

## 審査報告書

令和5年4月5日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] ヴェンフリタ錠 17.7 mg、同錠 26.5 mg  
[一般名] キザルチニブ塩酸塩  
[申請者] 第一三共株式会社  
[申請年月日] 令和4年8月30日  
[剤形・含量] 1錠中にキザルチニブ塩酸塩 20 mg 又は 30 mg (キザルチニブとして 17.7 mg 又は 26.5 mg) を含有する錠剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品  
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (30 薬) 第 417 号、平成 30 年 9 月 6 日付け薬生薬審発 0906 第 1 号)  
[審査担当部] 新薬審査第五部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

~~再発又は難治性の~~FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病

(取消線部削除)

### [用法及び用量]

〈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 35.4 mg 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 26.5 mg を 2 週間経口投与し、それ以降は 1 日 1 回 53 mg 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。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和5年2月27日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名]	ヴァンフリタ錠 17.7 mg、同錠 26.5 mg
[一般名]	キザルチニブ塩酸塩
[申請者]	第一三共株式会社
[申請年月日]	令和4年8月30日
[剤形・含量]	1錠中にキザルチニブ塩酸塩 20 mg 又は 30 mg (キザルチニブとして 17.7 mg 又は 26.5 mg) を含有する錠剤
[申請時の効能・効果]	再発又は難治性のFLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病 (取消線部削除)
[申請時の用法・用量]	<p>〈初発の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病〉  <u>通常、成人には寛解導入療法としてはシタラビン及びアントラサイクリン系薬剤との併用において、地固め療法としては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 35.4 mg を2週間経口投与する。寛解が得られた場合は、維持療法として、単独投与により、キザルチニブとして1日1回 26.5 mg を2週間経口投与し、それ以降は1日1回 53 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</u></p> <p>〈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 26.5 mg を2週間経口投与し、それ以降は1日1回 53 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>(下線部追加)</p>

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	6
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	11
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	39
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価 .....	39

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 Ambit Biosciences 社（現：第一三共株式会社）により創製された、FLT3 等のチロシンキナーゼに対する阻害作用を有する低分子化合物であり、FLT3 を介したシグナル伝達を阻害することにより、FLT3 遺伝子変異陽性の AML の増殖を抑制すると考えられている。

### 1.2 開発の経緯等

未治療の AML に対する臨床開発として、海外において、米国 Ambit Biosciences 社（現：第一三共株式会社）により未治療の AML 患者を対象とした海外第 I 相試験（0005 試験）が、2011 年 11 月から実施された。その後、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（302 試験）が、2016 年 9 月から実施された。

米国及び EU では、302 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2022 年 ■ 月及び 2022 年 ■ 月に本薬の承認申請が行われ、審査中である。

なお、2023 年 1 月時点において、本薬が未治療の AML に関する効能・効果にて承認されている国又は地域はない。

本邦においては、申請者により未治療の AML 患者を対象とした第 I b 相試験（J102 試験）が 2016 年 8 月から実施された。また、上記の 302 試験への患者登録が 2018 年 2 月から開始された。

今般、302 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

なお、本薬は、2018 年 9 月に「FLT3 遺伝子変異陽性 急性骨髄性白血病」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品（指定番号：（30 薬）第 417 号）に指定されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請において、FLT3-ITD 変異を有する AML に対する本薬/Ara-C/DNR の有効性に関する非臨床薬理試験の成績が提出された。なお、本項では、本薬の投与量は遊離塩基換算量として記載する。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

##### 3.1.1.1 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-1)

FLT3-ITD 変異を有するヒト AML 由来 MV4-11 細胞株を皮下移植した NOD/SCID マウス（8 例/群）を用いて、本薬/Ara-C/DNR の腫瘍増殖抑制作用が検討された。各群の平均腫瘍体積が 264~271 mm<sup>3</sup> に達した日（無作為化した日）を試験開始日（第 0 日）とし、下表の用法・用量にて本薬単独、Ara-C/DNR 又は本薬/Ara-C/DNR がそれぞれ投与され、腫瘍体積が算出された。

	用法・用量
本薬	第 0~10 日目に、本薬 0.5 mg/kg を QD で経口投与。
Ara-C	第 0~4 日目に、Ara-C 100 mg/kg を QD で静脈内投与。
DNR	第 0~2 日目に、DNR 1 mg/kg を QD で静脈内投与。

その結果、第 11 日目において、①本薬単独群、②Ara-C/DNR 群及び③本薬/Ara-C/DNR 群の腫瘍増殖抑制率<sup>1)</sup> (%) は、それぞれ①73、②48 及び③96 であった。また、対照 (22%HPβCD 溶液) 群、本薬単独群又は Ara-C/DNR 群と比較して、本薬/Ara-C/DNR 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

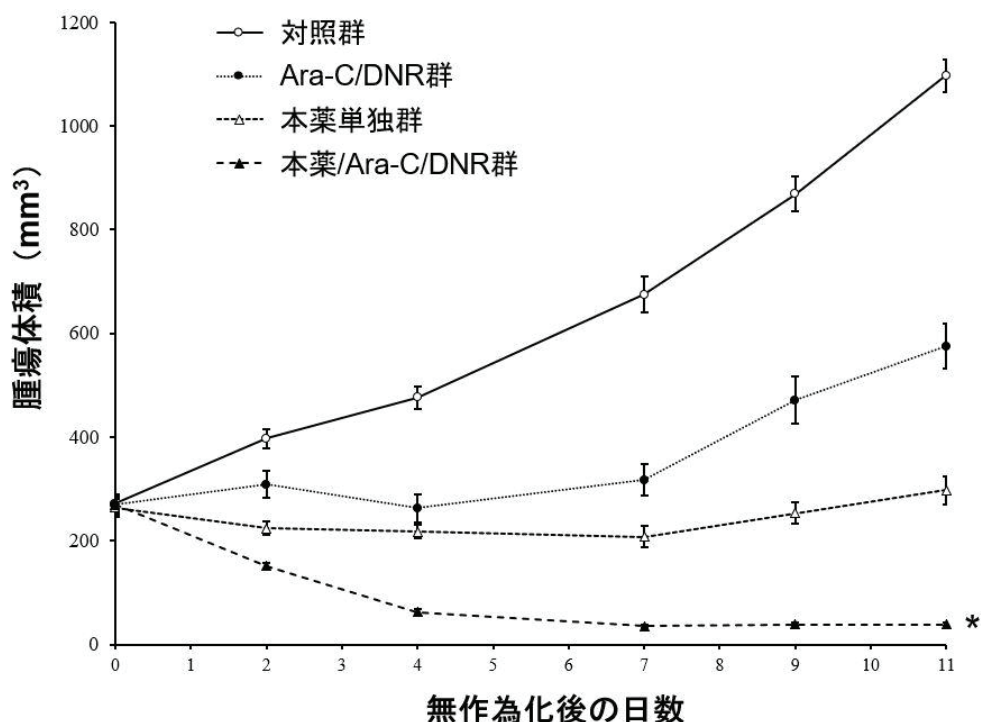


図 1 MV4-11 細胞株を皮下移植した NOD/SCID マウスにおける本薬/Ara-C/DNR の腫瘍増殖抑制作用  
n=8、平均値±標準誤差、\* : 対照群、本薬単独群又は Ara-C/DNR 群に対していずれも p<0.0001 (Dunnett's test)

以上より、FLT3-ITD 変異を有する AML に対して、本薬/Ara-C/DNR 投与は、本薬単独投与と比較してより高い有効性が期待できると考える、と申請者は説明している。

### 3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請において、ヒト又は動物由来の生体試料を用いた血球移行性及び薬物動態学的相互作用に関する試験成績が提出されたが、血球移行性に関する試験成績及び薬物動態学的相互作用に関する試験成績の一部<sup>2)</sup>については、初回承認時に評価済みの内容と概ね相違ないことから、当該試験成績の記載は省略する。なお、本項では、特に記載のない限り、本薬の投与量並びに本薬及び本薬の代謝物である AC886 (水酸化体) の濃度は、遊離塩基換算量として記載する。

<sup>1)</sup> 腫瘍増殖抑制率 (%) = {1 - (各薬剤群の平均腫瘍体積) / (対照群の平均腫瘍体積)} × 100

<sup>2)</sup> 本薬による CYP3A の阻害作用、本薬及び AC886 の BCRP の基質性、並びに本薬及び AC886 による OATP1B1 又は 1B3 の阻害作用に関する試験成績。

## 4.1 薬物動態学的相互作用

### 4.1.1 酵素阻害

ヒト肝ミクロソームと本薬及び AC886 (いずれも 0.625~40  $\mu\text{mol/L}$ ) を、UGT1A1 又は 2B7 の基質 (それぞれ  $\beta$ -エストラジオール (15  $\mu\text{mol/L}$ ) 及び 3'-アジド-3'-デオキシチミジン (600  $\mu\text{mol/L}$ ) ) 及び UDPGA 存在下でインキュベートし、UGT1A1 又は 2B7 に対する本薬及び AC886 の阻害作用が検討された。その結果、本薬は UGT1A1 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 $K_i$  値は 0.780  $\mu\text{mol/L}$  であった。一方、本薬は UGT2B7 の基質、及び AC886 は UGT1A1 又は 2B7 の基質の代謝に対して明確な阻害作用を示さなかった。以上の検討結果に加え、①本薬 53 mg を反復経口投与した際の定常状態における非結合形本薬の  $C_{\text{max}}$  (0.00944  $\mu\text{mol/L}^3$ )、及び②本薬 53 mg を投与した際の消化管における本薬濃度の推定値 (378  $\mu\text{mol/L}$ ) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による消化管に存在する UGT1A1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性がある、と申請者は説明している。なお、本薬と UGT1A1 基質との薬物動態学的相互作用については、「6.R.1 UGT1A1 を介した薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

### 4.1.2 酵素誘導

ヒト肝細胞に AC886 (0.1~1  $\mu\text{mol/L}$ ) を 3 日間処置し、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A4) の mRNA 発現量が検討された。その結果、AC886 はいずれの CYP 分子種の mRNA 発現量に対しても明確な誘導作用を示さなかった。以上より、臨床使用時において、AC886 による CYP 分子種の誘導を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低い、と申請者は説明している。

### 4.1.3 トランスポーター

以下の検討結果から、本薬は OATP1B1、OATP1B3、OCT1、MATE1、OAT2 又は MRP2 の基質ではないこと、及び AC886 は OATP1B1、OATP1B3、MATE1 又は MRP2 の基質ではないことが示された、と申請者は説明している。

- ヒト OATP1B1、OATP1B3、OCT1 又は MATE1 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 又は MATE1 を介した  $^3\text{H}$  標識した本薬 (0.1~1  $\mu\text{mol/L}$ ) 及び OATP1B1、OATP1B3 又は MATE1 を介した  $^3\text{H}$  標識した AC886 (0.1~1  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された。その結果、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 又は MATE1 非発現細胞株に対する OATP1B1、OATP1B3、OCT1 又は MATE1 発現細胞株における  $^3\text{H}$  標識した本薬の取込み速度の比、及び OATP1B1、OATP1B3 又は MATE1 非発現細胞株に対する OATP1B1、OATP1B3 又は MATE1 発現細胞株における  $^3\text{H}$  標識した AC886 の取込み速度の比は、いずれも 2 未満だった。
- ヒト OAT2 を発現させたマウス腎臓由来 S<sub>2</sub> 細胞株を用いて、OAT2 を介した  $^3\text{H}$  標識した本薬 (0.1~1  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された。その結果、OAT2 非発現細胞株に対する OAT2 発現細胞株における  $^3\text{H}$  標識した本薬の取込み速度の比は 2 未満だった。
- ヒト MRP2 を発現させたベシクルを用いて、MRP2 を介した  $^3\text{H}$  標識した本薬 (0.1~1  $\mu\text{mol/L}$ ) 及び  $^3\text{H}$  標識した AC886 (0.1~1  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された。その結果、AMP 存在下と ATP 存在下との間で、 $^3\text{H}$  標識した本薬及び  $^3\text{H}$  標識した AC886 の取込み速度に明確な差異は認められなかった。

<sup>3)</sup> 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 (302 試験) において、本薬 53 mg を QD で反復経口投与した際の定常状態における  $C_{\text{max}}$  の PPK 解析による推定値、及び血漿タンパク非結合率 (0.01) から算出した値。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるが、新たな資料として、遺伝毒性試験の成績が提出された。

なお、本項では、特に記載のない限り、本薬の投与量は遊離塩基換算量として記載する。

##### 5.1 遺伝毒性試験

*in vivo* 試験として、トランスジェニック (Tg) ラットを用いた遺伝子突然変異試験が実施された (表1)。初回承認申請時に、本薬は細菌を用いる復帰突然変異試験で陽性を示したが、ほ乳類細胞を用いる突然変異試験では陰性を示した (初回承認時 CTD4.2.3.3.1-1 及び CTD4.2.3.3.1-2)。新たに実施された Tg ラットを用いた遺伝子突然変異試験において陰性の結果が得られたことから (表 1)、本薬の遺伝子突然変異誘発性は陰性と判断された。本薬は小核誘発性を有しないこと (初回審査報告書参照) を踏まえると、本薬が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低い、と申請者は説明している。なお、Tg ラットを用いた遺伝子突然変異試験の最高用量 (15 mg/kg/日) 投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC^4$  と臨床曝露量<sup>5)</sup> の曝露量比はそれぞれ約 4.4 倍及び約 3.9 倍であった。

表 1 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vivo</i>	Tg ラット突然変異 ( <i>cII</i> 遺伝子座) 試験	雄 Big Blue <sup>®</sup> Tg Fischer 344 ラット、肝臓・骨髄・腺胃		0 <sup>a)</sup> 、3.8、7.5、15 <sup>b)</sup> mg/kg/日 (経口、28 日間)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) 溶媒：5% 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、b) 非 Tg Fischer 344 ラットを用いた 7 日間用量設定試験 (CTD 4.2.3.3.2-1) 及び SD ラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験 (初回承認時 CTD 4.2.3.2-1) における雄動物の毒性所見を踏まえて設定

#### 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の遺伝毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

#### 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量はキザルチニブ塩酸塩としての量で記載する。

<sup>4)</sup> SD ラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験 (初回承認時 CTD 4.2.3.2-1) の 15 mg/kg/日群における雄性ラットの投与 28 日目の血漿中曝露量 ( $C_{max}$  : 2,340 ng/mL 及び  $AUC_{0-t}$  : 39,600 ng·h/mL)。

<sup>5)</sup> 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 (302 試験) において、本薬を 53 mg を QD で反復経口投与した際の、定常状態における血漿中曝露量 ( $C_{max,ss}$  : 529 ng/mL 及び  $AUC_{ss}$  : 10,200 ng·h/mL)。



## 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

### 6.1.1 海外臨床試験

#### 6.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1-1 : AC220-A-U107 試験<2021 年 4 月~6 月>)

健康成人 8 例 (PK 解析対象は 8 例) を対象に、絶対的 BA 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 日目に本薬 60 mg を単回経口投与 4 時間後に <sup>14</sup>C 標識した本薬 50 µg を単回静脈内投与することとされた。

