

審議結果報告書

令和元年 6 月 3 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ヴァンフリタ錠17.7 mg、同錠26.5 mg
[一 般 名] キザルチニブ塩酸塩
[申 請 者 名] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 10 月 17 日

[審 議 結 果]

令和元年 5 月 30 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。

審査報告書

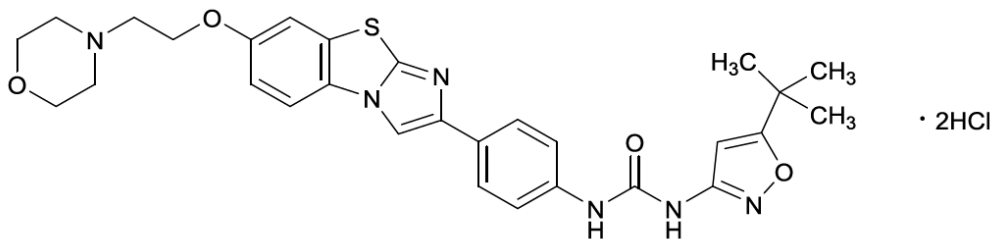
令和元年 5 月 22 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ヴァンフリタ錠 17.7 mg、同錠 26.5 mg
[一 般 名] キザルチニブ塩酸塩
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 30 年 10 月 17 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 錠中にキザルチニブ塩酸塩 20 mg 又は 30 mg（キザルチニブとして 17.7 mg 又は 26.5 mg）を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： $C_{29}H_{32}N_6O_4S \cdot 2HCl$

分子量： 633.59

化学名：

- (日 本 名) 1-(5-*tert*-ブチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-3-(4-{7-[2-(モルホリン-4-イル)エトキシ]イミダゾ[2,1-*b*][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル}フェニル)尿素 二塩酸塩
(英 名) 1-(5-*tert*-Butyl-1,2-oxazol-3-yl)-3-(4-{7-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]imidazo[2,1-*b*][1,3]benzothiazol-2-yl}phenyl)urea dihydrochloride

- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（30 薬）第 417 号、平成 30 年 9 月 6 日付け薬生薬審発 0906 第 1 号）
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

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

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、QT 間隔延長、心筋梗塞、急性腎障害及び間質性肺疾患について、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-ITD 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。

[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 31 年 3 月 20 日

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

申請品目

〔販 売 名〕	ヴァンフリタ錠 17.7 mg、同錠 26.5 mg
〔一 般 名〕	キザルチニブ塩酸塩
〔申 請 者〕	第一三共株式会社
〔申請年月日〕	平成 30 年 10 月 17 日
〔剤形・含量〕	1 錠中にキザルチニブ塩酸塩 20 mg 又は 30 mg（キザルチニブとして 17.7 mg 又は 26.5 mg）を含有する錠剤
〔申請時の効能・効果〕	再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病
〔申請時の用法・用量〕	通常、成人にはキザルチニブとして 1 日 1 回 26.5 mg から経口投与を開始し、投与開始から 2 週間後に 1 日 1 回 53 mg に増量する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	5
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	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	16
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	22
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	30
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	63
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	63

〔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、主に造血前駆細胞及び 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 (Blood 2002; 100: 1532-42 等)。また、AML では、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 (Leukemia 1998; 12: 1333-7 等)。

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

1.2 開発の経緯等

海外において、米国 Ambit Biosciences 社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 (CP0001 試験) が、20 年 月 から実施された。その後、再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者を対象とした第 II 相試験 (2004 試験) 及び第 III 相試験 (007 試験) が、それぞれ 20 年 月 及び 20 年 月 から実施された。

米国及び EU では、007 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2018 年 9 及び 10 月に本薬の承認申請が行われ、審査中である。

なお、2019 年 2 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 (J101 試験) 及び再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者を対象とした第 II 相試験 (J201 試験) が、それぞれ 20 年 月 及び 20 年 月 から実施された。

今般、007 試験及び J201 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

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

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～薄い灰色又は黄みの薄い灰色の固体であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、熱分析、解離定数及び分配係数について検討されている。原薬には、 を含む、計 10 種類の結晶形の存在が確認されているものの、実生産においては Form B のみが生成されること及び安定性試験において Form B は変化しないことが確認されている。

原薬の化学構造は、紫外吸収スペクトル、IR、NMR (^1H -及び ^{13}C -NMR)、質量スペクトル及び X 線結晶構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、 、 及び を出発物質として合成される。

重要工程は、[]による[]の[]工程とされ、原薬を合成するまでの[]の工程において工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、[]中間体として、[]工程における生成物である[]が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験（類縁物質（LC）及び残留溶媒（ガスクロマトグラフィー））、水分、強熱残分、塩素量及び定量法（LC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、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	実生産	25±2℃	60±5%RH	ポリエチレンスリーブ/ポリエチレン袋/アルミラミネート袋	48 カ月
加速試験	4 ロット	40±2℃	75±5%RH		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、ポリエチレンスリーブ/ポリエチレン袋/アルミラミネート袋に入れて室温保存するとき、60 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 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 20 又は 30 mg（キザルチニブとして 17.7 又は 26.5 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、HPβCD、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム及び[]¹⁾ が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、[]、混合、打錠、フィルムコーティング及び包装・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）。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメント等に基づく、製品の CQA に影響を及ぼし得る物質特性の特定及び製造工程パラメータの許容範囲の検討。

¹⁾ 17.7 mg 錠と 26.5 mg 錠では、[]に含まれる添加剤が一部異なる。

表 2 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
■	■、■
■	■
■	■
■	■、■
■	■、■
■	■、■
■	■、■

重要工程は、■、■及び■工程とされ、■、■及び■工程において、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、重要中間体として、■が管理されている。

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及び LC）、純度試験（類縁物質（LC））、水分、製剤均一性（含量均一性試験（LC））、溶出性（LC）、■及び定量法（LC）が設定されている。

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。

表 3 製剤の安定性試験

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	実生産	25±2℃	60±5%RH	PTP（ポリクロロトリフルオロエチレン/ポリ塩化ビニル及びアルミニウム）	36 カ月*
加速試験	3 ロット	40±2℃	75±5%RH		6 カ月

*：■は試験開始 ■ カ月後に在庫した検体を用いて実施

以上より、製剤の有効期間は、PTP（ポリクロロトリフルオロエチレン/ポリ塩化ビニル及びアルミニウム）に包装して室温保存するとき、36 カ月と設定された。

2.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、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。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、経口投与における使用前例量を超える新添加剤である HPβCD が含有されている。

機構は、以下に示す検討の結果、本製剤における HPβCD の使用は許容可能と判断した。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、HPβCD は■又は■薬局方適合品であり、規格及び試験方法、並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、HP β CD について、提出された資料に基づき、今回の使用量における安全性上の問題はないと判断した。

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、特に記載のない限り、本薬及び本薬の代謝物の投与量並びに濃度は、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結合性 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2)

①441 種類のキナーゼ (組換えタンパク) に対する本薬の結合性及び②391 種類のキナーゼ (組換えタンパク) に対する AC886 (本薬の代謝物、4.3 参照) の結合性が、競合的結合試験法により検討された。その結果、本薬の K_D 値が 100 nmol/L 未満であったキナーゼは、表 4 のとおりであった。

表 4 各種キナーゼに対する本薬及び AC886 の結合性

キナーゼ	K_D 値 (nmol/L)				キナーゼ	K_D 値 (nmol/L)			
	n	本薬	n	AC886		n	本薬	n	AC886
CSF1R	22	9.6 $\pm$ 5.1	6	8.6 $\pm$ 0.73	KIT ^{A829P} *6	2	3.1、4.0		—
DDR1	2	75、87	2	450、570	KIT ^{L576P} *7	2	6.2、6.5	2	0.81、1.1
FLT1	4	44 $\pm$ 2.6	2	91、96	KIT ^{V559D} *8	4	5.2 $\pm$ 0.94	2	1.0、1.0
FLT3	26	1.3 $\pm$ 0.70	4	0.54 $\pm$ 0.18	KIT ^{V559D/T670I} *9	4	5.9 $\pm$ 1.1	2	1.8、1.9
FLT3 ^{D835H} *1	14	3.9 $\pm$ 1.2	2	1.2、2.6	KIT ^{V559D/V654A} *10	4	42 $\pm$ 1.4	2	7.8、13
FLT3 ^{D835Y} *2	4	8.3 $\pm$ 2.0	2	5.3、5.7	PDGFR α	4	14 $\pm$ 0.96	2	3.0、4.1
FLT3-ITD	4	9.4 $\pm$ 0.70	2	5.7、5.8	PDGFR β	4	8.4 $\pm$ 0.94	2	1.5、2.0
FLT3 ^{K663Q} *3	2	2.1、2.4	2	0.66、0.73	RET	8	7.1 $\pm$ 2.1	4	14 $\pm$ 1.9
FLT3 ^{N841I} *4	4	4.4 $\pm$ 0.65	2	0.69、0.85	RET ^{M918T} *11	2	2.8、3.3	2	18、20
FLT3 ^{R834Q} *5	2	3.7、6.5		—	RET ^{V804L} *12	2	13、14	2	49、52
FLT4	4	49 $\pm$ 8.9	2	38、100	RET ^{V804M} *13	2	8.9、9.3	2	19、20
KIT	14	4.9 $\pm$ 1.9	4	0.97 $\pm$ 0.22					

平均値 $\pm$ 標準偏差、n=2 の場合は個別値、—：検討せず、*1：835 番目のアスパラギン酸がヒスチジンに置換、*2：835 番目のアスパラギン酸がチロシンに置換、*3：663 番目のリシンがグルタミンに置換、*4：841 番目のアスパラギン酸がイソロイシンに置換、*5：834 番目のアルギニンがグルタミンに置換、*6：829 番目のアラニンがプロリンに置換、*7：576 番目のロイシンがプロリンに置換、*8：559 番目のバリンがアスパラギン酸に置換、*9：559 番目のバリンがアスパラギン酸及び 670 番目のトレオニンがイソロイシンに置換、*10：559 番目のバリンがアスパラギン酸及び 654 番目のバリンがアラニンに置換、*11：918 番目のメチオニンがトレオニンに置換、*12：804 番目のバリンがロイシンに置換、*13：804 番目のバリンがメチオニンに置換

3.1.2 FLT3 のリン酸化に対する阻害作用

3.1.2.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-3)

FLT3-ITD 変異陽性のヒト AML 由来 MV4-11 細胞株を用いて、FLT3 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬による FLT3 のリン酸化に対する阻害作用が認められた。

3.1.2.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-5)

MV4-11 細胞株を皮下移植した SCID マウス (4 例/群) に、腫瘍体積が 150 $\sim$ 350 mm³ に達した時点で本薬 10 mg/kg²⁾ が単回経口投与され、腫瘍組織における FLT3 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、

2) 塩酸塩としてのキザルチニブ量。

ECL 法により検討された。その結果、本薬投与 0.25、1、2、6、16、24、48 及び 96 時間後における FLT3 のリン酸化率³⁾ は、表 5 のとおりであった。

表 5 本薬投与後の FLT3 のリン酸化率

経過時間 (時間)	リン酸化率 (%)	経過時間 (時間)	リン酸化率 (%)
0.25	96±16	16	16±1
1	6±1	24	28±3
2	4±0	48	57±6
6	7±0	96	61±12

平均値±標準誤差、n=4

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)

MV4-11 細胞株及び野生型 FLT3 を発現するヒト急性リンパ性白血病由来 RS4;11 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、MV4-11 細胞株及び RS4;11 細胞株に対する本薬の IC₅₀ 値 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 0.3±0.09 nmol/L (n=24) 及び 990±550 nmol/L (n=26) であった。

3.1.3.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-6、4.2.1.1-7)

MV4-11 細胞株を皮下移植したヌードマウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 150~200 mm³ 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 及び 10 mg/kg²⁾ が QD で 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、対照 (22% HPβCD 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)。

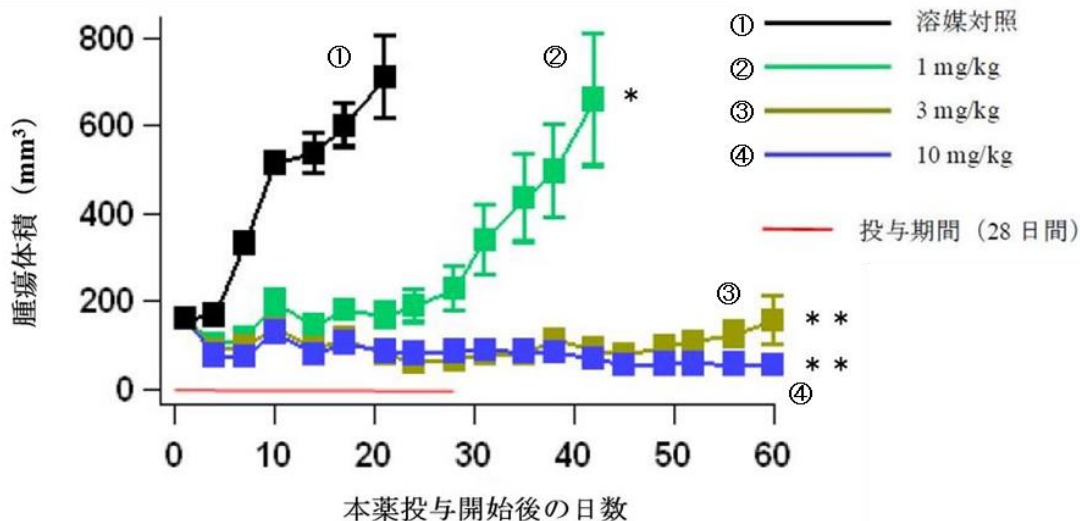


図 1 MV4-11 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用

n=10、平均値±標準誤差、*：対照群に対して p<0.05 (log-rank 検定)、**：対照群に対して p<0.001 (log-rank 検定)

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、酵素、トランスポーター及びイオンチャネルに及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2-1)

118 種類の受容体、酵素、トランスポーター及びイオンチャネルに対する本薬 10 μmol/L の阻害作用

³⁾ リン酸化率 = { (各時点における FLT3 に対するリン酸化 FLT3 の比) / (溶媒 (5% HPβCD 溶液) 投与 0.25 時間後の FLT3 に対するリン酸化 FLT3 の比) } × 100

が、放射線標識したリガンド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に対する本薬の IC₅₀ 値は、表 6 のとおりであった。

表 6 各種受容体等に対する本薬の阻害作用

受容体等	IC ₅₀ 値 (μmol/L)
プロスタノイド受容体 (EP ₄)	5.55 [3.12, 9.89]
シグマ受容体 (σ ₁)	7.16*
シグマ受容体 (σ ₂)	5.04*
リボキシゲナーゼ (15-LO)	5.12 [3.51, 7.45]
ペプチダーゼ (レニン)	10.3 [6.88, 15.4]
ナトリウムチャンネル (site2)	2.71 [2.14, 3.44]

平均値 [95%CI]、n=2、*：95%CI は算出できなかった。

上記の結果について、本薬の臨床推奨用量（53 mg）における血漿中非結合形本薬の C_{max} は、0.0086 μmol/L であったこと⁴⁾等を考慮すると、本薬の臨床使用時に、当該受容体等に対する本薬の阻害作用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、と申請者は説明している。

3.3 安全性薬理試験

中枢神経系及び呼吸系に及ぼす影響については、ラット、イヌ及びサルを用いた 13 週間反復投与毒性試験において検討され、本薬投与による影響は認められなかった（5.2 参照）。

3.3.1 心血管系に及ぼす影響

3.3.1.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-5）

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及び AC886 0.1、0.3、1.0 並びに 3.0 μmol/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は、表 7 のとおりであり、IC₅₀ 値はいずれも 3.0 μmol/L 超であった。また、対照（0.3% DMSO 含有 HEPES 緩衝生理食塩液⁵⁾）群と比較して、本薬 3.0 μmol/L 群及び AC886 3.0 μmol/L 群で統計学的に有意な阻害作用が認められた（p<0.05、Dunnnett の多重比較検定）。

表 7 hERG カリウム電流に対する本薬及び AC886 の阻害率

本薬又は AC886 の濃度 (μmol/L)	阻害率 (%)			
	n	本薬	n	AC886
0.1	3	1.8±1.6	3	-0.4±0.8
0.3	3	3.8±0.5	3	3.3±0.1
1.0	3	4.3±0.9	3	3.9±1.6
3.0	6	16.4±2.1	3	12.0±2.0

平均値±標準誤差

3.3.1.2 心筋イオンチャンネルに及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-6、4.2.1.3-7、4.2.1.3-8、4.2.1.3-9）

ヒト KvLQT1/minK を発現させた HEK293 細胞株を用いて、カリウムチャンネルに対する本薬 0.1、0.3、1.0 及び 2.9 μmol/L 並びに AC886 0.1、0.3、0.9 及び 2.9 μmol/L の影響が検討された。その結果、カリウムチャンネルの阻害率は表 8 のとおりであり、本薬の IC₅₀ 値は 0.3 μmol/L 未満であった一方で、AC886 の

⁴⁾ 日本人の再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者を対象とした J201 試験において、本薬 53 mg の C_{max} の算術平均値は 480 ng/mL であったことから、本薬のモル質量（560.7 g/mol）及びヒトにおける本薬の血漿タンパク結合率は 99%以上であったこと（4.2.2 参照）を考慮し、血漿中非結合形本薬の C_{max} が算出された。

⁵⁾ 137 mmol/L 塩化ナトリウム、4.0 mmol/L 塩化カリウム、1.8 mmol/L 塩化カルシウム、1.0 mmol/L 塩化マグネシウム、10 mmol/L HEPES 及び 10 mmol/L グルコース。

IC₅₀ 値は算出できなかった。また、対照（0.3% DMSO 含有 HEPES 緩衝生理食塩液⁵⁾）群と比較して、すべての本薬群並びに AC886 0.3、0.9 及び 2.9 µmol/L 群で統計学的に有意な阻害作用が認められた（p < 0.05、Dunnett の多重比較検定）。

表 8 カリウムチャンネルに対する本薬及び AC886 の阻害率

本薬又は AC886 の濃度 (µmol/L)	阻害率 (%)			
	n	本薬	n	AC886
0.1	5	28.9±7.5	4	11.0±3.3
0.3	3	55.2±4.2	4	20.6±4.0
1.0 又は 0.9	7	56.5±2.5	5	21.2±2.7
2.9	5	67.5±3.3	5	26.9±2.7

平均値±標準誤差

ヒト Nav1.5 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、ナトリウムチャンネルに対する本薬及び AC886 0.1、0.3、1.0 並びに 3.0 µmol/L の影響が検討された。その結果、本薬及び AC886 の IC₅₀ 値は、いずれも 3.0 µmol/L 超であった。

ヒト Nav1.5 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、遅延ナトリウム電流に対する本薬 0.1、0.3、1 及び 3.0 µmol/L 並びに AC886 0.1、0.2、0.8 及び 2.5 µmol/L の影響が検討された。その結果、本薬及び AC886 の IC₅₀ 値は、それぞれ 3.0 µmol/L 超及び 2.5 µmol/L 超であった。

ヒト Cav1.2 を発現させた CHO 細胞株を用いて、L 型カルシウムチャンネルに対する本薬 0.1、0.3、1 及び 2.3 µmol/L 並びに AC886 0.1、0.2、1.0 及び 3.0 µmol/L の影響が検討された。その結果、本薬及び AC886 の IC₅₀ 値は、それぞれ 2.3 µmol/L 超及び 3.0 µmol/L 超であった。

3.3.1.3 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-10）

カンクイザル（4 例）に本薬 3、10、30、100 及び 200 mg/kg が 3 日間間隔で順次単回経口投与され、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び脈圧）、心拍数及び心電図（PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔）に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 10 mg/kg 以上の投与量で QTc 間隔の延長が認められた。また、本薬 100 mg/kg 以上の投与量で一過性の血圧上昇が認められた。

上記の結果に加えて、臨床試験（7.R.3.6 参照）においても QT 間隔延長が認められていること等から、QT 間隔延長について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起を行う予定である、と申請者は説明している。

3.R 機構における審査の概略

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

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び有効性について、以下のように説明している。

FLT3 は、主に造血前駆細胞及び 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 2002; 100: 1532-42 等）。

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（約 25%）及びキナーゼ領域の FLT3-TKD 変異（約 7%）が報告されている（Blood 2002; 100: 1532-42 等）。FLT3-ITD 変異が生じると、細胞膜近傍領域における FLT3 の構造変化により、リガンド

非依存的に FLT3 は二量体化することで活性化し、AML 細胞の増殖等に寄与すると考えられている (Blood 2002; 100: 1532-42 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、主に ITD 変異を有する FLT3 に結合し (3.1.1 参照)、下流のシグナル伝達分子 (STAT5、ERK 等) のリン酸化を阻害することにより (Blood 2017; 130: 48-58 等)、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。

本薬の作用機序に加えて、FLT3-ITD 変異陽性の AML 由来細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が認められたこと (3.1.3 参照) 等から、FLT3-ITD 変異陽性の AML に対する本薬の有効性は期待できると考える。なお、下記の点等を考慮すると、本薬による KIT、PDGFR 等のキナーゼに対する阻害作用は、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られる。

- 一部の AML 患者において、KIT 遺伝子変異、PDGFR 融合遺伝子の発現等が認められていること (Blood 2010; 116: 2429-37)。
- 本薬は、KIT 遺伝子変異を有するヒト AML 由来細胞株 (Kasumi-1 細胞株)、PDGFR 融合遺伝子を有するヒト白血病由来細胞株 (EOL-1 細胞株) 等の増殖を抑制すること (Mol Cancer 2013; 12: 19)。

また、申請者は、本薬と本邦で承認されている他の FLT3 阻害剤であるギルテリチニブとの薬理学的特性の差異について、以下のように説明している。

本薬及びギルテリチニブは、いずれも FLT3 のリン酸化に対する阻害作用を示すものの、本薬は、ギルテリチニブと比較して、下記の差異等が報告されている。

- FLT3-TKD 変異は、FLT3 のキナーゼ領域の立体構造に影響を及ぼすことが報告されており、当該変異は、FLT3 に対するギルテリチニブの結合性に影響を及ぼさない一方で、FLT3 に対する本薬の結合性は低下する (Cancer Discov 2015; 5: 668-79)。
- 本薬は、ITD 変異のみを有する FLT3 のリン酸化に対する阻害作用を示したが、ITD 変異及び TKD 変異を有する FLT3 のリン酸化に対する阻害作用は弱かった (Nature 2012; 485: 260-3)。一方、ギルテリチニブは、ITD 変異のみを有する FLT3 のリン酸化に対する阻害作用 (Blood 2017; 129: 257-60)、並びに ITD 変異及び TKD 変異を有する FLT3 のリン酸化に対する阻害作用 (「平成 30 年 8 月 2 日 付け審査報告書 ゾスパタ錠 40 mg」参照) を示した。

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、FLT3-ITD 変異陽性の AML の増殖等における FLT3 以外のキナーゼ (KIT、PDGFR 等) の寄与の程度、FLT3 以外のキナーゼに対する本薬のリン酸化阻害作用と FLT3-ITD 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。当該情報及びギルテリチニブとの差異を含めた本薬の薬理学的特性に関する知見については、本薬の臨床使用時において、適切な患者選択の観点から有益な情報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と判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、本薬の投与量並びに本薬及び AC886 の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、イヌ等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、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雌雄イヌに本薬 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）。経口投与時における本薬の曝露量は、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。また、本薬の曝露量は雄と比較して雌で高値を示した。当該結果が得られた理由について、本薬の消失に寄与する代謝の性差に起因すると考える、と申請者は説明している。本薬 1 mg/kg 経口投与時の BA は 28%であった。

