目次

1. AC220-014 試験—A Phase 1, Open-Label, Randomized, Single Dose, Parallel Group, Relative Bioavailability Study of Two AC220 Formulations in Healthy Volunteers—.....23
1.1 治験方法 23
1.1.1 被験者数の設定根拠 25
1.1.2 用法・用量の設定根拠 26
1.2 被験者の内訳 26
1.3 解析対象 27
1.4 被験者背景 27
1.5 薬物動態の結果 28
1.5.1 血漿中キザルチニブ 28
1.5.2 血漿中 AC886 30
1.5.3 血漿中キザルチニブ+AC886 31
1.5.4 用量比例性 32
1.5.5 キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+AC886 の薬物動態に及ぼす性別の影響（探索的解析） 33
1.6 安全性の結果 34
1.6.1 有害事象・副作用の分析 34
1.6.1.1 有害事象 34
1.6.1.2 副作用 34
1.6.1.3 死亡 34
1.6.1.4 重篤な有害事象 34
1.6.1.5 投与中止に至った有害事象 35
1.6.2 臨床検査値 35
1.6.3 バイタルサイン 35
1.6.4 心電図 35
1.7 結論 35
2. AC220-019 試験—A Phase 1, Open-label, Randomized, Single-dose, Parallel-group Study to Evaluate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Quizartinib and its Active Metabolite, AC886, in Healthy Subjects— 36
2.1 治験方法 36
2.1.1 被験者数の設定根拠 39
2.1.2 用法・用量の設定根拠 39
2.2 被験者の内訳 39
2.3 解析対象 40
2.4 被験者背景 40

2.5　薬物動態の結果 41
2.5.1　血漿中キザルチニブ 41
2.5.2　血漿中 AC886 44
2.5.3　血漿中キザルチニブ+ AC886 46
2.6　安全性の結果 47
2.6.1　有害事象・副作用の分析 47
2.6.1.1　有害事象 47
2.6.1.2　副作用 48
2.6.1.3　死亡 48
2.6.1.4　重篤な有害事象 48
2.6.1.5　投与中止に至った有害事象 48
2.6.2　臨床検査値 48
2.6.3　バイタルサイン 48
2.6.4　心電図 49
2.6.5　身体所見 49
2.7　結論 49
3.　AC220-008 試験—A Phase 1, Open-Label, Randomized, Balanced, Single-Dose, Parallel Design AC220 Food Effect Study in Healthy Volunteers— 50
3.1　治験方法 50
3.1.1　被験者数の設定根拠 52
3.1.2　用法・用量の設定根拠 53
3.2　被験者の内訳 53
3.3　解析対象 54
3.4　被験者背景 54
3.5　薬物動態の結果 55
3.5.1　中間統計解析 55
3.5.2　キザルチニブ及び AC886 への曝露に対する食事の影響 55
3.5.2.1　血漿中キザルチニブ 56
3.5.2.2　血漿中 AC886 59
3.5.2.3　血漿中キザルチニブ+ AC886 及び AC886／キザルチニブ 63
3.6　安全性の結果 65
3.6.1　有害事象・副作用の分析 65
3.6.1.1　有害事象 65
3.6.1.2　副作用 66
3.6.1.3　死亡 67
3.6.1.4　重篤な有害事象 67
3.6.1.5　投与中止に至った有害事象 67

3.6.2 臨床検査値 67
3.6.2.1 血液生化学検査 67
3.6.2.2 血液学的検査 67
3.6.2.3 尿検査 68
3.6.3 バイタルサイン 68
3.6.4 身体所見 68
3.6.5 心電図 68
3.7 結論 69
4. AC220-006 試験—A Phase 1 Study of the Absorption, Metabolism, and Elimination of AC220 in Healthy Normal Male Volunteers— 70
4.1 治験方法 70
4.1.1 被験者数の設定根拠 73
4.1.2 用法・用量の設定根拠 73
4.2 被験者の内訳 73
4.3 解析対象 74
4.4 被験者背景 74
4.5 薬物動態の結果 75
4.5.1 血漿中キザルチニブ 75
4.5.2 血漿中 AC886 75
4.5.3 血漿中 AC886／血漿中キザルチニブ比 75
4.5.4 血液中及び血漿中の総放射能量 78
4.5.5 尿中及び糞便中への総放射能の排泄 79
4.5.6 代謝物のプロファイリング及び同定 80
4.5.6.1 血漿中代謝物 80
4.5.6.2 尿中代謝物 81
4.5.6.3 糞便中代謝物 81
4.6 安全性の結果 82
4.6.1 有害事象・副作用の分析 82
4.6.1.1 有害事象 82
4.6.1.2 副作用 83
4.6.1.3 死亡 83
4.6.1.4 重篤な有害事象 84
4.6.1.5 投与中止に至った有害事象 84
4.6.2 臨床検査値 84
4.6.3 バイタルサイン 84
4.6.4 心電図 84
4.7 結論 84

5. AC220-A-J101 試験—A Phase 1, Open-label, Dose Escalation Study of Quizartinib, an Oral FLT3 Inhibitor, in Japanese Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia— 85
5.1 治験方法 85
5.1.1 被験者数の設定根拠 90
5.1.2 用法・用量の設定根拠 90
5.2 被験者の内訳 90
5.3 解析対象 91
5.4 被験者背景 91
5.5 有効性の結果 93
5.6 薬物動態の結果 93
5.6.1 キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+AC886 93
5.6.1.1 血漿中濃度 93
5.6.1.2 薬物動態パラメータ 96
5.7 薬力学の結果 98
5.8 安全性の結果 98
5.8.1 投与状況 98
5.8.2 有害事象・副作用の分析 99
5.8.2.1 有害事象 99
5.8.2.2 用量制限毒性 100
5.8.2.3 副作用 100
5.8.2.4 死亡 100
5.8.2.5 重篤な有害事象 100
5.8.2.6 投与中止に至った有害事象 100
5.8.3 臨床検査値 101
5.8.4 バイタルサイン 101
5.8.5 心電図 101
5.9 結論 101
6. CP0001 試験—A Phase 1 Open-Label, Sequential Dose Escalation Study Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AC220 when Administered Daily to Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia— 102
6.1 治験方法 102
6.1.1 被験者数の設定根拠 107
6.1.2 用法・用量の設定根拠 107
6.2 被験者の内訳 107
6.3 解析対象 108

6.4 被験者背景 108
6.5 有効性の結果 109
6.5.1 有効性評価 109
6.5.2 血液学的改善効果 112
6.5.3 無増悪生存期間 113
6.5.4 全生存期間 113
6.5.5 FLT3-ITD 変異状態に基づく有効性評価 113
6.5.6 骨髄異形成症候群又は骨髄異形成症候群／骨髄増殖性疾患の有無、同種造血幹細胞移植の既往、及びベースライン時のパフォーマンスステータスに基づく有効性評価 114
6.6 薬物動態の結果 114
6.7 薬力学の結果 114
6.8 安全性の結果 115
6.8.1 投与状況 115
6.8.2 有害事象・副作用の分析 117
6.8.2.1 有害事象 117
6.8.2.2 用量制限毒性 117
6.8.2.3 副作用 117
6.8.2.4 死亡 117
6.8.2.5 重篤な有害事象 118
6.8.2.6 投与中止に至った有害事象 118
6.8.3 臨床検査値及びバイタルサイン 118
6.8.4 心電図 119
6.9 結論 119
7. AC220-016 試験—A Phase 1, Open label, Single dose, Parallel group Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Quizartinib and its Active Metabolite, AC886, in Subjects with Mild or Moderate Hepatic Impairment Compared to Healthy Subjects— 120
7.1 治験方法 120
7.1.1 被験者数の設定根拠 122
7.1.2 用法・用量の設定根拠 122
7.2 被験者の内訳 123
7.3 解析対象 123
7.4 被験者背景 123
7.5 薬物動態の結果 125
7.5.1 血漿中キザルチニブ 125
7.5.1.1 定常状態における血漿中キザルチニブの推定濃度推移 129
7.5.2 血漿中 AC886 130

7.5.2.1 定常状態における血漿中 AC886 の推定濃度推移 134
7.5.3 血漿中キザルチニブ+AC886 135
7.5.3.1 定常状態における血漿中キザルチニブ+AC886 の推定濃度推移 137
7.5.4 血漿タンパク結合 139
7.5.5 薬物動態パラメータと肝機能パラメータとの相関性の探索 139
7.5.6 濃度-QT 間隔関連性 139
7.6 安全性の結果 140
7.6.1 有害事象・副作用の分析 140
7.6.1.1 有害事象 140
7.6.1.2 副作用 140
7.6.1.3 死亡 141
7.6.1.4 重篤な有害事象 141
7.6.1.5 投与中止に至った有害事象 141
7.6.2 臨床検査値 141
7.6.3 バイタルサイン 141
7.6.4 心電図 141
7.7 結論 141
8. AC220-015 試験—A Phase 1, Open-label, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Effect of Ketoconazole and Fluconazole on the Pharmacokinetics of Quizartinib and its Active Metabolite, AC886, in Healthy Volunteers— 143
8.1 治験方法 143
8.1.1 被験者数の設定根拠 147
8.1.2 用法・用量の設定根拠 147
8.2 被験者の内訳 147
8.3 解析対象 147
8.4 被験者背景 148
8.5 薬物動態の結果 148
8.5.1 血漿中キザルチニブ 148
8.5.2 血漿中 AC886 151
8.5.3 血漿中キザルチニブ+AC886 154
8.5.4 キザルチニブ反復経口投与時のシミュレーション結果 156
8.6 安全性の結果 158
8.6.1 有害事象・副作用の分析 158
8.6.1.1 有害事象 158
8.6.1.2 副作用 158
8.6.1.3 死亡 158

8.6.1.4 重篤な有害事象 158
8.6.1.5 投与中止に至った有害事象 159
8.6.2 臨床検査値 159
8.6.3 バイタルサイン 159
8.6.4 心電図 159
8.7 結論 159
9. AC220-018 試験—A Phase 1, Open label, Randomized, Parallel group Study to Evaluate the Effect of Lansoprazole on the Pharmacokinetics of Quizartinib and Its Active Metabolite, AC886, in Healthy Subjects— 160
9.1 治験方法 160
9.1.1 被験者数の設定根拠 164
9.1.2 用法・用量の設定根拠 164
9.2 被験者の内訳 164
9.3 解析対象 165
9.4 被験者背景 165
9.5 薬物動態の結果 166
9.5.1 血漿中キザルチニブ 166
9.5.2 血漿中 AC886 169
9.5.3 血漿中キザルチニブ+AC886 171
9.6 安全性の結果 173
9.6.1 有害事象・副作用の分析 173
9.6.1.1 有害事象 173
9.6.1.2 副作用 174
9.6.1.3 死亡 174
9.6.1.4 重篤な有害事象 174
9.6.1.5 投与中止に至った有害事象 174
9.6.2 臨床検査値 174
9.6.2.1 血液学的検査 174
9.6.2.2 血液生化学検査 175
9.6.2.3 尿検査 175
9.6.3 バイタルサイン 175
9.6.4 心電図 175
9.7 結論 175
10. AC220-012 試験—A Phase 1, Open-Label, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Ketoconazole and Rifampin on the Pharmacokinetics of AC220 and its Active Metabolite, AC886, in Healthy Volunteers— 177

10.1 治験方法 177
10.1.1 被験者数の設定根拠 184
10.1.2 用法・用量の設定根拠 184
10.2 被験者の内訳 184
10.3 解析対象 185
10.4 被験者背景 185
10.5 薬物動態の結果 186
10.5.1 血漿中ケトコナゾール濃度 187
10.5.2 リファンピシンの尿中 6β-水酸化コルチゾール／コルチゾール比 187
10.5.3 プラセボ併用、ケトコナゾール併用、又はリファンピシン併用下で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 の薬物動態 187
10.5.3.1 血漿中キザルチニブ 187
10.5.3.2 血漿中 AC886 189
10.5.3.3 血漿中キザルチニブ+ AC886 191
10.6 安全性の結果 193
10.6.1 有害事象・副作用の分析 193
10.6.1.1 有害事象 193
10.6.1.2 副作用 195
10.6.1.3 死亡 196
10.6.1.4 重篤な有害事象 197
10.6.1.5 投与中止に至った有害事象 197
10.6.2 臨床検査値 197
10.6.2.1 血液生化学検査 197
10.6.2.2 血液学的検査 197
10.6.2.3 尿検査 197
10.6.3 バイタルサイン 197
10.6.4 身体所見 197
10.6.5 心電図 197
10.7 結論 198
11. 2689-CL-0011 試験—A Phase 1 Study of AC220 as Maintenance Therapy in Subjects with Acute Myeloid Leukemia Who Have Been Treated with an Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant— 199
11.1 治験方法 199
11.1.1 被験者数の設定根拠 203
11.1.2 用法・用量の設定根拠 203
11.2 被験者の内訳 203
11.3 解析対象 204

11.4 被験者背景 204
11.5 有効性の結果 204
11.6 薬物動態の結果 205
11.6.1 血漿中キザルチニブ 205
11.6.2 血漿中 AC886 207
11.7 安全性の結果 210
11.7.1 投与状況 210
11.7.2 有害事象・副作用の分析 211
11.7.2.1 有害事象 211
11.7.2.2 副作用 211
11.7.2.3 死亡 212
11.7.2.4 重篤な有害事象 212
11.7.2.5 投与中止に至った有害事象 212
11.7.3 用量制限毒性 212
11.7.4 臨床検査値 212
11.7.5 バイタルサイン 213
11.7.6 心電図 213
11.8 結論 213
12. AC220-007 試験—A Phase 3 Open-Label Randomized Study of Quizartinib Monotherapy Versus Salvage Chemotherapy in Subjects with FLT3-ITD Positive Acute Myeloid Leukemia (AML) Refractory to or Relapsed after First-Line Treatment with or without Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Consolidation— 214
12.1 治験方法 214
12.1.1 被験者数の設定根拠 221
12.1.2 用法・用量の設定根拠 222
12.2 被験者の内訳 223
12.3 解析対象 224
12.4 被験者背景 225
12.5 有効性の結果 227
12.5.1 全生存期間 227
12.5.2 無イベント生存期間 229
12.5.3 最良総合効果 230
12.5.4 寛解持続期間 231
12.5.5 無白血病生存期間 231
12.5.6 造血幹細胞移植 232
12.6 薬物動態の結果 232
12.7 濃度-QT 間隔関連性 232

12.8 安全性の結果 232
12.8.1 投与状況 232
12.8.2 有害事象・副作用の分析 233
12.8.2.1 有害事象 233
12.8.2.2 副作用 235
12.8.2.3 重症度別有害事象 235
12.8.2.4 死亡 235
12.8.2.5 重篤な有害事象 236
12.8.2.6 投与中止に至った有害事象 236
12.8.2.7 他の重要な有害事象 236
12.8.3 臨床検査値 237
12.8.4 バイタルサイン 237
12.8.5 心電図 238
12.9 結論 238
13. AC220-A-J201 試験—A Phase 2 Open-label, Single-arm Study of Quizartinib (AC220) Monotherapy in Japanese Patients with FLT3-ITD Positive Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia— 239
13.1 治験方法 239
13.1.1 被験者数の設定根拠 245
13.1.2 用法・用量の設定根拠 245
13.2 被験者の内訳 246
13.3 解析対象 247
13.4 被験者背景 247
13.5 有効性の結果 249
13.5.1 複合完全寛解率、最良総合効果、及び奏効率 249
13.5.2 全生存期間 250
13.5.3 無イベント生存期間 250
13.5.4 無白血病生存期間 250
13.5.5 移植率 250
13.6 薬物動態の結果 250
13.7 薬力学及びバイオマーカーの結果 253
13.8 濃度-QT 間隔関連性 254
13.9 安全性の結果 256
13.9.1 投与状況 256
13.9.2 有害事象・副作用の分析 257
13.9.2.1 有害事象 257
13.9.2.2 副作用 259

13.9.2.3 死亡 259
13.9.2.4 重篤な有害事象 259
13.9.2.5 投与中止に至った有害事象 259
13.9.2.6 治験薬減量に至った有害事象 259
13.9.2.7 投与中断に至った有害事象 260
13.9.2.8 その他の注目すべき有害事象 260
13.9.3 臨床検査値 260
13.9.4 バイタルサイン 260
13.9.5 心電図 260
13.9.6 身体所見 261
13.10 結論 261
14. 2689-CL-2004 試験—A Phase 2, Randomized, Open Label Study of the Safety and Efficacy of Two Doses of Quizartinib (AC220 in Subjects with FLT3-ITD Positive Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML)— 262
14.1 治験方法 262
14.1.1 被験者数の設定根拠 268
14.1.2 用法・用量の設定根拠 268
14.2 被験者の内訳 268
14.3 解析対象 269
14.4 被験者背景 270
14.5 有効性の結果 271
14.5.1 主要評価項目: 複合完全寛解率 271
14.5.2 最良総合効果 272
14.5.3 全生存期間 274
14.5.4 無イベント生存期間 274
14.5.5 無白血病生存期間 274
14.5.6 造血幹細胞移植 274
14.5.7 曝露-有効性の関連性 274
14.6 薬物動態の結果 274
14.7 濃度-QT 間隔関連性 276
14.8 薬力学の結果 276
14.9 ファーマコゲノミクスの結果 276
14.10 安全性の結果 276
14.10.1 投与状況 276
14.10.2 有害事象・副作用の分析 277
14.10.2.1 有害事象 277
14.10.2.2 副作用 278

14.10.2.3 死亡 279
14.10.2.4 重篤な有害事象 279
14.10.2.5 投与中止に至った有害事象 279
14.10.3 臨床検査値 280
14.10.4 バイタルサイン 280
14.10.5 心電図 280
14.11 結論 281
15. AC220-002 試験—A Phase 2 Open-Label, AC220 Monotherapy Efficacy (ACE) Study in Patients with Acute Myeloid Leukemia With and Without FLT3-ITD Activating Mutations— 282
15.1 治験方法 282
15.1.1 被験者数の設定根拠 289
15.1.2 用法・用量の設定根拠 289
15.2 被験者の内訳 290
15.3 解析対象 291
15.4 被験者背景 292
15.5 有効性の結果 293
15.5.1 主要評価項目: 完全寛解率及び複合完全寛解率 293
15.5.2 直近の急性骨髄性白血病治療の効果とキザルチニブの効果との関係に関する解析 294
15.5.3 寛解持続期間 295
15.5.4 奏効持続期間 295
15.5.5 無病生存期間 296
15.5.6 全生存期間の解析 296
15.5.6.1 全生存期間 296
15.5.6.2 移植により中止となった被験者を打ち切りとした全生存期間 296
15.5.6.3 造血幹細胞移植の状態別の全生存期間 296
15.5.7 病勢コントロール期間 297
15.5.8 複合完全寛解達成までの時間 297
15.5.9 奏効達成までの時間 297
15.6 薬物動態の結果 297
15.7 薬力学の結果 297
15.8 安全性の結果 298
15.8.1 投与状況 298
15.8.2 有害事象・副作用の分析 299
15.8.2.1 有害事象 299
15.8.2.2 副作用 300

15.8.2.3 死亡 300
15.8.2.4 重篤な有害事象 300
15.8.2.5 投与中止に至った有害事象 301
15.8.2.6 その他の重要な有害事象 301
15.8.3 臨床検査値及びバイタルサイン 302
15.9 結論 302
16. AC220-A-J102 試験—A Phase 1b Clinical Study of Quizartinib (AC220)—Evaluation of the Safety and Pharmacokinetics of Quizartinib in Combination with Standard Induction and Consolidation Therapy in Japanese Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia— 304
16.1 治験方法 304
16.1.1 被験者数の設定根拠 310
16.1.2 用法・用量の設定根拠 310
16.2 被験者の内訳 310
16.3 解析対象 311
16.4 被験者背景 311
16.5 有効性の結果 312
16.6 薬物動態の結果 313
16.6.1 キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+AC886 313
16.6.1.1 血漿中濃度 313
16.6.1.2 薬物動態パラメータ 315
16.7 薬力学の結果 319
16.8 安全性の結果 319
16.8.1 投与状況 319
16.8.2 有害事象・副作用の分析 320
16.8.2.1 有害事象 320
16.8.2.2 副作用 322
16.8.2.3 用量制限毒性 323
16.8.2.4 死亡 323
16.8.2.5 重篤な有害事象 323
16.8.2.6 投与中止に至った有害事象 323
16.8.3 臨床検査値 323
16.8.4 バイタルサイン及び体重 323
16.8.5 心電図及び濃度-QT 間隔関連性 324
16.9 結論 324

17. 2689-CL-0005 試験—A Phase 1 Study of AC220 in Combination with Induction and Consolidation Chemotherapy in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML)— 325
17.1 治験方法 325
17.1.1 被験者数の設定根拠 338
17.1.2 用法・用量の設定根拠 338
17.2 被験者の内訳 338
17.3 解析対象 339
17.4 被験者背景 340
17.5 有効性の結果 340
17.6 薬物動態の結果 341
17.6.1 血漿中キザルチニブ 341
17.6.2 血漿中 AC886 343
17.6.3 血漿中キザルチニブ+AC886 344
17.7 安全性の結果 345
17.7.1 キザルチニブの投与状況 345
17.7.2 有害事象・副作用の分析 346
17.7.2.1 有害事象 346
17.7.2.2 副作用 347
17.7.2.3 死亡 348
17.7.2.4 重篤な有害事象 348
17.7.2.5 投与中止に至った有害事象 348
17.7.2.6 用量制限毒性 348
17.7.3 臨床検査値 349
17.7.3.1 血液生化学検査 349
17.7.3.2 血液学的検査 349
17.7.4 バイタルサイン 349
17.7.5 心電図 349
17.7.6 身体所見 349
17.8 結論 349

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AC220	－	－
AC886	－	－
AE	adverse event	有害事象
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
AME	absorption, metabolism, excretion	吸収・代謝・排泄
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
ANC	absolute neutrophil count	好中球絶対数
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AR	accumulation ratio	蓄積率
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
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the plasma concentration-time curve up to 24 hours	投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}504h}$	area under the plasma concentration-time curve up to 504 hours	投与後 504 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	area under the plasma concentration-time curve up to time t	投与後 t までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCextr	percentage of extrapolated portion of AUCinf	AUC 外挿部分の比率
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 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
AUCtau	area under the plasma concentration-time curve for the dosing interval	投与間隔ごとの血漿中濃度–時間曲線下面積
AUCtau,ss	－	定常状態下の AUCtau
BCR-ABL	breakpoint cluster region-c-Abelson	－
BID	twice a day	1 日 2 回
BLRM	Bayesian logistic regression model	ベイズ流ロジスティック回帰モデル
BM	bone marrow	骨髄
BMI	body mass index	－
BP	blood pressure	血圧
BSA	body surface area	－
CBC	complete blood count	－
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CLss/F	－	定常状態の CL/F
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	－
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
Cmax,ss	－	定常状態の Cmax
CNS	central nervous system	中枢神経系
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
CRia	CRia	－
CRib	CRib	－
CRp	complete remission with incomplete platelet recovery	血小板未回復の CR
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準

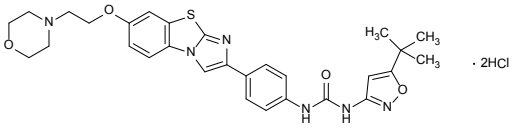
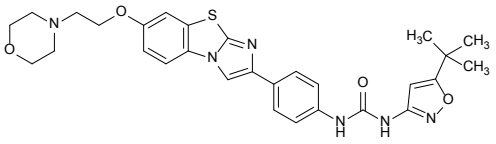
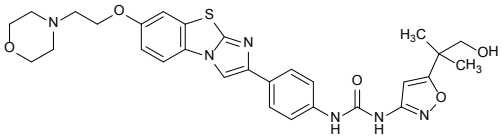
略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
Ctrough	plasma concentration trough sampling time	血漿中トラフ濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CV%	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DE	dose escalation	用量漸増
DFS	disease-free survival	無病生存期間
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECG	electrocardiogram	心電図
ECHO	echocardiogram	心エコー図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
eCRF	electronic case report form(s)	電子症例報告書
EFS	event-free survival	無イベント生存期間
EOS	end of study	試験終了
EOT	end of treatment	試験終了
EWOC	escalation with overdose control	－
FAB	French-American-British	－
FLAG-IDA	fludarabine, cytarabine, and G-CSF with idarubicin	－
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
HI	hematologic improvement	血液学的改善効果
HI	hepatic impaired	－
HiDAC	high-dose cytarabine	高用量シタラビン
HI-E	HI-erythroid response	赤血球系反応
HI-N	HI-neutrophil response	好中球系反応
HI-P	HI-platelet response	血小板系反応
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HR	hazard ratio	ハザード比
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
ICF	informed consent form	同意説明文書
ind	indeterminate or not evaluate	分類不能又は未評価
INR	international normalization ratio	国際標準比
ISR	incurred sample reanalysis	再分析
ITD	internal tandem duplication	遺伝子内縦列重複
ITT	intent to treat	ITT
IWG	International Working Group	－
JM	juxtamembrane	膜近傍
Kel	apparent terminal phase elimination rate constant	見かけの終末相消失速度定数
KPS	Karnofsky Performance Status	－
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析法
LFS	leukemia-free survival	無白血病生存期間
LLOQ	lower limit of quantification	定量限界下限値
LS	least squares	最小二乗
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
mCRM	modified continual reassessment method	－
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MEC	mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MHC	matched healthy control subjects	健康成人被験者

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
MPD	myeloproliferative disorder	骨髄増殖性疾患
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
MUGA	multi-gated acquisition	マルチゲート収集法
N	number of subjects	－
NA	not applicable	該当なし
NC	not calculated	－
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	not evaluable	評価不能
NOAEL	no adverse effect level	無毒性量
NPM1	nucleophossmin 1	ヌクレオフォスミン 1
NR	no response	非奏効
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓病協会
OS	overall survival	全生存期間
PD	pharmacodynamics	薬力学
pFLT3	phosphorylated FLT3	リン酸化 FLT3
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PG(x)	pharmacogenomics	－
PI	principal investigator	治験責任医師
PIA	plasma inhibitory assay	血漿による阻害活性
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	pulse rate	脈拍数
PR	partial remission	部分寛解
PS	performance status	パフォーマンスステータス
pSTAT5	phosphorylated signal transducer and activator of transcription 5	－
PT	preferred term	基本語
QD	once daily	1 日 1 回
QRS	QRS interval	QRS 間隔
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
RBC	red blood cell	赤血球
Ref	reference	－
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SCR	screening	スクリーニング
SD	standard deviation	標準偏差
SD	stable disease	病勢安定
SE	standard error	標準誤差
SEM	standard error of the mean	平均値の標準誤差
SOC	system organ class	器官別大分類
STAT5	signal transducer and activator of transcription 5	－
$T_{1/2}$	Terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治療中に発現した有害事象
Tmax	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
Tmax,ss	－	定常状態下の Tmax
TTR	time to treatment response	奏効達成までの時間
UA	urinalysis	尿検査

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ULN	upper limit of normal	基準値上限
Vd/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	見かけの終末相分布量
VS	vital signs	バイタルサイン
Vz/F	apparent volume of distribution	見かけの分布量
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WOCBP	women of childbearing potential	－
γ-GT	γ-glutamyl transferase	グルタミルトランスフェラーゼ
ΔQTcF	－	QTcF のベースラインからの変化

－：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	

臨床試験一覧表

番号	試験名	試験名	試験概要
1	AC220-014	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Single Dose, Parallel Group, Relative Bioavailability Study of Two AC220 Formulations in Healthy Volunteers	海外バイオアベイラビリティー試験
2	AC220-019	A Phase 1, Open-label, Randomized, Single-dose, Parallel-group Study to Evaluate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Quizartinib and its Active Metabolite, AC886, in Healthy Subjects	海外食事の影響試験（錠剤）
3	AC220-008	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Balanced, Single-Dose, Parallel Design AC220 Food Effect Study in Healthy Volunteers	海外食事の影響試験（経口液剤）
4	AC220-006	A Phase 1 Study of the Absorption, Metabolism, and Elimination of AC220 in Healthy Normal Male Volunteers	海外マスバランス試験
5	AC220-A-J101	Quizartinib（AC220）第 I 相臨床試験－日本人急性骨髄性白血病患者における quizartinib 単剤の安全性及び薬物動態の評価－ A Phase 1, Open-label, Dose Escalation Study of Quizartinib, an Oral FLT3 Inhibitor, in Japanese Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia	日本再発・治療抵抗性 AML 患者対象 P1 試験
6	CP0001	A Phase 1 Open-Label, Sequential Dose Escalation Study Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AC220 when Administered Daily to Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia	海外再発・治療抵抗性 AML 患者対象 P1 試験
7	AC220-016	A Phase 1, Open-label, Single-dose, Parallel-group Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Quizartinib and its Active Metabolite, AC886, in Subjects with Mild or Moderate Hepatic Impairment Compared to Healthy Subjects	海外軽度及び中等度肝機能障害患者対象 PK 試験
8	AC220-015	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Effect of Ketoconazole and Fluconazole on the Pharmacokinetics of Quizartinib and its Active Metabolite, AC886, in Healthy Volunteers	海外 CYP3A 阻害剤の影響試験

番号	試験名	試験名	試験概要
9	AC220-018	A Phase 1, Open-label, Randomized, Parallel-group Study to Evaluate the Effect of Lansoprazole on the Pharmacokinetics of Quizartinib and its Active Metabolite, AC886, in Healthy Subjects	海外胃酸分泌抑制剤の影響試験
10	AC220-012	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Ketoconazole and Rifampin on the Pharmacokinetics of AC220 and its Active Metabolite, AC886, in Healthy Volunteers	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
11	2689-CL-0011	A Phase 1 Study of AC220 as Maintenance Therapy in Subjects with Acute Myeloid Leukemina Who Have Been Treated with an Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant	海外維持療法 AML 患者対象 P1 試験
12	AC220-007	A Phase 3 Open-Label Randomized Study of Quizartinib Monotherapy Versus Salvage Chemotherapy in Subjects with FLT3-ITD Positive Acute Myeloid Leukemia (AML) Refractory to or Relapsed after First-Line Treatment with or without Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Consolidation	海外再発・治療抵抗性 AML 患者対象 P3 試験
13	AC220-A-J201	FLT3-ITD 陽性の再発又は治療抵抗性急性骨髄性白血病日本人患者を対象とした quizartinib（AC220）単剤療法の非盲検単群第 II 相臨床試験 A Phase 2 Open-label, Single-arm Study of Quizartinib (AC220) Monotherapy in Japanese Patients with FLT3-ITD Positive Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia	日本再発・治療抵抗性 AML 患者対象 P2 試験
14	2689-CL-2004	A Phase 2, Randomized, Open Label Study of the Safety and Efficacy of Two Doses of Quizartinib (AC220) in Subjects with FLT3-ITD Positive Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML)	海外再発・治療抵抗性 AML 患者対象投与量確認 P2 試験
15	AC220-002	A Phase 2 Open-Label, AC220 Monotherapy Efficacy (ACE) Study in Patients with Acute Myeloid Leukemia With and Without FLT3-ITD Activating Mutations	海外再発・治療抵抗性 AML 患者対象高投与量 P2 試験

番号	試験名	試験名	試験概要
16	AC220-A-J102	Quizartinib（AC220）第 Ib 相臨床試験－初発の日本人急性骨髄性白血病患者における標準的寛解導入療法及び地固め療法への quizartinib 併用の安全性及び薬物動態の評価－ A Phase 1b Clinical Study of Quizartinib (AC220) –Evaluation of the Safety and Pharmacokinetics of Quizartinib in Combination with Standard Induction and Consolidation Therapy in Japanese Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia–	日本初発 AML 患者対象 P1 試験
17	2689-CL-0005	A Phase 1 Study of AC220 in Combination with Induction and Consolidation Chemotherapy in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML)	海外初発 AML 患者対象 P1 試験

1. AC220-014 試験—A Phase 1, Open-Label, Randomized, Single Dose, Parallel Group, Relative Bioavailability Study of Two AC220 Formulations in Healthy Volunteers—

…… 5.3.1.1-1

1.1 治験方法

表 2.7.6.1-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.1-1 試験方法の概略: AC220-014 試験（1/2）

試験の目的	主要目的: • キザルチニブ塩酸塩の剤型の違い（経口液剤、錠剤）がキザルチニブ及び活性代謝物 AC886 の薬物動態に及ぼす影響を検討する。 副次目的: • 経口液剤及び錠剤を用いてキザルチニブ塩酸塩を投与したときの忍容性及び安全性を評価する。 • 錠剤を用いてキザルチニブ塩酸塩を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検討する。 • 錠剤を用いてキザルチニブ塩酸塩を投与したときのキザルチニブ及び AC886 の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する（本試験では評価しなかった）。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]（米国）
試験実施期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の治験薬投与開始日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	主な選択基準: 1) スクリーニング時の血清クレアチニンが基準値上限（upper limit of normal: ULN）の 1.5 倍以下、かつ Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチニンクリアランスが 80 mL/min 以上の者 2) 血清中カリウム、マグネシウム、及びカルシウムが基準値範囲内である者 3) 血清中総ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN 以下の者 4) ヘモグロビン値、血小板数、及び好中球絶対数が基準値範囲内にある者。ただし、被験者が臨床的に重要ではない基準値下限未満のヘモグロビン値を有する場合、治験依頼者との合意が得られれば登録可能とした。 主な除外基準: 1) 臨床的に重要な薬物アレルギーの既往歴がある者、もしくはキザルチニブ又はその添加物に過敏症がある者 2) スクリーニング時又は Day −1 の既往歴、身体所見、心電図、又は臨床検査値に、臨床的に重要な疾患又は臨床検査値の異常が認められた者 3) 臨床的に重要な心血管疾患が認められた者又は既往歴がある者もしくはスクリーニング時又は Day −1 の心電図（各 3 回記録）に、心伝導異常が認められた者
試験デザイン	本試験は、4 群で構成された、無作為化、非盲検、並行群間、単回投与、及び相対的バイオアベイラビリティ試験である。 本試験では、以下の 4 群について検討し、第 1 群及び第 2 群には各 26 名の被験者を、第 3 群及び第 4 群には各 14 名の被験者を無作為に割り付けた。 第 1 群: 経口液剤を用いてキザルチニブ塩酸塩 60 mg を単回経口投与 第 2 群: 錠剤を用いてキザルチニブ塩酸塩 60 mg を単回経口投与 第 3 群: 錠剤を用いてキザルチニブ塩酸塩 30 mg を単回経口投与 第 4 群: 錠剤を用いてキザルチニブ塩酸塩 90 mg を単回経口投与
計画時被験者数	94 名（食事の影響の検討を含む）

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: AC220-014 試験（2/2）

治験薬	キザルチニブ塩酸塩経口液剤（5 mg/mL、キザルチニブ塩酸塩粉末 200 mg［ロット番号 220288］を滅菌水 38.5 mL で溶解） キザルチニブ塩酸塩錠 30 mg（ロット番号 11197A）
用法・用量 投与期間	Day 1 の朝の空腹時に、以下の投与量を約 240 mL の水で単回経口投与した。なお、Day 1 の投与約 10 時間前から投与 4 時間後まで絶食とした。 第 1 群: キザルチニブ経口液剤のキザルチニブ塩酸塩 60 mg 相当量 第 2 群: キザルチニブ錠 30 mg 2 錠（キザルチニブ塩酸塩 60 mg） 第 3 群: キザルチニブ錠 30 mg 1 錠（キザルチニブ塩酸塩 30 mg） 第 4 群: キザルチニブ錠 30 mg 3 錠（キザルチニブ塩酸塩 90 mg）
評価項目	薬物動態: キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+AC886 の血漿中濃度、並びに以下に示す薬物動態パラメータ Cmax、Tmax、AUClast、AUCinf、AC886／キザルチニブ比（AUClast）、及び AC886／キザルチニブ比（AUCinf） 安全性: 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図 なお、TEAEs that were considered by the Investigator to be related to study drug を本項では副作用と記載した。
評価スケジュール	表 2.7.6.1-2 参照
統計解析手法	薬物動態: 試験製剤（キザルチニブ錠 30 mg 2 錠）及び標準製剤（キザルチニブ経口液剤）を用いてキザルチニブ 60 mg を投与したときの試験製剤と標準製剤の相対的バイオアベイラビリティを評価するため、分散分析を用いて、対数変換したキザルチニブの薬物動態パラメータ値より最小二乗平均値の差（試験製剤 − 標準製剤）及びその 90%信頼区間を算出し、それらを逆対数変換することにより幾何最小二乗平均値の比（試験製剤／標準製剤）及びその 90%信頼区間を算出した。幾何最小二乗平均値の比がほぼ 1 で、90%信頼区間が 1 を含むとき、錠剤と経口液剤のバイオアベイラビリティは同程度であると判断した。 錠剤を用いてキザルチニブ塩酸塩 30、60、及び 90 mg を投与したときのキザルチニブ、AC886、並びにキザルチニブ+AC886 の Cmax、AUClast、及び AUCinf の用量比例性の検討にはパワーモデルを用いた。パワーモデルによる指数推定値がほぼ 1 で、95%信頼区間が 1 を含むとき、検討した用量範囲（30～90 mg）において薬物動態パラメータは用量比例性を示すと判断した。

表 2.7.6.1-2　評価スケジュール: AC220-014 試験

Activity	Screening (<21 days from Day −1)	Day −1	Day 1	Day 2 through 8	Days 11, 14, and 17	Early Termination or End of Study[j]
Written informed consent	X					
Assessment of inclusion and exclusion criteria	X	X				
Medical history and demographics	X					
Determination of height, weight, and body mass index	X	X[a]				X[a]
Physical examination		X				X
Triplicate 12-lead ECGs[b]	X	X	X	X[c]		
Vital sign determinations	X	X	X[d]	X		X
Clinical laboratory tests (hematology, chemistry, urinalysis)	X	X		X[e]		X
Serologic tests (hepatitis B and C, HIV)	X					
Urine drug testing and Breathalyzer testing	X	X				X
Pregnancy testing[f]	X	X				X
Admission to study site		X				
Randomization			X			
Collection of pharmacogenomics blood sample			X			
Overnight fast		X				
AC220 administration[g]			X			
Plasma sample collection for AC220/ AC886 PK determinations[h]			X	X	X	X
Review of concomitant medications	X	X	X	X	X	X
Review of AEs/ SAEs			X	X	X	X
Discharge from study site				X[i]		

a: Determination of weight only on Day −1 and 21.
b: Electrocardiograms were recorded in triplicate (3 separate ECGs at least 3 minutes apart) at Screening and on Day −1, 1, and 2. Electrocardiograms were obtained on Day −1 at 24, 22, 21, 20, and 18 hours before quizartinib administration, on Day 1 before quizartinib administration and 2, 3, 4, and 6 hours after quizartinib administration, and on Day 2 at 24 hours after quizartinib administration.
c: Day 2 only.
d: Before quizartinib administration and 2 and 4 hours after quizartinib administration.
e: Days 2 and 8 only.
f: Women of childbearing potential had a negative serum pregnancy test result. Serum FSH was determined at Screening in postmenopausal women.
g: All subjects took quizartinib at approximately 08:00 with approximately 240 mL of water, after fasting overnight for approximately 10 hours. Subjects in Groups 1, 2, 3, and 4 took quizartinib on an empty stomach and continued to fast for 4 hours after dosing. Subjects could consume water as desired while fasting, except for the period 1 hour before and 1 hour after dosing. Beverages other than water were prohibited during fasting. Subjects remained seated, standing, or ambulatory for 4 hours after quizartinib administration, except as necessitated by the occurrence of an AE or a study procedure such as ECGs.
h: Plasma samples were collected starting on Day 1 before quizartinib administration, and at 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24 (Day 2), 36 (Day 2), 48 (Day 3), 72 (Day 4), 96 (Day 5), 120 (Day 6), 144 (Day 7), 168 (Day 8), 240 (Day 11), 312 (Day 14), 384 (Day 17), and 480 hours (Day 21) after quizartinib administration.
i: Subjects were discharged on the morning of Day 8 after completion of study procedures.
j: At study completion within ±1 day of Day 21, or within 7 days (±1 day) of premature withdrawal.
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-1） Table 9-2

1.1.1　被験者数の設定根拠

本試験は、キザルチニブ塩酸塩の経口液剤（以下、液剤）と経口錠剤（以下、錠剤）の相

対的バイオアベイラビリティを投与量 60 mg で検討する最初の試験である。健康成人を対象とした AC220-006 の Cmax 及び AUC の変動は約 30%であった。この変動係数をもとに本試験の被験者数を算出した。その結果、薬物動態パラメータをもとに相対的バイオアベイラビリティを適切に算出するため、第 1 群及び第 2 群では少なくとも各 24 名が必要であると推定された。また、用量比例性を検討するための薬物動態データを得るため、第 3 群及び第 4 群では少なくとも各 12 名が必要と推定された。なお、最小の被験者数で試験を完了するため、試験を中止した被験者は交代を許容した。

1.1.2 用法・用量の設定根拠

第 1 群及び第 2 群の投与量は、先行臨床試験の結果から、予想される臨床用量のうちの 1 つであり、また、臨床的に重要な Fridericia の式を用いて補正された QT 間隔（corrected QT interval using the Fridericia's formula: QTcF）延長リスクが極めて低い 60 mgに設定した。CP0001 の結果、キザルチニブの用量制限毒性（dose limiting toxicity: DLT）はキザルチニブ塩酸塩 300 mg を 28 日間連日投与したときに認められた無症候性の Grade 3 の QTcF 延長であった。最大耐用量（maximum tolerated dose: MTD）は 200 mg（連日投与）であったが、200 mg 投与時の Grade 3 の QTcF 延長の発現率は 13%であった。当該試験（CP0001）データを用いて薬物動態と QTcF の関係を解析した結果、60 mg 投与時にはベースラインからの QTcF（平均値）の変化は認められなかった。90～135 mg 投与時には 22.9 msec の変化が認められたが、Grade 3 の QTcF 延長は認められなかった。AC220-002 では、開始用量である 200 mg 投与時に Grade 3 の QTcF 延長が発現したため、男性は 135 mg、女性は 90 mg に投与量を減量した。その結果、Grade 3 の QTcF 延長の発現率は顕著に低下した。

予想される臨床用量30～90 mgを錠剤で投与したときのキザルチニブ及びAC886の血漿中濃度の用量比例性を検討するため、第 2 群、第 3 群、及び第 4 群の投与量をそれぞれ 60、30、及び 90 mg とした。

1.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1-3 に示す。

80 名（第 1 群及び第 2 群: 各 26 名、第 3 群及び第 4 群: 各 14 名）が本試験に登録され、全員が治験薬の投与を受けた。治験薬を投与した 80 名中 74 名（93%）が試験を完了し、6 名が試験を中止した。中止理由の内訳は、有害事象 1 名（第 4 群 1 名）、追跡不能 3 名（第 1 群 1 名、第 3 群 2 名）、及び同意の撤回 2 名（第 2 群及び第 3 群: 各 1 名）であった。

表 2.7.6.1-3 被験者の内訳: AC220-014 試験

	Group 1 (N = 26)	Group 2 (N = 26)	Group 3 (N = 14)	Group 4 (N = 14)	Overall (N = 80)
Enrolled	26 (100%)	26 (100%)	14 (100%)	14 (100%)	80 (100%)
Randomized	26 (100%)	26 (100%)	14 (100%)	14 (100%)	80 (100%)
Replaced	---	---	---	---	---
Dosed	26 (100%)	26 (100%)	14 (100%)	14 (100%)	80 (100%)
Completed	25 (96%)	25 (96%)	11 (79%)	13 (93%)	74 (93%)
Withdrawn	1 (4%)	1 (4%)	3 (21%)	1 (7%)	6 (8%)
Adverse Event	---	---	---	1 (7%)	1 (1%)
Lost to follow-up	1 (4%)	---	2 (14%)	---	3 (4%)
Withdrawal of informed consent	---	1 (4%)	1 (7%)	---	2 (3%)

N = Number of subjects studied.
Group 1: 60 mg AC220 solution (fasted); Group 2: 60 mg AC220 tablet dosage (fasted); Group 3: 30 mg AC220 tablet dosage (fasted): Group 4: 90 mg AC220 tablet dosage (fasted).
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-1） Table 10-1

1.3 解析対象

無作為に割り付けられた被験者は 80 名であり、すべての被験者がキザルチニブの投与を受けたことから、全員が安全性解析対象集団に採用された。このうち 76 名が薬物動態解析対象集団に採用された。残りの 4 名は試験を中止し、薬物動態用検体が規定の数を満たさなかったため、統計解析計画書に従い薬物動態解析対象集団から除外した。

1.4 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.1-4 に示す。

年齢、体重、身長、及び BMI の平均値はすべての群で同程度であった。

表 2.7.6.1-4 被験者背景: AC220-014 試験（1/2）

Demographic		Statistic	Group 1 (N = 26)	Group 2 (N = 26)	Group 3 (N = 14)	Group 4 (N = 14)	Overall (N = 80)
Age (years)		Mean	29	32	34	31	31
		SD	8.4	9.8	11.8	10.3	9.8
		Median	28	29	29	27	28
		Min	18	18	19	21	18
		Max	48	55	53	49	55
		N	26	26	14	14	80
Sex	Male	n (%)	18 (69%)	17 (65%)	6 (43%)	9 (64%)	50 (63%)
	Female	n (%)	8 (31%)	9 (35%)	8 (57%)	5 (36%)	30 (38%)
Race	White	n (%)	17 (65%)	22 (85%)	11 (79%)	12 (86%)	62 (78%)
	Black or African American	n (%)	5 (19%)	3 (12%)	3 (21%)	1 (7%)	12 (15%)
	Asian	n (%)	2 (8%)	---	---	---	2 (3%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	---	1 (4%)	---	---	1 (1%)
	American Indian/Alaska Native	n (%)	2 (8%)	---	---	1 (7%)	3 (4%)

表 2.7.6.1-4 被験者背景: AC220-014 試験（2/2）

Demographic		Statistic	Group 1 (N = 26)	Group 2 (N = 26)	Group 3 (N = 14)	Group 4 (N = 14)	Overall (N = 80)
Ethnicity	Hispanic or Latino	n (%)	2 (8%)	2 (8%)	3 (21%)	2 (14%)	9 (11%)
	Not Hispanic or Latino	n (%)	24 (92%)	24 (92%)	11 (79%)	12 (86%)	71 (89%)
Body Weight (kg)		Mean	79.4	72.2	71.4	76.3	75.1
		SD	11.53	11.95	12.23	18.26	13.35
		Median	79.3	70.4	71.3	74.7	73.2
		Min	61.6	56.0	52.0	47.5	47.5
		Max	101.1	106.4	90.7	112.1	112.1
		N	26	26	14	14	80
Height (cm)		Mean	175.9	169.7	170.6	172.9	172.4
		SD	9.06	9.31	10.33	13.11	10.30
		Median	177.1	170.6	169.2	173.7	172.6
		Min	158.2	151.3	152.8	148.5	148.5
		Max	194.8	191.9	186.8	192.1	194.8
		N	26	26	14	14	80
BMI (kg/m^2)		Mean	25.7	25.1	24.6	25.2	25.2
		SD	3.49	3.50	3.88	3.25	3.48
		Median	25.5	24.5	23.3	24.8	24.7
		Min	19.2	19.2	18.0	20.3	18.0
		Max	31.4	30.6	30.3	31.8	31.8
		N	26	26	14	14	80

N = Number of subjects studied.
Group 1: 60 mg AC220 solution (fasted); Group 2: 60 mg AC220 tablet dosage (fasted); Group 3: 30 mg AC220 tablet dosage (fasted); Group 4: 90 mg AC220 tablet dosage (fasted).
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-1） Table 10-3

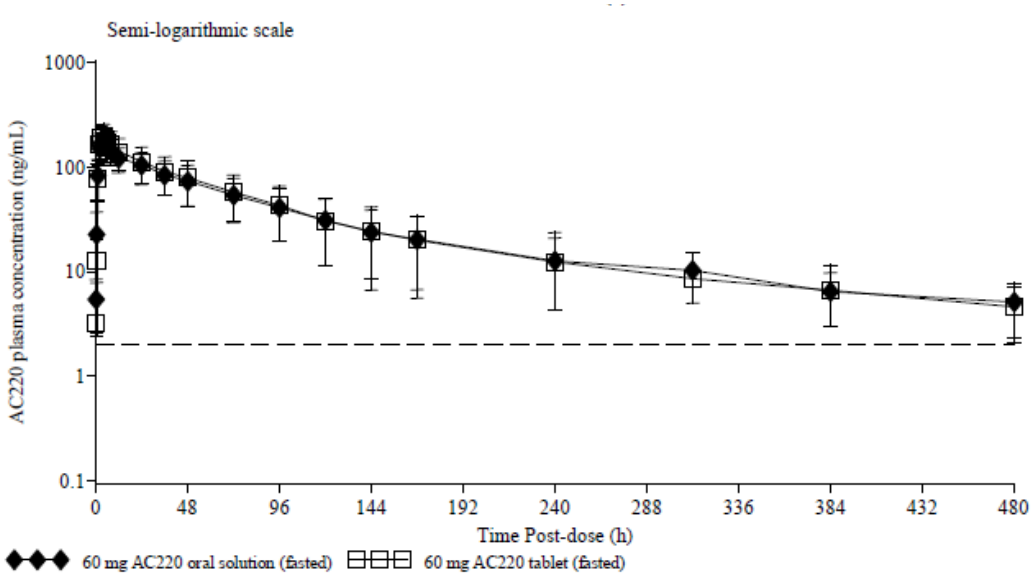
1.5 薬物動態の結果

1.5.1 血漿中キザルチニブ

液剤及び錠剤を用いてキザルチニブ塩酸塩 60 mg を単回経口投与したときの血漿中キザルチニブ濃度（算術平均値±標準偏差）の推移を図 2.7.6.1-1 に示し、血漿中キザルチニブの薬物動態パラメータを投与群別及び男女別に表 2.7.6.1-5 に示す。

液剤及び錠剤を用いてキザルチニブ塩酸塩 60 mg を単回経口投与したとき、血漿中キザルチニブ濃度はいずれの製剤でも投与 4 時間後に最高値に達した（Tmax の中央値: 4 時間）。Cmax は両製剤で同程度（液剤 178 ng/mL 及び錠剤 197 ng/mL、以下同順）であった。その後血漿中濃度は緩やかに低下し、$T_{1/2}$ の幾何平均値は両製剤で同程度であった（71.0 時間及び 64.9 時間）。AUC の幾何平均値も両製剤で同程度であった（AUClast: 10,432 ng·h/mL 及び 10,085 ng·h/mL、AUCinf: 10,899 ng·h/mL 及び 10,726 ng·h/mL）。

図 2.7.6.1-1　血漿中キザルチニブ濃度推移: AC220-014 試験



算術平均値±標準偏差
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-1）Figure 11-1

表 2.7.6.1-5　キザルチニブの薬物動態パラメータ（幾何平均値［幾何変動係数］）: AC220-014 試験

PK Parameter (Units)	Treatment					
	Group 1 60 mg AC220 oral solution (fasted)			Group 2 60 mg AC220 tablet dosage (fasted)		
	Male	Female	All	Male	Female	All
	N = 17	N = 8	N = 25	N = 16	N = 9	N = 25
AUClast (ng·h/mL)	8585	15783	10432	9371	11680[b]	10085[c]
	(61.3)	(25.7)	(60.9)	(52.6)	(114.7)	(72.9)
AUCinf (ng·h/mL)	8978	16457	10899	9634	12983	10726
	(62.2)	(27.4)	(61.7)	(52.4)	(106.6)	(72.8)
Cmax (ng/mL)	161	222	178	186	219	197
	(25.7)	(12.6)	(27.1)	(27.2)	(31.5)	(29.4)
Tmax (h)[a]	4.00	4.00	4.00	4.00	3.00	4.00
	(2.00, 8.00)	(2.00, 4.13)	(2.00, 8.00)	(2.00, 6.00)	(2.00, 8.05)	(2.00, 8.05)
$T_{1/2}$ (h)	58.7	107	71.0	58.6	77.9	64.9
	(65.2)	(31.7)	(64.2)	(61.6)	(98.5)	(75.0)

a: Median (Min, Max) presented for Tmax.
b: N = 8; value for 1 subject* was excluded from descriptive statistics since the actual last collection time significantly deviated from the protocol-specified last nominal time by ±4 hours.
c: N = 24; value for 1 subject* was excluded from descriptive statistics since the actual last collection time significantly deviated from the protocol-specified last nominal time by ±4 hours.
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-1）Table 11-1

血漿中キザルチニブの薬物動態パラメータを液剤と錠剤で比較した結果を表 2.7.6.1-6 に

示す。

幾何最小二乗平均値の比（錠剤／液剤）は、Cmax が 1.10（90%信頼区間: 0.97～1.26）、AUClast が 0.97（90%信頼区間: 0.72～1.29）、AUCinf が 0.98（90%信頼区間: 0.74～1.32）であり、両製剤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た。

表 2.7.6.1-6　キザルチニブ薬物動態パラメータの比較結果: AC220-014 試験

Parameter (Unit)	Group 2: 60 mg AC220 tablet dosage (fasted) (Test) N[a]	Group 2: 60 mg AC220 tablet dosage (fasted) (Test) Geometric LS Mean[b]	Group 1: 60 mg AC220 oral solution (fasted) (Ref) N[a]	Group 1: 60 mg AC220 oral solution (fasted) (Ref) Geometric LS Mean[b]	Ratio of Geometric LS Means (Test/Ref)[c]	90% Confidence Interval for the Ratio[d]	Between-subject Variability[e] CV%
Cmax (ng/mL)	25	197	25	178	1.10	(0.97, 1.26)	28.28
AUClast (ng·h/mL)	24	10085	25	10432	0.97	(0.72, 1.29)	66.87
AUCinf (ng·h/mL)	25	10726	25	10899	0.98	(0.74, 1.32)	67.36

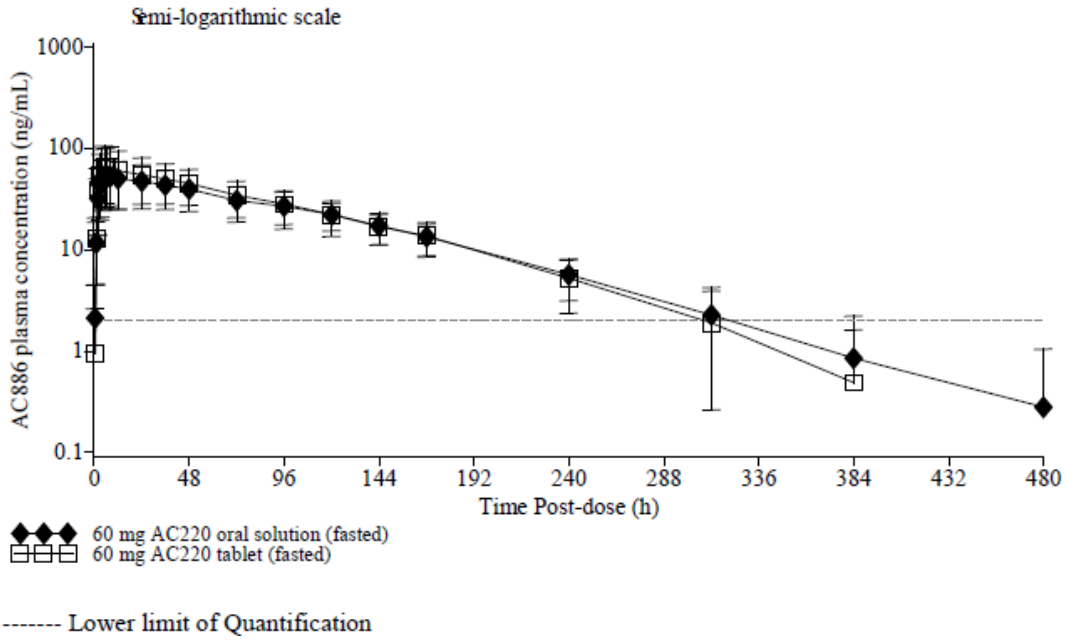
Note: Subject C* (60 mg tablet dosage) and Subject D* (60 mg oral solution) received AC220 but were excluded from the SAP-defined PK Population due to missing a substantial number of PK samples caused by early termination, hence all their PK parameters for AC220, AC886, and AC220 + AC886 were excluded from statistical analyses.
Subject E* (60 mg tablet dosage) had actual last collection time significantly deviated from the protocol-specified last nominal time by ±4 hours, hence AUClast values for AC220, AC886, and AC220 + AC886 were excluded from statistical analyses.
a: N is the number of observations in each treatment used in the model.
b: Least squares (LS) means from analysis of variance (ANOVA). Natural log (ln)-transformed parameter means transformed back to the linear scale (i.e., geometric LS means).
c: Ratio of parameter means. Natural log-transformed ratio transformed back to the linear scale.
d: 90% confidence interval for ratio of parameter means. Natural log-transformed confidence limits transformed back to linear scale.
e: Between-subject variability, CV = 100·√[exp(MSE)−1], where MSE = Mean Squared Error obtained from ANOVA
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-1） Table 11-2

1.5.2　血漿中 AC886

液剤及び錠剤を用いてキザルチニブ塩酸塩 60 mg を単回経口投与したときの血漿中 AC886 濃度（算術平均値±標準偏差）の推移を図 2.7.6.1-2 に示す。

液剤及び錠剤を用いてキザルチニブ塩酸塩 60 mg を単回経口投与したとき、AC886 が血漿中に検出され、血漿中 AC886 濃度は液剤で投与 6 時間後、錠剤では投与 8 時間後に最高値に達した（Tmax の中央値: 液剤 6 時間及び錠剤 8 時間、以下同順）。その後血漿中 AC886 濃度は緩やかに低下し、$T_{1/2}$ の幾何平均値は液剤で 66.0 時間、錠剤で 53.5 時間であった。AC886 の Cmax 及び AUC の幾何平均値はいずれも両製剤で同程度であった（Cmax: 51.3 ng/mL 及び 61.1 ng/mL、AUClast: 5901 ng·h/mL 及び 6278 ng·h/mL、AUCinf: 6278 ng·h/mL 及び 6601 ng·h/mL）。

図 2.7.6.1-2　血漿中 AC886 濃度推移: AC220-014 試験



算術平均値±標準偏差
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-1）Figure 11-3

血漿中 AC886 の薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比（錠剤／液剤）は、Cmax が 1.19（90%信頼区間: 0.93～1.53）、AUClast が 1.06（90%信頼区間: 0.92～1.23）、AUCinf が 1.05（90%信頼区間: 0.92～1.20）であり、両製剤投与時の AC886 への曝露は同程度であることが示された。

1.5.3　血漿中キザルチニブ+ AC886

液剤及び錠剤を用いてキザルチニブ塩酸塩 60 mg を単回経口投与したとき、血漿中キザルチニブ+ AC886 濃度はいずれの製剤でも投与 4 時間後に最高値に達した（Tmax の中央値: 4 時間）。Cmax 及び AUC の幾何平均値はいずれも両製剤で同程度であった（Cmax: 液剤 232 ng/mL 及び錠剤 264 ng/mL［以下同順］、AUClast: 17,252 ng·h/mL 及び 17,621 ng·h/mL、AUCinf: 18,113 ng·h/mL 及び 18,579 ng·h/mL）。

AUCinf の未変化体に対する代謝物の比（AC886／キザルチニブ比）の幾何平均値は、液剤で 0.58 及び錠剤で 0.62 であり、両製剤で同程度であった。

血漿中キザルチニブ+ AC886 の薬物動態パラメータを液剤と錠剤で比較した結果を表 2.7.6.1-7 に示す。幾何最小二乗平均値の比（錠剤／液剤）は、Cmax が 1.14（90%信頼区間: 1.05～1.24）、AUClast が 1.02（90%信頼区間: 0.88～1.19）、AUCinf が 1.03（90%信頼区間: 0.88～1.20）であり、両製剤投与時のキザルチニブ+ AC886 への曝露は同程度であることが示された。

表 2.7.6.1-7　キザルチニブ+ AC886 薬物動態パラメータの比較結果:
AC220-014 試験

Parameter (Unit)	Group 2: 60 mg AC220 tablet dosage (fasted) (Test)		Group 1: 60 mg AC220 oral solution (fasted) (Ref)		Ratio of Geometric LS Means (Test/Ref)[c]	90% Confidence Interval for the Ratio[d]	Between-subject Variability[e] CV%
	N[a]	Geometric LS Mean[b]	N[a]	Geometric LS Mean[b]			
Cmax (ng/mL)	25	264	25	232	1.14	(1.05, 1.24)	18.30
AUClast (ng·h/mL)	24	17621	25	17252	1.02	(0.88, 1.19)	33.10
AUCinf (ng·h/mL)	25	18579	25	18113	1.03	(0.88, 1.20)	33.89

Note: Subject C* (60 mg tablet dosage) and Subject D* (60 mg oral solution) received AC220 but were excluded from the SAP-defined PK Population due to missing a substantial number of PK samples caused by early termination, hence all their PK parameters for AC220, AC886, and AC220 + AC886 were excluded from statistical analyses.
Subject E* (60 mg tablet dosage) had actual last collection time significantly deviated from the protocol-specified last nominal time by ±4 hours, hence AUClast values for AC220, AC886, and AC220 + AC886 were excluded from statistical analyses.
a: N is the number of observations in each treatment used in the model.
b: Least squares means from ANOVA. Natural log(ln)-transformed parameter means transformed back to the linear scale (i.e., geometric LS means).
c: Ratio of parameter means. Natural log-transformed ratio transformed back to the linear scale.
d: 90% confidence interval for ratio of parameter means. Natural log-transformed confidence limits transformed back to linear scale.
e: Between-subject variability, $CV = 100 \cdot \sqrt{[\exp(MSE)-1]}$, where MSE = Mean Squared Error obtained from ANOVA
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-1） Table 11-6

1.5.4　用量比例性

錠剤を用いてキザルチニブ塩酸塩 30、60、又は 90 mg を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用量比例性をパワーモデルを用いて検討した結果を表 2.7.6.1-8 に示す。

キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+ AC886 の Cmax、AUClast、及び AUCinf のパワーモデルによる指数推定値はすべて 1 付近であり、これらの推定値の 95%信頼区間は 1 を含んでいた。これらの結果から、Cmax、AUClast、及び AUCinf を指標としたキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+ AC886 への曝露は、検討した用量範囲（30～90 mg）で投与量に比例することが示された。

表 2.7.6.1-8　パワーモデルを用いたキザルチニブの薬物動態パラメータの用量比例性: AC220-014 試験

Parameter (Unit)	Parameters	Estimation	95% Confidence Interval
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)

Note: Data from treatment of AC220 30 mg tablet dosage (fasted), 60 mg tablet dosage (fasted), and 90 mg tablet dosage (fasted) were used in the statistical analyses.
Subjects C* (60 mg tablet dosage) and Subjects F* and G* (30 mg tablet dosage) received AC220 but were excluded from the SAP-defined PK Population due to missing a substantial number of PK samples caused by early termination, hence all their PK parameters for AC220, AC886, and AC220 + AC886 were excluded from statistical analyses.
Subject E* (60 mg tablet dosage) had actual last collection time significantly deviated from the protocol-specified last nominal time by ±4 hours, hence her AUClast values for AC220, AC886, and AC220 + AC886 were excluded from statistical analyses.
Subject H* (90 mg tablet dosage) and Subject I* (30 mg tablet dosage) had early termination, hence their AUClast values for AC220, AC886, and AC220 + AC886 were excluded from statistical analyses.
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-1）Table 11-8

1.5.5　キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+ AC886 の薬物動態に及ぼす性別の影響（探索的解析）

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に及ぼす性別の影響を探索的に解析するために、キザルチニブ塩酸塩 30 mg（錠剤）、60 mg（液剤、錠剤）、及び 90 mg（錠剤）を投与したときの薬物動態パラメータを投与量及び投与量と体重で標準化し解析した。

キザルチニブの薬物動態パラメータを、投与量で標準化したパラメータを用いて検討した結果、Cmax、AUClast、及び AUCinf を指標としたキザルチニブへの曝露は、男性と比較して女性でそれぞれ 37%、52%、及び 55%高かった。また、投与量と体重で標準化したパラメータを男女で比較した結果、Cmax、AUClast、及び AUCinf を指標としたキザルチニブへの曝露は、男性と比較して女性でそれぞれ 15%、27%、及び 30%高かった。

AC886 の薬物動態パラメータを投与量で標準化したパラメータを用いて検討した結果、Cmax、AUClast、及び AUCinf を指標とした AC886 への曝露は、男性と女性で同程度であった。一方、投与量と体重で標準化したパラメータを男女で比較した結果、AC886 への曝露は、男性と比較して女性でそれぞれ 26%、22%、及び 20%低かった。

キザルチニブ+ AC886 の薬物動態パラメータを、投与量で標準化したパラメータを用いて検討した結果、Cmax、AUClast、及び AUCinf を指標としたキザルチニブ+ AC886 への曝露は、男性と比較して女性でそれぞれ 24%、29%、及び 31%高かった。一方、投与量と体重で標準化したパラメータを男女で比較した結果、Cmax、AUClast、及び AUCinf を指標としたキザルチニブ+ AC886 への曝露は男性と女性で同程度であった。

1.6 安全性の結果

安全性の結果では、第 1 群を「液剤 60 mg 投与」、第 2 群を「錠剤 60 mg 投与」、第 3 群を「錠剤 30 mg 投与」、第 4 群を「錠剤 90 mg 投与」として記載する。

1.6.1 有害事象・副作用の分析

1.6.1.1 有害事象

1.6.1.1.1 有害事象の要約

有害事象の発現状況を付録 表 2.7.6.1-9 に示す。有害事象は安全性解析対象集団の 80 名中 32 名（40%）に認められた。有害事象の発現率は、液剤 60 mg 投与で 26 名中 12 名（46%）及び錠剤 60 mg 投与で 26 名中 9 名（35%）であり、錠剤投与と比較して液剤投与でわずかに高かった。錠剤投与 30、60、及び 90 mg の有害事象発現率は、それぞれ 14 名中 5 名（36%）、26 名中 9 名（35%）、及び 14 名中 6 名（43%）であり、いずれの投与量でも同程度であった。全体で発現率の高かった器官別大分類（system organ class: SOC）は、神経系障害、一般・全身障害および投与部位の状態であった。いずれの事象も軽度又は中等度の有害事象であり、試験終了時までに消失した。2 名以上の被験者で認められた有害事象は、80 名中、頭痛 7 名（9%）、限局性浮腫、及び擦過傷が各 3 名（4%）、並びに血管穿刺部位疼痛、裂傷、関節痛、腹部不快感、下痢、毛包炎、上気道感染、丘疹、及び口腔咽頭痛が各 2 名（3%）であった。

1.6.1.1.2 重症度別有害事象

軽度（Grade 1）の有害事象は 80 名中 27 名（34%）に認められたが有害事象に対する治療なしに消失した。中等度（Grade 2）の有害事象は 80 名中 3 名（4%）（液剤 60 mg 投与、錠剤 60 mg 投与、及び錠剤 90 mg 投与の各 1 名）に認められた。重度（Grade 3）の有害事象は 80 名中 2 名（3%）（液剤 60 mg 投与、錠剤 90 mg 投与の各 1 名）に各 1 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び四肢膿瘍）認められた。

1.6.1.2 副作用

副作用の発現状況を付録 表 2.7.6.1-10 に示す。副作用は 80 名中 12 名（15%）に認められた。全体で 2 名以上の被験者で認められた副作用は腹部不快感及び頭痛が 80 名中各 2 名（3%）であった。いずれの副作用も軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であり、試験終了時までに消失した。

1.6.1.3 死亡

死亡は認められなかった。

1.6.1.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象は錠剤 90 mg 投与の 1 名に 1 件（四肢膿瘍）発現した。重篤な有害事象の叙述は、治験総括報告書に示した。

1.6.1.5 投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象は錠剤 90 mg 投与の 1 名に 1 件（四肢膿瘍）発現し、重篤な有害事象と判定された。

1.6.2 臨床検査値

臨床検査値の平均値に特記すべき傾向は認められなかった。試験終了時に、液剤 60 mg 投与の 1 名に臨床的に重要なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められた。これらの事象は治験薬投与との因果関係なしと判定された。

1.6.3 バイタルサイン

バイタルサインの平均値及び各被験者の測定値に特記すべき傾向は認められなかった。また、臨床的に重要な異常所見は認められなかった。

1.6.4 心電図

QTcF（平均値）のベースラインからの延長がすべての投与群で認められ、QTcF の延長は血漿中キザルチニブ濃度が最高値に達する投与 3～4 時間後に最大となった。時間を一致させた QTcF のベースラインからの変化（平均値）の最大値は、液剤 60 mg 投与で 17 msec、錠剤 30 mg 投与で 12 msec、60 mg 投与で 18 msec、90 mg 投与で 25 msec であった。

1.7 結論

- 液剤及び錠剤（30 mg 錠 2 錠）を用いてキザルチニブ塩酸塩 60 mg を単回経口投与したとき、両製剤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た。
- 液剤及び錠剤を用いてキザルチニブ塩酸塩 60 mg を単回経口投与したときの AC886 及びキザルチニブ+AC886 の薬物動態パラメータは、両製剤で同程度であった。
- 錠剤を用いてキザルチニブ塩酸塩 30～90 mg を投与したとき、Cmax、AUClast、及び AUCinf を指標としたキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+AC886 への曝露は、検討した用量範囲（30～90 mg）で用量比例性を示した。
- 投与量で標準化した Cmax、AUClast、及び AUCinf を指標としたキザルチニブへの曝露は、男性と比較して女性で高く、AC886 への曝露は男性と女性で同程度であった。キザルチニブ+AC886 への曝露は、男性と比較して女性で高かった。投与量と体重で標準化したパラメータを男女別に比較した結果、キザルチニブへの曝露は、男性と比較して女性で高かった。一方、AC886 への曝露は、男性と比較して女性で低かった。キザルチニブ+AC886 への曝露は男性と女性で同程度であった。
- 健康成人男女を対象としたキザルチニブ塩酸塩 30 mg の錠剤を用いた単回経口投与、60 mg の経口液剤を用いた単回経口投与、60 mg の錠剤を用いた単回経口投与、及び 90 mg の錠剤を用いた単回経口投与は安全であり、忍容性は良好であった。

2. AC220-019 試験—A Phase 1, Open-label, Randomized, Single-dose, Parallel-group Study to Evaluate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Quizartinib and its Active Metabolite, AC886, in Healthy Subjects—

…… 5.3.1.1-2

2.1　治験方法

表 2.7.6.2-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: AC220-019 試験（1/2）

試験の目的	主要目的: • キザルチニブ及び活性代謝物 AC886 の薬物動態に及ぼす高脂肪食摂取の影響を検討する。 副次目的: • 健康成人を対象としてキザルチニブ塩酸塩 30 mg を空腹時又は食後に単回投与したときの忍容性及び安全性を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]（米国）
試験実施期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	主な選択基準: 1) 18 歳以上 55 歳以下の男女 2) BMI が 18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下の者 3) 体重が 45 kg 以上の者 4) 既往歴、身体所見、バイタルサイン、及び 12 誘導心電図に異常がない者 5) 臨床検査値が基準値範囲内の者、又は基準値範囲外の場合、治験責任医師により臨床的に重要でないと判断された者 6) 血清クレアチニンが基準値上限（upper limit of normal: ULN）の 1.5 倍以下、かつ Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチニンクリアランスが 80 mL/min 以上の者 7) 血清カリウム、マグネシウム、及びカルシウム（アルブミン値で補正）が基準値範囲内の者 8) 血清総ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN 以下の者 9) ヘモグロビン値、血小板数、及び好中球絶対数が基準値範囲内の者 主な除外基準: 1) キザルチニブ又はその製剤の添加物に過敏症がある者 2) 治験実施計画書規定の高脂肪食を摂取することができない者 3) Day −1 前 14 日（当該薬物の消失半減期の 5 倍が 14 日を超える場合は、消失半減期の 5 倍に相当する期間）以内に QT 間隔延長又はトルサード ド ポアントのリスクを有する薬物を使用した者 4) 臨床的に重要な心血管疾患もしくは心伝導異常の既往歴又は所見を有する者 5) Fridericia の式を用いて補正された QT 間隔（corrected QT interval using the Fridericia's formula: QTcF）が 450 msec を超える者 6) PR 間隔が 220 msec を超える者 7) 喫煙者 8) アルコール依存又は違法薬物乱用の既往歴がある者 9) 本試験の制限事項を遵守する能力もしくは意志がない者、又は追跡調査のために来院できないもしくは来院する意志がない者 10) 過去 1 年以内にキザルチニブを投与されたことがある者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: AC220-019 試験（2/2）

