

# ヴァンフリタ 適正使用ガイド

QT間隔延長

**監修** 学校法人近畿大学近畿大学医学部 血液・膠原病内科 主任教授 松村 到 先生

  
VANFLYTA®  
quizartinib

抗悪性腫瘍剤 / FLT3阻害剤

薬価基準収載

**ヴァンフリタ錠** 17.7mg  
26.5mg

劇薬、処方箋医薬品:注意—医師等の処方箋により使用すること  
—一般名 / キザルチニブ塩酸塩 (Quizartinib Hydrochloride)

## 1. 警告

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

## 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

# はじめに

急性骨髄性白血病(AML)は、わが国で成人が発症する白血病の中で最も発症頻度が高い病型であり<sup>1)</sup>、未治療の場合、好中球や血小板数の減少に伴う感染症又は出血性合併症のため、短期間で死に至る可能性の高い疾患です。受容体型チロシンキナーゼであるFLT3の遺伝子変異は、AMLで比較的高頻度に認められ、治療方針の決定に際して考慮されるべき重要な遺伝子変異の一つです。なかでもFLT3-ITD変異は、AMLにおいて高頻度に認められる遺伝子異常であり<sup>2)</sup>、AMLにおける完全寛解持続期間及び無再発生存期間に関する最も重要な予後因子の一つです<sup>3)</sup>。また、FLT3-ITD変異陽性のAMLは再発後の全生存期間が短いことが知られています。

ヴァンフリタ(一般名:キザルチニブ塩酸塩)は、FLT3に対する選択的低分子阻害剤であり、国際共同第Ⅲ相試験[AC220-A-U302試験(以下、QuANTUM-F試験)]<sup>4)</sup>において未治療のFLT3-ITD変異を有するAML患者に対して、海外第Ⅲ相試験[AC220-007試験(以下、QuANTUM-R試験)]<sup>5)</sup>及び国内第Ⅱ相試験[AC220-A-J201試験(以下、J201試験)]<sup>6)</sup>において、再発又は難治性のFLT3-ITD変異を有するAML患者に対して有用性を示しました。

本冊子では、ヴァンフリタをご使用される際、特にご注意いただきたいQT間隔延長に関して、予防法・対処法及び臨床試験における有害事象の発現状況を解説しています。本剤の使用に際しては、最新の電子添文及び本冊子を熟読の上、適正なご使用をお願いいたします。

**ヴァンフリタの効能又は効果は、「FLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病」です。**

- 1)日本血液学会:血液疾患症例登録集計解析結果; Available from: <http://www.jshem.or.jp/>
- 2)Döhner H, et al.:N Engl J Med. 2015;373(12):1136-1152
- 3)Kottaridis PD, et al.:Blood 2001;98(6):1752-1759
- 4)社内資料:FLT3-ITD変異陽性の初発急性骨髄性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験
- 5)社内資料:FLT3-ITD変異陽性の再発・難治性急性骨髄性白血病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(2019年6月18日承認、CTD2.7.6.12)
- 6)社内資料:FLT3-ITD変異陽性の再発・難治性急性骨髄性白血病患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(2019年6月18日承認、CTD2.7.6.13)

## 本冊子で使用している略語解説

- AML(Acute Myeloid Leukemia):急性骨髄性白血病
- FLT3(FMS-like tyrosine kinase 3):FMS様チロシンキナーゼ3
- ITD(Internal Tandem Duplication):内部縦列重複
- QTcF(corrected QT interval using the Fridericia's formula):Fridericiaの式を用いて補正されたQT間隔 [5ページ参照](#)

### QT間隔について

心電図のQT間隔は心拍数により変化するため、正確な評価のためには心拍数を用いて補正する必要があります。心拍数による影響が小さい方法として、International Conference Harmonization(ICH)E14ではFridericia補正式( $QTcF=QT/\sqrt{RR}$ )が採用されています。

- HSCT(Hematopoietic Stem Cell Transplantation):造血幹細胞移植
- CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)

# 目次

サマリー

投与開始前の  
注意事項

投与中の  
注意事項

参考情報

その他

<b>1. QT間隔延長について</b> .....	P3
(1) 特徴 .....	P3
(2) QT間隔延長に関する注意事項の概要 .....	P3
<b>2. 投与開始前のチェックリスト</b> .....	P7
<b>3. 投与方法について</b> .....	P9
(1) 投与方法フロー .....	P9
(2) 強いCYP3A阻害剤と併用する場合の注意事項 .....	P13
<b>4. QT間隔延長が発現した場合の対処法</b> .....	P14
副作用発現時の対処法 .....	P14
<b>5. 非血液系の副作用、骨髄抑制が発現した場合の対処法</b> .....	P15
副作用発現時の対処法 .....	P15
<b>6. 臨床試験におけるQT間隔延長 発現状況</b> .....	P17
(1) 心電図検査実施時期 .....	P17
(2) QT間隔延長 有害事象発現割合 .....	P17
(3) QT間隔延長 発現時期 .....	P19
<b>7. 臨床試験関連情報</b> .....	P21
(1) QuANTUM-F試験 .....	P21
(2) QuANTUM-R試験 .....	P25
(3) J201試験 .....	P28
<b>8. 造血幹細胞移植を実施する場合</b> .....	P29
<b>9. その他</b> .....	P30
分化症候群 .....	P30

1. QT間隔延長について

2. 投与開始前のチェックリスト

3. 投与方法について

4. QT間隔延長が発現した場合の対処法

5. 非血液系の副作用、骨髄抑制が発現した場合の対処法

6. 臨床試験におけるQT間隔延長発現状況

7. 臨床試験関連情報

8. 造血幹細胞移植を実施する場合

9. その他

# 1. QT間隔延長について

## (1)特徴

ヴァンフリタの臨床試験において、QT間隔の延長が認められました。これらの大部分が非重篤でしたが、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ため、適切な管理が必要です。

### ■ QT間隔延長のグレード分類

	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
心電図QT補正間隔延長	平均QTc 450~480msec	平均QTc 481~500msec	平均QTc $\geq$ 501msec; ベースラインから >60msecの変化	Torsade de pointes、 多形性心室頻拍、重篤な 不整脈の徴候/症状	-

CTCAE ver.5.0

## (2)QT間隔延長に関する注意事項の概要

### ①投与開始前の注意事項 7~8ページ参照

**ヴァンフリタ投与開始前に心電図検査を行い、QTcF値が450msecを超える場合は投与を開始しないでください。**

- QT間隔延長があらわれることがあるので、ヴァンフリタ投与開始前に心電図検査及び電解質検査(カリウム、マグネシウム等)を行ってください。
- ヴァンフリタ投与開始前に、電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症等)のある患者では電解質補正(カリウム、マグネシウム等)を行ってください。
- 次の患者にヴァンフリタを投与する場合は、QT間隔延長があらわれるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察し、注意してください。
  - ・ QT間隔延長のおそれのある患者(先天性QT延長症候群等)
  - ・ QT間隔延長の既往歴のある患者
  - ・ 不整脈につながる心疾患又はその既往歴のある患者
  - ・ 電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症等)のある患者

### ②投与期間中の注意事項

**ヴァンフリタ投与期間中は、定められたタイミングでの心電図検査及び電解質の施設基準正常値の維持にご留意ください。**

#### ●心電図検査：

〈未治療のFLT3-ITD変異陽性のAML患者〉

寛解導入療法期：薬剤投与中は定期的に(週1回を目安に)及び必要に応じて実施してください。

地固め療法期：薬剤投与中は定期的に(週1回を目安に)及び必要に応じて実施してください。

維持療法期：投与開始後、増量後及び休薬後に投与を再開した後の最初の2週間は週に1回を目安とし、その後は必要に応じて実施してください。

〈再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性のAML患者〉

投与開始後、増量後及び休薬後に投与を再開した後は、定期的に(最初の2週間は週に1回、その後は月に1回を目安に)及び必要に応じて実施してください。

- 電解質検査：電解質(カリウム、マグネシウム等)濃度を定期的に測定し、投与期間を通して、施設基準正常値に維持してください。

未治療のFL T3-ITD変異陽性患者を対象としたQuANTUM-F試験における電解質(カリウム)検査の測定のタイミングをお示します。  
 寛解導入療法期：少なくとも週に3回  
 地固め療法期：シタラビン投与日(Day1、Day3、Day5)、Day6+2、Day13±1、Day19±1、Day28±7  
 再発又は難治性のFL T3-ITD変異陽性患者を対象としたQuANTUM-R試験における電解質検査の測定のタイミングをお示します。  
 投与前、投与開始日、投与開始翌日、投与開始1週間後(±1日)、投与開始2週間後(±1日)、投与開始28日後(±3日)、投与開始56日後(±3日)、以降28日毎(±3日)、治療終了時、及び必要に応じて

臨床試験における心電図検査の測定のタイミングは17ページ(6. 臨床試験におけるQT間隔延長 発現状況)をご参照ください。

- QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者、不整脈につながる心疾患又はその既往歴のある患者については、QT間隔延長があらわれるおそれがあるので、より頻回の心電図検査及び電解質検査を行ってください。
- QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤(キニジン、プロカインアミド、オンダンセトロン、フルコナゾール等)を併用する場合、QT間隔延長を増強するおそれがあるため、より頻回の心電図検査及び電解質検査を行ってください。
- 患者が下痢、又は嘔吐した場合、電解質異常を起こすおそれがあるため、より頻回の心電図検査及び電解質検査を行ってください。
- 投与中にQT間隔延長がみられた場合は、電子添文の基準を目安として、ヴァンフリタを休薬、減量又は中止してください。
- 心室性不整脈等の生命を脅かす不整脈の症状あるいは兆候を伴うQT間隔延長がみられた場合、ヴァンフリタの投与を中止してください。

## ヴァンフリタ電子添文

### 8. 重要な基本的注意(抜粋)

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

#### 心電図検査の実施時期基準

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

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

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

##### 9.1.2 不整脈につながる心疾患又はその既往歴のある患者

QT間隔延長があらわれるおそれがある。[7.6、7.10、8.1 参照]

##### 9.1.3 電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症等)のある患者

QT間隔延長があらわれるおそれがある。[7.6、7.10、8.1 参照]

### 11. 副作用(抜粋)

#### 11.1 重大な副作用

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

1. QT間隔延長について

2. 投与開始前のチェックリスト

3. 投与方法について

4. QT間隔延長が  
発現した場合の  
対処法

5. 非血液系の副作用  
発生した場合の  
対処法

6. 臨床試験における  
QT間隔延長  
発現状況

7. 臨床試験  
関連情報

8. 造血幹細胞移植  
を実施する場合

9. その他

### ③QT間隔のモニタリングに関する注意事項

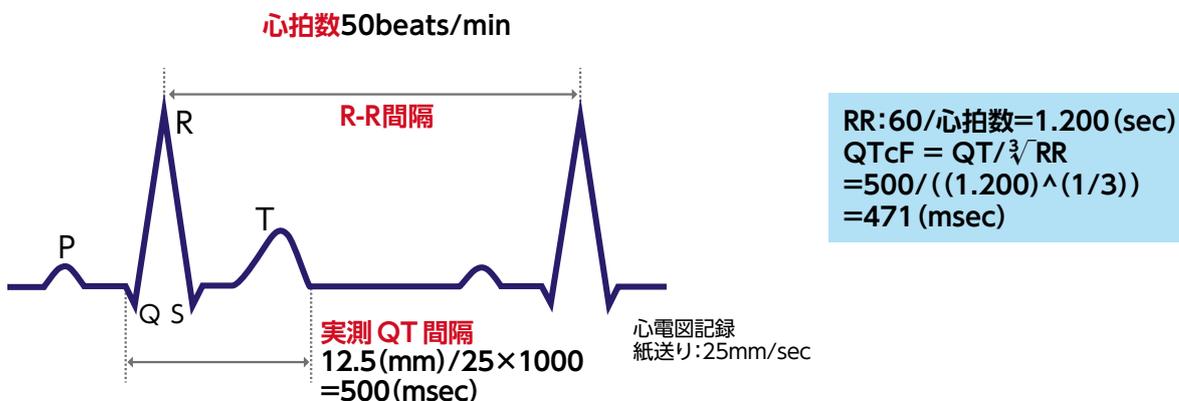
ヴァンフリタ投与中のQT間隔は、Fridericia補正式を用いた**QTcF値を用いて管理**してください。実測QT間隔あるいはBazett補正式によるQTcB値では適切な管理ができない可能性があります。

