

## 目次

1. 製品開発の根拠.....	7
1.1 背景.....	7
1.1.1 急性骨髄性白血病における FLT3 の役割.....	8
1.1.2 FLT3-ITD 陽性急性骨髄性白血病に対する治療.....	10
1.1.3 FLT3 阻害剤.....	11
1.2 キザルチニブ.....	11
1.3 キザルチニブの臨床開発計画.....	12
1.3.1 申請適応症.....	12
1.3.2 臨床試験パッケージ.....	12
1.3.2.1 生物薬剤学及び臨床薬理に関するデータパッケージ.....	15
1.3.2.2 有効性評価に関するデータパッケージ.....	16
1.3.2.3 安全性評価に関するデータパッケージ.....	17
1.3.3 FLT3-ITD 陽性判定の設定根拠.....	17
1.3.4 キザルチニブ臨床開発での有効性評価項目の定義.....	17
1.3.5 臨床試験のデザイン、実施方法、解析方法.....	18
1.3.5.1 AC220-007 試験.....	18
1.3.5.2 AC220-A-J201 試験.....	21
1.4 規制当局からの助言.....	22
参考文献.....	24
2. 生物薬剤学に関する概括評価.....	29
参考文献.....	30
3. 臨床薬理に関する概括評価.....	31
3.1 吸収、分布、代謝及び排泄.....	31
3.2 薬物動態に内因性要因が及ぼす影響.....	32
3.3 併用薬がキザルチニブの薬物動態に及ぼす影響.....	33
3.4 キザルチニブが他の薬剤の体内動態に及ぼす影響.....	33
3.5 薬力学.....	34
3.6 血漿中濃度－QTc 関係.....	34
3.7 日本人と外国人の比較.....	35
3.8 投与レジメンの設定根拠.....	35
3.9 推奨される投与レジメン.....	36
参考文献.....	38
4. 有効性の概括評価.....	39
4.1 AC220-007 試験のデザイン.....	39
4.1.1 AC220-007 試験の有効性評価項目.....	39

4.1.2	統計解析手法	40
4.2	AC220-007 試験の結果	41
4.2.1	被験者の内訳	41
4.2.2	人口統計学的及び基準値の特性	43
4.2.2.1	人口統計学的特性	43
4.2.2.2	ベースラインの疾患特性	43
4.2.2.3	急性骨髄性白血病に対する前治療薬	45
4.2.2.4	後治療	45
4.2.3	有効性の結果	45
4.2.3.1	全生存期間	45
4.2.3.2	無イベント生存期間	50
4.2.3.3	探索的評価項目	52
4.2.3.4	造血幹細胞移植実施率	53
4.2.3.5	曝露－応答関係	54
4.3	有効性の裏付けとなる試験の結果	54
4.3.1	AC220-A-J201 試験 (5.3.5.2-1)	54
4.3.1.1	AC220-A-J201 試験のデザイン	54
4.3.1.2	AC220-A-J201 試験の結果	55
4.3.1.3	AC220-A-J201 試験の有効性の結果	56
4.3.2	2689-CL-2004 試験 (5.3.5.2-2)	58
4.3.3	AC220-002 試験 (5.3.5.2-3)	59
4.4	全試験を通しての結果の比較と解析	60
4.5	有効性の結論	62
	参考文献	64
5.	安全性の概括評価	66
5.1	治験薬の曝露	66
5.2	有害事象の解析	67
5.2.1	AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群での有害事象の概要	67
5.2.1.1	治療中に発現した有害事象の概要	67
5.2.1.2	比較的によく見られた有害事象	68
5.2.1.3	Cycle 1 及び投与期間別の有害事象	70
5.2.1.4	死亡	72
5.2.1.5	その他の重篤な有害事象	74
5.2.1.6	その他の重要な有害事象	74
5.2.1.7	有害事象による治験薬の投与中止	74
5.2.1.8	治験薬の減量及び投与中断に至った有害事象	75
5.2.1.9	治療中に発現した注目すべき有害事象	75

5.2.2	日本人被験者での有害事象の概要.....	81
5.2.2.1	全般的な有害事象の概要.....	81
5.2.2.2	治療中に発現した注目すべき有害事象.....	82
5.3	臨床検査項目.....	83
5.3.1	血液学的検査.....	83
5.3.2	血液生化学検査.....	83
5.4	バイタルサイン、心電図、及び安全性に関連する他の観察項目.....	84
5.5	特別な患者集団及び状況下における安全性.....	84
5.5.1	年齢.....	84
5.5.2	性別.....	85
5.5.3	造血幹細胞移植後のキザルチニブの安全性評価.....	85
5.6	副作用.....	86
5.7	リスクマネージメント.....	86
5.8	安全性の結論.....	87
	参考文献.....	90
6.	ベネフィットとリスクに関する結論.....	91
6.1	背景.....	91
6.1.1	疾患又は症状.....	91
6.1.2	現行の治療.....	91
6.2	ベネフィットとリスクの評価.....	91
6.2.1	海外で実施された臨床試験に基づくベネフィットとリスクの評価.....	91
6.2.2	日本人でのキザルチニブのベネフィットとリスクの評価.....	95
7.	参考文献.....	97
2.5.1	で引用した参考文献.....	97
2.5.2	で引用した参考文献.....	97
2.5.3	で引用した参考文献.....	97
2.5.4	で引用した参考文献.....	97
2.5.5	で引用した参考文献.....	97
2.5.6	で引用した参考文献.....	97

## 2.5 臨床に関する概括評価

キザルチニブ塩酸塩

ヴァンフリタ錠 17.7 mg、26.5 mg

### 略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AESI	adverse event of special interest	注目すべき有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-24h</sub>	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
AUC <sub>inf</sub>	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
AUC <sub>last</sub>	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BSA	body surface area	体表面積
BMI	body mass index	-
CDx	companion diagnostics	コンパニオン診断薬
CEBPA	CCAAT enhancer binding protein alpha	－
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
CI	confidence interval	信頼区間
C <sub>max</sub>	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C <sub>max,ss</sub>	maximum plasma concentration at steady state	定常状態下の最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	－
C-QTc	concentration-QTc	血漿中濃度－QTc
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
C <sub>trough</sub>	trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
ΔQTcF	change from baseline QTcF	QTcF のベースラインからの変化量
DMC	data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
ELN	European LeukemiaNet	－
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EFS	event-free survival	無イベント生存期間
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FLAG-IDA	fludarabine, cytarabine, and G-CSF with idarubicin	フルダラビン + シタラビン + G-CSF + イダルビシン
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3	FMS 様チロシンキナーゼ 3
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	－
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
GOELAMS	Groupe Ouest-Est des Leucémies Aiguës et Maladies du Sang	－
hERG	human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HP-β-CD	hydroxypropyl-β-cyclodextrin	－
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ITD	internal tandem duplication	遺伝子内縦列重複

## 2.5 臨床に関する概括評価

キザルチニブ塩酸塩

ヴァンフリタ錠 17.7 mg、26.5 mg

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ITT	intent-to-treat	—
ISS	integrated summary of safety	—
IWG	International Working Group	—
Kd	dissociation constant	解離定数
KIT	mast/stem cell growth factor receptor (SCFR), a receptor tyrosine kinase protein that in humans is encoded by the KIT gene	—
I <sub>Ca-L</sub>	L-type calcium currents	L型カルシウム電流
I <sub>Ks</sub>	slowly activating component of delayed rectifier potassium currents	緩徐活性型遅延整流カリウム電流
I <sub>Na</sub>	sodium currents	ナトリウム電流
I <sub>Na,L</sub>	late sodium currents	遅延ナトリウム電流
IWG	International Working Group	—
LFS	leukemia-free survival	無白血病生存率
LoDAC	low dose cytarabine	低用量シタラビン
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MEC	mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine	ミトキサントロン + エトポシド + シタラビン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	—
NPM1	nucleophosmin 1	—
OS	overall survival	全生存期間
PBPK	physiologically-based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
P-gp	P-glycoprotein	P糖タンパク質
PMDA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PPS	Per Protocol Analysis Set	—
PR	partial remission	部分寛解
QTc	corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcF	QTc with Fridericia's correction factor	Fridericia の式を用いて補正された QT 間隔
RDI	relative dose intensity	相対用量強度
R-R	relapse or refractory	再発又は難治性
RTK	receptor tyrosine kinase	受容体型チロシンキナーゼ
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results	—
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
TEAE	treatment-emergent adverse event	治療中に発現した有害事象
TESAE	treatment-emergent serious adverse event	治療中に発現した重篤な有害事象
TKD	tyrosine kinase domain	チロシンキナーゼ領域
Tmax	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
WHO	World Health Organization	世界保健機構

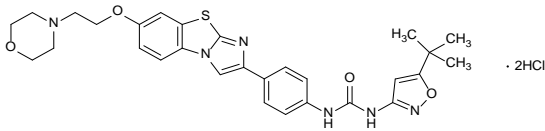
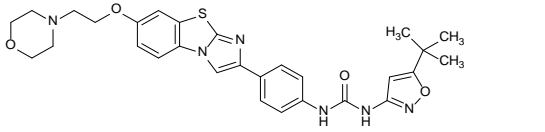
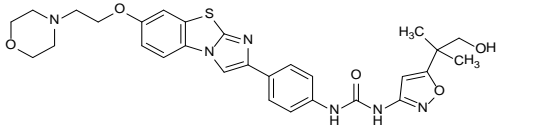
—：該当する表記なし

## 2.5 臨床に関する概括評価

キザルチニブ塩酸塩

ヴァンフリタ錠 17.7 mg、26.5 mg

### 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- <i>tert</i> -Butyl-1,2-oxazol-3-yl)-3-(4-{7-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]imidazo[2,1- <i>b</i> ][1,3]benzothiazol-2-yl}phenyl)urea dihydrochloride	
キザルチニブ	1-(5- <i>tert</i> -Butyl-1,2-oxazol-3-yl)-3-(4-{7-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]imidazo[2,1- <i>b</i> ][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- <i>b</i> ][1,3]benzothiazol-2-yl}phenyl)urea	

## 1. 製品開発の根拠

### 1.1 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<sup>1,2</sup>、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。

日本の白血病新規患者数は2013年の「地域がん登録全国推計値」で約12,000人、2017年の「がん統計予測」で14,100人（予測値）と報告されており<sup>3,4</sup>、年々増加傾向にある。また、白血病総患者数は2005年の厚生労働省による患者調査で約24,000人と報告されており、2014年の同じ調査では約30,000人であることから、総患者数も増加傾向にある<sup>5</sup>。白血病は主にAML、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、及び慢性リンパ性白血病に分類され、2014年の患者調査データからAML患者は約7000人であるとされる<sup>5</sup>。

米国国立がん研究所の癌患者データベースである Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) データベースによると、米国でのAMLの新規患者数は2018年に年間19,520人になると推定され、同年の死亡者数は10,670人になると報告されている<sup>1,6</sup>。

AMLは主に高齢者にみられる疾患であり、SEERによるとAMLの発症率は年齢とともに上昇し、発症年齢の中央値は67歳である。AMLの発症率は、65歳未満では10万人あたり1～8人、65～74歳では12～18人、75歳以上では23～29人に上昇する。また、2010年から2014年に報告されたSEERのデータによると、成人10万人当たりのAMLの全発症率は、男性及び女性でそれぞれ3.8人及び2.8人、白人及び黒人でそれぞれ3.3人及び2.8人であることが示された<sup>7</sup>。

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<sup>8,9</sup>。

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<sup>10</sup>。

世界保健機構（World Health Organization: WHO）によるAML分類では、細胞遺伝学的異常、エピジェネティック変化、及びAML発生に関連する遺伝子変異の組み合わせを考慮して分類されている<sup>11,12</sup>。また、AML患者をさらに詳細に分類するため、NPM1、CEBPA、及びFLT3遺伝子内縦列重複（internal tandem duplication: ITD）等の遺伝子変異の有無の評価は、AMLのリスク評価及び治療方針の決定に関してますます重要になってきている<sup>2,13,14,15</sup>。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ことから<sup>16</sup>、近年、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 及び European LeukemiaNet (ELN) は、AML患者全員に対してFLT3遺伝子変異の検査を実施することを推奨している<sup>14,15</sup>。また、

FLT3-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<sup>16</sup>、AML における完全寛解持続期間及び無再発生存期間に関する最も重要な予後因子の一つである<sup>17</sup>。

### 1.1.1 急性骨髄性白血病における FLT3 の役割

FLT3 は、クラス III スプリットキナーゼドメインファミリーに分類される膜貫通型チロシンキナーゼである。FLT3 は正常な造血前駆細胞、骨髄系細胞及びリンパ系細胞に発現しており、細胞の生存、増殖又は分化に関与している<sup>18</sup>。また、FLT3 は AML 患者の 90%以上で高発現が認められており、白血病細胞の生存及び増殖に関与していると考えられている<sup>19,20,21</sup>。

FLT3 遺伝子変異は AML 患者の約 30%に認められ、傍膜貫通領域の一部が重複して繰り返される ITD 変異と、チロシンキナーゼ領域 (tyrosine kinase domain: TKD) の活性化ループ内で起こるアミノ酸残基の点突然変異又は欠失変異の 2 種類が知られている<sup>22</sup>。FLT3-ITD 変異は AML 患者の約 25%に認められ、受容体型チロシンキナーゼ (receptor tyrosine kinase: RTK) 及びその下流シグナル伝達経路の構造的な活性化を引き起こすことにより、白血病細胞の恒常的な増殖をもたらす<sup>18,23,24</sup>。FLT3 の TKD における変異は、AML 患者の約 7%に認められるが、白血球細胞の増殖と直接的な関連はなく、AML の治療成績に対する影響は小さいと考えられている<sup>18,22</sup>。

FLT3-ITD 変異の発生率は年齢に応じて減少すると考えられており、20 歳から 59 歳の患者では 35%であるのに対し、60 歳以上の患者では 16%~20%である<sup>25</sup>。成人 AML 患者 1321 名を対象とした German AML Cooperative Group、及び小児 AML 患者 148 名を対象とした AML-Berlin/Frankfurt/Muenster study group によるレトロスペクティブ解析の結果、年齢の中央値は FLT3-ITD 陽性患者で 55 歳、野生型 FLT3 患者で 61 歳であり、野生型 FLT3 患者と比較して FLT3-ITD 陽性患者では有意に低かった<sup>26</sup>。

FLT3-ITD アレル比は、野生型 FLT3 又は総 FLT3 に対する FLT3-ITD 変異の比率として算出される。FLT3-ITD アレル比は診断時よりも再発時の方が高いことが多いが、時折、再発時に非常に低値で従来のアッセイでは検出できない又は変異が消失することもある<sup>27,28</sup>。なお、FLT3-ITD アレル比は、FLT3-ITD 変異を有する芽球の量を反映しており<sup>29</sup>、高い FLT3-ITD アレル比を有する AML 患者は予後不良と考えられている。FLT3-ITD 変異を有する AML 細胞では、FLT3 依存的に増殖又は分化のシグナル伝達が行われていると考えられる。In vitro の検討では、選択的 FLT3 阻害剤は、FLT3 シグナルに依存的な細胞株に対して、非依存的な細胞株よりも高い増殖抑制効果を示した<sup>22,30</sup>。

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<sup>22,31</sup>。再発までの期間の中央値は、FLT3-ITD 陽性患者で 6~7 ヶ月であるのに対し、FLT3-ITD 陰性患者では 9~11 ヶ月であった。初回再発後のサルベージ療法に対する寛解率は、FLT3-ITD 陽性患者で 22%であるのに対し、FLT3-ITD 陰性患者では 64%であった<sup>22,32</sup>。また、FLT3-ITD 変異は、強力な化学療法又は造血幹細胞移植

(hematopoietic stem cell transplantation: 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<sup>25</sup>。

FLT3-ITD 陽性患者は、化学療法後に抵抗性又は再発を認めた場合、極めて予後不良であると考えられている。初回再発 AML 患者の転帰に関するレトロスペクティブ解析の結果（FLT3-ITD 陽性患者 34 名、野生型 FLT3 患者 69 名）、初回寛解持続期間の長さに関係なく、FLT3-ITD 陽性患者は野生型 FLT3 患者と比較してサルベージ化学療法に対する寛解率が低かった。また、FLT3-ITD 陽性患者は、野生型 FLT3 患者よりも再発後の OS が有意に短かった。なお、これらの患者へのサルベージ療法の多くは強力な化学療法剤の併用療法であった<sup>31</sup>。

再発 AML 患者 31 名を対象とした検討では、FLT3-ITD 陽性患者の初回寛解期間の中央値が 6 ヶ月であったのに対し、FLT3-ITD 陰性患者では 11.5 ヶ月であった。また、生存調査期間の中央値が 50 ヶ月間の時点で、FLT3-ITD 陽性患者の無白血病生存率は 11%であったのに対し、FLT3-ITD 陰性患者では 31%であり、FLT3-ITD 陽性患者はサルベージ療法後の再発率も高かった<sup>33</sup>。

再発又は難治性（relapse or refractory: R-R）AML が予後不良であることは、EU で実施された二つの大規模試験でも示されている。907 名の再発 AML 患者（907 名のうち、FLT3-ITD 陽性患者は 177 名）を対象に German-Austrian AML Study Group が実施した臨床試験の結果、FLT3-ITD 陽性患者は FLT3-ITD 陰性患者と比較して、サルベージ化学療法後の第二寛解の達成率が有意に低い傾向にあった（オッズ比 0.56,  $P$  値 = 0.003）。また、多変量解析の結果、FLT3-ITD 変異の存在は OS の短縮に有意に関連していることが示された（ハザード比 1.33,  $P$  値 = 0.004）<sup>34</sup>。

Groupe Ouest-Est des Leucémies Aiguës et Maladies du Sang（GOELAMS）による R-R AML 患者 138 名を対象としたレトロスペクティブ単変量解析の結果、FLT3-ITD 陽性患者は野生型 FLT3 患者と比較して、2 年の無イベント生存期間（event-free survival: EFS）率（それぞれ  $18 \pm 7\%$  及び  $36 \pm 7\%$ ； $P$  値 = 0.07）並びに 2 年 OS 率（それぞれ  $20 \pm 8\%$  及び  $47 \pm 8\%$ ； $P$  値 = 0.02）が低かった<sup>35</sup>。

初回治療から 6 ヶ月以内に再発した FLT3-ITD 陽性患者は特に予後が不良な集団である。再発 FLT3 変異陽性患者 224 名を対象とし、化学療法単独又は化学療法とレスタウルチニブ（FLT3 阻害作用を有するマルチキナーゼ阻害剤）併用時の OS を比較した第 III 相臨床試験の結果<sup>36</sup>、化学療法単独群のうち、FLT3-ITD 陽性で初回寛解持続期間が 6 ヶ月未満だった患者における OS の中央値は 3.45 ヶ月であった<sup>37</sup>。

英国の National Cancer Research Institute AML データベースを用いた、サルベージ療法後に再発又は治療抵抗性であった 118 名（HSCT 歴なし）の FLT3-ITD 陽性患者の解析では、OS 中央値は 54 日、複合完全寛解（composit complete remission: CRc）率は 3%、HSCT 実施率は 8%であった。なお、当該被験者集団の年齢中央値（範囲）は 49.5 歳（18～73 歳）であり、FLT3-ITD アレル比が 25%未満、25%～50%、50%超、及び不明の割合は、それぞれ 25%、43%、17%、及び 14%であった。また、当該被験者集団は、寛解導入療法で強力な化学療法を受けていた<sup>38</sup>。

### 1.1.2 FLT3-ITD 陽性急性骨髄性白血病に対する治療

初発 AML に対する寛解導入化学療法は、細胞遺伝学的異常及び分子遺伝学的異常の有無にかかわらず、シタラビン及びアントラサイクリン系薬剤による併用療法が中心であり、60 歳以下の AML 患者では 60%～85%、60 歳超の AML 患者では 40%～60%の患者が寛解を達成する<sup>16</sup>。また、FLT3-ITD 陽性の AML と新たに診断された患者に対して標準寛解導入療法を実施した場合、他の AML 患者とほぼ同じ割合で寛解を達成すると考えられている<sup>39,40,41,42</sup>。2018 年 NCCN ガイドラインでは、寛解導入化学療法としてのダウノルビシンの用量は 60～90 mg/m<sup>2</sup>を推奨しており、2017 年 ELN 専門家委員会は、ダウノルビシンの用量は 60 mg/m<sup>2</sup>未満にすべきではないとしている。ミドスタウリンは、第 III 相比較試験の結果、シタラビン及びダウノルビシンとの併用による OS の改善（ハザード比 0.78: 層別ログランク検定の片側 P 値 = 0.009）が認められたため、FLT3 変異陽性の初発 AML を対象として海外で承認された<sup>43</sup>。高齢や合併症等の条件によって強力な化学療法が適さない AML 患者に対する治療選択肢には、低用量シタラビン、メチル化阻害剤の 5-アザシチジン、又はデシタビン等がある。

寛解導入療法に対して抵抗性、又は再発した FLT3-ITD 陽性患者に対する標準的治療として現時点で確立されているものはない。基本的な治療方針としては、第二寛解を達成し、可能な限り HSCT を行うことであり、当該治療方針は、現時点で長期生存及び治癒を目指すための唯一の治療選択肢である。第二寛解達成のための強力な化学療法として、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）、クロファラビン + シタラビン、及びクラドリビン + シタラビン + G-CSF 等の様々なレジメンが使用されているが、十分な有効性は示されていない<sup>44,45,46,47,48</sup>。また、強力化学療法の適応がない R-R AML 患者の治療選択肢は、低用量シタラビン又はメチル化阻害剤（適応外使用であるが、多くの場合はソラフェニブとの併用療法）に限定されている<sup>15,49</sup>。

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 HSCT が施行されている<sup>50</sup>。

寛解導入療法又はサルベージ化学療法後に寛解を達成した FLT3-ITD 陽性患者にとって、HSCT は長期生存を得るために不可欠な治療である<sup>22</sup>。また、寛解導入療法で寛解を達成できなかった患者、又は初回寛解後に再発した患者においても、可能な限り早期に HSCT を実施することを目標として、患者の状態を考慮した治療が行われている。なお、HSCT 適用のための基準としては、芽球の有意な減少を認めること（一般的には寛解、血球未回復の寛解、又は良好な部分寛解の達成）、移植前処置（化学療法、放射線治療）の実施が可能な全身状態を有すること、及び適切なドナーを有すること等が挙げられる。一般的には、サルベージ化学療法後に奏効が得られていない状態で HSCT を施行しても、臨床的なベネフィットは得

られないと考えられるため、非奏効時の HSCT が実施されることはほとんどない。

FLT3-ITD 陽性 AML は化学療法剤の治療に対し予後不良であることに加え、FLT3-ITD 陰性 AML と比較して HSCT 後の早期再発率が高いことから、HSCT 後の FLT3 阻害剤による維持療法の有用性が示唆されている<sup>51</sup>。European Group for Blood and Marrow Transplantation による報告では、初回寛解期に HSCT を受けた FLT3-ITD 陽性患者 120 名、及び FLT3-ITD 陰性患者 86 名の治療成績が比較され、初回寛解期に HSCT を受けた FLT3-ITD 陽性患者は、HSCT の代わりに地固め療法として化学療法を受けた患者よりも治療成績が良好であった。また、HSCT を受けた FLT3-ITD 陽性患者は、HSCT を受けた FLT3-ITD 陰性患者より HSCT 後の再発リスクが高かった<sup>22,52</sup>。

### 1.1.3 FLT3 阻害剤

FLT3-ITD 変異の分子生物学、及び FLT3-ITD 陽性 AML の予後に関する研究の進展に伴い、FLT3 を標的とした薬剤の研究開発も進められてきた。FLT3-ITD 変異は、細胞の生存及び増殖の促進、並びにアポトーシスに対する抵抗性を引き起こすため、FLT3 シグナル伝達を阻害することによる臨床効果が期待できると考えられた<sup>53</sup>。FLT3-ITD 変異を有する細胞株及び AML 患者由来の細胞に対する FLT3 阻害は、アポトーシスを誘導し、また、骨髓芽球の分化誘導に伴う芽球の急速なアポトーシスとも関連していると考えられている<sup>54,55</sup>。

ミドスタウリン、ソラフェニブ、及びレスタウルチニブ等の第一世代 FLT3 阻害剤は、選択的な FLT3 阻害剤ではなく、FLT3 を標的に含むマルチキナーゼ阻害剤として設計された<sup>56</sup>。これらのマルチキナーゼ阻害剤の FLT3 阻害活性は強力ではないため、R-R AML 患者を対象とした第 I/II 相試験において、単剤療法による持続的かつ臨床的に意義のある有効性を示すことはできなかった。また、当該薬剤は FLT3 に対する高い選択性を持たないため、様々な標的外毒性が高頻度に認められた<sup>23,57,58,59</sup>。一方、第二世代 FLT3 阻害剤は、FLT3 に対してより特異的かつ強力な阻害作用を有することから、単剤療法による優れた臨床効果、及び標的外毒性の減少が期待された<sup>60</sup>。

Pratz らは、FLT3-ITD 陽性患者由来の検体を用いた低分子 FLT3 阻害剤に対する *in vitro* 細胞毒性反応試験において、検討した薬剤（キザルチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、KW-2449、ミドスタウリン、及びレスタウルチニブ）の中でキザルチニブが最も強力な FLT3 阻害作用を示したと報告しており、キザルチニブは FLT3 に対する選択性が非常に高く、最も有望な FLT3 阻害剤であると考察している<sup>30</sup>。なお、野生型 FLT3 に対する阻害効果は、FLT3-ITD 陽性に対する阻害効果と比較していずれの薬剤も 3～9 倍低かった。

## 1.2 キザルチニブ

キザルチニブは、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 RTK 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<sup>61</sup>。

キザルチニブは、FLT3 の ATP 結合ポケットに高い親和性 ( $K_d = 1.3\text{nM}$ ) で競合的に結合する。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 のリン酸化を有意に阻害したことから、FLT3-ITD の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 (2.4.2.1.1 及び 2.4.2.1.2.1)。

キザルチニブの活性代謝物である AC886 は、ヒト血漿中に検出される唯一の主要代謝物であり、その AUC は未変化体 (キザルチニブ) の約 63% である。AC886 は、FLT3 に対して高い選択性を有することを含め、すべてのアッセイにおいてキザルチニブと同様の結果を示した。また、キザルチニブに対して 441 種、AC886 に対して 391 種のキナーゼを用いた *in vitro* の結合試験では、キザルチニブと同様の親和性及び選択性を示した (2.4.2.1.1)。

KIT を含む FLT3 以外の RTK に対するキザルチニブ及び AC886 の親和性は低かった (2.4.5.1)。キザルチニブの KIT に対する親和性は FLT3 より約 10 倍低い<sup>56</sup>、KIT は正常な造血機能に関して重要な役割を担っている分子であるため、キザルチニブによる KIT の阻害は骨髄抑制と関連する可能性がある<sup>62</sup>。

*In vitro* 及び *in vivo* 試験で確認されたキザルチニブの FLT3 に対する高い選択性及び親和性、また、第 I 相用量漸増試験 (CP0001 試験) と第 II 相試験 (AC220-002 試験及び 2689-CL-2004 試験) においてキザルチニブが R-R AML に対して有効性を示すことが示唆されたことから、FLT3-ITD 陽性 R-R AML 患者を対象とした第 III 相試験によってキザルチニブの有効性及び安全性を評価することとした。

### 1.3 キザルチニブの臨床開発計画

#### 1.3.1 申請適応症

再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病

#### 1.3.2 臨床試験パッケージ

キザルチニブの日本における開発の臨床試験パッケージを、海外で実施した 14 試験、日本で実施した 3 試験を含む全 17 試験で構成した。内訳は、健康成人被験者及び非患者集団を対象とした 8 試験 (いずれも海外試験) 及び AML 患者を対象とした 9 試験 (国内 3 試験、海外 6 試験) である。キザルチニブ国内開発の臨床試験パッケージを表 2.5.1.3-1 に、臨床試験一覧を表 2.5.1.3-2 に示す。

AML 患者を対象とした試験は、R-R AML 患者を対象にキザルチニブを単剤療法として 1 日 1 回投与した 5 試験、R-R AML 患者又は寛解導入化学療法に不適合であった未治療患者を対象にキザルチニブを単剤療法又は間欠投与した 1 試験、HSCT 後の AML 患者を対象にキザルチニブを単剤療法として投与した 1 試験、及び初発 AML 患者を対象にキザルチニブと化学療法を併用した 2 試験であった。キザルチニブの日本人での有効性及び安全性は、主に、R-R AML 患者を対象にキザルチニブ単剤療法を評価した海外第 III 相試験 (AC220-007 試験) 成績と国内で実施した第 II 相試験 (AC220-A-J201 試験) 成績を比較して評価した。

## 2.5 臨床に関する概括評価

キザルチニブ塩酸塩

ヴァンフリタ錠 17.7 mg、26.5 mg

表 2.5.1.3-1 キザルチニブ国内開発の臨床試験パッケージ

試験区分	実施区分	試験番号	評価項目
健康成人及び非患者集団を対象とした試験			
第Ⅰ相試験 臨床薬理試験	海外	AC220-008	生物薬剤、薬物動態、安全性
		AC220-014	
		AC220-018	
		AC220-019	
		AC220-006	薬物動態、安全性
		AC220-012	
		AC220-015	
	AC220-016		
AML 患者を対象とした試験			
第Ⅰ相試験	国内	AC220-A-J101	薬物動態、有効性、安全性
	海外	CP0001	
		2689-CL-0011	
	国内	AC220-A-J102	安全性
	海外	2689-CL-0005	
第Ⅱ相試験	国内	AC220-A-J201	薬物動態、有効性、安全性
	海外	2689-CL-2004	
		AC220-002	
第Ⅲ相試験	海外	AC220-007	薬物動態、有効性、安全性

表 2.5.1.3-2 臨床試験一覧 (1/3)

治験実施計画 書番号 添付資料番号	試験課題名	主目的	対象被験 者	実施国	資料 区分
AC220-014 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	薬物動態 (バイオア ベイラビリ ティ)	健康成人	米国	評価
AC220-019 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	薬物動態 (食事の影 響)	健康成人	米国	評価
AC220-008 5.3.1.1-3	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Balanced, Single-Dose, Parallel Design AC220 Food Effect Study in Healthy Volunteers	薬物動態 (食事の影 響)	健康成人	米国	参考
AC220-006 5.3.3.1-1	A Phase 1 Study of the Absorption, Metabolism, and Elimination of AC220 in Healthy Normal Male Volunteers	薬物動態	健康成人	米国	参考
AC220-A-J101 5.3.3.2-1	Quizartinib (AC220) 第 I 相臨床試験 －日本人急性骨髄性白血病患者における quizartinib 単剤の安全性及び薬物動態の評 価－	薬物動態・ 安全性	R-R AML 患 者	日本	評価

