目次

2.7.4　臨床的安全性 9
2.7.4.1　医薬品への曝露 9
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験 9
2.7.4.1.1.2　安全性解析対象集団 12
2.7.4.1.1.3　安全性評価に用いた方法 12
2.7.4.1.1.4　濃度－安全性モデリング解析 16
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 17
2.7.4.1.2.1　患者の内訳 17
2.7.4.1.2.2　治験薬の曝露 18
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 20
2.7.4.1.3.1　人口統計学的及び他の基準値の特性 20
2.7.4.1.3.2　内因性及び外因性要因 21
2.7.4.2　有害事象 28
2.7.4.2.1　有害事象の解析 28
2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象 30
2.7.4.2.1.2　死亡 38
2.7.4.2.1.3　重篤な有害事象（死亡を含む） 42
2.7.4.2.1.4　投与中止に至った有害事象 46
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 49
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 58
2.7.4.3　臨床検査値の評価 59
2.7.4.3.1　血液学的検査 59
2.7.4.3.1.1　血液学的検査値の経時変化：併合 R/R AML 安全性解析対象集団 59
2.7.4.3.1.2　血液学的検査値の経時変化：国際共同第 3 相試験［CL-0301］ 61
2.7.4.3.1.3　血液学的検査値のシフトテーブル 63
2.7.4.3.2　生化学的検査 65
2.7.4.3.2.1　生化学的検査値の経時変化：併合 R/R AML 安全性解析対象集団 65
2.7.4.3.2.2　生化学的検査値の経時変化：国際共同第 3 相試験［CL-0301］ 69

2.7.4.3.2.3　クレアチンキナーゼとアルドラーゼの比較 72
2.7.4.3.2.4　生化学的検査値のシフトテーブル 72
2.7.4.3.2.5　Grade 3 又は 4 の生化学的検査値 78
2.7.4.3.2.6　曝露量 - 安全性解析 79
2.7.4.3.2.7　肝機能検査値異常 82
2.7.4.3.3　凝固検査値 84
2.7.4.3.4　尿検査 84
2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 85
2.7.4.4.1　バイタルサイン 85
2.7.4.4.2　心電図 86
2.7.4.4.2.1　QTcF 間隔の評価 86
2.7.4.4.2.2　曝露量－QTcF 間隔モデリング解析 87
2.7.4.4.2.3　ECG 所見 88
2.7.4.4.3　ECOG PS 89
2.7.4.4.4　眼科検査 89
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 90
2.7.4.5.1　内因性要因 90
2.7.4.5.1.1　年齢 90
2.7.4.5.1.2　性別 91
2.7.4.5.1.3　体重 92
2.7.4.5.1.4　人種 94
2.7.4.5.1.5　民族 95
2.7.4.5.1.6　ベースライン時の ECOG PS 96
2.7.4.5.1.7　心不全の既往 96
2.7.4.5.1.8　不整脈の既往 96
2.7.4.5.1.9　FLT3 遺伝子変異状態 97
2.7.4.5.1.10　細胞遺伝学的リスク 98
2.7.4.5.1.11　ベースライン時の腎機能 98
2.7.4.5.2　外因性要因 100
2.7.4.5.2.1　地理的地域 100
2.7.4.5.2.2　AML の前治療数 100

2.7.4.5.2.3 HSCT 歴 102
2.7.4.5.2.4 HSCT 期間に発現した有害事象 103
2.7.4.5.2.5 初回治療に対するレスポンス（国際共同第 3 相試験［CL-0301］のみ） 104
2.7.4.5.3 日本人集団における安全性 105
2.7.4.5.3.1 全般的な曝露状況 105
2.7.4.5.3.2 人口統計学的特性及びその他の特性 106
2.7.4.5.3.3 有害事象 108
2.7.4.5.3.4 臨床検査値の評価 116
2.7.4.5.3.5 バイタルサイン及び心電図 118
2.7.4.5.4 薬物相互作用 120
2.7.4.5.4.1 強力な CYP3A4 阻害薬の併用投与 120
2.7.4.5.4.2 セロトニン $5HT_1$ 受容体作動薬の併用投与 122
2.7.4.5.4.3 アデノシン A_1 受容体作動薬の併用投与 122
2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用 122
2.7.4.5.6 過量投与 122
2.7.4.5.7 薬物乱用 123
2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象 123
2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 123
2.7.4.6 市販後データ 124
2.7.4.7 参考文献 124
2.7.4.8 付録 124

表

表 2.7.4- 1 安全性評価に用いた臨床試験の概略 10
表 2.7.4- 2 注目すべき有害事象の検索方法（MedDRA V19.1） 14
表 2.7.4- 3 各試験及び各投与群の患者数（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 17
表 2.7.4- 4 患者の内訳（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 18
表 2.7.4- 5 治験薬の曝露（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 19
表 2.7.4- 6 患者背景及びベースライン値（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 20
表 2.7.4- 7 AML の疾患特性（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 22
表 2.7.4- 8 FLT3 遺伝子変異状況（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 26
表 2.7.4- 9 ランダム化に用いた層別因子（SAF）［CL-0301］ 26
表 2.7.4- 10 その他の内因性及び外因性要因（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 27
表 2.7.4- 11 有害事象の概要（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 29
表 2.7.4- 12 患者全体の 10%以上にみられた有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 32
表 2.7.4- 13 患者全体の 5%以上にみられた副作用の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 36
表 2.7.4- 14 死亡に至った有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 39
表 2.7.4- 15 患者全体の 1%以上にみられた重篤な有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 43
表 2.7.4- 16 患者全体の 2 例以上にみられた投与中止に至った有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 47
表 2.7.4- 17 PRES 関連の有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 49
表 2.7.4- 18 心不全関連の有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 50
表 2.7.4- 19 心膜炎及び心嚢液貯留関連の有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 51
表 2.7.4- 20 QT 間隔延長による不整脈関連の有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 52
表 2.7.4- 21 クレアチンホスホキナーゼ増加（Grade 3 以上）及びミオパチー関連の有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 53
表 2.7.4- 22 肝トランスアミナーゼ上昇関連の有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 55
表 2.7.4- 23 皮膚有棘細胞癌関連の有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 56

表 2.7.4- 24 胃腸管閉塞関連の有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 56
表 2.7.4- 25 消化管穿孔関連の有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 57
表 2.7.4- 26 胃腸出血関連の有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 58
表 2.7.4- 27 血液学的検査：NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 に該当した検査値を有する患者の割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 61
表 2.7.4- 28 血液学的検査：ベースライン後に NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 の値へ変動した患者の割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 64
表 2.7.4- 29 生化学的検査：NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 に該当した検査値を有する患者の割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 67
表 2.7.4- 30 クレアチンキナーゼとアルドラーゼのベースライン後の最大値の比較（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 72
表 2.7.4- 31 生化学的検査：ベースライン後に NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 の値へ変動した患者の割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 75
表 2.7.4- 32 生化学的検査：ベースライン後に NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 となった患者の割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 79
表 2.7.4- 33 肝機能検査値異常の発現状況（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 83
表 2.7.4- 34 臨床的に重要と考えられるバイタルサインの異常（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 86
表 2.7.4- 35 QTcF 間隔の推移（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 87
表 2.7.4- 36 患者全体の 20%以上にみられた有害事象の年齢別発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 91
表 2.7.4- 37 患者全体の 20%以上にみられた有害事象の性別発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 92
表 2.7.4- 38 患者全体の 20%以上にみられた有害事象の体重別発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 93
表 2.7.4- 39 患者全体の 20%以上にみられた有害事象の人種別発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 94
表 2.7.4- 40 心機能関連有害事象の不整脈の既往の有無別発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 97
表 2.7.4- 41 患者全体の 20%以上にみられた有害事象のベースラインの腎機能別発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 98
表 2.7.4- 42 患者全体の 20%以上にみられた有害事象の AML 前治療数別発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団） 100

表 2.7.4- 43 患者全体の 20%以上にみられた有害事象の HSCT 歴の有無別発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）.....103
表 2.7.4- 44 患者全体の 1%以上にみられた HSCT 期間中の有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）.....104
表 2.7.4- 45 治験薬の曝露（SAF）［CL-0301］.....105
表 2.7.4- 46 患者背景及びベースライン値（SAF）［CL-0301］.....107
表 2.7.4- 47 有害事象の概要（SAF）［CL-0301］.....109
表 2.7.4- 48 いずれかの集団で 10%以上にみられた有害事象の発現例数及び発現割合（SAF）［CL-0301］.....110
表 2.7.4- 49いずれかの集団で 10%以上にみられた副作用の発現例数及び発現割合（SAF）［CL-0301］.....112
表 2.7.4- 50 日本人集団で 1 例以上にみられた死亡に至った有害事象の発現例数及び発現割合（SAF）［CL-0301］.....113
表 2.7.4- 51 日本人集団で 1 例以上にみられた重篤な有害事象の発現例数及び発現割合（SAF）［CL-0301］.....114
表 2.7.4- 52 日本人集団で 1 例以上にみられた投与中止に至った有害事象の発現例数及び発現割合（SAF）［CL-0301］.....115
表 2.7.4- 53 日本人集団で 1 例以上に発現した注目すべき有害事象の概要（SAF）［CL-0301］.....116
表 2.7.4- 54 NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 の臨床検査値の概要（SAF）［CL-0301］.....117
表 2.7.4- 55 肝機能検査値異常の発現状況（SAF）［CL-0301］.....118
表 2.7.4- 56 QTcF 間隔の推移（SAF）［CL-0301］.....119
表 2.7.4- 57 患者全体の 20%以上にみられた有害事象の強力な CYP3A4 阻害薬の併用有無別発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）.....120
表 2.7.4- 58 自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性のある有害事象（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）.....123

図

図 2.7.4- 1　好中球絶対数の中央値（Q1，Q3）のプロット（SAF）［CL-0301］.....62
図 2.7.4- 2　ヘモグロビンの中央値（Q1，Q3）のプロット（SAF）［CL-0301］.....62
図 2.7.4- 3　血小板数の中央値（Q1，Q3）のプロット（SAF）［CL-0301］.....63
図 2.7.4- 4　アラニンアミノトランスフェラーゼの中央値（Q1，Q3）のプロット（SAF）［CL-0301］.....70
図 2.7.4- 5　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの中央値（Q1，Q3）のプロット（SAF）［CL-0301］.....70
図 2.7.4- 6　クレアチンキナーゼの中央値（Q1，Q3）のプロット（SAF）［CL-0301］.....71

図 2.7.4- 7　アルドラーゼの中央値（Q1，Q3）のプロット（SAF）［CL-0301］ 71
図 2.7.4- 8　ΔALT とギルテリチニブ濃度の回帰プロット.....80
図 2.7.4- 9　ΔAST とギルテリチニブ濃度の回帰プロット.....81
図 2.7.4- 10 ΔCK とギルテリチニブ濃度の回帰プロット.....82
図 2.7.4- 11 ΔQTcF 間隔とギルテリチニブ濃度の回帰プロット.....88

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
ALT	Alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AML	Acute myeloid leukemia（急性骨髄性白血病）
ANC	Absolute neutrophil count（好中球絶対数）
AST	Aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
CI	Confidence interval（信頼区間）
CK	Creatine kinase / creatine phosphokinase（クレアチンキナーゼ／クレアチンホスホキナーゼ）
CRc	Composite complete remission（複合完全寛解）
CYP	Cytochrome P450（チトクロム P450）
ΔALT	Change from baseline in alanine aminotransferase（ALT のベースラインからの変化量）
ΔAST	Change from baseline in aspartate aminotransferase（AST のベースラインからの変化量）
ΔCK	Change from baseline in creatine kinase（CK のベースラインからの変化量）
DLT	Dose-limiting toxicity（用量制限毒性）
ΔQTcF	Change from baseline in QTcF（QTcF のベースラインからの変化量）
ECG	Echocardiogram（心電図）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eGFR	Estimate glomerular filtration rate（推定糸球体濾過率）
FAB	French-American-British
FLT3	FMS-like tyrosine kinase（FMS 様チロシンキナーゼ）
GCP	Good clinical practice（医薬品の臨床試験の実施に関する基準）
HSCT	Hematopoietic stem cell transplant（造血幹細胞移植）
ICH	International council for harmonisation（医薬品規制調和国際会議）
ITD	Internal tandem duplication（遺伝子内縦列重複）
MDRD	Modification of diet in renal disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
MTD	Maximum tolerated dose（最大耐用量）
NCI-CTCAE	National Cancer Institute’s Common Terminology Criteria for Adverse Events
NYHA	New York Heart Association
PRES	Posterior reversible encephalopathy syndrome（可逆性後白質脳症症候群）
PS	Performance status
PT	Preferred term（基本語）
PY	Patient year（患者人年）
QTcF	Fridericia-corrected QT interval（Fridericia 法による補正 QT 間隔）
R/R	Relapsed or refractory（再発又は治療抵抗性）
SMQ	Standardized MedDRA query（MedDRA 標準検索式）
SOC	System organ class（器官別大分類）
TKD	Tyrosine kinase domain（チロシンキナーゼドメイン）
ULN	Upper limit of normal（基準値上限）
WHO	World Health Organization（世界保健機関）

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4- 1 に示す。これらの試験は，「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」（GCP），医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン及び適用法規制に従って実施された。

ギルテリチニブの再発又は治療抵抗性（R/R）急性骨髄性白血病（AML）患者における安全性は，海外第 1/2 相試験［CL-0101］，国内第 1 相試験［CL-0102］及び国際共同第 3 相試験［CL-0301］の 3 試験で評価した。このほか，5 つの臨床薬理試験（マスバランス試験［CL-0105］，肝機能障害患者試験［CL-0106］，薬物相互作用試験［CL-0108］，製剤比較試験［CL-0110］，食事の影響試験［CL-0113］）及び非小細胞肺癌患者を対象としたエルロチニブ併用試験［CL-5101］も安全性評価に含めた。個々の試験の安全性については，2.7.6 項に要約した。

表 2.7.4- 1　　安全性評価に用いた臨床試験の概略

試験番号 －実施国	相	対象集団	試験 デザイン	用法・用量	ギルテリチニブ 投与期間	安全性解析対象集団（SAF） （2017 年 8 月 4 日時点）	試験の状況	資料の 区分
再発又は治療抵抗性 AML 患者対象試験								
海外第 1/2 相試験 ［CL-0101］ －米国及び欧州	1/2	再発又は治療抵抗性 AML	非対照，非盲検，用量漸増試験	用量漸増コホート： ギルテリチニブ 20，40，80，120，200，300 又は 450mg を 1 日 1 回経口投与（単回投与後［Day -2］，28 日サイクルで継続投与） 症例拡大コホート： ギルテリチニブ 20，40，80，120，200，300 又は 450mg を 28 日サイクルで，1 日 1 回経口投与	投与中止基準に該当するまで投与可	252	実施中	評価資料
国内第 1 相試験 ［CL-0102］ －日本	1	再発又は治療抵抗性 AML	非対照，非盲検，用量漸増試験	ギルテリチニブ 20, 40, 80, 120, 200 又は 300mg を 1 日 1 回経口投与（単回投与後［Day -2］，28 日サイクルで継続投与）	投与中止基準に該当するまで投与可	24	完了	評価資料
国際共同第 3 相試験 ［CL-0301］† －米国，欧州，日本及びその他の地域	3	再発又は治療抵抗性 FLT3 遺伝子変異陽性 AML	実薬対照，非盲検，ランダム化，並行群間比較試験	ギルテリチニブ群：ギルテリチニブ 120 mg を 28 日サイクルで，1 日 1 回経口投与 対照群：サルベージ化学療法（LoDAC，Azacitidine，MEC 又は FLAG-IDA のいずれかを選択）	投与中止基準に該当するまで投与可	168 （ギルテリチニブ投与例）	実施中	評価資料
臨床薬理試験								
肝機能障害患者試験 ［CL-0106］ －米国	1	肝機能正常者及び軽度又は中等度の肝機能障害患者	非盲検試験	ギルテリチニブ 10 mg を 1 回経口投与	単回投与	24	完了	評価資料

試験番号 －実施国	相	対象集団	試験 デザイン	用法・用量	ギルテリチニブ 投与期間	安全性解析対象集団（SAF） （2017年8月4日時点）	試験の状況	資料の 区分
薬物相互作用試験 ［CL-0108］ －米国	1	健康被験者	非盲検，ランダム化，並行群間比較試験	第1群：ギルテリチニブ10 mgを1回経口投与 第2群：イトラコナゾール200 mgを1日2回経口投与後（Day 1），イトラコナゾール200 mgを1日1回27日間経口投与＋ギルテリチニブ10 mgを1回経口投与（Day 6） 第3群：フルコナゾール400 mgを1日1回経口投与後（Day 1），フルコナゾール200 mgを1日1回27日間経口投与＋ギルテリチニブ10 mgを1回経口投与（Day 6） 第4群：リファンピシン600 mgを1日1回21日間経口投与＋ギルテリチニブ20 mgを1回経口投与（Day 8）	単回投与	81	完了	評価資料
製剤比較試験 ［CL-0110］ －米国	1	健康被験者	非盲検，ランダム化，並行群間比較試験	Treatment A：ギルテリチニブ錠40 mg（試験製剤）を1回経口投与 Treatment B：ASP2215錠40 mg（対照製剤）を1回経口投与	単回投与	42	完了	評価資料
食事の影響試験 ［CL-0113］ －米国	1	健康被験者	非盲検，ランダム化，並行群間比較試験	ギルテリチニブ40 mgを1回経口投与	単回投与	32	完了	評価資料
マスバランス試験 ［CL-0105］ －米国	1	進行性固形癌患者	非盲検試験	ギルテリチニブ120 mgを1～14日目及び16～47日目に1日1回経口投与 [^{14}C]-ASP2215を含むギルテリチニブ120 mgを15日目に単回投与	47日間	6	完了	評価資料
その他の臨床試験								
非小細胞肺癌患者を対象としたエルロチニブ併用試験 ［CL-5101］ －日本	1b/2	進行性非小細胞肺癌患者	第1b相：非対照，非盲検，用量漸増試験 第2相：非対照，非盲検試験	第1b相： 28日サイクルで，ギルテリチニブ40，80，120，200又は320 mgを1日1回，エルロチニブ150mgとの併用で経口投与 第2相：未実施	投与中止基準に該当するまで投与可	10	完了	参考資料

Note: As of the data cutoff date of 04 Aug 2017

FLAG-IDA: fludarabine, cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor with idarubicin; LoDAC: low-dose cytarabine; MEC: mitoxantrone, etoposide and intermediate-dose cytarabine;.

† For Study 2215-CL-0301, data only includes patients from the gilteritinib arm (120 mg) as of the first interim cutoff date of 04 Aug 2017.

2.7.4.1.1.2　安全性解析対象集団

R/R AML 患者における安全性評価には，以下の 3 種類の安全性解析対象集団を用いた。なお，CL-0301 試験については，第 1 回中間解析にはギルテリチニブ群（120 mg）のデータのみが解析された。

- **併合 R/R AML 安全性解析対象集団**: 本集団には, R/R AML 患者を対象とした CL-0101 試験，CL-0102 試験及び CL-0301 試験でギルテリチニブを 1 回以上投与された患者を含めた。これらの 3 試験は，対象集団，ギルテリチニブの投与方法及び安全性評価方法が類似しており（すなわち，組み入れ基準が類似しており，かつ有害事象及びその他の安全性評価項目の定義が同じで，ギルテリチニブを 28 日サイクルで投与している），安全性データを併合することが妥当と考えた。本集団をギルテリチニブの安全性を評価する主な安全性解析対象集団とした。
- **併合 R/R FLT3 遺伝子変異陽性 AML 安全性解析対象集団**: 本集団には，R/R AML 患者を対象とした 3 試験でギルテリチニブを 1 回以上投与された患者のうち，FLT3 遺伝子変異陽性患者のみを含めた。なお，CL-0101 試験，CL-0102 試験では施設測定で，CL-0301 試験では中央測定で FLT3 遺伝変異陽性と判定された患者を対象とした。本集団を用いて，併合 R/R AML 安全性解析対象集団と同様の解析を実施した。
- CL-0301 試験安全性解析対象集団：本集団には，CL-0301 試験でギルテリチニブを 1 回以上投与された R/R AML 患者を含めた。本集団は，CL-0301 試験固有のサブグループ解析にも用いた。

2.7.4.1.1.3　安全性評価に用いた方法

R/R AML 患者を対象とした試験では，以下の安全性評価項目を設定した。

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

2.7.4.1.1.3.1　有害事象

有害事象の定義

有害事象は, 治験薬（ギルテリチニブ）の投与開始後に発現した事象と定義し, 後観察期（CL-0301 及び CL-0101 試験では最終投与後 30 日間，CL-0102 試験では最終投与後 28 日間）終了までに発現した事象を集計した。ただし，CL-0101 及び CL-0301 試験において，試験を中止せずに造血幹細胞移植（HSCT）を受け，HSCT 後にギルテリチニブ投与の再開を予定した患者については，治験薬の投与開始後から HSCT 来院前の最終投与後 30 日目までに発現した有害事象, 並びにギルテ

リチニブ投与再開後から最終投与後 30 日目までに発現した有害事象を集計した。また，検査所見（臨床検査，バイタルサイン，ECG データ，身体所見等）で認められた異常は，臨床的徴候や臨床症状を引き起こしている場合，積極的な治療を要する場合，治験薬投与の中断又は中止を要する場合，並びに治験担当医師が臨床的な問題があると判断した場合に限り，有害事象として取り扱うこととした。

治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）は，治験担当医師がギルテリチニブとの関連性を「関連あるかもしれない（Possible）」又は「たぶん関連あり（Probable）」と判断した有害事象と定義した。被験者に，同一の器官別大分類（SOC）又は基本語（PT）の事象が複数回発現した場合には，このうち少なくとも 1 回治験薬との関連性が否定できないと判断されていれば，副作用として集計した。また，治験薬との関連性が不明である有害事象も副作用とみなした。

治験担当医師は，National Cancer Institute’s Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI-CTCAE）Version 4.03 を用いて，有害事象の重症度（Grade）を評価した。被験者に，同一の SOC 又は PT の事象が複数回発現した場合には，重症度が最も悪い／高いものを集計した。重症度が欠測である場合は，「不明」として取り扱った。

有害事象の解析

以下の有害事象の発現例数及び発現割合を SOC 及び PT 別に投与群ごとに要約した。

- 治療下で発現した有害事象
- 治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）
- 重篤な有害事象
- 治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象（重篤な副作用）
- 死亡に至った有害事象
- 治験薬との関連性が否定できない死亡に至った有害事象（死亡に至った副作用）
- 投与中止に至った有害事象
- 治験薬との関連性が否定できない投与中止に至った有害事象（投与中止に至った副作用）
- Grade 3 以上の有害事象
- 治験薬との関連性が否定できない Grade 3 以上の有害事象（Grade 3 以上の副作用）
- 全死亡

MedDRA によるコード化

有害事象等のコード化のための用語集として，ICH 国際医薬用語集（以下，MedDRA）を用いた。併合解析では，対象とした 3 試験（CL-0101 試験，CL-0102 試験及び CL-0301 試験）の全ての有害事象を MedDRA Version 19.1 を用いて要約した。

注目すべき有害事象

注目すべき有害事象を以下の観点に基づき特定し，試験実施中のモニタリング及び安全性評価を実施した。

- ギルテリチニブの非臨床薬理試験及び毒性試験結果に基づく潜在的又は理論上のリスク
- 臨床試験データ及び臨床検査値にみられた所見

ギルテリチニブの注目すべきリスクとして，可逆性後白質脳症症候群（PRES），心不全，心膜炎及び心嚢液貯留, QT 間隔延長による不整脈, クレアチンホスホキナーゼ（CK）増加（NCI-CTCAE Grade 3 以上）及びミオパチー，催奇形性及び胚胎児死亡，肝トランスアミナーゼ上昇，分化症候群，皮膚有棘細胞癌，胃腸管閉塞，消化管穿孔，並びに胃腸出血を検討対象とした。

これらの注目すべき有害事象の検索方法を表 2.7.4- 2 に示す。注目すべき有害事象は，MedDRA 標準検索式（SMQ），あるいは PT 又は高位用語（MedDRA Version 19.1）のリストを用いてグループ化した。

表 2.7.4- 2　　注目すべき有害事象の検索方法（MedDRA V19.1）

Risk	**Search Strategy**
Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)	Noninfectious encephalopathy/delirium (SMQ Narrow)
Cardiac failure	Cardiac failure (SMQ Narrow)
Pericarditis/pericardial effusion	HLT Noninfectious pericarditis PT Pericardial effusion
Arrhythmia due to QT prolongation	Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ Broad)
Teratogenicity and embryo-fetal deaths	Any pregnancy cases
Creatine phosphokinase increased and myopathy	Blood creatine phosphokinase abnormal, ≥ Grade 3 Blood creatine phosphokinase increased, ≥ Grade 3 Blood creatine phosphokinase MM increased, ≥ Grade 3 Rhabdomyolysis/ myopathy (SMQ narrow) PTs of myalgia, myositis, and muscular weakness
Liver transaminase increased	Liver related investigations, signs, and symptoms (SMQ narrow)
Differentiation syndrome	PT Acute promyelocytic leukaemia differentiation syndrome
Squamous cell carcinoma of the skin	Based on individual case review †
Gastrointestinal hemorrhage	Gastrointestinal haemorrhage (SMQ Broad)
Gastrointestinal obstruction	Gastrointestinal obstruction (SMQ Narrow)
Gastrointestinal perforation	Gastrointestinal perforation (SMQ Narrow)

HLT: High level term; PT: Preferred Term; SMQ: standarized MedDRA query

† PTs selected based on individual case review were squamous cell carcinoma, squamous cell carcinoma of skin and basal cell carcinoma.

2.7.4.1.1.3.2　臨床検査

定量性の臨床検査項目（すなわち，血液学的検査項目，生化学的検査項目及び凝固検査項目）は，要約統計量（平均値，標準偏差，最小値，最大値及び中央値）を用いて，ベースラインから

の変化量も含めて投与群及び来院日別に要約した。臨床検査値は，各来院時点の臨床検査機関における基準範囲に従って低値（Low），正常値（Normal），高値（High）のいずれかに分類し，基準範囲を下回る値及び上回る値の発現例数及び発現割合を投与群及び来院日別に要約した。血液学的検査項目及び生化学的検査項目については，基準範囲に対する変化をシフトテーブル及び推移表で提示した。

臨床検査値は，該当する項目がある場合には NCI-CTCAE Version 4.03 を用いて分類した。低値と高値の両方の基準が存在する検査項目（すなわち，「低〇〇症」と「高〇〇症」）は，両方について要約した。臨床検査値の NCI-CTCAE Grade 別に各来院時の発現例数及び発現割合を要約した。ベースラインからベースライン後の最も悪い Grade への変化の推移表も提示した。Grade 3 又は 4 の臨床検査値の発現例数及び発現割合を投与群別に要約した。

なお，CL-0301 試験の尿検査はスクリーニング時のみ実施し，中央検査機関で収集及び評価を行った。CL-0102 試験の生化学的検査項目，血液学的検査項目及び凝固検査項目については，各実施施設で評価を行った。

2.7.4.1.1.3.3 バイタルサイン

バイタルサイン（体重，体温，収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数）は，要約統計量（平均値，標準偏差，最小値，最大値及び中央値）を用いて，ベースラインからの変化量も含めて投与群及び来院日別に要約した。

各群ごとに，ベースライン値と投与後に得られた最高値又は最低値を用いて，臨床的に重要と考えられるバイタルサインの異常を集計した。臨床的に重要と考えられる異常の基準は以下のとおり定義した。

バイタルサイン項目	基準
収縮期血圧	180 mmHg 以上かつベースラインからの変化量が 20 mmHg 以上
拡張期血圧	105 mmHg 以上かつベースラインからの変化量が 15 mmHg 以上
脈拍数	120 bpm 以上かつベースラインからの変化量が 15 bpm 以上

2.7.4.1.1.3.4 心電図（ECG）

ECG の各項目は，要約統計量（平均値，標準偏差，最小値，最大値及び中央値）を用いて，ベースラインからの変化量も含めて投与群及び来院日別に要約した。ECG の所見（正常，臨床的に重要でない異常又は臨床的に重要な異常）は，発現例数及び発現割合を投与群及び来院日別に要約した。なお，ECG の判定は，CL-0101 試験及び CL-0301 試験では中央測定機関，CL-0102 試験では治験担当医師が実施した。

QT 間隔測定のための ECG は各測定時点で 3 回実施され，中央測定機関で評価された。QTc 間隔は，Fridericia 法（$QTcF = QT/(RR)^{0.33}$）により心拍数で補正した QTc 間隔（QTcF）を用いて評価した。以下の分類に従って，臨床的に重要な値及びベースラインからの変化量の発現例数及び発現割合を投与群及び来院日別に集計した。

	QTc 間隔実測値（msec）	
	累積区分	間隔区分
正常 境界域 延長 臨床的に重要	450 以下 450 超 480 超 500 超	450 以下 450 超～480 以下 480 超～500 以下 500 超
	ベースラインからの変化量（msec）	
	累積区分	間隔区分
QTc 間隔（msec）	0 未満 0 以上 30 超 60 超	0 未満 0 以上～30 以下 30 超～60 以下 60 超

2.7.4.1.1.3.5 Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）

ECOG PS は，スコアごとの度数分布を投与群及び来院日別に要約した。ECOG PS については，ベースラインからベースライン後のスコアの推移表も提示した。

2.7.4.1.1.3.6 眼科検査

非臨床毒性試験においてラット及びイヌで眼毒性が認められたことから，眼科検査を実施した。定性的な眼科検査項目（眼底検査，生体顕微鏡検査［結膜］，生体顕微鏡検査［角膜］，生体顕微鏡検査［前房］，生体顕微鏡検査［水晶体］及び光干渉断層撮影）の度数分布を左右の眼それぞれについて投与群及び来院日別に要約した。定量的な眼科検査項目（視力の LogMAR スコア，視野の平均偏差）は，左右の眼それぞれについて要約統計量（平均値，標準偏差，最小値，最大値及び中央値）を投与群及び来院日別に算出した。なお，CL-0102 試験は，CL-0101 試験及び CL-0301 試験とは異なる評価方法を用いたため，併合データに含めなかった。

2.7.4.1.1.4 濃度－安全性モデリング解析

探索的解析として，ギルテリチニブ濃度と安全性評価項目の関連性を検討した。血漿中ギルテリチニブ濃度が QTcF 間隔，クレアチンキナーゼ／クレアチンホスホキナーゼ（CK），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）のベースラインからの変化量（ΔQTcF, ΔCK, ΔAST 及び ΔALT）に及ぼす影響について，SAS®の NLMIXED プロシジャで，濃度を固定効果，患者を変量効果とする線形／非線形混合効果モデルを用いて検討した。変量効果を含めないモデル式を用いて，母集団で予測される安全性評価項目の平均値を算出した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

国際共同第 3 相試験［CL-0301］については，第 1 回中間解析データカットオフ（2017 年 8 月 4 日）時点のギルテリチニブ群（120 mg）のみを安全性の解析に含めた（2.7.4.1.1.2 項参照）。

2.7.4.1.2.1 患者の内訳

併合 R/R AML 安全性解析対象集団には，ギルテリチニブを 1 回以上投与された合計 444 例が含まれた。その内訳は，海外第 1/2 相試験［CL-0101］試験 252 例（データカットオフ：2017 年 8 月 4 日），国内第 1 相試験［CL-0102］24 例，CL-0301 試験 168 例（データカットオフ：2017 年 8 月 4 日）であった（表 2.7.4- 3）。このうち，初回用量として，66 例がギルテリチニブ 120 mg 未満，241 例がギルテリチニブ 120 mg（CL-0301 試験の患者 168 例を含む），137 例がギルテリチニブ 120 mg 超の投与を受けた。

表 2.7.4- 3　　各試験及び各投与群の患者数（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

	Gilteritinib				
Study	**< 120 mg**	**120 mg**	**> 120 mg**	**Total**	**2215-CL-0301**
2215-CL-0101†	57	69	126	252	0
2215-CL-0102†	9	4	11	24	0
2215-CL-0301	0	168	0	168	168
Total	66	241	137	444	168

† For patients with dose adjustments, dose groups were based on initially assigned dose.
Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.1.1.3

第 1 回中間解析データカットオフ（2017 年 8 月 4 日）時点で，併合 R/R AML 安全性解析対象集団の多く（84.9%［377/444 例］）がギルテリチニブの投与を中止しており，ギルテリチニブ 120 mg 未満群の全例（66 例），ギルテリチニブ 120 mg 群（CL-0301 試験の 64.9%［109/168 例］を含む）の 73.4%（177/241 例）及びギルテリチニブ 120 mg 超群の 97.8%（134/137 例）が投与を中止した。

最も多かった（患者の 10%以上）投与中止の理由は，ギルテリチニブ群全体では，病勢進行（32.4%［122/377 例］），効果不十分（15.1%［57/377 例］），有害事象（14.3%［54/377 例］），死亡（14.1%［53/377 例］）及びその他（12.5%［47/377 例］）であった。ギルテリチニブ 120 mg 群では，病勢進行（34.5%［61/177 例］），効果不十分（16.4%［29/177 例］），死亡（12.4%［22/177 例］）及び有害事象（10.7%［19/177 例］）であった。

投与を中止した理由が効果不十分であった患者の割合はギルテリチニブ 120 mg 未満群（21.2%［14/66 例］）で最も高く（ギルテリチニブ 120 mg 群：16.4%［29/177 例］，ギルテリチニブ 120 mg 超群：10.4%［14/134 例］），有害事象により投与を中止した患者の割合はギルテリチニブ 120 mg 超群（21.6%［29/134 例］）で最も高かった（ギルテリチニブ 120 mg 未満群：9.1%［6/66 例］，ギルテリチニブ 120 mg 群：10.7%［19/177 例］）。その他の投与を中止した理由に用量群間で差はみられなかった（表 2.7.4- 4）。

表 2.7.4- 4　　患者の内訳（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

Parameter	Gilteritinib				
	< 120 mg (N = 66)	120 mg (N = 241)	> 120 mg (N = 137)	Total (N = 444)	2215-CL-0301 (N = 168)
End of Treatment, n (%)					
Yes	66 (100.0)	177 (73.4)	134 (97.8)	377 (84.9)	109 (64.9)
No	0	64 (26.6)	3 (2.2)	67 (15.1)	59 (35.1)
End of Treatment Reasons†, n (%)					
Progressive disease	20 (30.3)	61 (34.5)	41 (30.6)	122 (32.4)	39 (35.8)
Lack of efficacy‡	14 (21.2)	29 (16.4)	14 (10.4)	57 (15.1)	12 (11.0)
Adverse events	6 (9.1)	19 (10.7)	29 (21.6)	54 (14.3)	14 (12.8)
Death§	9 (13.6)	22 (12.4)	22 (16.4)	53 (14.1)	17 (15.6)
Other	15 (22.7)	16 (9.0)	16 (11.9)	47 (12.5)	4 (3.7)
Withdrawal by subject	2 (3.0)	8 (4.5)	12 (9.0)	22 (5.8)	2 (1.8)
Disease relapse	0	15 (8.5)	0	15 (4.0)	15 (13.8)
Physician decision	0	6 (3.4)	0	6 (1.6)	6 (5.5)
Lost to follow-up	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	0

† The percentages of End of Treatment Reasons were calculated based on the number of patients who ended treatment in each gilteritinib group.

‡ Lack of Efficacy" was available as a reason for discontinuation in Studies 2215-CL-0101 and 2215-CL-0301 for patients that discontinued due to no response and did not experience a PR or CRc during treatment. One patient in study 2215-CL-0102 who was classified as discontinuing due to "There is No PR, CR, CRp or CRi After 2 cycles of Therapy" was also included in this total.

§ Includes death due to all causes.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.1.2.2

2.7.4.1.2.2　治験薬の曝露

ギルテリチニブ群全体では，平均 1 日投与量の中央値は 120.0 mg/日（20～402 mg/日），投与期間の中央値は 73.0 日（3～1132 日）であった。投与期間が 28 日以上 84 日未満の患者の割合は 39.0%（173/444 例），84 日以上 168 日未満の患者の割合は 25.5%（113/444 例），168 日以上の患者の割合は 20.7%（92/444 例）であった。増量が行われた患者の割合は 31.5%（140/444 例），減量が行われた患者の割合は 15.3%（68/444 例）であり，ギルテリチニブを 1 日以上休薬した患者の割合は 55.0%（244/444 例）であった。

ギルテリチニブ 120 mg 群では，平均 1 日投与量の中央値は 120.0 mg/日（50～289 mg/日），投与期間の中央値は 91.0 日（4～1132 日）であった。投与期間が 28 日以上 84 日未満の患者の割合は 37.3%（90/241 例），84 日以上 168 日未満の患者の割合は 28.2%（68/241 例），168 日以上の患者の割合は 26.1%（63/241 例）であった。増量が行われた患者の割合は 35.3%（85/241 例），減量が行われた患者の割合は 19.5%（47/241 例）であり，ギルテリチニブを 1 日以上休薬した患者の割合は 72.6%（175/241 例）であった（表 2.7.4- 5）。

表 2.7.4- 5　　治験薬の曝露（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

Characteristic Category/Statistic	Gilteritinib				
	< 120 mg (N = 66)	120 mg (N = 241)	> 120 mg (N = 137)	Total (N = 444)	2215-CL-0301 (N = 168)
Duration of Exposure Days†	66	241	137	444	168
Mean (SD)	83.4 (120.5)	139.9 (163.8)	118.2 (160.9)	124.8 (158.1)	124.9 (100.8)
Median (Min, Max)	60.0 (3, 850)	91.0 (4, 1132)	69.0 (3, 919)	73.0 (3, 1132)	91.5 (4, 476)
Duration of Exposure Days†, n (%)	66	241	137	444	168
≤ 5	2 (3.0)	1 (0.4)	3 (2.2)	6 (1.4)	1 (0.6)
≥ 6 to < 28	13 (19.7)	19 (7.9)	28 (20.4)	60 (13.5)	10 (6.0)
≥ 28 to < 84	33 (50.0)	90 (37.3)	50 (36.5)	173 (39.0)	66 (39.3)
≥ 84 to < 168	15 (22.7)	68 (28.2)	30 (21.9)	113 (25.5)	49 (29.2)
≥ 168	3 (4.5)	63 (26.1)	26 (19.0)	92 (20.7)	42 (25.0)
Number of Dosing Days‡	65	241	137	443	168
Mean (SD)	75.8 (108.8)	134.0 (157.0)	108.7 (147.9)	117.6 (149.2)	119.1 (97.4)
Median (Min, Max)	60.0 (3, 848)	87.0 (4, 1125)	68.0 (3, 839)	71.0 (3, 1125)	87.5 (4, 476)
Dosing, n (%)					
Increases	32 (48.5)	85 (35.3)	23 (16.8)	140 (31.5)	50 (29.8)
Decreases	2 (3.0)	47 (19.5)	19 (13.9)	68 (15.3)	40 (23.8)
Interruptions	15 (22.7)	175 (72.6)	54 (39.4)	244 (55.0)	146 (86.9)
Cumulative Dose (mg)	65	241	137	443	168
Mean (SD)	5792.6 (10066.5)	17677.1 (23480.6)	21025.5 (25792.1)	16968.8 (23291.0)	14885.5 (12654.3)
Median (Min, Max)	2500.0 (60, 67840)	11040.0 (480, 244500)	14200.0 (600, 167800)	10000.0 (60, 244500)	11060.0 (480, 57120)
Average Daily Dose (mg/day)§	65	241	137	443	168
Mean (SD)	62.0 (33.8)	128.9 (27.9)	217.8 (52.6)	146.6 (65.0)	124.8 (24.6)
Median (Min, Max)	58.9 (20, 174)	120.0 (50, 289)	200.0 (52, 402)	120.0 (20, 402)	120.0 (50, 192)
Dose Intensity (mg/day)¶	65	241	137	443	168
Mean (SD)	61.1 (33.6)	124.3 (29.1)	206.1 (57.6)	140.3 (63.6)	119.8 (25.9)
Median (Min, Max)	56.7 (13, 174)	120.0 (46, 272)	200.0 (46, 400)	120.0 (13, 400)	120.0 (46, 191)
Relative Dose Intensity (%)††	65	241	137	443	168
Mean (SD)	117.6 (26.6)	103.6 (24.2)	93.3 (19.1)	102.5 (24.4)	99.8 (21.6)
Median (Min, Max)	100.0 (65, 171)	100.0 (39, 226)	100.0 (23, 139)	100.0 (23, 226)	100.0 (39, 159)

Note: The calculation of duration of exposure for 13 patients with on-study HSCT did not exclude the on-study HSCT period for Study 2215-CL-0101. The HSCT information in Study 2215-CL-0102 was not collected.

† Defined as (last date of exposure) – (first dose date) + 1 – (on-study HSCT period for patients who underwent on-study HSCT).

‡ Defined as the number of days with nonzero dosing.

§ Defined as (cumulative dose) / (number of dosing days).

¶ Defined as (cumulative dose/ duration of exposure) for gilteritinib.

†† Defined as (dose intensity/planned dose intensity) *100%.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.2.1.2

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的及び他の基準値の特性

ギルテリチニブ群全体では，年齢の中央値は 62.0 歳，患者の 44.6%（198/444 例）が 65 歳以上であった。また，男性は 51.1%（227/444 例），白人が 69.5%（307/442 例），アジア人が 18.6%（82/442 例）であった。ベースラインの ECOG PS は，患者の多くがスコア 0 又は 1 であり，スコア 1 は 53.6%（238/444 例），スコア 0 は 25.9%（115/444 例）であった。

ギルテリチニブ 120 mg 群では，年齢の中央値は 60.0 歳，患者の 40.2%（97/241 例）が 65 歳以上であった。また，男性は 48.1%（116/241 例），白人は 64.0%（153/239 例），アジア人は 23.4%（56/239 例）であった。ベースラインの ECOG PS は，患者の多くがスコア 0 又は 1 であり，スコア 1 は 52.7%（127/241 例），スコア 0 は 27.8%（67/241 例）であった（表 2.7.4- 6）。

表 2.7.4- 6　　患者背景及びベースライン値（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

	Gilteritinib				
Parameter Category/Statistic	**< 120 mg (N = 66)**	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL-0301 (N = 168)**
Sex, n (%)					
Male	36 (54.5)	116 (48.1)	75 (54.7)	227 (51.1)	83 (49.4)
Female	30 (45.5)	125 (51.9)	62 (45.3)	217 (48.9)	85 (50.6)
Ethnicity, n (%)					
Not Hispanic or Latino	53 (93.0)	216 (93.5)	123 (97.6)	392 (94.7)	151 (93.2)
Hispanic or Latino	4 (7.0)	12 (5.2)	3 (2.4)	19 (4.6)	8 (4.9)
Unknown	0	3 (1.3)	0	3 (0.7)	3 (1.9)
Missing	9	10	11	30	6
Race, n (%)					
White	43 (65.2)	153 (64.0)	111 (81.0)	307 (69.5)	94 (56.6)
Black or African American	5 (7.6)	15 (6.3)	8 (5.8)	28 (6.3)	12 (7.2)
Asian	10 (15.2)	56 (23.4)	16 (11.7)	82 (18.6)	51 (30.7)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.6)
Unknown	0	4 (1.7)	0	4 (0.9)	4 (2.4)
Other	8 (12.1)	10 (4.2)	2 (1.5)	20 (4.5)	4 (2.4)
Missing	0	2	0	2	2
Age (Years)	**66**	**241**	**137**	**444**	**168**
Mean (SD)	60.3 (14.6)	58.8 (15.3)	60.3 (14.4)	59.5 (14.9)	58.5 (14.9)
Median (Min, Max)	64.5 (21, 82)	60.0 (20, 90)	64.0 (22, 86)	62.0 (20, 90)	60.0 (20, 84)
Age Group (Years), n (%)					
< 65	33 (50.0)	144 (59.8)	69 (50.4)	246 (55.4)	101 (60.1)
≥ 65	33 (50.0)	97 (40.2)	68 (49.6)	198 (44.6)	67 (39.9)

Parameter Category/Statistic	Gilteritinib				
	< 120 mg (N = 66)	120 mg (N = 241)	> 120 mg (N = 137)	Total (N = 444)	2215-CL-0301 (N = 168)
EudraCT Age Category, n (%)					
≥ 18 to ≤ 64	33 (50.0)	144 (59.8)	69 (50.4)	246 (55.4)	101 (60.1)
≥ 65 to < 85	33 (50.0)	95 (39.4)	67 (48.9)	195 (43.9)	67 (39.9)
≥ 85	0	2 (0.8)	1 (0.7)	3 (0.7)	0
Region, n (%)					
North America	57 (86.4)	151 (62.7)	110 (80.3)	318 (71.6)	86 (51.2)
Europe (Including Turkey and Israel)	0	38 (15.8)	16 (11.7)	54 (12.2)	34 (20.2)
Asia	9 (13.6)	52 (21.6)	11 (8.0)	72 (16.2)	48 (28.6)
Weight (kg)	**65**	**236**	**136**	**437**	**164**
Mean (SD)	74.0 (19.7)	74.2 (21.6)	73.5 (16.8)	73.9 (19.9)	74.9 (22.0)
Median (Min, Max)	70.2 (36, 119)	72.0 (40, 157)	71.8 (45, 121)	72.0 (36, 157)	73.0 (40, 157)
Weight (kg), n (%)					
< 55	11 (16.9)	41 (17.4)	19 (14.0)	71 (16.2)	26 (15.9)
55 - 100	46 (70.8)	171 (72.5)	107 (78.7)	324 (74.1)	121 (73.8)
≥ 100	8 (12.3)	24 (10.2)	10 (7.4)	42 (9.6)	17 (10.4)
Missing	1	5	1	7	4
Height (cm)	**61**	**229**	**130**	**420**	**160**
Mean (SD)	169.4 (9.9)	168.0 (10.6)	168.7 (9.9)	168.4 (10.3)	168.0 (10.7)
Median (Min, Max)	170.2 (150, 191)	167.6 (140, 193)	169.0 (148, 192)	168.0 (140, 193)	167.6 (140, 193)
BMI (kg/m^2)	**61**	**229**	**130**	**420**	**160**
Mean (SD)	25.5 (6.3)	26.0 (6.5)	25.7 (5.1)	25.8 (6.0)	26.2 (6.6)
Median (Min, Max)	25.0 (14.9, 40.9)	25.2 (14.8, 57.6)	24.7 (17.1, 43.9)	24.9 (14.8, 57.6)	25.1 (15.4, 57.6)
BSA (m^2)†	**61**	**229**	**130**	**420**	**160**
Mean (SD)	1.8 (0.3)	1.8 (0.3)	1.8 (0.2)	1.8 (0.3)	1.9 (0.3)
Median (Min, Max)	1.8 (1.2, 2.4)	1.8 (1.3, 2.8)	1.8 (1.4, 2.4)	1.8 (1.2, 2.8)	1.8 (1.3, 2.8)
Baseline ECOG Performance Status, n (%)					
0	11 (16.7)	67 (27.8)	37 (27.0)	115 (25.9)	53 (31.5)
1	36 (54.5)	127 (52.7)	75 (54.7)	238 (53.6)	86 (51.2)
2	19 (28.8)	45 (18.7)	24 (17.5)	88 (19.8)	28 (16.7)
≥3	0	2 (0.8)	1 (0.7)	3 (0.7)	1 (0.6)

† If BSA was not collected from the CRF, it was calculated from the square root of (height [cm] x weight [kg]/3600).
Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.3.1.2, Table 13.3.2.2

2.7.4.1.3.2　内因性及び外因性要因

併合解析に含めた 3 つの臨床試験はいずれも，AML 治療歴がある患者を対象に実施した試験である。海外第 1/2 相試験［CL-0101］及び国内第 1 相試験［CL-0102］では AML の前治療数が 1 回以上の患者，国際共同第 3 相試験［CL-0301］では初回治療で R/R になった FLT3 遺伝子変異陽性患者を対象とした。

ギルテリチニブ群全体では，AML の前治療数が 1 回の患者は 57.2%（254/444 例），2 回の患者は 16.2%（72/444 例），3 回以上の患者は 26.6%（118/444 例）であった。AML 罹患期間は半月未

満～260.1 カ月で，中央値は 7.36 カ月であった。先行する血液学的疾患を有していた患者は 20.7%（92/444 例）で，骨髄異形成症候群を有していた患者は 13.7%（61/444 例）であった。ほぼ全例（97.3%［432/444 例］）で中枢神経系白血病歴がなく，24.5%（109/444 例）が過去に HSCT を受けていた。「WHO 分類 2008 年」による分類では，反復性遺伝子異常を伴う AML の患者は 53.6%（238/444 例）であった。このうち最も多かった遺伝子異常はヌクレオフォスミン 1 遺伝子に変化を有する AML（50.8%［121/238 例］）であり，次いで骨髄形成異常関連変化を伴う AML（29.4%［70/238 例］）であった。そのほかに，患者の 10%以上にみられた分類はなかった。非特定型の AML を有していた患者は 44.6%（198/444 例）で，このうち 25.3%（50/198 例）は未分化型 AML，24.7%（49/198 例）は急性骨髄単球性白血病であった。急性赤芽球性白血病を有していたのは 2.3%のみ（10/444 例）であり，ダウン症候群関連骨髄増殖を有する患者はいなかった。
French-American-British（FAB）分類が得られた患者は 83.1%（369/444 例）であった。このうち最も多かった FAB 分類は M1（22.2%［82/369 例］）で，次いで M2（22.0%［81/369 例］），M4（21.1%［78/369 例］）であった。13.6%（50/369 例）は不明と報告された。細胞遺伝学的リスクは，多くの患者（62.4%［266/426 例］）が中間リスク群とされ，予後不良群とされた患者は 18.5%（79/426 例），予後良好群とされた患者は 3.1%（13/426 例）であった。また，個別のリスクパターンでは，正常核型（Intermediate: normal）に分類された患者が最も多かった（54.7%［233/426 例］）。

ギルテリチニブ 120 mg 群でも同様の傾向がみられた（表 2.7.4- 7）。

表 2.7.4- 7　　AML の疾患特性（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

	Gilteritinib				
Parameter Category/Statistic	**< 120 mg (N = 66)**	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL-0301 (N = 168)**
Time Since First Diagnosis of AML (months)	56	213	108	377	160
Mean (SD)	20.04 (35.57)	8.94 (12.19)	12.65 (14.06)	11.65 (18.44)	7.17 (7.60)
Median (Min, Max)	10.72 (2.0, 260.1)	6.28 (0.6, 132.7)	8.38 (0.3, 83.6)	7.36 (0.3, 260.1)	5.42 (0.6, 65.1)
Number of Prior AML Therapies, n (%)					
1	18 (27.3)	188 (78.0)	48 (35.0)	254 (57.2)	168 (100.0)
2	10 (15.2)	22 (9.1)	40 (29.2)	72 (16.2)	0
≥3	38 (57.6)	31 (12.9)	49 (35.8)	118 (26.6)	0
Antecedent Hematological Disorder, n (%)					
No	50 (75.8)	200 (83.0)	102 (74.5)	352 (79.3)	136 (81.0)
Yes	16 (24.2)	41 (17.0)	35 (25.5)	92 (20.7)	32 (19.0)
Type of Hematological Disorder, n (%)					
MDS	6 (9.1)	32 (13.3)	23 (16.8)	61 (13.7)	26 (15.5)
Other	10 (15.2)	9 (3.7)	12 (8.8)	31 (7.0)	6 (3.6)
Central Nervous System Leukemia, n (%)					
No	63 (95.5)	237 (98.3)	132 (96.4)	432 (97.3)	166 (98.8)
Yes	3 (4.5)	4 (1.7)	5 (3.6)	12 (2.7)	2 (1.2)
Prior HSCT, n (%)					
No	47 (71.2)	187 (77.6)	101 (73.7)	335 (75.5)	134 (79.8)
Yes	19 (28.8)	54 (22.4)	36 (26.3)	109 (24.5)	34 (20.2)

Parameter Category/Statistic	Gilteritinib				
	< 120 mg (N = 66)	120 mg (N = 241)	> 120 mg (N = 137)	Total (N = 444)	2215-CL-0301 (N = 168)
WHO Classification, n (%)					
AML with Recurrent Genetic Abnormalities†	34 (51.5)	128 (53.1)	76 (55.5)	238 (53.6)	87 (51.8)
AML With t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1	3 (8.8)	9 (7.0)	5 (6.6)	17 (7.1)	5 (5.7)
AML With inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(q13.1;q22), CBFB-MHY11	0	0	1 (1.3)	1 (0.4)	0
APL With t(15;17)(q22;q12); PML-RARA	0	0	0	0	0
AML With t(9;11)(q22;q23); MLLT3-MLL	1 (2.9)	3 (2.3)	1 (1.3)	5 (2.1)	2 (2.3)
AML With t(6;9)(q23;q34); DEK-NUP214	0	3 (2.3)	3 (3.9)	6 (2.5)	3 (3.4)
AML With inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1	0	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (0.8)	1 (1.1)
AML (megakaryoblastic) With t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1	0	0	0	0	0
AML With Mutated NPM1	11 (32.4)	74 (57.8)	36 (47.4)	121 (50.8)	53 (60.9)
AML With Mutated CEBPA	1 (2.9)	3 (2.3)	2 (2.6)	6 (2.5)	3 (3.4)
AML With Myelodysplasia-related Changes	14 (41.2)	32 (25.0)	24 (31.6)	70 (29.4)	22 (25.3)
Therapy-related Myeloid Neoplasms	5 (14.7)	5 (3.9)	3 (3.9)	13 (5.5)	0
AML, Not Otherwise Categorized†	28 (42.4)	114 (47.3)	56 (40.9)	198 (44.6)	86 (51.2)
AML Minimally Differentiated	3 (10.7)	17 (14.9)	11 (19.6)	31 (15.7)	15 (17.4)
AML Without Maturation	8 (28.6)	30 (26.3)	12 (21.4)	50 (25.3)	24 (27.9)
AML With Maturation	7 (25.0)	22 (19.3)	10 (17.9)	39 (19.7)	17 (19.8)
Acute Myelomonocytic Leukemia	8 (28.6)	26 (22.8)	15 (26.8)	49 (24.7)	15 (17.4)
Acute Monoblastic/Monocytic Leukemia	2 (7.1)	19 (16.7)	8 (14.3)	29 (14.6)	15 (17.4)

Parameter Category/Statistic	Gilteritinib				
	< 120 mg (N = 66)	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL-0301 (N = 168)**
Acute Erythroid Leukemia†	3 (4.5)	3 (1.2)	4 (2.9)	10 (2.3)	1 (0.6)
Pure Erythroid Leukemia	0	0	0	0	0
Erythroleukemia, Erythroid/Myeloid	2 (66.7)	2 (66.7)	0	4 (40.0)	1 (100.0)
Acute Megakaryoblastic Leukemia	1 (33.3)	0	1 (25.0)	2 (20.0)	0
Acute Basophilic Leukemia	0	0	0	0	0
Acute Panmyelosis With Myelofibrosis	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	0
Myeloid Sarcoma	0	0	3 (75.0)	3 (30.0)	0
Myeloid Proliferations Related to Down Syndrome†	0	0	0	0	0
FAB Classification Subtype	45 (68.2)	220 (91.3)	104 (75.9)	369 (83.1)	168 (100.0)
M0: Minimally Differentiated Acute Myeloblastic Leukemia	5 (11.1)	15 (6.8)	8 (7.7)	28 (7.6)	11 (6.5)
M1: Acute Myeloblastic Leukemia, Without Maturation	13 (28.9)	45 (20.5)	24 (23.1)	82 (22.2)	33 (19.6)
M2: AML With Differentiation	10 (22.2)	39 (17.7)	32 (30.8)	81 (22.0)	27 (16.1)
M3: Acute Promyelocytic Leukemia	0	0	0	0	0
M4: Acute Myelomonocytic Leukemia	10 (22.2)	42 (19.1)	26 (25.0)	78 (21.1)	25 (14.9)
M5: Acute Monoblastic Leukemia	5 (11.1)	26 (11.8)	11 (10.6)	42 (11.4)	20 (11.9)
M6: Acute Erythroid Leukemia	2 (4.4)	2 (0.9)	0	4 (1.1)	2 (1.2)
M7: Acute Megakaryocytic Leukemia	0	1 (0.5)	3 (2.9)	4 (1.1)	0
Unknown	0	50 (22.7)	0	50 (13.6)	50 (29.8)
Cytogenetic Risk Status†	66 (100.0)	231 (95.9)	129 (94.2)	426 (95.9)	161 (95.8)
Favorable	3 (4.5)	4 (1.7)	6 (4.7)	13 (3.1)	3 (1.9)
Intermediate	35 (53.0)	154 (66.7)	77 (59.7)	266 (62.4)	111 (68.9)
Unfavorable	20 (30.3)	34 (14.7)	25 (19.4)	79 (18.5)	21 (13.0)
Other	8 (12.1)	39 (16.9)	21 (16.3)	68 (16.0)	26 (16.1)
Missing	0	10	8	18	7

Parameter Category/Statistic	Gilteritinib				
	< 120 mg (N = 66)	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL-0301 (N = 168)**
Risk Status With Specific Cytogenetic Patterns†	66 (100.0)	231 (95.9)	129 (94.2)	426 (95.9)	161 (95.8)
Favorable: inv(16)	1 (1.5)	1 (0.4)	4 (3.1)	6 (1.4)	0
Favorable: t(16;16)	0	0	0	0	0
Favorable: t(8;21)	2 (3.0)	3 (1.3)	2 (1.6)	7 (1.6)	3 (1.9)
Favorable: t(15;17)	0	0	0	0	0
Intermediate: normal	30 (45.5)	136 (58.9)	67 (51.9)	233 (54.7)	101 (62.7)
Intermediate: +8	3 (4.5)	15 (6.5)	10 (7.8)	28 (6.6)	7 (4.3)
Intermediate: +6	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.6)
Intermediate: -y	2 (3.0)	3 (1.3)	0	5 (1.2)	3 (1.9)
Unfavorable: del5q	0	2 (0.9)	4 (3.1)	6 (1.4)	2 (1.2)
Unfavorable: -5	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.6)
Unfavorable: del7q	2 (3.0)	7 (3.0)	4 (3.1)	13 (3.1)	4 (2.5)
Unfavorable: -7	1 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.8)	3 (0.7)	1 (0.6)
Unfavorable: complex	17 (25.8)	26 (11.3)	16 (12.4)	59 (13.8)	16 (9.9)
Other risk	6 (9.1)	34 (14.7)	17 (13.2)	57 (13.4)	23 (14.3)
Unknown risk	9 (13.6)	21 (9.1)	7 (5.4)	37 (8.7)	16 (9.9)

FAB: French-American-British; MDS: myelodysplastic syndrome.

† The percentage was calculated based on the number of patients with no missing data.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.3.3.2, Table 13.3.4.2

ギルテリチニブ群全体では，FLT3-ITD 変異陽性患者は 70.7%（314/444 例），FLT3-TKD 変異陽性患者は 5.9%（26/444 例），FLT3-ITD 変異及び FLT3-TKD 変異の両方が陽性の患者は 4.7%（21/444 例）であった。FLT3 遺伝子変異が陰性，不明又は欠測の患者は 18.0%（80/444 例）であった。なお，CL-0101 試験及び CL-0102 試験は，試験開始時点では FLT3 遺伝子変異の状態によらず患者の組み入れが可能であった。CL-0101 試験は後に治験実施計画書を改訂し，一部のコホートで組み入れ患者が FLT3 遺伝子変異陽性患者に限定された。CL-0301 試験では，LeukoStrat CDx FLT3 Mutation Assay（FLT3 CDx）を用いた中央測定により FLT3 遺伝子変異陽性と判定されることを組み入れ基準としたが，病勢進行が急速で中央検査機関からの結果を待つことができない患者については，施設測定の FLT3 判定結果に基づいて投与を開始できるものとした。したがって，FLT3 遺伝子変異陰性患者の多くは，CL-0101 試験又は CL-0102 試験に組み入れられた患者であり，CL-0301 試験において中央判定で FLT3 遺伝子変異陰性の患者は 3 例であった（これらの患者はいずれも，施設測定で FLT3 遺伝子変異陽性と判定されて組み入れられたが，その後に中央測定で FLT3 変異陰性と判定された）（表 2.7.4- 8）。

表 2.7.4- 8　　FLT3 遺伝子変異状況（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

Characteristic Category/Statistic	Gilteritinib				
	< 120 mg (N = 66)	120 mg (N = 241)	> 120 mg (N = 137)	Total (N = 444)	2215-CL-0301 (N = 168)
FLT3 Mutation†					
FLT3-ITD mutation positive (alone)	30 (45.5)	194 (80.5)	90 (65.7)	314 (70.7)	147 (87.5)
FLT3-TKD mutation positive (alone)	2 (3.0)	19 (7.9)	5 (3.6)	26 (5.9)	13 (7.7)
FLT3-ITD and FLT3-TKD mutation positive	4 (6.1)	8 (3.3)	9 (6.6)	21 (4.7)	5 (3.0)
FLT3 positive (type unknown)‡	0	0	3 (2.2)	3 (0.7)	0
Others (unknown/missing/ negative)	30 (45.5)	20 (8.3)	30 (21.9)	80 (18.0)	3 (1.8)

† FLT3 status is from local assessment for Studies 2215-CL-0101 and 2215-CL-0102 and from central assessment for Study 2215-CL-0301.

‡ Three patients in Study 2215-CL-0101 were positive by local test for FLT3 kinase domain point mutation other than D835 or not specified.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.3.3.2

CL-0301 試験では，初回治療のみで R/R になった FLT3 遺伝子変異陽性患者を対象とした。本試験でランダム化に用いた層別因子（初回治療に対するレスポンス及びランダム化前に選択されたサルベージ化学療法）の要約を表 2.7.4- 9 に示す。

初回治療後の効果判定で最も多かったものは，治療抵抗性で HSCT 未実施（39.3%［66/168 例］）と，複合完全寛解（CRc）後 6 カ月以内の再発で HSCT 未実施（26.8%［45/168 例］）であった。ランダム化前に選択したサルベージ化学療法のうち，高強度化学療法が選択された患者は 63.7%（107/168 例），低強度化学療法が選択された患者は 36.3%（61/168 例）であった。

表 2.7.4- 9　　ランダム化に用いた層別因子（SAF）［CL-0301］

Parameter Category/Statistic	Gilteritinib 120 mg
	2215-CL-0301 (N = 168)
Response to First-Line Therapy†, n (%)	
Relapse within 6 months after allogeneic HSCT	21 (12.5)
Relapse after 6 months after allogeneic HSCT	13 (7.7)
Primary refractory without HSCT	66 (39.3)
Relapse within 6 months after CRc and no HSCT	45 (26.8)
Relapse after 6 months after CRc and no HSCT	23 (13.7)
Preselected Salvage Chemotherapy†, n (%)	
High-intensity chemotherapy (FLAG-IDA, MEC)	107 (63.7)
Low-intensity chemotherapy (LoDAC or azacitidine)	61 (36.3)

LoDAC: low-dose cytarabine; MEC: mitoxantrone, etoposide and intermediate-dose cytarabine; FLAG-IDA: fludarabine, cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor with idarubicin.

† Randomization stratification factors of response to first-line therapy and preselected salvage chemotherapy were only collected or relevant to Study 2215-CL-0301 (N = 168).

Source: ISS/ Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.3.3.2

ギルテリチニブ群全体で，ほとんどの患者は心不全の既往がなく（96.2%［427/444 例］），不整脈の既往もなかった（79.1%［351/444 例］）。ベースラインの腎機能は約半数の患者で正常であり，ベースラインの推定糸球体濾過率（eGFR）が 90 mL/min 以上の患者は 53.5%（237/443 例），60～90 mL/min の患者は 32.1%（142/443 例），60 mL/min 未満の患者は 14.4%（64/443 例）であった。試験期間中に，強力なチトクロム P450（CYP）3A4 阻害薬が投与された患者は全体の約半数（44.8%［199/444 例］）で，アデノシン A_1 受容体作動薬が投与された患者は 10.6%（47/444 例），セロトニン $5HT_1$ 受容体作動薬が投与された患者は 3.2%（14/444 例）であった（表 2.7.4- 10）。

表 2.7.4- 10　　その他の内因性及び外因性要因（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

Parameter Category/Statistic	Gilteritinib				
	< 120 mg (N = 66)	120 mg (N = 241)	> 120 mg (N = 137)	Total (N = 444)	2215-CL-0301 (N = 168)
History of Cardiac Failure, n (%)					
No	65 (98.5)	231 (95.9)	131 (95.6)	427 (96.2)	161 (95.8)
Yes	1 (1.5)	10 (4.1)	6 (4.4)	17 (3.8)	7 (4.2)
History of Arrhythmias, n (%)					
No	50 (75.8)	189 (78.4)	112 (81.8)	351 (79.1)	134 (79.8)
Yes	16 (24.2)	52 (21.6)	25 (18.2)	93 (20.9)	34 (20.2)
Baseline MDRD† (mL/min), n (%)					
<60	11 (16.7)	33 (13.8)	20 (14.6)	64 (14.4)	23 (13.7)
60 - 90	20 (30.3)	69 (28.8)	53 (38.7)	142 (32.1)	48 (28.6)
≥ 90	35 (53.0)	138 (57.5)	64 (46.7)	237 (53.5)	97 (57.7)
Missing	0	1	0	1	0
Concomitant Use of Strong CYP3A4 Inhibitor, n (%)					
No	36 (54.5)	137 (56.8)	72 (52.6)	245 (55.2)	101 (60.1)
Yes	30 (45.5)	104 (43.2)	65 (47.4)	199 (44.8)	67 (39.9)
Concomitant Use of 5-HT1 Receptor Agonist, n (%)					
No	65 (98.5)	231 (95.9)	134 (97.8)	430 (96.8)	160 (95.2)
Yes	1 (1.5)	10 (4.1)	3 (2.2)	14 (3.2)	8 (4.8)
Concomitant Use of Adenosine A1 Receptor Agonist, n (%)					
No	60 (90.9)	215 (89.2)	122 (89.1)	397 (89.4)	156 (92.9)
Yes	6 (9.1)	26 (10.8)	15 (10.9)	47 (10.6)	12 (7.1)

MDRD: modification of diet in renal disease.

† Percentage was calculated based on the number of patients with a baseline MDRD value.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.3.3.2

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

ギルテリチニブ群全体では，1 件以上の有害事象が発現した患者の割合は 99.1%（440/444 例）で，患者人年当たりの発現率は 76.2（152 患者人年当たり 11578 件）であった。副作用の発現割合は 78.8%（350/444 例）であった。NCI-CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 90.3%（401/444 例），Grade 3 以上の副作用の発現割合は 52.7%（234/444 例）であった。死亡した患者（ギルテリチニブ投与後の全死亡例）の割合は 64.4%（286/444 例），死亡に至った有害事象は 33.6%（149/444 例）で報告された。このうち，治験担当医師が副作用と判断した事象の発現割合は 2.7%（12/444 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は 77.0%（342/444 例），重篤な副作用の発現割合は 31.5%（140/444 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は 28.8%（128/444 例）で，このうち副作用と判断された事象の発現割合は 9.7%（43/444 例）であった。

ギルテリチニブ 120 mg 群では，1 件以上の有害事象が発現した患者の割合は 98.8%（238/241 例）で，患者人年当たりの発現率は 76.5（92 患者人年当たり 7038 件）であった。副作用の発現割合は 82.2%（198/241 例）であった。NCI-CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 90.5%（218/241 例），Grade 3 以上の副作用の発現割合は 57.3%（138/241 例）であった。

死亡の発現割合は，ギルテリチニブ 120 mg 群（53.9%［130/241 例］）では，ギルテリチニブ 120 mg 未満群（77.3%［51/66 例］）及びギルテリチニブ 120 mg 超群（76.6%［105/137 例］）よりも低かったものの，有害事象の発現状況は用量群間でおおむね類似していた（表 2.7.4- 11）。

表 2.7.4- 11　　有害事象の概要（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

	Gilteritinib									
	< 120 mg		120 mg		> 120 mg		Total		2215-CL-0301	
	N = 66 n (%)	PY = 15 E (E/PY)	N = 241 n (%)	PY = 92 E (E/PY)	N = 137 n (%)	PY = 44 E (E/PY)	N = 444 n (%)	PY = 152 E (E/PY)	N = 168 n (%)	PY = 57 E (E/PY)
TEAE	65 (98.5)	1059 (70.6)	238 (98.8)	7038 (76.5)	137 (100.0)	3481 (79.1)	440 (99.1)	11578 (76.2)	167 (99.4)	5221 (91.6)
Drug-related† TEAE	43 (65.2)	190 (12.7)	198 (82.2)	1567 (17.0)	109 (79.6)	899 (20.4)	350 (78.8)	2656 (17.5)	139 (82.7)	1151 (20.2)
Serious TEAE‡	47 (71.2)	163 (10.9)	178 (73.9)	747 (8.1)	117 (85.4)	501 (11.4)	342 (77.0)	1411 (9.3)	125 (74.4)	507 (8.9)
Drug-related† serious TEAE‡	15 (22.7)	24 (1.6)	79 (32.8)	150 (1.6)	46 (33.6)	81 (1.8)	140 (31.5)	255 (1.7)	58 (34.5)	111 (1.9)
TEAE leading to death	23 (34.8)	24 (1.6)	67 (27.8)	77 (0.8)	59 (43.1)	66 (1.5)	149 (33.6)	167 (1.1)	43 (25.6)	53 (0.9)
Drug-related† TEAE leading to death	4 (6.1)	4 (0.3)	7 (2.9)	7 (0.1)	1 (0.7)	1 (0.0)	12 (2.7)	12 (0.1)	5 (3.0)	5 (0.1)
TEAE leading to withdrawal of gilteritinib	23 (34.8)	30 (2.0)	46 (19.1)	56 (0.6)	59 (43.1)	83 (1.9)	128 (28.8)	169 (1.1)	34 (20.2)	41 (0.7)
Drug-related† TEAE leading to withdrawal of gilteritinib	8 (12.1)	9 (0.6)	18 (7.5)	22 (0.2)	17 (12.4)	23 (0.5)	43 (9.7)	54 (0.4)	13 (7.7)	15 (0.3)
Grade 3 or higher TEAE§	54 (81.8)	262 (17.5)	218 (90.5)	1952 (21.2)	129 (94.2)	935 (21.3)	401 (90.3)	3149 (20.7)	156 (92.9)	1484 (26.0)
Grade 3 or higher drug-related† TEAE§	23 (34.8)	37 (2.5)	138 (57.3)	493 (5.4)	73 (53.3)	226 (5.1)	234 (52.7)	756 (5.0)	99 (58.9)	375 (6.6)
TEAE during HSCT Period	0	0	21 (8.7)	218 (2.4)	6 (4.4)	68 (1.5)	27 (6.1)	286 (1.9)	18 (10.7)	202 (3.5)
Serious TEAE during HSCT Period	0	0	3 (1.2)	6 (0.1)	1 (0.7)	3 (0.1)	4 (0.9)	9 (0.1)	3 (1.8)	6 (0.1)
Death¶	51 (77.3)	51 (3.4)	130 (53.9)	130 (1.4)	105 (76.6)	105 (2.4)	286 (64.4)	286 (1.9)	74 (44.0)	74 (1.3)

PY: patient year; TEAE: treatment-emergent adverse event.

Patient-year was the total duration of exposure time in year.

† Possible or probable, as assessed by the Investigator, or records where relationship is missing.

‡ Includes SAEs upgraded by the sponsor based on review of the Sponsor's list of Always Serious terms, if any update was done.

§ A missing NCI-CTCAE Grade is considered the maximum NCI-CTCAE Grade.

¶ All reported deaths after the first dose of study drug administration.　Two deaths from the re-enrolled patients in Study 2215-CL-0101 were included in the total death count.　Both of the deaths were from the gilteritinib < 120 mg patient group.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.4.1.2, Table 13.4.2.2

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

有害事象

ギルテリチニブ群全体の 20%以上にみられた有害事象は，発熱性好中球減少症（42.1%［187/444 例］），貧血（35.8%［159/444 例］），下痢（35.1%［156/444 例］），疲労（30.6%［136/444 例］），発熱（30.0%［133/444 例］），AST 増加（29.1%［129/444 例］），ALT 増加（26.6%［118/444 例］），悪心（26.1%［116/444 例］），便秘（25.2%［112/444 例］），咳嗽（24.8%［110/444 例］），呼吸困難（23.4%［104/444 例］），末梢性浮腫（22.5%［100/444 例］）及び低カリウム血症（21.4%［95/444 例］）であった。

ギルテリチニブ 120 mg 群の 20%以上にみられた有害事象は，発熱性好中球減少症（44.4%［107/241 例］），貧血（39.4%［95/241 例］），下痢（34.9%［84/241 例］），発熱（34.9%［84/241 例］），ALT 増加（33.6%［81/241 例］），AST 増加（33.2%［80/241 例］），疲労（31.5%［76/241 例］），悪心（28.6%［69/241 例］），咳嗽（27.4%［66/241 例］），便秘（26.1%［63/241 例］），呼吸困難（24.1%［58/241 例］），低カリウム血症（23.2%［56/241 例］），末梢性浮腫（22.0%［53/241 例］），頭痛（22.0%［53/241 例］），血小板数減少（21.6%［52/241 例］），嘔吐（21.2%［51/241 例］），血小板減少症（20.7%［50/241 例］）及び血中アルカリホスファターゼ増加（20.7%［50/241 例］）であった（表 2.7.4- 12）。

ギルテリチニブ群全体の 10%以上にみられた有害事象のうち，用量の増加に伴って発現割合が増加する傾向が強くみられた事象は，下痢（ギルテリチニブ 120 mg 未満群 16.7%［11/66 例］，ギルテリチニブ 120 mg 群 34.9%［84/241 例］，ギルテリチニブ 120 mg 超群 44.5%［61/137 例］）及び血中 CK 増加（ギルテリチニブ 120 mg 未満群 0 例，ギルテリチニブ 120 mg 群 9.5%［23/241 例］，ギルテリチニブ 120 mg 超群 21.2%［29/137 例］）であった。

AST 増加及び ALT 増加は，ギルテリチニブ 120 mg 未満群と比較して，ギルテリチニブ 120 mg 群及びギルテリチニブ 120 mg 超群での発現割合が高かった（AST 増加 : 120 mg 未満群 9.1%［6/66 例］，120 mg 群 33.2%［80/241 例］，120 mg 超群 31.4%［43/137 例］; ALT 増加 : 120 mg 未満群 9.1%［6/66 例］，120 mg 群 33.6%［81/241 例］，ギルテリチニブ 120 mg 超群 22.6%［31/137 例］）。なお，臨床検査においても，AST 及び ALT ともに経時的に増加する傾向がみられた（2.7.4.3.2.2 項）。

Grade 3 以上の有害事象

ギルテリチニブ群全体で最も多くみられた Grade 3 以上の有害事象は発熱性好中球減少症（41.7%［185/444 例］）で，次いで貧血（27.9%［124/444 例］），血小板数減少（17.8%［79/444 例］）及び AML（16.2%［72/444 例］）であった。

ギルテリチニブ 120 mg 群で最も多くみられた Grade 3 以上の有害事象は発熱性好中球減少症（44.0%［106/241 例］）で，次いで貧血（30.3%［73/241 例］），血小板数減少（19.5%［47/241 例］）及び血小板減少症（17.0%［41/241 例］）であった（表 2.7.4- 12）。これらの事象はいずれも，AML の病態と関連する事象であった［O’Donnell et al, 2017］。

Grade 3 以上の血中 CK 増加は用量の増加に伴って発現割合が増加する傾向が強くみられ，ギルテリチニブ 120 mg 未満群で発現がみられなかったのに対し，ギルテリチニブ 120 mg 群では 3.7%（9/241 例），ギルテリチニブ 120 mg 超群では 9.5%（13/137 例）にみられた。

Grade 3 以上の AST 増加及び ALT 増加は，ギルテリチニブ 120 mg 未満群と比較して，ギルテリチニブ 120 mg 群及びギルテリチニブ 120 mg 超群での発現割合が高かった（AST 増加：120 mg 未満群 3.0%［2/66 例］，120 mg 群 12.0%［29/241 例］，120 mg 超群 8.0%［11/137 例］; ALT 増加：120 mg 未満群 3.0%［2/66 例］，120 mg 群 10.4%［25/241 例］，120 mg 超群 6.6%［9/137 例］。

表 2.7.4- 12　　患者全体の 10%以上にみられた有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

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

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語, n (%)	Gilteritinib									
	< 120 mg (N = 66)		120 mg (N = 241)		> 120 mg (N = 137)		Total (N = 444)		2215-CL-0301 (N = 168)	
	All	≥ Grade 3	All	≥ Grade 3	All	≥ Grade 3	All	≥ Grade 3	All	≥ Grade 3
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (9.1)	0	50 (20.7)	5 (2.1)	17 (12.4)	1 (0.7)	73 (16.4)	6 (1.4)	40 (23.8)	5 (3.0)
血中クレアチニン増加	9 (13.6)	1 (1.5)	34 (14.1)	4 (1.7)	22 (16.1)	3 (2.2)	65 (14.6)	8 (1.8)	21 (12.5)	3 (1.8)
好中球数減少	4 (6.1)	3 (4.5)	36 (14.9)	34 (14.1)	15 (10.9)	13 (9.5)	55 (12.4)	50 (11.3)	28 (16.7)	28 (16.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	23 (9.5)	9 (3.7)	29 (21.2)	13 (9.5)	52 (11.7)	22 (5.0)	16 (9.5)	6 (3.6)
代謝および栄養障害	31 (47.0)	10 (15.2)	146 (60.6)	71 (29.5)	83 (60.6)	44 (32.1)	260 (58.6)	125 (28.2)	108 (64.3)	55 (32.7)
低カリウム血症	11 (16.7)	4 (6.1)	56 (23.2)	21 (8.7)	28 (20.4)	5 (3.6)	95 (21.4)	30 (6.8)	45 (26.8)	20 (11.9)
低カルシウム血症	7 (10.6)	2 (3.0)	41 (17.0)	11 (4.6)	26 (19.0)	10 (7.3)	74 (16.7)	23 (5.2)	30 (17.9)	8 (4.8)
食欲減退	8 (12.1)	1 (1.5)	36 (14.9)	5 (2.1)	20 (14.6)	2 (1.5)	64 (14.4)	8 (1.8)	25 (14.9)	5 (3.0)
低マグネシウム血症	6 (9.1)	0	39 (16.2)	1 (0.4)	18 (13.1)	0	63 (14.2)	1 (0.2)	26 (15.5)	0
低ナトリウム血症	5 (7.6)	2 (3.0)	31 (12.9)	14 (5.8)	21 (15.3)	7 (5.1)	57 (12.8)	23 (5.2)	22 (13.1)	11 (6.5)
低アルブミン血症	6 (9.1)	0	29 (12.0)	4 (1.7)	21 (15.3)	5 (3.6)	56 (12.6)	9 (2.0)	22 (13.1)	2 (1.2)
低リン酸血症	4 (6.1)	4 (6.1)	30 (12.4)	17 (7.1)	13 (9.5)	10 (7.3)	47 (10.6)	31 (7.0)	24 (14.3)	12 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害	20 (30.3)	1 (1.5)	124 (51.5)	15 (6.2)	59 (43.1)	12 (8.8)	203 (45.7)	28 (6.3)	88 (52.4)	10 (6.0)
関節痛	5 (7.6)	1 (1.5)	30 (12.4)	3 (1.2)	19 (13.9)	1 (0.7)	54 (12.2)	5 (1.1)	19 (11.3)	3 (1.8)
四肢痛	4 (6.1)	0	33 (13.7)	2 (0.8)	14 (10.2)	2 (1.5)	51 (11.5)	4 (0.9)	23 (13.7)	2 (1.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	16 (24.2)	15 (22.7)	52 (21.6)	42 (17.4)	30 (21.9)	27 (19.7)	98 (22.1)	84 (18.9)	36 (21.4)	30 (17.9)
急性骨髄性白血病	13 (19.7)	13 (19.7)	34 (14.1)	34 (14.1)	25 (18.2)	25 (18.2)	72 (16.2)	72 (16.2)	24 (14.3)	24 (14.3)
神経系障害	31 (47.0)	8 (12.1)	134 (55.6)	29 (12.0)	78 (56.9)	22 (16.1)	243 (54.7)	59 (13.3)	94 (56.0)	22 (13.1)
浮動性めまい	9 (13.6)	0	44 (18.3)	1 (0.4)	27 (19.7)	2 (1.5)	80 (18.0)	3 (0.7)	27 (16.1)	1 (0.6)
頭痛	7 (10.6)	1 (1.5)	53 (22.0)	4 (1.7)	19 (13.9)	0	79 (17.8)	5 (1.1)	42 (25.0)	3 (1.8)
味覚異常	6 (9.1)	0	28 (11.6)	0	14 (10.2)	0	48 (10.8)	0	18 (10.7)	0
精神障害	16 (24.2)	3 (4.5)	63 (26.1)	7 (2.9)	44 (32.1)	5 (3.6)	123 (27.7)	15 (3.4)	47 (28.0)	6 (3.6)
不眠症	7 (10.6)	0	35 (14.5)	1 (0.4)	15 (10.9)	0	57 (12.8)	1 (0.2)	27 (16.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	34 (51.5)	10 (15.2)	155 (64.3)	45 (18.7)	91 (66.4)	36 (26.3)	280 (63.1)	91 (20.5)	110 (65.5)	30 (17.9)
咳嗽	12 (18.2)	0	66 (27.4)	1 (0.4)	32 (23.4)	0	110 (24.8)	1 (0.2)	48 (28.6)	1 (0.6)

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語, n (%)	Gilteritinib									
	< 120 mg (N = 66)		**120 mg (N = 241)**		**> 120 mg (N = 137)**		**Total (N = 444)**		**2215-CL-0301 (N = 168)**	
	All	**≥ Grade 3**	**All**	**≥ Grade 3**	**All**	**≥ Grade 3**	**All**	**≥ Grade 3**	**All**	**≥ Grade 3**
呼吸困難	14 (21.2)	2 (3.0)	58 (24.1)	11 (4.6)	32 (23.4)	9 (6.6)	104 (23.4)	22 (5.0)	39 (23.2)	7 (4.2)
鼻出血	13 (19.7)	1 (1.5)	41 (17.0)	2 (0.8)	26 (19.0)	1 (0.7)	80 (18.0)	4 (0.9)	26 (15.5)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	25 (37.9)	3 (4.5)	120 (49.8)	16 (6.6)	79 (57.7)	7 (5.1)	224 (50.5)	26 (5.9)	84 (50.0)	11 (6.5)
発疹	3 (4.5)	0	30 (12.4)	1 (0.4)	13 (9.5)	0	46 (10.4)	1 (0.2)	18 (10.7)	0
血管障害	14 (21.2)	5 (7.6)	91 (37.8)	40 (16.6)	58 (42.3)	19 (13.9)	163 (36.7)	64 (14.4)	65 (38.7)	32 (19.0)
低血圧	5 (7.6)	3 (4.5)	44 (18.3)	19 (7.9)	32 (23.4)	11 (8.0)	81 (18.2)	33 (7.4)	32 (19.0)	15 (8.9)
高血圧	4 (6.1)	1 (1.5)	23 (9.5)	14 (5.8)	21 (15.3)	5 (3.6)	48 (10.8)	20 (4.5)	16 (9.5)	12 (7.1)

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

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

副作用

ギルテリチニブ群全体の 10%以上にみられた副作用は，ALT 増加（17.3%［77/444 例］），AST 増加（17.3%［77/444 例］），下痢（14.6%［65/444 例］），貧血（12.4%［55/444 例］），疲労（11.9%［53/444 例］），血中 CK 増加（10.6%［47/444 例］），血小板数減少（10.4%［46/444 例］）及び悪心（10.1%［45/444 例］）であった。

ギルテリチニブ 120 mg 群の 10%以上にみられた副作用は，ALT 増加（22.4%［54/241 例］），AST 増加（20.7%［50/241 例］），貧血（15.4%［37/241 例］），血小板減少症（13.3%［32/241 例］），下痢（12.0%［29/241 例］），血小板数減少（11.6%［28/241 例］），発熱性好中球減少症（11.2%［27/241 例］），疲労（10.8%［26/241 例］），血中アルカリホスファターゼ増加（10.8%［26/241 例］）及び悪心（10.4%［25/241 例］）であった（表 2.7.4- 13）。

ギルテリチニブ群全体の 10%以上にみられた副作用のうち，用量の増加に伴って発現割合が増加する傾向が強くみられた事象は，下痢（ギルテリチニブ 120 mg 未満群 4.5%［3/66 例］，ギルテリチニブ 120 mg 群 12.0%［29/241 例］，ギルテリチニブ 120 mg 超群 24.1%［33/137 例］）及び血中 CK 増加（ギルテリチニブ 120 mg 未満群 0 例，ギルテリチニブ 120 mg 群 8.7%［21/241 例］，ギルテリチニブ 120 mg 超群 19.0%［26/137 例］）であった。

Grade 3 以上の副作用

ギルテリチニブ群全体で多くみられた Grade 3 以上の副作用は，貧血（11.0%［49/444 例］），血小板数減少（9.5%［42/444 例］）及び発熱性好中球減少症（8.6%［38/444 例］）であった。

ギルテリチニブ 120 mg 群で多くみられた Grade 3 以上の副作用は，貧血（13.3%［32/241 例］），発熱性好中球減少症（11.2%［27/241 例］），血小板減少症（11.2%［27/241 例］）及び血小板数減少（10.8%［26/241 例］）であった（表 2.7.4- 13）。

Grade 3 以上の副作用の発現割合はギルテリチニブ 120 mg 未満群（34.8%［23/66 例］）で最も低く，ギルテリチニブ 120 mg 群（57.3%［138/241 例］）とギルテリチニブ 120 mg 超群（53.3%［73/137 例］）では同程度であった。Grade 3 以上の副作用として多くみられた貧血，発熱性好中球減少症及び血小板数減少は，ギルテリチニブ 120 mg 未満群で発現割合が低かったものの，用量群間で一貫した傾向はみられなかった。血中 CK 増加及び下痢は，Grade 3 以上の副作用においても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。なお，CK 増加関連の有害事象は，注目すべき有害事象として 2.7.4.2.1.5.5 項に記載する。

表 2.7.4- 13　　患者全体の 5%以上にみられた副作用の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語, n (%)	Gilteritinib									
	< 120 mg (N = 66)		**120 mg (N = 241)**		**> 120 mg (N = 137)**		**Total (N = 444)**		**2215-CL-0301 (N = 168)**	
	All	**≥ Grade 3**	**All**	**≥ Grade 3**	**All**	**≥ Grade 3**	**All**	**≥ Grade 3**	**All**	**≥ Grade 3**
Overall	**43 (65.2)**	**23 (34.8)**	**198 (82.2)**	**138 (57.3)**	**109 (79.6)**	**73 (53.3)**	**350 (78.8)**	**234 (52.7)**	**139 (82.7)**	**99 (58.9)**
血液およびリンパ系障害	6 (9.1)	5 (7.6)	78 (32.4)	69 (28.6)	32 (23.4)	29 (21.2)	116 (26.1)	103 (23.2)	63 (37.5)	57 (33.9)
貧血	4 (6.1)	4 (6.1)	37 (15.4)	32 (13.3)	14 (10.2)	13 (9.5)	55 (12.4)	49 (11.0)	30 (17.9)	26 (15.5)
血小板減少症	2 (3.0)	1 (1.5)	32 (13.3)	27 (11.2)	7 (5.1)	6 (4.4)	41 (9.2)	34 (7.7)	24 (14.3)	20 (11.9)
発熱性好中球減少症	1 (1.5)	1 (1.5)	27 (11.2)	27 (11.2)	10 (7.3)	10 (7.3)	38 (8.6)	38 (8.6)	26 (15.5)	26 (15.5)
好中球減少症	0	0	14 (5.8)	14 (5.8)	9 (6.6)	8 (5.8)	23 (5.2)	22 (5.0)	10 (6.0)	10 (6.0)
胃腸障害	21 (31.8)	2 (3.0)	78 (32.4)	8 (3.3)	62 (45.3)	14 (10.2)	161 (36.3)	24 (5.4)	50 (29.8)	3 (1.8)
下痢	3 (4.5)	0	29 (12.0)	1 (0.4)	33 (24.1)	5 (3.6)	65 (14.6)	6 (1.4)	18 (10.7)	0
悪心	8 (12.1)	0	25 (10.4)	1 (0.4)	12 (8.8)	1 (0.7)	45 (10.1)	2 (0.5)	22 (13.1)	0
便秘	7 (10.6)	0	19 (7.9)	0	10 (7.3)	0	36 (8.1)	0	13 (7.7)	0
嘔吐	4 (6.1)	1 (1.5)	15 (6.2)	1 (0.4)	8 (5.8)	1 (0.7)	27 (6.1)	3 (0.7)	9 (5.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (19.7)	1 (1.5)	63 (26.1)	5 (2.1)	35 (25.5)	9 (6.6)	111 (25.0)	15 (3.4)	39 (23.2)	2 (1.2)
疲労	7 (10.6)	0	26 (10.8)	3 (1.2)	20 (14.6)	5 (3.6)	53 (11.9)	8 (1.8)	16 (9.5)	0
末梢性浮腫	3 (4.5)	0	12 (5.0)	0	11 (8.0)	1 (0.7)	26 (5.9)	1 (0.2)	3 (1.8)	0
発熱	2 (3.0)	0	15 (6.2)	1 (0.4)	6 (4.4)	0	23 (5.2)	1 (0.2)	10 (6.0)	1 (0.6)
臨床検査	14 (21.2)	7 (10.6)	128 (53.1)	70 (29.0)	70 (51.1)	40 (29.2)	212 (47.7)	117 (26.4)	88 (52.4)	51 (30.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (6.1)	1 (1.5)	54 (22.4)	12 (5.0)	19 (13.9)	5 (3.6)	77 (17.3)	18 (4.1)	46 (27.4)	11 (6.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (4.5)	1 (1.5)	50 (20.7)	13 (5.4)	24 (17.5)	5 (3.6)	77 (17.3)	19 (4.3)	41 (24.4)	12 (7.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	21 (8.7)	8 (3.3)	26 (19.0)	12 (8.8)	47 (10.6)	20 (4.5)	15 (8.9)	5 (3.0)
血小板数減少	3 (4.5)	3 (4.5)	28 (11.6)	26 (10.8)	15 (10.9)	13 (9.5)	46 (10.4)	42 (9.5)	21 (12.5)	20 (11.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.5)	0	26 (10.8)	1 (0.4)	6 (4.4)	0	33 (7.4)	1 (0.2)	22 (13.1)	1 (0.6)
好中球数減少	3 (4.5)	2 (3.0)	22 (9.1)	20 (8.3)	6 (4.4)	6 (4.4)	31 (7.0)	28 (6.3)	17 (10.1)	16 (9.5)
白血球数減少	0	0	22 (9.1)	21 (8.7)	7 (5.1)	7 (5.1)	29 (6.5)	28 (6.3)	19 (11.3)	18 (10.7)
心電図 QT 延長	1 (1.5)	0	17 (7.1)	2 (0.8)	8 (5.8)	3 (2.2)	26 (5.9)	5 (1.1)	9 (5.4)	0

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語, n (%)	Gilteritinib									
	< 120 mg (N = 66)		120 mg (N = 241)		> 120 mg (N = 137)		Total (N = 444)		2215-CL-0301 (N = 168)	
	All	≥ Grade 3	All	≥ Grade 3	All	≥ Grade 3	All	≥ Grade 3	All	≥ Grade 3
代謝および栄養障害	10 (15.2)	2 (3.0)	40 (16.6)	8 (3.3)	27 (19.7)	9 (6.6)	77 (17.3)	19 (4.3)	29 (17.3)	5 (3.0)
食欲減退	3 (4.5)	0	12 (5.0)	0	7 (5.1)	1 (0.7)	22 (5.0)	1 (0.2)	7 (4.2)	0
神経系障害	13 (19.7)	1 (1.5)	58 (24.1)	3 (1.2)	39 (28.5)	5 (3.6)	110 (24.8)	9 (2.0)	38 (22.6)	2 (1.2)
味覚異常	3 (4.5)	0	13 (5.4)	0	13 (9.5)	0	29 (6.5)	0	8 (4.8)	0
浮動性めまい	3 (4.5)	0	12 (5.0)	0	12 (8.8)	1 (0.7)	27 (6.1)	1 (0.2)	8 (4.8)	0

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

Treatment-emergent adverse events with possible, probable relationship as assessed by the Investigator, or missing relationship were shown.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.4.4.2, Table 13.4.21.2

2.7.4.2.1.2　死亡

ギルテリチニブ群全体で最も多くみられた死亡に至った有害事象は AML（14.0%［62/444 例］）で，次いで敗血症（2.5%［11/444 例］），敗血症性ショック（2.3%［10/444 例］），呼吸不全（2.0%［9/444 例］）及び多臓器機能不全症候群（1.4%［6/444 例］）であった。それ以外の事象の発現割合は 1.0%以下（4/444 例以下）であった。

ギルテリチニブ 120 mg 群で最も多くみられた死亡に至った有害事象は AML（11.6%［28/241 例］）で，次いで敗血症性ショック（2.1%［5/241 例］），敗血症及び心停止（各 1.2%［3/241 例］）であった。それ以外の事象を発現した患者は 1.0%以下（2/241 例以下）であった。

ギルテリチニブ群全体での死亡に至った副作用の発現割合は 2.7%（12/444 例）であり，大腸穿孔 0.5%（2/444 例），敗血症性ショック，頭蓋内出血，うっ血性心不全，蜂巣炎，脳出血，喀血，好中球減少症，肺塞栓症，硬膜下血腫及び心室細動（各 0.2%［1/444 例］）が報告された（表 2.7.4- 14）。

表 2.7.4- 14　　死亡に至った有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語, n (%)	Gilteritinib									
	< 120 mg (N = 66)		**120 mg (N = 241)**		**> 120 mg (N = 137)**		**Total (N = 444)**		**2215-CL-0301 (N = 168)**	
	All	**Drug-Related†**	**All**	**Drug-Related†**	**All**	**Drug-Related†**	**All**	**Drug-Related†**	**All**	**Drug-Related†**
Overall	**23 (34.8)**	**4 (6.1)**	**67 (27.8)**	**7 (2.9)**	**59 (43.1)**	**1 (0.7)**	**149 (33.6)**	**12 (2.7)**	**43 (25.6)**	**5 (3.0)**
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (1.5)	0	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
貧血	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0	0	0
好中球減少症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
心臓障害	0	0	7 (2.9)	2 (0.8)	3 (2.2)	0	10 (2.3)	2 (0.5)	6 (3.6)	1 (0.6)
心停止	0	0	3 (1.2)	0	1 (0.7)	0	4 (0.9)	0	3 (1.8)	0
心嚢液貯留	0	0	2 (0.8)	0	0	0	2 (0.5)	0	2 (1.2)	0
うっ血性心不全	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.6)	1 (0.6)
心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0	0	0
心室細動	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
心室性頻脈	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0	0	0
胃腸障害	0	0	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.7)	0	4 (0.9)	2 (0.5)	2 (1.2)	2 (1.2)
大腸穿孔	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (1.2)	2 (1.2)
大腸炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0	0	0
好中球減少性大腸炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.5)	0	4 (1.7)	0	6 (4.4)	0	11 (2.5)	0	1 (0.6)	0
多臓器機能不全症候群	1 (1.5)	0	1 (0.4)	0	4 (2.9)	0	6 (1.4)	0	0	0
死亡	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.7)	0	3 (0.7)	0	0	0
全身健康状態低下	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0
突然死	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0	0	0
感染症および寄生虫症	4 (6.1)	1 (1.5)	21 (8.7)	1 (0.4)	17 (12.4)	0	42 (9.5)	2 (0.5)	15 (8.9)	1 (0.6)
敗血症	0	0	3 (1.2)	0	8 (5.8)	0	11 (2.5)	0	2 (1.2)	0
敗血症性ショック	2 (3.0)	1 (1.5)	5 (2.1)	0	3 (2.2)	0	10 (2.3)	1 (0.2)	5 (3.0)	0
肺炎	0	0	2 (0.8)	0	2 (1.5)	0	4 (0.9)	0	0	0
気管支肺アスペルギルス症	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.7)	0	3 (0.7)	0	1 (0.6)	0
蜂巣炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.7)	0	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.6)	1 (0.6)

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語, n (%)	Gilteritinib									
	< 120 mg (N = 66)		120 mg (N = 241)		> 120 mg (N = 137)		Total (N = 444)		2215-CL-0301 (N = 168)	
	All	Drug-Related†	All	Drug-Related†	All	Drug-Related†	All	Drug-Related†	All	Drug-Related†
肺感染	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0	2 (0.5)	0	1 (0.6)	0
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	0	2 (1.5)	0	2 (0.5)	0	0	0
菌血症	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
細菌性大腸炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0
細菌感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
肝感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0
細菌性下気道感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0
真菌性気道感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0
真菌性副鼻腔炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
硬膜下血腫	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.5)	0	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.6)	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
代謝性アシドーシス	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0
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）	13 (19.7)	0	29 (12.0)	0	22 (16.1)	0	64 (14.4)	0	19 (11.3)	0
急性骨髄性白血病	13 (19.7)	0	28 (11.6)	0	21 (15.3)	0	62 (14.0)	0	18 (10.7)	0
再発急性骨髄性白血病	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0
白血病	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0	0	0
神経系障害	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (1.2)	1 (0.4)	3 (2.2)	0	8 (1.8)	2 (0.5)	2 (1.2)	1 (0.6)
頭蓋内出血	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0	4 (0.9)	1 (0.2)	0	0
脳出血	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (1.2)	1 (0.6)
脳虚血	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	2 (1.5)	0	2 (0.5)	0	0	0
腎不全	0	0	0	0	2 (1.5)	0	2 (0.5)	0	0	0

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語, n (%)	Gilteritinib									
	< 120 mg (N = 66)		**120 mg (N = 241)**		**> 120 mg (N = 137)**		**Total (N = 444)**		**2215-CL-0301 (N = 168)**	
	All	**Drug-Related†**	**All**	**Drug-Related†**	**All**	**Drug-Related†**	**All**	**Drug-Related†**	**All**	**Drug-Related†**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.0)	1 (1.5)	6 (2.5)	0	9 (6.6)	1 (0.7)	17 (3.8)	2 (0.5)	5 (3.0)	0
呼吸不全	1 (1.5)	0	2 (0.8)	0	6 (4.4)	0	9 (2.0)	0	1 (0.6)	0
急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0
急性呼吸不全	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0	0	0
呼吸困難	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0
喀血	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
低酸素症	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0	0	0
胸水	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0
誤嚥性肺炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0
肺塞栓症	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血管障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0
低血圧	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0

† TEAEs with possible, probable relationship as assessed by the Investigator, or missing relationship are shown.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.4.11.2, Table 13.4.12.2

2.7.4.2.1.3　重篤な有害事象（死亡を含む）

重篤な有害事象

ギルテリチニブ群全体の 10%以上でみられた重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症（30.2%［134/444 例］），AML（16.2%［72/444 例］），肺炎（11.3%［50/444 例］）及び敗血症（10.8%［48/444 例］）であった。

ギルテリチニブ 120 mg 群の 10%以上でみられた重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症（29.9%［72/241 例］），AML（14.1%［34/241 例］），肺炎（11.6%［28/241 例］）及び発熱（11.6%［28/241 例］）であった（表 2.7.4- 15）。

