ヴァンフリタ錠 17.7mg、同錠 26.5mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
第一三共株式会社に帰属するものであり、当該情報を
適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

第一三共株式会社

目次

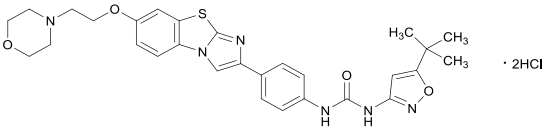
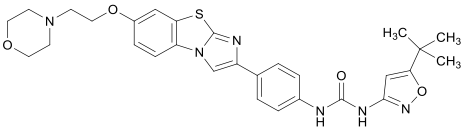
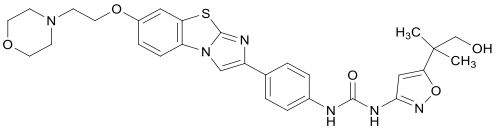
1. 背景 4
2. 起原又は発見の経緯 4
3. 開発の経緯 5
3.1 経緯 5
3.2 試験成績の概略 7
3.2.1 品質に関する試験 7
3.2.2 薬理試験 7
3.2.3 薬物動態試験 8
3.2.4 毒性試験 9
3.2.5 臨床試験 10
3.2.5.1 健康被験者を対象とした薬物動態試験 10
3.2.5.2 薬物動態の内因性に関わる試験 10
3.2.5.3 薬物相互作用試験 10
3.2.5.4 患者対象の第 I 相試験 11
3.2.5.5 AC220-002 試験 12
3.2.5.6 2689-CL-2004 試験 12
3.2.5.7 AC220-A-J201 試験 13
3.2.5.8 AC220-007 試験 14
4. 申請する効能・効果、及び用法・用量 15
5. キザルチニブの特徴及び有用性 15
6. 参考文献 16

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the plasma concentration-time curve up to 24 hours	投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
CI	confidential interval	信頼区間
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CR	complete remission	完全寛解
CRc	composite complete remission (CR+Cri+CRp)	複合完全寛解
CRi	complete remission with incomplete hematologic recovery	好中球未回復の CR
CRp	complete remission with incomplete platelet recovery	血小板未回復の CR
Ctrough	trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
EFS	event-free survival	無イベント生存期間
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3	FMS 様チロシンキナーゼ 3
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	－
hERG	human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
$I_{Ca\text{-}L}$	L-type calcium currents	L 型カルシウム電流
I_{Ks}	slowly activating component of delayed rectifier potassium currents	緩徐活性型遅延整流カリウム電流
I_{Na}	sodium currents	ナトリウム電流
$I_{Na,L}$	late sodium currents	遅延ナトリウム電流
ITD	internal tandem duplication	遺伝子内縦列重複
ITT	intent-to-treat	－
K_d	dissociation constant	解離定数
MATE	multidrug and toxin extrusion	－
MDCKII	Madin-Darby canine kidney strain II	Madin-Darby イヌ腎臓由来細胞 II
MDR1	multidrug resistance 1	－
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
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
QTc	corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcF	corrected QT interval using the Fridericia's formula	Fridericia の式を用いて補正された QT 間隔
TEAE	treatment-emergent adverse event	治療中に発現した有害事象

－: 該当する表記なし

化合物一覧

一般名	化学名	構造式
キザルチニブ塩酸塩	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	
キザルチニブ	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	
AC886	1-[5-(1-Hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-1,2-oxazol-3-yl]-3-(4-{7-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]imidazo[2,1-*b*][1,3]benzothiazol-2-yl}phenyl)urea	

1. 背景

急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia: AML）は成人で最も発症頻度が高い急性白血病であり[1,2]、未治療の場合、好中球減少症及び血小板減少症に伴う感染症又は出血性合併症のため、急速に死に至る疾患である。AML は、骨髄、末梢血、又は他の組織における骨髄芽球のクローン性増殖を特徴とする不均一性の高い造血器腫瘍である。骨髄芽球のクローン不均一性は、診断時と再発時で異なると考えられている[3,4]。

AML の予後は、疾患特異的因子（FMS 様チロシンキナーゼ 3［FMS-like tyrosine kinase 3: FLT3］、nucleophosmin 1［NPM1］、CCAAT enhancer binding protein alpha［CEBPA］等の分子遺伝学的変化又は細胞遺伝学的変化）と、患者特異的因子（年齢、全身状態、白血球数、及び合併症）の両方の影響を受ける。特に、染色体異常は最も強い疾患特異的危険因子であり、年齢は最も顕著な患者特異的危険因子と考えられている[5]。

FLT3 遺伝子変異は AML で比較的高頻度に認められる予後不良因子であり、治療方針の決定に際して考慮されるべき、数少ない重要な遺伝子変異の一つである。また、FLT3 遺伝子内縦列重複（internal tandem duplication: ITD）変異は AML において最も高頻度に認められる遺伝子異常であり[6]、AML における完全寛解持続期間及び無再発生存期間に関する最も重要な予後因子の一つである[7]。FLT3-ITD 変異陽性（以下、FLT3-ITD 陽性）の AML は再発率が高く、寛解期間及び再発後の全生存期間（overall survival: OS）が短いことが知られている。再発までの期間の中央値は、FLT3-ITD 陽性 AML 患者で 6～7 ヵ月であるのに対し、FLT3-ITD 陰性 AML 患者では 9～11 ヵ月との報告もある[8]。

寛解導入療法に対して抵抗性又は再発した AML 患者には、サルベージ療法が行われる。日本国内でのサルベージ化学療法には、シタラビン + アクラルビシン + G-CSF、フルダラビン + シタラビン + G-CSF など多くのレジメンが存在するが、実際には初回の寛解導入療法でシタラビン大量療法が行われていなければ、シタラビン大量療法にミトキサントロンあるいはイダルビシンを加えた併用療法が選択されている。また、適応性が認められた患者では造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation: HSCT）が施行されている[9]。しかし、初回再発後のサルベージ療法に対する寛解率は、FLT3-ITD 陰性 AML 患者では 64%であるのに対し、FLT3-ITD 陽性 AML 患者で 22%との報告がある[8,10]。また、FLT3-ITD 変異は、強力な化学療法又は HSCT による治療の有無にかかわらず、予後不良因子であると考えられている[11]。

2. 起原又は発見の経緯

キザルチニブは、米国の Ambit Biosciences 社（以下、Ambit 社、現 第一三共株式会社）が創製した FLT3 に対して強力かつ選択的な阻害作用を示すクラス III の受容体型チロシンキナーゼ阻害剤である。キザルチニブは細胞膜を通過し、FLT3 のアデノシン三リン酸（adenosine triphosphate: ATP）結合ポケットに非共有結合することにより、FLT3 の自己リン酸化を阻害する。この結果、FLT3 受容体下流のシグナル伝達が阻害され、FLT3-ITD 依存的な細胞増殖に対する阻害活性を示す。

キザルチニブは、FLT3 の ATP 結合ポケットに高い親和性（K_d = 1.3 nM）で競合的に結合する。さらに、キザルチニブは、FLT3-ITD 変異を有する MV4-11 細胞系において、0.8～20 nM の濃度で FLT3 リン酸化を有意に阻害したことから、FLT3-ITD キナーゼ活性に対して高い阻害作用を有する化合物であることが示された。

AC886 は、ヒト血漿中で唯一検出されたキザルチニブの活性代謝物である。AC886 は、キザルチニブと同様の FLT3 に対する親和性及び選択性を示し、その AUC はキザルチニブ（未変化体）の約 63%であった。

3. 開発の経緯

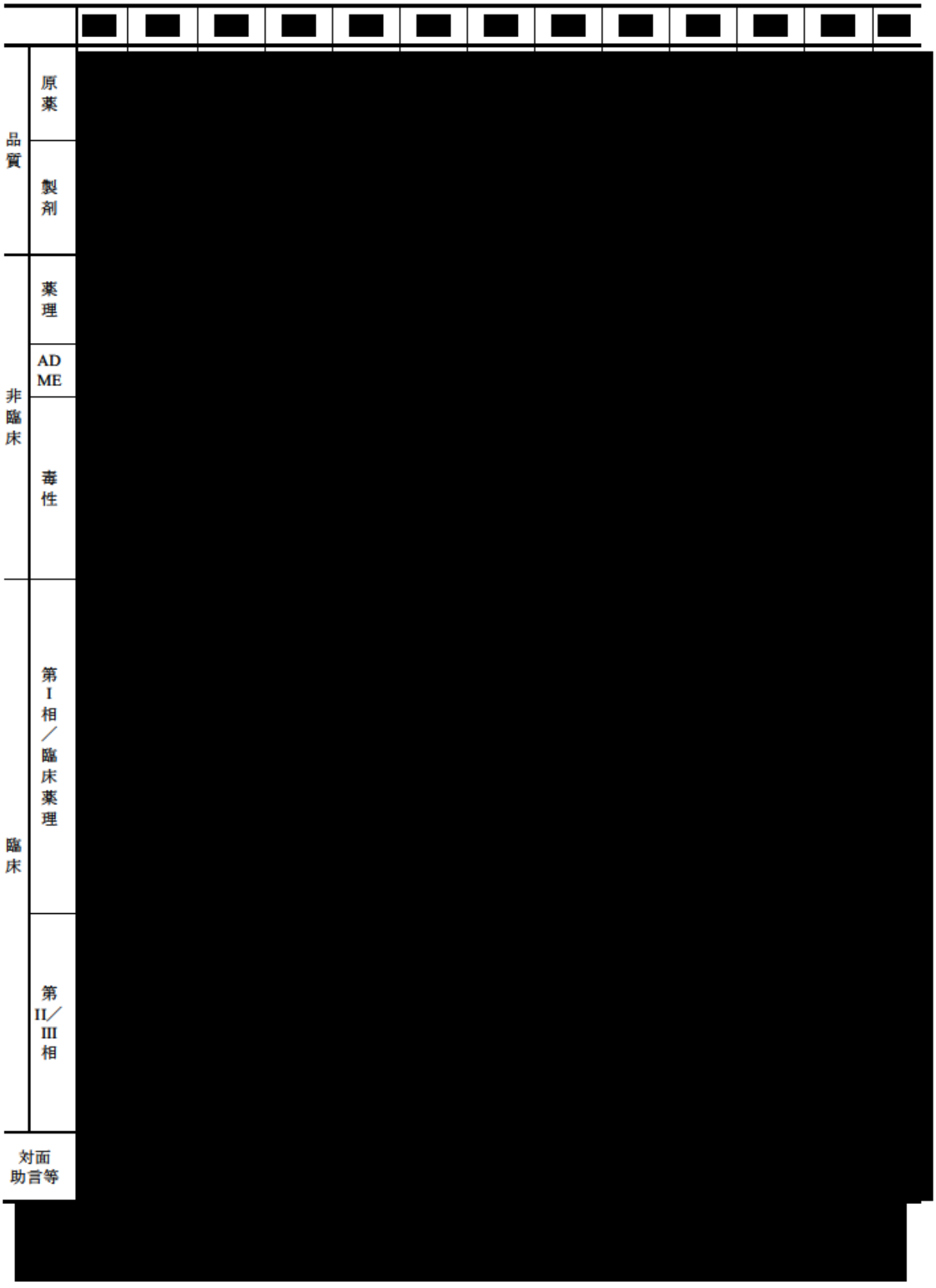
3.1 経緯

キザルチニブの第 I 相試験は、Ambit 社により米国で 20[redacted] 年に開始された。20[redacted] 年 [redacted] 月から 20[redacted] 年 [redacted] 月までは、Ambit 社とアステラス製薬株式会社（以下、アステラス社）で共同開発が行われた。20[redacted] 年 [redacted] 月にアステラス社は、[redacted] Ambit 社と共同開発・商業化に関する契約を解約した。2014 年に第一三共株式会社（以下、当社）が Ambit 社を買収し、これ以降は当社がキザルチニブの国内及び海外での開発を実施した。

キザルチニブの再発及び難治性急性骨髄性白血病に関わる開発の経緯を図 1.5-3-1 に示す。

なお、初発 AML 患者に対する適応取得を目的とした臨床開発を実施中であり、初発 AML 患者を対象とした第 I 相試験を海外及び国内でそれぞれ 1 試験ずつ実施した。現在、日本も参加している第 III 相国際共同試験を実施中である。

図 1.5-3-1　開発の経緯



3.2　試験成績の概略

3.2.1　品質に関する試験

キザルチニブの申請製剤は、キザルチニブ塩酸塩を 20 mg（キザルチニブとして 17.7 mg）又は 30 mg（キザルチニブとして 26.5 mg）含有する錠剤である。

原薬及び製剤の開発では、従来の経験に基づく一般的なアプローチに加え、「製剤開発に関するガイドラインの改定について」（平成 22 年 6 月 28 日付 薬食審査発第 0628 第 1 号）、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」（平成 18 年 9 月 1 日付 薬食審査発第 0901004 号及び薬食監麻発第 0901005 号）、「原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）ガイドラインについて」（平成 26 年 7 月 10 日付 薬食審査発 0710 第 9 号）を参考にした。

原薬及び製剤の規格及び試験方法は、実測データ及び「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付 医薬審発第 568 号）に基づいて設定された。

原薬及び製剤の安定性試験は、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日付 薬審第 422 号）に準拠し実施した。なお、原薬と製剤の長期保存試験は現在も継続している。これまでに得られているデータに基づき、「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 医薬審発第 0603004 号）を参考にして、原薬のリテスト期間及び製剤の有効期間を設定した。

3.2.2　薬理試験

In vitro 試験では、キザルチニブは生化学的な競合的結合アッセイで FLT3 に高い親和性で結合するとともに（K_d = 1.3 nM）、細胞内 FLT3 のキナーゼ活性及び FLT3-ITD 依存性の細胞増殖を阻害した。キザルチニブは FLT3 に対し最も高い親和性で結合し、KIT にはそれよりも低い親和性で結合した。また、他のいくつかのクラス III の受容体型チロシンキナーゼ及び RET にも、FLT3 に対する K_d の 10 倍以内の親和性で結合した。他のキナーゼには高い親和性では結合しなかった。主要代謝物である AC886 はキザルチニブと極めて類似した結合プロファイルを示した。

MV4-11 細胞（FLT3-ITD 変異を有するヒト白血病細胞株）を用いた異種移植マウスモデルで、キザルチニブの経口投与は有効性を示した。キザルチニブ塩酸塩 1 mg/kg 以上の 1 日 1 回投与で、MV4-11 固形腫瘍の増殖を著しく遅延させるとともに、腫瘍を退縮させた。MV4-11 細胞を用いた液性腫瘍／播種性腫瘍移植モデルでは、キザルチニブは延命効果を示した。

心血管系安全性薬理試験では、サルにおいてキザルチニブの 10 mg/kg 以上の投与量で、補正された QT 間隔（corrected QT interval: QTc）が延長し、100 mg/kg 以上の投与量で体血圧が上昇した。また、キザルチニブ及び AC886 ともに hERG 電流及び I_{Ks} を阻害した。3 μM のキザルチニブ及び AC886 で統計学的に有意に hERG 電流をそれぞれ 16.4%及び 12.0%阻害した。I_{Ks} に対しては、0.1～2.9 μM のキザルチニブで評価した結果、2.9 μM で最大 67.5%阻害した。また、0.3～2.9 μM の AC886 で評価した結果、2.9 μM で最大 26.9%阻害した。キザルチニブ

及び AC886 ともに最高濃度まで I_{Na}、$I_{Na,L}$、及び I_{Ca-L} に対する阻害作用を示さなかった。これらから、キザルチニブ及び AC886 は hERG 電流と I_{Ks} を阻害し、再分極電流の減少により QT 間隔の延長を惹起することが示唆された。また、I_{Ks} に対する作用は hERG 電流に対する作用よりも顕著であった。

3.2.3　薬物動態試験

キザルチニブ塩酸塩をマウス、ラット、及びイヌに経口投与したときの血漿中曝露量（AUC）は、評価した用量範囲で投与量にほぼ比例した。バイオアベイラビリティは、サルではラット及びイヌと比較して低かった（13%～15% vs 30%～40%）。ラットを用いた試験では、吸収率が食餌により増加することが示唆された。雌雄動物を用いたキザルチニブの薬物動態試験では、ラット及びイヌでの曝露量の平均値が雄と比較して雌で 1.4～2.0 倍高かったが、サルでの曝露量に性差はみられなかった。

非臨床動物種及びヒトを問わず、主要な血漿中代謝物は AC886 であった。マウス、ラット、及びイヌでは、低用量投与後のキザルチニブに対する AC886 の曝露量比（AUC の比として評価）は、ラットで平均 36%、イヌで平均 20%（反復投与試験の結果）、マウスで約 100%（単回投与試験の結果）であった。AC886 の $T_{1/2}$ は、マウス及びラットではキザルチニブと同程度又はキザルチニブより短かったが、イヌではキザルチニブより長かった。

キザルチニブ及び AC886 の血漿タンパク結合率は、検討した全動物種（マウス［キザルチニブのみ評価］、ラット、イヌ、サル、及びヒト）で高かった（検討した全動物種で≥ 99%）。Long-Evans ラットの有色組織（ブドウ膜及び皮膚）への放射能分布から、［^{14}C］キザルチニブ由来放射能とメラニンとの結合が可逆的であることが示唆された。

マウス、ラット、及びヒト肝ミクロソームとインキュベートしたときのキザルチニブの固有クリアランスは低値を示した。イヌ及びカニクイザルの肝ミクロソームでのクリアランスは、それぞれ中程度及び高値であった。ヒト肝ミクロソーム及び組換えヒトチトクロム P450（cytochrome P450: CYP）分子種を用いた CYP 分子種同定試験では、キザルチニブ、AC886 はともに CYP3A4/5 の基質であること、また、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、又は CYP2D6 の関与はほとんど又は全くないことが示された。ラット及びイヌの排泄／マスバランス試験では、両動物種でのキザルチニブの主要排泄経路が糞中排泄であることが示された。

CYP との相互作用を検討した in vitro 阻害及び誘導試験では、キザルチニブが主要なヒト CYP 分子種に対する阻害作用（CYP3A4、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、及び CYP2D6）及び誘導作用（CYP3A4、CYP2B6、及び CYP1A2）を有さないことが示された。AC886 は、CYP2C19 に対する弱い阻害作用（Ki = 10.4 μM）を有するが、その他 6 種の CYP 分子種を阻害しないことが明らかになった。

ヒトトランスポーター発現 Madin-Darby イヌ腎臓由来細胞 II（Madin-Darby canine kidney strain II: MDCKII）細胞を用いた in vitro 試験では、キザルチニブは濃度 10 μM で有機アニオントランスポーター（organic anion transporter: OAT）1、OAT3、有機カチオントランスポータ

一（organic cation transporter : OCT）1、OCT2、有機アニオン輸送ポリペプチド（organic anion transporting polypeptide: OATP）1B1、OATP1B3、multidrug and toxin extrusion（MATE）1、及び乳癌耐性タンパク質（breast cancer resistance protein: BCRP）に対する阻害作用を示さず、MATE2-K に対する弱い阻害作用、及び胆汁酸塩輸送ポンプに対する阻害作用を示した（IC_{50} = 4.92 μM）。AC886 は、濃度 10 μM で OAT1、OAT3、OCT1、OATP1B1、及び OATP1B3 に対する阻害作用を示さず、OCT2、MATE1、MATE2-K、及び BCRP に対する弱い阻害作用を示した。Multidrug resistance（MDR）1 発現細胞（MDCKII-MDR1 細胞）を用いた試験では、キザルチニブが P 糖タンパクの基質であることが示唆された。

3.2.4　毒性試験

キザルチニブに関連する毒性の主要標的臓器（骨髄、リンパ器官など）は、動物種を問わず同様であった。キザルチニブ投与に関連して認められた毒性は、用量及び投与期間にも依存性を示した。一方で、ラット、イヌ、及びサルでみられた標的臓器毒性は、28 日間投与毒性試験と 13 週間投与毒性試験の間で差はなかった。

キザルチニブ投与に関連して認められた血液／造血毒性は、赤血球及び白血球パラメータの減少などであり、骨髄細胞密度の低下と相関していた。ラット 13 週間投与試験では、3 mg/kg／日以上の投与群で、赤血球及び白血球パラメータの減少、並びに骨髄細胞密度の低下が用量依存的に認められた。イヌ 13 週間投与試験では、15 mg/kg／日群で、赤血球及び白血球パラメータの可逆的な減少がみられた。サル 13 週間投与試験では、10/6 mg/kg／日以上（10/6 は 10 mg/kg／日から 6 mg/kg／日へ減量したことを示す、以下同様）の投与群で、骨髄造血細胞密度の低下と赤血球パラメータの減少が認められた。

キザルチニブによる肝毒性は、用量及び投与期間に依存するとともに、以下に示すような種差が認められた。ラットでは肝酵素の軽度の上昇のみで組織学的変化はみられなかった。サルでは肝酵素及び総ビリルビンの上昇、並びに軽微な組織学的変化が認められた。一方、イヌはキザルチニブの肝毒性に対する感受性が相対的に高く、組織学的変化（複屈折結晶沈着、類洞細胞の活性化、及び肝細胞の空胞化）を示した。

キザルチニブによる腎毒性は、ラットの 28 日間及び 13 週間投与試験で、腎臓に用量依存的な組織学的変化がみられたが、腎機能パラメータに異常はなかった。イヌも腎臓に組織学的変化がみられたが、血液生化学検査パラメータの変動はなかった。一方、サルでは尿素及びクレアチニンの軽度上昇のみが認められた。

生殖器系に対する臓器毒性としては、ラット 13 週間反復投与試験の 10 mg/kg／日で、可逆性の精巣の精細管変性及び精子細胞の停留、並びに卵巣嚢胞及び不可逆的な膣粘膜の粘液産生亢進が認められた。サル 13 週間投与試験の 10/6 mg/kg／日以上で、精巣の生殖細胞減少及び雌性生殖器の萎縮がみられた。

遺伝毒性については、キザルチニブは細菌を用いた復帰突然変異試験で陽性、哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験で陰性であった。28 日間反復投与毒性試験に組み込んで実施したラット小核試験では明確な結論が得られなかったものの、in vitro 染色体異常試験及び

単回投与によるラット骨髄小核試験で陰性であった。

ラット胚・胎児発生毒性試験では、6 mg/kg／日で胎児毒性（骨化に対する影響を伴う胎児低体重）及び催奇形性（全身浮腫）が認められた。

幼若ラットを用いた毒性試験では、成熟ラットでみられたものと同質の変化が認められ、3 mg/kg／日での毒性の標的臓器は骨髄及び雄生殖器であった。

モルモットを用いたキザルチニブの抗原性の評価から、キザルチニブはモルモットで接触感作を誘発しないと判断した。ウサギで軽度の眼刺激性及び皮膚刺激性を有すると判断した。In vitro ニュートラルレッド取り込み光毒性試験は陰性であった。

3.2.5　臨床試験

キザルチニブの投与量は、特に言及しない限りキザルチニブ塩酸塩での投与量を記載する。

3.2.5.1　健康被験者を対象とした薬物動態試験

健康被験者を対象とした薬物動態試験は、いずれも海外で実施された。

液剤と錠剤の相対的バイオアベイラビリティの検討を目的とした試験（AC220-014 試験）において、液剤と錠剤のバイオアベイラビリティは同程度であった。また、錠剤を単回経口投与したとき、30～90 mg の範囲でキザルチニブ及び AC886 の薬物動態は用量比例性を示した。マスバランス試験（AC220-006 試験）において、キザルチニブ及びその代謝物の総放射能の主要排泄経路は糞中であった。食事の影響試験（AC220-019 試験及び AC220-008 試験）において、キザルチニブのバイオアベイラビリティに対する食事の影響はわずかであり、臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

3.2.5.2　薬物動態の内因性に関わる試験

海外で軽度又は中等度の肝機能障害者及び健康被験者を対象として、キザルチニブ及び AC886 の薬物動態への軽度又は中等度肝機能障害の影響を評価した（AC220-016 試験）。その結果、軽度及び中等度肝機能障害はキザルチニブ及び AC886 の薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

3.2.5.3　薬物相互作用試験

薬物相互作用試験は、いずれも海外で実施された。

健康被験者を対象に、キザルチニブとケトコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）及びフルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）をそれぞれ併用投与し、キザルチニブの薬物動態への影響を評価した（AC220-015 試験）。その結果、ケトコナゾールを併用投与したときのキザルチニブの Cmax 及び AUCinf は、それぞれ約 17%及び 94%上昇し、キザルチニブと強い CYP3A 阻害剤の併用はキザルチニブの薬物動態に影響を及ぼした。一方、フルコナゾールを併用投与したときのキザルチニブの Cmax 及び AUCinf は、それぞれ約 11%及び 20%上昇し、薬物動態への影響は小さかった。

リファンピシンによる CYP3A 誘導に対するキザルチニブの薬物動態への影響の評価では（AC220-012 試験）、CYP3A 誘導剤はキザルチニブへの曝露及び代謝に影響を及ぼさなかった。

キザルチニブとランソプラゾールの併用試験（AC220-018 試験）において、キザルチニブと胃酸分泌抑制剤の併用投与が可能であることが示された。

3.2.5.4　患者対象の第 I 相試験

3.2.5.4.1　CP0001 試験

本試験は、海外の再発又は治療抵抗性 AML 患者を対象とした非盲検、3 + 3 用量漸増、第 I 相試験である。主要目的は、キザルチニブの安全性、忍容性、及び薬物動態の検討であった。当初はキザルチニブを経口液剤として 1 日 1 回 14 日間投与し、14 日間休薬する間欠投与スケジュールであったが、試験途中で治験実施計画書を改訂し、1 日 1 回連日投与に変更した。

本試験には 76 名を組み入れ、間欠投与（12～450 mg／日）は 51 名、連日投与（200～300 mg／日）は 25 名であった。

検体処理上の問題のため、薬物動態の定量的評価はできなかったが、再発又は治療抵抗性 AML 患者に対するキザルチニブの忍容性及び安全性が認められた。

3.2.5.4.2　2689-CL-0011 試験

本試験は、海外の HSCT 施行後の AML 患者を対象とした第 I 相、非盲検、反復投与、用量漸増試験である。主要目的は、HSCT 歴のある AML 患者を対象に、キザルチニブを維持療法として投与したときのキザルチニブの用量制限毒性（dose limiting toxicity: DLT）、最大耐用量（maximum tolerated dose: MTD）、安全性、及び忍容性の評価であった。13 名の被験者が試験に組み入れられ、7 名に 40 mg／日及び 6 名に 60 mg／日でキザルチニブが投与された。

40 mg コホートの 1 名（胃出血）及び 60 mg コホートの 1 名（貧血）に DLT が認められたが、MTD は決定できなかった。

HSCT 後の患者にキザルチニブ 40 及び 60 mg を投与したときの忍容性は良好であり、比較的よく見られる治療中に発現した有害事象（treatment-emergent adverse event : TEAE）は、HSCT 後の AML 患者集団で一般的に予測可能な事象であった。

3.2.5.4.3　AC220-A-J101 試験

本試験は、日本人の再発又は治療抵抗性 AML 患者を対象とした非盲検、用量漸増・拡大、第 I 相試験である。主要目的は、キザルチニブ反復投与時の安全性及び薬物動態の評価であった。本試験は用量漸増コホートと拡大コホートから構成されており、用量漸増コホートの最初のキザルチニブ投与量は 20 mg／日とし、30 及び 60 mg／日を順に評価した。拡大コホートは、20 mg／日で評価した。

17 名を試験に組み入れ、1 名はキザルチニブを投与する前に試験を中止し、11 名が用量漸増コホート（20 mg 群 4 名: 30 mg 群 3 名: 60 mg 群 4 名）、5 名が拡大コホート（20 mg／日）

でキザルチニブの投与を受けた。

Cycle 1 Day 15 では、投与量が多いコホートほど、キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ ＋AC886 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の幾何平均値が大きかった。キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ ＋AC886 の Ctrough の幾何平均値は、20 mg／日コホートと 30 mg／日コホートで同様であったが、キザルチニブの 60 mg／日コホートの Ctrough の幾何平均値は、20 及び 30 mg／日コホートと比べて大きかった。

比較的よく見られた TEAE（全体で発現率が 25%以上）は、心電図 QT 延長 7 名（43.8%）、悪心及び発熱が各 6 名（37.5%）、発熱性好中球減少症、口内炎、及び嘔吐が各 5 名（31.3%）、及び浮腫が 4 名（25.0%）であった。Grade 3 以上の TEAE は 11 名に認められ、最も多かった事象は発熱性好中球減少症（5 名に発現）であった。キザルチニブ 60 mg／日まで、良好な忍容性を示し、安全性に大きな問題は認められなかった。

3.2.5.5　AC220-002 試験

本試験は、海外の再発又は治療抵抗性 AML 患者（FLT3-ITD 陽性又は陰性）を対象としたキザルチニブ単剤療法の非盲検、第 II 相試験である。本試験では、FLT3-ITD アレル比が 10%超の患者を FLT3-ITD 陽性と定義した。主要評価項目は複合完全寛解（composite complete remission: CRc）率及び完全寛解（complete remission: CR）率であった。

原発性 AML 又は骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome: MDS）に続発した AML と診断された患者を 2 つのコホートに組み入れた。コホート 1 には、初回寛解導入化学療法後に寛解を達成した後、1 年以内に再発したか、又は初回寛解導入化学療法に治療抵抗性を認めた 60 歳以上の患者を組み入れた（HSCT 歴を有する被験者は除外）。コホート 2 には、初回のサルベージ化学療法又は HSCT 後に再発又は治療抵抗性を認めた 18 歳以上の患者を組み入れた（登録前 100 日以内に HSCT 歴を有する被験者は除外）。

当初、17 名に 200 mg／日の用量でキザルチニブを投与したが、Fridericia の式を用いて補正された QT 間隔（corrected QT interval using the Fridericia's formula: QTcF）延長が高頻度に認められたため、治験実施計画書を改訂し、開始用量を 135 mg／日（男性）及び 90 mg／日（女性）とした。

組み入れられた被験者は、コホート 1 で 157 名、コホート 2 で 176 名であった。

FLT3-ITD 陽性被験者 125 名（50.4%）（コホート 1: 63 名［56.3%］、コホート 2: 62 名［45.6%］）、及び FLT3-ITD 陰性被験者 28 名（33.3%）（コホート 1: 16 名［36.4%］、コホート 2: 12 名［30.0%］）が CRc 達成を達成した。

キザルチニブを女性に 90 mg、男性に 135 mg で 1 日 1 回連日投与したときの忍容性は良好であった。投与量を当初計画より減量したことにより、QTc 延長の発現頻度は減少した。

3.2.5.6　2689-CL-2004 試験

本試験は、海外の原発性 AML 又は MDS に続発した FLT3-ITD 陽性の成人 AML 患者（18 歳以上）を対象とした非盲検、無作為化、第 II 相試験である。本試験は、サルベージ化学療

法後又は HSCT 後に再発を認めた AML 患者、並びに治療抵抗性 AML 患者を対象とした。また、FLT3-ITD アレル比が 10%超の患者を FLT3-ITD 陽性と定義した。

主要評価項目は、CRc 率及び Grade 2 以上の QTcF 延長（480 ms 超）の発現率であった。

開始用量としてキザルチニブ 30 mg／日又は 60 mg／日投与のいずれかに被験者を無作為に割り付けた。1 サイクル終了時（Day 28）までに CR、CRp、又は CRi のいずれも達成しなかった被験者並びに奏効後に再発が認められた被験者では、30 mg／日から 60 mg／日への増量、又は 60 mg／日から 90 mg／日への増量を可能とした。

本試験では、キザルチニブ 30 mg 群又は 60 mg 群にそれぞれ 38 名（合計 76 名）を組み入れた。

組み入れられた全被験者のうち、36 名（47.4%）で CRc を達成した。その内訳は、30 mg 群、60 mg 群ともに 18 名（47.4%、90% CI: 33.3%～61.8%）であった。