表 2.5.1.3-2 臨床試験一覧 (2/3)

治験実施計画 書番号 添付資料番号	試験課題名	主目的	対象被験 者	実施国	資料 区分
CP0001 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	薬物動態・ 安全性	R-R AML 患 者	米国、 ジョー ジア	評価
AC220-016 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	薬物動態	肝機能障 害者・健 康成人	米国	評価
AC220-015 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	薬物動態 (薬物相互 作用)	健康成人	米国	評価
AC220-018 5.3.3.4-2	A Phase 1, Open label, Randomized, Parallel group Study to Evaluate the Effect of Lansoprazole on the Pharmacokinetics of Quizartinib and Its Active Metabolite, AC886, in Healthy Subjects	薬物動態 (薬物相互 作用)	健康成人	米国	評価
AC220-012 5.3.3.4-3	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Ketoconazole and Rifampin on the Pharmacokinetics of AC220 and its Active Metabolite, AC886, in Healthy Volunteers	薬物動態 (薬物相互 作用)	健康成人	米国	参考
2689-CL-0011 5.3.4.2-1	A Phase 1 Study of AC220 as Maintenance Therapy in Subjects with Acute Myeloid Leukemia Who Have Been Treated with an Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant	安全性	HSCT 後 の AML 患者	米国	評価
AC220-007 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	有効性・ 安全性	R-R AML 患者	米国、 EU、 韓国他	評価
AC220-A-J201 5.3.5.2-1	FLT3-ITD 陽性の再発又は治療抵抗性急性骨髄性白血病日本人患者を対象とした quizartinib (AC220) 単剤療法の非盲検単群第 II 相臨床試験	有効性・ 安全性	R-R AML 患者	日本	評価
2689-CL-2004 5.3.5.2-2	A Phase 2, Randomized, Open Label Study of the Safety and Efficacy of Two Doses of Quizartinib (AC220; ASP 2689) in Subjects with FLT3-ITD Positive Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML)	有効性・ 安全性	R-R AML 患者	米国、 英国他	評価
AC220-002 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	有効性	R-R AML 患者	米国、 英国他	評価

表 2.5.1.3-2 臨床試験一覧 (3/3)

治験実施計画 書番号 添付資料番号	試験課題名	主目的	対象被験 者	実施国	資料 区分
AC220-A-J102 5.3.5.4-1	Quizartinib (AC220) 第Ib相臨床試験 ー初発の日本人急性骨髄性白血病患者に おける標準的寛解導入療法及び地固め療 法への quizartinib 併用の安全性及び薬物 動態の評価ー	安全性	初発 AML 患者	日本	参考
2689-CL-0005 5.3.5.4-2	A Phase I Study of AC220 in Combination with Induction and Consolidation Chemotherapy in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML)	安全性	初発 AML 患者	米国	参考

## 1.3.2.1 生物薬剤学及び臨床薬理に関するデータパッケージ

生物薬剤学及び臨床薬理に関するデータパッケージを日本で実施した 2 試験、海外で実施した 13 試験、母集団薬物動態解析、及び曝露ー応答解析で構成した。また、ヒト生体試料を用いた非臨床試験を 24 試験実施し、キザルチニブの臨床薬理学的特性を評価した。

生物薬剤学の観点では、第 I 相及び第 II 相試験の一部で使用した調整用経口粉末製剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティ (AC220-014 試験) を評価した。また、食事の影響を調整用経口粉末製剤を用いた試験 (AC220-008 試験) 及び市販予定製剤を用いた試験 (AC220-019 試験) で評価した。

キザルチニブの薬物動態を健康被験者 (AC220-006 試験)、外国人 AML 患者 (CP0001 試験、2689-CL-0011 試験、2689-CL-0005 試験、AC220-002 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-007 試験)、及び日本人 AML 患者 (AC220-A-J101 試験及び AC220-A-J201 試験) で評価した。また、すべての試験で AC886 の薬物動態も同時に評価した。

薬物動態への内因性因子の影響として、肝機能の影響を評価した (AC220-016 試験)。年齢、性別、人種、疾患状態 (健康被験者と AML 患者の比較)、及び腎機能の影響については、母集団薬物動態解析をもとに評価した。

薬物動態への外因性因子の影響として、チトクロム P450 (cytochrome P450: CYP) 3A 阻害剤並びに誘導剤の影響を評価した (AC220-012 試験及び AC220-015 試験)。また、キザルチニブの吸収に対する胃酸分泌抑制薬の影響を評価した (AC220-018 試験)。キザルチニブの CYP3A 誘導に及ぼす影響については、生理学的薬物速度論 (physiologically-based pharmacokinetic: PBPK) モデルを用いた評価も行った。

なお、開発初期に実施した AC220-006 試験 (一部データ)、AC220-008 試験、CP0001 試験、AC220-002 試験、及び AC220-012 試験での血漿中キザルチニブ及び AC886 濃度は、検体処理上の問題から正しい値が得られていないため、該当する試験で得られた定量的な薬物動態データは、根拠データとしては使用しなかった。ただし、CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物相互作用試験 (AC220-012 試験) では、キザルチニブと CYP3A 誘導剤との併用時に得られた薬物動態データを定性的な評価 (試験内での比較) に使用した (2.7.1.1.4.1)。

母集団薬物動態解析は、海外で実施した臨床試験 (2689-CL-0011 試験、AC220-014 試験、



AC220-015 試験、AC220-016 試験、AC220-018 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-007 試験) で得られたキザルチニブと AC886 の血漿中濃度を用いて解析した。また、日本人と外国人間の薬物動態の類似性を評価する目的で、国内で実施した臨床試験 (AC220-A-J101 試験及び AC220-A-J201 試験) で得られた日本人 AML 患者の薬物動態データを海外試験データセットに併合し、解析した。

曝露-応答解析として、有効性については、2689-CL-2004 試験で完全寛解 (complete remission: CR)、CRc、及び CRc と部分寛解 (partial remission: PR) の合算と曝露の関係を解析した。AC220-007 試験では、OS と曝露の関係を解析した。安全性については、曝露量と Fridericia の式を用いて補正された QT 間隔 (QTc with Fridericia's correction factor: QTcF) の関係を、2689-CL-2004 試験及び AC220-007 試験データを用いて解析した。また、日本人と外国人の曝露量と QTcF 関係の類似性を検討するため、AC220-A-J201 試験で得られた日本人 AML 患者データを AC220-007 試験データと併合し、解析した。

### 1.3.2.2 有効性評価に関するデータパッケージ

有効性評価に関するデータパッケージを、海外で実施した 4 試験、国内で実施した 2 試験で構成した。そのうち、主たる有効性の評価は海外で実施した第 III 相試験 (AC220-007 試験) で行った。日本人での有効性の評価は、国内で実施した第 II 相試験 (AC220-A-J201 試験) の成績と AC220-007 試験の成績を比較し、日本人と外国人での有効性の一貫性及び外挿可能性を評価した。なお、本概要での投与量の記載は、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。

R-R AML 患者を対象とした有効性評価は、第 I 相試験 (CP0001 試験) において、キザルチニブを 12~450 mg/日の間欠投与、並びに 200 及び 300 mg/日の連日投与で評価した。第 II 相試験の AC220-002 試験では、FLT3-ITD 陽性及び陰性の両者を組み入れた (FLT3-ITD 陽性は FLT3-ITD アレル比 10%超と定義)。開始用量は 200 mg/日としたが、QTc 延長が多く、多くの被験者で認められたため、開始用量を 135 mg/日 (男性) 及び 90 mg/日 (女性) に変更した。2689-CL-2004 試験では、FLT3-ITD 陽性 (FLT3-ITD アレル比 10%超) の R-R AML 患者を対象とした。本試験は、キザルチニブの開始用量を 30 及び 60 mg/日とし、AC220-002 試験の結果と比較して同程度の有効性が得られるかどうか、並びに QTc 延長の発現頻度が減少するかどうかを検討した。

AC220-007 試験では、FLT3-ITD 陽性 R-R AML 患者 (FLT3-ITD アレル比 3%以上) を対象に実施した。開始用量を 30 mg/日とし、QTcF が 450 ms 以下の場合、2 週間後に 60 mg/日に増量した。なお、強い CYP3A 阻害剤を併用する被験者では、開始用量を 20 mg/日とし、30 mg/日まで増量可能とした。

国内では、R-R AML 日本人患者を対象とした第 I 相試験 (AC220-A-J101 試験) において、キザルチニブ塩酸塩を 20~60 mg/日で連日投与し、次相以降のキザルチニブの推奨用量を検討した。第 II 相試験 (AC220-A-J201 試験) では、FLT3-ITD 陽性の R-R AML 日本人患者 (FLT3-ITD アレル比 3%以上) を対象に、キザルチニブの有効性を評価した。AC220-A-J201



試験でのキザルチニブの用法・用量は AC220-007 試験と同様とした。また、AC220-A-J201 試験では、FLT3-ITD の測定方法、被験者の選択・除外基準の内容、及び有効性評価基準についても AC220-007 試験と同様に設定した。

### 1.3.2.3 安全性評価に関するデータパッケージ

安全性評価に関するデータパッケージを、海外及び国内で実施した 17 試験で構成した。海外で実施された 14 試験は、キザルチニブを単剤療法として 1 日 1 回投与された R-R AML 患者（R-R AML 患者併合群: AC220-007 試験、AC220-002 試験、2689-CL-2004 試験、CP0001 試験）、キザルチニブを単剤療法として投与されたすべての AML 患者（AML 患者併合群: AC220-007 試験、AC220-002 試験、2689-CL-2004 試験、CP0001 試験、2689-CL-0011 試験）、及び健康被験者併合群（AC220-006 試験、AC220-008 試験、AC220-012 試験、AC220-014 試験、AC220-015 試験、AC220-016 試験、AC220-018 試験、AC220-019 試験）ごとに併合解析した（integrated summary of safety: ISS）。

日本人の安全性評価では、日本人 R-R AML 患者を対象に実施した 2 試験（AC220-A-J101 試験及び AC220-A-J201 試験）の併合解析を行った。また、日本人の安全性は、日本人データを AC220-007 試験及び ISS の結果と比較して評価した。

初発 AML 患者を対象とした臨床試験（AC220-A-J102 試験及び 2689-CL-0005 試験）データは、キザルチニブの安全性の補足情報として使用した。

### 1.3.3 FLT3-ITD 陽性判定の設定根拠

キザルチニブの臨床試験では、FLT3-ITD アレル比は、総 FLT3 に対する FLT3-ITD 変異の比率（FLT3-ITD / 総 FLT3）と定義した。

AC220-002 試験及び 2689-CL-2004 試験では、FLT3-ITD アレル比が 10%超の患者を FLT3-ITD 陽性と定義したが、AC220-007 試験及び AC220-A-J201 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。当該カットオフ値の変更は、中央測定機関の測定法による FLT3-ITD アレル比の定量下限が 3%であること、及び以下に示す AC220-002 試験の結果に基づいて行った。すなわち、AC220-002 試験では、FLT3-ITD アレル比が 10%以下の被験者の CRc 率は 36%～58%であり、10%超の被験者の CRc 率 38%～72%と同程度であったが、FLT3-ITD 変異が検出されなかった被験者の CRc 率は 27%～28%と低かった。FLT3-ITD アレル比が 10%以下の被験者は、変異が検出されなかった被験者よりも高い CRc 率を示し、アレル比が 10%超の被験者と類似した治療成績を得られることが示唆された。以上のことから、AC220-007 試験及び AC220-A-J201 試験での FLT3-ITD 変異のカットオフ値を 3%以上とした。FLT3-ITD 変異のカットオフ値の設定に関する詳細は 5.3.5.1-1 6.2.2 に示す。

### 1.3.4 キザルチニブ臨床開発での有効性評価項目の定義

R-R AML 患者を対象とした第 I 相試験（CP0001 試験）では、キザルチニブ投与によって顕著な芽球数の減少を認めた。一方、International Working Group（IWG）<sup>63</sup> で規定されてい

るレベルにまで好中球数及び血小板数が回復せず、輸血を必要とする被験者が認められた。好中球数及び血小板数の回復遅延の原因としては、キザルチニブによる KIT 阻害及び芽球の分化誘導により、骨髓球系と赤血球系の造血前駆細胞の機能が阻害されている可能性が考えられた<sup>54,62,64,65</sup>。当該薬理作用、及びキザルチニブが正常血球の回復期間を設けず連日投与されることを考慮し、CP0001 試験及びその後のキザルチニブの臨床試験（AC220-A-J101 試験、AC220-002 試験、2689-CL-2004 試験、AC220-A-J201 試験、及び AC220-007 試験）では、IWG の定義を一部改変した有効性評価基準を用いた。IWG 並びにキザルチニブ臨床試験で使用した有効性評価基準の定義を表 2.5.1.3-3 に示す。

表 2.5.1.3-3 有効性評価基準の定義

	IWG の定義	キザルチニブ臨床試験の定義
CR	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 骨髓中の芽球数が 5%未満（アウエル小体を認めない）</li> <li>・ 髄外性白血病を認めない</li> <li>・ 好中球数: 1000/<math>\mu</math>L 以上</li> <li>・ 血小板数: 100,000/<math>\mu</math>L 以上</li> <li>・ 末梢血中に芽球が認められない又は極少量残存する</li> <li>・ 輸血が無い状態</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 骨髓中の芽球数が 5%未満（アウエル小体を認めない）</li> <li>・ 髄外性白血病を認めない</li> <li>・ 好中球数: 1000/<math>\mu</math>L 以上</li> <li>・ 血小板数: 100,000/<math>\mu</math>L 以上</li> <li>・ 末梢血中の芽球が 1%以下</li> <li>・ 赤血球及び血小板の輸血が無い状態（赤血球は 4 週間、血小板は 1 週間輸血を行っていない状態）</li> </ul>
CRp	定義なし	血小板数が 100,000/ $\mu$ 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	好中球数が 1000/ $\mu$ L 未満、又は血小板数が 100,000/ $\mu$ 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	<p>a: 好中球数が 1000/<math>\mu</math>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（CRia）</p> <p>又は</p> <p>b: 赤血球及び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（CRib）</p>

Source: 5.3.5.1-1（AC220-007）Statistical Analysis Plan

### 1.3.5 臨床試験のデザイン、実施方法、解析方法

#### 1.3.5.1 AC220-007 試験

AC220-007 試験は、治療抵抗性又は初回寛解達成後 6 ヶ月以内に再発した FLT3-ITD 陽性の AML 患者を対象とした、キザルチニブ単剤療法とサルベージ化学療法の効果を比較する第 III 相、国際共同、無作為化、非盲検試験である。

試験の主要目的は、サルベージ化学療法に対するキザルチニブ単剤療法の OS 延長の検証とした。副次目的は、キザルチニブ単剤療法とサルベージ化学療法との EFS の比較であった。その他の目的は、キザルチニブ単剤療法とサルベージ化学療法による CRc 率、CR 率、CRc 持続期間、CR 持続期間、無白血病生存率（leukemia-free survival: LFS）、及び HSCT 実施率の比較、並びにキザルチニブ及び AC886 の QT 延長作用と血漿中薬物濃度の関係の検討であった。なお、CRc は、CR、血小板未回復の CR（CRp）、及び好中球未回復の CR（CRi）の

いずれかを達成した状態と定義した。有効性の結果に対する潜在的予後因子の影響を最小限に抑えるため、無作為化は以下の層別因子を考慮した。

- 無作為化前に選択するサルベージ化学療法の種類: 高強度化学療法 (MEC 又は FLAG-IDA)、又は低強度化学療法 (低用量シタラビン [low dose cytarabine: LoDAC])
- 前治療に対する効果の種類: 治療抵抗性、初回寛解達成後 6 ヶ月未満の再発 (HSCT 後の再発は含まない)、又は同種 HSCT 後 6 ヶ月未満の再発

目標被験者数は約 363 名であり、2:1 の割合でキザルチニブ単剤療法群 (242 名)、又はサルベージ化学療法群 (121 名) に無作為に割り付けた。なお、最終的に無作為割付された治療群とは関係なく、治験医師は無作為割付前に各被験者のサルベージ化学療法レジメンを事前を選択した。サルベージ化学療法は、LoDAC、MEC、又は FLAG-IDA から選択された。

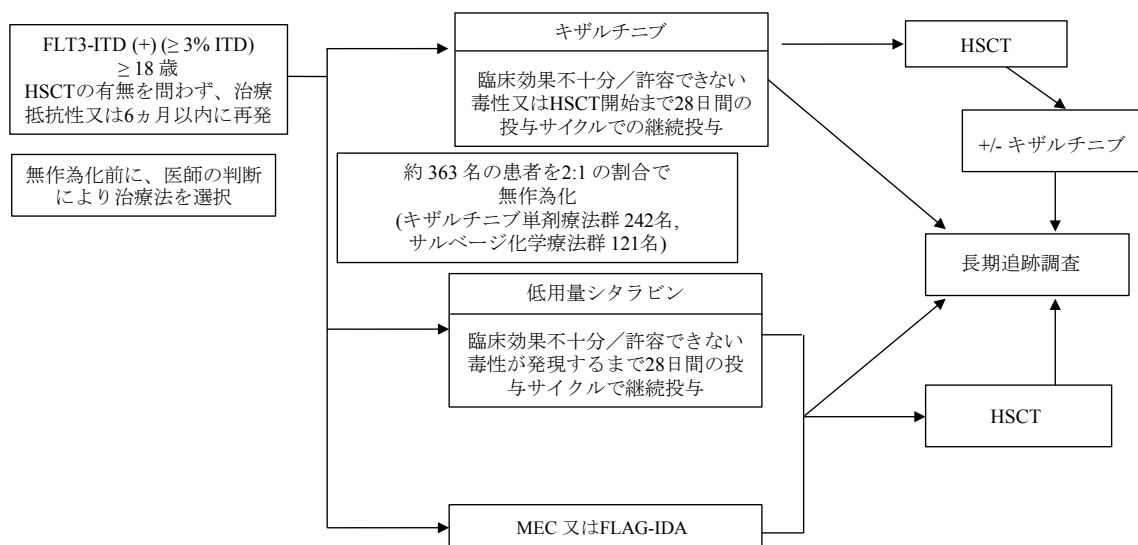
本試験は、独立データモニタリング委員会 (data monitoring committee: DMC) の監視下で実施した。死亡イベントが目標数の約 50% に達した時点で、本試験の継続又は早期中止の可否を判断するため、独立した統計解析センターが中間解析を 1 回実施することとした。実際には、153 (55%) の OS イベントが報告された時点で中間解析を行った。DMC は、事前に定められた統計解析手順に従って 20 年 月 日に中間解析結果を評価し、本試験の継続を勧告した。

最終的に無作為化された被験者数は 367 名で、キザルチニブ単剤療法 245 名及びサルベージ化学療法 122 名であった。OS の最終解析に関して、症例報告書上で 270 件のイベントが報告された後に 2 週間の生存データ更新を行った。最終解析のためのカットオフ日は、2 週間の生存データ更新の終了日とした。最終カットオフ日 (2018 年 2 月 22 日) までに 276 名の死亡が報告された (OS イベント発生率: 75%)。

最終解析では、カットオフ日までに収集したすべてのデータを使用した。

AC220-007 試験の試験デザインを図 2.5.1.3-1 に示す。

図 2.5.1.3-1 AC220-007 試験の試験デザイン



MEC: ミトキサントロン + エトポシド + シタラビン、FLAG-IDA: フルダラビン + シタラビン + G-CSF + イダルビシン、HSCT: 造血幹細胞移植

注: キザルチニブ又は LoDAC の投与を受けた被験者は、治療効果が得られなくなるまで、許容できない毒性が発現するまで、又は HSCT の実施を決定するまで投与を継続した。

MEC 又は FLAG-IDA の投与を 1 サイクル受けた被験者は、治験医師の判断で、同一レジメンによる 2 サイクル目の治療を行うことを可能とした。

無作為化前の 14 日以内に FLT3-ITD 検査を行った。

キザルチニブに割り付けられた被験者の開始用量は、30 mg/日であり、約 2 週間後に 60 mg/日に増量した。強い CYP3A 阻害剤を併用している場合、開始用量は 20 mg/日とし、約 2 週間後に 30 mg/日に増量した。QTcF 延長が認められた場合や、強い CYP3A 阻害剤の併用を新たに開始した等の場合には、段階的にキザルチニブを減量した上で投与を継続することとした。また、QTcF 延長の予防のため、被験者の電解質レベルを正常範囲内に維持すること、及び QT 延長作用を有する薬剤の併用を避けることを推奨した。さらに、骨髄抑制や非血液毒性が認められた場合には、キザルチニブの減量又は投与中断することを可能とした。

キザルチニブ又は LoDAC を投与された被験者では、治療による臨床効果が得られなくなるまで、許容できない毒性が発現するまで、又は HSCT の実施を決定をするまで投与を継続した。キザルチニブ又は LoDAC を投与された被験者は、Cycle 2 Day 1 及び Cycle 3 Day 1 のほか、CR、CRp、又は CRi を達成していない限り、その後の各サイクルの Day 1 に効果判定を行った。CR、CRp、又は CRi を達成した場合、再発が確認されない限り 3 サイクルごとに骨髄検査を繰り返し実施した。

キザルチニブ投与開始後に HSCT を実施する場合には、HSCT 実施の 7 日前にキザルチニブ投与を中断することとした。また、血液検査及び移植片対宿主病 (graft versus host disease: GVHD) に関する治験実施計画書の基準を満たした場合には、治験医師の判断に基づき、HSCT 実施から 30~100 日後にキザルチニブ投与を再開できることとした。HSCT の結果に

については治験医師が評価することとし、治験実施計画書には HSCT の結果評価に関する基準は規定しなかった。

MEC 又は FLAG-IDA を受けた被験者は、1 サイクルの投与を受け、Day 29 (±14 日) に効果判定された。MEC 又は FLAG-IDA 療法は 28 日間の投与サイクルで投与したが、毒性の回復又は血球数の回復のため 14 日間までサイクルを延期できるものとした。治験医師の判定により CR、CRi、又は CRp を達成した被験者は、治験医師の判断で同じ治療を再度 1 サイクル受けることができるものとした。奏効が得られない場合又は病勢進行が認められた場合には投与を中止することとした。

有効性の解析は、intent-to-treat (ITT) 解析対象集団、安全性の解析は安全性解析対象集団を用いて解析した。

安全性については、身体所見、バイタルサイン測定、有害事象、12 誘導心電図、米国東海岸癌臨床試験グループ (Eastern Cooperative Oncology Group : ECOG) Performance Status、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査) について評価した。治験薬投与中及び治験薬の最終投与から 30 日後までの期間の安全性データを収集した。

#### 1.3.5.2 AC220-A-J201 試験

AC220-A-J201 試験は、FLT3-ITD 陽性の日本人 R-R AML 患者を対象とした、キザルチニブ単剤療法の第 II 相非盲検単群試験である。

キザルチニブの開始用量は、30 mg/日であり、約 2 週間後に 60 mg/日に増量した。強い CYP3A 阻害剤を併用している場合、開始用量は 20 mg/日とし、約 2 週間後に 30 mg/日に増量した。QTcF 延長が認められた場合や、強い CYP3A 阻害剤の併用を新たに開始した等の場合には、段階的にキザルチニブを減量した上で投与することを可能とした。また、QTcF 延長を予防するため、被験者の電解質レベルを正常範囲内に維持すること、及び QT 延長作用を有する薬剤の併用を避けることを推奨した。28 日間を 1 サイクルとし、中止基準に該当するまで投与を継続した。Cycle 2 Day 1 及び Cycle 3 Day 1 の他、CR、CRp、又は CRi を達成していない限り、その後の各サイクルの Day 1 に効果判定を行った。CR、CRp、又は CRi を達成した場合、再発が確認されない限り 3 サイクルごとに骨髓検査を繰り返し実施した。なお、キザルチニブ投与開始後に HSCT を実施した被験者は、HSCT 後にキザルチニブの投与を再開しないこととした。

主要目的は、R-R AML 患者を対象に、有効性解析対象集団におけるキザルチニブ単剤投与時の CRc 率がサルベージ療法の CRc 率として設定した 23.5%以上であるかを確認することであり、CRc 率の 90%信頼区間 (confidence interval: CI) の下限が 23.5%以上か否かで判断することとした。副次目的は、最良総合効果、奏効率 (CRc + PR)、OS、EFS、LFS、及び HSCT 実施率を評価することとした。

本試験は 2 段階デザインとして計画され、第 1 段階では、登録順に 25 名の被験者を対象に中間解析を行うこととした。中間解析の結果、CRc と判定された被験者が 3 名以下であった場合は無効、11 名以上であった場合は有効と判断し、試験を早期中止することとした。一

方、CRcと判定された被験者が4名以上10名以下であった場合は、合計41名になるまで被験者登録を継続することとした。なお、中間解析期間中も被験者登録は継続することとした。

データカットオフ日（20 年 月 日）までに集積された 25 名のデータを用いた中間解析の結果、社内 DMC によって有効性及び安全性が評価され、本試験は有効中止と判断された（20 年 月 日）。

#### 1.4 規制当局からの助言

キザルチニブの臨床開発については、各開発段階で医薬品医療機器総合機構（Pharmaceutical and Medical Devices Agency: PMDA）、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）、及び欧州医薬品庁（European Medicines Agency: EMA）ヒト用医薬品委員会（Committee for Medicinal Products for Human Use: CHMP）等の規制当局との相談等を実施した。

各規制当局との相談等の概要を表 2.5.1.4-1 に示す。

日本では、[REDACTED]  
[REDACTED]について PMDA と 20[REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日に第 II  
相試験終了時相談を実施し、PMDA からの助言をもとに日本での臨床試験を実施した（相談  
議事録 1.1.13.2）。

米国では、キザルチニブ開発計画について FDA との相談及びコミュニケーションを実施した。FDA からは、2010 年 11 月 4 日に優先承認審査指定を受け、2018 年 7 月 31 日に画期的な治療法の指定を受けた。EU では、2011 年 11 月 10 日及び 2012 年 11 月 15 日に CHMP から試験計画作成の助言を受けた。

また、オーファンドラッグ指定を日本では2018年9月6日、米国では2009年3月18日、EUでは2009年3月23日に取得した。

表 2.5.1.4-1 各規制当局との相談等の概略

相談・助言	日時	主な相談内容
<b>PMDA</b>		
第 II 相試験終了相談	20 年 月 日	相談
<b>FDA</b>		
Type C meeting	20 年 月 日	
Type C End-of-Phase2 meeting	20 年 月 日	
E メールによる承諾	20 年 月 日	
Type C meeting (書面回答)	20 年 月 日	
Type C meeting	20 年 月 日	
Type C meeting (書面回答)	20 年 月 日	
<b>CHMP</b>		
プロトコール助言	20 年 月 日	
プロトコール助言	20 年 月 日	

CDx: コンパニオン診断薬

## 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. 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\\_stat/statistics/dl/index.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html)
4. 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: [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/short\\_pred.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html)
5. 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](http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020101.do?_toGL08020101_&tstatCode=000001031167&requestSender=dsearch)
6. 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
7. 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](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/results_merged/sect_13_leukemia.pdf).
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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 Jan 1;blood-2016;127(20):2391-405.
13. Patnaik MM. The importance of FLT3 mutational analysis in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2017;1-14.
14. 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.
15. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice guidelines in oncology: acute myeloid leukemia . Available at from:[http://nccn.org/professionals/physician\\_gls](http://nccn.org/professionals/physician_gls). Last accessed 06 Aug 2018.
  16. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD, et al. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1136-52.
  17. 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 Council AML10 and 12 trials. *Blood*. 2001;98:1752-9.
  18. Gilliland DG, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 2002;100(5):1532-42.
  19. 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.
  20. Drexler HG. Expression of FLT3 receptor and response to FLT3 ligand by leukemic cells. *Leukemia*. 1996;10(4):588-99.
  21. 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.
  22. 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.
  23. 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):65-77.
  24. 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.
  25. König H, Levis M. Targeting FLT3 to treat leukemia. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2015;19(1):37-54.
  26. 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.
  27. 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.
  28. 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.

29. Levis M. FLT3/ITD AML and the law of unintended consequences. *Blood*. 2011;117:6987-90.
30. 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*. 2010;115(7):1425-32.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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
35. Chevallier P, Labopin M, Turlure P, et al. A new Leukemia Prognostic Scoring System for refractory/relapsed adult acute myelogenous leukaemia patients: a GOELAMS study. *Leukemia*. 2011;25(6):939-44.
36. 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.
37. Pratz KW, Levis M. How I treat FLT3-mutated AML. *Blood*. 2017;129(5):565-71.
38. 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>).
39. 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.
40. Thiede C, Steudel C, Mohr B, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002;99(12):4326-35.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
  44. 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.
  45. 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.
  46. 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.
  47. 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.
  48. 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.
  49. 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.
  50. 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.
  51. 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.
  52. 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.
  53. 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.
  54. 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.
  55. 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.
  56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Larrosa-Garcia M, Baer MR. FLT3 Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia: Current Status and Future Directions. *Mol Cancer Ther*. 2017;16(6):991-1001.
61. Zorn JA, Wang Q, Fujimura E, et al. Crystal structure of the FLT3 kinase domain bound to the inhibitor Quizartinib (AC220). *PLoS One*. 2015;10(4):e0121177.
62. Galanis A, Levis M. Inhibition of c-Kit by tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica*. 2015;100(3):e77-9.
63. 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.
64. 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.
65. Fathi AT, Le L, Hasserjian RP, et al. FLT3 inhibitor-induced neutrophilic dermatosis. *Blood*. 2013;122(2):239-42.

