

貯法：室温保存
有効期間：3年

抗悪性腫瘍剤/FLT3阻害剤

劇薬、処方箋医薬品^(注)

キザルチニブ塩酸塩錠

	承認番号	販売開始
錠17.7mg	30100AMX00017	2019年10月
錠26.5mg	30100AMX00018	2019年10月

ヴァンフリタ[®]錠17.7mg ヴァンフリタ[®]錠26.5mg

VANFLYTA[®] TABLETS

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

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、造血管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。

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	
ヴァンフリタ錠17.7mg	フィルムコーティング錠	白色				DSC511
			9.0	約3.9	約247	
ヴァンフリタ錠26.5mg	フィルムコーティング錠	黄色				DSC512
			10.2	約4.6	約370	

**4. 効能又は効果

FLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病

**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

**6. 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35.4mg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。

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阻害剤を併用時
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 $100,000/\text{mm}^3$ 以上又は好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 以上の患者が、血小板数 $100,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満となった場合	1用量レベル下げる。

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、本剤の増量は行わないこと。[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
骨髄抑制	血小板数： $100,000/\text{mm}^3$ 未満 かつ 好中球数： $1,000/\text{mm}^3$ 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。

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
本剤投与開始前及び増量前には心電図検査を行うこと。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。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。	本剤投与開始前及び増量前には心電図検査を行うこと。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。

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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]

**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ヵ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ヵ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]

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¹⁾。[9.4.1 参照]

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]

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。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。[16.4 参照]

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 ポリコナゾール等 [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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

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。

**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。

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

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。

15. その他の注意

*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²⁾。

**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^{3)、4)}。[9.4.1、9.4.2、9.6 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

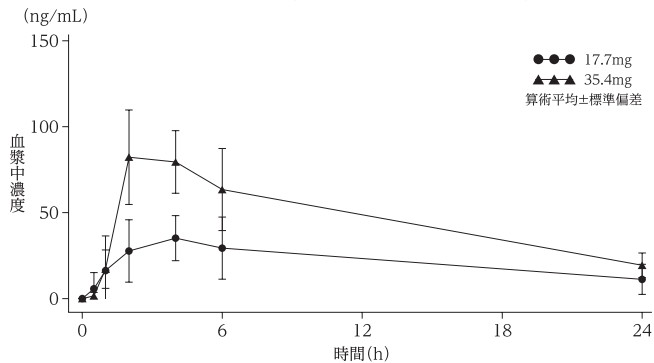
** 16.1.1 単回及び反復投与

(1) 未治療の急性骨髄性白血病

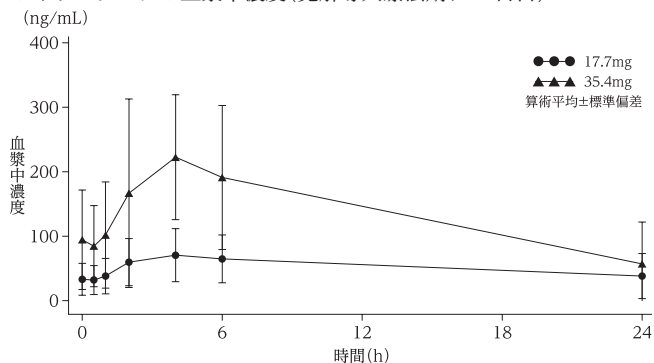
日本人の未治療の急性骨髄性白血病患者7例に本剤17.7mg又は35.4mgを1日1回反復経口投与したとき、寛解導入療法期の投与1日目及び14日目のキザルチニブの血漿中濃度推移、キザルチニブ及び活性代謝物(AC886)の薬物動態パラメータは次に示すとおりであった⁵⁾。

また、本剤53mgを1日1回反復経口投与したとき、母集団薬物動態解析より推定された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⁶⁾。

日本人の未治療の急性骨髄性白血病患者に本剤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)



日本人の未治療の急性骨髄性白血病患者に本剤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)



日本人の未治療の急性骨髄性白血病患者に本剤を反復投与したときのキザルチニブ及び活性代謝物(AC886)の薬物動態パラメータ(寛解導入療法期)

投与量 (例数)	キザルチニブ			AC886		
	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{注1)} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{注1)} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
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)
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%)

