

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤/FLT3阻害剤

劇薬、処方箋医薬品

キザルチニブ塩酸塩錠

ヴァンフリタ[®]錠 17.7mg**ヴァンフリタ[®]錠 26.5mg**VANFLYTA[®] TABLETS

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ヴァンフリタ錠 17.7mg：1錠中キザルチニブ塩酸塩 20mg （キザルチニブとして 17.7mg）を含有 ヴァンフリタ錠 26.5mg：1錠中キザルチニブ塩酸塩 30mg （キザルチニブとして 26.5mg）を含有
一般名	和名：キザルチニブ塩酸塩（JAN） 洋名：Quizartinib Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年6月18日 薬価基準収載年月日：2019年9月4日 販売開始年月日：2019年10月10日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-065-132（がん・医療用麻薬専用）FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicalcommunity.jp

本IFは2023年5月改訂（第4版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)14987081109309

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューによ

り利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	7
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	7
3. 製品の製剤学的特性	2	(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(2) 包 装	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	7
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	8
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	8
6. RMP の概要	3	12. その他	8
II. 名称に関する項目	4	V. 治療に関する項目	9
1. 販売名	4	1. 効能又は効果	9
(1) 和 名	4	2. 効能又は効果に関連する注意	9
(2) 洋 名	4	3. 用法及び用量	9
(3) 名称の由来	4	(1) 用法及び用量の解説	9
2. 一般名	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
(1) 和 名（命名法）	4	4. 用法及び用量に関連する注意	10
(2) 洋 名（命名法）	4	5. 臨床成績	16
(3) ステム	4	(1) 臨床データパッケージ	16
3. 構造式又は示性式	4	(2) 臨床薬理試験	18
4. 分子式及び分子量	4	(3) 用量反応探索試験	19
5. 化学名（命名法）又は本質	4	(4) 検証的試験	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1) 有効性検証試験	27
III. 有効成分に関する項目	5	2) 安全性試験	40
1. 物理化学的性質	5	(5) 患者・病態別試験	40
(1) 外観・性状	5	(6) 治療的使用	40
(2) 溶解性	5	1) 使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	40
(3) 吸湿性	5	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した調査・試験の概要	40
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	(7) その他	40
(5) 酸塩基解離定数	5	VI. 薬効薬理に関する項目	41
(6) 分配係数	5	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	41
(7) その他の主な示性値	5	2. 薬理作用	41
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(1) 作用部位・作用機序	41
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	41
IV. 製剤に関する項目	6	(3) 作用発現時間・持続時間	45
1. 剤 形	6	VII. 薬物動態に関する項目	46
(1) 剤形の区別	6	1. 血中濃度の推移	46
(2) 製剤の外観及び性状	6	(1) 治療上有効な血中濃度	46
(3) 識別コード	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	46
(4) 製剤の物性	6	(3) 中毒域	49
(5) その他	6	(4) 食事・併用薬の影響	49
2. 製剤の組成	6	2. 薬物速度論的パラメータ	53
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	(1) 解析方法	53
(2) 電解質等の濃度	6	(2) 吸収速度定数	53
(3) 熱 量	6	(3) 消失速度定数	53
3. 添付溶解液の組成及び容量	7		
4. 力 価	7		
5. 混入する可能性のある夾雑物	7		
6. 製剤の各種条件下における安定性	7		
7. 調製法及び溶解後の安定性	7		

(4) クリアランス	53	(1) 臨床使用に基づく情報	82
(5) 分布容積	53	(2) 非臨床試験に基づく情報	82
(6) その他	53		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	53	IX. 非臨床試験に関する項目	83
(1) 解析方法	53	1. 薬理試験	83
(2) パラメータ変動要因	53	(1) 薬効薬理試験	83
4. 吸収	54	(2) 安全性薬理試験	83
5. 分布	54	(3) その他の薬理試験	83
(1) 血液－脳関門通過性	54	2. 毒性試験	83
(2) 血液－胎盤関門通過性	54	(1) 単回投与毒性試験	83
(3) 乳汁への移行性	54	(2) 反復投与毒性試験	84
(4) 髄液への移行性	54	(3) 遺伝毒性試験	85
(5) その他の組織への移行性	54	(4) がん原性試験	85
(6) 血漿蛋白結合率	55	(5) 生殖発生毒性試験	85
6. 代謝	55	(6) 局所刺激性試験	86
(1) 代謝部位及び代謝経路	55	(7) その他の特殊毒性	86
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率	56	X. 管理的事項に関する項目	87
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	56	1. 規制区分	87
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	56	2. 有効期間	87
7. 排泄	56	3. 包装状態での貯法	87
8. トランスポーターに関する情報	57	4. 取扱い上の注意	87
9. 透析等による除去率	57	5. 患者向け資材	87
10. 特定の背景を有する患者	57	6. 同一成分・同効薬	87
11. その他	58	7. 国際誕生年月日	87
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	59	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	87
1. 警告内容とその理由	59	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	87
2. 禁忌内容とその理由	59	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	88
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	59	11. 再審査期間	88
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	59	12. 投薬期間制限に関する情報	88
5. 重要な基本的注意とその理由	60	13. 各種コード	88
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	65	14. 保険給付上の注意	88
(1) 合併症・既往歴等のある患者	65	XI. 文 献	89
(2) 腎機能障害患者	65	1. 引用文献	89
(3) 肝機能障害患者	65	2. その他の参考文献	90
(4) 生殖能を有する者	66	XII. 参考資料	91
(5) 妊婦	66	1. 主な外国での発売状況	91
(6) 授乳婦	66	2. 海外における臨床支援情報	91
(7) 小児等	67	XIII. 備 考	92
(8) 高齢者	67	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	92
7. 相互作用	67	(1) 粉碎	92
(1) 併用禁忌とその理由	67	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	92
(2) 併用注意とその理由	67	2. その他の関連資料	92
8. 副作用	68		
(1) 重大な副作用と初期症状	68		
(2) その他の副作用	73		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	82		
10. 過量投与	82		
11. 適用上の注意	82		
12. その他の注意	82		

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
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
APL	acute promyelocytic leukemia	急性前骨髄球性白血病
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-24h}	area under the plasma concentration-time curve up to 24 hours	投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCR-ABL	breakpoint cluster region-c-Abelson	—
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CR	complete remission	完全寛解
CRc	composite complete remission	複合完全寛解
CRi	complete remission with incomplete hematologic recovery	好中球未回復の CR
CRp	complete remission with incomplete platelet recovery	血小板未回復の CR
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
EFS	event-free survival	無イベント生存期間
FAB	French-American-British	—
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3	FMS 様チロシンキナーゼ 3
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー形成刺激因子
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
hERG	human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
IC ₅₀	50%inhibitory concentration	50%阻害濃度
I _{Ca-L}	L-type calcium currents	L型カルシウム電流
I _{Ks}	slowly activating component of delayed rectifier potassium currents	緩徐活性化型遅延整流カリウム電流
IRC	independent review committee	独立判定委員会
ITD	internal tandem duplication	内部縦列重複
ITT	intent-to-treat	—
Kd	dissociation constant	解離定数
LFS	leukemia-free survival	無白血病生存期間
NOD/SCID	nonobese diabetic/severe combined immunodeficient	—
NR	no response	非奏効
OS	overall survival	全生存期間
PIF	photo irritation factor	—
PR	partial remission	部分寛解
PS	performance status	—
QTcF	corrected QT interval using the Fridericia's formula	Fridericia の式を用いて補正された QT 間隔
RFS	relapse-free survival	無再発生存期間
T-BIL	total bilirubin	総ビリルビン
TKD	tyrosine kinase domain	チロシンキナーゼ領域
T _{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

—：該当する表記なし

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ヴァンフリタ（一般名：キザルチニブ塩酸塩）は、米国の Ambit Biosciences Corporation（現 第一三共株式会社）が創製した FLT3（FMS-like tyrosine kinase 3：FMS 様チロシンキナーゼ 3）に対して選択的な阻害作用を示すクラスⅢの受容体型チロシンキナーゼ阻害剤である。

急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia：AML）は成人が発症する白血病の中で最も発症頻度が高い病型であり^{1,2}、未治療の場合、好中球や血小板の減少に伴う感染症又は出血性合併症のため、短期間で死に至る可能性の高い疾患である。AML の予後は、疾患特異的因子（FLT3、nucleophosmin 1、CCAAT enhancer binding protein alpha 等の分子遺伝学的変化又は細胞遺伝学的変化）と、患者特異的因子（年齢、全身状態、白血球数、及び合併症）の両方の影響を受ける。AML は、骨髄、末梢血、又は他の組織における骨髄芽球のクローン性増殖を特徴とする不均一性の高い造血器腫瘍であり、骨髄芽球のクローン不均一性は、診断時と再発時で異なると考えられている。FLT3 遺伝子変異は、傍膜貫通領域の一部が重複して繰り返される FLT3 内部縦列重複（internal tandem duplication：ITD）変異と、チロシンキナーゼ領域（tyrosine kinase domain：TKD）の活性化ループ内で起こるアミノ酸残基の点突然変異又は欠失変異の 2 種類が知られている。FLT3-ITD 変異は AML において最も高頻度に認められる遺伝子異常であり³、AML における完全寛解持続期間及び無再発生存期間（relapse-free survival：RFS）に関する最も重要な予後因子の一つである⁴。

FLT3-ITD 変異陽性の AML は再発率が高く、寛解期間及び再発後の全生存期間（overall survival：OS）が短いことが知られている。また、化学療法後に抵抗性又は再発を認めた場合、極めて予後不良であると考えられている。寛解導入療法に対して抵抗性、又は再発した FLT3-ITD 変異陽性患者に対する標準的治療として確立されているものはない。

本剤は、FLT3 の ATP 結合ポケットに高い親和性で競合的に結合し、FLT3-ITD キナーゼ活性に対して高い阻害作用を有する。再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性を示した AML 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験、及び国内第Ⅱ相試験で本剤の単剤療法の有効性、忍容性が示されたことから製造販売承認申請を行い、「再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病」を効能又は効果として 2019 年 6 月に承認を取得した。

未治療の FLT3-ITD 変異陽性 AML 患者は、白血球数が多く、末梢血及び骨髄内の芽球割合が高いことが知られている。未治療の FLT3-ITD 変異陽性 AML 患者に対する標準的な化学療法及び同種造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation：HSCT）で治療した場合の再発率、生存期間等の治療成績は十分ではなく、再発リスクを低減し、長期の寛解及び生存を期待できる FLT3-ITD 変異を標的とした薬剤が求められている。

未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、寛解導入療法期及び地固め療法期での標準化学療法との併用療法、及び維持療法期での単剤療法の有効性、忍容性が確認された。本試験を主要な試験成績として、効能又は効果を「FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病」へ変更する製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2023 年 5 月に承認を取得した。

本剤は、2018 年 9 月 6 日付で希少疾病用医薬品の指定を受けた。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、ITD 変異のある FLT3 に対して阻害活性を示した（*in vitro*）。（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）
- (2) 未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、寛解導入療法期から維持療法期まで継続する試験デザインで、主要評価項目である OS の中央値は本剤群で 31.9 ヶ月、プラセボ

I. 概要に関する項目

群で 15.1 ヶ月であり、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長が認められた[ハザード比 (95% CI) : 0.776 (0.615~0.979)、Stratified Cox proportional model、p=0.0324、層別ログランク検定]。(「V. 治療に関する項目」参照)

- (3) 再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、主要評価項目である OS の中央値は本剤群で 6.2 ヶ月、救援療法群で 4.7 ヶ月であり、救援療法群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長が認められた[ハザード比 (95% CI) : 0.758 (0.584~0.983)、Stratified Cox proportional model、p=0.0177、層別ログランク検定]。(「V. 治療に関する項目」参照)
- (4) 重大な副作用として、QT 間隔延長、心停止、心室性不整脈(心室細動、Torsade de pointes)、感染症、出血、骨髄抑制、心筋梗塞、急性腎障害、間質性肺疾患があらわれることがある。(「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)」に関する項目」参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	有	「I.6.RMP の概要」参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料： 「ヴァンフリタ適正使用ガイド QT 間隔延長」 (「ⅩⅢ.2.その他の関連資料」参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について (令和元年9月3日 保医発 0903 第1号) (「Ⅹ.14.保険給付上の注意」参照)

本剤は「FLT3 遺伝子変異陽性 急性骨髄性白血病」を予定される効能又は効果として、2018 年 9 月 6 日に希少疾病医薬品の指定[指定番号：(30 薬) 第 417 号]を受けている。

注) 本剤の承認された効能又は効果は、FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病である。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

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

〈再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病〉

2.国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
(「V.5.(6)治療的使用」参照)

(2)流通・使用上の制限事項

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

(「Ⅷ.1.警告内容とその理由」参照)

本剤は、適正使用の推進と安全確保の観点から、納入前に施設・医師要件を確認している。

- ・医療従事者向け資材：「ヴァンフリタ錠 17.7mg・錠 26.5mg 適正使用へのご協力をお願い」
第一三共 医療関係者向けホームページ
<https://www.medicalcommunity.jp/products/safety> （適正使用資材）

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
QT 間隔延長	心筋梗塞	なし
感染症	急性腎障害	
出血	間質性肺疾患	
骨髄抑制	胚・胎児毒性	
CYP3A 阻害剤との薬物相互作用	分化症候群	
1.2 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
一般使用成績調査（再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（ヴァンフリタ適正使用ガイド QT 間隔延長）の作成と提供

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

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ヴァンフリタ[®]錠 17.7mg

ヴァンフリタ[®]錠 26.5mg

(2)洋名

VANFLYTA[®] TABLETS 17.7mg

VANFLYTA[®] TABLETS 26.5mg

(3)名称の由来

FLT3 の語感に由来する。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

キザルチニブ塩酸塩 (JAN)

(2)洋名(命名法)

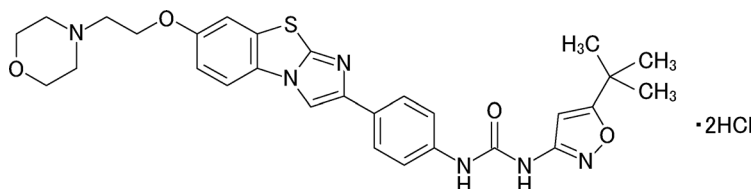
Quizartinib Hydrochloride (JAN)

quizartinib (INN)

(3)ステム

チロシンキナーゼ阻害薬 : -tinib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₉H₃₂N₆O₄S · 2HCl

分子量 : 633.59

5. 化学名(命名法)又は本質

1-(5-*tert*-Butyl-1,2-oxazol-3-yl)-3-(4-{7-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]imidazo[2,1-*b*][1,3]benzothiazol-2-yl}phenyl)urea dihydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

AC220

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

性状：白色～薄い灰色又は黄みの薄い灰色の固体

(2) 溶解性

メタノールに溶けにくく、1-メチル-2-ピロリドン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、及びエタノール（99.5）に極めて溶けにくく、アセトニトリル、アセトン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、及びジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

ほとんど吸湿は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 228℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pK_a ：3.16±0.30（イミダゾール環のアミノ基）、4.75±0.54（モルホリン環のアミノ基）（電位差滴定）

(6) 分配係数

Log D：2.32（ pK_a 及び Log P より算出、pH7.4）

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃/60%RH	ポリエチレンスリーブ/	60 ヶ月	規格内
加速試験		40℃/75%RH	ポリエチレン袋/ アルミ袋	6 ヶ月	規格内
苛酷試験	温度	60℃	ガラス瓶、密栓	4 週	規格内
	湿度	40℃/75%RH	シャーレ、開放	4 週	規格内
	光	ICH Q1B オプション 2	シャーレ、開放	120 万 lx・h ($\geq 200W \cdot h/m^2$)	規格内

試験項目：性状、類縁物質、水分、含量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）」による

定量法：日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による







IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	色	外形		
		直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
ヴァンフリタ錠 17.7mg	白色			
		9.0	約 3.9	約 247
ヴァンフリタ錠 26.5mg	黄色			
		10.2	約 4.6	約 370

(3) 識別コード

販売名	識別コード	表示部位
ヴァンフリタ錠 17.7mg	DSC511	錠剤、PTP シート
ヴァンフリタ錠 26.5mg	DSC512	錠剤、PTP シート

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
ヴァンフリタ錠 17.7mg	1 錠中 キザルチニブ塩酸塩 20mg (キザルチニブとして 17.7mg)	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、トリアセチン、酸化チタン
ヴァンフリタ錠 26.5mg	1 錠中 キザルチニブ塩酸塩 30mg (キザルチニブとして 26.5mg)	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、トリアセチン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ 価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤中に分解由来類縁物質が検出されている。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試 験		保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験		25°C/60%RH	PTP 包装	36 ヶ月	規格内
加 速 試 験		40°C/75%RH	PTP 包装	6 ヶ月	規格内
苛酷 試験	湿度	25°C/75%RH	シャーレ開放	10 日	1 日時点で水分の増加（規格外）
	温度・ 湿度	40°C/75%RH	シャーレ開放	10 日	1 日時点で水分の増加（規格外）
	光	2,000lx (D65 ランプ) 25°C/60%RH	シャーレ開放	60、120 万 lx・h	60 万 lx・h で水分の増加（規格外）*

試験項目：性状、類縁物質、水分、含量等

*：60 万 lx・h から 120 万 lx・h までの曝光で経時的な水分変化を認めなかったことから、曝光に起因する水分増加はない。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日局一般試験法「溶出試験法（パドル法）」

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包 装

ヴァンフリタ錠 17.7mg (PTP) 10 錠 (10 錠×1)

ヴァンフリタ錠 26.5mg (PTP) 10 錠 (10 錠×1)

(3)予備容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(4)容器の材質

PTP：ポリクロロトリフルオロエチレン/ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

11.別途提供される資材類

該当しない

12.その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病

効能又は効果の設定根拠：

FLT3-ITD 変異陽性の再発又は難治性の AML 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（AC220-007）で良好な成績が得られ、国内第Ⅱ相試験（AC220-A-J201）で海外第Ⅲ相試験と一貫した結果が得られた。

その後、日本人を含む未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（AC220-A-U302）では、全体集団及び日本人集団において有効性が確認された。また、認められた有害事象は管理可能であり、日本人特有に発現する有害事象及び日本人のみに認められる新たなリスクは認められなかったことから、未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者に対しても治療選択肢になり得ると考えられた。以上より、効能又は効果を「FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病」と設定した。（「V.5.(4)検証的試験」参照）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

- 5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、FLT3-ITD 変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

〈未治療の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病〉

- 5.2 強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

FLT3-ITD 変異：FMS 様チロシンキナーゼ 3-内部縦列重複変異

解説：

- 5.1 本剤が適格な患者に投与されるように設定した。また、本剤は体外診断用医薬品と組み合わせて使用するため、承認された体外診断用医薬品又は医療機器の情報を掲載している PMDA ホームページの URL を記載した。
- 5.2 強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の FLT3-ITD 変異陽性 AML 患者に対する有効性及び安全性のデータは限定的であり、当該患者への本剤の投与は推奨されないことから設定した。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

〈未治療の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病〉

通常、成人には寛解導入療法としてシタラビン及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤との併用において、地固め療法としてシタラビンとの併用において、キザルチニブとして 1 日 1 回 35.4mg を 2 週間経口投与し、寛解導入療法及び地固め療法の投与サイクル数に応じて投与を繰り返す。その後、維持療法として、キザルチニブとして 1 日 1 回 26.5mg を 2 週間経口投与し、それ以降は 1 日 1 回 53mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病〉

通常、成人にはキザルチニブとして 1 日 1 回 26.5mg を 2 週間経口投与し、それ以降は 1 日 1 回 53mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

解説：

電子添文「7.用法及び用量に関連する注意」の減量基準を確認の上、適切な用量で投与を開始すること。

なお、本剤を飲み忘れた場合は、当日中にできるだけ早く服用し、本剤を嘔吐した場合は、当日に服用しないよう指導すること。いずれの場合も、同日に 2 回以上服用せず、翌日は通常どおりに服用するよう指導すること。（「V.4.用法及び用量に関連する注意」参照）

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

〈未治療の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病〉

国際共同第Ⅲ相試験（AC220-A-U302）の成績に基づき、有効性及び安全性の両面から用法及び用量を設定した。なお、国際共同第Ⅲ相試験（AC220-A-U302）の寛解導入療法期、及び地固め療法期の用法及び用量は海外第Ⅰ相試験（2689-CL-0005）、維持療法期の用法及び用量は海外第Ⅱ相試験（2689-CL-2004）の検討結果に基づき設定した。

〈再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病〉

海外第Ⅱ相試験（AC220-002、2689-CL-2004）及び海外第Ⅲ相試験（AC220-007）の成績について、有効性及び安全性の両面から開始用量、最高用量、及び用量調節の適切性を確認し設定した。

（「V.5.(4)検証的試験」参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 投与開始前に心電図検査を実施し、QTcF 値が 450msec を超えている場合には、本剤の投与を開始しないこと。[8.1 参照]

〈未治療の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病〉

7.2 本剤及び併用するシタラビン及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与時期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で投与すること。また、シタラビン及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤投与完了後に本剤を投与すること。[17.1.1 参照]

7.3 維持療法として、本剤を 3 年を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

7.4 維持療法期に本剤の投与開始から 2 週間後において、QTcF 値が 450msec を超えた場合には、本剤の増量は行わないこと。[8.1 参照]

7.5 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には、次の減量基準を参考に、本剤を減量すること。強い CYP3A 阻害剤との併用終了後には、本剤を減量前の投与量に戻すこと。[7.6、10.2 参照]

強い CYP3A 阻害剤との併用時の本剤の減量基準

併用しない時の 用量	53mg	35.4mg 26.5mg
併用時の用量	26.5mg に減量	17.7mg に減量

7.6 本剤投与中に副作用がみられた場合は、次の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。ま

た、輸血なしで血小板数 $50,000/\text{mm}^3$ 超 $100,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数 $500/\text{mm}^3$ 超 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で維持療法期に移行した患者では、維持療法を 8 週間実施した段階で本剤を 1 用量レベル下げることが検討すること。 [7.5、8.1、8.2、9.1.1-9.1.3 参照]

本剤の減量段階

段階	強い CYP3A 阻害剤を併用しない時	強い CYP3A 阻害剤併用時
用量レベル 1	53mg	26.5mg
用量レベル 2	35.4mg	17.7mg
用量レベル 3	26.5mg	休薬
用量レベル 4	休薬	

本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	基準	処置
QT 間隔延長	480msec を超え、500msec 以下の延長	1 用量レベル下げる。QTcF 値が 450msec 未満に回復後は次のサイクルで副作用発現時の用量で再開できる。
	500msec を超える延長	<ul style="list-style-type: none"> 休薬する。QTcF 値が 450msec 未満に回復後は、1 用量レベル下げて投与を再開できる。 寛解導入療法期又は地固め療法期に QTcF 値が 500msec を超えた場合は、維持療法期に増量しないこと。
	QTcF 値が再び 500msec を超えた場合	投与を中止する。
	心室性不整脈等の生命を脅かす不整脈の症状/兆候を伴う QT 間隔延長	投与を中止する。
非血液系の副作用 (QT 間隔延長を除く)	グレード 3 以上	<ul style="list-style-type: none"> 休薬する。 4 週間以内にグレード 1 以下に回復した場合は、副作用発現時の用量で投与を再開できる。 4 週間以内にグレード 2 に回復した場合は、1 用量レベル下げて投与を再開できる。 グレード 3 以上の副作用が 4 週間を超えて継続する場合は、投与を中止する。
骨髄抑制 (維持療法期)	維持療法期移行時に血小板数 $100,000/\text{mm}^3$ 以上	1 用量レベル下げる。

	又は好中球数 1,000/mm ³ 以上の 患者が、血小板数 100,000/mm ³ 未満 又は好中球数 1,000/mm ³ 未満と なった場合	
--	---	--

グレードはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

〈再発又は難治性のFLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病〉

- 7.7 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 7.8 本剤の投与開始から2週間後までにおいて、QTcF値が450msecを超えた場合には、本剤の増量を行わないこと。[8.1参照]
- 7.9 強いCYP3A阻害剤と併用する場合には、減量基準を参考に、本剤を1用量レベル下げること。強いCYP3A阻害剤との併用終了後には、本剤を減量前の投与量に戻すこと。[7.10、10.2参照]
- 7.10 本剤投与中に副作用がみられた場合は、次の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。[7.9、8.1、8.2、9.1.1-9.1.3参照]

本剤の減量段階

段階	用量
用量レベル1	53mg
用量レベル2	26.5mg
用量レベル3	17.7mg
用量レベル4	休薬

本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	基準	処置
QT 間隔延長	480msecを超え、 500msec以下の延長	<ul style="list-style-type: none"> 53mg 又は 26.5mg を投与していた場合は、1用量レベル下げる。QTcF値が450msec以下に回復後は、副作用発現時の用量で再開できる。 17.7mg を投与していた場合は、休薬する。2週間の休薬後もQTcF値が450msec以下に回復しない場合は、投与を中止する。
	500msecを超える延長	<ul style="list-style-type: none"> 休薬する。QTcF値が450msec以下に回復後は、1用量レベル下げて投与を再開できる。なお、17.7mgを投与していた場合は、回復後に同用量で再開できる。 2週間の休薬後もQTcF値が450msec以下に回復しない場合は、投与を中止する。
	心室性不整脈等の生命	投与を中止する。

	を脅かす不整脈の症状 /兆候を伴う QT 間隔延長	
非血液系の副作用 (QT 間隔延長を除く)	グレード 3 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・休薬する。グレード 1 以下に回復後は、1 用量レベル下げて投与を再開できる。 ・グレード 2 以上の副作用が 2 週間を超えて継続する場合は、投与を中止する。
骨髄抑制	血小板数： 100,000/mm ³ 未満 かつ 好中球数： 1,000/mm ³ 未満	<ul style="list-style-type: none"> ・1 用量レベル下げる又は休薬する。回復後は、副作用発現時の用量で再開できる。 ・2 週間を超えて継続する場合は、投与を中止する。

グレードは NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

解説：

〈効能共通〉

7.1 国際共同第Ⅲ相試験 (AC220-A-U302)、海外第Ⅲ相試験 (AC220-007) 及び国内第Ⅱ相試験 (AC220-A-J201) で、除外基準及び増量の基準とする QTcF 値を 450msec としていたことから、設定した。

本剤は I_{Ks} 阻害作用を有しており、本剤の投与により QT 間隔延長を引き起こす可能性がある。本剤投与前に必ず心電図測定を行い、QTcF 値を確認すること。

〈未治療の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病〉

7.2 国際共同第Ⅲ相試験 (AC220-A-U302) において規定されている本剤及び併用するシタラビン及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与量、投与時期等の詳細な情報を「17.臨床成績」の項に記載しており、内容を熟知した上で投与を実施してもらうために設定した。また、国際共同第Ⅲ相試験 (AC220-A-U302) において、本剤はシタラビン及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与完了後に投与する規定となっており、注意喚起のために設定した。

7.3 国際共同第Ⅲ相試験 (AC220-A-U302) で、維持療法期は最大 36 サイクル (最大 3 年) と設定しており、当該期間を超えて投与した場合の有効性及び安全性が確立していないため、設定した。

7.4 国際共同第Ⅲ相試験 (AC220-A-U302) で、維持療法期における増量の基準として QTcF 値を 450msec としていたことから、設定した。

7.5 臨床薬理試験で強い CYP3A 阻害剤との併用でキザルチニブの血漿中濃度上昇が認められた。当該結果に基づき国際共同第Ⅲ相試験 (AC220-A-U302) において、強い CYP3A 阻害剤との併用時の本剤の減量基準を設けて試験が実施され、有効性及び安全性が確認されたことから、設定した⁵⁾。 (「Ⅷ.7.相互作用」参照)

7.6 国際共同第Ⅲ相試験 (AC220-A-U302) での安全性の成績を考慮して設定した。副作用毎の基準に従い、休薬、減量又は中止すること。

〈再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病〉

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

7.8 海外第Ⅲ相試験 (AC220-007) 及び国内第Ⅱ相試験 (AC220-A-J201) で、増量の基準とする QTcF 値を 450msec としていたことから、設定した。

7.9 臨床薬理試験で強い CYP3A 阻害剤との併用でキザルチニブの血漿中濃度上昇が認められたため、設定した⁵⁾。 (「Ⅷ.7.相互作用」参照)

7.10 本剤の国内及び海外臨床試験での安全性の成績から、設定した。副作用毎の基準に従い、休薬、減量又は中止すること。

QT 間隔延長

【本剤の休薬、減量又は中止基準】		副作用発現時の投与量		
		53mg	26.5mg	17.7mg
QTcF 値	480 < QTcF ≤ 500	26.5mg に減量する。 QTcF 値が 450msec 以下に回復後は、53mg に戻ることができる。	17.7mg に減量する。 QTcF 値が 450msec 以下に回復後は、26.5mg に戻ることができる。	休薬する。 2 週間の休薬後も QTcF 値が 450msec 以下に回復しない場合は、投与を中止する。
	500 < QTcF	休薬する。 QTcF 値が 450msec 以下に回復後は、26.5mg で投与を再開できる。 2 週間の休薬後も QTcF 値が 450msec 以下に回復しない場合は、投与を中止する。	休薬する。 QTcF 値が 450msec 以下に回復後は、17.7mg で投与を再開できる。 2 週間の休薬後も QTcF 値が 450msec 以下に回復しない場合は、投与を中止する。	
	心室性不整脈等の生命を脅かす不整脈の症状/兆候を伴う QT 間隔延長	投与を中止する。		

非血液系の副作用（QT 間隔延長を除く）

【本剤の休薬、減量又は中止基準】		副作用発現時の投与量		
		53mg	26.5mg	17.7mg
副作用のグレードが 3 以上		休薬する。 グレード 1 以下に回復後は、26.5mg で投与を再開できる。 グレード 2 以上の副作用が 2 週間を超えて継続する場合は、投与を中止する。	休薬する。 グレード 1 以下に回復後は、17.7mg で投与を再開できる。 グレード 2 以上の副作用が 2 週間を超えて継続する場合は、投与を中止する。	

グレードの判定については、NCI (National Cancer Institute) -CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) に準拠すること。

＜参考＞

海外第Ⅲ相試験（AC220-007）及び国内第Ⅱ相試験（AC220-A-J201）で認められた有害事象のうち、グレード3以上の発現が多く認められた有害事象（非血液系）の、CTCAEのグレード分類を以下に示す。

CTCAE v5.0-JCOG 2018年11月6日版（抜粋）

有害事象	グレード				
	1	2	3	4	5
敗血症	—	—	血液培養陽性で徴候や症状がある；治療を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡
肺感染	—	中等度の症状；内服治療を要する（例：抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬）	抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬の静脈内投与による治療を要する；侵襲的治療を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡
低カリウム血症	<LLN-3.0mmol/Lで症状がない	<LLN-3.0mmol/Lで症状がある；治療を要する	<3.0-2.5mmol/L；入院を要する	<2.5mmol/L；生命を脅かす	死亡

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版（略称：CTCAE v5.0-JCOG）より引用

骨髄抑制

【本剤の休薬、減量又は中止基準】	副作用発現時の投与量		
	53mg	26.5mg	17.7mg
血小板数<100,000/mm ³ かつ 好中球数<1,000/mm ³	26.5mgに減量する。 回復後は、53mgで再開できる。 2週間を超えて継続する場合は、投与を中止する。	17.7mgに減量する。 回復後は、26.5mgで再開できる。 2週間を超えて継続する場合は、投与を中止する。	休薬する。 回復後は、17.7mgで再開できる。 2週間を超えて継続する場合は、投与を中止する。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