試験デザイン	本試験は、非盲検、無作為化、単回投与、並行群間試験である。本試験では以下の 2 つの投与群を検討した。 • 空腹時投与群: 10 時間の絶食後、空腹時にキザルチニブ塩酸塩を投与 • 食後投与群: 高脂肪食の食事開始から約 30 分後にキザルチニブを投与 高脂肪食は、タンパク質を約 150 kcal、炭水化物を約 250 kcal、及び脂肪を約 500～600 kcal を含む約 800～1000 kcal とした。 性別を因子として 1 : 1 の比で層別無作為割付した。
計画時被験者数	64 名
治験薬	キザルチニブ塩酸塩錠 30 mg（ロット番号: 4004）
用法・用量 投与期間	Day 1 にすべての被験者にキザルチニブ塩酸塩錠 30 mg 1 錠を約 240 mL の水とともに単回投与した。 空腹時投与群は、投与前に 10 時間以上の絶食後、空腹時にキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与し、投与後引き続き 4 時間以上絶食とした。 食後投与群は、投与前に 10 時間以上の絶食後、高脂肪食を摂取し、食事開始から約 30 分後にキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与した。投与後引き続き 4 時間以上絶食とした。なお、食事は 30 分以内に済ませた。
評価項目	薬物動態: キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度並びに以下に示す薬物動態パラメータ Cmax、AUCinf、AUClast、Tmax、$T_{1/2}$、CL/F（キザルチニブのみ）、Vz/F（キザルチニブのみ） 安全性: 身体所見、バイタルサイン、有害事象、12 誘導心電図、臨床検査値 なお、TEAE considered related to study medication を本項では副作用と記載した。
評価スケジュール	表 2.7.6.2-2 参照
統計解析手法	薬物動態: 食事の影響は、空腹時投与に対する食後投与の薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比及びその 90%信頼区間を Cmax、AUCinf 並びに AUClast について算出した。

表 2.7.6.2-2 評価スケジュール: AC220-019 試験

Activity	Screening (<21 d from Day −1)	Day −1	Day 1	Day 2 through Day 10	Days 13, 16, and 19	ET/EOS[a]
Written informed consent	X					
Assessment of inclusion and exclusion criteria	X	X				
Medical history and demographics	X					
Determination of height, weight, and BMI	X	X[b]				X[b]
Physical examination	X	X				X
Triplicate 12-lead ECGs[c]	X	X	X	X[d]		
Vital sign determinations	X	X	X[e]	X		X
Clinical laboratory tests (hematology, chemistry, urinalysis)	X	X		X[f]		X
Serologic tests (HBsAg, HCV, HIV)	X					
Urine drug testing (drugs of abuse) and breathalyzer testing	X	X				X
Pregnancy testing[g]	X	X				X
Admission to study site		X				
Collection of PGx blood sample			X			
Overnight fast		X				
Quizartinib administration with or without food[h]			X			
Blood sample collection for AC220/AC886 PK determinations[i]			X	X	X	X
Review of concomitant medications	X	X	X	X	X	X
Review of AEs/SAEs			X	X	X	X
Discharge from study site				X[j]		

a: At study completion within ± 1 day of Day 22, or within 7 d of premature withdrawal.
b: Determination of weight and BMI only on Day −1 and EOS/ET.
c: ECGs were recorded in triplicate (3 separate ECGs at least 3 min apart) at Screening and on Day −1 completed only once on each day. ECGs in triplicate were also obtained on Day 1 before quizartinib administration and 1, 2, 3, 4, and 8 h after quizartinib administration, on Day 4 at 72 h and Day 7 at 144 h after quizartinib administration. Day 1 predose ECG and all subsequent ECGs were assessed by the central reading facility.
d: Days 4 and 7 only
e: Before quizartinib administration and 2 and 4 h after quizartinib administration
f: Days 2 and 10 only
g: Women of childbearing potential were required to have a negative serum pregnancy test result. Serum FSH was determined at Screening in post-menopausal women.
h: All subjects received quizartinib at approximately 0800 h with approximately 240 mL of water. Subjects randomized to the fasting group received quizartinib on an empty stomach after overnight fasting for at least 10 h and continued to fast for at least 4 h after dosing. Subjects randomized to the fed group received quizartinib approximately 30 min after starting a high fat and high-calorie meal, following overnight fasting for at least 10 h before dosing, and with continued fasting for at least 4 h after dosing; subjects ate the meal in 30 min or less. Subjects could consume water as desired while fasting, except for the period 1 h before and 1 h after dosing. Beverages other than water were prohibited during fasting. Subjects remained seated, standing, or ambulatory for 4 h after quizartinib administration, except as necessitated by the occurrence of an AE or a study procedure such as ECGs.
i: Blood samples for plasma preparation for PK were collected starting on Day 1 before quizartinib administration, and at 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24 (Day 2), 36 (Day 2), 48 (Day 3), 72 (Day 4), 96 (Day 5), 120 (Day 6), 144 (Day 7), 168 (Day 8), 192 (Day 9), 216 (Day 10), 288 (Day 13), 360 (Day 16), 432 (Day 19), and 504 h (Day 22) after quizartinib administration.
j: Subjects were discharged on the morning of Day 10 after completion of study procedures.
AE = adverse event; BMI = body mass index; d = day(s); ECG = electrocardiogram; EOS = End-of-Study; ET = Early Termination; FSH = follicle stimulating hormone; h = hour(s); HBsAg = hepatitis B virus surface antigen; HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; min = minute(s); PGx = pharmacogenomics; PK = pharmacokinetics; SAE = serious adverse event
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-2） Table 6.1

2.1.1　被験者数の設定根拠

先行して実施した試験（AC220-012）で得られた薬物動態パラメータの被験者間変動係数を用いて、平均値の相対標準誤差が 10%以下となるように、25 名／群とした。中止・脱落を考慮して、32 名／群を登録することとした。治験実施計画書の規定手順を完了する前に中止した被験者又は治験実施計画書から大幅に逸脱した被験者は、治験依頼者の同意のもと被験者の交代を許容した。

2.1.2　用法・用量の設定根拠

キザルチニブ塩酸塩錠 30 mg は、市販予定製剤の中で含有量が最大の製剤である。また、第 III 相試験（AC220-007）での開始用量はキザルチニブ塩酸塩 30 mg である。したがって、健康被験者での空腹時投与及び食後投与時の薬物動態プロファイルに対する影響を評価するための本試験では、キザルチニブ塩酸塩 30 mg の単回投与が適切と考えられた。

2.2　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-3 に示す。

本試験には、66 名の被験者（空腹時投与群: 34 名、食後投与群: 32 名）が登録された。このうち、64 名（空腹時投与群: 34 名、食後投与群: 30 名）が治験薬を投与され、49 名（空腹時投与群: 23 名［67.6%］、食後投与群: 26 名［81.3%］）が試験を完了し、17 名（空腹時投与群: 11 名［32.4%］、食後投与群: 6 名［18.8%］）が試験を中止した。有害事象により本試験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.2-3　被験者の内訳: AC220-019 試験

Summary[a]	Fasted	Fed	All Subjects
Enrolled Subjects[b]	34	32	66
Subjects Received Study Treatment[c]	34 (100)	30 (93.8)	64 (97.0)
Completed the Study[d]			
Yes	23 (67.6)	26 (81.3)	49 (74.2)
No	11 (32.4)	6 (18.8)	17 (25.8)
Primary Reason for Study Withdrawal			
Subject withdrew Consent	5 (14.7)	3 (9.4)	8 (12.1)
Lost to Follow-up	2 (5.9)	1 (3.1)	3 (4.5)
Major protocol deviation	4 (11.8)	0	4 (6.1)
Other[e]	0	2 (6.3)	2 (3.0)

a: All values expressed as n (%) unless specified otherwise
b: Enrolled subjects are also known as the ITT population
c: Subjects who received study treatment are also known as the Safety population
d: Subjects were considered to have completed the study unless they withdrew from the study early
e: Other includes 'Investigator decision - Investigator discharged before dosing due to change in health - headache' and 'Investigator decision - subject enrolled in another study at a different facility'.
Note: Percentages based on ITT subjects
Note: Fed subjects consumed a high-fat and high-calorie meal
ITT = Intent-To-Treat
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-2）Table 7.1

2.3　解析対象

本試験に組み入れた 66 名のうち、キザルチニブ塩酸塩 30 mg を単回投与した 64 名（空腹時投与群: 34 名、食後投与群: 30 名）が安全性解析対象集団に採用された。薬物動態解析対象集団は空腹時投与群 34 名、食後投与群 29 名であり、定量可能なキザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度データが投与後 4 時間までであった食後投与群の 1 名を除外した。

2.4　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.2-4 に示す。

本試験では、空腹時投与群及び食後投与群の両投与群で女性よりも男性が多かったが、男女比は両投与群間で同程度であった。被験者の多く（43 名［67.2%］）は黒人であり、61 名（95.3%）が非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。人種及び民族も両投与群間で同程度であった。年齢、身長、体重、及び BMI を含む他の被験者背景は両投与群間で類似していた。

表 2.7.6.2-4 被験者背景: AC220-019 試験

Summary[a]	Fasted (n = 34)	Fed (n = 30)	All Subjects (n = 64)
Age (y)			
Mean (SEM)	34.6 (1.69)	36.4 (1.92)	35.5 (1.26)
SD	9.83	10.49	10.11
Median	33.5	34.5	34.0
Minimum, Maximum	19, 55	18, 54	18, 55
Sex			
Male	25 (73.5)	23 (76.7)	48 (75.0)
Female	9 (26.5)	7 (23.3)	16 (25.0)
Race			
White	12 (35.3)	8 (26.7)	20 (31.3)
Black or African American	22 (64.7)	21 (70.0)	43 (67.2)
Asian	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
American Indian or Alaskan Native	0	1 (3.3)	1 (1.6)
Other	0	0	0
Ethnicity			
Hispanic or Latino	2 (5.9)	1 (3.3)	3 (4.7)
Not Hispanic or Latino	32 (94.1)	29 (96.7)	61 (95.3)
Height (cm)			
Mean (SEM)	174.3 (1.48)	172.2 (1.36)	173.3 (1.01)
SD	8.60	7.46	8.09
Median	174.0	172.0	172.5
Minimum, Maximum	160, 190	154, 185	154, 190
Weight (kg)			
Mean (SEM)	79.8 (1.97)	78.1 (2.25)	79.0 (1.48)
SD	11.47	12.33	11.81
Median	79.6	81.3	80.4
Minimum, Maximum	52.6, 102.6	52.5, 98.7	52.5, 102.6
Body Mass Index (kg/m^2)			
Mean (SEM)	26.2 (0.54)	26.3 (0.63)	26.3 (0.41)
SD	3.15	3.43	3.26
Median	26.9	25.9	26.6
Minimum, Maximum	19.8, 31.0	18.2, 31.6	18.2, 31.6

a: All values expressed as n (%) unless specified otherwise
Note: Fed subjects consumed a high-fat and high-calorie meal
SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; y = year(s)
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-2） Table 7.3

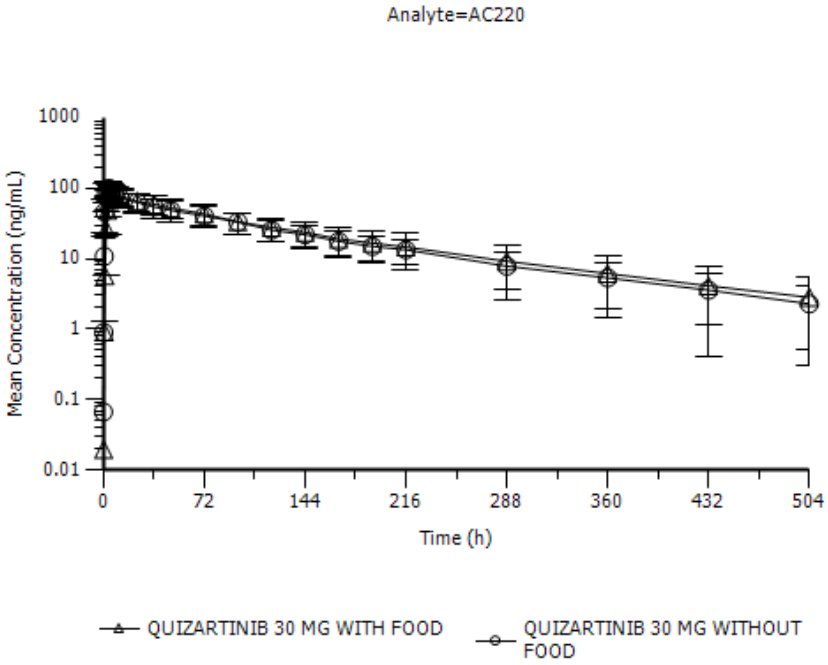
2.5 薬物動態の結果

2.5.1 血漿中キザルチニブ

空腹時及び食後にキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与したときの血漿中キザルチニブ濃度の平均値（±標準偏差）の時間推移を図 2.7.6.2-1 に示す。

食事の有無にかかわらず、血漿中キザルチニブ濃度の平均値は最終測定時点の 504 時間まで概ね同様の推移を示した。

図 2.7.6.2-1　血漿中キザルチニブ濃度の平均値（±標準偏差）の時間推移: AC220-019 試験



Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-2）Figure 9.1

血漿中キザルチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-5 に、空腹時投与に対する食後投与の血漿中キザルチニブの薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.2-6 に示す。

食後投与では、Tmax の中央値は約 2 時間遅延した（空腹時投与: 4 時間、食後投与: 6 時間）。食後投与の Cmax の幾何平均値は、空腹時投与の値と比較してわずかに低かった。食後投与の AUClast 及び AUCinf の幾何平均値は、空腹時投与の値と比較してわずかに高かった。食後投与の CL/F 及び Vz/F の幾何平均値は、空腹時投与の値と比較してわずかに低かった。$T_{1/2}$ の幾何平均値は両投与群で同様であった。

キザルチニブの Cmax 及び AUClast の幾何最小二乗平均値の比（食後投与／空腹時投与）の 90%信頼区間は、生物学的に同等であり、薬物動態に及ぼす食事の影響はないとみなせる範囲（80%～125%）に含まれていた。AUCinf の 90%信頼区間の上限は 128.34%であり、125%をわずかに上回っていた。食後投与により、キザルチニブの Cmax は 8%低下し、AUClast 及び AUCinf はそれぞれ 5%及び 8%増加した。

表 2.7.6.2-5　血漿中キザルチニブの薬物動態パラメータ: AC220-019 試験

AC220	Quizartinib 30 mg Tablet Under Fasting Conditions (n = 34)	Quizartinib 30 mg Tablet Under Fed Conditions (n = 29)
Cmax (ng/mL)		
Arithmetic Mean (SD)	102 (26.8)	93.8 (22.4)
Geometric Mean (CV%)	99.3 (25.50)	90.9 (26.90)
Tmax (h)		
Median (Minimum, Maximum)	4.00 (2.00, 8.00)	6.00 (4.00, 12.00)
AUClast (ng·h/mL)		
Arithmetic Mean (SD)	8730 (2550)	9410 (3470)
Geometric Mean (CV%)	8340 (32.95)	8790 (40.31)
AUCinf (ng·h/mL)	n = 30[a]	n = 27[a]
Arithmetic Mean (SD)	9230 (2960)	10 200 (3990)
Geometric Mean (CV%)	8730 (36.63)	9460 (42.50)
$T_{1/2}$ (h)	n = 30[a]	n = 27[a]
Arithmetic Mean (SD)	107.0 (27.6)	107.8 (30.5)
Geometric Mean (CV%)	103.4 (27.88)	103.4 (30.73)
CL/F (L/h)	n = 30[a]	n = 27[a]
Arithmetic Mean (SD)	3.25 (1.39)	3.05 (1.45)
Geometric Mean (CV%)	3.04 (36.63)	2.80 (42.50)
Vz/F (L)	n = 30[a]	n = 27[a]
Arithmetic Mean (SD)	474 (144)	442 (163)
Geometric Mean (CV%)	453 (32.11)	418 (34.01)

a: The terminal elimination phase could not be characterized for some subjects; $T_{1/2}$ and parameters calculated using $T_{1/2}$ were not reportable for these subjects
Note: No PK samples were collected for 1 subject* after 4 h post dose, therefore this subject was excluded from PK and statistical analyses.
AUCinf = area under the plasma concentration time curve from Time 0 to infinity; AUClast = area under the plasma concentration-time curve from Time 0 to the time of the last quantifiable plasma concentration; CL/F = apparent total body clearance; Cmax = maximum plasma concentration; CV% = coefficient of variation; h = hour(s);
PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $T_{1/2}$ = plasma terminal half-life; Tmax = time to reach maximum plasma concentration; Vz/F = apparent volume of distribution based on the terminal phase
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-2） Table 9.1

表 2.7.6.2-6　空腹時投与に対する食後投与の血漿中キザルチニブの薬物動態パラメータの比較: AC220-019 試験

Pharmacokinetic Parameter	Quizartinib Under Fed Conditions (Test) N	Quizartinib Under Fasting Conditions (Reference) N	Geo LS Mean[a] Quizartinib Under Fed Conditions (Test)	Geo LS Mean[a] Quizartinib Under Fasting Conditions (Reference)	Ratio (%)[b] (Test/ Reference)	90% CI Lower	90% CI Upper
Cmax (ng/mL)	29	34	90.94	99.31	91.58	82.15	102.08
AUClast (ng·h/mL)	29	34	8788.07	8338.27	105.39	90.79	122.35
AUCinf (ng·h/mL)	27[c]	30[c]	9459.56	8727.51	108.39	91.54	128.34

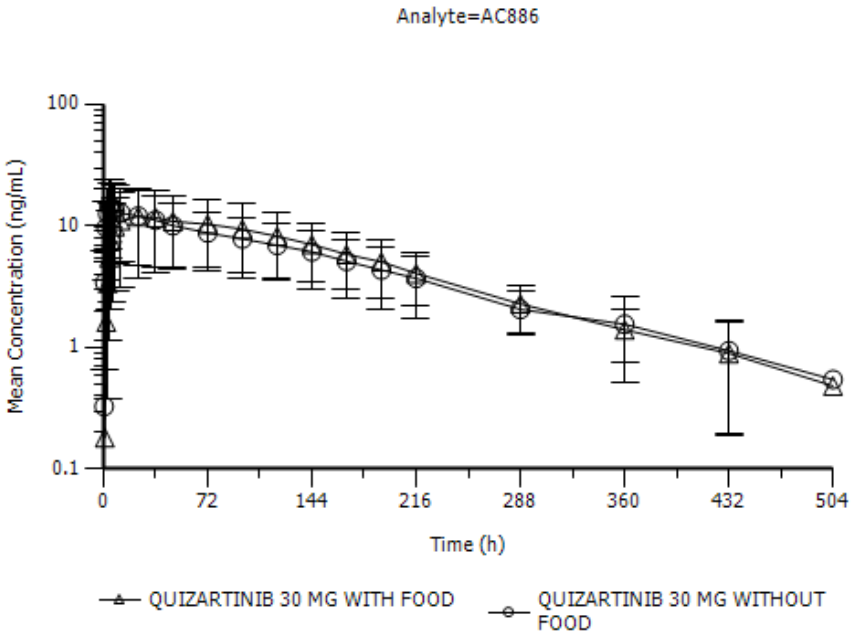
a: Geometric Mean based on LS Mean
b: Ratio (%) = Geometric LS Mean (Test)/Geometric LS Mean (Reference)
c: The terminal elimination phase could not be characterized for 2 subjects under fed conditions and 4 subjects under fasting; $T_{1/2}$ and parameters calculated using $T_{1/2}$ were not reportable for these subjects
AUCinf = area under the plasma concentration time curve from Time 0 to infinity; AUClast = area under the plasma concentration-time curve from Time 0 to the time of the last quantifiable plasma concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum plasma concentration; h = hour(s); LS = least squares; PK = pharmacokinetic;
$T_{1/2}$ = plasma terminal half-life

Note: No PK samples were collected for 1 subject* after 4 h post dose, therefore this subject was excluded from PK and statistical analyses.
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-2） Table 9.2

2.5.2 血漿中 AC886

空腹時及び食後にキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与したときの血漿中 AC886 濃度の平均値（±標準偏差）の時間推移を図 2.7.6.2-2 に示す。

図 2.7.6.2-2 血漿中 AC886 濃度の平均値（±標準偏差）の時間推移: AC220-019 試験



Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-2） Figure 9.2

血漿中 AC886 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-7 に、空腹時投与に対する食後投与の血漿中 AC886 の薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.2-8 に示す。

食後投与では、AC886 の Tmax の中央値は約 31 時間遅延した（空腹時投与: 5 時間、食後投与: 36 時間）が、その後の血漿中 AC886 濃度の平均値の時間推移は食事の有無にかかわらず同様であった。食後投与の Cmax の幾何平均値は、空腹時投与の値と比較してわずかに低かった。食後投与の AUClast 及び AUCinf の幾何平均値は、空腹時投与の値と比較してわずかに高かった。食後投与の $T_{1/2}$ の幾何平均値は、空腹時投与の値と比較してわずかに短かった（空腹時投与: 94.8 時間、食後投与: 85.8 時間）。AUClast 及び AUCinf の未変化体に対する AC886 比（AC886／キザルチニブ）の幾何平均値は、両投与群で同様であり、0.207～0.269 の範囲であった。

表 2.7.6.2-7 血漿中 AC886 の薬物動態パラメータ: AC220-019 試験

AC886	Quizartinib 30 mg Tablet Under Fasting Conditions (n = 34)	Quizartinib 30 mg Tablet Under Fed Conditions (n = 29)
Cmax (ng/mL)		
Arithmetic Mean (SD)	15.2 (9.69)	13.0 (8.21)
Geometric Mean (CV%)	13.0 (60.90)	10.2 (87.90)
Tmax (h)		
Median (Minimum, Maximum)	5.00 (4.00, 120.00)	36.00 (6.00, 144.00)
AUClast (ng·h/mL)		
Arithmetic Mean (SD)	1960 (922)	2180 (1130)
Geometric Mean (CV%)	1750 (54.32)	1820 (75.08)
AUCinf (ng·h/mL)	n = 25[a]	n = 21[a]
Arithmetic Mean (SD)	2190 (970)	2640 (988)
Geometric Mean (CV%)	1970 (52.06)	2450 (43.63)
$T_{1/2}$ (h)	n = 25[a]	n = 21[a]
Arithmetic Mean (SD)	100.4 (35.8)	89.9 (28.3)
Geometric Mean (CV%)	94.8 (35.14)	85.8 (32.84)
M/P AUClast		
Arithmetic Mean (SD)	0.270 (0.227)	0.263 (0.174)
Geometric Mean (CV%)	0.210 (77.56)	0.207 (90.10)
M/P AUCinf	n = 25[a]	n = 21[a]
Arithmetic Mean (SD)	0.312 (0.254)	0.314 (0.175)
Geometric Mean (CV%)	0.239 (84.96)	0.269 (64.52)

a: The terminal elimination phase could not be characterized for some subjects; $T_{1/2}$ and parameters calculated using $T_{1/2}$ were not reportable for these subjects
Note: No PK samples were collected for 1 subject* after 4 h post dose, therefore this subject was excluded from PK and statistical analyses.
AUCinf = area under the plasma concentration time curve from Time 0 to infinity; AUClast = area under the plasma concentration-time curve from Time 0 to the time of the last quantifiable plasma concentration; Cmax = maximum plasma concentration; CV% = coefficient of variation; h = hour(s); M/P AUClast = Metabolite to parent ratio for AUClast; M/P AUCinf = Metabolite to parent ratio for AUCinf; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $T_{1/2}$ = plasma terminal half-life; Tmax = time to reach maximum plasma concentration
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-2） Table 9.3

表 2.7.6.2-8 空腹時投与に対する食後投与の血漿中 AC886 の薬物動態パラメータの比較: AC220-019 試験

Pharmacokinetic Parameter	Quizartinib Under Fed Conditions (Test) N	Quizartinib Under Fasting Conditions (Reference) N	Geo LS Mean[a] Quizartinib Under Fed Conditions (Test)	Geo LS Mean[a] Quizartinib Under Fasting Conditions (Reference)	Ratio (%)[b] (Test/ Reference)	90% CI Lower	90% CI Upper
Cmax (ng/mL)	29	34	10.25	12.95	79.09	59.90	104.43
AUClast (ng·h/mL)	29	34	1823.36	1748.36	104.29	81.38	133.64
AUCinf (ng·h/mL)	21[c]	25[c]	2449.38	1973.91	124.09	98.80	155.86

a: Geometric Mean based on LS Mean
b: Ratio (%) = Geometric LS Mean (Test)/Geometric LS Mean (Reference)
c: The terminal elimination phase could not be characterized for some subjects; $T_{1/2}$ and parameters calculated using $T_{1/2}$ were not reportable for these subjects
AUCinf = area under the plasma concentration time curve from Time 0 to infinity; AUClast = area under the plasma concentration-time curve from Time 0 to the time of the last quantifiable plasma concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum plasma concentration; h = hour(s); LS = least squares; PK = pharmacokinetic; $T_{1/2}$ = plasma terminal half-life

Note: No PK samples were collected for 1 subject* after 4 h post dose, therefore this subject was excluded from PK and statistical analyses.
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-2） Table 9.4

AC886 の Cmax、AUClast、及び AUCinf への食事の影響は、キザルチニブの薬物動態パラメータで観察された傾向と類似していた。キザルチニブの食後投与では、空腹時投与と比較して AC886 の出現が遅延し、AC886 の Cmax は 21%低下した。食後投与の AC886 の AUClast 及び AUCinf は、空腹時投与と比較してそれぞれ 4%及び 24%増加した。

2.5.3 血漿中キザルチニブ+ AC886

血漿中キザルチニブ+ AC886 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-9 に、空腹時投与に対する食後投与の血漿中キザルチニブ+ AC886 の薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.2-10 に示す。

食後投与のキザルチニブ+ AC886 の Tmax の中央値は、空腹時投与の値と比較して約 2 時間遅延した（空腹時投与: 4 時間、食後投与: 6 時間）。食後投与のキザルチニブ+ AC886 の Cmax の幾何平均値は、空腹時投与の値と比較してわずかに低かった。食後投与のキザルチニブ+ AC886 の AUClast 及び AUCinf の幾何平均値は、空腹時投与の値と比較してわずかに高かった。

キザルチニブ+ AC886 の Cmax、AUClast、及び AUCinf についてもキザルチニブと同様の傾向が認められた。食後投与により、キザルチニブ+ AC886 の Cmax は 12%低下し、AUClast 及び AUCinf はそれぞれ 5%及び 11%増加した。

表 2.7.6.2-9 血漿中キザルチニブ+ AC886 の薬物動態パラメータ: AC220-019 試験

AC220 + AC886	Quizartinib 30 mg Tablet Under Fasting Conditions (n = 34)	Quizartinib 30 mg Tablet Under Fed Conditions (n = 29)
Cmax (ng/mL)		
Arithmetic Mean (SD)	117 (26.1)	104 (25.3)
Geometric Mean (CV%)	114 (22.49)	100 (27.80)
Tmax (h)		
Median (Minimum, Maximum)	4.00 (2.00, 8.00)	6.00 (4.00, 12.00)
AUClast (ng·h/mL)		
Arithmetic Mean (SD)	10 700 (2340)	11 600 (3610)
Geometric Mean (CV%)	10 400 (22.04)	11 000 (34.84)
AUCinf (ng·h/mL)	n = 25[a]	n = 21[a]
Arithmetic Mean (SD)	10 900 (2500)	12 300 (2990)
Geometric Mean (CV%)	10 700 (22.71)	11 900 (26.98)

a: The terminal elimination phase for AC220 and/or AC886 could not be characterized for some subjects; AUCinf for AC220 + AC886 was not reportable for these subjects
Note: No PK samples were collected for 1 subject* after 4 h post dose, therefore this subject was excluded from PK and statistical analyses.
AUCinf = area under the plasma concentration time curve from Time 0 to infinity; AUClast = area under the plasma concentration-time curve from Time 0 to the time of the last quantifiable plasma concentration; Cmax = maximum plasma concentration; CV% = coefficient of variation; h = hour(s); PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; Tmax = time to reach maximum plasma concentration
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-2） Table 9.5

表 2.7.6.2-10　空腹時投与に対する食後投与の血漿中キザルチニブ+ AC886 の薬物動態パラメータの比較: AC220-019 試験

Pharmacokinetic Parameter	Quizartinib Under Fed Conditions (Test) N	Quizartinib Under Fasting Conditions (Reference) N	Geo LS Mean[a] Quizartinib Under Fed Conditions (Test)	Geo LS Mean[a] Quizartinib Under Fasting Conditions (Reference)	Ratio (%)[b] (Test/ Reference)	90% CI Lower	90% CI Upper
Cmax (ng/mL)	29	34	100.29	113.78	88.14	79.42	97.82
AUClast (ng·h/mL)	29	34	11 005.60	10 449.85	105.32	93.59	118.52
AUCinf (ng·h/mL)	21[c]	25[c]	11 876.60	10 653.37	111.48	98.76	125.84

a: Geometric Mean based on LS Mean
b: Ratio (%) = Geometric LS Mean (Test)/Geometric LS Mean (Reference)
c: The terminal elimination phase for AC220 and/or AC886 could not be characterized for some subjects; AUCinf for AC220 + AC886 was not reportable for these subjects
AUCinf = area under the plasma concentration time curve from Time 0 to infinity; AUClast = area under the plasma concentration-time curve from Time 0 to the time of the last quantifiable plasma concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum plasma concentration; h = hour(s); LS = least squares; PK = pharmacokinetic
Note: No PK samples were collected for 1 subject* after 4 h post dose, therefore this subject was excluded from PK and statistical analyses.
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-2） Table 9.6

2.6　安全性の結果

2.6.1　有害事象・副作用の分析

2.6.1.1　有害事象

2.6.1.1.1　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.2-11 に、有害事象の発現状況を付録 表 2.7.6.2-13 に示す。

安全性解析対象集団全体で、14 名（21.9%）の被験者に有害事象が認められた。

最も発現率の高かった有害事象は、5 名（7.8%）に認められた頭痛であり、続いて便秘、背部痛、上気道感染、及び発疹（各 2 名［3.1%］）であった。他のすべての有害事象は、被験者全体でそれぞれ 1 名ずつに認められた。

表 2.7.6.2-11　有害事象の要約（安全性解析対象集団）: AC220-019 試験

Summary[a]	Fasted (n = 34)	Fed (n = 30)	Total (n = 64)
Subjects with a TEAE	9 (26.5)	5 (16.7)	14 (21.9)
Number of TEAEs	16	7	23
Subjects with a Treatment-Related AE	4 (11.8)	2 (6.7)	6 (9.4)
Number of Treatment-Related AEs	6	4	10

a: All values expressed as n (%)
Note: TEAE refers to a treatment-emergent Adverse Event with onset any time on or after study drug administration on Day 1
Note: Fed subjects consumed a high-fat and high-calorie meal
AE = adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-2） Table 10.1

2.6.1.1.2　重症度別有害事象

重症度別有害事象の要約を表 2.7.6.2-12 に示す。

試験期間中に報告されたほとんどの有害事象は軽度であった。中等度の有害事象は空腹時

投与の 1 名（1.6%）に認められた便秘、重度の有害事象は空腹時投与の 1 名（1.6%）に認められた血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。重度の有害事象はキザルチニブ塩酸塩 30 mg 投与の 22 日後に発現したため、治験薬との因果関係なしと判定された。

表 2.7.6.2-12 重症度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）: AC220-019 試験

Summary[a]	Fasted (n = 34)	Fed (n = 30)	Total (n = 64)
Number of Subjects with any TEAE			
Mild	7 (20.6)	5 (16.7)	12 (18.8)
Moderate	1 (2.9)	0	1 (1.6)
Severe	1 (2.9)	0	1 (1.6)
Total	9 (26.5)	5 (16.7)	14 (21.9)

a: All values expressed as n (%)
Note: Subjects may have more than 1 AE per SOC or PT
Note: MedDRA version 17.1 was used to categorize the adverse events in this study
Note: Fed subjects consumed a high-fat and high-calorie meal
AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-2） Table 10.3

2.6.1.2 副作用

副作用の発現状況を付録 表 2.7.6.2-14 に示す。

6 名（9.4%）の被験者（空腹時投与: 4 名［11.8%］、食後投与: 2 名［6.7%］）に副作用が認められ、2 名以上に認められた副作用は、頭痛であった。

2.6.1.3 死亡

死亡は認められなかった。

2.6.1.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

2.6.1.5 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.6.2 臨床検査値

すべての血液生化学検査及び血液学的検査の平均値は、基準値範囲内であり、ベースラインからの平均変化は軽度であった。総じて、血液生化学検査及び血液学的検査の平均値は両投与群間で類似していた。

尿検査の結果は全般的に両投与群間で同様であった。

2.6.3 バイタルサイン

すべての被験者において、治験責任医師により臨床的に重要であると判定されたバイタルサインの異常は認められなかった。

2.6.4 心電図

64 名すべての被験者で、QTcF の最大値は 450 msec 以下であった。63 名（98.4%）で、ベースラインからの最大変化が 30 msec 以下であり、1 名（1.6%）のみ 30 msec を超えたが、60 msec 以下であった。

2.6.5 身体所見

治験責任医師により臨床的に重要であると判定された身体所見の変化は認められなかった。

2.7 結論

薬物動態:

- キザルチニブの薬物動態では、食事による影響がわずかに認められ、キザルチニブの Cmax は 8%低下し、AUCinf は 8%増加した。食後投与では、Tmax の中央値が約 2 時間（空腹時投与: 4 時間、食後投与: 6 時間）遅延した。キザルチニブの $T_{1/2}$ は食事の有無にかかわらず、同様であった。
- AUClast 及び AUCinf の未変化体に対する AC886 比（AC886／キザルチニブ）の幾何平均値は、食事の有無にかかわらず同様であり、0.207～0.269 の範囲内であった。
- 食事の影響は臨床的に重要ではないと考えられる。キザルチニブは食事の有無によって投与量を変更せずに投与可能である。

安全性:

- 健康被験者を対象とした空腹時及び食後のキザルチニブ塩酸塩 30 mg の単回投与は安全性に大きな問題は認められず、忍容性は良好であった。

3. AC220-008 試験—A Phase 1, Open-Label, Randomized, Balanced, Single-Dose, Parallel Design AC220 Food Effect Study in Healthy Volunteers—

…… 5.3.1.1-3

3.1 治験方法

表 2.7.6.3-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略: AC220-008 試験（1/2）

試験の目的	主要目的: • 健康成人を対象としてキザルチニブ及び活性代謝物 AC886 の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する。 副次目的: • 健康成人を対象としてキザルチニブ塩酸塩を食後又は空腹時に投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]（米国）
試験実施期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の治験薬投与開始日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	主な選択基準: 1) 18 歳以上 50 歳以下の男女 2) BMI が 19 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下の者 3) 体重が 55 kg 以上の者 4) 既往歴、身体所見、12 誘導心電図、及び臨床検査値に異常がない者 5) 血清クレアチニンが基準値上限（upper limit of normal: ULN）の 1.5 倍以下、かつ Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチニンクリアランスが 90 mL/min 以上の者 6) ヘモグロビン値、血小板数、及び好中球絶対数が基準値範囲内の者 7) 標準的な高脂肪食を摂取することができる者 主な除外基準: 1) 喫煙者 2) アルコール依存又は違法薬物乱用の既往歴がある者 3) キザルチニブ又はその製剤の添加物に過敏症がある者 4) 過去にキザルチニブ塩酸塩の投与を受けたことがある者 5) 身体所見、12 誘導心電図、又は臨床検査値に、臨床的に異常が認められた者 6) 臨床的に重要な心血管疾患、QT 間隔延長、又は QT 延長症候群の既往歴がある者 7) スクリーニング時の Fridericia の式を用いて補正された QT 間隔（corrected QT interval using the Fridericia's formula: QTcF）の平均値が 450 msec 以上である者 8) PR 間隔が 220 msec 以上である者 9) 本試験の制限事項を遵守する能力もしくは意志がない者、又は追跡調査のために来院できないもしくは来院する意志がない者
試験デザイン	本試験は、キザルチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価する、無作為化、非盲検、被験者背景を均一化した、単回投与、並行群間試験である。本試験では以下の 2 つの投与群を検討した。 • 空腹時投与群: 10 時間の絶食後、空腹時にキザルチニブ塩酸塩を投与 • 食後投与群: 標準的な高脂肪食を摂取し、食事開始から 30 分以内にキザルチニブ塩酸塩を投与

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略: AC220-008 試験（2/2）

試験デザイン（続き）	本試験は以下の 2 Part から構成した。 • Part 1: 低用量（20 mg）のキザルチニブ塩酸塩を投与したときに食事の影響が大きくなる可能性を評価するための導入期 • Part 2: 推奨臨床使用用量（60 mg）又は Part 1 の結果より示される場合には、それ以下の投与量のキザルチニブ塩酸塩を投与した場合の食事の影響を評価するための主要試験期 Part 1 及び Part 2 は同様の手順で実施した。Part 1 では 8 名を性別を因子として 1 : 1 の比で層別無作為割付した（最低 1 名／性別／投与群）。Part 2 では 48 名を性別及び体重を因子として 1 : 1 の比で層別無作為割付し、各投与群の性別ごとの体重（中央値及び範囲）が同様となるようにした（最低 6 名／性別／投与群）。
計画時被験者数	56 名（Part 1: 8 名、Part 2: 48 名）
治験薬	キザルチニブ塩酸塩経口液剤（5 mg/mL、キザルチニブ塩酸塩粉末 200 mg［ロット番号 220288］を滅菌水 38.5 mL で溶解）
用法・用量 投与期間	Day 1 の午前 8 時頃に、キザルチニブ塩酸塩（Part 1: 20 mg、Part 2: 60 mg）を液剤として食後又は空腹時に約 240 mL の水とともに単回経口投与した。 空腹時投与群は、投与約 10 時間前から投与 4 時間後まで絶食とした。投与 1 時間前から投与 1 時間後を除く絶食時に、希望に応じて飲水を許可した。 食後投与群は、標準的な高脂肪食（タンパク質を約 150 kcal、炭水化物を約 250 kcal、脂肪を約 500～600 kcal を含む）摂取前約 10 時間を絶食とした。治験薬は食事開始から 30 分以内に投与した。投与後 4 時間以上絶食とし、投与 1 時間前から投与 1 時間後を除く絶食時に、希望に応じて飲水を許可した。
評価項目	薬物動態: キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+AC886 の血漿中濃度、並びに以下に示す薬物動態パラメータ Cmax、Tmax、AUClast、AUCinf、未変化体に対する代謝物の AUC 比（AC886／キザルチニブ比［AUClast］、AC886／キザルチニブ比［AUCinf］）、Kel、$T_{1/2}$ 安全性: 有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査値、身体所見 なお、treatment-related AE を本項では副作用と記載した。
評価スケジュール	表 2.7.6.3-2 参照
統計解析手法	薬物動態: 被験投与（食後）及び対照投与（空腹時）間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（Cmax、AUClast、及び AUCinf）に対する食事の影響は、分散分析を用いて、自然対数変換したパラメータ値から得られた最小二乗平均値の差とその 90%信頼区間の信頼限界指数値を指数変換することにより、最小二乗幾何平均比及びその 90%信頼区間を投与量ごとに算出した。空腹時投与に対する食後投与の比に対する 90%信頼区間が 80%～125%の範囲内であった場合、食事の影響はないと判断した。

表 2.7.6.3-2　評価スケジュール: AC220-008 試験

Activity	Screening (<21 Days from Day 1)	Day −1	Day 1	Day 2 to 8	Day 14	Day 21 Follow Up/Last Visit[g]
Signed written informed consent	X					
Assessment of inclusion/exclusion criteria	X	X				
Demographics	X					
Medical history	X	X				
Prior medication history	X	X				
Height, weight, and BMI	X	X[f]			X[f]	X[f]
Physical examination[a]		X		X		X
Quizartinib Dosing			X			
Urine drug screen and Breathalyzer test	X	X			X	X
Clinical laboratory tests (clinical chemistry, hematology, and urinalysis)[b]	X	X		X		X
HBsAg, anti-HCV, HIV, and serum test for TB	X					
Serum pregnancy test for WOCBP	X	X			X	X
FSH determination for postmenopausal women	X					
12-lead ECG[c]	X	X	X	X		
Vital signs[d]	X	X	X	X	X	X
AE assessment			X	X	X	X
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X
Plasma samples (PK)[e]			X	X	X	X
Blood sample (PG)			X			
Release from clinic				X[h]		

AE = adverse event; BMI = body mass index; ECG = electrocardiogram; FSH = follicle stimulating hormone; HBsAg = hepatitis B surface antigens; HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; PG = pharmacogenomics; PK = pharmacokinetics; TB = tuberculosis; WOCBP = women of childbearing potential.
a: Physical exams on Day −1, day of clinic release (Day 8), and Day 21 Follow-up Visit or Early Termination only.
b: Clinical laboratory tests at Screening, on Day −1, Day 2, day of clinic release (Day 8), and Day 21 Follow-up Visit or Early Termination only.
c: Electrocardiograms were recorded in triplicate (three separate ECGs at least 3 minutes apart) at Screening; Day −1 at 24, 22, 21, and 20 hours predose; Day 1 predose and 2, 3, 4, 24 (Day 2), and 48 (Day 3) hours postdose; and as otherwise clinically indicated.
d: Vital sign assessments at Screening and on Day −1, Day 1 predose and at 2 and 4 hours postdose, Day 2 at 24 hours postdose, Day 3 at 48 hours postdose, Day 8 at 168 hours postdose, and at the Day 14 and Day 21 Follow-up Visits or Early Termination.
e: Pharmacokinetic sample collection starting on Day 1 at predose and 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 24 (Day 2), 48 (Day 3), 72 (Day 4), 96 (Day 5), 120 (Day 6), 144 (Day 7), 168 (Day 8), 312 (Day 14), and 480 (Day 21) hours postdose.
f: Weight only.
g: Day 21 Follow-up/Last Visit activities were to have been included for subjects completing the study at the Day 21 Follow-up Visit, or at any time for Early Termination.
h: Day 8 only.
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-3） Table 9-2

3.1.1　被験者数の設定根拠

キザルチニブから AC886 への代謝は変動しやすい。しかし、キザルチニブ及び AC886 の有効性並びに標的の選択性はともに等しく、キザルチニブ投与による全体的な薬理作用は、キザルチニブ及び AC886 の薬理作用の総和となる。したがって、分析対象物はキザルチニブ

+ AC886 であり、本試験の検出力はこの分析対象物の変動に依存することになる。各投与群の被験者数を 24 名とした場合、並行群間比較試験デザインでは、健康成人対象の先行試験（AC220-006）でキザルチニブ+ AC886 の変動係数が 26.1%であったことに基づくと、有意水準 0.05 において、標準投与の平均値に対する試験投与の平均値の比が 0.800 未満であるとする帰無仮説と、標準投与の平均値に対する試験投与の平均値の比が 1.250 超であるとする帰無仮説をいずれも棄却するための検出力は 80%となった。

各投与群の被験者数が 24 名を下回らないようにするため、試験を中止した被験者は補充を行うこととした。

3.1.2 用法・用量の設定根拠

キザルチニブは先行して実施された臨床試験で QTcF を延長することが報告されているため、本試験では安全性を高めるためにセンチネルデザイン（Part 1）を導入した。ラットを用いた試験では、食事とともに投与した場合にキザルチニブへの曝露が増加することが示された。本試験では、ヒトのキザルチニブへの曝露に及ぼす食事の影響を評価するため、キザルチニブを食後及び空腹時に投与した。Part 1 では 8 名の被験者（最低 1 名／性別／投与群）にキザルチニブ塩酸塩 20 mg が投与されることとし、本投与量では食事の影響が大きい場合でも先行の臨床試験で確認された曝露量を超えないと予想された。Part 2 では、Part 1 の結果より 20 又は 40 mg の投与が妥当であると判断されない限り、キザルチニブ塩酸塩 60 mg が投与されることとした。推奨された 60 mg の投与量は予想される臨床使用用量であり、過去の臨床試験で QTcF 延長が認められた投与量より低く、食事によりキザルチニブ及び AC886 への曝露が増加した場合に幅広い安全域を確保することができる。

海外再発治療抵抗性急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia: AML）患者対象 P1 試験（CP0001）の結果、キザルチニブの用量制限毒性はキザルチニブ塩酸塩 300 mg を 1 日 1 回 28 日間連日投与時に認められた Grade 3 の QTcF 延長であった。最大耐用量（maximum tolerated dose: MTD）は 200 mg（1 日 1 回連日投与）であったが、Grade 3 の QTcF 延長が低頻度で認められた（約 13%）。当該試験（CP0001）の薬物動態／QTcF 分析の結果、60 mg 投与時にはベースラインからの QTcF（平均値）の変化は認められなかった。90～135 mg 投与時には 22.9 msec の変化が認められたが、Grade 3 の QTcF 延長は認められなかった。

本試験では、Part 1 で低用量のキザルチニブ塩酸塩 20 mg 投与における潜在的な食事の影響を評価し、Part 2 で多数の被験者を対象に推奨臨床使用用量であるキザルチニブ塩酸塩 60 mg 投与における食事の影響を評価することとした。

3.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3-3 に示す。

Part 1 では 8 名の被験者（食後投与群: 4 名、空腹時投与群: 4 名）が登録され、すべての被験者が試験を終了した。Part 2 では 50 名（食後投与群: 26 名、空腹時投与群: 24 名）が登録され、そのうち 48 名（食後投与群: 25 名、空腹時投与群: 23 名）が試験を終了し、2 名（食

後投与群: 1 名［試験手順又は実施医療機関規則の不遵守により Day 14 に中止］、空腹時投与群: 1 名［被験者の意思により Day 17 に中止］）が試験を中止した。

表 2.7.6.3-3 被験者の内訳: AC220-008 試験

Study Part		Quizartinib Fed N (%)	Quizartinib Fasted N (%)	Overall N (%)
1 (20 mg)	Randomized	4 (100%)	4 (100%)	8 (100%)
	Dosed	4 (100%)	4 (100%)	8 (100%)
	Replaced	---	---	---
	Completed	4 (100%)	4 (100%)	8 (100%)
2 (60 mg)	Randomized	26 (100%)	24 (100%)	50 (100%)
	Dosed	26 (100%)	24 (100%)	50 (100%)
	Replaced	---	---	---
	Completed	25 (96%)	23 (96%)	48 (96%)
	Early Withdrawal	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)
	Voluntary withdrawal	---	1 (4%)	1 (2%)
	Subject non-compliance with study procedures or site rules	1 (4%)	---	1 (2%)

Completed subjects received the single dose of study drug and completed all end of study procedures.
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-3） Table 10-1

3.3 解析対象

Part 1 で無作為割付後に治験薬の単回投与を受けた被験者は 8 名（食後投与群: 4 名、空腹時投与群: 4 名）であり、すべての被験者が安全性及び薬物動態解析対象集団に採用された。

Part 2 で無作為割付後に治験薬の単回投与を受けた被験者は 50 名（食後投与: 26 名、空腹時投与: 24 名）であり、すべての被験者が安全性及び薬物動態解析対象集団に採用された。

3.4 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.3-4 に示す。

被験者は 18～49 歳の健康成人男女であり、BMI は 20.8～29.7 kg/m^2 であった。Part 1 及び Part 2 の各投与群に登録された男女の被験者数は同様で、体重の中央値及び範囲も同様であった。被験者 1 名は Day −1 に既往歴として心雑音の所見が認められ、Day 21 まで継続した。別の被験者 2 名がそれぞれ散発的な頭痛及び心雑音の既往歴を有しており、Day −1 にもそれらの症状は継続中と判断された。治験責任医師により、これらの既往歴の所見はいずれも臨床的懸念事項ではないと判断され、有害事象として報告されなかった。被験者のうち 1 名が試験開始前にそれまでに服用していた薬剤の使用を中止した。試験中に併用薬を投与された被験者はいなかった。

表 2.7.6.3-4　被験者背景: AC220-008 試験

Demographic Variable	Statistic	Part 1 20 mg Quizartinib Fed (N = 4)	Part 1 20 mg Quizartinib Fasted (N = 4)	Part 1 Overall (N = 8)	Part 2 60 mg Quizartinib Fed (N = 26)	Part 2 60 mg Quizartinib Fasted (N = 24)	Part 2 Overall (N = 50)
Age (years)	Mean	26.5	25.5	26.0	35.4	29.6	32.6
	SD	7.00	4.51	5.48	9.27	8.45	9.28
	Median	23.0	24.0	23.0	34.0	27.0	30.5
	Min	23	22	22	22	18	18
	Max	37	32	37	48	49	49
Body Weight (kg)	Mean	78.88	78.13	78.50	74.18	79.91	76.93
	SD	13.088	11.113	11.247	10.887	12.284	11.818
	Median	74.45	78.15	77.10	70.60	76.85	73.60
	Min	68.7	64.5	64.5	58.2	60.3	58.2
	Max	97.9	91.7	97.9	106.2	110.5	110.5
Height (cm)	Mean	170.83	170.15	170.49	172.25	176.01	174.06
	SD	9.989	12.621	10.543	7.785	11.683	9.929
	Median	169.55	173.45	171.45	172.30	175.35	173.25
	Min	161.8	153.6	153.6	157.7	155.1	155.1
	Max	182.4	180.1	182.4	189.0	199.8	199.8
BMI (kg/m^2)	Mean	26.95	26.93	26.94	24.92	25.77	25.32
	SD	2.744	2.066	2.249	2.292	2.674	2.494
	Median	27.50	27.75	27.75	24.65	25.50	25.00
	Min	23.4	23.9	23.4	20.9	20.8	20.8
	Max	29.4	28.3	29.4	29.7	29.5	29.7
Sex							
Male	n (%)	2 (50%)	3 (75%)	5 (63%)	17 (65%)	16 (67%)	33 (66%)
Female	n (%)	2 (50%)	1 (25%)	3 (38%)	9 (35%)	8 (33%)	17 (34%)
Race							
White	n (%)	3 (75%)	2 (50%)	5 (63%)	17 (65%)	20 (83%)	37 (74%)
Black or African American	n (%)	1 (25%)	2 (50%)	3 (38%)	7 (27%)	4 (17%)	11 (22%)
Asian	n (%)	---	---	---	1 (4%)	---	1 (2%)
Other	n (%)	---	---	---	1 (4%)	---	1 (2%)
Ethnicity							
Hispanic or Latino	n (%)	---	---	---	---	3 (13%)	3 (6%)
Not Hispanic or Latino	n (%)	4 (100%)	4 (100%)	8 (100%)	26 (100%)	21 (88%)	47 (94%)

Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-3） Table 10-2

3.5　薬物動態の結果

3.5.1　中間統計解析

Ambit 社による Part 1 の中間統計解析が行われた。キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+AC886 の Cmax 及び AUClast の空腹時投与に対する食後投与比を解析した結果、キザルチニブ塩酸塩 20 mg 単回経口投与後の幾何最小二乗平均値の比（食後／空腹時）の範囲はそれぞれ 81%～92%、112%～124%、及び 86%～98%であった。Part 1 でキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+AC886 への曝露に対する食事の影響が 2 倍以内であったため、治験実施計画書に規定された基準に従って Part 2 のキザルチニブ塩酸塩投与量を 60 mg とした。

3.5.2　キザルチニブ及び AC886 への曝露に対する食事の影響

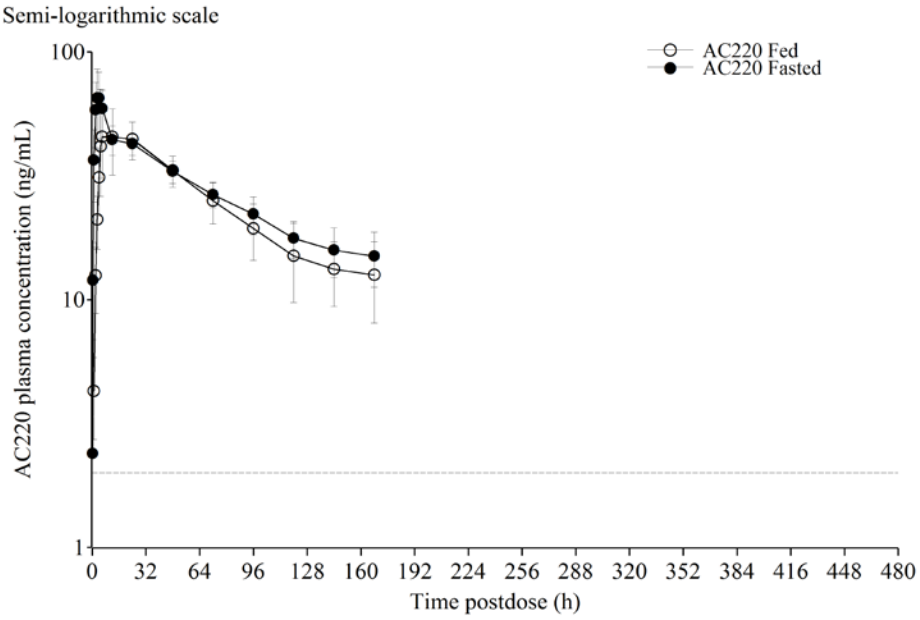
単回経口投与後のキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+AC886 の薬物動態解析結果を要約したが、解析で使用した血漿中濃度データは、氷中で最大 20 分間保存されていた薬物

動態用血液検体を用いて得られたものであるため、薬物動態解析結果の解釈には限界があると考えられた。その理由は、他の試験（MS-2012-007 及び MS 2012 009［Astellas Pharma Global Development］）でのヒトにおけるキザルチニブ及び AC886 の血液及び血漿への分配比の評価で、いずれの化合物もヒトの正常な体温において血球への移行率が高く、血液検体を氷中で保存した場合、この移行率が低下することが示されたためである。一方で、室温で保存された血液検体では分配に変化はないことが示された。

3.5.2.1　　血漿中キザルチニブ

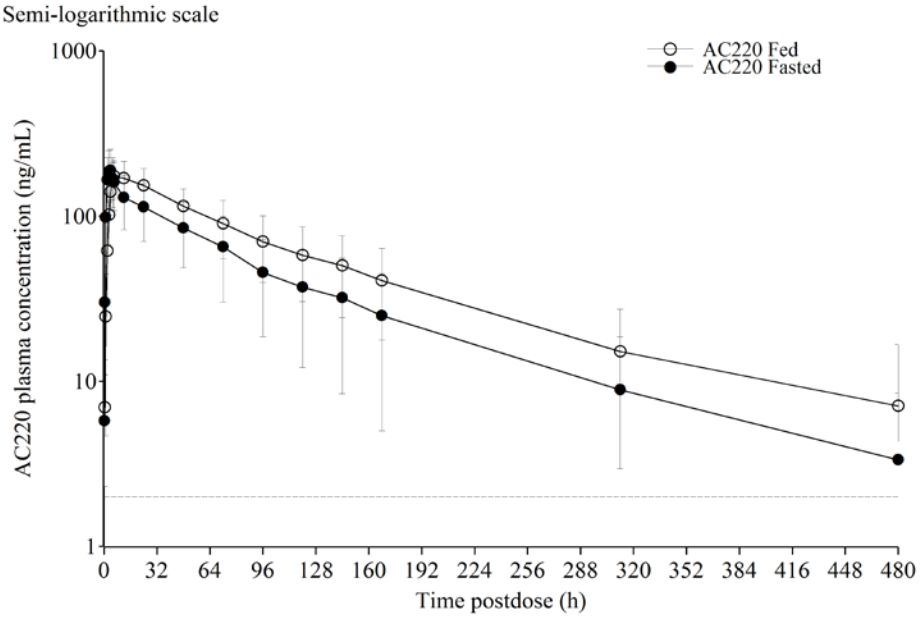
Part 1 で食後及び空腹時にキザルチニブ塩酸塩 20 mg を単回経口投与したときの血漿中キザルチニブ濃度の算術平均値（±標準偏差）の時間推移を図 2.7.6.3-1 に示す。Part 2 で食後及び空腹時にキザルチニブ塩酸塩 60 mg を単回経口投与したときの血漿中キザルチニブ濃度の算術平均値（±標準偏差）の時間推移を図 2.7.6.3-2 に示す。

図 2.7.6.3-1　血漿中キザルチニブ濃度の算術平均値（±標準偏差）の時間推移
（Part 1: 20 mg）: AC220-008 試験



-----Lower limit of quantification (LLOQ)
Study Population: Pharmacokinetic Analysis
Note: All SD Bars for concentration values that are <LLOQ are not presented.
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-3）Figure 11-1

図 2.7.6.3-2　血漿中キザルチニブ濃度の算術平均値（±標準偏差）の時間推移
（Part 2: 60 mg）: AC220-008 試験



-----Lower limit of quantification (LLOQ)
Study Population: Pharmacokinetic Analysis
Note: All SD Bars for concentration values that are <LLOQ are not presented.
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-3）Figure 11-2

Part 1 における血漿中キザルチニブの薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何変動係数）を食事の有無別に表 2.7.6.3-5 に示す。Part 2 における血漿中キザルチニブの薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何変動係数）を食事の有無別及び男女別に表 2.7.6.3-6 に示す。また、Part 2 における血漿中キザルチニブの薬物動態に対する食事の影響の統計解析結果を表 2.7.6.3-7 に示す。

表 2.7.6.3-5　空腹時／食後の血漿中キザルチニブの薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何変動係数）（Part 1: 20 mg）: AC220-008 試験

PK Parameter (Units)	Treatment	
	20 mg Fed (N = 4)	20 mg Fasted (N = 4)
AUClast (ng·h/mL)	NC (NC)[b]	NC (NC)[c]
AUCinf (ng·h/mL)	5805 (26.1)	6670 (18.4)
Cmax (ng/mL)	47.9 (26.5)	66.1 (25.4)
Tmax (h)[a]	15.0 (6.00, 24.0)	4.00 (3.00, 5.00)
$T_{1/2}$ (h)	91.3 (27.3)	103 (8.4)

NC = not calculated.
a: Median (Min, Max) presented for Tmax; b: N = 1; c: N = 2; Study Population: Pharmacokinetic Analysis
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-3）Table 11-1

表 2.7.6.3-6　空腹時／食後及び男女別血漿中キザルチニブの薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何変動係数）（Part 2: 60 mg）: AC220-008 試験

PK Parameter (Units)	Treatment					
	60 mg Fed, Male N = 17	60 mg Fed, Female N = 9	60 mg Fed All N = 26	60 mg Fasted, Male N = 16	60 mg Fasted, Female N = 8	60 mg Fasted All N = 24
AUClast (ng·h/mL)	17079 (43.6)	19584 (76.1)[b]	17775 (52.6)[d]	9771 (83.8)	15741 (57.7)[b]	11297 (79.7)[f]
AUCinf (ng·h/mL)	17837 (43.2)	21923 (75.5)[c]	19054 (53.9)[e]	10355 (84.1)	17140 (56.2)	12249 (79.7)
Cmax (ng/mL)	177 (21.9)	196 (23.6)	184 (22.6)	163 (38.4)	230 (32.1)	183 (39.7)
Tmax (h)[a]	6.00 (4.00, 24.0)	12.0 (5.00, 12.0)	6.00 (4.00, 24.0)	4.00 (1.00, 6.02)	4.00 (3.00, 5.00)	4.00 (1.00, 6.02)
$T_{1/2}$ (h)	89.5 (36.6)	99.5 (50.5)[c]	92.6 (40.6)[e]	69.6 (56.9)	80.3 (50.7)	73.0 (54.2)

a: Median (Min, Max) presented for Tmax; b: N = 7; c: N = 8; d: N = 24; e: N = 25; f: N = 23
Due to the lack of a distinct terminal elimination phase, the parameters AUCinf, Kel, and $T_{1/2}$ were not calculated for 1 subject*
Study Population: Pharmacokinetic Analysis
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-3）Table 11-2

表 2.7.6.3-7　薬物動態データの統計解析－キザルチニブに対する食事の影響（Part 2: 60 mg）: AC220-008 試験

Parameter (Unit)	Geometric LS Mean[b]		Geometric LS Mean[b]		Ratio of Geometric LS Means (Test/ Reference)[c] (%)	90% Confidence Interval for the Ratio[d] (%)
	N[a]	Test (Fed)	N[a]	Reference (Fasted)		
Cmax (ng/mL)	26	184	24	183	100.55	(86.78, 116.50)
AUClast (ng·h/mL)	24*	17775	23**	11297	157.34	(117.01, 211.57)
AUCinf (ng·h/mL)	25#	19054	24	12249	155.55	(116.16, 208.30)

Notes: *AUClast was not calculated for 1 subject* since actual collection time of last sample deviated from the protocol-specified nominal collection time by ±4 hours. It was not calculated for 1 subject* since last sample was collected earlier than the protocol-specified nominal time due to early termination.
**AUClast was not calculated for 1 subject* since last sample was collected earlier than the protocol-specified nominal time due to early termination.
#AUCinf was missing for 1 subject* since Kel could not be calculated.
a: N was the number of observations in each treatment used in the model.
b: LS means from ANOVA, calculated by transforming the natural log means back to the linear scale (ie, geometric LS means).
c: Difference of LS means of log transformed data between test and reference was calculated and then transformed back to the linear scale (expressed as percent).
d: 90% confidence interval for ratio of parameter means of natural log transformed parameter (expressed as a percent). Natural log transformed confidence limits transformed back to the linear scale.
Study Population: Pharmacokinetic Analysis
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-3）Table 11-3

空腹時投与に対して食後投与を比較した Part 1 の Cmax 及び AUCinf の統計解析の結果では、対象被験者数は 4 名と非常に限られていたが、キザルチニブ塩酸塩 20 mg を食後に単回経口投与したときの幾何最小二乗平均値は空腹時に投与したときよりも低いことが示された（幾何最小二乗平均値の比の範囲: 72.52%～87.04%）。

Part 2 でキザルチニブ塩酸塩 60 mg を健康成人男女に単回経口投与したときの Tmax の中央

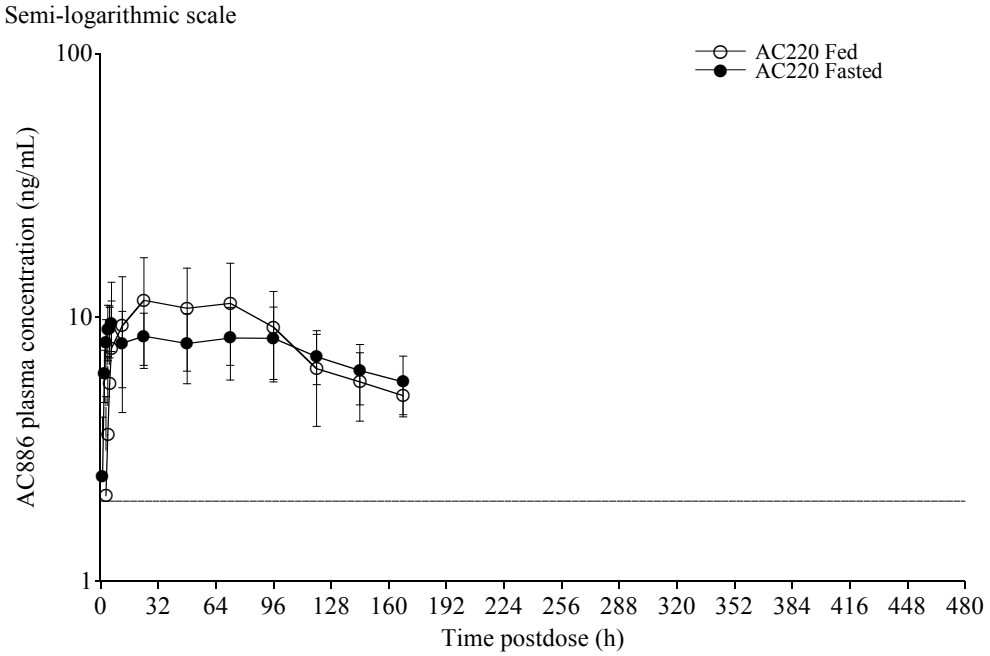
値は男女全体で食後投与が 6.00 時間、空腹時投与が 4.00 時間であったことから、食事によりキザルチニブの吸収の遅延が引き起こされ、それにより Tmax が遅延することが示された。血漿中キザルチニブ濃度は最高濃度に達した後、徐々に低下し、キザルチニブの $T_{1/2}$ の幾何平均値は男女全体で食後投与及び空腹時投与それぞれ 92.6 時間及び 73.0 時間であった。食後投与の Cmax の幾何平均値は空腹時投与の値と同等であったが、食後投与の AUClast 及び AUCinf の幾何平均値は空腹時投与の値と比較して高かった（表 2.7.6.3-6）。

空腹時投与に対して食後投与を比較した Part 2 の Cmax、AUClast、及び AUCinf の統計解析の結果より、Cmax の幾何最小二乗平均値の比（食後／空腹時）が 100.55%であり、対応する 90%信頼区間が 80%～125%の範囲内であることが示された。AUClast 及び AUCinf の幾何最小二乗平均値の比（食後／空腹時）はそれぞれ 157.34%及び 155.55%であり、対応する 90%信頼区間は 80%～125%の範囲内に完全に含まれていなかったことから、投与量 60 mg では食事によりキザルチニブへの曝露の程度が増大することが示された（表 2.7.6.3-7）。

3.5.2.2　血漿中 AC886

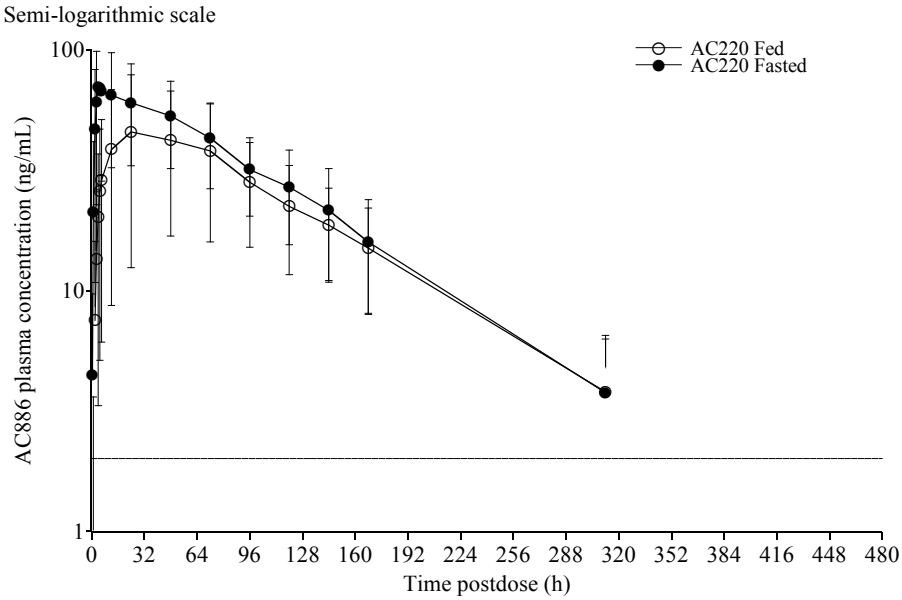
Part 1 で食後及び空腹時にキザルチニブ塩酸塩 20 mg を単回経口投与したときの血漿中 AC886 濃度の算術平均値（±標準偏差）の時間推移を図 2.7.6.3-3 に示す。Part 2 で食後及び空腹時にキザルチニブ塩酸塩 60 mg を単回経口投与したときの血漿中 AC886 濃度の算術平均値（±標準偏差）の時間推移を図 2.7.6.3-4 に示す。

図 2.7.6.3-3　血漿中 AC886 濃度の算術平均値（±標準偏差）の時間推移（Part 1: 20 mg）：AC220-008 試験



-----Lower limit of quantification (LLOQ)
Study Population: Pharmacokinetic Analysis
Note: All SD Bars for concentration values that are <LLOQ are not presented.
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-3）Figure 11-5

図 2.7.6.3-4　血漿中 AC886 濃度の算術平均値（±標準偏差）の時間推移（Part 2: 60 mg）：AC220-008 試験



-----Lower limit of quantification (LLOQ)
Study Population: Pharmacokinetic Analysis
Note: All SD Bars for concentration values that are <LLOQ are not presented.
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-3）Figure 11-6

Part 1 における血漿中 AC886 の薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何変動係数）を食事の有無別に表 2.7.6.3-8 に示す。Part 2 における血漿中 AC886 の薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何変動係数）を食事の有無別及び男女別に表 2.7.6.3-9 に示す。また、Part 2 における血漿中 AC886 の薬物動態に対する食事の影響の統計解析結果を表 2.7.6.3-10 に示す。

表 2.7.6.3-8　空腹時／食後の血漿中 AC886 の薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何変動係数）（Part 1: 20 mg）: AC220-008 試験

PK Parameter (Units)	Treatment	
	20 mg Fed (N = 4)	20 mg Fasted (N = 4)
AUClast (ng·h/mL)	NC (NC)[b]	NC (NC)[d]
AUCinf (ng·h/mL)	2301 (2.7)[c]	2362 (22.4)
Cmax (ng/mL)	11.6 (51.2)	9.48 (23.9)
Tmax (h)[a]	48.0 (24.0, 72.0)	5.50 (4.00, 6.00)
$T_{1/2}$ (h)	80.3 (54.8)[c]	137 (30.2)

a: Median (Min, Max) presented for Tmax; b: N = 1; c: N = 3; d: N = 2
Due to the lack of a distinct terminal elimination phase, the parameters AUCinf, Kel, and $T_{1/2}$ were not calculated for 1 subject*
Study Population: Pharmacokinetic Analysis
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-3）Table 11-4

表 2.7.6.3-9　空腹時／食後及び男女別血漿中 AC886 薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何変動係数）（Part 2: 60 mg）: AC220-008 試験

PK Parameter (Units)	Treatment					
	60 mg Fed, Male N = 17	60 mg Fed, Female N = 9	60 mg Fed, All N = 26	60 mg Fasted, Male N = 16	60 mg Fasted, Female N = 8	60 mg Fasted, All N = 24
AUClast (ng·h/mL)	5400 (55.5)	5582 (56.6)[d]	5453 (54.4)[e]	7220 (41.2)	7610 (35.1)[d]	7336 (38.6)[f]
AUCinf (ng·h/mL)	6993 (38.4)[b]	6566 (48.9)	6823 (41.7)[f]	8126 (30.4)[h]	8196 (31.3)	8150 (30.0)[f]
Cmax (ng/mL)	38.4 (68.9)	43.5 (93.6)	40.1 (75.8)	72.6 (68.8)	56.3 (53.2)	66.7 (64.0)
Tmax (h)[a]	48.0 (24.0, 72.0)	24.1 (12.0, 72.0)	48.0 (12.0, 72.0)	12.0 (3.00, 168)	36.0 (4.00, 144)	12.0 (3.00, 168)
$T_{1/2}$ (h)	80.7 (35.9)[c]	81.3 (40.5)	80.9 (36.7)[g]	63.2 (44.5)[h]	80.7 (41.0)	68.8 (44.2)[f]

a: Median (Min, Max) presented for Tmax; b: N = 14; c: N = 16; d: N = 7; e: N = 24; f: N = 23; g: N = 25; h: N = 15
Due to the lack of a distinct terminal elimination phase, the parameters AUCinf, Kel, and $T_{1/2}$ were not calculated for 2 subjects*
Study Population: Pharmacokinetic Analysis
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-3）Table 11-5