本薬の AUC<sub>inf</sub> から算出した絶対的 BA の平均値±標準偏差は 71.5±7.34%であった。

## 6.2 臨床薬理試験

健康成人及びがん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及び本薬とエファビレンツ (中程度の CYP3A 誘導剤) との併用投与時について検討された。また、ダビガトラン (P-gp 基質) の PK に及ぼす本薬の影響が検討された。

### 6.2.1 国内臨床試験

#### 6.2.1.1 国内第 I b 相試験 (CTD 5.3.3.2-2 : J102 試験<2016 年 8 月~2017 年 10 月>)

未治療の AML 患者 7 例 (PK 解析対象は 7 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

本試験では、1 サイクルを 28 日間 (ただし、寛解導入療法期及び地固め療法期については、血球数の回復までの期間等を考慮し、最大 56 日間) とし、寛解導入療法期 (最大 2 サイクル) と、寛解導入療法最終サイクルの第 42 日目までに CRc (CR、CRp 又は CRi) <sup>6)</sup> を達成した患者を対象とした地固め療法期 (最大 4 サイクル) が設定され、用法・用量はそれぞれ以下のとおりとされ、本薬及び AC886 の血漿中濃度が検討された。

- 寛解導入療法期 : 第 1 サイクルは、DNR 60 mg/m<sup>2</sup> 又は IDA 12 mg/m<sup>2</sup> を第 1~3 日目に静脈内投与、Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup> を第 1~7 日目に持続静脈内投与、本薬 20 又は 40 mg を第 8~21 日目に QD で経口投与することとされた。第 1 サイクルの治療開始から 42 日目までに CRc を達成しなかった場合に第 2 サイクルを実施することとされ、第 2 サイクルは、治験担当医師により①第 1 サイクルと同一レジメン、又は②DNR 60 mg/m<sup>2</sup> 若しくは IDA 12 mg/m<sup>2</sup> <sup>7)</sup> を第 1~2 日目に静脈内投与、Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup> を第 1~5 日目に持続静脈内投与、本薬 20 又は 40 mg を第 6~19 日目に経口投与するレジメンのいずれかを選択することとされた。
- 地固め療法期 : Ara-C 3 g/m<sup>2</sup> (60 歳以上の患者では 1.5 g/m<sup>2</sup>) を第 1、3 及び 5 日目に 12 時間間隔で計 6 回静脈内投与、本薬 20 又は 40 mg を第 6~19 日目に経口投与することとされ、最大 4 サイクル実施することとされた。

寛解導入療法期における本薬及び AC886 の PK パラメータは、表 2 のとおりであった。

<sup>6)</sup> J102 試験における CR、CRp 及び CRi の定義は表 5 参照。

<sup>7)</sup> DNR 又は IDA のいずれかを選択し、第 2 サイクルでは第 1 サイクルで選択したものと同一の薬剤を投与することとされた。

表 2 本薬及び AC886 の PK パラメータ

本薬の 用量 (mg)	投与日 (日)	測定 対象	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	AUC <sub>tau</sub> (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
20	8	本薬	4	42.4 (25.7)	3.03 (1.05, 6.03)	418 (50.4)	—
		AC886	4	36.5 (25.4)	5.01 (2.05, 6.03)	555 (28.8)	—
	21	本薬	4	64.2 (64.0)	4.03 (2.03, 4.13)	991 (87.7)	17.9 (87.7)
		AC886	4	96.7 (23.7)	5.02 (2.08, 5.98)	1,940 (25.4)	—
40	8	本薬	3	91.3 (28.5)	2.17 (2.07, 4.17)	921 (31.3)	—
		AC886	3	103 (37.0)	6.08 (4.03, 6.17)	1,640 (24.4)	—
	21	本薬	3	212 (47.4)	4.08 (4.05, 4.12)	2,940 (76.6)	12.0 (76.6)
		AC886	3	256 (45.0)	6.09 (6.05, 6.13)	5,310 (40.6)	—

幾何平均値 (変動係数%)、\* : 中央値 (最小値, 最大値)、— : 算出せず

## 6.2.2 薬物相互作用試験

### 6.2.2.1 エファビレンツとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-2 : AC220-A-U106 試験<2020年8月~10月>)

健康成人 32 例 (PK 解析対象は 31 例 (A 群 15 例、B 群 16 例)) を対象に、エファビレンツ (中程度の CYP3A 誘導剤) が本薬及び AC886 の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が実施された。用法・用量は、A 群では、第 1~35 日目にエファビレンツ 600 mg を QD で反復経口投与するとともに、第 15 日目に本薬 60 mg を単回経口投与することとされた。B 群では第 1 日目に本薬 60 mg を単回経口投与することとされた。

本薬単独投与時に対するエファビレンツ併用投与時における①本薬及び②AC886 の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.55 [0.45, 0.67] 及び 0.10 [0.08, 0.14]、並びに②0.32 [0.24, 0.44] 及び 0.04 [0.03, 0.06] であった。

申請者は、本薬と CYP3A 誘導剤との併用投与について、以下のように説明している。

本薬と中程度の CYP3A 誘導剤との併用により本薬及び AC886 の曝露量の低下が認められたことから、中程度以上の CYP3A 誘導剤との併用投与には注意が必要であり、当該内容を注意喚起する。一方、PPK 解析<sup>8)</sup>において、弱い CYP3A 誘導剤は本薬及び AC886 の PK の有意な共変量として選択されなかったことを考慮すると、本薬と弱い CYP3A 誘導剤との併用投与について注意喚起する必要はない。

### 6.2.2.2 ダビガトランエテキシラートとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-1 : AC220-A-U104 試験<2020年8月~10月>)

健康成人 20 例 (PK 解析対象は 20 例) を対象に、本薬がダビガトラン (P-gp 基質) の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 日目にダビガトランエテキシラート (ダビガトランのプロドラッグ) 150 mg を単回経口投与するとともに、第 5 日目に本薬 60 mg の単回経口投与 2 時間後にダビガトランエテキシラート 150 mg を単回経口投与することとされた。

<sup>8)</sup> 国内臨床試験 (AC220-A-J101 試験、J102 試験及び AC220-A-J201 試験)、国際共同試験 (302 試験) 及び海外臨床試験 (2689-CL-0011 試験、AC220-014 試験、AC220-015 試験、AC220-016 試験、AC220-018 試験、2004 試験、007 試験、AC220-A-U105 試験、0005 試験) で得られた本薬及び AC886 の PK データ (健康成人 273 例、AML 患者 659 例、本薬 : 14,160 測定時点、AC886 : 13,399 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルにより実施された (使用ソフトウェア : NONMEM Version 7.4.4)。その結果、AML 患者のうち弱い CYP3A 誘導剤の併用例 (75 例) 及び非併用例 (584 例) において、患者背景に明確な差は認められなかった。

ダビガトランエテキシラート単独投与時に対する本薬併用投与時における総ダビガトラン（非抱合体と抱合体の和）の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.12 [0.78, 1.61] 及び 1.13 [0.79, 1.61] であった。

上記の結果において、本薬との併用により総ダビガトランの曝露量の明確な増加は認められなかったことから、P-gp 基質との併用投与に関する注意喚起は不要である、と申請者は説明している。

### 6.2.3 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-1 : AC220-A-U105 試験<2020年9月~2021年7月>)

中等度 (NCI-ODWG 基準) の肝機能障害を有する患者 6 例 (PK 解析対象は 6 例)、及び中等度の肝機能障害を有する患者と年齢、性別及び体重を対応させた健康成人 6 例 (PK 解析対象は 6 例) を対象に、肝機能障害が本薬及び AC886 の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された<sup>9)</sup>。用法・用量は、本薬 30 mg を単回経口投与することとされ、本薬及び AC886 の血漿中濃度が検討された。

本薬及び AC886 の PK パラメータは、表 3 のとおりであった。健康成人集団に対する中等度肝機能障害集団における①本薬、②AC886 及び③本薬と AC886 の和の  $C_{max}$  並びに  $AUC_{inf}$  の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.95 [0.77, 1.17] 及び 1.09 [0.58, 2.07]、②0.74 [0.32, 1.73] 及び 0.70 [0.47, 1.04] 並びに③0.88 [0.73, 1.06] 及び 0.92 [0.61, 1.40] であった。また、①本薬及び②AC886 の血漿タンパク非結合形分率は、健康成人及び中等度の肝機能障害を有する患者でそれぞれ①0.900%及び 0.452%並びに②0.177%及び 0.151%であった。

申請者は、上記の結果及び本薬の初回承認時に評価した Child-Pugh 分類に基づく肝機能障害患者を対象とした海外臨床試験成績 (初回審査報告書参照) 等に基づき、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、それぞれ以下のように説明している。

中等度の肝機能障害：

Child-Pugh 分類に基づく中等度の肝機能障害を有する患者に対して本薬を投与した場合と同様に、NCI-ODWG 基準に基づく中等度の肝機能障害を有する患者においても本薬及び本薬と AC886 の和の PK に明確な影響を及ぼさなかった。

重度の肝機能障害：

Child-Pugh 分類又は NCI-ODWG 基準に基づく重度の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、重度の肝機能障害を有する患者における本薬の PK への影響は結論付けられないこと等から、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与に注意が必要である旨を添付文書で引き続き注意喚起する。

<sup>9)</sup> 初回承認時に、Child-Pugh 分類に基づいた軽度及び中等度の肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する臨床試験 (AC220-016 試験) 成績は評価済みであったものの、肝機能の指標として抗悪性腫瘍剤領域で用いられる NCI-ODWG 基準での評価が必要である旨の FDA からの指摘を受け、AC220-A-U105 試験が実施された。

表 3 肝機能障害の重症度別における本薬及び AC886 の PK パラメータ

集団	測定対象	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>*2</sup> (h)
健康成人	本薬	6	89.2 (20.0)	4.00 (2.00, 4.00)	6,620 (83.7)	96.3 ± 34.7
	AC886	6	18.8 (106)	7.00 (4.00, 72.0)	3,560 (33.0) <sup>*3</sup>	81.4 ± 20.7
中等度の肝機能障害を有する患者	本薬	6	84.9 (20.6)	4.00 (2.00, 4.00)	7,250 (48.2)	93.7 ± 36.0
	AC886	6	14.0 (85.0)	7.00 (4.00, 48.0)	2,490 (37.1) <sup>*3</sup>	111.1 ± 48.7

幾何平均値 (変動係数%)、\*1: 中央値 (範囲)、\*2: 平均値 ± 標準偏差、\*3: 5 例

## 6.2.4 曝露量と有効性及び安全性との関連

### 6.2.4.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第Ⅲ相試験 (302 試験) の結果に基づき、本薬及び AC886 の曝露量<sup>10)</sup> (C<sub>max</sub>、C<sub>min</sub>、AUC<sup>11)</sup> 及び AUC<sub>ss</sub><sup>12)</sup>) と OS、EFS 及び CR 率との関連について検討された。その結果、本薬及び AC886 の曝露量の増加に伴い、OS が延長する傾向が認められた。また、本薬及び AC886 の曝露量と EFS 及び CR 率との間に明確な関連は認められなかった。

### 6.2.4.2 曝露量と安全性との関連

国際共同第Ⅲ相試験 (302 試験) の結果に基づき、本薬及び AC886 の曝露量<sup>10)</sup> (C<sub>max</sub>、C<sub>min</sub>、AUC<sup>11)</sup> 及び AUC<sub>ss</sub><sup>12)</sup>) と有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、減量又は休薬に至った有害事象、投与中止に至った有害事象、トルサード ド ポワント又は QT 間隔延長、感染症、出血、肝毒性及び骨髄抑制の発現との関連について検討された。その結果、本薬及び AC886 のいずれの曝露量についても、上記の事象の発現の有無との間に明確な関連は認められなかった。

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

### 6.R.1 UGT1A1 を介した薬物動態学的相互作用について

申請者は、UGT1A1 を介した本薬の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

*in vitro* において、本薬は UGT1A1 を阻害したこと (4.1.1 参照) から、PBPK モデルを用いて、本薬がラルテグラビル (UGT1A1 の基質) の PK に及ぼす影響を検討した。

PBPK モデル解析には、Simcyp version 20 を使用した。吸収モデルには 1st order absorption モデル、分布モデルには Full PBPK モデルが選択された。UGT1A1 に対する本薬の K<sub>i</sub> 値は、*in vitro* 試験の結果 (4.1.1 参照) から、0.78 μmol/L と設定された。また、①本薬及び②ラルテグラビルの PBPK モデルの適切性については、それぞれ①2689-CL-2004 試験等の結果及び②公表論文 (Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54: 4619-25 等) に基づき検討された。

上記の PBPK モデルを用いて、健康成人を対象に本薬 60 mg を QD で反復投与するとともに、ラルテグラビル 400 mg を単回投与した際の、ラルテグラビルの曝露量を推定した。その結果、ラルテグラビル

<sup>10)</sup> PPK 解析による推定値。

<sup>11)</sup> イベント発生までの期間の曝露量を本薬投与日数で除して算出された 1 日当たりの平均曝露量。

<sup>12)</sup> 寛解導入療法期の開始用量 40 mg における定常状態の AUC。

単独投与時に対する本薬併用投与時のラルテグラビルの  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比は、1.03 及び 1.03 であった。また、UGT1A1 に対する本薬の  $K_i$  値を保守的に設定 (①0.078 及び②0.039  $\mu\text{mol/L}$ ) した感度解析の結果、ラルテグラビル単独投与時に対する本薬併用投与時のラルテグラビルの  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比は、それぞれ①1.21 及び 1.24 並びに②1.36 及び 1.43 であった。上記の結果において、本薬との併用によりラルテグラビルの曝露量の明確な増加は認められなかったことから、UGT1A1 基質との併用投与に関する注意喚起は不要である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が UGT1A1 の基質の PK に及ぼす影響を定量的に検討するための臨床試験は実施されていないものの、上記の PBPK モデルによる感度解析の結果等を考慮すると、UGT1A1 基質との併用投与に関する注意喚起は不要と考える旨の申請者の説明は理解可能である。ただし、UGT1A1 を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は、PBPK モデルの推定結果等に基づく UGT1A1 を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する評価結果の適切性を確認するために重要と考えることから、引き続き当該相互作用に関する情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 4 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国際共同第 III 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 5 試験の計 7 試験が提出された。なお、本項では、本薬の投与量はキザルチニブ塩酸塩としての量で記載する。

