審議結果報告書

平 成 30 年 9 月 4 日 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ゾスパタ錠40mg

[一般名] ギルテリチニブフマル酸塩

[申請者名] アステラス製薬株式会社

「申請年月日」 平成30年3月23日

[審議結果]

平成30年8月29日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

- 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 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。

平成30年8月2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] ゾスパタ錠 40 mg

[一般名] ギルテリチニブフマル酸塩

[申 請 者] アステラス製薬株式会社

「申請年月日」 平成30年3月23日

[剤形・含量] 1錠中にギルテリチニブフマル酸塩 44.2 mg (ギルテリチニブとして 40 mg) を含有する錠剤

「申 請 区 分〕 医療用医薬品(1)新有効成分含有医薬品

[化 学 構 造]

分子式: (C29H44N8O3)2 · C4H4O4

分子量: 1221.50

化学名:

(日本名) 6-エチル-3-{3-メトキシ-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}-5-[(オキサン-4-イル)アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド ヘミフマル酸塩

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

[特 記 事 項] 先駆け審査指定医薬品(指定番号: 先駆審査(27薬)第5号、平成27年10月27日付け薬生審査発1027第1号)、希少疾病用医薬品(指定番号: (30薬)第412号、平成30年3月20日付け薬生審査発0320第1号)

「審 查 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、本品目の再発又は難治性の FLT3 遺伝子変異陽性の急性骨髄性 白血病に対する一定の有効性は示され、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。なお、骨髄抑制、感染症、出血、QT 間隔延長、心不全、心膜炎、心嚢液貯留、肝機能障害、腎障害、消化管穿孔、間質性肺疾患、過敏症及び可逆性後白質脳症症候群について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

再発又は難治性の FLT3 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病

[用法及び用量]

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

「承認条件]

- 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 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。

審査報告(1)

平成 30 年 6 月 29 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]	ゾスパタ錠 40 mg
[-	般	名]	ギルテリチニブフマル酸塩
[申	請	者]	アステラス製薬株式会社
[申請	年月] 日]	平成 30 年 3 月 23 日
[剤用	%・ 詹	3量]	1 錠中にギルテリチニブフマル酸塩 44.2 mg(ギルテリチニブとして 40 mg)
			を含有する錠剤
[申請	詩時 ₫)効能・効果]	再発又は難治性 FLT3 遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病
[申請	睛 €	つ用法・用量]	通常、成人にはギルテリチニブとして 120 mg を 1 日 1 回経口投与する。な
			お、患者の状態により 1 日 1 回 200 mg まで増量することができ、また、120
			mg から 80 mg あるいは 200 mg から 120 mg に減量することができる。

[目 次]

2	. 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.
2	. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2.
4	. 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.
9	. 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.
16	. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5.
ける審査の概略21	. 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	6.
29	. 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	7.
63	. 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.
63	. 審査報告(1)作成時における総合評価	9.

[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

FLT3 は、造血前駆細胞及び AML 細胞の細胞膜上に発現する受容体型チロシンキナーゼであり、造血前駆細胞の分化、増殖等に関与すると考えられている(Immunity 1995; 3: 147-61)。また、FLT3 遺伝子の活性化変異が生じることにより、FLT3 を介したシグナル伝達が恒常的に活性化されること等が報告されている(Blood 1992; 80: 2584-93 等)。

本薬は、申請者及び寿製薬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遺伝子変異陽性の腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、申請者により再発又は難治性の AML 患者を対象とした第 I/II 相試験 (0101 試験) が、2013 年 10 月から実施された。その後、再発又は難治性の FLT3 遺伝子変異陽性の AML 患者を対象とした国際共同第III 相試験 (0301 試験) が 2015 年 10 月から実施された。

米国では 0301 試験を主要な試験成績として 2018 年 3 月に本薬の承認申請が行われ、審査中である。 なお、2018 年 5 月時点において、本薬が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、再発又は難治性の AML 患者を対象とした第 I 相試験 (0102 試験) が 2014 年 6 月から実施された。また、0301 試験への患者登録が 2016 年 5 月から開始された。

今般、0301 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、2015 年 10 月に「初回再発又は治療抵抗性の FLT3 遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病」を予定される効能・効果として先駆け審査指定制度の対象品目(指定番号: 先駆審査(27薬)第5号)、2018年3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412号)にそれぞれ指定されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

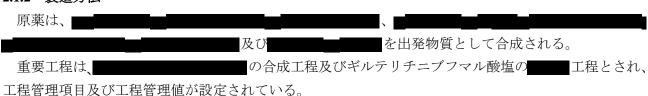
2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は淡黄色~黄色の粉末又は結晶であり、性状、酸解離定数、分配係数、溶解性、吸湿性、融点及び熱分析について検討されている。原薬には4種類の結晶形(ヘミフマル酸塩、 及び 及び ない こうしょう ない こうしょう ない こうしょう ない こうしょう こうしょう こうしょう こうしょう こうしょう こうしょう

原薬の化学構造は、元素分析、IR、NMR (1H -及び ^{13}C -NMR) 、質量スペクトル及び紫外可視吸収スペクトルにより確認されている。

2.1.2 製造方法



2.1.3 原薬の管理

2.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール:	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋(二重)+ポリ	24 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH	エチレンチューブ+スチールドラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れたものをポリエチレンチューブに入れ、これをスチールドラムに入れて遮光下で室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は、少なくとも■カ月(最大■カ月)まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬44.2 mg(ギルテリチニブとして40 mg)を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 酸化チタン、タルク及び黄色三二酸化鉄が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、粉砕、造粒、混合、打錠、フィルムコーティング成分混合、フィルムコーティング、充てん 及び包装・表示からなる工程により製造される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている(表 2)。

- COA の特定。
- 品質リスクアセスメント及び欠陥モード影響解析に基づく製造工程のリスク評価。

表 2 製剤の管理戦略の概要

	衣 2
CQA	管理方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
定量	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
及び	製造方法

重要工程は、工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(紫外可視吸光度測定法)、純度試験(類縁物質(HPLC))、製剤均一性(含量均一性試験(HPLC))、溶出性(HPLC)、微生物限度及び定量法(HPLC)が設定されている。

及び に対して、工程内試験として実施される RTRT が製剤の出荷判定試験として、 以下のように設定されている。

• 工程において得られた を試料とし、近赤外吸収スペクトル測定法によりギルテリチニブの を算出する。 ■ に応じた ■ により出荷の可否を判断する。

RTRT が出荷試験に適用できない場合、予め定められた適合性基準及び実施手順に基づき規格試験が 実施され、出荷判定が行われる。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表3のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

試験名 基準ロット 温度 湿度 保存形態 保存期間 長期保存試験 25°C 60%RH PTP 包装(ポリ塩化ビ 24 カ月 パイロットスケール:3ロット 加速試験 40°C 75%RH ニル/アルミニウム) 6カ月

表3 製剤の安定性試験

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP(ポリ塩化ビニル/アルミニウム) に包装して室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は、少なくとも ■ カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

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

本項では、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基換算量で記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 各種キナーゼに対する阻害作用(CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-3、4.2.1.1-5、4.2.1.1-7、4.2.1.1-8)

各種キナーゼ(組換えタンパク)に対する本薬 5 nmol/L のリン酸化阻害作用が、基質を用いて移動度シフト法により検討された。その結果、本薬による 50%以上のリン酸化阻害率が認められたキナーゼは表4のとおりであった。

双 →			
キナーゼ	阻害率(%)	キナーゼ	阻害率 (%)
FLT3	96.4	TRKA	74.9
NPM1-ALK 融合タンパク	99.5	ROS	71.7
LTK	97.5	RET	65.5
ALK	97.6	MER	55.7
AXL	85.5		

表 4 各種キナーゼに対する本薬のリン酸化阻害作用

n=1

また、各種キナーゼ(FLT3、KIT、AXL、LTK 及び EML4-ALK 融合タンパク)のリン酸化に対する本薬の IC50 値は、表 5 のとおりであった。

衣3 谷種ヤブーでに対する本	条のリン酸化阻害作用
キナーゼ	IC50値(nmol/L)
FLT3	0.291 [0.262, 0.324]
KIT	229 [189, 277]
AXL	0.726 [0.514, 1.02]
LTK	0.350 [0.287, 0.427]
EML4-ALK 融合タンパクバリアント 1*	1.2 [0.68, 2.0]

表 5 各種キナーゼに対する本薬のリン酸化阻害作用

幾何平均値 [95%CI] 、n=3、*: EML4 遺伝子のエクソン 13 と ALK 遺伝子のエクソン 20 が融合

変異型 FLT3(FLT3-ITD、FLT3-D835Y¹⁾及び FLT3-ITD-D835Y)をそれぞれ発現させたマウス pro-B 細胞由来 Ba/F3 細胞株、並びに FLT3-ITD を発現するヒト AML 由来 MV4-11 細胞株を用いて、各種キナーゼ(FLT3 を介したシグナル伝達に関連するタンパク)に対する本薬 0.1、1 及び 10 nmol/L のリン酸化に対する作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、対照(0.1% DMSO)に対して、本薬による FLT3、STAT5、AKT 及び ERK のリン酸化率は表 6 のとおりであった。

細胞株	変異型 FLT3	本薬 (nmol/L)	各種キナーゼのリン酸化率(%)				
市田月己4 木	及共空 FLI3	本衆(IIIIOI/L)	FLT3	STAT5	AKT	ERK	
		0.1	78	99	81	93	
	FLT3-ITD	1	34	55	64	62	
		10	3	5	5	10	
	FLT3-D835Y FLT3-ITD- D835Y	0.1	74	80	100	115	
Ba/F3		1	45	43	62	55	
		10	1	3	14	13	
		0.1	75	107	51	57	
		1	42	86	27	40	
	D0331	10	4	19	9	19	
		0.1	57	114	65	54	
MX74 11	ELT2 ITD	1	0	22	10	22	

表 6 各種キナーゼに対する本薬のリン酸化に対する作用

n=1

3.1.2 細胞周期停止作用及びアポトーシス誘導作用(CTD 4.2.1.1-9、4.2.1.1-10)

MV4-11 細胞株を用いて、本薬の①細胞周期停止作用及び②アポトーシス誘導作用が、それぞれ①ヨウ化プロピジウム染色、並びに②アネキシン V 及び T-AAD 染色を指標としてフローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬による① G_1 期細胞の割合の増加、並びに②アネキシン V 陽性及び T-AAD 陰性細胞の割合の増加が認められた。

3.1.3 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.3.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-4, 4.2.1.1-6)

変異型 FLT3(FLT3-ITD、FLT3-D835Y 及び FLT3-ITD-D835Y)をそれぞれ発現させた Ba/F3 細胞株、並びに MV4-11 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬の IC50 値は表 7 のとおりであった。

¹⁾ FLT3 の 835 番目のアスパラギン酸がチロシンに置換された変異。

表 7 変異型 FLT3 を発現する Ba/F3 及び MV4-11 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

		The state of the s
細胞株	変異型 FLT3	IC50 値(nmol/L)
	FLT3-ITD	1.8 [1.0, 3.0]
Ba/F3	FLT3-D835Y	1.6 [1.1, 2.4]
	FLT3-ITD-D835Y	2.1 [1.4, 3.0]
MV4-11	FLT3-ITD	0.92 [0.23, 3.6]

幾何平均值 [95%CI] 、n=3

3.1.3.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-11, 4.2.1.1-13)

MV4-11 細胞株を皮下移植したヌードマウス(6 例/群)を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が $100\sim400~\rm mm^3$ に達した日を試験開始日(第 0 日)とし、第 0 日目から本薬 1、3、6 及び $10~\rm mg/kg$ が 1 日 1 回、28 日間連日経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 28 日目において、対照(0.5%メチルセルロース溶液)群と比較して、すべての本薬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)。

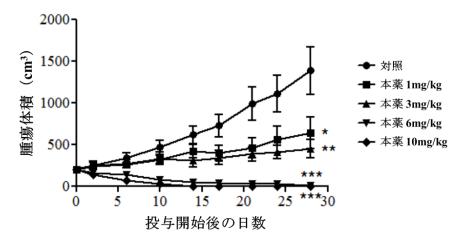


図 1 MV4-11 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用 n=6、平均値±標準誤差、*: 対照群に対して p<0.05、

: 対照群に対して p<0.01、*: 対照群に対して p<0.001 (Dunnett 検定)

ルシフェラーゼ遺伝子を導入した MV4-11 細胞株を骨髄内に移植した NOD/SCID マウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日 (第 0 日) として、第 15 日目から本薬 30 mg/kg が 1 日 1 回、56 日間連日経口投与され、第 42 日目にマウス全身における腫瘍量として生物発光量が測定された。その結果、対照 (0.5%メチルセルロース溶液) 群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた(p<0.001、Student's t 検定)。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 ALK に対する作用(CTD 4.2.1.2-1、4.2.1.2-2、4.2.1.2-3)

NCI-H2228 細胞株を用いて、ALK に対する本薬 0.1、1 及び 10 nmol/L のリン酸化阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、対照(無処理)に対して、本薬による ALK のリン酸化率は、それぞれ 69、18 及び 2% であった。

EML4-ALK 融合タンパクを発現させたマウス線維芽細胞由来 3T3 細胞株、及び EML4-ALK 融合タンパクを発現するヒト NSCLC 由来 NCI-H2228 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が検討され、その結果は表 8 のとおりであった。

表 8 各種 EML4-ALK を発現する細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

Star I III Charles and a supplied by the supplied by								
細胞株	EML4-ALK 融合タンパク	IC50 値(nmol/L)						
	バリアント1	0.42 [0.19, 0.93]						
3T3	バリアント 2*1	0.50 [0.16, 1.5]						
	バリアント 3*2	0.95 [0.35, 2.6]						
NCI-H2228	バリアント 3*2	0.74 [0.53, 1.0]						

幾何平均値 [95%CI] 、n=3、*1: EML4 遺伝子のエクソン 20 と ALK 遺伝子のエクソン 20 が融合、*2: EML4 遺伝子のエクソン 6 と ALK 遺伝子のエクソン 20 が融合

3.2.2 受容体、イオンチャネル等に及ぼす影響(CTD 4.2.1.2-4、4.2.1.2-5)

46 種類の受容体、5 種類のイオンチャネル、3 種類のトランスポーター及び 3 種類の酵素に対する本薬 $10\,\mu\text{mol/L}$ の阻害作用が、放射線標識したリガンド等を用いて検討された。その結果、本薬による 50% 以上の阻害率が認められた受容体等は、アデノシン A_1 受容体、5-HT $_1$ 受容体、5-HT $_2$ B 受容体及びシグマ 受容体であり、本薬の IC_{50} 値 [95%CI] (幾何平均値、n=3)は、それぞれ 4.57 [3.84, 5.44] 、4.90 [2.43, 9.91] 、0.190 [0.134, 0.269] 及び 0.615 [0.493, 0.766] $\mu\text{mol/L}^2$ であった。

ヒト 5- HT_{2B} 受容体を発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞由来 CHO-K1 細胞株を用いて、当該受容体に対する本薬の阻害作用が、細胞内カルシウム濃度を指標に検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値 [95%CI] (幾何平均値、n=3)は、5.82 [2.08, 16.3] $\mu mol/L$ であった。また、本薬 $10 \mu mol/L$ までアゴニスト作用は認められなかった。

申請者は、上記の結果について、以下の点等を考慮すると、本薬の臨床使用時に、本薬によるシグマ 受容体及び 5-HT_{2B} 受容体の阻害に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明し ている。

- シグマ受容体を介した作用として、神経精神障害及び運動協調性障害の発現の可能性があると考えられるが (CNS Drugs 2004; 18: 269-84、Neuroscience 2010; 167: 247-55)、安全性薬理試験等においては当該障害を示唆する所見は認められておらず、また、臨床試験 (0301 試験) において、薬剤関連性の運動協調性障害等の事象は報告されていないこと。
- ラットの胚及び胎児発生に関する試験で認められた心臓の発達異常(5.5 参照)は、5-HT_{2B}受容体の阻害による心筋細胞の増殖抑制等に起因すると考えられるものの(Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 9508-13、Circulation 2001; 103: 2973-9)、ヒトの心筋細胞は生後 4 カ月後までに細胞増殖が停止すると考えられていること(Birth Def Res Part B Dev Reprod Toxicol 2003; 68: 309-20)を考慮すると、当該受容体の阻害に起因する有害事象が発現する可能性は低いと考えられること。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-1、4.2.1.3-2、4.2.1.3-4)

ラット(6 例/群)に本薬 10、30 及び 100 mg/kg が単回経口投与され、Irwin の変法により、投与 24 時間後までの一般状態及び行動に対する本薬の影響が検討された。その結果、一般状態及び行動に対する本薬の影響は概ね認められなかった。なお、30 mg/kg 群では排尿した動物数、並びに 100 mg/kg 群で排尿及び排便した動物数の減少が認められたが、それぞれ投与 72 及び 42 時間後までに回復した。

イヌ (4 例/群) に本薬 1、3、10、30 及び 100 mg/kg が 7 日間間隔で順次単回経口投与され、一般状態、行動及び体温に対する本薬の影響が検討された。その結果、3 mg/kg 群で空吐、10、30 及び 100 mg/kg

²⁾ 本薬の血漿タンパク結合率 (4.2.2 参照) 及び日本人の AML 患者を対象とした 0102 試験より、本薬 120 mg を QD で 反復経口投与した際の血漿タンパク非結合形本薬の C_{max} は 66.67 ng/mL (約 0.121 μmol/L) と算出された。

群で嘔吐、便潜血反応陽性等が認められた。

3.3.2 心血管系に及ぼす作用

3.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-3)

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 1、3、10 及び 30 μ mol/L の影響が検討された。その結果、hERG カリウム電流の阻害率(平均値±標準偏差、n =5) は、それぞれ 1.0±4.3、18.1±8.0、32.8±6.3 及び 70.7±5.4%であり、IC₅₀ 値は 16 μ mol/L であった。また、対照(0.1% DMSO)群と比較して、本薬 3、10 及び 30 μ mol/L 群で統計学的に有意な阻害作用が認められた(p<0.01、Dunnett 検定)。

3.3.2.2 心筋イオンチャネルに及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-5)

ヒト Nav1.5 及び Kv7.1/minK をそれぞれ発現させた HEK293 細胞株(各 5 例)、並びにヒト Cav1.2、 Kv4.3 及び Kir2.1 をそれぞれ発現させた CHO 細胞株(各 5 例)を用いて、各種心筋イオンチャネルに対する本薬 0.1、1 及び $10~\mu$ mol/L の影響が検討された。その結果、Kv7.1/minK に対して、対照 (0.1% DMSO)と比較して、本薬 $10~\mu$ mol/L で統計学的に有意な阻害作用が認められた(p<0.01、Dunnet 検定)。また、本薬 $1~\mu$ mol/L 以上により Cav1.2、及び本薬 $1~\mu$ mol/L により Kv7.1/minK を介した電流の増加がそれぞれ $2/5~\theta$ 例及び $1/5~\theta$ に認められた。

3.3.2.3 血圧、心拍数、心電図等に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-4)

イヌ (4 例/群) に本薬 1、3、10、30 及び 100 mg/kg が 7 日間間隔で順次単回経口投与され、血圧、心 拍数、心電図及び血中電解質濃度に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認め られなかった。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-4)

イヌ (4 例) に本薬 1、3、10、30 及び 100 mg/kg が 7 日間間隔で順次単回経口投与され、呼吸数及び血液ガスに対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

3.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検討から、FLT3遺伝子変異陽性のAMLに対する本薬の有効性は期待できると判断した。

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、本薬の作用機序等について、以下のように説明している。

FLT3 は、造血前駆細胞及び AML 細胞の細胞膜上に発現するクラスⅢ受容体型チロシンキナーゼであり、造血前駆細胞の分化、増殖等に関与すると考えられている(Blood 1992: 80:2584-93)。

FLT3 遺伝子変異は、AML において認められる遺伝子変異の一つであり、主に細胞膜近傍領域の FLT3-ITD 変異($28\sim34\%$)及びキナーゼ領域の FLT3-D835 変異($11\sim14\%$)が報告されている(Curr Opin Hematol 2009; 16:98-104)。また、当該変異は、FLT3 を介したシグナル伝達を恒常的に活性化することで、細胞に形質転換を誘導すると考えられている(Blood 2001; 97:2434-9)。さらに、当該変異を有する AML 患者は予後不良であることが報告されている(Hematologica 2003; 88:19-24 等)。

本薬は、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 に結合し、FLT3 を介したシグナル伝達を阻害することで、FLT3 遺伝子変異陽性の腫瘍細胞に対してアポトーシスを誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる(3.1.1、3.1.2 及び 3.1.3 参照)。なお、下記の点等を考慮すると、本薬による AXL の阻害は、本薬の AML に対する有効性に寄与する可能性があると考える。

- 一部の AML 患者において AXL の発現上昇が認められていること (Blood 2013; 122: 2443-52 等)。
- *FLT3* 遺伝子変異を有する AML 由来細胞株(MV4-11 細胞株)において、AXL の阻害により FLT3 の活性化が阻害されること(Blood 2013; 121: 2064-73)。
- 本薬 5 nmol/L による AXL のリン酸化阻害率は 85.5%であったこと(3.1.1 参照)。

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、FLT3遺伝子変異陽性のAMLの増殖等におけるAXLの寄与の程度、AXLに対する本薬のリン酸化阻害作用とFLT3遺伝子変異陽性のAMLに対する腫瘍増殖抑制作用との関連等については、現時点では不明な点が残されていると考える。当該情報については、本薬の臨床使用時において、有効性の予測や適切な患者選択といった観点から重要となる可能性があるため、今後も検討を行い、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ことが望ましい。

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

本項では、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基換算量で記載する。動物における本薬の PK は、ラット 及びイヌにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に 関する検討は、ヒト又は動物の生体試料を用いて行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性ラットに絶食下で本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与、又は本薬 1、3 及び 10 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された(表 9)。本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は、検討された用量範囲において用量比を上回って増加した。当該結果が得られた理由について、初回通過効果の飽和に起因すると考えられる、と申請者は説明している。また、本薬 1 mg/kg を経口投与した際の BA は 26.8% であった。

	See at New London See and See at Language 1, See at							
投与	投与量	C_{max}	t_{max}	AUCinf	t _{1/2}	CL_{tot}	V_{ss}	
経路	(mg/kg)	(ng/mL)	(h)	(ng·h/mL)	(h)	(L/h/kg)	(L/kg)	
静脈内	1		_	257	6.93	3.89	25.7	
	1	5.36	6.00	69.0*	_	_	_	
経口	3	23.29	6.00	276	6.64	_	_	
	10	125.47	4.00	1,760	6.41	_	_	

表 9 本薬の PK パラメータ (雄性ラット、単回静脈内又は経口投与)

PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値(n=3)に基づき算出、*: AUC48h、-: 算出せず

4.1.2 反復投与

雌雄イヌに非絶食下で本薬 1、2.5 及び 5 mg/kg を QD で 13 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 10)。本薬の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} は、検討された用量範囲において用量比を上回って増加した。当該結果が得られた理由について、初回通過効果の飽和等に起因すると考えられる、と申請者は説明している。また、第7日目における本薬の

 C_{max} 及び AUC_{24h} は、第1日目と比較して高値を示し、第7日目以降における本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} は概ね定常状態に到達した。

女 10 卒業の1 Kハノハ ク (唯雄イハ、13 旭间久後座日父子)										
測定日	投与量	性別	n	C_{max}	t_{max}	AUC _{24h}				
(目)	(mg/kg)		11	(ng/mL)	(h)	(ng·h/mL)				
	1	雄	4	15.48 ± 5.05	5.0 ± 1.2	215.54 ± 67.52				
	1	雌	4	13.85 ± 2.91	5.5 ± 1.9	226.61 ± 40.73				
1	2.5	雄	7	43.31 ± 3.37	5.7 ± 0.8	619.25 ± 54.87				
1	2.3	雌	7	35.05 ± 12.11	6.0 ± 2.3	573.91 ± 189.96				
	5	雄	7	97.60 ± 22.79	6.9 ± 1.1	$1,606.44 \pm 386.19$				
	3	雌	7	84.98 ± 14.33	6.9 ± 1.6	$1,426.55 \pm 188.92$				
	1	雄	4	24.85 ± 8.30	5.5 ± 1.9	385.94 ± 124.07				
	1	雌	4	25.16 ± 2.60	7.0 ± 1.2	417.40 ± 38.73				
7	2.5	雄	7	90.23 ± 15.03	6.0 ± 0	$1,427.77 \pm 205.64$				
/	2.3	雌	7	71.20 ± 13.93	6.0 ± 2.0	$1,211.37 \pm 284.88$				
	5	雄	7	290.42 ± 121.26	6.6 ± 1.0	$5,573.19\pm2,597.87$				
	3	雌	7	179.43 ± 51.56	6.0 ± 2.0	$3,336.22\pm1,018.23$				
	1	雄	4	20.57 ± 4.98	7.0 ± 2.6	360.37 ± 97.03				
		雌	4	23.57 ± 4.68	6.0 ± 1.6	391.63 ± 53.26				
14	2.5	雄	7	85.05 ± 8.40	6.3 ± 0.8	$1,449.28 \pm 143.19$				
14		雌	7	80.18 ± 23.49	7.1 ± 2.0	$1,426.29 \pm 466.58$				
	5	雄	7	308.47 ± 84.81	6.9 ± 1.1	$5,783.35 \pm 1,786.05$				
		雌	7	251.61 ± 40.55	7.7 ± 1.4	$4,798.73 \pm 764.95$				
	1	雄	4	24.83 ± 8.48	5.0 ± 2.6	398.50 ± 138.04				
	1	雌	4	29.42 ± 4.03	4.5 ± 1.0	454.79 ± 69.48				
56	2.5	雄	7	88.19 ± 14.54	6.6 ± 1.0	$1,483.58 \pm 269.58$				
30		雌	7	86.15 ± 31.72	5.1 ± 1.6	$1,467.42 \pm 475.08$				
	5	雄	6	320.16 ± 84.32	7.3 ± 1.6	$6,315.16\pm1,745.30$				
	3	雌	7	237.69 ± 60.02	5.7±2.1	$4,617.89\pm1,136.62$				
	1	雄	4	24.24±7.41	5.0 ± 1.2	388.83 ± 129.52				
	1	雌	4	23.95±4.49	5.5 ± 1.0	400.44 ± 50.95				
91	2.5	雄	7	79.45 ± 21.74	6.3 ± 0.8	$1,355.33 \pm 340.68$				
91	2.3	雌	7	81.75±24.34	6.6±1.5	1,392.26±481.79				
	5	雄	5	329.27 ± 120.63	5.2±2.3	$6,470.34\pm2,559.33$				
	3	雌	7	305.43 ± 63.16	6.9±2.3	$6,001.47 \pm 1,500.22$				
TIL-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1	亚·拉···································									