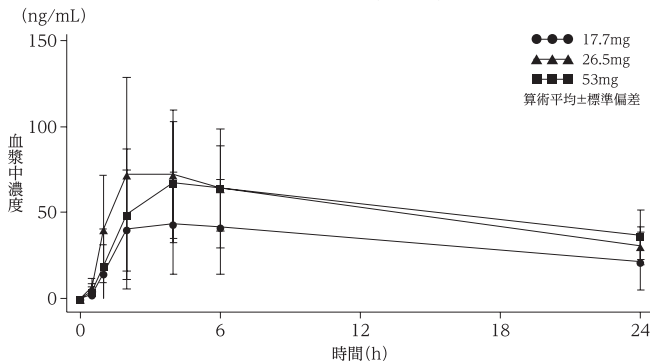
注1) Tmaxは中央値(最小値~最大値)

(2) 再発又は難治性の急性骨髄性白血病

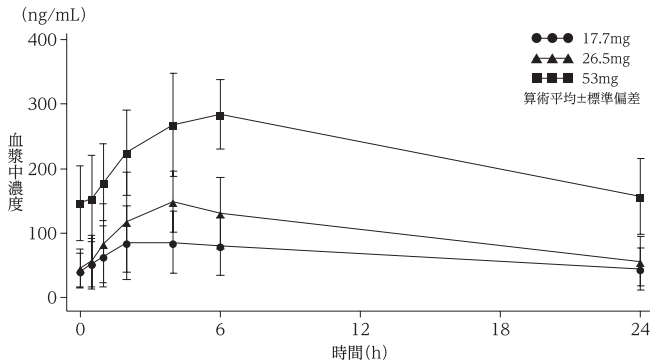
日本人の再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者16例に本剤17.7mg、26.5mg又は53mgを1日1回反復経口投与したとき、投与1日目及び15日目のキザルチニブの血漿中濃度推移、キザルチニブ及び活性代謝物(AC886)の薬物動態パラメータは次に示すとおりであった⁷⁾。キザルチニブの血漿中濃度は、反復投与15日目までに定常状態に達した。

また、再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者に本剤53mgを1日1回反復経口投与したとき、母集団薬物動態解析より推定された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⁸⁾(外国人データ)。

日本人の再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者に本剤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急性骨髄性白血病患者に本剤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急性骨髄性白血病患者に本剤を反復投与したときのキザルチニブ及び活性代謝物(AC886)の薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	キザルチニブ			AC886		
	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{注2)} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{注2)} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
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)
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%)

注2) Tmaxは中央値(最小値~最大値)

16.2 吸収

** 16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康被験者8例に本剤53mgを単回投与したとき、キザルチニブの絶対経口バイオアベイラビリティは約71%であった⁹⁾(外国人データ)。

16.2.2 食事の影響

健康被験者29例に本剤26.5mgを食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Cmaxが8%低下し、AUCinfが8%上昇した¹⁰⁾(外国人データ)。

16.3 分布

** 16.3.1 分布容積

健康被験者8例に¹⁴Cで標識したキザルチニブ50μgを単回静脈内投与したとき^{注3)}、キザルチニブの分布容積の幾何平均(%CV)は275(17)Lであった⁹⁾(外国人データ)。

16.3.2 蛋白結合率

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¹¹⁾(*in vitro*)。

16.3.3 血球移行

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¹²⁾(*in vitro*)。

16.4 代謝

健康被験者6例に¹⁴Cで標識したキザルチニブ53mgを単回経口投与したとき、血漿中の主な代謝物はAC886(キザルチニブの水酸化体)であった¹³⁾(外国人データ)。キザルチニブは主にCYP3Aで代謝されること、AC886はキザルチニブからCYP3Aにより生成し、さらに主にCYP3Aで代謝されることが示された¹⁴⁾(*in vitro*)。なお、AC886はキザルチニブと同様の薬理活性を有する。[9.3.1、10. 参照]

** 16.5 排泄

健康被験者8例に¹⁴Cで標識したキザルチニブ50 μ gを単回静脈内投与したとき^{注3)}、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⁹⁾(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%が糞中に、2%が尿中に排出された¹³⁾(外国人データ)。[9.3.1 参照]