表4 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	J102	I b	未治療のAML患者	7	1 サイクルを 28 日間とし、寛解導入療法期は化学療法*1 との併用で、本薬 20 又は 40 mg を QD で 14 日間経口投与（最大 2 サイクル）。地固め療法期は Ara-C*2 との併用で、本薬 20 又は 40 mg を QD で 14 日間経口投与（最大 4 サイクル）	安全性 PK
	国際共同	302	III	未治療のFLT3-ITD変異陽性のAML患者	①268 ②271	1 サイクルを 28 日間とし、寛解導入療法期は化学療法*1 との併用で、本薬 40 mg*3 又はプラセボを QD で 14 日間経口投与（最大 2 サイクル）。地固め療法期は (i) 化学療法、(ii) HSCT 又は (iii) 化学療法後に HSCT のいずれかを実施することとされ、化学療法は、Ara-C*2 との併用で、本薬 40 mg*3 又はプラセボを QD で 14 日間経口投与（最大 4 サイクル）。維持療法期は第 1 サイクルの第 1～15 日目は本薬 30 mg*3 又はプラセボを QD で経口投与、以降は 60 mg*4 を QD で経口投与（最大 36 サイクル）	有効性 安全性 PK
	海外	AC220-A-U104	I	健康成人	20	ダビガトランエテキシラートとの併用で、本薬 60 mg を単回経口投与	PK
		AC220-A-U105	I	健康成人及び肝機能障害患者	12	本薬 30 mg を単回経口投与	PK
		AC220-A-U106	I	健康成人	32 ①16 ②16	①エファビレンツとの併用で、本薬 60 mg を単回経口投与 ②本薬 60 mg を単回経口投与	PK
		AC220-A-U107	I	健康成人	8	本薬 60 mg を単回経口投与後、50 µg の <sup>14</sup> C 標識体を単回静脈内投与	PK
0005	I	未治療のAML患者	19	パート 1*5： 寛解導入療法期は化学療法*6 との併用、地固め療法期は Ara-C*7 との併用、及び維持療法期は本薬単独で、①本薬 60 mg を QD で 7 日間、②本薬 60 mg を QD で 14 日間、又は③本薬 40 mg を QD で 14 日間それぞれ経口投与	安全性 PK		

\*1: 第 1 サイクルは、DNR 60 mg/m<sup>2</sup> 又は IDA 12 mg/m<sup>2</sup> を第 1～3 日目、Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup> (302 試験では 100 又は 200 mg/m<sup>2</sup>) を第 1～7 日目に静脈内投与、第 2 サイクルは第 1 サイクルと同一、又は DNR 60 mg/m<sup>2</sup> 若しくは IDA 12 mg/m<sup>2</sup> を第 1～2 日目、Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup> (302 試験では 100 又は 200 mg/m<sup>2</sup>) を第 1～5 日目に静脈内投与のいずれかを選択、\*2 : Ara-C 3 g/m<sup>2</sup> (60 歳以上の患者は 1.5 g/m<sup>2</sup>) を第 1、3 及び 5 日目に 12 時間間隔で計 6 回静脈内投与、\*3 : 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合は 20 mg、\*4 : 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合は 30 mg、\*5 : パート 2 は登録開始前に中止された、\*6 : DNR 60 mg/m<sup>2</sup> を第 1～3 日目、Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup> を第 1～7 日目に静脈内投与、\*7 : Ara-C 3 g/m<sup>2</sup> を第 1、3 及び 5 日目に 12 時間間隔で計 6 回静脈内投与

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 臨床薬理試験

健康成人及び肝機能障害患者を対象とした以下の臨床薬理試験 4 試験が提出された (6.1 及び 6.2 参照)。当該試験において試験期間中の死亡は認められなかった。

#### 7.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4-1 : AC220-A-U104 試験<2020 年 8 月～10 月>)

#### 7.1.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-1 : AC220-A-U105 試験<2020 年 9 月～2021 年 7 月>)

#### 7.1.1.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4-2 : AC220-A-U106 試験<2020 年 8 月～10 月>)

#### 7.1.1.4 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1-1 : AC220-A-U107 試験<2021 年 4 月～6 月>)

## 7.1.2 国内臨床試験

### 7.1.2.1 国内第 I b 相試験 (CTD 5.3.3.2-2 : J102 試験<2016 年 8 月~2017 年 10 月>)

未治療の AML 患者 (目標症例数 : 6~18 例) を対象に、本薬と化学療法との併用投与の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 9 施設で実施された。

本試験では、1 サイクルを 28 日間 (ただし、寛解導入療法期及び地固め療法期については、血球数の回復までの期間等を考慮し、最大 56 日間) とし、寛解導入療法期 (最大 2 サイクル) と、寛解導入療法最終サイクルの第 42 日目までに CRc (CR、CRp 又は CRi) を達成した患者を対象とした地固め療法期 (最大 4 サイクル) が設定され、用法・用量はそれぞれ以下のとおりとされた。また、本試験における CR、CRp 及び CRi の定義は表 5 のとおりとされた。

- 寛解導入療法期 : 第 1 サイクルは、DNR 60 mg/m<sup>2</sup> 又は IDA 12 mg/m<sup>2</sup> を第 1~3 日目に静脈内投与、Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup> を第 1~7 日目に持続静脈内投与、本薬 20 又は 40 mg を第 8~21 日目に QD で経口投与することとされた。第 1 サイクルの治療開始から第 42 日目までに CRc を達成しなかった場合に第 2 サイクルを実施することとされ、第 2 サイクルは、治験担当医師により①第 1 サイクルと同一レジメン、又は②DNR 60 mg/m<sup>2</sup> 若しくは IDA 12 mg/m<sup>2</sup><sup>7)</sup> を第 1~2 日目に静脈内投与、Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup> を第 1~5 日目に持続静脈内投与、本薬 20 又は 40 mg を第 6~19 日目に経口投与するレジメンのいずれかを選択することとされた。
- 地固め療法期 : Ara-C 3 g/m<sup>2</sup> (60 歳以上の患者では 1.5 g/m<sup>2</sup>) を第 1、3 及び 5 日目に 12 時間間隔で計 6 回静脈内投与、本薬 20 又は 40 mg を第 6~19 日目に経口投与することとされ、最大 4 サイクル実施することとされた<sup>13)</sup>。

表 5 CR、CRp 及び CRi の定義

判定	定義
CR	形態学的に白血病細胞が認められず、骨髄中の芽球割合 5%未満、好中球数 1,000/μL 以上、血小板数 100,000/μL 以上であり、赤血球輸血を 4 週間及び血小板輸血を 1 週間行っていない状態、かつ髄外性白血病が認められない状態。
CRp	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。
CRi	好中球数が未回復 (1,000/μL 未満) であることを除き、他の CR の条件を満たす状態。ただし、血小板数の回復や赤血球及び血小板輸血の有無は問わない。

本試験に登録された 7 例 (本薬 20 mg 群 : 4 例、本薬 40 mg 群 : 3 例) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象及び DLT の評価対象とされた。なお、地固め療法期において 3 例 (本薬 20 mg 群 : 2 例、本薬 40 mg 群 : 1 例) に本薬が投与された。

DLT の評価期間とされた、寛解導入療法期の第 1 サイクルの本薬投与開始日から寛解導入療法期の最終サイクルの第 42 日目又は地固め療法期の開始日前日のいずれか早い方までの期間において、DLT は認められなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了 28 日以内の死亡は認められなかった。

<sup>13)</sup> 地固め療法の第 2 サイクル以降に CRc を達成した患者は、地固め療法を中止し、HSCT を実施することが可能とされた。

### 7.1.3 国際共同試験

#### 7.1.3.1 国際共同Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：302 試験＜2016年9月～実施中 [データカットオフ日：2021年8月13日]＞）

未治療の FLT3-ITD 変異陽性<sup>14)</sup> の AML 患者<sup>15)</sup>（目標症例数：536 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性をプラセボと比較することを目的とした二重盲検無作為化<sup>16)</sup> 比較試験が、本邦を含む 26 の国又は地域、193 施設で実施された。

本試験では、1 サイクルを 28 日間（ただし、寛解導入療法期及び地固め療法期については、血球数の回復までの期間等を考慮し、最大 56 日間）として、寛解導入療法期（最大 2 サイクル）、地固め療法期（最大 4 サイクル）及び維持療法期（最大 36 サイクル）が設定され、用法・用量はそれぞれ以下のとおりとされた。また、地固め療法及び維持療法の対象患者、並びに本試験における CR 及び CRi の定義はそれぞれ表 6 及び表 7 のとおりとされた。

- 寛解導入療法期：第 1 サイクルは 7+3 レジメン（DNR 60 mg/m<sup>2</sup> 又は IDA 12 mg/m<sup>2</sup> を第 1～3 日目に静脈内投与、及び Ara-C 100 又は 200 mg/m<sup>2</sup> を第 1～7 日目に持続静脈内投与）、及び本薬 40 mg<sup>17)</sup> 又はプラセボを第 8～21 日目に QD で経口投与することとされた。第 1 サイクルの終了時点で骨髄中の芽球割合が 5%以上の場合に第 2 サイクルが実施されることとされ、第 2 サイクルは、治験担当医師により①第 1 サイクルと同一レジメン、又は②5+2 レジメン（DNR 60 mg/m<sup>2</sup> 又は IDA 12 mg/m<sup>2</sup>）を第 1～2 日目に静脈内投与、及び Ara-C 100 又は 200 mg/m<sup>2</sup> を第 1～5 日目に持続静脈内投与）及び本薬 40 mg<sup>17)</sup> 又はプラセボを第 6～19 日目に QD で経口投与するレジメンのいずれかを選択することとされた。
- 地固め療法期：治験担当医師により、①化学療法のみ、②HSCT のみ、又は③化学療法後に HSCT のいずれかを選択することとされた<sup>18)</sup>。化学療法は、Ara-C 3 g/m<sup>2</sup>（60 歳以上の患者では 1.5 g/m<sup>2</sup>）を第 1、3 及び 5 日目に 12 時間間隔で計 6 回静脈内投与、本薬 40 mg<sup>17)</sup> 又はプラセボを第 6～19 日目に QD で経口投与することとされ、最大 4 サイクル実施することとされた。
- 維持療法期：第 1 サイクルの第 1～15 日目は本薬 30 mg<sup>17)</sup> 又はプラセボ、第 1 サイクルの第 16～28 日目及び第 2 サイクル以降は本薬 60 mg<sup>19)</sup> 又はプラセボを QD で経口投与することとされ、最大 36 サイクル実施することとされた。

<sup>14)</sup> 中央測定機関による検査として、骨髄検体における FLT3-ITD の対立遺伝子頻度が 3%以上の患者が対象とされた。

<sup>15)</sup> 18 歳以上 75 歳以下で、標準的な寛解導入療法（7+3 レジメン）を受けている患者が組入れ対象とされた。

<sup>16)</sup> 寛解導入療法期の第 1 サイクルの第 7 日目に本薬群又はプラセボ群に無作為化された。

<sup>17)</sup> 強い CYP3A 阻害剤を併用する場合は 20 mg に減量された。

<sup>18)</sup> HSCT に際して、移植の前処置開始 7 日前までに本薬又はプラセボの投与を中止し、HSCT 後 30～180 日以内に維持療法が可能とされた。なお、地固め療法期にドナーが得られなかった場合は、維持療法期開始後 3 カ月以内であっても HSCT が施行可能とされた。

<sup>19)</sup> 第 1 サイクルの第 15 日目の心電図検査において 3 回連続測定された QTcF 値の平均値が 450 msec 以下であった場合、本薬を 60 mg に増量することとされた。また、第 1 サイクルの第 16 日目に増量できない場合でも第 2 サイクルの第 1 日目の心電図検査で QTcF の平均値が 450 msec 以下の場合には本薬 60 mg への増量が可能とされた。なお、強い CYP3A 阻害剤を併用する場合は 60 mg から 30 mg に減量して投与することとされた。



表 6 地固め療法及び維持療法の対象患者

治療	対象患者
地固め療法	寛解導入療法期の終了時に CR 又は CRi を達成し、かつ寛解導入療法期の最終サイクルの第 60 日目以内に地固め療法期を開始可能な患者
維持療法	以下の基準をすべて満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 活動性の急性又は Grade 3 以上の GVHD を発症していない</li> <li>• 21 日以内に活動性 GVHD に対する治療が開始されていない</li> <li>• 維持療法期の第 1 サイクル開始前 28 日以内に骨髄中の芽球数が 5%未満である</li> <li>• 好中球数が 500/<math>\mu</math>L 超かつ血小板数 50,000/<math>\mu</math>L 超で、維持療法期の第 1 サイクル開始前 24 時間以内に血小板輸血を受けていない</li> <li>• 地固め療法最終サイクルの第 1 日目から 60 日以内、又は HSCT 後 180 日以内に維持療法期を開始可能である</li> </ul>

表 7 CR 及び CRi の定義

判定	定義
CR	骨髄中の芽球割合 5%未満、好中球数 1,000/ $\mu$ L 以上、血小板数 100,000/ $\mu$ L 以上であり、髄外性白血病及びアウエル小体を有する芽球が認められない状態
CRi	①血小板数が 100,000/ $\mu$ L 未満であることを除き、他の CR の条件を満たす、又は②好中球数が未回復 (1,000/ $\mu$ L 未満) であることを除き、他の CR の条件を満たす状態

本試験に登録され無作為化された 539 例 (本薬群 268 例、プラセボ群 271 例) 全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた (うち、日本人は本薬群 15 例、プラセボ群 13 例)。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 6 例 (本薬群 3 例、プラセボ群 3 例) を除く 533 例 (本薬群 265 例、プラセボ群 268 例) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人は本薬群 15 例、プラセボ群 13 例)。各治療期 (寛解導入療法期、地固め療法期及び維持療法期) の患者数は表 8 のとおりであった。

表 8 各治療期の患者数

投与群 (登録例数)	寛解導入療法期			地固め療法期				維持療法期
	全体	第 1 サイクルのみ実施	第 2 サイクルを実施	全体	化学療法のみ	HSCTのみ	化学療法後に HSCT	
本薬群 (268 例)	268 例	214 例	54 例	173 例	75 例	6 例	92 例	116 例
プラセボ群 (271 例)	271 例	215 例	56 例	175 例	86 例	6 例	83 例	92 例

本試験の主要評価項目は、試験開始時点では IRC 判定による EFS<sup>20)</sup> と設定され、統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目である OS<sup>21)</sup> を解析する計画とされた。しかしながら、EFS の結果によらず OS を解析が行われるよう、主要評価項目は①IRC 判定による EFS 及び②OS に変更されるとともに、有意水準 (両側) はそれぞれ①0.02 及び②0.03 とされ、①及び②のいずれかで統計学的な有意差が認められた場合はもう一方に有意水準を再配分することとされた。また、①及び②のいずれかで統計学的な有意差が認められた場合に試験の主目的を達成することとされた (治験実施計画書改訂第 5 版 (20 年 月 日付け))。その後、FDA からの指摘により、302 試験の EFS イベントの定義が、FDA

20) 無作為化時点 (第 1 サイクルの第 7 日目) から EFS イベントが観察されるまでの期間と定義された。また、試験開始当初の EFS イベントは、①寛解導入療法期 (寛解導入療法期の治療開始から最終サイクルの第 56 日目まで) に治療抵抗性 ( (i) 寛解導入療法期に CR 若しくは CRi を達成していない、 (ii) 芽球割合が 5%未満 (アウエル小体陽性の場合)、又は (iii) 髄外病変の新たな出現若しくは悪化、のいずれかの場合) と判定された場合、②CR 又は CRi 達成後に再発した場合、又は③死亡した場合と定義された。なお、IRC 判定による CR の定義では、表 7 の CR の定義に加え、形態学的に白血病細胞が認められないことも要件とされた。

