	12 (12.6)	12 (11.0)
咳嗽	2(6.1)	8(3.8)	10(4.1)	—	5(5.3)	5(4.6)
呼吸困難	—	6(2.8)	6(2.4)	—	2(2.1)	2(1.8)
鼻出血	—	4(1.9)	4(1.6)	—	1(1.1)	1(0.9)
口腔咽頭痛	—	3(1.4)	3(1.2)	—	2(2.1)	2(1.8)
呼吸不全	—	3(1.4)	3(1.2)	—	2(2.1)	2(1.8)
労作性呼吸困難	1(3.0)	2(0.9)	3(1.2)	—	—	—
しゃっくり	1(3.0)	1(0.5)	2(0.8)	—	—	—
鼻閉	—	2(0.9)	2(0.8)	—	—	—
胸水	—	1(0.5)	1(0.4)	—	1(1.1)	1(0.9)
口腔咽頭不快感	1(3.0)	—	1(0.4)	—	—	—
急性呼吸窮迫症候群	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
喀血	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
間質性肺疾患	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
器質性肺炎	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
胸膜肥厚	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
湿性咳嗽	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
肺塞栓症	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
肺水腫	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
鼻漏	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
低酸素症	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
肺出血	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)
皮膚および皮下組織障害	9 (27.3)	37 (17.4)	46 (18.7)	3 (21.4)	10 (10.5)	13 (11.9)
発疹	2(6.1)	9(4.2)	11(4.5)	1(7.1)	2(2.1)	3(2.8)
そう痒症	1(3.0)	4(1.9)	5(2.0)	—	2(2.1)	2(1.8)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数(発現率%)					
	ゾスパタ120mg群			サルベージ化学療法群		
	日本人	日本人以外	全体	日本人	日本人以外	全体
急性熱性好中球性皮膚症	—	4(1.9)	4(1.6)	—	—	—
薬疹	2(6.1)	1(0.5)	3(1.2)	1(7.1)	2(2.1)	3(2.8)
皮膚疼痛	—	3(1.4)	3(1.2)	—	1(1.1)	1(0.9)
点状出血	—	3(1.4)	3(1.2)	—	—	—
丘疹性皮膚	—	2(0.9)	2(0.8)	—	1(1.1)	1(0.9)
蕁麻疹	1(3.0)	1(0.5)	2(0.8)	—	1(1.1)	1(0.9)
皮膚炎	—	2(0.9)	2(0.8)	—	—	—
ざ瘡様皮膚炎	1(3.0)	1(0.5)	2(0.8)	—	—	—
皮膚乾燥	—	2(0.9)	2(0.8)	—	—	—
爪破損	1(3.0)	1(0.5)	2(0.8)	—	—	—
紫斑	2(6.1)	—	2(0.8)	—	—	—
紅斑性皮膚	—	2(0.9)	2(0.8)	—	—	—
皮膚色素過剰	1(3.0)	1(0.5)	2(0.8)	—	—	—
顔面腫脹	—	2(0.9)	2(0.8)	—	—	—
脱毛症	—	1(0.5)	1(0.4)	1(7.1)	1(1.1)	2(1.8)
斑状丘疹状皮膚	—	1(0.5)	1(0.4)	—	2(2.1)	2(1.8)
紅斑	1(3.0)	—	1(0.4)	—	1(1.1)	1(0.9)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1(3.0)	—	1(0.4)	—	1(1.1)	1(0.9)
爪線状隆起	1(3.0)	—	1(0.4)	—	—	—
爪甲脱落症	1(3.0)	—	1(0.4)	—	—	—
血管浮腫	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
水疱性皮膚炎	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
接触皮膚炎	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
剥脱性皮膚炎	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
皮膚筋炎	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
毛髪成長異常	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
過角化	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
爪成長異常	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
好中球性皮膚症	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
乾癬	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
斑状皮膚	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
そう痒性皮膚	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
皮膚腫瘍	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
中毒性皮膚	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
皮下出血	—	—	—	1(7.1)	—	1(0.9)
血管障害	1 (3.0)	12 (5.6)	13 (5.3)	1 (7.1)	4 (4.2)	5 (4.6)
低血圧	—	4(1.9)	4(1.6)	1(7.1)	1(1.1)	2(1.8)
高血圧	1(3.0)	2(0.9)	3(1.2)	—	1(1.1)	1(0.9)
血腫	—	2(0.9)	2(0.8)	—	1(1.1)	1(0.9)
塞栓症	—	2(0.9)	2(0.8)	—	—	—
起立性低血圧	—	2(0.9)	2(0.8)	—	—	—
毛細血管漏出症候群	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
血栓性静脈炎	—	1(0.5)	1(0.4)	—	—	—
蒼白	—	—	—	—	1(1.1)	1(0.9)

(注)MedDRA/J(ICH 国際医薬用語集日本語版)Ver.19.1 で作成。各副作用名は PT(基本語)で示した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

国際共同第Ⅲ相試験 [CL-0301] で認められず、国内第Ⅰ相試験 [CL-0102] 及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 [CL-0101] において 120mg を投与された症例で合計 2 例以上に認められた副作用は、国際標準比増加、腎機能障害が各 5 例、甲状腺機能低下症、肝機能検査値上昇、嗜眠、低酸素症、皮膚病変が各 4 例、排便回数増加、歯肉痛、下部消化管出血、糸球体濾過率減少、頸部痛、急性前骨髄球性白血病分化症候群、ほてりが各 3 例、播種性血管内凝固、リンパ節症、硝子体剥離、硝子体浮遊物、腹部不快感、上腹部痛、歯肉出血、血便排泄、小腸閉塞、レンサ球菌性菌血症、血中フィブリンゲン減少、血中リン増加、過小食、腫瘍崩壊症候群、可逆性後白質脳症症候群、呼吸窮迫が各 2 例であった。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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

(解説)

外国人患者では、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 [CL-0101] ⁵⁾において本剤 450mg/日までの投与経験があり、450mg/日を投与された患者 2/3 例(66.7%)に用量制限毒性(DLT: dose limiting toxicity)(NCI-CTCAE Grade3 の下痢 1 例、NCI-CTCAE Grade3 の AST 増加)が認められ、最大耐用量(MTD: maximum tolerated dose)は 300mg/日とされた。