CRc 持続期間の中央値は、30 mg 群で 4.2 週、60 mg 群で 9.1 週であり、60 mg 群が 30 mg 群より長かった。

薬物動態データは個人間のばらつきが大きく、Cycle 1 Day 15 における Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の幾何変動係数は 66%～96%であった。血漿中のキザルチニブ濃度は Cycle 1 Day 15 までに定常状態に到達し、定常状態の濃度はほぼ用量に比例して増加した。

QTcF の最大値が 480 ms を超え 500 ms 以下となった被験者は、30 mg 群で 2 名（5.3%）、60 mg 群で 5 名（13.9%）に認められた。QTcF の最大値が 500 ms を超えた被験者は 30 mg 群で 2 名（5.3%）、60 mg 群で 1 名（2.8%）であり、両投与群で同様であった。QTcF のベースラインからの変化が 30 ms 以下となった被験者は 32 名（43.2%）、30 ms を超え 60 ms 以下であった被験者は 33 名（44.6%）であった。60 ms を超えた被験者は 9 名（12.2%）で、30 mg 群が 2 名（5.3%）、60 mg 群が 7 名（19.4%）であった。

FLT3-ITD 陽性の成人 AML 患者へのキザルチニブ 30 mg 及び 60 mg 投与における忍容性は良好で、安全性に特筆すべき問題は認められなかった。

3.2.5.7　AC220-A-J201 試験

本試験は、治療抵抗性又は初回寛解達成後 6 ヵ月以内に再発した FLT3-ITD 陽性の日本人 AML 患者を対象とした、キザルチニブ単剤療法の非盲検、単群、第 II 相試験である。本試験では、FLT3-ITD アレル比が 3%以上の患者を FLT3-ITD 陽性と定義した。

主要目的は、再発又は治療抵抗性 AML 患者を対象としてキザルチニブ単剤療法を行ったときの CRc 率の評価であった。

キザルチニブの開始用量は 30 mg／日とし、強い CYP3A 阻害剤を併用している場合は、開始用量を 20 mg／日とした。Cycle 1 Day 15 までに測定されたすべての QTcF が 450 ms 以下の場合、Cycle 1 Day 16 にキザルチニブを 60 mg／日（強い CYP3A 阻害剤を併用している場合は 30 mg／日）に増量した。

登録された 37 名の被験者のうち、FLT3-ITD 陰性であった 5 名を除いた 32 名を有効性解析対象集団とした。安全性解析対象集団は 37 名であった。

CRc 率が評価可能であった 26 名中、CRc を達成したのは 14 名で、CRc 率は 53.8%（14/26、90% CI: 36.2%～70.8%）であった。その内訳は、CRi が 13 名（48.1%）、CRp が 1 名（3.7%）で、CR を達成した被験者はいなかった。CRc 持続期間の中央値は 16.1 週間（95% CI: 4.7～24.6 週間）であった。

奏効率が評価可能であった27名中、奏効が認められたのは21名で、奏効率は77.8%（21/27、95%CI: 57.7%～91.4%）であった。

キザルチニブ及び AC886 の曝露量は用量に依存して上昇し、Day 15 にはほぼ定常状態に達した。

比較的よく見られた TEAE は、発熱性好中球減少症 43.2%（16/37）、血小板数減少 37.8%（14/37）、心電図 QT 延長 35.1%（13/37）であった。Grade 3 以上の TEAE は 91.9%（34/37）に認められた。最も発現率の高かった Grade 3 以上の TEAE は、発熱性好中球減少症 37.8%（14/37）であり、次いで血小板数減少 29.7%（11/37）、貧血 24.3%（9/37）であった。死亡に至った TEAE は、疾患進行の 1 名に認められた。

治験薬投与後の QTcF のベースラインからの変化が 30 ms を超え 60 ms 以下であった被験者は 13 名（35.1%）、60 ms を超えた被験者は 1 名（2.7%）であった。

FLT3-ITD 陽性の日本人再発又は治療抵抗性の AML 患者に対し、キザルチニブ 60 mg／日の投与は忍容性が良好かつ有効であることが示された。

3.2.5.8　AC220-007 試験

本試験は、海外の治療抵抗性又は初回寛解達成後 6 ヵ月以内に再発した FLT3-ITD 陽性の AML 患者を対象とした無作為化、非盲検、サルベージ化学療法対照、並行群間比較、第 III 相試験である。本試験では、FLT3-ITD アレル比が 3%以上の患者を FLT3-ITD 陽性と定義した。主要目的は、FLT3-ITD 陽性の再発又は治療抵抗性 AML 患者において、サルベージ化学療法と比較してキザルチニブ単剤療法の OS の優越性を検証することであった。

キザルチニブ単剤療法に割り付けられた被験者では、開始用量を 30 mg／日とし、強い CYP3A 阻害剤を併用している場合は開始用量を 20 mg／日とした。Cycle 1 Day 15 まで QTcF が 450 ms 以下の場合、Cycle 1 Day 16 にキザルチニブを 60 mg／日（強い CYP3A 阻害剤を投与している場合は 30 mg／日）に増量した。サルベージ化学療法は、3 種類の標準的な化学療法レジメン（低用量シタラビン［LoDAC］、ミトキサントロン ＋ エトポシド ＋ シタラビン［MEC］、又はフルダラビン ＋ シタラビン ＋G-CSF＋ イダルビシン［FLAG-IDA］）から 1 種類を選択した。

563 名をスクリーニングし、367 名が組み入れられ、キザルチニブ単剤療法群に 245 名、サルベージ化学療法群に 122 名が無作為割付された。このうち、335 名（キザルチニブ単剤療法群 241 名、サルベージ化学療法群 94 名）で試験治療が開始され、32 名（キザルチニブ群 4 名、サルベージ化学療法群 28 名）が無作為割付されたが試験治療は行われなかった。

主要評価項目である OS の中央値は、キザルチニブ単剤療法群で 6.2 ヵ月（27.0 週［95% CI: 23.1～31.3 週］）、サルベージ化学療法群では 4.7 ヵ月（20.4 週［95% CI: 17.3～23.7 週］）であ

り、キザルチニブ単剤療法群はサルベージ化学療法群に比べて統計学的に有意に OS を延長した（層別ログランク検定の片側 *P* 値 = 0.0177）。

副次評価項目である ITT 解析対象集団での無イベント生存期間（event-free survival: EFS）の中央値は、キザルチニブ単剤療法群で 1.4 ヵ月（6.0 週）、サルベージ化学療法群で 0.9 ヵ月（3.7 週）であり、キザルチニブ単剤療法群で良好な傾向が認められた。CRc 率は、キザルチニブ単剤療法群で 48.2%（95% CI: 41.8%～54.6%）、サルベージ化学療法群で 27.0%（95% CI: 19.4%～35.8%）であった。

ベースライン後に新たに QTcF が 450 ms を超えた被験者の割合は、キザルチニブ単剤療法群で 47.3%（114/241）、サルベージ化学療法群で 6.4%（6/94）であり、キザルチニブ単剤療法群で高かった。キザルチニブ単剤療法群で、500 ms を超える QTcF は 8 名（3.3%）に認められた。ベースラインからの QTcF の変化が 60 ms を超えた被験者の割合は、キザルチニブ単剤療法群で 12.4%（30/241）、サルベージ化学療法群で 1.1%（1/94）であった。

キザルチニブ単剤療法の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは、AML 患者で一般に予想されるものと一致した。キザルチニブ単剤療法群で比較的よく見られた TEAE は、悪心 48.1%（116/241）、発熱 38.2%（92/241）、貧血 36.5%（88/241）、発熱性好中球減少症 33.6%（81/241）であった。キザルチニブ単剤療法群で比較的よく見られた Grade 3 以上の TEAE は血球減少症及び感染症に関係するもので、サルベージ化学療法群と同様であった。最も多かった死亡の原因は AML 又は AML に関連すると考えられる事象であった。

本試験の結果から、再発又は治療抵抗性の FLT3-ITD 変異のある AML 患者においてキザルチニブ単剤療法が臨床的に重要な有効性の改善及び管理可能な安全性プロファイルが示された。

4. 申請する効能・効果、及び用法・用量

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 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。

5. キザルチニブの特徴及び有用性

キザルチニブは以下の特徴を有することが示されている。

- FLT3-ITD 変異陽性の再発又は難治性 AML 患者に対する選択的な薬剤である。
- FLT3-ITD 変異陽性の再発又は難治性 AML 患者に対し、既存のサルベージ化学療法と比較して OS の延長が期待できる。
- FLT3-ITD 変異陽性の再発又は難治性 AML 患者に対し、既存のサルベージ化学療法と

比較して EFS、CRc 率、寛解期間、移植移行率の改善が期待できる。

- FLT3-ITD 変異陽性の再発又は難治性 AML 患者に対して忍容性が良好であり、許容かつ管理可能な安全性プロファイルを有している。

6. 参考文献

1) Siegel RL, Miller KD, Jemal A, et al. Cancer Statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018; 68:7-30.
2) De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. Blood Cancer J. 2016;6(7):1-10.
3) Ding L, Ley TJ, Larson DR, et al. Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukemia revealed by whole genome sequencing. Nature. 2012;481(7382):506-10.
4) Paguirigan AL, Smith J, Meshinchi S, et al. Single-cell genotyping demonstrates complex clonal diversity in acute myeloid leukemia. Science translational medicine. 2015;7(281):281re2.
5) Liersch R, Müller-Tidow C, Berdel WE, et al. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults-biological significance and clinical use. Br J Haematology. 2014;165:17-38.
6) Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD, et al. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2015; 373(12):1136-52.
7) Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research CouncilAML10 and 12 trials. Blood. 2001;98:1752-9.
8) Levis M. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: what is the best approach in 2013? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:220-6.
9) 薄井紀子. 成人急骨髄性白血病の治療. 日内会誌.2013:102(7):1687-95.
10) Wagner K, Damm F, Thol F, et al. FLT3-internal tandem duplication and age are the major prognostic factors in patients with relapsed acute myeloid leukemia with normal karyotype. Haematologica. 2011;96(5):681-6.
11) Konig H, Levis M. Targeting FLT3 to treat leukemia. Expert Opin Ther Targets. 2015;19(1):37-54.

外国における使用状況の概要

本薬は日本以外に米国、欧州、及び[redacted]で承認申請しており、各国（地域）の承認申請日を以下に示します。

- 米国: [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
- 欧州: [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
- [redacted]: [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

なお、平成 31 年 2 月時点で本薬はいずれの国においても承認されていません。

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品の「ゾスパタ®錠 40 mg」、「キロサイド®注 20 mg、40 mg、60 mg、100 mg、200 mg」、「キロサイド®N 注 400 mg、1 g」、「ノバントロン®注 10 mg、20 mg」、「イダマイシン®静注用 5 mg」、「ダウノマイシン®静注用 20 mg」の効能・効果などを、本剤と対比して表 1.7-1 に示し、同種同効品の添付文書を別添とした。

表 1.7-1　同種同効品一覧表（1/2）

販売名	ヴァンフリタ®錠 17.7 mg、26.5 mg	ゾスパタ®錠 40 mg	キロサイド®注 20 mg、40 mg、60 mg、100 mg、200 mg	キロサイド®N 注 400 mg、1 g
一般的名称	キザルチニブ塩酸塩	ギルテリチニブフマル酸塩	シタラビン	シタラビン
会社名	第一三共株式会社	アステラス製薬株式会社	日本新薬株式会社	日本新薬株式会社
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	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	1. 急性白血病（赤白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化例を含む）。 2. 消化器癌（胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌等）、肺癌、乳癌、女性性器癌（子宮癌等）等。ただし他の抗腫瘍剤（フルオロウラシル、マイトマイシン C、シクロホスファミド水和物、メトトレキサート、ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩等）と併用する場合に限る。 3. 膀胱腫瘍	1. シタラビン大量療法 再発又は難治性の下記疾患 ・ 急性白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病） ・ 悪性リンパ腫 ただし、急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫については他の抗腫瘍剤と併用する場合に限る。 2. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置
添付文書改訂年月	—	2018 年 11 月	2014 年 12 月	2019 年 3 月

表 1.7-1　同種同効品一覧表（2/2）

販売名	ノバントロン®注 10 mg、20 mg	イダマイシン®静注用 5 mg	ダウノマイシン®静注用 20 mg
一般的名称	ミトキサントロン塩酸塩	イダルビシン塩酸塩	ダウノルビシン塩酸塩
会社名	あすか製薬株式会社	ファイザー株式会社	Meiji Seika ファルマ株式会社
効能又は効果	急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む)、悪性リンパ腫、乳癌、肝細胞癌	急性骨髄性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）	急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）
添付文書改訂年月	2016 年 9 月	2019 年 2 月	2011 年 4 月

＊2018年11月改訂（第２版）
2018年９月作成

日本標準商品分類番号
８７４２９１

抗悪性腫瘍剤（FLT3阻害剤）

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

ゾスパタ®錠40mg

ギルテリチニブフマル酸塩錠

XOSPATA® Tablets 40mg

	承認番号	23000AMX00824
＊	薬価収載	2018年11月
＊	販売開始	2018年12月
	国際誕生	2018年９月

貯　　法：室温保存
使用期限：ケース等に表示（製造後３年）

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

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1.組成

有効成分（１錠中）	添加物
ギルテリチニブフマル酸塩44.2mg（ギルテリチニブとして40mg）	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄

2.製剤の性状

剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
		表	裏	側面	
フィルムコーティング錠	淡黄色				235
		直径	厚さ	重量	
		約7.1mm	約3.5mm	約144mg	

【効能・効果】

再発又は難治性の*FLT3*遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
⑴十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*FLT3*遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
⑵臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

FLT3：FMS様チロシンキナーゼ3

【用法・用量】

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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
⑴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。
⑵副作用がみられた場合は、症状、重症度に応じて以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

本剤の減量段階

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

本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

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

グレードはNCI-CTCAEに準じる。
⑶４週間の投与により効果がみられない場合は、患者の状態を考慮した上で、１日１回200mgに増量することができる。なお、200mgから減量する場合は１日１回120mg以下の用量とすること。

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

⑴QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者［QT間隔延長が起こるおそれがある。（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）］
⑵重度の肝機能障害のある患者（使用経験がなく安全性が確立していない。）

2.重要な基本的注意

⑴QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム等）を行い、

患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質補正（カリウム、マグネシウム等）を行うこと。（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）

⑵発熱性好中球減少症、貧血等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）

⑶脳出血、硬膜下血腫等の出血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉及び「重大な副作用」の項参照）

⑷AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビン、γ-GTP等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）

⑸急性腎障害等の腎障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉及び「重大な副作用」の項参照）

3.相互作用

ギルテリチニブは主としてCYP3A4により代謝される[1)]。また、P-糖蛋白質（P-gp）の基質である[2)]。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A誘導作用及びP-gp誘導作用を有する薬剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort） 等	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用及びP-gp誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤がCYP3A及びP-gpを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
強いCYP3A阻害作用及びP-gp阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン 等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強されるおそれがあるので、併用を避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤がCYP3A及びP-gpを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン プロカインアミド オンダンセトロン 等	QT間隔延長を増強するおそれがあるため、併用する場合には、患者の状態を十分に観察すること。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。

4.副作用

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患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験で本剤を投与された168例（日本人24例を含む）中139例（82.7％）に副作用が認められた。主な副作用はALT（GPT）増加（27.4％）、AST（GOT）増加（24.4％）、貧血（17.9％）及び発熱性好中球減少症（15.5％）等であった。　　（承認時：2018年9月）

以下の副作用の頻度は、国際共同第Ⅲ相試験において本剤1日1回120mgが投与された患者（168例）の集計に基づく。

⑴重大な副作用

1）**骨髄抑制**：血小板減少（26.8％）、貧血（17.9％）、好中球減少（16.1％）、発熱性好中球減少症（15.5％）、白血球減少（12.5％）等の骨髄抑制があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

2）**感染症**：肺炎（4.2％）、肺感染（0.6％）、敗血症（0.6％）等の重度の感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

3）**出血**：脳出血（0.6％）、硬膜下血腫（0.6％）等の出血があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

4）**QT間隔延長**：QT間隔延長（6.0％）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（〈用法･用量に関連する使用上の注意〉、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）

5）**心膜炎、心不全、心嚢液貯留**：心膜炎（1.8％）、心不全（1.2％）、心嚢液貯留（頻度不明）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

6）**肝機能障害**：ALT（GPT）上昇（27.4％）、AST（GOT）上昇（24.4％）、ビリルビン上昇（4.8％）、γ-GTP上昇（0.6％）等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）

7）**腎障害**：急性腎障害（1.8％）等の腎障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

8）**消化管穿孔**：消化管穿孔（1.2％）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量

又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

9)**間質性肺疾患**：間質性肺疾患（0.6％）があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

10)**過敏症**：アナフィラキシー（0.6％）等の重度の過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11)**可逆性後白質脳症症候群**：可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、可逆性後白質脳症症候群が疑われる症状（痙攣、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等）が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑵**その他の副作用**

	10%以上	5～10%未満	5％未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			汎血球減少症、内出血発生の増加傾向	
心臓障害			心筋炎、洞性頻脈	
血管障害			低血圧、高血圧、起立性低血圧、塞栓症	
眼障害			霧視、羞明、眼乾燥、視力低下、結膜出血、網膜出血	眼窩周囲浮腫
胃腸障害	下痢、悪心	便秘、嘔吐	口内炎、腹痛、口内乾燥、口腔内出血、消化不良、胃食道逆流性疾患､口腔粘膜水疱形成、大腸炎	上腹部痛、下部消化管出血
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、発熱	末梢性浮腫、無力症、倦怠感、粘膜の炎症、末梢腫脹、疼痛	顔面浮腫
感染症及び寄生虫症			クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、医療機器関連感染、口腔カンジダ症、上気道感染	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難、咳嗽、鼻出血、労作性呼吸困難、しゃっくり	低酸素症、急性前骨髄球性白血病分化症候群、胸水
皮膚及び皮下組織障害			発疹、皮膚疼痛、そう痒症、点状出血、薬疹、皮膚色素過剰、急性熱性好中球性皮膚症、皮膚炎、丘疹性皮疹、紫斑、斑状皮疹、蕁麻疹	
傷害、中毒及び処置合併症			転倒	
筋骨格系及び結合組織障害			筋肉痛、関節痛、四肢痛、筋力低下、筋痙縮	
代謝及び栄養障害			食欲減退、低ナトリウム血症、低カリウム血症､低カルシウム血症､低マグネシウム血症､低リン酸血症、低アルブミン血症、高血糖、高尿酸血症、脱水、高リン酸塩血症	
神経系障害		頭痛	味覚異常、浮動性めまい､錯感覚､異常感覚､末梢性ニューロパチー､知覚過敏､末梢性感覚ニューロパチー､感覚鈍麻､神経痛､傾眠､痙攣発作	
精神障害			不眠症	
生殖系及び乳房障害			腟出血	
臨床検査	ALP増加	CK（CPK）増加	LDH増加、血中クレアチニン増加、トランスアミナーゼ上昇、リンパ球数減少、体重減少、アミラーゼ増加、駆出率減少、体重増加、血中リン減少	国際標準比増加、肝機能検査値上昇

5.高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴**妊婦等**：本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［動物試験（ラット）において、臨床曝露量未満に相当する用量で胎児発育抑制、胚・胎児死亡及び催奇形性が認められている。また、マウスにおいて遺伝毒性が認められている[3)4)]。］

⑵**授乳婦**：授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている[5)]。］

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

8.過量投与

症状：臨床試験において、１日１回200mgを超える用量で本剤を反復投与した際に、肝機能検査値異常（AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加）、CK（CPK）増加及びQT間隔延長等の副作用の発現頻度が高くなることが報告されている。

処置：過量投与が認められた場合には、患者の状態を観察し、適切な対症療法を行うこと。

9.適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10.その他の注意[6)7)]

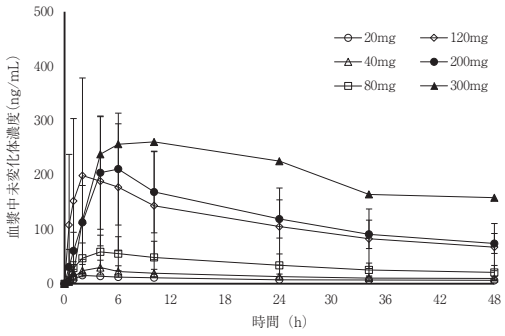
イヌ反復経口投与毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で眼への影響（眼底色調異常、並びに網膜における光干渉断層計検査による高反射性変化、局所的菲薄化及び病理組織学的な空胞化）が認められている。

【薬 物 動 態】

1.血漿中濃度[8)]

⑴単回投与

再発又は難治性の日本人急性骨髄性白血病患者に本剤20～300mgを単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は投与後３～７時間でCmaxに達した。未変化体のCmax及びAUC_{24}は用量の増加に伴って上昇した。

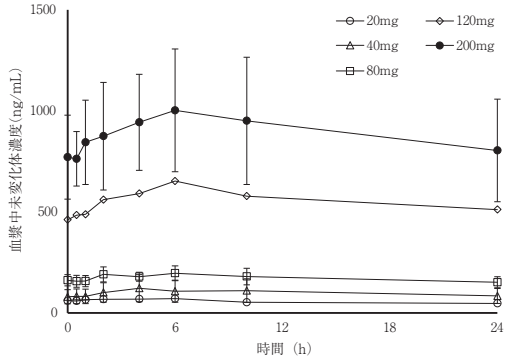


（注）N<3の場合は標準偏差を算出せず

日本人急性骨髄性白血病患者に本剤20～300mgを単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移（平均値±標準偏差）

⑵反復投与

再発又は難治性の日本人急性骨髄性白血病患者に本剤20～200mgを１日１回反復経口投与したとき、ギルテリチニブの血漿中未変化体濃度は、反復投与開始15日目には定常状態に達したと考えられた。また、定常状態におけるギルテリチニブのAUC_{24}は単回投与時の5.6～8.1倍であり、消失半減期は84～126時間であった。



（注）N<3の場合は標準偏差を算出せず

日本人急性骨髄性白血病患者に本剤20～200mgを１日１回反復経口投与したときの第28日目における血漿中未変化体濃度推移（平均値±標準偏差）

再発又は難治性の日本人急性骨髄性白血病患者に本剤20～300mgを経口投与したときのギルテリチニブの薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）

		20mg	40mg	80mg	120mg	200mg	300mg
単回投与	例数	1	4	4	4	9	2
	Cmax（ng/mL）	15.32	29.81（13.56）	67.07（26.02）	216.38（167.00）	221.22（97.05）	292.49
	Tmax[a)]（h）	–	4.01（3.88,4.08）	4.03（2.00,9.93）	3.03（1.93,6.17）	5.92（3.85,10.00）	6.93（3.88,9.98）
	AUC_{24}（ng·h/mL）	241.65	435.59（167.16）	1047.54（574.97）	3340.23（2353.76）	3595.61（1463.99）	5367.62
反復投与	例数	1	3	3	2	5	–
	Cmax（ng/mL）	70.53	122.96（66.06）	205.90（36.78）	680.23	1016.28（295.23）	–
	Tmax[a)]（h）	–	3.92（2.05,3.95）	6.08（1.93,6.12）	5.06（4.03,6.08）	6.00（3.98,10.00）	–
	AUC_{24}（ng·h/mL）	1345.53	2411.97（1181.65）	4142.27（738.07）	13463.35	21573.86（6230.86）	–
	$t_{1/2}$（h）	84.04	88.93（11.65）	90.65（68.18）	124.09	126.23（61.54）	–

a）中央値（最小，最大）。N=1の場合、算出せず。

⑶食事の影響（外国人データ）[9)]

健康成人男女（32例）に本剤40mgを空腹時又は食後単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与のCmax及びAUCinfの幾何平均比（90％信頼区間）は、それぞれ74.0％（62.2％～88.1％）及び93.8％（81.2％～108.4％）であった。

（注）本剤は通常、120mgを１日１回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、１日１回200mgを超えない。

2.分布

ギルテリチニブの血漿蛋白結合率は約90％であり、ヒト血漿中の主要結合蛋白はヒト血清アルブミンであった（*in vitro*試験）[10)]。

3.代謝

ギルテリチニブは主にCYP3A4で代謝される（*in vitro*試験）[1)]。ヒト血漿中の主成分は未変化体であり、認められた３種の代謝物の曝露量はいずれも未変化体の10％未満であった（外国人データ）[11)]。

4.排泄

再発又は難治性の日本人急性骨髄性白血病患者に本剤20～300mgを反復経口投与したとき、全投与群を通じて未変化体の尿中排泄率は13.11％以下であった[8)]。外国人固形癌患者（５例）にギルテリチニブ120mgを14日間連日投与した後、^{14}C-ギ

ルテリチニブを空腹時単回経口投与したとき、投与後768時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ16.4%及び64.5%であった[11]。

5.薬物相互作用（外国人データ）[12]

⑴CYP3A誘導作用及びP-gp誘導作用を有する薬剤との相互作用

健康成人男女（20例）にCYP3A誘導作用及びP-gp誘導作用を有する薬剤であるリファンピシン600mgを1日1回21日間経口投与した。投与開始8日目に本剤20mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与群（20例）に対する併用群のCmax及びAUCinfの幾何平均比（90%信頼区間）は73.44%（61.36%～87.91%）及び28.47%（24.21%～33.48%）であった。

⑵強いCYP3A阻害作用及びP-gp阻害作用を有する薬剤との相互作用

健康成人男性（20例）に強いCYP3A阻害作用及びP-gp阻害作用を有する薬剤であるイトラコナゾール200mgを投与初日に1日2回経口投与した後、投与開始2～28日目までイトラコナゾール200mgを1日1回経口投与した。投与開始6日目に本剤10mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与群（20例）に対する併用群のCmax及びAUCinfの幾何平均比（90%信頼区間）は119.80%（100.09%～143.39%）及び221.39%（188.26%～260.36%）であった。

⑶中程度のCYP3A阻害作用を有する薬剤との相互作用

健康成人男女（20例）に中程度のCYP3A阻害作用を有する薬剤であるフルコナゾール400mgを投与初日に1日1回経口投与した後、投与開始2～28日目までフルコナゾール200mgを1日1回経口投与した。投与開始6日目に本剤10mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与群（20例）に対する併用群のCmax及びAUCinfの幾何平均比（90%信頼区間）は115.73%（96.69%～138.52%）及び143.46%（121.99%～168.71%）であった。

⑷CYP3A基質薬剤との相互作用[13]

再発又は治療抵抗性の急性骨髄性白血病患者（16例）を対象に、本剤300mgを1日1回反復経口投与した。本剤投与開始前日及び投与開始15日目にCYP3Aの基質であるミダゾラム2mgを単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対するギルテリチニブ併用時のミダゾラムのCmax及びAUC_{24}の幾何平均比（90%信頼区間、それぞれ9例及び8例）はそれぞれ、111.64%（69.54%～179.25%）及び109.46%（49.82%～240.48%）であった。

⑸MATE1基質薬剤との相互作用[13]

再発又は治療抵抗性の急性骨髄性白血病患者（20例）を対象に、本剤200mgを1日1回反復経口投与した。本剤投与開始前日及び投与開始15日目にMATE1の基質であるセファレキシン500mgを単回経口投与したとき、セファレキシン単独投与時に対するギルテリチニブ併用時のセファレキシンのCmax及びAUClastの幾何平均比（90%信頼区間、ともに16例）はそれぞれ、91.46%（74.60%～112.12%）及び97.71%（74.19%～128.70%）であった。

⑹トランスポーターに対する阻害（*in vitro*試験）

ギルテリチニブはP-gp、BCRP及びOCT1を阻害した。

（注）本剤は通常、120mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回200mgを超えない。

6.肝機能障害患者（外国人データ）[14]

本剤10mgを単回経口投与したとき、健康成人（8例）に対する軽度肝機能障害患者（Child-Pugh A、8例）のCmax及びAUCinf（非結合型）の幾何平均比（90%信頼区間）は119.49%（91.25%～156.46%）及び88.42%（65.92%～118.61%）であった。同様に、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B、8例）のCmax及びAUCinf（非結合型）の幾何平均比（90%信頼区間）は117.72%（89.90%～154.15%）及び88.48%（65.97%～118.69%）であった。

（注）本剤は通常、120mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回200mgを超えない。

【臨床成績】

国際共同第Ⅲ相臨床成績[15]

初回再発又は難治性の*FLT3*遺伝子変異陽性[注1)]の急性骨髄性白血病患者（*FLT3*-ITD変異[注2)]、*FLT3*-TKD変異[注3)]又は*FLT3*-ITD変異及び*FLT3*-TKD変異）を対象に、本剤120mgを1日1回連日投与した（無作為化例数142例、日本人18例を含む）。主要評価項目の1つである、第1回中間解析における本剤群のCR[注4)]又はCRh[注5)]率は28.2%（40/142例）であった（95%信頼区間：20.9%～36.3%）。また、CR率は19.0%（27/142例、95%信頼区間：12.9%～26.4%）、CRh率は9.2%（13/142例、95%信頼区間：5.0%～15.1%）であった（データカットオフ：2017年8月4日）。

注1）*FLT3*遺伝子変異検査にはリューコストラットCDx *FLT3*変異検査が使用された。
リューコストラットCDx *FLT3*変異検査はコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

注2）*FLT3*-ITD変異：内部縦列重複変異

注3）*FLT3*-TKD変異：D835又はI836のチロシンキナーゼドメイン変異

注4）CRは、骨髄の正常造血細胞が再生し、形態学的に白血病細胞が認められず、骨髄中の芽球数が5%未満、好中球絶対数が1.0×10^9/L以上、かつ血小板数が100×10^9/L以上であり、赤血球及び血小板輸血を行っておらず、髄外性白血病が認められていない状態。

注5）CRhは、骨髄中の芽球数が5%未満、好中球絶対数が0.5×10^9/L以上、かつ血小板数が50×10^9/L以上であり、髄外性白血病が認められていない状態。

【薬 効 薬 理】

1. 作用機序[16)～18)]

ギルテリチニブは、FLT3等のチロシンキナーゼに対する阻害作用を示し、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（FLT3-ITD及びFLT3-TKD（D835Y））を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。

2. 抗腫瘍効果

(1)*In vitro*試験[18)]

ギルテリチニブは、*FLT3*遺伝子変異を有するヒト急性骨髄性白血病由来MV4-11細胞株に対して増殖抑制作用を示した。

(2)*In vivo*試験[19)]

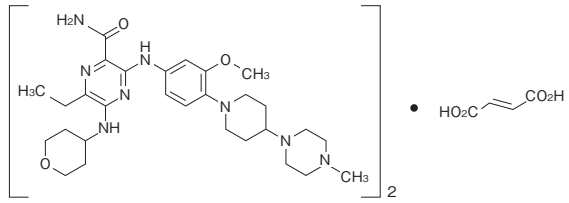
ギルテリチニブは、MV4-11細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ギルテリチニブフマル酸塩
（Gilteritinib Fumarate）

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

構造式：



分子式：$(C_{29}H_{44}N_8O_3)_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量：1221.50

性　状：ギルテリチニブフマル酸塩は淡黄色～黄色の粉末又は結晶である。水にやや溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