## 2. 生物薬剤学に関する概括評価

キザルチニブの製剤は経口剤として開発された。本申請に添付する臨床試験では、3種類の経口製剤、すなわち、1) ボトル入り粉末、2) 調製用経口粉末、及び3) 市販予定製剤である錠剤を使用した。調製用経口粉末は、キザルチニブ塩酸塩（60 mg、90 mg、135 mg、又は200 mg）と hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin（HP- $\beta$ -CD）配合した製剤とし、市販予定製剤は、キザルチニブ塩酸塩として2種類の含量（20 mg 及び30 mg）の錠剤とした。20 mg 錠は、1錠中にキザルチニブ塩酸塩を20 mg（フリー体として17.7 mg）、HP- $\beta$ -CD を含有し、で白色のフィルムコーティング錠とした。30 mg 錠は、1錠中にキザルチニブ塩酸塩を30 mg（フリー体として26.5 mg）、HP- $\beta$ -CD を含有し、で黄色のフィルムコーティング錠とした。

開発初期の第I相及び第II相試験の一部に使用した調製用経口粉末に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価した結果、両製剤のバイオアベイラビリティが同程度であることが示された（2.7.1.2.1.1）。

市販予定製剤の含量違い製剤間の生物学的同等性は、製剤間の溶出挙動をもとに評価した。市販予定製剤の20 mg 錠と30 mg 錠の素錠は、である。このため、「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」（平成24年2月29日薬食審査発0229第10号）<sup>1</sup>に基づくと、市販予定製剤の20 mg 錠と30 mg 錠の処方変更の程度はB水準に相当した。評価の結果、標準製剤であるキザルチニブ錠30 mgと試験製剤である20 mgの溶出挙動は同等と判定され、両製剤は生物学的に同等とみなされた（2.7.1.1.3.1.1.4）。

キザルチニブの薬物動態への食事（高脂肪食）の影響（食後投与又は空腹時投与）については、市販予定製剤を用いて評価した。その結果、食後投与では空腹時投与に対して、キザルチニブのC<sub>max</sub>が約8%低下し、AUC<sub>inf</sub>が約8%上昇した。キザルチニブを食後投与した場合、吸収が遅延し、キザルチニブのT<sub>max</sub>の中央値は約2時間遅延した。しかし、食事による影響はわずかであり、臨床的に重要な影響ではないことから、キザルチニブは食事の有無に関わりなく投与が可能と考えられた（2.7.1.2.2.2）。

また、キザルチニブの溶解性はpH依存性を示すため、キザルチニブの薬物動態に対する胃酸分泌抑制剤の影響を検討した。その結果、キザルチニブをランソプラゾールと併用投与したときのキザルチニブのC<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub>、及びAUC<sub>inf</sub>は、キザルチニブを単独投与したときと比べてそれぞれ約14%、6%、及び5%低下した。キザルチニブとランソプラゾールの間で吸収過程に認められた薬物動態学的相互作用の程度はわずかであり、臨床的に重要な影響ではないことから、キザルチニブと胃酸分泌抑制剤（例：プロトンポンプ阻害剤、H<sub>2</sub>遮断剤、及び制酸剤）の併用投与は可能と考えられた（2.7.1.2.3.1）。

## 参考文献

1. 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) .

### 3. 臨床薬理に関する概括評価

キザルチニブを健康被験者に単回経口投与したとき及び AML 患者に 1 日 1 回経口投与したときの、キザルチニブ及び活性代謝物 AC886（キザルチニブの水酸化体）の薬物動態を評価した。また、血漿中 FLT3 タンパクのリン酸化阻害を指標とした薬力学評価、及び血漿中濃度－QTc（concentration-QTc: C-QTc）関係についても検討した。AC886 は FLT3 に対してキザルチニブと同様の高い親和性を有する（FLT3 に対する解離定数は、キザルチニブ及び AC886 でそれぞれ 1.3 nM 及び 0.54 nM）ことから、薬理的に活性のある物質の総和としてキザルチニブと AC886 の合算値（以下、キザルチニブ + AC886）の薬物動態パラメータも併せて検討した。

#### 3.1 吸収、分布、代謝及び排泄

健康被験者にキザルチニブを 30 mg の用量で空腹時単回経口投与したとき、キザルチニブの T<sub>max</sub> の中央値は約 4 時間であった（2.7.2.3.1.1）。また、AML 患者にキザルチニブを 1 日 1 回経口投与したとき、キザルチニブの T<sub>max</sub> の中央値は 2～3 時間であった（2.7.2.3.1.2）。キザルチニブを 60 mg/日の用量で投与されていた AML 患者の Cycle 1 Day 28 における C<sub>max</sub> 及び AUC の幾何平均（変動係数）は、それぞれ 376 ng/mL（71%）及び 7060 ng·h/mL（92%）であった。

健康被験者に [<sup>14</sup>C] で標識したキザルチニブを単回経口投与したとき、血中の主要成分は未変化体（キザルチニブ）と AC886 であった（2.7.2.2.2.1）。AML 患者にキザルチニブ 60 mg/日を経口投与したとき、AC886 の T<sub>max</sub> は 4～6 時間であり、60 mg/日の用量で投与された患者の定常状態における AC886 とキザルチニブの AUC 比（AC886/キザルチニブ）は、0.63 であった（2.7.2.3.1.2）。

In vitro 試験から、キザルチニブ及び AC886 の血漿タンパク結合率は 99%以上であり、いずれも血漿タンパクに強く結合した（2.7.2.2.1.2）。また、キザルチニブ及び AC886 はいずれも血球へ結合又は移行し、37°C での全血中/血漿中濃度比は、200 ng/mL でそれぞれ 1.31 及び 2.79 であった（2.7.2.2.1.3）。

In vitro 試験から、キザルチニブは主に CYP3A により代謝されることが示された。活性代謝物 AC886 への代謝は CYP3A によるものであり、さらに、AC886 も CYP3A によって代謝されたと考えられた。キザルチニブ及び AC886 の代謝に、CYP3A 以外の CYP 分子種はほとんど関与しないと考えられた（2.7.2.2.1.4）。

健康被験者に [<sup>14</sup>C] 標識キザルチニブを単回経口投与したとき、投与 336 時間後までに、投与した放射エネルギーの 76.3%が糞中に回収された（2.7.2.2.2.1）。排泄プロファイルから予測した投与 748 時間後までの糞中回収率の平均値は投与量の 88.5%であり、尿中回収率は 2%未満であった。糞中に認められた未変化体（キザルチニブ）は、投与された放射エネルギーの約 4%とわずかであり、経口投与されたキザルチニブは広範に代謝されたと考えられた。糞試料中には、AC886 から生成したと推定される少なくとも 5 種類の微量な代謝物が検出された。以上、キザルチニブ及びその代謝物の主な排泄経路は肝胆道系であり、腎からの排泄はわずかであっ



た。

キザルチニブを AML 患者に 1 日 1 回経口投与したとき、キザルチニブ及び AC886 の定常状態における AUC は、それぞれ単回投与後の AUC の約 4.9 倍及び約 7.6 倍であり、血漿中濃度は反復投与により累積した (2.7.2.2.3.1.5)。累積係数から推定されたキザルチニブ及び AC886 の effective half-life<sup>1</sup> は、それぞれ約 73 時間及び 119 時間であり、1 日 1 回投与でキザルチニブの血漿中濃度が定常状態に達するまでの時間は約 15 日間、AC886 の血漿中濃度では約 25 日間と推定された (母集団薬物動態解析)。

### 3.2 薬物動態に内因性要因が及ぼす影響

キザルチニブ及び AC886 の薬物動態に、内因性要因 (年齢、体重又は体表面積 [body surface area: BSA]、性別、人種、疾患の状態 [AML 罹患の有無]、腎機能検査値、及び肝機能検査値) が及ぼす影響を、母集団薬物動態解析で評価した。また、肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響については、軽度及び中等度の肝機能障害者を対象とした臨床試験 (AC220-016 試験) でも評価した。

母集団薬物動態解析から、血清アルブミン、BSA、及び AML 罹患の有無がキザルチニブの薬物動態パラメータの統計学的に有意な共変量として、BSA、AML 罹患の有無、及び人種 (黒人/アフリカ系アメリカ人) が AC886 の薬物動態パラメータの統計学的に有意な共変量として、それぞれ選択された (2.7.2.2.4.1.1)。AC220-007 試験の典型的な AML 患者 (白人、血清アルブミン 3.7 g/dL、BSA 1.9 m<sup>2</sup>、強い CYP3A 阻害剤併用なし) を基準とした場合、これらの共変量に選択された因子がキザルチニブ及びキザルチニブ + AC886 の C<sub>max</sub> 及び AUC に及ぼす影響は、AC220-007 試験の患者背景の範囲で 90% CI が 80%~125% の範囲内に含まれたことから、臨床的に意味のある変動ではないと考えられた。その他の因子 (年齢、性別、人種 (黒人/アフリカ系アメリカ人以外)、eGFR、AST、ALT、及び TBL) は、統計学的に有意な共変量として選択されなかった。したがって、年齢、体重/BSA、性別、人種、AML 罹患の有無、腎機能 (eGFR、軽度又は中等度の腎機能障害を含む)、及び肝機能 (AST、ALT、TBL、血清アルブミン) によってキザルチニブの用量を調節する必要はないと考えられた。

肝機能障害者を対象にした薬物動態試験から、肝機能の正常な健康被験者に比べ、肝機能障害者でキザルチニブの曝露量は増加したが、その程度は、軽度肝機能障害では C<sub>max</sub> の約 13% 増加及び AUC<sub>inf</sub> の約 30% 増加であり、中等度の肝機能障害では C<sub>max</sub> の約 9% 増加及び AUC<sub>inf</sub> の約 15% 増加であることが示された (2.7.2.2.2.5)。このとき、キザルチニブ + AC886 の曝露量は、軽度肝機能障害者で C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> がそれぞれ約 13% 及び約 17% 増加し、中等度肝機能障害者では健康被験者とほとんど変わらなかった。キザルチニブ + AC886 の曝露量の変動に臨床的な意味はないことから、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者ではキザルチニブの用量を調節する必要はないと考えられた。

なお、重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。



### 3.3 併用薬がキザルチニブの薬物動態に及ぼす影響

キザルチニブ及び AC886 は主に CYP3A により代謝されるため、キザルチニブを CYP3A 阻害剤と併用したときの影響を健康被験者で評価した (AC220-015 試験)。強い CYP3A 阻害作用を有するケトコナゾール (200 mg を 1 日 2 回 28 日間投与) をキザルチニブ (単回投与) と併用したとき、キザルチニブの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> は、それぞれ約 17% 及び約 94% 増加した。また、中程度の CYP3A 阻害作用を有するフルコナゾール (200 mg を 1 日 2 回 28 日間投与) と併用したとき、キザルチニブの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> は、それぞれ約 11% 及び約 20% 増加した。単回投与時の成績をもとに、キザルチニブが定常状態に達したときの CYP3A 阻害剤併用の影響を予測したところ、ケトコナゾールはキザルチニブの C<sub>max</sub> 及び AUC を、それぞれ約 86% 及び約 96% 増加させることが示された (2.7.2.2.2.7)。さらに、AC220-007 試験のデータを含めた母集団薬物動態解析から、強い CYP3A 阻害剤の併用はキザルチニブ及び AC886 の薬物動態パラメータの統計学的に有意な共変量であり、AML 患者においてキザルチニブの定常状態の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> をいずれも約 1.6 倍上昇させると推定された

(2.7.2.2.4.1.1)。以上より、キザルチニブを強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には、キザルチニブの用量を減量すべきであると考えられる。一方、フルコナゾールの併用はキザルチニブの定常状態における C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> を約 20% 増加させると予測されたが、この影響は臨床的に意味がないと考えられた。したがって、弱い又は中程度の CYP3A 阻害剤と併用する場合は、キザルチニブの用量を調節する必要はないと考えられた。

強い CYP3A 誘導剤とキザルチニブを併用したときの薬物動態は、in vitro 及び in vivo データを用いて構築した PBPK モデルにより検討した (2.7.2.2.2.8)。PBPK モデルを用いたシミュレーションより、キザルチニブの単回投与と強い CYP3A 誘導作用を有するリファンピシン (600 mg 1 日 1 回経口投与) を併用したとき、キザルチニブ及び AC886 の AUC<sub>inf</sub> は、それぞれ約 72% 及び 66% 減少すると予測された。したがって、キザルチニブと強い CYP3A 誘導剤の併用は避けるべきである。

In vitro 試験より、キザルチニブは P 糖タンパク (P-glycoprotein: P-gp) の基質であることが示された (2.7.2.2.1.1)。したがって、P-gp を阻害する薬剤を併用したとき、キザルチニブの薬物動態は影響を受ける可能性がある。しかし、キザルチニブとケトコナゾール (CYP3A と P-gp の両方に強い阻害作用を有する) を併用したとき、キザルチニブの C<sub>max</sub> 上昇は約 17% であったことから、キザルチニブの消化管吸収における P-gp の寄与は小さく、P-gp 阻害剤の影響は小さいと推定された (2.7.2.2.2.7)。したがって、キザルチニブと P-gp 阻害剤を併用する際に特別な用量調節は必要ないと考えられた。

### 3.4 キザルチニブが他の薬剤の体内動態に及ぼす影響

In vitro 試験より、キザルチニブは主要なヒト CYP 分子種に対する可逆的又は時間依存的な阻害を示さず、また、誘導作用もないことが示された (2.7.2.2.1.5)。したがって、キザルチニブが、CYP を介して他の薬剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

In vitro 試験で得られたキザルチニブの P-gp 輸送に対する IC<sub>50</sub> 値 (9.55 µM) に比べ、キザ

ルチニブを経口投与したときの消化管内濃度 ( $I_{gut}$ ) は 10 倍を超える ( $I_{gut}/IC_{50} > 10$ ) ことから、キザルチニブは消化管内で P-gp を阻害する可能性がある (2.7.2.2.1.5.3)。したがって、キザルチニブと P-gp の基質である薬剤を併用する場合は、当該薬物の血中濃度を上昇させる可能性があるため、注意が必要である。P-gp 以外のトランスポーターに対しては、in vitro 試験で得られた  $IC_{50}$  値より、臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性はほとんど無いと考えられた。

### 3.5 薬力学

FLT3-ITD 陽性 R-R AML 患者にキザルチニブを 20 mg/日及び 30 mg/日の用量で 1 日 1 回経口投与したとき、キザルチニブ投与開始直後から持続的な血漿中 FLT3 タンパクのリン酸化阻害が認められ、Cycle 1 Day 8 の阻害率は最小でも 95%を超えていた (2.7.2.2.3.2.2)。

### 3.6 血漿中濃度-QTc 関係

キザルチニブは濃度依存的な QTc 延長作用を示すことから、2689-CL-2004 試験及び AC220-007 試験では、測定時刻を一致させた血漿中キザルチニブ及び AC886 濃度と QTcF を用いて、それぞれ C-QTc モデルを作成し、キザルチニブの QTc 延長リスクを評価した (2.7.2.2.4.2.1)。

2689-CL-2004 試験では、線形混合効果モデルが最適モデルとして選択された。キザルチニブを 60 mg/日の用量で投与したとき、定常状態の  $C_{max}$  における QTcF のベースラインからの変化量 ( $\Delta QTcF$ ) の平均値は 19.3 ms、その 90% CI の上限値は 23.3 ms と予測された。一方、AC220-007 試験では、非線形モデル (シグモイド  $E_{max}$  モデル) が最適モデルとして選択された。キザルチニブを 60 mg/日の用量で投与したとき、定常状態の  $C_{max}$  における  $\Delta QTcF$  の中央値は 21.1 ms、その 90% CI の上限値は 23.6 ms と予測され、2689-CL-2004 試験のモデルで推定された  $\Delta QTcF$  と類似した値であった。キザルチニブと比較して、血漿中 AC886 濃度の QTc 延長作用への寄与は、どちらの C-QTc モデルにおいても小さかった。

2689-CL-2004 試験の C-QTc モデルでは白人 (ベースラインの QTcF を 4%延長) が、AC220-007 試験の C-QTc モデルでは低カリウム血症 (ベースラインの QTcF を 1.5%延長) 及び QTc 延長作用のある薬剤の併用 (ベースラインの QTcF を 0.9%短縮) がそれぞれ統計学的に有意な共変量として選択された。これらの影響は試験間で一致しなかったが、いずれも QTcF のベースラインの見かけの延長はわずかであり、臨床的に意味のある共変量ではないと考えられた。低カリウム血症は心臓のイオンチャネルに影響を及ぼし、QTc 延長のリスク因子であることが知られているため<sup>2</sup>、本剤による治療前には、電解質異常を補正することが推奨される。また、QTc の人種/民族差については、報告されている様々な試験で明確な結論が得られていないため<sup>3,4</sup>、この影響を 2689-CL-2004 試験以外に外挿することは難しいと考えられる。その他の因子 (性別、年齢、体重) は、C-QTc モデルの統計学的に有意な共変量として選択されなかった。したがって、これらの内因性及び外因性要因がキザルチニブの C-QTc 関係に臨床的に重要な影響を及ぼす可能性は低く、QTc 延長リスクを低減するため

にキザルチニブの用量を調節する必要はないと考えられた。

AC220-007 試験で構築された C-QTc モデルを用いて、キザルチニブの用量を 30 mg/日から 60 mg/日へ漸増する際の QTcF カットオフ値が、Cycle 1 Day 28 までの QTcF に及ぼす影響について検討した (2.7.2.2.4.2.1)。臨床試験シミュレーションにより、QTcF カットオフ値を 450 ms から 470 ms に変更した場合、30 mg/日から 60 mg/日へ増量が可能となる患者は 23.6%増加 (患者全体の 67.7%から 91.3%に増加) し、QTcF が 500 ms を超えることによりキザルチニブの投与を中断する患者は 0.36%増加 (患者全体の 1.14%から 1.50%に増加) すると予測された。60 mg/日でキザルチニブが投与された患者の  $\Delta$ QTcF の両側 90% CI の上限値は 23.6 ms と推定されたこと、及びキザルチニブの投与を中断する QTcF 値は 500 ms であることを考慮すると、増量時の QTcF カットオフ値を 470 ms とすることは妥当であると考えられた。

### 3.7 日本人と外国人の比較

国内外の第 I 相及び第 II 相試験 (AC220-A-J101 試験、AC220-A-J201 試験、及び 2689-CL-2004 試験) で実施したノンコンパートメント解析による比較では、日本人及び外国人の両集団で薬物動態パラメータのばらつきが大きかったが、個別値の分布は日本人と外国人ではほぼ重なっていた。キザルチニブの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  の幾何平均値は外国人に比べ日本人でやや低く、AC886 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  の幾何平均値では外国人に比べ日本人でやや高い傾向が認められた。キザルチニブ + AC886 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  の幾何平均値は、日本人と外国人で同程度であった (2.7.2.3.7.1.1)。

母集団薬物動態解析において、民族 (日本人) はキザルチニブ及び AC886 の薬物動態パラメータに対して統計学的に有意な共変量として選択されなかった。キザルチニブ及び AC886 の見かけの分布容積及び見かけのクリアランスの経験ベイズ推定値は、日本人と外国人で 5 及び 95 パーセンタイルの範囲が大部分で重なっていた。キザルチニブ及びキザルチニブ + AC886 の定常状態における  $C_{max}$  及び  $AUC$  の推定値を比較したところ、外国人に比べ日本人の中央値でやや低かったが、その差は各集団内での被験者間のばらつきに比べて小さかった。また、日本人と外国人で推定値の 5 及び 95 パーセンタイルの範囲が大部分で重なっていた (2.7.2.3.7.1.2)。

C-QTc モデルによる検討で、民族 (日本人) は C-QTc モデルパラメータに対して統計学的に有意な共変量として選択されなかった (2.7.2.3.7.2)。

以上より、日本人と外国人との間に、キザルチニブの薬物動態及び C-QTc 関係に臨床的に意味のある違いはないと考えられた。

### 3.8 投与レジメンの設定根拠

第 III 相試験 (AC220-007 試験) の投与レジメンは、FLT3-ITD 陽性 R-R AML 患者 76 人を対象とした第 II 相試験 (2689-CL-2004 試験) の有効性、安全性及び C-QTc 解析の成績に基づいて設定された。2689-CL-2004 試験では、キザルチニブの用量として 30 mg/日又は 60 mg

／日のいずれかを 28 日間の投与サイクルで投与し、有効性が認められなかった場合又は奏効達成後に再発した被験者は、30 mg／日から 60 mg／日又は 60 mg／日から 90 mg／日へ増量できるという投与レジメンが用いられた。CRc 率は両レジメンで約 50%であった。QTcF 500 ms 超となった被験者は全体の 3～5%と、QTc 延長の発現率は低かった。トルサード ド ポアント又は心室頻拍性不整脈のイベントはなかった。2689-CL-2004 試験の C-QTc 解析では、キザルチニブを 60 mg／日の用量で投与したときの定常状態での Cmax における ΔQTcF の平均値 (90%CI) は 19.3 (14.9～23.3) ms と予測された。キザルチニブの高用量 (90～200 mg／日) を投与した初期の第 II 相試験 (AC220-002 試験) では、QTcF 500 ms 超の頻度が高かった (200 mg／日の開始用量を受けた被験者 17 人で 35.3%、90～135 mg／日で 15.1%～17.3%)。キザルチニブを 90 mg／日の用量で投与された女性被験者 1 名に Grade 4 の QTc 延長 (QTcF 543 ms) がトルサード ド ポアントとともに認められた。本被験者は、電解質異常 (低カルシウム血症を含む)、呼吸停止を伴う敗血症、及び心房細動の基礎疾患が認められており、Grade 4 の QTc 延長はキザルチニブの投与を中止した後、消失した。

これらの結果を受けて、AC220-007 試験では、QTc 延長及び関連する有害作用のリスクを低減するため、開始用量を 30 mg／日とし、投与開始 2 週間後まで QTcF が 450 ms を超えなければ、60 mg／日に増量する投与レジメンが推奨された。強い CYP3A 阻害剤を併用する場合、開始用量を 20 mg／日とし、2 週間後の増量時に 30 mg／日とした。また、以下に該当する場合は、キザルチニブの用量を 60 mg／日から 30 mg／日、又は 30 mg／日から 20 mg／日へ段階的に減量した。

- 強い CYP3A 阻害剤による治療開始
- QTcF 延長
- 非血液毒性
- 骨髄抑制

AC220-007 試験の結果、FLT3-ITD 陽性 R-R AML 患者に対しキザルチニブはサルベージ化学療法と比較して OS を統計学的に有意に延長した (2.5.4.2.3)。また、500 ms を超える QTcF 延長は 8 名 (3.3%) の被験者に認められたが、いずれも QT 延長に起因する事象 (心室性不整脈等) は報告されなかった (2.5.5.2.1.9.1)。有害事象による中止は 44 名 (18.3%)、有害事象による用量減量は 52 名 (21.6%) に認められた。投与レジメンの相対用量強度 (relative dose intensity: RDI) の中央値は 0.9 であり、投与方法が遵守されたことを示していた。

AC220-007 試験の C-QTc 解析では、60 mg／日を投与したときの定常状態の Cmax における ΔQTcF の中央値 (90% CI) は 21.1 (18.3～23.6) ms と予測された (2.7.2.2.4.2.1.1)。

以上の成績は、第 III 相試験 (AC220-007 試験) で用いられた投与レジメンの有用性を支持するものと考えられた。

### 3.9 推奨される投与レジメン

キザルチニブは 1 日 1 回 30 mg の用量で開始し、2 週間後の QTcF が 470 ms 以下の場合、60 mg／日に増量する。QTcF に関する用量の詳細については、2.5.5.2.1.9.2 に記載する。キ

ザルチニブは、食事の有無に関係なく、毎日できるだけ同じ時間帯に経口投与する。本剤の投与は、治療による臨床効果が得られなくなるまで、又は忍容できない副作用が発現するまで継続する。飲み忘れた場合又は通常的时间帯に服用しなかった場合は、できるだけ早く同日中に投与し、翌日は通常通りに投与する。同日に2回以上投与してはならない。服用後に嘔吐した場合、当日に再度の服用はせず、翌日は通常通りに服用する。

キザルチニブは、胃酸分泌抑制剤（プロトンポンプ阻害剤、H<sub>2</sub>遮断剤、制酸剤など）と同時に投与できる。強いCYP3A阻害作用を有する薬剤を併用する場合、用量の減量（30 mg／日を20 mg／日、又は60 mg／日を30 mg／日）が必要である。なお、強いCYP3A阻害作用を有する薬剤の併用を中止した後は、キザルチニブを減量前の投与量に戻すこと。弱い又は中程度のCYP3A阻害作用を有する薬剤と併用する場合は、キザルチニブの減量はいらない。キザルチニブと強いCYP3A誘導作用を有する薬剤との併用は、キザルチニブの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがあるため、避けるべきである。中程度のCYP3A誘導作用を有する薬剤と併用する場合は、キザルチニブの血中濃度の低下に注意する。P-gpの基質となる薬剤と併用する場合、キザルチニブのP-gp阻害作用により併用薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるため注意する。

## 参考文献

1. Boxenbaum H, Battle M. Effective half-life in clinical pharmacology. J Clin Pharmacol. 1995; 35(8):763-6.
2. 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.
3. Mansi IA, Nash IS. Ethnic differences in electrocardiographic intervals and axes. J Electrocardiol. 2001; 34(4):303-7.
4. 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.



## 4. 有効性の概括評価

R-R AML 患者に対するキザルチニブの有効性は、海外で実施した第 III 相試験（AC220-007 試験）の結果から評価した。また、有効性の裏付けとなる試験として、海外で実施した第 II 相試験（2689-CL-2004 試験及び AC220-002 試験）及び国内で実施した第 II 相試験（AC220-A-J201 試験）、並びに R-R AML 患者を対象としたその他の試験である、海外で実施した第 I 相試験（CP0001 試験）及び国内で実施した第 I 相試験（AC220-A-J101 試験）の結果も含めて評価した。

AC220-007 試験、AC220-A-J201 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験では、様々なベースラインの疾患特性を有する FLT3-ITD 陽性の R-R AML 患者を対象とした。すなわち、AC220-007 試験及び AC220-A-J201 試験では、治療抵抗性又は初回寛解達成後 6 ヶ月以内に再発した FLT3-ITD 陽性の患者を対象とし、AC220-002 試験のコホート 1 では、寛解導入化学療法後に初回寛解を達成後、1 年以内に再発又は寛解導入化学療法に治療抵抗性を認めた 60 歳以上の患者を対象とした。また、AC220-002 試験のコホート 2 及び 2689-CL-2004 試験では、初回のサルベージ療法又は HSCT 後に再発又は治療抵抗性を認めた患者を対象とした。これらの試験に組み入れた患者集団は、一般的な FLT3-ITD 陽性 R-R AML 患者集団を反映しているものと考えられる。

AC220-007 試験に対し、裏付けとなる AC220-A-J201 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験では、有効性の主要評価項目及び副次評価項目は異なった。これらの試験の評価項目は、2.7.3.1.1 に詳述する。

本概括評価では、AC220-007 試験の有効性評価項目及び統計解析手法を 4.1、AC220-007 試験の有効性の結果を 4.2、裏付けとなる試験（AC220-A-J201 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験）の結果を 4.3、全試験を通しての結果の比較を 4.4 に示す。

### 4.1 AC220-007 試験のデザイン

試験デザインを 1.3.5.1 に示す。

#### 4.1.1 AC220-007 試験の有効性評価項目

本試験の主要評価項目は OS であり、無作為化時点から原因を問わない死亡までの期間と定義した。解析時点で生存していた被験者、又は追跡不能となった被験者については、直近の生存確認日で打ち切りとした。

副次評価項目は EFS であり、無作為化時点から、治療抵抗性、CRc からの再発、又は原因を問わない死亡のいずれかが確認された最も早い時点までの期間と定義した。治療抵抗性の被験者は、無作為化時点でイベント発生（EFS = 1 日）と定義した。最良総合効果が PR 又は非奏効であった被験者は治療抵抗性とみなし、無作為化時点でイベント発生として扱った。効果判定を 1 回も実施せずに生存していた被験者は、無作為化時点で打ち切りとした。寛解継続中の被験者は、データカットオフ日以前の直近の効果判定日で打ち切りとした。試験治療中止後に新たな AML 治療（HSCT を除く）を開始した被験者は、既

に EFS イベントが発現していた場合を除き、新たな AML 治療を開始する直前の効果判定日で打ち切りとした。

本試験の探索的評価項目を以下に示す。

- CRc 率及び CR 率: 最良総合効果として CRc 又は CR を達成した被験者の割合
- CRc 及び CR 持続期間: CRc 又は CR を最初に達成した時点から、再発が確認された時点までの期間
- HSCT 実施率: 試験治療後に新たな AML 治療を開始することなく、同種 HSCT を実施した被験者の割合

#### 4.1.2 統計解析手法

統計解析に関する詳細を 5.3.5.1-1 の統計解析計画書に示す。有意水準を両側 0.05 と設定したときの OS の 2 群比較（キザルチニブ単剤療法群及びサルベージ化学療法群）に必要な被験者数を、キザルチニブ単剤療法群及びサルベージ化学療法群の OS の中央値をそれぞれ 6.0 ヶ月及び 3.9 ヶ月（ハザード比 = 0.65）と仮定して算出した。

有効性解析対象集団を以下のとおり定義した。

- ITT 解析対象集団: 無作為割付されたすべての被験者
- Per Protocol Analysis Set (PPS) : ITT 解析対象集団のうち、有効性評価項目の評価に影響が生じるような重大な治験実施計画書からの逸脱がなかったすべての被験者。実際には 48 名が PPS から除外され、多くが無作為割付後に試験治療を受けなかった被験者であった。PPS から除外となったその他の理由は、治療抵抗性又は初回寛解達成後 6 ヶ月以内に再発という選択基準を満たさなかったこと、中央検査機関による検査で FLT3-ITD アレル比が 3%未満であったことなどであった。なお PPS は副次解析に使用した。

OS 及び EFS の生存期間分布及び生存曲線を、Kaplan-Meier 法によって示した。

キザルチニブ単剤療法群とサルベージ化学療法群における CRc 率及び CR 率を、Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて比較した。CRc 又は CR 持続期間は、CRc 又は CR を最初に達成した時点から、再発が確認された時点までの期間とした。CRc 又は CR 持続期間の解析では、最良総合効果として CRc 又は CR を達成した被験者のみを対象とした。

HSCT 実施率は、試験治療後に新たな AML 治療を開始することなく、同種 HSCT を実施した被験者の割合とした。キザルチニブ単剤療法群とサルベージ化学療法群における HSCT 実施率の比較には、CMH 検定を用いた。

EFS、最良総合効果、CRc 率、CR 率、CRc 持続期間、CR 持続期間、及び LFS は、IWG の定義を一部改変した有効性評価基準に基づいて算出した (1.3.4)。治験医師の効果判定結果に基づく有効性評価を、副次解析として実施した。