21) 無作為化時点 (第 1 サイクルの第 7 日目) から死亡までの期間と定義された。

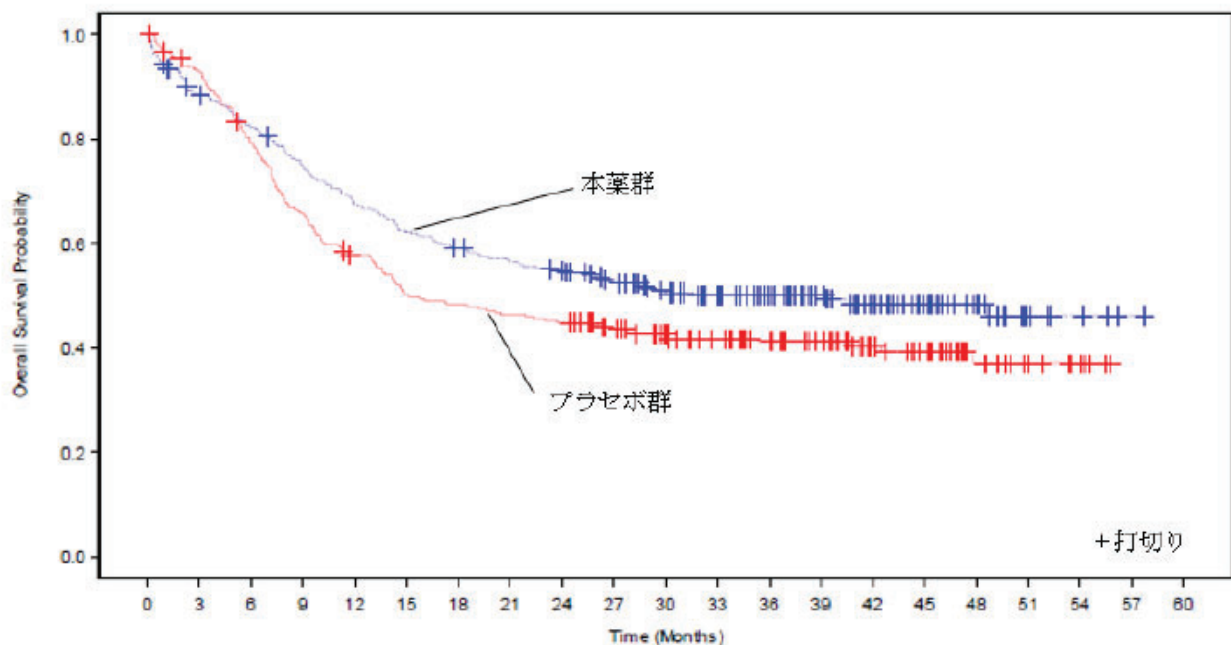
が推奨する EFS イベントの定義<sup>22)</sup>と異なっていたことから、IRC 判定による EFS を主要評価項目とすることは適切でないと申請者が判断し、主要評価項目は OS のみとされ、IRC 判定による EFS は副次評価項目に変更された（治験実施計画書改訂第 6 版（20 年 月 日付け））。なお、副次評価項目に変更された IRC 判定による EFS については、FDA のガイダンス（Guidance for Industry. Acute Myeloid Leukemia: Developing Drugs and Biological Products for Treatment. DRAFT GUIDANCE. August 2020）に示された EFS イベントの定義<sup>22)</sup>に従い解析する計画に変更された（治験実施計画書改訂第 7 版（20 年 月 日付け））。

有効性について、主要評価項目とされた OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 9 及び図 2 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 9 OS の解析結果（ITT 集団、2021 年 8 月 13 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	268	271
死亡数 (%)	133 (49.6)	158 (58.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	31.9 [21.0, NE]	15.1 [13.2, 26.2]
ハザード比 [95%CI] *1	0.776 [0.615, 0.979]	
p 値 (両側) *2	0.0324	

\*1: 地域（北米、欧州又はアジア/その他）、年齢（60 歳未満、60 歳以上）及び AML 診断時の白血球数（ $40 \times 10^9/L$  未満、 $40 \times 10^9/L$  以上）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、\*2: 層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準両側 0.05



At risk 数

本薬群	268	233	218	195	176	162	153	145	139	128	110	96	83	68	53	36	24	8	4	1	0
プラセボ群	271	249	211	175	151	131	126	121	117	103	91	81	70	59	39	31	17	8	5	0	0

図 2 OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、2021 年 8 月 13 日データカットオフ）

<sup>22)</sup> 寛解導入療法期の治療抵抗性の定義は、寛解導入療法期の治療開始から最終サイクルの第 42 日目までに CR を達成できなかった場合とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了 30 日以内の死亡は、本薬群 32 例 (12.1%)、プラセボ群 27 例 (10.1%) に認められた。疾患進行による死亡 2 例 (いずれもプラセボ群) を除く患者の死因は、本薬群で敗血症性ショック 8 例 (3.0%)、敗血症 4 例 (1.5%)、クレブシエラ性敗血症 3 例 (1.1%)、ムコール症、脳浮腫及び死因不明各 2 例 (0.8%)、肺炎、肺敗血症、水痘帯状疱疹ウイルス感染、脳梗塞、心停止<sup>23)</sup>、心室機能不全、急性呼吸窮迫症候群、肺塞栓症、発熱性好中球減少症、消化管 GVHD 及び死亡<sup>24)</sup> 各 1 例 (0.4%)、プラセボ群で肺炎 4 例 (1.5%)、全身健康状態悪化及び敗血症性ショック各 3 例 (1.1%)、敗血症、脳血管発作及び呼吸不全各 2 例 (0.7%)、カンジダ性敗血症、脳炎、全身性真菌症、頭蓋内出血、出血性卒中、ILD、肺出血、多臓器機能不全症候群及び直腸出血各 1 例 (0.4%) であった。このうち、本薬群のムコール症、敗血症性ショック、脳梗塞及び肺塞栓症各 1 例、プラセボ群の肺炎、全身性真菌症、ILD 及び肺出血各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった (日本人患者おける死亡 (本薬群 1 例) の死因は脳梗塞であり、治験薬との因果関係が否定されなかった)。

#### 7.1.4 海外臨床試験

##### 7.1.4.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 0005 試験パート 1<sup>25)</sup> <2011 年 11 月～2013 年 7 月>)

未治療の AML<sup>26)</sup> 患者 (目標症例数 : 6～18 例) を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 5 施設で実施された。

本試験では、寛解導入療法期 (最大 2 サイクル)、地固め療法期 (最大 3 サイクル) 及び維持療法期 (最大 12 サイクル) が設定され、用法・用量は、それぞれ以下のとおりとされた。また、地固め療法及び維持療法の対象患者、並びに本試験における CR、CRp 及び CRi の定義はそれぞれ表 10 及び表 11 のとおりとされた。

- 寛解導入療法期 : 1 サイクルを 28 日間とし、DNR 60 mg/m<sup>2</sup> を第 1～3 日目に静脈内投与、Ara-C 200 mg/m<sup>2</sup> を第 1～7 日目に持続静脈内投与、本薬は、パート 1 では①本薬 60 mg を QD で 7 日間投与、②本薬 60 mg を QD で 14 日間投与、又は③本薬 40 mg を QD で 14 日間投与をそれぞれ第 4 日目から経口投与を、最大 2 サイクル実施することとされた。
- 地固め療法期 : 1 サイクルを 21 日間として、Ara-C 3 g/m<sup>2</sup> を第 1、3 及び 5 日目に 12 時間間隔で静脈内投与。本薬は、①本薬 60 mg を QD で 7 日間投与、②本薬 60 mg を QD で 14 日間投与、又は③本薬 40 mg を QD で 14 日間投与をそれぞれ第 4 日目から経口投与を、最大 3 サイクル実施することとされた。
- 維持療法期 : 1 サイクルを 28 日間とし、本薬はパート 1 では本薬 60 mg を QD で連日経口投与を、最大 12 サイクル実施することとされた。

<sup>23)</sup> Grade 2 の QT 延長による本薬減量後の Grade 3 の低カリウム血症の病態下において心停止に至った。

<sup>24)</sup> 死因は不明。

<sup>25)</sup> 0005 試験では、当初パート 1 で決定された用法・用量での有効性等を検討することを目的としたパート 2 が設定されていたが、有効性又は安全性以外の開発戦略上の理由により中止された。

<sup>26)</sup> 18 歳以上 60 歳以下の患者が組入れ対象とされた。

表 10 地固め療法及び維持療法の対象患者

治療	対象患者
地固め療法	寛解導入療法期の終了時に CR、CRp 又は CRi を達成し、かつ寛解導入療法期の最終サイクルの第 42 日目以内に地固め療法期を開始可能な患者
維持療法	以下の基準をすべて満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 地固め療法期を 1 サイクル以上完了している</li> <li>• CRc を達成している</li> <li>• 好中球数 1,000/<math>\mu</math>L 超かつ血小板数 50,000/<math>\mu</math>L 超で、維持療法の第 1 サイクル開始前 24 時間以内に血小板輸血を受けていない</li> <li>• 地固め療法最終サイクルの第 1 日目から 56 日以内に維持療法期を開始可能である</li> </ul>

表 11 CR、CRp 及び CRi の定義

判定	定義
CR	骨髄中の芽球割合 5%未満、好中球数 1,000/ $\mu$ L 以上、血小板数 100,000/ $\mu$ L 以上であり、輸血を実施しておらず、髄外性白血病及びアウエル小体を有する芽球が認められない状態
CRp	血小板数 100,000/ $\mu$ L 未満であることを除き、他の CR の条件を満たす状態
CRi	①血小板数が 100,000/ $\mu$ L 未満及び好中球数 1,000/ $\mu$ L 未満であることを除き、他の CR の条件を満たす、又は②好中球数が未回復 (1,000/ $\mu$ L 未満) であることを除き、他の CR の条件を満たす状態。ただし、輸血の有無を問わない

本試験に登録された 19 例 (60 mg 7 日間投与コホート 6 例、60 mg 14 日間投与コホート 7 例、40 mg 14 日間投与コホート 6 例) 全例<sup>27)</sup> に治験薬が投与され、安全性の解析対象及び DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた寛解導入療法期<sup>28)</sup> において、60 mg 14 日間投与コホートの 2/7 例 (Grade 4 の心嚢液貯留 1 例並びに Grade 3 の発熱性好中球減少症、Grade 4 の血小板数減少及び Grade 3 の心電図 QT 延長 1 例) 及び 40 mg 14 日間投与コホートの 1/6 例 (Grade 3 の心膜炎 1 例) に DLT が認められた。MTD は 40 mg を QD で 14 日間投与とされた。

安全性について、本薬投与期間中または投与終了 30 日以内の死亡は、60 mg 14 日間投与コホートで 1 例 (心停止) に認められ、本薬との因果関係は否定された。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、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 (302 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」 (平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」の一部改正について (令和 3 年 12 月 10 日付け事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」 (平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号) 等を踏まえ、302 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

<sup>27)</sup> 寛解導入療法期の第 1 及び 2 日目に DNR 及び Ara-C が投与され、第 1 日目に発現した重篤な有害事象 (脳血管発作) により第 3 日目に試験中止となり、本薬が投与されなかった 60 mg 14 日間投与コホートの 1 例を含む。

<sup>28)</sup> 寛解導入療法期の第 1 サイクルの本薬投与開始から寛解導入療法期の最終サイクルの第 42 日目又は地固め療法期の開始前のいずれか早い方までが DLT 評価期間とされた。

## 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

### 7.R.2.1 対照群について

申請者は、302 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

302 試験の計画当時 (20██年)、NCCN ガイドライン (v.1.20██) 等において、FLT3-ITD 変異の有無にかかわらず、未治療の AML 患者に対して強力な化学療法が適応可能な場合には、Ara-C 及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤 (DNR 又は IDA) による寛解導入療法と、それに続く Ara-C を主体とした化学療法又は HSCT による地固め療法が標準的な治療として推奨されていた。一方、国内外の診療ガイドライン (NCCN ガイドライン (v.1.20██) 等) において、未治療 AML に対する維持療法 (寛解導入療法及び地固め療法後の治療) として推奨される治療はなかった。

以上の点等を考慮し、302 試験の対照群として、寛解導入療法を Ara-C 及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤とプラセボ投与、地固め療法の化学療法を Ara-C とプラセボ投与、及び維持療法をプラセボ投与と設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

302 試験において、主要評価項目とされた中央判定による OS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された (7.1.3.1 参照)。

しかしながら、機構は、302 試験の OS の Kaplan-Meier 曲線 (図 2) において、治療開始早期に本薬群がプラセボ群を下回る傾向が認められていることから、当該理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

302 試験の治療開始後 60 日以内の死亡に至った有害事象がプラセボ群と比較して本薬群で多く (本薬群 17 例 (6.4%)、プラセボ群 11 例 (4.1%) )、さらに有害事象の多くは感染症であった (本薬群 13/17 例 (76.5%)、プラセボ群 7/11 例 (63.6%) )<sup>29)</sup> ことから、治療開始早期にプラセボ群と比較して本薬群で感染症による死亡が多く認められたことが理由であると考える。

また、AML 患者における強力な化学療法に伴う早期死亡に最も関連するリスク因子として報告 (J Clin Oncol 2020; 38: 4163-74 等) されている患者の年齢及び ECOG PS についても検討した。その結果、全体集団では両群間に明らかな偏りは認められなかったものの、治療開始後 60 日以内に死亡した患者では、プラセボ群と比較して本薬群で高齢及びベースライン時の ECOG PS が不良の患者が多い傾向が認められた (患者年齢 (平均値±標準偏差) (歳) : 本薬群 61.3±8.6、プラセボ群 56.8±14.9、ECOG PS<sup>30)</sup> が 2 の患者の割合 : 本薬群 35.0% (7/20 例)、プラセボ群 23.1% (3/13 例) )。

<sup>29)</sup> 302 試験の治療開始後 60 日以内の死亡に至った感染症は、本薬群で敗血症性ショック 5 例、敗血症及びクレブシエラ性敗血症各 3 例、ムコール症及び肺炎各 1 例、プラセボ群で敗血症性ショック及び敗血症各 2 例、カンジダ性敗血症、肺炎及び脳炎各 1 例であった。

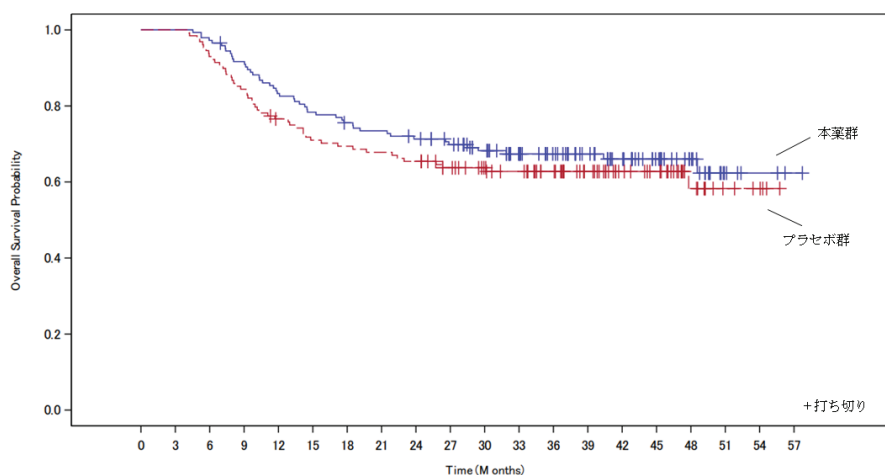
<sup>30)</sup> 302 試験の選択基準は ECOG PS 0~2 の患者とされた。

また、302 試験の HSCT 施行の有無別の OS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 12 及び図 3 のとおりであった。

