目次

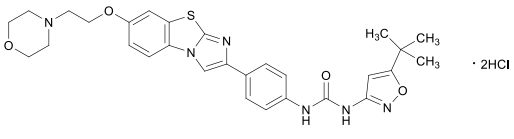
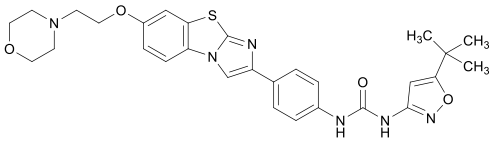
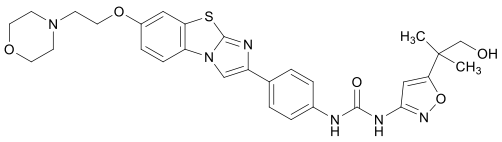
1. 背景及び概観....4
1.1 生物薬剤学試験の概要....4
1.2 生物薬剤学試験の要約....5
1.3 製剤開発の経緯....6
1.3.1 製剤設計....6
1.3.1.1 臨床試験用製剤....6
1.4 生体試料の分析方法....8
1.4.1 分析方法の概要....8
1.4.2 ヒト生体試料中のキザルチニブ及び AC886 濃度測定法....11
1.4.2.1 キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度の測定: 分析方法 1000-121702....11
1.4.2.2 キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度の測定: 分析方法 1000-141851....11
1.4.2.3 混合マトリックス（血漿 + 緩衝液）中のキザルチニブ及び AC886 濃度の測定: 分析方法 15627....12
1.4.3 薬物相互作用試験で使用された併用薬及びバイオマーカーの測定....13
1.4.4 急性骨髄性白血病（AML）患者を対象とする試験での FLT3-ITD 変異の検出 13
1.4.4.1 使用目的....13
1.4.4.2 試験法の概要及び説明....13
1.4.4.3 アッセイの分析性能....14
2. 個々の試験結果の要約....16
2.1 相対的バイオアベイラビリティ試験....16
2.1.1 AC220-014 試験（5.3.1.1-1）....16
2.2 食事の影響試験....17
2.2.1 AC220-008 試験（5.3.1.1-3）....17
2.2.2 AC220-019 試験（5.3.1.1-2）....18
2.3 胃酸分泌抑制剤の影響を評価する試験....19
2.3.1 AC220-018 試験（5.3.3.4-2）....19
3. 全試験を通しての結果の比較と解析....20
3.1 含量及び剤型が異なる製剤の相対的バイオアベイラビリティ....20
3.2 食事の影響....21
3.3 胃酸分泌抑制剤の影響....21
4. 参考文献....22
5. 付録....23

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
%RE	percent relative error	相対誤差率
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUClast	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable plasma concentration	定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
[redacted]	[redacted]	－
bp	base pair	塩基対
[redacted]	[redacted]	－
Cmax	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP3A	cytochrome P450 3A	チトクロム P450 3A
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3	FMS 様チロシンキナーゼ 3
HP-β-CD	hydroxypropyl-β-cyclodextrin	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
ITD	internal tandem duplication	遺伝子内縦列重複
K_2EDTA	dipotassium ethylenediaminetetraacetate	エチレンジアミン四酢酸二カリウム塩
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PIB	powder in bottle	ボトル入り粉末
QC	quality control	品質管理
R-R	relapsed or refractory	再発又は治療抵抗性
$T_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
Tmax	time to maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

－：該当する表記なし

化合物一覧

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

1. 背景及び概観

キザルチニブは、FMS 様チロシンキナーゼ 3（FMS-like tyrosine kinase 3: FLT3）に対して強力かつ選択的な阻害作用を示すクラス III の受容体型チロシンキナーゼ阻害薬である。

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（powder in bottle: PIB）、2）調製用経口粉末、及び 3）市販予定製剤である錠剤を用いた。

PIB 製剤は、キザルチニブ塩酸塩（50 mg 又は 350 mg）が充填・密栓されたガラス製のバイアルであり、first-in-human 試験（CP0001 試験）でのみ使用した。

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）とヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（hydroxypropyl-β-cyclodextrin : HP-β-CD）[redacted]で配合した[redacted]製剤であり、AC220-002 試験、AC220-006 試験、AC220-008 試験、AC220-012 試験、AC220-014 試験、2689-CL-0005 試験、2689-CL-0011 試験、及び 2689-CL-2004 試験で使用した。

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）の錠剤を使用した。このうち、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-β-CD を [redacted]mg 含有し、20 mg 錠は 1 錠中にキザルチニブ塩酸塩及び HP-β-CD を、30 mg 錠と同じ比率（それぞれ 20 mg［フリー体として 17.7 mg］及び [redacted] mg）で含有する。錠剤を使用した臨床試験は、AC220-007 試験、AC220-014 試験[i]、AC220-015 試験[i]、AC220-016 試験、AC220-018 試験、AC220-019 試験、2689-CL-0011 試験、2689-CL-2004 試験、AC220-A-J101 試験、AC220-A-J102 試験、及び AC220-A-J201 試験であった。

臨床試験全体で使用した製剤の一覧を表 2.7.1.5-1 に示す。

1.1 生物薬剤学試験の概要

錠剤を投与したときのキザルチニブ及び AC886（ヒト血中での主要代謝物でキザルチニブと同程度の FLT3 親和性を有する活性代謝物）の薬物動態を評価するため、生物薬剤学試験を実施した（表 2.7.1.1-1）。AC220-014 試験[i]では、早期の第 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（30 mg 錠）の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

食事の影響を検討した試験（AC220-019 試験）は、30 mg 錠を用いて実施した。なお、調製用経口粉末を用いた食事の影響試験（AC220-008 試験）も実施したが、検体の測定前処理方法上の問題により正確な薬物動態パラメータが得られなかった（問題の詳細を 1.4.1 に詳述）。キザルチニブの溶解性は pH 依存性を示すため（2.3.S.1.3）、キザルチニブの吸収に対する胃酸分泌抑制剤の影響を検討する薬物相互作用（drug-drug interaction: DDI）試験（AC220-018 試験）を実施した。

市販予定製剤の 20 mg 錠と 30 mg 錠については、「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

[i] AC220-014 試験及び AC220-015 試験で使用した 30 mg 錠は市販用製剤と同一の製法であり、[redacted]

ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）[1]に基づき処方変更の程度を評価したところ、B 水準に相当した。このことから、各製剤の溶出挙動により市販予定製剤の含量間の生物学的同等性を評価した。

1.2　生物薬剤学試験の要約

キザルチニブの膜透過性は、MDR1 発現細胞（MDCKII-MDR1 細胞）、野生型細胞（MDCKII 野生型細胞）、及び Caco-2 細胞単層系を用いて in vitro 経細胞輸送試験で評価した（4.2.2.2-1 及び 4.2.2.2-2）。試験結果の要約を 2.7.2.2 に示す。

本概要に要約する臨床試験は、以下の評価を目的とした。

- バイオアベイラビリティ
  - 錠剤と調製用経口粉末の相対的バイオアベイラビリティ比較（AC220-014 試験、2.1.1）
- 食事の影響
  - 調製用経口粉末投与後のキザルチニブのバイオアベイラビリティに対する食事の影響（AC220-008 試験、2.2.1）
  - 錠剤投与後のキザルチニブのバイオアベイラビリティに対する食事の影響（AC220-019 試験、2.2.2）
- 胃酸分泌抑制剤の影響
  - 錠剤投与後の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（AC220-018 試験、2.3.1）

生物薬剤学に関する項の根拠となる試験の要約を表 2.7.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1-1　生物薬剤学試験の一覧

試験番号／添付資料番号	試験の目的	キザルチニブ塩酸塩の投与量	キザルチニブ製剤
バイオアベイラビリティ			
AC220-014 5.3.1.1-1	錠剤（30 mg 錠）と調製用経口粉末（液剤）投与後のキザルチニブのバイオアベイラビリティの比較、錠剤投与後のキザルチニブの用量比例性	30 mg、60 mg、及び 90 mg	調製用経口粉末 錠剤
食事の影響			
AC220-019 5.3.1.1-2	錠剤投与後のキザルチニブのバイオアベイラビリティに対する食事の影響	30 mg	錠剤
胃酸分泌抑制剤の影響			
AC220-018 5.3.3.4-2	錠剤投与後の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	30 mg	錠剤

注: AC220-008 試験（5.3.1.1-3）（調製用経口粉末を用いた食事の影響試験）は、検体処理方法上の問題により正確な薬物動態パラメータが得られなかったため、製造販売承認申請の根拠として使用しない。

1.3　製剤開発の経緯

1.3.1　製剤設計

1.3.1.1　臨床試験用製剤

First-in-human 試験（CP0001 試験）では、PIB 製剤（1.3.1.1.1）を使用した。PIB 製剤は、キザルチニブ塩酸塩 50 mg（フリー体として 44.2 mg）又は 350 mg（フリー体として 310 mg）を充填したガラス容器に[redacted]栓をしたバイアル製剤であり、経口投与前に[redacted]調製した。

その他の初期の臨床試験では、キザルチニブ塩酸塩（60 mg、90 mg、135 mg、又は 200 mg［フリー体としてそれぞれ 53 mg、79.5 mg、119 mg、又は 177 mg］）と HP-β-CD [redacted]で配合した[redacted]を充填したバイアルを用いた（1.3.1.1.2）。調製用経口粉末は[redacted]水で溶解し、経口溶液として投与した。

その後、キザルチニブ塩酸塩と HP-β-CD [redacted]を配合した経口投与用の 20 mg 及び 30 mg フィルムコーティング錠を開発し（1.3.1.1.3）、第 III 相試験（AC220-007 試験）ではフィルムコーティング錠を用いた。20 mg 錠は、キザルチニブ塩酸塩 20 mg（フリー体として 17.7 mg）を含有し、白色円形のフィルムコーティング錠である。30 mg 錠は、キザルチニブ塩酸塩 30 mg（フリー体として 26.5 mg）を含有し、黄色円形のフィルムコーティング錠である。

いずれの製剤も Ambit Biosciences 社によって開発された。製剤開発の概要を本項に示し、詳細な説明を 2.3.P.2.2 に示す。臨床試験全体で使用した製剤の一覧を表 2.7.1.5-1 に示す。

1.3.1.1.1　ボトル入り粉末

CP0001 試験では、キザルチニブ塩酸塩 50 mg（フリー体として 44.2 mg）を含有する PIB 製剤を使用した。PIB 製剤は、投与前[redacted]に溶解して濃度 5 mg/mL の溶液に調製した。用量漸増試験に対応するため、キザルチニブ塩酸塩の含量が 350 mg（フリー体として 310 mg）の PIB 製剤も使用した。PIB 製剤の成分を表 2.7.1.1-2 に要約する。

表 2.7.1.1-2　キザルチニブ塩酸塩のボトル入り粉末の組成

成分	配合目的	表示含量（mg）	表示含量（mg）
キザルチニブ塩酸塩	有効成分	50[a]	350[b]
総質量	−	50	350

a: フリー体として 44.2 mg
b: フリー体として 310 mg

1.3.1.1.2　調製用経口粉末

生物薬剤学的な品質向上（特に溶解性の向上）を目的として処方変更し、製剤を開発した。キザルチニブ塩酸塩を[redacted]溶解させることにより、キザルチニブ塩酸塩と HP-β-CD [redacted]の溶液を調製した。この溶液から[redacted]キザルチニブ塩酸塩と HP-β-CD [redacted]調製した。キザルチ

ニブ塩酸塩と HP-β-CD の配合比率は、キザルチニブの臨床試験を通して同じである[redacted]

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［フリー体としてそれぞれ 53 mg、79.5 mg、119 mg、又は 177 mg］）と HP-β-CD を[redacted]配合した[redacted]。調製用経口粉末は、[redacted]経口液剤として投与した。調製用経口粉末の成分を表 2.7.1.1-3 に要約する。

表 2.7.1.1-3　キザルチニブ塩酸塩の調製用経口粉末の組成

成分	表示含量（mg）	表示含量（mg）	表示含量（mg）	表示含量（mg）
キザルチニブ塩酸塩 [a]	60[b]	90[c]	135[d]	200[e]
HP-β-CD[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
精製水	—[f]	—[f]	—[f]	—[f]
総質量 [g]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

a: 本製剤では、キザルチニブ塩酸塩と HP-β-CD を[redacted]配合した。
b: フリー体として 53 mg
c: フリー体として 79.5 mg
d: フリー体として 119 mg
e: フリー体として 177 mg
f: 精製水は、工程中で除かれる。
g: 総質量は、水分含量及び分析値で、ロットごとに補正している。
HP-β-CD: ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン

1.3.1.1.3　　市販予定製剤の定量的組成

市販予定製剤として、2 種類の含量（キザルチニブ塩酸塩として 20 mg 及び 30 mg）のキザルチニブ錠を予定している。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-β-CD を[redacted]mg 含有するほか、結晶セルロース及びステアリン酸マグネシウムを含有し、[redacted]（20 mg 錠用）で白色のフィルムコーティングが施されている。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-β-CD を[redacted] mg 含有するほか、結晶セルロース及びステアリン酸マグネシウムを含有し、[redacted]（30 mg 錠用）で黄色のフィルムコーティングが施されている。

キザルチニブ錠の成分及び組成を表 2.7.1.1-4 に要約する。キザルチニブ塩酸塩と HP-β-CD の配合比率[redacted]はいずれの錠剤でも等しく、調製用経口粉末に使用した配合比率と同じである。錠剤の場合、製造の円滑化のため賦形剤及び滑沢剤を添加するとともに、含量の異なる錠剤を識別しやすいようコーティング剤を添加した。

表 2.7.1.1-4　キザルチニブ錠の定量的組成

成分	配合目的	1 錠あたりの含量			
		30 mg 錠		20 mg 錠	
		mg	%	mg	%
キザルチニブ塩酸塩	有効成分	30[a]	[redacted]	20[b]	[redacted]
HP-β-CD	可溶化剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
結晶セルロース	賦形剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
素錠の質量		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]					
フィルムコーティング錠の質量		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

NA: 該当なし
a: フリー体として 26.5 mg
b: フリー体として 17.7 mg
HP-β-CD: ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン

1.3.1.1.4　含量の異なる製剤間の生物学的同等性（in vitro の溶出試験）

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、添加剤の配合成分と配合比率が同じで錠剤質量の異なる比例処方である。「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）[1] を準用すると、市販予定製剤の 20 mg 錠と 30 mg 錠の処方変更の程度は B 水準に相当する。

20 mg 錠（試験製剤）及び 30 mg 錠（標準製剤）の溶出試験の結果一覧を表 2.7.1.5-2 及び表 2.7.1.5-3 に示す。

結果として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。

1.4　生体試料の分析方法

1.4.1　分析方法の概要

キザルチニブの臨床試験では、ヒト生体試料中のキザルチニブ及びその活性代謝物 AC886 を、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（liquid chromatography with tandem mass spectrometry : LC-MS/MS）法を用いて測定した。生体試料中のキザルチニブ及び AC886 濃度を測定した臨床試験及び用いた分析方法を表 2.7.1.5-4 に要約する。

本製造販売承認申請の根拠として定量的な評価に使用したキザルチニブ及び AC886 濃度は、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration : FDA）業界向けガイダンス「Bioanalytical Method Validation」（2001 年 5 月）[2] 及び欧州医薬品庁「Guideline on Bioanalytical Method Validation」（発効日［2012 年 2 月］以降に適用）[3] に記載されている科学的原則に従ってバリデートされた分析法で測定された。分析方法の手順、変更点、分析対象物質、マトリックス、

及び分析能パラメータ（選択性／特異性、定量範囲、精度、及び真度［分析単位内又は分析単位間］）を 1.4.2 に示す。検量線の定量範囲を超える濃度の検体は、希釈後に検量線の定量範囲内で再分析した。本法を用いて測定した臨床試験一覧を表 2.7.1.1-5 に示す。

本薬の開発期間中に、キザルチニブ及び AC886 の血漿／血球分画の分配平衡には温度が影響し、血漿分離前の血液検体を一定時間氷中に置いた場合、血漿中濃度は正しく測定できないことが明らかとなった（4.2.2.3-7）。開発初期に実施した一部の臨床試験では血液検体が最長で 20 分間氷中に保存されており、血漿中キザルチニブ及び AC886 濃度値に影響を及ぼした可能性がある。対象となる臨床試験及び対応結果を表 2.7.1.1-6 に示す。該当する試験で得られた定量的な薬物動態データは、今回の製造販売承認試験の根拠としては使用しない。ただし、チトクロム P450 3A（cytochrome P450 3A: CYP3A）阻害剤及び誘導剤との薬物相互作用試験（AC220-012 試験）において、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は定性的な評価（試験内での比較）に使用した（2.7.2.2.2.6）。

また、開発初期の臨床試験で使用された分析法については、現在の信頼性の基準に適合しないと判断した。したがって、これらの分析法を用いて測定された試験で得られた定量的な薬物動態データを、今回の製造販売承認試験の根拠としては使用しない。分析法並びに判断理由及び対象となる臨床試験の一覧を表 2.7.1.1-7 に示す。

併用薬及びバイオマーカーの定量に使用した生体試料分析方法を 1.4.3 に示し、試験別及び分析対象物質別に表 2.7.1.5-5 に要約する。

FLT3-遺伝子内縦列重複（internal tandem duplication: ITD）変異陽性（以下、FLT3-ITD 陽性）の急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia: AML）患者を対象とする臨床試験で被験者の選択基準として用いた FLT3-ITD の分析方法を 1.4.4 に要約する。

表 2.7.1.1-5　分析方法の概要 ： キザルチニブ及び AC886（1/2）

分析機関 分析方法 （添付資料番号） 実施年	試験番号	試験概要	生体試料	添付資料番号
[redacted] 1000-121702 （5.3.1.4-8） 20[redacted]	AC220-008	海外食事の影響試験（20 mg 及び 60 mg 単回）	血漿	5.3.1.1-3
	AC220-012	海外ケトコナゾール及びリファンピシン薬物相互作用試験	血漿	5.3.3.4-3
	AC220-014	海外バイオアベイラビリティ試験	血漿	5.3.1.1-1
	AC220-015	海外 CYP3A 阻害薬の影響試験	血漿	5.3.3.4-1
	2689-CL-0005	海外初発 AML 患者対象 P1 試験	血漿	5.3.5.4-2
	2689-CL-0011	海外維持療法患者対象 P1 試験	血漿	5.3.4.2-1
	2689-CL-2004	海外再発治療抵抗性 AML 患者対象投与量確認 P2 試験	血漿	5.3.5.2-2
	AC220-007	海外再発治療抵抗性 AML 患者 P3 試験	血漿	5.3.5.1-1

表 2.7.1.1-5　分析方法の概要 ： キザルチニブ及び AC886（2/2）

分析機関 分析方法 （添付資料番号） 実施年	試験番号	試験概要	生体試料	添付資料番号
[redacted] 1000-141851 （5.3.1.4-9） 20[redacted]	AC220-016	海外軽度及び中等度肝機能障害患者対象 PK 試験	血漿	5.3.3.3-1
	AC220-018	海外胃酸分泌抑制剤の影響試験	血漿	5.3.3.4-2
	AC220-019	海外食事の影響試験（30 mg 単回）	血漿	5.3.1.1-2
	AC220-A-J101	日本再発治療抵抗性 AML 患者対象 P1 試験	血漿	5.3.3.2-1
	AC220-A-J201	日本再発治療抵抗性 AML 患者対象 P2 試験	血漿	5.3.5.2-1
[redacted] 15627 （5.3.3.3-1） 20[redacted]	AC220-016	海外軽度及び中等度肝機能障害患者対象 PK 試験	血漿及び血漿＋緩衝液（タンパク結合評価用）	5.3.3.3-1

表 2.7.1.1-6　分析方法の概要 :検体処理上の問題によって影響を受けた試験

試験番号	試験内容	検体処理上の問題	判断
AC220-008	海外食事の影響試験	薬物動態用血液検体が最長 20 分、氷中で保存された。	定量的な薬物動態データを製造販売承認申請の根拠として使用しない。
AC220-012	海外ケトコナゾール及びリファンピシン薬物相互作用試験		定量的な薬物動態データを製造販売承認申請の根拠として使用しない。一部データ（リファンピシンの影響）は定性的な評価（試験内比較）に使用する。

表 2.7.1.1-7　分析方法の概要: 現在の信頼性基準に適合しないと判断した測定法

分析機関 （実施年）	試験番号	信頼性基準に適合しないと判断した理由	対応
[redacted] （20[redacted]）	CP0001	バリデーション試験検討項目が不十分であった。	本法で測定された定量的な薬物動態データは、製造販売承認試験の根拠としては使用しない。
[redacted] MN08071（20[redacted]）	CP0001 AC220-002 AC220-006 AC220-008	AC220-002 試験において、incurred sample reanalysis の個々の分析単位で、合格率が低かった。	
[redacted] MN11120（20[redacted]）	AC220-002	分析単位での合格率が低く、incurred sample reanalysis の個々の分析単位で、合格率が低かった。	

1.4.2　ヒト生体試料中のキザルチニブ及び AC886 濃度測定法

1.4.2.1　キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度の測定: 分析方法 1000-121702

抗凝固剤（エチレンジアミン四酢酸二カリウム塩［dipotassium ethylenediaminetetraacetate: K_2EDTA］）を添加したヒト血漿中のキザルチニブ及び AC886 濃度を安定同位体標識した内標準物質（キザルチニブ-d_4 及び AC886-d_4）を用いて同時測定する方法を開発し、バリデーションを実施した（5.3.1.4-8）。

生体試料分析方法のバリデーション結果を表 2.7.1.1-8 に要約する。

表 2.7.1.1-8　ヒト血漿中のキザルチニブ及び AC886 濃度の分析法バリデーションの要約（分析方法 1000-121702）

定量範囲	キザルチニブ及び AC886: 2.00～2000 ng/mL				
線形性	キザルチニブ: r^2 = 0.9932～0.9987（10 バッチの集計値） AC886: r^2 = 0.9890～0.9985（11 バッチの集計値）				
選択性（特異性）	両分析対象物質: ヒトドナー6 名由来のブランクマトリックスのスクリーニングで、干渉は認められなかった。				
精度及び真度 [a]		精度（CV%）		真度（%RE）	
	分析対象物質:	分析単位内	分析単位間	分析単位内	分析単位間
	キザルチニブ	0.9～6.3	3.0～6.3	−11.2～7.7	−4.0～4.0
	AC886	0.3～7.4	2.2～6.7	−9.0～6.7	−3.0～2.1
マトリックスファクター[b]		精度（CV%）			
	分析対象物質:	低濃度 QC 試料		高濃度 QC 試料	
	キザルチニブ	2.4		2.6	
	AC886	3.7		1.2	
溶解液の安定性	50% (v/v) メタノール水溶液を用いて 200 µg/mL に溶解 両分析対象物質: 室温で 6 時間、−20°C で 62 日間				
短期安定性	両分析対象物質: 室温で 24 時間				
長期安定性	キザルチニブ: −20°C で 934 日間、−80°C で 1082 日間 AC886: −20°C で 1193 日間、−80°C で 1082 日間				
凍結融解安定性	両分析対象物質: −20°C で 8 サイクル、−80°C で 8 サイクル				
干渉	両分析対象物質: 併用の可能性がある一連の薬剤からの干渉は認められなかった [c]。				

a: 精度及び真度は、コアバリデーションの 3 分析単位を集計した。
b: 6 個体から得られたマトリックスを用いて調製した QC 試料とマトリックス非存在下で得られたピーク面積値と比較することで算出した。
c: バンコマイシン、ケトコナゾール、リファンピン、25-デスアセチルリファンピン、プレドニゾロン、セフェピム、バラシクロビル、フルコナゾール、ボリコナゾール、オキシコドン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、及びオンダンセトロンの存在下で干渉は認められなかった。
CV%: 変動係数%、%RE: 相対誤差率
Source: Report 1000-121702-1

1.4.2.2　キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度の測定: 分析方法 1000-141851

開発途中で開発初期に比べてキザルチニブの投与量が低用量となったため、より適切に定量する目的で、定量範囲を 2.00～2000 ng/mL から 0.500～500 ng/mL に変更した測定系を構築した。

K_2EDTA 含有ヒト血漿中の 2 種類の分析対象物質（キザルチニブ及び AC886）の濃度を、

安定同位体標識された内標準物質（キザルチニブ-d_4 及び AC886-d_4）を用いて同時測定する分析方法を開発し、バリデーションを実施した（5.3.1.4-9）。

生体試料分析方法のバリデーション結果を表 2.7.1.1-9 に要約する。

表 2.7.1.1-9　ヒト血漿中のキザルチニブ及び AC886 濃度の分析法バリデーションの要約（分析方法 1000-141851）

定量範囲	キザルチニブ及び AC886: 0.500～500 ng/mL				
線形性	キザルチニブ: r^2 = 0.9960～0.9994（10 バッチの集計値） AC886: r^2 = 0.9971～0.9992（9 バッチの集計値）				
選択性（特異性）	両分析対象物質: ヒトドナー6 名由来のブランクマトリックスのスクリーニングで、干渉は認められなかった。				
精度及び真度 [a]		精度（CV%）		真度（%RE）	
	分析対象物質:	分析単位内	分析単位間	分析単位内	分析単位間
	キザルチニブ	1.4～6.8	1.9～8.2	−9.4～7.2	−3.3～4.4
	AC886	0.9～5.7	1.5～6.3	−4.6～7.2	−2.0～5.8
マトリックスファクター[b]		精度（CV%）			
	分析対象物質:	低濃度 QC 試料		低濃度 QC 試料	
	キザルチニブ	1.5		1.3	
	AC886	3.4		1.4	
溶解液の安定性	50% (v/v) メタノール水溶液を用いて 200 µg/mL に溶解 キザルチニブ: 室温で 6 時間、−20°C で 62 日間 AC886: 常温で 6 時間、−20°C で 31 日間				
短期安定性	両分析対象物質: 室温で 24 時間				
長期安定性	両分析対象物質: −20°C で 409 日間、−80°C で 409 日間				
凍結融解安定性	両分析対象物質: −20°C で 5 サイクル、−80°C で 5 サイクル				
干渉	両分析対象物質: 併用の可能性がある一連の薬剤からの干渉は認められなかった [c]。				

a: 精度及び真度は、コアバリデーションの 3 分析単位を集計した。
b: 6 個体から得られたマトリックスを用いて調整した QC 試料とマトリックス非存在下で得られたピーク面積値と比較することで算出した。
c:フロセミド、ランソプラゾール、プロプラノロール、スピロノラクトン、及びリファキシミンの存在下で干渉は認められなかった。
CV%: 変動係数%、%RE: 相対誤差率
Source: Report 1000-141851-1; Report 1000-141851-1 Addendum.

1.4.2.3　混合マトリックス（血漿 + 緩衝液）中のキザルチニブ及び AC886 濃度の測定: 分析方法 15627

AC220-016 試験で採取した臨床血漿検体中のタンパク結合率の分析方法として、ヒト血漿（抗凝固剤 K_2EDTA を含有）とリン酸緩衝生理食塩水（phosphate buffered saline: PBS）からなる混合マトリックス中の 2 種類の分析対象物質（キザルチニブ及び AC886）の濃度を、安定同位体標識された内標準物質（キザルチニブ-d_4 及び AC886-d_4）を用いて同時測定する分析方法が開発され、適格性が確認された（5.3.3.3-1）。

平衡透析後の検体（総濃度と非結合型濃度）中の薬物濃度を、分析方法 1000-121702（1.4.2.1）をもとに血漿 + 緩衝液の混合マトリックス様に改変した分析方法 15627 を用いて定量した。分析方法の適格性評価の結果を表 2.7.1.1-10 に要約する。

表 2.7.1.1-10　混合マトリックス（ヒト血漿 + 緩衝液）中のキザルチニブ及び AC886 濃度の分析方法: 性能の要約（分析方法 15627）

定量範囲	キザルチニブ及び AC886:　高濃度検量線: 0.100～100 ng/mL 低濃度検量線: 0.002～2.00 ng/mL				
線形性	キザルチニブの高濃度検量線: r^2 = 0.9941～0.9974（11 分析単位の集計値） キザルチニブの低濃度検量線: r^2 = 0.9901～0.9973（6 分析単位の集計値） AC886 の高濃度検量線: r^2 = 0.9947～0.9976（10 分析単位の集計値） AC886 の低濃度検量線: r^2 = 0.9955～0.9984（6 分析単位の集計値）				
精度及び真度	分析対象物質及び範囲:	精度（CV%）		真度（%RE）	
		分析単位内	分析単位間	分析単位内	分析単位間
	キザルチニブの高濃度検量線	NR	2.89～8.91	NR	−4.88～7.00
	キザルチニブの低濃度検量線	NR	2.72～4.62	NR	−7.75～3.33
	AC886 の高濃度検量線	NR	1.76～9.00	NR	−3.25～6.00
	AC886 の低濃度検量線	NR	3.63～4.25	NR	−6.00～3.50
安定性	両分析対象物質: 37°C で 6 時間				

CV%: 変動係数%、%RE: 相対誤差率、NR: 報告なし
Source: CSR AC220-016, Appendix 16.1.13, Report RPT03786, Appendix D

1.4.3　薬物相互作用試験で使用された併用薬及びバイオマーカーの測定

DDI 試験で使用された併用薬の血漿中濃度及びバイオマーカーの尿中濃度の測定には、それぞれの生体試料分析施設で独自に開発しバリデートされた生体試料分析方法を使用した。これらの分析対象物質の内訳を、臨床試験別に表 2.7.1.5-5 に示す。

1.4.4　急性骨髄性白血病（AML）患者を対象とする試験での FLT3-ITD 変異の検出

1.4.4.1　使用目的

FLT3-ITD Mutation Assay は、AML と診断された患者の末梢血又は骨髄検体から FLT3-ITD 変異を定性的に検出するための体外診断法である。

1.4.4.2　試験法の概要及び説明

本アッセイは Navigate BioPharma Services 社の検査施設（カリフォルニア州カールズバッド［米国］）で実施された。ITD 変異は常に FLT3 遺伝子の exon 14 及び 15 に発生する。Exon 14 及び 15 には、膜近傍ドメイン及びキナーゼドメインの N 末端部が含まれており、[redacted]に結合する一対の DNA プライマーを用いて同領域をポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction: PCR）により増幅すると、[redacted] 塩基対（base pair: bp）を超えるサイズの ITD 変異型の反応産物と、非変異型の反応産物が得られる。ITD の長さは 3～400 bp の範囲であるとの報告があるが、15～150 bp の範囲が最も多い。

FLT3-ITD Mutation Assay では、異なるサイズの PCR 産物を分離・検出するため、フラグメント解析法（fragment size analysis method）を使用する。この方法では、FLT3 遺伝子の [redacted] を標的とする PCR プライマーに[redacted]結合されており、PCR 産物を[redacted]により分離・検出する。本アッセイには、EDTA 又はヘパリンで抗凝固処理した末梢血又は骨髄から分離したゲノム DNA を使用する。フラグメント解析の終了後、[redacted]を用いて、非変異型、ITD 変異型のいずれの[redacted]が検体中に存在するかを評価する。非変異型の[redacted]は長さ [redacted] bp の 1 種類の増幅産物として同定されるが、ITD 変異型の[redacted]は、長さ [redacted]bp 以上の増幅産物として同定される。分析単位ごとに [redacted] 種類の対照検体、すなわち[redacted]を置いた。

1.4.4.3　アッセイの分析性能

1.4.4.3.1　真度

細胞株及び臨床検体から得た PCR 産物の DNA 配列は、標準的な fluorescent dideoxy sequencing test method（蛍光ジデオキシ法によるシーケンシング試験法）により決定し、ITD の有無を FLT3-ITD Mutation Assay の結果と比較した。Sequencing test method の結果は、FLT3-ITD 陽性検体では [redacted]%、陰性検体では [redacted]%、全体では [redacted]%が FLT3-ITD Mutation Assay の結果と一致した（5.3.1.4-16）。

1.4.4.3.2　アッセイの精度

1 分析単位内でのアッセイの再現性（併行精度）、異なる分析単位間でのアッセイの再現性（試験間精度）、及び異なる試験者間及び異なる時点でのアッセイの再現性（試験者間精度）を評価した。[redacted]から分離した異なる鎖長の ITD 変異を含む DNA を[redacted]と混合し、ITD 変異型の比率が [redacted]%、[redacted]%、及び [redacted]%となるよう試料を調製した。また、陰性対照 DNA のみの試料（ブランク試料）も調整した。これらの試料での ITD 変異型の比率及びその平均値と標準偏差を算出した。判定基準は、分析単位内での精度又は全体での精度（ITD 変異型の比率の標準偏差）が、許容される標準偏差の最大値である [redacted] を超えないこととした。

[redacted] 名の異なる試験者が [redacted] 種類の分析機器[redacted] ロットの試薬を用いて [redacted] 日間で [redacted] つのサンプルを [redacted] 回測定し検証した結果、事前に規定した判定基準に適合した（5.3.1.4-16）。

1.4.4.3.3　検体の安定性

室温で最長 [redacted] 日間保存した末梢血及び骨髄検体は、FLT3-ITD Mutation Assay での DNA 分離及びフラグメント解析に問題なく使用できた（5.3.1.4-16）（AC220-A-J201 試験のみ、試験途中から室温で最長 [redacted] 日間まで問題なく使用可能となった［5.3.1.4-17］）。

1.4.4.3.4　PCR 産物の安定性

増幅 PCR 産物をキャピラリー電気泳動に供するまで [redacted]℃～[redacted]℃ で保存できるか否かを評価した。[redacted] 種類の細胞株[redacted]由来の DNA、[redacted] DNA、及び[redacted] DNA を増幅して得られた PCR 産物を使用した。これらの検体を増幅直後、又は [redacted]℃～[redacted]℃ の暗所で [redacted]、[redacted]、及び [redacted] 時間保存後に、[redacted]を行った（3 連で試験）。フラグメント解析の準備前に増幅 PCR 産物のプレートを [redacted]℃～[redacted]℃ の暗所で最長 [redacted] 時間保存しても、アッセイの性能に影響を及ぼさなかった（5.3.1.4-16）。

1.4.4.3.5　検出下限

検出下限は、Clinical & Laboratory Standards Institute ガイダンス EP17-A2「Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved guideline – Second Edition」に従って評価した。

FLT3-ITD 変異を有する [redacted] 種類の FLT3-ITD 陽性細胞株[redacted]の DNA を、それぞれ陰性対照 DNA と混合し、ITD 変異型の比率が約 [redacted]%となるよう調製した。さらにそれらの試料を連続的に [redacted] 倍希釈し、ITD 変異型の比率が [redacted]%[redacted]%[redacted]%[redacted]%、及び [redacted]%となるよう調製した。調製した各試料を、[redacted] ロットの試薬キットを用いて [redacted] 回試験した。ITD 変異の[redacted]が [redacted] 相対蛍光単位（relative fluorescence units: RFU）以上の場合、増幅 PCR 産物の ITD 含有割合を測定した。ITD 変異の[redacted]が [redacted]RFU 未満の場合は、検出不可又は偽陰性とみなされた。

検出下限は各細胞株[redacted]に対して [redacted] 種類の試薬ロットを用いた [redacted] 回の測定中少なくとも [redacted] 回（偽陰性率が [redacted]%）で、以下の基準を満たす最低の ITD 変異型の比率と定義した。

- すべての増幅の[redacted]が [redacted] RFU 以上（[redacted]の域値）
- 増幅した ITD 変異が期待される鎖長の [redacted] bp 以内

FLT3-ITD 変異は [redacted] 段階目までの希釈、すなわち ITD 変異の比率が [redacted]%～[redacted]%において [redacted]% 検出可能であった。FLT3-ITD 変異は、[redacted] 段階目の希釈（ITD 変異型の比率が [redacted]%）では、大部分の測定で検出できなかった（検出率は[redacted]が [redacted]%[redacted]が [redacted]%）。[redacted] 段階目の希釈（ITD 変異型の比率が [redacted]%）ではすべての測定において[redacted] RFU が [redacted] 未満となり検出不可能であった。FLT3-ITD Mutation Assay の検出下限は、ITD 変異の比率が [redacted]%と算出された（5.3.1.4）。

2. 個々の試験結果の要約

本項には、キザルチニブの生物薬剤学試験で得られた薬物動態の結果を要約する。

2.1 相対的バイオアベイラビリティ試験

2.1.1 AC220-014 試験（5.3.1.1-1）

本試験は、健康被験者を対象としてキザルチニブの経口液剤（調製用経口粉末を用いて調製）に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティを検討することを目的とした第 I 相、非盲検、無作為化、単回投与、並行群間比較試験である。被験者 80 名を 4 群（第 1 群及び第 2 群に各 26 名、第 3 群及び第 4 群に各 14 名）に無作為に割り付けた（表 2.7.1.2-1）。主要目的として、第 2 群（30 mg 錠を 2 錠）の薬物動態パラメータを第 1 群（60 mg 経口液剤）と比較することにより、相対的バイオアベイラビリティを評価した。副次目的として、第 2 群（60 mg）、第 3 群（30 mg）、及び第 4 群（90 mg）の薬物動態を比較することによりキザルチニブの薬物動態の用量比例性を評価した。本試験では、一晩（約 10 時間）絶食後にキザルチニブを投与し、投与後 4 時間まで絶食を継続した。投与後 21 日まで採血を実施し、血漿中キザルチニブ及び AC886 濃度を測定した。

表 2.7.1.2-1　AC220-014 試験で投与されたキザルチニブの投与量及び製剤

群	投与量及び製剤
1	キザルチニブ塩酸塩 60 mg（フリー体として 53 mg）を経口液剤として投与
2	キザルチニブ塩酸塩 60 mg（フリー体として 53 mg）を 30 mg 錠 2 錠として投与
3	キザルチニブ塩酸塩 30 mg（フリー体として 26.5 mg）を 30 mg 錠 1 錠として投与
4	キザルチニブ塩酸塩 90 mg（フリー体として 79.5 mg）を 30 mg 錠 3 錠として投与

本試験に組み入れられた被験者 80 名のうち、74 名が試験を完了した。キザルチニブ塩酸塩 60 mg を液剤及び錠剤として投与したときの Tmax の中央値はいずれも、4 時間であった（範囲: 液剤投与後で 2.00～8.00 時間、錠剤投与後で 2.00～8.05 時間）。Cmax の幾何平均値（変動係数%）は、液剤と錠剤で同程度であり、それぞれ 178（27.1）ng/mL 及び 197（29.4）ng/mL であった。Cmax 到達後、キザルチニブ濃度は緩徐に低下し、$T_{1/2}$ の幾何平均値は液剤と錠剤で同程度であった（それぞれ 71.0 及び 64.9 時間）。AUC の平均値も 2 種類の製剤間で同程度であり、液剤及び錠剤投与後の AUClast の幾何平均値（変動係数%）はそれぞれ 10,432（60.9）ng·h/mL 及び 10,085（72.9）ng·h/mL、AUCinf はそれぞれ 10,899（61.7）ng·h/mL 及び 10,726（72.8）ng·h/mL であった。

キザルチニブを投与したときの経口液剤に対する錠剤の Cmax、AUClast、及び AUCinf の幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.10（0.97～1.26）、0.97（0.72～1.29）、及び 0.98（0.74～1.32）であった（表 2.7.1.2-2）。液剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティから、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。結果は 3.1 でさらに考察する。

表 2.7.1.2-2　キザルチニブの相対的バイオアベイラビリティ（錠剤／経口液剤）の統計解析（AC220-014 試験）

パラメータ（単位）	幾何最小二乗平均 錠剤（60 mg） ［試験製剤］ n = 25	幾何最小二乗平均 経口液剤（60 mg） ［標準製剤］ n = 25	幾何最小二乗平均の比 （90%信頼区間） ［試験製剤／標準製剤］
Cmax（ng/mL）	197	178	1.10 (0.97, 1.26)
AUClast（ng·h/mL）	10085[a]	10432	0.97 (0.72, 1.29)
AUCinf（ng·h/mL）	10726	10899	0.98 (0.74, 1.32)

a: n = 24
Source: CSR AC220-014, Table 11-2

液剤及び錠剤として投与したときの代謝物 AC886 の Tmax の中央値は、それぞれ 6 時間（範囲 4～120 時間）及び 8 時間（範囲 4～48 時間）であった。Cmax 到達後、AC886 濃度は緩徐に低下し、$T_{1/2}$ の幾何平均値は液剤及び錠剤でそれぞれ 66.0 及び 53.5 時間であった。2 種類の製剤の Cmax 及び AUC は同程度であり、液剤及び錠剤投与後の Cmax の幾何平均値（変動係数%）はそれぞれ 51.3（52.7）及び 61.1（60.7）ng/mL、AUClast の幾何平均値（変動係数%）はそれぞれ 5901（29.5）及び 6278（33.1）ng·h/mL、AUCinf の幾何平均値（変動係数%）はそれぞれ 6278（27.5）及び 6601（30.1）ng·h/mL であった。

キザルチニブの経口液剤（標準製剤）及び錠剤（試験製剤）を投与したときの AC886 の曝露量は同程度であり、Cmax、AUClast、及び AUCinf の幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.19（0.93～1.53）、1.06（0.92～1.23）、及び 1.05（0.92～1.20）であった。

2.2　食事の影響試験

2.2.1　AC220-008 試験（5.3.1.1-3）

本試験は、健康被験者を対象としてキザルチニブの薬物動態に対する食事の影響を評価することを目的とした第 I 相、非盲検、無作為化、単回投与、並行群間比較試験であり、2 つの Part（Part 1 及び Part 2）で構成された。Part 1 ではキザルチニブ経口液剤 20 mg を、Part 2 ではキザルチニブ経口液剤 60 mg をそれぞれ評価した。経口液剤は、調製用経口粉末を用いて調製した。Part 1 の目的は、キザルチニブ塩酸塩を低用量（20 mg）で投与したときの食事の影響を評価することであり、Part 2 の目的は、食事の影響をキザルチニブ塩酸塩としての予定臨床用量（60 mg）又はそれ以下の投与量で評価することであった。標準的な高脂肪食（タンパク質、炭水化物、及び脂肪からの摂取カロリー: それぞれ約 150 kcal、250 kcal、及び 500～600 kcal）の摂取開始後 30 分以内に、キザルチニブを食後投与した。被験者 56 名（Part 1 は 8 名、Part 2 は 48 名）を、空腹時又は食後単回投与に無作為に割り付けた。

薬物濃度測定における検体処理上の問題により、この試験での薬物動態データから定量的な評価は不可能であると判断した（1.4.1）。

2.2.2　AC220-019 試験（5.3.1.1-2）

本試験は、健康被験者を対象としてキザルチニブ及び AC886 の薬物動態に対する食事の影響を評価することを目的とした第 I 相、非盲検、単回投与、無作為化、並行群間比較試験である。被験者 64 名をキザルチニブ塩酸塩 30 mg（30 mg 錠 1 錠）の食後投与又は空腹時投与に無作為に割り付けた。空腹時投与群では、投与の 10 時間以上前から投与後 4 時間まで絶食を継続した。食後投与群には、標準的な高脂肪食（タンパク質、炭水化物、及び脂肪からの摂取カロリー: それぞれ 150 kcal、250 kcal、及び 500～600 kcal）の摂取開始後 30 分以内にキザルチニブを単回経口投与した。投与後 21 日まで採血を実施し、血漿中キザルチニブ及び AC886 濃度を測定した。

本試験に登録された 66 名の被験者のうち、64 名に治験薬が投与され、49 名が試験を完了した。63 名が薬物動態解析及び統計解析の対象となった。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 Tmax の中央値は、空腹時投与後の 4 時間（範囲 2～8 時間）に対し、6 時間（範囲 4～12 時間）であった。食後投与では、キザルチニブの Cmax が約 8%低下し、AUCinf が約 8%上昇した。キザルチニブの薬物動態に対し、食事の影響はわずかであった（表 2.7.1.2-3）。

表 2.7.1.2-3　キザルチニブ 30 mg 錠を食後及び空腹時投与したときのキザルチニブの薬物動態パラメータの統計的比較（AC220-019 試験）

パラメータ（単位）	幾何最小二乗平均 キザルチニブ 30 mg 食後 （試験条件） n = 29	幾何最小二乗平均 キザルチニブ 30 mg 空腹時 （標準条件） n = 34	比［試験／標準条件］[a] （90%信頼区間）
Cmax（ng/mL）	90.94	99.31	91.58 (82.15, 102.08)
AUClast（ng·h/mL）	8788.07	8338.27	105.39 (90.79,122.35)
AUCinf（ng·h/mL）	9459.56[b]	8727.51[c]	108.39 (91.54, 128.34)

a: 比（%）= 幾何最小二乗平均（試験条件）/ 幾何最小二乗平均（標準条件）
b: 一部の被験者で終末消失相を検討できず、これらの被験者では、$T_{1/2}$ 及び $T_{1/2}$ を用いて算出するパラメータを報告できなかった（AUCinf の被験者数: 食後投与 n = 27、空腹時投与 n = 30）。
注: 被験者　　A*　　では投与 4 時間後の薬物動態解析用検体が採取されなかったため、本被験者は薬物動態及び統計解析の対象から除外した。
Source: CSR AC220-019 Table 9.2

代謝物 AC886 の薬物動態データは食事の影響の評価に使用しないが、AC886 は活性代謝物であるため、結果を以下に要約する。食後投与ではキザルチニブの吸収が遅延したため、AC886 生成が遅延し、その結果として AC886 の Tmax が約 31 時間遅延した（空腹時及び食後投与後の中央値: それぞれ 5 及び 36 時間）。しかし、Tmax 以降の測定時点では、AC886 の平均血漿中濃度推移は、食事の有無による差を示さなかった。AC886 の Cmax の幾何平均値は、食後投与で空腹時投与よりわずかに低かった。AUClast 及び AUCinf の幾何平均値は、食後投与で空腹時投与よりわずかに高かった。AUClast 及び AUCinf の幾何平均代謝物／未変化体比（AC886／キザルチニブ）は 0.207～0.269 であり、食後投与と空腹時投与で同程度で

あった。

キザルチニブで認められたのと同様に、AC886 の Cmax は食後投与で空腹時投与と比較して約 21%低下した。AC886 の AUClast 及び AUCinf も、食後投与で空腹時投与と比較してそれぞれ約 4%及び 24%上昇した。

以上より、食事によるキザルチニブの薬物動態への影響は臨床的に重要ではないと考えられた。

2.3　胃酸分泌抑制剤の影響を評価する試験

2.3.1　AC220-018 試験（5.3.3.4-2）

本試験は、健康被験者を対象としてキザルチニブとその活性代謝物 AC886 の薬物動態に対するランソプラゾールの影響を評価する第 I 相、非盲検、無作為化、並行群間比較試験である。最大 64 名の健康被験者を無作為に割り付け、キザルチニブ塩酸塩 30 mg（30 mg 錠 1 錠）の単回投与、又はランソプラゾール 60 mg を 1 日 1 回 5 日間投与しランソプラゾール投与最終日にキザルチニブ塩酸塩 30 mg（30 mg 錠 1 錠）の単回投与を併用した。

本試験に組み入れられた被験者 64 名のうち、63 名が治験薬を投与され、59 名が試験を完了した。キザルチニブの Tmax の中央値は両群で同程度であり、キザルチニブ塩酸塩 30 mg 単独投与で 4 時間（範囲 2～8 時間）、キザルチニブ塩酸塩 30 mg とランソプラゾールの併用投与で 3.5 時間（範囲 2～8 時間）であった。Cmax 到達後、キザルチニブ濃度は緩徐に低下し、$T_{1/2}$ の幾何平均値はキザルチニブの単独投与（97.7 時間）とランソプラゾールとの併用投与（103.4 時間）で同程度であった。

Cmax 及び AUClast の幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）は、それぞれ 0.86（0.78～0.95）及び 0.94（0.80～1.11）であった。Cmax 及び AUClast の 90%信頼区間の下限は、相互作用がないことを示す範囲として受け入れられている 0.80～1.25 を若干逸脱した。AUCinf の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲に含まれていた（表 2.7.1.2-4）。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 Cmax、AUClast、及び AUCinf 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。

代謝物 AC886 の薬物動態データは、ランソプラゾールがキザルチニブの薬物動態に及ぼす影響の主要評価に使用しなかったが、AC886 は活性代謝物であるため、以下に結果を要約する。AC886 の Tmax の中央値は、キザルチニブのランソプラゾールとの併用投与（6 時間）と単独投与（5 時間）で同程度であった。Cmax、AUClast、及び AUCinf に認められた傾向は、AC886 とキザルチニブで同様であり、キザルチニブのランソプラゾールとの併用投与では、キザルチニブ単独投与と比較して、AC886 の Cmax、AUClast、及び AUCinf の幾何最小二乗平均はそれぞれ約 23%、25%、及び 18%低下した。AUClast 及び AUCinf の幾何平均代謝物／未変化体比（AC886／キザルチニブ）は 0.267～0.334 で、両投与とも同程度であった。

全体として、キザルチニブの吸収過程においてランソプラゾールとの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と考えられた。

表 2.7.1.2-4　ランソプラゾール 60 mg との併用下又は非併用下でキザルチニブ 30 mg 錠を投与したときのキザルチニブの薬物動態パラメータの統計解析による比較（AC220-018 試験）

パラメータ（単位）	幾何最小二乗平均 キザルチニブ 30 mg ＋ ランソプラゾール （試験条件） n = 32	幾何最小二乗平均 キザルチニブ 30 mg 単剤 （標準条件） n = 30	比［試験／標準条件］[a] （90%信頼区間）
Cmax（ng/mL）	90.26	104.81	86.11 (78.36, 94.64)
AUClast（ng·h/mL）	7825.58	8328.87	93.96 (79.63, 110.86)
AUCinf（ng·h/mL）	8257.39[b]	8664.66	95.30 (80.16, 113.30)

a: 比（%）= 幾何最小二乗平均（試験条件）/ 幾何最小二乗平均（標準条件）
b: 被験者　　B*　　では、AUCinf を推定不能であった（AUCinf の被験者数: 試験条件 n = 31）。
Source: CSR AC220-018 Table 9.2

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　含量及び剤型が異なる製剤の相対的バイオアベイラビリティ

AC220-014 試験の成績から調製用経口粉末（液剤）と錠剤（30 mg 錠）のバイオアベイラビリティは同程度であることが示され、Cmax、AUClast、及び AUCinf の幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.10（0.97～1.26）、0.97（0.72～1.29）、及び 0.98（0.74～1.32）であった（表 2.7.1.2-2）。Cmax、AUClast、及び AUCinf の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、FDA 及び EMA ガイダンス [4,5] で規定されている同等性判定基準（0.80～1.25）の範囲から逸脱した。本試験の信頼区間が広くなったことは、本試験で観察された薬物動態の患者間変動が大きかったことを反映していると考えられる。本試験のサンプルサイズは、AC220-006 試験から得られた薬物動態の変動に基づき決定されていた。Cmax 及び AUC 比の点推定値は、2 種類の製剤間の差がわずか（10%以下）であることを示しており、錠剤及び調製用経口粉末を用いた試験間で安全性及び有効性のブリッジングが可能と判断した。キザルチニブのその他の薬物動態パラメータ（Tmax 及び $T_{1/2}$）は、両製剤で同程度であった。AC886 の Cmax、AUClast、及び AUCinf の統計解析結果からも、両製剤を投与後の薬物動態が同程度であることが示され、AUClast 及び AUCinf の解析では、両パラメータの 90%信頼区間は同等性判定基準（0.80～1.25）の範囲に含まれた（2.1.1）。

「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」（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）[1] に従い、キザルチニブ錠 30 mg 及びキザルチニブ錠 20 mg の溶出挙動の同等性を評価した。その結果、キザルチニブ錠 30 mg とキザルチニブ錠 20 mg の溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

3.2　食事の影響

食事の影響（食後投与又は空腹時投与）を検討した AC220-019 試験の結果から、空腹時投与に対する食後投与時は、キザルチニブの Cmax が約 8%低下し（幾何最小二乗平均の比（食後／空腹）の 90%信頼区間: 0.82～1.02）、AUCinf が約 8%上昇した（幾何最小二乗平均の比（食後／空腹）の 90%信頼区間: 0.92～1.28）（表 2.7.1.2-3）。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 Tmax の中央値は約 2 時間遅延した（空腹時及び食後投与後の中央値: それぞれ 4 及び 6 時間）。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タイミングに関わりなく投与が可能と考えられた。AC220-019 試験で食事の影響が臨床的に重要ではないとの結果が得られた時点で、食事と投与のタイミングに関する制限事項を AC220-007 試験の治験実施計画書から削除した（治験実施計画書の改訂 [redacted]、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

3.3　胃酸分泌抑制剤の影響

キザルチニブの薬物動態に及ぼすランソプラゾールの影響を検討した AC220-018 試験では、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 Cmax、AUClast、及び AUCinf 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。キザルチニブ及び AC886 の Tmax 及び $T_{1/2}$ は両投与で同程度であった（2.7.2.2.2.9）。全体として、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と考えられた。したがって、キザルチニブは胃酸分泌抑制剤（例: プロトンポンプ阻害剤、H_2 遮断剤、及び制酸剤）と併用投与が可能と考えられた。キザルチニブ塩酸塩の溶解性は pH に依存するため、第 III 相試験（AC220-007 試験）では、1）治験責任医師が必要と判断した場合を除き、プロトンポンプ阻害薬の併用投与を避けること、2）制酸薬又は H_2 拮抗薬を投与する場合には短時間作用型の薬剤を選択し、キザルチニブの投与前後 2 時間を避けて投与することを治験実施計画書に記載し、胃酸分泌抑制剤の使用を制限した。その後、AC220-018 試験の結果が得られた時点で、胃酸分泌抑制剤の使用に関する制限事項を AC220-007 試験の治験実施計画書から削除した（治験実施計画書の改訂 [redacted]、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

なお、胃酸分泌抑制剤の影響は、AML 患者を対象とした第 III 相試験（AC220-007 試験）を含む複数試験のデータを併合した母集団薬物動態解析でも評価した（2.7.2.2.4.1）。

4. 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）.
2. FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Bioanalytical Method Validation. (May 2001).
3. European Medicines Agency. Guideline on Bioanalytical Method Validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2. (July 2011).
4. FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Draft Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs - General Considerations. (March 2014).
5. European Medicines Agency. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr. 20 January 2010.

5. 付録

表 2.7.1.5-1　臨床試験に使用したキザルチニブの製剤及びロット番号（1/2）

添付資料番号	試験番号	試験概要	製剤	ロット番号
第 I 相試験				
5.3.3.2-1	AC220-A-J101	日本再発治療抵抗性 AML 患者対象 P1 試験	20 mg 錠 30 mg 錠	5107 5010
5.3.5.4-1	AC220-A-J102	日本初発 AML 患者対象 P1 試験	20 mg 錠	5107
5.3.3.2-2	CP0001	海外再発治療抵抗性 AML 患者対象 P1 試験	PIB 製剤 50 mg	ABT60006
			PIB 製剤 350 mg	ABT80001, 08D0011-01, 08H0021-01, 09C0001-02
5.3.5.4-2	2689-CL-0005	海外初発 AML 患者対象 P1 試験	調製用経口粉末 135 mg	201157
5.3.4.2-1	2689-CL-0011	海外維持療法患者対象 P1 試験	調製用経口粉末 135 mg 20 mg 錠 30 mg 錠	220289、270405 3003A 3002A
5.3.3.1-1	AC220-006	海外マスバランス試験	キザルチニブ原薬 放射性標識キザルチニブ原薬	19IT01A-9.HQ00006 53681-6-30
5.3.1.1-3	AC220-008	海外食事の影響試験（20 mg 及び 60 mg 単回）	調製用経口粉末 200 mg	220288
5.3.3.4-3	AC220-012	海外ケトコナゾール及びリファンピシン薬物相互作用試験	調製用経口粉末 200 mg	220288
5.3.1.1-1	AC220-014	海外バイオアベイラビリティ試験	調製用経口粉末 200 mg 30 mg 錠	220288 11197A
5.3.3.4-1	AC220-015	海外 CYP3A 阻害薬の影響試験	30 mg 錠	11197A
5.3.3.3-1	AC220-016	海外軽度及び中等度肝機能障害患者対象 PK 試験	30 mg 錠	4004
5.3.3.4-2	AC220-018	海外胃酸分泌抑制剤の影響試験	30 mg 錠	4004
5.3.1.1-2	AC220-019	海外食事の影響試験（30 mg 単回）	30 mg 錠	4004
第 II/III 相試験				
5.3.5.2-1	AC220-A-J201	日本再発治療抵抗性 AML 患者対象 P2 試験	20 mg 錠 30 mg 錠	5107 5010

表 2.7.1.5-1　臨床試験に使用したキザルチニブの製剤及びロット番号（2/2）

添付資料番号	試験番号	試験概要	製剤	ロット番号
5.3.5.2-3	AC220-002	海外再発治療抵抗性 AML 患者対象高投与量 P2 試験	調製用経口粉末 200 mg 調製用経口粉末 135 mg	09D0009-01、09J0007-01、09K0001-01、172910、174359、201158、220288 201157、270405
5.3.5.2-2	2689-CL-2004	海外再発治療抵抗性 AML 患者対象投与量確認 P2 試験	調製用経口粉末 90 mg 30 mg 錠	268799 3002A
5.3.5.1-1	AC220-007	海外再発治療抵抗性 AML 患者 P3 試験	20 mg 錠 30 mg 錠	3003A、4103、7112A 3002A、4004、4005、7025A

AML: 急性骨髄性白血病、CYP3A: チトクロム P450 3A、DDI: 薬物相互作用、HSCT: 造血幹細胞移植、PCPIB: 調製用経口粉末、PIB: ボトル入り粉末、
R-R: 再発又は治療抵抗性

表 2.7.1.5-2　含量の異なる製剤間（標準製剤: 30 mg 錠、試験製剤: 20 mg 錠）の同等性判定（平均溶出率）

試験液	パドル回転数（毎分）	試験結果 [a] 標準製剤の平均溶出率	判定基準	比較時点(分)	標準製剤の溶出率(%)	試験製剤の溶出率(%)	溶出率の差の絶対値(%)	判定
日局溶出試験液第 1 液	50 回転	[redacted]						同等
薄めた McIlvaine 緩衝液 pH3.0	50 回転							同等
日局溶出試験液第 2 液	50 回転							同等
水	50 回転							同等
総合判定								同等

a: 同等性の判定に使用したデータを記載。
b: 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の ±10%の範囲にある。
c: 標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ±10%の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 50 以上である。
d: 標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ±6%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 61 以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ±6%の範囲にある。
e: 標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ±8%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 55 以上である。

表 2.7.1.5-3　含量の異なる製剤間（標準製剤: 30 mg 錠、試験製剤: 20 mg 錠）の同等性判定（個々の溶出率）

試験液	パドル回転数（毎分）	試験結果							判定
		標準製剤の平均溶出率	判定基準	比較時点(分)	試験製剤の溶出率(%)			判定基準の範囲を超えるもの（個）（12 個中）	
					平均	最大値（平均との差の絶対値）	最小値（平均との差の絶対値）		
日局溶出試験液第 1 液	50 回転	[redacted]							同等
薄めた McIlvaine 緩衝液 pH3.0	50 回転								同等
日局溶出試験液第 2 液	50 回転								同等
水	50 回転								同等
総合判定									同等

a: 最終比較時点において、試験製剤の平均溶出率 ±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。
b: 最終比較時点において、試験製剤の平均溶出率 ±9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。
c: 最終比較時点において、試験製剤の平均溶出率 ±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。

表 2.7.1.5-4　キザルチニブとその代謝物 AC886 の LC-MS/MS による生体試料分析方法（1/2）

試験番号	試験概要	分析機関[a]	バリデーション報告書番号[b]	生体試料	分析対象物質[c]	定量範囲[d] (ng/mL)	製造販売承認申請の薬物動態データ根拠として使用の有無
第 I 相試験							
AC220-A-J101	日本再発治療抵抗性 AML 患者対象 P1 試験	[redacted]	1000-141851-1	血漿	キザルチニブ	0.5～500	使用
					AC886	0.5～500	
AC220-A-J102	日本初発 AML 患者対象 P1 試験		1000-141851-1	血漿	キザルチニブ	0.5～500	使用せず
					AC886	0.5～500	
CP0001	海外再発治療抵抗性 AML 患者対象 P1 試験		MC08B-0126 MC10B-0312	血漿	キザルチニブ	1～1000	使用せず
					AC886	1～1000	
AC220-006	海外マスバランス試験		MC08B-0126 MC10B-0312	血漿	キザルチニブ	1～1000	使用せず
					AC886	1～1000	
AC220-008	海外食事の影響試験（20 mg 及び 60 mg 単回）		MC08B-0126 MC10B-0312	血漿	キザルチニブ	1～1000	使用せず
					AC886	1～1000	
			1000-121702-1	血漿	キザルチニブ	2～2000	
					AC886	2～2000	
2689-CL-0011	海外維持療法患者対象 P1 試験		1000-121702-1	血漿	キザルチニブ	2～2000	使用
					AC886	2～2000	
AC220-012	海外ケトコナゾール及びリファンピシン薬物相互作用試験		1000-121702-1	血漿	キザルチニブ	2～2000	使用（定性的データ）
					AC886	2～2000	
AC220-014	海外バイオアベイラビリティ試験		1000-121702-1	血漿	キザルチニブ	2～2000	使用
					AC886	2～2000	
AC220-015	海外 CYP3A 阻害薬の影響試験		1000-121702-1	血漿	キザルチニブ	2～2000	使用
					AC886	2～2000	
2689-CL-0005	海外初発 AML 患者対象 P1 試験		1000-121702-1	血漿	キザルチニブ	2～2000	使用せず
					AC886	2～2000	

表 2.7.1.5-4　キザルチニブとその代謝物 AC886 の LC-MS/MS による生体試料分析方法（2/2）

試験番号	試験概要	分析機関[a]	バリデーション報告書番号[b]	生体試料	分析対象物質[c]	定量範囲[d] (ng/mL)	製造販売承認申請の根拠として薬物動態データ使用の有無
AC220-016	海外軽度及び中等度肝機能障害患者対象 PK 試験	[redacted]	1000-141851-1	血漿	キザルチニブ	0.5～500	使用
					AC886	0.5～500	
			RPT03786	血漿／血漿＋緩衝液	キザルチニブ	0.002～2.00 0.100～100	
					AC886	0.002～2.00 0.100～100	
AC220-018	海外胃酸分泌抑制剤の影響試験		1000-141851-1	血漿	キザルチニブ	0.5～500	使用
					AC886	0.5～500	
AC220-019	海外食事の影響試験（30 mg 単回）		1000-141851-1	血漿	キザルチニブ	0.5～500	使用
					AC886	0.5～500	
第 II/III 相試験							
AC220- A-J201	日本再発治療抵抗性 AML 患者対象 P2 試験	[redacted]	1000-141851-1	血漿	キザルチニブ	0.5～500	使用
					AC886	0.5～500	
AC220-002	海外再発治療抵抗性 AML 患者対象高投与量 P2 試験		MC08B-0126 MC10B-0312	血漿	キザルチニブ	1～1000	使用せず
					AC886	1～1000	
			MC11B-0349	血漿	キザルチニブ	2～2000	
					AC886	2～2000	
2689-CL-2004	海外再発治療抵抗性 AML 患者対象投与量確認 P2 試験		1000-121702-1	血漿	キザルチニブ	2～2000	使用
					AC886	2～2000	
AC220-007	海外再発治療抵抗性 AML 患者 P3 試験		1000-121702-1	血漿	キザルチニブ	2～2000	使用
					AC886	2～2000	

a: [redacted]（[redacted]［米国］）、[redacted]（[redacted]［米国］）、[redacted]（[redacted]［米国］）

b: [redacted]適格性評価報告書（Report RPT03786；CSR AC220-016 Appendix 16.1.13［5.3.3.3-1］）を除くすべてのバリデーション報告書は 5.3.1.4 に示す。

c: キザルチニブのフリー体及びキザルチニブの主要活性代謝物

d: 各分析方法の定量下限は、線形範囲の最低値である。

表 2.7.1.5-5 併用薬及びバイオマーカーの LC-MS/MS による生体試料分析方法

試験番号	試験概要	分析機関[a]	生体試料分析報告書番号[b]	バリデーション報告書番号[c]	生体試料	分析対象物質	定量範囲[d] (ng/mL)
第 I 相試験							
AC220-012	海外ケトコナゾール及びリファンピシン薬物相互作用試験	[redacted]	MC11B-0355	MC09B-0153 MC12B-0197	血漿	ケトコナゾール	5～5000
			FJY	SR03、SR04、SR05	尿	コルチゾール	1～200
						6β-ヒドロキシコルチゾール	6～1200
AC220-015	海外 CYP3A 阻害薬の影響試験		1254-13036-2.01	1000-121515-1	血漿	ケトコナゾール	10～10,000
						フルコナゾール	10～10,000

a: [redacted]（[redacted]［米国］）、[redacted]（[redacted]［米国］）、[redacted]（[redacted]［米国］）
b: 生体試料分析報告書は各試験の CSR の付録として示す。
c: バリデーション報告書は 5.3.1.4 に示す。
d: 各分析方法の定量下限は、線形範囲の最低値である。

表 2.7.1.5-6　バイオアベイラビリティ試験で得られた薬物動態の要約（1/2）

試験番号 添付資料番号	試験の目的	試験デザイン	投与（投与量、剤型、投与経路）	被験者数（男／女） 被験者の種類 年齢: 平均（範囲） （歳）	キザルチニブのパラメータの幾何平均値（CV%）[a]				
					Cmax （ng/mL）	Tmax （h）	AUClast （ng·h/mL）	AUCinf （ng·h/mL）	$T_{1/2}$ （h）
AC220-008 5.3.1.1-3	経口液剤に対する食事の影響	非盲検、無作為化、単回投与、並行群間比較	60 mg、経口液剤（調製用経口粉末を用いて調製）、食後経口	26（17/9） 健康被験者 35.4（22～48）	検体処理上の問題により影響を受けた薬物動態データ。完全性を担保するため、データを CSR AC220-008 に提示するが、臨床概要には示さない。				
			60 mg、経口液剤（調製用経口粉末を用いて調製）、空腹時経口	24（16/8） 健康被験者 29.6（18～49）					
AC220-014 5.3.1.1-1	相対的バイオアベイラビリティ、用量比例性	非盲検、無作為化、単回投与、並行群間比較	60 mg、経口液剤（調製用経口粉末を用いて調製）、経口	26（18/8） 健康被験者 29（18～48）	178 (27.1) n=25	4.00 (2.00, 8.00) n=25	10,432 (60.9) n=25	10,899 (61.7) n=25	71.0 (64.2) n=25
			30 mg 錠 1 錠、経口	14（6/8） 健康被験者 34（19～53）	95.4 (40.0) n=12	4.00 (3.00, 5.00) n=12	5329 (65.4) n=11	5909 (65.3) n=12	62.9 (65.5) n=12
			30 mg 錠 2 錠、経口	26（17/9） 健康被験者 32（18～55）	197 (29.4) n=25	4.00 (2.00, 8.05) n=25	10,085 (72.9) n=24	10,726 (72.8) n=25	64.9 (75.0) n=25
			30 mg 錠 3 錠、経口	14（9/5） 健康被験者 31（21～49）	310 (34.0) n=14	4.00 (2.00, 5.00) n=14	18,824 (82.4) n=13	19,891 (80.7) n=14	76.3 (59.1) n=14
AC220-018 5.3.3.4-2	DDI: ランソプラゾール	非盲検、無作為化、単回投与、並行群間比較	30 mg 錠、経口、単独投与	30（17/13） 健康被験者 36（21～55）	105 (16.3) n=30	4.00 (2.00, 8.00) n=30	8330 (35.2) n=30	8660 (37.4) n=30	97.7 (33.3) n=30
			30 mg 錠、経口、ランソプラゾール 60 mg の QD 5 日間と併用	33（19/14） 健康被験者 33（18～54）	90.3 (27.2) n=32	3.51 (2.00, 8.00) n=32	7830 (45.0) n=32	8260 (46.4) n=31	103.4 (30.5) n=31

表 2.7.1.5-6　バイオアベイラビリティ試験で得られた薬物動態の要約（2/2）

試験番号 添付資料番号	試験の目的	試験デザイン	投与（投与量、剤型、投与経路）	被験者数（男／女） 被験者の種類 年齢: 平均（範囲）（歳）	キザルチニブのパラメータの幾何平均値（CV%）[a]				
					Cmax（ng/mL）	Tmax（h）	AUClast（ng·h/mL）	AUCinf（ng·h/mL）	$T_{1/2}$（h）
AC220-019 5.3.1.1-2	経口錠剤に対する食事の影響	非盲検、無作為化、単回投与、並行群間比較	30 mg 錠、空腹時経口	34（25/9） 健康被験者 35（19～55）	99.3 (25.5) n=34	4.00 (2.00, 8.00) n=34	8340 (33.0) n=34	8730 (36.6) n=30	103.4 (27.9) n=30
			30 mg 錠、食後経口	30（23/7） 健康被験者 36（18～54）	90.9 (26.9) n=29	6.00 (4.00, 12.00) n=29	8790 (40.3) n=29	9460 (42.5) n=27	103.4 (30.7) n=27

a: Tmax は中央値（最小値, 最大値）を示す。
n は算出に用いた被験者数を示す。

目次

1. 背景及び概観.....6
1.1 背景.....6
1.2 臨床薬理プログラムの概要.....6
1.2.1 ヒト生体試料を用いた試験.....7
1.2.2 臨床薬理学的特性を検討した臨床試験及び解析.....9
1.2.3 ファーマコメトリクス解析.....11
1.2.4 薬力学.....12
2. 個々の試験結果の要約.....13
2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 非臨床試験.....13
2.1.1 In vitro 細胞透過性試験.....13
2.1.1.1 キザルチニブの Caco-2 細胞単層培養系透過性（4.2.2.2-1）.....13
2.1.1.2 P 糖タンパクを介するキザルチニブの輸送（4.2.2.2-2）.....13
2.1.2 血漿タンパク結合率.....13
2.1.2.1 キザルチニブの in vitro 血漿タンパク結合率、ヒト血清アルブミン及び α1-酸性糖タンパク質に対する結合率（4.2.2.3-3、4.2.2.3-4）.....13
2.1.2.2 AC886 の in vitro 血漿タンパク結合率（4.2.2.3-3）.....14
2.1.3 血球移行性.....14
2.1.3.1 キザルチニブの血漿中／全血中濃度比（4.2.2.3-6）.....14
2.1.3.2 キザルチニブ及び AC886 の血球移行性（4.2.2.3-7、4.2.2.3-8）.....14
2.1.4 In vitro 代謝試験.....14
2.1.4.1 肝細胞を用いたキザルチニブの代謝安定性（4.2.2.4-1）.....14
2.1.4.2 肝ミクロソームを用いたキザルチニブの代謝安定性（4.2.2.4-2）.....14
2.1.4.3 ヒト肝 S9 を用いたキザルチニブ及び AC886 の代謝安定性（4.2.2.4-3）.....15
2.1.4.4 ヒト肝ミクロソーム及び組換えヒト CYP 分子種を用いたキザルチニブ及び AC886 の代謝に関与する CYP 分子種同定、並びにキザルチニブから AC886 の生成に関与する CYP 分子種同定（4.2.2.4-4）.....15
2.1.5 In vitro 薬物相互作用評価.....15
2.1.5.1 キザルチニブ及び AC886 による CYP 阻害作用の評価.....15
2.1.5.2 キザルチニブの CYP 誘導作用（4.2.2.6-8）.....17
2.1.5.3 キザルチニブ及び AC886 のトランスポーターに対する阻害作用の評価（4.2.2.6-9、4.2.2.6-10、4.2.2.6-11、4.2.2.6-12）.....17
2.1.5.4 シタラビンとの in vitro 薬物相互作用（4.2.2.6-13）.....18
2.2 健康被験者を対象に薬物動態を検討した臨床試験.....18
2.2.1 AC220-006 試験（5.3.3.1-1）.....18
2.2.2 AC220-014 試験（5.3.1.1-1）.....20

2.2.3 AC220-008 試験（5.3.1.1-3）.....22
2.2.4 AC220-019 試験（5.3.1.1-2）.....22
2.2.5 AC220-016 試験（5.3.3.3-1）.....23
2.2.6 AC220-012 試験（5.3.3.4-3）.....26
2.2.7 AC220-015 試験（5.3.3.4-1）.....27
2.2.8 PBPK モデルによるキザルチニブと CYP3A 誘導剤リファンピシンとの薬物相互作用の検討（5.3.3.4-4）.....30
2.2.9 AC220-018 試験（5.3.3.4-2）.....32
2.3 急性骨髄性白血病患者を対象に薬物動態を検討した臨床試験.....34
2.3.1 海外で実施した試験.....34
2.3.1.1 CP0001 試験（5.3.3.2-2）.....34
2.3.1.2 2689-CL-0011 試験（5.3.4.2-1）.....34
2.3.1.3 AC220-002 試験（5.3.5.2-3）.....35
2.3.1.4 2689-CL-2004 試験（5.3.5.2-2）.....35
2.3.1.5 AC220-007 試験（5.3.5.1-1）.....37
2.3.2 日本で実施した試験.....39
2.3.2.1 AC220-A-J101 試験（5.3.3.2-1）.....39
2.3.2.2 AC220-A-J201 試験（5.3.5.2-1）.....42
2.4 ファーマコメトリクス解析.....46
2.4.1 母集団薬物動態解析.....46
2.4.1.1 海外で実施した臨床試験結果に基づく母集団薬物動態解析.....46
2.4.1.2 日本人患者を併合した母集団薬物動態解析.....53
2.4.2 曝露－応答解析.....60
2.4.2.1 海外で実施した臨床試験結果に基づく曝露－応答解析.....60
2.4.2.2 日本人患者を併合した血漿中濃度－QTc 解析.....70
3. 全試験を通しての結果の比較と解析.....73
3.1 薬物動態.....73
3.1.1 健康被験者での薬物動態.....73
3.1.2 急性骨髄性白血病患者での薬物動態.....73
3.2 キザルチニブの薬物動態に内因性要因が及ぼす影響.....75
3.2.1 AML 罹患の有無.....75
3.2.2 体重及び体表面積.....75
3.2.3 年齢.....76
3.2.4 性別.....76
3.2.5 人種／民族.....76
3.2.6 肝又は腎機能障害.....77
3.2.6.1 肝機能障害.....77

3.2.6.2　腎機能障害 77
3.3　キザルチニブの薬物動態に外因性要因が及ぼす影響 78
3.3.1　食事 78
3.3.2　併用薬がキザルチニブの薬物動態に及ぼす影響 78
3.3.2.1　薬物代謝酵素を介した薬物相互作用 78
3.3.2.2　胃酸分泌抑制剤との薬物相互作用 79
3.3.2.3　トランスポーターを介した薬物相互作用 79
3.4　他の薬物の薬物動態に及ぼす影響 79
3.5　曝露－応答関係 80
3.5.1　血漿中濃度－QTc 解析 80
3.5.2　曝露－応答関係: 有効性 82
3.6　薬力学 82
3.7　日本人と外国人の比較 82
3.7.1　薬物動態 82
3.7.1.1　ノンコンパートメントモデル解析による比較 82
3.7.1.2　母集団薬物動態解析による比較 84
3.7.2　血漿中濃度－QTc 関係解析 85
3.8　薬物動態及び薬力学による投与レジメン設定の裏付け 85
3.8.1　投与レジメンの設定根拠 85
4.　特別な試験 88
5.　参考文献 89
6.　付録 90

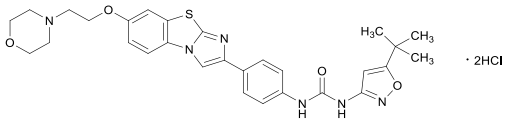
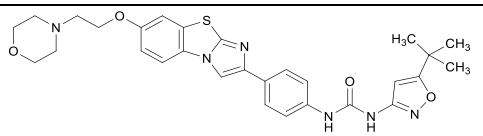
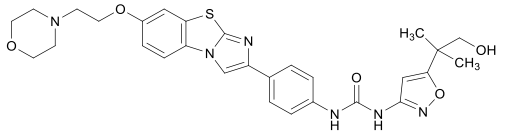
略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ALB	albumin	アルブミン
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
AR	accumulation ratio	累積係数
$AR_{,AUCtau}$	accumulation ratio based on AUCtau	AUCtau に基づき算出した累積係数
$AR_{,AUC0–24h}$	accumulation ratio based on $AUC_{0–24h}$	$AUC_{0–24h}$ に基づき算出した累積係数
$AR_{,Cmax}$	accumulation ratio based on Cmax	Cmax に基づき算出した累積係数
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24h}	area under the plasma concentration-time curve up to 24 hours	投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUClast	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
AUCtau	area under the plasma concentration-time during a dosing interval	投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-24h,SS}$	area under the plasma concentration-time curve up to 24 hours at steady state	定常状態下の投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BLRM	Bayesian logistic regression model	ベイズ流ロジスティック回帰モデル
BSA	body surface area	体表面積
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩輸送ポンプ
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent systemic clearance	見かけの全身クリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
Cmax,ss	maximum plasma concentration at steady state	定常状態下の最高血漿中濃度
Cmin	minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
C-QTc	concentration-QTc	血漿中濃度－QTc
CR	complete remission	完全寛解
CRc	composite complete remission	複合完全寛解
CRi	complete remission with incomplete hematologic recovery	好中球未回復の CR
CRp	complete remission with incomplete platelet recovery	血小板未回復の CR
Ctrough	trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
EWOC	escalation with overdose control	－
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3	FMS 様チロシンキナーゼ 3
Geo LSM	geometric least squares mean	幾何最小二乗平均
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー形成刺激因子
HP-β-CD	hydroxypropyl-β-cyclodextrin	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ITD	internal tandem duplication	遺伝子内縦列重複
Ki	inhibition constant	阻害定数
KIT	Kinase insert domain for tyrosine	－
MATE	multidrug and toxin extrusion	－
mCRM	modified continual reassessment method	－

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
MDR1	multidrug resistance protein 1	―
MHC	matched healthy control subjects	―
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
PBPK	physiologically-based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PR	partial remission	部分寛解
QTc	corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula	Fridericia の式を用いて補正された QT 間隔
ΔQTcF	change from baseline QTcF	QTcF のベースラインからの変化量
R-R AML	relapsed or refractory acute myeloid leukemia	再発又は難治性急性骨髄性白血病
$T_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
Tmax	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
Vz/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	見かけの終末相分布容積

―: 該当する表記なし

化合物一覧

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

1. 背景及び概観

1.1 背景

キザルチニブは、低分子 FMS 様チロシンキナーゼ 3（FMS-like tyrosine kinase 3: FLT3）阻害剤である。本概要では、成人患者における FLT3 遺伝子内縦列重複（internal tandem duplication: ITD）変異陽性（以下、FLT3-ITD 陽性）の再発又は難治性急性骨髄性白血病（relapsed or refractory acute myeloid leukemia: R-R AML）の治療を目的とした、キザルチニブ単剤療法の根拠となる臨床薬理のデータを提示する。

キザルチニブは、FLT3 のアデノシン三リン酸結合ポケットに高い親和性（解離定数: 1.3 nM）で競合的に結合する。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、キザルチニブと同様の高い親和性（解離定数: 0.54 nM）で FLT3 に結合する。キザルチニブ及び AC886 は、FLT3 のキナーゼ活性の阻害を通じて FLT3 の下流シグナルを阻害し、FLT3-ITD 変異を有する FLT3 依存性細胞の増殖を強力に阻害する。本概要では、キザルチニブ及び AC886 の薬物動態評価を記載するとともに、薬理学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報告する。

臨床試験では、キザルチニブは塩酸塩として経口投与された。使用した剤型はボトル入り粉末、調製用経口粉末（キザルチニブ塩酸塩とヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン［hydroxypropyl-β-cyclodextrin: HP-β-CD］を配合した[redacted]製剤）、及び錠剤（キザルチニブ塩酸塩として 20 mg 及び 30 mg の 2 含量）であった。なお、ボトル入り粉末（CP0001 試験でのみ使用）及び調製用経口粉末は、投与時にはそれぞれ[redacted]及び水で溶解し、液剤として投与したことから、本概要では液剤と記載する。

本概要では、投与された治験薬及び製剤を表す場合、並びに分析結果及び薬物動態パラメータを示す場合に「キザルチニブ」を使用することとし、特に原薬に言及する場合には、「キザルチニブ塩酸塩」を使用する。また、すべての製剤中の含量は、キザルチニブ塩酸塩の量として表示する。キザルチニブ塩酸塩 20 mg はキザルチニブのフリー体 17.7 mg に相当し、キザルチニブ塩酸塩 30 mg はキザルチニブのフリー体 26.5 mg に相当する。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。

1.2 臨床薬理プログラムの概要

キザルチニブの臨床薬理学的特性は、ヒト生体試料を用いた非臨床試験 25 試験、及び臨床試験 15 試験（健康成人を対象とした第 I 相臨床薬理試験 8 試験及び急性骨髄性白血病［acute myeloid leukemia: AML］患者を対象として薬物動態を評価した臨床試験 7 試験）を用いて評価した。このうち、食事の影響を評価した 2 試験（AC220-008 試験及び AC220-019 試験）、胃酸分泌抑制剤の影響を評価した 1 試験（AC220-018 試験）、及び 2 種類のキザルチニブ製剤を用いて相対的バイオアベイラビリティを評価した 1 試験（AC220-014 試験）の結果は、生物薬剤学及び関連する分析法の概要に記載し（2.7.1.2）、本概要にはこれらの試験

の薬物動態データのみ示す。

キザルチニブの薬物動態プロファイル（吸収、代謝、及び排泄）、薬物動態に影響を及ぼす内因性／外因性要因、及び薬物相互作用（drug-drug interaction: DDI）を明らかにすることを目的として、健康被験者を対象とした第 I 相試験（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、及び AC220-019 試験）を実施した。それぞれの臨床薬理試験の薬物動態解析は、ノンコンパートメントモデルを用いて行った。なお、単回投与小核試験では陰性であったが、ラット反復経口投与毒性試験に組み込んで実施した小核試験では、キザルチニブの遺伝毒性について明確な結論が得られなかった（2.6.6.4.2.2）ことから、健康被験者にはキザルチニブを反復投与しなかった。

海外で実施した臨床試験データに基づき、母集団薬物動態解析及び曝露－応答解析を実施した。母集団薬物動態解析には、第 I 相試験 5 試験（2689-CL-0011 試験、AC220-014 試験、AC220-015 試験、AC220-016 試験、及び AC220-018 試験）、第 II 相試験 1 試験（2689-CL-2004 試験）、及び第 III 相試験 1 試験（AC220-007 試験）の併合データセットを使用した。曝露－応答解析では、キザルチニブ及び AC886 の曝露量と、主な有効性及び安全性評価項目との関係を検討した。キザルチニブの用法・用量設定を裏付けるため、曝露量と心拍数で補正された QT 間隔（corrected QT interval: QTc）の関係を検討する血漿中濃度－QTc（concentration-QTc: C-QTc）解析を行った。また、生理学的薬物速度論（physiologically-based pharmacokinetic: PBPK）解析を実施し、チトクロム P450（cytochrome P450: CYP）3A 誘導剤がキザルチニブの薬物動態に及ぼす影響を予測した。

さらに、日本人 AML 患者を対象とした AC220-A-J101 試験及び AC220-A-J201 試験では、キザルチニブ単剤の反復投与時の薬物動態を評価した。また、日本人と外国人の薬物動態、及び曝露量と QTc の関係を比較するため、これらの日本人 AML 患者を対象とした臨床試験データを海外データと併合し、母集団薬物動態解析及び C-QTc 解析を実施した。

1.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた薬物動態に関する in vitro 試験（25 試験）の一覧を表 2.7.2.1.2-1 に示し、結果を 2.1 に要約した。ヒト生体試料を用いた試験の内訳は、膜透過性の検討を目的とする 2 試験、血漿タンパク結合率の検討を目的とする 2 試験、血球移行性の検討を目的とする 3 試験、代謝の検討を目的とする 4 試験、及び DDI の可能性の確認を目的とする 14 試験であった。

表 2.7.2.1.2-1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

報告書番号	添付資料番号	試験内容	資料区分
In vitro 細胞透過性			
AM16-H0044-R01	4.2.2.2-1	キザルチニブの Caco-2 細胞単層培養系透過性の評価	参考
2689-ME-0004	4.2.2.2-2	P-gp を介するキザルチニブの輸送の評価	参考
血漿タンパク結合率			
AM17-C0020-R01	4.2.2.3-3	キザルチニブ及び AC886 の血漿タンパク結合率（マウス、ラット、イヌ、サル、及びヒト）の評価	評価
NR0046	4.2.2.3-4	キザルチニブのヒト血漿タンパク結合率（ヒト血清アルブミン及び α1-酸性糖タンパク質分画を含む）の評価	参考
血球移行性			
NR0025	4.2.2.3-6	キザルチニブの血漿中／全血中濃度比の評価	参考
MS-2012-007	4.2.2.3-7	キザルチニブ及び AC886 のヒト全血中での血球移行性の評価	参考
AM16-H0036-R01	4.2.2.3-8		参考
In vitro 代謝			
NR0013	4.2.2.4-1	肝細胞（ラット、イヌ、サル、ヒト）を用いたキザルチニブの代謝安定性の評価	参考
NR0020	4.2.2.4-2	肝ミクロソーム（マウス、ラット、イヌ、サル、ヒト）を用いたキザルチニブの代謝安定性の評価	参考
NR0028	4.2.2.4-3	ヒト肝 S9 を用いたキザルチニブ及び AC886 の代謝安定性の評価	参考
AM17-C0021-R01	4.2.2.4-4	ヒト肝ミクロソーム及び組換えヒト CYP 分子種を用いたキザルチニブ及び AC886 の代謝に関与する CYP 分子種同定、並びにキザルチニブから AC886 生成に関与する CYP 分子種同定	評価
In vitro DDI			
NR0021	4.2.2.6-1	キザルチニブによる CYP 阻害作用の評価	参考
NR0035	4.2.2.6-2		
NR0033	4.2.2.6-3	AC886 による CYP 阻害作用の評価	参考
NR0036	4.2.2.6-4		
NR0054	4.2.2.6-5	CYP3A4、CYP2C19、及び CYP2C8 に対する AC886 の阻害定数の決定	参考
NR0060	4.2.2.6-6	CYP3A4、CYP2C19、及び CYP2C8 に対する AC886 の時間依存的阻害作用の評価	参考
AM15-C0092-R01	4.2.2.6-7	CYP 分子種に対するキザルチニブ及び AC886 の時間依存的阻害作用の評価	評価
XT133087	4.2.2.6-8	キザルチニブの CYP 誘導作用の評価	評価
OPT-2015-005 及び OPT-2015-039	4.2.2.6-9	キザルチニブ及び AC886 のトランスポーターに対する阻害作用の評価	評価
AM16-H0064-R01	4.2.2.6-10		参考
2689-ME-0003	4.2.2.6-11	キザルチニブによる P-gp 阻害作用の評価	参考
2689-ME-0005	4.2.2.6-12	AC886 による P-gp 阻害作用の評価	参考
AM15-H0085-R01	4.2.2.6-13	キザルチニブ及び AC886 とシタラビンの間の in vitro DDI の評価	参考

P-gp: P 糖タンパク

1.2.2　臨床薬理学的特性を検討した臨床試験及び解析

キザルチニブの臨床薬理学的特性を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.2.1.2-2 に示す。各臨床試験又は解析を実施した目的を以下に示す。

1) 放射能標識したキザルチニブを用いた吸収・代謝・排泄の検討（AC220-006 試験）
2) 健康被験者にキザルチニブを単回投与したときの未変化体（キザルチニブ）及び活性代謝物（AC886）の薬物動態（用量比例性を含む）の検討（AC220-014 試験）
3) 成人 AML 患者にキザルチニブを反復投与したときのキザルチニブ及び AC886 の薬物動態の検討（CP0001 試験、2689-CL-0011 試験、AC220-002 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-007 試験）
4) キザルチニブ及び AC886 の薬物動態に対する肝機能障害の影響の評価（AC220-016 試験）
5) キザルチニブ及び AC886 の薬物動態に対する食事の影響の評価（AC220-008 試験及び AC220-019 試験）
6) キザルチニブと併用薬との DDI の評価（AC220-012 試験、AC220-015 試験、AC220-018 試験）
7) キザルチニブ及び AC886 の薬物動態に対する CYP3A 誘導剤の影響の評価（PBPK モデル解析）
8) 内因性要因（年齢、性別、人種、体重、健康状態［健康被験者と AML 患者の比較］、腎機能障害、肝機能障害）がキザルチニブ及び AC886 の薬物動態に及ぼす影響の検討（母集団薬物動態解析）
9) キザルチニブ及び AC886 の曝露量と、QTc 及び有効性との関係性の検討（曝露－応答解析）
10) 日本人 AML 患者にキザルチニブを反復投与したときのキザルチニブ及び AC886 の薬物動態の検討（AC220-A-J101 試験及び AC220-A-J201 試験）
11) 日本人と外国人の薬物動態の比較（母集団薬物動態解析）
12) 日本人と外国人の曝露量と QTc の関係の比較（曝露－応答解析）

なお、血漿から血球分画へのキザルチニブ及び AC886 の移行性は温度に影響される。しかし、初期臨床試験（CP0001 試験、AC220-002 試験、AC220-006 試験、AC220-008 試験、及び AC220-012 試験）で採取した血漿中キザルチニブ及び AC886 濃度の測定は、生体試料分析又は検体処理中の温度設定が適切になされていなかった（2.7.1.1.4.1）。これらの臨床試験で血漿中薬物濃度の測定に使用された分析法は現在の信頼性基準を満たさないと判断し、これらの臨床試験で得られた薬物動態データは本申請の根拠データとしては使用しない。

上記検体処理上の問題によって影響を受けた試験のうち、AC220-012 試験で検討した CYP3A 阻害剤との DDI については、修正した検体処理手順及びバリデートされた分析方法を用いて再試験を実施し（AC220-015 試験）、強い CYP3A 誘導剤が及ぼす影響については

PBPK モデルを用いて評価した（2.2.8）。

表 2.7.2.1.2-2　臨床薬理成績を示した臨床試験（1/2）

試験番号	添付資料番号	開発の相	試験の目的	キザルチニブ製剤 投与量	実施地域	資料区分
体内動態及び代謝試験						
AC220-006[a]	5.3.3.1-1	I	健康被験者におけるキザルチニブの吸収、代謝、及び排泄の評価	キザルチニブ原薬 100 µCi; 60 mg	米国	参考
健康被験者を対象として単回投与したときの薬物動態試験						
AC220-014	5.3.1.1-1	I	液剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティ及び用量比例性の評価	液剤及び錠剤 30、60、90 mg	米国	評価
AC220-019	5.3.1.1-2	I	健康被験者における食事の影響試験: 錠剤投与時の薬物動態に対する食事の影響の評価	錠剤 30 mg	米国	評価
患者を対象として反復投与したときの薬物動態／薬力学試験						
AC220-A-J101	5.3.3.2-1	I	日本人 R-R AML 患者を対象としてキザルチニブの安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する用量漸増試験	錠剤 20、30、60 mg／日	日本	評価
2689-CL-0011	5.3.4.2-1	I	HSCT 施行後の初回又は 2 回目寛解中の AML 患者を対象とした、維持療法の安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する用量漸増試験	液剤及び錠剤 40、60 mg／日	米国	評価
AC220-007	5.3.5.1-1	III	R-R AML 患者を対象としたキザルチニブの有効性、安全性、薬物動態、及び薬力学のサルベージ化学療法との比較	錠剤 20、30、60 mg／日	米国他	評価
AC220-A-J201	5.3.5.2-1	II	日本人 FLT3-ITD 陽性 R-R AML 患者を対象としたキザルチニブの有効性、安全性、薬物動態、及び薬力学の評価	錠剤 20、30、60 mg／日	日本	評価
2689-CL-2004	5.3.5.2-2	II	R-R AML 患者を対象とした有効性、安全性、薬物動態、薬力学、及びキザルチニブ抵抗性の発現機序の評価	液剤及び錠剤 30、60、90 mg／日	米国他	評価
内因性要因が及ぼす影響						
AC220-016	5.3.3.3-1	I	軽度及び中等度肝機能障害者を対象とした薬物動態の評価	錠剤 30 mg	米国	評価
外因性要因が及ぼす影響						
AC220-015	5.3.3.4-1	I	健康被験者における薬物動態にケトコナゾール及びフルコナゾールが及ぼす影響の評価	錠剤 30 mg	米国	評価
AC220-018	5.3.3.4-2	I	健康被験者における薬物動態にランソプラゾールが及ぼす影響の評価	錠剤 30 mg	米国	評価

表 2.7.2.1.2-2　臨床薬理成績を示した臨床試験（2/2）

試験番号	添付資料番号	開発の相	試験の目的	キザルチニブ製剤投与量	実施地域	資料区分
定量的な薬物動態データを新薬承認申請の根拠として使用しない試験						
AC220-008	5.3.1.1-3	I	健康被験者における食事の影響試験: 経口液剤を投与時の薬物動態に対する食事の影響の評価	液剤 20 又は 60 mg	米国	参考
CP0001	5.3.3.2-2	I	R-R AML 患者を対象とするヒト初回投与（first-in-human）用量漸増試験	液剤 間欠投与: 12、18、27、40、60、90、135、200、300、450 mg／日 連日投与: 200、300 mg／日	米国他	評価
AC220-012	5.3.3.4-3	I	健康被験者における薬物動態にケトコナゾール及びリファンピシンが及ぼす影響の評価	液剤 60 mg	米国	参考
AC220-002	5.3.5.2-3	II	R-R AML 患者を対象としたキザルチニブ単剤投与時の有効性、安全性及び忍容性、薬物動態、並びに薬力学の評価	液剤 135 mg／日（男性）、 90 mg／日（女性）[b]	米国他	評価

HSCT: 造血幹細胞移植
a: AC220-006 試験の血漿中薬物動態データは新薬承認申請の根拠として使用しないが、全血中、糞中、及び尿中薬物動態データは新薬承認申請の根拠として使用する。
b: 投与量は当初 200 mg であったが、治験実施計画書の改訂により変更された。

1.2.3　ファーマコメトリクス解析

母集団薬物動態解析に用いた試験の一覧を表 2.7.2.6-1 に示す。海外で実施した第 I 相試験 5 試験、AML 患者を対象とした第 II 相試験 1 試験、及び AML 患者を対象とした第 III 相試験 1 試験で得られたキザルチニブ及び AC886 濃度を用いて、母集団薬物動態解析を実施した。さらに、日本人と外国人の薬物動態を比較するため、国内で実施した第 I 相試験及び第 II 相試験（各 1 試験）より得られた日本人 AML 患者データを海外データと併合して、同様の母集団薬物動態解析を行った。

安全性の曝露－応答解析として、C-QTc 解析を実施した。2689-CL-2004 試験のデータを用いて構築した C-QTc モデルにより、血漿中キザルチニブ及び AC886 濃度と Fridericia の式を用いて補正された QT 間隔（QT interval corrected by Fridericia's formula: QTcF）との関係性を特徴づけたのち、AC220-007 試験のデータを用いて C-QTc モデルに改良を加えた。さらに、日本人と外国人の曝露量と QTc の関係を比較するため、AC220-A-J201 試験で得られたデータを、海外で実施した AC220-007 試験のデータと併合して C-QTc 解析を実施した。

有効性については、2689-CL-2004 試験では完全寛解（complete remission: CR）、複合完全寛解（composite complete remission: CRc）、及び CRc と部分寛解（partial remission: PR）の合算に対して曝露－応答解析を実施した。AC220-007 試験ではキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ ＋AC886 の曝露量と、全生存期間（overall survival: OS）をエンドポイントとした曝露－応答解析を実施した。

1.2.4　薬力学

日本人 R-R AML 患者を対象とした AC220-A-J201 試験において、キザルチニブを 1 日 1 回投与したときの血漿中キザルチニブによる FLT3 タンパクのリン酸化阻害活性を評価した。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 非臨床試験

2.1.1 In vitro 細胞透過性試験

2.1.1.1 キザルチニブの Caco-2 細胞単層培養系透過性（4.2.2.2-1）

キザルチニブの細胞透過性を評価するため、Caco-2 細胞単層培養系を用いてキザルチニブの経細胞輸送を濃度 10 μM で検討した。キザルチニブの管腔側から基底膜側方向の見かけの透過係数（apparent permeability coefficient: P_{app}）は、0.981×10^{-6} cm/s であった。

2.1.1.2 P 糖タンパクを介するキザルチニブの輸送（4.2.2.2-2）

キザルチニブが P 糖タンパク（P-glycoprotein: P-gp）の基質であるかどうかを明らかにするため、P-gp を介するキザルチニブの輸送を in vitro 経細胞輸送試験で評価した。試験には multidrug resistance protein 1（MDR1）発現細胞（MDCKII-MDR1 細胞）及び野生型細胞（MDCKII 野生型細胞）を用い、キザルチニブの濃度は 3 μM で検討した。

キザルチニブの経細胞輸送量は、管腔側から基底膜側、及び基底膜側から管腔側のいずれも、60～120 分のインキュベーション時間で経時的に増加した。野生型細胞における flux ratio（基底膜側から管腔側への P_{app}／管腔側から基底膜側への P_{app}）に対して、P-gp 発現細胞における flux ratio は 3.6 倍（Net flux ratio が 3.6）であったことから、キザルチニブは、P-gp を介して輸送されることが示唆された。キザルチニブの基底膜側から管腔側への経細胞輸送は、P-gp の典型阻害薬（ベラパミル又はケトコナゾール）により阻害された。ベラパミル又はケトコナゾール非存在下（対照群、インキュベーション時間: 120 分）、MDR1 発現細胞でのキザルチニブの経細胞輸送の P_{app} 比は 5.8 であったのに対し、ベラパミル及びケトコナゾール存在下（インキュベーション時間: 120 分）での P_{app} 比は、それぞれ 1.5 及び 2.5 であった。

これらの結果から、キザルチニブが P-gp の基質であることが示された。

2.1.2 血漿タンパク結合率

2.1.2.1 キザルチニブの in vitro 血漿タンパク結合率、ヒト血清アルブミン及び α1-酸性糖タンパク質に対する結合率（4.2.2.3-3、4.2.2.3-4）

プール凍結血漿を用いて、キザルチニブ（50、500、及び 2500 ng/mL）の血漿タンパク結合率を超遠心分離法で評価した。キザルチニブの血漿タンパク結合率は、検討したすべての動物種（マウス、ラット、イヌ、サル、及びヒト）で高かった（≥99%）（4.2.2.3-3）。

ヒト血漿タンパク、ヒト血清アルブミン（albumin: ALB）分画、及び α1-酸性糖タンパク質分画に対するキザルチニブの結合率を、平衡透析法を用いた自動ハイスループットプロトコールで、濃度 5 μM で検討した。ヒト α1-酸性糖タンパク質に対するキザルチニブの結合率は測定できず（2.6.4.4.2.3）、ヒト血清 ALB（300 μM）に対する結合率は、血漿タンパクに対する結合率と同程度であった（4.2.2.3-4）。

2.1.2.2　AC886 の in vitro 血漿タンパク結合率（4.2.2.3-3）

プール凍結血漿を用いて、AC886（50、500、及び 2500 ng/mL）の血漿タンパク結合率を超遠心分離法で評価した。AC886 の血漿タンパク結合率は、検討したすべての動物種（マウス、ラット、イヌ、サル、及びヒト）で高かった（≥99%）。

2.1.3　血球移行性

2.1.3.1　キザルチニブの血漿中／全血中濃度比（4.2.2.3-6）

薬物動態用検体の処理手順を確立するため、単一ドナーから採取したヒト血液を用いて、キザルチニブの血漿中／全血中濃度比を評価した。全血にキザルチニブを最終濃度 1 μM（560 ng/mL）となるよう添加し、穏やかに撹拌しながら 37°C で 45 分間インキュベーションした。キザルチニブの血漿中／全血中濃度比は 0.92 であった。

2.1.3.2　キザルチニブ及び AC886 の血球移行性（4.2.2.3-7、4.2.2.3-8）

10、200、1600、及び 4000 ng/mL のキザルチニブ又は AC886 を添加した血液を 37°C で平衡に到達させた後、室温で速やかに調製した血漿中のキザルチニブ及び AC886 濃度を測定した。10、200、1600、及び 4000 ng/mL におけるキザルチニブの濃度はそれぞれ 6.75、152.63、1457.70、及び 4133.82 ng/mL であり、AC886 の濃度はそれぞれ 2.94、71.56、986.92、及び 3080.62 ng/mL であった。キザルチニブの全血中／血漿中濃度比は、1.48、1.31、1.10、及び 0.97、AC886 の全血中／血漿中濃度比は 3.40、2.79、1.62、及び 1.30 であった（4.2.2.3-7、4.2.2.3-8）。

血漿中濃度は、全血への添加濃度あるいは全血中濃度の測定値とほぼ等しいか低値であったことから、両化合物が血球に結合又は移行することが示唆された。

2.1.4　In vitro 代謝試験

2.1.4.1　肝細胞を用いたキザルチニブの代謝安定性（4.2.2.4-1）

ラット、イヌ、カニクイザル、及びヒト肝細胞系でのキザルチニブの代謝安定性を検討した。0.5×10^6 cells/mL の肝細胞浮遊液にキザルチニブを濃度 3 μM となるよう添加し、60 分間インキュベーションした。キザルチニブの固有クリアランスは全 4 種の動物種で低く、未変化体の消失はほとんど又は全く認められなかった。なお、本試験系では代謝物の分析を実施しなかった。

2.1.4.2　肝ミクロソームを用いたキザルチニブの代謝安定性（4.2.2.4-2）

マウス、ラット、イヌ、カニクイザル、及びヒトの肝ミクロソーム系でのキザルチニブの代謝安定性の検討及び代謝物の分析を実施した。最終濃度 0.5 mg protein/mL の肝ミクロソーム懸濁液にキザルチニブを濃度 1 μM となるよう添加し、60 分間インキュベーションした。マウス、ラット、及びヒト肝ミクロソームとインキュベーションしたときのキザルチニブの固有クリアランスは低値を示した。イヌ及びカニクイザルの肝ミクロソームでの固

有クリアランスは、それぞれ中程度及び高値であった。4 種の動物種で *N*-脱エチル体（分子量−26、モルフォリン環の開環及び開裂）が認められた。また、モルフォリン側鎖の複数の酸化的代謝物（水酸化、脱水素、ケト基の生成、及び開環）がイヌ、サル、及びヒト肝ミクロソームとのインキュベーションで認められた。サル及びヒト肝ミクロソームとともにインキュベーションしたとき、AC886 以外の *tert*-ブチルイソキサゾールの酸化体が認められた。

2.1.4.3　ヒト肝 S9 を用いたキザルチニブ及び AC886 の代謝安定性（4.2.2.4-3）

ヒト肝 S9 画分でのキザルチニブの代謝安定性及び AC886 生成、並びに AC886 の代謝安定性を検討した。最終濃度 0.5 mg protein/mL のヒト肝 S9 画分（複数ドナーの試料をプール）に被験化合物を濃度 1 µM となるよう添加し、60 分間インキュベーションした。キザルチニブ及び AC886 をヒト肝 S9 分画とインキュベーションしたときの固有クリアランスは、ヒト肝ミクロソームとインキュベーションしたときと同様に低値を示した。

2.1.4.4　ヒト肝ミクロソーム及び組換えヒト CYP 分子種を用いたキザルチニブ及び AC886 の代謝に関与する CYP 分子種同定、並びにキザルチニブから AC886 の生成に関与する CYP 分子種同定（4.2.2.4-4）

ヒト肝ミクロソーム及び組換えヒト CYP 分子種を用いた CYP 分子種同定試験により、キザルチニブ及び AC886 の代謝を担う CYP 分子種を同定した。

キザルチニブ（1 µM）あるいは AC886（1 µM）を、組換えヒト CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9*1、CYP2C19、CYP2D6*1、CYP3A4、及び CYP3A5 発現系ミクロソーム、又は分子種特異的な阻害剤の存在下／非存在下でヒト肝ミクロソームと 60 分間インキュベーションした。

キザルチニブ及び AC886 のいずれも、代謝を担う主な CYP 分子種は CYP3A4/5 と同定された。CYP3A4 及び CYP3A5 によるキザルチニブの固有クリアランスは、それぞれ 3.56 及び 2.83 µL/min/pmol CYP であった。キザルチニブに比べ、AC886 の固有クリアランスは低く、CYP3A4 及び CYP3A5 でそれぞれ 2.86 及び 0.600 µL/min/pmol CYP であった。

キザルチニブから AC886 の生成は、CYP3A4 及び CYP3A5 でのみ認められ、ヒト肝ミクロソームを用いた検討においては、CYP3A 選択的な阻害薬であるケトコナゾール（1 µM）により 89.6%阻害された。以上より、キザルチニブから AC886 への代謝は CYP3A4/5 によるものであることが確認された。

2.1.5　In vitro 薬物相互作用評価

2.1.5.1　キザルチニブ及び AC886 による CYP 阻害作用の評価

2.1.5.1.1　キザルチニブによる CYP 阻害作用（4.2.2.6-1、4.2.2.6-2）

主要な CYP 分子種に対するキザルチニブの阻害作用を、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した。キザルチニブの CYP 阻害作用を、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、

CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A について評価した。キザルチニブは、評価した最高濃度 40 μM で検討したいずれのヒト CYP 分子種も阻害しなかった。

2.1.5.1.2　AC886 による CYP 阻害作用（4.2.2.6-3、4.2.2.6-4）

主要な CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A）に対する AC886 の阻害作用を、ヒト肝ミクロソームを用いて、マルチプレックススクリーニングアッセイで評価した（4.2.2.6-3）。また、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A に対する阻害作用を、個別の CYP アッセイで評価した（4.2.2.6-3、4.2.2.6-4）。CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、及び CYP2D6 に対する AC886 の IC_{50} 値は、40 μM（評価した最高濃度）を上回ったため、算出できなかった。CYP3A、CYP2C8、及び CYP2C19 に対する AC886 の IC_{50} 値は、個別の CYP アッセイに基づき、それぞれ 26.2 μM、11.3 μM、及び 24.7 μM と算出された。CYP2C19 に対する AC886 の IC_{50} 値は、マルチプレックス CYP アッセイに基づき、15.5 μM と算出された。

2.1.5.1.3　CYP3A、CYP2C19、及び CYP2C8 に対する AC886 の阻害定数（4.2.2.6-5）

CYP3A、CYP2C19、及び CYP2C8 に対する AC886 の阻害定数（inhibition constant: Ki）を求めるとともに、AC886 による阻害様式が競合阻害、非競合阻害、不競合阻害のいずれに該当するのか、ヒト肝ミクロソームを用いて評価した。AC886 は CYP2C19 に対して弱い非競合阻害作用を示したが（Ki = 10.4 μM）、CYP3A（Ki = 48.9 μM）及び CYP2C8（Ki = 60.8 μM）に対する阻害作用を示さなかった。AC886 は臨床上意味のある濃度で CYP 阻害作用を示さないと考えられる。

2.1.5.1.4　CYP3A、CYP2C8、及び CYP2C19 に対する AC886 の時間依存的阻害作用（4.2.2.6-6）

ヒト肝ミクロソームを AC886（10 μM）及びニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate: NADPH）（1 mM）とともに 37°C でプレインキュベーションし、プレインキュベーション開始後 0、5、10、20、及び 30 分で検体を分取した。その後、分取した検体を各 CYP 分子種のプローブ基質の存在下で 10 分間インキュベーションした後、各プローブ基質の代謝物を分析した。AC886 は、CYP3A、CYP2C8、及び CYP2C19 に対する時間依存的阻害作用を示さなかった。

2.1.5.1.5　CYP 分子種に対するキザルチニブ及び AC886 の時間依存的阻害作用（4.2.2.6-7）

キザルチニブ及び AC886 をヒト肝ミクロソームとともに、NADPH 生成系の存在下で、0 又は 30 分間プレインキュベーションした後、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A の各プローブ基質とともにインキュベーションした。キザルチニブの CYP3A に対する阻害作用は 10 μM、その他の CYP 分子種に対する阻害作用

は 1 μM で評価した。AC886 の代謝に関与する全 CYP 分子種に対する阻害作用は 1 μM で評価した。キザルチニブ及び AC886 は、7 種の CYP 分子種に対し阻害作用がない、又は弱い阻害作用を示すのみであり、プレインキュベーション 30 分間の条件と 0 分間の条件の間で、阻害作用に大きな差はみられなかった。本試験では、キザルチニブ及び AC886 は臨床上意味のある濃度で CYP 分子種に対する時間依存的阻害作用を示さなかった。

2.1.5.2　キザルチニブの CYP 誘導作用（4.2.2.6-8）

ヒト肝臓からヒト肝細胞の新鮮培養標本を調製し、3 濃度（1、3、又は 10 μM）のキザルチニブを 1 日 1 回 3 日間連日で曝露させた。CYP1A2、CYP2B6、及び CYP3A4 の mRNA 発現量の増加率は、溶媒対照と比較して 2 倍未満で、かつ既知のヒト CYP 誘導剤（CYP1A2: オメプラゾール［50 μM］、CYP2B6: フェノバルビタール［750 μM］、及び CYP3A4: リファンピシン［20 μM］）を陽性対照として比較したとき 10%未満であった。本試験では、キザルチニブは 10 μM までの濃度で、CYP1A2、CYP2B6、及び CYP3A4 の mRNA 発現量に対して、顕著な誘導作用を示さなかった。

2.1.5.3　キザルチニブ及び AC886 のトランスポーターに対する阻害作用の評価（4.2.2.6-9、4.2.2.6-10、4.2.2.6-11、4.2.2.6-12）

ヒトトランスポーター発現 MDCKII 細胞を用いた in vitro 試験では、キザルチニブは、濃度 10 μM で有機アニオントランスポーター（organic anion transporter: OAT）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（organic cation transporter: OCT）1、OCT2、有機アニオン輸送ポリペプチド（organic anion transporting polypeptide: OATP）1B1、OATP1B3、multidrug and toxin extrusion protein（MATE）1、及び乳癌耐性タンパク質（breast cancer resistance protein: BCRP）を介する輸送に対する阻害作用を示さず、MATE2-K 及び胆汁酸塩輸送ポンプ（bile salt export pump: BSEP）をそれぞれ 35.7%及び 84.2%阻害した。AC886 は、濃度 10 μM で OAT1、OAT3、OCT1、OATP1B1、OATP1B3、及び BSEP を介する輸送に対する阻害作用を示さず、OCT2、MATE1、MATE2-K、及び BCRP を介する輸送に対する弱い阻害作用を示した。しかし、BSEP に対するキザルチニブの IC_{50} 値が 4.92 μM であったことを除き、上記の評価したいずれのトランスポーターに対するキザルチニブ及び AC886 の IC_{50} 値も、10 μM 超であった（4.2.2.6-9、4.2.2.6-10）。

P-gp のモデル基質であるジゴキシンの経細胞輸送に対するキザルチニブ（4.2.2.6-11）及び AC886（4.2.2.6-12）の阻害作用を、MDCKII-MDR1 細胞を用いて、濃度 1～100 μM で評価した。P-gp を介する輸送に対するキザルチニブ及び AC886 の IC_{50} 値は、それぞれ 9.55 μM 及び 30 μM 超であった。キザルチニブは P-gp を介した消化管輸送の弱い阻害剤となる可能性があるが（$Igut/IC_{50} > 10$）、血中では高い血漿タンパク結合率（≥99%）のため影響しないと考えられた。

2.1.5.4　シタラビンとの in vitro 薬物相互作用（4.2.2.6-13）

ヒト肝 S9 分画を用いて、キザルチニブ及び AC886 がシタラビンの代謝を阻害する可能性について検討した。プールしたヒト肝 S9 分画をキザルチニブ又は AC886 の存在下でシタラビン（50 μM）とともに 37℃ で 15 分間インキュベーションした後、検体中の ara-U（シタラビンの代謝物）を分析した。陽性対照として、シチジンデアミナーゼによるシタラビン代謝の阻害剤であるゲムシタビンを用いた。キザルチニブ及び AC886 は、30 μM までの濃度でシタラビンからの ara-U の生成を阻害しなかった。

2.2　健康被験者を対象に薬物動態を検討した臨床試験

2.2.1　AC220-006 試験（5.3.3.1-1）

非高齢の男性健康被験者 6 名を対象としてキザルチニブの吸収、代謝、及び排泄を検討した第 I 相、非盲検、マスバランス試験である。

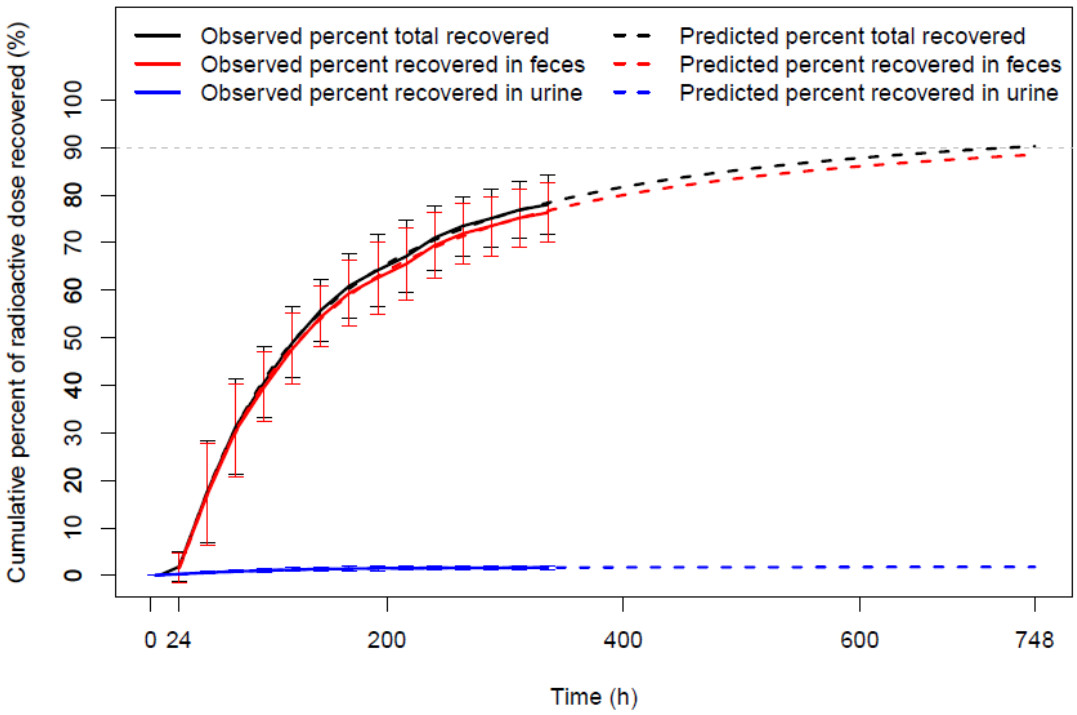
すべての被験者に、キザルチニブの非標識体と ^{14}C 標識体を混合した液剤（キザルチニブ 60 mg + ［^{14}C］キザルチニブ約 100 μCi を含有）を投与した。被験者は、安全性のモニタリング、並びに血漿、糞、及び尿検体の採取のため、治験薬投与の約 10～14 日後（Day 11～15）まで実施医療機関に入院した。入院期間中、^{14}C 排泄量を液体シンチレーション計数法により測定した。Day 11 以降、血漿中放射能が定量範囲を下回り、なおかつ投与放射能の 90%超が回収されたか、24 時間の間隔で採取された尿及び糞中の放射能の合計が連続した 2 回の採取期間で投与放射能の 1%以下となった時点で、被験者は退院した。すべての被験者は Day 15 までに退院した。

血漿検体中のキザルチニブ及び AC886 は、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法によって分析した。また、血漿及び糞検体に含まれるその他の代謝物を同定・検出した。^{14}C 投与量の 1%超が尿中から回収された場合には、尿検体中のキザルチニブ及び AC886 も分析し、検出可能なその他の代謝物を同定した。検体処理上の問題から本試験の血漿中薬物動態データは定量的評価ができないため（2.7.1.1.4.1）、本申請の根拠データとして使用しないが、全血中、糞中、及び尿中薬物動態データは、上記検体処理上の問題の影響を受けないため、本申請の根拠データとして使用する。

総放射能の主要な排泄経路は糞中であり、最終採取時点（投与 336 時間後）までの平均糞中回収率は 76.3%であった。尿中への総放射能の排泄はわずかであり、平均尿中回収率は 1.64%であった。放射能排泄速度は試験期間を通して比較的一定であり、試験終了時点（投与 336 時間後）でも排泄が持続していた。投与 336 時間後までの放射能の平均尿中回収率及び平均糞中回収率の合計は 78.0%であり、個々の被験者での回収率は 72.4%～88.3%であった。

投与 336 時間後までの尿及び糞検体中の排泄プロファイルから、投与 748 時間後までの累積回収率を予測した（図 2.7.2.2.2-1）。この予測によると、［^{14}C］キザルチニブの単回経口投与から 31 日程度で、総累積回収率は 90.3%に達する。また、投与した放射能量の 88.5%が糞中から回収されると予測された。

図 2.7.2.2.2-1　［^{14}C］キザルチニブ累積回収率（総量、糞中、尿中）の予測推移（AC220-006 試験）



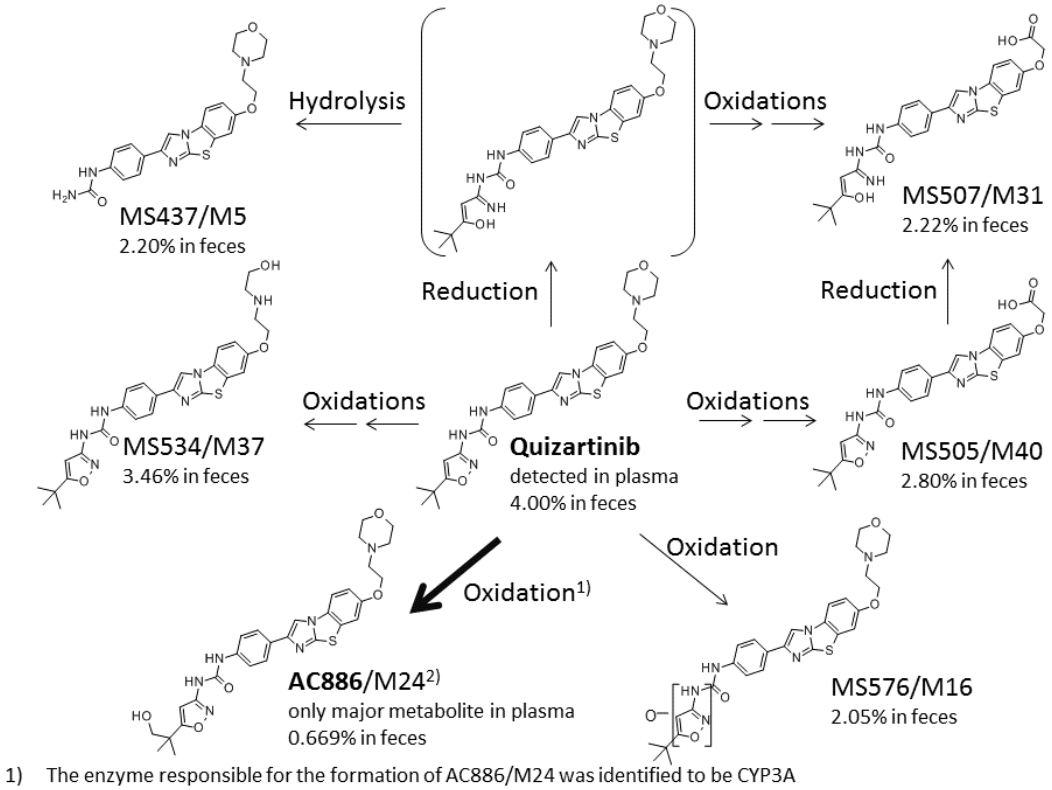
Source: M5.3.3.1-2　Figure 2

全血中のキザルチニブ由来放射能の Tmax は 4 時間（平均値）であり、Cmax は 296 ng equivalent/g（平均値）であった。血中の関連主要成分は未変化体（キザルチニブ）及びキザルチニブの水酸化体（AC886）であった。

未変化体（キザルチニブ）は糞抽出物から検出された主な放射性標識成分の 1 つであり、投与放射能量の 4%に相当した。その他に 15 種類の代謝物が検出され、それぞれ投与放射能量の 1%超に相当した。このことから、吸収されたキザルチニブは消化管又は肝臓で代謝されること、キザルチニブ由来の放射能は主に胆汁中へ排泄されることが示唆された。

血漿中及び糞中で検出されたキザルチニブの主な代謝物への推定代謝経路を図 2.7.2.2.2-2 に示す。キザルチニブは、主に AC886（血漿中全放射能量の 10%超、糞中全放射能量の 1%未満）に代謝され、AC886 はさらに代謝されて二次代謝産物（M14、M18、M19、M20、及び M26）となることが推定された。しかし、これらの代謝物の構造は完全には解明されず、また血漿中濃度は検出限界未満であった。

図 2.7.2.2.2-2　キザルチニブの推定代謝経路



1) The enzyme responsible for the formation of AC886/M24 was identified to be CYP3A
2) AC886 undergoes further metabolism (putative secondary metabolites: M14, M18, M19, M20, M26).
3) Most of other metabolites (not shown in this pathway) were minor (<2% in feces) .