重篤な有害事象のうち，用量の増加に伴って発現割合が増加する傾向が強くみられた事象は，呼吸不全（ギルテリチニブ 120 mg 未満群 1.5%［1/66 例］，ギルテリチニブ 120 mg 群 2.1%［5/241 例］，ギルテリチニブ 120 mg 超群 9.5%［13/137 例］），失神（ギルテリチニブ 120 mg 未満群 0 例，ギルテリチニブ 120 mg 群 2.1%［5/241 例］，ギルテリチニブ 120 mg 超群 3.6%［5/137 例］）及びクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（ギルテリチニブ 120 mg 未満群 0 例，ギルテリチニブ 120 mg 群 0.8%［2/241 例］，ギルテリチニブ 120 mg 超群 4.4%［6/137 例］）であった。

重篤な副作用

ギルテリチニブ群全体で多くみられた重篤な副作用は，発熱性好中球減少症（5.0%［22/444 例］）及び AST 増加（2.3%［10/444 例］）であった。

ギルテリチニブ 120 mg 群で多くみられた重篤な副作用は，発熱性好中球減少症（7.1%［17/241 例］），肺炎，ALT 増加及び AST 増加（各 2.5%［6/241 例］）であった（表 2.7.4- 15）。

重篤な副作用のうち，用量の増加に伴って発現割合が増加する傾向が強くみられた事象は，発熱（ギルテリチニブ 120 mg 未満群 0 例，ギルテリチニブ 120 mg 群 0.8%［2/241 例］，ギルテリチニブ 120 mg 超群 2.2%［3/137 例］），血中 CK 増加（ギルテリチニブ 120 mg 未満群 0 例，ギルテリチニブ 120 mg 群 0.8%［2/241 例］，ギルテリチニブ 120 mg 超群 2.2%［3/137 例］），下痢（ギルテリチニブ 120 mg 未満群 0 例，ギルテリチニブ 120 mg 群 0.4%［1/241 例］，ギルテリチニブ 120 mg 超群 2.2%［3/137 例］）及び低血圧（ギルテリチニブ 120 mg 未満群 0 例，ギルテリチニブ 120 mg 群 0.8%［2/241 例］，ギルテリチニブ 120 mg 超群 1.5%［2/137 例］）であった。

表 2.7.4- 15　　患者全体の 1%以上にみられた重篤な有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語, n (%)	Gilteritinib									
	< 120 mg (N = 66)		120 mg (N = 241)		> 120 mg (N = 137)		Total (N = 444)		2215-CL-0301 (N = 168)	
	All	Drug-Related†	All	Drug-Related†	All	Drug-Related†	All	Drug-Related†	All	Drug-Related†
Overall	**47 (71.2)**	**15 (22.7)**	**178 (73.9)**	**79 (32.8)**	**117 (85.4)**	**46 (33.6)**	**342 (77.0)**	**140 (31.5)**	**125 (74.4)**	**58 (34.5)**
血液およびリンパ系障害	21 (31.8)	3 (4.5)	85 (35.3)	24 (10.0)	55 (40.1)	8 (5.8)	161 (36.3)	35 (7.9)	63 (37.5)	22 (13.1)
発熱性好中球減少症	18 (27.3)	1 (1.5)	72 (29.9)	17 (7.1)	44 (32.1)	4 (2.9)	134 (30.2)	22 (5.0)	53 (31.5)	16 (9.5)
貧血	1 (1.5)	1 (1.5)	6 (2.5)	4 (1.7)	5 (3.6)	0	12 (2.7)	5 (1.1)	6 (3.6)	4 (2.4)
白血球増加症	1 (1.5)	0	2 (0.8)	0	4 (2.9)	0	7 (1.6)	0	0	0
汎血球減少症	0	0	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (1.5)	1 (0.7)	5 (1.1)	2 (0.5)	3 (1.8)	1 (0.6)
血小板減少症	0	0	3 (1.2)	3 (1.2)	2 (1.5)	1 (0.7)	5 (1.1)	4 (0.9)	3 (1.8)	3 (1.8)
心臓障害	3 (4.5)	0	26 (10.8)	9 (3.7)	14 (10.2)	5 (3.6)	43 (9.7)	14 (3.2)	19 (11.3)	7 (4.2)
心房細動	0	0	4 (1.7)	0	3 (2.2)	0	7 (1.6)	0	1 (0.6)	0
心停止	1 (1.5)	0	3 (1.2)	0	1 (0.7)	0	5 (1.1)	0	3 (1.8)	0
うっ血性心不全	1 (1.5)	0	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (1.5)	1 (0.7)	5 (1.1)	2 (0.5)	2 (1.2)	1 (0.6)
上室性頻脈	0	0	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (1.5)	2 (1.5)	5 (1.1)	3 (0.7)	2 (1.2)	1 (0.6)
胃腸障害	6 (9.1)	1 (1.5)	32 (13.3)	9 (3.7)	23 (16.8)	11 (8.0)	61 (13.7)	21 (4.7)	20 (11.9)	5 (3.0)
下痢	1 (1.5)	0	11 (4.6)	1 (0.4)	6 (4.4)	3 (2.2)	18 (4.1)	4 (0.9)	6 (3.6)	0
胃腸出血	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (0.8)	0	3 (2.2)	2 (1.5)	6 (1.4)	3 (0.7)	0	0
悪心	0	0	3 (1.2)	1 (0.4)	3 (2.2)	1 (0.7)	6 (1.4)	2 (0.5)	2 (1.2)	0
嘔吐	1 (1.5)	0	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (1.5)	1 (0.7)	6 (1.4)	2 (0.5)	1 (0.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (6.1)	2 (3.0)	38 (15.8)	4 (1.7)	23 (16.8)	6 (4.4)	65 (14.6)	12 (2.7)	24 (14.3)	3 (1.8)
発熱	0	0	28 (11.6)	2 (0.8)	12 (8.8)	3 (2.2)	40 (9.0)	5 (1.1)	18 (10.7)	1 (0.6)
多臓器機能不全症候群	1 (1.5)	0	2 (0.8)	0	4 (2.9)	0	7 (1.6)	0	1 (0.6)	0
疲労	0	0	5 (2.1)	1 (0.4)	1 (0.7)	0	6 (1.4)	1 (0.2)	3 (1.8)	0
感染症および寄生虫症	28 (42.4)	5 (7.6)	93 (38.6)	14 (5.8)	68 (49.6)	7 (5.1)	189 (42.6)	26 (5.9)	66 (39.3)	12 (7.1)
肺炎	7 (10.6)	1 (1.5)	28 (11.6)	6 (2.5)	15 (10.9)	0	50 (11.3)	7 (1.6)	15 (8.9)	6 (3.6)
敗血症	11 (16.7)	0	18 (7.5)	2 (0.8)	19 (13.9)	1 (0.7)	48 (10.8)	3 (0.7)	8 (4.8)	1 (0.6)
菌血症	7 (10.6)	0	9 (3.7)	0	5 (3.6)	1 (0.7)	21 (4.7)	1 (0.2)	7 (4.2)	0
肺感染	0	0	12 (5.0)	0	7 (5.1)	0	19 (4.3)	0	10 (6.0)	0
敗血症性ショック	3 (4.5)	1 (1.5)	7 (2.9)	0	4 (2.9)	0	14 (3.2)	1 (0.2)	7 (4.2)	0

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語, n (%)	Gilteritinib									
	< 120 mg (N = 66)		120 mg (N = 241)		> 120 mg (N = 137)		Total (N = 444)		2215-CL-0301 (N = 168)	
	All	Drug-Related†	All	Drug-Related†	All	Drug-Related†	All	Drug-Related†	All	Drug-Related†
真菌性肺炎	0	0	7 (2.9)	0	6 (4.4)	0	13 (2.9)	0	2 (1.2)	0
蜂巣炎	0	0	7 (2.9)	1 (0.4)	4 (2.9)	0	11 (2.5)	1 (0.2)	3 (1.8)	1 (0.6)
尿路感染	2 (3.0)	0	5 (2.1)	1 (0.4)	3 (2.2)	0	10 (2.3)	1 (0.2)	2 (1.2)	1 (0.6)
クロストリジウム･ディフィシレ大腸炎	0	0	2 (0.8)	0	6 (4.4)	1 (0.7)	8 (1.8)	1 (0.2)	1 (0.6)	0
気管支肺アスペルギルス症	0	0	3 (1.2)	0	4 (2.9)	0	7 (1.6)	0	2 (1.2)	0
クロストリジウム･ディフィシレ感染	0	0	3 (1.2)	0	3 (2.2)	0	6 (1.4)	0	2 (1.2)	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.5)	0	4 (1.7)	0	1 (0.7)	0	6 (1.4)	0	4 (2.4)	0
医療機器関連感染	1 (1.5)	1 (1.5)	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.7)	0	5 (1.1)	3 (0.7)	3 (1.8)	2 (1.2)
副鼻腔炎	1 (1.5)	0	3 (1.2)	0	1 (0.7)	0	5 (1.1)	0	2 (1.2)	0
皮膚感染	1 (1.5)	0	2 (0.8)	0	2 (1.5)	0	5 (1.1)	0	1 (0.6)	0
レンサ球菌性菌血症	0	0	3 (1.2)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	5 (1.1)	2 (0.5)	1 (0.6)	0
上気道感染	1 (1.5)	0	4 (1.7)	1 (0.4)	0	0	5 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.6)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	5 (7.6)	1 (1.5)	14 (5.8)	1 (0.4)	9 (6.6)	2 (1.5)	28 (6.3)	4 (0.9)	10 (6.0)	1 (0.6)
硬膜下血腫	3 (4.5)	1 (1.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (2.9)	2 (1.5)	9 (2.0)	4 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
転倒	0	0	6 (2.5)	0	2 (1.5)	0	8 (1.8)	0	4 (2.4)	0
臨床検査	3 (4.5)	1 (1.5)	25 (10.4)	18 (7.5)	16 (11.7)	10 (7.3)	44 (9.9)	29 (6.5)	18 (10.7)	12 (7.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	8 (3.3)	6 (2.5)	2 (1.5)	2 (1.5)	10 (2.3)	8 (1.8)	8 (4.8)	6 (3.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	6 (2.5)	6 (2.5)	4 (2.9)	4 (2.9)	10 (2.3)	10 (2.3)	6 (3.6)	6 (3.6)
血中ビリルビン増加	0	0	4 (1.7)	3 (1.2)	2 (1.5)	1 (0.7)	6 (1.4)	4 (0.9)	2 (1.2)	1 (0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	3 (2.2)	3 (2.2)	5 (1.1)	5 (1.1)	0	0
代謝および栄養障害	2 (3.0)	0	10 (4.1)	1 (0.4)	7 (5.1)	0	19 (4.3)	1 (0.2)	6 (3.6)	0
脱水	0	0	3 (1.2)	0	2 (1.5)	0	5 (1.1)	0	2 (1.2)	0

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語, n (%)	Gilteritinib									
	< 120 mg (N = 66)		120 mg (N = 241)		> 120 mg (N = 137)		Total (N = 444)		2215-CL-0301 (N = 168)	
	All	Drug-Related†	All	Drug-Related†	All	Drug-Related†	All	Drug-Related†	All	Drug-Related†
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）	14 (21.2)	0	41 (17.0)	1 (0.4)	28 (20.4)	2 (1.5)	83 (18.7)	3 (0.7)	29 (17.3)	0
急性骨髄性白血病	13 (19.7)	0	34 (14.1)	0	25 (18.2)	0	72 (16.2)	0	24 (14.3)	0
再発急性骨髄性白血病	1 (1.5)	0	4 (1.7)	0	0	0	5 (1.1)	0	4 (2.4)	0
神経系障害	5 (7.6)	3 (4.5)	22 (9.1)	5 (2.1)	15 (10.9)	2 (1.5)	42 (9.5)	10 (2.3)	18 (10.7)	4 (2.4)
失神	0	0	5 (2.1)	1 (0.4)	5 (3.6)	1 (0.7)	10 (2.3)	2 (0.5)	4 (2.4)	1 (0.6)
頭蓋内出血	2 (3.0)	1 (1.5)	2 (0.8)	0	1 (0.7)	0	5 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.6)	0
腎および尿路障害	9 (13.6)	1 (1.5)	16 (6.6)	5 (2.1)	17 (12.4)	2 (1.5)	42 (9.5)	8 (1.8)	7 (4.2)	2 (1.2)
急性腎障害	7 (10.6)	1 (1.5)	12 (5.0)	4 (1.7)	15 (10.9)	2 (1.5)	34 (7.7)	7 (1.6)	7 (4.2)	2 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (12.1)	1 (1.5)	31 (12.9)	5 (2.1)	28 (20.4)	4 (2.9)	67 (15.1)	10 (2.3)	21 (12.5)	2 (1.2)
呼吸不全	1 (1.5)	0	5 (2.1)	0	13 (9.5)	0	19 (4.3)	0	4 (2.4)	0
低酸素症	2 (3.0)	0	4 (1.7)	1 (0.4)	3 (2.2)	1 (0.7)	9 (2.0)	2 (0.5)	2 (1.2)	0
呼吸困難	1 (1.5)	0	5 (2.1)	0	2 (1.5)	0	8 (1.8)	0	4 (2.4)	0
胸水	0	0	4 (1.7)	1 (0.4)	2 (1.5)	0	6 (1.4)	1 (0.2)	2 (1.2)	0
血管障害	2 (3.0)	0	15 (6.2)	3 (1.2)	10 (7.3)	4 (2.9)	27 (6.1)	7 (1.6)	10 (6.0)	2 (1.2)
低血圧	2 (3.0)	0	8 (3.3)	2 (0.8)	5 (3.6)	2 (1.5)	15 (3.4)	4 (0.9)	5 (3.0)	1 (0.6)
血腫	0	0	4 (1.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	5 (1.1)	1 (0.2)	2 (1.2)	0

† TEAEs with possible, probable relationship as assessed by the Investigator, or missing relationship are shown.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.4.7.2, Table 13.4.8.2

2.7.4.2.1.4　投与中止に至った有害事象

ギルテリチニブ群全体で最も多くみられた投与中止に至った有害事象は AML（6.1%［27/444 例］）で，次いで敗血症（2.3%［10/444 例］），呼吸不全（1.4%［6/444 例］）及び敗血症性ショック（1.1%［5/444 例］）であった。また，投与中止に至った副作用として，血中 CK 増加（0.9%［4/444 例］），並びに肺炎及び血中ビリルビン増加（各 0.5%［2/444 例］）が多くみられた。

ギルテリチニブ 120 mg 群で最も多くみられた投与中止に至った有害事象は AML（3.7%［9/241 例］）であり，その他の事象はいずれも 1.0%以下（2/241 例以下）の発現であった。ギルテリチニブ 120 mg 群で最も多くみられた投与中止に至った副作用は血中ビリルビン増加（0.8%［2/241 例］）で，その他の事象の発現割合はいずれも 0.4%（1/241 例）であった（表 2.7.4- 16）。

2 例以上にみられた投与中止に至った有害事象及び副作用の発現割合に，用量群間で一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.4- 16　　患者全体の 2 例以上にみられた投与中止に至った有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語, n (%)	Gilteritinib									
	< 120 mg (N = 66)		120 mg (N = 241)		> 120 mg (N = 137)		Total (N = 444)		2215-CL-0301 (N = 168)	
	All	Drug-Related†	All	Drug-Related†	All	Drug-Related†	All	Drug-Related†	All	Drug-Related†
Overall	**23 (34.8)**	**8 (12.1)**	**46 (19.1)**	**18 (7.5)**	**59 (43.1)**	**17 (12.4)**	**128 (28.8)**	**43 (9.7)**	**34 (20.2)**	**13 (7.7)**
血液およびリンパ系障害	1 (1.5)	0	5 (2.1)	4 (1.7)	7 (5.1)	1 (0.7)	13 (2.9)	5 (1.1)	3 (1.8)	3 (1.8)
発熱性好中球減少症	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (1.5)	0	4 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.6)	1 (0.6)
白血球増加症	1 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)	0	3 (0.7)	0	0	0
貧血	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.7)	0	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.6)	1 (0.6)
播種性血管内凝固	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
心臓障害	0	0	4 (1.7)	2 (0.8)	3 (2.2)	1 (0.7)	7 (1.6)	3 (0.7)	3 (1.8)	1 (0.6)
心停止	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0	2 (0.5)	0	1 (0.6)	0
胃腸障害	1 (1.5)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (2.2)	3 (2.2)	5 (1.1)	4 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
下痢	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.5)	1 (1.5)	0	0	6 (4.4)	1 (0.7)	9 (2.0)	2 (0.5)	0	0
多臓器機能不全症候群	1 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)	0	3 (0.7)	0	0	0
疲労	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
感染症および寄生虫症	6 (9.1)	3 (4.5)	11 (4.6)	2 (0.8)	22 (16.1)	2 (1.5)	39 (8.8)	7 (1.6)	8 (4.8)	2 (1.2)
敗血症	1 (1.5)	0	2 (0.8)	0	7 (5.1)	0	10 (2.3)	0	1 (0.6)	0
敗血症性ショック	2 (3.0)	1 (1.5)	2 (0.8)	0	1 (0.7)	0	5 (1.1)	1 (0.2)	2 (1.2)	0
肺感染	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (1.5)	0	4 (0.9)	1 (0.2)	2 (1.2)	1 (0.6)
肺炎	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	3 (2.2)	1 (0.7)	4 (0.9)	2 (0.5)	0	0
気管支肺アスペルギルス症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0	2 (0.5)	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	0	2 (1.5)	0	2 (0.5)	0	0	0
臨床検査	1 (1.5)	1 (1.5)	4 (1.7)	3 (1.2)	8 (5.8)	6 (4.4)	13 (2.9)	10 (2.3)	2 (1.2)	2 (1.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (2.2)	3 (2.2)	4 (0.9)	4 (0.9)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.6)	1 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.6)	1 (0.6)

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語, n (%)	Gilteritinib									
	< 120 mg (N = 66)		120 mg (N = 241)		> 120 mg (N = 137)		Total (N = 444)		2215-CL-0301 (N = 168)	
	All	Drug-Related†	All	Drug-Related†	All	Drug-Related†	All	Drug-Related†	All	Drug-Related†
血中ビリルビン増加	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)
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）	8 (12.1)	0	11 (4.6)	0	11 (8.0)	0	30 (6.8)	0	10 (6.0)	0
急性骨髄性白血病	7 (10.6)	0	9 (3.7)	0	11 (8.0)	0	27 (6.1)	0	8 (4.8)	0
再発急性骨髄性白血病	1 (1.5)	0	2 (0.8)	0	0	0	3 (0.7)	0	2 (1.2)	0
神経系障害	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (1.2)	1 (0.4)	4 (2.9)	2 (1.5)	9 (2.0)	4 (0.9)	2 (1.2)	1 (0.6)
頭蓋内出血	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0	4 (0.9)	1 (0.2)	0	0
脳出血	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (1.2)	1 (0.6)
腎および尿路障害	0	0	3 (1.2)	2 (0.8)	0	0	3 (0.7)	2 (0.5)	2 (1.2)	1 (0.6)
急性腎障害	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (1.2)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4.5)	1 (1.5)	7 (2.9)	2 (0.8)	6 (4.4)	1 (0.7)	16 (3.6)	4 (0.9)	6 (3.6)	1 (0.6)
呼吸不全	1 (1.5)	0	1 (0.4)	0	4 (2.9)	0	6 (1.4)	0	1 (0.6)	0
低酸素症	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.7)	0	2 (0.5)	0	0	0
胸水	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.6)	0
血管障害	2 (3.0)	0	1 (0.4)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.6)	0
低血圧	1 (1.5)	0	1 (0.4)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.6)	0

† TEAEs with possible, probable relationship as assessed by the Investigator, or missing relationship are shown.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.4.9.2, Table 13.4.10.2

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

非臨床試験で得られた所見及び臨床試験データから注目すべき有害事象を特定し（2.7.4.1.1.3.1 項），関連する有害事象をグループ化して発現状況を評価した。

2.7.4.2.1.5.1　可逆性後白質脳症症候群（PRES）

PRES 関連の有害事象は，ギルテリチニブ群全体の 3.4%（15/444 例），ギルテリチニブ 120 mg 群の 2.9%（7/241 例）に発現した。PRES 関連の有害事象の発現割合は，用量増加に伴って増加する傾向がみられ，ギルテリチニブ 120 mg 未満群では発現がみられなかったのに対し，120 mg 群で 2.9%（7/241 例），120 mg 超群では 5.8%（8/137 例）であった（表 2.7.4- 17）。

PRES 関連の有害事象の PT 別の発現状況の詳細を以下に示す。

- Grade 3 以上の事象は，PRES（PT）0.7%（3/444 例：120 mg 群 2 例［0.8%］，120 mg 超群 1 例［0.7%］），脳症 0.7%（3/444 例：120 mg 群 1 例［0.4%］，120 mg 超群 2 例［1.5%］）及び譫妄 0.7%（3/444 例：120 mg 群 1 例［0.4%］，120 mg 超群 2 例［1.5%］）にみられた（5.3.5.3-2 Table 13.4.17.2）。
- 重篤な事象は PRES（PT）0.7%（3/444 例：120 mg 群 2 例［0.8%］，120 mg 超群 1 例［0.7%］）及び脳症 0.2%（1/444 例：120 mg 超群 1 例［0.7%］）にみられ，投与中止に至った事象は PRES（PT）0.2%（1/444 例：120 mg 超群 1 例［0.7%］）及び譫妄 0.2%（1/444 例：120 mg 超群 1 例［0.7%］）にみられた（5.3.5.3-2 Table 13.4.7.2 及び Table 13.4.9.2）。

表 2.7.4- 17　PRES 関連の有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

MedDRA/J V19.1 基本語, n (%)	Gilteritinib				
	< 120 mg (N = 66)	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL-0301 (N = 168)**
Overall	**0**	**7 (2.9)**	**8 (5.8)**	**15 (3.4)**	**5 (3.0)**
譫妄	0	4 (1.7)	5 (3.6)	9 (2.0)	3 (1.8)
脳症	0	1 (0.4)	3 (2.2)	4 (0.9)	1 (0.6)
可逆性後白質脳症症候群	0	2 (0.8)	1 (0.7)	3 (0.7)	1 (0.6)

Note: The search strategy for PRES was the SMQ narrow term “noninfectious encephalopathy/delirium.”
Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.4.22.2

2.7.4.2.1.5.2　心不全

心不全関連の有害事象は，ギルテリチニブ群全体の 7.0%（31/444 例），ギルテリチニブ 120 mg 群の 7.9%（19/241 例）に発現した。用量群間で，心不全関連の有害事象の発現割合に顕著な差はみられなかった（表 2.7.4- 18）。

心不全関連の有害事象の PT 別の発現状況の詳細を以下に示す。

- Grade 3 以上の事象は，駆出率減少 1.6%（7/444 例：120 mg 未満群 2 例［3.0%］，120 mg 群 4 例［1.7%］，120 mg 超群 1 例［0.7%］），うっ血性心不全 1.4%（6/444 例：120 mg 未満群 1 例

［1.5%］，120 mg 群 2 例［0.8%］，120 mg 超群 3 例［2.2%］），心不全 0.9%（4/444 例：120 mg 群 4 例［1.7%］），肺水腫 0.5%（2/444 例：120 mg 群 1 例［0.4%］，120 mg 超群 1 例［0.7%］），肝臓うっ血 0.2%（1/444 例：120 mg 群 1 例［0.4%］）及び急性肺水腫 0.2%（1/444 例：120 mg 群 1 例［0.4%］）にみられた（5.3.5.3-2 Table 13.4.17.2）。

- 重篤な事象はうっ血性心不全 1.1%（5/444 例：120 mg 未満群 1 例［1.5%］，120 mg 群 2 例［0.8%］，120 mg 超群 2 例［1.5%］），心不全 0.9%（4/444 例：120 mg 群 3 例［1.2%］，120 mg 超群 1 例［0.7%］）及び駆出率減少 0.7%（3/444 例：120 mg 未満群 2 例［3.0%］，120 mg 群 1 例［0.4%］）にみられ，投与中止に至った事象は駆出率減少 0.2%（1/444 例：120 mg 超群 1 例［0.7%］）にみられた（5.3.5.3-2 Table 13.4.7.2 及び Table 13.4.9.2）。

表 2.7.4- 18　心不全関連の有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

MedDRA/J V19.1 基本語, n (%)	Gilteritinib				
	< 120 mg (N = 66)	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL-0301 (N = 168)**
Overall	**3 (4.5)**	**19 (7.9)**	**9 (6.6)**	**31 (7.0)**	**17 (10.1)**
肺水腫	1 (1.5)	9 (3.7)	3 (2.2)	13 (2.9)	9 (5.4)
駆出率減少	2 (3.0)	4 (1.7)	2 (1.5)	8 (1.8)	2 (1.2)
うっ血性心不全	1 (1.5)	2 (0.8)	3 (2.2)	6 (1.4)	2 (1.2)
心不全	0	4 (1.7)	1 (0.7)	5 (1.1)	4 (2.4)
急性肺水腫	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.6)
慢性左室不全	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.6)
肝臓うっ血	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.6)

Note: The search strategy for cardiac failure was the SMQ narrow term “cardiac failure.”
Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.4.22.2

2.7.4.2.1.5.3　心膜炎及び心嚢液貯留

心膜炎及び心嚢液貯留関連の有害事象は，ギルテリチニブ群全体の 4.5%（20/444 例），ギルテリチニブ 120 mg 群の 5.0%（12/241 例）に発現した。用量群間で，心膜炎及び心嚢液貯留関連の有害事象の発現割合に顕著な差はみられなかった（表 2.7.4- 19）。

心膜炎及び心嚢液貯留関連の有害事象の PT 別の発現状況の詳細を以下に示す。

- Grade 3 以上の事象は，心嚢液貯留 0.9%（4/444 例：120 mg 未満群 1 例［1.5%］，120 mg 群 2 例［0.8%］，120 mg 超群 1 例［0.7%］）及び心膜炎 0.2%（1/444 例：120 mg 超群 1 例［0.7%］）にみられた（5.3.5.3-2 Table 13.4.17.2）。
- 重篤な事象は心膜炎 0.9%（4/444 例：120 mg 群 3 例［1.2%］，120 mg 超群 1 例［0.7%］）及び心嚢液貯留 0.9%（4/444 例：120 mg 群 3 例［1.2%］，120 mg 超群 1 例［0.7%］）にみられ，投与中止に至った事象は心膜炎 0.2%（1/444 例：120 mg 群 1 例［0.4%］）及び心嚢液貯留 0.2%（1/444 例：120 mg 群 1 例［0.4%］）にみられた（5.3.5.3-2 Table 13.4.7.2 及び Table 13.4.9.2）。

表 2.7.4- 19　心膜炎及び心嚢液貯留関連の有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

MedDRA/J V19.1 基本語, n (%)	Gilteritinib				
	< 120 mg (N = 66)	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL-0301 (N = 168)**
Overall	**2 (3.0)**	**12 (5.0)**	**6 (4.4)**	**20 (4.5)**	**10 (6.0)**
心嚢液貯留	2 (3.0)	8 (3.3)	4 (2.9)	14 (3.2)	6 (3.6)
心膜炎	0	5 (2.1)	3 (2.2)	8 (1.8)	5 (3.0)

Note: The search strategy for pericarditis and pericardial effusion was the high level term “noninfectious pericarditis” and the preferred term “pericardial effusion.”

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.4.22.2

2.7.4.2.1.5.4　QT 間隔延長による不整脈

QT 間隔延長による不整脈関連の有害事象は，ギルテリチニブ群全体の 14.6%（65/444 例），ギルテリチニブ 120 mg 群の 14.5%（35/241 例）に発現した。QT 間隔延長による不整脈関連の有害事象の発現割合は用量増加に伴って増加する傾向がみられ，ギルテリチニブ 120 mg 未満群では 6.1%（4/66 例）であったのに対し，120 mg 群では 14.5%（35/241 例），120 mg 超群では 19.0%（26/137 例）であった。PT 別にみると，失神の発現割合に用量の増加に伴う増加傾向がみられ，ギルテリチニブ 120 mg 未満群で 0 例，ギルテリチニブ 120 mg 群で 4.1%（10/241 例），ギルテリチニブ 120 mg 超群で 9.5%（13/137 例）であった。その他の事象は，発現割合に用量群間で顕著な差はみられなかった（表 2.7.4- 20）。ECG による QTcF 間隔の評価については，2.7.4.4.2 項に記載する。

QT 間隔延長による不整脈関連の有害事象の PT 別の発現状況の詳細を以下に示す。

- Grade 3 以上の事象は，失神 4.7%（21/444 例：120 mg 群 8 例［3.3%］，120 mg 超群 13 例［9.5%］），心電図 QT 延長 2.5%（11/444 例：120 mg 未満群 2 例［3.0%］，120 mg 群 5 例［2.1%］，120 mg 超群 4 例［2.9%］），心停止 1.1%（5/444 例：120 mg 未満群 1 例［1.5%］，120 mg 群 3 例［1.2%］，120 mg 超群 1 例［0.7%］），心室細動 0.2%（1/444 例：120 mg 群 1 例［0.4%］），心室性頻脈 0.2%（1/444 例：120 mg 超群 1 例［0.7%］），突然死 0.2%（1/444 例：120 mg 超群 1 例［0.7%］）及び意識消失 0.2%（1/444 例：120 mg 超群 1 例［0.7%］）にみられた（5.3.5.3-2 Table 13.4.17.2）。
- 重篤な事象は失神 2.3%（10/444 例：120 mg 群 5 例［2.1%］，120 mg 超群 5 例［3.6%］），心停止 1.1%（5/444 例：120 mg 未満群 1 例［1.5%］，120 mg 群 3 例［1.2%］，120 mg 超群 1 例［0.7%］），心電図 QT 延長 0.5%（2/444 例：120 mg 群 2 例［0.8%］），心室細動 0.2%（1/444 例：120 mg 群 1 例［0.4%］），心室性頻脈 0.2%（1/444 例：120 mg 超群 1 例［0.7%］），突然死 0.2%（1/444 例：120 mg 超群 1 例［0.7%］），意識消失 0.2%（1/444 例：120 mg 超群 1 例［0.7%］）にみられ，投与中止に至った事象は心停止 0.5%（2/444 例：120 mg 群 1 例［0.7%］，120 mg 超群 1 例［0.7%］），心室細動 0.2%（1/444 例：120 mg 群 1 例［0.4%］），心室性頻脈 0.2%（1/444 例：120 mg 超群 1 例［0.7%］）及び突然死 0.2%（1/444 例：120 mg 超群 1 例［0.4%］）にみられた（5.3.5.3-2 Table 13.4.7.2 及び Table 13.4.9.2）。

表 2.7.4- 20　QT 間隔延長による不整脈関連の有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

MedDRA/J V19.1 基本語, n (%)	Gilteritinib				
	< 120 mg (N = 66)	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL-0301 (N = 168)**
Overall	**4 (6.1)**	**35 (14.5)**	**26 (19.0)**	**65 (14.6)**	**20 (11.9)**
心電図 QT 延長	3 (4.5)	21 (8.7)	9 (6.6)	33 (7.4)	10 (6.0)
失神	0	10 (4.1)	13 (9.5)	23 (5.2)	6 (3.6)
心停止	1 (1.5)	3 (1.2)	1 (0.7)	5 (1.1)	3 (1.8)
心室性頻脈	0	2 (0.8)	1 (0.7)	3 (0.7)	2 (1.2)
意識消失	0	1 (0.4)	1 (0.7)	2 (0.5)	0
突然死	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0
心室性不整脈	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0
心室細動	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0

Note: The search strategy for arrhythmias due to QT prolongation was SMQ broad term “torsade de pointes/QT prolongation.”

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.4.22.2

2.7.4.2.1.5.5　クレアチンホスホキナーゼ増加（Grade 3 以上）及びミオパチー

CK 増加（Grade 3 以上）及びミオパチー関連の有害事象は，ギルテリチニブ群全体の 20.5%（91/444 例），ギルテリチニブ 120 mg 群の 23.7%（57/241 例）に発現した。CK 増加（Grade 3 以上）及びミオパチー関連の有害事象の発現割合は，ギルテリチニブ 120 mg 未満群と比較して，ギルテリチニブ 120 mg 群及びギルテリチニブ 120 mg 超群で高かった。PT 別にみると，血中 CK 増加（Grade 3 以上）及び筋肉痛においてその傾向が顕著であった。その他の事象は，発現割合に用量群間で顕著な差はみられなかった（表 2.7.4- 21）。臨床検査による CK 値の評価については，2.7.4.3.2 項に記載する。

ミオパチー関連の有害事象の PT 別の発現状況の詳細を以下に示す。

- Grade 3 以上の事象は, 筋力低下 1.4%（6/444 例 : 120 mg 群 4 例［1.7%］, 120 mg 超群 2 例［1.5%］），筋肉痛 0.7%（3/444 例 : 120 mg 群 1 例［0.4%］，120 mg 超群 2 例［1.5%］），筋炎 0.5%（2/444 例 : 120 mg 群 2 例［0.8%］），ミオパチー0.2%（1/444 例 : 120 mg 超群 1 例［0.7%］）及び横紋筋融解症 0.2%（1/444 例 : 120 mg 超群 1 例［0.7%］）にみられた（5.3.5.3-2 Table 13.4.17.2）。
- 重篤な事象は筋力低下 0.7%（3/444 例 : 120 mg 群 3 例［1.2%］），筋肉痛 0.2%（1/444 例 : 120 mg 超群 1 例［0.7%］），筋炎 0.2%（1/444 例 : 120 mg 群 1 例［0.4%］），壊死性筋炎 0.2%（1/444 例 : 120 mg 超群 1 例［0.7%］）及び横紋筋融解症 0.2%（1/444 例 : 120 mg 超群 1 例［0.7%］）にみられ，投与中止に至った事象は筋力低下 0.2%（1/444 例 : 120 mg 超群 1 例［0.7%］），筋肉痛 0.2%（1/444 例 : 120 mg 超群 1 例［0.7%］）及び筋炎 0.2%（1/444 例 : 120 mg 群 1 例［0.4%］）にみられた（5.3.5.3-2 Table 13.4.7.2 及び Table 13.4.9.2）。

表 2.7.4- 21　クレアチンホスホキナーゼ増加（Grade 3 以上）及びミオパチー関連の有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

MedDRA/J V19.1 基本語, n (%)	Gilteritinib				
	< 120 mg (N = 66)	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL-0301 (N = 168)**
Overall	**4 (6.1)**	**57 (23.7)**	**30 (21.9)**	**91 (20.5)**	**41 (24.4)**
筋肉痛	2 (3.0)	28 (11.6)	14 (10.2)	44 (9.9)	23 (13.7)
筋力低下	2 (3.0)	23 (9.5)	5 (3.6)	30 (6.8)	15 (8.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加（≥ Grade 3）	0	9 (3.7)	13 (9.5)	22 (5.0)	6 (3.6)
筋炎	0	2 (0.8)	2 (1.5)	4 (0.9)	1 (0.6)
ミオパチー	0	2 (0.8)	1 (0.7)	3 (0.7)	2 (1.2)
壊死性筋炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0
横紋筋融解症	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0

Note: The search strategy for creatine phosphokinase increased was the SMQ narrow term “rabdomyolysis/myopathy”, preferred terms of “myalgia”, “myositis” and “muscular weakness” (of any grade) and blood creatine phosphokinase abnormal, blood creatine phosphokinase increased and blood creatine phosphokinase MM increased, each ≥ Grade 3.
Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.4.22.2

2.7.4.2.1.5.6　催奇形性及び胚胎児死亡

ギルテリチニブの臨床試験において妊娠が報告された患者はいなかったことから，催奇形性及び胚胎児死亡に関連する事象は検討していない。

2.7.4.2.1.5.7　肝トランスアミナーゼ上昇

肝トランスアミナーゼ上昇関連の有害事象は，ギルテリチニブ群全体の 44.6%（198/444 例），ギルテリチニブ 120 mg 群の 46.5%（112/241 例）に発現した。肝トランスアミナーゼ上昇関連の有害事象の発現割合は，用量増加に伴って増加する傾向がみられ，ギルテリチニブ 120 mg 未満群では 28.8%（19/66 例），120 mg 群では 46.5%（112/241 例），120 mg 超群では 48.9%（67/137 例）であった。PT 別にみると，ALT 増加及び AST 増加は，ギルテリチニブ 120 mg 未満群と比較して，ギルテリチニブ 120 mg 群及びギルテリチニブ 120 mg 超群での発現割合が高かった（表 2.7.4- 22）。臨床検査による肝機能検査値の評価については，2.7.4.3.2 項に記載する。

肝トランスアミナーゼ上昇関連の有害事象の PT 別の発現状況を以下に示す。

- **AST 増加又は ALT 増加**：Grade 3 以上の事象は，AST 増加 9.5%（42/444 例：120 mg 未満群 2 例［3.0%］，120 mg 群 29 例［12.0%］，120 mg 超群 11 例［8.0%］）及び ALT 増加 8.1%（36/444 例：120 mg 未満群 2 例［3.0%］，120 mg 群 25 例［10.4%］，120 mg 超群 9 例［6.6%］）にみられた（表 2.7.4- 12）。重篤な事象は，AST 増加 2.3%（10/444 例 : 120 mg 群 6 例［2.5%］，120 mg 超群 4 例［2.9%］）及び ALT 増加 2.3%（10/444 例：120 mg 群 8 例［3.3%］，120 mg 超群 2 例［1.5%］）にみられ，AST 増加又は ALT 増加による投与中止はともに 0.5%（2/444 例 : 120 mg 群 2 例［0.8%］）にみられた（5.3.5.3-2 Table 13.4.7.2 及び表 2.7.4- 16）。

- **血中ビリルビン増加又は高ビリルビン血症**：Grade 3 以上の事象は，血中ビリルビン増加 3.6%（16/444 例：120 mg 群 10 例［4.1%］，120 mg 超群 6 例［4.4%］）及び高ビリルビン血症 1.6%（7/444 例：120 mg 群 3 例［1.2%］，120 mg 超群 4 例［2.9%］）にみられた（5.3.5.3-2 Table 13.4.17.2）。重篤な事象は血中ビリルビン増加 1.4%（6/444 例：120 mg 群 4 例［1.7%］，120 mg 超群 2 例［1.5%］）及び高ビリルビン血症 0.7%（3/444 例：120 mg 群 1 例［0.4%］，120 mg 超群 2 例［1.5%］）にみられ，血中ビリルビン増加による投与中止は 0.5%（2/444 例：120 mg 群 2 例［0.8%］）にみられ，高ビリルビン血症により投与中止となった患者はいなかった（5.3.5.3-2 Table 13.4.7.2 及び Table 13.4.9.2）。
- **トランスアミナーゼ上昇**：Grade 3 以上の事象は 1.8%（8/444 例：120 mg 未満群 2 例［3.0%］，120 mg 群 3 例［1.2%］，120 mg 超群 3 例［2.2%］）にみられた（5.3.5.3-2 Table 13.4.17.2）。重篤な事象は 0.7%（3/444 例：120 mg 未満群 1 例［1.5%］，120 mg 群 1 例［0.4%］，120 mg 超群 1 例［0.7%］）にみられ，トランスアミナーゼ上昇による投与中止は 0.2%（1/444 例：120 mg 未満群 1 例［1.5%］）であった（5.3.5.3-2 Table 13.4.7.2 及び Table 13.4.9.2）。
- **γ－グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）増加**：Grade 3 以上の事象は 1.1%（5/444 例：120 mg 群 4 例［1.7%］，120 mg 超群 1 例［0.7%］）にみられた（5.3.5.3-2 Table 13.4.17.2）。重篤な事象は 0.2%（1/444 例：120 mg 群 1 例［0.4%］）にみられ，γ-GPT 増加により投与中止となった患者はいなかった（5.3.5.3-2 Table 13.4.7.2 及び Table 13.4.9.2）。
- **肝機能検査異常**：Grade 3 以上の事象，重篤な事象及び投与中止に至った事象はみられなかった（5.3.5.3-2 Table 13.4.17.2，Table 13.4.7.2 及び Table 13.4.9.2）。
- **肝機能異常**：Grade 3 以上の事象の発現割合は 0.2%（1/444 例：120 mg 群 1 例［0.4%］）にみられた（5.3.5.3-2 Table 13.4.17.2）。重篤な事象は 0.2%（1/444 例：120 mg 群 1 例［0.4%］）にみられ，肝機能異常により投与中止となった患者はいなかった（5.3.5.3-2 Table 13.4.7.2 及び Table 13.4.9.2）。

表 2.7.4- 22　肝トランスアミナーゼ上昇関連の有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

MedDRA/J V19.1 基本語, n (%)	Gilteritinib				
	< 120 mg (N = 66)	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL-0301 (N = 168)**
Overall	**19 (28.8)**	**112 (46.5)**	**67 (48.9)**	**198 (44.6)**	**80 (47.6)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (9.1)	80 (33.2)	43 (31.4)	129 (29.1)	59 (35.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (9.1)	81 (33.6)	31 (22.6)	118 (26.6)	64 (38.1)
血中ビリルビン増加	8 (12.1)	17 (7.1)	14 (10.2)	39 (8.8)	14 (8.3)
トランスアミナーゼ上昇	2 (3.0)	10 (4.1)	8 (5.8)	20 (4.5)	4 (2.4)
高ビリルビン血症	2 (3.0)	8 (3.3)	8 (5.8)	18 (4.1)	5 (3.0)
肝機能異常	2 (3.0)	4 (1.7)	6 (4.4)	12 (2.7)	3 (1.8)
腹水	0	3 (1.2)	4 (2.9)	7 (1.6)	3 (1.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	6 (2.5)	1 (0.7)	7 (1.6)	6 (3.6)
肝腫大	1 (1.5)	1 (0.4)	0	2 (0.5)	1 (0.6)
アンモニア増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
抱合ビリルビン増加	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0
肝臓うっ血	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.6)
高アンモニア血症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.6)
肝機能検査異常	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0
肝超音波検査異常	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0

Note: The search strategy for liver transaminase increased was the SMQ narrow terms “liver related investigations, signs, and symptoms.”

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.4.22.2

2.7.4.2.1.5.8　分化症候群

分化症候群関連の有害事象は, ギルテリチニブ群全体の 0.7%（3/444 例）, ギルテリチニブ 120 mg 群の 0.8%（2/241 例）に発現した。本事象は発現例数が少なかったため，用量群間の傾向について検討することは困難であった。なお，分化症候群関連の有害事象に該当した事象は，急性前骨髄球性白血病分化症候群のみであった（120 mg 群 0.8%［2/241 例］, 120 mg 超群 0.7%［1/137 例］）。

2.7.4.2.1.5.9　皮膚有棘細胞癌

皮膚有棘細胞癌関連の有害事象は，ギルテリチニブ群全体の 1.1%（5/444 例），ギルテリチニブ 120 mg 群の 0.8%（2/241 例）に発現した。皮膚有棘細胞癌関連の有害事象の発現例数が少なかったため，用量群間の傾向を検討することは困難であった（表 2.7.4- 23）。なお，これらの事象はいずれも重篤な有害事象として報告され，扁平上皮癌 1 例（ギルテリチニブ 120 mg 超群），皮膚有棘細胞癌 1 例（ギルテリチニブ 120 mg 超群）及び基底細胞癌 1 例（ギルテリチニブ 120 mg 群）は副作用と判断された（5.3.5.3-2 Table 13.4.4.2 及び Table 13.4.7.2）。

表 2.7.4- 23　皮膚有棘細胞癌関連の有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

MedDRA/J V19.1 基本語, n (%)	Gilteritinib				
	< 120 mg (N = 66)	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL-0301 (N = 168)**
Overall	**0**	**2 (0.8)**	**3 (2.2)**	**5 (1.1)**	**0**
扁平上皮癌	0	2 (0.8)	1 (0.7)	3 (0.7)	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	2 (1.5)	2 (0.5)	0
基底細胞癌	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0

Note: The search strategy for squamous cell carcinoma was based on individual case review.
Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.4.22.2

2.7.4.2.1.5.10 胃腸管閉塞

胃腸管閉塞関連の有害事象は, ギルテリチニブ群全体の 1.6%（7/444 例）, ギルテリチニブ 120 mg 群の 0.8%（2/241 例）に発現した。用量群間で，胃腸管閉塞関連の有害事象の発現割合に顕著な差はみられなかった（表 2.7.4- 24）。

胃腸管閉塞関連の有害事象の PT 別の発現状況の詳細を以下に示す。

- Grade 3 以上の事象は，小腸閉塞 0.7%（3/444 例：120 mg 未満群 1 例［1.5%］，120 mg 超群 2 例［1.5%］），麻痺性イレウス 0.2%（1/444 例：120 mg 群 1 例［0.4%］），腸閉塞 0.2%（1/444 例：120 mg 超群 1 例［0.7%］）にみられた（5.3.5.3-2 Table 13.4.17.2）。
- 重篤な事象は小腸閉塞 0.7%（3/444 例 : 120 mg 未満群 1 例［1.5%］, 120 mg 超群 2 例［1.5%］）及び腸閉塞 0.2%（1/444 例：120 mg 超群 1 例［0.7%］）にみられ，投与中止に至った事象はなかった（5.3.5.3-2 Table 13.4.7.2 及び Table 13.4.9.2）。

表 2.7.4- 24　胃腸管閉塞関連の有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

MedDRA/J V19.1 基本語, n (%)	Gilteritinib				
	< 120 mg (N = 66)	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL-0301 (N = 168)**
Overall	**1 (1.5)**	**2 (0.8)**	**4 (2.9)**	**7 (1.6)**	**2 (1.2)**
小腸閉塞	1 (1.5)	0	2 (1.5)	3 (0.7)	0
イレウス	0	1 (0.4)	1 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.6)
麻痺性イレウス	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.6)
腸閉塞	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0

Note: The search strategy for gastrointestinal obstruction was the SMQ narrow term “gastrointestinal obstruction.”
Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.4.22.2

2.7.4.2.1.5.11 消化管穿孔

消化管穿孔関連の有害事象は, ギルテリチニブ群全体の 1.6%（7/444 例）, ギルテリチニブ 120 mg 群の 1.7%（4/241 例）に発現した。用量群間で，消化管穿孔関連の有害事象の発現割合に顕著な差はみられなかった（表 2.7.4- 25）。

消化管穿孔関連の有害事象の PT 別の発現状況の詳細を以下に示す。

- Grade 3 以上の事象は，大腸穿孔 0.5%（2/444 例：120 mg 群 2 例［0.8%］），痔瘻 0.2%（1/444 例：120 mg 未満群 1 例［1.5%］），十二指腸穿孔 0.2%（1/444 例：120 mg 超群 1 例［0.7%］），腸管穿孔 0.2%（1/444 例：120 mg 超群 1 例［0.7%］），肛門膿瘍 0.2%（1/444 例：120 mg 群 1 例［0.4%］）及び直腸周囲膿瘍 0.2%（1/444 例：120 mg 群 1 例［0.4%］）にみられた（5.3.5.3-2 Table 13.4.17.2）。
- 重篤な事象は大腸穿孔 0.5%（2/444 例：120 mg 群 2 例［0.8%］），腸管穿孔 0.2%（1/444 例：120 mg 超群 1 例［0.7%］）及び直腸周囲膿瘍 0.2%（1/444 例：120 mg 群 1 例［0.4%］）にみられ，投与中止に至った事象は大腸穿孔 0.2%（1/444 例：120 mg 群 1 例［0.4%］）にみられた（5.3.5.3-2 Table 13.4.7.2 及び Table 13.4.9.2）。

表 2.7.4- 25　消化管穿孔関連の有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

MedDRA/J V19.1 基本語, n (%)	Gilteritinib				
	< 120 mg (N = 66)	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL-0301 (N = 168)**
Overall	**1 (1.5)**	**4 (1.7)**	**2 (1.5)**	**7 (1.6)**	**4 (2.4)**
大腸穿孔	0	2 (0.8)	0	2 (0.5)	2 (1.2)
直腸周囲膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.6)
肛門膿瘍	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.6)
痔瘻	1 (1.5)	0	0	1 (0.2)	0
十二指腸穿孔	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0
腸管穿孔	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0

Note: The search strategy for gastrointestinal perforation was the SMQ narrow term “gastrointestinal perforation.”
Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.4.22.2

2.7.4.2.1.5.12 胃腸出血

胃腸出血関連の有害事象は，ギルテリチニブ群全体の 8.6%（38/444 例），ギルテリチニブ 120 mg 群の 7.5%（18/241 例）に発現した。胃腸出血関連の有害事象の発現割合は，用量増加に伴って増加する傾向がみられ，ギルテリチニブ 120 mg 未満群では 4.5%（3/66 例），120 mg 群では 7.5%（18/241 例），120 mg 超群では 12.4%（17/137 例）であった（表 2.7.4- 26）。

胃腸出血関連の有害事象の PT 別の発現状況の詳細を以下に示す。

- Grade 3 以上の事象は，胃腸出血 1.4%（6/444 例：120 mg 未満群 1 例［1.5%］，120 mg 群 2 例［0.8%］，120 mg 超群 3 例［2.2%］），下部消化管出血 0.7%（3/444 例：120 mg 群 3 例［1.2%］），血便排泄 0.5%（2/444 例：120 mg 群 1 例［0.4%］，120 mg 超群 1 例［0.7%］），直腸出血 0.5%（2/444 例：120 mg 群 1 例［0.4%］，120 mg 超群 1 例［0.7%］），吐血 0.2%（1/444 例：120 mg 超群 1 例［0.7%］），小腸出血 0.2%（1/444 例：120 mg 超群 1 例［0.7%］），上部消化管出血 0.2%（1/444 例：120 mg 超群 1 例［0.7%］）にみられた（5.3.5.3-2 Table 13.4.17.2）。

- 重篤な事象は胃腸出血 1.4%（6/444 例：120 mg 未満群 1 例［1.5%］，120 mg 群 2 例［0.8%］，120 mg 超群 3 例［2.2%］），下部消化管出血 0.7%（3/444 例：120 mg 群 3 例［1.2%］），血便排泄 0.5%（2/444 例：120 mg 群 1 例［0.4%］，120 mg 超群 1 例［0.7%］），胃出血 0.2%（1/444 例：120 mg 超群 1 例［0.7%］），吐血 0.2%（1/444 例：120 mg 超群 1 例［0.7%］），直腸出血 0.2%（1/444 例：120 mg 超群 1 例［0.7%］），上部消化管出血 0.2%（1/444 例：120 mg 超群 1 例［0.7%］）にみられ，投与中止に至った事象は胃腸出血 0.2%（1/444 例：120 mg 超群 1 例［0.7%］）にみられた（5.3.5.3-2 Table 13.4.7.2 及び Table 13.4.9.2）。

表 2.7.4- 26　　胃腸出血関連の有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

MedDRA/J V19.1 基本語, n (%)	Gilteritinib				
	< 120 mg (N = 66)	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL-0301 (N = 168)**
Overall	**3 (4.5)**	**18 (7.5)**	**17 (12.4)**	**38 (8.6)**	**13 (7.7)**
胃腸出血	2 (3.0)	3 (1.2)	6 (4.4)	11 (2.5)	1 (0.6)
直腸出血	1 (1.5)	2 (0.8)	5 (3.6)	8 (1.8)	1 (0.6)
血便排泄	0	5 (2.1)	2 (1.5)	7 (1.6)	4 (2.4)
痔出血	1 (1.5)	3 (1.2)	1 (0.7)	5 (1.1)	2 (1.2)
下部消化管出血	0	4 (1.7)	1 (0.7)	5 (1.1)	1 (0.6)
メレナ	2 (3.0)	2 (0.8)	1 (0.7)	5 (1.1)	2 (1.2)
吐血	0	2 (0.8)	1 (0.7)	3 (0.7)	2 (1.2)
胃出血	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0
便潜血陽性	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.6)
小腸出血	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0
上部消化管出血	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0

Note: The search strategy for gastrointestinal hemorrhage was the SMQ broad term “gastrointestinal haemorrhage.
Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.4.22.2

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

評価資料及び参考資料とした臨床試験でみられた死亡，その他の重篤な有害事象に関する叙述は，各試験の報告書に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

2.7.4.3.1.1 血液学的検査値の経時変化：併合 R/R AML 安全性解析対象集団

好中球絶対数（ANC）

- ギルテリチニブ群全体では，ベースラインの ANC の中央値（範囲）は 426.0（0～54600）x10^6/L であった。ベースライン後の最小値の中央値（範囲）は 60.0（0～17640）x10^6/L，ベースライン後の最大値の中央値（範囲）は 1537.0（0～150200）x10^6/L であった（5.3.5.3-2 Table 13.6.1.1.2）。ベースラインの ANC が NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 の低値に該当した患者は 65.3%（267/409 例）で，ベースライン後に Grade 3 又は 4 の低値に該当した患者は 92.2%（376/408 例）であった（表 2.7.4- 27）。
- ギルテリチニブ 120 mg 群では，ベースラインの ANC の中央値（範囲）は 630.0（0～54600）x 10^6/L であった。ベースライン後の最小値の中央値（範囲）は 68.5（0～6400）x10^6/L，ベースライン後の最大値の中央値（範囲）は 1537.0（0～34700）x10^6/L であった（5.3.5.3-2 Table 13.6.1.1.2）。ベースラインの ANC が NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 の低値に該当した患者は 59.8%（137/229 例）で，ベースライン後に Grade 3 又は 4 の低値に該当した患者は 93.0%（214/230 例）であった（表 2.7.4- 27）。

ヘモグロビン

- ギルテリチニブ群全体では，ベースラインのヘモグロビンの中央値（範囲）は 92.0（55～146） g/L であった。ほとんどの患者（95.6%［413/432 例］）でヘモグロビンのベースライン値は基準範囲を下回っており，ベースライン値が基準範囲を上回っていた患者はいなかった。ベースライン後の最小値の中央値（範囲）は 77.0（43～132）g/L であった。ベースライン後の最大値の中央値（範囲）は 104.0（73～219）g/L であった。ほとんどの患者（99.5%［430/432 例］）で，ベースライン後の値が 1 回以上基準範囲を下回った（5.3.5.3-2 Table 13.6.1.1.2）。ベースラインのヘモグロビン値が NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 の低値に該当した患者は 17.4%（75/432 例）で，ベースライン後に Grade 3 又は 4 の低値に該当した患者は 60.9%（263/432 例）であった（表 2.7.4- 27）。
- ギルテリチニブ 120 mg 群では，ベースラインのヘモグロビンの中央値（範囲）は 93.5（63～146） g/L であった。ほとんどの患者（94.0%［218/232 例］）でヘモグロビンのベースライン値は基準範囲を下回っており，ベースライン値が基準範囲を上回っていた患者はいなかった。ベースライン後の最小値の中央値（範囲）は 76.0（49～132）g/L であった。ベースライン後の最大値の中央値（範囲）は 104.0（75～219）g/L であった。ほとんどの患者（99.1%［232/234 例］）で，ベースライン後の値が 1 回以上基準範囲を下回った（5.3.5.3-2 Table 13.6.1.1.2）。ベースラインのヘモグロビン値が NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 の低値に該当した患者は 13.8%

（32/232 例）で，ベースライン後に Grade 3 又は 4 の低値に該当した患者は 64.5%（151/234 例）であった（表 2.7.4- 27）。

血小板数

- ギルテリチニブ群全体では，ベースラインの血小板数の中央値（範囲）は 38.5（1～602）x10^9/L であった。ほとんどの患者（90.5%［391/432 例］）で，血小板数のベースライン値は基準範囲を下回っていた。ベースライン後の最小値の中央値（範囲）は 13.0（0～264）x10^9/L であった。ベースライン後の最大値の中央値（範囲）は 67.5（4～834）x10^9/L であった。ほとんどの患者（99.1%［428/432 例］）で，ベースライン後の値が 1 回以上基準範囲を下回った（5.3.5.3-2 Table 13.6.1.1.2）。ベースラインの血小板数が NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 の低値に該当した患者は 60.9%（263/432 例）で，ベースライン後に Grade 3 又は 4 の低値に該当した患者は 89.4%（386/432 例）であった（表 2.7.4- 27）。
- ギルテリチニブ 120 mg 群では，ベースラインの血小板数の中央値（範囲）は 43.0（4～602）x10^9/L であった。ほとんどの患者（90.1%［209/232 例］）で，血小板数のベースライン値は基準範囲を下回っていた。ベースライン後の最小値の中央値（範囲）は 13.0（0～151）x10^9/L であった。ベースライン後の最大値の中央値（範囲）は 70.5（6～602）x10^9/L であった。ほとんどの患者（99.6%［233/234 例］）で，ベースライン後の値が 1 回以上基準範囲を下回った（5.3.5.3-2 Table 13.6.1.1.2）。ベースラインの血小板数が NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 の低値に該当した患者は 55.6%（129/232 例）で，ベースライン後に Grade 3 又は 4 の低値に該当した患者は 88.0%（206/234 例）であった（表 2.7.4- 27）。

表 2.7.4- 27　　血液学的検査：NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 に該当した検査値を有する患者の割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

Parameter	Gilteritinib				
	< 120 mg	**120 mg**	**> 120 mg**	**Total**	**2215-CL-0301**
Absolute Neutrophil Count for Low (10^6/L)					
Baseline	**n = 55**	**n = 229**	**n = 125**	**n = 409**	**n = 162**
n (%)	42 (76.4)	137 (59.8)	88 (70.4)	267 (65.3)	89 (54.9)
Minimum Postbaseline	**n = 56**	**n = 230**	**n = 122**	**n = 408**	**n = 162**
n (%)	49 (87.5)	214 (93.0)	113 (92.6)	376 (92.2)	149 (92.0)
Hemoglobin for Low (g/L)					
Baseline	**n = 64**	**n = 232**	**n = 136**	**n = 432**	**n = 161**
n (%)	12 (18.8)	32 (13.8)	31 (22.8)	75 (17.4)	21 (13.0)
Minimum Postbaseline	**n = 65**	**n = 234**	**n =133**	**n = 432**	**n = 162**
n (%)	39 (60.0)	151 (64.5)	73 (54.9)	263 (60.9)	99 (61.1)
Platelets for Low (10^9/L)					
Baseline	**n = 64**	**n = 232**	**n = 136**	**n = 432**	**n = 161**
n (%)	42 (65.6)	129 (55.6)	92 (67.6)	263 (60.9)	81 (50.3)
Minimum Postbaseline	**n = 65**	**n = 234**	**n = 133**	**n = 432**	**n = 162**
n (%)	57 (87.7)	206 (88.0)	123 (92.5)	386 (89.4)	139 (85.8)

Note: Percentages were calculated based on the total number of subjects with nonmissing values at each visit.

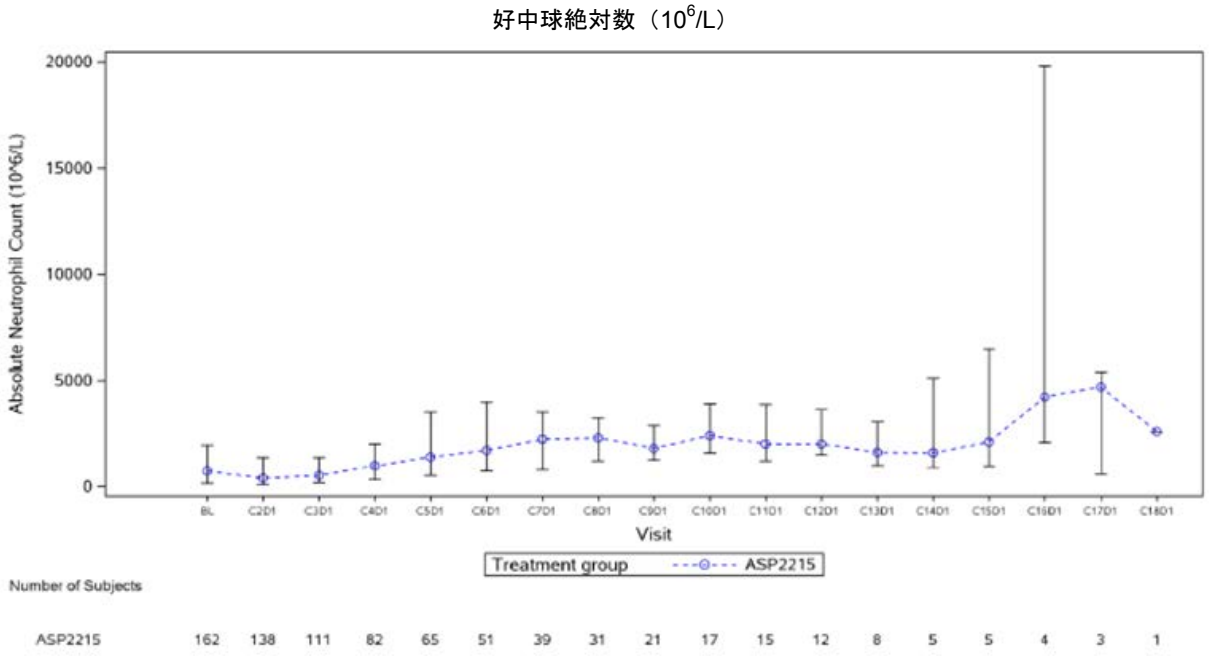
Note: Central assessments for Studies 2215-CL-0101 and 2215-CL-0301 and local assessment for Study 2215-CL-0102 were summarized.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.6.1.4.2

2.7.4.3.1.2　血液学的検査値の経時変化：国際共同第 3 相試験［CL-0301］

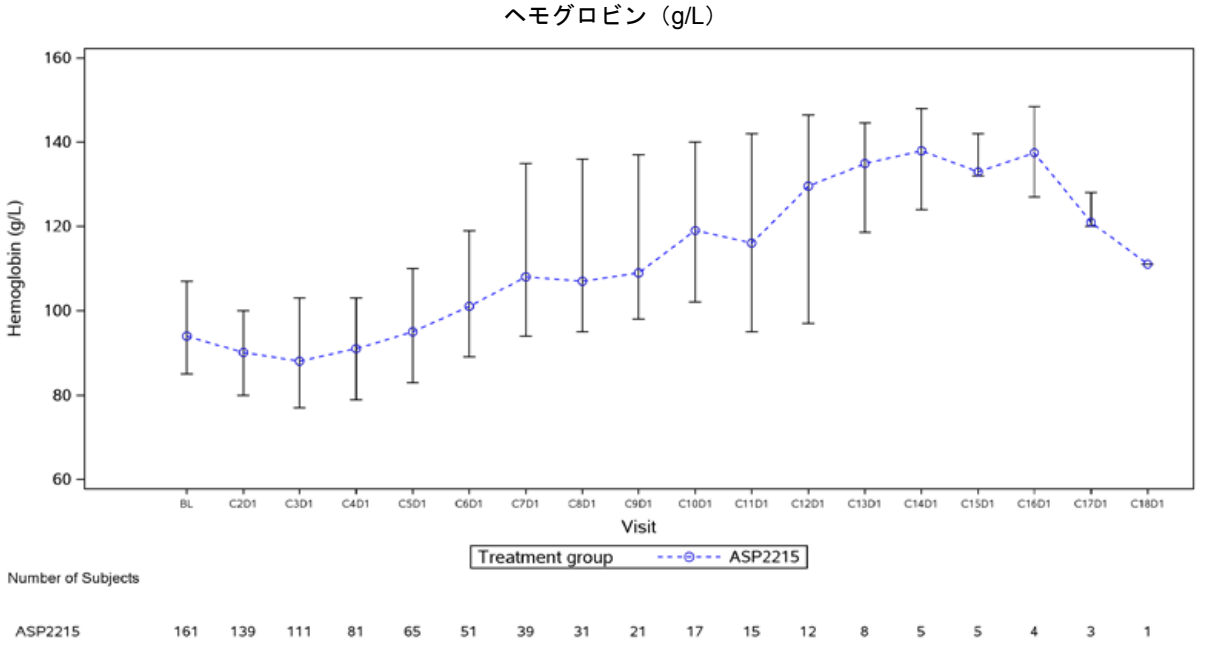
国際共同第 3 相試験［CL-0301］における ANC，ヘモグロビン及び血小板数の中央値の推移を図 2.7.4- 1, 図 2.7.4- 2 及び図 2.7.4- 3 に示す。ANC は試験期間にわたって比較的安定して推移し，ヘモグロビン及び血小板数は徐々に増加する傾向がみられた。

図 2.7.4- 1　　好中球絶対数の中央値（Q1，Q3）のプロット（SAF）［CL-0301］



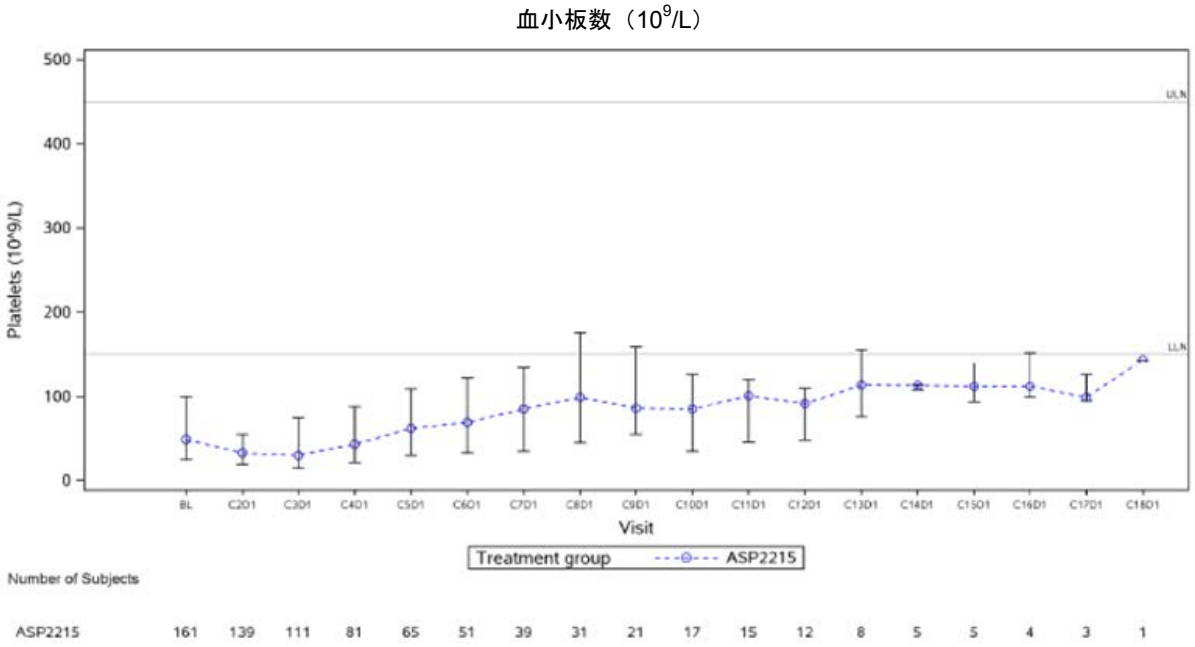
ASP2215: gilteritinib; BL: baseline; C: cycle; D: day; Q1: first quartile; Q3: third quartile.
Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) Figure 12.6.1.IA1

図 2.7.4- 2　　ヘモグロビンの中央値（Q1，Q3）のプロット（SAF）［CL-0301］



ASP2215: gilteritinib; BL: baseline; C: cycle; D: day; Q1: first quartile; Q3: third quartile.
Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) Figure 12.6.1.IA1

図 2.7.4- 3　　血小板数の中央値（Q1，Q3）のプロット（SAF）［CL-0301］



ASP2215: gilteritinib; BL: baseline; C: cycle; D: day; LLN: lower limit of normal; Q1: first quartile; Q3: third quartile; ULN: upper limit of normal.

Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) Figure 12.6.1.IA1

2.7.4.3.1.3　血液学的検査値のシフトテーブル

血液学的検査項目のうち，ANC，ヘモグロビン及び血小板数に NCI-CTCAE Grade 3 以上の低値が高頻度で認められた。ANC，ヘモグロビン及び血小板数について，ベースライン後に Grade 3 以上の値へ変動した患者の割合を表 2.7.4- 28 に示す。

ANC 低値

- ギルテリチニブ群全体では, ANC がベースラインの Grade 0～2 からベースライン後に Grade 3 へと変化した患者は 21/136 例，ベースラインの Grade 0～3 からベースライン後に Grade 4 へと変化した患者は 134/185 例であった。一方，ベースラインの Grade 4 からベースライン後に Grade 3 へと変化した患者は 4/215 例であった。
- ギルテリチニブ 120 mg 群では，ANC がベースラインの Grade 0～2 からベースライン後に Grade 3 へと変化した患者は 12/89 例，ベースラインの Grade 0～3 からベースライン後に Grade 4 へと変化した患者は 91/116 例であった。一方，ベースラインの Grade 4 からベースライン後に Grade 3 へと変化した患者は 3/108 例であった。

ヘモグロビン低値

- ギルテリチニブ群全体では，ヘモグロビン値がベースラインの Grade 0～2 からベースライン後に Grade 3 へと変化した患者は 197/349 例であった。

- ギルテリチニブ 120 mg 群では，ヘモグロビン値がベースラインの Grade 0～2 からベースライン後に Grade 3 へと変化した患者は 121/196 例であった。

血小板数低値

- ギルテリチニブ群全体では，血小板数がベースラインの Grade 0～2 からベースライン後に Grade 3 へと変化した患者は 36/166 例，ベースラインの Grade 0～3 からベースライン後に Grade 4 へと変化した患者は 199/298 例であった。一方，ベースラインの Grade 4 からベースライン後に Grade 3 へと変化した患者は 4/125 例であった。
- ギルテリチニブ 120 mg 群では，血小板数がベースラインの Grade 0～2 からベースライン後に Grade 3 へと変化した患者は 23/100 例，ベースラインの Grade 0～3 からベースライン後に Grade 4 へと変化した患者は 111/168 例であった。一方，ベースラインの Grade 4 からベースライン後に Grade 3 へと変化した患者は 1/59 例であった。

表 2.7.4- 28　血液学的検査：ベースライン後に NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 の値へ変動した患者の割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

Treatment Group	Worst Postbaseline Grade	Laboratory Test and Baseline Grade, n (%)						
		Laboratory Test = Absolute Neutrophil Count for Low						
		Grade 0†	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	No Data
Gilteritinib 120 mg	Grade 3	7 (10.6)	0	5 (21.7)	0	3 (2.8)	15	1
	Grade 4	48 (72.7)	0	18 (78.3)	25 (92.6)	104 (96.3)	195	3
	Total	66	0	23	27	108	224	6
	No Data	2	0	1	0	2	5	6
Gilteritinib Total	Grade 3	12 (11.9)	0	9 (25.7)	3 (6.1)	4 (1.9)	28	1
	Grade 4	67 (66.3)	0	24 (68.6)	43 (87.8)	208 (96.7)	342	5
	Total	101	0	35	49	215	400	8
	No Data	5	0	1	0	3	9	27
		Laboratory Test = Hemoglobin for Low						
		Grade 0†	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	No Data
Gilteritinib 120 mg	Grade 3	5 (38.5)	30 (45.5)	86 (73.5)	26 (83.9)	0	147	4
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Total	13	66	117	31	0	227	7
	No Data	1	1	2	1	0	5	2
Gilteritinib Total	Grade 3	6 (33.3)	49 (42.6)	142 (65.7)	61 (82.4)	0	258	5
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Total	18	115	216	74	0	423	9
	No Data	1	2	5	1	0	9	3
		Laboratory Test = Platelets for Low						
		Grade 0†	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	No Data
Gilteritinib 120 mg	Grade 3	4 (17.4)	14 (33.3)	5 (14.3)	7 (10.3)	1 (1.7)	31	2
	Grade 4	7 (30.4)	17 (40.5)	27 (77.1)	60 (88.2)	58 (98.3)	169	4
	Total	23	42	35	68	59	227	7
	No Data	0	3	0	1	1	5	2
Gilteritinib Total	Grade 3	7 (17.1)	19 (28.4)	10 (17.2)	18 (13.6)	4 (3.2)	58	2
	Grade 4	11 (26.8)	34 (50.7)	42 (72.4)	112 (84.8)	121 (96.8)	320	6
	Total	41	67	58	132	125	423	9
	No Data	0	3	0	4	2	9	3

Note: Percents in the table are based on column total (number of subjects who had particular grade at baseline).

Note: Central assessments for Studies 2215-CL-0101 and 2215-CL-0301 and local assessment for Study 2215-CL-0102 were summarized.

† ‘Grade 0’ indicates lab test results that are outside CTC criteria. Grade 1 ANC cannot be derived due to unavailability of lab reference range, lab results with grade < 2 were summarized under ‘Grade 0’ for ANC.
Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.6.1.5.2

2.7.4.3.2 生化学的検査

2.7.4.3.2.1 生化学的検査値の経時変化：併合 R/R AML 安全性解析対象集団

生化学的検査項目のうち，ALT，AST 及び CK には，ギルテリチニブの用量増加に伴って値が上昇する傾向がみられた。

ALT

- ギルテリチニブ群全体では，ベースラインの ALT の中央値（範囲）は 21.0（5～210）U/L であった。ベースライン値が基準範囲を下回っていた患者はおらず，ベースライン値が基準範囲を上回っていた患者は 20.0%（89/444 例）であった。ベースライン後の最小値の中央値（範囲）は 20.0（4～120）U/L，ベースライン後の最大値の中央値（範囲）は 62.0（7～763）U/L であった。多くの患者（75.0%［330/440 例］）で，ベースライン後の値が 1 回以上基準範囲を上回った（5.3.5.3-2 Table 13.6.2.1.2）。ベースラインの ALT 値が NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 の高値に該当した患者は 0.2%（1/444 例）で，ベースライン後に Grade 3 又は 4 の高値に該当した患者は 10.2%（45/440 例）であった（表 2.7.4- 29）。
- ギルテリチニブ 120 mg 群では，ベースラインの ALT の中央値（範囲）は 21.0（5～164）U/L であった。ベースライン値が基準範囲を下回っていた患者はおらず，ベースライン値が基準範囲を上回っていた患者は 21.2%（51/241 例）であった。ベースライン後の最小値の中央値（範囲）は 20.0（5～120）U/L，ベースライン後の最大値の中央値（範囲）は 63.0（14～763）U/L であった。多くの患者（75.8%［182/240 例］）で，ベースライン後の値が 1 回以上基準範囲を上回った（5.3.5.3-2 Table 13.6.2.1.2）。ベースラインの ALT 値が NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 の高値に該当した患者はおらず，ベースライン後に Grade 3 又は 4 の高値に該当した患者は 11.7%（28/240 例）であった（表 2.7.4- 29）。
- ALT 値はギルテリチニブの用量増加に伴って上昇する傾向がみられ，ベースライン後の ALT の最大値の中央値（範囲）は，120 mg 未満群では 40.0（11～470）U/L，120 mg 群では 63.0（14～763）U/L，120 mg 超群では 73.5（7～448）U/L であった。同様に，ベースライン後の ALT 値が 1 回以上基準範囲を上回った患者の割合もギルテリチニブの用量増加に伴って増加し，120 mg 未満群では 56.1%（37/66 例），120 mg 群では 75.8%（182/240 例），120 mg 超群では 82.8%（111/134 例）であった（5.3.5.3-2 Table 13.6.2.1.2）。

AST

- ギルテリチニブ群全体では，ベースラインの AST の中央値（範囲）は 22.0（5～136）U/L であった。ベースライン値が基準範囲を下回っていた患者は 1.4%（6/444 例），ベースライン値が基準範囲を上回っていた患者は 16.7%（74/444 例）であった。ベースライン後の最小値の

中央値（範囲）は 21.0（6～160）U/L，ベースライン後の最大値の中央値（範囲）は 57.0（9～780）U/L であった。多くの患者（78.9%［347/440 例］）で，ベースライン後の値が 1 回以上基準範囲を上回った（5.3.5.3-2 Table 13.6.2.1.2）。ベースラインの AST 値が NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 の高値に該当した患者はおらず，ベースライン後に Grade 3 又は 4 の高値に該当した患者は 10.0%（44/440 例）であった（表 2.7.4- 29）。

- ギルテリチニブ 120 mg 群では，ベースラインの AST の中央値（範囲）は 22.0（8～136）U/L であった。ベースライン値が基準範囲を下回っていた患者は 2.1%（5/241 例），ベースライン値が基準範囲を上回っていた患者は 16.2%（39/241 例）であった。ベースライン後の最小値の中央値（範囲）は 20.0（7～160）U/L，ベースライン後の最大値の中央値（範囲）は 54.5（16～780）U/L であった。多くの患者（77.1%［185/240 例］）で，ベースライン後の値が 1 回以上基準範囲を上回った（5.3.5.3-2 Table 13.6.2.1.2）。ベースラインの AST 値が NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 の高値に該当した患者はおらず，ベースライン後に Grade 3 又は 4 の高値に該当した患者は 9.6%（23/240 例）であった（表 2.7.4- 29）。
- AST 値はギルテリチニブの用量増加に伴って上昇する傾向がみられ，ベースライン後の AST の最大値の中央値（範囲）は，120 mg 未満群では 42.5（12～340）U/L，120 mg 群では 54.5（16～780）U/L，120 mg 超群では 73.0（9～593）U/L であった。同様に，ベースライン後の AST 値が 1 回以上基準範囲を上回った患者の割合もギルテリチニブの用量増加に伴って増加し，120 mg 未満群では 59.1%（39/66 例），120 mg 群では 77.1%（185/240 例），120 mg 超群では 91.8%（123/134 例）であった（5.3.5.3-2 Table 13.6.2.1.2）。

CK

- ギルテリチニブ群全体では，ベースラインの CK の中央値（範囲）は 31.5（5～298）U/L であった。ベースライン値が基準範囲を下回っていた患者は 50.2%（223/444 例），ベースライン値が基準範囲を上回っていた患者は 0.2%（1/444 例）であった。ベースライン後の最小値の中央値（範囲）は 37.5（4～313）U/L，ベースライン後の最大値の中央値（範囲）は 234.0（10～11816）U/L であった。42.0%（185/440 例）の患者でベースライン後の値が 1 回以上基準範囲を下回り，50.5%（222/440 例）の患者で，ベースライン後の値が 1 回以上基準範囲を上回った（5.3.5.3-2 Table 13.6.2.1.2）。ベースラインの CK 値が NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 の高値に該当した患者はおらず，ベースライン後に Grade 3 又は 4 の高値に該当した患者は 6.8%（30/440 例）であった（表 2.7.4- 29）。
- ギルテリチニブ 120 mg 群では，ベースラインの CK の中央値（範囲）は 32.0（7～298）U/L であった。ベースライン値が基準範囲を下回っていた患者は 46.5%（112/241 例），ベースライン値が基準範囲を上回っていた患者はいなかった。ベースライン後の最小値の中央値（範囲）は 39.0（4～313）U/L，ベースライン後の最大値の中央値（範囲）は 215.5（19～2837）U/L であった。39.6%（95/240 例）の患者でベースライン後の値が 1 回以上基準範囲を下回り，49.6%（119/240 例）の患者でベースライン後の値が 1 回以上基準範囲を上回った

（5.3.5.3-2 Table 13.6.2.1.2）。ベースラインの CK 値が NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 の高値に該当した患者はおらず, ベースライン後に Grade 3 又は 4 の高値に該当した患者は 4.2%（10/240 例）であった（表 2.7.4- 29）。

- CK 値はギルテリチニブの用量増加に伴って上昇する傾向がみられ, ベースライン後の CK の最大値の中央値（範囲）は，120 mg 未満群では 83.5（14～2369）U/L，120 mg 群では 215.5（19～2837）U/L，120 mg 超群では 405.0（10～11816）U/L であった。同様に，ベースライン後の CK 値が 1 回以上基準範囲を上回った患者の割合もギルテリチニブの用量増加に伴って増加し，120 mg 未満群では 19.7%（13/66 例），120 mg 群では 49.6%（119/240 例），120 mg 超群では 67.2%（90/134 例）であった（5.3.5.3-2 Table 13.6.2.1.2）。

そのほかの生化学的検査項目（アルブミン，アルドラーゼ，アルカリホスファターゼ，ビリルビン，血中尿素窒素，カルシウム，クレアチニン，カリウム，乳酸脱水素酵素，マグネシウム，リン酸，ナトリウム，遊離サイロキシン及び甲状腺刺激ホルモン等）には，臨床的に問題となるような経時変化あるいはギルテリチニブ用量依存性の変化は認められなかった（5.3.5.3-2 Table 13.6.2.1.2 及び Table 13.6.2.4.2）。

表 2.7.4- 29　生化学的検査：NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 に該当した検査値を有する患者の割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

	Gilteritinib				
Parameter	**<120 mg**	**120 mg**	**>120 mg**	**Total**	**2215-CL-0301**
Alanine Aminotransferase (U/L) for 'High'					
Baseline	**n = 66**	**n = 241**	**n = 137**	**n = 444**	**n = 168**
n (%)	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0
Maximum Postbaseline	**n = 66**	**n = 240**	**n = 134**	**n = 440**	**n = 167**
n (%)	6 (9.1)	28 (11.7)	11 (8.2)	45 (10.2)	18 (10.8)
Albumin (g/L) for 'Low'					
Baseline	**n = 66**	**n = 241**	**n = 137**	**n = 444**	**n = 168**
n (%)	0	0	0	0	0
Minimum Postbaseline	**n = 66**	**n = 240**	**n = 134**	**n = 440**	**n = 167**
n (%)	2 (3.0)	8 (3.3)	11 (8.2)	21 (4.8)	5 (3.0)
Alkaline Phosphatase (U/L) for 'High'					
Baseline	**n = 66**	**n = 241**	**n = 137**	**n = 444**	**n = 168**
n (%)	0	0	0	0	0
Maximum Postbaseline	**n = 66**	**n = 240**	**n = 134**	**n = 440**	**n = 167**
n (%)	0	2 (0.8)	0	2 (0.5)	1 (0.6)
Aspartate Aminotransferase (U/L) for 'High'					
Baseline	**n = 66**	**n = 241**	**n = 137**	**n = 444**	**n = 168**
n (%)	0	0	0	0	0
Maximum Postbaseline	**n = 66**	**n = 240**	**n = 134**	**n = 440**	**n = 167**
n (%)	5 (7.6)	23 (9.6)	16 (11.9)	44 (10.0)	15 (9.0)

Parameter	Gilteritinib				
	<120 mg	**120 mg**	**>120 mg**	**Total**	**2215-CL-0301**
Bilirubin (µmol/L) for 'High'					
Baseline	**n = 66**	**n = 241**	**n = 137**	**n = 444**	**n = 168**
n (%)	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.6)
Maximum Postbaseline	**n = 66**	**n = 240**	**n = 134**	**n = 440**	**n = 167**
n (%)	0	4 (1.7)	4 (3.0)	8 (1.8)	4 (2.4)
Calcium (mmol/L) for 'High'					
Baseline	**n = 57**	**n = 237**	**n = 126**	**n = 420**	**n = 168**
n (%)	0	0	0	0	0
Maximum Postbaseline	**n = 57**	**n = 236**	**n = 123**	**n = 416**	**n = 167**
n (%)	0	0	0	0	0
Calcium (mmol/L) for 'Low'					
Baseline	**n = 57**	**n = 237**	**n = 126**	**n = 420**	**n = 168**
n (%)	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.6)
Minimum Postbaseline	**n = 57**	**n = 236**	**n = 123**	**n = 416**	**n = 167**
n (%)	4 (7.0)	12 (5.1)	14 (11.4)	30 (7.2)	9 (5.4)
Creatine Kinase (U/L) for 'High'					
Baseline	**n = 66**	**n = 241**	**n = 137**	**n = 444**	**n = 168**
n (%)	0	0	0	0	0
Maximum Postbaseline	**n = 66**	**n = 240**	**n = 134**	**n = 440**	**n = 167**
n (%)	2 (3.0)	10 (4.2)	18 (13.4)	30 (6.8)	7 (4.2)
Creatinine (µmol/L) for 'High'					
Baseline	**n = 66**	**n = 240**	**n = 137**	**n = 443**	**n = 168**
n (%)	0	0	0	0	0
Maximum Postbaseline	**n = 66**	**n = 240**	**n = 134**	**n = 440**	**n = 167**
n (%)	3 (4.5)	9 (3.8)	4 (3.0)	16 (3.6)	5 (3.0)
Magnesium (mmol/L) for 'High'					
Baseline	**n = 66**	**n = 241**	**n = 137**	**n = 444**	**n = 168**
n (%)	0	0	0	0	0
Maximum Postbaseline	**n = 66**	**n = 240**	**n = 134**	**n = 440**	**n = 167**
n (%)	1 (1.5)	6 (2.5)	3 (2.2)	10 (2.3)	5 (3.0)
Magnesium (mmol/L) for 'Low'					
Baseline	**n = 66**	**n = 241**	**n = 137**	**n = 444**	**n = 168**
n (%)	0	0	0	0	0
Minimum Postbaseline	**n = 66**	**n = 240**	**n = 134**	**n = 440**	**n = 167**
n (%)	1 (1.5)	0	1 (0.7)	2 (0.5)	0
Phosphate (mmol/L) for 'Low'					
Baseline	**n = 66**	**n = 241**	**n = 137**	**n = 444**	**n = 168**
n (%)	5 (7.6)	7 (2.9)	4 (2.9)	16 (3.6)	6 (3.6)
Minimum Postbaseline	**n = 66**	**n = 240**	**n = 134**	**n = 440**	**n = 167**
n (%)	10 (15.2)	30 (12.5)	18 (13.4)	58 (13.2)	18 (10.8)

Parameter	Gilteritinib				
	<120 mg	**120 mg**	**>120 mg**	**Total**	**2215-CL-0301**
Potassium (mmol/L) for 'High'					
Baseline	**n = 66**	**n = 241**	**n = 137**	**n = 444**	**n = 168**
n (%)	1 (1.5)	0	1 (0.7)	2 (0.5)	0
Maximum Postbaseline	**n = 66**	**n = 240**	**n = 134**	**n = 440**	**n = 167**
n (%)	1 (1.5)	1 (0.4)	7 (5.2)	9 (2.0)	1 (0.6)
Potassium (mmol/L) for 'Low'					
Baseline	**n = 66**	**n = 241**	**n = 137**	**n = 444**	**n = 168**
n (%)	2 (3.0)	9 (3.7)	1 (0.7)	12 (2.7)	5 (3.0)
Minimum Postbaseline	**n = 66**	**n = 240**	**n = 134**	**n = 440**	**n = 167**
n (%)	11 (16.7)	21 (8.8)	10 (7.5)	42 (9.5)	12 (7.2)
Sodium (mmol/L) for 'High'					
Baseline	**n = 66**	**n = 241**	**n = 137**	**n = 444**	**n = 168**
n (%)	0	0	0	0	0
Maximum Postbaseline	**n = 66**	**n = 240**	**n = 134**	**n = 440**	**n = 167**
n (%)	0	0	0	0	0
Sodium (mmol/L) for 'Low'					
Baseline	**n = 66**	**n = 241**	**n = 137**	**n = 444**	**n = 168**
n (%)	0	2 (0.8)	4 (2.9)	6 (1.4)	2 (1.2)
Minimum Postbaseline	**n = 66**	**n = 240**	**n = 134**	**n = 440**	**n = 167**
n (%)	4 (6.1)	28 (11.7)	19 (14.2)	51 (11.6)	20 (12.0)

Note: Percentages were calculated based on the total number of subjects with non-missing values at each visit.

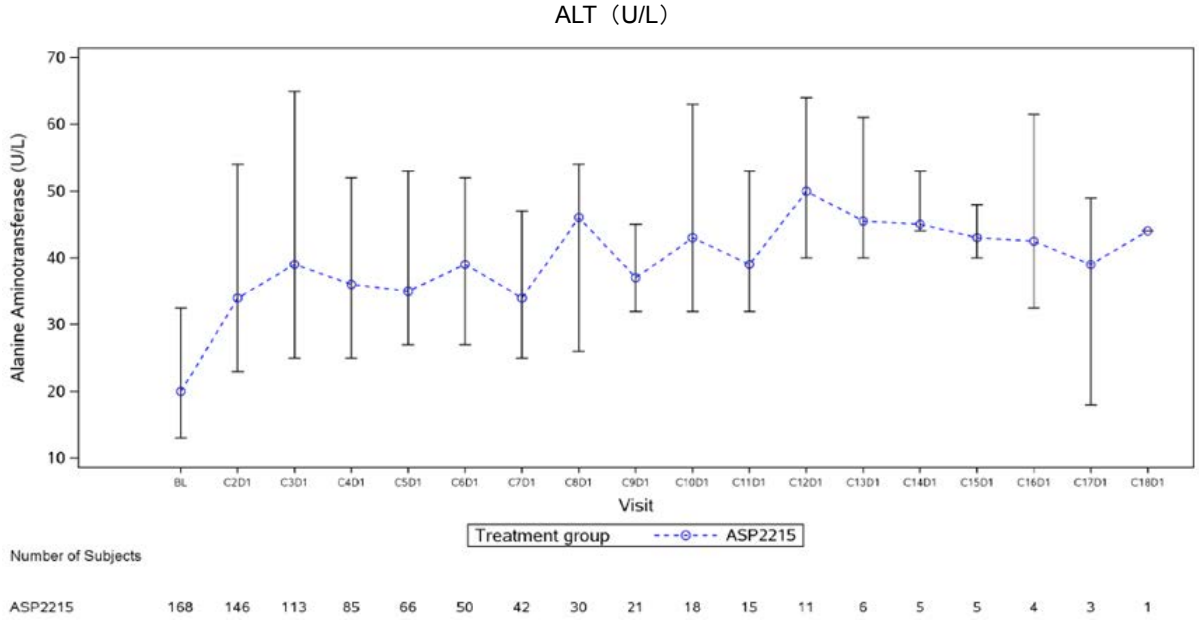
Note: Central assessments for Studies 2215-CL-0101 and 2215-CL-0301 and local assessment for Study 2215-CL-0102 were summarized.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.6.2.4.2

2.7.4.3.2.2　生化学的検査値の経時変化：国際共同第 3 相試験［CL-0301］

国際共同第 3 相試験［CL-0301］における ALT，AST 及び CK の中央値の推移を図 2.7.4- 4，図 2.7.4- 5 及び図 2.7.4- 6 に示す。ALT，AST 及び CK は，ギルテリチニブ投与後，最初の 2 サイクルで上昇する傾向がみられた。

図 2.7.4- 4　　アラニンアミノトランスフェラーゼの中央値（Q1，Q3）のプロット（SAF）［CL-0301］

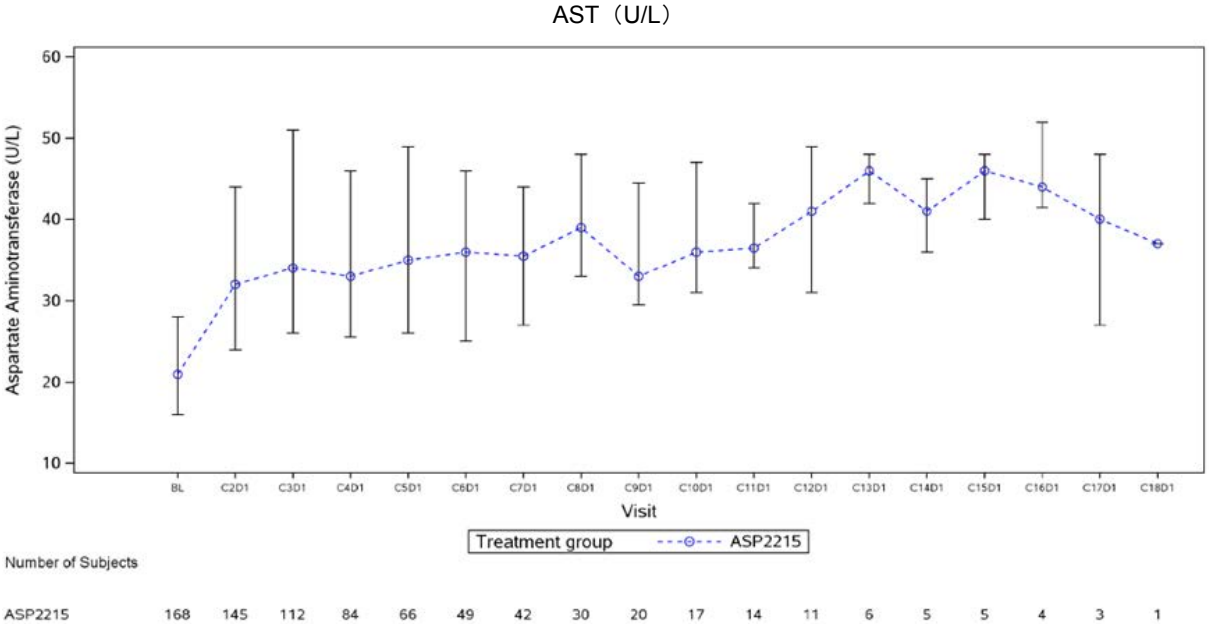


Number of Subjects

ASP2215	168	146	113	85	66	50	42	30	21	18	15	11	6	5	5	4	3	1

ASP2215: gilteritinib; BL: baseline; C: cycle; D: day; Q1: first quartile; Q3: third quartile.
Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) Figure 12.6.2.IA1

図 2.7.4- 5　　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの中央値（Q1，Q3）のプロット（SAF）［CL-0301］

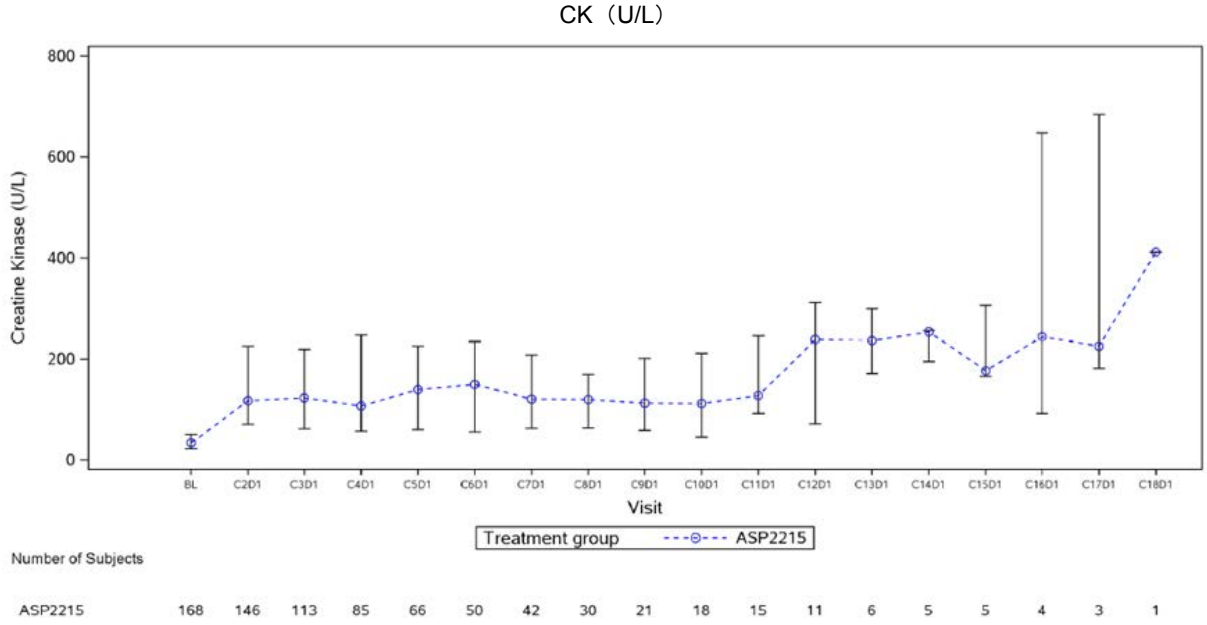


Number of Subjects

ASP2215	168	145	112	84	66	49	42	30	20	17	14	11	6	5	5	4	3	1

ASP2215: gilteritinib; BL: baseline; C: cycle; D: day; Q1: first quartile; Q3: third quartile.
Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) Figure 12.6.2.IA1

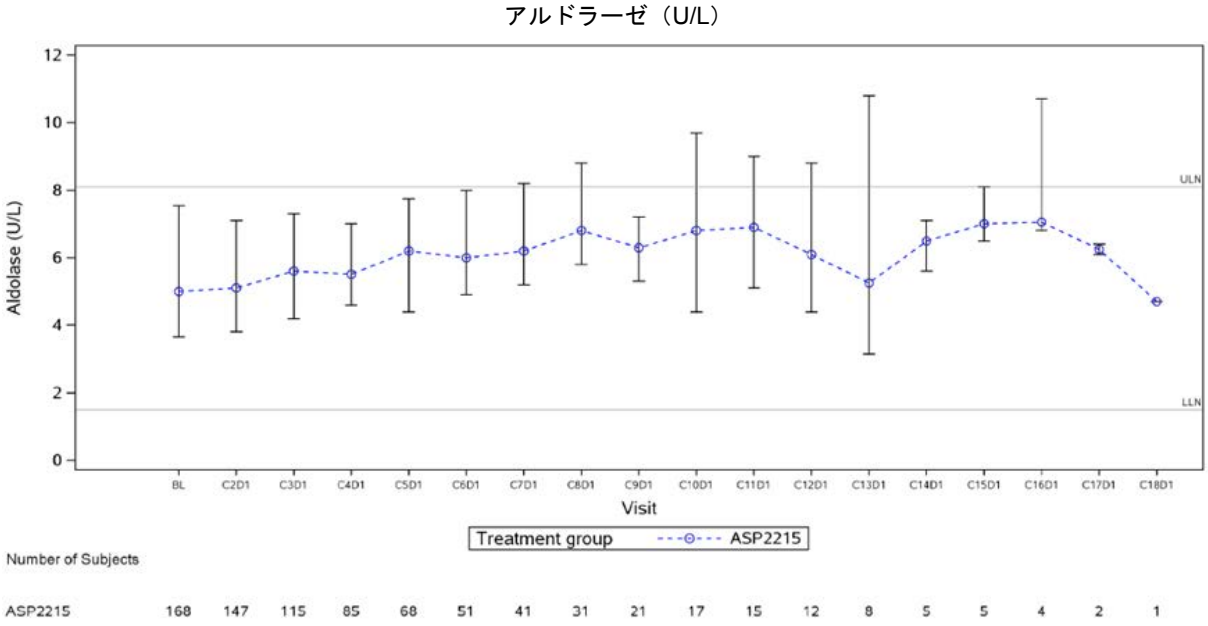
図 2.7.4- 6　　クレアチンキナーゼの中央値（Q1，Q3）のプロット（SAF）[CL-0301]



ASP2215: gilteritinib; BL: baseline; C: cycle; D: day; Q1: first quartile; Q3: third quartile.
Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) Figure 12.6.2.IA1

CK と同様に, 筋損傷の臨床的バイオマーカーとして用いられている血中アルドラーゼの中央値の推移を図 2.7.4- 7 に示す。CK にはギルテリチニブによる用量依存的な上昇が認められたが，アルドラーゼの中央値は試験期間にわたっておおむね安定して推移し，正常範囲内の変動にとどまっていた。

図 2.7.4- 7　　アルドラーゼの中央値（Q1，Q3）のプロット（SAF）[CL-0301]



ASP2215: gilteritinib; BL: baseline; C: cycle; D: day; LLN: lower limit of normal; Q1: first quartile; Q3: third quartile; ULN: upper limit of normal.
Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) Figure 12.6.2.IA1

2.7.4.3.2.3　クレアチンキナーゼとアルドラーゼの比較

ギルテリチニブによる用量依存的なCK値の上昇が認められたため, CKとアルドラーゼを比較する追加解析を実施した。なお，CKは「Grade 0」又は「Grade 1以上」に，アルドラーゼは基準範囲に基づき「低値又は正常値」又は「高値」に分類して解析した。

ギルテリチニブ120 mg群では，203例が本解析の対象となった。このうち，ベースライン後のCK値がGrade 1以上となった患者は48.8%（99/203例），ベースライン後のアルドラーゼ値が高値となった患者は55.7%（113/203例）であった。ベースライン後のCK値がGrade 1以上となった患者99例のうち，56例でアルドラーゼ高値が認められ，43例では認められなかった。一方，ベースライン後のCK値がGrade 0であった104例のうち，57例でアルドラーゼ高値が認められ，47例では認められなかった（表2.7.4- 30）。したがって，CK上昇とアルドラーゼ上昇には一貫した関連性はみられなかった。

表2.7.4- 30　　クレアチンキナーゼとアルドラーゼのベースライン後の最大値の比較（併合R/R AML安全性解析対象集団）

Aldolase, Maximum Postbaseline	Gilteritinib 120 mg			
	Creatine Kinase, Maximum Postbaseline, n (%)			
	Grade 0	Grade ≥ 1	Total	No Data
Low or Normal	47 (23.2)	43 (21.2)	90 (44.3)	0
High	57 (28.1)	56 (27.6)	113 (55.7)	0
Total	104 (51.2)	99 (48.8)	203 (100.0)	0
No Data	17	20	37	1

Note: Central assessments for Study 2215-CL-0101 and Study 2215-CL-0301 and local assessment for Study 2215-CL-0102 were summarized. Aldolase was not collected for Study 2215-CL-0102.
Percentages in the table were based on total number of patients with postbaseline values for both aldolase and creatine kinase. Creatine kinase 'Grade 1' was defined as a value > ULN; Aldolase 'High' was defined as a value > ULN.
Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.6.2.6.2.