## 4.2 AC220-007 試験の結果

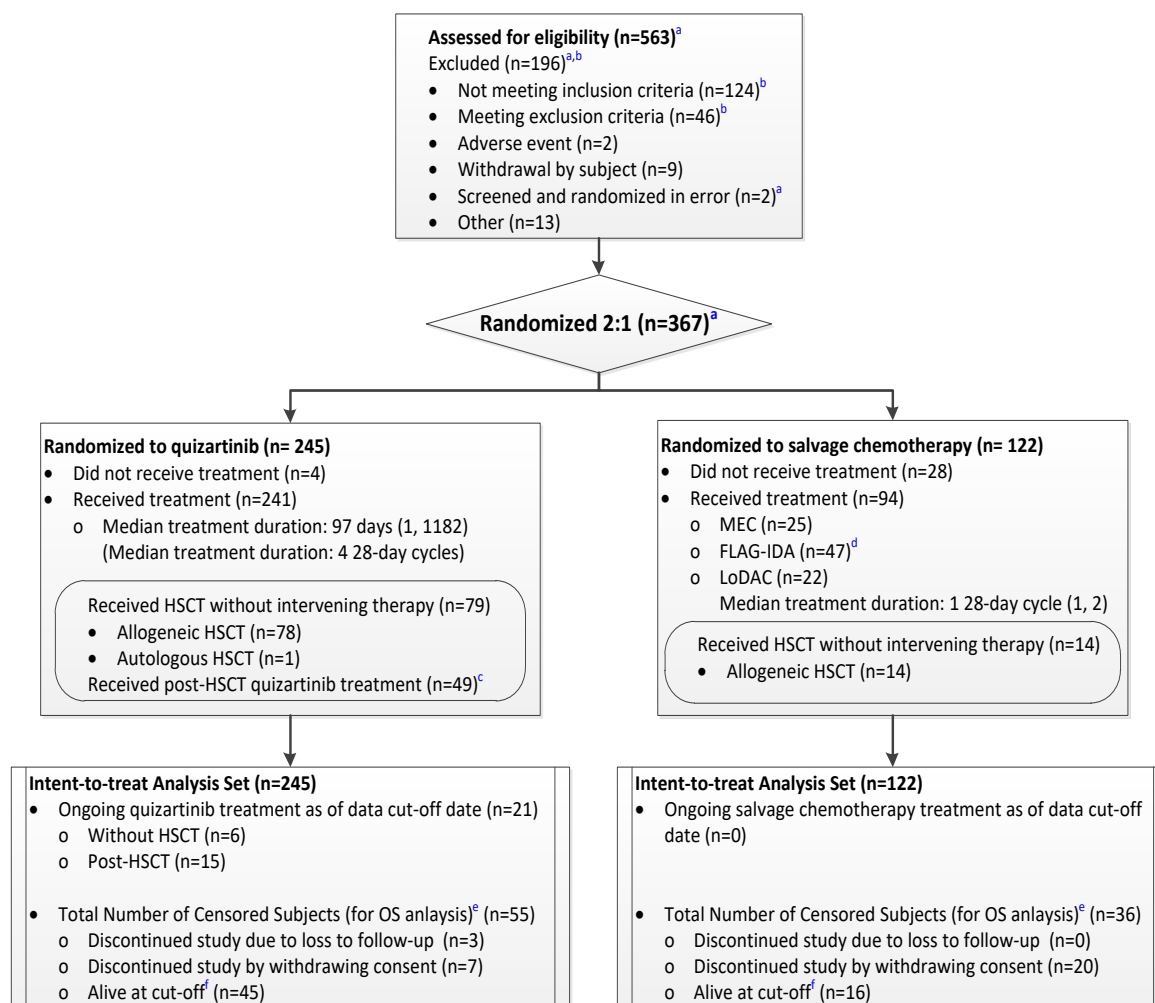
### 4.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.5.4.2-1 示す。本試験に登録された 367 名の被験者のうち、245 名がキザルチニブ単剤療法群、122 名がサルベージ化学療法群にそれぞれ無作為に割り付けられた。新たな AML 治療を開始する前に HSCT を実施した被験者は 93 名であり、このうち、キザルチニブ単剤療法群で 79 名 (32.2%)、サルベージ化学療法群で 14 名 (11.5%) であった。データカットオフ時点 (2018 年 2 月 22 日) で、21 名の被験者がキザルチニブの投与を継続していた。このうち、6 名 (2.4%) は HSCT を行うことなくキザルチニブの投与を継続しており、15 名 (6.1%) は HSCT 後にキザルチニブの投与を再開した。サルベージ化学療法群のすべての被験者は試験治療を中止した。

無作為割付後に治療を受けなかった被験者数は、キザルチニブ単剤療法群で 1.6% (4/245 名)、サルベージ化学療法群で 23.0% (28/122 名) と偏りがあった。これらの被験者については、4.2.3.1.3 で詳述する。

ITT 解析対象集団のうち、キザルチニブ単剤療法群で 55 名、サルベージ化学療法群で 36 名がデータカットオフ時点で OS 打ち切りとなった。OS 打ち切りの理由は、データカットオフ時点で生存 (キザルチニブ単剤療法群: 45 名、サルベージ化学療法群: 16 名、以下同順)、追跡不能 (3 名、0 名)、同意撤回 (7 名、20 名) であった (5.3.5.1-1 Table 8.2)。

図 2.5.4.2-1 被験者の内訳（AC220-007 試験）



eCRF = electronic case report form; FLAG-IDA = fludarabine, cytarabine, and G-CSF with idarubicin; G-CSF = granulocyte-colony stimulating factor; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; max = maximum; LoDAC = low-dose cytarabine; MEC = mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine; n = number of subjects in the category.

a: Two subjects were screened and randomized in error. They were randomized into the study using different subject numbers. They are counted twice in “Assessed for eligibility” category, and counted in both “Excluded” and “Randomized” categories.

b: See M5.3.5.1-1 (AC220-007) Table 14.1.1.2 for the full list inclusion criteria that were not met and exclusion criteria that were met.

c: Of the 49 subjects who received post-HSCT quizartinib treatment, one subject had undergone autologous HSCT and 48 subjects had allogeneic HSCT.

d: Of the 47 subjects who received FLAG-IDA, 46 subjects received all 4 drugs (FLAG-IDA), and one subject did not receive G-CSF.

e: Subjects were censored at the date when they were last known to be alive. If there was no death reported for a subject before the cut-off date for OS analysis, OS was censored at the last contact date at which the subject was known to be alive. M5.3.5.1-1 (AC220-007)

f: “Alive” means that the end of study eCRF page was not completed by the cut-off date.

Sources: M5.3.5.1-1 (AC220-007) Table 14.1.1.1, Table 14.1.1.2, Table 14.1.4.1, Table 14.2.1.6a, Table 14.2.4.1b, Table 14.2.4.1c, Listing 16.2.1.2, Listing 16.2.1.3, and Listing 16.2.6.1.1.

## 4.2.2 人口統計学的及び基準値の特性

## 4.2.2.1 人口統計学的特性

ITT 解析対象集団を対象とした被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は、両群で類似していた。被験者の大半が白人（キザルチニブ単剤療法群: 75.1%、サルベージ化学療法群: 76.2%）であり、続いてアジア人（キザルチニブ単剤療法群: 9.8%、サルベージ化学療法群: 13.1%）であった。年齢の中央値（範囲）は、キザルチニブ単剤療法群で 55.0（19～81）歳、サルベージ化学療法群で 57.5（18～78）歳であり、両群ともに 65 歳未満の被験者の割合は約 75%であった。また、両群での性別の分布は類似していた（表 2.5.4.2-1）。

本試験の年齢の中央値は、過去に報告されている FLT3-ITD 陽性患者の年齢の中央値と類似していた<sup>1,2</sup>。

表 2.5.4.2-1 人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）

	Quizartinib Monotherapy (N = 245)	Salvage Chemotherapy (N = 122)
<b>Age (years)</b>		
Median (Min, Max)	55.0 (19, 81)	57.5 (18, 78)
<b>Age Category, n (%)</b>		
<65 years	180 (73.5)	89 (73.0)
≥65 years to <75 years	53 (21.6)	30 (24.6)
≥75 years	12 (4.9)	3 (2.5)
<b>Sex at Birth, n (%)</b>		
Male	113 (46.1)	64 (52.5)
Female	132 (53.9)	58 (47.5)
<b>Race, n (%)</b>		
White	184 (75.1)	93 (76.2)
Black or African American	9 (3.7)	3 (2.5)
Asian	24 (9.8)	16 (13.1)
<b>ECOG Performance Status at Baseline, n (%)</b>		
0	87 (35.5)	47 (38.5)
1	131 (53.5)	54 (44.3)
≥2	27 (11.0)	21 (17.2)
<b>Geographic Region, n (%)</b>		
North America	100 (40.8)	41 (33.6)
Europe + Australia	127 (51.8)	68 (55.7)
Asia	18 (7.3)	13 (10.7)

n = number of subjects in the category; N = population size

Note: Age in years is calculated as integer of (informed consent date - birth date)/365.25. Denominator for percentages is the number of subjects in the ITT Analysis Set.

Source: M2.7.3.2.1.1.4.1 Table 2.7.3.2.1-4

## 4.2.2.2 ベースラインの疾患特性

ベースラインの AML 特性に群間の大きな差は認められなかった（表 2.5.4.2-2）。

実施医療機関が通常実施している検査結果によると、被験者の約半数が NPM1 遺伝子変異を伴う AML であった。また、CEBPA 遺伝子変異を伴う AML の被験者は 5%未満であ

り、一般的な FLT3-ITD 陽性患者での分布と類似していた<sup>3</sup>。多くの被験者のリスクスコアは、中間リスク群であった<sup>4</sup>。また、両群ともに約 6%の被験者が骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome: MDS）の既往を有しており、FLT3-ITD 陽性患者での頻度に関する報告と類似していた<sup>5</sup>。

両群ともに、事前に強力化学療法を選択した被験者が、低強度化学療法を選択した被験者より多かった。

表 2.5.4.2-2 ベースラインの AML 特性（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）

Parameter	Quizartinib Monotherapy (N = 245)	Salvage Chemotherapy (N = 122)
<b>Time from Diagnosis to Randomization (weeks)</b>		
Median (Min, Max)	23.43 (3.7, 73.1)	23.21 (3.3, 312.3)
<b>Antecedent Hematologic Disorders, n (%)</b>		
MDS	16 (6.5)	9 (7.4)
	15 (6.1)	7 (5.7)
<b>Blast Count (Bone Marrow) at Baseline (%)</b>		
Median (Min, Max)	66.4 (5, 99)	70.0 (6, 100)
<b>WHO Classification of AML with Recurrent Genetic Abnormalities, n (%)</b>		
AML with mutated NPM1	115 (46.9)	57 (46.7)
AML with mutated CEBPA	5 (2.0)	5 (4.1)
<b>Risk Status with Specific Cytogenetic Patterns<sup>a</sup>, n (%)</b>		
Intermediate: normal, +8, +6, -y	191 (78.0)	81 (66.4)
Unknown risk	19 (7.8)	19 (15.6)
Unfavorable: del15q, -5, or del7q, -7, complex	23 (9.4)	14 (11.5)
Favorable: inv(16), t(16;16), or t(8;21), t(15;17)	12 (4.9)	8 (6.6)
<b>Randomization Stratification Factors</b>		
<b>Prior Therapy and Response, n (%)</b>		
Relapsed within 6 months not post-HSCT	109 (44.5)	54 (44.3)
Refractory	80 (32.7)	41 (33.6)
Relapsed within 6 months post-HSCT	56 (22.9)	27 (22.1)
<b>Pre-selected Chemotherapy Regimen, n (%)</b>		
Low intensity (LoDAC)	57 (23.3)	29 (23.8)
High intensity (MEC or FLAG-IDA)	188 (76.7)	93 (76.2)
<b>FLT3-ITD Allelic Ratio by Central Testing (Max allelic ratio FLT3-ITD/total FLT3), n (%)</b>		
>50%	90 (36.7)	43 (35.2)
>25% to ≤50%	86 (35.1)	42 (34.4)
3% to ≤25%	66 (26.9)	37 (30.3)
<3% <sup>b</sup>	3 (1.2)	0

n = number of subjects in the category; N = population size

a: The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with AML: analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 Trial. Grimwade D et al, 2001<sup>6</sup>.

b: <3% FLT3-ITD was considered negative and are excluded from the PPS.

Note: Denominator for percentages is the number of subjects in the ITT Analysis Set.

NPM1 and CEBPA status was determined on the basis of local testing.

Source: M5.3.5.1-1 Table 7.7, Table 7.8, and Table 7.9.

FLT3-ITD アレル比の分布は両群で同様であった。また、算出方法は異なるものの、本試験で確認された FLT3-ITD アレル比の分布は、既に報告されている分布と類似していた<sup>2,7</sup>。

被験者については、再発 AML 患者が治療抵抗性 AML 患者より多く (2.7.3.2.1.1.4)、当該結果は FLT3-ITD 陽性患者を対象とした他の試験結果と類似していた<sup>8</sup>。

89 名 (24.3%) の被験者は HSCT 歴を有していた。なお、移植の種類は 1 名を除き、88 名が同種 HSCT であった。(2.7.3.2.1.1.4 Table 2.7.3.2.1-8)。最近のガイドラインでは、FLT3-ITD 陽性患者の初回寛解期間中に同種 HSCT を実施することが推奨されている<sup>9,10</sup>。169 名の FLT3-ITD 陽性患者を対象とした寛解後治療の後ろ向き研究では、121 名 (71.6%) に地固め療法、48 名 (28.4%) に同種 HSCT が実施された<sup>11</sup>。

以上のことから、本試験に組み入れた集団は一般的な FLT3-ITD 陽性 R-R AML 患者集団を反映しているものと考えられる。

#### 4.2.2.3 急性骨髄性白血病に対する前治療薬

ITT 解析対象集団のほぼすべての被験者にシタラビン (98.6%) 及びアントラサイクリン系薬剤 (99.2%) による寛解導入化学療法の治療歴があった。また、約半数の被験者 (42.8%) は、寛解導入化学療法後に地固め療法を受けており、地固め療法として使用した薬剤はシタラビン (41.7%) が最も多かった。24 名 (6.5%) の被験者にサルベージ治療歴があり、39 名 (10.6%) が移植前処置を実施していた (2.7.3.2.1.1.5.1)。

#### 4.2.2.4 後治療

キザルチニブ単剤療法群の 93 名 (38.6%) 及びサルベージ化学療法群の 52 名 (55.3%) が、追跡期間中に AML に対する後治療を受けた。AML に対する後治療として 20% 以上の被験者で使用された薬剤は、シタラビン (キザルチニブ単剤療法群: 17.8%、サルベージ化学療法群: 20.2%) とソラフェニブ (キザルチニブ単剤療法群: 10.0%、サルベージ化学療法群: 20.2%) であった。試験治療後に FLT3 阻害剤が使用された被験者は、キザルチニブ単剤療法群 (ソラフェニブ: 10.0%、ソラフェニブトシル酸塩: 0.4%) と比較して、サルベージ化学療法群 (ソラフェニブ: 20.2%、ソラフェニブトシル酸塩: 5.3%) で多かった (5.3.5.1-1 8.2.4)。なお、ITT 解析対象集団を対象とした OS の結果には、サルベージ化学療法群に割り付けられた被験者に対し、試験治療中止後に実施された他の FLT3 阻害剤による後治療の影響も含まれる。

### 4.2.3 有効性の結果

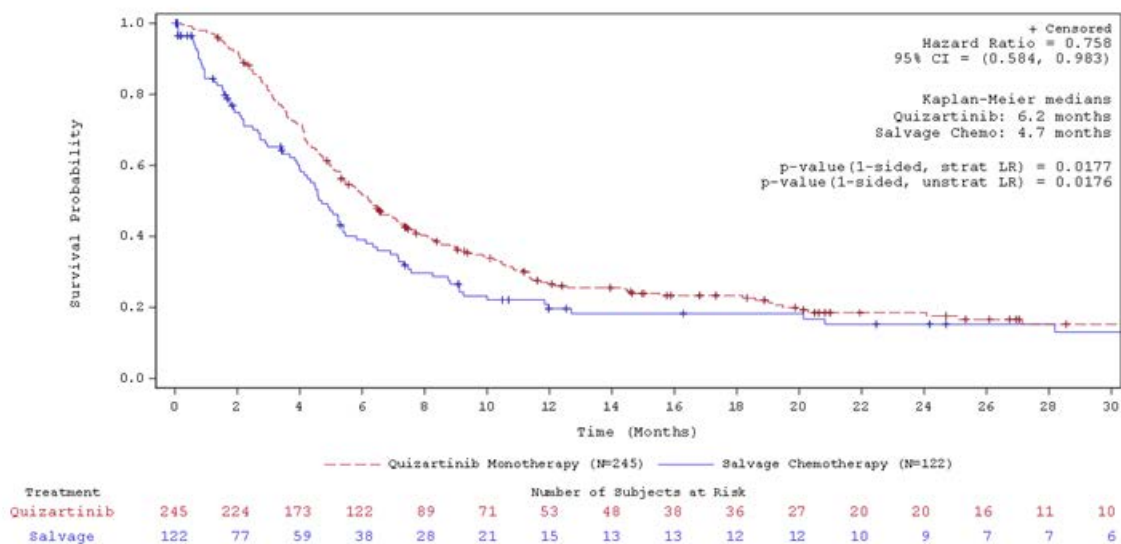
#### 4.2.3.1 全生存期間

キザルチニブ単剤療法群は、サルベージ化学療法群と比較し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、有意水準 = 0.0231)。両群の生存曲線は治療開始早期から明確な差が認められ、治療期間を通して持続した (図 2.5.4.2-2)。

OS の中央値は、キザルチニブ単剤療法群で 6.2 カ月（27.0 週 [95% CI: 23.1～31.3 週]）、サルベージ化学療法群では 4.7 カ月（20.4 週 [95% CI: 17.3～23.7 週]）であり、キザルチニブ単剤療法群で 1.5 カ月（6.6 週）の OS 延長が認められた。ハザード比は 0.758（95% CI: 0.584～0.983）であり、キザルチニブは化学療法に対して死亡リスクを 24.2%減少させた（2.7.3.2.1.1.7 Table 2.7.3.2.1-12）。サルベージ化学療法群の結果は、一般的な FLT3-ITD 陽性の R-R AML 患者集団に対する治療効果として予測した結果と大きな違いはなかった<sup>12,13</sup>。52 週時点（1 年）の全生存率は、キザルチニブ単剤療法群で 27%であり、サルベージ化学療法群で 20%であった。

合計 91 名（キザルチニブ単剤療法群 55 名、サルベージ化学療法群 36 名）の被験者で OS 調査が打ち切りとなったが、ほとんどの被験者はデータカットオフ時点で生存していた。打ち切り理由が追跡不能又は同意撤回であった被験者は、キザルチニブ単剤療法群で 10 名、サルベージ化学療法群で 20 名であった（2.7.3.2.1.1.7 Table 2.7.3.2.1-13）。OS 調査打ち切りとなったサルベージ化学療法群 20 名のうち、15 名は無作為割付後に試験治療を受けなかった。治療群間で無作為割付後に試験治療を受けなかった被験者数に偏りが認められたが、感度分析の結果、この偏りが ITT 解析集団を対象とした OS の主解析の結果に影響を及ぼすことはほとんどないことが示された（4.2.3.1.3）。

図 2.5.4.2-2 全生存期間の Kaplan-Meier プロット（ITT 解析対象集団）  
（AC220-007 試験）



N = population size

Note: P-values are 1-sided and based on LR test.

Hazard ratio is obtained using an unadjusted stratified Cox PH model. Stratification factors at randomization were 1) Prior therapy and response (Relapsed in ≤6 months (not post-HSCT), Refractory, or relapsed in ≤6 months post allogeneic HSCT), and 2) Pre-selected chemotherapy (High intensity chemotherapy (MEC or FLAG-IDA), or LoDAC).

Source: M2.7.3.2.1.1.7.1.1 Figure 2.7.3.2.1-1

## 4.2.3.1.1 感度分析

OS に関する感度分析として、PPS を対象とした解析 (5.3.5.1-1 Table 14.2.1.2 及び Figure 14.2.1.2)、試験治療開始後に実施した HSCT の実施日で打ち切りとした解析 (5.3.5.1-1 Table 14.2.1.3 及び Figure 14.2.1.3)、及び他の FLT3 阻害剤の投与開始日で打ち切りとした解析 (5.3.5.1-1 Table 14.2.1.4 及び Figure 14.2.1.4) を実施した。

OS の主解析及び感度分析の結果を表 2.5.4.2-3 に示す。これらの感度分析から、ITT を対象とした主解析の結果と一貫した結果が得られた。

表 2.5.4.2-3 全生存期間の主解析及び感度分析 (AC220-007 試験)

Population	Median (95% CI for Median)		Hazard Ratio Relative to Salvage Chemotherapy (95% CI)	Stratified p-value <sup>a</sup>
	Quizartinib Monotherapy	Salvage Chemotherapy		
ITT	27.0 (23.1, 31.3)	20.4 (17.3, 23.7)	0.758 (0.584, 0.983)	0.0177
Sensitivity Analysis Populations				
PPS	26.9 (23.1, 31.0)	20.0 (16.7, 25.3)	0.754 (0.567, 1.001)	0.0246
Censored for HSCT	24.6 (20.9, 27.3)	19.9 (16.7, 22.7)	0.787 (0.587, 1.054)	0.0519
Censoring at subsequent use of non-study FLT3 Inhibitors	28.6 (23.7, 33.4)	21.6 (17.0, 26.6)	0.740 (0.553, 0.989)	0.0203

Notes: Subjects with post-randomization HSCT were censored at the date of HSCT for overall survival analysis.

Subjects were censored at the start of use of other FLT3 inhibitors (sorafenib [including sorafenib tosylate], lestaurinib, midostaurin, gilteritinib, quizartinib, crenolanib, ponatinib, tandutinib, and KW-2449) post-randomization.

a: P-value from stratified log-rank test.

Source: M2.7.3.2.1.1.7.1.1 Table 2.7.3.2.1-14

HSCT 実施日で打ち切りとした OS の感度分析では、キザルチニブの効果は治療開始早期から確認され、治療期間を通して持続した。この結果から、キザルチニブ単剤療法群は HSCT の有無を問わず、サルベージ化学療法群と比較して OS を延長することが示唆された。

また、他の FLT3 阻害剤の投与開始日で打ち切りとした OS の感度分析でも、同様にキザルチニブ単剤療法群はサルベージ化学療法群と比較して OS を延長することが示唆された。

以上の 2 つの OS に対する感度分析及び PPS を対象とした OS の結果から、ITT 解析対象集団で認められたキザルチニブ単剤療法群での OS の延長は、キザルチニブの投与が大きく寄与しているものと考えられた。

## 4.2.3.1.2 サブグループ解析

OS のサブグループ解析は、人口統計学的特性 (年齢、性別、人種、地域) 及びベースラインの AML 特性 (前治療の効果、FLT3-ITD アレル比、AML の病態、及びリスクスコア、HSCT 歴、芽球数) に基づいて実施した。各サブグループでの解析結果に大きな違いは認められなかった。FLT3-ITD アレル比 3%以上の被験者で一貫したキザルチニブの有効

性が認められたことから、本試験の FLT3-ITD 変異のカットオフ値を 3%以上としたことは適切であったと考えられた。

サブグループ別の OS のフォレストプロットを図 2.5.4.2-3 に示す。

図 2.5.4.2-3 サブグループ別の全生存期間のフォレストプロット (ITT 解析対象集団) (AC220-007 試験) (1/2)

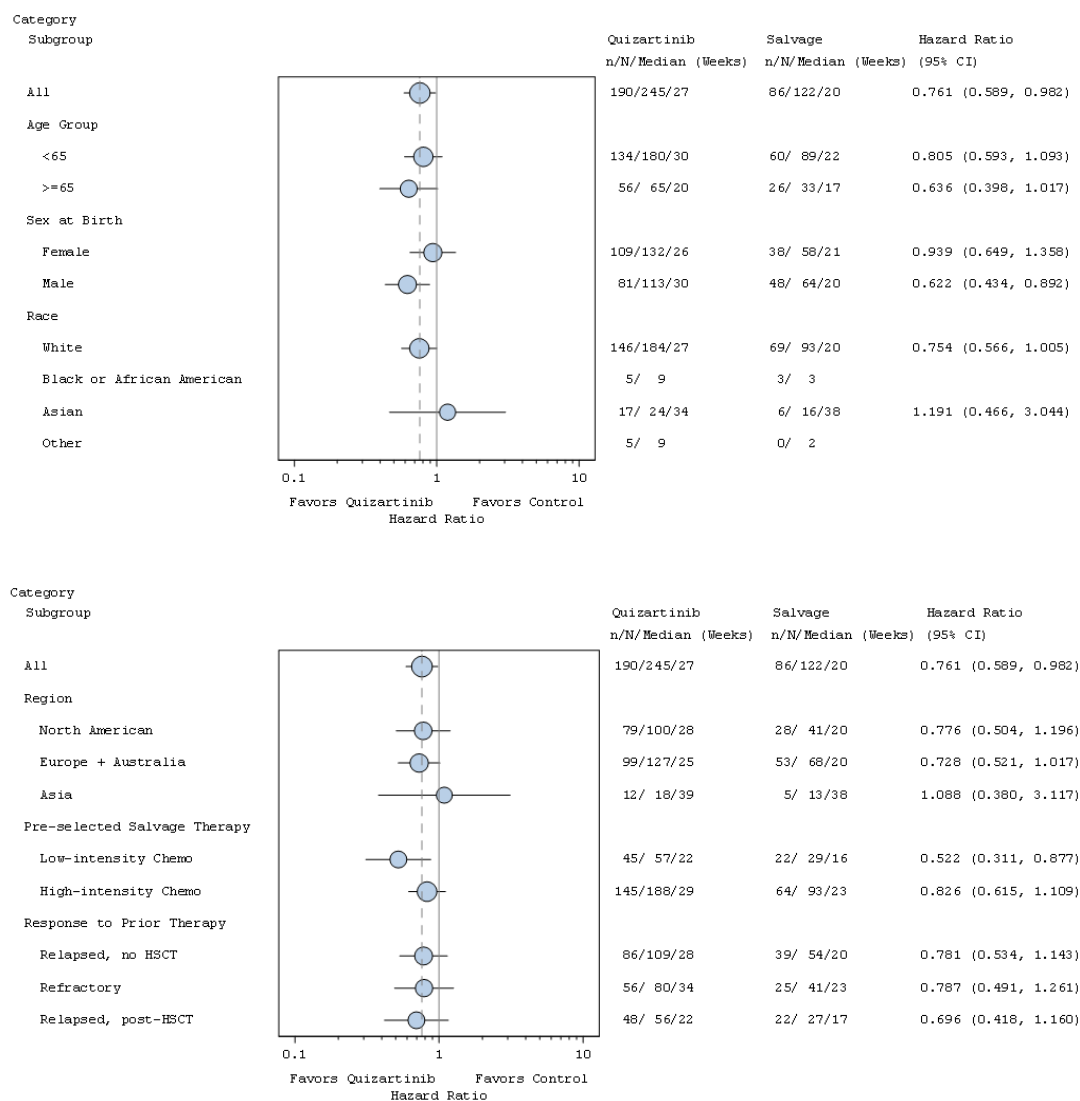
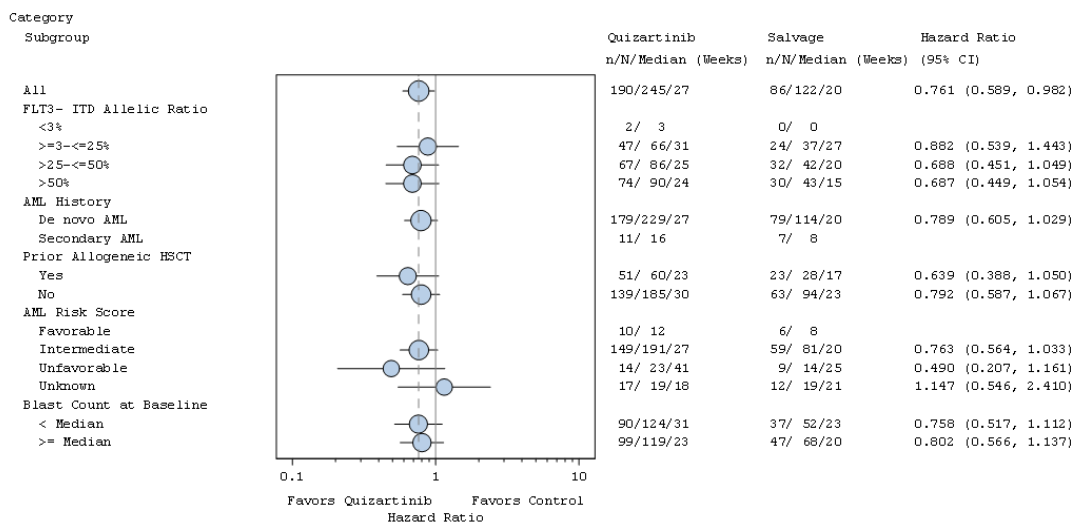




図 2.5.4.2-3 サブグループ別の全生存期間のフォレストプロット (ITT 解析対象集団) (AC220-007 試験) (2/2)



n = number of subjects in the category; N = population size

Notes: For subgroups with less than 30 subjects, the only number of subjects with/without events are presented.

Hazard ratio is obtained from unstratified Cox PH model.