表 9 本薬の PK パラメータ（雌雄イヌ、単回静脈内又は経口投与）

投与経路	投与量 (mg/kg)	性別	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/kg)	V _z (L/kg)
静脈内	1	雄	3	2,580±2,600	—	2,620±600	6.0±0.6	6.6±1.3	3.4±0.58
	1	雌	3	1,920±1,030	—	3,840±320	8.7±2.5	4.4±0.35	3.4±0.79
経口	1	雄	3	129±25	1.2±0.76	746±75	—	—	—
	3	雄	3	942±112	1.0±0	5,110±300	—	—	—
	10	雄	2	1,640、1,470	2、1	11,800、7,350	—	—	—
	10	雌	3	2,210±660	1.2±0.76	20,500±10,200	—	—	—

平均値±標準偏差（n=2 の場合は個別値）、—：算出せず

4.1.2 反復投与

雌雄ラットに本薬 1 及び 10 mg/kg を QD で 4 週間反復経口投与し、本薬及び本薬の代謝物である AC886（水酸化体、4.3.2 参照）の血漿中濃度が検討された（表 10）。本薬及び AC886 の曝露量は、雄と比較して雌で高値を示した。第 28 日目における本薬及び AC886 の曝露量は、第 1 日目と比較して高値を示した。

表 10 本薬及び AC886 の PK パラメータ*（雌雄ラット、4 週間反復経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	測定対象	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		AUC _{last} (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	1	本薬	66.1	69.3	4.00	6.00	925	954
		AC886	50.3	70.3	4.00	2.00	647	885
	10	本薬	1,330	1,885	4.00	4.00	15,727	23,380
		AC886	659	708	4.00	4.00	8,601	9,704
28	1	本薬	141	136	6.00	1.00	2,184	1,780
		AC886	73.7	126	4.00	2.00	1,193	1,629
	10	本薬	2,008	2,858	6.00	4.00	32,705	46,694
		AC886	733	940	6.00	4.00	12,156	15,947

*：各測定時点の血漿中濃度の平均値（n=3）に基づき算出

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。本薬 10 µmol/L の P_{app A→B} は 0.981×10^{-6} cm/秒であった。低膜透過性の ¹⁴C 標識したマンニトール (9.09 µmol/L) 及び高膜透過性の ³H 標識したプロプラノロール (26.9 nmol/L) の P_{app A→B} は、それぞれ 0.682×10^{-6} 及び 23.8×10^{-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、と申請者は説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性有色ラットに ^{14}C 標識体 6 mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィー法により、放射能の組織分布が検討された。その結果、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放射能濃度は投与 2 時間後までに最高値に達した。血液中放射能に対する組織中放射能の AUC_{all} の比が特に高値を示した組織は、ぶどう膜、髄膜、小腸、ハーダー腺、大腸、肝臓、副腎、有色皮膚、盲腸及び腎皮質（それぞれ 544、119、48、28、20、19、15、15、13 及び 11）であった。大部分の組織において、放射能濃度は投与 336 時間後までに定量下限値（0.053 $\mu\text{g Eq./g}$ ）以下まで低下したものの、ぶどう膜における投与 336 時間後の放射能濃度は 23 $\mu\text{g Eq./g}$ であり、放射能の消失が最も遅かったことから、本薬又は本薬の代謝物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。

4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿と本薬及び AC886（いずれも 50～2,500 ng/mL）を 37°C で 10 分間インキュベートし、超遠心法を用いて本薬及び AC886 の血漿タンパク結合が検討された。その結果、本薬及び AC886 の血漿タンパク結合率は、いずれの動物種においても濃度によらず概ね一定であり、本薬及び AC886 のいずれも 99%以上であった。

ヒト血清 ALB（300 $\mu\text{mol/L}$ ）と本薬（5 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C でインキュベートし、平衡透析法を用いて本薬のヒト血清 ALB への結合が検討された⁶⁾。その結果、ヒト血清 ALB への本薬の結合率は 99.8%であった。以上より、ヒト血漿中において、本薬は主に血清 ALB に結合することが示唆された、と申請者は説明している。

4.2.3 血球移行性

ヒトの血液に本薬及び AC886（いずれも 10、200、1,600 及び 4,000 ng/mL）を 37°C で 80 分間インキュベートし、本薬及び AC886 の血球移行性が検討された。①本薬及び②AC886 の血液/血漿中濃度比は、10、200、1,600 及び 4,000 ng/mL でそれぞれ①1.48、1.31、1.10 及び 0.97 並びに②3.40、2.79、1.62 及び 1.30 であった。以上より、本薬及び AC886 は赤血球に分布することが示唆された、と申請者は説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性は検討されていない。本薬の物理化学的性質（分子量：560.7 及び logP 値：2.33）を考慮すると、本薬は受動拡散により胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある、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、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームと本薬（1 $\mu\text{mol/L}$ ）を、NADPH 存在下において 37°C で 60 分間インキュベートし、本薬の CL_{int} 及び代謝物が検討された。その結果、本薬の消失速度に基づき算出された CL_{int} は、マウス、ラット及びヒトでいずれも 23 $\mu\text{L/min/mg}$ 未満であり、イヌ及び

⁶⁾ ヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパクへの結合も検討されたが、本薬濃度が測定できず、結合率が算出できなかった。

サルでそれぞれ 42 及び 73 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ であった。また、ラット、イヌ、サル及びヒトにおいて AC886 が検出され、いずれの動物種においても M2 (N-脱エチル体) が検出された。

ヒトにおける本薬及び AC886 の代謝に関与する CYP 分子種について、以下の検討が行われた。当該検討結果から、本薬及び AC886 は CYP3A の基質であり、本薬から AC886 への代謝には主に CYP3A が関与することが示された、と申請者は説明している。

- ヒト CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、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本薬及び AC886 (いずれも 1 $\mu\text{mol}/\text{L}$) を、NADPH 存在下において 37°C で 60 分間インキュベート⁷⁾ した。その結果、本薬及び AC886 は主に CYP3A4 及び 3A5 により代謝され、本薬から AC886 の生成は CYP3A4 及び 3A5 存在下のみで認められた。その他の CYP 分子種において本薬及び AC886 はほとんど代謝されなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬及び AC886 (いずれも 1 $\mu\text{mol}/\text{L}$) を、CYP 分子種 (1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の阻害剤 (それぞれフラフィリン、モンテルカスト、スルファフェナゾール、ベンジルニルパノール、キニジン及びケトコナゾール) 及び NADPH 存在下において 37°C で 60 分間インキュベート⁸⁾ した。その結果、ケトコナゾール存在下で本薬及び AC886 の代謝がそれぞれ 95.0 及び 85.0%阻害され、また、本薬から AC886 の生成は 89.6%阻害された。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入の雌雄ラットに ^{14}C 標識体 30 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。その結果、投与 24 時間後の血漿中には主に未変化体 (雄及び雌の血漿中から検出された放射能に対する割合は、それぞれ 59.0 及び 75.7%、以下、同様) 及び AC886 (31.6 及び 21.0%) が検出された。投与 72 時間後までの尿中には主に AC886 (雄及び雌における投与放射能に対する割合は、それぞれ 0.58 及び 0.64%、以下、同様)、糞中には主に未変化体 (25.3 及び 19.0%) が検出された。

胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに本薬 30 mg/kg を単回経口投与し、胆汁中代謝物が検討された。その結果、投与 48 時間後までの胆汁中には主に未変化体 (投与量に対する割合は 6.04%、以下、同様)、AC886 (3.81%) 等が検出された。

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雌雄ラットに ^{14}C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与し、放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) が検討された。その結果、投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、雄ではそれぞれ 1.53 及び 90.0%、雌ではそれぞれ 1.68 及び 93.0%であった。以上の検討結果、並びに胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに本薬を投与した後の胆汁中に未変化体及び本薬の代謝物が検出されたこと (4.3.2 参照) を考慮すると、本薬及び本薬の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。

⁷⁾ 本薬から AC886 への代謝に関与する CYP 分子種の検討では、5 分間インキュベートされた。

⁸⁾ 本薬から AC886 への代謝に関与する CYP 分子種の検討では、15 分間インキュベートされた。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄は検討されていない。本薬の物理化学的性質（pKa 値：4.75、pH7.2 における logD 値：2.31 及びヒト血漿タンパク結合率（4.2.2 参照））を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある、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

以下の検討結果、並びに本薬 53 mg を反復経口投与した際の定常状態における本薬及び AC886 の $C_{\max}$ （それぞれ 0.69 及び 0.48 $\mu\text{mol/L}$ ⁹⁾）を考慮すると、臨床使用時において、本薬及び AC886 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。

- ヒト肝ミクロソームと本薬及び AC886（いずれも 0.31～40 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁰⁾）を CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質（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、デキストロメトルファン及びテストステロン）及び NADPH 存在下でインキュベートし、本薬及び AC886 の CYP 分子種に対する阻害作用が検討された。その結果、本薬は 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、AC886 は CYP2C19 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 K_i 値は 10.4 $\mu\text{mol/L}$ であった。その他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、AC886 は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬及び AC886（いずれも 1 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁰⁾）を NADPH 存在下でインキュベートした後に、CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6）の基質（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ブフラロール）とインキュベートし、本薬及び AC886 の CYP 分子種に対する時間依存的阻害作用が検討された。また、上記と同様に、本薬及び AC886（それぞれ 10 $\mu\text{mol/L}$ 及び 1 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁰⁾）の CYP3A の基質（ミダゾラム及び ¹⁴C 標識テストステロン）に対する時間依存的阻害作用が検討された。その結果、本薬及び AC886 は、CYP 分子種の基質の代謝に対して明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

ヒト肝細胞に本薬（1～10 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁰⁾）を 3 日間処置し、本薬の CYP 分子種（1A2、2B6 及び 3A）の mRNA 発現量が検討された。その結果、本薬はいずれの CYP 分子種の mRNA 発現量に対しても明確な誘導作用を示さなかった。以上より、臨床使用時において、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

ヒト P-gp を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、¹⁴C 標識体（3 $\mu\text{mol/L}$ ）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 3.6 であった。また、P-gp 発現細胞株における P-gp 阻害剤（ベラパミル 200 $\mu\text{mol/L}$ 及びケトコナゾール

⁹⁾ 日本人の再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者を対象とした J201 試験において、本薬 30 mg を QD で第 1 サイクル第 1～15 日目に反復経口投与し、本薬 60 mg を QD で第 1 サイクル第 16 日目以降に反復経口投与した際の、第 2 サイクル第 1 日目における $C_{\max}$ の値。

¹⁰⁾ 塩酸塩換算量。

50.0 $\mu\text{mol/L}$) 存在下及び非存在下の efflux ratio は、それぞれ 1.5 及び 2.5 並びに 5.8 であった。以上より、本薬は P-gp の基質であることが示された、と申請者は説明している。

また、①以下の検討結果、②本薬 53 mg を反復経口投与した際の定常状態における本薬及び AC886 の C_{max} (それぞれ 0.69 及び 0.48 $\mu\text{mol/L}$ ⁹⁾)、並びに③本薬 53 mg を投与した際の消化管における本薬濃度の推定値 (378 $\mu\text{mol/L}$) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による P-gp の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性があると考え、と申請者は説明している。

- ヒト P-gp を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、ジゴキシン (1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送に対する本薬及び AC886 (いずれも 1~100 $\mu\text{mol/L}$ ¹¹⁾) の阻害作用が検討された。その結果、本薬及び AC886 は P-gp の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 9.55 $\mu\text{mol/L}$ 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。
- ヒト BCRP を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、プラゾシン (100 nmol/L) の輸送に対する本薬及び AC886 (いずれも 10 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は BCRP の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さず、AC886 は BCRP の基質の輸送を 29.1%阻害した。
- ヒト BSEP 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、タウロコール酸 (1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送に対する本薬 (0.032~10 $\mu\text{mol/L}$) 及び AC886 (10 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は BSEP の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は 4.92 $\mu\text{mol/L}$ であった。AC886 は BSEP の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2 又は MATE1 を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質¹²⁾ の輸送に対する本薬及び AC886 (いずれも 10 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は各トランスポーターの基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。また、AC886 は OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT1 の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さず、OCT2 及び MATE1 の基質の輸送をそれぞれ 15.7 及び 46.5% 阻害した。
- ヒト MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、メトホルミン (10 $\mu\text{mol/L}$) の輸送に対する本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) 及び AC886 (0.032~10 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬及び AC886 は 10 $\mu\text{mol/L}$ において MATE2-K の基質の輸送をそれぞれ 35.7 及び 42.2%阻害した。

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項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

4.R.1 組織分布について

機構は、本薬又は本薬の代謝物がメラニンに結合することが示唆されたこと (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。

¹¹⁾ 本薬 100 $\mu\text{mol/L}$ 並びに AC886 50 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ では不溶物が認められたことから、本薬は 50 $\mu\text{mol/L}$ まで、AC886 は 30 $\mu\text{mol/L}$ までのデータが IC_{50} 値の算出に用いられた。

¹²⁾ ①OATP1B1 及び 1B3、②OAT1 及び 3、③OCT1 並びに④OCT2 及び MATE1 の基質として、それぞれ①エストラジオール-17 β -グルクロニド (2 $\mu\text{mol/L}$) 及びコレシストキニン-8 (2 $\mu\text{mol/L}$)、②*p*-アミノ馬尿酸 (OAT1 基質の場合: 2 $\mu\text{mol/L}$ 、OAT3 基質の場合: 10 $\mu\text{mol/L}$)、③1-メチル-4 フェニルピリジニウム (2 $\mu\text{mol/L}$) 並びに④メトホルミン (10 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

下記の点等を考慮すると、本薬の臨床使用時に、本薬又は本薬の代謝物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。

- ① ラット、イヌ及びサルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験において、メラニン含有組織である皮膚及び眼における毒性所見は認められていないこと（5.2 参照）。
- ② 海外第Ⅰ相試験（CP0001 試験及び 0011 試験）、海外第Ⅱ相試験（002 試験及び 2004 試験）及び海外第Ⅲ相試験（007 試験）の併合解析において、皮膚及び皮下組織障害、並びに眼障害の発現率は、それぞれ 52.6%（388/737 例）及び 16.4%（121/737 例）であったものの、認められた事象の多くは非重篤かつ Grade 2 以下であり、臨床上特段の懸念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。

4.R.2 薬物動態学的相互作用について

in vitro 試験の結果から、本薬は P-gp の基質となること、及び P-gp を阻害することが示唆されている（4.5.3 参照）。また、本申請において、P-gp 以外のトランスポーターの基質性に関する試験成績は提出されなかった。

申請者は、本薬と①P-gp 阻害剤、②P-gp 基質及び③BCRP 阻害剤を併用した際の薬物動態学的相互作用について、それぞれ以下のように説明している。

- ① 国内第Ⅱ相試験（J201 試験）及び海外第Ⅲ相試験（007 試験）において、本薬と P-gp 阻害剤との併用投与時の安全性に特段の懸念は認められなかったこと等から、当該薬剤との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。
- ② 国内第Ⅱ相試験（J201 試験）及び海外第Ⅲ相試験（007 試験）において、本薬と P-gp 基質との併用投与時の安全性に特段の懸念は認められなかったものの、P-gp 基質との併用例は極めて限られていること等から、P-gp 基質との併用投与には注意が必要であり、当該内容を注意喚起する。
- ③ ヒト BCRP を発現させたブタ腎臓由来 LLC-PK1 細胞株を用いて、BCRP を介した本薬（3 及び 30 µmol/L）及び AC886（3 及び 15 µmol/L）の輸送が検討された。その結果、BCRP 非発現細胞株に対する BCRP 発現細胞株における本薬の efflux ratio の比は、それぞれ 1.27 及び 1.11 であった。一方、BCRP 発現細胞株における AC886 の efflux ratio は、BCRP 阻害剤（Ko143（1 µmol/L））存在下でそれぞれ 0.88 及び 0.83、BCRP 阻害剤非存在下でそれぞれ 3.14 及び 1.29 であった。以上より、本薬は BCRP の基質ではなく、AC886 は BCRP の基質であることが示された。しかしながら、海外第Ⅲ相試験（007 試験）において、本薬と BCRP 阻害剤との併用による安全性について、特段の懸念は認められなかったこと等から、当該薬剤との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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬と P-gp 阻害剤又は BCRP 阻害剤を併用した際の薬物動態学的相互作用に関する申請者の説明を概ね了承した。また、本薬と P-gp 基質を併用した際の薬物動態学的相互作用について、国内第Ⅱ相試験（J201 試験）及び海外第Ⅲ相試験（007 試験）では、当該相互作用に起因すると考えられる臨床上的の重大な懸念は認められていないこと等を考慮すると、現時点において、P-gp 基質との併用投与について注意喚起する必要性は低いと判断した。ただし、トランスポーター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し、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、特に記載のない限り、本薬の投与量は遊離塩基換算量で記載する。

5.1 単回投与毒性試験

ラットにおける単回投与毒性試験、イヌ又はサルにおける単回用量漸増試験の結果に基づき、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	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	100、150、200、250、300 ^{a)}	死亡：150（雌 1/3 例）、200（雌 1/3 例）、250（雌 2/3 例）、300（雌 2/3 例） ≥150：自発運動の低下、軟便又は暗色便、血尿、半閉眼、皮膚蒼白、腎臓の暗色化・蒼白化	雄：>300 雌：150	4.2.3.1-1
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	10、20、40、80、100、150、200 ^{b)}	≥40：体重減少	>200	4.2.3.1-2
雌雄サル (カニクイ)	経口	30、100、200、300、400 ^{a)}	≥100：摂餌量低下、体重減少 ≥200：軟便又は液状便 400：リンパ球数・単球数減少、網状赤血球数減少	>400	参考 4.2.3.1-3

a) 22% HPβCD 水溶液、b) 10～100 mg/kg の投与液は 10% HPβCD 水溶液、150 及び 200 mg/kg の投与液は 22% HPβCD 水溶液が溶媒とされた。

5.2 反復投与毒性試験

ラット、イヌ及びサル¹³⁾ を用いた反復投与毒性試験（1 及び 3 カ月間）が実施された（表 12）。本薬投与により、血液、骨髄及びリンパ組織毒性（ラット、イヌ及びサル）、肝毒性（イヌ及びサル）、腎毒性（ラット及びイヌ）、雌雄生殖器毒性（ラット及びサル）が認められた。ラット、イヌ及びサルを用いた 3 カ月間反復投与毒性試験の無毒性量（それぞれ 3 mg/kg/日、5 mg/kg/日及び 3 mg/kg/日）における本薬の AUC_{0-24h} は、それぞれ 12,100 ng・h/mL、3,930 ng・h/mL 及び 727 ng・h/mL であり、臨床曝露量（9,240 ng・h/mL¹⁴⁾）と比較して、それぞれ 1.31 倍、0.43 倍及び 0.08 倍であった。

¹³⁾ イヌにおいて、他の動物（ヒトを含む）では認められない代謝物（モルフォリン環の酸化体）が認められ、当該代謝物に関連すると考えられるイヌ特有の肝毒性（複屈折結晶沈着）が顕著に認められたことから、サルを用いた反復投与毒性試験も実施された。

¹⁴⁾ 日本人の再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者を対象とした J201 試験において、本薬 26.5 mg を QD で第 1 サイクル第 1～15 日目に反復経口投与し、本薬 53 mg を QD で第 1 サイクル第 16 日目以降に反復経口投与した際の、第 2 サイクル第 1 日目における AUC_{tau} の値（算術平均値）。

表 12 反復投与毒性試験

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 (QD) + 休薬 4 週間	0 ^{a)} 、5、15、 60/30 ^{b)}	死亡又は切迫安楽死 ^{h)} ：0 (雄 2/10 例) ⁱ⁾ 、15 (雄 2/20 例) ⁱ⁾ 、60/30 (雌雄 20/20 例) ^{j)} ≥5：白血球数・リンパ球数・MCV・MCH 増加、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・好中球数・単球数・好酸球数減少、血清中 ALT・AST・ALP 増加、卵巣・脾臓・精巣重量減少、骨髓細胞密度低下等 ≥15：網状赤血球数増加、小赤血球症、大赤血球增多症、不同血球症、多染性赤血球症、胸腺重量減少、胸腺萎縮、腎尿細管上皮空胞化・塩基性化・顆粒円柱等 回復性：あり ^{k)}	<5	4.2.3.2-1
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	13 週間 (QD) + 休薬 30 日間	0 ^{c)} 、1、3、10	死亡：10 (雌 1/15 例) ^{l)} ≥1 ^{m)} ：胸腺重量減少、脾臓色素沈着増加・重量減少、胸腺リンパ組織萎縮/壊死等 ≥3 ^{m)} ：白血球数・赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・血小板数・網状赤血球数減少、MCV・MCH・赤血球分布幅・平均血小板容積増加、血清中グルコース・ALT・AST・ALP 増加、造血細胞密度低下、子宮・脾臓重量減少、骨髓造血細胞密度低下、卵巣嚢胞、腔粘膜上皮粘液産生異常・亢進等 ≥10：好酸球減少、血清中尿素・クレアチニン増加、腎臓尿細管上皮好塩基性化・結晶形成・空胞化・拡張・単核細胞浸潤、脾臓髓外造血・色素沈着、精巣重量減少、精上皮変性・萎縮、精子細胞停留、精巣上体精液減少/無精液又は精巣上体管内細胞残渣貯留等 回復性：腔粘膜粘液産生亢進を除き、回復性あり	3	4.2.3.2-2
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	4 週間 (QD)	0 ^{a)} 、10/5 ^{d)} 、 50/25 ^{d)} 、 150/40 ^{d)}	切迫安楽死：150/40 (雄 1/3 例)、自発運動低下、臥位、削瘦、全身の黄色化、体重・摂餌量減少等 ≥10/5：削瘦 ⁿ⁾ 、網状赤血球数の減少 ^{m)} ≥50/25：無便、体重減少、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・白血球数・好中球数・リンパ球数・単球数減少、血清中 ALT・AST・ALP・総ビリルビン増加、胸腺小型化、肝臓蒼白化、胸腺重量減少、肝臓結晶沈着・門脈周囲肝細胞空胞化、胸腺・脾臓萎縮、大腿骨・胸骨・骨髓細胞密度低下、腎尿細管上皮好塩基性化、副腎皮質肥大等 150/40：自発運動低下、全身黄色化、円背位、接触時冷感、流涎過剰、大型血小板又は血小板凝集塊、大赤血球增多症、不同血球症	10/5	4.2.3.2-3
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	13 週間 (QD) + 休薬 30 日間	0 ^{a)} 、1、5、15	≥1 ^{m)} ：胸腺重量減少、腎尿細管上皮好塩基性化等 ≥5 ^{m)} ：皮膚蒼白、体重減少、網状赤血球数の減少、肝臓色素沈着、類洞壁細胞活性化、胆管過形成、腎尿細管単細胞壊死等 15：皮膚蒼白、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・好中球数・リンパ球数・単球数・好酸球数・好塩基球数及び大型非染色細胞数減少、血清中 AST・ALT・ALP・総ビリルビン・抱合型ビリルビン・トリグリセリド増加、肝臓重量増加、腎尿細管上皮色素沈着、肝細胞単細胞壊死・空胞化・肝線維化・炎症・髓外造血等 回復性：あり	5	4.2.3.2-4