表 10 本薬の PK パラメータ (雌雄イヌ、13 週間反復経口投与)

平均值±標準偏差

4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。 14 C 標識体 30、100 及び 300 μ mol/L の $P_{app\ A\to B}$ は、それぞれ 1.20×10^{-6} 、 0.708×10^{-6} 及び 0.448×10^{-6} cm/秒であった。低膜透過性 の 14 C 標識マンニトール($10\ \mu$ mol/L)及び高膜透過性の 3 H 標識プロプラノロール($100\ \mu$ mol/L)の $P_{app\ A\to B}$ は、それぞれ 0.271×10^{-6} 及び 7.16×10^{-6} cm/秒であったことを考慮すると、本薬の膜透過性は中程 度であると考える、と申請者は説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性アルビノラット及び有色ラットに ¹⁴C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。なお、アルビノラットでは投与 4~72 時間後、有色ラットでは投与 4 時間後~270 日後における組織中の放射能濃度が測定された。アルビノラットにおいて、放射能は広範な組織に分布し、血液を含む大部分の組織において組織中放射能濃度は投与 4 時間後に最高値を示した。投与 4 時間後におけ

る組織/血漿中放射能濃度比が特に高値を示した組織は、小腸、肝臓、脾臓、腎臓、副腎及び肺(それぞれ 1,510、401、227、216、211 及び 150)であった。投与 72 時間後における組織中放射能濃度は、大部分の組織において最高値の 10%未満であった。有色ラットにおける眼球中放射能濃度の最高値は、アルビノラットと比較して約 30 倍高値を示し、投与 270 日後の眼球中放射能濃度は最高値の 36.4%であった。また、有色ラットにおいて、投与 4 時間後の眼球中放射能はメラニン高含有組織(毛様体、網膜及び脈絡膜)に分布し、投与 3 日後の眼球中には本薬のみが検出された。以上より、本薬はメラニンに結合することが示唆された、と申請者は説明している。

雄性アルビノラットに ¹⁴C 標識体 1 mg/kg を QD で 4 週間反復経口投与し、放射能の組織分布が検討された。胃及び小腸を除く組織において、反復投与後の組織中放射能濃度は投与 1 日目と比較して高値を示し、投与 21 日目までに定常状態に達した。また、最終投与から 336 時間後において、いずれの組織でも放射能が検出された一方で、血液及び血漿では放射能は検出されなかった。

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの血漿と 14 C 標識体($0.1\sim10~\mu g/mL$)を 37[°]Cで 16 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて放射能の血漿タンパク結合が検討された。マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトにおける本薬の血漿タンパク結合率は、それぞれ $75.4\sim89.6$ 、 $77.7\sim79.2$ 、 $75.5\sim78.7$ 、 $78.0\sim80.7$ 、 $81.3\sim82.4$ 及び $90.2\sim90.5\%$ であった。

HSA ($40 \,\text{mg/mL}$)、AGP ($1 \,\text{mg/mL}$)、LDL ($3 \,\text{mg/mL}$)、HDL ($3 \,\text{mg/mL}$) 又は γ -グロブリン ($10 \,\text{mg/mL}$) と 14 C 標識体 ($0.1 \,\mu\text{g/mL}$) を 37°Cで $16 \,$ 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の各種タンパクへの結合が検討された。HSA、AGP、LDL、HDL 及び γ -グロブリンにおける本薬の結合率は、それぞれ 68.8、33.4、28.9、41.1 及び 23.5%であった。以上より、ヒト血漿中において、本薬は主に HSA に結合することが示唆された、と申請者は説明している。

雄性ラット及び雄性イヌに 14 C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、放射能の血球移行性が検討された。 血液/血漿中放射能濃度比は、ラットでは投与 $4\sim8$ 時間後において $3.09\sim3.42$ 、イヌでは投与 $1\sim48$ 時間後において $2.1\sim2.7$ であり、血漿と比較して血液で放射能濃度は高値を示した。

4.2.3 胎盤通過性及び胎児移行性

妊娠ラットに ¹⁴C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、放射能の胎盤通過性及び胎児移行性が検討された。投与 4 時間後における母動物の血漿中放射能濃度に対する胎盤及び胎児中放射能濃度の比は、それぞれ 35.9 及び 1.06 であった。以上より、本薬及び代謝物は胎盤を通過し、胎児へ移行することが示唆された、と申請者は説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソーム又は肝細胞と 14 C 標識体($10 \mu mol/L$)を、NADPH 存在下又は非存在下において 37°Cで 2 又は 6 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。肝ミクロソーム及び肝細胞いずれにおいても、ヒト特異的な代謝物は検出されなかった。また、ヒト肝細胞において、主な代謝物として N-脱メチル体、酸化体及びグルタチオン抱合後の加水分解体が検出された。以上より、ヒト肝細胞における本薬の主な代謝経路は N-脱メチル化、酸化及びグルタチオン抱合であることが示唆された、と申請者は説明している。

ヒト CYP 分子種(CYP1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5)を発現させた昆虫細胞から調製したミクロソームと 14 C 標識体(10 μ mol/L)を、NADPH 存在下又は非存在下において 37°Cで 2 時間インキュベートし、本薬の代謝に関与する CYP 分子種が検討された。本薬の残存率は、CYP3A4 存在下では 48.3%、CYP3A4 以外の CYP 分子種存在下では 99.4~103.4%であった。以上より、ヒトにおける本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与することが示された、と申請者は説明している。

4.3.2 in vivo

雄性ラットに ¹⁴C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討された。 雄性ラットから採取された投与 4 時間後の血漿中には主に未変化体及び M1 (酸化体) が検出され、血 漿中の総放射能に対する割合は、それぞれ 78.9 及び 2.7%であった。雄性ラットから採取された投与 48 時間後までの尿及び糞中には主に未変化体が検出され、投与放射能に対する割合はそれぞれ 0.5 及び 54.8%であった。また、投与 48 時間後までの胆汁中には主に M5 (オキサンのグルタチオン抱合体) 及 び未変化体が検出され、投与放射能に対する割合はそれぞれ 7.3 及び 5.7%であった。

雄性イヌに ¹⁴C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿及び糞中代謝物が検討された。雄性イヌから採取された投与 24 時間後の血漿中には主に未変化体が検出され、血漿中の総放射能に対する割合は 68.4%であった。また、投与 144 時間までの尿及び糞中には主に未変化体が検出され、投与放射能に対する割合はそれぞれ 4.7 及び 25.8%であった。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

胆管カニューレ未挿入の雄性ラット及び雄性イヌ並びに胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに ¹⁴C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、尿、糞及び胆汁中の放射能排泄率(投与放射能に対する割合)が検討された。胆管カニューレ未挿入の雄性ラットにおける投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率はそれぞれ 1.4 及び 89.9%、雄性イヌにおける投与 504 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率はそれぞれ 9.5 及び 88.1%であった。また、胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットにおける投与 48 時間後までの放射能の尿及び胆汁中排泄率はそれぞれ 8.6 及び 29.3%であった。以上より、本薬及び代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考える、と申請者は説明している。

4.4.2 腸肝循環

¹⁴C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与した雄性ラットから採取した胆汁を、胆管カニューレ挿入施術後の別の雄性ラットに十二指腸内投与し、放射能の尿及び胆汁中排泄率が検討された。投与 48 時間後までの放射能の尿及び胆汁中排泄率はそれぞれ 1.6 及び 5.7%であった。以上より、本薬及び代謝物は腸肝循環することが示唆された、と申請者は説明している。

4.4.3 乳汁中排泄

授乳中の雌性ラットに ¹⁴C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、放射能の乳汁中排泄が検討された。乳汁中放射能濃度は投与 4 時間後に最高値を示し、血漿中放射能濃度と比較して 20.2 倍高値を示した。以上より、本薬及び代謝物は乳汁中に排泄されると考える、と申請者は説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

ヒト肝ミクロソームと CYP 分子種(CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A)の基質³⁾ を本薬 $(1\sim100~\mu\text{mol/L})$ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、本薬の CYP 分子種に対する阻害作用が検討された。 CYP2C19 及び 3A の基質の代謝に対する本薬の IC_{50} 値はいずれも $61.7~\mu\text{mol/L}$ 以上であり、阻害作用を示した。一方、本薬は検討された上記以外の CYP 分子種の基質の代謝に対して、明確な阻害作用を示さなかった。また、検討されたいずれの CYP 分子種に対しても、本薬は時間依存的な阻害作用を示さなかった。以上の検討結果及び本薬 120~mg を QD で反復経口投与した際の本薬の C_{max} ($1.23~\mu\text{mol/L}^4$)、 $6.2.1.1~\delta$ 照)を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP 分子種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は低いと考える、と申請者は説明している。

4.5.2 酵素誘導

ヒト肝細胞に本薬(1~100 μmol/L)を 2 又は 3 日間処置し、本薬の CYP 分子種(CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A)の mRNA 発現量又は酵素活性が検討された。本薬は CYP1A2 及び 2C19 の mRNA 発現量並びに CYP1A2 の酵素活性に対して明確な誘導作用を示さなかった。また、本薬は CYP2B6、2C8、2C9 及び 3A4 の mRNA 発現量並びに CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A の酵素活性に対して誘導作用を示したものの、各 CYP 分子種の mRNA 発現量及び酵素活性の増加に濃度依存性及びヒト肝細胞のドナー間での一貫性は認められなかった。以上より、臨床使用時において、本薬による 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考える、と申請者は説明している。

4.5.3 トランスポーター

申請者は、本薬によるトランスポーターを介した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。

下記の検討結果から、本薬は BCRP、OATP1B1 及び 1B3 並びに OCT1 の基質ではなく、P-gp の基質であることが示された。

- ヒト P-gp 又は BCRP を発現させたブタ腎臓由来 LLC-PK1 細胞株を用いて、P-gp 又は BCRP を介した ¹⁴C 標識体(5 μmol/L)の輸送が検討された。その結果、P-gp 非発現細胞株に対する P-gp 発現細胞株における ¹⁴C 標識体の efflux ratio の比は、P-gp 阻害剤(ベラパミル(30 μmol/L)及びケトコナゾール(10 μmol/L))非存在下及び存在下において、それぞれ 2.6 並びに 0.9 及び 0.8 であった。また、BCRP 非発現細胞株に対する BCRP 発現細胞株における ¹⁴C 標識体の efflux ratio の比は 1.4 であった。
- ヒトOATP1B1 若しくは 1B3 又は OCT1 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した ¹⁴C 標識体 (5 μmol/L) の輸送が検討された。その結果、OATP1B1 若しくは 1B3 又は OCT1 非発現細胞株に対する OATP1B1 若しくは 1B3 又は OCT1 発現細胞株における ¹⁴C 標識体の取込み量の比は、それぞれ 0.782~0.899、0.803~0.904 及び 0.885~1.06 であった。

³⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、パクリタキセル、 ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びデキストロメトルファンが用いられた。また、CYP3A の基質としてミダゾラ ム及びテストステロンが用いられた。

⁴⁾ 中央値

また、下記の検討結果及び本薬 120 mg を QD で反復経口投与した際の本薬の C_{max} (1.23 $\mu mol/L^4$)、6.2.1.1 参照)を考慮すると、臨床使用時において、本薬による BCRP、MATE1 及び OCT1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。さらに、本薬 120 mg を投与した際の消化管における本薬濃度の推定値(868 $\mu mol/L$)を考慮すると、臨床使用時に消化管において、本薬による P-gpの阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞を用いて、P-gp を介した ³H 標識したジゴキシン(1 μmol/L)の輸送に対する本薬(1~100 μmol/L)⁵⁾の阻害作用が検討された。その結果、P-gp を介した輸送に対する本薬の IC₅₀値は 30 μmol/L 超であった。なお、本薬 30 μmol/L は、P-gp を介した輸送を 33%阻害した。
- ・ ヒトBCRP を発現させた昆虫細胞由来 Sf9 細胞株から調製した膜小胞を用いて、 3 H 標識したメトトレキサート($^100\,\mu\text{mol/L}$)の BCRP を介した膜小胞への取込みに対する本薬($^0.1\sim10\,\mu\text{mol/L}$)の阻害作用が検討された。その結果、BCRP を介した取込みに対する本薬の 1 C₅₀ 値は $^1.41\,\mu\text{mol/L}$ であり、阻害作用を示した。
- ヒト MATE1 又は 2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、MATE1 又は 2-K を介した各トランスポーターの基質 6 の輸送に対する本薬(それぞれ $0.003\sim3~\mu mol/L$ 又は $0.3\sim50~\mu mol/L$)の阻害作用が検討された。その結果、MATE1 又は 2-K を介した輸送に対する本薬の IC_{50} 値はそれぞれ 0.0543 及び $47.7~\mu mol/L$ であり、阻害作用を示した。
- ヒト OATP1B1 若しくは 1B3 又は OCT1 を発現させた HEK293 細胞を用いて、OATP1B1 若しくは 1B3 又は OCT1 を介した各トランスポーターの基質⁷⁾ の輸送に対する本薬 (0.3~50 μmol/L) の阻害 作用が検討された。その結果、OATP1B1 及び OCT1 を介した輸送に対する本薬の IC₅₀ 値はそれぞれ 29.4 及び 2.92 μmol/L であり、阻害作用を示した。一方、本薬は OATP1B3 を介した輸送に対して 明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒトOAT1 若しくは 3 又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞を用いて、OAT1 若しくは 3 又は OCT2 を介した各トランスポーターの基質 $^{8)}$ の輸送に対する本薬 $(0.3\sim50\,\mu\text{mol/L})$ の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OAT1 及び 3 を介した輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。一方、OCT2 を介した輸送に対する本薬の IC $_{50}$ 値は $34.9\,\mu\text{mol/L}$ であり、阻害作用を示した。

 $^{7)}$ OATP1B1 及び 1B3 並びに OCT1 の基質として、それぞれ 3 H 標識したエストラジオール 17β-D-グルクロニド (OATP1B1 及び 1B3 の検討において、いずれも 0.05 μ mol/L) 及び 14 C 標識したメトホルミン(10 μ mol/L)が用いられた。

14

 $^{^{5)}}$ 本薬 50 及び $100~\mu mol/L$ 存在下において細胞毒性の影響が示唆されたことから、当該濃度は IC_{50} 値の算出に用いられなかった。

⁶⁾ MATE1 及び 2-K の基質として、¹⁴C 標識したメトホルミン (それぞれ 20 及び 5 μmol/L) が用いられた。

⁸⁾ OAT1 及び3 並びに OCT2 の基質として、それぞれ 3 H 標識したパラアミノ馬尿酸($1 \mu mol/L$)、 3 H 標識したエストロン-3-硫酸($0.01 \mu mol/L$)及び 14 C 標識したメトホルミン($5 \mu mol/L$)が用いられた。

4.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検討から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

4.R.1 組織分布について

機構は、本薬がメラニンに結合することが示唆されていること(4.2.1 参照)から、メラニン含有組織における本薬の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

有色ラットを用いた組織分布試験の結果から、本薬を申請用法・用量で反復投与した場合に、メラニン含有組織に本薬が蓄積する可能性はあると考える。しかしながら、下記の点を考慮すると、本薬の臨床使用時に、本薬のメラニン含有組織への分布に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

- イヌを用いた4週間及び13週間反復経口投与毒性試験において、下記の結果が得られたこと。
 - ▶ 眼に対する毒性所見が認められたものの、投与終了後に回復性が認められ、当該所見は可逆的であると考えられること。
 - ▶ メラニンを含有する上皮系組織(皮膚)でびらん、潰瘍等の毒性所見が認められたものの、メラニンを含有しない上皮系組織(口腔粘膜及び涙腺)においても同様の毒性所見が認められており、メラニンの有無別で上皮系組織における毒性の発現状況に明確な差異は認められていないこと。
- 国際共同第Ⅲ相試験(0301 試験)において、Grade 3 以上の眼障害並びに皮膚及び皮下組織障害の発現率は、それぞれ1.8%(3/168 例)及び6.5%(11/168 例)であり、ほとんどが本薬との因果関係が否定されたこと。なお、当該試験において定期的な眼科検査が実施されたが、臨床的に問題となる眼科的所見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。

申請者の説明を了承した。なお、毒性試験で認められた眼に対する毒性所見、及び臨床試験における 眼障害の発現状況を踏まえた本薬投与による眼障害に関する機構の判断は、5.R.1 及び7.R.4 にそれぞれ 記載する。

4.R.2 薬物動態学的相互作用について

申請者は、 $in\ vitro$ 試験の結果、本薬は P-gp、BCRP 及び OCT1 を阻害することが示唆されたものの (4.5.3 参照)、国際共同第III相試験 (0301 試験) において、P-gp、BCRP 及び OCT1 の基質との併用に よる安全性上の特段の懸念は認められなかったこと等から、当該併用投与が本薬の臨床使用時に問題と なる可能性は低いと考える旨を説明している。なお、本薬は P-gp の基質であること及び MATE1 を阻害 することも示唆されており (4.5.3 参照)、当該内容については「6.2.3 薬物相互作用試験」の項に記載する。

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た。ただし、P-gp、BCRP 及び OCT1 の阻害を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集するともに、有益な情報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。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基換算量で記載する。本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験(in vitro 光毒性試験及び不純物の毒性試験)の成績が提出された。

なお、in vivo 試験では、溶媒として 0.5%メチルセルロース水溶液が用いられた。

5.1 单回投与毒性試験

ラットを用いた単回経口投与毒性試験が実施された。また、イヌを用いた4週間反復経口投与毒性試験における初回投与後の結果から、本薬の急性毒性が評価された(表11)。

			表 11 単回投与毒性試験		
試験系	投与	用量	主な所見	概略の致死量	添付資料
的效力	経路	(mg/kg)	土な別元	(mg/kg)	CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	100、300	死亡又は瀕死屠殺:300 (9/10 例)、被毛疎、低体温、盲腸リンパ濾胞・胸腺のリンパ球壊死、胸腺の出血、前胃のびらん、消化管の出血、十二指腸の炎症細胞浸潤・粘膜上皮の空胞化、前眼房の出血 ≧100:無便、便量の減少、黒色便、便潜血、体重減少、摂餌量の減少 300:自発運動の減少、蒼白		4.2.3.1-1
雄 イヌ (ビーグ ル)	経口	10 100	急性毒性について、4週間反復経口投与毒性試験にて評価 死亡又は瀕死屠殺:1,000(6/7例) ³⁾ 、嘔吐、下痢、赤色便、自発運動の減少、反 応の減少・消失、横臥位、腹臥位、喘ぎ呼吸、口腔粘膜の蒼白、消化管の出血、 胸腺・下顎リンパ節・腸間膜リンパ節・パイエル板のリンパ球壊死	1,000	4.2.3.2-5

表 11 単同投与毒性試験

5.2 反復投与毒性試験

ラット (13 週間) 及びイヌ (4 及び 13 週間) を用いた反復経口投与毒性試験が実施された (表 12~14)。ラット及びイヌともに主な標的器官及び組織は、リンパ系器官及び組織、骨髄、肺、消化管、肝臓、腎臓、眼並びに上皮系組織(イヌのみ)であった。なお、ラット及びイヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験での最小毒性量 (2.5 mg/kg/日) 及び無毒性量 (1 mg/kg/日) における C_{max} (32.48~32.99 及び 23.95~24.24 ng/mL) 並びに AUC_{24h} (422.54~440.32 及び 388.83~400.44 ng·h/mL) は、臨床曝露量 9 と比較して、 C_{max} では 0.05 及び 0.04 倍、 AUC_{24h} では 0.03 及び 0.03 倍であった。

a) 2日間投与の後に、以降の投与を中止した。

⁻

⁹⁾ 日本人の AML 患者を対象とした 0102 試験において、本薬 120 mg/日を反復投与した際の C_{max} 及び AUC_{24h} (n=2、個別値) は、それぞれ 668.89 及び 691.57 ng/mL、並びに 13,151.21 及び 13,775.49 ng·h/mL であった。

表 12 ラット 13 週間反復投与毒性試験

経路		衣 12 ノット 13 週間及復及子母性N駅									
 産口 (主酵の雌 1/10 例・サテライト群の雄 1/9 例。)、低体温、蒼白、緩徐呼吸、流涙、赤色尿、腎臓の白色巣、左心耳の赤色化、左心房の心筋・心内膜の炎症、左心室内細菌性血栓、下顎リンパ節のリンパ球壊死、肺のうっ血・水腫・出血、十二指腸の粘膜上皮の微小空胞化、盲腸・腎臓の細菌コロニー、肝臓のクッパー細胞肥大・中間帯空胞化、腎臓の尿細管壊死・好中球浸潤・化膿性炎症、副腎のうっ血・東状帯細胞肥大 全2.5:体重の低値、体重増加抑制、白血球数・リンパ球数の低値、アグロブリン分画の低値、脾臓の重量低値、きま、採餌量の低値、赤血球数の高値、MCV・MCHの低値、序グロブリン分画の高値、アルブミン/ク画の低値、下垂体の重量低値、脾臓の脾洞拡張、パイエル板のリンパ球壊死、腸間膜リンパ節の微小肉芽腫質症)、肺の重素高値、胸腺の萎縮、肺の泡沫細胞集簇(リン脂質症)、し、20 信息・下側・下垂体的重量低値、原体・下垂体の重量低値、原臓の排泄量の低値、肺の重量高値、下ルブミン分画の低値、尿中 Na・K・CI の排泄量の低値、肺の重量高値、下ルブミン分画の低値、尿中 Na・K・CI の排泄量の低値、肺の重量高値、下ルブミン分画の低値、尿中 Na・K・CI の排泄量の低値、肺の重量高値、原管症)、中間・・トリグリセリド・CI・アルブミンの低値、ペグロブリン分画の高値、尿 PH の低値、尿溶血、尿中グルコース陽性の増加、尿中ケトン体陽性の減少、尿量の高値、尿の上の上、腎臓の上腫腫の萎縮、脾臓・下顎リンパ節の微小肉芽腫、腸間膜リンパ節の目と巣、腎臓の手に、胸腺の量が悪、腎臓の尿細管の圧腫化、卵砂の胃腫性変化・硝子滴・硝子円柱・乳頭部の浮腫性変化・メサンギウム基質増加・髄質尿細管の空胞化(リン脂質症)が、眼球の脈絡膜・毛様体・虹彩・結膜の炎症細胞浸潤 	試験系		投与期間	,	主な所見		添付資料				
	雌雄 ラット (Sprague	経口	13 週間 (1 回/日) + 回復	0、2.5、5、	死亡:20 (主群の雌 1/10 例・サテライト群の雄 1/9 例 ^{a)} 、低体温、蒼白、緩徐呼吸、流涙、赤色尿、腎臓の白色巣、左心耳の赤色化、左心房の心筋・心内膜の炎症、左心室内細菌性血栓、下顎リンパ節のリンパ球壊死、肺のうっ血・水腫・出血、十二指腸の粘膜上皮の微小空胞化、盲腸・腎臓の細菌コロニー、肝臓のクッパー細胞肥大・中間帯空胞化、腎臓の尿細管壊死・好中球浸潤・化膿性炎症、副腎のうっ血・束状帯細胞肥大 ≥2.5:体重の低値、体重増加抑制、白血球数・リンパ球数の低値、γ-グロブリン分画の低値、脾臓の重量低値 ≥5:摂餌量の低値、赤血球数の高値、MCV・MCHの低値、β-グロブリン分画の高値、アルブミン/グロブリン比の低値、下垂体の重量低値、脾臓の脾洞拡張、パイエル板のリンパ球壊死、腸間膜リンパ節の微小肉芽腫 ≥10:AST・ALT の高値、アルブミン分画の低値、尿中 Na・K・CI の排泄量の低値、肺の重量高値、胸腺の重量低値、胸腺の萎縮、肺の泡沫細胞集簇(リン脂質症)b)、回腸・盲腸の粘膜上皮の微小空胞化 20:自発運動の減少、便量減少、水晶体前嚢の混濁、好中球数の高値、好酸球数・好塩基球数・大型非染色細胞数の低値、血中トリグリセリド・CI・アルブミンの低値、α-グロブリン分画の高値、尿 pH の低値、尿潜血、尿中グルコース陽性の増加、尿中ケトン体陽性の減少、尿量の高値、肺の白色巣、腎臓の重量高値、胸骨髄・大腿骨髄の細胞数減少、胸腺のリンパ球壊死、脾臓の自脾髄の萎縮、脾臓・下顎リンパ節の微小肉芽腫、腸間膜リンパ節のリンパ濾胞萎縮、膵臓のランゲルハンス島の血管拡張、腎臓の尿細管の好塩基性変化・硝子滴・硝子円柱・乳頭部の浮腫性変化・メサンギウム基質増加・髄質尿細管の空胞化(リン脂質症)b)、						

a) 死因は一般状態の悪化による細菌感染と判断された、b) 電子顕微鏡検査において、肺胞マクロファージ内及び腎臓の集合管内での層板小体が認められた。当該所見について、回復性が認められたこと等から、ヒトでの重大な懸念を示唆する所見ではないと判断された。