#### ■ Fridericiaの補正QT (QTcF)とBazett の補正QT (QTcB)

Fridericia補正式 $QTcF = QT / \sqrt[3]{RR}$	Bazett補正式 $QTcB = QT / \sqrt{RR}$
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 臨床の現場での立方根の計算は容易ではない。</li> <li>● 徐脈時、頻脈時の過補正の程度がBazett法より少なく、より適正であると考えられている。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 簡便なため広く用いられている。</li> <li>● 徐脈時、頻脈時ともに過補正される傾向がある。</li> </ul>
$QTcF = QT / \sqrt[3]{RR}$	$QTcB = QT / \sqrt{RR}$
算出例① : QT = 500msec、心拍数 = 50beats/min (RR = 1.200sec)の場合(徐脈時)	
$QTcF = QT / \sqrt[3]{RR}$ $= 500 / ((1.200)^{(1/3)})$ $= 471$	$QTcB = QT / \sqrt{RR}$ $= 500 / ((1.200)^{(1/2)})$ $= 456$
算出例② : QT = 400msec、心拍数 = 90beats/min (RR = 0.667sec)の場合(頻脈時)	
$QTcF = QT / \sqrt[3]{RR}$ $= 400 / ((0.667)^{(1/3)})$ $= 458$	$QTcB = QT / \sqrt{RR}$ $= 400 / ((0.667)^{(1/2)})$ $= 490$

水牧功一. 心臓 2016;48(4):388-393より改変

#### ■ QTcFの算出例



■ 実測QT間隔と心拍数(R-R間隔)による投与開始基準、用量調節基準のチェック表

施設の心電図計でQTcFの表示が困難な場合には、以下のチェック表を用いて投与あるいは用量調節の要否を確認してください。

ヴァンフリタ投与 7~14ページ参照		投与開始、増量、QT間隔延長の副作用による休薬後の投与再開可能(寛解導入療法又は地固め療法期にQTcF値500msecを超えた場合、維持療法期の増量不可)	投与開始、増量、QT間隔延長の副作用による休薬後の投与再開不可	1用量レベル減量(未治療の場合: 26.5mg、未治療並びに再発又は難治性の場合: 17.7mgは休薬)	休薬(再開時は1用量レベル減量)、未治療の場合、本剤以外の要因を是正・排除した状態で再びQTcF値500msecを超えた場合投与中止
心拍数 (beats/min)	R-R間隔 (sec)	実測QT間隔 (msec)			
50	1.200	~478	479~	511~	532~
52	1.154	~472	473~	504~	525~
54	1.111	~466	467~	498~	519~
56	1.071	~460	461~	492~	513~
58	1.034	~455	456~	486~	507~
60	1.000	~450 [QT間隔延長の副作用による休薬後の投与再開可能: 未治療の場合: ~449 再発又は難治性の場合: ~450]	451~ [QT間隔延長の副作用による休薬後の投与再開不可: 未治療の場合: 450~ 再発又は難治性の場合: 451~]	481~	501~
62	0.968	~445	446~	476~	496~
64	0.938	~440	441~	471~	490~
66	0.909	~436	437~	466~	485~
68	0.882	~432	433~	461~	480~
70	0.857	~427	428~	457~	476~
72	0.833	~423	424~	453~	471~
74	0.811	~420	421~	449~	467~
76	0.789	~416	417~	445~	463~
78	0.769	~412	413~	441~	459~
80	0.750	~409	410~	437~	455~
82	0.732	~406	407~	434~	452~
84	0.714	~402	403~	430~	448~
86	0.698	~399	400~	427~	444~
88	0.682	~396	397~	423~	441~
90	0.667	~393	394~	420~	438~
92	0.652	~390	391~	417~	434~
94	0.638	~387	388~	414~	431~
96	0.625	~385	386~	411~	428~
98	0.612	~382	383~	408~	425~
100	0.600	~379	380~	406~	423~
102	0.588	~377	378~	403~	420~
104	0.577	~375	376~	401~	417~
106	0.566	~372	373~	398~	415~
108	0.556	~370	371~	396~	412~
110	0.545	~367	368~	393~	409~
112	0.536	~365	366~	391~	407~
114	0.526	~363	364~	388~	405~
116	0.517	~361	362~	386~	402~
118	0.508	~359	360~	384~	400~
120	0.500	~357	358~	382~	398~
122	0.492	~355	356~	380~	396~
124	0.484	~353	354~	378~	393~
126	0.476	~351	352~	376~	391~
128	0.469	~350	351~	374~	389~
130	0.462	~348	349~	372~	387~
132	0.455	~346	347~	370~	385~
134	0.448	~344	345~	368~	383~
136	0.441	~342	343~	366~	381~
138	0.435	~341	342~	365~	380~
140	0.429	~339	340~	363~	378~

- 1. QT間隔延長について
- 2. 投与開始前のチェックリスト
- 3. 投与方法について
- 4. QT間隔延長が対処法
- 5. 非血液系の副作用、骨髄抑制が発現した場合の対処法
- 6. 臨床試験におけるQT間隔延長の発現状況
- 7. 臨床試験関連情報
- 8. 造血幹細胞移植を実施する場合
- 9. その他

## 2. 投与開始前のチェックリスト

本剤は、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ投与してください。以下のチェックリストを参考に、○にすべてのチェックがつくことを確認してから、投与を開始してください。

### ■ チェックリスト(投与開始前用①)

チェック項目	チェック内容		電子添文上の記載
本剤の成分に対し 過敏症の 既往歴があるか	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり ⇒本剤を投与しないでください。	2. 禁忌 [2. 参照]
承認された 体外診断用医薬品 又は医療機器を 用いてFLT3-ITD 変異陽性が 確認されているか	<input type="checkbox"/> 確認済み	<input type="checkbox"/> 未確認 ⇒承認された体外診断用医薬品 又は医療機器を用いて、 変異をご確認ください。  <input type="checkbox"/> 変異なし ⇒承認された適応ではありません ので本剤を投与しないでください。	5. 効能又は効果 に関連する注意 [5.1 参照]
〈未治療の場合〉 強力な寛解導入療法 の適応となるか	<input type="checkbox"/> 適応となる	<input type="checkbox"/> 適応とならない ⇒有効性及び安全性は 確立していないので、 本剤を投与しないでください。	5. 効能又は効果 に関連する注意 [5.2 参照]
QTcF値	<input type="checkbox"/> 450msec以下	<input type="checkbox"/> 450msecを超える ⇒QTcF値が450msec以下に なってから投与を開始してください。	7. 用法及び用量 に関連する注意 8. 重要な基本的 注意 [7.1、8.1 参照]
電解質異常 (低カリウム血症、 低マグネシウム血症 等)	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり ⇒電解質を施設基準正常値に補正 した後に投与を開始してください。	8. 重要な基本的 注意 9.1 合併症・既往 歴等のある患者 [8.1、9.1.3 参照]

以下のチェックリストに、投与にあたり注意が必要な項目をまとめています。

○に該当する場合、本剤の適切な用量調節や患者の状態の十分な観察をお願いします。

### ■ チェックリスト(投与開始前②)

チェック項目	チェック内容	電子添文上の記載	
強いCYP3A 阻害剤との併用	<input type="checkbox"/> なし 〈未治療の場合〉 ⇒(寛解導入療法開始時、 地固め療法開始時) <b>1日1回            35.4mg</b> から経口投与を 開始してください。 ⇒(維持療法開始時) <b>1日1回            26.5mg</b> から経口投与を 開始してください。 〈再発又は難治性の場合〉 ⇒ <b>1日1回26.5mg</b> から経口 投与を開始してください。 <a href="#">9~10ページ参照</a>	<input type="checkbox"/> あり ⇒本剤の副作用の発現が 増強されるおそれがあるので、 <b>1日1回17.7mg</b> から経口投与を 開始してください。 患者の状態を慎重に観察し、 副作用の発現に十分に 注意してください。 <a href="#">13ページ参照</a>	7. 用法及び用量 に関連する注意 10.2 併用注意 [7.5、7.9、10.2 参照]
QT間隔延長を 起こすことが 知られている 薬剤との併用	<input type="checkbox"/> 該当なし	<input type="checkbox"/> 該当あり ⇒QT間隔延長を増強する おそれがあるため、患者の状態を 十分に観察し、より頻回の 心電図検査及び電解質検査を 実施してください。	10.2 併用注意 [10.2 参照]
QT間隔延長の おそれ又はその 既往歴のある患者	<input type="checkbox"/> 該当なし	<input type="checkbox"/> 該当あり ⇒先天性QT延長症候群等の QT間隔延長のおそれのある 患者又はQT間隔延長の既往歴 のある患者でQT間隔延長が あらわれるおそれがあるため、 より頻回の心電図検査及び 電解質検査を実施してください。	9.1 合併症・既往 歴等のある患者 [9.1.1 参照]
不整脈につながる 心疾患又はその 既往歴のある患者	<input type="checkbox"/> 該当なし	<input type="checkbox"/> 該当あり ⇒QT間隔延長があらわれる おそれがあるため、より頻回の 心電図検査及び電解質検査を 実施してください。	9.1 合併症・既往 歴等のある患者 [9.1.2 参照]

### 授乳婦への注意事項

本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある<sup>1)</sup>ため、授乳しないことが望ましいです。授乳を避ける期間の目安は、最終投与から少なくとも5週間<sup>2)</sup>です。

#### 〈根拠〉

1) 細菌を用いた復帰突然変異試験において、変異原性が報告されています。

[社内資料:細菌を用いた復帰突然変異試験(2019年6月18日承認、CTD2.6.6.4)より]