表 2.7.6.3-10　薬物動態データの統計解析－AC886 に対する食事の影響
（Part 2: 60 mg）: AC220-008 試験

Parameter (Unit)	Geometric LS Mean[b]		Geometric LS Mean[b]		Ratio of Geometric LS Means (Test/ Reference)[c] (%)	90% Confidence Interval for the Ratio[d] (%)
	N[a]	Test (Fed)	N[a]	Reference (Fasted)		
Cmax (ng/mL)	26	40.1	24	66.7	60.11	(44.51, 81.19)
AUClast (ng·h/mL)	24[*]	5453	23[**]	7336	74.32	(59.68, 92.57)
AUCinf (ng·h/mL)	23[#]	6823	23[##]	8150	83.71	(70.35, 99.61)

Notes: *AUClast was not calculated for 1 subject* since actual collection time of last sample deviated from the protocol-specified nominal collection time by ±4 hours. It was not calculated for 1 subject* since last sample was collected earlier than the protocol-specified nominal time due to early termination.
**AUClast was not calculated for 1 subject* since last sample was collected earlier than the protocol-specified nominal time due to early termination.
#AUCinf was missing for 1 subject* since Kel could not be calculated. AUCinf for 2 subjects* was not calculated since % of AUC extrapolated was >20%.
##AUCinf was missing for 1 subject* since Kel could not be calculated.
a: N was the number of observations in each treatment used in the model.
b: LS means from ANOVA, calculated by transforming the natural log means back to the linear scale (ie, geometric LS means).
c: Difference of LS means of log transformed data between test and reference was calculated and then transformed back to the linear scale (expressed as percent).
d: 90% confidence interval for ratio of parameter means of natural log transformed parameter (expressed as a percent). Natural log transformed confidence limits transformed back to the linear scale.
Study Population: Pharmacokinetic Analysis
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-3）Table 11-6

空腹時投与に対して食後投与を比較した Part 1 の AC886 の Cmax 及び AUCinf の統計解析の結果では、対象被験者数は 4 名と非常に限られていたが、キザルチニブ塩酸塩 20 mg を単回経口投与したときの幾何最小二乗平均値の比（食後／空腹時）の範囲は 97.42%～121.89%であった。

Part 2 でキザルチニブ塩酸塩 60 mg を単回経口投与したときの AC886 の Tmax の中央値は男女全体で食後投与が 48.0 時間、空腹時投与が 12.0 時間であり、食後の投与により AC886 の Tmax が遅延した。血漿中 AC886 濃度は最高濃度に達した後、AC886 の $T_{1/2}$ の幾何平均値は男女全体で食後投与及び空腹時投与それぞれ 80.9 時間及び 68.8 時間であった。空腹時投与の Cmax、AUClast、及び AUCinf の幾何平均値は食後投与と比較して高かった。女性の総被験者数は男性よりも少なかったが、女性の方が男性と比較して AC886 への曝露が高いと考えられた（表 2.7.6.3-9）。

空腹時投与に対して食後投与を比較した Part 2 の AC886 の Cmax、AUClast、及び AUCinf の統計解析の結果より、幾何最小二乗平均値の比（食後／空腹時）の範囲は 60.11%～83.71%であることが示された。また、それらの対応する 90%信頼区間は 80%～125%の範囲内に完全に含まれていなかったことから、食事により AC886 への曝露の速度及び程度が減少することが示された（表 2.7.6.3-10）。

3.5.2.3　血漿中キザルチニブ+ AC886 及び AC886／キザルチニブ

Part 1 における血漿中キザルチニブ+ AC886 及び AC886／キザルチニブの薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何変動係数）を食事の有無別に表 2.7.6.3-11 に示す。Part 2 における血漿中キザルチニブ+ AC886 及び AC886／キザルチニブの薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何変動係数）を食事の有無及び男女別に表 2.7.6.3-12 に示す。また、Part 2 における血漿中キザルチニブ+ AC886 の薬物動態に対する食事の影響の統計解析結果を表 2.7.6.3-13 に示す。

表 2.7.6.3-11　空腹時／食後の血漿中キザルチニブ+ AC886 及び AC886／キザルチニブの薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何変動係数）（Part 1: 20 mg）: AC220-008 試験

PK Parameter (Units)	Treatment	
	20 mg Fed (N = 4)	20 mg Fasted (N = 4)
AUClast (ng·h/mL)	NC (NC)[b]	NC (NC)[d]
AUCinf (ng·h/mL)	8366 (22.0)[c]	9049 (18.2)
Cmax (ng/mL)	57.7 (26.1)	75.5 (21.7)
Tmax (h)[a]	18.0 (6.00, 24.0)	4.00 (3.00, 5.00)
AC886/AC220 AUClast Ratio	NC (NC)[b]	NC (NC)[d]
AC886/AC220 AUCinf Ratio	0.383 (33.7)[c]	0.354 (16.3)

a: Median (Min, Max) presented for Tmax; b: N = 1; c: N = 3; d: N = 2
Due to the lack of a distinct terminal elimination phase, the parameter AUCinf was not calculated for 1 subject*
As a result, the corresponding parameters AUCinf (AC220+AC886) and the AC886/AC220 ratio AUCinf were not calculated for this subject.
Study Population: Pharmacokinetic Analysis
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-3）Table 11-7

表 2.7.6.3-12　空腹時／食後及び男女別血漿中キザルチニブ+ AC886 及び AC886／キザルチニブの薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何変動係数）（Part 2: 60 mg）: AC220-008 試験

PK Parameter (Units)	Treatment					
	60 mg Fed, Male N = 17	60 mg Fed, Female N = 9	60 mg Fed, All N = 26	60 mg Fasted, Male N = 16	60 mg Fasted, Female N = 8	60 mg Fasted, All N = 24
AUClast (ng·h/mL)	23634 (27.2)	27554 (39.7)[c]	24716 (31.2)[e]	18544 (40.2)	24312 (37.7)[c]	20137 (40.9)[h]
AUCinf (ng·h/mL)	24456 (25.5)[b]	31240 (42.9)[d]	26734 (34.1)[f]	19382 (42.4)[g]	26336 (35.7)	21563 (42.4)[h]
Cmax (ng/mL)	210 (22.3)	247 (19.0)	222 (22.3)	246 (21.8)	286 (22.6)	259 (22.8)
Tmax (h)[a]	6.00 (4.00, 24.0)	12.0 (5.00, 24.1)	9.00 (4.00, 24.1)	4.00 (3.00, 6.02)	4.00 (3.00, 5.00)	4.00 (3.00, 6.02)
AC886/quizartinib AUClast Ratio	0.316 (88.9)	0.285 (151.0)[c]	0.307 (102.4)[e]	0.739 (114.3)	0.483 (73.6)[c]	0.649 (103.4)[h]
AC886/quizartinib AUCinf Ratio	0.422 (67.6)[b]	0.331 (113.6)[d]	0.386 (82.9)[f]	0.820 (98.2)[g]	0.478 (70.9)	0.680 (93.5)[h]

a: Median (Min, Max) presented for Tmax; b: N = 14; c: N = 7; d: N = 8; e: N = 24; f: N = 22; g: N = 15; h: N = 23
Due to the lack of a distinct terminal elimination phase, the parameter AUCinf was not calculated for 3 subjects* As a result, the corresponding parameters AUCinf (AC220+AC886) and the AC886/AC220 ratio AUCinf were not calculated for these subjects.
Study Population: Pharmacokinetic Analysis
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-3） Table 11-8

表 2.7.6.3-13　薬物動態データの統計解析－キザルチニブ+ AC886 に対する食事の影響（Part 2: 60 mg）: AC220-008 試験

Parameter (Unit)	Geometric LS Mean[b]		Geometric LS Mean[b]		Ratio of Geometric LS Means (Test/ Reference)[c] (%)	90% Confidence Interval for the Ratio[d] (%)
	N[a]	Test (Fed)	N[a]	Reference (Fasted)		
Cmax (ng/mL)	26	222	24	259	85.76	(77.16, 95.32)
AUClast (ng·h/mL)	24*	24716	23**	20137	122.74	(103.34, 145.78)
AUCinf (ng·h/mL)	22#	26734	23##	21563	123.98	(102.88, 149.39)

Notes: *AUClast was not calculated for 1 subject* since actual collection time of last sample deviated from the protocol-specified nominal collection time by ±4 hours. It was not calculated for 1 subject* since last sample was collected earlier than the protocol-specified nominal time due to early termination.
**AUClast was not calculated for 1 subject* since last sample was collected earlier than the protocol-specified nominal time due to early termination.
#AUCinf was missing for 2 subjects* since Kel could not be calculated. AUCinf for 2 subjects* was not calculated since % of AUC extrapolated was >20%.
##AUCinf was missing for 1 subject* since Kel could not be calculated.
a: N was the number of observations in each treatment used in the model.
b: LS means from ANOVA, calculated by transforming the natural log means back to the linear scale (ie, geometric LS means).
c: Difference of LS means of log transformed data between test and reference was calculated and then transformed back to the linear scale (expressed as percent).
d: 90% confidence interval for ratio of parameter means of natural log transformed parameter (expressed as a percent). Natural log transformed confidence limits transformed back to the linear scale.
Study Population: Pharmacokinetic Analysis
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-3） Table 11-9

空腹時投与に対して食後投与を比較した Part 1 のキザルチニブ+AC886 の Cmax 及び AUCinf の統計解析の結果では、対象被験者数は 4 名と非常に限られていたが、キザルチニブ塩酸塩 20 mg を食後に単回経口投与したときのキザルチニブ+AC886 の Cmax 及び AUCinf の幾何最小二乗平均値は空腹時に投与したときよりも低いことが示された（幾何最小二乗平均値の比の範囲: 76.44%～92.46%）。

Part 2 でキザルチニブ塩酸塩 60 mg を単回経口投与したときのキザルチニブ+AC886 の Tmax の中央値は男女全体で食後投与が 9.00 時間、空腹時投与が 4.00 時間であり、食後の投与によりキザルチニブ+AC886 の Tmax が遅延した。食後投与のキザルチニブ+AC886 の AUClast 及び AUCinf の幾何平均値は空腹時投与の値と比較して増加したが、空腹時投与の Cmax の幾何平均値は食後投与の値と比較して高かった。AUClast の AC886／キザルチニブ比の幾何平均値は食後投与で 0.307、空腹時投与で 0.649 であった。AUCinf の AC886／キザルチニブ比の幾何平均値は食後投与で 0.386、空腹時投与で 0.680 であったため、キザルチニブは緩やかに代謝物 AC886 に変換されることが示された。女性の総被験者数は男性よりも少なかったが、女性の方が男性と比較してキザルチニブ+AC886 への曝露が高いと考えられた（表 2.7.6.3-12）。

空腹時投与に対して食後投与を比較したキザルチニブ+AC886 の Cmax、AUClast、及び AUCinf の統計解析の結果より、キザルチニブ塩酸塩 60 mg を単回経口投与したときの幾何最小二乗平均値の比（食後／空腹時）の範囲は 85.76%～123.98%であることが示された。また、それらの対応する 90%信頼区間は 80%～125%の範囲内に完全に含まれていなかったことから、食事によりキザルチニブ+AC886 への曝露の速度及び程度が変化することが示された（表 2.7.6.3-13）。

3.6　安全性の結果

3.6.1　有害事象・副作用の分析

3.6.1.1　有害事象

3.6.1.1.1　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.3-14 に、有害事象の発現状況を付録 表 2.7.6.3-16 に示す。

食後及び空腹時におけるキザルチニブ塩酸塩 20 又は 60 mg の単回経口投与の忍容性は良好であった。Part 1 及び Part 2 で報告された有害事象の重症度は多くが軽度であり、それらの有害事象は他の薬剤治療を用いることなく消失した。多くの有害事象が治験薬投与との因果関係なしと判定された。試験期間中に死亡、重度の有害事象、生命を脅かす有害事象又は重篤な有害事象は報告されず、有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

キザルチニブ投与後に発現した有害事象の種類又は発現頻度に対して、食事の影響は認められなかった。

表 2.7.6.3-14　有害事象の要約: AC220-008 試験

	Part 1			Part 2		
	20 mg Quizartinib Fed (N = 4)	20 mg Quizartinib Fasted (N = 4)	Overall (N = 8)	60 mg Quizartinib Fed (N = 26)	60 mg Quizartinib Fasted (N = 24)	Overall (N = 50)
Subjects with TEAEs	1 (25%)	2 (50%)	3 (38%)	11 (42%)	6 (25%)	17 (34%)
Subjects with serious TEAEs	---	---	---	---	---	---
Subjects withdrawn due to TEAEs	---	---	---	---	---	---
Severity (all TEAEs)						
Mild	1 (25%)	2 (50%)	3 (38%)	10 (38%)	5 (21%)	15 (30%)
Moderate	---	---	---	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)
Total	1 (25%)	2 (50%)	3 (38%)	11 (42%)	6 (25%)	17 (34%)
Relationship to study drug						
Possible	1 (25%)	1 (25%)	2 (25%)	2 (8%)	1 (4%)	3 (6%)
Not Related	---	1 (25%)	1 (13%)	9 (35%)	5 (21%)	14 (28%)
Severity (possible, probable, or definite relationship to study drug)						
Mild	1 (25%)	1 (25%)	2 (25%)	2 (8%)	1 (4%)	3 (6%)
Total	1 (25%)	1 (25%)	2 (25%)	2 (8%)	1 (4%)	3 (6%)

N = Number of subjects studied.
( ) = Percentage of subjects with TEAEs.
Adverse events with multiple severities were only counted once and the highest severity was reported.
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-3） Table 12-1

3.6.1.1.2　重症度別有害事象

同一事象を 1 回以上発現した被験者では事象数を 1 とし、その事象について最も高い重症度を記載した。

本試験の Part 1 では、軽度の有害事象が安全性解析対象集団の被験者 8 名中 3 名（38%）に認められ、食後のキザルチニブ塩酸塩 20 mg の経口投与後では 4 名中 1 名（25%）、空腹時のキザルチニブ塩酸塩 20 mg の経口投与後では 4 名中 2 名（50%）に認められた。中等度又は重度の有害事象は報告されなかった。

本試験の Part 2 では、軽度の有害事象が安全性解析対象集団の被験者 50 名中 15 名（30%）に認められ、食後のキザルチニブ塩酸塩 60 mg の経口投与後では 26 名中 10 名（38%）、空腹時のキザルチニブ塩酸塩 60 mg の経口投与後では 24 名中 5 名（21%）に認められた。中等度の有害事象は、50 名中 2 名（4%）に認められ、食後投与後で 26 名中 1 名（4%）に胃腸炎、空腹時投与後で 24 名中 1 名（4%）に腹痛が認められた。中等度の有害事象はいずれも治験責任医師により治験薬投与との因果関係なしと判定された。重度の有害事象は報告されなかった。

3.6.1.2　副作用

副作用の発現状況を付録 表 2.7.6.3-17 に示す。

Part 1 では、8 名中 2 名（25%、食後投与: 4 名中 1 名［25%］、空腹時投与: 4 名中 1 名［25%］）に報告された有害事象が治験責任医師により治験薬投与との因果関係ありと判定された。薬

物治療を要する副作用はなかった。

Part 1 で報告された副作用は頭痛（食後投与: 4 名中 1 名［25%］）、並びに排尿困難、月経困難症、及び月経過多（空腹時投与: 4 名中各 1 名［25%］）であった。いずれの事象も試験終了時までに消失した。

Part 2 では、50 名中 3 名（6%、食後投与: 26 名中 2 名［8%］、空腹時投与: 24 名中 1 名［4%］）に報告された有害事象が治験責任医師により治験薬投与との因果関係ありと判定された。薬物治療を要する副作用はなかった。

Part 2 で報告された副作用は腹部膨満、下痢、及び頻尿（50 名中各 1 名［2%］）であった。腹部膨満及び頻尿はともに食後投与で認められ（26 名中各 1 名［4%］）、空腹時投与では認められなかった。下痢は空腹時投与で認められ、24 名中 1 名（4%）、食後投与では認められなかった。いずれの事象も試験終了時までに消失した。

3.6.1.3　死亡

死亡は認められなかった。

3.6.1.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

3.6.1.5　投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

3.6.2　臨床検査値

3.6.2.1　血液生化学検査

数名の被験者の血液生化学検査において散発的な基準値範囲外の検査値を認めた。個々の血液生化学検査結果より、いずれのパラメータにも臨床的に重要な変化又は予測できない変化は認められないと考えられた。有害事象として報告された血液生化学検査の異常値は認められなかった。

Part 1 及び Part 2 の試験中において、血液生化学検査の所見に食事の影響は認められず、いずれの血液生化学評価項目にも注目すべき傾向は認められなかった。

3.6.2.2　血液学的検査

数名の被験者の複数の血液学的検査で散発的な基準値範囲外の値を認めた。個々の血液学的検査結果より、いずれのパラメータにも臨床的に重要な変化又は予測できない変化は認められないと考えられた。有害事象として報告された血液学的検査の異常値はなかった。

Part 1 及び Part 2 の試験中において、血液学的検査の所見に食事の影響は認められなかった。Part 2 でキザルチニブ塩酸塩 60 mg 投与後にヘマトクリット値の基準値範囲内から低値への推移が認められた。食後投与後では、ヘマトクリット値がベースライン時の基準値範囲内か

ら低値に推移した被験者は、Day 2、Day 8、及び追跡調査／試験終了時でそれぞれ 26 名中 3 名（12%）、4 名（15%）、及び 9 名（35%）であった。空腹時投与後では、ヘマトクリット値がベースライン時の基準値範囲内から低値に推移した被験者は、Day 8 及び追跡調査／試験終了時でそれぞれ 24 名中 3 名（13%）、及び 7 名（29%）であった。同様の傾向がヘモグロビン値にも認められ（試験中の採血が原因）、総白血球数（食後投与時）にも認められた。試験中、血液学的評価項目に他の傾向は認められなかった。

3.6.2.3 尿検査

数名の被験者が尿検査で散発的な異常値を示した。個々の尿検査の結果より、いずれのパラメータにも臨床的に重要な変化又は予測できない変化は認められないと判断された。有害事象として報告された尿検査の異常値はなかった。

Part 1 及び Part 2 の期間中において、尿検査の所見に食事の影響は認められず、いずれの尿検査評価項目にも注目すべき傾向は認められなかった。

3.6.3 バイタルサイン

有害事象として報告された治験薬投与後のバイタルサイン測定値又は測定値の変化はなかった。Part 1 及び Part 2 において、バイタルサイン測定値に食事の影響は認められなかった。

3.6.4 身体所見

Part 1 の試験中に治験薬投与後の異常な身体所見は報告されなかった。Part 2 では被験者 009 に治験薬投与後の異常な身体所見が報告され、Day 8 及び Day 21（追跡調査時）にそれぞれ背中に軽度のざ瘡及び右眼瞼感染が認められた。これらの所見は治験薬投与と因果関係なしと判定された軽度の有害事象として追跡観察された。

3.6.5 心電図

全体として、QTcF の最大値が 450 msec を超える被験者及びベースラインからの最大変化が 60 msec を超える被験者は認められなかった。

Part 1 では、すべての被験者で QTcF の最大値が 450 msec 以下及びベースラインからの最大変化が 30 msec 以下であった。

Part 2 では、すべての被験者で QTcF の最大値が 450 msec 以下であった。被験者 50 名中 2 名（4%）で QTcF のベースラインからの最大変化が 30 msec を超えたが、60 msec 以下であった。これらの被験者はキザルチニブ塩酸塩 60 mg を空腹時に投与されていた（24 名中 2 名［8%］）。1 名の被験者では投与 4 時間後に QTcF が 36 msec 増加し、もう 1 名の被験者では投与 24 時間後に QTcF が 32 msec 増加した。これら QTcF 増加の頻度及び程度は臨床的に重要ではないと考えられた。Part 1 及び Part 2 の QTcF データの要約を表 2.7.6.3-15 に示す。

表 2.7.6.3-15　QTcF データの要約: AC220-008 試験

	Part 1			Part 2		
	20 mg Quizartinib Fed (N = 4)	20 mg Quizartinib Fasted (N = 4)	Overall (N = 8)	60 mg Quizartinib Fed (N = 26)	60 mg Quizartinib Fasted (N = 24)	Overall (N = 50)
Maximum Value[a]						
≤450 msec	4 (100%)	4 (100%)	8 (100%)	26 (100%)	24 (100%)	50 (100%)
>450 to ≤480 msec	---	---	---	---	---	---
>480 to ≤500 msec	---	---	---	---	---	---
>500 msec	---	---	---	---	---	---
Maximum Change from Baseline[a]						
≤30 msec	4 (100%)	4 (100%)	8 (100%)	26 (100%)	22 (92%)	48 (96%)
>30 to ≤60 msec	---	---	---	---	2 (8%)	2 (4%)
>60 msec	---	---	---	---	---	---

a: Based on the highest observed post baseline value or the greatest observed shift from baseline.
Note: The average of the available measurements on Day 1 predose was used as the baseline value.
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-3）Table 12-4

すべての心電図は治験責任医師により評価され、基準値範囲内又は異常値であるが臨床的に重要ではないと判断された。心電図に対する食事の影響は認められず、いずれの心電図の結果も有害事象に関連しなかった。また、心電図の結果に傾向は認められなかった。

3.7　結論

- 単回経口投与後のキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+AC886 の薬物動態解析結果を要約した。ただし、解析で使用した血漿中濃度データは、氷中で最大 20 分間保存されていた薬物動態用血液検体を用いて得られたものであるため、薬物動態解析結果の解釈には限界がある。
- キザルチニブ塩酸塩 60 mg では、食事によりキザルチニブの吸収の遅延が引き起こされ、それに伴ってキザルチニブ及び AC886 の Tmax が遅延した。
- キザルチニブ塩酸塩 60 mg の単回経口投与後では、食事によりキザルチニブへの曝露の程度が増大し、空腹時投与と比較して AUCinf の幾何平均値が 56%増加した。一方で、キザルチニブの Cmax に対する食事の影響はなかった。
- キザルチニブ塩酸塩 60 mg の単回経口投与後では、食事により AC886 の Cmax 及び AUCinf の幾何平均値が空腹時投与と比較してそれぞれ 40%及び 16%減少した。
- キザルチニブ塩酸塩 60 mg を単回投与したとき、キザルチニブ+AC886 の AUCinf が、食事により空腹時投与と比較して 24%増加するが、Cmax は 14%減少すると考えられた。
- 健康成人男女を対象としたキザルチニブ塩酸塩経口液剤 20 又は 60 mg の食後及び空腹時投与は安全であり、忍容性は良好であった。

4. AC220-006 試験—A Phase 1 Study of the Absorption, Metabolism, and Elimination of AC220 in Healthy Normal Male Volunteers—

…… 5.3.3.1-1

4.1 治験方法

表 2.7.6.4-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.4-1 試験方法の概略: AC220-006 試験（1/2）

試験の目的	主要目的: • 健康成人男性を対象に、キザルチニブ塩酸塩を単回投与したときの吸収、代謝、及び排泄に関するプロファイルを明らかにする。 • 健康成人男性を対象に、キザルチニブの代謝物への曝露及び排泄を明らかにする。 副次目的: • 健康成人男性を対象に、キザルチニブ塩酸塩を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 • 健康成人男性を対象に、キザルチニブ塩酸塩を単回投与したときのマスバランスを評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]（米国）
試験実施期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の治験薬投与開始日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験完了日）
選択基準・除外基準	主な選択基準: 1) 18 歳以上 45 歳以下の男性 2) BMI が 19 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下の者 3) 体重が 65 kg 以上の者 4) スクリーニング時又は入院時の既往歴、身体所見、12 誘導心電図、及び臨床検査値に基づき、臨床的に重要な疾患又は臨床検査値異常が認められないと治験責任医師が判断した者 5) 血清クレアチニンが基準値上限（upper limit of normal: ULN）の 1.5 倍以下の者 6) Cockcroft-Gault 式で算出したスクリーニング時のクレアチニンクリアランスが 70 mL/min 以上の者 7) ほぼ 1 日 1 回の便通があるなど、胃腸機能が正常である者 主な除外基準: 1) 喫煙者 2) アルコール依存又は違法薬物乱用の既往歴がある者 3) 胃腸疾患もしくは治験薬の吸収又は排泄に影響があると考えられる胃腸状態の既往を有する者 4) キザルチニブ及びその製剤の添加物に過敏症がある者 5) 過去 1 年以内に歯科 X 線又は単回胸部 X 線（もしくは同等の X 線検査）を除く放射能曝露歴がある者 6) 臨床検査値、身体所見、及び 12 誘導心電図に、臨床的に重要な異常が認められると治験責任医師が判断した者 7) 臨床的に重要な心血管疾患を有する者 8) QT 間隔延長の既往歴を有する者 9) 先天性 QT 延長症候群の診断を受けている者又はその疑いがある者 10) QT 間隔／補正された QT 間隔（corrected QT interval: QTc）延長を生じさせる医薬品、チトクロム P450（cytochrome P450: CYP）3A 阻害剤、もしくは CYP3A 誘導剤を服用している者

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略: AC220-006 試験（2/2）

選択基準・除外基準（続き）	11) スクリーニング時又は入院時の心電図（各 3 回測定）で、Fridericia の式を用いて補正された QT 間隔（corrected QT interval using the Fridericia's formula: QTcF）の平均値が 450 msec 以上の者 12) PR 間隔が 220 msec 以上の者 13) 本試験の制限事項を遵守する能力もしくは意志がない者又は追跡調査のために来院できないもしくは来院する意志がない者
試験デザイン	本試験は、非盲検、非無作為化、単回投与、マスバランス試験である。最初の被験者 1 名に対する確認投与に続いて、約 48 時間後に次の被験者 1 名へ、さらにその約 48 時間後に別の被験者 4 名へ治験薬を投与した。
計画時被験者数	6 名
治験薬	キザルチニブ塩酸塩経口液剤（キザルチニブ塩酸塩［ロット番号: 19IT01A-9.HQ00006］及び［^{14}C］キザルチニブ［ロット番号: 53681-6-30］を、経口液剤として調製） キザルチニブ及び約 100 μCi の放射能で標識した［^{14}C］キザルチニブ合計 60 mg を含有し、［^{14}C］キザルチニブは、治験薬投与量全体の約 1.6%であった。
用法・用量 投与期間	Day 1 の午前 9 時頃の空腹時に、キザルチニブ塩酸塩+［^{14}C］キザルチニブ（約 100 μCi の ^{14}C を含有）60 mg を液剤として単回経口投与した。
評価項目	薬物動態: キザルチニブ及び活性代謝物 AC886 の以下に示す薬物動態パラメータ並びに未変化体に対する代謝物の相対曝露量 Cmax、Tmax、$T_{1/2}$、AUC_{0-t}、AUCinf、CL/F、Vd/F 安全性: 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図 なお、AE judged by the Investigator to be possibly related to AC220 + [^{14}C] AC220 を本項では副作用と記載した。
評価スケジュール	表 2.7.6.4-2 参照
統計解析手法	薬物動態及び安全性のデータは、いずれも要約統計量を用いて示し、正式な統計解析は実施しなかった。

表 2.7.6.4-2 評価スケジュール: AC220-006 試験

Study Day	D -28 to D -7	D -1	D1 (postdose timepoints in hours)										D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11[a]	D12[a]	D13[a]	D14[a]	D15[a]	EOS[a]	D30[b]
Time Point	SCR	Admit	Pre-dose	Dose	0.25	0.5	1	2	4	6	8	12	24	48	72	96	120	144	168	192	216	240	264	288	312	336		
Informed Consent	X																											
Medical History	X	X																										
ECG (triplicate)[c]	X	X	X					X	X				X														X	
Supine VS (BP, Heart Rate, Resp, Temp)[d]	X	X	X					X	X				X														X	
Height/Weight/ BMI	X	X																										
Fasting Weight	X	X	X																								X	
Physical Examination		X																									X	
Lab Assessments																												
Chemistry[e]	X	X											X		X												X	
CBC	X	X											X		X												X	
HIV, HBsAg, anti-HCV, Tuberculosis	X																											
UA	X	X											X		X												X	
Urine Drug Screen[f]	X	X																										
Dose Administration				X																								
Metabolism Sample			X				X	X	X	X		X	X	X	X	X	X											
PK Sampling (plasma)			X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Stool Collection[g]		X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Urine Collection[h]		X	X						X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Adverse Events[i]			X						X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Conmeds	X	X	X						X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

anti-HCV = hepatitis C virus antibody; BMI = body mass index; BP = blood pressure; CBC = complete blood count; D = day; ECG = electrocardiogram; EOS = End of Study; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HIV = human immunodeficiency virus; PK = pharmacokinetic; SCR = Screening; UA = urinalysis; VS = vital signs
a: Subjects were confined until Day 11 AM to Day 15 AM, depending on radioactive recovery.
b: A window of ±2 days was acceptable in scheduling the 30-day follow-up.
c: Supine triplicate ECGs were obtained after subjects rested supine for at least 10 minutes and were to have been obtained at least 5 minutes apart.
d: Supine vital signs were obtained immediately after an ECG, when specified at the same timepoint, or after subjects rested supine for 10 minutes. Blood pressure was to be measured in the dominant arm.
e: Fasting chemistry panel at Screening visit.
f: Ethanol was determined via breathalyzer or urine assay at Screening and/or admission visits.
g: Stools were collected for analysis predose and from dose administration through EOS as produced.
h: Urine was collected for analysis predose and 0 to 4 hours, 4 to 8 hours, and 8 to 24 hours and at 24-hour intervals postdose administration until ^{14}C was undetected or through EOS.
i: Adverse events were evaluated at the timepoints specified and as clinically apparent.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-1）Table 9-2

4.1.1 被験者数の設定根拠

本試験では被験者数を約 6 名とした。これは吸収・代謝・排泄（absorption, metabolism, excretion: AME）試験では一般的な被験者数である。

4.1.2 用法・用量の設定根拠

キザルチニブ塩酸塩 60 mg は、臨床的に意義のある治療用量であると考えられた。CP0001 で、キザルチニブ反復投与時の最大耐用量（maximum tolerated dose: MTD）はキザルチニブ塩酸塩 200 mg 投与であることが示された。14 日間の反復投与後に 14 日間の休薬期間を設け、28 日を 1 サイクルとして繰り返すレジメンを用いてキザルチニブを間欠投与する場合は、急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia: AML）患者では 1 日最大キザルチニブ塩酸塩 450 mg 投与が忍容性で良好な投与量であると考えられた。^{14}C の放射能量 100 μCi は、AME 試験で一般的に用いられる投与量であり、広く受け入れられている用量範囲に該当する。また、この投与量は、液体シンチレーション計測法を用い回収量を定量する際に十分な放射能が得られる一方、被験者及び薬剤を投与する臨床研究スタッフの放射能曝露量は低線量である。

被験者の最低体重を 65 kg と規定したことによって、キザルチニブ塩酸塩の投与量は約 1.5 mg/kg 以下となり、非臨床におけるラットの無毒性量（no adverse effect level: NOAEL）である 3 mg/kg/day の 90 日投与、及びサルの NOAEL である 10 mg/kg/day の 28 日投与と比較して適切な投与量であった。ヒトへの 60 mg 単回投与に対する相対曝露量では、安全性マージンはラットで 7.1、サルで 5.2 であった。上記に引用したこれまでの臨床実績は、AME 特性評価の際の健康成人男性に対する本用量設定の根拠となる。

臨床研究及びサルを用いた心血管系に対する安全性薬理試験で QTc 延長（心毒性のリスク因子）が認められた。QTc 延長では投与量や曝露との関連性が認められ、キザルチニブ塩酸塩 90 mg を 18 日間投与した 6[redacted] 歳の女性被験者にトルサード ド ポアントが 1 件発現した。当該被験者は肺炎及び心房細動も併発しており、QTc 延長を生じさせることが知られている併用薬を服用していた。さらに、QTc 延長は投与中断によって回復可能であった。このため、ベースライン時の異常な QTc 延長や他の素因が認められる高リスクの被験者を除外し、QTc の変化を注意深くモニタリングすることや臨床的に意義のある低用量を選択し、かつ二重前哨投与デザインを採用することによって、このようなリスク因子を適切に管理することができた。以上の評価に基づき、Ambit 社は、キザルチニブ塩酸塩は健康成人男性において 60 mg 単回投与により安全に投与可能であるとの結論に至った。

4.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4-3 に示す。

適格な被験者 6 名を同一の実施医療機関にて本試験に登録し、治験薬を投与し、Day 30 までに試験を完了した。

表 2.7.6.4-3　被験者の内訳（安全性解析対象集団）: AC220-006 試験

	AC220 + [^{14}C]AC220 n (%)
Enrolled	6 (100%)
Dosed	6 (100%)
Completed	6 (100%)
Withdrawn	0 (0%)
Reason for Withdrawal	
Voluntary withdrawal	0 (0%)
Subject non-compliance with study procedures or site rules	0 (0%)
Subject was erroneously included in the study	0 (0%)
Study termination by sponsor	0 (0%)
Adverse Event	0 (0%)
Major protocol deviation	0 (0%)
Lost to follow-up	0 (0%)

n = number of subjects
All percentages are based on number of enrolled subjects.
Completed: subjects received the study drug and completed all end of study procedures.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-1） Table 14.1-1

4.3　解析対象

治験薬を単回投与した被験者 6 名すべてが安全性解析対象集団に採用された。当該安全性解析対象集団を対象に、生物学的解析、薬物動態解析、放射能解析、及び代謝物のプロファイリングも実施した。

4.4　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.4-4 に示す。

被験者は 18 歳以上 40 歳以下の健康成人男性であり、BMI は 22.5～29.4 kg/m^2 であった。スクリーニング時に重要な既往歴は認められなかった。被験者 6 名中 1 名が本試験登録前に服用歴を有していたが、治験薬投与開始前に服用を中止した。また、本試験期間中に併用薬の投与は報告されなかった。

表 2.7.6.4-4　被験者背景: AC220-006 試験（1/2）

Demographic Variable	Statistic	60 mg (100 µCi) AC220 + [^{14}C]AC220 (N = 6)
Age (years)	Mean	29
	SD	8.4
Body Weight (kg)	Mean	84.6
	SD	8.49
Height (cm)	Mean	177.7
	SD	4.32
BMI (kg/m^2)	Mean	26.8
	SD	2.35
Sex (n[%])		
Male	n (%)	6 (100%)
Race (n[%])		
White	n (%)	3 (50%)
Black or African American	n (%)	3 (50%)

表 2.7.6.4-4　被験者背景: AC220-006 試験（2/2）

Demographic Variable	Statistic	60 mg (100 µCi) AC220 + [^{14}C]AC220 (N = 6)
Ethnicity (n[%])		
Hispanic or Latino	n (%)	2 (33.3%)
Not Hispanic or Latino	n (%)	4 (66.7%)

Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-1） Table 10-1

4.5　薬物動態の結果

キザルチニブ塩酸塩 60 mg を健康成人男性に単回経口投与したときの薬物動態解析結果を要約した。ただし、解析で使用した血漿中濃度データは、氷中で最大 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解釈には限界があると考えられる。その理由は、他の評価試験（MS 2012 007）でのヒトにおけるキザルチニブ及び AC886 の血液と血漿の分配比の評価で、いずれの化合物も血球への移行性が高く、血液検体を氷中で保存した場合、この移行率が低下することが示されたためである。

全血液、尿、及び糞便のデータについては、検体処理条件による影響は見られなかった。

4.5.1　血漿中キザルチニブ

キザルチニブ塩酸塩 60 mg を健康成人男性に単回経口投与したときの血漿中キザルチニブ及び血漿中 AC886 濃度（平均値±標準偏差）の推移を図 2.7.6.4-1 に、血漿中薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.4-5 に示す。

キザルチニブ塩酸塩 60 mg（100 µCi）を健康成人男性に単回経口投与したとき、キザルチニブは極めて速やかに吸収され、Tmax の中央値（範囲）は 4.00（2.00～6.00）時間であった。キザルチニブの Cmax の中央値（範囲）は 178（154～272）ng/mL、AUCinf の中央値（範囲）は 16,500（11,900～26,100）ng·h/mL であった。キザルチニブの $T_{1/2}$ の調和平均（疑似標準偏差）は、76.6（27.7）時間であった。CL/F の中央値（範囲）は 3.63（2.30～5.05）L/h、Vd/F の中央値（範囲）は 421（248～496）L であった。

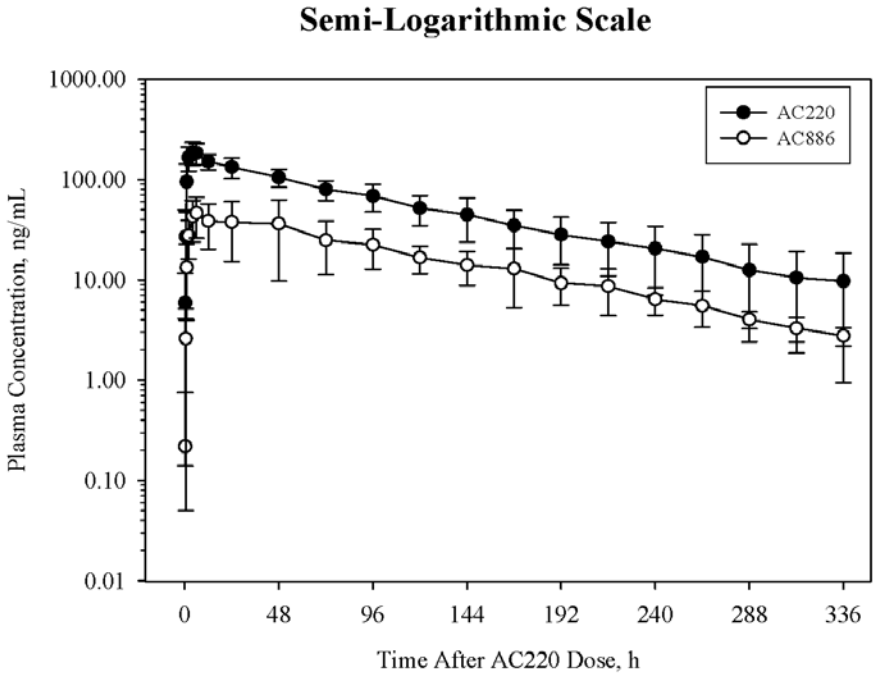
4.5.2　血漿中 AC886

キザルチニブ塩酸塩 60 mg（100 µCi）を健康成人男性に単回経口投与したとき、AC886 は血漿中に測定可能濃度で生成され、Tmax 中央値（範囲）は 6.00（4.00～48.00）時間であった（図 2.7.6.4-1）。AC886 への曝露は、未変化体への曝露と比較して低値であった。AC886 の Cmax 中央値（範囲）は 50.1（19.7～87.5）ng/mL、AUCinf 中央値（範囲）は 5,300（3,220～10,200）ng·h/mL であった。また、AC886 の $T_{1/2}$ の調和平均（疑似標準偏差）は、88.1（22.6）時間であった（表 2.7.6.4-5）。

4.5.3　血漿中 AC886／血漿中キザルチニブ比

キザルチニブに対する AC886 の Cmax 比の中央値（範囲）は 0.254（0.115～0.363）、AUCinf 比の中央値（範囲）は 0.301（0.123～0.611）であった。

図 2.7.6.4-1 血漿中キザルチニブ濃度及び血漿中 AC886 濃度の推移: AC220-006 試験



Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-1）Figure 11-1

表 2.7.6.4-5 キザルチニブ及び AC886 の薬物動態パラメータ: AC220-006 試験

Analyte	PK Parameter[c]	N	Mean	SD	Minimum	Median	Maximum	CV%	Geometric Mean	CV% Geometric Mean
AC220	Tmax, h	6	4.01	1.78	2.00	4.00	6.00	44.4	3.65	52.2
	Cmax, ng/mL	6	196	49.0	154	178	272	25.0	191	24.1
	AUC_{0-T}, ng·h/mL	6	17,100	4,290	11,500	16,000	22,200	25.2	16,600	25.8
	AUCinf, ng·h/mL	6	18,700	5,880	11,900	16,500	26,100	31.4	18,000	31.7
	$T_{1/2}$, h[a]	6	76.6	27.7	47.8	83.2	122	36.2	80.0	32.6
	CL/F, L/h	6	3.47	1.04	2.30	3.63	5.05	30.0	3.33	31.7
	Vd/F, L	6	396	94.8	248	421	496	24.0	385	27.0
AC886	Tmax, h	6	12.7	17.3	4.00	6.00	48.0	137	7.93	111
	Cmax, ng/mL	6	49.7	25.6	19.7	50.1	87.5	51.5	43.7	63.3
	AUC_{0-T}, ng·h/mL	6	5,260	2,500	2,740	5,030	9,920	47.4	4,850	45.7
	AUCinf, ng·h/mL	6	5,780	2,500	3,220	5,300	10,200	43.2	5,390	42.3
	$T_{1/2}$, h[a]	6	88.1	22.6	67.1	90.0	123	25.7	90.6	26.4
	Cmax AC886/Cmax AC220[b]	6	0.246	0.0975	0.115	0.254	0.363	39.6	0.228	47.2
	AUCinf AC886/ AUCinf AC220[b]	6	0.335	0.168	0.123	0.301	0.611	50.1	0.299	58.7

CV% = coefficient of variation; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics.
a: $T_{1/2}$ is expressed as harmonic mean and pseudo SD.
b: The exposure ratio of metabolite relative to that of the parent compound.
c: PK parameters may not be accurate due to sample processing on ice.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-1） Table 11-1

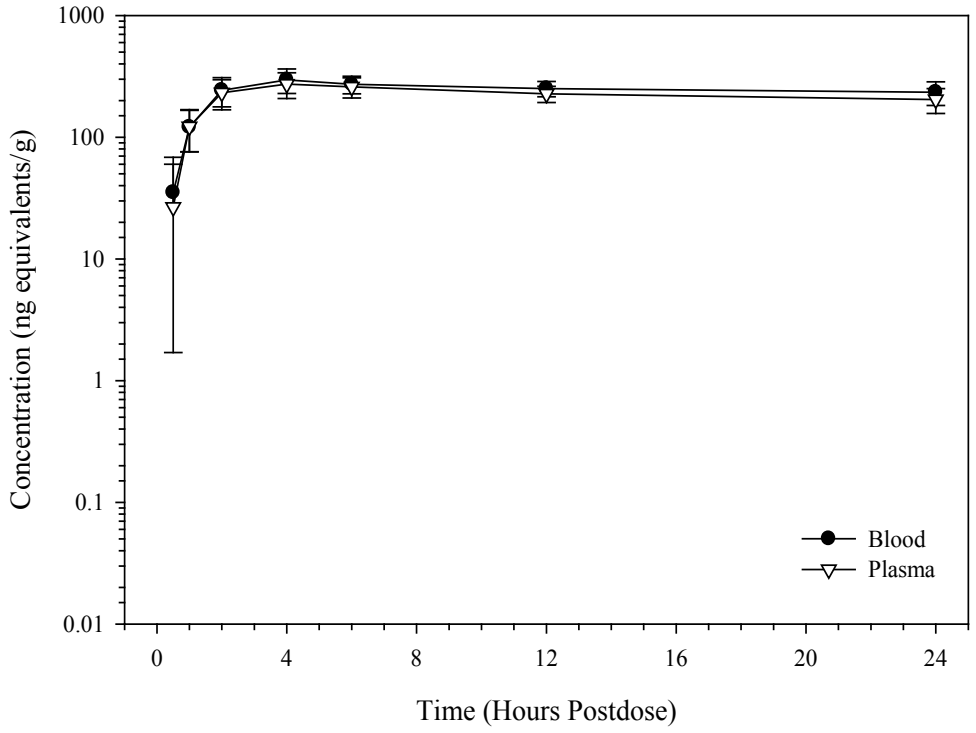
4.5.4　血液中及び血漿中の総放射能量

キザルチニブ塩酸塩+［^{14}C］キザルチニブ 60 mg（約 100 μCi）を健康成人男性に単回経口投与したときの血液中及び血漿中の放射能濃度の推移を図 2.7.6.4-2 に示す。

キザルチニブ塩酸塩+［^{14}C］キザルチニブ 60 mg（約 100 μCi）を単回経口投与したとき、薬物由来放射能は投与 4 時間後に最高血中濃度及び最高血漿中濃度に達した。最高血中濃度の平均値は 296 ng 当量／g、最高血漿中濃度の平均値は 273 ng 当量／g であった。各被験者の血中放射能濃度は投与 4 時間後に最高濃度に達し、最高血中濃度は 228～397 ng 当量／g であった。各被験者の血漿中放射能濃度は投与 4～6 時間後に最高濃度に達し、最高血漿中濃度は 207～355 ng 当量／g であった。各被験者の放射能濃度の実測値は、血液中では投与 168～288 時間後に、血漿中では投与 240～312 時間後に初めて定量限界値未満となった。初めて定量限界値を下回ってからも、血液検体及び血漿検体の一部では定量可能な放射能が認められた。

血漿中濃度に対する血中濃度の比（血液／血漿濃度比）の平均値は、投与 216 時間後まで 1.00～1.26 であった。しかし、検体を氷冷処理したため血漿中濃度データは正確性に欠ける可能性があることから、血液／血漿濃度比の解釈には限界がある。血中濃度データについては、検体処理条件による影響は見られなかった。

図 2.7.6.4-2　血液中及び血漿中の総放射能濃度の推移: AC220-006 試験



Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-1）Figure 11-2

4.5.5　尿中及び糞便中への総放射能の排泄

キザルチニブ塩酸塩+［^{14}C］キザルチニブ 60 mg（約 100 μCi）を健康成人男性に単回経口投与したときの総放射能の累積回収率の推移を図 2.7.6.4-3 に、最終測定時点までの総放射能の尿中及び糞便中への排泄の要約を表 2.7.6.4-6 に示す。

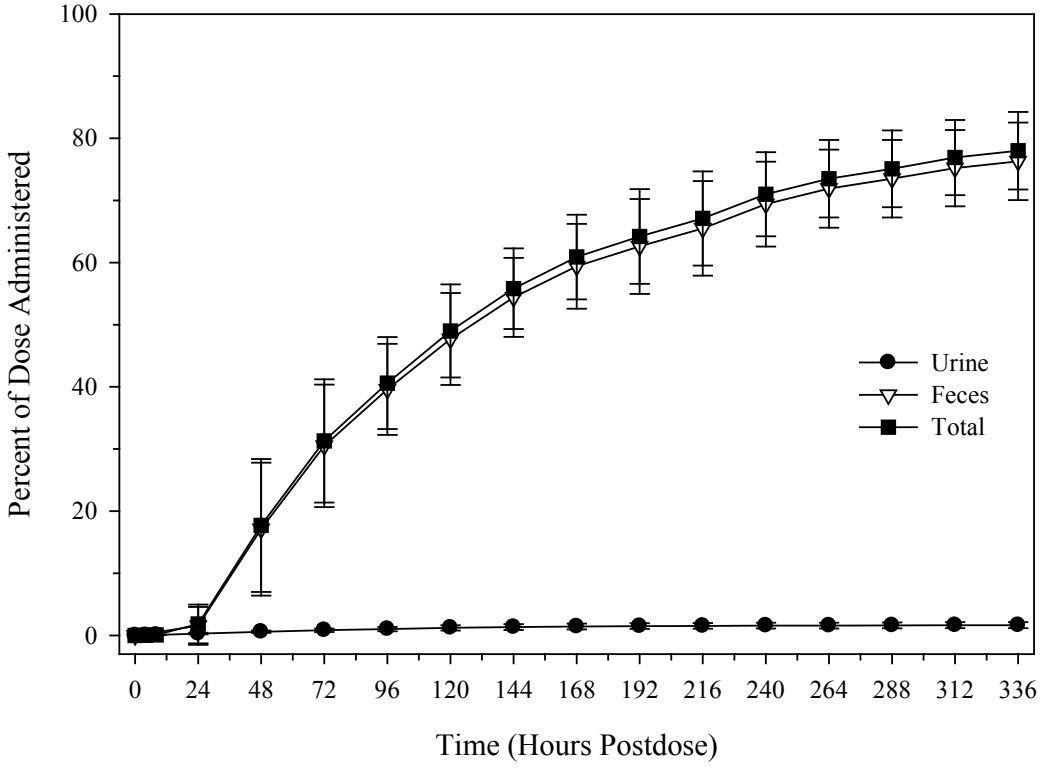
本試験期間を通じて、総放射能は主に糞便中に排泄され、糞便中回収率の平均値は 76.3%であった一方、尿中への総放射能の排泄は少なく、最終回収時点までの尿中回収率の平均値は 1.64%であった。放射能は試験期間にわたって一定の速度で排泄され、試験完了時点（投与 336 時間後）でも排泄が認められた。全体として、試験期間の 336 時間における尿中及び糞便中の放射能の回収率の平均値は 78.0%であり、各被験者の回収率は 72.4%～88.3%であった。

尿中及び糞便中の放射能回収量が総投与量の 90%を超え、また尿中及び糞便中の放射能回収量が 2 回連続して総投与量の 1%未満となった被験者はおらず、被験者は治験実施計画書に定めた退院基準を満たしていなかった。しかし、治験実施計画書に従い、16 日目以降は被験者の入院を延長しなかった。試験完了時点でも放射能の排泄が継続していたことは明らかであり、キザルチニブの半減期が長期（調和平均: 76.6 時間）であることを考慮すると、回収率は 90%未満となることが予想された。

薬物総排泄量の平均値は、尿中では 1080 μg 当量、糞便中では 50,400 μg 当量であったことから、薬物総排泄量合計の平均値は 51,500 μg 当量であった。投与 24～48 時間後の単一間隔あたりの最大排泄量の平均値は、尿中では 194 μg 当量、糞便中では 10,300 μg 当量であった。

［^{14}C］キザルチニブ由来放射能濃度の平均値は、尿検体（112 ng 当量／g）では投与 8～24 時間後に、糞便検体（51,100 ng 当量／g）では投与 24～48 時間後に最高濃度に達した。

図 2.7.6.4-3　総放射能の累積回収率の推移: AC220-006 試験



Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-1）Figure 11-3

表 2.7.6.4-6　最終測定時点までの総放射能の尿中及び糞便中への排泄: AC220-006 試験

Parameter	Statistic	Urine (N = 6)	Feces (N = 6)	Total Excreta (N = 6)
$Fe_{0\text{-}336h}$ (%)	Mean	1.64	76.3	78.0
	SD	0.482	6.23	6.24
$Ae_{0\text{-}336h}$ (μg equivalents)	Mean	1080	50400	51500
	SD	317	4110	4100

$Ae_{0\text{-}336h}$ = amount of administered total radioactivity excreted in urine or feces from time zero to 336 hours postdose, $Fe_{0\text{-}336h}$ = percentage of administered total radioactivity excreted in urine or feces from time zero to 336 hours postdose, N = number of subjects
Note: Recovery was calculated for 1 subject* through Hour 264 only.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-1）Table 11-2

4.5.6　代謝物のプロファイリング及び同定

キザルチニブ塩酸塩+［^{14}C］キザルチニブ 60 mg（100 μCi）を単回経口投与したとき、主な循環血液中成分はキザルチニブ未変化体及び血漿中放射能曝露量全体の 10%超を占める活性代謝物 AC886（酸化体）であった。

4.5.6.1　血漿中代謝物

各被験者の血漿解析から得られたラジオ高速液体クロマトグラフィー（high performance liquid chromatography: HPLC）のプロファイルはいずれも定性的に同様であり、キザルチニブ

未変化体と AC886（M24）を示す顕著な放射能ピークが 2 つ認められた。各被験者の血漿中放射能曝露量全体に対するキザルチニブ未変化体の割合は 61.21%～92.41%（平均値［標準偏差］: 77.5［11.4］%）、AC886（M24）の割合は 5.06%～29.79%（平均値［標準偏差］: 16.2［9.43］%）であった。投与 2 時間、4 時間、及び 6 時間後の併合血漿検体の解析から得られたラジオ HPLC のプロファイル結果は、AUC-併合血漿検体のプロファイルと同様であり、キザルチニブ未変化体と AC886（M24）を示す顕著な放射能ピークが 2 つ認められた。液体クロマトグラフィー質量分析法（liquid chromatography-mass spectrometry: LC-MS）を用い、併合血漿検体中より、代謝物 M32（二酸化体）、M37（酸化的脱アルキル化体: 投与 4 時間後のみ）、M40（モルホリン環の酸への酸化を伴う酸化的脱アルキル化体）、M46（エノール構造を伴う酸化的脱アルキル化体: 投与 4 時間後のみ）及び M48（ケトーエノール構造）を同定した。しかし、ラジオ HPLC によるプロファイルでは、これらの代謝物の放射能のピークは認められなかった。

4.5.6.2 尿中代謝物

併合後の濃縮尿検体の解析から得られたラジオ HPLC プロファイルでは、18 個の放射能のピークが認められたが、投与放射能量に対する割合はいずれも 0.09%未満であった。LC-MS を用いて放射能のピークの同定を試みたが、検体中の濃度が低く、いずれも同定不能であった。

4.5.6.3 糞便中代謝物

各被験者の糞便検体の解析から得られたラジオ HPLC プロファイルはいずれも定性的に概ね同様であり、キザルチニブ未変化体の他、最大 41 個の放射能のピークが認められた。キザルチニブ未変化体は糞便抽出物から検出された放射能標識成分の 1 つ（投与放射能量に対する割合の平均値は 4.00%）ではあるが、この他に 15 種の代謝物（投与放射能量に対する割合の平均値は 1%超）が認められたことから、キザルチニブ由来の放射能は、肝胆汁中に排泄、体循環から消化管への移行による非胆汁経路で排泄、もしくは肝代謝又は消化管代謝されることが示唆された。

糞便抽出物から検出された代謝物のうち、投与放射能量に対する割合が 1%超であった代謝物は、M1（構造未知代謝物）、M5（酸化的脱アルキル化体）、M14（還元を伴う一酸化体）、M16（一酸化体）、M18（脱アミノ化を伴う一酸化体）／M19（加水分解を伴う一酸化体）の共溶出、M20（二酸化体を伴う酸化的脱アルキル化体）、M22（モルホリン環の酸への酸化、イソキサゾール環の一酸化及び還元を伴う酸化的脱アルキル化体）、M23（構造未知代謝物）、M26（モルホリン環の酸への酸化及びイソキサゾール環の tert-ブチル基の一酸化を伴う酸化的脱アルキル化体）、M31（イソキサゾール環の還元及びモルホリン環の酸への酸化を伴う酸化的脱アルキル化体）、M36（一酸化を伴う酸化的脱アルキル化体）、M37（酸化的脱アルキル化体）、M40（モルホリン環の酸への酸化を伴う酸化的脱アルキル化体）、及び M42（構造未知代謝物）であった。これらの各代謝物の投与放射能量に対する割合の平均値は、1.02%

～3.46%であった。

マイナーな生体内変換は、一酸化（AC886［M24］）、グリシン抱合及び酸化を伴う加水分解（M7）、ジー脱アルキル化（M9）、酸化を伴う酸化的脱アルキル化（M12）、二酸化（M17、M25、M32、及び M38）、加水分解を伴う一酸化（M29）、モルホリン環の酸への酸化及びイソキサゾール環の tert-ブチル基の一酸化を伴う酸化的脱アルキル化（M30）、及び構造未知代謝物への経路であった。これらの各代謝物の投与放射能量に対する割合の平均値は、1%未満であった。LC-MS 解析のみで検出された代謝物（M43～M48）が少数存在したが、放射能量のピークは認められなかった。

4.6　安全性の結果

4.6.1　有害事象・副作用の分析

4.6.1.1　有害事象

4.6.1.1.1　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.4-7 に示す。

健康成人男性を対象に、キザルチニブ塩酸塩+［^{14}C］キザルチニブ（100 µCi）60 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。有害事象発現率は低く、安全性解析対象集団の被験者 6 名中 2 名（33.3%）に計 2 件のみ有害事象が認められた（付録 表 2.7.6.4-10）。いずれの事象も軽度（Grade 1）であり、このうち下痢 1 件のみが治験薬投与との因果関係ありと判定された。

表 2.7.6.4-7　有害事象の要約: AC220-006 試験

	60 mg (100 µCi) AC220 + [^{14}C]AC220 (N = 6)
Subjects with adverse events	2 (33.3%)
Number of adverse events	2
Subjects with serious adverse events	0
Subjects discontinued due to adverse events	0
Severity (all adverse events)	
Mild	2 (33.3%) [2]
Total	2 (33.3%) [2]
Severity (possible, probable or definite relationship to study drug)	
Mild	1 (16.7%) [1]
Total	1 (16.7%) [1]
Relationship to study drug	
Possible	1 (16.7%) [1]
Not Related	1 (16.7%) [1]

N = Number of subjects studied; ( ) = Percentage of subjects with AEs; [ ] = Number of AEs.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-1） Table 12-1

4.6.1.1.2　重症度別有害事象

重症度別の有害事象の発現状況を表 2.7.6.4-8 に示す。

本試験期間中、軽度の有害事象が 6 名中 1 名（16.7%）で 2 件（下痢及び皮膚乾燥）認め

られた。いずれの有害事象も試験終了（Day 11～Day 15）までに消失した。

表 2.7.6.4-8　重症度別有害事象（安全性解析対象集団）: AC220-006 試験

System Organ Class Preferred Term	Severity	AC220 + [^{14}C]AC220 (N = 6)
Any Adverse Event		2 (33.3%) [2]
胃腸障害		
下痢	Total	1 (16.7%) [1]
	Mild	1 (16.7%) [1]
	Moderate	−
	Severe	−
	Life-Threatening	−
	Death	−
皮膚および皮下組織障害		
皮膚乾燥	Total	1 (16.7%) [1]
	Mild	1 (16.7%) [1]
	Moderate	−
	Severe	−
	Life-Threatening	−
	Death	−

N = Number of subjects studied; ( ) = Percentage of subjects with adverse events; [ ] = Number of adverse events
AEs with multiple severities will only be counted once and the highest severity is reported.
Events were coded using MedDRA (Version 13.1)
Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-1）Table 14.3.1-3

4.6.1.2　副作用

副作用の発現状況を表 2.7.6.4-9 に示す。

有害事象 2 件のうち、1 名に認められた軽度の下痢のみが、治験責任医師によりキザルチニブ+［^{14}C］キザルチニブの投与との因果関係ありと判定された。

表 2.7.6.4-9　副作用発現状況（安全性解析対象集団）: AC220-006 試験

System Organ Class Preferred Term	Severity	AC220 + [^{14}C]AC220 (N = 6)
Any Adverse Event		1 (16.7%) [1]
胃腸障害		
下痢	Total	1 (16.7%) [1]
	Mild	1 (16.7%) [1]
	Moderate	−
	Severe	−
	Life-Threatening	−
	Death	−

N = Number of subjects studied; ( ) = Percentage of subjects with adverse events; [ ] = Number of adverse events
Events were coded using MedDRA (Version 13.1)
AEs with multiple severities will only be counted once and the highest severity is reported.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-1）Table 14.3.1-5

4.6.1.3　死亡

死亡は認められなかった。

4.6.1.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

4.6.1.5　投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

4.6.2　臨床検査値

本試験期間中、血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査に注目すべき傾向は認められなかった。

4.6.3　バイタルサイン

治験薬投与後のバイタルサインの測定値又は変化について、有害事象として報告された異常は認められなかった。本試験期間中、バイタルサイン測定値の変化に注目すべき傾向は認められなかった。

4.6.4　心電図

測定した心電図はすべて、正常又は臨床的に重要ではなかった。

4.7　結論

- 薬物動態用血液検体を氷冷処理したため血漿中濃度データは正確性に欠ける可能性があることから、キザルチニブ単回経口投与時の薬物動態の解釈には限界があり、血漿中薬物動態パラメータのデータから薬物動態に関する結論を得ることはできない。
- 全血中放射能濃度は投与 4 時間後に最高濃度に達した。その後総放射能は主に糞便中に排泄され、尿中への総放射能の排泄は少なかった。治験薬投与 336 時間後までに尿及び糞便中に排泄された放射能の回収率は約 80.0%で、そのうちのほとんどが糞便中であった。
- キザルチニブ塩酸塩+［^{14}C］キザルチニブ（100 μCi）60 mg を単回経口投与したときの循環血中の主な成分は、キザルチニブ未変化体及び血漿中総放射能曝露量の 10%超を占める活性代謝物の AC886 であった。
- キザルチニブは広範な代謝経路を有し、キザルチニブ由来の放射能は、肝胆汁中に排泄、体循環から消化管への移行による非胆汁経路で排泄、もしくは肝代謝又は消化管代謝されることが示唆された。
- 健康成人男性を対象に、キザルチニブ塩酸塩+［^{14}C］キザルチニブ（100 μCi）60 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

5. AC220-A-J101 試験—A Phase 1, Open-label, Dose Escalation Study of Quizartinib, an Oral FLT3 Inhibitor, in Japanese Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia—

…… 5.3.3.2-1

5.1　治験方法

表 2.7.6.5-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略: AC220-A-J101 試験（1/3）

試験の目的	主要目的: • 再発又は治療抵抗性の日本人急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia: AML）患者でのキザルチニブ塩酸塩単剤の反復投与時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する。 副次目的: • キザルチニブに関連するバイオマーカーの探索的研究 • キザルチニブの探索的な抗腫瘍効果の評価
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]（日本）
試験実施期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の最初の観察日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）
選択基準・除外基準	主な選択基準: 1) 20 歳以上の患者 2) 以下のいずれかを満たす AML 患者（骨髄異形成症候群［myelodysplastic syndrome: MDS］の既往を有する AML 患者も含む）: 前治療で寛解導入療法を 1 サイクル以上実施しても寛解が得られなかった患者又は前治療での寛解後に再発した患者 3) 寛解が持続する標準的治療がないと考えられる患者、治癒の可能性がある治療を完遂できなかった患者、又は治療効果を期待できる治療がない患者 4) 米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）パフォーマンスステータス（performance status: PS）が 0～2 の患者 5) 登録前 14 日以内に実施された臨床検査で、総ビリルビンが基準値上限（upper limit of normal: ULN）の 1.5 倍以下、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び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、血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍以下又は推定糸球体濾過量が 50 mL/min/1.73 m^2 以上、血清カリウム、血清マグネシウム、及び血清カルシウム（アルブミン値で補正後）が基準値範囲内の患者 6) 前治療の最終投与又は最終処置から治験薬の投与開始日までに以下の期間を空けることが可能な患者 • 抗がん剤（白血球数コントロールのためのヒドロキシカルバミドを除く）: 2 週間 • 他の治験薬: 当該薬剤の消失半減期の 5 倍以上に相当する期間 主な除外基準: 1) 急性前骨髄球性白血病と診断された患者 2) 慢性骨髄性白血病の急性転化期の患者（breakpoint cluster region-c-Abelson［BCR-ABL］融合遺伝子が陽性の患者） 3) 登録前 3 年以内に悪性腫瘍の既往を有する患者（局所治療で治癒したと判断される上皮内癌又は粘膜癌、AML、及び MDS を除く） 4) 前治療の影響で自他覚所見を伴う NCI 有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）ver. 4.0（日本語版）Grade 2 以上の非血液毒性が継続している患者

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略: AC220-A-J101 試験（2/3）

選択基準・除外基準（続き）	5) 造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation: HSCT）を受け、以下のいずれかに該当する患者 • 登録前 100 日以内に移植を受けた患者 • 臨床的に重要又は治療を要する移植片対宿主病（graft versus host disease: GVHD）が継続している患者 • HSCTに関連した CTCAE Grade 2 以上の臨床的に重要又は回復が見込めない非血液毒性が継続している患者 6) 臨床症状を伴う中枢神経浸潤を有する患者 7) 過去にキザルチニブを服用したことがある患者（他の FMS 様チロシンキナーゼ 3［FMS-like tyrosine kinase 3: FLT3］阻害剤が投与された患者は参加可能） 8) 播種性血管内凝固症候群又は臨床的に重要な血液凝固異常を合併している患者 9) キザルチニブの投与開始前 28 日間以内に広範な外科手術を受けた患者 10) キザルチニブの投与開始前 28 日間以内に放射線療法を受けた患者 11) 心血管系疾患の既往又は合併症を有する患者 12) 重篤な感染の疾患素因を有する患者（例: 嚢胞性線維症、先天性免疫疾患、後天性免疫疾患、出血性疾患、又は AML と無関係の血球減少症） 13) 抗菌剤又は抗ウイルス剤によるコントロールが不良かつ活動性の感染症を合併している患者 14) QT 間隔／補正された QT 間隔（corrected QT interval: QTc）を延長させる薬剤、強いチトクロム P450（cytochrome P450: CYP）3A 阻害剤、及び強い又は中程度の CYP3A の誘導剤の併用が必要な患者（感染の予防又は治療等、被験者にとって医療上不可欠な薬剤を除く） 15) 抗凝固剤の併用を必要とする患者 16) B 型肝炎表面抗原、B 型肝炎ウイルス DNA、C 型肝炎ウイルス抗体、又はヒト免疫不全ウイルス抗体のいずれかが陽性の患者 17) 活動性の肝疾患を合併している患者
試験デザイン	本試験は、キザルチニブ塩酸塩の複数用量を用いた多施設共同、非盲検、用量漸増・拡大第 I 相試験である。 キザルチニブ塩酸塩 20 mg／日、30 mg／日、及び 60 mg／日を計画用量とし、最初のコホートの用量は 20 mg／日とした。次のコホートの用量は、以下（a）及び（b）を考慮して決定した。原則として 3 名の被験者が用量制限毒性（dose limiting toxicity: DLT）評価期間を完了した後に次のコホートの用量を決定した。 （a）Escalation with overdose control（EWOC）の基準を適用し、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）から推奨される用量 （b）毒性プロファイルの臨床的評価、及びキザルチニブの薬物動態／薬力学の情報 用量漸増コホートには、MTD を決定するため最大用量 60 mg／日まで逐次コホートに被験者を組み入れた。拡大コホートには、キザルチニブ及び活性代謝物 AC886 の血漿中薬物動態を評価するためのデータ収集並びに探索的なバイオマーカー検討のため、20 mg／日用量に被験者を組み入れた。
計画時被験者数	15～21 名
治験薬	キザルチニブ塩酸塩錠 20 mg: 1 錠中にキザルチニブ塩酸塩 20 mg を含有する白色のフィルムコーティング錠（ロット番号: 5107） キザルチニブ塩酸塩錠 30 mg: 1 錠中にキザルチニブ塩酸塩 30 mg を含有する黄色のフィルムコーティング錠（ロット番号: 5010）
用法・用量 投与期間	キザルチニブ塩酸塩 20 mg、30 mg、又は 60 mg を 1 日 1 回毎朝空腹時（朝食の 1 時間以上前又は朝食の 2 時間以上後）、28 日間を 1 サイクルとして経口投与した。中止基準に合致するまで投与を継続した。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略: AC220-A-J101 試験（3/3）

評価項目	有効性: 完全寛解（complete remission: CR）、好中球未回復の CR（complete remission with incomplete hematologic recovery: CRi）、血小板未回復の CR（complete remission with incomplete platelet recovery: CRp）、部分寛解（partial remission: PR）、非奏効（no response: NR）、複合完全寛解（composite complete remission: CRc［CR + CRi + CRp］）率、及び奏効率（CRc + PR） 薬物動態: キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度から算出された薬物動態パラメータ 薬力学: FLT3-遺伝子内縦列重複（internal tandem duplication: ITD）の有無、KIT 遺伝子変異の有無、血液中 FLT3 タンパク質リン酸化レベル、血液中 signal transducer and activator of transcription 5（STAT5）タンパク質リン酸化レベル、血液中 KIT タンパク質リン酸化レベル、血漿中キザルチニブによる FLT3 タンパク質のリン酸化阻害活性 安全性: 有害事象、臨床検査値、体重、バイタルサイン、12 誘導心電図 なお、drug-related TEAE を本項では副作用と記載した。
評価スケジュール	表 2.7.6.5-2 参照
統計解析手法	有効性: すべての有効性の解析は、有効性解析対象集団を用いた。最良総合効果、CRc 率、及び奏効率を 95%信頼区間とともに示した。

表 2.7.6.5-2　評価スケジュール: AC220-A-J101 試験（1/2）

				Cycle 1										Cycle 2 and Thereafter				
	Day of Informed Consent	Day of Registration	Day −1	Day 1	Day 2	Day 4	Day 8	Day 11	Day 15	Day 16	Day 18	Day 22	Day 28	Day 1	Day 15	Day 28	At Withdrawal	Post-treatment Observation
Informed consent	●													●				
Registration of subjects		●																
Oral treatment with quizartinib				←	—	—	—	—	—	—	—	—	→					
Baseline subject characteristics	●																	
Medical history/complications	●																	
Vital sign measurement	● ≤7 days before registration			●[b]	●	●	●[c]	●	●[b]	●	●	●	●[d]	●	●		●	●
Body weight	● ≤7 days before registration			●					●					●			●	●
ECOG PS assessment	● ≤7 days before registration			●			●		●			●	●	●	●		●	●
12-lead ECG	● ≤14 days before registration		●[a]	●[b]	●	●	●[c]	●	●[b]	●	●	●	●[d]	●	●		●	●
Laboratory tests (hematology, blood chemistry, urinalysis)	● ≤14 days before registration			●		●	●	●	●			●		●	●		●	●
Pregnancy test	○ ≤14 days before registration																	
Assessment of bone marrow findings (antitumor effect)	● ≤14 days before registration								○				●			●	●	
HBs antigen, HBV-DNA, HCV antibody, and HIV antibody tests	● ≤14 days before registration																	

表 2.7.6.5-2　評価スケジュール: AC220-A-J101 試験（2/2）

					Cycle 1										Cycle 2 and Thereafter				
		Day of Informed Consent	Day of Registration	Day −1	Day 1	Day 2	Day 4	Day 8	Day 11	Day 15	Day 16	Day 18	Day 22	Day 28	Day 1	Day 15	Day 28	At Withdrawal	Post-treatment Observation
Central measurements	Pharmacokinetics				●[e]	●	●	●[d]	●	●[e]	●	●	●	●[d]	●	●			
	FLT3-ITD and KIT mutations	● Before the start of quizartinib treatment																	
	Phosphorylated protein levels in blood, including FLT3				●[b]	●		●		●									
	Inhibitory activity of plasma quizartinib on phosphorylated FLT3 protein				●[b]	●		●		●									
Assessment of concomitant drugs and therapies		←																	→
Monitoring of AEs		←																	→

● Mandatory, ○ To be performed only in applicable subjects
a: 24 hours (±10 minutes) pre-dose, 22 hours (±10 minutes) pre-dose, 20 hours (±10 minutes) pre-dose, and 18 hours (±10 minutes) pre-dose
b: Pre-dose, 2 hours (±10 minutes) post-dose, 4 hours (±10 minutes) post-dose, and 6 hours (±10 minutes) post-dose
c: Pre-dose and 2 hours (±10 minutes) post-dose
d: Pre-dose, 2 hours (±10 minutes) post-dose, and 4 hours (±10 minutes) post-dose
e: Pre-dose, 30 minutes (±10 minutes) post-dose, 1 hour (±10 minutes) post-dose, 2 hours (±10 minutes) post-dose, 4 hours (±10 minutes) post-dose, and 6 hours (±10 minutes) post-dose
Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-1）Table 6.2