表 13 イヌ 4 週間反復投与毒性試験

				次13 イク→週间及後次子母庄的 數		
試験系	投与	投与期間	用量	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
	経路		(mg/kg/日)	死亡又は瀕死屠殺 º: 10 (主群の雄 1/4 例)、100 (主群の雄 7/7 例)、1,000 (主	(mg/kg/日)	CID
雌雄 リイヌ (ビーグル)	経口	4週間 (1回/日) ^り + 回復 4週間 [©]	0、1、10、100、1,000 + 0、1、2.5、5 ^{d)}	群の雄 6/7 例)、摂餌量の減少、軟便、自発運動の減少、反応の減少・消失、腹臥位、横臥位、喘ぎ呼吸、口腔粘膜の蒼白・潰瘍、赤血球パラメータの高値、・血小板数・リンパ球数・好酸球数の低値、白血球数・好塩基球数・大型非染色細胞数の高値、APTTの延長、ALT・γ-GTP・トリグリセリド・グルコース・クレアチニン・尿素窒素の高値、Na・K・C1・総タンパクの低値、胸骨髄・大腿骨髄の細胞数減少、胸腺・パイエル板のリンパ球壊死、胸腺・下顎リンパ節・腸間膜リンパ節のうっ血、肺の泡沫細胞集簇・好中球浸潤・うっ血・出血・水腫、消化管の出血、胆嚢の粘膜出血、副腎のうっ血、精巣の生殖細胞の変性・壊死・多核巨細胞形成、精巣上体頭部の上皮の単細胞壊死、毛様体・角膜の好中球浸潤、虹彩・角膜の出血・潰瘍、口腔粘膜の潰瘍 ≥2.5:体重の減少、便潜血、血小板数の高値、AST・ALP・グロブリン・α₂-グロブリン分画・γ-グロブリン分画の高値、総ビリルビン・アルブミン・アルブミン/グロブリン比・アルブミン分画・無機リン・Caの低値、胸腺の萎縮、腸間膜リンパ節のリンパ球壊死 5:下痢、赤色便、嘔吐、眼底の色調異常、外境界膜と網膜色素上皮の間の局所的高反射性変化、尿潜血、尿沈渣中赤血球、尿タンパクの高値、好中球数の高値、β-グロブリン分画・リン脂質・総コレステロールの高値、好中球数の高値、β-グロブリン分画・リン脂質・総コレステロールの高値、胸腺の重量低値、下顎リンパ節のリンパ球壊死、パイエル板の泡沫細胞の増加、回腸・結腸・直腸の杯細胞の肥大・増加、十二指腸の粘膜上皮の肥大	1	4.2.3.2-5

a) 始めに設定された投与群については、雄のみが用いられた、b) 始めに設定された 10~1,000 mg/kg 群は、1,000 mg/kg/日で 2 日間投与された後に 4 週間の回復期間が設けられた 1 例を除き、全例が投与開始後 12 日までに剖検された、c) 回復群は 2.5 及び 5 mg/kg/日群のみに設けられた、d) 10 mg/kg 以上の群で投与初期に重篤な毒性が認められ、投与期間が 4 週間に満たなかったため、追加の投与群が設定された、e) 死因は消化管出血に よる一般状態の悪化と判断された。

表 14 イヌ 13 週間反復投与毒性試験

	ın. ⊢		m e	女日 17.12周次及次于帝国的家	無 士 以. 目	Not 1 1 Western
試験系	投与 経路	投与期間	用量 (mg/kg/目)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/目)	添付資料 CTD
雌雄ヌ(ビーグル)	経路	13 週間(1 回/日)	(mg/kg/日)	死亡又は瀕死屠殺 ⁹ : 5 (主群の雄 2/4 例)、歯肉潰瘍、口腔粘膜の蒼白、鼻出血、体温上昇、頻呼吸、自発運動の減少、横臥位、流涎、反応の減少・消失、好塩基 球数の高値、血小板数・好酸球数の低値、トリグリセリド・尿素窒素・α₁-グロブリン分画・α₂-グロブリン分画の高値、カリウムの低値、気管・気管支内の赤色泡 沫液貯留、肺の硬化、胸水、胆嚢粘膜・漿膜の赤色巣、足蹠の硬結、骨髄の有核 細胞数の減少、肺・腎臓の重量高値、脾臓の重量低値、気管支内の細胞残屑、脾臓白脾髄・腸間膜リンパ節のリンパ球減少、胸骨髄・大腿骨髄の細胞数減少、口腔粘膜の棘細胞症、腎臓の遠位尿細管拡張、胆嚢漿膜の限局性出血、足蹠の棘細胞症・痂皮 ≥2.5: 足蹠のびらん、便潜血、好中球数・血小板数の高値、APTT の延長、AST・ALP・グロブリン・総タンパク・β-グロブリン分画・γ-グロブリン分画の高値、アルブミン・アルブミン/グロブリン比・アルブミン分画の低値、肺の赤色巣・白色巣・水腫・間質線維化・炎症細胞浸潤・肺胞上皮の肥大・過形成・肺胞のフィブリン様物質沈着・限局性出血、歯槽・歯肉の炎症 5: 口腔粘膜・皮膚のびらん、頬部・頸部の腫脹、体重の減少、摂餌量の減少、眼底色調異常、外境界膜と網膜色素上皮の間・外顆粒層の局所的高反射性変化、外顆粒層の局所的菲薄化、尿潜血、尿沈渣中赤血球・尿中グルコース・尿中クの低値、網赤血球・ラメータの低値、網赤血球と・白血球数・単球数・大型非染色細胞数の高値、サンパ球数の低値、網赤血球と・白血球数・単球数・大型非染色細胞数の高値、リンパ球数の低値、無機リン・総ビリルビン・グルコース・Caの低値、肝臓・腎臓の重量高値、腎臓髄質の赤色巣、口腔粘膜の陥凹巣、胸腺の萎縮、パイエル板のリンパ球減少、下顎リンパ節のリンパ球壊死、脾臓のうつ血、肝臓の肝細胞の空胞化・肝細胞萎縮・クッパー細胞のヘモジデリン沈着・血管周囲単核細胞浸潤、胆嚢の粘膜肥大・粘液分泌亢進、膵臓のチモーゲン顆粒減少、腎臓の髄質・腎盂の炎症細胞浸潤・再生尿細管・髄質の限局性うっ血・皮髄境界部尿細管の空胞化、膀胱の移行上皮細胞の空胞化、網膜の桿状体錐状体層・外顆粒層の空胞化、膀胱の移行上皮細胞の空胞化、網膜の桿状体錐状体層・外顆粒層の空胞化、膀胱の移行上皮細胞の空胞化、網膜の桿状体錐状体層・外顆粒層の空胞化、膀胱の移行上皮細胞の空胞化、網膜の桿状体錐状体層・外顆粒層の空胞化、涙腺萎縮、皮膚の潰瘍・炎症	(mg/kg/日)	4.2.3.2-6
				回復性:あり(尿中グルコース、大型非染色細胞数の高値並びにリンパ球数及び 血中グルコースの低値の回復性は評価されなかった)	l	

a) 回復群は2.5 及び5 mg/kg/日群のみに設けられた、b) 死因は肺障害及び一般状態の悪化と判断された。

5.3 遺伝毒性試験

 $in\ vitro$ 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、 $in\ vivo$ 試験として、げっ歯類を用いる小核試験が実施された(表 15)。げっ歯類を用いる小核試験において陽性結果が認められ、本薬は染色体異常誘発性があると判断された。当該試験で小核誘発作用が認められなかった最大用量($20\ mg/kg/日$)における AUC_{24h} ($4,250.55\sim4,409.43\ ng\cdot h/mL$)は、臨床曝露量 9 と比較して 0.3 倍であった。

表 15 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系 代謝活性化 (処置) 濃度 (μg/plate 又は μg/mL) 又は用量 (mg/kg/日)			試験成績	添付資料 CTD
	細菌を用いる 復帰突然変異 試験	ネズミチフス菌: TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9-/+	0、156、313、625、1,250、 2,500、5,000	陰性	4.2.3.3.1-3
in	B-Critic	大腸菌: WP2uvrA	S9-/+			
vitro	ほ乳類培養細 胞を用いる染 色体異常試験	CHL 細胞	S9- (6、24 時間)	6 時間: 0、0.371、0.667、1.20、2.16 24 時間: 0、0.0988、0.222、0.333、0.5	陰性	4.2.3.3.1-5
		CHL 和Id	S9+ (6 時間)	0、0.667、1.20、2.16、3.89	医生	
in vivo	げっ歯類を用 いる小核試験	雌雄マウス(CD1) 骨髄		0、20、65、200 (2 日間/経口)	≧65: 陽性	4.2.3.3.2-2

5.4 がん原性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、本薬の受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響を検討した試験は実施されていない。

本薬の受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響について、以下の理由から、本薬が受胎能に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- ラット及びイヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験において、雌雄生殖器に本薬の投与に関連 した影響は認められなかったこと。
- イヌを用いた4週間反復経口投与毒性試験において、10 mg/kg/日以上の群で精巣の生殖細胞の変性 及び壊死、多核巨細胞形成、並びに精巣上体の頭部上皮単細胞壊死が認められたものの、10 mg/kg/ 日以上の群では死亡、瀕死等が認められていることから、当該変化は一般状態の悪化による二次的 な変化であると考えられたこと。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された(表 16)。着床後死亡率の増加、催奇形性等が認められた。なお、母動物及び胚・胎児での無毒性量($10\,\mathrm{mg/kg/H}$)における C_{max} 及び AUC_{24h} ($119\,\mathrm{ng/mL}$ 及び $1,610\,\mathrm{ng\cdot h/mL}$)は、臨床曝露量 9)と比較して、それぞれ 0.2 及び 0.1 倍であった。

試験の 種類	試験系	投与 経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児発生	雌 ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 7~17 日 (1 回/日)	0, 0.3, 3, 10, 30	母動物: 30: 体重・摂餌量の低値 胚・胎児: 30: 着床後死亡率の高値、胎児体重・胎盤重量 の低値、骨化数(胸骨分節・仙尾椎)の低値、 全身性浮腫、局所性浮腫、外脳、口唇裂、口蓋 裂、短尾、臍ヘルニア、小眼球、心房腔拡張、 心室腔拡張、心室中隔膜性部欠損、右心室低形 成、腎臓欠損、腎臓癒合、異常回転腎、腎臓位 置異常、腎臓形態異常、腎臓小型化、副腎位置 異常、卵巣位置異常、胸骨裂、肋骨欠損、肋骨 癒合、頸椎弓癒合、頸椎配列異常、胸椎欠損、 内臓・骨格変異	母動物: 10 胚・胎 児: 10	4.2.3.5.2-2

表 16 生殖発生毒性試験

5.6 その他の試験

5.6.1 光安全性試験

マウス線維芽細胞株を用いた *in vitro* 光毒性試験が実施された(表 17)。本薬は光毒性を示さないと判断された。

	秋 17 儿女主任 的 歌										
試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD							
<i>in vitro</i> 光毒性試験	マウス線維芽細胞株 Balb/c 3T3	0、9.49、13.3、18.6、26.0、 36.4、51.0、71.4、100 μg/mL UV-A 照射	光毒性なし (光刺激係数 1.018)	4.2.3.7.7-1							

表 17 米宏全性試験

5.6.2 不純物の毒性試験

「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号)に規定されている安全性確認の必要な閾値を超えて原薬の規格値が設定されている不純物である 類縁物質A* について、ラットを用いた4週間反復経口投与毒性試験、

細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験が実施され、安全性は確認されたと判断された(表 18 及び 19)。

表 18 不純物の一般毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	4 週間	0,,	毒性変化なし		4.2.3.7.6-1

表 19 不純物の遺伝毒性試験

	以 17 个/ME/40V2.										
結	大験の種類	試験系	代謝活性化 (処置) 濃度(μg/plate 又は μg/mL)		試験 成績	添付資料 CTD					
	細菌を用い	ネズミチフス菌: TA98、TA100、 TA1535、TA1537	89-	TA100 · TA1535 · TA1537 : 0、39.1、78.1、156、313、625、1,250、2,500 TA98 : 0、78.1、156、313、625、1,250、2,500、5,000							
	る復帰突然 変異試験		S9+	0、19.5、39.1、78.1、156、313、625	陰性	4.2.3.7.6-2					
in vitro		大腸菌:WP2uvrA	S9-	0、78.1、156、313、625、 1,250、2,500、5,000							
			S9+	0、19.5、39.1、78.1、156、313、625							
	ほ乳類培養		S9-	6時間:0、2.5、3、3.5、4							
	細胞を用い	CHL 細胞	(6、24 時間)	24 時間: 0、2、2.5、3、3.5	陰性	4.2.3.7.6-3					
	る染色体異 常試験	CHL 和DU	S9+ (6 時間)	0、2.5、3、3.5、4	上						

5.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検討から、非臨床毒性の評価において、本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

5.R.1 眼に対する影響について

機構は、イヌ反復経口投与毒性試験において眼に関する所見が認められていることから(5.2 参照)、 当該所見が本薬の臨床使用時に問題となる可能性等について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点を考慮すると、イヌ反復投与毒性試験において認められた眼に対する影響が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

- イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験の投与 4 週において、眼底色調異常及び外境界膜と網膜色素上皮の間における高反射性変化が認められ、投与 4 週以降、これらの所見を示す例数は増加した。また、投与 13 週において、4 週間の投与では認められなかった外顆粒層における高反射性変化及び局所的菲薄化並びに網膜の病理組織学的検査所見も認められた。しかしながら、認められた各所見の程度は投与期間に依存して明確に悪化する傾向は認められず、かつ当該所見は投与終了後に回復性を示すものであったこと。また、視覚反応検査及び歩行検査では異常は認められなかったこと。
- イヌ反復経口投与毒性試験において眼に関する所見が認められた用量における曝露量の、臨床曝露量(C_{max}及びAUC)に対する比は、いずれも1を下回ったものの、臨床試験において本薬投与により臨床上問題となる眼科的所見は認められなかったこと(7.R.4参照)。

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、下記の点を考慮すると、現時点において本薬の眼に対する影響について明確に結論付けることは困難であることから、イヌ反復経口投与毒性試験の結果については、添付文書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。

- イヌにおいて眼の毒性所見が認められた用量における曝露量の臨床曝露量に対する比は1を下回っていること。
- 本薬の投与期間に依存して、眼の毒性所見数の増加が認められたこと。
- 13 週間反復経口投与試験において、4 週間投与では認められなかった網膜の病理組織学的検査所見が新たに認められたこと、及び 13 週間を超えて本薬を投与した場合の毒性試験成績は得られていないことから、本薬の投与継続により網膜に対する影響が重篤化する可能性は否定できないこと。

5.R.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について

機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について説明を求め、申請者は 以下のように回答した。

マウスを用いた本薬の小核試験において遺伝毒性が示されたこと(5.3 参照)、及びラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において胚・胎児毒性が示されたこと(5.5 参照)を考慮すると、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に本薬を投与した場合、胎児に影響を及ぼす可能性があることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は推奨されないと考える。しかしながら、FLT3 遺伝子変異陽性の AML は極めて予後不良な疾患であり、かつ治療選択肢が限定的であること等を考慮すると、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り、医師及び患者が本薬投与による胎児への潜在的リスクについて十分理解することを前提として、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与は許容されると考える。なお、本薬投与による胎児への潜在的リスクについて、添付文書において適切に注意喚起する予定である。

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た。ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与にあたっては、患者又はその家族に対して、本薬の遺伝毒性及び生殖発生毒性に関する情報を適切に情報提供する必要があると判断した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、臨床試験用製剤(10、40及び100 mg錠)及び市販予定製剤(40 mg錠)があり、当該製剤を用いて本薬のPK等が検討された(表20)。

	女 20 甘輸外内級 () () () () () () () () () (
製剤	試験名
臨床試験用製剤	国内第 I 相試験(0102試験*)、国内 I b/Ⅱ相試験(5101試験*)、海外第 I 相試験(0110試
(10、40及び100 mg)	験*■、0105試験*■、0106試験*■及び0108試験*■)、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(0101試験*■)
市販予定製剤 (40 mg)	海外第Ⅰ相試験(0110試験及び0113試験)、国際共同第Ⅲ相試験(0301試験)

表 20 各臨床試験で使用された製剤

^{*1:10} 及び 100 mg 錠が用いられた、*2:40 mg 錠が用いられた、*3:10 mg 錠が用いられた、*4:10、40 及び 100 mg 錠が用いられた。

6.1.1 分析法

0301 試験における *FLT3* 遺伝子変異の検査法として、Invivoscribe Technologies,Inc.の「リューコストラット CDx *FLT3* 変異検査」が用いられた。なお、「リューコストラット CDx *FLT3* 変異検査」は、本薬の適応判定の補助を使用目的とする体外診断用医薬品として、LabPMM 合同会社により平成 30 年 4 月 27 日に申請された。

6.1.2 定量法

ヒト①血漿及び②尿中における本薬の定量は、LC-MS/MS法により行われ、定量下限値はそれぞれ① $0.1^{10)}$ 、 $0.5^{11)}$ 及び $10^{12)}$ ng/mL、並びに②0.5 ng/mLであった。

6.1.3 食事の影響試験(CTD 5.3.1.1-1:0113 試験<2017年1月~2017年3月>)

健康成人 32 例 (PK解析対象は 32 例) を対象に、食事が本薬の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、本薬 40 mgを空腹時¹³⁾ 又は高脂肪食 (総カロリー約 800~1,000 kcalのうち脂質 500~600 kcal) 摂取 30 分後に経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。その結果、本薬のt_{max}の中央値は、空腹時投与及び高脂肪食後投与で、それぞれ 6.00及び 7.98 時間であった。また、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬の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 0.740 [0.622,0.881] 及び 0.938 [0.812,1.084] であった。

申請者は、上記の結果を基に、本薬のPKに及ぼす食事の影響について、以下のように説明している。 高脂肪食の摂取により、胃内容排泄速度が低下し、 t_{max} の遅延及び C_{max} の低下が認められた可能性がある。しかしながら、本薬の C_{max} と有効性及び安全性との間に明確な関連は認められなかったこと(6.2.7参照)から、本薬の食後投与による C_{max} の低下が臨床使用時に問題となる可能性は低く、用法・用量において食事条件を設定する必要はないと考える。

6.1.4 本薬のPKに及ぼす胃内pHの影響

申請者は、以下の点等を考慮すると、低胃酸状態、プロトンポンプ阻害剤の投与等に伴う胃内pHの上昇が本薬のPKに影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- 本薬の溶解度はpHの上昇に伴い低下したものの、pH1~5の範囲における本薬の溶解度は82 mg/mL以上であり、申請用法・用量における1回の最高用量である本薬200 mgを投与した場合でも製剤中の本薬は胃内で溶解すると考えること。
- 国際共同第Ⅲ相試験(0301 試験)等において、胃内pHに影響を及ぼす薬剤との併用例と非併用例と の間で、本薬の有効性及び安全性が明確に異なる傾向は認められなかったこと。

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イトラコナゾール、フルコナゾール又はリファンピシンとの併用投与時について検討された。また、ミダゾラム又はセファレキシンの PK に及ぼす本薬の影響が検討された。

^{10) 0106} 試験、0108 試験、0110 試験及び 0113 試験の検体が測定された。

^{11) 0101} 試験、0102 試験及び 5101 試験の検体が測定された。

^{12) 0101} 試験、0105 試験及び 0301 試験の検体が測定された。

^{13) 10}時間以上(一晩)絶食後に投与し、投与後4時間以上絶食する。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD5.3.5.2-2:0102 試験<2014年6月~2016年6月27日>)

再発又は難治性の AML 患者 24 例 (PK 解析対象は 24 例) を対象に、本薬の安全性、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。用法・用量は、本薬 20、40、80、120、200 又は 300 mg を単回経口投与し 2 日間観察する単回投与期の後、1 サイクルを 28 日間として、単回投与期で投与した用量を QD で反復経口投与することとされ、血漿及び尿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 21 のとおりであった。本薬 80~200 mg 反復投与時における蓄積率¹⁴⁾ は 5.97~8.10 であった。また、投与開始 15 日目以降の血漿中トラフ濃度は概ね一定であったことから、投与開始 15 日目には概ね定常状態に到達すると考える、と申請者は説明している。

単回投与時及び反復投与 28 日目における尿中未変化体排泄率は、いずれの用量においてもそれぞれ 3.64 及び 13.11%以下であった。

表 21 本楽の PK パフメータ										
投与量 (mg)	n	測定日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} *1 (h)	AUC _{24h} (ng•h/mL)	$t_{1/2}^{*2}$ (h)	CL/F (L/h)			
20	1	第1サイクル 第-2日目	15.32	2.08	241.65	1	_			
20	1	第1サイクル 第28日目	70.53	6.15	1,345.53	84.04	14.86			
40	4	第1サイクル 第-2日目	29.81 ± 13.56	4.01 (3.88, 4.08)	435.59 ± 167.16	ı	_			
	3	第1サイクル 第28日目	122.96±66.06	3.92 (2.05, 3.95)	2,411.97±1,181.65	88.93 ± 11.65	21.35 ± 14.58			
80	4	第1サイクル 第-2日目	67.07 ± 26.02	4.03 (2.00, 9.93)	1,047.54±574.97	-	_			
80	3	第1サイクル 第28日目	205.9 ± 36.78	6.08 (1.93, 6.12)	$4,142.27 \pm 738.07$	90.65 ± 68.18	19.78±3.92			
120	4	第1サイクル 第-2日目	216.38 ± 167.00	3.03 (1.93, 6.17)	$3,340.23\pm2,353.76$	ı	_			
120	2	第1サイクル 第28日目	668.89、691.57	4.03、6.08	13,151.21、13,775.49	71.79、176.40	8.71、9.12			
200	9	第1サイクル 第-2日目	221.22±97.05	5.92 (3.85, 10.00)	3,595.61±1,463.99	ı	_			
200	5	第1サイクル 第28日目	1,016.28± 295.23	6.00 (3.98, 10.00)	21,573.86±6,230.86	126.23 ± 61.54	9.78 ± 2.25			
300	2	第1サイクル 第-2日目	170.40、414.58	3.88、9.98	2,810.75、7,924.49	1	_			

表 21 本薬の PK パラメータ

平均値±標準偏差(n=1又は2の場合は個別値)、*1:中央値(範囲)、*2:蓄積率を用いて推定された、-:算出せず

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.2-1:0105 試験<2016年3月~2017年6月19日>)

進行固形癌患者 6 例 (PK 解析対象は 5 例) を対象に、マスバランス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 $1\sim14$ 日目及び第 $16\sim47$ 日目に本薬 120 mg を QD で反復経口投与し、第 15 日目に 14 C 標識体 120 又は 240 mg を単回経口投与することとされ、血液、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

第 15 日目における本薬及び放射能の PK パラメータは表 22 のとおりであった。 120 及び 240 mg 投与時における血漿中放射能に対する血液中放射能の AUC $_{tau}$ の比は、それぞれ 0.8514 及び 1.361 であったこ

¹⁴⁾ 単回投与時の AUC_{24h} に対する反復投与時の AUC_{tau} の比

とから、本薬の血球移行性は低いと考える、と申請者は説明している。また、血漿中における主な代謝物として M10 (ピペラジン 4-脱メチル体)、M16 (4-ヒドロキシピペリジン体) 及び M17 (4-オキソ-2,3-デヒドロピペリジン体) が検出され、未変化体に対する当該代謝物の AUC_{24h} の比はいずれも 10%未満であった。

投与 768 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率(投与放射能に対する%)は、それぞれ 16.4 及び 64.5%であった。

測定	測定	投与量	-	C_{max}	t_{max}	AUCtau	CL/F	t _{1/2}	
対象	試料	(mg)	n	$(ng Eq./mL^{*1})$	(h)	(ng Eq.•h/mL*2)	(L/h)	(h)	
本薬	血漿	120	2	383、1,060	1.98、3.00	7,257、19,668	6.15、16.54	_	
平架	1111.59.	240	2	563、603	3.02, 4.02	9,967*3	24.1*3	_	
	血漿	120	2	144、534	3.00、3.00	2,777、8,643	1.937*3	123.2*3	
放射能	1111.9K	240	2	205、324	2.02, 4.02	3,976、5,585	7.00、8.48	77.7、137	
//又列 柜	血液	120	2	165、447	3.00、3.00	2,369、7,344	2.379*3	117.3*3	
	1111.11X	240	2	291、329	3.02、7.98	6,103、6,478	6.520*3	88.40*3	

表 22 本薬及び放射能の PK パラメータ

個別値、*1:本薬では ng/mL、*2:本薬では ng·h/mL、*3:n=1、-:算出せず

6.2.2.2 海外第 I / II 相試験 (CTD5.3.5.2-1:0101 試験 用量漸増コホート<2013 年 10 月〜実施中 [データカットオフ日:2017 年 8 月 4 日] >)

再発又は難治性の AML 患者 25 例 (PK 解析対象は 23 例) を対象に、本薬の安全性、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。用法・用量は、本薬 20、40、80、120、200、300 又は 450 mg を単回経口投与し 2 日間観察する単回投与期の後、1 サイクルを 28 日間として、単回投与期で投与した用量を QD で反復経口投与することとされ、単回投与及び投与 15 日目における血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 23 のとおりであった。得られた PK データに基づき、パワーモデルを用いた解析を行った結果、本薬単回投与及び反復投与時の曝露量(C_{max} 及び AUC_{24h})は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した、と申請者は説明している。

本薬 80~200 mg 反復投与時における蓄積率 14 は 5.987~9.041 であった。

投与量 (mg)	測定日	n	$\begin{array}{c} C_{max} \\ (ng/mL) \end{array}$	t _{max} * (h)	AUC _{24h} (ng•h/mL)	t _{1/2} *2 (h)			
20	第1サイクル 第-2日目	5	28.13 ± 21.49	2.00 (0.500, 4.03)	302.1 ± 207.0	_			
20	第1サイクル 第15日目	4	64.64±48.77	4.01 (4.00, 6.00)	$1,299 \pm 1,006^{*4}$	62.14±17.88*4			
40	第1サイクル 第-2日目	3	24.98 ± 14.58	5.98 (3.97, 24.0)	360.0 ± 223.5	_			
40	第1サイクル 第15日目	3	107.6±31.92	3.87 (0.500, 6.00)	2,458、2,505*3	60.5、243*3			
80	第1サイクル 第-2日目	3	75.29 ± 25.22	4.00 (4.00, 4.08)	1,216±472.6	_			
80	第1サイクル 第15日目	3	376.4 ± 150.5	4.33 (4.00, 4.42)	6,958±3,273	86.11 ± 24.08			
120	第1サイクル 第-2日目	3	136.7±94.37	2.08 (2.00, 3.83)	$2,480\pm1,972$	_			
120	第1サイクル 第15日目	3	374.2 ± 190.1	2.17 (1.95, 5.75)	$6,943\pm3,221$	45.85 ± 18.83			
200	第1サイクル 第-2日目	3	168.2±45.34	5.23 (4.00, 5.97)	$3,022 \pm 843.6$	_			