2.2.2　AC220-014 試験（5.3.1.1-1）

健康被験者を対象として、2 種類のキザルチニブ製剤（液剤及び錠剤）の相対的バイオアベイラビリティを検討することを目的とした第 I 相、非盲検、無作為化、単回投与、並行群間比較試験である。本試験の副次目的として、キザルチニブの錠剤 30 mg を単回経口投与したときの用量比例性を検討した。

第 1 群及び第 2 群には、キザルチニブ 60 mg をそれぞれ経口液剤及び 30 mg 錠 2 錠として単回投与した。第 3 群にはキザルチニブ 30 mg（30 mg 錠 1 錠）、第 4 群にはキザルチニブ 90 mg（30 mg 錠 3 錠）を単回投与した。いずれの群（第 1～4 群）への投与も空腹時投与とした（一晩［約 10 時間］絶食後に投与し、投与 4 時間後まで絶食を継続）。

本試験の主要目的である、経口液剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティの評価の解析結果は 2.7.1.2.1.1 に示し、本項には薬物動態及び用量比例性の解析結果を示す。

本試験に組み入れられた被験者 80 名のうち、74 名が試験を完了した。キザルチニブ 60 mg を液剤及び錠剤として投与したときのキザルチニブ及び AC886 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2.2-1 及び表 2.7.2.2.2-2 に示す。

表 2.7.2.2.2-1　キザルチニブの薬物動態パラメータ: 剤型別（AC220-014 試験）

PK Parameter	Quizartinib Treatment	
	60 mg oral solution (n = 25)	60 mg (2 × 30 mg tablets) (n = 25)
Cmax (ng/mL)	178 (27.1)	197 (29.4)
Tmax (h)	4.00 (2.00, 8.00)	4.00 (2.00, 8.05)
AUClast (ng·h/mL)	10432 (60.9)	10085[a] (72.9)
AUCinf (ng·h/mL)	10899 (61.7)	10726 (72.8)
$T_{1/2}$ (h)	71.0 (64.2)	64.9 (75.0)

幾何平均値（変動係数%）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
PK: 薬物動態
a: n = 24 で算出
Source: M5.3.1.1-1（AC220-014）Table 11-1

表 2.7.2.2.2-2　AC886 の薬物動態パラメータ: 剤型別（AC220-014 試験）

PK Parameter	Quizartinib Treatment	
	60 mg oral solution (n = 25)	60 mg (2 × 30 mg tablets) (n = 25)
Cmax (ng/mL)	51.3 (52.7)	61.1 (60.7)
Tmax (h)	6.00 (4.00, 120)	8.00 (4.00, 48.0)
AUClast (ng·h/mL)	5901 (29.5)	6278[a] (33.1)
AUCinf (ng·h/mL)	6278 (27.5)	6601 (30.1)
$T_{1/2}$ (h)	66.0 (45.5)	53.5 (39.4)

幾何平均値（変動係数%）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
PK: 薬物動態
a: n = 24 で算出
Source: M5.3.1.1-1（AC220-014）Table 11-3

キザルチニブ 60 mg を単回経口投与したときの AUCinf に対する AC886 の AUCinf 比（AC886／キザルチニブ）の幾何平均値は、液剤及び錠剤でそれぞれ 0.576 及び 0.615 であり、両製剤間で同程度であった。

キザルチニブ 30 mg、60 mg、及び 90 mg を錠剤として投与したときの、キザルチニブ及び AC886 の薬物動態の用量比例性を評価した。キザルチニブの薬物動態パラメータ（Cmax、AUClast、及び AUCinf）をパワーモデル（log［Cmax、AUClast 又は AUCinf］= α + β· log［dose］）により解析したところ、傾き（β）はすべて 1 付近であり、傾き（β）の推定値の 95%信頼区間（confidence interval: CI）に 1 が含まれたことから、検討した用量範囲（30～90 mg）でキザルチニブの曝露量は投与量に比例することが示された（表 2.7.2.2.2-3）。AC886 についても同様の結果が得られた。

表 2.7.2.2.2-3　キザルチニブの薬物動態パラメータの用量比例性の統計解析（パワーモデル）（AC220-014 試験）

Parameter	Parameters	Estimation	95% CI
Cmax (ng/mL)	Intercept	0.909	−0.0213, 1.84
	Slope	1.07	0.842, 1.30
AUClast (ng·h/mL)	Intercept	4.70	2.71, 6.69
	Slope	1.12	0.634, 1.61
AUCinf (ng·h/mL)	Intercept	4.96	3.06, 6.85
	Slope	1.08	0.610, 1.54

キザルチニブ 30 mg（空腹時）、60 mg（空腹時）、及び 90 mg（空腹時）を錠剤で投与したときのデータを用いた。
Source: M5.3.1.1-1（AC220-014）Table 11-8

本試験のデータを用いた探索的解析から、性別及び体重がキザルチニブ及び AC886 の薬物動態に影響を及ぼす可能性が示唆された。しかし、データが少数であり、その他の共変量が影響した可能性もあるため、性別及び体重の影響は母集団薬物動態解析でさらに評価した（3.2.2 及び 3.2.4）。

2.2.3　AC220-008 試験（5.3.1.1-3）

健康被験者を対象として、キザルチニブの薬物動態に対する食事の影響を評価することを目的とした第 I 相、非盲検、無作為化、単回投与、並行群間比較試験である。

本試験の概要は、2.7.1.2.2.1 に示す。検体処理上の問題により、薬物動態データから定量的な評価をすることは不可能であった。

2.2.4　AC220-019 試験（5.3.1.1-2）

健康被験者を対象として、キザルチニブと AC886 の薬物動態に対する食事の影響を評価することを目的とした第 I 相、非盲検、無作為化、単回投与、並行群間比較試験である。

被験者をキザルチニブ 30 mg（30 mg 錠 1 錠）の空腹時投与群又は食後投与（FDA 規定の高脂肪食）群に無作為に割り付けた。66 名の被験者が本試験に組み入れられ、そのうち 64 名が治験薬を投与され、49 名が試験を完了した。

本試験の主要目的である、食事の影響の評価の解析結果は 2.7.1.2.2.2 に示し、本項にはキザルチニブ 30 mg を空腹時及び食後投与したときのキザルチニブの薬物動態パラメータのみを示す（表 2.7.2.2.2-4）。

表 2.7.2.2.2-4　キザルチニブの薬物動態パラメータ：食事条件別（AC220-019 試験）

Parameter	Quizartinib Treatment	
	30 mg oral tablet; fasted (n = 34)	30 mg oral tablet; fed (n = 29)
Cmax (ng/mL)	99.3 (25.50)	90.9 (26.90)
Tmax (h)	4.00 (2.00, 8.00)	6.00 (4.00, 12.00)
AUClast (ng·h/mL)	8340 (32.95)	8790 (40.31)
AUCinf (ng·h/mL)[a]	8730 (36.63)[a]	9460 (42.50)[b]
$T_{1/2}$ (h)[a]	103.4 (27.88)[a]	103.4 (30.73)[b]
CL/F (L/h)[a]	3.04 (36.63)[a]	2.80 (42.50)[b]
Vz/F (L)[a]	453 (32.11)[a]	418 (34.01)[b]

幾何平均値（変動係数%）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
1 名の被験者で、投与 4 時間後の薬物動態解析用検体が採取されなかったため、本被験者は薬物動態及び統計解析の対象から除外した。
a: n = 30 で算出、b: n = 27 で算出
Source: M5.3.1.1-2（AC220-019）Table 9.1

2.2.5　AC220-016 試験（5.3.3.3-1）

軽度又は中等度の肝機能に障害を有する被験者及び健康被験者を対象として、肝機能障害がキザルチニブ及び AC886 の薬物動態に及ぼす影響を評価することを目的とした第 I 相、非盲検、単回投与、並行群間比較試験である。

被験者を、軽度肝機能障害群、中等度肝機能障害群、及び健康被験者群の 3 群に分類し、いずれの群にもキザルチニブ 30 mg を単回投与した。健康被験者群は 2 つのサブグループからなり、それぞれ、年齢（±10 歳）、性別、及び体重（±20%）を、軽度又は中等度肝機能障害を有する被験者に一致させた（以下、matched healthy control subjects: MHC 群）。

被験者 30 名を試験に組み入れ、全員が試験を完了した。8 名が軽度肝機能障害群（Child-Pugh 合計スコア 5～6）、8 名が中等度肝機能障害群（Child-Pugh 合計スコア 7～9）、14 名が軽度及び中等度肝機能障害群それぞれの MHC 群に組み入れられた（14 名のうち 2 名は、軽度及び中等度肝機能障害群のいずれの対照としても許容される被験者背景を有したため、MHC 群の 2 つのサブグループの両方に含めた）。

すべての群で血漿中キザルチニブ濃度及び AC886 濃度を測定するための血液検体を、投与前から投与 504 時間後（Day 22）まで採取した。また、キザルチニブ及び AC886 の血漿タンパク結合率を測定するための静脈血検体も、投与前、投与 4 時間後、及び投与 8 時間後に採取した。

軽度肝機能障害群及び MHC 群にキザルチニブ 30 mg を単回投与したときのキザルチニブの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-5 に、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の比較を表 2.7.2.2.2-6 に示す。

表 2.7.2.2.2-5　キザルチニブの薬物動態: 軽度肝機能障害群及び MHC 群（AC220-016 試験）

PK Parameter	Quizartinib 30 mg Single Dose	
	Mild Hepatic Impaired (n = 8[a])	Matched Healthy Controls (n = 8)
Cmax (ng/mL)	109 (30.6)	97.1 (37.3)
Tmax (h)	3.00 (2.00, 4.00)	3.50 (2.00, 4.00)
AUClast (ng·h/mL)	7824 (47.1)	7088 (53.9)
AUCinf (ng·h/mL)	9462 (25.9)	7304 (54.5)
$T_{1/2}$ (h)	115.5 (28.0)	85.8 (25.2)
CL/F (L/h)	2.80 (25.9)	3.63 (54.5)
Vz/F (L)	467 (34.3)	449 (53.1)

幾何平均値（変動係数%）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
PK: 薬物動態
a: AUCinf、$T_{1/2}$、CL/F、及び Vz/F は n = 7 で算出
Source: M5.3.3.3-1（AC220-016）Table 9.1

表 2.7.2.2.2-6　キザルチニブ 30 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータの比較: 軽度肝機能障害群及び MHC 群（AC220-016 試験）

Analyte	PK Parameter	Geo LSM Mild Hepatic Impairment (Test) (n = 8)	Geo LSM Matched Healthy Controls (Ref) (n = 8)	Ratio (%) (Test/Ref)	90% CI
Quizartinib	Cmax (ng/mL)	109	97.1	112.58	83.24, 152.27
	AUClast (ng·h/mL)	7824	7088	110.38	69.33, 175.75
	AUCinf (ng·h/mL)	9462[a]	7304	129.54	81.28, 206.45
AC886	Cmax (ng/mL)	23.7	19.7	120.16	68.45, 210.94
	AUClast (ng·h/mL)	2721	2558	106.38	70.87, 159.69
	AUCinf (ng·h/mL)	3256[b]	2716	119.89	79.05, 181.82
Quizartinib + AC886	Cmax (ng/mL)	136	120	113.40	89.00, 144.48
	AUClast (ng·h/mL)	10921	9986	109.36	80.12, 149.27
	AUCinf (ng·h/mL)	12089[b]	10360	116.69	85.55, 159.17

Geo LSM: 幾何最小二乗平均値、PK: 薬物動態
a: n = 7 で算出、b: n = 6 で算出
Source: M5.3.3.3-1（AC220-016）Table 9.3、Table 9.9、及び Table 9.15

軽度肝機能障害群では MHC 群と比べて、キザルチニブの Cmax、AUClast、及び AUCinf がそれぞれ約 13%、10%、及び 30%増加した。AC886 でも同様に、軽度肝機能障害群では、MHC 群と比べて Cmax、AUClast、及び AUCinf がそれぞれ約 20%、6%、及び 20%増加し、キザルチニブ ＋AC886 ではそれぞれ約 13%、9%、及び 17%増加した（表 2.7.2.2.2-6）。

中等度肝機能障害群及び MHC 群にキザルチニブ 30 mg を単回投与したときのキザルチニブの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-7 に、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の比較を表 2.7.2.2.2-8 に示す。

表 2.7.2.2.2-7　キザルチニブの薬物動態: 中等度肝機能障害群及び MHC 群（AC220-016 試験）

PK Parameter	Quizartinib 30 mg Single Dose	
	Moderate Hepatic Impaired (n = 8)	Matched Healthy Controls (n = 8)
Cmax (ng/mL)	98.7 (40.3)	90.2 (37.9)
Tmax (h)	2.00 (1.00, 4.00)	3.00 (2.00, 5.00)
AUClast (ng·h/mL)	6645 (88.1)	5976 (42.6)
AUCinf (ng·h/mL)	7043 (90.2)	6132 (42.7)
$T_{1/2}$ (h)	106.6 (46.1)	86.2 (26.8)
CL/F (L/h)	3.76 (90.2)	4.32 (42.7)
Vz/F (L)	579 (45.6)	537 (49.2)

幾何平均値（変動係数%）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
PK: 薬物動態
Source: M5.3.3.3-1（AC220-016）Table 9.2

表 2.7.2.2.2-8　キザルチニブ 30 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータの比較: 中等度肝機能障害群及び MHC 群（AC220-016 試験）

Analyte	PK Parameter	Geo LSM Moderate Hepatic Impairment (Test) (n = 8)	Geo LSM Matched Healthy Controls (Ref) (n = 8)	Ratio (%) (Test/Ref)	90% CI
Quizartinib	Cmax (ng/mL)	98.7	90.2	109.45	80.92, 148.03
	AUClast (ng·h/mL)	6645	5976	111.19	69.84, 177.04
	AUCinf (ng·h/mL)	7043	6131	114.86	73.22, 180.19
AC886	Cmax (ng/mL)	16.1	23.7	67.70	38.57, 118.84
	AUClast (ng·h/mL)	1783	2958	60.27	40.15, 90.46
	AUCinf (ng·h/mL)	1972[a]	3052	64.62	43.35, 96.31
Quizartinib + AC886	Cmax (ng/mL)	116	114	101.17	79.41, 128.90
	AUClast (ng·h/mL)	9383	9183	102.17	74.86, 139.46
	AUCinf (ng·h/mL)	9105[a]	9440	96.45	71.63, 129.86

Geo LSM: 幾何最小二乗平均値、PK: 薬物動態
a: n = 7 で算出
Source: M5.3.3.3-1（AC220-016）Table 9.3、Table 9.9、及び Table 9.15

中等度肝機能障害群では、MHC 群と比べて、キザルチニブの Cmax、AUClast、及び AUCinf がそれぞれ約 9%、11%、及び 15%上昇した。AC886 の曝露量（Cmax 及び AUC）は約 32%～40%低下し、キザルチニブ ＋AC886 の曝露量はわずかに上昇したにすぎなかった。

中等度肝機能障害群では、外れ値を示した被験者 1 名が確認された。同被験者はキザルチニブの曝露量が相対的に低値（Cmax: 70.1 ng/mL［群の幾何平均値は 104 ng/mL］）であり、AC886 の曝露量が相対的に高値（Cmax: 59.7 ng/mL［群の幾何平均値は 13 ng/mL］）であっ

た。同被験者でのキザルチニブの $T_{1/2}$（39.2 時間［群の幾何平均値 123 時間］）及び AC886 の $T_{1/2}$（58.7 時間［群の幾何平均値 112 時間］）は、中等度肝機能障害群のその他の被験者より短かった。感度分析として、最大の解析対象集団及び外れ値を示した被験者を除外した集団の両方を対象とした解析を実施したところ、本試験の結論に影響しなかった。

キザルチニブの曝露量が、軽度肝機能障害群（Cmax の約 13%上昇及び AUCinf の約 30%上昇）及び中等度肝機能障害群（Cmax の約 9%上昇及び AUCinf の約 15%上昇）の両方で、それぞれの MHC 群に比べて上昇したことから、肝機能障害者ではキザルチニブのクリアランスが低下していると考えられる。一方、キザルチニブ ＋AC886 の総曝露量は、肝機能障害群と MHC 群で明確な違いを示さなかった。

軽度又は中等度肝機能障害の被験者では、キザルチニブ及び AC886 はいずれも血漿タンパク結合率が高く、非結合型分率の幾何平均値は、それぞれ 0.001 未満及び 0.003 未満であった。軽度又は中等度肝機能障害者とそれぞれの MHC の間で、キザルチニブ及び AC886 の非結合型分率は同様であった。

2.2.6　AC220-012 試験（5.3.3.4-3）

健康被験者を対象として、ケトコナゾールによる CYP3A 阻害及びリファンピシンによる CYP3A 誘導が、キザルチニブと AC886 の薬物動態に与える影響を評価することを目的とした第 I 相、非盲検、無作為化、並行群間比較試験である。

以下に示す 3 群にそれぞれ 26 名以上の被験者を無作為に割り付けた。

- 第 1 群: Day 8 にキザルチニブ 60 mg を単回投与
- 第 2 群: Day 1～20 にケトコナゾール 400 mg（経口錠剤）を 1 日 1 回投与 ＋Day 8 にキザルチニブ 60 mg を単回投与
- 第 3 群: Day 1～16 にリファンピシン 600 mg（経口カプセル剤）を 1 日 1 回投与 ＋Day 8 にキザルチニブ 60 mg を単回投与

Day 8 に、全被験者にキザルチニブ 60 mg 経口液剤を単回投与し、投与前及び投与 312 時間後（第 1 群及び第 2 群）あるいは 216 時間後（第 3 群）まで血漿中濃度測定用の検体を採取した。

本試験で得たキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ ＋AC886 の薬物動態データは、検体処理上の問題により影響を受けたことから、定量的な評価には使用せず、定性的な評価（試験内での比較）にのみ使用した。

ケトコナゾールの反復投与とキザルチニブ 60 mg の単回投与を併用したとき、キザルチニブの曝露量（Cmax 及び AUC）は、キザルチニブを単独投与したときと比べて 2 倍近く上昇した。これらのデータから、CYP3A の阻害により代謝が低下し、キザルチニブへの曝露が上昇することが示唆された。アゾール系抗真菌剤は AML 患者集団の治療に重要であるが、これらの多くは CYP3A 阻害作用を有することから、ケトコナゾール及びフルコナゾールとの DDI 試験を再度実施した（AC220-015 試験、2.2.7）。

リファンピシン反復投与とキザルチニブ 60 mg の単回投与を併用したとき、キザルチニ

ブの AUC は、キザルチニブを単独投与したときと比べて約 70%低下した。したがって、CYP3A の誘導はキザルチニブの曝露及び代謝に影響を及ぼす可能性が示唆された。リファンピシンとの DDI を、PBPK モデルを用いた解析により評価した（2.2.8）。

2.2.7　AC220-015 試験（5.3.3.4-1）

健康被験者を対象として、ケトコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）及びフルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）による CYP3A 阻害が、キザルチニブ及び AC886 の薬物動態に及ぼす影響を評価することを目的とした第 I 相、非盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験である。

以下に示す 3 群に被験者を無作為に割り付けた。

- ケトコナゾール群: Day 1～28 にケトコナゾール 200 mg（経口錠剤）を 1 日 2 回投与 + Day 8 にキザルチニブ 30 mg（錠剤）を単回投与
- フルコナゾール群: Day 1～28 にフルコナゾール 200 mg（経口錠剤）を 1 日 2 回投与 + Day 8 にキザルチニブ 30 mg（錠剤）を単回投与
- プラセボ群: Day 1～28 にプラセボカプセル（1 カプセル）を 1 日 2 回投与 + Day 8 にキザルチニブ 30 mg（錠剤）を単回投与

キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度測定用の血液検体は、Day 8 のキザルチニブ投与前からキザルチニブ投与 504 時間後（Day 29）まで採取した。ケトコナゾール群及びフルコナゾール群では、ケトコナゾール又はフルコナゾールの血漿中トラフ濃度（trough plasma concentration: Ctrough）測定用の血液検体を Day 6 の朝の投与前から Day 8 の夜の投与前まで採取し、CYP3A 阻害剤の濃度が定常状態に到達していることを確認した。

本試験に組み入れられた被験者 93 名（各群 31 名）のうち、86 名が試験を完了した。ケトコナゾール、フルコナゾール、又はプラセボと併用して、キザルチニブ 30 mg を単回投与したときのキザルチニブの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-9 に示す。また、キザルチニブの Cmax 及び AUC を、ケトコナゾール群とプラセボ群、及びフルコナゾール群とプラセボ群で比較した結果（分散分析）を表 2.7.2.2.2-10 に示す。

表 2.7.2.2.2-9　キザルチニブの薬物動態パラメータ: 併用薬別（AC220-015 試験）

PK Parameter	200 mg Ketoconazole BID × 28 days + Quizartinib 30 mg SD Day 8 (n = 29)	200 mg Fluconazole BID × 28 days + Quizartinib 30 mg SD Day 8 (n = 28)	Quizartinib 30 mg SD Day 8 (n = 29)
Cmax (ng/mL)	121 (23.8)	116 (26.1)	104 (23.3)
Tmax (h)	4.00 (3.00, 6.00)	4.00 (2.00, 5.00)	4.00 (2.00, 8.00)
AUClast (ng·h/mL)	16959 (22.7)	10903 (33.4)	9098 (34.9)
AUCinf (ng·h/mL)	18706 (26.1)[a]	11549 (34.3)	9626 (35.9)
$T_{1/2}$ (h)	145 (24.0)[a]	107 (31.6)	98.7 (27.4)
CL/F (L/h)	1.42 (26.1)[a]	2.29 (34.3)	2.75 (35.9)

幾何平均値（変動係数%）、Tmax は中央値（最小値、最大値）、PK: 薬物動態
BID: 1 日 2 回、SD: 単回投与
a: n = 28 で算出
Source: M5.3.3.4-1（AC220-015）Table 13、appendix 17.5.1 の Table 14.2.2.1.1、Table 14.2.2.1.4、及び Table 14.2.2.1.7

表 2.7.2.2.2-10　キザルチニブ 30 mg を単回経口投与、又は CYP3A 阻害剤と併用で単回経口投与したときのキザルチニブの薬物動態パラメータの比較（分散分析）（AC220-015 試験）

CYP3A Inhibitor	PK Parameter	Quizartinib + Inhibitor Geo LSM (n = 29)	Quizartinib Alone Geo LSM (n = 29)	Ratio of Test/ Reference (%)	90% CI
Ketoconazole	Cmax (ng/mL)	121.4	103.9	116.87	105.22, 129.82
	AUClast (ng·h/mL)	16959	9098	186.40	163.51, 212.50
	AUCinf (ng·h/mL)	18706[a]	9626	194.33	169.08, 223.35
Fluconazole	Cmax (ng/mL)	115.7[b]	103.9	111.44	100.23, 123.90
	AUClast (ng·h/mL)	10903[b]	9098	119.84	105.00, 136.77
	AUCinf (ng·h/mL)	11549[b]	9626	119.98	104.39, 137.90

Geo LSM: 幾何最小二乗平均値、PK: 薬物動態
a: n = 28 で算出、b: n = 28 で算出
Source: M5.3.3.4-1（AC220-015）Table 14

ケトコナゾール（200 mg 1 日 2 回）を併用投与したとき、キザルチニブ 30 mg 単回投与後のキザルチニブの曝露量は、CYP3A 阻害剤の非併用下と比較して上昇し、Cmax、AUClast、及び AUCinf の上昇率はそれぞれ約 17%、86%、及び 94%であった。CL/F は約 50%低下し、$T_{1/2}$ は約 47%延長した。

フルコナゾール（200 mg 1 日 2 回）を併用投与したときにも、キザルチニブ 30 mg 単回投与後のキザルチニブの曝露量は、CYP3A 阻害剤の非併用下と比較して上昇したが、ケトコナゾール併用投与時と比較して上昇の程度は小さく、Cmax、AUClast、及び AUCinf の上昇率はそれぞれ約 11%、20%、及び 20%であった。CL/F は約 17%低下し、$T_{1/2}$ は約 8%延長した。

ケトコナゾール、フルコナゾール、又はプラセボと併用して、キザルチニブ 30 mg を単回投与したときの AC886 の血漿中薬物動態パラメータを、表 2.7.2.2.2-11 に示す。また、AC886 の Cmax 及び AUC を、ケトコナゾール群とプラセボ群、及びフルコナゾール群とプ

ラセボ群で比較した結果（分散分析）を表 2.7.2.2.2-12 に示す。

表 2.7.2.2.2-11　AC886 の薬物動態パラメータ: 併用薬別（AC220-015 試験）

AC886 PK Parameter	200 mg Ketoconazole BID × 28 days + Quizartinib 30 mg SD Day 8 (n = 28)	200 mg Fluconazole BID × 28 days + Quizartinib 30 mg SD Day 8 (n = 27)	Quizartinib 30 mg SD Day 8 (n = 29)
Cmax (ng/mL)	5.27 (28.3)	13.5 (63.2)	13.1 (79.7)
Tmax (h)	48.0 (24.0, 168)	5.00 (3.00, 48.0)	5.05 (4.00, 96.0)
AUClast (ng·h/mL)	1200 (37.7)	2082 (54.0)	1792 (80.3)
AUCinf (ng·h/mL)	2078 (26.4)[a]	2798 (38.7)[b]	2446 (59.9)[c]
$T_{1/2}$ (h)	212 (40.6)[a]	132 (49.6)[b]	104 (46.8)[c]

幾何平均値（変動係数%）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
PK: 薬物動態、BID: 1 日 2 回、SD: 単回投与
a: n = 19 で算出、b: n = 25 で算出、c: n = 25 で算出
Source: M5.3.3.4-1（AC220-015）Table 15、appendix 17.5.1 の Table 14.2.2.1.10、Table 14.2.2.1.13、及び Table 14.2.2.1.16

表 2.7.2.2.2-12　キザルチニブ 30 mg を単回経口投与、又は CYP3A 阻害剤と併用で単回経口投与したときの AC886 の薬物動態パラメータの比較（分散分析）（AC220-015 試験）

CYP3A Inhibitor	AC886 PK Parameter	Quizartinib + Inhibitor Geo LSM	Quizartinib Alone Geo LSM	Ratio (%)	90% CI
Ketoconazole	n	28	29		
	Cmax (ng/mL)	5.272	13.15	40.09	31.44, 51.12
	AUClast (ng·h/mL)	1200	1792	66.94	52.61, 85.16
	AUCinf (ng·h/mL)	2078[a]	2446[b]	84.97	68.48, 105.44
Fluconazole	n	27	29		
	Cmax (ng/mL)	13.47	13.15	102.43	80.15, 130.90
	AUClast (ng·h/mL)	2082	1792	116.16	91.10, 148.12
	AUCinf (ng·h/mL)	2798[c]	2446[b]	114.39	93.60, 139.79

Geo LSM: 幾何最小二乗平均値、PK: 薬物動態
a: n = 19 で算出、b: n = 25 で算出、c: n = 25 で算出
Source: M5.3.3.4-1（AC220-015）Table 16

ケトコナゾール（200 mg 1 日 2 回）を併用投与したとき、キザルチニブ 30 mg 単回投与後の AC886 の曝露量は、CYP3A 阻害剤の非併用下と比較して低下し、Cmax、AUClast、及び AUCinf はそれぞれ約 60%、33%、及び 15%低下し、$T_{1/2}$ は約 2 倍に延長した。

フルコナゾール（200 mg 1 日 2 回）を併用投与したとき、キザルチニブ 30 mg 単回投与後の AC886 の曝露量は、CYP3A 阻害剤の非併用下と比較して上昇し、Cmax、AUClast、及び AUCinf はそれぞれ約 2%、16%、及び 14%上昇し、$T_{1/2}$ は約 27%延長した。

ケトコナゾール併用投与時の AC886 とキザルチニブの AUCinf の比（AC886／キザルチニブ）は 0.104 であり、キザルチニブ単独投与時の 0.267 と比較して低かった。フルコナゾール併用投与時の AC886 とキザルチニブの AUCinf の比（AC886／キザルチニブ）は 0.244 であり、キザルチニブ単独投与時と同程度であった。

本試験では、さらに、キザルチニブを反復投与したときの定常状態における薬物濃度及びDDIの程度を予測するため、探索的解析を実施した。定常状態における曝露量は、non-parametric superpositionを用いて予測した。キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ＋AC886の定常状態における薬物動態パラメータの予測値の比較（分散分析）を、表2.7.2.2.2-13に示す。

表 2.7.2.2.2-13　キザルチニブ 30 mg を単独又は各 CYP3A 阻害剤（200 mg 1 日 2 回）と併用で連日経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータの予測値の比較（分散分析）（AC220-015 試験）

Test/ Analyte	PK Parameter	Geo LSM Test	Geo LSM Control	Ratio (%) (Test/Ctrl)	90% CI
Ketoconazole					
n for test/control		28	29		
Quizartinib	Cmax (ng/mL)	841.0	451.1	186.42	163.08, 213.10
	AUCtau (ng·h/mL)	18751	9582	195.69	170.26, 224.93
AC886	Cmax (ng/mL)	88.54[a]	107.6[b]	82.29	66.37, 102.02
	AUCtau (ng·h/mL)	2085[a]	2432[b]	85.72	68.96, 106.55
Quizartinib＋AC886	Cmax (ng/mL)	983.6[a]	558.6[b]	176.08	155.91, 198.85
	AUCtau (ng·h/mL)	22050[a]	12042[b]	183.10	161.69, 207.35
Fluconazole					
n for test/control		28	29		
Quizartinib	Cmax (ng/mL)	541.7	451.1	120.09	105.05, 137.27
	AUCtau (ng·h/mL)	11502	9582	120.04	104.44, 137.98
AC886	Cmax (ng/mL)	122.7[c]	107.6[b]	114.04	93.39, 139.25
	AUCtau (ng·h/mL)	2791[c]	2432[b]	114.77	93.76, 140.48
Quizartinib＋AC886	Cmax (ng/mL)	675.4[c]	558.6[b]	120.91	107.99, 135.37
	AUCtau (ng·h/mL)	14511[c]	12042[b]	120.51	107.35, 135.27

Ctrl: 対照、Geo LSM: 幾何最小二乗平均値、PK: 薬物動態
a: n = 19 で算出、b: n = 25 で算出、c: n = 25 で算出
Source: M5.3.3.4-1（AC220-015）appendix 17.5.1 の Table 14.4.3.1、Table 14.4.3.2、及び Table 14.4.3.3

この解析に基づくと、キザルチニブをケトコナゾールと併用投与し、キザルチニブの血漿中濃度が定常状態に達したときのCmax及びAUCtauは、キザルチニブを単独投与したときに比べてそれぞれ約86%及び約96%高くなると予測された。キザルチニブ＋AC886の定常状態でのCmax及びAUCtauも同様に、ケトコナゾールを併用投与したとき、キザルチニブを単独投与したときに比べてそれぞれ約76%及び約83%高くなると予測された。フルコナゾールと併用投与したとき、キザルチニブ、及びキザルチニブ＋AC886の定常状態でのCmax及びAUCtauはいずれも約20%高くなると予測された。

2.2.8　PBPK モデルによるキザルチニブと CYP3A 誘導剤リファンピシンとの薬物相互作用の検討（5.3.3.4-4）

キザルチニブを強いCYP3A誘導剤と併用したときの薬物動態を予測するため、PBPKモデルを構築した。以下の3つのパートによりモデルを検討し、構築したモデルを用いて、

CYP3A 誘導剤リファンピシンを併用したときのキザルチニブ及び AC886 の薬物動態を予測した。

Part 1. モデルの作成及び改良

- 健康成人被験者にキザルチニブ 30 mg を単回経口投与したときの臨床データ（AC220-018 試験）を用いて、ベースモデル（キザルチニブ及び AC886 の生成）を構築した。
- In vitro 代謝実験データ（4.2.2.4-4）を用いて、CYP3A のキザルチニブ代謝における寄与率（fm_{CYP3A}）及び AC886 への代謝における寄与率、並びに AC886 自身の代謝における寄与率を推定した。
- 経口クリアランスデータから Simcyp シミュレーターに搭載されている“retrograde model”を用いて、肝固有クリアランスを推定した。In vitro から推定した CYP3A による代謝クリアランスと肝固有クリアランスより、キザルチニブの代謝における CYP3A の寄与率を 60%と算出した。
- AC220-018 試験でのキザルチニブ及び AC886 の平均血漿中濃度推移を用いて fitting を行い、キザルチニブ及び AC886 の分布を記述するパラメータを求めた。

Part 2. モデルの妥当性の検証

- 推定したキザルチニブの fm_{CYP3A} 値の妥当性を検証するために、ケトコナゾール（200 mg、1 日 2 回）を 28 日間投与し、Day 8 にキザルチニブを経口投与したときの DDI を予測し、実測した臨床データ（AC220-015 試験）と比較した。
- ケトコナゾール（200 mg、1 日 2 回）を 28 日間投与し、Day 8 にキザルチニブを経口投与したときの、CYP3A によるキザルチニブから AC886 の生成及びその後の CYP3A による代謝のモデルの妥当性を、実測した臨床データ（AC220-015 試験）を用いて検証した。

Part 3. モデルの適用

- Part 2 で検証した PBPK モデルを適用し、リファンピシン（600 mg、1 日 1 回）を 20 日間投与し、Day 8 にキザルチニブ 60 mg を単回経口投与したときの、キザルチニブ及び AC886 の曝露量を予測した。

構築したモデルを用いて、健康成人に 30 mg のキザルチニブを単回経口投与したときのキザルチニブ及び AC886 の血漿中薬物濃度推移及び曝露量を算出したところ、AC220-018 試験の結果とよく一致した。

さらに、構築したモデルの妥当性を、ケトコナゾールとの DDI を予測することによって検証した。シミュレーションされたキザルチニブの曝露量と実測値（AC220-015 試験）の差は±25%以内であった。ケトコナゾールを併用／非併用時のキザルチニブの Cmax 比及び

AUC 比は、予測値がそれぞれ 1.05 及び 1.88 であり、実測値（AC220-015 試験）はそれぞれ 1.17 及び 1.94 であった。同様に、AC886 では、シミュレーションされた曝露量と実測データの差は±30%以内であった。Cmax 比及び AUC 比の予測値はそれぞれ 0.24 及び 0.57 であり、実測値（AC220-015 試験）は、それぞれ 0.40 及び 0.71 であった。したがって、構築したモデルは妥当であることが検証された。

検証された PBPK モデルを用いて、キザルチニブ 60 mg を単独又はリファンピシン（600 mg、1 日 1 回）と併用で単回経口投与したときの DDI を予測した。リファンピシン併用／非併用時のキザルチニブの Cmax 比及び AUCinf 比の予測値は、それぞれ約 0.85 及び 0.28 であった（表 2.7.2.2.2-14）。予測された曝露量の低下は、検体処理上の問題から薬物動態データの定量的評価に用いなかった AC220-012 試験の結果（Cmax 比及び AUCinf 比はそれぞれ 0.84 及び 0.32、いずれも参考値）と同様であった。AC886 の Cmax 比及び AUCinf 比は、それぞれ 1.39 及び 0.34 と予測された。

表 2.7.2.2.2-14　キザルチニブ 60 mg を単独又はリファンピシン（600 mg、1 日 1 回）と併用で単回経口投与したときのキザルチニブ及び AC886 の幾何平均 Cmax、AUCinf、及びそれぞれの比の予測値

Analyte	PK Parameter	Quizartinib 60 mg + Rifampin (Test)	Quizartinib 60 mg Alone (Control)	Ratio [Test/Control][a]	90% CI
Quizartinib	Cmax (ng/mL)	178	208	0.85	0.85, 0.86
	AUCinf (ng·h/mL)	5219	18338	0.28	0.28, 0.29
AC886	Cmax (ng/mL)	47.9	34.4	1.39	1.37, 1.41
	AUCinf (ng·h/mL)	1579	4593	0.34	0.33, 0.36

Geometric mean and 90% CI for the simulated population (n = 310)
PK = pharmacokinetics
a: Ratio = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Control)
Source: M5.3.3.4-4　Table 9

以上より、PBPK モデルを用いた予測の結果、キザルチニブと強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンの相互作用によりキザルチニブの薬物動態が変化し、キザルチニブ及び AC886 の AUCinf がそれぞれ 72%及び 66%低下すると予測された。

2.2.9　AC220-018 試験（5.3.3.4-2）

健康被験者を対象として、キザルチニブ及び AC886 の薬物動態にランソプラゾールが及ぼす影響を評価することを目的とした第 I 相、非盲検、無作為化、並行群間比較試験である。

キザルチニブの溶解性は pH 依存性を示すため、本試験では、プロトンポンプ阻害剤であるランソプラゾールによる胃内 pH 変動がキザルチニブ及び AC886 の薬物動態に及ぼす影響を評価した。キザルチニブ単独投与群又はキザルチニブとランソプラゾールの併用投与群に、被験者を無作為に割り付けた。キザルチニブとランソプラゾールの併用投与群で

は、Day 1～4 にランソプラゾール 60 mg（30 mg 徐放性経口カプセル 2 カプセル）を 1 日 1 回投与し、Day 5 にランソプラゾール 60 mg とキザルチニブを空腹時に併用投与した。キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度測定用の血液検体を、投与前からキザルチニブ投与 504 時間後まで採取した。

本試験の主要目的である、ランソプラゾールの影響の評価の解析結果は 2.7.1.2.3 に示し、本項には薬物動態の結果のみを示す。本試験に組み入れられた被験者 64 名のうち、63 名が治験薬を投与され、59 名が試験を完了した。

キザルチニブ 30 mg を単独投与又はランソプラゾールと併用投与したときのキザルチニブ及び AC886 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2.2-15 及び表 2.7.2.2.2-16 に示す。AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の AC886／キザルチニブ比は両群とも同程度であり、0.267～0.334 であった。

表 2.7.2.2.2-15　キザルチニブの薬物動態パラメータ：ランソプラゾール併用の有無別（AC220-018 試験）

PK Parameter	Quizartinib 30 mg oral tablet SD Day 5 (n = 30)	60 mg Lansoprazole once daily × 5 days + Quizartinib 30 mg oral tablet SD Day 5 (n = 32)
Cmax (ng/mL)	105 (16.31)	90.3 (27.15)
Tmax (h)	4.00 (2.00, 8.00)	3.51 (2.00, 8.00)
AUClast (ng·h/mL)	8330 (35.18)	7830 (45.03)
AUCinf (ng·h/mL)	8660 (37.37)	8260 (46.38)[a]
$T_{1/2}$ (h)	97.7 (33.27)	103.4 (30.50)[a]
CL/F (L/h)	3.06 (37.37)	3.21 (46.38)[a]
Vz/F (L)	431 (28.36)	479 (39.04)[a]

幾何平均値（変動係数%）、Tmax は中央値（最小値、最大値）。
PK: 薬物動態、SD: 単回投与
a: n = 31 で算出
Source: M5.3.3.4-2（AC220-018）Table 9.1

表 2.7.2.2.2-16　AC886 の薬物動態パラメータ：ランソプラゾール併用の有無別（AC220-018 試験）

AC886 PK Parameter	Quizartinib 30 mg oral tablet SD Day 5 (n = 30)	60 mg Lansoprazole once daily × 5 days + Quizartinib 30 mg oral tablet SD Day 5 (n = 32)
Cmax (ng/mL)	21.2 (66.52)	16.3 (91.50)
Tmax (h)	5.00 (4.00, 72.00)	6.01 (3.02, 72.00)
AUClast (ng·h/mL)	2780 (38.12)	2090 (62.96)
AUCinf (ng·h/mL)	2850 (34.89)[a]	2330 (55.37)[b]
$T_{1/2}$ (h)	94.6 (29.15)[a]	96.2 (33.85)[b]
M/P AUClast	0.334 (71.70)	0.267 (106.50)
M/P AUCinf	0.326 (71.26)[a]	0.287 (103.02)[b]

幾何平均値（変動係数%）、Tmax は中央値（最小値、最大値）。
PK: 薬物動態、SD: 単回投与、M/P AUClast: metabolite-to-parent ratio for AUClast、M/P AUCinf: metabolite-to-parent ratio for AUCinf
a: n = 29 で算出、b: n = 29 で算出
Source: M5.3.3.4-2（AC220-018）Table 9.3

2.3　急性骨髄性白血病患者を対象に薬物動態を検討した臨床試験

2.3.1　海外で実施した試験

2.3.1.1　CP0001 試験（5.3.3.2-2）

R-R AML 患者、あるいは年齢、合併症、又は他の要因を理由に、治験医師の臨床的判断に基づき寛解導入療法が適応されない AML 患者を対象として、キザルチニブを連日投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、及び薬力学を評価することを目的とした第 I 相、first-in-human、非盲検、用量漸増（3 + 3 法による）試験である。

キザルチニブ経口液剤を、開始用量を 12 mg として、28 日間を 1 サイクルとし、1 日 1 回 14 日間投与した後、14 日間休薬した（間欠投与レジメン）。その後、治験実施計画書を改訂し、連日投与レジメン（開始用量 200 mg／日として 28 日間の投与サイクルで連日投与）で投与した。

間欠投与レジメンでは、9 段階の漸増用量（12～450 mg）を検討し、連日投与レジメンでは、2 用量（200 及び 300 mg）を検討した。Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 8 におけるキザルチニブ及び AC886 の薬物動態データを得たが、血漿中薬物濃度を測定した分析法は現在の信頼性基準に適合しないため、本申請の根拠データとして使用しない。

2.3.1.2　2689-CL-0011 試験（5.3.4.2-1）

造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation: HSCT）後に形態学的寛解（骨髄芽球が 5%未満）が達成されている AML 患者を対象とした第 I 相、非盲検、反復投与、用量漸増試験である。

Part 1 では、28 日間の投与サイクルでキザルチニブ 40 又は 60 mg を 1 日 1 回経口投与した（最大 24 サイクル）。用量制限毒性の発現状況によって、キザルチニブ 30 mg（減量）及び 90 mg（増量）の 1 日 1 回投与が計画されていたが、いずれも投与されなかった。Part 2 では、Part 1 で決定した最大耐用量を投与する計画であったが、Part 2 実施前に試験を中止した。

被験者 13 名の組み入れ後、安全性及び有効性以外の理由により早期に治験を終了した。7 名に 40 mg／日が投与され、6 名に 60 mg／日が投与された。薬物動態解析対象集団の被験者数が少なかったため、結果の解釈に十分な解析結果は得られなかったが、本試験のデータは母集団薬物動態解析の併合データセットに含めた（2.4.1）。

キザルチニブ 40 又は 60 mg を投与したとき、Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 におけるキザルチニブの Tmax の中央値は 2.00～3.21 時間であった。1 日 1 回の投与期間中、Cmax の幾何平均値は 15 日間で約 4 倍に上昇し、$AUC_{0\text{-}24h}$ の幾何平均値は 15 日間で約 5 倍に上昇した。用量で標準化した Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、Cycle 1 Day 1 では 40 mg 群と 60 mg 群で同程度であり、Cycle 1 Day 15 では 60 mg 群で 40 mg 群よりわずかに高かった。

Cycle 1 Day 1 における AC886 の Tmax の中央値は、40 mg 群で 23.67 時間、60 mg 群で 15.25 時間であった。Cycle 1 Day 15 における AC886 の Tmax の中央値は、40 mg 群で 3.04 時間、60 mg 群で 5.96 時間であった。1 日 1 回の投与期間中、Cmax の幾何平均値は 15 日間

で約 5～8 倍に上昇し、$AUC_{0\text{-}24h}$ の幾何平均値は 15 日間で約 6～9 倍に上昇した。用量で標準化した Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、Day 1 及び Day 15 ともに、60 mg 群では 40 mg 群より高く、代謝物の曝露量はキザルチニブの投与量比を上回る上昇が示唆された。$AUC_{0\text{-}24h}$ の幾何平均値の AC886／キザルチニブ比は、投与量及び試験日によって異なり、0.171（40 mg 群の Day 1）から 0.459（60 mg 群の Day 15）の範囲であった。

キザルチニブ 40 又は 60 mg を 1 日 1 回投与したとき、キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度はほぼ Day 15 までに定常状態に到達した。

40 mg 群では、Cycle 2 以降の各サイクルの Day 1 に測定したキザルチニブ及び AC886 の Ctrough の平均値が、比較的一定に推移した。しかし、60 mg 群では、各サイクルの Ctrough が 40 mg 群より大きく変動した。本試験は組み入れた被験者数が少ないこと、また、試験の進行に伴い、用量調整又は投与中断が比較的多く認められたことから、結果の解釈には限界がある。

2.3.1.3　AC220-002 試験（5.3.5.2-3）

FLT3-ITD 陽性又は陰性の AML 患者を対象として、キザルチニブを単剤で投与したときの有効性を検討することを目的とした第 II 相、非盲検試験である。

本試験は探索試験期及び検証試験期の 2 つの試験期に分けて実施した。最初の FLT3-ITD 陽性の 60 名が最初の 28 日間の投与サイクルを完了するまで探索的試験期に被験者を組み入れ、その後残りすべての被験者を検証試験期に組み入れた。各試験期では被験者を次の 2 コホートに分けた。

- コホート 1: 60 歳以上の被験者で、1 種類の初回寛解導入療法（地固め療法の有無を問わない）により初回 CR 達成後 12 ヵ月以内に再発した被験者又は初回寛解導入療法に抵抗性を示した被験者
- コホート 2: 18 歳以上の被験者（60 歳以上の被験者を含む）で、1 種類のサルベージ化学療法後、又は HSCT 後に再発／治療抵抗性を示した被験者

各コホートに FLT3-ITD 陽性被験者約 120 名及び FLT3-ITD 陰性被験者 30 名を組み入れることとした。

333 名の被験者が組み入れられ（探索試験期 62 名、検証試験期 271 名）、157 名がコホート 1 に、176 名がコホート 2 に登録された。血漿中薬物濃度を測定した分析法は現在の信頼性基準に適合しないため、薬物動態解析を実施しなかった。

2.3.1.4　2689-CL-2004 試験（5.3.5.2-2）

HSCT による地固め療法の有無を問わずサルベージ化学療法に抵抗性であるか、又はサルベージ化学療法後に再発した FLT3-ITD 陽性 AML 患者を対象として、キザルチニブの 2 用量の安全性及び有効性を検討することを目的とした、第 II 相、非盲検、無作為化、反復投与試験である。

28 日間の投与サイクルでのキザルチニブ 30 mg／日又は 60 mg／日投与群に 76 名の被験

者を無作為に割り付けた。Cycle 1 Day 28 までに CR、血小板未回復の CR（complete remission with incomplete platelet recovery: CRp）、又は好中球未回復の CR（complete remission with incomplete hematologic recovery: CRi）のいずれも達成しなかった被験者、あるいは奏効（CR、CRi、CRp、又は PR）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／日へ増量できることとした。Grade 2 以上の QTcF 延長、因果関係が否定できない Grade 3 以上の持続的な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。キザルチニブは経口液剤又は錠剤として 1 日 1 回空腹時投与した。血漿中濃度測定用の血液検体は、Cycle 1 Day 1 及び Day 15 の投与前、投与 1、2、4、6、及び 24 時間後に採取し、Cycle 2 以降の投与サイクルの Day 1 に投与前の検体を採取した。

無作為に割り付けた 76 名のうち、薬物動態の評価が可能であった被験者は、Cycle 1 Day 1 では 30 mg 群及び 60 mg 群の各 36 名、Cycle 1 Day 15 では 30 mg 群及び 60 mg 群のそれぞれ 35 名及び 31 名であった。キザルチニブ及び AC886 の $T_{1/2}$ は長く、本試験では 1 日 1 回投与で限られた時間しか採血ができなかったことから、消失速度定数、$T_{1/2}$、及び消失速度定数から算出する薬物動態パラメータは算出しなかった。

キザルチニブを 30 mg／日又は 60 mg／日の用量で 1 日 1 回反復投与したときのキザルチニブ及び AC886 の平均血漿中濃度推移図を図 2.7.2.6-1 に、キザルチニブの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.3-1 に示す。

薬物動態データは個人間のばらつきが大きく、Cycle 1 Day 15 における Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の幾何変動係数は 66%～96%であった。血漿中のキザルチニブ濃度は Cycle 1 Day 15 までに定常状態に到達した。投与量で補正した Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の比（60 mg/30 mg）の点推定値は 1.05～1.31、90% CI は 1.0 を含んだことから、定常状態において、30 mg から 60 mg の用量範囲でキザルチニブ、AC886 及びキザルチニブ ＋AC886 の曝露量は用量にほぼ比例して増加することが示された。累積係数（accumulation ratio: AR）の幾何平均値は 3.10～5.68 の範囲であり、30 mg 群よりも 60 mg 群で高かった。

表 2.7.2.2.3-1　単回及び反復経口投与後におけるキザルチニブの薬物動態パラメータ（2689-CL-2004 試験）

PK Parameter	Quizartinib Dose			
	30 mg once daily		60 mg once daily	
	Day 1 (n = 36)	Day 15 (n = 35)	Day 1 (n = 36)	Day 15 (n = 31)
Cmax (ng/mL)	62.8 (48.3)	186 (66.0)	112 (75.5)	487 (80.8)
Tmax (h)	2.05 (1.00, 6.33)	2.00 (0.983, 4.00)	2.33 (1.00, 6.13)	2.00 (0.833, 6.00)
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	932 (36.7)[a]	3370 (72.5)[c]	1455 (79.0)[g]	8276 (95.7)[h]
AUClast (ng·h/mL)	820 (55.3)[b]	2941 (93.0)[d]	1537 (75.4)	7077 (108.1)
CL/F (L/h)	NA	7.88 (72.5)[c]	NA	6.42 (95.7)[h]
Ctrough (ng/mL)	NA	106 (94.3)[e]	NA	307 (117.1)[i]
$AR_{, AUC0\text{-}24h}$	NA	3.73 (52.0)[f]	NA	5.68 (75.2)[j]
$AR_{, Cmax}$	NA	3.10 (60.3)[c]	NA	4.54 (62.6)

幾何平均値（変動係数%）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
NA: 該当なし、PK: 薬物動態
a～g は以下の n 数で算出した。
a: n = 28、b: n = 34、c: n = 30、d: n = 34、e: n = 33、f: n = 24、g: n = 30、h: n = 25、i: n = 30、j: n = 21
Source: M5.3.5.2-2（2689-CL-2004）Appendix16.1.13 の Table 6 及び Table 9

AC886 の Tmax の中央値はキザルチニブより長く、Cycle 1 Day 15 で約 4 時間であった。AC886 の濃度も、Cycle 1 Day 15 までに定常状態に到達した。Cycle 1 Day 15 における Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の幾何平均値の AC886／キザルチニブ比は、それぞれ 0.394～0.491 及び 0.485～0.544 であった。AC886 の $AR_{, AUC0\text{-}24h}$ の幾何平均値はキザルチニブより高く、5.09～8.21 であった。

また、本試験から得たデータを用いて、測定時刻を一致させたキザルチニブ及び AC886 の濃度、及び QTcF 測定値の関係を、線形モデルを用いて解析した。結果は 2.4.2.1.1.1 に示す。

2.3.1.5　AC220-007 試験（5.3.5.1-1）

HSCT による地固め療法の有無を問わず、治療抵抗性又は初回寛解達成後 6 ヵ月以内に再発した FLT3-ITD 陽性 AML 患者を対象として、OS に対する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ことを目的とした第 III 相、非盲検、無作為化、2 群比較試験である。

被験者を、前治療の効果及び事前に選択したサルベージ化学療法の種類を層別因子として、キザルチニブ単剤療法群及びサルベージ化学療法群に、2:1 の比で無作為に割り付けた。キザルチニブ単剤療法群に割り付けられた被験者では、開始用量を 30 mg／日とし、強い CYP3A 阻害剤を併用している場合は開始用量を 20 mg／日とした。

Cycle 1 Day 15（±1 日）までに、被験者の QTcF（3 回測定した平均値）が 450 ms 以下の場合、Cycle 1 Day 16（±1 日）にキザルチニブを 60 mg／日（強い CYP3A 阻害剤を投与している場合は 30 mg／日）に増量した。増量後、強い CYP3A 阻害剤の併用開始、QTcF 延長、非血液毒性、及び骨髄抑制について基準を設け、60 mg／日から 30 mg／日、30 mg／日から 20 mg／日へ段階的に減量した。QTcF が 450 ms 超のために Cycle 1 Day 16 で増量せ

ず、1 サイクル（28 日）以上の治療後に CR、CRp、及び CRi のいずれも達成しなかった被験者は、Grade 3 以上の非血液毒性の副作用が認められず、ベースラインからの QTcF の延長が 60 ms 以下であり、かつ無形成骨髄が認められない場合に Cycle 2 Day 1 に増量できることとした。また、奏効（CR、CRi、CRp、又は PR）達成後に再発した被験者が、上述の基準を満たしていれば増量できることとした。

キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度測定用の血液検体を、Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 の投与前、投与 1、2、4、6、及び 24 時間後、Cycle 1 Day 8 及び Cycle 1 Day 22 の投与前及び投与 2～4 時間後に採取した。Cycle 2 以降の全サイクルの Day 1 の投与前及び投与 2～4 時間後にも血液検体を採取した。心電図の測定を、Cycle 1 Day 1 のスクリーニング時、投与 2、4、及び 6 時間後、Cycle 1 Day 2 及び Cycle 1 Day 8 の投与前、投与 2 及び 4 時間後、Cycle 1 Day 15 の投与前、投与 2、4、及び 6 時間後、Cycle 2 以降の全サイクルの Day 1 の投与前及び投与 2～4 時間後に行った。

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、367 名全員が ITT 解析対象集団に採用された。キザルチニブ単剤療法群に割り付けられた被験者の年齢の平均値（標準偏差）は 53.8（14.19）歳であり、53.9%が女性であった。人種の構成は、白人が 75.1%、アジア人が 9.8%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 3.7%、アメリカインディアン又はアラスカ系アメリカ先住民が 0.4%、その他の人種が 3.3%、未確認が 7.8%であり、在住地は 51.8%がヨーロッパ及びオーストラリア、40.8%が北米、7.3%がアジアであった。キザルチニブ単剤療法群の BMI の平均値（標準偏差）は 25.8（5.99）kg/m^2 であった。本試験では、前治療の効果及び事前に選択したサルベージ化学療法の種類を層別因子として被験者を無作為に割り付けており、キザルチニブ単剤療法群に割り付けられた被験者の 44.5%が HSCT を実施せず 6 ヵ月以内に再発した被験者、32.7%が治療抵抗性の被験者、22.9%が HSCT 後 6 ヵ月以内に再発した被験者であった。また、事前に選択されたサルベージ化学療法の種類は、23.3%が低用量シタラビン、76.7%がミトキサントロン ＋ エトポシド ＋シタラビン又はフルダラビン ＋ シタラビン ＋G-CSF＋ イダルビシンであった。組み入れ基準としてクレアチニンクリアランスが 25 mL/min 超、血清中総ビリルビンが基準値上限（upper limit of normal: ULN）の 1.5 倍以下、並びに血清中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が ULN の 2.5 倍以下であることを設定したため、重度の肝及び腎機能障害を有する患者は組み入れられなかった。試験期間中、約 32.4%の被験者が CYP3A 阻害剤（主にポサコナゾール、ボリコナゾール、イトラコナゾール）を併用投与された。強い又は中程度の CYP3A 誘導剤は併用禁止であり、弱い CYP3A 誘導剤（主にコルチコステロイドなど）はキザルチニブ単剤療法群の 41 名（17.0%）に併用投与された。

母集団解析対象集団には、本試験でキザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度を測定した被験者 239 名を含めた。人口統計学的特性及び層別因子は、キザルチニブ単剤療法群の特性をよく表していた。母集団薬物動態解析モデルの詳細は 2.4.1 に記載する。

本試験の AML 患者集団において、経験ベイズ推定した薬物動態パラメータの個別推定値から、規定用量（30 mg／日又は 60 mg／日）を投与したときの薬物動態を明らかにした（3.1.2）。キザルチニブ及び AC886 の Tmax の中央値は、Cycle 1 Day 1 では、それぞれ 2.9 時間及び 5.2 時間であり、Cycle 1 Day 15 では、それぞれ 2.8 時間及び 4.6 時間であった（表 2.7.2.3.1-1）。60 mg／日投与時の定常状態での Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の幾何平均値（変動係数）は、それぞれ 440 ng/mL（67.4%）及び 8480 ng· h/mL（85.9%）であった。この患者集団では、定常状態の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ に、大きな被験者間のばらつき（変動係数: 50%超）が認められた（表 2.7.2.3.1-1）。AC886／キザルチニブ比の中央値は 0.63 であり、ばらつきが大きかった（変動係数: 102%）。$AUC_{0\text{-}24h}$ に基づくキザルチニブ及び AC886 の AR の中央値は、4.92 及び 7.64 であり、代謝物の方が未変化体より AR が大きかった。AR から推定したキザルチニブの effective half-life[1] は 73 時間であり、定常状態に達するまでの時間は約 15 日と推定された。同様に、AC886 の effective half-life は 119 時間であり、定常状態に達するまでの時間は約 25 日と推定された。

試験期間中、163 名（68%）の被験者が少なくとも 1 回以上投与を中断した。中断の理由は、有害事象（37%）、QT 延長（4%）、あるいはその他の理由（27%）であった。母集団薬物動態解析結果に基づき、Cycle 1 Day 28 における薬物動態パラメータを経験ベイズ推定した結果を表 2.7.2.2.3-2 に示す。

表 2.7.2.2.3-2　Cycle 1 Day 28 におけるキザルチニブ及び AC886 の薬物動態パラメータ推定値（AC220-007 試験）

Quizartinib				
Dose (mg)	n	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	Tmax (h)
20	19	194 (63.5)	4030 (73.5)	2.89 (2.08, 6.12)
30	83	264 (72.5)	5250 (87.3)	2.82 (1.87, 11.2)
60	114	376 (71.1)	7060 (91.8)	2.62 (0, 8.96)
AC886				
Dose (mg)	n	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	Tmax (h)
20	19	80.8 (56.9)	1830 (58.1)	5.42 (2.73, 9.82)
30	83	125 (62.0)	2740 (59.3)	4.67 (0, 24)
60	114	210 (61.6)	4550 (60.1)	4.57 (0, 11.8)

幾何平均値（変動係数%）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
Note: Exposures represent the dose regimen from Cycle 1 Day 16, unless there was additional dose adjustment between Cycle 1 - Day 16 and Cycle 1 - Day 28.
Source: M5.3.3.5-1　Table 32

本試験の C-QTc 解析の結果を 2.4.2.1.1.2 に、OS の曝露－応答解析の結果を 2.4.2.1.2.2 に示す。

2.3.2　日本で実施した試験

2.3.2.1　AC220-A-J101 試験（5.3.3.2-1）

日本人 R-R AML 患者を対象とした、キザルチニブの第 I 相、多施設共同、非盲検、用量

漸増試験である。

最初のコホートのキザルチニブの投与量は、キザルチニブとして 20 mg／日に設定し、用量の漸増は、escalation with overdose control（EWOC）の原則に基づくベイズ流ロジスティック回帰モデル（Bayesian logistic regression model: BLRM）を用いた modified continual reassessment method（mCRM）により決定した。最終的に本試験に用いられた投与量はキザルチニブとして 20 mg／日、30 mg／日、及び 60 mg／日であった。28 日間の投与サイクルで治験薬を 1 日 1 回経口投与した。

全被験者から薬物動態用血液検体を採取した。採取時点は、Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 の投与前、投与 30 分後、1、2、4、及び 6 時間後、Cycle 1 Day 8 及び Cycle 1 Day 28 の投与前、投与 2 及び 4 時間後、Cycle 1 Day 2、Day 4（±1 日）、Day 11（±1 日）、Day 16、Day 18（±1 日）、Day 22 の投与前とした。Cycle 2 以降は、各サイクルの Day 1 及び Day 15（±1 日）の投与前に採取した。

本試験には、17 名の被験者が組み入れられ、キザルチニブの投与を受けた 16 名（20 mg／日コホート: 9 名、30 mg／日コホート: 3 名、60 mg／日コホート: 4 名）で薬物動態を評価した。コホートごとのキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ ＋AC886 の平均血漿中濃度（標準偏差）の推移図を図 2.7.2.6-2～図 2.7.2.6-4 に示す。

Cycle 1 Day 15 までにキザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度は定常状態に達し、その後は安定して維持された。

コホートごとの Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 におけるキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ ＋AC886 の薬物動態パラメータを、表 2.7.2.2.3-3（Cycle 1 Day 1）及び表 2.7.2.2.3-4（Cycle 1 Day 15）に示す。

Cycle 1 Day 1 でのキザルチニブ及び AC886 の Cmax 及び AUCtau の幾何平均値は、30 mg／日コホートと 60 mg／日コホートで同程度であり、20 mg／日コホートよりも高かった。

表 2.7.2.2.3-3　Cycle 1 Day 1 でのキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ ＋AC886 の薬物動態パラメータ（AC220-A-J101 試験）

Parameter	20 mg/day (n = 9)	30 mg/day (n = 3)	60 mg/day (n = 4)
Quizartinib			
Cmax (ng/mL)	42.8 (70.9)	73.4 (65.5)	62.6 (49.6)
AUCtau (ng·h/mL)	550 (99.3)	1070 (54.9)	1060 (49.2)
Tmax (h)	2.15 (1.95, 6.05)	2.00 (2.00, 6.02)	4.04 (4.00, 6.03)
AC886			
Cmax (ng/mL)	24.6 (58.5)	28.9 (95.8)	30.1 (116.4)
AUCtau (ng·h/mL)	451 (55.3)	547 (92.8)	534 (119.0)
Tmax (h)	18.08 (3.95, 23.88)	5.97 (5.97, 6.02)	14.89 (5.92, 23.78)
Quizartinib + AC886			
Cmax (ng/mL)	71.3 (34.3)	97.9 (67.3)	89.4 (69.8)
AUCtau (ng·h/mL)	1150 (40.1)	1640 (66.2)	1650 (64.5)
Tmax (h)	2.15 (1.95, 6.07)	2.00 (2.00, 6.02)	4.96 (4.00, 6.03)

幾何平均値（変動係数%）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
Source: M5.3.3.2-1（AC220-A-J101）Table 14.3-41, Table 14.3-42, Table 14.3-43

Cycle 1 Day 15 では、キザルチニブの Cmax 及び AUCtau の幾何平均値（変動係数）は、20 mg／日コホートで 81.5 ng/mL（65.3%）及び 1280 ng·h/mL（63.1%）、30 mg／日コホートで 148 ng/mL（37.7%）及び 2010 ng·h/mL（66.2%）、60 mg／日コホートで 283 ng/mL（20.4%）及び 5080 ng·h/mL（29.3%）であり、投与量が多いコホートほど高かった。AC886 及びキザルチニブ+ AC886 も同様に、Cycle 1 Day 15 の Cmax 及び AUCtau の幾何平均値は、投与量の増加に伴って増加した。キザルチニブ及び AC886 の Tmax の中央値は、20 mg／日コホートで 4.03 時間及び 6.05 時間、30 mg／日コホートで 4.00 時間及び 6.03 時間、60 mg／日コホートで 6.08 時間及び 6.12 時間であった。

キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ ＋AC886 の Ctrough の幾何平均値は、20 mg／日コホートと 30 mg／日コホートで同様であったが、キザルチニブの 60 mg／日コホートの Ctrough の幾何平均値は、20 mg／日及び 30 mg／日コホートと比べて 1.6～3.7 倍高かった。

Cycle 1 Day 1 に比べて Cycle 1 Day 15 の血漿中濃度は上昇した。Cmax に基づき算出した累積係数（$AR_{, Cmax}$）は、20 mg／日及び 30 mg／日コホートでは、キザルチニブで 1.67～2.02、AC886 で 5.45～5.56、キザルチニブ ＋AC886 で 2.80～3.23、60 mg／日コホートでは、キザルチニブで 3.96、AC886 で 6.85、キザルチニブ+ AC886 で 5.11 であり、60 mg／日コホートでやや高値を示した。同様に、AUCtau に基づき算出した累積係数（$AR_{, AUCtau}$）は、20 mg／日及び 30 mg／日コホートでは、キザルチニブで 1.88～1.93、AC886 で 5.77～5.94、キザルチニブ ＋AC886 で 3.22～3.38 であり、60 mg／日コホートでは、キザルチニブで 4.17、AC886 で 8.56、キザルチニブ+ AC886 で 5.43 であった。いずれの投与量でも、キザルチニブ及び AC886 の Ctrough は、Cycle 1 Day 15 までに定常状態に達し、その後も安定して維持された。

表 2.7.2.2.3-4　Cycle 1 Day 15 でのキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ ＋AC886 の薬物動態パラメータ（AC220-A-J101 試験）

Parameter	20 mg/day (n = 8)	30 mg/day (n = 3)	60 mg/day (n = 3)
Quizartinib			
Cmax (ng/mL)	81.5 (65.3)	148 (37.7)	283 (20.4)
AUCtau (ng·h/mL)	1280 (63.1)	2010 (66.2)	5080 (29.3)
Tmax (h)	4.03 (2.08, 6.12)	4.00 (2.07, 4.03)	6.08 (3.97, 6.12)
Ctrough (ng/mL)	40.9 (82.4)	37.2 (110.8)	137 (49.8)
CL/F (L/h)	13.8 (63.1)	13.2 (66.2)	10.4 (29.3)
$AR_{,Cmax}$	1.67 (70.4)	2.02 (29.0)	3.96 (27.9)
$AR_{,AUCtau}$	1.93 (58.3)	1.88 (23.1)	4.17 (24.0)
AC886			
Cmax (ng/mL)	132 (41.4)	160 (67.3)	231 (23.4)
AUCtau (ng·h/mL)	2650 (41.3)	3160 (62.6)	4930 (19.9)
Tmax (h)	6.05 (0.57, 6.12)	6.03 (4.00, 6.15)	6.12 (6.03, 23.70)
Ctrough (ng/mL)	103 (39.3)	99.6 (66.7)	164 (24.3)
$AR_{,Cmax}$	5.45 (74.6)	5.56 (117.5)	6.85 (162.1)
$AR_{,AUCtau}$	5.94 (74.9)	5.77 (96.0)	8.56 (160.0)
Quizartinib + AC886			
Cmax (ng/mL)	215 (45.1)	316 (34.8)	512 (15.7)
AUCtau (ng·h/mL)	4010 (43.8)	5520 (39.5)	10 200 (16.6)
Tmax (h)	4.08 (2.08, 6.12)	4.03 (4.00, 6.15)	6.08 (6.03, 6.12)
Ctrough (ng/mL)	149 (44.4)	142 (63.5)	309 (21.4)
$AR_{,Cmax}$	2.80 (40.8)	3.23 (41.8)	5.11 (69.1)
$AR_{,AUCtau}$	3.22 (43.4)	3.38 (33.9)	5.43 (52.8)

幾何平均値（変動係数%）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
Source: M5.3.3.2-1（AC220-A-J101）Table 14.3-44, Table 14.3-45, Table 14.3-46

2.3.2.2　AC220-A-J201 試験（5.3.5.2-1）

FLT3-ITD 陽性の日本人 R-R AML 患者を対象とした、キザルチニブの多施設共同、非盲検、単群、第 II 相試験である。

キザルチニブの開始用量はキザルチニブとして 30 mg／日とした。ただし、強い CYP3A の阻害剤を使用している被験者の開始用量はキザルチニブとして 20 mg／日とした。28 日間の投与サイクルでキザルチニブを 1 日 1 回経口投与することとし、Cycle 1 Day 16 及び Cycle 2 Day 1 以降に、規定した増量基準に従い、キザルチニブの開始用量が 30 mg／日の場合は 60 mg／日、20 mg／日の場合は 30 mg／日への増量可否を判断することとした。

薬物動態用検体を、Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 15（±1 日）の投与前、投与 1、2、4、6、及び 24 時間後、Cycle 1 Day 8（±1 日）及び Cycle 3 Day 1（±3 日）の投与前、投与 2～4 時間後、Cycle 2 Day 1（±3 日）の投与前、投与 1、2、4、6、24 時間後（Cycle 1 Day 16 からキザルチニブの用量を増量した場合）あるいは投与前、投与 2～4 時間後（Cycle 1 Day 16 でキザルチニブの用量を増量しなかった場合）に採取した。

薬力学用検体を、Cycle 1 Day 1、Day 2、Day 8、Day 15（±1 日）、並びに Cycle 2 及び Cycle 3 の Day 1（±3 日）に採取した。

本試験には、37 名の被験者が組み入れられた。Cycle 1 Day 1、Cycle 1 Day 15、及び Cycle

2 Day 1 におけるキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ ＋AC886 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2.3-5、表 2.7.2.2.3-6、及び表 2.7.2.2.3-7 に示す。Cycle 1 Day 1、Cycle 1 Day 15、及び Cycle 2 Day 1 でのキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ ＋AC886 の平均血漿中濃度（標準偏差）の推移図をそれぞれ図 2.7.2.6-5、図 2.7.2.6-6、及び図 2.7.2.6-7 に示す。

Cycle 1 Day 1 での 30 mg／日投与時のキザルチニブの Cmax 及び AUCtau の幾何平均値（変動係数）は、それぞれ 59.4 ng/mL（98.8%）及び 907 ng·h/mL（94.8%）であった。AC886 の Cmax 及び AUCtau の幾何平均値（変動係数）は、すべての時点で血漿中 AC886 濃度が定量下限未満であった被験者が含まれたため、算出できなかった。

キザルチニブ及び AC886 の Tmax の中央値はそれぞれ 4.03 時間及び 24.32 時間であった。

表 2.7.2.2.3-5　Cycle 1 Day 1 でのキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ ＋AC886 の薬物動態パラメータ（AC220-A-J201 試験）

Parameter	20 mg/day (n = 3)	30 mg/day (n = 34)	All (n = 37)
Quizartinib			
Cmax (ng/mL)	43.9 (54.6)	59.4 (98.8)	57.9 (95.3)
AUCtau (ng·h/mL)	797 (55.7)	907 (94.8)	898 (91.1)
Tmax (h)	4.08 (2.17, 6.17)	4.03 (1.85, 24.20)	4.05 (1.85, 24.20)
AC886			
Cmax (ng/mL)	NC (NC)	NC (NC)	NC (NC)
AUCtau (ng·h/mL)	NC (NC)	NC (NC)	NC (NC)
Tmax (h)	24.33 (24.25, 24.42)[a]	24.32 (3.93, 24.67)[b]	24.32 (3.93, 24.67)[c]
Quizartinib + AC886			
Cmax (ng/mL)	46.3 (55.5)	78.2 (94.6)	75.0 (92.9)
AUCtau (ng·h/mL)	873 (55.2)	1390 (90.8)	1340 (88.9)
Tmax (h)	4.08 (2.17, 6.17)	4.12 (1.85, 24.20)	4.12 (1.85, 24.20)

幾何平均値（変動係数%）、Tmax は中央値（最小値、最大値）、NC: 算出せず
a: n = 2 で算出、b: n = 33 で算出、c: n = 35 で算出
Source: M5.3.5.2-1（AC220-A-J201）Table 14.4-4, Table 14.4-5, and Table 14.4-6

Cycle 1 Day 15 での 30 mg／日投与時のキザルチニブの Cmax 及び AUCtau の幾何平均値（変動係数）は、それぞれ 170 ng/mL（82.3%）及び 3000 ng·h/mL（102.1%）であった。AC886 の Cmax 及び AUCtau の幾何平均値（変動係数）は、それぞれ 135 ng/mL（41.7%）及び 2890 ng·h/mL（40.9%）であった。キザルチニブ及び AC886 の Tmax の中央値はそれぞれ 3.06 時間及び 5.82 時間であった。Cycle 1 Day 1 に対する Cycle 1 Day 15 での $AR_{,Cmax}$ の幾何平均値（変動係数）は、キザルチニブで 2.80（107.9%）、AC886 で 6.09（105.8%）であった。また、Cycle 1 Day 1 に対する Cycle 1 Day 15 での $AR_{,AUCtau}$ の幾何平均値（変動係数）は、キザルチニブで 3.24（108.8%）、AC886 で 6.89（118.4%）であり、AC886 の AR はキザルチニブより高かった。

表 2.7.2.2.3-6　Cycle 1 Day 15 でのキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ + AC886 の薬物動態パラメータ（AC220-A-J201 試験）

Parameter	20 mg/day (n = 3)	30 mg/day (n = 32)	All (n = 35)
Quizartinib			
Cmax (ng/mL)	124 (28.0)	170 (82.3)	166 (78.9)
AUCtau (ng·h/mL)	2550 (27.4)	3000 (102.1)	2960 (96.5)
Tmax (h)	4.08 (4.08, 6.25)	3.06 (1.42, 6.08)	3.68 (1.42, 6.25)
Ctrough (ng/mL)	96.7 (21.8)	88.1 (133.0)	88.8 (124.1)
CL/F (L/h)	6.95 (27.4)	8.86 (102.1)	8.68 (96.7)
$AR_{,Cmax}$	2.83 (75.9)	2.80 (107.9)	2.80 (103.8)
$AR_{,AUCtau}$	3.19 (69.2)	3.24 (108.8)	3.23 (104.2)
AC886			
Cmax (ng/mL)	16.2 (78.8)	135 (41.7)	113 (84.3)
AUCtau (ng·h/mL)	371 (76.7)	2890 (40.9)	2420 (81.5)
Tmax (h)	4.08 (0.00, 6.25)	5.82 (0.83, 24.50)	5.82 (0.00, 24.50)
Ctrough (ng/mL)	15.2 (82.7)	103 (42.3)	87.7 (78.3)
$AR_{,Cmax}$	4.54 (32.9)[a]	6.09 (105.8)[b]	5.98 (101.9)[c]
$AR_{,AUCtau}$	5.11 (16.2)[a]	6.89 (118.4)[b]	6.77 (113.4)[c]
Quizartinib + AC886			
Cmax (ng/mL)	145 (16.8)	321 (47.4)	300 (51.8)
AUCtau (ng·h/mL)	3020 (14.0)	6410 (50.5)	6010 (53.8)
Tmax (h)	4.08 (4.08, 6.25)	4.04 (1.73, 6.18)	4.05 (1.73, 6.25)
Ctrough (ng/mL)	116 (8.8)	212 (57.5)	201 (58.0)
$AR_{,Cmax}$	3.12 (72.3)	4.01 (91.5)	3.92 (89.1)
$AR_{,AUCtau}$	3.46 (66.7)	4.49 (90.9)	4.39 (88.2)

幾何平均値（変動係数%）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
a: n = 2 で算出、b: n = 31 で算出、c: n = 33 で算出
Source: M5.3.5.2-1（AC220-A-J201）Table 14.4-7, Table 14.4-8, and Table 14.4-9

Cycle 2 Day 1 の薬物動態は、開始用量が 20 mg／日で Cycle 1 Day 16 に 30 mg／日に増量された 2 名、及び開始用量が 30 mg／日で Cycle 1 Day 16 に 60 mg／日に増量後された 21 名の、それぞれの定常状態の薬物動態に該当する。

60 mg／日投与時のキザルチニブの Cmax 及び AUCtau の幾何平均値（変動係数）は、それぞれ 388 ng/mL（80.4%）及び 7210 ng·h/mL（89.9%）であった。AC886 の Cmax 及び AUCtau の幾何平均値（変動係数）は、それぞれ 275 ng/mL（44.1%）及び 6010 ng·h/mL（44.6%）であった。

キザルチニブ及び AC886 の Tmax の中央値はそれぞれ 3.87 時間及び 5.65 時間であった。

開始用量が 30 mg／日で、Cycle 1 Day 16 に 60 mg／日に増量された 21 名において、Cycle 2 Day 1 と Cycle 1 Day 15 の曝露量の比を算出した。その結果、キザルチニブの Cmax 及び AUCtau の Cycle 2 Day 1／Cycle 1 Day 15 比は、それぞれ 2.65 及び 2.79、AC886 ではそれぞれ 1.99 及び 2.03 であった。以上より、増量後のキザルチニブ及び AC886 の曝露量は、

増量前の約 2 倍となったことが示された。

表 2.7.2.2.3-7　Cycle 2 Day 1 でのキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ + AC886 の薬物動態パラメータ（AC220-A-J201 試験）

Parameter	30 mg/day (n = 2)	60 mg/day (n = 21)	All (n = 23)
Quizartinib			
Cmax (ng/mL)	147 (26.4)	388 (80.4)	357 (84.2)
AUCtau (ng·h/mL)	2910 (26.0)	7210 (89.9)	6660 (91.6)
Tmax (h)	6.17 (6.08, 6.25)	3.87 (0.00, 6.23)	4.08 (0.00, 6.25)
AC886			
Cmax (ng/mL)	41.9 (43.5)	275 (44.1)	234 (76.8)
AUCtau (ng·h/mL)	944 (42.3)	6010 (44.6)	5120 (76.1)
Tmax (h)	14.17 (4.25, 24.08)	5.65 (0.00, 24.02)	5.65 (0.00, 24.08)
Quizartinib + AC886			
Cmax (ng/mL)	191 (10.3)	687 (53.3)	615 (66.2)
AUCtau (ng·h/mL)	3940 (9.2)	14100 (53.9)	12600 (66.6)
Tmax (h)	6.17 (6.08, 6.25)	4.08 (0.00, 6.23)	4.15 (0.00, 6.25)

幾何平均値（変動係数%）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
Source: M5.3.5.2-1（AC220-A-J201）Table 14.4-10, Table 14.4-11, Table 14.4-12

いずれの投与量でも、キザルチニブ及び AC886 の平均血漿中濃度は、Cycle 1 Day 15 までに定常状態に達し、その後も安定して維持された。

薬力学を評価するため、血漿中キザルチニブによる FLT3 タンパクのリン酸化阻害活性を検討した。結果を表 2.7.2.2.3-8 に示す。

薬力学を評価した 35 名の被験者で、FLT3 タンパクのリン酸化阻害活性が認められた。30 mg／日の被験者では、FLT3 タンパクのリン酸化阻害率の平均値（標準偏差）は、初回投与の 2 時間後で 74.03（30.84）%、初回投与の 6 時間後で 88.70（14.14）%、Cycle 1 Day 8 の投与前で 98.23（1.356）%、Cycle 1 Day 15 の投与前で 98.20（1.299）%であった。20 mg／日及び 30 mg／日の被験者両方で、Cycle 1 Day 8 の阻害率は最小でも 95%を超えていた。キザルチニブ投与開始直後から Cycle 1 Day 15 を通じ、持続的な FLT3 タンパクのリン酸化阻害活性が認められた。

KIT タンパクのリン酸化阻害活性の測定は実施しなかった。

表 2.7.2.2.3-8　血漿中キザルチニブによる FLT3 タンパクのリン酸化阻害活性（AC220-A-J201 試験）

Plasma Inhibitory Activity of Plasma Quizartinib on Phosphorylated FLT3 Protein (%) Parameter, Visit, Variable	Initial Dose 20 mg/day	Initial Dose 30 mg/day	All
Cycle 1 Day 1 from 2 hours after administration			
N	3	30	33
Mean	72.27	74.03	73.87
Standard Deviation	16.350	30.840	29.647
Minimum	55.9	10.9	10.9
Median	72.30	89.60	88.20
Maximum	88.6	98.0	98.0
Cycle 1 Day 1 from 6 hours after administration			
N	3	30	33
Mean	82.90	88.70	88.18
Standard Deviation	10.872	14.144	13.840
Minimum	70.5	46.0	46.0
Median	87.40	95.90	95.30
Maximum	90.8	99.5	99.5
Cycle 1 Day 8			
N	3	30	33
Mean	97.43	98.23	98.16
Standard Deviation	0.757	1.356	1.325
Minimum	96.9	95.2	95.2
Median	97.10	98.50	98.30
Maximum	98.3	100.0	100.0
Cycle 1 Day 15			
N	3	27	30
Mean	97.27	98.20	98.11
Standard Deviation	0.462	1.299	1.269
Minimum	97.0	95.1	95.1
Median	97.00	98.00	98.00
Maximum	97.8	100.0	100.0

Source: M5.3.5.2-1（AC220-A-J201）Table 14.4-13

2.4　ファーマコメトリクス解析

2.4.1　母集団薬物動態解析

2.4.1.1　海外で実施した臨床試験結果に基づく母集団薬物動態解析

キザルチニブと AC886 の血漿中濃度を用いて、母集団薬物動態解析を実施した。母集団薬物動態解析の目的は、1）キザルチニブ及び AC886 の母集団薬物動態モデルを構築すること、2）薬物動態に影響を与える共変量を特定すること、3）曝露－応答解析に使用する曝露量の個別推定値を得ること、及び 4）曝露－応答解析結果と併せて、特別な集団に対する投与方法の設定のための情報を得ることであった。

2.4.1.1.1　解析対象データ

母集団薬物動態解析の対象試験は、海外で実施した第 I 相試験 5 試験、第 IIb 相試験 1 試

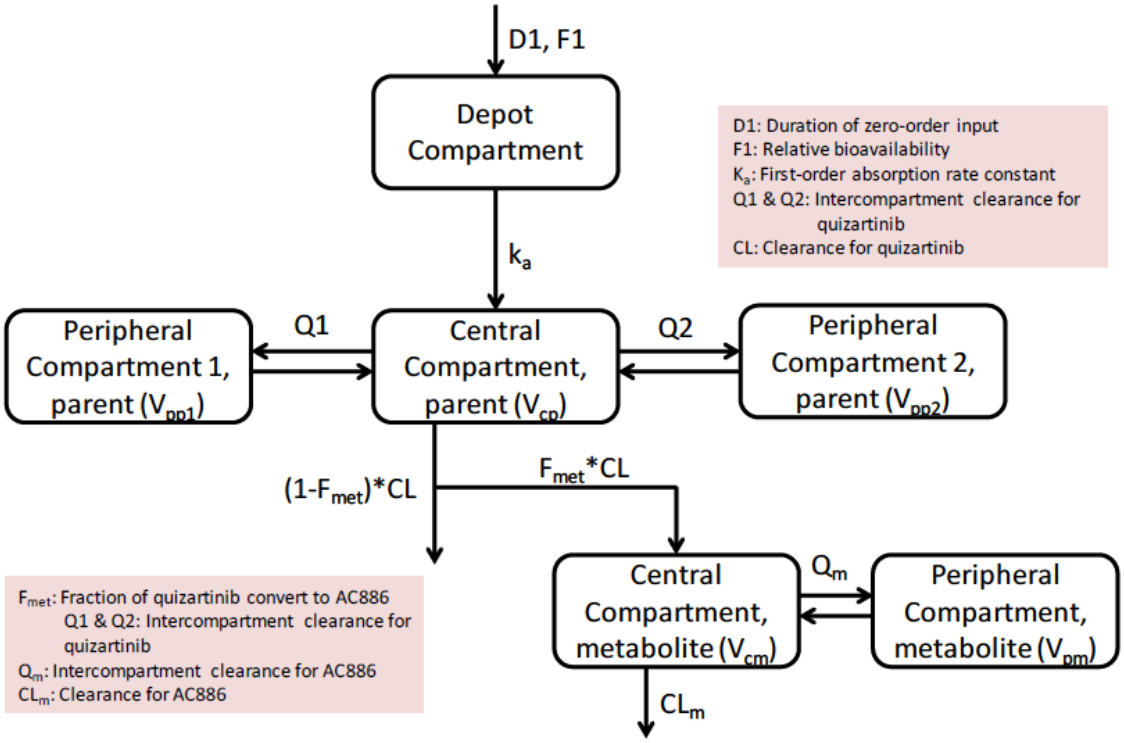
験、及び第 III 相試験 1 試験とした。解析データセットは、被験者計 585 名（うち健康被験者 261 名、AML 患者 324 名）から得た血漿中濃度 10,396 点を用いた。解析対象の 7 つの臨床試験における平均年齢（標準偏差）は 45.3（15.9）歳であり、男性の比率は 56.1%であった。人種の比率は、白人 72.8%、黒人／アフリカ系アメリカ人 12.6%、アジア人 5.3%、アメリカインディアン又はアラスカ原住民 1%、ハワイ人又は他の太平洋諸島人 0.2%であった。平均体表面積（body surface area: BSA）（標準偏差）は 1.90（0.232）m^2 であった。AC220-007 試験では、重度の肝機能障害者及び腎機能障害者を試験対象から除外した。キザルチニブ群では、試験期間中に約 32.4%の被験者が強い CYP3A 阻害剤（主にポサコナゾール、ボリコナゾール、及びイトラコナゾール）を併用投与され、約 17%の被験者が CYP3A 誘導剤（フェニトイン及びリファンピシン［各 1 名に使用］を除き、ほとんどがコルチコステロイドなどの弱い CYP3A 誘導剤）を併用投与された（5.3.5.1-1）。解析対象集団の詳細は 5.3.3.5-1 に示す。

2.4.1.1.2　　母集団薬物動態モデルの構築

キザルチニブの構造モデルには、0 次過程と一次過程が連続した吸収過程、及び一次消失過程を伴う 3 コンパートメントモデルを選択した。AC886 の構造モデルは、キザルチニブのモデルと連結した 2 コンパートメントモデルを選択した。その際、キザルチニブから AC886 への代謝比として固定値 0.5 を用いた。構造モデルを図 2.7.2.2.4-1 に示す。尤度比検定及び診断プロットに基づき、個体間変動及び残差変動を組み入れた構造モデルをベースモデルとして選択した。

薬物動態の変動に影響を及ぼす因子の特定を目的とした共変量探索では、年齢、体重、BSA、性別、人種、AML 罹患の有無、腎機能障害（推定糸球体濾過量［eGFR］）、肝機能障害（ALT、AST、総ビリルビン、及び ALB）などの内因性要因が、キザルチニブ及び AC886 の見かけのクリアランス（本項では母集団薬物動態パラメータとして CL 及び CL_m と記す、以下同様）、見かけの分布容積（V_{cp}、V_{pp1}、V_{cm}、及び V_{pm}）、又はコンパートメント間クリアランス（Q1、Q2、及び Q_m）に対して及ぼす影響の程度を評価した。さらに、強い CYP3A 阻害剤、CYP3A 誘導剤、及び胃酸分泌抑制剤の併用投与などの外因性要因が薬物動態パラメータに対して及ぼす影響の程度を評価した。共変量は、尤度比検定に基づく stepwise 法（forward addition［有意水準: 0.01］及び backward elimination［有意水準: 0.001］）を用いて選択された。最終モデルの妥当性の評価を、visual predictive check（VPC）によって行った。モデルの詳細を 5.3.3.5-1 に示す。

図 2.7.2.2.4-1　キザルチニブ及び AC886 の母集団薬物動態の構造モデル



CL = clearance; CLm = apparent clearance of the metabolite; D1 = duration of zero-order input; F1 = relative bioavailability; Fmet = fraction of quizartinib converted to AC886; Ka = first-order absorption rate constant; Qm = intercompartmental clearance for AC886 between the central compartment and peripheral compartment; Q1 and Q2 = intercompartmental clearance between the central compartment and peripheral compartments 1 and 2 using exponential error model; Vcm = apparent volume of distribution in the central compartment for AC886; Vcp = apparent volume of distribution in the central compartment for quizartinib; Vpm = apparent volume of distribution in peripheral compartment for AC886; Vpp1 = apparent volume of distribution in peripheral compartment 1 for quizartinib; Vpp2 = apparent volume of distribution in peripheral compartment 2 for quizartinib.
Source: M5.3.3.5-1　Figure 19

キザルチニブでは、ALB、BSA、AML 罹患の有無（$flag_{PATIENT}$: 0, 健康被験者、1, AML 患者）、及び強い CYP3A 阻害剤の併用（$flag_{STRCYP}$: 0, 併用なし、1, 併用あり）が統計学的に有意な共変量として選択された。最終モデル式を（1）～（4）に、パラメータ推定値を表 2.7.2.2.4-1 に示す。

$$V_{cp_i} = 202 \times \left(\frac{ALB_i}{4.1}\right)^{-1.47} \times \left(\frac{BSA_i}{1.9}\right)^{1.38} \times \left[1 + \left(0.364 \times flag_{PATIENT_i}\right)\right] \quad (1)$$

$$V_{pp1_i} = 158 \times \left[1 + (1.02 \times flag_{PATIENT_i})\right] \quad (2)$$

$$CL_i = 3.47 \times \left[1 + \left(0.749 \times flag_{PATIENT_i}\right) + \left(-0.487 \times flag_{STRCYP_i}\right)\right] \quad (3)$$

$$F1_i = 1 + (0.180 \times flag_{STRCYP_i}) \quad (4)$$

AC886 では、BSA、強い CYP3A 阻害剤の併用、AML 罹患の有無、及び人種の影響として黒人／アフリカ系アメリカ人（$flag_{RACB}$: 0, 黒人／アフリカ系アメリカ人以外、1, 黒人／アフリカ系アメリカ人）が統計学的に有意な共変量として選択された。最終モデル式を、式（5）、（6）に、パラメータ推定値を表 2.7.2.2.4-2 に示す。

$$V_{cm_i} = 2.89 \times \left[1 + \left(7.13 \times flag_{STRCYP_i}\right) + \left(1.55 \times flag_{PATIENT_i}\right)\right] \quad (5)$$

$$CL_{m_i} = 4.91 \times \left(\frac{BSA_i}{1.9}\right)^{1.19} \times \left[1 + (0.467 \times flag_{RACB_i}) + (0.2 \times flag_{STRCYP_i})\right] \quad (6)$$

AML 患者の中心コンパートメントの見かけの分布容積（V_{cp}）及び CL の推定値（変動係数として表記した個体間変動）は、それぞれ 276 L（34.8%）及び 6.07 L/h（68.3%）であった。キザルチニブで、AML 患者と健康被験者との間に統計学的に有意な差が認められたパラメータは、V_{cp}、末梢コンパートメントの見かけの分布容積（V_{pp1}）、及び CL であり、いずれも AML 患者の方が高値であった。

強い CYP3A 阻害剤は、キザルチニブの相対的バイオアベイラビリティ（F1）を上昇させ、CL を低下させた。V_{cp} は、ALB 濃度が高いほど低値を示し、BSA が大きいほど高値を示した。

AC886 で、AML 患者と健康被験者との間に統計学的に有意な差が認められたパラメータは中心コンパートメントの見かけの分布容積（V_{cm}）であり、AML 患者の方が高値であった。BSA は CL_m に有意な影響を及ぼし、黒人／アフリカ系アメリカ人では CL_m が高値を示した。

表 2.7.2.2.4-1　キザルチニブの最終モデルの母集団薬物動態パラメータ推定値と標準誤差

Parameter	Final Parameter Estimate		Interindividual Variability / Residual Variability	
	Typical Value	%RSE	Magnitude	%RSE
CL: Apparent Clearance for Parent (L/h)	3.47	3.50	68.3 %CV	7.32
CL: Proportional Shift in CL for PATIENT = 1	0.749	12.2		
CL: Proportional Shift in CL for STRCYP = 1	−0.487	11.1		
Vcp: Apparent Volume of Distribution for Central Compartment (L)	202	2.95	34.8 %CV	20.2
Vcp: Exponent of (ALB/4.1) for Vcp	−1.47	12.1		
Vcp: Exponent of (BSA/1.9) for Vcp	1.38	11.6		
Vcp: Proportional Shift in Vcp for PATIENT = 1	0.364	17.5		
Q1: Apparent Intercompartmental Clearance 1 (L/h)	31.6	5.04	28.4 %CV	44.2
Vpp1: Apparent Volume of Distribution for Peripheral Compartment 1 (L)	158	4.67	75.4 %CV	17.7
Vpp1: Proportional Shift in Vpp1 for PATIENT = 1	1.02	17.3		
Q2: Apparent Intercompartmental Clearance 2 (L/h)	0.591	18.1	NE	NA
Vpp2: Apparent Volume of Distribution for Peripheral Compartment 2 (L)	53.3	6.82	NE	NA
ka: First-Order Absorption Constant (1/h)	0.855	4.09	67.3 %CV	17.6
D1: Duration of Zero-Order Input to Depot Compartment (h)	1.17	1.88	50.2 %CV	9.16
F1: Proportional Shift in F1 for STRCYP = 1	0.180	30.8	41.2 %CV	31.1
Residual Variability for Healthy Subject Studies	0.0444	7.54	0.211 SD	NA
Residual Variability for Patient Studies	0.127	7.48	0.357 SD	NA

Note: ETA shrinkage values were as follows: CL (3.94%), Vcp (26.7%), Q1 (67.4%), Vpp1 (23.4%), ka (27.7%), D1 (35.4%), and F1 (28.3%).

