

ヴァンフリタ錠 17.7 mg

ヴァンフリタ錠 26.5 mg に係る

医薬品リスク管理計画書

第一三共株式会社

ヴァンフリタ錠 17.7 mg 錠 26.5 mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ヴァンフリタ錠 17.7 mg ヴァンフリタ錠 26.5 mg	有効成分	キザルチニブ塩酸塩
製造販売業者	第一三共株式会社	薬効分類	87429
提出年月日		令和 5 年 8 月 30 日	

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

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

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

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

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

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：第一三共株式会社

品目の概要			
承認年月日	①②令和元年 6 月 18 日	薬効分類	87429
再審査期間	10 年	承認番号	①30100AMX00017000 ②30100AMX00018000
国際誕生日	令和元年 6 月 18 日		
販売名	①ヴァンフリタ錠 17.7mg ②ヴァンフリタ錠 26.5mg		
有効成分	キザルチニブ塩酸塩		
含量及び剤形	①1 錠中にキザルチニブ 17.7mg を含む錠剤 ②1 錠中にキザルチニブ 26.5mg を含む錠剤		
用法及び用量	<未治療の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病> 通常、成人には寛解導入療法としてシタラビン及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤との併用において、地固め療法としてシタラビンとの併用において、キザルチニブとして 1 日 1 回 35.4 mg を 2 週間経口投与し、寛解導入療法及び地固め療法の投与サイクル数に応じて投与を繰り返す。その後、維持療法として、キザルチニブとして 1 日 1 回 26.5 mg を 2 週間経口投与し、それ以降は 1 日 1 回 53 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 <再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病> 通常、成人にはキザルチニブとして 1 日 1 回 26.5mg を 2 週間経口投与し、それ以降は 1 日 1 回 53mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病		
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。 <再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病> 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。		

備 考	令和 5 年 5 月 25 日に、未治療の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病に係る効能又は効果、用法及び用量に関する承認事項一部変更承認を取得
--------	---

変更の履歴
前回提出日： 令和 5 年 5 月 25 日
変更内容の概要： 「2. 医薬品安全性監視活動計画の概要」における、「一般使用成績調査（再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病）」の実施期間の変更及び実施計画書（添付資料）の改訂。 - 一般使用成績調査（再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病）実施計画書に調査実施体制図を追加（軽微な変更）（添付資料）。
変更理由： - 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課『「医療用医薬品の全例調査方式による使用成績調査に関する Q&A について」の一部改正について（令和 5 年 8 月 10 日付事務連絡）』に基づき、症例登録を終了したため。 - 調査実施体制図を追加したため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
QT 間隔延長	
	重要な特定されたリスクとした理由： FLT3-ITD 変異陽性の再発又は治療抵抗性を示した急性骨髄性白血病患者を対象とした海外臨床第 III 相試験(以下、「AC220-007 試験」)の本剤投与群及び国内臨床第 II 相試験(以下、「AC220-A-J201 試験」)の併合解析において、QT 間隔延長関連の有害事象 (MedDRA 標準検索式[Standardised MedDRA Query:SMQ]: トルサード ポイント/QT 延長(狭域及び広域)に該当する事象)の発現率は 31.3%(87/278 名)であった。このうち、Grade 3 以上の有害事象は 19 名 (6.8%)、重篤な有害事象は 10 名 (3.6%)、投与中止に至った有害事象は 2 名 (0.7%)に認められた。本剤投与群では、QTcF 値が 500ms を超えた患者が 8 名 (2.9%)で、ベースラインから 60ms を超える延長が 31 名 (11.2%)に認められた。 未治療の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病患者を対象とした国際共同第 III 相試験(以下、「AC220-A-U302 試験」)の本剤投与群において、MedDRA 基本語: 心電図 QT 延長の有害事象の発現率は 13.6%(36/265 名)であった。このうち、Grade 3 以上の有害事象は 8 名 (3.0%)、重篤な有害事象は 1 名 (0.4%)、投与中止に至った有害事象は 2 名 (0.8%)に認められた。QT 間隔延長関連の有害事象 (MedDRA SMQ: トルサード ポイント/QT 延長(狭域及び広域)に該当する事象)の発現率は 18.5%(49/265 名)であった。このうち、Grade 3 以上の有害事象は 18 名 (6.8%)、重篤な有害事象は 4 名 (1.5%)に認められ、死亡に至った有害事象は 2 名 (0.8%)、MedDRA 基本語: 心停止 1 名、死亡 1 名)に認められた。また、投与中止に至った有害事象は 5 名 (1.9%)に認められた。本剤投与群では、QTcF 値が 500ms を超えた患者が 6 名 (2.3%)で、ベースラインから 60ms を超える延長が 27 名 (10.2%)に認められた。 キザルチニブ及びキザルチニブの活性代謝物である AC886 の血漿中濃度と QTcF の反応性の関係について concentration-QTc (C-QTc)解析を行った。AC220-007 試験及び AC220-A-J201 試験を併合した結果、本剤の定常状態における QTcF 値のベースラインからの延長の中央値は 19.9ms、90%信頼区間の上限は 22.0ms であった。また、AC220-A-U302 試験の結果では、維持療法期の本剤の定常状態における QTcF 値のベースラインからの延長の中央値は 24.1ms、90%信頼区間の上限は 26.6ms であった。 QT 間隔の延長は、Torsade de Pointes 等の生命を脅かす又は致死性の心室性不整脈のリスク因子である。再発又は治療抵抗性を示した急性骨髄性白血病患者を対象とした海外臨床第 II 相試験 (AC220-002 試験)で本剤が投与された 1 名に、Torsade de Pointes を伴う Grade 4 の QTcF 延長が認められた。本症例は、低カルシウム血症、呼吸停止を伴う敗血症、心房細動の合併等の複数のリスク因子を有していたが、本剤との因果関係は否定され