2.7.4.3.2.4　生化学的検査値のシフトテーブル

生化学的検査において, ベースライン後にGrade 3以上の値へ変動した患者の割合を表2.7.4- 31に示す。生化学的検査項目のうち，ALT，AST，CK及びグルコースにNCI-CTCAE Grade 3以上の高値, カルシウム, ナトリウム, リン酸及びカリウムにGrade 3以上の低値が高頻度で認められた。

ALT高値

- ギルテリチニブ群全体では，ALT値がベースラインのGrade 0～2からベースライン後にGrade 3へと変化した患者は44/439例, ベースラインのGrade 2からベースライン後にGrade 4へと変化した患者は1/9例であった。

- ギルテリチニブ 120 mg 群では，ALT 値がベースラインの Grade 0～2 からベースライン後に Grade 3 へと変化した患者は 27/240 例, ベースラインの Grade 2 からベースライン後に Grade 4 へと変化した患者は 1/8 例であった。

AST 高値

- ギルテリチニブ群全体では，AST 値がベースラインの Grade 0～2 からベースライン後に Grade 3 へと変化した患者は 43/440 例, ベースラインの Grade 1 からベースライン後に Grade 4 へと変化した患者は 1/70 例であった。
- ギルテリチニブ 120 mg 群では，AST 値がベースラインの Grade 0～2 からベースライン後に Grade 3 へと変化した患者は 22/240 例, ベースラインの Grade 1 からベースライン後に Grade 4 へと変化した患者は 1/35 例であった。

CK 高値

- ギルテリチニブ群全体では，CK 値がベースラインの Grade 0 からベースライン後に Grade 3 へと変化した患者は 23/439 例, ベースラインの Grade 0 からベースライン後に Grade 4 へと変化した患者は 7/439 例であった。
- ギルテリチニブ 120 mg 群では, CK 値がベースラインの Grade 0 からベースライン後に Grade 3 へと変化した患者は 9/240 例，ベースラインの Grade 0 からベースライン後に Grade 4 へと変化した患者は 1/240 例であった。

グルコース高値

- ギルテリチニブ群全体では，グルコース値がベースラインの Grade 0～2 からベースライン後に Grade 3 へと変化した患者は 36/439 例，ベースラインの Grade 0～1 からベースライン後に Grade 4 へと変化した患者は 3/398 例であった。
- ギルテリチニブ 120 mg 群では，グルコース値がベースラインの Grade 0～2 からベースライン後に Grade 3 へと変化した患者は 17/236 例, ベースラインの Grade 1 からベースライン後に Grade 4 へと変化した患者は 2/113 例であった。

カルシウム低値

- ギルテリチニブ群全体では，カルシウム値がベースラインの Grade 0～2 からベースライン後に Grade 3 へと変化した患者は 30/415 例であった。
- ギルテリチニブ 120 mg 群では，カルシウム値がベースラインの Grade 0～2 からベースライン後に Grade 3 へと変化した患者は 12/235 例であった。

リン酸低値

- ギルテリチニブ群全体では，リン酸値がベースラインの Grade 0～2 からベースライン後に Grade 3 へと変化した患者は 47/424 例であり，ベースラインの Grade 0～2 からベースライン後に Grade 4 へと変化した患者は 5/424 例であった。
- ギルテリチニブ 120 mg 群では，リン酸値がベースラインの Grade 0～2 からベースライン後に Grade 3 へと変化した患者は 25/233 例であり, ベースラインの Grade 0 からベースライン後に Grade 4 へと変化した患者は 2/213 例であった。

カリウム低値

- ギルテリチニブ群全体では，カリウム値がベースラインの Grade 0～2 からベースライン後に Grade 3 へと変化した患者は 33/429 例であり，ベースラインの Grade 0～2 からベースライン後に Grade 4 へと変化した患者は 4/429 例であった。
- ギルテリチニブ 120 mg 群では，カリウム値がベースラインの Grade 0～2 からベースライン後に Grade 3 へと変化した患者は 16/231 例であり，ベースラインの Grade 0～2 からベースライン後に Grade 4 へと変化した患者は 2/231 例であった。

ナトリウム低値

- ギルテリチニブ群全体では，ナトリウム値がベースラインの Grade 0～1 からベースライン後に Grade 3 へと変化した患者は 46/434 例であった。なお，ベースラインの Grade 4 からベースライン後に Grade 3 へと変化した患者も 1/1 例みられた。
- ギルテリチニブ 120 mg 群では，ナトリウム値がベースラインの Grade 0～1 からベースライン後に Grade 3 へと変化した患者は 27/238 例であった。

表 2.7.4- 31　生化学的検査：ベースライン後に NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 の値へ変動した患者の割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

Treatment Group	Worst Postbaseline Grade	Laboratory Test and Baseline Grade, n (%)						
		Laboratory test = Alanine Aminotransferase (U/L) for 'High'						
		Grade 0†	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	No Data
Gilteritinib 120 mg	Grade 3	15 (7.9)	10 (23.3)	2 (25.0)	0	0	27	0
	Grade 4	0	0	1 (12.5)	0	0	1	0
	Total	189	43	8	0	0	240	0
	No Data	1	0	0	0	0	1	0
Gilteritinib Total	Grade 3	28 (8.0)	14 (17.9)	2 (22.2)	0	0	44	0
	Grade 4	0	0	1 (11.1)	0	0	1	0
	Total	352	78	9	1	0	440	0
	No Data	3	1	0	0	0	4	0
		Laboratory test = Albumin (g/L) for 'Low'						
		Grade 0†	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	No Data
Gilteritinib 120 mg	Grade 3	6 (3.1)	0	2 (10.0)	0	0	8	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Total	196	24	20	0	0	240	0
	No Data	1	0	0	0	0	1	0
Gilteritinib Total	Grade 3	9 (2.7)	4 (6.1)	8 (20.5)	0	0	21	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Total	335	66	39	0	0	440	0
	No Data	4	0	0	0	0	4	0
		Laboratory test = Alkaline Phosphatase (U/L) for 'High'						
		Grade 0†	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	No Data
Gilteritinib 120 mg	Grade 3	0	0	2 (25.0)	0	0	2	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Total	191	41	8	0	0	240	0
	No Data	0	1	0	0	0	1	0
Gilteritinib Total	Grade 3	0	0	2 (13.3)	0	0	2	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Total	335	90	15	0	0	440	0
	No Data	3	1	0	0	0	4	0
		Laboratory test = Aspartate Aminotransferase (U/L) for 'High'						
		Grade 0†	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	No Data
Gilteritinib 120 mg	Grade 3	13 (6.5)	8 (22.9)	1 (25.0)	0	0	22	0
	Grade 4	0	1 (2.9)	0	0	0	1	0
	Total	201	35	4	0	0	240	0
	No Data	1	0	0	0	0	1	0
Gilteritinib Total	Grade 3	31 (8.5)	11 (15.7)	1 (25.0)	0	0	43	0
	Grade 4	0	1 (1.4)	0	0	0	1	0
	Total	366	70	4	0	0	440	0
	No Data	4	0	0	0	0	4	0
		Laboratory test = Bilirubin (umol/L) for 'High'						
		Grade 0†	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	No Data
Gilteritinib 120 mg	Grade 3	1 (0.4)	2 (50.0)	0	0	0	3	0
	Grade 4	0	0	0	1 (100.0)	0	1	0
	Total	233	4	2	1	0	240	0
	No Data	1	0	0	0	0	1	0
Gilteritinib Total	Grade 3	5 (1.2)	2 (20.0)	0	0	0	7	0
	Grade 4	0	0	0	1 (100.0)	0	1	0
	Total	425	10	4	1	0	440	0
	No Data	4	0	0	0	0	4	0

Treatment Group	Worst Postbaseline Grade	Laboratory Test and Baseline Grade, n (%)						
		Laboratory test = Calcium (mmol/L) for 'High'						
		Grade 0†	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	No Data
Gilteritinib 120 mg	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Total	234	2	0	0	0	236	0
	No Data	1	0	0	0	0	1	4
Gilteritinib Total	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Total	412	4	0	0	0	416	0
	No Data	4	0	0	0	0	4	24
		Laboratory test = Calcium (mmol/L) for 'Low'						
		Grade 0†	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	No Data
Gilteritinib 120 mg	Grade 3	5 (2.5)	2 (10.5)	5 (29.4)	0	0	12	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Total	199	19	17	1	0	236	0
	No Data	1	0	0	0	0	1	4
Gilteritinib Total	Grade 3	18 (5.3)	4 (8.2)	8 (29.6)	0	0	30	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Total	339	49	27	1	0	416	0
	No Data	3	1	0	0	0	4	24
		Laboratory test = Creatine Kinase (U/L) for 'High'						
		Grade 0†	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	No Data
Gilteritinib 120 mg	Grade 3	9 (3.8)	0	0	0	0	9	0
	Grade 4	1 (0.4)	0	0	0	0	1	0
	Total	240	0	0	0	0	240	0
	No Data	1	0	0	0	0	1	0
Gilteritinib Total	Grade 3	23 (5.2)	0	0	0	0	23	0
	Grade 4	7 (1.6)	0	0	0	0	7	0
	Total	439	1	0	0	0	440	0
	No Data	4	0	0	0	0	4	0
		Laboratory test = Creatinine (µmol/L) for 'High'						
		Grade 0†	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	No Data
Gilteritinib 120 mg	Grade 3	7 (3.3)	1 (4.5)	1 (33.3)	0	0	9	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Total	214	22	3	0	0	239	1
	No Data	1	0	0	0	0	1	0
Gilteritinib Total	Grade 3	14 (3.7)	1 (1.9)	1 (10.0)	0	0	16	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Total	377	52	10	0	0	439	1
	No Data	3	1	0	0	0	4	0
		Laboratory test = Glucose (mmol/L) for 'High'						
		Grade 0†	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	No Data
Gilteritinib 120 mg	Grade 3	2 (2.0)	8 (7.1)	7 (30.4)	2 (50.0)	0	19	0
	Grade 4	0	2 (1.8)	0	0	0	2	0
	Total	100	113	23	4	0	240	0
	No Data	0	1	0	0	0	1	0
Gilteritinib Total	Grade 3	10 (4.3)	15 (9.2)	11 (32.4)	3 (42.9)	0	39	0
	Grade 4	1 (0.4)	2 (1.2)	0	0	1 (100.0)	4	0
	Total	235	163	34	7	1	440	0
	No Data	2	2	0	0	0	4	0

Treatment Group	Worst Postbaseline Grade	Laboratory Test and Baseline Grade, n (%)						
		Laboratory test = Glucose (mmol/L) for 'Low'						
		Grade 0†	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	No Data
Gilteritinib 120 mg	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	1 (0.4)	0	0	0	0	1	0
	Total	239	1	0	0	0	240	0
	No Data	1	0	0	0	0	1	0
Gilteritinib Total	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	1 (0.2)	0	0	0	0	1	0
	Total	437	3	0	0	0	440	0
	No Data	4	0	0	0	0	4	0
		Laboratory test = Magnesium (mmol/L) for 'High'						
		Grade 0†	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	No Data
Gilteritinib 120 mg	Grade 3	5 (2.1)	0	0	0	0	5	0
	Grade 4	1 (0.4)	0	0	0	0	1	0
	Total	238	2	0	0	0	240	0
	No Data	1	0	0	0	0	1	0
Gilteritinib Total	Grade 3	9 (2.1)	0	0	0	0	9	0
	Grade 4	1 (0.2)	0	0	0	0	1	0
	Total	437	3	0	0	0	440	0
	No Data	4	0	0	0	0	4	0
		Laboratory test = Phosphate (mmol/L) for 'Low'						
		Grade 0†	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	No Data
Gilteritinib 120 mg	Grade 3	21 (9.9)	0	4 (21.1)	3 (42.9)	0	28	0
	Grade 4	2 (0.9)	0	0	0	0	2	0
	Total	213	1	19	7	0	240	0
	No Data	1	0	0	0	0	1	0
Gilteritinib Total	Grade 3	36 (9.4)	3 (42.9)	8 (23.5)	6 (37.5)	0	53	0
	Grade 4	4 (1.0)	0	1 (2.9)	0	0	5	0
	Total	383	7	34	16	0	440	0
	No Data	4	0	0	0	0	4	0
		Laboratory test = Potassium (mmol/L) for 'High'						
		Grade 0†	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	No Data
Gilteritinib 120 mg	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	1 (0.4)	0	0	0	0	1	0
	Total	240	0	0	0	0	240	0
	No Data	1	0	0	0	0	1	0
Gilteritinib Total	Grade 3	6 (1.4)	0	0	0	0	6	0
	Grade 4	3 (0.7)	0	0	0	0	3	0
	Total	435	2	1	1	1	440	0
	No Data	4	0	0	0	0	4	0
		Laboratory test = Potassium (mmol/L) for 'Low'						
		Grade 0†	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	No Data
Gilteritinib 120 mg	Grade 3	11 (5.6)	0	5 (14.7)	3 (33.3)	0	19	0
	Grade 4	1 (0.5)	0	1 (2.9)	0	0	2	0
	Total	197	0	34	9	0	240	0
	No Data	1	0	0	0	0	1	0
Gilteritinib Total	Grade 3	22 (6.0)	0	11 (18.0)	5 (45.5)	0	38	0
	Grade 4	3 (0.8)	0	1 (1.6)	0	0	4	0
	Total	368	0	61	11	0	440	0
	No Data	3	0	0	1	0	4	0

Treatment Group	Worst Postbaseline Grade	Laboratory Test and Baseline Grade, n (%)						
		Laboratory test = Sodium (mmol/L) for 'High'						
		Grade 0†	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	No Data
Gilteritinib 120 mg	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Total	239	1	0	0	0	240	0
	No Data	1	0	0	0	0	1	0
Gilteritinib Total	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Total	438	2	0	0	0	440	0
	No Data	4	0	0	0	0	4	0
		Laboratory test = Sodium (mmol/L) for 'Low'						
		Grade 0†	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	No Data
Gilteritinib 120 mg	Grade 3	22 (9.9)	5 (31.3)	0	0	1 (100.0)	28	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Total	222	16	0	1	1	240	0
	No Data	1	0	0	0	0	1	0
Gilteritinib Total	Grade 3	38 (9.2)	8 (36.4)	0	4 (80.0)	1 (100.0)	51	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Total	412	22	0	5	1	440	0
	No Data	4	0	0	0	0	4	0

Note: Percents in the table are based on column total (number of subjects who had particular grade at baseline).

Note: Central assessments for Studies 2215-CL-0101 and 2215-CL-0301 and local assessment for Study 2215-CL-0102 were summarized.

† 'Grade 0' indicates lab test results that are outside CTC criteria.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.6.2.5.2

2.7.4.3.2.5　Grade 3 又は 4 の生化学的検査値

ベースライン後に NCI-CTCAE Grade 3 以上の検査値が認められた患者の割合を表 2.7.4- 32 に示す。AST 増加，高血糖，低アルブミン血症，CK 増加及び低ナトリウム血症には，Grade 3 以上の検査値が認められた患者の割合が，ギルテリチニブの用量増加に伴って緩やかに増加する傾向がみられた。

表 2.7.4- 32　　生化学的検査：ベースライン後に NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 となった患者の割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

Lab Category Parameter Term, n (%)	Grades	Gilteritinib				
		< 120 mg n = 66	120 mg n = 241	> 120 mg n = 137	Total n = 444	2215-CL -0301 n = 168
Creatinine, increased	≥1	66 (100.0)	224 (92.9)	127 (92.7)	417 (93.9)	154 (91.7)
	3/4	3 (4.5)	9 (3.7)	4 (2.9)	16 (3.6)	5 (3.0)
Aspartate aminotransferase increased	≥1	39 (59.1)	185 (76.8)	123 (89.8)	347 (78.2)	128 (76.2)
	3/4	5 (7.6)	23 (9.5)	16 (11.7)	44 (9.9)	15 (8.9)
Hyperglycemia	≥1	48 (72.7)	201 (83.4)	89 (65.0)	338 (76.1)	152 (90.5)
	3/4	4 (6.1)	21 (8.7)	18 (13.1)	43 (9.7)	18 (10.7)
Alanine aminotransferase increased	≥1	37 (56.1)	182 (75.5)	111 (81.0)	330 (74.3)	125 (74.4)
	3/4	6 (9.1)	28 (11.6)	11 (8.0)	45 (10.1)	18 (10.7)
Hypocalcemia	≥1	39 (59.1)	148 (61.4)	104 (75.9)	291 (65.5)	92 (54.8)
	3/4	4 (6.1)	12 (5.0)	14 (10.2)	30 (6.8)	9 (5.4)
Hypoalbuminemia, Albumin	≥1	44 (66.7)	140 (58.1)	106 (77.4)	290 (65.3)	82 (48.8)
	3/4	2 (3.0)	8 (3.3)	11 (8.0)	21 (4.7)	5 (3.0)
Alkaline phosphatase increased	≥1	39 (59.1)	151 (62.7)	97 (70.8)	287 (64.6)	100 (59.5)
	3/4	0	2 (0.8)	0	2 (0.5)	1 (0.6)
Creatine kinase increased	≥1	13 (19.7)	119 (49.4)	90 (65.7)	222 (50.0)	74 (44.0)
	3/4	2 (3.0)	10 (4.1)	18 (13.1)	30 (6.8)	7 (4.2)
Hypophosphatemia	≥1	28 (42.4)	116 (48.1)	67 (48.9)	211 (47.5)	72 (42.9)
	3/4	10 (15.2)	30 (12.4)	18 (13.1)	58 (13.1)	18 (10.7)
Hypokalemia	≥1	30 (45.5)	83 (34.4)	50 (36.5)	163 (36.7)	54 (32.1)
	3/4	11 (16.7)	21 (8.7)	10 (7.3)	42 (9.5)	12 (7.1)
Hyponatremia	≥1	17 (25.8)	72 (29.9)	36 (26.3)	125 (28.2)	59 (35.1)
	3/4	4 (6.1)	28 (11.6)	19 (13.9)	51 (11.5)	20 (11.9)
Hypomagnesemia	≥1	24 (36.4)	42 (17.4)	39 (28.5)	105 (23.6)	28 (16.7)
	3/4	1 (1.5)	0	1 (0.7)	2 (0.5)	0

Note: Central assessments for Study 2215-CL-0101 and Study 2215-CL-0301 and local assessment for Study 2215-CL-0102 were summarized.

For each patient, the worst CTCAE grade among all postbaseline measurements for a lab parameter was used.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.6.5.1.2

2.7.4.3.2.6　曝露量 - 安全性解析

線形及び非線形混合効果モデルを用いて，ギルテリチニブの濃度と ALT，AST 及び CK の変化量（ΔALT，ΔAST 及び ΔCK）の関係を検討した。これらの解析の手法については，2.7.4.1.1.4 項に要約した。本解析により，ALT，AST 及び CK の値はギルテリチニブの血漿中濃度の上昇に伴い，統計学的に有意に増加することが示された。

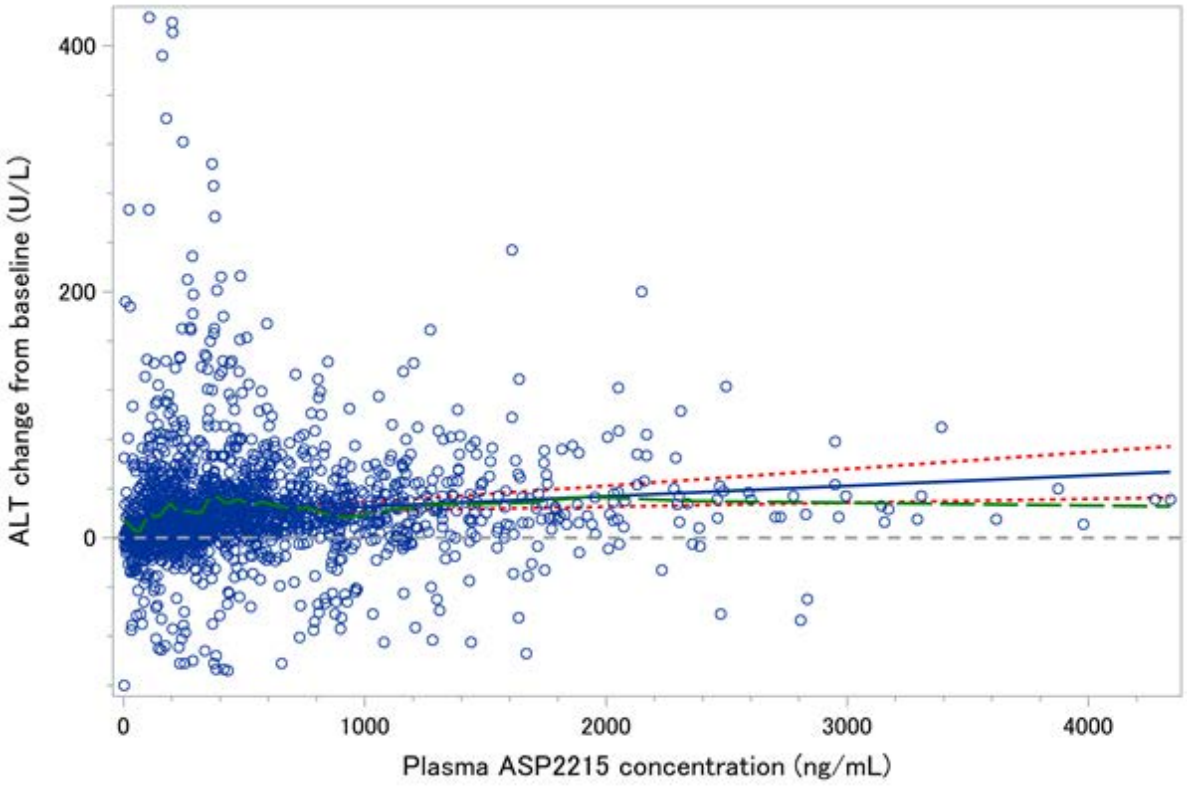
2.7.4.3.2.6.1　ギルテリチニブ曝露量 - ALT 解析

ギルテリチニブ曝露量が ALT に及ぼす影響を検討する解析には，332 例（1989 件の測定値）のデータを用いた。本解析では，線形モデルが最終モデルとして選択された（図 2.7.4- 8）。

ΔALT の線形モデルの傾きは 0.00844 U/L/ng/mL（95% 信頼区間［CI］：0.00202，0.0149）であり，統計学的に有意な関連性が示された。本モデルに基づくと，ギルテリチニブ濃度が 500 ng/mL

上昇するごとに，ΔALT は 4.22 U/L（95% CI：1.01，7.45）増加すると推定され，ギルテリチニブ 120 mg 投与時の C_{max}（中央値：282.0 ng/mL）における ΔALT は 19.1 U/L（片側 95%CI 上限：22.0 U/L）であった。

図 2.7.4- 8　　ΔALT とギルテリチニブ濃度の回帰プロット



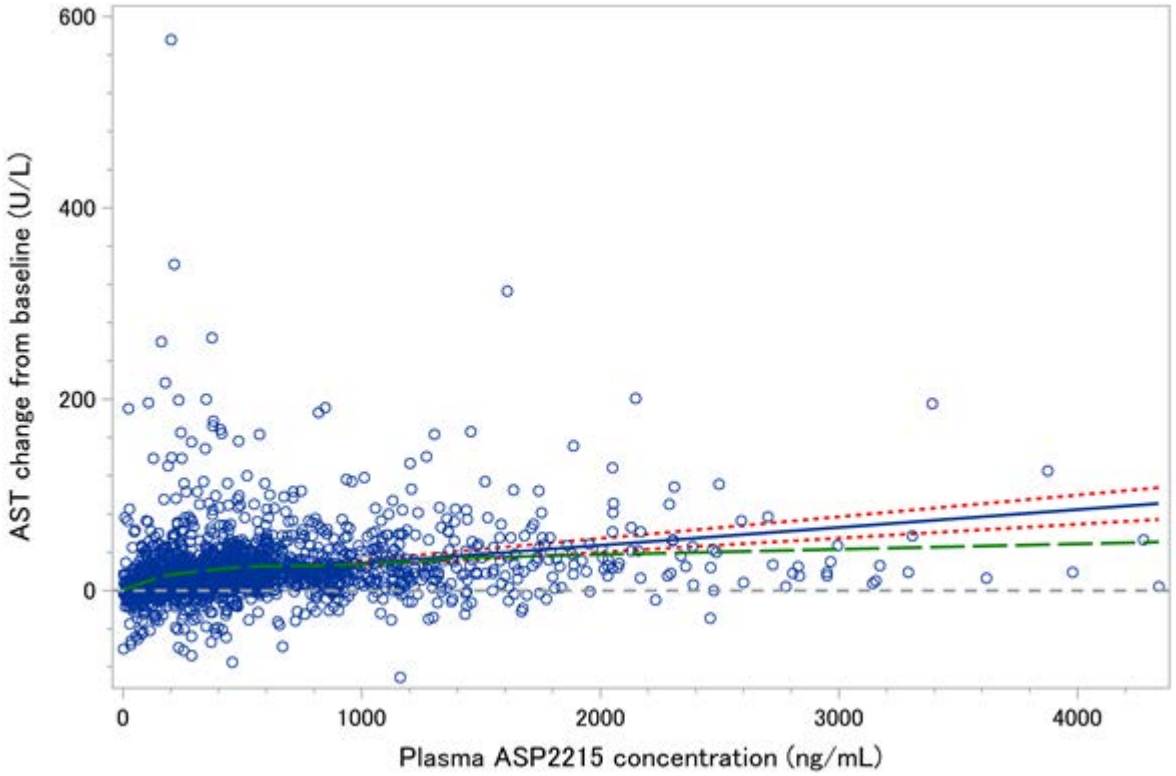
ASP2215: gilteritinib; ΔALT: change from baseline in alanine aminotransferase.
Blue open circle: Individual ΔALT observations
Blue solid line: Population mean predicted by the regression model
Red dashed line: 95% confidence interval of mean
Green long-dashed line: LOESS regression line
Grey dashed line: Reference line at zero
Source: PK-0006 (5.3.4.2-2) Figure 6

2.7.4.3.2.6.2　ギルテリチニブ曝露量 - AST 解析

ギルテリチニブ曝露量が AST に及ぼす影響を検討する解析には，332 例（1986 件の測定値）のデータを用いた。本解析では，線形モデルが最終モデルとして選択された（図 2.7.4- 9）。

ΔAST の線形モデルの傾きは 0.0186 U/L/ng/mL（95%CI：0.0137，0.0236）であり，統計学的に有意な関連性が示された。本モデルに基づくと，ギルテリチニブ濃度が 500 ng/mL 上昇するごとに，ΔAST は 9.30 U/L（95% CI：6.85，11.8）増加すると推定され，ギルテリチニブ 120 mg 投与時の C_{max}（中央値：282.0 ng/mL）における ΔAST は 14.9 U/L（片側 95%CI 上限：16.8 U/L）であった。

図 2.7.4- 9　　ΔAST とギルテリチニブ濃度の回帰プロット



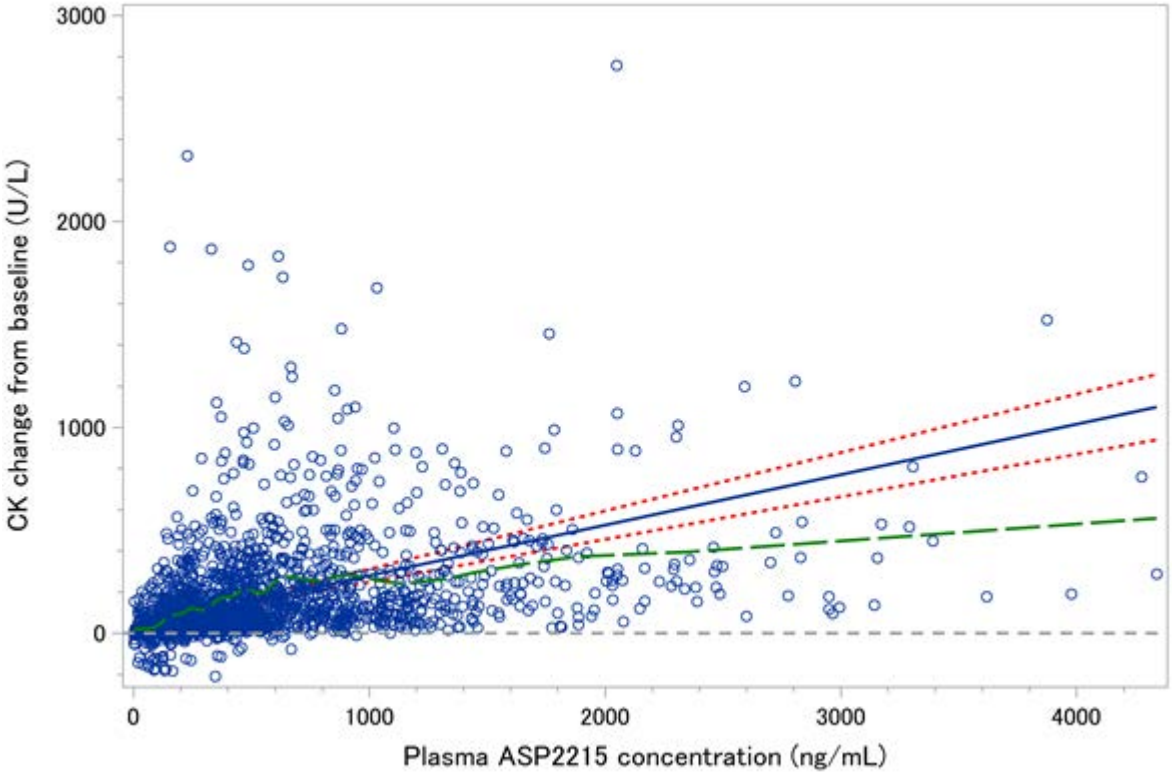
ASP2215: gilteritinib; ΔAST: change from baseline in aspartate aminotransferase.
Blue open circle: Individual ΔAST observations
Blue solid line: Population mean predicted by the regression model
Red dashed line: 95% confidence interval of mean
Green long-dashed line: LOESS regression line
Grey dashed line: Reference line at zero
Source: PK-0006 (5.3.4.2-2) Figure 4

2.7.4.3.2.6.3　ギルテリチニブ曝露量 - CK 解析

ギルテリチニブ曝露量が CK に及ぼす影響を検討する解析には，332 例（1992 件の測定値）のデータを用いた。本解析では，線形モデルが最終モデルとして選択された（図 2.7.4- 10）。

ΔCK の線形モデルの傾きは 0.245 U/L/ng/mL（95%CI：0.199，0.291）であり，統計学的に有意な関連性が示された。本モデルに基づくと，ギルテリチニブ 120 mg 投与時の C_{max}（中央値：282.0 ng/mL）において，CK は 104 U/L（片側 95%CI 上限：116 U/L）増加すると推定された。

図 2.7.4- 10　　ΔCK とギルテリチニブ濃度の回帰プロット



ASP2215: gilteritinib; ΔCK: change from baseline in creatine kinase.
Blue open circles: Individual ΔCK observations
Blue solid line: Population mean predicted by the regression model
Red dashed line: 95% confidence interval of mean
Green long-dashed line: LOESS regression line
Grey dashed line: Reference line at zero
Source: PK-0006 (5.3.4.2-2) Figure 2

2.7.4.3.2.7　肝機能検査値異常

併合 R/R AML 安全性解析対象集団において, 肝酵素（ALT, AST 及びアルカリホスファターゼ）及び総ビリルビンに臨床的に重要と考えられる異常値が認められた患者の割合を表 2.7.4- 33 に示す。

ALT 又は AST

ギルテリチニブ群全体では，ALT 又は AST に ULN の 3 倍を超える増加が 30.0%（132/440 例）の患者で認められた。ALT では，ULN の 3 倍を超える増加が 23.6%（104/440 例），ULN の 5 倍を超える増加が 10.2%（45/440 例），ULN の 10 倍を超える増加が 2.3%（10/440 例），ULN の 20 倍を超える増加が 0.2%（1/440 例）に認められた。AST では, ULN の 3 倍を超える増加が 22.3%（98/440 例），ULN の 5 倍を超える増加が 10.0%（44/440 例），ULN の 10 倍を超える増加が 1.8%（8/440 例），ULN の 20 倍を超える増加が 0.2%（1/440 例）に認められた。

ギルテリチニブ 120 mg 群では, ALT 又は AST に ULN の 3 倍を超える増加は 27.5%（66/240 例）の患者で認められた。ALT では，ULN の 3 倍を超える増加が 24.2%（58/240 例），ULN の 5 倍を超える増加が 11.7%（28/240 例），ULN の 10 倍を超える増加が 2.5%（6/240 例），ULN の 20 倍を超える増加が 0.4%（1/240 例）に認められた。AST では, ULN の 3 倍を超える増加が 19.2%（46/240 例）, ULN の 5 倍を超える増加が 9.6%（23/240 例）, ULN の 10 倍を超える増加が 2.5%（6/240 例）, ULN の 20 倍を超える増加が 0.4%（1/240 例）に認められた。

ALT 及び／又は AST 及び総ビリルビン

同一検体において，ULN の 2 倍を超える総ビリルビン増加を伴う ULN の 3 倍を超える ALT 増加又は AST 増加（Hy's Law 基準に合致）が認められた患者の割合は，ギルテリチニブ群全体で 2.0%（9/440 例）であった。Hy's Law 基準に合致した患者の発現割合は 120 mg 超群で最も高く，120 mg 未満群 1.5%（1/66 例），120 mg 群 1.7%（4/240 例），120 mg 超群 3.0%（4/134 例）であった。なお，これら 9 例について個別に事例を確認した結果，いずれもギルテリチニブの投与以外に事象を説明し得る要因が存在していた。したがって，ギルテリチニブの臨床推奨開始用量である 120 mg の投与により肝毒性が生じる可能性は低いと考えられる。

表 2.7.4- 33　　肝機能検査値異常の発現状況（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

Parameter, n (%)	Criteria	Gilteritinib				
		< 120 mg (n = 66)	120 mg (n = 241)	> 120 mg (n = 137)	Total (n = 444)	2215-CL -0301 (n = 168)
Number of Patients†		**66**	**240**	**134**	**440**	**167**
ALT	> 3 x ULN	9 (13.6)	58 (24.2)	37 (27.6)	104 (23.6)	38 (22.8)
	> 5 x ULN	6 (9.1)	28 (11.7)	11 (8.2)	45 (10.2)	18 (10.8)
	> 10 x ULN	2 (3.0)	6 (2.5)	2 (1.5)	10 (2.3)	3 (1.8)
	> 20 x ULN	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.6)
AST	> 3 x ULN	10 (15.2)	46 (19.2)	42 (31.3)	98 (22.3)	27 (16.2)
	> 5 x ULN	5 (7.6)	23 (9.6)	16 (11.9)	44 (10.0)	15 (9.0)
	> 10 x ULN	0	6 (2.5)	2 (1.5)	8 (1.8)	6 (3.6)
	> 20 x ULN	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.6)
ALT or AST	> 3 x ULN	12 (18.2)	66 (27.5)	54 (40.3)	132 (30.0)	42 (25.1)
Total Bilirubin	> 2 x ULN	7 (10.6)	10 (4.2)	10 (7.5)	27 (6.1)	10 (6.0)
Alkaline Phosphatase	> 1.5 x ULN	19 (28.8)	77 (32.1)	52 (38.8)	148 (33.6)	45 (26.9)
ALT and/or AST AND Total Bilirubin‡	ALT and/or AST > 3 x ULN AND Total Bilirubin > 2 x ULN	1 (1.5)	4 (1.7)	4 (3.0)	9 (2.0)	4 (2.4)

Note: Central assessments for Studies 2215-CL-0101 and 2215-CL-0301 and local assessment for Study 2215-CL-0102 were summarized.

Maximum value on treatment is presented for each liver enzymes and total bilirubin.

† The number of patients who had at least one non-missing value postbaseline.

‡ Combination of values measured within same sample.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.6.4.1.2

2.7.4.3.3 凝固検査値

凝固に関連する検査値（活性化部分トロンボプラスチン時間，プロトロンビン国際標準比及びプロトロンビン時間）に，ギルテリチニブによる臨床的に意味のある変化はみられなかった（5.3.5.3-2 Table 13.6.3.1.2）。

活性化部分トロンボプラスチン時間

ギルテリチニブ群全体では，活性化部分トロンボプラスチン時間のベースラインの中央値（範囲）は 29.7（19～150）秒であった。ベースライン後の最大値の中央値（範囲）は 34.0（21～140）秒であった。

ギルテリチニブ 120 mg 群では，活性化部分トロンボプラスチン時間のベースラインの中央値（範囲）は 26.5（19～150）秒であった。ベースライン後の最大値の中央値（範囲）は 29.9（21～140）秒であった。

プロトロンビン国際標準比

ギルテリチニブ群全体では，プロトロンビン国際標準比のベースラインの中央値（範囲）は 1.130（0.80～2.24）であった。ベースライン後の最大値の中央値（範囲）は 1.290（0.90～8.54）であった。

ギルテリチニブ 120 mg 群では，プロトロンビン国際標準比のベースラインの中央値（範囲）は 1.100（0.80～2.07）であった。ベースライン後の最大値の中央値（範囲）は 1.200（0.90～3.36）であった。

プロトロンビン時間

ギルテリチニブ群全体では，プロトロンビン時間のベースラインの中央値（範囲）は 12.4（10～72）秒であった。ベースライン後の最大値の中央値（範囲）は 13.8（10～97）秒であった。

ギルテリチニブ 120 mg 群では，プロトロンビン時間のベースラインの中央値（範囲）は 11.6（10～23）秒であった。ベースライン後の最大値の中央値（範囲）は 12.6（10～39）秒であった。

2.7.4.3.4 尿検査

尿検査の結果は，各試験の治験総括報告書に要約した。全体的に，尿検査項目に，ギルテリチニブによる臨床的に意味のある変化はみられなかった。

2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン

ギルテリチニブ 120 mg 群では，ベースライン後に収縮期血圧，拡張期血圧及び体重が緩やかに増加する傾向がみられた。脈拍数及び体温にはベースライン後に顕著な変化はみられなかった。これらは，ギルテリチニブ群全体でも同様であった（5.3.5.3-2 Table 13.7.1.2）。

収縮期血圧

収縮期血圧はベースライン後に緩やかに増加した。ギルテリチニブ 120 mg 群では，ベースラインから Cycle 15 Day 1 までの最大平均変化量は 22.7 mmHg（Cycle 15 Day 1）であったが，以降のサイクルでは評価可能な患者数が少なかったため，評価は困難であった。ギルテリチニブ群全体でも同様の傾向がみられ，Cycle 15 Day 1 までの最大平均変化量は 22.7 mmHg（Cycle 15 Day 1）であった。

拡張期血圧

拡張期血圧はベースライン後に緩やかに増加した。ギルテリチニブ 120 mg 群では，ベースラインから Cycle 15 Day 1 までの最大平均変化量は 16.9 mmHg（Cycle 14 Day 1）であったが，以降のサイクルでは評価可能な患者数が少なかったため，評価は困難であった。ギルテリチニブ群全体でも同様の傾向がみられ，Cycle 15 Day 1 までの最大平均変化量は 15.9 mmHg（Cycle 14 Day 1）であった。

脈拍数

ギルテリチニブ 120 mg 群及びギルテリチニブ群全体において，脈拍数の平均値及び中央値に顕著な経時変化はみられなかった。

体温

ギルテリチニブ 120 mg 群及びギルテリチニブ群全体において，体温の平均値及び中央値に顕著な経時変化はみられなかった。

体重

体重はベースライン後に緩やかに増加した。ギルテリチニブ 120 mg 群では，ベースラインから Cycle 15 Day 1 までの最大平均変化量は 4.76 kg（Cycle 14 Day 1）であったが，以降のサイクルでは評価可能な患者数が少なかったため，評価は困難であった。ギルテリチニブ群全体でも同様の傾向がみられ，Cycle 15 Day 1 までの最大平均変化量は 6.90 kg（Cycle 14 Day 1）であった。

臨床的に重要と考えられる異常

- ギルテリチニブ群全体では，臨床的に重要と考えられる脈拍数増加は 11.8%（52/441 例），収縮期血圧上昇は 5.2%（23/441 例），拡張期血圧上昇は 1.6%（7/441 例）に認められた。
- ギルテリチニブ 120 mg 群では，臨床的に重要と考えられる脈拍数増加は 12.4%（30/241 例），収縮期血圧上昇は 3.7%（9/241 例），拡張期血圧上昇は 1.7%（4/241 例）に認められた。
- 収縮期血圧では，臨床的に重要な可能性のある上昇を示す患者の割合が用量の増加に伴って増加する傾向がみられた。収縮期血圧が 180 mmHg 以上かつベースラインからの変化量が 20 mmHg 以上の患者は，ギルテリチニブ 120 mg 未満群で 1.5%（1/66 例），ギルテリチニブ 120 mg 群で 3.7%（9/241 例），ギルテリチニブ 120 mg 超群で 9.7%（13/134 例）であった。

表 2.7.4- 34　　臨床的に重要と考えられるバイタルサインの異常（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

	Gilteritinib				
Vital Sign Criteria	**< 120 mg (N = 66)**	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL-0301 (N = 168)**
n	66	241	134	441	168
Systolic Blood Pressure ≥ 180 mmHg and ≥ 20 mmHg Change from Baseline					
n (%)	1 (1.5)	9 (3.7)	13 (9.7)	23 (5.2)	6 (3.6)
Diastolic Blood Pressure ≥ 105 mmHg and ≥ 15 mmHg Change from Baseline					
n (%)	0	4 (1.7)	3 (2.2)	7 (1.6)	2 (1.2)
Pulse Rate ≥ 120 bpm and ≥ 15 bpm Change from Baseline					
n (%)	7 (10.6)	30 (12.4)	15 (11.2)	52 (11.8)	17 (10.1)

Note: For each patient, the worst case among all postbaseline measurements was used.
Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.7.2.2

2.7.4.4.2　心電図

2.7.4.4.2.1　QTcF 間隔の評価

ギルテリチニブ群全体では，ほとんどの患者（93.0%［413/444 例］）でベースラインの QTcF 間隔は 450 msec 以下であり，ベースラインの QTcF 間隔が 500 msec 超の患者はいなかった。ベースライン後の QTcF 間隔の最大値が 450 msec 超 480 msec 以下の患者は 31.7%（140/442 例），480 msec 超 500 msec 以下の患者は 5.0%（22/442 例），500 msec 超の患者は 2.7%（12/442 例）であった。ベースラインからの QTcF 間隔の最大変化量は，0 msec 未満の患者は 9.5%（42/442 例），0 msec 以上 30 msec 以下の患者は 56.6%（250/442 例），30 msec 超 60 msec 以下の患者は 26.9%（119/442 例），60 msec 超の患者は 7.0%（31/442 例）であった。

ギルテリチニブ 120 mg 群では，ほとんどの患者（95.9%［231/241 例］）でベースラインの QTcF 間隔は 450 msec 以下であり，ベースラインの QTcF 間隔が 500 msec 超の患者はいなかった。ベースライン後の QTcF 間隔の最大値が 450 msec 超 480 msec 以下の患者は 28.8%（69/240 例），480 msec 超 500 msec 以下の患者は 5.0%（12/240 例），500 msec 超の患者は 1.7%（4/240 例）であった。ベースラインからの QTcF 間隔の最大変化量は，0 msec 未満の患者は 9.2%（22/240 例），0 msec 以上

30 msec 以下の患者は 60.4%（145/240 例），30 msec 超 60 msec 以下の患者は 23.3%（56/240 例），60 msec 超の患者は 7.1%（17/240 例）であった。なお，心電図 QT 延長の有害事象により投与中止に至った患者はいなかった（5.3.5.3-2 Table 13.4.9.2）。

表 2.7.4- 35　　QTcF 間隔の推移（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

Time Point	Mean Value (msec)†	Gilteritinib				
		< 120 mg (N = 66)	120 mg (N = 241)	> 120 mg (N = 137)	Total (N = 444)	2215-CL -0301 (N = 168)
Baseline n (%)	n	66	241	137	444	168
	≤ 450	60 (90.9)	231 (95.9)	122 (89.1)	413 (93.0)	164 (97.6)
	> 450 - ≤ 480	6 (9.1)	7 (2.9)	15 (10.9)	28 (6.3)	3 (1.8)
	> 480 - ≤ 500	0	3 (1.2)	0	3 (0.7)	1 (0.6)
	> 500	0	0	0	0	0
Maximum Postbaseline Value n (%)	n	66	240	136	442	167
	≤ 450	44 (66.7)	155 (64.6)	69 (50.7)	268 (60.6)	119 (71.3)
	> 450 - ≤ 480	17 (25.8)	69 (28.8)	54 (39.7)	140 (31.7)	41 (24.6)
	> 480 - ≤ 500	1 (1.5)	12 (5.0)	9 (6.6)	22 (5.0)	6 (3.6)
	> 500	4 (6.1)	4 (1.7)	4 (2.9)	12 (2.7)	1 (0.6)
Change from Baseline Maximum Postbaseline Value, n (%)	n	66	240	136	442	167
	< 0	8 (12.1)	22 (9.2)	12 (8.8)	42 (9.5)	19 (11.4)
	≥ 0 - ≤ 30	37 (56.1)	145 (60.4)	68 (50.0)	250 (56.6)	107 (64.1)
	> 30 – ≤ 60	17 (25.8)	56 (23.3)	46 (33.8)	119 (26.9)	33 (19.8)
	> 60	4 (6.1)	17 (7.1)	10 (7.4)	31 (7.0)	8 (4.8)

† ‘n’ means ‘number of patients with a non-missing value’.
Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.8.5.2 and Table 13.8.7.2

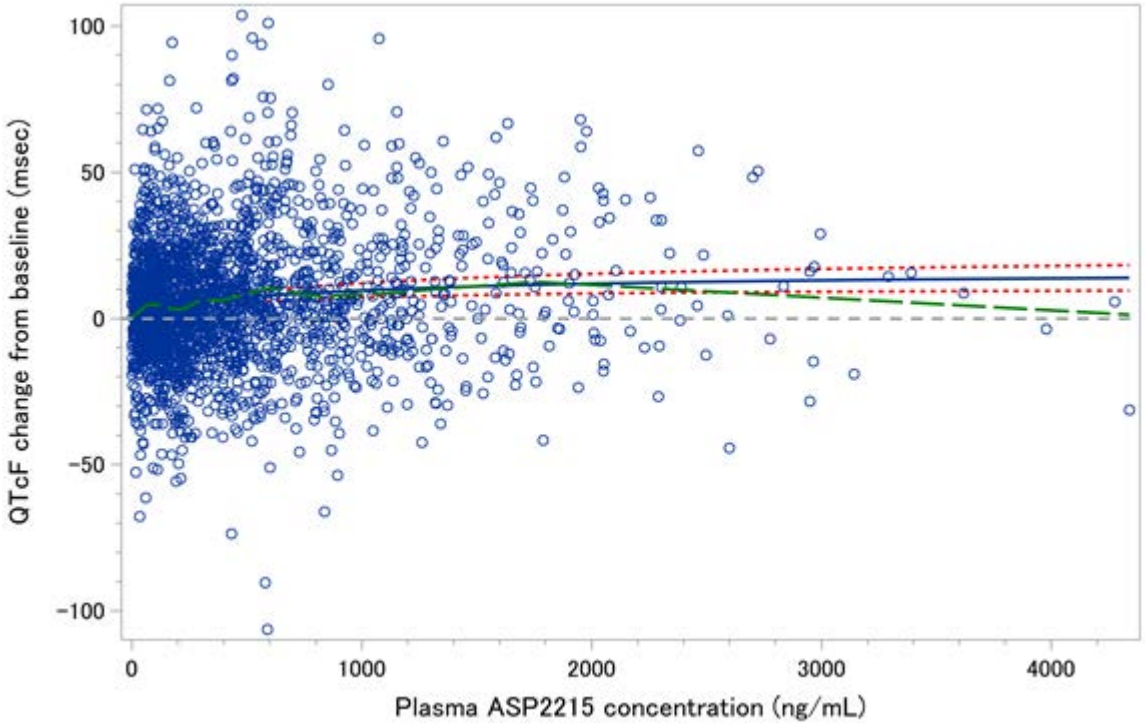
2.7.4.4.2.2　曝露量－QTcF 間隔モデリング解析

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，E_{max} モデルが最終モデルとして選択された。

ΔQTcF のパラメータ推定値は，切片 2.25 msec（95% CI : 0.0797，4.43），E_{max} 14.1 msec（95% CI : 6.52，21.6）で，EC_{50} は 937 ng/mL（95% CI : 318，1556）であった。本モデルに基づくと，ギルテリチニブ 120 mg 投与時の C_{max}（中央値 : 282.0 ng/mL）における ΔQTcF 間隔は 5.50 msec（片側 95%CI 上限 : 6.98 msec）と推定された。

QTcF 間隔延長とギルテリチニブ濃度の関係に及ぼす因子を検討するため，E_{max} モデルに基づいて共変量モデリングを実施した。共変量として，ベースラインの QTcF 間隔，CYP3A4 阻害薬併用の有無及び民族（日本人と外国人）を評価した。本解析により，ベースラインの QTcF 間隔は有意な影響を与える共変量であり，ベースラインの QTcF 間隔が長い患者ほどギルテリチニブ濃度上昇による QTcF 間隔の変化が少ないことが示唆された。また，CYP3A4 阻害薬併用の有無及び民族差（日本人と外国人）は，QTcF 間隔延長とギルテリチニブ濃度の関係に影響を及ぼさないことが示唆された。

図 2.7.4- 11　　ΔQTcF 間隔とギルテリチニブ濃度の回帰プロット



ASP2215: gilteritinib; LOESS: local regression; ΔQTcF: change from baseline in Fridericia-corrected QT interval.
Blue open circle: Individual ΔQTcF observations from patients
Blue solid line: Population mean predicted by the regression model
Red dashed line: 90% confidence interval of mean
Green long-dashed line: LOESS regression line
Grey dashed line: Reference line at zero
Source: PK-0006 (5.3.4.2-2) Figure 10

2.7.4.4.2.3　ECG 所見

ギルテリチニブ群全体では，ベースライン時に ECG 異常が認められた患者は 60.1%（267/444 例），ベースライン後に ECG 異常が認められた患者は 76.9%（340/442 例）であった。

ギルテリチニブ 120 mg 群では, ベースライン時に ECG 異常が認められた患者は 57.7%（139/241 例），ベースライン後に ECG 異常が認められた患者は 78.3%（188/240 例）であった。

ベースライン後の ECG 異常の発現割合はギルテリチニブ 120 mg 以上の群で高くなる傾向がみられ，ギルテリチニブ 120 mg 未満群では 69.7%（46/66 例），ギルテリチニブ 120 mg 群では 78.3%（188/240 例），ギルテリチニブ 120 mg 超群では 77.9%（106/136 例）であった。

ベースライン後の第一度房室ブロックの発現割合はギルテリチニブ 120 mg 以上の群で高くなる傾向がみられ，ギルテリチニブ 120 mg 未満群では 6.1%（4/66 例），ギルテリチニブ 120 mg 群では 11.7%（28/240 例），ギルテリチニブ 120 mg 超群では 11.0%（15/136 例）であった。また，発現割合がギルテリチニブ 120 mg 超群で高かった ECG 異常は，その他の異常（ギルテリチニブ

120 mg 未満群で 16.7%［11/66 例］，ギルテリチニブ 120 mg 群で 12.5%［30/240 例］，ギルテリチニブ 120 mg 超群で 23.5%[32/136 例]）及び QTcF 間隔延長（ギルテリチニブ 120 mg 未満群で 16.7%［11/66 例］，ギルテリチニブ 120 mg 群で 11.3%［27/240 例］，ギルテリチニブ 120 mg 超群で 22.8%［31/136 例］）であった（5.3.5.3-2 Table 13.8.8.2）。

2.7.4.4.3 ECOG PS

ギルテリチニブ群全体では，ECOG PS スコアの最悪値がベースラインの Grade 0 からベースライン後に Grade 3 となった患者は 6.3%（7/111 例），Grade 4 となった患者は 3.6%（4/111 例）であった。ベースラインの Grade 1 からベースライン後に Grade 3 となった患者は 11.2%（25/224 例），Grade 4 となった患者は 4.9%（11/224 例）であった。ベースラインの Grade 2 からベースライン後に Grade 3 となった患者は 13.0%（10/77 例），Grade 4 となった患者は 14.3%（11/77 例）であった。

ギルテリチニブ 120 mg 群では，ECOG PS スコアの最悪値ががベースラインの Grade 0 からベースライン後に Grade 3 となった患者は 3.0%（2/66 例），Grade 4 となった患者はいなかった（0/66 例）。ベースラインの Grade 1 からベースライン後に Grade 3 となった患者は 9.8%（12/122 例），Grade 4 となった患者は 3.3%（4/122 例）であった。ベースラインの Grade 2 からベースライン後に Grade 3 となった患者は 16.3%（7/43 例），Grade 4 となった患者は 14.0%（6/43 例）であった。

ECOG PS スコアにギルテリチニブの用量と関連した一貫した変化はみられず，ベースライン後の最悪値が Grade 3 又は 4 となった患者の割合は，ギルテリチニブ 120 mg 未満群で 19.7%（12/61 例），ギルテリチニブ 120 mg 群で 13.8%（32/232 例），ギルテリチニブ 120 mg 超群で 20.7%（25/121 例）であった（5.3.5.3-2 Table 13.9.1.2 及び Table 13.9.2.2）。

2.7.4.4.4 眼科検査

ギルテリチニブ群全体では，視野検査における mean deviation 値の最大変化量の中央値（範囲）は左眼 1.050 dB（−20.25～41.39 dB），右眼 1.370 dB（−12.03～62.52 dB）であった。ギルテリチニブ 120 mg 群では，視野検査における mean deviation 値の最大変化量の中央値（範囲）は左眼 1.310 dB（−5.35～29.45 dB），右眼 2.060 dB（−5.32～62.52 dB）であった（5.3.5.3-2 Table 13.10.2.2）。

併合 R/R AML 安全性解析対象集団において，SOC「眼障害」の重篤な有害事象は 3 例 4 件に報告され（眼充血，霧視，結膜浮腫，視神経乳頭浮腫），SOC「眼障害」の有害事象により投与中止に至った患者はいなかった（5.3.5.3-2 Table 13.4.7.2 及び Table 13.4.9.2）。眼充血及び霧視は，国際共同第 3 相試験［CL-0301］の 1 例にみられ，いずれの事象もギルテリチニブとの関連性は否定された。結膜浮腫及び視神経乳頭浮腫は海外第 1/2 相試験［CL-0101］で各 1 例にみられ，このうち結膜浮腫はギルテリチニブとの関連性は否定されなかった。

この他，CL-0301 試験において網膜症が 2 例にみられ，いずれもギルテリチニブとの関連性は否定された。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

有害事象全体及び比較的よくみられた（ギルテリチニブ群全体の 20%以上に発現した）有害事象について，内因性要因別に発現状況を検討した。

2.7.4.5.1.1　年齢

65 歳未満（非高齢）の患者（246/444 例）及び 65 歳以上（高齢）の患者（198/444 例）を対象に，有害事象の発現割合を比較した。ギルテリチニブ群全体及びギルテリチニブ 120 mg 群ともに，カテゴリ間の有害事象全体の発現割合は同程度であった。また，副作用の発現割合にも顕著な差はみられなかった（ギルテリチニブ 120 mg 群：65 歳未満 83.3%［120/144 例］，65 歳以上 80.4%［78/97 例］）。

ギルテリチニブ 120 mg 群では，発熱性好中球減少症及び悪心を除き，よくみられた有害事象の発現割合は高齢患者と非高齢患者でおおむね類似していた。発熱性好中球減少症及び悪心は，高齢患者よりも非高齢患者で発現割合が 10%以上高かった。これらの事象は，副作用の発現割合においても同様の傾向がみられた（表 2.7.4- 36 及び 5.3.5.3-2 Table 13.11.2.2.1）。

表 2.7.4- 36　患者全体の 20%以上にみられた有害事象の年齢別発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

MedDRA/J V19.1 基本語, n (%)		Gilteritinib				
		< 120 mg (N = 66)	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL -0301 (N = 168)**
Overall	Subgroup N	33	144	69	246	101
	< 65 yrs	32 (97.0)	142 (98.6)	69 (100.0)	243 (98.8)	101 (100.0)
	Subgroup N	33	97	68	198	67
	≥ 65 yrs	33 (100.0)	96 (99.0)	68 (100.0)	197 (99.5)	66 (98.5)
発熱性好中球減少症	< 65 yrs	12 (36.4)	75 (52.1)	30 (43.5)	117 (47.6)	56 (55.4)
	≥ 65 yrs	9 (27.3)	32 (33.0)	29 (42.6)	70 (35.4)	26 (38.8)
貧血	< 65 yrs	9 (27.3)	52 (36.1)	24 (34.8)	85 (34.6)	42 (41.6)
	≥ 65 yrs	8 (24.2)	43 (44.3)	23 (33.8)	74 (37.4)	27 (40.3)
下痢	< 65 yrs	5 (15.2)	47 (32.6)	29 (42.0)	81 (32.9)	30 (29.7)
	≥ 65 yrs	6 (18.2)	37 (38.1)	32 (47.1)	75 (37.9)	23 (34.3)
疲労	< 65 yrs	7 (21.2)	47 (32.6)	19 (27.5)	73 (29.7)	31 (30.7)
	≥ 65 yrs	12 (36.4)	29 (29.9)	22 (32.4)	63 (31.8)	18 (26.9)
発熱	< 65 yrs	3 (9.1)	50 (34.7)	20 (29.0)	73 (29.7)	34 (33.7)
	≥ 65 yrs	5 (15.2)	34 (35.1)	21 (30.9)	60 (30.3)	24 (35.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	< 65 yrs	2 (6.1)	47 (32.6)	27 (39.1)	76 (30.9)	37 (36.6)
	≥ 65 yrs	4 (12.1)	33 (34.0)	16 (23.5)	53 (26.8)	22 (32.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	< 65 yrs	3 (9.1)	50 (34.7)	18 (26.1)	71 (28.9)	44 (43.6)
	≥ 65 yrs	3 (9.1)	31 (32.0)	13 (19.1)	47 (23.7)	20 (29.9)
悪心	< 65 yrs	8 (24.2)	48 (33.3)	17 (24.6)	73 (29.7)	36 (35.6)
	≥ 65 yrs	5 (15.2)	21 (21.6)	17 (25.0)	43 (21.7)	18 (26.9)
便秘	< 65 yrs	4 (12.1)	39 (27.1)	18 (26.1)	61 (24.8)	30 (29.7)
	≥ 65 yrs	8 (24.2)	24 (24.7)	19 (27.9)	51 (25.8)	19 (28.4)
咳嗽	< 65 yrs	5 (15.2)	38 (26.4)	14 (20.3)	57 (23.2)	26 (25.7)
	≥ 65 yrs	7 (21.2)	28 (28.9)	18 (26.5)	53 (26.8)	22 (32.8)
呼吸困難	< 65 yrs	7 (21.2)	37 (25.7)	14 (20.3)	58 (23.6)	25 (24.8)
	≥ 65 yrs	7 (21.2)	21 (21.6)	18 (26.5)	46 (23.2)	14 (20.9)
末梢性浮腫	< 65 yrs	7 (21.2)	26 (18.1)	15 (21.7)	48 (19.5)	16 (15.8)
	≥ 65 yrs	5 (15.2)	27 (27.8)	20 (29.4)	52 (26.3)	19 (28.4)
低カリウム血症	< 65 yrs	6 (18.2)	36 (25.0)	12 (17.4)	54 (22.0)	30 (29.7)
	≥ 65 yrs	5 (15.2)	20 (20.6)	16 (23.5)	41 (20.7)	15 (22.4)

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.11.1.2.1

2.7.4.5.1.2　性別

男性患者（227/444 例）及び女性患者（217/444 例）を対象に，有害事象の発現割合を比較した。ギルテリチニブ群全体及びギルテリチニブ 120 mg 群ともに，カテゴリ間の有害事象全体の発現割合は同程度であった。また，副作用の発現割合にも顕著な差はみられなかった（ギルテリチニブ 120 mg 群：男性 80.2%［93/116 例］，女性 84.0%［105/125 例］）。

ギルテリチニブ 120 mg 群では，AST 増加，ALT 増加及び悪心を除き，よくみられた有害事象の発現割合は，男性患者と女性患者でおおむね類似していた。AST 増加，ALT 増加及び悪心は，

男性患者よりも女性患者で発現割合が 10%以上高かった。これらの事象は，副作用の発現割合においても同様の傾向がみられた（表 2.7.4- 37 及び 5.3.5.3-2 Table 13.11.2.2.2）。

表 2.7.4- 37　　患者全体の 20%以上にみられた有害事象の性別発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

MedDRA/J V19.1 基本語, n (%)		Gilteritinib				
		< 120 mg (N = 66)	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL -0301 (N = 168)**
Overall	Subgroup N	36	116	75	227	83
	Male	36 (100.0)	115 (99.1)	75 (100.0)	226 (99.6)	82 (98.8)
	Subgroup N	30	125	62	217	85
	Female	29 (96.7)	123 (98.4)	62 (100.0)	214 (98.6)	85 (100.0)
発熱性好中球減少症	Male	11 (30.6)	48 (41.4)	27 (36.0)	86 (37.9)	35 (42.2)
	Female	10 (33.3)	59 (47.2)	32 (51.6)	101 (46.5)	47 (55.3)
貧血	Male	8 (22.2)	43 (37.1)	27 (36.0)	78 (34.4)	34 (41.0)
	Female	9 (30.0)	52 (41.6)	20 (32.3)	81 (37.3)	35 (41.2)
下痢	Male	3 (8.3)	40 (34.5)	30 (40.0)	73 (32.2)	25 (30.1)
	Female	8 (26.7)	44 (35.2)	31 (50.0)	83 (38.2)	28 (32.9)
疲労	Male	13 (36.1)	36 (31.0)	25 (33.3)	74 (32.6)	23 (27.7)
	Female	6 (20.0)	40 (32.0)	16 (25.8)	62 (28.6)	26 (30.6)
発熱	Male	4 (11.1)	37 (31.9)	20 (26.7)	61 (26.9)	28 (33.7)
	Female	4 (13.3)	47 (37.6)	21 (33.9)	72 (33.2)	30 (35.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Male	4 (11.1)	29 (25.0)	19 (25.3)	52 (22.9)	21 (25.3)
	Female	2 (6.7)	51 (40.8)	24 (38.7)	77 (35.5)	38 (44.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Male	4 (11.1)	31 (26.7)	10 (13.3)	45 (19.8)	23 (27.7)
	Female	2 (6.7)	50 (40.0)	21 (33.9)	73 (33.6)	41 (48.2)
悪心	Male	8 (22.2)	24 (20.7)	13 (17.3)	45 (19.8)	19 (22.9)
	Female	5 (16.7)	45 (36.0)	21 (33.9)	71 (32.7)	35 (41.2)
便秘	Male	6 (16.7)	27 (23.3)	19 (25.3)	52 (22.9)	22 (26.5)
	Female	6 (20.0)	36 (28.8)	18 (29.0)	60 (27.6)	27 (31.8)
咳嗽	Male	8 (22.2)	27 (23.3)	20 (26.7)	55 (24.2)	20 (24.1)
	Female	4 (13.3)	39 (31.2)	12 (19.4)	55 (25.3)	28 (32.9)
呼吸困難	Male	6 (16.7)	28 (24.1)	14 (18.7)	48 (21.1)	20 (24.1)
	Female	8 (26.7)	30 (24.0)	18 (29.0)	56 (25.8)	19 (22.4)
末梢性浮腫	Male	5 (13.9)	25 (21.6)	14 (18.7)	44 (19.4)	16 (19.3)
	Female	7 (23.3)	28 (22.4)	21 (33.9)	56 (25.8)	19 (22.4)
低カリウム血症	Male	6 (16.7)	21 (18.1)	14 (18.7)	41 (18.1)	19 (22.9)
	Female	5 (16.7)	35 (28.0)	14 (22.6)	54 (24.9)	26 (30.6)

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.11.1.2.2

2.7.4.5.1.3　体重

ベースラインの体重が 55 kg 未満（71/444 例），55～100 kg（324/444 例），100 kg 超（42/444 例）の患者を対象に，有害事象の発現割合を比較した。55 kg 未満及び 100 kg 超の患者数が少なく比較は困難であったものの，ギルテリチニブ群全体及びギルテリチニブ 120 mg 群ともに，カテゴリ間の有害事象全体の発現割合は同程度であった。また，副作用の発現割合にも顕著な差はみられ

なかった（ギルテリチニブ 120 mg 群：55 kg 未満 87.8%［36/41 例］，55～100 kg 81.9%［140/171 例］，100 kg 超 75.0%［18/24 例］）（表 2.7.4- 38 及び 5.3.5.3-2 Table 13.11.2.2.14）。

表 2.7.4- 38　　患者全体の 20%以上にみられた有害事象の体重別発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

MedDRA/J V19.1 基本語, n (%)		Gilteritinib				
		< 120 mg (N = 66)	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL -0301 (N = 168)**
Overall	Subgroup N	11	41	19	71	26
	< 55 kg	11 (100.0)	41 (100.0)	19 (100.0)	71 (100.0)	26 (100.0)
	Subgroup N	46	171	107	324	121
	55 – 100 kg	46 (100.0)	168 (98.2)	107 (100.0)	321 (99.1)	120 (99.2)
	Subgroup N	8	24	10	42	17
	> 100 kg	7 (87.5)	24 (100.0)	10 (100.0)	41 (97.6)	17 (100.0)
発熱性好中球減少症	< 55 kg	1 (9.1)	16 (39.0)	12 (63.2)	29 (40.8)	14 (53.8)
	55 – 100 kg	17 (37.0)	78 (45.6)	44 (41.1)	139 (42.9)	61 (50.4)
	> 100 kg	3 (37.5)	10 (41.7)	3 (30.0)	16 (38.1)	5 (29.4)
貧血	< 55 kg	2 (18.2)	14 (34.1)	6 (31.6)	22 (31.0)	9 (34.6)
	55 – 100 kg	14 (30.4)	70 (40.9)	39 (36.4)	123 (38.0)	54 (44.6)
	> 100 kg	1 (12.5)	9 (37.5)	2 (20.0)	12 (28.6)	4 (23.5)
下痢	< 55 kg	3 (27.3)	13 (31.7)	8 (42.1)	24 (33.8)	9 (34.6)
	55 – 100 kg	7 (15.2)	61 (35.7)	49 (45.8)	117 (36.1)	38 (31.4)
	> 100 kg	1 (12.5)	9 (37.5)	4 (40.0)	14 (33.3)	5 (29.4)
疲労	< 55 kg	0	8 (19.5)	3 (15.8)	11 (15.5)	3 (11.5)
	55 – 100 kg	16 (34.8)	57 (33.3)	34 (31.8)	107 (33.0)	39 (32.2)
	> 100 kg	3 (37.5)	11 (45.8)	4 (40.0)	18 (42.9)	7 (41.2)
発熱	< 55 kg	0	15 (36.6)	6 (31.6)	21 (29.6)	8 (30.8)
	55 – 100 kg	7 (15.2)	62 (36.3)	34 (31.8)	103 (31.8)	44 (36.4)
	> 100 kg	1 (12.5)	5 (20.8)	1 (10.0)	7 (16.7)	4 (23.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	< 55 kg	0	17 (41.5)	9 (47.4)	26 (36.6)	12 (46.2)
	55 – 100 kg	6 (13.0)	57 (33.3)	30 (28.0)	93 (28.7)	43 (35.5)
	> 100 kg	0	6 (25.0)	3 (30.0)	9 (21.4)	4 (23.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	< 55 kg	0	14 (34.1)	8 (42.1)	22 (31.0)	11 (42.3)
	55 – 100 kg	6 (13.0)	62 (36.3)	20 (18.7)	88 (27.2)	49 (40.5)
	> 100 kg	0	5 (20.8)	3 (30.0)	8 (19.0)	4 (23.5)
悪心	< 55 kg	1 (9.1)	15 (36.6)	6 (31.6)	22 (31.0)	11 (42.3)
	55 – 100 kg	12 (26.1)	46 (26.9)	25 (23.4)	83 (25.6)	37 (30.6)
	> 100 kg	0	8 (33.3)	3 (30.0)	11 (26.2)	6 (35.3)
便秘	< 55 kg	2 (18.2)	9 (22.0)	3 (15.8)	14 (19.7)	9 (34.6)
	55 – 100 kg	7 (15.2)	45 (26.3)	33 (30.8)	85 (26.2)	33 (27.3)
	> 100 kg	3 (37.5)	8 (33.3)	1 (10.0)	12 (28.6)	6 (35.3)
咳嗽	< 55 kg	1 (9.1)	11 (26.8)	4 (21.1)	16 (22.5)	6 (23.1)
	55 – 100 kg	10 (21.7)	47 (27.5)	26 (24.3)	83 (25.6)	37 (30.6)
	> 100 kg	1 (12.5)	8 (33.3)	2 (20.0)	11 (26.2)	5 (29.4)
呼吸困難	< 55 kg	0	8 (19.5)	6 (31.6)	14 (19.7)	3 (11.5)
	55 – 100 kg	11 (23.9)	38 (22.2)	25 (23.4)	74 (22.8)	28 (23.1)
	> 100 kg	2 (25.0)	12 (50.0)	1 (10.0)	15 (35.7)	8 (47.1)

MedDRA/J V19.1 基本語, n (%)		Gilteritinib				
		< 120 mg (N = 66)	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL -0301 (N = 168)**
末梢性浮腫	< 55 kg	1 (9.1)	7 (17.1)	4 (21.1)	12 (16.9)	6 (23.1)
	55 – 100 kg	10 (21.7)	41 (24.0)	28 (26.2)	79 (24.4)	25 (20.7)
	> 100 kg	1 (12.5)	5 (20.8)	2 (20.0)	8 (19.0)	4 (23.5)
低カリウム血症	< 55 kg	2 (18.2)	12 (29.3)	7 (36.8)	21 (29.6)	9 (34.6)
	55 – 100 kg	7 (15.2)	41 (24.0)	21 (19.6)	69 (21.3)	34 (28.1)
	> 100 kg	2 (25.0)	3 (12.5)	0	5 (11.9)	2 (11.8)

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.11.1.2.14

2.7.4.5.1.4　人種

白人（307/444 例），アジア人（82/444 例）及びアフリカ系アメリカ人（28/444 例）の患者を対象に，有害事象の発現割合を比較した。アジア人及びアフリカ系アメリカ人の患者数が少なく比較は困難であったものの，ギルテリチニブ群全体及びギルテリチニブ 120 mg 群ともに，カテゴリ間の有害事象全体の発現割合は同程度であった。また，副作用の発現割合にも顕著な差はみられなかった（ギルテリチニブ 120 mg 群：白人 83.0%［127/153 例］，アフリカ系アメリカ人 73.3%［11/15 例］，アジア人 83.9%［47/56 例］）（表 2.7.4- 39 及び 5.3.5.3-2 Table 13.11.2.2.3）。

表 2.7.4- 39　患者全体の 20%以上にみられた有害事象の人種別発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

MedDRA/J V19.1 基本語, n (%)		Gilteritinib				
		< 120 mg (N = 66)	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL -0301 (N = 168)**
Overall	Subgroup N	43	153	111	307	94
	White	43 (100.0)	152 (99.3)	111 (100.0)	306 (99.7)	94 (100.0)
	Subgroup N	5	15	8	28	12
	African American	5 (100.0)	15 (100.0)	8 (100.0)	28 (100.0)	12 (100.0)
	Subgroup N	10	56	16	82	51
	Asian	10 (100.0)	56 (100.0)	16 (100.0)	82 (100.0)	51 (100.0)
発熱性好中球減少症	White	17 (39.5)	68 (44.4)	48 (43.2)	133 (43.3)	49 (52.1)
	African American	1 (20.0)	8 (53.3)	3 (37.5)	12 (42.9)	5 (41.7)
	Asian	1 (10.0)	22 (39.3)	6 (37.5)	29 (35.4)	21 (41.2)
貧血	White	13 (30.2)	69 (45.1)	39 (35.1)	121 (39.4)	45 (47.9)
	African American	2 (40.0)	2 (13.3)	3 (37.5)	7 (25.0)	1 (8.3)
	Asian	0	22 (39.3)	3 (18.8)	25 (30.5)	21 (41.2)
下痢	White	8 (18.6)	63 (41.2)	51 (45.9)	122 (39.7)	36 (38.3)
	African American	2 (40.0)	5 (33.3)	2 (25.0)	9 (32.1)	3 (25.0)
	Asian	1 (10.0)	14 (25.0)	6 (37.5)	21 (25.6)	13 (25.5)
疲労	White	14 (32.6)	55 (35.9)	36 (32.4)	105 (34.2)	33 (35.1)
	African American	3 (60.0)	5 (33.3)	2 (25.0)	10 (35.7)	4 (33.3)
	Asian	0	10 (17.9)	2 (12.5)	12 (14.6)	9 (17.6)

MedDRA/J V19.1 基本語, n (%)		Gilteritinib				
		< 120 mg (N = 66)	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL -0301 (N = 168)**
発熱	White	4 (9.3)	57 (37.3)	33 (29.7)	94 (30.6)	37 (39.4)
	African American	2 (40.0)	3 (20.0)	2 (25.0)	7 (25.0)	2 (16.7)
	Asian	1 (10.0)	18 (32.1)	5 (31.3)	24 (29.3)	15 (29.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	White	6 (14.0)	48 (31.4)	38 (34.2)	92 (30.0)	30 (31.9)
	African American	0	6 (40.0)	2 (25.0)	8 (28.6)	5 (41.7)
	Asian	0	21 (37.5)	3 (18.8)	24 (29.3)	20 (39.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	White	6 (14.0)	47 (30.7)	27 (24.3)	80 (26.1)	32 (34.0)
	African American	0	5 (33.3)	2 (25.0)	7 (25.0)	5 (41.7)
	Asian	0	22 (39.3)	2 (12.5)	24 (29.3)	21 (41.2)
悪心	White	10 (23.3)	41 (26.8)	28 (25.2)	79 (25.7)	31 (33.0)
	African American	0	6 (40.0)	2 (25.0)	8 (28.6)	4 (33.3)
	Asian	1 (10.0)	17 (30.4)	4 (25.0)	22 (26.8)	17 (33.3)
便秘	White	8 (18.6)	42 (27.5)	30 (27.0)	80 (26.1)	30 (31.9)
	African American	0	2 (13.3)	3 (37.5)	5 (17.9)	1 (8.3)
	Asian	2 (20.0)	16 (28.6)	3 (18.8)	21 (25.6)	16 (31.4)
咳嗽	White	9 (20.9)	40 (26.1)	25 (22.5)	74 (24.1)	24 (25.5)
	African American	2 (40.0)	5 (33.3)	4 (50.0)	11 (39.3)	4 (33.3)
	Asian	1 (10.0)	18 (32.1)	3 (18.8)	22 (26.8)	17 (33.3)
呼吸困難	White	11 (25.6)	43 (28.1)	30 (27.0)	84 (27.4)	26 (27.7)
	African American	2 (40.0)	4 (26.7)	2 (25.0)	8 (28.6)	3 (25.0)
	Asian	0	9 (16.1)	0	9 (11.0)	8 (15.7)
末梢性浮腫	White	9 (20.9)	39 (25.5)	31 (27.9)	79 (25.7)	21 (22.3)
	African American	1 (20.0)	4 (26.7)	2 (25.0)	7 (25.0)	4 (33.3)
	Asian	1 (10.0)	8 (14.3)	2 (12.5)	11 (13.4)	8 (15.7)
低カリウム血症	White	9 (20.9)	28 (18.3)	23 (20.7)	60 (19.5)	21 (22.3)
	African American	0	4 (26.7)	2 (25.0)	6 (21.4)	2 (16.7)
	Asian	0	21 (37.5)	3 (18.8)	24 (29.3)	20 (39.2)

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.11.1.2.3

2.7.4.5.1.5　民族

非ヒスパニック／ラテン系患者（392/444 例）及びヒスパニック／ラテン系患者（19/444 例）を対象に，有害事象の発現割合を比較した。ヒスパニック／ラテン系及び民族不明の患者数が少なく比較は困難であったものの，ギルテリチニブ群全体及びギルテリチニブ 120 mg 群ともに，カテゴリ間の有害事象全体の発現割合は同程度であった。また，副作用の発現割合にも顕著な差はみられなかった（ギルテリチニブ 120 mg 群：非ヒスパニック／ラテン系 81.0%［175/216 例］，ヒスパニック／ラテン系 91.7%［11/12 例］）（5.3.5.3-2 Table 13.11.1.2.5 及び Table 13.11.2.2.5）。

2.7.4.5.1.6　ベースライン時の ECOG PS

ベースラインの ECOG PS スコアが 0～1 の患者（353/444 例）及び 2 以上の患者（91/444 例）を対象に，有害事象の発現割合を比較した。ベースラインの ECOG PS スコアが 2 以上の患者数が少なく比較は困難であったものの，ギルテリチニブ群全体及びギルテリチニブ 120 mg 群ともに，カテゴリ間の有害事象全体の発現割合は同程度であった。また，副作用の発現割合にも顕著な差はみられなかった（ギルテリチニブ 120 mg 群：スコア 0～1 の患者 82.0%［159/194 例］，スコア 2 以上の患者 83.0%［39/47 例］）（5.3.5.3-2 Table 13.11.1.2.8 及び Table 13.11.2.2.8）。

2.7.4.5.1.7　心不全の既往

心不全の既往のない患者（427/444 例）及び既往のある患者（17/444 例）を対象に，有害事象の発現割合を比較した。国際共同第 3 相試験［CL-0301］では，New York Heart Association（NYHA）心機能分類Class 3 又は4のうっ血性心不全の既往のある患者は, 試験開始前1カ月以内の心エコー検査で左室駆出率が 45%以上の場合を除き，組み入れから除外されたため，全体として心不全の既往のある患者が少なかった。明確な比較は困難であったものの，ギルテリチニブ群全体及びギルテリチニブ 120 mg 群ともに，カテゴリ間の有害事象全体の発現割合は同程度であり，副作用の発現割合にも顕著な差はみられなかった（ギルテリチニブ 120 mg 群：心不全の既往なし 82.7%［191/231 例］, 心不全の既往あり 70.0%［7/10 例］）（5.3.5.3-2 Table 13.11.1.2.9 及び Table 13.11.2.2.9）。

2.7.4.5.1.8　不整脈の既往

不整脈の既往のない患者（351/444 例）及び不整脈の既往のある患者（93/444 例）を対象に，有害事象の発現割合を比較した。不整脈の既往のある患者数が少なく比較は困難であったものの，ギルテリチニブ群全体及びギルテリチニブ 120 mg 群ともに, カテゴリ間の有害事象全体の発現割合は同程度であった。また，副作用の発現割合にも顕著な差はみられなかった（ギルテリチニブ 120 mg 群：不整脈の既往なし 81.5%［154/189 例］，不整脈の既往あり 84.6%［44/52 例］）。

心機能関連の有害事象について，不整脈の既往の有無別に発現状況を比較した結果，心電図 QT 延長及び心房細動は不整脈の既往がある患者で発現割合がやや高い傾向がみられた。心電図 QT 延長については，副作用の発現割合にも同様の傾向がみられた（ギルテリチニブ 120 mg 群：不整脈の既往なし 5.8%［11/189 例］，不整脈の既往あり 11.5%［6/52 例］）（表 2.7.4- 40 及び 5.3.5.3-2 Table 13.11.2.2.10）。

表 2.7.4- 40　心機能関連有害事象の不整脈の既往の有無別発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

MedDRA/J V19.1 基本語, n (%)		Gilteritinib				
		< 120 mg (N = 66)	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL -0301 (N = 168)**
Overall	Subgroup N	50	189	112	351	134
	History - No	49 (98.0)	186 (98.4)	112 (100.0)	347 (98.9)	133 (99.3)
	Subgroup N	16	52	25	93	34
	History - Yes	16 (100.0)	52 (100.0)	25 (100.0)	93 (100.0)	34 (100.0)
心電図 QT 延長	History - No	2 (4.0)	14 (7.4)	5 (4.5)	21 (6.0)	8 (6.0)
	History - Yes	1 (6.3)	7 (13.5)	4 (16.0)	12 (12.9)	2 (5.9)
失神	History - No	0	7 (3.7)	11 (9.8)	18 (5.1)	4 (3.0)
	History - Yes	0	3 (5.8)	2 (8.0)	5 (5.4)	2 (5.9)
頻脈	History - No	2 (4.0)	6 (3.2)	9 (8.0)	17 (4.8)	5 (3.7)
	History - Yes	1 (6.3)	4 (7.7)	3 (12.0)	8 (8.6)	3 (8.8)
心房細動	History - No	1 (2.0)	10 (5.3)	5 (4.5)	16 (4.6)	9 (6.7)
	History - Yes	0	7 (13.5)	3 (12.0)	10 (10.8)	3 (8.8)
洞性頻脈	History - No	4 (8.0)	5 (2.6)	5 (4.5)	14 (4.0)	3 (2.2)
	History - Yes	1 (6.3)	1 (1.9)	1 (4.0)	3 (3.2)	1 (2.9)
動悸	History - No	2 (4.0)	0	3 (2.7)	5 (1.4)	0
	History - Yes	0	3 (5.8)	0	3 (3.2)	3 (8.8)
駆出率減少	History - No	1 (2.0)	2 (1.1)	1 (0.9)	4 (1.1)	1 (0.7)
	History - Yes	1 (6.3)	2 (3.8)	1 (4.0)	4 (4.3)	1 (2.9)
狭心症	History - No	1 (2.0)	2 (1.1)	2 (1.8)	5 (1.4)	2 (1.5)
	History - Yes	1 (6.3)	1 (1.9)	0	2 (2.2)	1 (2.9)
上室性頻脈	History - No	0	3 (1.6)	1 (0.9)	4 (1.1)	2 (1.5)
	History - Yes	0	2 (3.8)	1 (4.0)	3 (3.2)	1 (2.9)
うっ血性心不全	History - No	1 (2.0)	2 (1.1)	1 (0.9)	4 (1.1)	2 (1.5)
	History - Yes	0	0	2 (8.0)	2 (2.2)	0
心不全	History - No	0	2 (1.1)	1 (0.9)	3 (0.9)	2 (1.5)
	History - Yes	0	2 (3.8)	0	2 (2.2)	2 (5.9)
心房血栓症	History - No	0	1 (0.5)	1 (0.9)	2 (0.6)	0
	History - Yes	0	0	0	0	0
完全房室ブロック	History - No	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
	History - Yes	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	History - No	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.7)
	History - Yes	0	0	0	0	0
心室細動	History - No	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
	History - Yes	0	0	0	0	0

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.11.1.2.10

2.7.4.5.1.9　FLT3 遺伝子変異状態

FLT3 遺伝子変異陰性患者（80/444 例）及び FLT3 遺伝子変異陽性患者（364/444 例）を対象に，有害事象の発現割合を比較した。FLT3 遺伝子変異陰性の患者数が少なく比較は困難であったものの，ギルテリチニブ群全体及びギルテリチニブ 120 mg 群ともに，カテゴリ間の有害事象全体の発現割合は同程度であった（5.3.5.3-2 Table 13.4.3.1 及び Table 13.11.1.2.13）。また，副作用の発現割

合にも顕著な差はみられなかった（ギルテリチニブ 120 mg 群：FLT3 遺伝子変異陽性 83.3%［184/221 例］，FLT3 遺伝子変異陰性 70.0%［14/20 例］）（5.3.5.3-2 Table 13.4.4.1 及び Table 13.11.2.2.13）。

2.7.4.5.1.10 細胞遺伝学的リスク

ベースライン時の細胞遺伝学的リスクが予後良好（13/444 例），中間（266/444 例）及び予後不良（79/444 例）の患者を対象に，有害事象の発現割合を比較した。細胞遺伝学的リスクが予後良好及び予後不良の患者数が少なく比較は困難であったものの，ギルテリチニブ群全体及びギルテリチニブ 120 mg 群ともに，カテゴリ間の有害事象全体の発現割合は同程度であった。副作用はベースライン時の予後が不良なほど発現割合が減少する傾向がみられた（ギルテリチニブ 120 mg 群：予後良好 100.0%［4/4 例］，中間 85.7%［132/154 例］，予後不良 64.7%［22/34 例］）（5.3.5.3-2 Table 13.11.1.2.15 及び Table 13.11.2.2.15）。

2.7.4.5.1.11 ベースライン時の腎機能

ベースラインの modification of diet in renal disease（MDRD）式に基づく eGFR が 90 mL/min 以上の患者（237/444 例），60 mL/min 以上 90 mL/min 未満の患者（142/444 例）及び 60 mL/min 未満の患者（64/444 例）を対象に，有害事象の発現割合を比較した。60 mL/min 未満の患者数が少なく比較は困難であったものの，ギルテリチニブ群全体及びギルテリチニブ 120 mg 群ともに，カテゴリ間の有害事象全体の発現割合は同程度であった。また，副作用の発現割合にも顕著な差はみられなかった（ギルテリチニブ 120 mg 群：eGFR 90 mL/min 以上 82.6%［114/138 例］，eGFR 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満 81.2%［56/69 例］，eGFR 60 mL/min 未満 81.8%［27/33 例］）（表 2.7.4- 41 及び 5.3.5.3-2 Table 13.11.2.2.11）。

表 2.7.4- 41　患者全体の 20%以上にみられた有害事象のベースラインの腎機能別発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

MedDRA/J V19.1 基本語, n (%)		Gilteritinib				
		< 120 mg (N = 66)	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL -0301 (N = 168)**
Overall	Subgroup N	35	138	64	237	97
	≥ 90 mL/min	35 (100.0)	136 (98.6)	64 (100.0)	235 (99.2)	97 (100.0)
	Subgroup N	20	69	53	142	48
	60 to < 90 mL/min	19 (95.0)	68 (98.6)	53 (100.0)	140 (98.6)	47 (97.9)
	Subgroup N	11	33	20	64	23
	< 60 mL/min	11 (100.0)	33 (100.0)	20 (100.0)	64 (100.0)	23 (100.0)
発熱性好中球減少症	≥ 90 mL/min	11 (31.4)	62 (44.9)	22 (34.4)	95 (40.1)	48 (49.5)
	60 to < 90 mL/min	8 (40.0)	32 (46.4)	25 (47.2)	65 (45.8)	23 (47.9)
	< 60 mL/min	2 (18.2)	13 (39.4)	12 (60.0)	27 (42.2)	11 (47.8)
貧血	≥ 90 mL/min	8 (22.9)	50 (36.2)	21 (32.8)	79 (33.3)	39 (40.2)
	60 to < 90 mL/min	7 (35.0)	33 (47.8)	18 (34.0)	58 (40.8)	22 (45.8)
	< 60 mL/min	2 (18.2)	12 (36.4)	8 (40.0)	22 (34.4)	8 (34.8)

MedDRA/J V19.1 基本語, n (%)		Gilteritinib				
		< 120 mg (N = 66)	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL -0301 (N = 168)**
下痢	≥ 90 mL/min	5 (14.3)	44 (31.9)	30 (46.9)	79 (33.3)	30 (30.9)
	60 to < 90 mL/min	4 (20.0)	27 (39.1)	22 (41.5)	53 (37.3)	17 (35.4)
	< 60 mL/min	2 (18.2)	13 (39.4)	9 (45.0)	24 (37.5)	6 (26.1)
疲労	≥ 90 mL/min	10 (28.6)	44 (31.9)	20 (31.3)	74 (31.2)	28 (28.9)
	60 to < 90 mL/min	7 (35.0)	22 (31.9)	17 (32.1)	46 (32.4)	16 (33.3)
	< 60 mL/min	2 (18.2)	10 (30.3)	4 (20.0)	16 (25.0)	5 (21.7)
発熱	≥ 90 mL/min	4 (11.4)	49 (35.5)	12 (18.8)	65 (27.4)	35 (36.1)
	60 to < 90 mL/min	3 (15.0)	25 (36.2)	21 (39.6)	49 (34.5)	16 (33.3)
	< 60 mL/min	1 (9.1)	9 (27.3)	8 (40.0)	18 (28.1)	7 (30.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	≥ 90 mL/min	2 (5.7)	44 (31.9)	23 (35.9)	69 (29.1)	32 (33.0)
	60 to < 90 mL/min	4 (20.0)	27 (39.1)	15 (28.3)	46 (32.4)	20 (41.7)
	< 60 mL/min	0	8 (24.2)	5 (25.0)	13 (20.3)	7 (30.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	≥ 90 mL/min	4 (11.4)	47 (34.1)	16 (25.0)	67 (28.3)	37 (38.1)
	60 to < 90 mL/min	2 (10.0)	24 (34.8)	12 (22.6)	38 (26.8)	19 (39.6)
	< 60 mL/min	0	9 (27.3)	3 (15.0)	12 (18.8)	8 (34.8)
悪心	≥ 90 mL/min	6 (17.1)	41 (29.7)	12 (18.8)	59 (24.9)	32 (33.0)
	60 to < 90 mL/min	5 (25.0)	21 (30.4)	17 (32.1)	43 (30.3)	17 (35.4)
	< 60 mL/min	2 (18.2)	7 (21.2)	5 (25.0)	14 (21.9)	5 (21.7)
便秘	≥ 90 mL/min	8 (22.9)	37 (26.8)	14 (21.9)	59 (24.9)	30 (30.9)
	60 to < 90 mL/min	2 (10.0)	20 (29.0)	14 (26.4)	36 (25.4)	15 (31.3)
	< 60 mL/min	2 (18.2)	6 (18.2)	9 (45.0)	17 (26.6)	4 (17.4)
咳嗽	≥ 90 mL/min	8 (22.9)	34 (24.6)	14 (21.9)	56 (23.6)	26 (26.8)
	60 to < 90 mL/min	3 (15.0)	26 (37.7)	12 (22.6)	41 (28.9)	17 (35.4)
	< 60 mL/min	1 (9.1)	6 (18.2)	6 (30.0)	13 (20.3)	5 (21.7)
呼吸困難	≥ 90 mL/min	5 (14.3)	32 (23.2)	11 (17.2)	48 (20.3)	22 (22.7)
	60 to < 90 mL/min	7 (35.0)	15 (21.7)	16 (30.2)	38 (26.8)	10 (20.8)
	< 60 mL/min	2 (18.2)	11 (33.3)	5 (25.0)	18 (28.1)	7 (30.4)
末梢性浮腫	≥ 90 mL/min	7 (20.0)	29 (21.0)	14 (21.9)	50 (21.1)	20 (20.6)
	60 to < 90 mL/min	4 (20.0)	17 (24.6)	12 (22.6)	33 (23.2)	11 (22.9)
	< 60 mL/min	1 (9.1)	7 (21.2)	9 (45.0)	17 (26.6)	4 (17.4)
低カリウム血症	≥ 90 mL/min	8 (22.9)	27 (19.6)	15 (23.4)	50 (21.1)	24 (24.7)
	60 to < 90 mL/min	3 (15.0)	23 (33.3)	8 (15.1)	34 (23.9)	17 (35.4)
	< 60 mL/min	0	6 (18.2)	5 (25.0)	11 (17.2)	4 (17.4)

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.11.1.2.11

2.7.4.5.2 外因性要因

有害事象全体及び比較的よくみられた（ギルテリチニブ群全体の 20%以上に発現した）有害事象について，外因性要因別の発現状況を検討した。

2.7.4.5.2.1 地理的地域

北米在住の患者（318/444 例），アジア在住の患者（72/444 例）及び欧州在住の患者（54/444 例）を対象に，有害事象の発現割合を比較した。アジア在住及び欧州在住の患者数が少なかったため比較は困難であったものの，ギルテリチニブ群全体及びギルテリチニブ 120 mg 群ともに，カテゴリ間の有害事象全体の発現割合は同程度であった。また，副作用の発現割合に顕著な差はみられなかった（ギルテリチニブ 120 mg 群：北米 82.1%［124/151 例］，アジア 82.7%［43/52 例］，欧州 81.6%［31/38 例］）（5.3.5.3-2 Table 13.11.1.2.4 及び Table 13.11.2.2.4）。

2.7.4.5.2.2 AML の前治療数

AML の前治療数が 1 回の患者（254/444 例），2 回の患者（72/444 例）及び 3 回以上の患者（118/444 例）を対象に，有害事象の発現割合を比較した。AML の前治療数が 2 回の患者数が少なかったものの，ギルテリチニブ群全体及びギルテリチニブ 120 mg 群ともに，カテゴリ間の有害事象全体の発現割合は同程度であった。また，副作用の発現割合に顕著な差はみられなかった（ギルテリチニブ 120 mg 群：前治療 1 回 83.5%［157/188 例］，前治療 2 回 81.8%［18/22 例］，前治療 3 回以上 74.2%［23/31 例］）。

個別の有害事象の発現割合に，AML の前治療数が 1 回の患者と 3 回以上の患者で顕著な差はみられなかった（表 2.7.4- 42 及び 5.3.5.3-2 Table 13.11.2.2.7）。

表 2.7.4- 42　患者全体の 20%以上にみられた有害事象の AML 前治療数別発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

MedDRA/J V19.1 基本語, n (%)		Gilteritinib				
		< 120 mg (N = 66)	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL -0301 (N = 168)**
Overall	Subgroup N	18	188	48	254	168
	1 Prior Therapy	18 (100.0)	187 (99.5)	48 (100.0)	253 (99.6)	167 (99.4)
	Subgroup N	10	22	40	72	--
	2 Prior Therapies	10 (100.0)	21 (95.5)	40 (100.0)	71 (98.6)	--
	Subgroup N	38	31	49	118	--
	≥ 3 Prior Therapies	37 (97.4)	30 (96.8)	49 (100.0)	116 (98.3)	--
発熱性好中球減少症	1 Prior Therapy	6 (33.3)	90 (47.9)	19 (39.6)	115 (45.3)	82 (48.8)
	2 Prior Therapies	1 (10.0)	7 (31.8)	17 (42.5)	25 (34.7)	--
	≥ 3 Prior Therapies	14 (36.8)	10 (32.3)	23 (46.9)	47 (39.8)	--

MedDRA/J V19.1 基本語, n (%)		Gilteritinib				
		< 120 mg (N = 66)	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL -0301 (N = 168)**
貧血	1 Prior Therapy	6 (33.3)	75 (39.9)	21 (43.8)	102 (40.2)	69 (41.1)
	2 Prior Therapies	5 (50.0)	9 (40.9)	13 (32.5)	27 (37.5)	--
	≥ 3 Prior Therapies	6 (15.8)	11 (35.5)	13 (26.5)	30 (25.4)	--
下痢	1 Prior Therapy	6 (33.3)	63 (33.5)	21 (43.8)	90 (35.4)	53 (31.5)
	2 Prior Therapies	2 (20.0)	8 (36.4)	22 (55.0)	32 (44.4)	--
	≥ 3 Prior Therapies	3 (7.9)	13 (41.9)	18 (36.7)	34 (28.8)	--
疲労	1 Prior Therapy	5 (27.8)	56 (29.8)	15 (31.3)	76 (29.9)	49 (29.2)
	2 Prior Therapies	2 (20.0)	8 (36.4)	14 (35.0)	24 (33.3)	--
	≥ 3 Prior Therapies	12 (31.6)	12 (38.7)	12 (24.5)	36 (30.5)	--
発熱	1 Prior Therapy	2 (11.1)	67 (35.6)	16 (33.3)	85 (33.5)	58 (34.5)
	2 Prior Therapies	0	7 (31.8)	13 (32.5)	20 (27.8)	--
	≥ 3 Prior Therapies	6 (15.8)	10 (32.3)	12 (24.5)	28 (23.7)	--
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 Prior Therapy	3 (16.7)	64 (34.0)	16 (33.3)	83 (32.7)	59 (35.1)
	2 Prior Therapies	0	6 (27.3)	11 (27.5)	17 (23.6)	--
	≥ 3 Prior Therapies	3 (7.9)	10 (32.3)	16 (32.7)	29 (24.6)	--
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 Prior Therapy	2 (11.1)	68 (36.2)	13 (27.1)	83 (32.7)	64 (38.1)
	2 Prior Therapies	1 (10.0)	5 (22.7)	10 (25.0)	16 (22.2)	--
	≥ 3 Prior Therapies	3 (7.9)	8 (25.8)	8 (16.3)	19 (16.1)	--
悪心	1 Prior Therapy	2 (11.1)	59 (31.4)	11 (22.9)	72 (28.3)	54 (32.1)
	2 Prior Therapies	3 (30.0)	5 (22.7)	12 (30.0)	20 (27.8)	--
	≥ 3 Prior Therapies	8 (21.1)	5 (16.1)	11 (22.4)	24 (20.3)	--
便秘	1 Prior Therapy	1 (5.6)	54 (28.7)	19 (39.6)	74 (29.1)	49 (29.2)
	2 Prior Therapies	3 (30.0)	5 (22.7)	6 (15.0)	14 (19.4)	--
	≥ 3 Prior Therapies	8 (21.1)	4 (12.9)	12 (24.5)	24 (20.3)	--

MedDRA/J V19.1 基本語, n (%)		Gilteritinib				
		< 120 mg (N = 66)	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL -0301 (N = 168)**
咳嗽	1 Prior Therapy	4 (22.2)	54 (28.7)	7 (14.6)	65 (25.6)	48 (28.6)
	2 Prior Therapies	2 (20.0)	4 (18.2)	13 (32.5)	19 (26.4)	--
	≥ 3 Prior Therapies	6 (15.8)	8 (25.8)	12 (24.5)	26 (22.0)	--
呼吸困難	1 Prior Therapy	8 (44.4)	45 (23.9)	10 (20.8)	63 (24.8)	39 (23.2)
	2 Prior Therapies	1 (10.0)	5 (22.7)	13 (32.5)	19 (26.4)	--
	≥ 3 Prior Therapies	5 (13.2)	8 (25.8)	9 (18.4)	22 (18.6)	--
末梢性浮腫	1 Prior Therapy	2 (11.1)	39 (20.7)	11 (22.9)	52 (20.5)	35 (20.8)
	2 Prior Therapies	2 (20.0)	5 (22.7)	10 (25.0)	17 (23.6)	--
	≥ 3 Prior Therapies	8 (21.1)	9 (29.0)	14 (28.6)	31 (26.3)	--
低カリウム血症	1 Prior Therapy	2 (11.1)	47 (25.0)	11 (22.9)	60 (23.6)	45 (26.8)
	2 Prior Therapies	1 (10.0)	3 (13.6)	9 (22.5)	13 (18.1)	--
	≥ 3 Prior Therapies	8 (21.1)	6 (19.4)	8 (16.3)	22 (18.6)	--

--: No data.
Source: I Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.11.1.2.7

2.7.4.5.2.3　HSCT 歴

ベースライン時に HSCT を受けていない患者（335/444 例）及び HSCT を受けている患者（109/444 例）を対象に，有害事象の発現割合を比較した。ギルテリチニブ群全体及びギルテリチニブ 120 mg 群ともに，カテゴリ間の有害事象全体の発現割合は同程度であった。また，副作用の発現割合に顕著な差はみられなかった（ギルテリチニブ 120 mg 群 : HSCT 歴なし 80.7%［151/187 例］，HSCT 歴あり 87.0%［47/54 例］）。

個別の有害事象の発現割合は，HSCT 歴の有無によらずおおむね類似していた（表 2.7.4- 43 及び 5.3.5.3-2 Table 13.11.2.2.6）。

表 2.7.4- 43　患者全体の20%以上にみられた有害事象のHSCT歴の有無別発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

MedDRA/J V19.1 基本語, n (%)		Gilteritinib				
		< 120 mg (N = 66)	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL -0301 (N = 168)**
Overall	Subgroup N	47	187	101	335	134
	History - No	47 (100.0)	184 (98.4)	101 (100.0)	332 (99.1)	133 (99.3)
	Subgroup N	19	54	36	109	34
	History - Yes	18 (94.7)	54 (100.0)	36 (100.0)	108 (99.1)	34 (100.0)
発熱性好中球減少症	History - No	16 (34.0)	79 (42.2)	43 (42.6)	138 (41.2)	62 (46.3)
	History - Yes	5 (26.3)	28 (51.9)	16 (44.4)	49 (45.0)	20 (58.8)
貧血	History - No	13 (27.7)	70 (37.4)	35 (34.7)	118 (35.2)	49 (36.6)
	History - Yes	4 (21.1)	25 (46.3)	12 (33.3)	41 (37.6)	20 (58.8)
下痢	History - No	8 (17.0)	61 (32.6)	47 (46.5)	116 (34.6)	38 (28.4)
	History - Yes	3 (15.8)	23 (42.6)	14 (38.9)	40 (36.7)	15 (44.1)
疲労	History - No	14 (29.8)	56 (29.9)	31 (30.7)	101 (30.1)	38 (28.4)
	History - Yes	5 (26.3)	20 (37.0)	10 (27.8)	35 (32.1)	11 (32.4)
発熱	History - No	5 (10.6)	61 (32.6)	31 (30.7)	97 (29.0)	45 (33.6)
	History - Yes	3 (15.8)	23 (42.6)	10 (27.8)	36 (33.0)	13 (38.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	History - No	3 (6.4)	64 (34.2)	32 (31.7)	99 (29.6)	47 (35.1)
	History - Yes	3 (15.8)	16 (29.6)	11 (30.6)	30 (27.5)	12 (35.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	History - No	4 (8.5)	64 (34.2)	22 (21.8)	90 (26.9)	49 (36.6)
	History - Yes	2 (10.5)	17 (31.5)	9 (25.0)	28 (25.7)	15 (44.1)
悪心	History - No	10 (21.3)	51 (27.3)	28 (27.7)	89 (26.6)	41 (30.6)
	History - Yes	3 (15.8)	18 (33.3)	6 (16.7)	27 (24.8)	13 (38.2)
便秘	History - No	10 (21.3)	45 (24.1)	28 (27.7)	83 (24.8)	37 (27.6)
	History - Yes	2 (10.5)	18 (33.3)	9 (25.0)	29 (26.6)	12 (35.3)
咳嗽	History - No	8 (17.0)	53 (28.3)	23 (22.8)	84 (25.1)	39 (29.1)
	History - Yes	4 (21.1)	13 (24.1)	9 (25.0)	26 (23.9)	9 (26.5)
呼吸困難	History - No	11 (23.4)	42 (22.5)	22 (21.8)	75 (22.4)	31 (23.1)
	History - Yes	3 (15.8)	16 (29.6)	10 (27.8)	29 (26.6)	8 (23.5)
末梢性浮腫	History - No	11 (23.4)	41 (21.9)	27 (26.7)	79 (23.6)	29 (21.6)
	History - Yes	1 (5.3)	12 (22.2)	8 (22.2)	21 (19.3)	6 (17.6)
低カリウム血症	History - No	6 (12.8)	38 (20.3)	21 (20.8)	65 (19.4)	30 (22.4)
	History - Yes	5 (26.3)	18 (33.3)	7 (19.4)	30 (27.5)	15 (44.1)

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.11.1.2.6

2.7.4.5.2.4　HSCT 期間に発現した有害事象

ギルテリチニブ群全体で，HSCT 期間中にみられた有害事象の発現割合は 6.1%（27/444 例）と低く，最も多くみられた有害事象は下痢，悪心及び低マグネシウム血症（各 2.5%［11/444 例］）であった（表 2.7.4- 44）。HSCT 期間中の重篤な有害事象の発現割合は 0.9%（4/444 例）で，最も多くみられた重篤な有害事象は発熱性好中球減少症（0.5%［2/444 例］）であり，そのほかに 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった（5.3.5.3-2 Table 13.4.20.2）。

表 2.7.4- 44　患者全体の 1%以上にみられた HSCT 期間中の有害事象の発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語, n (%)	Gilteritinib				
	< 120 mg (N = 66)	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL -0301 (N = 168)**
Overall	**0**	**21 (8.7)**	**6 (4.4)**	**27 (6.1)**	**18 (10.7)**
血液およびリンパ系障害	0	11 (4.6)	1 (0.7)	12 (2.7)	10 (6.0)
発熱性好中球減少症	0	8 (3.3)	1 (0.7)	9 (2.0)	8 (4.8)
胃腸障害	0	15 (6.2)	6 (4.4)	21 (4.7)	13 (7.7)
下痢	0	10 (4.1)	1 (0.7)	11 (2.5)	8 (4.8)
悪心	0	7 (2.9)	4 (2.9)	11 (2.5)	7 (4.2)
口内炎	0	6 (2.5)	1 (0.7)	7 (1.6)	6 (3.6)
嘔吐	0	5 (2.1)	2 (1.5)	7 (1.6)	5 (3.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	12 (5.0)	4 (2.9)	16 (3.6)	11 (6.5)
粘膜の炎症	0	3 (1.2)	3 (2.2)	6 (1.4)	3 (1.8)
発熱	0	5 (2.1)	0	5 (1.1)	4 (2.4)
代謝および栄養障害	0	12 (5.0)	5 (3.6)	17 (3.8)	10 (6.0)
低マグネシウム血症	0	7 (2.9)	4 (2.9)	11 (2.5)	7 (4.2)
食欲減退	0	4 (1.7)	2 (1.5)	6 (1.4)	4 (2.4)
神経系障害	0	6 (2.5)	3 (2.2)	9 (2.0)	5 (3.0)
頭痛	0	4 (1.7)	1 (0.7)	5 (1.1)	3 (1.8)

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.4.19.2

2.7.4.5.2.5　初回治療に対するレスポンス（国際共同第 3 相試験［CL-0301］のみ）

国際共同第 3 相試験[CL-0301]において, HSCT 実施後 6 カ月以内に再発した患者（21/168 例），HSCT 未実施で 6 カ月以内に再発した患者（45/168 例），HSCT 実施 6 カ月以降に再発した患者（13/168 例），HSCT 未実施で 6 カ月以降に再発した患者（23/168 例）及び HSCT 未実施の治療抵抗性患者（66/168 例）を対象に，有害事象の発現割合を比較した。カテゴリ間の有害事象全体の発現割合は同程度であり，副作用の発現割合にも顕著な差はみられなかった（HSCT 実施後 6 カ月以内に再発 95.2%［20/21 例］，HSCT 未実施で 6 カ月以内に再発 82.2%［37/45 例］，HSCT 実施 6 カ月以降に再発 84.6%［11/13 例］，HSCT 未実施で 6 カ月以降に再発 87.0%［20/23 例］，HSCT 未実施の治療抵抗性 77.3%［51/66 例］）（5.3.5.3-2 Table 13.11.1.3 及び Table 13.11.2.3）。

2.7.4.5.3 日本人集団における安全性

国際共同第 3 相試験［CL-0301］では，日本で組み入れられた患者（日本人集団）24 例，日本以外で組み入れられた患者（外国人集団）144 例がギルテリチニブ 120 mg を投与された。これらの地理的に異なる患者集団の安全性プロファイルを比較した。

2.7.4.5.3.1 全般的な曝露状況

CL-0301 試験の日本人集団では，平均 1 日投与量の中央値は 120.0 mg/日（81～156 mg/日）で，投与期間の中央値は 77.0 日（24～290 日）であった。投与期間が 28 日以上 84 日未満の患者は 50.0%（12/24 例），84 日以上 168 日未満の患者は 16.7%（4/24 例），168 日以上の患者は 29.2%（7/24 例）であった。投与日数の中央値は 73.5 日（24～282 日），相対用量強度の中央値は 100.0%（60%～123%）であった。増量が行われた患者は 37.5%（9/24 例），減量が行われた患者は 33.3%（8/24 例）であり，1 回以上休薬された患者は 87.5%（21/24 例）であった。

全体的に，治験薬の曝露量は日本人集団と外国人集団で同程度であったが，曝露期間（中央値）（外国人 95.0 日，日本人 77.0 日）や投与日数（中央値）（外国人 91.0 日，日本人 73.5 日）は，外国人集団の方が日本人集団よりやや長かった（表 2.7.4- 45）。

表 2.7.4- 45　　治験薬の曝露（SAF）［CL-0301］

Characteristic Category/Statistic	Study 2215-CL-0301 Gilteritinib 120 mg	
	Japanese (N = 24)	**Non-Japanese (N = 144)**
Duration of Exposure (days)†	**24**	**144**
Mean (SD)	106.8 (76.9)	127.9 (104.1)
Median (min, max)	77.0 (24, 290)	95.0 (4, 476)
Duration of Exposure (days)†, n (%)	**24**	**144**
≤ 5	0	1 (0.7)
≥ 6 to < 28	1 (4.2)	9 (6.3)
≥ 28 to < 84	12 (50.0)	54 (37.5)
≥ 84 to < 168	4 (16.7)	45 (31.3)
≥ 168	7 (29.2)	35 (24.3)
Number of Dosing Days‡	**24**	**144**
Mean (SD)	101.2 (72.3)	122.1 (100.9)
Median (min, max)	73.5 (24, 282)	91.0 (4, 476)
Dosing, n (%)		
Increases	9 (37.5)	41 (28.5)
Decreases	8 (33.3)	32 (22.2)
Interruptions	21 (87.5)	125 (86.8)
Cumulative Dose (mg)	**24**	**144**
Mean (SD)	11996.7 (8433.8)	15366.9 (13188.3)
Median (min, max)	9860.0 (2720, 35000)	11080.0 (480, 57120)
Average Daily Dose (mg/day) §	**24**	**144**
Mean (SD)	120.9 (21.2)	125.4 (25.1)
Median (min, max)	120.0 (81, 156)	120.0 (50, 192)

Characteristic Category/Statistic	Study 2215-CL-0301 Gilteritinib 120 mg	
	Japanese (N = 24)	**Non-Japanese (N = 144)**
Dose Intensity (mg/day) ¶	**24**	**144**
Mean (SD)	116.1 (22.5)	120.4 (26.5)
Median (min, max)	120.0 (72, 148)	120.0 (46, 191)
Relative Dose Intensity (%)††	**24**	**144**
Mean (SD)	96.7 (18.7)	100.3 (22.1)
Median (min, max)	100.0 (60, 123)	100.0 (39, 159)

† Defined as (last date of exposure) – (first dose date) + 1 – (on-study HSCT period for patients who underwent on-study HSCT). For gilteritinib, last date of exposure = last dose date of gilteritinib.