Source: M2.7.3.2.1.1.7.1.1 Figure 2.7.3.2.1-2

#### 4.2.3.1.3 無作為割付後に化学療法による治療を受けた患者と治療を受けなかった患者の比較解析

ITT 解析対象集団のうち、32 名の被験者は無作為割付後に治療を受けなかった。このうち 28 名はサルベージ化学療法群であった。

サルベージ化学療法群に割り付けられた被験者を、化学療法による治療を受けた被験者 (94 名) と治療を受けなかった被験者 (28 名) に分けた結果、ベースラインの特性は概ね同様であり、臨床的に重要な差異は見られなかった。

サルベージ化学療法群では、多くの被験者が 65 歳未満であり、65 歳未満の被験者の割合は、化学療法による治療を受けた被験者が 74.5%、治療を受けなかった被験者が 67.9% であった。男性の割合は、治療を受けた被験者が 51.1%、治療を受けなかった被験者が 57.1% であった。初回寛解達成後、HSCT を受けず 6 ヶ月以内に再発した被験者の割合は、治療を受けた被験者 (48.9%) で治療を受けなかった被験者 (28.6%) より高く、治療抵抗性であった被験者の割合は、治療を受けた被験者 (27.7%) で治療を受けなかった被験者 (53.6%) より低かった (2.7.3.2.1.1.7.1.2)。

統計解析計画書に従い、サルベージ化学療法群における治療を受けなかった被験者 28 名の OS データをサルベージ化学療法群の残りの被験者のデータからリサンプリングし、リサンプリングしたデータと残りの被験者のデータに基づき OS のハザード比を再推定する感度分析を実施した。リサンプリングを 5000 回繰り返したときに、リサンプリングしたデータと残りの被験者のデータから得られるハザード比の分布の中央値は 0.73 であり

、主解析で得られた OS のハザード比である 0.758 よりもハザード比が小さくなる確率は 74.6%であった (2.7.3.2.1.1.7.1.3 Table 2.7.3.2.1-17)。

また、無作為割付後に化学療法による治療を受けた被験者と受けなかった被験者の OS を Kaplan-Meier 法で比較した結果、OS の中央値は治療を受けた被験者で 20.0 週、治療を受けなかった被験者で 21.3 週であり、全体の比較でキザルチニブの治療効果が有利になるようなバイアスはないと考えられた (2.7.3.2.1.1.7.1.2 Table 2.7.3.2.1-15)。

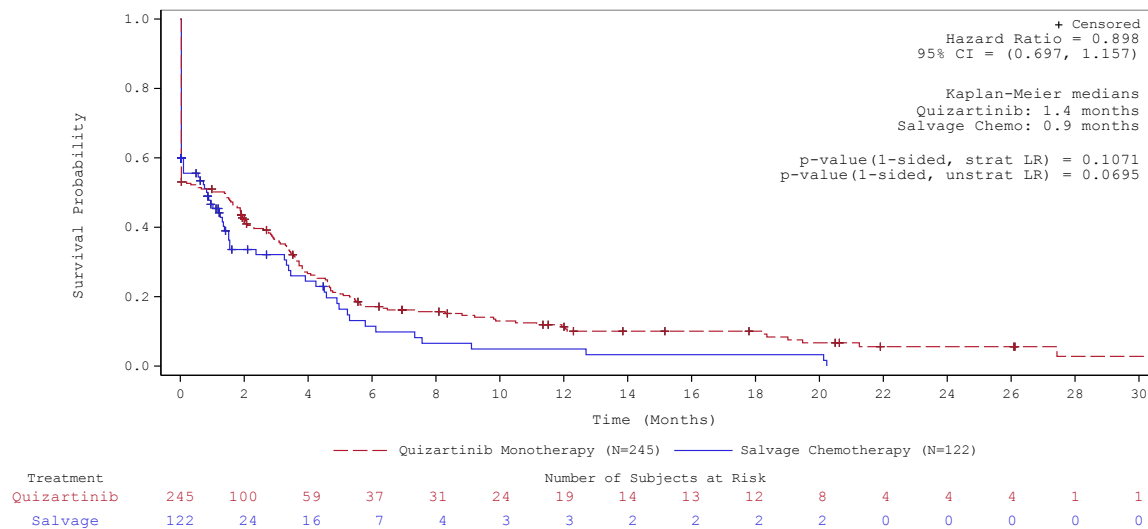
なお、他の臨床試験に関する報告でも同様に考察しているが<sup>14,15</sup>、サルベージ化学療法群に割り付けられた被験者は、自身が FLT3-ITD 陽性であることがわかり、サルベージ化学療法以外の他の分子標的療法による治療を望んだため、治験中止を選択した可能性があると考えられる。

#### 4.2.3.2 無イベント生存期間

ITT 解析対象集団を対象とした EFS の中央値は、キザルチニブ単剤療法群で 1.4 ヶ月 (6.0 週)、サルベージ化学療法群で 0.9 ヶ月 (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。キザルチニブ単剤療法群のサルベージ化学療法群に対するハザード比は、0.898 (95% CI: 0.697~1.157) であった。層別ログランク検定の片側 *P* 値は 0.1071 であり、統計学的な有意差は認められなかったが、生存曲線は治療開始 1 ヶ月以降からキザルチニブ単剤療法群がサルベージ化学療法群の上に位置し、曲線間の差は維持していた (図 2.5.4.2-4、2.7.3.2.1.1.7.2.1 Table 2.7.3.2.1-18)。

EFS イベントが発生した被験者 (キザルチニブ単剤療法群: 216 名、サルベージ化学療法群: 92 名) のうち、半数以上 (キザルチニブ単剤療法群: 115 名、サルベージ化学療法群: 49 名) は治療抵抗性の被験者であり、当該被験者は無作為化時点でイベント発生 (EFS = 1 日) として扱った (4.1.1)。最良総合効果が PR であった被験者は、サルベージ化学療法群 (3.3%) と比較してキザルチニブ単剤療法群 (21.2%) で多かったため、無作為化時点でイベント発生となった被験者の割合はキザルチニブ単剤療法群が多かった (表 2.5.4.2-4、5.3.5.1-1 Listing 16.2.6.1.3a 及び Listing 16.2.6.1.3b)。

図 2.5.4.2-4 無イベント生存期間の Kaplan-Meier プロット (ITT 解析対象集団) (AC220-007 試験)



N = population size

Note: P-values are 1-sided and based on LR test. Hazard ratio is obtained using an unadjusted stratified Cox PH model.

Note: Stratification factors at randomization were 1) Prior therapy and response (Relapsed in  $\leq 6$  months (not post-HSCT), Refractory, or relapsed in  $\leq 6$  months post allogeneic HSCT), and 2) Pre-selected chemotherapy (High intensity chemotherapy (MEC or FLAG-IDA), or low intensity chemotherapy (LoDAC)).

Source: M2.7.3.2.1.1.7.2.1 Figure 2.7.3.2.1-4

PPS を対象とした EFS の感度分析では、ハザード比は 0.719 (95% CI: 0.545~0.948)、層別ログランク検定の片側  $P$  値は 0.0064 であった。EFS の中央値は、キザルチニブ単剤療法群が 6.1 週、サルベージ化学療法群が 0.1 週であった。ITT 解析対象集団と PPS で EFS に差が認められた主な理由は、PPS では無作為割付後に治療を受けなかった被験者 (サルベージ化学療法群: 28 名、キザルチニブ単剤療法群: 4 名) が除外されたことが考えられる (2.7.3.2.1.1.7.2)。

HSCT 実施日で打ち切りとした EFS の感度分析は、主解析の結果と大きな違いはなかった。また、治験医師の効果判定結果に基づく EFS の副次解析では、ハザード比が 0.914 (95% CI: 0.708~1.180)、層別ログランク検定の片側  $P$  値は 0.1263 であった。EFS の中央値は、キザルチニブ単剤療法群が 6.4 週、サルベージ化学療法群が 3.7 週であり、主解析と類似した結果であった (5.3.5.1-1 Table 8.10)。

EFS の定義に従って、治療開始後に CRc を達成できなかった 164 名 (キザルチニブ単剤療法群: 115 名、サルベージ化学療法群: 49 名) を治療抵抗性と判断し、無作為化時点でイベント発生として扱った。また、ベースライン以降に有効性評価を実施しなかった 18 名 (キザルチニブ単剤療法群: 1 名、サルベージ化学療法群: 17 名) が、無作為化時点で打ち切りとなった。

EFS の定義に従って治療抵抗性と判断された被験者数及び無作為化時点で打ち切りとなった被験者数は、治療群間で偏りが認められた。この偏りは、EFS の主解析の結果に影響

を及ぼしたと考えられるが、EFS の Kaplan-Meier 曲線は全体的にキザルチニブ単剤療法群がサルベージ化学療法群の上に位置していた。また、両治療群間の OS の Kaplan-Meier 曲線は治療開始早期から明確な差が認められたことを併せて考慮すると、キザルチニブの投与によって迅速な芽球の減少及び増殖抑制効果が得られているものと考えられた。

#### 4.2.3.3 探索的評価項目

本項では、OS の結果を支持する CRc 率、CRc 持続期間、及び HSCT 実施率の結果について述べる。

##### 4.2.3.3.1 CR 率、CRc 率、及び CRc 持続期間（ITT 解析対象集団）

最良総合効果を、表 2.5.4.2-4 に示す。キザルチニブ単剤療法群の 13 名（5.3%）及びサルベージ化学療法群の 40 名（32.8%）はベースライン後に一度も効果判定を実施しなかったため、評価不能と判断した。ベースライン以降に効果判定を実施しなかった主な理由は、無作為割付後に試験治療を受けなかった、病勢進行によって治験を中止した、又は効果判定に必要な骨髄検査を受けていなかったためであった（5.3.5.1-1 8.2.3.1）。

本試験では、キザルチニブの効果をより詳細に確認するため、IWG の定義を一部改変した有効性評価基準を使用した（1.3.4）。CRc 率はキザルチニブ単剤療法群が 48.2%であり、サルベージ化学療法群（27.0%）と比較して高かった。また、CRc 持続期間の中央値はキザルチニブ単剤療法群が 12.1 週であり、サルベージ化学療法群（5.0 週）と比較して長かった（表 2.5.4.2-4）。

CR を達成した被験者は 11 名（キザルチニブ単剤療法群: 10 名、サルベージ化学療法群: 1 名）であったため、CR 持続期間の中央値は算出しなかった（5.3.5.1-1 Table 14.2.6.3）。

HSCT 実施日で打ち切りとした CRc 持続期間の中央値は、キザルチニブ単剤療法群で 11.7 週、サルベージ化学療法群で 5.0 週であり、主解析と類似した結果であった

（2.7.3.2.1.1.7.3.2）。副次解析である治験医師の効果判定に基づくキザルチニブ単剤療法群及びサルベージ化学療法群の CRc 率は、それぞれ 46.5%及び 24.6%であり、主解析の結果（キザルチニブ単剤療法群: 48.2%、サルベージ化学療法群: 27.0%）と類似していた

（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.4 及び表 2.5.4.2-4）。また、副次解析である治験医師の効果判定に基づくキザルチニブ単剤療法群及びサルベージ化学療法群の CRc 持続期間は、それぞれ 28.1 週及び 12.6 週であり、主解析の結果と同様に、キザルチニブ単剤療法群の方が長かった（5.3.5.1-1 Table 14.2.6.2）。

表 2.5.4.2-4 最良総合効果 (ITT 解析対象集団) (AC220-007 試験)

Response Assessment Category	Quizartinib Monotherapy (N=245) n (%)	Salvage Chemotherapy (N=122) n (%)
<b>Evaluable (Subjects with at least 1 post-baseline assessment)<sup>a</sup></b>	<b>232 (94.7)</b>	<b>82 (67.2)</b>
<b>Non-Evaluable (Subjects without a post-baseline assessment)<sup>b</sup></b>	<b>13 (5.3)</b>	<b>40 (32.8)</b>
<b>CRC</b>	<b>118 (48.2)</b>	<b>33 (27.0)</b>
95% CI	(41.8, 54.6)	(19.4, 35.8)
<b>Median Duration of CRC (Weeks) (95% CI)</b>	<b>12.1 (10.4, 27.1)</b>	<b>5.0 (3.3, 12.6)</b>
<b>CR</b>	<b>10 (4.1)</b>	<b>1 (0.8)</b>
95% CI	(2.0, 7.4)	(0.0, 4.5)
<b>CRp</b>	<b>9 (3.7)</b>	<b>0 (0.0)</b>
95% CI	(1.7, 6.9)	(0.0, 3.0)
<b>CRi</b>	<b>99 (40.4)</b>	<b>32 (26.2)</b>
95% CI	(34.2, 46.8)	(18.7, 35.0)
<b>CRia</b>	<b>74 (30.2)</b>	<b>23 (18.9)</b>
95% CI	(24.5, 36.4)	(12.3, 26.9)
<b>CRib</b>	<b>25 (10.2)</b>	<b>9 (7.4)</b>
95% CI	(6.7, 14.7)	(3.4, 13.5)
<b>PR</b>	<b>52 (21.2)</b>	<b>4 (3.3)</b>
95% CI	(16.3, 26.9)	(0.9, 8.2)
<b>No Response<sup>c</sup></b>	<b>62 (25.3)</b>	<b>45 (36.9)</b>
95% CI	(20.0, 31.2)	(28.3, 46.1)

n = sample size; N = population size

a: Evaluable: subject had at least 1 post-baseline assessment.

b: Non-evaluable: subject had no post baseline assessment.

c: No Response: subject had at least one post baseline marrow assessment and did not achieve a response.

Notes: Denominator for percentages is number of subjects in ITT analysis set. See subject disposition for alive status. Best overall response is defined as the best measured response (CR, CRp, CRi, PR, NR or Unknown) post-treatment but prior to HSCT or any other AML therapy. CRC is comprised of CR, CRp and CRi.

Response was derived from objective criteria per modified Cheson criteria. Rate and 95% CI are calculated from binomial distribution.

CRia: CRi's that satisfy all other criteria for CR, but ANC  $<1 \times 10^9/L$  with or without complete platelet recovery, with or without RBC/platelet transfusion.

CRib: Rest of CRi's that satisfy all other criteria for CR or CRp, but with RBC/platelet transfusion.

Source: M2.7.3.2.1.1.7.3.1 Table 2.7.3.2.1-22

#### 4.2.3.4 造血幹細胞移植実施率

治験実施計画書に規定した血液検査及び GVHD に関する基準を満たす場合には、治験医師の判断に基づき、HSCT 後にキザルチニブの投与を再開できることとした。なお、治験実施計画書には HSCT 実施の決定に関する規定は設定していないため、治験医師の判断に基づいて行われた。キザルチニブ単剤療法群では、唯一の根治的治療である HSCT を実施することができた被験者が多かった。

HSCT 実施率の算出に際しては、試験治療開始後に同種 HSCT を受けた被験者のうち、新たな AML に対する治療（移植前処置は除く）を開始する前に HSCT を実施した被験者のみを対象とした。HSCT を実施した被験者は、キザルチニブ単剤療法群が 78 名 (31.8%)、サルベージ化学療法群が 14 名 (11.5%) であり、キザルチニブ単剤療法群でサルベージ

ジ化学療法群と比較して HSCT 実施率が高かった。オッズ比は 3.8 (95% CI: 2.0～7.2、*P* 値 < 0.0001) であった。サルベージ化学療法群で HSCT を実施した被験者は、いずれも無作為割付前に強力化学療法を選択した被験者であり、低強度化学療法を選択した被験者はいなかった。一方、キザルチニブ単剤療法群で HSCT を実施した被験者では、13 名 (5.3%) が無作為割付前に低強度化学療法を選択していた (2.7.3.2.1.1.7.3.5 Table 2.7.3.2.1-26) 。

治験医師によって HSCT の結果を、成功、生着不全、拒絶、再発のいずれかで評価した結果、HSCT の成功率はキザルチニブ単剤療法群で 41 名 (52.6%) 、サルベージ化学療法群で 5 名 (35.7%) であり、サルベージ化学療法群と比較してキザルチニブ単剤療法群で高かった。また、HSCT 後の再発率はキザルチニブ単剤療法群が 30.8%、サルベージ化学療法群が 42.9%であり、キザルチニブ単剤療法群で低かった。78 名中 48 名 (61.5%) の被験者が HSCT 後にキザルチニブの投与を再開した (5.3.5.1-1 Table 14.2.4.1c) 。曝露の詳細は 5.1 に示す。

これらの結果は、本試験での臨床的及び生物学的仮説に対する一貫した裏付けとなるものであり、FLT3-ITD 陽性の R-R AML 患者集団に対するキザルチニブの臨床的ベネフィットを示していると考えられた。

#### 4.2.3.5 曝露－応答関係

AC220-007 試験において、曝露量が OS に及ぼす影響を評価するために、キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ + AC886 の average daily AUC、Cmax、及び Ctough を曝露量指標とする Cox 比例ハザードモデルを構築した。統計学的に有意な (*P* 値 < 0.05) リスクファクターは、AUC、前治療の効果 (治療抵抗性、移植をせず 6 ヶ月以内の再発あるいは移植後 6 ヶ月以内の再発) 及び年齢であった。前治療の効果は、AUC 又は年齢と比較して OS に対する影響が大きかった。キザルチニブ又はキザルチニブ + AC886 の曝露量が OS に及ぼす影響は、他のリスクファクターの影響を考慮しても統計学的に有意であるものの、いずれの曝露－応答関係も、最低曝露量群の曝露－応答関係が影響しているものと考えられた。また、曝露量の影響に対応する係数の推定精度は低いことから、この推定値には不確実性を含んでいることが示唆された。さらに、解析データセットが比較的小さいこと、あるいは現在のモデルでは検討されていない他の要因が影響している可能性が考えられた。その他、OS に関する統計学的に有意な影響因子は特定されなかった (2.7.2.2.4.2.1.2.2) 。

### 4.3 有効性の裏付けとなる試験の結果

#### 4.3.1 AC220-A-J201 試験 (5.3.5.2-1)

##### 4.3.1.1 AC220-A-J201 試験のデザイン

試験デザインの詳細を 1.3.5.2 に示す。



#### 4.3.1.1.1 有効性評価項目

主要評価項目は CRc 率であり、副次評価項目は最良総合効果、奏効率、CRc 持続期間、OS、EFS、及び HSCT 実施率等であった。

なお、主要評価項目及び副次評価項目の定義は、AC220-007 試験での定義と同様とした。

#### 4.3.1.1.2 統計解析手法

有効性の解析は、有効性解析対象集団を対象として実施した。有効性解析対象集団を、同意説明文書に署名し、中央測定機関による FLT3-ITD 検査が陽性であり、治験薬を少なくとも 1 回は服薬した被験者と定義した。データカットオフ日までに登録された 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。

主要評価項目である CRc 率は、治験実施計画書の定義に従い、治験医師が判定した効果に基づき算出した。

本試験の目的（仮説）は、FLT3-ITD 陽性の日本人 R-R AML 患者におけるキザルチニブ単剤投与時の CRc 率が、サルベージ療法の CRc 率として設定した 23.5%以上であることを確認することであり、CRc 率の 90% CI の下限が 23.5%以上か否かで判断することとした。

中間解析の結果、早期有効中止を決定した時点（20 年 月 日）までに登録された 38 名のうち、データカットオフ日（20 年 月 日）までに登録された 37 名について同日までに収集されたすべてのデータを用いて解析を実施した。

#### 4.3.1.2 AC220-A-J201 試験の結果

##### 4.3.1.2.1 被験者の内訳

データカットオフ日までに 37 名の被験者が登録され、キザルチニブの開始用量は 3 名が 20 mg/日、34 名が 30 mg/日であった。28 名が治験薬投与を中止し、主な中止理由は、HSCT（15 名 [40.5%]）、病勢進行（12 名 [32.4%]）であった。また、14 名が死亡のため治験を中止した（2.7.3.2.1.2.1.3）。

##### 4.3.1.2.2 人口統計学的及びベースライン特性

年齢の平均値は 58.8 歳であり、11 名（34.4%）が男性であった。再発 AML（HSCT の有無を問わない）の被験者（65.6%）が治療抵抗性 AML の被験者（34.4%）より多かった。ECOG Performance Status は、多くの被験者が 0 又は 1 であった（27 名 [84.4%]）。FLT3-ITD アレル比が 25%超であった被験者は 80%以上であり、FLT3-ITD アレル比が 50%超であった被験者は 28.1%であった（2.7.3.2.1.2.1.4）。

HSCT 歴を有する被験者は 4 名（12.5%）であった（5.3.5.2-1 Table 14.1-6）。

#### 4.3.1.3 AC220-A-J201 試験の有効性の結果

##### 4.3.1.3.1 主要評価項目（複合完全寛解率）

##### 4.3.1.3.1.1 主解析の結果

CRc 率の結果を表 2.5.4.3-1 に示す。

CRc 率の評価が可能であった 26 名のうち、CRc を達成したのは 14 名（53.8% [90% CI: 36.2%~70.8%]）であり、CRc 率の 90% CI の下限が 23.5%以上であるという本試験の仮説が検証された。

表 2.5.4.3-1 CRc 率（有効性解析対象集団）（AC220-A-J201 試験）

	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 29)	All (N = 32)
Number of evaluable subjects for composite CR rate	3	23	26
Composite CR rate (CRc rate: CR + CRp + CRi) (n, %)	1 (33.3)	13 (56.5)	14 (53.8)
90% CI <sup>a</sup>	(1.7, 86.5)	(37.5, 74.2)	(36.2, 70.8)
95% CI <sup>a</sup>	(0.8, 90.6)	(34.5, 76.8)	(33.4, 73.4)

n = sample size; N = population size

Note: Percentages for the composite CR rate are calculated using the corresponding number of evaluable subjects shown in the table as the denominator.

a: The exact method was used for the confidence intervals.

Source: M2.7.3.2.1.2.1.7.1.1 Table 2.7.3.2.1-33

##### 4.3.1.3.2 副次評価項目

##### 4.3.1.3.2.1 最良総合効果、奏効率、CRc 持続期間

最良総合効果及び奏効率の結果を表 2.5.4.3-2 に示す。

最良総合効果の評価が可能であった 27 名のうち、1 名（3.7%）が CRp、13 名（48.1%）が CRi、7 名（25.9%）が PR を達成した。CR を達成した被験者はいなかった。

また、奏効率の評価が可能であった 27 名のうち、奏効（CRc + PR）を達成したのは 21 名（77.8% [95% CI: 57.7%~91.4%]）であった。

CRc 持続期間の中央値は 16.1 週（95% CI: 4.7~24.6 週）であった（5.3.5.2-1 Table 14.2-10）。

。



表 2.5.4.3-2 最良総合効果及び奏効率（有効性解析対象集団）（AC220-A-J201 試験）

	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 29)	All (N = 32)
Number of evaluable subjects for best response and responder rate	3	24	27
Best response (n, %)			
Complete remission (CR)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CR with incomplete platelet recovery (CRp)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (3.7)
CR with incomplete hematological recovery (CRi)	1 (33.3)	12 (50.0)	13 (48.1)
CRia <sup>a</sup>	0 (0.0)	8 (33.3)	8 (29.6)
CRib <sup>b</sup>	1 (33.3)	4 (16.7)	5 (18.5)
Partial remission (PR)	1 (33.3)	6 (25.0)	7 (25.9)
No response (NR)	1 (33.3)	5 (20.8)	6 (22.2)
Response rate (CR + CRp + CRi + PR) (n, %)	2 (66.7)	19 (79.2)	21 (77.8)
95% CI <sup>c</sup>	(9.4, 99.2)	(57.8, 92.9)	(57.7, 91.4)
Best response (% , 95% CI <sup>c</sup> )			
Complete remission (CR)	0.0 (0.0, 70.8)	0.0 (0.0, 14.2)	0.0 (0.0, 12.8)
CR with incomplete platelet recovery (CRp)	0.0 (0.0, 70.8)	4.2 (0.1, 21.1)	3.7 (0.1, 19.0)
CR with incomplete hematological recovery (CRi)	33.3 (0.8, 90.6)	50.0 (29.1, 70.9)	48.1 (28.7, 68.1)
Partial remission (PR)	33.3 (0.8, 90.6)	25.0 (9.8, 46.7)	25.9 (11.1, 46.3)
No response (NR)	33.3 (0.8, 90.6)	20.8 (7.1, 42.2)	22.2 (8.6, 42.3)
Unknown	0.0 (0.0, 70.8)	0.0 (0.0, 14.2)	0.0 (0.0, 12.8)

n = sample size; N = population size

Note: Percentages for the best response and the response rate are calculated using the corresponding number of evaluable subjects shown in the table as the denominator.

a: CR is that satisfy all other criteria for CR, but ANC < 1 x 10<sup>9</sup>/L with or without complete platelet recovery, with or without RBC/platelet transfusion.

b: Rest of CRis that satisfy all other criteria for CR or CRp, but with RBC/platelet transfusion.

c: The exact method was used for the confidence intervals.

Source: M2.7.3.2.1.2.1.7.2.1 Table 2.7.3.2.1-35

#### 4.3.1.3.2.2 全生存期間

データカットオフ日までに 13 名 (40.6%) が死亡し、OS の中央値は 34.1 週 (95% CI: 27.1 ~ 週) であった。26 週時点の全生存率は 73.5% であった (2.7.3.2.1.2.1.7.2.4)。

#### 4.3.1.3.2.3 無イベント生存期間

EFS を、登録時点から治療抵抗性、CRc 達成後の再発、又は原因を問わない死亡のいずれかが確認された最も早い時点までの期間と定義した。治療抵抗性の場合はイベント発生日を登録日とした。EFS の中央値は 12.7 週 (95% CI: 0.1 ~ 24.7 週) であり、データカットオフ日までに EFS イベントが 21 名 (65.6%) に認められた (2.7.3.2.1.2.1.7.2.5)。

## 4.3.1.3.2.4 造血幹細胞移植実施率

キザルチニブの投与中止後、12 名 (37.5%) が AML に対する後治療 (移植前処置は除く) を開始することなく HSCT を実施した。なお、CRc 率の評価が可能であった 26 名を対象とした HSCT 実施率は 46.2% (12/26) であった (5.3.5.2-1 Table 14.2-14)。

## 4.3.2 2689-CL-2004 試験 (5.3.5.2-2)

2689-CL-2004 試験は、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。

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。Grade 2 以上の QTcF 延長、持続性の Grade 3 以上の非血液毒性を認めた被験者、又は 2 サイクル以上のキザルチニブの投与を受け、CRp/CRi を達成した被験者で骨髄抑制が認められた場合には、投与量を段階的に減量することとした。キザルチニブは 28 日間の投与サイクルで連日投与された。キザルチニブの投与は、治療効果が得られなくなるまで、許容できない有害事象が発現するまで、又は HSCT の実施を決定するまで継続した。なお、キザルチニブの投与開始後に HSCT を実施した被験者は、HSCT 後にキザルチニブの投与を再開しないこととした。

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。

本試験には、合計 76 名を組み入れた。年齢の中央値 (範囲) は 54.5 (19~77) 歳であった。FLT3-ITD アレル比 50% 超の被験者が 30 mg 群で 18.4%、60 mg 群で 44.7% であったことを除き、被験者背景は 2 つの投与群で概ね同様であった。

30 mg 群の 38 名及び 60 mg 群の 36 名が少なくとも 1 回のキザルチニブの投与を受けた。30 mg 群では 38 名中 24 名 (63.2%) がキザルチニブを 60 mg/日に増量したのに対し、60 mg 群では 36 名中 7 名 (19.4%) がキザルチニブを 90 mg/日に増量しており、60 mg 群で増量した被験者が少なかった。

CRc 率は 30 mg 群及び 60 mg 群ともに 47.4% であった。60 mg 群が 30 mg 群より OS の中央値 (60 mg 群: 27.3 週、30 mg 群: 20.9 週)、CRc 持続期間の中央値 (60 mg 群: 9.1 週、30 mg 群: 4.2 週)、及び EFS の中央値 (60 mg 群: 13.7 週、30 mg 群: 12.0 週) が長い傾向が認められた。キザルチニブの投与中止後の HSCT 実施率は、60 mg 群で 42.1%、30 mg 群で 31.6% であった。

60 mg 群では FLT3-ITD アレル比の高い被験者が多かったにもかかわらず、30 mg 群と比較して OS、CRc 持続期間、EFS において一貫して良好な有効性が認められたことから、検証的試験である AC220-007 試験では 60 mg/日 を目標用量に設定した (2.7.3.2.1.2.2)。

#### 4.3.3 AC220-002 試験 (5.3.5.2-3)

AC220-002 試験は、FLT3-ITD が陽性又は陰性の R-R AML 患者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。

原発性 AML 又は 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対して治療抵抗性を認めた 60 歳以上の患者を組み入れた。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。被験者は FLT3-ITD 変異の有無にかかわらず本試験へ組み入れた。なお、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。

被験者には経口液剤としてキザルチニブを 1 日 1 回投与した。なお、経口液剤と錠剤は同程度の相対的バイオアベイラビリティを示した (2.7.1.3.1)。キザルチニブの投与は、治療効果が得られなくなるまで、許容できない有害事象が発現するまで、又は HSCT の実施を決定するまで継続した。なお、キザルチニブの投与開始後に HSCT を実施した被験者は、HSCT 後にキザルチニブの投与を再開しないこととした。

本試験におけるキザルチニブの用量は、第 I 相試験の結果に基づき、200 mg/日 とした。しかし、17 名にキザルチニブを投与した結果、QTcF 延長が高頻度に認められたため、治療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。閉経前女性は QTc が男性より長く、薬剤性 QT 延長が男性より起こりやすい可能性があるため、性別に基づき投与量を調整した<sup>16,17</sup>。なお、2689-CL-2004 試験及び AC220-007 試験では、男女とも同じ投与量に設定した。これらの試験の C-QTc モデル解析の結果、性別は統計学的に有意な共変量でないことが示された (3.6)。

主要評価項目を CRc 率及び CR 率とした。

本試験では、コホート 1 に 157 名、コホート 2 に 176 名の合計 333 名を組み入れた。年齢の中央値はコホート 1 が 69 歳、コホート 2 は 51 歳であった。コホート 1 では、40.1% の被験者が初回寛解導入化学療法に対して治療抵抗性であり、58.6% が初回寛解導入化学療法後の再発であった。コホート 2 では、66% の被験者が治療抵抗性であり、34% が再発であった。

コホート 1 の被験者の 71% 及びコホート 2 の被験者の 77% が FLT3-ITD 陽性であった。また、コホート 1 の被験者の 7.6%、及びコホート 2 の被験者の 8.0% は、FLT3-ITD アレル比が 10% 以下のため FLT3-ITD 陰性と定義した。残りの被験者は FLT3-ITD が検出されなかったか、不明であった (5.3.5.2-3 Table 7.7、Table 7.8、及び Table 7.9)。以下に、FLT3-ITD 陽性被験者における有効性の結果を示す。

コホート 1 では、CRc 率は 56.3%、CRc 持続期間の中央値は 12.1 週であった。HSCT 実施率は 9.8%で、OS の中央値は 25.4 週であった。HSCT を実施した被験者での OS の中央値は 32.7 週であり、HSCT を実施しなかった被験者（24.9 週）より高かった。コホート 1 では、14.2%の被験者が 1 年以上生存した。

コホート 2 では、CRc 率は 45.6%、CRc 持続期間の中央値は 11.3 週であった。HSCT 実施率は 34.5%で、OS の中央値は 24.0 週であった。HSCT を実施した被験者での OS の中央値は 34.1 週であり、HSCT を実施しなかった被験者（18.4 週）より高かった。コホート 2 では、19.9%（27/136 名）の被験者が 1 年以上生存した（2.7.3.2.1.2.3）。

本試験の結果より、キザルチニブが被験者の年齢に問わず有効であること、また、初回寛解導入化学療法による寛解達成後、1 年以内に再発又は初回寛解導入化学療法に対して治療抵抗性を認めた FLT3-ITD 陽性の AML 被験者、及び初回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被験者でも有効であることが示された。

#### 4.4 全試験を通しての結果の比較と解析

本項には、AC220-007 試験及び裏付けとなる AC220-A-J201 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験で得られた有効性（OS、CRc 率、CR 率、及び CRc 持続期間）の結果を示す。

AC220-007 試験、AC220-A-J201 試験、及び 2689-CL-2004 試験は、FLT3-ITD 陽性患者を対象として実施した。AC220-002 試験は、FLT3-ITD 陽性又は陰性患者を対象として実施したが、本項には、FLT3-ITD 陽性患者の結果を示す。

海外で実施した AC220-007 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験並びに国内で実施した AC220-A-J201 試験の OS、CRc 率、CR 率、及び CRc 持続期間を表 2.5.4.4-1 に示す。

OS の中央値は海外で実施した 3 試験で一貫しており、キザルチニブ 60 mg を投与した被験者で約 27 週であった。AC220-007 試験でキザルチニブは化学療法に対して死亡リスクを 24.2%減少させた。また、これら 3 試験では、CRc 率、CR 率、及び CRc 持続期間も一貫していた。

AC220-A-J201 試験では、OS の中央値は 34.1 週であった。また、CRc 率（53.8%）及び CRc 持続期間（16.1 週）は AC220-007 試験の結果（それぞれ 48.2%及び 12.1 週）と類似していた。

以上の一貫した結果は、FLT3-ITD 陽性の R-R AML 患者に対するキザルチニブ単剤療法の有効性を支持するものであった。

表 2.5.4.4-1 各試験の年齢、OS、CRc 率、CR 率、及び CRc 持続期間の比較  
(AC220-007 試験、AC220-A-J201 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験)

	AC220-007		AC220-A-J201	2689-CL-2004		AC220-002	
	Quizartinib Monotherapy N=245	Salvage Chemoherapy N=122	Quizartinib Monotherapy N=32	30 mg N=38	60 mg N=38	Cohort 1 N=112	Cohort 2 N=136
Age (y)							
Median (Min, Max)	55.0 (19, 81)	57.5 (18, 78)	65.0 (31, 81)	56.5 (19, 77)	53.0 (20, 74)	69.0 (32, 86) <sup>d</sup>	51.0 (19, 77) <sup>d</sup>
Overall Survival Time to Events (Weeks)							
Median <sup>a</sup>	27.0	20.4	34.1	20.9	27.3	25.4	24.0
(95% CI)	(23.1, 31.3)	(17.3, 23.7)	(27.1, –)	(17.7, 25.3)	(17.3, 34.9)	(21.3, 29.7)	(21.1, 27.1)
Remission Rate and Duration of Remission							
CRc							
n (%)	118 (48.2)	33 (27.0)	14 (53.8) <sup>c</sup>	18 (47.4)	18 (47.4)	63 (56.3)	62 (45.6)
95% CI <sup>b</sup>	(41.8, 54.6)	(19.4, 35.8)	(33.4, 73.4)	(33.3, 61.8)	(33.3, 61.8)	(46.6, 65.6)	(37.0, 54.3)
Duration of CRc (Weeks)							
Median <sup>a</sup>	12.1	5.0	16.1	4.2	9.1	12.1	10.6
(95% CI)	(10.4, 27.1)	(3.3, 12.6)	(4.7, 24.6)	(2.1, 9.7)	(4.1, 22.3)	(6.3, 15.7)	(8.1, 16.1)
CR							
n (%)	10 (4.1)	1 (0.8)	0 (0.0) <sup>c</sup>	2 (5.3)	1 (2.6)	3 (2.7)	5 (3.7)
95% CI <sup>b</sup>	(2.0, 7.4)	(0.0, 4.5)	(0.0, 12.8)	(0.6, 17.7)	(0.1, 13.8)	(0.6, 7.6)	(1.2, 8.4)

CI = confidence interval; n = number of subjects in the category; N = population size.

a: Kaplan-Meier Estimate. Confidence interval for median was computed using the Brookmeyer-Crowley method.

b: Confidence intervals were calculated using Clopper-Pearson method.

c: The denominator is the total number of evaluable subjects for CRc rate (N = 26) and best response (N = 27)

d: The denominator is the number of subjects in safety population (Cohort 1: N = 157 and Cohort 2: N = 176)

Note: CRc, CR, and duration of CRc were assessed using sponsor-derived response criteria.