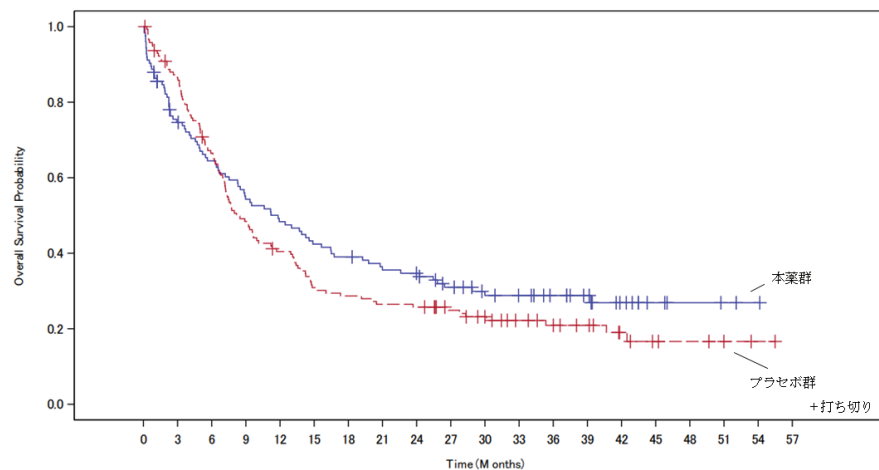
表 12 HSCT が施行された患者及び HSCT が施行されなかった患者における OS の解析結果 (ITT 集団、2021 年 8 月 13 日データカットオフ)

	HSCT が施行された患者		HSCT が施行されなかった患者	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
例数	144	128	124	143
死亡数 (%)	48 (33.3)	48 (37.5)	85 (68.5)	110 (76.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [47.8, NE]	11.8 [8.3, 16.5]	8.2 [7.1, 11.2]
ハザード比 [95%CI] *1	0.814 [0.542, 1.222]		0.844 [0.629, 1.132]	

\*1: 地域 (北米、欧州又はアジア/その他)、年齢 (60 歳未満、60 歳以上) 及び AML 診断時の白血球数 ( $40 \times 10^9/L$  未満、 $40 \times 10^9/L$  以上) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出



At risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	
本薬群	144	144	140	131	119	112	107	104	100	94	84	72	63	52	43	31	21	6	3	1	0
プラセボ群	128	128	119	108	96	89	87	85	82	74	67	62	54	43	31	26	13	6	4	0	0



At risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57
本薬群	124	89	76	64	57	50	46	41	39	32	26	24	20	16	10	5	3	2	1	0
プラセボ群	143	121	92	67	55	42	39	36	35	29	24	19	16	13	8	5	4	2	1	0

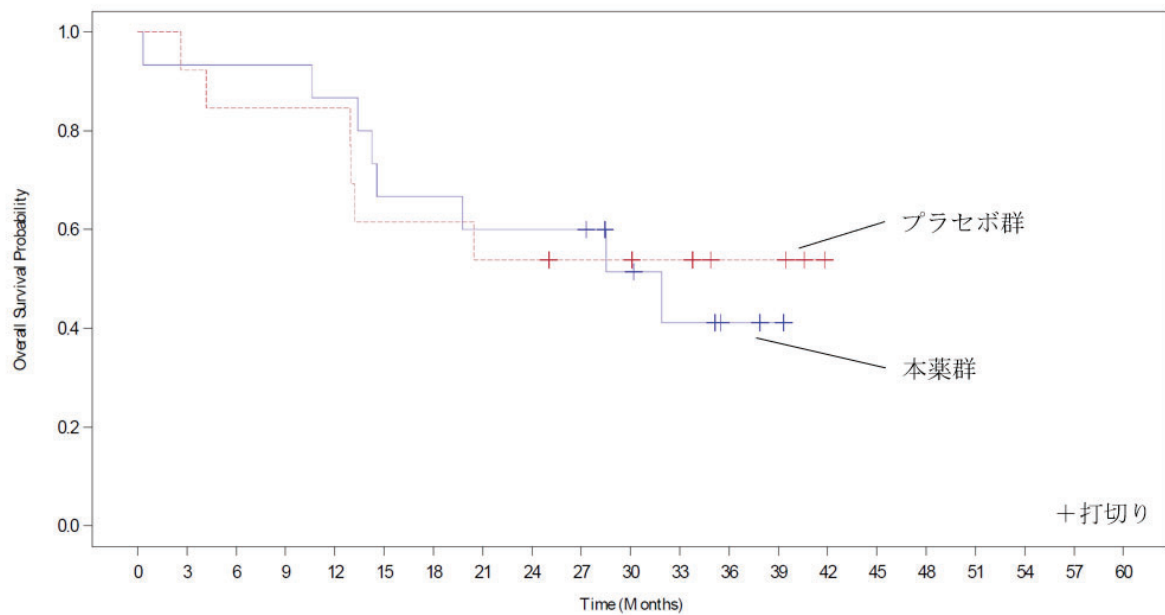
図 3 HSCT が施行された患者 (上図) 及び HSCT が施行されなかった患者 (下図) における OS の結果の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2021 年 8 月 13 日データカットオフ)

また、302 試験の日本人集団における OS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 13 及び図 4 のとおりであった。

表 13 日本人集団における OS の解析結果 (ITT 集団、2021 年 8 月 13 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	15	13
死亡数 (%)	8 (53.3)	6 (46.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	31.9 [13.4, NE]	NE [12.9, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.834 [0.244, 2.854]	

\*1: 地域 (北米、欧州又はアジア/その他)、年齢 (60 歳未満、60 歳以上) 及び AML 診断時の白血球数 ( $40 \times 10^9/L$  未満、 $40 \times 10^9/L$  以上) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、\*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)



At risk 数

本薬群	15	14	14	14	13	10	10	9	9	9	6	4	2	1	0
プラセボ群	13	12	11	11	11	8	8	7	7	6	6	5	3	3	0

図 4 日本人集団における OS の解析結果の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2021 年 8 月 13 日データカットオフ)

さらに、302 試験では、主要評価項目とされた OS について統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目として①IRC 判定による EFS、寛解導入療法終了時における②CR 率、③FLT3-ITD MRD 陰性の CR 率、④CRc (CR 又は CRi) 率及び⑤FLT3-ITD MRD 陰性の CRc 率の順で階層的な仮説検定を実施する計画とされた。

上記①の IRC 判定による EFS の主解析<sup>31)</sup>の結果は表 14 のとおりであり、統計学的な有意差は認められなかったことから、上記②以降の仮説検定は実施されなかった。

<sup>31)</sup> IRC 判定による EFS の主解析では、FDA のガイダンスに従い、EFS イベントの一つとされた治療抵抗性は、寛解導入療法期の治療開始から最終サイクルの第 42 日目までに CR を達成していない場合と定義して解析することとされた (7.1.3.1 参照)。

表 14 302 試験の EFS の主解析の結果 (ITT 集団、IRC 判定、2021 年 8 月 13 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	268	271
イベント数 (%)	198 (73.9)	213 (78.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	0.03 [0.03, 0.95]	0.71 [0.03, 3.42]
ハザード比 [95%CI] *1	0.916 [0.754, 1.114]	
p 値 (両側) *2	0.2371	

\*1: 地域 (北米、欧州又はアジア/その他)、年齢 (60 歳未満、60 歳以上) 及び AML 診断時の白血球数 ( $40 \times 10^9/L$  未満、 $40 \times 10^9/L$  以上) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、\*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準両側 0.05

申請者は、IRC 判定による EFS の結果について、以下のように説明している。

IRC 判定による EFS の主解析では、EFS のイベント定義の一つである治療抵抗性を、寛解導入療法期の治療開始から最終サイクルの第 42 日目までに CR を達成できなかった場合と定義した (7.1.3.1 参照)。しかしながら、302 試験の寛解導入療法期の効果判定は、各サイクルの治療開始から第 21~28 日目及び第 56 日目にそれぞれ行なう計画とされ、第 42 日目の効果判定は行なわれなかった。さらに、治療抵抗性 (寛解導入療法期の治療開始から最終サイクルの第 42 日目までに CR を達成しなかった) の患者の EFS イベント発生日は無作為化後第 1 日目にするとされ、多くの患者が第 42 日までに CR を達成できず EFS が 1 日と判定されたことから、EFS のイベント発現までの期間が短くなり、主解析の結果では両群の間で統計学的有意差が認められなかったと考える<sup>32)</sup>。

しかしながら、感度解析として実施した EFS イベントの治療抵抗性の定義を、試験開始当初に規定した「寛解導入療法期 (寛解導入療法期の治療開始から最終サイクルの第 56 日目まで) に CR 又は CRi を達成していない」とした場合<sup>33)</sup> の IRC 判定による EFS の解析結果は、EFS の中央値 [95%CI] (カ月) は、本薬群で 11.9 [8.1, 16.5]、プラセボ群で 5.7 [4.0, 6.9]、ハザード比 [95%CI] 0.729 [0.592, 0.897] であったことから、主要評価項目である OS の結果に加え、感度解析として実施した IRC 判定による EFS についても本薬の有効性を支持する結果であると考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、302 試験の主要評価項目として OS を設定したことは適切である。

また、本薬の有効性について、下記の点から、未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。なお、副次評価項目とされた IRC 判定による EFS については、寛解導入療法期における EFS のイベントを精緻に確認可能な試験計画とはなっておらず、当該評価項目に基づき本薬の有効性を評価することは困難と判断した。

- 302 試験は寛解導入療法、地固め療法及び維持療法が一連の治療として実施されていることから、当該試験に基づき治療期毎の有効性を評価することは困難と考えるが、302 試験において主要評価項目とされた OS について、各治療期に本薬を投与することによりプラセボ群に対する優越性が検証されたこと。

<sup>32)</sup> 寛解導入療法期の最終サイクルの第 43 日目から、寛解導入期終了時点 (寛解導入療法期の最終サイクルの第 56 日目) までに CR を達成した患者は、本薬群 33 例、プラセボ群 18 例であった。

<sup>33)</sup> 302 試験計画時には、ELN ガイドライン (Blood 2010; 115: 453-74) において CR 又は CRi を達成できなかった場合を治療抵抗性と定義されていたこと、本薬の薬理作用から骨髄抑制作用を引き起こす可能性が考えられたこと等を考慮し、302 試験では、CRi についても寛解達成と扱い、CR 又は CRi を達成できなかった場合は治療抵抗性と扱うこととされた。



- 302 試験における日本人患者数が限られており評価には限界があるものの、日本人集団の OS の結果について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

ただし、302 試験の治療開始早期に本薬群で感染症による死亡が多く認められたこと、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ていることについては、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

### 7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象（感染症、出血、骨髄抑制、心臓障害（QT 間隔延長及び心筋梗塞）、腎機能障害及びILD）であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・中止等の適切な対応がなされる場合には、本薬投与は忍容可能であると判断した。

#### 7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

302 試験における安全性の概要は、表 15 のとおりであった。なお、302 試験では、重篤な有害事象が発現した場合のみ、本薬及びプラセボ以外の治験薬<sup>34)</sup>である Ara-C 及び DNR の措置（投与中止、休薬又は減量）に関する情報を収集することとされていた。

表 15 安全性の概要（302 試験）

	例数 (%)					
	全体集団		日本人集団		外国人集団	
	本薬群 265 例	プラセボ群 268 例	本薬群 15 例	プラセボ群 13 例	本薬群 250 例	プラセボ群 255 例
全有害事象	264 (99.6)	265 (98.9)	15 (100)	13 (100)	249 (99.6)	252 (98.8)
Grade 3 以上の有害事象	244 (92.1)	240 (89.6)	15 (100)	13 (100)	229 (91.6)	227 (89.0)
死亡に至った有害事象	30 (11.3)	26 (9.7)	1 (6.7)	0	29 (11.6)	26 (10.2)
重篤な有害事象	143 (54.0)	123 (45.9)	4 (26.7)	7 (53.8)	139 (55.6)	116 (45.5)
治験薬*の投与中止に至った有害事象	54 (20.4)	23 (8.6)	1 (6.7)	1 (7.7)	53 (21.2)	22 (8.6)
治験薬*の休薬に至った有害事象	90 (34.0)	54 (20.1)	7 (46.7)	4 (30.8)	83 (33.2)	50 (19.6)
治験薬*の減量に至った有害事象	50 (18.9)	17 (6.3)	1 (6.7)	0	49 (19.6)	17 (6.7)

\*：本薬又はプラセボ

302 試験のいずれかの群において発現率が 15%以上の有害事象は表 16 のとおりであった。

<sup>34)</sup> IDA は治験薬として取り扱われておらず、有害事象の情報は収集されなかった。

表 16 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象 (302 試験)

SOC PT (MedDRA/J ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬群 265 例		プラセボ群 268 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	264 (99.6)	244 (92.1)	265 (98.9)	240 (89.6)
感染症および寄生虫症				
肺炎	39 (14.7)	31 (11.7)	41 (15.3)	34 (12.7)
血液およびリンパ系障害				
発熱性好中球減少症	117 (44.2)	116 (43.8)	113 (42.2)	110 (41.0)
好中球減少症	54 (20.4)	48 (18.1)	27 (10.1)	23 (8.6)
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)
食欲減退	46 (17.4)	13 (4.9)	36 (13.4)	5 (1.9)
神経系障害				
頭痛	73 (27.5)	0	53 (19.8)	2 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	50 (18.9)	1 (0.4)	44 (16.4)	0
鼻出血	40 (15.1)	3 (1.1)	29 (10.8)	1 (0.4)
胃腸障害				
下痢	98 (37.0)	10 (3.8)	94 (35.1)	10 (3.7)
悪心	90 (34.0)	4 (1.5)	84 (31.3)	5 (1.9)
嘔吐	65 (24.5)	0	53 (19.8)	4 (1.5)
口内炎	57 (21.5)	12 (4.5)	56 (20.9)	8 (3.0)
便秘	56 (21.1)	1 (0.4)	69 (25.7)	0
腹痛	46 (17.4)	3 (1.1)	38 (14.2)	3 (1.1)
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)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	112 (42.3)	12 (4.5)	109 (40.7)	13 (4.9)
臨床検査				
ALT 増加	42 (15.8)	12 (4.5)	27 (10.1)	13 (4.9)

302 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった有害事象は、頭痛（本薬群：73 例（27.5%）、プラセボ群：53 例（19.8%）、以下、同順）、好中球減少症（54 例（20.4%）、27 例（10.1%））、ALT 増加（42 例（15.8%）、27 例（10.1%））、心電図 QT 延長（36 例（13.6%）、11 例（4.1%））及び好中球数減少（27 例（10.2%）、12 例（4.5%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（48 例（18.1%）、23 例（8.6%））及び好中球数減少（23 例（8.7%）、9 例（3.4%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（29 例（10.9%）、22 例（8.2%））及びクレブシエラ性敗血症（7 例（2.6%）、1 例（0.4%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、敗血症性ショック（9 例（3.4%）、1 例（0.4%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症（19 例（7.2%）、2 例（0.7%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び発現率が 5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

申請者は、本薬投与の安全性の国内外差について、302 試験の結果に基づき、以下のように説明している。

302 試験の本薬群において、外国人集団と比較して日本人集団で発現率が 20%以上高かった有害事象は、発熱性好中球減少症（日本人集団：11 例（73.3%）、外国人集団：106 例（42.4%）、以下、同順）、