‡ Defined as the number of days with non-zero dosing.

§ Defined as (cumulative dose) / (number of dosing days).

¶ Defined as (cumulative dose/duration of exposure) in the unit of "mg/day" for gilteritinib.

†† Defined as (dose intensity/planned dose intensity) * 100%

Source: Japan-specific Analysis of Safety (5.3.5.3-4) Table 13.2.1.2

2.7.4.5.3.2　人口統計学的特性及びその他の特性

CL-0301 試験の日本人集団では, 年齢の中央値は 60.5 歳であり, 65 歳以上の患者は 45.8%（11/24 例）であった。日本人集団の約半数（54.2%［13/24 例］）は女性であった。ベースラインの ECOG PS は多くの患者でスコア 0 又は 1 であり，スコア 0 の患者は 62.5%（15/24 例），スコア 1 の患者は 25.0%（6/24 例）であった。体重の中央値は 52.4 kg，身長の中央値は 159.5 cm であった。

患者背景及びベースライン値には外国人集団と日本人集団で想定内の違いがみられ，外国人集団では日本人集団よりも，体重の中央値（外国人 75.1 kg，日本人 52.4 kg）及び身長の中央値（外国人 169.5 cm，日本人 159.5 cm）が大きかった（表 2.7.4- 46）。

表 2.7.4- 46　　患者背景及びベースライン値（SAF）［CL-0301］

Characteristic Category/Statistic	Study 2215-CL-0301 Gilteritinib 120 mg Japanese (N = 24)	 Non-Japanese (N =144)
Sex, n (%)		
Male	11 (45.8)	72 (50.0)
Female	13 (54.2)	72 (50.0)
Ethnicity, n (%)		
Not Hispanic or Latino	23 (100.0)	128 (92.1)
Hispanic or Latino	0	8 (5.8)
Unknown	0	3 (2.2)
Missing	1	5
Race, n (%)		
White	0	94 (66.2)
Black or African American	0	12 (8.5)
Asian	24 (100.0)	27 (19.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.7)
Unknown	0	4 (2.8)
Other	0	4 (2.8)
Missing	0	2
Age (years)	**24**	**144**
Mean (SD)	60.3 (17.8)	58.3 (14.4)
Median (min, max)	60.5 (22, 84)	60.0 (20, 84)
Age Group (Years), n (%)		
< 65	13 (54.2)	88 (61.1)
≥ 65	11 (45.8)	56 (38.9)
EudraCT Age Category (Years), n (%)		
≥ 18 to ≤ 64	13 (54.2)	88 (61.1)
≥ 65 to < 85	11 (45.8)	56 (38.9)
≥ 85	0	0
Region, n (%)		
North America	0	86 (59.7)
Europe (Including Turkey and Israel)	0	34 (23.6)
Asia	24 (100.0)	24 (16.7)
Weight (kg)	**24**	**140**
Mean (SD)	53.0 (9.5)	78.6 (21.3)
Median (min, max)	52.4 (40, 74)	75.1 (43, 157)
Height (cm)	**24**	**136**
Mean (SD)	160.0 (8.8)	169.4 (10.4)
Median (min, max)	159.5 (144, 176)	169.5 (140, 193)
Baseline ECOG Performance Status, n (%)		
0	15 (62.5)	38 (26.4)
1	6 (25.0)	80 (55.6)
2	3 (12.5)	25 (17.4)
≥ 3	0	1 (0.7)

Characteristic Category/Statistic	Study 2215-CL-0301 Gilteritinib 120 mg	
	Japanese (N = 24)	Non-Japanese (N =144)
Central FLT3 Mutation Status, n (%)		
FLT3-ITD mutation positive (alone)	22 (91.7)	125 (86.8)
FLT3-TKD mutation positive (alone)	1 (4.2)	12 (8.3)
FLT3-ITD and FLT3-TKD mutation positive	1 (4.2)	4 (2.8)
FLT3 positive (unknown)	0	0
Others (unknown/missing/negative)	0	3 (2.1)
Cytogenetic Risk Status		
Favorable	2 (8.3)	1 (0.7)
Intermediate	14 (58.3)	97 (70.8)
Unfavorable	1 (4.2)	20 (14.6)
Other	7 (29.2)	19 (13.9)
Missing	0	7

Source: Japan-specific Analysis of Safety (5.3.5.3-4) Table 13.3.1.2, Table 13.3.2.2, Table 13.3.3.2

2.7.4.5.3.3　有害事象

CL-0301 試験の日本人集団では，24 例全例が 1 件以上の有害事象を発現し，患者人年当たりの発現率は 85.9（7 患者人年当たり 601 件）であった（表 2.7.4- 47）。副作用が発現した患者は 87.5%（21/24 例）で，NCI-CTCAE Grade 3 以上の有害事象が報告された患者は 91.7%（22/24 例）であった。日本人集団における死亡例は 33.3%（8/24 例），死亡に至った有害事象は 4.2%（1/24 例）であった。死亡に至った副作用は報告されなかった。重篤な有害事象は 54.2%（13/24 例）に，重篤な副作用は 29.2%（7/24 例）にみられた。投与中止に至った有害事象は 8.3%（2/24 例）に，投与中止に至った副作用は 4.2%（1/24 例）にみられた。

CL-0301 試験の日本人患者は 24 例と少なく，外国人との比較には限界があるものの，全般的に有害事象の発現割合は，日本人集団と外国人集団で同程度であった。重篤な有害事象（外国人 77.8%，日本人 54.2%），死亡に至った有害事象（外国人 29.2%，日本人 4.2%），投与中止に至った有害事象（外国人 22.2%，日本人 8.3%）及び死亡（外国人 45.8%，日本人 33.3%）の発現割合は，日本人集団よりも外国人集団で高かったが，曝露量で補正した患者人年当たりの発現率では，両集団で顕著な差はみられなかった（表 2.7.4- 47）。

表 2.7.4- 47　　有害事象の概要（SAF）［CL-0301］

Parameter	Study 2215-CL-0301 Gilteritinib 120 mg			
	Japanese		Non-Japanese	
	N = 24 n (%)	PY = 7 E (E/PY)	N = 144 n (%)	PY = 50 E (E/PY)
TEAE	24 (100.0)	601 (85.9)	143 (99.3)	4620 (92.4)
Drug-related† TEAE	21 (87.5)	210 (30.0)	118 (81.9)	941 (18.8)
Serious TEAE‡	13 (54.2)	38 (5.4)	112 (77.8)	469 (9.4)
Drug-related† serious TEAE‡	7 (29.2)	15 (2.1)	51 (35.4)	96 (1.9)
TEAE leading to death	1 (4.2)	1 (0.1)	42 (29.2)	52 (1.0)
Drug-related† TEAE leading to death	0	0	5 (3.5)	5 (0.1)
TEAE leading to withdrawal of treatment	2 (8.3)	2 (0.3)	32 (22.2)	39 (0.8)
Drug-related† TEAE leading to withdrawal of gilteritinib	1 (4.2)	1 (0.1)	12 (8.3)	14 (0.3)
Grade 3 or higher TEAE§	22 (91.7)	161 (23.0)	134 (93.1)	1323 (26.5)
Grade 3 or higher drug-related TEAE	18 (75.0)	75 (10.7)	81 (56.3)	300 (6.0)
TEAE during HSCT Period	4 (16.7)	22 (3.1)	14 (9.7)	180 (3.6)
Serious TEAE during HSCT Period	1 (4.2)	1 (0.1)	2 (1.4)	5 (0.1)
Death¶	8 (33.3)	8 (1.1)	66 (45.8)	66 (1.3)

PY: patient year; TEAE: treatment-emergent adverse event.

† Possible or probable, as assessed by the investigator, or records where relationship is missing.

‡ Includes SAEs upgraded by the sponsor based on review of the Sponsor's list of Always Serious terms, if any update was done.

§ A missing NCI-CTCAE Grade is considered the maximum NCI-CTCAE Grade.

¶ All reported deaths after the first dose of study drug administration.

Source: Japan-specific Analysis of Safety (5.3.5.3-4) Table 13.4.1.2, Table 13.4.2.2

2.7.4.5.3.3.1　有害事象の解析

有害事象

CL-0301 試験の日本人集団において，最も多くみられた有害事象は AST 増加及び発熱性好中球減少症（それぞれ 45.8%［11/24 例］）で，次いで ALT 増加（41.7%［10/24 例），便秘及び悪心（それぞれ 37.5%［9/24 例］）並びに血中乳酸脱水素酵素増加（33.3%［8/24 例］）であった。外国人集団より日本人集団で発現割合が 10%以上高かった事象は，AST 増加（日本人 45.8%，外国人 33.3%），血中乳酸脱水素酵素増加（日本人 33.3%，外国人 4.2%），血中 CK 増加（日本人 25.0%，外国人 6.9%），白血球数減少（日本人 25.0%，外国人 11.1%），倦怠感（日本人 20.8%，外国人 2.8%），肝機能異常（日本人 12.5%，外国人 0%）及びしゃっくり（日本人 12.5%，外国人 2.1%）であった（表 2.7.4-48）。

Grade 3 以上の有害事象

CL-0301 試験の日本人集団において，最も多くみられた Grade 3 以上の有害事象は発熱性好中球減少症（45.8%［11/24 例］）で，次いで血小板数減少及び白血球数減少（それぞれ 25.0%［6/24 例］）であった。外国人集団よりも日本人集団で発現割合が 10%以上高かった事象は，白血球数減少（日

本人 25.0%，外国人 11.1%）及び血中乳酸脱水素酵素増加（日本人 12.5%，外国人 1.4%）であった（表 2.7.4- 48）。

表 2.7.4- 48　　いずれかの集団で 10%以上にみられた有害事象の発現例数及び発現割合（SAF）［CL-0301］

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語, n (%)	**Study 2215-CL-0301 Gilteritinib 120 mg**			
	Japanese (N = 24)		**Non-Japanese (N = 144)**	
	All Grade	**≥ Grade 3**	**All Grade**	**≥ Grade 3**
Overall	**24 (100.0)**	**22 (91.7)**	**143 (99.3)**	**134 (93.1)**
血液およびリンパ系障害	17 (70.8)	13 (54.2)	106 (73.6)	99 (68.8)
発熱性好中球減少症	11 (45.8)	11 (45.8)	71 (49.3)	71 (49.3)
貧血	6 (25.0)	5 (20.8)	63 (43.8)	53 (36.8)
好中球減少症	3 (12.5)	3 (12.5)	13 (9.0)	13 (9.0)
血小板減少症	3 (12.5)	2 (8.3)	34 (23.6)	29 (20.1)
胃腸障害	18 (75.0)	5 (20.8)	108 (75.0)	20 (13.9)
便秘	9 (37.5)	1 (4.2)	40 (27.8)	1 (0.7)
悪心	9 (37.5)	0	45 (31.3)	3 (2.1)
下痢	5 (20.8)	0	48 (33.3)	3 (2.1)
口内炎	5 (20.8)	1 (4.2)	19 (13.2)	3 (2.1)
嘔吐	3 (12.5)	0	35 (24.3)	1 (0.7)
口内乾燥	3 (12.5)	0	8 (5.6)	0
腹痛	1 (4.2)	0	24 (16.7)	3 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (66.7)	2 (8.3)	112 (77.8)	22 (15.3)
発熱	6 (25.0)	0	52 (36.1)	5 (3.5)
倦怠感	5 (20.8)	0	4 (2.8)	0
末梢性浮腫	3 (12.5)	1 (4.2)	32 (22.2)	0
疲労	1 (4.2)	0	48 (33.3)	3 (2.1)
無力症	0	0	21 (14.6)	4 (2.8)
悪寒	0	0	18 (12.5)	0
疼痛	0	0	15 (10.4)	3 (2.1)
肝胆道系障害	5 (20.8)	4 (16.7)	14 (9.7)	5 (3.5)
肝機能異常	3 (12.5)	1 (4.2)	0	0
感染症および寄生虫症	13 (54.2)	8 (33.3)	113 (78.5)	69 (47.9)
肺炎	4 (16.7)	2 (8.3)	23 (16.0)	13 (9.0)
肺感染	0	0	16 (11.1)	14 (9.7)
傷害、中毒および処置合併症	10 (41.7)	0	41 (28.5)	5 (3.5)
アレルギー性輸血反応	3 (12.5)	0	4 (2.8)	0
輸血反応	3 (12.5)	0	5 (3.5)	0
臨床検査	18 (75.0)	14 (58.3)	107 (74.3)	66 (45.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	8 (33.3)	3 (12.5)	6 (4.2)	2 (1.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (25.0)	2 (8.3)	10 (6.9)	4 (2.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (45.8)	4 (16.7)	48 (33.3)	21 (14.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (41.7)	4 (16.7)	54 (37.5)	18 (12.5)

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語, n (%)	Study 2215-CL-0301 Gilteritinib 120 mg			
	Japanese (N = 24)		Non-Japanese (N = 144)	
	All Grade	≥ Grade 3	All Grade	≥ Grade 3
血小板数減少	7 (29.2)	6 (25.0)	33 (22.9)	31 (21.5)
白血球数減少	6 (25.0)	6 (25.0)	16 (11.1)	16 (11.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (20.8)	1 (4.2)	35 (24.3)	4 (2.8)
好中球数減少	5 (20.8)	5 (20.8)	23 (16.0)	23 (16.0)
血中クレアチニン増加	0	0	21 (14.6)	3 (2.1)
代謝および栄養障害	13 (54.2)	6 (25.0)	95 (66.0)	49 (34.0)
低カリウム血症	7 (29.2)	3 (12.5)	38 (26.4)	17 (11.8)
食欲減退	4 (16.7)	2 (8.3)	21 (14.6)	3 (2.1)
高血糖	4 (16.7)	2 (8.3)	16 (11.1)	9 (6.3)
高尿酸血症	3 (12.5)	1 (4.2)	9 (6.3)	1 (0.7)
低カルシウム血症	3 (12.5)	0	27 (18.8)	8 (5.6)
低マグネシウム血症	2 (8.3)	0	24 (16.7)	0
低アルブミン血症	2 (8.3)	0	20 (13.9)	2 (1.4)
低リン酸血症	1 (4.2)	0	23 (16.0)	12 (8.3)
低ナトリウム血症	1 (4.2)	0	21 (14.6)	11 (7.6)
筋骨格系および結合組織障害	8 (33.3)	0	80 (55.6)	10 (6.9)
関節痛	3 (12.5)	0	16 (11.1)	3 (2.1)
背部痛	3 (12.5)	0	15 (10.4)	1 (0.7)
筋肉痛	2 (8.3)	0	21 (14.6)	1 (0.7)
四肢痛	1 (4.2)	0	22 (15.3)	2 (1.4)
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）	5 (20.8)	4 (16.7)	31 (21.5)	26 (18.1)
急性骨髄性白血病	4 (16.7)	4 (16.7)	20 (13.9)	20 (13.9)
神経系障害	11 (45.8)	2 (8.3)	83 (57.6)	20 (13.9)
頭痛	4 (16.7)	1 (4.2)	38 (26.4)	2 (1.4)
味覚異常	3 (12.5)	0	15 (10.4)	0
浮動性めまい	2 (8.3)	0	25 (17.4)	1 (0.7)
錯感覚	1 (4.2)	0	16 (11.1)	0
精神障害	6 (25.0)	1 (4.2)	41 (28.5)	5 (3.5)
不眠症	2 (8.3)	0	25 (17.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (37.5)	0	101 (70.1)	30 (20.8)
咳嗽	3 (12.5)	0	45 (31.3)	1 (0.7)
しゃっくり	3 (12.5)	0	3 (2.1)	0
呼吸困難	0	0	39 (27.1)	7 (4.9)
鼻出血	2 (8.3)	0	24 (16.7)	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	16 (66.7)	1 (4.2)	68 (47.2)	10 (6.9)
発疹	4 (16.7)	0	14 (9.7)	0
蕁麻疹	3 (12.5)	0	4 (2.8)	3 (2.1)
そう痒症	2 (8.3)	0	16 (11.1)	0
血管障害	5 (20.8)	1 (4.2)	60 (41.7)	31 (21.5)
低血圧	1 (4.2)	0	31 (21.5)	15 (10.4)

Source: Japan-specific Analysis of Safety (5.3.5.3-4) Table 13.4.3.2, Table 13.4.17.2

副作用

CL-0301 試験の日本人集団において，最も多くみられた副作用は ALT 増加，AST 増加及び発熱性好中球減少症（それぞれ 33.3%［8/24 例］）で，次いで血小板数減少（29.2%［7/24 例］），悪心及び白血球数減少（それぞれ 25.0%［6/24 例］）であった。外国人集団よりも日本人集団で発現割合が 10%以上高かった事象は，発熱性好中球減少症（日本人 33.3%，外国人 12.5%），AST 増加（日本人 33.3%，外国人 22.9%），血小板数減少（日本人 29.2%，外国人 9.7%），悪心（日本人 25.0%，外国人 11.1%），白血球数減少（日本人 25.0%，外国人 9.0%），血中 CK 増加（日本人 20.8%，外国人 6.9%），好中球数減少（日本人 20.8%，外国人 8.3%），血中乳酸脱水素酵素増加（日本人 16.7%，外国人 2.1%）及び倦怠感（日本人 16.7%，外国人 0.7%）であった（表 2.7.4- 49）。

表 2.7.4- 49　　いずれかの集団で 10%以上にみられた副作用の発現例数及び発現割合（SAF）［CL-0301］

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語, n (%)	**Study 2215-CL-0301 Gilteritinib 120 mg**			
	Japanese (N = 24)		**Non-Japanese (N = 144)**	
	All	**≥ Grade 3**	**All**	**≥ Grade 3**
Overall	**21 (87.5)**	**18 (75.0)**	**118 (81.9)**	**81 (56.3)**
血液およびリンパ系障害	11 (45.8)	10 (41.7)	52 (36.1)	47 (32.6)
発熱性好中球減少症	8 (33.3)	8 (33.3)	18 (12.5)	18 (12.5)
貧血	5 (20.8)	4 (16.7)	25 (17.4)	22 (15.3)
好中球減少症	3 (12.5)	3 (12.5)	7 (4.9)	7 (4.9)
血小板減少症	2 (8.3)	2 (8.3)	22 (15.3)	18 (12.5)
胃腸障害	10 (41.7)	0	40 (27.8)	3 (2.1)
便秘	3 (12.5)	0	10 (6.9)	0
悪心	6 (25.0)	0	16 (11.1)	0
下痢	4 (16.7)	0	14 (9.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (33.3)	0	31 (21.5)	2 (1.4)
発熱	3 (12.5)	0	7 (4.9)	1 (0.7)
倦怠感	4 (16.7)	0	1 (0.7)	0
疲労	1 (4.2)	0	15 (10.4)	0
臨床検査	15 (62.5)	11 (45.8)	73 (50.7)	40 (27.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (16.7)	1 (4.2)	3 (2.1)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (20.8)	1 (4.2)	10 (6.9)	4 (2.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (33.3)	2 (8.3)	33 (22.9)	10 (6.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (33.3)	3 (12.5)	38 (26.4)	8 (5.6)
血小板数減少	7 (29.2)	6 (25.0)	14 (9.7)	14 (9.7)
白血球数減少	6 (25.0)	6 (25.0)	13 (9.0)	12 (8.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (8.3)	0	20 (13.9)	1 (0.7)
好中球数減少	5 (20.8)	5 (20.8)	12 (8.3)	11 (7.6)

Source: Japan-specific Analysis of Safety (5.3.5.3-4) Table 13.4.4.2, Table 13.4.21.2

2.7.4.5.3.3.2 死亡

CL-0301 試験において，死亡に至った有害事象は，日本人集団で 1 例（4.2%），外国人集団で 42 例（29.2%）に報告された。日本人集団でみられた死亡に至った有害事象は AML のみであった（表 2.7.4- 50）。

表 2.7.4- 50　日本人集団で 1 例以上にみられた死亡に至った有害事象の発現例数及び発現割合（SAF）［CL-0301］

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語, n (%)	**Study 2215-CL-0301 Gilteritinib 120 mg**	
	Japanese (N = 24)	**Non-Japanese (N = 144)**
Overall	**1 (4.2)**	**42 (29.2)**
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (4.2)	18 (12.5)
急性骨髄性白血病	1 (4.2)	17 (11.8)

Source: Japan-specific Analysis of Safety (5.3.5.3-4) Table 13.4.11.2

2.7.4.5.3.3.3 重篤な有害事象

CL-0301 試験の日本人集団において，最も多くみられた重篤な有害事象は，AML（16.7%［4/24 例］）であった。外国人集団よりも日本人集団で 5%以上発現割合が高かった事象はなかった（表 2.7.4- 51）。

表 2.7.4- 51　　日本人集団で 1 例以上にみられた重篤な有害事象の発現例数及び発現割合（SAF）［CL-0301］

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語, n (%)	**Study 2215-CL-0301 Gilteritinib 120 mg**	
	Japanese (N = 24)	**Non-Japanese (N = 144)**
Overall	**13 (54.2)**	**112 (77.8)**
血液およびリンパ系障害	4 (16.7)	59 (41.0)
発熱性好中球減少症	3 (12.5)	50 (34.7)
播種性血管内凝固	1 (4.2)	1 (0.7)
好中球減少症	1 (4.2)	0
心臓障害	2 (8.3)	17 (11.8)
心不全	1 (4.2)	2 (1.4)
うっ血性心不全	1 (4.2)	1 (0.7)
胃腸障害	2 (8.3)	18 (12.5)
大腸炎	1 (4.2)	1 (0.7)
膵炎	1 (4.2)	1 (0.7)
肝胆道系障害	2 (8.3)	1 (0.7)
胆嚢炎	1 (4.2)	1 (0.7)
肝機能異常	1 (4.2)	0
感染症および寄生虫症	5 (20.8)	61 (42.4)
肺炎	3 (12.5)	12 (8.3)
敗血症	2 (8.3)	6 (4.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.2)	9 (6.3)
くも膜下出血	1 (4.2)	0
臨床検査	1 (4.2)	17 (11.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.2)	7 (4.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.2)	5 (3.5)
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）	4 (16.7)	25 (17.4)
急性骨髄性白血病	4 (16.7)	20 (13.9)
神経系障害	1 (4.2)	17 (11.8)
片麻痺	1 (4.2)	0

Source: Japan-specific Analysis of Safety (5.3.5.3-4) Table 13.4.7.2

2.7.4.5.3.3.4　その他の重要な有害事象

CL-0301 試験の日本人集団において，最も多くみられた投与中止に至った有害事象は，胆嚢炎及び AML（それぞれ 4.2%［1/24 例］）であった（表 2.7.4- 52）。

表 2.7.4- 52　日本人集団で 1 例以上にみられた投与中止に至った有害事象の発現例数及び発現割合（SAF）［CL-0301］

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語, n (%)	**Study 2215-CL-0301 Gilteritinib 120 mg**	
	Japanese (N = 24)	**Non-Japanese (N = 144)**
Overall	**2 (8.3)**	**32 (22.2)**
肝胆道系障害	1 (4.2)	0
胆嚢炎	1 (4.2)	0
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 (4.2)	9 (6.3)
急性骨髄性白血病	1 (4.2)	7 (4.9)

Source: Japan-specific Analysis of Safety (5.3.5.3-4) Table 13.4.9.2

2.7.4.5.3.3.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

CL-0301 試験の日本人集団では，注目すべき有害事象のうち，肝トランスアミナーゼ上昇関連の有害事象（58.3%［14/24 例］），CK 増加（≥ Grade 3）及びミオパチー関連の有害事象（25.0%［6/24 例］），QT 間隔延長による不整脈関連の有害事象（8.3%［2/24 例］），心不全関連の有害事象（8.3%［2/24 例］）及び PRES 関連の有害事象（8.3%［2/24 例］）が認められた。肝トランスアミナーゼ上昇関連の有害事象及び PRES 関連の有害事象は，外国人集団よりも日本人集団で 5%以上発現割合が高かった（表 2.7.4- 53）。

表 2.7.4- 53　　日本人集団で 1 例以上に発現した注目すべき有害事象の概要（SAF）[CL-0301]

MedDRA/J V19.1 カテゴリ 基本語, n (%)	**Study 2215-CL-0301 Gilteritinib 120 mg**	
	Japanese (N = 24)	**Non-Japanese (N = 144)**
Overall	**17 (70.8)**	**100 (69.4)**
肝トランスアミナーゼ上昇関連の有害事象	14 (58.3)	66 (45.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (45.8)	48 (33.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (41.7)	54 (37.5)
肝機能異常	3 (12.5)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (8.3)	4 (2.8)
腹水	1 (4.2)	2 (1.4)
肝臓うっ血	1 (4.2)	0
高アンモニア血症	1 (4.2)	0
クレアチンホスホキナーゼ増加（≥ Grade 3）及びミオパチー関連の有害事象	6 (25.0)	35 (24.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加（≥ Grade 3）	2 (8.3)	4 (2.8)
筋力低下	2 (8.3)	13 (9.0)
筋肉痛	2 (8.3)	21 (14.6)
QT 間隔延長による不整脈関連の有害事象	2 (8.3)	18 (12.5)
心電図 QT 延長	1 (4.2)	9 (6.3)
心室性頻脈	1 (4.2)	1 (0.7)
心不全関連の有害事象	2 (8.3)	15 (10.4)
心不全	1 (4.2)	3 (2.1)
うっ血性心不全	1 (4.2)	1 (0.7)
肝臓うっ血	1 (4.2)	0
PRES 関連の有害事象	2 (8.3)	3 (2.1)
譫妄	2 (8.3)	1 (0.7)

Source: Japan-specific Analysis of Safety (5.3.5.3-4) Table 13.4.22.2

2.7.4.5.3.4　臨床検査値の評価

NCI-CTCAE Grade 3 及び 4 の臨床検査パラメータの概要

CL-0301 試験の日本人集団において，最も多くみられた Grade 3 又は 4 の臨床検査異常は，ALT 増加，AST 増加，高血糖及び低リン酸血症（それぞれ 16.7%［4/24 例］）であった。外国人集団よりも日本人集団で発現割合が 5%以上高かった検査値異常は，ALT 増加，高血糖及び低リン酸血症（それぞれ日本人 16.7%，外国人 9.7%），AST 増加（日本人 16.7%，外国人 7.6%），CK 増加（日本人 12.5%，外国人 2.8%），低カリウム血症（日本人 12.5%，外国人 6.3%）及び高マグネシウム血症（日本人 8.3%，外国人 2.1%）であった（表 2.7.4- 54）。

表 2.7.4- 54　　NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 の臨床検査値の概要（SAF）［CL-0301］

NCI-CTCAE (v4.03) Parameter Term	Study 2215-CL-0301 Gilteritinib 120 mg	
	Japanese (N = 24)	Non-Japanese (N = 144)
Biochemistry, n (%)		
Alanine aminotransferase increased	4 (16.7)	14 (9.7)
Aspartate aminotransferase increased	4 (16.7)	11 (7.6)
Hyperglycemia	4 (16.7)	14 (9.7)
Hypophosphatemia	4 (16.7)	14 (9.7)
Creatine kinase increased	3 (12.5)	4 (2.8)
Hypokalemia	3 (12.5)	9 (6.3)
Hypermagnesemia	2 (8.3)	3 (2.1)
Hyponatremia	2 (8.3)	18 (12.5)
Creatinine increased	1 (4.2)	4 (2.8)
Hypoalbuminemia, Albumin	1 (4.2)	4 (2.8)
Hypocalcemia	1 (4.2)	8 (5.6)

For each patients, the worst CTCAE grade among all postbaseline measurements for a lab parameter was used.
Source: Japan-specific Analysis of Safety (5.3.5.3-4)　Table 13.6.5.1.2

肝機能検査値異常

CL-0301 試験の日本人集団において，ULN の 3 倍を超える ALT 又は AST 増加は 29.2%（7/24 例）に，ULN の 5 倍を超える ALT 又は AST 増加は 16.7%（4/24 例）に，ULN の 2 倍を超える総ビリルビン増加は 8.3%（2/24 例）にみられた。ULN の 3 倍を超える AST 増加は，外国人集団よりも日本人集団で 10%以上発現割合が高かった（日本人 25.0%，外国人 14.7%）。

日本人集団では，患者 1 例（4.2%）に ULN の 10 倍を超える AST 増加が発現したものの，ULN の 10 倍を超える ALT 増加がみられた患者はいなかった。また，ULN の 20 倍を超える ALT 又は AST 増加がみられた患者はいなかった。同一のサンプルで，ULN の 2 倍を超える総ビリルビン増加を伴う ULN の 3 倍を超える ALT 及び／又は AST 増加は，日本人集団では 1 例（4.2%）に報告された（表 2.7.4- 55）。

表 2.7.4- 55　　肝機能検査値異常の発現状況（SAF）［CL-0301］

Parameter, n (%)	Criteria	Study 2215-CL-0301 Gilteritinib 120 mg	
		Japanese (N = 24)	Non-Japanese (N = 144)
Number of Patients†		**24**	**143**
ALT	> 3 x ULN	6 (25.0)	32 (22.4)
	> 5 x ULN	4 (16.7)	14 (9.8)
	> 10 x ULN	0	3 (2.1)
	> 20 x ULN	0	1 (0.7)
AST	> 3 x ULN	6 (25.0)	21 (14.7)
	> 5 x ULN	4 (16.7)	11 (7.7)
	> 10 x ULN	1 (4.2)	5 (3.5)
	> 20 x ULN	0	1 (0.7)
ALT or AST	> 3 x ULN	7 (29.2)	35 (24.5)
Total Bilirubin	> 2 x ULN	2 (8.3)	8 (5.6)
Alkaline Phosphatase	> 1.5 x ULN	6 (25.0)	39 (27.3)
ALT and/or AST AND Total Bilirubin‡	ALT and/or AST > 3 x ULN AND Total Bilirubin > 2 x ULN	1 (4.2)	3 (2.1)

Maximum value on treatment is presented for each liver enzymes and total bilirubin.

† The denominator was the number of patients who had at least one non-missing value postbaseline.

‡ Combination of values measured within the same sample.

Source: Japan-specific Analysis of Safety (5.3.5.3-4) Table 13.6.4.1.2

2.7.4.5.3.5　バイタルサイン及び心電図

2.7.4.5.3.5.1　バイタルサイン

CL-0301 試験の日本人集団では，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体重及び体温に顕著な変化はみられなかったものの，データカットオフ（2017 年 8 月 4 日）時点では評価可能な患者数が少なかったため，評価は困難であった（5.3.5.3-4 Table 13.7.1.2）。また，日本人集団において，収縮期血圧, 拡張期血圧及び脈拍に, 臨床的に重要と考えられる異常値は認められなかった（5.3.5.3-4 Table 13.7.2.2）。

2.7.4.5.3.5.2　心電図（QTcF 間隔評価）

CL-0301 試験の日本人集団では，ほとんどの患者でベースラインの QTcF 間隔は 450 msec 以下であり，ベースラインの QTcF 間隔が 480 msec 超の患者はいなかった。ベースライン後の QTcF 間隔の最大値が 450 msec 超 480 msec 以下の患者は 33.3%（8/24 例），480 msec 超 500 msec 以下の患者は 4.2%（1/24 例）であり，500 msec 超の患者はいなかった。80%以上の患者でベースラインからの QTcF 間隔の最大変化量は 30 msec 以下であり, 30 msec 超 60 msec 以下の患者は 8.3%（2/24 例），60 msec 超の患者は 8.3%（2/24 例）であった。

日本人集団及び外国人集団でベースライン後の QTcF 間隔の変化は類似していたものの, 450 msec を超える QTcF 間隔がみられた患者の割合は外国人集団よりも日本人集団の方が高かった（表 2.7.4- 56）。

表 2.7.4- 56　　QTcF 間隔の推移（SAF）［CL-0301］

Time	Mean Value (msec)	Study 2215-CL-0301 Gilteritinib 120 mg	
		Japanese (N = 24)	Non-Japanese (N = 144)
Baseline, n (%)	n	24	144
	≤ 450	23 (95.8)	141 (97.9)
	> 450 - ≤ 480	1 (4.2)	2 (1.4)
	> 480 - ≤ 500	0	1 (0.7)
	> 500	0	0
Maximum Postbaseline Value, n (%)	n	24	143
	≤ 450	15 (62.5)	104 (72.7)
	> 450 - ≤ 480	8 (33.3)	33 (23.1)
	> 480 - ≤ 500	1 (4.2)	5 (3.5)
	> 500	0	1 (0.7)
Change from Baseline Maximum Postbaseline Value n (%)	n	24	143
	< 0	2 (8.3)	17 (11.9)
	≥ 0 - ≤ 30	18 (75.0)	89 (62.2)
	> 30 - ≤ 60	2 (8.3)	31 (21.7)
	> 60	2 (8.3)	6 (4.2)

Source: Japan-specific Analysis of Safety (5.3.5.3-4) Table 13.8.5.2, Table 13.8.7.2

2.7.4.5.3.5.3　その他の安全性評価項目

CL-0301 試験で実施した眼科検査（視力検査及び検眼鏡検査，細隙灯生体顕微鏡検査，視野検査及び光干渉断層撮影）において，日本人集団に臨床的に問題となる眼科的変化は認められなかった（5.3.5.3-4 Table 13.10.2.2）。

CL-0301 試験における器官別大分類（SOC）「眼障害」に分類された有害事象は，日本人集団では 7/24 例（29.2%），外国人集団では 55/144 例（38.2%）にみられ，副作用は，日本人集団で 3/24 例（12.5%），外国人集団で 15/144 例（10.4%）で報告された。日本人集団において，Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象はみられなかった（5.3.5.3-4 Table 13.4.3.2，Table 13.4.4.2，Table 13.4.7.2 及び Table 13.4.17.2）。

2.7.4.5.4 薬物相互作用

治験薬の投与開始から最終投与時までに使用した薬剤を併用薬として集計した。

薬物相互作用試験［CL-0108］において，強力な CYP3A4 阻害薬と併用することにより，ギルテリチニブの全身曝露が有意に増加する可能性が示された。また，非臨床試験において，ギルテリチニブは $5HT_1$ 受容体（非選択的，ラット）及びアデノシン A_1 受容体（ラット）に対する放射性リガンドの特異的結合を 50%以上阻害することが示された。これらの結果を受けて，有害事象全体及び比較的よくみられた（ギルテリチニブ群全体の 20%以上に発現した）有害事象について，強力な CYP3A4 阻害剤，$5HT_1$ 受容体作動薬又はアデノシン A_1 受容体作動薬との併用有無別の発現状況を検討した。

2.7.4.5.4.1 強力な CYP3A4 阻害薬の併用投与

強力な CYP3A4 阻害薬を併用しなかった患者（245/444 例）及び CYP3A4 阻害薬を併用した患者（199/444 例）を対象に，有害事象の発現割合を比較した。ギルテリチニブ群全体及びギルテリチニブ 120 mg 群ともに，カテゴリ間の有害事象全体の発現割合は同程度であった。また，副作用の発現割合にも顕著な差はみられなかった（ギルテリチニブ 120 mg 群 : 併用なし 81.8%［112/137 例］，併用あり 82.7%［86/104 例］）。

ギルテリチニブ 120 mg 群では，発熱性好中球減少症及び下痢を除き，よくみられた有害事象の発現割合は，強力な CYP3A4 阻害薬の併用の有無によらずおおむね類似していた。発熱性好中球減少症及び下痢は，強力な CYP3A4 阻害薬を併用しなかった患者よりも併用した患者で発現割合が 10%以上高かった（表 2.7.4- 57）。これらの事象は，副作用の発現割合には顕著な差はみられなかった（5.3.5.3-2 Table 13.11.2.2.12）。

表 2.7.4- 57　患者全体の 20%以上にみられた有害事象の強力な CYP3A4 阻害薬の併用有無別発現例数及び発現割合（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

MedDRA/J V19.1 基本語, n (%)		**Gilteritinib**				
		< 120 mg (N = 66)	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL -0301 (N = 168)**
Overall	Subgroup N	36	137	72	245	101
	CYP3A4 Inhibitor - No	36 (100.0)	135 (98.5)	72 (100.0)	243 (99.2)	100 (99.0)
	Subgroup N	30	104	65	199	67
	CYP3A4 Inhibitor - Yes	29 (96.7)	103 (99.0)	65 (100.0)	197 (99.0)	67 (100.0)
発熱性好中球減少症	CYP3A4 Inhibitor - No	7 (19.4)	54 (39.4)	18 (25.0)	79 (32.2)	44 (43.6)
	CYP3A4 Inhibitor - Yes	14 (46.7)	53 (51.0)	41 (63.1)	108 (54.3)	38 (56.7)
貧血	CYP3A4 Inhibitor - No	7 (19.4)	52 (38.0)	24 (33.3)	83 (33.9)	40 (39.6)
	CYP3A4 Inhibitor - Yes	10 (33.3)	43 (41.3)	23 (35.4)	76 (38.2)	29 (43.3)

MedDRA/J V19.1 基本語, n (%)		Gilteritinib				
		< 120 mg (N = 66)	**120 mg (N = 241)**	**> 120 mg (N = 137)**	**Total (N = 444)**	**2215-CL -0301 (N = 168)**
下痢	CYP3A4 Inhibitor - No	4 (11.1)	39 (28.5)	33 (45.8)	76 (31.0)	28 (27.7)
	CYP3A4 Inhibitor - Yes	7 (23.3)	45 (43.3)	28 (43.1)	80 (40.2)	25 (37.3)
疲労	CYP3A4 Inhibitor - No	8 (22.2)	39 (28.5)	18 (25.0)	65 (26.5)	28 (27.7)
	CYP3A4 Inhibitor - Yes	11 (36.7)	37 (35.6)	23 (35.4)	71 (35.7)	21 (31.3)
発熱	CYP3A4 Inhibitor - No	4 (11.1)	42 (30.7)	21 (29.2)	67 (27.3)	31 (30.7)
	CYP3A4 Inhibitor - Yes	4 (13.3)	42 (40.4)	20 (30.8)	66 (33.2)	27 (40.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	CYP3A4 Inhibitor - No	2 (5.6)	40 (29.2)	20 (27.8)	62 (25.3)	32 (31.7)
	CYP3A4 Inhibitor - Yes	4 (13.3)	40 (38.5)	23 (35.4)	67 (33.7)	27 (40.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	CYP3A4 Inhibitor - No	4 (11.1)	43 (31.4)	13 (18.1)	60 (24.5)	36 (35.6)
	CYP3A4 Inhibitor - Yes	2 (6.7)	38 (36.5)	18 (27.7)	58 (29.1)	28 (41.8)
悪心	CYP3A4 Inhibitor - No	6 (16.7)	35 (25.5)	13 (18.1)	54 (22.0)	29 (28.7)
	CYP3A4 Inhibitor - Yes	7 (23.3)	34 (32.7)	21 (32.3)	62 (31.2)	25 (37.3)
便秘	CYP3A4 Inhibitor - No	10 (27.8)	33 (24.1)	16 (22.2)	59 (24.1)	26 (25.7)
	CYP3A4 Inhibitor - Yes	2 (6.7)	30 (28.8)	21 (32.3)	53 (26.6)	23 (34.3)
咳嗽	CYP3A4 Inhibitor - No	6 (16.7)	36 (26.3)	16 (22.2)	58 (23.7)	28 (27.7)
	CYP3A4 Inhibitor - Yes	6 (20.0)	30 (28.8)	16 (24.6)	52 (26.1)	20 (29.9)
呼吸困難	CYP3A4 Inhibitor - No	7 (19.4)	34 (24.8)	15 (20.8)	56 (22.9)	26 (25.7)
	CYP3A4 Inhibitor - Yes	7 (23.3)	24 (23.1)	17 (26.2)	48 (24.1)	13 (19.4)
末梢性浮腫	CYP3A4 Inhibitor - No	8 (22.2)	26 (19.0)	16 (22.2)	50 (20.4)	17 (16.8)
	CYP3A4 Inhibitor - Yes	4 (13.3)	27 (26.0)	19 (29.2)	50 (25.1)	18 (26.9)
低カリウム血症	CYP3A4 Inhibitor - No	3 (8.3)	26 (19.0)	9 (12.5)	38 (15.5)	23 (22.8)
	CYP3A4 Inhibitor - Yes	8 (26.7)	30 (28.8)	19 (29.2)	57 (28.6)	22 (32.8)

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.11.1.2.12

2.7.4.5.4.2　セロトニン $5HT_1$ 受容体作動薬の併用投与

$5HT_1$ 受容体作動薬を併用しなかった患者（430/444 例）及び $5HT_1$ 受容体作動薬を併用した患者（14/444 例）を対象に，有害事象の発現割合を比較した。$5HT_1$ 受容体作動薬を併用した患者数が少なく比較は困難であったものの，ギルテリチニブ群全体及びギルテリチニブ 120 mg 群ともに，カテゴリ間の有害事象全体の発現割合は同程度であった。また，副作用の発現割合にも顕著な差はみられなかった（ギルテリチニブ 120 mg 群：併用なし 82.3%［190/231 例］，併用あり 80.0%［8/10 例］）（5.3.5.3-2 Table 13.11.1.2.17 及び Table 13.11.2.2.17）。

2.7.4.5.4.3　アデノシン A_1 受容体作動薬の併用投与

アデノシン A_1 受容体作動薬を併用しなかった患者（397/444 例）及びアデノシン A_1 受容体作動薬を併用した患者（47/444 例）を対象に，有害事象の発現割合を比較した。アデノシン A_1 受容体作動薬を併用した患者数が少なく比較は困難であったものの，ギルテリチニブ群全体及びギルテリチニブ 120 mg 群ともに，カテゴリ間の有害事象全体の発現割合は同程度であった。また，副作用の発現割合にも顕著な差はみられなかった（ギルテリチニブ 120 mg 群：併用なし 82.8%［178/215 例］，併用あり 76.9%［20/26 例］）（5.3.5.3-2 Table 13.11.1.2.16 及び Table 13.11.2.2.16）。

2.7.4.5.5　妊娠及び授乳時の使用

ギルテリチニブの臨床試験において妊娠が報告された患者はおらず，妊娠時及び授乳時の使用に関する情報は得られていない。

2.7.4.5.6　過量投与

外国人患者では，海外第 1/2 相試験［CL-0101］においてギルテリチニブ 450 mg/日までの投与経験がある。本試験では，450 mg/日を投与された患者 2/3 例（66.7%）に用量制限毒性（DLT）（Grade 3 の下痢 1 例，Grade 3 の AST 増加 1 例）が認められ，最大耐用量（MTD）は 300 mg/日とされた。一方，日本人患者では，国内第 1 相試験［CL-0102］においてギルテリチニブ 300 mg/日までの投与経験がある。本試験では，300 mg/日を投与された患者 2/2 例（100.0%）に DLT（Grade 2 及び 3 の血中乳酸脱水素酵素増加並びに失神を発現した患者 1 例，Grade 3 のアミラーゼ増加及び Grade 3 の血中 CK 増加を発現した患者 1 例）が認められ，MTD は 200 mg/日とされた。

ギルテリチニブの日本人 R/R AML 患者における推定消失半減期は 84～126 時間であり，過量投与が生じた患者の治療に際しては，この点を考慮する必要がある。また，有害事象の発現に注意して患者を観察すべきである。

2.7.4.5.7 薬物乱用

これまでに得られた臨床データでは，評価した全患者においてギルテリチニブ乱用のリスクを示唆する有害事象の報告はなかった。したがって，ギルテリチニブの乱用が生じる可能性は低いと考える。

2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象

非臨床及び臨床試験のいずれにおいても，ギルテリチニブが離脱症状及び反跳現象を示す傾向はみられなかった。また，評価した全患者において，薬剤離脱症候群及び離脱症候群が有害事象として報告された患者はいなかった。

2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転能及び機械操作能に及ぼす影響に関する試験は実施していない。非臨床又は臨床試験において，ギルテリチニブが自動車運転能又は機械操作能に影響を及ぼす，あるいは精神機能を障害する明らかな傾向はみられなかった。

ギルテリチニブ 120 mg 群で認められた自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性のある有害事象を表 2.7.4- 58 に示す。最も多く認められた有害事象は浮動性めまいで（18.3%［44/241 例］），次いで霧視（6.6%［16/241 例］），失神（4.1%［10/241 例］）であった。副作用とされた事象は，浮動性めまい（5.0%［12/241 例］），霧視（2.5%［6/241 例］），痙攣発作（0.8%［2/241 例］）及び失神（0.4%［1/241 例］）であり，Grade 3 以上の事象は失神（3.3%［8/241 例］），意識レベルの低下（1.2%［3/241 例］），浮動性めまい及び痙攣発作（各 0.4%［1/241 例］）であった。

表 2.7.4- 58　自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性のある有害事象（併合 R/R AML 安全性解析対象集団）

MedDRA/J V19.1 基本語, n (%)	**Gilteritinib 120 mg N = 241**		
	Overall	**Drug-Related**	**≥ Grade 3**
浮動性めまい	44 (18.3)	12 (5.0)	1 (0.4)
霧視	16 (6.6)	6 (2.5)	0
失神	10 (4.1)	1 (0.4)	8 (3.3)
意識レベルの低下	3 (1.2)	0	3 (1.2)
痙攣発作	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.4)
視力障害	2 (0.8)	0	0
意識消失	1 (0.4)	0	0
記憶障害	0	0	0

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

Treatment-emergent adverse events with possible, probable relationship as assessed by the Investigator, or missing relationship were shown.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-2) Table 13.4.3.2, Table 13.4.4.2, Table 13.4.17.2

2.7.4.6　市販後データ

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

2.7.4.7　参考文献

O’Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, Altman JK, Appelbaum FR, Arber DA, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15:926-57.

2.7.4.8　付録

付表 2.7.4.8- 1　死亡例一覧（国際共同第 3 相試験［CL-0301］）
付表 2.7.4.8- 2　死亡例一覧（海外第 1/2 相試験［CL-0101］）
付表 2.7.4.8- 3　死亡例一覧（国内第 1 相試験［CL-0102］）
付表 2.7.4.8- 4　死亡例一覧（マスバランス試験［CL-0105］）
付表 2.7.4.8- 5　重篤な有害事象一覧（国際共同第 3 相試験［CL-0301］）
付表 2.7.4.8- 6　重篤な有害事象一覧（海外第 1/2 相試験［CL-0101］）
付表 2.7.4.8- 7　重篤な有害事象一覧（国内第 1 相試験［CL-0102］）
付表 2.7.4.8- 8　重篤な有害事象一覧（マスバランス試験［CL-0105］）
付表 2.7.4.8- 9　重篤な有害事象一覧（非小細胞肺癌患者を対象としたエルロチニブ併用試験［CL-5101］）

2.7.5　参考文献

参考文献（2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法）

該当なし

参考文献（2.7.2 臨床薬理試験）

2.7.2「参考文献」参照

参考文献（2.7.3 臨床的有効性）

2.7.3「参考文献」参照

参考文献（2.7.4 臨床的安全性）

2.7.4「参考文献」参照

目次

項番号	試験名［試験番号］	添付資料番号
2.7.6.1	食事の影響試験［CL-0113］	5.3.1.1-1
2.7.6.2	製剤比較試験［CL-0110］	5.3.1.2-1
2.7.6.3	マスバランス試験［CL-0105］	5.3.3.2-1
2.7.6.4	肝機能障害患者試験［CL-0106］	5.3.3.3-1
2.7.6.5	薬物相互作用試験［CL-0108］	5.3.3.4-1
2.7.6.6	国際共同第 3 相試験［CL-0301］	5.3.5.1-1
2.7.6.7	海外第 1/2 相試験［CL-0101］	5.3.5.2-1
2.7.6.8	国内第 1 相試験［CL-0102］	5.3.5.2-2
2.7.6.9	非小細胞肺癌患者を対象としたエルロチニブ併用試験［CL-5101］	5.3.5.4-1

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　食事の影響試験［CL-0113］：添付資料番号 5.3.1.1-1

2.7.6.1.1　試験方法

試験の標題：A Phase 1 Study to Investigate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of ASP2215 in Healthy Adult Subjects
治験実施施設：米国 1 施設
公表文献：未公表
試験期間
　試験開始日（最初の組み入れ日）：2017 年 1 月 19 日
　試験終了日（最終の評価日）：2017 年 3 月 26 日
開発のフェーズ：第 1 相試験

目的
主要目的
　ギルテリチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する。
副次目的
　ギルテリチニブ 40 mg を空腹時又は食後に単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

試験方法
　本試験は，健康成人を対象に，ランダム化，非盲検，並行群間比較試験として実施した。適格性を確認後，被験者を食後投与群（ギルテリチニブを食後に単回投与）又は空腹時投与群（ギルテリチニブを絶食下で単回投与）のいずれかにランダムに割り付けた。食後投与群では，高脂肪食を摂取後にギルテリチニブを投与した。入院下で 24 日間にわたり血漿サンプルを採取し，退院後に 5～9 日間の後観察期を設定した。

被験者数（計画時，登録時及び解析時）
　計画時：約 32 例（各群 16 例）
　解析時：安全性解析対象集団（SAF）32 例，薬物動態解析対象集団（PKAS）32 例

対象被験者・選択基準・除外基準
　年齢 18～55 歳，体格指数（BMI）18.5～32.0 kg/m^2 の健康成人男女で，文書による同意が得られ，全ての選択基準を満たし除外基準のいずれにも該当しない被験者を対象とした。
　治験薬投与 2 週間前から，全ての医療用医薬品又は一般用医薬品（ビタミン剤，セントジョーンズワート等の自然又はハーブ療法を含む）の使用を禁止した。ただし，ホルモン代替療法及び

アセトアミノフェン（最大 2 g/日）の頓服は可能とした。代謝酵素誘導薬（バルビツール酸系薬，リファンピシン等）は，入院 3 カ月間前から使用を禁止した。

治験薬

ギルテリチニブ錠 40 mg

治験薬の用法・用量

空腹時投与群：投与前に 1 晩（10 時間以上）絶食した後，ギルテリチニブ 40 mg を 240 mL の水とともに単回経口投与した。被験者は，投与後 4 時間以上摂食を禁止され，投与前後 1 時間の飲水も制限された。

食後投与群:投与前に 1 晩(10 時間以上)絶食した後,朝食に高脂肪食(総カロリー800～1000 kcal, 500～600 kcal の脂肪を含む）を 30 分以内に摂取することとした。朝食の 30 分後，ギルテリチニブ 40 mg を 240 mL の水とともに単回経口投与した。被験者は，投与後 4 時間以上，横たわることなく覚醒状態のままでいることとされた。また，投与後 4 時間以上摂食を禁止され，投与前後 1 時間の飲水も制限された。

試験期間

スクリーニング期間：29 日
治験薬投与期間：1 日
観察期間：24 日
後観察期間：5～9 日

評価項目

1. 薬物動態

空腹時及び食後のギルテリチニブの血漿中薬物動態パラメータ

- AUC_{inf}，AUC_{last}，AUC_{72}，C_{max}
- AUC_{inf} (%extrap)，CL/F，$t_{1/2}$，t_{max}，t_{lag}，V_Z/F

2. 安全性

(1) 全般

- 有害事象
- 臨床検査
- バイタルサイン
- 身体所見
- 12 誘導心電図

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Event（NCI-CTCAE）ガイドライン version 4.03 を用いて判定した。ガイドラインに規定がない場合は，以下の基準に従って評価した。

Grade 1（軽度）	無症状又は軽度な症状，臨床的又は診断的観察に認められる所見。医療介入を要さない。
Grade 2（中等度）	局所的又は非浸潤性であるが医療介入を要する。
Grade 3（重度）	医学的に重要であるが，すぐに生命を脅かすものではない。治療のための入院又は入院期間の延長はを要する。
Grade 4（生命を脅かす）	生命を脅かす後遺症があり，緊急の医療介入を要する。
Grade 5（死亡）	有害事象に起因する死亡。

(3) 治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，以下の基準に従い，治験担当医師が判定した。治験薬と「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用と定義した。

否定できる（Not Related）	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない（Possible）	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合： ・事象発現の要因が合併症・基礎疾患や他の薬剤でも説明できる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり（Probable）	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- SAF：治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象とした。
- PKAS : 治験薬を投与され，主要薬物動態パラメータが 1 つ以上算出可能な濃度データを有する被験者を対象とした。

2. 薬物動態

PKAS を用いて，投与条件別に，ノンコンパートメント解析を用いて薬物動態パラメータを算出した。

ギルテリチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響は，評価変数を C_{max}，AUC_{last}，AUC_{72} 及び AUC_{inf} とし，投与条件（食後又は空腹時）を固定効果とした分散分析を用いて評価した。薬物動態パラメータごとに，ギルテリチニブ空腹時投与時に対する食後投与時の最小二乗平均の差及び 90%信頼区間（CI）を推定し，逆変換により最小二乗幾何平均比及びその 90% CI を算出した。

3. 安全性

SAF を用いて，安全性に関する解析を行った。

治験薬の初回投与後から最終観察時までに新たに発現した又は悪化した好ましくない事象を有害事象として集計した。有害事象は，MedDRA version 17.1 を用いて，器官別大分類及び基本語別に集計した。

臨床検査値及びバイタルサインは，投与条件別に，評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。また，事前に規定した基準を逸脱した異常値（臨床的に重要と考えられる値）が認められた例数及び割合を投与条件別に集計した。12 誘導心電図は，投与条件別に測定結果を集計した。

2.7.6.1.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

文書同意を取得した被験者 32 例全例がランダム化され，16 例がギルテリチニブを食後に，16 例がギルテリチニブを空腹時に投与された。治験薬を投与された 32 例全例が試験を完了し，SAF 及び PKAS に含まれた（表 2.7.6.1- 1）。

表 2.7.6.1- 1　　被験者の内訳及び解析対象集団

Analysis Set	ASP2215 40 mg Fed (n = 16)	ASP2215 40 mg Fasted (n = 16)	ASP2215 Total (n = 32)
Randomized	16 (100%)	16 (100%)	32 (100%)
Subjects Who Took Study Drug	16 (100%)	16 (100%)	32 (100%)
Safety Analysis Set†	16 (100%)	16 (100%)	32 (100%)
Pharmacokinetic Analysis Set‡	16 (100%)	16 (100%)	32 (100%)
Investigational Period Discontinuation	0	0	0
Treatment Discontinuation	0	0	0

ASP2215: gilteritinib.

† All subjects who took at least 1 dose of study drug.

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

Source: CL-0113 (5.3.1.1-1) Table 12.1.1.1, Table 12.1.1.2.1, Table 12.1.1.2.2

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

ランダム化された 32 例のうち，男性は 28 例（87.5%），女性は 4 例（12.5%）であった。SAF 全体での平均年齢は 39.8 歳で，その範囲は 26～54 歳であった。平均体重は 79.89 kg で，その範囲は 59.6～96.6 kg であった。被験者は，主に黒人（又はアフリカンアメリカン）（SAF 全体の 53.1%）又は白人（SAF 全体の 46.9%）であった（表 2.7.6.1- 2）。

表 2.7.6.1- 2　　被験者背景（SAF）

Parameter Category/ Statistics	ASP2215 40 mg Fed (n = 16)	ASP2215 40 mg Fasted (n = 16)	ASP2215 Total (n = 32)
Sex, n (%)			
Male	14 (87.5)	14 (87.5)	28 (87.5)
Female	2 (12.5)	2 (12.5)	4 (12.5)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	4 (25.0)	6 (37.5)	10 (31.3)
Not Hispanic or Latino	12 (75.0)	10 (62.5)	22 (68.8)
Race, n (%)			
White	6 (37.5)	9 (56.3)	15 (46.9)
Black or African American	10 (62.5)	7 (43.8)	17 (53.1)
Asian	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
Other	0	0	0
Age, years			
Mean (SD)	40.7 (8.7)	39.0 (5.8)	39.8 (7.3)
Median	39.0	38.0	38.0
Min - Max	26 - 54	29 - 51	26 - 54
Weight (kg)			
Mean (SD)	78.14 (8.69)	81.64 (11.56)	79.89 (10.22)
Median	80.45	81.15	80.45
Min - Max	59.6 - 88.5	62.4 - 96.6	59.6 - 96.6
Height (cm)			
Mean (SD)	173.63 (7.27)	175.19 (8.49)	174.41 (7.82)
Median	176.00	174.00	174.50
Min - Max	157.0 - 183.0	156.0 - 188.0	156.0 - 188.0
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	25.93 (2.49)	26.53 (2.80)	26.23 (2.62)
Median	26.75	26.05	26.30
Min - Max	19.5 - 28.7	22.1 - 31.9	19.5 - 31.9

ASP2215: gilteritinib; BMI: body mass index (weight [kg]/height [m^2]); Max: maximum; Min: minimum
Source: CL-0113 (5.3.1.1-1) Table 12.1.2.1

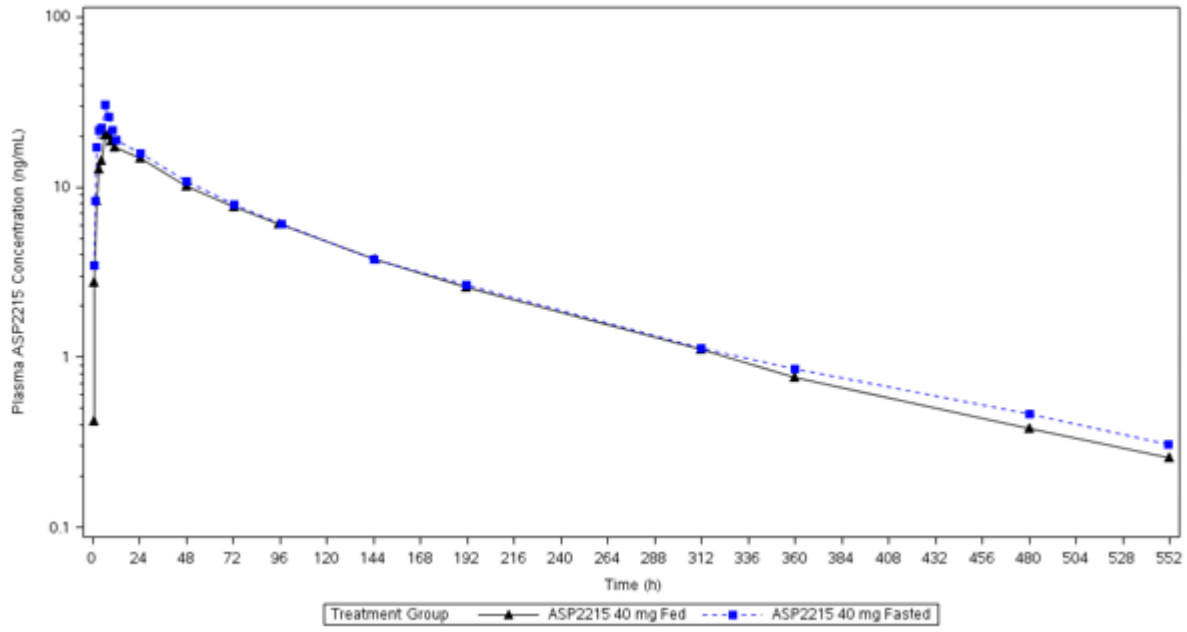
2.7.6.1.3　薬物動態

空腹時又は食後投与時のギルテリチニブの血漿中薬物濃度の推移を図 2.7.6.1- 1 に示す。

空腹時投与後の平均 C_{max}（30.4 ng/mL）と比較して，食後投与後の平均 C_{max} は減少した（21.6 ng/mL）。ギルテリチニブを高脂肪食とともに投与することにより，全身曝露の各パラメータも空腹時投与と比べてわずかに減少し（平均 AUC_{inf}：1970 ng•h/mL vs 1800 ng•h/mL，平均 AUC_{last}：1920 ng•h/mL vs 1760 ng•h/mL，平均 AUC_{72}：997 ng•h/mL vs 878 ng•h/mL），吸収は遅延した（t_{max} の中央値が 2 時間増加した）（表 2.7.6.1- 3）。

空腹時投与時に対する食後投与時の最小二乗幾何平均比は，AUC_{inf} は 93.8%（90% CI：81.2%，108.4%），AUC_{last} は 94.6%（90% CI : 81.8%，109.3%），AUC_{72} は 91.0%（90% CI : 78.2%，105.9%）及び C_{max} は 74.0%（90% CI：62.2%，88.1%）であった（表 2.7.6.1- 4）。

図 2.7.6.1- 1　　空腹時又は食後投与時のギルテリチニブの血漿中薬物濃度の推移（PKAS）（片対数プロット）



ASP2215: gilteritinib.
ASP2215 concentrations less than the lower limit of quantification (< 0.100 ng/mL) were set to zero.
Source: CL-0113 (5.3.1.1-1) Figure 12.4.1.2

表 2.7.6.1- 3　健康成人における空腹時又は食後投与時のギルテリチニブの血漿中薬物動態パラメータ（PKAS）

Parameter **Statistic**	**Fasted** **(n = 16)**	**Fed** **(n = 16)**
AUC_{inf} (ng•h/mL)		
Mean (SD)	1970 (609)	1800 (311)
%CV	30.8	17.3
Median	1880	1740
Min – Max	1190 – 3320	1330 – 2280
AUC_{last} (ng•h/mL)		
Mean (SD)	1920 (597)	1760 (300)
%CV	31.1	17.0
Median	1820	1700
Min – Max	1140 – 3190	1310 – 2230
AUC_{72} (ng•h/mL)		
Mean (SD)	997 (332)	878 (158)
%CV	33.3	18.0
Median	907	859
Min – Max	581 – 1850	666 – 1180
C_{max} (ng/mL)		
Mean (SD)	30.4 (11.6)	21.6 (4.63)
%CV	38.1	21.4
Median	28.7	19.8
Min – Max	13.8 – 62.9	15.8 – 31.6
t_{max} (h)		
Median	6.00	7.98
Min – Max	5.98 – 7.97	5.97 – 10.0

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

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

表 2.7.6.1- 4　健康成人におけるギルテリチニブの吸収に及ぼす食事の影響（PKAS）

	Fasted		**Fed**		**Geometric LS Mean Ratio (%)†**	**90% CI of Ratio†**
Parameter	**n**	**Geometric LS Mean**	**n**	**Geometric LS Mean**		
AUC_{inf} (ng•h/mL)	16	1900	16	1780	93.8	(81.2, 108.4)
AUC_{last} (ng•h/mL)	16	1840	16	1740	94.6	(81.8, 109.3)
AUC_{72} (ng•h/mL)	16	951	16	865	91.0	(78.2, 105.9)
C_{max} (ng/mL)	16	28.6	16	21.2	74.0	(62.2, 88.1)

LS: least squares; CI: confidence interval

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

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

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

2.7.6.1.4 安全性

1. 有害事象の概要

SAF 全体で，11 例の被験者に 19 件の有害事象が発現した。投与条件別では，食後投与群で 5 例の被験者に 9 件の有害事象が，空腹時投与群で 6 例の被験者に 10 件の有害事象がみられた（表 2.7.6.1- 5）。空腹時投与群でみられた中等度の頭痛（1 件）を除き，全ての有害事象が治験担当医師により軽度と判定された。

表 2.7.6.1- 5　　有害事象の概要（SAF）

Parameter	ASP2215 40 mg Fed (n = 16) n (%) E	ASP2215 40 mg Fasted (n = 16) n (%) E	ASP2215 Total (n = 32) n (%) E
Any TEAE	5 (31.3) 9	6 (37.5) 10	11 (34.4) 19
Drug-related† TEAE	1 (6.3) 2	0	1 (3.1) 2
Serious TEAE‡	0	0	0
Drug-related† Serious TEAE‡	0	0	0
TEAE Leading to Death	0	0	0
Drug-related† TEAE Leading to Death	0	0	0
TEAE Leading to Withdrawal of Treatment	0	0	0
Drug-related† TEAE Leading to Withdrawal of Treatment	0	0	0
Death§	0	0	0

ASP2215: gilteritinib; E: number of events; TEAE: treatment-emergent adverse event

† Possible or probable, as assessed by the investigator, or records where relationship was missing.

‡ Included serious adverse events upgraded by the sponsor based on review of the sponsor's list of Always Serious terms, if any upgrade was done.

§ All reported deaths after study drug administration.

Source: CL-0113 (5.3.1.1-1) Table 12.6.1.1

2. 有害事象及び副作用

最もよくみられた有害事象は鼻出血で，空腹時投与群の 1 例（6.3%）に 2 回発現した。いずれの事象も治験薬との関連性が否定された。食後投与群の 1 例（6.3%）でみられた下痢及び放屁は，治験担当医師により副作用と判定された（表 2.7.6.1- 6）。

表 2.7.6.1- 6　　有害事象及び副作用の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA/J V17.1 器官別大分類 基本語	有害事象			副作用		
	ASP2215 40 mg Fed (n = 16) n (%)	**ASP2215 40 mg Fasted (n = 16) n (%)**	**ASP2215 Total (n = 32) n (%)**	**ASP2215 40 mg Fed (n = 16) n (%)**	**ASP2215 40 mg Fasted (n = 16) n (%)**	**ASP2215 Total (n = 32) n (%)**
全ての事象	5 (31.3)	6 (37.5)	11 (34.4)	1 (6.3)	0	1 (3.1)
胃腸障害	2 (12.5)	1 (6.3)	3 (9.4)	1 (6.3)	0	1 (3.1)
便秘	0	1 (6.3)	1 (3.1)	0	0	0
下痢	1 (6.3)	0	1 (3.1)	1 (6.3)	0	1 (3.1)
口内乾燥	1 (6.3)	0	1 (3.1)	0	0	0
放屁	1 (6.3)	0	1 (3.1)	1 (6.3)	0	1 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (6.3)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (6.3)	0	1 (3.1)	0	0	0
血管穿刺部位疼痛	0	1 (6.3)	1 (3.1)	0	0	0
血管穿刺部位腫脹	0	1 (6.3)	1 (3.1)	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	3 (18.8)	3 (9.4)	0	0	0
泌尿生殖器クラミジア感染	0	1 (6.3)	1 (3.1)	0	0	0
外耳炎	0	1 (6.3)	1 (3.1)	0	0	0
上気道感染	0	1 (6.3)	1 (3.1)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (6.3)	0	1 (3.1)	0	0	0
擦過傷	1 (6.3)	0	1 (3.1)	0	0	0
神経系障害	0	2 (12.5)	2 (6.3)	0	0	0
浮動性めまい	0	1 (6.3)	1 (3.1)	0	0	0
頭痛	0	1 (6.3)	1 (3.1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (12.5)	1 (6.3)	3 (9.4)	0	0	0
発声障害	1 (6.3)	0	1 (3.1)	0	0	0
鼻出血	0	1 (6.3)	1 (3.1)	0	0	0
鼻閉	1 (6.3)	0	1 (3.1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (6.3)	0	1 (3.1)	0	0	0
接触性皮膚炎	1 (6.3)	0	1 (3.1)	0	0	0
皮膚刺激	1 (6.3)	0	1 (3.1)	0	0	0

ASP2215: gilteritinib.

Source: CL-0113 (5.3.1.1-1) Table 12.6.1.2, Table 12.6.1.3

3. 死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象

本試験では，死亡，重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象はみられなかった。

4. 臨床検査値，バイタルサイン及び心電図

本試験では, 臨床検査値, バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる所見はみられなかった。

2.7.6.1.5 結論

- 健康成人にギルテリチニブ 40 mg を単回経口投与したとき，空腹時投与と比較して食後投与ではギルテリチニブの吸収速度が低下したものの，ギルテリチニブの全身曝露に投与条件間で大きな違いはみられなかった。したがって，ギルテリチニブは，食事の影響を考慮せずに投与可能と考えられる。
- 健康成人にギルテリチニブ 40 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性は，空腹時投与及び食後投与ともに良好であった。

2.7.6.2　製剤比較試験［CL-0110］：添付資料番号 5.3.1.2-1

2.7.6.2.1　試験方法

試験の標題：A Phase 1, Single-dose, Open-label, Randomized Parallel Study to Assess the Relative Bioavailability Between 2 ASP2215 Tablet Formulations in Healthy Adult Subjects
治験実施施設：米国 1 施設
公表文献：未公表
試験期間
　試験開始日（最初の組み入れ日）：2015 年 7 月 10 日
　試験終了日（最終の評価日）：2015 年 10 月 5 日
開発のフェーズ：第 1 相試験

目的
　ギルテリチニブの 2 つの錠剤（新規錠剤及び海外第 1/2 相試験［CL-0101］で使用した対照錠剤）をそれぞれ絶食下で単回投与したときの相対的バイオアベイラビリティを比較する。

試験方法
　本試験は，健康成人を対象に，単一施設，ランダム化，非盲検，並行群間比較試験として実施した。適格性を確認後，被験者を新規錠剤群又は対照錠剤群のいずれかにランダムに割り付け，ギルテリチニブ 40 mg（新規錠剤又は対照錠剤）を絶食下で単回経口投与した。入院下で 21 日間にわたり血漿サンプルを採取し，退院後に 5～9 日間の後観察期を設定した。

被験者数（計画時，登録時及び解析時）
　計画時：約 40 例（各群 20 例）
　解析時：安全性解析対象集団（SAF）42 例，薬物動態解析対象集団（PKAS）42 例

対象被験者・選択基準・除外基準
　年齢 18～55 歳，体格指数（BMI）18.5～32.0 kg/m^2 の健康成人男女で，文書による同意が得られ，全ての選択基準を満たし除外基準のいずれにも該当しない被験者を対象とした。
　治験薬投与 2 週間前から，全ての医療用医薬品又は一般用医薬品（ビタミン剤，経口避妊薬，セントジョーンズワート等の自然又はハーブ療法を含む）の使用を禁止した。ただし，ホルモン代替療法及びアセトアミノフェン（最大 2 g/日）の頓服は可能とした。代謝酵素誘導薬（バルビツール酸系薬，リファンピシン等）は，入院 3 カ月間前から使用を禁止した。

治験薬
- ギルテリチニブ錠 40 mg（小型化錠）：ギルテリチニブを 40 mg 含有する淡黄色の円形フィルムコーティング錠

- ASP2215 錠 40 mg（対照錠）：ギルテリチニブを 40 mg 含有する淡黄色の円形フィルムコーティング錠

治験薬の用法・用量

ギルテリチニブ 40 mg（新規錠剤又は対照錠剤）を絶食下で，240 mL の水とともに，単回経口投与した。

試験期間

スクリーニング期間：28 日
治験薬投与期間：1 日
観察期間：21 日
後観察期間：5～9 日

評価項目

1. 薬物動態

- ギルテリチニブの血漿中薬物動態パラメータ（AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}，$t_{1/2}$，CL/F，V_Z/F，t_{max}）

2. 安全性

(1) 全般

- 有害事象
- 臨床検査
- バイタルサイン（体温，脈拍，仰臥位血圧）
- 身体所見
- 12 誘導心電図

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Event（NCI-CTCAE）ガイドライン version 4.03 を用いて判定した。ガイドラインに規定がない場合は，以下の基準に従って評価した。

Grade 1（軽度）	無症状又は軽度な症状，臨床的又は診断的観察に認められる所見。医療介入を要さない。
Grade 2（中等度）	局所的又は非浸潤性であるが医療介入を要する。
Grade 3（重度）	医学的に重要であるが，すぐに生命を脅かすものではない。治療のための入院又は入院期間の延長を要する。
Grade 4（生命を脅かす）	生命を脅かす後遺症があり，緊急の医療介入を要する。
Grade 5（死亡）	有害事象に起因する死亡。

(3) 治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，以下の基準に従い，治験担当医師が判定した。治験薬と「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用と定義した。

否定できる （Not Related）	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない （Possible）	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合： ・事象発現の要因が合併症・基礎疾患や他の薬剤でも説明できる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり （Probable）	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合： ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- SAF：治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象とした。
- PKAS : 治験薬を投与され，主要薬物動態パラメータが 1 つ以上算出可能な血漿中濃度データ（検体採取日時を含む）を有する被験者を対象とした。

2. 薬物動態

PKAS を用いて，投与群（新規錠剤群又は対照錠剤群）ごとに薬物動態パラメータを算出した。

新規錠剤と対照錠剤の相対バイオアベイラビリティは，投与群を因子，体重を共変量とした共分散分析を用いて，対数変換した AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} を解析することにより比較した。対照錠剤（Reference）に対する新規錠剤（Test）の最小二乗幾何平均比及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。

3. 安全性

SAF を用いて，安全性及び忍容性に関する解析を行った。

治験薬の初回投与後から最終観察時までに新たに発現した又は悪化した好ましくない事象を有害事象として集計した。有害事象は，MedDRA version 12.0 を用いて，器官別大分類及び基本語別に集計した。

臨床検査値及びバイタルサインは，投与群別に，評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。また，事前に規定した基準を逸脱した異常値（臨床的に重要と考えられる値）が認められた例数及び割合を投与群別に集計した。12 誘導心電図は，投与群別に測定結果を集計した。

2.7.6.2.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

文書同意を取得した被験者 111 例のうち，42 例がランダム化され，治験薬を投与された。治験薬を投与された 42 例全例が SAF 及び PKAS に含まれた（表 2.7.6.2- 1）。新規錠剤群 1 例（4.8%）及び対照錠剤群 2 例（9.5%）が同意撤回のため，治験薬投与後に試験を中止した。このうち，新規錠剤群の 1 例及び対照錠剤群の 1 例は，薬物動態パラメータの要約統計量の算出及び相対的バイオアベイラビリティ比較の解析から除外された。

表 2.7.6.2- 1　　被験者の内訳及び解析対象集団

Analysis Set, n (%)	Treatment A (n = 21)	Treatment B (n = 21)	Total (n = 42)
Randomized	21 (100)	21 (100)	42 (100)
Safety Analysis Set†	21 (100)	21 (100)	42 (100)
Pharmacokinetic Analysis Set‡	21 (100)	21 (100)	42 (100)
Treatment Discontinuation	1 (4.8)	2 (9.5)	3 (7.1)
Study Discontinuation	1 (4.8)	2 (9.5)	3 (7.1)

† All randomized subjects who took at least 1 dose of study drug.

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

Treatment A: 40-mg gilteritinib new tablet; treatment B: 40-mg ASP2215 reference tablet.

Source: CL-0110 (5.3.1.2-1) Table 12.1.1.2, Table 12.1.1.3

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

ランダム化された 42 例のうち，男性は 40 例（95.2%），女性は 2 例（4.8%）であった。被験者の多くは白人（22 例，52.4%）あるいは黒人又はアフリカ系アメリカ人（16 例，38.1%）であった。平均年齢は 34.8 歳で，平均体重は 82.31 kg，平均身長は 176.7 cm，平均 BMI は 26.39 kg/m^2 であった。被験者背景及びベースライン値は投与群間で類似していた（表 2.7.6.2- 2）。

表 2.7.6.2- 2　　被験者背景（SAF）

Parameter Category/ Statistics	Treatment A (n = 21)	Treatment B (n = 21)	Total (n = 42)
Sex, n (%)			
Male	20 (95.2)	20 (95.2)	40 (95.2)
Female	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (4.8)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	3 (14.3)	5 (23.8)	8 (19.0)
Not Hispanic or Latino	18 (85.7)	16 (76.2)	34 (81.0)
Race, n (%)			
White	10 (47.6)	12 (57.1)	22 (52.4)
Black or African American	9 (42.9)	7 (33.3)	16 (38.1)
Asian	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (4.8)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (4.8)	1 (2.4)
Other	1 (4.8)	0	1 (2.4)
Age, years			
Mean (SD)	35.7 (9.1)	34.0 (8.6)	34.8 (8.8)
Median	34.0	31.0	33.0
Min - Max	22 - 55	24 - 52	22 - 55
Weight (kg)			
Mean (SD)	81.9 (10.5)	82.7 (9.54)	82.3 (9.92)
Median	79.3	83.4	82.2
Min - Max	65.3 – 103	66.0 - 97.6	65.3 – 103
Height (cm)			
Mean (SD)	177 (8.9)	176 (7.8)	177 (8.3)
Median	176	176	176
Min - Max	162 - 195	163 - 198	162 - 198
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	26.1 (2.84)	26.7 (2.92)	26.4 (2.86)
Median	26.2	26.7	26.4
Min - Max	20.9 - 30.7	21.6 - 30.8	20.9 - 30.8

BMI: body mass index (weight [kg]/height [m^2]); Max: maximum; Min: minimum
Treatment A: 40-mg gilteritinib new tablet; treatment B: 40-mg ASP2215 reference tablet.
Source: CL-0110 (5.3.1.2-1) Table 12.1.2.1

2.7.6.2.3　薬物動態

新規錠剤単回投与後のギルテリチニブの C_{max} の平均値は 30.2 ng/mL であり，対照錠剤単回投与後の値（33.2 ng/mL）と同程度であった。AUC_{last} 及び AUC_{inf} の平均値，並びに t_{max} の中央値も投与群間で同様であり，$t_{1/2}$ の平均値も類似していた。AUC 及び C_{max} の個体間のバラつきは，対照錠剤群よりも，新規錠剤群の方が小さかった（表 2.7.6.2- 3）。

対照錠剤に対する新規錠剤の最小二乗幾何平均比は，AUC_{inf} で 89.33%（90% CI：78.20%, 102.04%），AUC_{last} で 89.40%（90% CI：78.23%, 102.16%），C_{max} で 93.21%（90% CI：80.75%, 107.60%）であった。いずれのパラメータの 90% CI も 100%を含んでおり，新規錠剤又は対照錠剤を単回投与したときの曝露量に大きな違いはみられなかった（表 2.7.6.2- 4）。

表 2.7.6.2- 3　　ギルテリチニブの血漿中薬物動態パラメータの要約（PKAS）

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

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

Treatment A: 40-mg gilteritinib new tablet; treatment B: 40-mg ASP2215 reference tablet.

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

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

表 2.7.6.2- 4　　相対的バイオアベイラビリティの比較（PKAS）

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

ANOVA: analysis of variance; LS: Least squares

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

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

Treatment A: 40-mg gilteritinib new tablet; treatment B: 40-mg ASP2215 reference tablet.

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

2.7.6.2.4　安全性

1. 有害事象の概要

有害事象は，新規錠剤群で 1 例 3 件，対照錠剤群で 4 例 6 件にみられた。死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はみられなかった（表 2.7.6.2- 5）。

表 2.7.6.2- 5　　有害事象の概要（SAF）

Parameter	Treatment A (n = 21) n (%) E	Treatment B (n = 21) n (%) E
Any TEAE	1 (4.8) 3	4 (19.0) 6
Drug-related† TEAEs	1 (4.8) 1	3 (14.3) 5
Deaths	0	0
Serious TEAEs‡	0	0
Drug-related† Serious TEAEs	0	0
TEAEs Leading to Permanent Discontinuation of Study Drug	0	0
Drug-related† TEAEs Leading to Permanent Discontinuation of Study Drug	0	0

E: number of events

Treatment A: 40-mg gilteritinib new tablet; treatment B: 40-mg ASP2215 reference tablet.

† Possible or probable, as assessed by the investigator, or records where relationship is missing.

‡ Includes SAEs upgraded by the sponsor based on review of the sponsor's list of Always Serious terms, if any upgrade was done.

Source: CL-0110 (5.3.1.2-1) Table 12.6.1.1

2. 有害事象及び副作用

新規錠剤群では，1 例（4.8%）に 3 件の有害事象が発現し，このうち下痢が副作用として報告された。対照錠剤群では，4 例（19.0%）に 6 件の有害事象が発現し，このうち 3 例 5 件の事象（四肢痛，頭痛，不眠症，水疱及び薬疹）が副作用として報告された。全ての副作用が軽度と判定さ

れた。最もよくみられた有害事象は頭痛であり，対照錠剤群で 2 例（9.5%）にみられた（表 2.7.6.2-6）。

表 2.7.6.2- 6　　有害事象及び副作用の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA/J V12.0 器官別大分類 基本語	有害事象		副作用	
	Treatment A (n = 21) n (%)	**Treatment B (n = 21) n (%)**	**Treatment A (n = 21) n (%)**	**Treatment B (n = 21) n (%)**
全ての事象	1 (4.8)	4 (19.0)	1 (4.8)	3 (14.3)
胃腸障害	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0
下痢	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0
臨床検査	1 (4.8)	0	0	0
肝機能検査異常	1 (4.8)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.8)	1 (4.8)	0	1 (4.8)
四肢痛	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)
横紋筋融解	1 (4.8)	0	0	0
神経系障害	0	2 (9.5)	0	1 (4.8)
頭痛	0	2 (9.5)	0	1 (4.8)
精神障害	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)
不眠症	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (9.5)	0	2 (9.5)
水疱	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)
薬疹	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)

Treatment A: 40-mg gilteritinib new tablet; treatment B: 40-mg ASP2215 reference tablet.
Source: CL-0110 (5.3.1.2-1) Table 12.6.1.2, Table 12.6.1.3

3. 死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象

本試験では，死亡，重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象はみられなかった。

4. 臨床検査値，バイタルサイン及び心電図

新規錠剤群の 1 例に，臨床的に重要と考えられる肝機能異常がみられた。当該被験者では，最終観察時のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値が基準値上限の 8 倍となり，有害事象（肝機能検査異常）として報告された。なお，最終観察時に横紋筋融解も有害事象として報告されていた。被験者の AST 値及びクレアチンキナーゼ値は，スクリーニング時，治験薬投与前及び治験薬投与 21 日目では正常範囲内であった。AST，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びクレアチンキナーゼの再検査は実施されなかった。両事象は，治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された。

収縮期血圧及び拡張期血圧では，両群に臨床的に重要と考えられる変動（上昇及び低下）がみられたものの，有害事象として報告された変化はなかった。

12 誘導心電図検査結果に，臨床的に重要な異常所見は認められなかった。

2.7.6.2.5 結論

- 新規に開発した小型化錠を投与したときの曝露量を海外第 1/2 相試験［CL-0101］で使用した錠剤の曝露量と比較した。最小二乗幾何平均比は, AUC_{inf} で 89.33%（90% CI：78.20%, 102.04%），AUC_{last} で 89.40%（90% CI：78.23%，102.16%），C_{max} で 93.21%（90% CI：80.75%，107.60%）であり，90%CI はいずれも 100%を含んでおり，新規錠剤と対照錠剤の曝露量に大きな違いはみられなかった。
- 健康成人にギルテリチニブ 40 mg（新規錠剤及び対照錠剤）を単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.3　マスバランス試験［CL-0105］：添付資料番号 5.3.3.2-1

2.7.6.3.1　試験方法

試験の標題：A Phase 1, Open-label Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [^{14}C]-ASP2215 in Patients with Advanced Solid Tumors
治験実施施設：米国 1 施設
公表文献：未公表
試験期間
　試験開始日（最初の評価日）：2016 年 3 月 4 日
　試験終了日（最終の評価日）：2017 年 6 月 19 日
開発のフェーズ：第 1 相試験

目的
主要目的
- ギルテリチニブ反復投与後に，^{14}C-ギルテリチニブを単回投与したときの ^{14}C-ギルテリチニブの薬物動態，特に排泄経路及び代謝の程度について検討する。

副次目的
- 進行性固形癌患者にギルテリチニブを反復経口投与したときの安全性を検討する。
- ^{14}C-ギルテリチニブを単回投与したときの血漿，尿及び糞中におけるギルテリチニブの代謝物プロファイルを検討する。

試験方法
本試験は，進行性固形癌患者を対象に，^{14}C-ギルテリチニブを投与したときの薬物動態（吸収，代謝及び排泄）を検討する第 1 相，非盲検試験として実施した。

適格性を確認後，被験者にギルテリチニブ 120 mg（錠剤）を 1 日 1 回 14 日間投与し，投与開始 15 日目（Day 15）に入院下で ^{14}C-ギルテリチニブを含むギルテリチニブ 120 mg（溶液）を投与した。その後，Day 47 までギルテリチニブ 120 mg（錠剤）を 1 日 1 回投与した。退院基準を満たした被験者は順次退院し，退院基準に合致しない場合は最長 29 日目（Day 29）まで入院することとした。Day 47 まで，評価スケジュールに沿って薬物動態用のサンプルを採取した。治験担当医師が医学的に妥当と判断した場合には，本試験完了後に継続投与試験［CL-0109］に移行することを可能とした。継続投与試験に移行しない被験者に対しては，最終投与後 30 日間の後観察期を設けた。

被験者数（計画時，登録時及び解析時）
計画時：最大 8 例（評価可能例として 4 例以上）
解析時：安全性解析対象集団（SAF）6 例，薬物動態解析対象集団（PKAS）5 例

対象被験者・選択基準・除外基準

進行性固形癌を有する患者を対象とし，文書による同意が得られ，全ての選択基準を満たし除外基準のいずれにも該当しない 18 歳以上の男女を組み入れた。

治療上必須である場合を除き，中等度又は強力なチトクロム P450（CYP）3A4 阻害薬，強力な P 糖蛋白質の阻害薬又は誘導薬，multidrug and toxin extrusion 1 の基質である薬剤の使用を避けることとした。また，CYP3A4 の基質，P 糖蛋白質の基質及び breast cancer resistance protein の基質である薬剤の使用は慎重に行うこととした。疾患の進行により緩和的放射線治療が必要となった場合は，試験を中止することとした。また，試験期間中の他の治験薬の投与は禁止した。

治験薬

- ASP2215 錠 40 mg
- ^{14}C-ギルテリチニブ（1.84 又は 1.68 mg/100 μCi）を含むギルテリチニブ 120 mg 溶液

治験薬の用法・用量

ギルテリチニブ 120 mg を空腹時（投与前 2 時間及び投与後 1 時間以内は絶食とした）に 1 日 1 回経口投与した（Day 1～14 及び Day 16～47）。可能な限り，毎朝同じ時刻に服用することとした。Day 15 のみ，^{14}C-ギルテリチニブ（1.84 又は 1.68 mg/100 μCi）を含むギルテリチニブ 120 mg の溶液を経口投与した。

試験期間

スクリーニング期間：13 日
ギルテリチニブ投与期間：46 日（Day 1～14，Day 16～47）
^{14}C−ギルテリチニブ投与期間：1 日（Day 15）
後観察期間：30 日（継続投与試験に移行しない被験者のみ）

評価項目

1. **薬物動態**

- 全血中の放射能（AUC_{tau}，C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F）
- 血漿中の放射能（AUC_{tau}，C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F）
- 放射能に基づく全血中／血漿中濃度及び AUC の比
- 尿中の放射能排泄率及び累積排泄量
- 糞中の放射能累積排泄量
- ギルテリチニブの血漿中濃度（AUC_{tau}，C_{max}，t_{max}，CL/F）
- ギルテリチニブの尿中排泄量（Ae_{tau}，CL_R，Ae_{tau}%）
- ギルテリチニブの血漿，尿及び糞中における代謝物プロファイル

2. 安全性

(1) 全般

- 有害事象
- 臨床検査
- バイタルサイン（仰臥位血圧，脈拍，体温）
- 身体所見
- 12 誘導心電図
- 眼科検査

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Event（NCI-CTCAE）ガイドライン version 4.03 を用いて判定した。ガイドラインに規定がない場合は，以下の基準に従って評価した。

Grade 1（軽度）	無症状又は軽度な症状，臨床的又は診断的観察に認められる所見。医療介入を要さない。
Grade 2（中等度）	局所的又は非浸潤性であるが医療介入を要する。
Grade 3（重度）	医学的に重要であるが，すぐに生命を脅かすものではない。治療のための入院又は入院期間の延長を要する。
Grade 4（生命を脅かす）	生命を脅かす後遺症があり，緊急の医療介入を要する。
Grade 5（死亡）	有害事象に起因する死亡。

(3) 治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，以下の基準に従い，治験担当医師が判定した。治験薬と「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用と定義した。

否定できる （Not Related）	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない （Possible）	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合： ・事象発現の要因が合併症・基礎疾患や他の薬剤でも説明できる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり （Probable）	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合： ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- SAF：治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象とした。

- PKAS : 治験薬を投与され，主要薬物動態パラメータが 1 つ以上算出可能な血漿中濃度データ（検体採取日時を含む）を有する被験者を対象とした。

2. 薬物動態

PKAS を用いて，血漿及び尿中におけるギルテリチニブ薬物濃度データ，並びに全血中及び血漿中における総放射能濃度の要約統計量を算出した。

マスバランスは，尿及び糞中の放射能排泄率並びにギルテリチニブ濃度を用いて評価した。放射能の排泄量及び排泄率については，回収時点の実測値，並びに累積排泄量及び累積排泄率をまとめた。投与された放射能の累積排泄率，並びに尿及び糞中のギルテリチニブ濃度については，^{14}C-ギルテリチニブ投与後 768 時間（Day 47）又は最終検体採取時点までのデータを提示した。

3. 安全性

SAF を用いて，安全性に関する解析を行った。

治験薬の初回投与後から最終観察時までに新たに発現した又は悪化した好ましくない事象を有害事象として集計した。有害事象は，MedDRA version 17.1 を用いて，器官別大分類及び基本語別に集計した。

臨床検査値及びバイタルサインは，評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。事前に規定した基準を逸脱した異常値（臨床的に重要と考えられる値）が認められた例数及び割合を集計した。また，各評価時点の臨床検査値を NCI-CTCAE Grade 別に分類し，シフトテーブルを作成した。12 誘導心電図については，心電図パラメータの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。QTc 間隔は Fridericia 法［$QTcF = QT/(RR)^{0.33}$］の補正式を用いて評価し，評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量に対して要約統計量の算出及び度数集計を行った。眼科検査及び Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）については，測定結果を集計した。

2.7.6.3.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

文書同意を取得した被験者 8 例のうち，2 例がスクリーニング期間に脱落し，6 例が治験薬を投与された。治験薬を投与された 6 例のうち，3 例（50.0%）が治験薬の投与を中止し，中止理由の内訳は，有害事象（1 例，16.7%）及び病勢進行（2 例，33.3%）であった。2 例（33.3%）が試験を中止し，中止理由の内訳は，同意撤回（1 例，16.7%）及び治験依頼者判断による中止（1 例，16.7%）であった。治験薬を投与された 6 例全例が SAF に含まれ，5 例（83.3%）が PKAS に含まれた。2 例（33.3%）が継続投与試験に参加した（表 2.7.6.3- 1）。

表 2.7.6.3- 1　　被験者の内訳及び解析対象集団

Analysis Set	Gilteritinib 120 mg (n = 6) n (%)
Allocated to Treatment	6 (100)
Treatment Discontinuation	3 (50.0)
Study Discontinuation	2 (33.3)
Study Rollover	2 (33.3)
Safety Analysis Set†	6 (100)
Pharmacokinetic Analysis Set‡	5 (83.3)

† All enrolled patients who received at least 1 dose of study drug.