Percentages are based on the number of subjects (N) in a given treatment arm for the population analyzed.

Percentages are based on the number of subjects censored.

Source: M2.7.3.2.1.2.1 Table 2.7.3.2.1-29, Table 2.7.3.2.1-33, Table 2.7.3.2.1-35, Table 2.7.3.2.1-36, Table 2.7.3.2.1-38, M2.7.3.3 Table 2.7.3.3.2-1, Table 2.7.3.3.4-1, Table 2.7.3.3.4-2, and Table 2.7.3.3.4-3.

#### 4.5 有効性の結論

- AC220-007 試験でキザルチニブ単剤療法群は、サルベージ化学療法群と比較して統計学的に有意に OS を延長した。
  - OS の中央値は、キザルチニブ単剤療法群が 6.2 ヶ月（27.0 週 [95% CI: 23.1～31.3 週]）、サルベージ化学療法群が 4.7 ヶ月（20.4 週 [95% CI: 17.3～23.7 週]）であった。サルベージ化学療法群に対するハザード比は 0.758 であり、キザルチニブの投与により死亡リスクが 24.2%減少した。
  - 両群の生存曲線は治療開始早期から明確な差が認められ、その差は治療期間を通して持続した。
  - 3 種類の感度分析（PPS を対象とした解析、HSCT 実施日で打ち切りとした解析、及び治験薬以外の FLT3 阻害剤の使用開始日で打ち切りとした解析）の結果から、ITT 解析対象集団で認められたキザルチニブ単剤療法群での OS の延長には、キザルチニブの投与が大きく寄与しているものと考えられた。
  - HSCT 実施日で打ち切りとした OS の感度分析では、キザルチニブの効果は治療開始早期から確認され、治療期間を通して持続した。この結果から、キザルチニブ単剤療法群は、HSCT の有無を問わず、サルベージ化学療法群と比較して OS を延長することが示唆された。また、他の FLT3 阻害剤の投与開始日で打ち切りとした OS の感度分析でも、同様にキザルチニブ単剤療法群は、サルベージ化学療法群と比較して OS を延長することが示唆された。これらの感度分析の結果は、主解析の結果と類似していた。
  - サルベージ化学療法群では、被験者の 23.0%が無作為割付後に治療を受けなかった。この影響を確認するため追加解析を行ったところ、OS の中央値は治療を受けた被験者で 20.0 週、治療を受けなかった被験者で 21.3 週であり、キザルチニブの治療効果が有利になるようなバイアスはないと考えられた。
  - サブグループ解析の結果から、主解析結果の頑健性に影響を及ぼすような、効果が大きく異なる部分集団は認められなかった。また、FLT3-ITD アレル比 3%以上の被験者で一貫したキザルチニブの有効性が認められたことから、キザルチニブが FLT3-ITD 陽性の患者で有効であることが示唆された。
- 副次評価項目でも、キザルチニブの臨床的ベネフィットを支持する結果が得られた。
  - EFS の中央値は、キザルチニブ単剤療法群で 1.4 ヶ月（6.0 週）、サルベージ化学療法群で 0.9 ヶ月（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。キザルチニブ単剤療法群のサルベージ化学療法群に対するハザード比は、0.898（95% CI: 0.697～1.157）であった。層別ログランク検定の片側 *P* 値は 0.1071 であり、統計学的な有意差は認められなかったが、生存曲線は治療開始 1 ヶ月以降からキザルチニブ単剤療法群がサルベージ化学療法群の上に位置し、曲線間の差は維持していた。

- PPS を対象とした EFS の感度分析では、EFS の中央値は、キザルチニブ単剤療法群が 6.1 週、サルベージ化学療法群が 0.1 週であった（層別ログランク検定の片側  $P$  値 = 0.0064）。サルベージ化学療法群に対するハザード比は 0.719（95% CI: 0.545～0.948）であった。
- サルベージ化学療法群と比較してキザルチニブ単剤療法群で高い奏効率が得られたことは、FLT3 に対する強力かつ選択的な阻害作用が臨床的に意義のある芽球の減少をもたらすことを裏付けた。
  - CRc 率は、キザルチニブ単剤療法群が 48.2%、サルベージ化学療法群が 27.0%であった。CRc 持続期間の中央値は、サルベージ化学療法群の 5.0 週に対し、キザルチニブ単剤療法群では 12.1 週と長かった。CR、CRp、CRi、及び PR 率は、サルベージ化学療法群と比較してキザルチニブ単剤療法群がいずれも良好な結果であった。
- 治療群間で HSCT 実施率に明確な差が認められたことから、芽球の減少により、HSCT 実施率が改善したと考えられた。
  - HSCT 実施率は、キザルチニブ単剤療法群 (31.8%) がサルベージ化学療法群 (11.5%) より高かった。
  - HSCT を実施した被験者の 61.5% が HSCT 後にキザルチニブの投与を再開した。
- 第 II 相試験の結果は、様々なベースラインの疾患特性を有する R-R AML 患者集団で臨床的ベネフィットが得られることを裏付けた。
  - 2689-CL-2004 試験及び AC220-002 試験では、CRc 率が約 50%、OS の中央値が約 25 週であり、AC220-007 試験と類似した結果であった。
- AC220-A-J201 試験では、CRc 率が 53.8%、OS の中央値は 34.1 週であり、AC220-007 試験及び海外第 II 相試験と一貫した結果が得られた。

以上から、FLT3-ITD 陽性の R-R AML 患者におけるキザルチニブ単剤療法の臨床的ベネフィットが示された。

## 参考文献

1. 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.
2. 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>).
3. 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.
4. 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. Thiede C, Steudel C, Mohr B, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood.* 2002;99(12): 4326-35.
6. Grimwade D, Walker H, Harrison G, et al.; on behalf of the Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. 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.
7. 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.
8. 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.
9. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice guidelines in oncology: acute myeloid leukemia . Available at from: [http://nccn.org/professionals/physician\\_gls](http://nccn.org/professionals/physician_gls). Last accessed 06 Aug 2018.
10. 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.
11. Oran B, Cortes J, Beitinjaneh A, et al. 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.
12. 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.



13. Pratz KW, Levis M. How I treat FLT3-mutated AML. *Blood*. 2017;129(5):565-71.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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. 安全性の概括評価

FLT3-ITD 陽性 R-R AML 患者の治療を目的とする 1 日 1 回投与のキザルチニブ単剤療法の安全性は、海外で実施した第 III 相無作為化実薬対照試験（AC220-007 試験）の結果を中心に評価した。また、R-R AML 患者を対象とした単剤療法試験（AC220-007 試験、AC220-002 試験、2689-CL-2004 試験、CP0001 試験 [1 日 1 回投与群の被験者のみ]）の併合データ（R-R AML 患者併合群）もサポートデータとして評価に用いた。

日本人における安全性プロファイルは、主に 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第 II 相試験（AC220-A-J201 試験）の成績で評価した。さらに、日本人でのキザルチニブの安全性プロファイルを確認するために、AC220-A-J201 試験及び第 I 相試験である AC220-A-J101 試験の成績を併合（日本人併合解析）して評価した。

海外で実施した試験については、AC220-007 試験のデータカットオフ日である 2018 年 2 月 22 日までに得られている情報をもとに評価した。また、日本で実施した試験については、AC220-A-J201 試験のデータカットオフ日である 20 年 月 日までに得られている情報をもとに評価した。

### 5.1 試験薬の曝露

海外では、2018 年 2 月 22 日時点で、737 名の AML 患者（初発患者を除く）及び 307 名の健康成人被験者にキザルチニブが投与された。日本では、20 年 月 日時点で、53 名の R-R AML 患者にキザルチニブが投与された。

R-R AML 患者併合群では、673 名の被験者にキザルチニブが連日投与され、最大投与量は 300 mg であった。総曝露量は 232.9 人年、投与期間の中央値は 79 日であった。このうち、277 名にキザルチニブ 60 mg が投与され、総曝露量は 121.6 人年、投与期間の中央値は 95 日であった（2.7.4.1.2）。

R-R AML 患者併合群の対象となった 4 試験の投与量と被験者数を表 2.5.5.1-1 に示す。

表 2.5.5.1-1 R-R AML 患者併合群の投与量と被験者数

試験番号	キザルチニブの投与量 (キザルチニブ塩酸塩として) (mg/day)	R-R AML 患者併合群に組み入れ られた被験者数
AC220-007	60 <sup>a</sup>	241
AC220-002	90, 135, 及び 200	333
2689-CL-2004	30 又は 60	74
CP0001 連日投与のみ	200 又は 300	25
All subjects		673

a: 初回投与量 30 mg を含む。

Source: M2.7.4 Table 2.7.4.1-4

AC220-007 試験でのキザルチニブ単剤療法群とサルベージ化学療法群の投与期間の比較では、28 日を 1 サイクルとしたサイクル数を用いた。サルベージ化学療法群の投与期間の中央

値は、1 サイクル（投与期間は 1～2 週間）であった。AC220-007 試験におけるキザルチニブ単剤療法群の投与期間の中央値は、97 日（1～1182 日 [約 4 サイクル]）で、72 名が 169 日（約 5.5 ヶ月 [約 6 サイクル]）以上連日投与された。QTcF 延長及び強い CYP3A 阻害剤併用による開始用量、投与開始後の増量、及び用量調節は治験実施計画書に規定した。キザルチニブ単剤療法群の相対用量強度（relative dose intensity: RDI）の中央値は 0.9 であった。この結果より、AC220-007 試験での用量調節方法は、実用的かつ許容可能な方法であることが確認された。HSCT 後にキザルチニブを再開した 49 名の被験者におけるキザルチニブ投与期間の中央値は、129 日（1～1037 日）であった（5.3.5.1-1 10.2.1）。

AC220-007 試験では、キザルチニブ単剤療法群のほとんどの被験者（207 名 [86.3%]）が 30 mg で投与を開始し、主に強い CYP3A 阻害剤の併用投与により 33 名（13.8%）が 20 mg で投与を開始した（5.3.5.1-1 10.2.1）。

HSCT 後にキザルチニブ投与を再開した 49 名の HSCT 後の開始用量は、28 名（57.1%）が 30 mg、21 名（42.9%）が 20 mg であった。試験期間中に強い CYP3A 阻害剤を併用した被験者は、キザルチニブ単剤療法群で 78 名（32.4%）及びサルベージ化学療法群で 50 名（53.2%）、QT 延長作用を有する薬剤を併用した被験者は、キザルチニブ単剤療法群で 177 名（73.4%）及びサルベージ化学療法群で 75 名（79.8%）であった（5.3.5.1-1 7.4.2）。

AC220-A-J201 試験での、投与期間の中央値は 66.0 日（11～288 日）で RDI の中央値は 1.00 であった。日本人併合解析における 60 mg 群の投与期間の中央値は 68.0 日（11～288 日）で、60 mg 群の被験者の過半数は投与期間が 31～90 日であった。AC220-A-J201 試験の全被験者 37 名のうち開始用量が 20 mg であった被験者は 3 名であった。AC220-A-J201 試験で強い CYP3A 阻害剤を併用した被験者は 6 名（16.2%）で、QT 延長作用を有する薬剤を併用した被験者は 26 名（70.3%）であった。被験者背景では、BMI の平均（標準偏差）が AC220-007 試験で 25.9（5.52）に対し、AC220-A-J201 試験では 20.84（2.58）と低かったが、母集団薬物動態解析から体重又は BSA に応じて用量調節する必要はないと考えられた（2.7.2.3.2.2）。

## 5.2 有害事象の解析

### 5.2.1 AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群での有害事象の概要

#### 5.2.1.1 治療中に発現した有害事象の概要

全体として、キザルチニブの用法・用量は、HSCT の前治療の有無に関係なく R-R AML 患者で忍容性が良好であった。治療中に発現した有害事象（treatment-emergent adverse event: TEAE）プロファイルは、R-R AML 患者集団で一般的に認められるものであった。最も多く認められた死因は AML 又は AML に伴うと考えられる事象であった。最も多く発現した死亡に至った TEAE は感染症であり、特に呼吸器感染症及び敗血症の発現が多かった。

AC220-007 試験では、キザルチニブ単剤療法群及びサルベージ化学療法群のほぼすべての被験者で、少なくとも 1 件の TEAE が認められた。治験薬との因果関係ありの TEAE、治療中に発現した重篤な有害事象（treatment-emergent serious adverse event: TESAE）、Grade 3 以上の TEAE、及び投与の中止に至った TEAE の発現率は、いずれもサルベージ化学療法群より

キザルチニブ単剤療法群で高かった（表 2.5.5.2-1）。この結果は、両群間で用法が異なること（キザルチニブは長期経口投与であるのに対し、サルベージ化学療法は 1 又は 2 サイクルの短期投与）が影響していると考えられた。

TEAE、TESAE、死亡、注目すべき有害事象（adverse event of special interest: AESI）、心電図及び臨床検査値を含む標準的な安全性評価では、A220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群と R-R AML 患者併合群で同様の結果であった（2.7.4.2.1.1、2.7.4.3、及び 2.7.4.4）。

表 2.5.5.2-1 治療中に認められた有害事象－AC220-007 試験（安全性解析対象集団）

	キザルチニブ単剤療法群 (N=241) n (%)		サルベージ化学療法群 (N=94) n (%)	
	全体	因果関係あり	全体	因果関係あり
すべての TEAE	238 (98.8)	205 (85.1)	93 (98.9)	66 (70.2)
Grade 3 以上の TEAE	211 (87.6)	154 (63.9)	74 (78.7)	48 (51.1)
TESAE	168 (69.7)	64 (26.6)	37 (39.4)	15 (16.0)
死亡に至った TEAE	36 (14.9)	9 (3.7)	11 (11.7)	4 (4.3)
治験薬の投与中止に至った TEAE	44 (18.3)	17 (7.1)	1 (1.1)	0 (0.0)

同一被験者で 1 つの器官別大分類及び基本語につき 2 件以上の事象を発現している場合は、集計の各レベルでは 1 回のみのカウントとした。

有害事象は MedDRA version 16.1 を使用してコード化した。

Source: M5.3.5.1-1 Table 14.3.1.1

AC220-007 試験では、キザルチニブ単剤療法群とサルベージ化学療法群で薬物の総曝露量（総患者-年数）が異なっているため（キザルチニブ単剤療法群 101.9 人年、サルベージ化学療法群 3.7 人年）、曝露量を調整して解析をした。その結果、TEAE の頻度はキザルチニブ単剤療法群で 2.3 事象／人年及びサルベージ化学療法群で 25.2 事象／人年であり、治験薬との因果関連ありの TEAE の頻度は、それぞれ 2.0 事象／人年及び 17.9 事象／人年であった（5.3.5.1-1 10.3.1）。

### 5.2.1.2 比較的よく見られた有害事象

AC220-007 試験で比較的よく見られた有害事象は、胃腸障害、血球減少、感染症、出血に関連したものであり、いずれも一般的に R-R AML 患者で見られる事象であった。さらに、血球減少、並びにそれに伴う感染症及び出血は、KIT 阻害を介したキザルチニブによる骨髓抑制作用、サルベージ化学療法群では非特異的血液毒性に関連している可能性がある。Grade 3 以上で比較的よく見られた TEAE は、血球減少症及び感染症であった。発熱性好中球減少症は、AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群で発現が多かった TEAE の 1 つであり、TESAE 及び重度の有害事象（Grade 3 以上）では、キザルチニブ単剤療法群及びサルベージ化学療法群ともに発現が多かった事象であった。ただし、投与中止に至った発熱性好中球減少症の発現は、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群で 2 名（0.8%）のみで、R-R AML 患者併合群では 11 名（1.6%）であった。AC220-007 試験では、発熱性好中球減少症は、キザルチニブ投与開始後 3 サイクルまでに多く発現した。

キザルチニブ単剤療法群でサルベージ化学療法群より 5%以上発現率が高かった TEAE は、心電図 QT 延長、咳嗽、呼吸困難、悪心、嘔吐、疲労、貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少症、ALT 増加、体重減少、AST 増加、血中ビリルビン増加、低カリウム血症、食欲減退、低マグネシウム血症、及び発疹であった。サルベージ化学療法群でキザルチニブ単剤療法群より 5%以上発現率が高かった TEAE は、発熱及び下痢であった (2.7.4.2.1.2)。

HSCT 後にキザルチニブ投与を再開した被験者 49 名の HSCT 後の TEAE の発現状況は、試験全体での発現状況とほぼ同様であった。HSCT 後にキザルチニブが投与された被験者で発現が多かった TEAE は、「胃腸障害」(悪心、嘔吐、及び下痢) 及び「血液およびリンパ系障害」(好中球減少症、貧血、及び血小板減少症) に該当する事象であった (5.3.5.1-1 10.3.2)。

AC220-007 試験全体を通して、キザルチニブ単剤療法群とサルベージ化学療法群で心電図 QT 延長の発現に顕著な差が認められ、その発現率はキザルチニブ単剤療法群で 26.6%、サルベージ化学療法群で 2.1%であった。その他に差が認められた TEAE は、呼吸困難 (キザルチニブ単剤療法群 20.3%、サルベージ化学療法群 8.5%)、咳嗽 (キザルチニブ単剤療法群 23.2%、サルベージ化学療法群 13.8%) であった。AC220-007 試験では心電図 QT 延長を AESI と定義しており、5.2.1.9 で詳細に考察する。呼吸困難及び咳嗽については、それぞれの発現状況を確認したが、これらのイベントとキザルチニブ治療との関連性は確認されなかった (5.3.5.1-1 10.3.2)。

#### 5.2.1.2.1 CTCAE Grade 別の治療中に発現した有害事象

AC220-007 試験での有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE) Grade 3 以上の TEAE (5%以上) の発現状況を表 2.5.5.2-2 に示す。

大多数の被験者で、CTCAE Grade 3 以上の TEAE を少なくとも 1 件は発現した (キザルチニブ単剤療法群 211 名 [87.6%]、サルベージ化学療法群 74 名 [78.7%])。

表 2.5.5.2-2 CTCAE Grade 3 以上の有害事象（キザルチニブ単剤療法群で 5%以上）－  
AC220-007 試験（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	キザルチニブ単剤療法群 (N = 241) n (%)		サルベージ化学療法群 (N = 94) n (%)	
	すべて	Grade 3 以上	すべて	Grade 3 以上
すべての TEAE	238 (98.8)	211 (87.6)	93 (98.9)	74 (78.7)
血液およびリンパ系障害	178 (73.9)	154 (63.9)	52 (55.3)	40 (42.6)
貧血	88 (36.5)	72 (29.9)	29 (30.9)	27 (28.7)
発熱性好中球減少症	81 (33.6)	74 (30.7)	26 (27.7)	20 (21.3)
血小板減少症	63 (26.1)	58 (24.1)	20 (21.3)	20 (21.3)
好中球減少症	50 (20.7)	48 (19.9)	11 (11.7)	10 (10.6)
白血球減少症	13 (5.4)	13 (5.4)	2 (2.1)	2 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	184 (76.3)	32 (13.3)	73 (77.7)	11 (11.7)
疲労	67 (27.8)	12 (5.0)	18 (19.1)	1 (1.1)
感染症および寄生虫症	167 (69.3)	108 (44.8)	61 (64.9)	32 (34.0)
肺炎	31 (12.9)	22 (9.1)	9 (9.6)	7 (7.4)
敗血症	22 (9.1)	21 (8.7)	5 (5.3)	4 (4.3)
臨床検査	162 (67.2)	81 (33.6)	40 (42.6)	26 (27.7)
白血球数減少	35 (14.5)	29 (12.0)	14 (14.9)	13 (13.8)
血小板数減少	33 (13.7)	29 (12.0)	12 (12.8)	12 (12.8)
好中球数減少	32 (13.3)	29 (12.0)	14 (14.9)	14 (14.9)
代謝および栄養障害	149 (61.8)	52 (21.6)	54 (57.4)	15 (16.0)
低カリウム血症	77 (32.0)	28 (11.6)	25 (26.6)	8 (8.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	140 (58.1)	24 (10.0)	38 (40.4)	11 (11.7)
呼吸困難	49 (20.3)	12 (5.0)	8 (8.5)	5 (5.3)

同一被験者で 1 つの基本語につき 2 件以上の事象を発現している場合は、集計の各レベルでは 1 回のみのカウントとした。

有害事象は MedDRA version 16.1 を使用してコード化した。

Source: M5.3.5.1-1 Table 14.3.1.8

感染症（肺炎及び敗血症）及び血球減少症（貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少症、及び血小板減少症）に関連する事象の多くは Grade 3 以上であったが、疲労、低カリウム血症、及び呼吸困難は重度の事象が少なかった。Grade 3 以上の発熱性好中球減少症及び好中球減少症は、サルベージ化学療法群よりもキザルチニブ単剤療法群で発現率が高かったが、Grade 3 の貧血及び血小板減少症は両群で同程度であった。

発現が多く認められた治験薬との因果関係ありの Grade 3 以上の TEAE 及びその発現率は、両群で同程度であった。血球減少に関連した治験薬と因果関係ありの TEAE の多くは Grade 3 以上で、貧血（キザルチニブ単剤療法群 21.6%、サルベージ化学療法群 21.3%）及び血小板減少症（キザルチニブ単剤療法群 20.3%、サルベージ化学療法群 16.0%）の発現が多かった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.9）。

### 5.2.1.3 Cycle 1 及び投与期間別の有害事象

サルベージ化学療法と同等の期間に投与されたキザルチニブの安全性プロファイルを評価するために、Cycle 1 で認められた TEAE を評価した。



投与後 1～28 日目にキザルチニブ単剤療法群で発現した TEAE と、3 つのサルベージ化学療法で発現した TEAE との比較を表 2.5.5.2-3 に示す。心電図 QT 延長を除いて、ほとんどの TEAE はサルベージ化学療法群で多く発現し、主に MEC 及び FLAG-IDA で多く認められた。サルベージ化学療法群の LoDAC は、概ねキザルチニブ単剤療法群と比較して TEAE の発現が少なかった。発熱性好中球減少症及び好中球数減少の発現率は、キザルチニブ単剤療法群と LoDAC 治療を受けた被験者で同程度であった。キザルチニブ単剤療法群と LoDAC 治療を受けた被験者の比較において、キザルチニブ単剤療法群で発現が多かった TEAE は心電図 QT 延長、悪心、嘔吐、疲労、頭痛、貧血、及び血小板減少症で、LoDAC 治療を受けた被験者で多く発現した TEAE は、発熱、低カリウム血症、及び下痢であった。

サルベージ化学療法群で 1 サイクルを超える治療を受けた被験者は 94 名中 14 名 (15%) のみであったため、キザルチニブ単剤療法群とサルベージ化学療法群の複数サイクルにわたる TEAE 発現の比較には注意が必要である (5.3.5.1-1 Table 14.3.1.10a, Table 14.3.1.12)。

表 2.5.5.2-3 Cycle 1 で発現した有害事象 (キザルチニブ単剤療法群で 10%以上) – AC220-007 試験 (安全性解析対象集団)

基本語	サイクル 1(1～28 日目)		
	キザルチニブ単剤療法 (N = 241) n (%)	LoDAC (N = 22) n (%)	Med/High Intensity (N = 72) n (%)
悪心	68 (28.2)	2 (9.1)	35 (48.6)
貧血	63 (26.1)	3 (13.6)	25 (34.7)
心電図 QT 延長	45 (18.7)	0 (0.0)	2 (2.8)
血小板減少症	44 (18.3)	2 (9.1)	17 (23.6)
発熱	41 (17.0)	5 (22.7)	36 (50.0)
低カリウム血症	40 (16.6)	5 (22.7)	20 (27.8)
発熱性好中球減少症	38 (15.8)	3 (13.6)	22 (30.6)
嘔吐	35 (14.5)	1 (4.5)	18 (25.0)
疲労	35 (14.5)	2 (9.1)	14 (19.4)
下痢	33 (13.7)	4 (18.2)	30 (41.7)
好中球減少症	31 (12.9)	0 (0.0)	11 (15.3)
白血球数減少	27 (11.2)	2 (9.1)	12 (16.7)
血小板数減少	26 (10.8)	1 (4.5)	11 (15.3)
好中球数減少	25 (10.4)	2 (9.1)	9 (12.5)
頭痛	24 (10.0)	0 (0.0)	16 (22.2)
食欲減退	24 (10.0)	1 (4.5)	9 (12.5)

同一被験者で 1 つの基本語につき 2 件以上の事象を発現している場合は、集計の各レベルでは 1 回のみのカウントとした。

有害事象は MedDRA version16.1 を使用してコード化した。

Source: M5.3.5.1-1 Table 14.3.1.10a, Table 14.3.1.12

TEAE を投与サイクル数 (HSCT 後を含む) に基づいて投与期間別にまとめ、キザルチニブの長期投与の安全性及び高い頻度で報告されている事象の長期投与の影響評価、並びに長期投与での安全性シグナルを検討した。その結果、キザルチニブの安全性プロファイルは投

与期間を通じて概ね一貫しており、長期治療による新たな安全性シグナルは認められなかった。

#### 5.2.1.4 死亡

治療中の死亡（初回投与から最終投与 30 日後までの死亡）の原因について、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群と R-R AML 患者併合群では、AML の疾患進行に起因する死亡（キザルチニブ単剤療法群 20.3%、R-R AML 患者併合群 21.7%）及び有害事象による死亡（キザルチニブ単剤療法群 12.9%、R-R AML 患者併合群 13.9%）の割合は同程度であった。AC220-007 試験では、キザルチニブ単剤療法群及びサルベージ化学療法群の主な死因は AML 又は AML に伴う事象であった（[2.7.4.2.1.3](#) 表 2.7.4.2-18）。

死亡に至った TEAE を表 2.5.5.2-4 に示す。AC220-007 試験では疾患進行又は AML による死亡を TEAE として扱わなかったため、それらを除くと AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群と R-R AML 患者併合群では、死亡に至った TEAE の各事象の発現率は同程度であった。



表 2.5.5.2-4 死亡に至った治療中に発現した有害事象（2名以上）－AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群（安全性解析対象集団）