〈再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病（初回承認時）〉

試験区分	実施国	試験番号	対象被験者 (症例数)	試験概要	資料区分
健康成人及び非患者集団を対象とした試験					
第 I 相試験 臨床薬理試験	米国	AC220-008*	健康成人 (58 例)	食事の影響試験（経口服液） 無作為化、非盲検、単回投与、並 行群間試験 （評価項目：生物薬剤、薬物動態、 安全性）	参考
	米国	AC220-014	健康成人 (80 例)	相対的バイオアベイラビリティ試 験 無作為化、非盲検、並行群間、単 回投与試験 （評価項目：生物薬剤、薬物動態、 安全性）	評価
	米国	AC220-018	健康成人 (64 例)	ランソプラゾール薬物相互作用試 験 非盲検、無作為化、並行群間試験 （評価項目：生物薬剤、薬物動態、 安全性）	評価
	米国	AC220-019	健康成人 (66 例)	食事の影響試験（錠剤） 非盲検、無作為化、単回投与、並 行群間試験 （評価項目：生物薬剤、薬物動態、 安全性）	評価
	米国	AC220-006	健康成人 (6 例)	マスバランス試験 非盲検、非無作為化、単回投与試 験 （評価項目：薬物動態、安全性）	参考
	米国	AC220-012*	健康成人 (83 例)	ケトコナゾール及びリファンピシ ン薬物相互作用試験 非盲検、無作為化、プラセボ対照、 並行群間試験 （評価項目：薬物動態、安全性）	参考
	米国	AC220-015	健康成人 (93 例)	ケトコナゾール及びフルコナゾ ール薬物相互作用試験 非盲検、無作為化、プラセボ対照、 並行群間試験 （評価項目：薬物動態、安全性）	評価
	米国	AC220-016	肝機能障害者・健 康成人（30 例）	軽度及び中等度肝機能障害被験者 対象 PK 試験 非盲検、単回投与、並行群間試験 （評価項目：薬物動態、安全性）	評価
AML 患者を対象とした試験					
第 I 相試験	日本	AC220-A-J101	R-R AML 患者 (17 例)	再発・難治性 AML 患者対象試験 多施設共同、非盲検、用量漸増・ 拡大第 I 相試験 （評価項目：薬物動態、有効性、 安全性）	評価
	米国、ジ ョージア	CP0001*	R-R AML 患者 (76 例)	再発・難治性 AML 患者対象試験 非盲検、用量漸増、第 I 相試験 （評価項目：薬物動態、有効性、 安全性）	評価
	米国	2689-CL-0011*	HSCT 後の AML 患者（13 例）	維持療法 AML 患者対象試験 2 Part、多施設共同、非盲検、用量 漸増、第 I 相試験 （評価項目：薬物動態、有効性、 安全性）	評価

	日本	AC220-A-J102	未治療 AML 患者 (7 例)	未治療 AML 患者対象試験 非盲検、多施設共同、用量漸増、 第 I 相試験 (評価項目：安全性)	参考
	米国	2689-CL-0005	未治療 AML 患者 (19 例)	未治療 AML 患者対象試験 2 Part、多施設共同、非盲検、用量 漸増、第 I 相試験 (評価項目：安全性)	参考
第 II 相試験	日本	AC220-A-J201	R-R AML 患者 (37 例)	再発・難治性 AML 患者対象試験 多施設共同、非盲検、単群、第 II 相試験 (評価項目：薬物動態、有効性、 安全性)	評価
	米国、 英国他	2689-CL-2004*	R-R AML 患者 (76 例)	再発・難治性 AML 患者対象投与量 確認試験 2 用量キザルチニブ単剤療法、無作 為化、非盲検、第 II 相試験 (評価項目：薬物動態、有効性、 安全性)	評価
	米国、 英国他	AC220-002*	R-R AML 患者 (333 例)	再発・難治性 AML 患者対象高投与 量試験 非盲検、単剤療法、第 II 相試験 (評価項目：薬物動態、有効性、 安全性)	評価
第 III 相試験	米国、 EU、韓国 他	AC220-007	R-R AML 患者 (367 例)	再発・難治性 AML 患者対象試験 無作為化、非盲検、実薬対照、2 群、 第 III 相比較試験 (評価項目：薬物動態、有効性、 安全性)	評価

*本インタビューフォームに掲載されていない試験

〈未治療の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病（一部変更承認時）〉

試験 区分	実施国	試験番号	対象被験者 (症例数)	試験概要	資料 区分
健康成人及び非患者集団を対象とした試験					
第 I 相試験 臨床薬理試験	米国	AC220-A-U104	健康成人 (20 例)	ダビガトランエテキシラート薬物 相互作用試験 非盲検、2 期、固定シーケンス (評価項目：薬物動態、安全性)	評価
	米国	AC220-A-U105	肝機能障害者・健 康成人 (12 例)	中等度肝機能障害被験者対象 PK 試験 非盲検、多施設共同、単回投与、 薬物動態試験 (評価項目：薬物動態、安全性)	評価
	米国	AC220-A-U106	健康成人 (32 例)	エファビレンツ薬物相互作用試験 非盲検、無作為化、並行群間比較 試験 (評価項目：薬物動態、安全性)	評価
	英国	AC220-A-U107	健康成人 (8 例)	絶対バイオアベイラビリティ試験 単施設、非盲検、第 I 相試験 (評価項目：薬物動態、安全性)	評価
AML 患者を対象とした試験					
第 I 相試験	米国	2689-CL-0005	未治療 AML 患者 (19 例)	未治療 AML 患者対象化学療法併 用試験 多施設共同、非盲検、用量漸増、 第 I 相試験 (評価項目：有効性、薬物動態、 安全性)	評価

	日本	AC220-A-J102	未治療 AML 患者 (7 例)	未治療 AML 患者対象化学療法併用試験 非盲検、多施設共同、用量漸増、第 I 相試験 (評価項目：有効性、薬物動態、安全性)	評価
第Ⅲ相試験	米国、欧州、日本、中国等、28カ国・地域	AC220-A-U302	未治療 FLT3-ITD 変異陽性 AML 患者 (539 例；日本人 28 例)	未治療 FLT3-ITD 変異陽性 AML 患者対象国際共同試験 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験 (評価項目：有効性、安全性)	評価

(2)臨床薬理試験

1) 健康被験者単回投与 (AC220-014)

外国人健康被験者を対象に、キザルチニブとして 26.5mg、53mg 及び 79.5mg を単回経口投与したときのキザルチニブ及び活性代謝物 (AC886) の薬物動態及び安全性を検討した。

副作用は 80 例中 12 例 (15%) に認められた。全体で 2 例以上の被験者で認められた副作用は腹部不快感及び頭痛が 80 例中各 2 例 (3%) であった。いずれの副作用も軽度 (グレード 1) 又は中等度 (グレード 2) であり、試験終了時までには消失した。薬物動態の成績は、「VII.1.(2) 1)健康被験者」参照。

2) 絶対バイオアベイラビリティ試験 (AC220-A-U107) ⁶⁾

外国人健康被験者 (8 例) を対象に、キザルチニブとして 53mg 単回経口投与、及び ¹⁴C-キザルチニブ 50µg 単回静脈内投与したときのキザルチニブ、¹⁴C-キザルチニブ、AC886 及び ¹⁴C-AC886 の薬物動態及び安全性を検討した。

副作用は認められなかった。薬物動態の成績は、「VII.4.吸収」参照。

3) 食事 PK 試験 (AC220-019) ⁷⁾

外国人健康被験者を対象に、キザルチニブとして 26.5mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときのキザルチニブ及び AC886 の薬物動態及び安全性を検討した。

副作用は、64 例中 6 例 (9.4%) の被験者 (空腹時投与:4/34 例 [11.8%]、食後投与:2/30 例 [6.7%]) に認められ、2 例以上に認められた副作用は、頭痛 (3 例) であった。薬物動態の成績は、「VII.1.(4) 1)食事の影響」参照。

4) 肝機能障害被験者 PK 試験 (AC220-016) ⁸⁾

外国人軽度又は中等度の肝機能障害被験者及び健康被験者を対象に、キザルチニブとして 26.5mg を単回経口投与したときのキザルチニブ及び AC886 の薬物動態及び安全性を検討した。

副作用は、30 例中軽度肝機能障害群 4 例 (便秘、下痢、胃食道逆流性疾患、味覚異常、及び頭痛が各 1 例)、中等度肝機能障害群 1 例 (咳嗽) に認められた。健康被験者群では副作用は認められなかった。薬物動態の成績は、「VII.10.(1)肝機能障害被験者」参照。

5) 中等度肝機能障害被験者 PK 試験 (AC220-A-U105) ⁹⁾

外国人中等度の肝機能障害被験者及び健康被験者を対象に、キザルチニブとして 26.5mg を単回経口投与したときのキザルチニブ及び AC886 の薬物動態及び安全性を検討した。

副作用は、12 例中健康被験者 1 例 (リパーゼ増加) に認められた。薬物動態の成績は、「VII.10.(2)中等度肝機能障害被験者」参照。

6) ランソプラゾール併用単回投与試験 (AC220-018) ¹⁰⁾

外国人健康被験者を対象に、キザルチニブとして 26.5mg を単回経口投与及びランソプラゾール (60mg : 国内未承認用量) と併用投与したときのキザルチニブ及び AC886 の薬物動態及び安全性を検討した。

63 例中 3 例 (4.8%) の被験者にキザルチニブ投与に関連する副作用が発現した (キザルチニブ単独投与

群: 2/30 例 [6.7%]、ランソプラゾール併用投与群: 1/33 例 [3.0%])。薬物動態の成績は、「VII.1.(4) 2) 併用薬の影響」参照。

7) ケトコナゾール及びフルコナゾール併用単回投与試験 (AC220-015) ⁵⁾

外国人健康被験者を対象に、キザルチニブとして 26.5mg を単回経口投与、及び CYP3A 阻害剤 (ケトコナゾール [経口剤: 国内未承認] 又はフルコナゾール、200mg、1 日 2 回 28 日間投与) と併用投与したときのキザルチニブ及び AC886 の薬物動態及び安全性を検討した。

副作用は 93 例中 5 例 (5.4%) に認められた。全体で最も発現率の高かった器官別大分類は、胃腸障害 (3.2% [3/93 例]) であり、便習慣変化、下痢、痔核、及び悪心が各 1 例に認められた。薬物動態の成績は、「VII.1.(4) 2) 併用薬の影響」参照。

8) ダビガトランエテキシラート併用単回投与試験 (AC220-A-U104) ¹¹⁾

外国人健康被験者を対象に、キザルチニブとして 53mg を単回経口投与、及びダビガトランエテキシラート (150mg) と併用投与したときのダビガトラン、キザルチニブ及び AC886 の薬物動態及び安全性を検討した。

副作用は 20 例中 2 例 (浮動性めまい及び錯感覚が各 1 例) に認められた。いずれもキザルチニブ及びダビガトランエテキシラート併用投与で認められた。薬物動態の成績は、「VII.1.(4) 2) 併用薬の影響」参照。

9) エファビレンツ併用単回投与試験 (AC220-A-U106) ¹²⁾

外国人健康被験者を対象に、キザルチニブとして 53mg を単回経口投与、及びエファビレンツ (600mg、1 日 1 回 35 日間投与) と併用投与したときのキザルチニブ及び AC886 の薬物動態及び安全性を検討した。

副作用は 32 例中 13 例 (40.6%) に認められた。主な副作用は、キザルチニブ及びエファビレンツ併用投与では、浮動性めまいが 4 例 (25.0%)、悪心が 3 例 (18.8%)、及び鼓腸が 3 例 (18.8%)、キザルチニブ単独投与では、悪心が 1 例 (6.3%) 及び頭痛が 1 例 (6.3%) に認められた。薬物動態の成績は、「VII.1.(4) 2) 併用薬の影響」参照。

10) 薬物濃度と QT 間隔の関連性 (AC220-A-J201、AC220-007 併合) ¹³⁾

国内第 II 相試験と海外第 III 相試験の併合解析により、キザルチニブを 1 日 1 回反復投与した再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者 263 例においてキザルチニブが QT 間隔に及ぼす影響を評価した。血漿中キザルチニブ及び AC886 濃度と QTcF との関係をシグモイド E_{max} モデルで解析したところ、キザルチニブ投与 28 日目に 53mg を投与された 131 例の患者で QTcF のベースライン値からの延長 (Δ QTcF) は中央値が 19.9msec、90%CI の上限が 22.0msec と推定された。

11) 薬物濃度と QT 間隔の関連性 (AC220-A-U302)

国際共同第 III 相試験において、未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者 533 例を対象に、血漿中キザルチニブ濃度と QTcF との関係を直接反応 E_{max} モデルで解析した。キザルチニブ 26.5mg 又は 53mg を 1 日 1 回反復投与後、定常状態に達した際のキザルチニブの C_{max} より推定した Δ QTcF の中央値はそれぞれ 18.4msec、24.1msec であり、90%CI の上限はそれぞれ 20.5msec、26.6msec であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は 26.5mg、35.4mg 又は 53mg を 1 日 1 回経口投与である。

(3) 用量反応探索試験

1) 海外第 I 相試験 (2689-CL-0005)

① 方法

目的	未治療の AML 患者における化学療法併用時のキザルチニブの反復投与時の安全性、薬物動態及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、modified 3+3 デザインを用いた用量漸増試験

V. 治療に関する項目

対 象	未治療の AML 患者 登録患者：19 例、有効性解析対象：19 例、安全性解析対象：19 例（化学療法を受けたが、キザルチニブが投与されていない 1 例も含む）
投与方法	寛解導入療法期： ダウノルビシン（Day1～Day3 に 60mg/m ² /日を静脈内投与）及びシタラビン（Day1～Day7 に 200mg/m ² /日を持続点滴静脈内投与）とキザルチニブ（Day4 から 1 日 1 回連日経口投与）を併用投与した。キザルチニブ投与量及び投与期間により以下の 3 コホートに割り付けた。 ・キザルチニブ 53mg/日、7 日間（53mg/7-Day） ・キザルチニブ 53mg/日、14 日間（53mg/14-Day） ・キザルチニブ 35.4mg/日、14 日間（35.4mg/14-Day） 地固め療法期： シタラビン（21 日間を 1 サイクルとし、Day1、Day3、及び Day5 に 3g/m ² /日を 12 時間間隔で静脈内投与）とキザルチニブ（割り付けられた投与量及び投与スケジュールで 1 日 1 回連日経口投与）を併用投与した。 維持療法期： キザルチニブは、28 日間を 1 サイクルとし、割り付けられた投与量を 1 日 1 回連日経口投与した。維持療法に移行した場合は、治療期間中の死亡、同意撤回、追跡不能、又は試験終了のいずれかが発生した時点まで投与した。
主 な 除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 急性前骨髄球性白血病（acute promyelocytic leukemia : APL）と診断された患者 血液疾患から転化した AML の患者 急性混合性（bilineal/biphenotypic）白血病の患者 化学療法後に発症した二次性 AML の患者 過去に AML の治療を受けたことのある患者
評価項目	<p><有効性評価項目> 完全寛解（CR）率及び複合完全寛解（CRc : CR+血小板未回復の CR [CRp] +好中球未回復の CR [CRi]）率</p> <p><安全性評価項目> 有害事象、用量制限毒性、身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査値</p>
解析方法	<有効性> 最良総合効果の各カテゴリーの割合とその 95%CI（Fisher exact 法）を示した。

注）本剤の承認された効能又は効果は、FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病、用法及び用量は 26.5mg、35.4mg 又は 53mg を 1 日 1 回経口投与である。

②患者背景

		53mg/7-Day 群 (n=6)	53mg/14-Day 群 (n=7) ^{a)}	35.4mg/14-Day 群 (n=6)
性別	男性	3 (50.0)	3 (42.9)	2 (33.3)
	女性	3 (50.0)	4 (57.1)	4 (66.7)
年齢 (歳)	Mean±SD	44.8±14.72	45.9±12.51	40.3±15.37
体重 (kg)	Mean±SD	75.3±16.77	70.8±13.82	83.5±27.38
体表面積 (m ²)	Mean±SD	1.8±0.26	1.8±0.18	2.0±0.39
人種	白人	4 (66.7)	6 (85.7)	5 (83.3)
	黒人、アフリカ人	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (16.7)
	その他	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
民族	非ヒスパニック系、非ラテン系	4 (66.7) ^{b)}	7 (100.0)	6 (100.0)
	ヒスパニック系、ラテン系	1 (16.7) ^{b)}	0 (0.0)	0 (0.0)
ECOG PS	0	2 (33.3)	1 (14.3)	3 (50.0)
	1	3 (50.0)	4 (57.1)	3 (50.0)
	2	1 (16.7)	2 (28.6)	0 (0.0)

Mean±SD 又は例数 (%)

a) 53mg/14-Day 群の 1 例はキザルチニブ投与前に試験中止となった。

b) 1 例で民族の情報がなかった。

③結果

a. 有効性

CR率は47.4% (9/19例)であり、その内訳は53mg/7-Day群4/6例、53mg/14-Day群3/7例、35.4mg/14-Day群2/6例であった。CRp率は10.5% (2/19例)であり、53mg/7-Day群1/6例、35.4mg/14-Day群1/6例であった。CRi率は15.8% (3/19例)であり、53mg/14-Day群2/7例、35.4mg/14-Day群1/6例であった。さらに、形態学的に白血病細胞を認めない状態に至った患者は10.5% (2/19例)であり、53mg/7-Day群1/6例、53mg/14-Day群1/7例であった。

最良総合効果

	53mg/7-Day群 (n=6)	53mg/14-Day群 (n=7) ^{b)}	35.4mg/14-Day群 (n=6)	全体 ^{a)} (n=19)
形態学的に白血病細胞を認めない状態	1	1	0	2 (10.5) (1.3, 33.1)
CR	4	3	2	9 (47.4) (24.4, 71.1)
CRp	1	0	1	2 (10.5) (1.3, 33.1)
CRi	0	2	1	3 (15.8) (3.4, 39.6)
治療抵抗性	0	0	0	0 (0.0)
再発	0	0	0	0 (0.0)
評価不能	0	1	1	2 (10.5) (1.3, 33.1)
NR	0	0	1	1 (5.3) (0.1, 26.0)

a) 上段：例数 (%)、下段：95%CI。95%CIはFisher exact法を用いて算出した。

b) 53mg/14-Day群の1例はキザルチニブ投与前に試験中止となった。

b. 安全性

副作用は78.9%の患者に認められ、比較的好くみられた副作用は、悪心47.4% (9/19例)、下痢31.6% (6/19例)、貧血及び発熱性好中球減少症が各26.3% (5/19例)、好中球減少症、血小板減少症、疲労及び発熱各21.1% (4/19例)であった。

重篤な副作用は15.8% (3/19例)に認められ、発熱性好中球減少症が5.3% (1/19例)、悪心及び心膜炎5.3% (1/19例)並びに、肝感染5.3% (1/19例)であった。悪心及び心膜炎を発現した患者は治験薬投与を中止した。

死亡に至った有害事象は、心停止1例 (53mg/14-Day群)で認められたが、治験薬との因果関係はなしと判定された。

用量制限毒性は53mg/7-Day群には認められず、53mg/14-Day群で2例、35.4mg/14-Day群で1例に認められた。53mg/14-Day群の用量制限毒性は、心嚢液貯留 (1例)、発熱性好中球減少症、血小板数減少、及び心電図QT延長 (以上、同一患者1例)であった。35.4mg/14-Day群の用量制限毒性は心膜炎であった。用量制限毒性が認められた患者が6例中1例以下で最も低い用量であるキザルチニブ35.4mg1日1回14日間投与を最大耐用量と決定した。

2) 国内第 I 相試験 (AC220-A-J102) ¹⁴⁾

①方法

目的	未治療の日本人AML患者における化学療法併用時のキザルチニブの反復投与時の安全性、薬物動態及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、3+3 デザインを用いた用量漸増試験
対象	未治療の AML 患者 登録患者：7 例、有効性解析対象：7 例、安全性解析対象：7 例
投与方法	キザルチニブとして 17.7mg、又は 35.4mg を 1 日 1 回毎朝空腹時（朝食の 1 時間以上前又は朝食の 2 時間以上後）、14 日間の連日経口投与した。28 日間を 1 サイクルとし、寛解導入療法を最大 2 サイクル、地固め療法を最大 4 サイクル実施した。 寛解導入療法： アントラサイクリン系薬剤はダウノルビシン又はイダルビシンのいずれか一方を選択し、サイクル 1 とサイクル 2 で同じ薬剤を用いた。 サイクル 1 (7+3) ダウノルビシン (Day1~Day3 に 60mg/m ² /日を静脈内投与) 又はイダルビシン (Day1~Day3 に 12mg/m ² /日を静脈内投与)、及びシタラビン (Day1~Day7 に 100mg/m ² /日を静脈内投与) とキザルチニブ (Day8~Day21 に 17.7mg/日又は 35.4mg/日) を併用投与した。 サイクル 2 サイクル 1 と同じ内容 (7+3)、又は下記のレジメン (5+2) とした。 ダウノルビシン (Day1~Day2 に 60mg/m ² /日を静脈内投与) 又はイダルビシン (Day1~Day2 に 12mg/m ² /日を静脈内投与)、及びシタラビン (Day1~Day5 に 100mg/m ² /日を静脈内投与) とキザルチニブ (Day6~Day19 に 17.7mg/日又は 35.4mg/日) を併用投与した。 地固め療法： シタラビン (Day1、Day3、Day5 にそれぞれ 12 時間ごとに計 6 回、登録時の年齢が 60 歳未満の患者には 3.0g/m ² 、60 歳以上の患者には 1.5g/m ² を静脈内投与) とキザルチニブ (Day6~Day19 に 17.7mg/日又は 35.4mg/日) を併用投与した。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ APL と診断された患者 ・ 慢性骨髄性白血病の急性転化期の患者 ・ 治療関連骨髄性腫瘍と診断された患者 ・ 登録前 30 日以内に他の治験薬が投与された患者又は治験医療機器を使用した患者 ・ 下記を除く悪性腫瘍の既往を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 十分に治療が行われたメラノーマ以外の皮膚癌 ・ 局所治療の実施後 2 年以上再発が認められておらず治癒したと考えられる粘膜内癌又は上皮内癌
評価項目	<p><有効性評価項目> 骨髄所見並びに末梢血中の好中球数及び血小板数による抗腫瘍効果</p> <p><安全性評価項目> 有害事象、臨床検査値、体重、バイタルサイン、12 誘導心電図</p>
解析方法	<p><有効性> 最良総合効果、CRc 率、及び奏効率 (CRc+PR) の頻度表を 95%CI とともに示した。95%CI は Wilson score 法を用いて算出した。</p> <p><濃度-QT 間隔関連性> QTcF のベースラインからの変化 (ΔQTcF) と血漿中キザルチニブ濃度との相関性を線形混合効果モデルにより推定した。また、ΔQTcF と血漿中 AC886 濃度との相関性を同様に解析した。</p>

注) 本剤の承認された効能又は効果は、FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病、用法及び用量は 26.5mg、35.4mg 又は 53mg を 1 日 1 回経口投与である。

②患者背景

		17.7mg 群 (n=4)	35.4mg 群 (n=3)
性別	男性	2 (50.0)	1 (33.3)
	女性	2 (50.0)	2 (66.7)
年齢 (歳)	Mean±SD	57.5±10.47	53.7±17.10
体重 (kg)	Mean±SD	62.55±12.273	55.27±4.801
BMI (kg/m ²)	Mean±SD	24.30±2.566	21.75±0.854
	25 未満	1 (25.0)	3 (100.0)
	25 以上	3 (75.0)	0 (0.0)
FLT3-ITD	陽性	0 (0.0)	1 (33.3)
	陰性	4 (100.0)	2 (66.7)

Mean±SD 又は例数 (%)

③結果

a. 有効性

奏効 (CRc+PR) を示した患者は 6/7 例であり、その内訳は 17.7mg 群 4/4 例、35.4mg 群 2/3 例であった。CRc を達成した患者は 5/7 例であり、その内訳は 17.7mg 群 3/4 例、35.4mg 群 2/3 例であった。骨髄穿刺液中の芽球数のベースラインからの最良変化率は、17.7mg 群では-84.9%~-99.4%、35.4mg 群では-85.5%~-95.7%の範囲であった。

最良総合効果

	17.7mg 群 (n=4)	35.4mg 群 (n=3)	全体 (n=7)
CR	0	0	0
CRp	0	0	0
CRi	3	2	5
PR	1	0	1
NR	0	1	1
CRc	3	2	5
奏効 (CRc+PR)	4	2	6

例数

b. 安全性

全期間で副作用はすべての患者に認められ、寛解導入療法期に 3 例以上にみられた副作用は、発熱性好中球減少症及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 3 例であった。地固め療法で 2 例以上に認められた Grade 3 以上の副作用は、発熱性好中球減少症 3 例、血小板数減少及び白血球数減少が各 2 例であった。

Grade 4 の副作用は、寛解導入療法では血小板数減少、及び白血球数減少が各 2 例、白血球減少症、好中球減少症、及び血小板減少症が各 1 例に認められた。地固め療法では血小板数減少、及び白血球数減少が各 2 例に認められた。

重篤な副作用は、寛解導入療法期の 35.4mg 群でブドウ球菌性菌血症が 1 例に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象、及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

本試験では用量制限毒性は認められなかった。

3) 国内第 I 相試験 (AC220-A-J101) ¹⁵⁾

①方法

目的	再発又は難治性の日本人AML患者におけるキザルチニブ単剤の反復投与時の安全性、薬物動態及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量漸増・拡大試験
対象	再発又は難治性 AML 患者 登録患者：17 例、有効性解析対象：16 例、安全性解析対象：16 例
投与方法	キザルチニブとして 17.7mg、26.5mg、又は 53mg を 1 日 1 回毎朝空腹時（朝食の 1 時間以上前又は朝食の 2 時間以上後）、28 日間を 1 サイクルとして経口投与した。 中止基準に合致するまで投与を継続した。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ APL と診断された患者 ・ 慢性骨髄性白血病の急性転化期の患者 ・ 本試験の登録前 3 年以内に悪性腫瘍の既往を有する患者 ・ AML の前治療による自他覚所見を伴うグレード 2 以上の非血液毒性が継続している患者 ・ 造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation：HSCT）を受け、登録前 100 日以内に移植を受けた患者、臨床的に重要又は治療を要する移植片対宿主病（graft versus host disease：GVHD）が継続している患者、又は HSCT に関連した臨床的に重要又は回復が見込めないグレード 2 以上の非血液毒性が持続している患者
評価項目	<p><有効性評価項目> 最良総合効果（CR、CR_p、CR_i、PR、NR） 複合完全寛解（CR_c [CR+CR_i+CR_p]）率 奏効率（CR_c+PR）</p> <p><安全性評価項目> 有害事象、臨床検査値、体重、バイタルサイン、12 誘導心電図</p>
解析方法	<p><有効性> 有効性解析対象集団を対象に、最良総合効果、CR_c 率及び奏効率とその 95%CI を算出した。</p> <p><安全性> 安全性解析対象集団を対象に、有害事象を集計した。また、用量漸増期では用量制限毒性に基づき最大耐用量及び次相以降の推奨用量を評価した。</p> <p><薬物動態> キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータは、要約統計量を用いて用量別に示した。</p>

注) 本剤の承認された効能又は効果は、FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病、用法及び用量は、26.5mg、35.4mg 又は 53mg を 1 日 1 回経口投与である。

②患者背景

		17.7mg 群 (n=10) (含拡大コホート)	26.5mg 群 (n=3)	53mg 群 (n=4)
性別	男性	4 (40.0)	2 (66.7)	3 (75.0)
	女性	6 (60.0)	1 (33.3)	1 (25.0)
年齢 (歳)	Mean±SD	65.2±12.23	51.0±23.07	74.8±11.79
体重 (kg)	Mean±SD	51.70±10.257 ^{注)}	48.23±2.003	59.13±13.743
身長 (cm)	Mean±SD	158.8±10.66	160.3±2.52	163.5±12.56
BMI (kg/m ²)	Mean±SD	20.00±2.782 ^{注)}	18.77±0.795	22.01±4.212
	25未満	8 (80.0)	3 (100.0)	3 (75.0)
	25以上	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
	不明	1	0	0
FLT3-ITD	陽性	3 (30.0)	2 (66.7)	2 (50.0)
	陰性	7 (70.0)	1 (33.3)	2 (50.0)
	不明	0	0	0

注) n=9

Mean±SD 又は例数 (%)

③結果

a. 有効性

全体での奏効率は 56.3% (9/16 例、95%CI: 33.2~76.9%) で、その内訳は 17.7mg 群 5/9 例、26.5mg 群 2/3 例、53mg 群 2/4 例であった。全体での CRc 率は 37.5% (6/16 例、95%CI: 18.5~61.4%) で、その内訳は 17.7mg 群 2/9 例、26.5mg 群 2/3 例、53mg 群 2/4 例であった。CR は認められなかった。CRp が 16 例中 1 例に認められ、26.5mg 群の 1 例であった。CRi が 16 例中 5 例に認められ、17.7mg 群 9 例中 2 例、26.5mg 群 3 例中 1 例、53mg 群 4 例中 2 例であった。PR は 16 例中 3 例に認められ、すべてが 17.7mg 群 (9 例中 3 例) で、26.5mg 群及び 53mg 群では PR は認められなかった。

最良総合効果、奏効率、複合完全寛解率 (CRc 率)

	17.7mg 群 (n=9) (含拡大コホート)	26.5mg 群 (n=3)	53mg 群 (n=4)	全体 (n=16)
CR	0	0	0	0 (0.0) ^{注1)}
CRp	0	1	0	1 (6.3) ^{注1)}
CRi	2	1	2	5 (31.3) ^{注1)}
PR	3	0	0	3 (18.8) ^{注1)}
NR	4	1	2	7 (43.8) ^{注1)}
CRc 率 (95%CI) ^{注2)}	2	2	2	6 (37.5) ^{注1)} (18.5~61.4)
奏効率 (CRc+PR) (95%CI) ^{注2)}	5	2	2	9 (56.3) ^{注1)} (33.2~76.9)

注 1): 例数 (%)

注 2): Wilson score 法に基づき算出した。

b. 安全性

主な副作用 (全体で発現率が 25%以上) は、心電図 QT 延長 7 例 (43.8%)、及び悪心 5 例 (31.3%) であった。

2 例以上に認められた重篤な有害事象は疾患進行のみで、他の重篤な有害事象はすべて各 1 例に認められた。気管支肺アスペルギルス症 (17.7mg 群)、肺感染 (53mg 群)、及び肺炎 (53mg 群) は治験薬との因果関係ありと判定された。

死亡に至った有害事象は、疾患進行 2 例と頭蓋内出血 1 例の計 3 例で認められたが、すべて治験薬との因果関係はなしと判定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例に認められ、気管支肺アスペルギルス症 (17.7mg 群)、頭蓋内出血 (26.5mg 群)、及び呼吸不全 (17.7mg 群) が各 1 例であった。