	なかった。本剤投与中止後、Grade 4 のイベントは回復した。また、AC220-A-U302 試験で本剤が投与された 1 名に、致死性の心停止が認められ、心電図検査により心室細動と診断された。本症例は、経時的関連性により、本剤との因果関係は否定できないと評価された。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 1. 一般使用成績調査(再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病) 【選択理由】 製造販売後に使用実態下における情報を収集し、本剤による QT 間隔延長関連事象の発現状況を把握するため。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動 1. 電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、及び「11.1 重大な副作用」の項で QT 間隔延長に関する注意喚起を記載 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 • 追加のリスク最小化活動 1. 医療従事者向け資材(ヴァンフリタ適正使用ガイド QT 間隔延長)の作成・提供 【選択理由】 本剤投与時の QT 間隔延長の発現リスクを軽減するための適正使用情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
感染症	
	重要な特定されたリスクとした理由： AC220-007 試験の本剤投与群及び AC220-A-J201 試験の併合解析において、感染症関連の有害事象(MedDRA 器官別大分類: 感染症および寄生虫症に該当する事象)の発現率は 65.5 %(182/278 名)であった。このうち、Grade 3 以上の有害事象は 119 名(42.8 %)、重篤な有害事象は 108 名(38.8 %)、投与中止に至った有害事象は 15 名(5.4%)に認められた。 AC220-A-U302 試験の本剤投与群において、感染症関連の有害事象(MedDRA 器官別大分類: 感染症および寄生虫症に該当する事象)の発現率は 77.0%(204/265 名)であった。このうち、Grade 3 以上の有害事象は 140 名(52.8%)、重篤な有害事象は 76 名(28.7%)、投与中止に至った有害事象は 19 名(7.2%)に認められた。また、死亡に至った感染症関連の有害事象は本剤投与群で 20 名(7.5%)に認められ、寛解導入療法期、地固め