脱毛症（8例（53.3%）、10例（4.0%））、食欲減退（7例（46.7%）、39例（15.6%））、心電図QT延長（6例（40.0%）、30例（12.0%））、骨髄抑制（4例（26.7%）、3例（1.2%））及び倦怠感（4例（26.7%）、1例（0.4%））であった。同様に、発現率が10%以上高かったGrade3以上の有害事象は、発熱性好中球減少症（11例（73.3%）、105例（42.0%））、食欲減退（5例（33.3%）、8例（3.2%））及び下痢（2例（13.3%）、8例（3.2%））であった。同様に、発現率が10%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、骨髄抑制（3例（20.0%）、2例（0.8%））であった。同様に、発現率が10%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

機構は、未治療のFLT3-ITD変異陽性のAMLと既承認の効能・効果である再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性のAMLとの間における本薬の安全性の差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

未治療のFLT3-ITD変異陽性のAML患者を対象とした302試験の本薬群、及び再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性のAML患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（007試験）<sup>35)</sup>の本薬群<sup>36)</sup>における安全性の概要は、表17のとおりであった。

表 17 302 試験の本薬群及び 007 試験の本薬群の安全性の概要

	例数 (%)	
	302 試験	007 試験
	本薬群 265 例	本薬群 241 例
全有害事象	264 (99.6)	238 (98.8)
Grade 3 以上の有害事象	244 (92.1)	213 (88.4)
死亡に至った有害事象	30 (11.3)	39 (16.2)
重篤な有害事象	143 (54.0)	169 (70.1)
本薬の投与中止に至った有害事象	54 (20.4)	47 (19.5)
本薬の休薬に至った有害事象	90 (34.0)	87 (36.1)
本薬の減量に至った有害事象	50 (18.9)	54 (22.4)

007試験の本薬群と比較して302試験の本薬群で発現率が5%以上高かった有害事象は、発熱性好中球減少症（302試験：117例（44.2%）、007試験：82例（34.0%）、以下、同順）、下痢（98例（37.0%）、70例（29.0%））、頭痛（73例（27.5%）、53例（22.0%））、発疹（69例（26.0%）、39例（16.2%））、そう痒症（35例（13.2%）、18例（7.5%））、高血圧（29例（10.9%）、10例（4.1%））、GGT増加（24例（9.1%）、7例（2.9%））及び蕁麻疹（16例（6.0%）、2例（0.8%））であった。同様に、発現率が5%以上高かったGrade3以上の有害事象は、発熱性好中球減少症（116例（43.8%）、75例（31.1%））及び低カリウム血症（50例（18.9%）、28例（11.6%））であった。同様に、発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象は、敗血症性ショック（8例（3.0%）、2例（0.8%））であった。同様に、発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、敗血症性ショック（11例（4.2%）、5例（2.1%））であった。同様に、発現率が2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、敗血症性ショック（9例（3.4%）、1例（0.4%））であった。同様に、発現率が5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

<sup>35)</sup> 本薬 30 mg を QD で連日経口投与から開始し、第 15 日目に測定した QTcF 値が 450 msec 以下の場合に第 16 日目から 60 mg に増量し QD で連日経口投与された（初回審査報告書参照）。

<sup>36)</sup> 本薬 30 mg を QD で経口投与を開始し、第 16 日目又は第 29 日目から本薬 60 mg を QD で経口投与。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

302 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象については、本薬投与により発現する事象として注意が必要である。

また、検討された日本人患者数が限られていることから、302 試験の結果に基づき本薬の安全性の国内外差について明確に結論付けることは困難であるが、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要である。

既承認の用法・用量である、再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者を対象とした本薬投与との安全性の比較について、本薬の用法・用量、併用薬等が異なることから評価には限界があるものの、007 試験の本薬群と比較して、302 試験の本薬群で発現率が高かった事象には注意が必要である。

しかしながら、上記のいずれの事象も概ね本薬又は併用薬である Ara-C、DNR 及び IDA で既知の有害事象であること等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者において、本薬は忍容可能と判断した。

### 7.R.3.2 治療期別及び HSCT 施行後の本薬投与の安全性について

302 試験における治療期（寛解導入療法期、地固め療法期及び維持療法期）別の安全性の概要は、表18及び19のとおりであった。

表 18 治療期別の安全性の概要（302 試験、寛解導入療法期、地固め療法期）

	例数 (%)							
	寛解導入療法期		地固め療法期					
	本薬群 265 例	プラセボ群 268 例	地固め療法期全体*2		化学療法のみ		化学療法後に HSCT*3	
		本薬群 173 例	プラセボ群 175 例	本薬群 75 例	プラセボ群 86 例	本薬群 92 例	プラセボ群 83 例	
全有害事象	260 (98.1)	261 (97.4)	160 (92.5)	160 (91.4)	71 (94.7)	81 (94.2)	89 (96.7)	79 (95.2)
Grade 3 以上の有害事象	187 (70.6)	200 (74.6)	120 (69.4)	121 (69.1)	64 (85.3)	61 (70.9)	56 (60.9)	59 (71.1)
死亡に至った有害事象	19 (7.2)	13 (4.9)	8 (4.6)	5 (2.9)	8 (10.7)	4 (4.7)	0	0
重篤な有害事象	75 (28.3)	66 (24.6)	59 (34.1)	54 (30.9)	34 (45.3)	37 (43.0)	25 (27.2)	16 (19.3)
治験薬*1 の投与中止に至った有害事象	26 (9.8)	11 (4.1)	10 (5.8)	5 (2.9)	10 (13.3)	4 (4.7)	0	0
治験薬*1 の休薬に至った有害事象	24 (9.1)	30 (11.2)	14 (8.1)	13 (7.4)	9 (12.0)	9 (10.5)	5 (5.4)	4 (4.8)
治験薬*1 の減量に至った有害事象	7 (2.6)	3 (1.1)	4 (2.3)	0	3 (4.0)	0	1 (1.1)	0

\*1：本薬又はプラセボ、\*2：地固め療法期の治療として HSCT が施行された患者（本薬群及びプラセボ群各 6 例）を含む、

\*3：移植前処置前までに認められた有害事象が集計された

表 19 治療期別の安全性の概要 (302 試験、維持療法期)

	例数 (%)					
	維持療法期					
	維持療法期全体		HSCT 施行集団		HSCT 非施行集団	
	本薬群 116 例	プラセボ群 92 例	本薬群 82 例	プラセボ群 54 例	本薬群 34 例	プラセボ群 38 例
全有害事象	109 (94.0)	84 (91.3)	78 (95.1)	50 (92.6)	31 (91.2)	34 (89.5)
Grade 3 以上の有害事象	91 (78.4)	53 (57.6)	68 (82.9)	31 (57.4)	23 (67.6)	22 (57.9)
死亡に至った有害事象	3 (2.6)	7 (7.6)	3 (3.7)	1 (1.9)	0	6 (15.8)
重篤な有害事象	39 (33.6)	34 (37.0)	33 (40.2)	18 (33.3)	6 (17.6)	16 (42.1)
治験薬*の投与中止に至った有害事象	18 (15.5)	7 (7.6)	14 (17.1)	5 (9.3)	4 (11.8)	2 (5.3)
治験薬*の休薬に至った有害事象	65 (56.0)	22 (23.9)	46 (56.1)	13 (24.1)	19 (55.9)	9 (23.7)
治験薬*の減量に至った有害事象	42 (36.2)	14 (15.2)	32 (39.0)	9 (16.7)	10 (29.4)	5 (13.2)

\*: 本薬又はプラセボ

302 試験の治療期別の安全性について、寛解導入療法期においてプラセボ群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった有害事象は、心電図 QT 延長 (本薬群 24 例 (9.1%)、プラセボ群 7 例 (2.6%)、以下、同順) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象、並びに発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。地固め療法期においてプラセボ群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった有害事象は発熱性好中球減少症 (68 例 (39.3%)、60 例 (34.3%)、頭痛 (45 例 (26.0%)、29 例 (16.6%)) 及び咳嗽 (17 例 (9.8%)、8 例 (4.6%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は発熱性好中球減少症 (22 例 (12.7%)、13 例 (7.4%))、同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象、並びに発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。維持療法期においてプラセボ群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象は好中球減少症 (42 例 (36.2%)、6 例 (6.5%))、悪心 (27 例 (23.3%)、8 例 (8.7%))、貧血 (19 例 (16.4%)、4 例 (4.3%))、好中球数減少 (17 例 (14.7%)、4 例 (4.3%)) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 (36 例 (31.0%)、4 例 (4.3%))、好中球数減少 (14 例 (12.1%)、0 例)、肺炎 (8 例 (6.9%)、1 例 (1.1%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎 (8 例 (6.9%)、1 例 (1.1%))、消化管 GVHD (4 例 (3.4%)、0 例)、COVID-19 (3 例 (2.6%)、0 例)、帯状疱疹 (3 例 (2.6%)、0 例) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症 (3 例 (2.6%)、0 例) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症 (19 例 (16.4%)、2 例 (2.2%))、好中球数減少 (9 例 (7.8%)、0 例)、血小板数減少 (6 例 (5.2%)、0 例) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、好中球減少症 (16 例 (13.8%)、3 例 (3.3%))、好中球数減少 (9 例 (7.8%)、0 例) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

申請者は、HSCT 施行後に本薬を投与した際の安全性について、以下のように説明している。

302 試験で HSCT が施行された患者において、維持療法期でプラセボ群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、好中球減少症 (本薬群 28 例 (34.1%)、プラセボ群 3 例 (5.6%)、以下、同順)、悪心 (21 例 (25.6%)、7 例 (13.0%))、貧血 (18 例 (22.0%)、4 例 (7.4%))、血小板減少症 (13 例 (15.9%)、3 例 (5.6%))、嘔吐 (16 例 (19.5%)、5 例 (9.3%))、好中球数減少 (14 例

(17.1%)、3例(5.6%)、食欲減退(13例(15.9%)、3例(5.6%))であった。同様に、発現率が5%以上高かったGrade3以上の有害事象は、好中球減少症(24例(29.3%)、2例(3.7%))、好中球数減少(12例(14.6%)、0例)、肺炎(7例(8.5%)、0例)であった。同様に、発現率が5%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎(7例(8.5%)、0例)であった。同様に、発現率が5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症(12例(14.6%)、1例(1.9%))、好中球数減少(7例(8.5%)、0例)、血小板数減少(6例(7.3%)、0例)であった。同様に、発現率が5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、好中球減少症(9例(11.0%)、1例(1.9%))、好中球数減少(7例(8.5%)、0例)であった。同様に、発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象、及び発現率が5%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

各治療期別の本薬の安全性について、302試験の各治療期においてプラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象については、本薬投与により発現する事象として注意が必要である。また、HSCT施行後の本薬投与の安全性について、HSCTが施行された患者において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった事象については注意が必要である。

しかしながら、上記の事象は概ね本薬で既知の有害事象、又は移植後に認められる合併症であること等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 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。
- 標準的な寛解導入療法が困難な未治療の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、効能・効果を申請どおり「FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病」と設定することが適切であると判断した。

〈効能共通〉

- 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。

〈未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML〉

- 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薬の有効性及び安全性は確立していない。

##### 7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML に対する本薬の記載はなかった。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

AML の治療体系は、患者の年齢、臓器機能、全身状態等に応じて強力な寛解導入療法の適応となる否かにより分けられる（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版（日本血液学会編）等）。本薬の臨床的有用性が示された 302 試験の対象は未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML のうち、標準的な寛解導入療法の適応となる患者であり、当該患者に対して本薬の投与は推奨されると考える。一方、標準的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 AML 患者を対象に、本薬の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対して本薬の投与は推奨されないと考える。

また、本薬の効能・効果については、302 試験において未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、既承認の効能・効果である「再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病」から「再発又は難治性の」を削除し、「FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病」と設定した。さらに、本薬の効能・効果に関連する注意の項について、FLT3-ITD 変異陽性が確認された患者に投与する旨については引き続き注意喚起する必要があること、本薬の臨床的位置付けを考慮し、下記のとおり設定した。

- 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。
- 標準的な寛解導入療法が困難な未治療の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床的位置付け、及び効能・効果を「FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病」と設定すること、FLT3-ITD 変異陽性が確認された患者に投与する旨の注意喚起に関する申請者の説明は理解可能である。

また、強力な寛解導入療法の適応とならない患者に関する注意喚起については、強力な寛解導入療法の適応の可否が個々の患者の年齢、ECOG PS、合併症の有無等の種々の条件に応じて造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により判断されていること等を考慮し、効能・効果に関連する注意の項において、申請者から提示された内容を、本邦において AML に係る効能・効果で承認されている他の抗悪性腫瘍剤での注意喚起の記載を踏まえて整備した上で設定することで差し支えないと判断した。

以上より、本薬の効能・効果を申請どおり「FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病」と設定し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨の注意喚起することが適切であると判断した。

- 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。
- 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薬の有効性及び安全性は確立していない。

#### 7.R.5 用法・用量について

未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML に係る本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、以下のように設定されていた。なお、本項では、臨床試験における用法・用量についてはキザルチニブ塩酸塩としての量で、添付文書における用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項における記

載については、遊離塩基換算量で記載する。

#### <用法・用量>

通常、成人には寛解導入療法としてはシタラビン及びアントラサイクリン系薬剤との併用において、地固め療法としては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35.4 mgを2週間経口投与する。寛解が得られた場合は、維持療法として、単独投与により、キザルチニブとして1日1回26.5 mgを2週間経口投与し、それ以降は1日1回53 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### <用法・用量に関連する注意>

〈効能共通〉

- 投与開始前の心電図検査について。
- 〈初発の FLT3-ITD 変異陽性 AML〉
- 本薬並びに併用する Ara-C 及び DNR の投与時期等について。
  - 維持療法としての本薬の投与期間について。
  - 維持療法時の本薬の増量について。
  - 強い CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節について。
  - 副作用発現時の用量調節について。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、下記のように設定することが適切であると判断した。

#### <用法・用量>

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35.4 mg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26.5 mgを2週間経口投与し、それ以降は1日1回53 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### <用法・用量に関連する注意>

〈効能共通〉

- 投与開始前に心電図検査を実施し、QTcF 値が 450 msec を超えている場合には、本薬の投与を開始しないこと。
- 〈未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML〉
- 本薬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、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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薬を投与すること。
  - 維持療法として、本薬を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。
  - 維持療法期に本薬の投与開始から2週間後において、QTcF 値が 450 msec を超えた場合には、本薬



の増量は行わないこと。

- 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、本薬を減量すること。強い CYP3A 阻害剤との併用終了後には、本薬を減量前の投与量に戻すこと。

**強い CYP3A 阻害剤との併用時の本薬の減量基準**

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

- 本薬投与中に副作用がみられた場合は、次の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。また、輸血なしで血小板数 50,000/mm<sup>3</sup> 超 100,000/mm<sup>3</sup> 未満又は好中球数 500/mm<sup>3</sup> 超 1,000/mm<sup>3</sup> 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薬を 1 用量レベル下げることを検討すること。

**本薬の減量段階**

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	53 mg	26.5 mg
用量レベル 2	35.4 mg	17.7 mg
用量レベル 3	26.5 mg	休薬
用量レベル 4	休薬	