5.1.1　被験者数の設定根拠

本試験では、原則として DLT を各コホート 3 名以上の被験者で評価し、治験実施計画書に規定した終了基準に合致しない限り 60 mg まで増量して安全性を評価することとした。DLT が 60 mg まで発現せず、拡大コホートが実施された場合、本試験の被験者数の合計は最も少ない 15 名となる。これは、20 mg、30 mg、及び 60 mg の各コホートに 3 名の被験者を組み入れ、さらに拡大コホートに 6 名の被験者を組み入れた場合である。20 mg、30 mg、及び 60 mg の各コホートに 6 名の被験者を組み入れ、さらに拡大コホートに 3 名の被験者を組み入れた場合には、本試験の被験者数の合計は最も多い 21 名となる。したがって、本試験の計画された被験者数は 15～21 名と設定された。60 mg まで増量されなかった場合、15 名より少ない被験者数で終了することとした。

5.1.2　用法・用量の設定根拠

先行して実施された CP0001 では、間欠投与（14 日間投与 + 14 日間休薬）でキザルチニブ塩酸塩 90 mg／日まで DLT が発現しなかったが、AC220-002 ではキザルチニブ塩酸塩 90 mg／日（女性）、135 mg／日（男性）、及び 200 mg／日の各群で Grade 3 以上の QTc 延長が発現した。その後実施された 2689-CL-2004 では 30 mg／日及び 60 mg／日のいずれの群でも QTc 延長の発現率、重篤度が改善された。以上より、AC220-007 では、キザルチニブの開始用量は「キザルチニブ塩酸塩として 30 mg／日（強い CYP3A 阻害剤を併用している被験者では 20 mg／日）とし、サイクル 1 Day 15 に Fridericia の式を用いて補正された QT 間隔（corrected QT interval using the Fridericia's formula: QTcF）の基準を満たした場合は Day 16 から 60 mg／日（強い CYP3A 阻害剤を併用している被験者では 30 mg／日）まで増量を可」と設定された。

本試験は日本人 AML 患者を対象とする最初の臨床試験であることから、被験者の安全性を考慮して、最初のコホートの用量を AC220-007 よりも低い 20 mg／日とすることとした。最高用量は、2689-CL-2004 で良好な忍容性が示され、AC220-007 での最高用量として規定されている 60 mg／日とした。

5.2　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5-3 に示す。

17 名が登録され、16 名（94.1%）が治験を中止した。主な中止理由は、病勢進行 7 名（41.2%）、有害事象 3 名（17.6%）、新たな治療の開始又は HSCT 4 名、効果不十分及び経口摂取困難が各 1 名であった。1 名はデータカットオフ時に投与を継続中であった。

表 2.7.6.5-3　被験者の内訳（すべての登録された被験者）: AC220-A-J101 試験

Number of subjects, n (%)	20 mg/day (DE)	30 mg/day (DE)	60 mg/day (DE)	20 mg/day (all)	Total
Subjects registered	5	3	4	10	17
Subjects who received study drug administration	4 (80.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	9 (90.0)	16 (94.1)
Subjects who discontinued from the study	5 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	9 (90.0)	16 (94.1)
Progressive Disease	3 (60.0)	1 (33.3)	2 (50.0)	4 (40.0)	7 (41.2)
Adverse event	2 (40.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (20.0)	3 (17.6)
Other	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (50.0)	3 (30.0)	6 (35.3)

DE = dose escalation.
20 mg/day (all) includes all subjects in the dose escalation and dose expansion cohorts.
Percentages were calculated using the number of registered subjects as the denominator.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-1） Table 7.2

5.3　解析対象

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.5-4 に示す。

組み入れられた被験者のうち、キザルチニブを投与されたすべての被験者が有効性解析対象集団、薬物動態解析対象集団、薬力学解析対象集団、及び安全性解析対象集団に採用された。MTD 解析対象集団には 9 名の被験者が採用された。

表 2.7.6.5-4　解析対象集団の内訳: AC220-A-J101 試験

Number of subjects, n (%)	20 mg/day (DE) (N = 5)	30 mg/day (DE) (N = 3)	60 mg/day (DE) (N = 4)	20 mg/day (all) (N = 10)	Total (N = 17)
Safety analysis set	4 (80.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	9 (90.0)	16 (94.1)
Efficacy analysis set	4 (80.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	9 (90.0)	16 (94.1)
MTD analysis set	3 (60.0)	3 (100.0)	3 (75.0)	3 (30.0)	9 (52.9)
Pharmacokinetic analysis set	4 (80.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	9 (90.0)	16 (94.1)
Pharmacodynamic analysis set	4 (80.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	9 (90.0)	16 (94.1)

DE = dose escalation.
20 mg/day (all) includes all subjects in the dose escalation and dose expansion cohorts.
Percentages were calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-1） Table 7.1

5.4　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.5-5 に示す。

すべての登録された被験者の年齢の平均値（標準偏差）は 64.9（15.40）歳で、9 名が男性、8 名が女性であった。体重の平均値（標準偏差）は、52.91（10.487）kg であった。

FLT3 遺伝子型は、FLT3-ITD 陽性が 7 名、FLT3-ITD 陰性が 10 名であった。

ベースラインの疾患特性は、すべての登録された被験者で ECOG PS が 0 又は 1 であった。過去の治療は放射線療法を 3 名、移植を 4 名が受けており、14 名はその他の AML 治療を受けていた。17 名すべてが合併症を有していた。

表 2.7.6.5-5 被験者背景（すべての登録された被験者）: AC220-A-J101 試験

Parameter Statistic/Category	20 mg/day (DE) (N = 5)	30 mg/day (DE) (N = 3)	60 mg/day (DE) (N = 4)	20 mg/day (all) (N = 10)	Total (N = 17)
Age (year)					
n	5	3	4	10	17
Mean	63.0	51.0	74.8	65.2	64.9
Standard Deviation	9.46	23.07	11.79	12.23	15.40
Minimum	51	33	63	44	33
Median	68.0	43.0	72.5	68.0	68.0
Maximum	73	77	91	80	91
Missing	0	0	0	0	0
Sex (n, %)					
Male	3 (60.0)	2 (66.7)	3 (75.0)	4 (40.0)	9 (52.9)
Female	2 (40.0)	1 (33.3)	1 (25.0)	6 (60.0)	8 (47.1)
Weight (kg)					
n	4	3	4	9	16
Mean	58.00	48.23	59.13	51.70	52.91
Standard Deviation	10.819	2.003	13.743	10.257	10.487
Minimum	43.6	46.3	41.6	38.8	38.8
Median	59.85	48.10	59.85	53.10	51.70
Maximum	68.7	50.3	75.2	68.7	75.2
Height (cm)					
n	5	3	4	10	17
Mean	161.4	160.3	163.5	158.8	160.2
Standard Deviation	12.54	2.52	12.56	10.66	9.91
Minimum	145	158	146	145	145
Median	165.0	160.0	167.0	159.0	163.0
Maximum	175	163	174	175	175
Body Mass Index (kg/m^2)					
n	4	3	4	9	16
Mean	21.07	18.77	22.01	20.00	20.27
Standard Deviation	2.868	0.795	4.212	2.782	3.011
Minimum	18.9	18.1	19.5	15.6	15.6
Median	20.09	18.55	20.12	19.55	19.60
Maximum	25.2	19.6	28.3	25.2	28.3
Body Mass Index Group (n, %)					
< 25 kg/m^2	3 (60.0)	3 (100.0)	3 (75.0)	8 (80.0)	14 (82.4)
≥ 25 kg/m^2	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (10.0)	2 (11.8)
Missing	1	0	0	1	1
FLT3-ITD status (n, %)					
Positive	2 (40.0)	2 (66.7)	2 (50.0)	3 (30.0)	7 (41.2)
Negative	3 (60.0)	1 (33.3)	2 (50.0)	7 (70.0)	10 (58.8)
Missing	0	0	0	0	0

DE = Dose escalation.
20 mg/day (all) includes all subjects in the dose escalation and dose expansion cohorts.
Percentages were calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Baseline was defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Body Mass Index = Weight (kg) / Height $(m)^2$
Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-1） Table 7.3

5.5 有効性の結果

最良総合効果及び奏効率を表 2.7.6.5-6 に示す。

全体での奏効率は 56.3%（9/16 名）で、その内訳は 20 mg コホート 9 名中 5 名、30 mg コホート 3 名中 2 名、60 mg コホート 4 名中 2 名であった。全体での CRc 率は 37.5%（6/16 名）で、その内訳は 20 mg コホート 9 名中 2 名、30 mg コホート 3 名中 2 名、60 mg コホート 4 名中 2 名であった。CR は認められなかった。

CRp が 16 名中 1 名に認められ、30 mg コホートの 1 名であった。CRi が 16 名中 5 名に認められ、20 mg コホート 9 名中 2 名、30 mg コホート 3 名中 1 名、60 mg コホート 4 名中 2 名であった。PR は 16 名中 3 名に認められ、すべてが 20 mg コホート（9 名中 3 名）で、30 mg コホート及び 60 mg コホートでは PR は認められなかった。

全体で 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 コホート 3 名中 1 名（CRi）、30 mg コホート 2 名中 2 名（CRp 及び CRi）、60 mg コホート 2 名中 2 名（CRi）であった。

表 2.7.6.5-6 最良総合効果及び奏効率（有効性解析対象集団）: AC220-A-J101 試験

Best response, n (%)	20 mg/day (DE) (N = 4)	30 mg/day (DE) (N = 3)	60 mg/day (DE) (N = 4)	20 mg/day (all) (N = 9)	Total (N = 16)
Complete remission (CR)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CR with incomplete platelet recovery (CRp)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
CR with incomplete hematological recovery (CRi)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (50.0)	2 (22.2)	5 (31.3)
Partial remission (PR)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (33.3)	3 (18.8)
No response (NR)	2 (50.0)	1 (33.3)	2 (50.0)	4 (44.4)	7 (43.8)
Composite CR rate (CRc rate: CR + CRp + CRi)	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (50.0)	2 (22.2)	6 (37.5)
95% CI[a]	(0.0, 49.0)	(20.8, 93.9)	(15.0, 85.0)	(6.3, 54.7)	(18.5, 61.4)
Response rate (CRc + PR)	2 (50.0)	2 (66.7)	2 (50.0)	5 (55.6)	9 (56.3)
95% CI[a]	(15.0, 85.0)	(20.8, 93.9)	(15.0, 85.0)	(26.7, 81.1)	(33.2, 76.9)

DE = Dose escalation.
20 mg/day (all) includes all subjects in the dose escalation and dose expansion cohorts.
Percentages were calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: 95% CI based on the Wilson score method.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-1）Table 8.2

5.6 薬物動態の結果

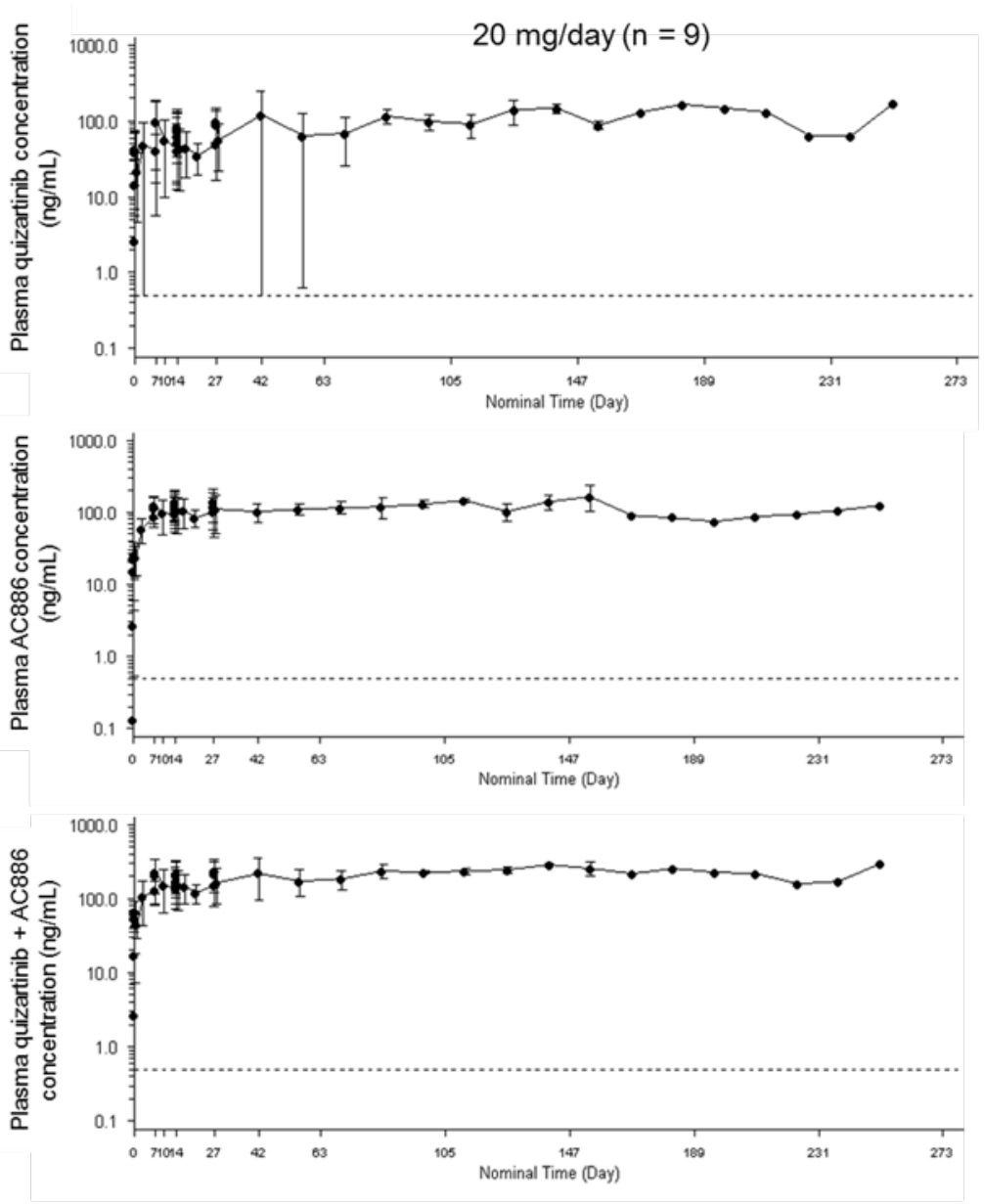
5.6.1 キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+ AC886

5.6.1.1 血漿中濃度

20 mg、30 mg、及び 60 mg コホートにおける、キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ + AC886 それぞれの血漿中濃度（算術平均値±標準偏差）の推移を、それぞれ図 2.7.6.5-1、図 2.7.6.5-2、及び図 2.7.6.5-3 に示す。

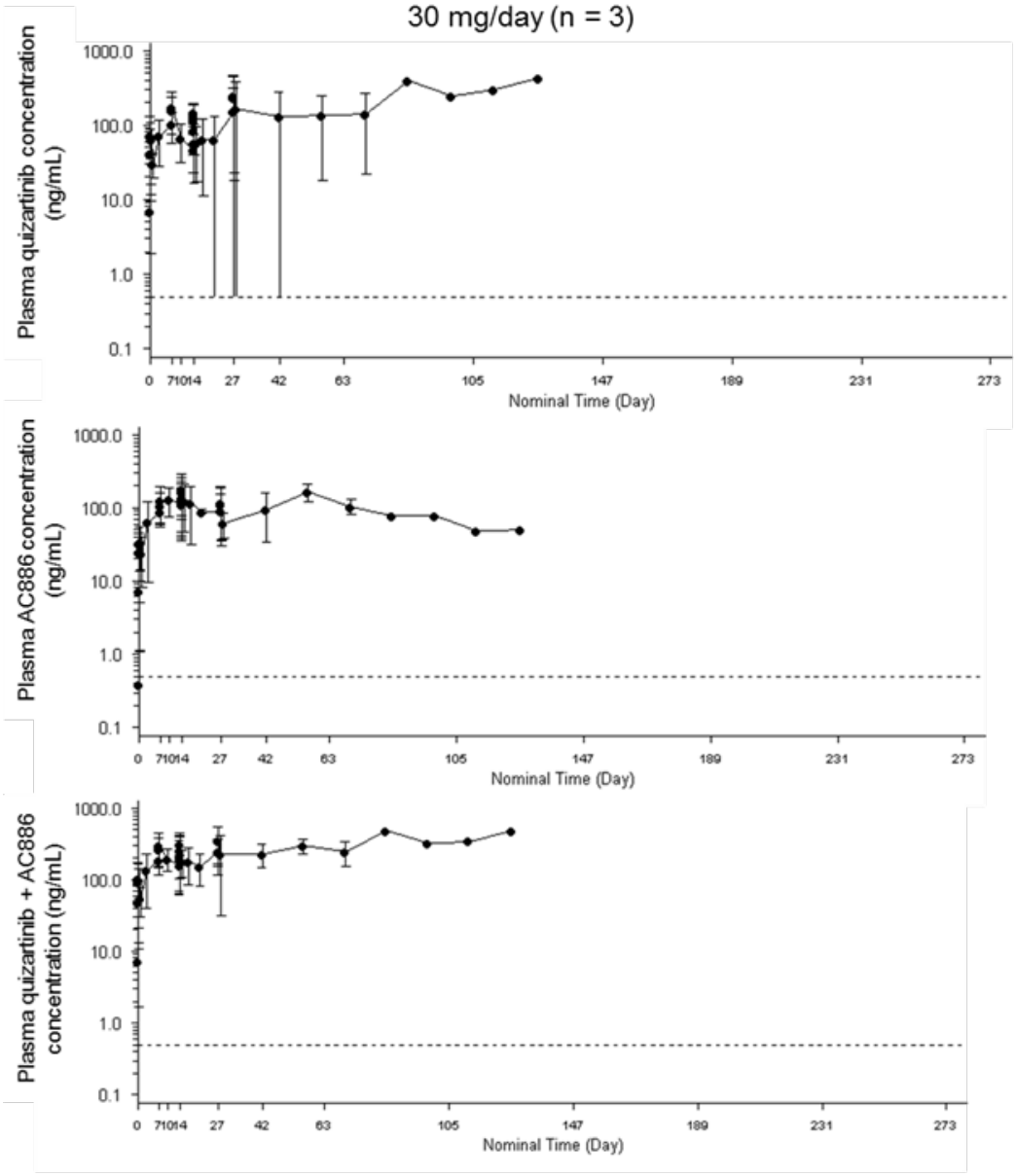
サイクル 1 Day 15 までにキザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度は定常状態に達し、それ以降は安定して維持された。

図 2.7.6.5-1　キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+ AC886 血漿中濃度推移
（算術平均値±標準偏差）20 mg コホート: AC220-A-J101 試験



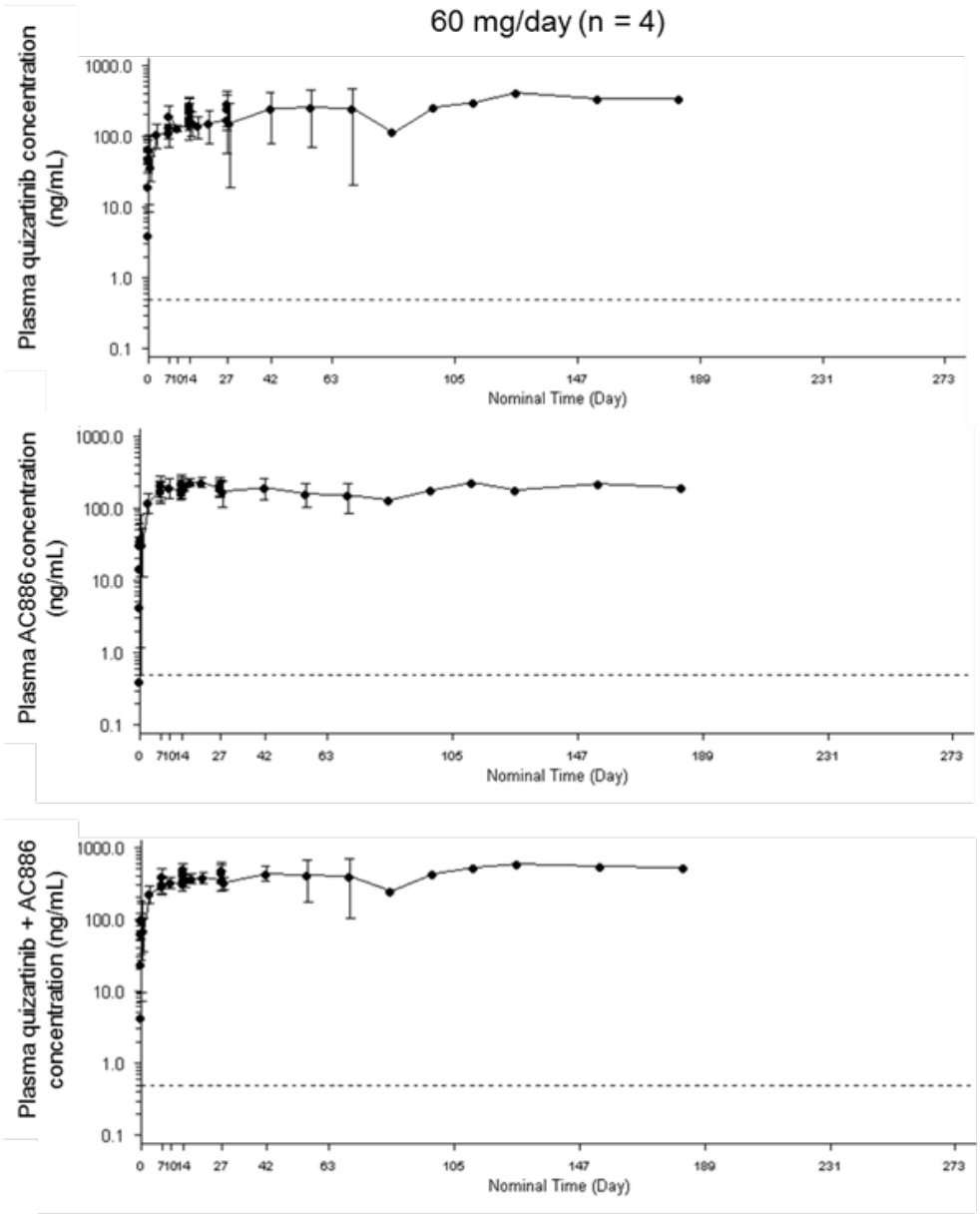
Time is expressed as Study Day of Cycle 1.
N is shown in Table 14.3-38, Table 14.3-39, and Table 14.3-40 in clinical study report (5.3.3.2-1).
- - - -: Lower limit of quantification (0.500 ng/mL)
Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-1）Figure 9.1

図 2.7.6.5-2　キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+ AC886 血漿中濃度推移
（算術平均値±標準偏差）30 mg コホート: AC220-A-J101 試験



Time is expressed as Study Day of Cycle 1.
N is shown in Table 14.3-38, Table 14.3-39, and Table 14.3-40 in clinical study report (5.3.3.2-1).
- - - -: Lower limit of quantification (0.500 ng/mL)
Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-1）Figure 9.2

図 2.7.6.5-3　キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+ AC886 血漿中濃度推移
（算術平均値±標準偏差）60 mg コホート: AC220-A-J101 試験



Time is expressed as Study Day of Cycle 1.
N is shown in Table 14.3-38, Table 14.3-39, and Table 14.3-40 in clinical study report (5.3.3.2-1).
- - - -: Lower limit of quantification (0.500 ng/mL)
Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-1）Figure 9.3

5.6.1.2　薬物動態パラメータ

キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+ AC886 それぞれの血漿中薬物動態パラメータのサイクル 1 Day 1 を表 2.7.6.5-7 に、サイクル 1 Day 15 を表 2.7.6.5-8 に示す。

キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+ AC886 は本試験の用量範囲内で投与量の増加に伴ってサイクル 1 Day 15 の Cmax 及び AUCtau の平均値が増加した。20 mg コホート及び 30 mg コホートの Ctrough の平均値はキザルチニブ、AC886、キザルチニブ+ AC886 いずれも

同程度であったが、60 mg コホートの Ctrough の平均値は 20 mg コホート及び 30 mg コホートよりも 1.6～3.7 倍高かった。

表 2.7.6.5-7 キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+ AC886 の血漿中薬物動態パラメータ（サイクル 1 Day 1）: AC220-A-J101 試験

PK parameter	20 mg/day (n = 9)		30 mg/day (n = 3)		60 mg/day (n = 4)	
	Geometric mean	Geometric % CV	Geometric mean	Geometric % CV	Geometric mean	Geometric % CV
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)	3.03	51.5	2.89	70.6	4.46	20.4
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)	10.87	103.8	5.98	0.5	11.92	94.2
MR (Cmax)	0.574	143.0	0.394	24.1	0.481	54.9
MR (AUCtau)	0.820	165.9	0.510	28.2	0.504	66.3
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)	3.17	57.1	2.89	70.6	4.89	23.5

CV = coefficient of variation; MR = metabolite to parent ratio
Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-1） Table 9.1

表 2.7.6.5-8 キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+ AC886 の血漿中薬物動態パラメータ（サイクル 1 Day 15）: AC220-A-J101 試験（1/2）

PK parameter	20 mg/day (n = 8)		30 mg/day (n = 3)		60 mg/day (n = 3)	
	Geometric mean	Geometric % CV	Geometric mean	Geometric % CV	Geometric mean	Geometric % CV
Quizartinib						
Cmax,ss (ng/mL)	81.5	65.3	148	37.7	283	20.4
AUCtau,ss (ng·h/mL)	1280	63.1	2010	66.2	5080	29.3
Tmax,ss (h)	3.50	48.4	3.22	39.8	5.28	25.2
Ctrough (ng/mL)	40.9	82.4	37.2	110.8	137	49.8
CLss/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,ss (ng/mL)	132	41.4	160	67.3	231	23.4
AUCtau,ss (ng·h/mL)	2650	41.3	3160	62.6	4930	19.9
Tmax,ss (h)	4.08	97.8	5.29	24.7	9.56	92.5
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
MR (Cmax)	1.61	47.4	1.08	82.4	0.816	29.9
MR (AUCtau)	2.06	45.3	1.57	106.9	0.970	36.1

表 2.7.6.5-8　キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+ AC886 の血漿中薬物動態パラメータ（サイクル 1 Day 15）: AC220-A-J101 試験（2/2）

PK parameter	20 mg/day (n = 8)		30 mg/day (n = 3)		60 mg/day (n = 3)	
	Geometric mean	Geometric % CV	Geometric mean	Geometric % CV	Geometric mean	Geometric % CV
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)	4.01	46.6	4.63	25.0	6.08	0.7
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

CV = coefficient of variation; AR = accumulation ratio; MR = metabolite to parent ratio
Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-1） Table 9.2

5.7　薬力学の結果

キザルチニブを投与されたすべての被験者の血漿に、FLT3 タンパク質のリン酸化阻害活性が認められた。

5.8　安全性の結果

5.8.1　投与状況

キザルチニブの投与状況を表 2.7.6.5-9 に示す。

安全性解析対象集団全体で、治験薬投与期間の中央値は 95.0 日であった。各コホートの治験薬投与期間の中央値（範囲）は、20 mg コホートで 74.0（7～265）日、30 mg コホートで 120.0（39～140）日、及び 60 mg コホートで 95.0（28～182）日であった。

表 2.7.6.5-9　キザルチニブの投与状況（安全性解析対象集団）: AC220-A-J101 試験（1/2）

Parameter Statistic/Category	20 mg/day (DE) (n = 4)	30 mg/day (DE) (n = 3)	60 mg/day (DE) (n = 4)	20 mg/day (all) (n = 9)	Total (n = 16)
Total treatment duration (days)					
Mean	97.8	99.7	100.0	118.9	110.6
Standard Deviation	103.15	53.48	63.47	89.72	74.67
Minimum	7	39	28	7	7
Median	69.0	120.0	95.0	74.0	95.0
Maximum	246	140	182	265	265
Total dose administered (mg)					
Mean	1955.0	2970.0	4492.5	2377.8	3017.5
Standard Deviation	2062.90	1582.06	4073.26	1794.45	2489.08
Minimum	140	1170	1110	140	140
Median	1380.0	3600.0	3450.0	1480.0	2110.0
Maximum	4920	4140	9960	5300	9960

表 2.7.6.5-9 キザルチニブの投与状況（安全性解析対象集団）: AC220-A-J101 試験（2/2）

Parameter Statistic/Category	20 mg/day (DE) (n = 4)	30 mg/day (DE) (n = 3)	60 mg/day (DE) (n = 4)	20 mg/day (all) (n = 9)	Total (n = 16)
Relative dose intensity (%)					
Mean	100.00	99.52	77.29	100.00	94.23
Standard Deviation	0.000	0.825	39.771	0.000	20.458
Minimum	100.0	98.6	18.0	100.0	18.0
Median	100.00	100.00	95.60	100.00	100.00
Maximum	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

DE = Dose escalation.
20 mg/day (all) includes all subjects in the dose escalation and dose expansion cohorts.
Percentages were calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-1） Table 10.1

5.8.2 有害事象・副作用の分析

5.8.2.1 有害事象

5.8.2.1.1 有害事象の要約

治療中に発現した有害事象の要約を表 2.7.6.5-10 に示す。

有害事象は 1 名を除いたすべての被験者で認められ、発現率は安全性解析対象集団全体で 93.8%（15/16 名）であった。

表 2.7.6.5-10 有害事象の要約（安全性解析対象集団）: AC220-A-J101 試験

Number of subjects with at least one study drug dose, category, n (%)	20 mg/day (DE) (N = 4)	30 mg/day (DE) (N = 3)	60 mg/day (DE) (N = 4)	20 mg/day (all) (N = 9)	Total (N = 16)
TEAEs	3 (75.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	8 (88.9)	15 (93.8)
Drug-related TEAEs	3 (75.0)	3 (100.0)	3 (75.0)	8 (88.9)	14 (87.5)
Serious TEAEs	1 (25.0)	1 (33.3)	2 (50.0)	3 (33.3)	6 (37.5)
Serious drug-related TEAEs	1 (25.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (11.1)	3 (18.8)
TEAEs leading to treatment discontinuation	1 (25.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (22.2)	3 (18.8)
Drug-related TEAEs leading to treatment discontinuation	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.3)

DE = Dose escalation.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) are defined as adverse events that occur after the first dose of study drug or that worsen relative to the pre-treatment state.
20 mg/day (all) includes all subjects in the dose escalation and dose expansion cohorts.
Percentages were calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-1） Table 10.2

5.8.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

すべての有害事象を付録 表 2.7.6.5-11 に示す。

比較的よく見られた有害事象（全体で発現率が 25%以上）は、心電図 QT 延長 7 名（43.8%）、悪心及び発熱が各 6 名（37.5%）、発熱性好中球減少症、口内炎、及び嘔吐が各 5 名（31.3%）、並びに浮腫 4 名（25.0%）であった。

本試験の用量範囲内では有害事象の発現率に用量間で顕著な差はなかった。

5.8.2.1.3　重症度別有害事象

Grade 3 以上の有害事象が 11 名に認められ、発熱性好中球減少症 5 名、貧血 3 名、並びに低リン酸血症、低カリウム血症、疾患進行、リパーゼ増加、及び白血球数減少が各 2 名であった。

5.8.2.2　用量制限毒性

本試験での最大用量である 60 mg／日を投与した 60 mg コホートを含むすべてのコホートで DLT は認められなかったため、MTD には到達しなかった。

5.8.2.3　副作用

すべての副作用を付録 表 2.7.6.5-12 に示す。

比較的よく見られた副作用（全体で発現率が 25%以上）は、心電図 QT 延長 7 名（43.8%）、及び悪心 5 名（31.3%）であった。

5.8.2.4　死亡

すべての死亡に至った有害事象を付録 表 2.7.6.5-13 に、その叙述（和訳）を付録に示す。死亡に至った有害事象は、疾患進行 2 名と頭蓋内出血 1 名の計 3 名で認められたが、すべて治験薬との因果関係はなしと判定された。

5.8.2.5　重篤な有害事象

すべての重篤な有害事象を付録 表 2.7.6.5-14 に、その叙述（和訳）を付録に示す。

重篤な有害事象は 16 名中 6 名（37.5%）に認められた。このうち、疾患進行 2 名及び頭蓋内出血は死亡に至った有害事象であり、頭蓋内出血は治験薬の投与中止に至った有害事象でもあった。

2 名以上に認められた重篤な有害事象は疾患進行のみで、他の重篤な有害事象はすべて各 1 名に認められた。気管支肺アスペルギルス症（20 mg コホート）、肺感染（60 mg コホート）、及び肺炎（60 mg コホート）は治験薬との因果関係ありと判定されたが、他の重篤な有害事象は治験薬との因果関係なしと判定された。気管支肺アスペルギルス症は投与中止に至った有害事象でもあった。治験薬との因果関係なしと判定された重篤な有害事象のうち、呼吸不全は投与中止に至った有害事象であった。

5.8.2.6　投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 名に認められ、気管支肺アスペルギルス症（20 mg コホート）、頭蓋内出血（30 mg コホート）、及び呼吸不全（20 mg コホート）が各 1 名であった。

5.8.3 臨床検査値

ベースラインで Grade 1 以下から治験薬投与後に Grade 3 以上に変化した臨床検査値は、白血球数 5 名、リンパ球数 3 名、血小板数 2 名、グルタミルトランスフェラーゼ（γ-glutamyl transferase: γ-GT）2 名、並びに好中球数、ALT、及びアルカリフォスファターゼ（ALP）が各 1 名であった。尿検査値に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

5.8.4 バイタルサイン

バイタルサインのベースラインからの変化の平均値に顕著な一定の傾向は認められなかった。

5.8.5 心電図

心電図 QT 延長が 16 名中 7 名に認められたが、すべて Grade 1 又は 2 の事象であった。Grade 1 の心電図 QT 延長は 5 名（31.3%）、Grade 2 の心電図 QT 延長は 2 名（12.5%）に認められた。

5.9 結論

再発又は治療抵抗性の日本人 AML 患者にキザルチニブ塩酸塩を 1 日 1 回 20 mg、30 mg、又は 60 mg を投与したとき、60 mg／日まで MTD には到達しなかった。キザルチニブ塩酸塩 60 mg／日までの用量では、良好な忍容性を示し、安全性に大きな問題は認められなかった。本試験の薬物動態及び安全性の結果、並びに先行した試験の結果に基づき、再発又は治療抵抗性の日本人 AML 患者における第 II 相試験の投与量は 1 日量 60 mg が推奨されると考えられた。

6. CP0001 試験—A Phase 1 Open-Label, Sequential Dose Escalation Study Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AC220 when Administered Daily to Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia—

…… 5.3.3.2-2

6.1　治験方法

表 2.7.6.6-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略: CP0001 試験（1/3）

試験の目的	主要目的: • 再発又は治療抵抗性の急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia: AML）患者を対象として、キザルチニブ塩酸塩を連日経口投与したときの、用量制限毒性（dose limiting toxicity: DLT）を含む安全性及び忍容性を検討する。 • 本試験条件下におけるキザルチニブ塩酸塩の薬物動態を検討する。 副次目的: • 本試験条件下におけるキザルチニブ塩酸塩を経口投与したときの薬力学を検討する。 • キザルチニブ塩酸塩の探索的な有効性評価を行う。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]（米国）
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験完了日）
選択基準・ 除外基準	主な選択基準: 1) 18 歳以上の男女 2) 世界保健機関（World Health Organization: WHO）の基準に基づき、病理組織学的に原発性又は二次性 AML と診断され、実施医療機関の病理学的評価によって確定した患者のうち、以下のいずれかの基準を満たす患者 • 1 サイクル以上の寛解導入療法後に寛解が得られなかった患者 • 1 サイクル以上の寛解導入療法後に再発した患者 • 年齢、合併症、又は他の要因を理由に、治験責任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患者 3) 標準療法では持続的な寛解の達成が見込めない者、根治を目指した治療が無効であった患者、標準療法を辞退した者、又は治療効果が実証された既存治療が存在しない患者 4) 米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）パフォーマンスステータス（performance status: PS）が 0～3 の患者 5) 急速な病勢進行が認められない場合は、前治療からキザルチニブ塩酸塩投与開始までの間隔が、細胞傷害性薬剤（ヒドロキシウレアを除く）は 2 週間以上、非細胞傷害性薬剤の場合は当該薬剤の消失半減期の 5 倍以上に相当する期間 6) 前治療の化学療法又は外科的手術の影響により、臨床的に重要な継続中の慢性毒性が NCI 有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）ver. 3 Grade 2 未満である患者 7) 血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 以下の患者 8) ジルベール症候群又は白血病の臓器浸潤に起因すると考えられる場合を除き、血清総ビリルビンが基準値上限（upper limit of normal: ULN）の 1.5 倍以下の患者

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略: CP0001 試験（2/3）

選択基準・ 除外基準（続き）	9) 白血病の臓器浸潤に起因すると考えられる場合を除き、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 3.0 倍以下の患者 10) 妊娠可能な女性の場合、尿妊娠検査で β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン陰性の患者 主な除外基準: 1) 組織学的に急性前骨髄球性白血病と診断された患者 2) 臨床的に活動性の中枢神経系白血病を有する患者 3) 前治療の化学療法によって、臨床的に重要な Grade 2 以上の毒性が継続している患者 4) 治験薬投与開始前 2 ヵ月以内に骨髄移植を受けた患者 5) コントロール不良の活動性の感染症を有する患者 6) 治験薬投与開始前 4 週間以内に大手術を受けた患者 7) 治験薬投与開始前 4 週間以内に放射線療法を受けた患者又は本試験と並行して放射線療法を受ける患者 8) ニューヨーク心臓病協会（New York Heart Association: NYHA）分類でクラス III 又は IV のうっ血性心不全を有する者、もしくは過去にクラス III 又は IV のうっ血性心不全の既往を有する患者。ただし、本試験登録前 3 ヵ月以内に実施したスクリーニング時の心電図で、左室駆出率が 45%以上の者は除外しない。 9) ヒト免疫不全ウイルス陽性の患者 10) 活動性の B 型肝炎、C 型肝炎あるいは他の活動性の肝疾患を有する患者 本試験では、41 名を治験実施計画書改訂第 [redacted] 版に基づいて登録し、35 名を治験実施計画書改訂第 [redacted] 版に基づいて登録したが、第 [redacted] 版から第 [redacted] 版での選択基準／除外基準の変更点は、以下の除外基準の追加のみであった。 ・ NYHA 分類のクラス III 又は IV のうっ血性心不全を有する患者、もしくは過去にクラス III 又は IV のうっ血性心不全の既往を有する患者。ただし、本試験登録前 3 ヵ月以内に実施したスクリーニング時の心電図で、左室駆出率が 45%以上の患者は除外しない。
試験デザイン	本試験は、非盲検、3 + 3 用量漸増、第 I 相試験である。 キザルチニブ塩酸塩を 14 日間投与し次の 14 日間休薬する間欠投与スケジュールから開始し、その後、28 日間連日投与スケジュールを実施した。
計画時被験者数	約 20～40 名
治験薬	キザルチニブ塩酸塩経口液剤（ロット番号: ABT60006、ABT80001、08D0011-01、08H0021-01、09C0001-02）
用法・用量 投与期間	間欠投与は、キザルチニブ塩酸塩を経口液剤として、開始用量 12 mg 1 日 1 回 14 日間投与し、次の 14 日間を休薬期間とするスケジュール（1 サイクル）で投与した。用量漸増は、直前に用いた用量の 50%以下の範囲で 9 段階（12～450 mg）で増量した。 連日投与は、開始用量を間欠投与で安全性が確立されている投与量又は決定した最大耐用量（maximum tolerated dose: MTD）より少なくとも 1 段階低い投与量として用量漸増を実施し、2 用量レベル（200 及び 300 mg）を 1 日 1 回 28 日間（1 サイクル）で投与した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略: CP0001 試験（3/3）

評価項目	有効性: • 有効性評価（完全寛解［complete remission: CR］、好中球未回復の CR［complete remission with incomplete hematologic recovery: CRi］、血小板未回復の CR［complete remission with incomplete platelet recovery: CRp］、部分寛解［partial remission: PR］、非奏効［no response: NR］、病勢進行、未評価） • 血液学的改善効果（hematologic improvement: HI） 　• 赤血球系反応（HI-erythroid response: HI-E） 　• 血小板系反応（HI-platelet response: HI-P） 　• 好中球系反応（HI-neutrophil response: HI-N） • 無増悪生存期間 • 全生存期間（overall survival: OS） 薬力学: • 細胞株における FMS 様チロシンキナーゼ 3（FMS-like tyrosine kinase 3: FLT3）リン酸化阻害活性: キザルチニブを投与した被験者の血漿に曝露させ、細胞株におけるリン酸化 FLT3（pFLT3）を測定した。 • pFLT3 及び phosphorylated signal transducer and activator of transcription 5（pSTAT5）: 末梢血における薬力学解析において、キザルチニブを投与した被験者の全血中の pFLT3 及び pSTAT5 を測定した。 薬物動態: キザルチニブ及び活性代謝物 AC886 の血漿中濃度 安全性: 身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査値、有害事象 なお、TEAE that was classified by the Investigator as definitely, probably, or possibly related to treatment with quizartinib を本項では副作用と記載した。
評価スケジュール	表 2.7.6.6-2 及び表 2.7.6.6-3 参照
統計解析手法	連続変数は、平均値、標準偏差、中央値、最小値、及び最大値を用いて要約した。カテゴリカル変数は、対応するカテゴリーにおける被験者数及び割合を用いて要約した。

表 2.7.6.6-2　評価スケジュール（サイクル 1）: CP0001 試験（1/2）

	Day 0	Day 1	Day 2	Day 8	Day 9	Day 15	Day 21 - 22	Day 28 - 29
	Visit 1 Screening (<7 days of D1/V2)	Visit 2 Baseline	Visit 3	Visit 4 (7 ± 1 day after D1/V2)	Visit 5	Visit 6 (14 ± 1 day after D1/V2)	Visit 7 (21 ± 1 day after D1/V2)	Visit 8[k] (28 ± 3 days after D1/V2)
Signed, written informed consent	X							
Medical history	X							
Physical examination	X	X				X	X	X
Symptom-directed physical examination			X	X	X			
Vital signs	X	X[b]	X[a]	X[g]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]
12-lead ECG	X	X[b]		X[g]		X[a]	X[a]	X[a]
ECOG performance review	X	X				X		X
Chest x-ray (PA & LAT)	X							

表 2.7.6.6-2　評価スケジュール（サイクル 1）: CP0001 試験（2/2）

	Day 0	Day 1	Day 2	Day 8	Day 9	Day 15	Day 21 - 22	Day 28 - 29
	Visit 1 Screening (<7 days of D1/V2)	Visit 2 Baseline	Visit 3	Visit 4 (7 ± 1 day after D1/V2)	Visit 5	Visit 6 (14 ± 1 day after D1/V2)	Visit 7 (21 ± 1 day after D1/V2)	Visit 8[k] (28 ± 3 days after D1/V2)
BM aspiration and/or biopsy	X					X[h]		X[d,h]
FLT3 mutation status	X[h]					X[h]		
Clinical laboratory evaluation (including clinical chemistry, hematology and urinalysis)	X	X	X (hematology only)	X	X (hematology only)	X		X
Urine pregnancy test (WOCBP only)	X					X		X[d]
Drug dosing at clinic		X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[d,i,j]
PK (plasma) collection		X	X[c]	X[g]	X[c]	X[c]		X[c,d]
PK (urine) collection		X	X[f]	X[g]	X	X[e]		X[d,e]
Instruct subject regarding urine collection		X		X				
PD (blood and plasma) sample collection		X	X[c]	X[g]	X[c]	X[c]		X[c,d]
Dispense study treatment kit			X[j]		X[j]			X[d,i,j]
Instruct subject regarding home dosing			X[j]		X[j]			X[d,i,j]
Collect study treatment vials				X		X		X[d,i]
AE assessment		X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medications		X	X	X	X	X	X	X

AE = adverse event; BM = bone marrow; D1 = Day 1; ECG = electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FLT3 = FMS-like tyrosine kinase 3; LAT = lateral view; PA = posteroanterior view; PD = pharmacodynamics; PI = Principal Investigator; PK = pharmacokinetics; V1 = Visit 1; WOCBP = women of child-bearing potential

a: Vital signs and ECGs were obtained at a single timepoint after taking the dose of quizartinib.

b: Vital signs and ECGs were obtained predose, 2 hours postdose, and 4 hours postdose on Day 1 (Visit 2).

c: Single predose timepoint PK plasma, PD blood, and PD plasma draw for trough measurements on Days 2, 9, 15, 29 (Visits 3, 5, 6, and 8, respectively) and every other week thereafter (while taking study treatment).

d: Assessments for subjects receiving Cycle 2 of study treatment.

e: Single timepoint urine PK.

f: Urine collected 8-24 hours postonset of Cycle 1 study treatment on Days 1 and 8 (Visits 2 and 4, respectively) is the same as the single predose collection on Days 2 and 9 (Visits 3 and 5, respectively).

g: Day 8 (Visit 4): Vital signs & ECGs were obtained predose, and 4 hours postdose.

h: For BM assessment and FLT3 genotyping, an aliquot of BM aspirate or BM biopsy tissue, unstained slides prepared from the BM aspiration or biopsy, and peripheral blood was sent LabConnect when the BM was assessed at Baseline, Days 15, and 29 (Visits 2, 6, and 8, respectively), and on other days when clinically indicated, and when the subject came off study treatment for reasons other than disease progression, at the discretion of the PI. The Day 15 (Visit 6) requirement was eliminated in subjects with evidence of ≥5% blasts in peripheral blood.

i: Continuous or uninterrupted dosing of quizartinib could begin on Day 29 (Visit 8) based on the clinical judgment of the PI in consultation with the Sponsor. Every effort was made such that there were no dosing schedule interruptions for subjects on continuous dosing regimen from the completion of 1 cycle to the beginning of the next.

j: Dosing could be interrupted at any time due to study treatment-related toxicity. If a Grade 3 or 4 extramedullary or nonhematologic toxicity was observed within Cycle 1 and it was considered at least possibly related to quizartinib, this was considered a DLT. Subjects with Grade 4 extramedullary or nonhematologic toxicity that was at least possibly related to quizartinib were removed from the study. If the possibly related Grade 3 extramedullary or nonhematologic toxicity reversed to ≤Grade 1 on or before 28 days of interrupting the study treatment, then the subject could resume a new 28-day dosing schedule at the dose level immediately below the dose that the subject received previously as long as the lower dose was considered to be safe and continued dosing was believed to be in the best interest of the subject by the PI and with the agreement of the Medical Monitor/Sponsor. At Day 29 (Visit 8) subjects not experiencing DLT or significant disease progression could continue receiving quizartinib based on the clinical judgment of the PI and in consultation with the Sponsor.

k: The ±3 day window for Day 29 (Visit 8) and every 4 visits thereafter (Visits 12, 16, 20, etc.) allows scheduling for necessary assessments, obtaining test results and arranging study treatment preparation for subjects receiving subsequent cycles of quizartinib.

Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-2）Table 4

表 2.7.6.6-3　評価スケジュール（投与継続[g]、持続投与[f]、及び試験中止／終了）：CP0001 試験

	Day 36 Visit 9 Optional (7 ± 1 day from D29/V8)	Day 43 Visit 10 Required (14 ± 3 days from D29/V8)	Day 50 Visit 11 Optional (21 ± 1 day from D29/V8)	Day 57 Visit 12[h] Required (28 ± 3 days from D29/V8[i])	Early Termination or End of Study Visit Within 7 ± 1 day after last dose of any 28-day cycle of quizartinib
Physical Examination		X		X	X
Symptom-Directed Physical Examination	X		X		
Vital Signs	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]
12-Lead ECG	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]
ECOG Performance Review	X	X	X	X	X
BM Biopsy and/or Aspiration				X[b]	
FLT3 Mutation Status				X[b]	
Clinical Laboratory Evaluation (including clinical chemistry, hematology and urinalysis)	X[e]	X	X[e]	X	
Urine Pregnancy Test (WOCBP only)		X		X	
Drug Dosing at Clinic		X		X	
PK (plasma) collection		X[c]		X[c]	X[c]
PK (urine) collection		X[d]		X[d]	X[d]
Instruct Subject regarding Urine Collection					
PD (blood and plasma) sample collection		X[c]		X[c]	X[c]
Dispense Study treatment Kit		X[f]		X[f]	
Instruct Subject regarding Home Dosing		X[f]		X[f]	
Collect Study treatment Vials		X[f]		X[f]	X
AE Assessment	X	X	X	X	X
Concomitant Medications	X	X	X	X	X

AE = adverse event; BM = bone marrow; D1 = Day 1; ECG = electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FLT3 = FMS-like tyrosine kinase 3; PD = pharmacodynamics; PI = Principal Investigator; PK = pharmacokinetics; V1 = Visit 1; WOCBP = women of child-bearing potential

a: Vital signs and ECGs were obtained at a single timepoint after taking the dose of quizartinib.

b: For BM assessment and FLT3 genotyping, an aliquot of BM aspirate or BM biopsy tissue, unstained slides prepared from the BM aspiration or biopsy, and peripheral blood was sent to LabConnect when the BM was assessed at Day 57 (Visit 12) and quarterly thereafter. During interim periods, a BM aspiration and/or biopsy was required on other days when clinically indicated and/or when the subject came off study treatment for reasons other than disease progression at the discretion of the PI.

c: Single timepoint PK and PD blood draw for trough measurements.

d: Single timepoint urine PK.

e: If subjects were scheduled for these visits, they took quizartinib in the morning prior to coming to the clinic. During these optional clinic visits sites, PIs could perform safety lab assessments (chemistry, hematology, and urinalysis) as was clinically indicated.

f: Continuous or uninterrupted dosing of quizartinib could begin on Day 29 (Visit 8) and monthly thereafter based on the clinical judgment of the PI. Every effort was made such that there were no dosing schedule interruptions for subjects on continuous dosing regimens from the completion of 1 cycle to the beginning of the next.

g: Visits 9 to 12 represent Cycle 2 for subjects who qualified for ongoing treatment. Subsequent 28-day cycles continued based on the clinical judgment of the PI.

h: The ±3 day window for Day 29 (Visit 8) and EVERY 4 visits thereafter (Visits 12, 16, 20, etc. - ie, at the beginning of each cycle) allowed scheduling of necessary assessments, obtaining test results and arranging study treatment preparation for subjects receiving subsequent cycles of quizartinib.

i: Despite this ±3 day window for Day 57 (Visit 12) and all even numbered visits thereafter, every effort was made such that there were no dosing schedule interruptions for subjects on continuous dosing regimens from the completion of 1 cycle to the beginning of the next.

Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-2）Table 5

6.1.1　被験者数の設定根拠

キザルチニブの first in human 試験である本試験で登録された AML 患者は、DLT を特定し、MTD での毒性を評価する上で十分な情報が得られる被験者数であった。

MTD での毒性が許容できることを確認するため、MTD の用量レベルに 8 名の被験者を追加登録することとした。被験者を追加することで、DLT 発現割合の 90%信頼区間幅は±29.1%となった。

6.1.2　用法・用量の設定根拠

間欠投与スケジュールの開始用量である 12 mg は、ラットで供試動物の 10%に重篤な毒性を発現した投与量である 15 mg/kg（体重 50 kg のヒトでは 750 mg に相当）に基づき設定した。当初、キザルチニブは経口液剤として、開始用量 12 mg 1 日 1 回を 14 日間投与し、次の 14 日間を休薬期間とするスケジュール（1 サイクル）で投与した。用量を漸増する際は、直前に用いた用量の 50%以下の範囲で増量した。

その後、治験実施計画書を改訂し、開始用量 200 mg／日で 28 日間（1 サイクル）投与する連日投与スケジュールとした。非臨床の 28 日毒性試験又は 90 日毒性試験では、同様の毒性及び標的臓器プロファイルが示されたことから、臨床において間欠投与から連日投与への投与期間の延長による毒性リスクの増大はないことが示唆された。さらに、非臨床試験で認められた毒性（骨髄抑制、肝毒性、及び腎毒性）は、実施医療機関で厳重にモニタリングした。

28 日間連日投与スケジュールの開始用量 200 mg／日は、間欠投与スケジュールで 14 日間連日投与したコホートの安全性データに基づき、治験責任医師と協議を行った上で設定した。治験実施計画書改訂第 [redacted] 版の承認時、間欠投与スケジュールで投与したコホートは、28 日間連日投与開始前に登録を完了しており、連日投与スケジュールの開始用量の決定には本コホートの安全性データを含めた。治験実施計画書改訂第 [redacted] 版では、連日投与開始用量は、安全性が確立されている間欠投与の投与量又は決定した MTD より少なくとも 1 段階低い投与量にすると規定した。

6.2　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.6-4 に示す。

本試験では、合計 76 名の被験者に治験薬を投与した。治験実施計画書改訂第 [redacted] 版に基づき間欠投与スケジュールを実施した被験者は 41 名、改訂第 [redacted] 版に基づき間欠投与スケジュール（300 又は 450 mg）又は連日投与スケジュール（200 又は 300 mg）を実施した被験者は 35 名であった。

評価可能集団の被験者 59 名中 51 名が 1 サイクルの投与を完了し、初回投与サイクル完了後は 6 名が 1 サイクル、45 名が 1 回以上のキザルチニブの投与を受けた。

本試験の主な中止理由は、病勢進行が 43 名（56.6%）、死亡が 12 名（15.8%）、被験者の意志による中止が 9 名（11.8%）であった。有害事象のため本試験を中止した被験者は 6 名で、

そのうち 4 名に副作用が発現した。本試験期間中に被験者 12 名が死亡した。このうち、7 名が病勢進行又は AML による死亡であり、5 名が有害事象による死亡であった。治験薬の投与中止後 30 日以内に被験者 22 名が死亡した。

表 2.7.6.6-4 被験者の内訳（すべての被験者）: CP0001 試験

	Overall
ITT Population[a]	76
Safety Population[b]	76 (100.0%)
Evaluable Population[c]	59 (77.6%)
Subject Status	
Off Study	76 (100.0%)
On Study	0 (0.0%)
Completed at Least 1 Treatment Cycle	
Yes	51 (67.1%)
No	25 (32.9%)
Reason For Study Discontinuation	
Protocol Violation	0 (0.0%)
Lost To Follow-Up	0 (0.0%)
Adverse Event	6 (7.9%)
Noncompliance	0 (0.0%)
Subject Decision	9 (11.8%)
Investigator Decision	5 (6.6%)
Disease Progression	43 (56.6%)
Sponsor Decision	0 (0.0%)
Death	12 (15.8%)
Other	1 (1.3%)

ITT = intent-to-treat
Note: Percentages based on number of subjects in ITT population.
a: Assigned to a dose cohort and received study treatment.
b: For this study, the Safety populations is defined the same as the ITT population.
c: Received at least 14 days of treatment.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-2） Table 12

6.3　解析対象

被験者 76 名すべてを ITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団とし、キザルチニブを 14 日以上投与した被験者 59 名を評価可能集団とした（表 2.7.6.6-4）。

6.4　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.6-5 に示す。

被験者の多くが男性及び白人で、年齢の中央値（範囲）は 59.5（23～86）歳であった。被験者の前治療レジメン数の中央値は 3（同種造血幹細胞移植［hematopoietic stem cell transplantation: HSCT］の前治療歴のある患者は 15.8%）で、寛解導入療法が適さない未治療 AML の被験者は 2.6%（2/76 名）であった。

FLT3-遺伝子内縦列重複（internal tandem duplication: ITD）陽性の被験者が 17 名（22.4%）、FLT3-ITD 陰性の被験者が 37 名（48.7%）、FLT3-ITD 変異状態が分類不能又は未評価

（indeterminate or not evaluate: ind）（FLT3-ITD [ind]）の被験者が 22 名（28.9%）であった。また、被験者 60 名（78.9%）は骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome: MDS）又は MDS／骨髄増殖性疾患（myeloproliferative disorder: MPD）の既往を有さない原発性 AML であった。

表 2.7.6.6-5 被験者背景（安全性解析対象集団）: CP0001 試験

Category	Value	Number of Subjects (N =76) n (%)
Age (years)	Mean (SD)	56.0 (17.1)
	Median	59.5
	Min, Max	23, 86
	<18 years	0 (0.0)
	18 to 60 years	39 (51.3)
	61 to 75 years	31 (40.8)
	>75 years	6 (7.9)
Sex [n (%)]	Male	46 (60.5)
	Female	30 (39.5)
Race [n (%)]	American Indian or Alaska Native	0 (0.0)
	Asian	2 (2.6)
	Black or African American	6 (7.9)
	Native Hawaiian / Other Pacific Islander	0 (0.0)
	White	68 (89.5)
ECOG Score at Baseline	0	4 (5.3)
	1	51 (67.1)
	2	19 (25.0)
	3	2 (2.6)
	4	0 (0.0)
FLT3-ITD (ITT Population) Status [n (%)]	Positive (% cutoff)[a]	17 (22.4)
	Negative	37 (48.7)
	Undetermined	22 (28.9)

AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FLT3-ITD = FMS-like tyrosine kinase-internal tandem duplications; SD = standard deviation
a: 1% in peripheral blood; if <6% blasts in peripheral blood, status was considered “undetermined”
Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-2） Table 13

6.5 有効性の結果

6.5.1 有効性評価

投与量別コホートの最良効果を表 2.7.6.6-6 に示す。

被験者 23 名（30.3%）で奏効（CR、CRp、CRi、又は PR）が認められた。最良効果が複合完全寛解（composite CR [CR + CRp + CRi]: CRc）であった被験者は 10 名（13.2%、CR: 2 名、CRp: 3 名、CRi: 5 名）、PR であった被験者は 13 名（17.1%）であった。連日投与スケジュールでキザルチニブ塩酸塩 200 又は 300 mg を投与された 25 名中 6 名（24.0%）が CRc を達成した。CR を達成した 2 名は、連日投与スケジュールの MTD（200 mg）投与コホートの被験者であり、1 名が FLT3-ITD 陽性、1 名が FLT3-ITD (ind)であった。連日投与スケジュールの 200 mg 投与の被験者では、5/17 名（29.4%）に CRc が認められた。CRc が認められた最も低用量のコホートは間欠投与スケジュールの 40 mg 投与であった。PR であった被験者は、最小

投与量である 12 mg 投与コホートを除き、各投与コホートで 1 名以上認められた。全体では、非奏効が 19/76 名（25.0%）であり、病勢進行が 26/76 名（34.2%）であった。8 名（10.5%）は評価不能であった。

奏効が認められた被験者 23 名では、奏効持続期間の中央値は 13.3 週間（95%信頼区間: 11.0～29.0 週間）であった。CRc を達成した被験者 10 名の CR 持続期間の中央値は、6.3 週間（95%信頼区間: 2.1～12.4 週間）であった。

表 2.7.6.6-6 投与量別コホートの最良効果（ITT 解析対象集団）: CP0001 試験

Response [n (%)]	Intermittent Dosing										Continuous Dosing		All Subjects (n = 76)
	12 mg (n = 3)	18 mg (n = 8)	27 mg (n = 6)	40 mg (n = 5)	60 mg (n = 5)	90 mg (n = 3)	135 mg (n = 5)	200 mg (n = 6)	300 mg (n = 4)	450 mg (n = 6)	200 mg (n = 17)	300 mg (n = 8)	
Overall Response	0	1 (12.5)	2 (33.3)	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (33.3)	1 (20.0)	2 (33.3)	2 (50.0)	2 (33.3)	6 (35.3)	2 (25.0)	23 (30.3)
CRc	0	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	1 (16.7)	1 (25.0)	0	5 (29.4)	1 (12.5)	10 (13.2)
CR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (11.8)	0	2 (2.6)
CRp	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.9)	0	3 (3.9)
CRi	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (25.0)	0	2 (11.8)	1 (12.5)	5 (6.6)
PR	0	1 (12.5)	2 (33.3)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (33.3)	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (33.3)	1 (5.9)	1 (12.5)	13 (17.1)
NR	1 (33.3)	2 (25.0)	0	0	1 (20.0)	1 (33.3)	2 (40.0)	3 (50.0)	0	2 (33.3)	5 (29.4)	2 (25.0)	19 (25.0)
Progressive Disease	2 (66.7)	2 (25.0)	3 (50.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	1 (33.3)	1 (20.0)	1 (16.7)	2 (50.0)	2 (33.3)	4 (23.5)	3 (37.5)	26 (34.2)
NE	0	3 (37.5)	1 (16.7)	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	2 (11.8)	1 (12.5)	8 (10.5)

CR = complete remission; CRc = composite CR (CR + CRp + CRi); CRi = CR with incomplete hematologic recovery; CRp = CR with incomplete platelet recovery; ITT = intent-to-treat; NE = not evaluable; NR = no response
Note: NR is defined as a pre- and 1 or more postbaseline bone marrow assessments were carried out, but results did not meet any of the CR or PR or progressive disease criteria; Overall Response = CRc + PR; PR = partial remission
Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-2）Table 15

6.5.2 血液学的改善効果

血液学的改善効果について、サブカテゴリー別の効果を表 2.7.6.6-7 に示す。

評価対象とした被験者の 60/75 名（80.0%）に血液学的改善効果が認められ、38 名（50.7%）では major response が、22 名（29.3%）では minor response が得られた。連日投与スケジュール 200 mg 投与コホートの 1 名は、ヘモグロビン及び血小板数が閾値を上回っていたため本解析に含めておらず、HI 解析評価不能であったことから、HI-N、HI-E、及び HI-P のいずれについても評価しなかった。サブカテゴリーの改善効果を評価した被験者のうち、HI-E の被験者で 50.7%、HI-P の被験者で 57.4%、HI-N の被験者で 52.0%の奏効が認められた。

表 2.7.6.6-7 血液学的改善効果（ITT 解析対象集団）: CP0001 試験

	Overall (N = 76)
Erythroid Response (HI-E) [n (%)]	
Evaluated for Response	69
Responders[a]	35 (50.7)
Major	15 (21.7)
Minor	20 (29.0)
No Response	34 (49.3)
Subjects Excluded	7
Platelet Response (HI-P) [n (%)]	
Evaluated for Response	68
Responders[a]	39 (57.4)
Major	18 (26.5)
Minor	21 (30.9)
No Response	29 (42.6)
Subjects Excluded	8
Neutrophil Response (HI-N) [n (%)]	
Evaluated for Response	50
Responders[a]	26 (52.0)
Major	19 (38.0)
Minor	7 (14.0)
No Response	24 (48.0)
Subjects Excluded	26
Hematologic Improvement (HI)[b] [n (%)]	
Evaluated for Response	75
Responders[a]	60 (80.0)
Any Major Response	38 (50.7)
Any Minor Response	22 (29.3)
Subjects Excluded	1

HI = hematologic improvement; HI-E = HI-erythroid response; HI-N = HI-neutrophil response; HI-P = HI-platelet response; ITT = intent-to-treat
Note: The denominator for percentages is the number of subjects who were evaluated for response for the given parameter.
a: For details on response assessment, see Section 8.1.2 of the SAP (Appendix 16.1.9).
b: The overall response is the number of subjects with either a major or minor response for any HI category. Subjects evaluated for response in any HI category are included in the summary or overall response.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-2） Table 17

6.5.3　無増悪生存期間

無増悪生存期間の中央値は、全体では 8.6 週間（95%信頼区間: 4.7～11.0 週間）、CRc を達成した被験者では 24.6 週間（95%信頼区間: 15.3～34.3 週間）、PR であった被験者では 20.4 週間（95%信頼区間: 12.9～24.7 週間）であった（表 2.7.6.6-8）。

表 2.7.6.6-8　無増悪生存期間（ITT 解析対象集団）: CP0001 試験

	Complete Responders (N = 10)	Partial Responders (N = 13)	Overall (N = 76)
Number of subjects who died/reported progression [n (%)]	6 (60.0%)	9 (69.2%)	59 (77.6%)
Number of subjects censored [n (%)]	4 (40.0%)	4 (30.8%)	17 (22.4%)
Quartiles (95% Confidence Interval):			
25th Percentile	15.9 (10.0, 32.1)	12.9 (6.9, 20.4)	3.3 (2.1, 4.1)
50th Percentile (median)	24.6 (15.3, 34.3)	20.4 (12.9, 24.7)	8.6 (4.7, 11.0)
75th Percentile	34.3 (17.1, NA)	24.7 (14.3, NA)	14.3 (11.0, 20.9)
Kaplan Meier Estimate (# at Risk)			
4 Weeks	1.0000 (10)	1.0000 (13)	0.6625 (45)
8 Weeks	1.0000 (10)	0.8333 (10)	0.5060 (32)
12 Weeks	0.8750 (7)	0.8333 (9)	0.3498 (20)
16 Weeks	0.7500 (6)	0.5401 (5)	0.2239 (12)
Range (subjects who died/reported progression; weeks)	10.0, 34.3	6.1, 55.0	0.4, 55.0
Range (all subjects; weeks)	8.0, 162.1	5.3, 68.9	0.4, 162.1

ITT = intent-to-treat; PFS = progression-free survival
Note: PFS = (Date of Documentation of Death/Progression - Date of First Dose of Study treatment + 1)/7
Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-2） Table 18

6.5.4　全生存期間

ITT 解析対象集団では、死亡に至るまでの期間の中央値は 14.0 週間（95%信頼区間: 10.9～18.6 週間）であった。被験者 2 名が追跡不能となり、この両名については OS の評価を打ち切りとした。NR の 1 名が 9 週目に、CRc の 1 名が 10 週目に評価打ち切りとなった。死亡に至るまでの期間の中央値は、CRc を達成した被験者 10 名では 35.1 週間（95%信頼区間: 20.6～38.7 週間）、PR であった被験者 13 名では 27.1 週間（95%信頼区間: 17.3～46.9 週間）、奏効が得られなかった被験者 53 名（NR: 21 名、病勢進行: 31 名、評価不能: 1 名）では 9.7 週（95%信頼区間: 7.4～14.0 週間）であった。

6.5.5　FLT3-ITD 変異状態に基づく有効性評価

試験全体でキザルチニブ投与によって奏効が認められたのは、FLT3-ITD 陽性被験者では 9/17 名（52.9%）、FLT3-ITD 陰性被験者では 5/37 名（13.5%）、及び FLT3 ITD (ind)の被験者では 9/22 名（40.9%）であった。FLT3-ITD 陽性被験者 4 名（4/17 名［23.5%］）が CRc を達成し、MTD である連日投与スケジュールの 200 mg 投与では FLT3-ITD 陽性被験者 4/6 名（66.7%）に奏効が認められた。

奏効が認められた被験者における奏効持続期間の中央値は、FLT3-ITD 陽性被験者 9 名では

9.7 週間（95%信頼区間: 4.1～29.0 週間）、FLT3-ITD 陰性被験者 5 名では 23.7 週間（95%信頼区間: 11.0 週間～該当なし）、FLT3 ITD (ind)の被験者 9 名では 12.4 週間（95%信頼区間: 8.0～53.0 週間）であった。

OS の中央値は、FLT3-ITD 陽性被験者 17 名では 18.3 週間（95%信頼区間: 10.6～27.1 週間）、FLT3-ITD 陰性被験者 37 名では 9.7 週間（95%信頼区間: 5.6～14.0 週間）、FLT3-ITD (ind)の被験者 22 名では 18.7 週間（95%信頼区間: 14.0～21.1 週間）であった。

6.5.6 骨髄異形成症候群又は骨髄異形成症候群／骨髄増殖性疾患の有無、同種造血幹細胞移植の既往、及びベースライン時のパフォーマンスステータスに基づく有効性評価

MDS 又は MDS/MPD の既往歴がない被験者では、35.0%（21/60 名、CRc: 9 名、PR: 12 名）に奏効が認められ、MDS 又は MDS/MPD の既往歴がある被験者での 12.5%（2/16 名、CRc: 1 名、PR: 1 名）と比較して大幅に高い奏効率が認められた。

HSCT の前治療歴がない被験者とある被験者で奏効率は同様であったが、HSCT の前治療歴がない被験者では 64 名中 10 名が複合完全寛解を達成し、HSCT の前治療歴がある被験者 12 名中では複合完全寛解を達成した被験者はいなかった。

ベースライン時の ECOG PS が 1 以下の被験者では 30.9%（17/55 名、CRc: 8 名、PR: 9 名）に奏効が認められ、ECOG PS が 2 以上の被験者の 28.6%（6/21 名、CRc: 2 名、PR: 4 名）と同様であった。

6.6 薬物動態の結果

本試験では、キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度及び尿中濃度を測定したが、生体試料分析に関する現在の規制基準に適合しないと判断されたため、評価結果として採用しなかった。

6.7 薬力学の結果

Day 1、Day 8、Day 15、及び Day 28 の投与前及び投与 2 時間後に血漿サンプルを採取し、ex vivo アッセイで血漿中 FLT3 阻害活性を検討した。FLT3-ITD 阻害活性の評価には TF-ITD 細胞株を用い、野生型 FLT3 活性の評価には SEMK2 細胞株を用いた。

キザルチニブを投与した被験者の血漿は、FLT3-ITD の自己リン酸化を阻害した。27 mg／日以上の投与量では、Day 1 の投与後 2 時間で FLT3-ITD の自己リン酸化活性が完全に阻害された。野生型 FLT3 では高用量投与被験者サンプルで阻害活性が認められた。

キザルチニブの投与によって、末梢血中の pFLT3 が減少した。FLT3-ITD 陽性被験者では、FLT3-ITD 陰性被験者と比較して、Day 1 のキザルチニブ投与 2 時間後及び 24 時間後のいずれでも pFLT3 自体が低値であった。キザルチニブ投与による pSTAT5 濃度の低下は、FLT3-ITD 陽性被験者 11 名中 10 名、及び FLT3-ITD 陰性被験者 9 名中 7 名でも認められ、FLT3-ITD 陽性被験者では FLT3-ITD 陰性被験者よりも pSTAT5 阻害の程度が高かった。以上の結果から、

キザルチニブは AML 被験者の FLT3-ITD 変異の状態を問わず、pSTAT5 経路阻害活性を有することが示唆された。

6.8 安全性の結果

本試験では、白血病に関連する症状を有害事象として報告しないこととした。AML の疾患特性及び疾患に伴う治療の性質から、適切な治療薬によってコントロール可能な Grade 3 以上の悪心、嘔吐、及び電解質（Na、K、CL、及び重炭酸塩等）の異常又は変動は、DLT の定義及び用量漸増ルールに関する基準から除外した。

6.8.1 投与状況

治験薬の投与状況を表 2.7.6.6-9 に示す。

被験者の本試験継続期間は、50 名（65.8%）が 28 日間以上、31 名（40.8%）が 56 日間以上、20 名（26.3%）が 84 日間以上であった。被験者への治験薬の投与日数の最小値は 2 日、最大値は 1041 日であった。

表 2.7.6.6-9 キザルチニブの投与状況（安全性解析対象集団）: CP0001 試験

	Quizartinib Dose Groups											
	12 mg (n = 3)	18 mg (n = 8)	27 mg (n = 6)	40 mg (n = 5)	60 mg (n = 5)	90 mg (n = 3)	135 mg (n = 5)	200 mg (n = 6)	300 mg (n = 4)	450 mg (n = 6)	200 mg CD (n = 17)	300 mg CD (n = 8)
Amount of Dose Taken (mg) - Overall												
Mean (SD)	224.0 (96.99)	452.3 (360.70)	895.5 (692.68)	1184.0 (809.25)	12000.0 (15424.03)	8670.0 (12912.52)	4158.0 (2668.43)	11966.7 (12968.53)	11250.0 (8433.86)	24050.0 (38083.89)	19225.3 (49002.10)	8050.0 (3593.25)
Median	168.0	351.0	877.5	960.0	9240.0	1260.0	3780.0	5700.0	9900.0	12075.0	6000.0	8850.0
Min, Max	168, 336	126, 1026	216, 2079	440, 2560	840, 38580	1170, 23580	270, 7425	800, 31000	4200, 21000	3150, 101250	400, 208200	1800, 12600
Number of Days Dose Taken - Overall												
Mean (SD)	18.7 (8.08)	25.1 (20.04)	33.2 (25.65)	29.6 (20.23)	200.0 (257.07)	96.3 (143.47)	30.8 (19.77)	59.8 (64.84)	37.5 (28.11)	55.0 (84.10)	100.5 (245.47)	28.9 (14.45)
Median	14.0	19.5	32.5	24.0	154.0	14.0	28.0	28.5	33.0	28.0	30.0	29.5
Min, Max	14, 28	7, 57	8, 77	11, 64	14, 643	13, 262	2, 55	4, 155	14, 70	7, 225	2, 1041	6, 50