	療法期、維持療法期において、それぞれ 13 名 (4.9%)、5 名 (2.9%)、2 名 (1.7%) であった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 臨床試験において感染症関連事象に関する一定の安全性情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行い、追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の可否を検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常のリスク最小化活動 - 電子添文の「11.1 重大な副作用」の項で、感染症に関する注意喚起を記載 - 患者向医薬品ガイドによる情報提供 【選択理由】 感染症に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
出血	
	重要な特定されたリスクとした理由： AC220-007 試験の本剤投与群及び AC220-A-J201 試験の併合解析において、出血関連の有害事象 (MedDRA SMQ: 出血関連用語 (臨床検査用語を除く) (狭域) に該当する事象) の発現率は 45.3 % (126/278 名) であった。このうち、Grade 3 以上の有害事象は 26 名 (9.4 %)、重篤な有害事象は 22 名 (7.9 %)、投与中止に至った有害事象は 8 名 (2.9 %) に認められた。 AC220-A-U302 試験の本剤投与群において、出血関連の有害事象 (MedDRA SMQ: 出血関連用語 (臨床検査用語を除く) (狭域) に該当する事象) の発現率は 36.6% (97/265 名) であった。このうち、Grade 3 以上の有害事象は 19 名 (7.2%)、重篤な有害事象は 8 名 (3.0%)、投与中止に至った有害事象は 2 名 (0.8%) に認められた。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 臨床試験において出血関連事象に関する一定の安全性情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行い、追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の可否を検討するため。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常のリスク最小化活動 - 電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」、及び「11.2 その他の副作用」の項で、出血に関する注意喚起を記載 - 患者向医薬品ガイドによる情報提供 【選択理由】 出血に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
骨髄抑制	
	重要な特定されたリスクとした理由： AC220-007 試験の本剤投与群及び AC220-A-J201 試験の併合解析において、骨髄抑制関連の有害事象 (MedDRA 基本語: 貧血、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、血小板減少症、血小板数減少、白血球数減少、白血球減少症、好中球減少症、好中球数減少、リンパ球数減少、リンパ球減少症、汎血球減少症、及び発熱性好中球減少症に該当する事象) の発現率は 74.5 % (207/278 名) であった。このうち、Grade 3 以上の有害事象は 194 名 (70.0%)、重篤な有害事象は 70 名 (25.2 %)、投与中止に至った有害事象は 5 名 (1.8 %) に認められた。 AC220-A-U302 試験の本剤投与群において、骨髄抑制関連の有害事象 (MedDRA 基本語: 貧血、大球性貧血、鉄欠乏性貧血、血小板減少症、血小板数減少、白血球数減少、白血球減少症、好中球減少症、好中球数減少、リンパ球数減少、リンパ球減少症、汎血球減少症、骨髄抑制、骨髄不全、血球減少症、無顆粒球症、及び発熱性好中球減少症に該当する事象) の発現率は 65.3% (173/265 名) であった。このうち、Grade 3 以上の有害事象は 166 名 (62.6%)、重篤な有害事象は 39 名 (14.7 %)、投与中止に至った有害事象は 8 名 (3.0%) に認められた。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の実薬品安全性監視活動 【選択理由】 臨床試験において骨髄抑制関連事象に関する一定の安全性情報が得られていることから、通常の実薬品安全性監視活動で情報収集を行い、追加の実薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常のリスク最小化活動 - 電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」、及び「11.1 重大な副作用」の項で、骨髄抑制に関する注意喚起を記載

	2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 【選択理由】 骨髄抑制に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
CYP3A 阻害剤との薬物相互作用	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤及び本剤の活性代謝物であるAC886は主にCYP3Aで代謝される。 健康被験者を対象とした、ケトコナゾール(200 mg、1日2回28日間)と本剤の併用試験では、本剤のみを単回経口投与した場合と比べて本剤をケトコナゾールと併用した場合のキザルチニブのC_{max}及びAUC_{inf}がそれぞれ17%及び94%増加した。 AC220-007試験では、本剤と強いCYP3A阻害剤を併用する場合、本剤を減量した。本試験におけるサブグループ解析では、強いCYP3A阻害剤併用群で発現した有害事象の発現状況と全体集団での発現状況に大きな差はなく、QT間隔延長の発現率は非併用群と同程度であった。 AC220-A-U302試験では、本剤と強いCYP3A阻害剤を併用する場合、本剤を減量した。本試験におけるサブグループ解析では、有害事象の発現状況は、強いCYP3A阻害剤の併用群と非併用群との間に大きな差はなく、QT間隔延長の発現率についても同程度であった。 強いCYP3A阻害剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあり、致死性の不整脈の危険因子であるQT間隔延長の発現リスクを増強し、心室性不整脈又はTorsade de Pointesに至るおそれがある。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後に情報を収集して本剤と強いCYP3A阻害剤併用時のリスクを把握し、追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常 通常のリスク最小化活動 - 電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「10.2 併用注意」の項で、強いCYP3A阻害剤との併用時の注意喚起を記載 - 患者向医薬品ガイドによる情報提供 - 追加のリスク最小化活動 - 医療従事者向け資材(ヴァンフリタ適正使用ガイド QT間隔延長)の作成・提供 【選択理由】