2) 活性代謝物(AC886)の半減期(119時間)を基に、血中濃度がC<sub>max</sub>の1%未満に減少するのに要する期間から設定しました。

1. QT間隔延長について

2. 投与開始前のチェックリスト

3. 投与方法について

4. QT間隔延長が発現した場合の対処法

5. 非血液系の副作用、骨髄抑制が発現した場合の対処法

6. 臨床試験におけるQT間隔延長の発現状況

7. 臨床試験関連情報

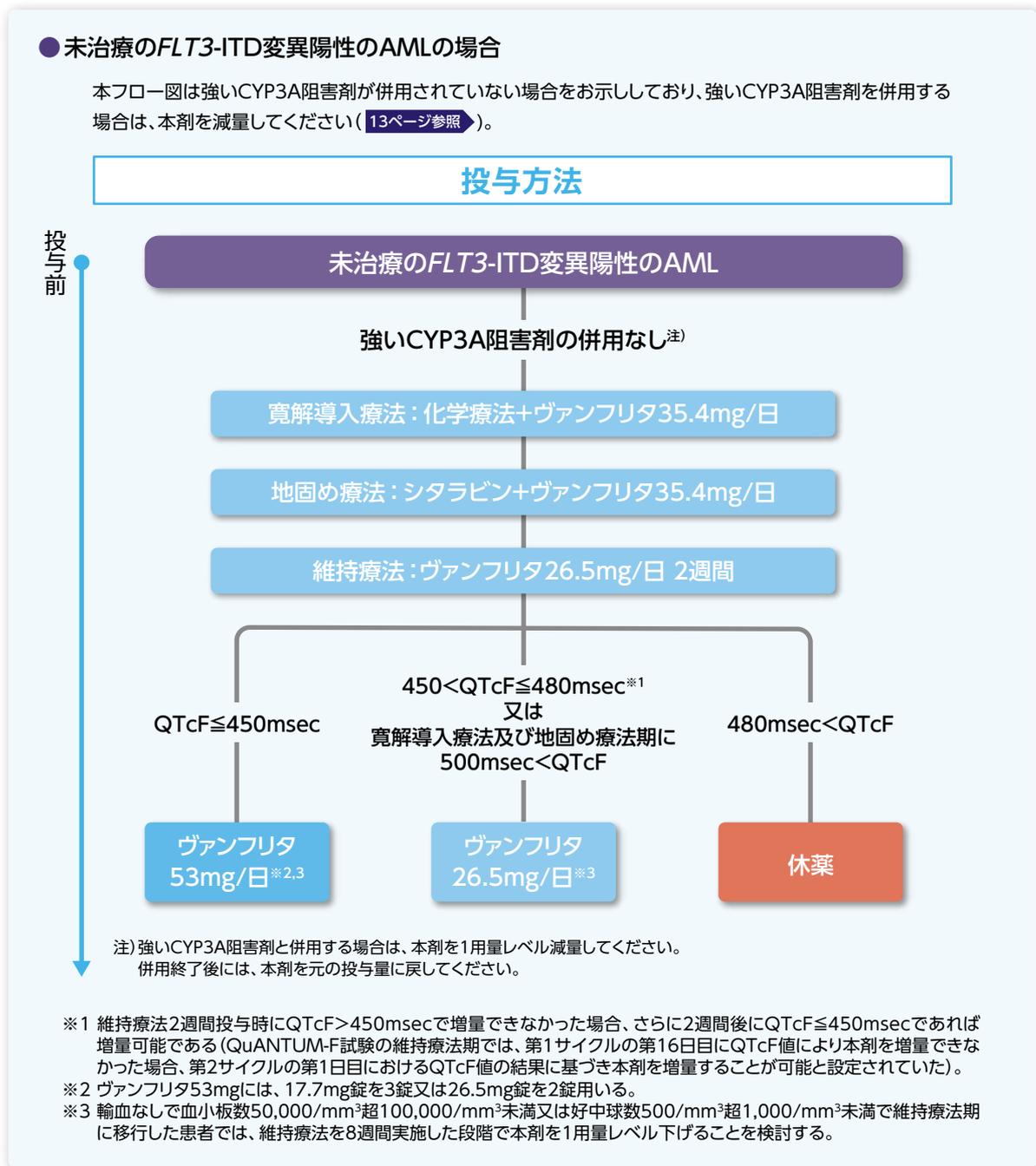
8. 造血幹細胞移植を実施する場合

9. その他

# 3. 投与方法について

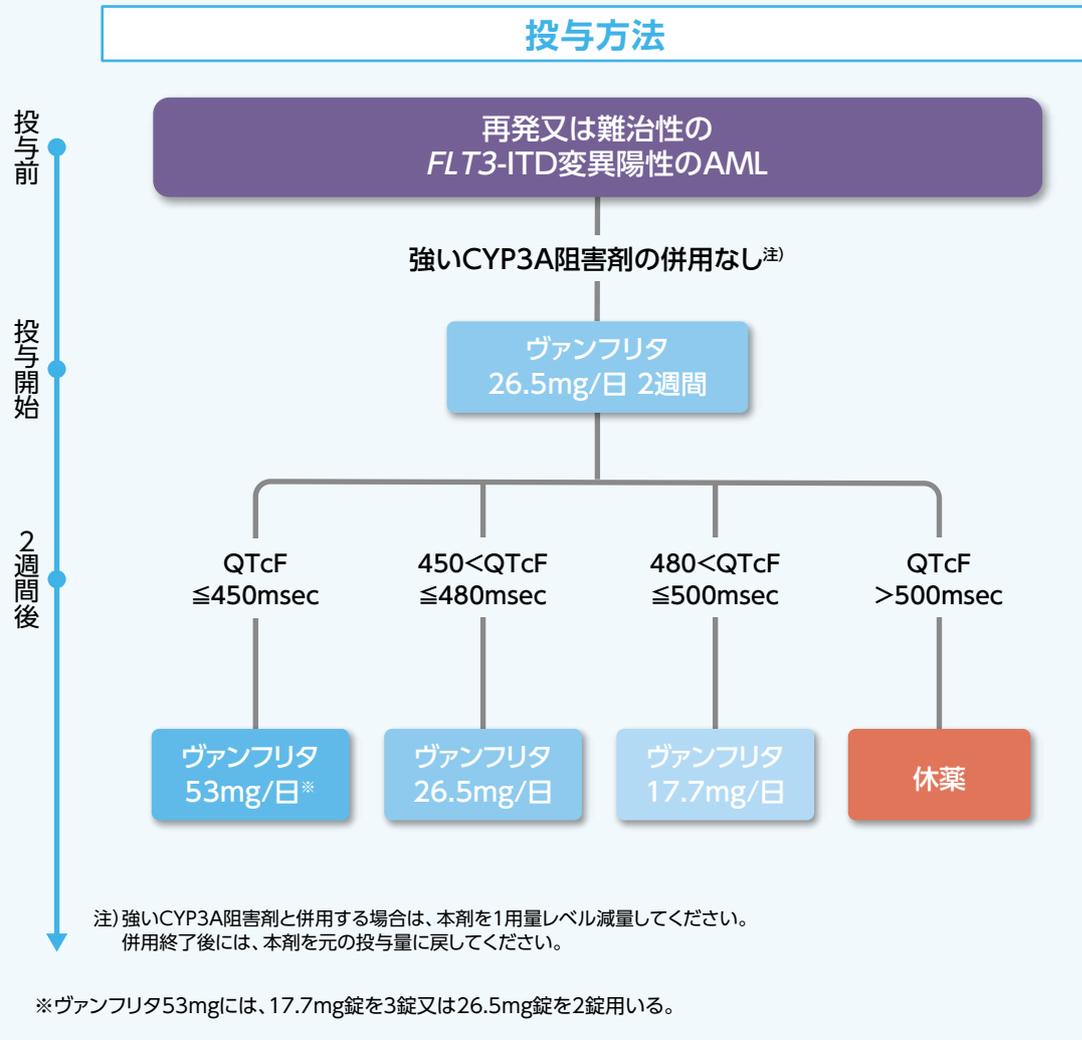
## (1) 投与方法フロー

投与開始前のチェックリスト(7~8ページ参照)で投与が可能であった場合、以下のフロー図に従い、用量を調節してください。ヴァンフリタ投与中に副作用がみられた場合は、ヴァンフリタの休薬、減量又は中止基準の目安を参考に用量を調節してください。(14~16ページ参照)



●再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性のAMLの場合

本フロー図は強いCYP3A阻害剤が併用されていない場合をお示ししており、強いCYP3A阻害剤を併用する場合は、本剤を減量してください(13ページ参照)。



■ヴァンフリタの投与量パターン

ヴァンフリタの投与量パターン	ヴァンフリタの組み合わせ
17.7mg	17.7mg錠を1錠 
26.5mg	26.5mg錠を1錠 
35.4mg	17.7mg錠を2錠  
53mg	26.5mg錠を2錠  
	17.7mg錠を3錠   

1. QT間隔延長について

2. 投与開始前のチエグリリスト

3. 投与方法について

4. QT間隔延長が対処法が発現した場合の対処法

5. 非血液系の副作用、骨髄抑制が対処法が発現した場合の対処法

6. 臨床試験におけるQT間隔延長の発現状況

7. 臨床試験関連情報

8. 造血幹細胞移植を実施する場合

9. その他

## ヴァンフリタ電子添文

### 6. 用法及び用量

#### 〈未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病〉

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

#### 〈再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病〉

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

### 7. 用法及び用量に関連する注意

#### 〈効能共通〉

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

#### 〈未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病〉

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

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

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

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

#### 強いCYP3A阻害剤との併用時の本剤の減量基準

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

7.6 本剤投与中に副作用がみられた場合は、次の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。また、輸血なしで血小板数 $50,000/\text{mm}^3$ 超 $100,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数 $500/\text{mm}^3$ 超 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で維持療法期に移行した患者では、維持療法を8週間実施した段階で本剤を1用量レベル下げることが検討すること。[7.5、8.1、8.2、9.1.1-9.1.3 参照]

#### 本剤の減量段階

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

#### 本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	基準	処置
QT間隔延長	480msecを超え、500msec以下の延長	1用量レベル下げる。QTcF値が450msec未満に回復後は次のサイクルで副作用発現時の用量で再開できる。
	500msecを超える延長	・休薬する。QTcF値が450msec未満に回復後は、1用量レベル下げて投与を再開できる。 ・寛解導入療法期又は地固め療法期にQTcF値が500msecを超えた場合は、維持療法期に増量しないこと。
	QTcF値が再び500msecを超えた場合	投与を中止する。
	心室性不整脈等の生命を脅かす不整脈の症状/兆候を伴うQT間隔延長	投与を中止する。

副作用	基準	処置
非血液系の副作用 (QT間隔延長を除く)	グレード3以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・休薬する。</li> <li>・4週間以内にグレード1以下に回復した場合は、副作用発現時の用量で投与を再開できる。</li> <li>・4週間以内にグレード2に回復した場合は、1用量レベル下げて投与を再開できる。</li> <li>・グレード3以上の副作用が4週間を超えて継続する場合は、投与を中止する。</li> </ul>
骨髄抑制 (維持療法期)	維持療法期移行時に血小板数100,000/mm <sup>3</sup> 以上又は好中球数1,000/mm <sup>3</sup> 以上の患者が、血小板数100,000/mm <sup>3</sup> 未満又は好中球数1,000/mm <sup>3</sup> 未満となった場合	1用量レベル下げる。

グレードはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

#### 〈再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病〉

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

7.8 本剤の投与開始から2週間後までにおいて、QTcF値が450msecを超えた場合には、本剤の増量は行わないこと。  
[8.1 参照]

7.9 強いCYP3A阻害剤と併用する場合には、減量基準を参考に、本剤を1用量レベル下げる。強いCYP3A阻害剤との併用終了後には、本剤を減量前の投与量に戻すこと。[7.10、10.2 参照]

7.10 本剤投与中に副作用がみられた場合は、次の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。[7.9、8.1、8.2、9.1.1-9.1.3 参照]

#### 本剤の減量段階

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

#### 本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	基準	処置
QT間隔延長	480msecを超え、500msec以下の延長	<ul style="list-style-type: none"> <li>・53mg又は26.5mgを投与していた場合は、1用量レベル下げる。QTcF値が450msec以下に回復後は、副作用発現時の用量で再開できる。</li> <li>・17.7mgを投与していた場合は、休薬する。2週間の休薬後もQTcF値が450msec以下に回復しない場合は、投与を中止する。</li> </ul>
	500msecを超える延長	<ul style="list-style-type: none"> <li>・休薬する。QTcF値が450msec以下に回復後は、1用量レベル下げて投与を再開できる。なお、17.7mgを投与していた場合は、回復後に同用量で再開できる。</li> <li>・2週間の休薬後もQTcF値が450msec以下に回復しない場合は、投与を中止する。</li> </ul>
	心室性不整脈等の生命を脅かす不整脈の症状/兆候を伴うQT間隔延長	投与を中止する。
非血液系の副作用 (QT間隔延長を除く)	グレード3以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・休薬する。グレード1以下に回復後は、1用量レベル下げて投与を再開できる。</li> <li>・グレード2以上の副作用が2週間を超えて継続する場合は、投与を中止する。</li> </ul>
骨髄抑制	血小板数:100,000/mm <sup>3</sup> 未満かつ好中球数:1,000/mm <sup>3</sup> 未満	<ul style="list-style-type: none"> <li>・1用量レベル下げる又は休薬する。回復後は、副作用発現時の用量で再開できる。</li> <li>・2週間を超えて継続する場合は、投与を中止する。</li> </ul>

グレードはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

1. QT間隔延長について

2. 投与開始前のチエックリスト

3. 投与方法について

4. QT間隔延長が  
発現した場合の  
対処法

5. 非血液系の副作用、  
骨髄抑制が  
発現した場合の  
対処法

6. 臨床試験における  
QT間隔延長  
発現状況

7. 臨床試験  
関連情報

8. 造血幹細胞移植  
を実施する場合

9. その他

## (2)強いCYP3A阻害剤と併用する場合の注意事項

**強いCYP3A阻害剤と併用する場合は、ヴァンフリタの投与量を減量してください。**

キザルチニブ及びキザルチニブの活性代謝物であるAC886は主にCYP3Aで代謝されます。強いCYP3A阻害剤との併用により、キザルチニブの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあります。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が増強され、心室性不整脈又はTorsade de pointesに至るおそれがあります。

- **強いCYP3A阻害剤(例)** (参考)FDA : Drug Development and Drug Interactions | Table of Substrates, Inhibitors and Inducers
  - ・ イトラコナゾール、クラリスロマイシン、ポリコナゾール、ポサコナゾール等

### ① ヴァンフリタ投与開始時に強いCYP3A阻害剤を併用する場合

対象	治療	
未治療のFLT3-ITD変異陽性のAML	寛解導入療法開始時、地固め療法開始時	ヴァンフリタ1日1回17.7mgから経口投与を開始してください。なお、投与開始後に強いCYP3A阻害剤の併用を中止した場合は、投与量を1日1回35.4mgにしてください。
	維持療法開始時	ヴァンフリタ1日1回17.7mgから経口投与を開始し、投与開始2週間後におけるQTcF値が450msec以下の場合、1日1回26.5mgに増量してください。なお、26.5mgに増量した後に強いCYP3A阻害剤の併用を中止した場合は、1日1回53mgに増量してください。
再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性のAML	治療開始時	ヴァンフリタ1日1回17.7mgから経口投与を開始し、投与開始2週間後までのQTcF値が450msec以下の場合、1日1回26.5mgに増量してください。なお、26.5mgに増量した後に強いCYP3A阻害剤の併用を中止した場合は、1日1回53mgに増量してください。

### ② ヴァンフリタ投与中に強いCYP3A阻害剤を併用する場合

対象	治療	
未治療のFLT3-ITD変異陽性のAML	寛解導入療法開始時、地固め療法開始時	ヴァンフリタの投与量を17.7mgに減量してください。なお、強いCYP3A阻害剤の併用を中止した場合は、減量前の投与量に戻してください。
	維持療法開始時	ヴァンフリタ1日1回53mg又は35.4mgを投与中に強いCYP3A阻害剤を併用する場合、ヴァンフリタの投与量をそれぞれ26.5mg又は17.7mgに減量してください。なお、強いCYP3A阻害剤の併用を中止した場合は、減量前の投与量に戻してください。
再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性のAML	治療開始時	ヴァンフリタ1日1回53mg又は26.5mgを投与中に強いCYP3A阻害剤を併用する場合、ヴァンフリタの投与量をそれぞれ26.5mg又は17.7mgに減量してください。なお、強いCYP3A阻害剤の併用を中止した場合は、減量前の投与量に戻してください。

## ヴァンフリタ電子添文

### 10. 相互作用(抜粋)

#### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ポリコナゾール等 [7.5、7.9、16.7.1 参照]	本剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

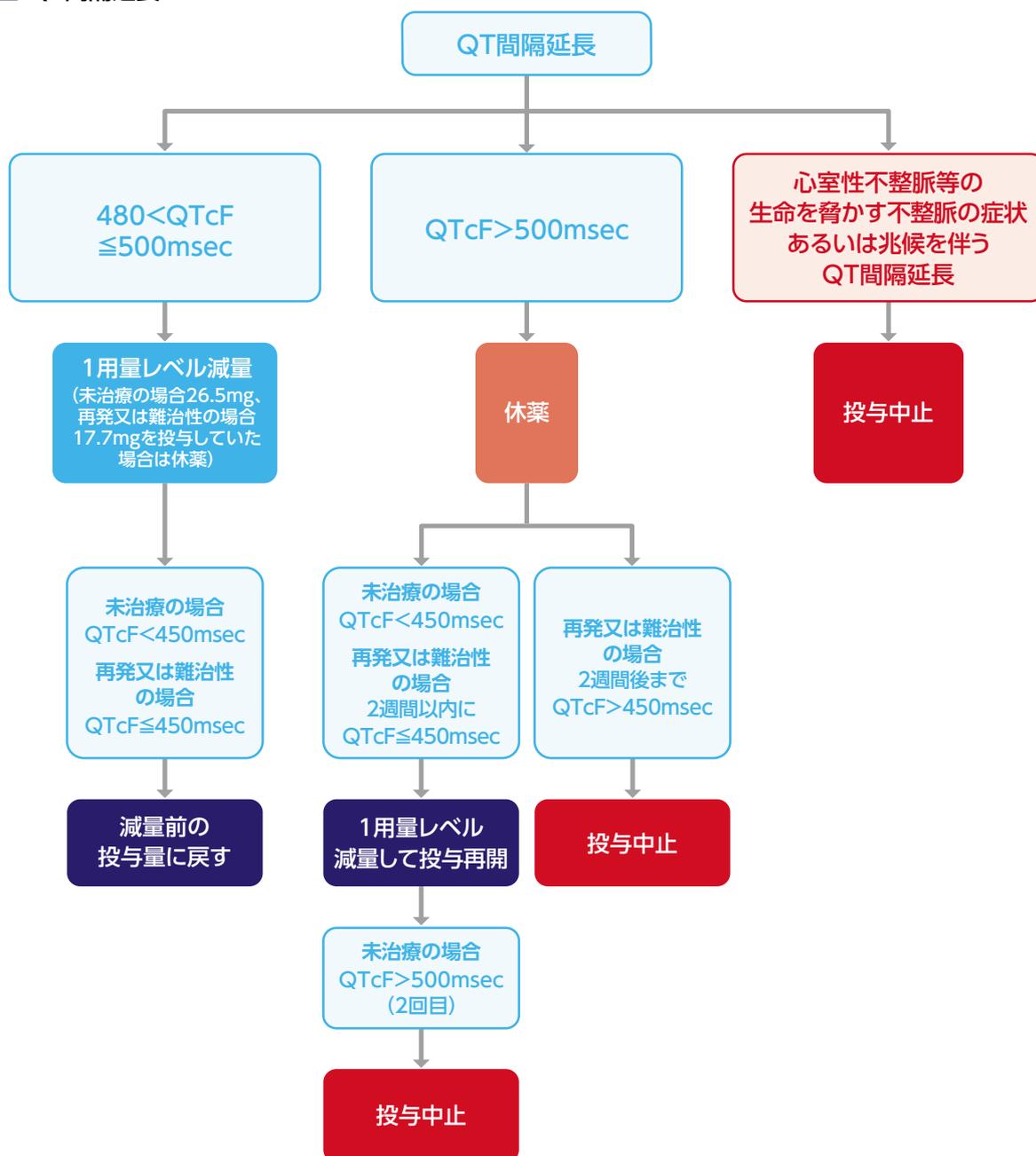
# 4. QT間隔延長が発現した場合の対処法

ヴァンフリタ投与中に生命を脅かす不整脈の症状あるいは兆候を伴うQT間隔延長がみられた場合は、**ヴァンフリタの投与を中止してください**。また、QTcF値500msecを超えるQT間隔延長がみられた場合は、**ヴァンフリタの投与を休薬してください**。必要に応じて、**電解質を施設基準正常値に補正してください**。

## 副作用発現時の対処法

ヴァンフリタ投与中に副作用がみられた場合は、以下の目安を参考に、ヴァンフリタを減量、休薬又は中止を検討してください。

### ■ QT間隔延長



1. QT間隔延長について

2. 投与開始前のチエックリスト

3. 投与方法について

4. QT間隔延長が発現した場合の対処法

5. 非血液系の副作用、骨髓抑制が発現した場合の対処法

6. 臨床試験におけるQT間隔延長発現状況

7. 臨床試験関連情報

8. 造血幹細胞移植を実施する場合

9. その他

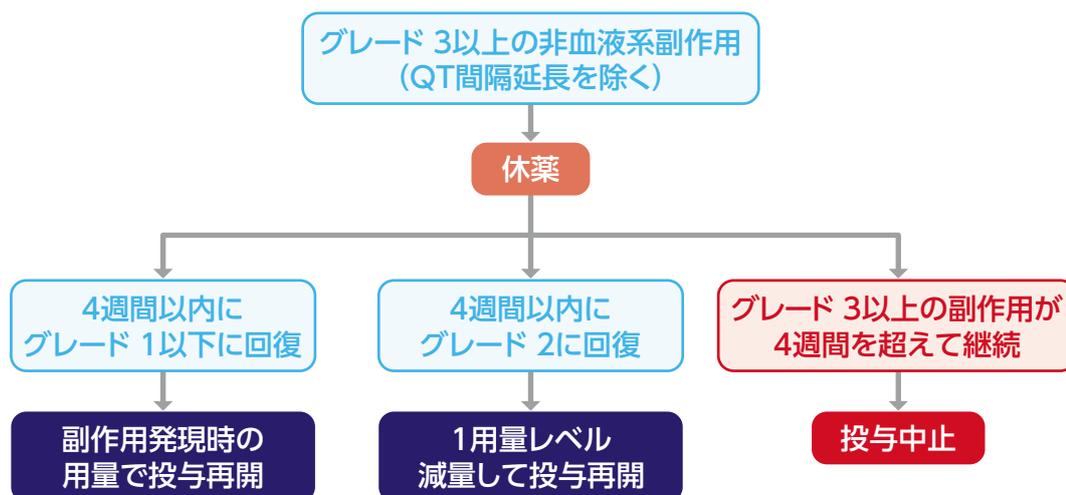
## 5. 非血液系の副作用、骨髄抑制が発現した場合の対処法

### 副作用発現時の対処法

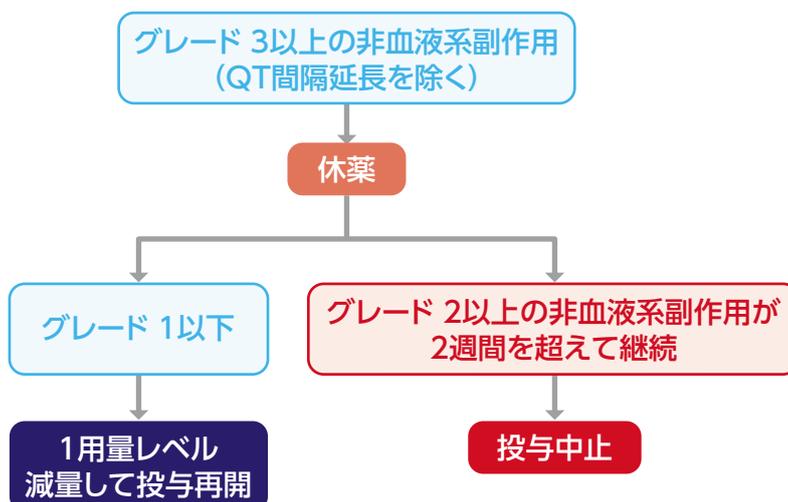
ヴァンフリタ投与中に副作用がみられた場合は、以下の目安を参考に、ヴァンフリタを減量、休薬又は中止を検討してください。