16.6 特定の背景を有する患者

** 16.6.1 肝機能障害を有する被験者における薬物動態

本剤26.5mgを単回経口投与したとき、肝機能正常被験者8例と比べて、軽度の肝機能障害被験者8例(Child-Pugh分類A)では、キザルチニブ及びAC886のAUCinf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8例(Child-Pugh分類B)では、キザルチニブのAUCinfは15%増加し、AC886のAUCinfは35%低下した。キザルチニブ及びAC886の血漿蛋白結合率は肝機能障害の影響を受けなかった¹⁵⁾(外国人データ)。

本剤26.5mgを単回経口投与したとき、肝機能正常被験者6例と比べて、中等度の肝機能障害被験者6例(総ビリルビン値が正常値上限の1.5~3倍)では、キザルチニブのAUCinfは9%増加し、AC886のAUCinfは30%低下した。肝機能正常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¹⁶⁾(外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康被験者29例に、本剤26.5mgの単回投与をケトコナゾール(経口剤：国内未承認、200mg、1日2回28日間投与)と併用投与したとき、本剤単独投与群(29例)に比べてキザルチニブのCmax及びAUCinfはそれぞれ17%及び94%上昇し、AC886のCmax及びAUCinfはそれぞれ60%及び15%低下した¹⁷⁾(外国人データ)。[10.2 参照]

** 16.7.2 エファビレンツ

健康被験者15例に、本剤53mgの単回投与をエファビレンツ(600mg、1日1回35日間投与)と併用投与したとき、本剤単独投与群(16例)に比べて、キザルチニブのCmax及びAUCinfはそれぞれ45%及び90%低下し、AC886のCmax及びAUCinfはそれぞれ68%及び96%低下した¹⁸⁾(外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.3 その他の薬剤

(1) フルコナゾール

健康被験者28例に、本剤26.5mgの単回投与をフルコナゾール(200mg、1日2回28日間投与)と併用投与したとき、本剤単独投与群(29例)に比べてキザルチニブ及びAC886のAUCinfはそれぞれ20%及び14%上昇した¹⁷⁾(外国人データ)。

(2) ランソプラゾール

健康被験者32例に、ランソプラゾール60mg(国内未承認用量)を1日1回投与し、5日目に本剤26.5mgを併用投与したとき、本剤単独投与群(30例)に比べてキザルチニブのCmax及びAUCinfはそれぞれ14%及び5%低下した¹⁹⁾(外国人データ)。

** (3) ダビガトランエテキシラート

健康被験者20例に、本剤53mgの単回投与をダビガトランエテキシラート150mgと併用投与したとき、総ダビガトラン及び非結合型ダビガトランのCmaxは、ダビガトランエテキシラート単独投与(20例)と比較し、それぞれ約12%及び約13%上昇し、AUCinfはそれぞれ約13%及び約11%上昇した²⁰⁾(外国人データ)。

(4) トランスポーター

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^{21)、22)}(*in vitro*)。

注3) 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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

** 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

未治療のFLT3-ITD変異陽性^{注1)}の急性骨髄性白血病患者を対象に無作為化二重検群間比較試験を実施した²³⁾。被験者539例(日本人28例を含む)を1:1の割合で本剤群又はプラセボ群に無作為に割り付けた(本剤群268例、プラセボ群271例)。寛解導入療法期(最大2サイクル^{注2)})及び地固め療法期^{注3)}(最大4サイクル^{注2)})では化学療法^{注4)}が完了後(寛解導入療法期では8又は6日目、地固め療法期では6日目)、本剤35.4mg又はプラセボを1日1回、14日間経口投与した^{注5)}。維持療法期^{注6)}には、本剤26.5mg又はプラセボを1日1回2週間経口投与し、投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合、それ以降は本剤53mg又はプラセボを1日1回、最大36サイクル^{注2)}経口投与した^{注7)}。

主要評価項目である全生存期間のプラセボ群に対する本剤群のハザード比[95%信頼区間]は、0.78[0.62, 0.98]、中央値[95%信頼区間]は、本剤群で31.9[21.0, NE]ヵ月、プラセボ群で15.1[13.2, 26.2]ヵ月であり、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。また、本剤群における主な副作用は、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)であった。[7.2 参照]