心電図の QT 延長が 16 例中 7 例に認められた。グレード 1 の QT 延長は 31.3% (5/16 例)、グレード 2 の QT 延長は 12.5% (2/16 例) に認められた。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国際共同第Ⅲ相試験 (AC220-A-U302) (QuANTUM-First 試験)¹⁶⁾

a. 方法

目的	未治療のFLT3-ITD変異陽性のAML患者を対象に、プラセボと比較してキザルチニブの有効性、安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
対象	未治療の FLT3-ITD 変異陽性 AML 患者 有効性解析対象：539 例 [キザルチニブ群 268 例 (日本人 15 例)、プラセボ群 271 例 (日本人 13 例)] 安全性解析対象：533 例 [キザルチニブ群 265 例 (日本人 15 例)、プラセボ群 268 例 (日本人 13 例)]
投与方法	<p>キザルチニブ群又はプラセボ群に 1:1 で無作為に割り付けた。本試験は、寛解導入療法期、地固め療法期、維持療法期、及び長期追跡調査期間の 4 つの試験期で実施した。長期追跡調査期間は、維持療法期での 36 サイクル投与を完了した又はいずれかの試験期で試験治療を中止した時点から開始した。1 サイクルは 28 日間とした。</p> <p>寛解導入療法期 サイクル 1</p> <ul style="list-style-type: none"> ・シタラビン 100mg/m²/日 (施設又は現地の基準によっては 200mg/m²/日) を、合計 7 日間 (Day1～Day7) 持続点滴静脈内投与した。 ・アントラサイクリン系薬剤は、ダウノルビシン (Day1～Day3 に 60mg/m²/日を点滴静脈内投与) 又はイダルビシン (Day1～Day3 に 12mg/m²/日を点滴静脈内投与) のどちらかを投与した。 ・キザルチニブ (35.4mg/日) 又はプラセボを、シタラビン投与終了後の Day8 から 14 日間 1 日 1 回経口投与した。強い CYP3A 阻害剤を併用する場合は、35.4mg/日から 17.7mg/日に減量した。 <p>寛解導入療法期 サイクル 2</p> <ul style="list-style-type: none"> ・以下の化学療法レジメンのうち、医師がいずれか 1 つを選択した (アントラサイクリン系薬剤はサイクル 1 と同じ薬剤を投与)。 i) 7+3 療法：シタラビン 100mg/m²/日 (施設又は現地の基準によっては 200mg/m²/日) を、7 日間持続点滴静脈内投与し、アントラサイクリン系薬剤 (寛解導入療法期を通じて同一のアントラサイクリン系薬剤を使用) を 3 日間点滴静脈内投与した。 ii) 5+2 療法：シタラビン 100mg/m²/日 (施設又は現地の基準によっては 200mg/m²/日) を、5 日間持続点滴静脈内投与し、アントラサイクリン系薬剤 (寛解導入療法期を通じて同一のアントラサイクリン系薬剤を使用) を 2 日間点滴静脈内投与した。 <ul style="list-style-type: none"> ・キザルチニブ (35.4mg/日) 又はプラセボは、化学療法レジメン (7+3 療法又は 5+2 療法) が完了した後、Day8 又は Day6 から、14 日間 1 日 1 回経口投与した。強い CYP3A 阻害剤を併用する場合は、35.4mg/日から 17.7mg/日に減量した。 <p>地固め療法期</p> <ul style="list-style-type: none"> ・寛解導入療法期の終了時に CR 又は CRi を達成した患者は地固め療法期に移行した。地固め療法期は以下の 3 つの治療選択肢から選択可能であった。 i) キザルチニブ又はプラセボ、及びシタラビン (最大 4 サイクル) 投与 ii) 同種 HSCT iii) キザルチニブ又はプラセボ、及びシタラビン (最大 4 サイクル) 投与後に同種 HSCT ・地固め療法を含むレジメンの場合、シタラビンは Day1、Day3、及び Day5 に投与した。シタラビンのレジメンは以下のとおりとした。 i) 60 歳未満：シタラビン 3.0g/m² を 12 時間ごとに計 6 回点滴静脈内投与 ii) 60 歳以上：シタラビン 1.5g/m² を 12 時間ごとに計 6 回点滴静脈内投与 ・キザルチニブ (35.4mg/日) 又はプラセボは、Day6 から 14 日間 1 日 1 回経口投与した。強い CYP3A 阻害剤を併用する場合は、35.4mg/日から 17.7mg/日に減量した。 <p>維持療法期</p> <ul style="list-style-type: none"> ・地固め療法後、選択基準を満たしている患者は維持療法期に移行した。 ・サイクル 1 Day1～Day15 は、キザルチニブ (26.5mg/日) 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与した。 ・サイクル 1 Day15 に心電図の 3 回連続測定の QTcF の平均値が 450msec 以下の場合、サイクル 1 Day16 から 53mg/日又はプラセボを 1 日 1 回、最大 36 サイクル経口投与した。強い CYP3A 阻害剤を併用する場合は、サイクル 1 Day1～Day15 は 17.7mg/日とし、サイクル 1 Day16 から 26.5mg/日とした。

	<div style="text-align: center;"> </div> <p style="text-align: center;"> キザルチニブ群 268例 シタラビン (1~7日目) アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤 (DNR又はIDR1~3日目) キザルチニブ35.4mg/日 (8~21日目) </p> <p style="text-align: center;"> キザルチニブ群 高用量シタラビン (1, 3, 5日目) + キザルチニブ 35.4mg/日 (6~19日目) </p> <p style="text-align: center;"> キザルチニブ群 キザルチニブ26.5mg/日 (サイクル1の1~15日目)、53mg/日 (サイクル1の16日目以降) </p> <p style="text-align: center;"> <寛解導入療法期> 最大2サイクル^{a)} サイクル1の7日目に無作為化(1:1) </p> <p style="text-align: center;"> <地固め療法期> 最大4サイクル 及び/又は同種HSCT </p> <p style="text-align: center;"> <維持療法期> 最大36サイクル^{b)} </p> <p style="text-align: center;"> プラセボ群 271例 シタラビン (1~7日目) アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤 (DNR又はIDR1~3日目) プラセボ (8~21日目) </p> <p style="text-align: center;"> プラセボ群 高用量シタラビン (1, 3, 5日目) + プラセボ (6~19日目) </p> <p style="text-align: center;"> プラセボ群 プラセボ </p> <p style="text-align: center;"> シタラビン：100mg/m²/日又は200mg/m²/日 アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤：ダウノルビシン 60mg/m²/日又はイダルビシン 12mg/m²/日 高用量シタラビン：60歳未満は3.0g/m²を12時間ごと。60歳以上は1.5g/m²を12時間ごと </p> <p> キザルチニブ又はプラセボの投与期間は最大42サイクル（寛解導入療法期、地固め療法期、維持療法期を含む）とした。参加期間は死亡、同意撤回、追跡不能、又は治験終了のいずれか早い時点までとした。 </p> <p> a) 2サイクル目を実施する場合は、「7+3」療法（シタラビン100mg/m²/日を7日間、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を3日間投与）又は「5+2」療法（シタラビン100mg/m²/日を5日間、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を2日間）のいずれかを選択し、これらが完了後にキザルチニブ35.4mg/日を14日間投与した </p> <p> b) AMLの再発、治験実施計画書に規定していないAMLに対する後治療の開始、死亡、許容できない毒性の発現、試験の終了、維持療法36サイクルの完了のいずれかが最初に認められた日まで継続した </p>
<p>主 な 除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> • APL、FAB分類M3もしくはWHO分類に基づく転座（15；17）（q22；q12）を伴うAPL、又はBCR-ABL陽性白血病（急性転化期の慢性骨髄性白血病）と診断された患者 • 他の悪性腫瘍に対する前化学療法又は放射線療法に関連した二次性AMLと診断された患者 • 下記の治療を除く、AMLの治療歴がある患者 <ul style="list-style-type: none"> a. 白血球除去療法 b. 白血球増加症の治療を目的としたヒドロキシウレアの投与 c. 中枢神経系白血球うっ滞に対する頭部放射線照射 d. 予防的な髄腔内化学療法 e. 増殖因子製剤又はサイトカインの支持的投与 • 無作為化前30日以内に、他の治験薬又は治験医療機器による治療を受けた患者（治験薬もしくは承認済みの免疫療法の場合は2週間以内）、もしくは他の治験に参加している患者 • AMLの中枢神経浸潤の既往を有する患者 • 下記を除く悪性腫瘍の既往を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> a. 十分な治療が行われた悪性黒色腫以外の皮膚癌 b. 治癒したと考えられる上皮内癌 c. 治療後2年以上再発が認められない他の固形癌
<p>評価項目</p>	<p><有効性主要評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS：無作為化から死亡までの期間 <p><有効性副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> • 無イベント生存期間（event-free survival：EFS）： <ul style="list-style-type: none"> 無作為化時点から、治療抵抗性、CRcからの再発、又は原因及び時期を問わない死亡のいずれかが確認された最も早い時点までの期間 • CR率寛解導入療法後にCRを達成した患者の割合 • 寛解導入療法後のFLT3-ITD MRD陰性（≤0.01%）のCR率 • CRc率：寛解導入療法後にCR又はCRiを達成した患者の割合 • 寛解導入療法後のFLT3-ITD MRD陰性（≤0.01%）のCRc率 <p><探索的評価項目></p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・ RFS ・ CR 持続期間 <p><安全性評価項目> 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、輸血、ECOG PS</p> <p>CR、CRi の定義は以下</p> <p>CR 骨髄中の芽球数が 5%未満 (アウエル小体を認めない) 髄外性白血病を認めない 好中球数: 1,000/μL 超 血小板数: 100,000/μL 超</p> <p>CRi 好中球数が 1,000/μL 未満もしくは血小板数が 100,000/μL 未満であることを除き、他の CR の条件を満たす状態</p>
解析方法	<p><有効性></p> <p>ITT 解析対象集団を有効性解析の解析対象集団とした。主要評価項目の OS は、両側有意水準 5%で、無作為化に用いた 3 つの層別因子 [地域 (北米、欧州、アジア/その他の地域)、年齢 (60 歳未満、60 歳以上)、AML 診断時の白血球数 ($40 \times 10^9/L$ 未満、$40 \times 10^9/L$ 以上)] を用いた層別ログランク検定で解析した。同じ層別因子を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて群間のハザード比及び 95%CI を推定したほか、Kaplan-Meier 曲線を作成した。イベント発現までの時間の中央値及び対応する 95%CI は、Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出した。さらに、6 カ月、12 カ月、24 カ月、36 カ月、及び 48 カ月時点の生存率と 95%CI を算出した。</p> <p>副次評価項目である EFS は、OS と同じ層別因子を共変量とした層別ログランク検定と層別 Cox 比例ハザードモデルを使用して解析した。CR 率、CRc 率、並びに MRD 陰性の CR 率及び CRc 率は、投与群別に要約し、Clopper-Pearson 法による両側 95%CI とともに提示した。</p> <p>多重性の問題に対し、主要評価項目及び副次評価項目の family-wise type I error rate を制御するため、serial hierarchically ordered gatekeeping strategy を実施した。ITT 解析対象集団の OS を評価し、両側有意水準 5%で有意であれば、EFS を ITT 解析対象集団で解析することとした。EFS の後、他の副次的評価項目の解析順序は、CR 率、FLT3-ITD MRD 陰性の CR 率、CRc 率、FLT3-ITD MRD 陰性の CRc 率であった。</p> <p>RFS に関する探索的な有効性解析については、寛解導入療法期で CRc を達成した患者を対象に、Kaplan-Meier 推定に基づき各群の RFS 中央値を計算し、その両側 95%CI を Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出した。CR 持続期間は RFS と同様の方法で算出した。</p>

注) 本剤の承認された効能又は効果は、FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病、用法及び用量は 26.5mg、35.4mg 又は 53mg を 1 日 1 回経口投与である。

b. 患者背景

		キザルチニブ群 (n=268)	プラセボ群 (n=271)
性別	男性	124 (46.3)	121 (44.6)
	女性	144 (53.7)	150 (55.4)
年齢 (歳)	Mean \pm SD	53.6 \pm 13.07	54.3 \pm 12.81
	60 歳未満	161 (60.1)	162 (59.8)
	60 歳以上	107 (39.9)	109 (40.2)
	60 歳以上 65 歳未満	37 (13.8)	44 (16.2)
	65 歳以上	70 (26.1)	65 (24.0)
人種	白人	159 (59.3)	163 (60.1)
	黒人/アフリカ系アメリカ人	2 (0.7)	5 (1.8)
	アジア人	80 (29.9)	78 (28.8)
	アメリカ/アラスカ先住民	0 (0.0)	1 (0.4)
	ハワイ先住民/太平洋諸島人	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	27 (10.1)	24 (8.9)
民族	非ヒスパニック系、非ラテン系	236 (88.1)	234 (86.3)
	ヒスパニック系、ラテン系	7 (2.6)	15 (5.5)
	不明	25 (9.3)	22 (8.1)
体重 (kg)	Mean \pm SD	72.25 \pm 15.844	74.21 \pm 17.796
体表面積 (m ²)	Mean \pm SD	1.79 \pm 0.209	1.81 \pm 0.223

V. 治療に関する項目

		キザルチニブ群 (n=268)	プラセボ群 (n=271)
BMI (kg/m ²)	Mean±SD	25.86±5.016	26.67±5.881
	18.5 未満	9 (3.4)	7 (2.6)
	18.5 以上 25 未満	123 (45.9)	109 (40.2)
	25 以上 30 未満	94 (35.1)	99 (36.5)
	30 以上	42 (15.7)	54 (19.9)
	不明	0 (0.0)	2 (0.7)
地域	北米	16 (6.0)	18 (6.6)
	欧州	163 (60.8)	163 (60.1)
	アジア、その他の地域	89 (33.2)	90 (33.2)
ECOG PS	0	87 (32.5)	98 (36.2)
	1	134 (50.0)	136 (50.2)
	2	47 (17.5)	36 (13.3)
	不明	0 (0.0)	1 (0.4)
選択したアントラサイクリン系 薬剤	ダウノルビシン	124 (46.3)	95 (35.1)
	ダウノルビシン、イダルビシン	0 (0.0)	2 (0.7)
	イダルビシン	144 (53.7)	173 (63.8)
	不明	0 (0.0)	1 (0.4)
診断から無作為化までの期間 (週)	中央値 (最小値、最大値)	1.86 (0.9, 5.3)	1.71 (1.0, 9.1)
AML 発症以前からの 造血器疾患罹患歴	有り	25 (9.3)	16 (5.9)
	MDS	18 (6.7)	9 (3.3)
	MDS 以外	7 (2.6)	7 (2.6)
	無し	243 (90.7)	255 (94.1)
WHO 分類	再発性の遺伝子異常を伴うAML		
	NPM1遺伝子変異	142 (53.0)	140 (51.7)
	CEBPA遺伝子変異	61 (22.8)	65 (24.0)
染色体核型に基づくリスク分類	Favorable	14 (5.2)	19 (7.0)
	Intermediate	197 (73.5)	193 (71.2)
	unfavorable	19 (7.1)	27 (10.0)
	不明	38 (14.2)	31 (11.4)
	データなし	0 (0.0)	1 (0.4)
FLT3-ITD 変異状況	陽性	267 (99.6)	271 (100)
	陰性	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	1 (0.4)	0 (0.0)
FLT3-ITD アレル頻度	0%以上 3%未満	0 (0.0)	0 (0.0)
	3%以上 25%以下	94 (35.1)	98 (36.2)
	25%超 50%以下	143 (53.4)	138 (50.9)
	50%超	30 (11.2)	35 (12.9)
	25%超	173 (64.6)	173 (63.8)
	不明	1 (0.4)	0 (0.0)
AML 診断時の白血球数	40×10 ⁹ /L 未満	135 (50.4)	137 (50.6)
	40×10 ⁹ /L 以上	133 (49.6)	134 (49.4)

Mean±SD 又は例数 (%)

c. 結果

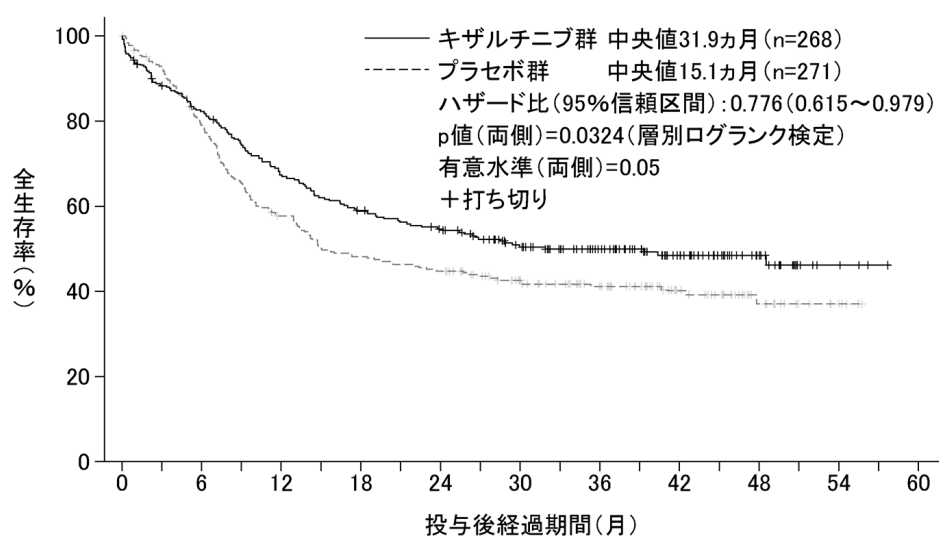
有効性

i) 全生存期間 (OS) (主要評価項目)

OS の中央値は、キザルチニブ群が 31.9 カ月 (95%CI : 21.0 カ月～推定不能)、プラセボ群が 15.1 カ月 (95%CI : 13.2～26.2 カ月) であり、キザルチニブ群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に OS

を延長した（層別ログランク検定の両側 p 値=0.0324）。ハザード比は 0.776（95%CI：0.615～0.979）で、キザルチニブ群では死亡のリスクが 22.4%減少した。

OS の Kaplan-Meier 曲線



リスク集合											
キザルチニブ群	268	216	176	153	139	110	83	53	24	4	0
プラセボ群	271	211	151	126	117	91	70	39	17	5	0

*層別因子：地域（北米、欧州、アジア/その他の地域）、年齢（60歳未満、60歳以上）、AML 診断時の白血球数（ $<40 \times 10^9/L$ 、 $\geq 40 \times 10^9/L$ ）

ii) 無イベント生存期間（EFS）（副次評価項目）

主解析（FDA ガイダンスに基づき定義変更後の解析）

FDA の AML ガイダンス（Guidance for Industry. Acute Myeloid Leukemia: Developing Drugs and Biological Products for Treatment. Draft Guidance [internet]. August 2020）に基づき、寛解導入療法期の最終サイクルの Day42 までに CR を達成できなかった場合（治療抵抗性）、CR 達成後の再発、原因及び時期を問わない死亡のいずれかが確認された最も早い時点までの期間を EFS と定義した。

IRC 評価に基づく EFS の中央値はキザルチニブ群が 0.03 ヶ月（95%CI：0.03～0.95 ヶ月）、プラセボ群が 0.71 ヶ月（95%CI：0.03～3.42 ヶ月）であり、両群間に統計学的な有意差は認められなかった [ハザード比：0.916（95%CI：0.754～1.114）、層別ログランク検定、両側 p 値=0.2371]。

感度分析（治験実施計画書で規定されていた定義に基づく解析）

寛解導入療法期終了時点（寛解導入療法期の最終サイクルの Day56）までに CR 又は CRi を達成できなかった場合（治療抵抗性）、CR 又は CRi 達成後の再発、原因及び時期を問わない死亡のいずれかが確認された最も早い時点までの期間を EFS と定義した。

IRC 評価に基づく EFS の中央値はキザルチニブ群が 11.9 ヶ月（95%CI：8.1～16.5 ヶ月）、プラセボ群が 5.7 ヶ月（95%CI：4.0～6.9 ヶ月）であった [ハザード比：0.729（95%CI：0.592～0.897）、名目上の p 値=0.0031]。

iii) CR 率、FLT3-ITD MRD 陰性の CR 率、CRc 率及び FLT3-ITD MRD 陰性の CRc 率（副次評価項目）

CR 率は、キザルチニブ群が 54.9%、プラセボ群が 55.4%であった。FLT3-ITD MRD 陰性の CR 率は、

キザルチニブ群が 20.1%、プラセボ群が 18.8%であった。

CRc 率は、キザルチニブ群が 71.6%、プラセボ群が 64.9%であった。FLT3-ITD MRD 陰性の CRc 率は、キザルチニブ群が 24.6%、プラセボ群が 21.4%であった。

CR 率・CRc 率・CRi 率

項目	キザルチニブ群 (n=268)	プラセボ群 (n=271)
CR	147 (54.9) (95%CI : 48.7~60.9)	150 (55.4) (95%CI : 49.2~61.4)
FLT3 -ITD MRD 陰性の CR	54 (20.1) (95%CI : 15.5~25.5)	51 (18.8) (95%CI : 14.3~24.0)
CRc	192 (71.6) (95%CI : 65.8~77.0)	176 (64.9) (95%CI : 58.9~70.6)
FLT3 -ITD MRD 陰性の CRc	66 (24.6) (95%CI : 19.6~30.2)	58 (21.4) (95%CI : 16.7~26.8)
CRi	45 (16.8) (95%CI : 12.5~21.8)	26 (9.6) (95%CI : 6.4~13.7)
FLT3 -ITD MRD 陰性の CRi	12 (4.5) (95%CI : 2.3~7.7)	7 (2.6) (95%CI : 1.0~5.2)

95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出した。

例数 (%)

iv) 無再発生存期間 (RFS) (探索的評価項目)

寛解導入療法期に CR を達成した患者の RFS の中央値は、キザルチニブ群で 39.3 カ月 (95%CI : 22.6 カ月~推定不能)、プラセボ群で 13.6 カ月 (95%CI : 9.7~23.7 カ月) であり、非層別 Cox モデルを用いたハザード比は 0.613 (95%CI : 0.444~0.845) であった。

v) 寛解 (CR) 持続期間 (探索的評価項目)

CR 持続期間は、最初に CR が確認されてから再発が確認されるか、何らかの原因で死亡するまでの期間のうち、いずれか早い方の期間とした。

CR 持続期間の中央値は、キザルチニブ群で 38.6 カ月 (95%CI : 21.9 カ月~推定不能)、プラセボ群で 12.4 カ月 (95%CI : 8.8~22.7 カ月) であり、非層別 Cox モデルを用いたハザード比は、0.621 (95%CI : 0.451~0.857) であった。

安全性

副作用の発現率はキザルチニブ群で 60.4% (160/265 例)、プラセボ群で 36.2% (97/268 例) であった。

主な副作用 (発現率 5%以上) は、キザルチニブ群で好中球減少症 17.4% (46/265 例)、心電図 QT 延長 11.7% (31/265 例)、悪心 9.1% (24/265 例)、発熱性好中球減少症 8.7% (23/265 例)、好中球数減少 7.9% (21/265 例)、血小板減少症及び下痢各 6.8% (18/265 例)、貧血及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 5.7% (15/265 例)、及び発熱 5.3% (14/265 例)、プラセボ群で発熱性好中球減少症 7.5% (20/268 例)、下痢 7.1% (19/268 例) 等であった。

重篤な副作用は、キザルチニブ群で 15.5% (41/265 例)、プラセボ群で 10.8% (29/268 例) に認められ、キザルチニブ群で発熱性好中球減少症 2.6% (7/265 例)、肺炎 1.5% (4/265 例)、好中球減少症及び骨髓抑制各 1.1% (3/265 例)、プラセボ群で発熱性好中球減少症 1.5% (4/268 例)、敗血症 1.1% (3/268 例) 等であった。

投与中止に至った副作用は、キザルチニブ群で 8.7% (23/265 例)、プラセボ群で 2.6% (7/268 例)

に認められ、キザルチニブ群で血小板減少症 1.1% (3/265 例)、好中球減少症、悪心、心電図 QT 延長各 0.8% (2/265 例) 等、プラセボ群で敗血症、全身性真菌症、肺塞栓症、間質性肺疾患、胸水、高ビリルビン血症、 γ -グルトアミルトランスフェラーゼ増加各 0.4% (1/268 例) であった。

死亡に至った副作用は、キザルチニブ群で 1.5% (4/265 例)、プラセボ群で 1.5% (4/268 例) に認められ、キザルチニブ群で肺塞栓症、ムコール症、脳梗塞、敗血症性ショックが各 1 例、プラセボ群で間質性肺疾患、全身性真菌症、肺炎、肺出血が各 1 例であった。

日本人集団のサブグループ解析における副作用の発現率はキザルチニブ群で 80.0% (12/15 例)、プラセボ群で 61.5% (8/13 例) であった。

主な副作用は、キザルチニブ群で心電図 QT 延長 40.0% (6/15 例)、発熱性好中球減少症、発疹、及び骨髄抑制各 26.7% (4/15 例)、プラセボ群で発熱性好中球減少症 23.1% (3/13 例) 等であった。

重篤な副作用は、キザルチニブ群で 20.0% (3/15 例)、プラセボ群で 23.1% (3/13 例) に認められ、キザルチニブ群で菌血症、骨髄抑制、及び脳梗塞が各 6.7% (1/15 例)、プラセボ群で菌血症、大腸菌性菌血症、敗血症、発熱性好中球減少症、及び心筋症が各 7.7% (1/13 例) であった。

投与中止に至った副作用は、キザルチニブ群で脳梗塞 1 例、プラセボ群で間質性肺疾患 1 例であった。

死亡に至った副作用は、キザルチニブ群で脳梗塞 1 例であり、プラセボ群では認められなかった。

②国内第Ⅱ相試験 (AC220-A-J201) ¹⁷⁾

a. 方法

目的	再発又は難治性の日本人FLT3-ITD変異陽性AML患者におけるキザルチニブ単剤の反復投与時の有効性、安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群試験
対象	難治性又は初回寛解達成後 6 ヶ月以内に再発した FLT3-ITD 変異陽性 AML 患者 有効性解析対象：32 例、安全性解析対象：37 例
投与方法	キザルチニブの開始用量は 26.5mg/日とした。ただし、強い CYP3A の阻害剤を使用している患者は 17.7mg/日とした。 キザルチニブは、毎朝 1 日 1 回経口投与した。28 日間を 1 サイクルとし、中止基準に該当するまで投与を継続することとした。サイクル 1 Day16 又はサイクル 2 Day1 (及びそれ以降) に、増量基準に従って開始用量が 26.5mg/日の場合は 53mg/日、17.7mg/日の場合は 26.5mg/日へ増量することとした。治験薬の減量は、減量基準に従って投与量が 53mg/日の場合は 26.5mg/日、26.5mg/日の場合は 17.7mg/日へ減量することとした。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ APL と診断された患者 ・ AML 以外の悪性腫瘍に対する前化学療法及び放射線療法による二次性 AML である患者 ・ 本試験の登録前 5 年以内に悪性腫瘍の既往を有する患者 ・ AML の前治療による自覚所見を伴うグレード 2 以上の非血液毒性が継続している患者 ・ 臨床的に重要な GVHD の患者、GVHD の治療の開始が必要な患者、登録前 21 日以内に GVHD の治療を強化する必要がある患者、又は HSCT に関連した臨床的に重要又は回復が見込めないグレード 2 以上の非血液毒性が持続している患者

評価項目	<p><有効性主要評価項目> CRc 率：最良総合効果が CR、CRp、CRi の患者の割合</p> <p><有効性副次評価項目> 最良総合効果：すべての時点の有効性評価（CR、CRp、CRi、PR、NR）のうち最良の評価 奏効率：最良総合効果が CRc 又は PR の患者の割合</p> <p>OS、EFS、LFS、移植率</p> <p><安全性評価項目> 有害事象、臨床検査値、体重、ECOG PS、バイタルサイン、12 誘導心電図</p> <p>CR、CRp、CRi の定義は以下</p> <p>CR：骨髄が正常な造血細胞を再生成し、形態学的に白血病細胞が認められない状態（骨髄中の芽球数が 5%未満、アウエル小体を伴った芽球及び髓外性白血病の残存を認めない）、好中球絶対数が $1 \times 10^9/L$ 以上、及び血小板数が $100 \times 10^9/L$ 以上であり、赤血球及び血小板の輸血に依存していない状態（赤血球は 4 週間、血小板は 1 週間輸血を行っていない状態）</p> <p>CRp：血小板数が未回復（$100 \times 10^9/L$ 未満）であることを除き、CR の条件を満たす状態</p> <p>CRi：好中球数が未回復（$1 \times 10^9/L$ 未満）であることを除き、CR の条件を満たす状態。なお、血小板数の回復の有無、赤血球及び血小板輸血の有無は問わない。又は赤血球、血小板の輸血に依存していることを除き、CR もしくは CRp のいずれかの条件を満たす状態</p>
解析方法	<p><有効性> 有効性解析対象集団を対象に、CRc 率とその 90%及び 95%CI を算出した。CRc 率の 90%CI の下限が 23.5%以上であることをもって主要目的の達成とした。また、最良総合効果の各カテゴリーにおける患者割合、奏効率、及び HSCT 実施率とその 95%CI を算出した。CI は Clopper-Pearson's exact 法を用いた。CRc 持続期間、OS、EFS、LFS については、Kaplan-Meier 曲線を作成し、それぞれの中央値とその 95%CI を Brookmeyer 及び Crowley の方法を用いて算出した。</p> <p><安全性> 安全性解析対象集団を対象に、有害事象及びその他の安全性パラメータを集計した。 QT 間隔の延長は、QTcF の要約統計量を用いてカテゴリー別に示した。</p>

注) 本剤の承認された効能又は効果は、FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病、用法及び用量は、26.5mg、35.4mg 又は 53mg を 1 日 1 回経口投与である。

b. 患者背景

		開始用量 17.7mg 群 (n=3)	開始用量 26.5mg 群 (n=34)
性別	男性	3 (100.0)	12 (35.3)
	女性	0 (0.0)	22 (64.7)
年齢 (歳)	Mean ± SD	58.0 ± 19.92	60.2 ± 14.51
	60 歳未満	2 (66.7)	15 (44.1)
	60 歳以上	1 (33.3)	19 (55.9)
	65 歳未満	2 (66.7)	15 (44.1)
	65 歳以上 75 歳未満	0 (0.0)	15 (44.1)
	75 歳以上	1 (33.3)	4 (11.8)
体重 (kg)	Mean ± SD	64.4 ± 13.47	52.6 ± 7.97
身長 (cm)	Mean ± SD	169.7 ± 12.5	159.1 ± 7.14
BMI (kg/m ²)	Mean ± SD	22.3 ± 3.37	20.7 ± 2.53
	25 未満	2 (66.7)	34 (100.0)
	25 以上	1 (33.3)	0 (0.0)
ECOG PS	0	1 (33.3)	17 (50.0)
	1	1 (33.3)	12 (35.3)
	2 以上	1 (33.3)	5 (14.7)
FLT3-ITD	陽性	3 (100.0)	29 (85.3)
	陰性	0 (0.0)	5 (14.7)

Mean ± SD 又は例数 (%)

c. 結果

有効性

i) 複合完全寛解率 (CRc 率) (主要評価項目)

CRc 率が評価可能であった 26 例中、CRc を達成したのは 14 例で、CRc 率は 53.8% (14/26 例、90% CI: 36.2~70.8%) であった。

複合完全寛解率 (CRc 率)

	開始用量 17.7mg 群 (n=3)	開始用量 26.5mg 群 (n=29)	全体 (n=32)
評価例数	3	23	26
CRc 率 (90%CI)	1	13 (56.5) (37.5~74.2)	14 (53.8) (36.2~70.8)

例数 (%)

ii) 最良総合効果、奏効率 (副次評価項目)

最良総合効果は、CRi が 13 例 (48.1%)、CRp が 1 例 (3.7%) で、CR を達成した患者は認められなかった。

奏効率が評価可能であった 27 例中、奏効が認められたのは 21 例で、奏効率は 77.8% (21/27 例、95% CI: 57.7~91.4%) であった。

最良総合効果、奏効率

	開始用量 17.7mg 群 (n=3)	開始用量 26.5mg 群 (n=29)	全体 (n=32)
評価例数	3	24	27
CR	0	0 (0.0)	0 (0.0)
CRp	0	1 (4.2)	1 (3.7)
CRi	1	12 (50.0)	13 (48.1)
PR	1	6 (25.0)	7 (25.9)
NR	1	5 (20.8)	6 (22.2)
奏効率 (95%CI)	2	19 (79.2) (57.8~92.9)	21 (77.8) (57.7~91.4)

例数 (%)

安全性

主な副作用 (全体で発現率が 20%以上) は、血小板数減少 37.8% (14/37 例)、心電図 QT 延長 35.1% (13/37 例)、発熱性好中球減少症 32.4% (12/37 例)、貧血 27.0% (10/37 例)、並びに悪心及び白血球数減少が各 21.6% (8/37 例) であった。