#### ■ 非血液系の副作用 (QT間隔延長を除く)

##### ● 未治療のFLT3-ITD変異陽性のAMLの場合

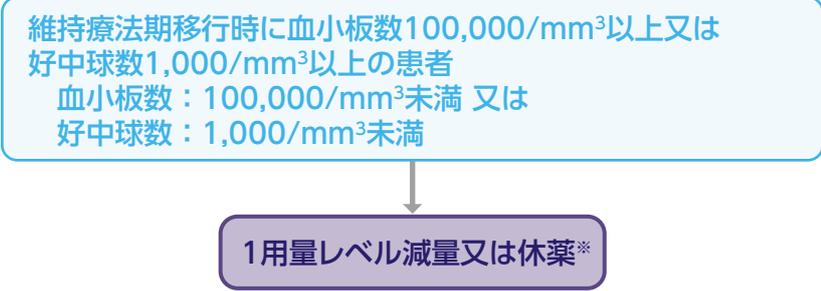


##### ● 再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性のAMLの場合



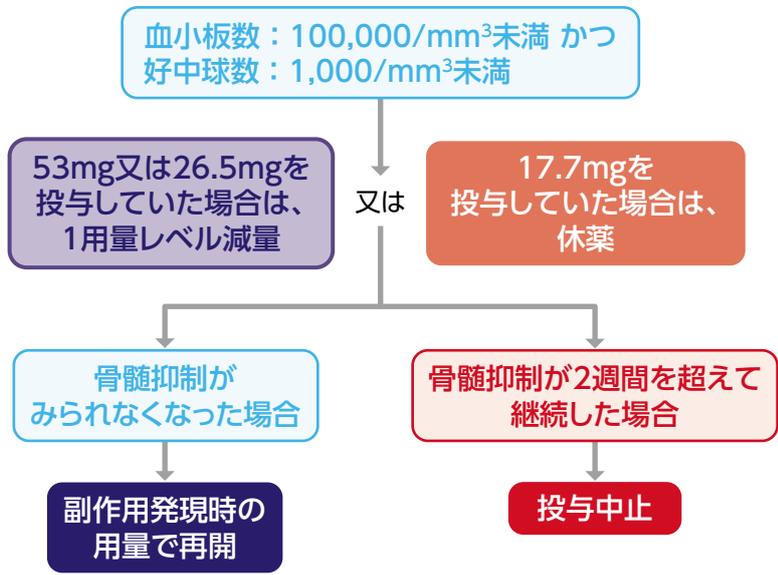
■ 骨髄抑制

● 未治療のFLT3-ITD変異陽性のAMLの場合



※投与量によっては、休薬となる場合があります(詳細は11ページをご参照ください。)

● 再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性のAMLの場合



再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性のAMLを対象にした海外第Ⅲ相試験で用いた骨髄抑制に関する減量又は休薬基準

- CRp又はCRiを達成した患者で、以下の基準を満たした場合、ヴァンフリタを減量して投与を継続することを可能としました。
  - ・少なくとも56日間以上ヴァンフリタの投与を行った
  - ・血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 未満かつ好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以下
  - ・骨髄芽球が5%未満であった
  - ・髄外病変が認められない

## 6. 臨床試験におけるQT間隔延長 発現状況

QuANTUM-F試験、QuANTUM-R試験、及びJ201試験における心電図検査実施時期、QT間隔延長の有害事象発現割合、及び発現時期は以下のとおりです。

### (1) 心電図検査実施時期

QuANTUM-F試験	
寛解導入療法期(7+3療法 <sup>a)</sup> の場合)	サイクル1:Day 7(-1)、Day 8[本剤投与開始日]、Day 15、Day 21 サイクル2:Day 8、Day 15、Day 21
寛解導入療法期(5+2療法 <sup>b)</sup> の場合)	Day 6[本剤投与開始日]、Day 13、Day 19
地固め療法期 <sup>c)</sup>	サイクル1~4:Day 6、Day 13、Day 19
維持療法期 <sup>c)</sup>	サイクル1:Day 1、Day 8、Day 15(±1) サイクル2:Day 1(±1)、Day 15(±1) サイクル3以降:Day 1(±3)
QuANTUM-R試験、J201試験 <sup>d)</sup>	
再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性のAML治療時	サイクル1:Day 1、Day 2、Day 8(±1)、Day 15(±1) サイクル2以降:Day 1(±3)

a) シタラビン+ダウノルビシン療法、1サイクルを28日と規定  
b) シタラビン+イダルビシン療法、1サイクルを28日と規定  
c) 1サイクルを28日と規定  
d) 1サイクルを28日と規定

### (2) QT間隔延長 有害事象発現割合

#### ■ QuANTUM-F試験(日本人を含む海外データ)

〈基本語:心電図QT延長〉

	全体		維持療法期
	ヴァンフリタ投与群 (N=265)	プラセボ群 (N=268)	ヴァンフリタ単剤療法群 (N=116)
全グレード	36(13.6)	11(4.1)	13(11.2)
グレード 3以上	8(3.0)	3(1.1)	0
重篤な事象	1(0.4)	1(0.4)	0
死亡に至った事象	0	0	0
投与中止に至った事象	2(0.8)	0	0
減量に至った事象	10(3.8)	1(0.4)	6(5.2)
休薬に至った事象	7(2.6)	3(1.1)	5(4.3)

n(%)

社内資料:FLT3-ITD変異陽性の初発急性骨髄性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

## ■ QuANTUM-R試験(海外データ)

〈基本語:心電図QT延長〉

	ヴァンフリタ単剤療法群 (N=241)	救援化学療法群 (N=94)
全グレード	64 (26.6)	2 (2.1)
グレード 3以上	10 (4.1)	0 (0.0)
重篤な事象	5 (2.1)	0 (0.0)
死亡に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った事象	2 (0.8)	0 (0.0)
減量に至った事象	23 (9.5)	0 (0.0)
休薬に至った事象	11 (4.6)	0 (0.0)

MedDRA Ver.16.1

グレードは、CTCAE ver.4.03を用いて評価した。

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

n(%)

社内資料:FLT3-ITD変異陽性の再発・難治性急性骨髄性白血病患者を対象とした海外第III相試験(2019年6月18日承認、CTD2.7.6.12)

## ■ J201試験

〈基本語:心電図QT延長〉

	ヴァンフリタ投与 (N=37)
全グレード	13 (35.1)
グレード 3以上	0 (0.0)
重篤な事象	0 (0.0)
死亡に至った事象	0 (0.0)
投与中止に至った事象	0 (0.0)
減量に至った事象	1 (2.7)
休薬に至った事象	0 (0.0)

MedDRA/J Ver.20.1

グレードは、CTCAE ver.4.0を用いて評価した。

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

n(%)

社内資料:FLT3-ITD変異陽性の再発・難治性急性骨髄性白血病患者を対象とした国内第II相試験(2019年6月18日承認、CTD2.7.6.13)

1. QT間隔延長について

2. 投与開始前のチエックリスト

3. 投与方法について

4. QT間隔延長が対処法

5. 非血液系の副作用、骨髄抑制が発現した場合の対処法

6. 臨床試験におけるQT間隔延長発現状況

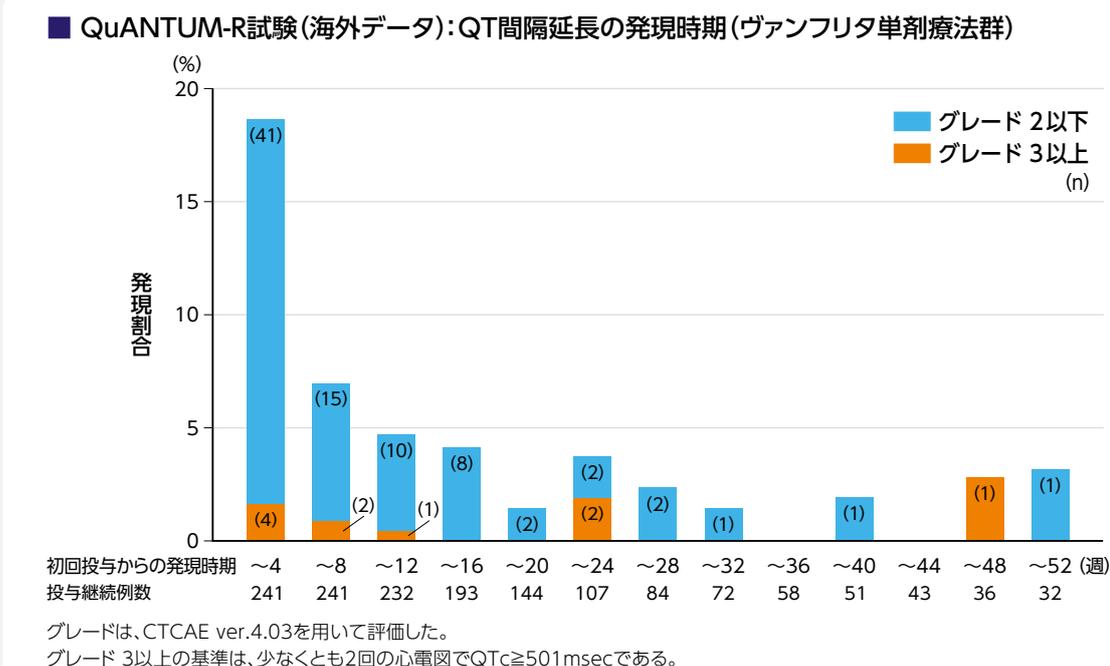
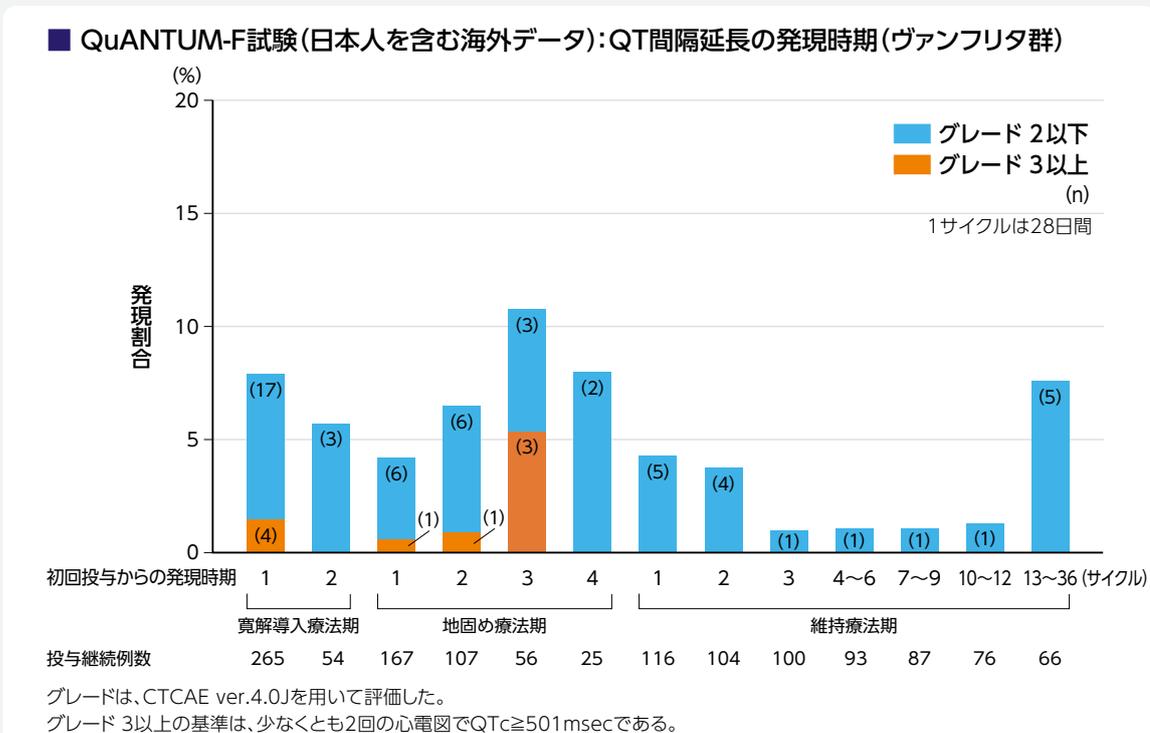
7. 臨床試験関連情報