一方、日本人患者では、国内第Ⅰ相試験 [CL-0102] ⁷⁾において本剤 300mg/日までの投与経験があり、300mg/日を投与された患者 2/2 例(100.0%)に DLT(NCI-CTCAE Grade2 及び 3 の乳酸脱水素酵素増加 1 例、NCI-CTCAE Grade3 の失神 1 例、NCI-CTCAE Grade3 のアミラーゼ増加 1 例、NCI-CTCAE Grade3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例)が認められ、MTD は 200mg/日とされた。

また、血漿中ギルテリチニブ濃度依存的に発現頻度が高くなることが想定される有害事象として QT 間隔延長、肝機能検査値異常及び CK(CPK)等の生化学検査値の上昇が報告されている。

これら臨床試験成績に基づき、記載した。

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはギルテリチニブとして 120mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 200mg を超えないこと。」である。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

本剤は PTP(Press Through Package)包装の仕様となっているので、日薬連第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)及び第 304 号(平成 8 年 4 月 18 日付)「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。

PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されているので、薬剤交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう患者へ指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤投与後に白血病細胞の分化を伴い、発熱、低血圧等が認められた症例が報告されている⁴⁷⁾。

(解説)

再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤投与後に白血病細胞の分化を伴い、発熱、低血圧等が認められた症例が報告されている⁴⁷⁾ことから、その旨を記載し、注意喚起することとした。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

イヌ反復経口投与毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で眼への影響(眼底色調異常、並びに網膜における光干渉断層計検査による高反射性変化、局所的菲薄化及び病理組織学的な空胞化)が認められている^{48, 49)}。

(解説)

イヌ反復経口投与毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で眼への影響(眼底色調異常、並びに網膜における光干渉断層計検査による高反射性変化、局所的菲薄化及び病理組織学的な空胞化)が認められている^{48, 49)}。臨床試験では臨床的に問題となる眼科所見は認められていなかったものの、非臨床試験で認められた所見は、臨床曝露量未満に相当する用量での変化であったこと、イヌに対する本剤の投与継続により網膜に対する影響が重篤化する可能性が否定できないことから、現時点において本剤の眼に対する影響について明確に結論付けることは困難であると考え、以上の非臨床試験結果を記載した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

本項では、ギルテリチニブフマル酸塩の投与量、血漿中未変化体濃度及び処置濃度は、ギルテリチニブ換算値で表記した。

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁵⁰⁾

コアバッテリー試験

試験項目	動物種 細胞	n/群	投与量/濃度 投与経路	結果
中枢神経系				
一般症状及び行動 (Irwin 変法)	雄性 SD ラット	6	0、10、30、100mg/kg 経口	30mg/kg 以上で排尿動物数の減少、 100mg/kg で排便動物数の減少を誘発した。
			0、100mg/kg 経口	100mg/kg で排尿動物数及び排便動物数の減少。それぞれ投与後 72 及び 48 時間までに回復。
心血管系				
hERG カリウムチャネル (パッチクランプ法)	HEK293	5 細胞	0、1、3、10、30 μmol/L in vitro	hERG チャネルを介するカリウム電流を濃度依存的に抑制した。 IC ₅₀ は 16μmol/L(8.84μg/mL)であった。
心血管及び呼吸器系				
一般症状及び行動、 体温、血圧、心拍数、 心電図、呼吸数、血液 ガス及び血中電解質 (テレメトリー法)	雄性 ビーグル イヌ	4	0、1、3、10、30、 100mg/kg 経口	体温、血圧、心拍数、心電図、呼吸数及び 血液ガスには影響は認められなかったが、 3 mg/kg で空吐、10mg/kg より嘔吐及び便 潜血反応陽性、30mg/kg では血中カルシウム 濃度の減少、100mg/kg では流涎及び血 中カルシウム濃度の増加及び減少がそれ ぞれ認められた。

フォローアップ試験

試験項目	細胞	n/群	濃度	結果
心血管系				
心筋イオンチャネル (パッチクランプ法)	HEK293、 CHO	5 細胞	0、0.1、1、10 $\mu\text{mol/L}$ <i>in vitro</i>	1 $\mu\text{mol/L}$ (553ng/mL)以上の濃度で Cav1.2 及び Kv7.1/minK を介した電流を増加させた。そのほかのチャネルには 10 $\mu\text{mol/L}$ (5.53 $\mu\text{g/mL}$)の濃度まで影響は認められなかった。
hERG Trafficking (パッチクランプ法)	HEK293	5 細胞	0、0.1、1、10 $\mu\text{mol/L}$ <i>in vitro</i>	10 $\mu\text{mol/L}$ (5.53 $\mu\text{g/mL}$)の濃度まで hERG Trafficking に影響を及ぼさなかった。

(3) その他の薬理試験

- 1) EML4-ALK 変異体を発現させた 3T3 細胞(マウスの皮膚に由来する繊維芽細胞培養細胞株)及び NCI-H2228 細胞[ヒト NSCLC(non-small cell lung cancer、非小細胞肺癌)細胞株]に対するギルテリチニブフマル酸塩の作用(*in vitro*)⁵¹⁾

ギルテリチニブフマル酸塩は、EML4-ALK バリエント 1、2 又は 3 融合タンパク質を発現させた 3T3 細胞の増殖を阻害し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 0.42、0.50 及び 0.95nmol/L であった。また、EML4-ALK バリエント 3 融合タンパク質を内在するヒト NSCLC 細胞である NCI-H2228 細胞の増殖を阻害し、その IC₅₀ 値は 0.74nmol/L であった。NCI-H2228 細胞内の ALK のリン酸化はギルテリチニブフマル酸塩処置により抑制された。

IX. 非臨床試験に関する項目

2) 各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する親和性並びに酵素反応に対する作用 (*in vitro*)⁵¹⁾