重篤な副作用は 32.4% (12/37 例) に認められた。発現率が高かった重篤な副作用は発熱性好中球減少症で、10.8% (4/37 例) に認められた。

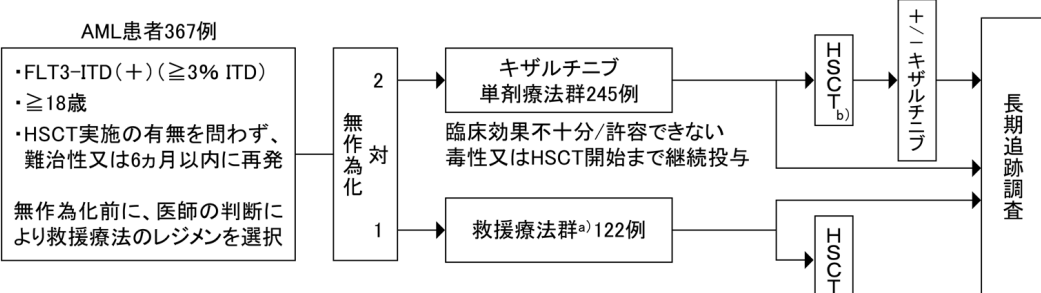
他の重篤な有害事象及び副作用は、すべて 1 例又は 2 例で認められた。

死亡に至った有害事象は、疾患進行が 2.7% (1/37 例) に認められたが、治験薬投与との因果関係なしと判定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例 (5.4%) に認められた。このうち、疾患進行は治験薬投与との因果関係なしと判定された。リパーゼ増加は治験薬投与との因果関係ありと判定され、転帰は回復であった。

③海外第Ⅲ相試験（AC220-007）（QuANTUM-R 試験、海外データ）^{18,19)}

a. 方法

目的	難治性又は初回寛解達成後6ヵ月以内に再発したFLT3-ITD変異陽性のAML患者を対象に、救援療法と比較してキザルチニブ単剤療法の有効性、安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、実薬対照、無作為化、非盲検、並行群間比較試験
対象	難治性又は初回寛解達成後 6 ヶ月以内に再発した FLT3-ITD 変異陽性 AML 患者 有効性解析対象：367 例（キザルチニブ群 245 例、救援療法群 122 例） 安全性解析対象：335 例（キザルチニブ群 241 例、救援療法群 94 例）
投与方法	<p>キザルチニブ単剤療法： 開始用量を 26.5mg/日、強い CYP3A 阻害剤を併用する場合は開始用量を 17.7mg/日とした。キザルチニブは毎朝 1 日 1 回経口投与した。1 サイクルを 28 日間として連日投与した。 サイクル 1Day15（±1 日）（又はそれ以前）に測定した QTcF が 450msec 以下である場合は、26.5mg/日から 53mg/日、又は 17.7mg/日から 26.5mg/日へ Day16（±1 日）に増量した。 一方、減量基準として、強い CYP3A 阻害剤の併用開始、QTcF 延長、非血液毒性、及び骨髄抑制のいずれかが認められた場合、53mg/日から 26.5mg/日、26.5mg/日から 17.7mg/日へ段階的に減量した。さらに、HSCT を実施する患者は、移植前処置の開始 7 日前にキザルチニブの投与を中断し、移植 30～100 日後に治験責任医師の判断に基づいて再開できることとした。</p> <p>救援療法： 割付前に治験責任医師があらかじめ選択し、各患者に適切な用法・用量で投与した。いずれの救援療法も 1 サイクル 28 日間とした。毒性の発現状況に応じて、減量を許容した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ミトキサントロン+エトポシド+シタラビン：Day1～5 にミトキサントロン 1 日量 8mg/m² を点滴静脈内投与した。エトポシド 1 日量 100mg/m² を点滴静脈内投与した。シタラビン 1 日量 1000mg/m² を点滴静脈内投与した。 ・フルダラビン+シタラビン+G-CSF+イダルビシン：Day1～5 に G-CSF1 日量 300µg/m² を点滴静脈内投与又は 5µg/kg を皮下投与した。好中球絶対数が 0.5×10⁹/L 以下の場合、化学療法終了からさらに 7 日間 G-CSF 投与を推奨した。Day2～6 にフルダラビン 1 日量 30mg/m² を点滴静脈内投与した。シタラビン 1 日量 2000mg/m² を点滴静脈内投与した。イダルビシンは Day2～4 に 1 日量 10mg/m² を静脈内投与した。 ・低用量シタラビン：1 サイクルを 28 日間とし、Day1～10 にシタラビン 20mg を連日皮下投与した。  <p>a) 低用量シタラビン：臨床効果不十分/許容できない毒性が発現するまで継続投与 ミトキサントロン+エトポシド+シタラビン、フルダラビン+シタラビン+G-CSF+イダルビシン：1 サイクル投与した後、奏効が得られない病勢進行が認められる場合は投与中止し、奏効が得られた場合は同じ治療を再度 1 サイクル受けることができることとした</p> <p>b) HSCT を実施する患者は、移植前処置の開始 7 日前にキザルチニブの投与を中断し、移植 30～100 日後に治験責任医師の判断に基づいて再開できることとした</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ APL と診断された患者 ・ AML 以外の悪性腫瘍に対して以前に行われた化学療法による二次性 AML である患者 ・ 本試験の登録前 5 年以内に悪性腫瘍の既往を有する患者 ・ AML の前治療による臨床的に重要なグレード 2 以上の非血液毒性が継続している患者 ・ 臨床的に重要な GVHD の患者、GVHD の治療の開始が必要な患者、登録前 21 日以内に GVHD の治療を強化する必要がある患者、又は HSCT に関連した臨床的に重要なグレード 2 以上の非血液毒性が持続している患者

評価項目	<有効性主要評価項目> ・ OS：無作為化日からあらゆる原因による死亡日までの期間と定義 <有効性副次評価項目> ・ EFS：無作為化日から難治性と判断された日、CRc (CR+CRp+CRi) 達成後の再発日、又はあらゆる原因による死亡日のいずれか最も早いイベントまでの期間と定義 <有効性探索的評価項目> ・ CRc (CR+CRp+CRi) 率、CRc 持続期間、初回 CRc 達成までの期間、HSCT 実施率等 <安全性評価項目> 有害事象、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、ECOG PS、臨床検査値
解析方法	<有効性> 無作為化された全患者を含む集団として構成される ITT 解析対象集団を有効性解析の解析対象集団とした。治験実施計画書に適合した解析対象集団を用いた解析を補足的解析として実施した。各群の OS について、Kaplan-Meier 法を用い、前治療の効果 (HSCT 後 6 ヶ月以内に再発、HSCT を実施せず 6 ヶ月以内に再発、又は難治性) 及び事前に選択した救援療法の種類 (低強度又は強力化学療法) を層別因子とした層別ログランク検定により群間の OS を比較した。試験全体の有意水準は片側 0.025 とし、O'Brien-Fleming 型の α 消費関数 (Lan-DeMets 法) に基づき中間解析と最終解析の有意水準を決定した。また、同じ層別因子を共変量とした Cox の比例ハザードモデルを適用し群間のハザードを算出した。 副次評価項目である EFS は、OS と同じ方法で解析した。CRc 率、CR 率、及び同種 HSCT 実施率については Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて両群を比較した。なお、第一種の過誤を 0.025 に保つため、中間解析及び最終解析いずれも、OS で有意差が得られた場合のみ、OS と同じ有意水準で EFS の仮説検定を実施する階層型の検定手順を用いた。

b. 患者背景

		キザルチニブ群 (n=245)	救援療法群 (n=122)
性別	男性	113 (46.1)	64 (52.5)
	女性	132 (53.9)	58 (47.5)
年齢 (歳)	Mean±SD	53.8±14.19	54.2±14.87
	60 歳未満	150 (61.2)	67 (54.9)
	60 歳以上	95 (38.8)	55 (45.1)
	65 歳未満	180 (73.5)	89 (73.0)
	65 歳以上 75 歳未満	53 (21.6)	30 (24.6)
人種	75 歳以上	12 (4.9)	3 (2.5)
	白人	184 (75.1)	93 (76.2)
	黒人/アフリカ系アメリカ人	9 (3.7)	3 (2.5)
	アジア人	24 (9.8)	16 (13.1)
	アメリカ/アラスカ先住民	1 (0.4)	0 (0.0)
	ハワイ先住民/太平洋諸島人	0 (0.0)	0 (0.0)
BMI (kg/m ²)	その他	8 (3.3)	2 (1.6)
	不明	19 (7.8)	8 (6.6)
	Mean±SD	25.8±5.99 ^{注1)}	26.1±6.63
	18.5 未満	13 (5.3)	5 (4.1)
	18.5 以上 25 未満	119 (48.6)	58 (47.5)
	25 以上 30 未満	58 (23.7)	33 (27.0)
ECOG PS	30 以上	51 (20.8)	26 (21.3)
	不明	4 (1.6)	0 (0.0)
	0	87 (35.5)	47 (38.5)
地域	1	131 (53.5)	54 (44.3)
	2 以上	27 (11.0)	21 (17.2)
	北米	100 (40.8)	41 (33.6)
地域	欧州/豪州	127 (51.8)	68 (55.7)
	アジア	18 (7.3)	13 (10.7)

注 1) n=241

Mean±SD 又は例数 (%)

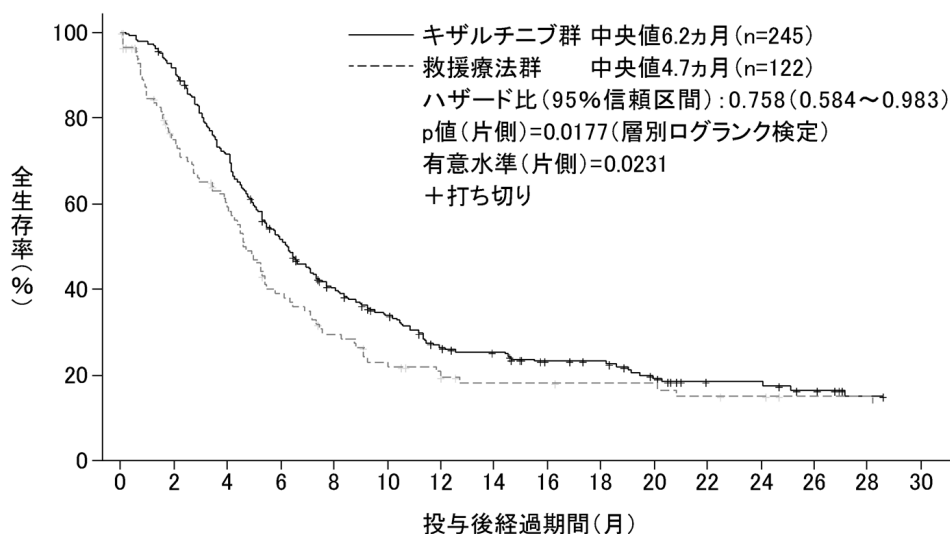
c. 結果

有効性

i) 全生存期間 (OS) (主要評価項目)

OSの中央値は、キザルチニブ群が6.2ヵ月(95%CI: 5.3~7.2ヵ月)、救援療法群が4.7ヵ月(95%CI: 4.0~5.5ヵ月)であり、キザルチニブ群は救援療法群に比べて統計学的に有意にOSを延長した(層別ログランク検定の片側p値0.0177、最終解析時の有意水準は0.0231)。ハザード比は0.758(95%CI: 0.584~0.983)で、キザルチニブ群では死亡のリスクが24.2%減少した。なお、本試験では、無作為化された患者のうち75.2%でOSイベントが発生した。

OSのKaplan-Meier曲線



リスク集合

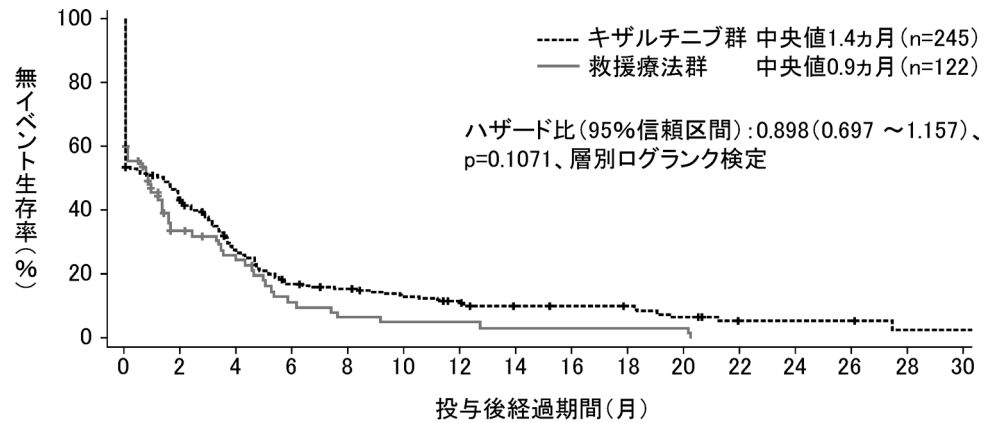
キザルチニブ群	245	224	173	122	89	71	53	48	38	36	27	20	20	16	11	10
救援療法群	122	77	59	38	28	21	15	13	13	12	12	10	9	7	7	6

ii) 無イベント生存期間 (EFS) (副次評価項目)

副次評価項目であるEFSの中央値はキザルチニブ群が1.4ヵ月(95%CI: 0.0~1.9ヵ月)、救援療法群が0.9ヵ月(95%CI: 0.1~1.3ヵ月)であった(層別ログランク検定の片側p値0.1071)。ハザード比は0.898(95%CI: 0.697~1.157)であった。

EFSは、無作為化日から難治性と判断された日、CRc達成後の再発日、又はあらゆる原因による死亡日のいずれか最も早いイベントまでの期間と定義した。ここで、あらかじめ定めた取扱い規則に従い、難治性と評価された場合にそれが判断された日(イベント)はDay1とした。キザルチニブ群(115/216例)及び救援療法群(49/92例)ともに半数以上のEFSイベントが難治性と評価されたため、EFS曲線はDay1に大きく下降した。

EFS の Kaplan-Meier 曲線



リスク集合

キザルチニブ群	245	100	59	37	31	24	19	14	13	12	8	4	4	4	1	1
救援療法群	122	24	16	7	4	3	3	2	2	2	2	0	0	0	0	0

iii) CRc 率、CRc 持続期間、初回 CRc 達成までの期間、及び HSCT 実施率（探索的評価項目）

CRc 率は、キザルチニブ群が 48.2% (95%CI : 41.8~54.6%)、救援療法群が 27.0% (95%CI : 19.4~35.8%) であった。

CRc のオッズ比は 2.467 (95%CI : 1.541~3.950) であった (p=0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

CRc 持続期間の中央値は、キザルチニブ群が 12.1 週間 (95%CI : 10.4~27.1 週間)、救援療法群が 5.0 週間 (95%CI : 3.3~12.6 週間) であった。HSCT 実施を打ち切りとした解析でも同様の結果 (キザルチニブ群 11.7 週間、救援療法群 5.0 週間) であった。

初回 CRc 達成までの期間の中央値 (最小値, 最大値) は、キザルチニブ群で 4.9 週 (3.7, 19.7 週)、救援療法群では 4.0 週 (2.0, 14.9 週) であった。

試験治療後の同種 HSCT 実施率は、キザルチニブ群が 31.8% (95%CI : 26.1~38.1%)、救援療法群が 11.5% (95%CI : 6.4~18.5%) であった。オッズ比は 3.8 (95%CI : 2.0~7.2) であり、キザルチニブ群が高かった (p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

安全性

副作用の発現率は、キザルチニブ群で 85.1% (205/241 例)、救援療法群で 70.2% (66/94 例) であった。

主な副作用 (発現率 15%以上) は、キザルチニブ群で悪心 33.2% (80/241 例)、貧血 24.9% (60/241 例)、心電図 QT 延長 24.9% (60/241 例)、血小板減少症 21.2% (51/241 例)、嘔吐 19.9% (48/241 例)、及び疲労 16.2% (39/241 例)、救援療法群で悪心 34.0% (32/94 例)、下痢 25.5% (24/94 例)、貧血 21.3% (20/94 例)、発熱性好中球減少症 17.0% (16/94 例)、口内炎 17.0% (16/94 例)、血小板減少症 16.0% (15/94 例)、及び発熱 16.0% (15/94 例) であった。

グレード 3 以上の副作用は、キザルチニブ群で 63.9% (154/241 例)、救援療法群で 51.1% (48/94 例) に認められ、両投与群ともにその多くは血球減少症に関連したものであった。

重篤な副作用はキザルチニブ群で 26.6% (64/241 例)、救援療法群で 16.0% (15/94 例) に認められ、キザルチニブ群では発熱性好中球減少症 7.5% (18/241 例)、敗血症 2.5% (6/241 例)、心電図 QT 延長 2.1% (5/241 例)、及び悪心 2.1% (5/241 例)、救援療法群では発熱性好中球減少症 5.3% (5/94 例) 等であった。

治療中止に至った副作用はキザルチニブ群で 7.1% (17/241 例) に認められ、このうち 2 例以上に認められた副作用は心電図 QT 延長 0.8% (2/241 例) であった。治療中止に至った副作用は救援療法群には認められなかった。

死亡に至った副作用は、キザルチニブ群で 3.7% (9/241 例)、救援療法群で 4.3% (4/94 例) に認められ、キザルチニブ群では気管支肺アスペルギルス症、脳出血、腸管移植片対宿主病、肺障害、心筋梗塞、好中球減少性敗血症、活動状態低下、敗血症、及び血小板減少症が各 1 例、救援療法群では多臓器不全、壊死性筋膜炎、敗血症性ショック、及び誤嚥性肺炎が各 1 例であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

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

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

〈再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病〉

一般使用成績調査（実施中）

本剤の使用実態下における再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病患者に対する本調査の安全性検討事項（QT 間隔延長、心筋梗塞、急性腎障害、間質性肺疾患、及び分化症候群）の発現状況を把握することを目的とする。併せて、本調査の安全性検討事項以外の安全性、有効性に関する情報、及び白血病細胞の分化に関するデータ（血液学的検査及び骨髄検査等の結果）を収集する。

（「I.5.(1)承認条件」参照）

(7)その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

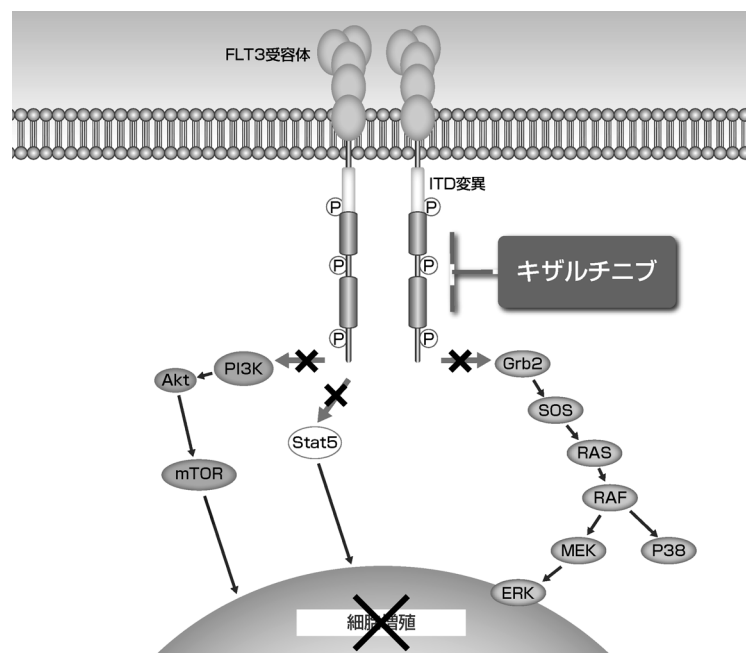
ギザルチニブフマル酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

キザルチニブは、受容体型チロシンキナーゼである FLT3 に対する阻害作用を有する低分子化合物である。キザルチニブは、ITD 変異を有する FLT3 に結合し、FLT3 を介したシグナル伝達を阻害することにより、FLT3-ITD 変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている²⁰⁾。



(2)薬効を裏付ける試験成績

1) キナーゼに対する結合アッセイにおけるキザルチニブ及び活性代謝物 AC886 の選択性 (*in vitro*)

KinomeScan™テクノロジー（生化学的な競合的結合アッセイ）を用いて、広範なキナーゼ（441 種類）に対するキザルチニブの生化学的作用の強さ及び選択性を評価した。キザルチニブは、FLT3 に対し高い親和性で結合した（ $K_d=1.3\text{nM}$ ）。また、同様にキザルチニブの活性代謝物である AC886 を評価したところ、FLT3 に対し高い親和性で結合した（ $K_d=0.54\text{nM}$ ）。

キナーゼに対する結合アッセイにおけるキザルチニブ及び AC886 の選択性

キナーゼ	キザルチニブ (Kd, nM)	AC886 (Kd, nM)
CSF1R/FMS	9.6	8.6
DDR1	81	510
FLT1	44	94
FLT3	1.3	0.54
FLT4	49	69
KIT	4.9	0.97
PDGFR α	14	3.6
PDGFR β	8.4	1.8
RET	7.1	14
VEGFR2	100	110

2) 細胞内 FLT3 活性に対するキザルチニブの阻害作用 (*in vitro*)

細胞内 FLT3 キナーゼの活性に対するキザルチニブの阻害作用を、FLT3-ITD 変異 (AML で高頻度に検出される変異) を有する MV4-11 細胞 (FLT3-ITD 変異を有するため、FLT3 が活性化されているヒト AML 由来の細胞株) にキザルチニブを様々な濃度で添加したときの FLT3-ITD の自己リン酸化の程度を測定し、ジメチルスルホキシド処理した対照細胞と比較することにより評価した。キザルチニブは、濃度 0.8~20nM で FLT3 の自己リン酸化を阻害することが明らかになり、FLT3-ITD のキナーゼ活性を阻害することが示された。

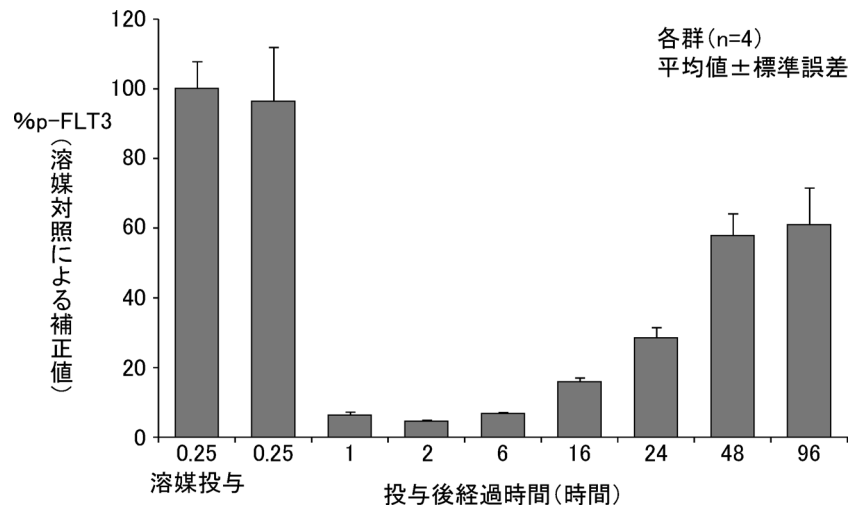
3) 白血病細胞に対するキザルチニブの増殖阻害作用 (*in vitro*)

MV4-11 細胞を用いて、FLT3 依存性の細胞増殖に対するキザルチニブの阻害作用を *in vitro* で評価した。MV4-11 細胞及び対照細胞株 (RS4;11) (野生型 FLT3 を発現しており、FLT3 活性非依存性の増殖を示す細胞株) の増殖に対する 50% 阻害濃度 (50% inhibitory concentration : IC₅₀) を求めた。キザルチニブは MV4-11 細胞の増殖を阻害したが (IC₅₀=0.3nM)、RS4;11 細胞に対する活性は 1000 倍以上弱かった (IC₅₀=990nM)。

4) キザルチニブの薬力学解析 (マウス)

MV4-11 細胞を用いた固形腫瘍移植マウスモデルを用いて、MV4-11 腫瘍のリン酸化 FLT3 (phosphorylated FLT3 : p-FLT3) 発現量及び FLT3 タンパクの総発現量に対するキザルチニブ投与時の作用推移を評価した。溶媒投与群では、FLT3 のリン酸化率は一定に推移した。キザルチニブ塩酸塩 10mg/kg の単回投与群では、FLT3 のリン酸化率が時間依存的に低下した。最大の作用が認められたのは投与 1、2、及び 6 時間後であり、FLT3 のリン酸化率はそれぞれ 6%、4% 及び 7% であった。投与 48 及び 96 時間後には、FLT3 のリン酸化率が回復したものの、約 60% が最高値であった。

MV4-11 腫瘍の FLT3 のリン酸化率に対するキザルチニブの作用



p-FLT3 : リン酸化 FLT3、p/tFLT3 比: 総 FLT3 に対する p-FLT3 の比
 $\%p\text{-FLT3 (溶媒対照による補正值)} = (\text{p/tFLT3 比}) / (\text{溶媒投与 0.25 時間後の p/tFLT3 比}) \times 100$

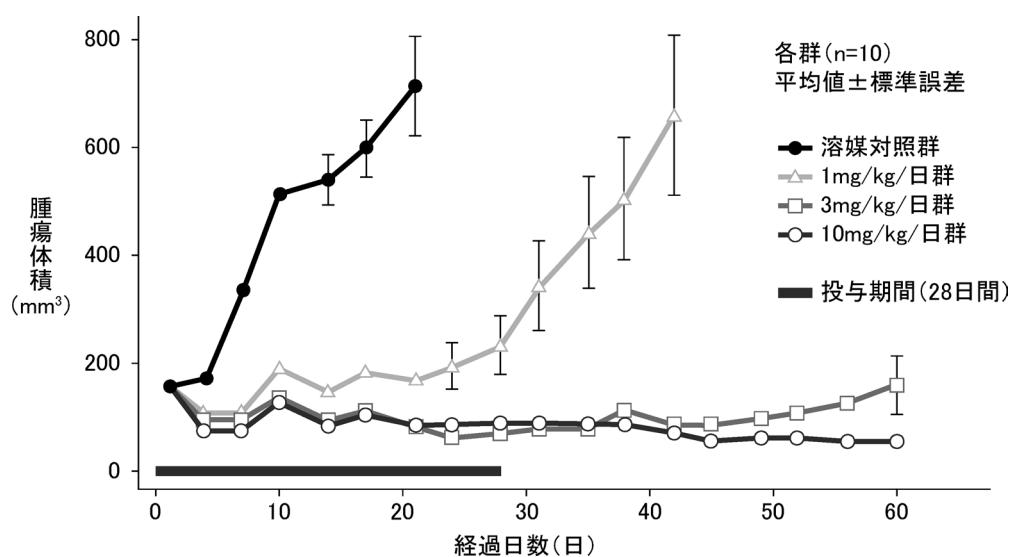
方法:

雌 C.B-17-SCID マウスの皮下で MV4-11 細胞を固形腫瘍として増殖させた。17 の投与群 (各群 4 例) に無作為に割り付けた (腫瘍体積の群平均値は約 210~230mm³)。腫瘍採取の 96、48、24、16、6、2、1、及び 0.25 時間前に、溶媒 (2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン [HPβCD] の 5%溶液) 又はキザルチニブ塩酸塩 10mg/kg を単回経口投与した。0 時間の時点で各群のマウスを解剖し、組織を採取した。

5) 腫瘍異種移植モデル (マウス) ²¹⁾

腫瘍増殖に対するキザルチニブの作用を、MV4-11 細胞を用いた腫瘍異種移植マウスモデルで評価した。キザルチニブは、MV4-11 細胞を用いた異種移植モデルで用量依存的な抗腫瘍活性を示した。キザルチニブ塩酸塩 10mg/kg/日群では、投与中止後、32 日間の観察期間を通して腫瘍の再増殖はみられなかった。キザルチニブ群では、体重減少をはじめとする毒性の徴候はみられなかった。

MV4-11 細胞を用いた腫瘍異種移植マウスモデルにおける作用



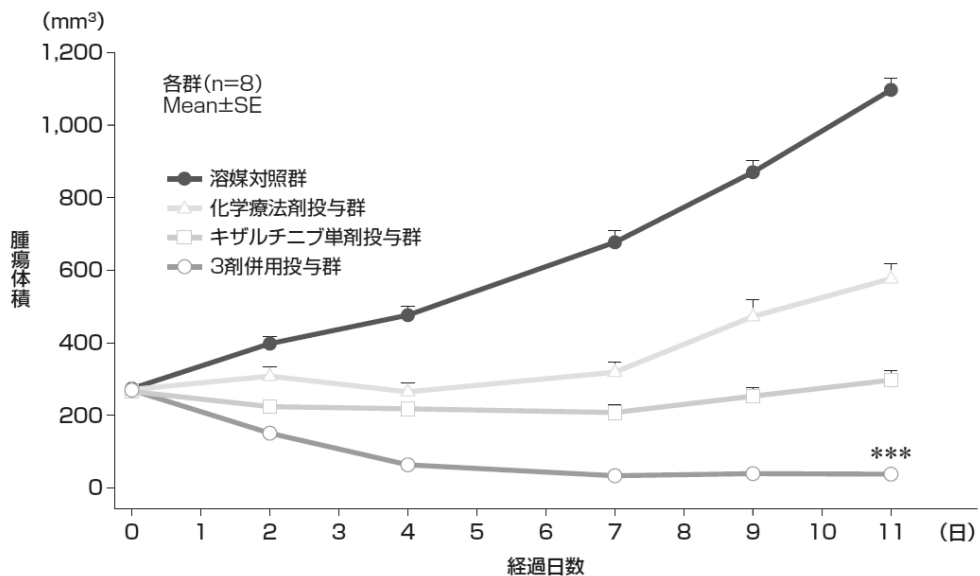
方法:

雌無胸腺ヌードマウスの皮下で MV4-11 細胞を固形腫瘍として増殖させ、キザルチニブ塩酸塩 (1、3、10mg/kg) 及び溶媒 (22%HPβCD) を 1 日 1 回 28 日間強制経口投与した。60 日間の試験期間中 (28 日間の投与期間+32 日間の投与中止後期間)、腫瘍体積を週 2 回測定した。

6) 腫瘍異種移植モデル (マウス) ²²⁾

キザルチニブと化学療法剤(シタラビン及びダウノルビシン)の3剤併用による腫瘍増殖に対する作用を、MV4-11細胞を用いた腫瘍異種移植マウスモデルで評価した。11日目の腫瘍増殖抑制率は、キザルチニブと化学療法剤(シタラビン及びダウノルビシン)の3剤併用投与群で96%、キザルチニブ単剤投与群で73%、化学療法剤投与群で48%であり、3剤併用投与群は他の2群と比較して有意な腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた ($p < 0.0001$, Dunnett 検定)。また、試験期間中、各群で重度の全身状態の異常又は体重減少はみられなかった。

MV4-11細胞を用いた皮下腫瘍異種移植マウスモデルの腫瘍体積に対する
キザルチニブと化学療法剤の併用による作用



*** $p < 0.0001$ vs 化学療法剤投与群及びキザルチニブ単剤投与群、Dunnett 検定

方法：

MV4-11細胞を皮下接種した雄 NOD/SCID マウスを用いて、キザルチニブ単剤、化学療法剤(シタラビン及びダウノルビシン)、及び3剤併用の抗腫瘍効果を検討した(各群8例)。キザルチニブ塩酸塩は0~10日目に1日1回、0.5mg/kgで経口投与した。シタラビンは0~4日目に1日1回、100mg/kgで静脈内投与した。ダウノルビシンは0~2日目に1日1回、1mg/kgで静脈内投与した。0、2、4、7、9、11日目の腫瘍体積を測定した。

7) 播種性腫瘍移植モデル (マウス)

MV4-11細胞を静脈内接種し骨髄に播種させたマウスモデルで、キザルチニブの活性を評価した。キザルチニブ塩酸塩 0.1mg/kg、1mg/kg 及び 10mg/kg の1日1回31日間投与群で、溶媒(22%HPβCD)群と比較して、それぞれ12%、55%、及び250%超の延命効果を示し、用量依存的な延命作用が認められた。キザルチニブ塩酸塩 1mg/kg/日の150日間継続投与群では153%の延命効果を示し、31日間投与群を上回る延命作用が得られた。

8) 副次的薬理試験

キザルチニブが標的以外に対する活性を有するか否かを評価するため、生化学的アッセイにて、キナーゼ以外の酵素、受容体、チャネル、及びトランスポーター(計118種)に対するキザルチニブの作用をスクリーニングした。評価したキナーゼ以外の標的のうち、キザルチニブが2μMを下回るIC₅₀値を示したものはなく、10μMを下回るIC₅₀値を示したものは5種のみであった。