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-2） Table 29

6.8.2 有害事象・副作用の分析

6.8.2.1 有害事象

比較的よく見られた有害事象（発現率 10%超［76 名中 8 名以上］）を付録 表 2.7.6.6-10 に、すべての有害事象を付録 表 2.7.6.6-15 に示す。

安全性解析対象集団の被験者 76 名中 73 名（96.1%）に 1 件以上の有害事象が発現した。全体では、比較的よく見られた有害事象（発現率 20%超）は悪心 32 名（42.1%）、発熱 27 名（35.5%）、疲労 26 名（34.2%）、下痢 24 名（31.6%）、疾患進行 24 名（31.6%）、貧血 23 名（30.3%）、末梢性浮腫 22 名（28.9%）、嘔吐 22 名（28.9%）、発熱性好中球減少症 18 名（23.7%）、点状出血 17 名（22.4%）、及び低カリウム血症 16 名（21.1%）であった。

6.8.2.2 用量制限毒性

治験実施計画書に従って、特定の投与量コホートで 2 件以上の DLT が発現した場合、一段階低い投与量又はその中間の投与量を MTD と決定することとした。連日投与スケジュールの 300 mg 投与コホートで Grade 3 の心電図 QT 延長が 3 件発現したため、連日投与スケジュールの 200 mg 投与を MTD と決定した。

6.8.2.3 副作用

副作用を付録 表 2.7.6.6-11 に示す。

全体で比較的よく見られた副作用（発現率 10%超［76 名中 8 名以上］）は、悪心 12 名（15.8%）、心電図 QT 延長 9 名（11.8%）、嘔吐 8 名（10.5%）、及び味覚異常 8 名（10.5%）であった。心電図 QT 延長の発現率は、治験責任医師による判定では 9 名（11.8%）、中央検査機関による判定では 10 名（13.2%）であった。

副作用のほとんどは、Grade 2 以下であった。いずれの投与量コホートでも、被験者 2 名以上に認められた Grade 3 又は 4 の副作用は、心電図 QT 延長（治験責任医師による判定: 4 名［5.3%］、中央検査機関による判定: 10 名［13.2%］）、貧血（3 名［3.9%］）、及び疲労（2 名［2.6%］）であった。Fridericia の式を用いて補正された QT 間隔（corrected QT interval using the Fridericia's formula: QTcF）の延長は主に高用量（200 mg／日以上）で発現したが、減量／中断によって管理可能であった。QT 延長に関連する死亡及びトルサード ド ポアントは認められなかった。

6.8.2.4 死亡

死亡に至った有害事象（病勢進行又は原疾患以外）を付録 表 2.7.6.6-12 に示す。死亡の叙述は、治験総括報告書に示した。

本試験期間中に、被験者 13 名（病勢進行又は原疾患 9 名、呼吸不全 2 名、心血管発作 1 名、感染症 1 名）が死亡した。本試験期間中及び追跡調査期間中の死亡の多くは、原疾患又は既存の合併症によるものであった。8 名は病勢進行又は原疾患以外の死因による死亡であった。いずれも治験薬投与との因果関係なし又は死因不明と判定された。

6.8.2.5 重篤な有害事象

重篤な有害事象を付録 表 2.7.6.6-13 に示す。重篤な有害事象の叙述は、治験総括報告書に示した。

試験全体では、47 名（61.8%）に 1 件以上の重篤な有害事象が認められた。このうち 41 名（53.9%）は、治験薬投与との因果関係なしと判定された。比較的よく見られた治験薬投与との因果関係なしと判定された重篤な有害事象は疾患進行 24 名（31.6%）であり、次いで発熱性好中球減少症 7 名（9.2%）であった。

全体で 6 名（7.9%）に、治験薬投与との因果関係ありと判定された重篤な有害事象が発現した。心電図 QT 延長 3 名（3.9%）、嘔吐、肺感染、及び血小板減少症が各 1 名（1.3%）であった。

6.8.2.6 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象（病勢進行以外）を付録 表 2.7.6.6-14 に示す。

全体では、20 名（26.3%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。このうち、病勢進行又は原疾患に関連する有害事象によって投与を中止した被験者は 14 名であった。残りの 6 名のうち、3 名が心電図 QT 延長、1 名が胃腸出血によって投与を中止した。この 4 件の有害事象は治験薬投与との因果関係ありと判定された。さらに、1 名がうっ血性心不全、1 名がクロイツフェルト・ヤコブ病のため投与を中止したが、いずれも治験薬投与との因果関係なしと判定された。

6.8.3 臨床検査値及びバイタルサイン

被験者の多くでは、ベースライン時に骨髄抑制が認められており、血小板数、白血球数、及び好中球絶対数は Grade 3 又は 4 の被験者数が治験薬投与後に増加し、ヘモグロビン値及びヘマトクリットは Grade 3 の被験者数が治験薬投与後に増加した。ベースラインからの変化が用量依存的であったか否かについては各投与量の被験者数が少ないため評価できなかった。

10%を超える被験者で認められたベースライン値から高値への上昇は、ALT 19 名（26.4%）、AST 20 名（29.0%）、ビリルビン（直接ビリルビン 28 名［41.2%］及び総ビリルビン 32 名［44.4%］）、クレアチニン 19 名（26.0%）、グルコース 34 名（46.6%）、及びナトリウム 9 名（12.3%）であった。各投与量コホートの被験者数はごく少数であったことから、ベースラインからの変化が用量依存性の変化であるか否か判別することは困難である。

尿検査では、ベースライン時と比較して試験期間中の比重値に一定方向への変化は認められなかったが、一部の被験者では pH 値の上昇が認められた。

バイタルサインは、80 mmHg 未満の収縮期血圧が 1 名（1.3%）に、10%を超える体重増加が 6 名（7.9%）に、10%を超える体重減少が 1 名（1.3%）に認められたことを除き、基準値範囲内であった。各投与量コホートの被験者数はごく少数であったことから、バイタルサインのベースラインからの変化が用量依存性の変化に起因するか判別することは困難である。

6.8.4 心電図

心電図データから、心拍数、PR（房室伝導）、あるいは QRS 間隔時間（脱分極）又は QRS 波形に対する臨床的に重要な影響を示す明らかなシグナルは認められなかった。心電図の結果から、キザルチニブは心再分極に著しい影響を及ぼすことが示された。

間欠投与スケジュールの 12～60 mg 投与コホートでは、QTcF のベースラインからの変化の平均値に対する影響は認められなかった。しかし、90 mg 投与コホートでは、QTcF のベースラインからの変化が 20 msec を超え、300～450 mg 投与コホートでは 30～38 msec と、投与量の増加に伴って変化が大きくなる傾向が見られた。連日投与スケジュールでは、QTcF のベースラインからの変化は 200 mg 投与コホートで 22～26 msec、300 mg 投与コホートで 38～54 msec であった。また、中央検査機関による判定で、治験薬投与後に新たに 500 msec 超の QTcF が認められた被験者の割合は 200 mg 投与（間欠投与 + 連日投与）で 9.5%、300 mg 投与（間欠投与 + 連日投与）で 20%であった。

上記から、200 mg 以上の投与量で、明らかに用量依存的かつ著しい QTcF の変動が生じることが示された。Bazett の式を用いて補正された QT 間隔の結果も同様であった。

連日投与スケジュールの 300 mg 投与では女性被験者 3/5 名に、200 mg 投与では女性被験者 1/4 名及び男性被験者 3/13 名に 500 msec 超の QTcF が認められた。間欠投与スケジュールの 300 mg 投与では女性被験者 1/4 名に同様の QTcF 延長が認められた。500 msec 超の QTcF（Grade 3 以上）は最短で初回投与 2 時間後に発現し、すべて初回サイクルの Day 8 までに生じた。発現した被験者すべてに認められた Grade 3 の QTcF 延長は不整脈を伴わず無症候性であり、キザルチニブの投与中止により消失した。

QTcF のベースラインからの変化の平均値には用量依存性が認められ、投与量の増加に伴い QTcF が延長し、各コホートで QTcF のベースラインからの変化が 60 msec 超となった被験者数が増加した。この他にキザルチニブに関連する心電図の異常所見は認められず、Grade 4 の QT 間隔延長（すなわち、トルサード ド ポアント）は認められなかった。

6.9 結論

本第 I 相試験の結果から、キザルチニブは FLT3-ITD 陽性の再発又は治療抵抗性 AML 被験者で臨床的に意義のある効果が得られ、FLT3-ITD 陰性の再発又は治療抵抗性 AML 被験者の一部に活性が認められた。キザルチニブは概ね安全性に問題はなく、良好な忍容性が認められた。キザルチニブ塩酸塩 135 mg 未満の投与では DLT は認められなかった。

7. AC220-016 試験—A Phase 1, Open label, Single dose, Parallel group Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Quizartinib and its Active Metabolite, AC886, in Subjects with Mild or Moderate Hepatic Impairment Compared to Healthy Subjects—

5.3.3.3-1

7.1　治験方法

表 2.7.6.7-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概略: AC220-016 試験（1/2）

試験の目的	主要目的: • 肝機能障害を有する被験者及び健康成人を対象として、キザルチニブ塩酸塩錠 30 mg を単回経口投与したときのキザルチニブ及び活性代謝物 AC886 の薬物動態に及ぼす軽度又は中等度肝機能障害の影響を検討する。 副次目的: • 肝機能障害を有する被験者及び健康成人を対象として、キザルチニブ塩酸塩錠 30 mg を単回経口投与したときのキザルチニブの安全性及び忍容性を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]（米国）
試験実施期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の完了日）
選択基準・除外基準	主な選択基準: 1) 18 歳以上 70 歳以下の男女 2) BMI が 18 kg/m^2 以上 36 kg/m^2 以下の者 3) 体重が 55 kg 以上 120 kg 以下の者 4) Cockcroft-Gault 式で算出したスクリーニング時及び投与開始前日（Day −1）のクレアチニンクリアランスが 80 mL/min 以上の者 5) 既往歴、臨床検査値、バイタルサイン、及び 12 誘導心電図に基づいて治験責任医師が健康と判断した者（肝機能障害を有する被験者の肝機能に関連した異常を除く） 6) 肝機能障害を有する被験者については、軽度の場合は、Child-Pugh スコアが 5 又は 6 である者、中等度の場合は、Child-Pugh スコアが 7～9 である者 7) 健康成人被験者については、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者のいずれかと年齢（±10 歳）、性別、及び体重（±20%）が一致するもの 主な除外基準: 1) 肝臓移植の既往歴がある者、スクリーニング時及び Day −1 に急性肝不全の徴候のある者 2) 臨床的に重要な薬物アレルギーの既往歴がある者 3) キザルチニブ及びその製剤の添加物に過敏症がある者 4) アルコール依存又は違法薬物乱用の既往歴がある者 5) スクリーニング時及び Day −1 の血清妊娠検査が陽性の者 6) Day −1 の前 1 年以内にキザルチニブに曝露した者
試験デザイン	本試験は、非盲検、単回投与、並行群間試験である。30 名の被験者を、軽度肝機能障害を有する被験者（以下、軽度肝機能障害群）（8 名）、中等度肝機能障害を有する被験者（以下、中等度肝機能障害群）（8 名）、並びに年齢（±10 歳）、性別、及び体重（±20%）をそれぞれ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 2 つのサブグループからなる健康成人被験者（以下、matched healthy control subjects: MHC 群）（14 名）からなる 3 群に分割した。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概略: AC220-016 試験（2/2）

計画時被験者数	32 名
治験薬	キザルチニブ塩酸塩錠 30 mg（ロット番号 4004）
用法・用量 投与期間	Day 1 にキザルチニブ塩酸塩錠 30 mg 1 錠を約 240 mL の水とともに単回経口投与した。なお、投与約 10 時間前から投与 4 時間後まで絶食とした。
評価項目	薬物動態: 血漿中キザルチニブ及び AC886 濃度、並びに以下に示す薬物動態パラメータ Cmax、AUCinf、AUClast、Tmax、$T_{1/2}$、CL/F、Vz/F 安全性: 身体所見、バイタルサイン、有害事象、12 誘導心電図、臨床検査値 なお、TEAE assessed by the Investigator as related to study drug/treatment を本項では副作用と記載した。
評価スケジュール	表 2.7.6.7-2 参照
統計解析手法	薬物動態 • 軽度又は中等度肝機能障害のキザルチニブ、AC886、又はキザルチニブ+AC886 の薬物動態への影響は、分散分析を用いて、肝機能障害を有する被験者と一致した対照健康被験者の薬物動態パラメータ（Cmax、AUCinf、及び AUClast）との幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。 • ノンパラメトリック重ね合わせ法を用いたシミュレーションによって、キザルチニブ塩酸塩 30 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及び AC886 濃度を推定した。 濃度-QT 間隔関連性 • 血漿中濃度と心電図上の Q 波の始点から T 波の終点までの時間（interval between the start of the Q wave and the end of the T wave: QT）間隔の関連性の解析は、C-QT 解析対象集団を用いて行った。C-QT 解析対象集団は選択基準及び除外基準に適合し、キザルチニブが投与され、時間を一致させた血漿中濃度及び QT 間隔のデータ 1 組以上が得られた被験者を含めた。 • Fridericia の式を用いて補正された QT 間隔（corrected QT interval using the Fridericia's formula: QTcF）並びに血漿中キザルチニブ濃度及び血漿中 AC886 濃度との関連性を、時間を一致させたデータを用いて、非線形混合効果モデルによって血漿中濃度と QTcF 間の相関性（回帰）を推定した。なお、性別及び肝機能障害の程度を共変量として含めた。

表 2.7.6.7-2　評価スケジュール: AC220-016 試験（1/2）

Activity	Screening (<21 days from Day −1)	Day −1	Day 1	Days 2 through 10	Days 13, 16, 19, and 22	Early Termination or End of Study[m]
Written informed consent	X					
Assessment of inclusion and exclusion criteria	X	X				
Assessment of hepatic impairment including all 5 parameters of Child-Pugh	X	X[a]			X[b]	
Medical history and demographics	X	X				
Determination of height, weight, and BMI	X	X[c]				X[c]
Physical examination	X	X				X
Triplicate 12-lead ECGs[d]	X	X	X	X[e]		
Vital sign determinations	X	X	X[f]	X		X
Clinical laboratory tests (hematology, chemistry, urinalysis)	X	X		X[g]		X
Serologic tests (HIV/HBsAg/HCV)	X					
Urine drug testing and breathalyzer testing	X	X				X
Pregnancy testing[h]	X	X				X
Admission to study site		X				
Collection of pharmacogenomics blood sample			X			

表 2.7.6.7-2　評価スケジュール: AC220-016 試験（2/2）

Activity	Screening (<21 days from Day −1)	Day −1	Day 1	Days 2 through 10	Days 13, 16, 19, and 22	Early Termination or End of Study[m]
Overnight fast		X				
Quizartinib administration[i]			X			
Plasma sample collection for AC220/AC886 PK determinations[j]			X	X	X	
Plasma sample collection for AC220/AC886 PPB determinations[k]			X			
Review of concomitant medications	X	X	X	X	X	X
Review of AEs/SAEs			X	X	X	X
Discharge from study site				X[l]		

AE = adverse event; BMI = body mass index; d = day(s); ECG = electrocardiogram; EOS = end of study; ET = early termination; FSH = follicle stimulating hormone; h = hours; HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; HBsAg = hepatitis B virus surface antigen; min = minute(s); PK = pharmacokinetic; PPB = plasma protein binding; SAE = serious adverse event
a: Subjects were allocated to treatment groups based on Child-Pugh score on Day −1
b: Day 22 only
c: Determination of weight and BMI only on Day −1 and EOS/ET
d: Electrocardiograms were recorded in triplicate (3 separate ECGs at least 3 min apart) at Screening and on Day −1 completed only once on each day. ECGs were obtained on Day 1 before quizartinib administration and 1, 2, 3, 4, and 8 h after quizartinib administration on Day 4 at 72 h after quizartinib administration
e: Day 4 only
f: Before quizartinib administration and 2 and 4 h after quizartinib administration
g: Days 2 and 10 only
h: Women of childbearing potential must have a negative serum pregnancy test result. Serum FSH will be determined at Screening in postmenopausal women.
i: All subjects took quizartinib at approximately 8:00 (between 7:00 and 9:30) with approximately 240 mL of water, after overnight fasting for approximately 10 h. Subjects took quizartinib on an empty stomach and continued to fast for 4 h after dosing. Subjects could consume water as desired while fasting, except for the period 1 h before and 1 h after dosing. Beverages other than water were prohibited during fasting. Subjects remained seated, standing, or ambulatory for 4 h after quizartinib administration, except as necessitated by the occurrence of an AE or a study procedure such as ECGs.
j: Plasma samples for PK were collected starting on Day 1 before quizartinib administration, and at 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24 (Day 2), 36 (Day 2), 48 (Day 3), 72 (Day 4), 96 (Day 5), 120 (Day 6), 144 (Day 7), 168 (Day 8), 192 (Day 9), 216 (day 10), 288 (Day 13), 360 (Day 16), 432 (Day 19), and 504 h (Day 22) after quizartinib administration.
k: Plasma samples for PPB were collected on Day 1 before quizartinib administration, and at 4 and 8 h after quizartinib administration.
l: Subjects were discharged on the morning of Day 10 after completion of study procedures.
m: At study completion within ± 3 d of Day 30, or within 7 d of premature withdrawal.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1）Table 6.1

7.1.1　被験者数の設定根拠

米国食品医薬品局“Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling”（May 2003）に従い、評価可能な被験者を各群最低 6 名確保するのに十分な被験者数として、1 群あたりの人数を 8 名に設定した。

7.1.2　用法・用量の設定根拠

キザルチニブ塩酸塩錠 30 mg の単回投与を本試験の投与量とした。投与量 30 mg は AC220-007 での開始投与量である。さらに、AC220-014 より、単回投与ではキザルチニブ塩酸塩 90 mg まで良好な忍容性が認められている。

先行した試験（AC220-014 及び 2689-CL-2004）で、キザルチニブ及び AC886 は用量線形性及び時間依存的な薬物動態が認められており、本試験で計画されたキザルチニブ塩酸塩 30 mg 単回投与は肝機能障害の影響を評価するのに十分と考えられた。

7.2　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.7-3 に示す。

軽度肝機能障害を有する被験者 8 名、中等度肝機能障害を有する被験者 8 名、及び健康成人被験者 14 名の計 30 名が本試験に登録された。健康成人被験者はその被験者背景に基づき軽度 MHC 群、中等度 MHC 群とされた。

健康成人被験者 14 名のうち､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する 2 名を、それぞれ軽度 MHC 群及び中等度 MHC 群の両方に含め各群 8 名として取り扱った。

登録された全員が試験を完了した。

表 2.7.6.7-3　被験者の内訳: AC220-016 試験

Summary[a]	Hepatic Impaired		Matched Healthy Controls			
	Mild (N = 8)	Moderate (N = 8)	Mild Control (N = 8)	Moderate Control (N = 8)	All Healthy Controls[b] (N = 14)	All Subjects (N = 30)
Enrolled	8	8	8	8	14	30
Subjects Received Study Treatment[c]	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	14 (100)	30 (100)
Completed the Study[d]						
Yes	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	14 (100)	30 (100)
No	0	0	0	0	0	0

ITT = intent to treat
a: All values expressed as n (%) unless specified otherwise
b: “All Healthy Controls” is not the sum of Mild plus Moderate Controls as 2 healthy subjects served as controls for both mild and moderate groups.
c: Subjects who received study treatment are also known as the Safety population
d: Subjects were considered to have completed the study unless they withdrew from the study early.
Note: Percentages based on ITT subjects
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1） Table 7.1

7.3　解析対象

登録された 30 名すべてにキザルチニブ塩酸塩 30 mg を単回投与し、試験が完了したことから、すべての被験者が薬物動態解析対象集団及び、安全性解析対象集団、及び C-QT 解析対象集団に採用された。

7.4　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.7-4 に示す。

平均年齢及び体重は全投与群間で同程度であった。軽度肝機能障害群及び軽度 MHC 群は男性より女性が多く、中等度肝機能障害群及び中等度 MHC 群は女性より男性が多かったが、肝機能障害を有する被験者群とそれに対応する MHC 群で性別の振り分けは同程度であった。被験者全体で、83.3%（25/30）が白人であった。

表 2.7.6.7-4 被験者背景: AC220-016 試験

Summary[a]	Hepatic Impaired		Matched Healthy Controls			All Subjects (N = 30)
	Mild (N = 8)	Moderate (N = 8)	Mild Control (N = 8)	Moderate Control (N = 8)	All Healthy Controls[b] (N = 14)	
Age (y)						
Mean (SEM)	52.0 (2.79)	53.9 (1.60)	54.0 (3.39)	54.8 (2.58)	54.5 (2.29)	53.7 (1.34)
SD	7.89	4.52	9.59	7.30	8.58	7.35
Median	55.5	54.0	58.5	54.5	56.5	55.0
Minimum, Maximum	34, 58	47, 59	36, 66	44, 64	36, 66	34, 66
Sex						
Male	3 (37.5)	6 (75.0)	3 (37.5)	6 (75.0)	7 (50.0)	16 (53.3)
Female	5 (62.5)	2 (25.0)	5 (62.5)	2 (25.0)	7 (50.0)	14 (46.7)
Race						
White	8 (100)	8 (100)	5 (62.5)	5 (62.5)	9 (64.3)	25 (83.3)
Black or African American	0	0	2 (25.0)	2 (25.0)	4 (28.6)	4 (13.3)
Asian	0	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
American Indian / Alaska Native	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (7.1)	1 (3.3)
Other	0	0	0	0	0	0
Ethnicity						
Hispanic or Latino	5 (62.5)	4 (50.0)	4 (50.0)	5 (62.5)	8 (57.1)	17 (56.7)
Not Hispanic or Latino	3 (37.5)	4 (50.0)	4 (50.0)	3 (37.5)	6 (42.9)	13 (43.3)
Height (cm)						
Mean (SEM)	168.1 (3.34)	169.4 (2.69)	164.4 (1.82)	165.5 (2.71)	164.9 (1.80)	166.9 (1.41)
SD	9.43	7.61	5.15	7.67	6.74	7.74
Median	167.5	172.0	165.0	167.0	166.5	168.0
Minimum, Maximum	156, 180	156, 176	156, 170	150, 176	150, 176	150, 180
Weight (kg)						
Mean (SEM)	80.0 (5.93)	82.4 (5.49)	76.8 (4.03)	77.4 (4.08)	77.9 (3.09)	79.7 (2.51)
SD	16.77	15.53	11.40	11.55	11.56	13.77
Median	80.2	86.5	75.2	78.1	76.8	81.1
Minimum, Maximum	53.2, 106.3	55.6, 98.0	63.3, 94.3	60.4, 95.4	60.4, 95.4	53.2, 106.3
Body Mass Index (kg/m^2)						
Mean (SEM)	28.2 (1.64)	28.5 (1.30)	28.5 (1.45)	28.1 (0.83)	28.6 (0.86)	28.5 (0.66)
SD	4.64	3.66	4.11	2.33	3.23	3.62
Median	28.5	28.9	29.3	28.8	29.4	29.1
Minimum, Maximum	18.8, 33.0	22.8, 33.5	21.9, 33.2	23.8, 30.8	21.9, 33.2	18.8, 33.5

N = total number of subjects; n = number of subjects with occurrence; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; y = years
a: All values expressed as n (%) unless specified otherwise.
b: "All Healthy Controls" is not the sum of Mild plus Moderate Controls as 2 healthy subjects served as controls for both mild and moderate groups.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1） Table 7.2

Child-Pugh スコア及び肝機能障害の重症度を表 2.7.6.7-5 に示す。Child-Pugh スコアは軽度及び中等度肝機能障害患者のいずれの投与群でも試験期間中に明らかな変化はなかった。

表 2.7.6.7-5　Child-Pugh スコアと肝機能障害の重症度: AC220-016 試験

Summary[a]	Mild Hepatic Impairment (N = 8)	Moderate Hepatic Impairment (N = 8)	All Hepatically Impaired Subjects (N = 16)
Screening			
Child-Pugh Total Score			
Mean (SEM)	5.8 (0.16)	7.6 (0.26)	6.7 (0.28)
SD	0.46	0.74	1.14
Median	6.0	7.5	6.5
Minimum, Maximum	5, 6	7, 9	5, 9
Assessment of Severity			
Mild (Total Score 5 to 6)	8 (100)	0	8 (50.0)
Moderate (Total Score 7 to 9)	0	8 (100)	8 (50.0)
Day −1			
Child-Pugh Total Score			
Mean (SEM)	5.8 (0.16)	7.8 (0.25)	6.8 (0.30)
SD	0.46	0.71	1.18
Median	6.0	8.0	6.5
Minimum, Maximum	5, 6	7, 9	5, 9
Assessment of Severity			
Mild (Total Score 5 to 6)	8 (100)	0	8 (50.0)
Moderate (Total Score 7 to 9)	0	8 (100)	8 (50.0)
Day 22			
Child-Pugh Total Score			
Mean (SEM)	5.8 (0.16)	7.6 (0.26)	6.7 (0.28)
SD	0.46	0.74	1.14
Median	6.0	7.5	6.5
Minimum, Maximum	5, 6	7, 9	5, 9
Assessment of Severity			
Mild (Total Score 5 to 6)	8 (100)	0	8 (50.0)
Moderate (Total Score 7 to 9)	0	8 (100)	8 (50.0)

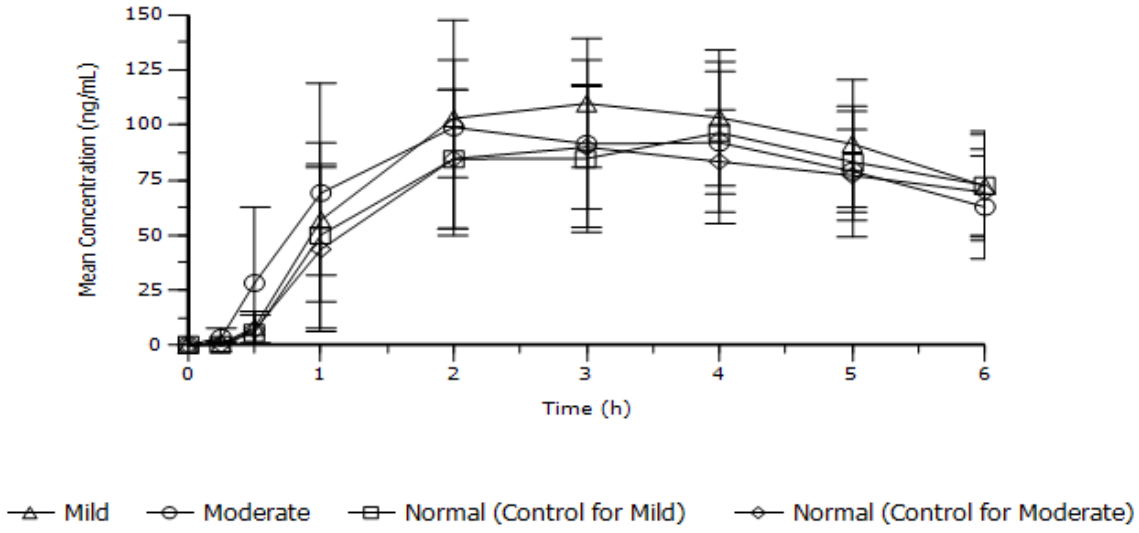
SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean
a: All values expressed as n (%) unless specified otherwise.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1） Table 7.3

7.5　薬物動態の結果

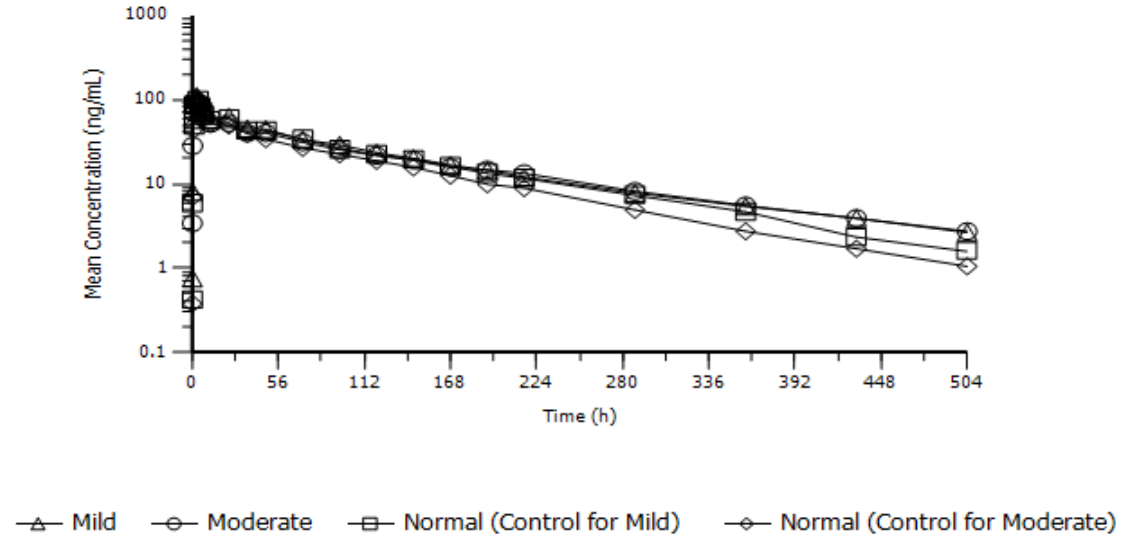
7.5.1　血漿中キザルチニブ

キザルチニブ塩酸塩 30 mg を単回経口投与したときの血漿中キザルチニブ濃度（算術平均値±標準偏差）の推移を、投与 6 時間後までを線形グラフで、投与 504 時間後までを片対数グラフで図 2.7.6.7-1 に示す。

図 2.7.6.7-1　血漿中キザルチニブ濃度の推移: AC220-016 試験



線形グラフ: 算術平均値±標準偏差



片対数グラフ
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1）Figure 9.1

軽度肝機能障害群及び軽度 MHC 群の血漿中キザルチニブの薬物動態パラメータを投与群別に表 2.7.6.7-6 に示す。

キザルチニブ塩酸塩 30 mg を単回経口投与したとき、全身曝露（Cmax 及び AUC）の平均値は軽度 MHC 群と比較して軽度肝機能障害群でわずかに高かった。Cmax の幾何平均値（幾何 CV%）は軽度肝機能障害群及び軽度 MHC 群（以下、同順）でそれぞれ 109 ng/mL（30.6%）及び 97 ng/mL（37.3%）であった。AUCinf の幾何平均値（幾何 CV%）は 9462 ng·h/mL（25.9%）及び 7304 ng·h/mL（54.5%）であった。CL/F の幾何平均値（幾何 CV%）は 2.80 L/h（25.9%）及び 3.63 L/h（54.5%）と軽度肝機能障害群がわずかに低く、$T_{1/2}$ の幾何平均値（幾何 CV%）は 115.5 h（28.0%）及び 85.8 h（25.2%）と軽度肝機能障害群が長かった。Tmax 及び Vz/F は

両群で同様であった。

表 2.7.6.7-6　血漿中キザルチニブの薬物動態パラメータ（軽度肝機能障害）：AC220-016 試験

Treatment Group	Statistic	Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
Mild Hepatic Impaired	N	8	8	8	7[b]	7[b]	7[b]	7[b]
	Mean	113	3.0	8434	9745	118.9	2.88	489
	SD	30.4	2.0～4.0	3121	2714	28.3	0.673	157
	Geo Mean	109		7824	9462	115.5	2.80	467
	CV% Geo Mean	30.59		47.05	25.93	28.04	25.93	34.34
MHC	N	8	8	8	8	8	8	8
	Mean	102	3.5	7802	8061	88.1	4.13	512
	SD	28.3	2.0～4.0	3261	3456	21.3	2.64	332
	Geo Mean	97.1		7088	7304	85.8	3.63	449
	CV% Geo Mean	37.26		53.91	54.49	25.22	54.49	53.13

AUCinf = area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity, AUClast = area under the concentration-time curve up to last quantifiable time point; Cmax = maximum plasma concentration; CL/F = apparent clearance; CV% = % coefficient of variation; Geo = geometric; Kel = elimination rate constant; MHC = matched healthy control subjects; N = number of subjects; $T_{1/2}$ = plasma terminal elimination half-life; Vz/F = apparent volume of distribution
a: Median and range for Tmax
b: The Kel could not be calculated for 1 subject* AUCinf and $T_{1/2}$ that depended upon Kel could not be calculated.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1）Table 9.1

中等度肝機能障害群及び中等度 MHC 群の血漿中キザルチニブの薬物動態パラメータを投与群別に表 2.7.6.7-7 に示す。

中等度肝機能障害群の 1 名（被験者番号 [redacted]）で外れ値が認められた。当該被験者は、5[redacted]歳、ヒスパニック系白人男性で、C 型肝炎による肝硬変と診断されていた。当該被験者は試験期間中に併用薬は投与されなかった。この被験者の血漿中キザルチニブの Cmax は中等度肝機能障害群の他の被験者と比較して最も低く 70.1 ng/mL（中等度肝機能障害群の幾何平均値 104 ng/mL）、血漿中 AC886 の Cmax は最も高く 59.7 ng/mL（同 13 ng/mL）であった。血漿中キザルチニブ及び血漿中 AC886 の $T_{1/2}$ はそれぞれ 39.2 h（同 123 h）及び 58.7 h（同 112 h）であり、中等度肝機能障害群の他の被験者よりかなり短かった。同様の特徴は健康成人被験者では認められなかった。キザルチニブが主として CYP3A によって AC886 に代謝されること、また、AC886 がその後 CYP3A によって代謝されることを考慮すると、これらのデータから当該被験者は CYP3A の活性が増加していたことが示唆された。そのため、中等度肝機能障害群の統計解析は、本被験者を含めた場合と除外した場合それぞれについて実施した。

キザルチニブ塩酸塩 30 mg を単回経口投与したとき、全身曝露（Cmax 及び AUC）の平均は中等度 MHC 群と比較して外れ値を示した被験者を除外した中等度肝機能障害群でわずかに高かった。外れ値を示した被験者を除外した中等度肝機能障害群及び中等度 MHC 群（以下、同順）の Cmax の幾何平均値（幾何 CV%）はそれぞれ 104 ng/mL（40.7%）及び 90.2 ng/mL

（37.9%）であった。AUClast の幾何平均値（幾何 CV%）は 8500 ng·h/mL（33.1%）及び 5976 ng·h/mL（42.6%）、AUCinf の幾何平均値（幾何 CV%）は 9044 ng·h/mL（34.2%）及び 6132 ng·h/mL（42.7%）であった。CL/F の幾何平均値（幾何 CV%）は 2.93 L/h（34.2%）及び 4.32 L/h（42.7%）と中等度肝機能障害群が低く、$T_{1/2}$ の幾何平均値（幾何 CV%）は 123 h（18.8%）及び 86.2 h（26.8%）と中等度肝機能障害群が長かった。Tmax 及び Vz/F は両群で同様であった。

表 2.7.6.7-7　血漿中キザルチニブの薬物動態パラメータ（中等度肝機能障害）：AC220-016 試験

Treatment Group	Statistic	Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
Moderate Hepatic Impaired with (top) and without (bottom) Subject J*	N	8 7	8 7	8 7	8 7	8 7	8 7	8 7
	Mean	106 111	2.0 2.0	7948 8914	8483 9520	114 125	5.39 3.06	630 545
	SD	42.20 42.86	1.0～4.0 1.0～4.0	4028 3197	4440 3600	36.57 22.23	6.63 0.897	291 176
	Geo Mean	98.7 104		6645 8500	7043 9044	106.6 122.9	3.76 2.93	579 520
	CV% Geo Mean	40.31 40.70		88.07 33.09	90.18 34.17	46.13 18.82	90.18 34.17	45.57 34.52
MHC	N	8	8	8	8	8	8	8
	Mean	95.0	3.0	6366	6533	88.7	4.70	595
	SD	28.68	2.0～5.0	2146	2212	21.19	2.39	313
	Geo Mean	90.2		5976	6132	86.2	4.32	537
	CV% Geo Mean	37.88		42.61	42.68	26.83	42.68	49.23

AUCinf = area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity, AUClast = area under the concentration-time curve up to last quantifiable time point; Cmax = maximum plasma concentration; CL/F = apparent clearance; CV% = % coefficient of variation; Geo = geometric; MHC = matched healthy control subjects; N = number of subjects; $T_{1/2}$ = plasma terminal elimination half-life; Vz/F = apparent volume of distribution
a: Median and range for Tmax
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1）Table 9.2

MHC 群に対する肝機能障害群の薬物動態パラメータ（Cmax、AUClast、及び AUCinf）の比及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.7-8 に示す。

Cmax、AUClast、及び AUCinf それぞれの幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は軽度肝機能障害群及び中等度肝機能障害群ともに標準的な生物学的同等性の基準範囲（80%～125%）外であった。Cmax、AUClast、及び AUCinf は MHC 群より軽度肝機能障害群がそれぞれ 13%、10%、及び 30%高く、中等度肝機能障害群は外れ値を示した被験者を含めた場合 9%、11%、及び 15%、外れ値を示した被験者を除外した場合 15%、42%、及び 48%高かった。

表 2.7.6.7-8　血漿中キザルチニブ薬物動態パラメータの MHC 群に対する肝機能障害群の比較: AC220-016 試験

	Dependent Variable	N for HI	Geo LS Mean HI Test	N for MHC	Geo LS Mean MHC Ref	Ratio (%) (Test/Ref)	90% CI Lower	90% CI Upper
Mild hepatic impaired[a]/MHC	Cmax (ng/mL)	8	109	8	97.1	112.58	83.24	152.27
	AUClast (ng·h/mL)	8	7824	8	7088	110.38	69.33	175.75
	AUCinf (ng·h/mL)	7[a]	9462	8	7304	129.54	81.28	206.45
Moderate hepatic impaired/MHC	Cmax (ng/mL)	8 7	98.7 104	8	90.2	109.45 114.94	80.92 84.08	148.03 157.11
With Subject J* (top) without Subject J* (bottom)	AUClast (ng·h/mL)	8 7	6645 8500	8	5976	111.19 142.23	69.84 97.42	177.04 207.67
	AUCinf (ng·h/mL)	8 7	7043 9044	8	6131	114.86 147.50	73.22 104.13	180.19 208.93

AUCinf = area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity, AUClast = area under the concentration-time curve up to last quantifiable time point; CI = confidence interval; Cmax = maximum plasma concentration; CV% = % coefficient of variation; Geo = geometric; LS = least squares; HI = hepatic impaired; Kel = elimination rate constant; MHC = matched healthy control subjects; Ref = reference.
a: The Kel could not be calculated for 1 subject* ; AUCinf that depended upon Kel could not be calculated.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1） Table 9.3

7.5.1.1　定常状態における血漿中キザルチニブの推定濃度推移

肝機能障害群と MHC 群間に差が見られたため、肝機能障害を有する被験者にキザルチニブ塩酸塩 30 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態における薬物動態を、nonparametric super-position によって評価した。MHC 群に対する肝機能障害群の定常状態における薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUCtau）の推定値の比及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.7-9 に示す。

Cmax 及び AUCtau それぞれの幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は軽度肝機能障害群及び中等度肝機能障害群ともに標準的な生物学的同等性の基準範囲（80%～125%）外であった。定常状態における Cmax 及び AUCtau は MHC 群より軽度肝機能障害群がいずれも 12%高く、中等度肝機能障害群は外れ値を示した被験者を含めた場合 19%及び 14%、外れ値を示した被験者を除外した場合 43%及び 47%高いと推定された。

表 2.7.6.7-9　定常状態における血漿中キザルチニブ薬物動態パラメータ推定値の MHC 群に対する肝機能障害群の比較: AC220-016 試験

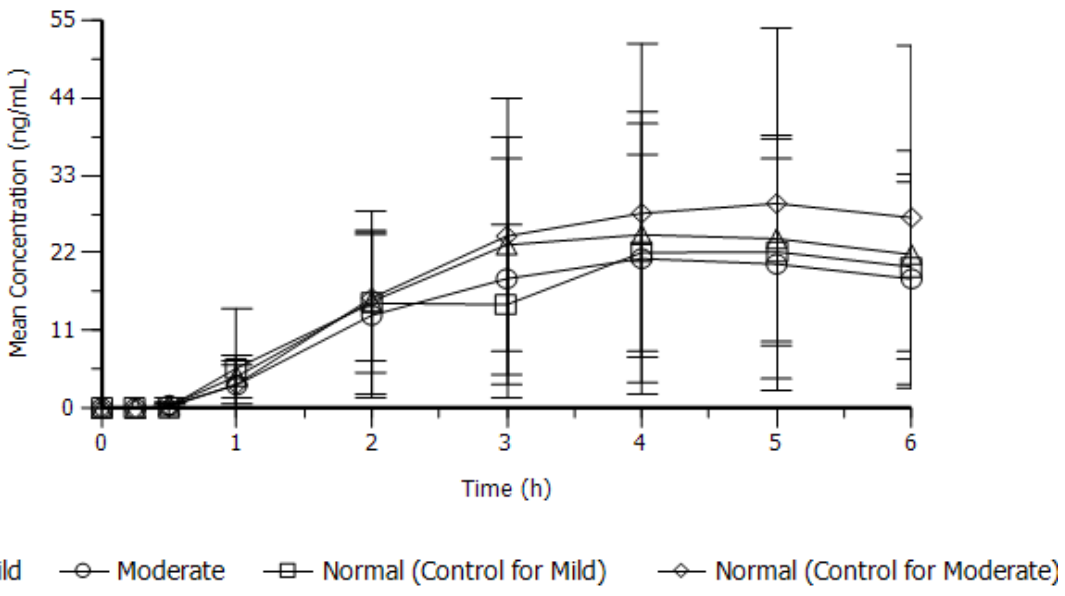
	Dependent Variable	N for HI	Geo LS Mean HI Test	N for MHC	Geo LS Mean MHC Ref	Ratio (%) (Test/Ref)	90% CI Lower	90% CI Upper
Mild hepatic impaired	Cmax (ng/mL)	8	412	8	366	112.48	74.62	169.55
	AUCtau (ng·h/mL)	8	8231	8	7326	112.35	72.69	173.64
Moderate hepatic impaired With (top) without (bottom) Subject J*	Cmax (ng/mL)	8 7	370 446	8	312	118.73 143.02	75.17 101.39	187.53 201.74
	AUCtau (ng·h/mL)	8 7	7064 9093	8	6172	114.45 147.32	66.16 104.20	198.01 208.28

AUCtau = steady-state area under the plasma concentration-time curve for the dosing interval, CI = confidence interval; Cmax = steady-state maximum plasma concentration; CV% = % coefficient of variation; Geo = geometric; LS = least squares; HI = hepatic impaired; MHC = matched healthy control subjects; Ref = reference
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1） Table 9.6

7.5.2　血漿中 AC886

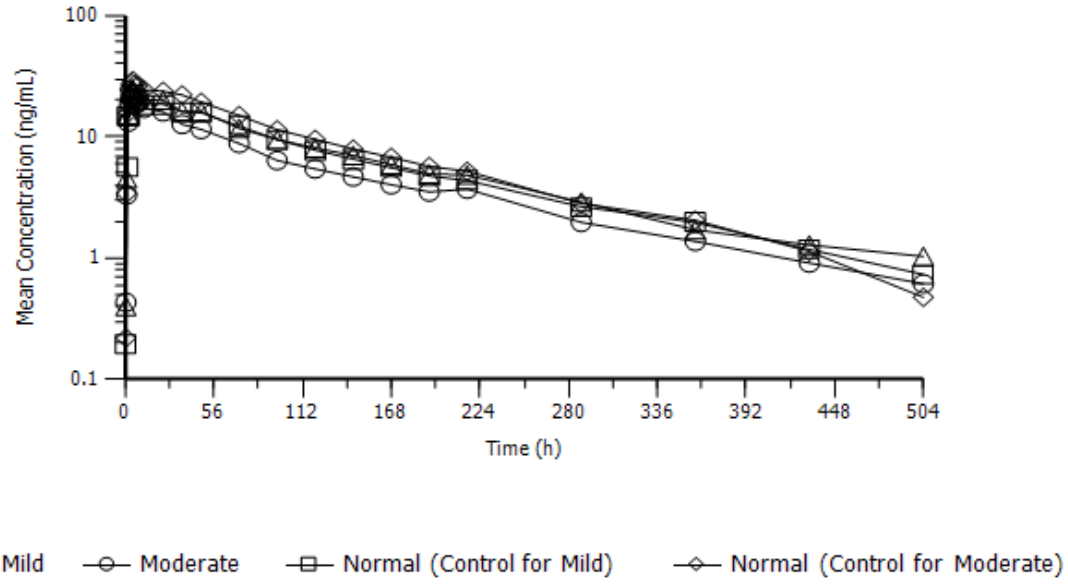
キザルチニブ塩酸塩 30 mg を単回経口投与したときの血漿中 AC886 濃度の推移を、投与 6 時間後までを線形グラフ（算術平均値±標準偏差）で、投与 504 時間後までを片対数グラフで図 2.7.6.7-2 に示す。

図 2.7.6.7-2　血漿中 AC886 濃度の推移: AC220-016 試験（1/2）



線形グラフ: 算術平均値±標準偏差

図 2.7.6.7-2　血漿中 AC886 濃度の推移: AC220-016 試験（2/2）



片対数グラフ
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1）Figure 9.6

軽度肝機能障害群及び軽度 MHC 群の血漿中 AC886 の薬物動態パラメータを投与群別に表 2.7.6.7-10 に示す。

キザルチニブ塩酸塩 30 mg を単回経口投与したとき、全身曝露（Cmax 及び AUC）の平均値は軽度 MHC 群と比較して軽度肝機能障害群でわずかに高かった。Cmax の幾何平均値（幾何 CV%）は軽度肝機能障害群及び軽度 MHC 群（以下、同順）でそれぞれ 23.7 ng/mL（59.9%）及び 19.7 ng/mL（66.2%）であった。$T_{1/2}$ は両群で同様であった。AUClast の幾何平均値（幾何 CV%）は 2721 ng·h/mL（37.2%）及び 2558 ng·h/mL（40.8%）、AUCinf の幾何平均値（幾何 CV%）は 3256 ng·h/mL（21.2%）及び 2716 ng·h/mL（37.6%）であった。未変化体に対する AC886 の AUClast の比の幾何平均値（幾何 CV%）は、0.348（75.7%）及び 0.361（72.2%）、AUCinf の比の幾何平均値（幾何 CV%）は 0.372（30.5%）及び 0.372（70.0%）であった。Tmax は両群で同じような広範囲にわたる分布であった。

表 2.7.6.7-10　血漿中 AC886 の薬物動態パラメータ（軽度肝機能障害）: AC220-016 試験（1/2）

Treatment Group	Statistic	Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AC886/AC220	
							AUClast	AUCinf
Mild Hepatic Impaired	N	8	8	8	6[b]	6[b]	8	6[b]
	Mean	27.3	4.5	2861	3314	113	0.414	0.385
	SD	16.3	3.0～48.0	873	668	39.6	0.252	0.105
	Geo Mean	23.7		2721	3256	108	0.348	0.372
	CV% Geo Mean	59.94		37.20	21.16	32.06	75.73	30.52

表 2.7.6.7-10　血漿中 AC886 の薬物動態パラメータ（軽度肝機能障害）：AC220-016 試験（2/2）

Treatment Group	Statistic	Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AC886/AC220	
							AUClast	AUCinf
MHC	N	8	8	8	8	8	8	8
	Mean	23.0	6.5	2741	2884	118	0.426	0.436
	SD	13.2	4.0～48.0	1121	1108	34.0	0.237	0.238
	Geo Mean	19.7		2558	2716	114	0.361	0.372
	CV% Geo Mean	66.18		40.82	37.59	26.36	72.20	69.96

AUCinf = area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity, AUClast = area under the concentration-time curve up to last quantifiable time point; Cmax = maximum plasma concentration; CL/F = apparent clearance; CV% = % coefficient of variation; Geo = geometric; Kel = elimination rate constant; MHC = matched healthy control subjects; N = number of subjects; $T_{1/2}$ = plasma terminal elimination half-life; Vz/F = apparent volume of distribution
a: Median and range for Tmax
b: N = 6 as the Kel could not be accurately determined for 2 subjects* ; AUCinf and $T_{1/2}$ that depended upon Kel were not able to be calculated.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1） Table 9.7

中等度肝機能障害群及び中等度 MHC 群の血漿中 AC886 の薬物動態パラメータを投与群別に表 2.7.6.7-11 に示す。

キザルチニブ塩酸塩 30 mg を単回経口投与したとき、全身曝露（Cmax 及び AUC）の平均は中等度 MHC 群と比較して外れ値を示した被験者を除外した中等度肝機能障害群が低かった。外れ値を示した被験者を除外した中等度肝機能障害群及び中等度 MHC 群（以下、同順）の Cmax の幾何平均値（幾何 CV%）はそれぞれ 13.3 ng/mL（72.9%）及び 23.7 ng/mL（73.7%）であった。AUClast の幾何平均値（幾何 CV%）は 1636 ng·h/mL（69.8%）及び 2958 ng·h/mL（50.8%）、AUCinf の幾何平均値（幾何 CV%）は 1810 ng·h/mL（72.7%）及び 3052 ng·h/mL（49.3%）であった。$T_{1/2}$ は 112.1 h（18.6%）及び 82.9 h（25.65%）と中等度肝機能障害群が長かった。未変化体に対する AC886 の AUClast の比の幾何平均値（幾何 CV%）は、0.193（77.8%）及び 0.495（56.8%）、AUCinf の比の幾何平均値（幾何 CV%）は 0.222（71.9%）及び 0.498（56.85%）であった。Tmax の中央値は両群で同様であったが、中等度肝機能障害群では範囲がより狭かった。

表 2.7.6.7-11　血漿中 AC886 の薬物動態パラメータ（中等度肝機能障害）：AC220-016 試験

Treatment Group	Statistic	Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AC886/AC220	
							AUClast	AUCinf
Moderate Hepatic Impaired with (top) and without (bottom) Subject J*	N	8 7	8 7	8 7	7[b] 6[c]	7[b] 6[c]	8 7	7[b] 6[c]
	Mean	21.7 16.2	5.0 5.0	2109 1946	2320 2157[c]	105.9 113.8[c]	0.552 0.239	0.613 0.266
	SD	18.9 11.8	4.0～8.0 4.0～8.0	1259 1266	1332 1381	29.4 22.7	0.900 0.179	0.933 0.177
	Geo Mean	16.1 13.3		1783 1636	1972 1810	102.2 112.1	0.268 0.193	0.317 0.222
	CV% Geo Mean	95.32 72.87		70.03 69.81	70.63 72.67	30.4 18.6	162.00 77.83	156.41 71.88
MHC	N	8	8	8	8	8	8	8
	Mean	29.6	5.0	3304	3389	85.4	0.563	0.566
	SD	24.4	5.0～36.0	1843	1840	22.4	0.321	0.321
	Geo Mean	23.7		2958	3052	82.9	0.495	0.498
	CV% Geo Mean	73.72		50.77	49.31	25.65	56.76	56.85

AUCinf = area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity, AUClast = area under the concentration-time curve up to last quantifiable time point; Cmax = maximum plasma concentration; CL/F = apparent clearance; CV% = % coefficient of variation; Geo = geometric; Kel = elimination rate constant; MHC = matched healthy control subjects; N = number of subjects; $T_{1/2}$ = plasma terminal elimination half-life; Vz/F = apparent volume of distribution

a: Median and range for Tmax

b: N = 7 as the Kel could not be accurately determined for 1 subject* ; AUCinf and $T_{1/2}$ that depended upon Kel was not able to be calculated.

c: N = 6 as the Kel could not be accurately determined for 1 subject* ; AUCinf and $T_{1/2}$ that depended upon Kel was not able to be calculated.

Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1） Table 9.8

MHC 群に対する肝機能障害群の薬物動態パラメータ（Cmax、AUClast、及び AUCinf）の比及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.7-12 に示す。

Cmax、AUClast、及び AUCinf それぞれの幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は、軽度肝機能障害群及び中等度肝機能障害群ともに標準的な生物学的同等性の基準範囲（80%～125%）外であった。Cmax、AUClast、及び AUCinf は MHC 群より軽度肝機能障害群がそれぞれ 20%、6%、及び 20%高く、中等度肝機能障害群は外れ値を示した被験者を含めた場合 32%、40%、及び 35%、外れ値を示した被験者を除外した場合 44%、45%、及び 41%低かった。

表 2.7.6.7-12 血漿中 AC886 薬物動態パラメータの MHC 群に対する肝機能障害群の比較: AC220-016 試験

	Dependent Variable	N for HI	Geo LS Mean HI Test	N for MHC	Geo LS Mean MHC Ref	Ratio (%) (Test/Ref)	90% CI Lower	90% CI Upper
Mild hepatic impaired	Cmax (ng/mL)	8	23.7	8	19.7	120.16	68.45	210.94
	AUClast (ng·h/mL)	8	2721	8	2558	106.38	70.87	159.69
	AUCinf (ng·h/mL)	6[a]	3256	8	2716	119.89	79.05	181.82
Moderate hepatic impaired with (top) without (bottom) Subject J*	Cmax (ng/mL)	8 7	16.1 13.3	8	23.7	67.70 56.12	38.57 32.57	118.84 96.70
	AUClast (ng·h/mL)	8 7	1783 1636	8	2958	60.27 55.31	40.15 36.54	90.46 83.73
	AUCinf (ng·h/mL)	7[b] 6[b]	1972 1810	8	3052	64.62 59.31	43.35 39.26	96.31 89.61

AUCinf = area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity, AUClast = area under the concentration-time curve up to last quantifiable time point; CI = confidence interval; Cmax = maximum plasma concentration; CV% = % coefficient of variation; Geo = geometric; Kel = elimination rate constant; LS = least squares; HI = hepatic impaired; MHC = matched healthy control subjects; Ref = reference
a: N = 6 as where Kel could not be accurately determined for 2 subjects* , AUCinf that depended upon Kel was not able to be calculated.
b: N = as the Kel could not be accurately determined for 1 subject* ; AUCinf that depended upon Kel was not able to be calculated.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1） Table 9.9

7.5.2.1 定常状態における血漿中 AC886 の推定濃度推移

MHC 群に対する肝機能障害群の定常状態における薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUCtau）の推定値の比及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.7-13 に示す。

Cmax 及び AUCtau それぞれの幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は、軽度肝機能障害群及び中等度肝機能障害群ともに標準的な生物学的同等性の基準範囲（80%～125%）外であった。定常状態における Cmax 及び AUCtau は MHC 群より軽度肝機能障害群ではそれぞれ 10%及び 8%高く、中等度肝機能障害群は外れ値を示した被験者を含めた場合 37%及び 38%、外れ値を示した被験者を除外した場合 43%及び 42%低いと推定された。

表 2.7.6.7-13 定常状態における血漿中 AC886 薬物動態パラメータ推定値の MHC 群に対する肝機能障害群の比較: AC220-016 試験（1/2）

	Dependent Variable	N for HI	Geo LS Mean HI Test	N for MHC	Geo LS Mean MHC Ref	Ratio (%) (Test/Ref)	90% CI Lower	90% CI Upper
Mild hepatic impaired	Cmax (ng/mL)	8	136	8	124	110.00	79.94	151.38
	AUCtau (ng·h/mL)	8	2943	8	2728	107.88	78.20	148.83

表 2.7.6.7-13　定常状態における血漿中 AC886 薬物動態パラメータ推定値の MHC 群に対する肝機能障害群の比較: AC220-016 試験（2/2）

	Dependent Variable	N for HI	Geo LS Mean HI Test	N for MHC	Geo LS Mean MHC Ref	Ratio (%) (Test/Ref)	90% CI Lower	90% CI Upper
Moderate hepatic impaired with (top) without (bottom) Subject J*	Cmax (ng/mL)	8	88.0	8	140	63.04	38.73	102.60
		7	80.2			57.42	35.00	94.22
	AUCtau (ng·h/mL)	8	1915	8	3068	62.42	38.61	100.92
		7	1772			57.75	35.12	94.94

AUCtau = steady-state area under the plasma concentration-time curve for the dosing interval; CI = confidence interval; Cmax = maximum steady-state plasma concentration; CV% = % coefficient of variation; Geo = geometric; LS = least squares; HI = hepatic impaired; MHC = matched healthy control subjects; Ref = reference
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1） Table 9.12

7.5.3　血漿中キザルチニブ+ AC886

軽度肝機能障害群及び軽度 MHC 群の血漿中キザルチニブ+ AC886 の薬物動態パラメータを投与群別に表 2.7.6.7-14 に示す。

キザルチニブ塩酸塩 30 mg を単回経口投与したとき、全身曝露（Cmax 及び AUC）の平均は軽度 MHC 群と比較して軽度肝機能障害群でわずかに高かった。Cmax の幾何平均値（幾何 CV%）は軽度肝機能障害群及び軽度 MHC 群（以下、同順）でそれぞれ 136 ng/mL（20.6%）及び 120 ng/mL（25.8%）であった。AUClast の幾何平均値（幾何 CV%）は 10,921 ng·h/mL（30.0%）及び 9986 ng·h/mL（39.8%）、AUCinf の幾何平均値（幾何 CV%）は 12,089 ng·h/mL（12.0%）及び 10,360 ng·h/mL（40.0%）であった。Tmax は両群で同様であった。

表 2.7.6.7-14　血漿中キザルチニブ+ AC886 の薬物動態パラメータ（軽度肝機能障害）: AC220-016 試験

Treatment Group	Statistic	Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
Mild Hepatic Impaired	N	8	8	8	6 [b]
	Mean	138	3.0	11295	12159
	SD	26.5	2.0～4.0	2830	1389
	Geo Mean	136	-	10921	12089
	CV% Geo Mean	20.60	-	29.97	11.96
MHC	N	8	8	8	8
	Mean	123	3.5	10543	10944
	SD	27.6	2.0～4.0	3184	3355
	Geo Mean	120	-	9986	10360
	CV% Geo Mean	25.79	-	39.84	39.95

AUCinf = area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity; AUClast = area under the concentration-time curve up to last quantifiable time point; Cmax = maximum plasma concentration; CV% = % coefficient of variation; Geo = geometric; Kel = elimination rate constant; MHC = matched healthy control subjects; N = number of subjects; - = Not calculated
a: Median and range for Tmax
b: As the Kel could not be calculated for 2 subjects* ; AUCinf that depended upon Kel could not be calculated.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1） Table 9.13

中等度肝機能障害群及び中等度 MHC 群の血漿中キザルチニブ+AC886 の薬物動態パラメータを投与群別に表 2.7.6.7-15 に示す。

キザルチニブ塩酸塩 30 mg を単回経口投与したとき、全身曝露（Cmax 及び AUC）の平均は外れ値を示した被験者を含めた場合、除外した場合、及び中等度 MHC 群で同様であった。外れ値を示した被験者を含めた中等度肝機能障害群、外れ値を示した被験者を除外した中等度肝機能障害群、及び中等度 MHC 群（以下、同順）の Cmax の幾何平均値（幾何 CV%）はそれぞれ 116 ng/mL（34.8%）、117 ng/mL（37.7%）及び 114 ng/mL（33.1%）であった。AUClast の幾何平均値（幾何 CV%）は 9383 ng·h/mL（42.6%）、10,443 ng·h/mL（30.3%）、及び 9183 ng·h/mL（38.0%）であった。AUCinf は中等度 MHC 群より中等度肝機能障害群がわずかに高く、幾何平均値（幾何 CV%）は 9105 ng·h/mL（38.1%）、10,232 ng· h/mL（22.2%）、及び 9441 ng·h/mL（37.3%）であった。Tmax の値と範囲は両群で同様であった。

表 2.7.6.7-15　血漿中キザルチニブ+AC886 の薬物動態パラメータ（中等度肝機能障害）：AC220-016 試験

Treatment Group	Statistic	Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
Moderate Hepatic Impaired with (top) and without Subject J* (bottom)	N	8 7	8 7	8 7	7[b] 6[b]
	Mean	122 124	2.5 2.0	10057 10860	9600 10446
	SD	40.5 43.3	2.0～4.0 2.0～4.0	3895 3417	3133 2400
	Geo Mean	116 117	-	9383 10443	9105 10232
	CV% Geo Mean	34.83 37.69	-	42.62 30.28	38.09 22.21
MHC	N	8	8	8	8
	Mean	120	3.0	9669	9922
	SD	38.7	2.0～5.0	2948	2969
	Geo Mean	114	-	9183	9441
	CV% Geo Mean	33.10	-	37.99	37.27

AUCinf = area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity; AUClast = area under the concentration-time curve up to last quantifiable time point; Cmax = maximum plasma concentration; CV% = % coefficient of variation; Geo = geometric; Kel = elimination rate constant; MHC = matched healthy control subjects; N = number of subjects; - = Not calculated
a: Median and range for Tmax
b: N as Kel could not be calculated for 1 subject* ; AUCinf that depended upon Kel was not able to be calculated.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1） Table 9.14

MHC 群に対する肝機能障害群の薬物動態パラメータ（Cmax、AUClast、及び AUCinf）の比及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.7-16 に示す。

Cmax、AUClast、及び AUCinf それぞれの幾何最小二乗平均値の比は軽度肝機能障害群及び中等度肝機能障害群ともに標準的な生物学的同等性の基準範囲（80%～125%）外であった。Cmax、AUClast、及び AUCinf は MHC 群より軽度肝機能障害群がそれぞれ 13%、9%、及び

17%高かった。中等度肝機能障害群は外れ値を示した被験者を含めた場合 Cmax が 1%、AUClast が 2%高く、AUCinf は 4%低かった。中等度肝機能障害群で外れ値を示した被験者を除外した場合はそれぞれ 2%、14%、及び 8%高かった。

表 2.7.6.7-16　血漿中キザルチニブ+ AC886 薬物動態パラメータの MHC 群に対する肝機能障害群の比較: AC220-016 試験

	Dependent Variable	N for HI	Geo LS Mean HI Test	N for MHC	Geo LS Mean MHC Ref	Ratio (%) (Test/Ref)	90% CI Lower	90% CI Upper
Mild hepatic impaired	Cmax (ng/mL)	8	136	8	120	113.40	89.00	144.48
	AUClast (ng·h/mL)	8	10921	8	9986	109.36	80.12	149.27
	AUCinf (ng·h/mL)	6[a]	12089	8	10360	116.69	85.55	159.17
Moderate hepatic impaired With (top) without (bottom) Subject J*	Cmax (ng/mL)	8 7	116 117	8	114	101.17 102.08	79.41 79.07	128.90 131.78
	AUClast (ng·h/mL)	8 7	9383 10443	8	9183	102.17 113.72	74.86 84.34	139.46 153.33
	AUCinf (ng·h/mL)	7[b] 6[b]	9105 10232	8	9440	96.45 108.39	71.63 81.63	129.86 143.91

AUCinf = area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity; AUClast = area under the concentration-time curve up to last quantifiable time point; CI = confidence interval; Cmax = maximum plasma concentration; CV% = % coefficient of variation; Geo = geometric; LS = least squares; HI = hepatic impaired; Kel = elimination rate constant; MHC = matched healthy control subjects; Ref = reference
a: The Kel could not be accurately determined for 2 subjects* , AUCinf that depended upon Kel was not able to be calculated.
b: The Kel could not be accurately determined for 1 subject* ; AUCinf that depended upon Kel was not able to be calculated.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1） Table 9.15

7.5.3.1　定常状態における血漿中キザルチニブ+ AC886 の推定濃度推移

肝機能障害群及び MHC 群の定常状態における薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUCtau）の推定値を軽度肝機能障害群は表 2.7.6.7-17 に、中等度肝機能障害群は表 2.7.6.7-18 に示す。MHC 群に対する肝機能障害群の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUCtau）の比及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.7-19 に示す。

Cmax 及び AUCtau それぞれの幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は、軽度肝機能障害群及び中等度肝機能障害群ともに標準的な生物学的同等性の基準範囲（80%～125%）外であった。定常状態における Cmax 及び AUCtau は MHC 群より軽度肝機能障害群ではいずれも 12%高く、中等度肝機能障害群は外れ値を示した被験者を含めた場合 6%及び 5%、外れ値を示した被験者を除外した場合 17%及び 18%高いと推定された。

表 2.7.6.7-17 定常状態における血漿中キザルチニブ+AC886の薬物動態パラメータ推定値（軽度肝機能障害）: AC220-016 試験

Treatment Group	Statistic	Tmax[a] (h)	Cmax (ng/mL)	AUCtau (ng·h/mL)
Mild Hepatic Impaired	N	8	8	8
	Mean	3.00	586	12050
	SD	2.00～4.00	142	3151
	Geo Mean	-	568	11600
	CV% Geo Mean	-	28.86	32.15
MHC	N	8	8	8
	Mean	3.00	531	10990
	SD	2.00～4.00	153	3383
	Geo Mean	-	505	10390
	CV% Geo Mean	-	37.74	40.37

AUCtau = steady-state area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval; Cmax = steady-state maximum plasma concentration; CV % = % coefficient of variation; Geo = geometric; GM = geometric mean; MHC = matched healthy control subjects; SD = standard deviation; - = Not calculated
a: Median and range for Tmax
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1） Table 9.16

表 2.7.6.7-18 定常状態における血漿中キザルチニブ+AC886の薬物動態パラメータ推定値（中等度肝機能障害）: AC220-016 試験

Treatment Group	Statistic	Tmax[a] (h)	Cmax (ng/mL)	AUCtau (ng·h/mL)
Moderate Hepatic Impaired With (top) Without Subject J* (bottom)	N	8 7	8 7	8 7
	Mean	2.00 2.00	522 561	10750 11640
	SD	2.00～4.00 2.00～4.00	203 184	4292 3752
	Geo Mean	-	489 538	9980 11180
	CV% Geo Mean	-	40.84 31.39	44.42 30.68
MHC	N	8	8	8
	Mean	3.00	484	10010
	SD	2.00～4.00	146	3065
	Geo Mean	-	461	9501
	CV% Geo Mean	-	36.95	38.19

AUCtau = steady-state area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval; Cmax = steady-state maximum plasma concentration; CV % = % coefficient of variation; Geo = geometric; GM = geometric mean; MHC = matched healthy control subjects; SD = standard deviation; - = Not calculated
a: Median and range for Tmax
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1） Table 9.17

表 2.7.6.7-19　定常状態における血漿中キザルチニブ+ AC886の薬物動態パラメータ推定値の MHC 群に対する肝機能障害群の比較: AC220-016 試験

	Dependent Variable	N for HI	Geo LS Mean HI Test	N for MHC	Geo LS Mean MHC Ref	Ratio (%) (Test/Ref)	90% CI Lower	90% CI Upper
Mild hepatic impaired	Cmax (ng/mL)	8	568	8	505	112.29	84.23	149.70
	AUCtau (ng·h/mL)	8	11603	8	10395	111.62	81.79	152.33
Moderate hepatic impaired with (top) and without (bottom) Subject J*	Cmax (ng/mL)	8	489	8	461	106.11	76.23	147.72
		7	538			116.80	85.92	158.79
	AUCtau (ng·h/mL)	8	9980	8	9501	105.05	74.01	149.10
		7	11179			117.67	86.25	160.52

AUCtau = steady-state area under the plasma concentration-time curve for the dosing interval; AUClast = steady-state area under the concentration-time curve up to last quantifiable time point; CI = confidence interval; Cmax = maximum steady-state plasma concentration; CV% = % coefficient of variation; Geo = geometric; LS = least squares; HI = hepatic impaired; MHC = matched healthy control subjects; Ref = reference
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1） Table 9.18

7.5.4　血漿タンパク結合

軽度肝機能障害群、中等度肝機能障害群、及び MHC 群において、キザルチニブ及び AC886 はいずれも非常に高い割合で血漿タンパクと結合していた。血漿タンパク非結合分画の幾何平均値はすべてキザルチニブが 0.001 未満、AC886 が 0.003 未満であった。軽度肝機能障害群、中等度肝機能障害群、及び MHC 群の間でキザルチニブ及び AC886 の血漿タンパク非結合分画の割合に有意な差はなかった。

7.5.5　薬物動態パラメータと肝機能パラメータとの相関性の探索

薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUCinf）とベースライン時の Child-Pugh スコアの各構成要素（血清アルブミン、血清ビリルビン、及びプロトロンビン時間）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の関連性について線形回帰分析を用いて探索的に評価した。AC886 の AUCinf と血清アルブミンの相関（相関係数［R^2］= 0.22、$P = 0.014$）を除き、すべて R^2 は 0.3 未満、$P > 0.05$ であり統計学的に有意な相関は認められなかった。

7.5.6　濃度-QT 間隔関連性

QTcF と全身の薬物濃度との潜在的な相関性について評価した。時間を一致させた QTcF とキザルチニブ及び AC886 の濃度を用いて濃度-QTcF 線形モデルを構築した。最終母集団モデルは測定されたキザルチニブ濃度を用い、ベースライン QTcF を変動要因とし、傾きが薬物濃度-QTcF の相関性を表すものであった。キザルチニブ濃度は統計学的に有意な QTcF の予測因子であったが、AC886 は統計学的に有意ではなかった。性別及び肝機能障害の状態はいずれも QTcF 又は濃度-QTcF 相関性の統計学的に有意な予測因子ではなかった（$P \geq 0.0645$）。しかし、本試験の被験者数は少なく、これらの影響について統計学的な検出力はなかった。

最終母集団モデルよりキザルチニブ濃度が 1 ng/mL 増加するごとに QTcF が 0.1085 msec 増加する典型的な増加と予測された。最終母集団モデルを用いた、軽度肝機能障害群、中等度肝機能障害群、及び MHC 群の Cmax 幾何平均値における ΔQTcF の予測値（90%信頼区間の上限値）はそれぞれ 10.5（12.51）msec、11.86（14.12）msec、及び 10.71（12.76）msec であった。

7.6　安全性の結果

7.6.1　有害事象・副作用の分析

7.6.1.1　有害事象

7.6.1.1.1　有害事象の要約

治療中に発現した有害事象の要約を表 2.7.6.7-20 に示す。

有害事象は安全性解析対象集団の 30 名中 7 名（23.3%）に合計 9 件認められた。7 名の内訳は、軽度肝機能障害群 4 名（50.0%［4/8］）、中等度肝機能障害群 2 名（25.0%［2/8］）、全 MHC 群 1 名（7.1%［1/14］）であった。報告された 9 件の有害事象のうち、7 件は消失、1 件（下痢）は消失したが後遺症あり、及び 1 件（血栓性静脈炎）は未消失であった。

表 2.7.6.7-20　有害事象の要約: AC220-016 試験

Summary[a]	Hepatic Impaired		Matched Healthy Controls			All Subjects (N = 30)
	Mild (N = 8)	Moderate (N = 8)	Mild Control (N = 8)	Moderate Control (N = 8)	All Healthy Controls[b] (N = 14)	
Subjects With a TEAE	4 (50.0%)	2 (25.0%)	0	1 (12.5%)	1 (7.1%)	7 (23.3%)
Number of TEAEs	6	2	0	1	1	9
Subjects with a Treatment related AE	4 (50.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	5 (16.7%)
Number of Treatment related AEs	6	1	0	0	0	7