NE: not estimable

注1) 中央測定機関のPCR法で測定

注2) 1サイクルは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)

注3) 地固め療法期は、①化学療法のみ、②同種造血幹細胞移植(HSCT)のみ、③化学療法後にHSCTのいずれかを実施した

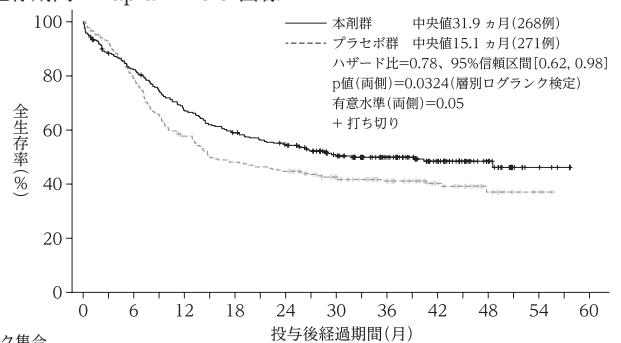
注4) 寛解導入療法期のサイクル1ではシタラビン100mg/m²/day(施設又は国・地域の基準によっては200mg/m²/day)を持続点滴静注(1日目から7日間)並びにダウノルビシン60mg/m²/day又はイダルビシン12mg/m²/dayを点滴静注(1~3日目)投与した。サイクル2ではサイクル1と同一レジメン、あるいはシタラビン100mg/m²/day(施設又は地域の基準によっては200mg/m²/day)を持続点滴静注(1日目から5日間)並びにダウノルビシン又はイダルビシン(サイクル1と同一の薬剤を使用)を点滴静注(1及び2日目)投与した。地固め療法期では各サイクルでシタラビン3.0g/m²(60歳以上で1.5g/m²)を12時間ごとに計6回点滴静注(1、3及び5日目)投与した

注5) 強いCYP3A阻害剤を併用する際にはキザルチニブとして17.7mgを投与

注6) 地固め療法期にHSCTを施行した場合、HSCT後30~180日以内に維持療法の実施を可能とした

注7) 強いCYP3A阻害剤を併用する際には開始用量をキザルチニブとして17.7mgとし、投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合、以降は26.5mgを投与

全生存期間のKaplan-Meier曲線



17.1.2 国内第Ⅱ相試験

再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性^{注8)}の急性骨髄性白血病患者を対象に非盲検非対照試験を実施した²⁴⁾。被験者37例に、本剤を1日1回経口投与した。開始用量をキザルチニブとして26.5mgとし、投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合、以降は53mgを投与した^{注9)}。主要評価項目である治験責任医師判定による複合完全寛解率^{注10)}は53.8%(14/26例)であった。主な副作用は、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)であった。

注8) 中央測定機関のPCR法で測定

注9) 強いCYP3A阻害剤を併用する際には開始用量をキザルチニブとして17.7mgとし、投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合、以降は26.5mgを投与

注10) 複合完全寛解率は以下に示すCR、CRp又はCRiのいずれかを達成した患者の割合

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

CRp：血小板数が $100 \times 10^9/L$ 未満であることを除き、すべてのCRの条件を満たす状態

CRi：好中球絶対数が $1.0 \times 10^9/L$ 未満であることを除き、すべてのCRの条件を満たす状態(ただし、血小板数の回復、赤血球及び血小板輸血の有無は問わない)、並びに赤血球又は血小板輸血を行っているが、その他すべてのCR又はCRpの条件を満たす状態