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
雌雄サル (カニクイ)	経口	4週間 (QD) + 休薬 4週間	0 ^{e)} 、10、30、 100/60 ^{f)}	死亡又は切迫安楽死：100/60（雄 2/5 例、雌 1/5 例）、 自発運動減少、半閉眼、円背位、脱水、消瘦、体重・ 摂餌量減少等 ^{o)} ≥10 ^{m)} ：リンパ球数・単球数・好塩基球数・赤血球数・ ヘモグロビン・ヘマトクリット減少、血清中 ALT 増 加、血清中 ALP・リン・コレステロール減少、脾臓・胸 腺重量減少、骨髓造血細胞密度の低下、エンペリボレ シス、脾臓・胸腺・各種リンパ組織萎縮/壊死等 ≥30：円背位、脱水、消瘦、体重減少、網状赤血球数 減少、血清中総タンパク・ALB・グロブリン・カルシウ ム減少等 100/60：自発運動減少、半閉眼、好中球数の増加、血 清中クレアチニン・尿素・AST 増加、肝臓重量増加、 急性尿細管変性、腺胃粘膜びらん/潰瘍形成、小腸絨 毛萎縮等 回復性：あり	10	4.2.3.2-6
雌雄サル (カニクイ)	経口	13週間 (QD) + 休薬 4週間	0 ^{c)} 、3、10/6 ^{g)} 、 30/12 ^{g)}	死亡又は切迫安楽死：10/6（雌 2/6 例）、30/12（雄 1/6 例、雌 2/6 例）、一般状態悪化、貧血、骨髓細胞密度 低下等 ≥3 ^{m)} ：好中球数・MCV・赤血球容積分布幅・血小板数 増加、血清中 AST・ALT・総ビリルビン・尿素・クレア チニン・グルコース・トリグリセリド増加、リンパ球 数・好酸球数・赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリッ ト・網状赤血球数減少、血清中総タンパク・ALB・グロ ブリン・リン・ナトリウム・カリウム・クロライド減 少、精巣・脾臓・子宮・卵巣重量減少、胸腺・脾臓・各種 リンパ組織萎縮、骨髓造血細胞密度の低下等 ≥10/6：自発運動低下、円背位、脱水、半閉眼、協調 運動障害、軟便・液状便、嘔吐、脊椎隆起、体重・摂餌 量減少、胸腺重量減少、副腎・肝臓重量増加、食道・舌 上皮変性/萎縮、肝細胞質希薄化、単細胞壊死・空胞 化、小葉中心性肝細胞壊死、盲腸及び結腸慢性炎症、 精巣生殖細胞減少、子宮・腔・卵巣萎縮、心外膜脂肪萎 縮、副腎皮質過形成等 回復性：あり	3	4.2.3.2-7

a) 22% HPβCD 水溶液、b) 本薬投与に伴う重篤な毒性（j）参照）が認められたため、投与 5～7 日目に 30 mg/kg/日に減量された、c) 5% HPβCD 水溶液、d) 本薬投与に伴う重篤な毒性（切迫安楽死を含む）が投与 9 日目までに認められたため、10 mg/kg/日、50 mg/kg/日及び 150 mg/kg/日をそれぞれ 5 mg/kg/日、25 mg/kg/日及び 40 mg/kg/日に減量された、e) 22% HPβCD 水溶液が用いられたが、対照群を含む全投与群で一般状態悪化（糞変化（軟便又は液状便）、嘔吐、摂餌量減少等）が認められたため、投与 12 日目から 5% HPβCD 水溶液に変更された、f) 本薬及び溶媒投与に伴う重篤な毒性（死亡又は切迫安楽死を含む）が認められたため、投与 16 日目から 5 日間休薬した後、60 mg/kg/日に減量された、g) 本薬投与に伴う重篤な毒性（死亡又は切迫安楽死を含む）が認められたため、10 mg/kg/日群及び 30 mg/kg/日群をそれぞれ 6 mg/kg/日及び 12 mg/kg/日に減量された、h) トキシコキネティクス群を含む、i) 明確な死因は特定されていない、j) 本薬投与に関連し、一般状態悪化、尿中結晶増加、腎尿細管壊死、骨髓細胞密度低下、胸腺及び各種リンパ組織の萎縮、肝臓単細胞壊死、副腎肥大、精巣生殖細胞変性、精巣上体管内細胞残渣、心筋空胞化、胃単細胞壊死、小腸及び大腸粘膜萎縮等の複数臓器に対する毒性が認められ、それら毒性の複合的な影響による死亡と判断されている、k) 血液学的及び血液化学的検査、器官重量及び肉眼所見の異常は回復した。病理組織学的検査は実施されていない、l) 腹側胸部の骨格筋に出血（凝血塊）が認められ、採血手技に伴う出血に関連した死亡と判断されている、m) 本薬投与に関連する変化と判断されているが、薬理作用に関連する変化であること、認められた所見の発現率、重篤性又は関連変化の有無等を踏まえ、毒性とは判断されていない、n) 一般状態観察で認められた消瘦については、体重に対して明らかな影響が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断されている、o) 本薬及び溶媒投与の複合的な影響による死亡と判断されている。

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、ほ乳類細胞を用いる遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、*in vivo* 試験として、げっ歯類を用いる小核試験（単回及び 28 日間反復投与）が実施された（表 13）。その結果、細菌を用いる復帰突然変異試験において陽性の結果が得られた。その他、*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験であるげっ歯類を用いる小核試験（単回投与）の結果は陰性であったが、げっ歯類を用いる小核試験（28 日間反復投与）の 15 mg/kg/日群において、小核を有する未成熟赤血球の出現頻度の増加が認められた。当該変化は、背景データの範囲内であったが、本薬の直接的作用による可能性、本薬の骨髄抑制又はその代償性変化（網状赤血球数の増加）による二次的影響の可能性等を考慮すると、陽性又は陰性について明確な判断はできなかった。しかしながら、本薬に復帰突然変異誘発能が示唆されたことを考慮すると、本薬は遺伝毒性を有する、と申請者は説明している。

表 13 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
<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA1535、TA1537、大腸菌 : WP2uvrA	S9-/+	0 ^{a)} 、1.58、5.0、15.8、50、158、500、1,581、5,000	TA98 及び TA100 : 陽性	4.2.3.3.1-1
	ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y TK+/- (clone 3.7.2) 細胞	S9- (3 時間)	0 ^{a)} 、1.84、5.83、18.4、23.0、28.8	陰性	4.2.3.3.1-2
			S9+ (3 時間)	0 ^{a)} 、3.32、6.63、8.29、10.4、13.0、16.2、20.2		
			S9- (24 時間)	0 ^{a)} 、0.00894、0.0179、0.0358、0.0506、0.101 ^{b)} 、0.143 ^{b)}		
	ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9- (4 時間)	0 ^{a)} 、40、80、160、320	陰性	4.2.3.3.1-3
			S9+ (4 時間)	0 ^{a)} 、160、320、640 ^{c)} 、1,280 ^{b)} ^{c)}		
			S9- (21 時間)	0 ^{a)} 、5、10、20		
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いる小核試験	雌雄ラット (Sprague Dawley) 骨髄	/	0 ^{d)} 、15、50、100 (経口、単回)	陰性	4.2.3.3.2-1
		雌雄ラット (Sprague Dawley) 骨髄	/	0 ^{a)} 、5、15、60/30 ^{e)} (経口、28 日間)	陽性又は陰性の判断つかず	4.2.3.3.2-2

a) 22% HPβCD 水溶液、b) 細胞増殖抑制が認められた、c) 培養液中に沈殿物が認められた、d) 5% HPβCD 水溶液、e) 全例が死亡したため評価されていない。

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、①本薬の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、並びに②出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する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、本薬が雌雄の受胎能に影響を及ぼす可能性はある、と申請者は説明している。

- 本薬は復帰突然変異誘発能を有すること（5.3 参照）。
- ラット及びサル of 反復投与毒性試験において、雌雄生殖器毒性（ラット：精細管変性及び精子細胞の停留、卵巣嚢胞及び腔粘膜の粘液産生亢進等、サル：生殖細胞減少、子宮/卵巣/腔の萎縮等）が認められたこと（5.2 参照）。
- マウスの精子に FLT3 が発現しており、本薬のマウスへの投与により精子の生存率及び運動性が低下した旨が報告されていること（Theriogenology 2019; 126: 145-52）。
- 生殖器毒性の非発現曝露量は、臨床曝露量（9,240 ng・h/mL¹⁴）の等倍（ラットで 1.31 倍）又は等倍未満（サルで 0.08 倍）であったこと。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施され（表 14）、胎児毒性（骨化遅延、胎児低体重等）及び催奇形性（全身性の皮下浮腫等）¹⁵ が認められた。ラット胚・胎児発生に対する無毒性量（2 mg/kg/日）における本薬の AUC_{0-24h} は、4,390 ng・h/mL であり、臨床曝露量（9,240 ng・h/mL¹⁴）と比較して 0.48 倍であった。

表 14 生殖発生毒性試験

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・胎児発生試験	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 6 日 ～17 日 (QD)	0 ^{a)} 、0.6、2、6	母動物： 6：体重増加量及び摂餌量減少 ^{b)} 胎児： 6：体重低値、奇形（全身性の皮下浮腫、後趾先端の浮腫、腹側頸部の浮腫等）及び骨格変異（前頭骨骨化不全・胸椎椎体の未骨化・不完全骨化・部分二分骨化・二分骨化等）の発現頻度増加	母動物（一般毒性及び生殖能）：6 胚・胎児発生：2	4.2.3.5.2-2

a) 5% HPβCD 水溶液、b) 本薬投与に起因する変化であるが、母動物の生殖機能に影響を及ぼさない非重篤な変化であったことから、本薬による毒性とは判断されていない。

5.6 局所刺激性試験

本薬の臨床での投与経路は経口であるものの、ウサギを用いた眼粘膜及び皮膚局所刺激性試験が実施された（表 15）。本薬は、ウサギ眼粘膜及び皮膚に対して、軽度の刺激性を有すると判断された。

表 15 局所刺激性試験

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌ウサギ (NZW)	眼	本薬 0.0354 g を右眼（左眼は無処置対照）に適用し、投与 1、24、48 及び 72 時間後に評価	投与 1 時間後に結膜炎がみられ、投与 72 時間後までに回復。軽度刺激性あり	4.2.3.7.7-2
雄ウサギ (NZW)	皮膚	本薬 0.57 g を半密封条件下で 4 時間塗布し、塗布 1、24、48 及び 72 時間後に評価	投与 1 時間後に紅斑がみられ、塗布 72 時間後までに回復。軽度刺激性あり	4.2.3.7.7-3

¹⁵⁾ 本薬 1～20 mg/kg/日まで投与した用量設定試験（CTD 4.2.3.5.2-1）において、母動物では後期吸収胚増加に伴う着床後死亡の増加が認められ、また、胎児においては、浮腫、上顎及び下顎の短縮（小顎症）、短尾等の変化が認められている。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 幼若動物を用いた試験

生後 10 日齢のラットを用いた幼若動物試験が実施され、成獣ラットと同質の変化が認められた（表 16）。幼若動物試験の無毒性量（0.3 mg/kg/日）における本薬の AUC_{0-t} は、587 ng・h/mL であり、臨床曝露量（9,240 ng・h/mL¹⁴⁾）と比較して 0.06 倍であった。

表 16 幼若動物を用いた試験

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	9 週間（出生後 10～70 日） ＋ 休薬 6 週間	0 ^{a)} 、0.3、3、 10	死亡又は切迫安楽死： 0（雄 1/50 例） ^{b)} 、0.3（雄 2/50 例） ^{b)} 、2（雄 1/50 例 ^{b)} 、雌 1/50 例） ^{b)} 、46（雄 25/50 例、 雌 21/50 例） ^{c)} ≥0.3 ^{b)} ：好中球数減少、MCV 及び MCH の増 加、精巣・精巣上体重量減少 3：リンパ球数・白血球数・赤血球数・網赤血球 数・NK 細胞数減少、総 T・ヘルパー T・細胞障害 性 T・B リンパ球数減少、血清中尿素窒素・ク レアチニン増加、精巣・精巣上体小型化、精巣 精細管変性/萎縮・拡張・多核巨細胞、精巣上 体管腔内精子減少、骨髓細胞密度低下等	0.3	4.2.3.5.4-2

a) 5% HPβCD 水溶液、b) 死亡又は切迫安楽死の前日まで本薬に関連する変化が認められなかったこと、投与過誤を示唆する変化が認められたこと等から、本薬に起因する変化とは判断されていない、c) 本薬投与に関連した骨髓毒性等による死亡又は瀕死と判断されている。

5.7.2 抗原性試験

モルモットを用いた抗原性試験が実施され、本薬に接触感作性は認められなかった（表 17）。

表 17 抗原性試験

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌雄 アルビノモルモット (Hartley)	皮膚	本薬（0.3 g/部位） ^{a)} を週 1 回、3 週間塗布し、 2 週間休薬後、本薬を再塗布（惹起）し、反応 を評価	所見なし 接触感作性なし	4.2.3.7.1-1

a) 純水 0.3 mL に本薬 0.3 g を溶解（濃度 100%）

5.7.3 不純物の毒性試験

本薬及び不純物（*、*、C*、D* 及び E*）を添加した本薬を用いたラット反復投与毒性試験が実施された（表 18）。不純物添加群（5+■及び 5+■ mg/kg/日）で認められた変化については、不純物非添加群（5+0 mg/kg/日）で同質の変化が認められたこと、関連する病理組織学的変化が認められなかったこと等を踏まえ、毒性とは判断されていない。以上より、不純物の安全性は確認されたと判断された。

表 18 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	4週間 (QD)	0+0、5+ $\blacksquare$ ^{b)} 、 5+ $\blacksquare$ ^{b)} 、5+0	$\geq 5+\blacksquare$: MCV 増加 5+ $\blacksquare$: 赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少、血清中 AST・ALP 増加、脾臓重量減少	4.2.3.7.6-1

a) 本薬の用量+不純物の用量 (*、 *、 C*、 D* 及び E* それぞれの不純物量)、b) 5% HP β CD 水溶液

5.7.4 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、本薬は光毒性を有しないと判断された (表 19)。

表 19 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞株 Balb/c 3T3	0.18~10.05 mg/L (UV-A 照射あり) 0.18~10.05 mg/L (UV-A 照射なし)	光毒性なし	4.2.3.7.7-1

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に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1 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。

①細菌を用いた復帰突然変異試験において、本薬に復帰突然変異誘発能が認められていること (5.3 参照)、及び②ラットを用いた生殖発生毒性試験において、本薬に胎児毒性及び催奇形性が認められていること (5.5 参照) を考慮すると、本薬を妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与した場合には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-ITD 変異陽性の AML は、極めて予後不良な疾患であること、治療選択肢が限定的であること、妊娠期間を避けた治療の延期又は回避が困難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して本薬を投与することは許容され则认为。以上より、上記の内容について、添付文書等を用いて適切に注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

本項では、本薬の投与量は塩酸塩としてのキザルチニブ量で、錠剤の含量は遊離塩基換算量で記載する。

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、経口服液剤及び錠剤があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された（表 20）。また、市販予定製剤は錠剤（17.7 及び 26.5 mg 錠）である。なお、市販予定製剤の 17.7 mg 錠と 26.5 mg 錠との間の生物学的同等性は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）に従って実施された溶出試験により確認されている。

表 20 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
経口服液剤 ^{*1}	海外第 I 相試験（CP0001 試験、006 試験、008 試験、012 試験、014 試験、0005 試験及び 0011 試験）、海外第 II 相試験（002 試験及び 2004 試験）
錠剤 (17.7 及び 26.5 mg)	国内第 I 相試験（J101 試験）、国内第 I b 相試験（J102 試験 ^{*2} ）、国内第 II 相試験（J201 試験）、海外第 I 相試験（014 試験 ^{*3,4} 、015 試験 ^{*3,4} 、016 試験 ^{*4} 、018 試験 ^{*4} 、019 試験 ^{*4} 及び 0011 試験）、海外第 II 相試験（2004 試験 ^{*4} ）、海外第 III 相試験（007 試験）

^{*1}：CP0001 試験以外の臨床試験では HPβCD を配合した粉末を用いて調製された、^{*2}：17.7 mg 錠が用いられた、^{*3}：市販予定製剤とは異なるフィルムコーティング剤が用いられた、^{*4}：26.5 mg 錠が用いられた

6.1.1 分析法

J201 試験、002 試験、2004 試験及び 007 試験における FLT3-ITD 変異の検査法として、Navigate BioPharma Services 社の「FLT3-ITD Mutation Assay」が用いられた。なお、「リユーコストラット 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 11 月 15 日に一部変更承認申請された。

6.1.2 定量法

ヒト血漿中における本薬及び AC886（水酸化体）の定量は、LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値はいずれも 2.00 ng/mL¹⁶⁾ であった。

6.1.3 海外臨床試験

6.1.3.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.1-2：019 試験＜20■■年■■月～■■月＞）

健康成人 66 例（PK 解析対象は 63 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 30 mg を空腹時（10 時間以上絶食後に投与し、投与後 4 時間以上絶食）又は高脂肪食（総カロリー約 800～1,000 kcal のうち脂質約 500～600 kcal）摂取後に単回経口投与することとされた。

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 0.92 [0.82, 1.02] 及び 1.08 [0.92, 1.28] であった。

以上より、本薬は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能であると考え、と申請者は説明している。

¹⁶⁾ 016 試験、018 試験、019 試験、J101 試験及び J201 試験の血漿検体は、定量下限値 0.500 ng/mL の測定法で定量された。

6.1.3.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4-2 : 018 試験<20■■年■■月～■■月>)

健康成人 64 例 (PK 解析対象は 62 例) を対象に、ランソプラゾール (プロトンポンプ阻害剤) 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、本薬単独投与群では、本薬 30 mg を単回経口投与することとされ、ランソプラゾール併用投与群では、第 1～5 日目にランソプラゾール 60 mg を QD で反復経口投与するとともに、第 5 日目に本薬 30 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ランソプラゾール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] は、それぞれ 0.86 [0.78, 0.95] 及び 0.95 [0.80, 1.13] であった。

以上より、本薬とプロトンポンプ阻害剤等の胃内 pH に影響を及ぼす薬剤との併用により、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 臨床薬理試験

健康成人及びがん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及び本薬とケトコナゾール又はフルコナゾールとの併用投与時について検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : J101 試験<20■■年■■月～実施中 [データカットオフ日 : 20■■年■■月■■日] >)

再発又は難治性の AML 患者 17 例 (PK 解析対象は 16 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 20～60 mg を QD で反復経口投与することとされ、本薬及び AC886 の血漿中濃度が検討された。

本薬及び AC886 の PK パラメータは、表 21 のとおりであった。第 1 日目における本薬及び AC886 の C_{max} 並びに AUC_{tau} は、20 mg と 30 mg の間で用量の増加に伴い増加したものの、30 mg と 60 mg の間では同程度であった。また、第 15 日目における本薬及び AC886 の C_{max} 並びに AUC_{tau} は、検討された用量範囲において用量の増加に伴い増加した。第 1 日目における本薬及び AC886 の C_{max} 並びに AUC_{tau} が非線形を示した理由について、 C_{max} 及び AUC_{tau} の個体間変動が大きかったことに起因すると考える、と申請者は説明している。本薬 30 mg 投与時における本薬及び AC886 の累積係数¹⁷⁾ は、それぞれ 1.88 及び 5.77 であった。投与開始 15 日以降における本薬及び AC886 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 日目には定常状態に到達すると考える、と申請者は説明している。

¹⁷⁾ 第 1 日目の AUC_{tau} に対する第 15 日目の AUC_{tau} の比。

表 21 本薬及び AC886 の PK パラメータ

用量 (mg)	投与日 (日)	測定 対象	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{tau} (ng・h/mL)	CL/F (L/h)
20	1	本薬	9	42.8 (70.9)	2.15 (1.95, 6.05)	550 (99.3)	—
		AC886	9	24.6 (58.5)	18.08 (3.95, 23.88)	451 (55.3)	—
	15	本薬	8	81.5 (65.3)	4.03 (2.08, 6.12)	1,280 (63.1)	13.8 (63.1)
		AC886	8	132 (41.4)	6.05 (0.57, 6.12)	2,650 (41.3)	—
30	1	本薬	3	73.4 (65.5)	2.00 (2.00, 6.02)	1,070 (54.9)	—
		AC886	3	28.9 (95.8)	5.97 (5.97, 6.02)	547 (92.8)	—
	15	本薬	3	148 (37.7)	4.00 (2.07, 4.03)	2,010 (66.2)	13.2 (66.2)
		AC886	3	160 (67.3)	6.03 (4.00, 6.15)	3,160 (62.6)	—
60	1	本薬	4	62.6 (49.6)	4.04 (4.00, 6.03)	1,060 (49.2)	—
		AC886	4	30.1 (116.4)	14.89 (5.92, 23.78)	534 (119.0)	—
	15	本薬	3	283 (20.4)	6.08 (3.97, 6.12)	5,080 (29.3)	10.4 (29.3)
		AC886	3	231 (23.4)	6.12 (6.03, 23.70)	4,930 (19.9)	—

幾何平均値 (変動係数%)、*：中央値 (範囲)、—：算出せず

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1：006 試験<20 年 月～ 月>)

健康成人 6 例 (PK 解析対象は 6 例) を対象に、マスバランス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、¹⁴C 標識体 60 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。

投与 48 時間後までの血漿中には、主に未変化体及び AC886 が検出された。また、投与 336 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割合) は、それぞれ 1.64 及び 76.3%であった。投与 336 時間後までの糞中には主に未変化体及び M37 (酸化的脱アルキル化体) が検出された (投与放射能に対する割合：それぞれ 4.00 及び 3.46%)。

6.2.2.2 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-2：2004 試験<20 年 月～20 年 月>)

再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者 76 例 (PK 解析対象は 72 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 30 及び 60 mg を QD で反復経口投与することとされ、本薬及び AC886 の血漿中濃度が検討された。

本薬及び AC886 の PK パラメータは、表 22 のとおりであった。本薬 30 mg 投与時における本薬及び AC886 の累積係数¹⁷⁾ は、それぞれ 3.73 及び 5.09 であった。

表 22 本薬及び AC886 の PK パラメータ

用量 (mg)	投与日 (日)	測定 対象	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{tau} (ng・h/mL)	CL/F (L/h)
30	1	本薬	36	62.8 (48.3)	2.05 (1.00, 6.33)	932 (36.7) ^{*2}	—
		AC886	36	17.5 (129.9)	5.88 (1.00, 25.1)	366 (96.5) ^{*2}	—
	15	本薬	35	186 (66.0)	2.00 (0.983, 4.00)	3,370 (72.5) ^{*3}	7.88 (72.5) ^{*3}
		AC886	35	91.5 (58.4)	4.00 (1.00, 23.9)	1,867 (58.6) ^{*3}	—
60	1	本薬	36	112 (75.5)	2.33 (1.00, 6.13)	1,455 (79.0) ^{*3}	—
		AC886	36	32.9 (89.1)	21.7 (2.00, 24.5)	525 (83.8) ^{*3}	—
	15	本薬	31	487 (80.8)	2.00 (0.833, 6.00)	8,276 (95.7) ^{*4}	6.42 (95.7) ^{*4}
		AC886	31	192 (63.4)	4.20 (1.00, 23.0)	4,232 (67.8) ^{*4}	—

幾何平均値 (変動係数%)、*1：中央値 (範囲)、*2：28 例、*3：30 例、*4：25 例、—：算出せず

6.2.3 薬物相互作用試験

6.2.3.1 ケトコナゾール又はフルコナゾールとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4-1：015 試験<20■■年■■月～■■月>）

健康成人 93 例（PK 解析対象は 86 例）を対象に、ケトコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）及びフルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）が本薬及び AC886 の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が実施された。