表 23 本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)			C _{max} (ng/mL)	t _{max} * (h)	AUC _{24h} (ng•h/mL)	t _{1/2} *2 (h)
	第1サイクル 第15日目	2	886、2,038	6.00、6.07	16,288、46,568	98.4、185
300	第1サイクル 第-2日目	3	204.3 ± 136.4	6.07 (4.08, 24.1)	$4,163\pm3,178$	-
	第 1 サイクル 第 15 日目	3	1,525±664.6	6.05 (4.08, 6.07)	$31,005 \pm 10,068$	142.2±55.04
450	第1サイクル 第-2日目	3	207.6±51.81	5.78 (4.08, 5.92)	3,168、3,480*3	-
	第 1 サイクル 第 15 日目	1	1,528	5.93	34,768	-

平均値 ± 標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、*1: 中央値(範囲)、*2: 蓄積率を用いて推定された、*3: n=2、*4: n=3、-: 算出せず

6.2.3 薬物相互作用試験

6.2.3.1 イトラコナゾール、フルコナゾール又はリファンピシンとの薬物相互作用試験(CTD5.3.3.4-1: 0108 試験 < 2015 年 4 月 ~ 2015 年 9 月 >)

健康成人 81 例 (PK 解析対象は 81 例) を対象に、イトラコナゾール (P-gp 及び強い CYP3A 阻害剤)、フルコナゾール (中程度の CYP3A 阻害剤) 及びリファンピシン (P-gp 及び CYP3A 誘導剤) が本薬の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、第 1 群では、本薬 10 mg を単回経口投与することとされた。第 2 群では、第 1 日目にイトラコナゾール 200 mg を BID で経口投与した後、第 2~28 日目にイトラコナゾール 200 mg を QD で反復経口投与、及び第 6 日目に本薬 10 mg を単回経口投与することとされた。第 3 群では、第 1 日目にフルコナゾール 400 mg を単回経口投与した後、第 2~28 日目にフルコナゾール 200 mg を QD で反復回経口投与、第 6 日目に本薬 10 mg を単回経口投与することとされた。第 4 群では、第 1~21 日目にリファンピシン 600 mg を QD で反復経口投与、及び第 8 日目に本薬 20 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①イトラコナゾール、②フルコナゾール及び③リファンピシン併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比[90%CI] $^{15)}$ は、それぞれ①1.1980[1.0009,1.4339]及び 2.2139[1.8826,2.6036]、②1.1573[0.9669,1.3852]及び 1.4346[1.2199,1.6871]並びに ③0.7344[0.6136,0.8791]及び 0.2847[0.2421,0.3348]であった。

申請者は、上記の結果に基づき、本薬と P-gp 及び強い CYP3A 阻害剤、中程度の CYP3A 阻害剤並び に P-gp 及び 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P-gp 及び強いCYP3A 阻害剤との併用により本薬の曝露量の増加が認められたこと、並びに本薬とP-gp 及びCYP3A 誘導剤との併用により本薬の曝露量の低下が認められたことから、当該薬剤との併用投与に注意が必要であり、当該内容を注意喚起する。一方、海外第 I/II 相試験 (0101 試験) において、本薬及び中程度の CYP3A 阻害剤の併用例と非併用例との間で有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと等を考慮すると、本薬と中程度以下の CYP3A 阻害剤との併用投与について注意喚起する必要はないと考える。

¹⁵⁾ リファンピシン併用投与時については、投与量で補正して算出された。

6.2.3.2 ミダゾラム又はセファレキシンとの薬物相互作用試験(CTD5.3.5.2-1:0101 試験 用量拡大コホート<2013 年 10 月~実施中[データカットオフ日:2017 年 8 月 4 日] >)

①ミダゾラムとの薬物相互作用試験

再発又は難治性の AML 患者 16 例(PK 解析対象は 16 例)を対象に、本薬がミダブラム(CYP3A 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、1 サイクルを 28 日間として、第 1 サイクルの第 1~28 日目に本薬 300 mg を QD で反復経口投与するとともに、第 1 サイクルの本薬投与開始 1 日前及び第 15 日目にミダブラム 2 mg を単回経口投与することとされた。

ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用投与時におけるミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{24h} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.1164 [0.6954, 1.7925] 及び 1.0946 [0.4982, 2.4048] であった。以上より、本薬と CYP3A 基質との併用により、薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

②セファレキシンとの薬物相互作用試験

再発又は難治性の AML 患者 20 例 (PK 解析対象は 20 例)を対象に、本薬がセファレキシン (MATE1 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、1 サイクルを 28 日間として、第 1 サイクルの第 1~28 日目に本薬 200 mg を QD で反復経口投与するとともに、第 1 サイクルの本薬投与開始 1 日前及び第 15 日目にセファレキシン 500 mg を単回経口投与することとされた。

セファレキシン単独投与時に対する本薬併用投与時におけるセファレキシンの 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 0.9146 [0.7460, 1.1212] 及び 0.9396 [0.7529, 1.1726] であった。以上より、本薬と MATE1 基質との併用により、薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.4 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 (CTD5.3.3.3-1:0106 試験 < 2015 年 10 月 ~ 2016 年 3 月 >)

健康成人、軽度(Child-Pugh 分類 A)及び中等度(Child-Pugh 分類 B)の肝機能障害を有する患者 24 例(各 8 例、うち、PK 解析対象は各 8 例)を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響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、本薬 10 mg を単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 24 のとおりであった。健康成人に対する①軽度及び②中等度の肝機能障害を有する患者における血漿タンパク非結合形本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90% CI] は、それぞれ①1.1949 [0.9125, 1.5646] 及び 0.8842 [0.6592, 1.1861] 並びに②1.1772 [0.8990, 1.5415] 及び 0.8848 [0.6597, 1.1869] であった。また、本薬の血漿タンパク非結合形分率は、健康成人、並びに軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者でそれぞれ 0.0572、0.0640 及び 0.0865 であり、肝機能障害の重症度に伴って本薬の血漿タンパク非結合形分率が増加する傾向が認められた、と申請者は説明している。

また、申請者は、上記の結果等に基づき、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

健康成人と軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者との間で、血漿タンパク非結合形本薬の曝露量 に明確な差異は認められなかったことから、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対して本薬の 用量を調節する必要はない。また、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与経験がないこと 等から、当該患者に対しては、本薬を慎重に投与する必要があると考える。

肝機能障害の 重症度	n	測定対象	C_{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
正常	8	結合形+非結合形	7.48 ± 2.23	542 ± 167	116±12.3	19.9±5.51	$3,340\pm977$
		非結合形	0.429 ± 0.138	31.0 ± 10.8	_	349 ± 90.4	$58,500\pm15,500$
軽度	8	結合形+非結合形	8.10 ± 2.67	425 ± 108	126 ± 19.2	25.3 ± 8.19	$4,520\pm1,310$
		非結合形	0.518 ± 0.177	27.2 ± 7.49	_	398 ± 132	$70,900\pm20,500$
中等度	8	結合形+非結合形	6.40 ± 2.47	351 ± 152	112±31.9	34.5 ± 16.9	$5,090\pm1,680$
		非結合形	0.520 ± 0.198	29.8 ± 17.6	_	423 ± 185	$61,500 \pm 16,500$
平均は土煙淮信羊 は今形・血將タンパクは今形木蔥 非は今形・血將タンパク非は今形木蔥 ―・質出せず							

表 24 肝機能障害の重症度別における本薬の PK パラメータ

平均値±標準偏差、結合形:血漿タンパク結合形本薬、非結合形:血漿タンパク非結合形本薬、-:算出せず

6.2.5 曝露量とOT/OTc間隔の変動との関連

国内第 I 相試験(0102 試験)、国際共同第Ⅲ相試験(0301 試験)及び海外第 I / II 相試験(0101 試験)の結果に基づき、血漿中本薬濃度と ΔQTcF との関連について、E_{max} モデルを用いて検討された。

血漿中本薬濃度の上昇に伴い $\Delta QTcF$ が延長する傾向が認められた。また、国内第 I 相試験(0102 試験)において本薬 200 mg を QD で反復経口投与した際の定常状態での C_{max} (中央値:886.5 ng/mL) における、 $\Delta QTcF$ の片側 95% CI の上限値は 11.41 ms となることが推定された。

以上の結果を考慮すると、本薬 200 mg を投与した際に QT/QTc 間隔の延長が生じる可能性は否定できないと考える、と申請者は説明している。

6.2.6 PPK解析

国内第 I 相試験 (0102 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (0301 試験)、海外第 I 相試験 (0106 試験、0108 試験、0110 試験及び 0113 試験)及び海外第 I / II 相試験 (0101 試験) で得られた本薬の PK データ (618 例、7,529 測定時点)に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された(使用ソフトウェア:NONMEM Version 7.3.0)。なお、本薬の PK は、1 次吸収及び消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の CL、Vc、Q、Vp、ka及び F1に対する共変量として、体重、年齢、ALT、AST、ALP、CK、BSA、LBM、BMI、総ビリルビン、血清クレアチニン、アルブミン、性別、人種、製剤(臨床試験用製剤又は市販予定製剤)、食事条件、疾患(AML 患者又は健康成人)、強い CYP3A 阻害剤併用の有無、中程度の CYP3A 阻害剤併用の有無、CYP3A 誘導剤併用の有無、P-gp 阻害剤併用の有無、肝機能¹⁶⁾ 及び ECOG PS が検討された。その結果、①CL、②Vc、③Q、④Vp、⑤ka及び⑥F1に対する有意な共変量として、それぞれ①年齢、体重、アルブミン、ALT、血清クレアチニン、強い CYP3A 阻害剤併用の有無、中程度の CYP3A 阻害剤併用の有無、CYP3A 誘導剤併用の有無及び P-gp 阻害剤併用の有無、②体重、疾患及び ECOG PS、③総ビリルビン、疾患及び CYP3A 誘導剤併用の有無、④アルブミン及び体重、⑤食事条件、疾患及び肝機能並びに⑥製剤が選択された。当該共変量が本薬の曝露量(AUCss)に及ぼす影響はいずれも限定的であったことから、当該共変量が本薬の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えるものの、0108 試験の結果を考慮すると、(i)イトラコナゾール等の P-gp 及び強い CYP3A 阻害剤並びに(ii)リファンピシン等の P-gp 及び CYP3A 誘導剤との併用投与については注意が必要である、と申請者は説明している。

¹⁶⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

6.2.7 本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.7.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第III相試験 (0301 試験) の結果に基づき、本薬の曝露量 (C_{max}) $^{17)}$ と CR 又は CRh との関連について検討された。CR 又は CRh を達成した患者及び達成しなかった患者における本薬の C_{max} は、それぞれ 799±258 及び 797±245 ng/mL であり、両患者間で明確な差異は認められなかった。

6.2.7.2 曝露量と安全性との関連

国内第 I 相試験 (0102 試験)、国際共同第III 相試験 (0301 試験)及び海外第 I / II 相試験 (0101 試験)の結果に基づき、本薬の曝露量 (C_{max}) 17 と、本薬との因果関係が否定できない有害事象の発現との関連について検討された。当該事象の発現例及び非発現例における本薬の C_{max} は、それぞれ 985±509及び 835±507 ng/mL であり、両者間で明確な差異は認められなかった。

6.2.8 本薬のPKの国内外差

国内第 I 相試験 (0102 試験)及び海外第 I/II 相試験 (0101 試験)で得られた単回及び反復投与時における本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{24h})を比較した結果、両試験間で本薬の曝露量は概ね同程度であったこと等から、本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考える、と申請者は説明している。

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検討から、本薬の臨床薬理等に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

6.R.1 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、以下の点等を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対して本薬の用量を調節する必要はないと考える旨を説明している。

- 海外第 I 相試験(0105 試験)等の結果から、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいと考えること(6.2.2.1 参照)。
- ■国際共同第Ⅲ相試験(0301 試験)において、腎機能が正常の患者(97例)並びに軽度及び中程度の 腎機能障害患者(それぞれ48及び23例)における①本薬との因果関係を問わない全有害事象及び ②本薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、それぞれ①100、97.9及び100%、並びに ②84.5、81.3及び78.3%であり、腎機能が正常の患者と軽度及び中程度の腎機能障害患者との間で、 有害事象及び本薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率に明確な差異は認められなかった こと。

機構は、申請者の説明を了承した。

_

¹⁷⁾ PPK 解析 (6.2.6 参照) に基づく推定値。

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 25 に示す国内第 I 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 5 試験、海外 I / II 相試験 1 試験及び国際共同第Ⅲ相試験 1 試験の計 8 試験が提出された。また、参考資料として、国内第 I b/ II 相試験 1 試験が提出された。

				及 25			
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
	国内	0102	Ι	再発又は難治性の AML 患者	27	本薬 20、40、80、120、200 又は 300 mg を QD で経口投与	安全性 PK
	国際共同	0301	Ш	再発又は難治性の FLT3 遺伝子変異陽性の AML 患者	255	本薬群:本薬 120 mg を QD で経口投与 対照群:治験責任医師が低用量 Ara-C、アザシ チジン、MEC 又は FLAG-IDA から選択	有効性 安全性
		0101	Ι/Π	再発又は難治性の AML 患者	265	用量漸増コホート:本薬 20、40、80、120、 200、300 又は 450 mg を QD で経口投与 用量拡大コホート:本薬 20、40、80、120、 200 又は 300 mg を QD で経口投与	有効性 安全性 PK
評価		0105	Ι	進行固形癌患者	6	本薬 120 mg を QD で第 1~14 目目及び第 16~47 日目に連日経口投与、並びに ¹⁴ C 標識体 120 mg を第 15 日目に単回経口投与	PK
	海舟	0106	I	健康成人及び肝機能障 害患者	24	本薬 10 mg を単回経口投与	PK
	海外 0108		I	健康成人	81 ①21 ②20 ③20 ④20	①本薬 10 mg を単回経口投与 ②イトラコナゾールとの併用下、本薬 10 mg を 第6日目に単回経口投与 ③フルコナゾールとの併用下、本薬 10 mg を第 6日目に単回経口投与 ④リファンピシンとの併用下、本薬 20 mg を第 8日目に単回経口投与	PK
		0110	I	健康成人	42	本薬 40 mg を単回経口投与	PK
		0113	I	健康成人	32	本薬 40 mg を単回経口投与	PK
参考	国内	5101	I b/ II	EGFR 遺伝子変異陽性 の進行・再発の NSCLC 患者	10	エルロチニブとの併用下、本薬 40、80、120、 200 又は 320 mg を QD で経口投与	有効性 安全性

表 25 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

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、「7.3 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

以下に記載する国内第 I 相試験(0102 試験)、国際共同第III 相試験(0301 試験)及び海外第 I / II 相試験(0101 試験)における CR、CRh、CRp、CRi 及び CRc の判定は、改変 Cheson 基準(J Clin Oncol 2003; 21: 4642-9)に基づき、下記の定義で行われた。また、0301 試験及び 0101 試験では、試験期間中に HSCT の施行が許容されていたが、有効性の評価時期は HSCT 施行時期に関わらず設定されており、HSCT 施行後に下記の定義を満たした場合も達成例として集計された。

- **CR** の定義:以下の条件をすべて満たす。
 - ▶ 骨髄中の芽球数が 5%未満であり、骨髄が正常な分化を示し、形態学的に白血病細胞が認められない。
 - ▶ 好中球絶対数が 1×10°/L 以上かつ血小板数 100×10°/L 以上で、赤血球及び血小板輸血に非依

存な状態18)。

- ▶ 髄外性白血病が認められない。また、アウエル小体が認められず、末梢血中の芽球数が2%以下の状態。
- CRh の定義: 好中球絶対数 0.5×10⁹/L 以上かつ血小板数 50×10⁹/L 以上で、他の CR の条件を満たす。
- CRp の定義:血小板数 100×10⁹ /L 未満で、他の CR の条件を満たす。
- CRi の定義: 好中球絶対数 1×10⁹/L 未満で、他の CR の条件を満たす。ただし、血小板数の回復並びに赤血球及び血小板輸血への依存の有無は問わない。
- CRc の定義: CR、CRp 又は CRi のいずれかを達成している状態。

7.1.1 臨床薬理試験

健康成人、肝機能障害患者及び進行固形癌患者を対象とした以下の臨床薬理試験 5 試験が提出された (6.2 参照)。本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、0105 試験において 1/6 例 (軟骨肉腫) に認められ、本薬との因果関係は否定された。

7.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1:0105 試験<2016年3月~2017年6月>)

7.1.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-1:0106 試験 < 2015 年 10 月 ~ 2016 年 3 月 >)

7.1.1.3 海外第 I 相試験(CTD 5.3.3.4-1:0108 試験<2015 年 4 月~2015 年 9 月>)

7.1.1.4 海外第 I 相試験(CTD 5.3.1.2-1:0110 試験<2015 年 7 月~2015 年 10 月>)

7.1.1.5 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1-1:0113 試験<2017年1月~2017年3月>)

7.1.2 国内臨床試験

7.1.2.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-2:0102 試験 < 2014 年 6 月 ~ 2016 年 6 月 >)

再発又は難治性の AML 患者(目標症例数:最大 36 例)を対象に、本薬の安全性、PK 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 5 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 20、40、80、120、200 又は 300 mg を単回投与し 2 日間観察する単回投与期の後、1 サイクルを 28 日間として、単回投与期で投与した用量を QD で連日経口投与することとされ、投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 27 例中 24 例(20 mg 群 1 例、40 mg、80 mg 及び 120 mg 群各 4 例、200 mg 群 9 例及び 300 mg 群 2 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。

DLT の評価期間とされた単回投与期及び第 1 サイクルの計 30 日間において、DLT は 3 例(120 mg 群 1/4 例(Grade 3 の TLS 1 例)、300 mg 群 2/2 例(Grade 3 の血中 LDH 増加/Grade 3 の失神及び Grade 3 のアミラーゼ増加/Grade 3 の血中 CK 増加各 1 例))に認められ、MTD は 200 mg QD とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は1例(80 mg 群の硬膜下血腫1例)に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

¹⁸⁾ 0101 試験及び 0301 試験では赤血球及び血小板輸血を 1 週間行っていない状態、0102 試験では赤血球輸血 4 週間行っていない状態とされた。

7.1.3 国際共同試験

7.1.3.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1:0301 試験 < 2015 年 10 月~実施中 [データカットオフ日: 2017 年 8 月 4 日] >)

再発又は難治性の FLT3 遺伝子変異陽性¹⁹⁾ の AML 患者(目標症例数:369例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を治験責任医師が選択した化学療法と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 14 カ国、83 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、本薬 $120 \, \mathrm{mg} \, \mathrm{QD} \, e$ 連日経口投与することとされ、投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。対照群では、 $1 \, \mathrm{th} \, \mathrm{th} \, \mathrm{th}$ 28 日間として、治験責任医師により 4 つの化学療法(①低用量 $\mathrm{Ara-C}$ 、②アザシチジン、③MEC 又は④FLAG-IDA)から $1 \, \mathrm{th} \, \mathrm{th}$ とされ、各化学療法の用法・用量はそれぞれ以下のとおりであった。

- ① 低用量 Ara-C: Ara-C 20 mg BID を第 1~10 日目に皮下又は静脈内投与し、中止基準に該当するまで 投与することとされた。
- ② アザシチジン: アザシチジン 75 mg/m² QD を第 1~7 日目に皮下又は静脈内投与し、中止基準に該当するまで投与することとされた。
- ③ MEC: ミトキサントロン 8 mg/m²、エトポシド 100 mg/m²及び Ara-C 1,000 mg/m²を第 1~5 日目に それぞれ静脈内投与することとされた。
- ④ FLAG-IDA: フィルグラスチム(遺伝子組換え)を 1 回 300 μ g/m² を第 1~5 日目に皮下又は静脈内投与、フルダラビン 30 mg/m² 及び Ara-C 2,000 mg/m² を第 2~6 日目、IDA 10 mg/m² を第 2~4 日目にそれぞれ静脈内投与することとされた。

本試験に登録され、無作為化された患者が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。第1回中間解析時点では255例(本薬群169例、対照群86例)が無作為化され、うち、本薬が投与され、かつ少なくとも112日が経過した本薬群の患者²⁰⁾ 142 例が RAS とされ、第1回中間解析における有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与された患者が安全性の解析対象とされた。なお、第1回中間解析では、対照群に係る有効性及び安全性の解析は実施しないこととされたため、当該解析時点での安全性の解析対象例数は、本薬群のうち、本薬が投与されなかった1例を除いた168例であった。

本試験の主要評価項目は、試験開始時点では OS(有効性の解析対象: ITT 集団)と設定されており、有効性の評価を目的とした中間解析が、目標イベント数 258 件の約 50%が観察された時点で実施される計画とされ、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming型の α 消費関数を用いることとされた。しかしながら、有効性を早期に確認することを目的として、試験実施途中の 20 年 月 日付けで治験実施計画書が改訂され、主要評価項目として CR+CRh 率が新たに追加されるとともに、試験開始時点で計画されていた OS の中間解析より早期に、本薬群の CR+CRh 率のみを解析する第 1 回中間解析が追加された。第 1 回中間解析において算出される本薬群の CR+CRh 率は、仮説検定は実施せず、記述統計として算出された CR+CRh 率及び 95%CI の値が IDMC に提出され、当該 CR+CRh 率の 95%CI の下限値が参照値として設定された 12%21 を超えているか否かが

_

¹⁹⁾ 組入れ対象の FLT3 遺伝子変異は、FLT3-ITD、FLT3-TKD/D835 又は FLT3-TKD/I836 とされた。

²⁰⁾ 有効性の解析対象のうち、無作為化後に中央判定で *FLT3* 遺伝子変異陰性であることが判明した 1 例は本薬が投与されなかった。

²¹⁾ 再発又は難治性の AML 患者を対象とした臨床試験における救援化学療法の CR 率 (J Clin Oncol 2014; 32: 1919-26) を 参考に設定された。

IDMC より治験依頼者に通知されることとされた。また、主要評価項目間の多重性の調整を目的として、 片側有意水準 0.025 が OS 及び CR+CRh 率の解析に対して、それぞれ 0.0245 及び 0.0005 と割り当てられた。

有効性について、第1回中間解析時点(データカットオフ日:2017年8月4日)での、全体集団及び日本人部分集団における、本試験の主要評価項目の一つとされた中央判定による本薬群の CR+CRh 率の結果は表 26 のとおりであった。

表 26 CR 及い CRh の結果	E (中央刊定、KAS 集団、2017 年 8 月	4 ロナータスツトオフ)			
	例数(%)				
—	全体集団	日本人部分集団			
取及松口别木 —	本薬群	本薬群			
	142 例	18 例			
CR	27 (19.0)	4 (22.2)			
CRh	13 (9.2)	1 (5.6)			
CR+CRh	40	5			
(CR+CRh 率 [95%CI] * (%))	(28.2 [20.9, 36.3])	(27.8 [9.7, 53.5])			

表 26 CR 及び CRh の結果 (中央判定、RAS 集団、2017 年 8 月 4 日データカットオフ)

なお、再発 $^{22)}$ の FLT3 遺伝子変異陽性の AML 患者における中央判定による CR+CRh 率 [95% CI] は 32.1% [22.4%, 43.2%] (27/84 例)、難治性 $^{23)}$ の FLT3 遺伝子変異陽性の AML 患者における中央判定による CR+CRh 率 [95% CI] は 22.4% [12.5%, 35.3%] (13/58 例) であった。日本人患者は再発の患者のみであり、難治性の患者は組み入れられなかった。

また、ITT 集団を対象に、第 2 回中間解析として実施された OS の中間解析(データカットオフ日:20 年 ■ 月 ■ 日)の結果、事前に規定された有効中止及び無効中止の基準をいずれも満たさなかったことから、IDMC によって試験の継続が勧告された。なお、試験の完全性を維持する観点から、本申請時点において、第 1 回中間解析時点における対照群の CR+CRh 率の結果及び第 2 回中間解析時点における OS の中間解析結果は提出されなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、43/168例(25.6%)に認められた。疾患進行(17例)以外の死因は、敗血症性ショック4例、脳出血及び疾患進行/心停止各2例、敗血症、心停止、心嚢液貯留、うっ血性心不全、大腸穿孔、気管支肺アスペルギルス症、蜂巣炎、肺感染、細菌性大腸炎、感染、細菌性下気道感染、真菌性副鼻腔炎、急性呼吸窮迫症候群、誤嚥性肺炎、心嚢液貯留/胸水/真菌性気道感染、大腸穿孔/呼吸不全/敗血症、全身健康状態低下/呼吸困難/低血圧及び代謝性アシドーシス/敗血症性ショック各1例であった。このうち、大腸穿孔2例、うっ血性心不全、蜂巣炎及び脳出血各1例は本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 / II 相試験(CTD 5.3.5.2-1:0101 試験<2013 年 10 月〜実施中[データカットオフ日: 2017 年 8 月 4 日]>)

再発又は難治性の AML 患者(目標症例数:最大 270 例)を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、3 カ国、27 施設で実施された。

-

^{*:} 二項分布に基づく正確な信頼区間

²²⁾ 初回治療で CR、CRp 又は CRi を達成した後、再発した患者。

²³⁾ 初回治療で CR、CRp 又は CRi を達成しなかった患者。ただし、標準的治療が実施可能な患者はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む寛解導入療法を少なくとも 1 サイクル実施、標準的治療が適格でない患者は、寛解導入療法を少なくとも 1 サイクル完了していなければならないとされた。

用法・用量は、用量漸増コホートでは、本薬 20、40、80、120、200、300 又は 450 mg を単回投与し2 日間観察する単回投与期の後、1 サイクルを 28 日間として、単回投与期で投与した用量を QD で連日経口投与することとされた。用量拡大コホートでは、1 サイクルを 28 日間として、用量漸増コホートで決定された推奨用量 24 を QD で連日経口投与することとされた。

本試験に登録された 265 例 (用量漸増コホート 25 例、用量拡大コホート 240 例) $^{25)}$ のうち、252 例 (20 mg 群 17 例、40 mg 群 16 例、80 mg 群 24 例、120 mg 群 69 例、200 mg 群 103 例、300 mg 群 20 例及び 450 mg 群 3 例) に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、安全性の解析対象のうち、221 例が DLT の評価対象 26 とされた。