キナーゼ以外に対するキザルチニブの阻害活性

アッセイ	阻害率 (%) (10 μ M)	IC ₅₀ (μ M)
リポキシゲナーゼ (15-LO)	68	5.12
ペプチダーゼ (レニン)	67	10.3
プロスタノイド受容体 (EP ₄)	70	5.55
シグマ受容体 (σ_1)	57	7.16
シグマ受容体 (σ_2)	62	5.04
ナトリウムチャンネル (site 2)	81	2.71

方法：

一次スクリーニングで、キナーゼ以外の広範な酵素、受容体、チャンネル、及びトランスポーター（計 118 種）とともにキザルチニブ 10 μ M をインキュベートした。キザルチニブによる阻害率が 50%を超えた 6 種に対し 5 段階の濃度（1~100 μ M）を用いてキザルチニブの IC₅₀ を求めた。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(「VII.1.(2) 1)健康被験者」参照)

(2)臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康被験者 (AC220-014)

<外国人データ>

健康被験者を対象にキザルチニブとして 53mg を単回経口投与したとき血漿中キザルチニブ濃度は投与 4 時間後に最高値に達した (T_{max} の中央値: 4 時間)、また血漿中活性代謝物 AC886 濃度は投与 8 時間後に最高値に達した (T_{max} の中央値: 8 時間)。キザルチニブの半減期の幾何平均値は 64.9 時間、AC886 の半減期の幾何平均値は 53.5 時間であった。キザルチニブ及び AC886 の薬物動態パラメータは次のとおりであった。

健康被験者にキザルチニブを単回投与したときのキザルチニブ及び AC886 の薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	キザルチニブ			AC886		
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)
53mg (n=25)	197 (29.4)	4.00 (2.00, 8.05)	10,726 (72.8)	61.1 (60.7)	8.00 (4.00, 48.0)	6,601 (30.1)

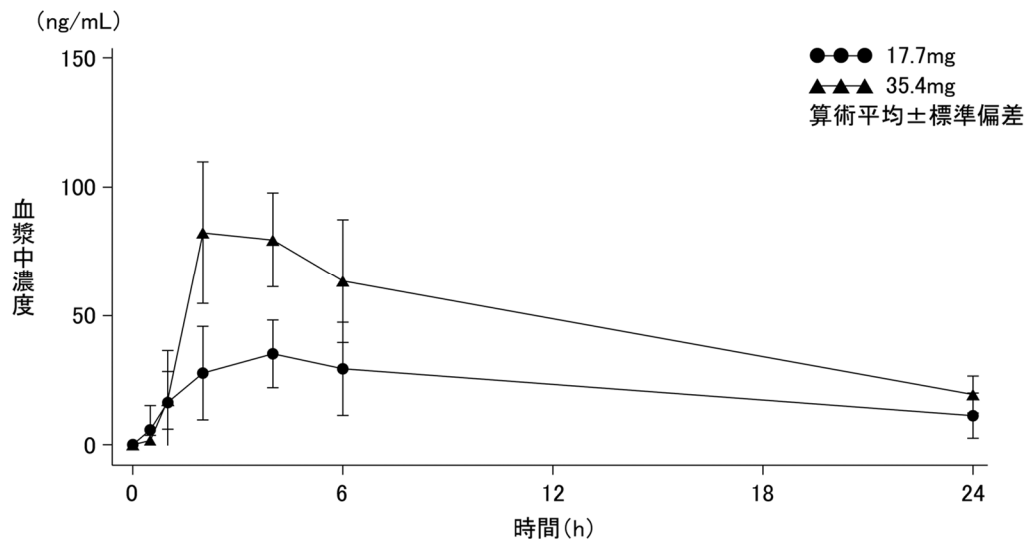
幾何平均値 [幾何変動係数 (CV) %]、 T_{max} : 中央値 (最小値, 最大値)

2) 未治療の AML 患者^{14,23)}

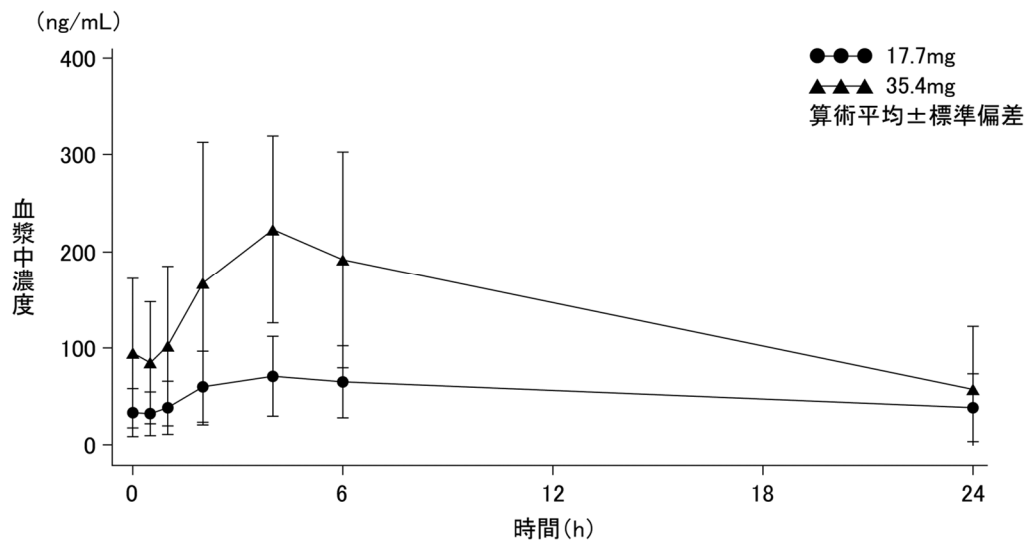
日本人データ (AC220-A-J102)

日本人の未治療の AML 患者 (7 例) を対象にキザルチニブとして 17.7mg 又は 35.4mg を 1 日 1 回反復経口投与したときキザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度は投与 14 日目までに定常状態に達した。寛解導入療法期の投与 1 日目及び 14 日目のキザルチニブ及び AC886 の薬物動態パラメータは次に示すとおりであった。

日本人の未治療の AML 患者にキザルチニブを反復投与したときの
キザルチニブの血漿中濃度（寛解導入療法期、1 日目）



日本人の未治療の AML 患者にキザルチニブを反復投与したときの
キザルチニブの血漿中濃度（寛解導入療法期、14 日目）



日本人の未治療の AML 患者にキザルチニブを反復投与したときの
キザルチニブ及び AC886 の薬物動態パラメータ（寛解導入療法期）

	投与量 (例数)	キザルチニブ			AC886		
		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
1 日目	17.7mg (n=4)	42.4 (25.7)	3.03 (1.05, 6.03)	418 (50.4)	36.5 (25.4)	5.01 (2.05, 6.03)	555 (28.8)
	35.4mg (n=3)	91.3 (28.5)	2.17 (2.07, 4.17)	921 (31.3)	103 (37.0)	6.08 (4.03, 6.17)	1,640 (24.4)
14 日目	17.7mg (n=4)	64.2 (64.0)	4.03 (2.03, 4.13)	991 (87.7)	96.7 (23.7)	5.02 (2.08, 5.98)	1,940 (25.4)
	35.4mg (n=2)	212 (47.4)	4.08 (4.05, 4.12)	2,940 (76.6)	256 (45.0)	6.09 (6.05, 6.13)	5,310 (40.6)

幾何平均値（幾何 CV%）、T_{max}：中央値（最小値，最大値）

母集団薬物動態解析

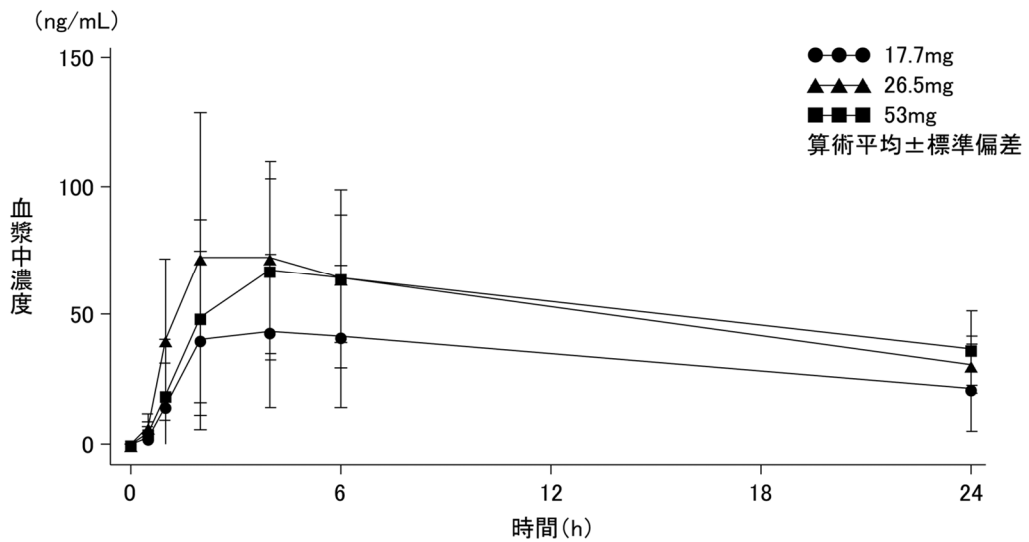
国際共同第Ⅲ相試験（AC220-A-U302）の未治療の AML 患者 259 例から得られた血漿中濃度を用いて母集団薬物動態解析を行った。キザルチニブとして 53mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、推定された AUC_{0-24h} の累積係数から算出された半減期はキザルチニブで 81 時間、AC886 で 136 時間であった。

3) 再発又は難治性の AML 患者

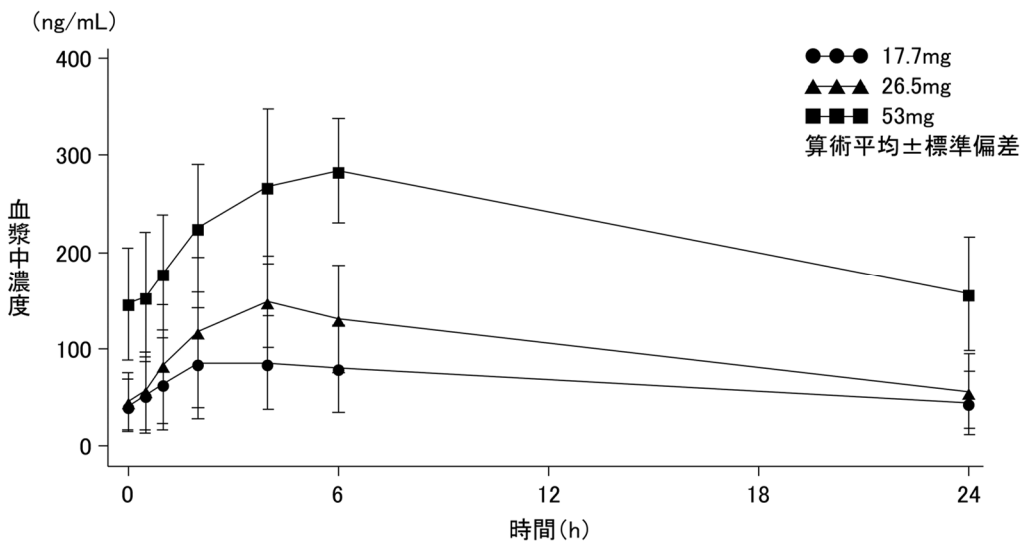
①日本人における成績（AC220-A-J101）¹⁵⁾

再発又は難治性の AML 患者（16 例）を対象にキザルチニブとして 17.7mg、26.5mg 又は 53mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、投与 1 日目及び 15 日目のキザルチニブの血漿中濃度推移、キザルチニブ及び AC886 の薬物動態パラメータは次に示すとおりであった。キザルチニブの血漿中濃度は、反復投与 15 日目までに定常状態に達した。

日本人の再発又は難治性の AML 患者にキザルチニブを反復投与したときの
キザルチニブの血漿中濃度（1 日目）



日本人の再発又は難治性の AML 患者にキザルチニブを反復投与したときの
キザルチニブの血漿中濃度（15 日目）



日本人の再発又は難治性の AML 患者にキザルチニブを反復投与したときの
キザルチニブ及び AC886 の薬物動態パラメータ

	投与量 (例数)	キザルチニブ			AC886		
		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
1 日目	17.7mg (n=9)	42.8 (70.9)	2.15 (1.95,6.05)	550 (99.3)	24.6 (58.5)	18.1 (3.95,23.9)	451 (55.3)
	26.5mg (n=3)	73.4 (65.5)	2.00 (2.00,6.02)	1,070 (54.9)	28.9 (95.8)	5.97 (5.97,6.02)	547 (92.8)
	53mg (n=4)	62.6 (49.6)	4.04 (4.00,6.03)	1,060 (49.2)	30.1 (116.4)	14.9 (5.92,23.8)	534 (119.0)
15 日目	17.7mg (n=8)	81.5 (65.3)	4.03 (2.08,6.12)	1,280 (63.1)	132 (41.4)	6.05 (0.57,6.12)	2,650 (41.3)
	26.5mg (n=3)	148 (37.7)	4.00 (2.07,4.03)	2,010 (66.2)	160 (67.3)	6.03 (4.00,6.15)	3,160 (62.6)
	53mg (n=3)	283 (20.4)	6.08 (3.97,6.12)	5,080 (29.3)	231 (23.4)	6.12 (6.03,23.7)	4,930 (19.9)

幾何平均値（幾何 CV%）、T_{max}：中央値（最小値，最大値）

②外国人における成績²⁴⁾

海外第Ⅲ相試験（AC220-007）で再発又は難治性の AML 患者 114 例から得られた血漿中濃度を用いて母集団薬物動態解析を行った。キザルチニブとして 53mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、推定された AUC_{0-24h} の累積係数から算出された半減期はキザルチニブで 73 時間、AC886 で 119 時間であった。

外国人患者にキザルチニブを反復投与したときのキザルチニブ及び AC886 の
薬物動態パラメータ推定値（投与 28 日目）

投与量 (例数)	キザルチニブ		AC886	
	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
53mg (n=114)	376 (71.1)	7,060 (91.8)	210 (61.6)	4,550 (60.1)

幾何平均値（幾何 CV%）

注) 本剤の承認された用法及び用量は 26.5mg、35.4mg 又は 53mg を 1 日 1 回経口投与である。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（AC220-019）⁷⁾

<外国人データ>

健康被験者（29 例）を対象にキザルチニブとして 26.5mg を空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時（34 例）に比べてキザルチニブの C_{max} が 8%低下し、AUC_{inf} が 8%上昇した。

2) 併用薬の影響

①ケトコナゾールとの相互作用（AC220-015）⁵⁾

<外国人データ>

健康被験者（29 例）を対象にキザルチニブとして 26.5mg（ケトコナゾール投与 8 日目に単回投与）をケトコナゾール（経口剤：国内未承認、200mg1 日 2 回 28 日間投与）と併用投与したとき、キザルチニブ単独投与群（29 例）と比較してキザルチニブの C_{max} は 17%上昇し、AUC_{inf} は 94%上昇した。AC886 の

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

C_{max}は60%低下し、AUC_{inf}は15%低下した。（「Ⅷ.7.(2)併用注意とその理由」参照）

キザルチニブ単独投与、又はケトコナゾール併用投与した時の薬物動態パラメータの比較

キザルチニブ

薬物動態パラメータ	ケトコナゾール併用投与群 (n=29)	キザルチニブ単独投与群 (n=29)	比 ^{a)} (90%CI)
C _{max} (ng/mL)	121.4	103.9	116.87 (105.22~129.82)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	18,706 ^{b)}	9,626	194.33 (169.08~223.35)

a) 比 (%) : 幾何最小二乗平均値 (ケトコナゾール併用投与群) / 幾何最小二乗平均値 (キザルチニブ単独投与群)

b) n=28

AC886

薬物動態パラメータ	ケトコナゾール併用投与群 (n=28)	キザルチニブ単独投与群 (n=29)	比 ^{a)} (90%CI)
C _{max} (ng/mL)	5.272	13.15	40.09 (31.44~51.12)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	2,078 ^{b)}	2,446 ^{c)}	84.97 (68.48~105.44)

a) 比 (%) : 幾何最小二乗平均値 (ケトコナゾール併用投与群) / 幾何最小二乗平均値 (キザルチニブ単独投与群)

b) n=19、c) n=25

②エファビレンツとの相互作用 (AC220-A-U106)¹²⁾

<外国人データ>

健康被験者 (15 例) を対象にキザルチニブとして 53mg (単回投与) をエファビレンツ (600mg1 日 1 回 35 日間投与) と併用投与したとき、キザルチニブ単独投与群 (16 例) と比較してキザルチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 45% 及び 90% 低下し、AC886 の C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 68% 及び 96% 低下した。（「Ⅷ.7.(2)併用注意とその理由」参照）

キザルチニブ単独投与、又はエファビレンツ併用投与した時の薬物動態パラメータの比較

キザルチニブ

薬物動態パラメータ	エファビレンツ併用投与群 (n=15)	キザルチニブ単独投与群 (n=16)	比 ^{a)} (90%CI)
C _{max} (ng/mL)	125	226	55.24 (45.24~67.46)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	2,489	24,185 ^{b)}	10.29 (7.73~13.70)

a) 比 (%) : 幾何最小二乗平均値 (エファビレンツ併用投与群) / 幾何最小二乗平均値 (キザルチニブ単独投与群)

b) n=15

AC886

薬物動態パラメータ	エファビレンツ併用投与群 (n=15)	キザルチニブ単独投与群 (n=16)	比 ^{a)} (90%CI)
C _{max} (ng/mL)	10	30	32.37 (23.79~44.05)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	162 ^{b)}	4,161 ^{c)}	3.88 (2.62~5.76)

- a) 比 (%) : 幾何最小二乗平均値 (エファビレンツ併用投与群) / 幾何最小二乗平均値 (キザルチニブ単独投与群)
 b) n=14
 c) n=15

③フルコナゾールとの相互作用 (AC220-015) ⁵⁾

<外国人データ>

健康被験者 (28 例) を対象にキザルチニブとして 26.5mg (フルコナゾール投与 8 日目に単回投与) をフルコナゾール (200mg1 日 2 回 28 日間投与) と併用投与したとき、キザルチニブ単独投与群 (29 例) と比較してキザルチニブ及び AC886 の AUC_{inf} はそれぞれ 20% 及び 14% 上昇した。 (「VIII.7.(2)併用注意とその理由」参照)

キザルチニブ単独投与、又はフルコナゾール併用投与した時の薬物動態パラメータの比較

キザルチニブ

薬物動態パラメータ	フルコナゾール併用投与群 (n=28)	キザルチニブ単独投与群 (n=29)	比 ^{a)} (90%CI)
C _{max} (ng/mL)	115.7	103.9	111.44 (100.23~123.90)
AUC _{inf} (ng・h/mL)	11,549	9,626	119.98 (104.39~137.90)

- a) 比 (%) : 幾何最小二乗平均値 (フルコナゾール併用投与群) / 幾何最小二乗平均値 (キザルチニブ単独投与群)

AC886

薬物動態パラメータ	フルコナゾール併用投与群 (n=27)	キザルチニブ単独投与群 (n=29)	比 ^{a)} (90%CI)
C _{max} (ng/mL)	13.47	13.15	102.43 (80.15~130.90)
AUC _{inf} (ng・h/mL)	2,798 ^{b)}	2,446 ^{b)}	114.39 (93.60~139.79)

- a) 比 (%) : 幾何最小二乗平均値 (フルコナゾール併用投与群) / 幾何最小二乗平均値 (キザルチニブ単独投与群)
 b) n=25

④ランソプラゾールとの相互作用 (AC220-018) ¹⁰⁾

<外国人データ>

健康被験者 (32 例) を対象にキザルチニブとして 26.5mg (ランソプラゾール投与 5 日目に単回投与) をランソプラゾール (国内未承認用量、60mg1 日 1 回 5 日間投与) と併用投与したとき、キザルチニブ単独投与群 (30 例) と比較してキザルチニブの C_{max} は 14% 低下し、AUC_{inf} は 5% 低下した。

ランソプラゾール併用投与時とキザルチニブ単独投与時のキザルチニブの薬物動態パラメータの比較

薬物動態パラメータ	ランソプラゾール併用投与群 (n=32)	キザルチニブ単独投与群 (n=30)	比 ^{a)} (90%CI)
C _{max} (ng/mL)	90.26	104.81	86.11 (78.36~94.64)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	8,257.39 ^{b)}	8,664.66	95.30 (80.16~113.30)

a) 比 (%) : 幾何最小二乗平均値 (ランソプラゾール併用投与群) / 幾何最小二乗平均値 (キザルチニブ単独投与群)

b) n=31

⑤ダビガトランエテキシラートとの相互作用 (AC220-A-U104) ¹⁾

<外国人データ>

健康被験者 (20 例) を対象にキザルチニブとして 53mg (単回投与) をダビガトランエテキシラート 150mg (単回投与) と併用投与したとき、ダビガトランエテキシラート単独投与 (20 例) と比較して総ダビガトラン及び非結合型ダビガトランの C_{max} は、それぞれ約 12% 及び約 13% 上昇し、AUC_{inf} はそれぞれ約 13% 及び約 11% 上昇した。

ダビガトランエテキシラート単独投与、又はキザルチニブとダビガトランエテキシラート併用投与した時の薬物動態パラメータの比較

総ダビガトラン

薬物動態パラメータ	キザルチニブとダビガトランエテキシラート併用投与群 (n=20)	ダビガトランエテキシラート単独投与群 (n=20)	比 ^{a)} (90%CI)
C _{max} (ng/mL)	189	169	111.88 (77.57~161.35)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	1,723	1,525 ^{b)}	112.97 (79.38~160.79)

a) 比 (%) : 幾何最小二乗平均値 (キザルチニブとダビガトランエテキシラート併用投与群) / 幾何最小二乗平均値 (ダビガトランエテキシラート単独投与群)

b) n=19

非結合型ダビガトラン

薬物動態パラメータ	キザルチニブとダビガトランエテキシラート併用投与群 (n=20)	ダビガトランエテキシラート単独投与群 (n=20)	比 ^{a)} (90%CI)
C _{max} (ng/mL)	155	138	112.98 (77.20~165.34)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	1,363	1,231 ^{b)}	110.72 (76.77~159.68)

a) 比 (%) : 幾何最小二乗平均値 (キザルチニブとダビガトランエテキシラート併用投与群) / 幾何最小二乗平均値 (ダビガトランエテキシラート単独投与群)

b) n=19

⑥ラルテグラビルとの相互作用

キザルチニブの UGT1A1 阻害による薬物相互作用を、生理学的薬物速度論モデルを用いて解析した。生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーションから、キザルチニブとして 53mg (1 日 1 回 18 日間投与) を UGT1A1 の基質であるラルテグラビル 400mg と併用投与した場合、ラルテグラビルの C_{max} 及び AUC_{inf}

は、単独投与に比べていずれも 3%上昇すると推定された。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

「VII.3.(1)解析方法」参照

(2)吸収速度定数

母集団薬物動態解析より推定された吸収速度定数は 1.10h^{-1} であった。

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス⁶⁾

<外国人データ>

健康被験者（8例）を対象に ^{14}C で標識したキザルチニブ $50\mu\text{g}$ を単回静脈内投与したとき、キザルチニブの全身クリアランスの幾何平均（%CV）は 2.23（29）L/h であった。

(5)分布容積⁶⁾

<外国人データ>

健康被験者（8例）を対象に ^{14}C で標識したキザルチニブ $50\mu\text{g}$ を単回静脈内投与したとき、キザルチニブの定常状態での分布容積の幾何平均（%CV）は 275（17）L であった。

(6)その他

該当資料なし

注) 本剤の承認された用法及び用量は、26.5mg、35.4mg 又は 53mg を 1 日 1 回経口投与である。

3. 母集団（ポピュレーション）解析²³⁾

(1)解析方法

健康被験者及び非患者集団を対象とした第 I 相試験 5 試験、AML 患者を対象とした第 I 相試験 4 試験、第 II 相試験 2 試験、及び第 III 相試験 2 試験（AC220-014、AC220-015、AC220-016、AC220-018、AC220-A-U105、2689-CL-0005、2689-CL-0011、2689-CL-2004、AC220-A-J101、AC220-A-J102、AC220-A-J201、AC220-007、AC220-A-U302）の被験者計 932 例（うち健康被験者 273 例、AML 患者 659 例）から得られた血漿中濃度を用いて母集団薬物動態解析を行った。

キザルチニブ：逐次 0 次一次吸収と中央コンパートメントからの一次消失を伴う 3 コンパートメントモデル

AC886：一次生成及び中央コンパートメントからの一次消失を伴う 2 コンパートメントモデル

(2)パラメータ変動要因

母集団薬物動態解析の結果、強い CYP3A 阻害剤がキザルチニブ及び AC886 の曝露量に与える影響は、AC220-015 試験における強い CYP3A 阻害剤であるケトコナゾールとの薬物相互作用の結果と一貫していた。これらの結果は強い CYP3A 阻害剤と併用する場合、キザルチニブの用量の減量が必要であることを示した。黒人/アフリカ系アメリカ人において、キザルチニブのクリアランスは 26%減少し、AC886 のクリアランスは 49%増加した。その結果、キザルチニブ+AC886 の合計曝露量に対する黒人/アフリカ系アメリカ人の人種の影響は 10% 未満であり、臨床的な意義はないと考えられた。

母集団薬物動態解析において、人種（アジア人）及び実施国（日本）について共変量解析を行った結果、これらの因子はキザルチニブ及び AC886 のいずれに対しても統計学的に有意な共変量として選択されなかった。

4. 吸 収

<外国人データ>

健康被験者（8例）を対象にキザルチニブ 53mg を単回投与したとき、キザルチニブの AUC_{last} 及び AUC_{inf} に基づく絶対経口バイオアベイラビリティの平均値（標準偏差）は、それぞれ 72.12%（7.178）、71.47%（7.338）であった。

5. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(4)髄液への移行性

<動物データ（ラット）>

雄 SD ラットにキザルチニブ塩酸塩 1mg/kg を静脈内投与、又は 10mg/kg を経口投与し、静脈内投与 10 分後及び経口投与 2 時間後に、脳脊髄液を採取したところ、キザルチニブは脳脊髄液中では検出されなかった。

(5)その他の組織への移行性

1) 血液/血漿中濃度比²⁵⁾

<In vitro 試験>

キザルチニブ及び AC886 の血液/血漿中濃度比はそれぞれ 1.3～1.5 及び 2.8～3.4 であった。

2) SD ラット

雌雄 SD ラットに対し、5%HP β CD（2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン）に溶解した ^{14}C で標識したキザルチニブ塩酸塩を 30mg/kg の投与量で単回強制経口投与した。最高組織中濃度に達したのは、精巣（投与 24 時間後）を除く大半の組織で投与 2～4 時間後であった。雄では、血漿中 T_{max} における濃度が高かった組織は、副腎、脳、精巣上体、腎臓、肝臓、消化管内容物、胃、及び脾臓であった。雌では、血漿中 T_{max} における濃度が高かった組織は、脾臓、腸間膜リンパ節、骨髄、副腎、骨格筋、脳、卵巣、子宮、腎臓、肝臓、膀胱、消化管内容物、及び肺であった。投与 168 時間後の平均放射能濃度が高かった組織は、雄ラットでは脾臓、腎臓、腸間膜リンパ節、小腸、大腸、肝臓、副腎、及び精巣であり（範囲：0.104～1.232 μ g-equiv/g 組織）、雌ラットでは脾臓、副腎、小腸、腎臓、肝臓、腸間膜リンパ節、卵巣、子宮、骨髄、及び肺であった（範囲：0.102～1.913 μ g-equiv/g 組織）。

 ^{14}C -キザルチニブ単回経口投与時の組織中平均放射能濃度（雄 SD ラット）

組織	平均放射能濃度（キザルチニブ μ g-equiv/g 組織）				
		2h	4h	24h	168h
血管/リンパ系	血液	4.152	3.991	0.698	ND
	血漿	7.214	7.406	0.989	ND
	脾臓	18.886	17.241	7.731	1.232
	腸間膜リンパ節	24.504	21.867	3.731	0.549
	骨髄	13.840	7.319	2.390	0.075
排泄/代謝系	腎臓	25.857	28.352	6.635	0.763
	肝臓	55.032	57.566	7.607	0.321
	膀胱	4.196	3.915	0.182	ND
CNS	脳	0.834	0.940	0.249	ND
内分泌系	副腎	33.595	42.677	7.137	0.246

組織	平均放射能濃度 (キザルチニブ $\mu\text{g-equiv/g}$ 組織)				
		2h	4h	24h	168h
分泌系	膵臓	20.423	24.358	3.964	ND
生殖腺	精巣上部	4.453	6.063	3.015	0.045
	精巣	1.552	2.800	3.124	0.104
骨格系	骨格筋	7.579	5.424	1.325	ND
呼吸系	肺	45.333	28.486	4.206	0.029
消化管	消化管内容物	14.422	15.107	6.042	0.009
	大腸	30.727	28.369	13.044	0.130
	小腸	174.778	121.996	8.124	0.456
	胃	49.882	165.779	5.525	ND
その他	屍体	6.290	6.456	1.100	ND

ND：検出不能（検出限界未満）、検出不能値は0として算出した。

3) Long-Evans ラット

雄 Long-Evans ラットに ^{14}C で標識したキザルチニブ塩酸塩 6mg/kg を投与したとき、キザルチニブ由来放射能は投与後 72 時間を通して広範な組織分布を示した。投与 336 時間後の時点で眼（ブドウ膜管）、髄膜、小腸、有色皮膚、副腎、脾臓、及び肝臓の組織中濃度が測定可能であった。最高組織中濃度に達したのは、大半の組織（41 組織中 31 組織）で投与 2 時間後であった。試験期間を通して放射能濃度の低下が最も遅かった組織は、有色組織であるブドウ膜であったが、有色組織である皮膚の放射能濃度は投与 336 時間後までにはほぼ定量下限未満まで低下し、キザルチニブ由来放射能とメラニンとの結合が可逆的であることが示唆された。

(6) 血漿蛋白結合率²⁶⁾

<In vitro 試験>

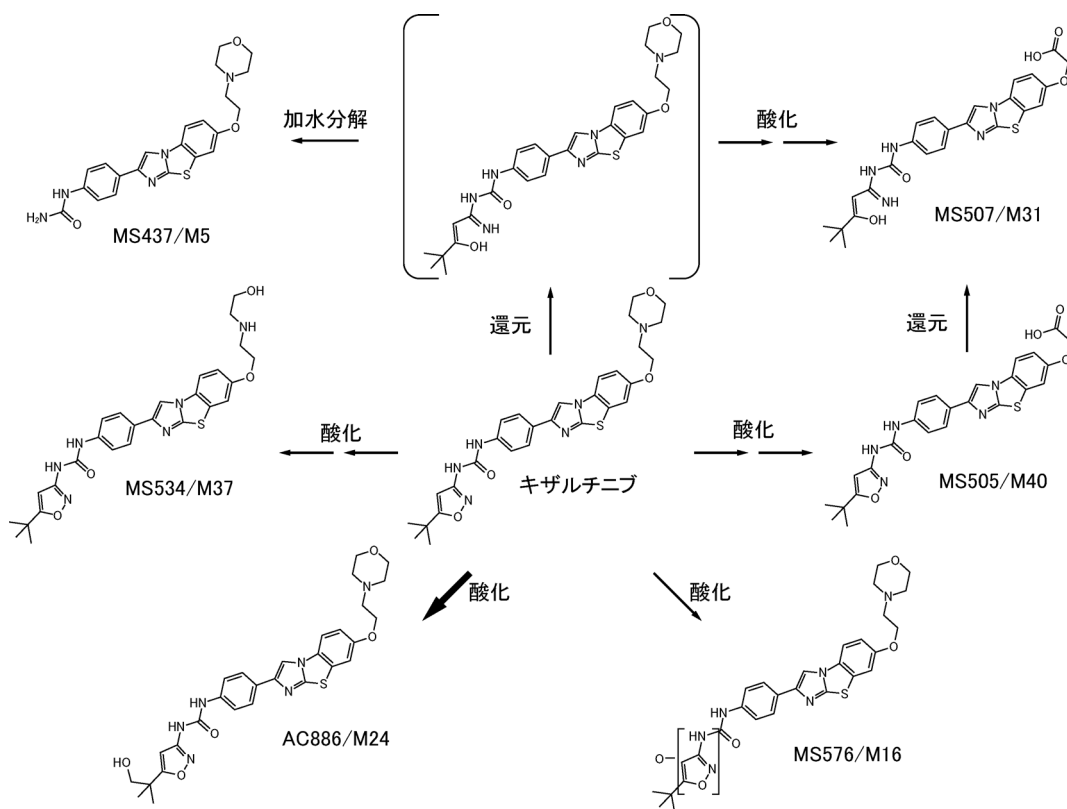
キザルチニブ及び AC886 のヒト血漿蛋白結合率はいずれも 99% 以上（超遠心法）であり、キザルチニブは主にヒト血清アルブミンに結合した（平衡透析法）。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