**本薬の休薬、減量又は中止基準の目安**

副作用	基準	処置
QT 間隔延長	480 msec を超え、500 msec 以下の延長	1 用量レベル下げる。QTcF 値が 450 msec 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。
	500 msec を超える延長	<ul style="list-style-type: none"> <li>休薬する。QTcF 値が 450 msec 未満に回復後は、1 用量レベル下げて投与を再開できる。</li> <li>寛解導入療法期又は地固め療法期に QTcF 値が 500 msec を超えた場合は、維持療法期に増量しないこと。</li> </ul>
	QTcF 値が再び 500 msec 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"> <li>休薬する。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
骨髄抑制 (維持療法期)	維持療法期移行時に血小板数 100,000/mm <sup>3</sup> 以上又は好中球数 1,000/mm <sup>3</sup> 以上の患者が、血小板数 100,000/mm <sup>3</sup> 未満又は好中球数 1,000/mm <sup>3</sup> 未満となった場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 用量レベル下げる。</li> </ul>

グレードは NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

**7.R.5.1 本薬の用法・用量について**

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

302 試験における寛解導入療法期及び地固め療法期の用法・用量は、化学療法との併用で本薬の忍容性等を検討した 0005 試験のパート 1 の 40 mg 14 日間投与コホートで忍容性が認められ、かつ当該投与により一定の有効性が認められたこと等に基づき、本薬 40 mg を QD で 14 日間投与すると設定された。

また、302 試験における維持療法期の用法・用量は、以下の検討に基づき 1 サイクルを 28 日間とし、第 1 サイクルの第 1～15 日目は本薬 30 mg、第 1 サイクルの第 16～28 日目及び第 2 サイクル以降は本薬 60 mg を QD で経口投与し、最大 36 サイクル投与することとされた。

- 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 II 相試験（2004 試験<sup>37)</sup>）において、30 mg QD 投与と比較して 60 mg QD 投与でより高い有効性が示唆された一方、用量依存的な QTc 間隔の延長が認められたことから、QTc 延長のリスクを低減するため、開始用量を 30 mg とし、血中濃度が定常状態に達する 2 週間後までに QTcF が 450 msec を超えなければ、60 mg への増量が可能と考えたこと。
- FLT3 阻害剤である midostaurin（本邦未承認）の未治療の FLT3 変異陽性の AML 患者を対象とした海外第 III 相試験（RATIFY 試験）において、再発した患者の多くが治療開始から 24 カ月以内に認められたこと、及び 12 サイクル（1 サイクルは 28 日間）と設定された維持療法を完了した患者の約 20%が治療終了後数カ月以内に再発したこと（N Engl J Med 2017; 377: 454-64、Blood 2017; 130: 145）から、より長期の維持療法が必要と考えたこと。

以上の設定で実施された 302 試験の結果、本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該試験での設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

また、本薬と併用する Ara-C 及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与量及び投与時期について、302 試験で設定された用法・用量等を熟知した上で本薬の投与を行う必要があると考えること、302 試験では、Ara-C 及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与後に本薬の投与を開始すること<sup>38)</sup>とされ、当該投与スケジュール以外での本薬の投与経験は極めて限られていること等から、当該内容を用法・用量に関連する注意において注意喚起する。

なお、維持療法期の本薬の投与期間について、現時点で 36 サイクル（3 年）を超えて維持療法として本薬が投与された臨床試験成績は得られていないことから、用法・用量に関連する注意の項において、維持療法として、本薬を 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旨を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承し、未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、下記のように整備し、設定することが適切であると判断した。

なお、302 試験の維持療法期では、第 1 サイクルの 2 週間投与時に QTcF 値により本薬を増量できなかった場合、第 2 サイクルの第 1 日目における QTcF 値の結果に基づき本薬を増量することが可能と設

<sup>37)</sup> 本薬 30 mg 又は 60 mg QD 連日経口投与から開始し、効果不十分な場合は、60 mg（30 mg 投与群）又は 90 mg（60 mg 投与群）に増量可能とされた。

<sup>38)</sup> 302 試験では、中央測定機関における遺伝子検査により FLT3-ITD 変異が陽性の患者が対象とされたが、AML は病勢進行が非常に速く、診断確定後は早急に寛解導入療法を開始する必要があることから、FLT3 遺伝子検査の結果を待たずに化学療法を開始し、化学療法実施中に FLT3-ITD 変異陽性が判明した患者を試験に登録して本薬又はプラセボを投与するスケジュールとされた。

定されていたことから、当該内容について資料等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

#### <用法・用量>

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35.4 mg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26.5 mgを2週間経口投与し、それ以降は1日1回53 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### <用法・用量に関連する注意>

- 本薬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、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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薬を投与すること。
- 維持療法として、本薬を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。
- 維持療法期に本薬の投与開始から2週間後において、QTcF値が450 msecを超えた場合には、本薬の増量を行わないこと。

#### 7.R.5.2 強いCYP3A阻害剤との併用時の用法・用量について

申請者は、強いCYP3A阻害剤との併用時の用法・用量について、以下のように説明している。

本薬は、ケトコナゾール（強いCYP3A阻害剤）と併用することにより血漿中濃度が上昇したことから、強いCYP3A阻害剤との併用時には本薬を約半量に減量することが適切と判断し（初回審査報告書参照）、302試験では、強いCYP3A阻害剤を併用する場合、本薬の投与量が30及び40 mgの場合には20 mg、60 mgの場合には30 mgに減量することと設定された。

上記の設定で実施された302試験において、本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2及び7.R.3参照）から、用法・用量に関連する注意の項において、302試験で設定された強いCYP3A阻害剤併用時の本薬の用量調節基準を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.5.3 用量調節について

申請者は、未治療のFLT3-ITD変異陽性のAMLに対する副作用発現時の本薬の用量調節について、以下のように説明している。

302試験において、副作用発現時の本薬の投与開始、休薬、減量及び投与中止基準を設定し、当該基準に従うことにより、本薬は忍容可能であったことから、用法・用量に関連する注意の項において、302試験の設定に準じた本薬の休薬、減量、再開及び中止の目安を設定した。

なお、本薬投与時の骨髄抑制について、302試験の維持療法期では、下記の①又は②のいずれかに該当した場合に、治験担当医師の判断により本薬を減量することが可能とされていたものの、②については、実臨床では医師の判断で適切な処置が想定されること等から、用法・用量に関連する注意の項では、

維持療法期への移行時に血液学的回復が認められたか否かにかかわらず、維持療法期に血小板数 100,000/mm<sup>3</sup> 未満かつ好中球数 1,000/mm<sup>3</sup> 未満となった場合の用量調節基準を設定する。

- ① 維持療法期への移行時に血液学的回復が認められた（血小板数 100,000/mm<sup>3</sup> 以上及び/又は好中球数 1,000/mm<sup>3</sup> 以上）患者が、血小板数 100,000/mm<sup>3</sup> 未満及び/又は好中球数 1,000/mm<sup>3</sup> 未満となった場合。
- ② 維持療法期への移行時に血液学的回復が認められなかった（輸血なしで血小板数 50,000/mm<sup>3</sup> 超 100,000/mm<sup>3</sup> 未満及び/又は好中球数 500/mm<sup>3</sup> 超 1,000/mm<sup>3</sup> 未満）患者が、維持療法を 8 週間以上受けている場合。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、維持療法期における骨髄抑制に関する用量調節基準については、302 試験の設定に基づき設定することが適切と考える。また、500 msec を超えた QT 間隔延長が再度認められた場合の処置（用量を適切に減量し電解質異常や QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤の併用等、本薬以外の要因を是正・排除した状況で投与可否を判断する旨）について、QT 間隔延長が発現した際には本薬以外の他の要因も踏まえて本薬の減量の可否を検討することは一般的な対応内容であることから記載は不要と考える。

以上より、副作用発現時の本薬の用量調節基準については、下記のように設定することが適切であると判断した。

#### <用法・用量に関連する注意>

- 本薬投与中に副作用がみられた場合は、次の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。また、輸血なしで血小板数 50,000/mm<sup>3</sup> 超 100,000/mm<sup>3</sup> 未満又は好中球数 500/mm<sup>3</sup> 超 1,000/mm<sup>3</sup> 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薬を 1 用量レベル下げること検討すること。

本薬の減量段階

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	53 mg	26.5 mg
用量レベル 2	35.4 mg	17.7 mg
用量レベル 3	26.5 mg	休薬
用量レベル 4	休薬	

本薬の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	基準	処置
QT 間隔延長	480 msec を超え、500 msec 以下の延長	1 用量レベル下げる。QTcF 値が 450 msec 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。
	500 msec を超える延長	<ul style="list-style-type: none"> <li>休薬する。QTcF 値が 450 msec 未満に回復後は、1 用量レベル下げて投与を再開できる。</li> <li>寛解導入療法期又は地固め療法期に QTcF 値が 500 msec を超えた場合は、維持療法期に増量しないこと。</li> </ul>
	QTcF 値が再び 500 msec 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"> <li>休薬する。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
骨髄抑制 (維持療法期)	維持療法期移行時に血小板数 100,000/mm <sup>3</sup> 以上又は好中球数 1,000/mm <sup>3</sup> 以上の患者が、血小板数 100,000/mm <sup>3</sup> 未満又は好中球数 1,000/mm <sup>3</sup> 未満となった場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 用量レベル下げる。</li> </ul>

グレードは NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

### 7.R.6 小児における開発について

機構は、小児の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者に対する本薬の開発状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外では、下記の臨床試験が実施中又は計画中である。

- 生後 1 カ月から 21 歳までの再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者を対象に、寛解導入療法として本薬と化学療法との併用投与、及び維持療法として本薬を単独投与した際の安全性、有効性等を評価することを目的とした第 I / II 相試験。
- 生後 1 カ月から 18 歳までの未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者等を対象に、本薬と化学療法との併用投与及び維持療法として本薬を単独投与した際の安全性、有効性等を検討することを目的とした第 II 相試験。

一方、本邦では、現時点において小児の FLT3-ITD 変異陽性の AML に対する本薬の開発計画はない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

小児の FLT3-ITD 変異陽性の AML は、成人と同様に極めて予後不良な疾患である（小児白血病・リンパ腫ガイドライン 2016 年版 日本小児血液・がん学会編）。本邦の医療現場における当該患者に対する本薬の臨床開発の必要性を精査するとともに、海外での開発計画の情報等について遅滞なく入手し、本邦において適切な対応を講じる必要があると判断した。

### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、現時点では、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 302 試験の本薬群において、プラセボ群と比較して発現率が高かった有害事象、及び既承認の効能・効果における本薬投与時と比較して発現率が高かった有害事象が認められたものの、概ね本薬又は併用された化学療法で既知の事象であったこと等を考慮すると、本薬について新たに特定された安全性上の懸念はないと考えること（7.R.3 参照）。
- 302 試験の本薬群の結果から、本薬の安全性プロファイルに明確な国内外差は認められていないと考えること（7.R.3 参照）。
- 再発又は難治性の FLT3-ITD 陽性 AML 患者を対象とした使用成績調査（目標症例数：210 例）は実施中であるものの、日本人患者における本薬の投与経験は一定程度得られており、現時点までに収集された日本人患者での本薬の安全性情報<sup>39)</sup> について、下記の点を考慮すると、現時点で新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること。
  - 直接的な比較には限界があるものの、本調査の安全性検討事項に設定した事象のうち、QT 間隔延長、心筋梗塞、急性腎障害及びILDの発現状況（全 Grade 及び Grade 3 以上）について、既承認の効能・効果における本薬の臨床試験と比較して、本調査で発現率が高い傾向は認められていないこと。
  - 上記の事象以外（未知の事象を含む）についても、本調査において現時点で新たな注意喚起が必要な事象は認められていないと考えること。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

#### 7.2.1 国内第 I b 相試験 (J102 試験)

有害事象は 20 mg 群で 4/4 例（100%）、40 mg 群で 3/3 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、20 mg 群で 4/4 例（100%）、40 mg 群で 3/3 例（100%）に認められた。2 例以上に発現した有害事象は、20 mg 群で発熱性好中球減少症 4 例（100%）、食欲減退、味覚異常、下痢、悪心、上腹部痛、口内炎、脱毛症及び GGT 増加各 3 例（75.0%）、貧血、低カリウム血症及び ALT 増加各 2 例（50.0%）、40 mg 群で発熱性好中球減少症及び心電図 QT 延長各 3 例（100%）、下痢、悪心、便秘、脱毛症、発疹及び関節痛各 2 例（66.7%）であった。

重篤な有害事象は 20 mg 群では認められず、40 mg 群で 2/3 例（66.7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺炎及びブドウ球菌性菌血症各 1 例（33.3%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

<sup>39)</sup> 令和 4 年 6 月 17 日までに登録された 256 例のうち、令和 4 年 4 月 1 日までに 155 例の調査票が固定され、安全性解析対象外とされた症例（本薬未投与、転院等）を除く 146 例に対して安全性解析が実施された。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.2.2 海外第 I 相試験 (0005 試験)

有害事象は①60 mg 7 日間投与コホートで 6/6 例 (100%)、②60 mg 14 日間投与コホートで 7/7 例 (100%) 及び③40 mg 14 日間投与コホートで 6/6 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①6/6 例 (100%) ②4/7 例 (57.1%) 及び③5/6 例 (83.3%) に認められた。発現率が 35%以上の有害事象は、①好中球減少症及び悪心各 5 例 (83.3%)、血小板減少症、嘔吐、低カリウム血症、低リン酸血症及び高血圧各 4 例 (66.7%)、発熱性好中球減少症、貧血、下痢、便秘、発熱、低マグネシウム血症及び低カルシウム血症各 3 例 (50.0%)、②悪心 6 例 (85.7%)、便秘及び低マグネシウム血症各 5 例 (71.4%)、下痢、低カリウム血症及び薬疹各 4 例 (57.1%)、好中球減少症、発熱性好中球減少症、嘔吐、疲労、低リン酸血症、頭痛、不安及び呼吸困難各 3 例 (42.9%)、並びに③下痢 5 例 (83.3%)、悪心 4 例 (66.7%)、発熱性好中球減少症、便秘、痔核、発疹及び低血圧各 3 例 (50.0%) であった。

重篤な有害事象は①4/6 例 (66.7%)、②4/7 例 (57.1%) 及び③4/6 例 (66.7%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、③発熱性好中球減少症 2 例 (33.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された (①及び②は該当なし)。

本薬の投与中止に至った有害事象は②1/7 例 (14.3%) 及び③1/6 例 (16.7%) に認められた (①は該当なし)。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

### 7.2.3 国際共同第 III 相試験 (302 試験)

有害事象は本薬群で 264/265 例 (99.6%)、プラセボ群で 265/268 例 (98.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 160/265 例 (60.4%) プラセボ群で 97/268 例 (36.2%) に認められた。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 20 のとおりであった。