DLT の評価期間²⁷⁾ において、DLT は 31 例に認められ、内訳は 20 mg 群 1/12 例(Grade 5 の頭蓋内出血)、40 mg 群 1/14 例(Grade 3 の中毒性ショック症候群)、80 mg 群 2/21 例(Grade 5 の敗血症性ショック及び Grade 3 の結膜浮腫各 1 例)、120 mg 群 7/65 例(Grade 3 の下部消化管出血/Grade 3 の血便排泄、Grade 5 の心室細動、Grade 3 の高ビリルビン血症、Grade 3 の低酸素症/Grade 3 の胸水、Grade 3 の肝機能検査異常、Grade 4 の腎尿細管壊死及び Grade 3 の血中 LDH 増加各 1 例)、200 mg 群 15/90 例(Grade 3 のトランスアミナーゼ上昇 2 例、Grade 3 の心電図 QT 延長/Grade 4 の低酸素症/Grade 3 の急性前骨髄球性白血病分化症候群、Grade 3 の血中 CK 増加、Grade 3 の GGT 増加、Grade 3 の寝動性めまい/Grade 3 の所肉痛、Grade 3 の血便排泄、Grade 3 の低血圧/Grade 4 の低酸素症、Grade 3 の浮動性めまい/Grade 3 の筋肉痛、Grade 3 の血便排泄、Grade 3 の低血圧、Grade 3 の腸管穿孔、Grade 3 の ALT 増加、Grade 2 の食欲減退/Grade 2 の味覚異常/Grade 2 の疲労、Grade 4 の PRES 及び Grade 2 の悪心各 1 例)、300 mg 群 3/16 例(Grade 5 の肺塞栓症、Grade 3 の高血圧/Grade 3 の AST 増加/Grade 3 の播種性血管内凝固/Grade 3 の胃腸出血、Grade 4 の血中 CK 増加/Grade 3 の横紋筋融解症各 1 例)、450 mg 群 2/3 例(Grade 3 の下痢及び Grade 3 の AST 増加各 1 例)であった。また、MTD は 300 mg QD とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、105/252 例 (20 mg 群 5/17 例、40 mg 群 6/16 例、80 mg 群 11/24 例、120 mg 群 24/69 例、200 mg 群 50/103 例、300 mg 群 8/20 例、450 mg 群 1/3 例)に認められた。疾患進行 44 例(20 mg 群 3 例、40 mg 群 5 例、80 mg 群 5 例、120 mg 群 10 例、200 mg 群 16 例、300 mg 群 5 例)以外の死因は、敗血症(120 mg 群 1 例、200 mg 群 5 例)、呼吸不全(80 mg、120 mg 及び 300 mg 群各 1 例、200 mg 群 3 例)及び多臓器機能不全症候群(40 mg 及び 120 mg 群各 1 例、200 mg 群 4 例)各 6 例、肺炎(120 mg 及び 200 mg 群各 2 例)及び頭蓋内出血(20 mg 群 2 例、120 mg 及び 200 mg 群 7 例)及び死亡(120 mg 及び 200 mg 群 8 付)及び死亡(120 mg 群 2 例、200 mg 群 1 例)各 3 例、気管支肺アスペルギルス症(120 mg 及び 200 mg 群各 1 例)、ブドウ球菌性敗血症(200 mg 群)、腎不全(200 mg 及び 300 mg 群各 1 例)及び呼吸不全/敗血症(200 mg 群)各 2 例、菌血症、ブドウ球菌性菌血症、喀血及び糖尿病性ケトアシドーシス/敗血症性ショック(各 80 mg 群)、好中球減少症、心室細動、好中球減少性大腸炎、細菌感染及び肝感染(各 120 mg

²⁴⁾ 用量漸増コホートにおいて、①1 例の被験者で CRc が得られた用量、又は②CRc が得られないが、3 例以上の被験者で FLT3 リン酸化率が 90%以上の減少が認められた用量。

 $^{^{25)}}$ 用量漸増コホートでは 1 例の CRc が認められた場合、当該用量群に少なくとも 3 例組み入れることとされ、DLT の発現が 0/3 例又は 1/6 例であれば、当該用量群の用量拡大コホートとしてさらに 17 例を追加することとされた。また、用量拡大コホートに移行する用量群には、用量漸増コホート及び用量拡大コホートを合計して少なくとも 10 例の FLT3 遺伝子変異陽性の AML 患者を組み入れることとされ、本薬 120 mg 以上の用量群には、用量漸増及び用量拡大コホートを合計して 42 例以上の FLT3 遺伝子変異陽性患者が組み入れることとされた。

 $^{^{26)}}$ 第 1 サイクルの投与期間の 80%以上の期間で本薬が投与された患者、又は第 1 サイクルにおいて DLT が発現した患者が DLT 評価対象とされた。

²⁷⁾ **DLT** 評価期間は、用量漸増コホートでは単回投与期及び第 1 サイクルの 30 日間、用量拡大コホートでは第 1 サイクルの 28 日間とされた。

群)、貧血、心筋梗塞、心室性頻脈、突然死、肺感染、脳虚血、低酸素症、発熱性好中球減少症/敗血症、AML/意識消失及び急性呼吸不全/蜂巣炎/大腸炎/敗血症性ショック(各 200 mg 群)、肺塞栓症(300 mg 群)並びに心停止(450 mg 群)各1例であった。このうち、頭蓋内出血(20 mg 群)、敗血症性ショック(80 mg 群)、喀血(80 mg 群)、心室細動(120 mg 群)、好中球減少症(120 mg 群)及び肺塞栓症(300 mg 群)各1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 国内臨床試験

7.2.1.1 国内第 I b/ II 相試験 (CTD 5.3.5.4-1:5101 試験 < 2015 年 9 月 ~ 2016 年 9 月 >)

EGFR-TKI に抵抗性の EGFR 遺伝子変異陽性の進行・再発の NSCLC 患者(目標症例数 $^{28)}$: 第 I b 相パート 30 例、第 II 相パート 60 例)を対象に、本薬とエルロチニブとの併用投与の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 4 施設で実施された。

本試験に登録された 10 例 (80 mg 群 7 例、120 mg 群 3 例)全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は認められなかった。

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、再発又は難治性の *FLT3* 遺伝子変異陽性の AML 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(0301 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。

7.R.2 臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン²⁹⁾ 並びに国際的な臨床腫瘍学及び血液学の代表的な教科書³⁰⁾ における、再発又は難治性の *FLT3* 遺伝子変異陽性の *AML* に対する本薬の記載はなかった。

機構は、本薬の臨床的位置付けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本邦においては、再発又は難治性の AML に対して、FLT3 遺伝子変異の有無にかかわらずシタラビンを含む併用化学療法等が実施されているものの(造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版(日本血液学会編))、標準的な治療は確立しておらず、治療選択肢は極めて限られている。また、FLT3 遺伝子変異はAML の予後不良因子であり、FLT3 遺伝子変異陽性の AML 患者は再発率が高く、極めて予後不良である(Leuk Res 2004: 28; 1069-74 等)。

以上のような状況において、再発又は難治性の FLT3 遺伝子変異陽性の AML 患者を対象とした 0301 試験の結果、本薬の臨床的有用性が認められたこと (7.R.3 及び 7.R.4 参照) 等から、本薬は当該患者に対する標準的な治療となり得ると考える。

²⁸⁾ 第 I b 相パートの実施中に Grade 3 以上の ALT 増加及び AST 増加が複数例で認められ、Dose Escalation Committee の 勧告に従い、当該パートは中止されたことから、第 II 相パートは実施されなかった。

²⁹⁾ NCCN ガイドライン (v.1.2018)、ELN ガイドライン (Blood 2017:129:424-47) 及び造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 (日本血液学会編)

Wintrobe's Clinical Hematology, Thirteenth Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA) Williams Hematology, Ninth Edition (The McGraw-Hill Company, Inc, 2016, USA)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点において、0301 試験の主要評価項目の一つとされた OS の結果等は得られていないものの、下記の点等を考慮すると、0301 試験における第1回中間解析の結果(7.R.3 及び7.R.4 参照)には臨床的意義があり、本薬は日本人の再発又は難治性の FLT3 遺伝子変異陽性の AML 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。なお、本薬の臨床的位置付けについては、現在継続中の0301 試験における OS の最終解析の結果等を踏まえて、より明確にされるものと考える。

- FLT3 遺伝子変異陽性の AML は希少な疾患であり、かつ極めて予後不良な疾患であること (Blood 2008; 111: 2776-84 等)
- 現時点において、再発又は難治性の *FLT3* 遺伝子変異陽性の AML に対する標準的な治療は確立しておらず、かつ治療選択肢が極めて限られていること。

7.R.3 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の FLT3 遺伝子変異陽性の AML 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.3.1 有効性の評価項目及び解析計画について

申請者は、0301 試験における主要評価項目及び有効性の解析計画について、以下のように説明している。

再発又は難治性の FLT3 遺伝子変異陽性の AML に対する治療は延命を期待して実施されていることから、0301 試験の開始時点では、主要評価項目として OS を設定していた。その後、下記の点等を考慮し、0301 試験の主要評価項目を OS 及び CR+CRh 率に変更した (7.1.3 参照)。

- 以下の点を考慮すると、本試験の対象患者において CR 又は CRh が得られることには、臨床的意義があると考えること。
 - ▶ HSCT の適応となる再発又は難治性の AML 患者では OS の延長を期待して HSCT が実施されており、かつ HSCT の治療成績は非寛解期の患者と比較して寛解期の患者で優れていること (Cancer 2017;123:2025-34 等)。
 - ➤ HSCT の適応とならない再発又は難治性の AML 患者に対する治療は寛解導入による病勢進行 の遅延等を期待して実施されること。
- 以下の点を考慮すると、第一種の過誤確率の観点から、上記の主要評価項目の変更に伴う統計学的な問題は生じないと考えること。
 - ▶ 上記の主要評価項目の変更は、試験開始当初に予定されていた有効性に関する解析より前に実施されること。
 - ➤ ①主要評価項目の変更に伴い、CR+CRh 率及び OS に対する名目上の片側有意水準をそれぞれ 0.0005 及び 0.0245 と配分すること、及び②CR+CRh 率に関しては仮説検定に基づく群間比較 を実施しないことから、多重性の問題は生じないと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

0301 試験の主要評価項目について、再発又は難治性の *FLT3* 遺伝子変異陽性の AML 患者に対する治療は延命を期待して実施されることから、本薬の有効性については、OS の結果に基づき評価すべきであったと考える。しかしながら、上記の申請者の説明に加え、現時点において当該患者に対して OS を延

長した標準的な治療はないこと等も考慮すると、申請者の説明については一定の理解が可能であり、CR +CRh 率の結果に基づき本薬の一定の有効性を評価することは可能と判断した。

ただし、0301 試験において主要評価項目の一つとされた本薬群における CR+CRh 率の結果に基づき 本薬の有効性を説明する場合には、もう一つの主要評価項目である OS の結果解釈にも影響を及ぼすこ と等を考慮すると、CR+CRh 率についても仮説検定に基づく解析計画とした上で、主要評価項目間の多 重性を調整する解析計画とすることが適切であったと考える。

7.R.3.2 有効性の評価結果について

0301 試験において、主要評価項目の一つとされた第 1 回中間解析時点の中央判定による本薬群の CR +CRh 率「95%CI」(%) は 28.2「20.9、36.3] であり、95%CI の下限値は、再発又は難治性の AML 患者 を対象とした臨床試験における救援化学療法の CR 率 (J Clin Oncol 2014; 32: 1919-26) を参考に設定さ れた参照値(12%)を超えていた(7.1.3 参照)。なお、0301 試験において副次評価項目とされた、CR及 び CRh の持続期間の中央値「95%CI」(日)は、それぞれ 421「134, NE]及び 122「31, 252]であった 31)

機構は、0301 試験では、治験責任医師により HSCT の施行が可能と判断された患者は、試験を中止す ることなく HSCT の施行が可能32) とされており、かつ HSCT の施行後に一定の条件33) を満たした場合 には、本薬の再投与が可能とされていたことから、HSCT の施行前の CR+CRh 率について説明を求め、 申請者は以下のように回答した。

0301 試験において、HSCT の施行後に初めて CR 又は CRh が得られた患者は 8 例認められた。当該患 者を除外した場合の CR+CRh 率[95%CI](%)は 22.5[16.0, 30.3](32/142 例)(CR:18 例、CRh:14 例)であり、HSCTの施行前の患者においても、本薬投与により一定のCR+CRh率が認められた。

また、申請者は、日本人患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

0301 試験における日本人患者数は限られており、評価には限界があるものの、全体集団と日本人集団 との間で、CR+CRh率の結果に明確な差異は認められなかったことから(7.1.3.1参照)、日本人患者に おいても本薬の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等を考慮すると、再発又は難治性の FLT3 遺伝子変異陽性の AML に対して、本薬の一定の有 効性は示されたと判断した。

- 0301 試験において、本薬投与により一定の CR+CRh 率が認められたこと。
- 0301 試験における日本人患者数は限られており、評価には限界があるものの、全体集団と日本人集 団の間で、CR+CRh率の結果に明確な差異は認められなかったこと。

³¹⁾ 第1回中間解析時点で、CR 又は CRh が持続している患者は 19/40 例であった。

³²⁾ HSCT の前処置を開始する前に本薬投与を中止することとされた。

³³⁾ ①HSCT 施行後 30~90 日が経過、②輸血なしで好中球絶対数 0.5×10°/L 以上かつ血小板数 20×10°/L 以上で生着して いる、③Grade 2 以上の急性 GVHD を発症していない、④CRc を達成、のすべてを満たす。

なお、0301 試験における OS の最終解析の結果及び対照群における CR+CRh 率の結果については、 結果が得られ次第、医療現場に情報提供する等の適切な対応を速やかに行う必要があると考える。

7.R.4 安全性について(有害事象については、「7.3 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、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、感染症、出血、心臓障害、肝機能障害、腎障害、消化管穿孔、ILD、過敏症及び PRES 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等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、日本人患者に対する本薬の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると判断した(7.R.6 参照)。

7.R.4.1 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、0301 試験において認められた安全性情報を基に、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、それぞれ以下のように説明している。

①本薬の安全性プロファイルについて

0301 試験における安全性の概要は、表 27 のとおりであった。

全体集団 日本人集団 外国人集団 168 例 24 例 144 例 全有害事象 167 (99.4) 24 (100) 143 (99.3) Grade 3 以上の有害事象 156 (92.9) 22 (91.7) 134 (93.1) 死亡に至った有害事象 43 (25.6) 1 (4.2) 42 (29.2) 重篤な有害事象 13 (54.2) 125 (74.4) 112 (77.8) 投与中止に至った有害事象 34 (20.2) 2 (8.3) 32 (22.2) 休薬に至った有害事象 54 (37.5) 66 (39.3) 12 (50.0) 13 (9.0) 減量に至った有害事象 15 (8.9) 2 (8.3)

表 27 安全性の概要 (0301 試験)

0301 試験において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、表 28 のとおりであった。

表 28 発現率が 20%以上の有害事象 (0301 試験)

		(%)
MedDRA PT	本	薬群
(MedDRA/J ver.19.1)	16	58 例
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	167 (99.4)	156 (92.9)
発熱性好中球減少症	82 (48.8)	82 (48.8)
貧血	69 (41.1)	58 (34.5)
ALT 増加	64 (38.1)	22 (13.1)
AST 増加	59 (35.1)	25 (14.9)
発熱	58 (34.5)	5 (3.0)
悪心	54 (32.1)	3 (1.8)
下痢	53 (31.5)	3 (1.8)
疲労	49 (29.2)	3 (1.8)
便秘	49 (29.2)	2 (1.2)

	例数	(%)
MedDRA PT		薬群
(MedDRA/J ver.19.1)	16	58 例
	全 Grade	Grade 3 以上
咳嗽	48 (28.6)	1 (0.6)
低カリウム血症	45 (26.8)	20 (11.9)
頭痛	42 (25.0)	3 (1.8)
血小板数減少	40 (23.8)	37 (22.0)
血中 ALP 増加	40 (23.8)	5 (3.0)
呼吸困難	39 (23.2)	7 (4.2)
嘔吐	38 (22.6)	1 (0.6)
血小板減少症	37 (22.0)	31 (18.5)
末梢性浮腫	35 (20.8)	1 (0.6)

1.5%以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症53例 (31.5%)、疾患進行29例 (17.3%)、発熱18例 (10.7%)、肺炎15例 (8.9%)、肺感染10例 (6.0%)、敗血症及びALT増加各8例 (4.8%)、菌血症、敗血症性ショック及び急性腎障害各7例 (4.2%)、貧血、下痢及びAST増加各6例 (3.6%)、低血圧5例 (3.0%)、ブドウ球菌性菌血症、転倒、失神、呼吸困難及び呼吸不全各4例 (2.4%)、汎血球減少症、血小板減少症、心停止、心不全、心膜炎、疲労、気管支炎、蜂巣炎、医療機器関連感染、頭痛及び急性呼吸窮迫症候群各3例 (1.8%)であった。このうち、発熱性好中球減少症16例、肺炎、ALT増加及びAST増加各6例、貧血4例、血小板減少症及び心膜炎各3例、急性腎障害、心不全、医療機器関連感染及び頭痛各2例、発熱、敗血症、汎血球減少症、低血圧、気管支炎、蜂巣炎及び失神各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。5%以上に認められた投与中止に至った有害事象は、疾患進行10例 (6.0%)であった。5%以上に認められた休薬に至った有害事象は、発熱性好中球減少症14例 (8.3%)、ALT増加13例 (7.7%)及びAST増加12例 (7.1%)であった。5%以上に認められた減量に至った有害事象は認められなかった。

また、0301 試験において、有害事象の有無を問わない臨床検査値34) 異常は表 29 のとおりであった。

表 29 発現率が 10%以上の臨床検査値異常 (0301 試験)

NOT CTCAE 4.02	例数	(%)
NCI-CTCAE ver.4.03 CTCAE Terms	本	薬群
(MedDRA/J ver.19.1)	16	8 例
(WedDRA/J Vel.1).1)	全 Grade	Grade 3 以上
臨床検査値異常	167 (99.4)	71 (42.3)
クレアチニン増加	154 (91.7)	5 (3.0)
高血糖	152 (90.5)	18 (10.7)
高トリグリセリド血症	132 (78.6)	8 (4.8)
AST 増加	128 (76.2)	15 (8.9)
ALT 増加	125 (74.4)	18 (10.7)
ALP 増加	100 (59.5)	1 (0.6)
低カルシウム血症	92 (54.8)	9 (5.4)
低アルブミン血症	82 (48.8)	5 (3.0)
CK 増加	74 (44.0)	7 (4.2)
低リン酸血症	72 (42.9)	18 (10.7)
低ナトリウム血症	59 (35.1)	20 (11.9)
低カリウム血症	54 (32.1)	12 (7.1)
高マグネシウム血症	32 (19.0)	5 (3.0)
血中ビリルビン増加	30 (17.9)	4 (2.4)
低マグネシウム血症	28 (16.7)	0

³⁴⁾ 本項では生化学的検査の結果を記載している。

_

②安全性の国内外差について

0301 試験における、日本人患者及び外国人患者における安全性の概要は、表 27 のとおりであった。 外国人集団と比較して日本人集団で発現率が 15%以上高かった有害事象は、血中 LDH 増加(日本人集団 8 例(33.3%)、外国人集団 6 例(4.2%)、以下、同順)、血中 CK 増加(6 例(25.0%)、10 例(6.9%))、倦怠感(5 例(20.8%)、4 例(2.8%))であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、白血球数減少(6 例(25.0%)、16 例(11.1%))及び血中 LDH 増加(3 例(12.5%)、2 例(1.4%))であった。外国人集団と比較して日本人集団で発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は、ALT 増加(4 例(16.7%)、9 例(6.3%))、好中球減少症(2 例(8.3%)、0 例)、肝機能異常(2 例(8.3%)、0 例)、血中 LDH 増加(2 例(8.3%)、0 例)及び AST 増加(3 例(12.5%)、9 例(6.3%))、外国人集団と比較して日本人集団で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象、投与中止及び減量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。

0301 試験において発現率が高かった有害事象に加えて、0301 試験において認められた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象については、本薬投与時に注意が必要であり、当該事象の発現状況について添付文書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。また、臨床検査値異常については、本薬を投与する上で参考となる安全性情報と考えられることから、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供することが適切であると判断した。

本薬の安全性の国内外差について、日本人患者数が限られており明確に結論付けることは困難であるものの、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ついては注意が必要であると判断した。したがって、当該事象の発現状況について、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、製造販売後には引き続き情報収集し、新たな知見が認められた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、0301 試験における安全性の結果を基に、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、外国人集団と比較して日本人集団で発現率が高かった有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.4.2 骨髓抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制の発現状況について、以下のように説明している。

骨髄抑制に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「造血障害による 2 種以上の血球減少症(狭域)」、「造血障害による白血球減少症(狭域)」、「造血障害による赤血球減少症(狭域)」及び「造血障害による血小板減少症(狭域)」に該当する PT、並びに MedDRA PT の「貧血」を集計した。

0301 試験、0102 試験及び 0101 試験における骨髄抑制の発現状況は、表 30 のとおりであった。

24.00	1010 12 11 1100 (4 7 11	70 TW 6709(11.17	11 mg1,4111 12 70	70.7100 (0001) 01	0101 #			
			例数	(%)				
MedDRA PT	030	1 試験	010	2 試験	010	1 試験		
(MedDRA/J ver.19.1)	16	168 例 24 例		168 例 24 例 2		24 例 252 例		2 例
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上		
骨髄抑制	130 (77.4)	123 (73.2)	9 (37.5)	7 (29.2)	174 (69.0)	164 (65.1)		
発熱性好中球減少症	82 (48.8)	82 (48.8)	5 (20.8)	3 (12.5)	100 (39.7)	100 (39.7)		
貧血	69 (41.1)	58 (34.5)	2 (8.3)	2 (8.3)	88 (34.9)	64 (25.4)		
血小板数減少	40 (23.8)	37 (22.0)	4 (16.7)	4 (16.7)	42 (16.7)	38 (15.1)		

表 30 いずれかの試験で発現率が 5%以上の骨髄抑制の発現状況 (0301、0102 及び 0101 試験)

		例数(%)					
MedDRA PT	030	1 試験	010	2 試験	010	1 試験	
(MedDRA/J ver.19.1)	16	168 例 24 例		252 例			
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	
血小板減少症	37 (22.0)	31 (18.5)	0	0	39 (15.5)	33 (13.1)	
好中球数減少	28 (16.7)	28 (16.7)	0	0	27 (10.7)	22 (8.7)	
白血球数減少	22 (13.1)	22 (13.1)	0	0	17 (6.7)	15 (6.0)	
好中球減少症	16 (9.5)	16 (9.5)	0	0	22 (8.7)	21 (8.3)	

0301 試験において、死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。重篤な骨髄抑制は 64 例 (38.1%:発熱性好中球減少症 53 例、貧血 6 例、汎血球減少症及び血小板減少症各 3 例、好中球減少性敗血症、好中球数減少及び血小板数減少各 2 例、好中球減少症及び白血球数減少各 1 例(重複あり))に認められ、うち、発熱性好中球減少症 16 例、貧血 4 例、血小板減少症 3 例、好中球数減少 2 例、汎血球減少症、血小板数減少、好中球減少症及び白血球数減少各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った骨髄抑制は 3 例 (1.8%)、休薬に至った骨髄抑制は 21 例 (12.5%)、減量に至った骨髄抑制は 2 例 (1.2%)に認められた。

0102 試験において、死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。重篤な骨髄抑制は1例(4.2%:発熱性好中球減少症)に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止、休薬及び減量に至った骨髄抑制は認められなかった。

0101 試験において、死亡に至った骨髄抑制は 3 例(1.2%:発熱性好中球減少症、貧血及び好中球減少症各 1 例)に認められ、うち、好中球減少症では本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な骨髄抑制は 89 例³⁵⁾ (35.3%:発熱性好中球減少症 80 例、貧血 6 例、好中球減少症 3 例、汎血球減少症、血小板数減少及び血小板減少症各 2 例(重複あり))に認められ、うち、発熱性好中球減少症 5 例、好中球減少症 2 例、貧血、汎血球減少症及び血小板減少症各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った骨髄抑制は 6 例(2.4%)、休薬に至った骨髄抑制は 22 例(8.7%)、減量に至った骨髄抑制は 3 例(1.2%)に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、本薬投与による Grade 3 以上の骨髄抑制の発現が多く認められていること、及び本薬との因果関係が否定できない死亡を含む重篤な骨髄抑制が複数例に認められていることを考慮すると、本薬投与時には骨髄抑制の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた際には本薬の休薬、減量等の処置が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.4.3 感染症

申請者は、本薬投与による感染症の発現状況について、以下のように説明している。

感染症に関連する有害事象として、MedDRASOCの「感染症及び寄生虫症」に該当するPTを集計した。

0301 試験、0102 試験及び 0101 試験における感染症の発現状況は、表 31 のとおりであった。

^{35) 0101} 試験において重篤な骨髄抑制を発現した 84 例中 7 例は、申請用法・用量より高用量の 300 mg 投与群 (6 例) 及 び 450 mg 群の貧血 (1 例) であった。

表 31 いずれかの試験で発現率が 5%以上の感染症の発現状況 (0301、0102 及び 0101 試験)

			例数	(%)		
MedDRA PT	030	1 試験	010	2 試験	010	1 試験
(MedDRA/J ver.19.1)	16	58 例	2	4 例	25	2 例
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	126 (75.0)	77 (45.8)	10 (41.7)	6 (25.0)	170 (67.5)	125 (49.6)
肺炎	27 (16.1)	15 (8.9)	5 (20.8)	3 (12.5)	42 (16.7)	36 (14.3)
肺感染	16 (9.5)	14 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.2)	16 (6.3)	11 (4.4)
蜂巣炎	12 (7.1)	5 (3.0)	1 (4.2)	0	14 (5.6)	9 (3.6)
菌血症	11 (6.5)	9 (5.4)	0	0	21 (8.3)	18 (7.1)
敗血症	10 (6.0)	10 (6.0)	2 (8.3)	1 (4.2)	39 (15.5)	38 (15.1)
副鼻腔炎	10 (6.0)	5 (3.0)	0	0	8 (3.2)	5 (2.0)
上気道感染	9 (5.4)	1 (0.6)	1 (4.2)	0	18 (7.1)	4 (1.6)
尿路感染	8 (4.8)	3 (1.8)	0	0	23 (9.1)	12 (4.8)
真菌性肺炎	3 (1.8)	2 (1.2)	0	0	15 (6.0)	12 (4.8)