ALB = serum albumin; BSA = body surface area; %CV = coefficient of variation expressed as a percent; D1 = duration of zero-order input; F1 = relative bioavailability; ka = first order absorption rate constant; h = hour; NA = not applicable; NE = not estimated; PATIENT = health/patient status indicator variable, where 1 = patient; %RSE = relative standard error expressed as a percent; SD = standard deviation; STRCYP = strong CYP3A inhibitor indicator variable, where 1 = concomitant use; TV = typical value; Vcp = volume of distribution for central compartment

Source: M5.3.3.5-1　Table 19

表 2.7.2.2.4-2　AC886 の最終モデルの母集団薬物動態パラメータ推定値と標準誤差

Parameter	Final Parameter Estimate		Interindividual Variability / Residual Variability	
	Typical Value	%RSE	Magnitude	%RSE
CLm: Apparent Clearance of the Metabolite (L/h)	4.91	2.65	51.0 %CV	5.08
CLm: Exponent of (BSA/1.9) in CLm	1.19	15.0		
CLm: Proportional Shift in CLm for RACB = 1	0.467	19.1		
CLm: Proportional Shift in CLm for STRCYP = 1	0.200	13.4		
FMET: Fraction of Parent Converted to Metabolite	0.500	FIXED	NE	NA
Vcm: Apparent Central Volume of Distribution for Metabolite (L)	2.89	15.9	132 %CV	9.62
Vcm: Proportional Shift in Vcm for STRCYP = 1	7.13	23.3		
Vcm: Proportional Shift in Vcm for PATIENT = 1	1.55	27.5		
Vpm: Apparent Peripheral Volume of Distribution for Metabolite (L)	60.8	1.65	NE	NA
Qm: Intercompartmental Clearance for Metabolite (L/h)	3.45	1.98	NE	NA
Residual Variability for Healthy Subject Studies	0.0768	0.852	0.277 SD	NA
Residual Variability for Patient Studies	0.179	0.981	0.424 SD	NA

Note: ETA shrinkage value: CLm (2.68%) and Vcm (14.0%)
BSA = body surface area; %CV = coefficient of variation expressed as a percent; h = hour; NA = not applicable; NE = not estimated; PATIENT = health/patient status indicator variable, where 1 = patient; RACB = Black/African-American race indicator variable; %RSE = relative standard error expressed as a percent; SD = standard deviation; STRCYP = strong CYP3A inhibitor indicator variable, where 1 = concomitant use; TV = typical value
Source: M5.3.3.5-1　Table 23

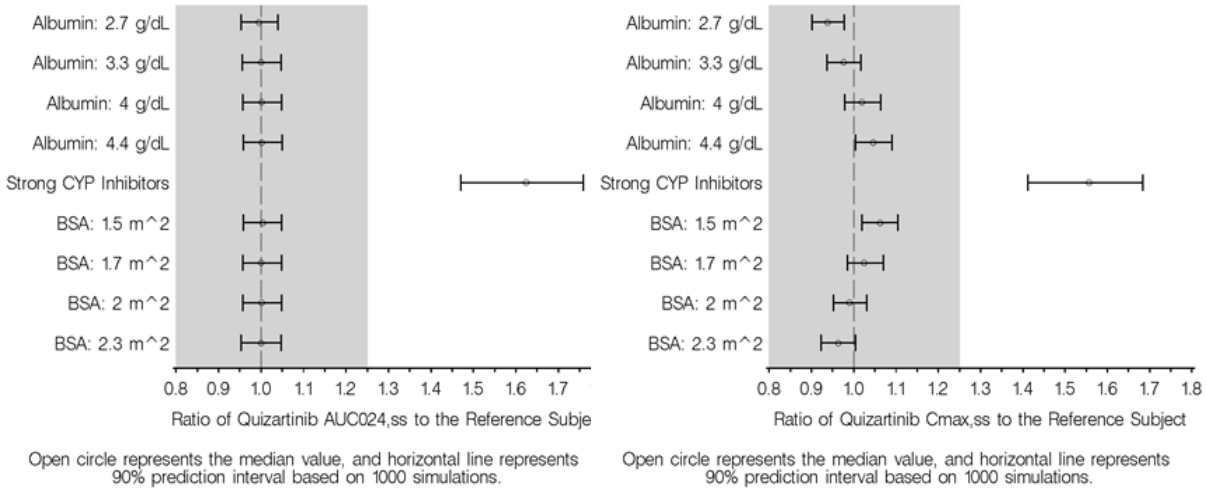
2.4.1.1.3　　共変量が薬物動態パラメータに及ぼす影響

選択された共変量が、AML 患者集団におけるキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ＋AC886 の曝露量パラメータ（$AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 及び Cmax,ss）に及ぼす影響を、それぞれ図 2.7.2.2.4-2、図 2.7.2.2.4-3、及び図 2.7.2.2.4-4 に示す。

強い CYP3A 阻害剤の併用は、AML 患者においてキザルチニブの $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 及び Cmax,ss を約 1.6 倍上昇させると推定され、90% CI の範囲は、臨床的に意義がない影響と定義した 80%～125%を超えていた。BSA 及び ALB がキザルチニブの曝露量に与える影響の 90% CI は 80%～125%の範囲内であり、限定的と考えられた。

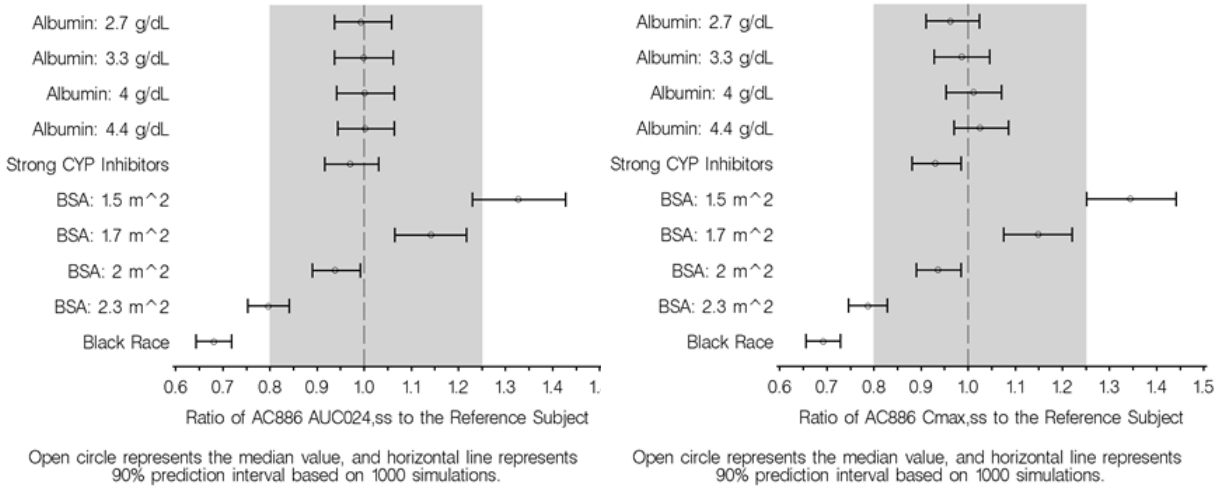
また、AC886 の曝露量に対して臨床的に重要な影響を及ぼす因子は BSA 及び人種（黒人／アフリカ系アメリカ人）であった。BSA が小さい患者では AC886 の曝露量が高いと推定された。また、黒人／アフリカ系アメリカ人では AC886 の曝露量が減少すると推定された。しかし、BSA と人種のキザルチニブ ＋AC886 に対する影響の 90% CI は 80%～125%の範囲であることから、臨床的意義は大きくないと考えられる。

図 2.7.2.2.4-2　キザルチニブ 60 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態におけるキザルチニブの AUC と Cmax に対する共変量の影響



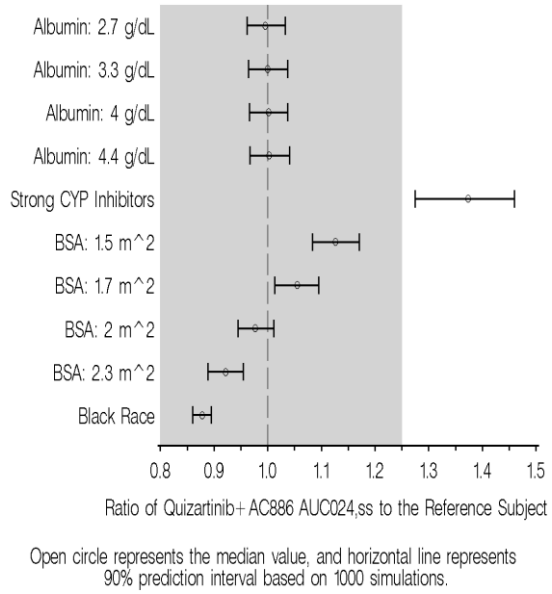
典型的な患者の被験者背景: AML 患者、ALB 3.7 g/dL、BSA 1.9 m^2、CYP 阻害剤併用なし
Source: M5.3.3.5-1　Figure 24, Figure 23

図 2.7.2.2.4-3　キザルチニブ 60 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態における AC886 の AUC と Cmax に対する共変量の影響



典型的な患者の被験者背景: AML 患者、ALB 3.7 g/dL、BSA 1.9 m^2、CYP 阻害剤併用なし
Source: M5.3.3.5-1　Figure 26, Figure 25

図 2.7.2.2.4-4　キザルチニブ 60 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態におけるキザルチニブ＋AC886 の AUC に対する共変量の影響



典型的な患者の被験者背景: AML 患者、ALB 3.7 g/dL、BSA 1.9 m^2、CYP 阻害剤併用なし
Source: M5.3.3.5-1　Figure 27

2.4.1.2　　日本人患者を併合した母集団薬物動態解析

国内で実施した AC220-A-J101 試験及び AC220-A-J201 試験でキザルチニブが投与された日本人 AML 患者の薬物動態データを、海外で実施した臨床試験に基づく母集団薬物動態解析に用いたデータと併合し、母集団薬物動態解析を実施した。本解析の目的は 1）日本人患者を併合したデータを用いて、海外で実施した臨床試験に基づく母集団薬物動態モデル（海外最終モデル）を更新し、日本人と外国人の薬物動態特性を比較すること、2）曝露－応答解析に使用する曝露量の個別推定値を得ることであった。

2.4.1.2.1　　解析対象データ

日本人患者を併合した母集団薬物動態解析の対象試験は、海外で実施した第 I 相試験 5 試験、第 IIb 相試験 1 試験、及び第 III 相試験 1 試験と、国内で実施した AC220-A-J101 試験及び AC220-A-J201 試験とした。解析データセットは、被験者計 638 名（うち海外 AML 患者 324 名、日本人 AML 患者 53 名）から得た血漿中キザルチニブ濃度 11,488 点（うち日本人データは 1092 点）、及び AC886 濃度 10,679 点（うち日本人データは 1050 点）を用いた。解析に用いた AML 患者の平均年齢（標準偏差）は日本人で 61.4（15.0）歳、外国人で 53.2（14.6）歳、男性の比率は日本人で 45.3%、外国人で 49.4%、BSA の平均値（標準偏差）は日本人で 1.55（0.168）m^2、外国人で 1.88（0.258）m^2、ALB の平均値（標準偏差）は日本人で 3.61（0.545）g/dL、外国人で 3.65（0.545）g/dL であった。強い CYP3A 阻害剤の使用頻度は日本人で 5.66%、外国人で 28.4%であった。

2.4.1.2.2　母集団薬物動態モデルの構築

海外最終モデルをベースモデルとし、日本人患者を併合したデータを用いてパラメータを更新し、民族（日本人）を共変量としてキザルチニブの CL、V_{cp}、V_{pp1}、及び Q1、並びに AC886 の CL_m 及び V_{cm} に対する影響を検討した。キザルチニブの共変量探索は、尤度比検定に基づく stepwise 法（forward addition［有意水準: 0.05］及び backward elimination［有意水準: 0.001］）を用いて選択した。AC886 の共変量については、初めにすべてのパラメータに共変量（民族［日本人］）を組み込んだフルモデルを構築し、そののち backward elimination（有意水準: 0.001）により選択した。

解析の結果、民族（日本人）は統計学的に有意な共変量として選択されなかったことから、ベースモデルを最終モデルとした。更新されたキザルチニブ及び AC886 の最終モデルパラメータ推定値を表 2.7.2.2.4-3 及び表 2.7.2.2.4-4 に示す。これらの推定値は海外最終モデルパラメータ推定値（表 2.7.2.2.4-1）とほぼ一致していた。

さらに、日本人データのみを用いた感度分析を実施した。日本人データのみを用いた感度分析より得られた CL と CL_m の推定値（変動係数として表記した個体間変動）は 3.05 L/h（98.3%）、3.89 L/h（70.9%）であり、最終モデルで得られた 3.45 L/h（70.1%）、4.78 L/h（54.5%）と概ね類似していた。この結果は、更新された最終モデルにおいて日本人データが適切に記述されていることを示している。

更新されたモデルにより推定された日本人及び外国人のキザルチニブの CL 及び V_{cp}、並びに AC886 の CL_m 及び V_{cm} の経験ベイズ推定値の比較を図 2.7.2.2.4-5 及び図 2.7.2.2.4-6 に示す。

いずれのパラメータも日本人集団と外国人集団では 5 及び 95 パーセンタイルの範囲は大部分が重なり合っており、集団間に大きな差はなかった。

表 2.7.2.2.4-3　母集団薬物動態解析最終モデルによるキザルチニブのパラメータ推定値（併合データ）

	Final Parameter Estimate		Interindividual Variability / Residual Variability	
Parameter	Typical Value	%RSE	Magnitude	%RSE
CL: Apparent Clearance for Parent (L/h)	3.45	8.63	70.1 %CV	5.94
CL: Proportional Shift in CL for PATIENT = 1	0.761	21.2		
CL: Proportional Shift in CL for STRCYP = 1	−0.476	19.0		
V_{cp}: Apparent Volume of Distribution for Central Compartment (L)	218	5.53	34.0 %CV	8.58
V_{cp}: Exponent of (ALB/4.1) for V_{cp}	−1.46	9.57		
V_{cp}: Exponent of (BSA/1.9) for V_{cp}	1.23	12.7		
V_{cp}: Proportional Shift in V_{cp} for PATIENT = 1	0.382	24.7		
Q_1: Apparent Intercompartmental Clearance 1 (L/h)	27.0	5.47	40.1 %CV	22.4
V_{pp1}: Apparent Volume of Distribution for Peripheral Compartment 1 (L)	140	16.4	101 %CV	8.11
V_{pp1}: Proportional Shift in V_{pp1} for PATIENT = 1	1.37	31.4		
Q_2: Apparent Intercompartmental Clearance 2 (L/h)	0.612	10.6	NE	NA
V_{pp2}: Apparent Volume of Distribution for Peripheral Compartment 2 (L)	53.5	4.81	NE	NA
k_a: First-Order Absorption Constant (1/h)	0.925	9.84	81.0 %CV	9.35
D1: Duration of Zero-Order Input to Depot Compartment (h)	1.23	5.86	50.4 %CV	15.7
F1: Proportional Shift in F1 for STRCYP = 1	0.196	39.7	39.3 %CV	15.8
Residual Variability for Healthy Subject Studies	0.0446	0.646	0.211 SD	NA
Residual Variability for Patient Studies	0.133	0.955	0.365 SD	NA
Minimum Value of the Objective Function = -11232.678				

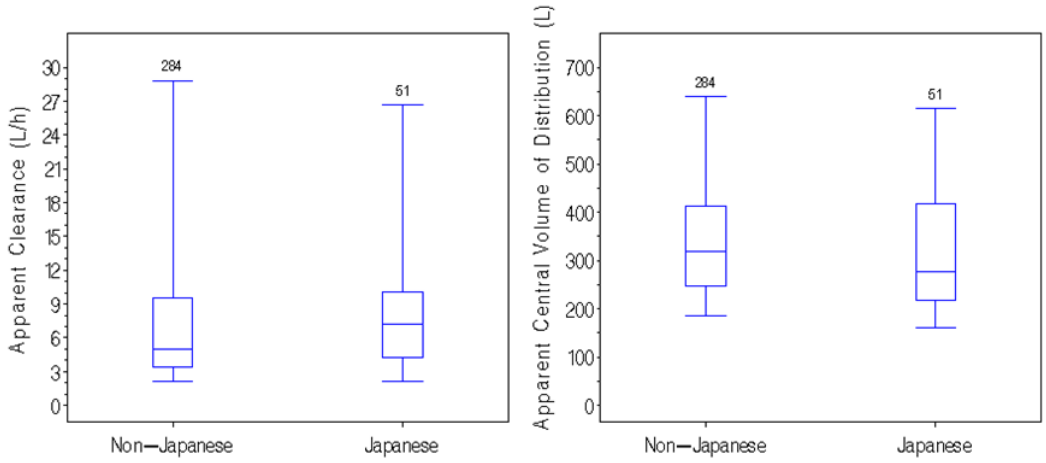
Abbreviations: ALB, serum albumin; BSA, body surface area; %CV, coefficient of variation expressed as a percent; CYP, cytochrome P450; F1, relative bioavailability; NA, not applicable; NE, not estimated; PATIENT, health/patient status indicator variable, where 1 = patient; %RSE, relative standard error expressed as a percent; SD, standard deviation; STRCYP, strong CYP3A inhibitor indicator variable, where 1 = concomitant use.
Note: ETA shrinkage value: CL (4.66%), V_{cp} (28.0%), Q_1 (59.1%), V_{pp1} (20.6%), k_a (24.1%), D1 (37.1%), and F1 (31.8). Residual variability estimates are provided in the units of variance in %CV: residual variability of 0.0446 for healthy subject studies corresponds to 21.1 %CV, 0.133 for patient studies, 36.5 %CV.
Source: M5.3.3.5-2　Table 14

表 2.7.2.2.4-4　母集団薬物動態解析最終モデルによる AC886 のパラメータ推定値（併合データ）

Parameter	Final Parameter Estimate		Interindividual Variability / Residual Variability	
	Typical Value	%RSE	Magnitude	%RSE
CL_m: Apparent Clearance for Metabolite (L/h)	4.78	2.72	54.5 %CV	4.61
CL_m: Exponent of (BSA/1.9) in CL_m	1.25	13.0		
CL_m: Proportional Shift in CL_m for RACB = 1	0.493	20.2		
CL_m: Proportional Shift in CL_m for STRCYP = 1	0.251	10.8		
FMET: Fraction of Parent Converted to Metabolite	0.500	FIXED	NE	NA
V_{cm}: Apparent Central Volume of Distribution for Metabolite (L)	2.85	16.3	136 %CV	8.67
V_{cm}: Proportional Shift in V_{cm} for STRCYP = 1	7.54	23.7		
V_{cm}: Proportional Shift in V_{cm} for PATIENT = 1	1.54	27.7		
V_{pm}: Apparent Peripheral Volume of Distribution for Metabolite (L)	56.7	1.63	NE	NA
Q_m: Intercompartmental Clearance for Metabolite (L/h)	3.46	1.98	NE	NA
Residual Variability for Healthy Subject Studies	0.0772	0.854	0.278 SD	NA
Residual Variability for Patient Studies	0.175	0.852	0.419 SD	NA
Minimum Value of the Objective Function = -8435.926				

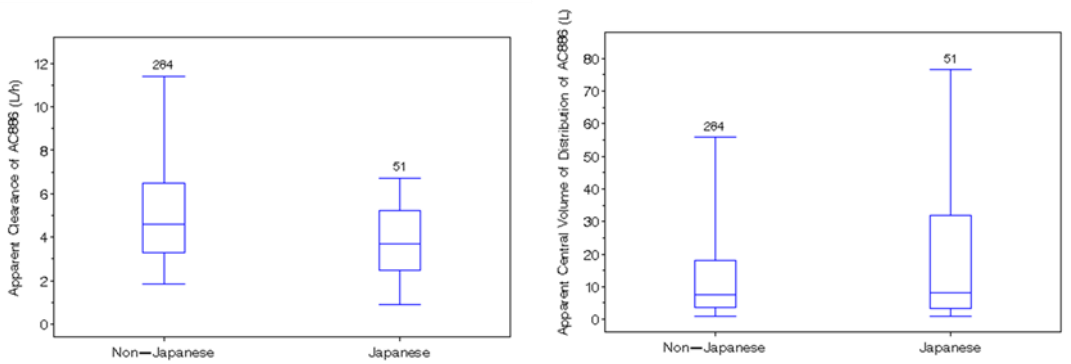
Abbreviations: AC886, compound code for active metabolite of AC220; BSA, body surface area; %CV, coefficient of variation expressed as a percent; CYP, cytochrome P450; NA, not applicable; NE, not estimated; PATIENT, health/patient status indicator variable, where 1 = patient; RACB, Black/African-American race indicator variable; %RSE, relative standard error expressed as a percent; SD, standard deviation; STRCYP, strong CYP3A inhibitor indicator variable, where 1 = concomitant use.
Note: ETA shrinkage value: CL_m (2.36%) and V_{cm} (13.8%). Residual variability estimates are provided in the units of variance in %CV: residual variability of 0.0772 for healthy subject studies corresponds to 27.8 %CV, 0.175 for patient studies, 41.9 %CV.
Source: M5.3.3.5-2　Table 20

図 2.7.2.2.4-5　日本人及び外国人のキザルチニブの CL 及び V_{cp} の経験ベイズ推定値の比較



箱内の実線は中央値、箱の上端及び下端はそれぞれ 75 及び 25 パーセンタイル、ひげの上端及び下端はそれぞれ 95 及び 5 パーセンタイルを示す。数値はそれぞれの集団における患者数を示す。
Source: M5.3.3.5-2　Figure 19

図 2.7.2.2.4-6　日本人及び外国人の AC886 の CL_m 及び V_{cm} の経験ベイズ推定値の比較



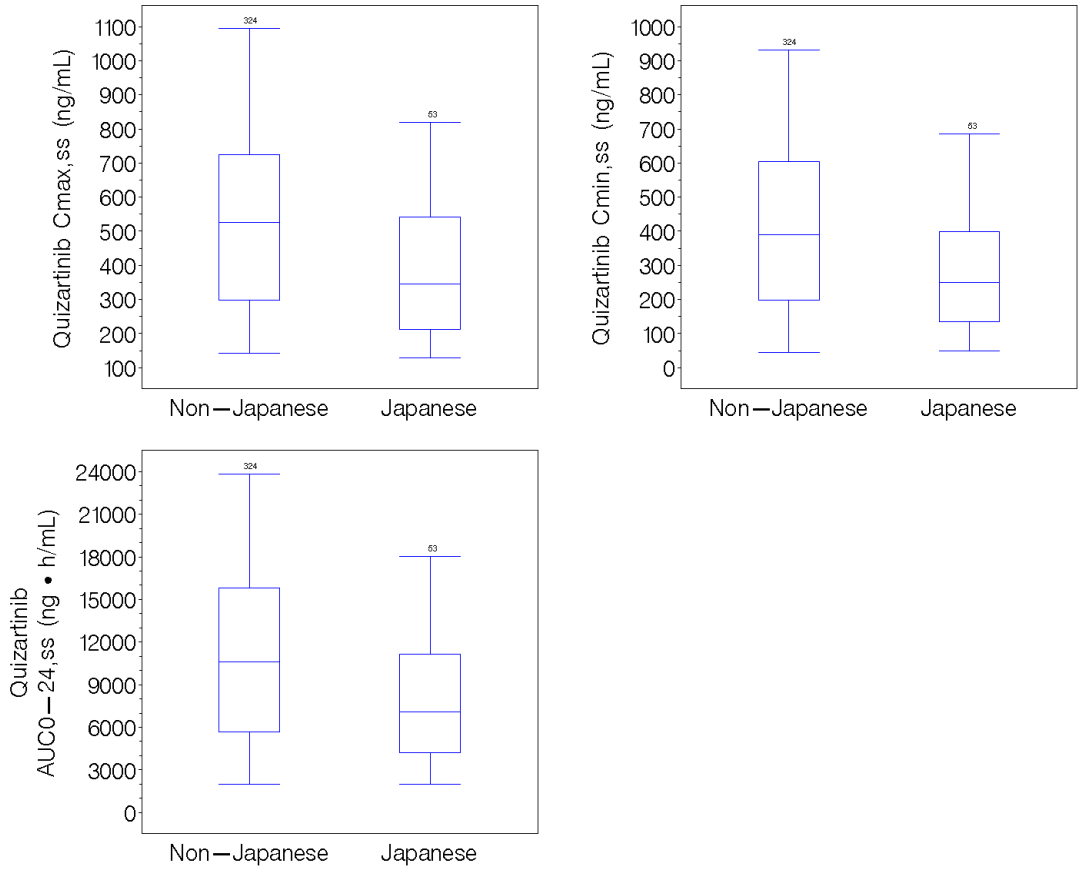
箱内の実線は中央値、箱の上端及び下端はそれぞれ 75 及び 25 パーセンタイル、ひげの上端及び下端はそれぞれ 95 及び 5 パーセンタイルを示す。数値はそれぞれの集団における患者数を示す。
Source: M5.3.3.5-2　Figure 23

2.4.1.2.3　　薬物動態パラメータの比較

AML 患者にキザルチニブ 60 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態におけるキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ ＋AC886 の $AUC_{0\text{-}24h}$、Cmax、Cmin を更新された最終モデルから推定し、日本人集団と外国人集団との間で比較した結果を、それぞれ図 2.7.2.2.4-7、図 2.7.2.2.4-8、及び図 2.7.2.2.4-9 に示す。

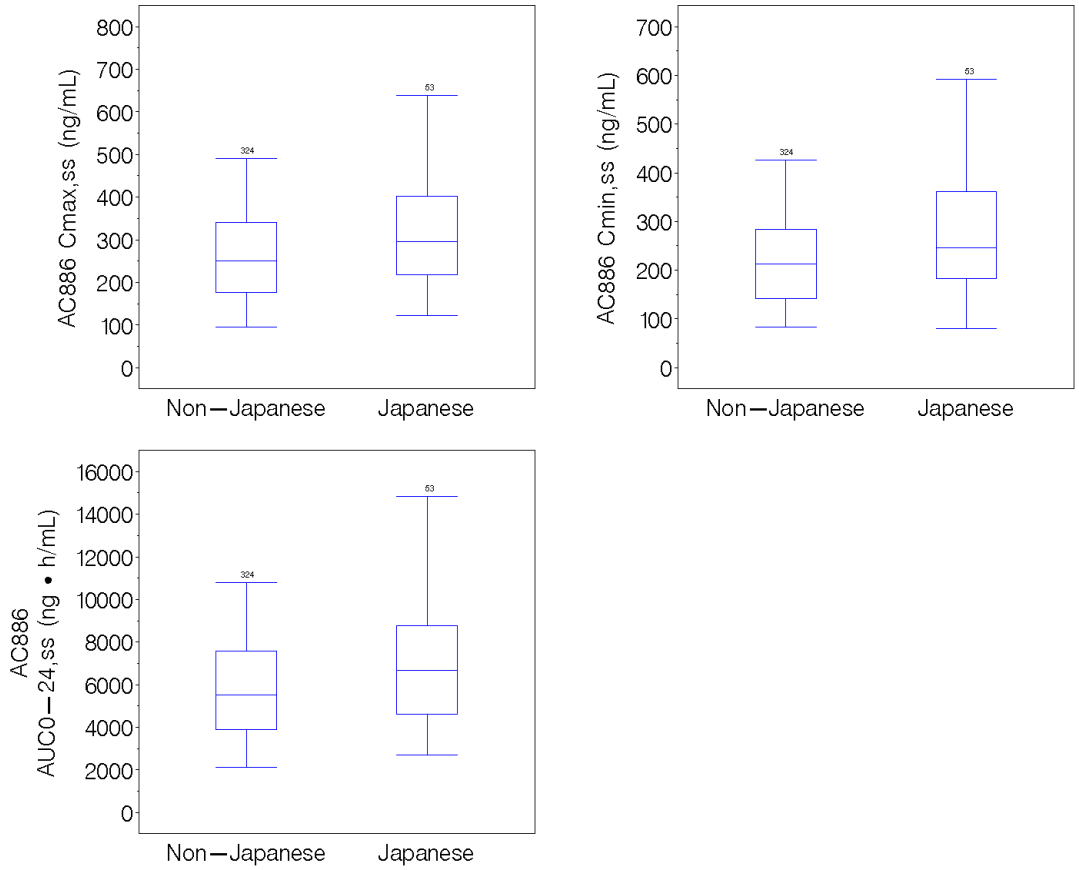
日本人におけるキザルチニブ及びキザルチニブ ＋AC886 の $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の中央値は 7070 及び 13,600 ng·h/mL、外国人ではそれぞれ 10,600 及び 16,600 ng·h/m であった。日本人におけるキザルチニブ及びキザルチニブ ＋AC886 の Cmax,ss の中央値は 346 及び 599 ng/mL、外国人ではそれぞれ 526 及び 797 ng /mL であった。いずれのパラメータもばらつきが大きく、また外国人と比較して日本人でやや低い傾向が認められたが、その傾向は各集団での被験者間のばらつきの大きさと比べれば小さかった。いずれのプロットにおいても、5 及び 95 パーセンタイルの範囲は大部分が重なり合っており、集団間の曝露量に大きな差はなかった。

図 2.7.2.2.4-7　キザルチニブ 60 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態におけるキザルチニブ Cmax、Cmin、及び AUC の個別推定値の比較



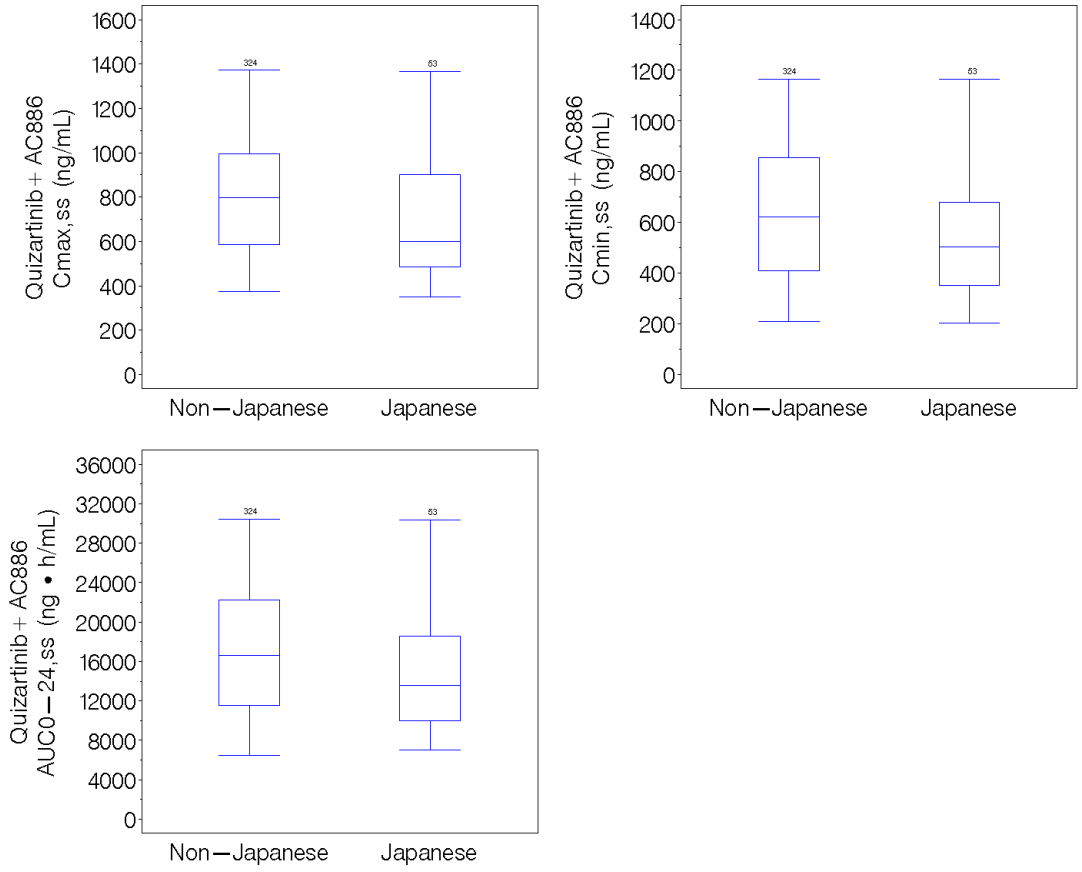
箱内の実線は中央値、箱の上端及び下端はそれぞれ 75 及び 25 パーセンタイル、ひげの上端及び下端はそれぞれ 95 及び 5 パーセンタイルを示す。数値はそれぞれの集団における患者数を示す。
Source: M5.3.3.5-2　Figure 27

図 2.7.2.2.4-8　キザルチニブ 60 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態における AC886 の Cmax、Cmin、及び AUC の個別推定値の比較



箱内の実線は中央値、箱の上端及び下端はそれぞれ 75 及び 25 パーセンタイル、ひげの上端及び下端はそれぞれ 95 及び 5 パーセンタイルを示す。数値はそれぞれの集団における患者数を示す。
Source: M5.3.3.5-2　Figure 29

図 2.7.2.2.4-9　キザルチニブ 60 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態におけるキザルチニブ ＋AC886 の Cmax、Cmin、及び AUC の個別推定値の比較



箱内の実線は中央値、箱の上端及び下端はそれぞれ 75 及び 25 パーセンタイル、ひげの上端及び下端はそれぞれ 95 及び 5 パーセンタイルを示す。数値はそれぞれの集団における患者数を示す。
Source: M5.3.3.5-2　Figure 31

以上の母集団薬物動態解析結果より、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の統計学的に有意な共変量として選択されず、日本人と外国人の曝露量の推定値の分布も、5 及び 95 パーセンタイルの範囲は大部分が重なり合っていた。したがって、日本人の薬物動態プロファイルに外国人と大きな違いはないと考えられた。

2.4.2　曝露－応答解析

2.4.2.1　　海外で実施した臨床試験結果に基づく曝露－応答解析

安全性の曝露－応答解析として、C-QTc 解析を実施した。2689-CL-2004 試験のデータを用いて構築した C-QTc モデルにより、キザルチニブ及び AC886 と QTcF との関係を特徴づけたのち、AC220-007 試験のデータを用いて C-QTc モデルに改良を加えた。

有効性については、2689-CL-2004 試験ではキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ ＋AC886 の曝露量と CR、CRc、及び CRc＋PR との関連性について曝露－応答解析を実施した。AC220-007 試験ではキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ ＋AC886 の曝露量と、

OS との関係を評価する目的で曝露－応答解析を実施した。

2.4.2.1.1　血漿中濃度－QTc 解析

C-QTc 解析では、用法・用量、及び各試験集団の違いから、2689-CL-2004 試験と AC220-007 試験はそれぞれ別に解析を実施した [2]。

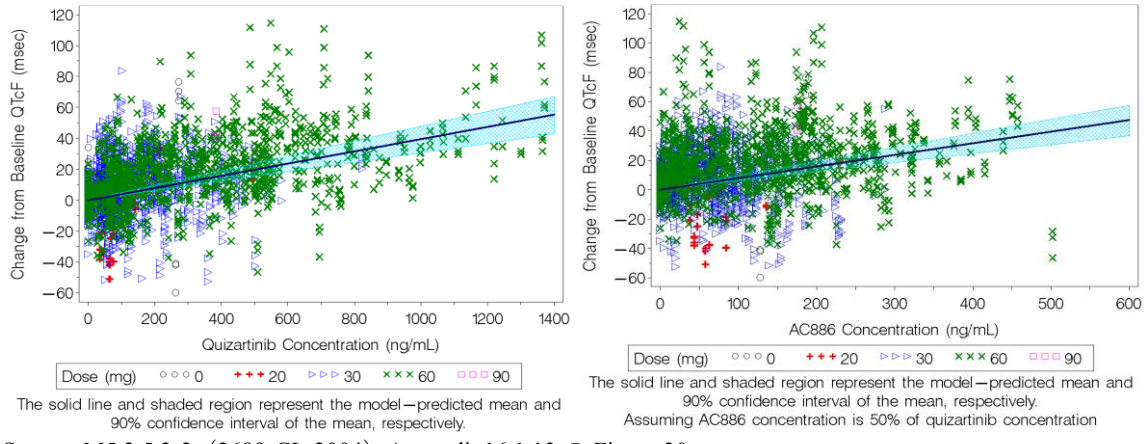
2.4.2.1.1.1　2689-CL-2004 試験

2689-CL-2004 試験における C-QTc 解析の目的は、キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度と QTcF の関係を記述したモデルを構築することであった。

76 名の AML 患者を、キザルチニブ 30 mg／日投与群又は 60 mg／日投与群に組み入れた。強い CYP3A 阻害剤併用による用量の調整は実施しなかった。QTcF による用量調整は、1）Grade 2（QTcF > 480 ms）での減量、2）Grade 3（QTcF > 500 ms）での中断と低用量での再開、及び 3）Grade 4（QTcF > 500 ms、QTcF のベースラインからの変化量［change from baseline QTcF: ΔQTcF］ > 60 ms 及び重度の不整脈の徴候／病状）による投与中止と規定した。73 名の患者から得られた 863 組の、測定時刻を一致させた QTcF と血漿中濃度を解析に用いた。なお、心電図データは中央測定での判読によって得られたものを用いた。

キザルチニブ濃度と AC886 濃度をそれぞれ独立した説明変数とした線形混合効果モデルを最終モデルとして選択した。その際、日内変動を考慮した QTcF のベースラインを切片とした。さらに、事前に共変量候補として選択した、性別、年齢、体重、人種、プロトコールで規定した QTc 延長の可能性がある薬剤併用の有無、及び電解質異常（低カルシウム血症、低マグネシウム血症、及び低カリウム血症）の影響を検討した。切片と傾きの個体間変動は正規分布を仮定し、残差変動は比例誤差モデルとした。血漿中キザルチニブ及び AC886 濃度と QTcF の関係を図 2.7.2.2.4-10 に示す。モデルは血漿中濃度と ΔQTcF の関係性をよく記述していた。

図 2.7.2.2.4-10　キザルチニブ濃度及び AC886 濃度に対する ΔQTcF の散布図並びに C-QTc の最終モデルより推定された平均値とその 90% CI（2689-CL-2004 試験）



Source: M5.3.5.2-2（2689-CL-2004）Appendix16.1.13 の Figure 20

QTcF のベースラインの推定値は 418 ms（相対標準誤差: 0.677%）であった。キザルチニブ濃度及び AC886 濃度の傾きはそれぞれ 0.0383 ms/(ng/mL)、0.00256 ms/(ng/mL)であり、AC886 の QTcF 延長における寄与はキザルチニブと比較して約 1/15 と小さいことが示された。

QTcF のベースラインに対する人種の影響が統計学的に有意な共変量であり、白人では QTcF のベースラインが他の人種と比較して約 4%高いことが示された。しかし、今回推定されたような 4%の差は臨床上大きな問題ではないと考えられる。また QTc に対する人種／民族差について、報告されている様々な試験でも明確な結論が得られていない [3]。

ノンコンパートメントモデル解析により得られたキザルチニブの定常状態（Cycle 1 Day 15）における Cmax の幾何平均値を元に ΔQTcF を推定した。キザルチニブ 30 mg／日及び 60 mg／日投与時の平均 ΔQTcF の推定値及びその 90% CI を表 2.7.2.2.4-5 に示す。モデルより推定されたキザルチニブ 30 mg／日及び 60 mg／日投与後の平均 ΔQTcF はそれぞれ 7.36 ms（両側 90% CI の上限: 8.90 ms）、19.3 ms（両側 90% CI の上限: 23.3 ms）であった。

キザルチニブ 60 mg／日投与における ΔQTcF の平均値の 90% CI の上限が 20 ms を超えていたことから、AC220-007 試験では詳細な心電図モニタリングを行い、QTcF 測定結果に基づく用量調整を実施することとした。

表 2.7.2.2.4-5　AML 患者にキザルチニブ 30 mg 及び 60 mg を 1 日 1 回反復投与時の定常状態（Cycle 1 Day 15）におけるキザルチニブと AC886 の Cmax,ss から推定した平均 ΔQTcF とその 90% CI

Dose (mg)	Observed Geometric Mean Quizartinib Cmax,ss (ng/mL)	Calculated Geometric Mean AC886 Cmax,ss (ng/mL)	Mean ΔQTcF (ms)	Lower Bound 90% CI (ms)	Upper Bound 90% CI (ms)
30	186[a]	93[b]	7.36	5.69	8.90
60	487[a]	243.5[b]	19.3	14.9	23.3

a: calculated from NCA results of Study 2689-CL-2004 (Final Technical Report for Study 2689-CL-2004, Table 9).
b: calculated based on 0.5 metabolite-to-parent ratio.
NCA = noncompartmental analysis
Source: M5.3.5.2-2（2689-CL-2004）Appendix16.1.13 の Table 15

2.4.2.1.1.2　AC220-007 試験

AC220-007 試験における C-QTc 解析の目的は、1）キザルチニブ及び AC886 と QTcF の関係を記述したモデルを構築すること、2）C-QTc 関係に影響を及ぼす可能性のある内因性、外因性の共変量を特定すること、3）R-R AML 患者及び様々なサブグループの投与レジメンについて評価を行うことであった（5.3.5.3-3）。

キザルチニブ投与群に割り付けられた患者には、初回用量をキザルチニブ 30 mg／日（強い CYP3A 阻害剤併用の場合は 20 mg／日）として 15 日間（±1 日）投与した。Day 16（±1 日）に QTcF が 450 ms 以下であれば 60 mg／日（強い CYP3A 阻害剤併用の場合は 30 mg／日）に増量した。QTc 延長時の用量調整は 2689-CL-2004 試験と同様とした。226 名の患者

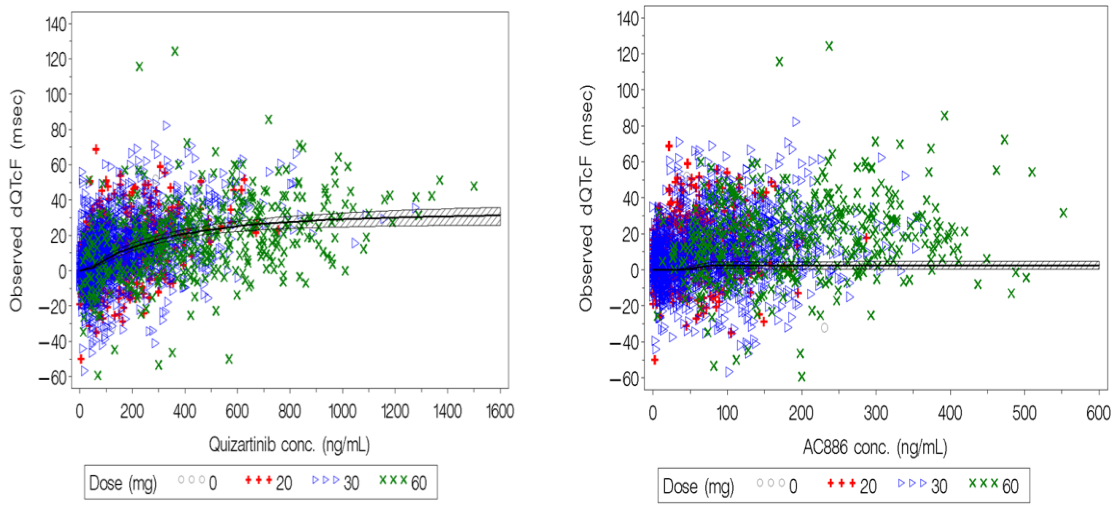
から得られた測定時刻を一致させた 2842 組の QTcF 及び血漿中濃度を解析対象とした。

日内変動を考慮した QTcF のベースラインを切片、キザルチニブ濃度と AC886 濃度をそれぞれ独立した説明変数とした線形あるいは非線形モデルを用いて解析を実施した。共変量候補として選択した、性別、年齢、体重、人種、プロトコールで規定した QTc 延長の可能性がある薬剤併用の有無、及び電解質異常（低カルシウム血症、低マグネシウム血症、及び低カリウム血症）の影響を検討した。

最終モデルとしてシグモイド Emax モデルを選択した。ベースラインと Emax の個体間変動は正規分布を仮定し、残差変動は比例誤差モデルとした。血漿中キザルチニブ及び AC886 濃度と ΔQTcF の関係を図 2.7.2.2.4-11 に示す。シグモイド Emax モデルは血漿中濃度と QTcF の関係性をよく記述していた。

QTcF のベースライン推定値は 413 ms（相対標準誤差: 0.325%）であった。キザルチニブと AC886 の Emax はそれぞれ 31.2 ms、2.69 ms であり、AC886 の Emax は約 1/12 と小さく、QTcF に及ぼす影響はキザルチニブと比較してより軽微であることが示された。

図 2.7.2.2.4-11　キザルチニブ濃度及び AC886 濃度に対する ΔQTcF の散布図並びに最終モデルより推定された中央値とその 90% CI（AC220-007 試験）



ΔQTcF/dQTcF = change from baseline QTcF; QTcF = QT interval corrected using Fridericia's formula.
Source: M5.3.5.3-3　Figure 36

最終モデルを式（1）に、最終モデルから推定されたパラメータを表 2.7.2.2.4-6 に示す。

$$QTcF_i = \left(413\times(1+0.0149\times flag_{hypok_{i,t}})+p_t\right)+\frac{31.2\times Cp(t)_{i,p}^{\ 1.52}}{315^{1.52}+Cp(t)_{i,p}^{\ 1.52}}+\frac{2.69\times Cp(t)_{i,m}^{\ 16.9}}{60.5^{16.9}+Cp(t)_{i,m}^{\ 16.9}} \qquad (1)$$

$QTcF_i$: i 番目の患者での QTcF（ms）の観測値

p_t: 時間 t における QTcF ベースラインの時間の固定効果

$flag_{hypok\ i,\ t}$: 時間 t における i 番目の患者での低カリウム血症の有無: 0, 低カリウム血症なし、1, 低カリウム血症あり

$Cp(t)_{i,\ p}$: i 番目の患者の時間 t におけるキザルチニブ血漿中濃度（ng/mL）

$Cp(t)_{i,\ m}$: i 番目の患者の時間 t における AC886 血漿中濃度（ng/mL）

表 2.7.2.2.4-6　非線形 C-QTc モデルにおける推定パラメータ（AC220-007 試験）

Parameter	Final Parameter Estimates		Variability	
	Typical Value	%SEM	Magnitude	%SEM
Baseline QTcF value (ms)	413	0.325	4.42%[a]	9.81
Proportional Shift for hypokalemia	0.0149	31.5		
Fixed time effect for 1st decile of clock time	1.46	69.2		
Fixed time effect for 2nd decile of clock time	-0.853	117		
Fixed time effect for 3rd decile of clock time	0	FIXED		
Fixed time effect for 4th decile of clock time	1.89	55.0		
Fixed time effect for 5th decile of clock time	3.06	31.0		
Fixed time effect for 6th decile of clock time	4.12	21.1		
Fixed time effect for 7th decile of clock time	5.06	22.1		
Fixed time effect for 8th decile of clock time	3.56	29.4		
Fixed time effect for 9th decile of clock time	3.20	32.0		
Fixed time effect for 10th decile of clock time	1.56	72.8		
Emax-P (ms)	31.2	14.5	21.6[b]	29.7
EC50-P (ng/mL)	315	19.4	NE	NA
gamma-P	1.52	10.9	NE	NA
Emax-M (ms)	2.69	44.5	12.3[b]	15.6
EC50-M (ng/mL)	60.5	9.14	NE	NA
gamma-M	16.9	54.3	NE	NA
Residual variability (proportional)	6.17E-04	6.58	2.48%[a]	NA

a: % coefficient of variation.
b: standard deviation.
EC50-M = concentration at 50% of maximum metabolite effect (ng/mL) for AC886 (metabolite); EC50-P = concentration at 50% of maximum parent effect (ng/mL); Emax-M = maximum effect of metabolite drug (ms); Emax-P = Maximum effect of quizartinib (ms); gamma-M = hill coefficient for AC886 (metabolite); gamma-P = Hill coefficient for quizartinib; NA = not available; NE = not estimated; SEM = standard error of the mean.
Source: M5.3.5.3-3　Table 31

共変量探索の結果、QTcF のベースラインに対する低カリウム血症（血清中カリウム濃度 < 3.5 mmol/L）の影響が統計学的に有意な共変量として選択され、低カリウム血症の患者ではベースラインが 1.5%高いことが示された。QTc 延長の可能性がある薬剤併用も統計学的に有意となり、併用している患者では QTcF のベースラインが 0.9%短いことが示された。しかし、これらの薬剤の影響は程度として小さかったため、この共変量をモデルに組み込まなかった。

性別は最終モデルでは QTcF のベースライン及び Emax に対して統計学的に有意な共変量ではなかった。以上の結果、用量の調整や、さらなる心電図測定が求められるような臨床

上重大な QTc 延長のリスクがある集団は特定されなかった。

Day 28 に 60 mg／日のキザルチニブが投与されていた患者における、キザルチニブの Cmax 及び同時点での AC886 の薬物濃度の個別推定値のそれぞれの幾何平均値を用いて、ΔQTcF を推定した結果を、表 2.7.2.2.4-7 に示す。

AC220-007 試験のプロトコールの規定に従って用量調整され、60 mg／日でキザルチニブを投与された患者のモデルより推定された ΔQTcF の中央値は、21.1 ms（両側 90% CI の上限: 23.6 ms）であった。

表 2.7.2.2.4-7　キザルチニブを 1 日 1 回反復投与後、Day 28 に 60 mg が投与されていた AML 患者のキザルチニブの Cmax からモデルより推定した ΔQTcF 中央値とその 90% CI

Dose (mg)	Geometric Mean of Simulated Individual Quizartinib $C_{max,ss}$ (ng/mL)[a]	Geometric Mean of Simulated Individual AC886 Concentration (ng/mL)[b]	Final QTcF Model (Quizartinib and AC886)		
			Median Predicted ΔQTcF (ms)[c]	Lower Bound of 90% CI Around Median ΔQTcF (ms)	Upper Bound of 90% CI Around Median ΔQTcF (ms)
60	401	204	21.1	18.3	23.6

Abbreviations: ΔQTcF, change from baseline QT interval corrected using Fridericia's formula; AC886, compound code for active metabolite of quizartinib; CI, confidence interval; $C_{max,ss}$, peak plasma drug concentration after dosing at steady state; CYP, cytochrome P450; n, number of patients; QTc, QT interval of electrocardiogram corrected for heart rate; QTcF, QT interval corrected using Fridericia's formula; T_{max}, time to maximum plasma concentration.

a: Obtained from simulation of patients from Study AC220-007 who were on 60 mg daily at Cycle 1, Day 28 (n = 109), using their actual dosing history, including use of strong CYP3A inhibitors and dose escalation and reduction as per protocol.

b: Pharmacokinetic model-predicted AC886 concentration at the time of quizartinib Cmax,ss.

c: 1000 replicates of parametric bootstrap was generated based on final model estimates and the ΔQTcF was calculated by applying geometric mean of quizartinib Cmax,ss and geometric mean of AC886 concentration to final model structure.

Source: M5.3.5.3-3　Table 32

さらに、投与期間中の増減量又は休薬がなく、30 mg／日又は 60 mg／日を反復投与した場合の、定常状態における ΔQTcF を推定した結果を表 2.7.2.2.4-8 に示す。用量調整がなかった場合のキザルチニブ 30 mg／日及び 60 mg／日投与時の ΔQTcF の中央値（90% CI）は 15.9（13.5～18.4）ms 及び 23.7（20.6～26.2）ms であった。

AC220-007 試験の投与レジメンである QTcF に基づいた用量調整を行い、60 mg／日を投与した場合の ΔQTcF の中央値及びその 90% CI は、用量調整をせずにキザルチニブ 60 mg／日を投与した場合と比較して約 3 ms 短いと推定された（表 2.7.2.2.4-7、表 2.7.2.2.4-8）。

表 2.7.2.2.4-8　用量調整をしなかった場合のキザルチニブ 30 mg／日あるいは 60 mg／日投与時の推定 ΔQTcF

Dose (mg)	Geometric Mean of Simulated Individual Quizartinib $C_{max,ss}$ (ng/mL)[a]	Geometric Mean of Simulated Individual AC886 Concentration (ng/mL)[b]	Final QTcF Model (Quizartinib and AC886)		
			Median Predicted ΔQTcF (ms)[c]	Lower Bound of 90% CI Around Median ΔQTcF (ms)	Upper Bound of 90% CI Around Median ΔQTcF (ms)
30	256	136	15.9	13.5	18.4
60	512	271	23.7	20.6	26.2

Abbreviations: ΔQTcF, change from baseline QT interval corrected using Fridericia's formula; AC886, compound code for active metabolite of quizartinib; CI, confidence interval; $C_{max,ss}$, peak plasma drug concentration after dosing at steady state; CYP, cytochrome P450; QTc, QT interval of electrocardiogram corrected for heart rate; QTcF, QT interval corrected using Fridericia's formula; T_{max}, time to maximum plasma concentration.
a: Obtained from simulation in patients from Study AC220-007 assuming all following either 30 or 60 mg once-daily dosing for 30 days without strong CYP inhibitor (STRCYP) effect (n = 226 patients in QTc analysis dataset).
b: Obtained from taking geometric mean of AC886 concentration at times corresponding to Tmax,ss (Tmax at steady state) of quizartinib.
c: 1000 sets of parameters were generated based on final model estimates and multi-variate normal distribution based on uncertainty of each parameter estimate. The ΔQTcF was calculated by applying geometric mean of quizartinib Cmax,ss and geometric mean of AC886 concentration to the 1000 sets of parameters with final model structure.
Source: M5.3.5.3-3　Table 33

キザルチニブの用量を漸増するための QTcF カットオフ値が QTcF に及ぼす影響を検討する目的で、構築した C-QTc モデルに基づく個別推定値を用いて、200 名の仮想患者での 500 回の臨床試験シミュレーションを実施した。シミュレーションではすべての仮想患者で開始用量を 30 mg／日とし、2 週間後の Cycle 1 Day 16 にすべての患者が 60 mg／日に増量する場合、あるいは QTcF カットオフ値をそれぞれ 450 ms（AC220-007 試験の規定）、460 ms、470 ms、又は 480 ms とした場合を想定した。AC220-007 試験のプロトコールの規定と同じ QTcF 及び血漿中濃度の測定時点を設定し、Cycle 2 Day 1 までに QTcF が 500 ms 超（投与中断）、ΔQTcF が 30 ms 超、ΔQTcF が 60 ms 超となる頻度を推定した。

シミュレーションの結果、QTcF カットオフ値を 450 ms、460 ms、470 ms、及び 480 ms と規定した場合、Cycle 1 Day 16 に用量を 60 mg／日に増量できる患者は、それぞれ全体の 67.7%、81.7%、91.3%、及び 96.4%であった。一方、Cycle 2 Day 1 までに QTcF が 500 ms を超え投与中断となる患者は、それぞれ全体の 1.14%、1.28%、1.50%、及び 1.82%であった。

この臨床試験シミュレーションの結果に基づくと、QTcF カットオフ値を 470 ms とした場合、カットオフ値が 450 ms の場合に比べて、さらに 23.6%（患者全体の 67.7%から 91.3%）の患者が 30 mg／日から 60 mg／日への増量が可能となり、一方で QTcF が 500 ms を超えることによる投与中断は 0.36%（患者全体の 1.14%から 1.50%）増加すると予測された。AC220-007 試験で、Cycle 1 Day 28 に 60 mg／日の用量でキザルチニブを投与された患者の、モデルより推定された ΔQTcF の中央値は、21.1 ms（両側 90% CI の上限: 23.6 ms）であった（表 2.7.2.2.4-7）。ここで、推定された両側 90% CI の上限が 23.6 ms であったこと、キザルチニブの投与を中断するまで許容できる QTcF 値が 500 ms 以下であることを考慮すると、60 mg／日に増量するための 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。

2.4.2.1.2　有効性に関する曝露－応答解析

有効性の曝露－応答解析として、2689-CL-2004 試験では CR、CRc、及び CRc + PR をエンドポイントとして解析を実施した。AC220-007 試験では OS をエンドポイントとして解析を実施した。

2.4.2.1.2.1　2689-CL-2004 試験

ノンコンパートメントモデルで算出した薬物動態パラメータを有する患者について、Cycle 2 Day 1 における 66 件の有効性情報、及びベストレスポンスの 69 件の有効性情報を評価対象として、CR、CRc、及び CRc + PR をエンドポイントとした曝露－応答解析を実施した結果、CR 達成率と曝露量の間に明らかな関連性はみられなかった。また、その他の有効性評価項目（CRc、CRc + PR、及び最良効果）の曝露－応答モデル解析でも統計学的に有意に相関する曝露量指標は見出されなかった。

2.4.2.1.2.2　AC220-007 試験

AC220-007 試験における OS に関する曝露－応答解析の目的は、1）キザルチニブ及び AC886 と OS の関係を記述したモデルを構築すること、2）OS と曝露量の関係に影響を及ぼす可能性のある因子を特定すること、3）様々なサブグループの投与レジメンについて情報を提供することであった（5.3.5.3-3）。

238 名の患者から得られた 238 の観測値を解析対象とした。238 名のうち 183 名（76.9%）の患者が死亡し、55 名（23.1%）の患者が打ち切り（生存あるいは追跡不能）であった。OS の中央値は 27.6 週であった。

キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ + AC886 について average daily AUC（イベントが起こる、あるいは打ち切りが起こるまでの総曝露量を投与日数で除して算出した一日あたりの平均 AUC）、Cmax、及び Ctrough を曝露量指標に用いた。ハザードへの影響を検討する共変量として、年齢、体重、性別、人種、FLT3-ITD 変異の有無、アレル比（>50%、25%～50%、3%～<25%、及び<3%）、及び層別化因子（前治療の効果、及び無作為化割付の前に治験医師によって選択されたサルベージ化学療法の種類）を、事前に選択した。

キザルチニブの average daily AUC を説明因子とした Cox 比例ハザードモデルにより曝露量と OS の関係を評価した。尤度比検定に基づく stepwise 法（forward addition［有意水準: 0.05］及び backward elimination［有意水準: 0.05］）による共変量探索の結果、キザルチニブの average daily AUC、前治療の効果（治療抵抗性、移植をせず 6 ヵ月以内の再発あるいは移植後 6 ヵ月以内の再発）及び年齢が選択された。その他の共変量（体重、性別、人種、FLT3-ITD 変異の有無、アレル比、及び事前に選択されたサルベージ化学療法）は統計学的に有意な影響因子として選択されなかった。

キザルチニブの average daily AUC、前治療の効果（移植後 6 ヵ月以内に再発であった患者

を標準とした)、年齢の影響を含めた最終モデルを式（1）に示す。

$$S(t) = S_0(t)^{[\exp((-0.0000374\times AUC_i)-(0.57510\times REFRACT_i)-(0.34080\times REL6)+(0.01162\times(AGE_i-55)))]} \quad (1)$$

$S_0(t)$: 時間 t における OS のベースライン生存関数

AUCi: i 番目の患者における average daily AUC

REFRACTi: i 番目の患者における前治療の効果: 0, 6 ヵ月以内の再発、1, 治療抵抗性

REL6: i 番目の患者における前治療の効果: 0, 治療抵抗性あるいは移植後 6 ヵ月以内の再発、1, 移植をしなかったときの 6 ヵ月以内の再発

AGEi: i 番目の患者の年齢

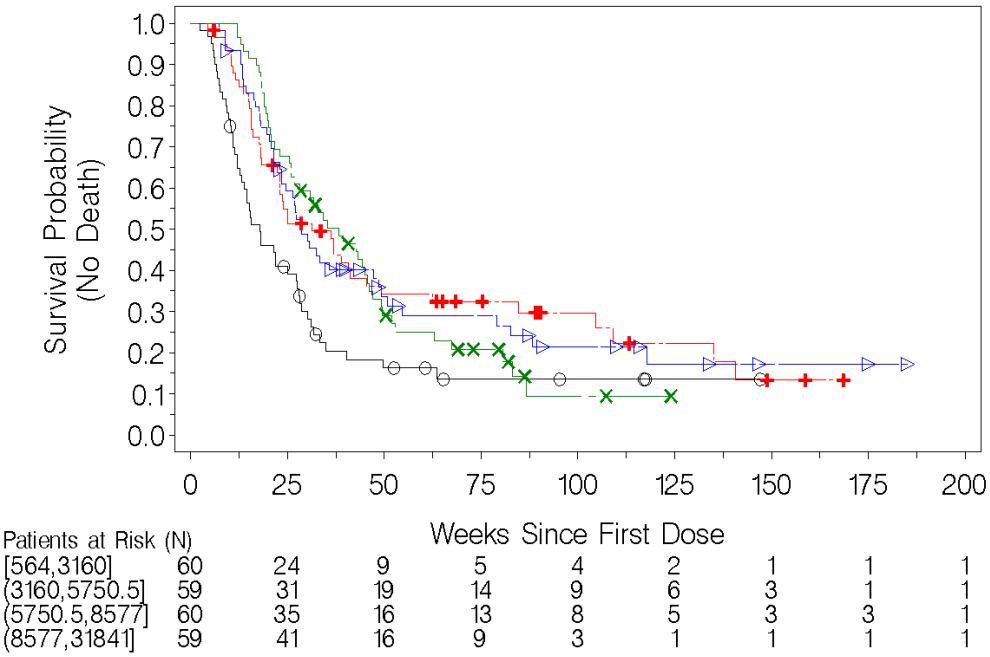
キザルチニブの average daily AUC のハザード比は 0.99996（95% CI: 0.99993～1.0000）であり、average daily AUC が 1 ng·h/mL 上昇したとき、ハザードは 0.004%低下すると推定された。しかし、相対標準誤差が 49.2%であり、係数は正確に推定されていない可能性があった。前治療の効果が移植後 6 ヵ月以内に再発である患者を標準とした場合、治療抵抗性及び移植をせずに 6 ヵ月以内に再発した患者のハザード比はそれぞれ 0.563（95% CI: 0.379～0.836）及び 0.711（95% CI: 0.493～1.027）であった。移植後 6 ヵ月以内に再発した患者と比較して、治療抵抗性あるいは移植をせずに 6 ヵ月以内に再発した患者は死亡のリスクが低いことが示された。年齢のハザード比は 1.01（95% CI: 1.00～1.02）であり、高齢の患者は死亡のリスクが高いことが示された。前治療の効果は average daily AUC あるいは年齢と比較して OS に大きな影響を与えた。

VPC の結果から、average daily AUC、年齢、又は前治療の効果により層別化した生存曲線の予測値は実測値とよく一致しており、90%予測区間は実測値を含んでいたものの、最低曝露量群のみで予測値と実測値の乖離が確認された。このことから、各サブグループのサンプルサイズが小さかったこと、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。

解析対象患者をキザルチニブ及びキザルチニブ ＋AC886 の average daily AUC の大小に基づき 4 分割（約 60 名／四分位群）したときの Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.2.2.4-12 に示す。

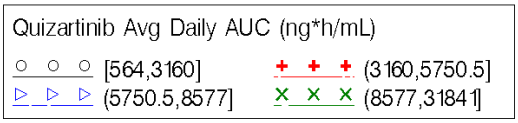
最低曝露量群における生存確率は、その他の曝露量群の生存確率と比較して低かった。

図 2.7.2.2.4-12　曝露量の四分位群の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線

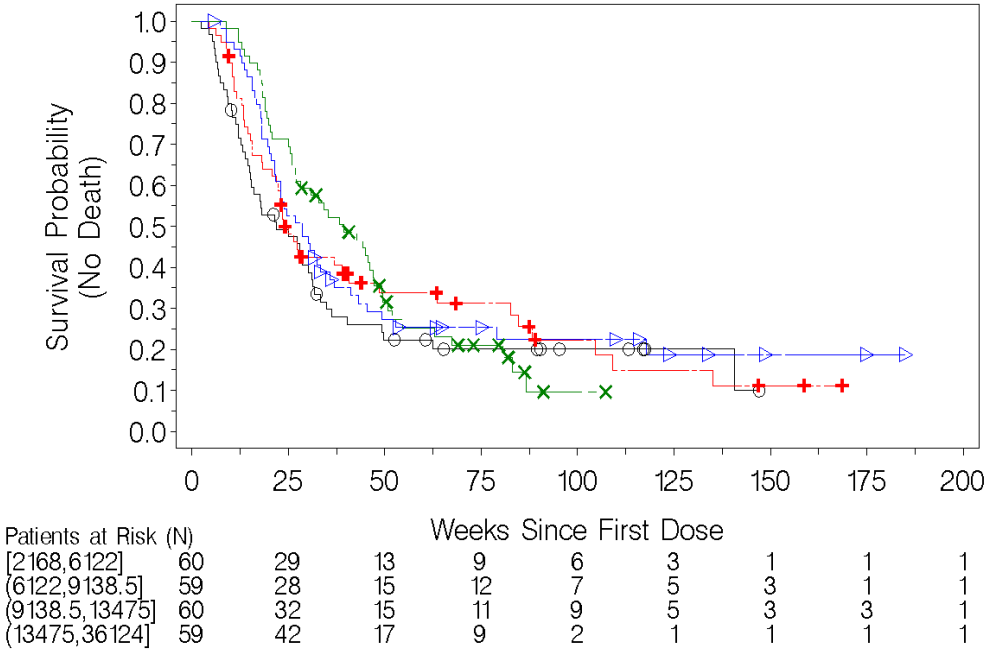


Patients at Risk (N)

[564,3160]	60	24	9	5	4	2	1	1	1
(3160,5750.5]	59	31	19	14	9	6	3	1	1
(5750.5,8577]	60	35	16	13	8	5	3	3	1
(8577,31841]	59	41	16	9	3	1	1	1	1

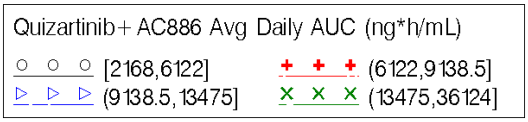


The symbols represent censored patients who did not experience the event.



Patients at Risk (N)

[2168,6122]	60	29	13	9	6	3	1	1	1
(6122,9138.5]	59	28	15	12	7	5	3	1	1
(9138.5,13475]	60	32	15	11	9	5	3	3	1
(13475,36124]	59	42	17	9	2	1	1	1	1



The symbols represent censored patients who did not experience the event.

Source: M5.3.5.3-3　Figure 6

AC886 は活性代謝物であることから、薬理学的に活性のある化合物の総和としての曝露量指標としてキザルチニブ ＋AC886 の average daily AUC を用い、前治療の効果及び年齢を考慮した解析を実施した。backward elimination（有意水準: 0.05）の結果、キザルチニブ ＋AC886 の average daily AUC は前治療の効果及び年齢とともに統計学的に有意であることが示された。キザルチニブ ＋AC886 を曝露量指標に用いたモデルのパラメータ推定値は、キザルチニブを曝露量指標として用いたモデルとほぼ同等であった。

キザルチニブ及びキザルチニブ ＋AC886 の OS に対する影響は、前治療の効果及び年齢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。キザルチニブ及びキザルチニブ＋AC886 のモデルにおいて、曝露量の影響に対応する係数の相対標準誤差はそれぞれ 45.7%及び 50.2%であり、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く、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。

2.4.2.2　　日本人患者を併合した血漿中濃度－QTc 解析

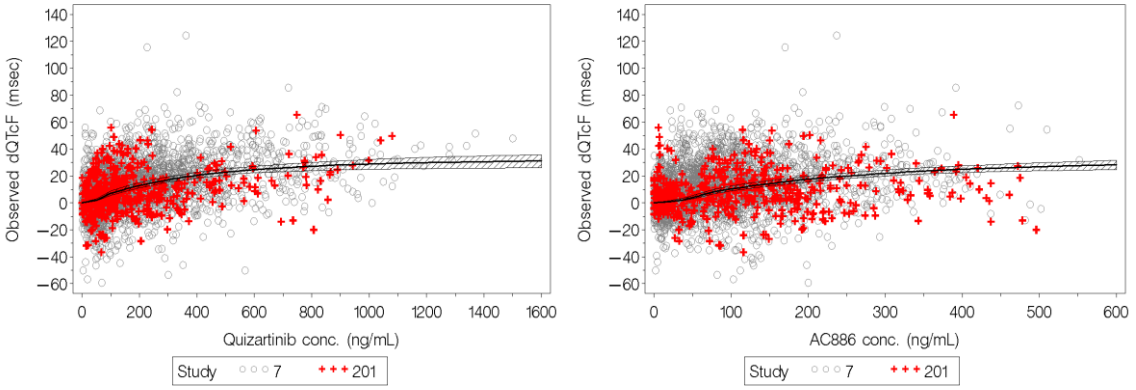
国内で実施した AC220-A-J201 試験で得られたデータを、AC220-007 試験の C-QTc 解析に用いたデータと併合して C-QTc 解析を実施した。本解析の目的は、日本人患者を併合したデータを用いて、AC220-007 試験の結果に基づき構築された C-QTc モデルを更新し、血漿中濃度と QTc 延長の応答性に関する日本人と外国人の違いを評価することであった。

AC220-A-J201 試験及び AC220-007 試験の患者集団、及び QTcF 測定値に基づく増量減量規定を含むキザルチニブの投与レジメンは同様であり、さらに、心電図の判読は同じ中央測定施設で行ったことから、両試験のデータを併合することは妥当であると判断した。測定時刻を一致させた血漿中濃度と QTcF データを解析対象とした。解析に用いたデータはキザルチニブが投与された 263 名から得られた 3371 組であり、その内訳は AC220-A-J201 試験から 529 組、AC220-007 試験から 2842 組であった。

C-QTc モデルは AC220-007 試験の結果から構築したシグモイド Emax モデルをベースモデルとし、日本人患者を併合したデータを用いてパラメータを更新した。さらに民族（日本人）を共変量としてベースライン、及びキザルチニブ濃度と AC886 濃度のそれぞれの Emax に対する影響を検討した。共変量探索は、初めにフル共変量モデルを構築し、そののち backward elimination（有意水準: 0.001）を実施した。

その結果、民族（日本人）はいずれのパラメータに対しても統計学的に有意な共変量として選択されず、日本人と外国人の間にはキザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度と QTc 延長の応答性に違いはないと考えられた。血漿中キザルチニブ及び AC886 濃度と QTcF の関係を図 2.7.2.2.4-13 に示す。更新された C-QTc モデルの最終モデルパラメータを表 2.7.2.2.4-9 に示す。これらの推定値は、日本人以外で構築した C-QTc モデルパラメータ（表 2.7.2.2.4-6）とほぼ一致していた。

図 2.7.2.2.4-13　キザルチニブ濃度及び AC886 濃度に対する ΔQTcF の散布図並びに最終モデルより推定された平均値とその 90% CI（併合データ）



The solid line represents the model−predicted median drug effect. Shaded area represents the 90% uncertainty around median drug effect predictions. Predicted dQTcF represents contributions of Quizartinib and AC886.

The solid line represents the model−predicted median drug effect. Shaded area represents the 90% uncertainty around median drug effect predictions. Predicted dQTcF represents contributions of Quizartinib and AC886.

Source: M 5.3.5.3-4　Figure 10

表 2.7.2.2.4-9　非線形 C-QTc モデルにおける推定パラメータ（併合データ）

Parameter	Final Parameter Estimate		Interindividual Variability / Residual Variability	
	Typical Value	%RSE	Magnitude	%RSE
BASE: Baseline QTcF Value (msec)	413	0.292	4.31 %CV	9.13
BASE: Proportional Shift in BASE for HYPOK	0.0141	30.4		
Fixed Time Effect for 1st Decile of Clock Time (msec)	1.64	55.1		
Fixed Time Effect for 2nd Decile of Clock Time (msec)	−0.467	186		
Fixed Time Effect for 3rd Decile of Clock Time (msec)	0	FIXED		
Fixed Time Effect for 4th Decile of Clock Time (msec)	2.15	44.0		
Fixed Time Effect for 5th Decile of Clock Time (msec)	2.53	32.4		
Fixed Time Effect for 6th Decile of Clock Time (msec)	4.28	18.8		
Fixed Time Effect for 7th Decile of Clock Time (msec)	4.55	20.9		
Fixed Time Effect for 8th Decile of Clock Time (msec)	3.89	24.3		
Fixed Time Effect for 9th Decile of Clock Time (msec)	2.90	30.2		
Fixed Time Effect for 10th Decile of Clock Time (msec)	1.85	54.7		
PEM: Maximum Effect of Parent Drug (msec)	32.4	14.0	23.0 SD	28.0
EC50P: Concentration at 50% of Maximum Parent Effect (ng/mL)	342	19.9	NE	NA
GAMMAP: Hill Coefficient for Parent Drug	1.44	10.6	NE	NA
MEM: Maximum Effect of Metabolite Drug (msec)	2.45	42.2	12.0 SD	14.4
EC50M: Concentration at 50% of Maximum Metabolite Effect (ng/mL)	61.2	7.67	NE	NA
GAMMAM: Hill Coefficient for Metabolite Drug	16.8	35.0	NE	NA
Residual Variability	5.75E-04	6.20	2.40 %CV	NA
Minimum Value of the Objective Function = 20563.419				

Abbreviations: %CV, coefficient of variation expressed as a percent; HYPOK; hypokalemia; NA, not applicable; NE, not estimated; %RSE, relative standard error expressed as a percent; SD, standard deviation.
Source: M 5.3.5.3-4　Table 11

AC220-007 試験及び AC220-A-J201 試験において、Cycle 1 Day 28 に 60 mg／日のキザルチニブが投与されていた患者について、個別推定したキザルチニブの Cmax 及び同時刻での AC886 薬物濃度のそれぞれの幾何平均値を用いて、最終モデルより ΔQTcF を推定した。結果を表 2.7.2.2.4-10 に示す。

プロトコールに規定された QTcF のカットオフ値に基づく投与レジメンに従いキザルチニブを 1 日 1 回反復投与し、Cycle 1 Day 28 に 60 mg／日が投与されていた AML 患者について、モデルより推定された ΔQTcF の中央値は、AC220-A-J201 試験（22 名）では 16.7 ms（両側 90% CI の上限: 18.7 ms）、AC220-007 試験及び AC220-A-J201 試験（131 名）では 19.9 ms（両側 90% CI の上限: 22.0 ms）であった。

表 2.7.2.2.4-10　AC220-007 試験及び AC220-A-J201 試験においてキザルチニブを 1 日 1 回反復投与後、Day 28 に 60 mg が投与されていた AML 患者のキザルチニブの Cmax から、モデルより推定した ΔQTcF 中央値とその 90% CI

Simulation Population	Geometric Mean of Simulated Individual Quizartinib Cmax,ss (ng/mL)[a]	Geometric Mean of Simulated Individual AC886 Concentration (ng/mL)[b]	Final QTcF Model (Quizartinib and AC886)		
			Median Predicted ΔQTcF (msec)[c]	Lower Bound of 90% CI Around Median ΔQTcF (msec)	Upper Bound of 90% CI Around Median ΔQTcF (msec)
AC220-A-J201	285	213	16.7	14.7	18.7
AC220-007 and AC220-A-J201	378	205	19.9	17.8	22.0

Abbreviations: ΔQTcF, change from baseline QT interval corrected using Fridericia's formula; AC886, compound code for active metabolite of quizartinib; CI, confidence interval; $C_{max,ss}$, peak plasma drug concentration after dosing at steady state; CYP, cytochrome P450; QTc, QT interval of electrocardiogram corrected for heart rate; QTcF, QT interval corrected using Fridericia's formula.

a: Obtained from simulation of $C_{max,ss}$ of quizartinib in patients who were on 60 mg on Cycle 1 - Day 28 in Study AC220-A-J201 (n = 22) and pooled Studies AC220-007 and AC220-A-J201 (n = 131) using their actual dosing history, including use of strong CYP3A inhibitors and dose escalation and reduction as per protocol.

b: Pharmacokinetic model-predicted AC886 concentration at the time of quizartinib $C_{max,ss}$.

c: The ΔQTcF was calculated by applying geometric mean of quizartinib Cmax,ss and geometric mean of AC886 concentration to final concentration-QT interval corrected using Fridericia's formula (C-QTcF) model structure with 1000 sets of parameters generated with uncertainty.

Source: M 5.3.5.3-4　Table 12

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 薬物動態

キザルチニブ及び AC886 の薬物動態を健康被験者及び AML 患者対象の臨床試験で検討した。薬物動態の評価には、薬物動態用検体を広範に採取した第 I 相試験と、第 I 相試験から第 III 相試験までの複数試験の併合データを用いた母集団薬物動態解析を用いた。

各試験で得られたキザルチニブ及び AC886 の薬物動態パラメータを、表 2.7.2.6-2～表 2.7.2.6-5 に示す。

3.1.1 健康被験者での薬物動態

健康被験者では、キザルチニブを 30 mg から 90 mg までの投与量で単回投与した。複数試験での成績を横断的に評価するため、キザルチニブの錠剤 30 mg を単回経口投与された健康被験者 121 名の結果をプールし、薬物動態パラメータを要約した（5.3.3.5-3）。

キザルチニブの錠剤 30 mg を健康被験者に空腹時単回経口投与したとき、キザルチニブの Tmax の中央値（最小値～最大値）は 4.0（2.0～8.0）時間であり、試験間でほぼ一致していた（表 2.7.2.6-6）。キザルチニブの Cmax 及び AUCinf の幾何平均値（変動係数）は、それぞれ 101 ng/mL（25.1%）及び 8349 ng·h/mL（43.0%）であった。キザルチニブの Vz/F 及び CL/F の幾何平均値（変動係数）は、それぞれ 434 L（31.8%）及び 3.2 L/h（44.5%）であり、$T_{1/2}$ の幾何平均値（変動係数）は 94 時間（36.8%）であった（表 2.7.2.6-6）。

液剤と錠剤投与後のバイオアベイラビリティは同程度であった（2.7.1.2.1.1）。キザルチニブの曝露量（Cmax、AUClast、及び AUCinf）は、キザルチニブ 30～90 mg の範囲で投与量に比例して上昇した（2.2.2）。

［^{14}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能量の 76.3%が糞中に、1.64%が尿中に回収された（2.2.1）。排泄プロファイルからの予測に基づくと、投与 748 時間後までに投与された放射能の 88.5%が糞中に回収され、尿中からの回収率は 2%未満と推定された。したがって、キザルチニブの主要排泄経路は胆汁中への排泄であり、腎排泄の寄与はわずかであると考えられた。

キザルチニブの錠剤 30 mg を健康被験者に空腹時単回投与したとき、AC886 の Tmax の中央値（最小値～最大値）は 5.0（4.0～120）時間、Cmax の幾何平均値（変動係数）は 17.1 ng/mL（77.3%）であった（表 2.7.2.6-6）。このとき、AC886 の AUCinf の幾何平均値（変動係数）は 2589 ng·h/mL（49.5%）であり、AC886 とキザルチニブの AUCinf の幾何平均値の AC886／キザルチニブ比は 0.32 であった（表 2.7.2.6-6）。AC886 の $T_{1/2}$ の幾何平均値（変動係数）は 92 時間（39.0%）であった。

AC886 の曝露量（Cmax、AUClast、及び AUCinf）は、キザルチニブ 30～90 mg の範囲で投与量に比例して上昇した（2.2.2）。

3.1.2 急性骨髄性白血病患者での薬物動態

AML 患者でのキザルチニブ及び AC886 の薬物動態は、主に 2689-CL-2004 試験及び

AC220-007 試験のデータに基づき評価された。

キザルチニブ及び AC886 の薬物動態パラメータは、2689-CL-2004 試験（ノンコンパートメントモデル解析に基づき算出した値）と AC220-007 試験（母集団薬物動態モデルを用いて推定した値）でよく一致した（表 2.7.2.3.1-1）。両試験とも、AML 患者では薬物動態パラメータの被験者間変動が概して大きかった（変動係数が 50%超）。2689-CL-2004 試験では、60 mg／日の投与 1 日目を除き、キザルチニブの Tmax の中央値は約 2～3 時間、AC886 の Tmax の中央値は約 4～6 時間であった。60 mg／日を投与したときの定常状態における Cmax の幾何平均値は、2689-CL-2004 試験及び AC220-007 試験でそれぞれ 487 ng/mL 及び 440 ng/mL であった。60 mg／日を投与したときの $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の幾何平均値（変動係数）は、2689-CL-2004 試験及び AC220-007 試験でそれぞれ 8276 ng·h/mL（95.7%）及び 8480 ng·h/mL（85.9%）であった。

線形を仮定した母集団薬物動態モデルはキザルチニブの薬物動態をよく表現していたことから、20～60 mg の範囲で曝露量は用量に比例して増加することが示された。キザルチニブを 1 日 1 回投与したとき、キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度は累積し、60 mg／日を投与したときの $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ に基づくキザルチニブの AR の幾何平均値（変動係数）は、2689-CL-2004 試験及び AC220-007 試験でそれぞれ 5.68（75.2%）及び 4.92（64.1%）であり、AC886 の AR の幾何平均値（変動係数）はそれぞれ 8.21（100.2%）及び 7.64（76.3%）であった（2.3.1.4 及び 2.3.1.5）。60 mg／日を投与したときの定常状態における AC886／未変化体比の幾何平均値（変動係数）は、2689-CL-2004 試験及び AC220-007 試験でそれぞれ 0.485（169.3%）及び 0.63（102%）であった。

AC220-007 試験では開始用量を 30 mg／日とし、QTcF 及び奏効状態によってキザルチニブを 60 mg／日に増量する投与レジメンを用いた。さらに、強い CYP3A 阻害剤を併用投与する場合に減量する用量調整を行った。そのため、Cycle 1 Day 28 のキザルチニブ及び AC886 の曝露量パラメータ（表 2.7.2.2.3-2）は、2689-CL-2004 試験での曝露量パラメータの実測値及び AC220-007 試験での名目投与量に基づく曝露量パラメータ（表 2.7.2.3.1-1）と比較して低い値であった。Cycle 1 Day 28 にキザルチニブを 60 mg／日の用量で投与されていた 114 名での、キザルチニブの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の幾何平均値（変動係数）は、それぞれ 376 ng/mL（71.1%）及び 7060 ng·h/mL（91.8%）であった。

表 2.7.2.3.1-1　AML 患者におけるキザルチニブ及び AC886 の薬物動態パラメータ [a]
（2689-CL-2004 試験 [b] 及び AC220-007 試験 [c]）

Quizartinib Dose	Analyte	Day (Cycle 1)	Study	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)
30 mg	Quizartinib	Day 1	2689-CL-2004	62.8 (48.3)	2.05 (1.00, 6.33)	932 (36.7)
			AC220-007	63.2 (40.7)	2.94 (1.5, 24)	928 (40.2)
	AC886	Day 1	2689-CL-2004	17.5 (130)	5.88 (1.00, 25.1)	366 (96.5)
			AC220-007	20.9 (83.1)	5.2 (2.36, 24)	372 (78.6)
60 mg	Quizartinib	Day 1	2689-CL-2004	112 (75.5)	2.33 (1.00, 6.13)	1455 (79.0)
			AC220-007	127 (40.7)	2.94 (1.51, 24)	1860 (40.2)
		Steady State[d]	2689-CL-2004	487 (80.8)	2.00 (0.833, 6.00)	8276 (95.7)
			AC220-007	440 (67.4)	2.76 (1.53, 15.2)	8480 (85.9)
	AC886	Day 1	2689-CL-2004	32.9 (89.1)	21.7 (2.00, 24.5)	525 (83.8)
			AC220-007	41.8 (83.1)	5.2 (2.36, 24)	744 (78.6)
		Steady State[d]	2689-CL-2004	192 (63.4)	4.20 (1.00, 23.0)	4232 (67.8)
			AC220-007	248 (55.0)	4.59 (2.24, 24)	5430 (56.0)

a: Geometric mean (CV%), except Tmax (median and range).
b: PK parameters estimated from noncompartmental analysis.
c: PK parameters are post hoc estimates for nominal doses based on the study population for AC220-007.
d: PK parameters of steady state were Day 15 for 2689-CL-2004 and Day 30 for AC220-007.
Source: M5.3.5.2-2　Appendix 16.1.13 の Table 6, Table 7, Table 9, and Table 10、M5.3.3.5-1　Table 31

3.2　キザルチニブの薬物動態に内因性要因が及ぼす影響

3.2.1　AML 罹患の有無

健康被験者と AML 患者間でのキザルチニブ及び AC886 の薬物動態の違いを、母集団薬物動態解析に基づき検討した（2.4.1.1）。

キザルチニブの見かけの中心及び末梢コンパートメントの分布容積（Vc/F 及び Vp1/F）、並びに CL/F の推定値は、AML 患者で健康被験者と比較して高値であった。AML 患者では、CL/F は 6.07 L/h（典型的な健康被験者より 75%高値）、Vc/F は 276 L（典型的な健康被験者より 36%高値）、Vp1/F は 319 L（典型的な健康被験者より 102%高値）であった。

経験ベイズ推定した PK パラメータを用いて、AML 患者にキザルチニブを 60 mg／日の用量で経口投与したときの個別の $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ を推定したところ、平均値は 8480 ng·h/mL（AC220-007 試験）であり、健康被験者での AUCinf の平均値（10,726 ng·h/mL、AC220-014 試験）（表 2.7.2.2.2-1）に比べ約 20%低かった。

AML 患者で CL/F、Vc/F、及び Vp1/F が健康被験者より高値であった理由は明らかになっていない。AML 患者では、キザルチニブの経口吸収率が健康被験者と比較して低かったために、バイオアベイラビリティ（F）が低下し、結果として CL/F、Vc/F、及び Vp1/F が高値であった可能性も考えられた [4]。

3.2.2　体重及び体表面積

AC220-014 試験で実施した探索的解析では、体重がキザルチニブ及び AC886 の薬物動態に影響を及ぼす可能性が示唆された（2.2.2）。しかし、被験者数が少ないデータセットでは、その他の因子が解析に交絡した可能性があるため、母集団薬物動態解析でさらに検討を行った（2.4.1.1）。

母集団薬物動態解析では、クリアランス及び分布容積パラメータに対する共変量として体重及びBSAの両方を検討したが、BSAは体重より統計学的に有意な因子であったことから、BSAのみを共変量候補として、その影響についてさらなる検討を行った。

母集団薬物動態解析による検討で、BSAはキザルチニブのVc/F及びAC886の見かけのクリアランス（CL_m）の有意な共変量であった。経験ベイズ推定した薬物動態パラメータから定常状態でのキザルチニブの曝露量を推定したところ、キザルチニブの$AUC_{0\text{-}24h,ss}$及びCmax,ssはBSAが典型値（1.9 m^2）の患者との比の90% CIが80%～125%の範囲に含まれており、BSAはキザルチニブの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた（2.4.1）。一方、AC886の定常状態における曝露量（$AUC_{0\text{-}24h,ss}$及びCmax,ss）は、BSAが典型値（1.9 m^2）の患者と比較して、1.5 m^2の患者では約35%高く、BSAが2.3 m^2の患者では約20%低いと予想された。しかし、キザルチニブ＋AC886の曝露量に対するBSAの影響は臨床的に意味がない範囲であったことから（図 2.7.2.2.4-3）、体重又はBSAに応じて投与量を調整する必要はないと考えられた。

3.2.3　年齢

母集団薬物動態解析による検討で、年齢は、キザルチニブ及びAC886のモデルパラメータに対する有意な共変量ではなかった（2.4.1.1）。したがって、年齢はキザルチニブ及びAC886の薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼさないことから、年齢に基づいてキザルチニブの投与量を調整する必要はないと考えられた。

3.2.4　性別

AC220-014試験で実施した探索的解析において、男性に比べて女性でキザルチニブの曝露量が高いことが示唆された（2.2.2）。母集団薬物動態解析（男性328名及び女性257名を含む）による検討で、性別はキザルチニブ及びAC886の薬物動態パラメータに対する有意な共変量ではないことが確認された（2.4.1.1）。したがって、性別はキザルチニブ及びAC886の薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼさないことから、性別に基づいてキザルチニブの投与量を調整する必要はないと考えられた。

3.2.5　人種／民族

母集団薬物動態解析による検討（白人72.8%、黒人／アフリカ系アメリカ人12.6%、アジア人5.3%、アメリカインディアン又はアラスカ原住民1.0%、ハワイ人又は他の太平洋諸島人0.2%を含む）では、人種はキザルチニブの薬物動態パラメータに有意な影響を及ぼさなかった（2.4.1.1）。AC886の薬物動態パラメータに対して、黒人／アフリカ系アメリカ人はCL_mに対する統計学的に有意な共変量であり、CL_m推定値は、他の人種より46.7%高値であった。

経験ベイズ推定した薬物動態パラメータから定常状態でのキザルチニブ＋AC886に対する影響を推定したところ、黒人／アフリカ系アメリカ人で曝露量低下は20%未満であっ

た。したがって、人種により投与量を調整する必要はないと考えられた。なお、日本人と外国人との薬物動態の比較については、3.7 に示す。

3.2.6　肝又は腎機能障害

3.2.6.1　　肝機能障害

キザルチニブの消失は主に肝臓での代謝と、それに続く胆汁中への排泄と考えられる（2.2.1）。また、キザルチニブ及び活性代謝物 AC886 は、いずれも CYP3A4/5 によって代謝される（2.1.4.4）。CYP3A 活性は肝機能障害で低下することが知られている[5]ため、キザルチニブの薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を、軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験で評価した（2.2.5）。その結果、キザルチニブの曝露量が、軽度肝機能障害者群（Cmax の約 13%上昇及び AUCinf の約 30%上昇）及び中等度肝機能障害者群（Cmax の約 9%上昇及び AUCinf の約 15%上昇）の両方で上昇したことから、肝機能障害者ではキザルチニブのクリアランスが低下したと考えられる。キザルチニブ + AC886 の曝露量への影響は、軽度肝機能障害者群での Cmax 及び AUC はそれぞれ約 13%及び約 17%の上昇、中等度肝機能障害者群での Cmax 及び AUC はそれぞれ約 1%の上昇及び約 4%の低下であり、臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。

母集団薬物動態解析による検討では、肝機能障害の代替指標（ALT、AST、総ビリルビン、及び ALB 値）はキザルチニブの CL/F 及び AC886 の CL_m の有意な予測因子ではなかった（2.4.1.1）。なお、AC220-007 試験は、血清中総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下、並びに血清中 AST 又は ALT が ULN の 2.5 倍以下であることを設定したため、肝機能が正常又は軽度低下の被験者がほとんどであり、重度の肝機能障害を有する患者は組み入れられなかった（2.3.1.5）。

以上、肝機能障害者対象試験、及び母集団薬物動態解析のいずれの評価結果も、軽度及び中等度の肝機能障害が、キザルチニブ及び AC886 の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことを示唆していた。したがって、軽度及び中等度の肝機能障害を有する AML 患者でキザルチニブの投与量を調整する必要はないと考えられた。なお、重度の肝機能障害がキザルチニブ及び AC886 の薬物動態に及ぼす影響を評価するためのデータは得られていない。

3.2.6.2　　腎機能障害

健康被験者に［^{14}C］標識キザルチニブを単回経口投与したとき、尿中回収率は総投与量の 2%未満であった（2.2.1）。そのため、腎機能障害がキザルチニブの消失に重要な影響を及ぼす可能性は低く、腎機能障害者を対象とする薬物動態試験を実施しなかった。

母集団薬物動態解析による検討では、腎機能（eGFR）はキザルチニブ及び AC886 のクリアランスに対する共変量として選択されず、キザルチニブ及び AC886 の薬物動態の重要な変動要因ではないことが確認された（2.4.1.1）。したがって、腎機能障害を有する患者でキザルチニブの投与量を調整する必要はないと考えられた。

3.3　キザルチニブの薬物動態に外因性要因が及ぼす影響

3.3.1　食事

健康被験者にキザルチニブの錠剤 30 mg を経口投与したとき、食事（高脂肪食）摂取によりキザルチニブの Cmax は約 8%低下し、AUCinf は約 8%上昇した（2.7.1.3.2）。このとき、食事摂取により Tmax は約 2 時間延長したことから、食事はキザルチニブの吸収を遅延させたと考えられる。しかし、キザルチニブの薬物動態に対する食事の影響はわずかであり、臨床的に重要な意味はないと考えられる。したがって、キザルチニブは食事の有無に関係なく投与できると考えられた。

3.3.2　併用薬がキザルチニブの薬物動態に及ぼす影響

3.3.2.1　薬物代謝酵素を介した薬物相互作用

In vitro 試験により、キザルチニブ及び AC886 はともに CYP3A の基質であること、また、CYP2D6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、又は CYP1A2 の関与はほとんど又は全くないことが示された。キザルチニブは CYP3A4/5 により AC886 に代謝されることが確認された（2.1.4）。

AC220-015 試験では、健康被験者を対象に、強い CYP3A 阻害剤ケトコナゾール及び中程度の CYP3A 阻害剤フルコナゾールがキザルチニブ及び AC886 の薬物動態に及ぼす影響を評価した（2.2.7）。ケトコナゾールを併用投与したとき、キザルチニブの Cmax 及び AUCinf はそれぞれ約 17%及び約 94%上昇した。AML 患者ではキザルチニブを 1 日 1 回投与するため、キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度は累積する（3.1.2）。ケトコナゾールを併用投与したときのキザルチニブの血漿中濃度をシミュレーションしたところ、キザルチニブの定常状態における Cmax 及び AUCtau は、単独投与時と比較して、それぞれ約 86%及び約 96%上昇すると予測された。ケトコナゾールの併用投与は、キザルチニブ ＋AC886 に対しても同程度の影響を及ぼし、定常状態での Cmax 及び AUCtau 予測値はそれぞれ約 76%及び約 83%上昇した。フルコナゾールを併用投与したとき、定常状態でのキザルチニブ及びキザルチニブ ＋AC886 の Cmax 及び AUCtau の予測値は、いずれも単独投与時の予測値と比較して約 20%の上昇であった。

母集団薬物動態解析では、AML 患者がキザルチニブと強い CYP3A 阻害剤を併用したとき、キザルチニブの定常状態での Cmax 及び AUC が約 1.6 倍に上昇することが示された（2.4.1.1）。また、中程度の CYP3A 阻害剤の併用は、統計学的に有意な共変量として選択されなかった。

これらの結果から、強い CYP3A 阻害剤と併用投与する場合には、キザルチニブの投与量を約 1/2 に減量することが適切であると考えられた。一方、中程度又は弱い CYP3A 阻害剤と併用投与する場合には、キザルチニブを減量する必要はないと考えられた。

AC220-012 試験の結果、リファンピシンはキザルチニブの薬物動態に大きな影響を及ぼすことが示唆された（2.2.6）。そのため、キザルチニブ及び AC886 の in vitro 及び in vivo データに基づき、PBPK モデルを作成した（2.2.8）。PBPK モデルでは、強い CYP3A 誘導剤との

併用投与により、キザルチニブ及び AC886 の AUC がそれぞれ 72%及び 66%低下すると予測された。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と考えられた。また、中程度の CYP3A 誘導剤を併用する場合には、キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度が低下する可能性があり、注意を要すると考えられた。

3.3.2.2 胃酸分泌抑制剤との薬物相互作用

In vitro の検討で、キザルチニブ塩酸塩は pH 依存性の溶解性プロファイルを示した（2.3.S.1.3）。胃内 pH の変動がキザルチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、プロトンポンプ阻害剤であるランソプラゾールとの相互作用を AC220-018 試験で評価した（2.7.1.2.3.1）。ランソプラゾールの併用により、キザルチニブの Cmax 及び AUCinf はそれぞれ約 14%及び約 5%低下し、キザルチニブの吸収過程にランソプラゾールとの弱い薬物動態相互作用が認められたが、この相互作用は臨床的に重要ではないと考えられた。

母集団薬物動態解析による検討では、データセット全体の 32.1%（188 名）の患者（うち 119 名は AC220-007 試験の被験者）でプロトンポンプ阻害剤が、また、21.9%（128 名）の患者（うち 95 名は AC220-007 試験の被験者）でその他の胃酸分泌抑制剤が使用されていた（2.4.1.1）。母集団薬物動態解析の結果、胃酸分泌抑制剤はキザルチニブの薬物動態パラメータに対する統計学的に有意な共変量ではなかった（2.4.1）。したがって、キザルチニブは胃酸分泌抑制剤（例: プロトンポンプ阻害剤、H_2 遮断剤、及び制酸剤）と用量を調整することなく併用投与できると考えられた。

3.3.2.3 トランスポーターを介した薬物相互作用

MDR1 発現細胞を用いた in vitro 試験では、キザルチニブの net flux ratio が 3.6 であり、キザルチニブは P-gp を介して輸送されることが示された（2.1.1.2）。しかし、キザルチニブとケトコナゾール（CYP3A 及び P-gp の強い阻害剤）を併用投与したとき、Cmax の上昇率は約 17%であった（AC220-015 試験、2.2.7）。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るため、キザルチニブを P-gp 阻害剤と併用投与する際に特別な用量調整は不要であると考えられた。

3.4 他の薬物の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験では、キザルチニブは主要なヒト CYP に対する可逆的阻害作用、時間依存的阻害作用、及び誘導作用を有さないことが示された（2.1.5.1 及び 2.1.5.2）。AC886 は、CYP2C19 に対する弱い可逆的阻害作用を有するが、その他 6 種の CYP 分子種に対する可逆的阻害作用はなく、また、CYP 分子種に対する時間依存的阻害作用を示さなかった。以上より、臨床上意味のある濃度でキザルチニブ及び AC886 が CYP 阻害作用を示す可能性はないと考えられた。

In vitro 試験の結果、キザルチニブは P-gp に対する弱い阻害作用を示した（2.1.5.3）。キザルチニブを P-gp の基質である薬剤と併用すると、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能

性があり（Igut/IC_{50} > 10）、併用する際には注意が必要である。なお、キザルチニブはその他のトランスポーターには影響を及ぼさないと考えられた。

3.5　曝露－応答関係

3.5.1　血漿中濃度－QTc 解析

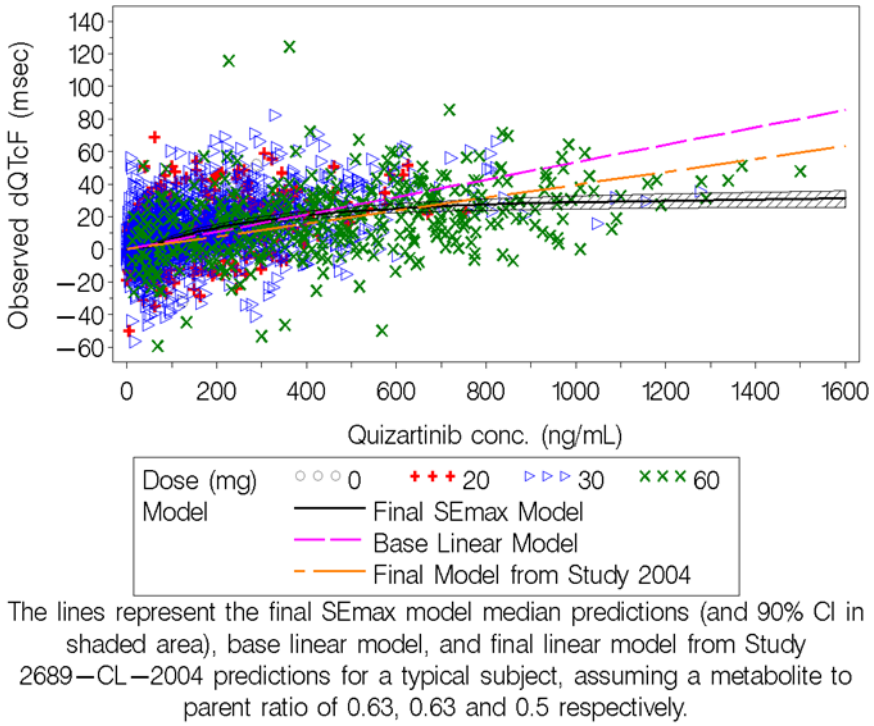
2689-CL-2004 試験及び AC220-007 試験の 2 試験において、測定時刻を一致させた QTcF 値とキザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度から C-QTc モデルを作成した（2.4.2.1.1）。2 試験間での投与レジメン及び試験対象集団が異なっていたことから、データは併合しなかった[2]。

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、AC220-007 試験では、シグモイド Emax モデルが最適モデルとして選択された。

AC220-007 試験の解析結果（線形モデル、及び最終モデルであるシグモイド Emax モデル）を図 2.7.2.3.5-1 に示す。比較のため、2689-CL-2004 試験の解析結果（線形モデル）も図中に示す。

いずれのモデルにおいても 20～60 mg の用量範囲から予想される濃度範囲では、ほぼ同様の予測結果であった。

図 2.7.2.3.5-1　AC220-007 試験のキザルチニブ濃度に対する ΔQTcF の散布図（血漿中濃度－QTc 解析）



dQTcF = Change from baseline QTcF; SEmax = sigmoid Emax model which was the final model fit to data from Study AC220-007; Base linear model = linear model applied to data from Study AC220-007; Final Model from Study 2004 = linear model which was the final model fit to data from Study 2689-CL-2004.
Source: M5.3.5.3-3　Figure 38

AC220-007 試験では 2689-CL-2004 試験と比べて、キザルチニブの高濃度領域で観測される大きい ΔQTcF 値が少なく、C-QTc 関係には飽和性が認められた。その理由として、AC220-007 試験では、QTcF に基づき投与量を増減させたことが影響している可能性が考えられる。AC220-007 試験では、開始用量を 30 mg／日とし、QTcF が 450 ms を超えなければ、Day 16（±1 日）に 60 mg／日に増量する投与レジメンであった。さらに、強い CYP3A 阻害剤と併用投与する場合には減量した。AC220-007 試験の C-QTc 解析で得られたキザルチニブの Emax の推定値である 31 ms（相対標準誤差: 14.5%）は、同試験のデータ及び投与レジメンに特有のものであり、同試験で認められた濃度範囲を超える濃度に外挿することはできない。開発初期に実施した AC220-002 試験で設定された 90 及び 135 mg／日では、ΔQTcF の平均値が AC220-007 試験より高かったが、薬物動態データが得られなかった（2.3.1.3）。

C-QTc 解析では、キザルチニブ及び AC886 の濃度をそれぞれ独立した因子としてモデルに組み込み、それぞれが QTcF に及ぼす影響を検討した。その結果、キザルチニブに比べ、線形モデル（2689-CL-2004 試験）では AC886 の傾きは 1/15、非線形モデル（AC220-007 試験）では AC886 の Emax は 1/12 であったことから、QTc 延長作用にはキザルチニブの寄与が大きく、AC886 の寄与はほとんどないことが示唆された（2.4.2.1.1）。

構築した C-QTc モデルより推定される ΔQTcF 値は両モデルで同程度であり、2689-CL-2004 試験（60 mg／日投与の Cmax,ss）での ΔQTcF 予測値の平均値（90% CI 上限）は 19.3 ms（23.3 ms）、AC220-007 試験（Day 28 時点で 60 mg／日投与の Cmax,ss）での ΔQTcF 予測値の中央値（90% CI 上限）は 21.1 ms（23.6 ms）であった。

2689-CL-2004 試験及び AC220-007 試験で確認された統計学的に有意な共変量は、それぞれ白人（ベースラインの QTcF を 4%延長）及び低カリウム血症（ベースラインの QTcF を 1.5%延長）であった。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った。QTc に対する人種／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、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 [3,6]。低カリウム血症は、心臓のイオンチャネルに影響を及ぼすことが示されており、QTc 延長のリスク因子であることが確認されているため [7,8]、電解質異常を日常的に補正することが推奨される。C-QTc モデルでは、QTc 延長作用のある薬剤は臨床的に意味のある共変量ではなかった（2.4.2.1）。

閉経前女性は男性より QTc が長く、男性より薬剤性 QTc 延長を発現しやすい可能性がある [3,9]。AC220-002 試験では、データモニタリング委員会の勧告に基づき、キザルチニブの投与量を 200 mg／日から、女性で 90 mg／日、男性で 135 mg／日に減量した。なお、AC220-002 試験では、薬物動態データは得られていない。AC220-007 試験では、ベースライン QTcF 値の中央値（5 パーセンタイル値、95 パーセンタイル値）が、女性（122 名）で 417（380、445）ms であったのに対し、男性（104 名）で 412（381、453）ms であり、分布は同様で重なり合っていた。C-QTc 解析では、2689-CL-2004 試験及び AC220-007 試験のいずれでも、性別は QTcF のベースラインあるいは他の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。

その他の内因性要因（体重、年齢、人種）も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、これらの要因による 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整する必要はないと考えられた。

以上の結果に基づくと、500 ms を超える QTcF 延長の発現及びトルサード ド ポアントが生じうるリスクを低減するためには、開始用量を 30 mg／日とし、投与開始 2 週間後の QTcF 値を基準に 30 mg／日から 60 mg／日に増量すること、また、強い CYP3A 阻害剤を併用する場合にはキザルチニブを減量する投与レジメンが推奨されると考えられた。

3.5.2 曝露－応答関係: 有効性

2689-CL-2004 試験における探索的な曝露－応答モデル解析では、CR に明らかな曝露－応答関係は認められなかった（2.4.2.1.2）。その他の有効性評価項目（CRc、CRc + PR、及び最良効果）の曝露－応答モデル解析でも統計学的に有意に相関する曝露量指標は見出されなかった。

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 Ctrough を曝露量指標とする Cox 比例ハザードモデルを構築した（2.4.2.1.2）。ハザードへの影響を検討する共変量として、年齢、体重、性別、人種、FLT3-ITD 変異の有無、アレル比（>50%、25%～50%、3%～<25%、及び<3%）、及び層別化因子（前治療の効果、及び無作為化割付の前に治験医師によって選択されたサルベージ化学療法の種類）を、事前に選択した。

キザルチニブ及びキザルチニブ ＋AC886 の影響は、他のリスクファクター（前治療の効果及び年齢）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と考えられた。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。

3.6 薬力学

AC220-A-J201 試験では、血漿中キザルチニブによる FLT3 タンパクのリン酸化阻害活性を評価した（2.3.2.2）。キザルチニブを投与され、薬力学を評価したすべての被験者で、FLT3 タンパクのリン酸化阻害活性が認められた。20 mg／日及び 30 mg／日の被験者両方で、Cycle 1 Day 8 の阻害率は最小でも 95%を超えていた。キザルチニブ投与開始直後から Cycle 1 Day 15 を通じ、持続的な血漿中 FLT3 タンパクのリン酸化阻害活性が認められた。

3.7 日本人と外国人の比較

3.7.1 薬物動態

3.7.1.1 ノンコンパートメントモデル解析による比較

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モデル解析から、日本人と外国人の薬物動態パラメータに、臨床上重要な違いがないか検討した。なお、強い CYP3A 阻害剤の影響を排除するため、これらの薬剤を併用した患者のデータは除外した。

AC220-A-J101 試験、AC220-A-J201 試験、及び 2689-CL-2004 試験において、キザルチニブを 30 mg／日で反復投与された患者の Cycle 1 Day 15 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.3.7-1 に、すべての患者（投与量は 20 mg／日、30 mg／日、又は 60 mg／日）の Cycle 1 Day 15 における Cmax 及び AUC を用量補正した個別値を図 2.7.2.3.7-1 に示す。

キザルチニブを 30 mg／日の用量で 15 日間投与したとき、キザルチニブの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の幾何平均値は、外国人に比べ日本人でやや低く、AC886 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ 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。一方、キザルチニブ + AC886 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の幾何平均値は、日本人と外国人で同程度であった。

表 2.7.2.3.7-1　キザルチニブ 30 mg を 1 日 1 回 15 日間反復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の試験間比較（AC220-A-J101、AC220-A-J201、及び 2689-CL-2004 試験）

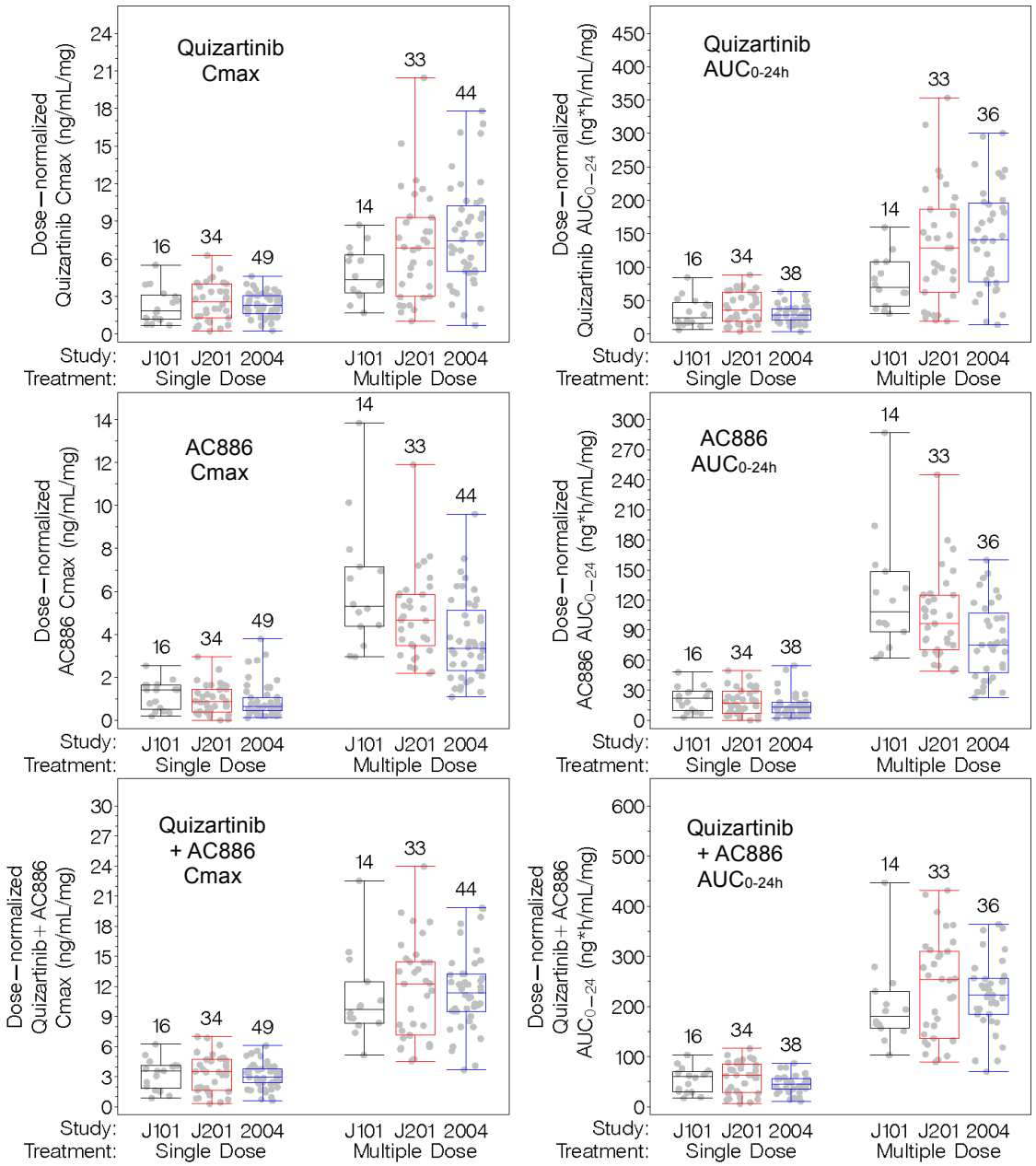
Parameter	Study AC220-J101 n = 3	Study AC220-J201 n = 33	Study 2689-CL-2004 n = 26
Quizartinib			
Cmax (ng/mL)	148 (37.7)	168 (81.1)	196 (63.8)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	2010 (66.2)	2980 (100)	3640 (73.4)[a]
AC886			
Cmax (ng/mL)	160 (67.3)	134 (41.1)	97.8 (56.0)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	3160 (62.6)	2880 (40.4)	1980 (55.6)[a]
Quizartinib + AC886			
Cmax (ng/mL)	316 (34.8)	318 (47.0)	314 (38.4)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	5520 (39.5)	6360 (49.9)	6150 (39.4)[a]

幾何平均値（変動係数%）
a: n = 21 で算出
Source:M5.3.3.5-2　Table A12-18, Table A12-19, Table A12-20, Table A12-21, Table A12-22, Table A12-23, Table A12-24, Table A12-25, Table A12-26

用量補正した Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の比較では、日本人患者を対象とした AC220-A-J201 試験、及び外国人患者を対象とした 2689-CL-2004 試験で曝露量パラメータの中央値は類似しており、分布も大部分が重なっていた。被験者数の少ない AC220-A-J101 試験では、AC220-A-J201 試験及び 2689-CL-2004 試験と比べてキザルチニブの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ がやや低い傾向、AC886 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はやや高い傾向を示したが、キザルチニブ + AC886 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の分布は、第 II 相試験（AC220-A-J201 試験及び 2689-CL-2004 試験）と類似していた。

以上より、日本人 AML 患者と外国人 AML 患者で、ノンコンパートメントモデル解析により求めたキザルチニブ及び AC886 の曝露量に臨床的に重要な違いはないと考えられた。

図 2.7.2.3.7-1　キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ + AC886 の用量補正 Cmax 及び AUC_{0-24h} の試験間比較（AC220-A-J101、AC220-A-J201、及び 2689-CL-2004 試験）



Boxes are 25th, 50th, and 75th percentiles; whiskers extend to the minimum and maximum values. The number of subjects is above each box.

強い CYP3A 阻害剤を併用した患者は除外。
Source: M5.3.3.5-2　Figure A12-5

3.7.1.2　母集団薬物動態解析による比較

国内で実施した AC220-A-J101 試験及び AC220-A-J201 試験において、キザルチニブが投与された AML 患者の薬物動態データを、海外で実施した臨床試験に基づく母集団薬物動態解析に用いたデータと併合して母集団薬物動態解析を実施した（2.4.1.2）。

民族（日本人）がキザルチニブ及び AC886 の薬物動態パラメータに対する影響を検討した結果、いずれにおいても民族（日本人）は統計学的に有意な共変量として選択されなかった。

更新されたモデルから経験ベイズ推定された日本人及び外国人のキザルチニブの CL/F、V_c/F、及び AC886 の見かけのクリアランス、中心コンパートメントの見かけの分布容積を比較したところ、両集団で 5 及び 95 パーセンタイルの範囲は大部分が重なり合っており、集団間に大きな差はなかった。

定常状態における曝露量パラメータを更新したモデルより推定したところ、日本人におけるキザルチニブ及びキザルチニブ ＋AC886 のパラメータの中央値は外国人と比較してやや低かったが、その差は各集団における被験者間のばらつきの大きさと比べれば小さく、両集団で 5 及び 95 パーセンタイルの範囲は大部分が重なり合っており、集団間に大きな差はなかった。

以上の母集団薬物動態解析の結果より、日本人におけるキザルチニブ及び AC886 の薬物動態プロファイルは外国人と同様であり、曝露量にも臨床的に重要な違いはないと考えられた。

3.7.2　血漿中濃度－QTc 関係解析

日本人患者を併合したデータを用いて、AC220-007 試験結果より構築された C-QTc モデルを更新し C-QTc 解析を実施した（2.4.2.2）。

共変量探索の結果、民族（日本人）は C-QTc モデルパラメータに対していずれも統計学的に有意な共変量として選択されなかった。

以上の結果より、日本人と外国人との間に、キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度と QTc 延長の応答性に大きな違いはないことが示された。日本人と外国人の間で薬物動態に大きな差がないことも考慮すると、同じ投与レジメンで用いられたキザルチニブの QTc 延長リスクに両集団で臨床的に重要な違いはないと考えられた。

3.8　薬物動態及び薬力学による投与レジメン設定の裏付け

3.8.1　投与レジメンの設定根拠

1)　AC220-007 試験の投与レジメンの設定根拠

AC220-002 試験では、333 名の R-R AML 患者にキザルチニブを 90 mg／日から 200 mg／日の用量で投与した（5.3.5.2-3）。FLT3-ITD 陽性患者での CRc 率は約 50%であり、一方、500 ms を超える QTcF 延長が認められた被験者の割合は、90 mg 群及び 135 mg 群でそれぞれ 13.3%及び 12.0%、200 mg 群（17 名）では 35.3%であった。キザルチニブ 90 mg を投与された女性被験者 1 名に Grade 4 のトルサード ド ポアントが認められ、キザルチニブの中止後に回復した。本被験者は電解質異常（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が、キザルチニブの関与は否定されなかった。

2689-CL-2004 試験では、76 名の FLT3-ITD 陽性の R-R AML 患者を、開始用量としてキザルチニブの 30 又は 60 mg／日投与のいずれかに無作為に割り付け、効果不十分又は効果消失に対しては、30 mg／日から 60 mg／日への増量又は 60 mg／日から 90 mg／日への増量を可能とした（5.3.5.2-2）。投与終了時の CRc 率は両群で同じであった（47%）。しかし、30 mg 群に比べ 60 mg 群で OS の中央値（30 mg 群で 20.9 週間に対して 60 mg 群で 27.3 週間、以下同様）及び CRc 持続期間の中央値（4.2 週間対 9.1 週間）が延長する傾向、並びに移植移行率（31.6%対 42.1%）が上昇する傾向が認められた。一方、増量された被験者の割合は、30 mg 群及び 60 mg 群でそれぞれ 63.2%及び 19.4%であった。500 ms を超える QTcF 延長が認められた被験者の割合は、30 mg 群及び 60 mg 群でそれぞれ 5.3%及び 2.8%、ΔQTcF が 60 ms を上回った被験者の割合は、30 mg 群及び 60 mg 群でそれぞれ 5.3%及び 19.4%であった。2689-CL-2004 試験の曝露－応答関係の検討では、Cycle 1 終了時及び投与終了時に曝露量と CRc の間に統計学的に有意な関係は認められなかった。C-QTc 解析では、Cmax,ss での平均 ΔQTcF（90% CI）が、30 mg 群及び 60 mg 群でそれぞれ 7.36（5.69～8.90）ms 及び 19.3（14.9～23.3）ms であった。

AC220-007 試験の目標投与量 60 mg／日は、2689-CL-2004 試験の 60 mg 群において、OS、CRc 持続期間及び移植移行率が 30 mg 群より数値上高かったことに基づき設定された（5.3.5.1-1）。また、2689-CL-2004 試験の 60 mg 群で、Cmax,ss での ΔQTcF の 90% CI の上限が 20 ms を超えていたことから、QTc 延長のリスクを低減するため、開始用量を 30 mg／日とし、2 週間後に QTcF が 450 ms を超えなければ、60 mg／日に増量することとした。なお、2689-CL-2004 試験と同様に、Grade 3 の QTc 延長及びその他の毒性が発現した際には減量し、Grade 4 の QTc 延長が発現した際には投与を中断した。臨床薬理試験の結果より、強い CYP3A 阻害剤を併用する場合、Cmax,ss が 86%上昇すると予測されたため、キザルチニブを減量することとした（2.2.7）。また、中程度又は強い CYP3A 誘導剤の併用を禁止した。

2)　AC220-007 試験の結果

AC220-007 試験では、投与レジメンの相対用量強度が 89%であり、治験実施計画書の投与方法が十分に遵守されたことを示していた（2.7.3.2.1.1）。また、Cycle 1 Day 28 での曝露量は AC220-007 試験で 2689-CL-2004 試験と比較して低く、この結果は、開始用量を 30 mg／日とし、強い CYP3A 阻害剤の併用投与時に投与量を調整する投与レジメンが AC220-007 試験で使用されたことによると考えられた。

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（2.7.3.2.1.1）。両群の OS 曲線は早期から乖離を示し、その後も差が持続した。キザルチニブ群では、OS の中央値（95% CI）は 27.0（23.1～31.3）週であり、無イベント生存期間の中央値は 6.1 週であった。キザルチニブ群における CRc 率（95% CI）は 48.2（41.8～54.6）%であった。キザルチニブ群における CRc 持続期間の中央値（95% CI）は、12.1（10.4～27.1）週であった。キザルチニブ群では、78 名（31.8%）が移植に移行した。OS の

曝露－応答解析において、キザルチニブ及びキザルチニブ ＋AC886 の影響は、他のリスクファクター（前治療の効果及び年齢）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と考えられた。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（2.4.2.1.2）。

AC220-007 試験で 500 ms を超える QTcF 延長が認められた被験者は 8 名（3.3%）、Grade 4 の QTc 延長は認められなかった（2.7.4.2.1.5）。ΔQTcF が 60 ms を超えた被験者は 30 名（12.4%）であった。C-QTc 解析の結果から、Cycle 1 Day 28 に 60 mg／日を投与されていた患者の Cmax における ΔQTcF の中央値（90% CI）は 21.1（18.3～23.6）ms であり、2689-CL-2004 試験の 60 mg 群と同程度であった。AC220-007 試験では、2689-CL-2004 試験と比べて、キザルチニブの高濃度領域で観測される大きな ΔQTcF 値が少なかった。その理由として、開始用量を 30 mg／日とし、QTcF 値により 60 mg／日への増量を判断する投与レジメンが影響したものと考えられる。結果として、AC220-007 試験の C-QTc 解析には非線形モデル（シグモイド Emax モデル）が実測データに最もよく当てはまった。

AC220-007 試験で得られたこれらの有効性成績により、OS に対する有意な効果が認められ、副次評価項目及び主な探索的評価項目によっても裏付けられたことに基づき、AC220-007 試験で用いられた投与レジメンは、FLT3-ITD 陽性の R-R AML の治療に有効であることが確認された。また、QTcF に基づき投与量を調整し、強い CYP3A 阻害剤の併用時に投与量を減量する投与レジメンは、臨床効果を保ちつつ、QTc 延長のリスクを低減できることが示唆された。

3)　QTcF カットオフ値の検討

AC220-007 試験の 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 カットオフ値について、臨床試験シミュレーションにより検討した。（2.4.2.1.1.2）

増量の基準とする QTcF カットオフ値を AC220-007 試験と同じ 450 ms から 470 ms へ変更した場合、30 mg／日から 60 mg／日への増量が可能となる患者は 23.6%増加し（患者全体の 67.7%から 91.3%）、一方で QTcF が 500 ms を超え、キザルチニブの投与を中断する患者は 0.36%（患者全体の 1.14%から 1.50%）増加すると予測された。

C-QTc 解析の結果から、60 mg／日でキザルチニブを投与された患者の ΔQTcF の両側 90% CI の上限は 23.6 ms と推定されたこと、キザルチニブの投与を中断するまでに許容される QTcF 値は 500 ms であることを考慮すると、増量の 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。

4. 特別な試験

該当なし

5. 参考文献

1. Boxenbaum H, Battle M. Effective half-life in clinical pharmacology. J Clin Pharmacol. 1995;35(8):763-6.
2. Garnett C, Bonate PL, Dang Q, et al. Scientific white paper on concentration-QTc modeling. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2018;45(3):383-97.
3. Mansi IA, Nash IS. Ethnic differences in electrocardiographic intervals and axes. J Electrocardiol. 2001;34(4):303-7.
4. Undevia SD, Gomez-Abuin G, Ratain MJ. Pharmacokinetic variability of anticancer agents. Nat Rev Cancer. 2005;5(6):447-58.
5. Frye RF, Zgheib NK, Matzke GR, et al. Liver disease selectively modulates cytochrome P450-mediated metabolism. Clin Pharmacol Ther. 2006;80(3):235-45.
6. 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.
7. Fradley MG, Moslehi J. QT prolongation and oncology drug development. Card Electrophysiol Clin. 2015;7(2):341-55.
8. Grosjean P, Urien S. Moxifloxacin versus placebo modeling of the QT interval. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2012;39(2):205-15.
9. 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.