	本剤と強い CYP3A 阻害剤併用時のリスクに関する情報を医療関係者及び患者に提供し、併用時の投与方法など適正使用に関する理解を促すため。
重要な潜在的リスク	
心筋梗塞	
	重要な潜在的リスクとした理由： AC220-007 試験の本剤投与群及び AC220-A-J201 試験の併合解析において、心筋梗塞関連の有害事象 (MedDRA SMQ: 心筋梗塞 (広域) に該当する事象) の発現率は、1.8% (5/278 名) であった。このうち、Grade 3 以上の有害事象は 1 名 (0.4%)、重篤な有害事象は 1 名 (0.4%) に認められ、投与中止に至った有害事象は 0 名 (0.0%) であった。 AC220-A-U302 試験において、心筋梗塞関連の有害事象 (SMQ: 心筋梗塞 (狭域) 及びその他の虚血性心疾患 (狭域) に該当する事象) の発現率は本剤投与群、プラセボ投与群でそれぞれ 0.4% (1/265 名)、2.2% (6/268 名) であった。このうち、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 1 名 (0.4%)、4 名 (1.5%) に認められた。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はプラセボ投与群でそれぞれ 3 名 (1.1%)、1 名 (0.4%) に認められ、本剤投与群では認められなかった。 本剤との因果関係が否定できない死亡を含む重篤な心筋梗塞が認められたものの、発現例数が限られていることから、現時点で得られている情報から本剤投与と心筋梗塞の発現の関連について明確に結論付けることは困難であるが重大な経過を辿る可能性があることから、重要な潜在的リスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 1. 一般使用成績調査 (再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病) 【選択理由】 製造販売後に使用実態下における情報を収集し、本剤との関連性を評価するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動 1. 電子添文の「11.1 重大な副作用」の項で、心筋梗塞に関する注意喚起を記載 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 【選択理由】 本剤投与時の心筋梗塞のリスクに関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
急性腎障害	

	重要な潜在的リスクとした理由： AC220-007 試験の本剤投与群及び AC220-A-J201 試験の併合解析において、急性腎障害関連の有害事象 (MedDRA 基本語: 急性腎不全に該当する事象) の発現率は、5.0% (14/278 名) であった。このうち、Grade 3 以上の有害事象は 5 名 (1.8%)、重篤な有害事象は 6 名 (2.2%)、投与中止に至った有害事象は 2 名 (0.7%) に認められた。 AC220-A-U302 試験において、急性腎障害関連の有害事象 (MedDRA 基本語: 急性腎障害に該当する事象) の発現率は、本剤投与群、プラセボ投与群でそれぞれ 5.3% (14/265 名)、3.4% (9/268 名) であった。このうち、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 7 名 (2.6%)、3 名 (1.1%)、重篤な有害事象はそれぞれ 4 名 (1.5%)、2 名 (0.7%) に認められた。投与中止に至った有害事象は本剤投与群で 1 名 (0.4%) に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。 本剤との因果関係が否定できない重篤な急性腎障害の発現例数が限られていることから、現時点で得られている情報から本剤投与と急性腎障害の発現の関連について明確に結論付けることは困難であるが、重大な経過を辿る可能性があることから、重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 1. 一般使用成績調査 (再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病) 【選択理由】 製造販売後に使用実態下における情報を収集し、本剤との関連性を評価するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動 1. 電子添文の「11.1 重大な副作用」の項で、急性腎障害に関する注意喚起を記載 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 【選択理由】 本剤投与時の急性腎障害のリスクに関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
間質性肺疾患	
	重要な潜在的リスクとした理由： AC220-007 試験の本剤投与群及び AC220-A-J201 試験の併合解析において、間質性肺疾患に関連する有害事象 (MedDRA SMQ: 間質性肺疾患 (狭域) に該当する事象) の発現率は、1.1% (3/278 名) であった。このうち、Grade 3 以上の有害事象は 2 名 (0.7%)、重篤な有害事象は 2 名 (0.7%) に認められ、投与中止に至った有害事象は 0 名 (0.0%) であった。