0301 試験において、死亡に至った感染症は15 例(8.9%: 敗血症性ショック 5 例、敗血症2 例、細菌性大腸炎、気管支肺アスペルギルス症、蜂巣炎、感染、細菌性下気道感染、肺感染、真菌性気道感染及び真菌性副鼻腔炎各1例)に認められ、うち、蜂巣炎では本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な感染症は66 例(39.3%: 3 例以上に認められた事象は、肺炎15 例、肺感染10 例、敗血症8 例、菌血症及び敗血症性ショック各7 例、ブドウ球菌性菌血症4 例、気管支炎、蜂巣炎及び医療機器関連感染各3 例(重複あり))に認められ、うち、肺炎6 例、医療機器関連感染2 例、敗血症、気管支炎及び蜂巣炎各1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った感染症は8 例(4.8%)、休薬に至った感染症は14 例(8.3%)、減量に至った感染症は2 例(1.2%)に認められた。

0102 試験において、死亡に至った感染症は認められなかった。重篤な感染症は 3 例(12.5%:肺炎 2 例、気管支肺アスペルギルス症、医療機器関連感染及び敗血症各 1 例(重複あり))に認められ、うち、肺炎及び医療機器関連感染各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った感染症は 2 例(8.3%)、休薬及び減量に至った感染症はそれぞれ 1 例(4.2%)に認められた。

0101 試験において、死亡に至った感染症は 27 例(10.7%: 敗血症 9 例、敗血症性ショック 5 例、肺炎 4 例、気管支肺アスペルギルス症及びブドウ球菌性敗血症各 2 例、菌血症、細菌感染、蜂巣炎、肝感染、肺感染及びブドウ球菌性菌血症各 1 例(重複あり))に認められ、うち、敗血症性ショック 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な感染症は 120 例36)(47.6%: 3 例以上に認められた事象は、敗血症 39 例、肺炎 33 例、菌血症 14 例、真菌性肺炎 11 例、肺感染 9 例、蜂巣炎及び尿路感染各 8 例、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及び敗血症性ショック各 7 例、気管支肺アスペルギルス症、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及び敗血症性ショック各 7 例、気管支肺アスペルギルス症、クロストリジウム・ディフィシレ感染、皮膚感染、レンサ球菌性菌血症及び上気道感染各 4 例、腸球菌性菌血症、クレブシエラ性菌血症及び副鼻腔炎各 3 例(重複あり))に認められ、うち、敗血症及びレンサ球菌性菌血症各 2 例、菌血症、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、敗血症性ショック各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った感染症は 29 例(11.5%)、休薬に至った感染症は 32 例(12.7%)に認められ、減量に至った感染症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。

国内外の臨床試験において、本薬投与による Grade 3 以上の感染症が多く認められること、本薬との因果関係が否定できない死亡を含む重篤な感染症が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬

_

^{36) 0101} 試験において重篤な感染症を発現した 120 例中 9 例は、申請用法・用量より高用量の 300 mg 投与群であった。

投与時には感染症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症の発現状況について、添付文書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.4.4 出血

申請者は、本薬投与による出血の発現状況について、以下のように説明している。

出血に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「消化管の出血(広域)」及び「出血関連用語(臨床検査用語を除く)(狭域)」に該当する PT を集計した。

0301 試験、0102 試験及び0101 試験における出血の発現状況は、表 32 のとおりであった。

表 32 いっ	がいるの試験	で発現率か 5%以上	の田皿の発現	仄况(0301、0102	7人(10101 101) 101	()
			例数	(%)		
MedDRA PT	03	01 試験	010	2 試験	010	1 試験
(MedDRA/J ver.19.1)		168 例	2	4 例	25	52 例
<u> </u>	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血	87 (51.8)	16 (9.5)	12 (50.0)	4 (16.7)	132 (52.4)	33 (13.1)
鼻出血	26 (15.5)	1 (0.6)	2 (8.3)	0	52 (20.6)	3 (1.2)
網膜出血	12 (7.1)	0	1 (4.2)	0	4 (1.6)	0
血尿	11 (6.5)	1 (0.6)	0	0	10 (4.0)	0
点状出血	9 (5.4)	2 (1.2)	1 (4.2)	0	19 (7.5)	0
口腔内出血	9 (5.4)	0	0	0	13 (5.2)	0
血腫	7 (4.2)	1 (0.6)	2 (8.3)	0	14 (5.6)	2 (0.8)
播種性血管内凝固	6 (3.6)	2 (1.2)	4 (16.7)	3 (12.5)	4 (1.6)	4 (1.6)
挫傷	6 (3.6)	0	1 (4.2)	0	19 (7.5)	0
斑状出血	2 (1.2)	0	0	0	16 (6.3)	0
硬膜下血腫	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (8.3)	1 (4.2)	7 (2.8)	6 (2.4)

表 32 いずれかの試験で発現率が 5%以上の出血の発現状況 (0301、0102 及び 0101 試験)

0301 試験において、死亡に至った出血は 2 例(1.2%: 脳出血 2 例)に認められ、うち、1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な出血は 12 例(7.1%: 脳出血、播種性血管内凝固、血腫及び口腔内出血各 2 例、出血、点状出血、硬膜下血腫、膣出血、血便排泄、頭蓋内出血、下部消化管出血、心囊内出血、くも膜下出血及び舌血腫各 1 例(重複あり))に認められ、うち、脳出血、口腔内出血、出血、点状出血、硬膜下血腫及び膣出血各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った出血は 2 例(1.2%)、休薬に至った出血は 3 例(1.8%)、減量に至った出血は 1 例(0.6%)に認められた。

0102 試験において、死亡に至った出血は1例(4.2%:硬膜下血腫)に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な出血は2例(8.3%:硬膜下血腫2例)に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止及び休薬に至った出血はそれぞれ1例(4.2%)に認められ、減量に至った出血は認められなかった。

0101 試験において、死亡に至った出血は 5 例(2.0%: 頭蓋内出血 4 例、喀血 80 mg 群 1 例)に認めれ、うち、頭蓋内出血及び喀血各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な出血は 31 例 ³⁷⁾ (12.3%: 胃腸出血及び硬膜下血腫各 6 例、頭蓋内出血 4 例、血腫 3 例、播種性血管内凝固、鼻出血及び下部消化管出血各 2 例、胃出血、吐血、血便排泄、喀血、出血、処置後出血、肺出血、直腸出血及び上部消化管出血各 1 例(重複あり))に認められ、うち、胃腸出血 3 例、下部消化管出血 2 例、硬膜下血腫、頭蓋内出血、播種性血管内凝固、胃出血、血便排泄、血腫及び喀血各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った出血は 8 例(3.2%)、休薬に至った出血は 12 例(4.8%)に

_

^{37) 0101} 試験において重篤な出血を発現した 31 例中 3 例は、申請用法・用量より高用量の 300 mg 投与群であった。

認められ、減量に至った出血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。

国内外の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡を含む重篤な出血が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には出血の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における出血の発現状況について医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた際には本薬の休薬・減量等の処置が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.4.5 心臟障害

申請者は、本薬投与による心臓障害の発現状況について、以下のように説明している。

心臓障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「心不全(狭域)」及び「トルサード ド ポアント/QT 延長(広域)」、MedDRA HLT の「非感染性心膜炎」に該当する PT、並びに MedDRA PT の「心嚢液貯留」を集計した。

0301 試験、0102 試験及び 0101 試験における心臓障害の発現状況は、表 33 のとおりであった。

			例数	(%)		
MedDRA PT	030	01 試験	010	2 試験	010	1 試験
(MedDRA/J ver.19.1)	1	68 例	24	4 例	25	62 例
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害	40 (23.8)	19 (11.3)	4 (16.7)	3 (12.5)	59 (23.4)	39 (15.5)
心電図 QT 延長	10 (6.0)	1 (0.6)	2 (8.3)	1 (4.2)	21 (8.3)	9 (3.6)
肺水腫	9 (5.4)	1 (0.6)	0	0	4 (1.6)	1 (0.4)
失神	6 (3.6)	6 (3.6)	2 (8.3)	2 (8.3)	15 (6.0)	13 (5.2)
心嚢液貯留	6 (3.6)	2 (1.2)	0	0	8 (3.2)	2 (0.8)
心膜炎	5 (3.0)	0	0	0	3 (1.2)	1 (0.4)
心不全	4 (2.4)	4 (2.4)	0	0	1 (0.4)	0
心停止	3 (1.8)	3 (1.8)	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)
うっ血性心不全	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	4 (1.6)	4 (1.6)
駆出率減少	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	6 (2.4)	5 (2.0)
心室性頻脈	2 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
急性肺水腫	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
肝臓うっ血	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
慢性左室不全	1 (0.6)	0	0	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)
心室細動	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
突然死	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
心室性不整脈	0	0	0	0	1 (0.4)	0

表 33 心臓障害の発現状況 (0301、0102 及び 0101 試験)

0301 試験において、死亡に至った心臓障害は 6 例(3.6%: 心停止 3 例、心嚢液貯留 2 例、うっ血性心不全 1 例)に認められ、うち、うっ血性心不全は本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な心臓障害は 17 例(10.1%: 失神 4 例、心停止、心不全及び心膜炎各 3 例、うっ血性心不全及び心嚢液貯留各 2 例、心電図 QT 延長 1 例(重複あり))に認められ、うち、心膜炎 3 例、心不全 2 例、うっ血性心不全、心電図 QT 延長及び失神各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った心臓障害は 3 例(1.8%)、休薬に至った心臓障害は 5 例(3.0%)、減量に至った心臓障害は 4 例(2.4%)に認められた。

0102 試験において、死亡、重篤、投与中止、休薬及び減量に至った心臓障害はいずれも認められなか

った。

0101 試験において、死亡に至った心臓障害は 5 例38) (2.0%: 心室細動、意識消失、突然死、心室性頻 脈及び心停止各1例)に認められ、うち、心室細動では本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な 心臓障害は23例390 (9.1%:失神6例、うっ血性心不全及び駆出率減少各3例、心停止及び心嚢液貯留 各 2 例、心不全、心電図 QT 延長、意識消失、心膜炎、突然死、心室細動及び心室性頻脈各 1 例)に認 められ、うち、失神、うっ血性心不全、心電図 QT 延長、心嚢液貯留、心膜炎及び心室細動各 1 例では、 本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った心臓障害は5例(2.0%)、休薬に至った心臓 障害は10例(4.0%)、減量に至った心臓障害は1例(0.4%)に認められた。

また、申請者は、本薬投与時における OT 間隔延長に関する注意喚起の必要性等について、以下のよ うに説明している。

0301 試験では、定期的に十二誘導心電図検査が実施された。また、スクリーニング時に QTcF 値が 450 ms を超える患者、OT 延長症候群が認められた患者、並びに低カリウム血症及び低マグネシウム血症が 認められた患者は組入れから除外され、QT 又は QTc 間隔延長作用を示す薬剤との併用は注意すること とされた。

0301 試験において、QTcF 値が測定された患者における QTcF 値の変化は表 34 のとおりであった。

表 34 QTcF 値が測定された患者における QTcF 値の変化(0301 試験) 例数 (%) 167 例 最大値 450 ms 以下 119 (71.3) 450 ms 超 480 ms 以下 41 (24.6) 480 ms 超 500 ms 以下 6 (3.6) 500 ms 超 1 (0.6) ベースラインからの増加(最大値) 0 ms 未満 19 (11.4) 0 ms 以上 30 ms 以下 107 (64.1) 30 ms 超 60 ms 以下 33 (19.8) 60 ms 超 8 (4.8)

以上より、臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な心電図 QT 延長が認められたこ と、及び 0301 試験において 500 ms を超える QTcF 値が認められたことから、添付文書等を用いて QT 間 隔延長について注意喚起する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

0301 試験及び 0101 試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡を含む重篤な心臓障害が複 数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には QT 間隔延長、心不全、心膜炎、心嚢液貯 留等の心臓障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における当該事象の発現状況につい ては、添付文書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。

また、本薬投与時における QT 間隔延長については、本薬の投与開始前、投与中は定期的に心電図検 査及び電解質検査(カリウム、マグネシウム等)を実施し、異常が認められた場合には本薬の休薬・減

^{38) 0101} 試験において死亡に至った心臓障害を発現した 5 例中 1 例は、申請用法・用量より高用量の 450 mg 投与群であ った。

³⁹⁾ 0101 試験において重篤な心臓障害を発現した 23 例中 1 例は、申請用法・用量より高用量の 450 mg 投与群であった。

量、電解質の補正等の処置が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.4.6 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害の発現状況について、以下のように説明している。

肝機能障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状(狭域)」に該当する PT を集計した。

0301 試験、0102 試験及び0101 試験における肝機能障害の発現状況は、表 35 のとおりであった。

表 35 いずれから	り試験で発現率	か3%以上の肝療	機能障害の発生	3次况(0301、01	.02 及び 0101 討	(駅)
			例数	(%)		
MedDRA PT	030	1 試験	0102	2 試験	010	1 試験
(MedDRA/J ver.19.1)	16	8 例	24	4 例	25	52 例
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	80 (47.6)	38 (22.6)	14 (58.3)	0	104 (41.3)	37 (14.7)
ALT 増加	64 (38.1)	22 (13.1)	2 (8.3)	0	52 (20.6)	14 (5.6)
AST 増加	59 (35.1)	25 (14.9)	2 (8.3)	0	68 (27.0)	17 (6.7)
血中ビリルビン増加	14 (8.3)	8 (4.8)	1 (4.2)	0	24 (9.5)	8 (3.2)
GGT 増加	6 (3.6)	4 (2.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
高ビリルビン血症	5 (3.0)	2 (1.2)	0	0	13 (5.2)	5 (2.0)
トランスアミナーゼ上昇	4 (2.4)	1 (0.6)	0	0	16 (6.3)	7 (2.8)
肝機能異常	3 (1.8)	1 (0.6)	9 (37.5)	0	0	0
アンモニア増加	0	0	1 (4.2)	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	1 (4.2)	0	0	0

表 35 いずれかの試験で発現率が 3%以上の肝機能隨害の発現状況 (0301 0102 及び 0101 試験)

0301 試験において、死亡に至った肝機能障害は認められなかった。重篤な肝機能障害は10例(6.0%: ALT 増加8例、AST 増加6例、血中ビリルビン増加2例、GGT 増加、肝機能異常及びトランスアミナーゼ上昇各1例(重複あり))に認められ、うち、ALT 増加及びAST 増加各6例、血中ビリルビン増加、GGT 増加、肝機能異常及びトランスアミナーゼ上昇各1例では、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った肝機能障害は2例(1.2%)、休薬に至った肝機能障害は21例(12.5%)、減量に至った肝機能障害は3例(1.8%)に認められた。

0102 試験において、死亡、重篤、投与中止、休薬及び減量に至った肝機能障害は認められなかった。0101 試験において、死亡に至った肝機能障害は認められなかった。重篤な肝機能障害は 13 例⁴⁰⁾ (5.2%: AST 増加及び血中ビリルビン増加各 4 例、高ビリルビン血症 3 例、ALT 増加及びトランスアミナーゼ上昇各 2 例(重複あり))に認められ、うち、AST 増加 4 例、血中ビリルビン増加 3 例、ALT 増加及びトランスアミナーゼ上昇各 2 例、高ビリルビン血症 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った肝機能障害は 3 例(1.2%)、休薬に至った肝機能障害は 16 例(6.3%)、減量に至った肝機能障害は 2 例(0.8%)に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、本薬投与による Grade 3 以上の肝機能障害の発現が多く認められること、 及び本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が複数例に認められていることを考慮すると、 本薬投与時には肝機能障害の発現に注意が必要であると考える。したがって、臨床試験における肝機能

⁴⁰⁾ 0101 試験において重篤な肝障害を発現した 13 例中 2 例は、申請用法・用量より高用量の 300 mg 投与群及び 450 mg 投与群(各1例)であった。

障害の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、 異常が認められた際には本薬の休薬・減量等の処置が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に 適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.4.7 腎障害

申請者は、本薬投与による腎障害の発現状況について、以下のように説明している。

腎障害に関連する有害事象として、 $MedDRA\ SMQ\ の$ 「急性腎不全(広域)」に該当する $PT\ を集計した。$

0301 試験、0102 試験及び0101 試験における腎障害の発現状況は、表 36 のとおりであった。

			例数	(%)		
MedDRA PT	030	試験	010	2 試験	010	1 試験
(MedDRA/J ver.19.1)	16	8 例	2	4 例	25	2 例
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎障害	41 (24.4)	7 (4.2)	6 (25.0)	0	69 (27.4)	19 (7.5)
血中クレアチニン増加	21 (12.5)	3 (1.8)	1 (4.2)	0	43 (17.1)	5 (2.0)
急性腎障害	13 (7.7)	6 (3.6)	0	0	27 (10.7)	10 (4.0)
蛋白尿	8 (4.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
高窒素血症	3 (1.8)	0	0	0	0	0
乏尿	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	0
腎不全	2 (1.2)	0	0	0	7 (2.8)	4 (1.6)
血中尿素増加	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.2)	1 (0.4)
腎機能障害	0	0	5 (20.8)	0	2 (0.8)	0
糸球体濾過率減少	0	0	0	0	3 (1.2)	0
腎尿細管壊死	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)
尿量減少	0	0	0	0	1 (0.4)	0

表 36 腎障害の発現状況 (0301、0102 及び 0101 試験)

0301 試験において、死亡に至った腎障害は認められなかった。重篤な腎障害は7例(4.2%:急性腎障害7例、血中クレアチニン増加1例(重複あり))に認められ、うち、急性腎障害2例、血中クレアチニン増加1例では、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った腎障害は2例(1.2%)、休薬に至った腎障害は1例(0.6%)に認められ、減量に至った腎障害は認められなかった。

0102 試験において、死亡、重篤、投与中止、休薬及び減量に至った腎障害はいずれも認められなかった。

0101 試験において、死亡に至った腎障害は 2 例⁴¹⁾ (0.8%:腎不全 2 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。重篤な腎障害は 34 例⁴²⁾ (13.5%:急性腎障害 27 例、血中クレアチニン増加及び腎不全各 3 例、腎尿細管壊死 2 例(重複あり))に認められ、うち、急性腎障害 5 例、血中クレアチニン増加及び腎尿細管壊死各 1 例(重複あり)では、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った腎障害は 1 例(0.4%)、休薬に至った腎障害は 6 例(2.4%)、減量に至った腎障害は 1 例(0.4%)に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

0301 試験及び 0101 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な腎障害が複数例に認めら

^{41) 0101} 試験において死亡に至った腎障害を発現した 2 例中 1 例は、申請用法・用量より高用量の 300 mg 投与群であった

^{42) 0101} 試験において重篤な腎障害を発現した 34 例中 2 例は、申請用法・用量より高用量の 300 mg 投与群であった。

れていること等を考慮すると、本薬投与時には腎障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における腎障害の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた際には本薬の休薬・減量等の処置が可能となるよう、添付文書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.4.8 消化管穿孔

申請者は、本薬投与による消化管穿孔の発現状況について、以下のように説明している。

消化管穿孔に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「消化管の穿孔(狭域)」に該当する PT を 集計した。

0301 試験において、全 Grade の消化管穿孔は 4 例(2.4%:大腸穿孔 2 例、直腸周囲膿瘍及び肛門膿瘍各 1 例)に認められ、いずれの事象も Grade 3 以上の事象であった。死亡に至った消化管穿孔は 2 例(1.2%:大腸穿孔 2 例)に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な消化管穿孔は 3 例(1.8%:大腸穿孔 2 例及び直腸周囲膿瘍 1 例)に認められ、うち、大腸穿孔 2 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止及び休薬に至った消化管穿孔はそれぞれ 1 例(0.6%)に認められ、減量に至った消化管穿孔は認められなかった。

0102 試験において、消化管穿孔は認められなかった。

0101 試験において、全 Grade の消化管穿孔は 3 例(1.2%: 腸管穿孔、直腸周囲膿瘍、十二指腸穿孔及び痔瘻各 1 例(重複あり))に認められ、Grade 3 以上の消化管穿孔は 3 例(1.2%: 腸管穿孔、十二指腸穿孔及び痔瘻各 1 例)に認められた。重篤な消化管穿孔は 1 例(0.4%: 腸管穿孔 1 例)に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った消化管穿孔は 1 例(0.4%)に認められ、死亡、投与中止及び減量に至った消化管穿孔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。

0301 試験及び 0101 試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡を含む重篤な消化管穿孔が 複数例に認められていることを考慮すると、本薬投与時には消化管穿孔の発現に注意が必要である。し たがって、臨床試験における消化管穿孔の発現状況については、添付文書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.4.9 ILD

申請者は、本薬投与による ILD の発現状況について、以下のように説明している。

ILD に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患(広域)」に該当する PT を集計した。

0301 試験及び 0101 試験における ILD の発現状況は、表 37 のとおりであった。なお、0102 試験では ILD は認められなかった。

表 37 ILD の発現状況 (0301 及び 0101 試験)

	例数(%)						
MedDRA PT	030	1 試験	010	1 試験			
(MedDRA/J ver.19.1)	16	58 例	25	62 例			
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上			
ILD	11 (6.5)	6 (3.6)	9 (3.6)	3 (1.2)			
急性呼吸窮迫症候群	4 (2.4)	4 (2.4)	1 (0.4)	1 (0.4)			
器質化肺炎	4 (2.4)	1 (0.6)	0	0			
ILD	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0			
細気管支炎	1 (0.6)	0	1 (0.4)	0			
肺浸潤	1 (0.6)	0	3 (1.2)	1 (0.4)			
肺線維症	1 (0.6)	0	0	0			
肺血鉄症	1 (0.6)	0	0	0			
肺臓炎	0	0	3 (1.2)	1 (0.4)			
閉塞性細気管支炎	0	0	1 (0.4)	0			

0301 試験において、死亡に至った ILD は 1 例 (0.6%: 急性呼吸窮迫症候群)に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な ILD は 5 例 (3.0%: 急性呼吸窮迫症候群 3 例、ILD 及び器質化肺炎各 1 例)に認められ、うち、ILD では、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った ILD は 2 例 (1.2%)、休薬に至った ILD は 1 例 (0.6%) に認められ、減量に至った ILD は認められなかった。

0101 試験において、死亡に至った ILD は認められなかった。重篤な ILD は 3 例(1.2%: 急性呼吸窮 迫症候群、肺臓炎及び肺浸潤各 1 例)に認められ、うち、肺臓炎では、本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った ILD は 1 例(0.4%)に認められ、投与中止及び減量に至った ILD 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。

0301 試験及び 0101 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には ILD の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における ILD の発現状況については、添付文書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.4.10 過敏症

申請者は、本薬投与による過敏症の発現状況について、以下のように説明している。

過敏症に関連する有害事象として、 $MedDRA\ SMQ\ の$ 「過敏症(狭域)」に該当する $PT\$ を集計した。 0301 試験、0102 試験及び 0101 試験における過敏症の発現状況は、表 $38\$ のとおりであった。

表 38 いずれかの試験で発現率が 2%以上の過敏症の発現状況 (0301、0102 及び 0101 試験)

			例数	(%)		
MedDRA PT	030	1 試験	010	2 試験	010	1 試験
(MedDRA/J ver.19.1)	16	58 例	2	4 例	25	2 例
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
過敏症	58 (34.5)	14 (8.3)	6 (25.0)	0	77 (30.6)	10 (4.0)
発疹	18 (10.7)	0	3 (12.5)	0	25 (9.9)	1 (0.4)
顔面浮腫	9 (5.4)	1 (0.6)	0	0	8 (3.2)	0
蕁麻疹	7 (4.2)	3 (1.8)	0	0	3 (1.2)	0
アレルギー性輸血反応	7 (4.2)	0	1 (4.2)	0	1 (0.4)	0
薬疹	6 (3.6)	1 (0.6)	0	0	10 (4.0)	0
薬物過敏症	5 (3.0)	2 (1.2)	0	0	1 (0.4)	0
斑状丘疹状皮疹	5 (3.0)	1 (0.6)	0	0	14 (5.6)	1 (0.4)

	例数(%)								
MedDRA PT	030	1 試験	010	2 試験	010	0101 試験			
(MedDRA/J ver.19.1)	16	58 例	2	4 例	252 例				
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上			
眼窩周囲浮腫	3 (1.8)	0	0	0	10 (4.0)	1 (0.4)			
アレルギー性鼻炎	2 (1.2)	0	1 (4.2)	0	1 (0.4)	0			
多形紅斑	1 (0.6)	0	1 (4.2)	0	2 (0.8)	0			
眼瞼浮腫	1 (0.6)	0	1 (4.2)	0	1 (0.4)	0			
そう痒性皮疹	1 (0.6)	0	0	0	5 (2.0)	0			
表皮融解	0	0	1 (4.2)	0	0	0			

0301 試験において、死亡に至った過敏症は認められなかった。重篤な過敏症は 8 例 (4.8%:アナフィラキシー反応及び顔面浮腫各 2 例、アナフィラキシー性輸血反応、水疱性皮膚炎、薬物過敏症、顔面腫脹及び中毒性皮疹各 1 例 (重複あり))に認められ、うち、アナフィラキシー反応、水疱性皮膚炎、薬物過敏症及び中毒性皮疹各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った過敏症は 1 例 (0.6%)、休薬に至った過敏症は 4 例 (2.4%)、減量に至った過敏症は 2 例 (1.2%)に認められた。

0102 試験において、死亡、重篤、投与中止、休薬及び減量に至った過敏症はいずれも認められなかった。

0101 試験において、死亡に至った過敏症は認められなかった。重篤な過敏症は6例(2.4%:アナフィラキシー反応及び血管浮腫各2例、結膜浮腫及び舌腫脹各1例)に認められ、うち、結膜浮腫では、本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った過敏症は7例(2.8%)に認められ、投与中止及び減量に至った過敏症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。

0301 試験及び 0101 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な過敏症が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には過敏症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における過敏症の発現状況については、添付文書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.4.11 PRES

申請者は、本薬投与による PRES の発現状況について、以下のように説明している。

PRES に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「非感染性脳症/譫妄(狭域)」に該当する PT を 集計した。

0301 試験、0102 試験及び 0101 試験における PRES の発現状況は、表 39 のとおりであった。

表 39 PRES の発現状況 (0301、0102 及び 0101 試験)