ギルテリチニブフマル酸塩は、アデノシン A₁ 受容体(ラット)、セロトニン 5HT₁ 受容体(非選択的、ラット)、セロトニン 5HT_{2B} 受容体(ヒト)及びシグマ受容体(非選択的、モルモット)に対する放射性リガンドの特異的結合を阻害し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 4.57、4.90、0.190 及び 0.615 µmol/L であった。ギルテリチニブフマル酸塩は、細胞機能アッセイにおいてヒト 5HT_{2B} 受容体の機能を阻害し、IC₅₀ 値は 5.82 µmol/L であったが、アゴニスト活性を示さなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁵²⁾

動物種	n/群	投与量(mg/kg) 投与経路	概略の致死量(mg/kg)
雌雄 SD ラット	雌雄 各 5	100、300 経口	雌雄：300

(2) 反復投与毒性試験^{48, 49, 53, 54)}

動物種	n/群	投与 期間	投与量 (mg/kg/日) 投与経路	成績
雌雄 SD ラット	雌雄 各 10 (主群) 各 5 (回復群、 0、10、20 mg/kg/日のみ)	13 週間	0、2.5、5、 10、20 経口	20mg/kg/日の群で雄 9 例(サテライト群)中 1 例が投与 60 日に、雌 15 例(毒性試験群)中 1 例が投与 47 日に死亡した。 リンパ・造血系： ≥2.5mg/kg：白血球数、リンパ球数、γ-グロブリン分画及び脾臓重量の減少 ≥5mg/kg：赤血球数の増加、MCV 及び MCH の減少、脾臓、下顎リンパ節あるいは腸間膜リンパ節の微小肉芽腫、下顎リンパ節、パイエル板あるいは胸腺のリンパ球壊死 ≥10mg/kg：胸腺重量の減少、胸腺あるいは脾臓白脾髄の萎縮 20mg/kg：好酸球数、大型非染色細胞数、好塩基球の数及び比率の減少、腸間膜リンパ節中のリンパ濾胞の萎縮、胸骨髄及び大腿骨髄の細胞数減少、好中球の数及び比率の増加 肺： ≥10mg/kg：肺の泡沫細胞集簇(リン脂質症) 消化管： ≥10mg/kg：回腸及び盲腸あるいは十二指腸(20mg/kg/日の群の死亡例のみ)の粘膜上皮微小空胞化 肝臓： ≥5mg/kg：アルブミンの濃度及び分画、A/G 比あるいはトリグリセリドの減少 ≥10mg/kg：ALT 及び AST の増加 20mg/kg：死亡例の肝臓のクッパー細胞の肥大及び中間帯空胞化 腎臓： 20mg/kg：尿中グルコースの陽性率及び尿量の増加、尿 pH の減少、尿潜血反応陽性、クロライドの減少、腎臓重量の増加、メサングウム基質の増加、尿細管の好塩基性変化及び硝子滴、硝子円柱、腎乳頭部の浮腫性変化、髄質尿細管の空胞化(一部はリン脂質症) 眼： 20mg/kg：水晶体前囊の混濁(細隙灯顕微鏡検査)、脈絡膜、毛様体、虹彩及び/又は結膜の炎症細胞の浸潤 ほか： ≥2.5mg/kg：低体重、体重増加抑制 ≥5mg/kg：摂餌量の減少 20mg/kg：自発運動の減少、便量の減少、死亡例の低体温、蒼白、緩徐呼吸、流涙、赤色尿、腎臓の細菌コロニー、好中球浸潤、尿細管の壊死及び化膿性炎症、盲腸の細菌コロニー、心臓の左心房の炎症及び細菌性血栓

IX. 非臨床試験に関する項目

動物種	n/群	投与期間	投与量 (mg/kg/日) 投与経路	成績
雌雄 ビーグル イヌ	0、1、2.5、5 mg/kg/日： 雌雄各 4 (主群) 各 2-3 (回復群、 2.5、5mg/kg/日 のみ) 10 mg/kg/日： 雄 4 100、1000mg/kg/ 日：雄 7	4 週間	雄： 0、1、10、 100、1000 追加雄： 0、2.5、5 追加雌： 0、1、2.5、5 経口	4 週間投与試験の 100mg/kg/日以上の群では、一部の例が死亡あるいは瀕死状態に至ったため、4 日間(100 mg/kg/日)あるいは 2 日間(1000mg/kg/日)投与の後に投与を中止したが、1000mg/kg/日の 1 例を除く計 13 例が投与中止後 6 日までに死亡あるいは瀕死屠殺となった。10mg/kg/日の群では 1 例が投与 12 日に瀕死屠殺され、残る 3 例は摂餌量の減少を示し、全例とも便潜血反応陽性を示したため、12 日間投与の後に残る 3 例を剖検した。13 週間投与試験の 5mg/kg/日の群では雄 7 例中 1 例が投与 42 日に死亡し、1 例を投与 77 日に瀕死屠殺した。 リンパ・造血系： ≥2.5mg/kg：胸腺の萎縮(4 週間試験の 2.5 及び 5mg/kg、13 週間試験の 5mg/kg)、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節、胸腺あるいはパイエル板のリンパ球壊死(4 週間試験の 2.5mg/kg 以上、13 週間試験の 5mg/kg、後者は下顎リンパ節のみ)、血小板数及びグロブリン濃度の増加(両試験の 2.5 及び 5mg/kg)、アルブミンの濃度及び分画の減少(両試験の 2.5mg/kg 以上)、白血球数、好中球の数及び比率、単球数あるいは好塩基球数及び大型非染色細胞数の増加(13 週間試験) ≥5 mg/kg：胸骨髄及び大腿骨髄の細胞数減少(4 週間試験は 100mg/kg まで)、血小板数、リンパ球の数及び比率、好酸球の数及び比率の減少(4 週間試験の 10mg/kg 以上及び 13 週間試験の 5mg/kg の生存例あるいは死亡・瀕死屠殺例)、骨髄中有核細胞数の減少(13 週間試験の 5mg/kg の瀕死屠殺例)、赤血球数、ヘモグロビン濃度及び/又はヘマトクリット値の減少、網赤血球比の増加、脾臓重量の減少、腸間膜リンパ節、脾臓白脾髄及びパイエル板のリンパ球減少(13 週間試験の 5 mg/kg)、胸腺重量の減少(4 週間試験の 5mg/kg)、パイエル板の泡沫細胞の増加(4 週間試験の 5 及び 1000mg/kg)、好中球の数及び比率の増加(4 週間試験の 5mg/kg 以上) ≥10mg/kg：白血球数、単球の数及び比率、好塩基球の数及び比率あるいは大型非染色細胞の数及び比率の増加 100mg/kg：網赤血球比の減少 肺： ≥2.5mg/kg：肺の水腫、限局性の肺泡出血、限局性の間質線維化、炎症細胞浸潤、肺泡のフィブリン様物質沈着、肺泡上皮の肥大/過形成(13 週間試験) 5mg/kg：死亡及び瀕死屠殺例の鼻出血(瀕死屠殺例のみ)、肺重量の増加及び気管支内の細胞残屑(13 週間試験) ≥10 mg/kg：死亡及び瀕死屠殺例の肺の泡沫細胞集簇、うっ血、出血、水腫及び好中球浸潤 消化管： ≥2.5mg/kg：便潜血反応陽性、ALP の増加、アルブミンの濃度及び分画の減少(両試験)、臼歯あるいは切歯の歯槽及び歯肉の炎症(13 週間試験) 5mg/kg：嘔吐、下痢、赤色便、十二指腸の粘膜上皮の肥大、回腸、結腸及び/又は直腸の杯細胞の肥大及び増加(4 週間試験) ≥10mg/kg：軟便、下痢、赤色便、肛門周囲の汚れ、うっ血(空腸)、びらん(食道)、潰瘍(十二指腸)あるいは出血(胃、十二指腸、回腸、空腸、盲腸、結腸あるいは直腸)
	雌雄 各 4-5 (主群) 各 2-3 (回復群、 2.5、5mg/kg/日 のみ)	13 週間	0、1、2.5、5 経口	