	た。 AC220-A-U302 試験において、間質性肺疾患関連の有害事象 (MedDRA SMQ: 間質性肺疾患 (狭域) に該当する事象) の発現率は本剤投与群、プラセボ投与群でそれぞれ 1.5% (4/265 名)、1.1% (3/268 名) であった。このうち、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 1 名 (0.4%)、2 名 (0.7%)、重篤な有害事象はそれぞれ 1 名 (0.4%)、2 名 (0.7%) に認められた。投与中止に至った有害事象はプラセボ投与群で 2 名 (0.7%) に認められ、本剤投与群では認められなかった。 本剤との因果関係が否定できない間質性肺疾患の発現例数が限られていることから、現時点で得られている情報から本剤投与と間質性肺疾患の発現の関連について明確に結論付けることは困難であるものの、重大な経過を辿る可能性があることから、重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 1. 一般使用成績調査 (再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病) 【選択理由】 製造販売後に使用実態下における情報を収集し、本剤との関連性を評価するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動 1. 電子添文の「11.1 重大な副作用」の項で、間質性肺疾患に関する注意喚起を記載 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 【選択理由】 本剤投与時の間質性肺疾患のリスクに関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
胚・胎児毒性	
	重要な潜在的リスクとした理由： 生殖発生毒性試験 (ラット) で胎児毒性及び催奇形性が認められた。 細菌を用いた復帰突然変異試験において、変異原性を示したが、マウスリンフォーマ Tk 試験及びトランスジェニックラットを用いた遺伝子突然変異試験では陰性であった。 ヒトにおける胚・胎児毒性に関する情報は得られていないが、本剤による胚・胎児毒性は胎児死あるいは先天性異常に至るおそれがあるため、重要な潜在的リスクに設定した。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後に情報を収集して本剤の胚・胎児毒性のリスクを把握し、追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動 1. 電子添文の「9.4 生殖能を有する者」及び「9.5 妊婦」の項に、受胎能を有する女性あるいは受胎能を有するパートナーを持つ男性及び妊婦を対象とした注意喚起を記載 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 【選択理由】 本剤の胚・胎児毒性のリスクに関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
分化症候群	
	重要な潜在的リスクとした理由： 国内での承認用量よりも高い用量のキザルチニブを用いて海外で実施されたAC220-002試験において、本剤投与後に白血病細胞の分化が認められた症例の報告がある¹⁾。 同試験において治験医師により、分化症候群が2名報告されている。 現時点で得られている情報から本剤と分化症候群の関連性を明確に結論づけることは困難であるものの、本剤のFLT3阻害作用が白血病細胞の分化を誘導し、分化症候群を引き起こす可能性があり、治療されない場合、生命を脅かすまたは致命的な転帰に至るおそれがあることから、重要な潜在的リスクに設定した。 1) Nybakken GE, Canaani J, Roy D, et al. Leukemia. 2016;30(6):1422-1425
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 1. 一般使用成績調査(再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病) 【選択理由】 製造販売後に使用実態下における情報を収集し、本剤との関連性を評価するため。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動 1. 電子添文の「15. その他の注意」の項に分化症候群に関する注意喚起を記載 • 追加のリスク最小化活動 1. 医療従事者向け資材(ヴェンフリタ適正使用ガイド QT間隔延長)の作成・提供 【選択理由】 本剤により、白血病細胞の分化を誘導する可能性があるとの情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
重要な不足情報	
なし	