6. 付録

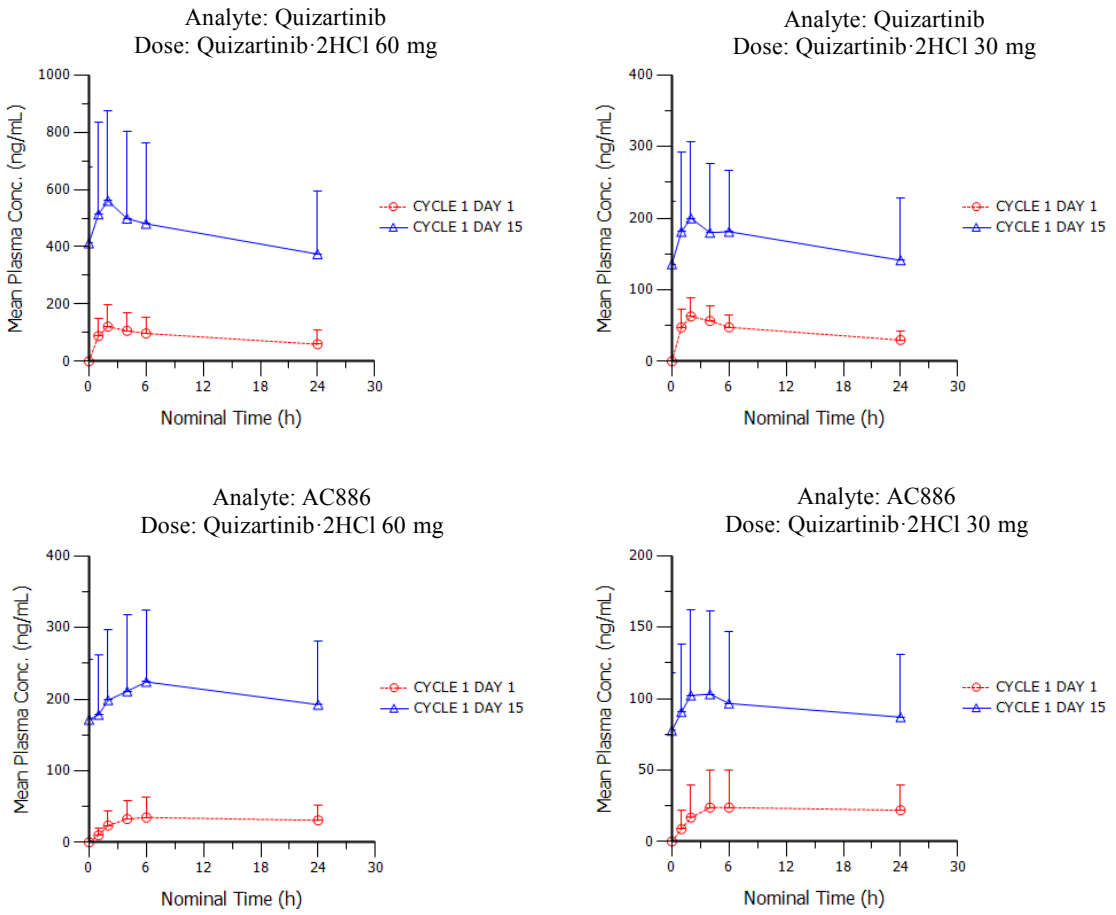
表 2.7.2.6-1　母集団薬物動態解析に用いた試験（1/2）

試験番号 添付資料番号	開発の相	試験の目的	N	投与量	検体採取時期
海外で実施した試験					
AC220-014 5.3.1.1-1	I	液剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティ及び用量比例性の評価	80	液剤 60 mg、 錠剤 30、60、 90 mg	投与前、投与 0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、24、36、48、72、96、120、144、168、240、312、384、及び 480 時間後。
AC220-016 5.3.3.3-1	I	軽度及び中等度肝機能障害者を対象とした薬物動態の評価	30	30 mg	投与前、投与 0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、24、36、48、72、96、120、144、168、192、216、288、360、432、及び 504 時間後。
AC220-015 5.3.3.4-1	I	健康被験者における薬物動態にケトコナゾール及びフルコナゾールが及ぼす影響の評価	89	30 mg	フルコナゾール又はケトコナゾール投与 8 日目の投与前、投与 0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、24、36、48、72、96、120、144、168、192、216、288、360、432、及び 504 時間後。
AC220-018 5.3.3.4-2	I	健康被験者における薬物動態にランソプラゾールが及ぼす影響の評価	62	30 mg	投与前、投与 0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、24、36、48、72、96、120、144、168、192、216、288、360、432、及び 504 時間後。
2689-CL-0011 5.3.4.2-1	I	HSCT 施行後の初回又は 2 回目寛解中の AML 患者を対象とした、維持療法の安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する用量漸増試験	13	40 又は 60 mg	Cycle 1 Day 1 及び Day 15 の投与前、投与 1、2、4、6、及び 24 時間後。Cycle 1 Day 2、Day 4、Day 8、及び Day 21 の投与前、Cycle 2 以降のサイクルの Day 1 の投与前。
2689-CL-2004 5.3.5.2-2	II	R-R AML 患者を対象とした有効性、安全性、薬物動態、薬力学、及びキザルチニブ抵抗性の発現機序の評価	72	30 又は 60 mg／日	Cycle 1 Day 1 及び Day 15 の投与前、投与 1、2、4、6、及び 24 時間後。Cycle 1 Day 8 及び Day 22 の投与前及び投与 2 時間後。Cycle 2 以降の各サイクルの Day 1 に投与前。
AC220-007 5.3.5.1-1	III	R-R AML 患者を対象としたキザルチニブの有効性、安全性、薬物動態、及び薬力学のサルベージ化学療法との比較	239	20、30、 又は 60 mg ／日	Cycle 1 Day 1 及び Day 15 の投与前、投与 1、2、4、6、及び 24 時間後。Cycle 1 Day 8、Cycle 2 Day 1、及び Cycle 3 Day 1 の投与前及び投与 2 時間後。

表 2.7.2.6-1　母集団薬物動態解析に用いた試験（2/2）

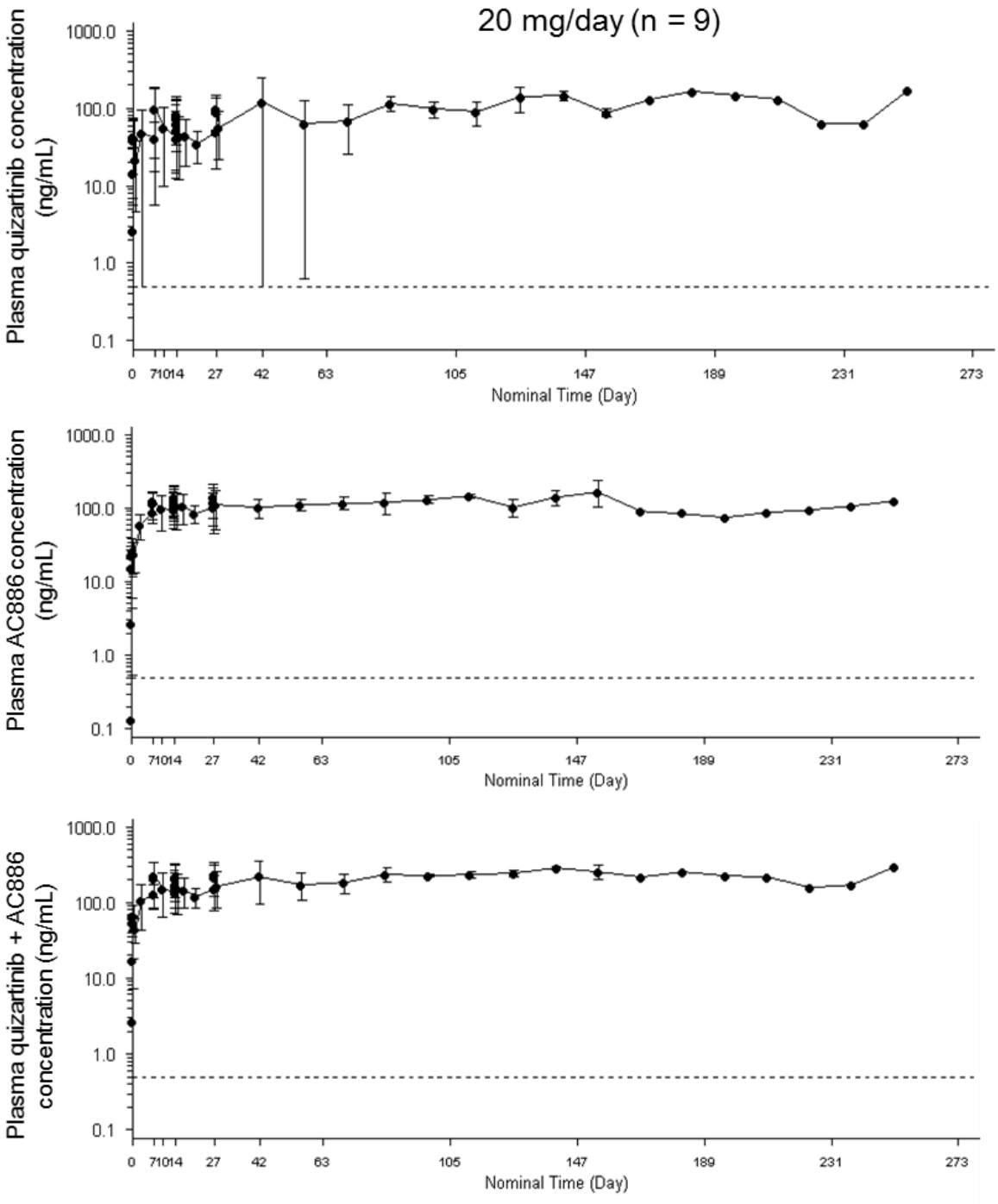
試験番号 添付資料番号	開発の相	試験の目的	N	投与量	検体採取時期
国内で実施した試験					
AC220-A-J101 5.3.3.2-1	I	日本人 R-R AML 患者を対象としてキザルチニブの安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する用量漸増試験	16	20、30、又は 60 mg／日	Cycle 1 Day 1 及び Day 15 の投与前、投与 0.5、1、2、4、及び 6 時間後。Cycle 1 Day 8 及び Day 28 の投与前、投与 2 及び 4 時間後。Cycle 1 Day 2、4、11、16、18、22 の投与前、Cycle 2 以降は Day 1 及び Day 15 の投与前。
AC220-A-J201 5.3.5.2-1	II	日本人 FLT3-ITD 陽性 R-R AML 患者を対象としたキザルチニブの有効性、安全性、薬物動態、及び薬力学の評価	37	20、30、又は 60 mg／日	Cycle 1 Day 1 及び Day 15 の投与前、投与 1、2、4、6、及び 24 時間後、Cycle 1 Day 8 及び Cycle 3 Day 1 の投与前、投与 2～4 時間後、Cycle 2 Day 1 の投与前、投与 1、2、4、6、24 時間後（Cycle 1 Day 16 からキザルチニブの用量を増量した場合）あるいは投与前、投与 2～4 時間後（Cycle 1 Day 16 でキザルチニブの用量を増量しなかった場合）。

図 2.7.2.6-1　キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）の推移図: Cycle 1 の試験日別（2689-CL-2004 試験）



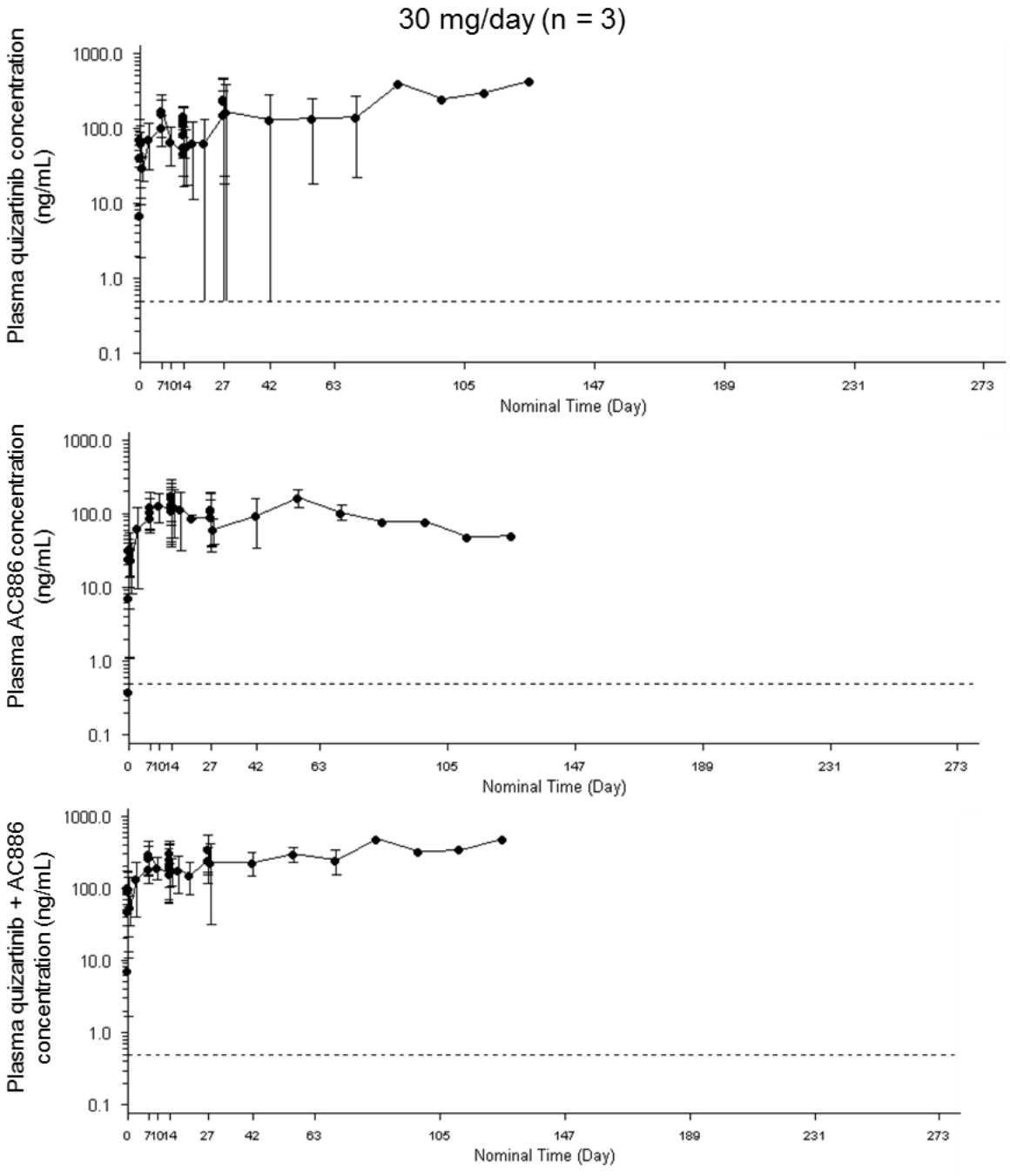
Source: M5.3.5.2-2（2689-CL-2004） Appendix16.1.13 Figure 4 及び Figure 5

図 2.7.2.6-2　20 mg／日投与時のキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ ＋AC886 の血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（AC220-A-J101 試験）



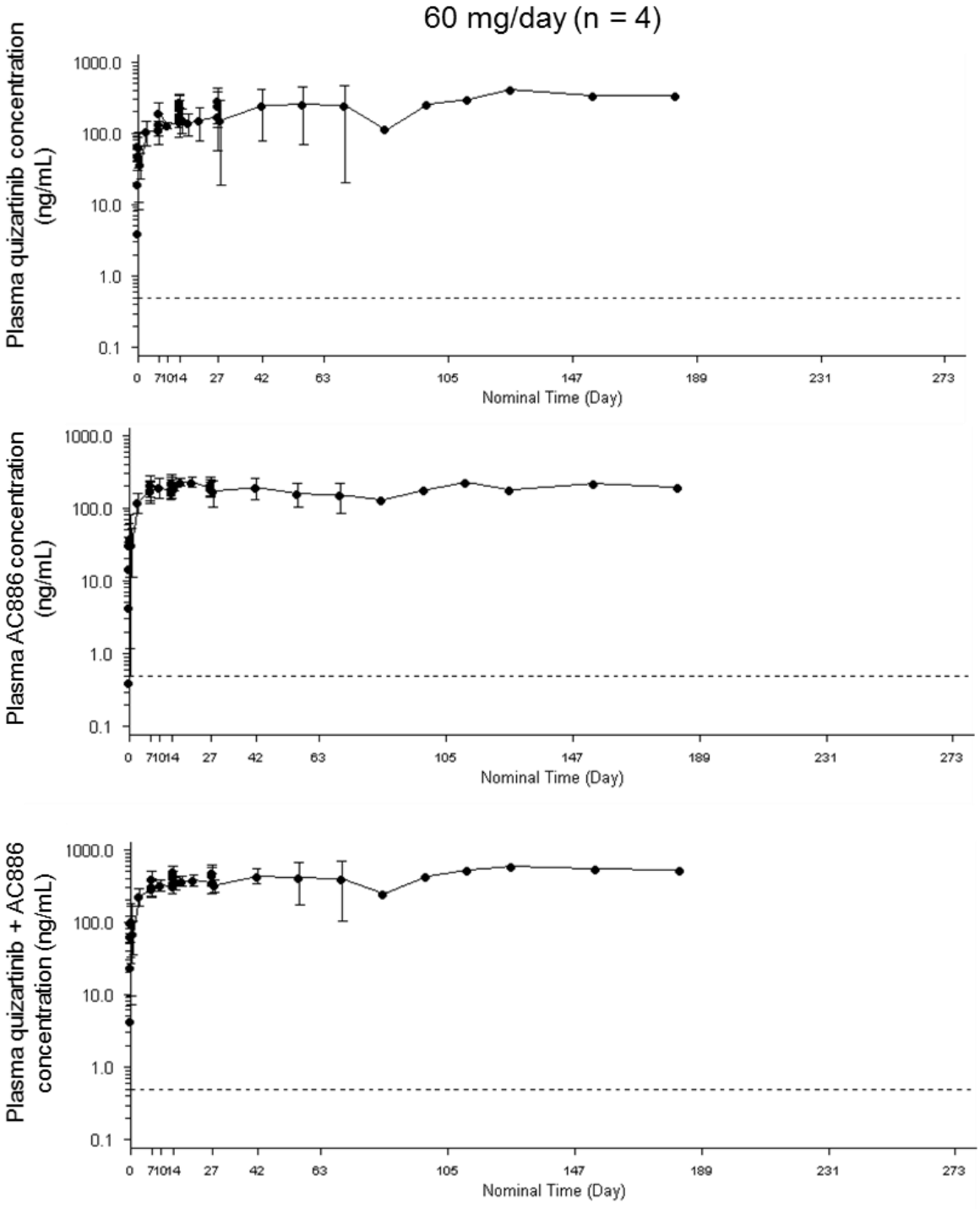
Time is expressed as Study Day of Cycle 1.
- - - -: Lower limit of quantification (0.500 ng/mL)
Source: M5.3.3.2-1（AC220-A-J101） Figure 14.2.10, Figure 14.2.12, Figure 14.2.14

図 2.7.2.6-3　30 mg／日投与時のキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ ＋AC886 の血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（AC220-A-J101 試験）



Time is expressed as Study Day of Cycle 1.
- - - -: Lower limit of quantification (0.500 ng/mL)
Source: M5.3.3.2-1（AC220-A-J101） Figure 14.2.10, Figure 14.2.12, Figure 14.2.14

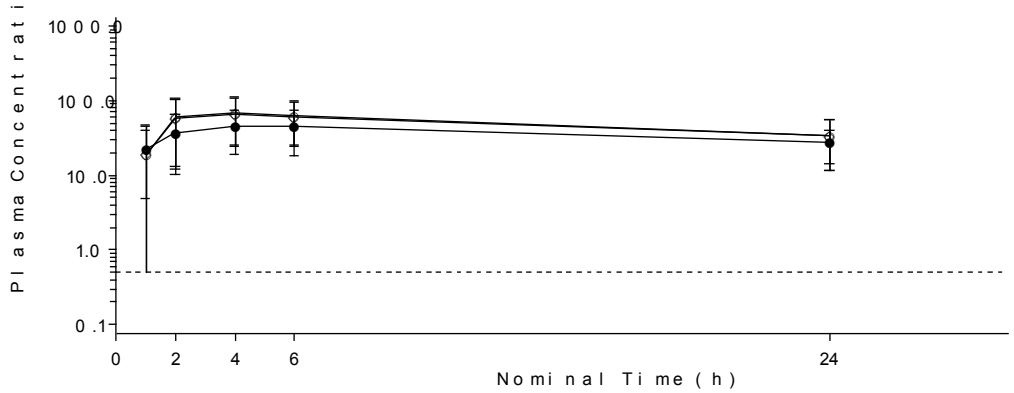
図 2.7.2.6-4　60 mg／日投与時のキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ ＋AC886 の血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（AC220-A-J101 試験）



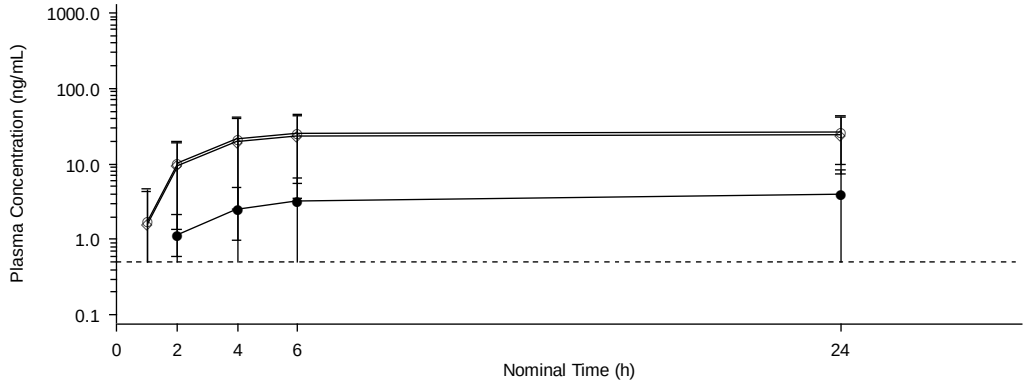
Time is expressed as Study Day of Cycle 1.
- - - -: Lower limit of quantification (0.500 ng/mL)
Source: M5.3.3.2-1（AC220-A-J101） Figure 14.2.10, Figure 14.2.12, Figure 14.2.14

図 2.7.2.6-5　Cycle 1 Day 1 のキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ + AC886 の血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（AC220-A-J201 試験）

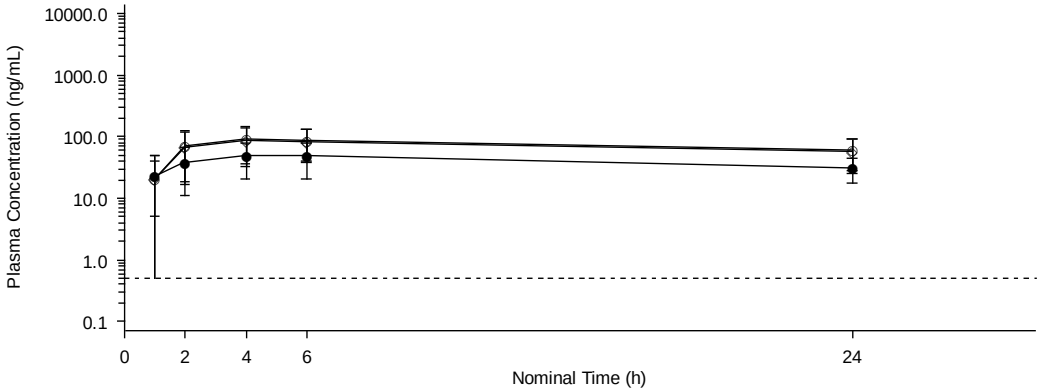
キザルチニブ



AC886



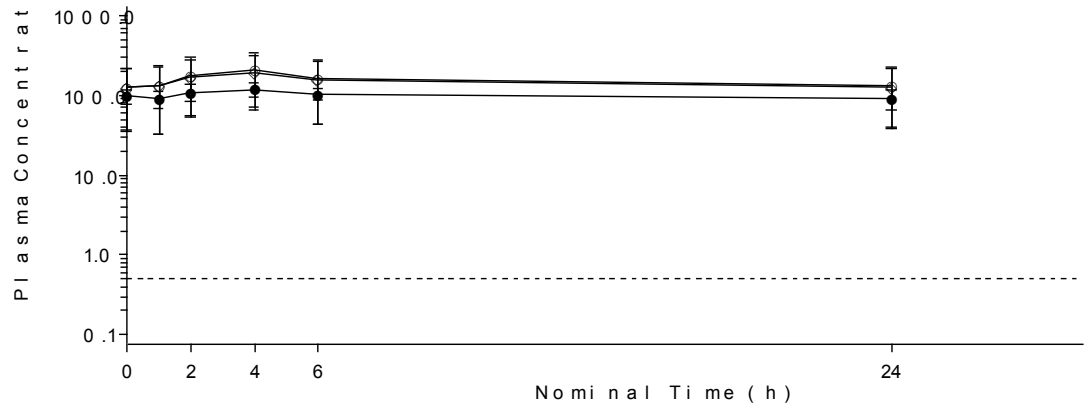
キザルチニブ + AC886



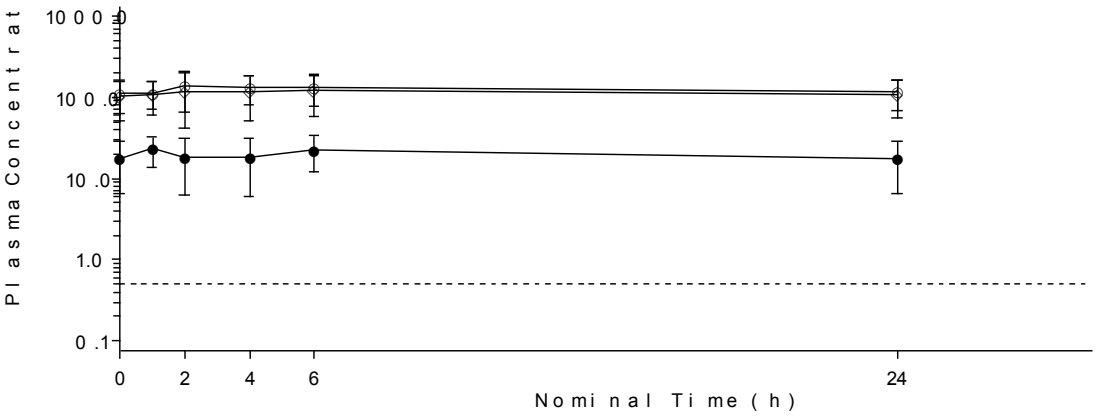
●: 20 mg/day (CYP INH+) (N = 3)　○: 30 mg/day (CYP INH-) (N = 34)　■: 30 mg/day (CYP INH+) (N = 0)
□: 60 mg/day (CYP INH-) (N = 0)　◊: 20 mg/day (CYP INH+) and 30 mg/day (CYP INH-) (N = 37)
×: 30 mg/day (CYP INH+) and 60 mg/day (CYP INH-) (N = 0)
- - - -: Lower limit of quantification (0.500 ng/mL)
Source: M5.3.5.2-1（AC220-A-J201）Figure 14.4-14, Figure 14.4-16, Figure 14.4-18

図 2.7.2.6-6　Cycle 1 Day 15 のキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ ＋AC886 の血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（AC220-A-J201 試験）

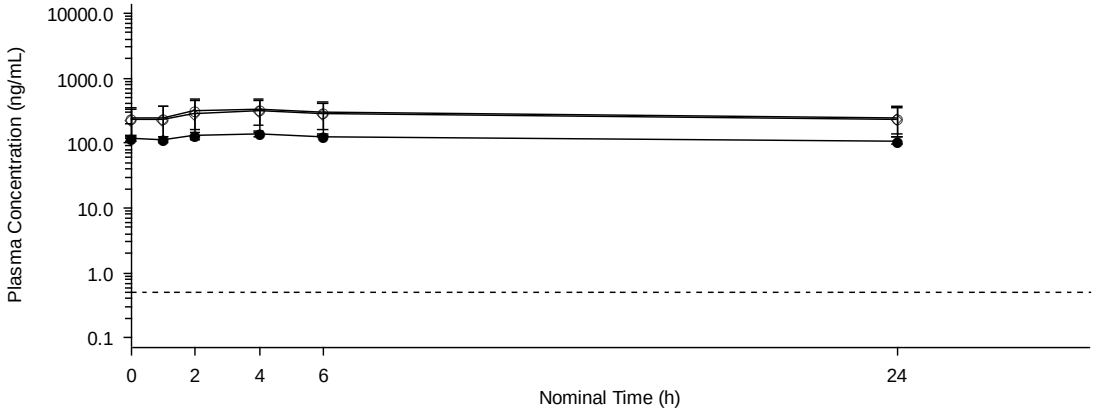
キザルチニブ



AC886

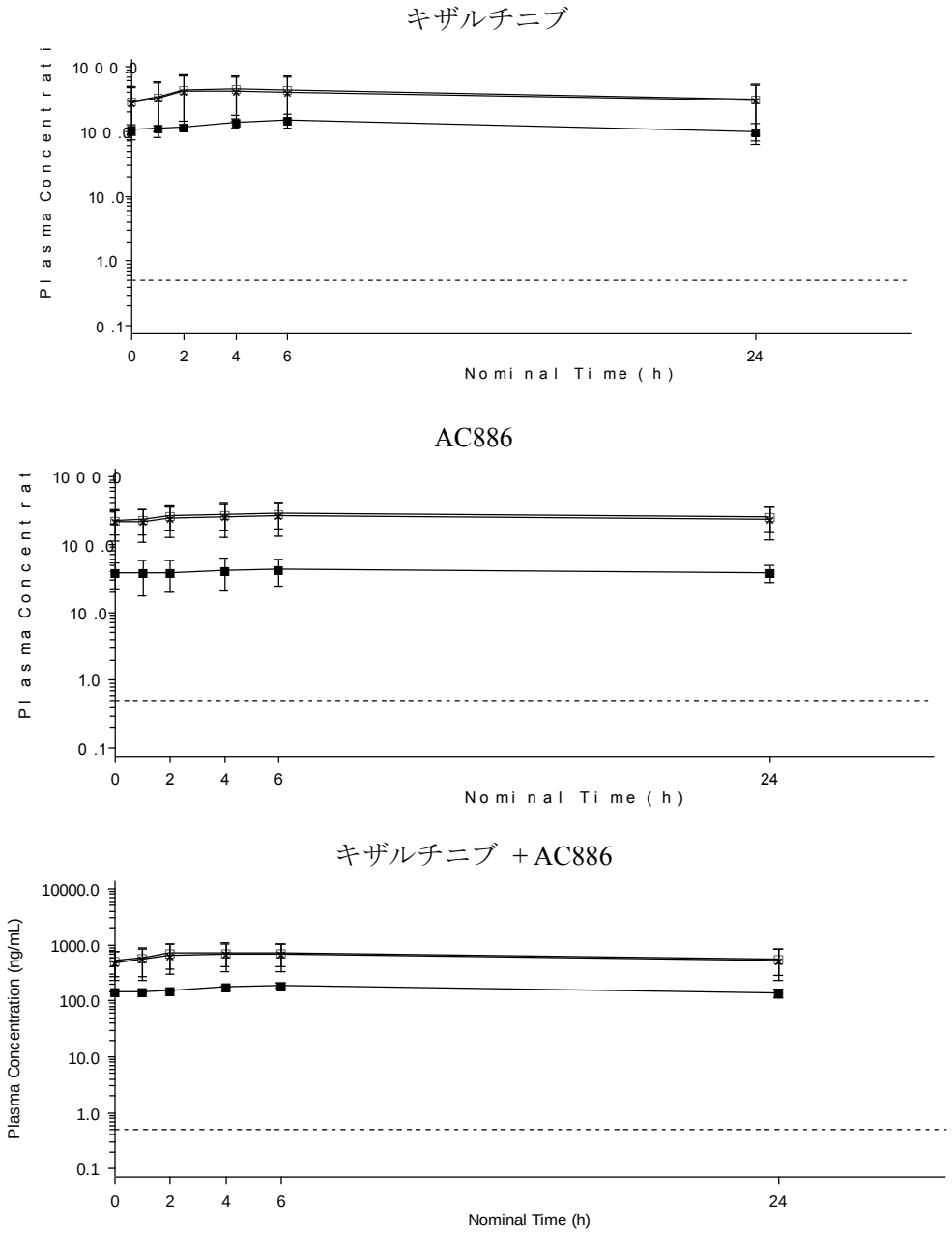


キザルチニブ ＋AC886



●: 20 mg/day (CYP INH+) (N = 3)　○: 30 mg/day (CYP INH-) (N = 32)　■: 30 mg/day (CYP INH+) (N = 0)
□: 60 mg/day (CYP INH-) (N = 0)　◊: 20 mg/day (CYP INH+) and 30 mg/day (CYP INH-) (N = 35)
×: 30 mg/day (CYP INH+) and 60 mg/day (CYP INH-) (N = 0)
- - - -: Lower limit of quantification (0.500 ng/mL)
Source: M5.3.5.2-1（AC220-A-J201）Figure 14.4-14, Figure 14.4-16, Figure 14.4-18

図 2.7.2.6-7　Cycle 2 Day 1 のキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ ＋AC886 の血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（AC220-A-J201 試験）



●: 20 mg/day (CYP INH+) (N = 0)　○: 30 mg/day (CYP INH-) (N = 0)　■: 30 mg/day (CYP INH+) (N = 2)
□: 60 mg/day (CYP INH-) (N = 21)　◊: 20 mg/day (CYP INH+) and 30 mg/day (CYP INH-) (N = 0)
×: 30 mg/day (CYP INH+) and 60 mg/day (CYP INH-) (N = 23)
- - - -: Lower limit of quantification (0.500 ng/mL)
Source: M5.3.5.2-1（AC220-A-J201）Figure 14.4-14, Figure 14.4-16, Figure 14.4-18

表 2.7.2.6-2 DDI 試験以外の試験におけるキザルチニブ単回投与時のキザルチニブ及び AC886 の血漿中薬物動態の要約（1/6）

Study AC220-014							
添付資料番号		試験の目的		試験デザイン	被験者数（男／女）、被験者の種類、平均年齢（範囲）		キザルチニブの投与量、剤型、投与経路
5.3.1.1-1		液剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティ及び用量比例性の評価		非盲検、無作為化、単回投与、並行群間比較	80 名（50/30）、健康被験者、31（18～55）歳		60 mg、液剤、経口 60 mg、30 mg 錠 2 錠、経口 30 mg、30 mg 錠 1 錠、経口 90 mg、30 mg 錠 3 錠、経口
PK Parameter, Geometric Mean (CV)[a]		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUCinf (ng·h/mL)	Metabolite/ Parent Ratio[b]
Quizartinib	60 mg solution	178 (27.1)	4.00 (2.00, 8.00)	10432 (60.9)	71.0 (64.2)	10899 (61.7)	NA
	60 mg tablet	197 (29.4)	4.00 (2.00, 8.05)	10085 (72.9)	64.9 (75.0)	10726 (72.8)	NA
	30 mg tablet	95.4 (40.0)	4.00 (3.00, 5.00)	5329 (65.4)	62.9 (65.5)	5909 (65.3)	NA
	90 mg tablet	310 (34.0)	4.00 (2.00, 5.00)	18824 (82.4)	76.3 (59.1)	19891 (80.7)	NA
AC886	60 mg solution	51.3 (52.7)	6.00 (4.00, 120)	5901 (29.5)	66.0 (45.5)	6278 (27.5)	0.576 (79.8)
	60 mg tablet	61.1 (60.7)	8.00 (4.00, 48.0)	6278 (33.1)	53.5 (39.4)	6601 (30.1)	0.615 (95.9)
	30 mg tablet	32.0 (61.0)	5.00 (4.00, 72.0)	3191 (28.7)	60.2 (30.9)	3440 (26.2)	0.582 (83.5)
	90 mg tablet	79.4 (82.7)	8.00 (4.00, 120)	9721 (29.4)	70.7 (46.2)	9911 (28.2)	0.498 (107.4)

PK: 薬物動態、NA: 該当なし
a: Tmax のみ中央値（最小値、最大値）を示す。
b: AUCinf に基づく。

表 2.7.2.6-2 DDI 試験以外の試験におけるキザルチニブ単回投与時のキザルチニブ及び AC886 の血漿中薬物動態の要約（2/6）

Study AC220-019							
添付資料番号		試験の目的		試験デザイン	被験者数（男／女）、被験者の種類、平均年齢（範囲）		キザルチニブの投与量、剤型、投与経路
5.3.1.1-2		健康被験者における食事の影響試験: 錠剤投与時の薬物動態に対する食事の影響の評価		非盲検、単回投与、無作為化、並行群間比較	64 名（48/16）、健康被験者、35.5（18～55）歳		30 mg、30 mg 錠 1 錠、食後経口 30 mg、30 mg 錠 1 錠、空腹時経口
PK Parameter, Geometric Mean (CV)[a]		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUCinf (ng·h/mL)	Metabolite/ Parent Ratio[b]
Quizartinib	Fed	90.9 (26.9)	6.00 (4.00, 12.00)	8790 (40.3)	103.4 (30.7)	9460 (42.5)	NA
	Fasted	99.3 (25.5)	4.00 (2.00, 8.00)	8340 (33.0)	103.4 (27.9)	8730 (36.6)	NA
AC886	Fed	10.2 (87.9)	36.00 (6.00, 144.00)	1820 (75.1)	85.8 (32.8)	2450 (43.6)	0.269 (64.5)
	Fasted	13.0 (60.9)	5.00 (4.00, 120.00)	1750 (54.3)	94.8 (35.1)	1970 (52.1)	0.239 (85.0)

PK: 薬物動態、NA: 該当なし
a: Tmax のみ中央値（最小値、最大値）を示す。
b: AUCinf に基づく。

表 2.7.2.6-2 DDI 試験以外の試験におけるキザルチニブ単回投与時のキザルチニブ及び AC886 の血漿中薬物動態の要約（3/6）

Study AC220-008				
添付資料番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数（男／女）、被験者の種類、平均年齢（範囲）	キザルチニブの投与量、剤型、投与経路
5.3.1.1-3	健康被験者における食事の影響試験: 経口液剤を投与時の薬物動態に対する食事の影響の評価	非盲検、無作為化、単回投与	50 名（33/17）、健康被験者、32.6（18～49）歳	20 mg、液剤、食後経口 20 mg、液剤、空腹時経口 60 mg、液剤、食後経口 60 mg、液剤、空腹時経口
検体処理上の問題により影響を受けた薬物動態データであるため、臨床概要には示さない。				

表 2.7.2.6-2　DDI 試験以外の試験におけるキザルチニブ単回投与時のキザルチニブ及び AC886 の血漿中薬物動態の要約（4/6）

Study AC220-006				
添付資料番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数（男／女）、 被験者の種類、 平均年齢（範囲）	キザルチニブの投与量、剤型、投与経路
5.3.3.1-1	健康被験者におけるキザルチニブの吸収、代謝、及び排泄の評価	非盲検、単回投与、非無作為化	6 名（6/0）、 健康被験者、 29（18～40）歳	60 mg、液剤（[^{14}C] キザルチニブ約 100 µCi を含有）、経口
検体処理上の問題により影響を受けた薬物動態データであるため、臨床概要には示さない。				

表 2.7.2.6-2　DDI 試験以外の試験におけるキザルチニブ単回投与時のキザルチニブ及び AC886 の血漿中薬物動態の要約（5/6）

Study CP0001				
添付資料番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数（男／女）、 被験者の種類、 平均年齢（範囲）	キザルチニブの投与量、剤型、投与経路
5.3.3.2-2	R-R AML 患者を対象とするヒト初回投与（first-in-human）用量漸増試験	非盲検、反復投与、用量漸増	76 名（46/30）、 AML 患者、 56.0（23～86）歳	間欠投与: 12～450 mg／日、 連日投与: 200 及び 300 mg／日、 液剤、経口
検体処理上の問題により影響を受けた薬物動態データであるため、臨床概要には示さない。				

表 2.7.2.6-2 DDI 試験以外の試験におけるキザルチニブ単回投与時のキザルチニブ及び AC886 の血漿中薬物動態の要約（6/6）

Study AC220-016							
添付資料番号		試験の目的		試験デザイン	被験者数（男／女）、被験者の種類、平均年齢（範囲）		キザルチニブの投与量、剤型、投与経路
5.3.3.3-1		軽度及び中等度肝機能障害者を対象とした薬物動態の評価		非盲検、単回投与、並行群間比較	8 名（3/5）、軽度肝機能障害者、52.0（34～58）歳 8 名（6/2）、中等度肝機能障害者、53.9（47～59）歳 14 名（7/7）、健康被験者（MHC）、54.5（36～66）歳		30 mg、30 mg 錠 1 錠、経口
PK Parameter, Geometric Mean (CV)[a]		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUCinf (ng·h/mL)	Metabolite/ Parent Ratio[b]
Quizartinib	Mild HI	109 (30.6)	3.00 (2.00, 4.00)	7824 (47.1)	115.5 (28.0)	9462 (25.9)	NA
	MHC	97.1 (37.3)	3.50 (2.00, 4.00)	7088 (53.9)	85.8 (25.2)	7304 (54.5)	NA
	Moderate HI	98.7 (40.3)	2.00 (1.00, 4.00)	6645 (88.1)	106.6 (46.1)	7043 (90.2)	NA
	MHC	90.2 (37.9)	3.00 (2.00, 5.00)	5976 (42.6)	86.2 (26.8)	6132 (42.7)	NA
AC886	Mild HI	23.7 (59.9)	4.50 (3.00, 48.0)	2721 (37.2)	108 (32.1)	3256 (21.2)	0.372 (30.5)
	MHC	19.7 (66.2)	6.50 (4.00, 48.0)	2558 (40.8)	114 (26.4)	2716 (37.6)	0.372 (70.0)
	Moderate HI	16.1 (95.3)	5.00 (4.00, 8.00)	1783 (70.0)	102.2 (30.4)	1972 (70.6)	0.317 (156.4)
	MHC	23.7 (73.7)	5.00 (5.00, 36.0)	2958 (50.8)	82.9 (25.7)	3052 (49.3)	0.498 (56.9)
Quizartinib + AC886	Mild HI	136 (20.6)	3.00 (2.00, 4.00)	10921 (30.0)	NC	12089 (12.0)	NA
	MHC	120 (25.8)	3.50 (2.00, 4.00)	9986 (39.8)	NC	10360 (40.0)	NA
	Moderate HI	116 (34.8)	2.50 (2.00, 4.00)	9383 (42.6)	NC	9105 (38.1)	NA
	MHC	114 (33.1)	3.00 (2.00, 5.00)	9183 (38.0)	NC	9441 (37.3)	NA

PK: 薬物動態、HI: 肝機能障害、NA: 該当なし、NC: 算出せず
a: Tmax のみ中央値（最小値、最大値）を示す。
b: AUCinf に基づく。

表 2.7.2.6-3 DDI 試験以外の試験におけるキザルチニブ反復投与時のキザルチニブ及び AC886 の薬物動態の要約（1/7）

Study AC220-A-J101						
添付資料番号		試験の目的	試験デザイン	被験者数（男／女）、 被験者の種類、 平均年齢（範囲）		キザルチニブの投与量、剤型、投与経路
5.3.3.2-1		日本人 R-R AML 患者を対象としてキザルチニブの安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する用量漸増試験	非盲検、反復投与、用量漸増	17 名（9/8）、 AML 患者、 64.9（33～91）歳		20 mg、20 mg 錠 1 錠、経口 30 mg、30 mg 錠 1 錠、経口 60 mg、30 mg 錠 2 錠、経口
PK Parameter, Geometric Mean (CV)[a]		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCtau (ng·h/mL)	Metabolite/Parent Ratio[b]	Accumulation Ratio[b]
Quizartinib 20 mg						
Quizartinib	Day 1	42.8 (70.9)	2.15 (1.95, 6.05)	550 (99.3)	NA	NA
	Day 15	81.5 (65.3)	4.03 (2.08, 6.12)	1280 (63.1)	NA	1.93 (58.3)
AC886	Day 1	24.6 (58.5)	18.08 (3.95, 23.88)	451 (55.3)	0.820 (165.9)	NA
	Day 15	132 (41.4)	6.05 (0.57, 6.12)	2650 (41.3)	2.06 (45.3)	5.94 (74.9)
Quizartinib + AC886	Day 1	71.3 (34.3)	2.15 (1.95, 6.07)	1150 (40.1)	NA	NA
	Day 15	215 (45.1)	4.08 (2.08, 6.12)	4010 (43.8)	NA	3.22 (43.4)
Quizartinib 30 mg						
Quizartinib	Day 1	73.4 (65.5)	2.00 (2.00, 6.02)	1070 (54.9)	NA	NA
	Day 15	148 (37.7)	4.00 (2.07, 4.03)	2010 (66.2)	NA	1.88 (23.1)
AC886	Day 1	28.9 (95.8)	5.97 (5.97, 6.02)	547 (92.8)	0.510 (28.2)	NA
	Day 15	160 (67.3)	6.03 (4.00, 6.15)	3160 (62.6)	1.57 (106.9)	5.77 (96.0)
Quizartinib + AC886	Day 1	97.9 (67.3)	2.00 (2.00, 6.02)	1640 (66.2)	NA	NA
	Day 15	316 (34.8)	4.03 (4.00, 6.15)	5520 (39.5)	NA	3.38 (33.9)
Quizartinib 60 mg						
Quizartinib	Day 1	62.6 (49.6)	4.04 (4.00, 6.03)	1060 (49.2)	NA	NA
	Day 15	283 (20.4)	6.08 (3.97, 6.12)	5080 (29.3)	NA	4.17 (24.0)
AC886	Day 1	30.1 (116.4)	14.89 (5.92, 23.78)	534 (119.0)	0.504 (66.3)	NA
	Day 15	231 (23.4)	6.12 (6.03, 23.70)	4930 (19.9)	0.970 (36.1)	8.56 (160.0)
Quizartinib + AC886	Day 1	89.4 (69.8)	4.96 (4.00, 6.03)	1650 (64.5)	NA	NA
	Day 15	512 (15.7)	6.08 (6.03, 6.12)	10200 (16.6)	NA	5.43 (52.8)

PK: 薬物動態、NA: 該当なし
a: Tmax のみ中央値（最小値、最大値）を示す。b: AUCtau に基づく。

表 2.7.2.6-3 DDI 試験以外の試験におけるキザルチニブ反復投与時のキザルチニブ及び AC886 の薬物動態の要約（2/7）

Study CP0001				
添付資料番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数（男／女）、 被験者の種類、 平均年齢（範囲）	キザルチニブの投与量、剤型、投与経路
5.3.3.2-2	R-R AML 患者を対象とするヒト初回投与（first-in-human）用量漸増試験	非盲検、反復投与、 用量漸増	76 名（46/30）、 AML 患者、 56.0（23～86）歳	間欠投与: 12～450 mg／日、 連日投与: 200 及び 300 mg／日、 液剤、経口
検体処理上の問題により影響を受けた薬物動態データであるため、臨床概要には示さない。				

表 2.7.2.6-3 DDI 試験以外の試験におけるキザルチニブ反復投与時のキザルチニブ及び AC886 の薬物動態の要約（3/7）

Study 2689-CL-0011							
添付資料番号		試験の目的		試験デザイン	被験者数（男／女）、 被験者の種類、 平均年齢（範囲）	キザルチニブの投与量、剤型、投与経路	
5.3.4.2-1		HSCT 施行後の初回又は 2 回目寛解中の AML 患者を対象とした、維持療法の安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する用量漸増試験		非盲検、反復投与、用量漸増	13 名（7/6）、 AML 患者、 43.7（23～61）歳	60 mg、液剤、経口 40 mg、液剤、経口	
PK Parameter, Geometric Mean (CV)[a]		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	Cmax/Dose (ng/mL/mg)	$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (ng·h/mL/mg)	Metabolite/ Parent Ratio[b]
Quizartinib 40 mg							
Quizartinib	Day 1	87.0 (36.1)	2.00 (2.00, 2.08)	1350 (22.9)	2.18 (36.1)	33.8 (22.9)	NA
	Day 15	339 (15.5)	3.04 (1.00, 6.25)	6480 (22.1)	8.46 (15.5)	162 (22.1)	NA
AC886	Day 1	12.1 (77.9)	23.7 (20.4, 24.4)	231 (82.6)	0.303 (77.9)	5.77 (82.6)	0.171 (71.1)
	Day 15	64.5 (41.8)	3.04 (1.07, 24.0)	1360 (44.8)	1.61 (41.8)	34.0 (44.8)	0.210 (58.0)
Quizartinib 60 mg							
Quizartinib	Day 1	156 (30.6)	2.13 (1.00, 4.25)	2320 (18.5)	2.61 (30.6)	38.7 (18.5)	NA
	Day 15	558 (75.5)	3.21 (1.00, 5.65)	10400 (116.3)	9.31 (75.5)	174 (116.3)	NA
AC886	Day 1	29.1 (182.5)	15.3 (2.20, 24.0)	528 (215.1)	0.486 (182.5)	8.8 (215.1)	0.227 (212.5)
	Day 15	222 (52.9)	5.96 (4.50, 24.0)	4780 (60.3)	3.70 (52.9)	79.7 (60.3)	0.459 (200.0)

PK: 薬物動態、NA: 該当なし
a: Tmax のみ中央値（最小値、最大値）を示す。
b: $AUC_{0\text{-}24h}$ に基づく。

表 2.7.2.6-3 DDI 試験以外の試験におけるキザルチニブ反復投与時のキザルチニブ及び AC886 の薬物動態の要約（4/7）

Study AC220-007					
添付資料番号		試験の目的	試験デザイン	被験者数（男／女）、被験者の種類、平均年齢（範囲）	キザルチニブの投与量、剤型、投与経路
5.3.5.1-1		R-R AML 患者を対象としたキザルチニブの有効性、安全性、薬物動態、及び薬力学のサルベージ化学療法との比較	非盲検、反復投与、無作為化	367 名（177/190）、R-R AML 患者、53.9（18～81）歳	20 mg、20 mg 錠 1 錠、経口 30 mg、30 mg 錠 1 錠、経口 60 mg、30 mg 錠 2 錠、経口
Predicted (Post-Hoc) PK Parameter, Geometric Mean (CV)[a]		Cmax[b] (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$[b] (ng·h/mL)	Tmax (h)	
Quizartinib	20 mg	194 (63.5)	4030 (73.5)	2.89 (2.08, 6.12)	
	30 mg	264 (72.5)	5250 (87.3)	2.82 (1.87, 11.2)	
	60 mg	376 (71.1)	7060 (91.8)	2.62 (0, 8.96)	
AC886	20 mg	80.8 (56.9)	1830 (58.1)	5.42 (2.73, 9.82)	
	30 mg	125 (62)	2740 (59.3)	4.67 (0, 24)	
	60 mg	210 (61.6)	4550 (60.1)	4.57 (0, 11.8)	

PK: 薬物動態
a: Tmax のみ中央値（最小値、最大値）を示す。
b: Cycle 1 Day 28 時点

表 2.7.2.6-3　DDI 試験以外の試験におけるキザルチニブ反復投与時のキザルチニブ及び AC886 の薬物動態の要約（5/7）

Study AC220-A-J201						
添付資料番号	試験の目的		試験デザイン	被験者数（男／女）、被験者の種類、平均年齢（範囲）	キザルチニブの投与量、剤型、投与経路	
5.3.5.2-1	日本人 FLT3-ITD 陽性 R-R AML 患者を対象としたキザルチニブの有効性、安全性、薬物動態、及び薬力学の評価		非盲検、反復投与、単群	37 名（15/22）、AML 患者、60.0（31～81）歳	20 mg、20 mg 錠 1 錠、経口 30 mg、30 mg 錠 1 錠、経口 60 mg、30 mg 錠 2 錠、経口	
PK Parameter, Geometric Mean (CV)[a]		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCtau (ng·h/mL)	Metabolite/ Parent Ratio[b]	Accumulation Ratio[b]
Quizartinib 20 mg						
Quizartinib	Cyle 1 Day 1	43.9 (54.6)	4.08 (2.17, 6.17)	797 (55.7)	NA	NA
	Cyle 1 Day 15	124 (28.0)	4.08 (4.08, 6.25)	2550 (27.4)	NA	3.19 (69.2)
AC886	Cyle 1 Day 1	NC (NC)	24.33 (24.25, 24.42)	NC (NC)	NC (NC)	NA
	Cyle 1 Day 15	16.2 (78.8)	4.08 (0.00, 6.25)	371 (76.7)	0.146 (120.9)	5.11 (16.2)
Quizartinib + AC886	Cyle 1 Day 1	46.3 (55.5)	4.08 (2.17, 6.17)	873 (55.2)	NA	NA
	Cyle 1 Day 15	145 (16.8)	4.08 (4.08, 6.25)	3020 (14.0)	NA	3.46 (66.7)
Quizartinib 30 mg						
Quizartinib	Cyle 1 Day 1	59.4 (98.8)	4.03 (1.85, 24.20)	907 (94.8)	NA	NA
	Cyle 1 Day 15	170 (82.3)	3.06 (1.42, 6.08)	3000 (102.1)	NA	3.24 (108.8)
	Cyle 2 Day 1	147 (26.4)	6.17 (6.08, 6.25)	2910 (26.0)	NA	NA
AC886	Cyle 1 Day 1	NC (NC)	24.32 (3.93, 24.67)	NC (NC)	NC (NC)	NA
	Cyle 1 Day 15	135 (41.7)	5.82 (0.83, 24.50)	2890 (40.9)	0.965 (103.3)	6.89 (118.4)
	Cyle 2 Day 1	41.9 (43.5)	14.17 (4.25, 24.08)	944 (42.3)	0.324 (74.1)	NA
Quizartinib + AC886	Cyle 1 Day 1	78.2 (94.6)	4.12 (1.85, 24.20)	1390 (90.8)	NA	NA
	Cyle 1 Day 15	321 (47.4)	4.04 (1.73, 6.18)	6410 (50.5)	NA	4.49 (90.9)
	Cyle 2 Day 1	191 (10.3)	6.17 (6.08, 6.25)	3940 (9.2)	NA	NA
Quizartinib 60 mg						
Quizartinib	Cyle 2 Day 1	388 (80.4)	3.87 (0.00, 6.23)	7210 (89.9)	NA	NA
AC886	Cyle 2 Day 1	275 (44.1)	5.65 (0.00, 24.02)	6010 (44.6)	0.834 (86.1)	NA
Quizartinib + AC886	Cyle 2 Day 1	687 (53.3)	4.08 (0.00, 6.23)	14100 (53.9)	NA	NA

PK: 薬物動態、NA: 該当なし
a: Tmax のみ中央値（最小値、最大値）を示す。b: AUCtau に基づく。

表 2.7.2.6-4　DDI 試験におけるキザルチニブ単回投与時のキザルチニブ及び AC886 の薬物動態の要約（6/7）

Study 2689-CL-2004							
添付資料番号		試験の目的		試験デザイン	被験者数（男／女）、被験者の種類、平均年齢（範囲）	キザルチニブの投与量、剤型、投与経路	
5.3.5.2-2		R-R AML 患者を対象とした有効性、安全性、薬物動態、薬力学、及びキザルチニブ抵抗性の発現機序の評価		非盲検、反復投与、無作為化	76 名（44/32）、AML 患者、53.0（19～77）歳	60 mg、液剤、経口 30 mg、液剤、経口	
PK Parameter, Geometric Mean (CV)[a]		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	AUClast (ng·h/mL)	Accumulation Ratio[b]	Metabolite/ Parent Ratio[b]
Quizartinib 30 mg							
Quizartinib	Day 1	62.8 (48.3)	2.05 (1.00, 6.33)	932 (36.7)	820 (55.3)	NA	NA
	Day 15	186 (66.0)	2.00 (0.983, 4.00)	3370 (72.5)	2941 (93.0)	3.73 (52.0)	NA
AC886	Day 1	17.5 (129.9)	5.88 (1.00, 25.1)	366 (96.5)	311 (145.3)	NA	0.398 (141.7)
	Day 15	91.5 (58.4)	4.00 (1.00, 23.9)	1867 (58.6)	1626 (75.0)	5.09 (84.0)	0.544 (112.0)
Quizartinib 60 mg							
Quizartinib	Day 1	112 (75.5)	2.33 (1.00, 6.13)	1455 (79.0)	1537 (75.4)	NA	NA
	Day 15	487 (80.8)	2.00 (0.833, 6.00)	8276 (95.7)	7077 (108.1)	5.68 (75.2)	NA
AC886	Day 1	32.9 (89.1)	21.7 (2.00, 24.5)	525 (83.8)	554 (91.8)	NA	0.373 (109.7)
	Day 15	192 (63.4)	4.20 (1.00, 23.0)	4232 (67.8)	3235 (98.3)	8.21 (100.2)	0.485 (169.3)

PK: 薬物動態、NA: 該当なし
a: Tmax のみ中央値（最小値、最大値）を示す。
b: $AUC_{0\text{-}24h}$ に基づく。

表 2.7.2.6-4　DDI 試験以外の試験におけるキザルチニブ単回投与時のキザルチニブ及び AC886 の血漿中薬物動態の要約（7/7）

Study AC220-002				
添付資料番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数（男／女）、被験者の種類、平均年齢（範囲）	キザルチニブの投与量、剤型、投与経路
5.3.5.2-3	R-R AML 患者を対象としたキザルチニブ単剤投与時の有効性、安全性及び忍容性、薬物動態、並びに薬力学の評価	非盲検、反復投与、単群	333 名（170/163）、AML 患者、58.6（19～86）歳	200 mg、液剤、経口 135 mg、液剤、経口 90 mg、液剤、経口
検体処理上の問題により影響を受けた薬物動態データであるため、臨床概要には示さない。薬物動態解析は実施しなかった。				

表 2.7.2.6-5 DDI 試験におけるキザルチニブ単回投与時のキザルチニブ及び AC886 の薬物動態の要約（1/3）

Study AC220-015							
添付資料番号		試験の目的		試験デザイン	被験者数（男／女）、被験者の種類、平均年齢（範囲）	治験薬（投与量、剤型、投与経路）	
5.3.3.4-1		健康被験者における薬物動態にケトコナゾール及びフルコナゾールが及ぼす影響の評価		非盲検、無作為化、単回投与	93 名（70/23）、健康被験者、34（18～53）歳	キザルチニブ（30 mg、30 mg 錠 1 錠、経口） フルコナゾール（400 mg、200 mg 錠 2 錠、経口） ケトコナゾール（400 mg、200 mg 錠 2 錠、経口）	
PK Parameter, Geometric Mean (CV)[a]		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUCinf (ng·h/mL)	Metabolite/ Parent Ratio[b]
Quizartinib	Quizartinib Alone	104 (23.3)	4.00 (2.00, 8.00)	9098 (34.9)	98.7 (27.4)	9626 (35.9)	NA
	Quizartinib + Fluconazole	116 (26.1)	4.00 (2.00, 5.00)	10903 (33.4)	107 (31.6)	11549 (34.3)	NA
	Quizartinib + Ketoconazole	121 (23.8)	4.00 (3.00, 6.00)	16959 (22.7)	145 (24.0)	18706 (26.1)	NA
AC886	Quizartinib Alone	13.1 (79.7)	5.05 (4.00, 96.0)	1792 (80.3)	104 (46.8)	2446 (59.9)	0.267 (87.7)
	Quizartinib + Fluconazole	13.5 (63.2)	5.00 (3.00, 48.0)	2082 (54.0)	132 (49.6)	2798 (38.7)	0.244 (54.8)
	Quizartinib + Ketoconazole	5.27 (28.3)	48.0 (24.0, 168)	1200 (37.7)	212 (40.6)	2078 (26.4)	0.104 (23.2)
Quizartinib + AC886	Quizartinib Alone	118 (20.6)	4.00 (2.00, 8.00)	11498 (22.8)	NC	12099 (24.3)	NA
	Quizartinib + Fluconazole	129 (27.3)	4.00 (2.00, 5.00)	13453 (27.4)	NC	14559 (28.8)	NA
	Quizartinib + Ketoconazole	125 (23.5)	4.00 (3.00, 12.0)	18313 (22.2)	NC	22049 (20.2)	NA

PK: 薬物動態
a: Tmax のみ中央値（最小値、最大値）を示す。
b: AUCinf に基づく。

表 2.7.2.6-5 DDI 試験におけるキザルチニブ単回投与時のキザルチニブ及び AC886 の薬物動態の要約（2/3）

Study AC220-018							
添付資料番号		試験の目的		試験デザイン	被験者数（男／女）、被験者の種類、平均年齢（範囲）	治験薬（投与量、剤型、投与経路）	
5.3.3.4-2		健康被験者における薬物動態にランソプラゾールが及ぼす影響の評価		非盲検、無作為化、並行群間比較	63 名（36/27） 健康被験者 34.6（18～55）歳	キザルチニブ（30 mg、30 mg 錠 1 錠、経口） ランソプラゾール（60 mg、腸溶性経口 30 mg カプセル 2 カプセル、経口）	
PK Parameter, Geometric Mean (CV)[a]		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUCinf (ng·h/mL)	Metabolite/ Parent Ratio[b]
Quizartinib	Without Lansoprazole	105 (16.3)	4.00 (2.00, 8.00)	8330 (35.2)	97.7 (33.3)	8660 (37.4)	NA
	With Lansoprazole	90.3 (27.2)	3.51 (2.00, 8.00)	7830 (45.0)	103.4 (30.5)	8260 (46.4)	NA
AC886	Without Lansoprazole	21.2 (66.5)	5.00 (4.00, 72.00)	2780 (38.1)	94.6 (29.2)	2850 (34.9)	0.326 (71.3)
	With Lansoprazole	16.3 (91.5)	6.01 (3.02, 72.00)	2090 (63.0)	96.2 (33.9)	2330 (55.4)	0.287 (103.0)

PK: 薬物動態、NA: 該当なし
a: Tmax のみ中央値（最小値、最大値）を示す。
b: AUCinf に基づく。

表 2.7.2.6-5　DDI 試験におけるキザルチニブ単回投与時のキザルチニブ及び AC886 の薬物動態の要約（3/3）

Study AC220-012				
添付資料番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数（男／女）、 被験者の種類、 平均年齢（範囲）	治験薬 （投与量、剤型、投与経路）
5.3.3.4-3	健康被験者における薬物動態にケトコナゾール及びリファンピシンが及ぼす影響の評価	非盲検、無作為化、単回投与	83 名（60/23）、 健康被験者、 31.0（18～54）歳	キザルチニブ （60 mg、液剤、経口） ケトコナゾール （400 mg、200 mg 錠 2 錠、経口） リファンピシン （600 mg、300 mg カプセル 2 錠、経口）
検体処理上の問題により影響を受けた薬物動態データであるため、臨床概要には示さない。				

表 2.7.2.6-6　キザルチニブ 30 mg 錠を健康被験者に単回経口投与したときのキザルチニブ及び AC886 の薬物動態パラメータ（Pooled Analysis）

Pooled PK Analysis (30 mg, Healthy Volunteer Subjects)								
添付資料番号	解析の目的					キザルチニブの投与量、剤型、投与経路		
5.3.3.5-3	Descriptive statistics of the PK parameters for quizartinib, AC886 and quizartinib + AC886 for the 30 mg oral, single doses of quizartinib administered alone in the clinical pharmacology studies (healthy volunteers, n = 121)					30 mg、30 mg 錠 1 錠、経口		
PK Parameter, Geometric Mean (CV%)[a]	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUCinf (ng·h/mL)	Metabolite/ Parent Ratio[b]	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
Quizartinib	101 (25.1)	4.0 (2.0, 8.0)	7976 (41.2)	94 (36.8)	8349 (43.0)	NA	3.2 (44.5)	434 (31.8)
AC886	17.1 (77.3)	5.0 (4.0, 120)	2219 (60.8)	92 (39.0)	2589 (49.5)	0.32 (85.5)	NA	NA

PK: 薬物動態、NA: 該当なし
Note: Data pooled for healthy subjects who received 30-mg quizartinib tablet alone in Studies AC220-014, AC220-015, AC220-016, AC220-018, and AC220-019.
a: Tmax のみ中央値（最小値、最大値）を示す。
b: AUCinf に基づく。

目次

1. 背景及び概観.....5
1.1 臨床開発の概要.....5
1.1.1 R-R AML 患者を対象としたキザルチニブの開発.....10
1.2 有効性を評価する試験のデザインの概要.....10
1.2.1 FLT3-ITD 陽性の R-R AML 患者を対象とした主な試験.....10
1.2.2 R-R AML 患者を対象としたその他の試験.....11
1.3 有効性の併合解析を実施しなかった根拠.....11
1.4 FLT3-ITD 陽性判定の設定根拠.....12
1.5 有効性評価基準の定義.....13
2. 個々の試験デザイン及び結果.....15
2.1 試験の要約.....15
2.1.1 AC220-007 試験（5.3.5.1-1）.....15
2.1.1.1 統計解析手法.....16
2.1.1.2 試験対象集団.....17
2.1.1.3 被験者の内訳.....17
2.1.1.4 人口統計学的特性及びベースライン特性.....20
2.1.1.5 前治療薬及び併用薬.....26
2.1.1.6 投与期間.....29
2.1.1.7 有効性の結果.....30
2.1.1.8 結論.....48
2.1.2 有効性の裏付けとした試験.....49
2.1.2.1 AC220-A-J201 試験（5.3.5.2-1）.....49
2.1.2.2 2689-CL-2004 試験（5.3.5.2-2）.....62
2.1.2.3 AC220-002 試験（5.3.5.2-3）.....63
2.1.3 R-R AML 患者を対象としたその他の試験.....65
2.1.3.1 CP0001 試験（5.3.3.2-2）.....65
2.1.3.2 AC220-A-J101 試験（5.3.3.2-1）.....66
3. 全試験を通しての結果の比較と解析.....68
3.1 被験者の内訳.....68
3.2 人口統計学的特性及びベースライン特性.....74
3.3 投与期間.....77
3.4 有効性の結果.....79
3.4.1 全生存期間.....79
3.4.2 完全寛解率及び複合完全寛解率の比較.....81
3.4.3 複合完全寛解の持続期間.....83

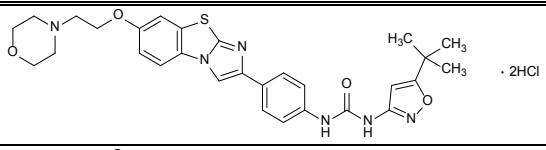
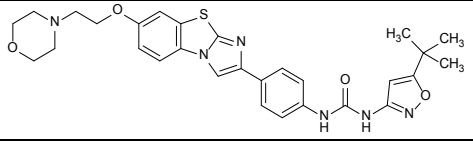
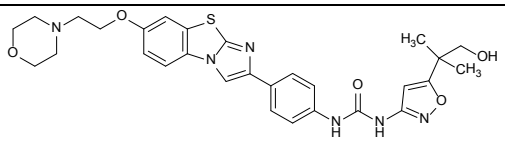
4. 部分集団における結果の比較 85
5. 推奨される用法･用量に関する臨床情報の分析 86
5.1 AC220-007 試験での用法･用量の設定根拠 86
5.1.1 薬物動態及び薬物相互作用試験 86
5.1.1.1 食事の影響及び薬物相互作用試験 86
5.1.2 FLT3-ITD 陽性の R-R AML 患者を対象とした第 II 相試験 88
5.1.2.1 有効性の結果 88
5.1.2.2 曝露－応答解析 88
5.2 AC220-007 試験の成績 88
5.2.1 有効性の結果 88
5.2.2 曝露－応答解析 88
5.3 日本人 AML 患者における用法･用量 89
5.3.1 国内第 I 相試験（AC220-A-J101 試験）での用法・用量の検討 89
5.3.2 国内第 II 相試験（AC220-A-J201 試験）での用法・用量の検討 89
6. 効果の持続、耐薬性 91
7. 参考文献 92
8. 付録 93

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	body mass index	－
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
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
Ctrough	trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DFS	disease free survival	無病生存期間
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
EFS	event-free survival	無イベント生存期間
FAB	French-American-British	－
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	顆粒球コロニー形成刺激因子
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
ITD	internal tandem duplication	遺伝子内縦列重複
ITT	intent-to-treat	－
IWG	International Working Group	－
LFS	leukemia-free survival	無白血病生存期間
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
NPM1	nucleophosmin 1	－
NR	no response	非奏効
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PR	partial remission	部分寛解
QT	interval between the start of the Q wave and the end of the T wave	心電図上の Q 波の始点から T 波の終点までの時間
QTc	corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcF	corrected QT interval using the Fridericia's formula	Fridericia の式を用いて補正された QT 間隔
R-R AML	relapsed or refractory acute myeloid leukemia	再発又は難治性急性骨髄性白血病
SD	standard deviation	標準偏差
Tmax	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TTR	time to treatment response (also referred to as time to CRc)	奏効達成までの時間

－: 該当する表記なし

化合物一覧

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

1. 背景及び概観

本概要では、成人患者におけるFMS様チロシンキナーゼ3（FMS-like tyrosine kinase 3: FLT3）遺伝子内縦列重複（internal tandem duplication: ITD）変異陽性（以下、FLT3-ITD陽性）の再発又は難治性急性骨髄性白血病（relapsed or refractory acute myeloid leukemia: R-R AML）の治療を目的とした、FLT3阻害剤であるキザルチニブの単剤療法の有効性データを提示する。なお、本概要でのキザルチニブの用量は、キザルチニブ塩酸塩としての用量を示す。

FLT3-ITD陽性の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として、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）の結果も含め評価した。

AC220-007試験を検証的試験と位置づけ、AC220-007試験の成績を中心にキザルチニブの有効性を評価し、さらに日本人のFLT3-ITD陽性のR-R AML成人患者での有効性をAC220-A-J201試験の成績から評価した。

なお、海外で実施したAC220-007試験、2689-CL-2004試験、及びAC220-002試験での有効性の結果を対象とした併合解析は、各試験の用法・用量、選択・除外基準等の主な試験デザインが異なることから、AC220-007試験単独の有効性解析を上回る有益な分析結果は得られないと判断し、実施しなかった。有効性の併合解析を実施しなかった根拠の詳細は1.3に示す。

1.1 臨床開発の概要

キザルチニブの国内申請で有効性の評価に用いた臨床試験は、6試験である。有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3.1.1-1 に示す。

表 2.7.3.1.1-1　再発又は治療抵抗性急性骨髄性白血病患者を対象として有効性を評価した臨床試験（1/4）

試験番号 添付資料番号 （資料区分） 開発相	実施地域	対象疾患	被験者数	試験デザイン	治療期間	用法・用量	有効性の主要評価項目	有効性のその他の評価項目
検証的試験								
AC220-007 5.3.5.1-1 （評価） 第 III 相	米国他	治療抵抗性又は初回寛解達成後 6 ヵ月以内に再発した FLT3-ITD 陽性 AML（HSCT 実施の有無は問わない）	目標被験者数: 363 名 キザルチニブ単剤療法群: 242 名 サルベージ化学療法群: 121 名 登録被験者数:367 名 キザルチニブ単剤療法群: 245 名 サルベージ化学療法群: 122 名 （再発又は治療抵抗性、治験医師が事前に選択した化学療法の種類を割付因子として、2:1 の割合でキザルチニブ単剤療法群又はサルベージ化学療法群に割付）	多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較 治験実施期間（最初の被験者登録日～カットオフ日）: 2014 年 5 月 7 日～2018 年 2 月 22 日	HSCT の実施を決定するまで、治療効果が得られなくなるまで、又は許容できない有害事象が発現するまでキザルチニブの投与を継続した。 血液検査及び GVHD に関する基準を満たす場合には、治験医師の判断によって HSCT 後にキザルチニブ投与を再開することを可能とした。	開始用量を 30 mg／日（強い CYP3A 阻害剤を併用している場合は開始用量を 20 mg／日）とし、キザルチニブ（錠剤）を連日投与した。Cycle 1 Day 15 までに QTcF が 450 ms 以下の場合、Cycle 1 Day 16 に 60 mg／日（強い CYP3A 阻害剤を投与している場合は 30 mg／日）に増量した。 有害事象の発現に伴う段階的な用量減量を可能とした。	OS	副次評価項目: EFS 探索的評価項目: • CR 率 • CRc 率 • 寛解持続期間 • LFS • HSCT 実施率

表 2.7.3.1.1-1　再発又は治療抵抗性急性骨髄性白血病患者を対象として有効性を評価した臨床試験（2/4）

試験番号 添付資料番号 （資料区分） 開発相	実施地域	対象疾患	被験者数	試験デザイン	治療期間	用法・用量	有効性の主要評価項目	有効性のその他の評価項目
有効性の裏付けとした試験								
AC220-A-J201 5.3.5.2-1 （評価） 第 II 相	日本	治療抵抗性又は初回寛解達成後 6 ヵ月以内に再発した FLT3-ITD 陽性 AML（HSCT 実施の有無は問わない）	目標被験者数: 25~41 名 登録被験者数: 37 名	多施設共同、非盲検、単群（2 段階デザイン） 治験実施期間（最初の被験者登録日～カットオフ日）: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	HSCT の実施を決定するまで、治療効果が得られなくなるまで、又は許容できない有害事象が発現するまでキザルチニブの投与を継続した。 HSCT 後のキザルチニブ投与再開は不可とした	開始用量を 30 mg／日（強い CYP3A 阻害剤を併用している場合は開始用量を 20 mg／日）とし、キザルチニブ（錠剤）を連日投与した。Cycle 1 Day 15 までに QTcF が 450 ms 以下の場合、Cycle 1 Day 16 に 60 mg／日（強い CYP3A 阻害剤を投与している場合は 30 mg／日）に増量した。有害事象の発現に伴う段階的な用量減量を可能とした。	CRc 率	副次評価項目 • 寛解持続期間 • 最良総合効果 • ORR • OS • EFS • LFS • HSCT 実施率
2689-CL-2004 5.3.5.2-2 （評価） 第 II 相	米国他	1 種類のサルベージ療法後、又は HSCT 後に再発／治療抵抗性を示した FLT3-ITD 陽性の AML	目標被験者数: 約 70 名 登録被験者数: 76 名 （性別を割付因子として、1:1 の割合で 30 mg／日群又は 60 mg／日群に割付）	多施設共同、無作為化、非盲検、複数用量 治験実施期間（最初の被験者登録日～最終被験者の後観察検査完了日）: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	HSCT の実施を決定するまで、治療効果が得られなくなるまで、又は許容できない有害事象が発現するまでキザルチニブの投与を継続した。 HSCT 後のキザルチニブ投与再開は不可とした	開始用量を 30 mg／日又は 60 mg／日とし、キザルチニブ（経口液剤又は錠剤）を連日投与した。1 サイクル終了時までに CRc を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は、30 mg から 60 mg に増量又は 60 mg から 90 mg に増量した。 有害事象の発現に伴う用量の段階的な減量を可能とした。	CRc 率	副次評価項目 • CR 率 • OS • EFS • LFS • 寛解持続期間 • TTR • HSCT 実施率

表 2.7.3.1.1-1　再発又は治療抵抗性急性骨髄性白血病患者を対象として有効性を評価した臨床試験（3/4）

試験番号 添付資料番号 （資料区分） 開発相	実施地域	対象疾患	被験者数	試験デザイン	治療期間	用法・用量	有効性の主要評価項目	有効性のその他の評価項目
AC220-002 5.3.5.2-3 （評価） 第 II 相	米国他	コホート 1: 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 AML 患者 コホート 2: 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 18 歳以上の AML 患者 （両コホートともに FLT3-ITD 変異の有無は問わない）	目標被験者数: 300 名 登録被験者数: 333 名	多施設共同、非盲検、複数用量 治験実施期間（最初の被験者登録日～カットオフ日）: 2009 年 11 月 16 日～2012 年 9 月 28 日	HSCT の実施を決定するまで、治療効果が得られなくなるまで、又は許容できない有害事象が発現するまでキザルチニブの投与を継続した。 HSCT 後のキザルチニブ投与再開は不可とした。	28 日を 1 サイクルとして、キザルチニブ（経口液剤）を連日投与した。 治験実施計画書 第[redacted]版では 200 mg／日の用量を用いた。治験実施計画書 第[redacted]版からは、135 mg／日（男性）、90 mg／日（女性）の用量を用いた。 有害事象の発現に伴う用量の段階的な減量を可能とした。	• CRc 率 • CR 率	副次評価項目: • 寛解持続期間 • 奏効持続期間 • ORR • OS • DFS • TTR • 血液学的改善 • HSCT 実施率 • 白血病／病勢コントロール期間

表 2.7.3.1.1-1　再発又は治療抵抗性急性骨髄性白血病患者を対象として有効性を評価した臨床試験（4/4）

試験番号 添付資料番号 （資料区分） 開発相	実施地域	対象疾患	被験者数	試験デザイン	治療期間	用法・用量	有効性の主要評価項目	有効性のその他の評価項目
R-R AML 患者を対象としたその他の試験								
CP0001 5.3.3.2-2 （評価） 第 I 相	米国他	再発又は治療抵抗性 AML 標準的な寛解導入化学療法の適応がない AML （FLT3-ITD 変異の有無は問わない）	目標被験者数: 約 20~40 名 登録被験者数: 76 名	多施設共同、First-in-human、非盲検、3 + 3 用量漸増 治験実施期間（最初の被験者登録日～カットオフ日）: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	病態の増悪が認められるまで、又は許容できない毒性が発現するまでキザルチニブの投与を継続した。	治験実施計画書 第[redacted]版では、12～450 mg／日の用量でキザルチニブ（経口液剤）を 1 日 1 回 14 日間投与し、14 日間休薬する間欠投与であった。治験実施計画書 第[redacted]版からは、200 又は 300 mg／日の用量でキザルチニブ（経口液剤）を 1 日 1 回連日投与した。	• 最良総合効果（CR, CRp, CRi, PR） • 奏効期間 • OS • 血液学的改善 • PFS	該当せず
AC220-A-J101 5.3.3.2-1 （評価） 第 I 相	日本	再発又は治療抵抗性 AML （FLT3-ITD 変異の有無は問わない）	目標被験者数: 約 15～21 名 登録被験者数: 17 名	多施設共同、非盲検、用量漸増・拡大 治験実施期間（最初の被験者の同意取得日～カットオフ日）: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	病態の増悪が認められるまで、又は許容できない毒性が発現するまでキザルチニブの投与を継続した。	28 日を 1 サイクルとして、20 mg／日、30 mg／日又は 60 mg／日の用量でキザルチニブ（錠剤）を連日投与した。	最良総合効果（CR, CRp, CRi, PR, No response）	• CRc 率 • ORR

1.1.1　R-R AML 患者を対象としたキザルチニブの開発

CP0001 試験は R-R AML 患者を対象としたキザルチニブの最初の試験である。本試験は海外で実施した第 I 相試験であり、キザルチニブを 12～450 mg／日の間欠投与もしくは 200 又は 300 mg／日で連日投与した。

AC220-002 試験は、R-R AML 患者を対象として海外で実施した最初の第 II 相試験であり、FLT3-ITD 陽性と陰性の両方の被験者を組み入れた（FLT3-ITD 陽性は FLT3-ITD アレル比［FLT3-ITD／総 FLT3］10%超と定義）。最初の 17 名の開始用量は 200 mg／日としたが、この投与量では Grade 3 の補正された QT 間隔（corrected QT interval: QTc）延長が 35.3%の頻度で認められた。このため、治験実施計画書改訂 [redacted] 版で開始用量を 135 mg／日（男性）及び 90 mg／日（女性）に変更し、キザルチニブの投与量を減量することで QTc 延長の発現頻度が減少するかどうかを検討した。キザルチニブの投与量を 135 mg／日及び 90 mg／日に減量して投与したときの Grade 3 の QTc 延長の発現率はそれぞれ 12.0%及び 13.3%であった。

2689-CL-2004 試験は、FLT3-ITD 陽性（FLT3-ITD アレル比 10%超）の R-R AML 患者を対象として海外で実施した第 II 相試験である。本試験では、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、また、QTc 延長の発現頻度が減少するかどうかを検討した。

AC220-007 試験は、FLT3-ITD 陽性（FLT3-ITD アレル比 3%以上）の R-R AML 患者を対象として海外で実施した無作為化、非盲検、サルベージ化学療法対照、並行群間比較第 III 相試験である。開始用量を 30 mg／日として、Fridericia の式を用いて補正された QT 間隔（QTc with Fridericia's correction factor: QTcF）が 450 ms 以下の場合、投与開始 2 週間後に 60 mg／日に増量した。

AC220-A-J101 試験は、日本人 R-R AML 患者を対象として国内で実施した第 I 相試験である。キザルチニブ単剤 20～60 mg／日の連日投与における日本人の安全性及び薬物動態を評価し、次相以降の推奨用量を検討した。

AC220-A-J201 試験は、FLT3-ITD 陽性（FLT3-ITD アレル比 3%以上）の日本人 R-R AML 患者を対象として国内で実施した第 II 相試験である。キザルチニブの用法・用量は AC220-007 試験と同様であり、開始用量を 30 mg／日として、QTcF が 450 ms 以下の場合、投与開始 2 週間後に 60 mg／日に増量した。また、本試験では、FLT3-ITD の測定方法、主な選択・除外基準及び有効性評価基準等についても AC220-007 試験と同様に設定した。

1.2　有効性を評価する試験のデザインの概要

1.2.1　FLT3-ITD 陽性の R-R AML 患者を対象とした主な試験

FLT3-ITD 陽性の R-R AML 患者におけるキザルチニブの有効性を検証した AC220-007 試験、並びに有効性の裏付けとした AC220-A-J201 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験のデザインの概要について述べる。

AC220-007 試験は、治療抵抗性又は初回寛解達成後 6 ヵ月以内に再発した FLT3-ITD 陽性 AML 患者を対象とした無作為化、非盲検、サルベージ化学療法対照、並行群間比較、第 III

相試験である。本試験では、FLT3-ITD アレル比が 3%以上の患者を FLT3-ITD 陽性と定義した。試験の主要目的は、FLT3-ITD 陽性の R-R AML 患者を対象として、キザルチニブ単剤療法が化学療法と比較して全生存期間（overall survival: OS）を延長させることを検証することであった。

AC220-A-J201 試験は、治療抵抗性又は初回寛解達成後 6 ヵ月以内に再発した FLT3-ITD 陽性の日本人 AML 患者を対象とした、キザルチニブ単剤療法の非盲検、単群、第 II 相試験である。本試験では、FLT3-ITD アレル比が 3%以上の患者を FLT3-ITD 陽性と定義した。

本試験の主要目的は、上記 R-R AML 患者を対象としてキザルチニブ単剤療法を行ったときの複合完全寛解（composite complete remission: CRc）率を評価することであった。

2689-CL-2004 試験は、原発性 AML 又は骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome: 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造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation: 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。

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。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。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、寛解導入化学療法後に初回寛解を達成した後、1 年以内に再発したか、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。

1.2.2　R-R AML 患者を対象としたその他の試験

R-R AML 患者を対象とした第 I 相試験（CP0001 試験及び AC220-A-J101 試験）のデザイン及び有効性の結果については 2.1 に簡潔に示す。

1.3　有効性の併合解析を実施しなかった根拠

AC220-007 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験での有効性の結果を対象とした併合解析は、各試験の用法・用量、選択・除外基準等の主な試験デザインが異なることから、AC220-007 試験単独の有効性解析を上回る有益な分析結果は得られないと判断し、実施しなかった。以下に併合解析を実施しない根拠となった各試験の主なデザインの違いを示す。

- AC220-002 試験では、AC220-007 試験及び 2689-CL-2004 試験より、高用量（90、135、又は 200 mg／日）のキザルチニブが使用された。AC220-007 試験では、開始用量を 30 mg／日とし、Cycle 1 Day 15 までに QTcF が 450 ms 以下の場合、Cycle 1 Day 16 に 60 mg／日に増量した。2689-CL-2004 試験では、開始用量を 30 mg／日又は 60 mg／日とし、非奏効被験者並びに奏効後に再発が認められた被験者は、30 mg から 60 mg、又は 60 mg から 90 mg に増量した。

- 3 試験で対象集団が異なった。すなわち、AC220-007 試験では、HSCT 実施の有無は問わず、治療抵抗性又は初回寛解達成後 6 ヵ月以内に再発した AML 患者であったのに対し、2689-CL-2004 試験及び AC220-002 試験のコホート 2 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 AML 患者を対象とした。また、AC220-002 試験のコホート 1 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 AML 患者を対象とした。
- 2689-CL-2004 試験及び AC220-002 試験では、比較対照群を設定しなかった。一方、AC220-007 試験では、主要評価項目である OS でキザルチニブの効果を適正に評価するため、サルベージ化学療法を対照群として設定した。近年、AML 患者の生存期間は改善している[1,2]。比較対照群を設定していない第 II 相試験の結果を含めたキザルチニブの有効性の併合解析は、近年における AML 患者の生存期間を適切に反映しておらず、交絡因子となり得ることから、サルベージ化学療法群と OS の結果を比較することは適切ではないと考えた。
- AC220-007 試験では、治験実施計画書に規定した血液検査及び移植片対宿主病（graft versus host disease: GVHD）に関する基準を満たした場合には、治験医師の判断に基づき HSCT 実施後にキザルチニブの投与を再開できることとした。一方、2689-CL-2004 試験及び AC220-002 試験では、HSCT 実施後にキザルチニブの投与を再開しないこととした。
- OS の追跡調査期間は、AC220-007 試験（中央値 : 716.8 日）と比較して第 II 相試験（中央値 : 110 日未満）では短かった。

以上のことから、AC220-007 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験の有効性の併合解析を実施したとしても、AC220-007 試験単独の有効性解析を上回る有益な分析結果は得られないと判断した。

1.4　FLT3-ITD 陽性判定の設定根拠

AC220-007 試験、2689-CL-2004 試験、AC220-002 試験及び AC220-A-J201 試験では、血液又は骨髄検体から分離したゲノム DNA を利用し、中央測定機関である Navigate 社の PCR 法で FLT3-ITD を検出した。FLT3-ITD アレル比は以下の式によって算出した。

FLT3-ITD 変異の[redacted] ÷ 総 FLT3 の[redacted] × 100

なお、Navigate 社の測定法による FLT3-ITD アレル比の検出下限は[redacted]%、定量下限は[redacted]%であった。

AC220-002 試験では、上記の式で FLT3-ITD アレル比が 10%超の患者を FLT3-ITD 陽性と定義した。また、2689-CL-2004 試験では、FLT3-ITD アレル比 10%超の FLT3-ITD 陽性 AML 患者のみを組み入れた。

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。当該カットオフ値は、以下に示す AC220-002 試験の結果に基づいて変更した。すなわち、AC220-002 試験では、FLT3-ITD アレル比が 10%超の被験者の CRc 率は 38%～72%、FLT3-ITD 変異が検出された被験者のうちアレル比が 10%以下の被験者の CRc 率は 36%～58%であった。また、FLT3-ITD 変異が検出されなかった被験者の CRc 率は 27%～28%であった（表 2.7.3.1.4-1）。[3]

表 2.7.3.1.4-1　FLT3-ITD アレル比と CRc 率（AC220-002 試験）

		No Detectable Mutation	≤10%	>10% to <25%	≥25% to ≤50%	>50%
Cohort 1	N	32	12	26	54	32
	CRc, n (%)	9 (28)	7 (58)	10 (38)	30 (56)	23 (72)
Cohort 2	N	26	14	28	62	46
	CRc, n (%)	7 (27)	5 (36)	12 (43)	25 (40)	25 (54)

n = number of subjects with CRc; N = population size.
Source: M5.3.5.2-3（AC220-002） Table 7.7, Cortes J et al, 2018 [3].

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。このため、FLT3-ITD アレル比が 10%以下の患者を試験対象に含めることで、対象となる患者層を広げつつ、定量可能な FLT3-ITD 変異を有する被験者を登録し、キザルチニブの効果をより幅広く検証できると考えた。以上のことから、Navigate 社の測定法による FLT3-ITD アレル比の[redacted]が 3%であることを考慮し、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。

なお、CP0001 試験では、FLT3-ITD 変異の有無にかかわらず被験者登録を行ったが、Invivoscribe 社による FLT3-ITD の中央測定[redacted]の結果、変異が検出された被験者を FLT3-ITD 陽性と定義した。国内第 I 相試験の AC220-A-J101 試験でも、FLT3-ITD 変異の有無にかかわらず被験者登録を行ったが、エスアールエル社による FLT3-ITD の中央測定の結果、変異が検出された被験者を FLT3-ITD 陽性と定義した。

1.5　有効性評価基準の定義

再発又は治療抵抗性 AML 患者を対象とした 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）[4] 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、骨髄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 [5,6]。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 2.7.3.1.5-1 に示す。

表 2.7.3.1.5-1　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	• 骨髄中の芽球数が 5%未満（アウエル小体を認めない） • 髄外性白血病を認めない • 好中球数: 1000/μL 以上 • 血小板数: 100,000/μL 以上 • 末梢血中に芽球を認めない又は極少量残存する • 輸血が無い状態	• 骨髄中の芽球数が 5%未満（アウエル小体を認めない） • 髄外性白血病を認めない • 好中球数: 1000/μL 以上 • 血小板数: 100,000/μL 以上 • 末梢血中の芽球が 1%以下 • 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）
CRp	定義なし	血小板数が 100,000/μL 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/μL 未満、又は血小板数が 100,000/μL 未満であることを除き、すべての CR の条件を満たす状態	1) 好中球数が 1000/μL 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）[a] 又は 2) 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）

a: For Study CP0001, the definition of CRi was only part “1)” in this table. For Studies AC220-002, 2689-CL-2004, AC220-007, AC220-A-J201 and AC220-A-J101, the definition of CRi included both “1)” and “2)”.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Statistical Analysis Plan

表 2.7.3.1.5-1 に示すとおり、キザルチニブ臨床試験での好中球未回復の CR（CR with incomplete hematologic recovery: CRi）は、好中球数が 1000/μL 未満であることを除き、すべての完全寛解（complete remission: CR）の条件を満たす必要があるが、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と定義した。

しかし、キザルチニブ臨床試験の治験実施計画書では、CRi の定義は表 2.7.3.1.5-1 に示す CRia のみ記載しており、CRib に該当する条件の記載が含まれていなかった。CRib に該当する被験者は、骨髄中の芽球数が 5%未満に減少し、キザルチニブによる臨床効果が得られている状態であることから、キザルチニブ臨床試験では CRib を CRi の一部として分類し、解析した。

2. 個々の試験デザイン及び結果

2.1 試験の要約

本項では、AC220-007 試験及び AC220-A-J201 試験のデザイン及び結果の詳細について示す。また、AC220-002 試験、2689-CL-2004 試験、CP0001 試験、AC220-A-J101 試験の結果についても簡潔に示す。

2.1.1 AC220-007 試験（5.3.5.1-1）

AC220-007 試験は、治療抵抗性又は初回寛解達成後 6 ヵ月以内に再発した FLT3-ITD 陽性 AML 患者を対象とした無作為化、非盲検、サルベージ化学療法対照、並行群間比較、第 III 相試験である。本試験では、FLT3-ITD アレル比が 3%以上の患者を FLT3-ITD 陽性と定義した。

試験の主要目的は、FLT3-ITD 陽性の R-R AML 患者を対象として、キザルチニブ単剤療法が化学療法と比較して OS を延長させることを検証することであった。OS の定義は、無作為化時点から原因を問わない死亡までの期間とした。OS の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無イベント生存期間（event free survival: EFS）を比較することであった。EFS は、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と定義した。また、EFS の解析時点で寛解継続中の被験者及び追跡不能となった被験者は、直近の効果判定日で打ち切りとした。有効性に関するその他の探索的評価項目は表 2.7.3.1.1-1 に示す。なお、CRc は、CR、CRp、及び CRi のいずれかを達成した状態と定義した。

キザルチニブ単剤療法では、キザルチニブ塩酸塩をそれぞれ 20 又は 30 mg（フリー体としてそれぞれ 17.7 又は 26.5 mg）含有する錠剤を用いた。対照治療法は、R-R AML 患者の治療に一般的に使用されている 3 種類の標準的な化学療法レジメン（低用量シタラビン［low dose cytarabine: LoDAC］、ミトキサントロン ＋ エトポシド ＋ シタラビン［mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine: MEC］、又はフルダラビン ＋ シタラビン ＋ G-CSF ＋ イダルビシン［fludarabine, cytarabine, and G-CSF with idarubicin : FLAG-IDA］）から 1 種類を選択した。治験医師の判断に基づき、無作為割付前に 3 種類の化学療法レジメンから患者ごとに 1 種類を選択した。なお、FLT3-ITD 検査は、無作為割付前 14 日以内に実施した。

目標被験者数は 363 名であり、被験者はキザルチニブ単剤療法、又は治験医師が事前に選択したサルベージ化学療法に 2:1 の割合で無作為に割り付けられた。事前に選択したサルベージ化学療法の種類（低強度又は強力化学療法）及び前治療の効果（HSCT 後 6 ヵ月以内に再発、HSCT を実施せず 6 ヵ月以内に再発、又は治療抵抗性）を無作為化割付時点の層別因子とした。

キザルチニブ単剤療法に割り付けられた被験者では、開始用量を 30 mg／日とし、強いチトクロム P450（cytochrome P450: CYP）3A 阻害剤を併用している場合は開始用量を 20 mg／

日とした。Cycle 1 Day 15 まで QTcF が 450 ms 以下の場合、Cycle 1 Day 16 にキザルチニブを 60 mg／日（強い CYP3A 阻害剤を投与している場合は 30 mg／日）に増量した。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 1 Day 16 で増量せず、1 サイクル（28 日）以上の治療後に CR、CRp、及び CRi のいずれも達成しなかった被験者は、Grade 3 以上の因果関係が否定できない非血液毒性が認められず、ベースラインからの QTcF の延長が 60 ms 以下であり、かつ無形成骨髄が認められない場合に Cycle 2 Day 1 に増量できることとした。また、奏効（CR、CRi、CRp、又は部分寛解［partial remission: PR］）達成後に再発した被験者が、上述の基準を満たしていれば増量できることとした。

キザルチニブ又は LoDAC を投与された被験者は、治療効果が得られなくなるまで、又は許容できない有害事象が発現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 以降で CR、CRp、又は CRi を達成するまで、各サイクルの Day 1 に効果判定を行った。CR、CRp、又は CRi を達成した場合には、再発が確認されない限り、その後、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、キザルチニブ投与を中断した後に HSCT を行うこととした。また、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 後にキザルチニブ投与を再開できることとした。

MEC 又は FLAG-IDA を投与された被験者は、1 サイクルの投与を受け、Day 29（±14 日）に効果判定を行った。サルベージ化学療法は 28 日間の投与サイクルで実施したが、毒性の回復又は血球数の回復のため、次サイクルの開始を 14 日間まで延期できるものとした。CR、CRi、又は CRp を達成した被験者は、治験医師の判断により、1 サイクル目と同じサルベージ化学療法レジメンを 2 サイクルまで継続できるものとした。1 サイクル以上投与した後、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。

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 回実施した。独立データモニタリング委員会（data monitoring committee: DMC）は、事前に定められた統計解析手順に従い、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に中間解析結果を評価し、本試験の継続を勧告した。

2.1.1.1　統計解析手法

有効性評価は intent-to-treat（ITT）解析対象集団を対象に解析し、治験実施計画書に適合した解析対象集団（per protocol set: PPS）を対象とした副次解析も行った。

カットオフ日は中間解析のために OS イベントが 140 件（目標イベント数の約 50%）報告された時点、及び最終解析のために OS イベントが 280 件報告された時点の 2 時点で計画した。キザルチニブ単剤療法群で統計学的に有意な OS の延長を認めた場合にのみ、EFS を群間で比較することとした。実際には、OS イベントが 153 件（55%）報告された時点で中間解析が実施され、OS における早期有効中止基準（片側検定の有意水準 ＝0.0024）は満たさなかった。

OS の最終解析に関して、統計解析計画書に規定した手順に従い、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（2018 年 2 月 22 日）とした。最終カットオフ日までに 276 名の死亡が報告された。

最終解析では、カットオフ日（2018 年 2 月 22 日）までに収集したすべてのデータを使用した（片側検定の有意水準 ＝0.0231）。

統計解析に関する詳細は 5.3.5.1-1 の統計解析計画書に示す。

2.1.1.2　試験対象集団

有効性解析対象集団は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
- 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

各解析対象集団に含まれる被験者数を表 2.7.3.2.1-1 に示す。

表 2.7.3.2.1-1　解析対象集団（全登録被験者）（AC220-007 試験）

Analysis Set	Quizartinib Monotherapy n (%)	Salvage Chemotherapy n (%)	Total n (%)
ITT	245 (100.0)	122 (100.0)	367 (100.0)
PPS	231 (94.3)	88 (72.1)	319 (86.9)

n= sample size
Note: Subjects who were randomized but did not receive any dose of study treatment and subjects who had a negative FLT3-ITD central test result are excluded from PPS.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.1.1.1

2.1.1.3　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.3.2.1-2 に示す。

表 2.7.3.2.1-2　被験者の内訳（全登録被験者: データカットオフ時点［2018 年 2 月 22 日］）（AC220-007 試験）

Subject Accounting	Quizartinib Monotherapy n (%)	Salvage Chemotherapy n (%)	Total n (%)
Randomized (Intent-to-Treat Population)	245 (100.0)	122 (100.0)	367 (100.0)
Randomized Salvage Chemotherapy	−	122	122
LoDAC	−	29 (23.8)	29 (7.9)
MEC	−	40 (32.8)	40 (10.9)
FLAG-IDA	−	53 (43.4)	53 (14.4)
Treated (Safety Population)	241 (98.4)	94 (77.0)	335 (91.3)
Randomized Not Treated	4 (1.6)	28 (23.0)	32 (8.7)
Ongoing on Study Treatment	6 (2.4)	0 (0.0)	6 (1.6)
Discontinued Study Treatment	239 (97.6)	122 (100.0)	361 (98.4)
Ongoing in Study	45 (18.4)	16 (13.1)	61 (16.6)
Discontinued Study	200 (81.6)	106 (86.9)	306 (83.4)
Received HSCT [a]	79 (32.2)	14 (11.5)	93 (25.3)
Received Quizartinib Post-HSCT	49 (20.0)	−	−
Ongoing on Quizartinib Post HSCT	15 (6.1)	−	−
Discontinued Quizartinib Post HSCT	34 (13.9)	−	−

n = number of subjects in the category
Note: "−" denotes a category that was not captured for that study.
a: Received HSCT is the number of transplants performed immediately following conclusion of study drug and includes both allogeneic and autologous HSCT.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.1.1.1

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。スクリーニング不適格に至った理由を表 2.7.3.8-1 に示す。治験医師の判断に基づき、無作為割付前に 3 種類の化学療法レジメンから患者ごとに 1 種類を選択した（FLAG-IDA: 53 名［43.4%］、MEC: 40 名［32.8%］、LoDAC: 29 名［23.8%］）。サルベージ化学療法群に割り付けられた被験者の多くに、事前に選択された化学療法が行われた（94/122 名）。

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%、サルベージ化学療法群で 23.0%と偏りがあった。これらの被験者については、2.1.1.7.1.2 及び 2.1.1.7.1.3 で詳述する。

試験全体で、93 名が他の AML 治療を開始する前に HSCT を行った。HSCT 実施率は、サルベージ化学療法群（14 名［11.5%］）よりキザルチニブ単剤療法群（79 名［32.2%］）が高かった。

投与中止及び試験中止に至った理由を表 2.7.3.2.1-3 に示す。

表 2.7.3.2.1-3　投与中止及び試験中止に至った理由（全登録被験者）
（AC220-007 試験）

Subject Accounting	Quizartinib Monotherapy (N = 245) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 122) n (%)	Total (N = 367) n (%)
Discontinued Study Treatment	239 (97.6)	122 (100.0)	361 (98.4)
Lack of Response/Progressive Disease	47 (19.2)	49 (40.2)	96 (26.2)
HSCT	79 (32.2)	3 (2.5)	82 (22.3)
Relapse	60 (24.5)	3 (2.5)	63 (17.2)
Randomized but Never Received/Dispensed Study Drug	4 (1.6)	28 (23.0)	32 (8.7)
Adverse Event	24 (9.8)	1 (0.8)	25 (6.8)
Completed/Fulfilled Therapy Requirements per Protocol	0 (0.0)	24 (19.7)	24 (6.5)
Death	17 (6.9)	6 (4.9)	23 (6.3)
Other	4 (1.6)	3 (2.5)	7 (1.9)
Subject Withdrew Consent	3 (1.2)	2 (1.6)	5 (1.4)
Protocol Violation	1 (0.4)	2 (1.6)	3 (0.8)
Lost to Follow-up	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
Discontinued Study	200 (81.6)	106 (86.9)	306 (83.4)
Death	188 (76.7)	84 (68.9)	272 (74.1)
Withdrawal by Subject	7 (2.9)	22 (18.0)	29 (7.9)
Lost to Follow-up	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.8)
Unknown	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.5)
Received Quizartinib Post HSCT	49 (20.0)	–	–
Discontinued Quizartinib Post HSCT	34 (13.9)	–	–
Relapse	17 (6.9)	–	–
Adverse Event	10 (4.1)	–	–
Lack of Response/Progressive Disease	3 (1.2)	–	–
Other	2 (0.8)	–	–
Lost to Follow-up	1 (0.4)	–	–
Withdrawal by Subject	1 (0.4)	–	–

n = number of subjects in the category; N = population size
Note: Subjects with reason for discontinuation of 'death' at end of treatment are also included in this reason for discontinuation for end of study.　Subjects could have discontinued the study for other reasons at end of treatment and then discontinued the study due to death.
Note: "–" denotes a category that was not captured for that study.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.1.1.1

キザルチニブはサルベージ化学療法より投与期間が長く、連日投与されることから、群間で投与中止理由に違いが認められた。また、キザルチニブは中止基準に該当するまで投与が継続されるため、キザルチニブ単剤療法群では投与中止理由が治療の完了（Completed/Fulfilled Therapy Requirements per Protocol）に該当する被験者はいなかった。

1 又は 2 サイクルの治療を完了したサルベージ化学療法群の被験者における投与中止理由は、治療の完了であった。治療を完了した化学療法群の被験者は、投与中止後に HSCT、他の AML 治療、又は他の AML 治療後に HSCT を実施することが可能であったが、中止理由として HSCT が選択された被験者は 3 名（2.5%）のみであり、多くは治療の完了が中止理由として選択された。

サルベージ化学療法群で最も多かった投与中止理由は、効果不十分／病勢進行（Lack of Response/Progressive Disease）（49 名: 40.2%）であり、当該頻度はキザルチニブ単剤療法群（47 名: 19.2%）より高かった。キザルチニブ単剤療法群で最も多かった投与中止理由は HSCT であった（79 名: 32.2%）。キザルチニブ単剤療法群で HSCT を実施した 79 名（32.2%）のうち、49 名（20.0%）が HSCT 後にキザルチニブの投与を再開した。この 49 名のうち、34 名（13.9%）がその後キザルチニブの投与を中止した。HSCT 後の主なキザルチニブ投与の中止理由は、再発が 17 名（6.9%）、有害事象が 10 名（4.1%）であった。

本試験に登録された 367 名の被験者のうち、29 名（7.9%）が同意撤回、3 名（0.8%）が追跡不能により試験中止となった（表 2.7.3.2.1-3）。追跡調査に対して同意した被験者には生存調査を継続した。本試験参加への同意を撤回した被験者のうち、11 名は生存調査の継続に同意した。

2.1.1.4　人口統計学的特性及びベースライン特性

2.1.1.4.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.3.2.1-4 に示す。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おり、一般的な R-R AML 患者の特性を反映していると考えられた。

表 2.7.3.2.1-4　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）（1/2）

	Quizartinib Monotherapy (N = 245)	Salvage Chemotherapy (N = 122)	Total (N = 367)
Age (years)			
Mean	53.8	54.2	53.9
SD	14.19	14.87	14.40
Median	55.0	57.5	56.0
Minimum	19	18	18
Maximum	81	78	81
<60 years	150 (61.2)	67 (54.9)	217 (59.1)
≥60 years	95 (38.8)	55 (45.1)	150 (40.9)
<65 years	180 (73.5)	89 (73.0)	269 (73.3)
≥65 years to <75 years	53 (21.6)	30 (24.6)	83 (22.6)
≥75 years	12 (4.9)	3 (2.5)	15 (4.1)
Sex at Birth, n (%)			
Male	113 (46.1)	64 (52.5)	177 (48.2)
Female	132 (53.9)	58 (47.5)	190 (51.8)
Race, n (%)			
White	184 (75.1)	93 (76.2)	277 (75.5)
Black or African American	9 (3.7)	3 (2.5)	12 (3.3)
Asian	24 (9.8)	16 (13.1)	40 (10.9)
American Indian or Alaskan Native	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	8 (3.3)	2 (1.6)	10 (2.7)
Missing	19 (7.8)	8 (6.6)	27 (7.4)

表 2.7.3.2.1-4　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）（2/2）

	Quizartinib Monotherapy (N = 245)	Salvage Chemotherapy (N = 122)	Total (N = 367)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic/Latino	15 (6.1)	7 (5.7)	22 (6.0)
Not Hispanic or Latino	210 (85.7)	108 (88.5)	318 (86.6)
Missing	20 (8.2)	7 (5.7)	27 (7.4)
BMI at Baseline (kg/m^2)			
N	241	122	363
Mean	25.8	26.1	25.9
SD	5.99	6.63	6.21
Median	24.4	24.5	24.4
Minimum	15	17	15
Maximum	54	65	65
BMI Category, n (%)			
<18.5	13 (5.3)	5 (4.1)	18 (4.9)
18.5 to <25	119 (48.6)	58 (47.5)	177 (48.2)
25 to <30	58 (23.7)	33 (27.0)	91 (24.8)
≥30	51 (20.8)	26 (21.3)	77 (21.0)
Missing	4 (1.6)	0 (0.0)	4 (1.1)
ECOG Performance Status at Baseline, n (%)			
0	87 (35.5)	47 (38.5)	134 (36.5)
1	131 (53.5)	54 (44.3)	185 (50.4)
≥2	27 (11.0)	21 (17.2)	48 (13.1)
Geographic Region, n (%)			
North America	100 (40.8)	41 (33.6)	141 (38.4)
Europe + Australia	127 (51.8)	68 (55.7)	195 (53.1)
Asia	18 (7.3)	13 (10.7)	31 (8.4)

n = number of subjects in the category; N = population size
Notes: 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: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.1.2.1

217 名（59.1%）の被験者が 60 歳未満であった。また、150 名（40.9%）の被験者が 60 歳以上であり、そのうち 83 名（22.6%）が 65 歳以上 75 歳未満であった。被験者の多くは白人 277 名（75.5%）であり、両群での性別の分布は類似していた。Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status は、1（185 名: 50.4%）又は 0（134 名: 36.5%）の被験者が多かった。無作為化時点の層別因子を表 2.7.3.2.1-5 に示す。

表 2.7.3.2.1-5　無作為化時点の層別因子（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）

Parameter	Quizartinib Monotherapy (N = 245)	Salvage Chemotherapy (N = 122)	Total (N = 367)
Prior Therapy and Response (Randomization Stratification Factor 1), n (%)			
Relapsed within 6 months not post-HSCT	109 (44.5)	54 (44.3)	163 (44.4)
Refractory	80 (32.7)	41 (33.6)	121 (33.0)
Relapsed within 6 months post-HSCT	56 (22.9)	27 (22.1)	83 (22.6)
Pre-selected chemotherapy regimen (Randomization Stratification Factor 2), n (%)			
Low intensity (LoDAC)	57 (23.3)	29 (23.8)	86 (23.4)
High intensity (MEC or FLAG-IDA)	188 (76.7)	93 (76.2)	281 (76.6)
Randomization Strata, n (%)			
Relapsed, no HSCT × Low-intensity chemo	23 (9.4)	12 (9.8)	35 (9.5)
Relapsed, no HSCT × High-intensity chemo	86 (35.1)	42 (34.4)	128 (34.9)
Refractory × Low-intensity chemo	18 (7.3)	9 (7.4)	27 (7.4)
Refractory × High-intensity chemo	62 (25.3)	32 (26.2)	94 (25.6)
Relapsed, post-HSCT × Low-intensity chemo	16 (6.5)	8 (6.6)	24 (6.5)
Relapsed, post-HSCT/High-intensity chemo	40 (16.3)	19 (15.6)	59 (16.1)

n= number of subjects in the category; N = population size
Note: Denominator for percentages is the number of subjects in the ITT Analysis Set.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.1.2.1

再発 AML の被験者（HSCT の有無を問わない）（67.0%）が、治療抵抗性 AML の被験者（33.0%）より多かった。また、事前に強力化学療法を選択した被験者（76.6%）が、低強度化学療法を選択した被験者（23.4%）より多かった。

PPS 及び安全性解析対象集団での人口統計学的特性及びベースライン特性は、ITT 解析対象集団の結果と類似していた（5.3.5.1-1 Table 14.1.2.2, Table 14.1.2.3）。

2.1.1.4.2　既往歴

既往歴の内容は、被験者の年齢及び原疾患の AML と関連したものであり、群間で類似していた（5.3.5.1-1 Table 14.1.3.3）。比較的多く認められた既往歴は、貧血（キザルチニブ単剤療法群［46.9%］、サルベージ化学療法群［36.9%］）、血小板減少症（キザルチニブ単剤療法群［32.7%］、サルベージ化学療法群［27.0%］）、及び高血圧（キザルチニブ単剤療法群［28.6%］、サルベージ化学療法群［33.6%］）であった。

2.1.1.4.3　ベースラインの疾患特性

ベースラインの AML 特性を表 2.7.3.2.1-6 に示す。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。

PPS（表 2.7.3.8-3）及び安全性解析対象集団（表 2.7.3.8-4）でのベースラインの AML 特性は、ITT 解析対象集団の結果と概ね類似していた。

表 2.7.3.2.1-6　ベースラインの AML 特性（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）(1/2)