8. 造血幹細胞移植を実施する場合

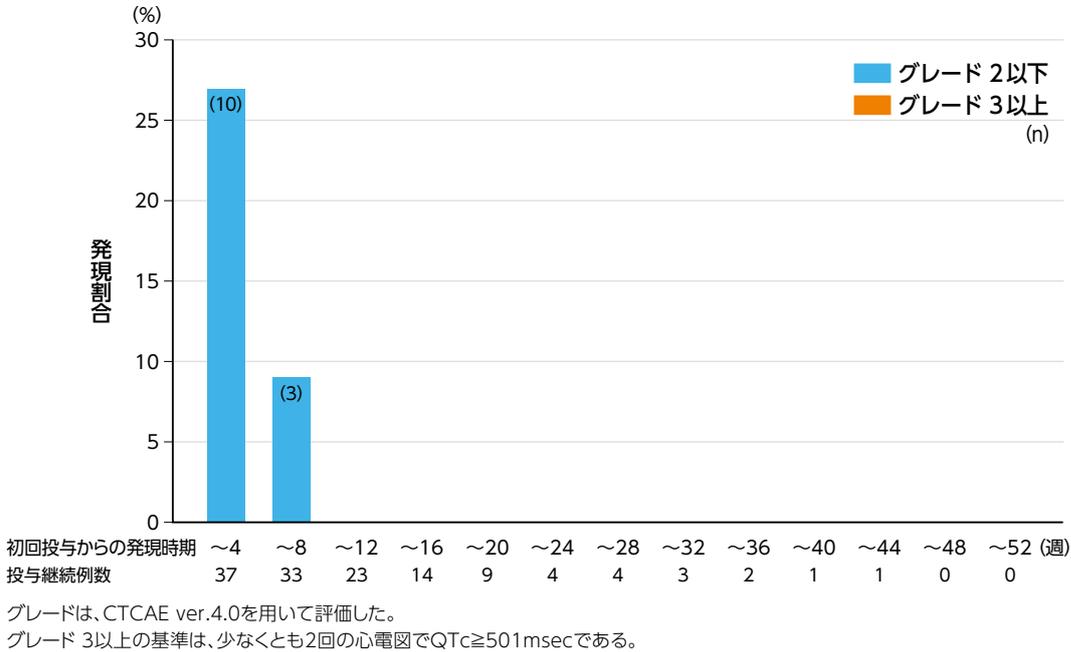
9. その他

### (3)QT間隔延長 発現時期

QuANTUM-F試験、QuANTUM-R試験、J201試験において有害事象として報告されたQT間隔延長の発現時期は、以下のとおりです。本剤初回投与から4週以内の発現が多く認められました。また、5週以降にもQT間隔延長が報告されているので、引き続き注意が必要です。



### ■ J201試験:QT間隔延長の発現時期



社内資料:FLT3-ITD変異陽性の再発・難治性急性骨髄性白血病患者を対象とした国内第II相試験(2019年6月18日承認、CTD2.7.6.13)

### ■ 未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病患者に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用における臨床試験での安全性情報

No.	年代性別	基本語	因果関係	発現日	本剤投与状況 (投与期間)	転帰	QTcF値 (msec)	リスク因子
1	60代女性	心室細動 心停止	否定 できない	Day 5	投与中 (Day 1-5)	回復	Day -7:463 Day 4:496.33 Day 5:489、587	低カリウム血症 (グレード 4) ポサコナゾール 併用
2	60代男性	死亡	関連なし	Day 104	投与終了 (最終投与 Day 94)	死亡	Day -1:411.67 Day 61:397.67 Day 81:401.00、 414.67	-
3	50代女性	心停止	否定 できない	Day 79	投与中 (最終投与 Day 79)	死亡	Day 1:421.33 Day 71:484.33 Day 72:493.67	低カリウム血症 (グレード 3)

1. QT間隔延長について

2. 投与開始前のチエックリスト

3. 投与方法について

4. QT間隔延長が対処法の場合

5. 非血液系の副作用、骨髄抑制が発現した場合の対処法

6. 臨床試験におけるQT間隔延長の発現状況

7. 臨床試験関連情報

8. 造血幹細胞移植を実施する場合

9. その他

# 7. 臨床試験関連情報

## (1) QuANTUM-F試験

対象	未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病患者
試験デザイン	<p>多施設共同、無作為化、盲検</p> <p>未治療のFLT3-ITD変異陽性 AML18~75歳 FLT3-ITDアレル変異<math>\geq</math>3% スクリーニング期間中の7+3療法を開始</p> <p><b>寛解導入療法期</b> (最大2サイクル)</p> <p>シタラピン Day 1~7 + ダウノルビシン又はイダルビシン Day 1~3 + ヴァンフリタ (35.4mg) Day 8~21 無作為割付 (1:1) Day 7</p> <p><b>地固め療法期<sup>注1)</sup></b> (最大4サイクル)</p> <p>シタラピン + ヴァンフリタ (35.4mg) 及び/又は 同種造血幹細胞移植</p> <p>シタラピン + プラセボ 及び/又は 同種造血幹細胞移植</p> <p><b>維持療法期<sup>注2)</sup></b> (最大36サイクル)</p> <p>ヴァンフリタ (53mg) 1日1回</p> <p>プラセボ 1日1回</p>
投与方法	<p>寛解導入療法期(最大2サイクル<sup>注3)</sup>及び地固め療法期(最大4サイクル)では化学療法<sup>注4)</sup>が完了後(寛解導入療法期では8日目、地固め療法期では6日目)、本剤35.4mg又はプラセボを1日1回、14日間経口投与した<sup>注5)</sup>。維持療法期には、本剤26.5mg又はプラセボを1日1回2週間経口投与し、投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合、それ以降は本剤53mg又はプラセボを1日1回、最大36サイクル経口投与した<sup>注6)</sup>。</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>●本治験の登録前2年以内に悪性腫瘍の既往を有する患者</li> <li>●臨床症状を伴う中枢神経浸潤の既往又は合併症を有する患者</li> <li>●以下の心血管系疾患の既往又は合併症を有する患者             <ul style="list-style-type: none"> <li>・3回の心電図の中央測定の結果、QTcF間隔の平均値が450msec超の患者</li> <li>・3回の心電図の中央測定の結果、心拍数の平均値が50回/分未満の患者(ペースメーカーを装着している場合はこの限りではない)</li> <li>・QT延長症候群の合併症又は疑いを有する患者</li> <li>・収縮期血圧が180mmHg以上又は拡張期血圧が110mmHg以上の患者</li> <li>・心室性不整脈(心室性頻脈、心室細動、Torsades de pointes)の既往を有する患者</li> <li>・第2度又は第3度の心ブロックを有する患者(第2度又は第3度の心ブロックの既往を有する患者は、ペースメーカーを装着しており、過去に失神・不整脈が生じていない場合はこの限りではない)</li> </ul> </li> <li>・スクリーニング検査実施から6ヵ月以内に心筋梗塞の既往を有する患者</li> <li>・スクリーニング検査実施から6ヵ月以内にコントロール不良な狭心症の既往を有する患者</li> <li>・[New York Heart Association(NYHA)心機能分類]クラスⅢ以上のうっ血性心不全を有する患者</li> <li>・左室駆出率が45%以下又は施設基準値の下限を下回る患者</li> <li>・コントロール不良な高血圧を有する患者</li> <li>・完全左脚ブロックを有する患者</li> <li>●抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤によるコントロールが不良な活動性の感染症を合併している患者</li> <li>●活動性の肝疾患(B型肝炎、C型肝炎等)を合併している患者</li> <li>●HIV抗体検査結果が陽性の患者</li> <li>●本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者</li> <li>●妊娠又は授乳中の患者</li> </ul>
主要評価項目	全生存期間(OS)

注1) 寛解導入療法期の終了時にCR又はCRiを達成し、かつ寛解導入療法期の最終サイクルの第60日以内に地固め療法期を開始可能な患者

注2) 以下の基準を全て満たす患者

- ・活動性の急性又はGrade 3以上のGVHDを発症していない
- ・21日以内に活動性GVHDに対する治療が開始されていない
- ・維持療法期の第1サイクル開始前28日以内に骨髄中の芽球数が5%未満である
- ・好中球数が500/ $\mu$ L超かつ血小板数50,000/ $\mu$ L超で、維持療法期の第1サイクル開始前24時間以内に血小板輸血を受けていない
- ・地固め療法最終サイクルの第1日目から60日以内、又はHSCT後180日以内に維持療法期を開始可能である

注3) 1サイクルは28日間

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

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

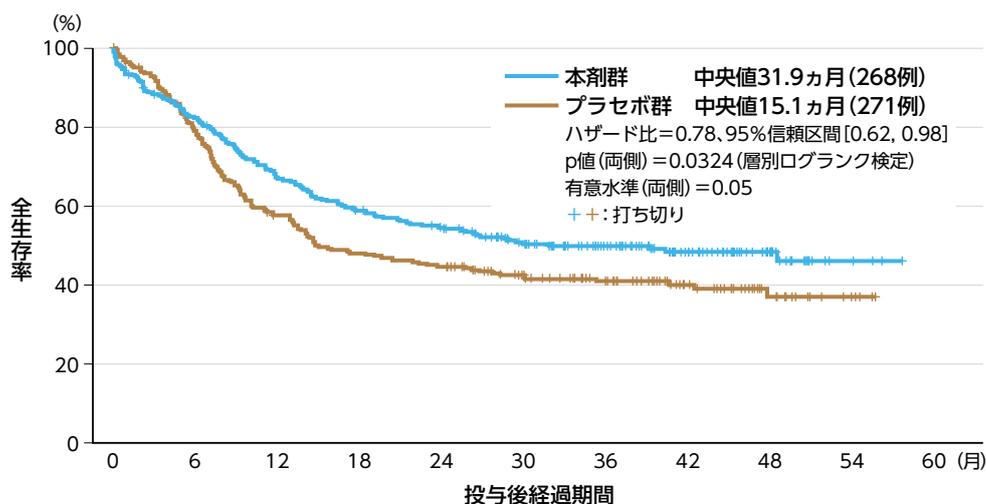
注6) 強いCYP3A阻害剤を併用する際には開始用量をキザルチニブとして17.7mgとし、投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合、以降は26.5mgを投与

社内資料: FLT3-ITD変異陽性の初発急性骨髄性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

## ●有効性

主要評価項目である全生存期間のプラセボ群に対する本剤群のハザード比 [95%信頼区間]は、0.78 [0.62, 0.98]、中央値 [95%信頼区間]は、本剤群で31.9 [21.0, NE] ヲ月、プラセボ群で15.1 [13.2, 26.2] ヲ月であり、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長が認められました。全生存期間のKaplan-Meier 曲線において、治療開始早期に本剤群がプラセボ群を下回る傾向が認められました。

■ 全生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

リスク集合	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60 (月)
本剤群	268	216	176	153	139	110	83	53	24	4	0
プラセボ群	271	211	151	126	117	91	70	39	17	5	0