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

Source: CL-0105 (5.3.3.2-1) Table 12.1.1.2, Table 12.1.1.3, Table 12.1.1.4

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

治験薬を投与された 6 例全例が白人（100%）であり，男性 3 例（50.0%），女性 3 例（50.0%）であった。平均年齢は 61.7 歳（範囲：49～75 歳），平均体重は 88.2 kg（範囲：37～134 kg）であった（表 2.7.6.3- 2）。

表 2.7.6.3- 2　　被験者背景（SAF）

Parameter Category/Statistics	Gilteritinib 120 mg (n = 6)†
Sex, n (%)	
Male	3 (50.0)
Female	3 (50.0)
Ethnicity, n (%)	
Not Hispanic or Latino	6 (100)
Race, n (%)	
White	6 (100)
Black or African American	0
Asian	0
Other	0
Age, years	
Mean (SD)	61.7 (9.6)
Median	59.0
Min - Max	49 - 75
Age Group, years	
< 65	4 (66.7)
≥ 65	2 (33.3)
Weight (kg)	
Mean (SD)	88.2 (34.0)
Median	83.9
Min - Max	37 - 134
Height (cm)	
Mean (SD)	174.2 (10.9)
Median	177.5
Min - Max	161 - 187

Parameter Category/Statistics	Gilteritinib 120 mg (n = 6)†
BMI (kg/m^2)	
Mean (SD)	32.8 (9.7)
Median	26.9
Min - Max	24 - 45
ECOG Performance Status, n (%)	
Grade 0	1 (16.7)
Grade 1	5 (83.3)
Grade 2	0
Grade 3	0
Grade 4	0
Grade 5	0

BMI: body mass index (weight [kg]/height^2 [m^2]); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Max: maximum; Min: minimum.

† n = 6 except for height and BMI where n = 5.

Source: CL-0105 (5.3.3.2-1) Table 12.1.2.1, Table 12.6.5.1

2.7.6.3.3 治験薬の曝露

被験者の多くが 28 日以上治験薬の投与を継続した。ギルテリチニブの平均 1 日投与量は 108.7 mg で，曝露期間（中央値）は 45.0 日であった。増量した被験者は 3 例（60.0%），減量した被験者は 2 例（40.0%），休薬した被験者は 3 例（60.0%）であった。

1 例の被験者は治験薬投与開始後 14 日目（Day 14）に，病勢進行のため投与を中止した。本被験者の平均 1 日投与量は 120.0 mg で（増量，減量及び休薬なし），曝露期間は 13 日であった。

2.7.6.3.4 薬物動態

組み入れられた 6 例のうち，4 例でマスバランス評価，並びにギルテリチニブ及び ^{14}C-放射能の薬物動態評価が可能であり，5 例で代謝物プロファイルの評価が可能であった。

2 例が誤ってギルテリチニブ 240 mg（200 μCi の ^{14}C-ギルテリチニブを含む）を投与された。残る 3 例は，治験実施計画書の規定どおりに，ギルテリチニブ 120 mg（100 μCi の ^{14}C-ギルテリチニブを含む）を投与された。退院後の採取できなかった尿中及び糞中の ^{14}C-放射能を推定するためデータを内挿した。

<u>ギルテリチニブの薬物動態</u>

ギルテリチニブ 120 mg 反復投与後の定常状態における血漿中ギルテリチニブ濃度は，^{14}C-ギルテリチニブを含むギルテリチニブ 120 mg 又は 240 mg 単回投与後の ^{14}C-放射能濃度と比較して明らかに高かった。投与後 744 時間の定常状態における血漿中ギルテリチニブ濃度（平均値）は，約 224 ng/mL であった。

全血中の ^{14}C-放射能濃度は，^{14}C-ギルテリチニブ投与後 216 時間までに，5 例全例で定量下限（LLOQ）（55.2～64.6 ng-eq/mL）を下回った。同様に，血漿中の ^{14}C-放射能濃度は，投与後 216 時間までに，5 例中 4 例で LLOQ（48.6～60.2 ng-eq/mL）を下回った。

全血中又は血漿中の ^{14}C-放射能濃度の t_{max}（平均値）は，^{14}C-ギルテリチニブ投与後 3～4 時間にみられた。同様に，血漿中ギルテリチニブ濃度の t_{max} は，1 日 1 回（24 時間間隔）投与後 3～4 時間にみられた。被験者ごとでは，^{14}C-放射能濃度の最大値は，全血中では投与後 2～8 時間，血漿中では投与後 2～4 時間にみられた。

^{14}C-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，全例で 0.791～1.38 であった。放射能に基づく全血中／血漿中の AUC_{tau} の比は 1.00 から大きく乖離せず，放射能の血漿から血球への移行は軽度と考えられた（表 2.7.6.3- 3）。

尿中の ^{14}C-放射能濃度は，投与後 264 時間以降に定量可能であった。糞中の ^{14}C-放射能濃度及び尿中ギルテリチニブ濃度は，全例で最終評価時まで定量可能であった。

^{14}C-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%（内挿した場合は 91.3%）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%（内挿した場合 73.4%），尿中放射能累積排泄率は 16.4%（同 17.9%）であった（表 2.7.6.3- 4）。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。

表 2.7.6.3- 3　　^{14}C-放射能に基づく全血中／血漿中曝露量（AUC_{tau}）の比（PKAS）

Parameter Statistic	[^{14}C]-Radioactivity 120 mg (n = 2)	 240 mg (n = 2)
$(AUC_{tau})_{blood}/(AUC_{tau})_{plasma}$		
Mean (SD)	0.8514 (0.002383)	1.361 (0.3793)
GM	0.8513	1.334
%CV	0.3	27.9
Median	0.8514	1.361
Min - Max	0.850 – 0.853	1.09 – 1.63

CV: coefficient of variation; GM: geometric mean; Max: maximum; Min: minimum.
Source: CL-0105 (5.3.3.2-1) Table 12.4.2.5

表 2.7.6.3- 4　　尿中及び糞中における放射能累積排泄量（PKAS）

	[^{14}C]-radioactivity									
	Mean (SD) Ae (µg-eq)		Mean (SD) Af (µg-eq)		Mean Total Recovery (SD)		Mean %Dose		Overall Mean Recovery (%Dose)	
	ASP2215									
Matrix	120 mg (n = 2)	240 mg (n = 2)	120 mg (n = 2)	240 mg (n = 2)	120 mg (n = 2)	240 mg (n = 2)	Noninterpolated	Interpolated	Noninterpolated	Interpolated
Urine	24200 (NA)	30200 (NA)	NA	NA	98500	192000	16.4	17.9	81.0	91.3
Feces	NA	NA	74000 (NA)	161000 (NA)			64.5	73.4		

Ae: cumulative amount excreted in urine; Af: cumulative amount excreted in feces; NA: not applicable.
Source: CL-0105 (5.3.3.2-1) Appendix 13.3

代謝物の薬物動態

血漿中において，AS3397391（M17）（*N*-脱アルキル化及び酸化体），AS3322943（M16）及びAS2651096（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。これらの代謝物の定常状態における薬物動態パラメータを表 2.7.6.3- 5 に示す。代謝物の曝露量（AUC_{24}）は，いずれも未変化体に比べて 10%未満であった。

表 2.7.6.3- 5　　代謝物の定常状態における薬物動態パラメータ（PKAS）

	Metabolite					
	AS3322943 (M16)		AS3397391 (M17)		AS2651096 (M10)	
Parameter Statistic	**120 mg (n = 2)**	**240 mg (n = 2)**	**120 mg (n = 2)**	**240 mg (n = 2)**	**120 mg (n = 2)**	**240 mg (n = 2)**
C_{max} (ng/mL)						
Mean (SD)	47.45 (35.99)	34.15 (0.07071)	44.50 (28.85)	35.10 (7.778)	62.35 (47.59)	33.05 (2.899)
GM	40.05	34.15	39.55	34.67	52.49	32.99
%CV	75.9	0.2	64.8	22.2	76.3	8.8
Median	47.45	34.15	44.50	35.10	62.35	33.05
Min - Max	22.0 – 72.9	34.1 – 34.2	24.1 – 64.9	29.6 – 40.6	28.7 – 96.0	31.0 – 35.1
t_{max} (h)						
Median	1.500	3.045	1.500	18.14	2.490	2.275
Min - Max	0 – 3.00	2.07 – 4.02	0 – 3.00	12.3 – 24.0	1.98 – 3.00	0.530 – 4.02
AUC_{24} (h•ng/mL)†						
Mean (SD)	1049 (816.4)	770‡	976.5 (674.6)	682‡	1086 (806.9)	414‡
GM	875.8	NA	852.1	NA	924.5	NA
%CV	77.8	NA	69.1	NA	74.3	NA
Median	1049	NA	976.5	NA	1086	NA
Min - Max	472 – 1626	NA	499 – 1454	NA	516 – 1657	NA
MPR						
n	3		3		3	
Mean (SD)	0.08807 (0.01064)		0.08338 (0.003626)		0.06734 (0.02243)	
GM	0.08762		0.08333		0.06454	
%CV	12.1		4.3		33.3	
Median	0.09074		0.08154		0.07294	
Min - Max	0.0763 – 0.0971		0.0810 – 0.0876		0.0426 – 0.0864	

CV: coefficient of variation; GM: geometric mean; Max: maximum; Min: minimum; MPR: metabolite-to-parent ratio; NA: not applicable.

† $AUC_{24} = AUC_{tau}$

‡ n = 1

Source: CL-0105 (5.3.3.2-1) Table 12.4.2.1.2, Table 12.4.2.1.3, Table 12.4.2.1.4

2.7.6.3.5 安全性

1. 有害事象の概要

治験薬を投与された 6 例全例（100%）で，有害事象，副作用及び重篤な有害事象がみられた（表 2.7.6.3- 6）。

表 2.7.6.3- 6　　有害事象の概要（SAF）

Parameter	All Patients (n = 6) n (%)
Any TEAE	6 (100)
Drug-related† TEAEs	6 (100)
Serious TEAEs‡	6 (100)
Drug-related† Serious TEAEs‡	4 (66.7)
TEAEs Leading to Death	1 (16.7)
Drug-related† TEAEs Leading to Death	0
TEAEs Leading to Withdrawal of Treatment	2 (33.3)
Drug-related† TEAEs Leading to Withdrawal of Treatment	1 (16.7)
Death§	1 (16.7)

A TEAE was defined as an AE which began or worsened in severity on or after the date of the first dose of study drug and within 30 days of the date of the last dose of study drug. If date of last dose of study drug was missing but first dose date was nonmissing, the AE which began after the first dose of study drug was considered as a TEAE. TEAEs also included any reported related AEs regardless of AE onset date.

AE: adverse event; SAE: serious adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event.

† Possible or probable, as assessed by the investigator, or records where relationship was missing.

‡ Included SAEs upgraded by the sponsor based on review of the Sponsor’s list of Always Serious terms, if any upgrade was done.

§ All reported deaths after the first study drug administration.

Source: CL-0105 (5.3.3.2-1) Table 12.6.1.1

2. 有害事象及び副作用

最も多くみられた有害事象は疲労及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（各 4 例，66.7%）であり，次いで貧血，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加，高血糖及び蛋白尿（各 3 例，50.0%）であった。最も多くみられた副作用は AST 増加（4 例，66.7%）であり，次いで疲労及び ALT 増加（各 3 例，50.0%）であった（表 2.7.6.3- 7）。

有害事象の多くは，NCI-CTCAE Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 以上の有害事象は 5 例に発現し，そのうち副作用は 3 例で報告された。最も多くみられた Grade 3 の有害事象は，ALT 増加（2 例，33.3%）であった。Grade 4 の有害事象としてリンパ球数減少及び呼吸困難（各 1 例，16.7%），Grade 5 の有害事象として軟骨肉腫（1 例，16.7%）が報告された。

表 2.7.6.3- 7　　有害事象及び副作用の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA/J V17.1 器官別大分類 　基本語	有害事象 **Total (n = 6) n (%)**	副作用 **Total (n = 6) n (%)**
全ての事象	6 (100)	6 (100)
血液およびリンパ系障害	3 (50.0)	2 (33.3)
貧血	3 (50.0)	2 (33.3)
内分泌障害	1 (16.7)	1 (16.7)
甲状腺機能亢進症	1 (16.7)	1 (16.7)
眼障害	1 (16.7)	0
潰瘍性角膜炎	1 (16.7)	0
胃腸障害	3 (50.0)	1 (16.7)
上腹部痛	1 (16.7)	0
便秘	2 (33.3)	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (66.7)	3 (50.0)
胸部不快感	1 (16.7)	0
疲労	4 (66.7)	3 (50.0)
疼痛	1 (16.7)	0
発熱	1 (16.7)	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	0
尿路感染	1 (16.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (50.0)	2 (33.3)
過量投与	2 (33.3)	2 (33.3)
処置による疼痛	1 (16.7)	0
臨床検査	5 (83.3)	5 (83.3)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (16.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (50.0)	3 (50.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (66.7)	4 (66.7)
血中コレステロール増加	1 (16.7)	0
血中クレアチニン増加	1 (16.7)	1 (16.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	2 (33.3)
国際標準比増加	1 (16.7)	0
リンパ球数減少	1 (16.7)	1 (16.7)
代謝および栄養障害	5 (83.3)	1 (16.7)
食欲減退	1 (16.7)	0
高血糖	3 (50.0)	0
高マグネシウム血症	1 (16.7)	0
高トリグリセリド血症	1 (16.7)	0
高尿酸血症	1 (16.7)	1 (16.7)
低アルブミン血症	1 (16.7)	0
低カリウム血症	1 (16.7)	0
低ナトリウム血症	1 (16.7)	0
低リン酸血症	1 (16.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (50.0)	0
背部痛	2 (33.3)	0
筋力低下	1 (16.7)	0
筋骨格系胸痛	1 (16.7)	0

MedDRA/J V17.1 器官別大分類 　基本語	有害事象 **Total (n = 6) n (%)**	副作用 **Total (n = 6) n (%)**
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）	2 (33.3)	0
軟骨肉腫	1 (16.7)	0
前立腺癌	1 (16.7)	0
神経系障害	3 (50.0)	3 (50.0)
浮動性めまい	2 (33.3)	2 (33.3)
頭痛	2 (33.3)	2 (33.3)
錯感覚	1 (16.7)	0
精神障害	1 (16.7)	1 (16.7)
錯乱状態	1 (16.7)	1 (16.7)
腎および尿路障害	3 (50.0)	0
蛋白尿	3 (50.0)	0
生殖系および乳房障害	1 (16.7)	0
膣穿孔	1 (16.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33.3)	0
咳嗽	1 (16.7)	0
呼吸困難	1 (16.7)	0
鼻出血	1 (16.7)	0
喀血	1 (16.7)	0

Source: CL-0105 (5.3.3.2-1) Table 12.6.1.2.1, Table 12.6.1.3.1

3. 死亡及び重篤な有害事象

本試験中に，死亡に至った有害事象が 1 例（16.7%）に報告された。本被験者は，Day 40 に Grade 4 の呼吸困難（治験薬との関連性なし）を発現し，入院下で治療を受けていた。Day 46 にホスピスに転院し，Day 47 に軟骨肉腫の悪化により死亡した。軟骨肉腫の悪化と治験薬との関連性は否定された。

重篤な有害事象が 6 例全例（100%）に発現し，最も多くみられた事象は過量投与（2 例，33.3%）であった（表 2.7.6.3- 8）。重篤な副作用が 4 例（66.7%）に発現し，過量投与（2 例，33.3%），ALT 増加，貧血及び錯乱状態（各 1 例，16.7%）が報告された。

死亡例及び重篤な有害事象の叙述は，総括報告書別添 1 に示した。

表 2.7.6.3- 8　　重篤な有害事象の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA/J V17.1 器官別大分類 　基本語	**Total** **(n = 6)** **n (%)**
全ての事象	6 (100)
血液およびリンパ系障害	1 (16.7)
貧血	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)
胸部不快感	1 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	2 (33.3)
過量投与	2 (33.3)
臨床検査	1 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)
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）	2 (33.3)
軟骨肉腫	1 (16.7)
前立腺癌	1 (16.7)
精神障害	1 (16.7)
錯乱状態	1 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)
呼吸困難	1 (16.7)

Source: CL-0105 (5.3.3.2-1) Table 12.6.1.5.1

4. 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は 2 例（33.3%）にみられた。1 例は貧血で，治験薬と関連あるかもしれないと判定された。もう 1 例は呼吸困難で，病勢進行による中止のため治験薬との関連性は否定された。

減量に至った有害事象は 1 例（16.7%）にみられ，過量投与，ALT 増加及び AST 増加（各 1 例，16.7%）が報告された。これらの事象は，治験薬とたぶん関連ありと判定された。

休薬に至った有害事象は 5 例（83.3%）にみられ，ALT 増加（2 例，33.3%），胸部不快感，過量投与，AST 増加，筋力低下，筋骨格系胸痛，錯乱状態及び咳嗽（各 1 例，16.7%）が報告された。このうち，過量投与，ALT 増加，AST 増加及び錯乱状態は，治験薬との関連性が否定されなかった。

5. 臨床検査値

血液学検査において，治験薬投与後に Grade 3 以上の値に悪化した検査項目は，ヘモグロビン（1 例），リンパ球（1 例）及び血小板（1 例）であった。生化学検査において，治験薬投与後に Grade 3 以上の値に悪化した検査項目は，ALT（2 例）及びナトリウム（1 例）であった。

ALT が，基準値上限（ULN）の 3 倍を超えた被験者は 3 例（50.0%），ULN の 5 倍を超えた被験者は 2 例（33.3%）であった。AST が，ULN の 3 倍を超えた被験者は 2 例（33.3%）であった。ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超えた被験者は 2 例（33.3%）であった。ULN の 3 倍を超える ALT

又は AST 上昇及び ULN の 2 倍を超える総ビリルビン上昇がみられた被験者はいなかった（表 2.7.6.3- 9）。

臨床的に重要な肝機能異常により，2 例が追加の肝機能検査を実施した。2 例ともに ALT 増加及び AST 増加が有害事象として報告され，治験薬との関連性が否定されなかった。

表 2.7.6.3- 9　　肝機能異常値の発現状況（SAF）

Parameter Criteria	Total (n = 6)
ALT, n (%)	
> 3 x ULN	3 (50.0)
> 5 x ULN	2 (33.3)
> 10 x ULN	0
> 20 x ULN	0
AST, n (%)	
> 3 x ULN	2 (33.3)
> 5 x ULN	0
> 10 x ULN	0
> 20 x ULN	0
TBL, n (%)	
> 2 x ULN	0
ALT and/or AST > 3 x ULN, n (%)	
ALT and/or AST > 3 x ULN	2 (33.3)
ALT and/or AST > 3 x ULN and TBL > 2 x ULN, n (%)	
ALT and/or AST > 3 x ULN and TBL > 2 x ULN	0

Maximum value on treatment is presented for each liver enzyme and TBL.
The denominator was the number of patients who had at least 1 nonmissing value during treatment.
ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; TBL: total bilirubin; ULN: upper limit of normal.
Source: CL-0105 (5.3.3.2-1) Table 12.6.2.3.1

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

試験期間中，バイタルサインは変動したものの，臨床的に重要な異常値はみられなかった。

12 誘導心電図所見に臨床的に重要な異常がみられた被験者はいなかった。6 例全例がベースラインの QTcF は 450 msec 以下であった。治験薬投与後に QTcF が 450 msec を超えた被験者は 1 例（16.7%）であった。治験薬投与後に QTcF が 480 msec を超えた被験者又は QTcF のベースラインからの変化量が 30 msec を超えた被験者はいなかった。QTcF のベースラインからの変化量（平均値）は 17.89 msec であった。

眼科検査で，治験薬投与後に異常所見が認められた被験者はいなかった。投与終了時までに ECOS PS が 3 以上となった被験者はいなかった。

2.7.6.3.6　結論

- 全血中又は血漿中において，ギルテリチニブ及び ^{14}C-放射能の t_{max}（平均値）は投与後 3～4 時間に認められた。^{14}C-ギルテリチニブ投与後の放射能に基づく全血中／血漿中濃度の比は 0.791～1.38 であり，放射能の血漿から血球への移行は軽度と考えられた。

- ^{14}C-ギルテリチニブ投与後 768 時間までの糞中放射能累積排泄率は 64.5%（内挿した場合 73.4%），尿中放射能累積排泄率は 16.4%（同 17.9%）であった。^{14}C-放射能の多く（約 77%）が，投与後 288 時間までに尿中又は糞中に排泄された。^{14}C-放射能は主に糞中に排泄され，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。
- 血漿中において，主要な代謝物として 3 つの代謝物が特定された：AS3397391（M17）（*N*-脱アルキル化及び酸化体），AS3322943（M16）及び AS2651096（M10）（ともに *N*-脱アルキル化体）。代謝物の曝露量は，いずれも未変化体の 10%未満であった。
- ギルテリチニブ 120 mg を進行性固形癌患者に投与したときの忍容性はおおむね良好であった。

2.7.6.4　肝機能障害患者試験［CL-0106］：添付資料番号 5.3.3.3-1

2.7.6.4.1　試験方法

試験の標題：A Phase 1 Study to Investigate the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ASP2215
治験実施施設：米国 1 施設
公表文献：未公表
試験期間
　試験開始日（最初の登録日）：2015 年 10 月 23 日
　試験終了日（最終の評価日）：2016 年 3 月 5 日
開発のフェーズ：第 1 相試験

目的
主要目的
　軽度又は中等度の肝機能障害患者にギルテリチニブを単回投与したときの薬物動態を肝機能正常者と比較する。
副次目的
　軽度又は中等度の肝機能障害患者にギルテリチニブを単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

試験方法
　本試験は，軽度又は中等度（Child-Pugh 分類）の肝機能障害患者及び肝機能正常者を対象に，非盲検，単回投与試験として実施した。
　軽度肝機能障害患者群（Group 1），中等度肝機能障害患者群（Group 2），並びに肝機能障害患者群の年齢及び体格指数（BMI）と条件が一致する肝機能正常者群（Group 3）の 3 群を設定し，各群の男女比が等しくなるように被験者を組み入れた。軽度肝機能障害患者を最初に評価し，続いて中等度の肝機能障害患者，最後に肝機能正常者を評価した。治験担当医師は，スクリーニング時の臨床検査値（血清アルブミン，血清ビリルビン及びプロトロンビン時間［PT］）に基づいて，被験者の肝機能障害の程度を分類した。
　適格性を確認後，被験者にギルテリチニブ 10 mg を単回投与し，入院下で 21 日間にわたり薬物動態解析用の血液サンプルを採取した。退院後，肝機能障害患者は治験薬投与後 648 時間までの血液を採取した。最終血液採取後，肝機能障害患者は 1～5 日間，肝機能正常者は 5～9 日間の後観察期を設定した。

被験者数（計画時，登録時及び解析時）
　計画時：24 例（各群 8 例）

解析時：安全性解析対象集団（SAF）24 例，薬物動態解析対象集団（PKAS）24 例

対象被験者・選択基準・除外基準

年齢 18～75 歳，BMI 18.5～34.0 kg/m^2 の健康成人男女で，文書による同意が得られ，全ての選択基準を満たし除外基準のいずれにも該当しない被験者を対象とした。なお，女性の場合は妊娠の可能性がないことを条件とし，男性で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。

全ての被験者で，治験薬投与 2 週間前から，中等度又は強力なチトクロム P450（CYP）3A4 阻害薬，P 糖蛋白質の阻害薬又は誘導薬，multidrug and toxin extrusion 1（MATE1）の基質及びセロトニン $5HT_1$ 受容体又はセロトニン $5HT_{2B}$ 受容体を標的とする薬剤の使用を禁止した。代謝酵素誘導薬（バルビツール酸系薬，リファンピシン等）は，入院 3 カ月間前から使用を禁止した。

軽度又は中等度の肝機能障害患者の場合は，スクリーニング時に Child-Pugh 分類の Class A（軽度，5～6 点）又は Class B（中等度，7～9 点）の肝機能障害を有する被験者を対象とし，スクリーニング開始 2 週間以内に医学上必要な治療薬の用法・用量を変更しないこととした。

肝機能正常者の場合は，治験薬投与 2 週間前から，全ての医療用医薬品又は一般用医薬品（ビタミン剤，セントジョーンズワート等の自然又はハーブ療法を含む）の使用を禁止した。ただし，アセトアミノフェン（最大 2 g/日）の頓服は可能とした。

治験薬

ASP2215 錠 10 mg

治験薬の用法・用量

ギルテリチニブ 10 mg を絶食下（10 時間以上）で，240 mL の水とともに，単回経口投与した。

試験期間

スクリーニング期間：21 日

治験薬投与期間：1 日

観察期間：21 日（肝機能正常者）又は 28 日（肝機能障害患者）

後観察期間：退院後 5～9 日（肝機能正常者）又は最終評価後 1～5 日（肝機能障害患者）

評価項目

1. 薬物動態

主要評価項目

- AUC_{inf}，AUC_{480}，C_{max}

副次評価項目

- $t_{1/2}$，t_{max}，CL/F，V_Z/F，f_u，AUC_{last}
- $AUC_{last,u}$，$AUC_{inf,u}$，$AUC_{480,u}$，$C_{max,u}$，CL_u/F，$V_{Z,u}$/F

2. 安全性

(1) 全般

- 有害事象
- 臨床検査
- バイタルサイン（口腔温，脈拍，仰臥位血圧）
- 身体所見
- 12 誘導心電図

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Event（NCI-CTCAE）ガイドライン version 4.03 を用いて判定した。ガイドラインに規定がない場合は，以下の基準に従って評価した。

Grade 1（軽度）	無症状又は軽度な症状，臨床的又は診断的観察に認められる所見。医療介入を要さない。
Grade 2（中等度）	局所的又は非浸潤性であるが医療介入を要する。
Grade 3（重度）	医学的に重要であるが，すぐに生命を脅かすものではない。治療のための入院又は入院期間の延長を要する。
Grade 4（生命を脅かす）	生命を脅かす後遺症があり，緊急の医療介入を要する。
Grade 5（死亡）	有害事象に起因する死亡。

(3) 治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，以下の基準に従い，治験担当医師が判定した。治験薬と「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用と定義した。

否定できる（Not Related）	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない（Possible）	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合： ・事象発現の要因が合併症・基礎疾患や他の薬剤でも説明できる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり（Probable）	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合： ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- SAF：治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象とした。

- PKAS : 治験薬を投与され，主要薬物動態パラメータが 1 つ以上算出可能な血漿中濃度データ（検体採取日時を含む）を有する被験者を対象とした。

2. 薬物動態

PKAS を用いて，投与群ごとに薬物動態パラメータを算出した。

薬物動態の解析には，以下の 2 つのモデルを用いた。線形回帰モデルを用いて，薬物動態パラメータに及ぼす肝機能障害の影響を検討し，共分散分析モデルを用いて，年齢，性別及び BMI を共変量として調整した 3 つの投与群の薬物動態パラメータを比較した。

- 線形回帰モデル

肝機能異常（血清アルブミン濃度, PT 及び Child-Pugh スコア）に対する薬物動態パラメータ（対数変換した AUC_{480}，AUC_{inf}，C_{max} 及びそれぞれの蛋白非結合型パラメータ［$AUC_{480,u}$, $AUC_{inf,u}$ 及び $C_{max,u}$］）の線形回帰を評価した。投与群ごとに，傾き及び切片の推定値，並びにその 90%信頼区間（CI）を算出した。

- 共分散分析モデル

投与群を因子，性別を共変量として共分散分析を行い，軽度又は中等度肝機能障害患者と肝機能正常者のギルテリチニブの薬物動態パラメータ（対数変換した AUC_{480}，AUC_{inf}，C_{max} 及びそれぞれの蛋白非結合型パラメータ［$AUC_{480,u}$, $AUC_{inf,u}$ 及び $C_{max,u}$］）を比較した。各投与群の主要薬物動態パラメータの最小二乗平均値を推定し，肝機能障害患者各群と肝機能正常者群の最小二乗平均値の差及びその 90% CI を算出した。

3. 安全性

SAF を用いて，安全性及び忍容性に関する解析を行った。

治験薬の初回投与後から最終観察時までに新たに発現した又は悪化した好ましくない事象を有害事象として集計した。有害事象は，MedDRA version 17.1 を用いて，器官別大分類及び基本語別に集計した。

臨床検査値及びバイタルサインは，投与群別に，評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。また，事前に規定した基準を逸脱した異常値（臨床的に重要と考えられる値）が認められた例数及び割合を投与群別に集計した。12 誘導心電図は，投与群別に測定結果を集計した。

2.7.6.4.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

文書同意を取得した被験者 34 例のうち，10 例がスクリーニング期間に脱落し，24 例が本試験に登録され治験薬の投与を受けた。治験薬を投与された 24 例全例が，治験実施計画書どおりに試験を完了し，SAF 及び PKAS に含まれた（表 2.7.6.4- 1）。

表 2.7.6.4- 1　　被験者の内訳

Parameter	Category	10 mg ASP2215			
		Mild (Group 1) (n = 8) n (%)	Moderate (Group 2) (n = 8) n (%)	Normal (Group 3) (n = 8) n (%)	Total (n = 24) n (%)
Treatment Discontinuation	Yes	0	0	0	0
	No	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	24 (100.0)
Primary Study Drug Treatment Status	Completed	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	24 (100.0)
	Adverse event	0	0	0	0
	Death	0	0	0	0
	Lost to follow-up	0	0	0	0
	Protocol deviation	0	0	0	0
	Withdrawal by subject	0	0	0	0
	Noncompliance with study drug	0	0	0	0
	Other	0	0	0	0

ASP2215: gilteritinib.
Source: CL-0106 (5.3.3.3-1) Table 12.1.1.1

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

本試験に登録された 24 例のうち，男性は 15 例（62.5%），女性は 9 例（37.5%）であり，3 群間の男女比は 5：3 で等しかった。被験者のほとんどが白人（23 例，95.8%）であった。平均年齢は 56.2 歳で，平均体重は 74.91 kg，平均身長は 165.1 cm，平均 BMI は 27.42 kg/m^2 であった。被験者背景及びベースライン値は投与群間で類似していた（表 2.7.6.4- 2）。

表 2.7.6.4- 2　　被験者背景（全登録被験者）

Parameter Category/Statistics	10 mg ASP2215			
	Mild (Group 1) (n = 8)	Moderate (Group 2) (n = 8)	Normal (Group 3) (n = 8)	Total (n = 24)
Sex, n (%)				
Male	5 (62.5)	5 (62.5)	5 (62.5)	15 (62.5)
Female	3 (37.5)	3 (37.5)	3 (37.5)	9 (37.5)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	7 (87.5)	4 (50.0)	8 (100.0)	19 (79.2)
Not Hispanic or Latino	1 (12.5)	4 (50.0)	0	5 (20.8)
Race, n (%)				
White	7 (87.5)	8 (100.0)	8 (100.0)	23 (95.8)
Black or African American	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)
EudraCT Age Category, n (%)				
≥ 18 years to ≤ 64 years	7 (87.5)	7 (87.5)	8 (100.0)	22 (91.7)
≥ 65 years	1 (12.5)	1 (12.5)	0	2 (8.3)
Child-Pugh Scoring Category, n (%)				
Child-Pugh Class A	8 (100.0)	0	0	8 (33.3)
Child-Pugh Class B	0	8 (100.0)	0	8 (33.3)
Not Applicable	0	0	8 (100.0)	8 (33.3)
Age (years)				
Mean (SD)	58.9 (3.0)	56.0 (6.4)	53.8 (3.0)	56.2 (4.8)
Median	58.5	53.5	54.0	55.5
Min - Max	55 - 65	48 - 65	48 - 58	48 - 65
Height (cm)				
Mean (SD)	165.6 (7.5)	165.1 (9.8)	164.4 (10.3)	165.1 (8.9)
Median	164.5	165.0	162.8	163.8
Min - Max	158 - 180	152 - 180	153 - 186	152 - 186
Weight (kg)				
Mean (SD)	73.86 (14.58)	76.53 (15.05)	74.35 (17.48)	74.91 (15.10)
Median	72.60	76.65	69.50	75.05
Min - Max	54.4 - 93.8	51.3 - 96.2	52.2 - 101.0	51.3 - 101.0
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	27.03 (5.64)	28.00 (4.46)	27.23 (4.23)	27.42 (4.62)
Median	26.68	28.15	26.44	27.14
Min - Max	19.3 - 34.0	19.1 - 33.9	19.9 - 33.3	19.1 - 34.0

ASP2215: gilteritinib; BMI: body mass index (weight [kg]/height [m^2]); Max: maximum; Min: minimum
Source: CL-0106 (5.3.3.3-1) Table 12.1.2

2.7.6.4.3　薬物動態

ギルテリチニブの薬物動態パラメータ

ギルテリチニブの平均曝露量（AUC_{inf}）は，肝機能障害の重症度に伴って減少した。肝機能正常者の AUC_{inf} と比較して，肝機能障害患者の AUC_{inf} は，軽度肝機能障害患者で 22%，中等度肝機

能障害患者で 35%減少した。ギルテリチニブの平均 C_{max} は，肝機能正常者と軽度肝機能障害患者で同様であったが，中等度肝機能障害患者では平均 C_{max} が約 14%低下した。

ギルテリチニブの見かけのクリアランスは肝機能障害の重症度に伴って上昇し，平均値は肝機能正常者で 19.9 L/h，中等度肝機能障害患者で 34.5 L/h であった。見かけのクリアランスの上昇に対応して分布容積も増加し，その平均値は肝機能正常者で 3340 L，中等度肝機能障害患者で 5090 L であった（表 2.7.6.4- 3）。

ギルテリチニブの消失半減期は，肝機能正常者と軽度又は中等度肝機能障害患者で同様であった。ギルテリチニブの薬物動態パラメータの個体間変動は全投与群で約 10%～50%であった。

表 2.7.6.4- 3　　ギルテリチニブの血漿中薬物動態パラメータの要約（PKAS）

Parameter	Statistic	10 mg ASP2215		
		Mild (Group 1) (n = 8)	Moderate (Group 2) (n = 8)	Normal (Group 3) (n = 8)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	Mean	425	351	542
	SD	108	152	167
	%CV	25.5	43.2	30.9
	Median	431	355	513
	Min - Max	231 - 560	155 - 577	364 - 866
C_{max} (ng/mL)	Mean	8.1	6.40	7.48
	SD	2.67	2.47	2.23
	%CV	32.9	38.6	29.8
	Median	8.17	6.30	6.97
	Min - Max	4.14 – 11.5	2.25 – 9.88	4.67 – 10.7
CL/F (L/h)	Mean	25.3	34.5	19.9
	SD	8.19	16.9	5.51
	%CV	32.4	48.9	27.7
	Median	23.2	28.4	19.6
	Min - Max	17.9 – 43.4	17.3 – 64.6	11.6 – 27.5
t_{max} (h)	Mean	3.75	2.88	4.63
	SD	2.54	2.22	2.07
	%CV	NA	NA	NA
	Median	4.50	2.00	6.00
	Min - Max	0.50 – 6.00	0.50 – 6.00	1.00 – 6.00
$t_{½}$ (h)	Mean	126	112	116
	SD	19.2	31.9	12.3
	%CV†	15.2	28.5	10.6
	Median	126	116	115
	Min - Max	105 - 159	69.3 - 161	98.0 - 136
V_Z/F (L)	Mean	4520	5090	3340
	SD	1310	1680	977
	%CV	29.0	33.0	29.2
	Median	3960	4850	3470
	Min - Max	3520 - 7300	3350 - 7910	1910 - 4700

ASP2215: gilteritinib; CV: coefficient of variation; Min: minimum; Max: maximum; NA: not applicable

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

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

非結合型ギルテリチニブの薬物動態パラメータ

ギルテリチニブは血漿蛋白（主にアルブミン）と中程度に結合する。蛋白非結合率を測定した結果，ギルテリチニブの蛋白結合率は 90%を上回っていた。

ギルテリチニブの平均非結合型分率は，肝機能正常者と比較して軽度及び中等度肝機能障害患者で高く，中等度肝機能障害患者では肝機能正常者より約 51%上昇した。蛋白結合率で補正すると，非結合型ギルテリチニブの曝露量及び薬物動態パラメータに投与群間で大きな差はみられなかった。非結合型ギルテリチニブの薬物動態パラメータの個体間変動は全投与群で約 30%～60%であり，中等度肝機能障害患者での個体間変動が大きかった（表 2.7.6.4- 4）。

表 2.7.6.4- 4　　蛋白非結合型ギルテリチニブの血漿中薬物動態パラメータの要約（PKAS）

Parameter	Statistic	10 mg ASP2215		
		Mild (Group 1) (n = 8)	Moderate (Group 2) (n = 8)	Normal (Group 3) (n = 8)
f_u	Mean	0.0640	0.0865	0.0572
	SD	0.00546	0.0297	0.00610
	%CV	8.5	34.4	10.7
	Median	0.0626	0.0874	0.0562
	Min - Max	0.0583 – 0.0737	0.0476 – 0.135	0.0489 – 0.0670
$AUC_{inf,u}$ (ng•h/mL)	Mean	27.2	29.8	31.0
	SD	7.49	17.6	10.8
	%CV	27.5	59.1	34.8
	Median	28.5	21.6	27.5
	Min - Max	15.0 – 35.4	15.3 – 66.5	21.8 – 55.3
$C_{max,u}$ (ng/mL)	Mean	0.518	0.520	0.429
	SD	0.177	0.198	0.138
	%CV	34.1	38.2	32.2
	Median	0.488	0.531	0.409
	Min - Max	0.269 – 0.715	0.223 – 0.806	0.228 – 0.668
CL_u/F (L/h)	Mean	398	423	349
	SD	132	185	90.4
	%CV	33.1	43.7	25.9
	Median	358	463	363
	Min - Max	283 - 666	150 - 652	181 - 458
$V_{Z,u}/F$ (L)	Mean	70900	61500	58500
	SD	20500	16500	15500
	%CV	28.9	26.8	26.4
	Median	67000	60400	62400
	Min - Max	47800 - 112000	35000 - 80900	29900 - 74900

ASP2215: gilteritinib; CV: coefficient of variation, Max: maximum; Min: minimum
Source: CL-0106 (5.3.3.3-1) Table 12.4.2.2

肝機能障害がギルテリチニブ及び非結合型ギルテリチニブの薬物動態に及ぼす影響

ギルテリチニブの C_{max} 及び AUC には軽度及び中等度肝機能障害患者と肝機能正常者で差がみられたものの，蛋白結合率で補正してパラメータを比較したところ，明らかな差はみられなかった。肝機能正常者と比較して，軽度及び中等度肝機能障害患者では $AUC_{inf,u}$ が約 12%低下し，$C_{max,u}$

が約 20%上昇したものの，非結合型ギルテリチニブの曝露量は軽度又は中等度肝機能障害者と肝機能正常者でほぼ同様であった（表 2.7.6.4- 5）。

表 2.7.6.4- 5　肝機能障害がギルテリチニブ及び非結合型ギルテリチニブの薬物動態に及ぼす影響（PKAS）

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

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

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

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

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

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

2.7.6.4.4　安全性

1. 有害事象の概要

有害事象は，軽度肝機能障害患者群では 7 例（87.5%）に，中等度肝機能障害患者群では 6 例（75.0%）に，肝機能正常者群では 3 例（37.5%）にみられた。有害事象の発現割合は，軽度肝機能障害患者群と中等度肝機能障害患者群で同様であったが，軽度肝機能障害患者群で有害事象数が最も多かった。肝機能正常者群では 3 件の有害事象が報告され，軽度又は中等度肝機能障害患者群よりも少なかった（表 2.7.6.4- 6）。

表 2.7.6.4- 6　　有害事象の概要（SAF）

	10 mg ASP2215		
	Mild (Group 1) (n = 8) n (%) E	**Moderate (Group 2) (n = 8) n (%) E**	**Normal (Group 3) (n = 8) n (%) E**
Any TEAE	7 (87.5) 10	6 (75.0) 7	3 (37.5) 3
Drug-related† TEAEs	6 (75.0) 7	5 (62.5) 6	3 (37.5) 3
Serious TEAE‡	0	0	0
Drug-related† Serious TEAE‡	0	0	0
TEAE Leading to Death	0	0	0
Drug-related† TEAE Leading to Death	0	0	0
TEAEs Leading to Withdrawal of Treatment	0	0	0
Drug-related† TEAEs Leading to Withdrawal of Treatment	0	0	0
Death§	0	0	0

ASP2215: gilteritinib; E: number of events; TEAE: treatment-emergent adverse event

† Possible or probable, as assessed by the investigator, or records where relationship is missing.

‡ Includes serious adverse events upgraded by the sponsor based on review of the Sponsor's list of Always Serious terms, if any upgrade was done.

§ All reported deaths after study drug administration.

Source: CL-0106 (5.3.3.3-1) Table 12.6.1.1

2. 有害事象及び副作用

最もよくみられた有害事象は頭痛で，軽度肝機能障害患者群 3 例（37.5%），中等度肝機能障害患者群 2 例（25.0%），肝機能正常者群 1 例（12.5%）に発現した。このうち，軽度肝機能障害患者群の 1 件を除き，全ての事象が治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された。血中甲状腺刺激ホルモン増加が軽度肝機能障害患者群で 2 例にみられ，両事象ともに治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された（表 2.7.6.4- 7）。本試験で報告された有害事象は全て軽度であった。

表 2.7.6.4- 7　　有害事象及び副作用の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA/J V17.1 器官別大分類 基本語	有害事象			副作用		
	Mild (Group 1) (n = 8) n (%)	**Moderate (Group 2) (n = 8) n (%)**	**Normal (Group 3) (n = 8) n (%)**	**Mild (Group 1) (n = 8) n (%)**	**Moderate (Group 2) (n = 8) n (%)**	**Normal (Group 3) (n = 8) n (%)**
全ての事象	7 (87.5)	6 (75.0)	3 (37.5)	6 (75.0)	5 (62.5)	3 (37.5)
胃腸障害	3 (37.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
便秘	1 (12.5)	1 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0
口内乾燥	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0
消化不良	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)
放屁	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (12.5)	0	0	0	0
細菌性尿路感染	0	1 (12.5)	0	0	0	0
臨床検査	2 (25.0)	0	0	2 (25.0)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (25.0)	0	0	2 (25.0)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (12.5)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (25.0)	0	0	2 (25.0)	0
背部痛	0	2 (25.0)	0	0	2 (25.0)	0
神経系障害	4 (50.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (25.0)
頭痛	3 (37.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	1 (12.5)
失神寸前の状態	1 (12.5)	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)
精神障害	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0
不眠症	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0

Source: CL-0106 (5.3.3.3-1) Table 12.6.1.2, Table 12.6.1.3

3. 死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象

本試験では，死亡，重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象はみられなかった。

4. 臨床検査値，バイタルサイン及び心電図

中等度肝機能障害患者群の 2 例に，臨床的に重要と考えられる肝機能異常値がみられた。1 例は基準値上限（ULN）の 3 倍を超えるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇，もう 1 例は ULN の 2 倍を超える総ビリルビン上昇であった。これらの異常値は中等度肝機能異常の基準に合致したものの，被験者に肝機能障害を疑う徴候はなく，有害事象として報告されなかった。

全ての投与群で，バイタルサインに臨床的に重要と考えられる変化（収縮期血圧の 20 mmHg 以上の上昇又は低下，拡張期血圧の 10 mmHg 以上の上昇又は低下）がみられたものの，血圧の変動に一定の傾向はみられなかった。

12 誘導心電図検査結果に，臨床的に重要な異常所見は認められなかった。

2.7.6.4.5 結論

- 肝機能障害を有する被験者では，蛋白結合型ギルテリチニブが減少することにより，ギルテリチニブの非結合型分率が増加した。蛋白結合率で補正して得られた非結合型ギルテリチニブの曝露量は，肝機能障害の程度によらずほぼ同様であった。
- 肝機能正常者では軽度又は中等度肝機能障害患者よりも有害事象の発現が少なかった。また，有害事象及び副作用の発現割合は，軽度肝機能障害患者で中等度肝機能障害患者よりも高かった。本試験で報告された有害事象は全て軽度であった。
- 健康被験者及び軽度又は中等度肝機能障害を有する被験者にギルテリチニブ 10 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.5　薬物相互作用試験［CL-0108］：添付資料番号 5.3.3.4-1

2.7.6.5.1　試験方法

試験の標題：A Phase 1 Parallel Design Study to Assess the Effect of Itraconazole, Fluconazole and Rifampin on the Single-dose Pharmacokinetics of ASP2215 in Healthy Subjects
治験実施施設：米国 1 施設
公表文献：未公表
試験期間
　試験開始日（最初の組み入れ日）：2015 年 4 月 29 日
　試験終了日（最終の評価日）：2015 年 9 月 2 日
開発のフェーズ：第 1 相試験

目的
主要目的
- 健康被験者において，チトクロム P450（CYP）3A4 及び P 糖蛋白質（P-gp）の強力な阻害薬であるイトラコナゾール（ITZ）の併用投与が，ギルテリチニブを単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす影響を検討する。
- 健康被験者において，CYP3A4 の中程度の阻害薬であるフルコナゾール（FLZ）の併用投与が，ギルテリチニブを単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす影響を検討する。
- 健康被験者において，CYP3A4 の強力な誘導薬であるリファンピシン（RIF）の併用投与が，ギルテリチニブを単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす影響を検討する。

副次目的：
- ギルテリチニブ単独で単回経口投与したとき，並びに ITZ，FLZ 又は RIF と併用投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

試験方法
　本試験は，健康成人を対象に，単一施設，ランダム化，非盲検，並行群間比較試験として実施した。適格性を確認後，被験者を以下の投与群のいずれかに 1:1:1:1 の割合でランダムに割り付け，治験薬を投与した。
- 第 1 群：Day 1 にギルテリチニブ 10 mg を単回投与
- 第 2 群：Day 1 に ITZ 200 mg を 1 日 2 回投与，Day 2～28 まで ITZ 200 mg を 1 日 1 回投与，Day 6 にギルテリチニブ 10 mg を単回投与
- 第 3 群：Day 1 に FLZ 400 mg を 1 日 1 回投与，Day 2～28 まで FLZ 200 mg を 1 日 1 回投与，Day 6 にギルテリチニブ 10 mg を単回投与
- 第 4 群：Day 1～21 まで RIF 600 mg を 1 日 1 回投与，Day 8 にギルテリチニブ 20 mg を単回投与

ギルテリチニブ及びその代謝物の薬物動態を評価するため，第 1 群ではギルテリチニブ投与後 24 日間，第 2 群及び第 3 群ではギルテリチニブ投与後 29 日間，第 4 群ではギルテリチニブ投与後 22 日間にわたり，血液サンプルを採取した。第 2 群及び第 3 群では，ITZ 又は FLZ の薬物動態を評価するため，Day 7，10，13，15 及び 22 の投与前，並びに Day 29 の投与後 24 時間に血液を採取した。同様に，第 4 群では，RIF の薬物動態を評価するため，Day 8，10，13 及び 15 の投与前, 並びに Day 22 の投与後 24 時間に血液を採取した。退院後に 5～9 日間の後観察期を設定した。

被験者数（計画時，登録時及び解析時）

計画時：約 80 例（各群 20 例）

解析時：安全性解析対象集団（SAF）81 例，薬物動態解析対象集団（PKAS）81 例

対象被験者・選択基準・除外基準

年齢 18～55 歳, 体格指数（BMI）18.5～32.0 kg/m^2 の健康成人男女で, 文書による同意が得られ, 全ての選択基準を満たし除外基準のいずれにも該当しない被験者を対象とした。

治験薬投与 2 週間前から，全ての医療用医薬品又は一般用医薬品（ビタミン剤，経口避妊薬，セントジョーンズワート等の自然又はハーブ療法を含む）の使用を禁止した。ただし，ホルモン代替療法及びアセトアミノフェン（最大 2 g/日）の頓服は可能とした。代謝酵素誘導薬（バルビツール酸系薬，RIF 等）は，入院 3 カ月間前から使用を禁止した。

治験薬

- ASP2215 錠 10 mg
- イトラコナゾール 10 mg/mL 経口液
- フルコナゾール 200 mg 錠
- リファンピシン 300 mg カプセル

治験薬の用法・用量

第 1 群（ギルテリチニブ単独投与群）

Day 1 にギルテリチニブ 10 mg を 10 時間以上の絶食下で単回経口投与した。投与後 4 時間は摂食を禁止した。

第 2 群（ギルテリチニブ+ ITZ 併用投与群）

Day 1 に ITZ 200 mg（10 mg/mL 経口液 20 mL）を 1 日 2 回経口投与した後，Day 2～28 まで ITZ 200 mg を 1 日 1 回朝に経口投与した。可能な限り同時刻に治験薬を服用することとし，治験薬の投与前 2 時間と投与後 1 時間は摂食を禁止した。Day 6 に，ITZ 200 mg を経口投与した後，ギルテリチニブ 10 mg を単回経口投与した。治験薬は 10 時間以上の絶食下で投与し，投与後 4 時間は摂食を禁止した。

第 3 群（ギルテリチニブ+ FLZ 併用投与群）

Day 1 に FLZ 400 mg を 1 日 1 回経口投与した後，Day 2～28 まで FLZ 200 mg を 1 日 1 回朝に経口投与した。可能な限り同時刻に治験薬を服用することとし，治験薬の投与前 2 時間と投与後 1 時間は摂食を禁止した。Day 6 に，FLZ 200 mg を経口投与した後，ギルテリチニブ 10 mg を単回経口投与した。治験薬は 10 時間以上の絶食下で投与し，投与後 4 時間は摂食を禁止した。

第 4 群（ギルテリチニブ+ RIF 併用投与群）

Day 1～21 に，RIF 600 mg を 1 日 1 回朝に経口投与した。可能な限り同時刻に治験薬を服用することとし，治験薬の投与前 2 時間と投与後 1 時間は摂食を禁止した。Day 8 に，RIF 600 mg を経口投与した後，ギルテリチニブ 20 mg を単回経口投与した。治験薬は 10 時間以上の絶食下で投与し，投与後 4 時間は摂食を禁止した。

試験期間

スクリーニング期間：28 日

治験薬投与期間：治験薬の用法・用量を参照

観察期間：第 1 群 24 日，第 2 群及び第 3 群 29 日，第 4 群 22 日

後観察期間：5～9 日

評価項目

1. 薬物動態

- ギルテリチニブの血漿中薬物動態パラメータ（AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}，CL/F，V_Z/F，$t_{1/2}$，t_{max}）

2. 安全性

(1) 全般

- 有害事象
- 臨床検査
- バイタルサイン（口腔温，呼吸数，脈拍，仰臥位血圧）
- 身体所見
- 12 誘導心電図

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Event（NCI-CTCAE）ガイドライン version 4.03 を用いて判定した。ガイドラインに規定がない場合は，以下の基準に従って評価した。

Grade 1（軽度）	無症状又は軽度な症状，臨床的又は診断的観察に認められる所見。医療介入を要さない。
Grade 2（中等度）	局所的又は非浸潤性であるが医療介入を要する。
Grade 3（重度）	医学的に重要であるが，すぐに生命を脅かすものではない。治療のための入院又は入院期間の延長を要する。
Grade 4（生命を脅かす）	生命を脅かす後遺症があり，緊急の医療介入を要する。
Grade 5（死亡）	有害事象に起因する死亡。

(3) 治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，以下の基準に従い，治験担当医師が判定した。治験薬と「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用と定義した。

否定できる （Not Related）	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない （Possible）	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合： ・事象発現の要因が合併症・基礎疾患や他の薬剤でも説明できる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり （Probable）	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合： ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- SAF：治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象とした。
- PKAS : 治験薬を投与され，主要薬物動態パラメータが 1 つ以上算出可能な血漿中濃度データ（検体採取日時を含む）を有する被験者を対象とした。

2. 薬物動態

PKAS を用いて，投与群ごとに薬物動態パラメータを算出した。

各薬物動態パラメータについて，ギルテリチニブ単独投与時に対するギルテリチニブと ITZ, FLZ 又は RIF との併用投与時の最小二乗幾何平均比の 90%信頼区間（CI）を推定した。その際，自然対数変換した薬物動態パラメータ及び投与群を固定効果とした混合効果モデルを用いた。RIF 併用群では，投与量で補正した薬物動態パラメータを用いて評価した。

3. 安全性

SAF を用いて，安全性及び忍容性に関する解析を行った。

治験薬の初回投与後から最終観察時までに新たに発現した又は悪化した好ましくない事象を有害事象として集計した。有害事象は，MedDRA version 16.0 を用いて，器官別大分類及び基本語別に集計した。

臨床検査値及びバイタルサインは，投与群別に，評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。また，事前に規定した基準を逸脱した異常値（臨床的に重要と考えられる値）が認められた例数及び割合を投与群別に集計した。12 誘導心電図は，投与群別に測定結果を集計した。

2.7.6.5.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

文書同意を取得した被験者 175 例のうち，81 例がランダム化され，治験薬を投与された。治験薬を投与された被験者のうち，2 例が試験を中止した。1 例はギルテリチニブ単独投与群で，Day 2 に同意を撤回した。もう 1 例はギルテリチニブ+ FLZ 併用投与群で，被験者の態度に問題があったため，Day 18 に治験担当医師の判断で中止となった。ギルテリチニブ単独投与群に，中止例に代わって 1 例が追加された。治験薬を投与された 81 例全例が SAF 及び PKAS に含まれた（表 2.7.6.5-1）。

表 2.7.6.5- 1　　被験者の内訳及び解析対象集団

Analysis Set n (%)	ASP2215 alone (n = 21)	ITZ + ASP2215 (n = 20)	FLZ + ASP2215 (n = 20)	RIF + ASP2215 (n = 20)	Total (n = 81)
Randomized	21 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	81 (100.0)
Safety Analysis Set†	21 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	81 (100.0)
Pharmacokinetic Analysis Set‡	21 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	81 (100.0)
Treatment Discontinuation	1 (4.8)	0	1 (5.0)	0	2 (2.5)
Study Discontinuation	1 (4.8)	0	1 (5.0)	0	2 (2.5)

ASP2215: gilteritinib; FLZ: fluconazole; ITZ; itraconazole; RIF: rifampin

† All randomized subjects who took at least 1 dose of study drug.

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

Source: CL-0108 (5.3.3.4-1) Table 12.1.1.2, Table 12.1.1.3, Table 12.1.1.4

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

ランダム化された 81 例のうち，男性は 76 例（93.8%），女性は 5 例（6.2%）であった。被験者の多くは白人（46 例，56.8%）あるいは黒人又はアフリカ系アメリカ人（26 例，32.1%）であった。平均年齢は 35.3 歳で，平均体重は 79.25 kg，平均身長は 175.6 cm，平均 BMI は 25.61 kg/m^2 であった。被験者背景及びベースライン値は投与群間で類似していた（表 2.7.6.5- 2）。

表 2.7.6.5- 2　　被験者背景（SAF）

Parameter Category/ Statistics	Treatment Arm				Total (n = 81)
	ASP2215 alone (n = 21)	ITZ + ASP2215 (n = 20)	FLZ + ASP2215 (n = 20)	RIF + ASP2215 (n = 20)	
Sex, n (%)					
Male	19 (90.5)	20 (100.0)	19 (95.0)	18 (90.0)	76 (93.8)
Female	2 (9.5)	0	1 (5.0)	2 (10.0)	5 (6.2)
Race, n (%)					
White	12 (57.1)	9 (45.0)	13 (65.0)	12 (60.0)	46 (56.8)
Black or African American	6 (28.6)	8 (40.0)	5 (25.0)	7 (35.0)	26 (32.1)
Asian	2 (9.5)	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	6 (7.4)
Other	1 (4.8)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	3 (3.7)
Age, years					
Mean (SD)	33.6 (7.3)	35.8 (11.0)	39.5 (11.1)	32.5 (7.7)	35.3 (9.6)
Median	33.0	32.0	40.5	31.5	33.0
Min - Max	22 - 53	22 - 55	20 - 54	22 - 49	20 - 55
Weight (kg)					
Mean (SD)	80.24 (12.21)	80.69 (10.96)	79.60 (10.52)	76.42 (9.46)	79.25 (10.78)
Median	77.90	79.70	78.75	76.85	77.70
Min - Max	61.4 - 105.7	57.7 – 103.1	59.6 – 103.5	62.0 – 94.0	57.7 – 105.7
Height (cm)					
Mean (SD)	175.7 (8.1)	176.9 (7.3)	175.3 (6.7)	174.4 (8.4)	175.6 (7.6)
Median	177.0	176.5	174.5	173.5	175.0
Min - Max	156 - 187	166 - 192	162 - 187	160 - 187	156 - 192
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	25.97 (3.02)	25.56 (2.55)	25.70 (2.76)	25.20 (1.86)	25.61 (2.56)
Median	25.20	25.80	25.90	25.00	25.40
Min - Max	21.2 – 31.7	19.5 – 29.9	20.5 – 30.3	20.8 – 28.2	19.5 – 31.7

ASP2215: gilteritinib; BMI: body mass index (weight [kg]/height [m^2]); FLZ: fluconazole; ITZ; itraconazole; Max: maximum; Min: minimum; RIF: rifampin

Source: CL-0108 (5.3.3.4-1) Table 12.1.2.1

2.7.6.5.3　薬物動態

各投与群のギルテリチニブの血漿中薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.5- 3 に，ITZ，FLZ 又は RIF がギルテリチニブの薬物動態に及ぼす影響を表 2.7.6.5- 4 に示す。

第 1 群（ギルテリチニブ単独投与群）

ギルテリチニブを単独投与したとき，平均 C_{max} は 5.19 ng/mL，t_{max} の中央値は 6.00 時間（範囲：1.00～8.00 時間）であった。血漿中薬物濃度は多相性を示して減少し，見かけの消失半減期（平均値）は 88.9 時間であった。平均 AUC_{last} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 303 ng•h/mL 及び 320 ng•h/mL であり，CL/F は 33.9 L/h であった。

第 2 群（ギルテリチニブ+ ITZ 併用投与群）

ITZ（CYP3A4 及び P-gp の強力な阻害薬）併用投与時では，ギルテリチニブ単独投与時と比較して，ギルテリチニブの平均 C_{max} はやや上昇した（6.07 ng/mL）。平均 AUC_{last} 及び平均 AUC_{inf} は C_{max} 以上の上昇を示し，それぞれ 632 ng•h/mL 及び 696 ng•h/mL であった。また，平均 CL/F は低下し（15.2 L/h），$t_{1/2}$ は延長した（161 時間）。

ITZ との併用投与により，ギルテリチニブの全身曝露は有意に増加した。最小二乗幾何平均比は, AUC_{inf}は 221.39%（90% CI: 188.26%, 260.36%）, AUC_{last} は 213.51%（90% CI: 180.58%, 252.44%），C_{max} は 119.80%（90% CI：100.09%，143.39%）であった。

第 3 群（ギルテリチニブ+ FLZ 併用投与群）

FLZ（中程度の CYP3A4 阻害薬）併用投与時では，ギルテリチニブ単独投与時と比較して，ギルテリチニブの平均 C_{max} はやや上昇した（6.37 ng/mL）。平均 AUC_{last} 及び平均 AUC_{inf} も上昇し，それぞれ 444 ng•h/mL 及び 466 ng•h/mL であった。また，平均 CL/F は低下し（24.7 L/h），$t_{1/2}$ は延長した（113 時間）。

FLZ との併用投与により，ギルテリチニブの全身曝露は有意に増加した。最小二乗幾何平均比は, AUC_{inf}は 143.46%（90% CI: 121.99%, 168.71%）, AUC_{last} は 144.02%（90% CI: 121.81%, 170.28%），C_{max} は 115.73%（90% CI: 96.69%, 138.52%）であった。

第 4 群（ギルテリチニブ+ RIF 併用投与群）

ギルテリチニブ 10 mg 単独投与時とギルテリチニブ 20 mg と RIF（強力な CYP3A4 誘導薬）との併用投与時のギルテリチニブの全身曝露を比較するため，投与量で補正した薬物動態パラメータを算出した。RIF 併用投与時では，ギルテリチニブ単独投与時と比較して，ギルテリチニブの平均 C_{max} は低下した（0.374 ng/mL/mg）。平均 AUC_{last} 及び平均 AUC_{inf} も低下し，それぞれ 8.81 ng•h/mL/mg 及び 9.09 ng•h/mL/mg であった。これに対応して，$t_{1/2}$ は短縮した（33.2 時間）。

RIF との併用投与により，ギルテリチニブの全身曝露は有意に減少した。投与量で補正した最小二乗幾何平均比は，AUC_{inf}は 28.47%（90% CI：24.21%，33.48%），AUC_{last} は 29.21%（90% CI：24.71%，34.54%），C_{max} は 73.44%（90% CI：61.36%，87.91%）であった。

表 2.7.6.5- 3　ギルテリチニブの血漿中薬物動態パラメータの要約：ギルテリチニブ 10 mg 単独投与時，イトラコナゾール又はフルコナゾールとのギルテリチニブ 10 mg 併用投与時（Day 6），並びにリファンピシンとギルテリチニブ 20 mg 併用投与時（Day 8）（PKAS）

Parameter	Statistic	10-mg ASP2215 Alone (n = 20)	10-mg ASP2215 + ITZ † (n = 20)	10-mg ASP2215 + FLZ ‡ (n = 20)	20-mg ASP2215 + RIF § (n = 20)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	Mean	320	696	466	182
	SD	115	162	151	60.6
	%CV	35.8	23.2	32.4	33.3
	Median	294	700	472	164
	Min - Max	197 - 710	380 - 1020	148 - 766	101 - 388
AUC_{last} (ng•h/mL)	Mean	303	632	444	176
	SD	112	142	150	59.9
	%CV	36.9	22.5	33.7	34.0
	Median	275	622	450	159
	Min - Max	184 - 680	351 - 886	126 - 739	97.1 - 379
C_{max} (ng/mL)	Mean	5.19	6.07	6.37	7.47
	SD	1.69	1.41	2.63	1.72
	%CV	32.6	23.2	41.3	23.0
	Median	5.05	5.60	6.11	7.44
	Min - Max	3.19 - 8.81	4.23 - 9.92	1.35 - 10.7	4.37 - 10.9
CL/F (L/h)	Mean	33.9	15.2	24.7	119
	SD	8.76	4.23	12.1	32.7
	%CV	25.8	27.7	48.9	27.4
	Median	34.0	14.3	21.2	122
	Min - Max	14.1 - 50.6	9.81 - 26.3	13.0 - 67.6	51.6 - 198
t_{max} (h)	Mean	5.71	5.75	5.30	5.10
	SD	1.38	1.71	2.22	1.56
	%CV	NA	NA	NA	NA
	Median	6.00	6.00	5.99	6.00
	Min - Max	1.00 – 8.00	1.00 – 8.00	2.00 – 12.0	0.98 - 6.08
$t_{1/2}$ (h)	Mean	88.9	161	113	33.2
	SD	16.4	23.9	24.9	7.65
	%CV	18.5	14.8	22.0	23.1
	Median	81.5	161	116	31.3
	Min - Max	60.4 - 125	118 - 196	59.9 - 146	22.6 - 54.6
V_Z/F (L)	Mean	4240	3530	4030	5540
	SD	973	991	2270	1680
	%CV	22.9	28.1	56.5	30.4
	Median	4290	3350	3250	5230
	Min - Max	2520 - 5940	1960 - 5970	2040 - 11300	4040 - 11800
AUC_{inf}/Dose (ng•h/mL/mg)	Mean	32.0	69.6	46.6	9.09
	SD	11.5	16.2	15.1	3.03
	%CV	35.8	23.2	32.4	33.3
	Median	29.4	70.0	47.2	8.21
	Min - Max	19.7 – 71.0	38.0 – 102	14.8 – 76.6	5.05 – 19.4
AUC_{last}/Dose (ng•h/mL/mg)	Mean	30.3	63.2	44.4	8.81
	SD	11.2	14.2	15.0	3.00
	%CV	36.9	22.5	33.7	34.0
	Median	27.5	62.2	45.0	7.96
	Min - Max	18.4 – 68.0	35.1 – 88.6	12.6 – 73.9	4.85 – 19.0
C_{max}/Dose	Mean	0.519	0.607	0.637	0.374

Parameter	Statistic	10-mg ASP2215 Alone (n = 20)	10-mg ASP2215 + ITZ † (n = 20)	10-mg ASP2215 + FLZ ‡ (n = 20)	20-mg ASP2215 + RIF § (n = 20)
(ng/mL/mg)	SD	0.169	0.141	0.263	0.0861
	%CV	32.6	23.2	41.3	23.0
	Median	0.505	0.560	0.611	0.372
	Min - Max	0.319 – 0.881	0.423 – 0.992	0.135 – 1.07	0.219 – 0.546

ASP2215: gilteritinib; CV: coefficient of variation; FLZ: fluconazole; ITZ: itraconazole; Max: Maximum; Min: Minimum; NA: not applicable; RIF: rifampin

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

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

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

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

表 2.7.6.5- 4　イトラコナゾール，フルコナゾール及びリファンピシンがギルテリチニブの薬物動態に及ぼす影響（PKAS）

Comparison	Dose Normalized Parameter	Geometric LS Mean for the Numerator	Geometric LS Mean for the Denominator	Geometric LS Mean Ratio (%)	90 % CI of the Ratio (%)
ITZ + ASP2215/ ASP2215 alone †	AUC_{inf} (ng•h/mL)	67.7	30.6	221.39	(188.26, 260.36)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	61.5	28.8	213.51	(180.58, 252.44)
	C_{max} (ng/mL)	0.593	0.495	119.80	(100.09, 143.39)
FLZ + ASP2215/ ASP2215 alone ‡	AUC_{inf} (ng•h/mL)	43.9	30.6	143.46	(121.99, 168.71)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	41.5	28.8	144.02	(121.81, 170.28)
	C_{max} (ng/mL)	0.573	0.495	115.73	(96.69, 138.52)
RIF + ASP2215/ ASP2215 alone §	AUC_{inf} (ng•h/mL)	8.71	30.6	28.47	(24.21, 33.48)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	8.42	28.8	29.21	(24.71, 34.54)
	C_{max} (ng/mL)	0.364	0.495	73.44	(61.36, 87.91)

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

ASP2215: gilteritinib; CI: confidence interval; FLZ: fluconazole; ITZ: itraconazole; LS: Least Squares; RIF: rifampin

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

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

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

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

2.7.6.5.4 安全性

1. 有害事象の概要

第 1 群では，11 例（52.4%）に 18 件の有害事象が発現し，このうち，9 例（42.9%）の 10 件が副作用と判断された。第 2 群では, 8 例(40.0%)に 11 件の有害事象が発現し, このうち, 5 例(25.0%)の 7 件が副作用と判断された（ITZ 単独投与時に 3 例 5 件，ギルテリチニブ+ ITZ 併用投与時に 2 例 2 件)。第 3 群では，9 例（45.0%）に 18 件の有害事象が発現し，このうち，6 例（30.0%）の 12 件が副作用と判断された（FLZ 単独投与時に 1 例 1 件，ギルテリチニブ+ FLZ 併用投与時に 6 例 11 件)。第 4 群では，12 例（60.0%）に 27 件の有害事象が発現し，このうち，12 例（60.0%）の 25 件が副作用と判断された（RIF 単独投与時に 11 例 15 件，ギルテリチニブ+ RIF 併用投与時に 5 例 10 件）（表 2.7.6.5- 5)。

表 2.7.6.5- 5　　有害事象の概要（SAF）

	Arm 1	Arm 2			Arm 3			Arm 4		
Parameter	ASP2215 Alone (n = 21) n (%) E	Total (n = 20) n (%) E	ITZ Alone (n = 20) n (%) E	ITZ + ASP2215 (n = 20) n (%) E	Total (n = 20) n (%) E	FLZ Alone (n = 20) n (%) E	FLZ + ASP2215 (n = 20) n (%) E	Total (n = 20) n (%) E	RIF Alone (n = 20) n (%) E	RIF + ASP2215 (n = 20) n (%) E
Any TEAE	11 (52.4) 18	8 (40.0) 11	4 (20.0) 7	4 (20.0) 4	9 (45.0) 18	4 (20.0) 4	7 (35.0) 14	12 (60.0) 27	11 (55.0) 15	6 (30.0) 12
Drug-related † TEAEs	9 (42.9) 10	5 (25.0) 7	3 (15.0) 5	2 (10.0) 2	6 (30.0) 12	1 (5.0) 1	6 (30.0) 11	12 (60.0) 25	11 (55.0) 15	5 (25.0) 10
Deaths	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious TEAEs‡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Drug-related † Serious TEAEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TEAEs Leading to Permanent Discontinuation of Study Drug	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Drug-related † TEAEs Leading to Permanent Discontinuation of Study Drug	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

ASP2215: gilteritinib; E: number of events; FLZ: fluconazole; ITZ: itraconazole; RIF: rifampin; TEAE: treatment emergent adverse event

Treatment arm 1: 10 mg ASP2215 on day 1; treatment arm 2: 200 mg ITZ twice daily on day 1, 200 mg once daily on days 2 to 28 and 10 mg ASP2215 on day 6; treatment arm 3: 400 mg FLZ on day 1, 200 mg once daily on days 2 to 28 and 10 mg ASP2215 on day 6; treatment arm 4: 600 mg RIF once daily on days 1 to 21 and 20 mg ASP2215 on day 8.

† Possible or probable, as assessed by the investigator or records where relationship is missing.

‡Includes serious adverse events upgraded by the sponsor based on review of the sponsor's list of Always Serious terms, if any upgrade was done.

Source: CL-0108 (5.3.3.4-1) Table 12.6.1.1

2. 有害事象及び副作用

最も発現割合が高かった有害事象は着色尿で，RIF 単独投与時に 9 例（45.0%）でみられた。

全ての投与群で発現割合が高かった有害事象は便秘であり，ギルテリチニブ単独投与時に 4 例（19.0%），ギルテリチニブ+ ITZ 併用投与時に 1 例（5.0%），ギルテリチニブ+ FLZ 併用投与時に 3 例（15.0%），RIF 単独投与時に 1 例（5.0%）に発現した。便秘はいずれも治験薬との関連性が否定されなかったものの，全て軽度であり，薬物治療を必要としなかった（表 2.7.6.5- 6，表 2.7.6.5-7）。

有害事象のほとんどが軽度であり，中等度と判定された事象は 4 件であった（ギルテリチニブ単独投与時に肉離れ 1 例及び月経困難症 1 例，FLZ 単独投与時に滑液包炎 1 例，ギルテリチニブ+ RIF 併用投与時に胃腸炎 1 例）。中等度と判定された事象はいずれも，治験担当医師により治験薬との関連性が否定された。

表 2.7.6.5- 6　　有害事象の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA/J V16.0 器官別大分類 基本語	Arm 1 ASP2215 Alone (n = 21) n (%)	Arm 2 ITZ Alone (n = 20) n (%)	Arm 2 ITZ + ASP2215 (n = 20) n (%)	Arm 3 FLZ Alone (n = 20) n (%)	Arm 3 FLZ + ASP2215 (n = 20) n (%)	Arm 4 RIF Alone (n = 20) n (%)	Arm 4 RIF + ASP2215 (n = 20) n (%)
全ての事象	11 (52.4)	4 (20.0)	4 (20.0)	4 (20.0)	7 (35.0)	11 (55.0)	6 (30.0)
胃腸障害	5 (23.8)	3 (15.0)	2 (10.0)	3 (15.0)	4 (20.0)	2 (10.0)	3 (15.0)
腹痛	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)
便秘	4 (19.0)	0	1 (5.0)	0	3 (15.0)	1 (5.0)	0
下痢	1 (4.8)	2 (10.0)	0	1 (5.0)	0	0	0
消化不良	1 (4.8)	0	0	0	1 (5.0)	0	0
鼓腸	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0
胃腸音異常	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
血便排泄	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)
悪心	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0
歯痛	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.8)	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
疲労	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
感染症および寄生虫症	1 (4.8)	0	0	0	0	0	2 (10.0)
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)
外耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)
上気道感染	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (9.5)	0	0	0	0	0	0
肉離れ	2 (9.5)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.8)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (10.0)
関節痛	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)
背部痛	0	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)	0	0
滑液包炎	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0
肩径部痛	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)
筋骨格硬直	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
筋肉痛	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0
顎痛	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0
神経系障害	2 (9.5)	2 (10.0)	0	0	3 (15.0)	3 (15.0)	2 (10.0)
平衡障害	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0
体位性めまい	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	3 (15.0)	3 (15.0)	2 (10.0)
傾眠	0	2 (10.0)	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	2 (10.0)	0	0
不安	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0
不眠症	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0

MedDRA/J V16.0 器官別大分類 基本語	Arm 1	Arm 2		Arm 3		Arm 4	
	ASP2215 Alone (n = 21) n (%)	**ITZ Alone (n = 20) n (%)**	**ITZ + ASP2215 (n = 20) n (%)**	**FLZ Alone (n = 20) n (%)**	**FLZ + ASP2215 (n = 20) n (%)**	**RIF Alone (n = 20) n (%)**	**RIF + ASP2215 (n = 20) n (%)**
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	9 (45.0)	1 (5.0)
着色尿	0	0	0	0	0	9 (45.0)	0
血尿	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)
生殖系および乳房障害	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0
月経困難症	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (14.3)	0	0	0	1 (5.0)	0	0
水疱	2 (9.5)	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0
皮膚亀裂	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0
皮膚刺激	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0

ASP2215: gilteritinib; FLZ: fluconazole; ITZ: itraconazole; RIF: rifampin

Treatment arm 1: 10 mg ASP2215 on day 1; treatment arm 2: 200 mg ITZ twice daily on day 1, 200 mg once daily on days 2 to 28 and 10 mg ASP2215 on day 6; treatment arm 3: 400 mg FLZ on day 1, 200 mg once daily on days 2 to 28 and 10 mg ASP2215 on day 6; treatment arm 4: 600 mg RIF once daily on days 1 to 21 and 20 mg ASP2215 on day 8.

Source: CL-0108 (5.3.3.4-1) Table 12.6.1.2

表 2.7.6.5- 7　　副作用の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA/J V16.0 器官別大分類 基本語	Arm 1 ASP2215 Alone (n = 21) n (%)	Arm 2 ITZ Alone (n = 20) n (%)	Arm 2 ITZ + ASP2215 (n = 20) n (%)	Arm 3 FLZ Alone (n = 20) n (%)	Arm 3 FLZ + ASP2215 (n = 20) n (%)	Arm 4 RIF Alone (n = 20) n (%)	Arm 4 RIF + ASP2215 (n = 20) n (%)
全ての事象	9 (42.9)	3 (15.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	6 (30.0)	11 (55.0)	5 (25.0)
胃腸障害	5 (23.8)	2 (10.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	3 (15.0)	2 (10.0)	3 (15.0)
腹痛	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)
便秘	4 (19.0)	0	1 (5.0)	0	3 (15.0)	1 (5.0)	0
下痢	1 (4.8)	2 (10.0)	0	0	0	0	0
消化不良	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0
鼓腸	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0
血便排泄	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)
悪心	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.8)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
疲労	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (5.0)	2 (10.0)
関節痛	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)
胂径部痛	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)
筋肉痛	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0
顎痛	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0
神経系障害	2 (9.5)	2 (10.0)	0	0	3 (15.0)	3 (15.0)	2 (10.0)
平衡障害	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0
体位性めまい	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	3 (15.0)	3 (15.0)	2 (10.0)
傾眠	0	2 (10.0)	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0
不安	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	9 (45.0)	1 (5.0)
着色尿	0	0	0	0	0	9 (45.0)	0
血尿	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0

ASP2215: gilteritinib; FLZ: fluconazole; ITZ: itraconazole; RIF: rifampin

Treatment arm 1: 10 mg ASP2215 on day 1; treatment arm 2: 200 mg ITZ twice daily on day 1, 200 mg once daily on days 2 to 28 and 10 mg ASP2215 on day 6; treatment arm 3: 400 mg FLZ on day 1, 200 mg once daily on days 2 to 28 and 10 mg ASP2215 on day 6; treatment arm 4: 600 mg RIF once daily on days 1 to 21 and 20 mg ASP2215 on day 8.

Source: CL-0108 (5.3.3.4-1) Table 12.6.1.3

3. 死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象

本試験では，死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はみられなかった。

4. 臨床検査値，バイタルサイン及び心電図

本試験では 3 例に，臨床的に重要と考えられる肝機能異常値がみられた。1 例はギルテリチニブ単独投与時に基準値上限（ULN）の 2 倍を超える総ビリルビン上昇，1 例はギルテリチニブ+ ITZ 併用投与時に ULN の 3 倍を超えるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）上昇，1 例はギルテリチニブ単独投与時に ULN の 5 倍を超える AST 上昇であった。いずれの被験者においても，薬物性肝障害を疑う基準に合致する臨床検査値異常はみられなかった。

臨床的に重要と考えられる脈拍数の減少（< 40 bpm）が 3 例に複数回みられた（ギルテリチニブ単独投与時に 1 例，ギルテリチニブ+ ITZ 併用投与時に 2 例）。全ての投与群で，収縮期血圧又は拡張期血圧に臨床的に重要と考えられる変動がみられたものの，有害事象として報告された変化はなかった。

12 誘導心電図検査結果に，臨床的に重要な異常所見は認められなかった。

2.7.6.5.5 結論

- 強力な CYP3A4 阻害薬又は誘導薬と併用することにより，ギルテリチニブの全身曝露は有意な影響（増加又は減少）を受ける可能性が示された。
- CYP3A4 及び P-gp の強力な阻害薬である ITZ との併用投与により，ギルテリチニブの全身曝露は約 2.21 倍に増加し，CL/F も減少した。中程度の CYP3A4 阻害薬である FLZ との併用投与により，ギルテリチニブの全身曝露は約 1.43 倍にやや増加した。強力な CYP3A4 誘導薬である RIF との併用投与により，ギルテリチニブの曝露量は約 70%減少した。
- 健康成人被験者に，ギルテリチニブを単独単回投与，あるいはギルテリチニブを ITZ，FLZ 又は RIF と併用投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.6　国際共同第 3 相試験［CL-0301］：添付資料番号 5.3.5.1-1

2.7.6.6.1　試験方法

試験の標題：A Phase 3 Open-label, Multicenter, Randomized Study of ASP2215 versus Salvage Chemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) with FLT3 Mutation

治験実施施設：北米，欧州，日本及びその他の地域，計 83 施設

公表文献：未公表

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2015 年 10 月 20 日

試験終了日（最終の評価日）：実施中（カットオフ日：2017 年 8 月 4 日）

開発のフェーズ：第 3 相試験

目的

主要目的

- 急性骨髄性白血病（AML）の初回治療に抵抗性又は初回治療後に再発した FMS 様チロシンキナーゼ 3（FLT3）遺伝子変異陽性 AML 患者に対するギルテリチニブ投与について，全生存期間（OS）をサルベージ化学療法と比較することにより臨床的有用性を検討する。
- AML の初回治療に抵抗性又は初回治療後に再発した FLT3 遺伝子変異陽性 AML 患者に対するギルテリチニブ投与について，完全寛解／部分的血液学的回復を伴う完全寛解（CR/CRh）割合を評価することにより有効性を検討する。

副次目的

主要な副次目的：

- 無イベント生存期間（EFS）に対するギルテリチニブの全体的有効性をサルベージ化学療法と比較して判定する。
- CR 割合に対するギルテリチニブの全体的有効性をサルベージ化学療法と比較する。

その他の副次目的：

以下の項目について，ギルテリチニブ投与の安全性及び有効性をサルベージ化学療法と比較する。

- 無白血病生存期間（LFS）
- 寛解持続期間
- CRh 割合
- 複合完全寛解（CRc）割合
- 輸血非依存移行割合（transfusion conversion rate）及び輸血非依存継続割合（transfusion maintenance rate）
- 移植割合

- 患者報告による倦怠感（簡易倦怠感尺度［BFI］）
- 有害事象，安全性臨床検査，バイタルサイン，眼科検査，心電図，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status（PS）スコア
- ギルテリチニブ（及び適宜代謝物）の血漿中濃度及び母集団薬物動態の評価

試験方法

本試験は，AML の初回治療に抵抗性又は初回治療後に再発した FLT3 遺伝子変異陽性 AML 患者を対象として，ギルテリチニブ投与の有効性及び安全性をサルベージ化学療法と比較する非盲検，多施設共同，ランダム化第 3 相試験として実施した。なお，本試験は継続中であり，本報告書では第 1 回中間解析の結果を示した。

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。ランダム化前に，治験担当医師は各患者のサルベージ化学療法を選択することとした。サルベージ化学療法の選択肢は，低用量シタラビン（LoDAC），アザシチジン，ミトキサントロン + エトポシド + 中用量シタラビン（MEC）及びフルダラビン + シタラビン + 顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF） + イダルビシン（FLAG-IDA）のいずれかとした。AML の初回治療に対するレスポンス及びあらかじめ選択したサルベージ化学療法レジメンで患者を層別してランダム化した。LoDAC 又はアザシチジンを投与された患者は，割り付けられたレジメンを，中止基準に該当するまで継続した。MEC 又は FLAG-IDA を投与された患者は，Cycle 1 終了後 Day 15 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 Cycle 2 を実施することができることとした。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 Cycle 2 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，Cycle 1 実施後に治験薬投与を中止した。

治験薬の投与を中止した患者に対しては，投与終了時の評価後 30 日の後観察期間を設けた。その後，EuroQol Group-5 Dimension-5 Level Instrument を用いた患者報告アウトカム，以降の AML 治療，寛解状況及び生存の情報を収集するための最長 3 年間の長期追跡調査期間に移行することとした。

ギルテリチニブ群で，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。ただし，HSCT の前処置レジメンを開始する前に，ギルテリチニブの投与を中止し，HSCT 前来院を実施することとした。また，一定の条件を満たせば，HSCT 後にギルテリチニブの投与を再開できることとした。なお，ギルテリチニブの投与を再開しない患者については，評価項目である OS の追跡調査を行うこととした。

本試験では，独立データモニタリング委員会による 2 回の中間解析を計画した。第 1 回中間解析は，ギルテリチニブ群に約 141 例の患者が割り付けられ，初回投与後（投与を受けなかった患者についてはランダム化後）112 日以上（治療サイクルとして 4 サイクル）経過した時点で実施することとした。なお，第 1 回中間解析は，主要評価項目のうち CR/CRh 割合のみを対象に実施した。第 2 回中間解析は，死因を問わない死亡数が予定される総数の約 50%（死亡イベント 129 件／予定される死亡イベント 258 件）に達した時点で実施することとした。第 2 回中間解析に基づき，ギルテリチニブ群がサルベージ化学療法群より良好な結果又は好ましくない結果を示した場合には，本試験の早期終了の適否を判断することとした。

被験者数（計画時，登録時及び解析時）

計画時：369 例（ランダム化例数として）

解析時（第 1 回中間解析データカットオフ時点）：安全性解析対象集団（SAF）ギルテリチニブ群 168 例，奏効解析対象集団（RAS）142 例，薬物動態解析対象集団（PKAS）162 例

被験者数設定の根拠

本試験では，片側検定での全体の有意水準 0.025 を 2 つの有効性主要評価項目（CR/CRh 割合及び OS）に割り当て，CR/CRh 割合を 0.0005，OS を 0.0245 とした（両側検定では，CR/CRh 割合 0.001，OS 0.049）。第 1 回中間解析における有意水準は，第 2 回中間解析及び最終解析で再利用しないこととした。

CR/CRh 割合

第 1 回中間解析は，ギルテリチニブ群に限定して，CR/CRh の評価のみを目的として実施した。ギルテリチニブ群の CR/CRh 割合を 5%～30%の範囲と仮定した場合，正確な両側 95%信頼区間（CI）の最大幅は 15.78%と推定された。ギルテリチニブ群の CR/CRh 割合を 21%と仮定した場合に，正確な両側 95% CI の下限が 12%を上回ることを 80%の検出力で示すため必要な被験者数は 141 例と推定された。

OS

ギルテリチニブ群の OS 中央値を 7.7 カ月，サルベージ化学療法群の OS 中央値を 5 カ月とした場合，予定される 258 件の死亡イベントにより，有意水準片側 0.0245 で，OS の群間差（ハザード比=0.65）を約 90%の検出力で検出できると推定された。

EFS 及び CR 割合

予定される被験者数と 258 件の EFS イベントにより，有意水準片側 0.0245 で，EFS の群間差（ギルテリチニブ群の EFS 中央値 6 カ月と，サルベージ化学療法群の EFS 中央値 3.9 カ月，ハザード比= 0.65）を約 90%の検出力で，CR 割合の群間差（ギルテリチニブ群の CR 割合 25%とサルベージ化学療法群の CR 割合 10%）を 90%超の検出力で検出できると推定された。

対象被験者・選択基準・除外基準

World Health Organization（WHO）分類（2008）の定義に基づき AML 又は骨髄異形成症候群（MDS）続発性 AML と確認され，AML の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 FLT3 遺伝子変異陽性の患者を本試験の対象とした。

文書による同意が得られ，全ての選択基準を満たし除外基準のいずれにも該当しない成人の男女を組み入れた。女性の場合は妊娠の可能性がないこと又は妊娠する可能性のある患者は，本試験期間中及び治験薬の最終投与後 180 日間は妊娠しないことに同意している等を条件とし，男性で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，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こと等を組み入れ基準として設定した。

治験薬

- ギルテリチニブ錠 40 mg
- シタラビン 20 mg/mL 注射液 100 mg/5 mL
- アザシチジン 25 mg/mL 注射懸濁液用粉末
- シタラビン 100 mg/mL 注射用又は注入用液
- ミトキサントロン 2 mg/mL 注入用濃縮液
- エトポシド 20 mg/mL 注入用濃縮液
- フィルグラスチム 30 MU（0.3 mg/mL）注射用液
- イダルビシン 10 mg 注射液用粉末
- リン酸フルダラビン 25 mg/mL 注射用又は注入用濃縮液

治験薬の用法・用量

ギルテリチニブ

ギルテリチニブの経口錠剤を空腹時に 1 日 1 回，28 日のサイクルで連日投与した。1 日用量 120 mg 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。

ギルテリチニブの休薬又は減量の基準を表 2.7.6.6- 1 に示す。なお，治験担当医師が患者の安全性を確保する必要があると考えた場合には，治験実施依頼者に相談の上，基準に示した以外の理由で休薬又は減量することも可能とした。ギルテリチニブの減量は段階的に行うこととした。したがって，最初に 80 mg/日に減量し，患者に臨床的ベネフィットが認められている場合には，更に 40 mg/日までの減量を可能とした。なお, 患者がギルテリチニブ 40 mg/日の投与を受けており，更なる減量が必要となった場合には，治験薬投与を中止することとした。ギルテリチニブがすでに減量されている場合，ギルテリチニブの再増量は行わないこととした。

表 2.7.6.6- 1　　ギルテリチニブの休薬又は減量の基準

ギルテリチニブの投与指示	
イベント	措置
QTc 延長	
QTcF が 500 msec を超える	（心電図の記録紙上の値又は中央検査会社での解析による）3 回の平均 QTcF がいずれかの時点で 500 msec を超える場合は，（心電図の記録紙上の値に基づく場合は 2 時間以内に，中央検査会社での解析に基づく場合は可能な限り早く）心電図測定を再度 3 回実施する。繰り返し測定した心電図により，3 回の平均 QTcF が 500 msec を超えることが確認された場合は，ギルテリチニブの投与を最大 14 日間中止する。心電図の記録紙上の値に基づき，ギルテリチニブの投与を一時中断する場合もあるが，投与の最終判断には中央検査会社での解析を用いること。医学的に必要な場合には，循環器科医の診察を受けることとする。14 日間以内に中央検査会社での解析による QTcF が 480 msec 以下（Grade 1 以下）に回復した場合は，減量した上で投与を再開できる。
Cycle 1 Day 8 の QTcF が 30 msec を超えて延長	中央検査会社で解析した 3 回の心電図に基づき，Cycle 1 Day 8 の平均 QTcF が Cycle 1 Day 1 から 30 msec を超えて延長しており，他に病因がない場合は，Day 9 に確認の心電図を実施する。中央検査会社での解析に基づき，Cycle 1 Day 9 の心電図からも同様に延長が確認された場合は，用量減量を考慮すべきである。減量の判断には，3 回記録した心電図の中央検査会社での解析に基づく QTcF 値を使用する（すなわち，Day 8 の投与前に 3 回記録した心電図の平均 QTcF から Day 1 の投与前に 3 回記録した心電図の平均 QTcF を減ずる）。
網膜症	
Grade 2	最長 14 日間投与を中断する。 14 日以内に有害事象が Grade 1 以下に改善した場合，減量した上で投与を再開できる。
Grade 3/4	治験薬投与を中止する。
非血液毒性	
治験薬と少なくとも「関連あるかもしれない」と判断された Grade 3 の毒性	最長 14 日間投与を中断する。 14 日以内に有害事象が Grade 1 以下に改善した場合，減量した上で投与を再開できる。
治験薬と少なくとも「関連あるかもしれない」と判断された Grade 4 の毒性	治験薬投与を中止する。
骨髄抑制	
CRp 又は CRi	以下の基準を満たせば，中断せずに減量して投与を継続する。 ・ギルテリチニブを 2 サイクル以上投与されている場合 ・血小板数< 25×10^9/L 及び（又は）好中球絶対数≤ 0.5×10^9/L ・骨髄芽球< 5% ・髄外疾患の所見がみられない 減量後に 1 サイクルを完了したが目的とする血球の回復が得られない場合は，更なる減量が認められる。

CR：完全寛解，CRi：好中球未回復の CR，CRp：血小板未回復の CR，QTc：補正 QT 間隔，QTcF：Fridericia 法による補正 QT 間隔

ギルテリチニブの増量の基準を表 2.7.6.6- 2 に示す。CRc に達しない患者は，200 mg/日まで増量を可能とした。投与期間中の増量は，骨髄検査及び血液学的検査の結果に基づき行うことができるが，更なる増量は認められないこととした。

表 2.7.6.6- 2　　ギルテリチニブの増量の基準

ギルテリチニブの投与指示	
イベント	**措置**
1 サイクル後に CRc（CR，CRp 又は CRi）に達しない場合	120 mg を投与している場合は，200 mg まで増量が可能である。

CR：完全寛解，CRc：複合完全寛解，CRi：好中球未回復の CR，CRp：血小板未回復の CR

対照薬

サルベージ化学療法の選択肢は以下に限定した（以下に定める全ての用量に従う）。いずれのレジメンも，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 20 mg を，1 日 2 回，皮下又は静脈内注射で 10 日間（Day 1～10）投与。
- アザシチジン：アザシチジン 75 mg/m^2 を 1 日 1 回，皮下又は静脈内注射で 7 日間（Day 1～7）投与。サイクル 1 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 8 mg/m^2/日を静脈内注射で 5 日間（Day 1～5）投与。
  - エトポシド 100 mg/m^2/日を静脈内注射で 5 日間（Day 1～5）投与。
  - シタラビン 1000 mg/m^2/日を静脈内注射で 5 日間（Day 1～5）投与。
- FLAG-IDA 寛解導入化学療法：
  - G-CSF 300 μg/m^2/日を皮下又は静脈内注射で 5 日間（Day 1～5）投与。化学療法完了後，好中球絶対数が 0.5 × 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 30 mg/m^2/日を静脈内注射で 5 日間（Day 2～6）投与。
  - シタラビン 2000 mg/m^2/日を静脈内注射で 5 日間（Day 2～6）投与。
  - イダルビシン 10 mg/m^2/日を静脈内注射で 3 日間（Day 2～4）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，Cycle 1 終了後 Day 15 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 Cycle 2 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 Cycle 2 を実施できることとした。NR 又は病勢進行が認められた患者は，Cycle 1 実施後に治験薬投与を中止した。

試験期間

スクリーニング期間：最長 14 日

治験薬投与期間：：28 日を 1 サイクルとし，中止基準に該当するまで継続

後観察期：30 日（その後，最長 3 年の長期追跡調査期間）

評価項目

1. **有効性**

主要評価項目

- OS
- CR/CRh 割合

主要副次評価項目

- EFS
- CR 割合

副次評価項目

- LFS
- 寛解持続期間
- CRh 割合
- CRc（CR + CRi + CRp）割合
- 輸血非依存移行割合及び輸血非依存継続割合
- 移植割合
- BFI

2. **薬物動態**

- ギルテリチニブ及び代謝物の血漿中濃度

3. **安全性**

(1) **全般**

- 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 スコア

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI-CTCAE）ガイドライン version 4.03 を用いて判定した。ガイドラインに規定がない場合は，以下の基準に従って評価した。

Grade 1（軽度）	無症状又は軽度な症状，臨床的又は診断的観察に認められる所見。医療介入を要さない。
Grade 2（中等度）	局所的又は非浸潤性であるが医療介入を要する。
Grade 3（重度）	医学的に重要であるが，すぐに生命を脅かすものではなく，治療のための入院又は入院期間の延長は必要ない。
Grade 4（生命を脅かす）	生命を脅かす後遺症があり，緊急の医療介入を要する。
Grade 5（死亡）	有害事象に起因する死亡。

(3) 治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，以下の基準に従い，治験担当医師が判定した。治験薬と「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用と定義した。

否定できる（Not Related）	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない（Possible）	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として，合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり（Probable）	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- ITT 解析対象集団（ITT）：ランダム化された患者を対象とした。
- Full Analysis Set（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。
- Per Protocol Set（PPS）：FAS のうち，治験実施計画書に適合した患者を対象とした。
- 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。RAS は中間解析の有効性の主要解析に用いた。
- 修正奏効解析対象集団（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。mRAS は中間解析の有効性の感度分析に用いた。
  - 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。

- SAF：治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた患者を対象とした。
- PKAS : SAF のうち，血漿中薬物濃度測定用の試料が 1 時点以上で採取されており，試料採取日時が記録されている患者を対象とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他の基準値について，要約統計量を算出又は度数集計を行った。ギルテリチニブ群に割り当てられた患者の例数及び割合を，国別又は施設別に集計した。

年齢，体重，体表面積及び身長の要約統計量を算出した。性別，民族，年齢層，人種及び地域の度数集計を行った。また，ベースラインの中央判定による FLT3 遺伝子変異の有無別及びベースラインの ECOG PS スコア別に被験者背景を解析した。

AML の疾患背景として, AML のサブタイプ分類（WHO 分類及び French-American-British［FAB］分類），予後リスク分類，血液学的疾患の有無，中枢性神経系白血病の有無，並びに施設判定による FLT3 遺伝子変異，FLT3-遺伝子内縦列重複（ITD）変異又は FLT3-チロシンキナーゼドメイン（TKD）変異の有無を集計した。移植経験及び移植の状況についても，同様に集計した。

3. 有効性

<u>主要評価項目の解析</u>

全体の有意水準（片側検定 0.025）を 2 つの有効性主要評価項目（CR/CRh 割合及び OS）に割り当て，CR/CRh 割合に対して 0.0005，OS に対して 0.0245 とした（両側検定では，CR/CRh 割合 0.001，OS 0.049）。第 1 回中間解析における有意水準は，第 2 回中間解析及び最終解析で再利用しないこととした。また，第 2 回中間解析及び最終解析における OS の解析では，O’Brien-Fleming（non-binding）型の Lan-DeMets の α/β 消費関数（East®）を使用した群逐次デザインを用いて第一種及び第二種の過誤確率を調整した。

第 1 回中間解析では，RAS 及び mRAS を解析対象集団として，ギルテリチニブ群の CR/CRh 割合のみを解析した。二項分布を用いて CR/CRh 割合の両側 95% CI を算出し，その下限を CR/CRh 割合のベンチマークである 12%と比較した。第 1 回中間解析の結果によらず試験は継続することとした。

第 2 回中間解析及び最終解析では，ITT を解析対象集団として，AML の初回治療に対するレスポンス及びあらかじめ選択されたサルベージ化学療法により層別したログランク検定を用いて OS を解析することとした。なお，第 2 回中間解析の結果を受け，試験は継続中である。

主要評価項目については，年齢，性別，ECOG PS スコア，人種，地域，AML の初回治療に対するレスポンス及びあらかじめ選択されたサルベージ化学療法等のサブグループ解析を実施することとした。

主要副次評価項目の解析

- EFS

ITT を解析対象集団として，AML の初回治療に対するレスポンス及びあらかじめ選択されたサルベージ化学療法により層別したログランク検定を用いて，EFS を解析することとした。全体として第一種の過誤確率を 0.0245 に保つため，第 2 回中間解析及び最終解析に対応する有意水準で OS の主要な解析の帰無仮説が棄却される場合のみ，EFS に対する仮説検定を実施することとした。

- CR 割合

ITT を解析対象集団として，AML の初回治療に対するレスポンス及びあらかじめ選択されたサルベージ化学療法で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて，CR 割合を解析することとした。全体として第一種の過誤確率を 0.0245 に保つため，第 2 回中間解析及び最終解析に対応する有意水準で EFS の帰無仮説が棄却される場合のみ，CR 割合に対する仮説検定を実施することとした。

副次評価項目の解析

有効性の副次評価項目の解析には，以下を含めることとした。

- 寛解持続期間及び LFS に対する層別ログランク検定
- CRc 割合及び移植割合に対する CMH 検定
- 要約統計量を用いた輸血非依存移行割合及び輸血非依存継続割合の算出
- BFI の全般的倦怠感スコア（全 9 項目の平均値）のベースラインからベースライン後の来院時までの変化を解析する共分散分析モデル

4. 薬物動態

PKAS を用いて，ギルテリチニブの血漿中濃度及び薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。

5. 安全性

SAF を用いて，安全性に関する解析を行った。

治験薬の初回投与後から最終投与後 30 日目までに新たに発現した又は悪化した好ましくない事象を有害事象として集計した。有害事象は，MedDRA version 19.1 を用いて，器官別大分類及び基本語別に集計した。

臨床検査値及びバイタルサインは，評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。事前に規定した基準を逸脱した異常値（臨床的に重要と考えられる値）が

認められた例数及び割合を集計した。また，各評価時点の臨床検査値を NCI-CTCAE Grade 別に分類し，シフトテーブルを作成した。12 誘導心電図については，心電図パラメータの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。QTc 間隔は Fridericia 法［$QTcF = QT/(RR)^{0.33}$］の補正式を用いて評価し，評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量に対して要約統計量の算出及び度数集計を行った。眼科検査については，眼科パラメータについて要約統計量の算出及び度数集計を行った。ECOG PS については，シフトテーブルを作成した。

2.7.6.6.2 試験対象

1. 患者の内訳及び解析対象集団

データカットオフ日（2017 年 8 月 4 日）までに 429 例から本試験に対する同意を取得し，このうち 169 例がギルテリチニブに割り付けられ，168 例が 1 回以上ギルテリチニブを投与された。サルベージ化学療法群に割り付けられた患者は今回の中間解析の対象外とした。

ギルテリチニブを投与された 168 例のうち，109 例（64.9%）が投与を中止しており，主な中止理由は，病勢進行（39 例［23.2%］）及び死亡（17 例［10.1%］）であった（表 2.7.6.6- 3）。104 例（61.9%）が 30 日の後観察期に移行し，52 例（31.0%）が後観察期を完了し，46 例（27.4%）が後観察期中に死亡した。データカットオフ時点で 80 例（47.6%）が長期追跡調査期間に移行しており，長期追跡調査期間中に死亡した患者は 74 例（44.0%）であった。データカットオフ時点で，59 例がギルテリチニブの投与を継続していた。

表 2.7.6.6- 3　　患者の内訳（SAF）

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

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

データカットオフ日時点では，142 例が RAS に含まれた。このうち，ランダム化後に中央判定で FLT3 遺伝子変異陰性であることが判明した 1 例を除いた 141 例がギルテリチニブを 1 回以上投与された。RAS のうち，124 例が mRAS に含まれた。SAF にはギルテリチニブを 1 回以上投与された 168 例全例が含まれた。ランダム化された患者 169 例を ITT とした。

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

患者背景

第 1 回中間解析データカットオフ日時点の SAF では, ベースラインの年齢の中央値が 60.0 歳であり，患者の 39.9%が 65 歳以上であった。SAF の 168 例のうち，85 例（50.6%）が女性であり，94 例（56.6%）が白人，51 例（30.7%）がアジア人であった。139 例（82.7%）がベースラインの ECOG PS スコアが 0～1 であり，体重の中央値は 73 kg，身長の中央値は 167.60 cm であった（表 2.7.6.6- 4）。RAS の患者背景及びベースライン特性は SAF と同様であった。

SAF では，147 例（87.5%）が中央判定で FLT3-ITD 変異のみ，13 例（7.7%）が FLT3-TKD 変異のみ，5 例（3.0%）が FLT3-ITD 変異と FLT3-TKD 変異の両方を有していた。RAS の 142 例のうち，121 例（85.2%）が中央判定で FLT3-ITD 変異のみ，12 例（8.5%）が FLT3-TKD 変異のみ，5 例（3.5%）が FLT3-ITD 変異と FLT3-TKD 変異の両方を有していた。なお，病勢進行が急速で中央判定結果を待てない患者については, 施設判定による FLT3 遺伝子変異結果に基づき治験薬の投与を開始することを可能とした。4 例が施設判定で FLT3 遺伝子変異陽性で試験に組み入れられたものの，その後の中央測定で FLT3 遺伝子変異陰性と判定された。この 4 例のうち 1 例は，ランダム化後に施設判定による FLT3 遺伝子変異陽性が陰性に変更されたため, 本患者は中央判定及び施設判定のいずれにおいても FLT3 遺伝子変異が確認されなかった。

表 2.7.6.6- 4　　患者背景及びベースライン特性（SAF）

Parameter **Category/Statistic**	**Gilteritinib 120 mg** **(N = 168)**
Sex, n (%)	
Female	85 (50.6)
Male	83 (49.4)
Ethnicity, n (%)	
Not Hispanic or Latino	151 (93.2)
Hispanic or Latino	8 (4.9)
Missing	6
Unknown	3 (1.9)
Race, n (%)	
White	94 (56.6)
Asian	51 (30.7)
Black or African American	12 (7.2)
Unknown	4 (2.4)
Other	4 (2.4)
Missing	2
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.6)
Age (Years)	
Mean (SD)	58.5 (14.9)
Median (min, max)	60.0 (20, 84)
Age Group (Years), n (%)	
< 65	101 (60.1)
≥ 65	67 (39.9)
Region, n (%)	
North America	86 (51.2)
Asia	48 (28.6)
Europe (Including Turkey and Israel)	34 (20.2)
Baseline ECOG, n (%)	
0-1	139 (82.7)
≥ 2	29 (17.3)
Weight (kg)†	
Mean (SD)	74.85 (21.95)
Median (min, max)	73.00 (39.5, 157.1)
Height (cm)‡	
Mean (SD)	167.98 (10.71)
Median (min, max)	167.60 (140.0, 193.0)
Central FLT3 Mutation Status, n (%)	
FLT3-ITD alone	147 (87.5)
FLT3-TKD alone	13 (7.7)
FLT3-ITD and FLT3-TKD	5 (3.0)
Others (negative)	3 (1.8)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FLT3: FMS-like tyrosine kinase 3; IA1; Interim Analysis 1; ITD: internal tandem duplication; max: maximum; min: minimum; TKD: tyrosine kinase domain.