AE = adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event
Note: TEAE refers to a treatment emergent adverse event with onset any time on or after study drug administration on Day 1.
a: All values expressed as n (%) unless specified otherwise.
b: All healthy controls is not the sum of healthy control mild and healthy control moderate as the controls can be both mild and moderate matches.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1） Table 10.1

7.6.1.1.2　比較的よく見られる有害事象

すべての有害事象を付録 表 2.7.6.7-21 に示す。

2 名以上の被験者で認められた有害事象の SOC は胃腸障害及び神経系障害であった。すべての有害事象は軽度で、ほとんどが 1 名の被験者に認められたのみであった。胸痛（消失）及び血栓性静脈炎（未消失）を除き、すべての有害事象が治験責任医師によって治験薬投与との因果関係ありと判定された。

7.6.1.2　副作用

すべての副作用を付録 表 2.7.6.7-22 に示す。

副作用は、軽度肝機能障害群 4 名（便秘、下痢、胃食道逆流性疾患、味覚異常、及び頭痛が各 1 名）、中等度肝機能障害群 1 名（咳嗽）に認められた。MHC 群では副作用は認められなかった。

7.6.1.3 死亡

死亡は認められなかった。

7.6.1.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

7.6.1.5 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.6.2 臨床検査値

臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査）値に臨床的に重要な異常は認められなかった。

肝機能障害を有する被験者において、NCI 有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）ver. 4.03 の Grade 2 又は 3 に分類される肝機能酵素の一過性の増加が偶発的に認められたが、これらはすべて Day 10 に発現したものであり、治験責任医師により臨床的に重要ではないと判定された。

7.6.3 バイタルサイン

バイタルサインに臨床的に重要な異常は認められなかった。

7.6.4 心電図

心電図に臨床的に重要な異常は認められなかった。

7.7 結論

薬物動態

- 軽度肝機能障害を有する被験者では、健康成人被験者と比較して AC886 及びキザルチニブ+AC886 の曝露増加（Cmax 及び AUC の増加）が認められた。キザルチニブの Cmax の増加は軽度であったが、AUC は最大 30%増加した。キザルチニブの CL/F は軽度肝機能障害を有する被験者でより低く、$T_{1/2}$ はより長かった。Tmax 及び Vz/F は同様であった。AC886 の $T_{1/2}$ に明らかな差は認められなかった。
- 中等度肝機能障害を有する被験者において、健康成人被験者と比較してキザルチニブの AUCinf で 15%～48%増加した。定常状態では Cmax が 19%～43%増加すると推定された。AC886 の AUCinf で 35%～41%の減少が認められ、定常状態における Cmax は

37%～43%減少すると推定された。キザルチニブの CL/F は中等度肝機能障害を有する被験者でより低く、$T_{1/2}$ はより長かった。Tmax 及び Vz/F は同様であった。AC886 の $T_{1/2}$ はより長かった。

濃度-QT 間隔関連性

- QTcF と血漿中キザルチニブ濃度との間に有意な線形相関が認められたが、血漿中 AC886 濃度との間に相関は認められなかった。性別及び肝機能障害の状態はいずれも QTcF と血漿中キザルチニブ濃度との関連性に有意な影響は示されなかった。

安全性

- 軽度肝機能障害を有する被験者、中等度肝機能障害を有する被験者、及び健康成人被験者において、キザルチニブ塩酸塩 30 mg 単回投与の忍容性は良好であった。

8. AC220-015 試験—A Phase 1, Open-label, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Effect of Ketoconazole and Fluconazole on the Pharmacokinetics of Quizartinib and its Active Metabolite, AC886, in Healthy Volunteers—

…… 5.3.3.4-1

8.1　治験方法

表 2.7.6.8-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概略: AC220-015 試験（1/2）

試験の目的	主要目的: • ケトコナゾール（強いチトクロム P450［cytochrome P450: CYP］3A 阻害剤）及びフルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）による CYP3A 阻害作用がキザルチニブ及び活性代謝物 AC886 の薬物動態に及ぼす影響を評価する。 副次目的: • キザルチニブ塩酸塩をケトコナゾール、フルコナゾール、又はプラセボと併用投与したときの忍容性及び安全性を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]（米国）
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の治験薬投与開始日）～20[redacted]年[redacted]月　日（試験完了日）
選択基準・除外基準	主な選択基準: 1) 18 歳以上 55 歳以下の健康成人男女 2) スクリーニング時の BMI が 18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下の者 3) 体重が 45 kg 以上の者 4) スクリーニング時の血清クレアチニンが基準値上限（upper limit of normal: ULN）の 1.5 倍以下、かつ Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチニンクリアランスが 80 mL/min 以上の者 5) 血清中カリウム、マグネシウム、及びカルシウムが基準値範囲内である者 6) 血清中総ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN 以下の者 7) ヘモグロビン値、血小板数、及び好中球絶対数が基準値範囲内である者 8) キザルチニブ塩酸塩投与前の少なくとも 24 時間前に、高カリウム食品を摂取する意志のある者 主な除外基準: 1) スクリーニング時の既往歴、身体所見、心電図、又は臨床検査値に、臨床的に重要な疾患又は異常が認められた者 2) 臨床的に重要な薬物アレルギーの既往歴がある者 3) キザルチニブ及びその製剤の添加物に過敏症がある者 4) Day −1 の 30 日以内に他試験の治験薬の投与を受けていた者 5) Day −1 の 90 日以内に大手術を受けた者 6) Day −1 の 14 日以内に、処方薬又は心電図上の Q 波の始点から T 波の終点までの時間（interval between the start of the Q wave and the end of the T wave: QT）間隔延長のリスクを有する医薬品を服用した者 7) Day −1 の 72 時間以内に、アルコール、キサンチン含有飲料又は食品、特定の果物を摂取した者 8) 試験終了時までに併用薬の服用の必要性が予測される者 9) 臨床的に重要な心血管疾患の既往歴又は合併症を有する者 10) 心伝導異常が認められた者又はそれらの既往を有する者

表 2.7.6.8-1　試験方法の概略: AC220-015 試験（2/2）

選択基準・除外基準（続き）	11) アルコールの摂取を控える意志のない者、違法薬物乱用の既往がある者、Day −1 の 30 日以内にタバコ又はニコチン含有製品を使用した者 12) B 型肝炎感染、C 型肝炎抗体陽性、又はヒト免疫不全ウイルス抗体が陽性の者
試験デザイン	本試験は、非盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、薬物相互作用試験である。被験者を 1 : 1 : 1 の比でケトコナゾール群、フルコナゾール群、及びプラセボ群に無作為に割り付けた。
計画時被験者数	最大 102 名
治験薬	キザルチニブ塩酸塩錠 30 mg（ロット番号 11197A） ケトコナゾール錠 200 mg（ロット番号 30219278A、30219280C） フルコナゾール錠 200 mg（ロット番号 Y21248、Y21249、Y21845、Y21830、Y21831） プラセボカプセル（ロット番号 021213）
用法・用量 投与期間	ケトコナゾール群: Day 1 から Day 28 までケトコナゾール錠 200 mg 1 錠を約 12 時間ごとに 1 日 2 回（400 mg／日）経口投与。Day 8 の朝（Day 7 の朝のケトコナゾール投与 24 時間後±5 分）にキザルチニブ錠 30 mg 1 錠を単回経口投与 フルコナゾール群: Day 1 から Day 28 までフルコナゾール錠 200 mg 1 錠を約 12 時間ごとに 1 日 2 回（400 mg／日）経口投与。Day 8 の朝（Day 7 の朝のフルコナゾール投与 24 時間後±5 分）にキザルチニブ錠 30 mg 1 錠を単回経口投与 プラセボ群: Day 1 から Day 28 までプラセボ 1 カプセルを約 12 時間ごとに 1 日 2 回経口投与。Day 8 の朝（Day 7 の朝のプラセボ投与 24 時間後±5 分）にキザルチニブ錠 30 mg 1 錠を単回経口投与
評価項目	薬物動態: • キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度、並びに以下に示す薬物動態パラメータ $AUC_{0\text{-}504h}$、AUCinf、AUClast、AUCextr、Cmax、$T_{1/2}$、Tmax、CL/F、Vz/F • キザルチニブ+AC886 の血漿中濃度及び以下に示す薬物動態パラメータ $AUC_{0\text{-}504h}$、AUCinf、AUClast、Cmax、Tmax • 未変化体に対する代謝物の比 • AC886／キザルチニブ比（$AUC_{0\text{-}504h}$）：未変化体に対する代謝物の $AUC_{0\text{-}504h}$ 比 • AC886／キザルチニブ比（AUClast）：未変化体に対する代謝物の AUClast 比 • AC886／キザルチニブ比（AUCinf）：未変化体に対する代謝物の AUCinf 比 • キザルチニブ塩酸塩 30 mg の 1 日 1 回反復経口投与時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 の以下に示す薬物動態パラメータ（ノンパラメトリック重ね合わせ法による推定値） AUCtau、Cmax、Tmax 安全性: 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図、妊娠検査 なお、AE that was considered related to quizartinib を本項では副作用と記載した。
評価スケジュール	表 2.7.6.8-2 参照
統計解析手法	薬物動態: 薬物相互作用の評価は、分散分析を用いてプラセボ併用投与時に対する CYP3A 阻害剤併用投与時の薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。幾何最小二乗平均値の比及びその 90%信頼区間は、ケトコナゾール併用、フルコナゾール併用それぞれのキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+AC886 の $AUC_{0\text{-}504h}$、AUCinf、AUClast、AUCtau、及び Cmax について算出した。幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間が 80%～125%の範囲内であった場合、薬物相互作用はないと判断した。 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、キザルチニブ塩酸塩 30 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときのキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+AC886 の定常状態における AUCtau、Cmax、並びに Tmax をノンパラメトリック重ね合わせ法を用いたシミュレーションによって推定した。

表 2.7.6.8-2　評価スケジュール: AC220-015 試験（1/2）

Activity	Screening (<21 days from Day −1)	Day −1	Day 1	Days 2 through 4	Days 5 through 7	Day 8	Days 9 through 17	Days 18 through 28	Day 29 (final visit)[v]
Signed written informed consent	X								
Assessment of inclusion and exclusion criteria	X	X							
Medical history and demographics	X								
Determination of height, weight, and body mass index	X	X[g]				X[g]			X[g]
Physical examination		X							X
12-lead ECG[a]	X	X			X[l]	X			
Vital signs	X	X	X[h]		X[h]	X[o]	X[h]		X
Clinical laboratory tests (hematology, chemistry, urinalysis)	X	X			X[l]		X[q]		X
Serologic tests (hepatitis B and C; HIV)	X								
Urine drug testing and Breathalyzer alcohol testing	X	X			X[m]				X
Pregnancy testing[b]	X	X			X[m]				X
Collection of pharmacogenomics blood sample			X						
Admission to study site		X			X[m]				
Randomization		X							
Ketoconazole, fluconazole, or placebo administration at study site			X[i,j]		X[i,p]	X[i]	X[i,r]		
Ketoconazole, fluconazole, or placebo consumption at home			X[i,k]	X[i]			X[i,s]	X[i]	
Overnight fast					X[n]				
Quizartinib administration						X[p]			
Collection of blood samples for AC220/AC886 PK determinations[c]						X	X	X[u]	X
Collection of blood samples for plasma ketoconazole determinations[d]					X[n]	X			
Collection of blood samples for plasma fluconazole determinations[e]					X[n]	X			
Review of concomitant medications	X	X	X		X	X	X	X[u]	X
Review of AEs/SAEs			X		X	X	X	X[u]	X
Issuance of subject diaries			X				X[t]		
Dispensing of ketoconazole tablets, fluconazole tablets, or placebo capsules to be taken at home			X				X[t]		

表 2.7.6.8-2　評価スケジュール: AC220-015 試験（2/2）

Activity	Screening (<21 days from Day −1)	Day −1	Day 1	Days 2 through 4	Days 5 through 7	Day 8	Days 9 through 17	Days 18 through 28	Day 29 (final visit)[v]
Recording of ketoconazole, fluconazole, or placebo dose times, number of tablets or capsules taken at each dose, and concomitant medications, in subject diaries			X[k]	X			X[s]	X	
Collection of subject diaries					X[m]				X
Discharge from study site[f]			X				X[t]		

AE = adverse event; ECG = electrocardiogram; FSH = follicle stimulating hormone; HIV = human immunodeficiency virus; PK = pharmacokinetics; SAE = serious adverse event
a: Electrocardiograms will be recorded in triplicate (3 separate ECGs at least 3 min apart; the average of the 3 QTcF determinations will be used to determine safety parameters) at screening and on Days −1, 7, and 8. Electrocardiograms will be obtained once, in triplicate, at screening and on Day −1. Electrocardiograms will be obtained on Day 7 within 1 hour before the morning dose of ketoconazole, fluconazole, or placebo, and 22, 21, 20 and 16 hours before quizartinib administration on Day 8. Electrocardiograms will be obtained starting on Day 8 before quizartinib administration and 2, 3, 4, and 8 hours after quizartinib administration, and otherwise as clinically indicated. All ECGs after screening will be obtained with the central ECG laboratory's equipment.
b: Women of childbearing potential must have a negative serum pregnancy test result. Serum FSH will be determined at screening in postmenopausal women.
c: AC220/AC886 PK plasma samples will be collected starting on Day 8 before AC220 administration and 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, and 504 hours after quizartinib administration.
d: Plasma samples for plasma ketoconazole determination will be collected before the morning ketoconazole dose on Days 6 through 8, and at 2 and 12 hours after the morning ketoconazole dose, and before the evening ketoconazole dose, on Day 8.
e: Plasma samples for plasma fluconazole determination will be collected before the morning fluconazole dose on Days 6 through 8, and at 3 and 12 hours after the morning fluconazole dose, and before the evening fluconazole dose, on Day 8.
f: Subjects will be discharged in the morning after completion of study procedures.
g: Determination of weight only.
h: Before administration of the evening dose of ketoconazole, fluconazole, or placebo on Day 5; before administration of the morning dose of ketoconazole, fluconazole, or placebo on Days 1, 6, 7, and 10 through 17; on Day 9, 24 hours after quizartinib administration.
i: Study medication will be taken between 07:00 and 09:30 (1 ketoconazole tablet, 1 fluconazole tablet, or 1 placebo capsule) and between 19:00 and 21:30 (1 ketoconazole tablet, 1 fluconazole tablet, or 1 placebo capsule) (24-hour clock time) with approximately 240 mL (8 ounces) of water.
j: Morning dose only on Day 1.
k: Evening dose only on Day 1.
l: Day 7.
m: Day 5.
n: Days 6 and 7.
o: Before quizartinib administration and 2 and 4 hours after quizartinib administration.
p: On an empty stomach, following overnight fasting for approximately 10 hours before dosing, and with continued fasting for 4 hours after dosing (morning doses on Day 7 and Day 8). Subjects may consume water as desired, except for the period 1 hour before and 1 hour after dosing. Beverages other than water are prohibited during fasting. Quizartinib and ketoconazole, fluconazole, or placebo will be administered between 07:00 and 09:30 (24-hour clock time) with approximately 240 mL of water. Quizartinib and ketoconazole, fluconazole, or placebo will be administered no more than 5 minutes apart. Subjects will remain seated, standing, or ambulatory for 4 hours after dosing, except as necessitated by the occurrence of an AE and/or study procedures such as ECGs.
q: Days 9 and 17.
r: Morning dose only on Day 17.
s: Evening dose only on Day 17.
t: Day 17.
u: Days 20, 23, and 26. Subjects may take the morning dose of ketoconazole, fluconazole, or placebo at the study site before blood sample collection.
v: At study completion within ±1 day of Day 29, or within 7 days (±1 day) of premature withdrawal.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-1） Table 3

8.1.1 被験者数の設定根拠

先行して実施した AC220-012 で、薬物動態パラメータに対する被験者間の変動係数（CV%）は約 60%であり、本変動係数をもとに本試験の被験者数を算出した。その結果、相対標準誤差が 10%以下となるために必要な被験者数は 1 群 25 名と推定された。試験中止となる被験者の可能性を考慮し、各群の被験者数を最大 34 名とした。試験を中止した被験者又は治験実施計画書からの重大な逸脱があった被験者は、治験依頼者の合意のもとで被験者の交代を可能とした。

8.1.2 用法・用量の設定根拠

本試験のキザルチニブ塩酸塩の投与量は、過去の臨床試験で補正された QT 間隔（corrected QT interval: QTc）の延長が認められた用量よりも低い 30 mg とした。

8.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.8-3 に示す。

93 名（各群 31 名）が本試験に登録され、全員がケトコナゾール、フルコナゾール、又はプラセボのいずれかを少なくとも 1 回投与され、89 名がキザルチニブを投与された。本試験に登録された 93 名のうち、キザルチニブ未投与の 4 名を含む 7 名（7.5%）が試験を中止した。中止理由の内訳は、有害事象（細菌性膣炎、動物咬傷）2 名（2.2%）、同意の撤回 2 名（2.2%）、追跡不能 2 名（2.2%）、及びその他（治験依頼者の判断）1 名（1.1%）であった。キザルチニブ未投与の 4 名の中止理由の内訳は、有害事象 1 名（細菌性膣炎）、同意の撤回 2 名、及びその他（治験依頼者の判断）1 名であった。

表 2.7.6.8-3 被験の内訳: AC220-015 試験

	Ketoconazole (N=31) n (%)	Fluconazole (N=31) n (%)	Placebo (N=31) n (%)	Overall (N=93) n (%)
Number of Subjects Randomized	31	31	31	93
Received Quizartinib	29 (93.5)	30 (96.8)	30 (96.8)	89 (95.7)
Received Ketoconazole/Fluconazole/Placebo	31 (100)	31 (100)	31 (100)	93 (100)
Completed the Study	29 (93.5)	28 (90.3)	29 (93.5)	86 (92.5)
Discontinued	2 (6.5)	3 (9.7)	2 (6.5)	7 (7.5)
Primary Reason for Study Withdrawal				
Adverse Event	0	2 (6.5)	0	2 (2.2)
Patient Withdrew Consent	1 (3.2)	0	1 (3.2)	2 (2.2)
Lost to Follow-up	0	1 (3.2)	1 (3.2)	2 (2.2)
Other	1 (3.2)	0	0	1 (1.1)

Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-1） Table 8

8.3 解析対象

無作為割付された被験者 93 名全員が安全性解析対象集団として採用された。このうち、キザルチニブが投与され、キザルチニブ又は AC886 の Cmax 及び AUC（$AUC_{0\text{-}504h}$ 又は AUCinf）

の両データを有する 86 名を薬物動態解析対象集団とした。

8.4 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.8-4 に示す。

18～53 歳（中央値 32.0 歳）の健康成人男女が本試験に登録された。このうち男性は 75.3%、女性は 24.7%であった。フルコナゾール群では、ケトコナゾール群及びプラセボ群と比較して、白人が多く、黒人が少なかった。

表 2.7.6.8-4 被験者背景: AC220-015 試験

Variable	Ketoconazole (N=31)	Fluconazole (N=31)	Placebo (N=31)	Overall (N=93)
Age (years)				
Mean (SEM)	34.7 (1.81)	36.8 (1.57)	30.5 (1.45)	34.0 (0.96)
SD	10.08	8.74	8.06	9.28
Median	32.0	34.0	29.0	32.0
Min, Max	18, 53	24, 53	20, 52	18, 53
Sex, n (%)				
Female	7 (22.6)	8 (25.8)	8 (25.8)	23 (24.7)
Male	24 (77.4)	23 (74.2)	23 (74.2)	70 (75.3)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	1 (3.2)	0	1 (3.2)	2 (2.2)
Not Hispanic or Latino	30 (96.8)	31 (100)	30 (96.8)	91 (97.8)
Race, n (%)				
Asian	0	1 (3.2)	0	1 (1.1)
Black or African American	10 (32.3)	6 (19.4)	14 (45.2)	30 (32.3)
Black/Native Hawaiian/Pacific Islander	0	1 (3.2)	0	1 (1.1)
Other: Italian American	1 (3.2)	0	0	1 (1.1)
White	19 (61.3)	23 (74.2)	16 (51.6)	58 (62.4)
White/Black Or African American	1 (3.2)	0	1 (3.2)	2 (2.2)

SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; Min = minimum; Max = maximum
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-1） Table 10

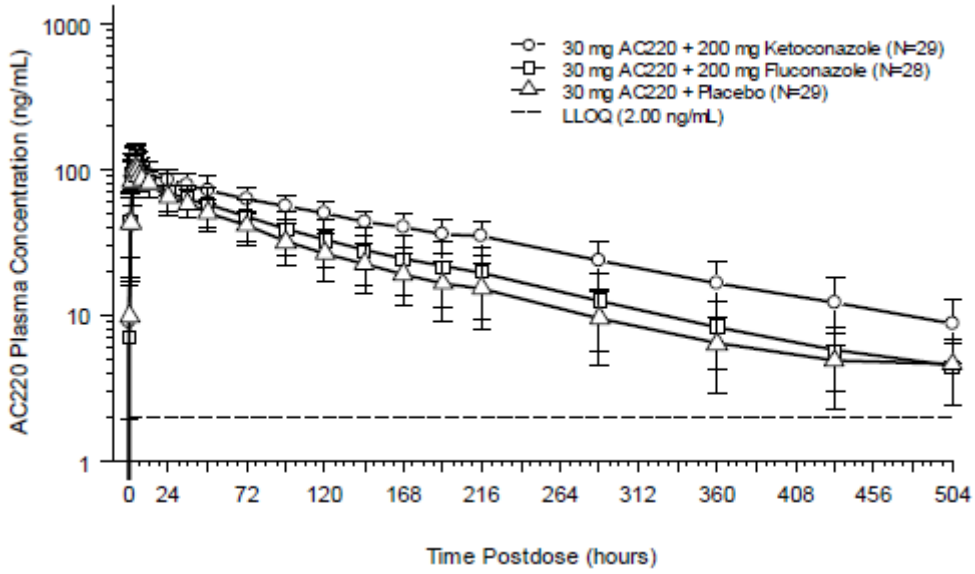
8.5 薬物動態の結果

ケトコナゾール及びフルコナゾールの血漿中濃度（トラフ濃度）は、ほぼ一定で推移し、Day 8 のキザルチニブ投与日には定常状態に達していた。

8.5.1 血漿中キザルチニブ

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、キザルチニブを単回経口投与したときの血漿中キザルチニブ濃度（平均値±標準偏差）の推移を図 2.7.6.8-1 に示す。

図 2.7.6.8-1　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
キザルチニブを単回経口投与したときの血漿中キザルチニブ濃度推移: AC220-015 試験



LLOQ = lower limit of quantification
平均値±標準偏差
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-1）Figure 2

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、キザルチニブを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を投与群別に表 2.7.6.8-5 に示す。

ケトコナゾール併用投与時のキザルチニブへの曝露は、プラセボ併用投与時と比較して増加し、各パラメータ幾何平均値の増加割合は、Cmax で 16%、$AUC_{0\text{-}504h}$ で 84%、AUCinf で 94%、及び AUClast で 86%であった。

フルコナゾール併用投与時のキザルチニブへの曝露は、プラセボ併用投与時と比較して増加し、各パラメータ幾何平均値の増加割合は、Cmax で 12%、$AUC_{0\text{-}504h}$ で 18%、AUCinf で 20%、及び AUClast で 20%であった。

Tmax の中央値はいずれの投与群でも 4.00 時間であり、一定であった。

キザルチニブの CL/F の幾何平均値は、ケトコナゾール群で 1.42 L/h、フルコナゾール群で 2.29 L/h、プラセボ群で 2.75 L/h であり、プラセボ併用投与時と比較して、ケトコナゾール併用投与時で 50%、フルコナゾール併用投与時で 17%低下した。同様に、Vz/F はケトコナゾール群で 296 L、フルコナゾール群で 355 L、プラセボ群で 392 L であり、プラセボ併用投与時と比較して、ケトコナゾール及びフルコナゾール併用投与時に低下した。

キザルチニブの $T_{1/2}$ の平均値は、ケトコナゾール群で 149 時間、フルコナゾール群で 112 時間、プラセボ群で 102 時間であり、プラセボ併用投与時と比較して、ケトコナゾール併用投与時に 46%、フルコナゾール併用投与時に 10%延長した。

表 2.7.6.8-5　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を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: AC220-015 試験

PK Parameters of AC220	Summary Statistics	Single-Dose 30 mg of Quizartinib, on Day 8		
		200 mg Ketoconazole BID	200 mg Fluconazole BID	Placebo BID
$AUC_{0\text{-}504h}$ (ng·h/mL)	Mean ± SD GeoMean (CV%) n	17,383 ± 3764 16,979 (22.7) 29	11,516 ± 3954 10,959 (31.9) 28	9694 ± 2879 9249 (33.1) 29
AUCinf (ng·h/mL)	Mean ± SD GeoMean (CV%) n	19,295 ± 4872 18,706 (26.1) 28	12,221 ± 4453 11,549 (34.3) 28	10,173 ± 3324 9626 (35.9) 29
AUClast (ng·h/mL)	Mean ± SD GeoMean (CV%) n	17,360 ± 3744 16,959 (22.7) 29	11,506 ± 4125 10,903 (33.4) 28	9579 ± 2971 9098 (34.9) 29
AUCextr (%)	Mean ± SD GeoMean (CV%) n	9.83 ± 4.92 8.44 (66.9) 29	5.56 ± 2.63 5.14 (39.7) 28	5.45 ± 2.68 4.91 (47.2) 29
Cmax (ng/mL)	Mean ± SD GeoMean (CV%) n	124 ± 27.0 121 (23.8) 29	120 ± 34.5 116 (26.1) 28	106 ± 23.7 104 (23.3) 29
$T_{1/2}$ (h)	Mean (CV%) n	149 (23.0) 28	112 (27.7) 28	102 (26.8) 29
Tmax (h)	Median (Min, Max) n	4.00 (3.00, 6.00) 29	4.00 (2.00, 5.00) 28	4.00 (2.00, 8.00) 29
CL/F (L/h)	Mean ± SD GeoMean (CV%) n	1.46 ± 0.397 1.42 (26.1) 28	2.41 ± 0.74 2.29 (34.3) 28	2.93 ± 1.13 2.75 (35.9) 29
Vz/F (L)	Mean ± SD GeoMean (CV%) n	304 ± 72.7 296 (23.5) 28	368 ± 98.1 355 (28.5) 28	402 ± 95.7 392 (22.7) 29

BID = twice a day; SD = standard deviation; PK = pharmacokinetic
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-1） Table 13

キザルチニブの AUC 及び Cmax について、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との比較結果（分散分析）を表 2.7.6.8-6 に示す。

キザルチニブの AUC 及び Cmax のプラセボ群に対するケトコナゾール群の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は、$AUC_{0\text{-}504h}$ が 183.57%（161.77%～208.32%）、AUCinf が 194.33%（169.08%～223.35%）、AUClast が 186.40%（163.51%～212.50%）、Cmax が 116.87%（105.22%～129.82%）であった。プラセボ群に対するフルコナゾール群の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は、$AUC_{0\text{-}504h}$ が 118.49%（104.3%～134.61%）、AUCinf が 119.98%（104.39%～137.90%）、AUClast が 119.84%（105.00%～136.77%）、Cmax が 111.44%（100.23%～123.90%）であった。Cmax の幾何最小二乗平均値の比の結果から、ケトコナゾール及びフルコナゾールの併用投与がキザルチニブの吸収率に及ぼす影響はわずかであることが示された。

プラセボ群に対するケトコナゾール群、プラセボに対するフルコナゾール群の AUC 及び Cmax の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間はいずれも薬物相互作用の有無の基準とした 80%～125%の範囲外であった。ケトコナゾール併用投与時のキザルチニブへの曝露は、プラセボ併用投与時と比較して 2 倍に増加し、臨床的に重要であると判断された。一方、フルコナゾール併用投与時のキザルチニブへの曝露の増加は 20%未満であり、臨床的に重要では

ないと判断された。

表 2.7.6.8-6 単回経口投与時のキザルチニブ薬物動態パラメータの比較（分散分析）：AC220-015 試験

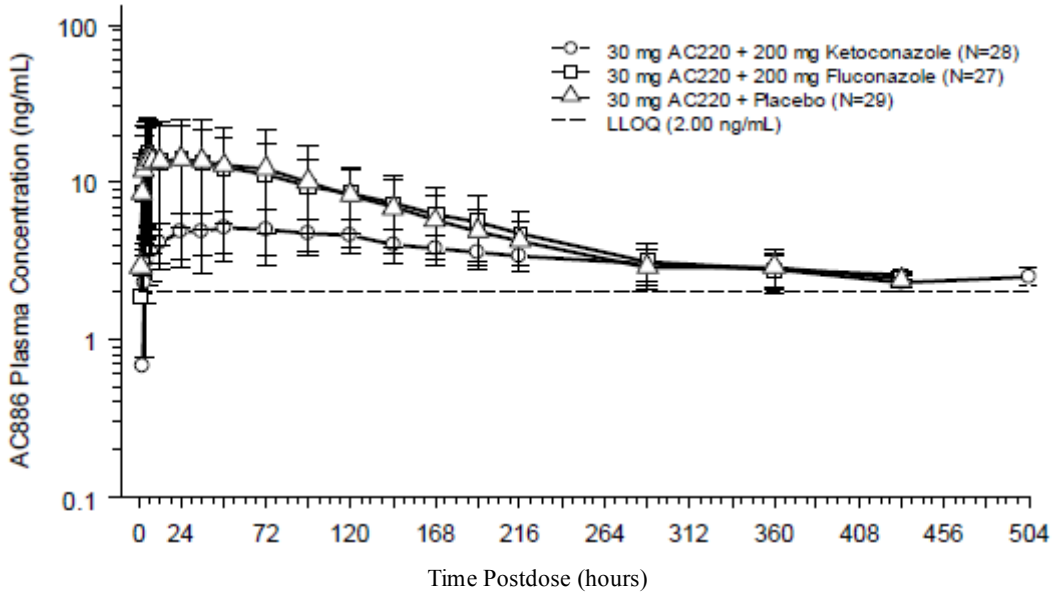
CYP3A Inhibitor	PK Parameter of AC220	Quizartinib + Inhibitor			Quizartinib + Placebo			Ratio of Geometric LS Mean (%)	90% CI	*P*-value
		n	Geometric LS Mean	SE	n	Geometric LS Mean	SE			
Ketoconazole	$AUC_{0\text{-}504h}$ (ng·h/mL)	29	16,979	912.6	29	9249	497.1	183.57	(161.77, 208.32)	<0.0001
	AUCinf (ng·h/mL)	28	18,706	1116	29	9626	564.4	194.33	(169.08, 223.35)	<0.0001
	AUClast (ng·h/mL)	29	16,959	944.6	29	9098	506.7	186.4	(163.51, 212.50)	<0.0001
	Cmax (ng/mL)	29	121.4	5.422	29	103.9	4.639	116.87	(105.22, 129.82)	0.0156
Fluconazole	$AUC_{0\text{-}504h}$ (ng·h/mL)	28	10,959	599.5	29	9249	497.1	118.49	(104.30, 134.61)	0.0297
	AUCinf (ng·h/mL)	28	11,549	689.2	29	9626	564.4	119.98	(104.39, 137.90)	0.0323
	AUClast (ng·h/mL)	28	10,903	618.0	29	9098	506.7	119.84	(105.00, 136.77)	0.0254
	Cmax (ng/mL)	28	115.7	5.261	29	103.9	4.639	111.44	(100.23, 123.90)	0.093

LS = least square; SE = standard error; PK = pharmacokinetic
Note: LS Mean: Least-square mean. Ratio of Geometric LS Mean (AC220 + Inhibitor/AC220 + Placebo)
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-1）Table 14

8.5.2 血漿中 AC886

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、キザルチニブを単回経口投与したときの血漿中 AC886 濃度（平均値±標準偏差）の推移を図 2.7.6.8-2 に示す。

図 2.7.6.8-2　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
キザルチニブを単回経口投与したときの血漿中 AC886 濃度推移: AC220-015 試験



LLOQ = lower limit of quantification
平均値±標準偏差
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-1）Figure 3

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、キザルチニブを単回経口投与したときの AC886 の薬物動態パラメータを投与群別に表 2.7.6.8-7 に示す。

ケトコナゾール併用投与時の AC886 への曝露は、プラセボ併用投与時と比較して低下し、各パラメータ幾何平均値の低下割合は Cmax で 60%、AUCinf で 15%、$AUC_{0\text{-}504h}$ で 29%、AUClast で 33%であった。ケトコナゾール併用投与時の AC886 の $T_{1/2}$ の平均値は、プラセボ併用投与時と比較して 96%延長し、ケトコナゾール群で 227 時間、プラセボ群で 116 時間であった。同様に、ケトコナゾール併用投与時の Tmax の中央値はプラセボ併用投与時と比較して顕著に延長し、ケトコナゾール群で 48.0 時間、プラセボ群で 5.05 時間であった。これらの結果より、ケトコナゾールは、CYP3A を介したキザルチニブから AC886 への代謝を顕著に阻害することが示された。

フルコナゾール併用投与時の AC886 への曝露は、プラセボ併用投与時と比較して増加し、各パラメータ幾何平均値の増加割合は、Cmax で 3%、$AUC_{0\text{-}504h}$ で 12%、AUCinf で 14%、及び AUClast で 16%であった。フルコナゾール併用投与時の AC886 の $T_{1/2}$ の平均値は、プラセボ併用投与時と比較して 28%延長し、フルコナゾール群で 148 時間、プラセボ群で 116 時間であった。一方、フルコナゾール併用投与時の Tmax の中央値はプラセボ併用投与時と同程度であり、フルコナゾール群で 5.00 時間、プラセボ群で 5.05 時間であった。

表 2.7.6.8-7　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を単回経口投与したときの AC886 の薬物動態パラメータ: AC220-015 試験

PK Parameters of AC886	Summary Statistics	Single-Dose 30 mg of Quizartinib, on Day 8		
		200 mg Ketoconazole BID	200 mg Fluconazole BID	Placebo BID
$AUC_{0\text{-}504h}$ (ng·h/mL)	Mean ± SD GeoMean (CV%) n	1571 ± 324 1532 (24.4) 26	2635 ± 1094 2419 (44.6) 27	2469 ± 1236 2160 (60.5) 29
AUCinf (ng·h/mL)	Mean ± SD GeoMean (CV%) n	2147 ± 584 2078 (26.4) 19	2985 ± 1075 2798 (38.7)	2760 ± 1228 2446 (59.9) 25
AUClast (ng·h/mL)	Mean ± SD GeoMean (CV%) n	1268 ± 394 1200 (37.7) 28	2339 ± 1106 2082 (54.0) 27	2188 ± 1276 1792 (80.3) 29
AUCextr (%)	Mean ± SD GeoMean (CV%) n	44.4 ± 16.5 41.6 (38.3) 26	23.8 ± 14.9 19.6 (72.7) 27	25.4 ± 20.5 18.5 (98.7) 29
Cmax (ng/mL)	Mean ± SD GeoMean (CV%) n	5.48 ± 1.62 5.27 (28.3) 28	15.9 ± 10.3 13.5 (63.2) 27	16.7 ± 12.5 13.1 (79.7) 29
$T_{1/2}$ (h)	Mean (CV%) n	227 (39.0) 19	148 (54.9) 25	116 (59.6) 25
Tmax (h)	Median (Min, Max) n	48.0 (24.0, 168) 28	5.00 (3.00, 48.0) 27	5.05 (4.00, 96.0) 29

BID = twice a day; CI = confidence interval; CV = coefficient of variation; Min = minimum; Max = maximum; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-1） Table 15

AC886 の AUC 及び Cmax について、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との比較結果（分散分析）を表 2.7.6.8-8 に示す。

AC886 の AUC 及び Cmax におけるプラセボ群に対するケトコナゾール群の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は AUClast が 66.94%（52.61%～85.16%）、$AUC_{0\text{-}504h}$ が 70.96%（58.37%～86.25%）、AUCinf が 84.97%（68.48%～105.44%）、及び Cmax が 40.09%（31.44%～51.12%）であった。幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間はいずれも薬物相互作用の有無の基準とした 80%～125%の範囲外であり、ケトコナゾールの併用投与によりキザルチニブから AC886 への代謝が阻害され、AC886 への曝露が低下することが示された。

AC886 の AUC 及び Cmax におけるプラセボ群に対するフルコナゾール群の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は、$AUC_{0\text{-}504h}$ が 112.01%（92.32%～135.90%）、AUCinf が 114.39%（93.60%～139.79%）、AUClast が 116.16%（91.10%～148.12%）、及び Cmax が 102.43%（80.15%～130.90%）であった。幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間はいずれも薬物相互作用の有無の基準とした 80%～125%の範囲外であったが、臨床的に重要な薬物相互作用は認められないと判断された。

表 2.7.6.8-8　単回経口投与時の AC886 薬物動態パラメータの比較（分散分析）：AC220-015 試験

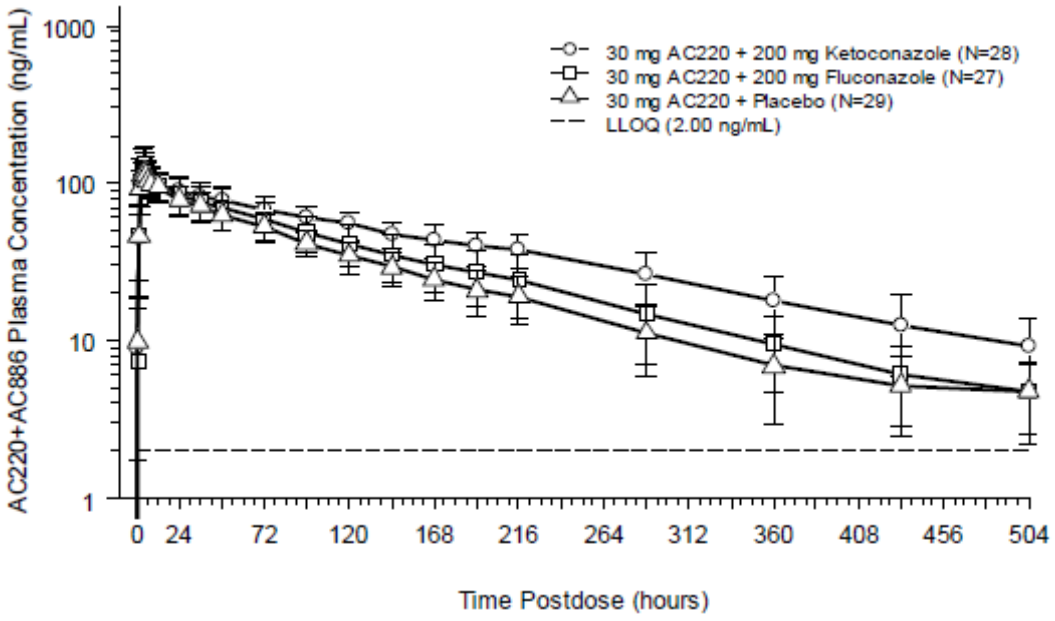
CYP3A Inhibitor	PK Parameter of AC886	Quizartinib + Inhibitor			Quizartinib + Placebo			Ratio of Geometric LS Mean (%)	90% CI	*P*-value
		n	Geometric LS Mean	SE	n	Geometric LS Mean	SE			
Ketoconazole	$AUC_{0\text{-}504h}$ (ng·h/mL)	26	1532	130.5	29	2160	174.2	70.96	(58.37, 86.25)	0.0045
	AUCinf (ng·h/mL)	19	2078	202.7	25	2446	207.9	84.97	(68.48, 105.44)	0.2125
	AUClast (ng·h/mL)	28	1200	123.8	29	1792	181.8	66.94	(52.61, 85.16)	0.0069
	Cmax (ng/mL)	28	5.272	0.5491	29	13.15	1.346	40.09	(31.44, 51.12)	<0.0001
Fluconazole	$AUC_{0\text{-}504h}$ (ng·h/mL)	27	2419	202.2	29	2160	174.2	112.01	(92.32, 135.90)	0.3317
	AUCinf (ng·h/mL)	25	2798	237.9	25	2446	207.9	114.39	(93.60, 139.79)	0.2677
	AUClast (ng·h/mL)	27	2082	218.8	29	1792	181.8	116.16	(91.10, 148.12)	0.3081
	Cmax (ng/mL)	27	13.47	1.429	29	13.15	1.346	102.43	(80.15, 130.90)	0.8710

LS Mean: Least-square mean. Ratio of Geometric LS Mean (AC220 + Inhibitor/AC220 + Placebo)
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-1）Table 16

8.5.3　血漿中キザルチニブ+ AC886

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、キザルチニブを単回経口投与したときの血漿中キザルチニブ+AC886 濃度（平均値±標準偏差）の推移を図 2.7.6.8-3 に示す。

図 2.7.6.8-3　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を単回経口投与したときの血漿中キザルチニブ+AC886 濃度推移:
AC220-015 試験



LLOQ = lower limit of quantification
平均値±標準偏差
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-1）Figure 4

ケトコナゾール併用投与時のキザルチニブ+AC886 への曝露は、プラセボ併用投与時と比較して増加し、各パラメータ幾何平均値の増加割合は Cmax で 6%、AUClast で 59%、$AUC_{0\text{-}504h}$ で 61%、及び AUCinf で 82%であった。

フルコナゾール併用投与時のキザルチニブ+AC886 への曝露は、プラセボ併用投与時と比較して増加し、各パラメータ幾何平均値の増加割合は、Cmax で 9%、$AUC_{0\text{-}504h}$ で 16%、AUClast で 17%、及び AUCinf で 20%であった。

Tmax の中央値はいずれの投与群でも 4.00 時間であり、一定であった。

キザルチニブ+AC886 の AUC 及び Cmax について、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との比較結果（分散分析）を表 2.7.6.8-9 に示す。

キザルチニブ+AC886 の AUC 及び Cmax におけるプラセボ群に対するケトコナゾール群の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は、$AUC_{0\text{-}504h}$ が 161.17%（146.20%～177.67%）、AUCinf が 182.25%（160.82%～206.53%）、AUClast が 159.27%（143.41%～176.90%）、及び Cmax が 105.36%（95.04%～116.80%）であった。Cmax の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は薬物相互作用の有無の基準とした 80%～125%の範囲内であったが、AUC の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間はいずれも 80%～125%の範囲外であった。総体的に、ケトコナゾールの併用投与はキザルチニブ+AC886 への曝露に影響があると判断された。

キザルチニブ+AC886 の AUC 及び Cmax におけるプラセボ群に対するフルコナゾール群の

幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は、$AUC_{0\text{-}504h}$ が 115.90%（105.23%～127.64%）、AUCinf が 120.34%（107.13%～135.17%）、AUClast が 117.01%（105.25%～130.08%）、及び Cmax が 108.82%（98.07%～120.75%）であった。AUC の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間はいずれも薬物相互作用の有無の基準とした 80%～125%の範囲外であったが、Cmax の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は 80%～125%の範囲内であった。しかし、キザルチニブ+AC886 への曝露の増加の程度は臨床的に重要ではないと判断され、フルコナゾールの併用投与によるキザルチニブ+AC886 に及ぼす薬物相互作用は臨床的に重要ではないと考えられた。

表 2.7.6.8-9　単回経口投与時のキザルチニブ+AC886 薬物動態パラメータの比較（分散分析）: AC220-015 試験

CYP3A Inhibitor	PK Parameter of AC220 + AC886	Quizartinib + Inhibitor			Quizartinib + Placebo			Ratio of Geometric LS Mean (%)	90% CI	*P*-value
		n	Geometric LS Mean	SE	n	Geometric LS Mean	SE			
Ketoconazole	$AUC_{0\text{-}504h}$ (ng·h/mL)	26	19,203	816.6	29	11,915	479.8	161.17	(146.20, 177.67)	<0.0001
	AUCinf (ng·h/mL)	19	22,049	1246	25	12,099	596.1	182.25	(160.82, 206.53)	<0.0001
	AUClast (ng·h/mL)	28	18,313	823.8	29	11,498	508.2	159.27	(143.41, 176.90)	<0.0001
	Cmax (ng/mL)	29	124.5	5.456	29	118.2	5.178	105.36	(95.04, 116.80)	0.4017
Fluconazole	$AUC_{0\text{-}504h}$ (ng·h/mL)	27	13,809	576.3	29	11,915	479.8	115.90	(105.23, 127.64)	0.0129
	AUCinf (ng·h/mL)	25	14,559	717.3	25	12,099	596.1	120.34	(107.13, 135.17)	0.0099
	AUClast (ng·h/mL)	27	13,453	616.3	29	11,498	508.2	117.01	(105.25, 130.08)	0.0157
	Cmax (ng/mL)	28	128.6	5.735	29	118.2	5.178	108.82	(98.07, 120.75)	0.1800

CI = confidence interval; LS = least-square; PK = pharmacokinetic; SE = standard error
LS Mean: Least-square mean. Ratio of Geometric LS Mean (AC220 + Inhibitor/AC220 + Placebo)
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-1）Table 18

8.5.4　キザルチニブ反復経口投与時のシミュレーション結果

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、キザルチニブ塩酸塩 30 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときのキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+AC886 の血漿中濃度をシミュレーションし、薬物動態パラメータを算出した。

キザルチニブの単回経口投与時の結果より、フルコナゾールの併用投与による臨床的に重要な薬物相互作用は認められなかったため、キザルチニブ反復経口投与時のシミュレーション結果は、ケトコナゾール併用投与時の結果のみ記載した。

キザルチニブを 1 日 1 回反復経口投与したときのキザルチニブ、AC886、キザルチニブ+AC886 の AUCtau 及び Cmax について、ケトコナゾール群とプラセボ群とで比較した結果（分散分析）を、それぞれ表 2.7.6.8-10（キザルチニブ）、表 2.7.6.8-11（AC886）、及び表 2.7.6.8-12（キザルチニブ+AC886）に示す。

キザルチニブ反復経口投与時のシミュレーションの結果、キザルチニブの AUCtau

（$AUC_{0\text{-}24h}$）及び Cmax におけるプラセボ群に対するケトコナゾール群の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は、AUCtau が 195.69%（170.26%～224.93%）及び Cmax が 186.42%（163.08%～213.10%）であった。幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間はいずれも薬物相互作用の有無の基準とした 80%～125%の範囲外であり、キザルチニブの定常状態に及ぼすケトコナゾールの影響は臨床的に重要であると推測された。

表 2.7.6.8-10　反復経口投与時の定常状態におけるキザルチニブ薬物動態パラメータの比較（分散分析）: AC220-015 試験

CYP3A Inhibitor	PK Parameter of AC220	Quizartinib + Inhibitor			Quizartinib + Placebo			Ratio of Geometric LS Mean (%)	90% CI	*P*-value
		n	Geometric LS Mean	SE	n	Geometric LS Mean	SE			
Ketoconazole	AUCtau (ng·h/mL)	28	18,751	1119	29	9582	562.0	195.69	(170.26, 224.93)	<0.0001
Ketoconazole	Cmax (ng/mL)	28	841.0	48.24	29	451.1	25.43	186.42	(163.08, 213.10)	<0.0001

CI = confidence interval; LS = least-square; PK = pharmacokinetic; SE = standard error
LS Mean: Least-square mean. Ratio of LS Mean (AC220 + Inhibitor/AC220 + Placebo)
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-1）Table 20

AC886 の AUC 及び Cmax におけるプラセボ群に対するケトコナゾール群の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は、AUCtau が 85.72%（68.96%～106.55%）及び Cmax が 82.29%（66.37%～102.02%）であった。幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間の下限値はいずれも 80%未満であり、薬物相互作用の有無の基準とした 80%～125%の範囲内には含まれなかったが、定常状態での AC886 への曝露の低下の程度は臨床的に重要ではないと推測された。

表 2.7.6.8-11　反復経口投与時の定常状態における AC886 薬物動態パラメータの比較（分散分析）: AC220-015 試験

CYP3A Inhibitor	PK Parameter of AC886	Quizartinib + Inhibitor			Quizartinib + Placebo			Ratio of Geometric LS Mean (%)	90% CI	*P*-value
		n	Geometric LS Mean	SE	n	Geometric LS Mean	SE			
Ketoconazole	AUCtau (ng·h/mL)	19	2085	204.9	25	2432	208.4	85.72	(68.96, 106.55)	0.2415
Ketoconazole	Cmax (ng/mL)	19	88.54	8.598	25	107.6	9.109	82.29	(66.37, 102.02)	0.135

CI = confidence interval; LS = least-square; PK = pharmacokinetic; SE = standard error
LS Mean: Least-square mean. Ratio of LS Mean (AC220 + Inhibitor/AC220 + Placebo)
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-1）Table 22

キザルチニブ+ AC886 の AUCtau 及び Cmax におけるプラセボ群に対するケトコナゾール群の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は、AUCtau が 183.10%（161.69%～207.35%）及び Cmax が 176.08%（155.91%～198.85%）であった。幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間はいずれも薬物相互作用の有無の基準とした 80%～125%の範囲外であり、ケトコナゾールの併用投与がキザルチニブ+ AC886 の定常状態に及ぼす影響が示された。さらに、定常状態におけるキザルチニブ+ AC886 への曝露の増加の程度は臨床的に重要であると推測された。

表 2.7.6.8-12　反復経口投与時の定常状態におけるキザルチニブ+ AC886 薬物動態パラメータの比較（分散分析）: AC220-015 試験

CYP3A Inhibitor	PK Parameter of AC220 + AC886	Quizartinib + Inhibitor			Quizartinib + Placebo			Ratio of Geometric LS Mean (%)	90% CI	*P*-value
		n	Geometric LS Mean	SE	n	Geometric LS Mean	SE			
Ketoconazole	AUCtau (ng·h/mL)	19	22,050	1239	25	12,042	589.8	183.1	(161.69, 207.35)	<0.0001
Ketoconazole	Cmax (ng/mL)	19	983.6	54.05	25	558.6	26.76	176.08	(155.91, 198.85)	<0.0001

CI = confidence interval; LS = least-square; PK = pharmacokinetic; SE = standard error
LS Mean: Geometric least-square mean. Ratio of Geometric LS Mean (AC220 + Inhibitor/AC220 + Placebo)
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-1）Table 24

8.6　安全性の結果

8.6.1　有害事象・副作用の分析

8.6.1.1　有害事象

8.6.1.1.1　有害事象の要約

すべての有害事象を付録 表 2.7.6.8-13 に示す。

有害事象は安全性解析対象集団の 93 名中 36 名（38.7%）に認められた。

有害事象の発現率は、ケトコナゾール群で 29.0%（9/31 名）、フルコナゾール群で 45.2%（14/31 名）、プラセボ群で 41.9%（13/31 名）であり、フルコナゾール群及びプラセボ群と比較して、ケトコナゾール群で低かった。全体で比較的よく見られた有害事象（5%以上）は、頭痛（7.5%［7/93 名］）及び下痢（5.4%［5/93 名］）であった。

8.6.1.1.2　重症度別有害事象

発現した有害事象の大部分は軽度（Grade 1）であり、中等度（Grade 2）の有害事象は 3 名に、重度（Grade 3）の有害事象は 1 名のみに認められた。重度（Grade 3）の有害事象はフルコナゾール群の 1 名に発現した頸部筋骨格硬直 1 件のみであった。重度の有害事象は治験薬投与との因果関係なしと判定され、15 日後に消失した。

8.6.1.2　副作用

すべての副作用を付録 表 2.7.6.8-14 に示す。

副作用は 93 名中 5 名（5.4%）に認められた。全体で最も発現率の高かった器官別大分類（system organ class: SOC）は、胃腸障害（3.2%［3/93 名］）であり、便習慣変化、下痢、痔核、及び悪心が各 1 名に認められた。

8.6.1.3　死亡

死亡は認められなかった。

8.6.1.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

8.6.1.5 投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象はフルコナゾール群の 2 名に認められた。1 名で認められた事象は軽度（Grade 1）の細菌性膣炎であり、他の 1 名では中等度（Grade 2）の動物咬傷であった。いずれの事象も治験薬投与との因果関係なしと判定された。

8.6.2 臨床検査値

臨床検査値に臨床的に重要な異常値は認められなかった。

8.6.3 バイタルサイン

バイタルサイン測定値に臨床的に重要な異常は認められなかった。

8.6.4 心電図

QTcF の顕著な変化は認められなかった。

8.7 結論

- 強い CYP3A 阻害剤であるケトコナゾールとキザルチニブとの間に薬物相互作用が認められた。中程度の CYP3A 阻害剤であるフルコナゾールとキザルチニブとの間には薬物相互作用が認められたが、その程度は弱く、臨床的に重要ではなかった。
- 本試験の結果より、キザルチニブと強い CYP3A 阻害剤を併用投与する際には、キザルチニブ塩酸塩の投与量を約 1/2 に減量することが推奨される。キザルチニブと中程度の CYP3A 阻害剤又はキザルチニブと弱い CYP3A 阻害剤を併用投与する際には、キザルチニブの減量は不要である。
- 有害事象の多くは軽度（Grade 1）であり、副作用と判定された有害事象はわずかであった。全体で発現率が 5%以上の有害事象は、頭痛及び下痢であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬投与中止に至った有害事象は 2 名に認められたが、いずれの事象も治験薬投与との因果関係なしと判定された。臨床検査値及びバイタルサイン測定値に臨床的に重要な異常は認められなかった。

9. AC220-018 試験—A Phase 1, Open label, Randomized, Parallel group Study to Evaluate the Effect of Lansoprazole on the Pharmacokinetics of Quizartinib and Its Active Metabolite, AC886, in Healthy Subjects—

…… 5.3.3.4-2

9.1　治験方法

表 2.7.6.9-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概略: AC220-018 試験（1/2）

試験の目的	主要目的: • ランソプラゾールによる胃内 pH 調整がキザルチニブ及び活性代謝物 AC886 の薬物動態に及ぼす影響を評価する。 副次目的: • キザルチニブ塩酸塩を単独投与及びランソプラゾールと併用投与したときの忍容性及び安全性を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]（米国）
試験実施期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終追跡調査日）
選択基準・除外基準	主な選択基準: 1) 18 歳以上 55 歳以下の健康成人男女 2) スクリーニング時の BMI が 18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下の者 3) 体重が 45 kg 以上の者 4) スクリーニング時の血清クレアチニンが基準値上限（upper limit of normal: ULN）の 1.5 倍以下、かつ Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチニンクリアランスが 80 mL/min 以上の者 5) キザルチニブ塩酸塩投与前の少なくとも 24 時間前に、高カリウム食品を摂取する意志のある者 6) 血清中カリウム、マグネシウム、及びカルシウムが基準値範囲内である者 7) 血清中総ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN 以下の者 8) ヘモグロビン値、血小板数、及び好中球絶対数が基準値範囲内である者 主な除外基準: 1) スクリーニング時の既往歴、身体所見、バイタルサイン、心電図、又は臨床検査値に、臨床的に重要な疾患又は異常が認められた者 2) 薬物の吸収、分布、代謝、及び排泄に影響を及ぼす可能性のある状態を有する者 3) 臨床的に重要な薬物アレルギーの既往歴がある者 4) キザルチニブ、ランソプラゾール、及びその製剤の添加物に過敏症がある者 5) Day −1 の 30 日以内に他試験の治験薬の投与を受けていた者 6) Day −1 の 90 日以内に大手術を受けた者 7) Day −1 の 14 日以内に、処方薬又は心電図上の Q 波の始点から T 波の終点までの時間（interval between the start of the Q wave and the end of the T wave: QT）間隔延長のリスクを有する医薬品を服用した者 8) Day −1 の 72 時間以内にアルコール、キサンチン含有飲料又は食品、特定の果物を摂取した者 9) 試験終了時までに併用薬の服用の必要性が予測される者 10) 臨床的に重要な心血管疾患の既往歴又は合併症を有する者 11) 心伝導異常が認められた者又はそれらの既往を有する者

表 2.7.6.9-1　試験方法の概略: AC220-018 試験（2/2）

選択基準・除外基準（続き）	12) アルコールの摂取を控える意志のない者、違法薬物乱用の既往がある者、タバコ又はニコチン含有製品を使用した者 13) B 型肝炎感染、C 型肝炎抗体陽性、又はヒト免疫不全ウイルス抗体が陽性の者
試験デザイン	本試験は、非盲検、無作為化、並行群間試験である。性別を割付因子として 1 : 1 の比で層別無作為化した。
計画時被験者数	最大 64 名
治験薬	キザルチニブ塩酸塩錠 30 mg（フリー体換算: 26.5 mg）（ロット番号: 4004） ランソプラゾール徐放性カプセル 30 mg（PREVACID®）（ロット番号: B20601）
用法・用量 投与期間	キザルチニブ + ランソプラゾール投与群に割り付けられた被験者には、Day 1～Day 4 にランソプラゾール 60 mg（経口徐放性カプセル 30 mg、2 カプセル）を食前に 1 日 1 回投与した。 すべての被験者は前日から 10 時間以上の絶食後、Day 5 にキザルチニブ塩酸塩錠 30 mg（1 錠）を単回経口投与し、投与後に引き続き 4 時間以上絶食することとした。さらにキザルチニブ + ランソプラゾール投与群に割り付けられた被験者には、キザルチニブ塩酸塩と同時にランソプラゾール 60 mg（経口徐放性カプセル 30 mg、2 カプセル）を投与した。
評価項目	薬物動態: キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度、並びに以下に示す薬物動態パラメータ Cmax、Tmax、AUClast、AUCinf、$T_{1/2}$、CL/F、Vz/F 安全性: 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図 なお、TEAE considered by the Investigator to be treatment related を本項では副作用と記載した。
評価スケジュール	表 2.7.6.9-2 参照
統計解析手法	薬物動態: 分散分析を用いて、キザルチニブ単独投与に対するランソプラゾール併用投与時のキザルチニブ、AC886、又はキザルチニブ+ AC886 の Cmax、AUCinf、及び AUClast の幾何最小二乗平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。

表 2.7.6.9-2　評価スケジュール: AC220-018 試験（1/2）

Activity	Screening (<21 d from Day −1)	Day −1	Day 1	Day 2 through Day 3	Day 4	Day 5	Day 6 through Day 14	Days 17, 20, 23	Day 26 (final visit)[k]
Signed written informed consent	X								
Assessment of inclusion and exclusion criteria	X	X							
Medical history and demographics	X								
Determination of height, weight, and body mass index	X	X[e]				X[e]			X[e]
Physical examination	X	X							X
12-lead ECGs[a]	X	X				X			
Vital signs	X	X	X		X	X[g]	X		X
Clinical laboratory tests (hematology, chemistry, urinalysis)	X	X			X		X[i]		X
Serologic tests (hepatitis B and C; HIV)	X								
Urine drug testing for drugs of abuse and breathalyzer alcohol testing	X	X			X				X
Pregnancy testing[b]	X	X			X				X
Collection of PGx blood sample			X						
Admission to study site		X			X				
Randomization		X							
Lansoprazole administration at study site; only to subjects randomized to the group for quizartinib + lansoprazole			X[f]		X[f]	X[f]			
Lansoprazole administration at home; only to subjects randomized to the group for quizartinib + lansoprazole				X[f]					
Overnight fast					X[h]				
Quizartinib administration; to all subjects						X[h]			
Collection of blood samples for AC220/AC886 PK determinations[c]						X	X	X	X
Review of concomitant medications	X	X	X		X	X	X	X	X
Review of AEs/SAEs			X		X	X	X	X	X
Issuance of subject diaries			X						
Dispensing of lansoprazole capsules to be taken at home			X						

表 2.7.6.9-2　評価スケジュール: AC220-018 試験（2/2）

Activity	Screening (< 21 d from Day −1)	Day −1	Day 1	Day 2 through Day 3	Day 4	Day 5	Day 6 through Day 14	Days 17, 20, 23	Day 26 (final visit)[k]
Recording of lansoprazole dose times, number of capsules taken at each dose, and concomitant medications, in subject diaries				X					
Collection of subject diaries					X				
Discharge from study site[d]			X				X[j]		

AE = adverse event; d = day; ECG = electrocardiogram; FSH = follicle stimulating hormone; HIV = human immunodeficiency virus; h = hour(s); min = minute(s); PGx = pharmacogenomic(s); PK = pharmacokinetics; QTcF = QT interval corrected with Fridericia's formula; SAE = serious adverse event
a: ECGs were recorded in triplicate (3 separate ECGs at least 3 min apart; the average of the 3 QTcF determinations was used to determine safety parameters) at Screening and on Days −1 and 5. ECGs were obtained once, in triplicate, at Screening and on Day −1. ECGs were obtained starting on Day 5 within 1 hour (h) before quizartinib administration and 2, 3, 4, and 8 h after quizartinib administration, and otherwise as clinically indicated. All ECGs were obtained with the clinical site's equipment.
b: Women of childbearing potential had a negative serum pregnancy test result. Serum FSH was determined at Screening in postmenopausal women.
c: AC220/AC886 PK blood samples were collected starting on Day 5 before quizartinib administration and 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, and 504 h after quizartinib administration.
d: Subjects were discharged in the morning after completion of study procedures.
e: Determination of weight and body mass index only.
f: Lansoprazole was taken between 0700 and 0930 h (2 lansoprazole capsules) before meal with approximately 240 mL (8 ounces) of water.
g: Before quizartinib administration and 2 and 4 h after quizartinib administration.
h: On an empty stomach, following overnight fasting for at least 10 h before dosing, and with continued fasting for at least 4 h after dosing. Subjects could consume water as desired, except for the period 1 h before and 1 h after dosing. Beverages other than water were prohibited during fasting. Quizartinib tablets and lansoprazole capsules were administered between 0700 and 0930 h (24-h clock time) with approximately 240 mL of water. Quizartinib and lansoprazole were administered no more than 5 min apart. Subjects remained seated, standing, or ambulatory for 4 h after dosing, except as necessitated by the occurrence of an AE and/or study procedures such as ECGs.
i: Days 6 and 14 only
j: Day 14
k: At study completion within ± 1 d of Day 26, or within 7 d of premature withdrawal.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-2） Table 6.1

9.1.1　被験者数の設定根拠

先行して実施した AC220-012 で、薬物動態パラメータに対する被験者間の変動係数（CV%）は約 60%であり、本変動係数をもとに本試験の被験者数を算出した。その結果、相対標準誤差が 10%以下となるために必要な被験者数は 1 群 25 名と推定された。試験中止となる被験者の可能性を考慮し、各群の被験者数を最大 32 名とした。試験を中止した被験者又は治験実施計画書からの重大な逸脱があった被験者は、治験依頼者の合意のもとで被験者の交代を可能とした。

9.1.2　用法・用量の設定根拠

AC220-007 では開始用量がキザルチニブ塩酸塩 30 mg／日であったため、本試験では各被験者に単回経口投与する適切な用量として 30 mg／日とした。また、ランソプラゾールの用量は 1 日 1 回 60 mg（徐放性カプセル 30 mg、2 カプセル）とした。この用量は AC220-002 で、急性骨髄性白血病患者に投与した最高用量であった。したがって、ランソプラゾール 60 mg はキザルチニブとランソプラゾール間の潜在的な薬物間相互作用を評価するために最適な用量であると考えられた。

9.2　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.9-3 に示す。

本試験に登録された 64 名のうち、31 名がキザルチニブ単独投与群、33 名がランソプラゾール併用投与群に無作為に割り付けられた。被験者 59 名（92.2%）が試験を終了した。キザルチニブ単独投与群の 31 名中 30 名（96.8%）が治験薬を投与され、試験を終了した。キザルチニブ単独投与群の 1 名は、Day 4 に血小板数減少が認められたため、キザルチニブ投与開始前に本試験から除外された。ランソプラゾール併用投与群の 33 名中 32 名（97.0%）がキザルチニブ及び 5 日間のすべてのランソプラゾールを投与され、29 名（87.9%）が試験を終了した。

本試験に登録された 64 名のうち 3 名（4.7%）は併用禁止薬を使用したため、治験実施計画書からの重大な逸脱と判断された。

表 2.7.6.9-3　被験者の内訳: AC220-018 試験（1/2）

Summary[a]	Quizartinib Alone	Quizartinib + Lansoprazole	All Subjects
Enrolled Subjects[b]	31	33	64
Subjects Received Any Study Treatment[c]	30 (96.8)	33 (100)	63 (98.4)
Subjects Received Any Lansoprazole Treatment	NA	33 (100)	33 (51.6)
Subjects Received All 5 Days of Lansoprazole Treatment	NA	32 (97.0)	32 (50.0)
Subjects Received Quizartinib Treatment	30 (96.8)	32 (97.0)	62 (96.9)
Completed the Study[d]			
Yes	30 (96.8)	29 (87.9)	59 (92.2)
No (Withdrawn)	1 (3.2)	4 (12.1)	5 (7.8)

表 2.7.6.9-3　被験者の内訳: AC220-018 試験（2/2）

Summary[a]	Quizartinib Alone	Quizartinib + Lansoprazole	All Subjects
Primary Reason for Study Withdrawal			
Subject withdrew consent	0	4 (12.1)	4 (6.3)
Other: low platelet count	1 (3.2)	0	1 (1.6)

ITT = intent-to-treat; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic(s)
a: All values expressed as n (%)
b: Enrolled subjects are also known as the ITT population
c: Subjects who received at least 1 dose of either quizartinib or lansoprazole are known as the Safety population
d: Subjects were considered to have completed the study unless they withdrew from the study early
Note: Percentages based on ITT subjects.
Note: The PK population included subjects who received 1 dose of quizartinib, having evaluable Cmax or AUC (AUCinf or AUClast) for AC220, AC886, or AC220 + AC886, and without significant deviations from the protocol specified procedures. Hence, 3 subjects (Subjects [redacted], [redacted], and [redacted]) in the quizartinib + lansoprazole group, who did not complete the study but met the PK population requirements, were included in the PK population.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-2） Table 7.1

9.3　解析対象

薬物動態解析対象集団は、治験実施計画書に規定された手順からの重大な逸脱がなく、キザルチニブ投与をされ、キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+ AC886 の評価可能な Cmax 又は AUC（AUCinf 又は AUClast）を有する被験者が採用された。安全性解析対象集団はキザルチニブ又は 1 回以上ランソプラゾールを投与された被験者が採用された。

キザルチニブ塩酸塩 30 mg を単独投与又はランソプラゾール 60 mg と併用投与された 63 名（98.4%）が安全性解析対象集団に採用された。キザルチニブ塩酸塩 30 mg を単独投与された 30 名及びランソプラゾール 60 mg と併用投与された 32 名が薬物動態解析対象集団に採用された。

9.4　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.9-4 に示す。

36 名（57.1%）が男性、27 名（42.9%）が女性であり、38 名（60.3%）が白人、54 名（85.7%）が非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。両投与群で被験者背景は同様であった。

表 2.7.6.9-4　被験者背景: AC220-018 試験（1/2）

Summary[a]	Quizartinib Alone (n = 30)[b]	Quizartinib + Lansoprazole (n = 33)	All Subjects (n = 63)
Age (y)			
Mean (SEM)	36.4 (1.66)	32.9 (1.56)	34.6 (1.15)
SD	9.10	8.99	9.13
Median	34.5	31.0	32.0
Minimum, Maximum	21, 55	18, 54	18, 55
Sex			
Male	17 (56.7)	19 (57.6)	36 (57.1)
Female	13 (43.3)	14 (42.4)	27 (42.9)

表 2.7.6.9-4 被験者背景: AC220-018 試験（2/2）

Summary[a]	Quizartinib Alone (n = 30)[b]	Quizartinib + Lansoprazole (n = 33)	All Subjects (n = 63)
Race			
White	20 (66.7)	18 (54.5)	38 (60.3)
Black or African American	7 (23.3)	10 (30.3)	17 (27.0)
Asian	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
American Indian or Alaskan Native	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Other	2 (6.7)	4 (12.1)	6 (9.5)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	4 (13.3)	5 (15.2)	9 (14.3)
Not Hispanic or Latino	26 (86.7)	28 (84.8)	54 (85.7)
Height (cm)			
Mean (SEM)	170.1 (1.62)	171.2 (1.56)	170.7 (1.12)
SD	8.89	8.96	8.87
Median	171.0	174.0	171.0
Minimum, Maximum	154, 187	152, 189	152, 189
Weight (kg)			
Mean (SEM)	74.7 (1.82)	75.7 (1.99)	75.2 (1.35)
SD	9.99	11.43	10.69
Median	72.5	73.9	73.3
Minimum, Maximum	60.2, 95.4	50.2, 99.3	50.2, 99.3
Body Mass Index (kg/m^2)			
Mean (SEM)	25.9 (0.58)	25.8 (0.48)	25.8 (0.37)
SD	3.17	2.78	2.95
Median	25.0	26.0	25.9
Minimum, Maximum	20.4, 30.8	18.2, 30.3	18.2, 30.8

SD = standard deviation; SEM = standard error of mean; y = years
a: All values expressed as n (%) unless specified otherwise
b: One subject* in the quizartinib alone arm was withdrawn due to low platelet count on Day 4 before receiving quizartinib and was not included in the safety population
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-2） Table 7.3

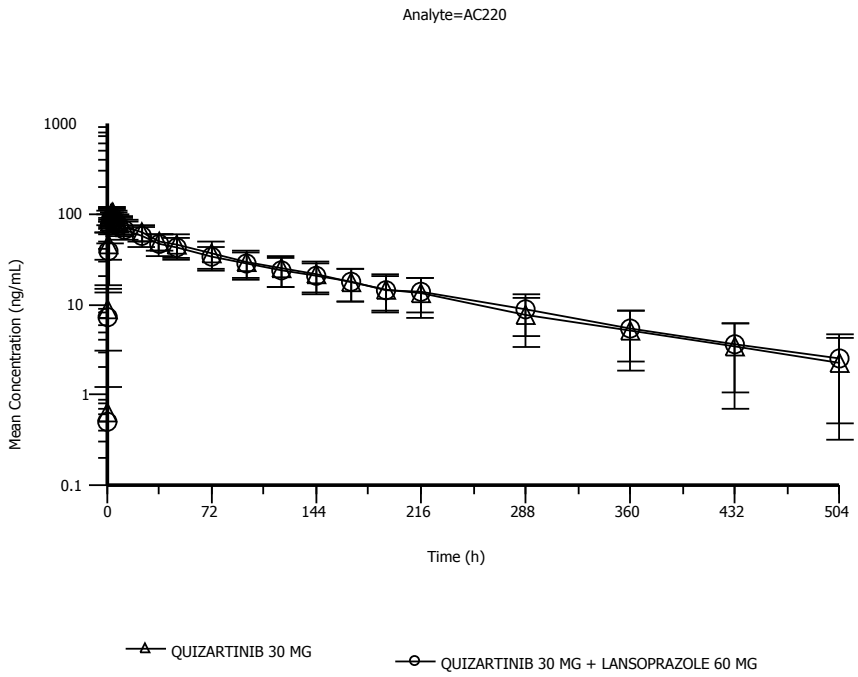
9.5 薬物動態の結果

9.5.1 血漿中キザルチニブ

キザルチニブ単独投与及びランソプラゾールと併用投与したときの血漿中キザルチニブ濃度（平均値±標準偏差）の推移を図 2.7.6.9-1 に示す。

血漿中キザルチニブ濃度の時間推移はキザルチニブ単独投与とランソプラゾールと併用投与したときで同様の推移を示した。

図 2.7.6.9-1　キザルチニブ単独投与及びランソプラゾールカプセル併用投与後の血漿中キザルチニブ濃度推移（平均値±標準偏差）: AC220-018 試験



Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-2）Figure 9.1

キザルチニブ単独投与及びランソプラゾールと併用投与したときの血漿中キザルチニブの薬物動態パラメータを投与群別に表 2.7.6.9-5 に示す。

Tmax の中央値は両投与群で同程度であった（範囲: 3.51～4.00 時間）。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 の幾何平均値は、キザルチニブ単独投与と比較してわずかに低かった。また、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 CL/F 及び Vz/F の幾何平均値は、キザルチニブ単独投与と比較してわずかに高かった。キザルチニブの $T_{1/2}$ の幾何平均値は両投与群で同程度であった。Cmax の変動は両投与群で低く、幾何平均値の変動係数は 16%～27%であった。AUC の変動は両投与群で中程度であり、幾何平均値の変動係数は 35%～46%であった。