Parameter	Quizartinib Monotherapy (N = 245)	Salvage Chemotherapy (N = 122)	Total (N = 367)
Time from Diagnosis to Randomization (Weeks)			
N	245	122	367
Mean (SD)	24.50 (14.224)	29.67 (33.662)	26.22 (22.703)
Median	23.43	23.21	23.29
Min, max	3.7, 73.1	3.3, 312.3	3.3, 312.3
Antecedent Hematologic Disorders, n (%)			
No	229 (93.5)	113 (92.6)	342 (93.2)
Yes:	16 (6.5)	9 (7.4)	25 (6.8)
Type: MDS	15 (6.1)	7 (5.7)	22 (6.0)
Other	1 (0.4)	2 (1.6)	3 (0.8)
Blast Count (Bone Marrow) at Baseline, n (%)			
N	243	120	363
Mean (SD)	62.0 (26.12)	63.9 (25.63)	62.7 (25.94)
Median	66.4	70.0	69.0
Min, max	5, 99	6, 100	5, 100
<Median, n (%)	124 (50.6)	52 (42.6)	176 (48.0)
≥Median, n (%)	119 (48.6)	68 (55.7)	187 (51.0)
WHO Classification of AML with Recurrent Genetic Abnormalities, n (%)			
AML with Mutated NPM1	115 (46.9)	57 (46.7)	172 (46.9)
AML with Myelodysplasia-Related Changes	21 (8.6)	15 (12.3)	36 (9.8)
AML with t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214	6 (2.4)	4 (3.3)	10 (2.7)
AML with Mutated CEBPA	5 (2.0)	5 (4.1)	10 (2.7)
AML with t(8;21)(q21;q22); RUNX1-RUNX1T1	3 (1.2)	2 (1.6)	5 (1.4)
AML with inv(3)(q21;q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.8)
Therapy-Related Myeloid Neoplasms	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.5)
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); RBMI5-MKL1	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
AML with inv(16)(p13, 1q22) or t(16;16)(p13.1; q22), CBFB-MYH11	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
AML with t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
APL with t(15;17)(q22;q12); PML-RARA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AML, Not Otherwise Categorized, n (%)			
Acute Myelomonocytic Leukemia	58 (23.7)	16 (13.1)	74 (20.2)
AML Minimally Differentiated	42 (17.1)	16 (13.1)	58 (15.8)
AML with Maturation	38 (15.5)	18 (14.8)	56 (15.3)
Acute Monoblastic/Acute Monocytic Leukemia	33 (13.5)	22 (18.0)	55 (15.0)
AML without Maturation	30 (12.2)	10 (8.2)	40 (10.9)

表 2.7.3.2.1-6　ベースラインの AML 特性（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）（2/2）

Parameter	Quizartinib Monotherapy (N = 245)	Salvage Chemotherapy (N = 122)	Total (N = 367)
Acute Erythroid Leukemia, n (%)			
Erythroleukemia, Erythroid/Myeloid	2 (0.8)	3 (2.5)	5 (1.4)
Acute Megakaryoblastic Leukemia	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.5)
Myeloid Sarcoma	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.5)
Pure Erythroid Leukemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Acute Basophilic Leukemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Acute Panmyelosis with Myelofibrosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myeloid Proliferations Related to Down Syndrome, n (%)			
Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
Transient Abnormal Myelopoiesis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myeloid Leukemia Associated with Down Syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
FAB Classification: Subtype, n (%)			
M1: AML with Minimal Differentiation	64 (26.1)	23 (18.9)	87 (23.7)
M4: Acute Myelomonocytic Leukemia	58 (23.7)	29 (23.8)	87 (23.7)
M2: AML with Differentiation	54 (22.0)	27 (22.1)	81 (22.1)
M5: Acute Monoblastic Leukemia	37 (15.1)	18 (14.8)	55 (15.0)
M0: Acute Undifferentiated Leukemia	16 (6.5)	12 (9.8)	28 (7.6)
M6: Acute Erythroid Leukemia	2 (0.8)	1 (0.8)	3 (0.8)
M7: Acute Megakaryocytic Leukemia	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.5)
M3: Acute Promyelocytic Leukemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Risk Status with Specific Cytogenetic Patterns[a], n (%)			
Intermediate: normal, +8, +6, -y	191 (78.0)	81 (66.4)	272 (74.1)
Unknown risk	19 (7.8)	19 (15.6)	38 (10.4)
Unfavorable: de15q, -5, or del7q, -7, complex	23 (9.4)	14 (11.5)	37 (10.1)
Favorable: inv(16), t(16;16), or t(8;21), t(15;17)	12 (4.9)	8 (6.6)	20 (5.4)

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. Blood, 1 SEP 2001: 98:5. 1312-1320.[7]
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（AC220-007）Table 14.1.2.1 and Table 14.1.2.4

ITT 解析対象集団全体での初発 AML の診断から無作為割付されるまでの期間の中央値は 23.29 週であり、両群で類似していた。25 名（6.8%）の被験者は AML 発症以前から何らかの造血器疾患に罹患しており、そのうち 22 名（6.0%）が MDS に罹患していた。両群の被験者の約半数（キザルチニブ単剤療法群［46.9%］、サルベージ化学療法群［46.7%］）が NPM1 遺伝子変異を伴う AML であった。French-American-British（FAB）分類では、M1（23.7%）、M2（22.1%）、及び M4（23.7%）が多かった。中央測定機関によるベースラインの FLT3-ITD

検査の結果を表 2.7.3.2.1-7 に示す。

表 2.7.3.2.1-7　中央測定機関によるベースラインの FLT3-ITD 検査の結果（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）

Parameter	Quizartinib Monotherapy (N = 245)	Salvage Chemotherapy (N = 122)	Total (N = 367)
FLT3-ITD Status, n (%)			
Positive[a]	242 (98.8)	122 (100.0)	364 (99.2)
Negative[b]	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.8)
FLT3-ITD Allelic Ratio by Central Testing (Max allelic ratio FLT3-ITD/total FLT3) , n (%)			
>50%	90 (36.7)	43 (35.2)	133 (36.2)
>25 to ≤50%	86 (35.1)	42 (34.4)	128 (34.9)
3 to ≤25%	66 (26.9)	37 (30.3)	103 (28.1)
<3%	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.8)

n = number of subjects in the category; N = population size
Note: Denominator for percentages is the number of subjects in the ITT Analysis Set.
a: FLT3-ITD allelic ratio ≥3%.
b: FLT3-ITD allelic ratio <3%
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.1.2.7

本試験の被験者は、中央測定機関による FLT3-ITD 測定結果に基づき無作為に割り付けられたが、実施医療機関が通常に行っている FLT3-ITD 検査によって陽性が確認されている場合には、中央測定機関による測定結果を待たずに適格性を判断することを可能とした。

FLT3-ITD アレル比が 25%超であった被験者は 71.1%であり、FLT3-ITD アレル比が 50%超であった被験者は 36.2%であった。

367 名のうち 362 名の被験者が、中央測定機関による FLT3-ITD 検査の結果に基づいて各治療群に無作為に割り付けられた。5 名の被験者は、実施医療機関が通常に行っている FLT3-ITD 検査の結果に基づいて組み入れられたが、後日、中央測定機関の検査結果を確認した。中央測定機関での検査の結果、3 名（0.8%）を除いたすべての被験者で、FLT3-ITD アレル比が 3%以上であることが確認された。

2.1.1.4.4　造血幹細胞移植歴

HSCT 歴の詳細を表 2.7.3.2.1-8 に示す。

278 名（75.7%）の被験者は HSCT 歴がなかった。HSCT 歴がある 89 名（24.3%）のうち、キザルチニブ単剤療法群の 1 名（自家 HSCT）を除く 88 名が同種 HSCT であり、87 名が再発した。HSCT 歴の有無は両群で類似していた。

表 2.7.3.2.1-8　造血幹細胞移植歴（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）

	Quizartinib Monotherapy (N = 245) n(%)	Salvage Chemotherapy (N = 122) n(%)	Total (N = 367) n(%)
Number of Prior Transplants*			
0	184 (75.1)	94 (77.0)	278 (75.7)
1	61 (24.9)	28 (23.0)	89 (24.3)
Graft Type			
Allogeneic	60 (98.4)	28 (100.0)	88 (98.9)
Donor Related	34 (55.7)	12 (42.9)	46 (51.7)
Matched	31 (50.8)	10 (35.7)	41 (46.1)
Not Matched	3 (4.9)	2 (7.1)	5 (5.6)
Donor Unrelated	26 (42.6)	16 (57.1)	42 (47.2)
Matched	19 (31.1)	12 (42.9)	31 (34.8)
Not Matched	7 (11.5)	4 (14.3)	11 (12.4)
Cord Transplant			
No	57 (93.4)	26 (92.9)	83 (93.3)
Yes	3 (4.9)	2 (7.1)	5 (5.6)
Autologous	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Outcome of Transplant			
Relapse	59 (96.7)	28 (100.0)	87 (97.8)
Engraftment Failure	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
Rejection	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
Successful	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Reduced Intensity Conditioning			
No	40 (65.6)	12 (42.9)	52 (58.4)
Yes	16 (26.2)	10 (35.7)	26 (29.2)
Unknown	5 (8.2)	6 (21.4)	11 (12.4)

n = number of subjects in the category; N = population size
Note: Denominator for percentages in * is the number of subjects in the Intent-to-Treat Analysis Set. For the rest of the table, number of subjects who had at least 1 transplant in * is used as denominator when calculating percentages.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.1.3.2 and Listing 16.2.4.4.5

2.1.1.5　前治療薬及び併用薬

2.1.1.5.1　AML に対する前治療

10%以上の被験者に行われた AML に対する前治療を表 2.7.3.2.1-9 に示す。

表 2.7.3.2.1-9　10%以上の被験者に行われた AML に対する前治療
（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）

Therapy Type Class of drug Preferred Term[a]	Quizartinib Monotherapy (N = 245) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 122) n (%)	Total (N = 367) n (%)
Induction	245 (100.0)	122 (100.0)	367 (100.0)
Pyrimidine antagonist	243 (99.2)	119 (97.5)	362 (98.6)
Cytarabine	243 (99.2)	119 (97.5)	362 (98.6)
Anthracycline	242 (98.8)	122 (100.0)	364 (99.2)
Idarubicin	138 (56.3)	59 (48.4)	197 (53.7)
Daunorubicin	118 (48.2)	67 (54.9)	185 (50.4)
Mitoxantrone	25 (10.2)	13 (10.7)	38 (10.4)
Adenosine deaminase inhibitor	54 (22.0)	19 (15.6)	73 (19.9)
Fludarabine	46 (18.8)	16 (13.1)	62 (16.9)
Topoisomerase II inhibitor	28 (11.4)	10 (8.2)	38 (10.4)
Etoposide	28 (11.4)	10 (8.2)	38 (10.4)
Consolidation After Induction	108 (44.1)	49 (40.2)	157 (42.8)
Pyrimidine antagonist	104 (42.4)	49 (40.2)	153 (41.7)
Cytarabine	104 (42.4)	49 (40.2)	153 (41.7)
Anthracycline	36 (14.7)	20 (16.4)	56 (15.3)
Idarubicin	21 (8.6)	16 (13.1)	37 (10.1)
Conditioning	28 (11.4)	11 (9.0)	39 (10.6)

n = number of subjects in the category; N = population size
a: Medications were coded using the WHO Drug Dictionary Version B2 March 2013. Subjects may have more than 1 medication per therapy type and preferred term. At each level of subject summarization, a subject was counted once if he/she reported 1 or more medications.
Note: Denominator for percentages is the number of subjects in the ITT Analysis Set.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.1.3.1

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 HSCT 前処置を実施していた（5.3.5.1-1 Table 14.1.3.1）。

AML に対する前治療の最良総合効果、及び治療レジメン数を表 2.7.3.2.1-10 に示す。

表 2.7.3.2.1-10　AML に対する前治療の最良総合効果、及び治療レジメン数
（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）(1/2)

Category	Quizartinib Monotherapy (N = 245)	Salvage Chemotherapy (N = 122)	Total (N = 367)
Best Response to Prior Therapy, n (%)			
CR	138 (56.3)	68 (55.7)	206 (56.1)
CRp	2 (0.8)	2 (1.6)	4 (1.1)
CRi	27 (11.0)	11 (9.0)	38 (10.4)
PR	8 (3.3)	8 (6.6)	16 (4.4)
No response	70 (28.6)	33 (27.0)	103 (28.1)

表 2.7.3.2.1-10　AML に対する前治療の最良総合効果、及び治療レジメン数
（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）（2/2）

Category	Quizartinib Monotherapy (N = 245)	Salvage Chemotherapy (N = 122)	Total (N = 367)
Duration of Best Response (Weeks)			
CR			
N	138	68	206
Mean	15.46	18.60	16.50
SD	8.062	20.495	13.524
Median	15.00	15.95	15.00
Minimum	2.1	2.3	2.1
Maximum	57.0	165.0	165.0
CRp			
N	2	2	4
Mean	13.50	7.15	10.33
SD	13.435	1.626	8.631
Median	13.50	7.15	7.15
Minimum	4.0	6.0	4.0
Maximum	23.0	8.3	23.0
CRi			
N	27	10	37
Mean	11.63	11.86	11.69
SD	7.908	10.713	8.595
Median	11.30	7.85	9.30
Minimum	0.7	1.3	0.7
Maximum	29.0	34.0	34.0
PR			
N	8	8	16
Mean	8.09	8.46	8.28
SD	4.064	11.582	8.387
Median	8.55	3.50	6.00
Minimum	2.4	1.1	1.1
Maximum	14.0	35.0	35.0
Number of Prior AML Chemotherapy Regimens, n (%)			
Number of subjects with 1 course	88 (35.9)	48 (39.3)	136 (37.1)
Number of subjects with 2 courses	80 (32.7)	37 (30.3)	117 (31.9)
Number of subjects with 3 courses	46 (18.8)	20 (16.4)	66 (18.0)
Number of subjects with 4 or more courses	31 (12.7)	17 (13.9)	48 (13.1)
Number of Course of Induction			
N	245	122	367
Mean	1.6	1.5	1.5
SD	0.99	0.76	0.92
Median	1.0	1.0	1.0
Minimum	1	1	1
Maximum	10	5	10

n = number of subjects in the category; N = population size
Note: Denominator for percentages is the number of subjects in the ITT Analysis Set.
Of note, the maximum duration of CR in the salvage chemotherapy arm of 165.0 weeks was due to 1 subject (2008-0195) that was enrolled but later found to be ineligible due to violation of inclusion criterion 4 (in first relapse [with duration of remission of 6 months or less] or refractory after first-line therapy, with or without HSCT).
Best response is calculated based on the response recorded after the latest stop date of all prior therapies.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.1.3.1

キザルチニブ単剤療法群の 56.3%、サルベージ化学療法群の 55.7%の被験者が、本試験開始前の治療で CR を達成していたが、キザルチニブ単剤療法群の 28.6%、サルベージ化学療法群の 27.0%の被験者は、CRc 又は PR を達成できなかった。AML に対する前治療での CR、CRp、及び CRi の持続期間の中央値は、それぞれ 15.00 週、7.15 週、及び 9.30 週であった。その他の AML に対する前治療の詳細を 5.3.5.1-1 Table 14.1.5.1 に示す。

2.1.1.5.2 併用薬

使用された併用薬のうち、50%以上の被験者が使用した薬剤は、パラセタモール、アロプリノール、及びアシクロビルであった。本試験で使用された併用薬を 5.3.5.1-1 Table 14.1.5.2 に示す。

キザルチニブ単剤療法群で 78 名（32.4%）、サルベージ化学療法群で 50 名（53.2%）が強い CYP3A 阻害剤を併用した（5.3.5.1-1 Table 14.1.5.3）。群間で認められた強い CYP3A 阻害剤の併用率の差は、キザルチニブ単剤療法群の被験者は強い CYP3A 阻害剤の使用を避けることを治験実施計画書で規定していることに起因していると考えられた。

CYP3A 誘導剤を併用した被験者は、キザルチニブ単剤療法群で 41 名（17.0%）、サルベージ化学療法群で 6 名（6.4%）であった。ほとんどの被験者は弱い CYP3A 誘導剤のみ併用しており、使用した薬剤はプレドニゾンが最も多かった。なお、キザルチニブ単剤療法群で 2 名の被験者が強い CYP3A 誘導剤を併用した（5.3.5.1-1 Table 14.1.5.4）。

P 糖タンパク（P-glycoprotein: P-gp）阻害剤を併用した被験者は、キザルチニブ単剤療法群で 56 名（23.2%）、サルベージ化学療法群で 16 名（17.0%）であった（5.3.5.1-1 Table 14.1.5.5）。併用された P-gp 誘導剤については 5.3.5.1-1 Table 14.1.5.6 に示す。

QT/QTc 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%）、サルベージ化学療法群で 75 名（79.8%）であった（5.3.5.1-1 Table 14.1.5.7）。20%以上の被験者が使用した QT/QTc 延長作用を有する薬剤は、オンダンセトロン、フルコナゾール、及びポサコナゾールであった。

2.1.1.6 投与期間

投与期間の結果を表 2.7.3.2.1-11 に示す。試験全体として、キザルチニブの投与期間の中央値（範囲）は 97.0（1～1182）日であり、HSCT 後に再開したキザルチニブの投与期間を除くと、77.0（1～837）日であった。HSCT 後にキザルチニブの投与を再開した 49 名の被験者では、キザルチニブ投与期間の中央値が 129.0（1～1037）日であった（表 2.7.3.3.3-1）。113 名が 4 サイクル以上、60 名が 5 サイクル以上、28 名が 7 サイクル以上のキザルチニブの投与を受けた（5.3.5.1-1 Table 14.1.4.3）。

表 2.7.3.2.1-11　投与期間（安全性解析対象集団）（AC220-007 試験）

Category	Treatment Duration (Days)	Number of Cycles[a]
Quizartinib; Overall (including Post-HSCT Therapy)[b]		n = 241
Mean (SD)	154.0 (182.50)	6.0 (6.50)
Median	97.0	4.0
Min, Max	1, 1182	1, 43
Low-Intensity Chemotherapy Subgroup		n = 22
Mean (SD)	16.0 (14.30)	1.2 (0.43)
Median	10.0	1.0
Min, Max	2, 52	1, 2
High-Intensity Chemotherapy Subgroup (MEC)		n = 25
Mean (SD)	8.3 (11.80)	1.1 (0.28)
Median	5.0	1.0
Min, Max	2, 53	1, 2
High-Intensity Chemotherapy Subgroup (FLAG-IDA)[c]		n = 46
Mean (SD)	15.4 (19.66)	1.1 (0.29)
Median	6.0	1.0
Min, Max	4, 84	1, 2

n = sample size
a: Cycles for quizartinib are the number of days on treatment (last dose day minus first dose day plus 1, calculated separately for pre- and post-HSCT therapy) divided by 28.
b: Overall treatment duration is the sum of treatment duration for the “excluding post-HSCT exposure” period plus the “post-HSCT therapy” period.
c: FLAG-IDA: fludarabine, cytarabine, and granulocyte-colony-stimulating factor with idarubicin. Grouping includes 46 subjects who received all 4 drugs; 47 subjects received fludarabine, cytarabine, and idarubicin.
Note: For those receiving high-intensity chemotherapy, a maximum of 2 cycles only was allowed per protocol.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.1.4.1

キザルチニブの相対用量強度の中央値（範囲）は、試験全体として 0.89（0.3～2.0）、HSCT 後では 1.00（0.5～2.6）であった（5.3.5.1-1 Table 14.1.4.1）。

2.1.1.7　有効性の結果

2.1.1.7.1　主要評価項目（全生存期間）

2.1.1.7.1.1　主解析

ITT 解析対象集団での OS の結果を表 2.7.3.2.1-12 に示す。キザルチニブ単剤療法群はサルベージ化学療法群に比べて統計学的に有意に OS を延長した（層別ログランク検定の片側 *P* 値 ＝0.0177、有意水準 ＝0.0231）。

表 2.7.3.2.1-12　全生存期間（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）

Parameter	Quizartinib Monotherapy (N = 245)	Salvage Chemotherapy (N = 122)
Subjects (%) with Events	190 (77.6)	86 (70.5)
Subjects (%) Without Events (Censored)	55 (22.4)	36 (29.5)
Time to Events (Weeks)[a]		
Median [a] (95% CI for Median)	27.0 (23.1, 31.3)	20.4 (17.3, 23.7)
1st , 3rd Quartile	15.4, 62.6	8.3, 39.6
OS Probability (95% CI)[b]		
13 Weeks	0.81 (0.76, 0.85)	0.65 (0.55, 0.73)
26 Weeks	0.52 (0.45, 0.58)	0.39 (0.30, 0.48)
52 Weeks	0.27 (0.21, 0.32)	0.20 (0.12, 0.28)
104 Weeks	0.18 (0.13, 0.24)	0.15 (0.09, 0.24)
Stratified Log-Rank Test[c]		
p-value (1-sided)	0.0177	
Hazard Ratio (Relative to Salvage Chemotherapy) [c] [Stratified]	0.758	
95% CI	(0.584, 0.983)	
p-value for HR=1 (1-Sided)	0.0185	
Hazard Ratio (Relative to Salvage Chemotherapy)[d] (Unstratified)	0.761	
95% CI	(0.589, 0.982)	
p-value for HR=1 (1-Sided)	0.0178	

N = population size
Note: Denominator for percentages is number of subjects in ITT Analysis Set.
a: Median and quartiles are calculated using Kaplan-Meier method and CI for median is calculated using the Brookmeyer-Crowley method.
b: Survival probability and CI are calculated based on Kaplan-Meier product-limit method and Greenwood's formulae.
c: Stratification factors include prior therapy and response (Relapsed in ≤ 6 months (not post-HSCT), Refractory, or relapsed in ≤6 months post allogeneic HSCT), and pre-selected chemotherapy (High intensity chemotherapy ［MEC or FLAG-IDA］, or low intensity chemotherapy ［LoDAC］).
d: Unstratified analysis includes only treatment in the model.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007） Table 14.2.1.1

OS の中央値は、キザルチニブ単剤療法群で 27.0 週（95% CI: 23.1～31.3 週）（6.2 ヵ月［95% CI: 5.3～7.2 ヵ月］）、サルベージ化学療法群では 20.4 週（95% CI: 17.3～23.7 週）（4.7 ヵ月［95% CI: 4.0～5.5 ヵ月］）であり、キザルチニブ単剤療法群で 6.6 週（1.5 ヵ月）の OS 延長が認められた（5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1）。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。なお、OS は最終解析のカットオフ時点における 75.2%（イベント数／無作為割付された被験者数）の被験者のデータに基づいて解析した。

OS の打ち切りの理由を表 2.7.3.2.1-13 に示す。

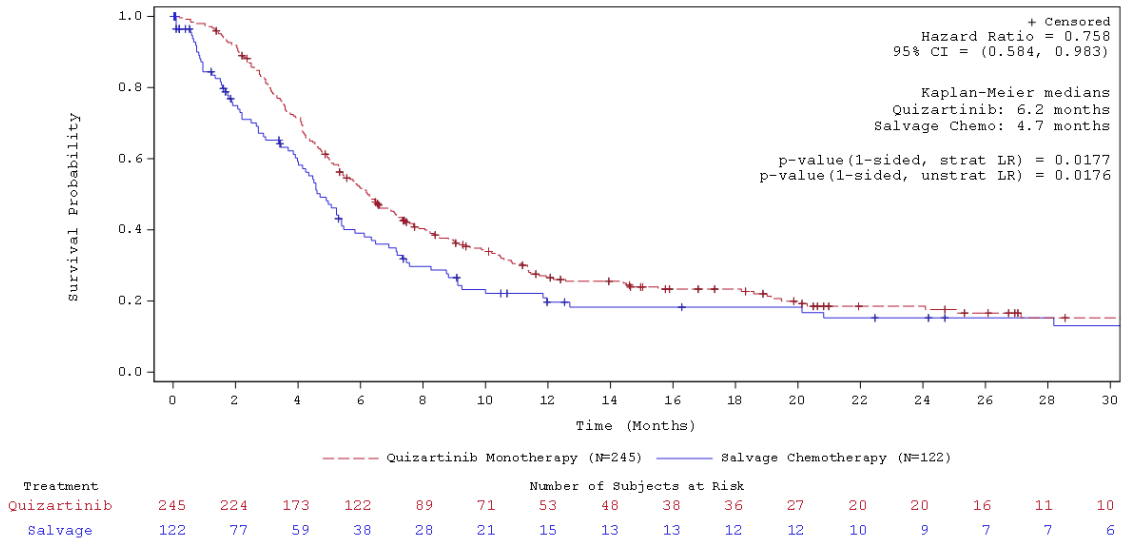
表 2.7.3.2.1-13　全生存期間の打ち切り理由（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）

Reason for OS Censoring	Quizartinib Monotherapy (N = 245) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 122) n (%)
Total Number of Censored Subjects[a]	55 (22.4)	36 (29.5)
Discontinued Study Due to Loss to Follow-Up	3 (5.5)	0
Discontinued Study by Withdrawing Consent	7 (12.7)	20 (55.6)
Alive at Cut-Off[b]	45 (81.8)	16 (44.4)

n = number of subjects in the category; N = number of population size
Note: There were 3 subjects in the category of 'Alive at cut-off' and 15 subjects in the category of 'Discontinued study by withdrawing consent', who were randomized but not treated.　All of these 18 subjects were in the salvage chemotherapy arm.
a: Used as denominator to calculate percent rates for each censoring reason.
b: 'Alive' means that the end of study eCRF page was not completed by the cut-off date.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.2.1.6a

OS の Kaplan-Meier 曲線には治療開始早期から明確な差が認められた（図 2.7.3.2.1-1）。

図 2.7.3.2.1-1　全生存期間の Kaplan-Meier プロット（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）



LR = log-rank; N = population size
Note: P-values are 1-sided and based on LR test.
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 low intensity chemotherapy (LoDAC).
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Figure 14.2.1.1

52 週時点（1 年）の全生存率は、キザルチニブ単剤療法群で 27.0%であり、サルベージ化学療法群では 20.0%であった。

OS の主解析及び感度分析の結果を表 2.7.3.2.1-14 に示す。

表 2.7.3.2.1-14　全生存期間の主解析及び感度分析（AC220-007 試験）

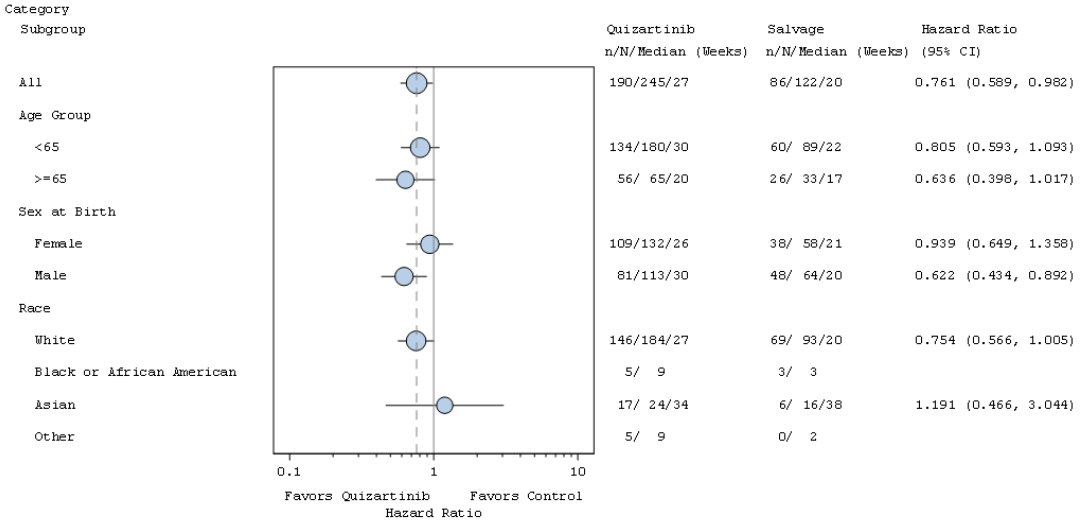
Population	Median (95% CI for Median)		Hazard Ratio Relative to Salvage Chemotherapy (95% CI)	Stratified p-value
	Quizartinib Monotherapy	Salvage Chemotherapy		
ITT	27.0 (23.1, 31.3)	20.4 (17.3, 23.7)	0.758 (0.584, 0.983)	0.0177
Sensitivity Analysis Populations				
PPS	26.9 (23.1, 31.0)	20.0 (16.7, 25.3)	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 OS analysis.
Subjects were censored at the start of use of other FLT3 inhibitors (sorafenib ［including sorafenib tosylate］, lestaurinib, midostaurin, gilteritinib, quizartinib, crenolinib, ponatinib, tandutinib, and KW-2449) post randomization.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.2, Table 14.2.1.3, and Table 14.2.1.4

PPS を対象とした OS の中央値は、キザルチニブ単剤療法群が 26.9 週（95% CI: 23.1～31.0 週）、サルベージ化学療法群が 20.0 週（95% CI: 16.7～25.3 週）であり、ハザード比は 0.75（95% CI: 0.57～1.00）であった。2 つの感度分析（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 OS［表 2.7.3.8-5 及び図 2.7.3.8-1］及び他の FLT3 阻害剤の投与開始日で打ち切りとした OS［表 2.7.3.8-6 及び図 2.7.3.8-2］）の結果は、ITT を対象とした主解析の結果と一貫していた。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、キザルチニブは HSCT の有無を問わず、化学療法と比較して 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は化学療法と比較して 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の OS の延長には、キザルチニブ投与が大きく寄与しているものと考えられた。

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（図 2.7.3.2.1-2）。

図 2.7.3.2.1-2　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)



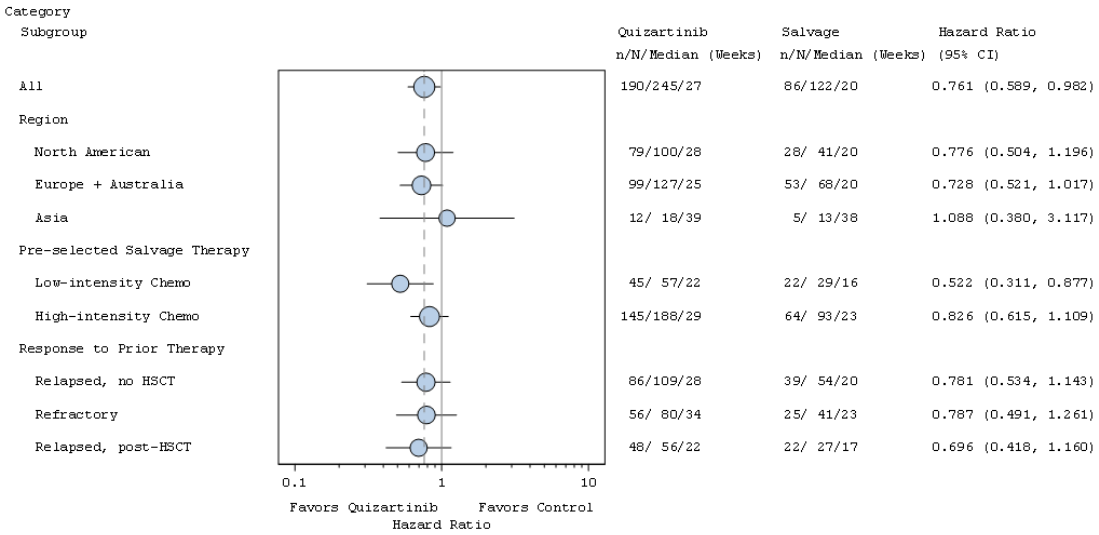
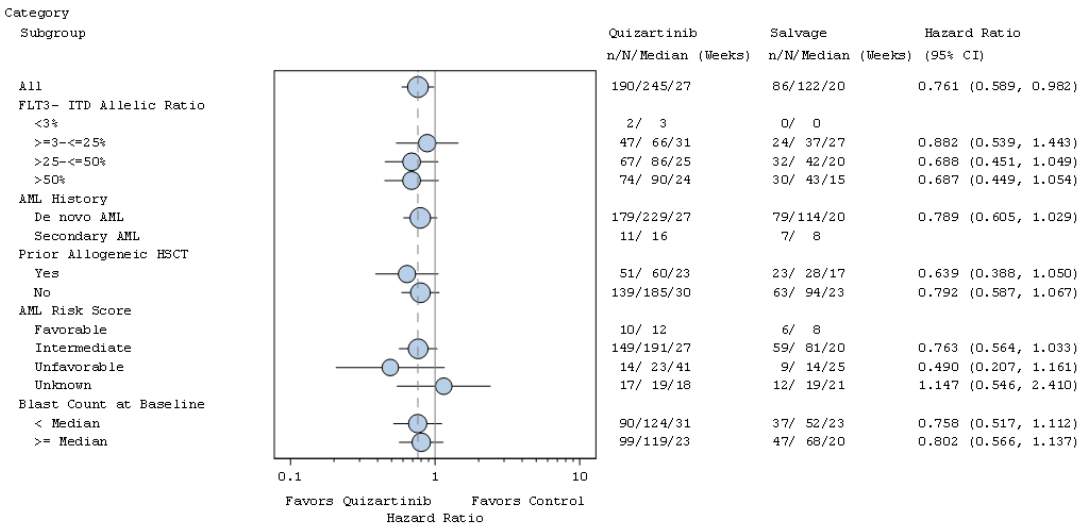


図 2.7.3.2.1-2　サブグループ別の全生存期間のフォレストプロット（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）(2/2)



n = number of subjects in the category; N = population size
Notes: For subgroups with less than 30 subjects, only the number of subjects with/without events are presented.
Hazard ratio is obtained from unstratified Cox PH model.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Figure 14.2.1.5

OS の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。

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。また、その他のサブグループ解析においても大きな違いは認められなかった。

2.1.1.7.1.2　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ず、そのうち 28 名が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、サルベージ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（表 2.7.3.8-2）。治療を受けた被験者のうち、74.5%が 65 歳未満、51.1%が男性であった。また、治療を受けなかった被験者の 67.9%が 65 歳未満、57.1%が男性であった。初回寛解達成後、HSCT を実施せず 6 ヵ月以内に再発した被験者は、治療を受けた被験者（48.9%）が治療を受けなかった被験者（28.6%）より多かった。一方、治療抵抗性の被験者は、治療を受けた被験者（27.7%）より治療を受けなかった被験者（53.6%）が多かった（5.3.5.1-1 8.2.1.1）。

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 を表 2.7.3.2.1-15 に示す。OS の中央値は治療を受けた被験者で 20.0 週（95% CI: 16.7～26.6 週）、

治療を受けなかった被験者で 21.3 週（95% CI: 3.6～32.9 週）であり、両者間で違いは認められなかったことから、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。

表 2.7.3.2.1-15　無作為割付後にサルベージ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全生存期間（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）

Parameter	Untreated Subjects in Salvage Chemotherapy (N = 28)	Treated Subjects in Salvage Chemotherapy (N = 94)
Subjects (%) with Events	10 (35.7)	76 (80.9)
Subjects (%) without Events (censored)	18 (64.3)	18 (19.1)
Time to Events (weeks)[a]		
Median[a] (95% CI for median)	21.3 (3.6, 32.9)	20.0 (16.7, 26.6)
1st , 3rd quartile	3.6, 32.9	9.0, 39.6

N = population size
a: Median and quartiles are calculated using Kaplan-Meier method and CI for median is calculated using the Brookmeyer-Crowley method.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007） Table 14.2.1.8

2.1.1.7.1.3　無作為割付後に治療を受けなかった被験者における全生存期間データのリサンプリング

無作為割付後に治療を受けなかった被験者は、キザルチニブ単剤療法群で 4 名（1.6%）、サルベージ化学療法群で 28 名（23%）であった。統計解析計画書に従い、サルベージ化学療法群における未治療被験者 28 名を想定した OS データをサルベージ化学療法群で治療を受けた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全被験者（339 名）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。

リサンプリングのために、未治療被験者及びサルベージ化学療法群で治療を受けた被験者を、層別因子である前治療の効果（HSCT 後 6 ヵ月以内に再発、HSCT を実施せず 6 ヵ月以内に再発、又は治療抵抗性）、事前に選択したサルベージ化学療法の種類（強力化学療法［MEC or FLAG-IDA］又は低強度化学療法［LoDAC］）で 6 つに層別した。各層ごとに未治療被験者と同一人数をサルベージ化学療法群で治療を受けた被験者の中から無作為に抽出し（重複を許容）、抽出された計 28 名の OS データの組を 5000 パターン作成した。

表 2.7.3.2.1-16 にリサンプリングに用いた 6 つの層別因子及び層別結果を示す。

表 2.7.3.2.1-16　リサンプリングに用いた層別因子及び層別結果

Stratum	Response to Prior Therapy	Pre-Selected Chemotherapy Use	28 Untreated Subjects	Rest of Subjects in Salvage Chemotherapy Arm
1	Relapsed in ≤6 months (Not Post-HSCT)	Low	3	9
2	Refractory	Low	3	6
3	Relapsed in ≤6 Months (Post-Allogeneic HSCT)	Low	1	7
4	Relapsed in ≤6 Months (Not Post-HSCT)	High	5	37
5	Refractory	High	12	20
6	Relapsed in ≤6 Months (Post-Allogeneic HSCT)	High	4	15
Total			28	94

Source: M5.3.5.1-1（AC220-007） Listing 16.2.2.3 and Listing 16.2.3

リサンプリングされた 28 名と ITT 解析対象集団に含まれる 339 名により構成される 5000 個のデータセットそれぞれについて、層別 Cox 回帰モデルを適用し、OS のハザード比を計算した。表 2.7.3.2.1-17 に示すように、計算された 5000 個のハザード比の中央値は 0.73（2.5%点及び 97.5%点はそれぞれ 0.67 及び 0.81）であり、本試験の主解析で得られた 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%と計算された。

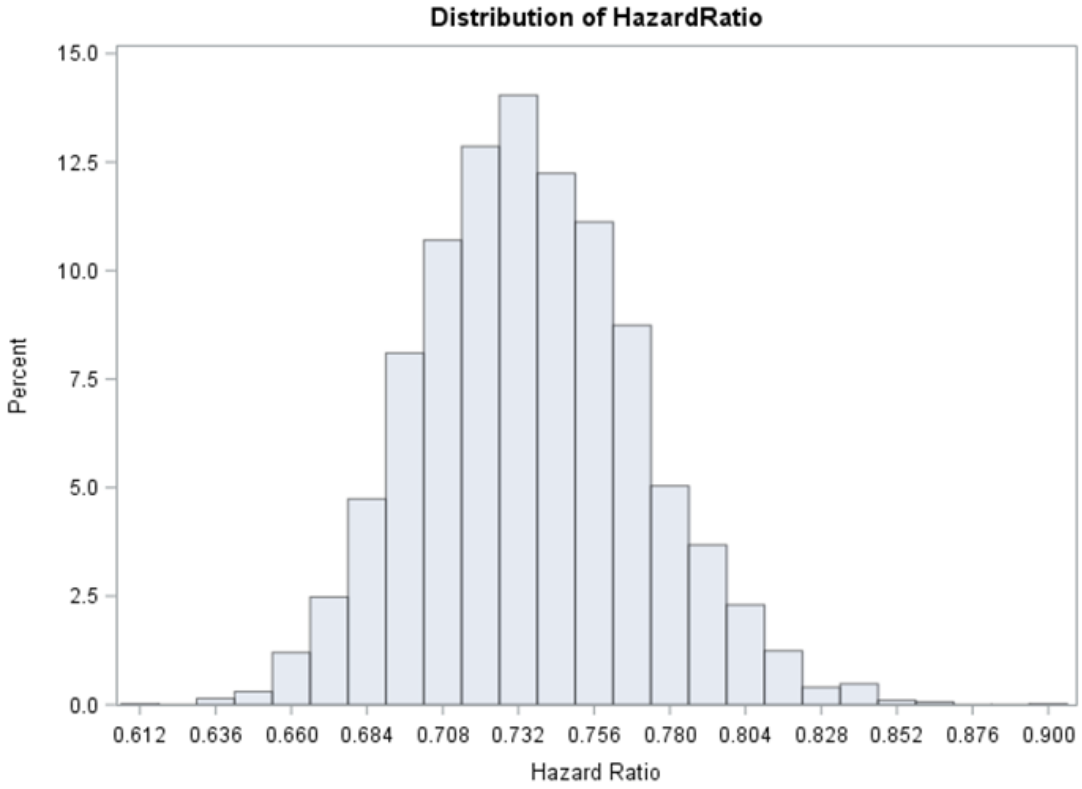
表 2.7.3.2.1-17　リサンプリング法により得られた全生存期間のハザード比の要約

Hazard Ratio	
N (simulation)	5000
Mean	0.74
SD	0.035
Median	0.73
Minimum	0.62
Maximum	0.90
2.5th Percentile	0.67
97.5 th Percentile	0.81
Hazard Ratio Category	
<0.758 (HR from primary analysis)	3728 (74.6%)
≥0.758	1272 (25.4%)

N = population size
Note: Resampling is done by randomly replacing 28 untreated subjects without death events in the salvage chemo group using samples from the remaining 94 salvage chemo subjects stratified by response to prior therapy (relapsed in ≤6 months (not post-HSCT), refractory, or relapsed in ≤6 months post-allogeneic HSCT) and pre-selected chemotherapy use (High intensity chemotherapy [MEC or FLAG-IDA]), so that the proportion of each stratum is the same as that in 28 subjects. Hazard ratio is obtained from the stratified Cox model.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007） Table 14.2.1.7

計算された 5000 個のハザード比のヒストグラムを図 2.7.3.2.1-3 に示す。ヒストグラムは、2.5%点及び 97.5%点がそれぞれ 0.67 及び 0.81 であり、全体としても 0.62 から 0.90 と狭い範囲に分布している。

図 2.7.3.2.1-3　全生存期間データのリサンプリングに関するハザード比のヒストグラム（ITT 解析対象集団）



Source: M5.3.5.1-1（AC220-007） Figure 14.2.1.6

以上のことから、治療群間で無作為割付後に治療を受けなかった被験者数に偏りがあったものの、リサンプリングデータに基づき解析した OS の結果は、ITT 解析対象集団を対象とした主解析の結果と一貫していた。

2.1.1.7.2　副次評価項目: 無イベント生存期間

2.1.1.7.2.1　無イベント生存期間の解析－ITT 解析対象集団

副次評価項目は EFS であり、無作為割付時点から治療抵抗性、CRc 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した。治療抵抗性の場合のイベント発生日は、無作為割付時点とした。

EFS の結果を表 2.7.3.2.1-18 に示す。

表 2.7.3.2.1-18　無イベント生存期間（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）

Parameter	Quizartinib Monotherapy (N = 245)	Salvage Chemotherapy (N = 122)
Subjects (%) with Events	216 (88.2)	92 (75.4)
Subjects (%) without Events (Censored)	29 (11.8)	30 (24.6)
Time to Events (Weeks)[a]		
Median[a]	6.0	3.7
95% CI for Median	(0.1, 8.3)	(0.4, 5.9)
1st Quartile	0.1	0.1
3rd Quartile	19.7	17.0
Stratified Log-Rank Test[b]		
p-value (1-sided)	0.1071	
Unstratified Log-Rank Test[c]		
p-value (1-sided)	0.0695	
Hazard Ratio (Relative to Salvage Chemotherapy)[b] (Stratified)	0.898	
95% CI	(0.697, 1.157)	
p-value for HR=1 (1-Sided)	0.2034	
Hazard Ratio (Relative to Salvage Chemotherapy)[c] **(Unstratified)**	0.879	
95% CI	(0.685, 1.127)	
p-value for HR=1 (1-Sided)	0.1541	

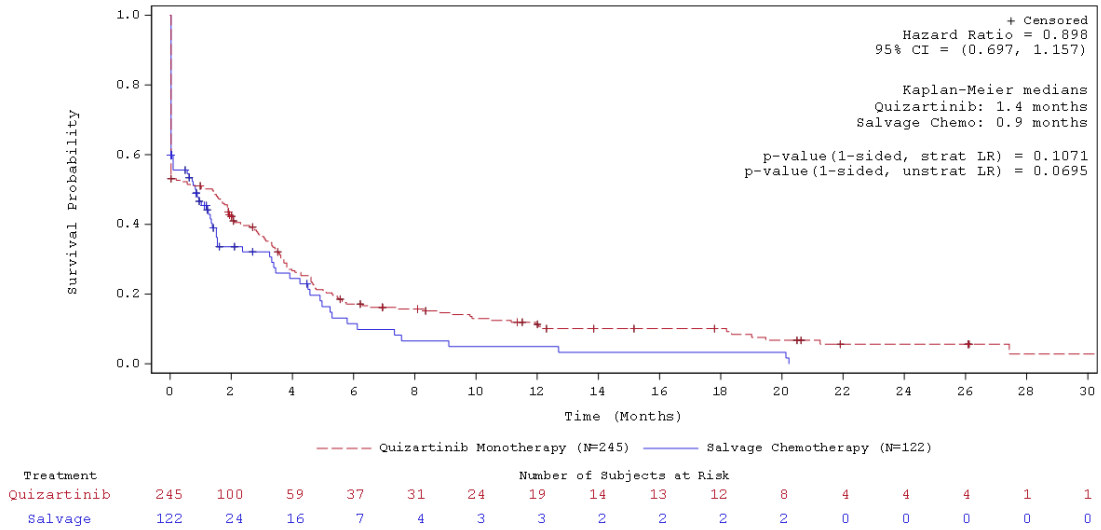
N = population size
Notes: EFS is defined as the time from randomization to the first documented relapse after a response of CRc (CR, CRp, or CRi) or death from any cause. For subjects who discontinued study drug without a documented response of CRc, the EFS event date is assigned to the date of randomization, and EFS is 1 day. Denominator for percentages is number of subjects in Intent-to-Treat analysis set.
a: Median and quartiles are calculated using Kaplan-Meier method and CI for median is calculated using the Brookmeyer-Crowley method.
b: Stratification factors include prior therapy and response (relapsed in ≤6 months not post-HSCT), refractory, or relapsed in ≤6 months post-allogeneic HSCT), and pre-selected chemotherapy (high-intensity chemotherapy [MEC or FLAG-IDA], or low-intensity chemotherapy [LoDAC]).
c: Unstratified analysis includes only treatment in the model.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007） Table 14.2.2.1

キザルチニブ単剤療法群の 216 名（88.2%）及びサルベージ化学療法群の 92 名（75.4%）で試験期間中に EFS イベントが発生した。EFS の中央値は、キザルチニブ単剤療法群で 6.0 週（95% CI: 0.1～8.3 週）（1.4 ヵ月［95% CI: 0.0～1.9 ヵ月］）、サルベージ化学療法群で 3.7 週（95% CI: 0.4～5.9 週）（0.9 ヵ月［95% CI: 0.1～1.3 ヵ月］）であった。キザルチニブの化学療法に対するハザード比は、0.898（95% CI: 0.697～1.157）であり、中央値で 2.3 週（0.5 ヵ月）の延長を認めた（5.3.5.1-1 Table 14.2.2.1）。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。

EFS イベントが発生した被験者のうち、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。最良総合効果が PR だった被験者は、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%）の方が多かったため（表 2.7.3.2.1-22）、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の方が多かった。

EFS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2.1-4 に示す。

図 2.7.3.2.1-4　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）



LR = log-rank; 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 low-intensity chemotherapy [LoDAC].
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Figure 14.2.2.1

EFS の打ち切りの理由を表 2.7.3.2.1-19 に示す。

表 2.7.3.2.1-19　無イベント生存期間の打ち切りの理由（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験

	Quizartinib Monotherapy (N = 245) n(%)	Salvage Chemotherapy (N = 122) n(%)
Total number of censored subjects[a]	29 (11.8)	30 (24.6)
No post-baseline response assessment, no death date (censored at Day 1)	1 (3.4)	17 (56.7)
Had CRc, no subsequent AML therapy post study treatment, no death date without relapse	20 (69.0)	7 (23.3)
Had CRc, had subsequent AML therapy post study treatment (without relapse or before relapse)	8 (27.6)	6 (20.0)

n = number of subjects in the category; N = population size
a: Used as denominator to calculate percent rates for each censoring reason
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.2.2.6

2.1.1.7.2.2　無イベント生存期間の解析－PPS

PPS を対象として EFS を評価した。PPS を対象とした EFS の結果を表 2.7.3.2.1-20 に、

Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2.1-5 に示す。

表 2.7.3.2.1-20　無イベント生存期間（PPS）（AC220-007 試験）

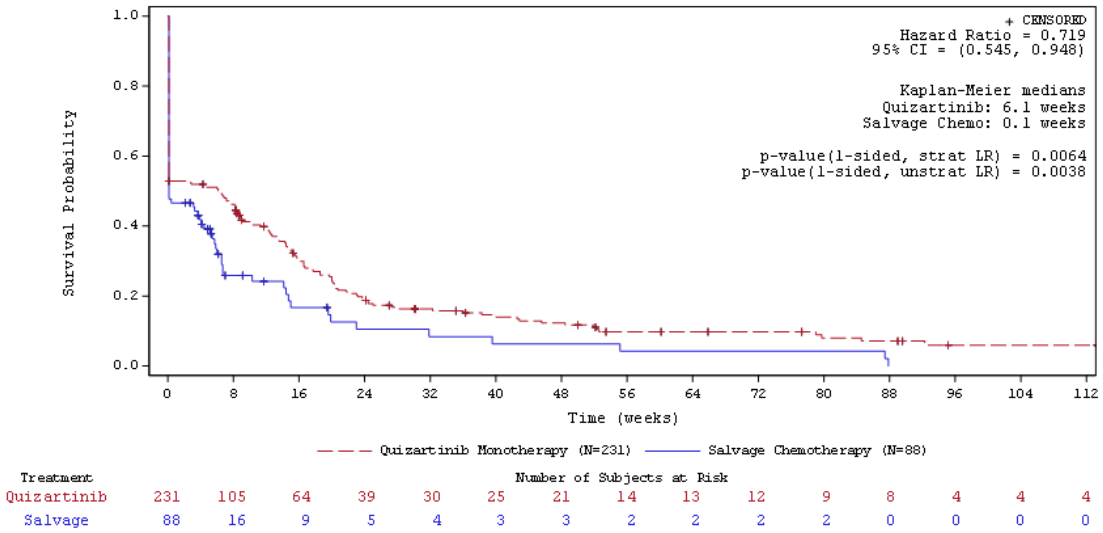
Statistic	Quizartinib Monotherapy (N = 231)	Salvage Chemotherapy (N = 88)
Subjects (%) with Events	203 (87.9)	75 (85.2)
Subjects (%) without Events (Censored)	28 (12.1)	13 (14.8)
Time to Events (Weeks)[a]		
Median[a]	6.1	0.1
95% CI For median	(0.1, 8.4)	(0.1, 4.4)
1st quartile	0.1	0.1
3rd quartile	20.0	10.3
Stratified Log-Rank Test		
p-value (1-sided)	0.0064	
Unstratified Log-Rank Test[b]		
p-value (1-sided)	0.0038	
Hazard Ratio (Relative to Salvage Chemotherapy) (Stratified)	0.719	
95% CI	(0.545, 0.948)	
p-value for HR=1 (1-sided)	0.0096	
Hazard Ratio (Relative to Salvage Chemotherapy) (Unstratified)[b]	0.722	
95% CI	(0.552, 0.946)	
p-value for HR=1 (1-sided)	0.0090	

N = population size
a: Median and quartiles are calculated using Kaplan-Meier method and CI for median is calculated using the Brookmeyer-Crowley method.
b: Unstratified analysis includes only treatment as covariate in the Cox PH model.
Note: EFS is defined as the time from randomization to the first documented relapse after a response of CRc (CR, CRp, or CRi) or death from any cause.　For subjects who complete therapy without a documented response of CRc, the EFS event date is assigned to the date of randomization and EFS is 1 day.　Denominator for percentages is number of subjects in Per-Protocol Analysis Set.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.2.2.2

キザルチニブ単剤療法群での EFS の中央値は 6.1 週（95% CI: 0.1～8.4 週）であり、ITT 解析対象集団を対象としたときの EFS の中央値と類似した結果であったが、サルベージ化学療法群での EFS の中央値は 0.1 週（95% CI: 0.1～4.4 週）と短かった。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=0.0064）であり、キザルチニブ単剤療法群で良好な結果が認められた。

ITT 解析対象集団と PPS のサルベージ化学療法群で EFS に差が認められた主な理由としては、PPS では無作為割付後に治療を受けなかった被験者（キザルチニブ単剤療法群: 4 名、サルベージ化学療法群: 28 名）が除外されたことが考えられる。

図 2.7.3.2.1-5　無イベント生存期間の Kaplan-Meier プロット（PPS）（AC220-007 試験）



LR = log-rank; 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 low-intensity chemotherapy [LoDAC]).
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Figure 14.2.2.2

EFS の主解析及び感度分析の結果を表 2.7.3.2.1-21 に示す。

表 2.7.3.2.1-21　無イベント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[a](95% CI)	p-value (Stratified Log-rank Test)
	Quizartinib Monotherapy	Salvage Chemotherapy		
ITT	6.0 (0.1, 8.3)	3.7(0.4, 5.9)	0.898 (0.697, 1.157)	0.1071
PPS	6.1 (0.1, 8.4)	0.1 (0.1, 4.4)	0.719 (0.545, 0.948)	0.0064
ITT Censored at HSCT	6.0 (0.1, 8.3)	3.7 (0.4, 5.9)	0.984 (0.757, 1.279)	0.3351
Using Investigator Response Assessment	6.4 (0.1, 12.0)	3.7 (0.4, 7.3)	0.914 (0.708, 1.180)	0.1263

Notes: Denominator for percentages is number of subjects in intent-to-treat analysis set. Subjects who complete therapy without a documented response of CRc are assigned to have an EFS event on Day 1.
a: Stratification factors include prior therapy and response (relapsed in ≤6 months [not post-HSCT], refractory, or relapsed in ≤6 months post-allogeneic HSCT) and pre-selected chemotherapy (high intensity chemotherapy [MEC or FLAG-IDA] or low intensity chemotherapy [LoDAC]).
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.2, Table 14.2.2.3, and Table 14.2.2.4

HSCT 実施日で打ち切りとした EFS の感度分析の結果は、主解析の結果と大きな違いはなかった（表 2.7.3.8-7 及び図 2.7.3.8-3）。また、治験医師の効果判定結果に基づく EFS の副次解析についても、主解析の結果と類似した結果であった（表 2.7.3.8-8 及び図 2.7.3.8-4）。

事前に規定した EFS のサブグループ解析の結果は、概ね主解析の結果と類似していた（図 2.7.3.8-5）。

2.1.1.7.3　その他の有効性評価項目

2.1.1.7.3.1　最良総合効果

最良総合効果の結果を表 2.7.3.2.1-22 に示す。

CRc 率はキザルチニブ単剤療法群で 48.2%であり、サルベージ化学療法群では 27.0%であった。

表 2.7.3.2.1-22　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 (%)
Evaluable (Subjects with at Least 1 Post-Baseline Assessment)[a]	**232 (94.7)**	**82 (67.2)**
Non-Evaluable (Subjects Without a Post-Baseline Assessment) [b]	**13 (5.3)**	**40 (32.8)**
CRc	**118 (48.2)**	**33 (27.0)**
95% CI	(41.8, 54.6)	(19.4, 35.8)
CR	**10 (4.1)**	**1 (0.8)**
95% CI	(2.0, 7.4)	(0.0, 4.5)
CRp	**9 (3.7)**	**0 (0.0)**
95% CI	(1.7, 6.9)	(0.0, 3.0)
CRi	**99 (40.4)**	**32 (26.2)**
95% CI	(34.2, 46.8)	(18.7, 35.0)
CRia	**74 (30.2)**	**23 (18.9)**
95% CI	(24.5, 36.4)	(12.3, 26.9)
CRib	**25 (10.2)**	**9 (7.4)**
95% CI	(6.7, 14.7)	(3.4, 13.5)
PR	**52 (21.2)**	**4 (3.3)**
95% CI	(16.3, 26.9)	(0.9, 8.2)
No Response[c]	**62 (25.3)**	**45 (36.9)**
95% CI	(20.0, 31.2)	(28.3, 46.1)

n = number of subjects in the category; N = population size
Notes: Denominator for percentages is number of subjects in Intent-to-Treat Analysis Set.
a: subject had at least 1 post-baseline assessment.
b: subject had no post baseline assessment.
c: subject had at least one post baseline marrow assessment and did not achieve a response.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.2.3.1

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でいずれも良好な結果であった。無作為化層別因子に基づいて算出した CRc 率についても、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の方がいずれも良好な結果であった（表 2.7.3.2.1-23）。また、CRc のオッズ比は 2.467（95% CI: 1.541～3.950）であり、キザルチニブ単剤療法群で良好な結果が認められた（*P* 値 = 0.0001）。これらの解析結果はいずれも主要評価項目の結果を支持するものであった。

表 2.7.3.2.1-23　無作為化層別因子による CRc 率
（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）

	QuizartinibMonotherapy (N = 245)	Salvage Chemotherapy (N = 122)
Composite Complete Remission (CRc)		
n	118	33
Rate (%)	48.2	27.0
95% CI[a]	(41.8, 54.6)	(19.4, 35.8)
Randomization Strata (Factor 1 x Factor 2)		
Relapsed, no HSCT / Low-intensity chemo	13/23 (56.5)	0/12 (0.0)
Relapsed, no HSCT / High-intensity chemo	41/86 (47.7)	17/42 (40.5)
Refractory / Low-intensity chemo	8/18 (44.4)	0/9 (0.0)
Refractory / High-intensity chemo	27/62 (43.5)	7/32 (21.9)
Relapsed, post-HSCT / Low-intensity chemo	9/16 (56.3)	0/8 (0.0)
Relapsed, post-HSCT / High-intensity chemo	20/40 (50.0)	9/19 (47.4)
Odds Ratio[b]	2.467	
95% CI	(1.541, 3.950)	
p-value for treatment[b]	0.0001	
p-value for homogeneity across strata[c]	0.0064	

n = number of subjects in the category; N = population size
Notes: Denominator for percentages is number of subjects in Intent-to-Treat Analysis Set.
CRc = Any occurrence of CR, CRp, or CRi
a: Rate and confidence interval are calculated based on binomial distribution.
b: Odds ratio and confidence interval are calculated based on Mantel-Haenszel method, and 2-sided p-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, using the 6 randomization strata defined by 1) Prior therapy and response (3 levels), and 2) High vs. low-intensity chemotherapy (2 levels).
c: 2-sided p-value from Breslow-Day test for homogeneity of odds ratio across the strata.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.2.3.2

治験医師の効果判定に基づいて実施した最良総合効果の副次解析は、主解析の結果と類似した結果が得られた（表 2.7.3.8-9）。

2.1.1.7.3.2　CRc 持続期間

CRc 持続期間の結果を表 2.7.3.2.1-24 に示す。CRc 持続期間の中央値は、キザルチニブ単剤療法群で 12.1 週（95% CI: 10.4～27.1 週）、サルベージ化学療法群で 5.0 週（95% CI: 3.3～12.6 週）であった。

表 2.7.3.2.1-24　CRc 持続期間（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）

Parameter	Quizartinib Monotherapy	Salvage Chemotherapy
Subjects with CRc	118	33
Subjects (%) with Events[a]	68 (57.6)	12 (36.4)
Subjects (%) without Events (censored)	50 (42.4)	21 (63.6)
Duration of CRc (weeks)[b]		
Median	12.1	5.0
95% CI for median	(10.4, 27.1)	(3.3, 12.6)
Kaplan-Meier Estimates (95% CI)[c]		
13 weeks	0.49 (0.38, 0.58)	0.25 (0.06, 0.50)
26 weeks	0.40 (0.30, 0.50)	0.12 (0.01, 0.40)
52 weeks	0.27 (0.17, 0.37)	0.12 (0.01, 0.40)
104 weeks	0.20 (0.11, 0.32)	0.00 (--, --)

a: Event = relapse from CRc
b: Median calculated using Kaplan-Meier method and CI for median is calculated using the Brookmeyer-Crowley method.
c: Estimate and CI are calculated based on Kaplan-Meier product-limit method and Greenwood's formulae.
Note: Denominators for percentages are based on number of subjects with CRc.　Duration of CRc is defined as the date from the first documented response of CRc (CR, CRp, or CRi) until date of documented relapse.　Subjects without a documented response of CRc are excluded from the analysis of CRc.　"--" denotes a category that was not captured for that study.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.2.6.1

HSCT 実施日で打ち切りとした場合でも、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、類似した結果であった（表 2.7.3.8-10）。

治験医師の効果判定に基づく CRc 持続期間の結果を表 2.7.3.8-11 に示す。また、CRc 持続期間の打ち切りの理由を表 2.7.3.8-12 に示す。

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。

2.1.1.7.3.3　　無白血病生存期間

無白血病生存期間（leukemia-free survival: LFS）の結果を表 2.7.3.2.1-25 に示す。

最良総合効果が CRc であった被験者のうち、キザルチニブ単剤療法群の 76.3%、サルベージ化学療法群の 60.6%で LFS イベント（再発もしくは原因を問わない死亡）が発生した。LFS は、キザルチニブ単剤療法群で 12.0 週（95% CI: 9.3～14.7 週）、サルベージ化学療法群で 11.1 週（95% CI: 3.9～19.9 週）であった。

表 2.7.3.2.1-25　無白血病生存期間（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）

	Quizartinib Monotherapy (N = 245)	Salvage Chemotherapy (N = 122)
Subjects with CRc	118	33
Subjects (%) with Events	90 (76.3)	20 (60.6)
Subjects (%) without Events (Censored)	28 (23.7)	13 (39.4)
Leukemia-Free Survival (Weeks)[a]		
Median[a]	12.0	11.1
95% CI for median	(9.3, 14.7)	(3.9, 19.9)
1st quartile	4.7	3.9
3rd quartile	41.3	24.9
Kaplan-Meier Estimates (95% CI)[b]		
13 weeks	0.43 (0.34, 0.52)	0.44 (0.23, 0.63)
26 weeks	0.34 (0.25, 0.43)	0.22 (0.07, 0.42)
52 weeks	0.21 (0.13, 0.29)	0.11 (0.02, 0.29)
104 weeks	0.12 (0.06, 0.21)	0.00 (--, --)

N = population size
a: Median and quartiles are calculated using Kaplan-Meier method and CI for median is calculated using the Brookmeyer-Crowley method.
b: Estimate and CI are calculated based on Kaplan-Meier product-limit method and Greenwood's formulae.
Note: Denominators for percentages are based on number of subjects with CRc. Leukemia-free survival is defined as the time from the first documented response of CRc (CR, CRp, or CRi) until documented relapse or death from any cause. Subjects without a documented response of CRc are excluded from the analysis of leukemia-free survival. "--" denotes a value that was not captured.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.2.5.1

治験医師の効果判定に基づく LFS の結果は表 2.7.3.8-13 に示す。

2.1.1.7.3.4　初回 CRc 及び最良 CRc 達成までの期間

初回 CRc 及び最良 CRc（最良 CRc の順: CR > CRp > CRi）達成までの期間を表 2.7.3.8-14 に示す。

初回 CRc 達成までの期間は、無作為割付時点から初回の CRc 達成が認められるまでの期間と定義した。また、最良 CRc 達成までの期間は、無作為割付時点から上述の順に従って最も良好な CRc を達成するまでの期間と定義した。

初回 CRc 達成までの期間の中央値（範囲）は、キザルチニブ単剤療法群では 4.86 週（3.7～19.7 週）、サルベージ化学療法群では 4.00 週（2.0～14.9 週）であった。また、最良 CRc 達成までの期間の中央値は、キザルチニブ単剤療法群では 7.50 週（3.7～45.0 週）、サルベージ化学療法群では 4.00 週（2.0～19.4 週）であった。

2.1.1.7.3.5　造血幹細胞移植実施率

本治験での治療の中止後、新たな AML 治療を開始する前に行った同種 HSCT を対象とした HSCT 実施率の結果を表 2.7.3.2.1-26 に示す。

表 2.7.3.2.1-26　造血幹細胞移植実施率（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）

Parameter	Quizartinib Monotherapy (N = 245)	Salvage Chemotherapy (N = 122)
HSCT		
n	78	14
Rate (%)[a]	31.8	11.5
95% CI[b]	(26.1, 38.1)	(6.4, 18.5)
Randomization Strata		
Relapsed, No HSCT/ Low-Intensity Chemo	5/23 (21.7)	0/12 (0.0)
Relapsed, No HSCT/ High-Intensity Chemo	35/86 (40.7)	6/42 (14.3)
Refractory/ Low-Intensity Chemo	5/18 (27.8)	0/ 9 (0.0)
Refractory/ High-Intensity Chemo	27/62 (43.5)	6/32 (18.8)
Relapsed, Post-HSCT /Low-Intensity Chemo	3/16 (18.8)	0/ 8 (0.0)
Relapsed, Post-HSCT/ High-Intensity Chemo	3/40 (7.5)	2/19 (10.5)
Odds Ratio[c]	3.8	
95% CI[c]	(2.0, 7.2)	
p-value for Treatment[c]	<0.0001	
p-value for Homogeneity Across Strata[d]	0.2830	

n = number of subjects in the category; N = population size
Note: Denominator for percentages is the number of subjects in the intent-to-treat analysis set.
The high intensity chemotherapy and low-intensity chemotherapy were stratification factors and refer to the pre-selected choices made at the time of randomization. Similarly, response to prior AML therapy was also a pre-specified stratification factor.
a: HSCT rate is the percent of subjects undergoing allogeneic HSCT directly following the protocol treatment with no intervening AML therapy.
b: Rate and CI are calculated based on binomial distribution.
c: Odds ratio and CI are calculated based on Mantel-Haenszel method, and 2-sided p-value is based on CMH test, using the 6 randomization strata defined by 1) High versus low-intensity chemotherapy (2 levels), and 2) Prior therapy and response (3 levels).
d: 2-sided p-value from Breslow-Day test for homogeneity of odds ratio across the strata.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.2.4.1

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すべて強力化学療法（FLAG-IDA 又は MEC）を選択した被験者であり、低強度化学療法（LoDAC）を選択した被験者はいなかった。

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が 52.6%（41/78 名）、サルベージ化学療法群が 35.7%（5/14 名）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が高かった。また、再発率はキザルチニブ単剤療法群が 30.8%（24/78 名）、サルベージ化学療法群が 42.9%（6/14 名）であり、キザルチニブ単剤療法群が低かった。78 名中 48 名（61.5%）の被験者が HSCT 後にキザルチニブ投与を再開した（表 2.7.3.8-16）。

2.1.1.7.3.6　後治療

本治験の治療中止後に行った AML に対する後治療の内容を表 2.7.3.8-15 に示す。

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。キザルチニブ単剤療法群で 93 名（38.6%）、サルベージ化学療法群で 52 名（55.3%）の被験者が、本治験の治療中止後、又は HSCT 実施後の追跡期間中に AML に対する後治療を受けた。

AML に対する後治療として 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%）が多かった。

2.1.1.8　結論

本試験に登録された被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、キザルチニブ単剤療法群及びサルベージ化学療法群で均等に分布しており、対象患者である R-R FLT3-ITD 陽性 AML 患者集団を反映していると考えられた。

主要評価項目である OS の中央値は、キザルチニブ単剤療法群が 27.0 週、サルベージ化学療法群が 20.4 週であり、キザルチニブ単剤療法群は統計学的に有意に OS を延長した（層別ログランク検定の片側 *P* 値 ＝0.0177）。サルベージ化学療法群に対するハザード比は 0.758（95% CI: 0.584～0.983）であった。Kaplan-Meier プロットでは、治療開始早期から両曲線の間に明確な差が認められた。さらに、3 つの感度分析（PPS を対象とした OS、HSCT 実施日で打ち切りとした OS、他の FLT3 阻害剤の開始日で打ち切りとした OS）は、いずれも主解析の結果を支持する結果であった。

副次評価項目である EFS の中央値は、キザルチニブ単剤療法群が 6.0 週（95% CI: 0.1～8.3 週）、サルベージ化学療法群が 3.7 週（95% CI: 0.4～5.9 週）であり、キザルチニブ単剤療法群は EFS の中央値を 2.3 週延長した。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。なお、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なかった。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を上回っており、キザルチニブ単剤療法群で良好な傾向が認められた。

また、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。EFS の結果は OS の結果を支持するものであった。

探索的評価項目である CRc、CR 及び PR 率、CRc 持続期間、HSCT 実施率については、以下に示すとおり、いずれも OS 及び EFS の結果を支持する結果であった。

- CRc 率は、キザルチニブ単剤療法群が 48.2%（95% CI: 41.8%～54.6%）、サルベージ化学療法群が 27.0%（95% CI: 19.4%～35.8%）であった。CR 率は、キザルチニブ単剤療法群が 4.1%（95% CI: 2.0%～7.4%）、サルベージ化学療法群が 0.8%（95% CI: 0.0%～4.5%）であった。PR 率は、キザルチニブ単剤療法群が 21.2%（95% CI: 16.3%～26.9%）、サルベージ化学療法群が 3.3%（95% CI: 0.9%～8.2%）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（95% CI: 3.3～12.6 週）

と比較して、キザルチニブ単剤療法群では 12.1 週（95% CI: 10.4～27.1 週）と長かった。また、HSCT 実施日で打ち切りとした副次解析、治験医師の効果判定に基づいた副次解析の結果でも同様の傾向が認められた。

- 根治的治療である HSCT を実施することができた被験者は、サルベージ化学療法群（14 名［11.5%］）と比較し、キザルチニブ単剤療法群（78 名［31.8%］）が多かった。

2.1.2　有効性の裏付けとした試験

2.1.2.1　AC220-A-J201 試験（5.3.5.2-1）

AC220-A-J201 試験は、治療抵抗性又は初回寛解達成後 6 ヵ月以内に再発した FLT3-ITD 陽性の日本人 AML 患者を対象とした、キザルチニブ単剤療法の非盲検、単群、第 II 相試験である。本試験では、FLT3-ITD アレル比が 3%以上の患者を FLT3-ITD 陽性と定義した。

本試験の主要目的は、上記 R-R AML 患者を対象としてキザルチニブ単剤療法を行ったときの CRc 率を評価することであった。副次目的は、キザルチニブ単剤療法時の最良総合効果、奏効率（overall response rate: ORR）、OS、EFS、LFS、HSCT 実施率、安全性、薬物動態、及びバイオマーカーを評価することであった。

キザルチニブの開始用量は 30 mg／日とし、強い CYP3A 阻害剤を併用している場合は、開始用量を 20 mg／日とした。Cycle 1 Day 15 までに測定されたすべての QTcF が 450 ms 以下の場合、Cycle 1 Day 16 にキザルチニブを 60 mg／日（強い CYP3A 阻害剤を併用している場合は 30 mg／日）に増量した。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 1 Day 16 で増量せず、少なくとも 1 サイクル（28 日）のキザルチニブ投与後に CR、CRp、又は CRi に至らなかった被験者は、ベースラインからの QTcF の延長が 60 ms 以下であり、Grade 3 以上の非血液毒性に該当する因果関係が否定できない有害事象及び無形成骨髄が認められなければ、Cycle 2 Day 1 以降に増量した。また、奏効後に再発した被験者が、上述の基準を満たしていれば増量できることとした。

キザルチニブ投与は、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、キザルチニブ投与開始後に HSCT を実施した被験者においては、HSCT 後にキザルチニブの投与を再開しないこととした。

本試験は 2 段階デザインを用い、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。第 2 段階では、登録された 41 名の被験者のうち、15 名以上が CRc と判定された場合に有効と判断することとした。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。

中間解析は、被験者ごとに、最良総合効果が CR、CRp、又は CRi と判定された日、治験薬投与中止日、Cycle 4 Day 1 の日付のうち最も早い日付を計算し、解析対象となる被験者 25

名の中でその日付が最も遅い日をデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）とした。データカットオフ日までに得られた 25 名のデータを対象に中間解析を行った。

社内 DMC は、事前に規定した上記の基準に従い、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に中間解析結果を評価し、本試験の早期有効中止を決定した。

2.1.2.1.1　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。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。

本治験の目的（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[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに登録された 38 名のうち、カットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに登録された 37 名の同日までに収集されたすべてのデータを用いて治験総括報告書用の解析を実施した。

2.1.2.1.2　試験対象集団

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表 2.7.3.2.1-27 に示す。

有効性解析対象集団は、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。

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。

表 2.7.3.2.1-27　有効性解析対象集団（全登録被験者）（AC220-A-J201 試験）

Number of Subjects, n (%)	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
Efficacy analysis set	3 (100.0)	29 (85.3)	32 (86.5)

n = sample size; N = population size
Note: Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: M5.3.5.2-1（AC220-A-J201）Table 14.1-2

2.1.2.1.3　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.3.2.1-28 に示す。

表 2.7.3.2.1-28　被験者の内訳（全登録被験者）（AC220-A-J201 試験）

Number of Subjects, n (%)	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
Subjects enrolled	–	–	37
Subjects registered	3	34	37
Subjects who received study drug	3 (100.0)	34 (100.0)	37 (100.0)
Subjects who discontinued the study treatment	3 (100.0)	25 (73.5)	28 (75.7)
Progressive disease	1 (33.3)	11 (32.4)	12 (32.4)
Required HSCT	2 (66.7)	13 (38.2)	15 (40.5)
Adverse event; other	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.7)
Subjects on the study treatment	0 (0.0)	9 (26.5)	9 (24.3)
Subjects who discontinued the study	1 (33.3)	13 (38.2)	14 (37.8)
Death	1 (33.3)	13 (38.2)	14 (37.8)
Subjects on the study	2 (66.7)	21 (61.8)	23 (62.2)

n = sample size; N = population size
Note: Percentage is calculated using the number of subjects in registered subjects as the denominator.
Source: M5.3.5.2-1（AC220-A-J201）Table 14.1-1

データカットオフまでに 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。

2.1.2.1.4　人口統計学的特性及びベースライン特性

2.1.2.1.4.1　人口統計学的特性

年齢、性別、BMI、及び ECOG スコアなどの人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.3.2.1-29 に示す。

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 の被験者（HSCT の有無を問わない）（65.6%）が治療抵抗性 AML の被験者（34.4%）より多かった。ECOG Peformance Status は、多くの被験者が 0 又は 1 であった（27 名［84.4%］）。

表 2.7.3.2.1-29　人口統計学的特性及びベースライン特性（有効性解析対象集団）
（AC220-A-J201 試験）

Parameter Statistic/Category	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 29)	All (N = 32)
Age at Informed Consent (years)			
n	3	29	32
Mean	58.0	58.9	58.8
Standard Deviation	19.92	14.84	14.99
Minimum	46	31	31
Median	47.0	65.0	65.0
Maximum	81	81	81
Age at Informed Consent (n, %)			
< 60 years	2 (66.7)	13 (44.8)	15 (46.9)
≥ 60 years	1 (33.3)	16 (55.2)	17 (53.1)
< 65 years	2 (66.7)	13 (44.8)	15 (46.9)
≥ 65, < 75 years	0 (0.0)	13 (44.8)	13 (40.6)
≥ 75 years	1 (33.3)	3 (10.3)	4 (12.5)
Sex (n, %)			
Male	3 (100.0)	8 (27.6)	11 (34.4)
Female	0 (0.0)	21 (72.4)	21 (65.6)
Body Mass Index (kg/m^2)			
n	3	29	32
Mean	22.25	20.52	20.69
Standard Deviation	3.365	2.453	2.536
Minimum	20.0	16.2	16.2
Median	20.59	20.76	20.68
Maximum	26.1	24.2	26.1
ECOG performance status (n, %)			
0	1 (33.3)	14 (48.3)	15 (46.9)
1	1 (33.3)	11 (37.9)	12 (37.5)
≥ 2	1 (33.3)	4 (13.8)	5 (15.6)
Prioir Therapy and Response (n, %)			
Relapsed in ≤ 6 months (not post HSCT)	3 (100.0)	14 (48.3)	17 (53.1)
Relapsed in ≤ 6 months post allogeneic HSCT	0 (0.0)	4 (13.8)	4 (12.5)
Refractory	0 (0.0)	11 (37.9)	11 (34.4)

n = sample size; N = population size
Note: Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: M5.3.5.2-1（AC220-A-J201）Table 14.1-6, M5.3.5.3-5

2.1.2.1.4.2　既往歴及び合併症

既往歴及び合併症の有無を表 2.7.3.8-17 に示す。有効性解析対象集団である 32 名のうち、既往歴を有する被験者は 15 名、既往歴のない被験者は 17 名であった。開始用量が 20 mg／日の 1 名を除いた全被験者が合併症を有していた。

2.1.2.1.4.3　ベースラインの疾患特性

ベースラインの AML の特性は、NPM1 遺伝子変異陽性が 3 名、骨髄異形成関連変化を伴う AML が 5 名であった（5.3.5.2-1 Table 14.1-6）。ベースラインの FLT3-ITD ステータスを表

2.7.3.2.1-30 に示す。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。

表 2.7.3.2.1-30　ベースラインの FLT3-ITD ステータス
（有効性解析対象集団）（AC220-A-J201 試験）

Parameter Statistic/Category	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 29)	All (N = 32)
FLT3-ITD status (n, %)			
Positive	3 (100.0)	29 (100.0)	32 (100.0)
Negative	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
FLT3-ITD allelic burden at screening (n, %)			
> 50%	1 (33.3)	8 (27.6)	9 (28.1)
> 25%, ≤ 50%	2 (66.7)	16 (55.2)	18 (56.3)
≥ 3%, ≤ 25%	0 (0.0)	5 (17.2)	5 (15.6)

n = sample size; N = population size
Note: Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: M5.3.5.2-1（AC220-A-J201） Table 14.1-6

2.1.2.1.4.4　造血幹細胞移植歴

有効性解析対象集団である 32 名のうち、4 名（12.5%）は HSCT 歴があった（5.3.5.2-1 Table 14.1-6）。

2.1.2.1.5　併用薬

本項では、安全性解析対象集団である 37 名の解析結果を示す。

50%を超える被験者が使用した併用薬は、レボフロキサシン、フルコナゾール、パラセタモールであった。併用薬の詳細は 5.3.5.2−1 Table14.1-10 に示す。

併用した CYP3A 阻害剤を表 2.7.3.2.1-31 に示す。27 名（73.0%）が CYP3A 阻害剤を併用した。強い CYP3A 阻害剤であるボリコナゾールは 6 名（16.2%）が併用した。

表 2.7.3.2.1-31　CYP3A4 阻害剤の併用（安全性解析対象集団）（AC220-A-J201 試験）

Preferred Term	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
Subjects with concomitant use of CYP3A4 inhibitors	3 (100.0)	24 (70.6)	27 (73.0)
Fluconazole	0 (0.0)	20 (58.8)	20 (54.1)
Voriconazole	3 (100.0)	3 (8.8)	6 (16.2)
Ciclosporin	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (5.4)
Alprazolam	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.7)

N = population size
Note: PT is coded using WHO Drug Dictionary Version Mar 2016.
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: M5.3.5.2-1（AC220-A-J201） Table 14.1-11

CYP3A 誘導剤及び P-gp 誘導剤を併用した被験者はいなかった。P-gp 阻害剤は 3 名（8.1%）が併用した。QT／QTc 延長作用を有する薬剤については、26 名（70.3%）が併用した。QT/QTc 延長作用を有する薬剤のうち、使用した薬剤はフルコナゾールが最も多かった（5.3.5.2-1 Table 14.1-15）。

2.1.2.1.6　投与期間

キザルチニブの曝露状況を表 2.7.3.2.1-32 に示す。キザルチニブの投与期間の中央値（範囲）は 66.0（11～288）日であった。相対用量強度の中央値は 1.00（0.39～1.21）であった。

表 2.7.3.2.1-32　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）（AC220-A-J201 試験）

Parameter Statistic/Category	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
Total treatment duration (days)			
n	3	34	37
Mean	94.7	83.4	84.3
Standard Deviation	33.55	62.42	60.36
Minimum	56	11	11
Median	112.0	65.0	66.0
Maximum	116	288	288
Relative dose intensity (%)			
n	3	34	37
Mean	98.13	85.86	86.86
Standard Deviation	24.245	20.454	20.681
Minimum	72.7	39.0	39.0
Median	100.65	100.00	100.00
Maximum	121.0	101.6	121.0

n = sample size; N = population size
Note: Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: M5.3.5.2-1（AC220-A-J201）Table 14.3-1.1

2.1.2.1.7　有効性の結果

2.1.2.1.7.1　主要評価項目（複合完全寛解率）

2.1.2.1.7.1.1　主解析の結果

CRc 率の結果を表 2.7.3.2.1-33 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 2.7.3.2.1-33　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[a]	(1.7, 86.5)	(37.5, 74.2)	(36.2, 70.8)
95% CI[a]	(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: M5.3.5.2-1（AC220-A-J201）Table 14.2-1

2.1.2.1.7.1.2　サブグループ解析の結果

事前に規定したサブグループにおける CRc 率の結果を表 2.7.3.2.1-34 に示す。

表 2.7.3.2.1-34　サブグループの CRc 率（有効性解析対象集団）
（AC220-A-J201 試験）（1/2）

Subgroup	Composite CR Rate (CR + CRp + CRi) n (%)		
	Initial Dose 20 mg/day	Initial Dose 30 mg/day	All
Age (years)			
Number of Evaluable Subjects	2	11	13
< 65	1 (50.0)	7 (63.6)	8 (61.5)
95% CI	(1.3, 98.7)	(30.8, 89.1)	(31.6, 86.1)
Number of Evaluable Subjects	1	12	13
≥ 65	0 (0.0)	6 (50.0)	6 (46.2)
95% CI	(0.0, 97.5)	(21.1, 78.9)	(19.2, 74.9)
Sex			
Number of Evaluable Subjects	3	7	10
Male	1 (33.3)	4 (57.1)	5 (50.0)
95% CI	(0.8, 90.6)	(18.4, 90.1)	(18.7, 81.3)
Number of Evaluable Subjects	0	16	16
Female	0 (−)	9 (56.3)	9 (56.3)
95% CI	(−, −)	(29.9, 80.2)	(29.9, 80.2)
Prior allogeneic HSCT			
Number of Evaluable Subjects	0	3	3
Yes	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (66.7)
95% CI	(−, −)	(9.4, 99.2)	(9.4, 99.2)
Number of Evaluable Subjects	3	20	23
No	1 (33.3)	11 (55.0)	12 (52.2)
95% CI	(0.8, 90.6)	(31.5, 76.9)	(30.6, 73.2)

表 2.7.3.2.1-34　サブグループの CRc 率（有効性解析対象集団）
（AC220-A-J201 試験）（2/2）

Subgroup	Composite CR Rate (CR + CRp + CRi) n (%)		
	Initial Dose 20 mg/day	Initial Dose 30 mg/day	All
FLT3-ITD allelic burden			
Number of Evaluable Subjects	1	6	7
> 50	1 (100.0)	1 (16.7)	2 (28.6)
95% CI	(2.5, 100.0)	(0.4, 64.1)	(3.7, 71.0)
Number of Evaluable Subjects	2	12	14
> 25, ≤ 50	0 (0.0)	8 (66.7)	8 (57.1)
95% CI	(0.0, 84.2)	(34.9, 90.1)	(28.9, 82.3)
Number of Evaluable Subjects	0	5	5
≥ 3, ≤ 25	0 (0.0)	4 (80.0)	4 (80.0)
95% CI	(−, −)	(28.4, 99.5)	(28.4, 99.5)
AML Status			
Number of Evaluable Subjects	0	21	21
De novo AML	0 (0.0)	13 (61.9)	13 (61.9)
95% CI	(−, −)	(38.4, 81.9)	(38.4, 81.9)
Number of Evaluable Subjects	3	2	5
Secondary AML	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (20.0)
95% CI	(0.8, 90.6)	(0.0, 84.2)	(0.5, 71.6)
Prior response			
Number of Evaluable Subjects	3	15	18
Relapse	1 (33.3)	7 (46.7)	8 (44.4)
95% CI	(0.8, 90.6)	(21.3, 73.4)	(21.5, 69.2)
Number of Evaluable Subjects	0	8	8
Refractory	0 (0.0)	6 (75.0)	6 (75.0)
95% CI	(−, −)	(34.9, 96.8)	(34.9, 96.8)
Blast count at baseline			
Number of Evaluable Subjects	2	11	13
< median	0 (0.0)	10 (90.9)	10 (76.9)
95% CI	(0.0, 84.2)	(58.7, 99.8)	(46.2, 95.0)
Number of Evaluable Subjects	1	12	13
≥ median	1 (100.0)	3 (25.0)	4 (30.8)
95% CI	(2.5, 100.0)	(5.5, 57.2)	(9.1, 61.4)

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.
Source: M5.3.5.2-1（AC220-A-J201）Table 14.2-2～Table 14.2-8

2.1.2.1.7.2　副次評価項目

2.1.2.1.7.2.1　最良総合効果及び奏効率

最良総合効果及び奏効率の結果を表 2.7.3.2.1-35 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。

表 2.7.3.2.1-35　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[a]	0 (0.0)	8 (33.3)	8 (29.6)
CRib[b]	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[c]	(9.4, 99.2)	(57.8, 92.9)	(57.7, 91.4)
Best response (%, 95% CI[c])			
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: CRis that satisfy all other criteria for CR, but ANC < 1 x 10^9/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: M5.3.5.2-1（AC220-A-J201）Table 14.2-1

2.1.2.1.7.2.2　CRc 持続期間

CRc 持続期間を表 2.7.3.2.1-36 に示す。

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

表 2.7.3.2.1-36　CRc 持続期間（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)
Subjects with composite CR[a]	1	13	14
Subjects with events (n, %)	0 (0.0)	6 (46.2)	6 (42.9)
Subjects without events (censored) (n, %)	1 (100.0)	7 (53.8)	8 (57.1)
Duration of composite CR[a] (weeks)			
Median	−	16.1	16.1
95% CI[b]	(−, −)	(2.4, 24.6)	(4.7, 24.6)

n = sample size; N = population size
a: The analysis for duration of composite CR is conditional on the subjects having a documented best response of composite CR (i.e., CR, CRp, or CRi).
b: Cnfidence intervals are calculated based on the method proposed by Brookmeyer and Crowley.
Source: M5.3.5.2-1（AC220-A-J201）Table 14.2-10

2.1.2.1.7.2.3　初回 CRc 及び最良 CRc 達成までの期間

初回 CRc 及び最良 CRc 達成までの期間は、HSCT 又は AML に対する後治療を開始する前に CRc を達成した被験者を対象として算出した。初回 CRc 達成までの期間の中央値（範囲）は 4.29 週（4.0～10.4 週）、最良 CRc 達成までの期間の中央値は 4.57 週（4.0～16.3 週）であった（表 2.7.3.2.1-37）。

表 2.7.3.2.1-37　初回 CRc 及び最良 CRc 達成までの期間（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)
Time to First Composite CR (weeks)			
n	1	12	13
Mean	4.14	5.73	5.60
Standard Deviation	−	2.225	2.175
Minimum	4.1	4.0	4.0
Q1	4.14	4.29	4.29
Median	4.14	4.43	4.29
Q3	4.14	7.57	7.29
Maximum	4.1	10.4	10.4
Time to Best Composite CR (weeks)			
n	1	12	13
Mean	4.14	6.73	6.53
Standard Deviation	−	3.716	3.629
Minimum	4.1	4.0	4.0
Q1	4.14	4.29	4.29
Median	4.14	4.57	4.57
Q3	4.14	8.29	7.86
Maximum	4.1	16.3	16.3

n = sample size; N = population size
Source: M5.3.5.2-1（AC220-A-J201）Table 14.2-11, Table 14.2-12

2.1.2.1.7.2.4　全生存期間

OS の結果を表 2.7.3.2.1-38 に示す。また、Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2.1-6 に示す。

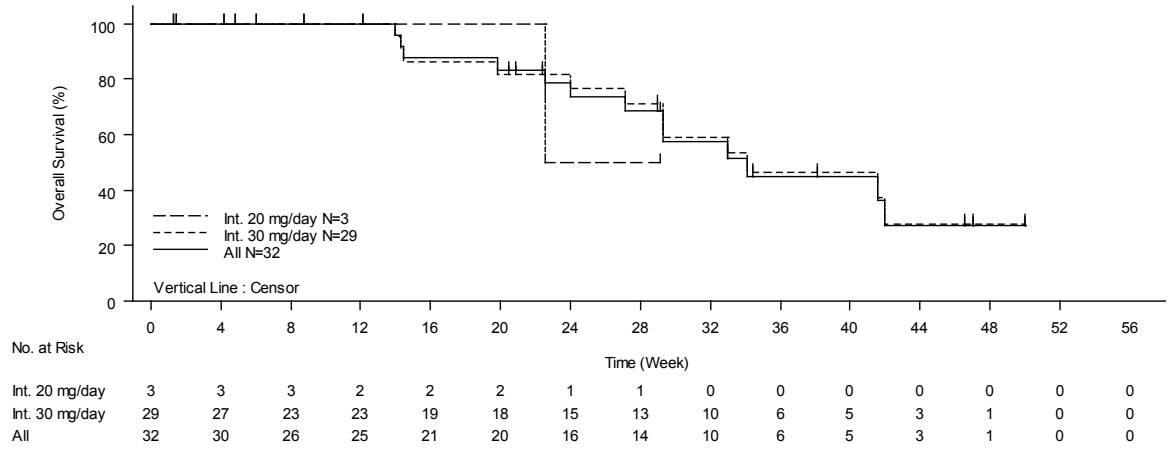
データカットオフ日までに 13 名（40.6%）が死亡し、OS の中央値は 34.1 週（95% CI: 27.1 ～－週）であった。26 週時点の全生存率は 73.5%であった。

表 2.7.3.2.1-38　全生存期間（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)
Overall survival (weeks)			
Subjects with events (n, %)	1 (33.3)	12 (41.4)	13 (40.6)
Subjects without events (censored) (n, %)	2 (66.7)	17 (58.6)	19 (59.4)
Median	−	34.1	34.1
95% CI[a]	(22.6, −)	(27.1, −)	(27.1, −)
Overall survival probability (95% CI)[b]			
13 weeks	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)
26 weeks	50.0 (0.6, 91.0)	76.4 (52.0, 89.5)	73.5 (50.1, 87.2)
52 weeks	− (−, −)	− (−, −)	− (−, −)
104 weeks	− (−, −)	− (−, −)	− (−, −)

n = sample size; N = population size
a: The confidence intervals were calculated based on the method proposed by Brookmeyer and Crowley.
b: The survival probabilities and confidence intervals were calculated based on the Kaplan-Meier product-limit method and Greenwood's formula.
Source: M5.3.5.2-1（AC220-A-J201）Table 14.2-13

図 2.7.3.2.1-6　全生存期間の Kaplan-Meier プロット（有効性解析対象集団）（AC220-A-J201 試験）



Int.: Initial Dose; N = population size
Source: M5.3.5.2-1（AC220-A-J201）Figure 14.2-2

2.1.2.1.7.2.5　無イベント生存期間

EFS の結果を表 2.7.3.2.1-39 に示す。また、Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2.1-7 に示す。

EFS は、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。治療抵抗性の場合のイベント発生日は

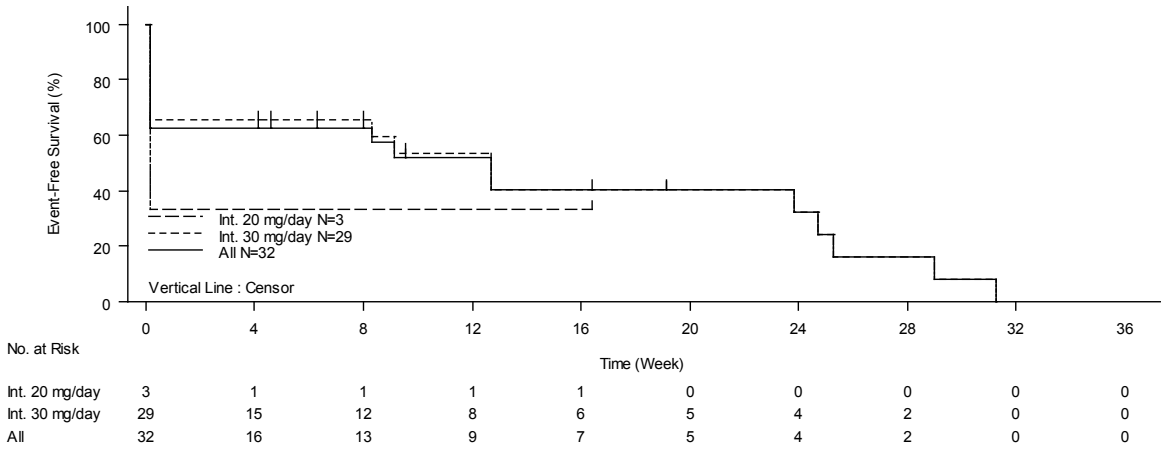
登録日とした。EFS の中央値は 12.7 週（95% CI: 0.1～24.7 週）であり、データカットオフ日までに EFS イベントが 21 名（65.6%）に認められた。

表 2.7.3.2.1-39　無イベント生存期間（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)
Event-free survival (weeks)			
Subjects with events (n, %)	2 (66.7)	19 (65.5)	21 (65.6)
Subjects without events (censored) (n, %)	1 (33.3)	10 (34.5)	11 (34.4)
Median	0.1	12.7	12.7
95% CI[a]	(0.1, −)	(0.1, 24.7)	(0.1, 24.7)

n = sample size; N = population size
a: The confidence intervals were calculated based on the method proposed by Brookmeyer and Crowley.
Source: M5.3.5.2-1（AC220-A-J201）Table 14.2-13

図 2.7.3.2.1-7　無イベント生存期間の Kaplan-Meier プロット（有効性解析対象集団）
（AC220-A-J201 試験）



Int.: Initial Dose; N = population size
Source: M5.3.5.2-1（AC220-A-J201）Figure 14.2-3

2.1.2.1.7.2.6　無白血病生存期間

LFS の結果を表 2.7.3.2.1-40 に示す。

LFS は、最初に CRc を達成した時点から再発又は原因を問わない死亡のいずれか早い方が確認された時点までの期間と定義した。CRc を達成した 14 名を対象とした結果、LFS の中央値は 16.1 週（95% CI: 4.7～24.6 週）であった。データカットオフ日までに LFS イベントが 8 名（25.0%）に認められた。

表 2.7.3.2.1-40　無白血病生存期間（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)
Leukemia-free survival[a] (weeks)			
Composite CR rate (CRc rate: CR + CRp + CRi) (n, %)	1 (33.3)	13 (44.8)	14 (43.8)
Subjects with events (n, %)	0 (0.0)	8 (27.6)	8 (25.0)
Subjects without events (censored) (n, %)	1 (33.3)	5 (17.2)	6 (18.8)
Median	−	16.1	16.1
95% CI[b]	(−, −)	(4.7, 24.6)	(4.7, 24.6)
Leukemia-free survival probability (95% CI)[c]			
13 weeks	− (−, −)	70.7 (33.7, 89.5)	73.3 (37.9, 90.6)
26 weeks	− (−, −)	14.1 (0.7, 45.8)	14.7 (0.8, 46.9)
52 weeks	− (−, −)	0.0 (−, −)	0.0 (−, −)
104 weeks	− (−, −)	0.0 (−, −)	0.0 (−, −)

n = sample size; N = population size
a: The analyses for leukemia-free survival are conditional on the subjects having a documented best response of composite CR. Subjects without a documented best response of composite CR are excluded from the analyses.
b: The confidence intervals were calculated based on the method proposed by Brookmeyer and Crowley.
c: The survival probabilities and confidence intervals were calculated based on the Kaplan-Meier product-limit method and Greenwood's formula.
Source: M5.3.5.2-1（AC220-A-J201）Table 14.2-13

2.1.2.1.7.2.7　造血幹細胞移植実施率

HSCT 実施率の結果を表 2.7.3.2.1-41 に示す。

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（HSCT 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。

表 2.7.3.2.1-41　造血幹細胞移植実施率（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)
Transplantation rate (n, %)	1 (33.3)	11 (37.9)	12 (37.5)
95% CI[a]	(0.8, 90.6)	(20.7, 57.7)	(21.1, 56.3)
Number of evaluable subjects for composite CR rate	3	23	26
Transplantation rate (n, %)	1 (33.3)	11 (47.8)	12 (46.2)
95% CI[a]	(0.8, 90.6)	(26.8, 69.4)	(26.6, 66.6)

n = sample size; N = population size
a: The exact method was used for the confidence intervals.
Source: M5.3.5.2-1（AC220-A-J201）Table 14.2-14

2.1.2.1.8　結論

主要評価項目（CRc 率）

- CRc 率が評価可能であった 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。

副次評価項目

- 最良総合効果は、CRp 1 名（3.7%）CRi 13 名（48.1%）、PR 7 名（25.9%）であった。CR を達成した被験者はいなかった。また、奏効率は 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。
- OS 及び EFS の中央値はそれぞれ 34.1 週（95% CI: 27.1～－週）、12.7 週（95% CI: 0.1～24.7 週）であった。
- HSCT 実施率は 37.5%（12/32）であった。

2.1.2.2　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。

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。副次評価項目は、CR 率、OS、EFS、LFS、寛解持続期間、奏効達成までの時間（time to treatment response: TTR）及び HSCT 実施率であった。

1 回のサルベージ療法後に再発又は治療抵抗性を認めたか、又は HSCT 後に再発した被験者を組み入れた。

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、キザルチニブ投与開始後に HSCT を実施した被験者においては、HSCT 後にキザルチニブの投与を再開しないこととした。

本試験では、キザルチニブ 30 mg 群又は 60 mg 群の各群に 38 名、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／日に増量した。

2689-CL-2004 試験の主な有効性の結果の概要を表 2.7.3.2.1-42 に示す。

表 2.7.3.2.1-42　主な有効性の結果（ITT 解析対象集団）（2689-CL-2004 試験）

	Quizartinib 30 mg/day[a] (N = 38)	Quizartinib 60 mg/day[a] (N = 38)
CRc Rate		
n (%)	18 (47.4)	18 (47.4)
90% CI[b]	(33.3, 61.8)	(33.3, 61.8)
CR[c] Rate		
n (%)	2 (5.3)	1 (2.6)
95% CI[b]	(0.6, 17.7)	(0.1, 13.8)
CRp[c] Rate		
n (%)	0 (0.0)	2 (5.3)
95% CI[b]	(0.0, 9.3)	(0.6, 17.7)
CRi [c] Rate		
n (%)	16 (42.1)	15 (39.5)
95% CI[b]	(26.3, 59.2)	(24.0, 56.6)
CRia		
n (%)	16 (42.1)	12 (31.6)
95% CI[b]	(26.3, 59.2)	(17.5, 48.7)
CRib		
n (%)	0 (0.0)	3 (7.9)
95% CI[b]	(0.0, 9.3)	(1.7. 21.4)
Median Duration of CRc, wk (95% CI)	4.2 (2.1, 9.7)	9.1 (4.1, 22.3)
Median OS, wk (95% CI)	20.9 (17.7, 25.3)	27.3 (17.3, 34.9)
Median EFS, wk (95% CI)	12.0 (8.3, 16.1)	13.7 (9.7, 26.1)
Transplant Rate, n (%)	12 (31.6)	16 (42.1)

n = sample size; N = population size
Note: "–" denotes a category that was not captured for that study.
a: The denominators for percentages are based on number of subjects in each treatment arm.
b: Exact CI was estimated using binomial distribution. For Study 2689-CL-2004, there was no adjustment for multiplicity for the co-primary endpoint of CRc.
c: Best overall response at the end of study. Best response was defined as the best measured response (CR > CRp > CRi > PR) post-baseline.
Source: M5.3.5.2-2（2689-CL-2004）Table 14.2.1.1, Table 14.2.2.1, Table 14.2.3.1, Table 14.2.16.1, Table 14.2.10.1, and Table 14.2.13.1; CSR Amendment

76 名のうち、47.4%が投与終了までに最良総合効果として CRc を達成した。各群とも CRc 率は 47.4%であった。60 mg 群の方が 30 mg 群より OS の中央値（60 mg 群: 27.3 週、30 mg 群: 20.9 週）及び CRc 持続期間の中央値（60 mg 群: 9.1 週、30 mg 群: 4.2 週）が長く、試験治療後の HSCT 実施率が高い（60 mg 群: 42.1%、30 mg 群: 31.6%）傾向が認められた。

結論: CRc 率は 30 mg 群及び 60 mg 群ともに 47.4%と同様であった。ただし、キザルチニブを増量した割合は 30 mg 群の方が高く、OS の中央値、CRc 持続期間、EFS 及び HSCT 実施率は 60 mg 群の方が良好な傾向が認められた。

2.1.2.3　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。本試験では、FLT3-ITD アレル比が 10%超の患者を FLT3-ITD 陽性と定義した。

主要評価項目は CRc 率及び CR 率とした。副次評価項目は、寛解持続期間、ORR、OS、無病生存期間（disease free survival: DFS）、TTR 及び HSCT 実施率等とした。

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治療抵抗性を認めた 60 歳以上の患者を組み入れた（HSCT 歴を有する被験者は除外）。コホート 2 には、初回のサルベージ化学療法又は HSCT 後に再発又は治療抵抗性を認めた 18 歳以上の患者を組み入れた（登録前 100 日以内に HSCT 歴を有する被験者は除外）。

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 AC220-014 試験で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、キザルチニブ投与開始後に HSCT を実施した被験者においては、HSCT 後にキザルチニブの投与を再開しないこととした。

当初、17 名に 200 mg／日の用量で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、治験実施計画書を改訂し、開始用量を 135 mg／日（男性）及び 90 mg／日（女性）とした。

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に再発していた。コホート 2 では、66%の被験者が直近の治療に対して治療抵抗性であり、34%が直近の治療後に再発していた。

コホート 1 では、112 名（71%）の被験者が FLT3-ITD 陽性であり、44 名（28%）の被験者が FLT3-ITD 陰性であった。1 名の被験者は FLT3-ITD 変異の有無が不明であった。コホート 2 では、136 名（77%）の被験者が FLT3-ITD 陽性であり、40 名（23%）の被験者が FLT3-ITD 陰性であった（5.3.5.2-3 Table 11, Table 12）。

本試験の FLT3-ITD 陽性被験者の主な有効性の結果の概要を表 2.7.3.2.1-43 に示す。FLT3-ITD 陰性被験者の結果を 5.3.5.2-3 に示す。

表 2.7.3.2.1-43　FLT3-ITD 陽性被験者の主な有効性の結果（AC220-002 試験）

	Cohort 1 (N = 112) n (%)	Cohort 2 (N = 136) n (%)
CRc Rate		
n (%)	63 (56.3)	62 (45.6)
95% CI	(46.6, 65.6)	(37.0, 54.3)
CR Rate		
n (%)	3 (2.7)	5 (3.7)
95% CI	(0.6, 7.6)	(1.2, 8.4)
CRp Rate		
n (%)	4 (3.6)	2 (1.5)
95% CI	–	–
CRi Rate		
n (%)	56 (50.0)	55 (40.4)
95% CI	–	–
CRia	43 (38.4)	44 (32.4)
CRib	13 (11.6)	11(8.1)
Median Duration of CRc, wk (95% CI)	12.1 (6.3, 15.7)	11.3 (8.1, 16.3)
Median OS, wk (95% CI)	25.4 (21.3, 29.7)	24.0 (21.1, 27.1)

n = sample size; N = population size
Note:　"–" denotes a category that was not captured for that study.
Source: M5.3.5.2-3（AC220-002）Appendix Table 49, Table 53, Table 58, and Table 66

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（95% CI: 6.3～15.7 週）であった。HSCT 実施率は 9.8%であった。OS の中央値は 25.4 週（95% CI: 21.3～29.7 週）であった。HSCT を受けた被験者での OS の中央値は、32.7 週であったのに対し、受けなかった被験者では 24.9 週であった。

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（95% CI: 8.1～16.3 週）であった。HSCT 実施率は 34.5%であった。OS の中央値は 24.0 週（95% CI: 21.1～27.1 週）であった。HSCT を受けた被験者での OS の中央値は 34.1 週であったのに対し、受けなかった被験者では 18.4 週であった。

結論: FLT3-ITD 陽性の R-R AML 患者に対し、キザルチニブは 135 mg／日（男性）及び 90 mg／日（女性）の投与量で約 50%の CRc 率を達成できることが示された。また、コホート 1（年齢の中央値: 69 歳）で 56%の CRc 率が得られたことから、キザルチニブが高齢者に対して有効性を示すことが認められた。

2.1.3　R-R AML 患者を対象としたその他の試験

2.1.3.1　CP0001 試験（5.3.3.2-2）

CP0001 試験は、R-R AML 患者を対象とした非盲検、3 + 3 用量漸増、first-in-human、第 I 相試験である。

主要目的は、キザルチニブの安全性、忍容性、及び薬物動態を検討することであった。副次目的は、キザルチニブの薬力学パラメータ及び探索的な有効性の評価であった。

病理組織学的に原発性又は二次性 AML と診断された 18 歳以上の患者のうち、1 サイクル

以上の標準化学療法に対して治療抵抗性、1 サイクル以上の寛解導入化学療法後に寛解を達成した後に再発、又は高齢、合併症などの要因のため標準化学療法に適さない状態のいずれかに該当する患者を組み入れた。組み入れに際し、被験者の FLT3-ITD 変異の有無は問わなかった。なお、Invivoscribe 社による FLT3-ITD の中央測定[redacted]の結果、変異が検出された被験者を FLT3-ITD 陽性と定義した。

当初はキザルチニブを経口液剤として 1 日 1 回 14 日間投与し、14 日間休薬する間欠投与スケジュールであったが、その後、治験実施計画書を改訂し、1 日 1 回連日投与に変更した。間欠投与では 10 段階の投与量（12～450 mg）を検討し、連日投与では 2 段階の投与量（200 又は 300 mg）を検討した。

本試験には 76 名を組み入れ、51 名には間欠投与（12～450 mg／日）、25 名には連日投与（200～300 mg／日）でキザルチニブを投与した。年齢の中央値は 60 歳であった。16 名（21%）の被験者は MDS の既往を有していた。被験者の約 3 分の 2 は 3 種類以上の前治療を受けており、12 名（16%）に HSCT 歴があった。全体では、76 名中 30 名（39%）が AML の一次治療に対して治療抵抗性であった。17 名（22%）が FLT3-ITD 陽性、37 名（49%）が FLT3-ITD 陰性、22 名（29%）が不確定／検査せずであった。

FLT3-ITD 陽性の AML 被験者 17 名のうち、6 名には連日投与で 200 mg／日を投与し、6 名中 3 名が CRc を達成し、1 名が PR を達成した。また、1 名が連日投与で 300 mg／日の投与を受け、PR を達成した。

FLT3-ITD が陰性又は不確定の被験者に対する結果、及び間欠投与の結果は、5.3.3.2-2 に示す。

結論: キザルチニブは FLT3-ITD 陽性の R-R AML 患者に対して有効性を示すことが示唆された。

2.1.3.2　AC220-A-J101 試験（5.3.3.2-1）

AC220-A-J101 試験は、日本人の R-R AML 患者を対象とした非盲検、用量漸増・拡大、第 I 相試験である。

主要目的は、キザルチニブ単剤の反復投与時の安全性及び薬物動態の評価であった。副次目的は、キザルチニブに関連するバイオマーカーの探索的研究及びキザルチニブの探索的な有効性の評価であった。

1 サイクル以上の寛解導入化学療法後に寛解を達成できなかった、又は前治療による寛解達成後に再発した 20 歳以上の AML 患者を組み入れた。組み入れに際し、被験者の FLT3-ITD 変異の有無は問わなかった。なお、エスアールエル社による FLT3-ITD の中央測定の結果、変異が検出された被験者を FLT3-ITD 陽性と定義した。用量漸増コホートの最初のキザルチニブ投与量は 20 mg／日とした。以降のコホートの投与量は 30 mg／日及び 60 mg／日とした。キザルチニブは 28 日間を 1 サイクルとして連日投与し、明らかな病勢進行又は許容できない有害事象が認められるまで投与を継続した。

17 名を組み入れ、1 名はキザルチニブを投与する前に試験を中止し、11 名が用量漸増コホ

ート（20 mg 群 4 名: 30 mg 群 3 名: 60 mg 群 4 名）、5 名が拡大コホート（20 mg／日）にて治験薬の連日投与を受けた。年齢の中央値は 68 歳であり、男性が 9 名、女性が 8 名であった。4 名（23.5%）に HSCT 歴があった。7 名（41%）が FLT3-ITD 陽性、10 名（59%）が FLT3-ITD 陰性であった。

FLT3-ITD 陽性の被験者 7 名中 5 名に CRc が認められ、その内訳は 20 mg 群（用量漸増コホート又は拡大コホート）で 3 名中 1 名、30 mg 群で 2 名中 2 名、60 mg 群で 2 名中 2 名であった。FLT3-ITD 陰性の被験者の結果は 5.3.3.2-1 に示す。

結論: 日本人の R-R AML 患者に対し、60 mg／日までの用量におけるキザルチニブ連日投与の忍容性が確認された。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、AC220-007 試験及び有効性の裏付けとした AC220-A-J201 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験について、被験者の内訳、ベースラインの人口統計学的特性、投与期間、及び有効性の結果を比較する。なお、1.3 で述べたとおり、海外で実施した AC220-007 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験での有効性の結果を対象とした併合解析は、各試験の用法・用量、選択・除外基準等の主な試験デザインが異なるため実施しなかったが、結果は概ね一貫していた。

海外で実施した AC220-007 試験、2689-CL-2004 試験及び AC220-002 試験に関する被験者の内訳（3.1）及び人口統計学的特性（3.2）は登録された全被験者を対象とし、有効性の結果（3.4）は FLT3-ITD 陽性の被験者を対象として比較した。

国内で実施した AC220-A-J201 試験については、被験者の内訳は登録された全被験者を対象とし、人口統計学的特性は FLT3-ITD 陽性の被験者を対象とした。有効性に関する詳細は 3.4 に示す。

3.1 被験者の内訳

AC220-007 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3.1-1 に示す。

AC220-007 試験では 367 名の被験者が本試験に登録され、キザルチニブ単剤療法群（245 名）とサルベージ化学療法群（122 名）に無作為に割り付けられた。

2689-CL-2004 試験では 76 名の被験者が登録され、30 mg 群（38 名）と 60 mg 群（38 名）に無作為に割り付けられた。

AC220-002 試験では 333 名の被験者がコホート 1（157 名）とコホート 2（176 名）に登録された。

AC220-A-J201 試験では、データカットオフまでに 37 名の被験者が登録され、3 名が 20 mg／日、34 名が 30 mg／日を開始用量としてキザルチニブを投与された（表 2.7.3.2.1-27）。

表 2.7.3.3.1-1 AC220-007 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験の被験者の内訳

（AC220-007 試験［全登録被験者］、2689-CL-2004 試験［ITT 解析対象集団］、及び AC220-002 試験［安全性解析対象集団］－全被験者 ）

	AC220-007		2689-CL-2004		AC220-002	
	Quizartinib Monotherapy n (%)	Salvage Chemotherapy n (%)	30 mg n (%)	60 mg n (%)	Cohort 1 n (%)	Cohort 2 n (%)
Randomized/Enrolled	245 (100.0)	122 (100.0)	38 (100.0)	38 (100.0)	157 (100.0)	176 (100.0)
Treated	241 (98.4)	94 (77.0)	38 (100.0)	36 (94.7)	157 (100.0)	176 (100.0)
Discontinued Study Treatment	239 (97.6)	122 (100.0)	38 (100.0)[a]	38 (100.0)[a]	155 (98.7)	174 (98.9)
Discontinued Study[b]	200 (81.6)	106 (86.9)	26 (68.4)	31 (81.6)	145 (92.4)	155 (88.1)

n = number of subjects in the category
a: Values are hand calculated. Total number of subjects who discontinued treatment not provided.
b: In Study AC220-002, “Discontinued Study” is labeled “Subjects no Longer Being Followed.”
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.1.1.1; M5.3.5.2-2（2689-CL-2004）Table 14.1.1.2, Table 14.1.1.3; M5.3.5.2-3（AC220-002）Table 6 and Table 41

AC220-007 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験での試験治療の中止理由を表 2.7.3.3.1-2 に示す。

海外で実施した 3 試験での試験治療の中止理由として多かったもの（被験者の 15%超）は、効果不十分／病勢進行及び再発であった。

HSCT の実施による試験治療の中止は、AC220-007 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験のコホート 2 で多かった。