	例数(%)								
MedDRA PT	030	1 試験	010	2 試験	0101 試験 252 例				
(MedDRA/J ver.19.1)	16	58 例	2	4 例					
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上			
PRES	5 (3.0)	3 (1.8)	1 (4.2)	1 (4.2)	9 (3.6)	5 (2.0)			
譫妄	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (4.2)	1 (4.2)	5 (2.0)	1 (0.4)			
脳症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	3 (1.2)	2 (0.8)			
PRES	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)			

0301 試験において、死亡に至った PRES は認められなかった。重篤な PRES は 1 例 (0.6%: PRES) に認められ、本薬との因果関係は否定された。投与中止、休薬、減量に至った PRES はいずれも認められなかった。

0102 試験において、死亡及び重篤な PRES は認められなかった。投与中止に至った PRES は 1 例 (4.2%: 譫妄) に認められ、休薬及び減量に至った PRES は認められなかった。

0101 試験において、死亡に至った PRES は認められなかった。重篤な PRES は 3 例(1.2%: PRES 2 例、脳症 1 例)に認められ、うち、PRES 2 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った PRES は 1 例(0.4%)に認められ、休薬及び減量に至った PRES 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。

0101 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な PRES が認められていることを考慮すると、本薬投与時には PRES の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における PRES の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には患者の意識状態等に注意し、異常が認められた際には本薬を中止するとともに、画像検査等の検査が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.4.12 その他

申請者は、上記の事象以外に、①臨床試験において重篤な有害事象が認められている横紋筋融解症/ミオパチー、及び②臨床使用時の安全性が懸念された毒性所見(非臨床試験で認められた網膜への影響)に関連すると考えられる眼障害の発現状況について、それぞれ以下のように説明している。

①横紋筋融解症/ミオパチー

横紋筋融解症/ミオパチーに関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「横紋筋融解症/ミオパチー(狭域)」に該当する PT、並びに MedDRA PT の「筋力低下」、「筋肉痛」、「筋炎」、「Grade 3 以上の血中 CK 異常」、「Grade 3 以上の血中 CK 増加」及び「Grade 3 以上の血中 CK-MM 増加」を集計した。

0301 試験、0102 試験及び 0101 試験における横紋筋融解症/ミオパチーの発現状況は、表 40 のとおりであった。

ж.		E/ \/\ / / ///	- 70 / 100 (00 0 0	(010 <u>2</u>	H	
			例数	(%)		
MedDRA PT	030	1 試験	010	2 試験	010	1 試験
(MedDRA/J ver.19.1)	16	8 例	2	4 例	25	2 例
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
横紋筋融解症/ミオパチー	41 (24.4)	9 (5.4)	4 (16.7)	3 (12.5)	46 (18.3)	20 (7.9)
筋肉痛	23 (13.7)	1 (0.6)	0	0	21 (8.3)	2 (0.8)
筋力低下	15 (8.9)	1 (0.6)	1 (4.2)	0	14 (5.6)	5 (2.0)
血中 CK 増加	6 (3.6)	6 (3.6)	3 (12.5)	3 (12.5)	13 (5.2)	13 (5.2)
ミオパチー	2 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
筋炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	3 (1.2)	1 (0.4)
横紋筋融解症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
壊死性筋炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0

表 40 横紋筋融解症/ミオパチーの発現状況 (0301、0102 及び 0101 試験)

0301 試験において、重篤な横紋筋融解症/ミオパチーは 1 例 (0.6%: 筋力低下) に認められ、本薬との因果関係は否定された。休薬に至った横紋筋融解症/ミオパチーは 3 例 (1.8%) に認められ、死亡、投与中止及び減量に至った横紋筋融解症/ミオパチーは認められなかった。

0102 試験において、投与中止に至った横紋筋融解症/ミオパチーは 1 例 (4.2%)、休薬に至った横紋筋融解症/ミオパチーは 2 例 (8.3%)に認められ、死亡、重篤及び減量に至った横紋筋融解症/ミオパチーは認められなかった。

0101 試験において、死亡に至った横紋筋融解症/ミオパチーは認められなかった。重篤な横紋筋融解症/ミオパチーは 10 例 43 (4.0%:血中 CK 増加 4 例、筋力低下 2 例、筋肉痛、筋炎、横紋筋融解症及び壊死性筋炎各 1 例)に認められ、うち、血中 CK 増加 4 例、筋力低下 2 例、筋肉痛、筋炎及び横紋筋融解症各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った横紋筋融解症/ミオパチーは 5 例 (2.0%)、休薬に至った横紋筋融解症/ミオパチーは 6 例 (2.4%)、減量に至った横紋筋融解症/ミオパチーは 2 例 (0.8%)に認められた。

②眼障害

眼障害に関連する有害事象として、MedDRASOCの「眼障害」に該当するPTを集計した。 0301 試験、0102 試験及び0101 試験における眼障害の発現状況は、表 41 のとおりであった。

			例数	(%)				
MedDRA PT	030)1 試験	010	2 試験	010	0101 試験		
(MedDRA/J ver.19.1)	1	68 例	2	4 例	25	2 例		
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上		
眼障害	69 (41.1)	4 (2.4)	7 (29.2)	0	72 (28.6)	8 (3.2)		
網膜出血	12 (7.1)	0	1 (4.2)	0	4 (1.6)	0		
眼乾燥	11 (6.5)	1 (0.6)	1 (4.2)	0	16 (6.3)	0		
霧視	11 (6.5)	0	0	0	13 (5.2)	0		
結膜出血	8 (4.8)	0	0	0	8 (3.2)	0		
白内障	4 (2.4)	0	1 (4.2)	0	4 (1.6)	1 (0.4)		
結膜炎	4 (2.4)	0	0	0	5 (2.0)	1 (0.4)		
眼窩周囲浮腫	3 (1.8)	0	0	0	10 (4.0)	1 (0.4)		
羞明	2 (1.2)	0	1 (4.2)	0	5 (2.0)	0		
硝子体浮遊物	2 (1.2)	0	0	0	8 (3.2)	0		
角膜びらん	1 (0.6)	0	4 (16.7)	0	0	0		
眼瞼浮腫	1 (0.6)	0	1 (4.2)	0	1 (0.4)	0		
季節性アレルギー	1 (0.6)	0	1 (4.2)	0	4 (1.6)	0		
眼瞼炎	1 (0.6)	0	0	0	5 (2.0)	0		
黄斑線維症	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.4)	0		
網膜障害	0	0	1 (4.2)	0	0	0		

表 41 いずれかの試験で発現率が 2%以上の眼障害の発現状況 (0301、0102 及び 0101 試験)

0301 試験において、重篤な眼障害は2例(1.2%:眼充血、眼窩周囲感染及び霧視各1例(重複あり))に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。休薬に至った眼障害は2例(1.2%)に認められ、死亡、投与中止及び減量に至った眼障害は認められなかった。

0102 試験において、死亡、重篤、投与中止、休薬及び減量に至った眼障害はいずれも認められなかった。

^{43) 0101} 試験において重篤な横紋筋融解症/ミオパチーを発現した 10 例中 1 例は、申請用法・用量より高用量の 300 mg 投与群であった。

0101 試験において、重篤な眼障害は3例(1.2%:結膜浮腫、視神経乳頭浮腫及び眼窩周囲感染各1例)に認められ、うち、結膜浮腫では、本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った眼障害は6例(2.4%)に認められ、死亡、投与中止及び減量に至った眼障害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。

下記の点等を考慮すると、現時点において本薬投与による横紋筋融解症/ミオパチー及び眼障害の発現について明確に結論付けることは困難であり、当該事象の発現状況については、本薬の製造販売後において引き続き情報収集し、新たな情報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。

- 横紋筋融解症/ミオパチーについては、0101 試験において、本薬との因果関係が否定できない横紋筋融解症が認められたものの、当該事象は本薬の申請用法・用量とは異なる本薬 300 mg 群で認められたものであること。
- 眼障害については、非臨床試験で網膜の毒性所見が認められたことから、臨床試験において定期的な眼科検査が実施されたものの、重篤な網膜障害は認められていないこと。

7.R.5 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「再発又は難治性FLT3遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病」と設定されていた。 また、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、以下の旨が設定されていた。

• *FLT3* (FMS-like tyrosine kinase 3) 遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いて測定すること。

機構は、「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」、並びに本項における下記に示す検討の結果、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の*FLT3*遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病」と整備し、設定することが適切であると判断した。また、効能・効果に関する使用上の注意の項については、以下の旨を設定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 遺伝子変異陽性が確認された
 患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 「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、適応患者の選択を行うこと。

7.R.5.1 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

0301 試験では、Invivoscribe Technologies,Inc.の PCR 法「リューコストラット CDx *FLT3* 変異検査」により、*FLT3* 遺伝子変異陽性と判定された患者が対象とされた(6.1.1 参照)。当該検査法は、*FLT3* 遺伝子の *FLT3*-ITD 変異及び *FLT3*-TKD 変異 (D835 及び I836) のみを検出するものであった。

0301 試験における FLT3 遺伝子変異別 44 の有効性及び安全性の結果は、表 42 及び 43 のとおりであり、FLT3-TKD 変異を有する患者数が限られていることから評価に限界はあるものの、0301 試験の全体

^{44) 0301} 試験では、病勢進行が急速で中央判定の結果が待てない患者は、施設判定での FLT3 遺伝子変異結果に基づき治験薬の投与が可能とされた。施設判定で FLT3 遺伝子変異陽性と判定され、0301 試験への組み入れ後に中央判定で FLT3 遺伝子変異陰性と判定された症例は 4 例認められ、うち 3 例は本薬の投与が行われた。

集団と各 *FLT3* 遺伝子変異を有する患者集団との間で、本薬の有効性及び安全性に明確な差異は認められなかった。

表 42 FLT3 遺伝子変異別の有効性の結果(RAS 集団、0301 試験)

FLT3 遺伝子変異の種類	例数	CR+CRh(例数) (CR+CRh 率[95%CI](%))
全体*	142	40 (28.2 [20.9, 36.3])
FLT3-ITD	121	33 (27.3 [19.6, 36.1])
<i>FLT3-</i> TKD	12	2 (16.7 [2.1, 48.4])
FLT3-ITD 及び TKD	5	3 (60.0 [14.7, 94.7])

^{*:}中央判定により FLT3 遺伝子変異陰性と判断された患者 4 例を含む

表 43 FLT3 遺伝子変異別の安全性の概要 (安全性解析対象集団、0301 試験)

		例数	(%)	
-	全体集団*	FLT3-ITD 変異陽性の 患者	FLT3-TKD 変異陽性 の患者	FLT3-ITD 及び TKD 変異陽性の患者
-	168 例	147 例	13 例	5 例
全有害事象	167 (99.4)	147 (100)	12 (92.3)	5 (100)
Grade 3 以上の有害事象	156 (92.9)	138 (93.9)	11 (84.6)	4 (80.0)
死亡に至った有害事象	43 (25.6)	38 (25.9)	5 (38.5)	0
重篤な有害事象	125 (74.4)	110 (74.8)	10 (76.9)	3 (60.0)
投与中止に至った有害事象	34 (20.2)	30 (20.4)	3 (23.1)	1 (20.0)
休薬に至った有害事象	66 (39.3)	58 (39.5)	5 (38.5)	2 (40.0)
減量に至った有害事象	15 (8.9)	14 (9.5)	1 (7.7)	0

^{*:} 本薬投与後に中央判定により FLT3 遺伝子変異陰性と判断された患者 3 例を含む

以上より、本薬の投与対象は、0301 試験の対象とされた再発又は難治性の FLT3 遺伝子変異陽性の AML 患者であると考えることから、本薬の効能・効果を「再発又は難治性 FLT3 遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病」と設定した。また、本薬は、FLT3 遺伝子変異陽性であることが確認された患者に対して投与される必要があることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起する。

• *FLT3* (FMS-like tyrosine kinase 3) 遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いて測定すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の投与対象は、FLT3 遺伝子変異を適切な検査により確認された患者に限定される必要があることから、添付文書の臨床成績の項に、0301 試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起した上で、効能・効果を「再発又は難治性の FLT3 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病」と整備し、設定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* 遺伝子変異陽性が確認された 患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 「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、適応患者の選択を行うこと。

7.R.6 用法・用量について

本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項は、それぞれ以下のように設定さ

れていた。

<用法・用量>

通常、成人にはギルテリチニブとして $120 \,\mathrm{mg}$ を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 1 回 $200 \,\mathrm{mg}$ まで増量することができ、また、 $120 \,\mathrm{mg}$ から $80 \,\mathrm{mg}$ あるいは $200 \,\mathrm{mg}$ から $120 \,\mathrm{mg}$ に減量することができる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 抗悪性腫瘍剤との併用については、有効性及び安全性が確立していない。
- 本薬の投与により副作用がみられた場合の、本薬の用量調節基準について。
- 4週間の投与により効果がみられない場合の、本薬の増量基準について。

機構は、「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を、それぞれ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、成人にはギルテリチニブとして $120\,\mathrm{mg}$ を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜 増減するが、1 日 1 回 $200\,\mathrm{mg}$ を超えないこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

本薬の減量段階

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

本薬の休薬、減量又は中止基準の目安

中来 ジ								
副作用 副作用の重症度		処置						
QT 間隔延長	500 ms を超える延長	480 ms 以下又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。回復後、1 段階減量して						
		投与を再開できる。						
	グレード3	グレード 1 以下又はベースラインに回復す						
この他の北東海事州		るまで本薬を休薬する。回復後、1段階減量						
その他の非血液毒性		して投与を再開できる。						
	グレード4	投与を中止する。						

グレードは NCI-CTCAE に準じる。

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

7.R.6.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

0301 試験における用法・用量は、下記の点を考慮して、28 日間を 1 サイクルとして、本薬 120 mg QD を連日経口投与すると設定され、減量基準に該当する場合には、本薬を 80 mg に減量し、臨床的ベネフ ィットが認められる場合に限り、さらに 40 mg に減量することが可能とされた。また、1 サイクル終了 後に CRc が認められない場合には、本薬を 120 mg から 200 mg へ増量することが可能な設定とされた。 上記の設定により 0301 試験が実施された結果、本薬の臨床的有用性が認められたことから(7.R.2及 び7.R.3 参照)、当該試験の設定に基づき、本薬の用法・用量を設定した。

- 0101 試験における、FLT3 遺伝子変異陽性の患者の CRc 率は、本薬 40 mg 群、80 mg 群、120 mg 群 及び 200 mg 群でそれぞれ 0、41.7、46.4 及び 40.4%であり、本薬 80 mg/日以上の用量で有効性が示 唆されたこと。
- 本薬の血中濃度と有効性の関係を検討した結果、①0101 試験における本薬の定常状態におけるトラ フ濃度(「100 ng/mL 未満 | 及び「100 ng/mL 以上 |) 別の CRc 率はそれぞれ 10.5 及び 42.9%であ ったこと、並びに②シミュレーションにより本薬 80、120 及び 200 mg 投与時の本薬の定常状態に おけるトラフ濃度が 100 ng/mL を下回る割合はそれぞれ 38.3、0.6 及び 0%と推定されたことから、 本薬 120 mg 投与の有効性は期待できると考えられたこと。
- 0101 試験における MTD は 300 mg と判断されたものの (7.1.4 参照)、0301 試験計画時点の 0101 試 験における DLT の発現割合は、120、200 及び 300 mg 群でそれぞれ 5、8 及び 21%であり、本薬 200 mg で良好な忍容性を示すと考えられたこと。

なお、0301 試験における本薬の増量の有無別での有効性及び安全性の結果は、表 44 及び 45 のとおり であった。

車 44 大変増長の右無別の CD 及び CDb の結果 (DAS 集団 0201 計略)

	MOTE A	III の桁米(KAS 集団、U	1301 武腴)		
		例数(%)			
最良総合効果	120 mg	200 mg			
取及松口刈木	68 例	46 例			
	用量変更なし	増量前	増量後		
CR	15 (22.1)	1 (2.2)	2 (4.3)		
CRh	7 (10.3)	0	2 (4.3)		
CR + CRh	22	1	4		
(CR+CRh 率 [95%CI] (%))	(32.4 [21.5, 44.8])	(2.2 [0.1, 11.5])	(8.7 [2.4, 20.8])		

例数(%) 120 mg 200 mg 118 例 50 例 全有害事象 117 (99.2) 50 (100) Grade 3 以上の有害事象 107 (90.7) 49 (98.0) 死亡に至った有害事象 29 (24.6) 14 (28.0) 重篤な有害事象 84 (71.2) 41 (82.0) 投与中止に至った有害事象 25 (21.2) 9 (18.0) 休薬に至った有害事象 46 (39.0) 20 (40.0) 減量に至った有害事象 11 (9.3) 4 (8.0)

表 45 本薬増量の有無別の安全性の概要(0301 試験)

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、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の記載については、下記のように整備した上で、設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 副作用発現時の本薬の用量調節の目安について。
- 4週間の投与により効果がみられない場合は、患者の状態を考慮した上で、1日1回200 mg に増量することができる。なお、200 mg から減量する場合は1日1回120 mg 以下の用量とすること。

7.R.6.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

0301 試験において、有害事象発現時の本薬の投与中止・休薬・減量の基準を設定し、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等から、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記の変更を加えた上で、0301 試験の設定に準じた本薬の用量調節基準を設定した。

- 0301 試験を含むすべての臨床試験において、PRES が認められた場合の用量調節基準は規定していなかったが、①臨床試験(0101 試験:2 例、0301 試験:1 例)において PRES が認められ、かつ重篤な事象であったこと、②PRES が発現した場合には、早期に本薬の投与を中止しない場合には、不可逆性の脳症につながる可能性があることから、PRES が認められた場合には、グレードによらず本薬の投与を中止することとした。
- 0301 試験では、第1サイクルの第8日目において、ベースラインから30 ms 超のQTc 間隔延長が認められた場合には、第9日目に再測定を実施する旨、及び当該再測定において同様のQTc 間隔延長が認められた場合には、本薬の減量を考慮する旨が規定されていた。しかしながら、0301 試験の結果、当該基準により本薬を減量した患者が3例認められたものの、再測定時のQTcF値はいずれも480 ms以下であったこと、及び臨床的には500 msを超えるQTcF値が認められた場合に減量を考慮すべきと考えることから、500 msを超えるQT間隔延長が認められた場合のみ用量調節を行うこととした。
- イヌを用いた反復投与毒性試験で網膜を含む眼組織の異常所見が認められたことから(5.2 参照)、 臨床試験では眼科検査を実施する旨、及び網膜症に関する用量調節基準が規定されていた。しかし ながら、0301 試験の結果、当該基準に基づき本薬の用量調節が実施された患者は認められなかった ことから、網膜症に関する本薬の用量調節基準は設定しなかった。
- ・ 上記以外の副作用について、0301 試験では、試験計画段階で本薬の安全性プロファイルは不明であったことから、非血液毒性発現時の基準として、①Grade 3 の非血液毒性が発現した場合には最長 14 日間投与を中断し、14 日以内に Grade 1 以下に改善した場合、減量して投与を再開する旨、及び② Grade 4 の非血液毒性が発現した場合には本薬の投与を中止する旨が規定されていた。しかしながら、0301 試験の結果、本薬の安全性プロファイルが明らかになったこと等から、Grade 3 以上の非血液毒性が発現した場合には、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬を休薬することとした。

なお、0301 試験では、有害事象発現時の用量調節基準として設定されたものではなく、骨髄中の芽球数 5%未満となり形態学的寛解を達成しているにもかかわらず、本薬投与により血球回復が遅延する可能性を考慮し、CRp 又は CRi を達成した患者で一定の条件⁴⁵⁾をすべて満たした場合に減量を考慮することとされていた。CRp 又は CRi を達成した患者で本薬の減量が行われた患者は 3 例に認められたものの、上記の条件を満たしたか否かは不明であった。

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、QT 間隔延長以外の非血液毒性に関する用量調節基準については、0301 試験の規定に基づき設定することが適切であると判断した。また、PRES については、発現した場合に本薬の投与を中止する旨を添付文書の重大な副作用の項等で注意喚起することとし、用法・用量に関連する使用上の注意の項での注意喚起は不要と判断した。さらに、0301 試験で設定されていた、CRp 又は CRi を達成した患者における減量基準については、本薬を投与する上で参考となる情報と考えられることから、資材等を用いて医療現場に情報提供することが適切と判断した。

以上を踏まえ、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起する必要があると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

• 副作用がみられた場合は、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本薬を休薬、減量又は 中止すること。

 段階
 用量

 通常投与量
 120 mg

 1段階減量
 80 mg

 2段階減量
 40 mg

本薬の減量段階

本薬の休薬、減量又は中止基準の目安

	1 210 11 2101 12 11 1			
副作用 副作用の重症度		処置		
QT 間隔延長	500 ms を超える延長	480 ms 以下又はベースラインに回復するで本薬を休薬する。回復後、1 段階減量し投与を再開できる。		
その他の非血液毒性	グレード3	グレード 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。回復後、1 段階減量して投与を再開できる。		
	グレード4	本薬の投与を中止する。		

グレードは NCI-CTCAE に準じる。

7.R.6.3 本薬と抗悪性腫瘍剤との併用投与について

機構は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。したがって、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、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旨を注意喚起する。

⁴⁵⁾ ①本薬を2サイクル以上投与されている、②好中球絶対数0.5×10°/L以下及び(又は)血小板数25×10°/L未満、③ 骨髄芽球数が5%未満、④髄外疾患の所見がみられない。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.7 小児における開発について

機構は、小児の FLT3 遺伝子変異陽性の AML 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。

海外において、小児の AML 患者を対象とした下記の 2 つの臨床試験が実施予定である。また、小児 患者を対象とした臨床試験のために、小型化錠/経口液剤の嗜好性試験、並びに市販予定製剤(錠剤)、 小型化錠及び経口液剤の生物学的同等性試験が実施予定である。本邦における本薬の小児開発は現在検 討中である。

- 6 カ月以上 18 歳未満の再発又は難治性の *FLT3* 遺伝子変異陽性の AML 患者を対象とした本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与による第 I / II 相試験(欧米で実施予定)。
- 6 カ月以上 18 歳未満の未治療の *FLT3* 遺伝子変異陽性の AML 患者を対象とした本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与による第 II 相試験(欧米で実施予定)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

小児の FLT3 遺伝子変異陽性の AML に対する開発要望に関する情報を収集・分析するとともに、海外での本薬の小児患者に対する開発の情報等を入手した上で、日本人の小児患者に対する用法・用量の開発について、申請者は適切に対応する必要があるものと考える。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全 例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、本薬投与時に特に注目すべき事象と考えるPRES、QT間隔延長、 心不全、心膜炎及び心嚢液貯留を設定した。

調査予定症例数については、本調査の安全性検討事項に設定した事象の 0301 試験等における発現状況を考慮し、180 例と設定した。

観察期間については、0301 試験において本調査の安全性検討事項に設定した事象の大部分が本薬投与 開始後 6 カ月以内に認められていたこと、及び本薬の投与継続に伴い発現率が増加する傾向は認められ ていないことを考慮し、6 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていることから、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.4 安全性について」の項における検討を踏まえ、申請者が設定した項目に加えて、骨髄抑制、感染症、出血、肝機能障害、腎障害、消化管穿孔、ILD 及び過敏症を設定することが適切であると判断した。

調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記事象の 発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.3 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」及び「7.2 参考資料」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。

7.3.1 国内第 I 相試験 (0102 試験)

有害事象は24/24例(100%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は22/24例(91.7%)に認められた。発現率が20%以上の有害事象は、肝機能異常及び血中CK増加各9例(37.5%)、血中LDH増加8例(33.3%)、下痢及び発熱各7例(29.2%)、発熱性好中球減少症、口内炎、腎機能障害及び高血圧各5例(20.8%)であった。

重篤な有害事象は 7/24 例 (29.2%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、硬膜下血腫 2 例 (8.3%) であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 6/24 例 (25.0%) に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、肺炎 2 例 (8.3%) であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験(0301 試験)

有害事象は167/168 例(99.4%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は139/168 例(82.7%)に認められた。発現率が20%以上の有害事象は表28のとおりであった(7.R.4.1 参照)。

重篤な有害事象は 125/168 例(74.4%)に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱 性好中球減少症 53 例(31.5%)、疾患進行 29 例(17.3%)、発熱 18 例(10.7%)、肺炎 15 例(8.9%)、 肺感染 10 例 (6.0%)、敗血症及び ALT 増加各 8 例 (4.8%)、菌血症、敗血症性ショック及び急性腎障 害各 7 例(4.2%)、貧血、下痢及び AST 増加各 6 例(3.6%)、低血圧 5 例(3.0%)、ブドウ球菌性菌血 症、転倒、呼吸困難及び呼吸不全各4例(2.4%)、汎血球減少症、血小板減少症、心停止、心不全、心 膜炎、疲労、気管支炎、蜂巣炎、医療機器関連感染、頭痛及び急性呼吸窮迫症候群各3例(1.8%)、播 種性血管内凝固、うっ血性心不全、心筋炎、心嚢液貯留、上室性頻脈、腹痛、大腸炎、大腸穿孔、口腔 内出血、悪心、膵炎、無力症、顔面浮腫、胆嚢炎、アナフィラキシー反応、気管支肺アスペルギルス症、 クロストリジウム・ディフィシレ感染、感染性小腸結腸炎、大腸菌性菌血症、インフルエンザ、好中球 減少性敗血症、真菌性肺炎、気道感染、副鼻腔炎、歯感染、尿路感染、細菌性尿路感染、ウイルス性上 気道感染、血中ビリルビン増加、好中球数減少、血小板数減少、食欲減退、脱水、関節痛、脳出血、意 識レベルの低下、咳嗽、低酸素症、胸水、誤嚥性肺炎及び血腫2例(1.2%)であり、うち、発熱性好中 球減少症 16 例、肺炎、ALT 増加及び AST 増加各 6 例、貧血 4 例、血小板減少症及び心膜炎各 3 例、急 性腎障害、心不全、心筋炎、大腸穿孔、医療機器関連感染、好中球数減少及び頭痛各2例、発熱、敗血 症、汎血球減少症、低血圧、大腸炎、口腔内出血、無力症、胆嚢炎、アナフィラキシー反応、うっ血性 心不全、上室性頻脈、気管支炎、蜂巣炎、インフルエンザ、気道感染、尿路感染、血中ビリルビン増加、 血小板数減少、脳出血、失神及び誤嚥性肺炎各1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 34/168 例 (20.2%) に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、疾患進行 10 例 (6.0%)、肺感染、敗血症性ショック、脳出血及び急性腎障害各 2 例 (1.2%) であり、うち、肺感染、脳出血及び急性腎障害各 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 海外第 I / II 相試験 (0101 試験)