IX. 非臨床試験に関する項目

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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験^{43, 55, 56)}

細菌を用いる復帰突然変異試験(15～5000 μ g/プレート)において、代謝活性化系(S9)の存在下及び非存在下のいずれの条件においても遺伝子突然変異誘発性は認められなかった。また、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験(0.0988～3.89 μ g/mL)においても S9 の存在下及び非存在下のいずれの条件においても染色体異常誘発性は認められなかった。しかしながら、マウスを用いた小核試験(投与量:0、20、65 及び 200mg/kg/日)において、65mg/kg/日以上で小核を有する多染性赤血球(micronucleated polychromatic erythrocyte : MNPCE)の数が増加した。以上のことから、本薬は生体内で染色体異常誘発性を示すと考えられた。

(4) がん原性試験

本剤は進行がん患者の治療を目的としているため、がん原性試験は実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

本剤は、進行がん患者の治療を目的としているため、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験及び出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施していない。

ラット胚・胎児発生に関する試験⁴⁶⁾

ラットにおける胚・胎児発生に対する影響に関する試験(投与量:0、0.3、3、10 及び 30mg/kg/日)において、30mg/kg/日の群の母体では体重及び摂餌量の減少が認められた。胎児においては、30mg/kg/日の群で着床後死亡率の増加、胎児体重減少、胎盤重量減少及び骨化数(胸骨分節、仙尾椎)の減少が認められた。外表異常所見として、全身性浮腫、局所性浮腫、外脳、口唇裂、口蓋裂、短尾及び臍ヘルニアが認められた。内臓異常所見として、小眼球、心房腔拡張、心室腔拡張、心室中隔膜性部欠損、右心室低形成、腎臓欠損、腎臓癒合、異常回転腎、腎臓位置異常、腎臓形態異常、腎臓小型化、副腎位置異常及び卵巣位置異常が認められた。骨格異常所見として、胸骨裂、肋骨欠損、肋骨癒合、頸椎弓癒合、頸椎配列異常及び胸椎欠損が認められた。また、同投与量では内臓及び骨格変異所見が高頻度で認められた。母体及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 10mg/kg/日と結論した。

ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験は実施しなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性試験 (*in vitro*)⁵⁷⁾

Balb/c マウス線維芽細胞(Balb/c 3T3 細胞)を用いた光毒性試験では、UV-A 照射あり及びなしの条件下での IC₅₀ 値から算出された光毒性係数は 1.018 であり、判定基準値(2)未満であった。ギルテリチニブはこの試験の条件下で Balb/c 3T3 細胞に光毒性誘発性を示さないと結論した。

2) 不純物の毒性試験⁵⁸⁾

ギルテリチニブフマル酸塩に含まれる類縁物質 A のラットにおける 4 週間経口投与試験では、死亡及び瀕死例はなかった。また、いずれの群、いずれの観察、測定及び検査においても毒性学的に意義のある変化は認められなかった。類縁物質 A のネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験(5～5000 μ g/プレート)において、S9 の存在下及び非存在下のいずれの条件においても遺伝子突然変異誘発性は認められなかった。また、チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞(CHL 細胞)を用いた染色体異常試験(2～4 μ g/mL)において、S9 の存在下及び非存在下のいずれの条件においても染色体異常誘発性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ゾスパタ錠 40mg

劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：ギルテリチニブフマル酸塩

劇薬

2. 有効期間

有効期間：4 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：ゾスパタを服用される方へ(小冊子)、ゾスパタを服用される方へ(リーフレット)

「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：なし

7. 国際誕生年月日

2018 年 9 月 21 日(日本)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ゾスパタ錠 40mg	2018 年 9 月 21 日	23000AMX00824	2018 年 11 月 20 日	2018 年 12 月 3 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10 年間：2018 年 9 月 21 日～2028 年 9 月 20 日(希少疾病用医薬品)

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

販 売 名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT(9 桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ゾスバタ錠 40mg	4291053F1021	4291053F1021	126548401	622654801

14. 保険給付上の注意

＜保医発 1119 第 4 号(平成 30 年 11 月 19 日)より＞

本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において、「十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*FLT3* 遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。」とされているので、*FLT3* 遺伝子変異陽性を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書に記載すること。

なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Tiesmeier J, et al. : Leuk Res. 2004 ; 28(10) : 1069-1074. (PMID: 15289019) (R-07775)
- 2) Gale RE, et al. : Blood. 2008 ; 111(5) : 2776-2784. (PMID: 17957027) (R-07776)
- 3) Brunet S, et al. : J Clin Oncol. 2012 ; 30(7) : 735-741. (PMID: 22291086) (R-07777)
- 4) Wagner K, et al. : Haematologica. 2011 ; 96(5) : 681-686. (PMID: 21242187) (R-07779)
- 5) 社内報告書：再発又は難治性AML患者・海外第 I / II 相試験(2018年9月21日承認 CTD2.7.6.7) (DIR180158)
- 6) 社内報告書：用法・用量及びその設定根拠(2018年9月21日承認 CTD1.8.3) (DIR180302)
- 7) 社内報告書：再発又は難治性AML患者・国内第 I 相試験(2018年9月21日承認 CTD2.7.6.8) (DIR180160)
- 8) 社内報告書：海外第1/2相試験 [CL-0101] 試験のデザイン(2018年9月21日承認 CTD2.7.3.1.1.1.2) (DIR200183)
- 9) 社内報告書：曝露量-QTcF間隔モデリング解析(DIR180287)
- 10) 社内報告書：有効性の評価方法 国内第1相試験 [CL-0102] (2018年9月21日承認 CTD2.7.3.1.2) (DIR200184)
- 11) 社内報告書：臨床薬理試験・国内第 I 相試験(DIR180519)
- 12) 社内報告書：再発又は難治性*FLT3*遺伝子変異陽性AML患者・国際共同第III相試験(2018年9月21日承認 CTD2.7.6.6) (DIR180159)
- 13) 社内報告書：再発又は難治性*FLT3*遺伝子変異陽性AML患者・国際共同第III相試験 中間解析(DIR190001)
- 14) 社内報告書：再発又は難治性*FLT3*遺伝子変異陽性AML患者・国際共同第III相試験 最終解析(DIR180516)
- 15) Roboz GJ, et al. : J Clin Oncol. 2014 ; 32(18) : 1919-1926 (PMID: 24841975) (R-07778)
- 16) 社内報告書：ヒト各種チロシンキナーゼ・薬理作用(2018年9月21日承認 CTD2.6.2.2.1) (DIR180161)
- 17) 社内報告書：変異型ヒト*FLT3*発現細胞(マウス由来)・薬理作用(2018年9月21日承認 CTD2.6.2.2.2) (DIR180162)
- 18) 社内報告書：ヒトAML細胞・薬理作用(2018年9月21日承認 CTD2.6.2.2.3) (DIR180163)
- 19) 社内報告書：ヒトAML細胞移植ヌードマウス・薬理作用(2018年9月21日承認 CTD2.6.2.2.4) (DIR180173)
- 20) 社内報告書：ヒトAML細胞移植マウス・薬理作用-腫瘍増殖抑制作用及び延命効果(2018年9月21日承認 CTD2.6.2.2.5) (DIR180288)
- 21) 社内報告書：ヒトAML細胞移植マウス・薬理作用-血漿中ギルテリチニブ濃度及び腫瘍内ギルテリチニブ濃度の経時変化(2018年9月21日承認 CTD2.6.2.2.6) (DIR180289)
- 22) 社内報告書：国内第1相試験 [CL-0102] 薬物動態の結果(2018年9月21日承認 CTD2.7.2.2.3.1.2) (DIR200180)
- 23) 社内報告書：健康被験者・食事の影響試験(2018年9月21日承認 CTD2.7.6.1) (DIR180164)
- 24) 社内報告書：健康被験者・薬物相互作用試験(2018年9月21日承認 CTD2.7.6.5) (DIR180165)
- 25) 社内報告書：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 海外第1/2相試験[CL-0101] (2018年9月21日承認 CTD2.7.2.2.5.1.2) (DIR200181)
- 26) 社内報告書：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 海外第1/2相試験 [CL-0101] (2018年9月21日承認 CTD2.7.2.2.5.1.3) (DIR200182)
- 27) 社内報告書：母集団薬物動態解析(2018年9月21日承認 CTD2.7.2.2.6) (DIR180290)
- 28) 社内報告書：単回静脈内及び経口投与後の血漿中濃度(ラット、イヌ) (2018年9月21日承認 CTD2.6.4.4.1) (DIR180291)
- 29) 社内報告書：単回経口投与後の組織内放射能濃度(ラット) (2018年9月21日承認 CTD2.6.4.5.1) (DIR180292)
- 30) 社内報告書：組織内放射能濃度(ラット) (2018年9月21日承認 CTD2.6.4.5.5.1) (DIR180293)
- 31) 社内報告書：乳汁中移行・薬物動態(2018年9月21日承認 CTD2.6.4.5.6) (DIR180168)
- 32) 社内報告書：進行性固形癌患者・マスバランス試験(2018年9月21日承認 CTD2.7.6.3) (DIR180169)
- 33) 社内報告書：血漿蛋白結合・薬物動態(2018年9月21日承認 CTD2.7.2.2.1.1) (DIR180167)
- 34) 社内報告書：*In vitro*代謝プロファイリング(2018年9月21日承認 CTD2.7.2.2.1.3.1) (DIR180294)
- 35) 社内報告書：*In vivo*代謝プロファイリング(2018年9月21日承認 CTD2.7.2.2.1.3.3) (DIR180295)
- 36) 社内報告書：CYP同定・薬物動態(2018年9月21日承認 CTD2.7.2.2.1.3.2) (DIR180170)
- 37) 社内報告書：P-gp基質性・薬物動態(2018年9月21日承認 CTD2.7.2.2.1.5.1) (DIR180171)
- 38) 社内報告書：BCRP基質性及びBCRPに対する阻害作用(2018年9月21日承認 CTD2.7.2.2.1.5.2) (DIR180273)
- 39) 社内報告書：MATE1及びMATE2-Kに対する阻害作用(2018年9月21日承認 CTD2.7.2.2.1.5.3) (DIR180274)
- 40) 社内報告書：OATP1B1、OATP1B3及びOCT1基質性及びOATP1B1、OATP1B3及びOCT1に対する阻害作用(2018年9月21日承認 CTD2.7.2.2.1.6.1) (DIR180275)