基本語	AC220-007 試験		R-R AML 患者 併合群 (N = 673) n (%)
	キザルチニブ 単剤療法群 (N = 241) n (%)	サルバージ 化学療法群 (N = 94) n (%)	
死亡に至った TEAE	36 (14.9)	11 (11.7)	193 (28.7)
急性骨髄性白血病 <sup>a</sup>	NA	NA	77 (11.4)
肺炎	7 (2.9)	1 (1.1)	15 (2.2)
敗血症	2 (0.8)	0 (0.0)	12 (1.8)
頭蓋内出血	4 (1.7)	1 (1.1)	8 (1.2)
疾患進行 <sup>a</sup>	NA	NA	7 (1.0)
敗血症性ショック	2 (0.8)	1 (1.1)	6 (0.9)
脳出血	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (0.6)
肺感染	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (0.6)
多臓器不全	1 (0.4)	1 (1.1)	4 (0.6)
呼吸不全	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.6)
心不全	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.4)
播種性血管内凝固	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.4)
真菌性肺炎	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (0.4)
急性腎不全	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.4)
細菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)
心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
全身健康状態低下	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
腸管移植片対宿主病	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.3)
白血球増加症	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)
心筋梗塞	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)
呼吸窮迫	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)
硬膜下血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)

NA: 該当せず。

<sup>a</sup>: AC220-007 試験では集計していない。

同一被験者で1つの器官別大分類及び基本語につき2件以上の事象を発現している場合は、集計の各レベルでは1回のみのカウントとした。

有害事象は MedDRA version 16.1 を使用してコード化した。

Source: M5.3.5.1-1 Table 14.3.1.14 及び M5.3.5.3-2 Table 5.1.8, Table 5.2.9

AML 及び疾患進行を除いて、死亡に至った TEAE の多くは、「感染症および寄生虫病」の器官別大分類に属し、主に呼吸器感染症や敗血症に関連した事象であった。AC220-007 のキザルチニブ単剤療法群や R-R AML 患者併合群で最も多く発現した死亡に至った TEAE は肺炎であり、発現率は両群で同程度であった（キザルチニブ単剤療法群 2.9%、R-R AML 患者併合群 2.2%）。その他、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群及び R-R AML 患者併合群で発現率が 1%を超えた死亡に至った TEAE は、頭蓋内出血のみであった（キザルチニブ単剤療法群 4 名 [1.7%]、R-R AML 患者併合群 8 名 [1.2%]）。AC220-007 試験では、腸管 GVHD による死亡はまれな事象と考えられた。死亡に至った腸管 GVHD は、キザルチニブ単剤療法群で試験を通して 2 名（0.8%）に発現した。

キザルチニブ単剤療法群で治療中に認められた 80 名の死亡のうち、7 名は HSCT 後のキザルチニブ投与再開後の死亡であった。この 7 名のうち 6 名が AML の疾患進行による死亡で、1 名が有害事象（腸管 GVHD 及び呼吸不全）による死亡であった（5.3.5.1-1 10.4.1）。

#### 5.2.1.5 その他の重篤な有害事象

AC220-007 試験では、TESAE がキザルチニブ単剤療法群で 168 名（69.7%）及びサルベージ化学療法群で 37 名（39.4%）に認められた。両群で発現率に大きな差があった TESAE は、発熱性好中球減少症（キザルチニブ単剤療法群 20.7%、サルベージ化学療法群 9.6%）及び肺炎（キザルチニブ単剤療法群 9.1%、サルベージ化学療法群 3.2%）であった（2.7.4.2.1）。

AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群及び R-R AML 患者併合群での TESAE の発現率は同程度であり（キザルチニブ単剤療法群 168 名 [69.7%]、R-R AML 患者併合群 502 名 [74.6%]）、発現事象も同様であった（2.7.4.2.1.4）。

#### 5.2.1.6 その他の重要な有害事象

AC220-007 試験では、キザルチニブ単剤療法群とサルベージ化学療法群で用法が異なること（キザルチニブは長期経口投与であるのに対し、サルベージ化学療法は 1 又は 2 サイクルの短期投与）及びキザルチニブ単剤療法群はサルベージ化学療法群とは異なり、治験実施計画書で設定されたキザルチニブ投与に関する規定（投与の中止又は中断、減量）が影響し、キザルチニブ単剤療法群での投与中断に至った TEAE（34.9%）、減量に至った TEAE（21.6%）、及び投与中止に至った TEAE（18.3%）は、サルベージ化学療法群での発現率（いずれも 1.1%）より高かった（2.7.4.2.1.5.1）。対照として用いたサルベージ化学療法群では有害事象による用量調節に関する規定はなく、さらに、サイクルの投与がすべて完了した後に発現した有害事象もあるため、投与中断に至った TEAE、減量に至った TEAE、及び投与中止に至った TEAE の発現率が低かったと考えられる。

#### 5.2.1.7 有害事象による治験薬の投与中止

AC220-007 試験では、投与中止に至った TEAE はキザルチニブ単剤療法群で 44 名（18.3%）に発現し、この中には HSCT 後のキザルチニブ再開後に発現した TEAE により投与中止となった 8 名（HSCT 後にキザルチニブを再開した被験者数 49 名）が含まれている。キザルチニブ単剤療法群で、最も発現が多かった投与中止に至った TEAE は肺炎であった（6 名 [2.5%]）。その他の事象はすべて 3 名以下の発現であった。

投与中止に至った TEAE の総数から AML を除いた場合（R-R AML 患者併合群で 6.5% が該当）、投与中止に至った TEAE の発現率は AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群と R-R AML 患者併合群で同程度（キザルチニブ単剤療法群 18.3%、R-R AML 患者併合群 25.7%）であった（2.7.4.2.1.5.1.1）。

#### 5.2.1.8 治験薬の減量及び投与中断に至った有害事象

AC220-007 試験では、減量に至った TEAE は、キザルチニブ単剤療法群で 52 名 (21.6%) に発現した。キザルチニブ単剤療法群で最も発現が多かった減量に至った TEAE は、心電図 QT 延長 (9.5%) であり、次いで血小板減少 (2.5%) であった。心電図 QT 延長による減量規定は、治験実施計画書で事前に定められていた。

投与中断に至った TEAE は、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群と R-R AML 患者併合群で同程度発現した (キザルチニブ単剤療法群 34.9%、R-R AML 患者併合群 31.4%)。キザルチニブ単剤療法群及び R-R AML 患者併合群で、最も多く発現した投与中断に至った TEAE は、発熱性好中球減少症 (キザルチニブ単剤療法群 15 名 [6.2%]、R-R AML 患者併合群 41 名 [6.1%]) で、次いで心電図 QT 延長 (キザルチニブ単剤療法群 11 名 [4.6%]、R-R AML 患者併合群 26 名 [3.9%]) であった (2.7.4.2.1.5.1.2、2.7.4.2.1.5.1.3)。

#### 5.2.1.9 治療中に発現した注目すべき有害事象

AC220-007 試験の統計解析計画書では、AESI として、トルサード ド ポアント/QT 延長、肝障害、心不全、不整脈、及び血球減少症の随伴作用 (例: 感染症、出血) を規定した。注目すべき有害事象は、臨床的判断に基づき、ICH 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA) 標準検索式 (Standardised MedDRA Queries: SMQ) を使用するか、又は MedDRA 用語をグループ化することによって分類した (2.7.4.1.1.2.3)。

AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群での AESI の発現状況を表 2.5.5.2-5 示す。

AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群と R-R AML 患者併合群で、AESI を発現した被験者の割合及び肝障害を除く各分類の発現率は同程度であった。したがって、AESI は主に AC220-007 試験データで考察し、R-R AML 患者併合群のデータについてはキザルチニブ単剤療法群との関連性を述べる。

AC220-007 試験で、サルベージ化学療法群よりもキザルチニブ単剤療法群で発現率が高かった AESI 分類は、出血 (キザルチニブ単剤療法群 49.4%、サルベージ化学療法群 38.3%、以下同順)、トルサード ド ポアント/QT 延長 (30.7%、7.4%)、肝障害 (32.0%、16.0%) であった (2.7.4.2.1.5.1.4)。

表 2.5.5.2-5 治療中に発現した注目すべき有害事象－AC220-007試験及びR-R AML患者併合群（安全性解析対象集団）

AEI 分類	AC220-007 試験		R-R AML 患者 併合群 (N = 673) n (%)
	キザルチニブ 単剤療法群 (N = 241) n (%)	サルベージ 化学療法群 (N = 94) n (%)	
すべての AEI	220 (91.3)	81 (86.2)	614 (91.2)
感染	185 (76.8)	68 (72.3)	510 (75.8)
出血	119 (49.4)	36 (38.3)	368 (54.7)
トルサード ド ポアント／QT 延長	74 (30.7)	7 (7.4)	199 (29.6)
肝障害	77 (32.0)	15 (16.0)	165 (24.5)
不整脈	29 (12.0)	10 (10.6)	85 (12.6)
心不全	4 (1.7)	2 (2.1)	28 (4.2)

同一被験者で1つの注目すべきカテゴリ及び基本語につき2件以上の事象を発現している場合は、被験者の集計の各レベルでは1回のみのカウントとした。

AEIは、統計解析計画書の定義に従って特定のSMQ又は器官別大分類や基本語を選択することによって定義した。

Source: M5.3.5.1-1 Table 14.3.1.24 及び M5.3.5.3-2 Table 5.2.15

トルサード ド ポアント／QT 延長及び肝障害については、それぞれ5.2.1.9.1 及び 5.2.1.9.3 で詳細を概説する。AML 患者の治療で発現が想定される感染及び出血、並びに臨床試験でまれにしかみられなかった不整脈及び心不全の AEI については、予期せぬ安全性の問題は認められなかった。これらの事象については以下に簡単に述べる。

### 感染

感染症及び感染症に関連した事象のうち、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群及びサルベージ化学療法群で最も多く発現した事象は発熱性好中球減少症であり、その発現率は両群で同程度であった（キザルチニブ単剤療法群 33.6%、サルベージ化学療法群 27.7%）。この事象はキザルチニブ投与開始後の最初の3ヵ月に多く発現し、サルベージ化学療法群と比較してキザルチニブ単剤療法群ではTESAEとして報告される割合が高かった。しかし、キザルチニブ投与中止に至った発熱性好中球減少症の発現は2名のみであった（2.7.4.2.1.5.1.4.5）。

### 出血

AC220-007 試験でキザルチニブ単剤療法群及びサルベージ化学療法群で多く発現した出血に関連する AEI は、鼻出血（キザルチニブ単剤療法群 11.6%、サルベージ化学療法群 8.5%）及び点状出血（キザルチニブ単剤療法群 11.2%、サルベージ化学療法群 6.4%）であった。出血に関連する AEI の多くは重篤ではなく、Grade 1 又は 2 であり、治験薬投与中止に至ったものも少なかった。頭蓋内出血の発現率は両群とも 2.1%であった（2.7.4.2.1.5.1.4.4）。

### 不整脈及び心不全

不整脈及び心不全に関する AEI では、注目すべき所見は認められなかった（2.7.4.2.1.5.1.4.2 及び 2.7.4.2.1.5.1.4.6）。

## 5.2.1.9.1 トルサード ド ポアント／QTc 延長に分類される有害事象

総括として、MedDRA (SMQ) で分類したトルサード ド ポアント／QT 延長に関連する TEAE の発現状況及び R-R AML 患者併合群で事前に規定された時点での心電図を中央測定機関が評価した QTcF データから、QT 延長に関連する重篤な不整脈リスクは低いことを示す。

In vitro イオンチャンネル試験及びカニクイザルのテレメトリモニタリングで用量依存的な QT 延長の可能性が示された。また、高用量 (90～300 mg 1 日 1 回連日投与) のキザルチニブを投与した初期の臨床試験で QT 延長が認められた。これらの所見及び初期の臨床経験から、QTc 延長はキザルチニブ療法の注目すべき TEAE と評価され、AC220-007 試験では QT 延長を示す被験者のモニタリング及び管理によるリスク最小化措置が講じられた。

## AC220-007 試験

AC220-007 試験でのトルサード ド ポアント／QT 延長に分類される AESI の発現状況を表 2.5.5.2-6 に示す。

AC220-007 試験では、心電図 QT 延長がキザルチニブ単剤療法群で 26.6%、サルベージ化学療法群で 2.1% に認められた。キザルチニブ単剤療法群では 10 名 (4.1%) に Grade 3 の TEAE が認められたが、Grade 4 の TEAE は認められなかった。キザルチニブ単剤療法群では、投与中断に至った心電図 QT 延長が 11 名 (4.6%)、用量減量が 23 名 (9.5%)、治験薬の中止が 2 名 (0.8%、いずれも Grade 2) であった。

表 2.5.5.2-6 トルサード ド ポアント／QT 延長に分類される有害事象の発現状況－

## AC220-007 試験 (安全性解析対象集団)

基本語	キザルチニブ単剤療法群 (N = 241)				サルベージ化学療法群 (N = 94)	
	TEAE n (%)	Grade ≥3 n (%)	TESAE n (%)	中止に至った TEAE n (%)	TEAE n (%)	Grade ≥3 n (%)
すべてのトルサード ド ポアント／QT 延長	74 (30.7)	19 (7.9)	10 (4.1)	2 (0.8)	7 (7.4)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	64 (26.6)	10 (4.1)	5 (2.1)	2 (0.8)	2 (2.1)	0 (0.0)
失神	12 (5.0)	9 (3.7)	5 (2.1)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (1.1)
心室性頻脈	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (1.1)
心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
トルサード ド ポアント	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

同一被験者で 1 つの注目すべきカテゴリ及び基本語につき 2 件以上の事象を発現している場合は、被験者の集計の各レベルでは 1 回のみのカウントとした。

有害事象は MedDRA version 16.1 を使用してコード化した。

AESI は、統計解析計画書の定義に従って特定の SMQ 又は器官別大分類や基本語を選択することによって定義した。

Source: M5.3.5.1-1 Table 14.3.1.24a

AC220-007 試験での QTcF を表 2.5.5.2-7 に示す。

キザルチニブ単剤療法群の 8 名 (3.3%) に、500 ms を超える (Grade 3) QTcF が認められた。これらの被験者はいずれも QT 延長に關係する随伴症状 (心室性不整脈等) はなく、投与中断後の再開時においてはさらなる Grade 3 の QTcF 延長の発現はなかった。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。

QTcF が 500 ms を超えた被験者については、中央測定機関に提出された心電図又は失神や心室頻拍イベントの発現を系統的にレビューしたところ、QT 延長に起因する心室頻拍性不整脈に関連すると思われる臨床イベントは認められなかった。

表 2.5.5.2-7 QTcF－AC220-007 試験 (安全性解析対象集団)

	キザルチニブ単剤療法群 (N = 241) n (%)	サルベージ化学療法群 (N = 94) n (%)
QTcF <sup>a</sup>		
> 450 ms	114 (47.3)	6 (6.4)
> 480 ms	38 (15.8)	0 (0.0)
> 500 ms	8 (3.3)	0 (0.0)
Increase from baseline > 30 ms	151 (62.7)	14 (14.9)
Increase from baseline > 60 ms	30 (12.4)	1 (1.1)

a: 投与開始前の直近 3 回の平均値をベースラインとした。投与開始後のデータは、投与開始から投与終了後 30 日までに見られたものとした。

Source: M5.3.5.1-1 Table 14.3.4.2

## R-R AML 患者併合群

R-R AML 患者併合群では、心電図 QT 延長の発現は明らかな用量反応性を示し、高用量で増加した。R-R AML 患者併合群では、心電図 QT 延長は 43 名 (6.4%) で認められ、そのうち 36 名は 60 mg を超える投与量であった。Grade 別では、Grade 3 が 40 名 (5.9%)、Grade 2 が 2 名 (0.3%)、Grade 4 が 1 名 (0.1%) であった。これら 43 名に致命的なものは見られず、概ね投与中断あるいは用量調節で回復した。キザルチニブの開発全体で唯一発現した Grade 4 のイベント (QTcF 543 ms) は、キザルチニブ 90 mg が投与された被験者で、トルサード ド ポアントに伴う事象として報告された。この被験者には、電解質異常 (低カルシウム血症、低カリウム血症)、呼吸停止を伴う敗血症、及び心房細動の基礎疾患が認められていた。この Grade 4 の QTcF 延長は、治験薬の投与中止後に消失した。

中央測定機関に提出された心電図の評価では、R-R AML 患者併合群 75 名 (11.2%) で QTcF が 500 ms を超え、そのうち 64 名が 60 mg 超群であった。

480 ms 超 500 ms 以下の QTcF 延長を認めるまでの期間の中央値は、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群と R-R AML 患者併合群で同程度であった (キザルチニブ単剤療法群 15.0 日、R-R AML 患者併合群 14.0 日)。500 ms を超える QTcF 延長までの期間の中央値は、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群が R-R AML 患者併合群よりも長く (キザルチニブ単剤療法群 59.5 日、R-R AML 患者併合群 14.0 日)、AC220-007 試験での用量漸増の効果に

よるものと考えられる (2.7.4.2.1.5.1.4.1)。

#### 5.2.1.9.2 AC220-007 試験でのキザルチニブによる QTcF 延長リスク及び適正使用の確保のための措置

キザルチニブ単剤療法による QTcF 延長の平均変化を考慮すると、AC220-007 試験を含むキザルチニブ開発全体を通して心室性不整脈のリスクは低かった。AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群では、心停止、突然死、トルサード ド ポアントは発現せず、キザルチニブ開発全体では、危険因子を有する被験者 1 名にトルサード ド ポアントが発現した。

AC220-007 試験の C-QTc モデルでは、QTcF 延長の主要な寄与因子はキザルチニブであり、AC886 の寄与はわずかであった。年齢、体重、及び性別を含め臨床的に意味のある共変量は同定されなかった。キザルチニブを 60 mg/日の用量で投与したときの定常状態の C<sub>max</sub> において推定された ΔQTcF の中央値 (90% CI の上限、以下同様) は 21.1 ms (23.6 ms) であり、2689-CL-2004 試験で推定された平均 ΔQTcF 19.3 ms (23.3 ms) と同程度であった。

QTc 延長を引き起こすすべての薬剤が、同程度の不整脈誘発リスクを有するとは限らないことが知られている。また、QT 延長そのものは、一般的に、不整脈の前兆を示す優れたサロゲートではないことも知られている<sup>1</sup>。真の hERG チャンネル遮断薬の場合は、ベースラインを上回る QTcF 延長とトルサード ド ポアントのリスクとの相関は良好であると思われる。例えば、ドフェチリドでは、トルサード ド ポアントが >500 µg 1 日 2 回の用量で 10.5% (4/38) 発現し、250 µg 超から 500 µg ままで 0.9% (6/703) に認められた。トルサード ド ポアントの推定発生率は約 1% と報告されており、500 µg 1 日 2 回で認められた QTc の平均変化はベースラインから約 20 ms の増加であった<sup>2</sup>。キザルチニブがドフェチリドなどの真の hERG チャンネル遮断薬で認められた不整脈誘発リスクを同様に有するのであれば、トルサード ド ポアント/心室性不整脈が R-R AML 患者併合群又は AML 患者併合群で最低でも 1% は認められることになるが、そのような知見は認められなかった。

キザルチニブは治療域では主に緩徐活性型遅延整流カリウム電流 (I<sub>Ks</sub>) 阻害剤として作用し、濃度が非常に高い場合にのみ hERG チャンネルを阻害するため、キザルチニブ投与によるトルサード ド ポアントの発現リスクは低いと考えられる。

さらに、AC220-007 試験では、キザルチニブを投与した 73.4% の被験者が試験中のどこかの時点で QT 延長作用を有する薬剤を併用し、併用した被験者の割合はサルベージ化学療法群 (79.8%) と同様であった。つまり、被験者が必要とされる場合は QT 延長作用を有する薬剤の併用が可能であり、忍容性もあると考えられた。

AC220-007 試験から想定されるキザルチニブ及び非結合型キザルチニブの C<sub>max,ss</sub> は約 0.7 µM 及び 0.007 µM であり、AC886 での C<sub>max,ss</sub> はそれぞれ約 0.4 µM 及び 0.004 µM であった。

0.1 µM キザルチニブ及び 0.1 µM AC886 は、hERG 電流をそれぞれ 1.8% 及び -0.4% 阻害した。2.9 µM キザルチニブは、I<sub>Ks</sub> を 67.5% 阻害し、2.9 µM AC886 は I<sub>Ks</sub> を 26.9% 阻害した。キザルチニブ及び AC886 は、ナトリウム電流 (I<sub>Na</sub>)、遅延ナトリウム電流 (I<sub>Na,L</sub>)、及び L 型カルシ



ウム電流 ( $I_{Ca-L}$ ) を最高濃度でも阻害しなかった。キザルチニブ及び AC886 は、hERG 電流及び  $I_{Ks}$  の両方の封鎖を誘導したが、主たる効果は  $I_{Ks}$  の阻害であった (2.6.2.4.1.5 及び 2.6.2.4.1.6)。

QTcF 延長を軽減するためのリスク軽減策は全体的に良好であったが、QTcF が 450 ms 以下でのキザルチニブ投与開始及び増量の基準、並びに QTcF が 480～500 ms での減量基準は、AC220-007 試験の用法・用量での QTcF 延長の中央値が 21.1 ms であったことを考慮すると、過剰な制限であった可能性がある。また、AC220-007 試験を含むキザルチニブ開発全体で、心室性不整脈のリスクが非常に低かった。QTcF 延長に対する適切なリスク軽減を維持した上で、用量増量基準とする QTcF カットオフ値の違いによる QTcF 値に及ぼす影響を評価する目的で、AC220-007 試験での C-QTc 解析に基づきシミュレーションを実施した。このシミュレーションでは、QTcF が 500 ms を超えてしまうためにキザルチニブ投与の中断が必要となる被験者数についても解析した。このシミュレーションの結果から、増量基準を QTcF 450 ms 以下から QTcF 470 ms 以下へ変更することで、用量を増加できる被験者が 23.6% (67.7%から 91.3%) 増加し、QTcF が 500 ms を超えたために投与中断に至る被験者は 0.36% (1.14%から 1.50%) 増加することが示された (2.7.2.2.4.2)。

AC220-007 試験で用いられた用法・用量に関する総合的な臨床成績、さらに年齢、性別、及び体重がキザルチニブ単剤療法において QTcF 延長に影響を及ぼす重要な共変量ではないことを示した C-QTc 解析の結果も踏まえ、シミュレーションから、QTcF が 500 ms を超えるリスクを過度に上昇させることなく、増量基準の QTcF カットオフ値を 470 ms に設定できることが示された。

QTcF 延長リスク管理の観点から FLT3-ITD 陽性 R-R AML 患者へ推奨されるキザルチニブの適切な使用法を以下に示す:

- QTcF が 470 ms 以下の場合、開始用量を 30 mg (強い CYP3A 阻害剤を併用する場合 20 mg) として 2 週間投与し、QTcF が 470 ms 以下で 60 mg (強い CYP3A 阻害剤を併用した場合 30 mg) まで増量する。
- QTcF が 500 ms を超えた場合は投与を中断し、QTcF が 470 ms 以下に回復した後に、減量してキザルチニブを再開する。電解質の補正及び不要な QT 延長作用を有する薬剤の投与中止を含め、QT 延長の潜在的な要因を是正する。
- トルサード ド ポアントあるいは心室性不整脈を伴う 500 ms を超える QTcF 延長の場合は、投与を中止する。
- 強い CYP3A 阻害剤を併用する場合は減量する。

### 5.2.1.9.3 肝障害

AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群で 32.0%、R-R AML 患者併合群で 24.5%に肝障害の AESI に分類される TEAE が認められたが、明らかな用量反応性は認められなかった。肝障害の AESI に分類される TESAE は、キザルチニブ単剤療法群で 2.1%、R-R AML 患者併合群で 3.3%、投与中止に至った TEAE はキザルチニブ単剤療法群で 2.1%、R-R AML 患者併



合群で 1.8%であった。AC220-007 キザルチニブ単剤療法群及び R-R AML 患者併合群のいずれの被験者も、肝障害 AESI 分類で発現が多かった TEAE は、肝酵素異常と関連していた。

AC220-007 試験では、肝障害に分類される AESI はサルベージ化学療法群よりもキザルチニブ単剤療法群で多く発現した。キザルチニブ単剤療法群で最も多く発現した肝障害は肝酵素異常であった。

肝機能パラメータの上昇は、サルベージ化学療法群よりもキザルチニブ単剤療法群で多く認められた。全体として、サルベージ化学療法群と比較して、キザルチニブ単剤療法群では ALT、AST、ALP、及び TBL 値が基準値上限を超えた被験者の割合も高かった。多くの被験者は AST 又は ALT が上限値 3 倍未満の被験者であり、TBL 上限値 2 倍以上で AST 又は ALT が上限値 3 倍以上を満たした被験者はキザルチニブ単剤療法群 8 名 (3.3%) 及びサルベージ化学療法群 1 名 (1.1%) であった。これらの 8 名の全被験者で、ALT 及び AST と TBL の同時上昇は認められなかった (2.7.4.2.1.5.1.4.3)。

R-R AML 患者併合群では 18 名 (2.7%) が Hy's law の基準範囲を満たしたが、AC220-007 試験ではそれに該当する被験者はキザルチニブ単剤投与群で 8 名 (3.3%) 及びサルベージ化学療法群で 1 名 (1.1%) であった。R-R AML 患者併合群での重篤な肝イベント、及び AST 又は ALT と TBL の上昇が認められた被験者の評価から、薬剤誘発性肝障害は確認されなかった (2.7.4.3.2.1)。また、Hy's law の規定を満たしたキザルチニブ投与症例はなかった。

## 5.2.2 日本人被験者での有害事象の概要

### 5.2.2.1 全般的な有害事象の概要

AC220-A-J201 試験及び日本人併合解析ではほとんどの被験者 (98%以上) が、少なくとも 1 件以上の TEAE を発現した。Grade 3 以上の TEAE は、AC220-A-J201 試験で 91.9%、日本人併合解析で 84.9%であった。死亡に至った TEAE は、AC220-A-J201 試験で 1 名 (2.7%)、日本人併合解析では 4 名 (7.5%) に発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った TEAE は、AC220-A-J201 試験で 2 名 (5.4%)、日本人併合解析では 5 名 (9.4%) に発現した。

AC220-A-J201 試験で最も発現率の高かった TEAE は、発熱性好中球減少症 (16 名 [43.2%]) であった。続いて、血小板数減少 (14 名 [37.8%])、心電図 QT 延長 (13 名 [35.1%]) であり、発現が多かった TEAE は、AC220-007 試験と同様であった。

AC220-A-J201 試験で発現率が高かった Grade 3 以上の TEAE は、発熱性好中球減少症 (14 名 [37.8%]) であり、続いて血小板数減少 (11 名 [29.7%])、貧血 (9 名 [24.3%]) であった。日本人併合解析で発現率が高かった Grade 3 以上の TEAE は、AC220-A-J201 試験と同様であった。また、発現率が高かった Grade 3 以上の TEAE は、AC220-007 試験と同様であった。

日本人併合解析において、事象別の TEAE の発現時期は、多くの事象で投与開始 15 日目までに発現が認められた。また、被験者数が少ないものの、長期投与により発現被験者数及び発現率が顕著に増加する事象は認められなかった。

AC220-A-J201 試験で最も発現が多かった TESAE は、AC220-007 試験と同じく発熱性好中球減少症（6 名 [16.2%]）であった。日本人併合解析で、複数の被験者に発現した治験薬投与中止に至った TEAE はなかった。治験薬の減量に至った TEAE は、AC220-A-J201 試験で 7 名に発現したが、複数の被験者が減量に至った事象はなかった。TEAE により治験薬投与中断に至った被験者は AC220-A-J201 試験で 4 名及び AC220-A-J101 試験で 2 名であり、日本人併合解析で 2 名以上に認められた治験薬投与中断に至った TEAE は肺炎のみであった（2 名 [3.8%]）（2.7.4.2.1.5.2）。

全体を通して、日本人被験者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及び R-R AML 患者併合群での有害事象の発現状況と大きな違いはなかった。

### 5.2.2.2 治療中に発現した注目すべき有害事象

日本人における注目すべき有害事象の発現状況を表 2.5.5.2-8 に示す。

AESI に分類される事象は、AC220-A-J201 試験及び AC220-A-J101 試験を通じて、43 名 [81.1%] に発現した。最も多く認められた分類は感染 35 名 [66.0%] であった。不整脈に分類される事象は発現しなかった。Grade 3 以上の AESI を発現した被験者は 26 名 [49.1%] で、死亡に至った AESI は頭蓋内出血の 1 名であった。

表 2.5.5.2-8 治療中に発現した注目すべき有害事象－AC220-A-J201 試験及び  
AC220-A-J101 試験（安全性解析対象集団）

AESI 分類	AC220-A-J201 試験		AC220-A-J101 試験			全体 (N = 53)
	初回投与量 20 mg/日 (N = 3) n (%)	初回投与量 30 mg/日 (N = 34) n (%)	20 mg/日 (N = 9) n (%)	30 mg/日 (N = 3) n (%)	60 mg/日 (N = 4) n (%)	
AESI を発現した全被験者数	3 (100.0)	26 (76.5)	8 (88.9)	2 (66.7)	4 (100.0)	43 (81.1)
トルサード ド ポアント/QT 延長	1 (33.3)	12 (35.3)	3 (33.3)	2 (66.7)	2 (50.0)	20 (37.7)
肝障害	0 (0.0)	12 (35.3)	5 (55.6)	1 (33.3)	1 (25.0)	19 (35.8)
出血	0 (0.0)	7 (20.6)	1 (11.1)	1 (33.3)	2 (50.0)	11 (20.8)
感染	3 (100.0)	19 (55.9)	7 (77.8)	2 (66.7)	4 (100.0)	35 (66.0)
心不全	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (25.0)	3 (5.7)
不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: M5.3.5.2-1 Table 14.3-1.36、M5.3.3.2-1 Table 14.3-17、及び M5.3.5.3-6 Table 2.3.2-7

トルサード ド ポアント/QT 延長に分類される事象は、心電図 QT 延長のみで、日本人併合解析で 20 名 (37.7%) に発現した。肝障害に分類される事象で最も多かったのは ALT 増加（5 名 [9.4%]）、出血に分類される事象で最も多かったのは播種性血管内凝固（3 名 [5.7%]）であった。感染に分類される事象で最も多かったのは、発熱性好中球減少症（21 名 [39.6%]）で、その他の事象は 10%以下であった。心不全分類に分類される事象で最も多かったのは、

浮腫（7名 [13.2%]）であった（2.7.4.2.1.5.2.3）。

AC220-A-J201 試験では、QTcF が 450 ms を超えた被験者が 15 名（40.5%）に認められたが、500 ms を超えた被験者はいなかった。また、ベースラインから 30 ms を超える QTcF 延長は 15 名（40.5%）に認められたが、60 ms を超える延長を示した被験者は 1 名（2.7%）のみであった（表 2.5.5.2-9）。