†n = 164.

‡n = 160.

Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) Table 12.1.2.1.2.IA1

AML 疾患特性

SAF では，AML の罹病期間は 1 カ月未満～65.1 カ月であり，中央値は 5.45 カ月であった。ほぼ全例（98.8%）で中枢神経系白血病歴がなく，82 例（48.8%）で急速な病勢進行が認められた。反復性遺伝子異常による分類（WHO 分類）では，ヌクレオフォスミン 1 遺伝子に変異を有する AML（53 例［31.5%］）が最も多く，次いで骨髄異形性関連変化を伴う AML（22 例［13.1%］）が多かった。その他の分類はいずれも 5%以下であった。FAB 分類では，M1（33 例［19.6%］），M2（27 例［16.1%］）及び M4（25 例［14.9%］）が非常に多くみられ，50 例（29.8%）は不明であった。細胞遺伝学的リスクは，患者の大半が予後中間群であり（112 例［66.7%］），予後不良群が 24 例（14.3%），予後良好群が 3 例（1.8%）であった（表 2.7.6.6- 5）。RAS のベースラインの AML 疾患特性は SAF と同様であった。

表 2.7.6.6- 5　　AML 疾患特性（SAF）

Parameter **Category/Statistic**	**Gilteritinib 120 mg** **(N = 168)**
Duration of Disease (months)†	
Mean (SD)	7.18 (7.61)
Median (min, max)	5.45 (0.6, 65.1)
Antecedent Hematological Disorder, n (%)	
No	136 (81.0)
Yes	32 (19.0)
Type of Hematological Disorder, n (%)‡	
MDS	26 (15.5)
Other	6 (3.6)
Central Nervous System Leukemia, n (%)	
No	166 (98.8)
Yes	2 (1.2)
Rapidly Progressing Disease, n (%)	
No	85 (50.6)
Yes	82 (48.8)
WHO Classification, n (%)	
AML with recurrent genetic abnormalities	
AML with mutated NPM1	53 (31.5)
AML with myelodysplasia-related changes	22 (13.1)
AML with t(8;21)(q22;q22), RUNX1-RUNX1T1	5 (3.0)
AML with t(6;9)(q23;q34); DEK-NUP214	3 (1.8)
AML with mutated CEBPA	3 (1.8)
AML with t(9;11)(q22;q23); MLLT3-MLL	2 (1.2)
AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)q(21;q26.2); RPN1-EVI1	1 (0.6)
AML not otherwise categorized	
AML without maturation	24 (14.3)
AML with maturation	17 (10.1)
AML minimally differentiated	15 (8.9)
Acute myelomonocytic leukemia	15 (8.9)
Acute monoblastic/monocytic leukemia	15 (8.9)
Acute erythroid leukemia	
Erythroleukemia, erythroid/myeloid	1 (0.6)

Parameter Category/Statistic	Gilteritinib 120 mg (N = 168)
FAB Classification Subtype, n (%)	
Unknown	50 (29.8)
M1: Acute myeloblastic leukemia, without maturation	33 (19.6)
M2: AML with differentiation	27 (16.1)
M4: Acute myelomonocytic leukemia	25 (14.9)
M5: Acute monoblastic leukemia	20 (11.9)
M0: Minimally differentiated acute myeloblastic leukemia	11 (6.5)
M6: Acute erythroid leukemia	2 (1.2)
Risk Status With Specific Cytogenetic Patterns, n (%)	
Intermediate: Normal	101 (60.1)
Unfavorable: Complex	16 (9.5)
Intermediate: + 8	7 (4.2)
Unfavorable: del7q	4 (2.4)
Intermediate: - y	3 (1.8)
Favorable: t(8;21)	3 (1.8)
Unfavorable: del5q	2 (1.2)
Intermediate: + 6	1 (0.6)
Unfavorable: - 5	1 (0.6)
Unfavorable: - 7	1 (0.6)

AML: acute myeloid leukemia; CEBPA: CCAAT/enhancer-binding protein alpha; FAB: French-American-British; FLT3: FMS-like tyrosine kinase 3; IA1: Interim Analysis 1; ITD: internal tandem duplication; max: maximum; MDS: myelodysplastic syndrome; min: minimum; NPM1: nucleophosmin 1; RUNX1: runt-related transcription factor 1; TKD: tyrosine kinase domain.

†n = 160.

‡Only for patients who had antecedent hematological disorder.

Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) Table 12.1.4.2.IA1

2.7.6.6.3 治験薬の曝露

SAF では，曝露期間の中央値（最小値，最大値）は 91.50（4.0，476.0）日であった。サイクルの中央値（最小値，最大値）は 4.00（1.0，18.0）サイクルであった。

全体の 29.8%（50/168 例）の患者が増量し，23.8%（40/168 例）の患者が減量した。全体の 86.9%（146/168 例）の患者が休薬を必要とした。

2.7.6.6.4 有効性

有効性主要評価項目：CR/CRh 割合

RAS の 142 例のうち，27 例（19.0%，95% CI：12.9%，26.4%）が最良総合効果として CR を達成し，13 例（9.2%，95% CI：5.0%，15.1%）が最良総合効果として CRh を達成したため，CR/CRh 割合は 28.2%（95% CI：20.9%，36.3%）となった。CR/CRh 割合の 95% CI 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，奏効割合の 95% CI は正確な CI 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 割合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，Cycle 4 までに CR 又は CRh を達成した患者集団の CR/CRh 割合は 21.8%（95% CI：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% CI：16.0%，30.3%）であった。いずれの感度分析においても，CR/CRh 割合の 95% CI 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（表 2.7.6.6- 6）。

表 2.7.6.6- 6　　CR/CRh 割合の要約（RAS）

Remission Rate **n/N (%), [95% CI]**	**Gilteritinib 120 mg** **(N = 142)**
Primary Analysis, RAS	
CR/CRh rate	40/142 (28.2), [20.9, 36.3]
CR rate	27/142 (19.0), [12.9, 26.4]
CRh rate	13/142 (9.2), [5.0, 15.1]
Sensitivity Analysis, RAS and Received at Least 1 Dose of Gilteritinib	
CR/CRh rate	40/141 (28.4), [21.1, 36.6]
CR rate	27/141 (19.1), [13.0, 26.6]
CRh rate	13/141 (9.2), [5.0, 15.3]
Sensitivity Analysis, RAS With at Least 1 Postbaseline Bone Marrow Assessment	
CR/CRh rate	40/132 (30.3), [22.6, 38.9]
CR rate	27/132 (20.5), [13.9, 28.3]
CRh rate	13/132 (9.8), [5.3, 16.3]
Sensitivity Analysis, RAS, Achieving CR or CRh by Cycle 4 (prior to or on cycle 5 day 1)	
CR/CRh rate	31/142 (21.8), [15.3, 29.5]
CR rate	14/142 (9.9), [5.5, 16.0]
CRh rate	17/142 (12.0), [7.1, 18.5]
Sensitivity Analysis, mRAS	
CR/CRh rate	37/124 (29.8), [22.0, 38.7]
CR rate	25/124 (20.2),[13.5, 28.3]
CRh rate	12/124 (9.7), [5.1, 16.3]
Sensitivity Analysis, RAS, Achieving CR or CRh prior to HSCT	
CR/CRh rate	32/142 (22.5), [16.0, 30.3]
CR rate	18/142 (12.7), [7.7, 19.3]
CRh rate	14/142 (9.9), [5.5, 16.0]

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

CI: confidence interval; CR: complete remission; CRh: complete remission with incomplete hematological recovery; HSCT: hematopoietic stem cell transplant; IA1: Interim Analysis 1; mRAS: modified Response Analysis Set; RAS: Response Analysis Set.

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

CR/CRh 持続期間

CR/CRh を達成した 40 例（28.2%）では，CR/CRh 持続期間の中央値は 148 日（95% CI : 122%，推定不能）であった（表 2.7.6.6- 7 及び図 2.7.6.6- 1）。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% CI : 134.0%，推定不能）及び 122 日（95% CI：31.0%，252.0%）であった。

データカットオフ日時点で 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。

表 2.7.6.6- 7　　CR/CRh 持続期間（RAS）

Parameter **Category/Statistics**	**Gilteritinib 120 mg** **(N = 142)**
Overall – Patients with response of CR/CRh	
n	40
Number of Events, n (%)	16 (40.0)
Censored, n (%)	24 (60.0)
Median duration of response (days) [95% CI]	148.0 [122.0, NE]
Range (days)	1.0†, 482.0†
Patients who achieved CR at any postbaseline visit	
n	27
Number of Events, n (%)	9 (33.3)
Censored, n (%)	18 (66.7)
Median duration of response (days) [95% CI]	421.0 [134.0, NE]
Range (days)	1.0†, 482.0†
Patients who don’t have a best response of CR and who achieved CRh at any postbaseline visit	
n	13
Number of Events, n (%)	7 (53.8)
Censored, n (%)	6 (46.2)
Median duration of response (days) [95% CI]	122.0 [31.0, 252.0]
Range (days)	1.0†, 252.0

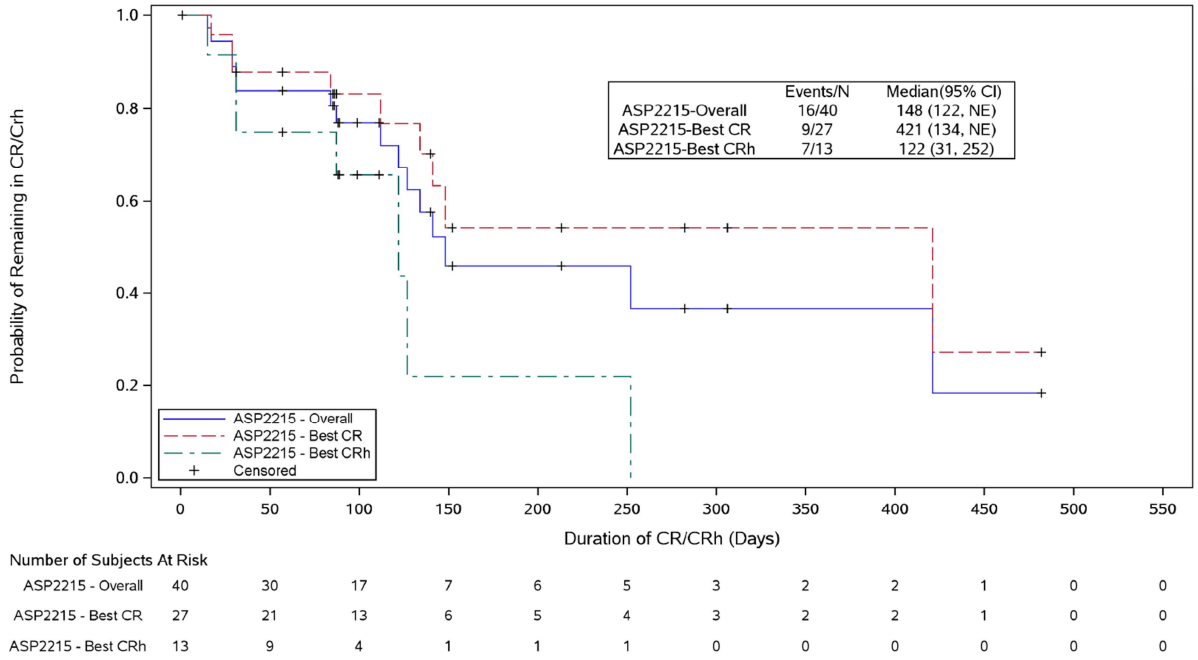
The duration of response was based on the Kaplan-Meier estimates.

CI: confidence interval; CR: complete remission; CRh: complete remission with incomplete hematological recovery; IA1: Interim Analysis 1; NE: not estimable.

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

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

図 2.7.6.6- 1　　CR/CRh 持続期間の Kaplan-Meier プロット（RAS）



Number of Subjects At Risk

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

ASP2215: gilteritinib; CI: confidence interval; CR: complete remission; CRh: complete remission with incomplete hematological recovery; IA1: Interim Analysis 1; NE: not estimable.
Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) Figure 12.3.4.0.IA1

CR/CRh までの期間

初回 CR/CRh までの期間の中央値は 113.5 日であり, 範囲は 27～292 日であった（表 2.7.6.6- 8）。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（表 2.7.6.6- 9）。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。

表 2.7.6.6- 8　　初回 CR/CRh までの期間の要約（RAS）

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

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

CR: complete remission; CRh: complete remission with incomplete hematological recovery; IA1: Interim Analysis 1; max: maximum; min: minimum.

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

表 2.7.6.6- 9　　最良 CR/CRh までの期間の要約（RAS）

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

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

CR: complete remission; CRh: complete remission with incomplete hematological recovery; IA1: Interim Analysis 1; max: maximum; min: minimum.

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

CRc 割合

RAS の 142 例のうち，66 例（46.5%）が CRc（最良総合効果として CR，CRp 又は CRi を達成した患者と定義）を達成した。CRc を達成した 66 例では, CRc 持続期間の中央値は 141 日（95% CI: 87%, 168%）であり , CRc までの期間の中央値は 56 日 , 範囲は 27～257 日であった（表 2.7.6.6- 10）。

表 2.7.6.6- 10　CRc の要約（RAS）

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

CRc = CR + CRp + CRi.

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

CI: confidence interval; CR: complete remission; CRc: composite complete remission; CRi: complete remission with incomplete hematologic recovery; CRp: complete remission with incomplete platelet recovery; IA1: Interim Analysis 1; max: maximum; min: minimum.

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

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

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

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 107 例のうち，34 例（31.8%）はギルテリチニブ投与中に輸血非依存となった。ベースライン輸血非依存と分類した 34 例のうち，18 例（52.9%）はギルテリチニブ投与中に輸血非依存の状態が持続していた（表 2.7.6.6- 11）。

表 2.7.6.6- 11　　輸血状況のシフトテーブル（RAS）

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

Transfusion status was defined for patients who took at least 1 dose of study drug.

Patients were considered transfusion independent at baseline if there were no RBC or platelet transfusion between 28 days prior to the first dose date of study drug and earlier of (28 days after the first dose and end of treatment); otherwise, patients were considered baseline transfusion dependent.

Patients were considered transfusion independent at postbaseline if there was 1 consecutive 8 weeks without any RBC or platelet transfusion from 29 days after the first dose until the last dose date. For patients who were on treatment ≤ 4 weeks or patients who were on treatment > 4 weeks but < 12 weeks and there was no RBC or platelet transfusion within the postbaseline period, the postbaseline transfusion status was considered missing; otherwise, patients were considered postbaseline transfusion dependent.

IA1: Interim Analysis 1; RBC: red blood cells.

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

2.7.6.6.5　薬物動態

Cycle 1 の Day 15 から Cycle 6 の Day 1 までの血漿中ギルテリチニブ濃度の中央値は 257～354 ng/mL であった（表 2.7.6.6- 12）。

ギルテリチニブ 120 mg を反復投与した後の平均血漿中濃度は，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（100 ng/mL）を超えていた。

表 2.7.6.6- 12　ギルテリチニブ反復投与後の血漿中薬物濃度（ng/mL）の要約（PKAS）

Parameter **Category/Statistics**	**Gilteritinib†** **(N = 162)**
Cycle 1, day 8	
n	147
Mean (SD)	250 (144)
%CV	57
Median (min, max)	222 (25, 815)
Cycle 1, day 15	
n	142
Mean (SD)	314.19 (193.70)
%CV	61.6
Median (min, max)	277.00 (25.7, 1100.0)
Cycle 2, day 1	
n	134
Mean (SD)	348.01 (280.60)
%CV	80.6
Median (min, max)	292.00 (14.0, 1850.0)
Cycle 3, day 1	
n	99
Mean (SD)	415.91 (313.20)
%CV	75.3
Median (min, max)	354.00 (41.6, 1910.0)
Cycle 4, day 1	
n	71
Mean (SD)	447.28 (411.80)
%CV	92.1
Median (min, max)	305.00 (38.0, 2170.0)
Cycle 5, day 1	
n	57
Mean (SD)	431.96 (470.60)
%CV	108.9
Median (min, max)	280.00 (17.6, 2950.0)
Cycle 6, day 1	
n	42
Mean (SD)	348.55 (327.10)
%CV	93.8
Median (min, max)	257.00 (10.6, 1640.0)

All plasma concentration samples were collected predose.

Concentrations below the limit of quantification were set to 0.

CV: coefficient of variation; max: maximum; min: minimum.

†Initial dose of gilteritinib was 120 mg but patients could have had a dose modification to 80 or 200 mg.

Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) Table 12.4.1.IA1

2.7.6.6.6　安全性

1. 有害事象の概要

データカットオフ時点で，治験薬を投与された患者の 167 例（99.4%）に有害事象が発現し，139 例（82.7%）の患者で副作用が報告された。74 例の死亡が報告され，そのうち 43 例（25.6%）に死亡に至った有害事象が報告された。このうち，5 例（3.0%）の患者で治験薬との関連性が否定

されなかった。重篤な有害事象は 125 例（74.4%）の患者でみられ，58 例（34.5%）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 例（20.2%）の患者にみられ，13 例（7.7%）で治験薬との関連性が否定されなかった。NCI-CTCAE Grade 3 以上の有害事象は 156 例（92.9%）の患者にみられた（表 2.7.6.6- 13）。

表 2.7.6.6- 13　　有害事象の概要（SAF）

	Gilteritinib 120 mg (N = 168) n (%)
TEAE	167 (99.4)
Drug-related† TEAE	139 (82.7)
Serious TEAE‡	125 (74.4)
Drug-related† serious TEAE‡	58 (34.5)
TEAE leading to death	43 (25.6)
Drug-related† TEAE leading to death	5 (3.0)
TEAE leading to withdrawal of gilteritinib	34 (20.2)
Drug-related† TEAE leading to withdrawal of gilteritinib	13 (7.7)
Grade 3 or higher TEAE§	156 (92.9)
Death¶	74 (44.0)

NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events.

†Possible or probable, as assessed by the investigator, or records where relationship is missing.

‡Includes SAEs upgraded by the sponsor based on review of the Sponsor's list of Always Serious terms, if any update was done.

§A missing NCI-CTCAE grade is considered the maximum NCI-CTCAE grade.

¶All reported deaths after the first dose of gilteritinib administration.

Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) Table 12.6.1.1.IA1

2. 有害事象及び副作用

有害事象は，99.4%（167/168 例）の患者でみられた。最もよくみられた有害事象は発熱性好中球減少症（48.8%）で，次いで貧血（41.1%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（38.1%）であった。Grade 3 以上の有害事象は 92.9%（156/168 例）でみられ，最もよくみられた Grade 3 以上の有害事象は発熱性好中球減少症（48.8%）で，次いで貧血（34.5%）及び血小板数減少（22.0%）であった（表 2.7.6.6- 14）。

副作用は 82.7%（139/168 例）の患者でみられ，最もよくみられた副作用はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（27.4%）で，次いでアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（24.4%）及び貧血（17.9%）であった。Grade 3 以上の副作用は 58.9%（99/168 例）でみられ，最もよくみられた Grade 3 以上の副作用は貧血（15.5%）及び発熱性好中球減少症（15.5%）で，次いで血小板減少症（11.9%）及び血小板数減少（11.9%）であった（表 2.7.6.6- 15）。

表 2.7.6.6- 14　10%以上の患者にみられた有害事象の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語	**All TEAEs Gilteritinib 120 mg (N = 168) n (%)**	**Grade 3 or Higher TEAEs Gilteritinib 120 mg (N = 168) n (%)**
全ての事象	167 (99.4)	156 (92.9)
血液およびリンパ系障害		
発熱性好中球減少症	82 (48.8)	82 (48.8)
貧血	69 (41.1)	58 (34.5)
血小板減少症	37 (22.0)	31 (18.5)
胃腸障害		
悪心	54 (32.1)	3 (1.8)
下痢	53 (31.5)	3 (1.8)
便秘	49 (29.2)	2 (1.2)
嘔吐	38 (22.6)	1 (0.6)
腹痛	25 (14.9)	3 (1.8)
口内炎	24 (14.3)	4 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	58 (34.5)	5 (3.0)
疲労	49 (29.2)	3 (1.8)
末梢性浮腫	35 (20.8)	1 (0.6)
無力症	21 (12.5)	4 (2.4)
悪寒	18 (10.7)	0
感染症および寄生虫症		
肺炎	27 (16.1)	15 (8.9)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	64 (38.1)	22 (13.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	59 (35.1)	25 (14.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	40 (23.8)	5 (3.0)
血小板数減少	40 (23.8)	37 (22.0)
好中球数減少	28 (16.7)	28 (16.7)
白血球数減少	22 (13.1)	22 (13.1)
血中クレアチニン増加	21 (12.5)	3 (1.8)
代謝および栄養障害		
低カリウム血症	45 (26.8)	20 (11.9)
低カルシウム血症	30 (17.9)	8 (4.8)
低マグネシウム血症	26 (15.5)	0
食欲減退	25 (14.9)	5 (3.0)
低リン酸血症	24 (14.3)	12 (7.1)
低アルブミン血症	22 (13.1)	2 (1.2)
低ナトリウム血症	22 (13.1)	11 (6.5)
高血糖	20 (11.9)	11 (6.5)
筋骨格系および結合組織障害		
筋肉痛	23 (13.7)	1 (0.6)
四肢痛	23 (13.7)	2 (1.2)
関節痛	19 (11.3)	3 (1.8)
背部痛	18 (10.7)	1 (0.6)

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語	**All TEAEs Gilteritinib 120 mg (N = 168) n (%)**	**Grade 3 or Higher TEAEs Gilteritinib 120 mg (N = 168) n (%)**
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）		
急性骨髄性白血病	24 (14.3)	24 (14.3)
神経系障害		
頭痛	42 (25.0)	3 (1.8)
浮動性めまい	27 (16.1)	1 (0.6)
味覚異常	18 (10.7)	0
錯感覚	17 (10.1)	0
精神障害		
不眠症	27 (16.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	48 (28.6)	1 (0.6)
呼吸困難	39 (23.2)	7 (4.2)
鼻出血	26 (15.5)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	18 (10.7)	0
発疹	18 (10.7)	0
血管障害		
低血圧	32 (19.0)	15 (8.9)

Sources: CL-0301 (5.3.5.1-1) Table 12.6.1.2.1.IA1, Table 12.6.1.16.IA1 and Table 12.6.1.17.IA1

表 2.7.6.6- 15　10%以上の患者にみられた副作用の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語	**Drug-Related TEAEs Gilteritinib 120 mg (N = 168) n (%)**	**Grade 3 or Higher Drug-Related TEAEs Gilteritinib 120 mg (N = 168) n (%)**
全ての事象	139 (82.7)	99 (58.9)
血液およびリンパ系障害		
貧血	30 (17.9)	26 (15.5)
発熱性好中球減少症	26 (15.5)	26 (15.5)
血小板減少症	24 (14.3)	20 (11.9)
胃腸障害		
悪心	22 (13.1)	0
下痢	18 (10.7)	0
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	46 (27.4)	11 (6.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	41 (24.4)	12 (7.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	22 (13.1)	1 (0.6)
血小板数減少	21 (12.5)	20 (11.9)
白血球数減少	19 (11.3)	18 (10.7)
好中球数減少	17 (10.1)	16 (9.5)

Sources: CL-0301 (5.3.5.1-1) Table 12.6.1.3.IA1 and Table 12.6.1.5.IA1

3. 死亡及び重篤な有害事象

データカットオフ時点で，43 例（25.6%）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（18 例，10.7%）であり，次いで敗血症性ショック（5 例，3.0%），心停止（3 例，1.8%），脳出血，大腸穿孔，心嚢液貯留及び敗血症（各 2 例，1.2%）であった。その他の死亡に至った有害事象の発現は全て 1 例であった。5 例（3.0%）に報告された死亡に至った有害事象がギルテリチニブ投与との関連性が否定されなかった（表 2.7.6.6- 16）。

重篤な有害事象は 125 例（74.4%）の患者に，重篤な副作用は 58 例（34.5%）の患者にみられた。最もよくみられた重篤な有害事象は発熱性好中球減少症（31.5%）で，次いで急性骨髄性白血病（14.3%）及び発熱（10.7%）であった。最もよくみられた重篤な副作用は発熱性好中球減少症（9.5%）で，次いで肺炎，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 3.6%）であった（表 2.7.6.6- 17）。

表 2.7.6.6- 16　死亡に至った有害事象及び副作用の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語	**All TEAEs Leading to Death Gilteritinib 120 mg (N = 168) n (%)**	**Drug-Related TEAEs Leading to Death Gilteritinib 120 mg (N = 168) n (%)**
全ての事象	43 (25.6)	5 (3.0)
心臓障害		
心停止	3 (1.8)	0
心嚢液貯留	2 (1.2)	0
うっ血性心不全	1 (0.6)	1 (0.6)
胃腸障害		
大腸穿孔	2 (1.2)	2 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		
全身健康状態低下	1 (0.6)	0
感染症および寄生虫症		
敗血症性ショック	5 (3.0)	0
敗血症	2 (1.2)	0
細菌性大腸炎	1 (0.6)	0
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.6)	0
蜂巣炎	1 (0.6)	1 (0.6)
感染	1 (0.6)	0
細菌性下気道感染	1 (0.6)	0
肺感染	1 (0.6)	0
真菌性気道感染	1 (0.6)	0
真菌性副鼻腔炎	1 (0.6)	0
代謝および栄養障害		
代謝性アシドーシス	1 (0.6)	0
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）		
急性骨髄性白血病	18 (10.7)	0
再発急性骨髄性白血病	1 (0.6)	0
神経系障害		
脳出血	2 (1.2)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.6)	0
呼吸困難	1 (0.6)	0
胸水	1 (0.6)	0
誤嚥性肺炎	1 (0.6)	0
呼吸不全	1 (0.6)	0
血管障害		
低血圧	1 (0.6)	0

Sources: CL-0301 (5.3.5.1-1) Table 12.6.1.4.IA1 and Table 12.6.1.5.IA1

表 2.7.6.6- 17　2例以上にみられた重篤な有害事象及び副作用の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語	**All Serious TEAEs Gilteritinib 120 mg (N = 168) n (%)**	**Drug-Related Serious TEAEs Gilteritinib 120 mg (N = 168) n (%)**
全ての事象	125 (74.4)	58 (34.5)
血液およびリンパ系障害		
発熱性好中球減少症	53 (31.5)	16 (9.5)
貧血	6 (3.6)	4 (2.4)
汎血球減少症	3 (1.8)	1 (0.6)
血小板減少症	3 (1.8)	3 (1.8)
播種性血管内凝固	2 (1.2)	0
心臓障害		
心停止	3 (1.8)	0
心不全	3 (1.8)	2 (1.2)
心膜炎	3 (1.8)	3 (1.8)
うっ血性心不全	2 (1.2)	1 (0.6)
心筋炎	2 (1.2)	2 (1.2)
心嚢液貯留	2 (1.2)	0
上室性頻脈	2 (1.2)	1 (0.6)
胃腸障害		
下痢	6 (3.6)	0
腹痛	2 (1.2)	0
大腸炎	2 (1.2)	1 (0.6)
大腸穿孔	2 (1.2)	2 (1.2)
口腔内出血	2 (1.2)	1 (0.6)
悪心	2 (1.2)	0
膵炎	2 (1.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	18 (10.7)	1 (0.6)
疲労	3 (1.8)	0
無力症	2 (1.2)	1 (0.6)
顔面浮腫	2 (1.2)	0
肝胆道系障害		
胆嚢炎	2 (1.2)	1 (0.6)
免疫系障害		
アナフィラキシー反応	2 (1.2)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症		
肺炎	15 (8.9)	6 (3.6)
肺感染	10 (6.0)	0
敗血症	8 (4.8)	1 (0.6)
菌血症	7 (4.2)	0
敗血症性ショック	7 (4.2)	0
気管支炎	3 (1.8)	1 (0.6)
ブドウ球菌性菌血症	4 (2.4)	0
蜂巣炎	3 (1.8)	1 (0.6)
医療機器関連感染	3 (1.8)	2 (1.2)

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語	**All Serious TEAEs Gilteritinib 120 mg (N = 168) n (%)**	**Drug-Related Serious TEAEs Gilteritinib 120 mg (N = 168) n (%)**
気管支肺アスペルギルス症	2 (1.2)	0
感染性小腸結腸炎	2 (1.2)	0
大腸菌性菌血症	2 (1.2)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (1.2)	0
インフルエンザ	2 (1.2)	1 (0.6)
好中球減少性敗血症	2 (1.2)	0
気道感染	2 (1.2)	1 (0.6)
副鼻腔炎	2 (1.2)	0
歯感染	2 (1.2)	0
尿路感染	2 (1.2)	1 (0.6)
細菌性尿路感染	2 (1.2)	0
ウイルス性上気道感染	2 (1.2)	0
真菌性肺炎	2 (1.2)	0
傷害、中毒および処置合併症		
転倒	4 (2.4)	0
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (4.8)	6 (3.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.6)	6 (3.6)
血中ビリルビン増加	2 (1.2)	1 (0.6)
好中球数減少	2 (1.2)	2 (1.2)
血小板数減少	2 (1.2)	1 (0.6)
代謝および栄養障害		
食欲減退	2 (1.2)	0
脱水	2 (1.2)	0
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	2 (1.2)	0
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）		
急性骨髄性白血病	24 (14.3)	0
再発急性骨髄性白血病	4 (2.4)	0
神経系障害		
失神	4 (2.4)	1 (0.6)
頭痛	3 (1.8)	2 (1.2)
脳出血	2 (1.2)	1 (0.6)
意識レベルの低下	2 (1.2)	0
腎および尿路障害		
急性腎障害	7 (4.2)	2 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	4 (2.4)	0
呼吸不全	4 (2.4)	0
急性呼吸窮迫症候群	3 (1.8)	0
咳嗽	2 (1.2)	0
誤嚥性肺炎	2 (1.2)	1 (0.6)
低酸素症	2 (1.2)	0
胸水	2 (1.2)	0

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語	**All Serious TEAEs Gilteritinib 120 mg (N = 168) n (%)**	**Drug-Related Serious TEAEs Gilteritinib 120 mg (N = 168) n (%)**
血管障害		
低血圧	5 (3.0)	1 (0.6)
血腫	2 (1.2)	0

Sources: CL-0301 (5.3.5.1-1) Table 12.6.1.6.IA1 and Table 12.6.1.7.IA1

4. 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は 20.2%（34/168 例）の患者にみられ，13 例（7.7%）の患者に，投与中止に至った副作用がみられた。最もよくみられた投与中止に至った有害事象は急性骨髄性白血病（8 例，4.8%）であった。投与中止に至った副作用は全て 1 例（0.6%）であった（表 2.7.6.6-18）。

表 2.7.6.6- 18　　2 例以上にみられた投与中止に至った有害事象の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA/J V19.1 器官別大分類 基本語	**All TEAEs Leading to Withdrawal Gilteritinib 120 mg (N = 168) n (%)**	**Drug-Related TEAEs Leading to Withdrawal Gilteritinib 120 mg (N = 168) n (%)**
全ての事象	34 (20.2)	13 (7.7)
感染症および寄生虫症		
肺感染	2 (1.2)	1 (0.6)
敗血症性ショック	2 (1.2)	0
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）		
急性骨髄性白血病	8 (4.8)	0
再発急性骨髄性白血病	2 (1.2)	0
神経系障害		
脳出血	2 (1.2)	1 (0.6)
腎および尿路障害		
急性腎障害	2 (1.2)	1 (0.6)

Sources: CL-0301 (5.3.5.1-1) Table 12.6.1.8.IA1 and Table 12.6.1.9.IA1

5. 臨床検査値

データカットオフ時点で, ギルテリチニブ投与後に最も多くみられた Grade 3 又は 4 の臨床検査値上昇は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び高血糖であった（各 18 例，10.7%）。その他，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（15 例，8.9%），高トリグリセリド血症（8 例，4.8%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（7 例，4.2%），血中クレアチニン増加，高マグネシウム血症，血中ビリルビン増加，血中アルカリホスファターゼ増加，血中コレステロール増加及び高カリウム血症がそれぞれ患者の 3%以下でみられた。

ギルテリチニブ投与後に最も多くみられた Grade 3 又は 4 の臨床検査値低下は，低ナトリウム血症（20 例，11.9%）で，次いで低リン酸血症（18 例，10.7%），低カリウム血症（12 例，7.1%），低カルシウム血症（9 例，5.4%），低アルブミン血症及び血中アルブミン（5 例，3.0%）であった。Grade 1 以上の低マグネシウム血症が 28 例（16.7%）の患者にみられたが，Grade 3 又は 4 の低マグネシウム血症はみられなかった。

42 例（25.1%）の患者で基準値上限（ULN）の 3 倍を超えるアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の増加がみられ，10 例（6.0%）の患者で ULN の 2 倍を超える総ビリルビンの増加がみられた。33 例の患者で ULN の 5 倍を超える ALT の増加（18 例，10.8%）又は AST の増加（15 例，9.0%）がみられた。9 例の患者で ULN の 10 倍を超える ALT（3 例，1.8%）又は AST（6 例，3.6%）の増加がみられた。2 例の患者で ULN の 20 倍を超える ALT（1 例，0.6%）又は AST（1 例，0.6%）の増加がみられた。4 例（2.4%）の患者で，ULN の 3 倍を超える ALT 又は AST の増加とともに，ULN の 2 倍を超える総ビリルビンの増加がみられた（表 2.7.6.6- 19）。

表 2.7.6.6- 19　肝機能異常値の発現例数及び発現割合（SAF）

Parameter	Criteria	Gilteritinib 120 mg (N = 168) n/N (%)
ALT	> 3 x ULN	38/167 (22.8)
	> 5 x ULN	18/167 (10.8)
	> 10 x ULN	3/167 (1.8)
	> 20 x ULN	1/167 (0.6)
AST	> 3 x ULN	27/167 (16.2)
	> 5 x ULN	15/167 (9.0)
	> 10 x ULN	6/167 (3.6)
	> 20 x ULN	1/167 (0.6)
ALT or AST	> 3 x ULN	42/167 (25.1)
Total Bilirubin	> 2 x ULN	10/167 (6.0)
Alkaline Phosphatase	> 1.5 x ULN	45/167 (26.9)
ALT and/or AST AND Total Bilirubin†	ALT and/or AST > 3 x ULN AND Total Bilirubin > 2 x ULN	4/167 (2.4)

Maximum value on treatment is presented for each liver enzymes and total bilirubin.
The denominator was the number of patients who had at least 1 nonmissing value postbaseline.
ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ULN: upper limit of normal.
†Combination of values measured within same sample.
Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) Table 12.6.2.3.IA1

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

臨床的に重要と考えられる血圧の変化は，収縮期血圧で 6 例（3.6%），拡張期血圧で 2 例（1.2%）にみられた。臨床的に重要と考えられる脈拍数の増加は 17 例（10.1%）にみられた（表 2.7.6.6- 20）。

表 2.7.6.6- 20　臨床的に重要と考えられるバイタルサインの発現例数及び発現割合（SAF）

Vital Sign Criteria	Gilteritinib 120 mg (N = 168) n/N (%)
Systolic blood pressure (mmHg): ≥ 180 and ≥ 20 change from baseline	6/168 (3.6)
Diastolic blood pressure (mmHg): ≥ 105 and ≥ 15 change from baseline	2/168 (1.2)
Pulse rate (beats/min): ≥ 120 and ≥ 15 change from baseline	17/168 (10.1)

The denominator was the number of patients who had at least 1 nonmissing value postbaseline.
For each patient, the worst case among all postbaseline measurements was used.
Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) Table 12.6.3.2.IA1

データカットオフ時点で, 164 例（97.6%）の患者はベースラインの QTcF が 450 msec 以下であった。ギルテリチニブ投与後に, QTcF が 450 msec を超え 480 msec 以下であった患者は 41 例（24.6%），QTcF が 480 msec を超え 500 msec 以下であった患者は 6 例（3.6%），QTcF が 500 msec を超えた患者は 1 例（0.6%）であった。また，41 例（24.6%）の患者で QTcF のベースラインからの変化量が 30 msec を超え，8 例（4.8%）の患者で QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec を超えた（表 2.7.6.6- 21）。

10 例（6.0%）の患者に心電図 QT 延長の有害事象がみられた。このうち，9 例の患者はギルテリチニブ投与との関連性が否定されず，1 例（Grade 3 の有害事象）の患者はギルテリチニブ投与との関連性が否定された。QT 延長の有害事象によりギルテリチニブの投与を中止した患者はいなかった。

表 2.7.6.6- 21　　QTcF 間隔（SAF）

Time	Mean Value (msec)	Gilteritinib 120 mg (N = 168) n (%)
Baseline† (n = 168)‡	≤ 450	164 (97.6)
	> 450 - ≤ 480	3 (1.8)
	> 480 - ≤ 500	1 (0.6)
	> 500	0
Maximum Postbaseline Value (n = 167)‡	≤ 450	119 (71.3)
	> 450 - ≤ 480	41 (24.6)
	> 480 - ≤ 500	6 (3.6)
	> 500	1 (0.6)
Change from Baseline Maximum Postbaseline Value (n = 167)‡	< 0	19 (11.4)
	≥ 0	148 (88.6)
	> 30	41 (24.6)
	> 60	8 (4.8)

For each patient, the mean value of triplicate readings at each time point was used.

Percentages were calculated as the total number of patients within each category divided by the total number of patients with a nonmissing value.

QTc: corrected QT interval.

†Baseline was defined as the last available measurement prior to the first dose of gilteritinib. Maximum postbaseline were based on the largest value of all the postbaseline visits including unscheduled visits of a patient.

‡n: number of patients with a nonmissing value.

Sources: CL-0301 (5.3.5.1-1) Table 12.6.4.4.2.IA1 and Table 12.6.4.5.1.IA1

2.7.6.6.7　結論

- RAS の 142 例のうち，27 例（19.0%，95% CI：12.9%，26.4%）が最良総合効果として CR を達成し，13 例（9.2%，95% CI : 5.0%，15.1%）が最良総合効果として CRh を達成した。CR/CRh 割合は 28.2%（95% CI：20.9%，36.3%）であり，その 95% CI 下限（20.9%）はあらかじめ定めたベンチマークである 12%を上回った。
- 最もよくみられた副作用はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（27.4%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（24.4%）であり，そのほとんどは Grade 1 又は 2 であった。そのうち 1 例の患者でギルテリチニブの投与を中止した。
- ギルテリチニブは 120 mg の用量でおおむね良好な忍容性を示し，本試験でみられた有害事象は，これまでの試験でみられたギルテリチニブの安全性プロファイルと一致していた。

2.7.6.7　海外第 1/2 相試験［CL-0101］：添付資料番号 5.3.5.2-1

2.7.6.7.1　試験方法

試験の標題：A Phase 1/2 Open-Label, Dose Escalation Study Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ASP2215 in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia

治験実施施設：米国，ドイツ，イタリアの 27 施設

公表文献：

Perl AE, Altman JK, Cortes J, Smith C, Litzow M, Baer MR, et al. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study. Lancet Oncol. 2017;18:1061-75.

試験期間

試験開始日（最初の評価日）：2013 年 10 月 9 日

試験終了日（最終の評価日）：実施中（カットオフ日：2017 年 8 月 4 日）

開発のフェーズ：第 1/2 相試験

目的

主要目的

- ギルテリチニブの安全性及び忍容性を検討し，再発又は治療抵抗性の急性骨髄性白血病（AML）患者に経口投与したときのギルテリチニブの最大耐用量（MTD）を決定する。
- ギルテリチニブの薬物動態を検討する。

副次目的

- AML 患者におけるギルテリチニブの抗腫瘍効果を複数の用量で検討する。
- チトクロム P450（CYP）3A4 の強力な又は中程度の阻害薬がギルテリチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討する。
- ミダゾラムの薬物動態を評価することにより，ギルテリチニブの CYP3A4 誘導活性を検討する。
- セファレキシンの薬物動態を評価することにより，ギルテリチニブの multidrug and toxin extrusion 1（MATE1）の基質に及ぼす影響を検討する。

試験方法

本試験は，再発又は治療抵抗性の AML 患者を対象に，用量拡大コホートを含む，非盲検，用量漸増，first-in-human 試験として実施した。なお，本試験は継続中であり，本報告書では中間解析の結果を示した。

適格性を確認後，被験者を Cohort 1（用量漸増コホート）に登録，又は Cohort 2（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，Cohort 1 及び Cohort 2 を併せて，少なくとも 10 例の FMS 様チロシンキナーゼ 3（FLT3）遺伝子変異陽

性（遺伝子内縦列重複［ITD］又はチロシンキナーゼドメイン［TKD］点変異）患者を組み入れることとした。被験者は，ギルテリチニブを 28 日を 1 サイクルとして連日経口投与され，中止基準のいずれかに該当するまで又は 2215-CL-0109 試験に移行するまで投与を継続した。

ギルテリチニブの開始用量は 20 mg/日とし，次用量への移行は，Grade 2 の有害事象又は用量制限毒性（DLT）の発現状況を含む安全性評価に基づいて決定された。なお，DLT 発現割合の推定には，Bayesian logistic regression model を用いた。

Cohort 1

Cohort 1 は，最大 10 用量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 Cycle 1（最初の 28 日間投与）までの 30 日間とした。

開始用量の 20 mg 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（40 mg）に組み入れることとした。20 mg，40 mg 及び 80 mg 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 Grade 2 の有害事象（血液毒性を除く）が 2 例に発現するまで継続した。DLT が発現又は治験薬との関連性が否定できない Grade 2 の有害事象が 2 例に発現した時点で 2 倍量で漸増する方法を終了し，modified 3 + 3 デザインを用いることとした。120 mg 以降の用量では 3 + 3 デザインを適用し，各用量に 3 例の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。

Cohort 2

Cohort 2 は，Cohort 1 で忍容性が確認され，かつ有効性が期待できる用量での用量拡大コホートとして実施した。DLT 評価期間は，Cycle 1 の初回投与日（Cycle 1 Day 1）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。

- Cohort 1（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，Cohort 2 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。
- Cohort 1 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。

Cohort 1 で忍容性が確認された 120 mg 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，Cohort 1 及び Cohort 2 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。

薬物相互作用の評価

Cohort 2 では，CYP3A4 阻害薬，CYP3A4 基質及び MATE1 基質との薬物相互作用も検討した。なお，CYP3A4 阻害薬との検討が終了し，MTD が決定されるまでの間は，薬物相互作用を検討しなかった。

- Cohort 2 の最初の用量に組み入れられた被験者を対象に，強力な CYP3A4 阻害薬であるボリコナゾールがギルテリチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討した。
- ギルテリチニブの最大用量（MTD 又は MTD より 1 段階下の用量）において，ギルテリチニブがミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を検討した。
- MATE1 トランスポーターに及ぼすギルテリチニブの影響を検討するため，MATE1 基質であるセファレキシンを用いたサブスタディを設定した。本コホートでは，約 20 例の被験者を 200 mg に組み入れた。本コホートに，ペニシリン又はセファロスポリンに重度のアレルギーを有する被験者は参加しなかった。

被験者数（計画時，登録時及び解析時）

計画時：2～270 例（コホート数により変動する）

解析時：安全性解析対象集団（SAF）252 例，Full Analysis Set（FAS）249 例，
薬物動態解析集団（PKAS）251 例，薬力学解析対象集団（PDAS）233 例

被験者数設定の根拠

被験者数設定に際して，統計的な検出力計算は実施していない。

用量漸増コホートでは，検討する用量群の数に応じて変動するものの，最大 10 用量に最大 40 例の被験者を組み入れることとした。用量拡大コホートでは，用量拡大する用量の数に応じて変動するものの，最大 250 例の被験者を組み入れることとした。全被験者数は，2～270 例と推定された。

対象被験者・選択基準・除外基準

World Health Organization（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化学療法に治療抵抗性を示した患者又は前治療で寛解到達後に再発した患者を本試験の対象とした。

文書による同意が得られ，全ての選択基準を満たし除外基準のいずれにも該当しない 18 歳以上の男女を組み入れた。女性の場合は妊娠の可能性がないことを条件とし，男性で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。Eastern Cooperative

Oncology Group（ECOG）performance status（PS）のスコアが 2 以下，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 2 週間前までに終了していること，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こと，並びにギルテリチニブの経口摂取が可能なこと等を組み入れ基準として設定した。

治験薬

- ASP2215 錠 10 mg
- ASP2215 錠 40 mg
- ASP2215 錠 100 mg

治験薬の用法・用量

ギルテリチニブを指定された用量で 1 日 1 回朝，空腹時（投与前 2 時間及び投与後 1 時間以内は絶食とした）に，28 日サイクルで経口投与した。可能な限り，同じ時刻に服用することとした。

用量漸増コホート（Cohort 1）

ギルテリチニブを Day -2 に単回投与後，薬物動態を評価するため，48 時間の観察期を設けた。Cycle 1 以降は 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。

用量拡大コホートの CYP3A4 阻害薬の検討（Cohort 2，開始用量）

Cycle 1 の Day 1 より，ギルテリチニブを 1 日 1 回 28 日サイクルで経口投与した。投与開始 16 日目（Day 16）から Cycle 2 の投与開始日（Cycle 2 Day 1）まで，CYP3A4 の強力な阻害薬（ボリコナゾール）200 mg を 12 時間ごとに投与した。

用量拡大コホートの薬物相互作用の検討なし（Cohort 2，中間用量）

Cycle 1 の Day 1 より，ギルテリチニブを 1 日 1 回 28 日サイクルで経口投与した。

用量拡大コホートの酵素誘導の検討（Cohort 2，MTD）

ミダゾラム（ミダゾラム 2 mg を含有するシロップ 1.0 mL）を Cycle 1 の投与開始前日（Day -1）及び投与開始 15 日目（Cycle 1 Day 15）に単回経口投与した。Cycle 1 の Day 1 より，ギルテリチニブを 1 日 1 回 28 日サイクルで経口投与した。

用量拡大コホートの MATE1 基質の検討（Cohort 2，MATE1 サブスタディ）

セファレキシン（500 mg 錠又はカプセル）を Cycle 1 の投与開始前日（Day -1）及び投与開始 15 日目（Cycle 1 Day 15）に単回経口投与した。Cycle 1 の Day 1 より，ギルテリチニブ 200 mg を 1 日 1 回 28 日サイクルで経口投与した。

増量及び減量の規定

- 減量：用量漸増コホート（Cohort 1）では Cycle 1 終了後，用量拡大コホート（Cohort 2）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（Cycle 1）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（Cohort 1）では，20 mg 又は 40 mg 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（Cohort 2）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。

試験期間

スクリーニング期間：12 日

治験薬投与期間：28 日を 1 サイクルとし，中止基準のいずれかに該当するまで又は 2215-CL-0109 試験に移行するまで投与を継続

後観察期間：30 日

評価項目

1. **有効性**

- 抗腫瘍効果：CR 割合，CRc 及び奏効割合
- 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）

2. **薬物動態**

- ギルテリチニブの薬物動態パラメータ（単回及び反復投与時，並びに強力な CYP3A4 阻害薬との併用時）
- ミダゾラムの薬物動態パラメータ（ギルテリチニブ併用時）
- セファレキシンの薬物動態パラメータ（ギルテリチニブ併用時）

3. **薬力学**

- FLT3 のリン酸化阻害（PIA 及び微小残存病変による評価を含む）
- チロシンキナーゼ受容体 AXL 及び S6 のリン酸化阻害

4. 安全性

(1) 全般

- DLT，有害事象
- 臨床検査
- バイタルサイン
- 身体所見
- 12 誘導心電図

(2) DLT の定義

DLT は，DLT 評価期間中に発現した Grade 3 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。ただし，以下に該当する有害事象は除外した。なお，活動性の白血病に由来しない骨髄抑制（絶対好中球数が 500/mm^3 未満）が治験薬投与終了後 21 日以上持続する場合は，DLT として取り扱うこととした。

- 脱毛，食欲不振又は疲労。
- 経管栄養法又は完全非経口的栄養法を要しない Grade 3 の悪心又は嘔吐，若しくは入院を必要としない又は入院期間の延長を伴わない Grade 3 の下痢。ただし，標準的な制吐剤又は止瀉薬を通常の処方用量で使用し，発現から 7 日以内に Grade 2 以下に管理可能な事象とした。
- 好中球減少を伴う Grade 3 の発熱（感染の有無は問わない）。
- Grade 3 の感染。

(3) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI-CTCAE）ガイドライン version 4.03 を用いて判定した。ガイドラインに規定がない場合は，以下の基準に従って評価した。

Grade 1（軽度）	無症状又は軽度な症状，臨床的又は診断的観察に認められる所見。医療介入を要さない。
Grade 2（中等度）	局所的又は非浸潤性であるが医療介入を要する。
Grade 3（重度）	医学的に重要であるが，すぐに生命を脅かすものではない。治療のための入院又は入院期間の延長を要する。
Grade 4（生命を脅かす）	生命を脅かす後遺症があり，緊急の医療介入を要する。
Grade 5（死亡）	有害事象に起因する死亡。

(4) 治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，以下の基準に従い，治験担当医師が判定した。治験薬と「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用と定義した。

否定できる （Not Related）	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない （Possible）	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合： ・事象発現の要因が合併症・基礎疾患や他の薬剤でも説明できる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり （Probable）	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合： ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- 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。
- Per Protocol Set（PPS）：FAS のうち，PPS 除外の基準に抵触しなかった患者を対象とした。
- PKAS：SAF のうち，血漿中薬物濃度測定用の試料が採取され，1 つ以上の薬物動態パラメータが算出され，検体採取時刻が記録された患者を対象とした。
- PDAS：SAF のうち，十分な測定結果が得られた患者を対象とした。
- SAF：治験薬を 1 回以上投与された患者を対象とした。
- MRD Analysis Set：治験薬を 1 回以上投与され，FLT3-ITD 変異陽性であり，ベースライン及びベースライン後の MRD 測定結果が得られた患者を対象とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びベースライン値について，要約統計量を算出又は度数集計を行った。

用量群に割り当てられた患者の例数及び割合を，国別又は施設別に，コホート及び用量群ごとに集計した。年齢，体重，体格指数（BMI）及び身長の要約統計量を算出した。性別，民族，年齢層及び人種の度数集計を行った。また，施設判定及び中央判定による FLT3 遺伝子変異の有無別に被験者背景を解析した。

AML の疾患背景として，コホート及び用量群別に，AML のサブタイプ分類（WHO 分類及び French−American−British［FAB］分類），予後リスク分類，血液学的疾患の有無，中枢性神経系白血病の有無，並びに施設判定による FLT3-ITD 変異又は FLT3-TKD 変異の有無を集計した。移植経験及び移植の状況についても，同様に集計した。

3. 有効性

有効性の解析では，FAS を主要な解析対象集団，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，施設判定及び中央判定による FLT3 遺伝子変異の有無別に，サブグループ解析を実施した。

Cycle 2 終了時及び投与終了時の最良総合効果を，用量群別及び FLT3 遺伝子変異の有無別に集計した。各カテゴリーの患者の割合について，二項分布を用いて両側 95%信頼区間（CI）を算出した。CRc，部分的血液学的回復を伴う完全寛解（CRh），CR/CRh 割合及び奏効割合も同様に解析した。OS，EFS，LFS 及び寛解持続期間の要約統計量を算出した。生存曲線及び全生存期間の中央値は，Kaplan-Meier 法を用いて算出し，95% CI も併せて提示した。

4. 薬物動態

ギルテリチニブの薬物動態

PKAS を用いて，ギルテリチニブの血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメータの要約統計量をコホート及び用量別に算出した。用量変更による影響を最小限とするため，ギルテリチニブの血漿中薬物濃度の算出に際しては，用量変更が行われた日から 15 日以内に採取されたデータを除外し，実際の投与量に基づいて実施した。また，用量変更以降のデータを除外した上で，初回投与時の用量に基づく血漿中薬物濃度も算出した。

パワーモデルを用いて，ギルテリチニブの用量比例性を検討した。

薬物相互作用の検討

C_{max} 及び AUC_{24} について，ギルテリチニブ単独投与時に対するギルテリチニブとボリコナゾール併用時，並びにミダゾラム単独投与時に対するミダゾラムとギルテリチニブ併用投与時の最小二乗幾何平均比の 90% CI を推定し，薬物相互作用を評価した。また，各薬物動態パラメータ（C_{max}，AUC，Ae，CL/F 及び CLr）について，セファレキシン単独投与時に対するセファレキシンとギルテリチニブ併用時の最小二乗幾何平均比の 90% CI を推定し，薬物相互作用を評価した。

5. 薬力学

リン酸化 FLT3，AXL 及び S6 を測定したものの，解釈可能な測定結果が得られなかったため，解析は実施しなかった。

PIA による測定結果の要約統計量をコホート及び用量別に算出した。

分子遺伝学的奏効（ギルテリチニブ投与後の FLT3-ITD シグナル比が$\leq 10^{-2}$と定義）及び MRD の頻度を集計した。MRD 陰性になるまでの時間について，要約統計量を算出した。

6. 安全性

SAF を用いて，安全性に関する解析を行った。

治験薬の初回投与後から最終投与後 30 日目までに新たに発現した又は悪化した好ましくない事象を有害事象として集計した。有害事象は，MedDRA version 20.0 を用いて，器官別大分類及び基本語別に集計した。

臨床検査値及びバイタルサインは，コホート及び用量別に，評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。事前に規定した基準を逸脱した異常値（臨床的に重要と考えられる値）が認められた例数及び割合を用量群別に集計した。また，各評価時点の臨

床検査値を NCI-CTCAE Grade 別に分類し，シフトテーブルを作成した。12 誘導心電図については，コホート及び用量別に，心電図パラメータの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。QTc 間隔は Fridericia 法［$QTcF = QT/(RR)^{0.33}$］の補正式を用いて評価し，評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量に対して要約統計量の算出及び度数集計を行った。眼科検査及び ECOG PS については，コホート及び用量別に測定結果を集計した。

2.7.6.7.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

文書同意を取得した患者 347 例のうち，25 例が用量漸増コホートに登録され，240 例（再登録された 5 例を含む）が用量拡大コホートに割り付けられた。

データカットオフ時点で 257 例が治験薬の投与を中止した。主な中止理由は，病勢進行（85 例），効果不十分（44 例），有害事象（35 例）及び死亡（37 例）であった（表 2.7.6.7- 1）。投与を中止した患者のうち，245 例が後観察期中に試験を中止し，主な中止理由は死亡（213 例）であった。データカットオフ時点で，8 例の患者が治験薬の投与中であり，20 例の患者が後観察期を継続中であった。

252 例が 1 回以上治験薬を投与され，SAF に含まれた。このうち，用量拡大コホートの 200 mg に組み入れられた 3 例を除く，249 例が FAS に含まれた。FAS のうち，PPS 除外の基準に抵触した 28 例を除く，221 例が PPS に含まれた（表 2.7.6.7- 2）。

表 2.7.6.7- 1　　患者の内訳

n (%)	Gilteritinib											
	20 mg			40 mg			80 mg			120 mg		
	Escl (N = 5)	Exp (N = 11)	Comb (N = 16)	Escl (N = 3)	Exp (N = 15)	Comb (N = 18)	Escl (N = 3)	Exp (N = 21)	Comb (N = 24)	Escl (N = 3)	Exp (N = 70)	Comb (N = 73)
Treatment discontinuation												
Yes	5 (100)	11 (100)	16 (100)	3 (100)	15 (100)	18 (100)	3 (100)	21 (100)	24 (100)	3 (100)	65 (92.9)	68 (93.2)
No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (7.1)	5 (6.8)
Primary reason for discontinuation												
Completed	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Randomized/registered but never received/ dispensed study drug	0	0	0	0	2 (13.3)	2 (11.1)	0	0	0	0	2 (2.9)	2 (2.7)
Adverse event	0	0	0	0	2 (13.3)	2 (11.1)	0	2 (9.5)	2 (8.3)	0	5 (7.1)	5 (6.8)
Death	1 (20.0)	1 (9.1)	2 (12.5)	0	2 (13.3)	2 (11.1)	0	5 (23.8)	5 (20.8)	0	5 (7.1)	5 (6.8)
Lack of efficacy	1 (20.0)	3 (27.3)	4 (25.0)	2 (66.7)	3 (20.0)	5 (27.8)	1 (33.3)	3 (14.3)	4 (16.7)	1 (33.3)	16 (22.9)	17 (23.3)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
Progressive disease	1 (20.0)	6 (54.5)	7 (43.8)	0	5 (33.3)	5 (27.8)	1 (33.3)	6 (28.6)	7 (29.2)	1 (33.3)	23 (32.9)	24 (32.9)
Protocol violation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by patient	0	0	0	0	0	0	0	2 (9.5)	2 (8.3)	0	5 (7.1)	5 (6.8)
Other	2 (40.0)	1 (9.1)	3 (18.8)	1 (33.3)	1 (6.7)	2 (11.1)	1 (33.3)	3 (14.3)	4 (16.7)	1 (33.3)	8 (11.4)	9 (12.3)
	200 mg			300 mg			450 mg			Total		
n (%)	**Escl (N = 4)**	**Exp (N = 106)**	**Comb (N = 110)**	**Escl (N = 3)**	**Exp (N = 17)**	**Comb (N = 20)**	**Escl (N = 4)**	**Exp (N = 0)**	**Comb (N = 4)**	**Escl (N = 25)**	**Exp (N = 240)**	**Comb (N = 265)**
Treatment discontinuation												
Yes	4 (100)	103 (97.2)	107 (97.3)	3 (100)	17 (100)	20 (100)	4 (100)	0	4 (100)	25 (100)	232 (96.7)	257 (97.0)
No	0	3 (2.8)	3 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	8 (3.3)	8 (3.0)
Primary reason for discontinuation												
Completed	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Randomized/registered but never received/ dispensed study drug	1 (25.0)	2 (1.9)	3 (2.7)	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	2 (8.0)	6 (2.5)	8 (3.0)
Adverse event	1 (25.0)	22 (20.8)	23 (20.9)	0	3 (17.6)	3 (15.0)	0	0	0	1 (4.0)	34 (14.2)	35 (13.2)
Death	0	20 (18.9)	20 (18.2)	0	2 (11.8)	2 (10.0)	1 (25.0)	0	1 (25.0)	2 (8.0)	35 (14.6)	37 (14.0)
Lack of efficacy	0	8 (7.5)	8 (7.3)	0	5 (29.4)	5 (25.0)	1 (25.0)	0	1 (25.0)	6 (24.0)	38 (15.8)	44 (16.6)
Lost to follow-up	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)
Progressive disease	1 (25.0)	32 (30.2)	33 (30.0)	2 (66.7)	6 (35.3)	8 (40.0)	1 (25.0)	0	1 (25.0)	7 (28.0)	78 (32.5)	85 (32.1)
Protocol violation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by patient	1 (25.0)	10 (9.4)	11 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	17 (7.1)	18 (6.8)
Other	0	8 (7.5)	8 (7.3)	1 (33.3)	1 (5.9)	2 (10.0)	0	0	0	6 (24.0)	22 (9.2)	28 (10.6)

All allocated and randomized patients.
Comb: combined escalation and expansion phase; Escl: escalation phase; Exp: expansion phase.
Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Table 12.1.1.3.1

表 2.7.6.7- 2　　解析対象集団

	Gilteritinib											
	20 mg§§§			40 mg			80 mg			120 mg		
n (%)	**Escl (N = 5)**	**Exp (N = 11)**	**Comb (N = 16)**	**Escl (N = 3)**	**Exp (N = 15)**	**Comb (N = 18)**	**Escl (N = 3)**	**Exp (N = 21)**	**Comb (N = 24)**	**Escl (N = 3)**	**Exp (N = 70)**	**Comb (N = 73)**
Allocated to treatment†	5 (100)	0	5 (31.3)	3 (100)	0	3 (16.7)	3 (100)	0	3 (12.5)	3 (100)	0	3 (4.1)
Randomized ‡	0	11 (100)	11 (68.8)	0	15 (100)	15 (83.3)	0	21 (100)	21 (87.5)	0	70 (100)	70 (95.9)
SAF§, ††	5 (100)	12 (109.1)	17 (106.3)	3 (100)	13 (86.7)	16 (88.9)	3 (100)	21 (100)	24 (100)	3 (100)	66 (94.3)	69 (94.5)
FAS¶, ††	5 (100)	11 (100)	16 (100)	3 (100)	13 (86.7)	16 (88.9)	3 (100)	21 (100)	24 (100)	3 (100)	67 (95.7)	70 (95.9)
PPS‡‡	4 (80.0)	9 (81.8)	13 (81.3)	3 (100)	11 (73.3)	14 (77.8)	3 (100)	18 (85.7)	21 (87.5)	3 (100)	64 (91.4)	67 (91.8)
PKAS§§	5 (100)	12 (109.1)	17 (106.3)	3 (100)	12 (80.0)	15 (83.3)	3 (100)	21 (100)	24 (100)	3 (100)	66 (94.3)	69 (94.5)
PDAS¶¶	5 (100)	12 (109.1)	17 (106.3)	3 (100)	13 (86.7)	16 (88.9)	3 (100)	21 (100)	24 (100)	3 (100)	66 (94.3)	69 (94.5)
Re-enrolled analysis set†††	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
Post-HSCT analysis set‡‡‡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (4.3)	3 (4.1)
	200 mg			**300 mg**			**450 mg**			**Total**		
n (%)	**Escl (N = 4)**	**Exp (N = 106)**	**Comb (N = 110)**	**Escl (N = 3)**	**Exp (N = 17)**	**Comb (N = 20)**	**Escl (N = 4)**	**Exp (N = 0)**	**Comb (N = 4)**	**Escl (N = 25)**	**Exp (N = 240)**	**Comb (N = 265)**
Allocated to treatment†	4 (100)	0	4 (3.6)	3 (100)	0	3 (15.0)	4 (100)	0	4 (100)	25 (100)	0	25 (9.4)
Randomized ‡	0	106 (100)	106 (96.4)	0	17 (100)	17 (85.0)	0	0	0	0	240 (100)	240 (90.6)
SAF§, ††	3 (75.0)	100 (94.3)	103 (93.6)	3 (100)	17 (100)	20 (100)	3 (75.0)	0	3 (75.0)	23 (92.0)	229 (95.4)	252 (95.1)
FAS¶, ††	3 (75.0)	97 (91.5)	100 (90.9)	3 (100)	17 (100)	20 (100)	3 (75.0)	0	3 (75.0)	23 (92.0)	226 (94.2)	249 (94.0)
PPS‡‡	3 (75.0)	85 (80.2)	88 (80.0)	2 (66.7)	13 (76.5)	15 (75.0)	3 (75.0)	0	3 (75.0)	21 (84.0)	200 (83.3)	221 (83.4)
PKAS§§	3 (75.0)	100 (94.3)	103 (93.6)	3 (100)	17 (100)	20 (100)	3 (75.0)	0	3 (75.0)	23 (92.0)	228 (95.0)	251 (94.7)
PDAS¶¶	3 (75.0)	81 (76.4)	84 (76.4)	3 (100)	17 (100)	20 (100)	3 (75.0)	0	3 (75.0)	23 (92.0)	210 (87.5)	233 (87.9)
Re-enrolled analysis set†††	0	4 (3.8)	4 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	5 (2.1)	5 (1.9)
Post-HSCT analysis set‡‡‡	0	13 (12.3)	13 (11.8)	0	0	0	0	0	0	0	16 (6.7)	16 (6.0)

All allocated and randomized patients.

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

† For patients in dose escalation phase.

‡ For patients in dose expansion phase.

§ All patients who received at least 1 dose of study drug.

¶ All patients who received at least 1 dose of study drug and who had at least 1 posttreatment data point.

†† All patients who received at least 1 dose of study drug (SAF) had at least 1 posttreatment data point. Thus, the FAS included all patients who received at least 1 dose of study drug (SAF) with the exception of the 3 patients enrolled at site 49002 who were excluded from the FAS due to concerns with this site's GCP compliance.

‡‡ All patients of the FAS who did not meet criteria for exclusion from PPS.

§§ All patients from the SAF for which sufficient plasma concentration data were available to facilitate derivation of at least 1 pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling was known.

¶¶ All patients from the SAF for whom sufficient pharmacodynamic measurements were collected.

††† All patients who discontinued treatment for reasons other than toxicity or disease progression and were re-enrolled into the expansion phase and received at least 1 dose of study drug after re-enrollment.

‡‡‡ The Post-HSCT Analysis Set included patients who received at least 1 dose of study drug and met either of the following criteria: underwent on-study HSCT and resumed gilteritinib after HSCT or discontinued the treatment for HSCT and were re-enrolled into the study and received at least 1 dose of study drug after re-enrollment.

§§§ The SAF, PKAS and PDAS had percentages > 100% in 20 mg dose level, because Patient 1001120136 was randomized to 120 mg but received initial dose of 20 mg by mistake. The patient is summarized under the actual initial dose for SAF, PKAS, PDAS. Thus, there were 16 patients randomized to 20 mg but 17 patients had an actual initial dose of 20 mg.

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Table 12.1.1.2

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

患者背景

SAF において，男性（51.2%，129/252 例）と女性（48.8%，123/252 例）の割合並びに 65 歳未満（56.0%，141/252 例）と 65 歳以上（44.0%，111/252 例）の割合は同程度であった。年齢の中央値は 62.0 歳であり，患者の多くは白人（84.5%，213/252 例）であった。FLT3 遺伝子変異陰性患者と比較して, FLT3 遺伝子変異陽性患者では女性の割合及び 65 歳未満の割合が高かったものの, FLT3 遺伝子変異陽性患者と FLT3 遺伝子変異陰性患者の患者背景はおおむね類似していた（表 2.7.6.7- 3）。また，施設判定による FLT3 遺伝子変異型別（ITD 又は TKD），造血幹細胞移植の有無別にみても，用量群間の患者背景は類似していた。

表 2.7.6.7- 3　　FLT3 遺伝子変異の有無（施設判定）別の患者背景（SAF）

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

BMI: body mass index; FLT3: FMS-like tyrosine kinase 3; Max: maximum; Min: minimum.
Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Table 12.1.2.1.1.1

AML 疾患特性

AML の罹病期間は 1 カ月未満から 132.7 カ月であり，中央値は 9.07 カ月であった。反復性遺伝子異常による AML サブタイプ分類（WHO 分類）では，ヌクレオフォスミン 1 遺伝子に変異を有する AML（AML with mutated nucleophosmin 1）（27.0%，68/252 例）が最も多く，次いで骨髄異形成関連変化を伴う AML（AML with myelodysplasia-related changes）（17.1%，43/252 例），急性骨髄単球性白血病（acute myelomonocytic leukemia）（11.1%，28/252），未分化型 AML（AML without maturation）（9.1%，23/252），分化型 AML（AML with maturation）（7.5%，19/252）及び最未分化型 AML（AML minimally differentiated）（6.3%，16/252）が多かった。このほかに，5%を超える患者でみられた分類はなかった。FAB 分類では，M1（18.3%，46/252 例），M2（18.3%，46/252 例）及び M4（17.9%，45/252 例）が多くみられたものの，29.4%の患者は不明に分類された。患者の多くは細胞遺伝学的所見によるリスク分類の中間リスク群に属し（56.7%，143/252 例），正常核型

（normal）に分類された患者が最も多かった（48.4%，122/252 例）。予後不良群に分類された患者は 22.2%（56/252 例），予後良好群に分類された患者は 2.8%（7/252 例）であった（表 2.7.6.7- 4）。

表 2.7.6.7- 4　　AML 疾患特性（SAF）

Parameter Category/Statistics	20 mg (N = 17)	40 mg (N = 16)	80 mg (N = 24)	120 mg (N = 69)	200 mg (N = 103)	300 mg (N = 20)	450 mg (N = 3)	Total (N = 252)
Duration of disease (months)								
n	14	14	19	49	79	16	3	194
Mean	13.7	10.59	21.16	14.90	10.86	12.57	7.21	13.16
(SD)	(13.63)	(10.40)	(17.34)	(20.42)	(9.82)	(17.27)	(4.27)	(14.97)
Median	9.94	7.10	16.76	9.03	8.28	7.28	6.28	9.07
Min - Max	2.0 – 56.6	2.3 – 42.9	3.2 – 67.4	1.1 – 132.7	0.3 – 46.5	1.5 – 70.4	3.5 – 11.9	0.3 – 132.7
Antecedent hematological disorder, n (%)								
Yes	3 (17.6)	4 (25.0)	5 (20.8)	9 (13.0)	24 (23.3)	6 (30.0)	1 (33.3)	52 (20.6)
No	14 (82.4)	12 (75.0)	19 (79.2)	60 (87.0)	79 (76.7)	14 (70.0)	2 (66.7)	200 (79.4)
Type of hematological disorder†, n (%)								
MDS	1 (5.9)	2 (12.5)	2 (8.3)	6 (8.7)	16 (15.5)	5 (25.0)	1 (33.3)	33 (13.1)
Other	2 (11.8)	2 (12.5)	3 (12.5)	3 (4.3)	8 (7.8)	1 (5.0)	0	19 (7.5)
AML with recurrent genetic abnormalities (WHO classification), n (%)								
AML with t(8;21)(q22;q22), RUNX1-RUNX1T1	0	0	2 (8.3)	4 (5.8)	3 (2.9)	0	1 (33.3)	10 (4.0)
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(q13.1;q22), CBFB-MHY11	0	0	0	0	0	0	0	0
APL with t(15;17)(q22;q12); PML-RARA	0	0	0	0	0	0	0	0
AML with t(9;11)(q22;q23); MLLT3-MLL	0	1 (6.3)	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	3 (1.2)
AML with t(6;9)(q23;q34); DEK-NUP214	0	0	0	0	3 (2.9)	0	0	3 (1.2)
AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (0.4)
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1	0	0	0	0	0	0	0	0
AML with mutated NPM1	5 (29.4)	4 (25.0)	2 (8.3)	21 (30.4)	34 (33.0)	2 (10.0)	0	68 (27.0)
AML with mutated CEBPA	0	1 (6.3)	0	0	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
AML with Myelodysplasia-related changes	3 (17.6)	4 (25.0)	5 (20.8)	10 (14.5)	15 (14.6)	6 (30.0)	0	43 (17.1)
Therapy-related myeloid neoplasms	2 (11.8)	2 (12.5)	1 (4.2)	4 (5.8)	3 (2.9)	0	0	12 (4.8)

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

AML: acute myeloid leukemia; APL: acute promyelocytic leukemia; FAB: French-American-British; Max: maximum; MDS: Myelodysplastic Syndrome; Min: minimum; NPM1: Nucleophosmin 1; WHO: World Health Organization.

† Only for patients who had antecedent hematological disorder.

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Table 12.1.4.1

FLT3 遺伝子変異の有無

施設判定では，治験薬を投与された患者の 70.6%（178/252 例）が FLT3-ITD 変異陽性，13.1%（33/252 例）が FLT3-TKD 変異陽性であり，23.0%（58/252 例）の患者は FLT3 遺伝子変異陰性で

あった。中央判定結果も類似しており，64.3%（160/249 例，欠測 3 例）の患者が FLT3-ITD 変異陽性，14.5%（36/249 例）が FLT3-TKD 変異陽性であり，28.9%（72/249 例）の患者は FLT3 遺伝子変異陰性であった。用量群別にみると，20，120 及び 200 mg 群で，全体の結果よりも，FLT3 遺伝子変異陽性患者の割合がやや高かった。

2.7.6.7.3 治験薬の曝露

治験薬の平均 1 日投与量は 154.0 mg で，曝露期間の中央値は 69.0 日であった。用量群別の曝露期間（中央値）は，80 mg 群 67.0 日，120 mg 群 88.0 日及び 200 mg 群 71.0 日であった。全体の 35.3%（89/252 例）の患者が増量し，20～120 mg 群では 50%以上の患者が 1 回以上増量した。減量した患者は少なく，20～80 mg 群及び 300 群では 5%以下，120 mg 群で 10.1%，200 mg 群で 13.6%であった。全体の 36.1%（91/252 例）の患者が休薬を必要とし，20 mg 群では 11.8%，40 mg 群では 18.8%，80 mg 群では 33.3%，120 mg 群では 39.1%，200 mg 群では 43.7%，300 mg 群では 20.0%，450 mg 群では 66.7%の患者が治験薬を休薬した。

2.7.6.7.4 有効性

効果判定

効果判定（最良総合効果）は，施設データで補完した中央判定（derived response）及び治験担当医師による判定に基づき解析した。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 割合は 37.2%（95% CI：30.3%，44.4%），奏効（CRc 又は部分寛解［PR］）割合は 48.7%（95% CI：41.4%，56.0%）であった。80 mg 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 割合は 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 割合は 8.6%（95% CI：2.9%，19.0%），奏効割合は 12.1%（95% CI：5.0%，23.3%）であった。

CR，CRh 及び CR/CRh 割合を用量群ごとに評価した。80，120，200 及び 300 mg 群での FLT3 遺伝子変異陽性（施設判定）患者の CR 割合は，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 割合は 10.5%であった。80，120，200 及び 300 mg 群での FLT3 遺伝子変異陽性（施設判定）患者の CRh 割合は，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 割合は 8.9%，CR/CRh 割合は 19.4%であった。80，120，200 及び 300 mg 群では，CR/CRh 割合はそれぞれ 25.0%，23.2%，19.1%及び 30.0%であった（表 2.7.6.7- 5）。

表 2.7.6.7- 5　　FLT3 遺伝子変異の有無（施設判定）別の効果判定（Derived Response）（FAS）

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

Patients are included in the dose level of the initial dose received prior to any dose increase or decrease.
CRc rate = CR + CRp + CRi.　Response rate = CRc + PR.

CI: confidence interval; CR: complete remission; CRc: composite CR; CRh: CR with partial hematological recovery; CRi: CR with incomplete hematological recovery; CRp: CR with incomplete platelet recovery; FLT3: FMS-like tyrosine kinase 3; NA: not applicable; NE: not evaluable; NR: no response; PR: partial remission.

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

‡ Based on local FLT3 mutation testing.

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Table 12.3.1.1.1.1, Table 12.3.2.3

寛解持続期間

80 mg 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。僅かではあるが，80 mg から 200 mg 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。中央判定による 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）

80 mg 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。80 mg 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（表 2.7.6.7- 6）。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 プロットで示した。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，40 mg 以上の用量群と比較して，20 mg 群では OS が不良となる傾向がみられた。450 mg 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 120 mg 群の OS が最も良好な傾向を示し，次いで 200 及び 80 mg 群，続いて 300 mg 群の順であった（図 2.7.6.7- 1）。80 mg 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（図 2.7.6.7- 2）。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。

表 2.7.6.7- 6　　80 mg 以上の用量群の FLT3 遺伝子変異陽性（施設判定）患者の OS（FAS）

Parameter Category/ Statistics	80 mg (N = 12)	120 mg (N = 56)	200 mg (N = 89)	300 mg (N = 10)	450 mg (N = 2)	Total (N = 169)
Patient status, n (%)						
n	12	56	89	10	2	169
Events	11 (91.7)	43 (76.8)	70 (78.7)	9 (90.0)	2 (100)	135 (79.9)
Censored	1 (8.3)	13 (23.2)	19 (21.3)	1 (10.0)	0	34 (20.1)
Kaplan-Meier quartiles (days)						
Minimum	18.0	12.0	12.0	20.0	51.0	12.0
Q1 (95% CI)	112.5 [18.0, 194.0]	99.0 [57.0, 190.0]	91.0 [57.0, 121.0]	65.0 [20.0, 157.0]	51.0 [51.0, 357.0]	99.0 [73.0, 118.0]
Median (95% CI)	197.5 [61.0, 329.0]	246.0 [190.0, 309.0]	214.0 [126.0, 264.0]	157.0 [20.0, 218.0]	204.0 [51.0, 357.0]	218.0 [161.0, 253.0]
Q3 (95% CI)	317.0 [194.0, NE]	559.0 [309.0, NE]	398.0 [300.0, 636.0]	185.0 [157.0, 491.0]	357.0 [51.0, 357.0]	389.0 [323.0, 510.0]
Maximum	389.0	694.0	658.0	419.0	357.0	694.0
Survival probability % [95% CI]						
8 weeks	91.7 [53.9, 98.8]	87.5 [75.6, 93.8]	85.2 [75.9, 91.1]	80.0 [40.9, 94.6]	50.0 [0.6, 91.0]	85.7 [79.4, 90.2]
12 weeks	83.3 [48.2, 95.6]	82.1 [69.4, 90.0]	77.1 [66.7, 84.6]	70.0 [32.9, 89.2]	50.0 [0.6, 91.0]	78.5 [71.4, 84.0]
26 weeks	58.3 [27.0, 80.1]	65.7 [51.6, 76.6]	52.1 [41.1, 62.1]	36.0 [9.0, 64.8]	50.0 [0.6, 91.0]	56.3 [48.4, 63.5]
52 weeks	16.7 [2.7, 41.3]	31.0 [19.1, 43.6]	25.1 [16.2, 35.0]	12.0 [0.7, 40.8]	0 NE	25.4 [18.8, 32.4]

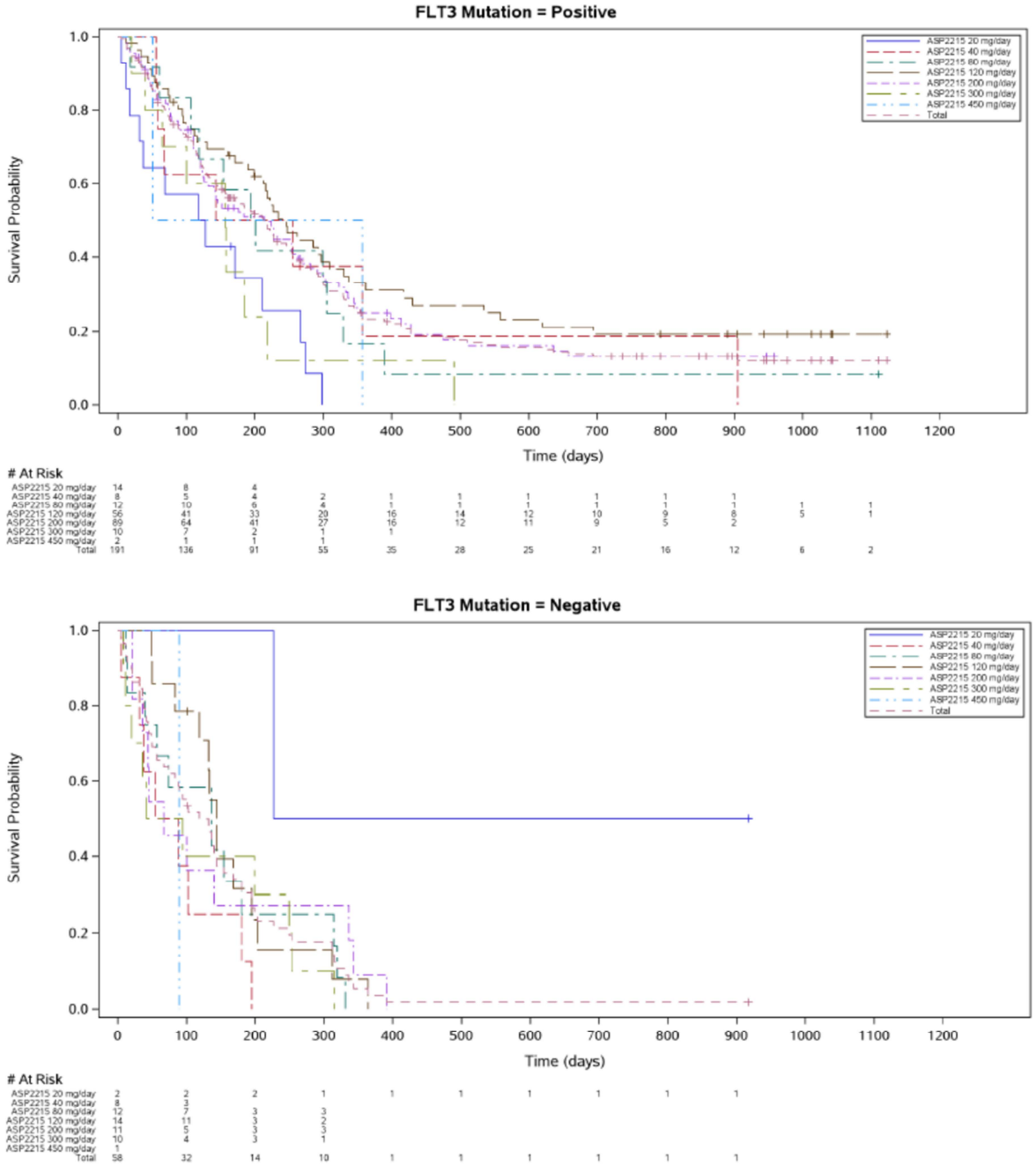
Percentages were calculated based on the total number of patients with non-missing event/censored value.

OS was defined as the time from the date of first dose of study drug until the date of death from any cause. For a patient who was not known to have died by the end of study follow-up, OS was censored at the date of last contact.

CI: confidence interval; FLT3: FMS-like tyrosine kinase 3; NE: not estimated; Q1: first quartile; Q3: third quartile.

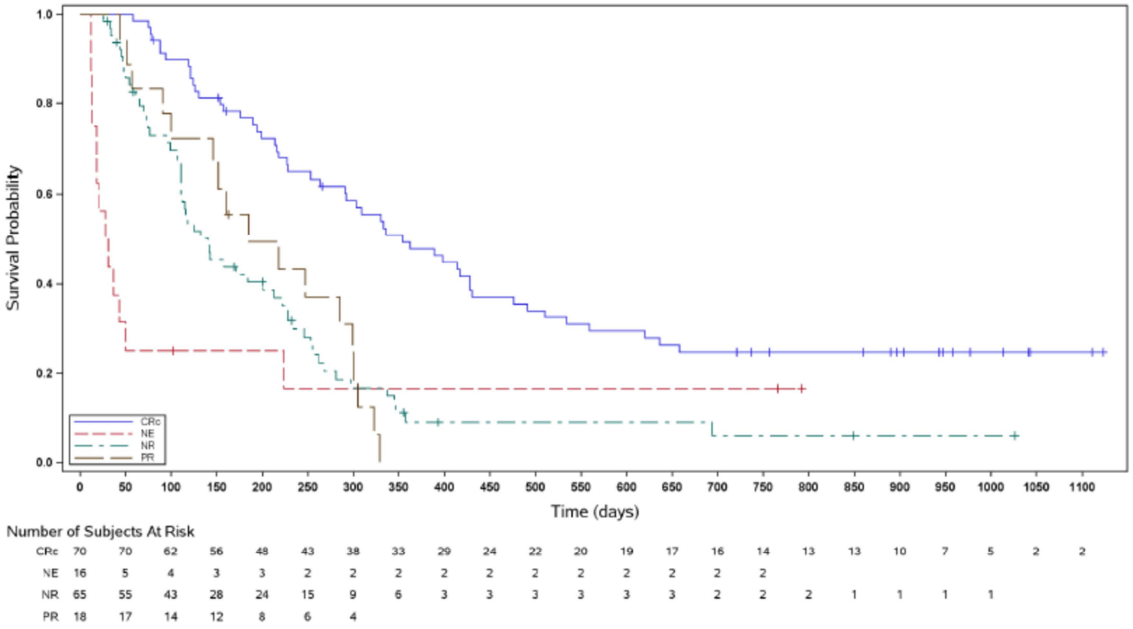
Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Table 12.3.3.6.1

図 2.7.6.7- 1　　FLT3 遺伝子変異の有無（施設判定）別の OS の Kaplan-Meier プロット（FAS）



ASP2215: gilteritinib.
+ : censored.
FLT3: FMS-like tyrosine kinase 3.
Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Figure 12.3.1.1.1

図 2.7.6.7- 2　80 mg 以上の用量群の FLT3 遺伝子変異陽性（施設判定）患者における最良総合効果（Derived Response）別の OS の Kaplan-Meier プロット（FAS）



CRc: composite complete response; FLT3: FMS-like tyrosine kinase 3; NE: not evaluable; NR: no response; PR: partial remission.

+ : censored.

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Figure 12.3.1.6.1

無イベント生存期間（EFS）及び無白血病生存期間（LFS）

80，120 及び 200 mg 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（表 2.7.6.7- 7）。

80，120 及び 200 mg 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。

表 2.7.6.7- 7　80 mg 以上の用量群の FLT3 遺伝子変異陽性（施設判定）患者の EFS（Derived Response）（FAS）

Parameter Category/Statistics	80 mg (N = 12)	120 mg (N = 56)	200 mg (N = 89)	300 mg (N = 10)
Patient status, n (%)				
n	12	56	89	10
Events	11 (91.7)	48 (85.7)	76 (85.4)	9 (90.0)
Censored	1 (8.3)	8 (14.3)	13 (14.6)	1 (10.0)
Kaplan-Meier quartiles (days)				
Minimum	18.0	12.0	12.0	11.0
Q1 [95% CI]	64.5 [18.0, 78.0]	76.0 [38.0, 92.0]	58.0 [44.0, 84.0]	65.0 [11.0, 85.0]
Median [95% CI]	93.5 [61.0, 154.0]	112.0 [92.0, 143.0]	121.0 [92.0, 155.0]	85.0 [11.0, 157.0]
Q3 [95% CI]	140.5 [78.0, NE]	177.0 [140.0, 297.0]	239.0 [176.0, 346.0]	111.0 [75.0, 491.0]
Maximum	389.0	411.0	532.0	491.0
Event-free probability % [95% CI]				
8 weeks	91.7 [53.9, 98.8]	78.5 [65.3, 87.2]	80.2 [70.1, 87.2]	78.8 [38.1, 94.3]
12 weeks	50.0 [20.8, 73.6]	72.9 [59.1, 82.7]	65.8 [54.6, 74.8]	56.3 [20.9, 80.9]
26 weeks	16.7 [2.7, 41.3]	23.9 [13.3, 36.2]	33.8 [23.7, 44.3]	11.3 [0.6, 39.1]
52 weeks	16.7 [2.7, 41.3]	10.0 [3.7, 20.0]	14.9 [8.0, 23.8]	11.3 [0.6, 39.1]

Percentages were calculated based on the total number of patients with non-missing event/censored value.

EFS was defined as the time from the date of first dose of study drug until the date of documented relapse, treatment failure or death. For a patient with none of these events, EFS was censored at the date of last disease assessment.

CI: confidence interval; EFS: event-free survival; FLT3: FMS-like tyrosine kinase 3; NE: not estimated; Q1: first quartile; Q3: third quartile.

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Table 12.3.4.1.1.1

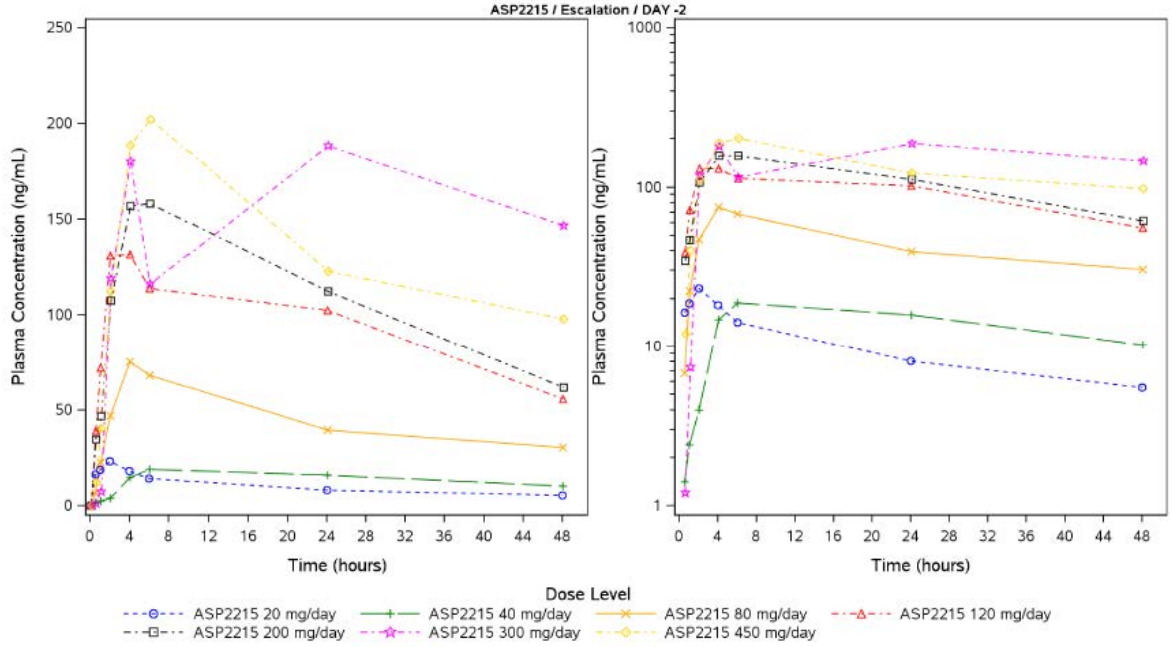
2.7.6.7.5　薬物動態

ギルテリチニブの薬物動態

20～450 mg/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（図 2.7.6.7- 3，図 2.7.6.7- 4）。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 120 mg では，反復投与後の C_{max} は 282 ng/mL，AUC_{24} は 6180 ng•h/mL であった。消失半減期は 45～159 時間と推定され，蓄積率（反復投与後と単回投与後の AUC_{24} の比）は約 10 倍であった（表 2.7.6.7- 8，表 2.7.6.7- 9）。ギルテリチニブの薬物濃度は，反復投与 15 日目には，おおむね定常状態に達したと考えられた。

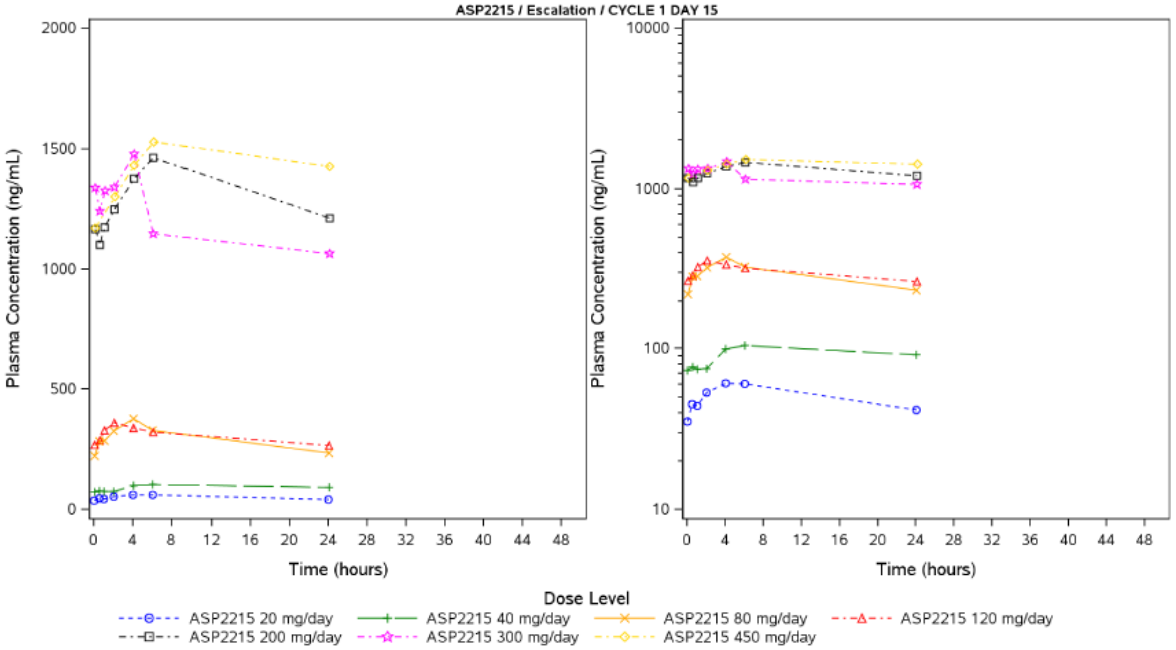
C_{max} 及び AUC_{24} を評価変数として，単回投与（Day -2）及び反復投与後（Cycle 1 Day 15）の用量比例性をパワーモデルを用いて検討した。各パラメータの傾きの推定値は正の相関を示し，ほぼ 1 であった。したがって，ギルテリチニブの曝露量はおおむね用量比例的に増加することが示された（表 2.7.6.7- 10）。

図 2.7.6.7- 3　単回投与時（Day -2）のギルテリチニブの平均血漿中薬物濃度（線形及び片対数プロット）（PKAS）



ASP2215: gilteritinib.
Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Table 12.4.1.1.1, Figure 12.4.1.2.1

図 2.7.6.7- 4　反復投与後（Cycle 1 Day 15）のギルテリチニブの平均血漿中薬物濃度（線形及び片対数プロット）（PKAS）



For Expansion 2B cohort, only subjects with plasma concentration for both cycle 1 day 15 and cycle 2 day 1 were included.
Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Table 12.4.1.1.1, Figure 12.4.1.2.1

表 2.7.6.7- 8　　単回投与時（Day -2）のギルテリチニブの血漿中薬物動態パラメータ（PKAS）

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

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

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

表 2.7.6.7- 9　　反復投与後（Cycle 1 Day 15）のギルテリチニブの血漿中薬物動態パラメータ（PKAS）

Parameter Statistic	20 mg (N = 4)†	40 mg (N = 3)‡	80 mg (N = 3)	120 mg (N = 3)	200 mg (N = 2)	300 mg (N = 3)	450 mg (N = 1)
C_{max} (ng/mL)							
Mean	64.64	107.6	376.4	374.2	1462	1525	
(SD)	(48.77)	(31.92)	(150.5)	(190.1)	(815.1)	(664.6)	
%CV	75.5	29.7	40.0	50.8	55.8	43.6	1528
Median	45.57	105.6	396.3	282.0	1462	1257	
Min – Max	30.5 - 137	76.7 - 140	217 - 516	248 - 593	886 - 2038	1036 - 2282	
t_{max} (h)							
Median	4.008	3.867	4.333	2.167	6.033	6.050	5.933
Min – Max	4.00 - 6.00	0.50 - 6.00	4.00 - 4.42	1.95 - 5.75	6.00 - 6.07	4.08 - 6.07	
AUC_{24} (ng•h/mL)							
Mean	1299	2482	6958	6943	31428	31005	
(SD)	(1006)	(33.28)	(3273)	(3221)	(21412)	(10068)	
%CV	77.4	1.3	47.0	46.4	68.1	32.5	34768
Median	917.0	2482	6234	6180	31428	28711	
Min – Max	540 - 2440	2458 - 2505	4108 - 10532	4171 - 10477	16288 - 46568	22282 - 42022	
$t_{1/2}$ (h)							
Mean	62.14	151.8	86.11	45.85	141.9	142.2	
(SD)	(17.88)	(129.2)	(24.08)	(18.83)	(61.51)	(55.04)	
%CV	28.8	85.1	28.0	41.1	43.3	38.7	NC
Median	54.46	151.8	91.03	44.93	141.9	159.0	
Min – Max	49.4 - 82.6	60.5 - 243	60.0 - 107	27.5 - 65.1	98.4 - 185	80.7 - 187	
R_{ac}							
Mean	4.259	9.640	5.693	3.290	9.041	9.057	
(SD)	(1.069)	(7.754)	(1.442)	(1.118)	(3.693)	(3.303)	
%CV	25.1	80.4	25.3	34.0	40.8	36.5	NC
Median	3.799	9.640	5.987	3.232	9.041	10.07	
Min – Max	3.50 - 5.48	4.16 - 15.1	4.13 - 6.97	2.20 - 4.44	6.43 - 11.7	5.37 - 11.7	

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

Max: maximum; Min: minimum; NC: not calculated.