表 20 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver. 24.0)	例数 (%)			
	本薬群 265 例		プラセボ群 268 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	264 (99.6)	244 (92.1)	265 (98.9)	240 (89.6)
感染症および寄生虫症				
肺炎	39 (14.7)	31 (11.7)	41 (15.3)	34 (12.7)
敗血症	15 (5.7)	15 (5.7)	28 (10.4)	26 (9.7)
血液およびリンパ系障害				
発熱性好中球減少症	117 (44.2)	116 (43.8)	113 (42.2)	110 (41.0)
好中球減少症	54 (20.4)	48 (18.1)	27 (10.1)	23 (8.6)
血小板減少症	30 (11.3)	21 (7.9)	30 (11.2)	26 (9.7)
貧血	29 (10.9)	15 (5.7)	19 (7.1)	14 (5.2)
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)
食欲減退	46 (17.4)	13 (4.9)	36 (13.4)	5 (1.9)
低マグネシウム血症	30 (11.3)	1 (0.4)	30 (11.2)	1 (0.4)
低リン血症	27 (10.2)	18 (6.8)	24 (9.0)	16 (6.0)
低カルシウム血症	26 (9.8)	2 (0.8)	29 (10.8)	8 (3.0)
精神障害				
不眠症	37 (14.0)	0	30 (11.2)	0
神経系障害				
頭痛	73 (27.5)	0	53 (19.8)	2 (0.7)

SOC PT (MedDRA/J ver. 24.0)	例数 (%)			
	本薬群 265 例		プラセボ群 268 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血管障害				
高血圧	29 (10.9)	13 (4.9)	33 (12.3)	18 (6.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	50 (18.9)	1 (0.4)	44 (16.4)	0
鼻出血	40 (15.1)	3 (1.1)	29 (10.8)	1 (0.4)
口腔咽頭痛	27 (10.2)	0	18 (6.7)	1 (0.4)
胃腸障害				
下痢	98 (37.0)	10 (3.8)	94 (35.1)	10 (3.7)
悪心	90 (34.0)	4 (1.5)	84 (31.3)	5 (1.9)
嘔吐	65 (24.5)	0	53 (19.8)	4 (1.5)
口内炎	57 (21.5)	12 (4.5)	56 (20.9)	8 (3.0)
便秘	56 (21.1)	1 (0.4)	69 (25.7)	0
腹痛	46 (17.4)	3 (1.1)	38 (14.2)	3 (1.1)
消化不良	30 (11.3)	1 (0.4)	23 (8.6)	2 (0.7)
上腹部痛	29 (10.9)	3 (1.1)	25 (9.3)	2 (0.7)
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)
そう痒症	35 (13.2)	2 (0.8)	40 (14.9)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	29 (10.9)	1 (0.4)	35 (13.1)	2 (0.7)
背部痛	19 (7.2)	0	28 (10.4)	2 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	112 (42.3)	12 (4.5)	109 (40.7)	13 (4.9)
末梢性浮腫	30 (11.3)	1 (0.4)	37 (13.8)	3 (1.1)
疲労	29 (10.9)	1 (0.4)	23 (8.6)	0
臨床検査				
ALT 増加	42 (15.8)	12 (4.5)	27 (10.1)	13 (4.9)
心電図 QT 延長	36 (13.6)	8 (3.0)	11 (4.1)	3 (1.1)
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)
好中球数減少	27 (10.2)	23 (8.7)	12 (4.5)	9 (3.4)

重篤な有害事象は本薬群で 143/265 例 (54.0%)、プラセボ群で 123/268 例 (45.9%) に認められた。発現率が 1%以上の重篤な有害事象は、本薬群で発熱性好中球減少症 29 例 (10.9%)、肺炎 17 例 (6.4%)、敗血症性ショック 11 例 (4.2%)、敗血症 10 例 (3.8%)、発熱 8 例 (3.0%)、クレブシエラ性敗血症 7 例 (2.6%)、帯状疱疹 5 例 (1.9%)、真菌性肺炎、好中球減少症、痔瘻、好中球数減少、急性腎障害及び消化管 GVHD 各 4 例 (1.5%)、尿路感染、COVID-19、骨髄抑制、大腸炎及び呼吸不全各 3 例 (1.1%)、プラセボ群で発熱性好中球減少症 22 例 (8.2%)、肺炎 15 例 (5.6%)、敗血症 14 例 (5.2%)、敗血症性ショック及び血小板減少症各 8 例 (3.0%)、好中球減少症及び発熱各 5 例 (1.9%)、ブドウ球菌性敗血症、医療機器関連感染、白血球減少症、大腸炎、呼吸不全、心房細動、心膜炎及び脳血管発作各 3 例 (1.1%) であった。このうち、本薬群の発熱性好中球減少症 7 例、肺炎 4 例、骨髄抑制及び好中球減少症各 3 例、痔瘻 2 例、敗血症性ショック、尿路感染、発熱、クレブシエラ性敗血症、帯状疱疹、真菌性肺炎、好中球数減少、急性腎障害及び大腸炎各 1 例、プラセボ群の発熱性好中球減少症 4 例、敗血症 3 例、肺炎 2 例、血小板減少症、大腸炎、心膜炎及び発熱各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 54/265 例 (20.4%)、プラセボ群で 23/268 例 (8.6%) に認められた。発現率が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で敗血症性ショック 9 例 (3.4%)、血小板減少症 3 例 (1.1%)、プラセボ群で肺炎 3 例 (1.1%) であった。このうち、本薬群の血小板減少症 3 例、敗血症性ショック 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。



#### 7.2.4 海外第 I 相試験 (AC220-A-U104 試験)

有害事象は 3/20 例 (15.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2/20 例 (10.0%) に認められた。2 例以上に発現した有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.2.5 海外第 I 相試験 (AC220-A-U105 試験)

有害事象は健康成人で 2/6 例 (33.3%)、中等度の肝機能障害を有する患者で 1/6 例 (16.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、健康成人で 1/6 例 (16.7%) に認められた。2 例以上に発現した有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.2.6 海外第 I 相試験 (AC220-A-U106 試験)

有害事象は A 群で 13/16 例 (81.3%)、B 群で 5/16 例 (31.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は A 群で 11/16 例 (68.8%)、B 群で 2/16 例 (12.5%) に認められた。2 例以上に発現した有害事象は、A 群で頭痛 6 例 (37.5%)、浮動性めまい 5 例 (31.3%)、悪心及び鼓腸各 3 例 (18.8%)、異常な夢及び節足動物咬傷各 2 例 (12.5%)、B 群で頭痛 2 例 (12.5%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、A 群では認められず、B 群で 1/16 例 (6.3%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、梅毒 1 例 (6.3%) であり、治験薬との因果関係は否定された。

#### 7.2.7 海外第 I 相試験 (AC220-A-U107 試験)

有害事象は 1/8 例 (12.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。2 例以上に発現した有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML

に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、本薬の有効性、臨床的位置付け、効能・効果等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和 5 年 4 月 4 日

### 申請品目

[販 売 名]                    ヴァンフリタ錠 17.7 mg、同錠 26.5 mg  
[一 般 名]                    キザルチニブ塩酸塩  
[申 請 者]                    第一三共株式会社  
[申請年月日]                令和 4 年 8 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、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 (302 試験) において、主要評価項目とされた OS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象 (感染症、出血、骨髄抑制、心臓障害 (QT 間隔延長及び心筋梗塞)、腎機能障害及びILD) であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬投与は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

<効能共通>

- 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。

<未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML>

- 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薬の有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量及び用量・用量に関連する注意の項を、以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

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35.4 mg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26.5 mgを2週間経口投与し、それ以降は1日1回53 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

<効能共通>

- 投与開始前に心電図検査を実施し、QTcF値が450 msecを超えている場合には、本薬の投与を開始しないこと。

<未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML>

- 本薬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、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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薬を投与すること。
- 維持療法として、本薬を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。
- 維持療法期に本薬の投与開始から2週間後において、QTcF値が450 msecを超えた場合には、本薬の増量を行わないこと。

- 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、本薬を減量すること。強い CYP3A 阻害剤との併用終了後には、本薬を減量前の投与量に戻すこと。

**強い CYP3A 阻害剤との併用時の本薬の減量基準**

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

- 本薬投与中に副作用がみられた場合は、次の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。また、輸血なしで血小板数 50,000/mm<sup>3</sup> 超 100,000/mm<sup>3</sup> 未満又は好中球数 500/mm<sup>3</sup> 超 1,000/mm<sup>3</sup> 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薬を 1 用量レベル下げること検討すること。

**本薬の減量段階**

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	53 mg	26.5 mg
用量レベル 2	35.4 mg	17.7 mg
用量レベル 3	26.5 mg	休薬
用量レベル 4	休薬	

**本薬の休薬、減量又は中止基準の目安**

副作用	基準	処置
QT 間隔延長	480 msec を超え、500 msec 以下の延長	1 用量レベル下げる。QTcF 値が 450 msec 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。
	500 msec を超える延長	<ul style="list-style-type: none"> <li>休薬する。QTcF 値が 450 msec 未満に回復後は、1 用量レベル下げて投与を再開できる。</li> <li>寛解導入療法期又は地固め療法期に QTcF 値が 500 msec を超えた場合は、維持療法期に増量しないこと。</li> </ul>
	QTcF 値が再び 500 msec 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"> <li>休薬する。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
骨髄抑制 (維持療法期)	維持療法期移行時に血小板数 100,000/mm <sup>3</sup> 以上又は好中球数 1,000/mm <sup>3</sup> 以上の患者が、血小板数 100,000/mm <sup>3</sup> 未満又は好中球数 1,000/mm <sup>3</sup> 未満となった場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 用量レベル下げる。</li> </ul>

グレードは NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するように申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

## 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 21 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 22 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 21 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> <li>QT 間隔延長</li> <li>感染症</li> <li>出血</li> <li>骨髄抑制</li> <li>CYP3A 阻害剤との薬物相互作用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>心筋梗塞</li> <li>急性腎障害</li> <li>ILD</li> <li>胚・胎児毒性</li> <li>分化症候群</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし

表 22 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用成績調査（再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML）</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>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）の作成及び提供</li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 11 年 6 月 17 日まで）と設定する。

[効能・効果]（取消線部削除）

~~再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病~~

[用法・用量]（下線部追加）

〈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 35.4 mg 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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告] (変更なし)

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。

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加)

〈効能共通〉

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。

〈未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病〉

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。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

〈効能共通〉

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

〈未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病〉

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、「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。
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。
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450 msecを超えた場合には、本剤の増量を行わないこと。

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。

**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	53 mg	35.4 mg 26.5 mg
併用時の用量	26.5 mg に減量	17.7 mg に減量

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/mm<sup>3</sup> 超 100,000/mm<sup>3</sup> 未満又は好中球数 500/mm<sup>3</sup> 超 1,000/mm<sup>3</sup> 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を検討すること。

**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	53 mg	26.5 mg
用量レベル 2	35.4 mg	17.7 mg
用量レベル 3	26.5 mg	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	480 msec を超え、500 msec 以下の延長	1 用量レベル下げる。QTcF 値が 450 msec 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。
	500 msec を超える延長	<ul style="list-style-type: none"> <li>休薬する。QTcF 値が 450 msec 未満に回復後は、1 用量レベル下げて投与を再開できる。</li> <li>寛解導入療法期又は地固め療法期に QTcF 値が 500 msec を超えた場合は、維持療法期に増量しないこと。</li> </ul>
	QTcF 値が再び 500 msec 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"> <li>休薬する。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
骨髄抑制 (維持療法期)	維持療法期移行時に血小板数 100,000/mm <sup>3</sup> 以上又は好中球数 1,000/mm <sup>3</sup> 以上の患者が、血小板数 100,000/mm <sup>3</sup> 未満又は好中球数 1,000/mm <sup>3</sup> 未満となった場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 用量レベル下げる。</li> </ul>

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. 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。



8. 投与開始前に心電図検査を実施し、QTcF 値が 450 msec を超えている場合には、本剤の投与を開始しないこと。また、本剤の投与開始から 2 週間後までにおいて、QTcF 値が 450 msec を超えた場合には、本剤の増量は行わないこと。
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 段階減量する 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。
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。

**本剤の減量段階**

段階	用量
通常投与量用量レベル 1	53 mg
<u>1 段階減量用量レベル 2</u>	26.5 mg
<u>2 段階減量用量レベル 3</u>	17.7 mg
<u>用量レベル 4</u>	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	480 msec を超え、500 msec 以下の延長	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 53 mg 又は 26.5 mg を投与していた場合、<u>1 段階減量する</u> <u>1 用量レベル</u> 下げる。QTcF 値が 450 msec 以下に回復後は、副作用発現時の用量で再開できる。</li> <li>• 17.7 mg を投与していた場合、休薬する。2 週間の休薬後も QTcF 値が 450 msec 以下に回復しない場合は、投与を中止する。</li> </ul>
	500 msec を超える延長	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 休薬する。QTcF 値が 450 msec 以下に回復後は、<u>1 段階減量して</u> <u>1 用量レベル</u> 下げて投与を再開できる。なお、17.7 mg を投与していた場合は、回復後に同用量で再開できる。</li> <li>• 2 週間の休薬後も QTcF 値が 450 msec 以下に回復しない場合は、投与を中止する。</li> </ul>
	<u>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</u>	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"> <li>• 休薬する。グレード 1 以下に回復後は、<u>1 段階減量して</u> <u>1 用量レベル</u> 下げて投与を再開できる。</li> <li>• 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、投与を中止する。</li> </ul>
骨髄抑制	血小板数：100,000/mm <sup>3</sup> 未満 かつ 好中球数：1,000/mm <sup>3</sup> 未満	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>1 段階減量</u> <u>1 用量レベル</u> 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。</li> <li>• 2 週間を超えて継続する場合、投与を中止する。</li> </ul>

グレードは NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	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
AMP	adenosine monophosphate	アデノシン一リン酸
Ara-C	cytarabine	シタラビン
Ara-C/DNR		Ara-C と DNR との併用
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CR	complete remission	完全寛解
CRc	composite complete remission	複合完全寛解
CRi	complete remission with incomplete neutrophil or platelet recovery	好中球又は血小板未回復の完全寛解
CRp	complete remission with incomplete platelet recovery	血小板未回復の完全寛解
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNR	daunorubicin hydrochloride	ダウノルビシン塩酸塩
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EFS	event free survival	無イベント生存期間
ELN	European Leukemia Net	
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3	FMS 様チロシンキナーゼ 3
GGT	gamma-glutamyltransferase	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
HP $\beta$ CD	hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin	ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン
HSCT	allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	同種造血幹細胞移植
IDA	idarubicin hydrochloride	イダルビシン塩酸塩
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITD	internal tandem duplication	遺伝子内縦列重複
ITT	intent-to-treat	
IRC	independent review committee	独立評価委員会
J102 試験		AC220-A-J102 試験
$K_i$	inhibition constant	阻害定数
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MRD	minimum or measurable residual disease	微小残存病変
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連タンパク

略語	英語	日本語
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Myeloid Leukemia	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	NCI 有害事象共通用語規準
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NE	not estimable	推定不能
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficient mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1日1回
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
SD	Sprague Dawley	
SOC	system organ class	器官別大分類
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
0005 試験		2689-CL-0005 試験
007 試験		AC220-007 試験
302 試験		AC220-A-U302 試験
2004 試験		2689-CL-2004 試験
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
初回審査報告書		令和元年 5 月 22 日付け審査報告書 ヴァンフリタ錠 17.7 mg、同錠 26.5 mg
本薬		キザルチニブ塩酸塩
本薬 /Ara-C/DNR		本薬、Ara-C 及び DNR の併用