AC220-007 試験では、治験期間中に HSCT を実施する被験者は、HSCT 実施前にキザルチニブ投与を一時中断し、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した場合には、治験医師の判断に基づいて HSCT 実施後にキザルチニブ投与を再開できるものとした。一方、2689-CL-2004 試験及び AC220-002 試験では、キザルチニブ投与開始後に HSCT を実施した被験者においては、HSCT 実施後にキザルチニブの投与を再開しないこととした。

有害事象による試験治療の中止は、AC220-002 試験のコホート 1 で多かった。

AC220-A-J201 試験での試験治療の中止理由として多かったもの（被験者の 15%超）は、HSCT（40.5%）及び病勢進行（32.4%）であった（表 2.7.3.2.1-28）。AC220-A-J201 試験では、HSCT 実施後にキザルチニブの投与を再開しないこととした。

表 2.7.3.3.1-2 AC220-007 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験における試験治療の中止理由
（AC220-007 試験［全登録被験者］、2689-CL-2004 試験［ITT 解析対象集団］、及び AC220-002 試験［安全性解析対象集団］－全被験者）

AC220-007[a]			2689-CL-2004[b]			AC220-002		
	Quizartinib Monotherapy N = 239[c] n (%)	Salvage Chemotherapy N = 122[c] n (%)		30 mg N = 38 n (%)	60 mg N = 38 n (%)		Cohort 1 N = 157 n (%)	Cohort 2 N = 176 n (%)
Lack of Response/ Progressive Disease	47 (19.2)	49 (40.2)	Lack of Efficacy	4 (10.5)	2 (5.3)	Lack of Response	32 (20.4)	32 (18.2)
	–	–	Progressive Disease	13 (34.2)	14 (36.8)		–	–
Relapse	60 (24.5)	3 (2.5)	Relapse	10 (26.3)	8 (21.1)	Relapse	55 (35.0)	31 (17.6)
HSCT	79 (32.2)	3 (2.5)	HSCT	12 (31.6)	16 (42.1)	HSCT	13 (8.3)	61 (34.7)
Adverse Event	24 (9.8)	1 (0.8)	Adverse Event	6 (15.8)	1 (2.6)	Adverse Event	40 (25.5)	34 (19.3)
Death	17 (6.9)	6 (4.9)	Death	2 (5.3)	1 (2.6)	Death	10 (6.4)	8 (4.5)
Other	4 (1.6)	3 (2.5)	Other	1 (2.6)	0 (0.0)	Other	2 (1.3)	6 (3.4)
Randomized but Never Received / Dispensed Study Drug	4 (1.6)	28 (23.0)	Randomized But Never Received Study Drug	0 (0.0)	2 (5.3)	Randomized But Never Received Study Drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject Withdrew Consent	3 (1.2)	2 (1.6)	Withdrawal by Subject	1 (2.6)	3 (7.9)	Subject withdrew consent	2 (1.3)	0 (0.0)
Protocol Violation	1 (0.4)	2 (1.6)	Protocol Violation	0 (0.0)	0 (0.0)		–	–
Lost to follow-up	0 (0.0)	1 (0.8)	Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)		–	–

n = number of subjects in the category; N = population size
Note: Percentages are based on the number of subjects (N) in a given treatment group for the population analyzed.
Note: "–" denotes a category that was not captured for that study.
a: The categories presented in this table are reflective of the categories used in the individual CSRs.
b: Numbers do not add to 100%, as some categories presented are subcategories.
c: The denominator is the total number of subjects who discontinued the study drug.
The denominator is the total number of subjects who discontinued the study treatment.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.1.1.1; M5.3.5.2-2（2689-CL-2004）Table 14.1.1.2; M5.3.5.2-3（AC220-002）Table 6

AC220-007 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験での試験の中止理由を表 2.7.3.3.1-3 に示す。

海外で実施した 3 試験での最も多い試験の中止理由は死亡であった。3 試験で合計 6 名の被験者が追跡不能となった。同意撤回をした被験者の割合は、AC220-007 試験のサルベージ化学療法群を除いて、3%未満と低かった。

AC220-A-J201 試験で最も多い試験の中止理由は死亡であった。本試験で追跡不能となった被験者及び同意撤回をした被験者はいなかった（表 2.7.3.2.1-28）。

表 2.7.3.3.1-3　AC220-007 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験における試験の中止理由

（AC220-007 試験［全登録被験者］、2689-CL-2004 試験［ITT 解析対象集団］、及び AC220-002 試験［安全性解析対象集団］－全被験者）

AC220-007			2689-CL-2004			AC220-002		
	Quizartinib Monotherapy N = 239 n (%)	Salvage Chemo-therapy N = 122 n (%)		30 mg N = 38 n (%)	60 mg N = 38 n (%)		Cohort 1 N = 157 n (%)	Cohort 2 N = 176 n (%)
Discontinued Study	200 (81.6)	106 (86.9)	Discontinued Study	26 (68.4)	31 (81.6)	Discontinued Follow-up	145 (92.4)	155 (88.1)
Reason:			Reason:			Reason:		
Death	188 (76.7)	84 (68.9)	Death	9 (23.7)	13 (34.2)	Death	142 (90.4)	154 (87.5)
Progressive Disease	–	–	Progressive Disease	9 (23.7)	7 (18.4)	Progressive Disease	–	–
Withdrawal by Subject	7 (2.9)	22 (18.0)	Withdrawal by Subject	1 (2.6)	1 (2.6)	Subject Withdrew Consent	0 (0.0)	1 (0.6)
Lost to Follow-up	3 (1.2)	0 (0.0)	Lost to Follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	Lost to Follow-up	3 (1.9)	0 (0.0)
Randomized but did not receive study drug	0 (0.0)	0 (0.0)	Randomized but did not receive study drug	0 (0.0)	2 (5.3)	Randomized but did not receive study drug	–	–
Other	–	–	Other	7 (18.4)	8 (21.1)	Other	–	–
Unknown	2 (0.8)	0 (0.0)	Unknown	–	–	Unknown	–	–

n = number of subjects in the category; N = population size
Note: Percentages are based on the number of subjects (N) in a given treatment arm for the population analyzed.
Note:　"–" denotes a category that was not captured for that study.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.1.1.1; M5.3.5.2-2（2689-CL-2004）Table 14.1.1.3; M5.3.5.2-3（AC220-002）Table 6

3.2　人口統計学的特性及びベースライン特性

AC220-007 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験の主要な人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.3.3.2-1 に示す。

年齢の中央値は、AC220-007 試験及び 2689-CL-2004 試験では 53.0 歳～57.5 歳であり、AC220-002 試験のコホート 1 では 69.0 歳、コホート 2 では 51.0 歳であった。海外 3 試験のいずれも、男性の被験者は約 50%であり、75%以上が白人であった。ECOG Performance Status は多くが 0～2 であり、1 が最も多かった。海外 3 試験では、AC220-002 試験のコホート 1 を除き 23.0%～34.2%の被験者は同種 HSCT 歴があった。なお、AC220-002 試験のコホート 1 では HSCT 歴がある被験者を除外していたため、HSCT 歴がある被験者はいなかった。

AC220-A-J201 試験では、年齢の中央値は 65.0 歳であり、AC220-007 試験と比較して、やや高齢の被験者が多かった。男性の被験者は約 35%であった。AC220-007 試験と比較して、AC220-A-J201 試験の被験者の方がやや低体重であったため、BMI がやや低い傾向が認められた。ECOG Performance Status は 0 又は 1 が大半を占め、0 が最も多かった（表 2.7.3.2.1-29）。また、4 名（12.5%）の被験者は HSCT 歴があった。

海外 3 試験の FLT3-ITD アレル比の測定結果を表 2.7.3.3.2-2 に示す。いずれの試験でも FLT3-ITD アレル比は幅広い分布を示した。

AC220-A-J201 試験での FLT3-ITD アレル比は、海外試験と同様に幅広い分布を示した（表 2.7.3.2.1-30）。

表 2.7.3.3.2-1 AC220-007 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験の主要な人口統計学的特性及びベースライン特性
（AC220-007 試験［ITT 解析対象集団］、2689-CL-2004 試験［ITT 解析対象集団］、及び AC220-002 試験［安全性解析対象集団］－全被験者）

	AC220-007		2689-CL-2004		AC220-002	
	Quizartinib Monotherapy N = 245 n (%)	Salvage Chemotherapy N = 122 n (%)	30 mg N = 38 n (%)	60 mg N = 38 n (%)	Cohort 1 N = 157 n (%)	Cohort 2 N = 176 n (%)
Sex at Birth						
Male	113 (46.1)	64 (52.5)	22 (57.9)	22 (57.9)	77 (49.0)	93 (52.8)
Age (year)						
Median (Min, Max)	55.0 (19, 81)	57.5 (18, 78)	56.5 (19, 77)	53.0 (20, 74)	69.0 (32, 86)	51.0 (19, 77)
Race						
White	184 (75.1)	93 (76.2)	29 (76.3)	30 (78.9)	135 (86.0)	156 (88.6)
Black or African American	9 (3.7)	3 (2.5)	1 (2.6)	2 (5.3)	5 (3.2)	5 (2.8)
Asian	24 (9.8)	16 (13.1)	1 (2.6)	2 (5.3)	2 (1.3)	5 (2.8)
ECOG Status						
0	87 (35.5)	47 (38.5)	8 (21.1)	7 (18.4)	42 (26.8)	41 (23.3)
1	131 (53.5)	54 (44.3)	23 (60.5)	24 (63.2)	94 (59.9)	108 (61.4)
2	27 (11.0)	21 (17.2)	7 (18.4)	4 (10.5)	18 (11.5)	26 (14.8)
3	–	–	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (1.3)	0 (0.0)
Prior Transplant/Graft Type						
Allogeneic	60 (24.5)	28 (23.0)	10 (26.3)	13 (34.2)	0 (0.0)	51 (29.0)
Autologous	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.3)

n = number of subjects in the category; N = population size
Note: "–" denotes a category that was not captured for that study.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.1.2.1 and Table 14.1.3.2; M5.3.5.2-2（2689-CL-2004）Table 14.1.2.1 and Table 14.1.3.3; M5.3.5.2-3（AC220-002）Table 9, Table 19 and Table 112

表 2.7.3.3.2-2 AC220-007 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験における FLT3-ITD アレル比

（AC220-007 試験［ITT 解析対象集団］、2689-CL-2004 試験［ITT 解析対象集団］、及び AC220-002 試験［安全性解析対象集団］）

AC220-007			2689-CL-2004			AC220-002[a]		
	Quizartinib Monotherapy N = 245 n (%)	Salvage Chemo N = 122 n (%)		30 mg N = 38 n (%)	60 mg N = 38 n (%)		Cohort 1 N = 112 n (%)	Cohort 2 N = 136 n (%)
<3%	3 (1.2)	0 (0.0)	>0% to <10%	2 (5.3)	2 (5.3)	≤10%	0 (0.0)	0 (0.0)
≥3% to ≤25%	66 (26.9)	37 (30.3)	≥10 to ≤25%	8 (21.1)	4 (10.5)	>10 to <25%	26 (23.2)	28 (20.6)
>25% to ≤50%	86 (35.1)	42 (34.4)	>25 to ≤50%	20 (52.6)	13 (34.2)	≥25% to ≤50%	54 (48.2)	62 (45.6)
>50%	90 (36.7)	43 (35.2)	>50%	7 (18.4)	17 (44.7)	>50%	32 (28.6)	46 (33.8)

n = number of subjects in the category; N = population size
FLT3-ITD allelic ratio: maximum allelic ratio FLT3-ITD/Total FLT3 (%)
a: AC220-002 FLT3-ITD positive subjects (allelic ratio >10%)
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.1.2.7; M5.3.5.2-2（2689-CL-2004）Table 14.4; M5.3.5.2-3（AC220-002）Table 11

3.3 投与期間

AC220-007 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験のキザルチニブの投与期間を表 2.7.3.3.3-1 に示す。

AC220-007 試験では、キザルチニブ単剤療法群の被験者のうち、治験期間中に HSCT を実施する被験者は、HSCT 実施前にキザルチニブ投与を一時中断し、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した場合には、治験医師の判断に基づいて HSCT 実施後にキザルチニブ投与を再開できるものとした。一方、2689-CL-2004 試験及び AC220-002 試験では、キザルチニブ投与開始後に HSCT を実施した被験者においては、HSCT 実施後のキザルチニブの投与を再開しないこととした。

AC220-007 試験での HSCT 後の投与期間を除くと、キザルチニブの投与期間の中央値は海外 3 試験とも類似していた。AC220-007 試験では、HSCT 後の投与期間を除いた投与期間の中央値（範囲）は 77.0（1～837）日であった。2689-CL-2004 試験での投与期間の中央値は、30 mg 群で 66.0（15～229）日、60 mg 群で 71.0（12～763）日であった。AC220-002 試験の全被験者の投与期間の中央値は、コホート 1 で 13.9（0～77）週、コホート 2 で 9.0（0～108）週であった。

AC220-A-J201 試験では、キザルチニブ投与開始後に HSCT を実施した被験者においては、HSCT 実施後にキザルチニブの投与を再開しないこととした。キザルチニブの投与期間の中央値は 66.0（11～288）日であった（表 2.7.3.2.1-32）。

表 2.7.3.3.3-1 AC220-007 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験のキザルチニブの投与期間

	AC220-007	2689-CL-2004		AC220-002	
	Quizartinib Monotherapy N = 241	30 mg N = 38	60 mg N = 36	Cohort 1 N = 157	Cohort 2 N = 176
Quizartinib; Overall (including Post-HSCT Therapy)[a]					
n	241	NA	NA	NA	NA
Median	97.0 days	NA	NA	NA	NA
Min, Max	1, 1182	NA	NA	NA	NA
Quizartinib (Excluding Post-HSCT Therapy) [b]					
n	241				
Median	77.0 days	66.0 days	71.0 days	13.9 weeks	9.0 weeks
Min, Max	1, 837	15, 229	12, 763	0, 77	0, 108
Quizartinib; Post-HSCT Therapy					
n	49	NA	NA	NA	NA
Median	129.0 days	NA	NA	NA	NA
Min, Max	1, 1037	NA	NA	NA	NA

n = number of subjects in the category; N = population size; NA = not applicable
Notes: Denominator for percentages is the number of subjects in the Safety Analysis Set.
a: For AC220-007, overall treatment duration is the sum of treatment duration of period before and after HSCT.
b: In Study AC220-007, treatment with quizartinib was resumed per investigator's discretion following transplant provided the subject met the criteria specified in the protocol regarding hematologic parameters and GVHD; however, quizartinib treatment was not allowed following transplant in Studies 2689-CL-2004 and AC220-002.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.1.4.1, M5.3.5.2-2（2689-CL-2004）Table 14.1.3.3, M5.3.5.2-3（AC220-002）Table 28

3.4 有効性の結果

本項では、AC220-007 試験、AC220-A-J201 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験の有効性の結果（OS、CR 率、CRc 率、及び CRc 持続期間）を示す。

AC220-007 試験及び 2689-CL-2004 試験では EFS は副次評価項目であったが、AC220-002 試験では評価項目ではなかったため、本項では EFS について示していない。AC220-007 試験での EFS は 2.1.1.7.2、AC220-A-J201 試験での EFS は表 2.7.3.2.1-39 に示す。

いずれの試験においても CR を達成した被験者が少数であったため、CR 持続期間は示していない。

AC220-007 試験及び 2689-CL-2004 試験は FLT3-ITD 陽性患者を対象とした試験であるため、本項では、両試験は登録された全被験者を対象とした。AC220-002 試験については、FLT3-ITD 陽性の被験者を対象とし、FLT3-ITD 陰性の被験者について有効性の結果は示していない。

AC220-A-J201 試験では登録された被験者のうち、有効性解析対象集団とした FLT3-ITD 陽性の被験者の結果を示した。

なお、FLT3-ITD 陽性の定義は、AC220-007 試験及び AC220-A-J201 試験で FLT3-ITD アレル比 3%以上、2689-CL-2004 試験及び AC220-002 試験では FLT3-ITD アレル比 10%超とした。

3.4.1 全生存期間

AC220-007 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験の OS の結果を表 2.7.3.3.4-1 に示す。

AC220-007 試験の OS の中央値は、キザルチニブ単剤療法群で 27.0 週（95% CI: 23.1～31.3 週）、サルベージ化学療法群で 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 6.6 週の OS の延長が認められた。サルベージ化学療法群に対するハザード比は 0.758（95% CI: 0.584～0.983）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。

2689-CL-2004 試験の OS の中央値は、60 mg 群で 27.3 週（95% CI: 17.3～34.9 週）、30 mg 群で 20.9 週（95% CI: 17.7～25.3 週）であった。

AC220-002 試験での FLT3-ITD 陽性の被験者における OS の中央値は、コホート 1 で 25.4 週（95% CI: 21.3～29.7 週）、コホート 2 で 24.0 週（95% CI: 21.1～27.1 週）であった。

AC220-A-J201 試験での OS の中央値は、34.1 週（95% CI: 27.1～－週）であった（表 2.7.3.2.1-38）。

表 2.7.3.3.4-1 AC220-007 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験での全生存期間

（AC220-007 試験［ITT 解析対象集団］、2689-CL-2004 試験［ITT 解析対象集団］、及び AC220-002 試験［FLT3-ITD 陽性被験者］）

	AC220-007		2689-CL-2004		AC220-002	
	Quizartinib Monotherapy N = 245	Salvage Chemo N = 122	30 mg N = 38	60 mg N = 38	Cohort 1 N = 112	Cohort 2 N = 136
Time to events (week)						
Median[a]	27.0	20.4	20.9	27.3	25.4	24.0
(95% CI)	(23.1, 31.3)	(17.3, 23.7)	(17.7, 25.3)	(17.3, 34.9)	(21.3, 29.7)	(21.1, 27.1)

N = population size
a: Kaplan-Meier Estimate. Confidence interval for median was computed using the Brookmeyer-Crowley method.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.2.1.1; M5.3.5.2-2（2689-CL-2004）Table 14.2.2.1, and M5.3.5.2-3（AC220-002）Table 66

3.4.2 完全寛解率及び複合完全寛解率の比較

AC220-007 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験の CR 率及び CRc 率を表 2.7.3.3.4-2 に示す。

AC220-007 試験の CRc 率は、キザルチニブ単剤療法群で 48.2%、サルベージ化学療法群で 27.0%であった。2689-CL-2004 試験及び AC220-002 試験での CRc 率の結果は AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群と類似しており、2689-CL-2004 試験の両投与群（30 mg 群、60 mg 群）でいずれも 47.4%、AC220-002 試験のコホート 1 で 56.3%、コホート 2 で 45.6%であった。

CR 率は、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群で 4.1%、2689-CL-2004 試験の 30 mg 群で 5.3%、60 mg 群で 2.6%、及び AC220-002 試験のコホート 1 で 2.7%、コホート 2 で 3.7%であった。

AC220-A-J201 試験での CRc 率は 53.8%であり、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群（48.2%）と類似した結果であった（表 2.7.3.2.1-33）。なお、CR を達成した被験者はいなかった。

表 2.7.3.3.4-2 AC220-007 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験での CR 率及び CRc 率

（AC220-007 試験［ITT 解析対象集団］、2689-CL-2004 試験［ITT 解析対象集団］、及び AC220-002 試験［FLT3-ITD 陽性被験者］）

	AC220-007		2689-CL-2004		AC220-002	
	Quizartinib Monotherapy N = 245	Salvage Chemo N = 122	30 mg N = 38	60 mg N = 38	Cohort 1 N = 112	Cohort 2 N = 136
CRc						
n (%)	118 (48.2)	33 (27.0)	18 (47.4)	18 (47.4)	63 (56.3)	62 (45.6)
95% CI[a]	(41.8, 54.6)	(19.4, 35.8)	(33.3, 61.8)	(33.3, 61.8)	(46.6, 65.6)	(37.0, 54.3)
CR						
n (%)	10 (4.1)	1 (0.8)	2 (5.3)	1 (2.6)	3 (2.7)	5 (3.7)
95% CI[a]	(2.0, 7.4)	(0.0, 4.5)	(0.6, 17.7)	(0.1, 13.8)	(0.6, 7.6)	(1.2, 8.4)

n = number of subjects in the category; N = population size
Note: Percentages are based on the number of subjects (N) in a given treatment group for the population analyzed.
a: Confidence intervals were calculated using Clopper-Pearson method.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.2.3.1; M5.3.5.2-2（2689-CL-2004）Table 14.2.1.1 and Table 14.2.3.1, M5.3.5.2-3（AC220-002）Table 49

3.4.3　複合完全寛解の持続期間

AC220-007 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験で、最良総合効果が CRc の被験者における CRc 持続期間を表 2.7.3.3.4-3 に示す。

AC220-007 試験での CRc 持続期間の中央値は、キザルチニブ単剤療法群で 12.1 週、サルベージ化学療法群で 5.0 週であった。2689-CL-2004 試験及び AC220-002 試験での CRc 持続期間の中央値は、4.2～12.1 週の範囲であった。

AC220-A-J201 試験では、CRc 持続期間の中央値は 16.1 週であった（表 2.7.3.2.1-36）。

表 2.7.3.3.4-3 AC220-007 試験、2689-CL-2004 試験、及び AC220-002 試験での CRc の持続期間

（AC220-007 試験［ITT 解析対象集団］、2689-CL-2004 試験［ITT 解析対象集団］、及び AC220-002 試験［FLT3-ITD 陽性被験者］）

	AC220-007		2689-CL-2004		AC220-002	
	Quizartinib Monotherapy N = 245	Salvage Chemo N = 122	30 mg N = 38	60 mg N = 38	Cohort 1 N = 112	Cohort 2 N = 136
Subjects with CRc, n (%)	118 (48.2)	33 (27.0)	18 (47.4)	18 (47.4)	63 (56.3)	62 (45.6)
Duration of CRc (week)						
Median[a]	12.1	5.0	4.2	9.1	12.1	10.6
(95% CI)	(10.4, 27.1)	(3.3, 12.6)	(2.1, 9.7)	(4.1, 22.3)	(6.3, 15.7)	(8.1, 16.1)

n = number of subjects in the category; N = population size
Note: Survival probability is the estimated probability of remaining in remission after achieving a CRc.
Note: Time to events: event refers to documented relapse.
a: Kaplan-Meier Estimate. CI for median was computed using the Brookmeyer-Crowley method.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.2.6.1; M5.3.5.2-2（2689-CL-2004）Table 14.2.1.1 and Table 14.2.7.1; M5.3.5.2-3（AC220-002）Table 60

4. 部分集団における結果の比較

2689-CL-2004 試験及び AC220-002 試験では有効性のサブグループ解析は実施していないため、海外 3 試験を対象としたサブグループにおける有効性の結果の比較は実施していない。

AC220-007 試験及び AC220-A-J201 試験で事前に規定したサブグループ解析の結果をそれぞれ図 2.7.3.2.1-2 及び表 2.7.3.2.1-34 に示す。

5. 推奨される用法･用量に関する臨床情報の分析

FLT3-ITD 陽性の R-R AML 成人患者の治療に対するキザルチニブの推奨用法・用量は、AC220-007 試験及び AC220-A-J201 試験で用いた、以下に示すキザルチニブ単剤療法による投与レジメンである。

- キザルチニブの開始用量を 30 mg／日として、用量制限毒性が認められない場合、2 週間後に推奨用量 60 mg／日に増量する。キザルチニブは休薬期間を設けず連日投与する。
- 強い CYP3A 阻害剤を併用している患者では、キザルチニブの開始用量を 20 mg／日として、用量制限毒性が認められない場合、2 週間後に推奨用量 30 mg／日に増量する。

本項には、AC220-007 試験及び AC220-A-J201 試験で使用した上記の投与レジメンの設定根拠並びに申請する適応症に対する当該投与レジメンの妥当性を裏付ける AC220-007 試験及び AC220-A-J201 試験のデータを示す。

5.1 AC220-007 試験での用法･用量の設定根拠

5.1.1 薬物動態及び薬物相互作用試験

5.1.1.1 食事の影響及び薬物相互作用試験

食事の影響

AC220-019 試験では、キザルチニブの薬物動態に対する食事（高脂肪食）の影響を検討した。キザルチニブの Cmax は約 8%低下し、AUCinf は約 8%増加した（2.7.2.3.3.1）。食事によるキザルチニブの吸収の遅延により、絶食時と比較して Tmax は約 2 時間遅延した（絶食時の Tmax: 4 時間、食後の Tmax: 6 時間）。食事によるキザルチニブ投与時の薬物動態に対する影響はわずかであり、臨床的に重要ではないと考えられた。当該 AC220-019 試験の結果が得られた時点で、AC220-007 試験の治験実施計画書を第 [redacted] 版に改訂し、キザルチニブを食事の有無にかかわらず投与可能とした。

CYP3A 阻害

AC220-015 試験では、強い CYP3A 阻害剤（ケトコナゾール）、又は中程度の CYP3A 阻害剤（フルコナゾール）を併用投与したときのキザルチニブ及び AC886 の薬物動態への影響を検討した（2.7.2.2.2.7）。ケトコナゾールを併用投与したとき、キザルチニブの Cmax 及び AUCinf は、それぞれ約 17%及び約 94%増加した。キザルチニブの $T_{1/2}$ が 145 時間であったことから、連日投与によりキザルチニブ及び AC886 の血中濃度は累積すると考えられた。ケトコナゾールを併用投与したときの定常状態におけるキザルチニブの Cmax 及び AUC のシミュレーション結果は、キザルチニブ単剤投与時と比較してそれぞれ 86%及び 96%高かった。また、ケトコナゾールを併用投与したときの定常状態におけるキザルチニブと AC886 の合算値（キザルチニブ+AC886）の Cmax 及び AUC のシミュレーション結果は、キザルチニブ単剤投与時と比較してそれぞれ 76%及び 83%高かった。一方、フルコナゾールを併用投与した

ときの定常状態におけるキザルチニブ並びにキザルチニブ+ AC886 の Cmax 及び AUC は、キザルチニブ単剤投与時と比較してそれぞれ約 20%高かった。

AC220-007 試験のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、強い CYP3A 阻害剤は定常状態におけるキザルチニブの AUCtau 及び Cmax を約 1.6 倍増加させた（2.7.2.2.4.1）

以上のことから、強い CYP3A 阻害剤をキザルチニブと併用する場合には、キザルチニブは約半量に減量して投与すべきと考えられた。なお、中程度又は軽度の CYP3A 阻害剤とキザルチニブを併用する場合には、キザルチニブの用量調節は不要と考えられた。

CYP3A 誘導

AC220-012 試験の結果から、リファンピシンを併用したとき、キザルチニブの薬物動態に大きな影響を与える可能性が示唆された（2.7.2.2.2.6）。キザルチニブ及び AC886 の濃度を氷上で最大 20 分間保存されていた薬物動態用血液検体を用いて測定したため、薬物動態解析結果の定量的な解釈には限界があるが、定性的な評価は可能と考え、AC220-007 試験では強い又は中程度の CYP3A 誘導剤の併用を禁止した。

キザルチニブ及び AC886 の in vitro と in vivo の両データに基づいて、キザルチニブの生理学的薬物速度論モデルを作成した（2.7.2.2.2.8）。当該モデルによる予測の結果、強い CYP3A 誘導剤の併用によってキザルチニブの AUC は 72%減少した。

以上のことから、キザルチニブと強い CYP3A 誘導剤の併用は避けるべきと考えられた。また、中程度の CYP3A 誘導剤を併用する場合には、キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度が低下する可能性があるため、注意を要すると考えられた。

P-gp 阻害

キザルチニブは、in vitro 試験で P-gp の基質であることが示唆されている（2.7.2.2.1.4）。しかし、P-gp 阻害作用と CYP3A 阻害作用を併せ持つケトコナゾールをキザルチニブと併用投与したときの Cmax の増加は約 17%（2.7.2.2.2.7）であり、キザルチニブの薬物動態への P-gp の寄与は少ないと考えられた。また、キザルチニブが腎排泄される割合は 2%未満と非常に少ない。以上のことから、P-gp 阻害作用を併せ持つ強い CYP3A 阻害剤をキザルチニブと併用する場合には、キザルチニブの用量調節が必要であるが、P-gp 阻害作用のみ有する薬剤との併用時には、キザルチニブの用量調節は不要と考えられた。

胃酸分泌抑制剤

キザルチニブ塩酸塩は、in vitro 試験で pH 依存的な溶解性を示すことが示唆されていることから、胃内の pH の変化がキザルチニブ及び AC886 の薬物動態に与える影響を検討するため、プロトンポンプ阻害剤であるランソプラゾールとキザルチニブを併用投与する薬物相互作用試験（AC220-018 試験）を実施した（2.7.2.2.2.9）。その結果、ランソプラゾールはキザルチニブの Cmax を約 14%、AUCinf を約 5%減少させたが、その程度は臨床的に重要ではないと考えられた。当該結果が得られた時点で、AC220-007 試験の治験実施計画書を第 [redacted] 版に

改訂し、胃酸分泌抑制剤はキザルチニブと併用可能とした。また、AC220-007 試験のデータを用いた母集団薬物動態モデルによる解析の結果、胃酸分泌抑制剤の併用は、キザルチニブ及び AC886 の薬物動態パラメータに関する重要な共変量ではないと考えられた。

以上のことから、キザルチニブはプロトンポンプ阻害剤、H_2 受容体阻害剤等の胃酸分泌抑制剤と併用することは可能と考えられた。

5.1.2 FLT3-ITD 陽性の R-R AML 患者を対象とした第 II 相試験

5.1.2.1 有効性の結果

2689-CL-2004 試験は、FLT3-ITD 陽性の R-R AML 患者を対象とした非盲検無作為化試験であった。開始用量としてキザルチニブ 30 mg／日又は 60 mg／日投与群のいずれかに被験者を無作為に割り付けた。治療開始後、寛解に至らない又は寛解達成後に再発した場合には、30 mg／日から 60 mg／日、又は 60 mg／日から 90 mg／日への増量を可能とした。主要評価項目である CRc 率は両投与群ともに 47%と同等であったが、60 mg 群の方が OS の中央値及び CRc 持続期間が長く、HSCT 実施率が高い傾向が認められた。また、30 mg 群では、60 mg／日に増量した 23 名のうち 4 名が CRc を達成したが、60 mg 群では、90 mg／日に増量した 5 名のうち CRc を達成した被験者はいなかった [8]。これらの結果から、AC220-007 試験でのキザルチニブの用量は 60 mg／日が推奨されると考えられた。

5.1.2.2 曝露－応答解析

2689-CL-2004 試験における探索的な曝露－応答モデル解析では、CR に明らかな曝露－応答関係は認められなかった（2.7.2.2.4.2.1.2.1）。その他の有効性評価項目（CRc、CRc + PR、及び最良効果）の曝露－応答モデル解析でも統計学的に有意に相関する曝露指標は見出されなかった。

5.2 AC220-007 試験の成績

5.2.1 有効性の結果

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 を延長したことから、本試験で用いたキザルチニブの用法・用量は、FLT3-ITD 陽性の R-R AML 患者に対して有効であることが検証された。また、副次評価項目及び他の有効性に関する探索的評価項目についても、主要評価項目である OS の延長を支持する結果が得られた。

5.2.2 曝露－応答解析

AC220-007 試験での OS に関する曝露－応答解析として、キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ ＋AC886 の 1 日あたりの平均 AUC、Cmax、Ctrough を曝露量指標とする Cox 比例ハザードモデルを構築した。解析の目的は、キザルチニブ及び AC886 の曝露と OS の関連性の検討、OS と曝露の関係に影響を及ぼす可能性のある因子の特定、及び様々な部分集団に対する投与レジメンの検討であった。

統計学的に有意（*P* 値 ＜0.05）であったリスク因子は、AUC、前治療の効果（治療抵抗性、HSCT をせず 6 ヵ月以内の再発、又は HSCT 後 6 ヵ月以内の再発）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。その他の事前に選択した共変量（体重、性別、人種、FLT3-ITD 変異の有無、FLT3-ITD アレル比、及び事前に選択されたサルベージ化学療法）は、OS のハザード比に対する統計学的に有意な影響因子ではなかった。

OS に対するキザルチニブ（又はキザルチニブ ＋AC886）の曝露の影響は、他のリスク因子の影響を考慮しても統計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。

5.3　日本人 AML 患者における用法･用量

5.3.1　国内第 I 相試験（AC220-A-J101 試験）での用法・用量の検討

海外での臨床試験成績を踏まえ、日本人の R-R AML 患者を対象とした AC220-A-J101 試験を実施し、キザルチニブの安全性、薬物動態、及び探索的な有効性を評価した。

本試験の用量漸増コホートで、キザルチニブを 20～60 mg／日の用量で 11 名の被験者に連日投与した結果、いずれの用量においても用量制限毒性は認められなかったことから、AC220-007 試験の推奨用量である 60 mg／日は、日本人 R-R AML 患者に対して忍容であると判断した。本試験で得られた安全性情報は限定的ではあるが、拡大コホートに登録された 5 名の被験者を含め、これまでに発現した有害事象は海外臨床試験で報告されている内容と同様の傾向であり、日本人 R-R AML 患者特有の有害事象は認められず、国内外で大きな差はないと考えられた。

FLT3-ITD 陽性の被験者 2 名に 60 mg／日の用量でキザルチニブを連日投与し､2 名とも CRc を達成したことから、日本人 R-R AML 患者においても外国人患者と同様の有効性が期待できることが示唆された。

5.3.2　国内第 II 相試験（AC220-A-J201 試験）での用法・用量の検討

AC220-A-J101 試験の結果を踏まえ、FLT3-ITD 陽性の日本人 R-R AML 患者を対象とした AC220-A-J201 試験を実施し、キザルチニブの有効性、安全性、及び薬物動態を評価した。

AC220-007 試験と同様の用法・用量でキザルチニブを連日投与した結果、主要評価項目である CRc 率は 53.8%（14/26）であった。AC220-007 試験におけるキザルチニブ単剤療法群の CRc 率は 48.2%（118/245）であり、AC220-A-J201 試験の結果と大きな差は認められなかった。以上のことから、FLT3-ITD 陽性の日本人 R-R AML 患者に対し、AC220-007 試験と同様の用法・用量でキザルチニブを連日投与した場合、外国人患者と同様の有効性が得られると考えられた。

2.7.2.3.7 で示したように、ノンコンパートメント解析の結果、日本人 AML 患者と外国人 AML 患者でパラメータに大きな差は認められなかった。また、海外試験データに AC220-A-J101 及び AC220-A-J201 試験データを含めた母集団薬物動態解析の結果、日本人 AML 患者の薬物動態プロファイルは外国人 AML 患者と同様であり、曝露量に臨床的に重要な相違はないと考えられた。

日本人患者を併合したデータを用いて、AC220-007 試験結果より構築された血漿中濃度－QTc（concentration-QTc: C-QTc）モデルを更新した C-QTc 解析の結果、日本人と外国人との間に、キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度と QTc 延長の応答性に大きな違いはないことが示された。日本人と外国人の間で薬物動態にも大きな差がないことも考慮すると、同じ投与レジメンで用いられたキザルチニブの QTc 延長リスクに両集団で臨床的に重要な違いはないと考えられた。

本試験で発現した有害事象は海外臨床試験で報告されている内容と同様であり、日本人 R-R AML 患者特有の有害事象は認められず、国内外で大きな差はないと判断した。

6. 効果の持続、耐薬性

AC220-007 試験及び AC220-A-J201 試験では、初回 CRc 及び最良 CRc（最良 CRc の順: CR > CRp > CRi）達成までの期間をそれぞれ評価した。当該評価は、治療開始から再発、HSCT 実施、又は AML に対する後治療の開始までに CRc を達成した被験者を対象とした。

AC220-007 試験における初回 CRc 達成までの期間の中央値（範囲）は、キザルチニブ単剤療法群では 4.86（3.7～19.7）週、サルベージ化学療法群では 4.00（2.0～14.9）週であった。また、最良 CRc 達成までの期間の中央値は、キザルチニブ単剤療法群では 7.50 週（3.7～45.0）週、サルベージ化学療法群では 4.00 週（2.0～19.4）週であった。

AC220-A-J201 試験における初回 CRc 達成までの期間の中央値は 4.29（4.0～10.4）週であった。また、最良 CRc 達成までの期間の中央値は 4.57（4.0～16.3）週であった。

FLT3-ITD 陽性 R-R AML 患者に対するキザルチニブの有効性は AC220-007 試験で検証された。AC220-007 試験では、被験者に対して臨床的ベネフィットが得られなくなるまで、又は許容できない有害事象が発現するまでキザルチニブ投与を継続した。また、キザルチニブ単剤療法群の被験者のうち、治験期間中に HSCT を実施する被験者は、HSCT 実施前にキザルチニブ投与を一時中断し、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した場合には、治験医師の判断に基づいて HSCT 実施後にキザルチニブ投与を再開できるものとした。なお、AC220-A-J201 試験では、HSCT 実施後のキザルチニブの投与再開を行わなかった。

AC220-007 試験におけるキザルチニブの全投与期間の中央値（範囲）は 97（1～1182）日であった。HSCT 実施後にキザルチニブ投与を再開した被験者数は 49 名であり、当該被験者におけるキザルチニブの全投与期間の中央値は 129（1［無作為化実施日］～1037）日であった。また、113 名の被験者が 4 サイクル（1 サイクル: 28 日）以上キザルチニブの投与を受け、60 名及び 28 名の被験者がそれぞれ 5 サイクル及び 7 サイクル以上キザルチニブの投与を受けた。AC220-A-J201 試験におけるキザルチニブの投与期間の中央値は 66（11～288）日であった。

AC220-007 試験の主要評価項目である OS の Kaplan-Meier プロット（図 2.7.3.2.1-1）では、治療開始早期から曲線間に明確な差が認められ、その後も差は維持した。1 年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は 20%であった。

7. 参考文献

1. Bower H, Andersson TM, Björkholm M, et al. Continued improvement in survival of acute myeloid leukemia patients: an application of the loss in expectation of life. Blood Cancer J. 2016;*6*:e390.
2. Bertoli S, Tavitian S, Huynh A. Improved outcome for AML patients over the years 2000–2014. Blood Cancer J. 2017;7:635.
3. Cortes J, Perl AE, Döhner H, et al. Quizartinib, an FLT3 inhibitor, as monotherapy in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2018;19(7):889‐903.
4. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. 2003;21(24):4642-9.
5. 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.
6. Galanis A, Levis M. Inhibition of c-Kit by tyrosine kinase inhibitors. Haematologica. 2015;100:e77-9.
7. Grimwade D, Walker H, Harrison G, et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 Trial. Blood. 2001;98(5):1312-20.
8. Cortes JE, Tallman MS, Schiller GJ, et al. Phase 2b study of two dosing regimens of quizartinib monotherapy in FLT3-ITD mutated, relapsed or refractory AML. Blood. 2018;132(6):598-607.

8. 付録

表 2.7.3.8-1　スクリーニング不適格に至った理由（同意取得した全被験者）（AC220-007 試験）(1/2)

	Screen Failures (N=194) n (%)
Primary Reason for Screen Failure	
Adverse Event	2 (1.0)
Lost To Follow Up	0 (0.0)
Withdrawal By Subject	9 (4.6)
Other[a]	13 (6.7)
Inclusion Criteria Failure	124 (63.9)
#3: Morphologically documented primary AML or AML secondary to myelodysplastic syndrome (MDS), as defined by World Health Organization criteria, as determined by pathology review at the study site	4 (2.1)
#4: In first relapse (with duration of remission <= 6 mths) or refractory after prior therapy, with or without HSCT. Induction tx: >= 1 cycle of an anthracycline/mitoxantrone-containing induction block.	31 (16.0)
#5: Presence of the FLT3-ITD activating mutation in bone marrow/peripheral blood (allelic ratio determined by a central laboratory with a cutoff of >=3% FLT3-ITD/total FLT3). Local test result acceptable.	77 (39.7)
#7: ECOG performance score 0-2	4 (2.1)
#8: Discontinuation of prior AML tx before start of study tx (except hydroxyurea or other tx to control leukocytosis) for at least 2 wks for cytotoxic agents, or for 5 half-lives for noncytotoxic agents	3 (1.5)
#9: Serum creatinine <=1.5×upper limit of normal (ULN), or glomerular filtration rate >25 mL/min, as calculated with the Cockcroft-Gault formula	1 (0.5)
#10: Serum Ca (corrected for hypoalbuminemia), K, and Mg w/in institutional normal limits. If outside limits, subject is eligible if values are corrected upon retesting following supplementation	2 (1.0)
#11: Total serum bilirubin <=1.5×ULN	1 (0.5)
#12: Serum aspartate transaminase (AST) and/or alanine transaminase (ALT) <=2.5xULN	1 (0.5)

表 2.7.3.8-1　スクリーニング不適格に至った理由（同意取得した全被験者）
（AC220-007 試験）(2/2)

	Screen Failures (N=194) n (%)
Exclusion Criteria Failure	46 (23.7)
#2: AML secondary to prior chemotherapy for other neoplasms, except AML secondary to prior MDS	1 (0.5)
#3: History of another malignancy, unless the candidate has been disease-free for at least 5 years	1 (0.5)
#5: Clinically sig. GVHD or GVHD requiring initiation of treatment or treatment escalation w/in 21 days, and/or > Grade 1 persistent or clinically significant non-hematologic toxicity related to HSCT	3 (1.5)
#6: History of, or current, central nervous system involvement with AML	3 (1.5)
#8: Prior treatment with quizartinib or participated in a prior quizartinib study	1 (0.5)
#9: Prior treatment with a FLT3 targeted therapy including sorafenib or investigational FLT3 inhibitors (not including the multi-kinase inhibitor, midostaurin)	4 (2.1)
#11: Radiation therapy within 4 weeks prior to screening	1 (0.5)
#12: Cardiovascular disease (QTcF>=450ms, bradycardia, QT syndrome, ventricular arrhythmia, heart block, myocardial infarction, angina pectoris, heart failure, LVEF<=45%, hypertension, bundle branch block)	20 (10.3)
#13: Active infection not well controlled by antibacterial, antifungal, and/or antiviral therapy	5 (2.6)
#14: Known infection with human immunodeficiency virus, or active hepatitis B or C, or other active clinically relevant liver disease	3 (1.5)
#17: In a woman, rand to quizartinib, unwillingness to use highly effective contraceptive method.　For women rand. to chemotherapy, unwillingness to adhere to the specified restrictions. No ova donation.	1 (0.5)
#20: Medical condition, serious illness or other circumstance that, in the Investigator's judgment, could jeopardize the candidate's safety as a study subject or interfere with study objectives	3 (1.5)

n = number of subjects in the category; N = population size
Notes:　Subjects that were re-screened and subsequently randomized are not counted as screen failures.
a: Other includes Death; Insurance Denial; Not enough peripheral blood or aspirate to send for confirmation; Local pathology revealed 32% blasts, Patient admitted to hospital to begin treatment off protocol; Patient was unable to be randomised and then became clinically too unwell.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.1.1.2

表 2.7.3.8-2　ベースラインの AML 特性（試験治療を受けた被験者と受けなかった被験者［サルベージ化学療法群］）（AC220-007 試験）（1/3）

	Treated (N=94)	Untreated (N=28)	Total (N=122)
Time from Diagnosis to Randomization (weeks)			
n	94	28	122
Mean	30.37	27.32	29.67
SD	37.351	16.284	33.662
Median	23.21	23.64	23.21
Minimum	3.3	5.6	3.3
Maximum	312.3	58.0	312.3

表 2.7.3.8-2　ベースラインの AML 特性（試験治療を受けた被験者と受けなかった被験者［サルベージ化学療法群］）（AC220-007 試験）（2/3）

	Treated (N=94)	Untreated (N=28)	Total (N=122)
Antecedent Hematologic Disorders			
No	87 (92.6)	26 (92.9)	113 (92.6)
Yes:	7 (7.4)	2 (7.1)	9 (7.4)
Type: MDS	6 (6.4)	1 (3.6)	7 (5.7)
Other	1 (1.1)	1 (3.6)	2 (1.6)
FLT3-ITD Allelic Ratio by Central Testing (Max allelic ratio FLT3-ITD/total FLT3)			
>50%	32 (34.0)	11 (39.3)	43 (35.2)
>25-≤50%	33 (35.1)	9 (32.1)	42 (34.4)
3-≤25%	29 (30.9)	8 (28.6)	37 (30.3)
<3%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
WHO Classification of AML with Recurrent Genetic Abnormalities			
AML with t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.6)
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (0.8)
APL with t(15;17)(q22;q12); PML-RARA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AML with t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AML with t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214	2 (2.1)	2 (7.1)	4 (3.3)
AML with inv(3)(q21;q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2);RPN1-EVI1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AML (megakaryoblastic)with t(1;22)(p13;q13);RBM15-MKL1	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
AML with mutated NPM1	46 (48.9)	11 (39.3)	57 (46.7)
AML with mutated CEBPA	4 (4.3)	1 (3.6)	5 (4.1)
Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes	10 (10.6)	5 (17.9)	15 (12.3)
Therapy-related myeloid neoplasms	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
AML, Not Otherwise Categorized			
AML minimally differentiated	15 (16.0)	1 (3.6)	16 (13.1)
AML without maturation	9 (9.6)	1 (3.6)	10 (8.2)
AML with maturation	14 (14.9)	4 (14.3)	18 (14.8)
Acute myelomonocytic leukemia	15 (16.0)	1 (3.6)	16 (13.1)
Acute monoblastic/acute monocytic leukemia	13 (13.8)	9 (32.1)	22 (18.0)
Acute Erythroid Leukemia			
Pure erythroid leukemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Erythroleukemia, erythroid/myeloid	2 (2.1)	1 (3.6)	3 (2.5)
Acute megakaryoblastic leukemia	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
Acute basophilic leukemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Acute panmyelosis with myelofibrosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myeloid sarcoma	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
Myeloid Proliferations Related to Down Syndrome			
Transient abnormal myelopoiesis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myeloid leukemia associated with Down Syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.3.8-2　ベースラインの AML 特性（試験治療を受けた被験者と受けなかった被験者［サルベージ化学療法群］）（AC220-007 試験）（3/3）

	Treated (N=94)	Untreated (N=28)	Total (N=122)
FAB Classification: Subtype			
M0: Acute Undifferentiated Leukemia	9 (9.6)	3 (10.7)	12 (9.8)
M1: AML with Minimal Differentiation	22 (23.4)	1 (3.6)	23 (18.9)
M2: AML with Differentiation	22 (23.4)	5 (17.9)	27 (22.1)
M3: Acute Promyelocytic Leukemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
M4: Acute Myelomonocytic Leukemia	23 (24.5)	6 (21.4)	29 (23.8)
M5: Acute Monoblastic Leukemia	9 (9.6)	9 (32.1)	18 (14.8)
M6: Acute Erythroid Leukemia	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
M7: Acute Megakaryocytic Leukemia	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
FAB Classification: Risk Status with Specific Cytogenetic Patterns			
Favorable: inv(16), t(16;16), or t(8;21), t(15;17)	5 (5.3)	3 (10.7)	8 (6.6)
Intermediate: normal, +8, +6, -y	64 (68.1)	17 (60.7)	81 (66.4)
Unfavorable: del5q, -5, or del7q, -7, complex	11 (11.7)	3 (10.7)	14 (11.5)
Unknown risk	14 (14.9)	5 (17.9)	19 (15.6)

n = number of subjects in the category; N = population size
Denominator for percentages is the number of subjects in the Intent-to-Treat Analysis Set.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007） Table 14.2.1.10

表 2.7.3.8-3　ベースラインの AML 特性（PPS）（AC220-007 試験）(1/3)

	Quizartinib Monotherapy (N=231)	Salvage Chemotherapy (N=88)	Total (N=319)
Time from Diagnosis to Randomization (weeks)			
n	231	88	319
Mean	23.76	27.53	24.80
SD	13.294	34.483	21.354
Median	23.00	22.43	22.86
Minimum	3.7	3.3	3.3
Maximum	73.1	312.3	312.3
Antecedent Hematologic Disorders			
No	215 (93.1)	81 (92.0)	296 (92.8)
Yes:	16 (6.9)	7 (8.0)	23 (7.2)
Type: MDS	15 (6.5)	6 (6.8)	21 (6.6)
Other	1 (0.4)	1 (1.1)	2 (0.6)
FLT3-ITD Allelic Ratio by Central Testing (Max allelic ratio FLT3-ITD/total FLT3)			
>50%	86 (37.2)	30 (34.1)	116 (36.4)
>25 - ≤50%	81 (35.1)	33 (37.5)	114 (35.7)
3 - ≤25%	64 (27.7)	25 (28.4)	89 (27.9)
<3%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.3.8-3　ベースラインの AML 特性（PPS）（AC220-007 試験）（2/3）

	Quizartinib Monotherapy (N=231)	Salvage Chemotherapy (N=88)	Total (N=319)
WHO Classification of AML with Recurrent Genetic Abnormalities			
AML with t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1	3 (1.3)	2 (2.3)	5 (1.6)
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
APL with t(15;17)(q22;q12); PML-RARA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AML with t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
AML with t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214	6 (2.6)	2 (2.3)	8 (2.5)
AML with inv(3)(q21;q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2);RPN1-EVI1	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13);RBM15-MKL1	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
AML with mutated NPM1	107 (46.3)	44 (50.0)	151 (47.3)
AML with mutated CEBPA	3 (1.3)	4 (4.5)	7 (2.2)
Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes	20 (8.7)	10 (11.4)	30 (9.4)
Therapy-related myeloid neoplasms	1 (0.4)	1 (1.1)	2 (0.6)
AML, Not Otherwise Categorized			
AML minimally differentiated	41 (17.7)	15 (17.0)	56 (17.6)
AML without maturation	29 (12.6)	7 (8.0)	36 (11.3)
AML with maturation	35 (15.2)	14 (15.9)	49 (15.4)
Acute myelomonocytic leukemia	52 (22.5)	15 (17.0)	67 (21.0)
Acute monoblastic/acute monocytic leukemia	32 (13.9)	12 (13.6)	44 (13.8)
Acute Erythroid Leukemia			
Pure erythroid leukemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Erythroleukemia, erythroid/myeloid	2 (0.9)	2 (2.3)	4 (1.3)
Acute megakaryoblastic leukemia	1 (0.4)	1 (1.1)	2 (0.6)
Acute basophilic leukemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Acute panmyelosis with myelofibrosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myeloid sarcoma	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
Myeloid Proliferations Related to Down Syndrome			
Transient abnormal myelopoiesis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myeloid leukemia associated with Down Syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.3.8-3 ベースラインの AML 特性（PPS）（AC220-007 試験）（3/3）

	Quizartinib Monotherapy (N=231)	Salvage Chemotherapy (N=88)	Total (N=319)
FAB Classification: Subtype			
M0: Acute Undifferentiated Leukemia	15 (6.5)	8 (9.1)	23 (7.2)
M1: AML with Minimal Differentiation	62 (26.8)	22 (25.0)	84 (26.3)
M2: AML with Differentiation	50 (21.6)	21 (23.9)	71 (22.3)
M3: Acute Promyelocytic Leukemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
M4: Acute Myelomonocytic Leukemia	53 (22.9)	23 (26.1)	76 (23.8)
M5: Acute Monoblastic Leukemia	35 (15.2)	8 (9.1)	43 (13.5)
M6: Acute Erythroid Leukemia	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
M7: Acute Megakaryocytic Leukemia	1 (0.4)	1 (1.1)	2 (0.6)
FAB Classification: Risk Status with Specific Cytogenetic Patterns			
Favorable: inv(16), t(16;16), or t(8;21), t(15;17)	10 (4.3)	3 (3.4)	13 (4.1)
Intermediate: normal, +8, +6, -y	180 (77.9)	62 (70.5)	242 (75.9)
Unfavorable: del5q, -5, or del7q, -7, complex	22 (9.5)	11 (12.5)	33 (10.3)
Unknown risk	19 (8.2)	12 (13.6)	31 (9.7)

n = number of subjects in the category; N = population size
Notes: Denominator for percentages is the number of subjects in the Per-Protocol Analysis Set.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007） Table 14.1.2.5

表 2.7.3.8-4 ベースラインの AML 特性（安全性解析対象集団）（AC220-007 試験）(1/3)

	Quizartinib Monotherapy (N=241)	Salvage Chemotherapy (N=94)	Total (N=335)
Time from Diagnosis to Randomization (weeks)			
n	241	94	335
Mean	24.45	30.37	26.11
SD	14.280	37.351	23.283
Median	23.29	23.21	23.29
Minimum	3.7	3.3	3.3
Maximum	73.1	312.3	312.3
Antecedent Hematologic Disorders			
No	225 (93.4)	87 (92.6)	312 (93.1)
Yes:	16 (6.6)	7 (7.4)	23 (6.9)
Type: MDS	15 (6.2)	6 (6.4)	21 (6.3)
Other	1 (0.4)	1 (1.1)	2 (0.6)
FLT3-ITD Allelic Ratio by Central Testing (Max allelic ratio FLT3-ITD/total FLT3)			
>50%	87 (36.1)	32 (34.0)	119 (35.5)
>25 - ≤50%	85 (35.3)	33 (35.1)	118 (35.2)
3 - ≤25%	66 (27.4)	29 (30.9)	95 (28.4)
<3%	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.9)

表 2.7.3.8-4　ベースラインの AML 特性（安全性解析対象集団）（AC220-007 試験）（2/3）

	Quizartinib Monotherapy (N=241)	Salvage Chemotherapy (N=94)	Total (N=335)
WHO Classification of AML with Recurrent Genetic Abnormalities			
AML with t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1	3 (1.2)	2 (2.1)	5 (1.5)
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
APL with t(15;17)(q22;q12); PML-RARA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AML with t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
AML with t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214	6 (2.5)	2 (2.1)	8 (2.4)
AML with inv(3)(q21;q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2);RPN1-EVI1	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.9)
AML (megakaryoblastic)with t(1;22)(p13;q13);RBM15-MKL1	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
AML with mutated NPM1	113 (46.9)	46 (48.9)	159 (47.5)
AML with mutated CEBPA	5 (2.1)	4 (4.3)	9 (2.7)
Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes	21 (8.7)	10 (10.6)	31 (9.3)
Therapy-related myeloid neoplasms	1 (0.4)	1 (1.1)	2 (0.6)
AML, Not Otherwise Categorized			
AML minimally differentiated	42 (17.4)	15 (16.0)	57 (17.0)
AML without maturation	30 (12.4)	9 (9.6)	39 (11.6)
AML with maturation	36 (14.9)	14 (14.9)	50 (14.9)
Acute myelomonocytic leukemia	58 (24.1)	15 (16.0)	73 (21.8)
Acute monoblastic/acute monocytic leukemia	32 (13.3)	13 (13.8)	45 (13.4)
Acute Erythroid Leukemia			
Pure erythroid leukemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Erythroleukemia, erythroid/myeloid	2 (0.8)	2 (2.1)	4 (1.2)
Acute megakaryoblastic leukemia	1 (0.4)	1 (1.1)	2 (0.6)
Acute basophilic leukemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Acute panmyelosis with myelofibrosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myeloid sarcoma	1 (0.4)	1 (1.1)	2 (0.6)
Myeloid Proliferations Related to Down Syndrome			
Transient abnormal myelopoiesis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myeloid leukemia associated with Down Syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.3.8-4　ベースラインの AML 特性（安全性解析対象集団）（AC220-007 試験）（3/3）

	Quizartinib Monotherapy (N=241)	Salvage Chemotherapy (N=94)	Total (N=335)
FAB Classification: Subtype			
M0: Acute Undifferentiated Leukemia	15 (6.2)	9 (9.6)	24 (7.2)
M1: AML with Minimal Differentiation	63 (26.1)	22 (23.4)	85 (25.4)
M2: AML with Differentiation	52 (21.6)	22 (23.4)	74 (22.1)
M3: Acute Promyelocytic Leukemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
M4: Acute Myelomonocytic Leukemia	58 (24.1)	23 (24.5)	81 (24.2)
M5: Acute Monoblastic Leukemia	37 (15.4)	9 (9.6)	46 (13.7)
M6: Acute Erythroid Leukemia	2 (0.8)	1 (1.1)	3 (0.9)
M7: Acute Megakaryocytic Leukemia	1 (0.4)	1 (1.1)	2 (0.6)
FAB Classification: Risk Status with Specific Cytogenetic Patterns			
Favorable: inv(16), t(16;16), or t(8;21), t(15;17)	11 (4.6)	5 (5.3)	16 (4.8)
Intermediate: normal, +8, +6, -y	189 (78.4)	64 (68.1)	253 (75.5)
Unfavorable: del5q, -5, or del7q, -7, complex	22 (9.1)	11 (11.7)	33 (9.9)
Unknown risk	19 (7.9)	14 (14.9)	33 (9.9)

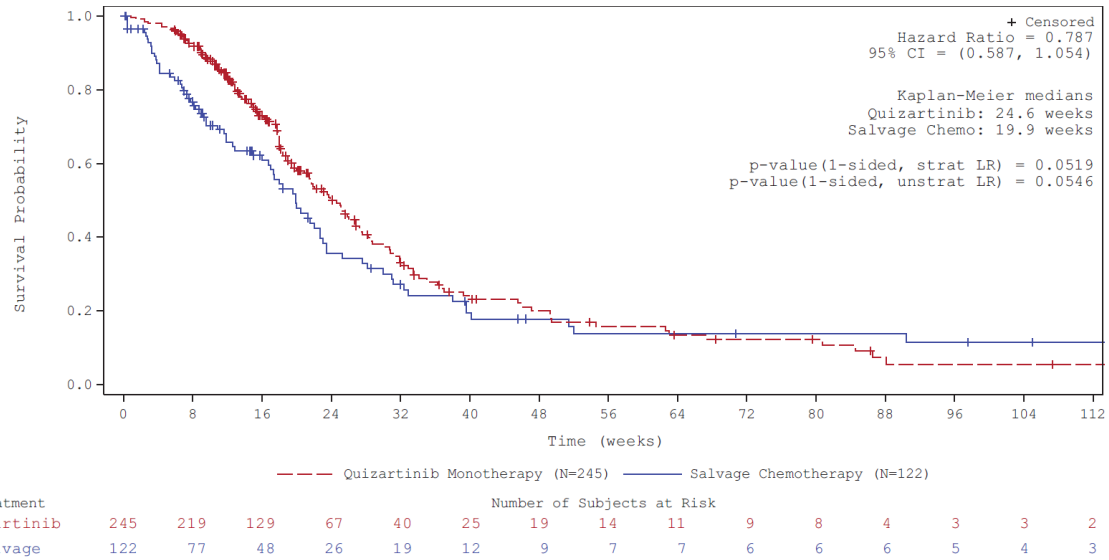
n = number of subjects in the category; N = population size
Notes: Denominator for percentages is the number of subjects in the Safety Analysis Set.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.1.2.6

表 2.7.3.8-5　HSCT 実施日で打ち切りとした全生存期間の副次解析
（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）

	Quizartinib Monotherapy (N = 245)	Salvage Chemotherapy (N = 122)	
Subjects (%) with events	139 (56.7)	74 (60.7)	
Subjects (%) without events (censored)	106 (43.3)	48 (39.3)	
Time to events (weeks)[a]			
Median [a]	24.6	19.9	
95% CI for median	(20.9, 27.3)	(16.7, 22.7)	
1st quartile	15.3	8.3	
3rd quartile	39.3	32.9	
OS probability (95% CI)[b]			
13 Weeks	0.80 (0.74, 0.85)	0.63 (0.53, 0.72)	
26 Weeks	0.45 (0.37, 0.52)	0.34 (0.24, 0.45)	
52 Weeks	0.17 (0.11, 0.24)	0.14 (0.07, 0.23)	
104 Weeks	0.06 (0.02, 0.13)	0.12 (0.05, 0.21)	
Stratified log-rank test[c]			
p-value (1-sided)			0.0519
Unstratified log-rank test[d]			
p-value (1-sided)			0.0546
Hazard Ratio (relative to Salvage Chemotherapy)[c] (Stratified)			0.787
95% CI			(0.587, 1.054)
p-value for HR=1 (1-sided)			0.0539
Hazard Ratio (relative to Salvage Chemotherapy)[d] (Unstratified)			0.793
95% CI			(0.596, 1.054)
p-value for HR=1 (1-sided)			0.0552

N = population size
Notes: Denominator for percentages is number of subjects in Intent-to-Treat Analysis Set.
Overall survival (OS) is defined as the time from the date of randomization to the date of death from any cause.
a: Median and quartiles are calculated using Kaplan-Meier method and confidence interval for median is calculated using the Brookmeyer-Crowley method.
b: Survival probability and confidence interval are calculated based on Kaplan-Meier product-limit method and Greenwood's formulae.
c: Stratification factors include prior therapy and response (Relapsed in ≤6 months (not post HSCT), Refractory, or relapsed in ≤6 months post allogeneic HSCT), and pre-selected chemotherapy (high intensity chemotherapy (MEC or FLAG-IDA), or low intensity chemotherapy (LoDAC)).
d: Unstratified analysis includes only treatment as covariate in the Cox PH model.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.2.1.3

図 2.7.3.8-1　HSCT 実施日で打ち切りとした全生存期間の Kaplan-Meier プロット（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）



Treatment	Number of Subjects at Risk														
Quizartinib	245	219	129	67	40	25	19	14	11	9	8	4	3	3	2
Salvage	122	77	48	26	19	12	9	7	7	6	6	6	5	4	3

N = population size

Note: P-values are 1-sided and based on log-rank test (LR). 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 low intensity chemotherapy (LoDAC)).

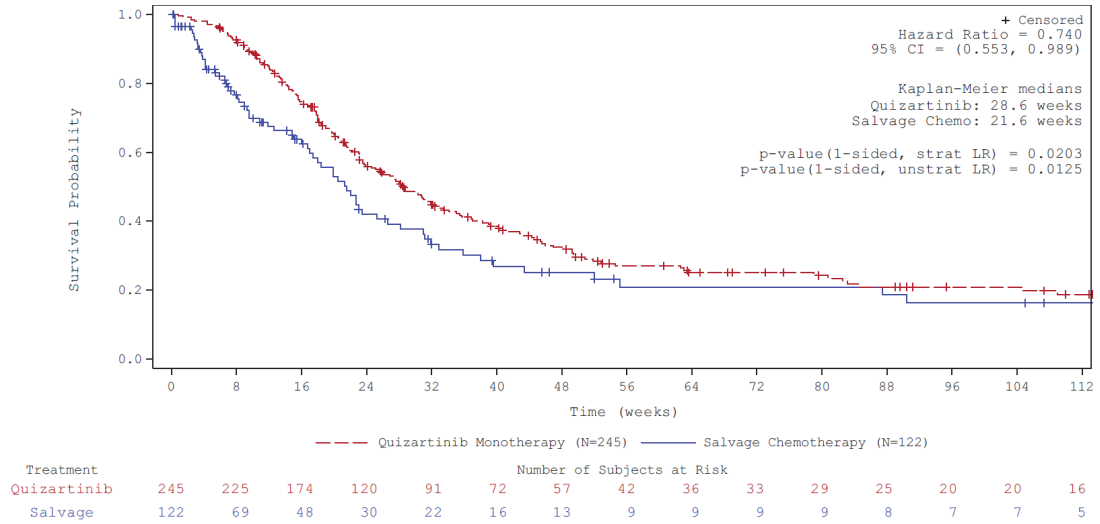
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Figure 14.2.1.3

表 2.7.3.8-6　他の FLT3 阻害剤の使用開始日で打ち切りとした全生存期間の副次解析（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）

	Quizartinib Monotherapy (N = 245)	Salvage Chemotherapy (N = 122)	
Subjects (%) with events	169 (69.0)	67 (54.9)	
Subjects (%) without events (censored)	76 (31.0)	55 (45.1)	
Time to events (weeks)[a]			
Median[a]	28.6	21.6	
95% CI for median	(23.7, 33.4)	(17.0, 26.6)	
1st quartile	15.7	8.3	
3rd quartile	79.0	52.0	
OS probability (95% CI)[b]			
13 Weeks	0.82 (0.77, 0.86)	0.66 (0.56, 0.75)	
26 Weeks	0.54 (0.47, 0.60)	0.41 (0.30, 0.51)	
52 Weeks	0.28 (0.22, 0.35)	0.23 (0.14, 0.34)	
104 Weeks	0.21 (0.15, 0.27)	0.16 (0.08, 0.27)	
Stratified log-rank test[c]			
p-value (1-sided)			0.0203
Unstratified log-rank test[d]			
p-value (1-sided)			0.0125
Hazard Ratio (relative to Salvage Chemotherapy)[c] (Stratified)			0.740
95% CI			(0.553, 0.989)
p-value for HR=1 (1-sided)			0.0210
Hazard Ratio (relative to Salvage Chemotherapy)[d] (Unstratified)			0.723
95% CI			(0.545, 0.961)
p-value for HR=1 (1-sided)			0.0127

N = population size
Notes: Denominator for percentages is number of subjects in Intent-to-Treat Analysis Set.
Overall survival (OS) is defined as the time from the date of randomization to the date of death from any cause.
a: Median and quartiles are calculated using Kaplan-Meier method and confidence interval for median is calculated using the Brookmeyer-Crowley method.
b: Survival probability and confidence interval are calculated based on Kaplan-Meier product-limit method and Greenwood's formulae.
c: Stratification factors include prior therapy and response (Relapsed in ≤6 months (not post HSCT), Refractory, or relapsed in ≤6 months post allogeneic HSCT), and pre-selected chemotherapy (High intensity chemotherapy (MEC or FLAG-IDA), or low intensity chemotherapy (LoDAC)).
d: Unstratified analysis includes only treatment as covariate in the Cox PH model.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007） Table 14.2.1.4

図 2.7.3.8-2　他の FLT3 阻害剤の使用開始日で打ち切りとした全生存期間の Kaplan-Meier プロット（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）



Treatment	Number of Subjects at Risk														
Quizartinib	245	225	174	120	91	72	57	42	36	33	29	25	20	20	16
Salvage	122	69	48	30	22	16	13	9	9	9	9	8	7	7	5

N = population size

Note: P-values are 1-sided and based on log-rank test (LR). 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 low intensity chemotherapy (LoDAC)).

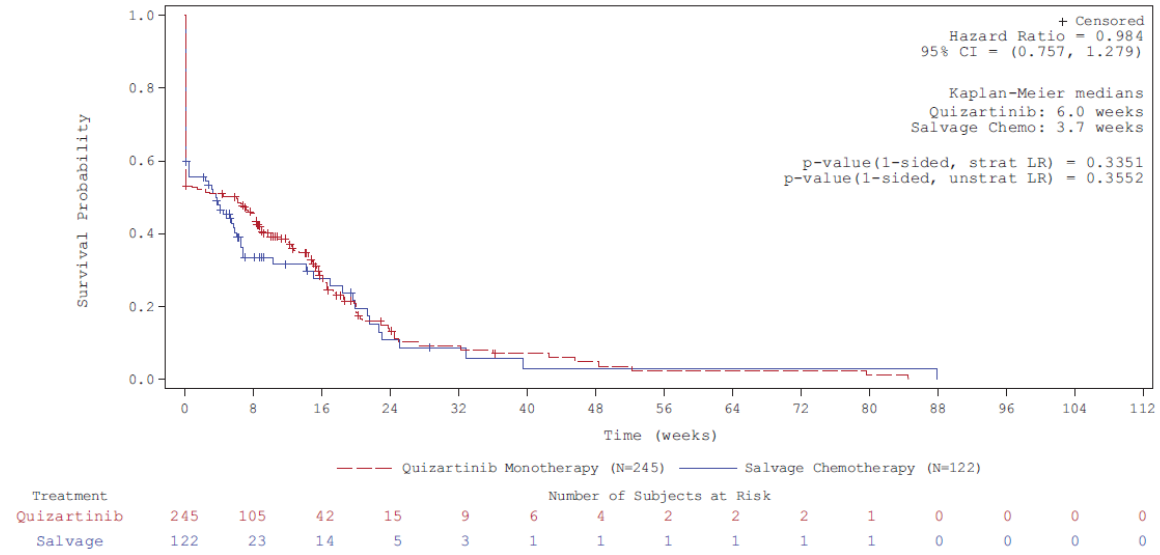
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Figure 14.2.1.4

表 2.7.3.8-7　HSCT を打ち切りにした無イベント生存期間の感度分析
（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）

	Quizartinib Monotherapy (N = 245)	Salvage Chemotherapy (N = 122)	
Subjects (%) with events	197 (80.4)	86 (70.5)	
Subjects (%) without events (censored)	48 (19.6)	36 (29.5)	
Time to events (weeks)[a]			
Median [a]	6.0	3.7	
95% CI for median	(0.1, 8.3)	(0.4, 5.9)	
1st quartile	0.1	0.1	
3rd quartile	16.6	18.4	
EFS probability (95% CI)[b]			
13 Weeks	0.35 (0.29, 0.42)	0.32 (0.22, 0.42)	
26 Weeks	0.10 (0.06, 0.16)	0.09 (0.03, 0.18)	
52 Weeks	0.04 (0.01, 0.09)	0.03 (0.00, 0.12)	
104 Weeks	0.00 (−, −)	0.00 (−, −)	
Stratified log-rank test [c]			
p-value (1-sided)			0.3351
Unstratified log-rank test [d]			
p-value (1-sided)			0.3552
Hazard Ratio (relative to Salvage Chemotherapy)[c] (Stratified)			0.984
95% CI			(0.757, 1.279)
p-value for HR=1 (1-sided)			0.4526
Hazard Ratio (relative to Salvage Chemotherapy)[d] (Unstratified)			0.990
95% CI			(0.766, 1.280)
p-value for HR=1 (1-sided)			0.4706

N = population size
Notes: Denominator for percentages is number of subjects in Intent-to-Treat Analysis Set.
Event-free survival (EFS) is defined as the time from randomization to the first documented relapse after a response of CRc (CR, CRp or CRi) or death from any cause. Subjects who complete therapy without a documented response of CRc are assigned to have an EFS event on day 1.
a: Median and quartiles are calculated using Kaplan-Meier method and confidence interval for median is calculated using the Brookmeyer-Crowley method.
b: Survival probability and confidence interval are calculated based on Kaplan-Meier product-limit method and Greenwood's formulae.
c: Stratification factors include prior therapy and response (Relapsed in ≤6 months (not post HSCT), Refractory, or relapsed in ≤6 months post allogeneic HSCT), and pre-selected chemotherapy (High intensity chemotherapy (MEC or FLAG-IDA), or low intensity chemotherapy (LoDAC)).
d: Unstratified analysis includes only treatment as covariate in the Cox PH model.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.2.2.3

図 2.7.3.8-3　HSCT を打ち切りとした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）



Treatment	Number of Subjects at Risk														
Quizartinib	245	105	42	15	9	6	4	2	2	2	1	0	0	0	0
Salvage	122	23	14	5	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0

N = population size

Note: P-values are 1-sided and based on log-rank test (LR). 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 low intensity chemotherapy (LoDAC)).

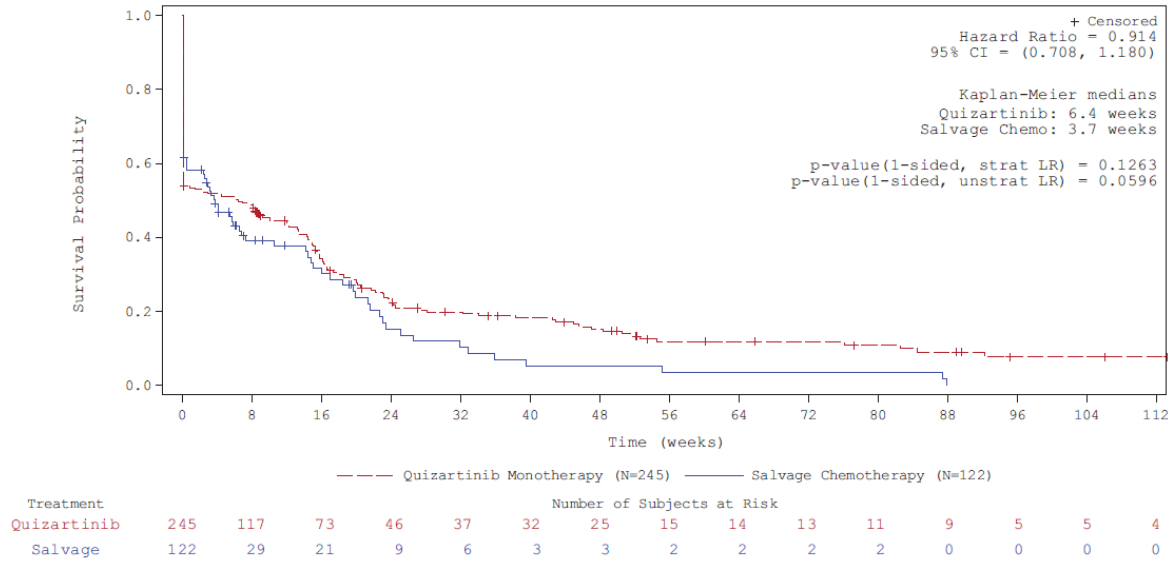
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Figure 14.2.2.3

表 2.7.3.8-8　治験医師の効果判定に基づく無イベント生存期間
（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）

	Quizartinib Monotherapy (N = 245)	Salvage Chemotherapy (N = 122)	
Subjects (%) with events	204 (83.3)	90 (73.8)	
Subjects (%) without events (censored)	41 (16.7)	32 (26.2)	
Time to events (weeks)[a]			
Median[a]	6.4	3.7	
95% CI for median	(0.1, 12.0)	(0.4, 7.3)	
1st quartile	0.1	0.1	
3rd quartile	23.0	19.9	
EFS probability (95% CI)[b]			
13 Weeks	0.43 (0.36, 0.49)	0.38 (0.28, 0.47)	
26 Weeks	0.21 (0.16, 0.26)	0.14 (0.07, 0.23)	
52 Weeks	0.13 (0.09, 0.18)	0.05 (0.01, 0.13)	
104 Weeks	0.08 (0.04, 0.13)	0.00 (−, −)	
Stratified log-rank test[c]			
p-value (1-sided)			0.1263
Unstratified log-rank test[d]			
p-value (1-sided)			0.0596
Hazard Ratio (relative to Salvage Chemotherapy)[c] (Stratified)			0.914
95% CI			(0.708, 1.180)
p-value for HR=1 (1-sided)			0.2448
Hazard Ratio (relative to Salvage Chemotherapy)[d] (Unstratified)			0.872
95% CI			(0.678, 1.123)
p-value for HR=1 (1-sided)			0.1441

N = population size
Notes: Denominator for percentages is number of subjects in Intent-to-Treat Analysis Set.
Event-free survival (EFS) is defined as the time from randomization to the first documented relapse after a response of CRc (CR, CRp or CRi) or death from any cause. Subjects who complete therapy without a documented response of CRc are assigned to have an EFS event on day 1.
a: Median and quartiles are calculated using Kaplan-Meier method and confidence interval for median is calculated using the Brookmeyer-Crowley method.
b: Survival probability and confidence interval are calculated based on Kaplan-Meier product-limit method and Greenwood's formulae.
c: Stratification factors include prior therapy and response (Relapsed in ≤6 months (not post HSCT), Refractory, or relapsed in ≤6 months post allogeneic HSCT), and pre-selected chemotherapy (High intensity chemotherapy (MEC or FLAG-IDA), or low intensity chemotherapy (LoDAC)).
d: Unstratified analysis includes only treatment as covariate in the Cox PH model.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007） Table 14.2.2.4

図 2.7.3.8-4　治験医師の効果判定に基づく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）



Treatment	Number of Subjects at Risk														
Quizartinib	245	117	73	46	37	32	25	15	14	13	11	9	5	5	4
Salvage	122	29	21	9	6	3	3	2	2	2	2	0	0	0	0

N = population size

Note: P-values are 1-sided and based on log-rank test (LR). 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 low intensity chemotherapy (LoDAC)).

Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Figure 14.2.2.4

図 2.7.3.8-5　サブグループ別の無イベント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)

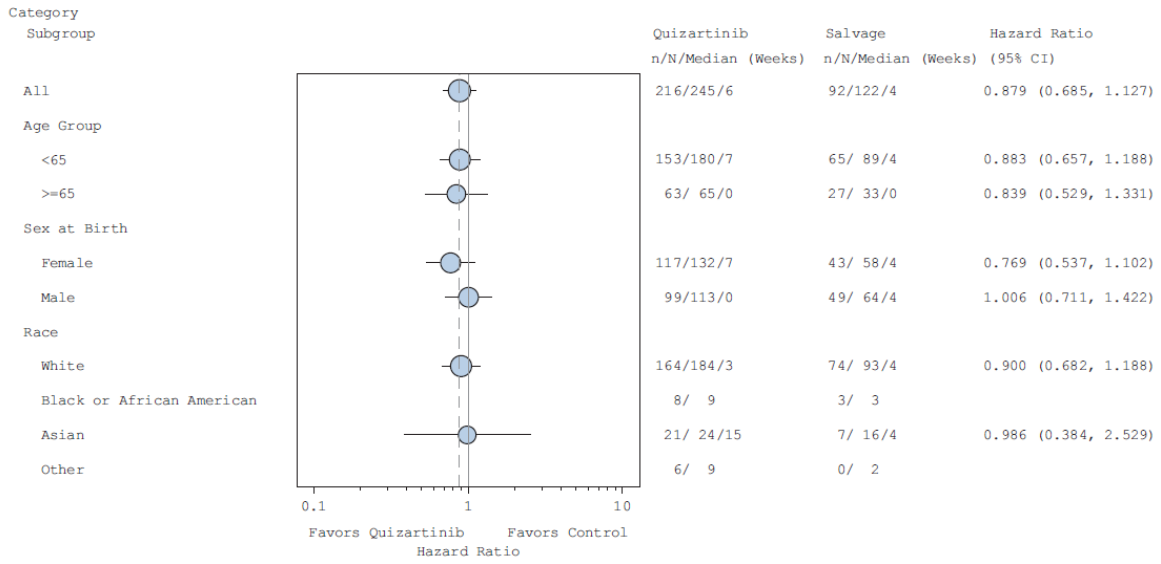
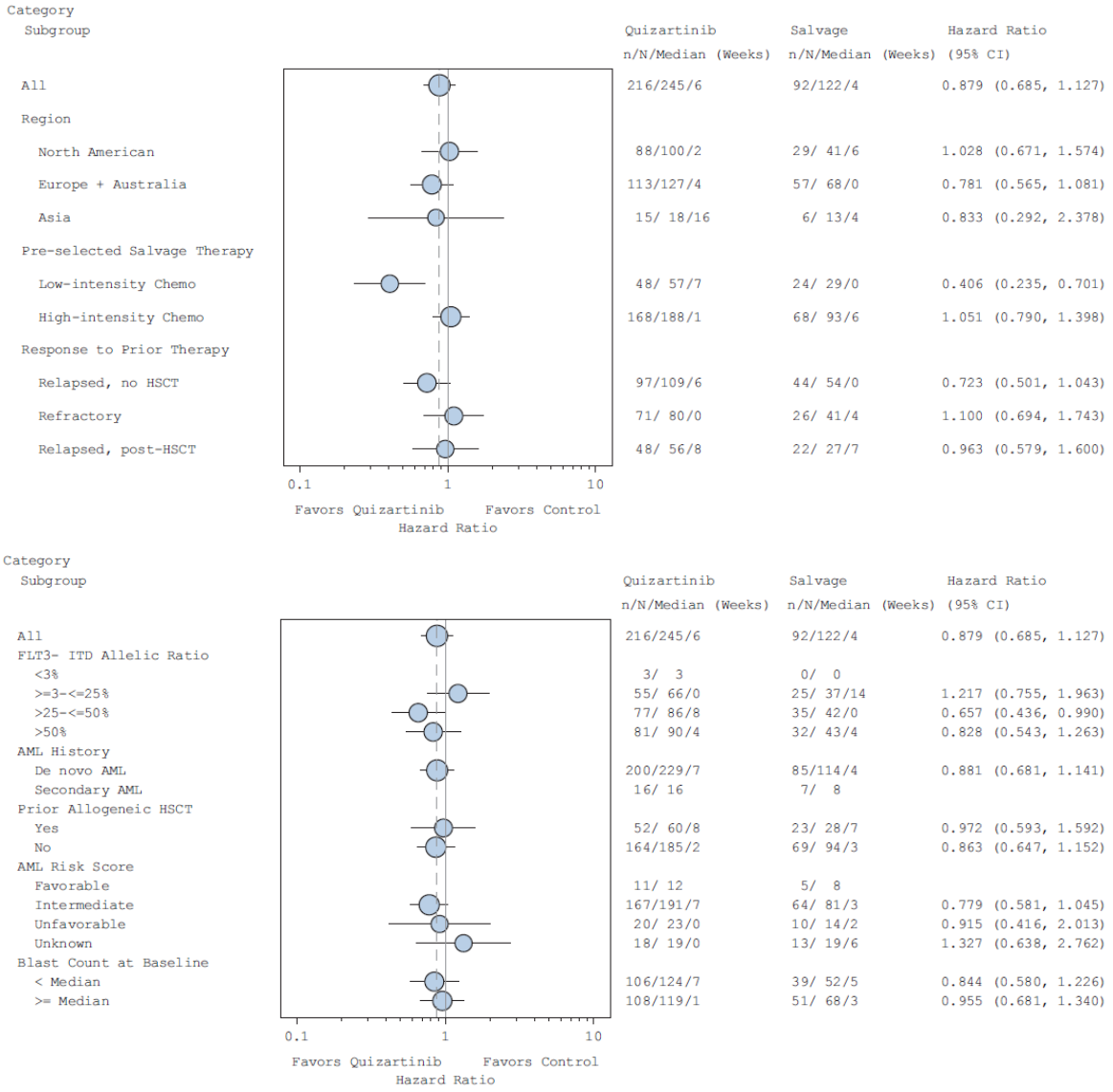


図 2.7.3.8-6　サブグループ別の無イベント生存期間のフォレストプロット
（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）(2/2)



n = number of subjects in the category; N = population size
Notes: For subgroups with less than 30 subjects, only number of subjects with/without events are presented
Hazard ratio is obtained from unstratified Cox PH model.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Figure 14.2.2.5

表 2.7.3.8-9　治験医師による効果判定に基づく最良総合効果（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）

Response Assessment Category	Quizartinib Monotherapy (N = 245) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 122) n (%)
Subjects with at least one assessment	231	80
Composite Complete Remission (CRc)	114 (46.5)	30 (24.6)
95% CI	(40.2, 53.0)	(17.2, 33.2)
Complete Remission (CR)	11 (4.5)	3 (2.5)
95% CI	(2.3, 7.9)	(0.5, 7.0)
CRp (Complete Remission with incomplete platelet recovery)	16 (6.5)	1 (0.8)
95% CI	(3.8, 10.4)	(0.0, 4.5)
CRi (Complete Remission with incomplete hematologic recovery)	87 (35.5)	26 (21.3)
95% CI	(29.5, 41.9)	(14.4, 29.6)
Partial Response	58 (23.7)	4 (3.3)
95% CI	(18.5, 29.5)	(0.9, 8.2)
No Response	54 (22.0)	41 (33.6)
95% CI	(17.0, 27.8)	(25.3, 42.7)
Unknown	5 (2.0)	5 (4.1)
95% CI	(0.7, 4.7)	(1.3, 9.3)

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

Notes: Denominator for percentages is number of subjects in Intent-to-Treat Analysis Set.
Best overall response is defined as the best measured response (CR, CRp, CRi, PR, NR or Unknown) during study treatment period but prior to HSCT or any other AML therapy. CRc is comprised of CR, CRp and CRi. Response at each assessment period was determined by the investigator using sponsor-modified Cheson criteria.

Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.2.3.4

表 2.7.3.8-10　HSCT 実施日で打ち切りとした CRc 持続期間（ITT 解析対象集団）
（AC220-007 試験）

	Quizartinib Monotherapy (N = 245)	Salvage Chemotherapy (N = 122)
Subjects with CRc	118	33
Without considering HSCT in censoring:		
Subjects (%) with events	68 (57.6)	12 (36.4)
Subjects (%) without events (censored)	50 (42.4)	21 (63.6)
Duration of CRc (Weeks)[a]		
Median [a]	12.1	5.0
95% CI for median	(10.4, 27.1)	(3.3, 12.6)
1st quartile	5.0	3.9
3rd quartile	67.1	12.6
Kaplan-Meier estimates (95% CI)[b]		
13 Weeks	0.49 (0.38, 0.58)	0.25 (0.06, 0.50)
26 Weeks	0.40 (0.30, 0.50)	0.12 (0.01, 0.40)
52 Weeks	0.27 (0.17, 0.37)	0.12 (0.01, 0.40)
104 Weeks	0.20 (0.11, 0.32)	0.00 (−, −)
Considering HSCT in censoring:		
Subjects (%) with events	59 (50.0)	10 (30.3)
Subjects (%) without events (censored)	59 (50.0)	23 (69.7)
Duration of CRc (Weeks)[a]		
Median[a]	11.7	5.0
95% CI for median	(8.1, 12.1)	(3.3, 19.9)
1st quartile	4.4	3.9
3rd quartile	20.3	19.9
Kaplan-Meier estimates (95% CI)[b]		
13 Weeks	0.36 (0.24, 0.48)	0.34 (0.09, 0.62)
26 Weeks	0.24 (0.13, 0.36)	0.17 (0.01, 0.50)
52 Weeks	0.06 (0.01, 0.17)	0.17 (0.01, 0.50)
104 Weeks	0.00 (−, −)	0.00 (−, −)

N = population size
Notes: Denominator for percentages are based on number of subjects with CRc.
Duration of composite complete remission (CRc) is defined as the date from the first documented response of CRc (CR, CRp, or CRi) until date of documented relapse (event). Subjects without a documented response of CRc are excluded from the analysis of CRc.
a: Median and quartiles are calculated using Kaplan-Meier method and confidence interval for median is calculated using the Brookmeyer-Crowley method.
b: Estimate and confidence interval are calculated based on Kaplan-Meier product-limit method and Greenwood's formulae.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.2.6.1

表 2.7.3.8-11　治験医師の効果判定に基づく CRc 持続期間（ITT 解析対象集団）
（AC220-007 試験）

	Quizartinib Monotherapy (N = 245)	Salvage Chemotherapy (N = 122)
Subjects with CRc	114	30
Without considering HSCT in censoring:		
Subjects (%) with events	52 (45.6)	8 (26.7)
Subjects (%) without events (censored)	62 (54.4)	22 (73.3)
Duration of CRc (Weeks) [a]		
Median [a]	28.1	12.6
95% CI for median	(12.1, 41.3)	(5.0, 83.4)
1st quartile	10.4	5.9
3rd quartile	−	19.9
Kaplan-Meier estimates (95% CI) [b]		
13 Weeks	0.59 (0.48, 0.69)	0.36 (0.07, 0.68)
26 Weeks	0.51 (0.40, 0.61)	0.18 (0.01, 0.53)
52 Weeks	0.36 (0.24, 0.47)	0.18 (0.01, 0.53)
104 Weeks	0.28 (0.16, 0.42)	0.00 (−, −)
Considering HSCT in censoring:		
Subjects (%) with events	44 (38.6)	6 (20.0)
Subjects (%) without events (censored)	70 (61.4)	24 (80.0)
Duration of CRc (Weeks)[a]		
Median [a]	12.1	19.9
95% CI for median	(11.7, 19.4)	(5.0, 83.4)
1st quartile	8.0	5.0
3rd quartile	36.1	83.4
Kaplan-Meier estimates (95% CI)[b]		
13 Weeks	0.44 (0.30, 0.57)	0.62 (0.25, 0.84)
26 Weeks	0.33 (0.19, 0.47)	0.31 (0.02, 0.71)
52 Weeks	0.10 (0.02, 0.25)	0.31 (0.02, 0.71)
104 Weeks	− (−, −)	0.00 (−, −)

N = population size
Notes: Denominator for percentages are based on number of subjects with CRc.
Duration of composite complete remission (CRc) is defined as the date from the first documented response of CRc (CR, CRp, or CRi) until date of documented relapse (event). Subjects without a documented response of CRc are excluded from the analysis of CRc.
a: Median and quartiles are calculated using Kaplan-Meier method and confidence interval for median is calculated using the Brookmeyer-Crowley method.
b: Estimate and confidence interval are calculated based on Kaplan-Meier product-limit method and Greenwood's formulae.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.2.6.2

表 2.7.3.8-12　CRc 持続期間の打ち切りの理由（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）

	Quizartinib Monotherapy (N = 245) n(%)	Salvage Chemotherapy (N = 122) n(%)
Without considering HSCT in censoring:		
Total number of censored subjects [a]	50 (20.4)	21 (17.2)
Died without relapse	23 (46.0)	10 (47.6)
No death date without relapse	20 (40.0)	7 (33.3)
Had subsequent AML therapy (without relapse or before relapse)	7 (14.0)	4 (19.0)
Considering HSCT in censoring:		
Total number of censored subjects [a]	59 (24.1)	23 (18.9)
Died without relapse	23 (39.0)	10 (43.5)
No death date without relapse	20 (33.9)	7 (30.4)
Had subsequent HSCT/AML therapy (without relapse or before relapse)	16 (27.1)	6 (26.1)

n = number of subjects in the category; N = population size
a: Used as denominator to calculate percent rates for each censoring reason
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.2.6.3a

表 2.7.3.8-13　治験医師の効果判定に基づく無白血病生存期間（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）

	Quizartinib Monotherapy (N = 245)	Salvage Chemotherapy (N = 122)
Subjects with CRc	114	30
Subjects (%) with events	76 (66.7)	17 (56.7)
Subjects (%) without events (censored)	38 (33.3)	13 (43.3)
Leukemia-free survival (Weeks)[a]		
Median[a]	14.7	17.7
95% CI for median	(12.1, 28.1)	(5.9, 28.0)
1st quartile	8.1	5.9
3rd quartile	48.1	36.7
Kaplan-Meier estimates (95% CI)[b]		
13 Weeks	0.53 (0.43, 0.62)	0.58 (0.32, 0.77)
26 Weeks	0.41 (0.32, 0.51)	0.39 (0.16, 0.60)
52 Weeks	0.25 (0.16, 0.35)	0.13 (0.02, 0.33)
104 Weeks	0.16 (0.09, 0.27)	0.00 (−, −)

N = population size
Notes: Denominator for percentages are based on number of subjects with CRc.
Leukemia-free survival (LFS) is defined as the time from the first documented response of CRc (CR, CRp, or CRi) until documented relapse or death from any cause. Subjects without a documented response of CRc are excluded from the analysis of Leukemia-Free Survival.
a: Median and quartiles are calculated using Kaplan-Meier method and confidence interval for median is calculated using the Brookmeyer-Crowley method.
b: Estimate and confidence interval are calculated based on Kaplan-Meier product-limit method and Greenwood's formulae.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.2.5.2

表 2.7.3.8-14　初回 CRc 及び最良 CRc 達成までの期間（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）

	Quizartinib Monotherapy (N = 241)	Salvage Chemotherapy (N = 94)
Time to First CRC (Weeks)		
n[a]	118	33
Mean	6.77	4.70
SD	3.202	3.070
Median	4.86	4.00
Minimum	3.7	2.0
Maximum	19.7	14.9
Time to First Best CRC (Weeks)		
n[a]	118	33
Mean	8.28	5.36
SD	6.283	4.179
Median	7.50	4.00
Minimum	3.7	2.0
Maximum	45.0	19.4

n = number of subjects in the category; N = population size
Notes: Time to first CRc is defined as the time from the date of randomization to the date of first CRc (CR, CRp, CRi).
Time to first best CRc is defined as the time from the date of randomization to the date of first best CRc (where CR>CRp>CRi).
a: Only patients who achieved CRc before relapse, HSCT and new AML therapy are considered for time to response.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.2.6.5

表 2.7.3.8-15　試験治療中止後に行った AML に対する新たな治療（安全性解析対象集団）（AC220-007 試験）（1/2）

ATC Class Level 2 Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Subjects with any Subsequent AML Therapies during Follow-up	93 (38.6)	52 (55.3)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	0 (0.0)	2 (2.1)
INVESTIGATIONAL DRUG	0 (0.0)	1 (1.1)
MESNA	0 (0.0)	1 (1.1)
ANTINEOPLASTIC AGENTS	93 (38.6)	52 (55.3)
AMSACRINE	0 (0.0)	2 (2.1)
ANTINEOPLASTIC AGENTS	7 (2.9)	7 (7.4)
AZACITIDINE	18 (7.5)	9 (9.6)
BORTEZOMIB	1 (0.4)	0 (0.0)
BUSULFAN	0 (0.0)	2 (2.1)
CLADRIBINE	3 (1.2)	0 (0.0)
CLOFARABINE	1 (0.4)	3 (3.2)
CYCLOPHOSPHAMIDE	0 (0.0)	2 (2.1)
CYTARABINE	43 (17.8)	19 (20.2)
DACTINOMYCIN	2 (0.8)	0 (0.0)

表 2.7.3.8-15　試験治療中止後に行った AML に対する新たな治療（安全性解析対象集団）（AC220-007 試験）（2/2）

ATC Class Level 2 Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
ANTINEOPLASTIC AGENTS (continued)		
DECITABINE	15 (6.2)	8 (8.5)
ETOPOSIDE	15 (6.2)	3 (3.2)
FLUDARABINE	30 (12.4)	9 (9.6)
Fludarabine Phosphate	0 (0.0)	1 (1.1)
GEMTUZUMAB	0 (0.0)	1 (1.1)
GEMTUZUMAB OZOGAMICIN	2 (0.8)	1 (1.1)
HYDROXYCARBAMIDE	5 (2.1)	1 (1.1)
Hydroxycarbamide	1 (0.4)	0 (0.0)
IDARUBICIN	17 (7.1)	1 (1.1)
MITOXANTRONE	17 (7.1)	4 (4.3)
Mercaptopurine	1 (0.4)	0 (0.0)
Midostaurin	1 (0.4)	0 (0.0)
OMACETAXINE MEPESUCCINATE	3 (1.2)	0 (0.0)
OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS	5 (2.1)	2 (2.1)
PROTEIN KINASE INHIBITORS	1 (0.4)	0 (0.0)
SORAFENIB	24 (10.0)	19 (20.2)
SORAFENIB TOSILATE	1 (0.4)	5 (5.3)
TIOGUANINE	1 (0.4)	0 (0.0)
TRETINOIN	0 (0.0)	1 (1.1)
bortezomib	1 (0.4)	0 (0.0)
ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS	4 (1.7)	2 (2.1)
FILGRASTIM	4 (1.7)	1 (1.1)
Methotrexate Sodium	0 (0.0)	1 (1.1)
Mitoxantrone hydrochloride	0 (0.0)	1 (1.1)
IMMUNOSTIMULANTS	5 (2.1)	1 (1.1)
FILGRASTIM	1 (0.4)	0 (0.0)
GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR	4 (1.7)	1 (1.1)
ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS	1 (0.4)	0 (0.0)
Nivolumab	1 (0.4)	0 (0.0)
UNCODED	1 (0.4)	0 (0.0)
UNCODED	1 (0.4)	0 (0.0)

n = number of subjects in the category; N = population size
Notes: Denominator for percentages is the number of subjects in the Safety Analysis Set.
Subsequent AML therapies include all AML therapies collected on the New AML Treatment eCRF, which includes conditioning therapy for transplantation.
Medications were coded using the WHO Drug Dictionary Version B2 March 2013.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007）Table 14.1.5.8

表 2.7.3.8-16 造血幹細胞移植の種類と結果（ITT 解析対象集団）（AC220-007 試験）

	Quizartinib Monotherapy) (N = 245) n(%)	Salvage Chemotherapy (N = 122) n(%)	Total (N = 367) n(%)
Number of Transplants*			
0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	78 (31.8)	14 (11.5)	92 (25.1)
2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Graft Type			
Allogeneic	78 (100.0)	14 (100.0)	92 (100.0)
Donor Related	38 (48.7)	8 (57.1)	46 (50.0)
Matched	29 (37.2)	7 (50.0)	36 (39.1)
Unmatched	9 (11.5)	1 (7.1)	10 (10.9)
Donor Unrelated	40 (51.3)	6 (42.9)	46 (50.0)
Matched	30 (38.5)	6 (42.9)	36 (39.1)
Not Matched	10 (12.8)	0 (0.0)	10 (10.9)
Cord Transplant			
No	70 (89.7)	14 (100.0)	84 (91.3)
Yes	8 (10.3)	0 (0.0)	8 (8.7)
Autologous	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Outcome of Transplant			
Successful	41 (52.6)	5 (35.7)	46 (50.0)
Subjects with Post-HSCT Quizartinib Treatment	30 (38.5)	0 (0.0)	30 (32.6)
Engraftment Failure	7 (9.0)	1 (7.1)	8 (8.7)
Subjects with Post-HSCT Quizartinib Treatment	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.1)
Rejection	3 (3.8)	1 (7.1)	4 (4.3)
Subjects with Post-HSCT Quizartinib Treatment	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.1)
Relapse	24 (30.8)	6 (42.9)	30 (32.6)
Subjects with Post-HSCT Quizartinib Treatment	14 (17.9)	0 (0.0)	14 (15.2)
Unknown	3 (3.8)	1 (7.1)	4 (4.3)
Subjects with Post-HSCT Quizartinib Treatment	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (2.2)
Total Subjects with Post-HSCT Quizartinib Treatment	48 (61.5)	0 (0.0)	48 (52.2)
Reduced Intensity Conditioning			
No	42 (53.8)	6 (42.9)	48 (52.2)
Yes	26 (33.3)	7 (50.0)	33 (35.9)
Unknown	9 (11.5)	1 (7.1)	10 (10.9)
Missing	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.1)

n = number of subjects in the category; N = population size
Subjects are considered if they had post randomization allogeneic transplantation with no intervening AML therapy after discontinuation of quizartinib.
Denominator for percentages in * is the number of subjects in the Intent-to-Treat Analysis Set. For the rest of the table, number of subjects who had at least one transplant in * is used as denominator when calculating percentages.
Source: M5.3.5.1-1（AC220-007） Table 14.2.4.1c

表 2.7.3.8-17 既往歴及び合併症（有効性解析対象集団）（AC220-A-J201 試験）

Parameter Statistic/Category	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 29)	All (N = 32)
Medical history (n, %)			
Yes	0 (0.0)	15 (51.7)	15 (46.9)
No	3 (100.0)	14 (48.3)	17 (53.1)
Complication (n, %)			
Yes	2 (66.7)	29 (100.0)	31 (96.9)
No	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (3.1)

n = sample size; N = population size
Note: Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: M5.3.5.2-1（AC220-A-J201） Table 14.1-6

目次

1. 医薬品への曝露 6
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
1.1.1 臨床試験プログラムの概要 6
1.1.2 総括的安全性評価計画 9
1.1.2.1 解析対象投与群 9
1.1.2.2 有害事象の評価 10
1.1.2.3 注目すべき有害事象 12
1.1.2.4 臨床検査値の評価法 12
1.1.2.5 体重及びバイタルサインの評価法 13
1.1.2.6 心電図の評価法 13
1.1.2.7 前治療及び併用薬 13
1.1.3 安全性解析対象集団及び統計解析計画 13
1.1.3.1 海外で実施した試験の安全性データ併合の概要及び統計解析計画 13
1.1.3.2 日本人の安全性解析対象集団及び統計解析計画 15
1.2 全般的な曝露状況 15
1.2.1 R-R AML 患者併合群及び AML 患者併合群の内訳 15
1.2.2 治験薬の曝露状況 16
1.2.3 日本人被験者での治験薬の曝露状況 19
1.2.4 サブグループ別の治験薬への曝露状況 20
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 21
1.3.1 人口統計学的データ 21
1.3.1.1 AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群の人口統計学的データ 21
1.3.1.2 日本人被験者の人口統計学的データ 22
1.3.2 その他の被験者背景の特性 23
1.3.2.1 AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群の被験者背景の特性 23
1.3.2.2 日本人被験者の背景の特性 25
1.3.3 AML に対する前治療及び併用薬 28
1.3.3.1 AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群の前治療及び併用薬 28
1.3.3.2 日本人被験者での状況 30
2. 有害事象 32
2.1 有害事象の解析 32
2.1.1 有害事象の概要 32
2.1.1.1 AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群での有害事象の概要 32
2.1.1.2 日本人被験者での有害事象の概要 33
2.1.2 比較的よく見られる有害事象 35

2.1.2.1 AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群で見られた有害事象 35
2.1.2.2 日本人被験者での有害事象 47
2.1.3 死亡 56
2.1.3.1 AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群 56
2.1.3.2 日本人被験者 59
2.1.4 その他の重篤な有害事象 59
2.1.4.1 AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群 59
2.1.4.2 日本人被験者 61
2.1.5 その他の重要な有害事象 62
2.1.5.1 AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群 62
2.1.5.2 日本人被験者 92
2.1.6 その他の臨床試験の安全性データ 94
2.1.6.1 AC220-A-J102 試験 94
2.1.6.2 2689-CL-0005 試験 94
2.1.7 副作用の要約 95
2.2 個別有害事象の文章による説明 95
3. 臨床検査値の評価 96
3.1 血液学検査 96
3.1.1 AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群 96
3.1.2 日本人被験者 99
3.2 血液生化学検査 99
3.2.1 AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群 99
3.2.2 日本人被験者 101
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 102
4.1 AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群 102
4.1.1 体重及びバイタルサイン 102
4.1.2 心電図 102
4.2 日本人被験者 104
4.2.1 体重及びバイタルサイン 104
4.2.2 心電図 104
4.3 造血幹細胞移植後のキザルチニブ投与開始における安全性評価 105
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 108
5.1 内因性要因 108
5.1.1 年齢 108
5.1.2 性別 110
5.1.3 人種 112
5.1.4 ベースラインの BMI 112

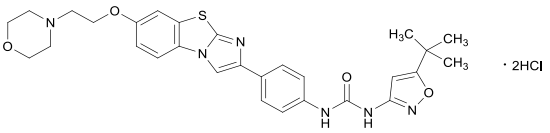
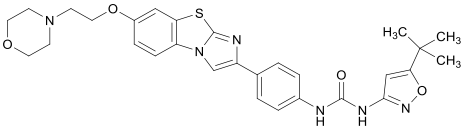
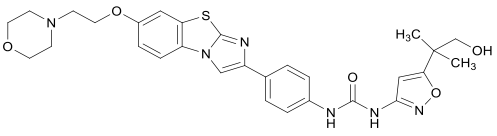
5.1.5　同種造血幹細胞移植歴 112
5.2　外因性要因 113
5.2.1　地域 113
5.2.2　食事の影響 113
5.2.3　強い CYP3A 阻害剤の併用 113
5.3　薬物相互作用 114
5.4　妊娠及び授乳時の使用 114
5.5　過量投与 114
5.6　薬物乱用 115
5.7　離脱症状及び反跳現象 115
5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 115
6.　市販後データ 116
7.　付録 117

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
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	body mass index	-
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
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
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
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	顆粒球コロニー形成刺激因子
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
HSCT	hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
ISS	Integrated Summary of Safety	-
ITD	internal tandem duplication	遺伝子内縦列重複
LLT	lower level term	下層語
MEC	mitoxantrone, etoposide, and 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
P-gp	p-glycoprotein	P 糖タンパク
QTc	corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcF	corrected QT interval using the Fridericia's formula	Fridericia の式を用いて補正された QT 間隔
RDI	relative dose intensity	相対用量強度
R-R AML	relapsed/refractory acute myeloid leukemia	再発又は難治性急性骨髄性白血病
SD	standard deviation	標準偏差
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
ULN	upper limit of normal	基準値上限

-: 該当する表記なし

化合物一覧

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

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本概要では、成人患者における FMS 様チロシンキナーゼ 3（FMS-like tyrosine kinase 3: FLT3）遺伝子内縦列重複（internal tandem duplication: ITD）変異陽性（以下、FLT3-ITD 陽性）の再発又は難治性急性骨髄性白血病（relapsed/refractory acute myeloid leukemia: R-R AML）の治療を目的とした、FLT3 阻害剤であるキザルチニブの単剤療法の安全性データを提示する。

FLT3-ITD 陽性 R-R AML 患者の治療を目的としたキザルチニブ 1 日 1 回投与の単剤療法における安全性及びベネフィット／リスクプロファイルについては、主に海外で実施した第 III 相試験（AC220-007 試験）の成績で評価した。また、キザルチニブを 1 日 1 回投与された R-R AML 患者での 4 試験の併合データも主要な評価に用いた。

日本人における安全性プロファイルについては、主に AC220-007 試験と同様の対象疾患、選択･除外基準、用法･用量、及び評価基準で実施した国内第 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 試験及び国内第 I 相試験の AC220-A-J101 試験の成績を併合して評価した。

海外で実施した試験は、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は、AC220-A-J201 試験のデータカットオフ日である 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに得られている情報をもとに評価した。

なお、本概要で記載する投与量については、特に言及しない限りキザルチニブ塩酸塩での投与量を示す。

1.1.1 臨床試験プログラムの概要

キザルチニブの国内申請において、安全性の検討に用いた臨床試験は、全 17 試験である。安全性を検討した臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に、それぞれの試験の要約を表 2.7.4.7-1 に示す。また、目標とする適応症及び用法･用量に関連する試験成績を併合した（詳細は 1.1.3）。

臨床試験 17 試験のうち、9 試験は急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia: AML）患者対象試験、8 試験は健康被験者対象試験であった。

- AML 患者対象の 9 試験
  - 海外で 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 3 試験: AC220-007 試験、AC220-002 試験、2689-CL-2004 試験
  - 日本人の 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 2 試験: AC220-A-J201 試験、AC220-A-J101 試験
  - 海外で R-R AML 患者又は寛解導入化学療法が適応できない未治療患者を対象に、キザルチニブを単剤療法として 1 日 1 回又は間欠投与した 1 試験: CP0001 試験
  - 海外で造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplant: 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: 2689-CL-0011 試験
  - 初発 AML 患者を対象にキザルチニブを化学療法と併用投与した 2 試験: 2689-CL-0005 試験（海外試験）、AC220-A-J102 試験（国内試験）

- 健康被験者を対象とした第 I 相単回投与試験 8 試験（いずれも海外試験）
  - 吸収・代謝・排泄を検討した 1 試験: AC220-006 試験
  - 製剤間の相対的バイオアベイラビリティ及び用量比例性を検討した 1 試験: AC220-014 試験
  - 食事の影響を検討した 2 試験: AC220-008 試験、AC220-019 試験
  - 肝機能障害患者を対象とした 1 試験: AC220-016 試験
  - 薬物相互作用を検討した 3 試験: AC220-012 試験、AC220-015 試験、AC220-018 試験

なお、現在進行中の初発 AML 患者を対象とした第 III 相国際共同試験（AC220-A-U302 試験）及び下記に示す海外で実施した医師主導治験 6 試験については、試験の概要を表 2.7.4.7-2 に示す。

- AML 又はハイリスク骨髄異形成症候群の成人患者を対象としてキザルチニブを化学療法と併用投与した 5 試験（AML 18 試験、AML LI-1 試験、AML005 試験、AML 18 PILOT 試験、及び 2012-1047 試験）
- AML 又は急性リンパ性白血病の小児患者を対象としてキザルチニブを化学療法と併用投与した 1 試験（TACL/T2009-004 試験）

表 2.7.4.1-1　安全性を検討した臨床試験一覧（1/2）

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験目的	投与量	実施国	資料区分
患者対象試験				
AC220-007 5.3.5.1-1	R-R AML 患者を対象としたキザルチニブの有効性、安全性、薬物動態、及び薬力学のサルベージ化学療法との比較	20、30、60 mg／日	米国他	評価
2689-CL-2004 5.3.5.2-2	R-R AML 患者を対象とした有効性、安全性、薬物動態、薬力学、及びキザルチニブ抵抗性の発現機序の評価	30、60、90 mg／日	米国他	評価
AC220-002 5.3.5.2-3	R-R AML 患者を対象としたキザルチニブ単剤投与時の有効性、安全性及び忍容性、薬物動態、並びに薬力学の評価	135 mg／日（男性）、90 mg／日（女性）[a]	米国他	評価
AC220-A-J201 5.3.5.2-1	日本人 FLT3-ITD 陽性 R-R AML 患者を対象としたキザルチニブの有効性、安全性、薬物動態、及び薬力学の評価	20、30、60 mg／日	日本	評価
AC220-A-J101 5.3.3.2-1	日本人 R-R AML 患者を対象としたキザルチニブの安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する用量漸増試験	20、30、60 mg／日	日本	評価
CP0001 5.3.3.2-2	R-R AML 患者を対象とするヒト初回投与（first-in-human）用量漸増試験	間欠投与: 12、18、27、40、60、90、135、200、300、450 mg／日; 連日投与: 200、300 mg／日	米国他	評価
2689-CL-0011 5.3.4.2-1	HSCT 後の初回又は 2 回目寛解中の AML 患者を対象とした維持療法の安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する用量漸増試験	40、60 mg／日	米国	評価
2689-CL-0005 5.3.5.4-2	初発 AML 患者を対象とした安全性及び忍容性、推奨用量、薬物動態、有効性、並びに薬力学の評価	40、60 mg／日	米国	参考
AC220-A-J102 5.3.5.4-1	初発の日本人 AML 患者を対象とした標準的寛解導入療法及び地固め療法にキザルチニブを併用したときの安全性及び薬物動態の評価	20、40 mg／日	日本	参考

a: 投与量は当初 200 mg／日であったが、治験実施計画書の改訂により変更された。

表 2.7.4.1-1　安全性を検討した臨床試験一覧（2/2）

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験目的	投与量	実施国	資料区分
健康被験者対象試験				
AC220-006 5.3.3.1-1	健康被験者におけるキザルチニブの吸収、代謝、及び排泄の評価	60 mg	米国	参考
AC220-014 5.3.1.1-1	液剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティ及び用量比例性の評価	30、60、90 mg	米国	評価
AC220-019 5.3.1.1-2	健康被験者における食事の影響試験: 錠剤の薬物動態に対する食事の影響の評価	30 mg	米国	評価
AC220-008 5.3.1.1-3	健康被験者における食事の影響試験: 経口液剤を投与時の薬物動態に対する食事の影響の評価	20、60 mg	米国	参考
AC220-016 5.3.3.3-1	海外軽度及び中等度肝機能障害者を対象とした薬物動態の評価	30 mg	米国	評価
AC220-015 5.3.3.4-1	健康被験者における薬物動態にケトコナゾール及びフルコナゾールが及ぼす影響の評価	30 mg	米国	評価
AC220-018 5.3.3.4-2	健康被験者における薬物動態にランソプラゾールが及ぼす影響の評価	30 mg	米国	評価
AC220-012 5.3.3.4-3	健康被験者における薬物動態にケトコナゾール及びリファンピシンが及ぼす影響の評価	60 mg	米国	参考

1.1.2　総括的安全性評価計画

1.1.2.1　　解析対象投与群

安全性評価のための主たる成績は、海外で実施した AC220-007 試験及び AML 患者を対象とした試験成績を併合解析した結果とした。AML 患者を対象とした試験の併合解析では、「AML 患者併合群」及び「R-R AML 患者併合群」の 2 群で解析した。併合解析のもとになった試験は AML 患者対象の単剤療法試験で、「AML 患者併合群」には AC220-007 試験、AC220-002 試験、2689-CL-2004 試験、CP0001 試験（全被験者）、及び 2689-CL-0011 試験の 5 試験、「R-R AML 患者併合群」には AC220-007 試験、AC220-002 試験、2689-CL-2004 試験、及び CP0001 試験（1 日 1 回投与群の被験者のみ）の 4 試験を含めた。

健康被験者を対象とした試験は、それらの成績をすべて併合（「健康被験者併合群」）した。その他に、初発 AML 患者対象試験の安全性データは、解析すべき新たな安全性の知見が得られていないことから、要約のみを示す。データの併合及びこれらの試験の提示方法は 1.1.3 で詳述する。

併合解析では、 R-R AML 患者併合群（673 名）及び AML 患者併合群（737 名）の被験者数の差が 64 名のみであったため、目標とする治療種別（キザルチニブ単剤療法）、目標とする用法・用量（1 日 1 回 60 mg）、及び目標とする適応症（R-R AML）の総合的な安全性プロ

ファイルを評価する上で、R-R AML 患者併合群の安全性データを主な評価対象とすることが妥当と考えた。したがって、R-R AML 患者併合群のデータを AC220-007 試験のデータと並列で提示する。