X I. 文献

- 41) 社内報告書：OAT1、OAT3及びOCT2に対する阻害作用(2018年9月21日承認 CTD2.7.2.2.1.6.2) (DIR180276)
- 42) 社内報告書：肝機能正常者及び軽度又は中等度の肝機能障害患者・肝機能障害試験(2018年9月21日承認 CTD2.7.6.4) (DIR180166)
- 43) 社内報告書：マウス小核試験(2018年9月21日承認 CTD2.6.6.4.3) (DIR180176)
- 44) Oncology Pharmaceuticals：Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations Guidance for Industry May 2019, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER).
- 45) Recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials (FINAL VERSION), 2014-09-15, Clinical Trial Facilitation Group (CTFG).
- 46) 社内報告書：ラット胚・胎児発生試験(2018年9月21日承認 CTD2.6.6.6.2) (DIR180172)
- 47) McMahon CM, et al.：Blood Advances. 2019；3(10)：1581–1585 (PMID: 31122910) [XSP-00030]
- 48) 社内報告書：イヌ4週間投与試験(2018年9月21日承認 CTD2.6.6.3.2) (DIR180174)
- 49) 社内報告書：イヌ13週間投与試験(2018年9月21日承認 CTD2.6.6.3.3) (DIR180175)
- 50) 社内報告書：安全性薬理試験(コアバッテリー試験、フォローアップ試験)(DIR180278)
- 51) 社内報告書：副次的薬理試験(DIR180277)
- 52) 社内報告書：ラット単回投与試験(2018年9月21日承認 CTD2.6.6.2.1) (DIR180279)
- 53) 社内報告書：ラット13週間投与試験(2018年9月21日承認 CTD2.6.6.3.1) (DIR180280)
- 54) 社内報告書：反復投与毒性試験(2018年9月21日承認 CTD2.4.4.2) (DIR200179)
- 55) 社内報告書：細菌を用いる復帰突然変異試験(2018年9月21日承認 CTD2.6.6.4.1) (DIR180281)
- 56) 社内報告書：ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験(2018年9月21日承認 CTD2.6.6.4.2) (DIR180282)
- 57) 社内報告書：*In vitro*光毒性試験(2018年9月21日承認 CTD2.6.6.8.4) (DIR180283)
- 58) 社内報告書：不純物の毒性試験(2018年9月21日承認 CTD2.6.6.8.1、2.6.6.8.2、2.6.6.8.3) (DIR180284)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国、オーストリア、ドイツ、カナダ、英国、フランス、オランダ等で発売されている。(2024 年 12 月現在)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、米国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

再発又は難治性の *FLT3* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病

6. 用法及び用量

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

米国におけるギルテリチニブフマル酸塩の承認状況 (2024 年 12 月現在)

国 名	米国
会 社 名	Astellas Pharma US, Inc.
販 売 名	XOSPATA® (gilteritinib) 40 mg tablets
剤型・規格	Tablets: 40 mg
承認年月	2018 年 11 月
効能又は効果	XOSPATA is indicated for the treatment of adult patients who have relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML) with a FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) mutation as detected by an FDA-approved test.
用法及び用量	2.1 Patient Selection Select patients for the treatment of AML with XOSPATA based on the presence of FLT3 mutations in the blood or bone marrow. Information on FDA-approved tests for the detection of a FLT3 mutation in AML is available at http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics . 2.2 Recommended Dosage The recommended starting dose of XOSPATA is 120 mg orally once daily with or without food. Response may be delayed. In the absence of disease progression or unacceptable toxicity, treatment for a minimum of 6 months is recommended to allow time for a clinical response. Do not break or crush XOSPATA tablets. Administer XOSPATA tablets orally about the same time each day. If a dose of XOSPATA is missed or not taken at the usual time, administer the dose as soon as possible on the same day, and at least 12 hours prior to the next scheduled dose. Return to the normal schedule the following day. Do not administer 2 doses within 12 hours. 2.3 Dose Modifications Assess blood counts and blood chemistries, including creatine phosphokinase, prior to the initiation of XOSPATA, at least once weekly for the first month, once every other week for the second month, and once monthly for the duration of therapy. Perform electrocardiogram (ECG) prior to initiation of treatment with gilteritinib, on days 8 and 15 of cycle 1, and prior to the start of the next two subsequent cycles. Interrupt dosing or reduce dose for toxicities as per Table 1.

X II. 参考資料

Table 1: Dosage Modifications for XOSPATA-Related Toxicities*	
Adverse Reaction	Recommended Action
Differentiation Syndrome	• If differentiation syndrome is suspected, administer systemic corticosteroids and initiate hemodynamic monitoring until symptom resolution and for a minimum of 3 days. • Interrupt XOSPATA if severe signs and/or symptoms persist for more than 48 hours after initiation of corticosteroids. • Resume XOSPATA when signs and symptoms improve to Grade 2* or lower.
Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome	• Discontinue XOSPATA.
QTc interval greater than 500 msec	• Interrupt XOSPATA. • Resume XOSPATA at 80 mg when QTc interval returns to within 30 msec of baseline or less than or equal to 480 msec.
QTc interval increased by >30 msec on ECG on day 8 of cycle 1	• Confirm with ECG on day 9. • If confirmed, consider dose reduction to 80 mg.
Pancreatitis	• Interrupt XOSPATA until pancreatitis is resolved. • Resume XOSPATA at 80 mg.
Other Grade 3* or higher toxicity considered related to treatment.	• Interrupt XOSPATA until toxicity resolves or improves to Grade 1*. • Resume XOSPATA at 80 mg.

*Grade 1 is mild, Grade 2 is moderate, Grade 3 is serious, Grade 4 is life-threatening.

米国の添付文書(2022 年 1 月)

英国におけるギルテリチニブフマル酸塩の承認状況(2024 年 12 月現在)

国名	英国
会社名	Astellas Pharma Ltd
販売名	Xospata 40 mg film-coated tablets
剤型・規格	Film-coated tablet (tablet) Each film-coated tablet contains 40 mg gilteritinib (as fumarate).
承認年月	2019 年 10 月
効能又は効果	4.1 Therapeutic indications Xospata is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients who have relapsed or refractory acute myeloid leukaemia (AML) with a FLT3 mutation.
用法及び用量	4.2 Posology and method of administration Treatment with Xospata should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anti-cancer therapies. Before taking gilteritinib, relapsed or refractory AML patients must have confirmation of FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) mutation (internal tandem duplication [ITD] or tyrosine kinase domain [TKD]) using a validated test. Xospata may be re-initiated in patients following haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) (see Table 1).