1.2 有効性に関する検討事項

なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討（及び 実行）
追加 of 医薬品安全性監視活動
一般使用成績調査（再発又は難治性 of FLT3-ITD 変異陽性 of 急性骨髄性白血病）

	【安全性検討事項】 QT 間隔延長、心筋梗塞、急性腎障害、間質性肺疾患、分化症候群 【目的】 本剤の使用実態下における再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病患者に対する本調査の安全性検討事項の発現状況を把握する。併せて、本調査の安全性検討事項以外の安全性、有効性に関する情報、及び白血病細胞の分化に関するデータ(血液学的検査及び骨髄検査等の結果)を収集する。 【実施計画】 実施予定期間:<調査期間>発売日から <u>2022 年 6 月 30 日</u> (調査予定症例 210 例の調査期間:発売日から <u>2022 年 6 月 30 日</u>) <登録期間>発売日から <u>2023 年 8 月 10 日</u> (調査予定症例 210 例の登録期間:発売日から <u>2021 年 12 月 31 日</u>) 登録症例数が調査予定症例である 210 例に到達する見込みが立ったため、2021 年 12 月 31 日までに本剤が投与開始された症例を調査票の作成対象とする。<u>2022 年 1 月 1 日以降に本剤が投与開始された症例は調査票の作成を必要としない登録のみへ移行し、2023 年 8 月 10 日まで登録する (2023 年 8 月 11 日以降は登録不要)。</u> 実施方法:中央登録方式による全例調査。 観察期間:本剤投与開始日より 6 ヶ月間。本剤投与を観察期間中に終了／中止した場合は、終了／中止と判断した時点までとする。 予定症例数:210 例 【実施計画の根拠】 観察期間の設定根拠: AC220-007 試験及び AC220-A-J201 試験では本調査の安全性検討事項の有害事象は、大部分が本剤投与開始から 6 ヶ月以内に発現したことから、本調査における観察期間を 6 ヶ月間と設定した。 予定症例数の設定根拠:AC220-007 試験及び AC220-A-J201 試験の本剤投与群の併合解析における有害事象発現割合は、QT 間隔延長関連事象が 31.3%(87/278)、心筋梗塞関連事象が 1.8%(5/278)、急性腎障害関連事象が 5.0%(14/278)、及び間質性肺疾患関連事象が 1.1%(3/278)であった。製造販売後において、これらの有害事象の発現割合は AC220-007 試験及び AC220-A-J201 試験と同程度であると想定した。本調査の安全性検討事項のうち最も発現割合の低い間質性肺疾患について 90%以上の確率で 1 例以上を収集するためには 209 例が必要であることから、目標症例数を 210 例と設定した。
--	---

	【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告作成時及び最終報告書作成終了時。安全性情報について包括的な検討を行うため。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、得られた結果を踏まえ、更なる注意喚起や検討が必要と判断する場合には、電子添文の改訂及び新たなリスク最小化活動の作成要否や医薬品安全性監視活動の実施要否を含めた RMP の見直しを行う。
--	---

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（ヴァンフリタ適正使用ガイド QT 間隔延長）の作成・提供	
	【安全性検討事項】 QT 間隔延長、CYP3A 阻害剤との薬物相互作用、分化症候群 【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、QT 間隔延長の予防と対処法、強い CYP3A 阻害剤併用時の本剤減量基準及び本剤による白血病細胞の分化誘導に関する情報を提供する。 【具体的な方法】 ・ 納入時に MR が医療従事者に対し提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・ 医療従事者向け企業ホームページ及び医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 QT 間隔延長の発現状況を定期的に確認し、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：市販直後調査実施報告書作成時及び安全性定期報告書提出時

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討(及び実行)				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	なし	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み (2020年6月提出)
一般使用成績調査(再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病)	210例	・安全性定期報告作成時 ・最終報告書作成時	実施中	・安全性定期報告時 ・調査開始後5年

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材(ヴァンフリタ適正使用ガイド QT 間隔延長)の作成・提供	市販直後調査終了時及び安全性定期報告書提出時	実施中