社内資料:FLT3-ITD変異陽性の初発急性骨髄性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

治療開始から60日以内において死亡が、本剤群で20例(7.5%)、プラセボ群で13例(4.9%)に認められました。本剤群で治療開始から60日以内に死亡した20例の平均年齢は61.3歳、ECOG Performance Statusが2の割合は35.0%であり、本剤群で治療開始から60日以内に死亡しなかった患者ではそれぞれ53.0歳及び15.5%でした。死亡の主な原因は、感染症でした。

感染症は未治療のAML患者を対象とした標準的な寛解導入療法に関連する最も一般的な合併症であり、寛解導入療法後の早期死亡リスク上昇に関連する事象と考えられています。

1. Q-T間隔延長について

2. 投与開始前のチエグリリスト

3. 投与方法について

4. Q-T間隔延長が対処法を発現した場合の対処法

5. 非血液系の副作用、骨髄抑制が発現した場合の対処法

6. 臨床試験におけるQ-T間隔延長の発現状況

7. 臨床試験関連情報

8. 造血幹細胞移植を実施する場合

9. その他

## ●安全性

### 【安全性結果の概要】

臨床試験における発現率や薬理作用等から本剤との関連性が疑われる有害事象を副作用と定義し、その事象の発現割合を示しました。

#### ■主な副作用

副作用	ヴァンフリタ +化学療法併用群 (N=265)		プラセボ +化学療法併用群 (N=268)	
	全グレード	グレード 3 or 4	全グレード	グレード 3 or 4
<b>感染症および寄生虫症</b>				
上気道感染 <sup>注1)</sup>	18.1	1.9	10.1	2.2
真菌感染 <sup>注2)</sup>	15.1	5.7	9.7	3.0
ヘルペスウイルス感染 <sup>注3)</sup>	14.0	3.0	8.2	1.5
菌血症 <sup>注4)</sup>	11.3	7.2	4.1	3.7
<b>血液およびリンパ系障害</b>				
汎血球減少症	2.6	2.3	0.4	0.4
<b>代謝および栄養障害</b>				
食欲減退	17.4	4.9	13.4	1.9
<b>神経系障害</b>				
頭痛 <sup>注5)</sup>	27.5	0	19.8	0.7
<b>心臓障害</b>				
心停止 <sup>注6)</sup>	0.8	0.4	0	0
心室細動 <sup>注6)</sup>	0.4	0.4	0	0
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>				
鼻出血	15.1	1.1	10.8	0.4
<b>胃腸障害</b>				
下痢 <sup>注7)</sup>	37.0	3.8	35.1	3.7
悪心	34.0	1.5	31.3	1.9
腹痛 <sup>注8)</sup>	29.4	2.3	22.0	1.1
嘔吐	24.5	0	19.8	1.5
消化不良	11.3	0.4	8.6	0.7
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>				
浮腫 <sup>注9)</sup>	18.9	0.4	19.0	1.5
<b>臨床検査</b>				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 <sup>注10)</sup>	58.9	12.1	60.1	10.4
血小板数減少 <sup>注10)</sup>	40.0	40.0	44.0	44.0
ヘモグロビン減少 <sup>注10)</sup>	37.4	35.5	45.5	42.5
好中球数減少 <sup>注10)</sup>	21.9	21.5	21.6	20.1
心電図QT延長 <sup>注11)</sup>	14.0	3.0	4.1	1.1

(%)

標準化学療法=シタラピン並びにアントラサイクリン(ダウノルビシン又はイダルビシン)

注1) 上気道感染は、上気道感染、上咽頭炎、副鼻腔炎、鼻炎、扁桃炎、咽喉頭炎、細菌性咽頭炎、咽頭扁桃炎、ウイルス性咽頭炎及び急性副鼻腔炎を含む

注2) 真菌感染は、口腔カンジダ症、気管支肺アスペルギルス症、真菌感染、外陰部腔カンジダ症、アスペルギルス感染、真菌性下気道感染、口腔真菌感染、カンジダ感染、皮膚真菌感染、ムコール症、中咽頭カンジダ症、口腔アスペルギルス症、真菌性肝感染、肝脾カンジダ症、爪真菌症、真菌血症、全身性カンジダ及び全身性真菌症を含む

注3) ヘルペスウイルス感染は、口腔ヘルペス、帯状疱疹、ヘルペスウイルス感染、単純ヘルペス、ヒトヘルペスウイルス6感染、陰部ヘルペス及びヘルペス性皮膚炎を含む

注4) 菌血症は、菌血症、クレブシエラ性菌血症、ブドウ球菌性菌血症、腸球菌性菌血症、レンサ球菌性菌血症、医療機器関連菌血症、大腸菌性菌血症、コリネバクテリウム性菌血症及びシュードモナス性菌血症を含む

注5) 頭痛は、頭痛、緊張性頭痛及び片頭痛を含む

注6) 1例は、2つの事象を発現(心室細動及び心停止)

注7) 下痢は、下痢及び血性下痢を含む

注8) 腹痛は、腹痛、上腹部痛、腹部不快感、下腹部痛及び消化器痛を含む

注9) 浮腫は、末梢性浮腫、顔面浮腫、浮腫、水分過負荷、全身性浮腫、末梢腫脹、限局性浮腫及び顔面腫脹を含む

注10) 臨床検査値に基づく発現率

注11) 心電図QT延長は、心電図QT延長及び心電図QT間隔異常を含む

社内資料:FLT3-ITD変異陽性の初発急性骨髄性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

1. QT間隔延長について

2. 投与開始前のチェックリスト

3. 投与方法について

4. QT間隔延長が対処法を発現した場合の対処法

5. 非血液系の副作用、骨髄抑制が発現した場合の対処法

6. 臨床試験におけるQT間隔延長の発現状況

7. 臨床試験関連情報

8. 造血幹細胞移植を実施する場合

9. その他

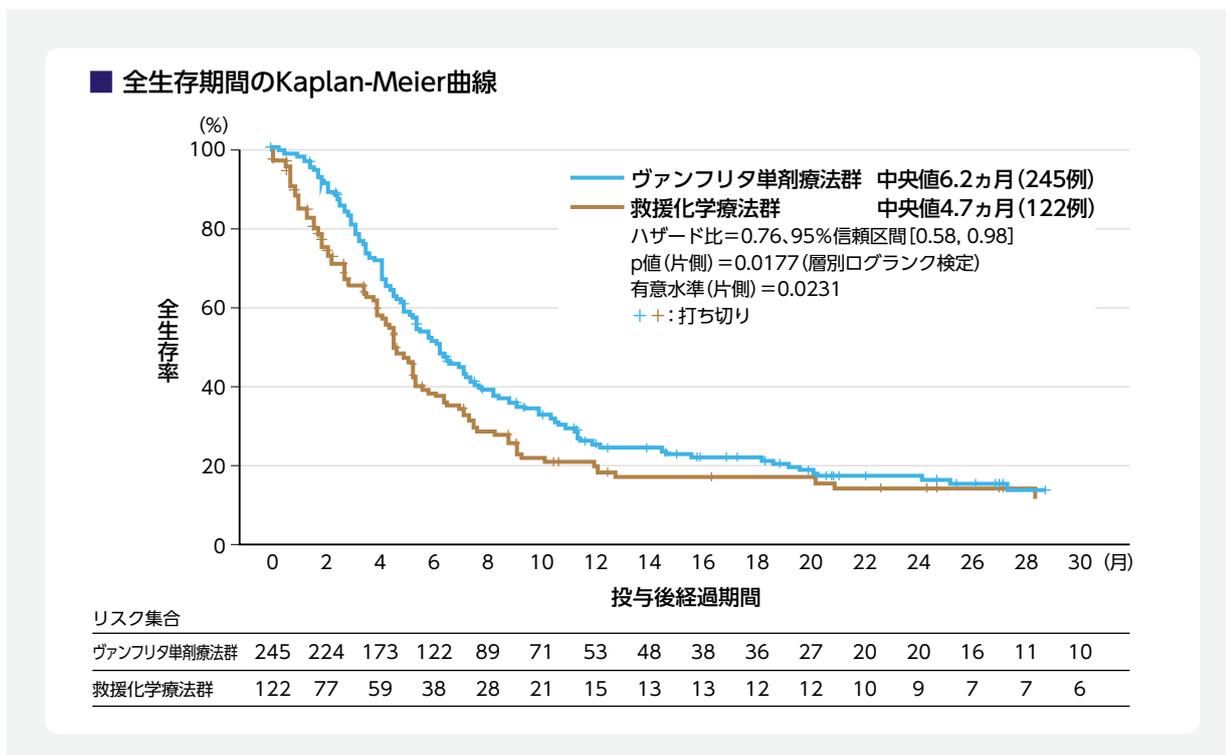
## (2) QuANTUM-R試験

対象	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
試験デザイン	<p>多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較</p> <p><b>AML患者367例</b></p> <p>FLT3-ITD (+) (≥3% ITD)          ≥18歳          HSCTの有無を問わず、治療抵抗性又は6ヵ月以内に再発          無作為化前に、医師の判断により治療方法を選択</p> <p>無作為化 2対1</p> <p>ヴァンフリタ単剤療法群245例 臨床効果不十分/許容できない毒性又はHSCT開始まで継続投与</p> <p>救済化学療法群<sup>a)</sup> 122例</p> <p>HSCT<sup>b)</sup> +/-ヴァンフリタ 長期追跡調査 HSCT</p> <p>a) LoDAC: 臨床効果不十分/許容できない毒性が発現するまで継続投与          MEC, FLAG-IDA: 1サイクル以上投与した後、奏効が得られない/病勢進行が認められるまで継続投与          b) HSCTを実施する患者は、移植前処置の開始7日前にヴァンフリタの投与を中断し、移植30~100日後に治験責任医師の判断に基づいて再開できることとした</p>
投与方法	ヴァンフリタ単剤療法群には本剤を1日1回経口投与した。開始用量を26.5mgとし、投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合、以降は53mgを投与した。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 本試験の登録前5年以内に悪性腫瘍の既往を有する患者</li> <li>● AMLの前治療による自他覚所見を伴うグレード2以上の非血液毒性が継続している患者</li> <li>● 臨床的に重要又は治療を要するGVHDの患者、GVHDの治療の開始が必要な患者、21日以内にGVHDの治療を強化する必要がある患者、又はHSCTに関連するグレード2以上の臨床的に重要又は回復が見込めない非血液毒性が継続している患者</li> <li>● 臨床症状を伴う中枢神経浸潤の既往又は合併症を有する患者</li> <li>● 播種性血管内凝固症候群又は臨床的に重要な血液凝固異常を合併している患者</li> <li>● 以下の心血管系疾患の既往又は合併症を有する患者             <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 3回の心電図の中央測定の結果、QTcF間隔の平均値が450msec以上の患者</li> <li>・ 3回の心電図の中央測定の結果、心拍数の平均値が50回/分以下の患者 (ペースメーカーを装着している場合はこの限りではない)</li> <li>・ QT延長症候群の既往、合併症又は疑いを有する患者、及び先天性QT延長症候群の家族歴を有する患者</li> <li>・ 致死性の心室性不整脈(心室性頻脈、心室細動、Torsades de pointes)を有する患者</li> <li>・ 第2度又は第3度の心ブロックを有する患者 (第2度又は第3度の心ブロックの既往を有する患者は、ペースメーカーを装着しており、過去に失神・不整脈が生じていない場合はこの限りではない)</li> <li>・ スクリーニング検査実施から6ヵ月以内に心筋梗塞の既往を有する患者</li> <li>・ スクリーニング検査実施から6ヵ月以内にコントロール不良な狭心症の既往を有する患者</li> <li>・ [New York Heart Association (NYHA) 心機能分類]クラスⅢ以上のうっ血性心不全を有する患者</li> <li>・ 左室駆出率が45%以下又は施設基準値の下限を下回る患者</li> <li>・ コントロール不良な高血圧を有する患者</li> <li>・ 完全左脚ブロック又は完全右脚ブロックを有する患者</li> </ul> </li> <li>● 抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤によるコントロールが不良な活動性の感染症を合併している患者</li> <li>● 活動性の肝疾患(B型肝炎、C型肝炎等)を合併している患者</li> <li>● HIV抗体検査結果が陽性の患者</li> </ul>
主要評価項目	全生存期間(OS)