表 2.5.5.2-9 心電図変化の要約—AC220-A-J201 試験（安全性解析対象集団）

心電図データ	初回投与量 20 mg/日 (N=3) n (%)	初回投与量 30 mg/日 (N=34) n (%)	全体 (N=37) n (%)
Worst Post-Treatment value			
QTcF			
New > 450 ms	1 (33.3)	14 (41.2)	15 (40.5)
New > 480 ms	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.7)
New > 500 ms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Increase from baseline > 30 ms	1 (33.3)	14 (41.2)	15 (40.5)
Increase from baseline > 60 ms	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.7)

Source: M5.3.5.3-8

肝機能については、日本人併合解析において AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上に上昇した被験者が全体で 10 名（18.9%）に認められたが、AST 及び ALT と TBL が同時に上昇した被験者はいなかった（2.7.4.3.2.2）。

## 5.3 臨床検査項目

### 5.3.1 血液学的検査

AC220-007 試験では、AML の患者集団を反映しており、多くの血液学的パラメータの値は、ベースライン時及び試験期間を通して、ほとんどの被験者で基準値外であった。両群で治療後の血液学的パラメータに多く認められた変動は、ヘモグロビン濃度、白血球数、リンパ球数、好中球数、及び血小板数の Grade 3 以上の減少であった（2.7.4.3.1.1）。

日本人併合解析から、ヘモグロビン濃度はベースライン時から異常値（Grade 2 又は 3）を示す被験者が多かった。試験期間を通じて Grade 4 にシフトした被験者はいなかった。白血球数はベースラインでは多くの被験者で Grade 1 未満（53 名中 36 名）であったが、投与後に Grade 3（8 名）又は Grade 4（21 名）にシフトする被験者が多く存在した。好中球数、リンパ球数、血小板数は、概ねベースラインから Grade が高い被験者が存在し、投与後も Grade が高い状態が維持されるか又はベースラインより悪化して Grade 3 あるいは 4 にシフトする被験者が多く存在した（2.7.4.3.1.2）。

### 5.3.2 血液生化学検査

全体的に、AC220-007 試験での血液生化学検査値の変動に顕著な傾向は認められなかった。

ほとんどの血液生化学検査値はキザルチニブ単剤療法群及びサルベージ化学療法群ともに変動が少なく、いずれの群も Grade 3 以上の変動を示した被験者は少なかった (5.3.5.1-1 Table 14.3.2.2 及び Table 14.3.2.4)。

ベースライン後のカリウム値の最悪値 (低カリウム血症) は主に Grade 1 であった。キザルチニブ単剤療法群及びサルベージ化学療法群の両群それぞれで、約 10% の被験者が Grade 3 以上のカリウム値を示し、両群に低カリウム血症の TEAE が同程度に認められた (5.3.5.1-1 10.5.2)。

高カリウム血症が単独で認められたのはごくわずかであった。ベースライン後のマグネシウム値の異常値の多くは Grade 1 であり、低マグネシウム血症は、キザルチニブ単剤療法群で 14.9%、サルベージ化学療法群で 7.4% に認められた (5.3.5.1-1 Table 10.5)。

日本人併合解析においても、全体を通して、血液生化学検査値の変動に、顕著な悪化傾向は認められなかった (2.7.4.3.2.2)。

## 5.4 バイタルサイン、心電図、及び安全性に関連する他の観察項目

AC220-007 試験では、バイタルサイン (収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、体温、及び体重) について投与群内及び投与群間でベースラインからの顕著な変化は認められなかった (5.3.5.1-1 10.7)。心電図については 5.2.1.9.1 で考察した。

日本人被験者においても、バイタルサインの著しい変動は認められなかった (2.7.4.4)。

## 5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

TEAE 及び心電図データのサブグループ解析から、被験者の年齢、性別、人種、同種 HSCT 歴の状態、及び強い CYP3A 阻害剤併用がキザルチニブの安全性プロファイルに及ぼす影響を評価したが、特定のサブグループで臨床的に意味のある影響は認められなかった (2.7.4.5)。

また、C-QTc 解析から、年齢、性別、及び体重は QTc 延長の共変量とはみなされなかった (2.5.3.6)。

### 5.5.1 年齢

AC220-007 試験では、65 歳未満 (177 名) 及び 65 歳以上 (64 名) の 2 つのサブグループで解析し、R-R AML 患者併合群では 65 歳未満 (436 名)、65 歳以上 75 歳未満 (194 名)、及び 75 歳以上 (43 名) の 3 つのサブグループで解析した。各サブグループの被験者数は、概して AML 患者におけるキザルチニブの安全性を評価する上で十分であると考えられた。

AC220-007 試験では、全体的な TEAE の発現は両サブグループで同程度であり、Grade 3 以上又は Grade 4 以上の TEAE、TESAE、投与中止に至った TEAE、及び死亡に至った TEAE の発現は同程度であった (5.3.5.1-1 Table 10.34)。

AC220-007 試験では、悪心、嘔吐、血小板減少症、及び頭痛が 65 歳未満で 65 歳以上より多く認められた。逆に、65 歳以上では発熱、心電図 QT 延長、末梢性浮腫の発現が多かった。他の TEAE は、両サブグループで同程度であった (5.3.5.1-1 Table 10.35)。

R-R AML 患者併合群の 60 mg 群では、全サブグループ（65 歳未満 [205 名]、65 歳以上 75 歳未満 [60 名]、75 歳以上 [12 名]）で同程度の TEAE が発現した。

発現が多かった TEAE は（35%以上）、65 歳未満の被験者で悪心、嘔吐、及び発熱であり、65 歳以上 75 歳未満では、発熱、悪心、貧血、下痢、低カリウム血症、及び心電図 QT 延長であり、75 歳以上の被験者では、貧血、口内炎、悪心、発熱性好中球減少症、嘔吐、心電図 QT 延長、呼吸困難、及び末梢性浮腫であった（5.3.5.3-2 Table 5.2.3.1）。

日本人については、AC220-A-J201 試験での被験者は 65 歳未満が 17 名及び 65 歳以上が 20 名であった。被験者数が限られているが、サブグループ間で TEAE の発現状況及び発現率が高かった事象に大きな差は認められなかった（2.7.4.5.1.1）。

### 5.5.2 性別

性別による TEAE の発現状況は、AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群ともに同様であった。TEAE、Grade 3 以上の TEAE、TESAE、治験薬投与中止に至った TEAE、及び死亡に至った TEAE は、男女間で同様であった。R-R AML 患者併合群の 60 mg 群では、男女間で TEAE の発現状況に差は認められなかった。

AC220-007 試験では、嘔吐、下痢、心電図 QT 延長、血小板減少、頭痛、末梢性浮腫、及び呼吸困難が、男性よりも女性で 5%以上多く発現した。その他の発現が多かった TEAE の発現割合は、男女とも同程度であった（5.3.5.1-1 Table 10.36）。

R-R AML 患者併合群において、男性被験者で多く発現した TEAE（35%以上）は、悪心（44.1%）、発熱（35.9%）、及び発熱性好中球減少症（35.9%）であった。女性被験者で多く発現した TEAE は、悪心（53.8%）、嘔吐（38.7%）、貧血（37.2%）、及び下痢（37.8%）であった。R-R AML 患者併合群の 60 mg 群では、TEAE の発現率及び各事象の発現状況は男性と女性で同程度であった。

日本人については、AC220-A-J201 試験での被験者は女性が 22 名及び男性が 15 名であった。被験者数が限られているが、TEAE の発現状況及び発現率が高かった事象に大きな差は認められなかった（2.7.4.5.1.2）。

### 5.5.3 造血幹細胞移植後のキザルチニブの安全性評価

AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群では、投与開始後に実施した HSCT 後にキザルチニブの投与を再開することを可能とした。AC220-007 試験で移植後にキザルチニブ投与を再開した 49 名（同種 HSCT 施行 48 名及び自家 HSCT 施行 1 名）の安全性プロファイルは、試験全体と概ね同様であり、移植後のキザルチニブ投与は許容可能な安全性プロファイルを有することが示唆された。両群で最も多く発現した TEAE の器官別大分類（基本語）は、胃腸障害（悪心、嘔吐、及び下痢）、一般・全身障害および投与部位の状態（発熱及び疲労）、血液およびリンパ系障害（貧血、発熱性好中球減少症、血小板減少症、及び好中球減少症）であった（5.3.5.1-1 Table 10.33）。

これらの被験者の臨床検査、バイタルサイン、及び心電図評価も、AC220-007 試験全体の



安全性プロファイルと一致しており、HSCT 後のキザルチニブ単剤療法の安全性及び忍容性を支持していた。

## 5.6 副作用

AC220-007 試験で報告されたすべての TEAE と、併合した安全性情報を体系的にレビューし、キザルチニブに起因する副作用を明らかにした。体系的なレビューでは、作用機序、事象の頻度、用量の減量、投与中断又は中止に関連する事象の頻度、及び潜在的な用量依存性などの因子を考慮した (2.7.4.2.1.7)。

## 5.7 リスクマネージメント

### QTcF 延長

キザルチニブによる治療では QTcF 延長を伴うことが認められている。キザルチニブ投与中の QTcF に関連した不整脈の発現頻度は非常に低かったが、QTcF 延長に伴う重篤な不整脈を発症させる潜在的なリスクが存在する。AC220-007 試験で実施された対策は、QT 延長を最小限に抑えるのに有効であった。しかし、用量の減量方法が多少複雑であった。AC220-007 試験での成績、C-QTc 解析結果、及びシミュレーションデータに基づき、市販後では以下の対策を提案する。

- 本剤の使用に際し、以下に示す点に注意すべきである。
  - キザルチニブ投与時の QTcF 延長
  - QTcF 延長のリスクが高い患者での使用
  - 投与開始前および投与期間中の電解質異常に関するモニタリング及び補正の必要性
  - QTcF 延長を引き起こす薬物あるいはトルサード ド ポアートのリスクが高い薬剤との併用
- キザルチニブ投与開始及び用量増加後 2 週間は、少なくとも週 1 回の心電図測定を実施し、その後は月に 1 回の測定を行う。
- 電解質異常: 電解質 (カリウム、マグネシウム、カルシウム) 濃度を定期的に検査し、投与開始前及び投与期間中を通して、正常範囲に維持する。
- QTcF が 470 ms 以下の場合はキザルチニブを 1 日 1 回 30 mg で開始し、2 週間後の QTcF が 470 ms 以下の場合は 1 日 1 回 60 mg に増量する。
  - QTcF が 470 ms 超及び 500 ms 以下の場合は、開始用量を維持
- QTcF が 500 ms を超えた場合はキザルチニブ投与を中断し、電解質異常 (低カリウム血症又は低マグネシウム血症) の補正、また QTc 延長作用を有する薬剤の投与を慎重に検討し、可能であれば中止する。
  - QTcF が 470 ms 以下に回復した場合、キザルチニブを減量して再開
  - 中断 2 週間後も QTcF が 470 ms 以下に回復しなかった場合は、キザルチニブの

投与を中止

- 以下の場合、キザルチニブ投与を中止する。
  - 回復可能な低カリウム血症、低マグネシウム血症又はその他の急性可逆的原因以外の理由で、投与再開後の QTcF が 500 ms を超えた場合
  - トルサード ド ポアント又はその他の QTcF 延長を伴う心室頻拍性不整脈の発現

#### 強い CYP3A 阻害剤の併用

- 強い CYP3A 阻害剤併用時はキザルチニブを減量する。
  - 強い CYP3A 阻害剤併用時には、キザルチニブを減量（30 mg／日を 20 mg／日に減量するか、60 mg／日を 30 mg／日に減量する）する必要がある。強い CYP3A 阻害剤を中止した後は、減量前の投与量でキザルチニブ投与を再開する。

#### その他の Grade 3 又は Grade 4 の非血液毒性

- キザルチニブ投与を中断する。
- Grade 1 以下に改善した場合、キザルチニブを減量して投与を再開する。
- 毒性が 2 週間を超えて認められ、キザルチニブとの因果関係が想定された場合はキザルチニブの投与を中止する。

#### 骨髄抑制（AML に関係しない）

- キザルチニブを減量する。
- 骨髄抑制が認められなくなった場合は、キザルチニブを減量前の投与量に戻す。
- 骨髄抑制が 2 週間を超えて認められ、キザルチニブとの因果関係が想定された場合はキザルチニブの投与を中止する。

キザルチニブの投与中に毒性が発現した場合の用量調節の一般的な指針は、60 mg から 30 mg、並びに 30 mg から 20 mg への減量である。20 mg を投与していた場合は、投与を中断し、毒性が改善した場合は 20 mg 投与を再開する。ただし、毒性が 2 週間を超えて認められた場合は、キザルチニブの投与を中止する。

#### 胚・胎児毒性

動物試験の所見から、妊婦に投与した場合、キザルチニブは胚・胎児に障害を引き起こすことがある。

- 添付文書では、妊娠中の女性に投与しないこと、及び授乳を避けさせることを示す。
  - 生殖能力がある女性及び生殖能力がある女性パートナーがいる男性には、キザルチニブ投与中及び投与後の一定期間は有効な避妊法を用いるように指導する。

#### 女性及び男性の受胎能

動物試験の結果に基づき、添付文書では、キザルチニブの投与により女性及び男性の受胎能が低下することを示す。

## 5.8 安全性の結論

キザルチニブの安全性の結論を、AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群の成績を主と

して以下に示す。

R-R AML 患者併合群では、被験者 673 名に最大 300 mg までのキザルチニブが連日投与され、総曝露量は 232.9 人年、投与期間の中央値は 79 日であった。このうち、277 名に 60 mg が投与され、総曝露量は 121.6 人年で、投与期間の中央値は 95 日であった。

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。全体として、FLT3-ITD 陽性 R-R AML 成人患者で、キザルチニブの市販予定用量での忍容性は良好であった。また、キザルチニブは R-R AML という急性疾患の患者集団において許容可能かつ管理可能な安全性プロファイルを示し、臨床的に有意な QTc 延長及び心不整脈の発生率が低いことが確認された。また、各サブグループ間で臨床的に重要な差異は認められなかった。

- 全体として、HSCT の前治療に関係なく R-R AML 患者集団では、キザルチニブの用法・用量の忍容性が良好であった。
  - キザルチニブ投与期間の中央値は 97 日（1～1182 日）
  - 72 名が少なくとも 169 日間（約 5.5 ヶ月間）キザルチニブを継続投与
  - キザルチニブ単剤療法群の RDI は 0.9
- 観察された AE プロファイルは、一般的な R-R AML 患者集団で認められるものであった。
  - 発現が多かった有害事象は、胃腸障害、血球減少、感染症、及び出血に関連した事象であった。キザルチニブの骨髄抑制作用が影響している可能性があるが、R-R AML 患者で比較的良好に見られる事象であった。
  - 発現が多かった重篤な事象（Grade 3 以上）は血球減少症及び感染症であった。感染症及び感染症に関連した事象のうち、最も多く発現した事象は発熱性好中球減少症であり、AC220-007 試験でキザルチニブ単剤療法群とサルベージ化学療法群で発現率は同程度であった。
- 最も多く認められた死因は AML 又は AML に伴うと考えられる有害事象であった。発現が多かった死亡に至った TEAE は感染症に関連する事象であり、呼吸器感染症及び敗血症が最も多く認められた。
- 臨床的に有意な QTc 延長及び不整脈の発生率は低かった。
  - AC220-007 試験で、推奨用量であるキザルチニブ 60 mg を投与された被験者 3.3% に QTcF 値が 500 ms を超える QTcF 延長（Grade 3）が認められた。
  - AC220-007 試験では、QTc 延長によると考えられるトルサード ド ポアント又は不整脈は認められなかった。第 II 相試験で、キザルチニブ 90 mg を 1 日 1 回投与した複数のリスク因子を有する被験者 1 名にトルサード ド ポアントが発症したが、投与を中止することで回復した。
- AC220-007 試験の C-QTc モデルでは、年齢、体重、及び性別に有意な共変量は確認されず、推定された  $\Delta$ QTcF の中央値（90% CI の上限）は 21.1ms（23.6 ms）であった。



- AC220-007 試験の C-QTc 解析に基づく臨床試験シミュレーションの結果より、投与開始 2 週間後の QTcF カットオフ値を 450 ms から 470 ms に変更した場合でも、QTcF が 500 ms を超えるような過度のリスクを負うことなく、より多くの患者で 30 mg から 60 mg への増量が可能であることが示された。
- HSCT 後にキザルチニブ投与を再開した 49 名（同種 HSCT 48 名及び自家 HSCT 1 名）の安全性プロファイルは、AC220-007 試験の全体的なプロファイルと同様であり、移植後のキザルチニブ投与再開は許容可能であることが示唆された。

日本人における安全性は、AC220-A-J201 試験及び日本人併合解析を主として評価した。その結果、日本人被験者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及び R-R AML 患者併合群での有害事象の発現状況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。心電図 QT 延長では、AC220-A-J201 試験で QTcF が 500 ms を超えた被験者は認められなかったが、投与時のリスク管理は重要と考えられた。リスクマネジメントに関しては、日本人に特化した管理が必要な安全性の懸念は認められなかった。

以上、キザルチニブの安全性プロファイルから、キザルチニブが日本人被験者も含めて R-R AML 患者に対して、許容可能かつ管理可能な安全性プロファイルを有することが裏付けられた。

### 参考文献

1. Antzelevitch C. Arrhythmogenic mechanisms of QT prolonging drugs: is QT prolongation really the problem? J Electrocardiol. 2004;37 Suppl:15-24.
2. Dofetilide [package insert]. Pfizer Labs; 2016.

## 6. ベネフィットとリスクに関する結論

### 6.1 背景

本申請の目標適応症は成人を対象とした FLT3-ITD 陽性の R-R AML である。本疾患の症状及び現行の治療について以下に示す。

#### 6.1.1 疾患又は症状

2.5.1.1 に記載した。

#### 6.1.2 現行の治療

2.5.1.1.2 に記載した。

## 6.2 ベネフィットとリスクの評価

### 6.2.1 海外で実施された臨床試験に基づくベネフィットとリスクの評価

FLT3-ITD 陽性の R-R AML 患者に対するキザルチニブの有効性及び臨床的ベネフィットを、主に AC220-007 試験の結果に基づいて評価した。AC220-007 試験では、FLT3-ITD 陽性の R-R AML 患者に対し、サルベージ化学療法と比較してキザルチニブ単剤療法で主要評価項目である OS の延長が認められた。臨床的ベネフィットに対する科学的根拠について、AC220-007 試験成績を用いて示した。また、より広範な対象患者（高齢者及び前治療を受けたより重度な患者）における一貫した臨床的有効性について、第 II 相試験（AC220-002 試験及び 2689-CL-2004 試験）成績を用いて示した。

キザルチニブは、FLT3-ITD 陽性の R-R AML 患者における忍容性が概ね良好で、許容可能かつ管理可能な安全性プロファイルを有し、臨床的に意義がある QTc 延長及び不整脈の発現頻度は少ないことが確認された。

R-R AML 患者は、予後不良で、化学療法については限られた選択肢しかない患者集団である。キザルチニブは、これらの患者に対して新たな選択肢となり得る許容可能な安全性プロファイルを備えた経口剤であり、新たな標準治療を提供出来るものと考ええる。

R-R AML 患者、現在の治療選択肢、アンメットメディカルニーズ、ベネフィット、リスク、及びリスクマネージメントの要約を以下の表 2.5.6.2-1 に示す。

表 2.5.6.2-1 再発又は難治性の急性骨髄性白血病におけるキザルチニブのベネフィットとリスクの評価 (1/4)

論点	状況証拠及び未確認事項	結論と根拠
現状分析	<ul style="list-style-type: none"> <li>AML は、成人に最も多くみられる急性白血病である。</li> <li>2018 年には、米国では約 19,520 人が AML を新たに発症し、10,670 人が死亡すると推定されている。AML 患者の大多数は再発あるいは難治性疾患である。</li> <li>約 25% の AML 患者は初回診断時に FLT3-ITD 変異が認められている。</li> <li>FLT3-ITD 変異の発現率は、加齢とともに低下する。FLT3-ITD 陽性患者は野生型 FLT3 の患者より年齢の中央値が低い (55 歳 vs 61 歳)。</li> <li>FLT3-ITD 変異は白血病を重症化して予後不良となり、AML 患者の管理に重大な影響を及ぼす。</li> <li>FLT3-ITD 変異は、強力な化学療法あるいは HSCT 後においても予後不良因子である。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>R-R AML は致死的な疾患である。</li> <li>FLT3-ITD 変異を有する R-R AML 患者の予後は極めて不良である。</li> </ul>
現在の治療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>FLT3-ITD 変異を有する R-R AML 患者に対して、承認された薬剤はない。</li> <li>現在の治療選択肢は、サルベージ化学療法（高強度、緩和目的での低強度）又は化学療法による集中治療が耐えられない患者への支持療法に限られている。</li> <li>HSCT は、唯一、治癒の可能性がある治療法と考えられている。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>R-R AML 及び FLT3-ITD 陽性 R-R AML 患者に対する現在の標準治療は不十分であり、より有効な治療法が必要である。</li> <li>HSCT は治癒の可能性のある唯一の選択肢と考えられているため、移植実施率を高める治療選択肢は、臨床的有益性を高める上で考慮すべき重要事項である。</li> </ul>
アンメットメディカルニーズ	<ul style="list-style-type: none"> <li>R-R AML 患者、特に FLT3-ITD 陽性の患者に対する有効な治療法のニーズは満たされていない。</li> <li>再発した FLT3-ITD 陽性患者のほとんどは、2 回目の完全寛解 (CR2) に達する確率が低く、2 回目の無病期間は短い。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>R-R AML 及び FLT3-ITD 変異を有する患者に対して承認された治療法はない。</li> <li>FLT3-ITD 陽性 R-R AML を適用とする強力かつ選択的な薬剤は、臨床上的有効性及び移植実施率を高める重要な治療選択肢となる。</li> </ul>

表 2.5.6.2-1 再発又は難治性の急性骨髄性白血病におけるキザルチニブのベネフィットとリスクの評価 (2/4)

論点	状況証拠及び未確認事項	結論と根拠
ベネフィット	<p>AC220-007 試験:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>キザルチニブ単剤療法群では、サルベージ化学療法群と比較して OS を統計的に有意に延長し、OS の中央値はそれぞれ 6.2 カ月 (27.0 週) 及び 4.7 カ月 (20.4 週) であった (HR=0.758、95% CI: 0.584～0.983、層別ログランク検定の片側 P 値 = 0.0177)。</li> <li>複数の感度分析で一貫性が示され、OS 延長効果の頑健性が認められた。また、人口統計学及び被験者背景による影響は認められなかった。</li> <li>EFS の中央値は、キザルチニブ単剤療法群 (1.4 カ月/6.0 週) がサルベージ化学療法群 (0.9 カ月/3.7 週) よりも長かった (HR=0.898、95% CI:0.697-1.157、層別ログランク検定の片側 P 値 = 0.1071)。</li> <li>CRc (CR、CRp 又は CRi) 及び CR の割合は、キザルチニブ単剤療法群がサルベージ化学療法群より高かった (CRc, 48.2% vs 27.0%、CR, 4.1% vs 0.8%)。</li> <li>CRc 持続期間の中央値は、キザルチニブ単剤療法群でサルベージ化学療法群より長かった (キザルチニブ単剤療法群 12.1 週、サルベージ化学療法群 5.0 週)。</li> <li>新たな AML 治療を開始する前に HSCT を受けた被験者の割合は、サルベージ化学療法群よ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 31.8%、サルベージ化学療法群 11.5%)。</li> </ul> <p>海外で実施した第 II 相試験では、CRc 達成率が約 50%、OS の中央値が約 25 週であり、AC220-007 試験での結果と一貫していた。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FLT3-ITD 陽性 R-R AML 患者において、キザルチニブ単剤療法は、サルベージ化学療法と比較して OS を有意に延長させた。</li> <li>EFS、CR 率、CRc 率、寛解持続期間、移植実施率で、キザルチニブ単剤療法は、サルベージ化学療法より高い効果を示した。</li> <li>有効性の結果は、年齢、性別、人種、以前の治療法、FLT3-ITD アレル比によるサブグループ解析でも一貫していた。</li> </ul>

表 2.5.6.2-1 再発又は難治性の急性骨髄性白血病におけるキザルチニブのベネフィットと  
リスクの評価 (3/4)

論点	状況証拠及び未確認事項	結論と根拠
リスク	<p>AC220-007 試験:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>生命を脅かす毒性はほとんど認められなかった。</li> <li>比較的多く発現した TEAE は胃腸障害、血球減少、感染、出血に関連した事象であった。</li> <li>最も発現が多かった TESAE は、発熱性好中球減少症であり、Grade 3 以上の TEAE は 87.6%の被験者で認められた。発現頻度が高かった Grade 3 の TEAE は、感染症（肺炎及び敗血症）及び血球減少に関連した事象（貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少症、及び血小板減少症）であった。</li> <li>H SCT 後にキザルチニブの投与を再開した 49 名の全般的な H SCT 後の TEAE の発現状況は、試験全体での発現状況とほぼ同じであった。</li> <li>心電図 QT 延長は 26.6%であった。</li> <li>中央測定機関による心電図評価の結果、QTcF &gt; 500 ms は 3.3%の被験者に認められ、Grade 4 の心電図 QT 延長は認められなかった。</li> </ul> <p>その他:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>キザルチニブの開発中 (AC220-002 試験) に、キザルチニブ 90 mg を投与された被験者 1 名に QT 延長を伴うトルサード ポアントの発現が認められた。それ以外に、R-R AML 患者併合群で、安全性に関するシグナルは確認されなかった。</li> <li>キザルチニブと強い CYP3A 阻害剤の併用投与は、定常状態ではキザルチニブの血漿中濃度を約 2 倍に上昇させ、AC886 濃度を約 30%低下させた。したがって、強い CYP3A 阻害剤の併用時にはキザルチニブの減量が推奨された。</li> <li>非臨床試験のデータから、胎児に有害な影響を及ぼすリスクが示唆された。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性プロファイルは、適応患者に対して許容されるものであった。</li> <li>QTc 延長は適切な用量において容易に管理可能であり、AC220-007 試験ではトルサード ポアント又は心室性不整脈は認められなかった。</li> <li>全体として、キザルチニブ治療中の QTcF 延長に関連した不整脈のリスクは低いと考えられた。しかし、QTcF 延長に伴う重篤な不整脈の潜在的リスクはよく知られているため、添付文書での適切なガイダンスにより管理可能である。</li> </ul>

表 2.5.6.2-1 再発又は難治性の急性骨髄性白血病におけるキザルチニブのベネフィットとリスクの評価 (4/4)

論点	状況証拠及び未確認事項	結論と根拠
リスクマネジメント	<ul style="list-style-type: none"> <li>FLT3-ITD 変異を有する R-R AML 患者が対象である。</li> <li>心電図の定期的なモニタリング、電解質のコントロール及び用量調節（投与中断、減量又は投与中止）をすることで QT 延長のリスク軽減を図る必要がある。</li> <li>強い CYP3A 阻害剤では、薬物相互作用の可能性がある。</li> <li>非臨床生殖試験成績から、キザルチニブは胚 - 胎児奇形を引き起こす可能性がある。</li> </ul>	リスクを軽減するため、添付文書には以下の内容を含める。 <ul style="list-style-type: none"> <li>CDx を用いて患者を選択する必要があること。</li> <li>QTc 延長の予防と管理。</li> <li>CYP3A 阻害薬剤併用時の用量調節。</li> <li>妊娠中の女性に対しては投与しないことを原則とするが、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合は投与可能。</li> </ul>
結論	キザルチニブの単剤 1 日 1 回経口投与で、有効性評価項目である OS の延長を達成した。さらに、FLT3-ITD 陽性 R-R AML 患者に対する OS 延長の頑健性が示され、一般化できるものであった。また、キザルチニブは許容可能な安全性プロファイルを有した。この試験成績の達成は、予後不良で治療選択肢がほとんどない FLT3-ITD 陽性 R-R AML 患者の治療における重要な選択肢となる。	

### 6.2.2 日本人でのキザルチニブのベネフィットとリスクの評価

日本人の FLT3-ITD 陽性 R-R AML 患者に対するキザルチニブ単剤療法のベネフィットとリスクを、表 2.5.6.2-1 と比較しながら、日本で実施した臨床試験、特に AC220-A-J201 試験の成績を踏まえて評価した。

日本における FLT3-ITD 陽性 R-R AML 患者の医療の現状は、6.2.1 で述べた内容と同様に、標準治療が不十分であり、より有効な治療法が求められている状況にある。

AC220-A-J201 試験では、有効性の主要評価項目である CRc 率が 53.8% (90% CI: 36.2%～70.8%) であり、CRc 率の 90% CI の下限を 23.5%以上とした本試験での仮説が検証された。この CRc 率は、AC220-007 試験のみならず、2689-CL-2004 試験及び AC220-002 試験とも類似した成績であった。また、副次評価項目の OS の中央値は 34.1 週であり、AC220-007 試験 (27.0 週) と類似した結果が得られた (2.5.4)。

薬物動態については、日本人患者にキザルチニブ 30 mg を投与したときのキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+AC886 の薬物動態パラメータ (C<sub>max</sub> 及び AUC) が、2689-CL-2004 試験での薬物動態パラメータと同様な値を示した。また、母集団薬物動態解析では、民族 (日本人) は PK パラメータの有意な共変量としては選択されなかった (2.5.3)。

安全性では、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及び R-R AML 患者併合群での有害事象の発現状況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 (2.5.5)。キザルチニブ投与時の重要なリスクである QT 延長については、C-QTc 解析において人種 (日本人) は有意な共変量として選択されなかった (2.5.3)。したがって、日本人においても、5.7 で述べたリスクマネジメントを実施していくことが重要である。

以上から、日本人においても、表 2.5.6.2-1 に示すベネフィットとリスク評価が適用できると考える。日本人の FLT3-ITD 陽性 R-R AML 患者に対するキザルチニブ 1 日 1 回の単剤療法は、QT 延長等のリスクを適切に管理した上で、臨床上の十分なベネフィットが得られると考える。



## 7. 参考文献

### 2.5.1 で引用した参考文献

2.5.1 参考文献 参照

### 2.5.2 で引用した参考文献

2.5.2 参考文献 参照

### 2.5.3 で引用した参考文献

2.5.3 参考文献 参照

### 2.5.4 で引用した参考文献

2.5.4 参考文献 参照

### 2.5.5 で引用した参考文献

2.5.5 参考文献 参照

### 2.5.6 で引用した参考文献

該当なし