AML 患者併合群、健康被験者併合群、及び新規 AML を対象とした終了又は進行中の試験の安全性データは、目標とする治療種別（キザルチニブ単剤療法）、目標とする用法・用量（1 日 1 回 60 mg）、あるいは目標とする適応症（R-R AML）に該当しない被験者が含まれているため、解析すべき安全性の知見がない限り本概要では言及しない。AML 患者併合群及び健康被験者併合群の安全性データについては、Integrated Summary of Safety（ISS）に示す（5.3.5.3-2）。

日本人における安全性プロファイルについては、AC220-007 試験と同様の対象疾患、用法・用量、及び評価基準に基づいて国内で実施した AC220-A-J201 試験の成績を主に評価した。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評価するために、R-R AML 患者を対象に国内で実施した AC220-A-J101 試験と AC220-A-J201 試験の成績を併合解析した。

1.1.2.2　有害事象の評価

1.1.2.2.1　AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群での評価

本概要では、有害事象の集計対象を治療中に発現した有害事象（treatment-emergent adverse event: TEAE）とした。TEAE は、治験薬の投与開始から治験薬の最終投与 30 日後までに発現したあらゆる好ましくない事象、又は投与開始前から発現していた事象で投与開始後に重症度が悪化した事象と定義した。治験薬との因果関係がない限り、治験薬の最終投与から 30 日以後に発現した新たな事象については考慮しなかった。TEAE、治療中に発現した重篤な有害事象（treatment-emergent serious adverse event: TESAE）、死亡に至った TEAE、治験薬投与中止、治験薬の減量、及び治験薬投与中断に至った TEAE については、全事象及び治験薬投与との因果関連ありの事象を、各投与群で器官別大分類（system organ class）、基本語（preferred term）、重症度の最大グレード（有害事象共通用語規準［Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE］Grade）、及び TEAE の発現までの投与期間（サイクル）別に要約した。なお、各被験者における治験薬の投与期間は、投与中断にかかわらず投与 1 日目から最終投与日までとして算出した（最終投与日 − 初回投与日 ＋1 日）。

海外で実施した試験では、TEAE は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA）version 16.1 を使用してコード化し、Grade（重症度）は CTCAE version 4.03 に基づいて決定した。また、有害事象名の翻訳は、MedDRA/J version 20.1 を用いた。併合データベースでは、MedDRA version 16.1 を使用して各試験のデータベースの下層語（lower level term: LLT）を MedDRA の階層構造に対応させた。使用したバージョンの MedDRA で LLT コードが「non-current」であった場合は、既にコード化されているデータを用いた。すべてのデータ併合及び解析は、併合（再対応又は既コード化）された事象名に基づいた。治験薬との因果関係の判定は、治験責任医師の判断により「関連あり」、「多分関連あり」、「可能性あり」、又は「不明」のいずれかに判断された場合、TEAE は治験薬と因果関係ありとした。

AC220-007 試験では、AML 及び疾患進行は TEAE、TESAE、又は治験薬投与中止に至った

TEAE とは扱わなかった。しかし、AC220-007 試験以前の試験では、AML 及び疾患進行が TEAE として記録されているため、R-R AML 患者併合群及び AML 患者併合群では AML が TEAE の基本語に存在する。

1.1.2.2.2　日本人被験者での有害事象の評価

日本で実施した臨床試験（AC220-A-J101 試験及び AC220-A-J201 試験）では、治験薬初回投与日から後観察検査実施日までに発現したすべての有害事象を TEAE として解析した。有害事象の要約は、1.1.2.2.1 に示した AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群での評価と同様に行った。TEAE は MedDRA/J version 20.1 を使用してコード化し、Grade は CTCAE version 4.0（日本語訳）に基づいて決定した。CTCAE version 4.0（日本語訳）にない有害事象については、表 2.7.4.1-2 に示す Grade に従って判定した。

表 2.7.4.1-2　有害事象の重症度の定義

Grade	定義
Grade 1	軽症；症状がない又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない
Grade 2	中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	重症又は医学的に重大であるが、直ちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4	生命を脅かす；緊急処置を要する
Grade 5	有害事象による死亡

因果関係の判定は、下記の判定基準にもとづき、「関連あり」又は「関連なし」を判断した。

- 関連あり:
  - 治験薬投与から有害事象の発現までの時間的経緯が合理的であり、被験者の臨床状態や他の要因（例: 試験の対象疾患、併存疾患、併用薬）により有害事象の発現を合理的に説明できない。
    又は
  - 治験薬投与から有害事象の発現までの時間的経緯が合理的であり、治験で検討している薬剤又はその化学物質群に対する既知の反応であるか、既知の薬理作用により予測される。
- 関連なし:
  - 治験薬投与から有害事象の発現までの時間的経緯が合理的でないか、被験者の臨床状態や他の要因（例: 試験の対象疾患、併存疾患、併用薬）により有害事象の発現が合理的に説明できる。

なお、AC220-A-J201 試験及び AC220-A-J101 試験では、AML 及び疾患進行を TEAE として取り扱わなかった。ただし、有害事象収集期間内に AML の進行の転帰が死亡に至った場合は、TESAE とした。

1.1.2.3　注目すべき有害事象

治療中に発現した注目すべき有害事象（adverse event of special interest: AESI）は、第 I 相試験及び第 II 相試験の安全性の知見、AC220-007 試験の対照群に使用した化学療法から予測される事象、及び他のチロシンキナーゼ阻害剤で認められている事象をもとに設定した。

治療中に発現した 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、及び血球減少症による二次的事象（例: 感染、出血）を規定した。AESI は、表 2.7.4.1-3 に示す MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries: SMQ）又は MedDRA 用語のグループ化を用いて分類された。

表 2.7.4.1-3　注目すべき有害事象（MedDRA 標準検索式別）

AESI	SMQ 検索式
トルサード ド ポアント／QT 延長	SMQ トルサード ド ポアント／QT 延長（狭域及び広域）
肝障害	SMQ 薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ）（狭域）
出血	SMQ 出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭域）
感染	器官別大分類 感染症および寄生虫症（器官別大分類） 基本語 発熱性好中球減少症
心不全	SMQ 心不全（狭域） 基本語 心拡大 拡張機能障害 左室機能不全 心筋症 心毒性 細胞毒性心筋症 駆出率減少
不整脈	SMQ 不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状（狭域及び広域）

1.1.2.4　臨床検査値の評価法

臨床検査値は、血液学検査及び血液生化学検査を評価した。血液学検査項目は、血小板数、ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数、及びリンパ球数とした。血液生化学検査項目は、ナトリウム、マグネシウム、カリウム、カルシウム、ALT、AST、血清クレアチニン、TBL、及び ALP とした。CTCAE Grade を用いて、ベースラインとベースライン後の最大 CTCAE

Grade（最悪値）を臨床検査項目及び投与群別に対比させたシフトテーブルを、血液学検査項目及び血液生化学検査項目で作成した。各臨床検査項目のシフトテーブルには、それぞれのCTCAE 有害事象名（例: ヘモグロビン減少に対しては「貧血」）を記載した。

1.1.2.5 体重及びバイタルサインの評価法

各試験の治験実施計画書に規定した時点での測定結果を用いて、体重及びバイタルサイン測定値（心拍数、収縮期血圧、及び拡張期血圧）を評価した。ISS 解析計画書での定義（5.3.5.3-2）に基づき、臨床的に顕著な異常が認められた被験者数及びその全体に対する割合を投与群別に要約した。割合の算出にあたり、ベースラインの評価及び少なくとも 1 回のベースライン後の評価を受けた被験者数を分母とし、ベースライン後に少なくとも 1 回のバイタルサイン異常が認められた被験者の総数を分子とした。

1.1.2.6 心電図の評価法

心電図パラメータは、心拍数で補正された QT 間隔（QTc）、Fridericia の式で補正された QT 間隔（QTcF）、QRS 間隔、及び PR 間隔、並びに心拍数を解析した。治験薬の最終投与 30 日後までに収集したすべての心電図データを、カテゴリカル解析及び time to event 解析に用いた。解析には中央測定機関で評価した各時点 3 回の測定の平均値を用いた。

ISS 解析計画書での定義（5.3.5.3-2）に基づいた注目すべき心電図間隔測定値及び新たに発現した定性的心電図異常が認められた被験者数、並びにその全体に対する割合を投与群別に要約した。R-R AML 患者併合群についてはサブグループ別の要約も実施した。

1.1.2.7 前治療及び併用薬

前治療は、投与開始日及び投与終了日が治験薬の初回投与以前の薬剤又は処置とした。併用薬は、投与開始日が治験薬の初回投与前で治験薬の初回投与後も継続されているか、又は投与開始日が治験薬の初回投与日から治験薬の最終投与 30 日後までの薬剤とした。

1.1.3 安全性解析対象集団及び統計解析計画

1.1.3.1 海外で実施した試験の安全性データ併合の概要及び統計解析計画

安全性解析対象集団は、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者の集団とした。キザルチニブの投与量による群分けでは、AC220-007 試験の被験者については開始用量及び試験中の投与量の変更にかかわらず 60 mg 投与群に割り当て、その他の試験の被験者については開始用量に基づいて群分けした（5.3.5.3-2）。解析に用いた各群の詳細を下記に示す。

- 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）

  この併合群には、AC220-007 試験、AC220-002 試験、2689-CL-2004 試験、及び CP0001 試験（1 日 1 回投与群の被験者のみ）の被験者 673 名が含まれる。目標とする適応症（R-R AML）に対する目標とする治療種別（キザルチニブ単剤療法）及び目標とする用法・用量（キザルチニブ 1 日 1 回 60 mg）の総合的な安全性プロファイルを示す。

  R-R AML 患者併合群に含まれる投与量別のサブグループは、30 mg 群、60 mg 群、60 mg 超（90 mg、135 mg、200 mg、及び 300 mg を含む）群である。

- キザルチニブを単剤療法として投与された全 AML 患者（AML 患者併合群）

  この併合群には AC220-007 試験、AC220-002 試験、2689-CL-2004 試験、CP0001 試験、及び 2689-CL-0011 試験の被験者 737 名が含まれる。R-R AML 患者併合群と異なり、キザルチニブを単剤療法として投与された全 AML 患者併合群には、下記の CP0001 試験及び 2689-CL-0011 試験の全被験者が含まれる。

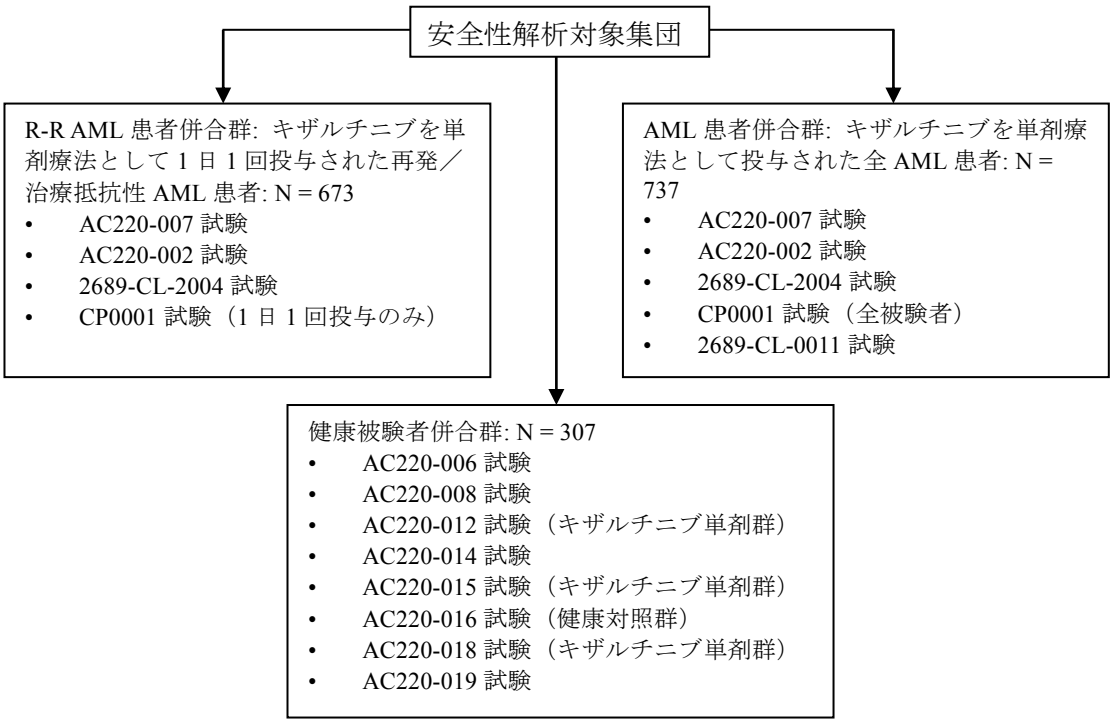
  - CP0001 試験: 1 日 1 回連日投与された被験者とともに間欠投与された被験者が含まれているが、全被験者が R-R AML（目標とする適応症）の患者であり、キザルチニブが単剤療法（目標とする治療種別）で投与された。そのため、全被験者を AML 患者併合群に含めた。
  - 2689-CL-0011 試験: 本試験は、HSCT 後の AML 患者を対象とし、被験者はキザルチニブの目標とする適応症（R-R AML）に該当しなかったが、目標とする治療種別（キザルチニブ単剤療法）には該当したため、AML 患者併合群に含めた。

  AML 患者併合群に含まれる投与量別のサブグループは、キザルチニブ 30 mg 未満群、30～40 mg 群、60 mg 群、及び 60 mg 超（90 mg、135 mg、200 mg、300 mg、及び 450 mg を含む）群である。

健康被験者併合群では、健康被験者に対するキザルチニブ単回投与時の総合的な安全性プロファイルを示す。健康被験者の併合対象となった試験は、AC220-006 試験、AC220-008 試験、AC220-012 試験（キザルチニブ単剤群）、AC220-014 試験、AC220-015 試験（キザルチニブ単剤群）、AC220-016 試験（キザルチニブを投与された肝機能正常被験者）、AC220-018 試験（キザルチニブ単剤群）、及び AC220-019 試験であり、307 名の被験者が含まれる。健康被験者併合群の投与量別のサブグループは、30 mg 群、60 mg 群、及び 90 mg 群である。

すべての併合群を図 2.7.4.1-1 に示す。

図 2.7.4.1-1　臨床的安全性データの統合解析のための併合群



1.1.3.2　　日本人の安全性解析対象集団及び統計解析計画

安全性解析対象集団は、治験薬を少なくとも 1 回は投与した被験者の集団とした。AC220-A-J201 試験と AC220-A-J101 試験の併合解析（以後、日本人併合解析）では、AC220-A-J201 試験の被験者は、開始用量にかかわらず 60 mg 投与群に割り当て、AC220-A-J101 試験の被験者は開始用量に基づいて群分けした。

1.2　全般的な曝露状況

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 名の健康被験者にキザルチニブが投与された。日本では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]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。

1.2.1　R-R AML 患者併合群及び AML 患者併合群の内訳

R-R AML 患者併合群及び AML 患者併合群の対象となった試験ごとに、キザルチニブを投与された被験者数を表 2.7.4.1-4 に示す。AML 患者併合群は、対象の 5 試験でキザルチニブが投与された 737 名の被験者で構成されている。R-R AML 患者併合群は、対象の 4 試験でキザルチニブを投与された 673 名の被験者で構成されている。R-R AML 患者併合群は AML 患者併合群より 64 名少ないが、この理由は CP0001 試験の 76 名中 51 名が R-R AML 患者併合群に該当しなかったこと（間欠投与被験者）、及び 2689-CL-0011 試験の全被験者 13 名が目標とする適応症に該当しなかった（HSCT 後の寛解中の被験者）ためである。R-R AML 患者併

合群と AML 患者併合群の被験者数の差は小さかったため、目標とする適応症を表している R-R AML 患者併合群の安全性データを中心に評価することは妥当であると考え、R-R AML 患者併合群データを目標とする適応症の裏付けとなる主たるデータとした。

表 2.7.4.1-4　R-R AML 患者併合群及び AML 患者併合群の対象となった試験の投与量及び投与された被験者数

試験名	キザルチニブ塩酸塩の投与量（mg／日)	キザルチニブを投与された被験者数	R-R AML 患者併合群	AML 患者併合群
AC220-007	60	241	241	241
AC220-002	90, 135, 及び 200	333	333	333
2689-CL-2004	30 及び 60	74	74	74
CP0001				
連日投与	200 及び 300	25	25	25
間欠投与（14 日間連投 ＋14 日間休薬）	12, 18, 27, 40, 60, 90, 135, 200, 300, 及び 450	51	NA	51
2689-CL-0011（HSCT 後の被験者）	40 及び 60	13	NA	13
合計		737	673	737

NA : 該当せず

1.2.2　治験薬の曝露状況

AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群のキザルチニブへの曝露状況を投与期間、総患者-年数、投与期間ごとの投薬被験者数、累積投与量、及び平均 1 日投与量別に表 2.7.4.1-5 に要約する。

AC220-007 試験でのキザルチニブの開始用量は 30 mg／日であり、強いチトクロム P450（cytochrome P450: CYP）3A 阻害剤を併用している場合は 20 mg／日とした。キザルチニブの投与量は、Cycle 1 Day 15 までに測定されたすべての QTcF が 450 ms 以下の場合、Day 16（±1 日）に 60 mg／日に増量し、強い CYP3A 阻害剤を併用している場合は 30 mg／日に増量した。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。また、以下の基準に合致した場合は、キザルチニブの投与量を段階的に 60 mg／日から 30 mg／日又は 30 mg／日から 20 mg／日に減量した。

- 強い CYP3A 阻害剤の使用開始
- QTcF 延長
- 非血液毒性
- 骨髄抑制

また、治験実施計画書中のガイダンスに従い、有効性が認められない場合は増量を許容した。

表 2.7.4.1-5　治験薬の曝露状況の要約－AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群

	AC220-007 試験 キザルチニブ 単剤療法群 N = 241	R-R AML 患者併合群 N = 673
投与期間（日）		
平均（SD）	154.0 (182.50)	126.4 (154.83)
中央値	97.0	79.0
最小値, 最大値	1, 1182.0	1, 1296.0
曝露の総患者-年数	101.6	232.9
投与期間ごとの投薬被験者数（n）		
0～15 日	NA	673 (100.0%)
16～30 日	NA	640 (95.1%)
31～90 日	NA	587 (87.2%)
91～180 日	NA	297 (44.1%)
181～365 日	NA	114 (16.9%)
366～730 日	NA	43 (6.4%)
> 730 日	NA	10 (1.5%)
累積投与量（mg）		
平均（SD）	5518.5 (5701.70)	8358.5 (12092.76)
中央値	3710.0	5265.0
最小値, 最大値	30, 31200	30, 208800
平均 1 日投与量（mg）[a]		
平均（SD）	38.1 (12.37)	78.8 (51.25)
中央値	35.7	61.4
最小値, 最大値	15.2, 58.2	2.0, 314.0
Relative dose intensity		
平均（SD）	0.9 (0.29)	NA
中央値	0.9	NA
最小値, 最大値	0.3, 2.0	NA

NA: 集計していないため該当せず、SD: 標準偏差
a: 平均 1 日投与量は、累積投与量を投与期間で割って算出した。
Source: M5.3.5.1-1 Table 14.1.4.1 及び M5.3.5.3-2 Table 3.1.1 Table 3.2.1

投与期間の中央値は、AC220-007 試験においてキザルチニブに無作為化された被験者（キザルチニブ単剤療法群）で 97 日（1 サイクル 28 日として約 4 サイクル）、サルベージ療法に無作為化された被験者（サルベージ化学療法群）で 1 サイクルであった。各サルベージ化学療法の投与期間の中央値は、低用量シタラビン（LoDAC）で 10 日、ミトキサントロン + エトポシド + シタラビン（MEC）で 5 日、並びにフルダラビン + シタラビン + G-CSF + イダルビシン（FLAG-IDA）で 6 日であった（5.3.5.1-1 Table 10.1）。

AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群の平均投与期間は 154.0 日（約 5 ヵ月）、R-R AML 患者併合群では 126.4 日（約 4 ヵ月）であった。AC220-007 試験でのキザルチニブの平均 1 日投与量（目標投与量である 60 mg を投与する前に、開始用量として 30 mg を 2 週間投与）は 38.1 mg であった。一方、R-R AML 患者併合群では、90～300 mg が投与された AC220-002

試験（333 名）及び CP0001 試験（25 名）の被験者が含まれるため 78.8 mg であった。

AC220-007 試験で計画された 1 日あたりの投与量に対する実際の平均 1 日投与量を示す相対用量強度（relative dose intensity: RDI）の中央値は、キザルチニブ単剤療法群で 0.9（0.3～2.0）、HSCT 後のキザルチニブ単剤療法群では 1.00（0.5～2.6）であった。なお、R-R AML 患者併合群では、各試験で用法･用量が様々であり、RDI の算出は不可能であった。

R-R AML 患者併合群について、各投与量でのキザルチニブの曝露状況を表 2.7.4.1-6 に示す。

表 2.7.4.1-6　キザルチニブの曝露状況－R-R AML 患者併合群

	30 mg 群 N = 38	60 mg 群 N = 277	60 mg 超群 N = 358	全体 N = 673
投与期間（日）				
平均（SD）	78.1 (45.82)	160.4 (194.68)	105.2 (118.37)	126.4 (154.83)
中央値	66.0	95.0	70.5	79.0
最小値, 最大値	15.0, 234.0	1.0, 1296.0	2.0, 1126.0	1.0, 1296.0
曝露の総患者-年数	8.1	121.6	103.1	232.9
投与期間ごとの投薬被験者数（n）				
0～15 日	38 (100.0%)	277 (100.0%)	358 (100.0%)	673 (100.0%)
16～30 日	37 (97.4%)	270 (97.5%)	333 (93.0%)	640 (95.1%)
31～90 日	36 (94.7%)	256 (92.4%)	295 (82.4%)	587 (87.2%)
91～180 日	11 (28.9%)	148 (53.4%)	138 (38.5%)	297 (44.1%)
181～365 日	1 (2.6%)	64 (23.1%)	49 (13.7%)	114 (16.9%)
366～730 日	0 (0.0%)	27 (9.7%)	16 (4.5%)	43 (6.4%)
>730 日	0 (0.0%)	8 (2.9%)	2 (0.6%)	10 (1.5%)
累積投与量（mg）				
平均（SD）	2608.9 (1614.58)	5048.1 (4882.54)	11530.3 (15311.93)	8358.5 (12092.76)
中央値	2205.0	3750.0	7717.5	5265.0
最小値, 最大値	480, 8070	30, 30480	270, 208800	30, 208800
平均 1 日投与量（mg）				
平均（SD）	33.8 (7.83)	38.0 (14.86)	115.2 (43.93)	78.8 (51.25)
中央値	32.2	34.8	109.4	61.4
最小値, 最大値	15, 52	2, 80	17, 314	2, 314

SD: 標準偏差
Source: M 5.3.5.3-2 Table 3.2.1

R-R AML 患者併合群の 60 mg 群での曝露の総患者-年数は 121.6 人年であり、一方で 60 mg 超群及び 30 mg 群ではそれぞれ 103.1 人年及び 8.1 人年であった。

平均投与期間は、60 mg 群が最も長い 160.4 日（約 5 ヵ月）であり、60 mg 超群及び 30 mg 群ではそれぞれ 105.2 日及び 78.1 日であった。60 mg 群の平均 1 日投与量は 38.0 mg であり、AC220-007 試験で開始用量として 30 mg を 2 週間投与していることが影響している。

1.2.3　日本人被験者での治験薬の曝露状況

AC220-A-J201 試験及び日本人併合解析における治験薬の曝露状況の要約を表 2.7.4.1-7 及び表 2.7.4.1-8 に示す。また、AC220-A-J101 試験の治験薬の曝露状況の要約を表 2.7.4.7-3 に示す。

AC220-A-J201 試験での、投与期間の中央値は 66.0 日で、平均（標準偏差）は 84.3（60.36）日であった。平均 1 日投与量（標準偏差）は初回投与量 20 mg／日で 27.41（7.371）mg、30 mg／日で 42.38（11.740） mg であった。また、RDI の中央値は、初回投与量 20 mg／日で 1.01（0.73～1.21）、30 mg／日で 1.00（0.39～1.02）であった。

日本人併合解析では、60 mg 群の投与期間の中央値が 68.0 日、平均投与期間（標準偏差）が 85.8（60.03）日で、60 mg 群の被験者の過半数が 31～90 日の投与期間であった。60 mg 群の平均 1 日投与量（標準偏差）は 41.68（13.305）mg であったが、これは AC220-A-J201 試験での開始用量が 30 mg であること、並びに強い CYP3A 阻害剤を併用している被験者は開始用量が 20 mg であり、30 mg までしか増量できないためであった。

表 2.7.4.1-7　治験薬の曝露状況－AC220-A-J201 試験（安全性解析対象集団）

	初回投与量 20 mg／日 N =3	初回投与量 30 mg／日 N = 34	全体 N = 37
投与期間（日）			
平均（SD）	94.7 (33.55)	83.4 (62.42)	84.3 (60.36)
中央値	112.0	65.0	66.0
最小値, 最大値	56, 116	11, 288	11, 288
累積投与量（mg）			
平均（SD）	2603.3 (1284.15)	3560.6 (2811.69)	3483.0 (2721.87)
中央値	2240.0	2910.0	2910.0
最小値, 最大値	1540, 4030	330, 13380	330, 13380
平均 1 日投与量（mg）			
平均（SD）	27.41 (7.371)	42.38 (11.740)	41.17 (12.105)
中央値	27.50	47.57	44.26
最小値、最大値	20.0, 34.7	20.1, 56.9	20.0, 56.9
Relative dose intensity			
平均（SD）	0.98 (0.242)	0.86 (0.205)	0.87 (0.207)
中央値	1.01	1.00	1.00
最小値, 最大値	0.73, 1.21	0.39, 1.02	0.39, 1.21

SD: 標準偏差
Source: M5.3.5.2-1 Table 14.3-1.1

表 2.7.4.1-8　治験薬の曝露状況の要約－日本人併合解析

	20 mg 群 N = 9	30 mg 群 N = 3	60 mg 群 N = 41	全体 N = 53
投与期間（日）				
平均（SD）	118.9 (89.72)	99.7 (53.48)	85.8 (60.03)	92.2 (65.42)
中央値	74.0	120.0	68.0	70.0
最小値, 最大値	7, 265	39, 140	11, 288	7, 288
曝露の総患者-年数	2.93	0.82	9.63	13.38
投与期間ごとの投薬被験者数（n）				
0～15 日	1 (11.1%)	0 (0.0%)	2 (4.9%)	3 (5.7%)
16～30 日	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (7.3%)	3 (5.7%)
31～90 日	4 (44.4%)	1 (33.3%)	22 (53.7%)	27 (50.9%)
91～180 日	2 (22.2%)	2 (66.7%)	10 (24.4%)	14 (26.4%)
181～365 日	2 (22.2%)	0 (0.0%)	4 (9.8%)	6 (11.3%)
366～730 日	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
> 730 日	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
累積投与量（mg）				
平均（SD）	2377.8 (1794.45)	2970.0 (1582.06)	3581.5 (2829.14)	3342.5 (2638.70)
中央値	1480.0	3600.0	2910.0	2730.0
最小値, 最大値	140, 5300	1170, 4140	330, 13380	140, 13380
平均 1 日投与量（mg）				
平均（SD）	20.00 (0.00)	29.86 (0.247)	41.68 (13.305)	37.33 (14.362)
中央値	20.00	30.00	47.50	34.74
最小値, 最大値	20.0, 20.0	29.6, 30.0	10.8, 60.0	10.8, 60.0

SD: 標準偏差
Source: M5.3.5.3-6 Table 2.1-1

1.2.4　サブグループ別の治験薬への曝露状況

R-R AML 患者併合群での曝露について、年齢、性別、人種、地域、同種 HSCT による前治療、強い CYP3A 阻害剤の併用、及び BMI のベースライン値でサブグループ解析した（5.3.5.3-2 Table 3.2.1.1～7）。

年齢別のキザルチニブ曝露の総患者-年数は、65 歳未満で 145.3 人年、65 歳から 75 歳未満で 71.4 人年、75 歳以上で 16.2 人年であった。 投与期間の中央値は年齢とともに増加し、65 歳未満で 72.0 日、65 歳から 75 歳未満で 99.0 日、75 歳以上で 100.0 日であった。平均 1 日投与量は 65 歳から 75 歳未満で最も高く 86.7 mg であり、75 歳以上が 79.7 mg、及び 65 歳未満が 75.2 mg であった。

女性被験者のキザルチニブ曝露の総患者-年数は 114.6 人年であり、投与期間の中央値は 75.0 日であった。一方、男性被験者のキザルチニブ曝露の総患者-年数は 118.2 人年であり、投与期間の中央値は 85.5 日であった。平均 1 日投与量は、女性が 66.2 mg、男性が 91.2 mg であった。

白人のキザルチニブ曝露の総患者-年数が最も大きく（186.6 人年）、黒人（13.1 人年）、ア

ジア人（10.5 人年）、その他（8.1 人年）と続いた。投与期間の中央値は、黒人（113.0 日）がアジア人（83.5 日）、白人（79.0 日）、及びその他（73.5 日）より長かった。平均 1 日投与量は、白人で 82.3 mg、黒人で 77.3 mg、その他で 73.2 mg、及びアジア人で 49.6 mg であった。

実施地域間では、北アメリカ及び欧州／オーストラリアの被験者は同程度のキザルチニブ曝露の総患者-年数を示した（それぞれ 114.1 人年及び 113.2 人年）。一方、アジアからの被験者は 5.6 人年（すべての被験者が ISS の 60 mg 群に属する）であった。投与期間の中央値は欧州／オーストラリアの被験者で 86.0 日、北アメリカで 73.0 日、アジアで 69.0 日であった。平均 1 日投与量は、北アメリカの被験者（82.8 mg）で最も高く、欧州／オーストラリア（77.5 mg）、アジア（31.5 mg）と続いた。

HSCT 歴を有する被験者のキザルチニブ曝露の総患者-年数は 50.5 人年で、投与期間の中央値は 89.0 日、平均 1 日投与量は 65.3 mg であった。一方、HSCT 歴がない被験者のキザルチニブ曝露の総患者-年数は 182.4 人年、投与期間の中央値は 77.0 日、平均 1 日投与量は 82.1 mg であった。

強い CYP3A 阻害剤を併用していた被験者 280 名では、キザルチニブ曝露の総患者-年数が 105.2 人年、投与期間の中央値は 81.0 日、平均 1 日投与量は 80.5 mg であった。強い CYP3A 阻害剤を併用していなかった被験者 393 名では併用被験者よりキザルチニブ曝露の総患者-年数は大きく（127.6 人年）、投与期間（76.0 日）は短く、平均 1 日投与量は低かった（77.6 mg）。

BMI が 18.5 kg/m^2 未満の被験者のキザルチニブ曝露の総患者-年数は 10.9 人年であり、18.5 kg/m^2 から 25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 から 30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上でそれぞれ 96.9 人年、64.3 人年、及び 49.4 人年であった。投与期間の中央値は BMI に関係なく同様であった（18.5 kg/m^2 未満で 89.0 日、18.5 kg/m^2 から 25 kg/m^2 未満で 82.0 日、25 kg/m^2 から 30 kg/m^2 未満で 79.0 日、30 kg/m^2 以上で 85.5 日）。平均 1 日投与量は、BMI が 25 kg/m^2 から 30 kg/m^2 未満で最も高く（81.0 mg）、30 kg/m^2 以上（70.8 mg）、18.5 kg/m^2 から 25 kg/m^2 未満（69.1 mg）、18.5 kg/m^2 未満（65.7 mg）と続いた。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 人口統計学的データ

1.3.1.1 AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群の人口統計学的データ

AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群の人口統計学的データを表 2.7.4.1-9 に示す。AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群の人口統計学的データは、ほぼ同様であった。被験者の多くは白人であり、平均年齢は AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群で 53.8 歳（19 歳から 81 歳）、R-R AML 患者併合群で 56.1 歳（19 歳から 86 歳）であった。また、性別については、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群で、男性が 112 名（46.5%）、女性が 129 名（53.5%）であり、R-R AML 患者併合群で、男性が 340 名（50.5%）、女性が 333 名（49.5%）であった。

表 2.7.4.1-9　人口統計学的特性－AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群（安全性解析対象集団）

	AC220-007 試験		R-R AML 患者併合群 N = 673
	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	
性別（n）			
男性	112 (46.5%)	48 (51.1%)	340 (50.5%)
女性	129 (53.5%)	46 (48.9%)	333 (49.5%)
年齢（歳）			
平均（SD）	53.8 (14.28)	54.3 (14.49)	56.1 (14.69)
中央値	55.0	57.0	59.0
最小値, 最大値	19, 81	21, 78	19, 86
人種（n）			
白人	180 (74.7%)	76 (80.9%)	551 (81.9%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	9 (3.7%)	2 (2.1%)	24 (3.6%)
アジア人	24 (10.0%)	9 (9.6%)	34 (5.1%)
その他	8 (3.3%)	1 (1.1%)	18 (2.7%)
不明	19 (7.9%)	6 (6.4%)	46 (6.8%)
民族（n）			
ヒスパニック／ラティーノ	15 (6.2%)	5 (5.3%)	30 (4.5%)
非ヒスパニック／ラティーノ	206 (85.5%)	85 (90.4%)	564 (83.8%)
報告なし	NA	NA	39 (5.8%)
不明	20 (8.3%)	4 (4.3%)	40 (5.9%)
地域（n）			
北米	98 (40.7%)	32 (34.0%)	328 (48.7%)
欧州及びオーストラリア	125 (51.9%)	55 (58.5%)	327 (48.6%)
アジア	18 (7.5%)	7 (7.4%)	18 (2.7%)

NA: 該当せず、SD: 標準偏差
Source: M5.3.5.1-1 Table 14.1.2.3 及び M5.3.5.3-2 Table 2.2.1

1.3.1.2　日本人被験者の人口統計学的データ

AC220-A-J201 試験及び日本人併合解析における人口統計学的特性を表 2.7.4.1-10 及び表 2.7.4.1-11 に示す。また、AC220-A-J101 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.7-4 に示す。

AC220-A-J201 試験での被験者は、女性が約 60%であり、被験者の平均年齢は 60.0 歳（31 歳から 81 歳）であった。また、日本人併合解析では、AC220-A-J201 試験と同様の人口統計学的特性を示し、女性が約 55%であり、被験者の平均年齢は 61.3 歳（31 歳から 91 歳）であった。

表 2.7.4.1-10　人口統計学的特性－AC220-A-J201 試験（安全性解析対象集団）

	初回投与量 20 mg／日 N = 3	初回投与量 30 mg／日 N = 34	全体 N = 37
性別（n）			
男性	3 (100.0%)	12 (35.3%)	15 (40.5%)
女性	0 (0.0%)	22 (64.7%)	22 (59.5%)
年齢（歳）			
平均（SD）	58.0 (19.92)	60.2 (14.51)	60.0 (14.68)
中央値	47.0	65.5	65.0
最小値, 最大値	46, 81	31, 81	31, 81

SD: 標準偏差
Source: M5.3.5.2-1 Table 14.1-5

表 2.7.4.1-11　人口統計学的特性－日本人併合解析

	20 mg 群 N = 9	30 mg 群 N = 3	60 mg 群 N = 41	全体 N = 53
性別（n）				
男性	4 (44.4%)	2 (66.7%)	18 (43.9%)	24 (45.3%)
女性	5 (55.6%)	1 (33.3%)	23 (56.1%)	29 (54.7%)
年齢（歳）				
平均（SD）	64.3 (12.64)	51.0 (23.07)	61.4 (14.96)	61.3 (15.00)
中央値	68.0	43.0	66.0	66.0
最小値, 最大値	44, 80	33, 77	31, 91	31, 91

SD: 標準偏差
Source: M5.3.5.3-6 Table 1.2-1

1.3.2　その他の被験者背景の特性

1.3.2.1　AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群の被験者背景の特性

AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群の被験者背景の要約を表 2.7.4.1-12 に示す。

表 2.7.4.1-12　被験者背景の要約－AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群（安全性解析対象集団）（1/2）

	AC220-007 試験		R-R AML 患者併合群 N = 673
	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	
体重（kg）			
n	241	94	672
平均（SD）	73.6 (18.47)	76.5 (21.57)	74.6 (17.60)
中央値	69.7	74.5	73.0
最小値, 最大値	40, 147	41, 172	37, 160
ベースライン時の BMI（kg/m^2）			
n	237	94	630
平均（SD）	25.7 (5.99)	26.7 (7.00)	25.9 (5.52)
中央値	24.4	25.3	25.1
最小値, 最大値	15, 54	17, 65	14, 54
ベースライン時の BMI（n）			
18.5 kg/m2 未満	13 (5.4%)	4 (4.3%)	31 (4.6%)
18.5 kg/m2 以上 25 kg/m2 未満	117 (48.5%)	40 (42.6%)	277 (41.2%)
25 kg/m2 以上 30 kg/m2 未満	58 (24.1%)	26 (27.7%)	204 (30.3%)
30 kg/m2 以上	49 (20.3%)	24 (25.5%)	118 (17.5%)
不明	4 (1.7%)	0 (0.0%)	43 (6.4%)
HSCT 歴（n）			
あり	58 (24.1%)	22 (23.4%)	132 (19.6%)
なし	183 (75.9%)	72 (76.6%)	541 (80.4%)
肝機能 [a]（n）			
正常	189 (78.4%)	75 (79.8%)	443 (65.8%)
異常	51 (21.2%)	19 (20.2%)	215 (31.9%)
不明	1 (0.4%)	0 (0.0%)	15 (2.2%)
クレアチニンクリアランス（n）			
30 mL/min 未満	3 (1.2%)	0 (0.0%)	3 (0.4%)
30 mL/min 以上 60 mL/min 未満	22 (9.1%)	3 (3.2%)	70 (10.4%)
60 mL/min 以上 90 mL/min 未満	62 (25.7%)	40 (42.6%)	210 (31.2%)
90 mL/min 以上	153 (63.5%)	51 (54.3%)	374 (55.6%)
不明	1 (0.4%)	0	16 (2.4%)

a: 肝機能の正常は、ALT、AST、及び TBL が基準値の上限以下である場合と定義した。肝機能の異常は、ALT、AST、及び TBL のいずれかが基準値の上限を超えた場合と定義した。

Source: M5.3.5.1-1 Table 14.1.2.3 及び M5.3.5.3-2 Table 2.2.1

表 2.7.4.1-12　被験者背景の要約－AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群（安全性解析対象集団）（2/2）

	AC220-007 試験		R-R AML 患者併合群 N = 673
	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	
ベースライン時の 12 誘導心電図[b]（n）			
正常	186 (77.2%)	64 (68.1%)	487 (72.4%)
異常	55 (22.8%)	29 (30.9%)	186 (27.6%)
不明	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)
CYP3A 阻害剤の使用歴（n）			
あり	34 (14.1%)	10 (10.6%)	102 (15.2%)
なし	207 (85.9%)	84 (89.4%)	571 (84.8%)
QT 延長作用のある薬剤の使用歴（n）			
あり	66 (27.4%)	24 (25.5%)	197 (29.3%)
なし	175 (72.6%)	70 (74.5%)	476 (70.7%)
ベースライン時の ECOG performance status（n）			
0	87 (36.1%)	38 (40.4%)	185 (27.5%)
1	127 (52.7%)	40 (42.6%)	378 (56.2%)
≥2	27 (11.2%)	16 (17.0%)	108 (16.0%)
不明	NA	NA	2 (0.3%)

b: ベースラインの 12 誘導心電図は、治験薬の初回投与日に最も近い日に記録した最も悪い中央評価測定値とした。
SD: 標準偏差.
Source: M5.3.5.1-1 Table 14.1.2.3 及び M5.3.5.3-2 Table 2.2.1

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、並びに R-R AML 患者併合群で被験者背景に顕著な違いはなかった。BMI の中央値は、これら 3 群で同程度であり、24.4 ～25.3 kg/m^2 の範囲であった。多くの被験者の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status は 1 であり、その割合は AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群で 52.7%、R-R AML 患者併合群で 56.2%であった。

1.3.2.2　日本人被験者の背景の特性

AC220-A-J201 試験及び日本人併合解析における被験者背景の要約を表 2.7.4.1-13 及び表 2.7.4.1-14 に示す。また、AC220-A-J101 試験の被験者背景の要約を表 2.7.4.7-5 に示す。

AC220-A-J201 試験及び日本人併合解析での BMI の中央値はそれぞれ 20.85 kg/m^2 及び 20.45 kg/m^2 で、海外で実施された試験の被験者より低値であった。日本人併合解析で ECOG performance status が 1 の被験者の割合は 41.5%であり、88%以上の被験者が 1 以下であった。

表 2.7.4.1-13　被験者背景の要約－AC220-A-J201 試験（安全性解析対象集団）

	初回投与量 20 mg／日 N = 3	初回投与量 30 mg／日 N = 34	全体 N = 37
体重（kg）			
平均（SD）	64.37 (13.466)	52.56 (7.966)	53.52 (8.883)
中央値	68.20	51.75	52.00
最小値、最大値	49.4, 75.5	38.1, 70.8	38.1, 75.5
ベースライン時の BMI（kg/m^2）			
平均（SD）	22.25 (3.365)	20.72 (2.525)	20.84 (2.580)
中央値	20.59	20.92	20.85
最小値、最大値	20.0, 26.1	16.2, 24.4	16.2, 26.1
ベースライン時の BMI（n）			
$< 25\ kg/m^2$	2 (66.7%)	34 (100.0%)	36 (97.3%)
$\geq 25\ kg/m^2$	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
HSCT 歴（n）			
あり	0 (0.0%)	5 (14.7%)	5 (13.5%)
なし	3 (100.0%)	29 (85.3%)	32 (86.5%)
ベースライン時の ECOG performance status（n）			
0	1 (33.3%)	17 (50.0%)	18 (48.6%)
1	1 (33.3%)	12 (35.3%)	13 (35.1%)
≥2	1 (33.3%)	5 (14.7%)	6 (16.2%)
欠測	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

SD: 標準偏差
Source: M5.3.5.2-1 Table 14.1-5

表 2.7.4.1-14　被験者背景の要約－日本人併合解析

	20 mg 群 N = 9	30 mg 群 N = 3	60 mg 群 N = 41	全体 N = 53
体重（kg）				
平均（SD）	51.70 (10.257)	48.23 (2.003)	54.07 (9.382)	53.33 (9.297)
中央値	53.10	48.10	52.50	52.00
最小値、最大値	38.8, 68.7	46.3, 50.3	38.1, 75.5	38.1, 75.5
ベースライン時の BMI（kg/m^2）				
平均（SD）	20.00 (2.782)	18.77 (0.795)	20.96 (2.728)	20.67 (2.700)
中央値	19.55	18.55	20.76	20.45
最小値、最大値	15.6, 25.2	18.1, 19.6	16.2, 28.3	15.6, 28.3
ベースライン時の BMI（n）				
18.5 kg/m^2 未満	2 (22.2%)	1 (33.3%)	7 (17.1%)	10 (18.9%)
18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満	6 (66.7%)	2 (66.7%)	32 (78.0%)	40 (75.5%)
25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満	1 (11.1%)	0 (0.0%)	2 (4.9%)	3 (5.7%)
30 kg/m^2 以上	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
HSCT 歴（n）				
あり	2 (22.2%)	2 (66.7%)	5 (12.2%)	9 (17.0%)
なし	7 (77.8%)	1 (33.3%)	36 (87.8%)	44 (83.0%)
クレアチニンクリアランス（n）				
30 mL/min 未満	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)
30 mL/min 以上 60 mL/min 未満	3 (33.3%)	1 (33.3%)	8 (19.5%)	12 (22.6%)
60 mL/min 以上 90 mL/min 未満	2 (22.2%)	1 (33.3%)	19 (46.3%)	22 (41.5%)
90 mL/min 以上	3 (33.3%)	1 (33.3%)	14 (34.1%)	18 (34.0%)
ベースライン時の 12 誘導心電図(n)				
正常	4 (44.4%)	1 (33.3%)	30 (73.2%)	35 (66.0%)
異常	5 (55.6%)	2 (66.7)	11 (26.8)	18 (34.0%)
臨床的に重要な異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
欠測	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
CYP3A 阻害剤の使用歴（n）				
あり	1 (11.1%)	1 (33.3%)	8 (19.5%)	10 (18.9%)
なし	8 (88.9%)	2 (66.7%)	33 (80.5%)	43 (81.1%)
QT 延長作用のある薬剤の使用歴(n)				
あり	4 (44.4%)	1 (33.3%)	29 (70.7%)	34 (64.2%)
なし	5 (55.6%)	2 (66.7%)	12 (29.3%)	19 (35.8%)
ベースライン時の ECOG performance status（n）				
0	6 (66.7%)	1 (33.3%)	18 (43.9%)	25 (47.2%)
1	3 (33.3%)	2 (66.7%)	17 (41.5%)	22 (41.5%)
≥2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (14.6%)	6 (11.3%)
欠測	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

SD: 標準偏差
Source: M5.3.5.3-6 Table 1.2-1

1.3.3 AML に対する前治療及び併用薬

1.3.3.1 AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群の前治療及び併用薬

AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群での併用薬の使用状況を表 2.7.4.1-15 に示す。また、R-R AML 患者併合群の被験者での前治療を 5.3.5.3-2 Table 4.2.1 に示す。すべての前治療（AML に対する前治療は除く）及び併用薬について、該当した被験者数及び全体に対する割合をまとめた。

AC220-015 試験の成績から、健康被験者において強い CYP3A 阻害剤であるケトコナゾールの併用投与でキザルチニブの AUC 及び定常状態の Cmax（1 日 1 回反復投与後）がそれぞれ 96%及び 86%増加し、中程度の CYP3A 阻害剤であるフルコナゾールの併用投与でキザルチニブの AUC 及び定常状態の Cmax は約 20%増加した（2.7.2.3.3.2.1）。そのため、AC220-007 試験では、強い CYP3A 阻害剤を併用している被験者はキザルチニブの開始用量を減量した。

キザルチニブは QT 間隔の延長作用が認められたため、QT 延長作用のある薬剤の併用状況を確認した。

表 2.7.4.1-15 併用薬の投与状況－AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群（安全性解析対象集団）

	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 (%)	
併用薬の投与を受けた被験者	241 (100.0)	94 (100.0)	673 (100.0)
強い CYP3A 阻害剤を併用した被験者	78 (32.4)	50 (53.2)	280 (41.6)
QT 延長作用のある薬剤を併用した被験者	177 (73.4)	75 (79.8)	503 (74.7)

各被験者で各 ATC 分類レベル 2 及び基本語につき 2 つ以上の薬剤が投与されている場合は、1 回のみのカウントとした。
薬剤は WHO 医薬品辞書バージョン B2（2013 年 3 月）を使用してコード化した。
Source: M5.3.5.1-1 Table 14.1.5.1, Table 14.1.5.2, Table 14.1.5.3, Table 14.1.5.7 及び M5.3.5.3-2 Table 4.2.1, Table 4.2.2, Table 4.2.3, Table 4.2.4.

強い CYP3A 阻害剤を併用した被験者は、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群で 78 名（32.4%）、R-R AML 患者併合群で 280 名（41.6%）であった。QT 延長作用のある薬剤を併用した被験者は、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群で 177 名（73.4%）、R-R AML 患者併合群で 503 名（74.7%）であった。

1.3.3.1.1 強い CYP 3A 阻害剤の併用

AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群での強い CYP3A 阻害剤の併用状況を表 2.7.4.1-16 に示す。

使用頻度が高かった強い CYP3A 阻害剤は、ボリコナゾールやポサコナゾールなどの全身性抗真菌剤であった。ボリコナゾールの併用状況は、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療

法群で 28 名（11.6%）、R-R AML 患者併合群で 163 名（24.2%）であり、ポサコナゾールの併用状況は、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群で 51 名（21.2%）、R-R AML 患者併合群で 124 名（18.4%）であった。

表 2.7.4.1-16　強い CYP 3A 阻害剤の併用状況－AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群（安全性解析対象集団）

	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 (%)	
強い CYP3A 阻害剤の併用	78 (32.4)	50 (53.2)	280 (41.6)
抗真菌剤（全身性）	76 (31.5)	50 (53.2)	274 (40.7)
ボリコナゾール	28 (11.6)	16 (17.0)	163 (24.2)
ポサコナゾール	51 (21.2)	31 (33.0)	124 (18.4)
イトラコナゾール	6 (2.5)	6 (6.4)	18 (2.7)
ケトコナゾール	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
抗菌剤（全身性）	3 (1.2)	1 (1.1)	12 (1.8)
クラリスロマイシン	3 (1.2)	1 (1.1)	12 (1.8)
抗真菌剤（皮膚用）	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.4)
ケトコナゾール	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.4)

割合の分母はそれぞれの安全性解析対象集団の被験者数である。薬剤は WHO 医薬品辞書（2013 年 3 月版）を使用してコード化した。
同じ医薬品名を 2 回以上報告した被験者は、1 回のみのカウントとした。同じ一般名の薬剤を 2 回以上報告した患者は、1 回のみのカウントとした。
Source: M5.3.5.1-1 Table 14.1.5.3 及び M5.3.5.3-2 Table 4.2.3

1.3.3.1.2　　QT 延長作用のある薬剤の併用

AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群での QT 延長作用のある薬剤の併用状況を表 2.7.4.1-17 に示す。

使用頻度が高かった QT 延長作用のある薬剤は、フルコナゾールやボリコナゾールなどの全身性抗真菌剤であった。フルコナゾールの併用状況は、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群で 82 名（34.0%）、R-R AML 患者併合群で 185 名（27.5%）であった。ボリコナゾールの併用状況は、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群で 28 名（11.6%）、R-R AML 患者併合群で 163 名（24.2%）であった。その次に使用頻度が高かった QT 延長作用のある薬剤は、オンダンセトロンに代表される制吐剤であった。オンダンセトロンの併用状況は、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群で 66 名（27.4%）、R-R AML 患者併合群で 222 名（33.0%）であった。

表 2.7.4.1-17　QT 延長作用のある薬剤の併用状況－AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群（安全性解析対象集団）

	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 (%)	
QT 延長作用のある薬剤の併用	177 (73.4)	75 (79.8)	503 (74.7)
抗真菌剤（全身性）	140 (58.1)	56 (59.6)	395 (58.7)
フルコナゾール	82 (34.0)	8 (8.5)	185 (27.5)
ボリコナゾール	28 (11.6)	16 (17.0)	163 (24.2)
ポサコナゾール	51 (21.2)	31 (33.0)	124 (18.4)
イトラコナゾール	6 (2.5)	6 (6.4)	18 (2.7)
制吐剤	78 (32.4)	52 (55.3)	260 (38.6)
オンダンセトロン	66 (27.4)	38 (40.4)	222 (33.0)
プロクロルペラジン	25 (10.4)	9 (9.6)	75 (11.1)
抗菌剤（全身性）	33 (13.7)	1 (1.1)	91 (13.5)
アジスロマイシン	18 (7.5)	0 (0.0)	39 (5.8)
ドキシサイクリン	13 (5.4)	0 (0.0)	26 (3.9)
モキシフロキサシン	6 (2.5)	0 (0.0)	24 (3.6)
免疫抑制剤	24 (10.0)	3 (3.2)	30 (4.5)
タクロリムス	24 (10.0)	3 (3.2)	30 (4.5)
抗原虫薬	19 (7.9)	2 (2.1)	34 (5.1)
ペンタミジン	15 (6.2)	2 (2.1)	18 (2.7)
アトバコン	4 (1.7)	0 (0.0)	15 (2.2)
精神安定剤	5 (2.1)	0 (0.0)	24 (3.6)
ハロペリドール	4 (1.7)	0 (0.0)	17 (2.5)

割合の分母はそれぞれの安全性解析対象集団の被験者数である。薬剤は WHO 医薬品辞書（2013 年 3 月版）を使用してコード化した。同じ医薬品名を 2 回以上報告した被験者は、1 回のみのカウントとした。同じ一般名の薬剤を 2 回以上報告した患者は、1 回のみのカウントとした。
Source: M5.3.5.1-1 Table 14.1.5.7 及び M5.3.5.3-2 Table 4.2.4

1.3.3.2　日本人被験者での状況

日本人併合解析における強い CYP3A 阻害剤及び QT 延長作用のある薬剤の併用状況を表 2.7.4.1-18 に示す。

日本人被験者での強い CYP3A 阻害剤の併用は 9 名（17.0%）であり、全被験者がボリコナゾールを併用していた。QT 延長作用のある薬剤の併用は、33 名（62.3%）であり、最も使用頻度が高い薬剤はフルコナゾール であり、22 名（41.5%）が併用していた。AC220-A-J201 試験では、強い CYP3A 阻害剤であるボリコナゾールを 6 名（16.2%）及び QT 延長作用のある薬剤を 26 名（70.3%）が併用した。

表 2.7.4.1-18　強い CYP3A 阻害剤及び QT 延長作用薬の併用状況－日本人併合解析

	20 mg 群 N = 9 n (%)	30 mg 群 N = 3 n (%)	60 mg 群 N = 41 n (%)	全体 N = 53 n (%)
強い CYP3A 阻害剤の併用	1 (11.1)	0 (0.0)	8 (19.5)	9 (17.0)
ボリコナゾール	1 (11.1)	0 (0.0)	8 (19.5)	9 (17.0)
QT 延長作用のある薬剤の併用	4 (44.4)	1 (33.3)	28 (68.3)	33 (62.3)
フルコナゾール	1 (11.1)	0 (0.0)	21 (51.2)	22 (41.5)
ボリコナゾール	1 (11.1)	0 (0.0)	8 (19.5)	9 (17.0)
ホスフルコナゾール	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)	2 (3.8)
グラニセトロン塩酸塩	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (2.4)	2 (3.8)
ハロペリドール	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)
ペンタミジンイセチオン酸塩	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)	2 (3.8)
リスペリドン	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (3.8)
オンダンセトロン	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.9)
タクロリムス水和物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.9)

割合の分母はそれぞれの安全性解析対象集団の被験者数とした。薬剤は WHO 医薬品辞書（2016 年 3 月版）を使用してコード化した。
AC220-A-J101 試験及び AC220-A-J201 試験のデータに基づく。
Source: M5.3.5.3-6 Table 2.2-4, Table 2.2-5

2. 有害事象

海外で実施した試験については、AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群の有害事象の発現状況を記載する。

日本人データについては、AC220-A-J201 試験、AC220-A-J101 試験、及びこれら 2 試験データを併合したデータをもとに有害事象の発現状況を記載する。

2.1 有害事象の解析

2.1.1 有害事象の概要

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

AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群での TEAE の概要を表 2.7.4.2-1 に示す。

表 2.7.4.2-1 治療中に発現した有害事象の概要－AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群（安全性解析対象集団）

	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 TEAE	238 (98.8)	93 (98.9)	667 (99.1)
Grade 3 以上の TEAE	211 (87.6)	74 (78.7)	597 (88.7)
TESAE	168 (69.7)	37 (39.4)	502 (74.6)
死亡に至った TEAE	36 (14.9)	11 (11.7)	193 (28.7)
治験薬投与中止に至った TEAE	44 (18.3)	1 (1.1)	173 (25.7)
治験薬と関連ありの TEAE	205 (85.1)	66 (70.2)	585 (86.9)
治験薬と関連ありの Grade 3 以上の TEAE	154 (63.9)	48 (51.1)	428 (63.6)
治験薬と関連ありの TESAE	64 (26.6)	15 (16.0)	263 (39.1)
治験薬と関連ありの死亡に至った TEAE	9 (3.7)	4 (4.3)	28 (4.2)
治験薬と関連ありの治験薬投与中止に至った TEAE	17 (7.1)	0 (0.0)	67 (10.0)

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。
Source: M5.3.5.1-1 Table 14.3.1.1 及び M5.3.5.3-2 Table 5.2.1

AC220-007 試験の全被験者並びに R-R AML 患者併合群のほとんどの被験者（98%以上）が少なくとも 1 件以上の TEAE を発現した。TEAE 及び治験薬と関連ありの TEAE、又は Grade 3 以上の 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 患者併合群でほぼ同程度であった。

AC220-007 試験では、AML 及び疾患進行は TEAE、TESAE、又は治験薬投与中止に至った TEAE としては報告されていない。しかし、AC220-007 試験以前の試験では、AML 及び疾患進行は TEAE、TESAE、又は治験薬投与中止に至った TEAE の報告対象となっていたため、

TESAE 並びに治験薬投与中止又は死亡に至った有害事象の発現率は、AC220-007 試験でのキザルチニブ単剤療法群やサルベージ化学療法群より R-R AML 患者併合群で高かった。TEAE として報告された AML 及び疾患進行を除いた場合、死亡に至った TEAE 及び治験薬投与中止に至った TEAE の発現率は AC220-007 試験でのキザルチニブ単剤療法群及び R-R AML 患者併合群で同程度であった。

AC220-007 試験では、治験薬と関連ありの TEAE、TESAE、Grade 3 以上の TEAE、及び治験薬投与中止に至った TEAE は、サルベージ化学療法群に比べてキザルチニブ単剤療法群で多く発現した。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）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異なり、治験実施計画書で投与に関する規定（治験薬投与の中止又は中断、減量）が設定されていることが影響していると考えられる。

また、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 101.6 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 Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.7）。

2.1.1.2　日本人被験者での有害事象の概要

AC220-A-J201 試験及び日本人併合解析における TEAE の概要を表 2.7.4.2-2 及び表 2.7.4.2-3 に示す。また、AC220-A-J101 試験の TEAE の概要を表 2.7.4.7-6 に示す。

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 の発現率は、AC220-A-J201 試験では 91.9%、日本人併合解析では 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%）で発現し、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%）で発現した。

表 2.7.4.2-2　治療中に発現した有害事象の要約－AC220-A-J201 試験
（安全性解析対象集団）

	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 (%)
すべての TEAE	3 (100.0)	34 (100.0)	37 (100.0)
Grade 3 以上の TEAE	3 (100.0)	31 (91.2)	34 (91.9)
TESAE	3 (100.0)	14 (41.2)	17 (45.9)
死亡に至った TEAE	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.7)
治験薬投与中止に至った TEAE	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (5.4)
治験薬と関連ありの TEAE	3 (100.0)	32 (94.1)	35 (94.6)
治験薬と関連ありの Grade 3 以上の TEAE	2 (66.7)	26 (76.5)	28 (75.7)
治験薬と関連ありの TESAE	2 (66.7)	10 (29.4)	12 (32.4)
治験薬と関連ありの死亡に至った TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬と関連ありの治験薬投与中止に至った TEAE	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.7)

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。
Source: M5.3.5.2-1 Table 14.3-1.4

表 2.7.4.2-3　治療中に発現した有害事象の要約－日本人併合解析

	20 mg 群 N = 9 n (%)	30 mg 群 N = 3 n (%)	60 mg 群 N = 41 n (%)	全体 N = 53 n (%)
すべての TEAE	8 (88.9)	3 (100.0)	41 (100.0)	52 (98.1)
Grade 3 以上の TEAE	6 (66.7)	1 (33.3)	38 (92.7)	45 (84.9)
TESAE	3 (33.3)	1 (33.3)	19 (46.3)	23 (43.4)
死亡に至った TEAE	1 (11.1)	1 (33.3)	2 (4.9)	4 (7.5)
治験薬投与中止に至った TEAE	2 (22.2)	1 (33.3)	2 (4.9)	5 (9.4)
治験薬と関連ありの TEAE	8 (88.9)	3 (100.0)	38 (92.7)	49 (92.5)
治験薬と関連ありの Grade 3 以上の TEAE	4 (44.4)	0 (0.0)	29 (70.7)	33 (62.3)
治験薬と関連ありの TESAE	1 (11.1)	0 (0.0)	14 (34.1)	15 (28.3)
治験薬と関連ありの死亡に至った TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬と関連ありの治験薬投与中止に至った TEAE	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (3.8)

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。
Source: M5.3.5.3-6 Table 2.3.1-1

2.1.2　比較的よく見られる有害事象

2.1.2.1　AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群で見られた有害事象

2.1.2.1.1　治療中に発現した有害事象の器官別大分類別解析

AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群での TEAE の器官別大分類別の要約を表 2.7.4.2-4 に示す。

表 2.7.4.2-4　器官別大分類別の治療中に発現した有害事象－AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群（安全性解析対象集団）

器官別大分類	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 TEAE	238 (98.8)	93 (98.9)	667 (99.1)
胃腸障害	188 (78.0)	73 (77.7)	552 (82.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	184 (76.3)	73 (77.7)	518 (77.0)
血液およびリンパ系障害	178 (73.9)	52 (55.3)	469 (69.7)
感染症および寄生虫症	167 (69.3)	61 (64.9)	463 (68.8)
臨床検査	162 (67.2)	40 (42.6)	386 (57.4)
代謝および栄養障害	149 (61.8)	54 (57.4)	382 (56.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	140 (58.1)	38 (40.4)	382 (56.8)
皮膚および皮下組織障害	128 (53.1)	40 (42.6)	353(52.5)
神経系障害	115 (47.7)	31 (33.0)	334 (49.6)
筋骨格系および結合組織障害	119 (49.4)	29 (30.9)	309 (45.9)
血管障害	69 (28.6)	21 (22.3)	192 (28.5)
精神障害	52 (21.6)	25 (26.6)	151 (22.4)
傷害、中毒および処置合併症	64 (26.6)	14 (14.9)	148 (22.0)
心臓障害	47 (19.5)	16 (17.0)	146 (21.7)
腎および尿路障害	52 (21.6)	10 (10.6)	130 (19.3)
眼障害	38 (15.8)	11 (11.7)	106 (15.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.2)	0 (0.0)	104 (15.5)
生殖系および乳房障害	23 (9.5)	9 (9.6)	58 (8.6)
肝胆道系障害	16 (6.6)	4 (4.3)	47 (7.0)
免疫系障害	33 (13.7)	0 (0.0)	46 (6.8)
耳および迷路障害	11 (4.6)	3 (3.2)	31 (4.6)
内分泌障害	8 (3.3)	0 (0.0)	11 (1.6)
外科および内科処置	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)

MedRA Version16.1 を用いてコード化した。
Source: M5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2 及び M5.3.5.3-2 Table 5.2.3

AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群及び R-R AML 患者併合群で最も発現率が高か

った器官別大分類は、「胃腸障害」（キザルチニブ単剤療法群 188 名［78.0%］、及び R-R AML 患者併合群 552 名［82.0%］、以下同順）であった。続いて、「一般・全身障害および投与部位の状態」（184 名 ［76.3%］及び 518 名［77.0%］）、「血液およびリンパ系障害」（178［73.9%］及び 469 ［69.7%］）であった。

AC220-007 試験以前に実施し、R-R AML 患者併合群に含まれた試験では、AML の疾患進行を TEAE として報告した。そのため、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の発現率に大きな違いが見られ、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群で 3 名（1.2%）、R-R AML 患者併合群で 104 名（15.5%）であった。「免疫系障害」は、R-R AML 患者併合群（46 名 ［6.8%］）と比較して、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群（33 名［13.7%］）で多く認められた。AC220-007 試験では、移植片対宿主病（graft versus host disease: GVHD）が多く報告された（皮膚 GVHD 16 名［6.6%］、GVHD 14 名［5.8%］、 腸管 GVHD 7 名［2.9%］、肝 GVHD 2 名［0.8%］、慢性皮膚 GVHD 1 名［0.4%］）（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2）。

2.1.2.1.2 治療中に発現した有害事象の基本語別解析

AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群における TEAE の発現状況を表 2.7.4.2-5 に示す。

表 2.7.4.2-5　治療中に発現した有害事象（R-R AML 患者併合群で 10%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 (%)	サルベージ化学療法群 N = 94 n (%)	
すべての TEAE	238 (98.8)	93 (98.9)	667 (99.1)
悪心	116 (48.1)	39 (41.5)	329 (48.9)
発熱性好中球減少症	81 (33.6)	26 (27.7)	249 (37.0)
嘔吐	80 (33.2)	20 (21.3)	244 (36.3)
下痢	70 (29.0)	34 (36.2)	235 (34.9)
発熱	92 (38.2)	42 (44.7)	229 (34.0)
貧血	88 (36.5)	29 (30.9)	221 (32.8)
疲労	67 (27.8)	18 (19.1)	209 (31.1)
心電図 QT 延長	64 (26.6)	2 (2.1)	178 (26.4)
低カリウム血症	77 (32.0)	25 (26.6)	159 (23.6)
末梢性浮腫	51 (21.2)	22 (23.4)	156 (23.2)
食欲減退	49 (20.3)	10 (10.6)	152 (22.6)
咳嗽	56 (23.2)	13 (13.8)	140 (20.8)
血小板減少症	63 (26.1)	20 (21.3)	133 (19.8)
便秘	47 (19.5)	22 (23.4)	127 (18.9)
呼吸困難	49 (20.3)	8 (8.5)	120 (17.8)
頭痛	52 (21.6)	16 (17.0)	116 (17.2)
味覚異常	22 (9.1)	1 (1.1)	112 (16.6)
無力症	34 (14.1)	10 (10.6)	105 (15.6)
鼻出血	28 (11.6)	8 (8.5)	104 (15.5)
好中球減少症	50 (20.7)	11 (11.7)	99 (14.7)
肺炎	31 (12.9)	9 (9.6)	98 (14.6)
腹痛	31 (12.9)	15 (16.0)	96 (14.3)
点状出血	27 (11.2)	6 (6.4)	96 (14.3)
浮動性めまい	36 (14.9)	10 (10.6)	91 (13.5)
消化不良	20 (8.3)	6 (6.4)	87 (12.9)
発疹	36 (14.9)	9 (9.6)	89 (13.2)
急性骨髄性白血病	NA	NA	86 (12.8)
低マグネシウム血症	36 (14.9)	7 (7.4)	83 (12.3)
低血圧	32 (13.3)	10 (10.6)	78 (11.6)
背部痛	26 (10.8)	9 (9.6)	71 (10.5)
低カルシウム血症	27 (11.2)	10 (10.6)	70 (10.4)
四肢痛	25 (10.4)	6 (6.4)	70 (10.4)

NA: 該当せず
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 16.1 を使用してコード化した。
Source: M5.3.5.1-1 Table 14.3.1.4 及び 5.3.5.3-2 Table 5.2.3

AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群で最も発現率が高かった TEAE は、悪心（116 名［48.1%］）であり、続いて発熱（92 名［38.2%］）、貧血（88 名［36.5%］）、発熱性好中球減少症（81 名［33.6%］）であった。

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。

R-R AML 患者併合群で最も発現率が高かった TEAE は悪心（329 名［48.9%］）であり、続いて発熱性好中球減少症（249 名［37.0%］）、嘔吐（244 名［36.3%］）、下痢（235 名［34.9%］）、発熱（229 名［34.0%］）、貧血（221 名［32.8%］）、疲労（209 名［31.1%］）であった。

2.1.2.1.3　治験薬と関連ありの有害事象

AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群での治験薬と関連ありの TEAE の発現状況を表 2.7.4.2-6 に示す。治験医師等によって判定された治験薬と関連ありの TEAE の発現率は、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群（205 名［85.1%］）と R-R AML 患者併合群（585 名［86.9%］）で同程度であった。治験薬と関連ありの TEAE の各事象別の発現率は、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群及び R-R AML 患者併合群で同程度か、又は AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群で低かった。

表 2.7.4.2-6　治療中に発現した治験薬と関連ありの有害事象（R-R AML 患者併合群で 5%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 (%)	サルベージ化学療法群 N = 94 n (%)	
治験薬と関連ありの TEAE	205 (85.1)	66 (70.2)	585 (86.9)
悪心	80 (33.2)	32 (34.0)	225 (33.4)
心電図 QT 延長	60 (24.9)	1 (1.1)	171 (25.4)
貧血	60 (24.9)	20 (21.3)	159 (23.6)
嘔吐	48 (19.9)	14 (14.9)	142 (21.1)
疲労	39 (16.2)	14 (14.9)	137 (20.4)
下痢	30 (12.4)	24 (25.5)	116 (17.2)
発熱性好中球減少症	32 (13.3)	16 (17.0)	118 (17.5)
血小板減少症	51 (21.2)	15 (16.0)	99 (14.7)
食欲減退	25 (10.4)	9 (9.6)	93 (13.8)
味覚異常	14 (5.8)	1 (1.1)	91 (13.5)
好中球減少症	34 (14.1)	9 (9.6)	72 (10.7)
発熱	19 (7.9)	15 (16.0)	60 (8.9)
末梢性浮腫	12 (5.0)	10 (10.6)	57 (8.5)
低カリウム血症	23 (9.5)	8 (8.5)	57 (8.5)
消化不良	9 (3.7)	4 (4.3)	55 (8.2)
血小板数減少	27 (11.2)	9 (9.6)	53 (7.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	25 (10.4)	1 (1.1)	48 (7.1)
頭痛	20 (8.3)	5 (5.3)	44 (6.5)
腹痛	13 (5.4)	6 (6.4)	43 (6.4)
便秘	10 (4.1)	9 (9.6)	43 (6.4)
白血球数減少	30 (12.4)	12 (12.8)	42 (6.2)
無力症	9 (3.7)	5 (5.3)	41 (6.1)
白血球減少症	12 (5.0)	2 (2.1)	39 (5.8)
浮動性めまい	9 (3.7)	4 (4.3)	39 (5.8)
好中球数減少	28 (11.6)	10 (10.6)	39 (5.8)
点状出血	5 (2.1)	2 (2.1)	34 (5.1)

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 16.1 を使用してコード化した。
Source: M5.3.5.1-1 Table 14.3.1.5 及び M5.3.5.3-2 Table 5.2.4

AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群で最も発現率が高かった治験薬と関連ありの TEAE（15%以上）は、悪心（80 名［33.2%］）であり、続いて貧血（60 名［24.9%］）、心電図 QT 延長（60 名［24.9%］）、血小板減少症（51 名［21.2%］）、嘔吐（48 名［19.9%］）、及び疲労（39 名［16.2%］）であった。

AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群で発現が多かった（発現率 10%以上）治験薬と関連ありの TEAE の中でサルベージ化学療法群より発現率が 5%以上高かった事象は、心電図 QT 延長、血小板減少症、ALT 増加、及び嘔吐であった。特に、心電図 QT 延長は AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群（24.9%）とサルベージ化学療法群（1.1%）で発現率の差が

大きかった。

R-R AML 患者併合群で最も頻度が高かった治験薬と関連ありの TEAE は、悪心（225 名［33.4%］）であり、続いて心電図 QT 延長（171 名［25.4%］）、貧血（159 名［23.6%］）、嘔吐（142 名［21.1%］）、疲労（137 名［20.4%］）、発熱性好中球減少症（118 名［17.5%］）、及び下痢（116 名［17.2%］）であった（発現率 15%以上）。

治験薬と関連ありの血液に関連する TEAE（貧血、発熱性好中球減少症、血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症、血小板数減少、白血球数減少、及び好中球数減少）は、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、並びに R-R AML 患者併合群で発現率が様々であった。発熱性好中球減少症の発現率は、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群（13.3%）より R-R AML 患者併合群（17.5%）で高く、R-R AML 患者併合群とサルベージ化学療法群（17%）で同程度であった。一方、血小板減少症、好中球減少症、血小板数減少、白血球数減少、及び好中球数減少の各発現率は、R-R AML 患者併合群より AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群で約 4%～6%高かった。貧血及び白血球減少症の発現率は、すべての群で同程度であった（それぞれ 21.3%～24.9%及び 2.1%～5.8%）。

味覚異常は、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群に比べて R-R AML 患者併合群で発現率が 7%以上高かった（AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群 14 名［5.8%］、 R-R AML 患者併合群 91 名［13.5%］）。

2.1.2.1.4　　投与期間別及び長期投与時の有害事象

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を評価するため、並びに長期投与での安全性シグナルを検討するために投与期間（サイクル）別に TEAE を集計した。AC220-007 試験でのキザルチニブ単剤療法群の平均投与期間は 154 日（6 サイクル）であり、169 日（7 サイクル）以降を長期投与として考慮した。この解析では、投与期間の長さ及び各期間内の被験者集団が様々であるため、結果の解釈には注意が必要である。

2.1.2.1.4.1　　AC220－007 試験での投与期間別有害事象

AC220-007 試験での投与期間（サイクル）及び基本語別の TEAE の発現状況を表 2.7.4.2-7 に示す。

AC220-007 試験では、サイクル数をもとに投与期間別（HSCT 後のキザルチニブ投与も含む）の TEAE の発現率を示した。解析の結果、キザルチニブの安全性プロファイルは、投与期間を通じて変化はなく、長期投与による新たな安全性に関わるシグナルは認められなかった。

表 2.7.4.2-7 投与期間（サイクル）別の治療中に発現した有害事象（いずれかの投与期間で 10%以上）－AC220-007 試験（安全性解析対象集団）（1/2）

基本語	キザルチニブ 単剤療法群 Cycle 1 (Day 1-28) N = 241 n (%)	Cycle 2-3 (Day 29-84) N = 229 n (%)	Cycle 4-6 (Day 85-168) N = 143 n (%)	Cycle 7 以降 (Day ≥169) N = 72 n (%)	All Cycles N = 241 n (%)	サルベージ化学療法群 All Cycles N = 94 n (%)
すべての TEAE	227 (94.2)	216 (94.3)	118 (82.5)	63 (87.5)	238 (98.8)	93 (98.9)
悪心	68 (28.2)	42 (18.3)	24 (16.8)	21 (29.2)	116 (48.1)	39 (41.5)
発熱	41 (17.0)	41 (17.9)	24 (16.8)	10 (13.9)	92 (38.2)	42 (44.7)
貧血	63 (26.1)	41 (17.9)	20 (14.0)	9 (12.5)	88 (36.5)	29 (30.9)
発熱性好中球減少症	38 (15.8)	38 (16.6)	12 (8.4)	7 (9.7)	81 (33.6)	26 (27.7)
嘔吐	35 (14.5)	36 (15.7)	19 (13.3)	12 (16.7)	80 (33.2)	20 (21.3)
低カリウム血症	40 (16.6)	33 (14.4)	20 (14.0)	12 (16.7)	77 (32.0)	25 (26.6)
下痢	33 (13.7)	28 (12.2)	17 (11.9)	12 (16.7)	70 (29.0)	34 (36.2)
疲労	35 (14.5)	23 (10.0)	8 (5.6)	12 (16.7)	67 (27.8)	18 (19.1)
心電図 QT 延長	45 (18.7)	25 (10.9)	13 (9.1)	6 (8.3)	64 (26.6)	2 (2.1)
血小板減少症	44 (18.3)	30 (13.1)	12 (8.4)	10 (13.9)	63 (26.1)	20 (21.3)
咳嗽	19 (7.9)	19 (8.3)	12 (8.4)	12 (16.7)	56 (23.2)	13 (13.8)
頭痛	24 (10.0)	19 (8.3)	9 (6.3)	10 (13.9)	52 (21.6)	16 (17.0)
末梢性浮腫	22 (9.1)	15 (6.6)	10 (7.0)	7 (9.7)	51 (21.2)	22 (23.4)
好中球減少症	31 (12.9)	15 (6.6)	6 (4.2)	11 (15.3)	50 (20.7)	11 (11.7)
食欲減退	24 (10.0)	15 (6.6)	13 (9.1)	10 (13.9)	49 (20.3)	10 (10.6)
呼吸困難	20 (8.3)	20 (8.7)	11 (7.7)	7 (9.7)	49 (20.3)	8 (8.5)
便秘	19 (7.9)	15 (6.6)	4 (2.8)	12 (16.7)	47 (19.5)	22 (23.4)
口内炎	16 (6.6)	11 (4.8)	8 (5.6)	3 (4.2)	40 (16.6)	18 (19.1)
浮動性めまい	12 (5.0)	13 (5.7)	6 (4.2)	6 (8.3)	36 (14.9)	10 (10.6)
低マグネシウム血症	17 (7.1)	10 (4.4)	12 (8.4)	2 (2.8)	36 (14.9)	7 (7.4)
発疹	9 (3.7)	13 (5.7)	11 (7.7)	7 (9.7)	36 (14.9)	9 (9.6)
白血球数減少	27 (11.2)	13 (5.7)	5 (3.5)	7 (9.7)	35 (14.5)	14 (14.9)

表 2.7.4.2-7 投与期間（サイクル）別の治療中に発現した有害事象（いずれかの投与期間で 10%以上）－AC220-007 試験（安全性解析対象集団）（2/2）

基本語	キザルチニブ 単剤療法群 Cycle 1 (Day 1-28) N = 241 n (%)	Cycle 2-3 (Day 29-84) N = 229 n (%)	Cycle 4-6 (Day 85-168) N = 143 n (%)	Cycle 7 以降 (Day ≥169) N = 72 n (%)	All Cycles N = 241 n (%)	サルベージ化学療法群 All Cycles N = 94 n (%)
無力症	16 (6.6)	15 (6.6)	5 (3.5)	2 (2.8)	34 (14.1)	10 (10.6)
血小板数減少	26 (10.8)	13 (5.7)	6 (4.2)	6 (8.3)	33 (13.7)	12 (12.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ 増加	18 (7.5)	13 (5.7)	10 (7.0)	4 (5.6)	32 (13.3)	4 (4.3)
低血圧	19 (7.9)	7 (3.1)	5 (3.5)	6 (8.3)	32 (13.3)	10 (10.6)
好中球数減少	25 (10.4)	11 (4.8)	6 (4.2)	6 (8.3)	32 (13.3)	14 (14.9)
腹痛	16 (6.6)	7 (3.1)	7 (4.9)	3 (4.2)	31 (12.9)	15 (16.0)
肺炎	2 (0.8)	14 (6.1)	9 (6.3)	8 (11.1)	31 (12.9)	9 (9.6)
鼻出血	10 (4.1)	12 (5.2)	6 (4.2)	4 (5.6)	28 (11.6)	8 (8.5)
低カルシウム血症	18 (7.5)	7 (3.1)	4 (2.8)	1 (1.4)	27 (11.2)	10 (10.6)
点状出血	13 (5.4)	12 (5.2)	3 (2.1)	2 (2.8)	27 (11.2)	6 (6.4)
体重減少	8 (3.3)	7 (3.1)	8 (5.6)	8 (11.1)	27 (11.2)	5 (5.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 増加	12 (5.0)	11 (4.8)	9 (6.3)	5 (6.9)	26 (10.8)	1 (1.1)
背部痛	4 (1.7)	10 (4.4)	8 (5.6)	7 (9.7)	26 (10.8)	9 (9.6)
口腔咽頭痛	9 (3.7)	9 (3.9)	7 (4.9)	1 (1.4)	25 (10.4)	6 (6.4)
四肢痛	8 (3.3)	12 (5.2)	3 (2.1)	3 (4.2)	25 (10.4)	6 (6.4)
血中ビリルビン増加	12 (5.0)	12 (5.2)	7 (4.9)	3 (4.2)	24 (10.0)	3 (3.2)
低リン酸血症	12 (5.0)	6 (2.6)	5 (3.5)	4 (5.6)	23 (9.5)	10 (10.6)
不眠症	9 (3.7)	5 (2.2)	6 (4.2)	4 (5.6)	22 (9.1)	13 (13.8)

各期間に新しく発現した事象を集計した。
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 14.3.1.12

心電図 QT 延長は、Day 1-28（Cycle 1）での発現率が最も高く、それ以後は Day 169（Cycle 7）以降にかけて発現率が減少した。したがって、投与量の調節及び電解質異常の補正を適切に行うことで、QT 延長の管理が可能であると考えられた。Day 169 以降にキザルチニブが投与された被験者で認められた TEAE の発現は、キザルチニブ投与による奏効後の長期投与時の再発及びそれに関連した臨床的な兆候等の様々な因子が影響していると考えられる。

AC220-007 試験での Day 1-28（Cycle 1）で発現した TEAE を表 2.7.4.2-8 に示す。サルベージ化学療法群の 94 名中、1 サイクルを超えてサルベージ療法が行われた被験者は 14 名（14.9%）のみであったため、投与期間別の TEAE 発現率について両群で意義のある比較はできなかった。

Day 1-28（Cycle 1）にキザルチニブ単剤療法群で発現した TEAE をサルベージ化学療法と比較すると、心電図 QT 延長を除いて、ほとんどの TEAE はキザルチニブ単剤療法群よりサルベージ化学療法群で高い発現率であった。特に、MEC 及び FLAG-IDA で高い発現率であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.10a 及び Table 14.3.1.12）。

表 2.7.4.2-8　Cycle 1 で治療中に発現した有害事象（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	Cycle 1 (Day 1-28)		
	キザルチニブ単剤療法群 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)

LoDAC: 低用量シタラビン
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

2.1.2.1.4.2 R-R AML 患者併合群での投与期間別有害事象

R-R AML 患者併合群の 60 mg 群で TEAE の投与期間別の発現状況を分析した。この群での TEAE の発現率は各期間で約 80%から 90%であり、投与期間を通して増加又は減少傾向は認められず、長期投与で発現する新たな臨床的に重要な事象は認められなかった（5.3.5.3-2 Table 5.2.10）。心電図 QT 延長の発現は、最初の集計期間である投与 1～15 日目で最も発現率が高く（47 名［17.0%］）、その後、減少した。これは、この事象が投与量の調節を含めて適切に管理されていることを示していると考える。投与期間を通して、GVHD の発現が増加しているが、同種 HSCT を実施し、その後にキザルチニブ投与を再開した被験者が影響していると考えられた（5.3.5.1-1 Listing 16.2.4.4.5、5.3.5.2-2 Listing 16.2.4.4、及び 5.3.5.3-2 Listing 5.1.2）。

2.1.2.1.5 Grade 別の治療中に発現した有害事象

AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群における Grade 3 以上の TEAE の発現状況を表 2.7.4.2-9 に示す。

Grade 3 以上の 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であった（AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群 211 名［87.6%］、R-R AML 患者併合群 597 名［88.7%］）。

表 2.7.4.2-9　いずれかの群で認めれらた CTCAE Grade 3 以上の有害事象（R-R AML 患者併合群で 2% 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）（1/2）

器官別大分類 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 (%)	サルベージ化学療法群 N = 94 n (%)	
Grade 3 以上の TEAE	211 (87.6)	74 (78.7)	597 (88.7)
血液およびリンパ系障害	154 (63.9)	40 (42.6)	426 (63.3)
発熱性好中球減少症	74 (30.7)	20 (21.3)	240 (35.7)
貧血	72 (29.9)	27 (28.7)	186 (27.6)
血小板減少症	58 (24.1)	20 (21.3)	125 (18.6)
好中球減少症	48 (19.9)	10 (10.6)	95 (14.1)
白血球減少症	13 (5.4)	2 (2.1)	45 (6.7)
汎血球減少症	9 (3.7)	1 (1.19	21 (3.1)
胃腸障害	39 (16.2)	11 (11.7)	129 (19.2)
嘔吐	8 (3.3)	1 (1.1)	22 (3.3)
下痢	4 (1.7)	3 (3.2)	20 (3.0)
悪心	6 (2.5)	1 (1.1)	18 (2.7)
腹痛	5 (2.1)	1 (1.1)	14 (2.1)
胃腸出血	1 (0.4)	0 (0.0)	14 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (13.3)	11 (11.7)	135 (20.1)
疲労	12 (5.0)	1 (1.1)	37 (5.5)
無力症	8 (3.3)	0 (0.0)	32 (4.8)
発熱	6 (2.5)	4 (4.3)	27 (4.0)
感染症および寄生虫症	108 (44.8)	32 (34.0)	308 (45.8)
肺炎	22 (9.1)	7 (7.4)	79 (11.7)
敗血症	21 (8.7)	4 (4.3)	49 (7.3)
蜂巣炎	8 (3.3)	0 (0.0)	21 (3.1)
医療機器関連感染	8 (3.3)	5 (5.3)	20 (3.0)
尿路感染	10 (4.1)	0 (0.0)	19 (2.8)
菌血症	5 (2.1)	3 (3.2)	17 (2.5)
肺感染	4 (1.7)	0 (0.0)	17 (2.5)
敗血症ショック	5 (2.1)	1 (1.1)	16 (2.4)
真菌性肺炎	5 (2.1)	2 (2.2)	15 (2.2)
臨床検査	81 (33.6)	26 (27.7)	197 (29.3)
血小板数減少	29 (12.0)	12 (12.8)	60 (8.9)
心電図 QT 延長	10 (4.1)	0 (0.0)	52 (7.7)
好中球数減少	29 (12.0)	14 (14.9)	45 (6.7)
白血球数減少	29 (12.0)	13 (13.8)	43 (6.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (3.7)	2 (2.1)	25 (3.7)
血中ビリルビン増加	4 (1.7)	3 (3.2)	17 (2.5)

表 2.7.4.2-9　いずれかの群で認めれらた CTCAE Grade 3 以上の有害事象（R-R AML 患者併合群で 2% 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）(2/2)

器官別大分類 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 (%)	サルベージ化学療法群 N = 94 n (%)	
代謝および栄養障害	52 (21.6)	15 (16.0)	120 (17.8)
低カリウム血症	28 (11.6)	8 (8.5)	48 (7.1)
低ナトリウム血症	8 (3.3)	0 (0.0)	20 (3.0)
食欲減退	6 (2.5)	1 (1.1)	18 (2.7)
低リン酸血症	10 (4.1)	5 (5.3)	16 (2.4)
高血糖	5 (2.1)	3 (3.2)	14 (2.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	92 (13.7)
急性骨髄性白血病	NA	NA	85 (12.6)
神経系障害	21 (8.7)	4 (4.3)	60 (8.9)
失神	9 (3.7)	1 (1.1)	16 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (10.0)	11 (11.7)	76 (11.3)
呼吸困難	12 (5.0)	5 (5.3)	25 (3.7)
鼻出血	4 (1.7)	1 (1.1)	14 (2.1)
血管障害	14 (5.8)	9 (9.6)	44 (6.5)
低血圧	9 (3.7)	2 (2.1)	22 (3.3)

NA: 該当せず
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 Table14.3.1.8 及び M5.3.5.3-2 Table 5.2.3a

Grade 3 以上の TEAE の事象別の発現率は、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であった。AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群で比較的発現率が高い TEAE は、器官別大分類の「血液およびリンパ系障害」に属する事象であり、発熱性好中球減少症（74 名［30.7%］）、貧血（72 名 ［29.9%］）、血小板減少症（58 名［24.1%］）、及び好中球減少症（48 名［19.9%］）であった。また、肺炎及び敗血症も発現率が高い TEAE であった（肺炎 22 名［9.1%］、敗血症 21 名［8.7%］）。

AC220-007 試験での投与群間の比較では、キザルチニブ単剤療法群でサルベージ化学療法群より発現率が比較的高かった Grade 3 以上の TEAE は、発熱性好中球減少症（キザルチニブ単剤療法群 30.7%、サルベージ化学療法群 21.3%、以下同順）、好中球減少症（19.9%、10.6%）であった。一方で、両群で発現率が同程度であった Grade 3 以上の TEAE は、貧血（29.9%、28.7%）及び血小板減少症（24.1%、21.3%）であった。また、肺炎も同程度の発現率であった（9.1%、7.4%）。

R-R AML 患者併合群で発現率が高い Grade 3 以上の TEAE は、発熱性好中球減少症、貧血、血小板減少症、及び好中球減少症で、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群と同程度に発現した。その他では、心電図 QT 延長が R-R AML 患者併合群で AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群より多く発現した（キザルチニブ単剤療法群 10 名［4.1%］、R-R AML 患者

併合群 52 名［7.7%］、以下同順）。Grade 3 以上の肝機能に関係する生化学検査値異常（ALT 増加、ビリルビン増加）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であった（ALT 増加: 9 名［3.7%］、25 名［3.7%］、ビリルビン増加: 4 名［1.7%］、17 名［2.5%］）。また、AC220-007 試験のサルベージ化学療法群でもこれらの Grade 3 以上の TEAE の発現率は同程度であった。R-R AML 患者併合群と比較して AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群で発現率が高かった Grade 3 以上の TEAE は、低カリウム血症（28 名［11.6%］、48 名［7.1%］）、好中球数減少（29 名［12.0%］、45 名［6.7%］）及び白血球数減少（29 名［12.0%］、43［6.4%］）であった。.

全体を通して、「胃腸障害」に属する悪心、嘔吐、及び下痢の TEAE の発現率は高いが、Grade 3 以上の TEAE の発現率は低かった。同様の傾向は、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する TEAE（疲労、無力症、発熱、及び末梢性浮腫）でも認められた。

2.1.2.2　日本人被験者での有害事象

2.1.2.2.1　治療中に発現した有害事象

AC220-A-J201 試験及び日本人併合解析での TEAE の器官別大分類別の発現状況を表 2.7.4.2-10 に示す。

AC220-A-J201 試験で最も発現率が高かった TEAE の器官別大分類は、「臨床検査」（29 名［78.4%］）であった。続いて、「血液およびリンパ系障害」（23 名［62.2%］）、「胃腸障害」（22 名［59.5%］）であった。日本人併合解析での器官別大分類別発現状況は、AC220-A-J201 試験とほぼ同様であった。

表 2.7.4.2-10　器官別大分類別の治療中に発現した有害事象－AC220-A-J201 試験及び日本人併合解析（安全性解析対象集団）

器官別大分類	AC220-A-J201 N = 37 n (%)	日本人併合解析 N = 53 n (%)
すべての TEAE	37 (100)	52 (98.1)
臨床検査	29 (78.4)	39 (73.6)
血液およびリンパ系障害	23 (62.2)	32 (60.4)
胃腸障害	22 (59.5)	34 (64.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (43.2)	24 (45.3)
皮膚および皮下組織障害	15 (40.5)	22 (41.5)
感染症および寄生虫症	15 (40.5)	25 (47.2)
代謝および栄養障害	12 (32.4)	21 (39.6)
神経系障害	11 (29.7)	17 (32.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (21.6)	12 (22.6)
筋骨格系および結合組織障害	10 (27.0)	13 (24.5)
傷害、中毒および処置合併症	7 (18.9)	8 (15.1)
血管障害	6 (16.2)	8 (15.1)
眼障害	5 (13.5)	7 (13.2)
肝胆道系障害	3 (8.1)	7 (13.2)
精神障害	2 (5.4)	5 (9.4)
腎および尿路障害	2 (5.4)	3 (5.7)
耳および迷路障害	2 (5.4)	3 (5.7)
心臓障害	1 (2.7)	3 (5.7)
免疫系障害	1 (2.7)	4 (7.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.7)	2 (3.8)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	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/J version 20.1 を使用してコード化した。
Source: M5.3.5.2-1 Table 14.3-1.10 及び M5.3.5.3-6 Table 2.3.1-7

AC220-A-J201 試験及び日本人併合解析における TEAE の事象別発現状況を表 2.7.4.2-11 及び表 2.7.4.2-12 に示す。また、AC220-A-J101 試験の TEAE の事象別発現状況を表 2.7.4.7-7 に示す。

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%］）であった。初回投与量が 20 mg／日群の被験者数は 3 名と少ないため、20 mg／日群と 30 mg／日群の比較はできなかった。

日本人併合解析で最も発現率が高かった TEAE は、発熱性好中球減少症（21 名［39.6%］）であり、続いて心電図 QT 延長（20 名［37.7%］）、悪心（17 名［32.1%］）であった。発現率が上位の事象は、AC220-A-J201 試験と日本人併合解析で同様であった。

表 2.7.4.2-11　治療中に発現した有害事象（全体で 10%以上）－AC220-A-J201 試験（安全性解析対象集団）

基本語	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 (%)
すべての TEAE	3 (100.0)	34 (100.0)	37 (100.0)
発熱性好中球減少症	2 (66.7)	14 (41.2)	16 (43.2)
血小板数減少	0 (0.0)	14 (41.2)	14 (37.8)
心電図 QT 延長	1 (33.3)	12 (35.3)	13 (35.1)
悪心	2 (66.7)	9 (26.5)	11 (29.7)
貧血	1 (33.3)	9 (26.5)	10 (27.0)
好中球数減少	0 (0.0)	8 (23.5)	8 (21.6)
白血球数減少	0 (0.0)	8 (23.5)	8 (21.6)
嘔吐	0 (0.0)	6 (17.6)	6 (16.2)
食欲減退	1 (33.3)	4 (11.8)	5 (13.5)
発熱	1 (33.3)	4 (11.8)	5 (13.5)
血小板減少症	1 (33.3)	3 (8.8)	4 (10.8)
低カリウム血症	0 (0.0)	4 (11.8)	4 (10.8)
頭痛	0 (0.0)	4 (11.8)	4 (10.8)
下痢	0 (0.0)	4 (11.8)	4 (10.8)
発疹	1 (33.3)	3 (8.8)	4 (10.8)
背部痛	1 (33.3)	3 (8.8)	4 (10.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	4 (11.8)	4 (10.8)

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/J version 20.1 を使用してコード化した。
Source: M5.3.5.2-1 Table 14.3-1.10

表 2.7.4.2-12　治療中に発現した有害事象（全体で 10%以上）－日本人併合解析

基本語	20 mg 群 N = 9 n (%)	30 mg 群 N = 3 n (%)	60 mg 群 N = 41 n (%)	全体 N = 53 n (%)
すべての TEAE	8 (88.9)	3 (100.0)	41 (100.0)	52 (98.1)
発熱性好中球減少症	1 (11.1)	1 (33.3)	19 (46.3)	21 (39.6)
心電図 QT 延長	3 (33.3)	2 (66.7)	15 (36.6)	20 (37.7)
悪心	4 (44.4)	1 (33.3)	12 (29.3)	17 (32.1)
血小板数減少	1 (11.1)	0 (0.0)	14 (34.1)	15 (28.3)
貧血	3 (33.3)	0 (0.0)	10 (24.4)	13 (24.5)
嘔吐	3 (33.3)	2 (66.7)	6 (14.6)	11 (20.8)
発熱	3 (33.3)	0 (0.0)	8 (19.5)	11 (20.8)
白血球数減少	2 (22.2)	0 (0.0)	8 (19.5)	10 (18.9)
好中球数減少	1 (11.1)	0 (0.0)	8 (19.5)	9 (17.0)
食欲減退	2 (22.2)	0 (0.0)	6 (14.6)	8 (15.1)
口内炎	3 (33.3)	0 (0.0)	5 (12.2)	8 (15.1)
下痢	2 (22.2)	0 (0.0)	5 (12.2)	7 (13.2)
浮腫	2 (22.2)	0 (0.0)	5 (12.2)	7 (13.2)
頭痛	3 (33.3)	0 (0.0)	4 (9.8)	7 (13.2)
低カリウム血症	2 (22.2)	0 (0.0)	4 (9.8)	6 (11.3)

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/J version 20.1 を使用してコード化した。
Source: M5.3.5.3-6 Table 2.3.1-7

AC220-A-J201 試験及び日本人併合解析における治験薬と関連ありの TEAE の事象別発現状況を表 2.7.4.2-13 及び表 2.7.4.2-14 に示す。また、AC220-A-J101 試験の治験薬と関連ありの TEAE の事象別発現状況を表 2.7.4.7-8 に示す。

AC220-A-J201 試験で最も発現率の高かった治験薬と関連ありの TEAE は、血小板数減少（14 名［37.8%］）であった。続いて、心電図 QT 延長（13 名［35.1%］）、発熱性好中球減少症（12 名［32.4%］）であった。

日本人併合解析で最も発現率が高かった治験薬と関連ありの TEAE は、心電図 QT 延長（20 名［37.7%］）であり、続いて血小板数減少、発熱性好中球減少症（それぞれ 14 名［26.4%］）、悪心（13 名［24.5%］）であった。発現率が上位の事象は、AC220-A-J201 試験と日本人併合解析で同様であった。

表 2.7.4.2-13　治療中に発現した治験薬と関連ありの有害事象（全体で 5%以上）－ AC220-A-J201 試験（安全性解析対象集団）

基本語	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 (%)
治験薬と関連ありの TEAE	3 (100.0)	32 (94.1)	35 (94.6)
血小板数減少	0 (0.0)	14 (41.2)	14 (37.8)
心電図 QT 延長	1 (33.3)	12 (35.3)	13 (35.1)
発熱性好中球減少症	2 (66.7)	10 (29.4)	12 (32.4)
貧血	1 (33.3)	9 (26.5)	10 (27.0)
悪心	1 (33.3)	7 (20.6)	8 (21.6)
白血球数減少	0 (0.0)	8 (23.5)	8 (21.6)
好中球数減少	0 (0.0)	7 (20.6)	7 (18.9)
血小板減少症	1 (33.3)	3 (8.8)	4 (10.8)
好中球減少症	2 (66.7)	1 (2.9)	3 (8.1)
嘔吐	0 (0.0)	3 (8.8)	3 (8.1)
菌血症	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (5.4)
肺炎	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (5.4)
食欲減退	1 (33.3)	1 (2.9)	2 (5.4)
味覚異常	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (5.4)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (5.4)
便秘	1 (33.3)	1 (2.9)	2 (5.4)
下痢	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (5.4)
口内炎	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (5.4)
肝障害	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (5.4)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (5.4)
末梢性浮腫	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (5.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (5.4)
肝機能検査値上昇	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (5.4)

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/J version 20.1 を使用してコード化した。
Source: M5.3.5.2-1 Table 14.3-1.16

表 2.7.4.2-14　治療中に発現した治験薬と関連ありの有害事象（全体で 5%以上）－日本人併合解析

基本語	20 mg 群 N = 9 n (%)	30 mg 群 N = 3 n (%)	60 mg 群 N = 41 n (%)	全体 N = 53 n (%)
すべての治験薬と関連ありの TEAE	8 (88.9)	3 (100.0)	38 (92.7)	49 (92.5)
心電図 QT 延長	3 (33.3)	2 (66.7)	15 (36.6)	20 (37.7)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (34.1)	14 (26.4)
発熱性好中球減少症	1 (11.1)	0 (0.0)	13 (31.7)	14 (26.4)
悪心	3 (33.3)	1 (33.3)	9 (22.0)	13 (24.5)
貧血	1 (11.1)	0 (0.0)	10 (24.4)	11 (20.8)
白血球数減少	2 (22.2)	0 (0.0)	8 (19.5)	10 (18.9)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (17.1)	7 (13.2)
嘔吐	1 (11.1)	1 (33.3)	3 (7.3)	5 (9.4)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.8)	4 (7.5)
食欲減退	1 (11.1)	0 (0.0)	3 (7.3)	4 (7.5)
下痢	1 (11.1)	0 (0.0)	3 (7.3)	4 (7.5)
口内炎	1 (11.1)	0 (0.0)	3 (7.3)	4 (7.5)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.3)	3 (5.7)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.3)	3 (5.7)
味覚異常	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (4.9)	3 (5.7)
肝障害	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (4.9)	3 (5.7)
末梢性浮腫	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (4.9)	3 (5.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (4.9)	3 (5.7)

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/J version 20.1 を使用してコード化した。
Source: M5.3.5.3-6 Table 2.3.1-8

2.1.2.2.2　　日本人被験者での投与期間別の治療中に発現した有害事象

投与期間別の TEAE の発現状況を表 2.7.4.2-15 に示す。

多くの事象は、投与開始 15 日目までに発現が認められた。心電図 QT 延長は、15 日目までの発現率が最も高く、それ以後は発現率が低かった。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。

表 2.7.4.2-15 投与期間別の有害事象（いずれかの集計期間で 10%以上）－日本人併合解析（1/2）

基本語	投与期間 (日)				
	0-15	16-30	31-90	91-180	181-365
N	53	50	47	23	7
すべての TEAE	49 (92.5)	35 (70.0)	40 (85.1)	17 (73.9)	6 (85.7)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	4 (17.4)	2 (28.6)
発熱性好中球減少症	8 (15.1)	6 (12.0)	6 (12.8)	3 (13.0)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	14 (26.4)	5 (10.0)	1 (2.1)	3 (13.0)	0 (0.0)
悪心	7 (13.2)	5 (10.0)	6 (12.8)	1 (4.3)	0 (0.0)
血小板数減少	11 (20.8)	3 (6.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	11 (20.8)	1 (2.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	3 (5.7)	2 (4.0)	6 (12.8)	4 (17.4)	0 (0.0)
発熱	3 (5.7)	2 (4.0)	3 (6.4)	3 (13.0)	2 (28.6)
白血球数減少	8 (15.1)	0 (0.0)	3 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	9 (17.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	2 (3.8)	1 (2.0)	5 (10.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	2 (3.8)	2 (4.0)	1 (2.1)	4 (17.4)	0 (0.0)
便秘	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (2.1)	3 (13.0)	0 (0.0)
扁桃周囲膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
播種性血管内凝固	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (4.3)	1 (14.3)
高血糖	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (14.3)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
口唇びらん	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
倦怠感	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	1 (14.3)

表 2.7.4.2-15 投与期間別の有害事象（いずれかの集計期間で 10%以上）－日本人併合解析（2/2）

基本語	投与期間 (日)				
	0-15	16-30	31-90	91-180	181-365
N	53	50	47	23	7
疾患進行	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (4.3)	1 (14.3)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (14.3)
リパーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (4.3)	1 (14.3)

同一被験者で 1 つの器官別大分類及び基本語につき同一期間で 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/J version 20.1 を使用してコード化した。
Source: M5.3.5.3-6 Table 2.3.1-49

2.1.2.2.3　日本人被験者での Grade 別の治療中に発現した有害事象

AC220-A-J201 試験及び日本人併合解析における Grade 3 以上の TEAE の発現状況を表 2.7.4.2-16 及び表 2.7.4.2-17 に示す。また、AC220-A-J101 試験の Grade 3 以上の TEAE の発現状況を表 2.7.4.7-9 に示す。

AC220-A-J201 試験で発現率が高い Grade 3 以上の TEAE は、器官別大分類で「血液およびリンパ系障害」及び「臨床検査」に属するものであった。Grade 3 以上の発現率が最も高かった 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い Grade 3 以上の TEAE は、AC220-A-J201 試験と同様であった。

表 2.7.4.2-16　CTCAE Grade 3 以上の有害事象（全体で 10%以上）－J201 試験（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	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 (%)
Grade 3 以上の TEAE	3 (100.0)	31 (91.2)	34 (91.9)
血液およびリンパ系障害	2 (66.7)	19 (55.9)	21 (56.8)
発熱性好中球減少症	2 (66.7)	12 (35.3)	14 (37.8)
貧血	1 (33.3)	8 (23.5)	9 (24.3)
血小板減少症	1 (33.3)	3 (8.8)	4 (10.8)
臨床検査	0 (0.0)	18 (52.9)	18 (48.6)
血小板数減少	0 (0.0)	11 (32.4)	11 (29.7)
好中球数減少	0 (0.0)	8 (23.5)	8 (21.6)
白血球数減少	0 (0.0)	8 (23.5)	8 (21.6)

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/J version 20.1 を使用してコード化した。
Source: M 5.3.5.3-1 Table 14.3-1.33

表 2.7.4.2-17　CTCAE Grade 3 以上の有害事象（5%以上かつ各投与群で 2 名以上）－日本人併合解析

器官別大分類 基本語	20 mg 群 N = 9 n (%)	30 mg 群 N = 3 n (%)	60 mg 群 N = 41 n (%)	全体 N = 53 n (%)
Grade 3 以上の TEAE	6 (66.7)	1 (33.3)	38 (92.7)	45 (84.9)
血液およびリンパ系障害	4 (44.4)	1 (33.3)	24 (58.5)	29 (54.7)
発熱性好中球減少症	1 (11.1)	1 (33.3)	17 (41.5)	19 (35.8)
貧血	3 (33.3)	0 (0.0)	9 (22.0)	12 (22.6)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.8)	4 (7.5)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.3)	3 (5.7)
臨床検査	4 (44.4)	0 (0.0)	18 (43.9)	22 (41.5)
血小板数減少	1 (11.1)	0 (0.0)	11 (26.8)	12 (22.6)
白血球数減少	2 (22.2)	0 (0.0)	8 (19.5)	10 (18.9)
好中球数減少	1 (11.1)	0 (0.0)	8 (19.5)	9 (17.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (4.9)	3 (5.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (4.9)	3 (5.7)
リパーゼ増加	2 (22.2)	0 (0.0)	1 (2.4)	3 (5.7)
感染症および寄生虫症	2 (22.2)	0 (0.0)	12 (29.3)	14 (26.4)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.3)	3 (5.7)
代謝および栄養障害	3 (33.3)	0 (0.0)	6 (14.6)	9 (17.0)
低カリウム血症	2 (22.2)	0 (0.0)	3 (7.3)	5 (9.4)

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/J version 20.1 を使用してコード化した。
Source: M5.3.5.3-6 Table 2.3.1-9

2.1.3　死亡

2.1.3.1　AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群

2.1.3.1.1　原因を問わない治療中の死亡

AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群における治療中の死亡（初回投与から最終投与 30 日後までの死亡）及び主な死因を表 2.7.4.2-18 に示す。主な死因は AML の進行によるものであった。

表 2.7.4.2-18　死因別の治療中の死亡の要約－AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群（安全性解析対象集団）

主な死因	AC220-007 試験		R-R AML 患者併合群 N = 599 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 (%)	
治験薬投与中の死亡	80 (33.2)	16 (17.0)	215 (35.9)
AML の疾患進行	49 (20.3)	7 (7.4)	130 (21.7)
有害事象	31 (12.9)	9 (9.6)	83 (13.9)
その他又は不明	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)

2689-CL-0011 試験及び 2689-CL-2004 試験では、死因について集積をしていない。
Source: M5.3.5.1-1 Table 14.3.1.1c 及び M 5.3.5.3-2 Table 5.2.16

AC220-007 試験では、AML が原因の死亡がキザルチニブ単剤療法群で 49 名［20.3%］、サルベージ化学療法群で 7 名［7.4%］であった。これは、各治験薬の投与期間（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）を含めた評価期間の差が反映されたと考えられる。

AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群及び R-R AML 患者併合群における AML の進行による死亡（キザルチニブ単剤療法群 20.3%、R-R AML 患者併合群 21.7%）と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。

2.1.3.1.2　　死亡に至った有害事象

AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群での死亡に至った有害事象を表 2.7.4.2-19 に示す。

AML 及び疾患進行を除いて、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群及び R-R AML 患者併合群での死亡に至った各 TEAE の発現率は同程度であった。

表 2.7.4.2-19　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 (%)	サルベージ化学療法群 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 [a]	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 [a]	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
a: AC220-007 試験では TEAE として集計していない。
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 及び疾患進行を除き、死亡に至った TEAE の多くは、器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に属しており、主に呼吸器感染症及び敗血症に関連する事象であった。最も発現率が高かった死亡に至った TEAE は、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群及び R-R AML 患者併合群ともに、肺炎（キザルチニブ単剤療法群 2.9%、R-R AML 患者併合群 2.2%）であった。また、両群で 1%を超える死亡に至った TEAE は、頭蓋内出血（キザルチニブ単剤療法群 1.7%、R-R AML 患者併合群 1.2%）であった。

R-R AML 患者併合群で死亡に至った症例一覧を表 2.7.4.7-16 に示す。

2.1.3.2 日本人被験者

AC220-A-J201 試験では、治験実施計画書で規定した観察期間内に有害事象による死亡が 1 名認められたが、疾患進行によるものであり、治験薬との因果関係は否定された。
AC220-A-J101 試験では有害事象による死亡は 3 名であり、その内訳は疾患進行が 2 名、頭蓋内出血が 1 名であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

日本人被験者での有害事象により死亡に至った症例一覧を表 2.7.4.7-17 に示す。

2.1.4 その他の重篤な有害事象

2.1.4.1 AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群

AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群での TESAE の概要を表 2.7.4.2-20 に示す。
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った（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%］）。

表 2.7.4.2-20　治療中に発現した重篤な有害事象（R-R AML 患者併合群で 1% 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 (%)	サルベージ化学療法群 N = 94 n (%)	
TESAE	168 (69.7)	37 (39.4)	502 (74.6)
発熱性好中球減少症	50 (20.7)	9 (9.6)	190 (28.2)
急性骨髄性白血病 [a]	NA	NA	83 (12.3)
肺炎	22 (9.1)	3 (3.2)	72 (10.7)
敗血症	16 (6.6)	4 (4.3)	44 (6.5)
心電図 QT 延長	5 (2.1)	0 (0.0)	43 (6.4)
発熱	8 (3.3)	2 (2.1)	35 (5.2)
貧血	6 (2.5)	0 (0.0)	20 (3.0)
尿路感染	6 (2.5)	0 (0.0)	19 (2.8)
蜂巣炎	6 (2.5)	0 (0.0)	17 (2.5)
血小板減少症	3 (1.2)	0 (0.0)	17 (2.5)
菌血症	4 (1.7)	1 (1.1)	15 (2.2)
胃腸出血	1 (0.4)	0 (0.0)	15 (2.2)
心房細動	2 (0.8)	0 (0.0)	14 (2.1)
敗血症性ショック	5 (2.1)	1 (1.1)	14 (2.1)
悪心	5 (2.1)	0 (0.0)	13 (1.9)
嘔吐	5 (2.1)	0 (0.0)	13 (1.9)
真菌性肺炎	3 (1.2)	2 (2.1)	12 (1.8)
急性腎不全	6 (2.5)	0 (0.0)	12 (1.8)
肺感染	3 (1.2)	0 (0.0)	11 (1.6)
医療機器関連感染	3 (1.2)	1 (1.1)	10 (1.5)
下痢	2 (0.8)	0 (0.0)	10 (1.5)
頭蓋内出血	5 (2.1)	2 (2.1)	10 (1.5)
疾患進行 [a]	NA	NA	9 (1.3)
有熱性骨髄無形成	1 (0.4)	0 (0.0)	9 (1.3)
好中球減少性敗血症	7 (2.9)	2 (2.1)	9 (1.3)
好中球減少症	4 (1.7)	0 (0.0)	8 (1.2)
汎血球減少症	3 (1.2)	0 (0.0)	8 (1.2)
失神	5 (2.1)	0 (0.0)	8 (1.2)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.0)
呼吸不全	2 (0.8)	0 (0.0)	7 (1.0)
上部消化管出血	1 (0.4)	0 (0.0)	7 (1.0)

NA: 該当せず。
a: AC220-007 試験では TEAE として集計していない。
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 14.3.1.16 及び M5.3.5.3-2 Table 5.2.5

AML を除いて、発現率が高かった TESAE は、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群及び R-R AML 患者併合群ともに、発熱性好中球減少症（キザルチニブ単剤療法群 20.7%、R-R AML 患者併合群 28.2%、以下同順）、肺炎（9.1%、10.7%）、及び敗血症（6.6%、6.5%）

であった。心電図 QT 延長は、R-R AML 患者併合群で 5%以上の被験者（6.4%）に認められたが、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群では 5%未満であった（2.1%）。トルサードド ポアントは、R-R AML 患者併合群の 60 mg 超群 1 名に発現したが、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群では発現しなかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.16 及び 5.3.5.3-2　Table 5.2.5）。

AC220-007 試験では、多くの TESAE においてサルベージ化学療法群よりキザルチニブ単剤療法で発現率が高かった。両群で発現率の差が大きかった事象は、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%、以下同順）及び肺炎（9.1%、3.2%）であった。心電図 QT 延長及び失神は、キザルチニブ単剤療法群の 5 名（2.1%）に認められたが、サルベージ化学療法群での発現はなかった。

R-R AML 患者併合群の有害事象症例一覧を表 2.7.4.7-18 に示す。

2.1.4.2　　日本人被験者

AC220-A-J201 試験及び日本人併合解析での TESAE を表 2.7.4.2-21 及び表 2.7.4.2-22 に示す。また、AC220-A-J101 試験での TESAE を表 2.7.4.7-10 に示す。

AC220-A-J201 試験で複数の被験者で認められた TESAE は、発熱性好中球減少症（6 名［16.2%］）、菌血症、及び敗血症（それぞれ 2 名［5.4%］）であった。日本人併合解析でも複数の被験者で認められた TESAE は、疾患進行を除き、発熱性好中球減少症（6 名［11.3%］）及び感染症に関わる事象（いずれの事象も 2 名［3.8%］）であった。