【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。

【包　　装】

42錠（21錠×２）

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

１）社内報告書（CYP同定・薬物動態）（DIR180170）
２）社内報告書（P-gp基質性・薬物動態）（DIR180171）
３）社内報告書（ラット胚・胎児発生試験）（DIR180172）
４）社内報告書（マウス小核試験）（DIR180176）
５）社内報告書（乳汁中移行・薬物動態）（DIR180168）
６）社内報告書（イヌ４週間投与試験）（DIR180174）
７）社内報告書（イヌ13週間投与試験）（DIR180175）
８）社内報告書（再発又は難治性AML患者・国内第Ⅰ相試験）（DIR180160）
９）社内報告書（健康被験者・食事の影響試験）（DIR180164）
10）社内報告書（血漿蛋白結合・薬物動態）（DIR180167）
11）社内報告書（進行性固形癌患者・マスバランス試験）（DIR180169）
12）社内報告書（健康被験者･薬物相互作用試験）（DIR180165）
13）社内報告書（再発又は難治性AML患者・海外第Ⅰ/Ⅱ相試験）（DIR180158）
14）社内報告書（肝機能正常者及び軽度又は中等度の肝機能障害患者・肝機能障害試験）（DIR180166）
15）社内報告書（再発又は難治性*FLT3*遺伝子変異陽性AML患者・国際共同第Ⅲ相試験）（DIR180159）
16）社内報告書（ヒト各種チロシンキナーゼ・薬理作用）（DIR180161）
17）社内報告書（変異型ヒトFLT3発現細胞（マウス由来）・薬理作用）（DIR180162）
18）社内報告書（ヒトAML細胞・薬理作用）（DIR180163）
19）社内報告書（ヒトAML細胞移植ヌードマウス･薬理作用）（DIR180173）

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社
メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411
東京都中央区日本橋本町２丁目５番１号
0120-189-371

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年３月６日付）に基づき、平成31年11月末日までは、１回14日分を超える投薬は認められていない。

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

39578SgD
XSP31102Z01

Z10

※※2014年12月改訂（第５版）
※2014年３月改訂

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱及びアンプルに表示

劇薬
処方箋医薬品注）

代謝拮抗性
抗悪性腫瘍剤

キロサイド®注20mg
キロサイド®注40mg
キロサイド®注60mg
キロサイド®注100mg
キロサイド®注200mg

Cylocide® Injection

＜シタラビン注射液＞

日本標準商品分類番号
874224

承認番号	キロサイド注 20mg：21800AMX10195000 キロサイド注 40mg：21800AMX10196000 キロサイド注 60mg：21800AMX10197000 キロサイド注100mg：21800AMX10198000 キロサイド注200mg：21800AMX10199000
薬価収載	2006年６月
販売開始	キロサイド注 20mg　：1971年４月 キロサイド注 40mg、60mg：1971年11月 キロサイド注100mg、200mg：1987年10月
再審査結果	1991年12月
再評価結果	2014年４月
効能追加	1973年４月、1984年２月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

※※警　告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、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（次の患者には投与しないこと）

本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者

組成・性状

1.組成

(1)キロサイド注20mgは１管（１mL）中シタラビン20mgを含有する。
添加物として塩化ナトリウム９mgを含有する。
(2)キロサイド注40mgは１管（２mL）中シタラビン40mgを含有する。
添加物として塩化ナトリウム18mgを含有する。
(3)キロサイド注60mgは１管（３mL）中シタラビン60mgを含有する。
添加物として塩化ナトリウム27mgを含有する。
(4)キロサイド注100mgは１管（５mL）中シタラビン100mgを含有する。
添加物として塩化ナトリウム45mgを含有する。
(5)キロサイド注200mgは１管（10mL）中シタラビン200mgを含有する。
添加物として塩化ナトリウム90mgを含有する。

2.製剤の性状

キロサイド注20mg、キロサイド注40mg、キロサイド注60mg、キロサイド注100mg、キロサイド注200mgは無色澄明の水性注射液である。
pH：8.0～9.3
浸透圧比：1.1～1.5

※効能・効果

1.急性白血病（赤白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化例を含む）。
2.消化器癌（胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌等）、肺癌、乳癌、女性性器癌（子宮癌等）等。ただし他の抗腫瘍剤（フルオロウラシル、マイトマイシンC、シクロホスファミド水和物、メトトレキサート、ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩等）と併用する場合に限る。
3.膀胱腫瘍

※※用法・用量

※1.急性白血病

(1)寛解導入

急性白血病の寛解導入には、シタラビンとして通常１日小児0.6～2.3mg/kg、成人0.8～1.6mg/kgを250～500mLの５％ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して、点滴で静脈内投与するか、又は20mLの20％ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して、ワンショットで静脈内投与する。通常２～３週間連続投与を行う。

(2)維持療法

寛解が得られた場合は、維持療法として上記用量を１週１回そのまま皮下、筋肉内投与するか、あるいは上記用法に従い静脈内投与する。

(3)髄腔内化学療法

通常、成人にはシタラビンとして１回25～40mgを１週間に１～２回髄腔内に投与する。小児に投与する場合には、下記を参考に年齢・体格等に応じて投与量を調節する。
なお、併用する他の抗腫瘍剤及び患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。髄液に異常所見を認める場合は、正常化するまで投与を継続すること。

１歳	２歳	３歳以上
15～20mg	20～30mg	25～40mg

年齢、症状により適宜増減する。
併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

2.消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等

(1)静脈内注射

消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等に他の抗腫瘍剤（フルオロウラシル、マイトマイシンC、シクロホスファミド水和物、メトトレキサート、ビンクリスチン硫酸塩等）と併用するときは、シタラビンとして通常１回0.2～0.8mg/kgを１週間に１～２回点滴で静脈内投与するか、又はワンショットで静脈内投与する。

(2)局所動脈内注射

局所動脈内注入の場合は、シタラビンとして通常１日0.2～0.4mg/kgを他の抗腫瘍剤（フルオロウラシル、マイトマイシンC、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩等）と併用して持続注入ポンプで投与する。

年齢、症状により適宜増減する。
併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

3.膀胱腫瘍

膀胱腫瘍に単独膀胱内注入を行う場合は、シタラビンとして通常200～400mgを、また、他の抗腫瘍剤（マイトマイシンC等）と併用し、膀胱内注入を行う場合は、シタラビンとして通常100～300mgを10～40mLの生理食塩液又は注射用蒸留水に混合して1日1回又は週2～3回膀胱内に注入する。

年齢、症状により適宜増減する。
併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

※※ ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
1.急性白血病の髄腔内化学療法に対して本剤を使用する際には、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。
2.キロサイド注の膀胱内注入法
(1)カテーテルで十分に導尿し、膀胱内を空にする。
(2)キロサイド注を単独注入の場合はシタラビンとして200～400mgを、また、他の抗腫瘍剤との併用注入の場合は100～300mgを10～40mLの生理食塩液又は注射用蒸留水で5～20mg/mLになるよう混合する。
(3)この液を前記のカテーテルより膀胱内に注入し、1～2時間排尿を我慢させる。

使用上の注意

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1)骨髄機能抑制のある患者
［骨髄機能抑制を増悪させるおそれがある。］
(2)肝障害のある患者
［副作用が強くあらわれるおそれがある。］
(3)腎障害のある患者
［副作用が強くあらわれるおそれがある。］
(4)感染症を合併している患者
［骨髄機能抑制により、感染を増悪させるおそれがある。］
(5)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
※※(6)小児（「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照）
(7)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

2.重要な基本的注意
(1)骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
(2)感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
(3)小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
(4)小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

3.相互作用
併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には患者の状態を観察しながら、減量するなど慎重に行うこと。	骨髄機能抑制等の相加・相乗作用による。
他剤併用療法 フルオロウラシル マイトマイシンC 副腎皮質ホルモン等	副作用の項に記載したもの以外に、静脈炎、脱毛があらわれることがある。	
フルシトシン	骨髄機能抑制の副作用が増強することがあるので、併用する場合には患者の状態を観察しながら、減量するなど慎重に投与すること。	骨髄機能抑制の相加・相乗作用による。
	フルシトシンの効果を減弱させるとの報告がある。	フルシトシンの血中濃度の低下による。
フルダラビン	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがある。	*in vivo* 試験及び *in vitro* 試験において、シタラビンの活性代謝物であるAra-CTPの細胞内濃度の上昇が認められている。

4.副作用
静・動脈内注射
本剤単独投与の場合（評価症例198例）の副作用は、悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器障害が最も多く出現した（26.8%）。なお他の抗腫瘍剤との併用時（評価症例3,494例）には、悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛、下痢等の消化器障害（42.7%）及び白血球減少、血小板減少等の血液障害（24.6%）が主な副作用であった。（承認時～1976年4月までの集計）
膀胱内注入
本剤単独投与の場合（評価症例341例）は、白血球減少（1.76%）、膀胱刺激症状（1.76%）が出現した。マイトマイシンCとの併用の場合（評価症例917例）には膀胱刺激症状（11.1%）、白血球減少（2.18%）及び発疹（1.20%）が主な副作用であった。（再審査終了時）
なお、自発報告のみで認められた副作用は頻度不明とした。
(1)重大な副作用
1)骨髄機能抑制に伴う血液障害
汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（12.9%）、血小板減少（4.0%）、貧血（1.8%）、網赤血球減少（頻度不明）、巨赤芽球様細胞の発現（頻度不明）等があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
2)ショック
ショック（頻度不明）を起こすことがある。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシー様症状を伴うことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められる場合は投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

3)消化管障害
消化管潰瘍、出血、好中球減少性腸炎等の消化管障害（頻度不明）があらわれたとの報告があるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)急性呼吸促迫症候群、間質性肺炎
急性呼吸促迫症候群、間質性肺炎（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5)急性心膜炎、心のう液貯留
急性心膜炎、心のう液貯留（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※※6)中枢神経系障害
脳症（白質脳症を含む）、麻痺、痙攣、小脳失調、意識障害（意識消失を含む）等の中枢神経系障害（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

種類＼頻度	10～20%未満	5～10%未満	5%未満	頻度不明
皮　膚			発疹等	脱毛（症）、有痛性紅斑
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	腹痛・下痢	口内炎等	
精神神経系			倦怠感、頭痛等	
肝　臓			肝障害	
腎　臓				腎機能異常
泌尿器		膀胱内注入療法の場合、頻尿、排尿痛、膀胱炎、血尿等の膀胱刺激症状		
その他			発熱	結膜炎、血栓性静脈炎

5.高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状況を観察しながら慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1)妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。
［催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験（マウス、ラット）で催奇形作用が報告されている。］

(2)授乳婦
授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。
［授乳中の投与に関する安全性は確立していない。］

※※7.小児等への投与
髄腔内化学療法の場合、低出生体重児、新生児又は乳児（1歳未満）に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

8.過量投与
大量投与により、まれに白質脳症等の中枢神経系障害、シタラビン症候群（発熱、筋肉痛、骨痛）があらわれることがある。

9.適用上の注意
(1)皮下・筋肉内投与時
本剤の皮下・筋肉内投与後、神経麻痺又は硬結等を来すことがあるので、下記のことに注意すること。なお、乳児、小児、高齢者、衰弱者においては特に注意すること。
1)注射部位については、神経走行部位（特に橈骨神経、尺骨神経、坐骨神経等）を避けて慎重に投与すること。
2)繰り返し注射する場合には、同一注射部位を避けること。なお、乳児・小児においては連用しないことが望ましい。
3)注射針刺入時、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き部位を変えて注射すること。

(2)アンプルカット時
本剤には「一点カットアンプル」を採用しているが、異物の混入を避けるため、カット部をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

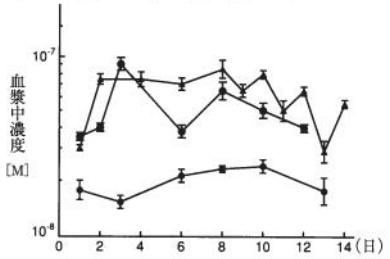
※※10.その他の注意
(1)本剤と他の抗腫瘍剤を併用した患者に、白血病、肺腺癌等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。
(2)染色分体の切断を含む重度の染色体異常及びげっ歯類の培養細胞の悪性形質転換が報告されている。[33),34)]

薬物動態[1)～3),注)]

注）：日本人のデータではない。
注）：本剤の承認された1回用量は0.2～1.6mg/kgである。

1.血漿中濃度
(1)単回静脈内注射
^{3}H-シタラビンの67～3,000mg/m^{2}を癌患者に単回静脈内注射した場合、血漿中のシタラビン濃度は二相性を示し、第一相10～20分、第二相2～3時間の半減期で消失した。

(2)持続点滴静脈内注射
シタラビン20mg/m^2/日を非定型性白血病患者に14日間持続点滴静脈内注射した場合の血漿中濃度推移を示す。



2.代謝と排泄
シタラビン（Ara-C）を癌患者に静脈内注射あるいは持続点滴静脈内注射すると90%以上が肝臓、血液中等でuracil arabinoside（Ara-U）に代謝され、その大部分が24時間以内に尿中に排泄された。

シタラビンの尿中排泄率

投与経路	投与量 (mg/m^2)	患者数	24時間累積尿中排泄（%、平均値）		
			合　計	Ara-C	Ara-U
静脈内注射	47～3,000	8	78.0	7.1	70.9
持続点滴静脈内注射	100～400	4	83.8	7.8	76.0

3.膀胱粘膜よりの吸収
ウサギ膀胱内注入時シタラビンは安定であり、その吸収率は0.2%を示すにすぎない。

臨床成績

1.急性白血病に対する効果[4)～8),35)]
国内22施設において小児急性白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、単球性白血病、赤白血病及び慢性骨髄性白血病の急性転化例を対象に、キロサイド注の臨床試験を実施した。

完全寛解率	部分寛解率	寛解率（「部分寛解」以上）
30.1%（43/143）	31.5%（45/143）	61.5%（88/143）

2.消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等に対する効果(多剤併用療法)[9)~11),35)]

国内９施設において各種固形癌を対象に、キロサイド注を組み入れたMFC、FCMT、FAMC、METVFC等の多剤併用療法を実施した。

疾患名	有効率 (有効以上例数/評価対象例数)
消化器癌	41.0% (68/166)
肺癌	26.6% (17/64)
乳癌	33.3% (4/12)
女性性器癌	65.6% (21/32)
全体	38.7% (128/331)

3.膀胱腫瘍に対する効果[12)~17),35)]

(1)単独膀胱内注入療法

膀胱腫瘍患者36例中11例（30.6%）に腫瘍の消失又は縮小効果がみられた。また、術後の再発防止の検討では、113例の４年間の観察においてマイトマイシンＣと同程度の効果を示した。

(2)キロサイド・マイトマイシンＣ併用療法

膀胱腫瘍患者150例中92例（61.3%）に有効であり、再発防止の検討では、237例の４年間の観察においてマイトマイシンＣと同程度の効果を示した。

薬効薬理

シタラビンの代謝拮抗性作用機序は、DNA合成過程におけるCDP reductaseレベルとDNApolymeraseレベルでの阻害によると考えられている[18)]。最近では、本剤がDNA合成能の低下したstationary phaseの白血病細胞に対しても、濃度依存的な殺細胞作用を示すことや[19)]、殺細胞作用以下の作用濃度で白血病細胞の分化を誘導することも報告されている[20)]。

1.抗腫瘍作用（*in vitro*）

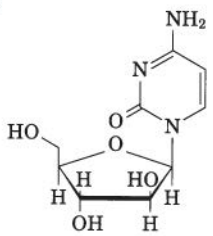
シタラビンはL1210白血病[21)]をはじめとする各種マウス腫瘍に抑制効果を示す[22)]。更に腹水肝癌AH66を移植したラットの生存日数を延長するのみならず[23)]、ヒト膀胱腫瘍株KU-1の増殖をも抑制する[24)]。

2.併用効果

シタラビンはマイトマイシンＣ、フルオロウラシル、メルカプトプリン水和物、ダウノルビシン塩酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、カルボコンと相乗的、メトトレキサート、ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物と相加的抗腫瘍効果を示す[21),25)]。更にマイトマイシンＣ、フルオロウラシルとの３剤併用MFC[25),26)]及びダウノルビシン塩酸塩、メルカプトプリン水和物との３剤併用DCMP（DPC）[26),27)]は相乗効果を示す（L1210マウス白血病）。またフルオロウラシル、シタラビン、マイトマイシンＣ、クロモマイシンA_3の４剤併用FCMTはFAMTに比し、AH7974を移植したラットの生存率を高める[28)]。シタラビンはマイトマイシンＣ、カルボコン、ドキソルビシン塩酸塩と併用することにより、ラット膀胱腫瘍株BC-35、BC-50に対して抗腫瘍効果を増強する[29)~31)]。株化ヒト結腸癌細胞を用いた実験で、シスプラチンと相乗効果のあることも認められている[32)]。

有効成分に関する理化学的知見

一　般　名：シタラビン（Cytarabine）（JAN）
慣　用　名：シトシンアラビノシド（Cytosine arabinoside）
化　学　名：1-β-D-Arabinofuranosylcytosine
分　子　式：$C_9H_{13}N_3O_5$
分　子　量：243.22
化学構造式：



融　　点：約214℃（分解）
性　　状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。
本品は水に溶けやすく、酢酸（100）にやや溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。
本品は0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

取扱い上の注意

本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

包　　装

キロサイド注　20mg：10管、50管
キロサイド注　40mg：10管
キロサイド注　60mg：10管
キロサイド注100mg：10管
キロサイド注200mg：10管

主要文献

1)Ho, D. H. W., et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 12, 944(1971)
2)Spriggs, D., et al.：Blood, 65(5), 1087(1985)
3)小野泰道ほか：基礎と臨床, 10(12), 3268(1976)
4)天木一太ほか：最新医学, 25(9), 1928(1970)
5)喜多島康一ほか：新薬と臨床, 18(12), 1646(1969)
6)檀　和夫ほか：臨床血液, 25(10), 1600(1984)
7)田嶌政郎ほか：日本臨床, 44(2), 388(1986)
8)椿　和央ほか：癌と化学療法, 13(4), 996(1986)
9)中尾　功ほか：癌の臨床, 18(2), 138(1972)
10)太田和雄ほか：日本癌治療学会誌, 6(2), 267(1971)
11)須賀昭二ほか：癌の臨床, 18(3), 209(1972)
12)吉田英機ほか：泌尿紀要, 23(1), 51(1977)
13)今村一男ほか：癌と化学療法, 7(7), 1244(1980)
14)加藤廣海ほか：泌尿紀要, 24(7), 595(1978)
15)佐藤　仁ほか：癌と化学療法, 7(7), 1250(1980)
16)徳永　毅ほか：泌尿紀要, 26(2), 299(1980)
17)加野資典ほか：西日泌尿, 42(1), 19(1980)
18)Kimball, A. P., et al.：Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 127, 95(1968)
19)Smets, L. A., et al.：Cancer Res., 45, 3113(1985)
20)Chomienne, C., et al.：Seminars in Oncology, 12(2), Suppl. 3(June), 60(1985)
21)太田和雄ほか：薬物療法, 2(9), 1437(1969)
22)Evans, J. S., et al.：Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 106, 350(1961)
23)佐藤　博ほか：日本新薬キロサイド注文献集
24)田崎　寛ほか：Chemotheraphy, 24(8), 1597(1976)
25)星野　章ほか：日化学療会誌, 18(4), 384(1970)
26)星野　章：最新医学, 28(5), 844(1973)
27)星野　章ほか：日血会誌, 33(6/7), 781(1970)
28)木村禧代二ほか：日本新薬キロサイド注文献集
29)横田武彦ほか：日泌尿会誌, 66(5), 249(1975)
30)香川　征ほか：西日泌尿, 38(5), 651(1976)
31)宇山　健ほか：西日泌尿, 39(6), 916(1977)
32)Bergerat, J. P., et al.：Cancer Res., 41, 25(1981)
33)Benedict, W. F., et al.：Science, 171, 680(1971)
34)Kouri, R. E., et al.：Cancer Research, 35, 2413(1975)
35)日本新薬社内資料

文献請求先
日本新薬株式会社　製品情報担当
〒601-8550　京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14
フリーダイヤル　0120-321-372
TEL　075-321-9064
FAX　075-321-9061

製造販売元
日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

Z12

※※2019年３月改訂（第７版）
※2014年12月改訂

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱及びラベルに表示

日本標準商品分類番号
874224

再発・難治性
急性白血病・悪性リンパ腫治療剤

劇薬
処方箋医薬品注）

キロサイド®N注400mg
キロサイド®N注1g

Cylocide®N Injection 400mg・1g

＜シタラビン注射液＞

	キロサイドN注400mg	キロサイドN注１g
承認番号	21700AMX00135000	22100AMX02302000
薬価収載	2006年６月	2010年４月
販売開始	2000年４月	2010年４月
再審査結果	2012年６月	
※※効能追加	2019年３月	

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

警　告

シタラビン大量療法

1. シタラビン大量療法（以下、本療法）は高度の危険性を伴うので、投与中及び投与後の一定期間は患者を入院環境で医師の管理下に置くこと。
また、緊急医療体制の整備された医療機関においてがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。他の抗腫瘍剤と併用する場合、適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。
2. 本療法施行にあたっては、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。
3. 本療法は強い骨髄機能抑制作用を有する療法であり、本療法に関連したと考えられる死亡例が確認されている。
本療法を施行したすべての患者に強い骨髄機能抑制が起こり、その結果致命的な感染症及び出血等を惹起することがあるので、本療法施行にあたっては、感染予防として無菌状態に近い状況下（無菌室、簡易無菌室等）で治療を行うなど、十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。
4. 感染症あるいは出血傾向が発現又は増悪し、致命的となることがあるので、本療法施行時に骨髄が低形成あるいは前治療又は他の薬剤による骨髄機能抑制を起こしている患者では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断されるとき以外は施行しないこと。
5. 本療法により白血球（好中球）数が減少しているとき、38℃以上あるいはそれ未満でも悪寒・戦慄を伴う発熱をみた場合には感染症を疑い、血液培養により感染菌の同定を試みるとともに、直ちに十分な種類・量の広域抗菌剤を投与すること（「重要な基本的注意」の項参照）。
6. 本療法施行にあたっては、「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項を参照し、慎重に患者を選択すること。

なお、本療法施行時には、添付文書を熟読すること。

禁　忌（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 重篤な感染症を合併している患者
［感染症が増悪し致命的となることがある。］

原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）

骨髄機能抑制のある患者（「警告」の項参照）

組成・性状

1. 組成

⑴キロサイドN注400mgは１管（20mL）中、シタラビン400mgを含有する。
添加物として、塩化ナトリウム180mgを含有する。

⑵キロサイドN注１gは１バイアル（50mL）中、シタラビン１gを含有する。
添加物として、塩化ナトリウム450mgを含有する。

2. 製剤の性状

キロサイドN注400mg及びキロサイドN注１gは、無色澄明の水性注射液である。
pH：8.0～9.3　　浸透圧比：1.1～1.5

※※効能・効果

1. シタラビン大量療法
再発又は難治性の下記疾患
・急性白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病）
・悪性リンパ腫
ただし、急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫については他の抗腫瘍剤と併用する場合に限る。

※※2. 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

※※用法・用量

1. シタラビン大量療法

⑴急性骨髄性白血病
通常、成人には、シタラビンとして１回２g/m²を５％ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300～500mLとし、12時間毎に３時間かけて点滴で最大６日間連日静脈内投与する。
小児に投与する場合には、シタラビンとして１回３g/m²を12時間毎に３時間かけて点滴で３日間連日静脈内投与する。

⑵急性リンパ性白血病
通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして１回２g/m²を５％ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300～500mLとし、12時間毎に３時間かけて点滴で最大６日間連日静脈内投与する。
小児に投与する場合には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして１回２g/m²を12時間毎に３時間かけて点滴で３日間連日静脈内投与する。

⑶悪性リンパ腫
通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして１回２g/m²を５％ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300～500mLとし、１日１～２回３時間かけて点滴で１～２日間（最大２回）連日静脈内投与する。
小児に投与する場合には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして１回２g/m²を12時間毎に３時間かけて点滴で３日間連日静脈内投与する。

なお、患者の年齢、末梢血及び骨髄の状態等により適宜減量する。

※※2. 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置
再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
1. 点滴時間は本剤の有効性及び安全性に関与しており、時間の短縮は血中濃度の上昇により中枢神経系毒性の増加につながるおそれがあり、時間の延長は患者の負担も大きく、薬剤の暴露時間増加により骨髄抑制の遷延に伴う感染症・敗血症の増加につながるおそれがある。

2. 急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫に対する他の抗腫瘍剤との併用療法においては、併用薬剤の添付文書も参照すること。

使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

⑴肝障害のある患者
［副作用が強くあらわれるおそれがある。］

⑵腎障害のある患者
［副作用が強くあらわれるおそれがある。］
（「重要な基本的注意」の項参照）

⑶感染症を合併している患者
［骨髄機能抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。］
（「警告」、「重要な基本的注意」の項参照）

⑷高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

⑸小児（「重要な基本的注意」の項参照）

⑹妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

⑴本療法施行にあたっては、患者の状態を十分観察し、以下の事項について特に注意すること。

1)本療法の強い骨髄機能抑制作用により、白血球数減少及び免疫能が低下し、易感染状態になるので、感染予防として無菌状態に近い状況下（無菌室、簡易無菌室等）で治療を行うこと。また、必ず感染予防処置（消化管殺菌、真菌予防等）を行うこと。

①38℃以上あるいはそれ未満でも悪寒・戦慄を伴う発熱をみた場合、感染症を疑い、血液培養による感染菌の同定を試みるとともに、直ちに十分な種類・量の広域抗菌剤を投与する。
また、抗菌剤が無効の場合は、好中球減少時にも有効な抗真菌剤を早期より併用する。

②G-CSFは、承認されている範囲内で、積極的に投与する。

2)他の抗腫瘍剤と併用する場合には、併用する薬剤の組合せ、用量等に注意すること（「相互作用」の項参照）。

3)本療法中に急激に白血球数が減少し、高度の骨髄機能抑制が予想される場合は、効果と副作用を評価し、休薬、減量、中止等、適切な処置を行うこと。

4)本療法開始後は、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査、肺機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察し、白血球数や血小板数の減少により重篤な感染症又は出血等を引き起こした場合は、投与を中止すること。また、必要に応じて抗菌剤の投与又は血小板輸血等、適切な処置を行うこと。

5)本療法の継続に際しては、末梢血液及び骨髄の検査を行うなど、患者の状態を十分観察し、効果と副作用を評価し、減量、休薬、中止等、適切な処置を行うこと。

⑵本療法に特有な副作用として眼症状、皮膚症状が知られている。
眼症状は結膜炎、眼痛、羞明、眼脂、結膜充血、角膜潰瘍等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン点眼剤により予防及び軽減することができる。
皮膚症状は四肢末端に発疹、発赤、紅斑（しばしば高度の痛みを伴う）等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン剤により軽減することができる。

⑶腎障害のある患者では、中枢神経系障害が多く発生するとの報告があるので、減量を考慮するなど、注意して投与すること。

⑷本療法によって高度な肝障害が引き起こされることがあり、また肝障害が遷延する傾向がある。このため、肝障害出現時には、肝機能の回復が認められるまで、適切な間隔にて肝機能検査を行うこと。肝障害出現時、肝機能の悪化や回復の遷延を引き起こす可能性のある薬剤は慎重に投与すること。

⑸小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

⑹小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗腫瘍剤 放射線照射	併用により骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には患者の状態を観察しながら、減量するなど慎重に行うこと。	骨髄機能抑制等の予想される副作用項目が重複している薬剤及び放射線照射。
フルシトシン	骨髄機能抑制の副作用が増強することがあるので、併用する場合には患者の状態を観察しながら、減量するなど慎重に投与すること。	骨髄機能抑制の相加・相乗作用による。
	フルシトシンの効果を減弱させるとの報告がある。	フルシトシンの血中濃度の低下による。
フルダラビン	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがある。	*in vivo* 試験及び *in vitro* 試験において、シタラビンの活性代謝物であるAra-CTPの細胞内濃度の上昇が認められている。

4. 副作用

シタラビン大量療法

〈キロサイドN注400mg承認時〉
再発又は難治性急性白血病を対象とした臨床第Ⅱ相試験において、本療法との因果関係が否定できない死亡例が 5 例（感染症、真菌性肺炎・敗血症、心不全、成人呼吸窮迫症候群、肝不全）認められた。
安全性評価対象症例41例中、発現した主な副作用は食欲不振（95.1%）、嘔気（90.2%）、嘔吐（80.5%）、下痢（58.5%）等の消化器症状、その他発熱（90.2%）、全身倦怠感（92.7%）であった。

〈再審査終了時〉
再発又は難治性急性白血病を対象とした使用成績調査において、安全性評価対象症例979例中777例（79.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用はCRP上昇（42.6%）、発熱（32.3%）、食欲不振（27.1%）、嘔気（26.9%）、嘔吐（26.0%）、敗血症（22.1%）であった。
再発又は難治性悪性リンパ腫を対象とした使用成績調査において、安全性評価対象症例320例中262例（81.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用はCRP上昇（51.0%）、感染（30.0%）、食欲不振（25.6%）、脱毛（症）（23.8%）、発熱（21.6%）、嘔気（21.6%）、嘔吐（21.3%）であった。
再発又は難治性の小児急性白血病患児を対象とした特定使用成績調査において、安全性評価対象症例 6 例中 6 例（100.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は、ALT（GPT）上昇（50.0%）、AST（GOT）上昇（50.0%）、CRP上昇（50.0%）であった。
再発又は難治性の小児急性白血病患児を対象とした製造販売後臨床試験において、安全性評価対象症例20例中20例（100.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は、嘔吐（80.0%）、ALT（GPT）上昇（75.0%）、AST（GOT）上昇（65.0%）、CRP上昇（65.0%）であった。

⑴重大な副作用

1)骨髄機能抑制に伴う血液障害
汎血球減少（1.7%）、白血球減少（12.4%）、血小板減少（4.1%）、貧血（2.9%）、網赤血球減少（頻度不明*）、巨赤芽球様細胞の発現（頻度不明*）等の副作用が強くあらわれるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
なお、高度な骨髄機能抑制の持続により、重篤な感染症、

敗血症、出血等を併発し、死亡した症例も報告されている（「警告」の項参照）。

2)ショック（頻度不明*）

ショックを起こすことがある。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシー様症状を伴うことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められる場合は投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

3)シタラビン症候群（0.2%）

シタラビン症候群として発熱、筋肉痛、骨痛、ときに斑状丘疹性皮疹、胸痛、結膜炎及び倦怠感があらわれることがあるので、十分観察を行うこと。この症候群は通常薬剤投与後 6 ～12時間で発現する。なお、このような症状があらわれた場合には副腎皮質ホルモン剤の投与等、適切な処置を行うこと。

4)急性呼吸促迫症候群、間質性肺炎

急性呼吸促迫症候群（0.5%）、間質性肺炎（0.2%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影・間質性陰影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。

5)肝機能障害、黄疸（13.2%）

AST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビンの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6)不整脈（0.4%）、心不全（0.5%）

完全房室ブロック（0.1%）や徐脈（0.3%）あるいは心筋障害（0.1%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7)消化管障害（頻度不明*）

消化管潰瘍、出血、好中球減少性腸炎等の消化管障害があらわれたとの報告があるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8)中枢神経系障害

一般に可逆的である言語障害（0.4%）、運動失調（0.4%）、傾眠（0.4%）、昏睡（頻度不明*）、白質脳症（0.1%）等の中枢神経系障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9)肝膿瘍（0.1%）

肝膿瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10)急性膵炎、肺浮腫、有痛性紅斑

急性膵炎（頻度不明*）、肺浮腫（頻度不明*）、有痛性紅斑（0.1%）があらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＊：海外文献で報告された副作用又は自発報告による副作用等のため頻度不明。