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

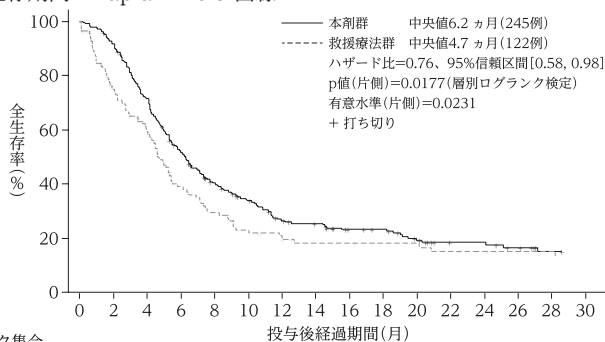
再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性^{注11)}の急性骨髄性白血病患者を対象に無作為化非盲検群間比較試験を実施した²⁵⁾。被験者367例を2：1の割合で本剤群又は救援療法群^{注12)}に無作為に割り付け(本剤群245例、救援療法群122例)、本剤群には本剤を1日1回経口投与した。開始用量を26.5mgとし、投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合、以降は53mgを投与した^{注13)}。主要評価項目である全生存期間の救援療法群に対する本剤群のハザード比[95%信頼区間]は、0.76[0.58, 0.98]、中央値[95%信頼区間]は、本剤群で6.2[5.3, 7.2]ヵ月、救援療法群で4.7[4.0, 5.5]ヵ月であり、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。また、本剤群における主な副作用は、悪心33.2%(80/241例)、心電図QT延長24.9%(60/241例)、貧血24.9%(60/241例)、血小板減少症21.2%(51/241例)であった²⁶⁾。

注11) 中央測定機関のPCR法で測定

注12) ミトキサントロン+エトポシド+シタラビン(MEC)、フルダラビン+シタラビン+G-CSF+イダルビシン(FLAG-IDA)、又は低用量シタラビン(LoDAC)のうちいずれか1種類を投与

注13) 強いCYP3A阻害剤を併用する際には開始用量をキザルチニブとして17.7mgとし、投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合、以降は26.5mgを投与

全生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
本剤群	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	10	9	7	7	6	

17.3 その他

** 17.3.1 薬物濃度とQT間隔の関連性

国内第Ⅱ相試験と海外第Ⅲ相試験の併合解析により、本剤を1日1回反復投与した263例の再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病患者において本剤が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間隔との関係をシグモイドEmaxモデルで解析したところ、本剤投与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%信頼区間の上限が22.0msecと推定された²⁷⁾。

18. 薬効薬理

18.1 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²⁸⁾。

** 18.2 抗腫瘍効果

キザルチニブは、FLT3-ITD変異を有するヒト急性骨髄性白血由来MV4-11細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した²⁹⁾。また、MV4-11細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、キザルチニブ、シタラビン及びダウノルピシンの併用により、キザルチニブ単独又はシタラビン及びダウノルピシンの併用と比較して、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた³⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：キザルチニブ塩酸塩(Quizartinib Hydrochloride)

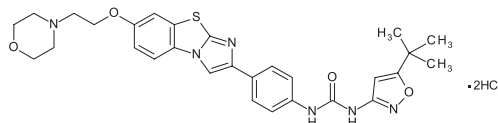
化学名：1-(5-tert-Butyl-1,2-oxazol-3-yl)-3-(4-{7-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]imidazo[2,1-b][1,3]benzothiazol-2-yl}phenyl)urea dihydrochloride

分子式：C₂₉H₃₂N₆O₄S · 2HCl

分子量：633.59

性状：白色～薄い灰色又は黄みの薄い灰色の固体

構造式：



融点：約228°C(分解)

分配係数：2.32(pKa及びLog Pより算出、pH7.4)

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。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
(再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病)

21.2 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。

22. 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)

23. 主要文献

- 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)
- Nybakken GE, et al.: Leukemia. 2016; 30(6): 1422-1425
- 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)
- ** 4) 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
- ** 5) 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
- ** 6) 社内資料：母集団薬物動態解析
- 7) 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)
- 8) 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)
- ** 9) 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
- 10) 社内資料：食事の影響試験(2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 社内資料：CYP分子種同定試験(2019年6月18日承認、CTD2.6.4.5)
- 15) 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)
- ** 16) 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
- 17) 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)
- ** 18) 社内資料：エファビレンツとの薬物相互作用試験
- 19) 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)
- ** 20) 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

- 21) 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)
- 22) 社内資料：BCRPを介した輸送評価試験
- ** 23) 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
- 24) 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)
- 25) Cortes JE, et al. : Lancet Oncol. 2019 ; 20(7) : 984-997
- 26) 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)
- 27) 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)
- 28) Zarrinkar PP, et al. : Blood. 2009 ; 114(14) : 2984-2992
- 29) 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)
- ** 30) 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

24. 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)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



第一三共株式会社

Daiichi-Sankyo 東京都中央区日本橋本町3-5-1