表 2.7.6.9-5　血漿中キザルチニブの薬物動態パラメータ: AC220-018 試験（1/2）

AC220	Quizartinib 30 mg Tablet Alone (n = 30)	Quizartinib 30 mg Tablet + Lansoprazole 2 × 30 mg Capsules (n = 32)
Cmax (ng/mL)		
Arithmetic Mean (SD)	106 (17.7)	93.3 (23.5)
Geometric Mean (CV%)	105 (16.31)	90.3 (27.15)
Tmax (h)		
Median (Minimum, Maximum)	4.00 (2.00, 8.00)	3.51 (2.00, 8.00)

表 2.7.6.9-5　血漿中キザルチニブの薬物動態パラメータ: AC220-018 試験（2/2）

AC220	Quizartinib 30 mg Tablet Alone (n = 30)	Quizartinib 30 mg Tablet + Lansoprazole 2 × 30 mg Capsules (n = 32)
AUClast (ng·h/mL)		
Arithmetic Mean (SD)	8790 (2820)	8390 (2570)
Geometric Mean (CV%)	8330 (35.18)	7830 (45.03)
AUCinf (ng·h/mL)		n = 31[a]
Arithmetic Mean (SD)	9200 (3130)	8880 (2800)
Geometric Mean (CV%)	8660 (37.37)	8260 (46.38)
$T_{1/2}$ (h)		n = 31[a]
Arithmetic Mean (SD)	102.2 (29.0)	107.4 (28.0)
Geometric Mean (CV%)	97.7 (33.27)	103.4 (30.50)
CL/F (L/h)		n = 31[a]
Arithmetic Mean (SD)	3.26 (1.23)	3.63 (2.48)
Geometric Mean (CV%)	3.06 (37.37)	3.21 (46.38)
Vz/F (L)		n = 31[a]
Arithmetic Mean (SD)	447 (127)	521 (288)
Geometric Mean (CV%)	431 (28.36)	479 (39.04)

AUCinf = area under the plasma concentration-time curve to infinity; AUClast = area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to the last measurable plasma drug concentration; CL/F = apparent clearance; Cmax = maximum plasma concentration; CV% = coefficient of variation; h = hour(s); Kel = terminal elimination rate; SD = standard deviation; T1/2 = terminal elimination half life; Tmax = time to reach maximum plasma concentration; Vz/F = apparent volume of distribution in the terminal phase
a: For 1 subject*, the Kel and parameters calculated using Kel could not be estimated.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-2）Table 9.1

AUC 及び Cmax について、キザルチニブ単独投与とランソプラゾールと併用投与したときの比較結果（分散分析）を表 2.7.6.9-6 に示す。

Cmax 及び AUClast の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間の下限値（Cmax: 78.36%、AUClast: 79.63%）は、相互作用がないことを判定するための許容範囲（80%～125%）よりわずかに下回っていた。AUCinf の 90%信頼区間は完全に 80%～125%の範囲内であった。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 の幾何最小二乗平均値は、キザルチニブ単独投与と比較してそれぞれ 14%、6%、及び 5%低かった。

表 2.7.6.9-6　ランソプラゾールカプセル併用投与時とキザルチニブ単独投与時のキザルチニブ薬物動態パラメータの比較（分散分析）: AC220-018 試験

Pharmacokinetic Parameter	Quizartinib + Lansoprazole (Test) N	Quizartinib Alone (Reference) N	Geo LS Mean[a] Quizartinib + Lansoprazole (Test)	Geo LS Mean[a] Quizartinib Alone (Reference)	Ratio (%)[b] (Test/ Reference)	90% CI Lower	90% CI Upper
Cmax (ng/mL)	32	30	90.26	104.81	86.11	78.36	94.64
AUClast (ng·h/mL)	32	30	7825.58	8328.87	93.96	79.63	110.86
AUCinf (ng·h/mL)	31[c]	30	8257.39	8664.66	95.30	80.16	113.30

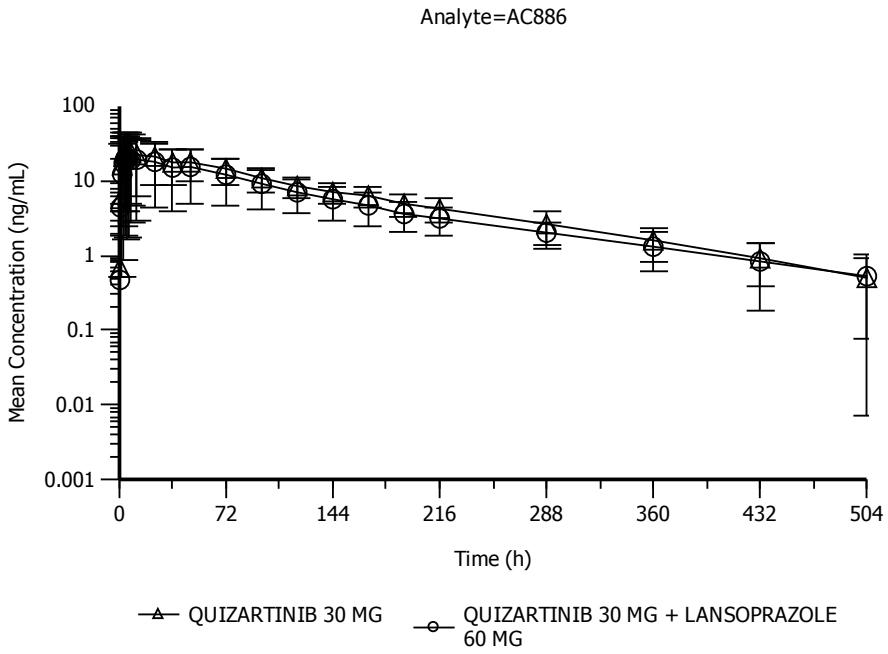
AUCinf = area under the plasma concentration-time curve to infinity; AUClast = area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to the last measurable plasma drug concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum plasma concentration; LS = least squares; Geo LSM = geometric least square mean
a: Geometric mean based on least squares (LS) mean
b: Ratio (%) = Geo LSM (Test)/Geo LSM (Reference)
c: For 1 subject*, AUCinf could not be estimated.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-2）Table 9.2

9.5.2　血漿中 AC886

キザルチニブ単独投与及びランソプラゾールと併用投与したときの血漿中 AC886 濃度（平均値±標準偏差）の推移を図 2.7.6.9-2 に示す。

血漿中 AC886 濃度の時間推移はキザルチニブ単独投与とランソプラゾールと併用投与したときで同様の推移を示した。

図 2.7.6.9-2　キザルチニブ単独投与及びランソプラゾールカプセル併用投与後の血漿中 AC886 濃度推移（平均値±標準偏差）: AC220-018 試験



Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-2）Figure 9.2

キザルチニブ単独投与及びランソプラゾールと併用投与したときの血漿中 AC886 薬物動態パラメータを投与群別に表 2.7.6.9-7 に示す。

Tmax の中央値は両投与群で同程度であった（範囲: 5.00～6.01 時間）。ランソプラゾール併用時の AC886 の Cmax、AUClast、及び AUCinf の幾何平均値は、キザルチニブ単独投与と比較してわずかに低かった。AC886 の $T_{1/2}$ の幾何平均値は両投与群で同程度であった。AUClast 及び AUCinf での AC886／キザルチニブ比の幾何平均値は両投与群で同程度であり、範囲は 0.267～0.334 であった。

表 2.7.6.9-7　血漿中 AC886 の薬物動態パラメータ: AC220-018 試験（1/2）

AC886	Quizartinib 30 mg Tablet Alone (n = 30)	Quizartinib 30 mg Tablet + Lansoprazole 2 × 30 mg Capsules (n = 32)
Cmax (ng/mL)		
Arithmetic Mean (SD)	25.8 (20.4)	22.1 (19.1)
Geometric Mean (CV%)	21.2 (66.52)	16.3 (91.50)

表 2.7.6.9-7　血漿中キザルチニブの薬物動態パラメータ: AC220-018 試験（2/2）

AC886	Quizartinib 30 mg Tablet Alone (n = 30)	Quizartinib 30 mg Tablet + Lansoprazole 2 × 30 mg Capsules (n = 32)
Tmax (h)		
Median (Minimum, Maximum)	5.00 (4.00, 72.00)	6.01 (3.02, 72.00)
AUClast (ng·h/mL)		
Arithmetic Mean (SD)	2960 (1000)	2400 (1190)
Geometric Mean (CV%)	2780 (38.12)	2090 (62.96)
AUCinf (ng·h/mL)	n = 29[a]	n = 29[b]
Arithmetic Mean (SD)	3000 (933)	2620 (1200)
Geometric Mean (CV%)	2850 (34.89)	2330 (55.37)
$T_{1/2}$(h)	n = 29[a]	n = 29[b]
Arithmetic Mean (SD)	98.3 (26.8)	101.0 (30.6)
Geometric Mean (CV%)	94.6 (29.15)	96.2 (33.85)
M/P AUClast		
Arithmetic Mean (SD)	0.403 (0.248)	0.403 (0.489)
Geometric Mean (CV%)	0.334 (71.70)	0.267 (106.50)
M/P AUCinf	n = 29[a]	n = 29[b]
Arithmetic Mean (SD)	0.394 (0.245)	0.425 (0.495)
Geometric Mean (CV%)	0.326 (71.26)	0.287 (103.02)

AUCinf = area under the plasma concentration-time curve to infinity; AUClast = area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to the last measurable plasma drug concentration; Cmax = maximum plasma concentration; CV% = coefficient of variation; h = hour(s); Kel = terminal elimination rate; M/P AUClast = metabolite-to-parent ratio for AUClast; M/P AUCinf = metabolite-to-parent ratio for AUCinf; SD = standard deviation; $T_{1/2}$ = terminal elimination half-life; Tmax = time to reach maximum plasma concentration
a: For 1 subject*, the Kel and parameters calculated using Kel could not be estimated.
b: For 3 subjects*, the Kel and parameters calculated using Kel could not be estimated.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-2） Table 9.3

AUC 及び Cmax について、キザルチニブ単独投与とランソプラゾールと併用投与したときの比較結果（分散分析）を表 2.7.6.9-8 に示す。

ランソプラゾールと併用投与したときの AC886 の Cmax、AUClast、及び AUCinf の幾何最小二乗平均値は、キザルチニブ単独投与と比較してそれぞれ 23%、25%、及び 18%低く、キザルチニブと同様の傾向が認められた。

表 2.7.6.9-8　ランソプラゾールカプセル併用投与時とキザルチニブ単独投与時の AC886 薬物動態パラメータの比較（分散分析）: AC220-018 試験

Pharmacokinetic Parameter	Quizartinib + Lansoprazole (Test) N	Quizartinib Alone (Reference) N	Geo LS Mean[a] Quizartinib + Lansoprazole (Test)	Geo LS Mean[a] Quizartinib Alone (Reference)	Ratio (%)[b] (Test/ Reference)	90% CI Lower	90% CI Upper
Cmax (ng/mL)	32	30	16.28	21.16	76.93	57.13	103.60
AUClast (ng·h/mL)	32	30	2088.32	2778.74	75.15	61.09	92.45
AUCinf (ng·h/mL)	29[c]	29[d]	2329.26	2847.75	81.79	67.50	99.11

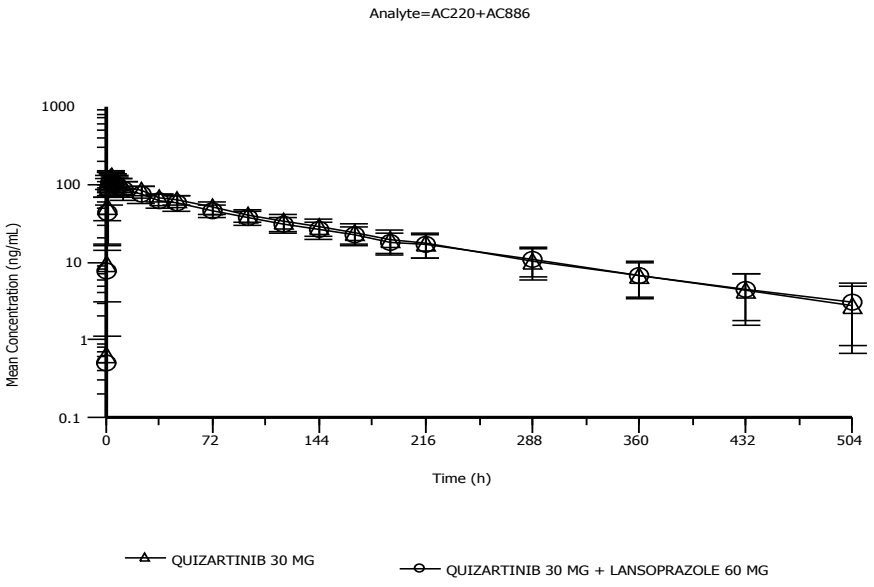
AUCinf = area under the plasma concentration-time curve to infinity; AUClast = area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to the last measurable plasma drug concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum plasma concentration; LS = least squares; Geo LSM = geometric least square mean
a: Geometric mean based on least squares (LS) mean
b: Ratio (%) = Geo LSM (Test)/Geo LSM (Reference)
c: For 3 subjects* , AUCinf could not be estimated.
d: For 1 subject* , AUCinf could not be estimated.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-2）table 9.4

9.5.3　血漿中キザルチニブ+ AC886

キザルチニブ単独投与及びランソプラゾールと併用投与したときの血漿中キザルチニブ+ AC886 濃度（平均値±標準偏差）の推移を図 2.7.6.9-3 に示す。

血漿中キザルチニブ+ AC886 濃度の時間推移はキザルチニブ単独投与とランソプラゾールと併用投与したときで同様の推移を示した。

図 2.7.6.9-3　キザルチニブ単独投与及びランソプラゾールカプセル併用投与後の血漿中キザルチニブ+ AC886 濃度推移（平均値及び標準偏差）: AC220-018 試験



Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-2）Figure 9.3

キザルチニブ単独投与及びランソプラゾールと併用投与したときの血漿中キザルチニブ+ AC886 薬物動態パラメータを投与群別に表 2.7.6.9-9 に示す。

Tmax の中央値は両投与群で同程度であった（4.00 時間）。ランソプラゾールと併用投与

したときのキザルチニブ+AC886 の Cmax、AUClast、及び AUCinf の幾何平均値は、キザルチニブ単独投与と比較してわずかに低かった。

表 2.7.6.9-9　血漿中キザルチニブ+AC886 の薬物動態パラメータ: AC220-018 試験

AC220 + AC886	Quizartinib 30 mg Tablet Alone (n = 30)	Quizartinib 30 mg Tablet + Lansoprazole 2 × 30 mg Capsules (n = 32)
Cmax (ng/mL)		
Arithmetic Mean (SD)	129 (20.8)	112 (32.1)
Geometric Mean (CV%)	127 (15.46)	108 (27.20)
Tmax (h)		
Median (Minimum, Maximum)	4.00 (2.00, 8.00)	4.00 (3.00, 8.00)
AUClast (ng·h/mL)		
Arithmetic Mean (SD)	11,700 (2270)	10,800 (2130)
Geometric Mean (CV%)	11,500 (20.16)	10,600 (22.10)
AUCinf (ng·h/mL)	n = 29[a]	n = 29[a]
Arithmetic Mean (SD)	12,300 (2600)	11,400 (2330)
Geometric Mean (CV%)	12,000 (22.16)	11,100 (23.25)

AUCinf = area under the plasma concentration-time curve to infinity; AUClast = area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to the last measurable plasma drug concentration; Cmax = maximum plasma concentration; CV% = coefficient of variation; h = hour(s); SD = standard deviation; Tmax = time to reach maximum plasma concentration
a: The terminal elimination phase for AC220 and/or AC886 could not be characterized for some subjects; AUCinf for AC220 + AC886 was not reportable for these subjects.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-2） Table 9.5

AUC 及び Cmax について、キザルチニブ単独投与とランソプラゾールと併用投与したときの比較結果（分散分析）を表 2.7.6.9-10 に示す。

ランソプラゾールと併用投与したときのキザルチニブ+AC886 の Cmax、AUClast、及び AUCinf の幾何最小二乗平均値は、キザルチニブ単独投与と比較してそれぞれ 15%、8%、及び 7%低く、キザルチニブと同様の傾向が認められた。

表 2.7.6.9-10　ランソプラゾールカプセル併用投与時とキザルチニブ単独投与時のキザルチニブ+AC886 薬物動態パラメータの比較（分散分析）: AC220-018 試験

Pharmacokinetic Parameter	Quizartinib + Lansoprazole (Test) N	Quizartinib Alone (Reference) N	Geo LS Mean[a] Quizartinib + Lansoprazole (Test)	Geo LS Mean[a] Quizartinib Alone (Reference)	Ratio (%)[b] (Test/ Reference)	90% CI Lower	90% CI Upper
Cmax (ng/mL)	32	30	108.20	127.31	84.99	77.42	93.30
AUClast (ng·h/mL)	32	30	10,561.80	11,525.27	91.64	83.84	100.16
AUCinf (ng·h/mL)	29[c]	29[c]	11,127.34	12,012.49	92.63	83.94	102.22

AUCinf = area under the plasma concentration-time curve to infinity; AUClast = area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to the last measurable plasma drug concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum plasma concentration; LS = least squares; Geo LSM = geometric least square mean
a: Geometric mean based on least squares (LS) mean
b: Ratio (%) = Geo LSM (Test)/Geo LSM (Reference)
c: The terminal elimination phase for AC220 and/or AC886 could not be characterized for some subjects; AUCinf for AC220 + AC886 was not reportable for these subjects.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-2）Table 9.6

9.6　安全性の結果

9.6.1　有害事象・副作用の分析

9.6.1.1　有害事象

9.6.1.1.1　有害事象の要約

すべての有害事象を付録 表 2.7.6.9-11 及び付録 表 2.7.6.9-12 に示す。

本試験では死亡、重篤な有害事象、又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、キザルチニブ単独投与及びランソプラゾール併用投与（Day 5）後に重度の有害事象は認められなかった。

ランソプラゾール併用投与群の 33 名中 5 名（15.2%）に Day 1 のランソプラゾール投与後かつ Day 5 のキザルチニブ投与前に 6 件の有害事象が認められた。このうち 3 名（9.1%）に発現した 4 件の有害事象は、治験責任医師により因果関係ありと判定された。

Day 5 にキザルチニブを投与されたキザルチニブ単独投与群及びランソプラゾール併用投与群の被験者のうち、20 名（31.7%）に 39 件の有害事象が認められた（キザルチニブ単独投与群: 9 名［30.0%］24 件、ランソプラゾール併用投与群: 11 名［33.3%］15 件）。3 名（4.8%）に発現した 10 件の有害事象はキザルチニブ投与との因果関係ありと判定された（キザルチニブ単独投与群: 2 名［6.7%］7 件、ランソプラゾール併用投与群: 1 名［3.0%］3 件）。1 名（3.0%）に発現した 1 件の有害事象はランソプラゾール投与との因果関係ありと判定された。

9.6.1.1.2　比較的よく見られる有害事象

ランソプラゾール併用投与群で Day 1 のランソプラゾール投与後かつ Day 5 のキザルチニブ投与前に発現した有害事象の発現状況を付録 表 2.7.6.9-11 に示す。

Day 5 のキザルチニブ投与後に発現した有害事象の発現状況を付録 表 2.7.6.9-12 に示す。

ランソプラゾール併用投与群で Day 1 のランソプラゾール投与後かつ Day 5 のキザルチニブ投与前に 2 名以上の被験者に発現した有害事象は報告されなかった。

Day 5 のキザルチニブ投与後の有害事象で比較的よく見られた有害事象（いずれかの群で 2 名以上）は頭痛（キザルチニブ単独投与群: 3 名［10.0%］、ランソプラゾール併用投与群: 0 名）、上気道感染（キザルチニブ単独投与群: 2 名［6.7%］、ランソプラゾール併用投与群: 3 名［9.1%］）、及び筋緊張（キザルチニブ単独投与群: 2 名［6.7%］、ランソプラゾール併用投与群: 0 名）であった。

9.6.1.1.3　重症度別有害事象

キザルチニブ単独投与群又はランソプラゾール併用投与群で Day 5 にキザルチニブを投与された被験者のうち 19 名（30.2%）に軽度の有害事象が報告された（キザルチニブ単独投与群: 8 名［26.7%］、ランソプラゾール併用投与群: 11 名［33.3%］）（付録 表 2.7.6.9-13）。キザルチニブ単独投与群の被験者 1 名（1.6%）に中等度の有害事象が発現した（3[redacted] 歳白人女性が Day 5 及び Day 6 に頭痛を発現し、いずれもキザルチニブ投与との因果関係ありと判定された）。頭痛は Day 5 に消失した後、Day 6 に再発し、治療によって消失した。Day 5 にキザル

チニブを投与された被験者に重度の有害事象は報告されなかった。

9.6.1.2 副作用

9.6.1.2.1 比較的よく見られる副作用

ランソプラゾール併用投与群で Day 1 のランソプラゾール投与後、かつ Day 5 のキザルチニブ投与前に発現したランソプラゾール投与に関連する副作用の発現状況を付録 表 2.7.6.9-14 に示す。

3 名（9.1%）の被験者にランソプラゾール投与に関連する副作用（浮動性めまい、頭痛、及び上腹部痛: 各 1 名［3.0%］）が発現した。

Day 5 のキザルチニブ投与後に発現したキザルチニブ投与に関連する副作用の発現状況を付録 表 2.7.6.9-15 に示す。

全体として、3 名（4.8%）の被験者にキザルチニブ投与に関連する副作用が発現した（キザルチニブ単独投与群: 2 名［6.7%］、ランソプラゾール併用投与群: 1 名［3.0%］）。いずれの投与群でも 2 名以上の被験者に発現したキザルチニブ投与に関連する副作用は認められなかった。

Day 5 のキザルチニブ投与後に発現したランソプラゾールに関連する副作用を付録 表 2.7.6.9-16 に示す。

ランソプラゾール併用投与群で Day 5 のキザルチニブ投与後に発現したランソプラゾール投与に関連する副作用は便秘 1 名（3.0%）であった。

9.6.1.3 死亡

死亡は認められなかった。

9.6.1.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

9.6.1.5 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

9.6.2 臨床検査値

9.6.2.1 血液学的検査

血液学的検査の測定値及びベースラインからの変化量はキザルチニブ単独投与群及びランソプラゾール併用投与群間で同程度であった。試験期間を通していずれの投与群でも血液学的検査項目の値に注目すべき傾向は認められなかった。

8 名の被験者（キザルチニブ単独投与群: 4 名、ランソプラゾール併用投与群: 4 名）にキザルチニブ投与後に白血球数減少が認められた。測定された白血球の値はすべて重症度が NCI 有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）ver. 4.03 の

Grade 1 又は 2 であり、治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断された。これらの値はすべて試験終了時に正常値に戻っていた。

3 名の被験者（キザルチニブ単独投与群: 2 名、ランソプラゾール併用投与群: 1 名）でキザルチニブ投与後に Grade 2 の好中球減少症が認められた。これらの事象は治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断され、試験終了時に消失していた。

1 名の被験者（キザルチニブ単独投与群）は Day 4 に血小板数減少が認められ、キザルチニブ投与前に試験から除外された。

9.6.2.2 血液生化学検査

血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量はキザルチニブ単独投与群及びランソプラゾール併用投与群間で同程度であった。試験期間を通していずれの投与群でも血液生化学検査項目の値に注目すべき傾向は認められなかった。

9.6.2.3 尿検査

治験責任医師によりすべての被験者の尿検査パラメータは正常であり、臨床的に重要ではないと判断された。

9.6.3 バイタルサイン

バイタルサインの測定値及びベースラインからの変化量はキザルチニブ単独投与群及びランソプラゾール併用投与群間で同程度であった。試験期間を通していずれの投与群でもバイタルサインの値に注目すべき傾向は認められなかった。

9.6.4 心電図

キザルチニブ単独投与群及びランソプラゾール併用投与群のほとんどの被験者は Fridericia の式を用いて補正された QT 間隔（corrected QT interval using the Fridericia's formula: QTcF）の最高値が 450 msec 以下であり、ベースラインからの最高変化量が 30 msec 以下であった。QTcF の最高値が 450 msec を超え 480 msec 以下であった被験者はキザルチニブ単独投与群 2 名（6.7%）及びランソプラゾール併用投与群 0 名であった。QTcF の最高値が 480 msec を超えた被験者はいなかった。

QTcF のベースラインからの最高変化量が 30 msec を超え 60 msec 以下であった被験者はキザルチニブ単独投与群 1 名（3.3%）及びランソプラゾール併用投与群 1 名（3.0%）であった。QTcF のベースラインからの最高変化量が 60 msec を超えた被験者はいなかった。

試験中に臨床的に重要な心電図パラメータの変化は報告されなかった。

9.7 結論

薬物動態

- キザルチニブ及びランソプラゾール間の薬物動態的相互作用はわずかで臨床的に重要

ではないと考えられ、キザルチニブは胃内 pH 調整剤（プロトンポンプ阻害剤、H_2 遮断剤、制酸剤等）との併用投与が可能と考えられた。

安全性

- 健康成人を対象としたキザルチニブ塩酸塩 30 mg の単回単独投与及びランソプラゾールとの併用投与は安全であり、忍容性は良好であった。

10. AC220-012 試験—A Phase 1, Open-Label, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Ketoconazole and Rifampin on the Pharmacokinetics of AC220 and its Active Metabolite, AC886, in Healthy Volunteers—

…… 5.3.3.4-3

10.1 治験方法

表 2.7.6.10-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概略: AC220-012 試験（1/2）

試験の目的	主要目的: • ケトコナゾールによるチトクロム P450（cytochrome P450: CYP）3A 阻害及びリファンピシンによる CYP3A 誘導がキザルチニブ及び活性代謝物 AC886 の薬物動態に及ぼす影響を検討する。 副次目的: • キザルチニブ塩酸塩をプラセボ、ケトコナゾール、又はリファンピシンと併用投与（以下、それぞれ、プラセボ併用、ケトコナゾール併用、リファンピシン併用とする）したときの忍容性及び安全性を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]（米国）
試験実施期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の治験薬投与開始日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	主な選択基準: 1) 18 歳以上 55 歳以下の健康成人男女 2) BMI が 19 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下の者 3) 非喫煙者 4) 既往歴、身体所見、12 誘導心電図（基準値範囲内）、及び臨床検査値に基づいた健康状態が良好な者 主な除外基準: 1) 臨床的に重要な薬物アレルギーの既往歴がある者 2) 臨床的に重要な心血管疾患の既往歴又は合併症を有する者 3) スクリーニング時の心電図（3 回測定）で Fridericia の式を用いて補正された QT 間隔（corrected QT interval using the Fridericia's formula: QTcF）の平均値が 450 msec 以上である者 4) スクリーニング時又は Day −1 の既往歴、身体所見、心電図、又は臨床検査値に、臨床的に重要な疾患又は臨床検査値の異常が認められた者
試験デザイン	本試験は、非盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験である。被験者を、ケトコナゾール併用群、リファンピシン併用群、プラセボ併用群からなる 3 群に 1 : 1 : 1 の割合で無作為に割り付けた。
計画時被験者数	78 名（3 群に 26 名ずつ）
治験薬	キザルチニブ塩酸塩経口液剤 60 mg（キザルチニブ塩酸塩粉末［ロット番号: 220288］を調製） プラセボカプセル（ロット番号: C144203） ケトコナゾール錠 200 mg（ロット番号: 30215456A 及び 30215662A） リファンピシンカプセル 300 mg（ロット番号: ME110126）

表 2.7.6.10-1　試験方法の概略: AC220-012 試験（2/2）

用法・用量 投与期間	すべての被験者は、Day 8 にキザルチニブ塩酸塩 60 mg を経口液剤として単回経口投与し、以下を併用した。 プラセボ併用群は、プラセボカプセル 2 カプセルを 1 日 1 回、20 日間（Day 1～Day 20）経口投与した。 ケトコナゾール併用群は、ケトコナゾール錠 200 mg 2 錠（400 mg）を 1 日 1 回、20 日間（Day 1～Day 20）経口投与した。 リファンピシン併用群は、リファンピシンカプセル 300 mg 2 カプセル（600 mg）を 1 日 1 回、16 日間（Day 1～Day 16）経口投与した。 いずれも空腹時に約 240 mL の水で服用した。
評価項目	薬物動態: キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+AC886 の血漿中濃度、並びに以下に示す薬物動態パラメータ Cmax、Tmax、AUClast、AUCinf、未変化体に対する代謝物の AUC 比（AC886／キザルチニブ比［AUClast］、AC886／キザルチニブ比［AUCinf］）、Kel（キザルチニブ及び AC886 のみ）、$T_{1/2}$（キザルチニブ及び AC886 のみ）、CL/F（キザルチニブのみ）、Vz/F（キザルチニブのみ） 安全性: 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見 なお、TEAE that was considered by the Investigator to be related to study drug を本項では副作用と記載した。
評価スケジュール	表 2.7.6.10-2、表 2.7.6.10-3、及び表 2.7.6.10-4 参照
統計解析手法	薬物動態: キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+AC886 の薬物動態に対するケトコナゾールの CYP3A 阻害作用及びリファンピシンの CYP3A 誘導作用を評価するため、分散分析を用いて、対数変換した薬物動態パラメータ値より最小二乗平均値の差及びその 90%信頼区間を算出した。それらを逆対数変換することにより Cmax、AUClast、及び AUCinf の 2 群間（プラセボ併用に対するケトコナゾール併用又はリファンピシン併用）の幾何最小二乗平均値の比とその 90%信頼区間を算出した。

表 2.7.6.10-2　評価スケジュール（プラセボ併用群）: AC220-012 試験

Activity	Screening (<21 days from Day −1)	Day −1	Day 1	Days 2 through 4	Days 5 through 7	Day 8	Days 9 through 17	Days 18 through 21	Day 29 (final follow-up visit)[r]
Signed written informed consent	X								
Assessment of inclusion and exclusion criteria	X	X							
Medical history and demographics	X								
Determination of height, weight, and body mass index	X	X[e]				X[e]			X[e]
Physical examination		X							X
12-lead ECGs[a]	X	X			X[h]	X	X[l]		
Vital signs	X	X	X[f]		X[f]	X[j]	X[f]		X
Clinical laboratory tests (hematology, chemistry, urinalysis)	X	X			X[h]		X[m]		X
Serologic tests (hepatitis B and C, HIV, tuberculosis)	X								
Urine drug testing and Breathalyzer testing	X	X			X[i]				X
Pregnancy testing[b]	X	X			X[i]				X
Collection of pharmacogenomics blood sample			X						
Admission to study site		X			X[i]				
Randomization		X							
Placebo administration at study site			X[g]		X[g]	X[k]	X[g]	X[g,o]	
Placebo consumption at home				X[g]				X[g,p]	
Overnight fast					X[h]				
AC220 administration						X[k]			
Collection of plasma samples for AC220/AC886 PK determinations						X	X	X[q]	
Review of medication history	X								
Review of concomitant medications[c]	X	X	X		X	X	X	X[q]	X
Review of AEs/SAEs			X		X	X	X	X[q]	X
Issuance of subject diaries			X				X[n]	X[o]	
Dispensing of placebo capsules to be taken at home			X				X[n]	X[o]	
Recording of morning meal times, placebo dose times, number of capsules taken each day, and concomitant medications in subject diaries				X				X[p]	
Collection of subject diaries					X[i]			X[q]	
Discharge from study site[d]			X				X[n]		

AE = adverse event; ECG = electrocardiogram; FSH = follicle-stimulating hormone; HIV = human immunodeficiency virus; PK = pharmacokinetics; SAE = serious adverse event.
a: Electrocardiograms were recorded in triplicate (3 separate ECGs at least 3 minutes apart) at Screening and on Days −1, 7, 8, and 9. Electrocardiograms were obtained once, in triplicate, at Screening and on Day −1. Electrocardiograms were obtained on Day 7 at 24, 22, 21, 20, and 16 hours before quizartinib administration. Electrocardiograms were obtained starting on Day 8 before quizartinib administration and at 2, 3, 4, 8, and 24 hours after quizartinib administration, and otherwise as clinically indicated.
b: Women of childbearing potential had a negative serum pregnancy test result. Serum FSH was determined at Screening in

postmenopausal women.
c: AC220/AC886 PK plasma samples were collected starting on Day 8 before quizartinib administration and at 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, 216, 264, and 312 hours after quizartinib administration.
d: Subjects were discharged in the morning after completion of study procedures.
e: Determination of weight only.
f: Before placebo administration; on Day 9, 24 hours after quizartinib administration.
g: Approximately 1 hour before or 2 hours after a meal. Placebo capsules were taken between 07:00 and 09:00 (24-hour clock time) with approximately 240 mL of water.
h: Day 7.
i: Day 5. Subjects were instructed not to eat before arriving at the study site.
j: Before quizartinib administration and at 2 and 4 hours after quizartinib administration.
k: On an empty stomach, following overnight fasting for 10 hours before dosing, and continuing to fast for 4 hours after dosing. Subjects could consume water as desired, except for the period 1 hour before and 1 hour after dosing. Beverages other than water were prohibited during fasting. Quizartinib solution and placebo capsules were administered between 07:00 and 09:00 (24-hour clock time) with approximately 240 mL of water. Quizartinib and placebo were administered no more than 5 minutes apart. Subjects remained seated, standing, or ambulatory for 4 hours after dosing, except as necessitated by the occurrence of an AE and/or study procedures such as ECGs.
l: Day 9.
m: Days 9 and 17.
n: Day 17.
o: Day 19. Subjects were instructed not to eat before arriving at the study site.
p: Days 18 and 20.
q: Days 19 and 21.
r: At study completion within ±1 day of Day 29, or within 7 days (±1 day) of premature withdrawal.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3）Table 9-2

表 2.7.6.10-3　評価スケジュール（ケトコナゾール併用群）: AC220-012 試験

Activity	Screening (<21 days from Day −1)	Day −1	Day 1	Days 2 through 4	Days 5 through 7	Day 8	Days 9 through 17	Days 18 through 21	Day 29 (final follow-up visit)[t]
Signed written informed consent	X								
Assessment of inclusion and exclusion criteria	X	X							
Medical history and demographics	X								
Determination of height, weight, and body mass index	X	X[f]				X[f]			X[f]
Physical examination		X							X
12-lead ECGs[a]	X	X			X[i]	X	X[n]		
Vital signs	X	X	X[g]		X[g]	X[l]	X[g]		X
Clinical laboratory tests (hematology, chemistry, urinalysis)	X	X			X[i]		X[o]		X
Serologic tests (hepatitis B and C, HIV, tuberculosis)	X								
Urine drug testing and Breathalyzer testing	X	X			X[j]				X
Pregnancy testing[b]	X	X			X[j]				X
Collection of pharmacogenomics blood sample			X						
Admission to study site		X			X[j]				
Randomization		X							
Ketoconazole administration at study site			X[h]		X[h]	X[m]	X[h]	X[h,q]	
Ketoconazole consumption at home				X[h]				X[h,r]	
Overnight fast					X[i]				
AC220 administration						X[m]			
Collection of plasma samples for AC220/AC886 PK determinations[c]						X	X	X[s]	
Collection of plasma samples for ketoconazole determinations[d]					X[k]	X	X[n]		
Review of medication history	X								
Review of concomitant medications	X	X	X		X	X	X	X[s]	X
Review of AEs/SAEs			X		X	X	X	X[s]	X
Issuance of subject diaries			X				X[p]	X[q]	
Dispensing of ketoconazole tablets to be taken at home			X				X[p]	X[q]	
Recording of morning meal times, ketoconazole dose times, number of tablets taken each day, and concomitant medications in subject diaries				X				X[r]	
Collection of subject diaries					X[j]			X[s]	
Discharge from study site[e]			X				X[p]		

AE = adverse event; ECG = electrocardiogram; FSH = follicle-stimulating hormone; HIV = human immunodeficiency virus; PK = pharmacokinetics; SAE = serious adverse event.

a: Electrocardiograms were recorded in triplicate (3 separate ECGs at least 3 minutes apart) at Screening and on Days −1, 7, 8, and 9. Electrocardiograms were obtained once, in triplicate, at Screening and on Day −1. Electrocardiograms were obtained on Day 7 at 24, 22, 21, 20, and 16 hours before quizartinib administration. Electrocardiograms were obtained starting on Day 8 before quizartinib administration and at 2, 3, 4, 8, and 24 hours after quizartinib administration, and otherwise as clinically indicated.
b: Women of childbearing potential had a negative serum pregnancy test result. Serum FSH was determined at Screening in postmenopausal women.
c: AC220/AC886 PK plasma samples were collected starting on Day 8 before quizartinib administration and at 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, 216, 264, and 312 hours after quizartinib administration.
d: Plasma samples for determination of plasma ketoconazole were collected on Days 6 through 8 before ketoconazole administration and at 2 hours (Day 8) and 24 hours (Day 9) after the Day 8 ketoconazole dose.
e: Subjects were discharged in the morning after completion of study procedures.
f: Determination of weight only.
g: Before ketoconazole administration; on Day 9, 24 hours after quizartinib administration.
h: Approximately 1 hour before or 2 hours after a meal. Ketoconazole tablets were taken between 07:00 and 09:00 (24-hour clock time) with approximately 240 mL of water.
i: Day 7.
j: Day 5. Subjects were instructed not to eat before arriving at the study site.
k: Days 6 and 7.
l: Before quizartinib administration and at 2 and 4 hours after quizartinib administration.
m: On an empty stomach, following overnight fasting for 10 hours before dosing, and continuing to fast for 4 hours after dosing. Subjects could consume water as desired, except for the period 1 hour before and 1 hour after dosing. Beverages other than water were prohibited during fasting. Quizartinib solution and ketoconazole tablets were administered between 07:00 and 09:00 (24-hour clock time) with approximately 240 mL of water. Quizartinib and ketoconazole were administered no more than 5 minutes apart. Subjects remained seated, standing, or ambulatory for 4 hours after dosing, except as necessitated by the occurrence of an AE or study procedures such as ECGs.
n: Day 9.
o: Days 9 and 17.
p: Day 17.
q: Day 19. Subjects were instructed not to eat before arriving at the study site.
r: Days 18 and 20.
s: Days 19 and 21.
t: At study completion within ±1 day of Day 29, or within 7 days (±1 day) of premature withdrawal.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3）Table 9-3

表 2.7.6.10-4　評価スケジュール（リファンピシン併用群）: AC220-012 試験

Activity	Screening (<21 days from Day −1)	Day −1	Day 1	Days 2 through 4	Days 5 through 7	Day 8	Days 9 through 17	Day 29 (final follow-up visit)[r]
Signed written informed consent	X							
Assessment of inclusion and exclusion criteria	X	X						
Medical history and demographics	X							
Determination of height, weight, and body mass index	X	X[f]				X[f]		X[f]
Physical examination		X						X
12-lead ECGs[a]	X	X			X[i]	X	X[m]	
Vital signs	X	X	X[g]		X[g]	X[k]	X[g]	X
Clinical laboratory tests (hematology, chemistry, urinalysis)	X	X			X[i]		X[n]	X
Serologic tests (hepatitis B and C, HIV, tuberculosis)	X							
Urine drug testing and Breathalyzer testing	X	X			X[j]			X
Pregnancy testing[b]	X	X			X[j]			X
Collection of pharmacogenomics blood sample			X					
Admission to study site		X			X[j]			
Randomization		X						
Rifampin administration at study site			X[h]		X[h]	X[l]	X[h,o]	
Rifampin consumption at home				X[h]				
Overnight fast					X[i]			
AC220 administration						X[l]		
Collection of plasma samples for AC220/AC886 PK determinations[c]						X	X	
Collection of urine samples for determination of 6β-hydroxycortisol/cortisol ratio[d]			X			X	X[p]	
Review of medication history	X							
Review of concomitant medications	X	X	X		X	X	X	X
Review of AEs/SAEs			X		X	X	X	X
Issuance of subject diaries			X					
Dispensing of rifampin capsules to be taken at home			X					
Recording of morning meal times, rifampin dose times, number of capsules taken each day, and concomitant medications in subject diaries				X				
Collection of subject diaries					X[j]			
Discharge from study site[e]			X				X[q]	

AE = adverse event; ECG = electrocardiogram; FSH = follicle-stimulating hormone; HIV = human immunodeficiency virus; PK = pharmacokinetics; SAE = serious adverse event.
a: Electrocardiograms were recorded in triplicate (3 separate ECGs at least 3 minutes apart) at Screening and on Days −1, 7, 8, and 9. Electrocardiograms were obtained once, in triplicate, at Screening and on Day −1. Electrocardiograms were obtained on Day 7 at 24, 22, 21, 20, and 16 hours before quizartinib administration. Electrocardiograms were obtained starting on Day 8 before quizartinib administration and at 2, 3, 4, 8, and 24 hours after quizartinib administration, and otherwise as clinically indicated.
b: Women of childbearing potential had a negative serum pregnancy test result. Serum FSH was determined at Screening in postmenopausal women.
c: AC220/AC886 PK plasma samples were collected starting on Day 8 before quizartinib administration and at 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5,

6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, and 216 hours after quizartinib administration.
d: Urine samples for determination of the 6β-hydroxycortisol/cortisol ratio were collected before rifampin administration on Days 1 and 16, and before administration of quizartinib and rifampin on Day 8.
e: Subjects were discharged in the morning after completion of study procedures.
f: Determination of weight only.
g: Before rifampin administration; on Day 9, 24 hours after quizartinib administration.
h: Approximately 1 hour before or 2 hours after a meal. Rifampin capsules were taken between 07:00 and 09:00 (24-hour clock time) with approximately 240 mL of water.
i: Day 7.
j: Day 5. Subjects were instructed not to eat before arriving at the site.
k: Before quizartinib administration and at 2 and 4 hours after quizartinib administration.
l: On an empty stomach, following overnight fasting for 10 hours before dosing, and continuing to fast for 4 hours after dosing. Subjects could consume water as desired, except for the period 1 hour before and 1 hour after dosing. Beverages other than water were prohibited during fasting. Quizartinib solution and rifampin capsules were administered between 07:00 and 09:00 (24-hour clock time) with approximately 240 mL of water. Quizartinib and rifampin were administered no more than 5 minutes apart. Subjects remained seated, standing, or ambulatory for 4 hours after dosing, except as necessitated by the occurrence of an AE or study procedures such as ECGs.
m: Day 9.
n: Days 9 and 17.
o: Days 9 through 16.
p: Day 16.
q: Day 17.
r: At study completion within ±1 day of Day 29, or within 7 days (±1 day) of premature withdrawal.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3）Table 9-4

10.1.1 被験者数の設定根拠

キザルチニブから AC886 への代謝は変動しやすい。しかし、キザルチニブ及び AC886 の有効性並びに標的の選択性はともに等しく、キザルチニブ投与による全体的な薬理作用は、キザルチニブ及び AC886 の薬理作用の総和となる。したがって、分析対象物はキザルチニブ + AC886 であり、本試験の検出力はこの分析対象物の変動に依存することになる。各投与群の被験者数を 24 名とした場合、並行群間比較試験デザインでは、健康成人対象の先行試験でキザルチニブ+ AC886 の Cmax の変動係数が 26.1%であったことに基づくと、有意水準 0.05 において、標準投与の平均値に対する試験投与の平均値の比が 0.800 未満であるとする帰無仮説と標準投与の平均値に対する試験投与の平均値の比が 1.250 超であるとする帰無仮説をいずれも棄却するための検出力は 80%となった。被験者の試験中止を考慮し、各群 26 名を登録した。各群の被験者数が 24 名を下回らない限り、本試験を中止した被験者の交代は行わないこととした。

10.1.2 用法・用量の設定根拠

キザルチニブ塩酸塩の投与量（60 mg）は、先行試験で QTcF 延長が認められた用量を下回る臨床上で意義のある用量であることを理由に設定した。キザルチニブ塩酸塩の投与量は、他の臨床試験から得られたデータに基づき、必要に応じて減量することとした。ケトコナゾールの投与量（1 日 1 回 400 mg）とリファンピシンの投与量（1 日 1 回 600 mg）は、試験中の CYP3A の十分な阻害又は誘導作用を確保するための薬物相互作用試験用の推奨用量であった。

10.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.10-5 に示す。

合計 83 名の被験者を無作為割付して治験薬を投与し、74 名が Day 29 まで試験を完了した。

試験を完了した被験者の内訳はケトコナゾール併用群が 24 名（80%）、リファンピシン併用群が 25 名（93%）、プラセボ併用群が 25 名（96%）であった。9 名が試験を中止し、その内訳は有害事象による中止が 7 名（ケトコナゾール併用群 6 名、リファンピシン併用群 1 名）、同意撤回による中止が 1 名（リファンピシン併用群）、及び 1 名は追跡不能（プラセボ併用群）であった。

表 2.7.6.10-5 被験者の内訳: AC220-012 試験

	60 mg Quizartinib + 400 mg Ketoconazole QD N (%)	60 mg Quizartinib + 600 mg Rifampin QD N (%)	60 mg Quizartinib + Placebo QD N (%)	Overall N (%)
Randomized	30 (100%)	27 (100%)	26 (100%)	83 (100%)
Dosed	30 (100%)	27 (100%)	26 (100%)	83 (100%)
Replaced	4 (13%)	1 (4%)	---	5 (6%)
Completed	24 (80%)	25 (93%)	25 (96%)	74 (89%)
Withdrawal	6 (20%)	2 (7%)	1 (4%)	9 (11%)
Adverse Event	6 (20%)	1 (4%)	---	7 (8%)
Major protocol deviation	---	---	---	---
Lost to follow-up	---	---	1 (4%)	1 (1%)
Study termination	---	---	---	---
Pregnancy	---	---	---	---
Subject noncompliance with study procedures or site rules	---	---	---	---
Withdrawal of informed consent	---	1 (4%)	---	1 (1%)
Use of a prohibited concomitant medication, supplement, food, or beverage	---	---	---	---

N = number of subjects
Completed: subjects received the single dose of quizartinib and completed all end of study procedures.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3） Table 10-1

10.3 解析対象

無作為割付集団及び安全性解析対象集団には 83 名、薬物動態解析対象集団には 77 名が採用された。6 名の被験者は、十分な薬物動態データが得られないまま試験を中止したため、統計解析計画書に基づき、薬物動態解析対象集団から除外した。

10.4 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.10-6 に示す。

平均年齢、体重、身長、BMI、及び男女の割合は全投与群で同程度であった。ベースライン（Day −1）前に既往歴に臨床的に重要な所見が認められる被験者はいなかった。

表 2.7.6.10-6　被験者背景: AC220-012 試験

Demographic		Statistic	60 mg Quizartinib + 400 mg Ketoconazole QD	60 mg Quizartinib + 600 mg Rifampin QD	60 mg Quizartinib + Placebo QD	Overall
Age (years)		Mean	32.6	30.0	30.3	31.0
		SD	10.05	8.51	10.71	9.75
		Median	30.0	27.0	27.0	28.0
		Min	18	18	19	18
		Max	54	48	51	54
		N	30	27	26	83
Sex	Male		21 (70%)	20 (74%)	19 (73%)	60 (72%)
	Female		9 (30%)	7 (26%)	7 (27%)	23 (28%)
Race	White		21 (70%)	15 (56%)	18 (69%)	54 (65%)
	Black or African American		5 (17%)	7 (26%)	4 (15%)	16 (19%)
	Asian		1 (3%)	2 (7%)	2 (8%)	5 (6%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander		---	---	---	---
	American Indian/Alaska Native		---	---	---	---
	Other		3 (10%)	3 (11%)	2 (8%)	8 (10%)
Ethnicity	Hispanic or Latino		3 (10%)	1 (4%)	1 (4%)	5 (6%)
	Not Hispanic or Latino		27 (90%)	26 (96%)	25 (96%)	78 (94%)
Body Weight		Mean	74.85	76.81	78.77	76.72
(kg)		SD	9.391	10.961	13.208	11.185
		Median	73.80	75.50	75.95	74.90
		Min	55.4	57.9	58.3	55.4
		Max	99.7	101.4	108.0	108.0
		N	30	27	26	83
Height (cm)		Mean	174.82	173.40	175.06	174.43
		SD	9.717	10.411	10.240	10.013
		Median	175.40	175.80	173.90	175.10
		Min	156.0	151.0	156.8	151.0
		Max	192.5	191.9	199.3	199.3
		N	30	27	26	83
BMI (kg/m^2)		Mean	24.51	25.54	25.58	25.18
		SD	2.603	2.835	2.603	2.696
		Median	24.80	25.80	25.75	25.40
		Min	20.9	20.6	19.6	19.6
		Max	29.4	30.0	29.7	30.0
		N	30	27	26	83

N = number of subjects
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3）Table 10-3

10.5 薬物動態の結果

キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+AC886 の単回経口投与時の薬物動態解析結果を要約した。ただし、解析で使用した血漿中濃度データは、氷中で最大 20 分間保存されてい

た薬物動態用血液検体を用いて算出したため、薬物動態解析結果の解釈には限界があると考えられる。その理由は、他の評価試験でのヒトにおけるキザルチニブ及び AC886 の血液及び血漿への分配比の評価では、いずれの化合物も血球への移行性が高く、血液検体を氷中で保存した場合、この移行率が低下することが示されたためである。本事象は、血漿中ケトコナゾール濃度のデータ及び尿中 6β-水酸化コルチゾール／コルチゾール比のデータには影響しない。

10.5.1 血漿中ケトコナゾール濃度

Day 6～Day 8 の投与前の個々の被験者の血漿中ケトコナゾール濃度及びその平均値から、概ね Day 8 までに定常状態に達することが示された。

10.5.2 リファンピシンの尿中 6β-水酸化コルチゾール／コルチゾール比

リファンピシン（600 mg）投与時の尿中 6β-水酸化コルチゾール／コルチゾール比の平均値は、Day 1 には 10.4 であったのが、リファンピシン併用時の Day 8 には 35.8 に上昇し、8 日間のリファンピシン投与が CYP3A 酵素を誘導したことを示していた。

10.5.3 プラセボ併用、ケトコナゾール併用、又はリファンピシン併用下で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 の薬物動態

10.5.3.1 血漿中キザルチニブ

キザルチニブ塩酸塩 60 mg をプラセボ併用、ケトコナゾール 400 mg 併用、又はリファンピシン 600 mg 併用下で単回経口投与したときの血漿中キザルチニブ濃度（算術平均値±標準偏差）の推移を図 2.7.6.10-1 に示す。また、血漿中キザルチニブの薬物動態パラメータの幾何平均値を男女別に表 2.7.6.10-7 に示す。

キザルチニブをプラセボ併用、ケトコナゾール併用、又はリファンピシン併用下で単回経口投与したとき、キザルチニブの Tmax の中央値はそれぞれ 4.00 時間、4.00 時間、及び 3.00 時間であった。Cmax 到達後、キザルチニブの $T_{1/2}$ の幾何平均値は、ケトコナゾール併用下（114 時間）ではプラセボ併用下（74.1 時間）と比較して長くなり、リファンピシン併用下（28.1 時間）では短くなった。

ケトコナゾール併用では、プラセボ併用と比較してキザルチニブへの曝露は増加し、Cmax の幾何平均値は 199 ng/mL から 280 ng/mL に上昇し、AUCinf の幾何平均値は 14,558 ng·h/mL から 30,370 ng·h/mL に上昇した。

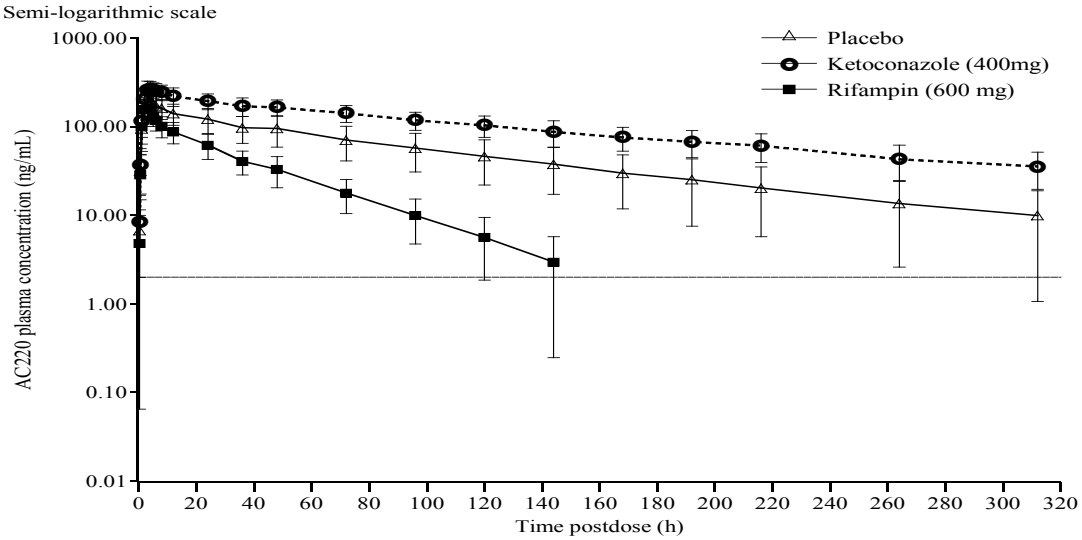
リファンピシン併用では、プラセボ併用と比較してキザルチニブへの曝露は減少し、Cmax の幾何平均値は 199 ng/mL から 166 ng/mL に低下し、AUCinf の幾何平均値は 14,558 ng·h/mL から 4494 ng·h/mL に低下した。

ケトコナゾール併用とプラセボ併用を比較した Cmax、AUClast、及び AUCinf の幾何最小二乗平均値の比（ケトコナゾール併用／プラセボ併用）はそれぞれ 141.26%、217.30%、及び 208.61%であった。幾何最小二乗平均値の比（ケトコナゾール併用／プラセボ併用）の 90%

信頼区間はいずれも 80%～125%の範囲外であり、ケトコナゾール併用で、キザルチニブへの曝露が増加することが示された。

リファンピシン併用とプラセボ併用を比較した Cmax、AUClast、及び AUCinf の幾何最小二乗平均値の比（リファンピシン併用／プラセボ併用）はそれぞれ 83.75%、32.11%、及び 30.87%であった。幾何最小二乗平均値の比（リファンピシン併用／プラセボ併用）の 90%信頼区間はいずれも 80%～125%の範囲内に全体が含まれず、リファンピシン併用で、キザルチニブへの曝露が減少することが示された。

図 2.7.6.10-1　血漿中キザルチニブ濃度（算術平均値±標準偏差）の推移（薬物動態解析対象集団）: AC220-012 試験



----------Lower limit of quantification
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3）Figure 11-1

表 2.7.6.10-7　キザルチニブの薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何変動係数）
（薬物動態解析対象集団）: AC220-012 試験

PK Parameter (Units)	Treatment								
	Quizartinib + Placebo			Quizartinib + Ketoconazole			Quizartinib + Rifampin		
	Male N = 19	Female N = 6	All N = 25	Male N = 18	Female N = 7	All N = 25	Male N = 20	Female N =7	All N = 27
AUClast (ng·h/mL)	12754 (54.7)	16602 (46.1)	13587 (53.3)	28275 (30.9)	33614[a] (14.7)	29524[b] (28.5)	4051 (25.1)	5390 (30.8)	4362 (29.2)
AUCinf (ng·h/mL)	13411[c] (59.6)	18622 (53.3)	14558[d] (59.2)	29318[e] (33.7)	NC[f]	30370[g] (32.6)	4181 (24.9)	5523 (30.0)	4494 (28.8)
Cmax (ng/mL)	190 (27.3)	230 (21.4)	199 (27.0)	266 (23.9)	320 (16.6)	280 (23.4)	152 (23.5)	217 (14.6)	166 (26.8)
Tmax (h)[h]	4.00 (2.00, 6.02)	4.00 (2.02, 4.02)	4.00 (2.00, 6.02)	4.00 (3.00, 8.08)	4.00 (3.00, 5.00)	4.00 (3.00, 8.08)	3.02 (2.00, 4.00)	2.00 (2.00, 3.00)	3.00 (2.00, 4.00)
$T_{1/2}$ (h)	69.5 (42.6)	90.9 (53.4)	74.1 (45.9)	107[i] (25.5)	143[j] (7.6)	114[k] (25.9)	27.1 (32.3)	31.2 (18.8)	28.1 (29.7)
CL/F (L/h)	3.95[c] (59.6)	2.85 (53.3)	3.64[d] (59.2)	1.81[e] (33.7)	NC[f]	1.75[g] (32.6)	12.7 (24.9)	9.6 (30.0)	11.8 (28.8)
Vz/F (L)	381[c] (32.2)	373 (23.6)	379[d] (29.7)	255[e] (35.1)	NC[f]	257[g] (32.5)	495 (34.3)	432 (39.7)	478 (35.5)

a: N = 6; One subject* had no samples at 264 and 312 hours. Due to an incomplete profile, AUClast was listed but excluded from descriptive statistics.
b: N = 24; One subject* had no samples at 264 and 312 hours. Due to an incomplete profile, AUClast was listed but excluded from descriptive statistics.
c: N = 18; values not calculated for 1 subject* since % of AUC extrapolated was >20%.
d: N = 24; values not calculated for 1 subject* since % of AUC extrapolated was >20%.
e: N = 13; values not calculated for 3 subjects* since % of AUC extrapolated was >20%. Kel could not be calculated for 1 subject* .
f: Descriptive statistics not calculated because there were only 2 reportable values. AUCinf not calculated for 3 subjects* since % of AUC extrapolated was >20%. Kel could not be calculated for 2 subjects* .
g: N = 15; values not calculated for 7 subjects* since % of AUC extrapolated was >20%. Kel could not be calculated for 3 subjects* .
h: Median (Min, Max) presented for Tmax.
i: N = 17; Kel could not be calculated for 1 subject*
j: N = 5; Kel could not be calculated for 2 subjects*
k: N = 22; Kel could not be calculated for 3 subjects* .
Due to bioanalytical stability issues associated with sample processing, these pharmacokinetic data must be considered exploratory and, therefore, are presented for the purpose of a comprehensive disclosure.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3） Table 11-1

10.5.3.2　血漿中 AC886

キザルチニブ塩酸塩 60 mg をプラセボ併用、ケトコナゾール 400 mg 併用、又はリファンピシン 600 mg 併用下で単回経口投与したときの血漿中 AC886 濃度（算術平均値±標準偏差）の推移を図 2.7.6.10-2 に示す。また、血漿中 AC886 の薬物動態パラメータの幾何平均値を男女別に表 2.7.6.10-8 に示す。

キザルチニブをプラセボ併用、ケトコナゾール併用、又はリファンピシン併用下で単回経口投与したとき、AC886 の Tmax の中央値はそれぞれ 6.0 時間、48.0 時間、4.0 時間であった。Cmax 到達後、AC886 の $T_{1/2}$ の幾何平均値はケトコナゾール併用下（90.8 時間）ではプラセ

ボ併用下（71.2 時間）と比較して長くなり、リファンピシン併用下（33.2 時間）では短くなった。

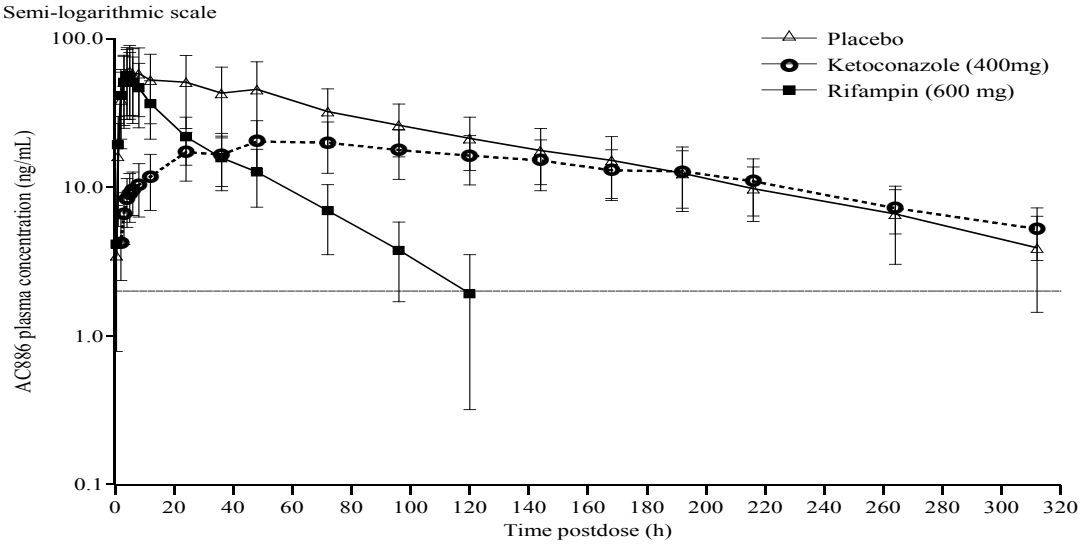
ケトコナゾール併用では、プラセボ併用と比較して AC886 への曝露は減少し、Cmax の幾何平均値は 56.5 ng/mL から 20.3 ng/mL に低下し、AUCinf の幾何平均値は 7017 ng·h/mL から 4767 ng·h/mL に低下した。

リファンピシン併用では、プラセボ併用と比較して AC886 への曝露は減少し、Cmax の幾何平均値は 56.5 ng/mL から 51.6 ng/mL に低下し、AUCinf の幾何平均値は 7017 ng·h/mL から 1768 ng·h/mL に低下した。

ケトコナゾール併用とプラセボ併用を比較した AC886 の Cmax、AUClast、及び AUCinf の幾何最小二乗平均値の比（ケトコナゾール併用／プラセボ併用）はそれぞれ 35.90%、62.85%、及び 67.93%であった。いずれも幾何最小二乗平均値の比（ケトコナゾール併用／プラセボ併用）の 90%信頼区間は 80%～125%の範囲内に全体が含まれず、ケトコナゾール併用で、AC886 への曝露は減少することが示された。

リファンピシン併用とプラセボ併用を比較した AC886 の Cmax、AUClast、及び AUCinf の幾何最小二乗平均値の比（リファンピシン併用／プラセボ併用）はそれぞれ 91.20%、25.37%、及び 25.20%であった。いずれも幾何最小二乗平均値の比（リファンピシン併用／プラセボ併用）の 90%信頼区間は 80%～125%の範囲内に全体が含まれず、リファンピシン併用で、AC886 への曝露は減少することが示された。

図 2.7.6.10-2　血漿中 AC886 濃度（算術平均値±標準偏差）の推移（薬物動態解析対象集団）：AC220-012 試験



----------Lower limit of quantification
Due to bioanalytical stability issues associated with sample processing, these pharmacokinetic data must be considered exploratory and, therefore, are presented for the purpose of a comprehensive disclosure.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3）Figure 11-2

表 2.7.6.10-8　AC886 の薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何変動係数）
（薬物動態解析対象集団）: AC220-012 試験

PK Parameter (Units)	Treatment								
	Quizartinib + Placebo			Quizartinib + Ketoconazole			Quizartinib + Rifampin		
	Male	Female	All	Male	Female	All	Male	Female	All
	N = 19	N = 6	N = 25	N = 18	N = 7	N = 25	N = 20	N = 7	N = 27
AUClast (ng·h/mL)	6276 (44.8)	5579 (34.9)	6101 (42.2)	3901 (40.3)	3642[a] (25.1)	3834[b] (36.5)	1574 (49.0)	1474 (38.7)	1548 (45.8)
AUCinf (ng·h/mL)	7439[c] (33.6)	6005 (32.3)	7017[d] (34.0)	4735[e] (37.9)	NC[f]	4767[g] (35.7)	1822[h] (33.4)	1630 (34.1)	1768[i] (33.3)
Cmax (ng/mL)	59.9 (66.8)	47.1 (46.7)	56.5 (62.4)	20.9 (40.8)	18.7 (26.9)	20.3 (37.2)	54.1 (56.5)	44.9 (54.6)	51.6 (55.6)
Tmax (h)[j]	5.03 (4.00, 48.0)	6.00 (4.02, 48.0)	6.00 (4.00, 48.0)	48.0 (24.0, 96.0)	48.1 (24.0, 216)	48.0 (24.0, 216)	4.00 (3.00, 6.00)	4.00 (3.00, 5.00)	4.00 (3.00, 6.00)
$T_{1/2}$ (h)	73.9[k] (44.4)	63.8 (29.9)	71.2[b] (41.0)	85.1[l] (25.6)	109[m] (16.2)	90.8[n] (25.6)	30.7 (30.1)	41.8 (17.1)	33.2 (30.6)

a: N = 6; value for 1 subject* was excluded from descriptive statistics because the subject had an incomplete profile.
b: N = 24; value for 1 subject* was excluded from descriptive statistics because the subject had an incomplete profile (for Quizartinib + Ketoconazole), and Kel could not be calculated for 1 subject* (for Quizartinib + Placebo).
c: N = 16; values not calculated for 2 subjects* since % of AUC extrapolated was >20%. Kel could not be calculated for 1 subject*.
d: N = 22; values not calculated for 2 subjects* since % of AUC extrapolated was >20%. Kel could not be calculated for 1 subject*.
e: N = 13; values not calculated for 1 subject* since % of AUC extrapolated was >20%. Kel could not be calculated for 4 subjects*.
f: Descriptive statistics not calculated because there were only 2 reportable values. AUCinf not calculated for 3 subjects* since % of AUC extrapolated was >20%. Kel could not be calculated for 2 subjects*.
g: N = 15; values not calculated for 4 subjects* since % of AUC extrapolated was >20%. Kel could not be calculated for 6 subjects*.
h: N = 19; values not calculated for 1 subject* since % of AUC extrapolated was >20%.
i: N = 26; values not calculated for 1 subject* since % of AUC extrapolated was >20%.
j: Median (Min, Max) presented for Tmax.
k: N = 18; Kel could not be calculated for 1 subject*.
l: N = 14; Kel could not be calculated 4 subjects*
m: N = 5; Kel could not be calculated for 2 subjects*.
n: N = 19; Kel could not be calculated for 6 subjects*.
Due to bioanalytical stability issues associated with sample processing, these pharmacokinetic data must be considered exploratory and, therefore, are presented for the purpose of a comprehensive disclosure.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3）Table 11-4

10.5.3.3　血漿中キザルチニブ+ AC886

キザルチニブ塩酸塩 60 mg をプラセボ併用、ケトコナゾール 400 mg 併用、又はリファンピシン 600 mg 併用下で単回経口投与したときの血漿中キザルチニブ+ AC886 濃度（算術平均値±標準偏差）の推移を図 2.7.6.10-3 に示す。また、血漿中キザルチニブ+ AC886 の薬物動態パラメータ及び AC886／キザルチニブの比の幾何平均値を表 2.7.6.10-9 に示す。

キザルチニブをプラセボ併用、ケトコナゾール併用、又はリファンピシン併用下で単回経口投与したとき、キザルチニブ+ AC886 の Tmax の中央値はそれぞれ 4.00 時間、4.00 時間、及び 3.03 時間であった。

ケトコナゾール併用では、プラセボ併用と比較してキザルチニブ+ AC886 への曝露は増加

し、Cmax の幾何平均値は 260 ng/mL から 290 ng/mL に上昇し、AUCinf の幾何平均値は 21,787 ng·h/mL から 33,636 ng·h/mL に上昇した。

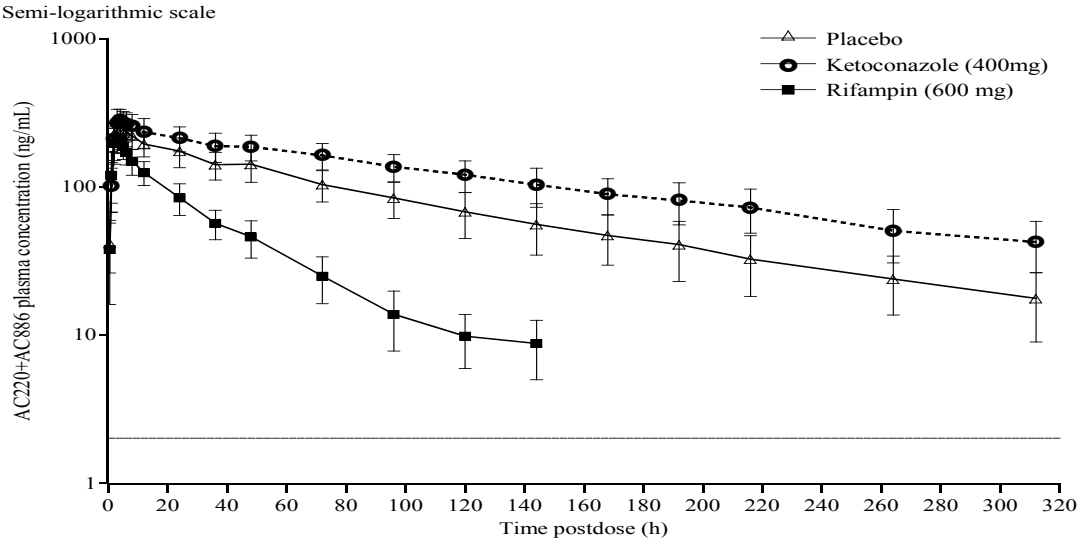
リファンピシン併用では、プラセボ併用と比較してキザルチニブ+AC886 への曝露は減少し、Cmax の幾何平均値は 260 ng/mL から 221 ng/mL に低下し、AUCinf の幾何平均値は 21,787 ng·h/mL から 6415 ng·h/mL に低下した。

ケトコナゾール併用では、プラセボ併用投与と比較して AUClast 比又は AUCinf の AC886／キザルチニブ比は著明に低下した。リファンピシン併用でもこれらの比は低下したものの、低下の程度は小さかった。

ケトコナゾール併用とプラセボ併用を比較したキザルチニブ+AC886 の Cmax、AUClast、及び AUCinf の幾何最小二乗平均値の比（ケトコナゾール併用／プラセボ併用）はそれぞれ 111.74%、161.07%、及び 154.39%であった。AUClast 及び AUCinf の幾何最小二乗平均値の比（ケトコナゾール併用／プラセボ併用）の 90%信頼区間は 80%～125%の範囲外であった。Cmax の 90%信頼区間は全体が 80%～125%の範囲内に含まれた。これらの結果から、ケトコナゾール併用では、キザルチニブ+AC886 への曝露は概して増加することが示された。

リファンピシン併用とプラセボ併用を比較したキザルチニブ+AC886 の Cmax、AUClast、及び AUCinf の幾何最小二乗平均値の比（リファンピシン併用／プラセボ併用）はそれぞれ 85.11%、29.19%、及び 29.45%であった。いずれも幾何最小二乗平均値の比（リファンピシン併用／プラセボ併用）の 90%信頼区間は 80%～125%の範囲内に全体が含まれず、リファンピシン併用では、キザルチニブ+AC886 への曝露は減少することが示された。

図 2.7.6.10-3　血漿中キザルチニブ+AC886 濃度（算術平均値±標準偏差）の推移（薬物動態解析対象集団）: AC220-012 試験



----------Lower limit of quantification
Due to bioanalytical stability issues associated with sample processing, these pharmacokinetic data must be considered exploratory and, therefore, are presented for the purpose of a comprehensive disclosure.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3）Figure 11-3

表 2.7.6.10-9　キザルチニブ+ AC886 の薬物動態パラメータ及び AC886／キザルチニブの比の幾何平均値（幾何変動係数）（薬物動態解析対象集団）：AC220-012 試験