キザルチニブは、経口投与後、消化管又は肝臓において、主に AC886（血漿中全放射能の 10% 超、糞中全放射能の 1% 未満）に代謝され、AC886 はさらに代謝されて二次代謝産物（M14、M18、M19、M20、及び M26）となることが推定された。しかし、これらの代謝物の構造は完全には解明されず、また血漿中濃度は検出限界未満であった。

キザルチニブの推定代謝経路



二連の矢印は、2段階以上の反応が予想されることを意味する。主な代謝物はAC886であった。

(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率²⁷⁾

組換えヒトCYP分子種を用いた試験より、キザルチニブ及びAC886のいずれも、代謝を担う主なCYP分子種はCYP3A4及び3A5と同定された。キザルチニブからAC886の生成は、CYP3A4及びCYP3A5でのみ認められ、ヒト肝ミクロソームを用いた検討においては、CYP3A選択的な阻害剤であるケトコナゾール(1 μ M)により89.6%阻害された。以上より、キザルチニブからAC886への代謝はCYP3A4及び3A5によるものであることが確認された（「VIII.7.相互作用」参照）。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

<外国人データ（AC220-006）²⁸⁾>

健康被験者6例に¹⁴Cで標識したキザルチニブ（キザルチニブとして53mg）を単回経口投与したとき、血漿中の主な代謝物はAC886（キザルチニブの活性代謝物、血漿中全放射能量の10%超）であった。

<In vitro試験>

AC886は、キザルチニブと同様のFLT3に対する親和性及び選択性を示した（「VI.2.薬理作用」参照）。

7. 排泄（AC220-006）²⁸⁾

<外国人データ>

健康被験者6例に¹⁴Cで標識したキザルチニブ（キザルチニブとして53mg）を単回経口投与したとき、投与336時間後までに投与放射能の76.3%が糞中に、1.64%が尿中に排出された。

8. トランスポーターに関する情報^{29,30)}

<In vitro 試験>

キザルチニブは P-糖蛋白 (P-gp) の基質、及び AC886 は乳癌耐性蛋白 (BCRP) の基質であり、キザルチニブは P-gp を阻害した。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能障害被験者 (AC220-016)⁸⁾

<外国人データ>

肝機能障害被験者 (Child-Pugh 分類 A、B) それぞれ 8 例ずつを対象に、キザルチニブとして 26.5mg を単回経口投与したときの血漿中キザルチニブ、血漿中 AC886 の薬物動態パラメータは次のとおりであった。健康被験者 (8 例) と比べて、軽度の肝機能障害被験者 (Child-Pugh 分類 A) では、キザルチニブ及び AC886 の AUC_{inf} はそれぞれ 30% 及び 20% 増加した。中等度の肝機能障害被験者 (Child-Pugh 分類 B) では、キザルチニブの AUC_{inf} は 15% 増加し、AC886 の AUC_{inf} は 35% 低下した。

軽度肝機能障害被験者と健康被験者の薬物動態パラメータの比較

パラメータ		健康被験者 (n=8)	軽度肝機能 障害被験者 (n=8)	比 (%) (肝機能障害被験者 /健康被験者)	90%CI
キザルチ ニブ	C _{max} (ng/mL)	97.1	109	112.58	83.24~152.27
	AUC _{last} (ng・h/mL)	7,088	7,824	110.38	69.33~175.75
	AUC _{inf} (ng・h/mL)	7,304	9,462 ^{注1)}	129.54	81.28~206.45
AC886	C _{max} (ng/mL)	19.7	23.7	120.16	68.45~210.94
	AUC _{last} (ng・h/mL)	2,558	2,721	106.38	70.87~159.69
	AUC _{inf} (ng・h/mL)	2,716	3,256 ^{注2)}	119.89	79.05~181.82

幾何最小二乗平均、注1) n=7、注2) n=6

中等度肝機能障害被験者と健康被験者の薬物動態パラメータの比較

パラメータ		健康被験者 (n=8)	中等度肝機能 障害被験者 (n=8)	比 (%) (肝機能障害被験者 /健康被験者)	90%CI
キザルチ ニブ	C _{max} (ng/mL)	90.2	98.7	109.45	80.92~148.03
	AUC _{last} (ng・h/mL)	5,976	6,645	111.19	69.84~177.04
	AUC _{inf} (ng・h/mL)	6,131	7,043	114.86	73.22~180.19
AC886	C _{max} (ng/mL)	23.7	16.1	67.70	38.57~118.84
	AUC _{last} (ng・h/mL)	2,958	1,783	60.27	40.15~90.46
	AUC _{inf} (ng・h/mL)	3,052	1,972 ^{注1)}	64.62	43.35~96.31

幾何最小二乗平均、注1) n=7

(2) 中等度肝機能障害被験者 (AC220-A-U105)⁹⁾

<外国人データ>

中等度肝機能障害被験者 6 例 (NCI-ODWG 分類で中等度：総ビリルビン値が正常値上限の 1.5~3 倍) を対

VII. 薬物動態に関する項目

象に、キザルチニブとして 26.5mg を単回経口投与したときの血漿中キザルチニブ、血漿中 AC886 の薬物動態パラメータは次のとおりであった。健康被験者（6例）と比べて、中等度肝機能障害被験者ではキザルチニブの AUC_{inf} は 9%増加し、AC886 の AUC_{inf} は 30%低下した。

健康被験者と中等度の肝機能障害被験者のキザルチニブの血漿中非結合型分率はそれぞれ 0.900%（0.318～1.80%）及び 0.452%（0.112～1.08%）であった。

中等度肝機能障害被験者と健康被験者の薬物動態パラメータの比較

パラメータ		健康被験者 (n=6)	中等度肝機能 障害被験者 (n=6)	比 (%) (肝機能障害被験者 /健康被験者)	90%CI
キザルチ ニブ	C _{max} (ng/mL)	89.2	84.9	95.1	77.1～117
	AUC _{last} (ng・h/mL)	6,370	6,970	109	59.5～201
	AUC _{inf} (ng・h/mL)	6,620	7,250	109	57.9～207
AC886	C _{max} (ng/mL)	18.8	14.0	74.4	32.0～173
	AUC _{last} (ng・h/mL)	3,010	1,880	62.5	35.3～111
	AUC _{inf} (ng・h/mL)	3,560 ^{注1)}	2,490 ^{注2)}	69.9	46.8～104

幾何最小二乗平均、注1) n=5、注2) n=5

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

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

解説：

1. 本剤の投与は、重大な副作用等の発現時に迅速な処置が可能な医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもと、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ投与するため、また、治療開始前に、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分に説明し、同意が得られた患者に対して、本剤の投与を開始するために設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

解説：

2. 本剤の成分（有効成分又は添加剤）に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、より重篤な副作用が発現するおそれがあるので、本剤を投与しないこと。本剤に含まれる有効成分及び添加剤は「IV.2.(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 QT 間隔延長があらわれることがあるので、次の基準を参考に心電図検査を行うこと。また、本剤投与開始前及び投与中は定期的に電解質検査（カリウム、マグネシウム等）を行い、必要に応じて電解質補正（カリウム、マグネシウム等）を行うこと。〔7.1、7.4、7.6、7.8、7.10、9.1.1-9.1.3、11.1.1 参照〕

心電図検査の実施時期基準

未治療	再発又は難治性
<p>本剤投与開始前及び増量前には心電図検査を行うこと。</p> <p>寛解導入療法期及び地固め療法期は、薬剤投与中は定期的に（週 1 回を目安に）及び必要に応じて心電図検査を行うこと。</p> <p>維持療法期は、投与開始後、増量後及び休薬後に投与を再開した後は、最初の 2 週間は週に 1 回を目安に、その後は必要に応じて心電図検査を行うこと。</p>	<p>本剤投与開始前及び増量前には心電図検査を行うこと。</p> <p>投与開始後、増量後及び休薬後に投与を再開した後は、定期的に（最初の 2 週間は週に 1 回、その後は月に 1 回を目安に）及び必要に応じて心電図検査を行うこと。</p>

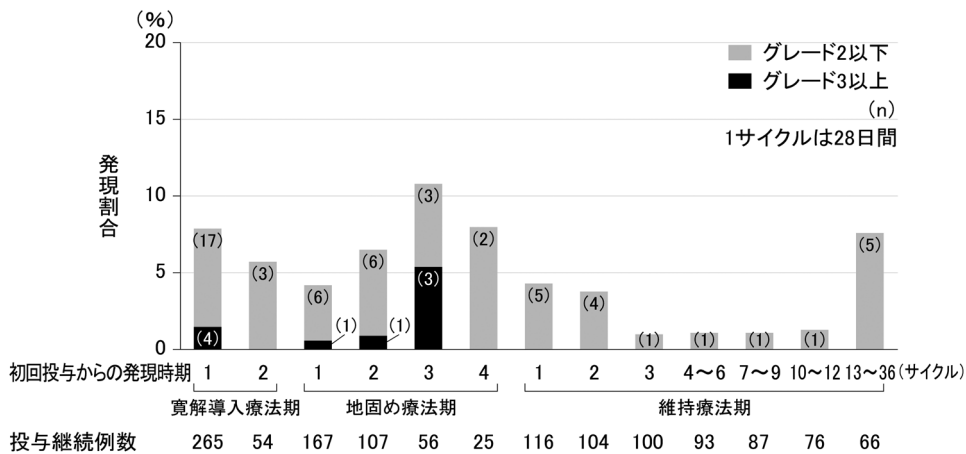
8.2 骨髄抑制及び出血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔7.6、7.10、11.1.3、11.1.4 参照〕

解説：

8.1 本剤の投与により、QT 間隔延長があらわれることがある。

国際共同第Ⅲ相試験（AC220-A-U302）では、13.6%（36/265 例）で、治療中に発現した有害事象として QT 間隔延長が報告された。寛解導入療法期及び地固め療法期において比較的多く QT 間隔延長が報告された。また、維持療法期においても QT 間隔延長が報告されているので、引き続き注意が必要である。

国際共同第Ⅲ相試験（AC220-A-U302）での QT 間隔延長の発現時期

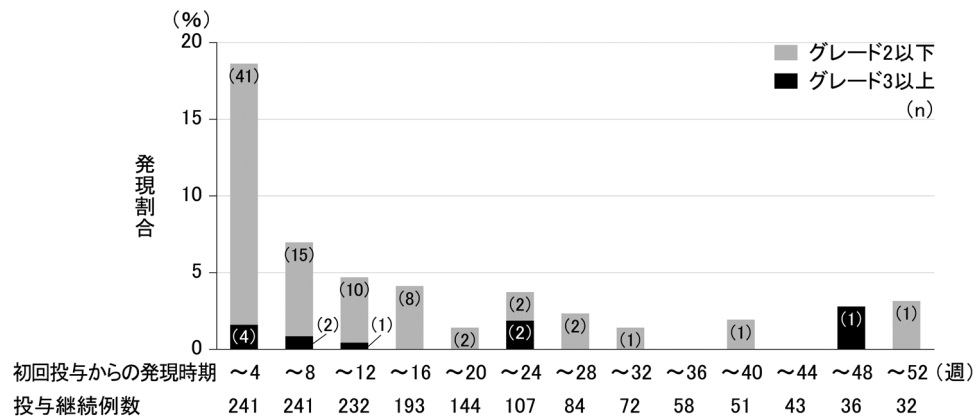


グレードは、CTCAE ver.4.0J を用いて評価した。

グレード 3 以上の基準は、少なくとも 2 回の心電図で QTc \geq 501msec である。

海外第Ⅲ相試験では、26.6%（64/241 例）で、治療中に発現した有害事象として QT 間隔延長が報告された。また、国内第Ⅱ相試験では 35.1%（13/37 例）で報告された。いずれの試験でも、本剤初回投与から 4 週以内の発現が多く認められた。また、5 週以降にも QT 間隔延長が報告されているので、引き続き注意が必要である。

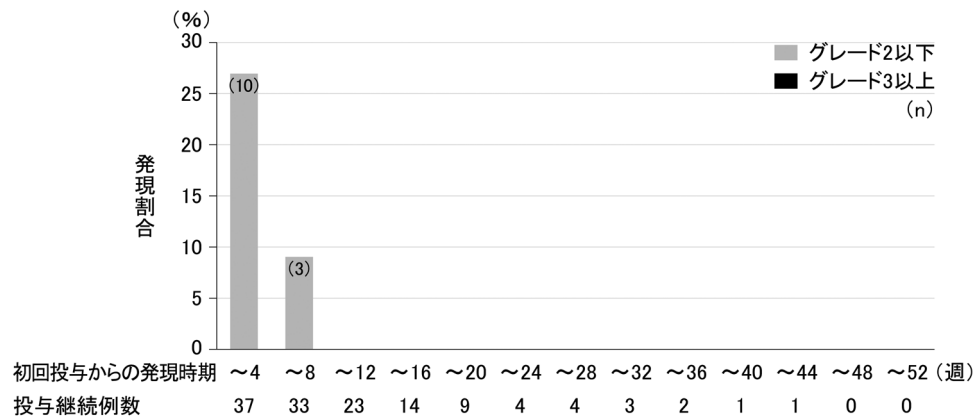
海外第Ⅲ相試験（AC220-007）での QT 間隔延長の発現時期



グレードは、CTCAE ver.4.03 を用いて評価した。

グレード3以上の基準は、少なくとも2回の心電図で $QTc \geq 501\text{msec}$ である。

国内第Ⅱ相試験（AC220-A-J201）での QT 間隔延長の発現時期



グレードは、CTCAE ver.4.0 を用いて評価した。

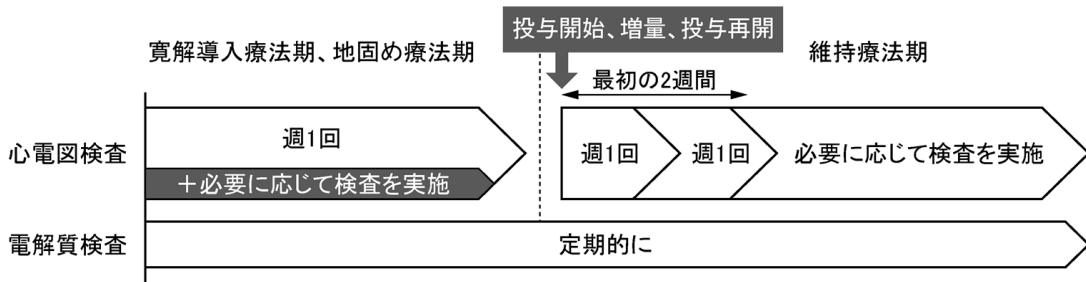
グレード3以上の基準は、少なくとも2回の心電図で $QTc \geq 501\text{msec}$ である。

本剤投与開始前及び増量前には心電図検査を行い、450msec を超えていないことを確認のうえ、本剤の投与又は増量を行うこと。

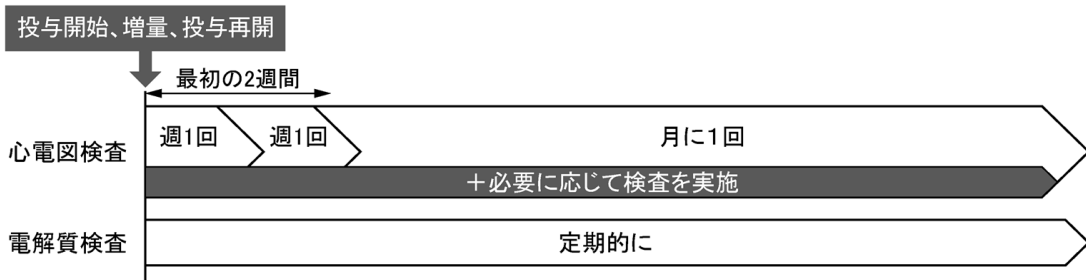
本剤投与中は、定期的に心電図検査を行うこと。また、投与開始後、増量後及び休薬後に投与を再開した後は、特に注意する必要がある。未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML 治療における検査のタイミングの目安は、国際共同第Ⅲ相試験（AC220-A-U302）での規定を基に、寛解導入療法時及び地固め療法時は、週1回以上、維持療法時は、投与開始後及び増量後の最初の2週間は週に1回と設定した。再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 治療における検査のタイミングの目安は、海外第Ⅲ相試験（AC220-007）での規定を基に、最初の2週間は週に1回、その後は月に1回と設定した。それ以外のタイミングでも、必要に応じて検査を行うこと。

また、電解質異常により、QT 間隔延長が引き起こされるおそれがある。定期的に電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、異常がある場合は必ず電解質補正を行い、施設基準値を維持すること。

＜未治療の AML 治療における検査のタイミング（目安）＞



＜再発又は難治性の AML 治療における検査のタイミング（目安）＞



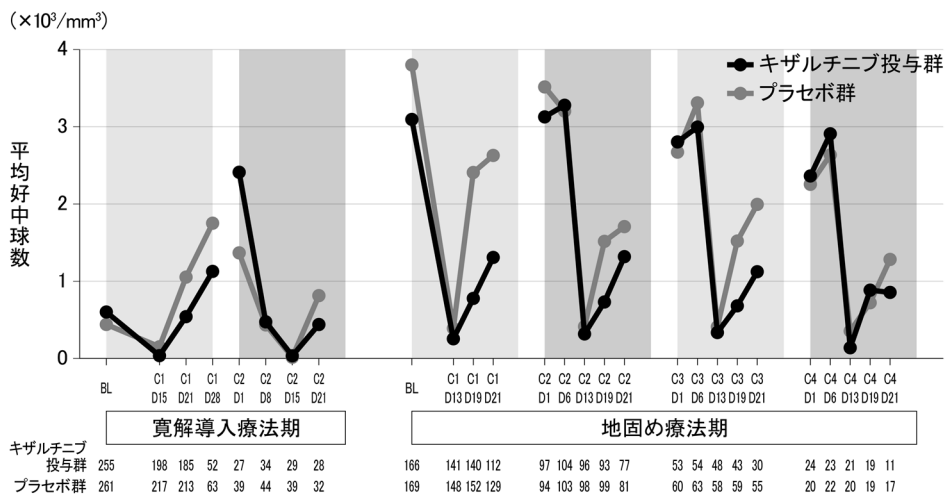
8.2 骨髄抑制及び出血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

国際共同第Ⅲ相試験（AC220-A-U302）において、骨髄抑制に関連する有害事象が 65.3%（173/265 例）に報告された。寛解導入療法期、地固め療法期、及び維持療法期における好中球数、血小板数、及びヘモグロビン値の推移について示す。また、好中球数減少及び血小板数減少の発現までの期間及び回復までの期間を示す。

国際共同第Ⅲ相試験（AC220-A-U302）での好中球数の推移

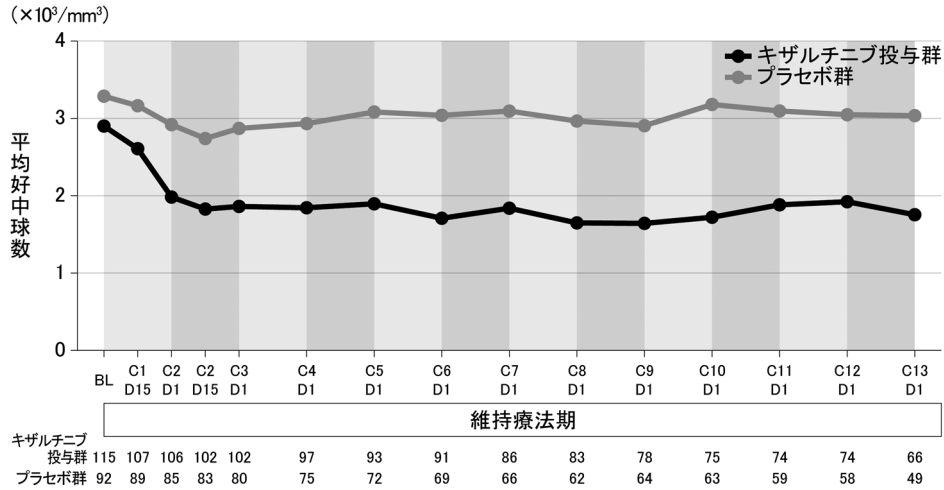
■ 好中球数値（寛解導入療法期及び地固め療法期）

BL=Baseline:C=Cycle:D=Day



■好中球数値（維持療法期）

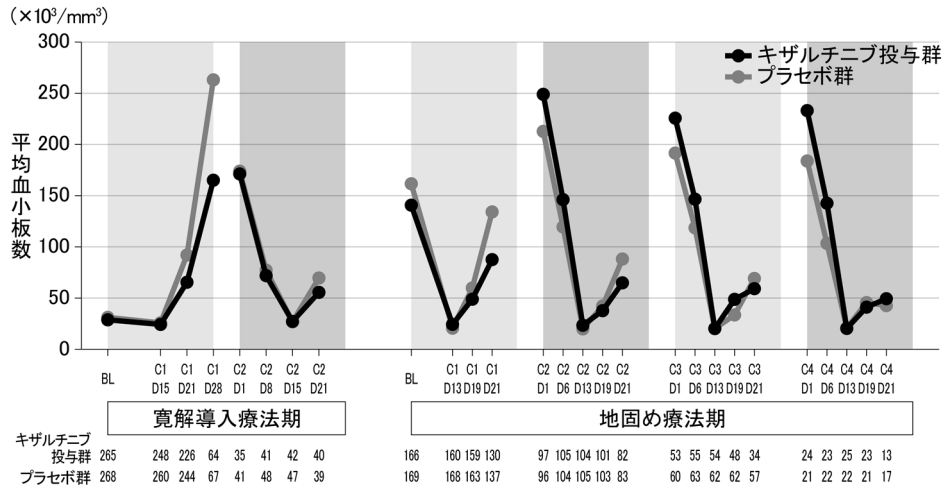
BL=Baseline:C=Cycle:D=Day



国際共同第Ⅲ相試験（AC220-A-U302）での血小板数の推移

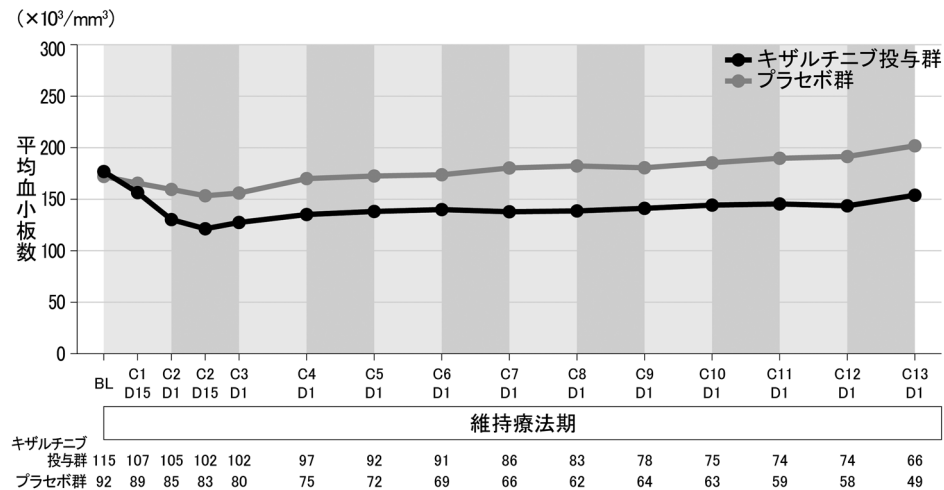
■血小板値（寛解導入療法期及び地固め療法期）

BL=Baseline:C=Cycle:D=Day



■血小板値（維持療法期）

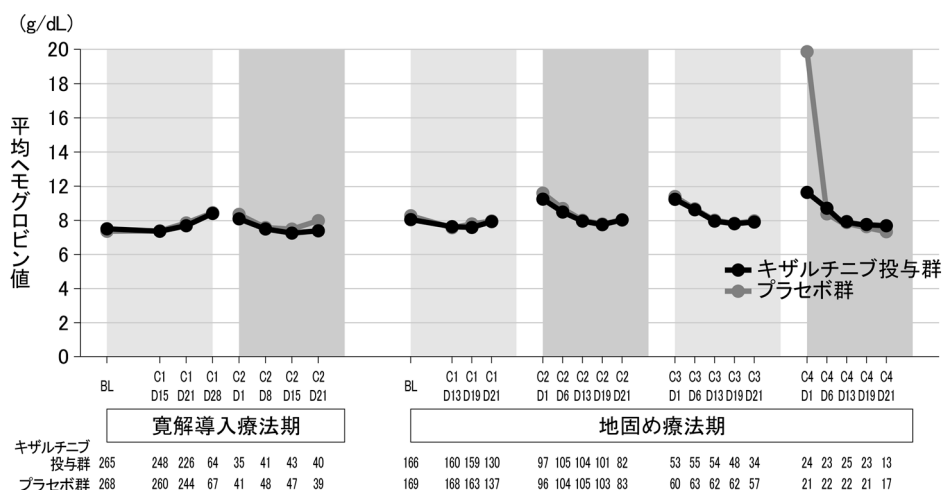
BL=Baseline:C=Cycle:D=Day



国際共同第Ⅲ相試験（AC220-A-U302）でのヘモグロビンの推移

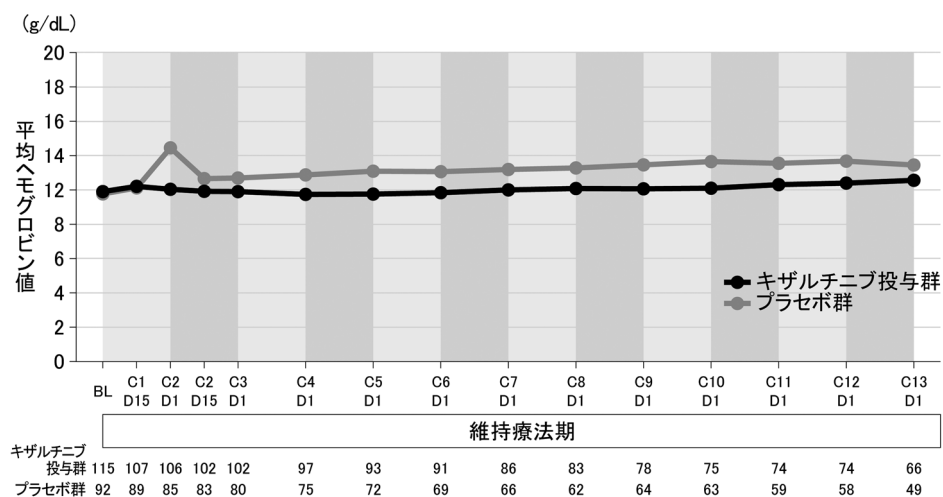
■ヘモグロビン値（寛解導入療法期及び地固め療法期）

BL=Baseline:C=Cycle:D=Day



■ヘモグロビン値（維持療法期）

BL=Baseline:C=Cycle:D=Day



骨髄抑制の発現までの期間及び回復までの期間（未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML）

好中球数減少の発現までの期間及び回復までの期間

好中球数		寛解導入療法期		地固め療法期		維持療法期	
		キザルチニブ投与群 (N=265)	プラセボ群 (N=268)	キザルチニブ投与群 (N=173)	プラセボ群 (N=175)	キザルチニブ投与群 (N=116)	プラセボ群 (N=92)
【発現】 < 1,000/mm ³	発現した症例数 (n)	223	248	152	160	83	22
	発現までの期間 ^{注1)} (中央値、日)	8	8	8	8	51	141
【回復】 ≥ 1,000/mm ³	回復した症例数 (n)	151	173	142	152	69	13
	回復までの期間 ^{注2)} (中央値、日)	25	20	18	15	29	29

注 1) キザルチニブ/プラセボ投与後からの期間、注 2) 発現した日からの期間

血小板数減少の発現までの期間及び回復までの期間

血小板数		寛解導入療法期		地固め療法期		維持療法期	
		キザルチニブ 投与群 (N=265)	プラセボ群 (N=268)	キザルチニブ 投与群 (N=173)	プラセボ群 (N=175)	キザルチニブ 投与群 (N=116)	プラセボ群 (N=92)
【発現】 ＜ 50,000/mm ³	発現した症例数 (n)	248	260	164	168	29	16
	発現までの期間 ^{注1)} (中央値、日)	8	8	8	8	43	75
【回復】 ≧ 100,000/mm ³	回復した症例数 (n)	182	198	149	152	16	3
	回復までの期間 ^{注2)} (中央値、日)	21	15	23	16	127	186

注 1) キザルチニブ/プラセボ投与後からの期間、注 2) 発現した日からの期間

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

先天性 QT 延長症候群等の QT 間隔延長のおそれのある患者又は QT 間隔延長の既往歴のある患者で QT 間隔延長があらわれるおそれがある。 [7.6、7.10、8.1 参照]

9.1.2 不整脈につながる心疾患又はその既往歴のある患者

QT 間隔延長があらわれるおそれがある。 [7.6、7.10、8.1 参照]

9.1.3 電解質異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症等）のある患者

QT 間隔延長があらわれるおそれがある。 [7.6、7.10、8.1 参照]

解説：

9.1 本剤の投与により、QT 間隔の延長を引き起こす可能性があるため、海外第Ⅲ相試験では選択除外基準になっていたことから設定した。これらの患者に投与する際には特に注意すること。

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

本剤は重度の肝機能障害を合併する患者（Child-Pugh 分類 C 又は総ビリルビン値が正常値上限の 3 倍超）を対象とした臨床試験は実施していない。本剤の主たる消失経路は肝臓である。 [16.4、16.5 参照]

解説：

9.3.1 重度の肝機能障害を合併する患者（Child-Pugh 分類 C 又は総ビリルビン値が正常値上限の 3 倍超）を対象とした臨床試験は実施しておらず、重度の肝機能障害患者での安全性に関する情報は得られていないことから設定した。

(4)生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

本剤投与中及び最終投与後 7 ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。
[9.5、15.2 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性

本剤投与中及び最終投与後 4 ヶ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。 [15.2 参照]

解説：

9.4.1 生殖発生毒性試験（ラット）において臨床曝露量の約 3 倍の曝露に相当する用量で胎児毒性及び催奇形性が報告されていること、及び細菌を用いた復帰突然変異試験において変異原性が報告されており、ヒトでの遺伝毒性が完全には否定できないことから設定した³¹⁾。（「IX.2.(5)生殖発生毒性試験」及び「IX.2.(3)遺伝毒性試験」参照）

卵胞形成の成長・成熟期間及び活性代謝物（AC886）の半減期（119 時間）を踏まえた曝露期間を考慮し、本剤投与中及び最終投与後 7 ヶ月間は適切な避妊を行う必要があると考えられる。

9.4.2 細菌を用いた復帰突然変異試験において変異原性が報告されていることから設定した³²⁾。（「IX.2.(3)遺伝毒性試験」参照）

精子形成期間及び活性代謝物（AC886）の半減期（119 時間）を踏まえた曝露期間を考慮し、本剤投与中及び最終投与後 4 ヶ月間はバリア法（コンドーム）を用いて避妊を行う必要があると考えられる。