有害事象は、①本薬 $20 \,\mathrm{mg}$ 群 17/17 例(100%)、②本薬 $40 \,\mathrm{mg}$ 群 16/16 例(100%)、③本薬 $80 \,\mathrm{mg}$ 群 23/24 例(95.8%)、④本薬 $120 \,\mathrm{mg}$ 群 67/69 例(97.1%)、⑤本薬 $200 \,\mathrm{mg}$ 群 103/103 例(100%)、⑥本薬 $300 \,\mathrm{mg}$ 群 20/20 例(100%)、⑦ $450 \,\mathrm{mg}$ 群 3/3 例(100%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 10/17 例(58.8%)、②で 8/16 例(50.0%)、③で 18/24 例(75.0%)、④で 55/69 例(79.7%)、⑤で 80/103 例(77.7%)、⑥で 15/20 例(75.0%)、⑦で 3/3 例(100%)に認められた。① ~⑥のいずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 <math>46 及び 47 のとおりであった。なお、⑦で 2 例以上に認められた有害事象は、AST 増加 3 例(100%)、下痢及び高血糖各 2 例(66.7%)であった。

表 46 本薬 20~300 mg 群のいずれかで発現率が 20%以上の有害事象(本薬 20、40 及び 80 mg 群)

						例数	(%)					
SOC		20	mg 群		40 mg 群				80 mg 群			
PT (MedDRA/J ver.20.0)		17 例			16 例				24 例			
(MedDRA/J ver.20.0)		Grade	•	de 3 以上	全	Grade		de 3 以上	全	Grade		de 3 以上
全有害事象	17	(100)	12	(70.6)	16	(100)	15	(93.8)	23	(95.8)	22	(91.7)
血液及びリンパ系障害	·		•	•								
発熱性好中球減少症	6	(35.3)	6	(35.3)	8	(50.0)	8	(50.0)	6	(25.0)	6	(25.0)
貧血	4	(23.5)	1	(5.9)	4	(25.0)	3	(18.8)	9	(37.5)	9	(37.5)
胃腸障害												
下痢	1	(5.9)		0	2	(12.5)		0	7	(29.2)	1	(4.2)
便秘	2	(11.8)		0	2	(12.5)		0	6	(25.0)		0
悪心	3	(17.6)		0	3	(18.8)		0	6	(25.0)		0
嘔吐	3	(17.6)		0	1	(6.3)		0	7	(29.2)	2	(8.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態												
疲労	5	(29.4)		0	5	(31.3)	2	(12.5)	9	(37.5)	1	(4.2)
末梢性浮腫		(23.5)		0	3	(18.8)		0	5	(20.8)		0
発熱	1	(5.9)		0	3	(18.8)		0	3	(12.5)		0
感染症及び寄生虫症												
敗血症		0		0		(12.5)		(12.5)		(33.3)		(29.2)
肺炎		(5.9)		(5.9)	2	(12.5)	2	(12.5)		(8.3)		(8.3)
菌血症	1	(5.9)	1	(5.9)		0		0	8	(33.3)	7	(29.2)
臨床検査												
AST 増加		(5.9)		(5.9)	1	(6.3)		0		(16.7)		(4.2)
ALT 増加		(5.9)	1	(5.9)	1	,		0		(16.7)		(4.2)
血中クレアチニン増加	1	(5.9)		0	2	(12.5)		0	5	(20.8)	1	(4.2)
代謝及び栄養障害												
低カリウム血症		(35.3)		(5.9)		(12.5)	1	(6.3)		(12.5)		(8.3)
低カルシウム血症		(5.9)	1	(5.9)		(12.5)		0	3	(12.5)		(4.2)
食欲減退	1	(5.9)		0	1	(6.3)		0	5	(20.8)	1	(4.2)
筋骨格系及び結合組織障害												
関節痛		0		0		0		0	5	(20.8)	1	(4.2)
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢												
AML	3	(17.6)	3	(17.6)	5	(31.3)	5	(31.3)	5	(20.8)	5	(20.8)
神経系障害												
浮動性めまい	1	(5.9)		0	2	(12.5)		0	6	(25.0)		0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		, .				, .		, ,				, ,
呼吸困難		(17.6)		0		(37.5)	1	(6.3)		(20.8)	1	(4.2)
咳嗽		(17.6)		0		(6.3)		0		(29.2)		0
鼻出血	3	(17.6)		0	4	(25.0)		0	4	(16.7)	1	(4.2)
血管障害		, ,		, ,						, ,		, ,
低血圧	1	(5.9)	1	(5.9)		0		0	4	(16.7)	2	(8.3)

表 47 本薬 20~300 mg 群のいずれかで発現率が 20%以上の有害事象(本薬 120、200 及び 300 mg 群)

	_		例数	(%)			
SOC	120	mg 群	200	mg 群	300 mg 群		
PT (MedDRA/J ver.20.0)		69 例 103 例		20 例			
(MedDRA/J Ver.20.0)	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	
全有害事象	67 (97.1)	60 (87.0)	103 (100)	101 (98.1)	20 (100)	16 (80.0)	
血液及びリンパ系障害	•	•					
発熱性好中球減少症	24 (34.8)	24 (34.8)	47 (45.6)	47 (45.6)	9 (45.0)	9 (45.0)	
貧血	26 (37.7)	15 (21.7)	37 (35.9)	29 (28.2)	7 (35.0)	6 (30.0)	
胃腸障害							
下痢	31 (44.9)	4 (5.8)	47 (45.6)	6 (5.8)	6 (30.0)	0	
便秘	14 (20.3)	0	33 (32.0)	0	2 (10.0)	0	
悪心	15 (21.7)	1 (1.4)	30 (29.1)	4 (3.9)	1 (5.0)	0	
嘔吐	13 (18.8)	2 (2.9)	23 (22.3)	1 (1.0)	1 (5.0)	0	
一般・全身障害及び投与部位の状態							
疲労	27 (39.1)	4 (5.8)	35 (34.0)	7 (6.8)	5 (25.0)	1 (5.0)	
末梢性浮腫	18 (26.1)	0	31 (30.1)	4 (3.9)	2 (10.0)	0	
発熱	24 (34.8)	5 (7.2)	32 (31.1)	6 (5.8)	5 (25.0)	2 (10.0)	
感染症及び寄生虫症							
敗血症	10 (14.5)	10 (14.5)	19 (18.4)	19 (18.4)	0	0	
肺炎	16 (23.2)	14 (20.3)	19 (18.4)	15 (14.6)	2 (10.0)	2 (10.0)	
菌血症	5 (7.2)	4 (5.8)	7 (6.8)	6 (5.8)	0	0	
臨床検査							
AST 増加	20 (29.0)	4 (5.8)	36 (35.0)	9 (8.7)	3 (15.0)	1 (5.0)	
ALT 増加	16 (23.2)	3 (4.3)	26 (25.2)	8 (7.8)	3 (15.0)	1 (5.0)	
血中クレアチニン増加	13 (18.8)	1 (1.4)	21 (20.4)	3 (2.9)	1 (5.0)	0	
代謝及び栄養障害							
低カリウム血症	10 (14.5)	1 (1.4)	25 (24.3)	4 (3.9)	1 (5.0)	0	
低カルシウム血症	11 (15.9)	3 (4.3)	24 (23.3)	10 (9.7)	1 (5.0)	0	
食欲減退	11 (15.9)	0	19 (18.4)	2 (1.9)	1 (5.0)	0	
筋骨格系及び結合組織障害							
関節痛	11 (15.9)	0	17 (16.5)	1 (1.0)	1 (5.0)	0	
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリ.	ープを含む)					
AML	10 (14.5)	10 (14.5)	20 (19.4)	20 (19.4)	5 (25.0)	5 (25.0)	
神経系障害							
浮動性めまい	17 (24.6)	0	26 (25.2)	2 (1.9)	0	0	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害							
呼吸困難	19 (27.5)	4 (5.8)	30 (29.1)	9 (8.7)	2 (10.0)	0	
咳嗽	18 (26.1)	0	27 (26.2)	0	3 (15.0)	0	
鼻出血	15 (21.7)	1 (1.4)	20 (19.4)	1 (1.0)	5 (25.0)	0	
血管障害							
低血圧	12 (17.4)	4 (5.8)	29 (28.2)	11 (10.7)	1 (5.0)	0	

重篤な有害事象は、①で 10/17 例(58.8%)、②で 14/16 例(87.5%)、③で 21/24 例(87.5%)、④で 53/69 例(76.8%)、⑤で 94/103 例(91.3%)、⑥で 16/20 例(80.0%)、⑦で 2/3 例(66.7%)に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、①で発熱性好中球減少症 4 例(23.5%)、疾患進行 3 例(17.6%)、②で 40 mg 群で発熱性好中球減少症 8 例(50.0%)、疾患進行 5 例(31.3%)、急性腎障害 3 例(18.8%)、③で敗血症 8 例(33.3%)、疾患進行、発熱性好中球減少症及び菌血症各 6 例(25.0%)、敗血症性ショック及び急性腎障害各 3 例(12.5%)、④で発熱性好中球減少症 19 例(27.5%)、肺炎 13 例(18.8%)、発熱及び敗血症各 10 例(14.5%)、疾患進行 10 例(14.5%)、下痢、真菌性肺炎及び急性腎障害各 5 例(7.2%)、蜂巢炎 4 例(5.8%)、心房細動、尿路感染、上気道感染及び低血圧各 3 例(4.3%)、⑤で発熱性好中球減少症 37 例(35.9%)、疾患進行 22 例(21.4%)、敗血症 19 例(18.4%)、肺炎及び急性腎障害各 14 例(13.6%)、呼吸不全 11 例(10.7%)、発熱 10 例(9.7%)、肺感染 7 例(6.8%)、

クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 6 例(5.8%)、下痢、菌血症、真菌性肺炎、失神及び低血圧各 5 例(4.9%)、貧血、多臓器機能不全症候群、蜂巣炎及び敗血症性ショック各 4 例(3.9%)、白血球増加症、心房細動、悪心、急性皮膚移植片対宿主病、気管支肺アスペルギルス症、血中 CK 増加、低酸素症及び急性呼吸不全各 3 例(2.9%)、⑥で発熱性好中球減少症 6 例(30.0%)、疾患進行 5 例(25.0%)であった(⑦は該当なし)。このうち、②の急性腎障害 1 例、③の発熱性好中球減少症及び敗血症性ショック各 1 例、④の急性腎障害 2 例、発熱性好中球減少症、発熱、敗血症、下痢及び低血圧各 1 例、⑤の発熱性好中球減少症、発熱及び血中 CK 増加各 3 例、急性腎障害、下痢及び低血圧各 2 例、敗血症、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、菌血症、失神、悪心、急性皮膚移植片対宿主病、低酸素症及び急性呼吸不全各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①で 4/17 例(23.5%)、②で 5/16 例(31.3%)、③で 12/24 例(50.0%)、④で 12/69 例(17.4%)、⑤で 48/103 例(46.6%)、⑥で 6/20 例(30.0%)、⑦で 1/3 例(33.3%)に認められた。各群で 3 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は③で疾患進行 4 例(16.7%)、⑤で疾患進行 9 例(8.7%)、敗血症 7 例(6.8%)、呼吸不全 4 例(3.9%)であり(本薬①、②、④、⑥及び⑦は該当なし)、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.3.4 海外第 I 相試験 (0105 試験)

有害事象は 6/6 例(100%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も 6/6 例(100%)に認められた。3 例以上に認められた有害事象は、疲労及び AST 増加各 4 例(66.7%)、貧血、ALT 増加、高血糖及び蛋白尿各 3 例(50.0%)であった。

重篤な有害事象は 6/6 例(100%)に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、過量投与 2 例(33.3%)であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 2/6 例(33.3%)に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、貧血及び呼吸困難各 1 例(16.7%)であり、うち、貧血 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5 海外第 I 相試験 (0106 試験)

有害事象は、軽度肝機能障害患者群 7/8 例(87.5%)、中等度肝機能障害患者群 6/8 例(75.0%)、肝機能正常者群 3/8 例(37.5%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、軽度肝機能障害患者群で 6/8 例(75.0%)、中等度肝機能障害患者群で 5/8 例(62.5%)、肝機能正常者群で 3/8 例(37.5%)に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、軽度肝機能障害患者群で頭痛 3 例(37.5%)、血中甲状腺刺激ホルモン増加 2 例(25.0%)、中等度肝機能障害患者群で背部痛及び頭痛各 2 例(25.0%)であった(肝機能正常者群では該当なし)。

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いずれの群においても認められなかった。

7.3.6 海外第 I 相試験 (0108 試験)

有害事象は、①本薬単独投与群 11/21 例(52.4%)、②本薬+イトラコナゾール併用群(イトラコナゾール単独投与時)4/20 例(20.0%)、③本薬+イトラコナゾール併用群(イトラコナゾール併用投与時)4/20 例(20.0%)、④本薬+フルコナゾール併用群(フルコナゾール単独投与時)4/20 例(20.0%)、⑤本薬+フルコナゾール併用群(フルコナゾール併用投与時)7/20 例(35.0%)、⑥本薬+リファンピシン併用群(リファンピシン併用群(リファンピシン併用群(リファンピシン併用群(リファンピ

シン併用投与時) 6/20 例 (30.0%) 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、①で 9/21 例 (42.9%)、②で 3/20 例 (15.0%)、③で 2/20 例 (10.0%)、④で 1/20 例 (5.0%)、⑤で 6/20 例 (30.0%)、⑥で 11/20 例 (55.0%)、⑦で 5/20 例 (25.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、①で便秘 4 例 (19.0%)、肉離れ及び水疱各 2 例 (9.5%)、②で下痢及び傾眠各 2 例 (10.0%)、⑤で便秘及び頭痛各 3 例 (15.0%)、⑥で着色尿 9 例 (45.0%)、頭痛 3 例 (15.0%)、⑦で頭痛 2 例 (10.0%) であった(③及び④は該当なし)。

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いずれの群においても認められなかった。

7.3.7 海外第 I 相試験 (0110 試験)

有害事象は本薬新規錠剤群 1/21 例(4.8%)、本薬対照錠剤群 4/21 例(19.0%)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、本薬新規錠剤群で 1/21 例(4.8%)、本薬対照錠剤群で 3/21 例(14.3%)に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、本薬対照錠剤群で頭痛 2 例(9.5%)であった(本薬新規錠剤群では該当なし)。

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いずれの群においても認められなかった。

7.3.8 海外第 I 相試験 (0113 試験)

有害事象は本薬 40 mg 食後投与群 5/16 例(31.3%)、本薬 40 mg 空腹時投与群 6/16 例(37.5%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬 40 mg 食後投与群の 1/16 例(6.3%)に認められた(本薬 40 mg 空腹時投与群では該当なし)。各群で 2 例以上に認められた有害事象、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。

7.3.9 海外第 I 相試験 (5101 試験)

有害事象は 10/10 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も 10/10 例 (100%)に認められた。5 例以上に認められた有害事象は、ALT 増加、AST 増加及び薬疹各 8 例(80.0%)、下痢 7 例(70.0%)、便秘及び血中 CK 増加各 5 例(50.0%)であった。

重篤な有害事象は 5/10 例(50.0%)に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、ALT 増加 4 例(40.0%)、AST 増加 3 例(30.0%)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。治験薬の投与中止に至った有害事象は 4/10 例(40.0%)に認められた。3 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は AST 増加 3 例(30.0%)であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

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、本品目の再発又は難治性の FLT3 遺伝子変異陽性の AML に対する一定の有効性は示され、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。本品目は FLT3 等のチ

ロシンキナーゼを阻害し、FLT3の活性を介したシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、再発又は難治性のFLT3遺伝子変異陽性の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る。また機構は、本薬の臨床的位置付け、有効性、安全性、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)

平成30年8月2日

申請品目

[販 売 名] ゾスパタ錠 40 mg

[一般名] ギルテリチニブフマル酸塩

「申 請 者] アステラス製薬株式会社

「申請年月日」 平成30月3月23日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審查内容

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 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の *FLT3* 遺伝子変異陽性の AML 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(0301 試験)において、主要評価項目の一つとされた第 1 回中間解析時点における本薬群の CR+CRh 率の結果等から、当該患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

また、機構は、審査報告(1)の「7.R.2 臨床的位置付けについて」の項における検討の結果、下記の 点等を考慮すると、上記の 0301 試験の結果には臨床的意義があり、本薬は日本人の再発又は難治性の FLT3 遺伝子変異陽性の AML 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

- FLT3遺伝子変異陽性のAMLは希少な疾患であり、かつ極めて予後不良であること。
- 現時点において、再発又は難治性の *FLT3* 遺伝子変異陽性の AML に対する標準的な治療は確立しておらず、かつ治療選択肢が極めて限られていること。

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.4 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、感染症、出血、心臓障害、肝機能障害、腎障害、消化管穿孔、ILD、過敏症及び PRES 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 効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項において、0301 試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類を記載し、効能・効果に関連する使用上の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「再発又は難治性の FLT3遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*FLT3* 遺伝子変異陽性が確認された 患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 「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、適応となる患者の選択を行うこと。

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、効能・効果に関連する使用上の注意の項のうち、「臨床成績」の項の内容を熟知し適応となる患者の選択を行う旨の注意喚起に「臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について」を記載し整備した上で、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の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.6 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量 及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を、それぞれ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、成人にはギルテリチニブとして $120\,\mathrm{mg}$ を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜 増減するが、1 日 1 回 $200\,\mathrm{mg}$ を超えないこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

本薬の減量段階

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

本薬の休薬、減量又は中止基準の目安

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

グレードは NCI-CTCAE に準じる。

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

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・用量に関連する使用上の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。

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象に、調査予定症例数を180例、観察期間を6カ月間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告(1)の「7.R.8 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、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、申請者が設定した PRES、QT 間隔延長、心不全、心膜炎及び 心嚢液貯留に加えて、骨髄抑制、感染症、出血、肝機能障害、腎障害、消化管穿孔、ILD 及び過敏 症を設定することが適切である。
- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験にお ける発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

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。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 安全性検討事項については、骨髄抑制、感染症、出血、QT 間隔延長、心不全、心膜炎、心嚢液貯留、 肝機能障害、腎障害、消化管穿孔、ILD、過敏症及び PRES を設定する。
- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮し、それぞれ 270 例及び 6 カ月間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、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 48 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 49 及び 50 に示す 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を実施すること が適切と判断した。

表 48 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

	T OR THE TOTAL PROPERTY AND THE PROPERTY	20 13% EXTENS 10 DOI: 10 DO
安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
 骨髓抑制 感染症 出血 QT 間隔延長 心不全、心膜炎、心嚢液貯留 肝機能障害 腎障害 消化管穿孔 ILD 過敏症 PRES 	• 胚·胎児毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
再発又は難治性の FLT3 遺伝子変異陽性の AMI、患者における有効性(全生存期間等)		

表 49 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
・ 市販直後調査・ 使用成績調査(全例調査)・ 製造販売後臨床試験(2215-CL-9100 試験*の継続試験)	• 製造販売後臨床試験(0301 試験の継続試験)	・ 市販直後調査による情報提供・ 医療従事者向け資材の作成及び配布

^{*:0301} 試験を主たる治験とする人道的見地から実施される治験

表 50 製造販売後調査計画の骨子(案)

目 的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること	
調査方法	全例調査方式	
対象患者	本薬が投与された全例	
観察期間	6 カ月間	
予定症例数	270 例	
主な調査項目	安全性検討事項:骨髄抑制、感染症、出血、QT 間隔延長、心不全、心膜炎、心嚢液貯留、肝機能障害、腎障害、消化管穿孔、ILD、過敏症及び PRES 上記以外の主な調査項目:患者背景(性別、年齢、病期分類、合併症、前治療歴等)、本薬の投与状況、併用薬剤、有害事象等	

2. 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

2.1 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書面による調査を実施した。その結果、治験依頼者は、治験責任医師等が電子データ処理システムにより作成した症例報告書の一部の変更又は修正を治験責任医師が確認できない運用を行っていたことが認められた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、症例報告書に記載された最終的なデータについては、治験責任医師が点検し、内容を確認していることから、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。

2.2 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。

3. 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。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、 生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると 判断する。

「効能・効果〕

再発又は難治性の FLT3 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病

[用法・用量]

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

[承認条件]

- 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 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。

「警告」

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、

治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

「禁 忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]

- 1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*FLT3* 遺伝子変異陽性が確認された 患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 2. 臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- 1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 2. 副作用がみられた場合は、症状、重症度に応じて以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

本剤の減量段階

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

本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

在100 10 大 10 1 五 五 十 2 1 5		
副作用	副作用の重症度	処置
QT 間隔延長	500 msec を超える延長	480 msec 以下又はベースラインに回復する まで本剤を休薬する。回復後、1 段階減量し て投与を再開できる。
その他の非血液毒性	グレード3	グレード 1 以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後、1 段階減量して投与を再開できる。
	グレード4	投与を中止する。

グレードは NCI-CTCAE に準じる。

3. 4週間の投与により効果がみられない場合は、患者の状態を考慮した上で、1 日 1 回 200 mg に増量することができる。なお、200 mg から減量する場合は1日1回120 mg 以下の用量とすること。

以上

「略語等一覧]

[略語等一覧]		
略語	英語	日本語
7-AAD	7-amino actinomycin D	7-アミノアクチノマイシン D
AGP	α1-acid glycoprotein	α1-酸性糖タンパク
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
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
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
Ara-C		シタラビン
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
BID	bis in die	1日2回
BMI	body mass index	体格指数
BSA	body surface area	体表面積
CHL 細胞	chinese hamster lung cells	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞
CHO 細胞株	chinese hamster ovary cell line	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete remission	完全寛解
CRc	composite complete remission	複合完全寛解
CRh	complete remission with partial	部分的血液学的回復を伴う完全寛解
GD.	hematologic recovery	
CRi	complete remission with incomplete hematologic recovery	好中球未回復の完全寛解
CRp	complete remission with incomplete	血小板未回復の完全寛解
	platelet recovery	
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
14C 標識体		14C 標識したギルテリチニブフマル酸塩
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過
		係数の比
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
EGFR-TKI	epidermal growth factor receptor- tyrosine	EGFR チロシンキナーゼ阻害剤
ELN	kinase inhibitor	
ELN EMI 4	European LeukemiaNet echinoderm microtubule-associated	
EML4	protein-like 4	
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル制御キナーゼ
F ₁	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
FLAG-IDA		フルダラビン、イダルビシン、Ara-C 及びフ
		ィルグラスチム(遺伝子組換え)の併用投与
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3	FMS 様チロシンキナーゼ 3
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		

GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-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
HDL	high-density lipoprotein	高密度リポタンパク
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> -related gene	ト ether-a-go-go 関連遺伝子
HLT	high level terms	高位語
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
HSCT	Allogeneic hematopoietic stem cell	同種造血幹細胞移植
lisei	transplantation	197年上旦 平下和1727夕1世
5-HT	5-hydroxytryptamine	5-ヒドロキシトリプタミン
ICH	International Council for Harmonisation of	医薬品規制調和国際会議
	Technical Requirements for	
	Pharmaceuticals for Human Use	
ICH Q1E ガ		「安定性データの評価に関するガイドライン」
イドライン		(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004
		号)
IDA		イダルビシン塩酸塩
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
ILD	interstitial lung desease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITD	intermal tandem duplication	遺伝子内縦列重複
ITT	intent-to-treat	
ka	apparent absorption rate	見かけの吸収速度
LBM	lean body mass	除脂肪体重
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
	spectrometry	
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	low-density lipoprotein	低密度リポタンパク
LTK	leukocyte tyrosine kinase	白血球チロシンキナーゼ
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MEC		ミトキサントロン、エトポシド及び Ara-C の
		併用投与
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory	ICH 国際医薬用語集日本語版
	Activities Japanese version	
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチ
	phosphate hydrogen	ドリン酸
NCCN ガイ	National Comprehensive Cancer Network	
ドライン	Clinical Practice Guidelines in Oncology,	
NCI-CTCAE	Acute Myeloid Leukemia National Cancer Institute Common	
NCI-CTCAE	Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-ODWG	National Cancer Institute organ dysfunction	
1,0100,00	working group	
NE	not estimable	推定不能
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NOD/SCID	non-obese diabetic/severe combined	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
マウス	immunodeficient mouse	
NPM1	nucleophosmin 1	ヌクレオフォスミン 1
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
		2) 2 3 3 7 4 4 7 4 7 7 4 4 7 7 4 4 7 7 4 4 7

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
P _{app A→B}	apparent permeability in apical to basolateral direction	頂端膜側から側低膜側への見かけの透過係数
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PRES	posterior reversible encephalopathy syndrome	可逆性後白質脳症症候群
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
Q	inter-compartmental clearance	コンパートメント間のクリアランス
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1日1回
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
ΔQTcF		QTcF のベースラインからの変化量
RAS	Response analysis set	奏効解析対象集団
RET	rearranged during transfection	
ROS	c-ros oncogene	
RTRT	real time release testing	リアルタイムリリース試験
SMQ	standard MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
STAT5	signal transducer and activator of	シグナル伝達性転写因子 5
TKD	transcription 5 tyrosine kinase domain	チロシンキナーゼドメイン
TLS	tumor lysis syndrome	
TRKA	tropomyosin receptor kinase A	腫瘍崩壊症候群
Vc	central volume of distribution	トロポミオシン受容体キナーゼA
		中央コンパートメント分布容積
Vp	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメント分布容積
エルロチニ ブ		エルロチニブ塩酸塩
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
0101 試験		2215-CL-0101 試験
0102 試験		2215-CL-0102 試験
0105 試験		2215-CL-0105 試験
0106 試験		2215-CL-0106 試験
0108 試験		2215-CL-0108 試験
0110 試験		2215-CL-0110 試験
0113 試験		2215-CL-0113 試験
0301 試験		2215-CL-0301 試験
5101 試験		2215-CL-5101 試験
申請		製造販売承認申請
フルダラビ		フルダラビンリン酸エステル
ン		
本薬		ギルテリチニブフマル酸塩
ミトキサン		ミトキサントロン塩酸塩
トロン		