X II. 参考資料

用法及び用量 (続き)	Posology The recommended starting dose is 120 mg gilteritinib (three 40 mg tablets) once daily. Blood chemistries, including creatine phosphokinase, should be assessed prior to initiation of treatment, on day 15 and monthly for the duration of treatment. An electrocardiogram (ECG) should be performed before initiation of gilteritinib treatment, on day 8 and 15 of cycle 1 and prior to the start of the next three subsequent months of treatment. Females of reproductive potential should be advised to have a pregnancy test within seven days prior to starting treatment with Xospata. Treatment should continue until the patient is no longer clinically benefiting from Xospata or until unacceptable toxicity occurs. Response may be delayed; therefore, continuation of treatment at the prescribed dose for up to 6 months should be considered to allow time for a clinical response. In the absence of a response [patient did not achieve a composite complete remission (CRc)] after 4 weeks of treatment, the dose can be increased to 200 mg (five 40 mg tablets) once daily, if tolerated or clinically warranted. <i>Dose modifications</i> Table 1: Xospata dose interruption, reduction and discontinuation recommendations in patients with relapsed or refractory AML <table border="1"> <thead> <tr> <th>Criteria</th><th>Xospata dosing</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Differentiation syndrome</td><td> · If differentiation syndrome is suspected, administer corticosteroids and initiate hemodynamic monitoring. · Interrupt gilteritinib if severe signs and/or symptoms persist for more than 48 hours after initiation of corticosteroids. · Resume gilteritinib at the same dose when signs and symptoms improve to Grade 2^a or lower. </td></tr> <tr> <td>Posterior reversible encephalopathy syndrome</td><td> · Discontinue gilteritinib. </td></tr> <tr> <td>QTcF interval >500 msec</td><td> · Interrupt gilteritinib. · Resume gilteritinib at a reduced dose (80 mg or 120 mg^b) when QTcF interval returns to within 30 msec of baseline or ≤ 480 msec. </td></tr> <tr> <td>QTcF interval increased by >30 msec on ECG on day 8 of cycle 1</td><td> · Confirm with ECG on day 9. · If confirmed, consider dose reduction to 80 mg. </td></tr> <tr> <td>Pancreatitis</td><td> · Interrupt gilteritinib until pancreatitis is resolved. · Resume treatment with gilteritinib at a reduced dose (80 mg or 120 mg^b). </td></tr> <tr> <td>Other Grade 3^a or higher toxicity considered related to treatment.</td><td> · Interrupt gilteritinib until toxicity resolves or improves to Grade 1^a. · Resume treatment with gilteritinib at a reduced dose (80 mg or 120 mg^b). </td></tr> <tr> <td>Planned HSCT</td><td> · Interrupt treatment with gilteritinib one week prior to administration of the conditioning regimen for HSCT. · Treatment can be resumed 30 days after HSCT if engraftment was successful, the patient did not have grade ≥ 2 acute graft versus host disease and was in CRc^c. </td></tr> </tbody> </table> a. Grade 1 is mild, Grade 2 is moderate, Grade 3 is severe, Grade 4 is life-threatening. b. The daily dose can be reduced from 120 mg to 80 mg or from 200 mg to 120 mg. c. CRc is defined as the remission rate of all CR (see section 5.1 for definition of CR), CRp [achieved CR except for incomplete platelet recovery (<100 × 10⁹/L)] and CRi (achieved all criteria for CR except for incomplete haematological recovery with residual neutropenia <1 × 10⁹/L with or without complete platelet recovery).	Criteria	Xospata dosing	Differentiation syndrome	· If differentiation syndrome is suspected, administer corticosteroids and initiate hemodynamic monitoring. · Interrupt gilteritinib if severe signs and/or symptoms persist for more than 48 hours after initiation of corticosteroids. · Resume gilteritinib at the same dose when signs and symptoms improve to Grade 2^a or lower.	Posterior reversible encephalopathy syndrome	· Discontinue gilteritinib.	QTcF interval >500 msec	· Interrupt gilteritinib. · Resume gilteritinib at a reduced dose (80 mg or 120 mg^b) when QTcF interval returns to within 30 msec of baseline or ≤ 480 msec.	QTcF interval increased by >30 msec on ECG on day 8 of cycle 1	· Confirm with ECG on day 9. · If confirmed, consider dose reduction to 80 mg.	Pancreatitis	· Interrupt gilteritinib until pancreatitis is resolved. · Resume treatment with gilteritinib at a reduced dose (80 mg or 120 mg^b).	Other Grade 3 ^a or higher toxicity considered related to treatment.	· Interrupt gilteritinib until toxicity resolves or improves to Grade 1^a. · Resume treatment with gilteritinib at a reduced dose (80 mg or 120 mg^b).	Planned HSCT	· Interrupt treatment with gilteritinib one week prior to administration of the conditioning regimen for HSCT. · Treatment can be resumed 30 days after HSCT if engraftment was successful, the patient did not have grade ≥ 2 acute graft versus host disease and was in CRc^c.
Criteria	Xospata dosing																
Differentiation syndrome	· If differentiation syndrome is suspected, administer corticosteroids and initiate hemodynamic monitoring. · Interrupt gilteritinib if severe signs and/or symptoms persist for more than 48 hours after initiation of corticosteroids. · Resume gilteritinib at the same dose when signs and symptoms improve to Grade 2^a or lower.																
Posterior reversible encephalopathy syndrome	· Discontinue gilteritinib.																
QTcF interval >500 msec	· Interrupt gilteritinib. · Resume gilteritinib at a reduced dose (80 mg or 120 mg^b) when QTcF interval returns to within 30 msec of baseline or ≤ 480 msec.																
QTcF interval increased by >30 msec on ECG on day 8 of cycle 1	· Confirm with ECG on day 9. · If confirmed, consider dose reduction to 80 mg.																
Pancreatitis	· Interrupt gilteritinib until pancreatitis is resolved. · Resume treatment with gilteritinib at a reduced dose (80 mg or 120 mg^b).																
Other Grade 3 ^a or higher toxicity considered related to treatment.	· Interrupt gilteritinib until toxicity resolves or improves to Grade 1^a. · Resume treatment with gilteritinib at a reduced dose (80 mg or 120 mg^b).																
Planned HSCT	· Interrupt treatment with gilteritinib one week prior to administration of the conditioning regimen for HSCT. · Treatment can be resumed 30 days after HSCT if engraftment was successful, the patient did not have grade ≥ 2 acute graft versus host disease and was in CRc^c.																