用法・用量は、ケトコナゾール群では、第 1～28 日目にケトコナゾール 200 mg を BID で反復経口投与するとともに、第 8 日目に本薬 30 mg を単回経口投与することとされた。フルコナゾール群では、第 1～28 日目にフルコナゾール 200 mg を BID で反復経口投与するとともに、第 8 日目に本薬 30 mg を単回経口投与することとされた。プラセボ群では、第 1～28 日目にプラセボを BID で反復経口投与するとともに、第 8 日目に本薬 30 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ケトコナゾール併用投与時における①本薬及び②AC886 の C_{max} 並びに AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.17 [1.05, 1.30] 及び 1.94 [1.69, 2.23]、並びに②0.40 [0.31, 0.51] 及び 0.85 [0.68, 1.05] であった。また、本薬単独投与時に対するフルコナゾール併用投与時における①本薬及び②AC886 の C_{max} 並びに AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.11 [1.00, 1.24] 及び 1.20 [1.04, 1.38]、並びに②1.02 [0.80, 1.31] 及び 1.14 [0.94, 1.40] であった。

申請者は、上記の結果等に基づき、本薬と CYP3A 阻害剤との併用投与について、以下のように説明している。

本薬単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時における本薬の AUC_{inf} の比等を考慮すると、強い CYP3A 阻害剤と併用投与する場合には、本薬を約半量に減量することが適切であると考ええる。一方、フルコナゾール併用投与時における本薬の AUC_{inf} の増加の程度は、本薬単独投与時における本薬の AUC_{inf} の変動係数（35.9%）の範囲内であ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。

なお、本薬と強い CYP3A 阻害剤との併用投与時における本薬の用量調節基準に関する申請者の説明及び機構の判断は、7.R.5.2 に記載する。

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（CTD 5.3.3.3-1：016 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

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 16 例（各 8 例、PK 解析対象は各 8 例）、並びに軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者と年齢、性別及び体重を対応させた健康成人（MHC）14 例（PK 解析対象は 14 例¹⁸⁾）を対象に、肝機能障害が本薬及び AC886 の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 30 mg を単回経口投与することとされ、本薬及び AC886 の血漿中濃度が検討された。

本薬及び AC886 の PK パラメータは、表 23 のとおりであった。軽度肝機能障害の MHC 群に対する軽度肝機能障害群における①本薬、②AC886 及び③本薬と AC886 の和の C_{max} 並びに AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.13 [0.83, 1.52] 及び 1.30 [0.81, 2.06]、②1.20 [0.68, 2.11] 及

¹⁸⁾ 14 例中 2 例は軽度及び中等度肝機能障害群のいずれの対照としても許容される被験者背景を有したため、当該症例は軽度及び中等度肝機能障害の MHC 群の解析対象とされた。

び 1.20 [0.79, 1.82]、並びに③1.13 [0.89, 1.44] 及び 1.17 [0.86, 1.59] であった。中等度肝機能障害の MHC 群に対する中等度肝機能障害群における①本薬、②AC886 及び③本薬と AC886 の和の C_{max} 並びに AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.09 [0.81, 1.48] 及び 1.15 [0.73, 1.80]、②0.68 [0.39, 1.19] 及び 0.65 [0.43, 0.96]、並びに③1.01 [0.79, 1.29] 及び 0.96 [0.72, 1.30] であった。

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。
軽度及び中等度の肝機能障害は、本薬及び本薬と AC886 の和の PK に明確な影響を及ぼさないと考えること等から、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要である。一方、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はないことから、当該内容を情報提供する。

表 23 肝機能障害の重症度別における本薬及び AC886 の PK パラメータ

群	測定対象	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^{*1} (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
軽度肝機能障害の MHC	本薬	8	97.1 (37.3)	3.50 (2.00, 4.00)	7,304 (54.5)	85.8 (25.2)
	AC886	8	19.7 (66.2)	6.50 (4.00, 48.0)	2,716 (37.6)	114 (26.4)
軽度肝機能障害	本薬	8	109 (30.6)	3.00 (2.00, 4.00)	9,462 (25.9) ^{*2}	115 (28.0) ^{*2}
	AC886	8	23.7 (59.9)	4.50 (3.00, 48.0)	3,256 (21.2) ^{*3}	108 (32.1) ^{*3}
中等度肝機能障害の MHC	本薬	8	90.2 (37.9)	3.00 (2.00, 5.00)	6,132 (42.7)	86.2 (26.8)
	AC886	8	23.7 (73.7)	5.00 (5.00, 36.0)	3,052 (49.3)	82.9 (25.7)
中等度肝機能障害	本薬	8	98.7 (40.3)	2.00 (1.00, 4.00)	7,043 (90.2)	107 (46.1)
	AC886	8	16.1 (95.3)	5.00 (4.00, 8.00)	1,972 (70.6) ^{*2}	102 (30.4) ^{*2}

幾何平均値 (変動係数%)、*1: 中央値 (範囲)、*2: 7 例、*3: 6 例、—: 算出せず

6.2.5 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与

腎機能障害を有する患者を対象に、腎機能障害が本薬及び AC886 の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

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する本薬の用量調節は不要と考える旨を説明している。

- 海外第 I 相試験 (006 試験) 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)。
- 海外第 III 相試験 (007 試験) において、腎機能の程度別¹⁹⁾ の患者における①Grade 3 以上の有害事象及び②重篤な有害事象の発現率は、腎機能が正常な患者 (153 例)、並びに軽度 (62 例)、中等度及び重度 (25 例²⁰⁾) の腎機能障害を有する患者で、それぞれ①87.6、87.1 及び 88.0%、並びに②67.3、77.4 及び 64.0%であり、腎機能の重症度と有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかったこと。

6.2.6 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第 III 相試験 (007 試験) の結果に基づき、本薬及び AC886 の血漿中濃度と $\Delta QTcF$ との関連について、シグモイド E_{max} モデルを用いて検討された。その結果、本薬及び AC886 の血漿中濃度の上昇に伴い $\Delta QTcF$ が延長する傾向が認められた。また、本薬 60 mg を QD で反復経口投与した際の、定常状態での本薬の C_{max} (幾何平均値: 401 ng/mL) における $\Delta QTcF$ の 90%CI の上限値は 23.6 ms と推定された。

¹⁹⁾ CrCL が 90 mL/min 以上では正常、60 mL/min 以上 90 mL/min 未満では軽度、30 mL/min 以上 60 mL/min 未満では中等度及び 30 mL/min 未満では重度の腎機能障害と分類された。

²⁰⁾ 重度の腎機能障害を有する患者は 3 例のみであったことから、中等度の腎機能障害を有する患者 22 例と併合して解析された。

また、臨床試験においても QT 間隔延長が認められていること（7.R.3.6 参照）から、QT 間隔延長について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起を行う予定である、と申請者は説明している。

なお、QTcF 値に基づく本薬の用量調節に関する申請者の説明及び機構の判断は、7.R.5.1 に記載する。

6.2.7 PPK 解析

国内臨床試験（J101 試験及び J201 試験）及び海外臨床試験（0011 試験、014 試験、015 試験、016 試験、018 試験、2004 試験及び 007 試験）で得られた本薬及び AC886 の PK データ（638 例、本薬：11,488 測定時点、AC886：10,679 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、0 次及び 1 次吸収過程並びに 1 次消失過程を伴う 3-コンパートメントモデル、AC886 の PK は、2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、海外臨床試験の結果に基づき構築された PPK モデル²¹⁾ が基本モデルとして用いられ、CL、CL_m、V_c、V_{cm}、V_p 及び Q1 に対する共変量として民族（日本人及び日本人以外）が検討された。その結果、いずれのパラメータに対しても民族（日本人及び日本人以外）は有意な共変量として選択されなかった。

6.2.8 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.8.1 曝露量と有効性との関連

海外第Ⅲ相試験（007 試験）の結果に基づき、本薬の曝露量²²⁾（AUC²³⁾）の四分位点で本薬群を 4 群²⁴⁾ に分割し、Kaplan-Meier 法を用いて、本薬の各曝露量群の OS が推定された。その結果、最も低値を示した曝露量群において、その他の 3 つの曝露量群と比較して OS が短縮する傾向が認められた。

6.2.8.2 曝露量と安全性との関連

海外第Ⅰ相試験（0011 試験）、海外第Ⅱ相試験（2004 試験）及び海外第Ⅲ相試験（007 試験）の結果に基づき、本薬及び AC886 の曝露量²²⁾（C_{max}、AUC²⁵⁾）及びトラフ濃度）と貧血、発熱性好中球減少症、血小板減少症、感染、出血、肝機能障害、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現との関連について検討された。その結果、本薬及び AC886 のいずれの曝露量についても、上記の事象の発現の有無との間に明確な関連は認められなかった。

²¹⁾ 海外臨床試験（0011 試験、014 試験、015 試験、016 試験、018 試験、2004 試験及び 007 試験）で得られた本薬及び AC886 の PK データ（585 例、本薬：10,396 測定時点、AC886：9,629 測定時点）に基づき実施された PPK 解析（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.0）により構築された。①CL、②CL_m、③V_c、④V_{cm}、⑤V_p 及び⑥F1 に対する共変量として、それぞれ①疾患の有無及び強い CYP3A 阻害剤の併用、②体表面積、人種（黒人及び黒人以外）及び強い CYP3A 阻害剤の併用、③アルブミン、疾患の有無及び体表面積、④強い CYP3A 阻害剤の併用及び疾患の有無、⑤疾患の有無、並びに⑥強い CYP3A 阻害剤の併用が組み込まれた。

²²⁾ PPK 解析（6.2.7 参照）による推定値。

²³⁾ 死亡又は打ち切りまでの期間の AUC を本薬投与日数で除して算出された 1 日当たりの平均 AUC。

²⁴⁾ 各群の AUC (ng・h/mL) の範囲は、564 以上 3,160 以下、3,160 超 5,750.5 以下、5,750.5 超 8,577 以下及び 8,577 超 31,841 以下であった。

²⁵⁾ 本薬投与開始又は有害事象発現 30 日前から該当する事象が最初に発現するまでの期間の AUC を本薬投与日数で除して算出された 1 日当たりの平均 AUC。

6.2.9 本薬の PK の国内外差

申請者は、国内第Ⅱ相試験（J201 試験）及び海外第Ⅱ相試験（2004 試験）において、本薬 30 mg を QD で反復経口投与した際の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} に明確な差異は認められなかったこと（表 24）等から、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

表 24 本薬の PK パラメータ^{*1}

	投与日（日）	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng・h/mL)
日本人患者	1	34	59.4 (98.8)	907 (94.8)
	15	33	168 (81.1)	2,980 (100)
外国人患者	1	26	69.9 (29.8)	963 (35.5) ^{*2}
	15	26	196 (63.8)	3,640 (73.4) ^{*3}

幾何平均値（変動係数％）、^{*1}：強い CYP3A 阻害剤併用例を除外して算出、^{*2}：20 例、^{*3}：21 例

6.R 機構における審査の概略

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

6.R.1 CYP3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用について

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

海外第Ⅰ相試験（012 試験）において、リファンピシン（CYP3A 誘導剤）が本薬及び AC886 の PK に及ぼす影響を検討したが、本薬及び AC886 の血漿中濃度が正確に測定できなかったことから²⁶⁾、PBPK モデルを用いて、リファンピシンが本薬及び AC886 の PK に及ぼす影響を検討した。

PBPK モデル解析には Simcyp version 17 を使用した。本薬の吸収モデルには advanced dissolution absorption and metabolism (ADAM) モデルが、本薬及び AC886 の分布モデルには minimal PBPK モデルが選択された。①本薬及び②AC886 の代謝における CYP3A の寄与率は、*in vitro* 試験の結果（4.3.1 参照）及び retrograde モデルから推定された値（①60 及び②85%）を用いた。生理学的パラメータ及びリファンピシンに関連する化合物パラメータは Simcyp の初期設定値を用いた。なお、下記の点等から、CYP3A を介した本薬及び AC886 の薬物動態学的相互作用の推定に使用した PBPK モデルは適切であると考え

- 本薬 30 mg を単回経口投与した際の①本薬及び②AC886 の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値）について、海外第Ⅰ相試験（018 試験）で得られた実測値（それぞれ①105 ng/mL 及び 8,665 ng・h/mL、並びに②21.2 ng/mL 及び 2,848 ng・h/mL）と上記の PBPK モデルで得られた推定値（それぞれ①108 ng/mL 及び 9,409 ng・h/mL、並びに②19.3 ng/mL 及び 2,649 ng・h/mL）は概ね一致し、本薬及び AC886 の予測血漿中濃度推移も実測データと同様であることが確認されたこと。
- 本薬単独投与時に対するケトコナゾールとの併用投与時における①本薬及び②AC886 の C_{max} 及び AUC ²⁷⁾ の幾何平均値の比について、海外第Ⅰ相試験（015 試験）で得られた実測値（それぞれ①1.17 及び 1.94、並びに②0.40 及び 0.71）と上記の PBPK モデルで得られた推定値（それぞれ①1.05 及び 1.88、並びに②0.24 及び 0.57）は概ね一致したこと。
- ミダゾラム（CYP3A 基質）単独投与時に対するリファンピシンとの併用投与時におけるミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比について、実測値（それぞれ 0.17 及び 0.12、Clin Pharmacol Ther

²⁶⁾ 012 試験で実施した、血液検体の氷上保存による影響と考えられる、と申請者は説明している。

²⁷⁾ 本薬及び AC886 の AUC は、それぞれ AUC_{inf} 及び AUC_{0-504h} を用いて比較された。

2006; 79: 350-61) と上記の PBPK モデルで得られた推定値 (それぞれ 0.16 及び 0.11) は概ね一致したこと。

上記の PBPK モデルを用いて、本薬 60 mg を単独で単回経口投与した際、及び第 1～20 日目にリファンピシン 600 mg を QD で反復経口投与するとともに第 8 日目に本薬 60 mg を単回経口投与した際の本薬及び AC886 の曝露量を推定した。その結果、本薬単独投与時に対するリファンピシン併用投与時における①本薬及び②AC886 の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ①0.85 及び 0.28、並びに②1.39 及び 0.34 であった。なお、本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比の推定結果は、012 試験で得られた参考値 (それぞれ 0.84 及び 0.32) と同様であった。以上の結果等を考慮すると、CYP3A 誘導剤との併用投与には注意が必要であり、当該内容を添付文書により注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、CYP3A の誘導を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は、PBPK モデルの推定結果等に基づく CYP3A 誘導剤との併用投与に関する注意喚起の適切性を確認するために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 25 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国内第 II 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 7 試験、海外第 II 相試験 2 試験及び海外第 III 相試験 1 試験の計 12 試験が提出された。また、参考資料として、表 25 に示す国内第 I b 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 4 試験の計 5 試験が提出された。なお、本項では、本薬の投与量は塩酸塩としてのキザルチニブ量で記載する。

表 25 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	J101	I	再発又は難治性の AML 患者	17	用量漸増コホート：本薬 20、30 又は 60 mg を QD で経口投与 用量拡大コホート：本薬 20 mg を QD で経口投与	安全性 PK
		J201	II	再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者	37	本薬 30 mg を QD で経口投与を開始し、第 16 日目又は第 29 日目から本薬 60 mg を QD で経口投与	有効性 安全性
	海外	CP0001	I	再発又は難治性の AML 患者	76	1 サイクルを 28 日間とし、第 1～14 日目に本薬液剤 12、18、27、40、60、90、135、200、300 若しくは 450 mg を QD で経口投与し 14 日間休薬、又は本薬液剤 200 若しくは 300 mg を QD で経口投与	安全性 PK
		0011	I	同種 HSCT 後の AML 患者	13	本薬 40 又は 60 mg を、同種 HSCT 後、第 30～60 日目から QD で経口投与	安全性
		014	I	健康成人	80	本薬液剤 60 mg、本薬 60 mg、本薬 30 mg 又は本薬 90 mg を単回経口投与	PK
		015	I	健康成人	93 ①31 ②31 ③31	①ケトコナゾールとの併用下、本薬 30 mg を第 8 日目に単回経口投与 ②フルコナゾールとの併用下、本薬 30 mg を第 8 日目に単回経口投与 ③本薬 30 mg を単回経口投与	PK
		016	I	健康成人又は肝機能障害患者	30	空腹時に本薬 30 mg を単回経口投与	PK

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
		018	I	健康成人	64 ①31 ②33	①空腹時に本薬 30 mg を単回経口投与 ②ランソプラゾールとの併用下、本薬 30 mg を空腹時に単回経口投与	PK
		019	I	健康成人	66 ①34 ②32	①空腹時に本薬 30 mg を単回経口投与 ②食後に本薬 30 mg を単回経口投与	PK
		002	II	再発又は難治性の AML 患者	333	本薬液剤 90、135 又は 200 mg を QD で経口投与	有効性 安全性
		2004	II	再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者	76	本薬 30 又は 60 mg を QD で経口投与	有効性 安全性
		007	III	再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者	367 ①245 ②122	①本薬群：本薬 30 mg を QD で経口投与を開始し、第 16 日目又は第 29 日目から本薬 60 mg を QD で経口投与 ②対照群：治験責任医師が MEC*1、FLAG-IDA*2 又は低用量 Ara-C*3 から選択	有効性 安全性
参考	国内	J102	I b	未治療の AML 患者	7	1 サイクルを 28 日間とし、標準的化学療法との併用下で、第 8～21 日目に本薬 20 又は 40 mg を QD で経口投与	安全性 PK
	海外	0005	I	未治療の AML 患者	19	標準的化学療法との併用下で、第 4～10 日目に本薬 60 mg を QD で経口投与又は第 4～17 日目に本薬 40 若しくは 60 mg を QD で経口投与、又は本薬 60 mg を QD で連日経口投与	安全性
		006	I	健康成人男性	6	本薬液剤 60 mg を空腹時に単回経口投与	PK
		008	I	健康成人	58 ①8 ②50	①絶食下又は食後に本薬液剤 20 mg を単回経口投与 ②絶食下又は食後に本薬液剤 60 mg を単回経口投与	PK
		012	I	健康成人	83 ①30 ②27 ③26	①ケトコナゾールとの併用下、本薬液剤 60 mg を第 8 日目に単回経口投与 ②リファンピシンとの併用下、本薬液剤 60 mg を第 8 日目に単回経口投与 ③本薬液剤 60 mg を第 8 日目に単回経口投与	PK

*1：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、*2：G-CSF 製剤を第 1～5 日目に皮下（5 µg/kg）又は静脈内投与（300 µg/m²）、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、*3：Ara-C 20 mg BID を第 1～10 日目に皮下投与

各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 に関する臨床試験は、「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（J101 試験）、海外第 I 相試験（CP0001 試験）、国内第 II 相試験（J201 試験）、海外第 II 相試験（002 試験及び 2004 試験）及び海外第 III 相試験（007 試験）における CR、CRp、CRi 及び CRc の判定について、すべての試験において、開始当初は IWG の定義（J Clin Oncol 2003; 21: 4642-9）を一部改変した下記の定義に基づき行われることとされた。

- CR：以下のすべての条件を満たす。
 - 骨髄中の芽球数が 5%未満で、アウエル小体を認めない。
 - 髄外性白血病を認めず、末梢血中の芽球数が 1%以下。
 - 好中球絶対数 1,000 /µL 以上かつ血小板数 100,000 /µL 以上で、赤血球の輸血を 4 週間及び血小板の輸血を 1 週間行っていない状態。
- CRp：血小板数が 100,000 /µL 未満であることを除き、他の CR の条件を満たす。

- CRi : 好中球絶対数が 1,000 / μ L 未満であることを除き、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の有無は問わない。
- CRc : CR、CRp 又は CRi のいずれかを満たす。

しかしながら、J201 試験及び 007 試験については、データカットオフ後に統計解析計画書が改訂され、CRi に下記の CRib の定義を追加（従前の CRi と同じ基準は CRia と定義）した上で、CRc 率が CR、CRp 又は CRi（CRia 及び CRib）を達成した患者の割合に変更された。

- CRib : 赤血球又は血小板の輸血は行っているが、その他すべての CR 又は CRp の条件を満たす。

7.1.1 臨床薬理試験

健康成人及び肝機能障害患者を対象とした以下の臨床薬理試験 5 試験が提出された（6.1 及び 6.2 参照）。当該試験において試験期間中に死亡例は認められなかった。

7.1.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.1-1 : 014 試験<20 年 月～20 年 月>）

7.1.1.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4-1 : 015 試験<20 年 月～20 年 月>）

7.1.1.3 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.3-1 : 016 試験<20 年 月～20 年 月>）

7.1.1.4 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4-2 : 018 試験<20 年 月～20 年 月>）

7.1.1.5 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.1-2 : 019 試験<20 年 月～20 年 月>）

7.1.2 国内臨床試験

7.1.2.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-1 : J101 試験<20 年 月～20 年 月>）

再発又は難治性の AML 患者（目標症例数：15～21 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 8 施設で実施された。

用法・用量は、用量漸増コホートでは、本薬 20、30 又は 60 mg 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。用量拡大コホートでは、本薬 20 mg 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 17 例（用量漸増コホート 12 例及び用量拡大コホート 5 例²⁸⁾）のうち、本薬が投与されなかった 1 例を除く、16 例（20 mg 群 9 例、30 mg 群 3 例及び 60 mg 群 4 例）が安全性の解析対象とされた。安全性の解析対象のうち、用量漸増コホートの 9 例が DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた投与開始後 28 日間において、DLT は認められなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は本薬投与終了後 28 日以内の死亡は 3/16 例（20 mg 群 1/9 例、30 mg 群 1/3 例及び 60 mg 群 1/4 例）に認められた。疾患進行 2 例（20 及び 60 mg 群各 1 例）を除く死因は、頭蓋内出血（30 mg 群 1 例）であり、本薬との因果関係は否定された。

²⁸⁾ 用量漸増コホートでは各用量コホートに最低 3 例が組み入れられ、ベイズ流ロジスティック回帰モデルに基づいた修正連続再評価法により推奨用量が決定されることとされた。また、MTD 又は推奨用量が決定されるまでに 20 mg 群に登録される患者数が 9 例未満であった場合、本薬 20 mg QD で投与された患者数が計 9 例以上になるまで用量拡大コホートとして患者が登録された。なお、20 mg QD 群には、用量漸増コホート及び用量拡大コホート合わせて、計 10 例が組み入れられ、そのうち本薬が投与された患者は 9 例であった。

7.1.2.2 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：J201 試験＜20■年■月～20■年■月＞）

再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者（目標症例数：41 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 34 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 30 mg を QD で連日経口投与から開始し、第 15 日目に測定した QTcF 値が 450 ms 以下の場合、第 16 日目から 60 mg QD 連日経口投与することとされた²⁹⁾。また、第 16 日目で増量が行われなかった患者のうち、第 29 日目以降に規定の基準を満たした場合、60 mg QD 連日経口投与できるとされた。本薬の投与は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 37 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、本試験に登録された 37 例のうち、中央判定により FLT3-ITD 変異が陰性であった 5 例を除く 32 例が有効性の解析対象とされた。なお、主要評価項目の解析対象については、有効性の解析対象 32 例のうち、当該評価項目の評価が可能³⁰⁾であった 26 例とされた。

本試験の主要評価項目は、試験開始時点では IWG の定義を一部改変した CRc 率（CR、CRp 又は CRi を達成した患者の割合）と設定されていた。しかしながら、データカットオフ（20■年■月■日）及び DMC の開催（20■年■月■日）後の 20■年■月■日付けで統計解析計画書が改訂され、CRi に CRib の定義が追加（従前の CRi と同じ基準は CRia と定義）され、CRc 率は CR、CRp 又は CRi（CRia 及び CRib）を達成した患者の割合に変更された（7.1 参照）。なお、当該変更に伴う治験実施計画書の改訂は行われなかった。