⑵その他の副作用

種類＼頻度	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明*
皮　膚	脱毛(症)、発疹			
精神神経系		頭痛	活動低下、傾眠、言語障害、めまい、知覚不全	末梢神経障害
消化器	食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢	口内炎、腹痛	血便、イレウス、しゃっくり、舌痛、肛門周囲炎	
肝　臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、肝機能異常	LDH上昇、ビリルビン上昇、Al-P上昇、γ-GTP上昇		
代謝異常		電解質異常、血中尿酸上昇・低下		
循環器			頻脈、低血圧、ECG異常、高血圧、心膜炎	
血液凝固系		フィブリノーゲン増加、凝固時間延長・短縮、出血、FDP増加	播種性血管内凝固症候群、血痰	
腎　臓		BUN上昇･低下、クレアチニン上昇、尿蛋白陽性	尿糖陽性、尿潜血、尿円柱、尿中結晶、腎機能異常	
その他	倦怠(感)、発熱、CRP上昇、感染、敗血症、低蛋白血症	結膜炎、体重増加･減少、CK(CPK)上昇･低下、浮腫(末梢性、顔面、頚部等)	ウロビリノーゲン陽性、薬物性発熱、筋(肉)痛、胸膜炎、腹水、IgG減少、出血性膀胱炎	血栓性静脈炎

＊：海外文献で報告された副作用又は自発報告による副作用等のため頻度不明。

5.高齢者への投与

60歳以上の高齢者には、中枢神経系障害があらわれやすいので十分注意し、1 回投与量1.5g/m²までの減量投与も考慮し、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

また、一般に高齢者では生理機能が低下しているので、用量並びに投与間隔に留意するなど、患者の状況を観察しながら慎重に投与すること。

地固め療法においても、支持療法を積極的に行い、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

なお、本療法を高齢者に施行するにあたっては、患者の全身状態等を考慮し、慎重に患者を選択すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

［催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験（マウス、ラット）で催奇形作用が報告されている。］

⑵授乳婦

授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。

［授乳中の投与に関する安全性は確立していない。］

7.過量投与

外国において、4.5g/m²を 1 時間かけて静脈内注入し、12時間毎に12回投与した結果、不可逆的な中枢神経系障害があらわれたとの報告がある。

8. 適用上の注意

⑴細菌汚染に注意して用時調製し、未使用の残液は適切に廃棄すること。

⑵キロサイドN注400mgには「一点カットアンプル」を採用しているが、異物の混入を避けるため、カット部をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

※9. その他の注意

⑴本剤と他の抗腫瘍剤を併用した患者に、白血病、肺腺癌等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

⑵染色分体の切断を含む重度の染色体異常及びげっ歯類の培養細胞の悪性形質転換が報告されている[14),15)]。

薬物動態[注)]

注)：日本人のデータでない。

注)：本剤の承認された1回用量は2 g/m²である。

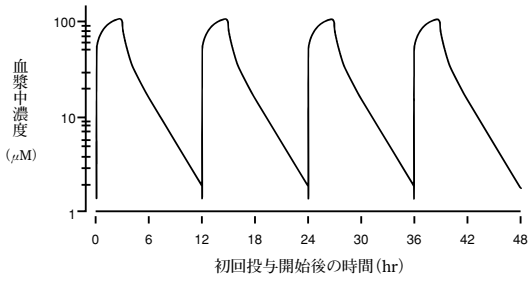
1. 血漿中濃度

⑴単回静脈内投与[1)]

^{3}H-シタラビンの3 g/m²を癌患者に単回静脈内投与した場合、血漿中のシタラビン濃度は二相性を示し、第一相10～20分、第二相2～3時間の半減期で消失した。

⑵持続点滴静脈内投与[2)]

急性白血病患者4例にシタラビン3 g/m²/回を12時間毎に3時間持続点滴静脈内投与して得られた薬動学的パラメータを用いてシミュレートした血漿中シタラビン濃度推移を示す。



シタラビン3 g/m²を12時間毎に3時間持続点滴静脈内注射後の血漿中シタラビン濃度経時推移（シミュレーション）

2. 代謝と排泄[1)]

シタラビン（Ara-C）を癌患者に静脈内投与あるいは持続点滴静脈内投与すると90%以上が肝臓、血液中等で uracil arabinoside（Ara-U）に代謝され、その大部分が24時間以内に尿中に排泄された。

シタラビンの尿中排泄率

投与経路	投与量 (mg/m²)	患者数	24時間累積尿中排泄 (% of 用量、平均値)		
			合計	Ara-C	Ara-U
静脈内投与	47～3000	8	78.0	7.1	70.9
持続点滴静脈内投与	100～400	4	83.8	7.8	76.0

臨床成績

1. 再発・難治性急性白血病に対する効果[3)]

国内43施設において再発あるいは難治性急性白血病を対象にキロサイドN注400mgの臨床試験を実施した。

完全寛解率	部分寛解率	寛解率 (「部分寛解」以上)
46.2%（18/39）	5.1%（2/39）	51.3%（20/39）

2. 再発・難治性急性リンパ性白血病に対する効果（併用療法）[4)～7),注)]

注)：日本人のデータでない。

注)：本剤の承認された1回用量は2 g/m²である。

外国において再発・難治性急性リンパ性白血病を対象に実施されたシタラビン大量療法（2～3 g/m²/12時間×4～10回）を組み入れた併用療法では、ミトキサントロンとの併用で完全寛解率64%（7/11例）及び50%（12/24例）。Lアスパラギナーゼとの併用で完全寛解率45%（10/22例）。エトポシドとの併用で完全寛解率56%（10/18例）であった。

3. 再発・難治性悪性リンパ腫に対する効果（併用療法）[16)～18),注)]

注)：日本人のデータでない。

注)：本剤の承認された1回用量は2 g/m²である。

外国において再発・難治性悪性リンパ腫を対象に実施されたシタラビン大量療法を組み入れた併用療法における完全寛解率はそれぞれ、DHAP（シタラビン2 g/m²×2＋デキサメタゾン＋シスプラチン）で31%（28/90例）、ESHAP（シタラビン2 g/m²×1＋エトポシド＋メチルプレドニゾロン＋シスプラチン）で37%（45/122例）、NOAC（シタラビン3 g/m²×2＋ミトキサントロン）で23%（7/31例）であった。

薬効薬理

シタラビン大量療法における薬理学的特徴は以下のとおりである。

⑴シタラビン大量投与によりヌクレオシド細胞膜透過能の低下を克服する細胞外シタラビン濃度を得る[8)]。

再発・難治性白血病患者では白血病細胞におけるヌクレオシド細胞膜透過能が低下していると考えられている[19)]。シタラビン大量療法で細胞外のシタラビン濃度を高めることにより、細胞内外の濃度差が大きくなり、トランスポーターを介する膜透過が亢進し、細胞内シタラビン濃度が上昇する。そのため、リン酸化の基質であるシタラビンの量が増加し、結果的に細胞内Ara-CTP濃度の上昇をもたらし、抗腫瘍効果に結びつくものと考えられる[20)]。

⑵シタラビン大量投与により細胞内Ara-CTP濃度を高め、薬剤耐性を克服する[10),21)]。

⑶シタラビン大量投与時に生成するAra-Uがシタラビンの殺細胞作用及び抗腫瘍効果を増強させる[9)～11)]。

①生成物の競合阻害を介しデオキシシチジンデアミナーゼによるシタラビン不活性化を抑制する。

②細胞周期をS期に滞留させ、このS期細胞の蓄積が、デオキシシチジンキナーゼ等のS期に特異的な酵素の相対的増加を引き起こし、シタラビン→Ara-CMP→Ara-CTP→シタラビン-DNAの代謝を促進する。

⑷シタラビン大量投与により到達する最高血漿中濃度以下の濃度で、細胞周期のS期に特異的にアポトーシスを誘導する[12),13)]。

有効成分に関する理化学的知見

一　般　名：シタラビン（Cytarabine）（JAN）

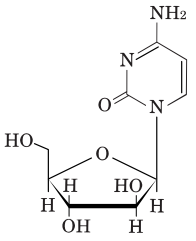
慣　用　名：シトシンアラビノシド（Cytosine arabinoside）

化　学　名：1-β-D-Arabinofuranosylcytosine

分　子　式：$C_9H_{13}N_3O_5$

分　子　量：243.22

化学構造式：



融　　点：約214℃（分解）

性　　状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。
本品は水に溶けやすく、酢酸（100）にやや溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。
本品は0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

取扱い上の注意

本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

包　　装

キロサイドN注400mg：10管
キロサイドN注１g　：１バイアル

主 要 文 献

1）Ho, D. H. W., et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 12, 944（1971）
2）Capizzi, R. L., et al.：J. Clin. Oncol.,1（12）, 763（1983）
3）宮脇修一、他：癌と化学療法, 25（14）, 2229（1998）
4）Hiddemann, W., et al.：Sem. Oncol., 14（2）Sl, 73（1987）
5）Wells, R. J., et al.：J. Clin. Oncol., 3, 998（1985）
6）Gore, M., et al.：Cancer Chemother. Pharmacol., 23, 373（1989）
7）Hiddemann, W., et al.：Leukemia,4（9）, 637（1990）
8）White, J. C., et al.：J. Clin. Invest., 79, 380（1987）
9）Chandrasekaran, B., et al.：Cancer Chemother. Pharmacol., 29, 455（1992）
10）Yang, J. L., et al.：J. Clin. Invest., 75, 141（1985）
11）Chandrasekaran, B., et al.：Cancer Res., 49, 3259（1989）
12）Gunji, H., et al.：Cancer Res., 51, 741（1991）
13）Gorczyca, W., et al.：Cancer Res., 53, 3186（1993）
14）Benedict, W. F., et al.：Science, 171, 680（1971）
15）Kouri, R. E., et al.：Cancer Res., 35, 2413（1975）
16）Velasquez, W. S., et al.：Blood, 71（1）, 117（1988）
17）Velasquez, W. S., et al.：J. Clin. Oncol., 12（6）, 1169（1994）
18）Ho, A. D., et al.：Cancer, 64, 1388（1989）
19）Wiley, J. S., et al.：J. Clin. Invest., 69, 479（1982）
20）Furth, J. J., et al.：Cancer Res., 28, 2061（1968）
21）Kees, U. R., et al.：Cancer Res., 49, 3015（1989）

文献請求先

日本新薬株式会社　製品情報担当
〒601-8550　京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14
フリーダイヤル　0120-321-372
TEL　075-321-9064
FAX　075-321-9061

製造販売元
日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

＊2016年９月 改訂（第13版）
2014年11月 改訂

日本標準商品分類番号　874291

アントラキノン系抗悪性腫瘍剤

ノバントロン®注10mg
ノバントロン®注20mg
NOVANTRON® INJECTION

ミトキサントロン塩酸塩注射液

	10mg	20mg
承認番号	20500AMY00051	21300AMY00386
薬価収載	1993年６月	2001年９月
販売開始	1993年11月	1987年12月
再審査結果	1998年３月	
効能追加	—	1989年６月

毒薬
処方箋医薬品注)

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱等に表示
注　　意：【取扱い上の注意】の項参照

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

【禁　　忌】（次の患者には投与しないこと）
1. 心機能異常又はその既往歴のある患者
［心筋障害があらわれるおそれがある.］
2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販　売　名	ノバントロン注10mg	ノバントロン注20mg
成分・含量	１バイアル（５mL）中 ミトキサントロン塩酸塩11.6mg （ミトキサントロン10mg）	１バイアル（10mL）中 ミトキサントロン塩酸塩23.3mg （ミトキサントロン20mg）
添　加　物	１バイアル（５mL）中 塩化ナトリウム　40.0mg 氷酢酸　2.3mg ピロ亜硫酸ナトリウム 0.5mg 無水酢酸ナトリウム　0.25mg	１バイアル（10mL）中 塩化ナトリウム　80.0mg 氷酢酸　4.6mg ピロ亜硫酸ナトリウム 1.0mg 無水酢酸ナトリウム　0.5mg
剤形・性状	バイアル（暗青色の水性注射液）	
pH	3.0～4.5［２mg/mL水溶液］	
浸 透 圧 比	約0.9［２mg/mL水溶液］（生理食塩液に対する比）	

【効能・効果】

急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む），悪性リンパ腫，乳癌，肝細胞癌

【用法・用量】

急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）
通常，成人にはミトキサントロンとして１日１回２～５mg/m²（本剤１～2.5mL/m²）を５日間連日，３～４週間隔で静脈内にゆっくり投与する.

悪性リンパ腫，乳癌
通常，成人にはミトキサントロンとして１日１回２～４mg/m²（本剤１～２mL/m²）を５日間連日あるいは１回８～14mg/m²（本剤４～７mL/m²）を，３～４週間隔で静脈内にゆっくり投与する.

肝細胞癌
通常，成人にはミトキサントロンとして１日１回６～12mg/m²（本剤３～６mL/m²）を，３～４週間隔で静脈内にゆっくり投与する.

なお，いずれの場合も年齢，症状により適宜増減する.

注射液の調製法及び注射方法
毒性軽減のため本剤の用量を下記のとおり希釈して用いる.

・静脈内投与
本剤の必要量を通常，注射用蒸留水，生理食塩液又は５％ブドウ糖液20mL以上で希釈し，３分間以上かけてゆっくり静脈内投与する.

・点滴静脈内投与
本剤の必要量を通常，生理食塩液又は５％ブドウ糖液100mL以上で希釈し，30分以上かけて点滴静脈内投与する.
なお，注射用蒸留水で希釈した場合は低張となるので使用しないこと.

希釈した注射液は調製後24時間以内に使用すること.

【使用上の注意】

1. 慎 重 投 与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 肝障害のある患者
［副作用が強くあらわれるおそれがある.］
(2) 腎障害のある患者
［副作用が強くあらわれるおそれがある.］
(3) 骨髄機能抑制のある患者
［骨髄機能抑制を増悪させるおそれがある.］
(4) 感染症を合併している患者
［骨髄機能抑制により感染を増悪させるおそれがある.］
(5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
(6) 水痘患者
［致命的な全身障害があらわれるおそれがある.］

2. 重要な基本的注意
(1) 本剤の投与において，**骨髄機能抑制，心筋障害**等の重篤な副作用が起こることがあるので，以下の点に注意すること.
1) 緊急時に十分処置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験をもつ医師のもとで，本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること.
2) **頻回に臨床検査（血液検査，肝機能・腎機能検査，心機能検査等）**を行うなど，患者の状態を十分に観察すること．**異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置**を行うこと．また，使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ，遷延性に推移することがあるので，投与は慎重に行うこと.
(2) **感染症・出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること.
(3) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，性腺に対する影響を考慮すること.
(4) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者に，急性白血病（前白血病相を伴う場合もある），骨髄異形成症候群（MDS）が発生することがあるので十分に注意すること.
(5) 免疫機能が抑制された患者への生ワクチン接種により，ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので，本剤投与中に生ワクチンを接種しないこと.

3. 相 互 作 用
［**併用注意**］（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射 潜在的に心毒性を有する他の抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	心筋障害が増強されることがある.	心筋に対する蓄積毒性が増強される.
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強されることがある.	副作用が相互に増強される.

4. 副　作　用

本剤の副作用集計対象となった1,746例中，1,182例（67.70％）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた．その主なものは白血球減少（54.52％），血小板減少（32.36％），血色素減少（26.29％）等の血液障害，悪心・嘔吐（26.86％），食欲不振（18.96％）等の消化器障害であり，また，うっ血性心不全（0.34％）等の心障害も認められた（再審査終了時の集計[1]）．

なお，本項には自発報告等副作用発現頻度が算出できない副作用報告を含む．

(1) 重大な副作用

1) **うっ血性心不全**（0.1～５％未満），**心筋障害，心筋梗塞**（いずれも頻度不明）：従前にアントラサイクリン系薬剤を使用していない症例では，本剤の総投与量が160mg/m^2，及び従前にアントラサイクリン系薬剤を使用した症例では，本剤の総投与量が100mg/m^{2}を超える場合にうっ血性心不全等の重篤な心障害を起こすことがある．また，従前にアントラサイクリン系薬剤を使用した症例では，本剤の投与量の多少にかかわらず心筋障害を起こすことがあるので，心機能検査を頻回に行い，異常が認められた場合には投与を中止すること[2]．

2) **骨髄抑制，汎血球減少**（いずれも頻度不明）：骨髄抑制，汎血球減少，貧血（５％以上），白血球減少（５％以上），血小板減少（５％以上），出血（0.1～５％）等があらわれることがあるので，頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には減量，休薬等の適切な処置を行うこと．

3) **間質性肺炎**（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので観察を十分に行い，発熱，咳嗽，労作時息切れ，呼吸困難等の異常が認められた場合には，速やかに胸部X線検査等を実施し，間質性肺炎が疑われる場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと．

＊4) **ショック，アナフィラキシー**（頻度不明）：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，発疹，呼吸困難，血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと．

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．

	５％以上	0.1～５％未満	0.1％未満	頻度不明
心　　臓注1)		心電図異常，頻脈，不整脈		心悸亢進
過 敏 症注2)		発疹		紅斑
肝　　臓注2)	AST（GOT），ALT（GPT），ＡＬＰの上昇等肝機能検査値異常，血清ビリルビンの上昇	黄疸		
腎　　臓注2)		ＢＵＮ，血清クレアチニンの上昇，蛋白尿，血尿		
消 化 器	悪心・嘔吐，食欲不振，口内炎	下痢，腹痛		消化管出血
皮　　膚注2)	脱毛			
精神神経系		倦怠感，頭痛		
投与部位		静脈炎，血管痛		
そ の 他	発熱	感染症	味覚異常	鼻出血

注１）観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．
注２）観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと．

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能等生理機能が低下していることが多く，副作用があらわれやすいので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい．

［アントラサイクリン系の抗悪性腫瘍剤（ドキソルビシン塩酸塩，ダウノルビシン塩酸塩等）の動物試験で催奇形作用が報告されている．］

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること．

［動物試験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている．］

7. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）．

8. 適用上の注意

(1) 投 与 経 路

皮下，筋肉内，髄腔内，動脈内投与はしないこと．

(2) 投　与　時

1) 静脈内投与により血管痛，静脈炎，血栓を起こすおそれがあるので，注射部位，注射方法等に十分注意し，注射速度をできるだけ遅くすること（３分以上かけて注射すること）．

2) 静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると，皮膚が青色に変色したり，注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので，薬液が血管外に漏れないように投与すること．

(3) 調　製　時

1) 溶解時のpHの高い薬剤及びβ-ラクタム環を有する抗生物質と配合した場合，沈殿を生ずることがあるので，これらの薬剤との混注を避けること[3]．また，ヘパリンと結合することが報告されているので，ヘパリンとの混注時に沈殿を生じる可能性が否定できないため，ヘパリンとの混注を避けること．

2) 注射用蒸留水，生理食塩液又は５％ブドウ糖液で希釈した注射液は調製後24時間以内に使用すること．

3) 分割使用する場合には，４週間以内に使い終えること[4]．

9. その他の注意

(1) 本剤の投与により皮膚や強膜が一過性に青色を呈したり，尿が青～緑色になることがあるので，あらかじめ患者に説明しておくこと．

(2) 本剤が目や皮膚に付着した場合には直ちに水道水で洗い流すこと．

(3) ラットに静脈内投与した試験で，発癌性の可能性が示唆されたという報告がある．

(4) 免疫機能が抑制された患者にワクチンを接種した場合，抗体反応の欠如が報告されている．

心機能検査実施について

心電図等による心機能検査は，原則としてコース（通常３～４週）ごとに実施することが望ましい．

【薬 物 動 態】

1. 血清中濃度[5)]

ノバントロン10mg/m²を進行性癌患者５例（悪性リンパ腫３例，乳癌２例）に30分かけて単回点滴静脈内投与したときの血清中ミトキサントロン濃度は，点滴終了時に最高値533ng/mLを示し，以後図のような推移を示す．

AUC（μg・hr/mL）	$T_{1/2}$（hr）		
	α	β	γ
689±71.7	0.164±0.0236	1.58±0.795	83.4±55.6

各パラメータは，three compartment modelで解析し，算出した．

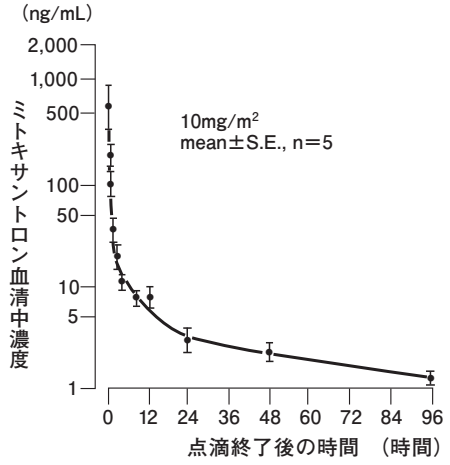


図　ノバントロン単回点滴静脈内投与後の血清中濃度

2. 排　　泄[5)]

血清中濃度測定と同時に測定した尿中のミトキサントロンの排泄量は，点滴終了後96時間までの累積尿中排泄率で，投与量の5.17％（５例の平均）である．

3. 代　　謝

外国のデータであるが，ミトキサントロンはヒトにおいて，側鎖のOH基が酸化を受け，モノカルボン酸及びジカルボン酸に代謝される．血漿中代謝物と尿中代謝物は同一である[6)]．ただし，いずれも抗腫瘍活性は認められていない[7)]．

4. 蛋白結合率[8)]

血漿蛋白結合率　78.3％（in vitro）

【臨 床 成 績】

国内で実施された多剤併用例を含む1,364例の臨床試験成績の概要を下記に示す（再審査終了時の集計[9)]）．

疾　患　名	奏効症例／評価症例	奏効率※（％）
急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）	544／769	70.7
悪性リンパ腫	223／342	65.2
乳癌	59／168	35.1
肝細胞癌	14／ 85	16.5

※奏効率：（「著効」＋「有効」又は「完全寛解」＋「不完全寛解」）症例/評価症例数

【薬 効 薬 理】

1. 抗腫瘍作用[10～17)]

ミトキサントロンはマウスに移植した白血病（L1210，P388），リンパ腫（L5178Y），乳癌（$CD8F_1$）の細胞，ラットに移植した腹水肝癌（AH7974，AH44）の細胞及び培養ヒト肝癌細胞（huH-1，huH-2）に対し抗腫瘍活性を示す．また，ミトキサントロンは，ドキソルビシン及びダウノルビシン耐性P388白血病細胞移植マウスに対して，不完全交差耐性を示し，生存期間の延長（延命率はそれぞれ40％及び36％）が認められている．

2. 作 用 機 序

ミトキサントロンは，DNA鎖と架橋形成し，腫瘍細胞の核酸合成を阻害する．

ミトキサントロンを作用させた白血病細胞（L1210）のDNA鎖では，DNA鎖の溶融に必要な温度の上昇がみられ，ミトキサントロンがDNA鎖と架橋を形成することが示唆されている．ミトキサントロンの架橋形成作用は，ミトキサントロンの白血病細胞（L1210）におけるチミジン及びウリジンの50％取り込み阻害速度（IC_{50}値）が，それぞれ0.34μmol/L（150ng/mL），0.17μmol/L（75ng/mL）であることからも推察される[10)]．

また，ミトキサントロンは，トポイソメラーゼ-Ⅱによる DNA切断作用を阻害することが確認されている[18)]．

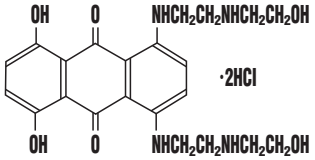
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ミトキサントロン塩酸塩
　　Mitoxantrone Hydrochloride［JAN］

化学名：1,4-Dihydroxy-5,8-bis[[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino]anthraquinone dihydrochloride

分子式：$C_{22}H_{28}N_4O_6$・2HCl

化学構造式：



分子量：517.40

融　点：約269°C（分解）

性　状：暗青色の結晶でにおいはない．
　　水又はジメチルスルホキシドにやや溶けにくく，メタノール又は*N*,*N*-ジメチルホルムアミドに溶けにくく，エタノール（95），アセトン，ジエチルエーテル又はクロロホルムにほとんど溶けない．

【取扱い上の注意】

1. 本剤及び希釈液が皮膚などに付着しないよう慎重に取り扱うこと．
2. 本剤及び希釈液は他の注射液と区分して保管すること．

【包　　装】

ノバントロン注10mg：１バイアル
ノバントロン注20mg：１バイアル

【主 要 文 献】

1) 社内資料（副作用集計）
2) Edit. J.F. Smith, A Comprehensive guide to the therapeutic use of Novantrone, p.65, PharmaLibri, Chicago, 1984
3) 幸 保 文 治 他：医薬ジャーナル, **23**：1879, 1987
4) 社内資料（安定性試験）
5) 小 川 一 誠 他：癌と化学療法, **13**：3028, 1986
6) Ehninger, G. et al.：Cancer Treat Rep., **70**：1373, 1986
7) Chiccarelli, F. S. et al.：Cancer Res., **46**：4858, 1986
8) Tonelli, C. C.：Data on file, Lederle Laboratories, Pearl River, New York
9) 社内資料（臨床成績集計）
10) Johnson, R. K.：Cancer Treatment Rep., **63**：425, 1979
11) Wallace, R. E. et al.：Cancer Res., **39**：1570, 1979
12) Goldin, A. et al.：Cancer Treatment Reviews, **7**：167, 1980
13) Durr, F. E. et al.：Am. Soc. Microbiology：1595, 1980
14) Kimler, B. F. et al.：Cancer Res., **42**：3631, 1982
15) Fujimoto, S. et al.：Cancer Chemother. Pharamacol., **8**：157, 1982
16) 佐 藤　　博：癌と化学療法, **9**：26, 1982
17) 奥 田 博 明 他：化学療法の領域, **4**：133, 1988
18) Osheroff, N. et al.：Advances Pharmacol., **29B**：105, 1994

＊【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください.

日本製薬株式会社　くすり相談窓口
〒104-0044　東京都中央区明石町 8 番 1 号
フリーダイヤル 0120-00-8414
［受付時間 9:00～17:30／土日祝日・弊社休業日を除く］

製造販売元
あすか製薬株式会社
東京都港区芝浦二丁目5番1号

提携
日本製薬株式会社
＊東京都中央区明石町 8 番 1 号

販売
武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

※※2019年２月改訂（第３版）
※2009年６月改訂

抗腫瘍性抗生物質製剤

毒薬、処方箋医薬品注)

日本標準商品分類番号
８７４２３５

日本薬局方　注射用イダルビシン塩酸塩

イダマイシン®静注用5mg

Idamycin® for Intravenous Use 5mg

貯　　法：室温保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22000AMX02057
薬価収載	2008年12月
販売開始	2009年１月
国際誕生	1989年11月

【警　告】

1. 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白血病の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで行うこと。
2. 本剤の使用にあたっては、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。
3. 本剤は強い骨髄抑制作用を有する薬剤であり、本剤に関連したと考えられる死亡例が認められている。
   本剤を投与したすべての患者に強い骨髄抑制が起こり、その結果致命的な感染症（敗血症、肺炎等）及び出血（脳出血、消化管出血等）等を引き起こすことがあるので、下記につき十分注意すること。
   (1)本剤の投与後に認められる骨髄抑制は重篤かつ長期に持続することもあるので、感染予防や致命的な出血の予防に十分な対策を講じること。
   (2)重篤な感染症を合併している患者には投与しないこと。
   (3)本剤投与時に前治療又は他の薬剤による骨髄抑制を起こしている患者では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断されるとき以外は投与しないこと。
   (4)投与開始後は、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を注意深く観察し、重篤な感染症又は出血等を引き起こした場合は投与を中止し、必要な処置を行うこと。
4. 本剤は心筋障害作用を有するため、慎重に患者を選択し、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ投与し、下記の患者には投与しないこと。
   (1)心機能異常又はその既往歴のある患者
   (2)他のアントラサイクリン系薬剤等、心毒性を有する薬剤による前治療が限界量（塩酸ダウノルビシンでは総投与量が25 mg/kg、塩酸エピルビシンでは総投与量がアントラサイクリン系薬剤未治療例で900 mg/m^{2}等）に達している患者
5. 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 心機能異常又はその既往歴のある患者［心筋障害があらわれることがある。］
2. 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
3. 重篤な感染症を合併している患者［感染症が増悪し致命的となることがある。］
4. 他のアントラサイクリン系薬剤等、心毒性を有する薬剤による前治療が限界量（塩酸ダウノルビシンでは総投与量が体重当り25 mg/kg、塩酸エピルビシンでは総投与量がアントラサイクリン系薬剤未治療例で体表面積当り900 mg/m^{2}等）に達している患者［心筋障害が増強されるおそれがある。］
5. 重篤な肝障害のある患者［本剤の血中からの消失が遅延するとの報告がある。］
6. 重篤な腎障害のある患者［本剤の血中からの消失が遅延するとの報告がある。］

【組成・性状】

1.組成

１バイアル中：

成分＼販売名	イダマイシン静注用５mg
有効成分	日局 イダルビシン塩酸塩　５mg（力価）
添加物	乳糖水和物　52.5 mg

2.性状

本剤は黄赤色の塊で用時溶解して用いる注射剤である。１バイアルを５mLの日局注射用水で溶解した注射液は黄赤色澄明で、pH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH	5.0～7.0
浸透圧比	約0.1（生理食塩液対比）

【効能・効果】

急性骨髄性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）

【用法・用量】

１バイアル５mg（力価）に５mLの日局注射用水を加え溶解する。通常、成人にはイダルビシン塩酸塩として12 mg（力価）/m^2（体表面積）を１日１回、３日間連日静脈内投与する。骨髄機能が回復するまで休薬し、投与を繰り返す。

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)骨髄抑制のある患者［「警告」の項参照］
(2)感染症を合併している患者［感染症をコントロールしてから投与すること。（「警告」の項参照）］
(3)肝障害のある患者［本剤の血中からの消失が遅延するとの報告がある。］
(4)腎障害のある患者［本剤の血中からの消失が遅延するとの報告がある。］
(5)高齢者［「高齢者への投与」の項参照］
(6)水痘患者［致命的な全身障害があらわれることがある。］
(7)他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療歴のある患者［「警告」、「重要な基本的注意」ならびに「相互作用」の項参照］
(8)小児等［「小児等への投与」の項参照］

2.重要な基本的注意

(1)本剤の強い**骨髄抑制**により、白血球数及び免疫能が低下し、易感染状態になるので、感染予防として**無菌状態に近い状況下（無菌室、簡易無菌室等）で治療**を行うなど十分な対策を講じること。
(2)**感染症**が発現又は増悪し、致命的となることがあるので、重篤な感染症を合併している患者には投与しないこと。また、本剤投与時に前治療又は他の薬剤による骨髄抑制を起こしている患者では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断されるとき以外は投与しないこと。

⑶**出血傾向**が発現又は増悪し、致命的となることがあるので、本剤投与時に前治療又は他の薬剤による骨髄抑制を起こしている患者では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断されるとき以外は投与しないこと。

⑷投与開始後は、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を注意深く観察し、重篤な感染症（敗血症、肺炎等）又は出血（脳出血、消化管出血等）等を引き起こした場合は、投与を中止すること。また、必要に応じて抗菌剤の投与又は血小板輸血等適切な処置を行うこと。

⑸本剤の投与の継続に際しては、末梢血液及び骨髄の検査を行うなど患者の状態を十分観察し、効果と副作用を評価し、減量、休薬、中止等適切な対応をとること。使用が長期間にわたると骨髄抑制が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので投与は慎重に行うこと。

⑹国内の臨床試験において**口内炎**が134例中57例に発現し、高度な（grade3,4）口内炎の発現は11例にみられ、16日間持続した例が認められた。治療中、白血球数及び免疫能低下のため高度な口内炎が長期にわたることがあるので、口腔内殺菌液等による頻回の含嗽により口腔内を清潔に保ち、口内炎の発現及び悪化を防御すること。高度な口内炎により食事摂取が困難な場合は栄養輸液投与等の適切な措置を行うこと。

⑺**心筋障害等**の重篤な副作用が起こることがあるので、**適宜臨床検査（心機能検査、肝機能・腎機能検査等）**を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、効果と副作用を評価し、減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。