† n = 4 except for AUC_{24}, $t_{1/2}$ and R_{ac} values where n = 3.

‡ n = 3 except for AUC_{24}, $t_{1/2}$ and R_{ac} values where n = 2.
Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Table 12.4.2.1.1

表 2.7.6.7- 10　　ギルテリチニブの用量比例性の検討（PKAS）

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

CI: confidence interval.
Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Table 12.4.3

CYP3A4 阻害薬による影響

中等度又は強力な CYP3A4 阻害薬との併用投与により，ギルテリチニブの曝露量は増加する傾向がみられたものの，増加の程度は 2 倍未満であり，臨床的に問題となる薬物相互作用を起こす可能性は低いことが示唆された。

ギルテリチニブの CYP3A4 誘導活性

再発又は治療抵抗性 AML 患者において，ギルテリチニブのミダゾラム（CYP3A4 基質）に対する CYP3A4 誘導活性を検討した。ミダゾラムとギルテリチニブの併用投与により，ミダゾラムの曝露量はミダゾラム単独投与時よりも約 10%増加したものの，明らかな薬物相互作用はみられなかった（表 2.7.6.7- 11）。したがって，ギルテリチニブによる CYP3A4 誘導能は限定的であり，ギルテリチニブ（CYP3A4 誘導薬）を CYP3A4 基質と併用投与しても，CYP3A4 基質の全身曝露に臨床的に問題となる変化は生じない可能性が示唆された。

表 2.7.6.7- 11　　ギルテリチニブがミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響（PKAS）

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

Reference Treatment = Single dose of 2 mg midazolam syrup.
Test Treatment = Single dose of 2 mg midazolam syrup + 300 mg gilteritinib once daily.
'N' refers to number of DDI evaluable patients which is defined as the patients who have both day -1 and cycle 1 day 15 pharmacokinetic parameter results in expansion 2D cohort.
CI: confidence interval; DDI: drug-drug interaction; LS least squares.
† The difference of LS means of log-transformed pharmacokinetic parameters between 1 hydroxymidazolam/midazolam alone and 1 hydroxymidazolam/midazolam + gilteritinib and its 90% CI are backtransformed to the raw scale and are expressed as percent.
Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Table 12.4.4.2, Table 12.4.4.3

MATE1 基質への影響

セファレキシン（MATE1 基質）をギルテリチニブと併用投与したとき，セファレキシンの曝露量（10%未満の減少）や尿中排泄（20%未満の減少）には明らかな影響はみられなかった（表 2.7.6.7-12）。したがって，ギルテリチニブと MATE1 基質を併用投与しても，臨床的に問題となる薬物相互作用が生じることはないと予想された。

表 2.7.6.7- 12　　ギルテリチニブがセファレキシンの薬物動態に及ぼす影響（PKAS）

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

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

Reference Treatment = Single dose of 500 mg cephalexin.

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

CI: confidence interval; DDI: dose-dose interaction; LS: least squares.

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

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

2.7.6.7.6　薬力学

分子遺伝学的奏効を示した 21 例全例が 80 mg 以上の用量群の患者であった。80 mg 以上の用量群の患者での CR/CRh 割合は，分子遺伝学的奏効がみられた患者では 66.7%であり，分子遺伝学的奏効がみられなかった患者では 13.5%であった。OS の中央値は，分子遺伝学的奏効がみられた患者では 428 日であり，分子遺伝学的奏効がみられなかった患者では 199 日であった。

80 mg 以上の用量群の患者での CR/CRh 割合は，MRD 陰性患者では 76.9%であり，MRD 陽性患者では 17.1%であった。OS の中央値は MRD 陰性患者では 658 日，MRD 陽性患者で 213 日であった。

ギルテリチニブ濃度と FLT3 リン酸化阻害割合には強い相関性がみられた。80 mg 以上の用量群で，Cycle 1 の Day 8 までに FLT3 リン酸化は 90%を超えて阻害された。ギルテリチニブが早期かつ持続的に FLT3 リン酸化を阻害することが示された。

2.7.6.7.7 安全性

1. 有害事象の概要

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，75.0%（189/252 例）の患者で副作用が報告された。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。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 Grade 3 以上の有害事象は 90.9%（229/252 例）の患者にみられた（表 2.7.6.7- 13）。

表 2.7.6.7- 13　　有害事象の概要（SAF）

	20 mg	40 mg	80 mg	120 mg	200 mg	300 mg	450 mg	Total
	Escal (N = 5) Expan (N = 12) Comb (N = 17) n (%)	Escal (N = 3) Expan (N = 13) Comb (N = 16) n (%)	Escal (N = 3) Expan (N = 21) Comb (N = 24) n (%)	Escal (N = 3) Expan (N = 66) Comb (N = 69) n (%)	Escal (N = 3) Expan (N = 100) Comb (N = 103) n (%)	Escal (N = 3) Expan (N = 17) Comb (N = 20) n (%)	Escal (N = 3) Expan (N = 0) Comb (N = 3) n (%)	Escal (N = 23) Expan (N = 229) Comb (N = 252) n (%)
	5 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	23 (100.0)
	12 (100.0)	13 (100.0)	20 (95.2)	64 (97.0)	100 (100.0)	17 (100.0)	0	226 (98.7)
Adverse events	17 (100.0)	16 (100.0)	23 (95.8)	67 (97.1)	103 (100.0)	20 (100.0)	3 (100.0)	249 (98.8)
	3 (60.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (100.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	3 (100.0)	17 (73.9)
Drug-related† adverse events	7 (58.3)	6 (46.2)	17 (81.0)	52 (78.8)	77 (77.0)	13 (76.5)	0	172 (75.1)
	10 (58.8)	8 (50.0)	18 (75.0)	55 (79.7)	80 (77.7)	15 (75.0)	3 (100.0)	189 (75.0)
	2 (40.0)	2 (66.7)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	8 (34.8)
	3 (25.0)	4 (30.8)	11 (52.4)	23 (34.8)	49 (49.0)	7 (41.2)	0	97 (42.4)
Deaths	5 (29.4)	6 (37.5)	11 (45.8)	24 (34.8)	50 (48.5)	8 (40.0)	1 (33.3)	105 (41.7)
	2 (40.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)	13 (56.5)
Serious adverse events‡	8 (66.7)	12 (92.3)	19 (90.5)	52 (78.8)	92 (92.0)	14 (82.4)	0	197 (86.0)
	10 (58.8)	14 (87.5)	21 (87.5)	53 (76.8)	94 (91.3)	16 (80.0)	2 (66.7)	210 (83.3)
Drug-related† serious adverse events‡	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (66.7)	4 (17.4)
	2 (16.7)	1 (7.7)	10 (47.6)	20 (30.3)	37 (37.0)	4 (23.5)	0	74 (32.3)
	2 (11.8)	1 (6.3)	10 (41.7)	21 (30.4)	38 (36.9)	4 (20.0)	2 (66.7)	78 (31.0)
Adverse events leading to permanent discontinuation of study drug	2 (40.0)	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	5 (21.7)
	2 (16.7)	5 (38.5)	11 (52.4)	12 (18.2)	47 (47.0)	6 (35.3)	0	83 (36.2)
	4 (23.5)	5 (31.3)	12 (50.0)	12 (17.4)	48 (46.6)	6 (30.0)	1 (33.3)	88 (34.9)
Drug-related† adverse events leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	0	0	0	0	0	0
	1 (8.3)	1 (7.7)	4 (19.0)	5 (7.6)	11 (11.0)	3 (17.6)	0	25 (10.9)
	1 (5.9)	1 (6.3)	4 (16.7)	5 (7.2)	11 (10.7)	3 (15.0)	0	25 (9.9)
Grade 3 or higher treatment-emergent adverse events	3 (60.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (100.0)	15 (65.2)
	9 (75.0)	13 (100.0)	20 (95.2)	59 (89.4)	99 (99.0)	14 (82.4)	0	214 (93.4)
	12 (70.6)	15 (93.8)	22 (91.7)	60 (87.0)	101 (98.1)	16 (80.0)	3 (100.0)	229 (90.9)
Adverse events during on-study HSCT period§	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	3 (4.5)	7 (7.0)	0	0	10 (4.4)
	0	0	0	3 (4.3)	7 (6.8)	0	0	10 (4.0)
Serious adverse events during on-study HSCT period‡ ¶	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	3 (3.0)	0	0	3 (1.3)
	0	0	0	0	3 (2.9)	0	0	3 (1.2)

Comb: combined; Escal: escalation; Expan: expansion; HSCT: hematopoietic stem cell transplant.

† Possible or probable, as assessed by the Investigator, or records where relationship was missing.

‡ Included SAEs upgraded by the Sponsor based on review of the Sponsor's list of Always Serious terms. One patient with a grade 2 acute renal injury, was not identified by the initial Sponsor review of the Always Serious Terms list but should have been, and therefore the database is missing this event as an identified SAE.

§ Included all AEs during on-study HSCT period regardless of treatment-emergent status.

¶ Included all SAEs during on-study HSCT period regardless of treatment-emergent status.

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Table 12.6.1.2

2. 有害事象及び副作用

DLT 評価期間に 31 例で DLT がみられ，20 mg 群で 1 例（8.3%），40 mg 群で 1 例（7.1%），80 mg 群で 2 例（9.5%），120 mg 群で 7 例（10.8%），200 mg 群で 15 例（16.7%），300 mg 群で 3 例（18.8%）及び 450 mg 群で 2 例（66.7%）に発現した（表 2.7.6.7- 14）。

表 2.7.6.7- 14　DLT の一覧

Dose Levels (mg)	DLT MedRDA/J V20.0 Preferred Term/ Reported Term	Onset/End Day	Last Dose Day	Serious / NCI-CTCAE Grade	Relationship to Study Drug
20	頭蓋内出血/ Intracranial bleed	11/12	11	Yes/ Grade 5	Possible
40	中毒性ショック症候群/ Shock syndrome	12/21	12	Yes/ Grade 3	Possible
80	敗血症性ショック/ Septic shock	14/14	12	Yes/ Grade 5	Possible
80	結膜浮腫/ Hemorrhagic chemosis	26/37	73	Yes/ Grade 3	Possible
120	下部消化管出血/ Lower GI hemorrhage	8/17	71	Yes/ Grade 3	Possible
	血便排泄/ Hematochezia	15/NA	71	No/ Grade 3	Possible
120	心室細動/ Ventricular fibrillation	12/12	10	Yes/ Grade 5	Possible
120	高ビリルビン血症/ Hyperbilirubenemia	16/47	18	Yes/ Grade 3	Possible
120	低酸素症/ Hypoxia	19/NA	30	No/ Grade 3	Possible
	胸水/ Pleural Effusion	19/NA	30	No/ Grade 3	Possible
120	肝機能検査異常/ Elevated liver function tests (LFTs)	22/NA	40	Yes/ Grade 3	Probable
120	腎尿細管壊死/ Diffuse acute tubular necrosis	23/NA	23	Yes/ Grade 4	Probable
120	血中乳酸脱水素酵素増加/ Lactate dehydrogenase increased	27/37	44	No/ Grade 3	Possible
200	トランスアミナーゼ上昇/ Transaminitis	15/20	301	Yes/ Grade 3	Possible
200	心電図 QT 延長/ QTc prolongation	2/5	8	No/ Grade 3	Possible
	低酸素症/ Hypoxia	9/14	8	Yes/ Grade 4	Probable
	急性前骨髄球性白血病分化症候群/ Differentiation syndrome with AML	12/19	8	Yes/ Grade 3	Probable
200	血中クレアチンホスホキナーゼ増加/ Creatine kinase elevation	4/NA	29	Yes/ Grade 3	Possible
200	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加/ Elevated GGT	5/NA	48	No/ Grade 3	Possible
200	腹痛/ Abdominal pain	7/NA	15	No/ Grade 3	Possible
	骨盤痛/ Pelvic pain	7/NA	15	No/ Grade 3	Possible
200	アシドーシス/ Acidosis	17/NA	17	No/ Grade 3	Possible
	低血圧/ Hypotension	17/NA	17	No/ Grade 3	Possible
	低酸素症/ Hypoxia	17/NA	17	No/ Grade 4	Possible
200	浮動性めまい/ Dizziness	19/NA	14	No/ Grade 3	Possible
	筋肉痛/ Myalgia	20/NA	14	No/ Grade 3	Possible

Dose Levels (mg)	DLT MedRDA/J V20.0 Preferred Term/ Reported Term	Onset/End Day	Last Dose Day	Serious / NCI-CTCAE Grade	Relationship to Study Drug
200	血便排泄/ Bloody stool	23/25	30	Yes/ Grade 3	Probable
200	低血圧/ Hypotension	25/37	50	Yes/ Grade 3	Possible
200	トランスアミナーゼ上昇/ Transaminitis	26/40	757	No/ Grade 3	Probable
200	腸管穿孔/ Bowel perforation requiring hospitalization	29/30	58	Yes/ Grade 3	Possible
200	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ALT increased	201/208	751	No/ Grade 3	Probable
200	食欲減退/ Anorexia	232/NA	218	No/ Grade 2	Probable
	味覚異常/ Taste alteration	232/NA	218	No/ Grade 2	Probable
	疲労/ Fatigue	232/NA	218	No/ Grade 2	Probable
200	可逆性後白質脳症症候群/ Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome	7/28	7	Yes/ Grade 4	Possible
200	悪心/ Nausea	610/NA	919	No/ Grade 2	Not Related
300	肺塞栓症/ Pulmonary embolism	8/8	8	Yes/ Grade 5	Possible
300	高血圧/ Hypertension	17/24	23	No/ Grade 3	Possible
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ Elevated AST	19/33	23	Yes/ Grade 3	Probable
	播種性血管内凝固/ Disseminated Intravascular coagulation	20/34	23	Yes/ Grade 3	Possible
	胃腸出血/ GI bleed	21/35	23	Yes/ Grade 3	Possible
300	血中クレアチンホスホキナーゼ増加/ Elevated CPK	28/NA	29	No/ Grade 4	Probable
	横紋筋融解症/ Rhabdomyolysis	28/55	29	Yes/ Grade 3	Possible
450	下痢/ Diarrhea	10/14	56	Yes/ Grade 3	Possible
450	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ Aspartate aminotransferase increased	22/38	41	Yes/ Grade 3	Probable

ALT: alanine aminotransferase; AML: acute myeloid leukemia; AST aspartate aminotransferase; CPK: creatine phosphokinase; DLT: dose limiting toxicity; GGT: gamma-glutamyl transferase; GI: gastrointestinal; NA: not applicable; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; QTc: QT interval corrected.

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Appendix 13.2.7.1

有害事象は，98.8%（249/252 例）の患者でみられた。最もよくみられた有害事象は発熱性好中球減少症（全用量群での発現割合 39.7%）で，次いで下痢（38.1%）及び貧血（34.9%）であった（表 2.7.6.7- 15）。

副作用は 75.0%（189/252 例）の患者でみられ，20 mg 群 58.8%（10/17 例），40 mg 群 50.0%（8/16 例），80 mg 群 75.0%（18/24 例），120 mg 群 79.7%（55/69 例），200 mg 群 77.7%（80/103 例），300 mg 群 75.0%（15/20 例）及び 450 mg 群 100%（3/3 例）であった（表 2.7.6.7- 16）。

Grade 3 以上の有害事象は 90.9%（229/252 例）の患者でみられ，20 mg 群 70.6%（12/17 例），40 mg 群 93.8%（15/16 例），80 mg 群 91.7%（22/24 例），120 mg 群 87.0%（60/69 例），200 mg 群 98.1%（101/103 例），300 mg 群 80.0%（16/20 例）及び 450 mg 群 100%（3/3 例）であった（表 2.7.6.7- 17）。

表 2.7.6.7- 15　いずれかの用量群で 10%以上の患者にみられた有害事象の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA/J V20.0 器官別大分類 基本語	Gilteritinib							
	20 mg (N = 17) n (%)	**40 mg (N = 16) n (%)**	**80 mg (N = 24) n (%)**	**120 mg (N = 69) n (%)**	**200 mg (N = 103) n (%)**	**300 mg (N = 20) n (%)**	**450 mg (N = 3) n (%)**	**Total (N = 252) n (%)**
全ての事象	17 (100.0)	16 (100.0)	23 (95.8)	67 (97.1)	103 (100.0)	20 (100.0)	3 (100.0)	249 (98.8)
血液およびリンパ系障害								
発熱性好中球減少症	6 (35.3)	8 (50.0)	6 (25.0)	24 (34.8)	47 (45.6)	9 (45.0)	0	100 (39.7)
貧血	4 (23.5)	4 (25.0)	9 (37.5)	26 (37.7)	37 (35.9)	7 (35.0)	1 (33.3)	88 (34.9)
血小板減少症	0	1 (6.3)	3 (12.5)	13 (18.8)	20 (19.4)	2 (10.0)	0	39 (15.5)
好中球減少症	0	0	0	6 (8.7)	14 (13.6)	2 (10.0)	0	22 (8.7)
白血球増加症	1 (5.9)	1 (6.3)	1 (4.2)	6 (8.7)	7 (6.8)	3 (15.0)	0	19 (7.5)
心臓障害								
頻脈	1 (5.9)	0	2 (8.3)	2 (2.9)	12 (11.7)	0	0	17 (6.7)
洞性頻脈	1 (5.9)	3 (18.8)	1 (4.2)	2 (2.9)	6 (5.8)	0	0	13 (5.2)
狭心症	2 (11.8)	0	0	0	2 (1.9)	0	0	4 (1.6)
心停止	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (33.3)	2 (0.8)
洞性徐脈	0	0	1 (4.2)	0	2 (1.9)	0	1 (33.3)	4 (1.6)
耳および迷路障害								
耳痛	3 (17.6)	0	0	0	3 (2.9)	0	0	6 (2.4)
眼障害								
眼乾燥	0	0	1 (4.2)	9 (13.0)	6 (5.8)	0	0	16 (6.3)
結膜出血	1 (5.9)	0	4 (16.7)	0	3 (2.9)	0	0	8 (3.2)
眼球浮腫	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (33.3)	2 (0.8)
胃腸障害								
下痢	1 (5.9)	2 (12.5)	7 (29.2)	31 (44.9)	47 (45.6)	6 (30.0)	2 (66.7)	96 (38.1)
便秘	2 (11.8)	2 (12.5)	6 (25.0)	14 (20.3)	33 (32.0)	2 (10.0)	0	59 (23.4)
悪心	3 (17.6)	3 (18.8)	6 (25.0)	15 (21.7)	30 (29.1)	1 (5.0)	0	58 (23.0)
嘔吐	3 (17.6)	1 (6.3)	7 (29.2)	13 (18.8)	23 (22.3)	1 (5.0)	0	48 (19.0)
口内炎	1 (5.9)	1 (6.3)	0	8 (11.6)	15 (14.6)	2 (10.0)	1 (33.3)	28 (11.1)
腹痛	2 (11.8)	1 (6.3)	1 (4.2)	5 (7.2)	16 (15.5)	0	1 (33.3)	26 (10.3)
口腔内出血	0	0	1 (4.2)	2 (2.9)	8 (7.8)	1 (5.0)	1 (33.3)	13 (5.2)
嚥下障害	1 (5.9)	0	0	2 (2.9)	7 (6.8)	3 (15.0)	0	13 (5.2)
胃腸出血	0	0	2 (8.3)	2 (2.9)	4 (3.9)	2 (10.0)	0	10 (4.0)
大腸炎	0	0	0	3 (4.3)	3 (2.9)	0	1 (33.3)	7 (2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	5 (29.4)	5 (31.3)	9 (37.5)	27 (39.1)	35 (34.0)	5 (25.0)	1 (33.3)	87 (34.5)
末梢性浮腫	4 (23.5)	3 (18.8)	5 (20.8)	18 (26.1)	31 (30.1)	2 (10.0)	1 (33.3)	64 (25.4)
発熱	1 (5.9)	3 (18.8)	3 (12.5)	24 (34.8)	32 (31.1)	5 (25.0)	0	68 (27.0)
無力症	3 (17.6)	0	4 (16.7)	6 (8.7)	19 (18.4)	1 (5.0)	0	33 (13.1)
悪寒	1 (5.9)	0	3 (12.5)	5 (7.2)	12 (11.7)	0	0	21 (8.3)
粘膜の炎症	0	1 (6.3)	1 (4.2)	7 (10.1)	12 (11.7)	2 (10.0)	0	23 (9.1)
浮腫	1 (5.9)	0	4 (16.7)	3 (4.3)	6 (5.8)	0	0	14 (5.6)
歩行障害	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (33.3)	2 (0.8)
感染症および寄生虫症								
敗血症	0	2 (12.5)	8 (33.3)	10 (14.5)	19 (18.4)	0	0	39 (15.5)
肺炎	1 (5.9)	2 (12.5)	2 (8.3)	16 (23.2)	19 (18.4)	2 (10.0)	0	42 (16.7)
尿路感染	0	0	4 (16.7)	11 (15.9)	7 (6.8)	1 (5.0)	0	23 (9.1)
菌血症	1 (5.9)	0	8 (33.3)	5 (7.2)	7 (6.8)	0	0	21 (8.3)
上気道感染	0	2 (12.5)	3 (12.5)	8 (11.6)	5 (4.9)	0	0	18 (7.1)
肺感染	0	1 (6.3)	0	4 (5.8)	11 (10.7)	0	0	16 (6.3)
蜂巣炎	0	0	2 (8.3)	8 (11.6)	4 (3.9)	0	0	14 (5.6)

MedDRA/J V20.0 器官別大分類 基本語	Gilteritinib							
	20 mg (N = 17) n (%)	**40 mg (N = 16) n (%)**	**80 mg (N = 24) n (%)**	**120 mg (N = 69) n (%)**	**200 mg (N = 103) n (%)**	**300 mg (N = 20) n (%)**	**450 mg (N = 3) n (%)**	**Total (N = 252) n (%)**
皮膚感染	0	1 (6.3)	3 (12.5)	4 (5.8)	4 (3.9)	0	0	12 (4.8)
副鼻腔炎	1 (5.9)	0	1 (4.2)	3 (4.3)	1 (1.0)	1 (5.0)	1 (33.3)	8 (3.2)
敗血症性ショック	0	0	3 (12.5)	0	4 (3.9)	0	0	7 (2.8)
腸球菌性尿路感染	2 (11.8)	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	4 (1.6)
傷害、中毒および処置合併症								
転倒	1 (5.9)	0	2 (8.3)	13 (18.8)	20 (19.4)	0	1 (33.3)	37 (14.7)
挫傷	1 (5.9)	1 (6.3)	3 (12.5)	3 (4.3)	10 (9.7)	0	1 (33.3)	19 (7.5)
輸血反応	0	0	1 (4.2)	3 (4.3)	1 (1.0)	2 (10.0)	0	7 (2.8)
臨床検査								
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)	1 (6.3)	4 (16.7)	20 (29.0)	36 (35.0)	3 (15.0)	3 (100.0)	68 (27.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)	1 (6.3)	4 (16.7)	16 (23.2)	26 (25.2)	3 (15.0)	1 (33.3)	52 (20.6)
血小板数減少	3 (17.6)	3 (18.8)	2 (8.3)	12 (17.4)	19 (18.4)	2 (10.0)	1 (33.3)	42 (16.7)
血中クレアチニン増加	1 (5.9)	2 (12.5)	5 (20.8)	13 (18.8)	21 (20.4)	1 (5.0)	0	43 (17.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (11.8)	0	4 (16.7)	10 (14.5)	15 (14.6)	1 (5.0)	1 (33.3)	33 (13.1)
好中球数減少	3 (17.6)	0	1 (4.2)	8 (11.6)	14 (13.6)	1 (5.0)	0	27 (10.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	7 (10.1)	18 (17.5)	1 (5.0)	1 (33.3)	27 (10.7)
血中ビリルビン増加	1 (5.9)	2 (12.5)	4 (16.7)	3 (4.3)	14 (13.6)	0	0	24 (9.5)
心電図 QT 延長	0	0	1 (4.2)	11 (15.9)	9 (8.7)	0	0	21 (8.3)
白血球数減少	0	0	0	4 (5.8)	13 (12.6)	0	0	17 (6.7)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	2 (8.3)	6 (8.7)	6 (5.8)	2 (10.0)	0	16 (6.3)
体重増加	0	0	0	2 (2.9)	12 (11.7)	0	0	14 (5.6)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (5.9)	0	0	1 (1.4)	4 (3.9)	0	1 (33.3)	7 (2.8)
代謝および栄養障害								
低カリウム血症	6 (35.3)	2 (12.5)	3 (12.5)	10 (14.5)	25 (24.3)	1 (5.0)	0	47 (18.7)
低カルシウム血症	1 (5.9)	2 (12.5)	3 (12.5)	11 (15.9)	24 (23.3)	1 (5.0)	1 (33.3)	43 (17.1)
低ナトリウム血症	0	1 (6.3)	4 (16.7)	9 (13.0)	20 (19.4)	1 (5.0)	0	35 (13.9)
食欲減退	1 (5.9)	1 (6.3)	5 (20.8)	11 (15.9)	19 (18.4)	1 (5.0)	0	38 (15.1)
低アルブミン血症	1 (5.9)	1 (6.3)	4 (16.7)	7 (10.1)	18 (17.5)	1 (5.0)	1 (33.3)	33 (13.1)
低マグネシウム血症	2 (11.8)	1 (6.3)	3 (12.5)	13 (18.8)	17 (16.5)	0	0	36 (14.3)
高血糖	1 (5.9)	0	0	6 (8.7)	14 (13.6)	0	2 (66.7)	23 (9.1)
低リン酸血症	2 (11.8)	0	1 (4.2)	6 (8.7)	11 (10.7)	2 (10.0)	0	22 (8.7)
高カリウム血症	0	1 (6.3)	1 (4.2)	5 (7.2)	9 (8.7)	0	1 (33.3)	17 (6.7)
高尿酸血症	0	2 (12.5)	0	4 (5.8)	11 (10.7)	0	0	17 (6.7)
脱水	0	1 (6.3)	0	1 (1.4)	11 (10.7)	1 (5.0)	0	14 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	0	0	5 (20.8)	11 (15.9)	17 (16.5)	1 (5.0)	0	34 (13.5)
四肢痛	1 (5.9)	1 (6.3)	2 (8.3)	10 (14.5)	12 (11.7)	1 (5.0)	1 (33.3)	28 (11.1)
背部痛	1 (5.9)	0	2 (8.3)	9 (13.0)	10 (9.7)	0	0	22 (8.7)
筋肉痛	1 (5.9)	1 (6.3)	0	5 (7.2)	14 (13.6)	0	0	21 (8.3)
筋力低下	0	1 (6.3)	0	8 (11.6)	4 (3.9)	0	1 (33.3)	14 (5.6)
骨痛	2 (11.8)	0	2 (8.3)	1 (1.4)	7 (6.8)	0	0	12 (4.8)
顎痛	2 (11.8)	0	1 (4.2)	1 (1.4)	0	0	0	4 (1.6)

MedDRA/J V20.0 器官別大分類 基本語	Gilteritinib							
	20 mg (N = 17) n (%)	**40 mg (N = 16) n (%)**	**80 mg (N = 24) n (%)**	**120 mg (N = 69) n (%)**	**200 mg (N = 103) n (%)**	**300 mg (N = 20) n (%)**	**450 mg (N = 3) n (%)**	**Total (N = 252) n (%)**
側腹部痛	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (33.3)	2 (0.8)
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）								
急性骨髄性白血病	3 (17.6)	5 (31.3)	5 (20.8)	10 (14.5)	20 (19.4)	5 (25.0)	0	48 (19.0)
神経系障害								
浮動性めまい	1 (5.9)	2 (12.5)	6 (25.0)	17 (24.6)	26 (25.2)	0	0	52 (20.6)
頭痛	2 (11.8)	1 (6.3)	3 (12.5)	11 (15.9)	14 (13.6)	2 (10.0)	0	33 (13.1)
味覚異常	2 (11.8)	2 (12.5)	2 (8.3)	9 (13.0)	11 (10.7)	2 (10.0)	0	28 (11.1)
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (4.2)	7 (10.1)	5 (4.9)	2 (10.0)	1 (33.3)	16 (6.3)
失神	0	0	0	3 (4.3)	11 (10.7)	1 (5.0)	0	15 (6.0)
嗜眠	1 (5.9)	0	4 (16.7)	1 (1.4)	3 (2.9)	1 (5.0)	0	10 (4.0)
頭蓋内出血	2 (11.8)	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	4 (1.6)
精神障害								
不眠症	2 (11.8)	1 (6.3)	3 (12.5)	8 (11.6)	12 (11.7)	2 (10.0)	0	28 (11.1)
錯乱状態	0	2 (12.5)	3 (12.5)	4 (5.8)	10 (9.7)	1 (5.0)	0	20 (7.9)
精神状態変化	0	1 (6.3)	3 (12.5)	0	3 (2.9)	2 (10.0)	0	9 (3.6)
腎および尿路障害								
急性腎障害	1 (5.9)	3 (18.8)	3 (12.5)	5 (7.2)	14 (13.6)	1 (5.0)	0	27 (10.7)
頻尿	0	1 (6.3)	0	0	7 (6.8)	2 (10.0)	0	10 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
呼吸困難	3 (17.6)	6 (37.5)	5 (20.8)	19 (27.5)	30 (29.1)	2 (10.0)	0	65 (25.8)
咳嗽	3 (17.6)	1 (6.3)	7 (29.2)	18 (26.1)	27 (26.2)	3 (15.0)	0	59 (23.4)
鼻出血	3 (17.6)	4 (25.0)	4 (16.7)	15 (21.7)	20 (19.4)	5 (25.0)	1 (33.3)	52 (20.6)
低酸素症	1 (5.9)	2 (12.5)	3 (12.5)	7 (10.1)	14 (13.6)	1 (5.0)	0	28 (11.1)
胸水	1 (5.9)	0	1 (4.2)	4 (5.8)	12 (11.7)	1 (5.0)	0	19 (7.5)
口腔咽頭痛	2 (11.8)	2 (12.5)	0	5 (7.2)	8 (7.8)	0	0	17 (6.7)
鼻閉	0	0	3 (12.5)	3 (4.3)	9 (8.7)	0	1 (33.3)	16 (6.3)
呼吸不全	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)	11 (10.7)	2 (10.0)	0	15 (6.0)
発声障害	0	0	0	1 (1.4)	2 (1.9)	2 (10.0)	0	5 (2.0)
皮膚および皮下組織障害								
発疹	0	2 (12.5)	0	11 (15.9)	11 (10.7)	0	1 (33.3)	25 (9.9)
斑状出血	1 (5.9)	0	2 (8.3)	3 (4.3)	8 (7.8)	2 (10.0)	0	16 (6.3)
点状出血	2 (11.8)	0	1 (4.2)	0	15 (14.6)	1 (5.0)	0	19 (7.5)
斑状丘疹状皮疹	2 (11.8)	1 (6.3)	1 (4.2)	3 (4.3)	7 (6.8)	0	0	14 (5.6)
多汗症	0	0	3 (12.5)	1 (1.4)	4 (3.9)	0	0	8 (3.2)
皮膚疼痛	0	0	0	1 (1.4)	5 (4.9)	2 (10.0)	0	8 (3.2)
皮膚病変	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)	6 (5.8)	2 (10.0)	0	10 (4.0)
血管障害								
低血圧	1 (5.9)	0	4 (16.7)	12 (17.4)	29 (28.2)	1 (5.0)	0	47 (18.7)
高血圧	1 (5.9)	1 (6.3)	1 (4.2)	7 (10.1)	16 (15.5)	1 (5.0)	0	27 (10.7)
塞栓症	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (0.4)

TEAEs occurring in ≥10% of patients in any combined (escalation and expansion phase) dose level.

Number of patients (n) and percentage of patients (%) are shown.

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Table 12.6.1.3.1

表 2.7.6.7- 16　全患者の 2 例以上にみられた副作用の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA/J V20.0 器官別大分類 基本語	Gilteritinib							
	20 mg (N = 17) n (%)	**40 mg (N = 16) n (%)**	**80 mg (N = 24) n (%)**	**120 mg (N = 69) n (%)**	**200 mg (N = 103) n (%)**	**300 mg (N = 20) n (%)**	**450 mg (N = 3) n (%)**	**Total (N = 252) n (%)**
全ての事象	10 (58.8)	8 (50.0)	18 (75.0)	55 (79.7)	80 (77.7)	15 (75.0)	3 (100.0)	189 (75.0)
血液およびリンパ系障害								
貧血	0	1 (6.3)	3 (12.5)	7 (10.1)	11 (10.7)	1 (5.0)	0	23 (9.1)
血小板減少症	0	0	2 (8.3)	8 (11.6)	7 (6.8)	0	0	17 (6.7)
好中球減少症	0	0	0	4 (5.8)	7 (6.8)	2 (10.0)	0	13 (5.2)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)	7 (6.8)	1 (5.0)	0	10 (4.0)
白血球減少症	0	0	0	1 (1.4)	3 (2.9)	0	0	4 (1.6)
リンパ節症	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (5.0)	0	2 (0.8)
心臓障害								
洞性頻脈	0	0	0	1 (1.4)	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
心筋炎	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
心嚢液貯留	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
心膜炎	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
上室性頻脈	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
内分泌障害								
甲状腺機能低下症	1 (5.9)	0	0	0	3 (2.9)	0	0	4 (1.6)
眼障害								
眼窩周囲浮腫	0	0	2 (8.3)	3 (4.3)	3 (2.9)	0	0	8 (3.2)
羞明	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.9)	0	0	4 (1.6)
霧視	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	3 (1.2)
眼乾燥	0	0	0	2 (2.9)	0	0	0	2 (0.8)
視力障害	0	0	0	1 (1.4)	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
硝子体剥離	1 (5.9)	0	0	1 (1.4)	0	0	0	2 (0.8)
硝子体浮遊物	1 (5.9)	0	0	1 (1.4)	0	0	0	2 (0.8)
胃腸障害								
下痢	0	0	3 (12.5)	11 (15.9)	22 (21.4)	5 (25.0)	2 (66.7)	43 (17.1)
便秘	1 (5.9)	0	5 (20.8)	6 (8.7)	10 (9.7)	0	0	22 (8.7)
悪心	2 (11.8)	1 (6.3)	4 (16.7)	3 (4.3)	10 (9.7)	1 (5.0)	0	21 (8.3)
嘔吐	1 (5.9)	1 (6.3)	2 (8.3)	6 (8.7)	6 (5.8)	1 (5.0)	0	17 (6.7)
腹痛	0	0	0	1 (1.4)	6 (5.8)	0	0	7 (2.8)
口内乾燥	1 (5.9)	0	0	1 (1.4)	5 (4.9)	0	0	7 (2.8)
消化不良	0	0	0	3 (4.3)	1 (1.0)	0	0	4 (1.6)
口内炎	1 (5.9)	0	0	2 (2.9)	1 (1.0)	0	0	4 (1.6)
腹部膨満	0	0	0	0	2 (1.9)	1 (5.0)	0	3 (1.2)
胃腸出血	0	0	1 (4.2)	0	1 (1.0)	1 (5.0)	0	3 (1.2)
歯肉痛	0	1 (6.3)	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	3 (1.2)
口腔内出血	0	0	0	1 (1.4)	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	3 (1.2)
腹部不快感	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)	0	0	0	2 (0.8)
上腹部痛	0	0	0	2 (2.9)	0	0	0	2 (0.8)
排便回数増加	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
歯肉出血	0	0	1 (4.2)	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
下部消化管出血	0	0	0	2 (2.9)	0	0	0	2 (0.8)
血便排泄	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
小腸閉塞	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (5.0)	0	2 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	2 (11.8)	0	5 (20.8)	10 (14.5)	17 (16.5)	2 (10.0)	1 (33.3)	37 (14.7)
末梢性浮腫	0	0	3 (12.5)	9 (13.0)	10 (9.7)	0	0	22 (8.7)

MedDRA/J V20.0 器官別大分類 基本語	Gilteritinib							
	20 mg (N = 17) n (%)	**40 mg (N = 16) n (%)**	**80 mg (N = 24) n (%)**	**120 mg (N = 69) n (%)**	**200 mg (N = 103) n (%)**	**300 mg (N = 20) n (%)**	**450 mg (N = 3) n (%)**	**Total (N = 252) n (%)**
末梢腫脹	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
発熱	0	1 (6.3)	0	4 (5.8)	5 (4.9)	0	0	10 (4.0)
無力症	0	0	3 (12.5)	2 (2.9)	3 (2.9)	0	0	8 (3.2)
粘膜の炎症	0	0	0	4 (5.8)	2 (1.9)	1 (5.0)	0	7 (2.8)
悪寒	0	0	1 (4.2)	0	4 (3.9)	0	0	5 (2.0)
倦怠感	0	0	0	1 (1.4)	3 (2.9)	0	0	4 (1.6)
顔面浮腫	0	0	1 (4.2)	2 (2.9)	0	0	0	3 (1.2)
浮腫	0	0	1 (4.2)	0	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
感染症および寄生虫症								
菌血症	0	0	1 (4.2)	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
敗血症	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
レンサ球菌性菌血症	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (5.0)	0	2 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症								
転倒	0	0	0	1 (1.4)	3 (2.9)	0	0	4 (1.6)
挫傷	0	0	1 (4.2)	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
臨床検査								
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (12.5)	8 (11.6)	19 (18.4)	2 (10.0)	2 (66.7)	34 (13.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	4 (16.7)	7 (10.1)	15 (14.6)	2 (10.0)	1 (33.3)	29 (11.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	6 (8.7)	17 (16.5)	1 (5.0)	1 (33.3)	25 (9.9)
血小板数減少	1 (5.9)	1 (6.3)	1 (4.2)	7 (10.1)	9 (8.7)	1 (5.0)	1 (33.3)	21 (8.3)
心電図 QT 延長	0	0	0	8 (11.6)	8 (7.8)	0	0	16 (6.3)
好中球数減少	2 (11.8)	0	1 (4.2)	5 (7.2)	6 (5.8)	0	0	14 (5.6)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (4.2)	5 (7.2)	6 (5.8)	2 (10.0)	0	14 (5.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (4.2)	4 (5.8)	6 (5.8)	0	0	11 (4.4)
血中クレアチニン増加	0	1 (6.3)	0	1 (1.4)	7 (6.8)	1 (5.0)	0	10 (4.0)
白血球数減少	0	0	0	3 (4.3)	7 (6.8)	0	0	10 (4.0)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (4.2)	3 (4.3)	5 (4.9)	0	0	9 (3.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	1 (1.4)	6 (5.8)	0	0	7 (2.8)
国際標準比増加	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.9)	1 (5.0)	0	5 (2.0)
肝機能検査値上昇	0	0	1 (4.2)	2 (2.9)	1 (1.0)	0	0	4 (1.6)
アルドラーゼ増加	0	0	0	0	3 (2.9)	0	0	3 (1.2)
血中フィブリノゲン減少	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
血中リン増加	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
駆出率減少	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
糸球体濾過率減少	0	0	0	0	3 (2.9)	0	0	3 (1.2)
代謝および栄養障害								
食欲減退	1 (5.9)	0	1 (4.2)	5 (7.2)	7 (6.8)	0	0	14 (5.6)
低ナトリウム血症	0	0	1 (4.2)	3 (4.3)	4 (3.9)	1 (5.0)	0	9 (3.6)
低マグネシウム血症	0	0	1 (4.2)	3 (4.3)	5 (4.9)	0	0	9 (3.6)
低カルシウム血症	0	0	1 (4.2)	2 (2.9)	4 (3.9)	0	0	7 (2.8)
低カリウム血症	1 (5.9)	0	1 (4.2)	0	4 (3.9)	0	0	6 (2.4)
低アルブミン血症	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)	2 (1.9)	0	0	4 (1.6)

MedDRA/J V20.0 器官別大分類 基本語	Gilteritinib							
	20 mg (N = 17) n (%)	**40 mg (N = 16) n (%)**	**80 mg (N = 24) n (%)**	**120 mg (N = 69) n (%)**	**200 mg (N = 103) n (%)**	**300 mg (N = 20) n (%)**	**450 mg (N = 3) n (%)**	**Total (N = 252) n (%)**
高血糖	0	0	0	1 (1.4)	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
高尿酸血症	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
過小食	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
低リン酸血症	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害								
筋肉痛	0	0	0	2 (2.9)	8 (7.8)	0	0	10 (4.0)
関節痛	0	0	0	2 (2.9)	5 (4.9)	0	0	7 (2.8)
筋力低下	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.9)	0	0	4 (1.6)
四肢痛	0	0	0	3 (4.3)	3 (2.9)	0	0	6 (2.4)
筋痙縮	0	1 (6.3)	0	0	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
頚部痛	0	1 (6.3)	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	3 (1.2)
筋炎	0	0	0	1 (1.4)	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
神経系障害								
味覚異常	1 (5.9)	1 (6.3)	1 (4.2)	4 (5.8)	10 (9.7)	2 (10.0)	0	19 (7.5)
浮動性めまい	0	0	3 (12.5)	4 (5.8)	11 (10.7)	0	0	18 (7.1)
錯感覚	0	0	1 (4.2)	5 (7.2)	5 (4.9)	1 (5.0)	0	12 (4.8)
異常感覚	1 (5.9)	0	0	2 (2.9)	6 (5.8)	0	0	9 (3.6)
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (4.2)	5 (7.2)	0	1 (5.0)	0	7 (2.8)
頭痛	1 (5.9)	0	0	2 (2.9)	4 (3.9)	0	0	7 (2.8)
知覚過敏	0	0	0	1 (1.4)	4 (3.9)	0	0	5 (2.0)
嗜眠	0	0	2 (8.3)	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	4 (1.6)
感覚鈍麻	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (5.9)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
可逆性後白質脳症症候群	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
精神障害								
錯乱状態	0	0	0	0	3 (2.9)	0	0	3 (1.2)
腎および尿路障害								
急性腎障害	0	1 (6.3)	0	2 (2.9)	3 (2.9)	0	0	6 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
鼻出血	0	0	1 (4.2)	4 (5.8)	2 (1.9)	2 (10.0)	0	9 (3.6)
呼吸困難	0	1 (6.3)	1 (4.2)	3 (4.3)	3 (2.9)	0	0	8 (3.2)
咳嗽	1 (5.9)	0	2 (8.3)	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	5 (2.0)
低酸素症	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.9)	0	0	4 (1.6)
口腔咽頭痛	1 (5.9)	1 (6.3)	0	0	2 (1.9)	0	0	4 (1.6)
労作性呼吸困難	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	3 (1.2)
急性前骨髄球性白血病分化症候群	0	0	0	2 (2.9)	1 (1.0)	0	0	3 (1.2)
胸水	0	0	0	2 (2.9)	0	0	0	2 (0.8)
呼吸窮迫	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
皮膚および皮下組織障害								
発疹	0	0	0	5 (7.2)	2 (1.9)	0	0	7 (2.8)
皮膚疼痛	0	0	0	1 (1.4)	3 (2.9)	2 (10.0)	0	6 (2.4)
皮膚病変	0	0	1 (4.2)	0	1 (1.0)	2 (10.0)	0	4 (1.6)
薬疹	0	0	0	2 (2.9)	0	0	0	2 (0.8)
皮膚乾燥	1 (5.9)	1 (6.3)	0	0	0	0	0	2 (0.8)
点状出血	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
そう痒症	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
皮膚色素過剰	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)

MedDRA/J V20.0 器官別大分類 基本語	Gilteritinib							
	20 mg (N = 17) n (%)	**40 mg (N = 16) n (%)**	**80 mg (N = 24) n (%)**	**120 mg (N = 69) n (%)**	**200 mg (N = 103) n (%)**	**300 mg (N = 20) n (%)**	**450 mg (N = 3) n (%)**	**Total (N = 252) n (%)**
血管障害								
低血圧	0	0	0	2 (2.9)	8 (7.8)	0	0	10 (4.0)
高血圧	0	0	0	0	4 (3.9)	1 (5.0)	0	5 (2.0)
起立性低血圧	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.9)	0	0	4 (1.6)
ほてり	1 (5.9)	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	3 (1.2)
血腫	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)

Number of patients (n) and percentage of patients (%) are shown.
Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Table 12.6.1.4.1

表 2.7.6.7- 17　全患者の 2 例以上で発現した NCI-CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA/J V20.0 器官別大分類 基本語	Gilteritinib							
	20 mg (N = 17) n (%)	**40 mg (N = 16) n (%)**	**80 mg (N = 24) n (%)**	**120 mg (N = 69) n (%)**	**200 mg (N = 103) n (%)**	**300 mg (N = 20) n (%)**	**450 mg (N = 3) n (%)**	**Total (N = 252) n (%)**
全ての事象	12 (70.6)	15 (93.8)	22 (91.7)	60 (87.0)	101 (98.1)	16 (80.0)	3 (100.0)	229 (90.9)
血液およびリンパ系障害								
発熱性好中球減少症	6 (35.3)	8 (50.0)	6 (25.0)	24 (34.8)	47 (45.6)	9 (45.0)	0	100 (39.7)
貧血	1 (5.9)	3 (18.8)	9 (37.5)	15 (21.7)	29 (28.2)	6 (30.0)	1 (33.3)	64 (25.4)
血小板減少症	0	1 (6.3)	2 (8.3)	10 (14.5)	18 (17.5)	2 (10.0)	0	33 (13.1)
好中球減少症	0	0	0	6 (8.7)	13 (12.6)	2 (10.0)	0	21 (8.3)
白血球増加症	1 (5.9)	1 (6.3)	0	4 (5.8)	5 (4.9)	2 (10.0)	0	13 (5.2)
白血球減少症	0	0	0	3 (4.3)	2 (1.9)	0	0	5 (2.0)
播種性血管内凝固	0	0	1 (4.2)	0	2 (1.9)	1 (5.0)	0	4 (1.6)
心臓障害								
心房細動	0	0	0	3 (4.3)	3 (2.9)	0	0	6 (2.4)
心停止	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (33.3)	2 (0.8)
上室性頻脈	0	0	0	1 (1.4)	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
急性心筋梗塞	0	0	1 (4.2)	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
うっ血性心不全	0	0	1 (4.2)	0	3 (2.9)	0	0	4 (1.6)
心筋炎	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
心嚢液貯留	1 (5.9)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
胃腸障害								
下痢	0	0	1 (4.2)	4 (5.8)	6 (5.8)	0	2 (66.7)	13 (5.2)
胃腸出血	0	0	1 (4.2)	2 (2.9)	2 (1.9)	1 (5.0)	0	6 (2.4)
悪心	0	0	0	1 (1.4)	4 (3.9)	0	0	5 (2.0)
嘔吐	0	0	2 (8.3)	2 (2.9)	1 (1.0)	0	0	5 (2.0)
口内炎	0	0	0	1 (1.4)	3 (2.9)	0	0	4 (1.6)
腹痛	0	0	0	1 (1.4)	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
小腸閉塞	0	0	1 (4.2)	0	1 (1.0)	1 (5.0)	0	3 (1.2)
大腸炎	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
嚥下障害	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
血便排泄	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
下部消化管出血	0	0	0	2 (2.9)	0	0	0	2 (0.8)
好中球減少性大腸炎	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.9)	0	0	4 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	0	2 (12.5)	1 (4.2)	4 (5.8)	7 (6.8)	1 (5.0)	0	15 (6.0)
発熱	0	0	0	5 (7.2)	6 (5.8)	2 (10.0)	0	13 (5.2)
粘膜の炎症	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)	3 (2.9)	2 (10.0)	0	7 (2.8)
多臓器機能不全症候群	0	1 (6.3)	0	1 (1.4)	4 (3.9)	0	0	6 (2.4)
無力症	0	0	1 (4.2)	2 (2.9)	2 (1.9)	1 (5.0)	0	6 (2.4)
死亡	0	0	0	2 (2.9)	1 (1.0)	0	0	3 (1.2)
末梢性浮腫	0	0	0	0	4 (3.9)	0	0	4 (1.6)
疼痛	0	0	0	1 (1.4)	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
全身性浮腫	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
浮腫	0	0	1 (4.2)	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
肝胆道系障害								
高ビリルビン血症	0	0	0	1 (1.4)	4 (3.9)	0	0	5 (2.0)
免疫系障害								
急性皮膚移植片対宿主病	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)

MedDRA/J V20.0 器官別大分類 基本語	Gilteritinib							
	20 mg (N = 17) n (%)	**40 mg (N = 16) n (%)**	**80 mg (N = 24) n (%)**	**120 mg (N = 69) n (%)**	**200 mg (N = 103) n (%)**	**300 mg (N = 20) n (%)**	**450 mg (N = 3) n (%)**	**Total (N = 252) n (%)**
アナフィラキシー反応	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
移植片対宿主病	1 (5.9)	0	0	1 (1.4)	0	0	0	2 (0.8)
感染症および寄生虫症								
敗血症	0	2 (12.5)	7 (29.2)	10 (14.5)	19 (18.4)	0	0	38 (15.1)
肺炎	1 (5.9)	2 (12.5)	2 (8.3)	14 (20.3)	15 (14.6)	2 (10.0)	0	36 (14.3)
菌血症	1 (5.9)	0	7 (29.2)	4 (5.8)	6 (5.8)	0	0	18 (7.1)
尿路感染	0	0	2 (8.3)	5 (7.2)	4 (3.9)	1 (5.0)	0	12 (4.8)
真菌性肺炎	0	0	0	6 (8.7)	5 (4.9)	1 (5.0)	0	12 (4.8)
蜂巣炎	0	0	1 (4.2)	4 (5.8)	4 (3.9)	0	0	9 (3.6)
肺感染	0	0	0	3 (4.3)	8 (7.8)	0	0	11 (4.4)
敗血症性ショック	0	0	3 (12.5)	0	4 (3.9)	0	0	7 (2.8)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	1 (1.4)	5 (4.9)	0	0	6 (2.4)
皮膚感染	0	0	1 (4.2)	2 (2.9)	2 (1.9)	0	0	5 (2.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.9)	1 (5.0)	0	5 (2.0)
医療機器関連感染	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.9)	0	0	4 (1.6)
腸球菌性菌血症	0	1 (6.3)	0	1 (1.4)	2 (1.9)	0	0	4 (1.6)
副鼻腔炎	1 (5.9)	0	1 (4.2)	1 (1.4)	0	1 (5.0)	1 (33.3)	5 (2.0)
ブドウ球菌性菌血症	0	0	1 (4.2)	2 (2.9)	1 (1.0)	0	0	4 (1.6)
気管支肺アスペルギルス症	0	0	0	1 (1.4)	3 (2.9)	0	0	4 (1.6)
レンサ球菌性菌血症	0	0	0	2 (2.9)	1 (1.0)	1 (5.0)	0	4 (1.6)
腸球菌性尿路感染	2 (11.8)	0	0	1 (1.4)	0	0	0	3 (1.2)
クロストリジウム性菌血症	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
腸球菌感染	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (5.0)	0	2 (0.8)
大腸菌性尿路感染	0	0	0	2 (2.9)	1 (1.0)	0	0	3 (1.2)
感染	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
クレブシエラ性菌血症	0	0	1 (4.2)	0	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
細菌性関節炎	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)	0	0	0	2 (0.8)
感染性小腸結腸炎	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
大腸菌性菌血症	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
インフルエンザ	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
全身性カンジダ	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (5.0)	0	2 (0.8)
細菌性尿路感染	0	0	0	2 (2.9)	0	0	0	2 (0.8)
軟部組織感染	0	0	0	2 (2.9)	0	0	0	2 (0.8)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
レンサ球菌性敗血症	0	0	1 (4.2)	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
歯感染	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
上気道感染	0	0	1 (4.2)	3 (4.3)	0	0	0	4 (1.6)
尿路性敗血症	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症								
転倒	0	0	0	4 (5.8)	5 (4.9)	0	0	9 (3.6)
硬膜下血腫	0	0	1 (4.2)	2 (2.9)	2 (1.9)	1 (5.0)	0	6 (2.4)

MedDRA/J V20.0 器官別大分類 基本語	Gilteritinib							
	20 mg (N = 17) n (%)	**40 mg (N = 16) n (%)**	**80 mg (N = 24) n (%)**	**120 mg (N = 69) n (%)**	**200 mg (N = 103) n (%)**	**300 mg (N = 20) n (%)**	**450 mg (N = 3) n (%)**	**Total (N = 252) n (%)**
臨床検査								
血小板数減少	3 (17.6)	3 (18.8)	2 (8.3)	10 (14.5)	17 (16.5)	2 (10.0)	1 (33.3)	38 (15.1)
好中球数減少	2 (11.8)	0	1 (4.2)	6 (8.7)	12 (11.7)	1 (5.0)	0	22 (8.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)	0	1 (4.2)	4 (5.8)	9 (8.7)	1 (5.0)	1 (33.3)	17 (6.7)
白血球数減少	0	0	0	3 (4.3)	12 (11.7)	0	0	15 (6.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)	0	1 (4.2)	3 (4.3)	8 (7.8)	1 (5.0)	0	14 (5.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	3 (4.3)	9 (8.7)	1 (5.0)	0	13 (5.2)
心電図 QT 延長	0	0	1 (4.2)	4 (5.8)	4 (3.9)	0	0	9 (3.6)
血中ビリルビン増加	0	0	0	2 (2.9)	6 (5.8)	0	0	8 (3.2)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	2 (8.3)	2 (2.9)	3 (2.9)	0	0	7 (2.8)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)	3 (2.9)	0	0	5 (2.0)
駆出率減少	1 (5.9)	1 (6.3)	0	2 (2.9)	1 (1.0)	0	0	5 (2.0)
肝機能検査値上昇	0	0	1 (4.2)	2 (2.9)	0	1 (5.0)	0	4 (1.6)
体重増加	0	0	0	1 (1.4)	3 (2.9)	0	0	4 (1.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	1 (1.4)	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (33.3)	2 (0.8)
リンパ球数減少	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
代謝および栄養障害								
低リン酸血症	2 (11.8)	0	1 (4.2)	5 (7.2)	8 (7.8)	2 (10.0)	0	18 (7.1)
低カルシウム血症	1 (5.9)	0	1 (4.2)	3 (4.3)	10 (9.7)	0	0	15 (6.0)
低ナトリウム血症	0	0	2 (8.3)	3 (4.3)	7 (6.8)	0	0	12 (4.8)
高血糖	0	0	0	1 (1.4)	8 (7.8)	0	0	9 (3.6)
低カリウム血症	1 (5.9)	1 (6.3)	2 (8.3)	1 (1.4)	4 (3.9)	0	0	9 (3.6)
高尿酸血症	0	0	0	0	7 (6.8)	0	0	7 (2.8)
低アルブミン血症	0	0	0	2 (2.9)	4 (3.9)	0	0	6 (2.4)
高カリウム血症	0	0	0	1 (1.4)	4 (3.9)	0	0	5 (2.0)
脱水	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	1 (5.0)	0	3 (1.2)
食欲減退	0	0	1 (4.2)	0	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
成長障害	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	0	0	0	1 (1.4)	3 (2.9)	0	0	4 (1.6)
筋力低下	0	0	0	3 (4.3)	2 (1.9)	0	0	5 (2.0)
関節痛	0	0	1 (4.2)	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
骨痛	0	0	1 (4.2)	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
筋肉痛	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
四肢痛	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
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）								
急性骨髄性白血病	3 (17.6)	5 (31.3)	5 (20.8)	10 (14.5)	20 (19.4)	5 (25.0)	0	48 (19.0)
神経系障害								
失神	0	0	0	1 (1.4)	11 (10.7)	1 (5.0)	0	13 (5.2)

MedDRA/J V20.0 器官別大分類 基本語	Gilteritinib							
	20 mg (N = 17) n (%)	**40 mg (N = 16) n (%)**	**80 mg (N = 24) n (%)**	**120 mg (N = 69) n (%)**	**200 mg (N = 103) n (%)**	**300 mg (N = 20) n (%)**	**450 mg (N = 3) n (%)**	**Total (N = 252) n (%)**
頭蓋内出血	2 (11.8)	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	4 (1.6)
浮動性めまい	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
脳症	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
頭痛	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)	0	0	0	2 (0.8)
可逆性後白質脳症症候群	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
失神寸前の状態	1 (5.9)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
痙攣発作	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
精神障害								
錯乱状態	0	1 (6.3)	0	0	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
精神状態変化	0	0	2 (8.3)	0	1 (1.0)	0	0	3 (1.2)
腎および尿路障害								
急性腎障害	1 (5.9)	1 (6.3)	2 (8.3)	0	6 (5.8)	0	0	10 (4.0)
腎不全	0	0	0	1 (1.4)	2 (1.9)	1 (5.0)	0	4 (1.6)
腎尿細管壊死	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)	0	0	0	2 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
低酸素症	0	2 (12.5)	2 (8.3)	4 (5.8)	10 (9.7)	1 (5.0)	0	19 (7.5)
呼吸不全	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)	11 (10.7)	2 (10.0)	0	15 (6.0)
呼吸困難	0	1 (6.3)	1 (4.2)	4 (5.8)	9 (8.7)	0	0	15 (6.0)
胸水	0	0	0	2 (2.9)	3 (2.9)	0	0	5 (2.0)
鼻出血	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	3 (1.2)
呼吸窮迫	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.9)	0	0	4 (1.6)
急性呼吸不全	0	0	0	0	3 (2.9)	0	0	3 (1.2)
急性前骨髄球性白血病分化症候群	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
誤嚥	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
肺塞栓症	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (5.0)	0	2 (0.8)
皮膚および皮下組織障害								
急性熱性好中球性皮膚症	0	0	0	2 (2.9)	1 (1.0)	0	0	3 (1.2)
血管浮腫	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
そう痒症	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
皮膚病変	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
血管障害								
低血圧	1 (5.9)	0	2 (8.3)	4 (5.8)	11 (10.7)	0	0	18 (7.1)
高血圧	0	1 (6.3)	0	2 (2.9)	4 (3.9)	1 (5.0)	0	8 (3.2)
起立性低血圧	0	0	1 (4.2)	0	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
血腫	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)

Number of patients (n) and percentage of patients (%) are shown.
NCI-CTCAE: National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events.
Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Table 12.6.1.16.1

3. 死亡及び重篤な有害事象

データカットオフ時点で，死亡に至った有害事象が 105 例に報告され，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（表 2.7.6.7- 18）。

重篤な有害事象は 210 例（83.3%）の患者に，重篤な副作用は 78 例（31.0%）にみられた。各用量群の重篤な有害事象の発現割合は，20 mg 群 58.8%（10/17 例），40 mg 群 87.5%（14/16 例），80 mg 群 87.5%（21/24 例），120 mg 群 76.8%（53/69 例），200 mg 群 91.3%（94/103 例），300 mg 群 80.0%（16/20 例）及び 450 mg 群 66.7%（2/3 例）であった（表 2.7.6.7- 19）。

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の叙述は，総括報告書別添 2 に示した。

表 2.7.6.7- 18　全死亡一覧（登録された患者）

Dose Level (mg)	Primary Cause of Death MedDRA/J V20.0 PT (Reported Term)	Day of Death	Last Dose Day	Relationship to Study Drug
20	頭蓋内出血 (Intercranial hemorrhage)	3	2	Not related
20	頭蓋内出血 (Intracranial bleed)	11	11	Possible
20	急性骨髄性白血病 (AML related disease progression)	17	14	Not related
20	急性骨髄性白血病 (Progression of AML)	29	18	Not related
20	急性骨髄性白血病 (Death due to progressive disease from AML)	37	19	Not related
40	急性骨髄性白血病 (Progression of AML)	5	4	Not related
40	急性骨髄性白血病 (Disease progression of AML)	31	28	Not related
40	急性骨髄性白血病 (Disease progression of AML)	38	36	Not related
40	急性骨髄性白血病 (AML - disease progression)	56	43	Not related
40	多臓器機能不全症候群 (Multi-organ failure)	56	55	Not related
40	急性骨髄性白血病 (Investigations; other: disease progression)	66	59	Not related
80	糖尿病性ケトアシドーシス (Diabetic ketoacidosis)	12	12	Not related
	敗血症性ショック (Septic shock)	12	12	Not related
80	敗血症性ショック (Septic shock)	14	12	Possible
80	菌血症 (Bacteremia)	18	15	Not related
80	急性骨髄性白血病 (AML - progressive disease)	40	34	Not related
80	急性骨髄性白血病 (Progressive AML)	57	49	Not related
80	喀血 (Hemoptysis)	61	57	Possible
80	ブドウ球菌性菌血症 (Death from MRSA bacteremia)	74	61	Not related
80	急性骨髄性白血病 (Progression of disease-AML)	119	90	Not related
80	急性骨髄性白血病 (Progression of AML)	136	127	Not related
80	急性骨髄性白血病 (Death due to progressive disease from AML)	154	133	Not related
80	呼吸不全 (Respiratory failure)	154	138	Not related
120	急性骨髄性白血病† (AML disease progression)	-	-	Not related
120	心室細動 (Ventricular fibrillation)	12	10	Possible
120	呼吸不全‡ (Respiratory failure)	15	8	Probable

Dose Level (mg)	Primary Cause of Death MedDRA/J V20.0 PT (Reported Term)	Day of Death	Last Dose Day	Relationship to Study Drug
120	急性骨髄性白血病 (Death due to progression of disease [AML progression])	28	20	Not related
120	急性骨髄性白血病 (Disease progression of AML)	34	30	Not related
120	急性骨髄性白血病 (Progression of AML)	44	37	Not related
120	急性骨髄性白血病 (Disease progression – AML)	47	18	Not related
120	多臓器機能不全症候群 (Multi-organ failure)	49	41	Not related
120	呼吸不全 (Respiratory failure)	50	27	Not related
120	敗血症 (Sepsis)	50	46	Not related
120	好中球減少性大腸炎 (Neutropenic enterocolitis)	54	37	Not related
120	死亡 (Death NOS)	57	40	Not related
120	死亡 (Death NOS)	74	44	Not related
120	好中球減少症 (Neutropenia)	94	72	Possible
120	急性骨髄性白血病 (Progression of disease-AML)	99	94	Not related
120	急性骨髄性白血病 (Refractory disease)	112	101	Not related
120	急性骨髄性白血病 (Death - disease progression AML. Patient death reported within 30 days of discontinuation.)	112	89	Not related
120	急性骨髄性白血病 (Persistent leukemia)	144	125	Not related
120	肺炎 (Pneumonia)	199	179	Not related
120	肺炎 (Pneumonia)	203	182	Not related
120	急性骨髄性白血病 (Neoplasm benign, malignant and unspecified-disease progression)	218	203	Not related
120	肝感染 (Hepatic infection)	285	274	Not related
120	頭蓋内出血 (Intracranial hemorrhage)	309	308	Not related
120	急性骨髄性白血病 (AML - progressive disease)	430	408	Not related
120	細菌感染 (Generalized bacterial infection)	559	559	Not related
120	気管支肺アスペルギルス症 (Aspergillous pneumonia)	620	614	Not related
200	急性骨髄性白血病 (Progressive disease)	7	3	Not related
200	脳虚血 (Ischemia cerebrovascular)	12	10	Not related
200	肺炎 (worsening pneumonia)	13	4	Not related

Dose Level (mg)	Primary Cause of Death MedDRA/J V20.0 PT (Reported Term)	Day of Death	Last Dose Day	Relationship to Study Drug
200	突然死 (Sudden death)	13	12	Not related
200	急性呼吸不全 (Acute respiratory failure)	18	17	Not related
	蜂巣炎 (Cellulitis right leg)	18	17	Not related
	大腸炎 (Colitis)	18	17	Not related
	敗血症性ショック (Septic shock)	18	17	Not related
200	急性骨髄性白血病 (Progressive AML)	21	15	Not related
200	呼吸不全 (Respiratory failure)	21	14	Not related
	敗血症 (Sepsis)	21	14	Not related
200	急性骨髄性白血病 (Persistent disease)	26	14	Not related
200	敗血症 (Sepsis)	31	28	Not related
200	急性骨髄性白血病 (Progressive disease)	32	28	Not related
	意識消失 (Unconscious)	32	28	Not related
200	気管支肺アスペルギルス症 (Invasive pulmonar aspergillosis)	33	26	Not related
200	貧血 (Anemia)	36	16	Not related
200	敗血症 (Sepsis)	37	34	Not related
200	急性骨髄性白血病 (Progression of AML)	43	30	Not related
200	低酸素症 (Hypoxemia)	44	36	Not related
200	急性骨髄性白血病 (Death due to disease progression of AML/multi-organ failure)	44	41	Not related
200	多臓器機能不全症候群 (Multisystem organ failure)	45	28	Not related
200	呼吸不全 (Respiratory failure)	45	34	Not related
200	多臓器機能不全症候群 (Multiorgan failure)	48	22	Not related
200	急性骨髄性白血病 (Progressive disease)	57	48	Not related
200	多臓器機能不全症候群 (Multiorgan failure)	57	36	Not related
200	呼吸不全 (Respiratory failure)	58	58	Not related
	敗血症 (Sepsis)	58	58	Not related
200	ブドウ球菌性敗血症 (Staphylococcal sepsis)	67	42	Not related

Dose Level (mg)	Primary Cause of Death MedDRA/J V20.0 PT (Reported Term)	Day of Death	Last Dose Day	Relationship to Study Drug
200	敗血症性ショック (Septic shock)	70	50	Not related
200	死亡 (Death NOS)	73	58	Not related
200	急性骨髄性白血病 (AML disease progression)	75	50	Not related
200	頭蓋内出血 (Intracranial hemorrhage)	75	71	Not related
200	多臓器機能不全症候群 (Multiorgan failure)	78	71	Not related
200	急性骨髄性白血病 (Progressive disease - acute myeloid leukemia)	88	88	Not related
200	急性骨髄性白血病 (Worsening disease progression due to AML)	91	72	Not related
200	急性骨髄性白血病 (FLT3 positive AML)	111	100	Not related
200	急性骨髄性白血病 (Progression [AML])	111	92	Not related
200	心筋梗塞 (Cardiac arrest possibly heart attack or myocardial infarction)	111	111	Not related
200	呼吸不全 (Respiratory failure)	118	103	Not related
200	肺炎 (Pneumonia)	121	113	Not related
200	呼吸不全 (Respiratory failure)	121	110	Not related
200	急性骨髄性白血病§ (Progression of disease)	124	87	Not related
200	急性骨髄性白血病 (Worsening AML)	126	126	Not related
200	敗血症 (Sepsis)	132	132	Not related
200	心室性頻脈 (Ventricular tachycardia)	140	139	Not related
200	発熱性好中球減少症 (Febrile neutropenia)	143	143	Not related
	敗血症 (Sepsis)	143	143	Not related
200	ブドウ球菌性敗血症 (Staph aureus sepsis)	152	144	Not related
200	急性骨髄性白血病‡ (AML progression)	160	155	Not related
200	敗血症‡ (Sepsis)	190	163	Not related
200	急性骨髄性白血病 (Neoplasms benign, malignant other specify progression of AML)	228	201	Not related
200	腎不全 (Renal failure)	228	224	Not related
200	肺感染 (Lung infection)	228	227	Not related

Dose Level (mg)	Primary Cause of Death MedDRA/J V20.0 PT (Reported Term)	Day of Death	Last Dose Day	Relationship to Study Drug
200	急性骨髄性白血病§ (Progression AML)	253	189	Not related
	呼吸不全§ (Worsening respiratory failure)	253	189	Not related
200	敗血症 (Sepsis)	281	277	Not related
200	敗血症 (Sepsis)	300	300	Not related
200	急性骨髄性白血病 (AML progression)	343	334	Not related
200	敗血症性ショック (Neutropenic septic shock)	398	395	Not related
200	急性骨髄性白血病 (Disease progression)	414	414	Not related
200	白血病 (Death due to progressive leukemia)	510	496	Not related
200	肺感染‡ (Lung infection)	663	659	Not related
300	肺塞栓症 (Pulmonary embolism)	8	8	Possible
300	急性骨髄性白血病 (AML disease progression)	11	10	Not related
300	急性骨髄性白血病 (Progression of AML)	20	11	Not related
300	急性骨髄性白血病 (AML progression)	20	20	Not related
300	呼吸不全 (Respiratory failure)	36	7	Not related
300	急性骨髄性白血病 (Disease progression)	38	25	Not related
300	腎不全 (Renal failure)	42	39	Not related
300	腸球菌感染§ (Vancomycin-resistant enterococci infection)	65	33	Not related
300	急性骨髄性白血病 (Progressive disease)	94	78	Not related
450	心停止 (Cardiac arrest)	49	41	Not related

AML: acute myeloid leukemia; FLT3: FMS-like tyrosine kinase 3; MRSA: methicillin-resistant Staphylococcus aureus; NA: not applicable; NOS: not otherwise specified; PT: preferred term.

- データなし

† 治験薬の投与前に死亡した患者

‡ 再登録された患者

§ 最終投与から 30 日以降に死亡した患者

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Appendix 13.2.7.3

表 2.7.6.7- 19　重篤な有害事象の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA/J V20.0 器官別大分類 基本語	Gilteritinib							
	20 mg (N = 17) n (%)	**40 mg (N = 16) n (%)**	**80 mg (N = 24) n (%)**	**120 mg (N = 69) n (%)**	**200 mg (N = 103) n (%)**	**300 mg (N = 20) n (%)**	**450 mg (N = 3) n (%)**	**Total (N = 252) n (%)**
全ての事象	10 (58.8)	14 (87.5)	21 (87.5)	53 (76.8)	94 (91.3)	16 (80.0)	2 (66.7)	210 (83.3)
血液およびリンパ系障害	5 (29.4)	8 (50.0)	8 (33.3)	22 (31.9)	45 (43.7)	8 (40.0)	1 (33.3)	97 (38.5)
発熱性好中球減少症	4 (23.5)	8 (50.0)	6 (25.0)	19 (27.5)	37 (35.9)	6 (30.0)	0	80 (31.7)
白血球増加症	1 (5.9)	0	0	2 (2.9)	3 (2.9)	1 (5.0)	0	7 (2.8)
貧血	0	0	1 (4.2)	0	4 (3.9)	0	1 (33.3)	6 (2.4)
好中球減少症	0	0	0	1 (1.4)	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
汎血球減少症	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
血小板減少症	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
播種性血管内凝固	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (5.0)	0	2 (0.8)
溶血性貧血	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
心臓障害	0	0	3 (12.5)	7 (10.1)	12 (11.7)	0	1 (33.3)	23 (9.1)
心房細動	0	0	0	3 (4.3)	3 (2.9)	0	0	6 (2.4)
心停止	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (33.3)	2 (0.8)
急性心筋梗塞	0	0	1 (4.2)	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
心筋炎	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
心嚢液貯留	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
上室性頻脈	0	0	0	1 (1.4)	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
心房血栓症	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
第二度房室ブロック	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
心不全	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
うっ血性心不全	0	0	1 (4.2)	0	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
心筋梗塞	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
心膜炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
頻脈	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
心室細動	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
心室性頻脈	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
内分泌障害	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
尿崩症	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
眼障害	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)	0	0	0	2 (0.8)
結膜浮腫	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
視神経乳頭浮腫	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
胃腸障害	0	2 (12.5)	4 (16.7)	12 (17.4)	19 (18.4)	3 (15.0)	1 (33.3)	41 (16.3)
下痢	0	0	1 (4.2)	5 (7.2)	5 (4.9)	0	1 (33.3)	12 (4.8)
胃腸出血	0	0	1 (4.2)	2 (2.9)	2 (1.9)	1 (5.0)	0	6 (2.4)
嘔吐	0	0	1 (4.2)	2 (2.9)	2 (1.9)	0	0	5 (2.0)
悪心	0	0	0	1 (1.4)	3 (2.9)	0	0	4 (1.6)
小腸閉塞	0	0	1 (4.2)	0	1 (1.0)	1 (5.0)	0	3 (1.2)
下部消化管出血	0	0	0	2 (2.9)	0	0	0	2 (0.8)
好中球減少性大腸炎	0	0	0	2 (2.9)	0	0	0	2 (0.8)
大腸炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
嚥下障害	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (0.4)
小腸炎	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
腸炎	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
胃出血	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
吐血	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
血便排泄	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
腸閉塞	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
腸管穿孔	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)

MedDRA/J V20.0 器官別大分類 基本語	Gilteritinib							
	20 mg (N = 17) n (%)	**40 mg (N = 16) n (%)**	**80 mg (N = 24) n (%)**	**120 mg (N = 69) n (%)**	**200 mg (N = 103) n (%)**	**300 mg (N = 20) n (%)**	**450 mg (N = 3) n (%)**	**Total (N = 252) n (%)**
大腸潰瘍	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
吸収不良	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
膵炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
急性膵炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
直腸出血	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
直腸しぶり	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
口内炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
舌腫脹	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
上部消化管出血	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (6.3)	2 (8.3)	14 (20.3)	20 (19.4)	3 (15.0)	0	40 (15.9)
発熱	0	0	0	10 (14.5)	10 (9.7)	2 (10.0)	0	22 (8.7)
多臓器機能不全症候群	0	1 (6.3)	0	1 (1.4)	4 (3.9)	0	0	6 (2.4)
死亡	0	0	0	2 (2.9)	1 (1.0)	0	0	3 (1.2)
疲労	0	0	0	2 (2.9)	1 (1.0)	0	0	3 (1.2)
粘膜の炎症	0	0	0	0	1 (1.0)	2 (10.0)	0	3 (1.2)
無力症	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
悪寒	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
突然死	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
全身性炎症反応症候群	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
肝胆道系障害	0	0	0	2 (2.9)	3 (2.9)	0	0	5 (2.0)
高ビリルビン血症	0	0	0	1 (1.4)	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
肝不全	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
胆嚢炎	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
免疫系障害	0	0	1 (4.2)	2 (2.9)	4 (3.9)	0	0	7 (2.8)
急性皮膚移植片対宿主病	0	0	0	1 (1.4)	3 (2.9)	0	0	4 (1.6)
アナフィラキシー反応	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
急性移植片対宿主病	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
急性腸管移植片対宿主病	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
慢性皮膚移植片対宿主病	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
皮膚移植片対宿主病	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	3 (17.6)	7 (43.8)	16 (66.7)	27 (39.1)	58 (56.3)	9 (45.0)	0	120 (47.6)
敗血症	0	2 (12.5)	8 (33.3)	10 (14.5)	19 (18.4)	0	0	39 (15.5)
肺炎	1 (5.9)	2 (12.5)	2 (8.3)	13 (18.8)	14 (13.6)	1 (5.0)	0	33 (13.1)
菌血症	1 (5.9)	0	6 (25.0)	2 (2.9)	5 (4.9)	0	0	14 (5.6)
真菌性肺炎	0	0	0	5 (7.2)	5 (4.9)	1 (5.0)	0	11 (4.4)
肺感染	0	0	0	2 (2.9)	7 (6.8)	0	0	9 (3.6)
蜂巣炎	0	0	0	4 (5.8)	4 (3.9)	0	0	8 (3.2)
尿路感染	0	0	2 (8.3)	3 (4.3)	2 (1.9)	1 (5.0)	0	8 (3.2)
敗血症性ショック	0	0	3 (12.5)	0	4 (3.9)	0	0	7 (2.8)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	1 (1.4)	6 (5.8)	0	0	7 (2.8)
皮膚感染	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)	2 (1.9)	0	0	4 (1.6)
気管支肺アスペルギルス症	0	0	0	1 (1.4)	3 (2.9)	0	0	4 (1.6)
レンサ球菌性菌血症	0	0	0	2 (2.9)	1 (1.0)	1 (5.0)	0	4 (1.6)
上気道感染	0	0	1 (4.2)	3 (4.3)	0	0	0	4 (1.6)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	1 (1.4)	2 (1.9)	1 (5.0)	0	4 (1.6)

MedDRA/J V20.0 器官別大分類 基本語	Gilteritinib							
	20 mg (N = 17) n (%)	**40 mg (N = 16) n (%)**	**80 mg (N = 24) n (%)**	**120 mg (N = 69) n (%)**	**200 mg (N = 103) n (%)**	**300 mg (N = 20) n (%)**	**450 mg (N = 3) n (%)**	**Total (N = 252) n (%)**
クレブシエラ性菌血症	0	0	1 (4.2)	0	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
副鼻腔炎	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)	0	1 (5.0)	0	3 (1.2)
腸球菌性菌血症	0	1 (6.3)	0	0	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
クロストリジウム性菌血症	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
感染	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
軟部組織感染	0	0	0	2 (2.9)	0	0	0	2 (0.8)
ブドウ球菌性菌血症	0	0	1 (4.2)	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
レンサ球菌性敗血症	0	0	1 (4.2)	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
尿路性敗血症	0	0	1 (4.2)	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
細菌性関節炎	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)	0	0	0	2 (0.8)
大腸菌性菌血症	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
インフルエンザ	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (5.0)	0	2 (0.8)
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
RS ウイルス感染	0	0	0	2 (2.9)	0	0	0	2 (0.8)
細菌感染	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
感染性小腸結腸炎	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
帯状疱疹	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
ウイルス性肺炎	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
真菌性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
皮膚細菌感染	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
クロストリジウム感染	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (0.4)
四肢膿瘍	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
コロナウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (0.4)
医療機器関連感染	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
憩室炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
ウイルス性脳炎	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
腸球菌感染	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (0.4)
喉頭蓋炎	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
大腸菌性敗血症	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
大腸菌性尿路感染	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
真菌血症	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
肝感染	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
口腔感染	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
骨髄炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
外耳炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
歯周炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
眼窩周囲感染	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
ヘモフィルス性肺炎	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
処置後蜂巣炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
シュードモナス感染	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
腎盂腎炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
全身性カンジダ	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (0.4)
全身性真菌症	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
歯膿瘍	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)

MedDRA/J V20.0 器官別大分類 基本語	Gilteritinib							
	20 mg (N = 17) n (%)	**40 mg (N = 16) n (%)**	**80 mg (N = 24) n (%)**	**120 mg (N = 69) n (%)**	**200 mg (N = 103) n (%)**	**300 mg (N = 20) n (%)**	**450 mg (N = 3) n (%)**	**Total (N = 252) n (%)**
歯感染	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
中毒性ショック症候群	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
細菌性尿路感染	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
腸球菌性尿路感染	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (6.3)	3 (12.5)	4 (5.8)	6 (5.8)	2 (10.0)	0	16 (6.3)
硬膜下血腫	0	1 (6.3)	1 (4.2)	1 (1.4)	2 (1.9)	1 (5.0)	0	6 (2.4)
転倒	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.9)	0	0	4 (1.6)
顔面骨骨折	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
股関節部骨折	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (0.4)
骨盤骨折	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
処置後出血	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
交通事故	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
腱断裂	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
創合併症	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
臨床検査	1 (5.9)	1 (6.3)	1 (4.2)	7 (10.1)	13 (12.6)	1 (5.0)	1 (33.3)	25 (9.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	2 (2.9)	3 (2.9)	0	0	5 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (1.9)	1 (5.0)	1 (33.3)	4 (1.6)
血中ビリルビン増加	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.9)	0	0	4 (1.6)
血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (1.4)	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
駆出率減少	1 (5.9)	1 (6.3)	0	1 (1.4)	0	0	0	3 (1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
肝機能検査値上昇	0	0	0	2 (2.9)	0	0	0	2 (0.8)
血小板数減少	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (4.2)	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
血中尿酸増加	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
心電図 QT 延長	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
トロポニン I 増加	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
白血球数増加	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	0	0	2 (8.3)	4 (5.8)	6 (5.8)	1 (5.0)	0	13 (5.2)
低ナトリウム血症	0	0	1 (4.2)	2 (2.9)	1 (1.0)	0	0	4 (1.6)
脱水	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	1 (5.0)	0	3 (1.2)
成長障害	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
高カリウム血症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
高尿酸血症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
低カルシウム血症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (4.2)	6 (8.7)	6 (5.8)	2 (10.0)	0	15 (6.0)
背部痛	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
筋力低下	0	0	0	2 (2.9)	0	0	0	2 (0.8)
四肢痛	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
関節痛	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
関節滲出液	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (0.4)

MedDRA/J V20.0 器官別大分類 基本語	Gilteritinib							
	20 mg (N = 17) n (%)	**40 mg (N = 16) n (%)**	**80 mg (N = 24) n (%)**	**120 mg (N = 69) n (%)**	**200 mg (N = 103) n (%)**	**300 mg (N = 20) n (%)**	**450 mg (N = 3) n (%)**	**Total (N = 252) n (%)**
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
筋肉痛	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
筋炎	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
頚部痛	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
壊死性筋炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
骨壊死	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
横紋筋融解症	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (0.4)
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）	3 (17.6)	5 (31.3)	6 (25.0)	12 (17.4)	23 (22.3)	5 (25.0)	0	54 (21.4)
急性骨髄性白血病	3 (17.6)	5 (31.3)	5 (20.8)	10 (14.5)	20 (19.4)	5 (25.0)	0	48 (19.0)
扁平上皮癌	0	0	0	2 (2.9)	1 (1.0)	0	0	3 (1.2)
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
再発急性骨髄性白血病	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
基底細胞癌	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
白血病	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
中枢神経系白血病	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
神経系障害	2 (11.8)	1 (6.3)	2 (8.3)	4 (5.8)	14 (13.6)	1 (5.0)	0	24 (9.5)
失神	0	0	0	1 (1.4)	5 (4.9)	0	0	6 (2.4)
頭蓋内出血	2 (11.8)	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	4 (1.6)
可逆性後白質脳症症候群	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
失語症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
脳虚血	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
脳血管発作	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
協調運動異常	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
脳症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
頭痛	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (0.4)
頭蓋内圧上昇	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
嗜眠	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
意識消失	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
神経痛	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
神経根痛	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
痙攣発作	0	0	0	1 (1.4)	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
精神障害	0	1 (6.3)	1 (4.2)	0	2 (1.9)	0	0	4 (1.6)
錯乱状態	0	1 (6.3)	0	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
精神状態変化	0	0	1 (4.2)	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
腎および尿路障害	1 (5.9)	4 (25.0)	4 (16.7)	9 (13.0)	15 (14.6)	2 (10.0)	0	35 (13.9)
急性腎障害	1 (5.9)	3 (18.8)	3 (12.5)	5 (7.2)	14 (13.6)	1 (5.0)	0	27 (10.7)
腎不全	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	1 (5.0)	0	3 (1.2)
腎尿細管壊死	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)	0	0	0	2 (0.8)
尿閉	0	0	0	2 (2.9)	0	0	0	2 (0.8)
腎損傷	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (18.8)	5 (20.8)	10 (14.5)	25 (24.3)	3 (15.0)	0	46 (18.3)
呼吸不全	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)	11 (10.7)	2 (10.0)	0	15 (6.0)
低酸素症	0	1 (6.3)	1 (4.2)	2 (2.9)	3 (2.9)	0	0	7 (2.8)
呼吸困難	0	1 (6.3)	0	1 (1.4)	2 (1.9)	0	0	4 (1.6)
胸水	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.9)	0	0	4 (1.6)
呼吸窮迫	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.9)	0	0	4 (1.6)

MedDRA/J V20.0 器官別大分類 基本語	Gilteritinib							
	20 mg (N = 17) n (%)	**40 mg (N = 16) n (%)**	**80 mg (N = 24) n (%)**	**120 mg (N = 69) n (%)**	**200 mg (N = 103) n (%)**	**300 mg (N = 20) n (%)**	**450 mg (N = 3) n (%)**	**Total (N = 252) n (%)**
急性呼吸不全	0	0	0	0	3 (2.9)	0	0	3 (1.2)
鼻出血	0	0	1 (4.2)	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
肺塞栓症	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (5.0)	0	2 (0.8)
急性前骨髄球性白血病分化症候群	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
誤嚥	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
喀血	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
喉頭腫瘤	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
肺浸潤	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
肺臓炎	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
肺出血	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (4.2)	3 (4.3)	4 (3.9)	0	0	8 (3.2)
急性熱性好中球性皮膚症	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.9)	0	0	4 (1.6)
血管浮腫	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
丘疹性皮疹	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
皮膚病変	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
血管障害	1 (5.9)	0	1 (4.2)	5 (7.2)	8 (7.8)	1 (5.0)	1 (33.3)	17 (6.7)
低血圧	1 (5.9)	0	1 (4.2)	3 (4.3)	5 (4.9)	0	0	10 (4.0)
血腫	0	0	0	2 (2.9)	1 (1.0)	0	0	3 (1.2)
深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
塞栓症	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (0.4)
出血	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
高血圧	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (0.4)
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
深部静脈炎	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)

Number of patients (n) and percentage of patients (%) are shown.
Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Table 12.6.1.5.1

4. 投与中止に至った有害事象

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，20 mg 群 23.5%（4/17 例），40 mg 群 31.3%（5/16 例），80 mg 群 50.0%（12/24 例），120 mg 群 17.4%（12/69 例），200 mg 群 46.6%（48/103 例），300 mg 群 30.0%（6/20 例）及び 450 mg 群 33.3%（1/3 例）であった。全用量群で 4 例以上にみられた事象は， 急性骨髄性白血病（19 例），敗血症（9 例），呼吸不全（5 例）及び頭蓋内出血（4 例）であった（表 2.7.6.7- 20）。投与中止に至った副作用は，20 mg 群 1 例，40 mg 群 1 例，80 mg 群 4 例，120 mg 群 5 例，200 mg 群 11 例及び 300 mg 群 3 例にみられた。

表 2.7.6.7- 20　投与中止に至った有害事象の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA/J V20.0 器官別大分類 基本語	Gilteritinib							
	20 mg (N = 17) n (%)	40 mg (N = 16) n (%)	80 mg (N = 24) n (%)	120 mg (N = 69) n (%)	200 mg (N = 103) n (%)	300 mg (N = 20) n (%)	450 mg (N = 3) n (%)	Total (N = 252) n (%)
全ての事象	4 (23.5)	5 (31.3)	12 (50.0)	12 (17.4)	48 (46.6)	6 (30.0)	1 (33.3)	88 (34.9)
血液およびリンパ系障害	0	1 (6.3)	0	2 (2.9)	6 (5.8)	1 (5.0)	0	10 (4.0)
発熱性好中球減少症	0	0	0	1 (1.4)	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
白血球増加症	0	1 (6.3)	0	0	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
貧血	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
播種性血管内凝固	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (5.0)	0	2 (0.8)
好中球減少症	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
心臓障害	0	0	0	1 (1.4)	2 (1.9)	0	1 (33.3)	4 (1.6)
心停止	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (0.4)
心筋炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
心室細動	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
心室性頻脈	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
胃腸障害	0	0	1 (4.2)	0	3 (2.9)	0	0	4 (1.6)
下痢	0	0	1 (4.2)	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
胃腸出血	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
吸収不良	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
悪心	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
嘔吐	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (6.3)	2 (8.3)	0	6 (5.8)	0	0	9 (3.6)
多臓器機能不全症候群	0	1 (6.3)	0	0	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
疲労	0	0	1 (4.2)	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
無力症	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
全身健康状態低下	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
発熱	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
突然死	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	0	1 (6.3)	4 (16.7)	3 (4.3)	19 (18.4)	2 (10.0)	0	29 (11.5)
敗血症	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)	7 (6.8)	0	0	9 (3.6)
肺炎	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (5.0)	0	2 (0.8)
敗血症性ショック	0	0	2 (8.3)	0	1 (1.0)	0	0	3 (1.2)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
菌血症	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
細菌感染	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
皮膚細菌感染	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
気管支肺アスペルギルス症	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
クロストリジウム性菌血症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
腸球菌感染	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (0.4)
真菌性鼻炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
肺感染	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.8)
真菌性肺炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
中毒性ショック症候群	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
尿路性敗血症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (0.4)
股関節部骨折	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (0.4)
臨床検査	0	0	1 (4.2)	2 (2.9)	5 (4.9)	1 (5.0)	0	9 (3.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	1 (5.0)	0	3 (1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)

MedDRA/J V20.0 器官別大分類 基本語	Gilteritinib							
	20 mg (N = 17) n (%)	**40 mg (N = 16) n (%)**	**80 mg (N = 24) n (%)**	**120 mg (N = 69) n (%)**	**200 mg (N = 103) n (%)**	**300 mg (N = 20) n (%)**	**450 mg (N = 3) n (%)**	**Total (N = 252) n (%)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
駆出率減少	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
血小板数減少	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
白血球数減少	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
白血球数増加	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	0	0	1 (4.2)	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
食欲減退	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (1.4)	2 (1.9)	0	0	3 (1.2)
筋力低下	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
筋肉痛	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
筋炎	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
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）	2 (11.8)	2 (12.5)	4 (16.7)	1 (1.4)	9 (8.7)	2 (10.0)	0	20 (7.9)
急性骨髄性白血病	2 (11.8)	2 (12.5)	3 (12.5)	1 (1.4)	9 (8.7)	2 (10.0)	0	19 (7.5)
再発急性骨髄性白血病	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
神経系障害	2 (11.8)	0	0	1 (1.4)	4 (3.9)	0	0	7 (2.8)
頭蓋内出血	2 (11.8)	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	4 (1.6)
脳虚血	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
錯感覚	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
可逆性後白質脳症症候群	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
精神障害	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
錯乱状態	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
腎および尿路障害	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
腎尿細管壊死	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (6.3)	2 (8.3)	1 (1.4)	5 (4.9)	1 (5.0)	0	10 (4.0)
呼吸不全	0	0	1 (4.2)	0	4 (3.9)	0	0	5 (2.0)
低酸素症	0	1 (6.3)	0	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
喀血	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
胸水	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
肺塞栓症	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
そう痒症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
血管障害	1 (5.9)	0	1 (4.2)	0	1 (1.0)	0	0	3 (1.2)
低血圧	1 (5.9)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.8)
起立性低血圧	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.4)

Number of patients (n) and percentage of patients (%) are shown.
Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Table 12.6.1.7

5. 臨床検査値

血液学検査では，多くの患者で好中球減少症（好中球数），白血球減少症（白血球数），貧血（ヘモグロビン数）及び血小板減少症（血小板数）に関連する Grade 3 以上の値がみられた。これらの事象は原疾患である AML の病態と一致するものであり，その発現割合はギルテリチニブの用

量と関連性はなかった。生化学検査では，全患者の 10%以上で Grade 3 以上の値がみられた検査項目は，無機リン（15.3%），ナトリウム（異常低値）（12.0%），カリウム（異常低値）（10.8%），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）（10.8%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（11.2%）及びグルコース（異常高値）（10.0%）であった。AST 及びグルコース（異常高値）で Grade 3 以上の値を示した患者の割合は，ギルテリチニブの用量増加に伴って，概して増加する傾向がみられた。

注目すべき有害事象のうち最もよくみられた事象は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（27.0%，68 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（20.6%，52 例）及び血中ビリルビン増加（9.5% ，24 例）であった。

20～450 mg の用量範囲で，ギルテリチニブの血漿中濃度と ALT 及び AST のベースラインからの変化量には, 曝露量と関連した統計的に有意な増加がみられた。4 例の患者（20 mg 群 1 例, 200 mg 群 3 例）で，基準値上限（ULN）の 3 倍を超える ALT 又は AST の増加とともに，ULN の 2 倍を超える総ビリルビンの増加がみられた（表 2.7.6.7- 21）。

表 2.7.6.7- 21　肝機能異常値の発現状況（SAF）

Parameter, Criteria	20 mg (N = 17)	40 mg (N = 16)	80 mg (N = 24)	120 mg (N = 69)	200 mg (N = 103)	300 mg (N = 20)	450 mg (N = 3)	Total (N = 252)
ALT, n/N (%)								
> 3 x ULN	2/17 (11.8)	0	7/24 (29.2)	18/69 (26.1)	30/100 (30.0)	3/20 (15.0)	1/3 (33.3)	61/249 (24.5)
> 5 x ULN	1/17 (5.9)	0	5/24 (20.8)	10/69 (14.5)	10/100 (10.0)	1/20 (5.0)	0	27/249 (10.8)
> 10 x ULN	1/17 (5.9)	0	1/24 (4.2)	3/69 (4.3)	2/100 (2.0)	0	0	7/249 (2.8)
> 20 x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
AST, n/N (%)								
> 3 x ULN	1/17 (5.9)	0	7/24 (29.2)	17/69 (24.6)	27/100 (27.0)	5/20 (25.0)	2/3 (66.7)	59/249 (23.7)
> 5 x ULN	1/17 (5.9)	0	4/24 (16.7)	7/69 (10.1)	12/100 (12.0)	3/20 (15.0)	1/3 (33.3)	28/249 (11.2)
> 10 x ULN	0	0	0	0	2/100 (2.0)	0	0	2/249 (0.8)
> 20 x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
ALT or AST, n/N (%)								
> 3 x ULN	2/17 (11.8)	0	8/24 (33.3)	22/69 (31.9)	37/100 (37.0)	7/20 (35.0)	2/3 (66.7)	78/249 (31.3)
Total bilirubin, n/N (%)								
> 2 x ULN	1/17 (5.9)	1/16 (6.3)	2/24 (8.3)	0	8/100 (8.0)	1/20 (5.0)	0	13/249 (5.2)
Alkaline phosphatase, n/N (%)								
> 1.5 x ULN	3/17 (17.6)	4/16 (25.0)	10/24 (41.7)	30/69 (43.5)	45/100 (45.0)	4/20 (20.0)	1/3 (33.3)	97/249 (39.0)
ALT and/or AST AND Total bilirubin, n/N (%)†								
> 3 x ULN AND > 2 x ULN	1/17 (5.9)	0	0	0	3/100 (3.0)	0	0	4/249 (1.6)

Maximum value on treatment is presented for each liver enzymes and total bilirubin.

The denominator was the number of subjects who had at least 1 nonmissing value postbaseline.
Percentages are based on number of evaluable patients.
ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ULN: upper limit of normal.
† Combination of values measured within same sample.
Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Table 12.6.2.4

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

収縮期血圧又は拡張期血圧に，臨床的に重要と考えられる異常値がみられた患者はほとんどいなかった。臨床的に重要と考えられる脈拍数の増加は患者全体の 13.7%にみられた。

心電図 QT 延長の有害事象は，80 mg 群で 1/24 例，120 mg 群で 11/69 例及び 200 mg 群で 10/103 例にみられた。このうち，Grade 3 の心電図 QT 延長の発現割合は，80 mg 群 4.2%，120 mg 群 5.8%及び 200 mg 群 3.9%であった。治験薬投与後に QTcF が 480 msec を超えた患者は 26/251 例（10.4%）で，QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec を超えた患者は 22/251 例（8.8%）であった。これらの患者の多くは，トルサード　ド　ポワントを起こす恐れのある薬剤を併用していた。20～450 mg の用量範囲で，ギルテリチニブの血漿中濃度と関連した QTcF のベースラインからの延長がみられた。定常状態（C_{max} 282.0 ng/mL）における QTcF の平均変化量は，5.59 msec（片側 95% CI 上限：7.32 msec）と推定された。

表 2.7.6.7- 22　QTcF 間隔（SAF）

Parameter	Gilteritinib							
	20 mg (N = 17)	40 mg (N = 16)	80 mg (N = 24)	120 mg (N = 69)	200 mg (N = 103)	300 mg (N = 20)	450 mg (N = 3)	Total (N = 252)
QTc prolongation based on AE†, n (%)								
Grade 1	0	0	0	3 (4.3)	4 (3.9)	0	0	7 (2.8)
Grade 2	0	0	0	4 (5.8)	2 (1.9)	0	0	6 (2.4)
Grade 3	0	0	1 (4.2)	4 (5.8)	4 (3.9)	0	0	9 (3.6)
Evaluable population‡	17	16	24	69	103	19	3	251
Baseline QTcF categories§, n (%)								
≤ 450 msec	15 (88.2)	15 (93.8)	22 (91.7)	63 (91.3)	91 (88.3)	19 (95.0)	3 (100)	228 (90.5)
> 450 and ≤ 480 msec	2 (11.8)	1 (6.3)	2 (8.3)	6 (8.7)	12 (11.7)	1 (5.0)	0	24 (9.5)
> 480 and ≤ 500 msec	0	0	0	2 (2.9)	0	0	0	2 (0.8)
> 500 msec	0	0	0	0	0	0	0	0
Maximum postbaseline QTcF categories§, n (%)								
< 450 msec	11 (64.7)	12 (75.0)	16 (66.7)	31 (44.9)	52 (50.5)	11 (57.9)	1 (33.3)	134 (53.4)
≥ 450 and ≤ 480 msec	5 (29.4)	3 (18.8)	6 (25.0)	29 (42.0)	40 (38.8)	7 (36.8)	1 (33.3)	91 (36.3)
> 480 and ≤ 500 msec	0	0	0	6 (8.7)	7 (6.8)	1 (5.3)	1 (33.3)	15 (6.0)
> 500 msec	1 (5.9)	1 (6.3)	2 (8.3)	3 (4.3)	4 (3.9)	0	0	11 (4.4)
Maximum QTcF change from baseline§, n (%)								
≤ 30 msec	12 (70.6)	13 (81.3)	13 (54.2)	38 (55.1)	57 (55.3)	14 (73.7)	2 (66.7)	149 (59.4)
> 30 and ≤ 60 msec	4 (23.5)	3 (18.8)	9 (37.5)	22 (31.9)	37 (35.9)	4 (21.1)	1 (33.3)	80 (31.9)
> 60 msec	1 (5.9)	0	2 (8.3)	9 (13.0)	9 (8.7)	1 (5.3)	0	22 (8.8)
Maximum QTcF change from baseline (msec)								
n	17	16	24	69	103	19	3	251
Mean (SD)	20.6 (22.0)	18.4 (18.2)	30.3 (25.0)	31.9 (23.8)	28.5 (22.2)	22.6 (22.5)	27.6 (21.3)	28.0 (22.8)
Median	17.7	11.3	26.8	27.3	28.0	24.0	25.0	25.7
Min, Max	-27, 65	-1, 58	-16, 101	-20, 104	-15, 96	-9, 84	8, 50	-27, 104
Grade 2 or higher QTcF prolongation rate (QTcF > 480 msec)§ n (%), [Exact 95% CI] ¶	1 (5.9) [0.1, 28.7]	1 (6.3) [0.2, 30.2]	2 (8.3) [1.0, 27.0]	9 (13.0) [6.1, 23.3]	11 (10.7) [5.5, 18.3]	1 (5.3) [0.1, 26.0]	1 (33.3) [0.8, 90.6]	26 (10.4) [6.9, 14.8]

AE: adverse event; CI: confidence interval; Max: maximum; Min: minimum; QTc: QT interval corrected for heart rate; QTcF: Fridericia-corrected QT interval; SAF: Safety Analysis Set.