有効性について、主要評価項目とされた治験責任医師判定による CRc 率の結果は、表 26 のとおりであった。また、主要評価項目の解析対象のうち、第 1～25 例目までの患者 14 例³¹⁾に CRc が認められ、事前に設定された 2 段階デザインに基づく早期有効中止の基準³²⁾を満たしたことから、DMC により早期中止が勧告された。

表 26 CRc の結果（治験責任医師判定、20■年■月■日データカットオフ）

例数 (%) (26 例)	
CR	0
CRp	1 (3.8)
CRi	13 (50.0) *1
CRc	14
(CRc (CR+CRp+CRi) 率 [90%CI*2] (%))	(53.8 [36.2, 70.8])

*1：治験実施計画書では定義されていないものの、有効（CRib）例と判定された 3 例を含む、

*2：Clopper-Pearson 法

なお、再発³³⁾の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者における治験責任医師判定による CRc 率 [95%CI] (%) は、44.4 [21.5, 69.2] (8/18 例)³¹⁾であり、難治性³⁴⁾の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者における治験責任医師判定による CRc 率 [95%CI] (%) は、75.0 [34.9, 96.8] (6/8 例)であった。

²⁹⁾ 本薬投与開始時に強い CYP3A 阻害剤が投与されていた場合、20 mg QD を連日経口投与で開始することとされ、第 15 日目に測定した QTcF 値が 450 ms 以下の場合、第 16 日目から 30 mg QD を連日経口投与することとされた。

³⁰⁾ ①奏効が CR、CRp 又は CRi と評価、②治験中止若しくは③第 85 日目での評価完了、のいずれかを満たした場合。

³¹⁾ 治験実施計画書では定義されていないものの、有効（CRib）例と判定された 3 例を含む。

³²⁾ 2 段階デザインに基づき、閾値 CRc 率 23.5%、期待 CRc 率 42%、片側有意水準 5%、検出力 80%として、第 1 段階での評価被験者を 25 例とし、CRc が 25 例中 4～10 例の場合に第 2 段階に移行し、25 例中 11 例以上の場合は早期有効中止と判断する計画とされた。なお、閾値 CRc 率については、再発又は難治性の AML 患者における救済化学療法の CR 率（Leuk Res 2010; 34: 752-6 等）等を参考に設定された。

³³⁾ 再発の定義は、初回の寛解導入療法後に CR、CRp 又は CRi を達成し、6 カ月以内の発症とされた。なお、地固め療法、維持療法の有無及び HSCT 実施の有無は問われなかった。

³⁴⁾ 難治性の定義は、①1 サイクルの化学療法実施後、骨髄芽球の減少率が 50%未満であり、CR、CRp 又は CRi に未達、若しくは②2 サイクルの治療実施後、CR、CRp 又は CRi に未達とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は本薬投与終了後 30 日以内の死亡は 1/37 例に認められ、死因は疾患進行であった。

7.1.3 海外臨床試験

7.1.3.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-2：CP0001 試験＜20■年■月～20■年■月＞）

再発又は難治性の AML 患者（目標症例数：約 20～40 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、2 カ国、6 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、第 1～14 日目に本薬液剤 12、18、27、40、60、90、135、200、300 若しくは 450 mg QD で経口投与し 14 日間休薬する、又は本薬液剤 200 若しくは 300 mg QD を連日経口投与することとされた。

本試験に登録された 76 例全例（12 mg 間欠投与群 3 例、18 mg 間欠投与群 8 例、27 mg 間欠投与群 6 例、40 mg 間欠投与群 5 例、60 mg 間欠投与群 5 例、90 mg 間欠投与群 3 例、135 mg 間欠投与群 5 例、200 mg 間欠投与群 6 例、300 mg 間欠投与群 4 例、450 mg 間欠投与群 6 例、200 mg 連日投与群 17 例及び 300 mg 連日投与群 8 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³⁵⁾ とされた。

DLT 評価期間において、DLT は 4 例に認められ、内訳は 135 mg 間欠投与群 1/5 例（Grade 3 の発熱）、200 mg 連日投与群 1/17 例（Grade 3 の QT 間隔延長）、300 mg 連日投与群 2/8 例（Grade 3 の QT 間隔延長 2 例）であった。MTD は 200 mg QD 連日経口投与とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は追跡期間中（試験終了まで）の死亡は、74/76 例（12 mg 間欠投与群 3/3 例、18 mg 間欠投与群 8/8 例、27 mg 間欠投与群 6/6 例、40 mg 間欠投与群 5/5 例、60 mg 間欠投与群 5/5 例、90 mg 間欠投与群 3/3 例、135 mg 間欠投与群 5/5 例、200 mg 間欠投与群 5/6 例、300 mg 間欠投与群 4/4 例、450 mg 間欠投与群 6/6 例、200 mg 連日投与群 16/17 例及び 300 mg 連日投与群 8/8 例）に認められた。疾患進行 66 例（12 mg 間欠投与群 2 例、18 mg 間欠投与群 6 例、27 mg 間欠投与群 6 例、40 mg 間欠投与群 4 例、60 mg 間欠投与群 5 例、90 mg 間欠投与群 3 例、135 mg 間欠投与群 4 例、200 mg 間欠投与群 5 例、300 mg 間欠投与群 3 例、450 mg 間欠投与群 5 例、200 mg 連日投与群 15 例及び 300 mg 連日投与群 8 例）を除く死因は、不明 2 例（18 mg 間欠投与群及び 450 mg 間欠投与群各 1 例）、真菌性消化管感染（12 mg 間欠投与群）、うっ血性心不全（18 mg 間欠投与群）、真菌性副鼻腔炎（40 mg 間欠投与群）、脳血管発作（135 mg 間欠投与群）、出血（300 mg 間欠投与群）及びクロイツフェルト・ヤコブ病（200 mg 連日投与群）各 1 例であり、不明 2 例以外は本薬との因果関係は否定された。

7.1.3.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.4.2-1：0011 試験＜20■年■月～20■年■月＞）

同種 HSCT 後に形態学的寛解（芽球 5%未満）である AML 患者（目標症例数：4～30 例）を対象に、本薬を維持療法として投与したときの安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、1 カ国、5 施設で実施された。

用法・用量は、同種 HSCT 後 30～60 日の間に本薬 40 又は 60 mg QD を連日経口投与で開始し、最長 672 日間継続投与することとされた。

³⁵⁾ MTD の決定については、3+3 デザインで設定された。MTD の決定後、MTD の用量群に少なくとも FLT3 遺伝子変異陽性例を 4 例含めた計 8 例を追加することとされた。DLT 評価について、間欠投与に関しては、本薬が投与された患者のうち、有害事象又は安全性以外の理由で本薬を 14 日以内に中止した患者以外を対象に評価が行われ、連日投与に関しては、1 サイクル以内に DLT 以外の理由で本薬の投与を中止した患者以外を対象に評価が行われた。

本試験に登録された 13 例全例（40 mg 群 7 例及び 60 mg 群 6 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 評価期間とされた本薬投与開始後の 56 日間において、DLT は 2 例（40 mg 群 1/7 例（Grade 3 の胃出血）及び 60 mg 群 1/6 例（Grade 3 の貧血））に認められた。

安全性について、本薬投与期間中又は試験終了時までの死亡は、3/13 例（40 mg 群 1/7 例及び 60 mg 群 2/6 例）に認められた。疾患進行 1 例（40 mg 群）を除く死因は、腹膜出血及び不明各 1 例（60 mg 群）であり、不明 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.3.3 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-3：002 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

再発又は難治性の AML 患者（目標症例数：約 300 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、9 カ国、102 施設で実施された。

用法・用量は、本薬液剤 90 又は 135 mg³⁶⁾ 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 333 例（コホート 1³⁷⁾ 157 例（FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者 112 例、FLT3-ITD 変異陰性の AML 患者 44 例及び FLT3-ITD 変異不明の AML 患者 1 例）及びコホート 2³⁸⁾ 176 例（FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者 136 例及び FLT3-ITD 変異陰性の AML 患者 40 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、疾患進行を含む有害事象以外の理由により本薬の投与が中止され有効性評価が 1 度も行われなかった患者を除いた、287 例（コホート 1 133 例（FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者 98 例及び FLT3-ITD 変異陰性の患者 35 例）、コホート 2 154 例（FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者 121 例及び FLT3-ITD 変異陰性の AML 患者 33 例））が有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた中央判定による CRc 率³⁹⁾ [95%CI] (%) は、コホート 1 の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者で 56.3 [46.6, 65.6] (63/112 例)、コホート 2 の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者で 45.6 [37.0, 54.3] (62/136 例)、コホート 1 の FLT3-ITD 変異陰性の AML 患者で 36.4 [22.4, 52.2] (16/44 例) 及びコホート 2 の FLT3-ITD 変異陰性の AML 患者で 30 [16.6, 46.5] (12/40 例) であった。

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、120/333 例（コホート 1 64 例及びコホート 2 56 例）に認められた。疾患進行 57 例（コホート 1 30 例及びコホート 2 27 例）を除く死因は、敗血症 8 例（コホート 1 2 例及びコホート 2 6 例）、肺炎 6 例（コホート 1 5 例及びコホート 2 1 例）、敗血症性ショック（コホート 1 2 例及びコホート 2 1 例）、頭蓋内出血（コホート 1）及び真菌性肺炎（コホート 2）各 3 例、硬膜下血腫、脳出血、心不全（以上、コホート 1）、細菌性敗血症（コホート 1 及びコホート 2 各 1 例）及び心停止（コホート 2）各 2 例、気管支肺アスペルギルス症、敗血症症候群、菌血症、肝不全、急性肝不全、心筋梗塞、全身性炎症反応症候群、急性腎不全、熱性感染症、昏睡、不明、出血性卒中、呼吸逼迫/敗血症、蜂巣炎/全身健康状態低下、肺炎/AML（以上、コホート 1）、多臓器不全、脳室内出血、肺胞出血、出血、回腸炎、有熱性骨髄無形成、呼吸不全、肺感染、好中球減少症、細菌性髄膜炎、真菌性気道感染、播種性血管内凝固/頭蓋内出血/呼吸不全、発熱/汎

³⁶⁾ 002 試験は、本薬液剤 200 mg を QD で連日経口投与することと設定されていたが、当該試験に最初に組み入れられ、本薬が投与された 17 例のうち、35.3% (6/17 例) に QTcF 値 500 ms 超の QT 間隔延長が認められたことから、治験実施計画書が改訂され、男性は 135 mg を、女性は 90 mg を QD 連日経口投与することに変更された。

³⁷⁾ 初回寛解導入療法から 1 年以内の再発、又は初回寛解導入療法に難治性の 60 歳以上の AML 患者が対象とされた。

³⁸⁾ 1 回の救援化学療法若しくは造血幹細胞移植後に再発又は難治性の 18 歳以上の AML 患者が対象とされた。

³⁹⁾ 治験実施計画書では定義されていないものの、CRib の定義に該当する患者を含む。

血球減少症、AML/全身健康状態低下及び AML/感染症（以上、コホート 2）各 1 例あった。このうち、肺炎 2 例（コホート 1）、脳出血、敗血症性ショック、敗血症症候群、急性肝不全、熱性感染症、呼吸逼迫/敗血症、蜂巣炎/全身健康状態低下（以上、コホート 1）、好中球減少症、真菌性肺炎、出血、敗血症、心停止、肺感染及び発熱/汎血球減少（以上、コホート 2）各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.3.4 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-2：2004 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者（目標症例数：約 70 例）を対象に、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、4 カ国、31 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 30 mg 又は 60 mg を QD で連日経口投与することとされ、効果不十分な場合は、本薬の投与量が 30 mg の場合は 60 mg、60 mg の場合は 90 mg に増量可能とされた。また、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 76 例（30 mg 群 38 例及び 60 mg 群 38 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、本薬が投与されなかった 2 例（60 mg 群）を除く 74 例が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた中央判定による CRc 率³⁹⁾ [90%CI] (%) は、30 mg 群で 47.4 [33.3, 61.8] (18/38 例) 及び 60 mg 群で 47.4 [33.3, 61.8] (18/38 例) であった。

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、22/74 例（30 mg 群 9 例及び 60 mg 群 13 例）に認められた。疾患進行 11 例（30 mg 群 5 例及び 60 mg 群 6 例）を除く死因は、白血球増加症、心嚢液貯留/胸水、肺感染、敗血症性ショック（以上、30 mg 群）、クロストリジウム・ディフィシレ性敗血症、肺炎、副鼻腔炎、悪性新生物、肺臓炎、静脈閉塞性疾患/多臓器不全、急性腎不全/播種性血管内凝固/多臓器不全/呼吸不全/敗血症（以上、60 mg 群）各 1 例であった。このうち、心嚢液貯留/胸水 1 例（30 mg 群）は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.3.5 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：007 試験＜20 年 月～2018 年 2 月＞）

再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者（目標症例数：363 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、18 の国又は地域、94 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、本薬 30 mg を QD で連日経口投与から開始し、第 15 日目に測定した QTcF 値が 450 ms 以下の場合、第 16 日目から 60 mg QD で連日経口投与することとされた²⁹⁾。また、第 16 日目で増量が行われなかった患者のうち、第 29 日目以降に規定の基準を満たした場合、60 mg QD 連日経口投与できるとされた。対照群では、1 サイクルを 28 日間とし、治験責任医師により 3 つの化学療法（①MEC、②FLAG-IDA 又は③低用量 Ara-C）から 1 つを選択することとされ、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 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。
- ② FLAG-IDA：G-CSF 製剤を第 1～5 日目に皮下（5 µg/kg）又は静脈内（300 µg/m²）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。
- ③ 低用量 Ara-C：Ara-C 20 mg BID を第 1～10 日目に皮下投与。

本試験に登録され、無作為化された 367 例（本薬群 245 例及び対照群 122 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち治験薬の投与が行われなかった 32 例（本薬群 4 例及び対照群 28 例）を除く 335 例（本薬群 241 例及び対照群 94 例）が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は OS とされ、有効性評価を目的として 1 回の間解分析及び最終解析（ITT 集団におけるイベント数がそれぞれ 140 及び 280 件の時点）が実施される計画とされた。また、中間解析に伴う第一種の過誤確率を調整するため、中間及び最終解析における有意水準を Lan&DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数に基づき算出することとされた。

有効性について、主要評価項目とされた OS の最終解析（データカットオフ日：2018 年 2 月 22 日）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 27 及び図 2 のとおりであり、対照群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 27 OS の最終解析結果（ITT 集団、2018 年 2 月 22 日データカットオフ）

	本薬群	対照群
例数	245	122
死亡数 (%)	190 (77.6)	86 (70.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	6.2 [5.3, 7.2]	4.7 [4.0, 5.5]
ハザード比*1 [95%CI]	0.76 [0.58, 0.98]	
p 値 (片側) *2	0.018	

*1：前治療に対する治療効果（HSCT 後 6 カ月以内に再発、HSCT を実施せず 6 カ月以内に再発又は難治性）、治験責任医師が事前に選択した化学療法の種類（低強度又は強力化学療法）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準片側 0.0231

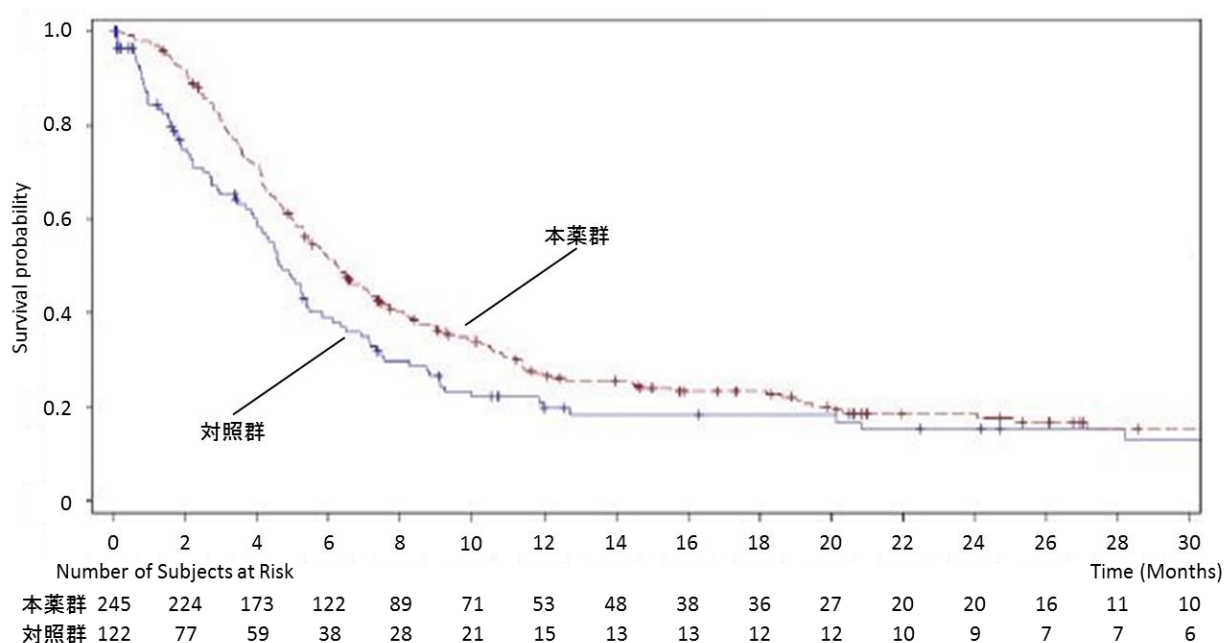


図 2 OS の最終解析結果の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、2018 年 2 月 22 日データカットオフ）

なお、再発³³⁾の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者（本薬群 165 例及び対照群 81 例）における OS の中央値は、本薬群 5.8 カ月及び対照群 4.5 カ月（ハザード比 [95%CI]：0.75 [0.56, 1.02]）、難治性³⁴⁾の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者（本薬群 80 例及び対照群 41 例）における OS の中央値は、本薬群 7.9 カ月及び対照群 5.4 カ月（ハザード比 [95%CI]：0.79 [0.49, 1.26]）であった。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 80/241 例（33.2%）、対照群 16/94 例（17.0%）に認められた。疾患進行 56 例（本薬群 49 例及び対照群 7 例）を除く死因は、本薬群で肺炎 5 例、頭蓋内出血 4 例、脳出血、敗血症及び敗血症性ショック各 2 例、気管支肺アスペルギルス症、心不全、播種性血管内凝固、腸管 GVHD、白血球増加症、肺感染、多臓器不全、心筋梗塞、好中球減少性敗血症、活動状態低下、肺炎球菌性敗血症、肺塞栓症、急性腎不全、呼吸窮迫、呼吸不全及び血小板減少症各 1 例、対照群で肺炎、頭蓋内出血、敗血症性ショック、好中球減少性敗血症、急性心筋梗塞、肺障害、壊死性筋膜炎、誤嚥性肺炎及び硬膜下出血各 1 例であった。このうち、本薬群の脳出血、敗血症、気管支肺アスペルギルス症、心筋梗塞、好中球減少性敗血症、活動状態低下及び血小板減少症各 1 例、対照群の敗血症性ショック、壊死性筋膜炎及び誤嚥性肺炎各 1 例では、治験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 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験 3 試験が提出された（6.2 参照）。当該試験において試験期間中に死亡は認められなかった。

7.2.1.1 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.1-1：006 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

7.2.1.2 海外第 I 相試験（CTD5.3.1.1-3：008 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

7.2.1.3 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.4-3：012 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

7.2.2 国内臨床試験

7.2.2.1 国内第 I b 相試験（CTD5.3.5.4-1：J102 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

未治療の AML 患者（目標症例数：6～18 例）を対象に、本薬と寛解導入療法及び地固め療法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 9 施設で実施された。

本試験に登録された 7 例全例に本薬及び併用薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

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

7.2.3 海外臨床試験

7.2.3.1 海外第 I 相試験（CTD5.3.5.4-2：0005 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

未治療の AML 患者（目標症例数：パート 1 6～18 例、パート 2 14～34 例）を対象に、本薬と寛解導入療法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、1 カ国、5 施設で実施された。

本試験に登録された 19 例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、1 例に認められ、死因は心停止であり、本薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（007 試験）であると判断した。

また、日本人患者における本薬の有効性及び安全性については、再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（J201 試験）を中心に評価する方針とした。

7.R.2 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-ITD 変異陽性の AML 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群について

申請者は、007 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

007 試験の計画当時（2012 年）、NCCN ガイドライン（v.2.2012）等において、FLT3-ITD 変異の有無にかかわらず、再発又は難治性の AML 患者に対して、MEC、FLAG-IDA、低用量 Ara-C 等による治療が推奨されていたことから、007 試験における対照群を治験責任医師により選択される化学療法（MEC、FLAG-IDA 又は低用量 Ara-C）群と設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

007 試験の主要評価項目として OS が設定され、対照群に対する本薬群の優越性が検証された（7.1.3.5 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、007 試験の主要評価項目として OS を設定したことは適切である。

また、007 試験の結果から、再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者に対する本薬の有用性は示されたと判断した。

7.R.2.3 日本人患者における本薬の有効性について

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

J201 試験において、主要評価項目とされた、CRib を含む CRc 率の結果は、事前に設定された早期有効中止の基準³²⁾を満たした（7.1.2.2 参照）。なお、007 試験の本薬群及び対照群における CRib を含む CRc 率 [95%CI] (%) は、それぞれ 48.2 [41.8, 54.6] (118/245 例) 及び 27.0 [19.4, 35.8] (33/122 例) であった。

以上の結果より、日本人の再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、J201 試験において、治験実施計画書に定義されていなかった CRib を CRc と取り扱って本薬の有効性の評価を行うことの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

007 試験では、CRib (7.1 参照) は臨床的に本薬の効果が得られている状態であると考えられるものの、CRc の条件として明確に定義されていなかったことから、CRc の条件に CRib の定義を追加 (従前の CRi と同じ基準は CRia と定義) することを目的とした統計解析計画書の改訂を実施した (20 年 月 日)。J201 試験では、当該改訂と同様の対応を行うことを目的として、データカットオフ (20 年 月 日) 及び DMC の開催 (20 年 月 日) 後の 20 年 月 日に統計解析計画書の改訂を実施した。ただし、J201 試験のデータカットオフ時点において、CRib の条件を満たす患者は、治験責任医師により有効性が得られている状態と判断され CRi と判定されていたことから、治験実施計画書の改訂は不要と判断した。以上より、上記の CRc の定義に係る統計解析計画書の改訂は、CRc の定義を明確化したものであることから、変更後の統計解析計画書に基づき日本人患者における有効性を評価することは可能と考える。

なお、J201 試験において、CRib と判定された 3 例を非 CRc 例と取り扱った場合の CRc 率 [95%CI] (%) は、主要評価項目の解析対象集団では 42.3 [25.8, 60.2] (11/26 例)、早期有効中止の解析対象集団では 44.0 [27.0, 62.1] (11/25 例) であり、CRib を CRc と取り扱わない場合においても、2 段階デザインに基づく早期有効中止の基準³²⁾ を満たしていた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

J201 試験において、治験実施計画書に基づく CRc の定義からは CRib が含まれるとは明確に判断できないにもかかわらず、評価者の主観に基づき有効性の評価がなされた等の問題が生じたことを考慮すると、①治験実施計画書の遵守の徹底、②評価バイアスを最小化するための方策として、中央判定等の第三者による客観的な評価等を適切に実施すべきであったと考える。また、J201 試験では、有効性の過大評価につながる可能性のある主要評価項目の定義の変更を事後的に実施したことにも問題があると考え

る。しかしながら、J201 試験において、CRib を除いた場合でも一定の CRc が認められたことに加えて、①AML の診断及び治療体系並びに本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと (6.2.9 参照)、②007 試験において主要評価項目とされた OS について、対照群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等も考慮すると、日本人の再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者においても本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.3 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有する有害事象は、感染症、出血、骨髄抑制、心臓障害 (QT 間隔延長及び心筋梗塞)、腎機能障害及び ILD であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・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.7 参照)。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、007 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