⑻アントラサイクリン系薬剤では一般に蓄積性の心毒性が発現するので、**総投与量に注意**して投与すること。ただし、これまでの臨床試験において、本剤の総投与量と心毒性発現の間に一定の傾向が認められていないため、本剤の投与限界量を明確に規定することはできない。なお、外国添付文書では以下のように記載されている。

―平均累積量93 mg/m^{2}を投与した患者では、心機能に有意な変化は示されなかった。〔イギリス〕

―本剤の総投与量は、120 mg/m^{2}を超えてはならない。（他のアントラサイクリン系薬剤による前治療のある場合は、それまでのダウノルビシン、又はドキソルビシンの用量の¼が加算される）〔ドイツ〕

また、他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療のある患者、心臓部あるいは縦隔に放射線療法を受けた患者では、特に注意すること。

⑼本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、二次性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）が発生することがあるので注意すること。

⑽本剤の投与により免疫機能が低下している患者に、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種すると、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、本剤投与中にこれらのワクチンを接種しないこと。

⑾小児における投与量、安全性は確立されていないので、小児に投与する場合には副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

⑿小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

3.相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	これらの薬剤が過去に投与されている場合、あるいは併用療法を行う場合は、心筋障害が増強されるおそれがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。
心臓部あるいは縦隔への放射線照射	心筋障害が増強するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	
抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄低形成の遷延及び副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制作用を有する。

4.副作用

調査症例数1,417例中、副作用発現症例は1,311例（92.5%）であり、副作用発現件数は延べ9,557件であった。その主なものは、顆粒球減少948件（66.9%）、血小板減少942件（66.5%）、白血球減少症936件（66.1%）等の骨髄抑制、感染866件（61.1%）、悪心・嘔吐596件（42.1%）、食欲不振591件（41.7%）、下痢324件（22.9%）、口内炎318件（22.4%）等の消化器症状、発熱692件（48.8%）及び脱毛478件（33.7%）等であった。（承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計）

⑴重大な副作用

1) 心筋障害（3.88%）：心筋障害、更に心不全等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬又は投与を中止すること。特に他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療のある症例に投与する場合には十分注意すること。

2) 骨髄抑制（頻度不明）：汎血球減少（52.8%）、血小板減少（66.5%）、顆粒球減少（66.9%）、貧血（63.5%）、出血傾向（24.6%）があらわれるので、頻回に末梢血液の検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。なお、高度な骨髄抑制の持続により、重篤な感染症（敗血症、肺炎等）や出血（脳出血、消化管出血等）等を併発し、死亡した例が報告されている。[「警告」の項参照]

3) 口内炎（22.4%）：重篤な口内炎が発現することがある。[「重要な基本的注意」の項参照]

4) ショック（1.41%）：ショックがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 完全房室ブロック等の不整脈（2.40%）：完全房室ブロック等の不整脈があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑵その他の副作用

	20%以上	1～20%未満	1%未満	頻度不明
心臓		頻脈、心電図異常	心膜炎	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢		腹部不快感、腹痛、口腔内の疼痛、食道炎、胃炎	腸炎、消化管潰瘍、消化管出血
過敏症		紅斑、発疹		そう痒、蕁麻疹
皮膚	脱毛			色素沈着、放射線照射リコール反応
肝臓[注]		肝障害（AST（GOT）・ALT（GPT）上昇、総ビリルビン上昇、Al-P上昇等）		
腎臓		腎障害（BUN上昇、クレアチニン上昇等）		
精神神経系		頭痛		
注射部位		血管痛	静脈炎	血栓
その他	発熱	疼痛、胸部圧迫感	全身の筋肉痛	脱水、ほてり

注：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5.高齢者への投与

高齢者では、用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[本剤は主として肝臓で代謝され、一部は腎臓から排泄されるが、高齢者では肝・腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。また、一般に高齢者では生理機能の低下に伴い、心毒性、骨髄抑制があらわれやすい。]

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。［動物実験で催奇形性（ラット：腰肋、頸肋、椎骨弓の癒合・形成不全・欠損）、胎児毒性（体重増加抑制、初期死亡胎児数の増加等）が報告されている。］

⑵授乳婦

授乳婦に投与する場合は授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。］

7.小児等への投与

⑴低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していないので、小児等に投与する場合には副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。なお、使用成績調査（調査症例数1,283例）において、小児（15歳未満）での副作用発現率は100.0%（9/9例）であった。

⑵乳幼児及び小児では、アントラサイクリン系薬剤による心毒性を起こしやすいとの報告があるため、本剤投与後も定期的に心機能検査を実施することが望ましい。

8.過量投与

本剤を3日間で135 mg/m²を投与した1例と3日間で本剤を45 mg/m²と塩酸ダウノルビシン90 mg/m²を投与した1例に死亡が報告されている。過量投与に関する心毒性の影響については詳細には判明していないが、上記2例の過量投与例のうち1例に重篤な不整脈が出現していることより急性心毒性及び高い発生率の遅延性心不全の発現が予想される。また、本剤の過量投与により重篤かつ長期間の骨髄抑制、及び重篤な消化器毒性の発現が考えられる。

9.適用上の注意

⑴投与経路

静脈内投与にのみ使用すること。

⑵投与時

1)静脈内投与により、血管痛、静脈炎、血栓を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等について十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。（5～10分）また、同一部位への反復投与によって血管の硬化が起こることがある。

2)静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に疼痛、灼熱感、炎症、腫脹、壊死を起こすことがあるので、点滴の側管を利用するなど、薬液が血管外に漏れないように十分に注意して投与すること。

3)本剤には、21G又はそれより細い針を使用すること。［太い針を使用すると、ゴム栓コアが発生する可能性が高くなり、また、同一ヵ所に複数回刺した場合にも、ゴム栓コアが発生する可能性が高くなる。］

⑶調製時

1)本剤は、溶解時のpHにより安定性が低下したり、他の薬剤と混合することにより沈殿を生じることがあるので、混注を避け、日局注射用水に溶解して投与すること。

※※2)溶解後は速やかに使用すること。調製した溶液は2～8℃で48時間、常温で24時間は化学的に安定であるが、2～8℃でも24時間以上保存しないことが望ましい。

10.その他の注意

⑴本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。

⑵ラットに静脈内投与した実験で、乳腺腫瘍が発生したとの報告がある。

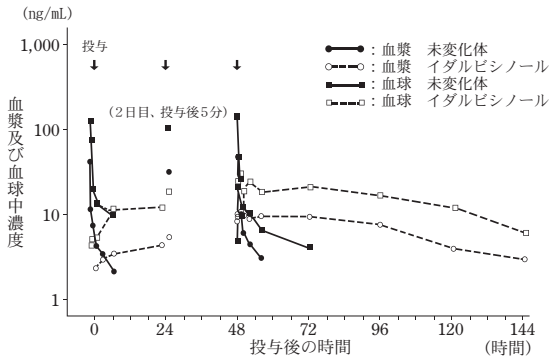
【薬物動態】

1.血中濃度及び排泄[1)]

急性白血病患者21例を対象として、5、7.5、10、12.5、15 mg/m²を3日間静脈内投与したときの血中濃度、尿中排泄は以下のとおりであった。

⑴血中濃度

未変化体（イダルビシン）は投与後速やかに減少し、24時間後にはほとんど血漿中より消失した。主代謝物であるイダルビシノールの血漿中濃度は2～4時間後には未変化体の濃度を超え、3日間投与後96時間でも血漿中に認められた。投与3日目における未変化体の消失半減期は、血漿で6.40～9.85時間、血球で8.48～16.34時間であり、イダルビシノールの消失半減期は、血漿で43.46～51.01時間、血球で36.61～54.70時間であった。



10 mg/m²を3日間静脈内投与した1症例
（急性骨髄性白血病、男性、48才、体重70.5 kg）

⑵排泄

投与後7日までの累積尿中排泄率は、未変化体2.04%、イダルビシノール11.53%で合計13.57%であった。

2.肝・腎機能障害を有する患者における薬物動態試験[2,3)]

腎機能障害を有する患者（外国人）では、腎機能が正常な患者に比較して、未変化体の血漿クリアランスが有意に低下した。また、イダルビシノールの血漿中消失半減期及び平均滞留時間も有意に延長した。

高度の肝機能障害を有する患者で、未変化体の血漿からの消失が遅延する例がみられた。

【臨床成績】[4~8)]

臨床試験は急性白血病患者193例を対象として、1988年11月から1992年12月まで全国41施設で実施された。投与スケジュールは5～15 mg/m²の3日間連日投与であった。

有効率は、単剤投与で42.6%（20/47例）、他剤併用投与で83.7%（41/49例）、全体では63.5%（61/96例）であった。病型別の有効率は、急性骨髄性白血病で64.8%（57/88例）、慢性骨髄性白血病の急性転化で50.0%（4/8例）であった。

前治療のない急性骨髄性白血病を対象とした後期第Ⅱ相比較試験において、本剤の有用性が認められた。

有効率：（完全寛解例＋不完全寛解例）/評価可能例（%）

前治療のない急性骨髄性白血病患者を対象とした第Ⅲ相試験において、他剤併用投与で完全寛解率は69.9%（51/73例）であった。また、予後調査を行った結果3年生存率は46.1%（95%信頼区間32.4－59.8%）であった。

【薬効薬理】

1.抗腫瘍作用[9~13)]

in vivo

実験腫瘍マウス白血病（L1210、P388、グロス）に対し、抗腫瘍効果を示した。また、ダウノルビシン耐性マウスP388白血病に対してやや有効であった。

主代謝物イダルビシノールもマウス白血病に抗腫瘍効果を示した。

in vitro

マウスP388白血病細胞及びヒト腫瘍細胞系であるHL60、CCRF-CEM、K562細胞等に対して、IC_{50}値で比較すると、本剤の細胞増殖抑制効果は塩酸ダウノルビシン及び塩酸ドキソルビシンより優れていた。

2.作用機序[12~16)]

ダウノルビシンの4位が脱メトキシル化された構造のため、脂溶性が増し、その結果、速やかに、かつ高濃度に細胞内へ取り込まれる。

DNAと結合した後、核酸ポリメラーゼ活性を阻害し、また、トポイソメラーゼⅡ阻害によりDNA鎖を切断する。

【有効成分に関する理化学的知見】

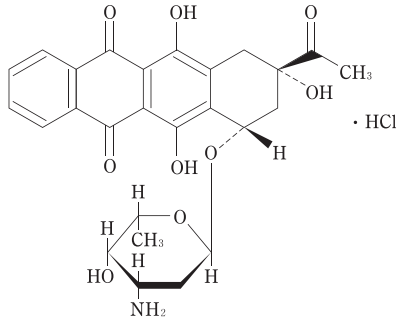
一般名：イダルビシン塩酸塩（Idarubicin Hydrochloride）

化学名：(2*S*,4*S*)-2-Acetyl-4-(3-amino-2,3,6-trideoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranosyloxy)-2,5,12-trihydroxy-1,2,3,4,-tetrahydrotetracene-6,11-dione monohydrochloride

分子式：$C_{26}H_{27}NO_9 \cdot HCl$

分子量：533.95

構造式：



性　状：黄赤色の粉末である。
メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール（95）に溶けにくく、アセトニトリル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

本剤が眼や皮膚に付着した場合には直ちに水で洗浄し、適切な処置を行うこと。

【包　　装】

イダマイシン静注用5mg：5mg（力価）×1バイアル

【主要文献】

1）藤田　浩：癌と化学療法 19(6)：791，1992 [L20030526047]
2）Camaggi, C. M. et al.：Cancer Chemother Pharmacol 30(4)：307，1992 [L20030526048]
3）Lu, K. et al.：Cancer Chemother Pharmacol 17(2)：143，1986 [L20030527002]
4）小川一誠ほか：癌の臨床 37(13)：1497，1991 [L20030527004]
5）小川一誠ほか：癌と化学療法 20(7)：897，1993 [L20030527006]
6）小川一誠ほか：癌と化学療法 20(7)：907，1993 [L20030527013]
7）正岡　徹ほか：癌と化学療法 20(13)：1995，1993 [L20030527010]
8）社内資料：前治療のない成人急性骨髄性白血病に対する第Ⅲ相試験 [L20071016110]
9）Casazza, A. M. et al.：Tumori 66：549，1980 [L20030527014]
10）Casazza, A. M.：Cancer Treat Rep 63(5)：835，1979 [L20030527017]
11）Tsuruo, T. et al.：Anticancer Res 13(2)：357，1993 [L20030527019]
12）Fukushima, T. et al.：Int J Hematol 57(2)：121，1993 [L20030527021]
13）Kuffel, M. J. et al.：Cancer Chemother Pharmacol 30(1)：51，1992 [L20030527022]
14）Zunino, F. et al.：Biochem Biophys Res Commun 69(3)：744，1976 [L20030527038]
15）Spadari, S. et al.：Anticancer Res 6(5)：935，1986 [L20030527061]
16）Supino, R. et al.：Cancer Res 37(12)：4523，1977 [L20030527062]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標
006
PAA120906

＊＊2011年４月改訂（第３版）
＊2009年７月改訂（指定医薬品の規制区分の廃止）

日本標準商品分類番号
８７４２３５

貯法	室温保存
使用期限	バイアル及び外箱に最終年月表示

抗白血病・抗悪性腫瘍抗生物質製剤
劇薬、処方せん医薬品 注1)

承認番号	21900AMX00756000
薬価収載	2007年６月
販売開始	2007年８月

ダウノマイシン®静注用20mg

DAUNOMYCIN® 20mg FOR INJECTION

注射用ダウノルビシン塩酸塩

禁忌（次の患者には投与しないこと）
1) 心機能異常又はその既往歴のある患者［心筋障害があらわれることがある。］
2) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

⑴組成

ダウノマイシン静注用20mgは、１バイアル中に下記の成分を含有する。

有効成分	ダウノルビシン塩酸塩	20mg（力価）
添 加 物	D-マンニトール	100mg

⑵製剤の性状

形　　状	色
結晶性粉末または粉末（凍結乾燥品）	赤　　色

pH

5.0～6.5	５mg（力価）/mL溶液

浸透圧比

約１	20mg（力価）/10mL（日局生理食塩液）

（浸透圧比：日局生理食塩液対比）

【効能・効果】

急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）

【用法・用量】

通常、成人はダウノルビシン塩酸塩として１日量体重１kg当たり0.4～1.0mg（力価）を、小児はダウノルビシン塩酸塩として１日量体重１kg当たり1.0mg（力価）を連日あるいは隔日に３～５回静脈内又は点滴静注し、約１週間の観察期間をおき、投与を反復する。

使用に際しては、１バイアル20mg（力価）に10mLの日局生理食塩液を加え軽く振盪して完全に溶かしてから静脈内注射する。

【使用上の注意】

⑴慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

1) 肝障害のある患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。］
2) 腎障害のある患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。］
3) 骨髄機能抑制のある患者［骨髄機能抑制を増悪させるおそれがある。］
4) 感染症を合併している患者［骨髄機能抑制により感染を増悪させるおそれがある。］
5) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］
6) 水痘患者［致命的な全身障害があらわれるおそれがある。］

⑵重要な基本的注意

1) **骨髄機能抑制、心筋障害等**の重篤な副作用が起こることがあるので**頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査等）**を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
2) アントラサイクリン系薬剤未治療例で、本剤の**総投与量が25mg/kgを超えると、重篤な心筋障害**を起こすことが多くなるので十分に注意すること。
3) **感染症、出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。
4) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
5) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

⑶相互作用

［**併用注意**］（**併用に注意すること**）

1) 投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射、アントラサイクリン系薬剤等潜在的に心毒性を有する他の抗悪性腫瘍剤［心筋障害が増強されるおそれがある。］
2) 他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射［骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。］

⑷副作用

副作用調査された総症例302例で報告された副作用の種類は33種類、症状累計521件であった。
その主なものは、消化管障害97件32.12％、一般的全身症状（発熱、悪寒、倦怠感、胸内苦悶等）79件26.16％、皮膚障害（脱毛、発疹等）60件19.87％、心臓障害（心不全、頻脈）11件3.64％、血管障害（血管炎、血管痛等）13件4.30％、血液障害（白血球減少、赤血球減少、血小板減少等）212件70.20％、骨髄組織障害21件6.95％、肝障害16件5.30％、腎障害７件2.32％、その他５件1.66％であった。（ダウノマイシンの副作用頻度調査終了時）

注1）注意－医師等の処方せんにより使用すること

1)重大な副作用

①**心筋障害**(0.1～5％未満)更に**心不全**(0.1％未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること。なお総投与量が25mg/kgを超えると重篤な心筋障害を起こすことが多いので注意すること。
特に他のアントラサイクリン系の抗悪性腫瘍剤投与後症例への本剤の投与には十分注意すること。

②貧血、顆粒球減少、血小板減少、出血傾向(5％以上)等の**骨髄抑制**があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

③**ショック**(0.1％未満)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

④**ネフローゼ症候群**(0.1％未満)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)その他の副作用

種類\頻度	5％以上又は頻度不明	0.1～5％未満
心　臓	心電図異常、頻脈等	―――
過敏症	発熱、発疹等	―――
肝　臓[注2)]	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P上昇、黄疸等	―――
腎　臓[注2)]	―――	BUN上昇、蛋白尿等
消化器	潰瘍性口内炎、食欲不振、悪心・嘔吐等	―――
皮　膚	脱毛等	―――
精神神経系	倦怠感、頭痛、眩暈等	―――
そ の 他	悪寒、呼吸困難	―――

注2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

⑸**高齢者への投与**

本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能等の生理機能が低下していることが多いため、用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

⑹**妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験(マウス)で催奇形性が報告されている。]

2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

⑺**適用上の注意**

1)**投与経路**

静脈内注射にのみ使用すること。

2)**投与時**

①静脈内投与により血管痛、静脈炎、血栓を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。

②静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると注射部位に硬結、壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。

⑻**その他の注意**

1)本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病(前白血病相を伴う場合もある)、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

2)本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。

3)ラットに静脈内投与した実験で、乳腺腫瘍、腎腫瘍が、マウスに皮下投与した実験で局所の腫瘍が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

⑴**血中濃度**[1)]

白血病成人患者10例に本剤40mgを生理食塩液40mLに溶解し3分間で静注したときの血中濃度は、図1、2、表1のとおりであった。

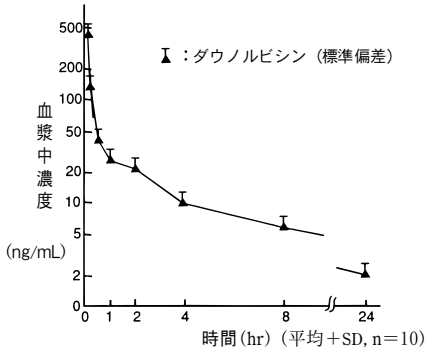


図1　血漿中濃度

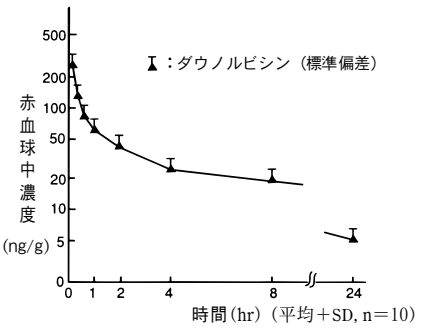


図2　赤血球中濃度

表1　未変化体の薬物動態パラメータ

	血　漿　中	赤血球中
投与5分後の血中濃度(ng/mL)	228.00±204.00	237.00±111.00
$T_{1/2}\alpha$ (hr)	0.0351±0.0157	0.0738±0.0714
$T_{1/2}\beta$ (hr)	1.82　±2.01	2.86　±2.86
$T_{1/2}\gamma$ (hr)	15.8　±8.4	97.3　±210.8

(平均±SD, n＝10)

⑵**代謝**[1)]

ヒトでの主要代謝物はダウノルビシノールである。

⑶排泄[1)]

白血病成人患者10例に本剤40mgを投与したとき、24時間までの尿中総排泄率は、11.8±5.1％で、そのうちダウノルビシンは6.33±2.93％、ダウノルビシノールは5.30±2.48％であった。

【臨床成績】

急性白血病に対する成績は総症例数88例中寛解率46.6％(41/88例)であった。

投与群別では、本剤単独群37.0％(10/27例)、副腎皮質ホルモン併用群37.8％(14/37例)、他抗白血病・悪性腫瘍剤併用群70.8％(17/24例)であった。

【薬効薬理】

⑴*in vivo*抗腫瘍作用

1)L1210白血病の担癌マウスに対し延命効果を示し、また、Methotrexate、6-Mercaptopurine及び5-Fluorouracil耐性株にも効果を示した。[2)]

2)吉田肉腫の担癌ラットに対し延命効果を示し、また、Cyclophosphamide、Nitromine、Thiotepa、6-Mercaptopurine、5-Fluorouracil、Mitomycin C 及びChromomycin A_3耐性株にも効果を示した。[2,3)]

⑵作用機序

細胞の核酸合成過程に作用し直接DNAと結合しその結合部位はpurine及びpyrimidine環上にあると考えられ、このためDNA合成とDNA依存RNA合成反応を阻害する。[4～6)]

【有効成分に関する理化学的知見】

性　状：ダウノルビシン塩酸塩は、赤色の粉末である。
本品は水又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

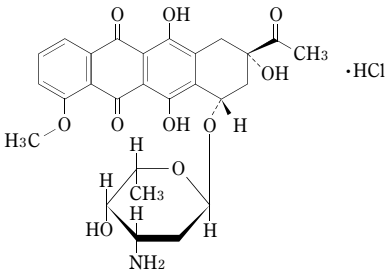
一般名：ダウノルビシン塩酸塩　Daunorubicin Hydrochloride

化学名：(2*S*, 4*S*)-2-Acetyl-4-(3-amino-2, 3, 6-trideoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranosyloxy)-2, 5, 12-trihydroxy-7-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydrotetracene-6, 11-dione monohydrochloride

分子式：$C_{27}H_{29}NO_{10}$・HCl

分子量：563.98

構造式：



分配係数：　(log10 1-オクタノール層/水層、20±5℃)

pH2.0	pH4.0	pH6.0	pH8.0
−2.3	−1.8	−1.3	0.23

【包　　装】

1バイアル中　20mg(力価)含有　1バイアル

【主要文献】

1）小川浩司ほか：Chemotherapy, 35(5)：398, 1987

2）太田和雄ほか：薬物療法, 2(9)：1323, 1969

3）Di Marco, A., *et al*.：Tumori, 49：203, 1963

4）Rusconi, A., *et al*.：Biochimica et Biophysica Acta, 123：627, 1966

5）Di Marco, A., *et al*.：J. Cell Biology, 27(3)：545, 1965

6）Calendi, E., *et al*.：Biochimica et Biophysica Acta, 103：25, 1965

【文献請求先】**

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002　東京都中央区京橋2-4-16

〈製品情報問い合わせ先〉

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 電話(03)3273-3539
FAX(03)3272-2438

**製造販売元　Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋2-4-16

目次

1. 添付文書（案）.....2
2. 添付文書（案）の設定根拠.....8
2.1 効能又は効果の設定根拠.....8
2.1.1 効能又は効果（案）.....8
2.1.2 設定根拠.....8
2.2 用法及び用量の設定根拠.....9
2.2.1 用法及び用量（案）.....9
2.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠.....9
2.2.2.1 投与量の設定根拠.....9
2.2.2.2 増量における QTcF カットオフ値の設定根拠.....10
2.3 使用上の注意の設定根拠.....12

1. 添付文書（案）

以下に、添付文書（案）を示す。

20xx年yy月作成（第 1 版）

00

日本標準商品分類番号
874291

貯法：室温保存
有効期間：3年

	承認番号	販売開始
錠17.7mg		－
錠26.5mg		－

抗悪性腫瘍剤/FLT3阻害剤
劇薬、処方箋医薬品注）
キザルチニブ塩酸塩錠

ヴァンフリタ®錠17.7mg
ヴァンフリタ®錠26.5mg

VANFLYTA® TABLETS

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

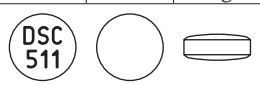
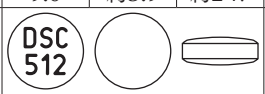
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
ヴァンフリタ錠17.7mg	1錠中 キザルチニブ塩酸塩20mg （キザルチニブとして17.7mg）	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、トリアセチン、酸化チタン
ヴァンフリタ錠26.5mg	1錠中 キザルチニブ塩酸塩30mg （キザルチニブとして26.5mg）	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、トリアセチン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

FLT3-ITD変異：FMS様チロシンキナーゼ3-内部縦列重複変異

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 投与開始前に心電図検査を実施し、QTcF値が450msecを超えている場合には、本剤の投与を開始しないこと。また、本剤の投与開始から2週間後までにおいて、QTcF値が450msecを超えた場合には、本剤の増量は行わないこと。［8.1 参照］

7.3 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。［7.4、10.2 参照］

7.4 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。［7.3、8.1、8.2、9.1.1-9.1.3 参照］

本剤の減量段階

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

本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	基準	処置
QT間隔延長	480msecを超え、500msec以下の延長	・53mg又は26.5mgを投与していた場合は、1段階減量する。QTcF値が450msec以下に回復後は、副作用発現時の用量で再開できる。 ・17.7mgを投与していた場合は、休薬する。2週間の休薬後もQTcF値が450msec以下に回復しない場合は、投与を中止する。
	500msecを超える延長	・休薬する。QTcF値が450msec以下に回復後は、1段階減量して投与を再開できる。なお、17.7mgを投与していた場合は、回復後に同用量で再開できる。 ・2週間の休薬後もQTcF値が450msec以下に回復しない場合は、投与を中止する。
	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は、投与を中止する。

®登録商標

副作用	基準	処置
骨髄抑制	血小板数：100,000/mm³未満かつ好中球数：1,000/mm³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は、投与を中止する。

グレードはNCI-CTCAEに準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び増量前には心電図検査を行うこと。投与開始後、増量後及び休薬後に投与を再開した後は、定期的に（最初の2週間は週に1回、その後は月に1回を目安に）及び必要に応じて心電図検査を行うこと。また、本剤投与開始前及び投与中は定期的に電解質検査（カリウム、マグネシウム等）を行い、必要に応じて電解質補正（カリウム、マグネシウム等）を行うこと。［7.2、7.4、9.1.1-9.1.3、11.1.1 参照］

8.2 骨髄抑制及び出血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［7.4、11.1.3、11.1.4 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 QT間隔延長のある患者

QT間隔延長が悪化するおそれがある。［7.4、8.1 参照］

9.1.2 不整脈につながる心疾患又はその既往のある患者

QT間隔延長があらわれるおそれがある。［7.4、8.1 参照］

9.1.3 電解質異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症等）のある患者

QT間隔延長があらわれるおそれがある。［7.4、8.1 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

本剤は重度の肝機能障害を合併する患者（Child-Pugh分類C）を対象とした臨床試験は実施していない。本剤の主たる消失経路は肝臓である。［16.4、16.5 参照］

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性

本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5 参照］

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性

本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［15.2 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験（ラット）において、臨床曝露量の約3倍の曝露に相当する用量で胎児毒性及び催奇形性が報告されている[1]。［9.4.1 参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。［15.2 参照］

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。［16.4 参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ボリコナゾール等 ［7.3、16.7.1 参照］	本剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 ［16.7.2 参照］	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン プロカインアミド オンダンセトロン等	QT間隔延長を増強するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察すること。	本剤はI_{Ks}阻害作用を有しており、本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により副作用が増強するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 QT間隔延長（26.3%）、心室性不整脈（Torsade de Pointesを含む）（頻度不明）

［8.1 参照］

11.1.2 感染症

敗血症及び敗血症ショック（5.0%）、肺炎（2.9%）、蜂巣炎（1.8%）、上気道感染（1.4%）、尿路感染（1.1%）等があらわれることがある。

11.1.3 出血

頭蓋内出血（0.7%）等があらわれることがある。［8.2 参照］

11.1.4 骨髄抑制

血小板減少症（34.2%）、好中球減少症（25.9%）、貧血（25.9%）、白血球減少症（18.0%）、発熱性好中球減少症（15.8%）、リンパ球減少症（4.0%）、汎血球減少症（2.5%）等があらわれることがある。［8.2 参照］

11.1.5 心筋梗塞（0.4%）

11.1.6 急性腎障害（1.4%）

11.1.7 間質性肺疾患

肺臓炎（0.7%）等があらわれることがある。間質性肺疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5%未満
皮膚		発疹	急性熱性好中球性皮膚症、点状出血
精神神経系		味覚異常	
消化器	悪心（31.7%）、嘔吐（18.3%）、下痢（11.5%）	腹痛、口内炎	消化不良
肝臓		ALT増加、血中ビリルビン増加、AST増加	血中ALP増加
その他	無力症	食欲減退、低カリウム血症、発熱、末梢性浮腫	低マグネシウム血症、体重減少、鼻出血

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病患者を対象とした化学療法[注)]との併用による国際共同試験において、外国人患者で、心室細動、心停止及び突然死が発現したとの報告がある。

注)寛解導入療法としてシタラビン+ダウノルビシン又はシタラビン+イダルビシン、地固め療法として高用量シタラビン

15.2 非臨床試験に基づく情報

細菌を用いた復帰突然変異試験において、変異原性が報告されている[2)]。[9.4.2、9.6 参照]

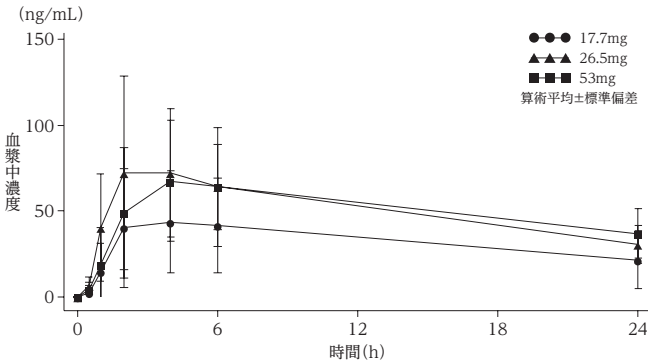
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

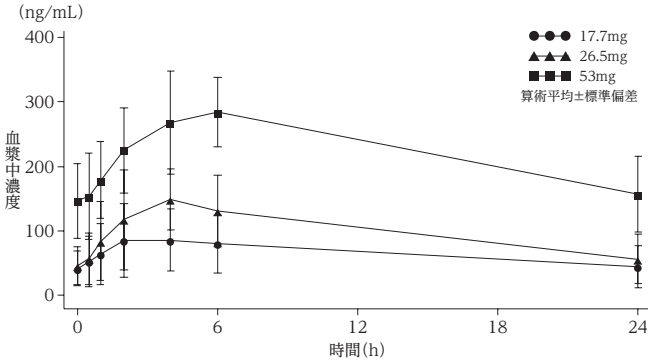
16.1.1 単回及び反復投与

日本人の再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者に本剤17.7mg、26.5mg又は53mgを1日1回反復経口投与したとき、投与1日目及び15日目のキザルチニブの血漿中濃度推移並びにキザルチニブ及び活性代謝物(AC886)の薬物動態パラメータは次に示すとおりであった[3)]。キザルチニブの血漿中濃度は、反復投与15日目までに定常状態に達した。また、再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者に本剤53mgを1日1回反復経口投与したとき、母集団薬物動態解析より推定されたAUC$_{0\text{-}24h}$の累積係数から算出された半減期はキザルチニブで73時間、AC886で119時間であった[4)](外国人データ)。

日本人患者に本剤を反復投与したときのキザルチニブの血漿中濃度(1日目)



日本人患者に本剤を反復投与したときのキザルチニブの血漿中濃度(15日目)