† QTc prolongation was derived from AEs with the preferred term of 'Electrocardiogram QT prolonged'. If a patient had multiple QTc prolongations, the patient was only summarized under the maximum grade.　Percentages were calculated based on SAF.

‡ Evaluable Population included patients in SAF who had at least 1 postbaseline QTc measurement.

§ Percentages were calculated based on evaluable population.

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

Source: CL-0101 (5.3.5.2-1) Table 12.6.4.4.1, Table 12.6.4.7.1

2.7.6.7.8　結論

- ギルテリチニブは，20～450 mg/日の用量範囲で，おおむね用量比例的な曝露量の増加が認められた。単回投与及び反復投与後の t_{max} の中央値は 2～6 時間であり，消失半減期は 45～159 時間と推定された。ギルテリチニブの薬物動態から，1 日 1 回投与は適当と思われた。

- 80 mg 以上の用量群において，FLT3 遺伝子変異陽性患者の投与終了時の CRc 割合は 41.4%であり，更に 10.7%の患者が PR を達成した。これらの患者の奏効期間の中央値は 147 日であり，OS の中央値は 218 日であった。26 週生存率は 56.3%，52 週生存率は 25.4%と推定された。一方で，FLT3 遺伝子変異陰性患者の奏効割合は低かった。
- ギルテリチニブは 300 mg までの用量でおおむね良好な忍容性を示し，MTD は 300 mg/日に決定された。曝露量，有効性及び安全性のデータに基づく検討の結果，臨床的有効性が期待できる十分な薬物曝露量が得られ，かつ中等度又は強力な CYP3A4 阻害薬の併用投与が必要な患者においても用量調節なしに許容可能な安全性プロファイルを示す用量として，FLT3 遺伝子変異陽性の再発又は治療抵抗性の AML 患者を対象とした第 3 相試験の開始用量は 120 mg/日が適当と考えられた。

2.7.6.8　国内第 1 相試験［CL-0102］：添付資料番号 5.3.5.2-2

2.7.6.8.1　試験方法

試験の標題：ASP2215 第 I 相試験　－再発又は治療抵抗性の急性骨髄性白血病患者を対象とした ASP2215 経口投与による非対照非盲検試験－

治験実施施設：日本 5 施設

公表文献：未公表

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2014 年 6 月 16 日

試験終了日（最終の評価日）：2016 年 6 月 27 日

開発のフェーズ：第 1 相試験

目的

再発又は治療抵抗性の急性骨髄性白血病（AML）患者を対象に以下の検討を行うことを目的とした。

主要目的

- ギルテリチニブの安全性及び忍容性を検討する。
- 用量制限毒性（DLT）の発現状況から，ギルテリチニブの最大耐用量（MTD）及び／又は次相推奨用量（RD）を検討する。

副次目的

- ギルテリチニブの抗腫瘍効果を検討する。
- ギルテリチニブの薬物動態を検討する。

試験方法

本試験は，再発又は治療抵抗性の AML 患者を対象に，非盲検，用量漸増試験として実施した。本試験は，単回投与期（Cycle 0，2 日間）及び反復投与期（Cycle 1 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，Cycle 0（Day -2）にギルテリチニブを単回投与し，投与日を含む 2 日間の観察を行った。Cycle 1 以降は，ギルテリチニブを 1 日 1 回 28 日サイクルで，中止基準のいずれかに該当するまで反復投与した。

DLT 評価期間は，Cycle 0（単回投与期の 2 日間）及び Cycle 1（反復投与期の最初の 28 日間）の 30 日間とした。開始用量は 20 mg/日とし，20 mg には少なくとも 1 例，以降の各用量（40，80，120，200 及び 300 mg）には少なくとも 3 例の被験者を組み入れることとした。

本試験では，Bayesian-Continual Reassessment Method（Bayesian-CRM）を用いて，DLT の発現状況を基に次のコホートの推奨用量を算出した。次用量への移行は，Bayesian-CRM によって算出された推奨用量及び安全性データ等に基づき，治験依頼者，治験責任医師及び医学専門家等による

協議で決定された。なお，Bayesian-CRM によって算出された次の推奨用量において，既に 6 例の DLT 評価が行われていた場合は，組み入れ及び DLT 評価を終了できることとした。

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。治験依頼者は, ギルテリチニブの MTD, 安全性, 薬物動態及び有効性等のデータを総合的に評価し, 医学専門家, 治験責任医師及び医学統計アドバイザー等による協議結果も踏まえて，RD を決定した。

被験者数（計画時，登録時及び解析時）

計画時：最大 36 例（DLT 発現状況及びコホート数により変動）
解析時：安全性解析対象集団（SAF）24 例，Full Analysis Set（FAS）19 例,
薬物動態解析対象集団（PKAS）24 例

被験者数設定の根拠

再発又は治療抵抗性の AML 患者を対象とし，ギルテリチニブを単回及び 1 日 1 回反復経口投与したときの安全性，忍容性，薬物動態，薬力学及び有効性を評価するため，DLT 評価可能例として，1 用量につき最大で 6 例，6 用量（20，40，80，120，200 及び 300 mg）の実施を仮定し，被験者数を計 36 例と設定した。

対象被験者・選択基準・除外基準

World Health Organization（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を本試験の対象とした。

文書による同意が得られ, 全ての選択基準を満たし除外基準のいずれにも該当しない 18 歳以上の男女を組み入れた。Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）のスコアが 2 以下，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こと，他の治験薬及び造血幹細胞移植（HSCT）後の免疫抑制療法に使用する薬剤の最終投与から当該薬剤の半減期の 5 倍以上の期間が経過していること，並びにギルテリチニブの経口摂取が可能なこと等を組み入れ基準として設定した。

治験薬

- ASP2215 錠 10 mg
- ASP2215 錠 100 mg

治験薬の用法・用量

ギルテリチニブを指定された用量で 1 日 1 回朝，空腹時（投与前 2 時間及び投与後 1 時間以内は絶食とした）に，水とともに経口投与した。可能な限り，同じ時刻に服用することとした。

ギルテリチニブを単回投与後，Cycle 1 以降は 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。Cycle 1 以降の各サイクル終了時に規定の増量基準を全て満たし，

治験担当医師が臨床的に有用と判断した場合に限り，MTD（又は RD）を超えない範囲で，1 段階ずつの増量を可能とした。また，被験者に治験薬との関連性が否定できない有害事象が発現した場合，ギルテリチニブを休薬，中止又は減量することとした。減量は 1 段階ずつ行うものとし，DLT 評価期間（Cycle 1）の減量は，臨床的有用性が認められ，かつ治験依頼者が承認した場合を除いて行わないこととした。

試験期間

スクリーニング期間：12 日
治験薬投与期間：単回投与後，28 日間を 1 サイクルとし，中止基準に該当するまで継続
後観察期間：28 日

評価項目

1. 有効性

- 抗腫瘍効果：完全寛解（CR），血小板未回復の完全寛解（CRp），好中球未回復の完全寛解（CRi）又は部分寛解（PR）
- 寛解期間

2. 薬物動態

- ギルテリチニブの血漿中薬物動態パラメータ
  - 単回投与期：AUC_{inf}，AUC_{last}，AUC_{24}，AUC_{48}，C_{max}，C_{24}，CL/F，Lambda z，t_{max}，$t_{1/2}$，V_Z/F
  - 反復投与期：AUC_{tau}，C_{max}，C_{trough}，C_{24}，CL/F，t_{max}，PTR，R_{ac} (AUC)，R_{ac} (Cmax)，R_{ac} derived $t_{1/2}$
- ギルテリチニブの尿中薬物濃度パラメータ
  - 単回投与期：Ae_{24}，Ae_{48}，Ae_{24}%，Ae_{48}%，CL_R
  - 反復投与期：Ae_{tau}，Ae_{tau}%，CL_R

3. 薬力学

- FMS 様チロシンキナーゼ 3（FLT3）リン酸化阻害
- AXL リン酸化阻害

4. 安全性

(1) 全般

- 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

(2) DLT の定義

DLT は，Cycle 0 及び Cycle 1 の期間中（30 日間）に発現した Grade 3 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。ただし，以下に該当する有害事象は除外した。なお，活動性の白血病に由来しない骨髄抑制（絶対好中球数が 500/mm^3 未満）が治験薬投与終了後 21 日以上持続する場合は，DLT として取り扱うこととした。

- 食欲不振又は疲労。
- 経管栄養法又は完全非経口的栄養法を要しない Grade 3 の悪心又は嘔吐，若しくは入院期間の延長を伴わない Grade 3 の下痢。ただし，添付文書用量で使用した標準的な制吐剤又は止瀉薬にて発現から 7 日以内に Grade 2 以下に管理可能な事象とした。
- 好中球減少を伴う Grade 3 の発熱（感染の有無は問わない）。
- Grade 3 の感染。

(3) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Event（NCI-CTCAE）ガイドライン version 4.0 を用いて判定した。ガイドラインに規定がない場合は，以下の基準に従って評価した。

Grade 1（軽度）	軽度；治療を要さない；症状がない画像所見異常／検査値異常。
Grade 2（中等度）	最低限の治療／局所的治療／非侵襲的治療を要する。
Grade 3（重度）	入院や侵襲的治療／血管内治療（IVR）／輸血／治療的内視鏡／手術等を要する顕著 な症状を有する。
Grade 4（生命を脅かす，又は活動不能／動作不能となる）	急性で生命を脅かす代謝性／心血管系の合併症等。集中治療や緊急処置（緊急 IVR／治療的内視鏡／手術等）を要する。
Grade 5（死亡）	有害事象による死亡。

(4) 治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，以下の基準に従い，治験担当医師が判定した。治験薬と「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用と定義した。

否定できる （Not Related）	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない （Possible）	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合： ・事象発現の要因が合併症・基礎疾患や他の薬剤でも説明できる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり （Probable）	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合： ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- FAS：治験薬を投与され，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。
- PKAS：治験薬を投与され，薬物濃度測定用の試料が治験薬投与後に 1 時点以上で採取され，測定結果の得られた患者を対象とした。
- SAF：治験薬を 1 回以上投与された患者を対象とした。
- 用量決定解析対象集団（DDAS）：SAF のうち，次の基準のいずれにも抵触しない患者を対象とした。
    - DLT による投与中止又は休薬が理由の場合を除き，Cycle 1 のギルテリチニブの投与回数が 80%未満の患者
    - 安全性に関する評価不備等により，Cycle 0 及び Cycle 1 の安全性評価が適切に行えない患者

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びベースライン値について，要約統計量を算出又は度数集計を行った。

年齢，体重，体格指数（BMI）及び身長の要約統計量を算出した。性別，人種，年齢層及び ECOG PS スコアの度数集計を行った。また，施設測定及び中央測定による FLT3 遺伝子変異の有無別に被験者背景を解析した。

AML の疾患特性として，用量群別に，AML のサブタイプ分類（WHO 分類及び FAB 分類），予後リスク分類，血液学的疾患の有無，中枢性神経系白血病の有無，及び FLT3 遺伝子変異（遺伝子内縦列重複［ITD］変異又はチロシンキナーゼドメイン［TKD］点変異）の有無を集計した。移植経験及び移植の状況についても，同様に集計した。

3. 有効性

FAS を用いて，用量別に有効性の解析を行った。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，評価期間ごとに度数集計した。複合完全寛解（CRc）割合（CR，CRp 又は CRi を達成した患者の割合），奏効割合（CRc 又は PR を達成した患者の割合）及び寛解期間を算出した。

4. 薬物動態

PKAS を用いて，ギルテリチニブの血漿中又は尿中薬物濃度及び薬物動態パラメータの要約統計量を用量別に算出した。

AUC_{last}，AUC_{tau} 及び C_{max} を評価変数として，パワーモデルを用いて，ギルテリチニブの用量比例性を検討した。回帰直線の傾きと 95%信頼区間（CI）を推定し，95% CI が 1 を含まない場合に用量比例性がみられないと判定することとした。平均トラフ濃度のプロットを用いて，定常状態を評価した。

5. 薬力学

評価可能なデータが十分に得られなかったため，FLT3 及び AXL のリン酸化に関する統計解析（要約統計量の算出等）は実施しなかった。

6. 安全性

DDAS を用いて，Bayesian-CRM による DLT 発現率の事後平均を推定した。SAF を用いて，安全性及び忍容性に関する解析を行った。

治験薬の初回投与後から最終観察時までに新たに発現した又は悪化した好ましくない事象を有害事象として集計した。有害事象は，MedDRA version 16.1 を用いて，器官別大分類及び基本語別に集計した。

臨床検査値及びバイタルサインは，用量別に，評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。事前に規定した基準を逸脱した異常値（臨床的に重要と考えられる値）が認められた例数及び割合を用量別に集計した。また，各評価時点の臨床検査値を NCI-CTCAE Grade 別に分類し，シフトテーブルを作成した。12 誘導心電図については，用量別に，心電図パラメータの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。QTc 間隔は Fridericia 法［$QTcF = QT/(RR)^{0.33}$］の補正式を用いて評価し，評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量に対して要約統計量の算出及び度数集計を行った。眼科検査及び ECOG PS については，用量別に測定結果を集計した。

2.7.6.8.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

文書同意を取得した患者 27 例のうち，24 例が治験薬を投与された。治験薬を投与された 24 例は治験薬の投与を中止し，中止理由の内訳は，その他（病勢進行を含む）15 例，有害事象 6 例，同意撤回 2 例及び効果不十分 1 例であった（表 2.7.6.8- 1）。

治験薬を投与された 24 例全例が SAF 及び PKAS に含まれた。FAS の対象となった患者は 19 例，DDAS の対象となった患者は 18 例であった（表 2.7.6.8- 2）。

表 2.7.6.8- 1　　患者の内訳

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

CR: complete remission; CRi: complete remission with incomplete hematological recovery; CRp: complete remission with incomplete platelet recovery; PR: partial remission.

† Only the primary reason for discontinuation was collected.

‡ Other included progressive disease.

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

表 2.7.6.8- 2　　解析対象集団

n (%)	20 mg n = 1	40 mg n = 4	80 mg n = 4	120 mg n = 4	200 mg n = 9	300 mg n = 2	Total n = 24
Safety Analysis Set †	1 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)	2 (100.0)	24 (100.0)
Full Analysis Set ‡	1 (100.0)	3 (75.0)	4 (100.0)	2 (50.0)	7 (77.8)	2 (100.0)	19 (79.2)
Dose-determine Analysis Set §	1 (100.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	6 (66.7)	2 (100.0)	18 (75.0)
Pharmacokinetic Analysis Set ¶	1 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)	2 (100.0)	24 (100.0)

† All patients who received at least 1 dose of study drug.

‡ All patients who received at least 1 dose of study drug and assessed at least 1 efficacy variable after study drug administration.

§ All patients who do not meet any of the following criteria:
- Received less than 80% of the intended dose during cycle 1 for other reasons than interruption or discontinuation of the study treatment due to DLTs.
- Unable to assess safety adequately in cycle 0 and cycle 1 such as due to a lack of the required safety assessment(s).

¶ All patients who received the study drug, from whom samples for drug concentration measurement have been collected for at least 1 time point after the study drug administration and from whom drug concentration measurement has been obtained.

Source: CL-0102 (5.3.5.2-2) Table 12.1.1.2

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

患者背景

治験薬を投与された 24 例の多くは，男性（62.5%，15/24 例）で，65 歳以上（83.3%，20/24 例）であった。平均年齢は 70.7 歳で, 平均体重は 53.65 kg, 平均身長は 160.53 cm, 平均 BMI は 20.87 kg/m^2 であった。FLT3 遺伝子変異陽性患者（5 例）と FLT3 遺伝子変異陰性患者（16 例）の患者背景はおおむね類似していた（表 2.7.6.8- 3）。

表 2.7.6.8- 3　　FLT3 遺伝子変異の有無（中央判定）別の患者背景（SAF）

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

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

† Three patients who were categorized as “missing” or “invalid” were included in the total.

Source: CL-0102 (5.3.5.2-2) Table 12.1.2.1.1b

AML 疾患特性

AML の罹病期間は 1 カ月未満から 260 カ月であり，中央値は 11.77 カ月であった。反復性遺伝子異常による AML 分類（WHO 分類）では骨髄異形成関連変化を伴う AML（AML with myelodysplasia-related changes）（55.6%，5/24 例）が最も多く，FAB 分類では M2（34.8%，8/24 例）及び M4（34.8%，8/24 例）が多くみられた。患者の多くは細胞遺伝学的所見によるリスク分類の中間リスク群に属し，正常核型（normal）に分類された患者が最も多かった（43.5%，10/24 例）（表 2.7.6.8- 4）。

表 2.7.6.8- 4　　AML の疾患特性（SAF）

Parameter Category/statistics	20 mg n = 1	40 mg n = 4	80 mg n = 4	120 mg n = 4	200 mg n = 9	300 mg n = 2	Total n = 24
Duration of Disease (months)							
n	1	4	4	4	8	2	23
Mean	4.93	78.36	15.42	6.50	24.13	46.23	30.07
(SD)	(–)	(121.65)	(8.53)	(3.84)	(26.97)	(19.75)	(53.93)
Median	4.93	23.90	11.33	6.90	19.38	46.23	11.77
Min,	4.9,	5.5,	10.8,	2.3,	0.8,	32.3,	0.8,
Max	4.9	260.1	28.2	9.9	83.6	60.2	260.1
Duration from diagnosis to recurrence (months)							
n	0	4	2	2	5	2	15
Mean	–	76.80	19.47	8.72	35.07	45.70	42.02
(SD)	(–)	(121.78)	(11.83)	(0.73)	(32.47)	(19.99)	(64.14)
Median	–	21.67	19.47	8.72	21.80	45.70	21.80
Min, Max	–	5.1, 258.8	11.1, 27.8	8.2, 9.2	10.1, 90.3	31.6, 59.8	5.1, 258.8
Antecedent Hematological Disorder, n (%)							
Yes	0	3 (75.0)	1 (25.0)	0	4 (44.4)	0	8 (33.3)
No	1 (100.0)	1 (25.0)	3 (75.0)	4 (100.0)	5 (55.6)	2 (100.0)	16 (66.7)
Type of Hematological Disorder, n (%)							
MDS	0	2 (66.7)	1 (100.0)	0	2 (50.0)	0	5 (62.5)
Other	0	1 (33.3)	0	0	2 (50.0)	0	3 (37.5)
Missing	1	1	3	4	5	2	16
Central Nervous System Leukemia, n (%)							
Yes	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
No	1 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (88.9)	2 (100.0)	23 (95.8)
AML With Recurrent Genetic Abnormalities (WHO Classification), n (%)							
AML With t(8;21)(q22;q22), RUNX1-RUNX1T1	0	0	1 (50.0)	0	0	1 (100.0)	2 (22.2)
AML With inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(q13.1;q22), CBFB-MHY11	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (11.1)
APL With t(15;17)(q22;q12); PML-RARA	0	0	0	0	0	0	0
AML With t(9;11)(q22;q23); MLLT3-MLL	0	0	0	0	0	0	0
AML With t(6;9)(q23;q34); DEK-NUP214	0	0	0	0	0	0	0
AML With inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)q(21;q26.2); RPN1-EVI1	0	0	0	0	0	0	0
AML (megakaryoblastic) With t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1	0	0	0	0	0	0	0
AML With Mutated NPM1	0	0	0	0	0	0	0
AML With Mutated CEBPA	0	0	0	0	0	0	0
AML With Myelodysplasia-related Changes	0	1 (100.0)	1 (50.0)	0	3 (75.0)	0	5 (55.6)
Therapy-related Myeloid Neoplasms	0	0	0	1 (100.0)	0	0	1 (11.1)
Missing	1	3	2	3	5	1	15
AML Not Otherwise Categorized, n (%)							
AML Minimally Differentiated	0	0	0	0	0	0	0
AML Without Maturation	0	0	1 (50.0)	0	2 (40.0)	0	3 (21.4)
AML With Maturation	0	1 (50.0)	0	0	1 (20.0)	1 (100.0)	3 (21.4)

Parameter Category/statistics	20 mg n = 1	40 mg n = 4	80 mg n = 4	120 mg n = 4	200 mg n = 9	300 mg n = 2	Total n = 24
Acute Myelomonocytic Leukemia	1 (100.0)	1 (50.0)	0	2 (66.7)	2 (40.0)	0	6 (42.9)
Acute Monoblastic/Monocytic Leukemia	0	0	1 (50.0)	1 (33.3)	0	0	2 (14.3)
Missing	0	2	2	1	4	1	10
Acute Erythroid Leukemia, n (%)							
Pure Erythroid Leukemia	0	0	0	0	0	0	0
Erythroleukemia, Erythroid/Myeloid	0	1 (100.0)	0	0	0	0	1 (100.0)
Acute Megakaryoblastic Leukemia	0	0	0	0	0	0	0
Acute Basophilic Leukemia	0	0	0	0	0	0	0
Acute Panmyelosis With Myelofibrosis	0	0	0	0	0	0	0
Myeloid Sarcoma	0	0	0	0	0	0	0
Missing	1	3	4	4	9	2	23
Myeloid Proliferations Related to Down Syndrome, n (%)							
Transient Abnormal Myelopoiesis	0	0	0	0	0	0	0
Myeloid Leukemia Associated With Down Syndrome	0	0	0	0	0	0	0
Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm	0	0	0	0	0	0	0
Missing	1	4	4	4	9	2	24
FAB Classification Subtype, n (%)							
M0: Minimally Differentiated Acute Myeloblastic Leukemia	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (4.3)
M1: Acute Myeloblastic Leukemia, Without Maturation	0	0	1 (25.0)	0	2 (22.2)	0	3 (13.0)
M2: AML With Differentiation	0	2 (50.0)	2 (50.0)	0	2 (22.2)	2 (100.0)	8 (34.8)
M3: Acute Promyelocytic Leukemia	0	0	0	0	0	0	0
M4: Acute Myelomonocytic Leukemia	1 (100.0)	1 (25.0)	0	1 (33.3)	5 (55.6)	0	8 (34.8)
M5: Acute Monoblastic Leukemia	0	0	1 (25.0)	1 (33.3)	0	0	2 (8.7)
M6: Acute Erythroid Leukemia	0	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (4.3)
M7: Acute Megakaryocytic Leukemia	0	0	0	0	0	0	0
Missing	0	0	0	1	0	0	1
Risk Status With Specific Cytogenetic Patterns, n (%)							
Favorable: inv(16)	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.3)
Favorable: t(16;16)	0	0	0	0	0	0	0
Favorable: t(8;21)	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (50.0)	2 (8.7)
Favorable: t(15;17)	0	0	0	0	0	0	0
Intermediate: normal	0	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (66.7)	3 (33.3)	1 (50.0)	10 (43.5)
Intermediate: +8	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.3)
Intermediate: +6	0	0	0	0	0	0	0
Intermediate: -y	0	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (4.3)
Unfavorable: del5q	0	0	0	0	0	0	0
Unfavorable: -5	0	0	0	0	0	0	0
Unfavorable: del7q	0	0	0	0	0	0	0
Unfavorable: -7	0	0	0	0	0	0	0
Unfavorable: complex	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (33.3)	0	0	3 (13.0)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0

Parameter Category/statistics	20 mg n = 1	40 mg n = 4	80 mg n = 4	120 mg n = 4	200 mg n = 9	300 mg n = 2	Total n = 24
Other	1 (100.0)	0	0	0	4 (44.4)	0	5 (21.7)
Missing	0	0	0	1	0	0	1

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

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

FLT3 遺伝子変異状況

中央測定による判定では，FLT3 遺伝子変異陰性の患者は 72.7%（16/24 例），FLT3-ITD 変異陽性の患者は 13.6%（3/24 例），FLT3-TKD 変異陽性の患者は 9.1%（2/24 例）であった。

2.7.6.8.3 治験薬の曝露

治験薬の平均 1 日投与量は 141.19 mg で，曝露期間の中央値は 33 日であった。200 mg までの用量群では，患者の多くはギルテリチニブを 28 日間以上投与された。最大完了サイクル数は，80 mg 群の患者の 17 サイクルであった（Cycle 1 以降は 28 日サイクルで継続投与）。投与量を増量又は減量した患者は少なく，増量は 80 mg 群の 1 例，減量は 40 mg 及び 200 mg で 1 例ずつであった。29.2%（7/24 例）の患者が休薬を必要とした。

2.7.6.8.4 有効性

効果判定

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 割合は 36.8%（95% CI：16.3%，61.6%），奏効割合は 47.4%（95% CI：24.4%，71.1%）であった。80 mg 以上の用量群では，CRc 割合及び奏効割合が 200 mg 群で最も高く，投与終了時の CRc 割合及び奏効割合はともに 57.1%（95%CI：18.4%，90.1%）であった（表 2.7.6.8- 5）。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 割合は 60.0%（95% CI : 14.7%，94.7%），奏効割合は 80.0%（95% CI：28.4%，99.5%）であった。

表 2.7.6.8- 5　　効果判定（FAS）

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

CR: complete remission; CRc: composite complete remission (CR + CRp + CRi); CRi: complete remission with incomplete hematological recovery; CRp: complete remission with incomplete platelet recovery; NE: not evaluable; NR: no response; PR: partial remission; response: CRc + PR.

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

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

寛解期間

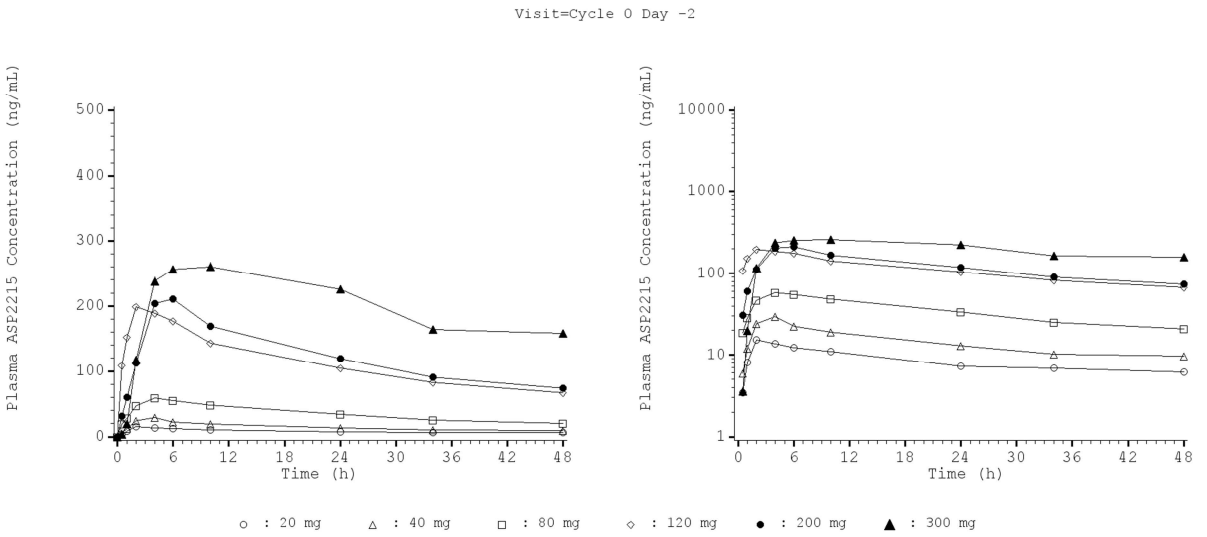
全用量群での CRc 期間は 28 日から 116 日であり，中央値は 86.5 日（95% CI : 28.0 日，116.0 日）であった。PR を加えた奏効期間は 28 日から 139 日であり，中央値は 113.5 日（95% CI : 28.0 日，139.0 日）であった。200 mg 群では，CRc 期間及び奏効期間の中央値はともに，63.0 日（95% CI : 28.0 日，116.0 日）であった。

2.7.6.8.5 薬物動態

20 mg/日から 300 mg/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（図 2.7.6.8- 1 及び図 2.7.6.8- 2）。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。消失半減期は 84～126 時間と推定され，蓄積率（反復投与時と単回投与時の AUC_{24} の比）は約 8 倍であった（表 2.7.6.8- 6 及び表 2.7.6.8- 7）。ギルテリチニブの薬物濃度は，反復投与 15 日目に定常状態に達した。

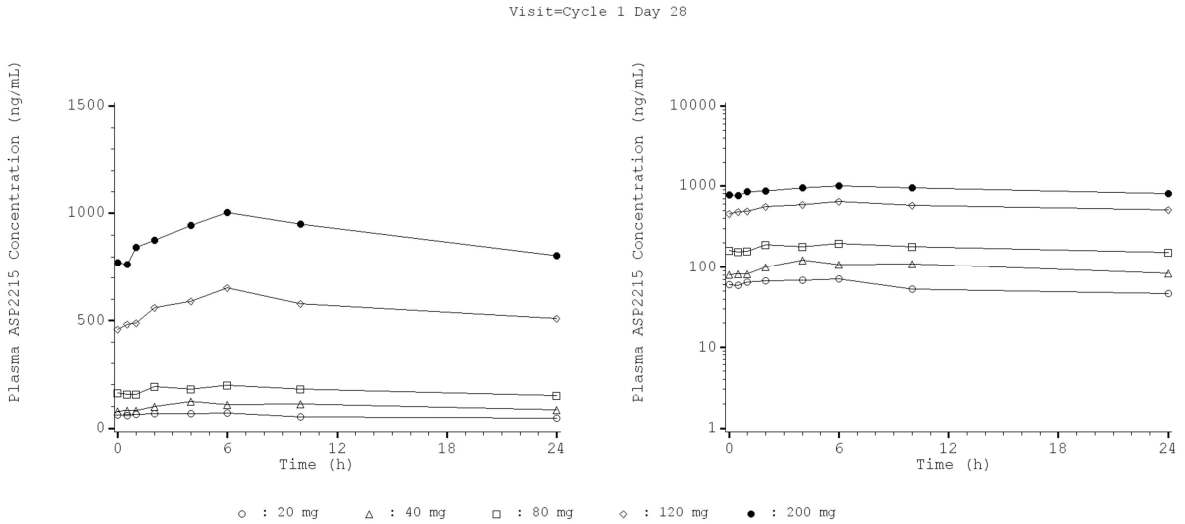
C_{max} 及び AUC を評価変数として，単回投与（Day -2）及び反復投与後（Cycle 1 の Day 28）の用量比例性をパワーモデルを用いて検討した。反復投与後の AUC_{tau} の傾きの 95% CI 下限は僅かに 1 を上回ったものの，その他の変数では傾きの 95% CI が 1 を含んでいた。したがって，ギルテリチニブの曝露量はおおむね用量比例的に増加することが示された（表 2.7.6.8- 8）。

図 2.7.6.8- 1　単回投与時（Day -2）のギルテリチニブの平均血漿中薬物濃度（線形及び片対数プロット）（PKAS）



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

図 2.7.6.8- 2　反復投与後（Cycle 1 の Day 28）のギルテリチニブの平均血漿中薬物濃度（線形及び片対数プロット）（PKAS）



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

表 2.7.6.8- 6　単回投与時（Day -2）のギルテリチニブの血漿中薬物動態パラメータ（PKAS）

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

NA: not applicable.

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

表 2.7.6.8- 7　　反復投与後（Cycle 1 の Day 28）のギルテリチニブの血漿中薬物動態パラメータ（PKAS）

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

NA: not applicable.

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

表 2.7.6.8- 8　　ギルテリチニブの用量比例性の検討（PKAS）

Dose Range	Parameter	Slope Estimate	95% CI of Slope
Cycle 0 Day -2			
20 mg to 300 mg	AUC_{last} (ng·h/mL)	1.28	(0.978, 1.57)
	C_{max} (ng/mL)	1.19	(0.881, 1.49)
20 mg to 200 mg	AUC_{last} (ng·h/mL)	1.30	(0.974, 1.63)
	C_{max} (ng/mL)	1.24	(0.900, 1.57)
Cycle 1 Day 28			
20 mg to 200 mg	AUC_{tau} (ng·h/mL)	1.35	(1.04, 1.66)
	C_{max} (ng/mL)	1.31	(0.983, 1.65)

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

2.7.6.8.6　安全性

1. 有害事象の概要

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，80 mg 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，200 mg 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，200 mg 群及び 300 mg 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 Grade 3 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 Grade 3 以上の有害事象は 9 例(37.5%)の患者にみられた（表 2.7.6.8- 9）。

表 2.7.6.8- 9　　有害事象の概要（SAF）

n (%)	20 mg n = 1	40 mg n = 4	80 mg n = 4	120 mg n = 4	200 mg n = 9	300 mg n = 2	Total n = 24
AEs	1 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)	2 (100.0)	24 (100.0)
Drug-related † AEs	1 (100.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	4 (100.0)	9 (100.0)	2 (100.0)	22 (91.7)
Death	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.2)
Serious AEs	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	5 (55.6)	0	7 (29.2)
Drug-related † Serious AEs	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	2 (22.2)	0	4 (16.7)
AEs Leading to Permanent Discontinuation of Study Drug	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	2 (22.2)	2 (100.0)	6 (25.0)
Drug-related † AEs Leading to Permanent Discontinuation of Study Drug	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	1 (11.1)	2 (100.0)	5 (20.8)
Grade 3 or Higher AEs	1 (100.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	7 (77.8)	2 (100.0)	16 (66.7)
Drug-Related † Grade 3 or Higher AEs	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	4 (44.4)	2 (100.0)	9 (37.5)

AE: adverse event.

† Possible or probable, as assessed by the investigator or records where relationship is missing.

Source: CL-0102 (5.3.5.2-2) Table 12.6.1.2

2. 有害事象及び副作用

DLT 評価期間に 3 例で DLT がみられ，120 mg 群で 1 例（25.0%），300 mg 群で 2 例（100.0%）に発現した（表 2.7.6.8- 10）。Bayesian-CRM を用いて算出した DLT 発現率の事後平均は 120 mg 群 13%，200 mg 群 26%及び 300 mg 群 49%であり，200 mg 群の DLT 発現率の事後平均が 33%に最も近いと推定された。

表 2.7.6.8- 10　　DLT の一覧

Dose Level (mg)	DLT MedDRA/J V16.1 Preferred Term/ Reported Term	Onset/End Day †	Last Dose Day †	Serious/ NCI-CTCAE Grade	Relationship to Study Drug
120	腫瘍崩壊症候群/ Tumor lysis syndrome	15/22	17	No/Grade 3	Possible
300	血中乳酸脱水素酵素増加/ LDH increased	16/22	16	No/Grade 3	Probable
	血中乳酸脱水素酵素増加/ /LDH increased	22/37	16	No/Grade 2	Probable

Dose Level (mg)	DLT MedDRA/J V16.1 Preferred Term/ Reported Term	Onset/End Day †	Last Dose Day †	Serious/ NCI-CTCAE Grade	Relationship to Study Drug
	失神/ Syncope	17/22	16	No/Grade 3	Possible
300	アミラーゼ増加/ AMY increased	7/14	17	No/Grade 3	Possible
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加/ CK increased	12/27	17	No/Grade 3	Possible

DLT: dose-limiting toxicity; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.
† Day 1 was defined in the table as the first dose of ASP2215 on cycle 0 day -2.
Source: CL-0102 (5.3.5.2-2) Appendix 13.2.7.1

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（表 2.7.6.8- 11）。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（表 2.7.6.8- 12）。

全患者の 66.7%（16/24 例）で Grade 3 以上の有害事象がみられた。10%以上の患者に発現した Grade 3 以上の有害事象は血小板数減少（16.7%，4/24 例），播種性血管内凝固（12.5%，3/24 例），発熱性好中球減少症（12.5%，3/24 例），肺炎（12.5%，3/24 例）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（12.5%，3/24 例）であった（表 2.7.6.8- 13）。

表 2.7.6.8- 11　2 例以上の患者で発現した有害事象の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA/J V16.1 器官別大分類 基本語，n (%)	**20 mg n = 1**	**40 mg n = 4**	**80 mg n = 4**	**120 mg n = 4**	**200 mg n = 9**	**300 mg n = 2**	**Total n = 24**
全ての事象	1 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)	2 (100.0)	24 (100.0)
血液およびリンパ系障害	0	1 (25.0)	0	3 (75.0)	3 (33.3)	2 (100.0)	9 (37.5)
発熱性好中球減少症	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	2 (22.2)	1 (50.0)	5 (20.8)
播種性血管内凝固	0	1 (25.0)	0	3 (75.0)	0	0	4 (16.7)
貧血	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (50.0)	2 (8.3)
眼障害	0	1 (25.0)	2 (50.0)	0	4 (44.4)	0	7 (29.2)
角膜びらん	0	1 (25.0)	2 (50.0)	0	1 (11.1)	0	4 (16.7)
胃腸障害	0	1 (25.0)	4 (100.0)	1 (25.0)	7 (77.8)	2 (100.0)	15 (62.5)
下痢	0	1 (25.0)	0	0	4 (44.4)	2 (100.0)	7 (29.2)
口内炎	0	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	0	1 (50.0)	5 (20.8)
便秘	0	0	2 (50.0)	0	2 (22.2)	0	4 (16.7)
悪心	0	1 (25.0)	0	0	3 (33.3)	0	4 (16.7)
嘔吐	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (50.0)	2 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (50.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	4 (44.4)	0	9 (37.5)
発熱	0	0	1 (25.0)	2 (50.0)	4 (44.4)	0	7 (29.2)
肝胆道系障害	0	0	3 (75.0)	1 (25.0)	4 (44.4)	2 (100.0)	10 (41.7)
肝機能異常	0	0	2 (50.0)	1 (25.0)	4 (44.4)	2 (100.0)	9 (37.5)
感染症および寄生虫症	0	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	4 (44.4)	2 (100.0)	10 (41.7)
肺炎	0	2 (50.0)	0	0	1 (11.1)	1 (50.0)	4 (16.7)
敗血症	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (50.0)	2 (8.3)
肺感染	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)	2 (8.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (11.1)	0	5 (20.8)
硬膜下血腫	0	0	1 (25.0)	0	1 (11.1)	0	2 (8.3)
臨床検査	1 (100.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	4 (100.0)	7 (77.8)	2 (100.0)	16 (66.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	7 (77.8)	2 (100.0)	9 (37.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (25.0)	3 (75.0)	3 (33.3)	1 (50.0)	8 (33.3)
血小板数減少	0	0	0	0	3 (33.3)	1 (50.0)	4 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (25.0)	1 (11.1)	0	2 (8.3)
アミラーゼ増加	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	2 (8.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (25.0)	1 (11.1)	0	2 (8.3)
心電図 QT 延長	1 (100.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	2 (8.3)
代謝および栄養障害	0	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	3 (33.3)	1 (50.0)	9 (37.5)
低カリウム血症	0	0	0	1 (25.0)	2 (22.2)	0	3 (12.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (25.0)	0	4 (44.4)	0	5 (20.8)
骨痛	0	0	0	0	2 (22.2)	0	2 (8.3)
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）	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (11.1)	0	4 (16.7)
腫瘍熱	0	1 (25.0)	0	0	1 (11.1)	0	2 (8.3)
神経系障害	0	0	2 (50.0)	2 (50.0)	3 (33.3)	2 (100.0)	9 (37.5)
頭痛	0	0	1 (25.0)	0	1 (11.1)	2 (100.0)	4 (16.7)

MedDRA/J V16.1 器官別大分類 基本語，n (%)	**20 mg n = 1**	**40 mg n = 4**	**80 mg n = 4**	**120 mg n = 4**	**200 mg n = 9**	**300 mg n = 2**	**Total n = 24**
傾眠	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (11.1)	0	3 (12.5)
異常感覚	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (50.0)	2 (8.3)
味覚異常	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	2 (8.3)
失神	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	2 (8.3)
精神障害	0	0	1 (25.0)	0	2 (22.2)	0	3 (12.5)
不眠症	0	0	1 (25.0)	0	1 (11.1)	0	2 (8.3)
腎および尿路障害	0	1 (25.0)	0	0	4 (44.4)	2 (100.0)	7 (29.2)
腎機能障害	0	1 (25.0)	0	0	2 (22.2)	2 (100.0)	5 (20.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (100.0)	1 (25.0)	3 (75.0)	1 (25.0)	3 (33.3)	1 (50.0)	10 (41.7)
咳嗽	0	0	1 (25.0)	0	2 (22.2)	0	3 (12.5)
胸水	0	0	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0	3 (12.5)
鼻出血	0	0	2 (50.0)	0	0	0	2 (8.3)
低酸素症	0	0	0	0	2 (22.2)	0	2 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (100.0)	0	2 (50.0)	1 (25.0)	4 (44.4)	0	8 (33.3)
発疹	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (11.1)	0	3 (12.5)
血管障害	1 (100.0)	0	0	1 (25.0)	4 (44.4)	2 (100.0)	8 (33.3)
高血圧	1 (100.0)	0	0	0	2 (22.2)	2 (100.0)	5 (20.8)
血腫	0	0	0	1 (25.0)	1 (11.1)	0	2 (8.3)
低血圧	0	0	0	0	2 (22.2)	0	2 (8.3)

Source: CL-0102 (5.3.5.2-2) Table 12.6.1.3

表 2.7.6.8- 12　副作用の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA/J V16.1 器官別大分類 基本語，n (%)	**20 mg n = 1**	**40 mg n = 4**	**80 mg n = 4**	**120 mg n = 4**	**200 mg n = 9**	**300 mg n = 2**	**Total n = 24**
全ての事象	1 (100.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	4 (100.0)	9 (100.0)	2 (100.0)	22 (91.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (25.0)	2 (22.2)	2 (100.0)	5 (20.8)
貧血	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (50.0)	2 (8.3)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (50.0)	2 (8.3)
播種性血管内凝固	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.2)
眼障害	0	1 (25.0)	0	0	2 (22.2)	0	3 (12.5)
白内障	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
羞明	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
網膜障害	0	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (4.2)
胃腸障害	0	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	3 (33.3)	2 (100.0)	9 (37.5)
下痢	0	0	0	0	2 (22.2)	2 (100.0)	4 (16.7)
口内炎	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	1 (50.0)	4 (16.7)
悪心	0	1 (25.0)	0	0	1 (11.1)	0	2 (8.3)
便秘	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.2)
嘔吐	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (4.2)
下部消化管出血	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (11.1)	0	4 (16.7)
発熱	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (11.1)	0	3 (12.5)
浮腫	0	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (4.2)
末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
肝胆道系障害	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	4 (44.4)	2 (100.0)	8 (33.3)
肝機能異常	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	4 (44.4)	2 (100.0)	8 (33.3)
感染症および寄生虫症	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	2 (100.0)	4 (16.7)
肺炎	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)	2 (8.3)
肺感染	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)	2 (8.3)
口腔カンジダ症	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.2)
敗血症	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (4.2)
医療機器関連感染	0	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (4.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (25.0)	0	1 (11.1)	0	2 (8.3)
硬膜下血腫	0	0	1 (25.0)	0	1 (11.1)	0	2 (8.3)
臨床検査	0	1 (25.0)	1 (25.0)	3 (75.0)	5 (55.6)	2 (100.0)	12 (50.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	5 (55.6)	2 (100.0)	7 (29.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (22.2)	1 (50.0)	6 (25.0)
血小板数減少	0	0	0	0	3 (33.3)	1 (50.0)	4 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (25.0)	1 (11.1)	0	2 (8.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (25.0)	1 (11.1)	0	2 (8.3)
アンモニア増加	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.2)
アミラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (4.2)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.2)
血中クレアチニン増加	0	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (4.2)
心電図 QT 延長	0	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (4.2)
リパーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (4.2)

MedDRA/J V16.1 器官別大分類 基本語，n (%)	**20 mg n = 1**	**40 mg n = 4**	**80 mg n = 4**	**120 mg n = 4**	**200 mg n = 9**	**300 mg n = 2**	**Total n = 24**
肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
代謝および栄養障害	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (22.2)	1 (50.0)	6 (25.0)
低カリウム血症	0	0	0	0	2 (22.2)	0	2 (8.3)
高カリウム血症	0	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (4.2)
高尿酸血症	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (4.2)
低カルシウム血症	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.2)
低マグネシウム血症	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.2)
食欲減退	0	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (4.2)
神経系障害	0	0	0	2 (50.0)	1 (11.1)	2 (100.0)	5 (20.8)
異常感覚	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (50.0)	2 (8.3)
味覚異常	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	2 (8.3)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (4.2)
傾眠	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.2)
失神	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (4.2)
腎および尿路障害	0	1 (25.0)	0	0	3 (33.3)	2 (100.0)	6 (25.0)
腎機能障害	0	1 (25.0)	0	0	2 (22.2)	2 (100.0)	5 (20.8)
尿路障害	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (100.0)	0	0	0	0	1 (50.0)	2 (8.3)
発声障害	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (4.2)
口腔咽頭痛	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	3 (33.3)	0	3 (12.5)
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
多形紅斑	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
発疹	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
血管障害	1 (100.0)	0	0	0	3 (33.3)	2 (100.0)	6 (25.0)
高血圧	1 (100.0)	0	0	0	1 (11.1)	2 (100.0)	4 (16.7)
低血圧	0	0	0	0	2 (22.2)	0	2 (8.3)

Source: CL-0102 (5.3.5.2-2) Table 12.6.1.4

表 2.7.6.8- 13　NCI-CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA/J V16.1 器官別大分類 基本語，n (%)	**20 mg n = 1**	**40 mg n = 4**	**80 mg n = 4**	**120 mg n = 4**	**200 mg n = 9**	**300 mg n = 2**	**Total n = 24**
全ての事象	1 (100.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	7 (77.8)	2 (100.0)	16 (66.7)
血液およびリンパ系障害	0	1 (25.0)	0	2 (50.0)	2 (22.2)	2 (100.0)	7 (29.2)
播種性血管内凝固	0	1 (25.0)	0	2 (50.0)	0	0	3 (12.5)
発熱性好中球減少症	0	1 (25.0)	0	0	1 (11.1)	1 (50.0)	3 (12.5)
貧血	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (50.0)	2 (8.3)
心臓障害	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
心筋症	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
胃腸障害	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (4.2)
下痢	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	2 (22.2)	2 (100.0)	6 (25.0)
肺炎	0	1 (25.0)	0	0	1 (11.1)	1 (50.0)	3 (12.5)
気管支肺アスペルギルス症	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
敗血症	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.2)
細菌性肺炎	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
肺感染	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (4.2)
気道感染	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.2)
医療機器関連感染	0	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (4.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.2)
硬膜下血腫	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.2)
臨床検査	1 (100.0)	0	0	0	4 (44.4)	2 (100.0)	7 (29.2)
血小板数減少	0	0	0	0	3 (33.3)	1 (50.0)	4 (16.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	2 (22.2)	1 (50.0)	3 (12.5)
アミラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (4.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (4.2)
心電図 QT 延長	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1 (4.2)
フィブリン分解産物増加	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
代謝および栄養障害	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	1 (11.1)	1 (50.0)	4 (16.7)
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (4.2)
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
低リン酸血症	0	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (4.2)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
骨痛	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	2 (8.3)
緑色腫	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.2)
白血病髄外浸潤	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.2)
神経系障害	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	1 (50.0)	3 (12.5)
失神	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	2 (8.3)
肝性昏睡	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.2)
意識レベルの低下	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.2)

MedDRA/J V16.1 器官別大分類 基本語，n (%)	**20 mg n = 1**	**40 mg n = 4**	**80 mg n = 4**	**120 mg n = 4**	**200 mg n = 9**	**300 mg n = 2**	**Total n = 24**
精神障害	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
譫妄	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)

Source: CL-0102 (5.3.5.2-2) Table 12.6.1.9

3. 死亡及び重篤な有害事象

本試験期間中に，80 mg 群の 1 例が硬膜下血腫により死亡した。患者は治験薬投与開始 504 日目に転倒を発端として硬膜下血腫を発現し，翌日に死亡した。治験担当医師は，原疾患の悪化が原因として考えられるものの，治験薬投与期間中に発生した事象のため，治験薬との関連性は否定できないと判断した（表 2.7.6.8- 14）。

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（表 2.7.6.8- 15）。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。

死亡例及び重篤な有害事象の叙述は，総括報告書別添 1 に示した。

表 2.7.6.8- 14　　死亡例の一覧

Dose Level (mg)	**Primary cause of Death MedDRA/J V16.1 PT/ Reported Term**	**Onset/End Day †**	**Last Dose Day †**	**Serious/ NCI-CTCAE Grade**	**Relationship to Study Drug**
80	硬膜下血腫/ Subdural haematoma	504/505	504	Yes/ Grade 5	Possible

NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.

† Day 1 was defined in the table as the first dose of ASP2215 on cycle 0 day -2.

Source: CL-0102 (5.3.5.2-2) Appendix 13.2.7.3

表 2.7.6.8- 15　重篤な有害事象の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA/J V16.1 器官別大分類 基本語，n (%)	**20 mg n = 1**	**40 mg n = 4**	**80 mg n = 4**	**120 mg n = 4**	**200 mg n = 9**	**300 mg n = 2**	**Total n = 24**
全ての事象	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	5 (55.6)	0	7 (29.2)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
心臓障害	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
心筋症	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (4.2)
浮腫	0	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (4.2)
肝胆道系障害	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.2)
急性胆管炎	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	1 (11.1)	0	3 (12.5)
気管支肺炎	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.2)
気管支肺アスペルギルス症	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
肺炎	0	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (4.2)
敗血症	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.2)
医療機器関連感染	0	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (4.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (25.0)	0	1 (11.1)	0	2 (8.3)
硬膜下血腫	0	0	1 (25.0)	0	1 (11.1)	0	2 (8.3)
臨床検査	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
フィブリン分解産物増加	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)

Source: CL-0102 (5.3.5.2-2) Table 12.6.1.5

4. 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は 25.0%（6/24 例）の患者でみられた。2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は肺炎（8.3%，2/24 例）であった（表 2.7.6.8- 16）。200 mg 群の 1 件を除き，投与中止に至った有害事象は治験薬との関連性が否定されなかった。

表 2.7.6.8- 16　投与中止に至った有害事象の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA/J V16.1 器官別大分類 基本語，n (%)	**20 mg** **n = 1**	**40 mg** **n = 4**	**80 mg** **n = 4**	**120 mg** **n = 4**	**200 mg** **n = 9**	**300 mg** **n = 2**	**Total** **n = 24**
全ての事象	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	2 (22.2)	2 (100.0)	6 (25.0)
感染症および寄生虫症	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)	2 (8.3)
肺炎	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)	2 (8.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.2)
硬膜下血腫	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.2)
臨床検査	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (50.0)	2 (8.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (4.2)
精神障害	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)
譫妄	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)

Source: CL-0102 (5.3.5.2-2) Table 12.6.1.7

5. 臨床検査値

血液学検査（ヘモグロビン，白血球及び血小板）では，多くの患者で治験薬投与後に Grade 3 以上の値がみられた。生化学検査では，2 例以上の患者で治験薬投与後に Grade 3 以上の値がみられた検査項目は，クレアチンホスホキナーゼ，アルブミン，無機リン及びカリウムであった。

同一検体で，基準値上限（ULN）の 3 倍を超えるアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）上昇及び ULN の 2 倍を超える総ビリルビン上昇がみられた患者はいなかったものの，ギルテリチニブの用量増加に伴って，ALT 又は AST の異常値を示す患者の割合が増加する傾向がみられた（表 2.7.6.8- 17）。

表 2.7.6.8- 17　肝機能異常値の発現状況（SAF）

Parameter, Criteria	20 mg n = 1	40 mg n = 4	80 mg n = 4	120 mg n = 4	200 mg n = 9	300 mg n = 2	Total n = 24
ALT, n (%)							
> 3 x ULN	0	0	0	2/4 (50.0)	2/9 (22.2)	1/2 (50.0)	5/24 (20.8)
> 5 x ULN	0	0	0	0	0	0	0
> 10 x ULN	0	0	0	0	0	0	0
> 20 x ULN	0	0	0	0	0	0	0
AST, n (%)							
> 3 x ULN	0	1/4 (25.0)	1/4 (25.0)	2/4 (50.0)	4/9 (44.4)	2/2 (100.0)	10/24 (41.7)
> 5 x ULN	0	0	0	1/4 (25.0)	0	0	1/24 (4.2)
> 10 x ULN	0	0	0	0	0	0	0
> 20 x ULN	0	0	0	0	0	0	0
ALT or AST, n (%)							
> 3 x ULN	0	1/4 (25.0)	1/4 (25.0)	2/4 (50.0)	4/9 (44.4)	2/2 (100.0)	10/24 (41.7)
Total bilirubin, n (%)							
> 2 x ULN	0	1/4 (25.0)	1/4 (25.0)	0	0	0	2/24 (8.3)
Alkaline Phosphatase, n (%)							
> 1.5 x ULN	0	1/4 (25.0)	1/4 (25.0)	2/4 (50.0)	1/9 (11.1)	1/2 (50.0)	6/24 (25.0)
ALT and/or AST AND Total bilirubin†, n (%)							
> 3 x ULN AND > 2 x ULN	0	0	0	0	0	0	0

Maximum value on treatment is presented for each liver enzymes and total bilirubin.
The denominator was the number of patients who had at least 1 nonmissing value postbaseline.
ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ULN: upper limit of normal.
† Combination of values measured within same sample.
Source: CL-0102 (5.3.5.2-2) Table 12.6.2.4

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

試験期間中，バイタルサインの平均値は変動し，用量群間で一定の傾向はみられなかった。臨床的に重要と考えられる異常値が 2 例にみられた（収縮期血圧上昇が 200 mg 群で 1 例，脈拍数増加が 120 mg 群で 1 例）。

治験薬投与後に QTcF が 450 msec を超えた患者は 9 例（37.5%）で，QTcF のベースラインからの変化量が 30 msec を超えた患者は 5 例（22.7%）であった。20 mg 群の 1 例では，QTcF が 480 msec を超え，かつ QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec を超えた。QTcF の延長がみられた患者の割合に，ギルテリチニブの用量増加に伴う一定の傾向はみられなかった（表 2.7.6.8- 18）。

40 mg 群の 1 例及び 200 mg 群の 1 例に，眼科検査で臨床的に重要な異常がみられた。4 例の患者で，投与終了時の ECOG PS スコアにベースラインからの悪化がみられた。

表 2.7.6.8- 18　QTcF 間隔（SAF）

	20 mg	40 mg	80 mg	120 mg	200 mg	300 mg	Total
	n = 1	n = 4	n = 4	n = 4	n = 9	n = 2	n = 24
Baseline QTcF Categories, n (%)							
n	1	4	4	4	9	2	24
≤450 msec	1 (100.0)	4 (100.0)	3 (75.0)	4 (100.0)	8 (88.9)	1 (50.0)	21 (87.5)
>450 msec	0	0	1 (25.0)	0	1 (11.1)	1 (50.0)	3 (12.5)
>480 msec	0	0	0	0	0	0	0
>500 msec	0	0	0	0	0	0	0
Maximum Postbaseline QTcF Categories, n (%)							
n	1	4	4	4	9	2	24
≤450 msec	0	2 (50.0)	3 (75.0)	4 (100.0)	4 (44.4)	1 (50.0)	14 (58.3)
>450 msec	0	2 (50.0)	1 (25.0)	0	5 (55.6)	1 (50.0)	9 (37.5)
>480 msec	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1 (4.2)
>500 msec	0	0	0	0	0	0	0
Maximum QTcF Change from Baseline Categories, n (%)							
n	1	4	4	4	8	1	22
<0 msec	0	0	1 (25.0)	0	1 (12.5)	0	2 (9.1)
≥0 msec	0	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	4 (50.0)	1 (100.0)	14 (63.6)
>30 msec	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	3 (37.5)	0	5 (22.7)
>60 msec	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Maximum QTcF Changes from Baseline Result							
n	1	4	4	4	8	1	22
Mean	65.0	15.3	7.0	25.8	23.1	12.0	20.6
SD	–	15.2	12.3	23.2	14.5	–	18.6
Min	65	1	-10	9	-3	12	-10
Median	65.0	12.5	10.5	17.0	25.0	12.0	18.0
Max	65	35	17	60	41	12	65

Percentages were calculated as the total number of patients within the maximum value category/the change from baseline category divided by the total number of patients with a nonmissing value.　For each time point, the mean value of observed QTc result was used for each patient.

QTcF: QT interval corrected using Fridericia's correction factor.

Source: CL-0102 (5.3.5.2-2) Table 12.6.4.2, Table 12.6.4.4, Table 12.6.4.5

2.7.6.8.7　結論

- ギルテリチニブは 200 mg までの用量で，おおむね良好な忍容性を示した。DLT 評価等に基づき，日本人患者における MTD は 200 mg/日に決定された。
- 曝露量，有効性及び安全性のデータに基づく検討の結果，臨床的有効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 3 相試験の開始用量は 120 mg/日が適当と考えられた。
- 再発又は治療抵抗性 AML の患者において，20 mg から 300 mg/日の用量範囲で，ギルテリチニブはおおむね用量比例的な曝露量の増加を示した。
- 20 mg から 200 mg の用量範囲で CRc がみられ，ギルテリチニブの抗腫瘍効果が示された。用量群全体で，投与終了時の CRc 割合は 36.8%（7/19 例）であった。

2.7.6.9 非小細胞肺癌患者を対象としたエルロチニブ併用試験［CL-5101］：添付資料番号 5.3.5.4-1

2.7.6.9.1 試験方法

試験の標題：A Phase 1b/2 Study of Gilteritinib in Combination with Erlotinib in Subjects with EGFR Activating Mutation-Positive (EGFRm+) Advanced NSCLC Who Have Acquired Resistance to an EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI)
治験実施施設：第 1b 相，日本 4 施設；第 2 相，実施せず
公表文献：未公表
試験期間
試験開始日（最初の組み入れ日）：2015 年 9 月 8 日
試験終了日（最終の評価日）：2016 年 9 月 28 日
開発のフェーズ：第 1b/2 相試験

目的
第 1b 相：
主要目的
- ギルテリチニブとエルロチニブ併用時の安全性及び忍容性を評価し，ギルテリチニブの第 2 相での推奨用量（RP2D）を決定する。

副次目的
- ギルテリチニブとエルロチニブの薬物動態を検討する。
- ギルテリチニブとエルロチニブ併用時の奏効割合を評価する。

第 2 相：
主要目的
- RP2D でのギルテリチニブとエルロチニブ併用時の奏効割合を評価する。

副次目的
- ギルテリチニブとエルロチニブ併用時の無増悪生存期間，奏効期間及び病勢コントロール割合を評価する。
- ギルテリチニブとエルロチニブ併用時の安全性及び忍容性を評価する。
- ギルテリチニブ及びエルロチニブの薬物動態を検討する。

試験方法
本試験は上皮増殖因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）に耐性を獲得した EGFR 活性化遺伝子変異陽性の進行性非小細胞肺癌患者を対象に，非盲検，用量漸増試験として実施し

た。28 日間を 1 サイクルとし，ギルテリチニブ及びエルロチニブを 1 日 1 回経口にて併用投与した。

第 1b 相では，ギルテリチニブとエルロチニブ 150 mg 併用投与時（レジメン A）の安全性及び忍容性を評価し，ギルテリチニブの RP2D を決定することとした。ギルテリチニブの RP2D が 80 mg 又は 120 mg に決定された場合には，追加コホートを設定し，ギルテリチニブの用量を漸増しながらエルロチニブ 100 mg を併用投与する（レジメン B）こととした。

第 2 相では，第 1b 相で決定した用量及びレジメンで，ギルテリチニブとエルロチニブを併用投与し，有効性及び安全性を評価することを計画したが，実施しなかった。

用量コホートと Dose Escalation Meeting

所定の用量レベルに 3～12 例の用量制限毒性（DLT）評価可能例を登録した。各用量レベルの初回コホートには 3 例又は 4 例の患者を登録した。コホートで Cycle 1 が完了し審査対象となるデータが得られた時点で，治験依頼者及び治験担当医師（Dose Escalation Committee）による Dose Escalation Meeting を開催した。用量漸増，コホート拡大又は用量漸減の決定は modified toxicity probability interval（mTPI）デザインに基づいて行った。mTPI デザインのアルゴリズムにより，目標 DLT 発現率を 30%としたときの Cycle 1 の DLT 発現率の事後推定値に基づく用量割り付け基準が示された。Committee は，安全性データ（Cycle 2 以降の DLT 等）及び入手可能な薬物動態データ全体を考慮して，アルゴリズムに概述されるよりも保守的な用量決定方法を選択してもよいこととした。Dose Escalation Meeting の結果に基づき，更に 3 例又は 4 例の患者を同一の用量レベル（拡大コホート）又は他の用量レベル（初回コホート）のいずれかに登録することとした。用量漸増を決定する過程は，必要に応じて所定の用量レベルで最大 12 例の DLT 評価可能例を対象として繰り返し行うこととした。

RP2D の決定に際しては，各レジメンで DLT 評価可能例 12 例に対し当該用量での投与を行った後に決定を行うものとした。mTPI アルゴリズムに基づき，ギルテリチニブの最大耐用量（MTD）は事後 DLT 発現率の平均値が目標とした 30%に最も近い用量レベルとした。

レジメン A

ギルテリチニブの開始用量は 120 mg とした。用量レベルは，下表のとおりとした。

第 1b 相：レジメン A		
用量レベル	ギルテリチニブ（mg）	エルロチニブ（150 mg）
-2	40 (1×40 mg 錠)	150 (1×150 mg 錠)
-1	80 (2×40 mg 錠)	150 (1×150 mg 錠)
1（開始用量）	120 (3×40 mg 錠)	150 (1×150 mg 錠)
2	200 (5×40 mg 錠)	150 (1×150 mg 錠)
3	320 (8×40 mg 錠)	150 (1×150 mg 錠)

レジメン B

レジメン A のギルテリチニブの RP2D が 80 mg 又は 120 mg に決定された場合は，レジメン B での評価を行うこととした。レジメン B でのギルテリチニブの開始用量は，レジメン A で認められた毒性に基づき，80 mg 以上とした。開始用量で 6 例以上を評価した後，mTPI アルゴリズムに基づいてギルテリチニブを更に増量してもよいこととした。

被験者数（計画時，登録時及び解析時）

計画時：第 1b 相約 30 例，第 2 相約 60 例

解析時：第 1b 相 10 例

被験者数設定の根拠

第 1b 相の予定患者数（30 例）は，統計的な患者数設計に基づいて設定されたものではなく，DLT 発現率により変動することとした。

第 2 相の予定患者数（60 例）は，抗腫瘍活性を予備的に評価するために設定された。

対象被験者・選択基準・除外基準

組織学的又は細胞学的に転移性又は局所進行性で切除不能な非小細胞肺癌であり，エクソン 19 欠失又はエクソン 21 L858R EGFR 活性化変異を有することが確認されている患者で，さらに EGFR チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR TKI：エルロチニブ，ゲフィチニブ，アファチニブ，dacomitinib，neratinib，AZD9291，CO1686，ASP8273 等）による前治療を受けた患者を本試験の対象とした。

文書による同意が得られ，全ての選択基準を満たし除外基準のいずれにも該当しない 18 歳以上の男女を組み入れた。女性の場合は妊娠の可能性がないこと又は妊娠する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等を条件とし，男性で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。QT 間隔の延長が認められる又は QT 延長の可能性のある薬剤を投与されている患者を除外した。このほか，治験薬投与前 7 日以内にギルテリチニブとの薬物相互作用が疑われる薬剤又は製品（チトクロム P450［CYP］3A4 の強力な又は中程度の阻害薬あるいは強力な誘導薬，P 糖蛋白質［P-gp］の阻害薬又は誘導薬，multidrug and toxin extrusion 1［MATE 1］の基質，セロトニン $5HT_1$ 受容体又はセロトニン $5HT_{2B}$ 受容体を標的とする薬剤等）を使用した患者を除外した。また，EGFR TKI による治療歴があり，スクリーニング時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）が 2 以下であること等を必須とした。

治験薬

- ASP2215 錠 40 mg
- エルロチニブ 25 mg，100 mg 及び 150 mg 錠

治験薬の用法・用量

ギルテリチニブ及びエルロチニブを一緒に，毎朝空腹時（食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後）に，水とともに経口投与した。可能な限り，毎朝同じ時刻に服用することとした。28 日間を 1 サイクルとし，中止基準のいずれかに該当するまで投与を継続した。

ギルテリチニブに関連する毒性に対して，ギルテリチニブの用量調整（中止，休薬及び減量）の基準を設けた。初回の減量後も，特に指定のない限り，更に減量してもよいこととした。更なる減量ができない場合（すなわち，ギルテリチニブ 40 mg を投与していて，更に減量が必要な場合），投与を中止することとした。また，ギルテリチニブ減量後の再増量は行わないこととした。

エルロチニブに関連する毒性に対して，エルロチニブの用量調整（中止，休薬及び減量）の基準を設けた。初回の減量後も，特に指定のない限り更に減量してもよいこととした。更なる減量ができない場合（すなわち，エルロチニブ 50 mg を投与していて，更に減量が必要な場合），投与を中止することとした。エルロチニブ減量後の再増量については，減量の原因になった毒性が Grade 2 以下又はベースラインの重症度に回復していること，治験担当医師が患者にとって最善であると判断した場合に限る等の基準を設けた。

試験期間

スクリーニング期間：28 日

治験薬投与期間：28 日間を 1 サイクルとし，中止基準に該当するまで継続

後観察期間：30 日

評価項目

1. **有効性**

- Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）version 1.1 の基準に基づく最良総合効果
- 奏効割合
- 病勢コントロール割合
- 無増悪生存期間
- 奏効期間

2. **薬物動態**

- ギルテリチニブの薬物動態パラメータ
  AUC_{24}，C_{max}，C_{tourgh} 及び t_{max}
- エルロチニブ及びその代謝物（OSI-420）の薬物動態パラメータ
  AUC_{24}，C_{max}，C_{tourgh} 及び t_{max}

3. **薬力学**

- AXL 及び growth arrest-specific gene 6（GAS6）蛋白質濃度

4. 安全性

(1) 全般

- 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
- 眼科検査
- 胸部 X 線検査
- ECOG PS

(2) DLT の定義

DLT とは，治験担当医師により治験薬（単剤のいずれか若しくは併用投与）との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判断された以下の毒性（National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Event［NCI-CTCAE］version 4.03 に準拠）のいずれかと定義した。

- Grade 4 の好中球減少症（好中球絶対数［ANC］500/mm^3 未満）
- Grade 3 以上の発熱性好中球減少症（ANC 1000/mm^3 未満で，38.3°C 超の発熱が 1 回発現した場合又は 38°C 以上の発熱が 1 時間以上持続している場合）
- Grade 4 の血小板減少症（血小板数 25000/mm^3 未満）
- 血小板輸血を要する出血を伴う Grade 3 の血小板減少症（血小板数 50000/mm^3 未満）
- 以下の注意事項に該当する Grade 3 以上の非血液学的な有害事象
    - 下痢又は嘔吐で，制吐薬又は止瀉薬で Grade 1 以下まで回復しうるものは DLT とはみなさない。同一の用量で治験薬の投与を再開した際に最適な支持療法を行っているにもかかわらず Grade 3 以上の有害事象が再発した場合はその有害事象を DLT とみなす。
    - Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加で，発現後 7 日以内に Grade 2 以下に回復し，同一の用量で治験薬の投与を再開した際に再発しなかった場合は，その有害事象を DLT とみなさない。
    - Grade 3 又は 4 の皮膚毒性で，治験担当医師によりエルロチニブに起因すると判断され，Grade 2 以下に管理可能なものは DLT とみなさない。Grade 3 以上の皮膚毒性で，同一の用量でエルロチニブの投与を再開した際に最適な医学的管理（外用ステロイド及び抗生物質の経口投与など）を行っていたにもかかわらず再発した場合はその有害事象を DLT とみなす。
    - 電解質異常で，Grade 1 以下に管理可能なものは DLT とみなさない。同一の用量で治験薬の投与を再開した際に最適な支持療法を行っているにもかかわらず Grade 3 以上の有害事象が再発した場合は DLT とみなす。

- 毒性が発現した結果，用量減量又は投与中止若しくは投与量がギルテリチニブ及びエルロチニブの予定投与量の 75%未満となった場合（予定投与量の 75%以上で投与するためにはそのサイクルでは 21 日間以上ギルテリチニブ及びエルロチニブ両剤を投与することとした）。

(3) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Event（NCI-CTCAE）ガイドライン version 4.03 を用いて判定した。ガイドラインに規定がない場合は，以下の基準に従って評価した。

Grade 1（軽度）	無症状又は軽度な症状，臨床的又は診断的観察に認められる所見。医療介入を要さない。
Grade 2（中等度）	局所的又は非浸潤性であるが医療介入を要する。
Grade 3（重度）	医学的に重要であるが，すぐに生命を脅かすものではない。治療のための入院又は入院期間の延長を要する。
Grade 4（生命を脅かす）	生命を脅かす後遺症があり，緊急の医療介入を要する。
Grade 5（死亡）	有害事象に起因する死亡。

(4) 治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，以下の基準に従い，治験担当医師が判定した。治験薬と「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用と定義した。

否定できる（Not Related）	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から関連性がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない（Possible）	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合： ・事象発現の要因が合併症・基礎疾患や他の薬剤でも説明できる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり（Probable）	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合： ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた患者を対象とした。
- DLT 評価可能集団（DES）：SAF の部分集団で，Cycle 1 で予定された投与量の 75%以上を投与された患者，又は Cycle 1 において DLT が発現した患者を対象とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：SAF の部分集団で，少なくとも 1 つの薬物動態パラメータを算出するのに十分な血漿中薬物濃度データが得られており，採血日の投与時刻が得られている患者を対象とした。

- 薬力学及び探索的バイオマーカー解析対象集団（BMAS）: SAF で十分なバイオマーカー測定結果が得られた患者を対象とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

人口統計学的及びその他のベースライン値について，要約統計量を算出又は度数集計を行った。各施設で登録した患者の例数と割合を SAF を用いて集計した。年齢，体重，体格指数（BMI）及び身長の要約統計量を算出した。性別，民族，年齢層及び人種の度数集計を行った。

3. 有効性

第 1b 相及び第 2 相ともに，SAF を対象に有効性解析を実施することを計画したが，有効性に対する解析は実施しなかった。

4. 薬物動態

PKAS について，標準的なノンコンパートメント解析法を用いて，ギルテリチニブ及びエルロチニブ（及び該当する場合にはこれらの代謝物）の薬物動態パラメータの推定値（AUC_{24}，C_{max}，C_{tourgh} 及び t_{max}）を算出した。

ギルテリチニブ及びエルロチニブを併用投与したときのギルテリチニブ及びエルロチニブ（及び該当する場合にはこれらの代謝物）の薬物動態パラメータとギルテリチニブ及びエルロチニブを単独投与したときの薬物動態パラメータの既存データを比較し，両薬剤間の薬物相互作用の可能性を探索的に評価した。

5. 安全性

DES を用いて，DLT 発現率を推定した。SAF を用いて，安全性及び忍容性に関する解析を行った。

治験薬（ギルテリチニブ又はエルロチニブ）の初回投与後から最終投与後 30 日目までに新たに発現した又は悪化した好ましくない事象を有害事象として集計した。有害事象は MedDRA version 17.1 を用いて，器官別大分類及び基本語別に集計した。

臨床検査値及びバイタルサインは，投与群別に，評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。事前に規定した基準を逸脱した異常値（臨床的に重要と考えられる値）が認められた例数及び割合を投与群別に集計した。また，各評価時点の臨床検査値を NCI-CTCAE Grade 別に分類し，シフトテーブルを作成した。12 誘導心電図については，投与群別に，心電図パラメータの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。QTc 間隔は，評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量に対して要約統計量の算出及び度数集計を行った。眼科検査及び ECOG PS については，投与群別に測定結果を集計した。胸部 X 線検査については，患者ごとに測定結果を集計した。

2.7.6.9.2 試験対象

1. 患者の内訳及び解析対象集団

登録された 10 例の患者のうち, 9 例の患者が試験を完了した。10 例全例が SAF, PKAS 及び BMAS に含まれた（表 2.7.6.9- 1）。1 例の患者は DLT 評価不可能とする定義に合致したため試験を中止し，DES から除外された。この患者は 11 日間治験薬を投与され，DLT は発現しなかった。

10 例全例が治療を中止した。中止の主な理由は，病勢進行（PD）5 例，有害事象 4 例及びその他 1 例であった。10 例のうち，1 例が試験を中止した。開始用量（120 mg）及び減量用量（80 mg）ともに，Grade 3 以上の ALT 又は AST の増加がみられた。

ギルテリチニブ 80 mg（エルロチニブ 150 mg との併用）における DLT 評価可能例 6 例の安全性データに基づく mTPI アルゴリズムでは更なる減量の必要はなかったが，治験依頼者は Dose Escalation Committee の勧告に従い，試験を終了した。

表 2.7.6.9- 1　　患者の内訳及び解析対象集団

Disposition and Analysis Sets	**Total (n=10)**
Enrolled	10 (100)
Treatment Discontinuation	10 (100)
Study Discontinuation	1 (10)
Analysis Sets	
SAF	10 (100)
DES	9 (90)
PKAS	10 (100)
BMAS	10 (100)

SAF: Safety Analysis Set, which consisted of all patients who received at least one dose of study drugs; DES: DLT evaluable set, which is a subset of the SAF, and includes patients who were either administered at least 75% of planned dose during cycle 1 or experienced DLT during cycle 1; PKAS: pharmacokinetics analysis set, which consisted of the patients of the SAF for whom plasma concentration data were available to facilitate derivation of at least one pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling is known; BMAS: biomarker analysis set, which consisted of the subset of patients of the SAF for whom biomarker data were available to facilitate derivation of at least one of the correlative biomarkers.

Source: CL-5101 (5.3.5.4-1) Table 12.1.1.2, Table 12.1.1.3, Table 12.1.1.4

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

本試験に登録された 10 例の患者の多くは女性（60%）及び 65 歳以下（60%）であり，患者は全てアジア人であった。平均年齢は 64.1 歳，平均体重は 60 kg，平均身長は 160.6 cm 及び平均 BMI は 23.2 kg/m^2 であった（表 2.7.6.9- 2）。

表 2.7.6.9- 2　　人口統計学的特性及び他の基準値（SAF）

Parameter Category/ Statistics	Gilteritinib 120 mg + Erlotinib 150 mg (n=3)	Gilteritinib 80 mg + Erlotinib 150 mg (n=7)	Total (n=10)
Sex, n (%)			
Male	1 (33.3)	3 (42.9)	4 (40%)
Female	2 (66.7)	4 (57.1)	6 (60%)
Race, n (%)			
White	0	0	0
Black or African American	0	0	0
Asian	3 (100)	7 (100)	10 (100%)
American Indian or Alaska	0	0	0
Native	0	0	0
Native Hawaiian or other	0	0	0
Pacific Islander	0	0	0
Other	0	0	0
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	3 (100)	7 (100)	10 (100%)
Hispanic or Latino	0	0	0
Age, years			
Mean (SD)	70.3 (8.4)	61.4 (5.9)	64.1 (7.5)
Median	66.0	64.0	65.0
Min−Max	65−80	55−68	55−80
Age Group			
≤ 65 years	1 (33.3)	5 (71.4)	6 (60%)
> 65 years	2 (66.7)	2 (28.6)	4 (40%)
Weight (kg)			
Mean (SD)	52.2 (3.8)	63.4 (9.8)	60.0 (9.8)
Median	53.6	65.8	60.5
Min−Max	48−55	44−73	44−73
Height (cm)			
Mean (SD)	158.2 (0.2)	161.6 (5.7)	160.6 (4.9)
Median	158.1	161.0	158.6
Min−Max	158−158	154−169	154−169
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	20.9 (1.5)	24.2 (2.8)	23.2 (2.9)
Median	21.4	25.4	23.4
Min−Max	19−22	18−26	18−26

BMI: body mass index (weight [kg]/height [m^2]); Max: maximum; Min: minimum
Source: CL-5101 (5.3.5.4-1) Table 12.1.2.1

2.7.6.9.3　治験薬の曝露

ギルテリチニブ(エルロチニブ 150 mg との併用)の曝露期間の中央値は, ギルテリチニブ 120 mg 群（開始用量）では 26 日, 80 mg 群（減量用量）では 48 日であった。休薬は, 120 mg 群では 66.7%, 80 mg 群では 42.9%の患者にみられた（表 2.7.6.9- 3）。

ギルテリチニブ 120 mg 群及び 80 mg 群の服薬遵守率は，5 例の患者（50%）でギルテリチニブ及びエルロチニブともに 100%, 4 例の患者(40%)でギルテリチニブ及びエルロチニブともに 86.0%～95.8%であった。ギルテリチニブ 80 mg 及びエルロチニブ 150 mg を投与された 1 例の患者は, ギルテリチニブの服薬遵守率が 89.5%，エルロチニブの服薬遵守率が 66.7%であった。

表 2.7.6.9- 3　　ギルテリチニブ及びエルロチニブの曝露（SAF）

Parameter	Gilteritinib 120 mg + Erlotinib 150 mg (n=3)	Gilteritinib 80 mg + Erlotinib 150 mg (n=7)	Total (n=10)
Duration (days)			
Mean (SD)	33.0 (18.5)	54.1 (43.0)	47.8 (37.6)
Median	26.0	48.0	37.0
Min−Max	19−54	11−114	11−114
Duration (days)			
≤ 28	2 (66.7%)	3 (42.9%)	5 (50%)
≥ 29 to ≤ 57	1 (33.3%)	2 (28.6%)	3 (30%)
≥ 58 to ≤ 85	0	0	0
≥ 86 to ≤ 113	0	1 (14.3%)	1 (10%)
≥ 114 to ≤ 141	0	1 (14.3%)	1 (10%)
Average Daily Dose：Gilteritinib			
Mean (SD)	113.3 (8.0)	76.7 (4.7)	87.7 (18.5)
Median	115.4	80.0	80.0
Min – Max	104−120	69−80	69−120
Average Daily Dose：Erlotinib			
Mean (SD)	141.6 (10)	139.0 (18.8)	139.8 (16.1)
Median	144.2	150.0	147.1
Min−Max	131−150	100−150	100−150
Dosing Interruptions：Gilteritinib	2 (66.7%)	3 (42.9%)	5 (50%)
Dosing Interruptions：Erlotinib	2 (66.7%)	3 (42.9%)	5 (50%)

Duration was defined as (the date of last dosing) - (the date of first dosing) + 1.
Source: CL-5101 (5.3.5.4-1) Table 12.2.1.1, Table 12.2.1.2

2.7.6.9.4　有効性

[redacted]

2.7.6.9.5　薬物動態・薬力学

薬物動態

ギルテリチニブは速やかに吸収され，t_{max} は約 2～6 時間であった。反復投与後では，ギルテリチニブの中等度から高度な蓄積がみられた（表 2.7.6.9- 4）。

エルロチニブは速やかに吸収され，t_{max} は約 2～4 時間であった。エルロチニブはその主要代謝物である OSI-420 に速やかに代謝され，OSI-420 の t_{max} の中央値は約 2 時間であり，エルロチニブとほぼ同等であった（表 2.7.6.9- 5）。

表 2.7.6.9- 4　非小細胞肺癌患者でのギルテリチニブ 80 mg＋エルロチニブ 150 mg の単回及び反復投与後のギルテリチニブの血漿中薬物動態パラメータ（PKAS）

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

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

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

表 2.7.6.9- 5　非小細胞肺癌患者でのギルテリチニブ 80 mg＋エルロチニブ 150 mg 反復投与（Cycle 1，Day 28）後のエルロチニブ及び OSI-420 の血漿中薬物動態パラメータ（PKAS）

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

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

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

薬力学

[redacted]

2.7.6.9.6 安全性

1. 有害事象の概要

登録された 10 例全ての患者が副作用を発現し，4 例（40%）の患者が重篤な副作用を発現した。投与中止に至った有害事象は 4 例に発現し，いずれも副作用と判定された（表 2.7.6.9- 6）。

表 2.7.6.9- 6　　有害事象の概要（SAF）

	Gilteritinib 120 mg + Erlotinib 150 mg (n=3)	Gilteritinib 80 mg + Erlotinib 150 mg (n=7)	Total (n=10)
Any TEAE	3 (100)	7 (100)	10 (100)
Drug-related† TEAEs	3 (100)	7 (100)	10 (100)
Serious TEAEs‡	2 (66.7)	3 (42.9)	5 (50)
Drug-related† Serious TEAEs‡	2 (66.7)	2 (28.6)	4 (40)
TEAEs Leading to Withdrawal of Treatment	2 (66.7)	2 (28.6)	4 (40)
Drug-related† TEAEs Leading to Withdrawal of Treatment	2 (66.7)	2 (28.6)	4 (40)
Deaths§	0	0	0

† Possibly or probably related to gilteritinib or erlotinib, as assessed by the investigator, or records where relationship was missing.

‡ Includes SAEs upgraded by the sponsor based on review of the sponsor's list of always serious terms, if any upgrade was done

§ All reported deaths after the first study drug administration until 30 days after the last dose of study medication.

Source: CL-5101 (5.3.5.4-1) Table 12.6.1.1.2

2. 有害事象及び副作用

本試験に組み入れられた 10 例のうち，DLT 評価可能例は 9 例であった。このうち 5 例が DLT を発現し，ギルテリチニブ 120 mg＋エルロチニブ 150 mg 群で 2/3 例（66.7%），ギルテリチニブ 80 mg＋エルロチニブ 150 mg 群で 3/6 例（50%）であった。5 例全てが DLT によって治験薬を休薬又は試験を中止した（表 2.7.6.9- 7）。

表 2.7.6.9- 7　　DLT の一覧（SAF）

Patient Dose Group	DLT in Cycle 1?	DLT in Cycle ≥2?	DLT Description
Patient A Gilteritinib 120 mg + Erlotinib 150	Yes Yes	NA NA	Enteritis (Grade 3) AST increased (Grade 4)
Patient B Gilteritinib 120 mg + Erlotinib 150	Yes	NA	ALT increased (Grade 4)
Patient C Gilteritinib 80 mg + Erlotinib 150	No No No	Yes Yes Yes	Hypoalbuminaemia (Grade 3) Hypoalbuminaemia (Grade 2) Hypoalbuminaemia (Grade 3)
Patient D Gilteritinib 80 mg + Erlotinib 150	Yes	No	ALT increased (Grade 3)
Patient E Gilteritinib 80 mg + Erlotinib 150	Yes Yes	NA NA	AST increased (Grade 4) ALT increased (Grade 4)

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; DLT: dose-limiting toxicity
Source: CL-5101 (5.3.5.4-1) Appendix 13.2.1.2, Appendix 13.2.7.6

2 例以上の患者にみられた有害事象は下痢，便秘，悪心，口内炎，ALT 増加，AST 増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，血中クレアチニン増加，血中乳酸脱水素酵素増加，薬疹，皮膚乾燥，そう痒症，発疹，爪囲炎，低アルブミン血症，食欲減退，浮動性めまい，味覚異常，末梢性感覚ニューロパチー，倦怠感，蛋白尿及び不眠症であった（表 2.7.6.9- 8）。

表 2.7.6.9- 8　　有害事象の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA/J V17.1 器官別大分類 基本語，n (%)	**Gilteritinib 120 mg + Erlotinib 150 mg (n=3)**	**Gilteritinib 80 mg + Erlotinib 150 mg (n=7)**	**Total (n=10)**
全ての事象	3 (100)	7 (100)	10 (100)
胃腸障害	3 (100)	6 (85.7)	9 (90)
下痢	3 (100)	4 (57.1)	7 (70)
便秘	3 (100)	2 (28.6)	5 (50)
悪心	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20)
口内炎	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20)
腹部不快感	1 (33.3)	0	1 (10)
腹部膨満	0	1 (14.3)	1 (10)
消化不良	0	1 (14.3)	1 (10)
小腸炎	1 (33.3)	0	1 (10)
胃障害	1 (33.3)	0	1 (10)
痔核	1 (33.3)	0	1 (10)
口腔知覚不全	0	1 (14.3)	1 (10)
歯痛	0	1 (14.3)	1 (10)
嘔吐	0	1 (14.3)	1 (10)
臨床検査	3 (100)	6 (85.7)	9 (90)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (100)	5 (71.4)	8 (80)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (66.7)	6 (85.7)	8 (80)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (66.7)	3 (42.9)	5 (50)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	3 (42.9)	3 (30)
血中クレアチニン増加	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	2 (28.6)	2 (20)
アルドラーゼ増加	0	1 (14.3)	1 (10)
アミラーゼ増加	0	1 (14.3)	1 (10)
心電図 QT 延長	1 (33.3)	0	1 (10)
血中ミオグロビン増加	0	1 (14.3)	1 (10)
血小板数減少	1 (33.3)	0	1 (10)
体重減少	0	1 (14.3)	1 (10)
皮膚および皮下組織障害	3 (100)	6 (85.7)	9 (90)
薬疹	2 (66.7)	6 (85.7)	8 (80)
皮膚乾燥	2 (66.7)	1 (14.3)	3 (30)
そう痒症	0	2 (28.6)	2 (20)
発疹	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20)
感染症および寄生虫症	3 (100)	3 (42.9)	6 (60)
爪囲炎	1 (33.3)	2 (28.6)	3 (30)
膿疱性ざ瘡	0	1 (14.3)	1 (10)
結膜炎	0	1 (14.3)	1 (10)
膀胱炎	1 (33.3)	0	1 (10)
ブドウ球菌性胃腸炎	1 (33.3)	0	1 (10)
咽頭炎	1 (33.3)	0	1 (10)
皮膚感染	0	1 (14.3)	1 (10)
代謝および栄養障害	2 (66.7)	3 (42.9)	5 (50)
低アルブミン血症	0	3 (42.9)	3 (30)

MedDRA/J V17.1 器官別大分類 基本語，n (%)	**Gilteritinib 120 mg + Erlotinib 150 mg (n=3)**	**Gilteritinib 80 mg + Erlotinib 150 mg (n=7)**	**Total (n=10)**
食欲減退	2 (66.7)	0	2 (20)
低リン酸血症	0	1 (14.3)	1 (10)
神経系障害	2 (66.7)	2 (28.6)	4 (40)
浮動性めまい	0	2 (28.6)	2 (20)
味覚異常	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20)
頭痛	0	1 (14.3)	1 (10)
末梢性運動ニューロパチー	1 (33.3)	0	1 (10)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	4 (57.1)	4 (40)
鼻出血	0	1 (14.3)	1 (10)
喀血	0	1 (14.3)	1 (10)
しゃっくり	0	1 (14.3)	1 (10)
胸水	0	1 (14.3)	1 (10)
胸膜炎	0	1 (14.3)	1 (10)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (66.7)	1 (14.3)	3 (30)
倦怠感	2 (66.7)	0	2 (20)
疲労	0	1 (14.3)	1 (10)
腎および尿路障害	1 (33.3)	2 (28.6)	3 (30)
蛋白尿	0	2 (28.6)	2 (20)
急性腎不全	1 (33.3)	0	1 (10)
心臓障害	0	2 (28.6)	2 (20)
心房細動	0	1 (14.3)	1 (10)
洞性頻脈	0	1 (14.3)	1 (10)
筋骨格系および結合組織障害	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20)
関節痛	0	1 (14.3)	1 (10)
背部痛	1 (33.3)	0	1 (10)
筋肉痛	1 (33.3)	0	1 (10)
四肢痛	0	1 (14.3)	1 (10)
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 (33.3)	1 (14.3)	2 (20)
癌疼痛	0	1 (14.3)	1 (10)
腫瘍疼痛	1 (33.3)	0	1 (10)
精神障害	0	2 (28.6)	2 (20)
不眠症	0	2 (28.6)	2 (20)
血液およびリンパ系障害	0	1 (14.3)	1 (10)
貧血	0	1 (14.3)	1 (10)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (14.3)	1 (10)
骨折	0	1 (14.3)	1 (10)
血管障害	1 (33.3)	0	1 (10)
高血圧	1 (33.3)	0	1 (10)

Source: CL-5101 (5.3.5.4-1) Table 12.6.1.2.2

10 例全ての患者に副作用がみられた。2 例以上の患者で発現した副作用は下痢，便秘，口内炎，ALT 増加，AST 増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，血中クレアチニン増加，血中乳酸脱水素酵素増加，薬疹，皮膚乾燥，爪囲炎，低アルブミン血症，蛋白尿及び味覚異常であった（表 2.7.6.9- 9）。

表 2.7.6.9- 9　　副作用の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA/J V17.1 器官別大分類 　基本語，n (%)	**Gilteritinib 120 mg + Erlotinib 150 mg (n=3)**	**Gilteritinib 80 mg + Erlotinib 150 mg (n=7)**	**Total (n=10)**
全ての事象	3 (100)	7 (100)	10 (100)
胃腸障害	3 (100)	6 (85.7)	9 (90)
下痢	3 (100)	4 (57.1)	7 (70)
便秘	0	2 (28.6)	2 (20)
口内炎	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20)
腹部膨満	0	1 (14.3)	1 (10)
小腸炎	1 (33.3)	0	1 (10)
痔核	1 (33.3)	0	1 (10)
悪心	0	1 (14.3)	1 (10)
口腔知覚不全	0	1 (14.3)	1 (10)
臨床検査	3 (100)	6 (85.7)	9 (90)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (100)	5 (71.4)	8 (80)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (66.7)	6 (85.7)	8 (80)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (33.3)	3 (42.9)	4 (40)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	3 (42.9)	3 (30)
血中クレアチニン増加	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	2 (28.6)	2 (20)
アルドラーゼ増加	0	1 (14.3)	1 (10)
アミラーゼ増加	0	1 (14.3)	1 (10)
心電図 QT 延長	1 (33.3)	0	1 (10)
血中ミオグロビン増加	0	1 (14.3)	1 (10)
血小板数減少	1 (33.3)	0	1 (10)
体重減少	0	1 (14.3)	1 (10)
皮膚および皮下組織障害	3 (100)	6 (85.7)	9 (90)
薬疹	2 (66.7)	6 (85.7)	8 (80)
皮膚乾燥	2 (66.7)	1 (14.3)	3 (30)
そう痒症	0	1 (14.3)	1 (10)
感染症および寄生虫症	2 (66.7)	3 (42.9)	5 (50)
爪囲炎	1 (33.3)	2 (28.6)	3 (30)
膿疱性ざ瘡	0	1 (14.3)	1 (10)
ブドウ球菌性胃腸炎	1 (33.3)	0	1 (10)
代謝および栄養障害	1 (33.3)	3 (42.9)	4 (40)
低アルブミン血症	0	3 (42.9)	3 (30)
食欲減退	1 (33.3)	0	1 (10)
低リン酸血症	0	1 (14.3)	1 (10)

MedDRA/J V17.1 器官別大分類 基本語，n (%)	**Gilteritinib 120 mg + Erlotinib 150 mg (n=3)**	**Gilteritinib 80 mg + Erlotinib 150 mg (n=7)**	**Total (n=10)**
腎および尿路障害	1 (33.3)	2 (28.6)	3 (30)
蛋白尿	0	2 (28.6)	2 (20)
急性腎不全	1 (33.3)	0	1 (10)
心臓障害	0	2 (28.6)	2 (20)
心房細動	0	1 (14.3)	1 (10)
洞性頻脈	0	1 (14.3)	1 (10)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20)
倦怠感	1 (33.3)	0	1 (10)
疲労	0	1 (14.3)	1 (10)
神経系障害	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20)
味覚異常	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (14.3)	1 (10)
血液およびリンパ系障害	0	1 (14.3)	1 (10)
貧血	0	1 (14.3)	1 (10)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (14.3)	1 (10)
関節痛	0	1 (14.3)	1 (10)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (14.3)	1 (10)
鼻出血	0	1 (14.3)	1 (10)
胸膜炎	0	1 (14.3)	1 (10)
血管障害	1 (33.3)	0	1 (10)
高血圧	1 (33.3)	0	1 (10)

Source: CL-5101 (5.3.5.4-1) Table 12.6.1.4.5

3. 死亡及び重篤な有害事象

本試験期間中に死亡例はみられなかった。

登録された 10 例の患者のうち，5 例に重篤な有害事象がみられた（表 2.7.6.9- 10）。このうち，ギルテリチニブ 80 mg＋エルロチニブ 150 mg 群でみられた骨折及び胸水（各 1 例）は治験薬との関連性が否定された。

重篤な副作用は 4 例の患者にみられ，ギルテリチニブ 120 mg＋エルロチニブ 150 mg 群，ギルテリチニブ 80 mg＋エルロチニブ 150 mg 群で各 2 例にみられた。重篤な副作用の多くは ALT 増加（4 例）及び AST 増加（3 例）であり，1 例の患者に関連性の否定できない Grade 2 の急性腎不全がみられた。

表 2.7.6.9- 10　　重篤な有害事象の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA/J V17.1 器官別大分類 　基本語，n (%)	**Gilteritinib 120 mg + Erlotinib 150 mg (n=3)**	**Gilteritinib 80 mg + Erlotinib 150 mg (n=7)**	**Total (n=10)**
全ての事象	2 (66.7)	3 (42.9)	5 (50)
臨床検査	2 (66.7)	2 (28.6)	4 (40)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (66.7)	2 (28.6)	4 (40)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (66.7)	1 (14.3)	3 (30)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (14.3)	1 (10)
骨折	0	1 (14.3)	1 (10)
腎および尿路障害	1 (33.3)	0	1 (10)
急性腎不全	1 (33.3)	0	1 (10)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (14.3)	1 (10)
胸水	0	1 (14.3)	1 (10)

Source: CL-5101 (5.3.5.4-1) Table 12.6.1.3.3, Appendix 13.2.7.4

4. 投与中止に至った有害事象

4 例（40%）の患者に投与中止に至った有害事象がみられ，ギルテリチニブ 120 mg＋エルロチニブ 150 mg 群 2 例, ギルテリチニブ 80 mg＋エルロチニブ 150 mg 群 2 例であった（表 2.7.6.9- 11）。投与中止に至った有害事象はいずれも，治験薬との関連性が否定されなかった。投与中止に至った副作用の多くは AST 増加（3 例）及び ALT 増加（2 例）であった。1 例の患者に関連性の否定できない低アルブミン血症がみられ，14 日間以内に Grade 1 以下まで回復しなかった。

表 2.7.6.9- 11　　投与中止に至った有害事象（SAF）

MedDRA/J V17.1 器官別大分類 　基本語，n (%)	**Gilteritinib 120 mg + Erlotinib 150 mg (n=3)**	**Gilteritinib 80 mg + Erlotinib 150 mg (n=7)**	**Total (n=10)**
全ての事象	2 (66.7)	2 (28.6)	4 (40)
臨床検査	2 (66.7)	1 (14.3)	3 (30)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (66.7)	1 (14.3)	3 (30)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20)
代謝および栄養障害	0	1 (14.3)	1 (10)
低アルブミン血症	0	1 (14.3)	1 (10)

Source: CL-5101 (5.3.5.4-1) Table 12.6.1.2.5, Table 12.6.1.4.1

5. 臨床検査値

Grade 1 の血小板数の減少及び Grade 2 の貧血が各 1 例の患者にみられた。3 例の患者で，ベースラインから 1 グレード以上のアルブミン値の変動がみられた。1 例の患者で Grade 3 の低アルブミン血症がみられた。

肝機能検査では, ALT 及び AST に基準値上限（ULN）の 20 倍を超える増加がみられた（表 2.7.6.9-12）。ALT 及び AST が増加した患者において，ビリルビンの増加はみられず，Hy's Law の基準には合致しなかった。

Grade 3 以上の ALT 又は AST 増加がみられた 5 例の患者のうち，2 例の患者が過去にエルロチニブの治療を，2 例の患者がゲフィチニブの治療を受けたことがあり，トランスアミナーゼ増加の既往症があったのは 1 例のみであった。この患者は，エルロチニブ 100 mg を投与中に Grade 1 の ALT 増加及び Grade 1 の AST 増加を経験しており，本試験の登録時にエルロチニブを継続投与中であった。本患者は過去にエルロチニブ 150 mg の投与も受けていたが，肝機能異常の病歴は報告されていなかった。Grade 3 以上の ALT 及び AST の増加は，治験薬の投与開始後 3～4 週以内にみられ，治験薬の休薬又は投与中止後に回復した。

表 2.7.6.9- 12　肝機能異常値の発現状況（SAF）

Parameter	Criteria	Gilteritinib 120 mg + Erlotinib 150 mg (n=3)	Gilteritinib 80 mg + Erlotinib 150 mg (n=7)	Total (n=10)
ALT increased	> 2xULN	3/3 (100%)	5/7 (71.4%)	8/10 (80%)
	> 3xULN	3/3 (100%)	3/7 (42.9%)	6/10 (60%)
	> 5xULN	2/3 (66.7%)	2/7 (28.6%)	4/10 (40%)
	> 20xULN	2/3 (66.7%)	1/7 (14.3%)	3/10 (30%)
AST increased	> 2xULN	3/3 (100%)	4/7 (57.1%)	7/10 (70%)
	> 3xULN	2/3 (66.7%)	3/7 (42.9%)	5/10 (50%)
	> 5xULN	2/3 (66.7%)	1 (14.3%)	3 (30%)
	> 20xULN	1/3 (33.3%)	1 (14.3%)	2 (20%)
Total bilirubin	> 2xULN	0/3	0/7	0/10
	> 3xULN	0/3	0/7	0/10
	> 5xULN	0/3	0/7	0/10
Alkaline phosphatase	> 1.5xULN	2/3 (66.7%)	7/7 (100%)	9/10 (90%)
ALT and/or AST AND Total bilirubin†	ALT and/or AST > 3xULN AND Total Bilirubin > 2xULN	0/3	0/7	0/10

Maximum value on treatment is presented for each liver enzyme and total bilirubin.
The denominator was the number of patients who had at least one nonmissing value during treatment.
† Combination of values measured within same sample.
ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ULN = upper limit of normal range
Source: CL-5101 (5.3.5.4-1) Table 12.6.2.2

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

本試験で測定されたバイタルサインは，全て正常範囲内（収縮期血圧 ≤140 mmHg 及び拡張期血圧 ≤90 mmHg）で，安全性に関わるような臨床的に重要な値の変化はみられなかった。

心電図では，本試験中に，平均 QTcF 間隔が 480 msec を超えた患者又はベースライン値から 60 msec を超えて増加した患者はみられなかった。

他の安全性評価項目（眼科検査，胸部 X 線検査及び ECOG PS）に，臨床的に重要な安全性上の問題はみられなかった。

2.7.6.9.7 結論

- プロトコルによる試験の中止基準は満たさなかったものの，ギルテリチニブの開始用量（120 mg）及び減量用量（80 mg）の両方において Grade 3 以上の ALT 及び AST 増加がみられたため, Dose Escalation Committee の勧告に従い, 治験依頼者は第 1b 相の試験を中止した。ビリルビンの増加を伴う ALT 又は AST 増加はみられなかったため，Hy's Law 基準に合致したケースはなかった。
- 本試験で評価した用量範囲において，ギルテリチニブとエルロチニブの併用投与は安全性上好ましくないと考えられた。
- [redacted]
- ギルテリチニブは速やかに吸収され，t_{max} は約 2～6 時間であった。反復投与後では，ギルテリチニブの中等度から高度な蓄積がみられた。エルロチニブは速やかに吸収され，t_{max} は約 2～4 時間であった。エルロチニブはその主要代謝物である OSI-420 に速やかに代謝され，OSI-420 の t_{max} の中央値は約 2 時間であり，エルロチニブとほぼ同等であった。