社内資料: FLT3-ITD変異陽性の再発・難治性急性骨髄性白血病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(2019年6月18日承認、CTD2.7.6.12)

## ●有効性

主要評価項目である全生存期間の救援化学療法群に対するヴァンフリタ単剤療法群のハザード比 [95%信頼区間] は、0.76 [0.58, 0.98]、中央値 [95%信頼区間] は、ヴァンフリタ単剤療法群で6.2 [5.3, 7.2] ヶ月、救援化学療法群で4.7 [4.0, 5.5] ヶ月であり、救援化学療法群と比較してヴァンフリタ単剤療法群で統計学的に有意な延長が認められました。



社内資料:FLT3-ITD変異陽性の再発・難治性急性骨髄性白血病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(2019年6月18日承認、CTD2.7.6.12)

1. Q-T間隔延長について

2. 投与開始前のチエグリリスト

3. 投与方法について

4. Q-T間隔延長が対処法

5. 非血液系の副作用、骨髄抑制が発現した場合の対処法

6. 臨床試験におけるQ-T間隔延長の発現状況

7. 臨床試験関連情報

8. 造血幹細胞移植を実施する場合

9. その他

## ●安全性

### 【安全性結果の概要】

臨床試験における発現率や薬理作用等から本剤との関連性が疑われる有害事象を副作用と定義し、その事象の発現割合を示しました。

カットオフ基準は、ヴァンフリタ単剤療法群においてグレード3以上の有害事象の発現率が3%以上としました。

### ■主な副作用

副作用	ヴァンフリタ単剤療法群 (N=241)		救援化学療法群 <sup>注1)</sup> (N=94)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
<b>感染症および寄生虫症</b>				
感染症 <sup>注2)、注3)</sup>	69.3	44.8	64.9	34.0
<b>血液およびリンパ系障害</b>				
発熱性好中球減少症	33.6	30.7	27.7	21.3
汎血球減少症	3.7	3.7	3.2	1.1
<b>血管障害</b>				
出血 <sup>注2)、注4)</sup>	49.4	10.0	38.3	8.5
<b>胃腸障害</b>				
嘔吐	33.2	3.3	21.3	1.1
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>				
無力症 <sup>注5)</sup>	39.4	7.9	28.7	1.1
<b>その他</b>				
白血球数減少 <sup>注6)</sup>	90.5	83.0	79.8	74.5
リンパ球数減少 <sup>注6)</sup>	80.1	60.2	59.6	48.9
好中球数減少 <sup>注6)</sup>	61.8	58.5	47.9	45.7
血小板数減少 <sup>注6)</sup>	61.4	56.4	50.0	50.0
ヘモグロビン減少 <sup>注6)</sup>	67.6	53.1	55.3	34.0
カリウム減少 <sup>注6)</sup>	34.4	10.8	27.7	11.7
血中ビリルビン増加 <sup>注6)</sup>	27.4	4.1	20.2	2.1
心電図QT延長	26.6	4.1	2.1	0.0
ALT増加 <sup>注6)</sup>	41.1	3.7	21.3	1.1

(%)

注1) 低用量シタラピン、MEC(ミトキサントロン、エトポシド、シタラピン)あるいはFLAG-IDA(フルダラピン、シタラピン、G-CSF、イダルビシン)

注2) 死亡転帰を含む

注3) 感染症は、敗血症、敗血症ショック、肺炎、尿路感染、上気道感染、蜂巣炎及びその他感染症を含む

注4) 出血は、鼻出血、点状出血、頭蓋内出血及びその他出血を含む

注5) 無力症は、疲労、無力症及び倦怠感を含む

注6) 臨床検査値に基づく発現率

社内資料:FLT3-ITD変異陽性の再発・難治性急性骨髄性白血病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(2019年6月18日承認、CTD2.7.6.12)

### (3) J201試験

本治験の主要目的は、再発又は難治性の日本人FLT3-ITD変異陽性AML患者における、ヴァンフリタ単剤の反復投与時の、複合完全寛解率(CRc率：最良効果がCR、CRp又はCRiの被験者の割合)の評価です。その結果は次のとおりでした。CRc率は53.8%であり、90%信頼区間の下限36.2%が、事前に設定した閾値23.5%を上回りました。

複合完全寛解率の内訳	評価被験者(N=26)
CRc*1 (n, %) 90%信頼区間	14 (53.8) [36.2, 70.8]
CR*2	0 (0.0)
CRp*3	1 (3.8)
CRi*4	13 (50.0)

\*1 CRc:CR+CRp+CRi

\*2 CR:骨髄の正常造血細胞が再生し、形態学的に白血病細胞が認められず、骨髄中の芽球数が5%未満、好中球絶対数が $1.0 \times 10^9/L$ 以上、かつ血小板数が $100 \times 10^9/L$ 以上であり、赤血球及び血小板輸血を行っておらず、髄外性白血病が認められていない状態。

\*3 CRp:血小板数が $100 \times 10^9/L$ 未満であることを除き、すべてのCRの条件を満たす状態。

\*4 CRi:好中球絶対数が $1.0 \times 10^9/L$ 未満であることを除き、すべてのCRの条件を満たす状態(ただし、血小板数の回復、赤血球及び血小板輸血の有無は問わない)、並びに、赤血球又は血小板輸血を行っているが、その他すべてのCR又はCRpの条件を満たす状態。

#### 【参考】

上記脚注\*4におけるCRiの定義の一部である「赤血球又は血小板輸血を行っているが、その他すべてのCR又はCRpの条件を満たす状態」は、国内第II相試験の治験実施計画書には明記していませんでしたが、骨髄中の芽球数が5%未満に減少し、ヴァンフリタによる臨床効果が得られている状態であることから、CRiとして集計しました。

社内資料:FLT3-ITD変異陽性の再発・難治性急性骨髄性白血病患者を対象とした国内第II相試験(2019年6月18日承認、CTD2.7.6.13)

1. Q T 間隔延長について

2. 投与開始前のチエグリリスト

3. 投与方法について

4. Q T 間隔延長の発現した場合の対処法

5. 非血液系の副作用、発現した場合の対処法

6. 臨床試験における発現状況

7. 臨床試験関連情報

8. 造血幹細胞移植を実施する場合

9. その他

## 8. 造血幹細胞移植を実施する場合

### ●QuANTUM-F試験で用いた造血幹細胞移植を実施する場合の 本剤の休薬及び再開の基準

QuANTUM-F試験では、造血幹細胞移植を実施する場合は、移植前処置を開始する7日前に本剤の投与を中止していました。移植完了30～180日後を目安に維持療法を開始しています。

### ●QuANTUM-R試験で用いた造血幹細胞移植を実施する場合の 本剤の休薬及び再開の基準

QuANTUM-R試験では、造血幹細胞移植を実施する場合は、移植前処置を開始する7日前に本剤の投与を中止していました。移植後に本剤を再投与する場合は、移植完了30～100日後を目安に投与開始時の用法及び用量に従って投与を再開しています。

造血幹細胞移植を受けた78名中48名(61.5%)が本剤の投与を再開しました。

再開の基準((①or②) and (③or④))を満たす場合

①好中球数：1,000/mm<sup>3</sup>以上かつ血小板数：50,000/mm<sup>3</sup>(1週間血小板輸血なし)

又は

②好中球数：1,000/mm<sup>3</sup>以上かつ血小板数：25,000/mm<sup>3</sup>(2週間血小板輸血なし)

かつ

③活動性、急性又はGrade3以上のGVHDがない

又は

④急性GVHD治療を21日間実施していない

# 9. その他

## 分化症候群

**再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者を対象とした海外第II相試験において、本剤投与後に白血病細胞の分化を認めたとの報告があります。**

再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者を対象とした承認用量よりも高い用量のキザルチニブを用いた海外第II相試験(AC220-002試験)<sup>1)</sup>において、一部の症例で本剤投与後に白血病細胞の減少、次いで好中球の著明な増加が認められ、白血病細胞の分化を示唆する現象と考えられています<sup>2)</sup>。

### ■ 白血病細胞の分化による影響

本剤治療中に白血病細胞の分化が誘導され、発熱等があらわれる可能性があります。

### ■ 臨床試験における分化症候群の発現状況

AC220-002試験において、分化症候群(基本語:急性前骨髄球性白血病分化症候群)が治験医師から2例報告されています(データ未公表)。

No.	年代性別	基本語	CTCAEグレード	重篤度	発現日	転帰	本剤投与状況(投与量)	症状	治療
1	60代男性	急性前骨髄球性白血病分化症候群	2	重篤(入院)	Day 49	回復(Day 62)	継続(135mg*)	Day 49-57:発熱 Day 55-57:CRP上昇 Day 57-61:末梢性浮腫 Day 59-60:咳嗽	抗菌剤、デキサメタゾン
2	60代男性	急性前骨髄球性白血病分化症候群	2	非重篤	Day 64	回復(Day 82)	継続(135mg*)	Day 57-61:発熱性好中球減少症 Day 61-64:不明熱	抗真菌剤、デキサメタゾン

\*国内未承認用量

### ■ FLT3阻害による白血病細胞の分化誘導の発現機序

FLT3-ITD変異は、骨髄細胞の分化に必要とされる因子であるCCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP $\alpha$ )及びPU.1の発現を抑制し、FLT3阻害活性を有する薬剤であるCEP-701処理により、これらの因子の発現抑制が解除されることが、マウス骨髄由来細胞を用いた非臨床検討結果として報告されています。また、C/EBP $\alpha$ の強制発現によりFLT3-ITD変異を導入したマウス骨髄由来細胞株においても分化が誘導されることや、CEP-701を投薬後にC/EBP $\alpha$ やPU.1の発現上昇が見られたFLT3-ITD変異陽性急性骨髄性白血病の症例があることも報告されています<sup>3)</sup>。

また、急性骨髄性白血病患者由来の白血病細胞を骨髄間質細胞との共培養下で本剤を処理することにより、*in vitro*で白血病細胞の分化が誘導されたとの報告があります<sup>4)</sup>。

1)再発・難治性急性骨髄性白血病患者を対象とした非盲検海外第II相試験  
2)Nybakken GE, et al.: Leukemia. 2016;30(6):1422-1425  
3)Zheng R, et al.:Blood. 2004;103(5):1883-1890  
4)Sexauer A, et al.:Blood. 2012;120(20):4205-4214

1. Q T 間隔延長に  
ついて

2. 投与開始前の  
チログリノスト

3. 投与方法に  
ついて

4. Q T 間隔延長が  
発現した場合の  
対処法

5. 非血液系の副作用、  
骨髄抑制が発現  
した場合の対処法

6. 臨床試験における  
Q T 間隔延長  
発現状況

7. 臨床試験  
関連情報

8. 造血幹細胞移植  
を実施する場合

9. その他

本剤の最新の電子添文等は、専用アプリ「添文ナビ」より  
GS1バーコードを読み取りの上、ご参照下さい。



製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先を含む)



**第一三共株式会社**  
東京都中央区日本橋本町3-5-1

〈製品情報お問い合わせ先〉  
第一三共株式会社 製品情報センター  
TEL: 0120-065-132(がん・医療用麻薬専用)  
【受付時間 9:00~17:30(土、日、祝日、当社休日を除く)】

YAF7RM0104  
2023年5月改訂