日本人患者に本剤を反復投与したときのキザルチニブ及び活性代謝物(AC886)の薬物動態パラメータ

	投与量(例数)	キザルチニブ			AC886		
		Cmax (ng/mL)	Tmax[注)] (h)	AUC$_{0\text{-}24h}$ (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax[注)] (h)	AUC$_{0\text{-}24h}$ (ng・h/mL)
1日目	17.7mg (n=9)	42.8 (70.9)	2.15 (1.95~6.05)	550 (99.3)	24.6 (58.5)	18.1 (3.95~23.9)	451 (55.3)
	26.5mg (n=3)	73.4 (65.5)	2.00 (2.00~6.02)	1,070 (54.9)	28.9 (95.8)	5.97 (5.97~6.02)	547 (92.8)
	53mg (n=4)	62.6 (49.6)	4.04 (4.00~6.03)	1,060 (49.2)	30.1 (116.4)	14.9 (5.92~23.8)	534 (119.0)
15日目	17.7mg (n=8)	81.5 (65.3)	4.03 (2.08~6.12)	1,280 (63.1)	132 (41.4)	6.05 (0.57~6.12)	2,650 (41.3)
	26.5mg (n=3)	148 (37.7)	4.00 (2.07~4.03)	2,010 (66.2)	160 (67.3)	6.03 (4.00~6.15)	3,160 (62.6)
	53mg (n=3)	283 (20.4)	6.08 (3.97~6.12)	5,080 (29.3)	231 (23.4)	6.12 (6.03~23.7)	4,930 (19.9)

幾何平均値(幾何CV%)
注)Tmaxは中央値(最小値~最大値)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康被験者29例に本剤26.5mgを食後に単回経口投与したとき、空腹時(34例)に比べてキザルチニブのCmaxが8%低下し、AUCinfが8%上昇した[5)](外国人データ)。

16.3 分布

キザルチニブ及びAC886のヒト血漿蛋白結合率はいずれも99%以上であり、キザルチニブは主にヒト血清アルブミンに結合した[6)](*in vitro*)。また、キザルチニブ及びAC886の血液/血漿中濃度比はそれぞれ1.3~1.5及び2.8~3.4であった[7)](*in vitro*)。

16.4 代謝

健康被験者6例に^{14}Cで標識したキザルチニブ53mgを単回経口投与したとき、血漿中の主な代謝物はAC886(キザルチニブの水酸化体)であった[8)](外国人データ)。キザルチニブは主にCYP3Aで代謝されること、AC886はキザルチニブからCYP3Aにより生成し、さらに主にCYP3Aで代謝されることが示された[9)](*in vitro*)。なお、AC886はキザルチニブと同様の薬理活性を有する。[9.3.1、10. 参照]

16.5 排泄

健康被験者6例に^{14}Cで標識したキザルチニブ53mgを単回経口投与したとき、投与336時間後までに投与放射能の76%が糞中に、2%が尿中に排出された[8)](外国人データ)。[9.3.1 参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害を有する被験者における薬物動態

本剤26.5mgを単回経口投与したとき、肝機能正常被験者(8例)と比べて、軽度の肝機能障害被験者(Child-Pugh分類A、8例)では、キザルチニブ及びAC886のAUCinfはそれぞれ30%及び20%増加した。中等度の肝機能障害被験者(Child-Pugh分類B、8例)では、キザルチニブのAUCinfは15%増加し、AC886のAUCinfは35%低下した。キザルチニブ及びAC886の血漿蛋白結合率は肝機能障害の影響を受けなかった[10)](外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康被験者29例に、本剤26.5mgの単回投与をケトコナゾール(経口剤:国内未承認、200mg、1日2回28日間投与)と併用投与したとき、本剤単独投与群(29例)に比べてキザルチニブのCmax及びAUCinfはそれぞれ17%及び94%上昇し、AC886のCmax及びAUCinfはそれぞれ60%及び15%低下した[11)](外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.2 リファンピシン

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションから、本剤53mgをリファンピシン(600mg、1日1回20日間投与)と併用投与した場合は、キザルチニブ及びAC886のAUCinfがそれぞれ72%及び66%低下すると推定された。[10.2 参照]

16.7.3 その他の薬剤

(1) フルコナゾール

健康被験者28例に、本剤26.5mgの単回投与をフルコナゾール(200mg、1日2回28日間投与)と併用投与したとき、本剤単独投与群(29例)に比べてキザルチニブ及びAC886のAUCinfはそれぞれ20%及び14%上昇した[11)](外国人データ)。

(2) ランソプラゾール

健康被験者32例に、ランソプラゾール60mg(国内未承認用量)を1日1回投与し、5日目に本剤26.5mgを併用投与したとき、本剤単独投与群(30例)に比べてキザルチニブのCmax及びAUCinfはそれぞれ14%及び5%低下した[12)](外国人データ)。

(3) トランスポーター

キザルチニブはP-糖蛋白(P-gp)の基質、及びAC886は乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質であり、キザルチニブはP-gpを阻害した[13)、14)](*in vitro*)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性[注1)]の急性骨髄性白血病患者を対象に非盲検非対照試験を実施した[15)]。被験者37例に、本剤を1日1回経口投与した。開始用量をキザルチニブとして26.5mgとし、投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合、以降は53mgを投与した[注2)]。主要評

価項目である治験責任医師判定による複合完全寛解率[注3]は53.8%(14/26例)であった。主な副作用は、血小板数減少37.8%(14/37例)、心電図QT延長35.1%(13/37例)、発熱性好中球減少症32.4%(12/37例)、貧血27.0%(10/37例)であった。

注1)中央測定機関のPCR法で測定

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

注3)複合完全寛解率は以下に示すCR、CRp又はCRiのいずれかを達成した患者の割合

CR：骨髄の正常造血細胞が再生し、形態学的に白血病細胞が認められず、骨髄中の芽球数が5%未満、好中球絶対数が1.0×10⁹/L以上、かつ血小板数が100×10⁹/L以上であり、赤血球及び血小板輸血を行っておらず、髄外性白血病が認められていない状態

CRp：血小板数が100×10⁹/L未満であることを除き、すべてのCRの条件を満たす状態

CRi：好中球絶対数が1.0×10⁹/L未満であることを除き、すべてのCRの条件を満たす状態(ただし、血小板数の回復、赤血球及び血小板輸血の有無は問わない)、並びに赤血球又は血小板輸血を行っているが、その他すべてのCR又はCRpの条件を満たす状態

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

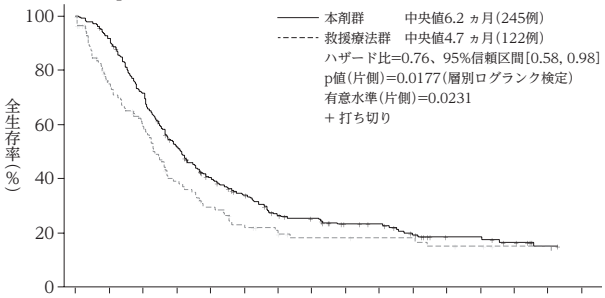
再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性[注4]の急性骨髄性白血病患者を対象に無作為化非盲検群間比較試験を実施した[16]。被験者367例を2:1の割合で本剤群又は救援療法群[注5]に無作為に割り付け(本剤群245例、救援療法群122例)、本剤群には本剤を1日1回経口投与した。開始用量を26.5mgとし、投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合、以降は53mgを投与した[注6]。主要評価項目である全生存期間の救援療法群に対する本剤群のハザード比[95%信頼区間]は、0.76[0.58, 0.98]、中央値[95%信頼区間]は、本剤群で6.2[5.3, 7.2]ヵ月、救援療法群で4.7[4.0, 5.5]ヵ月であり、救援療法群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長が認められた。また、本剤群における主な副作用は、悪心33.2%(80/241例)、心電図QT延長24.9%(60/241例)、貧血24.9%(60/241例)、血小板減少症21.2%(51/241例)であった。

注4)中央測定機関のPCR法で測定

注5)ミトキサントロン+エトポシド+シタラビン(MEC)、フルダラビン+シタラビン+G-CSF+イダルビシン(FLAG-IDA)、又は低用量シタラビン(LoDAC)のうちいずれか1種類を投与

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

全生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

本剤群	245	224	173	122	89	71	53	48	38	36	27	20	20	16	11	10
救援療法群	122	77	59	38	28	21	15	13	13	12	12	10	9	7	7	6

17.3 その他

17.3.1 薬物濃度とQT間隔の関連性

国内第Ⅱ相試験と海外第Ⅲ相試験の併合解析により、本剤を1日1回反復投与した263例の急性骨髄性白血病患者において本剤がQT間隔に及ぼす影響を評価した。血漿中キザルチニブ及びAC886濃度とQTcF間隔との関係をシグモイドEmaxモデルで解析したところ、本剤投与28日目に53mgを投与された131例の患者でQTcFのベースライン値からの延長(ΔQTcF)は中央値が19.9msec、90%信頼区間の上限が22.0msecと推定された[17]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

キザルチニブは、受容体型チロシンキナーゼであるFLT3に対する阻害作用を有する低分子化合物である。キザルチニブは、ITD変異を有するFLT3に結合し、FLT3を介したシグナル伝達を阻害することにより、FLT3-ITD変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている[18]。

18.2 抗腫瘍効果

キザルチニブは、FLT3-ITD変異を有するヒト急性骨髄性白血病由来MV4-11細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[19]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

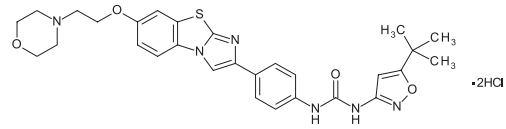
化学名：1-(5-*tert*-Butyl-1,2-oxazol-3-yl)-3-(4-{7-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]imidazo[2,1-*b*][1,3]benzothiazol-2-yl}phenyl)urea dihydrochloride

分子式：$C_{29}H_{32}N_6O_4S \cdot 2HCl$

分子量：633.59

性　状：白色～薄い灰色又は黄みの薄い灰色の固体

構造式：



融　点：約228℃(分解)

分配係数：2.32(pKa及びLog Pより算出、pH7.4)

20. 取扱い上の注意

本剤は吸湿性を有するので、PTPシートからの取り出し後は速やかに服用すること。

22. 包装

〈ヴァンフリタ錠17.7mg〉
(PTP)10錠(10錠×1)
〈ヴァンフリタ錠26.5mg〉
(PTP)10錠(10錠×1)

23. 主要文献

1) 社内資料：ラット胚・胎児発生毒性試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.6.6)
2) 社内資料：細菌を用いた復帰突然変異試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.6.4)
3) 社内資料：再発・難治性急性骨髄性白血病患者を対象とした国内第Ⅰ相試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.6.5)
4) 社内資料：母集団薬物動態解析(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.2.2)
5) 社内資料：食事の影響試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.6.2)
6) 社内資料：ヒト血漿蛋白結合率試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.4.4)
7) 社内資料：ヒト血液/血漿中濃度比試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.4.4)
8) 社内資料：外国人におけるマスバランス試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.6.4)
9) 社内資料：CYP分子種同定試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.4.5)
10) 社内資料：軽度及び中等度肝機能障害者を対象とした薬物動態試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.6.7)
11) 社内資料：CYP3A阻害剤との薬物相互作用試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.6.8)
12) 社内資料：ランソプラゾールとの薬物相互作用試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.6.9)
13) 社内資料：トランスポーターを介した輸送評価試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.4.3)
14) 社内資料：BCRPを介した輸送評価試験
15) 社内資料：FLT3-ITD変異陽性の再発・難治性急性骨髄性白血病患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.6.13)
16) 社内資料：FLT3-ITD変異陽性の再発・難治性急性骨髄性白血病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.6.12)
17) 社内資料：血漿中濃度とQT間隔との関連性(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.2.2)
18) Zarrinkar PP, et al.：Blood. 2009；114(14)：2984-2992
19) 社内資料：FLT3-ITD変異を有するAML細胞株に対する抗腫瘍作用(20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-189-132
　　0120-065-132(がん・医療用麻薬専用)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

2. 添付文書（案）の設定根拠

2.1 効能又は効果の設定根拠

2.1.1 効能又は効果（案）

再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病

2.1.2 設定根拠

キザルチニブは、FMS 様チロシンキナーゼ 3（FMS-like tyrosine kinase 3: FLT3）に対して強力かつ選択的な阻害作用を示すクラス III の受容体型チロシンキナーゼ阻害剤である。キザルチニブは細胞膜を通過し、FLT3 のアデノシン三リン酸（adenosine triphosphate: ATP）結合ポケットに非共有結合することにより、FLT3 の自己リン酸化を阻害する。この結果、FLT3 受容体下流のシグナル伝達が阻害され、FLT3-遺伝子内縦列重複（internal tandem duplication: ITD）依存的な細胞増殖に対する阻害活性を示す。非臨床試験では、生化学的アッセイ及び細胞系アッセイで、キザルチニブは FLT3 に対して強力かつ特異的な阻害作用を有することが示されている。

海外で実施した第 III 相試験（AC220-007 試験）では、FLT3-ITD 変異陽性の再発又は治療抵抗性を示した急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia : AML）患者を対象とし、サルベージ化学療法に対するキザルチニブ単剤療法での全生存期間（overall survival: OS）の延長を検証した。目標被験者数は約 363 名とし、2:1 の比率でキザルチニブ単剤療法又はサルベージ化学療法に無作為に割り付けた。キザルチニブは、26.5 mg／日（キザルチニブ塩酸塩として 30 mg／日）で 1 日 1 回経口投与とし、投与開始後 Day 15 まで Fridericia の式を用いて補正された QT 間隔（QT interval corrected by Fridericia’s formula: QTcF）が 450 msec 以下が維持された場合、Day 16 から投与量を 53 mg／日（キザルチニブ塩酸塩として 60 mg／日）まで増量可能とした。ただし、強いチトクロム P450（cytochrome P450: CYP）3A 阻害剤を使用している被験者は開始用量を 17.7 mg／日（キザルチニブ塩酸塩として 20 mg／日）とし、投与開始後 Day 15 まで QTcF が 450 msec 以下が維持された場合は、Day 16 から投与量を 26.5 mg／日まで増量可能とした。

無作為割付された被験者数は、367 名であった。有効性の解析集団には無作為化された全員が採用され（intent-to-treatment population）、その内訳はキザルチニブ単剤療法が 245 名、サルベージ化学療法が 122 名であった。被験者の平均年齢は 53.9 歳、女性の被験者は 51.8%であり、被験者の大半は白人（75.5%）であった。

主要評価項目である OS の中央値は、キザルチニブ単剤療法群で 6.2 ヵ月（27.0 週［95% CI: 23.1～31.3 週］）、サルベージ化学療法群では 4.7 ヵ月（20.4 週［95% CI: 17.3～23.7 週］）であり、キザルチニブ単剤療法はサルベージ化学療法に比べて統計学的に有意に OS を延長した（層別ログランク検定の片側 *P* 値 0.0177）。また、複合完全寛解（composite complete remission: CRc）率は、キザルチニブ単剤療法で 48.2%（95% CI: 41.8%～54.6%）、サルベージ化学療法で 27.0%（95% CI: 19.4%～35.8%）であり、キザルチニブ単剤療法で良好な成績が得られた。

国内では、FLT3-ITD 変異陽性の再発又は治療抵抗性を示した AML 患者を対象に、キザルチニブ単剤療法の CRc 率を評価することを主目的として、第 II 相試験（AC220-A-J201 試験）を実施した。AC220-A-J201 試験は、キザルチニブ単剤療法の非盲検単群試験であり、AC220-007 試験と同様の対象疾患、選択･除外基準、用法･用量、及び有効性評価基準で実施した。有効性の主要評価項目は CRc 率であり、評価が可能であった 26 名のうち、14 名（53.8%［90% CI: 36.2%～70.8%］）で CRc を達成した。副次評価項目である OS の中央値は 34.1 週であり、CRc 率とともに AC220-007 試験と一貫した結果が得られた。

安全性については、AC220-007 試験で認められた有害事象は、モニタリング、用量調節、あるいは標準的な支持療法で管理できるものであった。また、AC220-A-J201 試験での有害事象の発現状況は、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群と大きな違いはなく、日本人特有に発現する事象及び日本人のみに明らかに多く発現する事象は認められなかった。

これらの成績から、再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者に対して、キザルチニブの臨床上のベネフィットが十分に得られると考えられ、添付文書（案）での「効能又は効果」を設定した。

2.2　用法及び用量の設定根拠

2.2.1　用法及び用量（案）

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。

2.2.2　用法及び用量（案）の設定根拠

2.2.2.1　投与量の設定根拠

本項で記載した投与量は、キザルチニブ塩酸塩としての投与量である。

AC220-002 試験では、333 名の再発又は治療抵抗性の AML 患者にキザルチニブを 90 mg／日から 200 mg／日の用量で投与した。FLT3-ITD 変異陽性患者での CRc 率は約 50%であったが、500 msec を超える QTcF 延長が認められた被験者の割合は、90 mg 群、135 mg 群、及び 200 mg 群でそれぞれ 13.3%（20/150 名）、12.0%（20/166 名）、及び 35.3%（6/17 名）であった。また、キザルチニブ 90 mg を投与された女性被験者 1 名に Grade 4 の Torsade de Pointes が認められた。なお、本被験者は電解質異常（低カルシウム血症）、呼吸停止を伴う敗血症、及び心房細動の基礎疾患を有していた。

2689-CL-2004 試験では、76 名の FLT3-ITD 変異陽性の再発又は治療抵抗性の AML 患者を対象に、キザルチニブの開始用量として 30 mg／日（30 mg 群）又は 60 mg／日（60 mg 群）に被験者を無作為に割り付けた。効果不十分又は効果消失の被験者に対しては、30 mg／日から 60 mg／日への増量又は 60 mg／日から 90 mg／日への増量を可能とした。投与終了時の CRc 率は両投与群で同じであった（47%［36/76 名］）。しかし、30 mg 群に比べ 60 mg 群で OS の中央値（30 mg 群 20.9 週、60 mg 群 27.3 週、以後同順）及び CRc 持続期間の中央値（4.2 週、9.1 週）が延長する傾向、並びに移植移行率（31.6%、42.1%）が上昇す

る傾向が認められた。一方、増量された被験者の割合は、30 mg 群及び 60 mg 群でそれぞれ 63.2%及び 19.4%であった。500 msec を超える QTcF 延長が認められた被験者の割合は、30 mg 群及び 60 mg 群でそれぞれ 5.3%及び 2.8%、QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）が 60 msec を上回った被験者の割合は、30 mg 群及び 60 mg 群でそれぞれ 5.3%及び 19.4%であった。曝露－応答関係の検討では、Cycle 1 終了時（1 サイクルは 28 日と設定）及び投与終了時に曝露量と CRc 率の間に統計学的に有意な関係は認められなかった。血漿中濃度-補正された QT 間隔解析（C-QTc 解析）では、Cmax,ss での平均 ΔQTcF（90% CI）が、30 mg 群及び 60 mg 群でそれぞれ 7.36（5.69～8.90）msec 及び 19.3（14.9～23.3）msec であった。

AC220-007 試験では、目標投与量を 60 mg／日とした。これは、2689-CL-2004 試験の 60 mg 群において OS、CRc 持続期間及び移植移行率が 30 mg 群より数値上高かったことに基づいた。2689-CL-2004 試験結果に基づいた C-QTc 解析において、60 mg 群では Cmax,ss での ΔQTcF の 90% CI の上限が 20 msec を超えていたことから、QTc 延長のリスクを低減するため、開始用量を 30 mg／日とし、2 週間後まで QTcF が 450 msec を超えなければ、60 mg／日への増量を可能とした。なお、2689-CL-2004 試験と同様、Grade 3 の QTc 延長及びその他の毒性が発現した際には減量し、Grade 4 の QTc 延長が発現した際には投与を中断した。臨床薬理試験（AC220-015 試験）の結果から、強い CYP3A 阻害剤を併用する場合、キザルチニブの Cmax,ss が 86%上昇すると予測されたため、開始用量は 20 mg／日とし、2 週間後まで QTcF が 450 msec を超えなければ、30 mg／日への増量を可能とした。

AC220-007 試験では、キザルチニブ単剤療法群の OS がサルベージ化学療法群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に重要な改善を示した。QTcF 延長については、500 msec を超える QTcF 延長が認められた被験者は 8 名（3.3%）で、Grade 4 の QTc 延長は認められなかった。ΔQTcF が 60 msec を超えた被験者は 30 名（12.4%）であった。C-QTc 解析の結果から、Cycle 1 Day 28（1 サイクルは 28 日と設定）に 60 mg／日を投与されていた患者の Cmax における ΔQTcF の中央値（90% CI）は 21.1（18.3～23.6）msec であり、2689-CL-2004 試験の 60 mg 投与群と同程度であった。AC220-007 試験で認められた有害事象は、モニタリング、用量調節、あるいは標準的な支持療法で管理できるものであった（使用上の注意に関する設定根拠は 2.3 に記載）。

これらの成績から、有効性及び安全性の両面から、開始用量、最高用量、及び用量調節の適切性が確認され、添付文書（案）で設定した用法及び用量は、FLT3-ITD 変異陽性の再発又は難治性の AML の治療に有用であると考えた。

2.2.2.2　増量における QTcF カットオフ値の設定根拠

添付文書（案）では、増量の基準とする QTcF カットオフ値は AC220-007 試験及び AC220-A-J201 試験でのプロトコールと同様に 450 msec と設定した。AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群では、心停止、突然死、又はトルサード ド ポアントを発現した被験者はいなかった。AC220-A-J201 試験でも、QTcF > 500 ms を示した被験者はなく、Grade 3 以

上の心電図 QT 延長の報告はなかった。

2.3　使用上の注意の設定根拠

表 1.8.2.3-1 に本剤の使用上の注意（案）及びその設定根拠を示す。

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品の添付文書の記載要領について」（平成 29 年 6 月 8 日薬生発 0608 第 1 号）、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（平成 29 年 6 月 8 日薬生安発 0608 第 1 号）、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について（その 1）」（平成 30 年 3 月 13 日事務連絡 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課）、「新記載要領に基づく添付文書等の作成の留意点（Q&A）について（その 1）」（平成 30 年 3 月 13 日事務連絡 独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部）、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について（その 2）」（平成 30 年 3 月 30 日事務連絡 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課）、及び「新記載要領に基づく添付文書等の作成の留意点（Q&A）について（その 2）」（平成 30 年 3 月 30 日事務連絡 独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部）に則り、非臨床試験及び臨床試験成績、及び類薬の情報を参考に設定した。

表 1.8.2.3-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。	1. 類薬の記載に準じて設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2. 類薬の記載に準じて設定した。
5. 効能又は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。 FLT3-ITD 変異: FMS 様チロシンキナーゼ 3-内部縦列重複変異	5. キザルチニブが適格な患者に投与されるために設定した。 本承認申請に際し、キザルチニブの適用を判定するための補助に用いる FLT3 遺伝子変異の検査キットを開発した。
7.用法及び用量に関連する注意 7.1 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。 7.2 投与開始前に心電図検査を実施し、QTcF 値が 450msec を超えている場合には、本剤の投与を開始しないこと。また、本剤の投与開始から 2 週間後までにおいて、QTcF 値が 450msec を超えた場合には、本剤の増量は行わないこと。［8.1 参照］ 7.3 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。［7.4、10.2 参照］	7.1 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ため設定した。 7.2 QTcF 値のカットオフ値の設定根拠は 2.2.2.2 に記載した。 7.3 臨床薬理試験で強い CYP3A 阻害剤との併用でキザルチニブの血漿中濃度上昇が認められたため設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
7.4 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。［7.3、8.1、8.2、9.1.1-9.1.3 参照］
本剤の減量段階
<table>
<tr><th>段階</th><th>用量</th></tr>
<tr><td>通常投与量</td><td>53mg</td></tr>
<tr><td>1 段階減量</td><td>26.5mg</td></tr>
<tr><td>2 段階減量</td><td>17.7mg</td></tr>
</table>
本剤の休薬、減量又は中止基準の目安
<table>
<tr><th>副作用</th><th>基準</th><th>処置</th></tr>
<tr><td rowspan="3">QT 間隔延長</td><td>480msec を超え、500msec 以下の延長</td><td>・ 53mg 又は 26.5mg を投与していた場合は、1 段階減量する。QTcF 値が 450msec 以下に回復後は、副作用発現時の用量で再開できる。
・ 17.7mg を投与していた場合は、休薬する。2 週間の休薬後も QTcF 値が 450msec 以下に回復しない場合は、投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>500msec を超える延長</td><td>・ 休薬する。QTcF 値が 450msec 以下に回復後は、1 段階減量して投与を再開できる。なお、17.7mg を投与していた場合は、回復後に同用量で再開できる
・ 2 週間の休薬後も QTcF 値が 450msec 以下に回復しない場合は、投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>生命を脅かす不整脈の症状／兆候を伴う QT 間隔延長</td><td>投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>非血液系の副作用（QT 間隔延長を除く）</td><td>グレード 3 以上</td><td>・ 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は、投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>骨髄抑制</td><td>血小板数：100,000/mm^3 未満
かつ
好中球数：1,000/mm^3 未満</td><td>・ 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は、投与を中止する。</td></tr>
</table>
グレードは NCI-CTCAE に準じる。
</td><td>
7.4 海外及び国内で実施された臨床試験の安全性の成績から設定した。なお、QTcF 値のカットオフ値の設定根拠は 2.2.2.2 に記載した。
</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
8. 重要な基本的注意 8.1 QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び増量前には心電図検査を行うこと。投与開始後、増量後及び休薬後に投与を再開した後は、定期的に（最初の 2 週間は週に 1 回、その後は月に 1 回を目安に）及び必要に応じて心電図検査を行うこと。また、本剤投与開始前及び投与中は定期的に電解質検査（カリウム、マグネシウム等）を行い、必要に応じて電解質補正（カリウム、マグネシウム等）を行うこと。［7.2、7.4、9.1.1-9.1.3、11.1.1 参照］ 8.2 骨髄抑制及び出血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［7.4、11.1.3、11.1.4 参照］	8.1 海外で実施された臨床試験で、QT 間隔の延長が高頻度で認められたため設定した。 8.2 海外及び国内で実施された臨床試験で、骨髄抑制及び出血が認められたため設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 QT 間隔延長のある患者 QT 間隔延長が悪化するおそれがある。［7.4、8.1 参照］ 9.1.2 不整脈につながる心疾患又はその既往のある患者 QT 間隔延長があらわれるおそれがある。［7.4、8.1 参照］ 9.1.3 電解質異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症等）のある患者 QT 間隔延長があらわれるおそれがある。［7.4、8.1 参照］ 9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者 本剤は重度の肝機能障害を合併する患者（Child-Pugh 分類 C）を対象とした臨床試験は実施していない。本剤の主たる消失経路は肝臓である。［16.4、16.5 参照］ 9.4 生殖能を有する者 9.4.1 妊娠可能な女性 本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5 参照］ 9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性 本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［15.2 参照］ 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験（ラット）において、臨床曝露量の約 3 倍の曝露に相当する用量で胎児毒性及び催奇形性が報告されている。［9.4.1 参照］ 9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。［15.2 参照］ 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	9.1 本剤の投与により、QT 間隔の延長を引き起こす可能性があるため、海外第 III 相試験では選択除外基準になっていたことから設定した。 9.3 重度の肝機能障害のある患者での臨床試験は実施していないため、重度の肝機能患者での安全性に関する情報は得られていない。 9.4.1 生殖発生毒性試験（ラット）では胎児死亡及び催奇形性が報告されており、動物実験（ラット及びサル）の結果より受胎能が低下するおそれがあるため設定した。 9.4.2 細菌を用いた復帰突然変異試験では、遺伝毒性が報告されており、動物実験（ラット及びサル）の結果より受胎能が低下するおそれがあるため設定した。 9.5 生殖発生毒性試験（ラット）では、胎児毒性及び催奇形性が報告されているため設定した。 9.6 本剤の乳汁への移行性の可能性があるため設定した。また、授乳を通して、乳児へ曝露される可能性があるため設定した。 9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施していないため、小児患者の安全性に関する情報は得られていない。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>10. 相互作用
本剤は主に CYP3A により代謝される。［16.4 参照］
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>強い CYP3A 阻害剤
イトラコナゾール
クラリスロマイシン
ボリコナゾール
等
［7.3、16.7.1 参照］</td><td>本剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td>これらの薬剤等が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr><tr><td>CYP3A 誘導剤
リファンピシン
フェニトイン
カルバマゼピン
等
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort:セント・ジョーンズ・ワート）含有食品
［16.7.2 参照］</td><td>本剤の効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。</td><td>これらの薬剤等が CYP3A を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr><tr><td>QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤
キニジン
プロカインアミド
オンダンセトロン等</td><td>QT 間隔延長を増強するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察すること。</td><td>本剤は I_{Ks} 阻害作用を有しており、本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により副作用が増強するおそれがある。</td></tr></table></td><td>10. 強い CYP3A 阻害剤及び CYP3A 誘導剤については、非臨床試験及び臨床薬理試験の結果に基づいて設定した。
QT 延長を起こすことが知られている薬剤との併用により、本剤の QT 延長のリスクを助長する可能性があるため設定した。</td></tr>
<tr><td>11 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1　QT 間隔延長（26.3%）、心室性不整脈（Torsade de Pointes を含む）（頻度不明）［8.1 参照］
11.1.2　感染症
敗血症及び敗血症ショック（5.0%）、肺炎（2.9%）、蜂巣炎（1.8%）、上気道感染（1.4%）、尿路感染（1.1%）等があらわれることがある。
11.1.3　出血
頭蓋内出血（0.7%）等があらわれることがある。［8.2 参照］
11.1.4　骨髄抑制
血小板減少症（34.2%）、好中球減少症（25.9%）、貧血（25.9%）、白血球減少症（18.0%）、発熱性好中球減少症（15.8%）、リンパ球減少症（4.0%）、汎血球減少症（2.5%）等があらわれることがある。［8.2 参照］
11.1.5　心筋梗塞（0.4%）
11.1.6　急性腎障害（1.4%）</td><td>11. 海外で実施された第 III 相臨床試験及び国内で実施した第 II 相試験で認められた副作用の結果に基づいて設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>11.1.7　間質性肺疾患
肺臓炎（0.7%）等があらわれることがある。間質性肺疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>5～10%未満</th><th>5%未満</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹</td><td>急性熱性好中球性皮膚症、点状出血</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td>味覚異常</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心（31.7%）、嘔吐（18.3%）、下痢（11.5%）</td><td>腹痛、口内炎</td><td>消化不良</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>ALT 増加、血中ビリルビン増加、AST 増加</td><td>血中 ALP 増加</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>無力症</td><td>食欲減退、低カリウム血症、発熱、末梢性浮腫</td><td>低マグネシウム血症、体重減少、鼻出血</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
<tr><td>14.　適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。</td><td>14. PTP の誤飲対策の日薬連自主申し合わせ通知（平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」）に基づいて設定した。</td></tr>
<tr><td>15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
未治療の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病患者を対象とした化学療法注）との併用による国際共同試験において、外国人患者で、心室細動、心停止及び突然死が発現したとの報告がある。
注）寛解導入療法としてシタラビン+ダウノルビシン又はシタラビン+イダルビシン、地固め療法として高用量シタラビン
15.2 非臨床試験に基づく情報
細菌を用いた復帰突然変異試験において、変異原性が報告されている。［9.4.2、9.6 参照］</td><td>15.1 FLT3-ITD 変異陽性の初発の急性骨髄性白血病患者を対象とした第 III 相国際共同試験で、心室細動、心停止及び突然死の発現が報告されたため設定した。
15.2 細菌を用いた復帰突然変異試験では、遺伝毒性が報告されているため設定した。</td></tr>
<tr><td>20. 取扱い上の注意
本剤は吸湿性を有するので、PTP シートからの取り出し後は速やかに服用すること。</td><td>20. 本剤は吸湿性が認められたため、設定した。</td></tr>
</table>