007 試験における安全性の概要は、表 28 のとおりであった。

	表 28 安全性の概要 (007 試験)	
	例数 (%)	
	本薬群 241 例	対照群 94 例
全有害事象	238 (98.8)	93 (98.9)
Grade 3 以上の有害事象	211 (87.6)	74 (78.7)
死亡に至った有害事象	36 (14.9)	11 (11.7)
重篤な有害事象	168 (69.7)	37 (39.4)
投与中止に至った有害事象	44 (18.3)	1 (1.1)
休薬に至った有害事象	84 (34.9)	1 (1.1)
減量に至った有害事象	52 (21.6)	1 (1.1)

007 試験において、いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象の発現状況は、表 29 のとおりであった。

SOC PT (MedDRA/J ver.16.1)	表 29 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象 (007 試験)			
	例数 (%)			
	本薬群 241 例		対照群 94 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	238 (98.8)	211 (87.6)	93 (98.9)	74 (78.7)
血液及びリンパ系障害				
貧血	88 (36.5)	72 (29.9)	29 (30.9)	27 (28.7)
発熱性好中球減少症	81 (33.6)	74 (30.7)	26 (27.7)	20 (21.3)
血小板減少症	63 (26.1)	58 (24.1)	20 (21.3)	20 (21.3)
好中球減少症	50 (20.7)	48 (19.9)	11 (11.7)	10 (10.6)
胃腸障害				
悪心	116 (48.1)	6 (2.5)	39 (41.5)	1 (1.1)
嘔吐	80 (33.2)	8 (3.3)	20 (21.3)	1 (1.1)
下痢	70 (29.0)	4 (1.7)	34 (36.2)	3 (3.2)
便秘	47 (19.5)	0	22 (23.4)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	92 (38.2)	6 (2.5)	42 (44.7)	4 (4.3)
疲労	67 (27.8)	12 (5.0)	18 (19.1)	1 (1.1)
末梢性浮腫	51 (21.2)	3 (1.2)	22 (23.4)	0
臨床検査				
心電図 QT 延長	64 (26.6)	10 (4.1)	2 (2.1)	0
代謝及び栄養障害				
低カリウム血症	77 (32.0)	28 (11.6)	25 (26.6)	8 (8.5)
食欲減退	49 (20.3)	6 (2.5)	10 (10.6)	1 (1.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	56 (23.2)	1 (0.4)	13 (13.8)	0
呼吸困難	49 (20.3)	12 (5.0)	8 (8.5)	5 (5.3)
神経系障害				
頭痛	52 (21.6)	1 (0.4)	16 (17.0)	0

007 試験において、対照群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、心電図 QT 延長 (64 例 (26.6%)、2 例 (2.1%)、以下、同順)、嘔吐 (80 例 (33.2%)、20 例 (21.3%))、呼吸困難 (49 例 (20.3%)、8 例 (8.5%)) であった。対照群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった Grade

3以上の有害事象は、発熱性好中球減少症（74例（30.7%）、20例（21.3%））及び好中球減少症（48例（19.9%）、10例（10.6%））であった。対照群と比較して本薬群で発現率が高く、かつ複数例に認められた死亡に至った有害事象は、肺炎（7例（2.9%）、1例（1.1%））、肺感染（2例（0.8%）、0例）、敗血症（2例（0.8%）、0例）、脳出血（2例（0.8%）、0例）、GVHD（2例（0.8%）、0例）及び頭蓋内出血（4例（1.7%）、1例（1.1%））であった。対照群と比較して本薬群で2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（50例（20.7%）、9例（9.6%））、肺炎（22例（9.1%）、3例（3.2%））、蜂巣炎（6例（2.5%）、0例）、敗血症（16例（6.6%）、4例（4.3%））、尿路感染（6例（2.5%）、0例）、貧血（6例（2.5%）、0例）、上気道感染（5例（2.1%）、0例）、悪心（5例（2.1%）、0例）、嘔吐（5例（2.1%）、0例）、失神（5例（2.1%）、0例）、心電図QT延長（5例（2.1%）、0例）及び急性腎不全（6例（2.5%）、0例）であった。対照群と比較して本薬群で発現率が5%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。対照群と比較して本薬群で発現率が5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、発熱性好中球減少症（15例（6.2%）、0例）であった。対照群と比べて本薬群で発現率が5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、心電図QT延長（23例（9.5%）、0例）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

007試験の本薬群において対照群と比較して発現率が高かった有害事象に加えて、007試験の本薬群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本薬の投与中止に至った有害事象については、本薬投与により発現する事象として注意が必要であり、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。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

日本人患者を対象としたJ201試験及び外国人患者を対象とした007試験における本薬群の安全性の概要は、表30のとおりであった。

	例数 (%)	
	J201 試験 37 例	007 試験（本薬群） 241 例
全有害事象	37 (100)	238 (98.8)
Grade 3 以上の有害事象	34 (91.9)	211 (87.6)
死亡に至った有害事象	1 (2.7)	36 (14.9)
重篤な有害事象	17 (45.9)	168 (69.7)
投与中止に至った有害事象	2 (5.4)	44 (18.3)
休薬に至った有害事象	4 (10.8)	84 (34.9)
減量に至った有害事象	7 (18.9)	52 (21.6)

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高かった有害事象は、血小板数減少（日本人患者14例（37.8%）、外国人患者33例（13.7%）、以下、同順）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、血小板数減少（11例（29.7%）、29例（12.0%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象並びに本薬の投与中止、休薬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。

臨床試験に組み入れられた日本人患者数は限られていることから、安全性の国内外差について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要であり、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。また、日本人患者における本薬の安全性情報は限られていることから、引き続き製造販売後に情報収集し、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、主に 007 試験及び J201 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、007 試験において対照群と比較して本薬群で発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象、外国人と比較して日本人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.3.3 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、MedDRA SOC の「感染症及び寄生虫症」に該当する PT を集計した。007 試験及び J201 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。

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（007 試験及び J201 試験）

MedDRA PT*	例数 (%)					
	007 試験				J201 試験	
	本薬群 241 例		対照群 94 例		37 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	167 (69.3)	108 (44.8)	61 (64.9)	32 (34.0)	15 (40.5)	11 (29.7)
肺炎	31 (12.9)	22 (9.1)	9 (9.6)	7 (7.4)	3 (8.1)	2 (5.4)
敗血症	22 (9.1)	21 (8.7)	5 (5.3)	4 (4.3)	2 (5.4)	2 (5.4)
尿路感染	22 (9.1)	10 (4.1)	0	0	0	0
上気道感染	21 (8.7)	5 (2.1)	1 (1.1)	0	1 (2.7)	1 (2.7)
蜂巣炎	16 (6.6)	8 (3.3)	1 (1.1)	0	3 (8.1)	2 (5.4)
口腔ヘルペス	12 (5.0)	0	4 (4.3)	0	0	0
医療機器関連感染	11 (4.6)	8 (3.3)	7 (7.4)	5 (5.3)	2 (5.4)	1 (2.7)
菌血症	5 (2.1)	5 (2.1)	6 (6.4)	3 (3.2)	3 (8.1)	2 (5.4)
腸球菌感染	1 (0.4)	0	5 (5.3)	1 (1.1)	0	0
ダニ皮膚炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	3 (8.1)	0

*：007 試験は MedDRA/J ver. 16.1、J201 試験は MedDRA/J ver. 20.1

007 試験において、死亡に至った感染症は、本薬群 16 例（6.6%：肺炎 7 例、肺炎球菌性敗血症及び敗血症性ショック各 2 例、気管支肺アスペルギルス症、好中球減少性敗血症及び肺炎球菌性敗血症各 1 例）、対照群 5 例（5.3%：肺炎、敗血症性ショック、好中球減少性敗血症、壊死性筋膜炎及び真菌性肺炎各 1 例）に認められ、うち、本薬群の敗血症、気管支肺アスペルギルス症及び好中球減少性敗血症各 1 例、対照群の敗血症性ショック、壊死性筋膜炎及び誤嚥性肺炎各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な感染症は、本薬群 101 例（41.9%：3 例以上に認められた事象は、肺炎 22 例、敗血症 16 例、好中球減少性敗血症 7 例、蜂巣炎及び尿路感染各 6 例、敗血症性ショック及び上気道感染各 5 例、菌血症及びブドウ球菌感染各 4 例、医療機器関連感染、エンテロバクター感染、胃腸炎、肺炎及び真菌性肺炎各 3 例（重複あり））、対照群 21 例（22.3%：3 例以上に認められた事象は、敗血症 4 例、肺炎及び大腸菌性敗血症各 3 例（重複あり））に認められ、うち、本薬群の敗血症 6 例、好中球減少性敗

血症 4 例、蜂巣炎及び真菌性肺炎各 2 例、上気道感染、医療機器関連感染、エンテロバクター感染及び尿路感染症各 1 例、対照群の大腸菌性敗血症 2 例、敗血症及び肺炎各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った感染症は、本薬群 15 例（6.2%）に認められ、治験薬の休薬に至った感染症は、本薬群 26 例（10.8%）に認められ、治験薬の減量に至った感染症は、本薬群 7 例（2.9%）に認められた。治験薬の投与中止、休薬及び減量に至った感染症は対照群には認められなかった。

J201 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、7 例（18.9%：2 例以上に認められた事象は、菌血症及び敗血症各 2 例）に認められ、うち、菌血症 2 例、敗血症 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感染症は認められず、本薬の減量に至った感染症は 2 例（5.4%）、本薬の休薬に至った感染症は 1 例（2.9%）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。

007 試験及び J201 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たこと、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たこと等を考慮すると、本薬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.3.4 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「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。007 試験及び J201 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 いずれかの試験で発現率が 2%以上の出血の発現状況（007 試験及び J201 試験）

MedDRA PT*	例数 (%)					
	007 試験				J201 試験	
	本薬群 241 例		対照群 94 例		37 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血	119 (49.4)	24 (10.0)	36 (38.3)	8 (8.5)	7 (18.9)	2 (5.4)
鼻出血	28 (11.6)	4 (1.7)	8 (8.5)	1 (1.1)	0	0
点状出血	27 (11.2)	2 (0.8)	6 (6.4)	0	0	0
歯肉出血	16 (6.6)	1 (0.4)	3 (3.2)	1 (1.1)	0	0
挫傷	15 (6.2)	2 (0.8)	2 (2.1)	0	1 (2.7)	0
血尿	12 (5.0)	1 (0.4)	2 (2.1)	0	1 (2.7)	0
血腫	10 (4.1)	2 (0.8)	4 (4.3)	2 (2.1)	1 (2.7)	1 (2.7)
口腔内出血	10 (4.1)	0	2 (2.1)	0	0	0
膣出血	6 (2.5)	1 (0.4)	2 (2.1)	0	0	0
頭蓋内出血	5 (2.1)	5 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.1)	0	0
咯血	5 (2.1)	1 (0.4)	2 (2.1)	0	1 (2.7)	1 (2.7)
斑状出血	5 (2.1)	0	0	0	0	0
播種性血管内凝固	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (1.1)	0	2 (5.4)	0
紫斑	3 (1.2)	0	1 (1.1)	0	1 (2.7)	0
胃出血	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (2.7)	0
出血性ショック	0	0	0	0	1 (2.7)	1 (2.7)

*：007 試験は MedDRA/J ver. 16.1、J201 試験は MedDRA/J ver. 20.1

007 試験において、死亡に至った出血は、本薬群 7 例（2.9%：頭蓋内出血 4 例、脳出血 2 例、播種性血管内凝固 1 例）、対照群 2 例（2.1%：頭蓋内出血及び硬膜下血腫各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な出血は、本薬群 19 例（7.9%：頭蓋内出血 5 例、脳出血及び血尿各 2 例、播種性血管内凝固、胃出血、胃腸出血、吐血、喀血、メレナ、点状出血、処置後出血、硬膜下血腫、上部消化管出血及び腔出血各 1 例（重複あり））、対照群 3 例（3.2%：頭蓋内出血 2 例、硬膜下血腫 1 例）に認められ、うち、本薬群の脳出血、胃腸出血、点状出血、硬膜下出血及び腔出血 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った出血は、本薬群 8 例（3.3%）、対照群 1 例（1.1%）に認められ、治験薬の休薬に至った出血は、本薬群 2 例（0.8%）に認められた。対照群において休薬に至った出血は認められず、治験薬の減量に至った出血は本薬群及び対照群ともに認められなかった。

J201 試験において、死亡に至った出血は認められなかった。重篤な出血は、3 例（8.1%：播種性血管内凝固、血腫、喀血及び出血性ショック各 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。本薬の投与中止、休薬及び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。

007 試験及び J201 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な出血が複数例に認められた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、医療現場に適切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.3.5 骨髄抑制

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 PT の「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」を集計した。007 試験及び J201 試験における骨髄抑制の発現状況は、表 33 のとおりであった。

表 33 いずれかの試験で発現率が 10%以上の骨髄抑制の発現状況（007 試験及び J201 試験）

MedDRA PT*	例数 (%)					
	007 試験				J201 試験	
	本薬群 241 例		対照群 94 例		37 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	177 (73.4)	165 (68.5)	53 (56.4)	47 (50.0)	30 (81.1)	29 (78.4)
貧血	88 (36.5)	72 (29.9)	29 (30.9)	27 (28.7)	10 (27.0)	9 (24.3)
発熱性好中球減少症	81 (33.6)	74 (30.7)	26 (27.7)	20 (21.3)	16 (43.2)	14 (37.8)
血小板減少症	63 (26.1)	58 (24.1)	20 (21.3)	20 (21.3)	4 (10.8)	4 (10.8)
好中球減少症	50 (20.7)	48 (19.9)	11 (11.7)	10 (10.6)	3 (8.1)	3 (8.1)
白血球数減少	35 (14.5)	29 (12.0)	14 (14.9)	13 (13.8)	8 (21.6)	8 (21.6)
血小板数減少	33 (13.7)	29 (12.0)	12 (12.8)	12 (12.8)	14 (37.8)	11 (29.7)
好中球数減少	32 (13.3)	29 (12.0)	14 (14.9)	14 (14.9)	8 (21.6)	8 (21.6)

*：007 試験は MedDRA/J ver. 16.1、J201 試験は MedDRA/J ver. 20.1

007 試験において、死亡に至った骨髄抑制は、本薬群 1 例（0.4%：血小板減少症 1 例）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な骨髄抑制は、本薬群 63 例（26.1%：2 例以上に認められた事象は、発熱性好中球減少症 50 例、貧血 6 例、好中球減少症 4 例、汎血球減少症及び血小板減少症各 3 例、好中球数減少 2 例（重複あり））、対照群 9 例（9.6%：発熱性好中球減少症 9 例）に認められ、うち、本薬群の発熱性好中球減少症 18 例、貧血及び血小板減少症各 3 例、汎血球減少症 2 例、好中球減少症 1 例、対照群の発熱性好中球減少症 5 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った骨髄抑制は、本薬群 5 例（2.1%）に認められ、治験薬の休薬に至った骨髄抑制は、本薬群 32 例（13.3%）に認められ、治験薬の減量に至った骨髄抑制は、本薬群 17 例（7.1%）に認められた。死亡に至った骨髄抑制並びに治験薬の投与中止、休薬及び減量に至った骨髄抑制は対照群では認められなかった。

J201 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、7 例（18.9%：発熱性好中球減少症 6 例、貧血、好中球減少症及び血小板数減少各 1 例（重複あり））に認められ、うち発熱性好中球減少症 4 例、貧血、好中球減少症及び血小板数減少各 1 例については、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止及び休薬に至った骨髄抑制は認められず、本薬の減量に至った骨髄抑制は 1 例（2.7%）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。

007 試験及び J201 試験において、本薬投与による Grade 3 以上の骨髄抑制が多く認められたこと、本薬との因果関係が否定できない死亡を含む重篤な骨髄抑制が複数例に認められたこと等を考慮すると、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について、医療現場に適切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.3.6 心臓障害

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「トルサード ド ポワント/QT 延長（広域）」、「不整脈に関連する臨床検査、徴候及び症状（広域）」、「心不全（狭域）」及び「心筋梗塞（広域）」に該当する PT、並びに MedDRA PT の「心肥大」、「拡張機能障害」、「左室機能不全」、「心筋症」、「心毒性」、「細胞毒性」、「心筋症」及び「駆出率低下」を集計した。007 試験及び J201 試験における心臓障害の発現状況は、表 34 のとおりであった。

表 34 心臓障害の発現状況 (007 試験及び J201 試験)

MedDRA PT*	例数 (%)					
	007 試験				J201 試験	
	本薬群 241 例		対照群 94 例		37 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害	89 (36.9)	22 (9.1)	14 (14.9)	5 (5.3)	14 (37.8)	0
心電図 QT 延長	64 (26.6)	10 (4.1)	2 (2.1)	0	13 (35.1)	0
失神	12 (5.0)	9 (3.7)	2 (2.1)	1 (1.1)	0	0
頻脈	11 (4.6)	1 (0.4)	4 (4.3)	0	0	0
動悸	7 (2.9)	0	1 (1.1)	0	0	0
心不全	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
駆出率減少	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	1 (2.7)	0
トロポニン I 増加	2 (0.8)	0	0	0	0	0
心筋症	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
心筋梗塞	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
心室性頻脈	1 (0.4)	0	2 (2.1)	1 (1.1)	0	0
血中 CK 増加	1 (0.4)	0	0	0	1 (2.7)	0
肺水腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0
徐脈	0	0	3 (3.2)	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
心停止	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0

* : 007 試験は MedDRA/J ver. 16.1、J201 試験は MedDRA/J ver. 20.1

007 試験において、死亡に至った心臓障害は、本薬群 2 例 (0.8% : 心不全及び心筋梗塞各 1 例)、対照群 1 例 (1.1% : 急性心筋梗塞 1 例) に認められ、うち、本薬群の心筋梗塞 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な心臓障害は、本薬群 12 例 (5.0% : 心電図 QT 延長及び失神各 5 例、心不全及び心筋梗塞各 1 例)、対照群 2 例 (2.1% : 心筋梗塞及び心筋症各 1 例) に認められ、うち、本薬群の心電図 QT 延長 5 例、失神 2 例、心筋梗塞 1 例、対照群の心筋症 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った心臓障害は、本薬群 2 例 (0.8%)、治験薬の休薬に至った心臓障害は、本薬群 12 例 (5.0%)、治験薬の減量に至った心臓障害は、本薬群 24 例 (10.0%) に認められた。対照群において、治験薬の投与中止、休薬及び減量に至った心臓障害は認められなかった。

J201 試験において、死亡に至った心臓障害及び重篤な心臓障害は認められなかった。本薬の減量に至った心臓障害は、1 例 (2.7%) に認められ、本薬の投与中止及び休薬に至った心臓障害は認められなかった。

また、申請者は、本薬投与時における QT 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。

007 試験及び J201 試験では、定期的に 12 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、QT 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。007 試験及び J201 試験において、QTcF 値が測定された患者における QTcF 値の最大値及び変化量は、表 35 のとおりであった。

表 35 本薬投与患者における QTcF 値の最大値及び変化量（007 試験及び J201 試験）

	例数 (%)	
	007 試験	J201 試験
	241 例	37 例
最大値		
450 ms 以下	125 (51.9)	22 (59.5)
450 ms 超 480 ms 以下	76 (31.5)	14 (37.8)
480 ms 超 500 ms 以下	30 (12.4)	1 (2.7)
500 ms 超	8 (3.3)	0
欠測	2 (0.8)	0
ベースラインからの変化量（最大値）		
0 ms 未満	1 (0.4)	1 (2.7)
0 ms 以上 30 ms 以下	81 (33.6)	21 (56.8)
30 ms 超 60 ms 以下	121 (50.2)	14 (37.8)
60 ms 超	30 (12.4)	1 (2.7)
欠測	8 (3.3)	0

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 007 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。

007 試験及び J201 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薬投与と心筋梗塞の発現との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、本薬との因果関係が否定できない重篤な心筋梗塞が認められたこと等を考慮すると、心筋梗塞等の心臓障害の発現に注意が必要と考える。したがって、臨床試験における心臓障害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、本薬との因果関係が否定できない重篤な QT 間隔延長が複数例に認められたことから、当該事象の発現については特に注意が必要であり、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.3.7 腎機能障害

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

腎機能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。007 試験及び J201 試験における腎機能障害の発現状況は、表 36 のとおりであった。

表 36 いずれかの試験で発現率が 5%以上の腎機能障害の発現状況（007 試験及び J201 試験）

MedDRA PT*	例数 (%)					
	007 試験				J201 試験	
	本薬群 241 例		対照群 94 例		37 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎機能障害	35 (14.5)	6 (2.5)	6 (6.4)	1 (1.1)	1 (2.7)	0
血中クレアチニン増加	16 (6.6)	1 (0.4)	2 (2.1)	0	1 (2.7)	0
急性腎不全	14 (5.8)	5 (2.1)	3 (3.2)	1 (1.1)	0	0

*：007 試験は MedDRA/J ver. 16.1、J201 試験は MedDRA/J ver. 20.1

007 試験において、死亡に至った腎機能障害は、本薬群 1 例（0.4%：急性腎不全 1 例）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。重篤な腎機能障害は、本薬群 7 例（2.9%：急性腎不全 6 例、腎不全 1 例）に認められ、急性腎不全 2 例、腎不全 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った腎機能障害は、本薬群 2 例（0.8%）に認められ、治験薬の休薬に至った腎機能障害は、本薬群 1 例（0.4%）に認められた。死亡に至った腎機能障害、重篤な腎機能障害並びに治験薬の投与中止及び休薬に至った有害事象は対照群では認められず、治験薬の減量に至った腎機能障害は本薬群及び対照群ともに認められなかった。

J201 試験において、死亡に至った腎機能障害、重篤な腎機能障害、並びに本薬の投与中止、休薬及び減量に至った腎機能障害は、いずれも認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

007 試験及び J201 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機能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薬投与と腎機能障害の発現との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、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重篤な急性腎不全等の腎機能障害が複数例に認められたこと等を考慮すると、本薬投与時には腎機能障害の発現に注意が必要と考える。したがって、臨床試験における腎機能障害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.3.8 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（狭域）」に該当する PT を集計した。007 試験及び J201 試験における ILD の発現状況は、表 37 のとおりであった。

表 37 ILD の発現状況（007 試験及び J201 試験）

MedDRA PT*	例数 (%)					
	007 試験				J201 試験	
	本薬群 241 例		対照群 94 例		37 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (2.7)	0
肺臓炎	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (1.1)	0	1 (2.7)	0
ILD	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0

*：007 試験は MedDRA/J ver. 16.1、J201 試験は MedDRA/J ver. 20.1

007 試験において、死亡に至った ILD は、本薬群及び対照群ともに認められなかった。重篤な ILD は、本薬群 2 例（0.8%：肺臓炎 2 例）に認められ、うち、肺臓炎 1 例⁴⁰⁾ では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止、休薬及び減量に至った ILD は認められなかった。

J201 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、1 例⁴¹⁾（2.7%：肺臓炎 1 例）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止、休薬及び減量に至った ILD は認められなかった。

007 試験及び J201 試験以外の臨床試験（007 試験及び J201 試験における用法・用量以外で投与された臨床試験を含む）において、重篤な ILD は 3 例（002 試験の 2 例（肺臓炎及び細気管支炎各 1 例）及び 2004 試験の肺臓炎 1 例）に認められ、うち、002 試験で認められた肺臓炎 1 例⁴²⁾ では、本薬との因果関係が否定されなかった。