日本人被験者での TESAE を表 2.7.4.7-19 に示す。

表 2.7.4.2-21　治療中に発現した重篤な有害事象（全体で 2 名以上）－AC220-A-J201 試験（安全性解析対象集団）

基本語	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 (%)
TESAE を発現した全被験者数	3 (100.0)	14 (41.2)	17 (45.9)
発熱性好中球減少症	2 (66.7)	4 (11.8)	6 (16.2)
菌血症	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (5.4)
敗血症	1 (33.3)	1 (2.9)	2 (5.4)

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 J version 20.1 を使用してコード化した。
Source: M5.3.5.2-1 Table 14.3-1.22

表 2.7.4.2-22　治療中に発現した重篤な有害事象の要約（全体で 2 名以上）－日本人併合解析

	20 mg 群 N=9 n (%)	30 mg 群 N=3 n (%)	60 mg 群 N=41 n (%)	全体 N =53 n (%)
TESAE を発現した全被験者数	3 (33.3)	1 (33.3)	19 (46.3)	23 (43.4)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (14.6)	6 (11.3)
疾患進行	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (4.9)	3 (5.7)
菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)	2 (3.8)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)	2 (3.8)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)	2 (3.8)

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 J version 20.1 を使用してコード化した。
Source: M5.3.5.3-6 Table 2.3.1-13

2.1.5　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、治験薬投与中止に至った TEAE、治験薬投与中断に至った TEAE、治験薬の減量に至った TEAE、及び AESI の発現状況を示す。

2.1.5.1　AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群

2.1.5.1.1　有害事象による治験薬投与中止

AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群での治験薬投与中止に至った TEAE を表 2.7.4.2-23 に示す。治験薬投与中止に至った TEAE の発現率は、R-R AML 患者併合群での AML（6.5%）及び疾患進行（0.4%）を除いた場合、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群及び R-R AML 患者併合群で同程度であった。

表 2.7.4.2-23　治験薬投与中止に至った有害事象（R-R AML 患者併合群で 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 (%)	サルベージ化学療法群 N = 94 n (%)	
治験薬投与中止に至った TEAE	44 (18.3)	1 (1.1)	173 (25.7)
急性骨髄性白血病 [a]	NA	NA	44 (6.5)
心電図 QT 延長	2 (0.8)	0 (0.0)	11 (1.6)
発熱性好中球減少症	2 (0.8)	0 (0.0)	11 (1.6)
肺炎	6 (2.5)	0 (0.0)	11 (1.6)
胃腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.9)
敗血症	2 (0.8)	0 (0.0)	6 (0.9)
急性腎不全	2 (0.8)	0 (0.0)	5 (0.7)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)
全身健康状態低下	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)
白血球増加症	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (0.6)
好中球減少症	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.6)
発熱	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (0.6)
腹痛	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.4)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
血中ビリルビン増加	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.4)
疾患進行 [a]	NA	NA	3 (0.4)
腸管移植片対宿主病	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.4)
頭蓋内出血	3 (1.2)	1 (1.1)	3 (0.4)
多臓器不全	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.4)
汎血球減少症	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.4)
敗血症性ショック	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.4)
血小板減少症	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.4)
急性熱性好中球性皮膚症	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)
骨髄機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
蜂巣炎	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)
播種性血管内凝固	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
肝不全	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
インフルエンザ	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)
胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)

NA: 該当せず
a: AC220-007 試験では TEAE として集計していない。
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 14.3.1.18 及び M5.3.5.3-2 Table 5.2.7

治験薬投与中止に至った TEAE で認められた事象は、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群及び R-R AML 患者併合群で概ね同様であった。AC220-007 試験のキザルチニブ単剤

療法群では、発現率が最も高かった治験薬投与中止に至った TEAE は、肺炎（6 名［2.5%］）であり、続いて GVHD 及び頭蓋内出血（各 3 名［1.2%］）であった。心電図 QT 延長による治験薬投与中止は 2 名（0.8%）であった。

R-R AML 患者併合群で発現率が高かった治験薬投与中止に至った TEAE は、AML を除いて、心電図 QT 延長、発熱性好中球減少症、及び肺炎であり、いずれも 2%以下であった（各 11 名［1.6%］）。心電図 QT 延長及び発熱性好中球減少症は、60 mg 群よりも 60 mg 超群で多く認められた（両事象とも 60 mg 群 0.7%、60 mg 超群 2.5%、以下同順）。一方で、肺炎の発現率は両群（2.2%、1.4%）で同程度であり、30 mg 群では認められなかった（5.3.5.3-2 Table 5.2.7）。

2.1.5.1.2 治験薬投与中断に至った有害事象

AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群での治験薬投与中断に至った TEAE を表 2.7.4.2-24 に示す。治験薬投与中断に至った TEAE の発現率は、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群及び 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 34.9%、R-R AML 患者併合群 31.4%）。

表 2.7.4.2-24　治験薬投与中断に至った有害事象（R-R AML 患者併合群で 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 (%)	サルベージ化学療法群 N = 94 n (%)	
治験薬投与中断に至った TEAE	84 (34.9)	1 (1.1)	211 (31.4)
発熱性好中球減少症	15 (6.2)	0 (0.0)	41 (6.1)
心電図 QT 延長	11 (4.6)	0 (0.0)	26 (3.9)
悪心	3 (1.2)	0 (0.0)	12 (1.8)
肺炎	3 (1.2)	0 (0.0)	12 (1.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.1)	0 (0.0)	11 (1.6)
好中球減少症	8 (3.3)	0 (0.0)	11 (1.6)
敗血症	3 (1.2)	0 (0.0)	10 (1.5)
嘔吐	2 (0.8)	0 (0.0)	9 (1.3)
血中ビリルビン増加	2 (0.8)	0 (0.0)	8 (1.2)
発熱	2 (0.8)	1 (1.1)	7 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	0 (0.0)	6 (0.9)
貧血	2 (0.8)	0 (0.0)	6 (0.9)
疲労	3 (1.2)	0 (0.0)	6 (0.9)
血小板減少症	3 (1.2)	0 (0.0)	5 (0.7)
心房細動	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.7)
胃腸出血	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.7)
胃腸炎	3 (1.2)	0 (0.0)	4 (0.6)
真菌性肺炎	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (0.6)
敗血症性ショック	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (0.6)
尿路感染	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (0.6)
汎血球減少症	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.4)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
下痢	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.4)
無力症	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.4)
菌血症	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)

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 14.3.1.22 及び M5.3.5.3-2 Table 5.2.8

両群で発現率が最も高かった治験薬投与中断に至った 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、次に心電図 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。

AC220-007 試験では、治験薬投与中断に至った TEAE は、キザルチニブ単剤療法群で 84 名（34.9%）、サルベージ化学療法群で 1 名（1.1%）であった。この差は、投与群間の用法・用量の違い及び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が影響している

と考えられる。

2.1.5.1.3 治験薬の減量に至った有害事象

R-R AML 患者併合群では、各対象試験での治験薬の減量に関する情報収集法に一貫性がなかったため、併合はしなかった。

AC220-007 試験では、治験薬の減量に至った TEAE は 52 名（21.6%）であった。最も発現率が高かった治験薬の減量に至った TEAE は、心電図 QT 延長（9.5%）であり、続いて血小板減少症（2.5%）であった（5.3.5.1-1 Section 10.4.5）。

2.1.5.1.4 注目すべき有害事象

治療中に発現した 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、及び血球減少症による二次的事象（例: 感染、出血）を規定した（1.1.2.3）。

AESI が含まれる器官別大分類では、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、TEAE の発現率は同程度であった。

- 心臓障害:
  AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群 19.5%、R-R AML 患者併合群 21.7%
- 血液およびリンパ系障害:
  AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群 73.9%、R-R AML 患者併合群 69.7%
- 感染症および寄生虫症:
  AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群 69.3%、R-R AML 患者併合群 68.8%
- 肝胆道系障害:
  AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群 6.6%、R-R AML 患者併合群 7.0%
- 臨床検査:
  AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群 67.2%、R-R AML 患者併合群 57.4%

AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群での AESI の発現状況を表 2.7.4.2-25 に、AC220-007 試験の詳細な AESI の発現状況を表 2.7.4.2-26 に示す。

AC220-007 試験では、AESI がキザルチニブ単剤療法群で 91.3%、サルベージ化学療法群で 86.2%に認められた。サルベージ化学療法群より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%）、及び肝障害（32.0%、16.0%）であった。最も発現が多かった AESI 分類は感染であり、両群でほぼ同程度の発現率であった（76.8%、72.3%）。また、各 AESI の発現は、肝障害を除いて AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群と R-R AML 患者併合群で同様であった。

表 2.7.4.2-25　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）

AESI 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 AESI	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)

同一被験者は、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 14.3.1.24 及び M5.3.5.3-2 Table 5.2.15

表 2.7.4.2-26 注目すべき有害事象の発現状況—AC220-007 試験（安全性解析対象集団）

AESI 分類	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 (%)	TESAE n (%)	投与中止に至った TEAE n (%)	死亡に至った TEAE n (%)	TEAE n (%)	TESAE n (%)	投与中止に至った TEAE n (%)	死亡に至った TEAE n (%)
すべての AESI	220 (91.3)	144 (59.8)	29 (12.0)	24 (10.0)	81 (86.2)	30 (31.9)	1 (1.1)	7 (7.4)
トルサード ド ポアント／QT 延長	74 (30.7)	10 (4.1)	2 (0.8)	0 (0.0)	7 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不整脈	29 (12.0)	5 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (10.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝障害	77 (32.0)	5 (2.1)	5 (2.1)	0 (0.0)	15 (16.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染	185 (76.8)	131 (54.4)	17 (7.1)	16 (6.6)	68 (72.3)	27 (28.7)	0 (0.0)	5 (5.3)
出血	119 (49.4)	19 (7.9)	8 (3.3)	7 (2.9)	36 (38.3)	3 (3.2)	1 (1.1)	2 (2.1)
心不全	4 (1.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (2.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

同一被験者は、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: M 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.24a

AC220-007 試験で、重篤な AESI はキザルチニブ単剤療法群で 59.8%、サルベージ化学療法群で 31.9%に認められた。発現率の差は、重篤な感染がキザルチニブ単剤療法群で、サルベージ化学療法群よりも多く発現していることが主な原因と考えられた（キザルチニブ単剤療法群 54.4%、R-R AML 患者併合群 28.7%）。

R-R AML 患者併合群の 60 mg 投与群での AESI の発現状況を表 2.7.4.2-27 に示す。60 mg 投与群での AESI の発現状況は、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群とほぼ同様な結果であった。

表 2.7.4.2-27　ISS の 60 mg 投与群での注目すべき有害事象の発現状況－R-R AML 患者併合群（安全性解析対象集団）

基本語	TEAE n (%)	Grade ≥3 n (%)	TESAE n (%)	投与中止に至った TEAE n (%)	死亡に至った TEAE n (%)
すべての AESI	250 (90.3)	184 (66.4)	164 (59.2)	31 (11.2)	28 (10.1)
感染	210 (75.8)	161 (58.1)	148 (53.4)	19 (6.9)	20 (7.2)
出血	136 (49.1)	29 (10.5)	23 (8.3)	9 (3.2)	8 (2.9)
肝障害	86 (31.0)	31 (11.2)	8 (2.9)	5 (1.8)	0 (0.0)
トルサード ド ポアント／QT 延長	81 (29.2)	22 (7.9)	13 (4.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
不整脈	36 (13.0)	10 (3.6)	6 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全	6 (2.2)	3 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)

N = 277
同一被験者は、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: M5.3.5.3-2 Table 5.2.15, Table 5.2.15a, 5.2.15b, Table 5.2.15c

R-R AML 患者併合群の 60 mg 投与群での AESI は、感染が最も発現率が高く（75.8%）、Grade 3 以上の TEAE（58.1%）、TESAE（53.4%）、治験薬投与中止に至った TEAE（6.9%）、及び死亡に至った TEAE（7.2%）の発現率も感染が他の AESI 分類より高かった。

2.1.5.1.4.1　トルサード ド ポアント／QT 延長

In vitro イオンチャネル試験及びテレメトリ装着カニクイザルのモニタリングの結果では、用量依存的な QT 延長の可能性が示された。初期の臨床試験では、キザルチニブの 1 日投与量が高い場合（1 日 1 回 90～300 mg）に QT 延長が認められた。AC220-007 試験及び当該試験以降に実施した試験では、QT 延長に対するモニタリングや QT 延長発現に対する管理のリスク軽減策が実施された。キザルチニブ単剤療法では、開始用量は 30 mg とし、Cycle 1 Day 15 まで QTcF が 450 ms 以下であれば、60 mg に増量可能とした。なお、強い CYP3A 阻害剤を併用する場合は、キザルチニブの開始用量は 20 mg とし、Cycle 1 Day 15 まで QTcF が 450 ms 以下であれば、Day 16 に 30 mg に増量可能とした。

さらなるリスク軽減策として、電解質（カリウム及びマグネシウム）の測定及び補正、QTcF

延長（Grade 2 又は 3）の程度によるキザルチニブの減量又は中断、及び QTcF が 500 ms を超え、かつトルサード ド ポアント、多形性心室頻拍、重篤な心室性不整脈の兆候などが合併した場合には投与を中止することとした。さらに、強い CYP3A 阻害剤を併用する場合はキザルチニブの投与量を減量、及び QT 延長作用のある薬剤は可能であれば併用を中止することとした。心電図は、キザルチニブ投与開始から 2 週間は週 1 回、増量後は月に 1 回測定し、必要に応じて追加測定した。

トルサード ド ポアント／QT 延長分類の AESI には、SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長（狭域及び広域）」に該当する有害事象を含めた。

AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群でのトルサード ド ポアント／QT 延長分類の AESI の発現状況を表 2.7.4.2-28 に、AC220-007 試験での発現状況を表 2.7.4.2-29 に示す。

トルサード ド ポアント／QT 延長分類の AESI 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であった（キザルチニブ単剤療法群 74 名［30.7%］、R-R AML 患者併合群 199 名［29.6%］）。主な事象は、心電図 QT 延長（キザルチニブ単剤療法群 26.6%、R-R AML 患者併合群 26.4%）であった。AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群では、心停止、意識消失、心肺停止、及びトルサード ド ポアントの発現はなかった。

表 2.7.4.2-28　トルサード ド ポアント／QT 延長に分類される注目すべき有害事象の発現状況—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 (%)	サルベージ化学療法群 N = 94 n (%)	
すべてのトルサード ド ポアント／QT 延長	74 (30.7)	7 (7.4)	199 (29.6)
心電図 QT 延長	64 (26.6)	2 (2.1)	178 (26.4)
失神	12 (5.0)	2 (2.1)	22 (3.3)
心室性頻脈	1 (0.4)	2 (2.1)	4 (0.6)
心停止	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (0.4)
意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
心肺停止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トルサード ド ポアント	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

同一被験者は、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 14.3.1.24 及び M5.3.5.3-2 Table 5.2.15

表 2.7.4.2-29　トルサード ド ポアント／QT 延長に分類される注目すべき有害事象の発現状況—AC220-007 試験（安全性解析対象集団）

AESI 分類	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 (%)	投与中止に至った 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)	3 (3.2)
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)

同一被験者は、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 試験のキザルチニブ単剤療法群では、心電図 QT 延長の発現率が 26.6%であったが、多くの事象は Grade 1（9.5%）又は Grade 2（12.9%）で一過性のものであった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.8）。Grade 3 の心電図 QT 延長は、10 名（4.1%）の被験者に発現し、Grade 4 を発現した被験者はいなかった。治験薬投与中断に至った心電図 QT 延長が 11 名（4.6%）、治験薬の減量に至った心電図 QT 延長が 23 名（9.5%）、及び治験薬投与中止に至った心電図 QT 延長が 2 名（0.8%）であった。治験薬投与中止に至った 2 名はいずれも Grade 2 であった。

R-R AML 患者併合群では、30 mg 群では発現率が低く（10.5%）、60 mg 群及び 60 mg 超群で高かった（60 mg 群 29.2%、60 mg 超群 31.8%）。60 mg 群と 60 mg 超群の比較では、心電図 QT 延長が 60 mg 群より 60 mg 超群で多く認められた（60 mg 群 25.3%、60 mg 超群 29.6%）。また、失神は 60 mg 群で 4.7%、60 mg 超群で 2.5%であった。Grade 3 以上の事象の発現率は 60 mg 群で 7.9%、60 mg 超群で 13.4%であり、多くは心電図 QT 延長によるものであった（60 mg 群 4.3%、60 mg 超群 11.2%）（5.3.5.3-2　Table 5.2.15）。

重篤なトルサード ド ポアント／QT 延長分類事象

R-R AML 患者併合群でのトルサード ド ポアント／QT 延長分類の重篤な AESI の発現状況を表 2.7.4.2-30 に示す。

重篤な AESI の発現状況については、AC220-007 試験のみでは対象被験者数が少ないため、R-R AML 患者併合群の結果を用いて検討した。重篤な AESI の発現率が高かった上位 2 事象は、心電図 QT 延長（43 名［6.4%］）及び失神（8 名［1.2%］）であった。心電図 QT 延長は、60 mg 超群で 36 名（10.1%）、60 mg 群で 7 名（2.5%）であり、30 mg 群では認められなかった。

心電図 QT 延長又は不整脈と直接関係する失神はなかった。心停止は 3 名に認められ、そのうち 1 名のみに心電図 QT 延長が認められた。心室性頻脈は 2 名に発現し、30 mg 群の 1 名は肺炎及び発熱性好中球減少症のためにキザルチニブ投与を中断後 21 日目に発現し、アミオダロンの投与後に QTcF が 537 ms を示した。他の 1 名は 60 mg 超群で、HSCT のためにキザルチニブ投与を中止後 4 日目に発現し、QT 延長は認められなかった。

60 mg 超群では心電図 QT 延長に伴う心イベントが確認されており、1 名（90 mg 投与）にトルサード ド ポアント及び 1 名（90 mg 投与）に死亡に至った心停止が発現した。

表 2.7.4.2-30　トルサード ド ポアント／QT 延長に分類される重篤な有害事象－R-R AML 患者併合群（安全性解析対象集団）

	30 mg 群 N = 38 n (%)	60 mg 群 N = 277 n (%)	60 mg 超群 N = 358 n (%)	全体 N = 673 n (%)
すべての TESAE（トルサード ド ポアント／QT 延長）	1 (2.6)	13 (4.7)	42 (11.7)	56 (8.3)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	7 (2.5)	36 (10.1)	43 (6.4)
失神	0 (0.0)	6 (2.2)	2 (0.6)	8 (1.2)
心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.4)
心室性頻脈	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.3)
トルサード ド ポアント	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)

同一被験者は、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: M5.3.5.3-2 Table 5.2.15a

治験薬投与中止に至ったトルサード ド ポアント／QT 延長

R-R AML 患者併合群において、治験薬投与中止に至った心電図 QT 延長は 11 名（1.6%）に発現した（AC220-007 試験の 2 名を含む）。11 名のうち、8 名が QTcF 500 ms を超えた。また、9 名が 60 mg 超群で、うち 6 名は Grade 3 以上で重篤と判定された。1 名を除いて、すべての被験者が回復した。Grade 4 の心電図 QT 延長を発現し、治験薬投与を中止した被験者はトルサード ド ポアントを発現したが、回復が確認された。失神、心室性頻脈、心停止、又は意識消失で治験薬投与中止に至った被験者はいなかった。

治験薬投与中断及び投与量減量に至ったトルサード ド ポアント／QT 延長

R-R AML 患者併合群において、治験薬投与中断に至った心電図 QT 延長は 26 名（3.9%）に発現した。その内訳は、60 mg 群（AC220-007 試験の 11 名を含む）及び 60 mg 超群で各 13 名であった。すべての被験者で、中断後に後遺症はなく、回復が確認された。

AC220-007 試験では治験実施計画書に心電図 QT 延長に伴う投与量減量が規定されており、治験薬の減量に至った心電図 QT 延長は 23 名（9.5%）に発現した。

中央測定機関による心電図評価

AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群の QTcF を表 2.7.4.2-31 に示す。

AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群では、R-R AML 患者併合群と比較して投与開始後に顕著な QTcF の延長が認められた被験者の割合は低かった。また、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群はサルベージ化学療法群よりすべての評価区分で該当する被験者の割合は高かった。AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群では、QTcF が 450 ms を超えた被験者が 114 名（47.3%）で、500 ms を超えた被験者は 8 名（3.3%）であった。

表 2.7.4.2-31　QTcF – AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群（安全性解析対象集団）

	AC220-007 試験 [a]		
QTcF	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 (%)	R-R AML 患者併合群 [b] N = 673 n (%)
n	241	94	667
New > 450 ms	114 (47.3)	6 (6.4)	425 (63.7)
New > 480 ms	38 (15.8)	0 (0.0)	193 (28.9)
New > 500 ms	8 (3.3)	0 (0.0)	75 (11.2)
Increase > 30 ms from baseline	151 (62.7)	14 (14.9)	509 (76.3)
Increase > 60 ms from baseline	30 (12.4)	1 (1.1)	183 (27.4)

a: 投与開始前に少なくとも 3 回測定し、その平均値をベースラインとした。投与開始後のデータは、予定外の visit を含め、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。

b: 投与開始前の直前日に測定したすべてのデータの平均値をベースラインとした。投与開始後のデータは最も悪いデータをまとめた。治験薬投与中止後、30 日を超えるデータは含まれていない。

New は、投与開始前には認められておらずかつ投与後に少なくとも 1 回の心電図評価でみとめられた異常を分類した。

Source: M5.3.5.1-1 Table 14.3.4.2 及び M5.3.5.3-2 Table 8.2.1

R-R AML 患者併合群での各投与群の QTcF を表 2.7.4.2-32 に示す。

投与開始後に QTcF が 450 ms を超えた被験者は 425 名（63.7%）であり、500 ms を超えた被験者は 75 名（11.2%）であった。QTcF が 500 ms を超えた被験者の多くは 60 mg 超群であった。

表 2.7.4.2-32　各投与群の QTcF－R-R AML 患者併合群

QTcF	30 mg 群 N = 38 n (%)	60 mg 群 N = 277 n (%)	60 mg 超群 N = 358 n (%)	全体 N = 673 n (%)
n	38	275	354	667
New > 450 ms	19 (50.0)	136 (49.5)	270 (76.3)	425 (63.7)
New > 480 ms	4 (10.5)	44 (16.0)	145 (41.0)	193 (28.9)
New > 500 ms	2 (5.3)	9 (3.3)	64 (18.1)	75 (11.2)
Increase > 30 ms from baseline	21 (55.3)	173 (62.9)	315 (89.0)	509 (76.3)
Increase > 60 ms from baseline	3 (7.9)	36 (13.1)	144 (40.7)	183 (27.4)

投与開始前の直前日に測定したすべてのデータの平均値をベースラインとした。投与開始後のデータは最も悪いデータをまとめた。治験薬投与中止後、30 日を超えるデータは含まれていない。New は、投与開始前には認められておらずかつ投与後に少なくとも 1 回の心電図評価でみとめられた異常を分類した。
Source: M5.3.5.3-2 Table 8.2.1

30 mg 群又は 60 mg 群では、不整脈と関連する QTcF 500 ms を超えた被験者はいなかった。一方で、60 mg 超群では、複数のリスク因子を有する 1 名の被験者で、トルサード ド ポアントの合併が認められた。また、30 mg 群で QTcF が 500 ms を超えた 2 名は、いずれもアミオダロンの投与により延長が認められた。

R-R AML 患者併合群の 60 mg 群でのトルサード ド ポアント／QT 延長

R-R AML 患者併合群の 60 mg 群におけるトルサード ド ポアント／QT 延長に分類される事象の発現状況を表 2.7.4.2-33 に示す。

R-R AML 患者併合群の 60 mg 群では、81 名（29.2%）の被験者がトルサード ド ポアント／QT 延長分類の TEAE を発現し、多くは無症候性の心電図 QT 延長であった。TESAE は 13 名（4.7%）に発現し、治験薬投与中止に至った TEAE は 2 名（0.7%）に発現した。60 mg 群では、心停止、意識消失、及びトルサード ド ポアントは発現しなかった。また、トルサード ド ポアント／QT 延長分類に分類される TEAE での死亡はなかった。

表 2.7.4.2-33　60 mg 群でのトルサード ド ポアント／QT 延長に分類される注目すべき有害事象の発現状況（R-R AML 患者併合群）

基本語	TEAE n (%)	Grade ≥3 n (%)	TESAE n (%)	投与中止に至った TEAE n (%)	死亡に至った TEAE n (%)
トルサード ド ポアント／QT 延長の TEAE	81 (29.2)	22 (7.9)	13 (4.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	70 (25.3)	12 (4.3)	7 (2.5)	2 (0.7)	0 (0.0)
失神	13 (4.7)	10 (3.6)	6 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性頻脈	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=277
同一被験者は、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: M5.3.5.3-2 Table 5.2.15, Table 5.2.15a, Table 5.2.15b, Table 5.2.15c

QTcF に対する曝露－応答解析

2689-CL-2004 試験及び AC220-007 試験で、キザルチニブ及び AC886 血漿中濃度それぞれと QTc の関連性を検討する目的で血漿中濃度-QTc 解析を実施した（5.3.5.3-3）。いずれの解析でもキザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度と QTcF に関連性が認められた。

2689-CL-2004 試験では、日内変動による補正を加えた線形混合効果モデルを使用し、キザルチニブ 60 mg／日投与時の定常状態での Cmax の幾何平均値を用いて QTcF の変化量を推定したところ、その平均値（90% CI）は 19.3（14.9～23.3）ms であった。この結果から、AC220-007 試験の用法・用量は、開始用量を 30 mg／日として、QTcF が 450 ms 以下の場合に 2 週間後に 60 mg／日へ増量し、強い CYP3A 阻害剤を使用した場合は減量（60 mg／日から 30 mg／日、30 mg／日から 20 mg／日）することとした。

AC220-007 試験では、シグモイド Emax モデルを選択した。QTc 延長作用にはキザルチニブの寄与が大きく、AC886 の寄与はほとんどないことが示唆された。共変量として低カリウム血症が認められ、またベースラインの QTcF を 1.5%上昇させたが、ベースラインからの変化量に影響を与えなかった。体重や性別は共変量として選択されなかった。治験実施計画書の規定に従い、60 mg／日でキザルチニブを投与された患者の定常状態での Cmax の幾何平均値を用いて QTcF の変化量を推定したところ、その中央値（90% CI）は 21.1（18.3～23.6）ms であった。

2.1.5.1.4.2　不整脈

「不整脈」のカテゴリに分類される AESI には、SMQ「不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状（狭域及び広域）」に属する有害事象を含めた。本項ではトルサード ド ポアント／QT 延長に関連しない心電図所見について評価する。

AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群の不整脈に分類された TEAE の発現状況を表 2.7.4.2-34 に示す。

不整脈に分類された AESI 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であった（キザルチニブ単剤療法群 29 名［12.0%］、R-R AML 患者併合群 85 名［12.6%］、以下同順）。発現率の高かった事象は、頻脈（11 名［4.6%］、45 名［6.7%］）及び失神（12 名［5.0%］、22 名［3.3%］）であった。不整脈に分類された AESI の評価で、心電図 QT 延長又は不整脈との関連性が疑われる事象は同定されなかった。また、AC220-007 試験のサルベージ化学療法群での AESI の発現は 10 名（10.6%）に認められ、キザルチニブを投与された群と発現率は同程度であった。

表 2.7.4.2-34　不整脈に分類される注目すべき有害事象の発現状況－AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群（安全性解析対象集団）（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 (%)	サルベージ化学療法群 N = 94 n (%)	
すべての不整脈	29 (12.0)	10 (10.6)	85 (12.6)
頻脈	11 (4.6)	4 (4.3)	45 (6.7)
失神	12 (5.0)	2 (2.1)	22 (3.3)
動悸	7 (2.9)	1 (1.1)	15 (2.2)
心停止	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (0.4)
徐脈	0 (0.0)	3 (3.2)	2 (0.3)
意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
心肺停止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図異常	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)

同一被験者は、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 14.3.1.24 及び M5.3.5.3-2 Table 5.2.15

2.1.5.1.4.3　肝障害

「肝障害」のカテゴリに分類される AESI には、SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ）（狭域）」に属する有害事象を含めた。さらに、本項では肝障害に関連する臨床検査値（ALT、AST、ALP、及び TBL）も併せて評価した。

AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群で肝障害に分類される TEAE の発現状況を表 2.7.4.2-35 に、AC220-007 試験の詳細な AESI の発現状況を表 2.7.4.2-36 に示す。

肝障害に分類される AESI は、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群で R-R AML 患者併合群より多く発現した（キザルチニブ単剤療法群 77 名［32.0%］、R-R AML 患者併合群 165 名［24.5%］、以下同順）。発現率の高かった事象は、ALT 増加（32 名［13.3%］、66 名［9.8%］）、AST 増加（26 名［10.8%］、51 名［7.6%］）、及び血中ビリルビン増加（24 名［10.0%］、44 名［6.5%］）であった。

表 2.7.4.2-35　肝障害に分類される注目すべき有害事象の発現状況（R-R AML 患者併合群で 1%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 (%)	サルベージ化学療法群 N = 94 n (%)	
すべての肝障害	77 (32.0)	15 (16.0)	165 (24.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	32 (13.3)	4 (4.3)	66 (9.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	26 (10.8)	1 (1.1)	51 (7.6)
血中ビリルビン増加	24 (10.0)	3 (3.2)	44 (6.5)
高ビリルビン血症	2 (0.8)	0 (0.0)	12 (1.8)
国際標準比増加	6 (2.5)	2 (2.1)	10 (1.5)
肝機能検査異常	4 (1.7)	1 (1.1)	10 (1.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (2.9)	3 (3.2)	8 (1.2)
肝細胞損傷	1 (0.4)	0 (0.0)	7 (1.0)

同一被験者は、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 CSR Table 14.3.1.24 及び M5.3.5.3-2 Table 5.2.15

表 2.7.4.2-36　肝障害に分類される注目すべき有害事象の発現状況－AC220-007 試験（安全性解析対象集団）

AESI 分類	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 (%)	投与中止に至った TEAE n (%)	TEAE n (%)	Grade ≥3 n (%)
すべての肝障害	77 (32.0)	24 (10.0)	5 (2.1)	5 (2.1)	15 (16.0)	4 (4.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	32 (13.3)	9 (3.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (4.3)	2 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	26 (10.8)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
血中ビリルビン増加	24 (10.0)	4 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.8)	3 (3.2)	3 (3.2)
肝不全	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
中毒性肝炎	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝細胞損傷	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	4 (1.7)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
肝移植片対宿主病	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

同一被験者は、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 試験で肝障害に分類された AESI の多くは、Grade 1 又は Grade 2 であった。キザルチニブ単剤療法群の 5 名が AESI で治験薬投与を中止した。また、5 名の被験者で重篤な AESI が発現し、その内訳は肝機能検査異常、肝不全、中毒性肝炎、肝 GVHD、及び肝細胞損傷であった。

R-R AML 患者併合群で肝障害に分類された AESI 発現状況を表 2.7.4.2-37 に示す。全体で 165 名（24.5%）の被験者に AESI が発現し、そのうち Grade 3 以上の AESI は 60 名（8.9%）に発現し、60 mg 群及び 60 mg 超群に比べて 30 mg 群での発現は少なかった。概して、60 mg 超群に比べて 60 mg 群での AESI 発現が多かったが（特に、ALT 増加、AST 増加、及び血中ビリルビン増加）、Grade 3 以上の AESI は両群で同程度であった。

表 2.7.4.2-37 肝障害に分類される注目すべき有害事象の発現状況（全体で 1%以上）－R-R AML 患者併合群（安全性解析対象集団）

	30 mg 群 N = 38 n (%)		60 mg 群 N = 277 n (%)		60 mg 超群 N = 358 n (%)		全体 N = 673 n (%)	
基本語	TEAE n (%)	Grade ≥3 n (%)	TEAE n (%)	Grade ≥3 n (%)	TEAE n (%)	Grade ≥3 n (%)	TEAE n (%)	Grade ≥3 n (%)
すべての肝障害	8 (21.1)	2 (5.3)	86 (31.0)	31 (11.2)	71 (19.8)	27 (7.5)	165 (24.5)	60 (8.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (7.9)	0 (0.0)	37 (13.4)	13 (4.7)	26 (7.3)	12 (3.4)	66 (9.8)	25 (3.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.3)	0 (0.0)	30 (10.8)	4 (1.4)	19 (5.3)	3 (0.8)	51 (7.6)	7 (1.0)
血中ビリルビン増加	3 (7.9)	2 (5.3)	28 (10.1)	8 (2.9)	13 (3.6)	7 (2.0)	44 (6.5)	17 (2.5)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	9 (2.5)	4 (1.1)	12 (1.8)	4 (0.6)
国際標準比増加	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.2)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	10 (1.5)	0 (0.0)
肝機能検査異常	1 (2.6)	0 (0.0)	4 (1.4)	2 (0.7)	5 (1.4)	2 (0.6)	10 (1.5)	4 (0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.5)	3 (1.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	8 (1.2)	3 (0.4)
肝細胞損傷	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (1.4)	1 (0.3)	7 (1.0)	2 (0.3)

同一被験者は、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: M5.3.5.3-2 Table 5.2.15

重篤な肝障害

AC220-007 試験では 5 名に肝障害に関する TESAE が発現した。内訳は、肝機能検査異常、肝不全、中毒性肝炎、肝 GVHD、及び肝細胞損傷であった。

R-R AML 患者併合群での肝障害分類の重篤な AESI の発現状況を表 2.7.4.2-38 に示す。重篤な AESI は、22 名（3.3%）に発現し、60 mg 群と 60 mg 超群で同程度の発現率であった（60 mg 群 8 名［2.9%］、60 mg 超群 14 名［3.9%］）。30 mg 群では、重篤な AESI の発現はなかった。

R-R AML 患者併合群では、1%を超える肝障害に分類される重篤な AESI はなかった。発現率が高かった TESAE は、ALT 増加（6 名［0.9%］）、血中ビリルビン増加（5 名［0.7%］）、及び高ビリルビン血症（3 名［0.4%］）であり、他の重篤な AESI は発現が 2 名以下であった。60 mg 群に比べて 60 mg 超群で血中ビリルビン増加に関連する事象（血中ビリルビン増加及び高ビリルビン血症）が多く認められたが、他の重篤な AESI の発現は 60 mg 群と 60 mg 超群で同様であった。すべての事象が、他要因があるか又は軽度であり、かつ一時的な事象であった。さらに、キザルチニブが誘発したと疑われる肝障害の事象はなかった。

表 2.7.4.2-38　肝障害に分類される注目すべき重篤な有害事象－R-R AML 患者併合群（安全性解析対象集団）

基本語	30 mg 群 N = 38 n (%)	60 mg 群 N = 277 n (%)	60 mg 超群 N = 358 n (%)	全体 N = 673 n (%)
重篤な肝障害	0 (0.0)	8 (2.9)	14 (3.9)	22 (3.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (0.7)	4 (1.1)	6 (0.9)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (1.1)	5 (0.7)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
肝不全	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
肝細胞損傷	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
急性肝不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
肝移植片対宿主病	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
中毒性肝炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)

同一被験者は、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: M5.3.5.3-2 Table 5.2.15a.

治験薬投与中止に至った肝障害

R-R AML 患者併合群において、治験薬投与中止に至った肝障害（SMQ）は 12 名（1.8%）に発現した。30 mg 群では発現は認められず、60 mg 群と 60 mg 超群では同程度に発現した（60 mg 群 5 名［1.8%］、60 mg 超群 7 名［2.0%］）。R-R AML 患者併合群で 2 名以上に発現した治験薬投与中止に至った肝障害の事象は、血中ビリルビン増加（3 名［0.4%］）、肝不全

（2 名［0.3%］）、及び高ビリルビン血症（2 名［0.3%］）であった。投与量に依存した TEAE の発現は認められなかった。

肝障害に関係する臨床検査値

臨床検査値に関する概要を本項では示し、詳細については 3.2.1 で述べる。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、投与開始後に ALT 又は AST が基準値上限を超えた被験者の割合が同程度であった。一方で、AC220-007 試験のサルベージ化学療法群では、基準値上限を超えた被験者は少なかった。AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群と R-R AML 患者併合群の多くの被験者では ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍未満で、異常高値を認めた被験者においても、最高値は概して基準値上限の 3 倍から 5 倍の範囲内であった。一方で、基準値上限の 1.5 倍以上又は 2 倍以上の TBL 増加は、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群、サルベージ化学療法群、及び R-R AML 患者併合群のいずれも同程度認められた。

TBL が基準値上限の 2 倍以上で、かつ AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上（図 2.7.4.3-1）であった被験者は、R-R AML 患者併合群で 18 名（2.7%）であった。内訳は、30 mg 群で 2 名、60 mg 群で 10 名、60 mg 超群で 6 名であった。一方で、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この基準を満たした被験者は、それぞれ 8 名（3.3%）及び 1 名（1.1%）であった。また、AML 患者併合群に含まれる 90 mg 間欠投与の被験者 1 名で上記の基準を満たした。

上記の TBL が基準値上限の 2 倍以上で、かつ AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上を満たした R-R AML 患者併合群の 18 名のうち、3 名が重篤な肝イベントを発現した（肝不全、肝 GVHD、及び血中ビリルビン増加）。しかし、これら 3 名の被験者すべてに臨床検査値を上昇させる他の要因が認められた。

概して、上記の 18 名は、併用薬の影響、重度の感染又は敗血症、AML の進行、及び GVHD 等の肝機能値を上昇させる他の要因が認められた。また、投与群間で肝機能値異常の発現に対する注目すべき差異は見い出されなかった。

R-R AML 患者併合群の 60 mg 群での肝障害の評価

R-R AML 患者併合群の 60 mg 群での肝障害に分類される AESI の発現状況を表 2.7.4.2-39 に示す。

R-R AML 患者併合群の 60 mg 群では、86 名（31.0%）の被験者が肝障害に分類される TEAE を発現した。TESAE は 8 名（2.9%）で、治験薬投与中止に至った TEAE は 5 名（1.8%）に認められた。肝障害に分類される TEAE での死亡はなかった。ALT 又は AST の最高値が基準値上限の 3 倍以上を示した被験者の割合は 13.7%、5 倍以上が 4.3%、及び 8 倍以上が 1.4%であった。また、基準値上限の 1.5 倍以上及び 2 倍以上を示した被験者の割合は、それぞれ、15.9%及び 8.7%であった。キザルチニブが誘引したと疑われる肝障害の事象はなかった。

表 2.7.4.2-39　60 mg 群での肝障害に分類される注目すべき有害事象の発現状況（1%以上）－R-R AML 患者併合群

基本語	TEAE n (%)	Grade ≥3 n (%)	TESAE n (%)	投与中止に至った TEAE n (%)	死亡に至った TEAE n (%)
すべての肝障害	86 (31.0)	31 (11.2)	8 (2.9)	5 (1.8)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	37 (13.4)	13 (4.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	30 (10.8)	4 (1.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	28 (10.1)	8 (2.9)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (2.5)	3 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
国際標準比増加	6 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	4 (1.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ビリルビン血症	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = 277
同一被験者は、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: M5.3.5.3-2 Table 5.2.15, Table5.2.15a, Table5.2.15b, Table 5.2.15c

2.1.5.1.4.4　出血

「出血」のカテゴリに分類される AESI には、SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭域）」に属する有害事象を含めた。評価に際し、出血に関連する臨床検査値（血小板数、ヘモグロビン濃度）も考慮した。

AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群での出血に分類される TEAE の発現状況を表 2.7.4.2-40 に、AC220-007 試験の詳細な AESI の発現状況を表 2.7.4.2-41 に示す。

出血に分類された AESI の発現は、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群で R-R AML 患者併合群より少なかった（キザルチニブ単剤療法群 119 名［49.4%］、R-R AML 患者併合群 368 名［54.7%］、以下同順）。発現率の高かった事象は、鼻出血（28 名［11.6%］、104 名［15.5%］）、及び点状出血（27 名［11.2%］、96 名［14.3%］）であった。

表 2.7.4.2-40　出血に分類される注目すべき有害事象の発現状況（R-R AML 患者併合群で 5%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 (%)	サルベージ化学療法群 N = 94 n (%)	
すべての出血	119 (49.4)	36 (38.3)	368 (54.7)
鼻出血	28 (11.6)	8 (8.5)	104 (15.5)
点状出血	27 (11.2)	6 (6.4)	96 (14.3)
血腫	10 (4.1)	4 (4.3)	47 (7.0)
挫傷	15 (6.2)	2 (2.1)	39 (5.8)
血尿	12 (5.0)	2 (2.1)	35 (5.2)
歯肉出血	16 (6.6)	3 (3.2)	34 (5.1)
口腔内出血	10 (4.1)	2 (2.1)	34 (5.1)

同一被験者は、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 14.3.1.24 及び M5.3.5.3-2 Table 5.2.15

AC220-007 試験で出血に分類された AESI の多くは、Grade 1 又は Grade 2 であり、治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。頭蓋内出血の発現率はキザルチニブ単剤療法群とサルベージ化学療法群で同じであり（2.1%）、キザルチニブ単剤療法群で 4 名（1.7%）及びサルベージ化学療法群で 1 名（1.1%）に死亡が認められた。いずれの頭蓋内出血も治験医師により治験薬との因果関係は否定された。

R-R AML 患者併合群では、出血に分類された AESI の発現が 368 名（54.7%）で認められ、30 mg 群及び 60 mg 群に比べて 60 mg 超群での発現が多かった（30 mg 群 44.7%、60 mg 群 49.1%、60 mg 超群 60.1%）（5.3.5.3-2　Table 5.2.15）。

Grade 3 以上の AESI は、R-R AML 患者併合群で 93 名（13.8%）に発現した。発現が多かった事象は、鼻出血、胃腸出血（いずれも 14 名［2.1%］）、及び頭蓋内出血（10 名［1.5%］）であり、30 mg 群及び 60 mg 群に比べて 60 mg 超群での発現が多かった。出血による治験薬投与中止は 20 名（3.0%）に認められたが、各投与群での発現率は同程度であった（5.3.5.3-2 Table 5.2.15b）。

表 2.7.4.2-41 出血に分類される注目すべき有害事象の発現状況（キザルチニブ単剤療法群で 5%以上又は臨床的に重要と考えられる事象）
—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					サルベージ 化学療法群 N = 94			
基本語	TEAE n (%)	Grade ≥3 n (%)	TESAE n (%)	投与中止に至った TEAE n (%)	死亡に至った TEAE n (%)	TEAE n (%)	Grade ≥3 n (%)	TESAE n (%)	死亡に至った TEAE n (%)
すべての出血	119 (49.4)	24 (10.0)	19 (7.9)	8 (3.3)	7 (2.9)	36 (38.3)	8 (8.5)	3 (3.2)	2 (2.1)
鼻出血	28 (11.6)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (8.5)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状出血	27 (11.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉出血	16 (6.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	15 (6.2)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	12 (5.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭蓋内出血	5 (2.1)	5 (2.1)	5 (2.1)	3 (1.2)	4 (1.7)	2 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.1)	1 (1.1)
硬膜下出血	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
脳出血	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

同一被験者は、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: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.24a

重篤な出血関連事象

AC220-007 試験では、出血に分類される重篤な AESI はキザルチニブ単剤療法群で 19 名（7.9%）、サルベージ化学療法群で 3 名（3.2%）に認められた。ギザルチニブ単剤療法群とサルベージ化学療法群の両群で各 2 名以上に認められた重篤な AESI は、頭蓋内出血で、両群で同程度に認められた（キザルチニブ単剤療法群 5 名［2.1%］、サルベージ化学療法群 2 名［2.1%］）（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.24a）。

R-R AML 患者併合群での出血分類の重篤な AESI は、78 名（11.6%）に発現し、60 mg 群に比べて 60 mg 超群の被験者で多く発現した（60 mg 群 8.3%、60 mg 超群 14.0%）。発現率が高かった重篤な AESI は、胃腸出血（15 名［2.2%］）、頭蓋内出血（10 名［1.5%］）、及び上部消化管出血（7 名［1.0%］）であった（5.3.5.3-2 Table 5.2.15a）。

R-R AML 患者併合群の 60 mg 群での出血の評価

R-R AML 患者併合群の 60 mg 群における出血分類の AESI の発現状況を表 2.7.4.2-42 に示す。

R-R AML 患者併合群の 60 mg 群では、136 名（49.1%）の被験者が出血に分類される AESI を発現した。TESAE は 23 名（8.3%）で、死亡に至った TEAE は 8 名（2.9%）であった。治験薬投与中止に至った TEAE は 9 名（3.2%）に発現し、事象の内訳は頭蓋内出血（3 名）、播種性血管内凝固（2 名）、脳出血、胃出血、血尿、及び硬膜下出血（各 1 名）であった（5.3.5.3-2 Table 5.2.15b）。

表 2.7.4.2-42　60 mg 群での出血に分類される注目すべき有害事象の発現状況（5%以上）—R-R AML 患者併合群

基本語	TEAE n (%)	Grade ≥3 n (%)	TESAE n (%)	投与中止に至った TEAE n (%)	死亡に至った TEAE n (%)
すべての出血	136 (49.1)	29 (10.5)	23 (8.3)	9 (3.2)	8 (2.9)
鼻出血	32 (11.6)	5 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状出血	30 (10.8)	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	16 (5.8)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉出血	16 (5.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	14 (5.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)

N = 277
同一被験者は、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: M 5.3.5.3-2 Table 5.2.15, Table 5.2.15a, Table 5.2.15b, Table 5.2.15c

2.1.5.1.4.5　　感染

「感染」のカテゴリに分類される AESI には、器官別大分類「感染症および寄生虫症」に属する有害事象及び基本語「発熱性好中球減少症」を含めた。

AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群で感染に分類される TEAE の発現状況を表 2.7.4.2-43 に、AC220-007 試験の詳細な AESI の発現状況を表 2.7.4.2-44 に示す。

感染に分類された AESI 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であった（キザルチニブ単剤療法群 185 名［76.8%］、R-R AML 患者併合群 510 名［75.8%］、以下同順）。発現率の高かった事象は、発熱性好中球減少症（81 名［33.6%］、249 名［37 .0%］）及び肺炎（31 名［12.9%］、98 名［14.6%］）であった。

表 2.7.4.2-43　感染に分類される注目すべき有害事象の発現状況（R-R AML 患者併合群で 5%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 (%)	サルベージ化学療法群 N = 94 n (%)	
すべての感染	185 (76.8)	68 (72.3)	510 (75.8)
発熱性好中球減少症	81 (33.6)	26 (27.7)	249 (37.0)
肺炎	31 (12.9)	9 (9.6)	98 (14.6)
敗血症	22 (9.1)	5 (5.3)	53 (7.9)
尿路感染	22 (9.1)	0 (0.0)	49 (7.3)
口腔ヘルペス	12 (5.0)	4 (4.3)	35 (5.2)
蜂巣炎	16 (6.6)	1 (1.1)	35 (5.2)

同一被験者は、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: M 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.24 及び M 5.3.5.3-2 Table 5.2.15

AC220-007 試験で感染に分類された AESI の発現率は、キザルチニブ単剤療法群とサルベージ化学療法群で同程度であり、両群ともに死亡に至った TEAE を最も多く含む AESI 分類であった（キザルチニブ単剤療法群 6.6%、サルベージ化学療法群 5.3%、以下同順）。最も多く発現した AESI は、発熱性好中球減少症であり（33.6%、27.7%）、重篤な発熱性好中球減少症は、キザルチニブ単剤療法群でサルベージ化学療法群より多く発現した（20.7%、9.6%）。AC220-007 試験では、2 名の被験者が発熱性好中球減少症によって治験薬投与を中止した。

表 2.7.4.2-44 感染に分類される注目すべき有害事象の発現状況（キザルチニブ群で 5%以上又は臨床的に重要と考えられる事象）－ A220-007 試験（安全性解析対象集団）

	キザルチニブ単剤療法群 (N = 241)					サルベージ化学療法群 (N = 94)			
基本語	TEAE n (%)	Grade ≥3 n (%)	TESAE n (%)	投与中止に至った TEAE n (%)	死亡に至った TEAE n (%)	TEAE n (%)	Grade ≥3 n (%)	TESAE n (%)	死亡に至った TEAE n (%)
すべての感染	185 (76.8)	139 (57.7)	131 (54.4)	17 (7.1)	16 (6.6)	68 (72.3)	43 (45.7)	27 (28.7)	5 (5.3)
発熱性好中球減少症	81 (33.6)	74 (30.7)	50 (20.7)	2 (0.8)	0 (0.0)	26 (27.7)	20 (21.3)	9 (9.6)	0 (0.0)
肺炎	31 (12.9)	22 (9.1)	22 (9.1)	6 (2.5)	7 (2.9)	9 (9.6)	7 (7.4)	3 (2.2)	1 (1.1)
敗血症	22 (9.1)	21 (8.7)	16 (6.6)	2 (0.8)	2 (0.8)	5 (5.3)	4 (4.3)	4 (4.3)	0 (0.0)
尿路感染	22 (9.1)	10 (4.1)	6 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	21 (8.7)	5 (2.1)	5 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	16 (6.6)	8 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	12 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血性ショック	5 (2.1)	5 (2.1)	5 (2.1)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
肺感染	4 (1.7)	4 (1.7)	3 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

同一被験者は、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.

R-R AML 患者併合群では、感染に分類された AESI の発現率は、60 mg 群及び 60 mg 超群で同程度であり（60 mg 群 75.8%、60 mg 超群 77.1%）、30 mg 群では他の群より少なかった（63.2%）。また、Grade 3 以上の AESI は 400 名（59.4%）に発現した。治験薬投与中止に至った AESI は 50 名（7.4%）に発現し、投与群間で差は見られなかった（5.3.5.3-2 Table 5.2.15, Table 5.2.15b）。

重篤な感染に関連する事象

感染に分類される重篤な AESI 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であり（キザルチニブ単剤療法群 131 名［54.4%］、R-R AML 患者併合群 373 名［55.4%］）、AC220-007 試験のサルベージ化学療法群より発現率が高かった（サルベージ化学療法群 27 名［28.7%］）。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で発熱性好中球減少症（キザルチニブ単剤療法群 50 名［20.7%］、サルベージ化学療法群 9 名［9.6%］、以下同順）、肺炎（22 名［9.1%］、3 名［2.2%］）、及び敗血症（16 名［6.6%］、4 名［4.3%］）の発現率が高く、各事象の発現率は、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。

R-R AML 患者併合群で感染に分類される重篤な AESI は、373 名（55.4%）に発現し、60 mg 群と 60 mg 超群で同程度に発現した（60 mg 群 53.4%、60 mg 超群 58.4%）。発現率が高かった重篤な AESI は、発熱性好中球減少症（190 名［28.2%］）であり、続いて肺炎（72 名［10.7%］）、及び敗血症（44 名［6.5%］）であった（5.3.5.3-2 Table 5.2.15a）。

R-R AML 患者併合群の 60 mg 群での感染の評価

R-R AML 患者併合群の 60 mg 群で感染に分類される AESI の発現状況を表 2.7.4.2-45 に示す。

R-R AML 患者併合群の 60 mg 群では、210 名（75.8%）の被験者が感染に分類される AESI を発現した。TESAE は 148 名（53.4%）、死亡に至った TEAE は 20 名（7.2%）、治験薬投与中止に至った TEAE は 19 名（6.9%）に発現した。

表 2.7.4.2-45　60 mg 群での感染に分類される注目すべき有害事象の発現状況（5%以上）－R-R AML 患者併合群

基本語	TEAE n (%)	Grade ≥3 n (%)	TESAE n (%)	投与中止に至った TEAE n (%)	死亡に至った TEAE n (%)
すべての感染	210 (75.8)	161 (58.1)	148 (53.4)	19 (6.9)	20 (7.2)
発熱性好中球減少症	94 (33.9)	87 (31.4)	56 (20.2)	2 (0.7)	0 (0.0)
肺炎	39 (14.1)	28 (10.1)	28 (10.1)	6 (2.2)	8 (2.9)
敗血症	23 (8.3)	22 (7.9)	17 (6.1)	3 (1.1)	3 (1.1)
上気道感染	23 (8.3)	5 (1.8)	5 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	22 (7.9)	10 (3.6)	6 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	19 (6.9)	10 (3.6)	8 (2.9)	1 (0.4)	0 (0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	14 (5.1)	5 (1.8)	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)

N = 277
同一被験者は、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: M5.3.5.3-2 Table 5.2.15, Table 5.2.15a, Table 5.2.15b, Table 5.2.15c

2.1.5.1.4.6　　心不全

「心不全」のカテゴリに分類される AESI には、SMQ「心不全（狭域）」に属する有害事象及び以下の基本語を含めた: 心拡大、拡張機能障害、左室機能不全、心筋症、心毒性、細胞毒性心筋症、及び駆出率減少。

AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群で心不全に分類される TEAE の発現状況を表 2.7.4.2-46 に、AC220-007 試験の詳細な AESI の発現状況を表 2.7.4.2-47 に示す。

心不全に分類された AESI の発現率は、AC220-007 試験全体として低く、キザルチニブ単剤療法群より R-R AML 患者併合群で高かった（キザルチニブ単剤療法群 4 名［1.7%］、R-R AML 患者併合群 28 名［4.2%］、以下同順）。

AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群で発現率が 1%を超えた AESI はなかった。R-R AML 患者併合群で肺水腫のみが 1%以上の発現率であった（12 名［1.8%］）。

R-R AML 患者併合群では、投与群間で発現に差が認められず、多くは Grade 3 以上の事象であった。治験薬投与中止に至った事象は、心不全及び肺水腫が各 1 名に認められた（5.3.5.3-2 Table 5.2.15, Table 5.2.15b）。

表 2.7.4.2-46　心不全に分類される注目すべき有害事象の発現状況－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 (%)	サルベージ化学療法群 N = 94 n (%)	
すべての心不全	4 (1.7)	2 (2.1)	28 (4.2)
肺水腫	1 (0.4)	0 (0.0)	12 (1.8)
心不全	2 (0.8)	1 (1.1)	6 (0.9)
駆出率減少	2 (0.8)	0 (0.0)	5 (0.7)
心筋症	1 (0.4)	1 (1.1)	4 (0.6)
うっ血性心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
心拡大	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
急性肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

同一被験者は、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 14.3.1.24 及び M5.3.5.3-2 Table 5.2.15

AC220-007 試験において、心不全に分類された AESI の発現は、キザルチニブ単剤療法群とサルベージ化学療法群ともに少なく、発現率は同程度であった（キザルチニブ単剤療法群 4 名［1.7%］、サルベージ化学療法群 2 名［2.1%］）。両群とも TESAE が 1 名ずつ発現し、キザルチニブ単剤療法群で 1 名の心不全による死亡が認められた。

表 2.7.4.2-47 心不全に分類される注目すべき有害事象の発現状況—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				サルベージ化学療法群 N = 94		
基本語	TEAE n (%)	Grade ≥3 n (%)	TESAE n (%)	死亡に至った TEAE n (%)	TEAE n (%)	Grade ≥3 n (%)	TESAE n (%)
すべての心不全	4 (1.7)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (2.1)	2 (2.1)	1 (1.1)
心不全	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
駆出率減少	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
肺水腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

同一被験者は、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

TESAE は、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各 1 名に認められた（キザルチニブ単剤療法群 0.4%、サルベージ化学療法群 1.1%）。R-R AML 患者併合群では、TESAE が 10 名（1.5%）に認められ、そのうち 8 名が 60 mg 超群であった。TESAE の発現率が 1%を超える事象はいずれの群も認められなかった。2 名以上発現した TESAE は、心不全（4 名［0.6%］）及び心筋症（2 名［0.3%］）であり、心不全の 1 名が 60 mg 群であることを除き、他のすべては 60 mg 超群であった。死亡に至った重篤な心不全が 3 名に認められ、その内訳は 60 mg 超群で 2 名、60 mg 群で 1 名であり、いずれもキザルチニブとの因果関係は否定された。さらに、AML 患者併合群の 1 名がうっ血性心不全で死亡に至ったが、キザルチニブとの因果関係は否定された（5.3.5.3-2 Table 5.2.15a）。

R-R AML 患者併合群の 60 mg 群での心不全の評価

R-R AML 患者併合群の 60 mg 群における心不全分類の AESI の発現状況を表 2.7.4.2-48 に示す。

R-R AML 患者併合群の 60 mg 群では、6 名（2.2%）の被験者が心不全に分類される AESI を発現した。TESAE は死亡に至った心不全が 1 名のみに認められたが、キザルチニブとの因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-48　60 mg 群での心不全に分類される注目すべき有害事象の発現状況—R-R AML 患者併合群

基本語	TEAE n (%)	Grade ≥3 n (%)	TESAE n (%)	投与中止に至った TEAE n (%)	死亡に至った TEAE n (%)
すべての心不全	6 (2.2)	3 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
肺水腫	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
駆出率減少	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = 277
同一被験者は、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: M5.3.5.3-2 Table 5.2.15, Table 5.2.15a, Table 5.2.15b, Table 5.2.15c

2.1.5.2　日本人被験者

2.1.5.2.1　有害事象による治験薬投与中止

TEAE により治験薬投与中止に至った被験者は AC220-A-J201 試験で 2 名、AC220-A-J101 試験で 3 名であった。治験薬投与中止に至った TEAE の日本人併合解析の成績を表 2.7.4.7-11 に示す。

日本人併合解析で複数の被験者で発現した治験薬投与中止に至った TEAE はなかった。また、60 mg 群での発現率（2 名［4.9%］）は、全体の発現状況（5 名［9.4%］）と同程度であっ

た。

2.1.5.2.2 治験薬の減量及び投与中断に至った有害事象

TEAE により治験薬の減量に至った被験者は AC220-A-J201 試験で 7 名、AC220-A-J101 試験では存在せず、複数の被験者で発現した減量に至った TEAE 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、日本人併合解析では 60 mg 群に属していた。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%］）。

治験薬の減量及び投与中断に至った TEAE の日本人併合解析の成績を表 2.7.4.7-12 及び表 2.7.4.7-13 に示す。

2.1.5.2.3 注目すべき有害事象

AC220-A-J201 試験及び AC220-A-J101 試験での AESI の発現状況を表 2.7.4.2-49 に示す。また、日本人併合解析で認められた AESI を表 2.7.4.7-14 に示す。

AC220-A-J201 試験での AESI が含まれる器官別大分類別の発現率は、「心臓障害」2.7%、「血液およびリンパ系障害」62.2%、「感染症および寄生虫症」40.5%、「肝胆道系障害」8.1%、及び「臨床検査」78.4%であった。

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、44 名（83.0%）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。不整脈に該当する事象は発現しなかった。Grade 3 以上の AESI は、全体で 26 名（49.1%）に発現し、死亡に至った AESI が 1 名で認められた（5.3.5.3-6 Table 2.3.2-1）。この死亡した 1 名は、AC220-A-J101 試験で 30 mg を投与された被験者で、頭蓋内出血を発現して死亡に至ったが、治験医師により治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-49　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 n (%)
	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 (%)	
すべての AESI	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（20 名［37.7%］）のみであった。日本人での心電図の評価は、4.2.2 で述べる。肝障害に分類される AESI で最も発現が多かった事象は、ALT 増加（5 名［9.4%］）で、その他に肝機能検査値に関連する事象が複数の被験者で認められた。出血に分類される AESI で最も発現が多かった事象は、播種性血管内凝固（3 名［5.7%］）であった。感染に分類される AESI で最も発現が多かった事象は、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。心不全に分類される AESI は、AC220-A-J201 試験では駆出率減少で、AC220-A-J101 試験ではすべて心不全であった。

2.1.6　その他の臨床試験の安全性データ

2018 年 2 月 22 日時点で、試験が完了又はデータが固定された初発 AML 患者を対象とした試験（AC220-A-J102 試験及び 2689-CL-0005 試験）の情報を示す。

2.1.6.1　AC220-A-J102 試験

初発の日本人 AML 患者を対象に、標準的寛解導入療法及び地固め療法にキザルチニブを併用したときの安全性及び薬物動態を評価した第 I 相試験である。7 名の被験者が登録され、標準的化学療法にキザルチニブを 1 日 1 回 20 mg 又は 40 mg を併用投与した。

用量制限毒性（dose-limiting toxicity: DLT）は認められず、キザルチニブの忍容性は良好であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった（5.3.5.4-1）。

2.1.6.2　2689-CL-0005 試験

初発の AML 患者を対象に、標準的寛解導入療法及び地固め療法にキザルチニブを併用したときの安全性及び薬物動態を評価した海外第 I 相試験である。19 名の被験者が登録され、

標準的化学療法にキザルチニブを 1 日 1 回 40 mg 又は 60 mg を併用投与した。60 mg を投与した 6 名中 2 名に DLT が認められたが、40 mg では忍容性が確認された（5.3.5.4-2）。

2.1.7 副作用の要約

AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群の結果をもとに、キザルチニブの副作用を同定した。結果は、「Quizartinib ADR Selection Justification Document」としてまとめた（5.3.5.3-7）。副作用の一覧を表 2.7.4.7-20 に示す。

2.2 個別有害事象の文章による説明

海外で実施した試験の、TESAE、治験薬投与中止に至った TEAE、死亡に至った TEAE、及び一部の AESI の叙述を 5.3.5.3-2 Appendix 19.2 に示す。また、AC220-A-J101 試験及び AC220-A-J201 試験における叙述を各治験総括報告書の 14.3.3 章に示す（5.3.3.2-1 及び 5.3.5.2-1）。

3. 臨床検査値の評価

3.1 血液学検査

3.1.1 AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群

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シフトテーブルをそれぞれ表 2.7.4.3-1、表 2.7.4.3-2、表 2.7.4.3-3、表 2.7.4.3-4、及び表 2.7.4.3-5 に示す。

通常の AML 患者集団と同様に、多くの被験者で血液学検査値はベースライン時から試験期間を通じて異常値を示した。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両群で、治療に伴い Grade 3 以上のヘモグロビン濃度、白血球数、リンパ球数、好中球数、及び血小板数の減少が認められた。R-R AML 患者併合群でも同様の結果が得られた。

表 2.7.4.3-1　ヘモグロビン濃度（貧血）の変動（CTCAE Grade）AC220-007 試験（安全性解析対象集団）

投与群	ベースライン CTCAE Grade	ベースライン後の最悪値 CTCAE Grade				
		1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	全体 n (%)
キザルチニブ単剤療法群 (N = 236)	<1	**0 (0.0)**	**6 (2.5)**	**6 (2.5)**	**0 (0.0)**	13 (5.5)
	1	4 (1.7)	**29 (12.3)**	**34 (14.4)**	**0 (0.0)**	67 (28.4)
	2	0 (0.0)	30 (12.7)	**88 (37.3)**	**0 (0.0)**	118 (50.0)
	3	0 (0.0)	7 (3.0)	31 (13.1)	**0 (0.0)**	38 (16.1)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	4 (1.7)	72 (30.5)	159 (67.4)	0 (0.0)	236 (100.0)
サルベージ化学療法群 (N = 86)	<1	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**4 (4.7)**	**0 (0.0)**	4 (4.7)
	1	0 (0.0)	**20 (23.3)**	**6 (7.0)**	**0 (0.0)**	26 (30.2)
	2	0 (0.0)	19 (22.1)	**22 (25.6)**	**0 (0.0)**	41 (47.7)
	3	0 (0.0)	2 (2.3)	13 (15.1)	**0 (0.0)**	15 (17.4)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	41 (47.7)	45 (52.3)	0 (0.0)	86 (100.0)

太字はベースライン後の悪化を示す。
Source: M5.3.5.3-1 Table 14.3.2.3

表 2.7.4.3-2　白血球数（白血球減少症）の変動（CTCAE Grade）－AC220-007 試験
（安全性解析対象集団）

投与群	ベースライン CTCAE Grade	ベースライン後の最悪値 CTCAE Grade 1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	全体 n (%)
キザルチニブ単剤療法群 (N = 235)	<1	**3 (1.3)**	**14 (6.0)**	**46 (19.6)**	**113 (48.1)**	179 (76.2)
	1	0 (0.0)	**1 (0.4)**	**4 (1.7)**	**5 (2.1)**	10 (4.3)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	**7 (3.0)**	**11 (4.7)**	18 (7.7)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)	**14 (6.0)**	18 (7.7)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (4.3)	10 (4.3)
	Total	3 (1.3)	15 (6.4)	61 (26.0)	153 (65.1)	235 (100.0)
サルベージ化学療法群 (N = 85)	<1	**3 (3.5)**	**2 (2.4)**	**1 (1.2)**	**48 (56.5)**	60 (70.6)
	1	0 (0.0)	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**3 (3.5)**	4 (4.7)
	2	0 (0.0)	1 (1.2)	**1 (1.2)**	**7 (8.2)**	9 (10.6)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	**10 (11.8)**	11 (12.9)
	4	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	Total	4 (4.7)	3 (3.5)	2 (2.4)	68 (80.0)	85 (100.0)

太字はベースライン後の悪化を示す。
Source: M5.3.5.3-1 Table 14.3.2.3

表 2.7.4.3-3　リンパ球数（リンパ球減少症）の変動（CTCAE Grade）－AC220-007 試験
（安全性解析対象集団）

Treatment	ベースライン CTCAE Grade	ベースライン後の最悪値 CTCAE Grade (Low) 1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	全体 n (%)
キザルチニブ単剤療法群(N = 234)	<1	**5 (2.1)**	**42 (17.9)**	**81 (34.6)**	**31 (13.2)**	181 (77.4)
	1	0 (0.0)	**1 (0.4)**	**1 (0.4)**	**1 (0.4)**	4 (1.7)
	2	1 (0.4)	2 (0.9)	**16 (6.8)**	**7 (3.0)**	27 (11.5)
	3	0 (0.0)	1 (0.4)	10 (4.3)	**8 (3.4)**	19 (8.1)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (1.3)
	Total	6 (2.6)	46 (19.7)	110 (47.0)	48 (20.5)	234 (100.0)
サルベージ化学療法群(N = 77)	<1	**2 (2.6)**	**7 (9.1)**	**7 (9.1)**	**22 (28.6)**	53 (68.8)
	1	0 (0.0)	**1 (1.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	1 (1.3)
	2	0 (0.0)	1 (1.3)	**3 (3.9)**	**10 (13.0)**	16 (20.8)
	3	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	**4 (5.2)**	5 (6.5)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.6)
	Total	3 (3.9)	9 (11.7)	10 (13.0)	37 (48.1)	77 (100.0)

太字はベースライン後の悪化を示す。
Source: M5.3.5.3-1 Table 14.3.2.3

表 2.7.4.3-4　好中球数（好中球減少症）の変動（CTCAE Grade）－AC220-007 試験：（安全性解析対象集団）

投与群	ベースライン CTCAE Grade	ベースライン後の最悪値 CTCAE Grade 1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	全体 n (%)
キザルチニブ単剤療法群(N = 234)	<1	**0 (0.0)**	**7 (3.0)**	**7 (3.0)**	**69 (29.5)**	84 (35.9)
	1	0 (0.0)	**1 (0.4)**	**2 (0.9)**	**6 (2.6)**	9 (3.8)
	2	0 (0.0)	1 (0.4)	**5 (2.1)**	**16 (6.8)**	22 (9.4)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	**36 (15.4)**	37 (15.8)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	81 (34.6)	82 (35.0)
	Total	0 (0.0)	9 (3.8)	16 (6.8)	208 (88.9)	234 (100.0)
サルベージ化学療法群(N = 77)	<1	**1 (1.3)**	**1 (1.3)**	**0 (0.0)**	**16 (20.8)**	21 (27.3)
	1	0 (0.0)	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**5 (6.5)**	5 (6.5)
	2	1 (1.3)	0 (0.0)	**1 (1.3)**	**9 (11.7)**	12 (15.6)
	3	0 (0.0)	1 (1.3)	4 (5.2)	**12 (15.6)**	17 (22.1)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	20 (26.0)	22 (28.6)
	Total	2 (2.6)	2 (2.6)	7 (9.1)	62 (80.5)	77 (100.0)

太字はベースライン後の悪化を示す。
Source: M5.3.5.3-1 Table 14.3.2.3

表 2.7.4.3-5　血小板数（血小板減少症）の変動（CTCAE Grade）－AC220-007 試験（安全性解析対象集団）

投与群	ベースライン CTCAE Grade	ベースライン後の最悪値 CTCAE Grade 1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	全体 n (%)
キザルチニブ単剤療法群(N=235)	<1	**8 (3.4)**	**4 (1.7)**	**1 (0.4)**	**12 (5.1)**	26 (11.1)
	1	5 (2.1)	**0 (0.0)**	**4 (1.7)**	**24 (10.2)**	33 (14.0)
	2	1 (0.4)	1 (0.4)	**3 (1.3)**	**21 (8.9)**	26 (11.1)
	3	1 (0.4)	0 (0.0)	7 (3.0)	**71 (30.2)**	79 (33.6)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	69 (29.4)	71 (30.2)
	Total	15 (6.4)	5 (2.1)	17 (7.2)	197 (83.8)	235 (100.0)
サルベージ化学療法群(N=83)	<1	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (2.4)**	**6 (7.2)**	8 (9.6)
	1	0 (0.0)	**(0.0)**	**6 (7.2)**	**7 (8.4)**	13 (15.7)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	**1 (1.2)**	**8 (9.6)**	9 (10.8)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.2)	**17 (20.5)**	23 (27.7)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	28 (33.7)	30 (36.1)
	Total	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (20.5)	66 (79.5)	83 (100.0)

太字はベースライン後の悪化を示す。
Source: M5.3.5.3-1 Table 14.3.2.3

両投与群で、ベースライン後のヘモグロビン濃度（貧血）の最悪値は Grade 2 又は Grade 3 であった。ベースライン後の白血球数の最悪値は Grade 3 又は Grade 4 であり、キザルチニブ単剤療法群よりサルベージ化学療法群で Grade 4 の被験者の割合が多かった。両群において、ベースライン後のリンパ球数（リンパ球減少症）の最悪値は Grade 2、Grade 3 及び Grade 4 であり、サルベージ化学療法群では Grade 4 の被験者の割合が多かった。好中球数及び血小板数については、両群とも多くの被験者が Grade 4 を示し、その割合は両群で同程度であった。Grade 3 以上のヘモグロビン濃度、好中球数、又は血小板数の悪化は両群で多く認められているが、貧血、好中球減少症、又は血小板減少症として TEAE に報告されたものは多くな

かった。

キザルチニブ投与後に HSCT を行った被験者の HSCT 後の臨床検査値は、概して、安全性全体成績と同様であった。HSCT 後に認められた最も頻度が高かった血液学検査の変動は、好中球数及び血小板数の低下であった。HSCT 後に認められた治験薬との因果関係がある血液学検査の異常に関連した TEAE は、血小板数減少、好中球数減少、及び白血球数減少であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.32）。

3.1.2 日本人被験者

日本人併合解析での、血液学検査のシフトテーブルを表 2.7.4.7-15 に示す。

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、投与後では Grade 3 （8 名）及び 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、Grade 3 あるいは Grade 4 にシフトする被験者が多く存在した。

3.2 血液生化学検査

3.2.1 AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群

全体を通して、AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群の被験者において、顕著な血液生化学検査値のシフトは認められず、若干名で Grade 3 以上へのシフトが認められた（5.3.5.1-1 Section 10.5.2、5.3.5.3-2 Table 6.2.1）。

肝機能

肝酵素及び TBL の上昇の要約を表 2.7.4.3-6 に示す。

ALT、AST、TBL、ALP のいずれか 1 項目以上で、ベースライン後の値が少なくとも 1 回はあらかじめ定めた分類に該当した被験者数及びその全体に対する割合を評価した。その際、ベースライン後の最悪値については、各被験者で 1 回のみのカウントとした。

全体を通して、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群及び R-R AML 患者併合群で同程度の肝酵素異常が認められた（キザルチニブ単剤療法群 12.4%、R-R AML 患者併合群 16.3%）。一方で、AC220-007 試験のサルベージ化学療法群では、肝酵素異常が認められた割合は低かった（2.1%）。

表 2.7.4.3-6　肝酵素及び総ビリルビン上昇の要約—AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群（安全性解析対象集団）

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 (%)	
肝酵素			
AST ≥3 × ULN or ALT ≥3 × ULN	30 (12.4)	2 (2.1)	110 (16.3)
AST ≥5 × ULN or ALT ≥5 × ULN	9 (3.7)	1 (1.1)	38 (5.6)
AST ≥8 × ULN or ALT ≥8 × ULN	4 (1.7)	1 (1.1)	10 (1.5)
AST ≥10 × ULN or ALT ≥10 × ULN	2 (0.8)	1 (1.1)	6 (0.9)
AST ≥20 × ULN or ALT ≥20 × ULN	1 (0.4)	1 (1.1)	2 (0.3)
ALP ≥2 × ULN	45 (18.7)	4 (4.3)	128 (19.0)
TBL 増加			
TBL ≥1.5 × ULN	35 (14.5)	10 (10.6)	92 (13.7)
TBL ≥2 × ULN	19 (7.9)	5 (5.3)	53 (7.9)
TBL ≥2 × ULN and ALT ≥3 × ULNa	8 (3.3)	1 (1.1)	17 (2.5)
TBL ≥2 × ULN and (AST ≥3 × ULN or ALT ≥3 × ULN)a	8 (3.3)	1 (1.1)	18 (2.7)
TBL ≥2 × ULN and (AST ≥3 × ULN or ALT ≥3 × ULN) and ALP <2 × ULNa	8 (3.3)	1 (1.1)	9 (1.3)

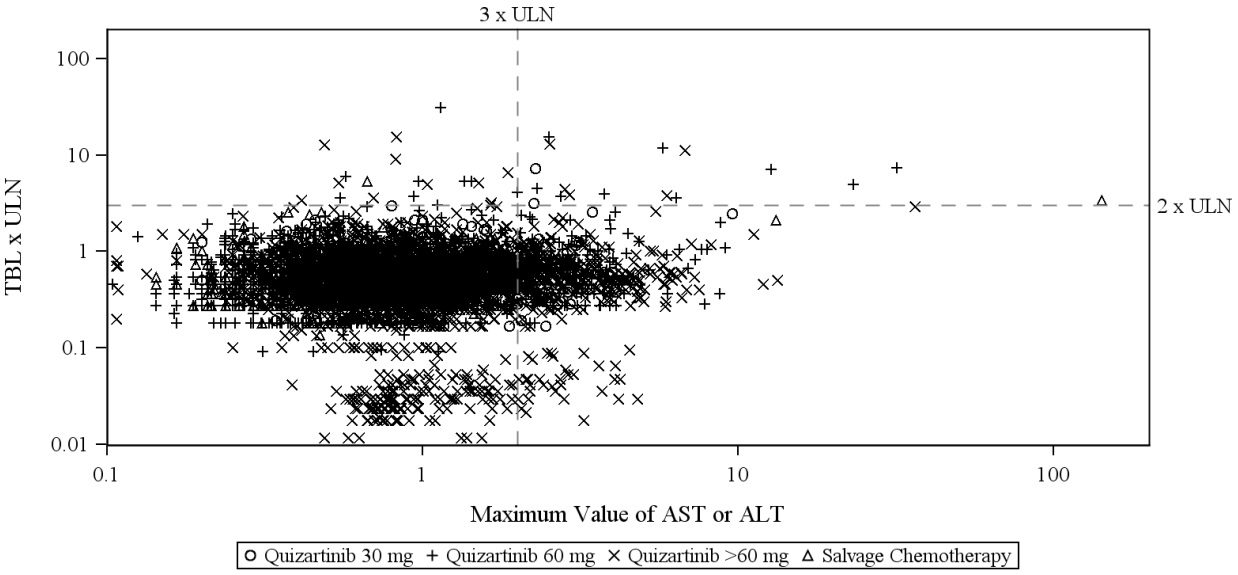
ULN: 基準値上限
a: TBL と ALT 及び AST の上昇は同時に起こらなくても良い。
Source: M5.3.5.1-1 Table 14.3.2.5 及び M5.3.5.3-2 Table 6.1.2, Table 6.2.2

R-R AML 患者併合群では、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上を示した被験者が 110 名（16.3%）であった。一方で、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群では、30 名（12.4%）、サルベージ化学療法群では 2 名（2.1%）であった。TBL の増加は投与群間で差が見られなかった（キザルチニブ単剤療法群 19 名［7.9%］、サルベージ化学療法群 5 名［5.3%］、R-R AML 患者併合群 53 名［7.9%］）。

R-R AML 患者併合群の薬剤性肝毒性評価（eDISH）プロットを図 2.7.4.3-1 に示す。

ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上及び TBL の基準値上限の 2 倍以上に該当した被験者は、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群で 8 名（3.3%）、R-R AML 患者併合群 18 名（2.7%）に認められた。いずれの事象も併用薬の影響があり、キザルチニブの投与が明らかに関係した肝障害は認められなかった。

図 2.7.4.3-1　薬剤性肝毒性評価（eDISH）プロット:　TBL vs ALT 又は AST－R-R AML 被験者（安全性解析対象集団）



ULN: 基準値上限
Source: M5.3.5.3-2 Figure 6.1.3

3.2.2　日本人被験者

全体を通して、血液生化学検査値のシフトは、日本人併合解析において顕著な悪化傾向は認められず、若干名で Grade 3 以上へのシフトが認められたのみであった（5.3.5.3-6）。

肝機能

日本人併合解析での肝酵素及び TBL の上昇の要約を表 2.7.4.3-7 に示す。

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、肝酵素と TBL がともに上昇した被験者はいなかった。

表 2.7.4.3-7　肝酵素及び総ビリルビン上昇の要約－日本人併合解析

	20 mg 群 N = 9 n (%)	30 mg 群 N = 3 n (%)	60 mg 群 N = 41 n (%)	全体 N = 53 n (%)
肝酵素				
AST ≥3 × ULN or ALT ≥3 × ULN	3 (33.3)	1 (33.3)	6 (14.6)	10 (18.9)
AST ≥5 × ULN or ALT ≥5 × ULN	1 (11.1)	0 (0.0)	3 (7.3)	4 (7.5)
AST ≥8 × ULN or ALT ≥8 × ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)	2 (3.8)
AST ≥10 × ULN or ALT ≥10 × ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.9)
AST ≥20 × ULN or ALT ≥20 × ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALP ≥2 × ULN	2 (22.2)	1 (33.3)	5 (12.2)	8 (15.1)
TBL 増加				
TBL ≥1.5 × ULN	2 (22.2)	0 (0.0)	1 (2.4)	3 (5.7)
TBL ≥2 × ULN	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (3.8)
TBL ≥2 × ULN and ALT ≥3 × ULNa	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TBL ≥2 × ULN and (AST ≥3 × ULN or ALT ≥3 × ULN)a	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TBL ≥2 × ULN and (AST ≥3 × ULN or ALT ≥3 × ULN) and ALP <2 × ULNa	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ULN: 基準値上限
a: TBL と ALT 及び AST の上昇は同時に起こらなくても良い。
Source: M5.3.5.3-6. Table 2.4.2-1

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

4.1　AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群

4.1.1　体重及びバイタルサイン

AC220-007 試験では、血圧低下及び体重減少がサルベージ化学療法群よりキザルチニブ単剤投与群の被験者で多く認められた。概して、ベースラインから観察時点及び投与群間でバイタルサイン（心拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧、体温）の顕著な変動は AC220-007 試験又は R-R AML 患者併合群でみられなかった（5.3.5.1-1、5.3.5.3-2）。

4.1.2　心電図

AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群での心電図変化を表 2.7.4.4-1 に示す。

心電図所見は、AESI の項（2.1.5.1.4.1）で詳細に示した。概して、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群では、R-R AML 患者併合群に比べて明らかな心電図異常値は少なかった。AC220-007 試験のサルベージ化学療法群では明らかな心電図異常値を示した被験者はほとんどいなかった。

AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群は、R-R AML 患者併合群に比べて QTcF が延長した被験者は少なかった。QTcF 延長は、両群ともに QTcF > 450 ms に該当する被験者が最も多く（キザルチニブ単剤療法群 47.3%、及び R-R AML 患者併合群 63.7%、以下同順）、QTcF > 480 ms（15.8%、28.9%）及び QTcF > 500 ms（3.3%、11.2%）に該当する被験者は QTcF > 450 ms の被験者より少なかった。ベースラインから 30 ms を超える QTcF 延長を示した被験者は

両群ともに被験者全体の過半数が該当したが、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群は R-R AML 患者併合群より少なかった（62.7%、76.3%）。60 ms を超える QTcF 延長を示した被験者は両群ともに 30 ms を超える QTcF 延長を示した被験者より少なかった（12.4%、27.4%）。

表 2.7.4.4-1　心電図測定値の要約－AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群（安全性解析対象集団）

心電図 データ	AC220-007 試験 [a]		R-R AML 患者併合群 N = 673[b] 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 (%)	
QTcF			
n	241	94	667
New > 450 ms	114 (47.3)	6 (6.4)	425 (63.7)
New > 480 ms	38 (15.8)	0 (0.0)	193 (28.9)
New > 500 ms	8 (3.3)	0 (0.0)	75 (11.2)
Increase > 30 ms from baseline	151 (62.7)	14 (14.9)	509 (76.3)
Increase > 60 ms from baseline	30 (12.4)	1 (1.1)	183 (27.3)
PR			
n	241	94	664
Increase > 25% from baseline and > 200 ms post-baseline	2 (0.8)	0 (0.0)	11 (1.7)
QRS			
n	241	94	667
Increase > 25% from baseline and > 100 ms post-baseline	2 (0.8)	0 (0.0)	15 (2.2)
Heart Rate			
n	241	94	667
Decrease > 25% from baseline and < 50 bpm post-baseline	4 (1.7)	0 (0.0)	17 (2.5)
Increase > 25% from baseline and > 100 bpm post-baseline	32 (13.3)	7 (7.4)	76 (11.4)

a: 投与開始前に少なくとも 3 回測定し、その平均値をベースラインとした。投与開始後のデータは、予定外の visit を含め、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。
b: 投与開始前の直前日に測定したすべてのデータの平均値をベースラインとした。投与開始後のデータは最も悪いデータをまとめた。治験薬投与中止後、30 日を超えるデータは含まれていない。
New は、投与開始前には認められておらずかつ投与後に少なくとも 1 回の心電図評価でみとめられた異常を分類した。
Source: M5.3.5.1-1 Table 14.3.4.2 及び M5.3.5.3-2 Table 8.1.1, Table 8.2.1

QTcF 延長（480 ms 超 500 ms 以下）が発現するまでの時間の中央値は、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群と R-R AML 患者併合群で同様であった（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、以下同順）。500 ms を超える QTcF 延長が発現するまでの時間の中央値は、キザルチニブ単剤療法群が R-R AML 患者併合群より長く（59.5 日、14.0 日）、AC220-007 試験のキザルチニブ単剤療法群内での比較でも、500 ms を超える QTcF が発現するまでの期間の中央値は、480 ms 超 500 ms 以下の QTcF が発現するまでの期間の中央値よりも長かった（それぞれ、59.5 日及び 15.0 日）。

表 2.7.4.4-2　Time-to-QTcF の概要－AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群（安全性解析対象集団）

QTcF 延長	AC220-007 試験 [a]		R-R AML 患者併合群 [b]
	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	N = 673
New > 480 to ≤ 500 ms			
n (%)	33 (13.7)	0	183 (27.4)
Median (days)	15.0	NA	14.0
Minimum to Maximum (days)	1 - 289	NA	1-289
New > 500 ms			
n (%)	8 (3.3)	0	75 (11.2)
Median (days)	59.5	NA	14.0
Minimum to Maximum (days)	6 - 331	NA	1-331
Increase from Baseline > 60 ms			
n (%)	30 (12.4)	1 (1.1)	183 (27.4)
Median (days)	29.0	2.0	15.0
Minimum to Maximum (days)	6 - 289	2 - 2	1-289

a: 投与開始前に少なくとも 3 回測定し、その平均値をベースラインとした。投与開始後のデータは、予定外の visit を含め、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。
b: 投与開始前の直前日に測定したすべてのデータの平均値をベースラインとした。投与開始後のデータは最も悪いデータをまとめた。治験薬投与中止後、30 日を超えるデータは含まれていない。
New は、投与開始前には認められておらずかつ投与後に少なくとも 1 回の心電図評価でみとめられた異常を分類した。
Source: 5.3.5.3-2 Table 8.2.2

4.2　日本人被験者

4.2.1　体重及びバイタルサイン

AC220-A-J201 試験及び AC220-A-J101 試験では、ベースラインから観察時点及び投与群間でバイタルサイン（心拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧、体温）の顕著な変動はみられなかった（5.3.3.2-1、5.3.5.2-1）。

4.2.2　心電図

AC220-A-J201 試験及び日本人併合解析での心電図変化の要約を表 2.7.4.4-3 及び表 2.7.4.4-4 に示す。

AC220-A-J201 試験では、QTcF > 450 ms が 15 名（40.5%）に認められたが、> 500 ms を示し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 の延長は、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。

日本人併合解析では、QTcF> 450 ms が 21 名（39.6%）に認められたが、> 500 ms を示し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 の延長は 23 名（43.4%）に認められ、60 ms を超える延長を示した被験者は 3 名（5.7%）に認められた。しかし、TEAE で Grade 3 以上の心電図 QT 延長として報告された事例はなかった。

表 2.7.4.4-3　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

表 2.7.4.4-4　心電図変化の要約－日本人併合解析

	20 mg 群 N = 9 n (%)	30 mg 群 N = 3 n (%)	60 mg 群 N = 41 n (%)	全体 N = 53 n (%)
QTcF				
n	9	3	41	53
New > 450 ms	3 (33.3)	1 (33.3)	17 (41.5)	21 (39.6)
New > 480 ms	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (4.9)	3 (5.7)
New > 500 ms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Increase from Baseline > 30 ms	4 (44.4)	2 (66.7)	17 (41.5)	23 (43.4)
Increase from Baseline > 60 ms	2 (22.2)	0 (0.0)	1 (2.4)	3 (5.7)
PR				
n	9	3	39	51
Increase from Baseline > 25% and PR > 200 ms	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.0)

n は、ベースライン及び少なくとも 1 回はベースライン以後の測定値を有する被験者数を示す。
Source: M5.3.5.3-8

4.3　造血幹細胞移植後のキザルチニブ投与開始における安全性評価

AC220-007 試験では、治験実施計画書の規定に合致し、キザルチニブの投与継続が可能な被験者は、HSCT 後のキザルチニブ投与の再開が可能であった。

AC220-007 試験で HSCT 後にキザルチニブを投与された被験者で HSCT 後に認められた有害事象を表 2.7.4.4-5 に示す。AC220-007 試験では、49 名の被験者で HSCT 後にキザルチニブの投与が再開され、キザルチニブ再開後の TEAE の発現率は全体集団より低かった。また、発現率が高かった HSCT 後の TEAE の各事象及びそれらの重症度は、HSCT 前の TEAE と同様であった。

また、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図の成績も AC220-007 試験全体の成績と同様であった。

表 2.7.4.4-5　HSCT 後にキザルチニブを投与された被験者での HSCT 後の有害事象（10%以上）－AC220-007 試験での該当被験者（1/2）

器官別大分類 基本語	HSCT 後のキザルチニブ単剤療法群 N=49 n (%)
すべての TEAE	42 (85.7)
胃腸障害	32 (65.3)
悪心	18 (36.7)
嘔吐	15 (30.6)
下痢	13 (26.5)
便秘	8 (16.3)
口内乾燥	5 (10.2)
消化不良	5 (10.2)
感染症および寄生虫症	32 (65.3)
上気道感染	7 (14.3)
尿路感染	7 (14.3)
肺炎	6 (12.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (59.2)
発熱	12 (24.5)
疲労	9 (18.4)
末梢性浮腫	6 (12.2)
臨床検査	28 (57.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (14.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (12.2)
血中クレアチニン増加	6 (12.2)
好中球数減少	6 (12.2)
血小板数減少	6 (12.2)
体重減少	6 (12.2)
心電図 QT 延長	5 (10.2)
白血球数減少	5 (10.2)
血液およびリンパ系障害	26 (53.1)
好中球減少症	12 (24.5)
貧血	11 (22.4)
血小板減少症	10 (20.4)
発熱性好中球減少症	5 (10.2)
代謝および栄養障害	25 (51.0)
食欲減退	12 (24.5)
低カリウム血症	9 (18.4)
低マグネシウム血症	5 (10.2)

表 2.7.4.4-5　HSCT 後にキザルチニブを投与された被験者での HSCT 後の有害事象（10%以上）－AC220-007 試験での該当被験者（2/2）

器官別大分類 基本語	HSCT 後のキザルチニブ単剤療法群 N=49 n (%)
筋骨格系および結合組織障害	24 (49.0)
背部痛	5 (10.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (46.9)
咳嗽	10 (20.4)
呼吸困難	6 (12.2)
皮膚および皮下組織障害	21 (42.9)
発疹	9 (18.4)
そう痒症	5 (10.2)
神経系障害	16 (32.7)
頭痛	8 (16.3)
免疫系障害	13 (26.5)
移植片対宿主病	8 (16.3)

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 14.3.1.31

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

キザルチニブの安全性に関連する使用経験について、内因性要因（年齢、性別、人種等）及び外因性要因（地域、強い CYP3A 阻害剤の併用等）別の TEAE の解析、並びに特別な状況下（食事の影響、薬物相互作用等）における安全性を記載する。

5.1 内因性要因

R-R AML 患者併合群の内因性要因別 TEAE を示す。内因性要因として、年齢、性別、人種、ベースラインの BMI、及び同種 HSCT 歴の影響を検討した。

5.1.1 年齢

AC220-007 試験の被験者を 65 歳未満 及び 65 歳以上に区分して解析した。AC220-007 試験の被験者の約 75%が 65 歳未満であった。キザルチニブ単剤療法群では、サブグループ間で TEAE の発現に違いはなかった。また、Grade 3 以上の TEAE の発現、TESAE、治験薬投与中止に至った TEAE、死亡もサブグループ間で違いは見られなかった。

個々の事象では、65 歳未満の被験者では悪心、嘔吐、血小板減少症、及び頭痛の発現が 65 歳以上の被験者より多かった。逆に、発熱、心電図 QT 延長、及び末梢性浮腫は、65 歳以上の被験者で多かった（5.3.5.1-1　Table 10.35）。

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）に区分して解析した。また、60 mg 群においても同様に、65 歳未満（205 名）、65 歳以上 75 歳未満（60 名）、及び 75 歳以上（12 名）に区分して解析した。

R-R AML 患者併合群での年齢別の有害事象の概要及び 60 mg 群での年齢別有害事象をそれぞれ表 2.7.4.5-1 及び表 2.7.4.5-2 に示す。

表 2.7.4.5-1　年齢別の治療中に発現した有害事象－R-R AML 患者併合群（安全性解析対象集団）

	<65 歳 N = 436 n (%)	65-75 歳 N = 194 n (%)	≥75 歳 N = 43 n (%)	全体 N = 673 n (%)
すべての TEAE	431 (98.9)	193 (99.5)	43 (100.0)	667 (99.1)
治験薬投与中止に至った TEAE	95 (21.8)	59 (30.4)	19 (44.2)	173 (25.7)
治験薬投与中断に至った TEAE	116 (26.6)	74 (38.1)	21 (48.8)	211 (31.4)
死亡に至った TEAE	102 (23.4)	71 (36.6)	20 (46.5)	193 (28.7)
Grade ≥3 の TEAE	377 (86.5)	177 (91.2)	43 (100.0)	597 (88.7)
Grade ≥4 の TEAE	262 (60.1)	118 (60.8)	33 (76.7)	413 (61.4)

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: M5.3.5.3-2 Table 5.2.1.1

表 2.7.4.5-2　60 mg 群の年齢別の治療中に発現した有害事象（65 歳未満又は 65 歳から 75 歳未満で 10%以上、及び群間で 5%以上の差あり）－R-R AML 患者併合群（安全性解析対象集団）

基本語	キザルチニブ 60 mg 群					
	<65 歳 N = 205		65-75 歳 N = 60		≥75 歳 N = 12	
	TEAE n (%)	Grade ≥3 n (%)	TEAE n (%)	Grade ≥3 n (%)	TEAE n (%)	Grade ≥3 n (%)
すべての TEAE	202 (98.5)	180 (87.8)	60 (100.0)	51 (85.0)	12 (100.0)	12 (100.0)
悪心	104 (50.7)	8 (3.9)	24 (40.0)	1 (1.7)	5 (41.7)	0 (0.0)
嘔吐	75 (36.6)	10 (4.9)	13 (21.7)	1 (1.7)	5 (41.7)	0 (0.0)
発熱	73 (35.6)	5 (2.4)	29 (48.3)	4 (6.7)	4 (33.3)	0 (0.0)
貧血	68 (33.2)	57 (27.8)	23 (38.3)	16 (26.7)	6 (50.0)	5 (41.7)
下痢	59 (28.8)	3 (1.5)	21 (35.0)	1 (1.7)	3 (25.0)	1 (8.3)
低カリウム血症	58 (28.3)	21 (10.2)	21 (35.0)	6 (10.0)	4 (33.3)	1 (8.3)
血小板減少症	58 (28.3)	55 (26.8)	9 (15.0)	8 (13.3)	3 (25.0)	2 (16.7)
頭痛	52 (25.4)	2 (1.0)	7 (11.7)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	44 (21.5)	7 (3.4)	21 (35.0)	4 (6.7)	5 (41.7)	1 (8.3)
腹部痛	36 (17.6)	5 (2.4)	6 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	35 (17.1)	2 (1.0)	15 (25.0)	1 (1.7)	5 (41.7)	0 (0.0)
便秘	35 (17.1)	0 (0.0)	14 (23.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
発疹	34 (16.6)	0 (0.0)	5 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	33 (16.1)	11 (5.4)	2 (3.3)	1 (1.7)	2 (16.7)	1 (8.3)
低マグネシウム血症	32 (15.6)	0 (0.0)	6 (10.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)
口内炎	30 (14.6)	4 (2.0)	5 (8.3)	0 (0.0)	6 (50.0)	1 (8.3)
肺炎	26 (12.7)	19 (9.3)	13 (21.7)	9 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	25 (12.2)	1 (0.5)	4 (6.7)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	25 (12.2)	4 (2.0)	3 (5.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)
背部痛	25 (12.2)	3 (1.5)	3 (5.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
血小板数減少	24 (11.7)	21 (10.2)	10 (16.7)	9 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	18 (8.8)	4 (2.0)	12 (20.0)	1 (1.7)	2 (16.7)	0 (0.0)
体重減少	15 (7.3)	1 (0.5)	10 (16.7)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)
味覚異常	12 (5.9)	0 (0.0)	8 (13.3)	0 (0.0)	4 (33.3)	0 (0.0)
上腹部痛	12 (5.9)	0 (0.0)	8 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙宿	11 (5.4)	0 (0.0)	8 (13.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
挫傷	8 (3.9)	1 (0.5)	7 (11.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)
心房細動	6 (2.9)	1 (0.5)	6 (10.0)	3 (5.0)	1 (8.3)	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: M5.3.5.3-2 Table 5.2.3.1

TEAE について、65 歳未満の被験者で 65 歳以上 75 歳未満より発現率が高かった TEAE（10%以上発現率が高い）は、悪心（65 歳未満 50.7%、65 歳以上 75 歳未満 40.0%、以下同順）、嘔吐（36.6%、21.7%）、血小板減少症（28.3%、15.0%）、頭痛（25.4%、11.7%）、ALT 増加（16.1%、3.3%）であった。逆に、65 歳以上 75 歳未満で 65 歳未満の被験者より発現率が高かった TEAE（10%以上発現率が高い）は、発熱（35.6%、48.3%）、心電図 QT 延長（21.5%、35.0%）、及

び鼻出血（8.8%、20.0%）であった。

QTcF では、> 450 ms が 65 歳以上 75 歳未満で 69.9%、75 歳以上で 68.3%、及び 65 歳未満で 60.6%に認められた。また、QTcF 延長は、> 30 ms が 65 歳未満で 74.1%、65 歳以上 75 歳未満で 81.4%、及び 75 歳以上で 75.6%、> 60 ms が 65 歳未満で 26.6%、65 歳以上 75 歳未満で 27.8%、及び 75 歳以上で 34.1%であった（5.3.5.3-2 Table 8.2.1.1）。

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、65 歳未満及び 65 歳以上の被験者間で 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（5.3.5.2-1 Table 14.3-1.11）。

5.1.2 性別

AC220-007 試験及び R-R AML 患者併合群で、性別による TEAE の発現状況に差は見られなかった。また、Grade 3 以上の TEAE の発現も男性と女性で同様であった。キザルチニブ投与群では、TESAE、中止に至った有害事象、及び死亡に至った有害事象の割合は男性と女性で同様であった。また、発現率が高い TEAE も男性と女性で同様であった（5.3.5.1-1 Table 10.36, Table 10.37 及び 5.3.5.3-2 Table 5.2.1.2）。

AC220-007 試験では、嘔吐、下痢、心電図 QT 延長、血小板減少症、頭痛、末梢性浮腫、及び呼吸困難が男性より女性で多く発現した（5%以上の差）。他の事象は男性と女性で同程度であった（5.3.5.1-1 Table 10.36）。

R-R AML 患者併合群では、男性で発現率が高かった TEAE は、悪心（44.1%）、発熱（35.9%）、及び発熱性好中球白血病（35.9%）であった。女性では、悪心（53.8%）、嘔吐（38.7%）、下痢（37.8%）及び貧血（37.2%）であった（5.3.5.3-2 Table 5.2.3.2）。

QTcF については、> 450 ms が女性で 70.4%、男性で 57.1%の被験者に認められた。また、QTcF の延長では、> 30 ms 及び> 60 ms の延長の発現率は男性と女性で同程度であった（5.3.5.3-2 Table 8.2.1.2）。

R-R AML 患者併合群の 60 mg 群での男女別の有害事象を表 2.7.4.5-3 に示す。

R-R AML 患者併合群の 60 mg 群においても、性別による TEAE の発現率及び発現事象は同様であった。

表 2.7.4.5-3　60 mg 群の性別の治療中に発現した有害事象（いずれかの性別で 10%以上かつ群間で 2%以上の差あり）－R-R AML 患者併合群（安全性解析対象集団）

基本語	キザルチニブ 60 mg 群			
	男性 N = 132		女性 N = 145	
	TEAE n (%)	Grade ≥3 n (%)	TEAE n (%)	Grade ≥3 n (%)
すべての TEAE	130 (98.5)	113 (85.6)	144 (99.3)	130 (89.7)
発熱	52 (39.4)	5 (3.8)	54 (37.2)	4 (2.8)
貧血	43 (32.6)	34 (25.8)	54 (37.2)	44 (30.3)
嘔吐	41 (31.1)	5 (3.8)	52 (35.9)	6 (4.1)
下痢	37 (28.0)	0 (0.0)	46 (31.7)	5 (3.4)
疲労	33 (25.0)	4 (3.0)	42 (29.0)	10 (6.9)
心電図 QT 延長	28 (21.2)	2 (1.5)	42 (29.0)	10 (6.9)
血小板減少症	28 (21.2)	25 (18.9)	42 (29.0)	40 (27.6)
便秘	27 (20.5)	0 (0.0)	23 (15.9)	0 (0.0)
頭痛	26 (19.7)	1 (0.8)	35 (24.1)	1 (0.7)
好中球減少症	24 (18.2)	23 (17.4)	31 (21.4)	30 (20.7)
呼吸困難	22 (16.7)	5 (3.8)	33 (22.8)	8 (5.5)
末梢性浮腫	22 (16.7)	1 (0.8)	33 (22.8)	2 (1.4)
低血圧	19 (14.4)	5 (3.8)	17 (11.7)	4 (2.8)
背部痛	19 (14.4)	2 (1.5)	10 (6.9)	1 (0.7)
好中球数減少	18 (13.6)	17 (12.9)	15 (10.3)	13 (9.0)
口内炎	17 (12.9)	1 (0.8)	24 (16.6)	4 (2.8)
肺炎	17 (12.9)	15 (11.4)	22 (15.2)	13 (9.0)
浮動性めまい	15 (11.4)	0 (0.0)	25 (17.2)	1 (0.7)
無力症	15 (11.4)	2 (1.5)	21 (14.5)	6 (4.1)
上気道感染	15 (11.4)	5 (3.8)	8 (5.5)	0 (0.0)
関節痛	14 (10.6)	1 (0.8)	8 (5.5)	0 (0.0)
不安	14 (10.6)	1 (0.8)	10 (6.9)	3 (2.1)
低ナトリウム血症	14 (10.6)	5 (3.8)	10 (6.9)	4 (2.8)
鼻出血	12 (9.1)	3 (2.3)	20 (13.8)	2 (1.4)
点状出血	12 (9.1)	0 (0.0)	18 (12.4)	2 (1.4)
低カルシウム血症	12 (9.1)	0 (0.0)	17 (11.7)	1 (0.7)
不眠症	12 (9.1)	0 (0.0)	15 (10.3)	1 (0.7)
四肢痛	8 (6.1)	0 (0.0)	20 (13.8)	1 (0.7)
上腹部痛	5 (3.8)	0 (0.0)	15 (10.3)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (3.8)	2 (1.5)	15 (10.3)	1 (0.7)
尿路感染	3 (2.3)	3 (2.3)	19 (13.1)	7 (4.8)

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: M5.3.5.3-2 Table 5.2.3.2

R-R AML 患者併合群の 60 mg 群で、Grade 3 以上の TEAE の発現率は、男性と女性で同程度であった（女性 89.7%、男性 85.6%、以下同順）。Grade 3 以上の心電図 QT 延長（6.9%、1.5%）、血小板減少症（27.6%、18.9%）、及び貧血（30.3%、25.8%）は女性で多かった。Grade 3 以上の好中球数減少（12.9%、9.0%）は男性で多かった。

AC220-A-J201 試験の日本人被験者の性別の内訳は、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（5.3.5.2-1 Table 14.3-1.12）。

5.1.3 人種

R-R AML 患者併合群の多くの被験者は白人（551 名［81.9%］）であり、白人での TEAE の発現状況は AC220-007 試験のキザルチニブ投与群と同様であった。他の人種については、被験者数が少ないため評価に限界があるものの、概ね、TEAE の発現状況や個々の事象は、サブグループ間を通して同様であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.28 及び 5.3.5.3-2 Table 5.2.1.3）。

5.1.4 ベースラインの BMI

AC220-007 試験のキザルチニブ投与群及び R-R AML 患者併合群の被験者の多くは、ベースラインの BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満であった。概ね、TEAE の発現状況や個々の事象は、サブグループ間を通して同様であった（5.3.5.1-1 Table 14.1.2.3 及び 5.3.5.3-2 Table 3.2.1.7）。

AC220-A-J201 試験の日本人被験者の BMI の内訳は、BMI 25 kg/m^2 未満が 36 名、BMI 25 kg/m^2 以上は 1 名のみであった。日本人併合解析では、BMI 18.5 kg/m^2 未満が 10 名、18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満 が 40 名、及び 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満が 3 名であった。被験者数が少なく、サブグループ間での比較は困難であった（5.3.5.2-1 Table 14.3-1.14 及び 5.3.5.3-6 Table 2.3.1-37）。

5.1.5 同種造血幹細胞移植歴

同種 HSCT 歴ありの被験者数は少なかったものの、R-R AML 患者併合群の 60 mg 群では同種 HSCT 歴あり（70 名）の被験者は、HSCT 歴なし（207 名）の被験者より Grade 3 の TEAE の発現率が高かった（あり 94.3%、なし 85.5%、以下同順）。概ね、TEAE の事象はサブグループ間で同様であった（5.3.5.3-2 Table 5.2.3.5）。

発現が多かった TEAE はサブグループ間で同様であったが、同種 HSCT 歴ありの被験者では、同種 HSCT 歴なしの被験者より発現率が高い傾向にあった。10%以上の差が見られた TEAE は、発熱性好中球減少症（30 名［42.9%］、64 名［30.9%］）、末梢性浮腫（23 名［32.9%］、32 名［15.5%］）、及び皮膚 GVHD（11 名［15.7%］、5 名［2.4%］）であった。これらの事象は、発熱性好中球減少症を除いて両サブグループで低い Grade であった。Grade 3 以上の発熱性好中球減少症の発現率は、同種 HSCT 歴のある被験者が同種 HSCT 歴のない被験者より高かった（28 名［40.0%］、59 名［28.5%］）。Grade 3 以上の TEAE で差が見られた事象は、肺炎（12 名［17.1%］、16 名［7.7%］）、疲労（7 名［10.0%］、7 名［3.4%］）、及び皮膚 GVHD（6 名［8.6%］、0 名）であった。

発現が多かった TEAE（10%以上）の中で、肝機能に関する事象は同種 HSCT 歴ありとなしで同程度であった。その内訳は ALT 増加（9 名［12.9%］、28 名［13.5%］）、AST 増加（7 名［10.0%］、23 名［11.1%］）、及び血中ビリルビン増加（5 名［7.1%］、23 名［11.1%］）で

あった。

AC220-A-J201 試験の日本人被験者の HSCT 歴の内訳は、HSCT 歴ありが 5 名及び HSCT 歴なしが 32 名であった。被験者数が少なく、サブグループ間での比較は困難であった（5.3.3.2-1 Table 14.3-1.13）。

5.2 外因性要因

外因性要因として、地域及び強い CYP3A 阻害剤併用の影響を検討した。さらに、食事の影響について述べる。

5.2.1 地域

R-R AML 患者併合群では、北米からの被験者が 328 名、欧州及びオーストラリアからの被験者（合算）が 327 名、及びアジアからの被験者が 18 名であった。概して、発現率が高い TEAE 及び個々の事象の発現状況は地域間で同様であった（5.3.5.3-2 Table 5.2.1.4）。

5.2.2 食事の影響

キザルチニブを食後に投与した場合、キザルチニブの吸収に対して臨床的に意味のある影響は及ぼさなかった（2.7.2.3.3.1）。

5.2.3 強い CYP3A 阻害剤の併用

AC220-007 試験では、強い CYP3A 阻害剤を投与する場合、キザルチニブの投与量を減量した。強い CYP3A 阻害剤の併用に関わらず、Grade 3 及び Grade 4 以上の TEAE の発現率は同程度であった（Grade 3: 併用あり 91.1%、併用なし 87.0%、Grade 4: 併用あり 62.9%、併用なし 60.3%）。治験薬投与中止に至った有害事象は、併用ありで 26.8%、併用なしで 24.9%であり、死亡に至った有害事象の発現率は併用ありで 33.6%、併用なしで 25.2%であった。全体的な TEAE の発現率及び個々の事象の発現状況には強い CYP3A 阻害剤の使用の有無で差は見られなかった（5.3.5.3-2 Table 5.2.1.6, Table 5.2.3.6）。

強い CYP3A 阻害剤の使用の有無による心電図 QT 間隔の変化を表 2.7.4.5-4 に示す。心電図 QT 延長の TEAE は、強い CYP3A 阻害剤の使用の有無にかかわらず同様であった。また、心電図 QT 延長の TEAE 及び QTcF のベースラインからの延長も強い CYP3A 阻害剤の使用の有無で差が見られなかった。

表 2.7.4.5-4　強い CYP3A 阻害剤併用による心電図 QT 間隔の変化（R-R AML 患者併合群）

	併用あり N = 280 n (%)	併用なし N = 393 n (%)	全体 N = 673 n (%)
心電図 QT 延長の TEAE	77 (27.5)	101 (25.7)	178 (26.4)
QTcF			
n	278	389	667
New > 450 ms	182 (65.5)	243 (62.5)	425 (63.7)
New > 480 ms	84 (30.2)	109 (28.0)	193 (28.9)
New > 500 ms	31 (11.2)	44 (11.3)	75 (11.2)
Increase > 30 ms from baseline	217 (78.1)	292 (75.1)	509 (76.3)
Increase > 60 ms from baseline	85 (30.6)	98 (25.2)	183(27.4)

Source: M5.3.5.3-2 Table 5.2.3.6, Table 8.2.1.6

AC220-A-J201 試験の日本人被験者における強い CYP3A 阻害剤併用の内訳は、強い CYP3A 阻害剤併用ありが 6 名及び強い CYP3A 阻害剤併用なしが 31 名であった。被験者数が少なく、サブグループ間での比較は困難であった（5.3.5.2-1 Table 14.3-1.15）。

5.3　薬物相互作用

薬物相互作用試験の薬物動態の結果の詳細な要約は 2.7.2.2 に示す。

AC220-015 試験では、キザルチニブとケトコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）の間に相互作用が認められ、キザルチニブの曝露量（AUC）が約 90%増加した。キザルチニブと強い CYP3A 阻害剤を併用投与した場合、定常状態でのキザルチニブの曝露量は約 2 倍になると予測された。AC220-007 試験の治験実施計画書で規定したとおり、強い CYP3A 阻害剤と併用投与する場合には、キザルチニブの投与量を減量すべきと考えられた（2.7.2.2.2.7）。一方、キザルチニブとフルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）の間にも相互作用が認められたが、その程度は弱く（曝露量の約 20%増加）、臨床的に重要でないと考えられた。

AC220-012 試験では、キザルチニブ（60 mg 経口投与）とリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）との併用投与によって、キザルチニブの曝露量は約 70%減少し、CYP3A 誘導はキザルチニブの曝露及び代謝に影響を及ぼすと考えられた（2.7.2.2.2.6）。

In vitro 試験では、キザルチニブが P 糖タンパク（p-glycoprotein: P-gp）の基質であることが示唆されている。しかし、P-gp はキザルチニブの吸収への関与は小さい（2.7.2.2.1.5）。

キザルチニブと胃酸分泌抑制薬を併用投与してもキザルチニブの吸収には影響を及ぼさない（2.7.2.3.3.2.2）。

5.4　妊娠及び授乳時の使用

臨床試験では、妊娠中及び授乳中のキザルチニブの投与に関するデータは得られていない。

5.5　過量投与

薬剤の過量投与を評価する試験は実施しておらず、臨床でのキザルチニブの過量投与の経

験は少ない。臨床試験で 450 mg までの投与量の反復投与を評価したところ、DLT として QT 間隔延長が認められた。キザルチニブに特異的な解毒剤はない。過量投与時には、必要に応じて対症療法又は支持療法を行い、血液学検査及び心電図モニタリングを行うとともに、電解質バランス及び QT 間隔延長やトルサード ド ポアントを誘発する可能性のある併用薬に注意を払う必要がある。

これまで、偶発的な過量投与が 3 名の被験者で報告されている。そのうち 2 名は被験者が誤ってキザルチニブを規定より多く服用したもので、総投与量は臨床試験での投与範囲内であった（335 mg 1 名、120 mg 1 名）。335 mg を服用した被験者では、直後に嘔吐が認められたが、それ以外に副作用及び治験薬の投与に関する変更はなかった。

他の 1 名は 7[redacted]歳の女性被験者で、キザルチニブ塩酸塩 900 mg を単回摂取した。服用予定の錠剤は 1 錠（30 mg）のみであったが、服用指示の誤りにより、容器に入っている 30 錠（900 mg）すべてを服用した。同被験者には、服用後に 30 分間にわたり嘔吐が発現した。嘔吐以外の事象は報告されなかった。心電図検査では、QTcF は正常であった。キザルチニブ投与は中断されたが、中断後 8 日目に投与が再開された。

5.6　薬物乱用

薬物乱用を評価する試験は実施していない。しかし、キザルチニブの特性を踏まえると、薬物乱用はないと見込まれる。

5.7　離脱症状及び反跳現象

キザルチニブの離脱症状及び反跳現象を評価する試験は実施していない。しかし、キザルチニブの特性を踏まえると、離脱症状及び反跳現象はないと見込まれる。

5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価する試験は実施していない。得られている安全性データからは、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する問題は指摘されていない。

6. 市販後データ

キザルチニブはいずれの国でも販売されていないため、該当しない。

7. 付録

別添

参考文献

2.7.1 で引用した参考文献

2.7.1.4 参考文献 参照

2.7.2 で引用した参考文献

2.7.2.5 参考文献 参照

2.7.3 で引用した参考文献

2.7.3.7 参考文献 参照

2.7.4 で引用した参考文献

該当なし