目次

1. 一般的名称に係る文書.....2

1. 一般的名称に係る文書

本剤の一般名称（JAN）は、キザルチニブ塩酸塩（Quizartinib Hydrochloride）と決定され、「医薬品の一般名称について」（平成 29 年 8 月 8 日付、薬生薬審発 0808 第 1 号）にて通知された。

国際一般名（INN）は Recommended INN：List 66（Vol. 25, No. 3, 2011）に quizartinib として掲載された。

JAN	日本語名	キザルチニブ塩酸塩
	英名	Quizartinib Hydrochloride
	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
INN		quizartinib 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

添付資料

1. 医薬品の一般的名称について，薬生薬審発 0808 第 1 号（平成 29 年 8 月 8 日）.
2. Recommended INN: List 66, WHO Drug Information, Vol. 28, No. 3, 2011

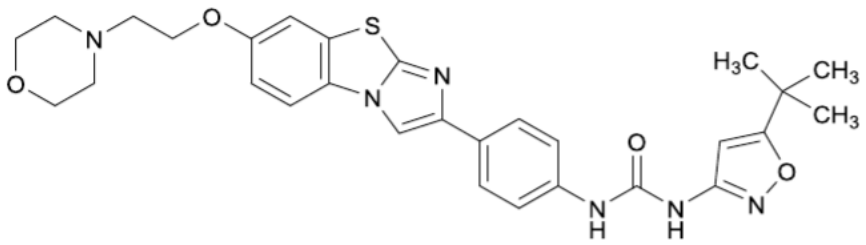
化学名・別名	1-(5-*tert*-Butyl-1,2-oxazol-3-yl)-3-(4-{7-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]imidazo[2,1-*b*][1,3]benzothiazol-2-yl}phenyl)urea 及びその製剤
構造式	
効能・効果	再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病
用法・用量	通常、成人にはキザルチニブとして 1 日 1 回 26.5mg を 2 週間経口投与し、それ以降は 1 日 1 回 53mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体: キザルチニブ塩酸塩 製剤: ヴァンフリタ錠 17.7 mg: キザルチニブ塩酸塩 20 mg （キザルチニブとして 17.7 mg） ヴァンフリタ錠 26.5 mg: キザルチニブ塩酸塩 30 mg （キザルチニブとして 26.5 mg）
毒性	【毒性試験成績】 急性毒性: ラット、イヌ、及びサルに単回投与し、最大耐用量を求めた。キザルチニブ塩酸塩は、10%又は 22% 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin（HPβCD）に懸濁し、経口投与した。ラット、イヌ、及びサルの最大耐用量は、それぞれ 100 mg/kg、200 mg/kg 超、及び 200 mg/kg と判断した。 亜急性毒性、慢性毒性: ラット、イヌ、及びサル反復投与毒性試験の要約を以下に示す。キザルチニブ塩酸塩は、5%又は 22% HPβCD に懸濁し、経口投与した。

表: ラット反復投与毒性試験の要約

投与期間	性及び例数／群	投与量 (mg/kg／日)	特記すべき所見
28 日間	雄: 10 雌: 10 回復性試験 雄: 10 雌: 10	0（溶媒）、5、15、60/30[a]	5 mg/kg／日以上: 骨髄抑制 15 mg/kg／日: 胸腺萎縮及び腎臓の変化（雄） 60/30 mg/kg／日: 死亡及び切迫解剖、一般状態悪化、体重減少、摂餌量低下、臨床検査値の変化、腎臓、骨髄、胸腺、脾臓、下顎及び腸間膜リンパ節、肝臓、副腎、精巣、精巣上体、心臓、膵臓、消化管の病理組織学的変化 STD_{10}[b]: 15 mg/kg／日
13 週間	雄: 10 雌: 10 回復性試験 雄: 5 雌: 5	0（溶媒）、1、3、10	3 mg/kg／日以上: キザルチニブの薬理作用に関連する白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、及び網状赤血球数の減少、脾臓、胸腺、精巣、及び子宮の重量減少、骨髄細胞密度の低下、胸腺リンパ組織の萎縮／壊死、卵巣嚢胞、腎尿細管上皮の好塩基性化及び結晶（雄）、並びに精巣の変性 無毒性量: 3 mg/kg／日

a: 60 mg/kg／日を 3～5 日間投与した。毒性が認められたため、1 日休薬後、投与 5～7 日目から投与量を 30 mg/kg／日に減量した。
b: 供試動物の 10%に重篤な毒性が発現する用量。

毒　　性

表: イヌ反復投与毒性試験の要約

投与期間	性及び例数／群	投与量 (mg/kg／日)	特記すべき所見
28 日間	雄: 3 雌: 3	0（溶媒）、10/5、50/25、150/40[a]	50/25 mg/kg／日以上: 摂餌量低下を伴う体重の増加抑制又は体重減少、血液学的及び血液化学的検査パラメータの変化、副腎、骨髄、腎臓、肝臓、脾臓、及び胸腺の病理組織学的変化 150/40 mg/kg／日: 死亡 HNSTD[b]: 10/5 mg/kg／日 無毒性量: 10/5 mg/kg／日
13 週間	雄: 4 雌: 4 回復性試験 雄: 2 雌: 2	0（溶媒）、1、5、15	15 mg/kg／日: 皮膚蒼白、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、及びヘマトクリットの減少、体重減少、肝酵素及び総ビリルビンの上昇、肝臓重量増加、肝臓内結晶 無毒性量: 5 mg/kg／日

a: 50 及び 150 mg/kg／日群で投与 9 日目までに重篤な毒性が認められたため、2 日以上の休薬後、10 mg/kg／日群、50 mg/kg／日群、及び 150 mg/kg／日群の投与量をそれぞれ 5 mg/kg／日、25 mg/kg／日、及び 40 mg/kg／日に減量した。
b: 重篤な毒性が発現しない最大投与量。

表: サル反復投与毒性試験の要約

投与期間	性及び例数／群	投与量 (mg/kg／日)	特記すべき所見
28 日間	雄: 3 雌: 3 回復性試験 雄: 2 雌: 2	0（溶媒）、10、30、100/60[a]	30 mg/kg／日以上: 体重減少、骨髄抑制、及びリンパ組織の萎縮／壊死 100/60 mg/kg／日: 死亡 無毒性量: 10 mg/kg／日
13 週間	雄: 4 雌: 4 回復性試験 雄: 2 雌: 2	0（溶媒）、3、10/6、30/12[b]	10/6 mg/kg／日以上: 死亡、摂餌量低下、自発運動の低下、重度の脱水、軟便又は液状便、重度の嘔吐、骨髄抑制、及びリンパ組織の萎縮、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼの上昇 無毒性量: 3 mg/kg／日

a: 2 例が死亡したことを受け（雄 1 例の死亡が投与 11 日目、雌 1 例の死亡が投与 16 日目に確認）、5 日間休薬後、投与 16 日目から最高用量を 60 mg/kg／日に減量した。
b: 重篤な一般状態悪化が認められたため、10 及び 30 mg/kg／日をそれぞれ 6 及び 12 mg/kg／日に減量した。

副　作　用

副作用発現率：85.1%（205 例／241 例）

副作用の種類	例数
悪心	80 例
貧血	60 例
心電図 QT 延長	60 例
血小板減少症	51 例
嘔吐	48 例

臨床検査異常:

臨床検査異常の種類	例数
白血球減少	218 例／235 例
リンパ球数減少	193 例／234 例
好中球数減少	149 例／234 例
ヘモグロビン減少	163 例／236 例
血小板数減少	148 例／235 例
クレアチニン増加	175 例／239 例

会　　社

製造販売元: 第一三共株式会社　　原体：輸入、製剤：輸入

1.12 添付資料一覧

キザルチニブ塩酸塩　　ヴァンフリタ錠 17.7 mg、26.5 mg

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
3.2 データ又は報告書						
3.2.S 原薬						
3.2.S-1	略語及び化合物一覧					
3.2.S.1 一般情報（キザルチニブ塩酸塩、[redacted]）						
3.2.S.1.1 名称（キザルチニブ塩酸塩、[redacted]）						
3.2.S.1.1-1	Nomenclature					評価
3.2.S.1.2 構造（キザルチニブ塩酸塩、[redacted]）						
3.2.S.1.2-1	Structure					評価
3.2.S.1.3 一般特性（キザルチニブ塩酸塩、[redacted]）						
3.2.S.1.3-1	General Properties					評価
3.2.S.2 製造（キザルチニブ塩酸塩、[redacted]）						
3.2.S.2.1 [redacted]（キザルチニブ塩酸塩、[redacted]）						
3.2.S.2.1-1	製造業者					評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール（キザルチニブ塩酸塩、[redacted]）						
3.2.S.2.2-1	製造方法及びプロセス・コントロール					評価
3.2.S.2.3 原材料の管理（キザルチニブ塩酸塩、[redacted]）						
3.2.S.2.3-1	原材料の管理					評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理（キザルチニブ塩酸塩、[redacted]）						
3.2.S.2.4-1	重要工程及び重要中間体の管理					評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価（キザルチニブ塩酸塩、[redacted]）						
3.2.S.2.5-1	プロセス・バリデーション／プロセス評価					評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯（キザルチニブ塩酸塩、[redacted]）						
3.2.S.2.6-1	製造工程の開発の経緯					評価
3.2.S.3 特性（キザルチニブ塩酸塩、[redacted]）						
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明（キザルチニブ塩酸塩、[redacted]）						
3.2.S.3.1-1	Elucidation of Structure and Other Characteristics					評価
3.2.S.3.2 不純物（キザルチニブ塩酸塩、[redacted]）						
3.2.S.3.2-1	不純物					評価
3.2.S.3.2-2	Inpurities					評価
3.2.S.4 原薬の管理（キザルチニブ塩酸塩、[redacted]）						
3.2.S.4.1 規格及び試験方法（キザルチニブ塩酸塩、[redacted]）						
3.2.S.4.1-1	Specifications					評価
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）（キザルチニブ塩酸塩、[redacted]）						
3.2.S.4.2-1	Analytical Procedures - Appearance					評価
3.2.S.4.2-2	Analytical Procedures - Identification (IR)					評価
3.2.S.4.2-3	Analytical Procedures - Related Substances (HPLC)					評価
3.2.S.4.2-4	Analytical Procedures - Residual Solvents (GC)					評価
3.2.S.4.2-5	Analytical Procedures - Water Content					評価
3.2.S.4.2-6	Analytical Procedures - Residue on Ignition					評価
3.2.S.4.2-7	Analytical Procedures - Chlorine (titration)					評価
3.2.S.4.2-8	Analytical Procedures - Assay (HPLC)					評価
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（キザルチニブ塩酸塩、[redacted]）						
3.2.S.4.3-1	試験方法（分析方法）のバリデーション－類縁物質、定量法					評価
3.2.S.4.3-2	試験方法（分析方法）のバリデーション－残留溶媒					評価
3.2.S.4.3-3	Validation of Analytical Procedures - Assay and Related Substances					評価
3.2.S.4.3-4	Validation of Analytical Procedures - Residual Solvents					評価
3.2.S.4.3-5	Validation of Analytical Procedures - Water Content					評価
3.2.S.4.3-6	Validation of Analytical Procedures Chlorine - Titration					評価
3.2.S.4.3-7	Validation of Analytical Procedures - Microbial Limits					評価
3.2.S.4.4 ロット分析（キザルチニブ塩酸塩、[redacted]）						
3.2.S.4.4-1	Batch Analysis					評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性（キザルチニブ塩酸塩、[redacted]）						
3.2.S.4.5-1	Justification of Specifications					評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質						
3.2.S.5-1	Reference Standards or Materials					評価
3.2.S.6 容器及び施栓系（キザルチニブ塩酸塩、[redacted]）						
3.2.S.6-1	Container Closure System					評価
3.2.S.7 安定性（キザルチニブ塩酸塩、[redacted]）						
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論（キザルチニブ塩酸塩、[redacted]）						
3.2.S.7.1-1	Stability Summary and Conclusion					評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（キザルチニブ塩酸塩、[redacted]）						
3.2.S.7.2-1	Postapproval Stability Protocol and Stability Commitment					評価
3.2.S.7.3 安定性データ（キザルチニブ塩酸塩、[redacted]）						
3.2.S.7.3-1	Stability Data					評価
3.2.P 製剤（ヴァンフリタ錠 17.7mg、26.5mg、錠剤）						
3.2.P.1 製剤及び処方（ヴァンフリタ錠 17.7mg、26.5mg、錠剤）						
3.2.P.1-1	製剤及び処方					評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯（ヴァンフリタ錠 17.7mg、26.5mg、錠剤）						
3.2.P.2-1	製剤開発の経緯					評価
3.2.P.2-2	キザルチニブ錠の含量間の生物学的同等性評価	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	第一三共株式会社 製剤技術研究所	国内	評価
3.2.P.3 製造（ヴァンフリタ錠 17.7mg、26.5mg、錠剤）						
3.2.P.3.1 製造者（ヴァンフリタ錠 17.7mg、26.5mg、錠剤）						
3.2.P.3.1-1	製造者					評価
3.2.P.3.2 製造処方（ヴァンフリタ錠 17.7mg、26.5mg、錠剤）						
3.2.P.3.2-1	製造処方					評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール（ヴァンフリタ錠 17.7mg、26.5mg、錠剤）						
3.2.P.3.3-1	製造工程及びプロセス・コントロール					評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理（ヴァンフリタ錠 17.7mg、26.5mg、錠剤）						
3.2.P.3.4-1	重要工程及び重要中間体の管理					評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価（ヴァンフリタ錠 17.7mg、26.5mg、錠剤）						

1.12 添付資料一覧

キザルチニブ塩酸塩　　ヴァンフリタ錠 17.7 mg、26.5 mg

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
3.2.P.3.5-1	プロセス・バリデーション／プロセス評価					評価
3.2.P.4 添加剤の管理（ヴァンフリタ錠 17.7mg、26.5mg、錠剤）						
3.2.P.4.1 規格及び試験方法（ヴァンフリタ錠 17.7mg、26.5mg、錠剤）						
3.2.P.4-1	Control of Excipients – Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin*					評価
3.2.P.4-2	Control of Excipients – Microcrystalline Cellulose, [redacted]					評価
3.2.P.4-3	Control of Excipients – Magnesium stearate, [redacted]					評価
3.2.P.4-4	Control of Excipients – [redacted]					評価
3.2.P.4-5	Control of Excipients – [redacted]					評価
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤（ヴァンフリタ錠 17.7mg、26.5mg、錠剤）						
3.2.P.4.5-1	Excipients of Human or Animal Origin					評価
3.2.P.4.6 新規添加剤（ヴァンフリタ錠 17.7mg、26.5mg、錠剤）						
3.2.P.4.6-1	新規添加剤					評価
3.2.P.5 製剤の管理（ヴァンフリタ錠 17.7mg、26.5mg、錠剤）						
3.2.P.5.1 規格及び試験方法（ヴァンフリタ錠 17.7mg、26.5mg、錠剤）						
3.2.P.5.1-1	規格及び試験方法					評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）（ヴァンフリタ錠 17.7mg、26.5mg、錠剤）						
3.2.P.5.2-1	Analytical Procedures – Appearance					評価
3.2.P.5.2-2	Analytical Procedures – Identification by HPLC					評価
3.2.P.5.2-3	Analytical Procedures – Identification by UV					評価
3.2.P.5.2-4	Analytical Procedures – Related Substances					評価
3.2.P.5.2-5	Analytical Procedures – Water Content					評価
3.2.P.5.2-6	Analytical Procedures – Uniformity of Dosage Units by					評価
3.2.P.5.2-7	Analytical Procedures – Dissolution					評価
3.2.P.5.2-8	Analytical Procedures – Microbial Testing					評価
3.2.P.5.2-9	Analytical Procedures – Assay					評価
3.2.P.5.2-10	Analytical Procedures – [redacted]					評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（ヴァンフリタ錠 17.7mg、26.5mg、錠剤）						
3.2.P.5.3-1	Validation of Analytical Procedures – Identification, Uniformity of Dosage Units and Assay					評価
3.2.P.5.3-2	Validation of Analytical Procedures – Related Substances					評価
3.2.P.5.3-3	Validation of Analytical Procedures – Dissolution					評価
3.2.P.5.3-4	Validation of Analytical Procedures – Microbial Limits					評価
3.2.P.5.3-5	Validation of Analytical Procedures – [redacted]					評価
3.2.P.5.3-6	試験方法（分析方法）のバリデーション – 含量均一性試験、定量法					評価
3.2.P.5.3-7	試験方法（分析方法）のバリデーション – 類縁物質					評価
3.2.P.5.3-8	試験方法（分析方法）のバリデーション – 溶出性					評価
3.2.P.5.4 ロット分析（ヴァンフリタ錠 17.7mg、26.5mg、錠剤）						
3.2.P.5.4-1	Batch Analysis					評価
3.2.P.5.5 不純物の特性（ヴァンフリタ錠 17.7mg、26.5mg、錠剤）						
3.2.P.5.5-1	Characterization of Impurities					評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性（ヴァンフリタ錠 17.7mg、26.5mg、錠剤）						
3.2.P.5.6-1	Justification of Specifications					評価
3.2.P.5.6-2	規格及び試験方法の妥当性					評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質（ヴァンフリタ錠 17.7mg、26.5mg、錠剤）						
3.2.S.6-1	Reference Standards or Materials					評価
3.2.P.7 容器及び施栓系（ヴァンフリタ錠 17.7mg、26.5mg、錠剤）						
3.2.S.7-1	容器及び施栓系					評価
3.2.P.8 安定性（ヴァンフリタ錠 17.7mg、26.5mg、錠剤）						
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論（ヴァンフリタ錠 17.7mg、26.5mg、錠剤）						
3.2.P.8.1-1	Stability Summary and Conclusion					評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ヴァンフリタ錠 17.7mg、26.5mg、錠剤）						
3.2.P.8.2-1	Postapproval Stability Protocol and Stability Commitment					評価
3.2.P.8.3 安定性データ（ヴァンフリタ錠 17.7mg、26.5mg、錠剤）						
3.2.P.8.3-1	Stability Data					評価
3.2.A その他						
3.2.A.3 添加剤						
3.2.A.3-1	新添加剤に関する資料（ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン）					評価

1.12-1-2 第3部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
3.2.A.1	製造施設及び設備（品名、製造業者）
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全評価（品名、剤型、製造業者）
3.3	参考文献

1.12 添付資料一覧

キザルチニブ塩酸塩　　ヴァンフリタ錠 17.7 mg、26.5 mg

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間／報告日	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
4.2 試験報告書						
4.2.1 薬理試験						
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-1	AC220 Kd Report	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	評価
4.2.1.1-2	AC886 Kd Report	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	評価
4.2.1.1-3	Intracellular Inhibition of FLT3 Activity by AC220	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.1.1-4	Inhibition of Leukemia Cell Proliferation by AC220	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.1.1-5	Time Course Evaluation of Phosphorylated and Total FLT3 in MV4-11 Solid Tumors in Mice Treated with AC220	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.1.1-6	Activity of AC220 in a Mouse Tumor Xenograft Model	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	評価
4.2.1.1-7	In Vivo Efficacy and Tolerability of 5-Azacytidine, Cladribine, and AC220 Monotherapy in the MV4-11 Liquid Tumor Model	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.1.2 副次的薬理試験						
4.2.1.2-1	Biochemical Non-Kinase Selectivity of AC220	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4.2.1.3-1	Evaluation of the Effect of AC220 and AC886 (primary metabolite) on the Human Delyated Rectifier Current Using Human Embryonic Kidney (HEK) 293 Cells Transfected with the Human Ether-a-Go-Go Related Gene (hERG)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	参考
4.2.1.3-2	Effects of AC220 and AC886 (primary metabolite) on the sodium (I_{Na}), Potassium (I_{Ks}), and Calcium (I_{Ca-L}) Currents Recorded from Dispersed Canine Cardiomyocytes and I_{Ks}-expressing CHO cells	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	参考
4.2.1.3-3	Evaluation of the Effect of AC220 and AC886 (primary metabolite) on the Action Potential Kinetics of Rabbit Ventricular Tissues	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	参考
4.2.1.3-4	Evaluation of the Effect of AC220 and AC886 (primary metabolite) on the Cardiac Electrophysiological and Mechanical Parameters of Isolated Rabbit Hearts	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	参考
4.2.1.3-5	Effects of AC220 and AC886 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価
4.2.1.3-6	Effects of AC220 and AC886 on Cloned hKvLQT1/minK Potassium Channels Expressed in Human	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価
4.2.1.3-7	Effects of AC220 and AC886 on Cloned Sodium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価
4.2.1.3-8	Effects of AC220 and AC886 on Late Sodium Current from Cloned Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価
4.2.1.3-9	Effects of AC220 and AC886 on Cloned L-type Calcium Channels Expressed in Chinese Hamster Ovary Cells	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価
4.2.1.3-10	A Cardiovascular Telemetry Study in the Unrestrained Conscious Non-Naïve Cynomolgus Monkey	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間／報告日	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
4.2.2 薬物動態試験						
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1-1	Validation of a Mehtod for the Determination of AC010220 in Rat Plasma (EDTA) by Liquid Chromotography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価
4.2.2.1-2	Validation of a Method for the Determination of AC220 and AC886 in Rat Plasma (K_2 EDTA) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	参考
4.2.2.1-3	Partial Validation of a Method for the Determination of AC220 and AC886 in Regular Adult and Pup Rat Plasma (K_2 EDTA) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価
4.2.2.1-4	Long-term Matrix Stability Assessment of AC220 and AC886 in Rat Plasma (K2EDTA) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	参考
4.2.2.1-5	Partial Validation of a Method for the Determination of AC010220 in Dog Plasma (EDTA) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価
4.2.2.1-6	Validation of a Method for the Determination of AC220 and AC886 in Cynomolgus Monkey Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography with Spectrometric Detection	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.2.1-7	Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method for the Determination of AC220 in Dose Formulations	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	参考
4.2.2.1-8	VALIDATION AND STABILITY DETERMINATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF QUIZARTINIB IN 5% AQUEOUS HYDROXYPROPYL-BETA-CYCLODEXTRIN DOSE FORMULATIONS	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	参考
4.2.2.1-9	Partial Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method for the Determination of AC220 in Dose Formulations	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	参考
4.2.2.1-10	Validation of High Performance Liquid Chromatographic Method Using Ultraviolet Detection for the Determination of AC220 in 5 and 22% w/v beta-Hydroxypropylcyclodextrin	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	参考
4.2.2.1-11	FULL VALIDATION OF AN HPLC-UV ASSAY FOR AC220 AND 5 IMPURITIES IN 5% HPBCD IN WATER	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	参考
4.2.2.1-12	Abbreviated Validation of LC/MS/MS Method to Determine AC220 in Rat, Dog and Monkey Plasma of AC220 and AC886 and Blood Partitioning Study	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	参考
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2-1	Permeability Through Caco-2 Cell Monolayers of AC220	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	参考
4.2.2.2-2	In Vitro Transcellular Transport Study of ASP2689 (AC220)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	参考
4.2.2.2-3	AC010220: Mouse PK and Dose Proportionality	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.2.2-4	AC010220 Mouse PK and Dose Proportionality (0.1 and 1.0 mg/kg doses)	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.2.2-5	AC010220: Rat PK and Dose Proportionality	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.2.2-6	Pharmacokinetics of AC220 in the Albino Rat Following a 28-day Oral Gavage Administration	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	参考
4.2.2.2-7	AC010220 Dog PK and Dose Proportionality	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.2.2-8	AC010220 Dog PK (25mg/kg PO)	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.2.2-9	AC010220 Cynomolgus Monkey PK	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.2.3 分布						
4.2.2.3-1	ADME and Metabolite Profiling Study of [^{14}C] AC010220 in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間／報告日	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
4.2.2.3-2	Quantitative Tissue Distribution of Drug Related Material Using Whole-Body Autoradiography Following a Single Oral 6 mg/kg (free base) Dose of [^{14}C] AC220 to Male Long-Evans Rats and Human Radiation Dosimetry Prediction	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価
4.2.2.3-3	In Vitro Plasma Protein Binding of Quizartinib and AC886 in Humans, Monkeys, Dogs, Rats and Mice	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	評価
4.2.2.3-4	AC010220: Human Plasma Protein Binding, Including HSA and AAGP Subfractions	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.2.3-5	AC010220: Rat Brain Penetration	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.2.3-6	AC010220: Human Plasma to Blood Ratio	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.2.3-7	Evaluation of AC220 and AC886 Human Blood: Plasma Partitioning	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	参考
4.2.2.3-8	Blood:Plasma Partition Ratio of Quizartinib and AC886 in Humans	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Daiichi Sankyo. Co., Ltd.	国内	参考

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間／報告日	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
4.2.2.4 代謝						
4.2.2.4-1	AC010220 Hepatic Stability Studies	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.2.4-2	AC010220 Microsomal Stability and Metabolism Studies	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.2.4-3	AC010220 and AC013886 Human Liver S9 Stability	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.2.4-4	Identification of Human Cytochrome P450 Isoforms (CYPs) Involved in the Metabolism of Quizartinib and AC886, and Involved in the formation of AC886	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	評価
4.2.2.4-5	Pharmacokinetics of AC010220 and AC013886 in the Mouse	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.2.4-6	The Pharmacokinetics of AC220 and its Metabolite AC886 in Rats Following Oral Administration of AC220	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.2.4-7	AC013886 Rat PK	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.2.4-8	AC220 In vivo Rat Biliary Excretion and Metabolic Profile	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.2.4-9	AC220 Formulation Comparison PK in Dogs, Including PK Evaluation of AC886 from AC220	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.2.4-10	Mass Balance and Metabolite Profiling Study of [^{14}C] AC010220 in Beagle Dogs	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価
4.2.2.4-11	AC220 Gelucire and 5% HPβCD Formulation Comparison in Monkeys	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.2.4-12	Characterization of Liver and Kidney Tissues from Rats Dosed with AC220	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.2.4-13	Characterization of Liver and Kidney Tissues from Dogs Dosed with AC220	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
4.2.2.6-1	AC010220: CYP Inhibition and Induction	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.2.6-2	AC010220 CYP2B6 and CYP2C8 Inhibition	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.2.6-3	AC013886 CYP450 Inhibition	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.2.6-4	AC013886 CYP2B6 and CYP2C8 Inhibition	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.2.6-5	AC013886 K_I Determination for CYP3A4, 2C19 & 2C8	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.2.6-6	AC013886 Time Dependant Inhibition of CYP 3A4, 2C8, and 2C19	[redacted]	[redacted]	Ambit Biosciences Corporation	国外	参考
4.2.2.6-7	Evaluation of Time-dependent Cytochrome P450 (CYP) Inhibition of AC220 and Metabolite of AC220 (AC886)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	評価
4.2.2.6-8	In Vitro Evaluation of AC220 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価
4.2.2.6-9	Assessment of AC220 and AC886 as inhibitors of human BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, MATE1 and MATE2-K mediated transport	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価
4.2.2.6-10	Assessment of Inhibitory Potential of Quizartinib and its Metabolite, AC886, Against Human BCRP and P-gp Based on Efflux Ratio	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Daiichi Sankyo. Co., Ltd.	国内	参考
4.2.2.6-11	Evaluating the Inhibitory Effect of ASP2689 (AC220) on P-glycoprotein-mediated Transport using MDCKII-MDR1 Cells	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	参考
4.2.2.6-12	Evaluating the Inhibitory Effect of AC886 on P-glycoprotein-mediated Transport using MDCKII-MDR1 Cells	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	参考
4.2.2.6-13	Inhibitory Effect of Quizartinib and AC886 on Cyttarabine Metabolism in Human Liver S9 Fraction	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Daiichi Sankyo. Co., Ltd.	国内	参考

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間／報告日	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
4.2.3.1-1	AC010220: An Escalating Dose Tolerance and a 7-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	参考
4.2.3.1-2	AC010220: An Oral Maximum Tolerated Dose (MTD) and 7-Day Repeat Dose Toxicity Study in Beagle Dogs	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	参考
4.2.3.1-3	AC010220: A Single-Dose and 5-Day Repeat Dose Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1	AC010220: A 28-Day Oral Toxicity Study in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価
4.2.3.2-2	A 90 Day Oral Gavage Toxicity Study of AC220 (With a 30 Day Recovery) in the Albino Rat	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価
4.2.3.2-3	AC010220: A 28-Day Oral Toxicity and Toxicokinetics Study in Beagle Dogs	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価
4.2.3.2-4	A 90 Day Oral Gavage Toxicity Study of AC220 (With a 30 Day Recovery) in the Beagle Dog	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価
4.2.3.2-5	AC010220: 14-Day Oral Gavage Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	参考
4.2.3.2-6	AC220: A 28-Day Oral Gavage Toxicity Study with a 28-Day Recovery Period in the Cynomolgus Monkey	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価
4.2.3.2-7	A 13 Week Oral Gavage Toxicity Study of AC220 in the Cynomolgus Monkey with a 4 Week Recovery Period	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1 *In vitro 試験*						
4.2.3.3.1-1	AC010220: Bacterial Mutation Test	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価
4.2.3.3.1-2	AC010220: Mammalian Cell Mutation Test	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価
4.2.3.3.1-3	AC010220: Chromosome Aberration Test	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価
4.2.3.3.2 *In vivo 試験*						
4.2.3.3.2-1	AC010220: Rat Micronucleus Test	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価
4.2.3.3.2-2	AC010220: Micronucleus Test Component of the Rat 28-Day Oral Toxicity Study	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2-1	An Oral Range-Finding Teratology Study of AC220 in the Rat	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	参考
4.2.3.5.2-2	An Oral Embryo Fetal Development Toxicity Study of AC220 in the Rat	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験						
4.2.3.5.4-1	Dose Range-Finding Study for Repeated Dose Toxicity Study in Juvenile Rats Treated Orally with AC220	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	参考
4.2.3.5.4-2	A 9-Week Oral Gavage Toxicity Study of Quizartinib with a 6-Week Recovery Period in Juvenile Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間／報告日	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7.1 抗原性試験						
4.2.3.7.1-1	A Sensitization Study of AC220 by Dermal Administration in Guinea Pigs-Modified Buehler Design	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験						
4.2.3.7.6-1	A 28-Day Oral Gavage Toxicity Study of AC220 Impurities in Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価
4.2.3.7.7 その他の試験						
4.2.3.7.7-1	Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of AC220 in Balb/c 3T3 Mouse Fibroblasts	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価
4.2.3.7.7-2	An Acute Irritation Study of AC220 by Ocular Administration in Rabbits	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価
4.2.3.7.7-3	An Acute Skin Irritation Study of AC220 by Dermal Administration in Rabbits	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	評価

4.3 参考文献

4.3.1 「2.4 非臨床試験の概括評価」で引用した参考文献

4.3.1-1	Lyman SD, Jacobsen SEW. c-KIT Ligand and Flt3 Ligand: Stem/Progenitor Cell Factors With Overlapping Yet distinct Activities. Blood. 1998;91:1101-34.
4.3.1-2	Ishizuka H, Konno K, Shiina T, et al. Species Differences in the Transport Activity for Organic Anions Across the Bile Canalicular Membrane. J Pharm Exper Therapeutics. 1999;290(3):1324-30.
4.3.1-3	Ninomiya M, Ito K, Horie T. Functional Analysis of Dog Multidrug Resistance-Associated Protein 2 (MRP2) in Comparison with Rat MRP2. Drug Metab Disposition. 2005;33(2):225-32.
4.3.1-4	Rodgers IS, Baetcke KP. Interpretation of Male Rat Renal Tubule Tumors. Environ Health Perspectives Supplements. 1993;101(6):45-52.