英国の添付文書(2024年6月)

注)国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の電子添文における「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国、英国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 6 カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 4 カ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。また、マウスにおいて遺伝毒性が認められている⁴³⁾。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験(ラット)において、臨床曝露量未満に相当する用量で胎児発育抑制、胚・胎児死亡及び催奇形性が認められている⁴⁶⁾。[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている³¹⁾。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022 年 1 月)	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on findings from animal studies (<i>see Data</i>) and its mechanism of action, XOSPATA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on XOSPATA use in pregnant women to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. In animal reproduction studies, administration of gilteritinib to pregnant rats during organogenesis caused adverse developmental outcomes including embryo-fetal lethality, suppressed fetal growth, and teratogenicity at maternal exposures (AUC₂₄) approximately 0.4 times the AUC₂₄ in patients receiving the recommended dose (<i>see Data</i>). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Adverse outcomes in pregnancy occur regardless of the health of the mother or the use of medications. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively. <u>Data</u> <u>Animal Data</u> In an embryo-fetal development study in rats, pregnant animals received oral doses of gilteritinib of 0, 0.3, 3, 10, and 30 mg/kg/day during the period of organogenesis. Maternal findings at 30 mg/kg/day (resulting in exposures approximately 0.4 times the AUC₂₄ in patients receiving the recommended dose) included decreased body weight and food consumption. Administration of gilteritinib at the dose of 30 mg/kg/day also resulted in embryo-fetal death (postimplantation loss), decreased fetal body and placental weight, and decreased numbers of ossified sternebrae and sacral and caudal vertebrae, and increased incidence of fetal gross external (anasarca, local edema, exencephaly, cleft lip, cleft palate, short tail, and umbilical hernia), visceral (microphthalmia; atrial and/or ventricular defects; and malformed/absent kidney, and malpositioned adrenal, and ovary), and skeletal (sternoschisis, absent rib, fused rib, fused cervical arch, misaligned cervical vertebra, and absent thoracic vertebra) abnormalities. Single oral administration of [¹⁴C] gilteritinib to pregnant rats resulted in transfer of radioactivity to the fetus similar to that observed in maternal plasma on day 14 of gestation. In addition, distribution profiles of radioactivity in most maternal tissues and the fetus on day 18 of gestation were similar to that on day 14 of gestation.

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022 年 1 月) (続き)	8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of gilteritinib and/or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Following administration of radiolabeled gilteritinib to lactating rats, milk concentrations of radioactivity were higher than radioactivity in maternal plasma at 4 and 24 hours post-dose. In animal studies, gilteritinib and/or its metabolite(s) were distributed to the tissues in infant rats via the milk. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise a lactating woman not to breastfeed during treatment with XOSPATA and for 2 months after the last dose. 8.3 Females and Males of Reproductive Potential XOSPATA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. <u>Pregnancy testing</u> Pregnancy testing is recommended for females of reproductive potential within seven days prior to initiating XOSPATA treatment. <u>Contraception</u> Females Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 6 months after the last dose of XOSPATA. Males Advise males of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 4 months after the last dose of XOSPATA.
英国の添付文書 (2024 年 6 月)	4.6 Fertility, pregnancy and lactation Women of childbearing potential / Contraception in males and females Pregnancy testing is recommended for females of reproductive potential seven days prior to initiating gilteritinib treatment. Women of childbearing potential are recommended to use effective contraception (methods that result in less than 1% pregnancy rates) during and up to 6 months after treatment. It is unknown whether gilteritinib may reduce the effectiveness of hormonal contraceptives, and therefore women using hormonal contraceptives should add a barrier method of contraception. Males of reproductive potential should be advised to use effective contraception during treatment and for at least 4 months after the last dose of gilteritinib. Pregnancy Gilteritinib can cause foetal harm when administered to pregnant women. There are no or limited amount of data from the use of gilteritinib in pregnant women. Reproductive studies in rats have shown that gilteritinib caused suppressed foetal growth, embryo-foetal deaths and teratogenicity. Gilteritinib is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception. Breast-feeding It is unknown whether gilteritinib or its metabolites are excreted in human milk. Available animal data have shown excretion of gilteritinib and its metabolites in the animal milk of lactating rats and distribution to the tissues in infant rats via the milk. A risk to breast-fed children cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with gilteritinib and for at least two months after the last dose. Fertility There are no data on the effect of gilteritinib on human fertility.

X II. 参考資料

出典	分類
オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	D(2025 年 1 月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

日本の電子添文における小児等の記載は以下のとおりであり、米国及び英国の添付文書でも「小児等に対する安全性は確立されていない。」となっている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022 年 1 月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
英国の添付文書 (2024 年 6 月)	4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Xospata in children aged below 18 years has not yet been established. No data are available. Due to <i>in vitro</i> binding to 5HT _{2B} , there is a potential impact on cardiac development in patients less than 6 months of age.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

以下の医療従事者向け情報サイト (Astellas Medical Net) 製品 Q&A のページ参照
<https://amn.astellas.jp/jp/di/qa/index.html>
キーワード：粉碎

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

以下の医療従事者向け情報サイト (Astellas Medical Net) 製品 Q&A のページ参照
<https://amn.astellas.jp/jp/di/qa/index.html>
キーワード：経管

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料

- ・【RMP】適正使用ガイド
- ・ゾスパタ医療従事者向け安全性ガイド

患者向け資料

- ・リーフレット「ゾスパタを服用される方へ」
- ・小冊子「ゾスパタを服用される方へ」

医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) 製品情報
ゾスパタ錠 40mg
https://amn.astellas.jp/di/detail/xsp/index_xsp

製造販売

アステラス製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号