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 ILD 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薬投与と ILD の発現との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、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重篤な ILD が複数例に認められた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と考える。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 臨床的位置付け及び効能・効果について

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

- FLT3-ITD 変異の検査は、十分な経験を有する検査施設において、承認された体外診断薬を用いて行うこと。変異陽性が確認された患者に投与すること。

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

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、FLT3-ITD 変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

⁴⁰⁾ 21 歳白人男性。HSCT 後の患者。本薬投与開始後第 375 日目に髄外再発を認め、Ara-C 及びメトトレキサートの髄腔内投与並びに脊椎の髄外白血病に対する放射線治療を受けていた。本薬投与開始後第 404 日目の画像検査で Grade 3 の肺臓炎と診断された。ステロイド剤、抗菌剤、抗真菌剤及び G-CSF 製剤の投与を行った結果、第 410 日目に呼吸状態は改善した。本薬の投与中止、休薬及び減量は行われなかった。

⁴¹⁾ 51 歳日本人女性。本薬投与開始後第 32 日目の画像検査で Grade 2 の肺臓炎と診断された。抗菌剤、抗真菌剤及び免疫グロブリンによる治療が行われた。第 41 日目に、治験薬投与前から投与されていたプレドニゾロンが 30 mg/日に増量された。その後、第 98 日目で施行した画像検査で肺臓炎は軽快を認めた。

⁴²⁾ 71 歳白人女性。本薬投与開始後 8 日目に発熱性好中球減少症及び肺炎を認めたため、抗菌剤、抗真菌剤等で治療を行ったが、第 31 日目に疾患進行を認め、疾患進行により第 51 日目に死亡した。死亡時に発熱性好中球減少症及び肺炎の事象は持続中であった。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン⁴³⁾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⁴⁴⁾における、再発又は難治性の FLT3-ITD 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 に対しては、FLT3-ITD 変異の有無にかかわらず、MEC、FLAG-IDA、低用量 Ara-C 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 2018 年版（日本血液学会編））、標準的治療は確立されておらず、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）。

なお、本邦において、2018 年 9 月にギルテリチニブが、「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」を効能・効果として承認されているものの、現時点において、本薬とギルテリチニブとの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、本薬とギルテリチニブとの使分けについては不明である。

以上のような状況において、再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者を対象とした 007 試験の結果、本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等から、本薬は当該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考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

007 試験の結果、本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等から、本薬は再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者に対する標準的治療の一つとして位置付けられると判断した。

7.R.4.2 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。

本薬の投与対象は、007 試験の対象とされた再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者と考えることから、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病」と設定した。また、本薬は FLT3-ITD 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・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起する。

- FLT3-ITD 変異陽性の検査は、十分な経験を有する検査施設において、承認された体外診断薬を用いて行うこと。変異陽性が確認された患者に投与すること。

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、効能・効果に関連する注意の項については、下記のとおり整備し、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-ITD 変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

⁴³⁾ NCCN ガイドライン（v.3.2018）、造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版（日本血液学会編）及び ELN ガイドライン（Blood 2017; 129: 424-47）

⁴⁴⁾ 血液学専門医テキスト 2nd ed. 南江堂; 2015 及び Best Pract Res Clin Haematol 2013; 26: 253-9

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、以下のように設定されていた。なお、本項では、臨床試験における用法・用量については塩酸塩としてのキザルチニブ量で、添付文書における用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項における記載については、遊離塩基換算量で記載する。

<用法・用量>

通常、成人にはキザルチニブとして1日1回26.5 mgから経口投与を開始し、投与開始から2週間後に1日1回53 mgに増量する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- ・ 投与開始から2週間後の増量基準について。
- ・ 強いCYP3A阻害剤を併用する場合の用量調節について。
- ・ 本薬の投与により副作用が発現した場合の用量調節基準について。
- ・ 本薬を投与する時間帯について。
- ・ 本薬の継続投与について。
- ・ 飲み忘れ及び嘔吐時の服用について。
- ・ 造血幹細胞移植を実施する場合の本薬の投与について。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のように整備し、設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

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

<用法・用量に関連する注意>

- ・ 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。
- ・ 投与開始前に心電図検査を実施し、QTcF値が450 msを超えている場合には、本薬の投与を開始しないこと。また、本薬の投与開始から2週間後までにおいて、QTcF値が450 msを超えた場合には、本薬の増量は行わないこと。
- ・ 強いCYP3A阻害剤との併用は避けることが望ましいが、やむを得ず併用する場合には、減量基準を参考に、本薬を1段階減量すること。強いCYP3A阻害剤との併用終了後には、本薬を減量前の投与量に戻すこと。
- ・ 本薬投与中に副作用がみられた場合は、次の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。

本薬の減量段階

段階	用量
通常投与量	53 mg
1段階減量	26.5 mg
2段階減量	17.7 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	- 本薬を休薬し、QTcF 値が 450 ms 以下に回復した後、1 段階減量して投与を再開できる。なお、17.7 mg を投与していた場合は、回復後に同用量で再開できる。 2 週間の休薬後も QTcF 値が 450 ms 以下に回復しない場合は、投与を中止する。
	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	- 本薬を休薬し、グレード 1 以下に回復後、1 段階減量して投与を再開できる。 - グレード 2 以上の副作用が 2 週間を超えて継続する場合、投与を中止する。
骨髄抑制	血小板数：100,000 /mm ³ 未満 かつ 好中球数：1,000 /mm ³ 未満	1 段階減量又は休薬する。回復後は、副作用発現時の用量で再開できる。 2 週間を超えて継続する場合、投与を中止する。

グレードは NCI-CTCAE に準じる。

7.R.5.1 本薬の用法・用量及び増量時における QTcF 値のカットオフ値について

申請者は、本薬の用量・用量について、以下のように説明している。

再発又は難治性の AML 患者を対象とした海外第 I 相試験 (CP0001 試験) の結果、本薬 (液剤) の MTD は 200 mg QD と判断され、当該用法・用量を用いて海外第 II 相試験 (002 試験) が実施された。002 試験の結果、本薬 (液剤) 200 mg QD で投与開始された患者 6/17 例 (35.3%) で 500 ms を超える QTcF 値の延長が認められたこと等から、再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者を対象とした海外第 II 相試験 (2004 試験) では、本薬の用法・用量を、本薬 30 又は 60 mg QD で開始し、効果不十分な場合には、開始用量が 30 mg QD の場合は 60 mg QD、開始用量が 60 mg QD の場合は 90 mg QD に増量できると設定した。2004 試験の結果、30 mg 群と比較して 60 mg 群で有効性が高い傾向が認められ、かつ両群の安全性に明確な差異は認められなかったことから、本薬の推奨用量は 60 mg と判断された。

007 試験では、上記の結果に加えて、本薬投与初期の QT 間隔延長の発現リスクを低減することを考慮し、本薬の用法・用量を、開始用量を 30 mg QD とし、投与開始 2 週間後までに QTcF 値が 450 ms 以下であった場合には 60 mg QD に増量すると設定した。また、スクリーニング時の心電図検査で QTcF 値が 450 ms 超の場合には、本薬の投与を開始しないこととした。

上記の設定に基づき、007 試験が実施された結果、本薬の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) から、当該試験の用法・用量に基づき本薬の申請用法・用量を設定した。ただし、投与開始 2 週間後における本薬の用量選択時の QTcF 値の基準値については、下記の点を考慮し、007 試験の設定 (450 ms) から 470 ms に変更した。

- 007 試験の結果に基づき、本薬投与による QT 間隔延長と安全性等との関連を検討した結果、QTcF 値の基準値を 450 ms から 470 ms に変更した場合、投与開始 2 週間後に 60 mg QD 投与への増量が可能となる患者は 23.6%増加するものの、60 mg QD 投与により QTcF 値が 500 ms を超え本薬の投与中止に至る患者は 0.36%の増加に留まると推測されたこと。なお、007 試験において、投与開始 2 週間後の QTcF 値が 450 ms 超かつ 470 ms 以下であったものの、60 mg QD 投与された患者は 7 例認められ⁴⁵⁾、うち、3 例に CRi が認められ、また、2 例に QTcF 値の延長 (Grade 2 及び Grade 3 各 1 例) が認められた。

⁴⁵⁾ 007 試験では治験実施施設において測定した QTcF 値で増量することが可能とされた。しかしながら、これら 7 例においては、中央判定で QTcF 値を測定し直した結果、450 ms 超かつ 470 ms 以下であった。

- 007 試験等の結果に基づき、本薬の血漿中濃度と QTc との関連を検討した結果、本薬 60 mg QD 投与時の定常状態における Δ QTcF の 90%CI の上限値は 23.6 ms と推定されたこと (6.2.6 参照) から、QTcF 値の基準値を 450 ms と設定した場合と比較して、470 ms と設定した場合で、QTcF 値が 500 ms 超となるリスクが高くなる可能性は低いと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、下記の理由から、用法・用量に関連する注意の項における QTcF 値の基準値については、007 試験の設定どおり 450 ms と設定することが適切であると判断した。

- QTcF 値の基準値を 470 ms と設定した場合の投与経験は極めて限定的であること。
- 007 試験において QTcF 値 450 ms 超かつ 470 ms 以下で本薬が増量された患者 1/7 例で Grade 3 以上の QT 間隔延長の有害事象が認められたこと。
- QTcF 値の基準値を 450 ms と設定し 007 試験を実施した結果、本薬の臨床的有用性が示されたこと。

以上より、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のように整備し、設定することが適切であると判断した。なお、内服する時間帯、継続投与、並びに飲み忘れ及び嘔吐時にかかる注意喚起については、薬剤投与における一般的な注意事項であり、また、HSCT の施行に伴う本薬の中止及び再開の基準については、HSCT 施行における一般的な注意事項であることから設定不要と判断した。

<用法・用量>

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

<用法・用量に関連する注意>

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

7.R.5.2 強い CYP3A 阻害剤との併用時の用法・用量について

本薬は、ケトコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）と併用することにより血漿中濃度が上昇したことから、強い CYP3A 阻害剤との併用時には本薬を約半量に減量することが適切と判断し（6.2.3.1 参照）、007 試験及び J201 試験では、強い CYP3A 阻害剤との併用時の本薬の用法・用量を以下のように設定した。

- 治療開始時に強い CYP3A 阻害剤を併用する場合、開始用量を 20 mg QD とし、2 週間後までにおいて QTcF 値が 450 ms 以下の場合、30 mg QD に増量する。
- 治療中に強い CYP3A 阻害剤を併用する場合、本薬の投与量が 60 mg の場合には 30 mg、30 mg の場合には 20 mg に減量する。

上記の設定に基づき 007 試験が実施され、本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、及び「7.R.5.1 本薬の用法・用量及び増量時における QTcF 値のカットオフ値について」における検討を踏まえ、用法・用量に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起することとした。

- 強い CYP3A 阻害剤をやむを得ず併用する場合は、次の強い CYP3A 阻害剤併用時の用量調節表に基づき減量すること。強い CYP3A 阻害剤による治療終了後には、本薬を減量前投与量に戻すこと。

強い CYP3A 阻害剤併用時の用量調節表

本薬の治療開始時に併用する場合	1 日 1 回 17.7 mg から投与を開始すること。 - 投与開始から 2 週間後の QTcF 値が 470 ms 以下の場合は、26.5 mg に増量すること。 2 週間後の QTcF 値が 470 ms を超えかつ 500 ms 以下の場合は増量しないこと。
本薬の治療中に併用する場合	強い CYP3A 阻害剤併用開始時の本薬の投与量が 53 mg の場合には 26.5 mg に、26.5 mg の場合には 17.7 mg に減量すること。

機構は、本薬と強い CYP3A 阻害剤との併用が、本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

007 試験において、強い CYP3A 阻害剤が併用され本薬が減量された患者（46 例⁴⁶⁾）における OS の中央値 [95%CI]（カ月）は、6.6 [4.2, 9.4]、CYP3A 阻害剤を併用しなかった本薬群の患者（199 例）における OS の中央値 [95%CI]（カ月）は、6.2 [5.3, 7.3] であった。また、強い CYP3A 阻害剤との併用の有無別の安全性について、強い CYP3A 阻害剤併用群及び非併用群における、①全 Grade の有害事象は、それぞれ 97.8% (45/46 例) 及び 99.0% (193/195 例)、②Grade 3 以上の有害事象は、それぞれ 84.8% (39/46 例) 及び 88.2% (172/195 例)、③死亡に至った有害事象は、それぞれ 13.0% (6/46 例) 及び 15.4% (30/195 例)、④重篤な有害事象は、それぞれ 82.6% (38/46 例) 及び 66.7% (130/195 例) に認められ、また、QTcF 値 500 ms 超となった患者の割合は、それぞれ 0% 及び 4.1% (8/195 例) であった。

なお、007 試験の結果を基に、強い CYP3A 阻害剤の併用群及び非併用群における、本薬の AUC_{0-24h} 並びに C_{max} を PPK モデルを用いて算出⁴⁷⁾した結果、両群に明確な差異は認められなかった。

以上より、本薬と強い CYP3A 阻害剤との併用時と非併用時で有効性及び安全性に明確な差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。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、用法・用量に関連する注意の項については、下記のように整備し、設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 強い CYP3A 阻害剤との併用は避けることが望ましいが、やむを得ず併用する場合には、減量基準を参考に、本薬を 1 段階減量すること。強い CYP3A 阻害剤との併用終了後には、本薬を減量前の投与量に戻すこと。

7.R.5.3 本薬の用量調節について

申請者は、副作用発現時における本薬の用量調節について、以下のように説明している。

⁴⁶⁾ 本薬投与開始時点で強い CYP3A 阻害剤を併用された患者及び本薬投与中に併用が開始されたことにより減量された患者を含む。

⁴⁷⁾ 強い CYP3A 阻害剤非併用時の本薬 60 mg 投与と、強い CYP3A 阻害剤併用時の本薬 30 mg 投与の PK、及び強い CYP3A 阻害剤非併用時の本薬 30 mg 投与と、強い CYP3A 阻害剤併用時の本薬 20 mg 投与の PK がそれぞれ比較された。

7.R.7 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 QT 間隔延長を設定した。

調査予定症例数については、007 試験における QT 間隔延長の発現状況を考慮し、150 例と設定した。

観察期間については、007 試験において QTcF 値が 500 ms 超の QT 間隔延長が本薬の投与開始から 331 日目に認められたことを考慮し、1 年間と設定した。

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.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、本薬投与時に特に注目すべき事象のうち、一定の頻度で発現が認められている有害事象（感染症、出血及び骨髄抑制）を除く、心筋梗塞等の心臓障害、急性腎不全等の腎機能障害及び ILD を設定することが適切であると判断した。

本調査の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の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 海外第 I 相試験（014 試験）

有害事象は、①本薬液剤 60 mg 群 12/26 例（46.2%）、②本薬錠剤 60 mg 群 9/26 例（34.6%）、③本薬錠剤 30 mg 群 5/14 例（35.7%）及び④本薬錠剤 90 mg 群 6/14 例（42.9%）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、①4/26 例（15.4%）、②2/26 例（7.7%）、③2/14 例（14.3%）及び④4/14 例（28.6%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、①頭痛 3 例（11.5%）並びに④頭痛、腹部不快感及び毛包炎各 2 例（14.3%）であった（②及び③は該当なし）。

重篤な有害事象は、④1/14 例（7.1%）に認められた（①～③は該当なし）。認められた重篤な有害事象は、四肢膿瘍 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、④1/14 例（7.1%）に認められた（①～③は該当なし）。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、四肢膿瘍 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

7.3.2 海外第 I 相試験（019 試験）

有害事象は、①空腹時投与群 9/34 例（26.5%）及び②食後投与群 5/30 例（16.7%）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、①4/34 例（11.8%）及び②2/30 例（6.7%）に認められた。

発現率が 10%以上の有害事象、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いずれの群においても認められなかった。

7.3.3 国内第 I 相試験 (J101 試験)

有害事象は、15/16 例 (93.8%) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 14/16 例 (87.5%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、心電図 QT 延長 7 例 (43.8%)、悪心及び発熱各 6 例 (37.5%)、発熱性好中球減少症、口内炎及び嘔吐各 5 例 (31.3%)、浮腫 4 例 (25.0%)、貧血、食欲減退、低リン酸血症、頭痛及び下痢各 3 例 (18.8%) であった。

重篤な有害事象は、6/16 例 (37.5%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、疾患進行 2 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、3/16 例 (12.5%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、気管支肺アスペルギルス症、頭蓋内出血及び呼吸不全各 1 例 (6.3%) であった。このうち、気管支肺アスペルギルス症では、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 海外第 I 相試験 (CP0001 試験)

有害事象は、73/76 例 (96.1%) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、39/76 例 (51.3%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、悪心 32 例 (42.1%)、発熱 27 例 (35.5%)、疲労 26 例 (34.2%)、疾患進行及び下痢各 24 例 (31.6%)、貧血 23 例 (30.3%)、末梢性浮腫及び嘔吐各 22 例 (28.9%)、発熱性好中球減少症 18 例 (23.7%)、点状出血 17 例 (22.4%)、低カリウム血症 16 例 (21.1%) であった。

重篤な有害事象は、47/76 例 (61.8%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、疾患進行 24 例 (31.6%)、発熱性好中球減少症 7 例 (9.2%)、肺炎及び心電図 QT 延長各 3 例 (3.9%) であった。このうち、心電図 QT 延長 3 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有害事象は、21/76 例 (27.6%) 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、疾患進行 10 例 (13.2%)、心電図 QT 延長 3 例 (3.9%) であった。このうち、心電図 QT 延長 3 例では、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 (016 試験)

有害事象は、①軽度肝機能障害群 4/8 例 (50.0%)、②中等度肝機能障害群 2/8 例 (25.0%)、③軽度 MHC 群 0/8 例 (0%)、④中等度 MHC 群 1/8 例 (12.5%) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、①4/8 例 (50%)、②1/8 例 (12.5%) に認められた (④は該当なし)。発現率が 10%以上の有害事象は、①便秘、下痢、胃食道逆流性疾患、味覚異常及び頭痛各 1 例 (12.5%)、②咳嗽及び血栓性静脈炎各 1 例 (12.5%)、④胸痛 1 例 (12.5%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は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 (015 試験)

有害事象は、①ケトコナゾール併用投与群 5/31 例 (16.1%)、②フルコナゾール併用投与群 11/31 例 (35.5%)、③プラセボ併用投与群 10/31 例 (32.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、①1/31 例 (3.2%)、②1/31 (3.2%)、③3/31 (9.7%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、②下痢 4 例 (12.9%) であった (①及び③は該当なし)。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、②2/31 例（6.5%）に認められた（①及び③は該当なし）。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、細菌性膣炎及び動物咬傷各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、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（018 試験）

有害事象は、①本薬単独投与群 9/30 例（30.0%）、②ランソプラゾール併用投与群 11/33 例（33.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、①2/30 例（6.7%）、②1/33 例（3.0%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、①頭痛 3 例（10.0%）であった（②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（0011 試験）

有害事象は、①40 mg 群 7/7 例（100%）、②60 mg 群 6/6 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、①5/7 例（71.4%）、②6/6 例（100%）に認められた。発現率が 50%以上の有害事象は、①下痢 6 例（85.7%）、嘔吐 5 例（71.4%）、好中球減少症 4 例（57.1%）、②疲労 5 例（83.3%）、悪心 4 例（66.7%）、下痢、嘔吐、皮膚 GVHD、挫傷及び頭痛各 3 例（50.0%）であった。

重篤な有害事象は、①4/7 例（57.1%）、②5/6 例（83.3%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、②肺炎 2 例（33.3%）であった。このうち、肺炎 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった（①は該当なし）。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①1/7 例（14.3%）、②3/6 例（50.0%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①好中球減少症 1 例、②角膜上皮欠損、エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害及び GVHD/肺炎/腹膜出血各 1 例であり、①の好中球減少症及び②の角膜上皮欠損では、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.9 海外第Ⅲ相試験（007 試験）

有害事象は、本薬群で 238/241 例（98.8%）、対照群で 93/94 例（98.9%）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本薬群で 205/241 例（85.1%）、対照群で 66/94 例（70.2%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は、表 29 のとおりであった。

重篤な有害事象は、本薬群で 168/241 例（69.7%）、対照群で 37/94 例（39.4%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で発熱性好中球減少症 50 例（20.7%）、肺炎 22 例（9.1%）、敗血症 16 例（6.6%）、発熱 8 例（3.3%）、好中球減少性敗血症 7 例（2.9%）、蜂巣炎、尿路感染、貧血及び急性腎不全各 6 例（2.5%）、敗血症性ショック、上気道感染、悪心、嘔吐、頭蓋内出血、失神及び心電図 QT 延長各 5 例（2.1%）、好中球減少症、腸管 GVHD、菌血症及びブドウ球菌感染各 4 例（1.7%）、汎血球減少症、血小板減少症、皮膚 GVHD、医療機器関連感染、エンテロバクター感染、胃腸炎、肺感染及び真菌性肺炎各 3 例（1.2%）、白血球増加症、心房細動、心膜炎、下痢、クロストリジウム・ディフィシレ感染、大腸菌性敗血症、感染、クレブシエラ性敗血症、好中球減少性感染、皮膚感染、ブドウ球菌性菌血症、好中球数減少、脳出血、血尿、呼吸困難、肺臓炎、呼吸不全、急性熱性好中球性皮膚症及び全身性皮疹各 2 例（0.8%）、対照群で発熱性好中球減少症 9 例（9.6%）、敗血症 4 例（4.3%）、肺炎及び大腸菌性敗血症各 3 例（3.2%）、発熱、好中球減少性敗血症、真菌性肺炎及び頭蓋内出血各 2 例（2.1%）であった。このうち、本薬群の発熱性好中球減少症 18 例、敗血症 6 例、悪心及び心電図 QT 延長各 5 例、嘔吐及び好中球減少性敗血症各 4 例、貧血及び血小板減少症各 3 例、汎血球減少症、下痢、

真菌性肺炎、急性熱性好中球性皮膚症、全身性皮疹、蜂巣炎、失神及び急性腎不全各 2 例、好中球減少症、心膜炎、腸管 GVHD、医療機器関連感染、感染、クレブシエラ性敗血症、好中球数減少、脳出血、肺臓炎、呼吸不全、発熱、上気道感染及び尿路感染各 1 例、対照群の発熱性好中球減少症 5 例、発熱及び大腸菌性敗血症各 2 例、敗血症及び肺炎各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 44/241 例（18.3%）、対照群で 1/94 例（1.1%）に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で肺炎 6 例（2.5%）、腸管 GVHD 及び頭蓋内出血各 3 例（1.2%）、血中ビリルビン増加、心電図 QT 延長、発熱性好中球減少症、白血球増加症、発熱、急性腎不全及び敗血症各 2 例（0.8%）であった。このうち、心電図 QT 延長 2 例、腸管 GVHD、血中ビリルビン増加、発熱性好中球減少症、発熱及び敗血症各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.10 国内第Ⅱ相試験（J201 試験）

有害事象は、37/37 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、35/37 例（94.6%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は表 38 のとおりであった。

表 38 10%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.20.1)	例数 (%) 37 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	37 (100)	34 (91.9)
血液及びリンパ系障害		
発熱性好中球減少症	16 (43.2)	14 (37.8)
貧血	10 (27.0)	9 (24.3)
血小板減少症	4 (10.8)	4 (10.8)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	5 (13.5)	1 (2.7)
低カリウム血症	4 (10.8)	3 (8.1)
神経系障害		
頭痛	4 (10.8)	0
胃腸障害		
悪心	11 (29.7)	0
嘔吐	6 (16.2)	1 (2.7)
下痢	4 (10.8)	0
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	4 (10.8)	1 (2.7)
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	4 (10.8)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	5 (13.5)	0
臨床検査		
血小板数減少	14 (37.8)	11 (29.7)
心電図 QT 延長	13 (35.1)	12 (32.4)
好中球数減少	8 (21.6)	8 (21.6)
白血球数減少	8 (21.6)	8 (21.6)
ALT 増加	4 (10.8)	2 (5.4)