4.3.2 「2.6 非臨床試験の概要文」で引用した参考文献

4.3.2-1	Rosnet O, Marchetto S, deLapeyriere O, et al. Murine Flt3, a gene encoding a novel tyrosine kinase receptor of the PDGFR/CSF-1R family. Oncogene. 1991;6:1641-50.
4.3.2-2	Maroc N, Rottapel R, Rosnet O, et al. Biochemical characterization and analysis of the transforming potential of the FLT3/FLK2 receptor tyrosine kinase. Oncogene. 1993;8:909-18.
4.3.2-3	Rosnet O, Bühring HJ, de Lapeyrière O, et al. Expression and signal transduction of the FLT3 tyrosine kinase receptor. Acta Haematol. 1996;95:218-23.
4.3.2-4	Hayakawa F, Towatari M, Kiyoi H, et al. Tandem-duplicated FLT3 constitutively activates STAT5 and MAP kinase and introduces autonomous cell growth in IL-3-dependent cell lines. Oncogene. 2000;19:624-31.
4.3.2-5	Mizuki M, Fenski R, Halfter H, et al. FLT3 mutations from patients with acute myeloid leukemia induce transformation of 32D cells mediated by the Ras and STAT5 pathways. Blood. 2000;96:3907-14.
4.3.2-6	Zhang S, Broxmeyer HE. p85 subunit of PI3 kinase does not bind to human FLT3 receptor, but associates with SHP2, SHIP, and a tyrosine-phosphorylated 100-kDa protein in FLT3 ligand-stimulated hematopoietic cells. Biochem Biophys Res Commun. 1999;254:440-5.
4.3.2-7	Hudak S, Hunte B, Culpepper J, et al. FLT3/FLK2 ligand promotes the growth of murine stem cells and the expansion of colony-forming cells and spleen colony-forming units. Blood. 1995;85:2747-55.
4.3.2-8	Piacibello W, Fubini L, Sanavio F, et al. Effects of human FLT3 ligand on myeloid leukemia cell growth;heterogeneity in response and synergy with other hematopoietic growth factors. Blood. 1995;86:4105-14.
4.3.2-9	Mackarehtschian K, Hardin JD, Moore KA, et al. Targeted disruption of the flk2/flt3 gene leads to deficiencies in primitive hematopoietic progenitors. Immunity. 1995;3:147-61.
4.3.2-10	Carow CE, Levenstein M, Kaufmann SH, et al. Expression of the hematopoietic growth factor receptor FLT3 (STK-1/Flk2) in human leukemias. Blood. 1996;87:1089-96.
4.3.2-11	Drexler HG. Expression of FLT3 Receptor and Response to FLT3 Ligand by Leukemic Cells. Leukemia. 1996;10:588-99.
4.3.2-12	Stacchini A, Fubini L, Severino A, et al. Expression of type III receptor tyrosine kinases FLT3 and KIT and responses to their ligands by acute myeloid leukemia blasts. Leukemia. 1996;10:1584-91.
4.3.2-13	Levis M. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: what is the best approach in 2013? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013; 2013:220-6.
4.3.2-14	Gilliland G, Griffin JD. The Roles of FLT3 in Hematopoiesis and Leukemia. Blood 2002;100:1532-42.
4.3.2-15	Grimwade D, Walker H, Harrison G, et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. Blood. 2001;98(5):1312-20.
4.3.2-16	Levis M, Small D. FLT3 Tyrosine Kinase Inhibitors. Intl J Hematol. 2005;82:100-7.
4.3.2-17	Yee KW, O'Farrell AM, Smolich BD, et al. SU5416 and SU5614 inhibit kinase activity of wild-type and mutant FLT3 receptor tyrosine kinase. Blood.
4.3.2-18	Greaves P. Histopathology of preclinical toxicity studies. 4th edition. 2012. 453-4, Elsevier, London.
4.3.2-19	Thoolen B, Maronpot RR, Harada T, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse hepatobiliary system. Toxicol Pathol. 2010;38:5S-81S.

1.12-2-2 第4部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.5	排泄
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.4.1	長期がん原性試験
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3	その他の試験
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.3	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
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
5.2 全臨床試験一覧表						
5.2-1	臨床試験一覧表					
5.3 臨床試験報告書						
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書						
5.3.1.1-1	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Single Dose, Parallel Group, Relative Bioavailability Study of Two AC220 Formulations in Healthy Volunteers	Ambit Biosciences Corporation	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（米国）	国外	評価
5.3.1.1-2	A Phase 1, Open-label, Randomized, Single-dose, Parallel-group Study to Evaluate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Quizartinib and its Active Metabolite, AC886, in Healthy Subjects	Daiichi Sankyo Co., Ltd./ Ambit Biosciences Corporation	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（米国）	国外	評価
5.3.1.1-3	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Balanced, Single-dose, Parallel Design AC220 Food Effect Study in Healthy Volunteers	Ambit Biosciences Corporation	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（米国）	国外	参考
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4-1	Validation of a Method for the Determination of AC220 and AC886 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（米国）	国外	
5.3.1.4-2	Supplemental Validation of a Method for the Determination of AC220 and AC886 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（米国）	国外	
5.3.1.4-3	Validation of a Method for the Determination of Ketoconazole in Human Plasma using High-Performance, Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（米国）	国外	
5.3.1.4-4	Evaluation of the Extended Stability of Ketoconazole in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（米国）	国外	
5.3.1.4-5	Validation of a Method for the Determination of AC220 and AC886 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（米国）	国外	
5.3.1.4-6-1	Validation of an Analytical Method for the Determination of AC220 and Its Metabolite AC886 in Human Plasma using LC-MS/MS	[redacted]	[redacted]年[redacted]月	[redacted]（米国）	国外	
5.3.1.4-6-2	Long-Term Stability and ditional Whole Blood Stability Experiment of AC220 and Its Metabolite C886 in Human Plasma	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（米国）	国外	
5.3.1.4-6-3	Long-Term Stability Experiment of AC220 and Its Metabolite AC886 in Human Plasma	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（米国）	国外	
5.3.1.4-7-1	Quantification of AC220 and AC886 in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	[redacted]年[redacted]月	[redacted]（米国）	国外	
5.3.1.4-7-2	Long-Term Stability Experiment of AC220 and Its Metabolite AC886 in Human Plasma	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（米国）	国外	
5.3.1.4-8	Validation of an Analytical Method for the Determination of AC220 and AC886 in Human Plasma using LC-MS/MS	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（米国）	国外	
5.3.1.4-9	Evaluation of AC220 and AC886 Human Blood: Plasma Partitioning	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（米国）	国外	
5.3.1.4-10	Evaluation of AC220 and AC886 Human Blood: Plasma Partitioning at 15°C	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（米国）	国外	
5.3.1.4-11-1	Quantitation of Cortisol and 6ß-Hydroxycortisol in Human Urine via HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	[redacted]年[redacted]月	[redacted]（米国）	国外	
5.3.1.4-11-2	Quantitation of Cortisol and 6ß-Hydroxycortisol in Human Urine via HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	[redacted]年[redacted]月	[redacted]（米国）	国外	
5.3.1.4-11-3	Quantitation of Cortisol and 6ß-Hydroxycortisol in Human Urine via HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	[redacted]年[redacted]月	[redacted]（米国）	国外	
5.3.1.4-12	Determination of AC220 Concentrations in Human Plasma Samples Using a PE-SCIEX API 3000 Triple Quad LC-MS-MS	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（米国）	国外	
5.3.1.4-13	Determination of AC220 Concentrations in Human Urine Samples Using a PE-Sciex API 3000 Triple Quad LC-MS/MS	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]米国）	国外	

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
5.3.1.4-14	Bioanalytical Method Validation Report Quantification of Ketoconazole, and Fluconazole in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	[redacted]年[redacted]月	[redacted]（米国）	国外	
5.3.1.4-15-1	FLT3-ITD Mutation Assay Analytical Validation Section	[redacted]	[redacted]年[redacted]月	[redacted]（米国）	国外	
5.3.1.4-15-2	Appendix: Line Item Data for Analytical Validation Section	[redacted]	[redacted]年[redacted]月	[redacted]（米国）	国外	
5.3.1.4-16	Alytical Studies Validation Report for FLT3-ITD Mutation Assay - Addendum 3: Lower Assay Cutoff	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（米国）	国外	
5.3.1.4-17	Validation Report for FLT3-ITD Mutation Assay - Addendum 4: Specimen Stability Over 7 Days	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（米国）	国外	
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1-1	A Phase 1 Study of the Absorption, Metabolism and Elimination of AC220 in Healthy Normal Male Volunteers	Ambit Biosciences Corporation	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（米国）	国外	参考
5.3.3.1-2	Modeling and Prediction of Quizartinib Cumulative Excretion Over Time	Daiichi Sankyo, Inc.	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（米国）	国外	
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.2-1	A Phase 1, Open-label, Dose Escalation Study of Quizartinib, an Oral FLT3 Inhibitor, in Japanese Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia	第一三共株式会社	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（日本）	国内	評価
5.3.3.2-2	A Phase 1 Open-Label, Sequential Dose Escalation Study Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AC220 when Administered Daily to Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia	Daiichi Sankyo, Inc./ Ambit Biosciences Corporation	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]米国）	国外	評価
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.3-1	A Phase 1, Open-label, Single-dose, Parallel-group Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Quizartinib and its Active Metabolite, AC886, in Subjects with Mild or Moderate Hepatic Impairment Compared to Healthy Subjects	Daiichi Sankyo, Inc./ Ambit Biosciences Corporation	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（米国）	国外	評価
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.4-1	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Effect of Ketoconazole and Fluconazole on the Pharmacokinetics of Quizartinib and Its Active Metabolite, AC886, in Healthy Volunteers	Daiichi Sankyo, Inc./ Ambit Biosciences Corporation	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（米国）	国外	評価
5.3.3.4-2	A Phase 1, Open-label, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Lansoprazole on the Pharmacokinetics of Quizartinib and Its Active Metabolite, AC886, in Healthy Subjects	Daiichi Sankyo, Inc./ Ambit Biosciences Corporation	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]米国）	国外	評価
5.3.3.4-3	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Detaconazole and Rifampin on the Pharamcokinetics of AC220 and its Active Metabolite, AC886, in Healthy Volunteers	Ambit Biosciences Corporation	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（米国）	国外	参考
5.3.3.4-4	Physiologically-Based Pharmacokinetic Modelling to Predict The Systemic Exposure of Quizartinib after Coadministration of Strong CYP3A4 Inducers	Daiichi Sankyo, Inc	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Daiichi Sankyo, Inc（米国）	国外	
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書						
5.3.3.5-1	Population Pharmacokinetic Analysis for Quizartinib in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（米国）	国外	
5.3.3.5-2	Pharmacokinetic Analysis of Quizartinib (AC220) and the AC886 Metabolite in Japanese Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia to Support Regulatory Submission in Japan	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（米国）	国外	
5.3.3.5-3	Pooled Quizartinib Pharmacokinetics Quizartinib 30 mg in Phase 1 Clinical Pharmacology Studies of Healthy Adult Subjects	Daiichi Sankyo, Inc	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Daiichi Sankyo, Inc（米国）	国外	
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書						
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
5.3.4.2-1	A Phase 1 Study of AC220 (ASP2689) as Maintenance Therapy in Subjects with Acute Myeloid Leukemina Who Have Been Treated with An Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant	Daiichi Sankyo, Inc.	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted](米国）	国外	評価
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1-1	A Phase 3 Open-Label Randomized Study of Quizartinib Monotherapy Versus Salvage Chemotherapy in Subjects with FLT3-ITD Positive Acute Myeloid Leukemia (AML) Refractory to or Relapsed after First-Line Treatment with or without Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Consolidation	Daiichi Sankyo, Inc.	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～2018年2月22日	ヨーロッパ[redacted]施設、北米[redacted]施設、アジア[redacted]施設、オーストラリア[redacted]施設、合計[redacted]施設	国外	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書						

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
5.3.5.2-1	A Phase 2 Open-label, Single-arm Study of Quizartinib (AC220) Monotherapy in Japanese Patients with FLT3-ITD Positive Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia	第一三共株式会社	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（日本）	国内	評価
5.3.5.2-2	A Phase 2, Randomized, Open Label Study of the Safety and Efficacy of Two Doses of Quizartinib (AC220; ASP2689) in Subjects with FLT3-ITD Positive Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML)	Daiichi Sankyo, Inc.	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（英国、イタリア、フランス、及び米国）	国外	評価
5.3.5.2-3	A Phase 2 Open-Label, AC220 Monotherapy Efficacy (ACE) Study in Patients with Acute Myeloid Leukemia with and without FLT3-ITD Activating Mutations	Daiichi Sankyo, Inc.	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]米国、ドイツ、フランス、イタリア、英国、スペイン、オランダ、カナダ、ポーランド）	国外	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Efficacy - Quizartinib	Daiichi Sankyo, Inc.	[redacted]年[redacted]月[redacted]日			
5.3.5.3-2-1	Integrated Summary of Safety - Quizartinib	Daiichi Sankyo, Inc.	[redacted]年[redacted]月[redacted]日			
5.3.5.3-2-2	Integrated Summary of Safety - Quizartinib Appendix 19-1	Daiichi Sankyo, Inc.	[redacted]年[redacted]月[redacted]日			
5.3.5.3-2-3	Integrated Summary of Safety - Quizartinib Appendix 19-2	Daiichi Sankyo, Inc.	[redacted]年[redacted]月[redacted]日			
5.3.5.3-2-4-1	Integrated Summary of Safety - Quizartinib Appendix 19-3-1	Daiichi Sankyo, Inc.	[redacted]年[redacted]月[redacted]日			
5.3.5.3-2-4-2	Integrated Summary of Safety - Quizartinib Appendix 19-3-2	Daiichi Sankyo, Inc.	[redacted]年[redacted]月[redacted]日			
5.3.5.3-2-5	Integrated Summary of Safety - Quizartinib Appendix 19-4	Daiichi Sankyo, Inc.	[redacted]年[redacted]月[redacted]日			
5.3.5.3-2-6	Integrated Summary of Safety - Quizartinib Appendix 19-5	Daiichi Sankyo, Inc.	[redacted]年[redacted]月[redacted]日			
5.3.5.3-3	Exposure-Response Analyses for Quizartinib in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（米国）		
5.3.5.3-4	Concentration-QTcF Analysis of Quizartinib (AC220) and AC886 Metabolite in Japanese Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia to Support Regulatory Submission in Japan	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（米国）		
5.3.5.3-5	Efficacy additional analysis for Japanese	第一三共株式会社	[redacted]年[redacted]月[redacted]日			
5.3.5.3-6	Quizartinib (AC220) pooled analyses for integrated summary of safety (ISS)	第一三共株式会社	[redacted]年[redacted]月[redacted]日			
5.3.5.3-7	ADR Justification Document - Quizartinib	Daiichi Sankyo, Inc.				
5.3.5.3-8	Additional analysis results Quizartinib (AC220) pooled analyses for integrated summary of safety (ISS)	第一三共株式会社	[redacted]年[redacted]月[redacted]日			
5.3.5.4 その他の試験報告書						
5.3.5.4-1	A Phase 1b Clinical Study of Quizartinib (AC220) –Evaluation of the Safety and Pharmacokinetics of Quizartinib in Combination with Standard Induction and Consolidation Therapy in Japanese Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia–	第一三共株式会社	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（日本）	国内	参考
5.3.5.4-2	A Phase 1 Study of AC220 in Combination with Induction and Consolidation Chemotherapy in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML)	Daiichi Sankyo, Inc.	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（米国）	国外	参考
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録						
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表						
5.3.7.1-1	用量設定試験及び主要な有効性検証試験の症例一覧表					
5.3.7.2 副作用が観察された症例の一覧						
5.3.7.2-1	全ての臨床試験の副作用症例一覧表					
5.3.7.3 重篤な有害事象が観察された症例の一覧						
5.3.7.3-1	全ての臨床試験の重篤有害事象症例一覧表					
5.3.7.4 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧						
5.3.7.4-1	全ての臨床試験の臨床検査値異常変動症例一覧表					
5.3.7.5 観察された臨床検査値の変動を適切に示した図						
5.3.7.5-1	全ての臨床試験の臨床検査値変動図					
5.4 参考文献						
5.4.1 「2.5 臨床に関する概括評価」及び「2.7 臨床概要」で引用した参考文献						
5.4-1	Amadori S, Arcese W, Isacchi G, et al. Mitoxantrone, Etoposide, and Intermediate-Dose Cytarabine: An Effective and Tolerable Regimen for the Treatment of Refractory Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. 1991;9(7):1210-4.					
5.4-2	American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2018. Availbale at: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf. Last accessed 14 Aug 2018					
5.4-3	Antzelovitch C. Arrhythmogenic mechanisms of QT prolonging drugs: is QT prolongation really the problem? J Electrocardiol. 2004;37 Suppl:15-24.					
5.4-4	Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405.					
5.4-5	Bertoli S, Tavitian S, Huynh A. Improved outcome for AML patients over the years 2000–2014. Blood Cancer Journal. 2017;7:635.					
5.4-6	Borthakur G, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Phase I study of sorafenib in patients with refractory or relapsed acute leukemias. Haematologica. 2011;96(1):62-8.					
5.4-7	Bower H, Andersson TM, Björkholm M, et al. Continued improvement in survival of acute myeloid leukemia patients: an application of the loss in expectation of life. Blood Cancer Journal. 2016;6:e390.					
5.4-8	Boxenbaum H, Battle M. Effective half-life in clinical pharmacology. J Clin Pharmacol. 1995;35(8):763-6.					

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
5.4-9	Brunet S, Labopin M, Esteve J, et al. Impact of FLT3 Internal Tandem Duplication on the Outcome of Related and Unrelated Hematopoietic Transplantation for Adult Acute Myeloid Leukemia in First Remission: A Retrospective Analysis. J Clin Oncol. 2012;30(7):735-41.					
5.4-10	Carow CE, Levenstein M, Kaufmann SH, et al. Expression of the Hematopoietic Growth Factor Receptor FLT3 (STK-1/Flk2) in Human Leukemias. Blood. 1996;87(3):1089-96.					
5.4-11	Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. 2003;21(24):4642-9.					
5.4-12	Chevallier P, Labopin M, Turlure P, et al. A new Leukemia Prognostic Scoring System for refractory/relapsed adult acute myelogeneous leukaemia patients: a GOELAMS study. Leukemia. 2011;25(6):939-44.					
5.4-13	Cortes J, Perl AE, Döhner H, et al. Quizartinib, an FLT3 inhibitor, as monotherapy in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2018;19(7):889-903.					
5.4-14	Cortes JE, Tallman MS, Schiller GJ, et al. Phase 2b study of two dosing regimens of quizartinib monotherapy in FLT3-ITD mutated, relapsed or refractory AML. Blood. 2018;132(6):598-607.					
5.4-15	Darpo B, Karnad DR, Badilini F, et al. Are women more susceptible than men to drug-induced QT prolongation? Concentration-QTc modelling in a phase 1 study with oral racsotalol. Br J Clinical Pharmacol. 2014;77(3):522-31.					
5.4-16	De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. Blood Cancer J. 2016;6(7):1-10.					
5.4-17	Ding L, Ley TJ, Larson DR, et al. Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukemia revealed by whole genome sequencing. Nature. 2012;481(7382):506-10.					
5.4-18	Dofetilide [package insert]. Pfizer Labs; 2016.					
5.4-19	Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424-47.					
5.4-20	Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD, et al. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2015;373(12):1136-52.					
5.4-21	Drexler HG. Expression of FLT3 receptor and response to FLT3 ligand by leukemic cells. Leukemia. 1996;10(4):588-99.					
5.4-22	European Medicines Agency. Guideline on Bioanalytical Method Validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2. (July 2011).					
5.4-23	European Medicines Agency. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr. 20 January 2010.					
5.4-24	Fathi AT, Le L, Hasserjian RP, et al. FLT3 inhibitor-induced neutrophilic dermatosis. Blood. 2013;122(2):239-42.					
5.4-25	FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Bioanalytical Method Validation. (May 2001).					
5.4-26	FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Draft Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs - General Considerations. (March 2014).					
5.4-27	Fischer T, Stone RM, Deangelo DJ, et al. Phase IIB trial of oral Midostaurin (PKC412), the FMS-like tyrosine kinase 3 receptor (FLT3) and multi-targeted kinase inhibitor, in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome with either wild-type or mutated FLT3. J Clin Oncol. 2010;28(28):4339-45.					
5.4-28	Fradley MG, Moslehi J. QT prolongation and oncology drug development. Card Electrophysiol Clin. 2015;7(2):341-55.					
5.4-29	Frye R, Zgheib N, Matzke G, et al. Liver disease selectively modulates cytochrome P450-mediated metabolism. Clinical Pharmacol Ther. 2006;80(3):235-45.					
5.4-30	Galanis A, Levis M. Inhibition of c-Kit by tyrosine kinase inhibitors. Haematologica. 2015;100(3):e77-9.					
5.4-31	Gale RE, Green C, Allen C, et al on behalf of the Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2008;111(5):2776-84.					
5.4-32	Garnett C, Bonate PL, Dang Q, et al. Scientific white paper on concentration-QTc modeling. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2018;45(3):383-97.					
5.4-33	Gilliland DG, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. Blood. 2002;100(5):1532-42.					
5.4-34	Grimwade D, Walker H, Harrison G, et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 Trial. Blood. 2001;98(5):1312-20.					
5.4-35	Grosjean P, Urien S. Moxifloxacin versus placebo modeling of the QT interval. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2012;39(2):205-15.					
5.4-36	Hills R, Gammon G, Trone D, et al. Quizartinib and Bridge to Transplant in FLT3-ITD AML patients after Failure of Salvage Chemotherapy: A Historical Comparison with UK National Cancer Research Institute (NCRI) Data - 2017 EHA oral presentation (Abstract: S475) (https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181762/robert.hills.quizartinib.and.bridge.to.transplant.in.flt3-itd.aml.patients.html).					
5.4-37	Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2017;376(9):836-47.					
5.4-38	Kiyoi H, Towatari M, Yokota S, et al. Internal tandem duplication of the FLT3 gene is a novel modality of elongation mutation which causes constitutive activation of the product. Leukemia. 1998;12:1333-7.					
5.4-39	Konig H, Levis M. Targeting FLT3 to treat leukemia. Expert opinion on therapeutic targets. 2015;19(1):37-54.					
5.4-40	Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research CouncilAML10 and 12 trials. Blood. 2001;98:1752-9.					
5.4-41	Kottaridis PD, Gale RE, Langabeer SE. Studies of FLT3 mutations in paired presentation and relapse samples from patients with acute myeloid leukemia: implications for the role of FLT3 mutations in leukemogenesis, minimal residual disease detection, and possible therapy with FLT3 inhibitors. Blood. 2002;100(7):2393-8.					
5.4-42	Larrosa-Garcia M, Baer MR. FLT3 Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia: Current Status and Future Directions. Mol Cancer Ther. 2017;16(6):991-1001.					
5.4-43	Levis M, Allebach J, Tse KF, et al. A FLT3-targeted tyrosine kinase inhibitor is cytotoxic to leukemia cells in vitro and in vivo. Blood. 2002;99(11):3885-91.					
5.4-44	Levis M, Ravandi F, Wang ES, et al. Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse. Blood. 2011;117(12):3294-301.					
5.4-45	Levis M. FLT3/ITD AML and the law of unintended consequences. Blood. 2011;117:6987-90.					
5.4-46	Levis M. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: what is the best approach in 2013? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:220-6.					
5.4-47	Liersch R, Müller-Tidow C, Berdel WE, et al. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults-biological significance and clinical use. British Journal of Haematology. 2014;165:17-38.					
5.4-48	Linch DC, Hills RK, Burnett AL, et al. Impact of FLT3ITD mutant allele level on relapse risk in intermediate-risk acute myeloid leukemia. Blood. 2014;124(2):273-5.					
5.4-49	Mansi IA, Nash IS. Ethnic differences in electrocardiographic intervals and axes. J Electrocardiol. 2001;34(4):303-7.					
5.4-50	Martin MG, Augustin KM, Uy GL, et al. Salvage therapy for acute myeloid leukemia with fludarabine, cytarabine, and idarubicin with or without gemtuzumab ozogamicin and with concurrent or sequential G-CSF. Am J Hematol. 2009;84(11):733-7.					
5.4-51	Middeke JM, Herbst R, Parmentier S, et al. Clofarabine salvage therapy before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with relapsed or refractory AML: results of the BRIDGE trial. Leukemia. 2016;30(2):261-7.					
5.4-52	National Institutes of Health SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) Stat Fact Sheets. Table 13.13 (incidence by age, sex, and race 2010-2014). Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/results_merged/sect_13_leukemia.pdf.					
5.4-53	NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice guidelines in oncology: acute myeloid leukemia . Available at from: http://nccn.org/professionals/physician					
5.4-54	Niemeijer MN, van den Berg ME, Eijgelsheim M, et al. Pharmacogenetics of drug induced QT interval prolongation: an update. Drug Saf. 2015;38(10):855-67.					

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
5.4-55	O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2003;348:994-1004.					
5.4-56	Oran B, Cortes J, Beitinjaneh A. Allogeneic Transplantation in First Remission Improves Outcomes Irrespective of FLT3-ITD Allelic Ratio in FLT3-ITD-Positive Acute Myelogenous Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(7):1218-26.					
5.4-57	Paguirigan AL, Smith J, Meshinchi S, et al. Single-cell genotyping demonstrates complex clonal diversity in acute myeloid leukemia. Science translational medicine. 2015;7(281):281re2.					
5.4-58	Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. Br J Haematol. 1997; 99(4):939-44.					
5.4-59	Patnaik MM. The importance of FLT3 mutational analysis in acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma. 2017;22:1-14.					
5.4-60	Pratz KW, Levis M. How I treat FLT3-mutated AML. Blood. 2017;129(5):565-71.					
5.4-61	Pratz KW, Sato T, Murphy KM, et al. FLT3-mutant allelic burden and clinical status are predictive of response to FLT3 inhibitors in AML. Blood.					
5.4-62	Price SK, Lancet JE, George TJ, et al. Salvage chemotherapy regimens for acute myeloid leukemia: Is one better? Efficacy comparison between CLAG and MEC regimens. Leukemia. 2011;35:301-4.					
5.4-63	Ravandi F, Alattar ML, Grunwald MR, et al. Phase II study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation. Blood. 2013;121(23):4655-62.					
5.4-64	Ravandi F, Kantarjian H, Faderl S, et al. Outcome Of Patients With FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia In First Relapse. Leuk Res. 2010;34(6):752-6.					
5.4-65	Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2008;358(18):1909-18.					
5.4-66	Schlenk RF, Frech P, Weber D, et al. Impact of pretreatment characteristics and salvage strategy on outcome in patients with relapsed acute myeloid leukemia. Leukemia. 2017;31(5):1217-50					
5.4-67	Schneider F, Hoster E, Schneider S, et al. Age-dependent frequencies of NPM1 mutations and FLT3-ITD in patients with normal karyotype AML (NK-AML). Ann Hematol. 2012;91:9-18.					
5.4-68	Sexauer A, Perl A, Yang X, et al. Terminal myeloid differentiation in vivo is induced by FLT3 inhibition in FLT3/ITD AML. Blood. 2012;120(20):4205-14.					
5.4-69	Siegel RL, Miller KD, Jemal A, et al. Cancer Statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018;68:7-30.					
5.4-70	Singh H, Asali S, Werner LL, et al. Outcome of older adults with cytogenetically normal AML (CN-AML) and FLT3 mutations. Leukemia Research. 2011;35:1611–5.					
5.4-71	Smith BD, Levis M, Beran M, et al. Single-agent CEP-701, a novel FLT3 inhibitor, shows biologic and clinical activity in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Blood. 2004;103(10):3669-76.					
5.4-72	Smith CC, Paguirigan A, Jeschke GR, et al. Heterogeneous resistance to quizartinib in acute myeloid leukemia revealed by single-cell analysis. Blood. 2017;130(1):48-58.					
5.4-73	Song Y, Magenau J, Li Y. FLT3 mutational status is an independent risk factor for adverse outcomes after allogeneic transplantation in AML. Bone Marrow Transplant. 2016;51(4):511-20.					
5.4-74	Stacchini A, Fubini L, Severino A, et al. Expression of type III receptor tyrosine kinases FLT3 and KIT and responses to their ligands by acute myeloid leukemia blasts. Leukemia. 1996;10(10):1584-91.					
5.4-75	Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. N Engl J Med. 2017;377(5):454-64.					
5.4-76	Takahashi K, Kantarjian H, Pemmaraju N. Salvage therapy using FLT3 inhibitors may improve long-term outcome of relapsed or refractory AML in patients with FLT3-ITD. Br J Haematol. 2013;161(5):659-66.					
5.4-77	Thiede C, Steudel C, Mohr B, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenousn leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. Blood. 2002;99(12):4326-35.					
5.4-78	Tiesmeier J, Müller-Tidow C, Westermann A, et al. Evolution of FLT3-ITD and D835 activating point mutations in relapsing acute myeloid leukemia and response to salvage therapy. Leuk Res. 2004;28(10):1069-74.					
5.4-79	Undevia SD, Gomez-Abuin G, Ratain MJ. Pharmacokinetic variability of anticancer agents. Nat Rev Cancer. 2005;5(6):447-58.					
5.4-80	Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009;114:937-51.					
5.4-81	Vicente J, Johannesen L, Galeotti L, et al. Mechanisms of sex and age differences in ventricular repolarization in humans. Am Heart J. 2014;168(5):749-56.					
5.4-82	Wagner K, Damm F, Thol F, et al. FLT3-internal tandem duplication and age are the major prognostic factors in patients with relapsed acute myeloid leukemia with normal karyotype. Haematologica. 2011;96(5):681-6.					
5.4-83	Wander SA, Levis MJ, Fathi AT. The evolving role of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: quizartinib and beyond. Ther Adv Hematol. 2014;5(3):65-					
5.4-84	Whitman SP, Maharry K, Radmacher MD, et al. FLT3 internal tandem duplication associates with adverse outcome and gene- and microRNA-expression signatures in patients 60 years of age or older with primary cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. Blood. 2010;116(18):3622-6.					
5.4-85	Yang X, Sexauer A, Levis M. Bone marrow stroma-mediated resistance to FLT3 inhibitors in FLT3-ITD AML is mediated by persistent activation of extracellular regulated kinase. Br J Haematol. 2014;164(1):61-72.					
5.4-86	Zarrinkar PP, Gunawardane RN, Cramer MD, et al. AC220 is a uniquely potent and selective inhibitor of FLT3 for the treatment of acute myeloid leukemia (AML). Blood. 2009;114(14):2984-92.					
5.4-87	Zheng R, Friedman AD, Levis M, et al. Internal tandem duplication mutation of FLT3 blocks myeloid differentiation through suppression of C/EBPalpha expression. Blood. 2004;103(5):1883-90.					
5.4-88	Zorn JA, Wang Q, Fujimura E, et al. Crystal structure of the FLT3 kinase domain bound to the inhibitor Quizartinib (AC220). PLoS One.					
5.4-89	後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 別紙2 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, 薬食審査発0229 第10号（平成24年2月29日）.					
5.4-90	国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」[Internet]. 2017年のがん統計予測 [cited 2017 Sep 20]. Available from:					
5.4-91	国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」[Internet]. 地域がん登録全国推計によるがん罹患データ（1975年～2013年）[cited 2017 Nov. 17]. Available from: https://ganjoho.jp/reg					
5.4-92	政府統計の総合窓口（e-Stat）[Internet]. 平成17年及び平成26年の患者調査 [cited 2016 Mar 4]. Available from: http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020101.do?_toGL08020101_&tstatCode=000001031167&requestSender=dsearch					
5.4-93	薄井紀子. 成人急骨髄性白血病の治療. 日内会誌. 2013:102(7):1687-95.					

1.12-3-2 第5部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3	*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書