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験（ラット）において、臨床曝露量の約 3 倍の曝露に相当する用量で胎児毒性及び催奇形性が報告されている³¹⁾。 [9.4.1 参照]

解説：

9.5 妊婦、授乳婦等に関しては、臨床試験での使用例はなく、非臨床試験結果を考慮して設定した。

生殖発生毒性試験（ラット）では、胎児毒性及び催奇形性が報告されているため設定した³¹⁾。（「IX.2.(5)生殖発生毒性試験」参照）

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。 [15.2 参照]

解説：

9.6 妊婦、授乳婦等に関しては、臨床試験での使用例はなく、非臨床試験結果を考慮して設定した。

授乳中の患者は臨床試験の対象から除外されていたため、本剤の安全性は確立していない。

本剤は乳汁へ移行する可能性があり、授乳を通して、乳児へ曝露される可能性がある。細菌を用いた復帰突然変異試験では変異原性が報告されており³²⁾、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがあるため、授乳婦に投与する場合は、授乳しないことが望ましい。

活性代謝物（AC886）の半減期（119 時間）に基づくと、最終投与から少なくとも 5 週間後には血中濃度が

C_{max} の 1%未満に低下する。

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

解説：

9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していない。

(8)高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主に CYP3A により代謝される。 [16.4 参照]

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ボリコナゾール等 [7.5、7.9、16.7.1 参照]	本剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度の CYP3A 誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン等 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort : セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 [16.7.2 参照]	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等が CYP3A を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン プロカインアミド オンダンセトロン等	QT 間隔延長を増強するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察すること。	本剤は I_{Ks} 阻害作用を有しており、本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により副作用が増強するおそれがある。

解説：

10.2 強い CYP3A 阻害剤：

海外臨床薬理試験で、本剤 26.5mg と強い CYP3A 阻害剤であるケトコナゾール（経口剤：国内未承認、200mg、1日2回28日間投与）との併用投与時に、キザルチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ本剤単独投与時と比較して 17%及び 94%上昇した⁵⁾（「V.4.用法及び用量に関連する注意」参照）。

なお、中程度の CYP3A 阻害剤であるフルコナゾールとの併用投与時にもキザルチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ本剤単独投与時と比較して 11%及び 20%上昇したが、臨床問題となる影響は認められなかった⁵⁾。

（「VII.1.(4)2)併用薬の影響」参照）

強い又は中程度の CYP3A 誘導剤：

本剤 53mg（単回投与）を中程度の CYP3A 誘導剤エファビレンツ（600 mg 1日1回35日間投与）と併用したとき、本剤単独投与群と比較してキザルチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 45%及び 90%低下し、AC886 の C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 68%及び 96%低下した。ただし、母集団薬物動態解析から、弱い

CYP3A 誘導剤はキザルチニブ及びAC886の薬物動態パラメータの統計学的に有意な共変量として選択されず、併用時のキザルチニブの薬物動態に影響を与えなかった。弱いCYP3A誘導剤との併用投与は可能と考えたため、注意喚起の対象を強い又は中程度のCYP3A誘導剤に設定した。（「VII.1.(4)2併用薬の影響」参照）

QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤：

本剤は I_{Ks} 阻害作用を有しており、本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により QT 間隔延長を増強するおそれがある。併用する際は、患者の状態を十分に観察すること。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

解説：

11. 副作用発現時の本剤の休薬、減量、投与中止基準は「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 QT 間隔延長（19.3%）、心停止（0.2%）、心室性不整脈（心室細動（0.2%）、Torsade de pointes（頻度不明）） [8.1 参照]

11.1.2 感染症

敗血症及び敗血症ショック（3.1%）、肺炎（2.8%）、上気道感染（1.3%）、菌血症（1.1%）、尿路感染（1.1%）、蜂巣炎（0.9%）等があらわれることがある。

11.1.3 出血

頭蓋内出血（0.4%）等があらわれることがある。 [8.2 参照]

11.1.4 骨髄抑制

好中球減少症（25.0%）、血小板減少症（22.7%）、貧血（16.0%）、発熱性好中球減少症（12.3%）、白血球減少症（11.6%）、リンパ球減少症（2.2%）、汎血球減少症（2.0%）等があらわれることがある。 [8.2 参照]

11.1.5 心筋梗塞（0.2%）

11.1.6 急性腎障害（0.9%）

11.1.7 間質性肺疾患

肺臓炎（0.4%）等があらわれることがある。間質性肺疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

解説：

11.1 海外第Ⅲ相試験（AC220-007）及び国内第Ⅱ相試験（AC220-A-J201）の結果に基づき、設定した。

11.1.1 QT 間隔延長、心停止、心室性不整脈（心室細動、Torsade de pointes を含む）

本剤の I_{Ks} 阻害作用により、QT 間隔延長を引き起こす可能性がある。また、QT 間隔延長により心停止、心室性不整脈（心室細動、Torsade de pointes を含む）等の重大な転帰に至るおそれがあることから、設定した。

国際共同第Ⅲ相試験（AC220-A-U302）、海外第Ⅲ相試験（AC220-007）の本剤群及び国内第Ⅱ相試験（AC220-A-J201）で認められた、QT 間隔延長関連副作用の発現率は以下のとおりである。

事象名	国際共同第Ⅲ相試験 本剤群（265例） n（%）	海外第Ⅲ相試験 本剤群（241例） n（%）	国内第Ⅱ相試験 （37例） n（%）	計（543例） n（%）
心電図QT延長	31（11.7）	60（24.9）	13（35.1）	105（19.3）
失神	1（0.4）	2（0.8）	0（0.0）	3（0.6）
心室性頻脈	0（0.0）	1（0.4）	0（0.0）	1（0.2）
心停止	1（0.4）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.2）
意識消失	1（0.4）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.2）
心電図QT間隔異常	1（0.4）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.2）
心室細動	1（0.4）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.2）

事象名：「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver.24.0）」に基づき、基本語（PT）を記載した。

国際共同第Ⅲ相試験（AC220-A-U302）において、QT間隔延長が発現した副作用症例のうち、重篤、あるいは本剤の投与中止に至った症例の一覧を以下に示す。

重篤、あるいは投与中止に至ったQT間隔延長関連症例の一覧

No.	年齢/ 性別	事象名 (PT基本語)	重篤性	グレード	発現時 投与量 (mg)	発現 時期 ^{注)}	持続 時間	QTcF (msec) ベース ライン	QTcF (msec) 有害事象 発現時	本剤の 処置	転帰	QT間隔延長発現時の 電解質異常 (カリウム、マグネシウム、 カルシウム)	QT間隔 延長発現時 の併用薬
1	63/ 女性	心停止 心室細動	重篤	4	20	Day5	1日	463	587	中止	回復	カリウム：2.4mmol/L (正常値：3.3~4.8mmol/L) マグネシウム： 1.08mmol/L (正常値：0.7~1mmol/L) 補正カルシウム：情報なし	ボサコナゾ ール
2	62/ 女性	意識消失 心電図 QT延長	非重篤	3	40	Day5	1日	399	407	中止	回復	正常値	オンダンセ トロン
3	62/ 男性	心電図 QT延長	非重篤	3	40	Day 111	1日	477	513	中止	回復し たが後 遺症あ り	カリウム：3.1mmol/L (正常値：3.5~5.1mmol/L) マグネシウム：情報なし 補正カルシウム：正常値	エリスロマ イシン
4	71/ 女性	心電図 QT延長	重篤	3	40	Day 178	7日	406	487	なし	回復	カリウム：正常値 マグネシウム：情報なし 補正カルシウム：正常値 (Day177の値)	なし
5	54/ 女性	心停止	重篤	5	30	Day 79	1日	421	情報なし (事象発 現前日： 407)	中止	死亡	カリウム：2.6mmol/L (正常値：3.3~5.5mmol/L) (Day78) マグネシウム：正常値 補正カルシウム：正常値 (Day78の値)	シプロフロ キサシン

注) キザルチニブ投与後からの時期

海外第Ⅲ相試験（AC220-007）において、QT 間隔延長が発現した副作用症例のうち、重篤、あるいは本剤の投与中止に至った症例の一覧を以下に示す。

重篤、あるいは投与中止に至った QT 間隔延長症例の一覧

No.	年代性別	重篤性	グレード	発現時投与量	発現時期	持続時間	QTcF (msec) ベースライン	QTcF (msec) 有害事象発現時	キザルチニブの処置	転帰	QT 間隔延長発現時の電解質異常 (カリウム、マグネシウム、カルシウム)	QT 間隔延長発現時の併用薬
1	70代男性	重篤	3	53 mg	Day 143	6日	409	526	休薬	回復	カリウム:3.3mmol/L (正常値:3.5-5.3mmol/L) マグネシウム:正常値 カルシウム:2.02mmol/L (正常値:2.12-2.56mmol/L)	なし
2	40代女性	重篤	3	26.5 mg	Day 15	15日	408.7	516	減量	回復	カリウム:3.0mmol/L (正常値:3.5-5.3mmol/L) マグネシウム:正常値 カルシウム:1.88mmol/L (正常値:2.12-2.56mmol/L)	オンダン セトロン
3	50代女性	重篤	3	休薬中	Day 27	2日	441.7	>524	休薬を継続	回復	情報なし	ボサコナゾール
4	40代女性	重篤	3	26.5 mg	Day 29	2日	正常	502	休薬	回復	カリウム:3.2mEq/mL (正常値:3.3-5.1mEq/mL) マグネシウム:正常値 カルシウム:正常値	なし
5	40代男性	重篤	3	53 mg	Day 167	8日	正常	547.7	休薬	回復	カリウム:正常値 マグネシウム:正常値 カルシウム:2.08mmol/L (正常値:2.12-2.56mmol/L)	フルコナゾール
6	50代男性	非重篤	2	17.7 mg	Day 8	7日	452.7	485.3	中止	回復	正常	なし
7	70代男性	非重篤	2	26.5 mg	Day 9	1日	456.3	491.7	休薬	回復	カリウム:正常値 マグネシウム:正常値 カルシウム:1.8mmol/L (正常値:2.12-2.56mmol/L)	なし
		非重篤	2	中止	Day 23	継続		496.3	中止	未回復	情報なし	なし
		非重篤	1	休薬中	Day 10	1日		476.3	中止	回復	情報なし	なし

11.1.2 感染症

血球減少症による二次的事象として感染症を発現するおそれがあることから、設定した。

国際共同第Ⅲ相試験（AC220-A-U302）、海外第Ⅲ相試験（AC220-007）の本剤群及び国内第Ⅱ相試験（AC220-A-J201）で認められた感染症関連事象のうち、主な副作用の発現率は以下のとおりである。なお、死亡に至った副作用症例も報告されている。

事象名	国際共同第Ⅲ相試験 本剤群 (265例) n (%)	海外第Ⅲ相試験 本剤群 (241例) n (%)	国内第Ⅱ相試験 (37例) n (%)	計 (543例) n (%)
敗血症・敗血症ショック*	3 (1.1)	13 (5.4)	1 (2.7)	17 (3.1)
敗血症	0 (0.0)	8 (3.3)	1 (2.7)	9 (1.7)
敗血症性ショック	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
好中球減少性敗血症	0 (0.0)	4 (1.7)	0 (0.0)	4 (0.7)
クレブシエラ性敗血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

事象名	国際共同第Ⅲ相試験 本剤群（265例） n（%）	海外第Ⅲ相試験 本剤群（241例） n（%）	国内第Ⅱ相試験 （37例） n（%）	計（543例） n（%）
肺炎*	7（2.6）	6（2.5）	2（5.4）	15（2.8）
肺炎	6（2.3）	2（0.8）	2（5.4）	10（1.8）
真菌性肺炎	1（0.4）	2（0.8）	0（0.0）	3（0.6）
大葉性肺炎	0（0.0）	1（0.4）	0（0.0）	1（0.2）
ブドウ球菌性肺炎	0（0.0）	1（0.4）	0（0.0）	1（0.2）
蜂巣炎*	0（0.0）	4（1.7）	1（2.7）	5（0.9）
蜂巣炎	0（0.0）	3（1.2）	1（2.7）	4（0.7）
女性外陰部蜂巣炎	0（0.0）	1（0.4）	0（0.0）	1（0.2）
上気道感染	1（0.4）	4（1.7）	0（0.0）	5（0.9）
尿路感染*	3（1.1）	3（1.2）	0（0.0）	6（1.1）
尿路感染	3（1.1）	2（0.8）	0（0.0）	5（0.9）
細菌性尿路感染	0（0.0）	1（0.4）	0（0.0）	1（0.2）

事象名：「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver.24.0）」に基づき、基本語（PT）を記載した。

*：同様の臨床概念に基づく事象を統合した。

未治療の FLT3-ITD 変異陽性 AML 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験で、治療開始から 60 日以内において主に感染症による死亡が、本剤群で 20 例（7.5%）、プラセボ群で 13 例（4.9%）に認められた。治療開始から 60 日以内に感染症により死亡に至った症例の一覧を以下に示す。当該死亡は高齢者又は全身状態が不良の患者で多い傾向が認められた。

治療開始から 60 日以内に感染症により死亡に至った症例の一覧

No.	年齢/性別 /PS (Baseline)	事象名 (PT 基本語)	初回発現時期 ^{注1)}	好中球数	事象発現 ～死亡ま での日数	本剤の 処置	因果関係 (治験医師)
1	50/女性/0	肺炎	投与開始 3 日目 (寛解導入 C1)	$0.2 \times 10^9/L$ (投与開始 6 日前)	2 日	中止	関連なし
2	69/男性/2	敗血症性 ショック	投与開始 3 日目 (寛解導入 C1)	$0 \times 10^9/L$ (投与 1 日目)	2 日	中止	関連なし
3	66/女性/1	敗血症性 ショック	投与開始 35 日目 (寛解導入 C2)	$0.01 \times 10^9/L$ (投与 29 日目)	0 日	中止	関連なし
4	61/女性/2	敗血症性 ショック	投与開始 7 日目 (寛解導入 C1)	$0.02 \times 10^9/L$ (WBC) (投与 7 日目)	0 日	中止	関連なし
5	51/女性/2	ムコール症	投与開始 11 日目 (寛解導入 C1)	$0.2 \times 10^9/L$ (WBC) (投与 11 日目)	10 日	—	関連あり
6	73/男性/1	敗血症性 ショック	投与開始 54 日目 (寛解導入 C2)	$0 \times 10^9/L$ (投与 54 日目)	1 日	中止	関連なし
7	47/男性/1	敗血症	投与開始 6 日目 (寛解導入 C1)	$0 \times 10^9/L$ (投与 1 日目)	0 日	中止	関連なし
8	65/女性/1	クレブシエラ 敗血症	投与開始 8 日目 (寛解導入 C1)	$0 \times 10^9/L$ (投与 7 日前)	0 日	中止	関連なし
9	67/男性/1	クレブシエラ 敗血症	投与開始 10 日目 (寛解導入 C1)	$0.02 \times 10^9/L$ (投与 7 日目)	5 日	—	関連なし
10	71/男性/1	クレブシエラ 敗血症	投与開始 9 日目 (寛解導入 C1)	$0 \times 10^9/L$ (投与 8 日目)	0 日	—	関連なし
11	60/女性/0	敗血症	投与開始 13 日目 (寛解導入 C1)	$0 \times 10^9/L$ (投与 8 日目)	15 日	中止	関連なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

No.	年齢/性別 /PS (Baseline)	事象名 (PT 基本語)	初回発現時期 ^{注1)}	好中球数	事象発現 ～死亡ま での日数	本剤の 処置	因果関係 (治験医師)
12	47/男性/1	発熱性好中球 減少症 ^{注2)}	投与開始 1 日目 (寛解導入 C1)	0×10 ⁹ /L (WBC) (投与 1 日目)	1 日	中止	関連なし
13	67/男性/2	敗血症性 ショック	投与開始 53 日目 (寛解導入 C1)	1.0×10 ⁹ /L (投与 49 日目)	3 日	中止	関連あり
14	67/女性/0	敗血症	投与開始 18 日目 (寛解導入 C1)	0.06×10 ⁹ /L (WBC) (投与 18 日目)	9 日	—	関連なし

注 1) キザルチニブ投与後からの時期、注 2) 感染症に関連する事象として抽出

11.1.3 出血

血球減少症による二次的事象として出血を発現するおそれがあることから、設定した。

国際共同第Ⅲ相試験（AC220-A-U302）、海外第Ⅲ相試験（AC220-007）の本剤群及び国内第Ⅱ相試験（AC220-A-J201）で認められた出血関連事象のうち、主な副作用の発現率は以下のとおりである。なお、死亡に至った副作用症例も報告されている。

事象名	国際共同第Ⅲ相試験 本剤群 (241 例) n (%)	海外第Ⅲ相試験 本剤群 (241 例) n (%)	国内第Ⅱ相試験 (37 例) n (%)	計 (543 例) n (%)
鼻出血	4 (1.5)	5 (2.1)	0 (0.0)	9 (1.7)
点状出血	0 (0.0)	5 (2.1)	0 (0.0)	5 (0.9)
頭蓋内出血*	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)
脳出血	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
硬膜下出血	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)

事象名：「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver.24.0）」に基づき、基本語（PT）を記載した。

*：同様の臨床概念に基づく事象を統合した。

11.1.4 骨髄抑制

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

国際共同第Ⅲ相試験（AC220-A-U302）、海外第Ⅲ相試験（AC220-007）の本剤群及び国内第Ⅱ相試験（AC220-A-J201）で認められた骨髄抑制関連事象のうち、主な副作用の発現率は以下のとおりである。

事象名	国際共同第Ⅲ相試験 本剤群 (265 例) n (%)	海外第Ⅲ相試験 本剤群 (241 例) n (%)	国内第Ⅱ相試験 (37 例) n (%)	計 (543 例) n (%)
血小板減少症*	28 (10.6)	77 (32.0)	18 (48.6)	123 (22.7)
血小板減少症	18 (6.8)	51 (21.2)	4 (10.8)	73 (13.4)
血小板数減少	10 (3.8)	27 (11.2)	14 (37.8)	51 (9.4)
好中球減少症*	64 (24.2)	62 (25.7)	10 (27.0)	136 (25.0)
好中球減少症	46 (17.4)	34 (14.1)	3 (8.1)	83 (15.3)
好中球数減少	21 (7.9)	28 (11.6)	7 (18.9)	56 (10.3)
貧血*	15 (5.7)	61 (25.3)	11 (29.7)	87 (16.0)
貧血	15 (5.7)	60 (24.9)	10 (27.0)	85 (15.7)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (2.7)	2 (0.4)
赤血球数減少	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
白血球減少症*	13 (4.9)	41 (17.0)	9 (24.3)	63 (11.6)
白血球数減少	6 (2.3)	30 (12.4)	8 (21.6)	44 (8.1)
白血球減少症	7 (2.6)	12 (5.0)	1 (2.7)	20 (3.7)
発熱性好中球減少症	23 (8.7)	32 (13.3)	12 (32.4)	67 (12.3)

事象名	国際共同第Ⅲ相試験 本剤群（265例） n（%）	海外第Ⅲ相試験 本剤群（241例） n（%）	国内第Ⅱ相試験 （37例） n（%）	計（543例） n（%）
リンパ球減少症*	1（0.4）	10（4.1）	1（2.7）	12（2.2）
リンパ球数減少	1（0.4）	9（3.7）	1（2.7）	11（2.0）
リンパ球減少症	0（0.0）	1（0.4）	0（0.0）	1（0.2）
汎血球減少症	5（1.9）	7（2.9）	0（0.0）	11（2.0）

事象名：「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver.24.0）」に基づき、基本語（PT）を記載した。

*：同様の臨床概念に基づく事象を統合し、複数の事象を発現している症例は1例とカウントした。

11.1.5 心筋梗塞

臨床成績をもとに設定した。

国際共同第Ⅲ相試験（AC220-A-U302）、海外第Ⅲ相試験（AC220-007）の本剤群及び国内第Ⅱ相試験（AC220-A-J201）で認められた、心筋梗塞の副作用発現率は以下のとおりである。なお、死亡に至った副作用症例も報告されている。

事象名	国際共同第Ⅲ相試験 本剤群（265例） n（%）	海外第Ⅲ相試験 本剤群（241例） n（%）	国内第Ⅱ相試験 （37例） n（%）	計（543例） n（%）
心筋梗塞	0（0.0）	1（0.4）	0（0.0）	1（0.2）

事象名：「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver. 24.0）」に基づき、基本語（PT）を記載した。

11.1.6 急性腎障害

臨床成績をもとに設定した。

国際共同第Ⅲ相試験（AC220-A-U302）、海外第Ⅲ相試験（AC220-007）の本剤群及び国内第Ⅱ相試験（AC220-A-J201）で認められた、急性腎障害の副作用発現率は以下のとおりである。

事象名	国際共同第Ⅲ相試験 本剤群（265例） n（%）	海外第Ⅲ相試験 本剤群（241例） n（%）	国内第Ⅱ相試験 （37例） n（%）	計（543例） n（%）
急性腎不全	1（0.4）	4（1.7）	0（0.0）	5（0.9）

事象名：「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver. 24.0）」に基づき、基本語（PT）を記載した。

11.1.7 間質性肺疾患

臨床成績をもとに設定した。

国際共同第Ⅲ相試験（AC220-A-U302）、海外第Ⅲ相試験（AC220-007）の本剤群及び国内第Ⅱ相試験（AC220-A-J201）で認められた、間質性肺疾患関連副作用の発現率は以下のとおりである。

事象名	国際共同第Ⅲ相試験 本剤群（265例） n（%）	海外第Ⅲ相試験 本剤群（241例） n（%）	国内第Ⅱ相試験 （37例） n（%）	計（543例） n（%）
肺臓炎	0（0.0）	1（0.4）	1（2.7）	2（0.4）

事象名：「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver. 24.0）」に基づき、基本語（PT）を記載した。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用		10%以上	5～10%未満	5%未満
皮膚			発疹	急性熱性好中球性皮膚症、点状出血
精神神経系				味覚異常、頭痛
消化器	悪心（20.6%）、嘔吐		腹痛、口内炎、下痢	消化不良
肝臓			ALT 増加、AST 増加	血中 ALP 増加、血中ビリルビン増加
その他	無力症		食欲減退、低カリウム血症、発熱	低マグネシウム血症、体重減少、鼻出血、浮腫

解説：

11.2 国際共同第Ⅲ相試験（AC220-A-U302）、海外第Ⅲ相試験（AC220-007）及び国内第Ⅱ相試験（AC220-A-J201）で認められた主な副作用を記載した。

臨床試験における有害事象発現状況

国際共同第Ⅲ相試験^{注1)}

全有害事象の発現率

	本剤群（265例）		プラセボ群（268例）	
	全てのグレード	グレード3以上	全てのグレード	グレード3以上
有害事象発現症例数	264例	244例	265例	240例
有害事象発現率	99.6%	92.1%	98.9%	89.6%

各有害事象の発現率^{注2)}

事象名 ^{注3)}	本剤群 発現症例数 (%)		プラセボ群 発現症例数 (%)	
	全てのグレード	グレード3以上	全てのグレード	グレード3以上
感染症および寄生虫症				
肺炎	39 (14.7)	31 (11.7)	41 (15.3)	34 (12.7)
RSウイルス肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
真菌性肺炎	8 (3.0)	6 (2.3)	6 (2.2)	5 (1.9)
クレブシエラ菌性肺炎	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.5)	2 (0.7)
異型肺炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
誤嚥性肺炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
インフルエンザ性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
シュードモナス性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
気道感染	9 (3.4)	2 (0.8)	5 (1.9)	2 (0.7)
細菌性気道感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性気道感染	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
パラインフルエンザウイルス性肺炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
敗血症	15 (5.7)	15 (5.7)	28 (10.4)	26 (9.7)
大腸菌性敗血症	2 (0.8)	2 (0.8)	3 (1.1)	3 (1.1)
ブドウ球菌性敗血症	4 (1.5)	4 (1.5)	10 (3.7)	8 (3.0)
医療機器関連敗血症	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
カンジダ性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
クレブシエラ性敗血症	9 (3.4)	9 (3.4)	4 (1.5)	4 (1.5)
腸球菌性敗血症	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.7)
好中球減少性敗血症	3 (1.1)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症性ショック	12 (4.5)	12 (4.5)	8 (3.0)	8 (3.0)
レンサ球菌性敗血症	3 (1.1)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性敗血症	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)
真菌性敗血症	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
肺敗血症	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
エンテロバクター性敗血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ステノトロフォモナス性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
尿路感染	11 (4.2)	4 (1.5)	9 (3.4)	6 (2.2)
細菌性尿路感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性尿路感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
膀胱炎	4 (1.5)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)

事象名 ^{注3)}	本剤群 発現症例数 (%)		プラセボ群 発現症例数 (%)	
	全てのグレード	グレード3以上	全てのグレード	グレード3以上
細菌性腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
上気道感染	21 (7.9)	1 (0.4)	15 (5.6)	4 (1.5)
上咽頭炎	12 (4.5)	0 (0.0)	7 (2.6)	0 (0.0)
副鼻腔炎	11 (4.2)	1 (0.4)	6 (2.2)	2 (0.7)
鼻炎	5 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)
扁桃炎	5 (1.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉頭炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性咽頭炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭扁桃炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性咽頭炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
蜂巣炎	10 (3.8)	6 (2.3)	11 (4.1)	4 (1.5)
口腔カンジダ症	11 (4.2)	1 (0.4)	9 (3.4)	1 (0.4)
気管支肺アスペルギルス症	8 (3.0)	4 (1.5)	2 (0.7)	1 (0.4)
真菌感染	3 (1.1)	3 (1.1)	4 (1.5)	1 (0.4)
外陰部腔カンジダ症	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
アスペルギルス感染	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.7)	1 (0.4)
真菌性下気道感染	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)
口腔真菌感染	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
カンジダ感染	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ムコール症	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
中咽頭カンジダ症	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔アスペルギルス症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性肝感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝脾カンジダ症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪真菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
真菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
全身性カンジダ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
全身性真菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
口腔ヘルペス	18 (6.8)	2 (0.8)	12 (4.5)	2 (0.7)
帯状疱疹	10 (3.8)	5 (1.9)	4 (1.5)	1 (0.4)
ヘルペスウイルス感染	5 (1.9)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
単純ヘルペス	3 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.5)	0 (0.0)
ヒトヘルペスウイルス6感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰部ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.4)
ヘルペス性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
菌血症	16 (6.0)	10 (3.8)	6 (2.2)	6 (2.2)
クレブシエラ性菌血症	5 (1.9)	4 (1.5)	2 (0.7)	1 (0.4)
ブドウ球菌性菌血症	5 (1.9)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
腸球菌性菌血症	3 (1.1)	2 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.7)
レンサ球菌性菌血症	3 (1.1)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連菌血症	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
大腸菌性菌血症	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
コリネバクテリウム性菌血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
シュードモナス性菌血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害				
貧血	29 (10.9)	15 (5.7)	19 (7.1)	14 (5.2)
大球性貧血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

事象名 ^{注3)}	本剤群 発現症例数 (%)		プラセボ群 発現症例数 (%)	
	全てのグレード	グレード3以上	全てのグレード	グレード3以上
鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	30 (11.3)	21 (7.9)	30 (11.2)	26 (9.7)
白血球減少症	9 (3.4)	6 (2.3)	4 (1.5)	4 (1.5)
好中球減少症	54 (20.4)	48 (18.1)	27 (10.1)	23 (8.6)
リンパ球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.9)	3 (1.1)
汎血球減少症	7 (2.6)	6 (2.3)	1 (0.4)	1 (0.4)
発熱性好中球減少症	117 (44.2)	116 (43.8)	113 (42.2)	110 (41.0)
汎血球減少症	7 (2.6)	6 (2.3)	1 (0.4)	1 (0.4)
骨髄抑制	7 (2.6)	4 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄機能不全	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
血球減少症	4 (1.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
無顆粒球症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
代謝および栄養障害				
低カリウム血症	93 (35.1)	50 (18.9)	96 (35.8)	44 (16.4)
低マグネシウム血症	30 (11.3)	1 (0.4)	30 (11.2)	1 (0.4)
食欲減退	46 (17.4)	13 (4.9)	36 (13.4)	5 (1.9)
神経系障害				
味覚不全	9 (3.4)	0 (0.0)	5 (1.9)	0 (0.0)
味覚消失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
味覚障害	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
頭蓋内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	1 (0.4)
脳出血	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	73 (27.5)	0 (0.0)	53 (19.8)	2 (0.7)
緊張性頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
心臓障害				
心停止	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室細動	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (1.1)
呼吸器、胸部および縦隔障害				
鼻出血	40 (15.1)	3 (1.1)	29 (10.8)	1 (0.4)
肺臓炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害				
腹痛	46 (17.4)	3 (1.1)	38 (14.2)	3 (1.1)
上腹部痛	29 (10.9)	3 (1.1)	25 (9.3)	2 (0.7)
腹部不快感	8 (3.0)	0 (0.0)	4 (1.5)	0 (0.0)
下腹部痛	4 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
腹部圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
消化器痛	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
悪心	90 (34.0)	4 (1.5)	84 (31.3)	5 (1.9)
嘔吐	65 (24.5)	0 (0.0)	53 (19.8)	4 (1.5)
口内炎	57 (21.5)	12 (4.5)	56 (20.9)	8 (3.0)
アフタ性潰瘍	7 (2.6)	0 (0.0)	4 (1.5)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	9 (3.4)	1 (0.4)	12 (4.5)	2 (0.7)
口腔粘膜びらん	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
口腔粘膜水疱形成	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	30 (11.3)	1 (0.4)	23 (8.6)	2 (0.7)
下痢	98 (37.0)	10 (3.8)	94 (35.1)	10 (3.7)
血性下痢	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名 ^{注3)}	本剤群 発現症例数 (%)		プラセボ群 発現症例数 (%)	
	全てのグレード	グレード3以上	全てのグレード	グレード3以上
肝胆道系障害				
黄疸	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
高ビリルビン血症	8 (3.0)	3 (1.1)	8 (3.0)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	69 (26.0)	8 (3.0)	66 (24.6)	3 (1.1)
斑状丘疹状皮膚疹	8 (3.0)	1 (0.4)	12 (4.5)	4 (1.5)
紅斑性皮膚疹	10 (3.8)	0 (0.0)	3 (1.1)	1 (0.4)
丘疹性皮膚疹	5 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)
そう痒性皮膚疹	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
斑状皮膚疹	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)
中毒性皮膚疹	4 (1.5)	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)
眼瞼発疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛孔性皮膚疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蝶形皮膚疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
剥脱性発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
性器発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
膿疱性皮膚疹	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.1)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱性皮膚炎	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.1)	2 (0.7)
全身性剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
皮膚剥脱	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)
点状出血	9 (3.4)	0 (0.0)	12 (4.5)	1 (0.4)
腎および尿路障害				
急性腎障害	14 (5.3)	7 (2.6)	9 (3.4)	3 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	29 (10.9)	1 (0.4)	23 (8.6)	0 (0.0)
無力症	16 (6.0)	2 (0.8)	21 (7.8)	2 (0.7)
倦怠感	5 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)
発熱	112 (42.3)	12 (4.5)	109 (40.7)	13 (4.9)
異常高熱	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
高体温症	3 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
末梢性浮腫	30 (11.3)	1 (0.4)	37 (13.8)	3 (1.1)
顔面浮腫	7 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
浮腫	5 (1.9)	0 (0.0)	8 (3.0)	0 (0.0)
体液貯留	5 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)
水分過負荷	5 (1.9)	0 (0.0)	4 (1.5)	0 (0.0)
全身性浮腫	5 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢腫脹	4 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
限局性浮腫	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
顔面腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	42 (15.8)	12 (4.5)	27 (10.1)	13 (4.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	28 (10.6)	7 (2.6)	19 (7.1)	3 (1.1)
血中ビリルビン増加	16 (6.0)	10 (3.8)	14 (5.2)	6 (2.2)
抱合ビリルビン増加	1 (0.4)	0 (0.0)	7 (2.6)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (4.2)	1 (0.4)	13 (4.9)	0 (0.0)
心電図QT延長	36 (13.6)	8 (3.0)	11 (4.1)	3 (1.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