重篤な有害事象は、17/37 例（45.9%）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 6 例（16.2%）、菌血症及び敗血症各 2 例（5.4%）であった。このうち、発熱性好中球減少症 4 例、菌血症 2 例、敗血症 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有害事象は、2/37 例（5.4%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は疾患進行及びリパーゼ増加各 1 例（2.7%）であった。このうち、リパーゼ増加 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.11 海外第Ⅱ相試験（2004 試験）

有害事象は、①30 mg 群 37/38 例（97.4%）、②60 mg 群 36/36 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、①30/38 例（78.9%）、②29/36 例（80.6%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、①貧血 18 例（47.4%）、疲労 13 例（34.2%）、発熱性好中球減少症 12 例（31.6%）、嘔吐及び発熱各 11 例（28.9%）、血小板減少症、悪心及び下痢各 10 例（26.3%）、低カリウム血症及び咳嗽各 9 例（23.7%）、末梢性浮腫及び呼吸困難各 8 例（21.1%）、②悪心 17 例（47.2%）、発熱 14 例（38.9%）、発熱性好中球減少症、嘔吐及び下痢各 13 例（36.1%）、腹痛 11 例（30.6%）、貧血、頭痛及び咳嗽各 9 例（25.0%）、疲労及び肺炎各 8 例（22.2%）であった。

重篤な有害事象は、①25/38 例（65.8%）、②23/36 例（63.9%）に認められた。4 例以上に認められた重篤な有害事象は、①発熱性好中球減少症 7 例（18.4%）、AML 5 例（13.2%）、②AML 7 例（19.4%）、発熱性好中球減少症及び肺炎各 6 例（16.7%）、発熱 5 例（13.9%）であった。このうち、①の発熱性好中球減少症 3 例、②の発熱性好中球減少症 2 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有害事象は、①9/38 例（23.7%）、②8/36 例（22.2%）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、①白血球増加症 2 例（5.3%）、②急性腎不全 2 例（5.6%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.3.12 海外第Ⅱ相試験（002 試験）

有害事象は、①コホート 1 157/157 例（100%）、②コホート 2 176/176 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、①146/157 例（93.0%）、②159/176 例（90.3%）に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、①悪心 86 例（54.8%）、発熱性好中球減少症及び下痢各 66 例（42.0%）、疲労 63 例（40.1%）、嘔吐 58 例（36.9%）、発熱 49 例（31.2%）②悪心 92 例（52.3%）、発熱性好中球減少症及び嘔吐各 73 例（41.5%）、下痢 70 例（39.8%）、心電図 QT 延長 57 例（32.4%）、発熱 54 例（30.7%）であった。

重篤な有害事象は、①134/157 例（85.4%）、②136/176 例（77.3%）に認められた。5 例以上に認められた重篤な有害事象は、①発熱性好中球減少症 60 例（38.2%）、AML 37 例（23.6%）、肺炎 24 例（15.3%）、心電図 QT 延長 17 例（10.8%）、敗血症 12 例（7.6%）、発熱 10 例（6.4%）、心房細動 8 例（5.1%）、貧血 7 例（4.5%）、尿路感染及び菌血症各 6 例（3.8%）、蜂巣炎及び脱水各 5 例（3.2%）、②発熱性好中球減少症 66 例（37.5%）、AML 36 例（20.5%）、肺炎及び心電図 QT 延長各 16 例（9.1%）、敗血症 13 例（7.4%）、発熱 8 例（4.5%）、真菌性肺炎及び胃腸出血各 7 例（4.0%）、尿路感染、肺感染、貧血及び血小板減少症各 6 例（3.4%）、悪心 5 例（2.8%）であった。このうち、①の発熱性好中球減少症 34 例、心電図 QT 延長 17 例、肺炎 7 例、心房細動 6 例、敗血症、貧血及び発熱各 5 例、尿路感染、蜂巣炎及び脱水各 1 例、②の発熱性好中球減少症 42 例、心電図 QT 延長 15 例、肺炎 7 例、貧血 6 例、血小板減少症及び悪心各 5 例、胃腸出血 4 例、敗血症及び尿路感染各 3 例、真菌性肺炎及び肺感染各 2 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有害事象は、①59/157 例（37.6%）、②46/176 例（26.1%）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、①AML 22 例（14.0%）、発熱性好中球減少症、肺炎及

び胃腸出血各 4 例 (2.5%)、心電図 QT 延長 3 例 (1.9%)、②AML 20 例 (11.4%)、発熱性好中球減少症 5 例 (2.8%)、心電図 QT 延長 3 例 (1.7%) であった。このうち、①の発熱性好中球減少症 4 例、心電図 QT 延長 3 例、肺炎及び胃腸出血各 1 例、②の発熱性好中球減少症 4 例、心電図 QT 延長 3 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.13 国内第 I 相試験 (J102 試験)

有害事象は、①20 mg 群 4/4 例 (100%)、②40 mg 群 3/3 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、①4/4 例 (100%)、②3/3 例 (100%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、①発熱性好中球減少症 4 例 (100%)、食欲減退、味覚異常、下痢、悪心、上腹部痛、口内炎、脱毛症及び GGT 増加各 3 例 (75.0%)、貧血、低カリウム血症及び ALT 増加各 2 例 (50.0%)、②発熱性好中球減少症及び心電図 QT 延長各 3 例 (100%)、下痢、悪心、便秘、脱毛症、発疹及び関節痛各 2 例 (66.7%) であった。

重篤な有害事象は、②2/3 例 (66.7%) に認められた (①は該当なし)。認められた重篤な有害事象は、肺炎及びぶどう球菌性菌血症各 1 例 (33.3%) であり、いずれも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、いずれの群においても認められなかった。

7.3.14 海外第 I 相試験 (0005 試験)

有害事象は、①60 mg 7 日投与群 6/6 例 (100%)、②60 mg 14 日投与群 7/7 例 (100%)、③40 mg 14 日投与群 6/6 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、①6/6 例 (100%)、②4/7 例 (57.1%)、③5/6 例 (83.3%) に認められた。発現率が 50%以上の有害事象は、①好中球減少症及び悪心各 5 例 (83.3%)、血小板減少症、嘔吐、低カリウム血症、低リン酸血症及び高血圧各 4 例 (66.7%)、発熱性好中球減少症、貧血、下痢、便秘、発熱、低マグネシウム血症及び低カルシウム血症各 3 例 (50.0%)、②悪心 6 例 (85.7%)、便秘及び低マグネシウム血症各 5 例 (71.4%)、下痢、低カリウム血症及び薬疹各 4 例 (57.1%)、③下痢 5 例 (83.3%)、悪心 4 例 (66.7%)、発熱性好中球減少症、便秘、痔核、発疹及び低血圧各 3 例 (50.0%) であった。

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

治験薬の投与中止に至った有害事象は、②1/7 例 (14.3%)、③1/6 例 (16.7%) に認められた (①は該当なし)。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、②手掌・足底発赤知覚不全症候群 1 例 (14.3%)、③悪心/心膜炎 1 例 (16.7%) 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。

7.3.15 海外第 I 相試験 (006 試験)

有害事象は、2/6 例 (33.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、1/6 例 (16.7%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、下痢及び皮膚乾燥各 1 例 (16.7%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.16 海外第 I 相試験 (008 試験)

有害事象は、20/58 例 (34.5%) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 5/58 例 (8.6%) に認められた。

発現率が 10%以上の有害事象、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。

7.3.17 海外第 I 相試験 (012 試験)

有害事象は、①ケトコナゾール併用投与群 18/30 例 (60.0%)、②リファンピシン併用投与群 10/27 例 (37.0%)、③プラセボ併用投与群 7/26 例 (26.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、①13/30 例 (13.3%)、②4/27 例 (14.8%)、③3/26 例 (11.5%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、①悪心 7 例 (23.3%)、頭痛 5 例 (16.7%)、②頭痛 3 例 (11.1%) であった (③は該当なし)。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①1/30 例 (3.3%)、②1/27 例 (3.7%) に認められた (③は該当なし)。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、①薬疹 1 例、②好中球減少症 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象はいずれの群においても認められなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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-ITD 変異陽性の AML に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は 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-ITD 変異陽性の AML に対する標準的治療の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また機構は、本薬の有効性、効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和元年 5 月 20 日

申請品目

[販 売 名] ヴァンフリタ錠 17.7 mg、同錠 26.5 mg
[一 般 名] キザルチニブ塩酸塩
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 10 月 17 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (007 試験) において、主要評価項目とされた OS について、対照群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、感染症、出血、骨髄抑制、心臓障害 (QT 間隔延長及び心筋梗塞)、腎機能障害及びILDであると判断した。

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

また、専門協議後に、実施中の臨床試験において、死亡に至った心臓障害に関連する有害事象が複数例に認められた旨が、申請者より報告されたことから、機構は、当該事象の発現状況等について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者を対象に、標準的な化学療法⁴⁸⁾ への本薬又はプラセボの上乗せ投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化国際共同Ⅲ相試験（302 試験）が実施中である。当該試験において、死亡に至った心臓障害に関連する有害事象として心停止 3 例及び突然死 1 例、重篤な有害事象として心室細動/心停止 1 例が認められ、5 例全例（うち、日本人患者は 0 例）が本薬投与群であった⁴⁹⁾。このうち、心室細動/心停止 1 例⁵⁰⁾ 及び心停止 1 例⁵¹⁾ は、本薬との因果関係が否定されなかった。

以上を踏まえ、未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者を対象とした臨床試験において心室細動、心停止及び突然死が認められた旨を、添付文書等を用いて情報提供する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

302 試験において、本薬との因果関係が否定されない死亡に至った心停止、及び重篤な心室細動/心停止が認められたものの、発現例数が限られていることに加えて、下記の点等も考慮すると、本薬投与による心室細動又は心停止の発現について明確に結論付けることは困難である。

- 302 試験では、本薬は標準的な化学療法⁴⁸⁾ と併用投与されていることに加え、合併症に対する治療として QT 間隔延長作用を有する薬剤が投与された患者も認められており、本薬以外の薬剤による影響も考えられること。

しかしながら、当該事象は本薬の投与において特に注意が必要である QT 間隔延長と関連する可能性のある事象であること等を考慮すると、302 試験において、死亡に至った心臓障害に関連する有害事象が認められた旨を添付文書等により情報提供した上で、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ことが適切であると判断した。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

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

⁴⁸⁾ 寛解導入療法として第 1～7 日目に Ara-C 100 mg/m² を静脈内投与、第 1～3 日目に IDA 12 mg/m² 又はダウノルビシン 60 mg/m² を静脈内投与し、地固め療法として、第 1、3、5 日目に Ara-C 1.5 又は 3.0 g/m² を 12 時間ごとに静脈内投与。1 サイクルを 28 日間とし、寛解導入療法は 1～2 サイクル、地固め療法は最大 4 サイクル行う。

⁴⁹⁾ 302 試験の安全性情報を基に FDA と協議を行った上で、当該試験の盲検性を担保した状態で 5 例の症例について開鍵することとされた。

⁵⁰⁾ 6 歳 女性。第 1 サイクルの第 1～7 日目に Ara-C の静脈内投与と第 1～3 日目に IDA の静脈内投与を行い、第 8 日目から本薬 20 mg QD を 5 日間投与した第 12 日目に、心室細動に伴う心停止を発症。1 分間の心肺蘇生術後に心室細動が確認され除細動により自発循環が回復した。Grade 4 の低カリウム血症（2.4 mmol/L）が確認されたためカリウムの補充が行われた。発症から 30 分後の QTcF 値は 489 ms、5 時間後の QTcF 値は 587 ms であったものの、その後、不整脈の合併は認められなかった。本薬の投与は中止された。なお、QT 間隔延長作用があり、また、強い CYP3A 阻害剤である posaconazol（本邦未承認）が第 5～12 日目に投与されていた。

⁵¹⁾ 5 歳白人女性。第 1 サイクルの第 1～7 日目に Ara-C の静脈内投与と第 1～3 日目にダウノルビシンの静脈内投与を行い、第 11 日目から本薬 40 mg QD で 15 日間投与を行った。第 2 サイクルも同様に、寛解導入療法後の第 8 日目から本薬 40 mg QD を行ったものの、QT 間隔延長が認められ第 9 日目は本薬を休薬したが、中央判定により QT 間隔は正常と判断されたため、第 10 日目から本薬 30 mg QD に減量し投与を行ったが第 16 日目に心室細動からの心停止にて死亡。心停止発症時に Grade 3 の低カリウム血症を併発していた。なお、本症例については、治験責任医師により本薬との因果関係はなしと判断されたが、申請者により本薬との因果関係は否定できないと判断された。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 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-ITD 変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

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。

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

1.4 用法・用量について

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

＜用法・用量＞

通常、成人には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。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 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。
- 投与開始前に心電図検査を実施し、QTcF値が450msを超えている場合には、本薬の投与を開始しないこと。また、本薬の投与開始から2週間後までにおいて、QTcF値が450msを超えた場合には、本薬の増量を行わないこと。
- 強いCYP3A阻害剤との併用は避けることが望ましいが、やむを得ず併用する場合には、減量基準を参考に、本薬を1段階減量すること。強いCYP3A阻害剤との併用終了後には、本薬を減量前の投与量に戻すこと。
- 本薬投与中に副作用がみられた場合は、次の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。

本薬の減量段階

段階	用量
通常投与量	53 mg
1段階減量	26.5 mg
2段階減量	17.7 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	- 本薬を休薬し、QTcF 値が 450 ms 以下に回復した後、1 段階減量して投与を再開できる。なお、17.7 mg を投与していた場合は、回復後に同用量で再開できる。 2 週間の休薬後も QTcF 値が 450 ms 以下に回復しない場合は、投与を中止する。
	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	- 本薬を休薬し、グレード 1 以下に回復後、1 段階減量して投与を再開できる。 - グレード 2 以上の副作用が 2 週間を超えて継続する場合、投与を中止する。
骨髄抑制	血小板数：100,000 /mm ³ 未満 かつ 好中球数：1,000 /mm ³ 未満	1 段階減量又は休薬する。回復後は、副作用発現時の用量で再開できる。 2 週間を超えて継続する場合、投与を中止する。

グレードは NCI-CTCAE に準じる。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 用法・用量に関連する注意について、「強い CYP3A 阻害剤との併用は避けることが望ましい」との記載は誤解が生じる可能性があるため、記載内容を再検討することが望ましい。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①強い CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節基準に基づき実施された 007 試験において、強い CYP3A 阻害剤との併用時における本薬の臨床的有用性が示されたこと、②本薬による治療時にポリコナゾール等の強い CYP3A 阻害剤が併用される頻度が高いことが想定されること等を考慮すると、強い CYP3A 阻害剤との併用投与時の注意喚起については、当該薬剤との併用を避けることが望ましい旨を削除した上で、下記のように設定することが適切であると判断した。

- 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には、減量基準を参考に、本薬を 1 段階減量すること。強い CYP3A 阻害剤との併用終了後には、本薬を減量前の投与量に戻すこと。

また、専門協議後に、実施中の臨床試験において、死亡に至った心臓障害に関連する有害事象が複数例に認められた（1.2 参照）こと等を考慮し、QT 間隔延長の発現時における本薬の用量調節基準に、007 試験で設定された用量調節基準に準じた下記の用量調節基準を追加する旨が、申請者より説明された。

本薬の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	基準	処置
QT 間隔延長	480 ms を超え、500 ms 以下の延長	1 段階減量し、QTcF 値が 450 ms 以下に回復した後、減量前の投与量に戻すことができる。なお、17.7 mg を投与していた場合には、450 ms 以下に回復するまで 2 週間を上限として休薬する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の用量調節基準については、下記のように整備し、設定することが適切であると判断した。

本薬の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	基準	処置
QT 間隔延長	480 ms を超え、500 ms 以下の延長	53 mg 又は 26.5 mg を投与していた場合、1 段階減量する。QTcF 値が 450 ms 以下に回復後は、副作用発現時の用量で再開できる。 17.7 mg を投与していた場合、休薬する。2 週間の休薬後も QTcF 値が 450 ms 以下に回復しない場合は、投与を中止する。
	500 ms を超える延長	- 休薬する。QTcF 値が 450 ms 以下に回復後は、1 段階減量して投与を再開できる。なお、17.7 mg を投与していた場合は、回復後に同用量で再開できる。 2 週間の休薬後も QTcF 値が 450 ms 以下に回復しない場合は、投与を中止する。
	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	- 休薬する。グレード 1 以下に回復後は、1 段階減量して投与を再開できる。 - グレード 2 以上の副作用が 2 週間を超えて継続する場合、投与を中止する。
骨髄抑制	血小板数：100,000 /mm ³ 未満かつ 好中球数：1,000 /mm ³ 未満	1 段階減量又は休薬する。回復後は、副作用発現時の用量で再開できる。 2 週間を超えて継続する場合、投与を中止する。

グレードは NCI-CTCAE に準じる。

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

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

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 150 例、観察期間を 1 年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.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、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、心筋梗塞等の心臓障害、急性腎不全等の腎機能障害及び ILD 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支持された。また、専門委員からは以下の意見が出された。

- ①QT 間隔延長は本薬に特徴的な事象であること、②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、本調査において、当該事象の発現状況についても適切に情報収集すべきある。

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、QT 間隔延長、心筋梗塞、急性腎障害及び ILD と設定する。
- 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 210 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 39 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 40 及び表 41 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 39 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- QT 間隔延長 - 感染症 - 出血 - 骨髄抑制 - CYP3A 阻害剤との薬物相互作用	- 心筋梗塞 - 急性腎障害 - ILD - 胚・胎児毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 40 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 - 一般使用成績調査（全例調査）	該当なし	- 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

表 41 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	210 例
主な調査項目	安全性検討事項：QT 間隔延長、心筋梗塞、急性腎障害及び ILD 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、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、5.3.5.2-1 試験において、治験依頼者は、有効性の主要評価項目の判定に重要な評価項目である「CRi」について、治験実施計画書の規定に従った解析をしておらず、再解析が必要となった。以上の改善すべき事項が発見されたものの、提出された承認申請資料に基づき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 5.3.5.2-1）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-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病

[用法・用量]

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

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

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、FLT3-ITD 変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

[用法・用量に関連する注意]

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. 投与開始前に心電図検査を実施し、QTcF 値が 450 msec を超えている場合には、本剤の投与を開始しないこと。また、本剤の投与開始から 2 週間後までにおいて、QTcF 値が 450 msec を超えた場合には、本剤の増量は行わないこと。
3. 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には、減量基準を参考に、本剤を 1 段階減量すること。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。
4. 本剤投与中に副作用がみられた場合は、次の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。

本剤の減量段階

段階	用量
通常投与量	53 mg
1 段階減量	26.5 mg
2 段階減量	17.7 mg

本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	基準	処置
QT 間隔延長	480 msec を超え、500 msec 以下の延長	53 mg 又は 26.5 mg を投与していた場合、1 段階減量する。QTcF 値が 450 msec 以下に回復後は、副作用発現時の用量で再開できる。 17.7 mg を投与していた場合、休薬する。2 週間の休薬後も QTcF 値が 450 msec 以下に回復しない場合は、投与を中止する。
	500 msec を超える延長	- 休薬する。QTcF 値が 450 msec 以下に回復後は、1 段階減量して投与を再開できる。なお、17.7 mg を投与していた場合は、回復後に同用量で再開できる。 2 週間の休薬後も QTcF 値が 450 msec 以下に回復しない場合は、投与を中止する。
	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	- 休薬する。グレード 1 以下に回復後は、1 段階減量して投与を再開できる。 - グレード 2 以上の副作用が 2 週間を超えて継続する場合、投与を中止する。
骨髄抑制	血小板数：100,000/mm ³ 未満 かつ 好中球数：1,000/mm ³ 未満	1 段階減量又は休薬する。回復後は、副作用発現時の用量で再開できる。 2 週間を超えて継続する場合、投与を中止する。

グレードは NCI-CTCAE に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALB	albumin	アルブミン
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ芽球性白血病
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
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
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
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		1 日 2 回
BSA	bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸排泄ポンプ
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
CL _{int}	intrinsic clearance	固有クリアランス
CL _m	apparent clearance of AC886	AC886 の見かけのクリアランス
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
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRi	complete remission with incomplete hematologic recovery	好中球未回復の完全寛解
CRp	complete remission with incomplete platelet recovery	血小板未回復の完全寛解
CSF1R	colony stimulating factor 1 receptor	
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したキザルチニブ塩酸塩
DDR1	discoidin domain receptor 1	
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMC	data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
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
ELN	European LeukemiaNet	ELN
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
F1	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FLAG-IDA		フルダラビン、イダルビシン、Ara-C 及び G-CSF 製剤の併用投与
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3	FMS 様チロシンキナーゼ 3
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子

略語	英語	日本語
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
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> -related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HPβCD	hydroxypropyl-β-cyclodextrin	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン
HSCT	allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	同種造血幹細胞移植
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（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
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITD	internal tandem duplication	遺伝子内縦列重複
ITT	intent-to-treat	
J101 試験		AC220-A-J101 試験
J102 試験		AC220-A-J102 試験
J201 試験		AC220-A-J201 試験
K _D	dissociation constant	解離定数
K _i	inhibition constant	阻害定数
KIT	mast/stem cell growth factor receptor	幹細胞増殖因子受容体
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	LC-タンデム質量分析
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球血色素量
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MDCK II	Madin-Darby canine kidney strain-II	Madin-Darby イヌ腎臓由来細胞 II
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 Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MHC	matched healthy control subjects	
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Myeloid Leukemia	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NE	not estimable	推定不能

略語	英語	日本語
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
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
$P_{app\ A \rightarrow B}$	apparent permeability in apical to basolateral direction	頂端膜側から側底膜側への見かけの透過係数
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PDGFR	platelet derived growth factor receptor	血小板増殖因子受容体
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
pKa		酸解離定数
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
Q1	apparent inter-compartmental clearance of Quizartinib	本薬の見かけの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
$\Delta QTcF$		QTcF のベースラインからの変化量
RET	rearranged during transfection	
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
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 transcription 5	
TKD	tyrosine kinase domain	チロシンキナーゼドメイン
V_c	apparent volume of distribution of central compartment of Quizartinib	本薬の見かけの中央コンパートメント分布容積
V_{cm}	apparent volume of distribution of central compartment of AC886	AC886 の見かけの中央コンパートメント分布容積
V_p	apparent peripheral volume of distribution of Quizartinib	本薬の見かけの末梢コンパートメント分布容積
V_{pm}	apparent volume of distribution of peripheral compartment of AC886	AC886 の見かけの末梢コンパートメント分布容積
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ギルテリチニブ		ギルテリチニブフマル酸塩
002 試験		AC220-002 試験
006 試験		AC220-006 試験
007 試験		AC220-007 試験
008 試験		AC220-008 試験
012 試験		AC220-012 試験

略語	英語	日本語
014 試験		AC220-014 試験
015 試験		AC220-015 試験
016 試験		AC220-016 試験
018 試験		AC220-018 試験
019 試験		AC220-019 試験
302 試験		AC220-A-U302 試験
0005 試験		2689-CL-0005 試験
0011 試験		2689-CL-0011 試験
2004 試験		2689-CL-2004 試験
申請		製造販売承認申請
ダウノルビシン		ダウノルビシン塩酸塩
フルダラビン		フルダラビンリン酸エステル
本薬		キザルチニブ塩酸塩
ミトキサントロン		ミトキサントロン塩酸塩