事象名 ^{注3)}	本剤群 発現症例数 (%)		プラセボ群 発現症例数 (%)	
	全てのグレード	グレード3以上	全てのグレード	グレード3以上
心電図QT間隔異常	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.4)
血中マグネシウム減少	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	11 (4.2)	1 (0.4)	12 (4.5)	1 (0.4)
血小板数減少	18 (6.8)	14 (5.3)	8 (3.0)	7 (2.6)
白血球数減少	6 (2.3)	5 (1.9)	7 (2.6)	7 (2.6)
好中球数減少	27 (10.2)	23 (8.7)	12 (4.5)	9 (3.4)
リンパ球数減少	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症				
硬膜下出血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

注1) AC220-A-U302 試験

注2) 治験薬と関連ありの治療中に発現した有害事象の発現率（全体集団のキザルチニブ群で5%以上又は日本人集団のキザルチニブ群で20%以上）を記載した。

注3) 「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver.24.0）」に基づき、基本語（PT）を記載した。

海外第Ⅲ相試験^{注1)}

全有害事象の発現率

	本剤群 (241 例)		救援療法群 (94 例)	
	全てのグレード	グレード3以上	全てのグレード	グレード3以上
有害事象発現症例数	238 例	211 例	93 例	74 例
有害事象発現率	98.8%	87.6%	98.9%	78.7%

各有害事象の発現率^{注2)}

事象名 ^{注3)}	本剤群 発現症例数 (%)		救援療法群 ^{注4)} 発現症例数 (%)	
	全てのグレード	グレード3以上	全てのグレード	グレード3以上
感染症および寄生虫症				
気管支肺炎	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	16 (6.6)	8 (3.3)	1 (1.1)	0 (0.0)
大腸菌性敗血症	3 (1.2)	2 (0.8)	3 (3.2)	3 (3.2)
大葉性肺炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	31 (12.9)	22 (9.1)	9 (9.6)	7 (7.4)
RSウイルス肺炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性肺炎	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	22 (9.1)	21 (8.7)	5 (5.3)	4 (4.3)
敗血症性ショック	5 (2.1)	5 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
上気道感染	21 (8.7)	5 (2.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
尿路感染	22 (9.1)	10 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
女性外陰部蜂巣炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路性敗血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	2 (2.1)
好中球減少性敗血症	7 (2.9)	6 (2.5)	2 (2.1)	2 (2.1)
カンジダ性敗血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
肺炎球菌性敗血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性尿路感染	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
クレブシエラ性敗血症	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸球菌性敗血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名 ^{注3)}	本剤群 発現症例数 (%)		救援療法群 ^{注4)} 発現症例数 (%)	
	全てのグレード	グレード3以上	全てのグレード	グレード3以上
シュードモナス性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
真菌性肺炎	7 (2.9)	5 (2.1)	5 (5.3)	2 (2.1)
医療機器関連敗血症	3 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害				
貧血	88 (36.5)	72 (29.9)	29 (30.9)	27 (28.7)
発熱性好中球減少症	81 (33.6)	74 (30.7)	26 (27.7)	20 (21.3)
白血球減少症	13 (5.4)	13 (5.4)	2 (2.1)	2 (2.1)
リンパ球減少症	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (1.1)	0 (0.0)
好中球減少症	50 (20.7)	48 (19.9)	11 (11.7)	10 (10.6)
汎血球減少症	9 (3.7)	9 (3.7)	3 (3.2)	1 (1.1)
血小板減少症	63 (26.1)	58 (24.1)	20 (21.3)	20 (21.3)
代謝および栄養障害				
低カリウム血症	77 (32.0)	28 (11.6)	25 (26.6)	8 (8.5)
低マグネシウム血症	36 (14.9)	0 (0.0)	7 (7.4)	0 (0.0)
食欲減退	49 (20.3)	6 (2.5)	10 (10.6)	1 (1.1)
神経系障害				
味覚消失	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳出血	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	22 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
頭蓋内出血	5 (2.1)	5 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.1)
くも膜下出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻出血	28 (11.6)	4 (1.7)	8 (8.5)	1 (1.1)
胃腸障害				
腹部不快感	6 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	31 (12.9)	5 (2.1)	15 (16.0)	1 (1.1)
下腹部痛	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	18 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部圧痛	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
アフタ性口内炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
下痢	70 (29.0)	4 (1.7)	34 (36.2)	3 (3.2)
消化不良	20 (8.3)	0 (0.0)	6 (6.4)	0 (0.0)
消化器痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
悪心	116 (48.1)	6 (2.5)	39 (41.5)	1 (1.1)
口内炎	40 (16.6)	5 (2.1)	18 (19.1)	4 (4.3)
嘔吐	80 (33.2)	8 (3.3)	20 (21.3)	1 (1.1)
肝胆道系障害				
高ビリルビン血症	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄疸	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害				
急性熱性好中球性皮膚症	8 (3.3)	4 (1.7)	1 (1.1)	1 (1.1)
点状出血	27 (11.2)	2 (0.8)	6 (6.4)	0 (0.0)
発疹	36 (14.9)	0 (0.0)	9 (9.6)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	3 (1.2)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)
全身性皮疹	4 (1.7)	2 (0.8)	2 (2.1)	0 (0.0)
斑状皮疹	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	10 (4.1)	3 (1.2)	4 (4.3)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

事象名 ^{注3)}	本剤群 発現症例数 (%)		救援療法群 ^{注4)} 発現症例数 (%)	
	全てのグレード	グレード3以上	全てのグレード	グレード3以上
中毒性皮疹	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	34 (14.1)	8 (3.3)	10 (10.6)	0 (0.0)
疲労	67 (27.8)	12 (5.0)	18 (19.1)	1 (1.1)
重力性浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	4 (1.7)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)
末梢性浮腫	51 (21.2)	3 (1.2)	22 (23.4)	0 (0.0)
発熱	92 (38.2)	6 (2.5)	42 (44.7)	4 (4.3)
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	32 (13.3)	9 (3.7)	4 (4.3)	2 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	26 (10.8)	3 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
抱合ビリルビン増加	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	24 (10.0)	4 (1.7)	3 (3.2)	3 (3.2)
血中マグネシウム減少	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
心電図QT延長	64 (26.6)	10 (4.1)	2 (2.1)	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (1.1)	0 (0.0)
リンパ球数減少	10 (4.1)	6 (2.5)	4 (4.3)	4 (4.3)
好中球数減少	32 (13.3)	29 (12.0)	14 (14.9)	14 (14.9)
血小板数減少	33 (13.7)	29 (12.0)	12 (12.8)	12 (12.8)
赤血球数減少	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	27 (11.2)	1 (0.4)	5 (5.3)	0 (0.0)
白血球数減少	35 (14.5)	29 (12.0)	14 (14.9)	13 (13.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	18 (7.5)	3 (1.2)	4 (4.3)	1 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症				
硬膜下出血	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.1)	1 (1.1)
その他				
感染症関連事象 ^{注5)}	167 (69.3)	108 (44.8)	61 (64.9)	32 (34.0)
出血関連事象 ^{注6)}	119 (49.4)	24 (10.0)	36 (38.3)	8 (8.5)

注1) AC220-007 試験

注2) 主な副作用に該当する有害事象の発現率を記載した。なお、発現率や薬理作用等から本剤との関連性が疑われる事象を主な副作用と定義した。

注3) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.16.1)」に基づき、器官別大分類 (SOC) に分類し、さらに基本語 (PT) を記載した。

注4) 救援療法群：低用量シタラビン、ミトキサントロン+エトポシド+シタラビン、又はフルダラビン+シタラビン+G-CSF+イダルビシンのいずれか

注5) PT 毎の発現率を表中に記載していない事象も含め、感染症関連事象の発現率を合算で示した。

注6) PT 毎の発現率を表中に記載していない事象も含め、出血関連事象の発現率を合算で示した。

国内第Ⅱ相試験^{注1)}

全有害事象の発現率

	集計対象 (37例)	
	全てのグレード	グレード3以上
有害事象発現症例数	37例	34例
有害事象発現率	100.0%	91.9%

各有害事象の発現率^{注2)}

事象名 ^{注3)}	発現症例数 (%)	
	全てのグレード	グレード3以上
感染症および寄生虫症		
蜂巣炎	3 (8.1)	2 (5.4)
肺炎	3 (8.1)	2 (5.4)
敗血症	2 (5.4)	2 (5.4)
上気道感染	1 (2.7)	1 (2.7)
血液およびリンパ系障害		
貧血	10 (27.0)	10 (27.0)
発熱性好中球減少症	16 (43.2)	14 (37.8)
白血球減少症	1 (2.7)	1 (2.7)
好中球減少症	3 (8.1)	3 (8.1)
血小板減少症	4 (10.8)	4 (10.8)
代謝および栄養障害		
低カリウム血症	4 (10.8)	3 (8.1)
食欲減退	5 (13.5)	1 (2.7)
神経系障害		
味覚異常	3 (8.1)	0 (0.0)
胃腸障害		
腹部不快感	1 (2.7)	1 (2.7)
腹痛	1 (2.7)	1 (2.7)
上腹部痛	1 (2.7)	1 (2.7)
下痢	4 (10.8)	0 (0.0)
悪心	11 (29.7)	0 (0.0)
口内炎	3 (8.1)	0 (0.0)
嘔吐	6 (16.2)	1 (2.7)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	4 (10.8)	1 (2.7)
斑状丘疹状皮疹	2 (5.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		
倦怠感	2 (5.4)	0 (0.0)
末梢性浮腫	3 (8.1)	0 (0.0)
発熱	5 (13.5)	0 (0.0)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (10.8)	2 (5.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.4)	1 (2.7)
心電図QT延長	13 (35.1)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	1 (2.7)	1 (2.7)
リンパ球数減少	1 (2.7)	1 (2.7)
好中球数減少	8 (21.6)	8 (21.6)
血小板数減少	14 (37.8)	11 (29.7)
白血球数減少	8 (21.6)	8 (21.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.7)	0 (0.0)
その他		
感染症関連事象 ^{注4)}	15 (40.5)	11 (29.7)
出血関連事象 ^{注5)}	7 (18.9)	2 (5.4)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

注 1) AC220-A-J201 試験

注 2) 主な副作用に該当する有害事象の発現率を記載した。なお、発現率や薬理作用等から本剤との関連性が疑われる事象を主な副作用と定義した。

注 3) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.16.1)」に基づき、器官別大分類 (SOC) に分類し、さらに基本語 (PT) を記載した。

注 4) PT 毎の発現率を表中に記載していない事象も含め、感染症関連事象の発現率を合算で示した。

注 5) PT 毎の発現率を表中に記載していない事象も含め、出血関連事象の発現率を合算で示した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

解説：

14.1 PTP 包装の薬剤に共通の注意事項である。「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号）及び「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」（平成 31 年 1 月 17 日付日薬連発第 54 号）に従い設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者を対象とした海外第 II 相試験において、本剤投与後に白血病細胞の分化が認められたとの報告がある³³⁾。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

細菌を用いた復帰突然変異試験において変異原性を示したが、トランスジェニックラットを用いた遺伝子突然変異試験では臨床曝露量の 4.4 倍 (C_{max}) 及び 3.9 倍 (AUC) に相当する用量まで陰性であった^{32)、34)}。 [9.4.1、9.4.2、9.6 参照]

解説：

15.2 細菌を用いた復帰突然変異試験において変異原性を示した本剤は、トランスジェニックラットを用いた遺伝子突然変異試験では、臨床曝露量の 4.4 倍 (C_{max}) 及び 3.9 倍 (AUC) に相当する用量まで陰性であったが、臨床使用においてその作用が発現する可能性を完全に否定することはできないことから設定した^{32,34)}。（「IX.2.(3) 遺伝毒性試験」参照）

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

(2)安全性薬理試験

In vitro 試験では、ヒト遺伝子を導入した培養細胞を用いて、hERG 電流、緩徐活性型遅延整流カリウム電流 (I_{Ks})、ナトリウム電流 (I_{Na})、遅延ナトリウム電流 ($I_{Na,L}$)、及び L 型カルシウム電流 (I_{Ca-L}) に対する作用を検討した。キザルチニブ及び活性代謝物 AC886 は、 $3\mu\text{M}$ の濃度で hERG 電流をそれぞれ 16.4%及び 12.0%阻害し、 $2.9\mu\text{M}$ の濃度で I_{Ks} をそれぞれ最大で 67.5%及び 26.9%阻害した。 I_{Na} 、 $I_{Na,L}$ 、及び I_{Ca-L} は、キザルチニブ及び AC886 とともにアッセイに用いた最高濃度*まで影響は認められなかった。

In vivo 試験では、カニクイザルにキザルチニブ塩酸塩を経口投与（最高用量 200mg/kg）し、心血管系に対する影響を検討した。その結果、10mg/kg 以上で QTc 間隔の延長、100mg/kg 以上で体血圧の上昇が認められた。

*アッセイに用いた最高濃度 I_{Na} : キザルチニブ $3\mu\text{M}$ 、AC886 $3\mu\text{M}$ 、 $I_{Na,L}$: キザルチニブ $3\mu\text{M}$ 、AC886 $2.5\mu\text{M}$ 、
 I_{Ca-L} : キザルチニブ $2.3\mu\text{M}$ 、AC886 $3\mu\text{M}$

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

動物種	投与量 (mg/kg) /溶媒	最大耐用量 (mg/kg)	概略致死量 (mg/kg)	特記すべき所見 (mg/kg)
SD ラット	100、150、200、250、及び 300 溶媒：22%HPBCD	100	雄：>300 雌：150	死亡： ≥ 150 （雌）、>300（雄） ≥ 150 ：自発運動の低下、軟便又は暗 色便、血尿、半閉眼、及び皮膚蒼白
ビーグル犬	10、20、40、80、100、150、 及び 200 溶媒：10%又は 22%HPBCD ^a	>200	>200	死亡はみられなかった。 ≥ 40 ：雌で軽度の体重減少
カニクイザル	30、100、200、300、及び 400 溶媒：22%HPBCD	200	>400	死亡はみられなかった。 ≥ 100 ：中等度～重度の摂餌量低下 とそれによる体重減少（11～12%） ≥ 300 ：軟便又は液状便（液状便の 発現頻度がさらに上昇）

HPBCD：2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン

a 被験物質の溶解性のため、150 及び 200mg/kg の投与液は 22%HPBCD を溶媒として調製した。

(2)反復投与毒性試験³⁵⁾

動物種	試験期間	投与量 (mg/kg/日) /溶媒	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見 (mg/kg/日)
SD ラット	7日間	125/100 ^a 溶媒： 22% HPBCD	ND	投与3～6日目に全例が死亡もしくは切迫解剖 一般状態悪化として暗色便又は軟便、自発運動の低下、皮膚蒼白、接触時冷感、及び半閉眼（両眼）、持続的な体重減少、腎臓、消化管、肝臓、膵臓、精巣、及び胸腺の暗色化又は蒼白化、膀胱の斑点形成、肺の暗色領域/斑点形成及び非虚脱肺、前立腺及び精嚢の小型化
	28日間	0（溶媒）、5、 15、60/30 ^b 溶媒： 22% HPBCD	ND	≥5：好中球数、赤血球数、HGB及びHCTの減少、肝酵素の上昇、卵巣重量並びに脾臓及び精巣相対重量の減少、骨髄細胞密度の低下 15：胸腺重量減少、胸腺萎縮、腎臓（雄）の尿細管細胞空胞化及び尿細管上皮の好塩基性化 60/30：死亡及び切迫解剖、一般状態悪化、体重減少、摂餌量低下、尿中ビリルビン、タンパク及び結晶増加、腎臓の尿細管壊死、脾臓、下顎及び腸間膜リンパ節のリンパ組織萎縮、肝臓の単細胞壊死、副腎の肥大、精巣の生殖細胞変性、精巣上体内の細胞残渣、心筋の空胞化、胃の単細胞壊死、小腸及び大腸の粘膜萎縮 C _{max} 及びAUCは、投与量比を上回る上昇、性差及び蓄積なし STD ₁₀ ：15mg/kg/日
	13週間	0（溶媒）、1、 3、10 溶媒： 5% HPBCD	3	≥3：キザルチニブの薬理作用に関連する白血球数、赤血球数、HGB、HCT、血小板数、及び網状赤血球数の減少、脾臓、胸腺、精巣、及び子宮の重量減少、骨髄細胞密度の低下、胸腺リンパ組織の萎縮/壊死、卵巣嚢胞、腎尿細管上皮の好塩基性化及び結晶（雄）、並びに精巣の変性 C _{max} 及びAUCは、投与量比を上回る上昇、わずかな蓄積あり、明らかな性差なし
ビーグル犬	7日間	200/250 ^c 溶媒： 22% HPBCD	ND	死亡、一般状態悪化、体重減少、全身黄疸、及び肝葉の硬化
	28日間	0（溶媒）、10/5、 50/25、150/40 ^d 溶媒： 22% HPBCD	10/5	≥50/25：摂餌量低下を伴う体重の増加抑制又は体重減少、白血球数、赤血球数、HGB及びHCTの減少、肝酵素及びT-BILの上昇、胸腺重量減少、副腎の皮質肥大、骨髄細胞密度低下、腎臓の尿細管上皮の好塩基性化、肝臓の肝細胞空胞化及び結晶沈着、脾臓及び胸腺のリンパ組織萎縮 150/40：切迫解剖 C _{max} 及びAUCは、投与量比を上回る上昇、明らかな性差なし HNSTD：10/5mg/kg/日
	13週間	0（溶媒）、1、 5、15 溶媒： 22% HPBCD	5	15：皮膚蒼白、白血球数、赤血球数、HGB、及びHCTの減少、体重減少、肝酵素及びT-BILの上昇、肝臓重量増加、肝臓内結晶 C _{max} 及びAUCは投与量に比例して上昇、性差及び蓄積なし
カニクイザル	5日間	200 溶媒： 22% HPBCD	ND	死亡例なし 網状赤血球数、単球数、及びリンパ球数の減少、肝酵素、T-BIL、クレアチニン、及び血中尿素の明らかな上昇
	14日間	30、100、200 溶媒： 22% HPBCD	<30	死亡例なし ≥30：摂餌量低下、脱水、又は液状便、体重減少、赤血球数、HGB、HCT、網状赤血球数、白血球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、及び好塩基球数の減少、骨髄細胞密度の低下、リンパ組織の萎縮/壊死、並びに腎尿細管変性

動物種	試験期間	投与量 (mg/kg/日) /溶媒	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見 (mg/kg/日)
カニクイザル	28日間	0(溶媒)、10、 30、100/60 ^e 溶媒： 5%又は 22% HP8CD ^f	10	≥30：体重減少、骨髄抑制、及びリンパ組織の萎縮/壊死 100/60：死亡 キザルチニブ及びAC886のC _{max} 及びAUCは、投与量比を 下回る上昇、蓄積あり、明らかな性差なし
	13週間	0(溶媒)、3、 10/6、30/12 ^g 溶媒： 5% HP8CD	3	≥10/6：死亡、摂餌量低下、自発運動の低下、重度の脱水、 軟便又は液状便、重度の嘔吐、骨髄抑制、及びリンパ組織 の萎縮、AST及びALTの上昇 キザルチニブ及びAC886のC _{max} 及びAUCは、投与量に 応じて上昇、蓄積あり、明らかな性差なし、AC886のC _{max} 及びAUCはキザルチニブより高値

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、HCT：ヘマトクリット、HGB：ヘモグロビン、T-BIL：総ビリルビン、HNSTD：重篤な毒性が発現しない最大投与量、HP8CD：2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、ND：未確定、STD₁₀：供試動物の10%に重篤な毒性が発現する用量

a：125mg/kg/日を2日間投与した。重篤な一般状態変化が認められたため、1日休薬後（投与3日目）、全生存動物に100mg/kg/日を2日間投与した（投与4及び5日目）。

b：60mg/kg/日を3～5日間投与した。高用量で毒性が認められたため、1日休薬後、投与5～7日目から投与量を30mg/kg/日に減量した。

c：200mg/kg/日で投与を開始したが、投与期間初期に一般状態変化がみられなかったため、投与3日目に250mg/kg/日に増量した。

d：50及び150mg/kg/日群で投与9日目までに重篤な毒性が認められたため、2日以上休薬後、10mg/kg/日群、50mg/kg/日群、及び150mg/kg/日群の投与量をそれぞれ5mg/kg/日、25mg/kg/日、及び40mg/kg/日に減量した。

e：2例が死亡したことを受け（雄1例の死亡が投与11日目、雌1例の死亡が投与16日目に確認）、5日間休薬後、投与16日目から最高用量を60mg/kg/日に減量した。

f：試験開始時の溶媒中のHP8CD濃度は22%であった。対照群を含む全投与群で一般状態悪化が認められたほか、高用量群の1例が死亡し、溶媒がその原因と考えられた。そのため、投与12日目以降のHP8CD濃度を5%に下げた。

g：重篤な一般状態悪化が認められたため、10及び30mg/kg/日をそれぞれ6及び12mg/kg/日に減量した。

(3) 遺伝毒性試験 (In vitro、ラット) ^{32,34)}

In vitroにおける細菌を用いた復帰突然変異試験においてキザルチニブは陽性であった。In vitroにおける哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びラット小核試験において、キザルチニブに遺伝毒性は認められなかった。トランスジェニックラットを用いた遺伝子突然変異試験において、キザルチニブは15mg/kg/日の投与量まで骨髄、肝臓、及び腺胃のcII遺伝子に対して遺伝子突然変異誘発性を示さなかった。15mg/kg/日（最高用量）投与時の血漿中曝露量の推定値と臨床用量（キザルチニブとして53mg/日）投与時の血漿中曝露量の比は、C_{max}で約4.4倍、AUCで約3.9倍であった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 胚・胎児発生毒性試験 (ラット) ³¹⁾

雌ラット（25例/群）に、0mg/kg/日（溶媒）、0.6mg/kg/日、2mg/kg/日、及び6mg/kg/日のキザルチニブ塩酸塩を投与したところ、6mg/kg/日まで、母動物に対する毒性は認められなかった。また、6mg/kg/日まで、キザルチニブ投与に関連する胚胎児死亡はみられなかった。6mg/kg/日群で、胎児毒性（主な所見は骨化に対する影響を伴う胎児低体重）及び催奇形性（主な胎児異常所見は全身浮腫）が認められた。以上の結果から、母動物での一般毒性及び生殖に対する無毒性量は6mg/kg/日であり、胚・胎児発生に対する

無毒性量は 2mg/kg/日と判断した。

2) 幼若動物を用いる毒性試験（ラット）

幼若ラット（雌雄各 10～20 例/サブセット/群）を用いた試験では、出生後 10 日から 70 日まで、0mg/kg/日（溶媒）、0.3mg/kg/日、3mg/kg/日、及び 10mg/kg/日のキザルチニブ塩酸塩を投与した後、出生後 113 日まで 6 週間の回復期間を設けた。10mg/kg/日群で死亡及び切迫解剖に至り、その原因は重度の骨髄毒性であった。3mg/kg/日群でキザルチニブ投与に関連する器官重量の変化又は骨髄及び雄生殖器の病理組織学的変化が認められたことから、雌雄ラットにおける無毒性量は 0.3mg/kg/日であった。

(6)局所刺激性試験（ウサギ）

雌ニュージーランドホワイトウサギ（3 例/群）の右眼結膜嚢にキザルチニブ塩酸塩 0.0354g を適用した。キザルチニブの曝露 1 時間後に、3 眼中 3 眼で結膜炎（発赤、膨張、又は眼脂）がみられた。3 眼中 2 眼では曝露 48 時間後までに、1 眼では曝露 72 時間後までに、結膜炎は完全に回復した。その他の眼所見として、全供試動物の眼内にキザルチニブが残存していた。以上の結果より、キザルチニブはウサギで軽度の眼刺激性を示すと判断した。

雄ニュージーランドホワイトウサギ（3 例/群）の皮膚にキザルチニブ塩酸塩 0.57g を単回塗布した。キザルチニブの曝露 1 時間後に、3 例中 3 例で辺縁明瞭な紅斑がみられた。3 例中 2 例では曝露 48 時間後までに、残り 1 例では曝露 72 時間後までに、皮膚刺激性は完全に回復した。以上の結果より、キザルチニブはウサギで軽度の皮膚刺激性を示すと判断した。

(7)その他の特殊毒性

1) 抗原性試験（モルモット）

Hartley 系のアルビノモルモット（雌雄各 10 例）に、濃度 100%（0.3g）のキザルチニブ塩酸塩を週 1 回、3 週間連続で局所適用した。2 週間の休薬後、濃度 100%のキザルチニブ塩酸塩を局所適用することにより惹起を行った。キザルチニブ投与群で認められた惹起適用に対する反応を、同時に置いた惹起対照群（雌雄各 5 例）の反応と比較した。キザルチニブによる惹起後、キザルチニブ投与群及び惹起対照群で皮膚反応は認められず、皮膚スコアは 0 であった。以上の結果より、キザルチニブはモルモットで接触感作を誘発しないと判断した。

2) 光毒性試験（*in vitro*）

キザルチニブの光毒性は、Balb/c マウス線維芽細胞（3T3）株を用いて検討した。1%ジメチルスルホキシド/ダルバッコリン酸緩衝食塩水に溶解するキザルチニブの最高濃度（用量設定試験：10.5mg/L、主試験：10.05mg/L）は、細胞毒性の IC₅₀ より低濃度であった。キザルチニブは紫外線 A 波照射条件でのみ細胞毒性を示したため、正確な photo irritation factor（PIF）値は算出できなかった（用量設定試験の PIF：> 3.313、主試験の平均 PIF：>1.576）。これに対し、mean photo effect の算出値は 0.15 未満であり、ICH S10 ガイドラインに従い光毒性を示さないと判断した。以上の結果より、Balb/c マウス線維芽細胞（3T3）株を用いた *in vitro* ニュートラルレッド取り込み光毒性試験で、キザルチニブは光毒性を示さないと判断した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分：劇薬

2. 有効期間

3年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

本剤は吸湿性を有するので、PTPシートからの取り出し後は速やかに服用すること。

解説：本剤は吸湿性が認められたため、設定した。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

その他の患者向け資料：「XIII.2.その他の関連資料」参照

（第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicalcommunity.jp>）

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2019年6月18日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ヴァンフリタ錠 17.7mg	2019年6月18日	30100AMX00017	2019年9月4日	2019年10月10日
ヴァンフリタ錠 26.5mg	2019年6月18日	30100AMX00018	2019年9月4日	2019年10月10日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2023年5月25日

内容：効能又は効果を「FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病」へ変更

〈未治療の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病〉

「通常、成人には寛解導入療法としてシタラビン及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤との併用において、地固め療法としてシタラビンとの併用において、キザルチニブとして1日1回 35.4mg を2週間経口投与し、寛解導入療法及び地固め療法の投与サイクル数に応じて投与を繰り返す。その後、維持療法と

X. 管理的事項に関する項目

して、キザルチニブとして1日1回26.5mgを2週間経口投与し、それ以降は1日1回53mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」の用法及び用量の追加

10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11.再審査期間

初回承認時〔再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病〕※

10年（2019年6月18日～2029年6月17日）（希少疾病用医薬品）

※ 一部変更承認により「FLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病」に変更

FLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病

初回承認時再審査期間の残余期間（2023年5月25日～2029年6月17日）

12.投薬期間制限に関する情報

該当しない

13.各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード （YJコード）	レセプト電算処理 システム用コード
ヴァンフリタ錠 17.7mg	1268843010101	4291060F1021	4291060F1021	622688401
ヴァンフリタ錠 26.5mg	1268850010101	4291060F2028	4291060F2028	622688501

14.保険給付上の注意

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

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

（令和元年9月3日 保医発0903第1号）

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Siegel RL, et al. : CA Cancer J Clin 2018;68(1):7-30 (PMID : 29313949)
- 2) De Kouchkovsky I and Abdul-Hay M : Blood Cancer J 2016;6(7):1-10 (PMID: 27367478)
- 3) Döhner H, et al. : N Engl J Med 2015;373(12):1136-1152 (PMID: 26376137)
- 4) Kottaridis PD, et al. : Blood 2001;98(6):1752-1759 (PMID: 11535508)
- 5) 社内資料 : CYP3A 阻害剤との薬物相互作用試験 (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.8)
- 6) 社内資料 : 外国人における絶対バイオアベイラビリティ試験
- 7) 社内資料 : 食事の影響試験 (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)
- 8) 社内資料 : 軽度及び中等度肝機能障害者を対象とした薬物動態試験 (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.7)
- 9) 社内資料 : 中等度肝機能障害者を対象とした薬物動態試験
- 10) 社内資料 : ランソプラゾールとの薬物相互作用試験 (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.9)
- 11) 社内資料 : ダビガトランエテキシラートとの薬物相互作用試験
- 12) 社内資料 : エファビレンツとの薬物相互作用試験
- 13) 社内資料 : 血漿中濃度と QT 間隔との関連性 (2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2)
- 14) 社内資料 : 初発の急性骨髄性白血病患者を対象とした国内第 I 相試験
- 15) 社内資料 : 再発・難治性急性骨髄性白血病患者を対象とした国内第 I 相試験
(2019年6月18日承認、CTD2.7.6.5)
- 16) 社内資料 : FLT3-ITD 変異陽性の初発急性骨髄性白血病患者を対象とした国際共同第 III 相試験
- 17) 社内資料 : FLT3-ITD 変異陽性の再発・難治性急性骨髄性白血病患者を対象とした国内第 II 相試験
(2019年6月18日承認、CTD2.7.6.13)
- 18) 社内資料 : FLT3-ITD 変異陽性の再発・難治性急性骨髄性白血病患者を対象とした海外第 III 相試験
(2019年6月18日承認、CTD2.7.6.12)
- 19) Cortes JE, et al. : Lancet Oncol 2019;20(7):984-997 (PMID : 31175001)
- 20) Zarrinkar PP, et al. : Blood 2009;114(14):2984-2992 (PMID : 19654408)
- 21) 社内資料 : FLT3-ITD 変異を有する AML 細胞株に対する抗腫瘍作用
(2019年6月18日承認、CTD2.6.2.2)
- 22) 社内資料 : FLT3-ITD 変異を有する AML 細胞株に対する化学療法剤との併用による抗腫瘍作用
- 23) 社内資料 : 母集団薬物動態解析
- 24) 社内資料 : 母集団薬物動態解析 (2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2)
- 25) 社内資料 : ヒト血液/血漿中濃度比試験 (2019年6月18日承認、CTD2.6.4.4)
- 26) 社内資料 : ヒト血漿蛋白結合率試験 (2019年6月18日承認、CTD2.6.4.4)
- 27) 社内資料 : CYP 分子種同定試験 (2019年6月18日承認、CTD2.6.4.5)
- 28) 社内資料 : 外国人におけるマスバランス試験 (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.4)
- 29) 社内資料 : トランスポーターを介した輸送評価試験 (2019年6月18日承認、CTD2.6.4.3)
- 30) 社内資料 : BCRP を介した輸送評価試験
- 31) 社内資料 : ラット胚・胎児発生毒性試験 (2019年6月18日承認、CTD2.6.6.6)
- 32) 社内資料 : 細菌を用いた復帰突然変異試験 (2019年6月18日承認、CTD2.6.6.4)
- 33) Nybakken GE, et al. : Leukemia 2016;30(6):1422-1425 (PMID : 26585411)
- 34) 社内資料 : トランスジェニックげっ歯類を用いた遺伝子突然変異試験

35) 社内資料：反復投与毒性試験（2019年6月18日承認、CTD2.6.6.3）

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない。(2023年5月現在)

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

該当しない

小児等に関する記載

該当しない

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

該当資料なし

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

問い合わせ窓口：

第一三共株式会社製品情報センター

TEL：0120-065-132（がん・医療用麻薬専用）

FAX：03-6225-1922

2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け資料：「ヴァンフリタ適正使用ガイド QT 間隔延長」
- ・その他の患者向け資料

第一三共 医療関係者向けホームページ <https://www.medicalcommunity.jp>

〔文献請求先及び問い合わせ先〕

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1

TEL: 0120-065-132 (がん・医療用麻薬専用)