PK Parameter (Units)	Treatment								
	Quizartinib + Placebo			Quizartinib + Ketoconazole			Quizartinib + Rifampin		
	Male	Female	All	Male	Female	All	Male	Female	All
	N = 19	N = 6	N = 25	N = 18	N = 7	N = 25	N = 20	N = 7	N = 27
AUClast (ng·h/mL)	20262 (28.9)	23009 (26.1)	20890 (28.3)	32498 (28.2)	37343[a] (14.1)	33647[b] (25.8)	5807 (16.4)	7012 (22.7)	6098 (19.7)
AUCinf (ng·h/mL)	20499[c] (29.8)	25628 (31.4)	21787[d] (31.3)	31988[e] (31.6)	NC[f]	33636[g] (31.0)	6121[h] (15.8)	7288 (22.2)	6415[i] (19.0)
Cmax (ng/mL)	254 (17.8)	278 (12.2)	260 (16.8)	277 (22.7)	326 (16.5)	290 (22.2)	210 (18.9)	257 (13.4)	221 (19.7)
Tmax (h)[j]	4.00 (2.00, 6.02)	4.00 (2.02, 4.02)	4.00 (2.00, 6.02)	4.00 (3.00, 8.08)	4.00 (3.00, 5.00)	4.00 (3.00, 8.08)	4.00 (2.00, 4.02)	2.18 (2.00, 4.00)	3.03 (2.00, 4.02)
AC886/AC220 AUClast Ratio	0.492 (94.8)	0.336 (74.0)	0.449 (90.6)	0.138 (48.2)	0.108[a] (25.3)	0.130[b] (44.3)	0.389 (66.4)	0.273 (61.1)	0.355 (66.3)
AC886/AC220 AUCinf Ratio	0.611[c] (72.1)	0.322 (78.7)	0.513[d] (80.4)	0.183[e] (30.2)	NC[f]	0.173[g] (31.4)	0.438[h] (52.9)	0.295 (54.9)	0.394[i] (56.0)

a: N = 6; value for 1 subject* was excluded from descriptive statistics because the subject had an incomplete profile (for Quizartinib + Ketoconazole).
b: N = 24; value for 1 subject* was excluded from descriptive statistics because the subject had an incomplete profile (for Quizartinib + Ketoconazole).
c: N = 16; values not calculated for 2 subjects* since % of AUC extrapolated was >20%. Kel could not be calculated for 1 subject*
d: N = 22; values not calculated for 2 subjects* since % of AUC extrapolated was >20%. Kel could not be calculated for 1 subject*
e: N = 10; values not calculated for 5 subjects* since % of AUC extrapolated was >20%. Kel could not be calculated for 3 subjects* .
f: Descriptive statistics not calculated because there were only 2 reportable values. Values not calculated for 4 subjects* since % of AUC extrapolated was >20%. Kel could not be calculated for 1 subject* .
g: N = 12; values not calculated for 9 subjects* since % of AUC extrapolated was >20%. Kel could not be calculated for 4 subjects* .
h: N = 19; values not calculated for 1 subject* since % of AUC extrapolated was >20%.
i: N = 26; values not calculated for 1 subject* since % of AUC extrapolated was >20%.
j: Median (Min, Max) presented for Tmax.
Due to bioanalytical stability issues associated with sample processing, these pharmacokinetic data must be considered exploratory and, therefore, are presented for the purpose of a comprehensive disclosure.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3） Table 11-7

10.6 安全性の結果

10.6.1 有害事象・副作用の分析

10.6.1.1 有害事象

10.6.1.1.1 有害事象の要約

キザルチニブ投与後の有害事象の要約を表 2.7.6.10-10 に示す。キザルチニブ投与前（ケトコナゾール、リファンピン、又はプラセボ単独投与）の有害事象の発現状況を付録 表 2.7.6.10-11 に、キザルチニブ投与後（ケトコナゾール、リファンピシン、又はプラセボとの併用時）の有害事象の発現状況を付録 表 2.7.6.10-12 に、及び全体の有害事象の発現状況を付録 表 2.7.6.10-13 に示す。

キザルチニブ塩酸塩 60 mg をケトコナゾール 400 mg 併用、リファンピシン 600 mg 併用、又はプラセボ併用下で健康成人に単回経口投与したときの忍容性は良好であった。有害事象の多くは軽度であり、治療せずに消失した。

Day 8 のキザルチニブ投与後の有害事象の発現率は、ケトコナゾール併用群でリファンピシン併用群又はプラセボ併用群と比較して高く、ケトコナゾール併用群では 30 名中 18 名（60.0%）であったのに対し、リファンピシン併用群及びプラセボ併用群ではそれぞれ 27 名中 10 名（37.0%）及び 26 名中 7 名（26.9%）であった。

キザルチニブ投与後で比較的よく見られた有害事象（全体で発現率 10%以上）は頭痛（83 名中 10 名［ケトコナゾール併用群: 5 名、リファンピシン併用群: 3 名、及びプラセボ併用群: 2 名］）であった。

表 2.7.6.10-10　有害事象の要約－キザルチニブ投与後（安全性解析対象集団）：AC220-012 試験（1/2）

	Number of Subjects with AEs (% of Subjects with AEs)			
	60 mg Quizartinib + 400 mg Ketoconazole QD	60 mg Quizartinib + 600 mg Rifampin QD	60 mg Quizartinib + Placebo QD	Overall
	(N = 30)	(N = 27)	(N = 26)	(N = 83)
Subjects with adverse events	18 (60.0%)	10 (37.0%)	7 (26.9%)	35 (42.2%)
Number of adverse events	50	35	11	96
Subjects with serious adverse events	---	---	---	---
Subjects discontinued due to adverse events	6 (20.0%)	1 (3.7%)	---	7 (8.4%)
Severity (all adverse events)				
Mild	16 (53.3%)	8 (29.6%)	6 (23.1%)	30 (36.1%)
Moderate	2 (6.7%)	1 (3.7%)	1 (3.8%)	4 (4.8%)
Severe	---	---	---	---
Life-Threatening	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Death	---	---	---	---
Total	18 (60.0%)	10 (37.0%)	7 (26.9%)	35 (42.2%)
Severity (possible, probable or definite relationship to study drug)				
Mild	11 (36.7%)	3 (11.1%)	3 (11.5%)	17 (20.5%)
Moderate	2 (6.7%)	---	---	2 (2.4%)
Severe	---	---	---	---
Life-Threatening[a]	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Death	---	---	---	---
Total	13 (43.3%)	4 (14.8%)	3 (11.5%)	20 (24.1%)

表 2.7.6.10-10　有害事象の要約－キザルチニブ投与後（安全性解析対象集団）：AC220-012 試験（2/2）

	Number of Subjects with AEs (% of Subjects with AEs)			
	60 mg Quizartinib + 400 mg Ketoconazole QD (N = 30)	60 mg Quizartinib + 600 mg Rifampin QD (N = 27)	60 mg Quizartinib + Placebo QD (N = 26)	Overall (N = 83)
Relationship to study drug				
Definite	---	---	---	---
Probable	5 (16.7%)	1 (3.7%)	---	6 (7.2%)
Possible	8 (26.7%)	3 (11.1%)	3 (11.5%)	14 (16.9%)
Not Related	5 (16.7%)	6 (22.2%)	4 (15.4%)	15 (18.1%)

N = Number of subjects studied; ( ) = Percentage of subjects with adverse events.
a: The investigator graded this event as life threatening, however, the event did not match the protocol specified definition of a life threatening event and so is referred to as Grade 4 (per CTCAE).
Adverse Events with multiple severities were counted once and the highest severity is reported.
A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once at the highest relationship at each level of summarization.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3）Table 12-2

10.6.1.1.2　重症度別有害事象

Day 8 のキザルチニブ投与後に認められた有害事象の多くは軽度（Grade 1）で、安全性解析対象集団の 83 名中 30 名（36.1%）に認められた。その内訳は、ケトコナゾール併用群 30 名中 16 名（53.3%）、リファンピシン併用群 27 名中 8 名（29.6%）、及びプラセボ併用群 26 名中 6 名（23.1%）であった。キザルチニブ投与前のケトコナゾール、リファンピシン、及びプラセボの単独投与では、ケトコナゾール併用群 30 名中 12 名（40.0%）、リファンピシン併用群 27 名中 20 名（74.1%）、及びプラセボ併用群 26 名中 5 名（19.2%）に軽度（Grade 1）の有害事象が認められた。

中等度（Grade 2）の有害事象は、Day 8 のキザルチニブ投与後で、ケトコナゾール併用群 30 名中 2 名（6.7%）、リファンピシン併用群 27 名中 1 名（3.7%）、及びプラセボ併用群 26 名中 1 名（3.8%）に認められた。キザルチニブ投与前のケトコナゾール、リファンピシン、及びプラセボの単独投与では、リファンピシン併用群 27 名中 1 名（3.7%）に中等度（Grade 2）の有害事象が認められたが、ケトコナゾール併用群及びプラセボ併用群では認められなかった。

重度（Grade 3）の又は生命を脅かす（Grade 4）有害事象は、リファンピシン併用群（キザルチニブ投与後）に Grade 3 の好中球減少症（1 件）が認められ、Grade 4 に悪化した。しかし、この事象は治験責任医師により重篤と判定されなかった。

10.6.1.2　副作用

キザルチニブ投与前（ケトコナゾール、リファンピン、又はプラセボ単独投与）、キザルチニブ投与後（ケトコナゾール、リファンピシン、又はプラセボとの併用時）、及び全体に認められたすべての副作用を付録 表 2.7.6.10-14、付録 表 2.7.6.10-15、及び付録 表 2.7.6.10-16 に、被験者全体で 3 名以上に認められた副作用を付録 表 2.7.6.10-17、付録　表 2.7.6.10-18、

及び付録 表 2.7.6.10-19 に示す。

10.6.1.2.1　キザルチニブ投与前

ケトコナゾール、リファンピシン、及びプラセボ単独投与では、ケトコナゾール併用群 30 名中 9 名（30.0%）及びリファンピシン併用群 27 名中 21 名（77.8%）に副作用が認められた。プラセボ併用群では副作用は認められなかった。

Day 8 のキザルチニブ投与前のケトコナゾール 400 mg 単独投与で、比較的よく見られた副作用は悪心及び頭痛が各 30 名中 4 名（13.3%）であった。いずれの事象も軽度であり、試験終了時までに消失した。

Day 8 のキザルチニブ投与前のリファンピシン 600 mg 単独投与で、比較的よく見られた副作用は尿色調異常が 27 名中 21 名（77.8%）、下痢が 27 名中 3 名（11.1%）、及び頭痛が 27 名中 4 名（14.8%）であった。いずれの事象も軽度又は中等度であり、試験終了時までに消失した。

10.6.1.2.2　キザルチニブ投与後

キザルチニブとケトコナゾール併用、リファンピシン併用、又はプラセボ併用投与では、安全性解析対象集団の 83 名中 20 名（24.1%）に副作用が認められた。その内訳は、ケトコナゾール併用群 30 名中 13 名（43.3%）、リファンピシン併用群 27 名中 4 名（14.8%）、及びプラセボ併用群 26 名中 3 名（11.5%）であった。

ケトコナゾール併用投与群で比較的よく見られた副作用は悪心が 30 名中 7 名（23.3%）及び頭痛が 30 名中 4 名（13.3%）であった。いずれの事象も軽度又は中等度であり、試験終了時までに消失した。

リファンピシン併用投与群で比較的よく見られた副作用は、紅斑及びそう痒症が各 27 名中 1 名（3.7%）、食欲減退が 27 名中 2 名（7.4%）であった。いずれの事象も軽度であり、試験終了時までに消失した。

Grade 4 の好中球減少症の副作用がリファンピシン併用群の 1 名に認められた。当該被験者は Day 13 に Grade 3 の好中球減少症を発現し、Day 14 に Grade 4 に悪化した。本事象は治験責任医師により治験薬投与との因果関係ありと判定されたため、治験薬投与を中止し、当該被験者は本試験を中止した。その後、本事象は Day 16 に重症度が重度（Grade 3）に変更され、Day 30 に消失した。当該被験者への最終投与は Day 14 のリファンピシン 600 mg であった。

プラセボ併用投与群で比較的よく見られた副作用は、悪心、腹部不快感、疲労、口渇、及び頭痛が各 1 名（3.8%）であった。いずれの事象も軽度であり、試験終了時までに消失した。

10.6.1.3　死亡

死亡は認められなかった。

10.6.1.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

10.6.1.5 投与中止に至った有害事象

全体で 7 名の被験者が有害事象のため試験を中止した。その内訳は、5 名がケトコナゾール単独投与後、1 名がケトコナゾール併用投与後、1 名がリファンピシン併用投与後であった。

10.6.2 臨床検査値

10.6.2.1 血液生化学検査

有害事象として報告された血液生化学検査値異常はなく、血液生化学検査値に注目すべき傾向は認められなかった。

10.6.2.2 血液学的検査

個々の血液学的検査の結果からは、1 名（リファンピシン併用投与群の好中球減少症）を除き、いずれのパラメータにおいても臨床的に重要な変化又は予期しない変化は示されなかった。

10.6.2.3 尿検査

有害事象として報告された尿検査値異常はなく、尿検査値に注目すべき傾向は認められなかった。

リファンピシン併用群の複数名に尿色調異常の有害事象が認められた。これらの事象はすべてキザルチニブ投与前に報告され、治験責任医師により治験薬投与との因果関係ありと判定され、追跡調査時に消失した。

10.6.3 バイタルサイン

本試験期間中、いずれの群においても、バイタルサインの平均値及び個々の測定値に明らかな傾向又は変化は認められなかった。有害事象として報告された投与開始後のバイタルサインの測定値又は変化はなかった。

10.6.4 身体所見

投与開始後の身体所見の異常所見がケトコナゾール単独投与時に 2 名で報告され、気管支炎が 1 名で、上気道感染及び腹痛が別の 1 名で有害事象として報告された。

10.6.5 心電図

キザルチニブの先行試験で認められた結果と同様に、心臓の再分極に対する影響が特に女性被験者に認められた。ケトコナゾール併用、リファンピシン併用、及びプラセボ併用投与後に経時的な QTcF の平均値の延長が認められ、投与後 2～4 時間にベースラインからの変化

が最大となり、女性被験者の方が男性被験者よりもベースラインからの変化の平均値が大きかった。男女全体での時間を一致させた QTcF のベースラインから変化の平均値は、Day 8 の投与後 4 時間にケトコナゾール併用群、リファンピシン併用群、及びプラセボ併用群それぞれ 24 msec、17 msec、及び 18 msec で最大となり、キザルチニブの Tmax である 4 時間と一致していた。

10.7 結論

- キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+AC886 の薬物動態に対するケトコナゾール併用又はリファンピシン併用の影響を検討したが、解析で使用した血漿中濃度データは、氷中で最大 20 分間保存されていた薬物動態用血液検体を用いたため、キザルチニブ及び AC886 の血球への移行率が低下したことが示唆され、薬物動態解析結果の解釈には限界があると考えられた。
  - ケトコナゾール併用では、プラセボ併用と比較してキザルチニブへの曝露の増加、AC886 への曝露の減少、キザルチニブ+AC886 への曝露の増加が認められた。
  - リファンピシン併用では、プラセボ併用と比較してキザルチニブへの曝露の減少、AC886 への曝露の減少、キザルチニブ+AC886 への曝露の減少が認められた。
- キザルチニブとプラセボ併用、ケトコナゾール併用、又はリファンピン併用での忍容性は概ね良好であった。ただし、ケトコナゾール併用又はリファンピシン併用では、プラセボ併用より健康成人に認められた有害事象の件数が増加した。
- キザルチニブとケトコナゾール併用、リファンピシン併用、及びプラセボ併用投与後に QTcF の平均値のベースラインからの延長が認められ、投与後 2～4 時間に延長は最大となり、女性被験者の方が男性被験者よりも延長時間が長かった。

11. 2689-CL-0011 試験—A Phase 1 Study of AC220 as Maintenance Therapy in Subjects with Acute Myeloid Leukemia Who Have Been Treated with an Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant—

…… 5.3.4.2-1

11.1 治験方法

表 2.7.6.11-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概略: 2689-CL-0011 試験（1/2）

試験の目的	主要目的: • 同種造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation: HSCT）後の急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia: AML）患者を対象に、キザルチニブ塩酸塩を維持療法として投与したときのキザルチニブの用量制限毒性（dose limiting toxicity: DLT）、最大耐用量（maximum tolerated dose: MTD）、安全性、及び忍容性を評価する。 副次目的: • 同種 HSCT 後に維持療法としてキザルチニブ塩酸塩を投与した被験者の有効性及び移植関連アウトカムを評価し、キザルチニブ及び活性代謝物 AC886 の薬物動態を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]（米国）
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）
選択基準・除外基準	主な選択基準: 1) 18 歳以上の男女 2) 世界保健機関（World Health Organization: WHO）の基準に基づき AML と診断された患者で、初回又は 2 回目の寛解期間中、かつ治験薬投与開始前 30～60 日以内に高用量又は低強度の前処置下で同種 HSCT を受けた患者 3) 形態学的寛解（骨髄芽球が 5%未満）が得られており、活動性の中枢神経系症状のない AML 患者 4) スクリーニング時の CD3 ドナー由来キメリズムが 50%を超える患者 5) Karnofsky Performance Status（KPS）が 60 以上の患者 6) 治験薬投与開始前 2 週間以内に好中球絶対数が 1000/mm^3 を超える、かつ血小板輸血を実施しない状態で血小板数が 50,000/mm^3 を超える患者 7) 総ビリルビンが基準値上限（upper limit of normal: ULN）の 1.5 倍以下、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN の 2.5 倍以下、血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍以下、又は Modification of Diet in Renal Disease 式で算出した推定糸球体濾過量が 50 mL/min を超える患者 主な除外基準: 1) キザルチニブ塩酸塩の投与歴があり、キザルチニブ塩酸塩投与中に再発した患者 2) Grade 2 以上の活動性の移植片対宿主病（graft versus host disease: GVHD）を有する患者 3) 治験薬投与開始前 21 日以内に化学療法、免疫療法、又は放射線治療を受けた患者、もしくは研究目的と判断される抗悪性腫瘍療法を治験薬投与開始前 30 日（当該研究目的の薬剤の消失半減期の 5 倍に相当する期間が 30 日を超える場合はその期間）以内に受けた患者

表 2.7.6.11-1　試験方法の概略: 2689-CL-0011 試験（2/2）

選択基準・除外基準（続き）	4) 併用薬として、心電図上の Q 波の始点から T 波の終点までの時間（interval between the start of the Q wave and the end of the T wave: QT）／補正された QT 間隔（corrected QT interval: QTc）延長作用を有する薬剤、又は強いチトクロム P450（cytochrome P450: CYP）3A 阻害剤又は誘導薬の投与を要する患者 5) 抗凝固薬の投与を要する患者 6) B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎検査、又はヒト免疫不全ウイルス検査陽性の患者 7) 治験薬投与開始前 4 週間以内に大手術を受けた患者 8) 臨床的に重要な心血管疾患の既往歴又は合併症を有する患者 9) 活動性の真菌感染症、細菌感染症、又は治療抵抗性のその他の感染症に罹患している患者 10) 介入のある臨床試験に参加している、又はスクリーニング開始前 30 日（当該臨床試験の対象薬剤の消失半減期の 5 倍に相当する期間が 30 日を超える場合はその期間）以内に何らかの治験薬の投与を受けた患者 11) 医学的、精神的、中毒性、又はその他の種類の何らかの障害を有し、書面による同意を得ることができない、又は試験手順を遵守することができない患者
試験デザイン	本試験は、2 Part、多施設共同、非盲検、用量漸増、第 I 相試験である。
計画時被験者数	Part 1: 18 名、Part 2: 12 名
治験薬	キザルチニブ塩酸塩経口液剤（キザルチニブ塩酸塩粉末［ロット番号 22089、270405］を水で溶解） キザルチニブ塩酸塩錠 20 mg（ロット番号 3003A） キザルチニブ塩酸塩錠 30 mg（ロット番号 3002A）
用法・用量 投与期間	Part 1 では、同種 HSCT 後 30～60 日の期間にキザルチニブ塩酸塩の投与を開始し、28 日間を 1 サイクルとして、キザルチニブ塩酸塩 40 又は 60 mg を 1 日 1 回経口投与した（最大 24 サイクル）。毒性の発現状況によって、30 mg を下限として減量を可としたが、減量後の増量は不可とした。 DLT 発現状況によって、キザルチニブ塩酸塩 30 mg（減量）及び 90 mg（増量）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 MTD 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。
評価項目	有効性: 投与期間、全生存期間（overall survival: OS） 薬物動態: キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度、並びに薬物動態パラメータ 安全性: 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図 なお、AE considered related to study treatment を本項では副作用と記載した。
評価スケジュール	表 2.7.6.11-2 参照
統計解析手法	試験に登録された全被験者を intent to treat（ITT）解析対象集団とし、有効性の主要な解析に用いた。OS は要約統計量を用いて要約した。安全性の解析には、安全性解析対象集団を用いた。有害事象、DLT、及びその他の安全性パラメータはコホート別に要約した。

表 2.7.6.11-2　評価スケジュール: 2689-CL-0011 試験（1/2）

Visit/Day[a]	Screen	C1D1	C1D2	C1D4	C1D8	C1D15	C1D16	C1D21	C2D1	C2D8	C2D15	C2D21	CXD1	EOT	30D FU	Q3M FU
Visit window (days)	D1 −14	0	0	±1	±1	±1	0	±1	±1	±1	±1	±1	±3	+7	+5	±7
Informed Consent	●															
AC220 Dispense/Return & Compliance		●				●			●		●		●	●		
Demographics	●															
Medical History	●															
Target Disease History	●															
Eligibility Assessment	●															
Concomitant Medications/Transfusions[b]	●		Continual assessment													
Physical Exam	●	●			●	●			●		●		●	●		
Vital Signs	●	●			●	●			●		●		●	●		
Performance Status	●	●				●			●		●		●	●		
Height and Weight[c]	●								●				●			
Baseline Conditions	●															
Adverse Events			Continual assessment													
GVHD Assessment			Continual assessment													
Donor Chimerism (peripheral blood)	●		Assessment timing according to Institutional standard of care.													
Bone Marrow Aspirate and/or Biopsy[d]	●		Assessment timing according to Institutional standard of care post transplant for disease assessment or as clinically indicated											●		
Hematology	●	●			●	●		●	●	●	●	●	●	●		
Chemistry	●	●			●	●		●	●		●		●	●		
Coagulation	●															
Urinalysis	●	●				●			●		●		●	●		
Pregnancy Test[e]	●	●							●				●	●		
Chest X-Ray	●															

表 2.7.6.11-2 評価スケジュール: 2689-CL-0011 試験（2/2）

Visit/Day[a]	Screen	C1D1	C1D2	C1D4	C1D8	C1D15	C1D16	C1D21	C2D1	C2D8	C2D15	C2D21	CXD1	EOT	30D FU	Q3M FU
Visit window (days)	D1 −14	0	0	±1	±1	±1	0	±1	±1	±1	±1	±1	±3	+7	+5	±7
ECHO/MUGA[j]	●															
Triplicate ECG	●	●[f]	●[g]	●[f]	●[g]	●[f]		●[g]	●[g]		●[g]		●[g]	●		
PK Sampling		●[h]	●[i]	●[i]	●[i]	●[h]	●	●[i]	●[i]				●[i]			
FLT3 Mutation Status/Allelic Ratio (whole blood)	●					●			●				●	●		
TK and JM Domains of FLT3, KIT Sequencing (BM or whole blood)	●[d]													●[d]		
Survival and Subsequent Treatment															●	●

CXDX = Cycle number, Day, EOT = end of treatment, FU = follow up, GVHD = graft-versus-host disease, ECHO = echocardiogram, MUGA = multi-gated acquisition scan, ECG = electrocardiogram, PK = pharmacokinetic, TK = tyrosine kinase, JM = juxtamembrane, BM = bone marrow, Q3M = every 3 months.
a: All assessments while subjects are on treatment will be obtained prior to dosing unless otherwise instructed.
b: Medication and transfusions that were received within 28 days prior to first dose of AC220 will be collected.
c: Height will only be collected at Screening.
d: Bone marrow aspirates and/or biopsies (both bone marrow aspirates and biopsies are preferred, but biopsies may be omitted at the discretion of the Investigator if the aspirate is considered adequate) are required for determination of AML status including morphology and FLT3-ITD mutation status testing, as well as other possible potential exploratory genotyping including assessment of NPM1, WT1, and KIT mutation status. Other tests such as immune phenotyping and cytogenetics are desirable, but will be done locally at the discretion of the Investigators. Sequencing of kinase and JM domains of FLT3-ITD and KIT to assess acquired resistance will be performed only at Screening and EOT.
e: Serum pregnancy test at screening. Urine pregnancy test required at all other time points.
f: ECG will be performed pre-dose, 2, and 4 hours post-dose.
g: ECG will be performed pre-dose and 2 hours post-dose.
h: PK sample will be collected pre-dose and 1, 2, 4, 6, and 24 hours post-dose. The 24 hour sample will be collected pre- AC220 dose on Day 2 or Day 16. PK samples should be obtained within ±10 minutes of their scheduled time.
i: PK sample will be collected pre-dose.
j: ECHO/MUGA only required for subjects with history of CHF NYHA class 3 or 4.
Source: 治験総括報告書（5.3.4.2-1）Appendix 16.1.1 Table 1

11.1.1 被験者数の設定根拠

MTD 決定のための癌領域の第 I 相試験では、被験者数は通常 1 コホートあたり 3～6 名であることから、本試験でも 1 コホートあたりの被験者を 3～6 名とした。Part 1 では、最大コホート数は 3 コホートとし、コホート数に応じて 4～18 名を登録することとした。Part 2 ではさらに MTD における安全性、有効性、薬物動態、及び薬力学を検討するため、約 12 名を拡大 MTD コホートに登録することとした。キザルチニブが MTD で投与される被験者は少なくとも計 18 名と予測された。治験実施計画書の規定に従って評価不能と判断された被験者の交代を考慮しない場合の被験者数は計 4～30 名であり、被験者交代があった場合には、交代に要する被験者を新たに登録することとした。

11.1.2 用法・用量の設定根拠

キザルチニブを 28 日間の投与サイクルで 1 日 1 回 28 日間連日投与することとし、本試験の開始用量を 40 mg とした。本用量は、CP0001 及び AC220-002 で、単剤療法としてキザルチニブ塩酸塩 40 mg、60 mg、又は 90 mg を 1 日 1 回反復投与したときの忍容性をもとに設定した。また、40 mg で許容できない数の DLT が認められた場合に備えて、30 mg のコホートを設定した。CP0001 では、再発 AML 患者を対象に単剤療法としてキザルチニブを 1 日 1 回 28 日間投与したときの MTD は 200 mg／日であったものの、複数の臨床試験データを解析した結果、キザルチニブ投与と骨髄抑制との間に関連が認められたため、本試験のキザルチニブの投与量は骨髄抑制が許容できる最大の 90 mg とした。

11.2 被験者の内訳

治験依頼者は、安全性及び有効性以外の理由で本試験を中止した。

被験者の内訳を表 2.7.6.11-3 に示す。本試験には 13 名が登録され、キザルチニブを投与された。すべての被験者は、試験の中止により投与を中止したが、被験者のうち 1 名は試験終了時の症例報告書の記録が未完了であり、投与中止理由は特定できなかった。残りの 12 名の投与中止理由は、投与完了（5 名）、有害事象（4 名）、病勢進行（1 名）、及び治験責任医師の判断（2 名）であった。

表 2.7.6.11-3 被験者の内訳: 2689-CL-0011 試験

Population	Quizartinib 40 mg (N = 7) n (%)	Quizartinib 60 mg (N = 6) n (%)	Overall (N = 13) n (%)
Enrolled	7 (100)	6 (100)	13 (100)
Received quizartinib	7 (100)	6 (100)	13 (100)
Discontinued Treatment	7 (100)	5[a] (83.3)	12[a] (92.3)
Had End of Study Visit	6 (85.7)	5 (83.3)	11[b] (84.6)

a: All 13 subjects discontinued treatment but 1 subject ([redacted]) did not complete the end of treatment form.
b: All 13 subjects were off study at time of database lock; however, 2 subjects ([redacted] and [redacted]) did not complete the end of study form.
Source: 治験総括報告書（5.3.4.2-1）Table 3.1

11.3 解析対象

本試験に登録された被験者は 13 名であり、すべての被験者が ITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団に採用された。安全性解析対象集団のうち、少なくとも 1 つの主要な薬物動態パラメータを算出するための十分な濃度データを有する 12 名を薬物動態解析対象集団とした。

11.4 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.11-4 に示す。

男性が 7 名、女性が 6 名であった。すべての被験者が白人であり、13 名中 11 名が非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。年齢の平均値は 43.7 歳、体重の平均値は 84.9 kg、細胞遺伝学的リスクは、予後中間 8 名、予後不良 4 名、不明 1 名であった。ヌクレオフォスミン 1（nucleophosmin 1; NPM1）遺伝子変異ありは 6 名、変異なしは 7 名であった。

表 2.7.6.11-4 被験者背景（ITT 解析対象集団）: 2689-CL-0011 試験

Parameter	Quizartinib 40 mg (N = 7)	Quizartinib 60 mg (N = 6)	Overall (N = 13)
Sex [n (%)]			
Male	3 (42.9)	4 (66.7)	7 (53.8)
Female	4 (57.1)	2 (33.3)	6 (46.2)
Race [n (%)]			
White	7 (100)	6 (100)	13 (100)
Ethnicity [n (%)]			
Not Hispanic or Latino	6 (85.7)	5 (83.3)	11 (84.6)
Hispanic or Latino	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (15.4)
Age (years)			
N	7	6	13
Mean (SEM)	43.1 (4.70)	44.3 (7.29)	43.7 (4.02)
SD	12.43	17.86	14.51
Median	43.0	49.5	43.0
Min, Max	27, 59	23, 61	23, 61
Cytogenetic Risk [n (%)]			
Favorable	0	0	0
Intermediate	5 (71.4)	3 (50.0)	8 (61.5)
Unfavorable	1 (14.3)	3 (50.0)	4 (30.8)
Unknown	1 (14.3)	0	1 (7.7)
NPM1 Mutation [n (%)]			
Yes	4 (57.1)	2 (33.3)	6 (46.2)
No	3 (42.9)	4 (66.7)	7 (53.8)

ITT = intent-to-treat; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean
Note: The denominators for percentages are based on number of subjects in each treatment group.
Source: 治験総括報告書（5.3.4.2-1） Table 3.3

11.5 有効性の結果

Part 1 では MTD を決定するため被験者を逐次コホートに登録し、Part 2 では、MTD 用量のコホートに被験者を登録し、キザルチニブの安全性、有効性、薬物動態、薬力学を評価する予定であったが、Part 2 実施前に試験を中止した。

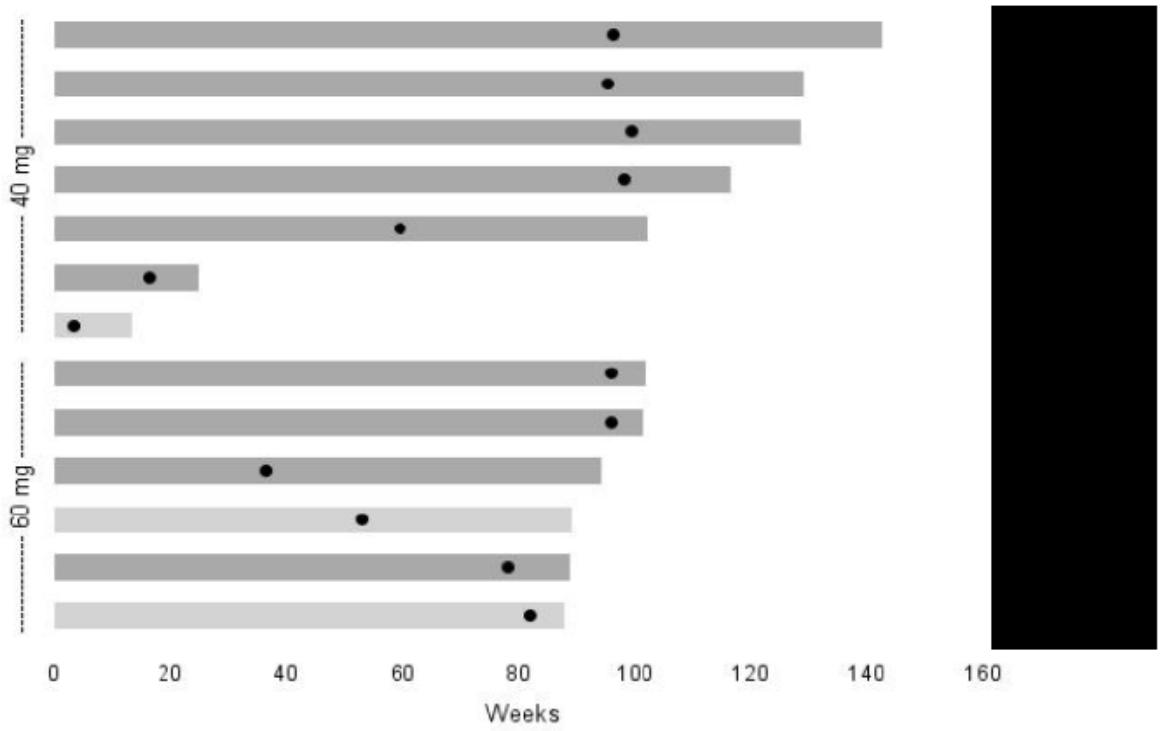
ITT 解析対象集団の投与期間及び OS を図 2.7.6.11-1 に示す。

10 名の治験薬投与期間は 1 年を超えており、このうち 6 名の投与期間は約 2 年（95～99

週）であった。

試験終了時点で 10 名が生存し、3 名は死亡していた。OS の範囲は約 13～142 週間であり、4 名の OS は 2 年（104 週［730 日］）を超えていた。キザルチニブの投与に関連した死亡はなく、AML による死亡（病勢進行）は 1 名のみであった。再発が認められた被験者は 1 名のみであった。

図 2.7.6.11-1　投与期間及び全生存期間（ITT 解析対象集団）: 2689-CL-0011 試験



Note: Black line = alive; gray line = died.
Note: Black dot = quizartinib end of treatment.
Source: 治験総括報告書（5.3.4.2-1）Figure 4.1

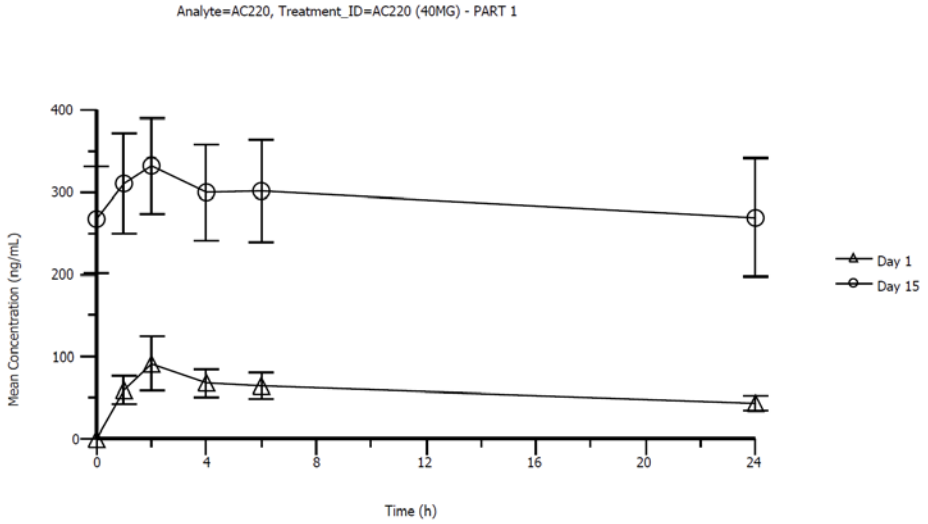
11.6 薬物動態の結果

11.6.1 血漿中キザルチニブ

サイクル 1 にキザルチニブ塩酸塩 40 又は 60 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの Day 1 及び Day 15 の血漿中キザルチニブ濃度（平均値±標準偏差）の推移をそれぞれ図 2.7.6.11-2、図 2.7.6.11-3 に示す。

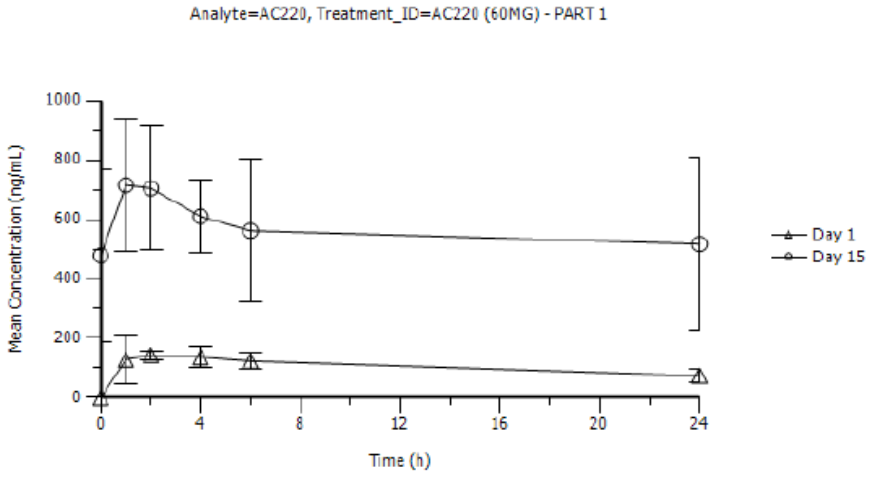
キザルチニブ塩酸塩 40 又は 60 mg を投与したとき、Day 1 及び Day 15 の血漿中キザルチニブ濃度は 2.00～3.21 時間（Tmax 中央値の範囲）に最高値（Cmax）に達した。

図 2.7.6.11-2　サイクル 1 にキザルチニブ塩酸塩 40 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの Day 1 及び Day 15 の血漿中キザルチニブ濃度推移: 2689-CL-0011 試験



平均値±標準偏差
Day 1 (n = 5)、Day 15 (n = 6)
Source: 治験総括報告書（5.3.4.2-1）Figure 5.1

図 2.7.6.11-3　サイクル 1 にキザルチニブ塩酸塩 60 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの Day 1 及び Day 15 の血漿中キザルチニブ濃度推移: 2689-CL-0011 試験



平均値±標準偏差
Day 1 (n = 6)、Day 15 (n = 6)
Source: 治験総括報告書（5.3.4.2-1）Figure 5.2

サイクル 1 にキザルチニブ塩酸塩 40 又は 60 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの Day 1 及び Day 15 の血漿中キザルチニブの薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.11-5、表 2.7.6.11-6 に示す。

キザルチニブ塩酸塩を 40 又は 60 mg 投与したとき、Day 15 の Cmax の幾何平均値は Day 1 の約 4 倍に上昇し、Day 15 の $AUC_{0\text{-}24h}$ の幾何平均値は Day 1 の約 5 倍に増加した。投与量で標準化した Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、Day 1 では 40 mg 投与と 60 mg 投与で同程度であり、Day 15 では 40 mg 投与時と比較して 60 mg 投与時にわずかに増加した。

表 2.7.6.11-5　サイクル 1 にキザルチニブ塩酸塩 40 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの Day 1 及び Day 15 のキザルチニブの薬物動態パラメータ: 2689-CL-0011 試験

Statistic	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	Cmax/Dose (ng/mL/mg)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ /Dose (ng·h/mL/mg)
Day 1					
N	5	5	5	5	5
Geo Mean	NC	87.0	2.18	1350	33.8
Geo %CV	NC	36.13	36.13	22.94	22.94
Min	2.00	59.9	1.50	1030	25.6
Median	2.00	88.7	2.22	1420	35.6
Max	2.08	139	3.47	1710	42.8
Day 15					
N	6	6	6	6	6
Geo Mean	NC	339	8.46	6480	162
Geo %CV	NC	15.53	15.53	22.09	22.09
Min	1.00	281	7.02	4900	123
Median	3.04	343	8.56	6460	162
Max	6.25	404	10.1	8910	223

CV = coefficient of variation; Geo mean = geometric mean; NC = not calculated
Source: 治験総括報告書（5.3.4.2-1） Table 5.1

表 2.7.6.11-6　サイクル 1 にキザルチニブ塩酸塩 60 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの Day 1 及び Day 15 のキザルチニブの薬物動態パラメータ: 2689-CL-0011 試験

Statistic	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	Cmax/Dose (ng/mL/mg)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ /Dose (ng·h/mL/mg)
Day 1					
N	6	6	6	5	5
Geo Mean	NC	156	2.61	2320	38.7
Geo %CV	NC	30.59	30.59	18.52	18.52
Min	1.00	122	2.04	1920	32.0
Median	2.13	145	2.42	2340	39.0
Max	4.25	278	4.63	2800	46.6
Day 15					
N	6	6	6	5	5
Geo Mean	NC	558	9.31	10400	174
Geo %CV	NC	75.46	75.46	116.25	116.25
Min	1.00	154	2.57	2060	34.4
Median	3.21	655	10.9	16400	273
Max	5.65	980	16.3	19100	318

CV = coefficient of variation; Geo mean = geometric mean; NC = not calculated
Source: 治験総括報告書（5.3.4.2-1） Table 5.2

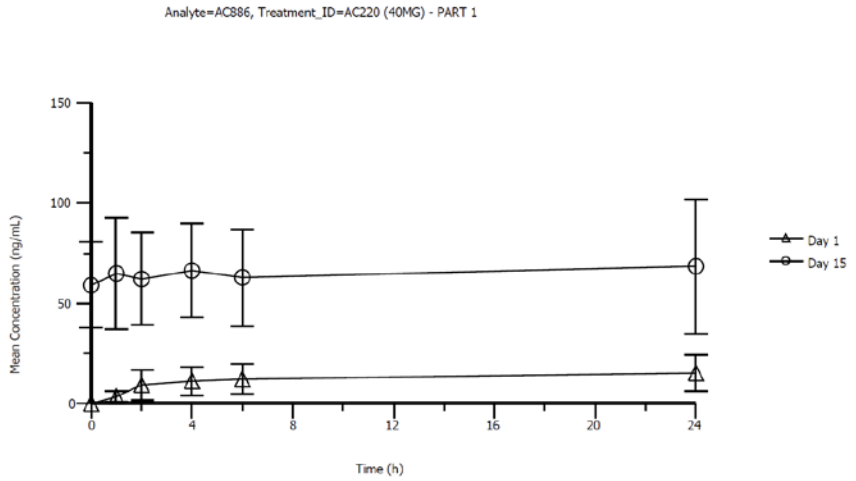
11.6.2　血漿中 AC886

サイクル 1 にキザルチニブ塩酸塩 40 又は 60 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの Day 1 及び Day 15 の血漿中 AC886 濃度（平均値±標準偏差）の推移をそれぞれ図 2.7.6.11-4、図 2.7.6.11-5 に示す。

キザルチニブ塩酸塩 40 又は 60 mg を投与したとき、Day 1 の AC886 の Tmax 中央値の範囲

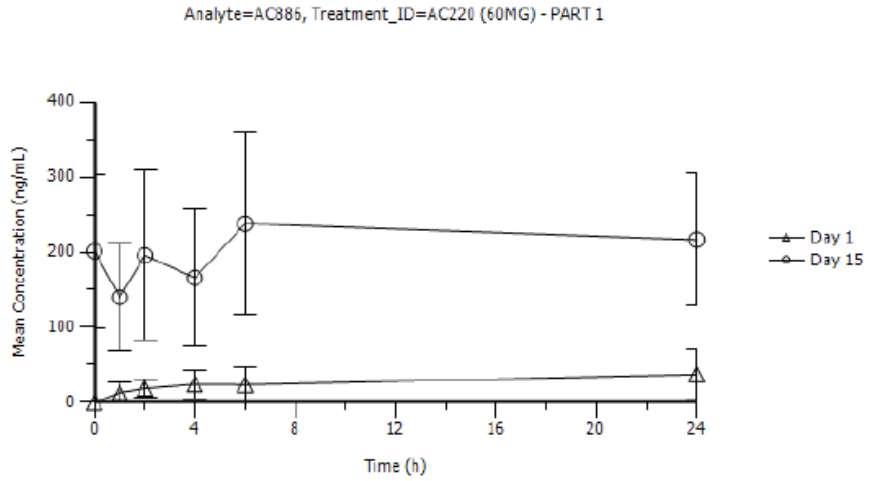
は広く、15.25（60 mg 投与）～23.67 時間（40 mg 投与）に AC886 の血漿中濃度が最高値に達した。

図 2.7.6.11-4　サイクル 1 にキザルチニブ塩酸塩 40 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの Day 1 及び Day 15 の血漿中 AC886 濃度推移: 2689-CL-0011 試験



平均値±標準偏差
Day 1 (n = 5)、Day 15 (n = 6)
Source: 治験総括報告書（5.3.4.2-1）Figure 5.3

図 2.7.6.11-5　サイクル 1 にキザルチニブ塩酸塩 60 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの Day 1 及び Day 15 の血漿中 AC886 濃度推移: 2689-CL-0011 試験



平均値±標準偏差
Day 1 (n = 6)、Day 15 (n = 6)
Source: 治験総括報告書（5.3.4.2-1）Figure 5.4

サイクル 1 にキザルチニブ塩酸塩 40 又は 60 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの Day 1 及び Day 15 の血漿中 AC886 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.11-7、表 2.7.6.11-8 に

示す。

キザルチニブ塩酸塩 40 又は 60 mg を投与したとき、Day 15 の Cmax の幾何平均値は Day 1 の約 5～8 倍に上昇し、Day 15 の $AUC_{0\text{-}24h}$ の幾何平均値は、Day 1 の約 6～9 倍に増加した。Day 1 及び Day 15 の投与量で標準化した Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、40 mg 投与時と比較して 60 mg 投与時で増加し、AC886 の曝露量はキザルチニブの用量増加の程度を上回って増加した。$AUC_{0\text{-}24h}$ の幾何平均値の未変化体に対する代謝物（M/P）比の範囲は 0.171（40 mg 投与の Day 1）～0.459（60 mg 投与の Day 15）であり、キザルチニブの用量と投与日に応じて変化した。

表 2.7.6.11-7　キザルチニブ塩酸塩 40 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの Day 1 及び Day 15 の AC886 の薬物動態パラメータ: 2689-CL-0011 試験

Statistic	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	Cmax/Dose (ng/mL/mg)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ /Dose (ng·h/mL/mg)	M/P Ratio $AUC_{0\text{-}24h}$
Day 1						
N	5	5	5	5	5	5
Geo Mean	NC	12.1	0.303	231	5.77	0.171
Geo %CV	NC	77.89	77.89	82.56	82.56	71.08
Min	20.40	4.29	0.107	92.6	2.32	0.0832
Median	23.67	11.3	0.282	215	5.37	0.209
Max	24.40	23.9	0.599	477	11.9	0.330
Day 15						
N	6	6	6	6	6	6
Geo Mean	NC	64.5	1.61	1360	34.0	0.210
Geo %CV	NC	41.76	41.76	44.82	44.82	57.97
Min	1.07	41.9	1.05	863	21.6	0.129
Median	3.04	57.0	1.43	1180	29.5	0.179
Max	24.00	113	2.83	2450	61.2	0.499

CV = coefficient of variation; Geo mean = geometric mean; NC = not calculated
Source: 治験総括報告書（5.3.4.2-1）Table 5.3

表 2.7.6.11-8　キザルチニブ塩酸塩 60 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの Day 1 及び Day 15 の AC886 の薬物動態パラメータ: 2689-CL-0011 試験

Statistic	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	Cmax/Dose (ng/mL/mg)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ /Dose (ng·h/mL/mg)	M/P Ratio $AUC_{0\text{-}24h}$
Day 1						
N	6	6	6	5	5	5
Geo Mean	NC	29.1	0.486	528	8.80	0.227
Geo %CV	NC	182.46	182.46	215.10	215.10	212.47
Min	2.20	5.99	0.0998	127	2.11	0.0651
Median	15.25	34.6	0.577	602	10.0	0.217
Max	24.00	164	2.74	2760	46.0	1.44
Day 15						
N	6	6	6	5	5	5
Geo Mean	NC	222	3.70	4780	79.7	0.459
Geo %CV	NC	52.85	52.85	60.32	60.32	199.96
Min	4.50	127	2.12	2450	40.8	0.147
Median	5.96	240	4.00	6640	111	0.504
Max	24.00	388	6.47	8240	137	3.22

CV = coefficient of variation; Geo mean = geometric mean; NC = not calculated
Source: 治験総括報告書（5.3.4.2-1） Table 5.4

11.7 安全性の結果

11.7.1 投与状況

治験薬の投与状況を表 2.7.6.11-9 に示す。

10 名の治験薬投与期間は 1 年を超えており、このうち 6 名の投与期間は約 2 年（95～99 週）であった。治験薬の総投与量の中央値（範囲）は 21,600（880～37,620）mg であった。

13 名中 4 名（30.8%）が治験薬の投与量を減量し、内訳は 40 mg から 30 mg への減量が 2 名、60 mg から 40 mg への減量が 1 名、60 mg から 40 mg さらに 40 mg から 30 mg への減量が 1 名であった。試験期間中、投与を中断又はスキップした被験者は 7 名（53.8%）であった。治験薬の減量及び投与中断の主な理由は有害事象であった。

表 2.7.6.11-9　治験薬の投与状況（安全性解析対象集団）: 2689-CL-0011 試験（1/2）

Category	Quizartinib 40 mg (N = 7)	Quizartinib 60 mg (N = 6)	Overall (N = 13)
Number of Cycles			
N	7	6	13
Mean (SEM)	16.6 (3.85)	18.7 (2.39)	17.5 (2.28)
SD	10.20	5.85	8.21
Median	24.0	20.5	21.0
Min, Max	1, 24	10, 24	1, 24
Average Daily Dose per Subject (mg)			
N	7	6	13
Mean (SEM)	36.7 (2.09)	51.5 (4.70)	43.5 (3.16)
SD	5.53	11.51	11.39
Median	39.2	56.9	40.0
Min, Max	28, 42	31, 60	28, 60

表 2.7.6.11-9　治験薬の投与状況（安全性解析対象集団）: 2689-CL-0011 試験（2/2）

Category	Quizartinib 40 mg (N = 7)	Quizartinib 60 mg (N = 6)	Overall (N = 13)
Final Dose on Study [n(%)]			
60 mg	0	4 (66.7)	4 (30.8)
40 mg	5 (71.4)	1 (16.7)	6 (46.2)
30 mg	2 (28.6)	1 (16.7)	3 (23.1)
Dose Reduction [n (%)]			
Yes	2 (28.6)	2 (33.3)	4 (30.8)
No	5 (71.4)	4 (66.7)	9 (69.2)
Dose Interruptions/Missed Dose [n (%)]			
Yes	4 (57.1)	3 (50.0)	7 (53.8)
No	3 (42.9)	3 (50.0)	6 (46.2)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean.
Source: 治験総括報告書（5.3.4.2-1） Table 6.1

11.7.2 有害事象・副作用の分析

11.7.2.1 有害事象

11.7.2.1.1 有害事象の要約

すべての有害事象を付録 表 2.7.6.11-10 に示す。

13 名すべての被験者に有害事象が認められた。

全体で 50%を超える被験者に認められた有害事象は、下痢 9 名（69.2%）、疲労及び嘔吐が各 8 名（61.5%）、並びに悪心 7 名（53.8%）であった。

11.7.2.1.2 重症度別有害事象

死亡（Grade 5）は 13 名中 1 名であった。

生命を脅かす（Grade 4）事象は 13 名中 5 名に認められ、内訳は好中球減少症 4 名、貧血 1 名、及びリンパ球数減少 1 名であった。

重度（Grade 3）の事象は 13 名中 6 名に認められ、嘔吐が 3 名に認められた。2 名に認められた重度（Grade 3）の事象は、血小板減少症、白血球減少症、リンパ球減少症、下痢、悪心、及び肺炎であり、その他の事象はいずれも各 1 名に認められた。

11.7.2.1.3 移植片対宿主病

9 名に 13 件の GVHD が発現したが、1 件を除いてすべて Grade 1 又は 2 であった。また、すべて治験薬投与との因果関係なしと判定された。重篤な副作用として報告された GVHD は 2 名に 2 件であり、そのうちの 1 件は Grade 3 であった。

11.7.2.2 副作用

すべての副作用を付録 表 2.7.6.11-11 に示す。

副作用は 13 名中 11 名（84.6%）に認められた。比較的よく見られた副作用（20%を超える［13 名中 3 名以上］）は、下痢 5 名（38.5%）、好中球減少症及び血小板減少症が各 4 名（30.8%）、

並びに白血球減少症、悪心、嘔吐、疲労、及び頭痛が各 3 名（23.1%）であった。

Grade 3 及び 4 の副作用のうち、発現率の高かった器官別大分類（system organ class: SOC）は、血液およびリンパ系障害であり、7 名（53.8%）に認められた。

11.7.2.3 死亡

本試験期間中に 3 名が死亡し、内訳は病勢進行 1 名、死因不明 1 名、重篤な有害事象（腹膜出血）1 名であった。死亡の叙述は、治験総括報告書に示した。

11.7.2.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象を付録 表 2.7.6.11-12 に示す。重篤な有害事象の叙述は、治験総括報告書に示した。

重篤な有害事象（死亡に至った事象を含む）は 9 名に認められ、各 2 名に認められた事象は悪心、嘔吐、及び肺炎であった。Grade 別では、Grade 5（死亡）が 1 名（腹膜出血）、Grade 4 が 2 名（貧血、好中球減少症）、Grade 3 が 5 名（悪心、嘔吐、及び肺炎: 各 2 名、角膜上皮欠損、網膜梗塞、胃出血、移植片対宿主病、アデノウイルス感染、ロタウイルス胃腸炎、副鼻腔炎、及びエプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害: 各 1 名）であった。

11.7.2.5 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を付録 表 2.7.6.11-13 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 4 名に認められた。2 名に認められた事象（好中球減少症［Grade 4］1 名、角膜上皮欠損［Grade 3］1 名）は治験薬投与との因果関係ありと判定され、2 名に認められた事象（エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害［Grade 3］1 名、移植片対宿主病［Grade 3］、肺炎［Grade 3］、及び腹膜出血［Grade 5］1 名）は治験薬投与との因果関係なしと判定された。

11.7.3 用量制限毒性

2 名（40 mg コホート 1 名、60 mg コホート 1 名）に DLT が認められた。いずれの DLT も非血液学的 DLT（Grade 2 以下への回復なく、48 時間を超えて持続する Grade 3 以上の非血液学的毒性）に分類された。

40 mg コホートの 1 名の DLT は、Grade 3 の胃出血であり、重篤な有害事象と判断された。60 mg コホートの 1 名の DLT は、Grade 3 の貧血であった。本事象は、非血液学的 DLT の定義には該当しなかったが、治験薬の減量を要したため、非血液学的 DLT に分類された。

11.7.4 臨床検査値

治験薬投与後にヘモグロビン、白血球、リンパ球、好中球、及び血小板が Grade 4 に変化した被験者はいなかった。血液生化学検査では、いずれの項目も、Grade 0 から Grade 3 又は Grade 4 に変化した被験者はいなかった。また、ビリルビンが ULN の 2 倍以上、かつアラニ

ンアミノトランスフェラーゼが ULN の 3 倍以上に変化した被験者はいなかった。

11.7.5 バイタルサイン

バイタルサイン測定値に臨床的に重要な異常は認められなかった。

11.7.6 心電図

QTcF の 60 msec を超えるベースラインからの延長が 2 名に認められたが、QTcF が 500 msec を超えた被験者はいなかった。QTcF の延長による試験中止、用量減量、又は投与中断はなく、トルサード ド ポアントも認められなかった。

11.8 結論

本試験の目的は、HSCT 後の維持療法として、安全なキザルチニブの投与量を決定することであった。本試験では MTD は決定されなかった。再発又は治療抵抗性 AML 患者を対象にキザルチニブ塩酸塩 30 及び 60 mg／日を投与した 2689-CL-2004 の結果、以降に実施する第 III 相試験の最大用量が 60 mg／日に決定されたため、本試験では、60 mg を超える用量コホートへの被験者の登録は実施しなかった。

キザルチニブ塩酸塩 40 又は 60 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度は投与約 15 日目までに定常状態に達した。薬物動態解析の結果は少数の AML 患者から得られたものであり、限定的であったが、本試験で同種 HSCT 後の AML 患者を対象にキザルチニブ塩酸塩 40 又は 60 mg を投与したときの薬物動態の結果は、これまでに得られているデータと同様であった。

比較的よく見られた副作用は、下痢、好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症、悪心、嘔吐、疲労、及び頭痛であり、キザルチニブ塩酸塩 40 及び 60 mg のいずれの用量でも認められた。全体で 2 名以上に認められた Grade 3 又は 4 の副作用は、好中球減少症、貧血、白血球減少症、リンパ球減少症、及び血小板減少症であった。これらの事象は、同種 HSCT 後の AML 患者集団で予測される事象であると考えられた。

本試験の結果、同種 HSCT 後の患者にキザルチニブ塩酸塩 40 及び 60 mg を投与したときの忍容性は良好であり、大部分の被験者が 1 年を超えてキザルチニブの投与を受けた。本試験では 60 mg／日を超える用量への増量は実施しなかった。

12. AC220-007 試験—A Phase 3 Open-Label Randomized Study of Quizartinib Monotherapy Versus Salvage Chemotherapy in Subjects with FLT3-ITD Positive Acute Myeloid Leukemia (AML) Refractory to or Relapsed after First-Line Treatment with or without Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Consolidation—

…… 5.3.5.1-1

12.1 治験方法

表 2.7.6.12-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.12-1　試験の概略: AC220-007 試験（1/4）

試験の目的	主要目的: • 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）陽性の治療抵抗性又は初回寛解達成後 6 ヵ月以内に再発した急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia: AML）患者を対象とし、サルベージ化学療法と比較してキザルチニブ塩酸塩単剤療法の全生存期間（overall survival: OS）延長を検証する。 副次目的: • 無イベント生存期間（event-free survival: EFS）でキザルチニブ塩酸塩とサルベージ化学療法を比較する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted] ヨーロッパ [redacted] 施設、北米 [redacted] 施設、アジア [redacted] 施設、オーストラリア [redacted] 施設、合計 [redacted] 施設
試験実施期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の組み入れ日）～2018 年 2 月 22 日（データカットオフ日）
選択基準・除外基準	主な選択基準: 1) 原発性 AML 患者又は骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome: MDS）の既往を有する AML 患者 2) 寛解導入療法による初回寛解持続期間が 6 ヵ月以内であった初回再発 AML 患者、又は治験開始前に行われたすべての治療に抵抗性を示し寛解に至らなかった患者。寛解導入療法は、少なくとも 1 サイクル以上の標準用量のアントラサイクリン系薬剤又はミトキサントロンを含むレジメンとした。なお、造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation: HSCT）の実施の有無は問わないこととした。 3) 骨髄又は末梢血において FLT3-ITD 変異が認められる患者（アレル比［FLT3-ITD／総 FLT3］のカットオフは 3%以上とした。） 4) 治験責任医師の判断であらかじめ選択されたサルベージ化学療法に適格である患者 5) 細胞傷害性薬剤の場合は試験治療の初回投与の 2 週間以上前、非細胞傷害性薬剤の場合は試験治療の初回投与の前に当該薬剤の消失半減期の 5 倍以上に相当する期間より前に AML の前治療（白血球数コントロールのためのヒドロキシカルバミドを除く）を中止できる患者 6) 米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）パフォーマンスステータス（performance status: PS）が 0～2 の患者 7) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（upper limit of normal: ULN）の 2.5 倍以下、総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下、血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍以下又は推定糸球体濾過量が 25 mL/min 超、血清カリウム、血清マグネシウム、及び血清カルシウム（アルブミン補正値）が基準値範囲内の患者

表 2.7.6.12-1　試験の概略: AC220-007 試験（2/4）

選択基準・除外基準（続き）	主な除外基準: 1) 急性前骨髄球性白血病（AML サブタイプ M3）と診断された患者 2) AML 以外の悪性腫瘍に対して以前に行われた化学療法による二次性 AML である患者。MDS の既往を有する二次性 AML を除く。 3) 本試験の登録前 5 年以内に悪性腫瘍の既往を有する患者 ただし、以下の患者は本試験への参加を可能とする。 • 治癒と判断された悪性黒色腫以外の皮膚癌、上皮内癌、又は子宮頸部上皮内癌患者（AML 発症までの期間は問わない） • 局所の再発・増悪が認められない前立腺癌患者（ホルモン療法を開始しているか、手術によって腫瘍摘出しているか、放射線療法により病変が消失しているかのいずれかに該当する場合） 4) AML の前治療による臨床的に重要な NCI 有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）ver. 4.03 で Grade 2 以上の非血液毒性が継続している患者 5) 臨床的に重要な移植片対宿主病（graft versus host disease: GVHD）の患者、GVHD の治療の開始が必要な患者、登録前 21 日以内に GVHD の治療を強化する必要がある患者、又は HSCT に関連した臨床的に重要な Grade 2 以上の非血液毒性が持続している患者 6) AML の中枢神経浸潤の既往又は合併症を有する患者 7) 播種性血管内凝固又は臨床的に重要な血液凝固異常を合併している患者 8) 過去にキザルチニブの投与を行った患者、又はキザルチニブの臨床試験に参加したことがある患者 9) 過去に他の FLT3 阻害剤（ソラフェニブや開発中の FLT3 阻害剤）が投与された患者（midostaurin はこれには含まれない） 10) 以下を含むコントロール不良又は重要な心血管疾患を合併する患者: Fridericia の式を用いて補正された QT 間隔（corrected QT interval using the Fridericia's formula: QTcF）が 450 msec 超、脈拍が 50 拍／分未満の徐脈、QT 延長症候群又は QT 延長症候群の家族歴、臨床的に重要な心室性不整脈（心室性頻脈、心室細動、トルサード ド ポアント等）の既往、第 2 度又は第 3 度の心ブロックの既往、心筋梗塞又はコントロール不良の狭心症の既往、New York Heart Association 分類でクラス III 以上のうっ血性心不全、左室駆出率が 45%以下、コントロール不良の高血圧、完全左脚ブロック、又は完全右脚ブロック
試験デザイン	本試験は、無作為化、非盲検、実薬対照、2 群、第 III 相比較試験である。対照群（サルベージ化学療法）では、標準的な化学療法レジメンである低用量シタラビン（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）のいずれかが投与されるが、対照群に割り付けられたときに投与されるべき化学療法の種類は無作為化前に事前に決定した。登録された被験者は、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）及び事前に規定したサルベージ化学療法の種類を層別因子として 2 : 1（キザルチニブ群 242 名［計画時］、サルベージ療法群 121 名［計画時］）の割合で無作為化された。 群逐次デザインを適用し、試験全体の目標死亡イベントである 280 イベントの 50%である 140 イベントが観測された時点で事前に規定した中間解析を 1 回実施した。独立統計解析センターが中間解析を実施し、独立データモニタリング委員会が事前に規定した手順に従いその結果を評価し試験の継続もしくは中止を勧告することとした。実際には、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に独立データモニタリング委員会が開催され、試験継続が勧告され。
目標被験者数	363 名（キザルチニブ群: 242 名、サルベージ療法群: 121 名）
治験薬	キザルチニブ塩酸塩: • キザルチニブ塩酸塩錠 20 mg: 1 錠中キザルチニブ塩酸塩 20 mg（フリー体 17.7 mg）を含有する白色の錠剤（ロット番号: 3003A、4103、7112A） • キザルチニブ塩酸塩錠 30 mg: 1 錠中キザルチニブ塩酸塩 30 mg（フリー体 26.5 mg）を含有する黄色の錠剤（ロット番号: 3002A、4004、4005、7025A）

表 2.7.6.12-1　試験の概略: AC220-007 試験（3/4）

用法・用量 投与期間	キザルチニブ塩酸塩: 開始用量を 30 mg／日、強いチトクロム P450（cytochrome P450: CYP）3A 阻害剤を併用する場合は開始用量を 20 mg／日とした。 キザルチニブ塩酸塩は毎朝 1 日 1 回経口投与した。1 サイクルを 28 日間として連日投与した。 サイクル 1 Day 15（±1 日）（又はそれ以前）に測定した QTcF が 450 msec 以下である場合は、30 mg／日から 60 mg／日、又は 20 mg／日から 30 mg／日へ Day 16（±1 日）に増量した。 また、1 サイクル 28 日間以上投与した後、複合完全寛解（composite complete remission: CRc、完全寛解［complete remission: CR］ + 好中球未回復の CR［complete remission with incomplete hematologic recovery: CRi］ + 血小板未回復の CR［complete remission with incomplete platelet recovery: CRp］と定義する）を達成していない被験者又は CRc を達成後に再発した被験者は一定の条件のもとに同様の増量を可とした。 一方、減量基準として、強い CYP3A 阻害剤の併用開始、QTcF 延長、非血液毒性、及び骨髄抑制のいずれかが認められた場合、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。 さらに、HSCT を実施する被験者は、移植前処置の開始 7 日前にキザルチニブ塩酸塩の投与を中断し、移植 30～100 日後に治験責任医師の判断に基づいて再開できることとした。 サルベージ化学療法: 割付前に治験責任医師があらかじめ選択し、各被験者に適切な用法・用量で投与した。いずれのサルベージ化学療法も 1 サイクル 28 日間とした。サイクル 2（LoDAC については以降のサイクルも含む）の開始は最大 14 日まで延期を可とした。 毒性の発現状況に応じて、減量を許容した。 • MEC: Day 1～5 に、ミトキサントロン 1 日量 8 mg/m^2 を 5 分間かけて点滴静脈内投与した。ミトキサントロンの投与終了後直ちにエトポシド 1 日量 100 mg/m^2 を 1 時間かけて点滴静脈内投与した。さらにエトポシド投与終了後直ちにシタラビン 1 日量 1000 mg/m^2 を 1 時間かけて点滴静脈内投与した。 • FLAG-IDA: Day 1～5 に 1 日量 G-CSF 300 µg /m^2 を 2 時間かけて点滴静脈内投与又は 5 µg/kg を皮下投与した。好中球絶対数が 0.5 × 10^9/L 以下の場合、化学療法終了からさらに 7 日間 G-CSF 投与を推奨した。Day 2～6 にフルダラビン 1 日量 30 mg/m^2 を 30 分かけて点滴静脈内投与した。フルダラビン投与終了 4 時間後にシタラビン 1 日量 2000 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静脈内投与した。イダルビシンは Day 2～4 に 1 日量 10 mg/m^2 を 5～10 分かけて静脈内投与した。 • LoDAC: 1 サイクルを 28 日間とし、Day 1～10 にシタラビン 20 mg を連日皮下投与した。
	投与期間: • キザルチニブ群に割り付けられた又はサルベージ療法群に割り付けられ、LoDAC が選択された被験者は、試験治療の投与による臨床的な利益がこれ以上望めない、許容できない毒性が発現した、又は HSCT を実施するまで投与を継続した。 • サルベージ療法群に割り付けられ、MEC 又は FLAG-IDA が選択された被験者は、1 サイクル投与した後、治験責任医師の判断でサイクル 2 の投与を可とした。

表 2.7.6.12-1　試験の概略: AC220-007 試験（4/4）

評価項目	有効性: 主要評価項目を OS とし、無作為化日からあらゆる原因による死亡日までの期間と定義した。 副次評価項目を EFS とし、無作為化日から、治療抵抗性と判断された日、CRc（CR + CRp + CRi）達成後の再発日、又はあらゆる原因による死亡日のいずれか最も早いイベントまでの期間と定義した。 その他、無白血病生存期間（leukemia-free survival: LFS）、CRc（CR + CRp + CRi）率、CR 率、CRc 持続期間、CR 持続期間、及び移植率を有効性の評価項目とした。 なお、治療効果の判断は、2003 International Working Group (IWG) response (Cheson) criteria for AML を治験依頼者が改変した定義を用い、CRc を構成する CR、CRp、及び CRi の定義は以下のとおりとした。 CR: 骨髄が正常な造血細胞を再生成し、形態学的に白血病細胞が認められない状態（骨髄中の芽球数が 5%未満、アウエル小体を伴った芽球及び髄外性白血病の残存を認めない）、好中球絶対数が 1×10^9/L 以上、及び血小板数が 100×10^9/L 以上であり、赤血球及び血小板の輸血に依存していない状態（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: 血小板数が未回復（100×10^9/L 未満）であることを除き、CR の条件を満たす状態 CRi: 以下のいずれかを満たす状態 • CRia: 好中球数が未回復（1×10^9/L 未満）であることを除き、CR の条件を満たす状態。なお、血小板数の回復の有無、赤血球及び血小板輸血の有無は問わない。 • CRib: 赤血球又は血小板の輸血に依存していることを除き、CR もしくは CRp のいずれかの条件を満たす状態 薬物動態: キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度、並びに薬物動態パラメータ その他の評価項目: キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度及び QTcF の関連性 安全性: 有害事象、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、ECOG PS、臨床検査値 なお、treatment-related TEAE を本項では副作用と記載した。
評価スケジュール	表 2.7.6.12-2～表 2.7.6.12-5 参照
統計解析手法	有効性: 無作為化された全被験者を含む集団として構成される intent to treat（ITT）解析対象集団を有効性解析の解析対象集団とした。治験実施計画書に適合した解析対象集団（per protocol set: PPS）を用いた解析を補足的解析として実施した。 各投与群の OS について、Kaplan-Meier 法を用いて要約し、割付と同じ因子を層別因子とした層別ログランク検定により群間の OS を比較した。試験全体の有意水準は片側 0.025 とした。感度分析として、HSCT 開始日を打ち切りとした場合、及び試験治療中止後に新たに投与された FLT3 阻害剤の投与開始日を打ち切りとした場合について、それぞれ主解析と同様の解析を実施した。また、年齢、性別、人種、地域、無作為化時の層別因子、無作為化時の FLT3-ITD アレル比、de novo／二次性 AML、HSCT 歴の有無、AML リスクスコア、ベースラインの芽球数についてサブグループ解析を実施した。 副次評価項目である EFS は、OS と同じ方法で解析した。CRc 率、CR 率、及び同種 HSCT 実施率については Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて両投与群を比較した。 なお、第一種の過誤を 0.025 に保つため、中間解析及び最終解析いずれも、OS で有意差が得られた場合のみ、OS と同じ有意水準で EFS の仮説検定を実施する階層型の検定手順を用いた。

表 2.7.6.12-2　評価スケジュール（キザルチニブ群）: AC220-007 試験

Activity	Screening (≤ 14 days from randomi-zation)	Cycle 1				Cycle 2		Cycle 3	Cycle 4 and Subsequent cycles
		D 1	D 2 and D 8 ±1	D 15 ±1	D 16 ±1	D 1 ±3	D 15 ±3	D 1 ±3	D 1 ±3
Written informed consent	X								
Medical and disease history and demographics	X								
Physical examination	X	X	X	X		X	X	X	X
Vital sign determinations	X	X	X	X		X	X	X	X
ECOG performance status evaluation	X	X				X		X	X
Assessment of prior and concomitant medications	X[a]	X	X	X		X	X	X	X
Pregnancy test for women of childbearing potential	X[b]	X[b]							X[b]
Determination of coagulation profile (PT/INTR)	X								
Chest X-rays (posterior/anterior and lateral)	X								
12-lead ECG (triplicate)	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]		X[c]		X[c]	X[c]
Clinical laboratory tests (hematology; chemistry; urinalysis)	X	X[d]	X[d]	X[d]		X[d]	X	X[d]	X
MUGA scan or ECHO[e]	X								
Bone marrow aspiration or biopsy	X[f]					X[f]		X[f]	X[f]
Collection of bone marrow and whole blood specimen for central laboratory FLT3 mutation determination and other AML-associated mutations[g]	X								
AE/SAE assessment		X	X	X		X	X	X	X
Collection of plasma samples for PK determinations		X[h]	X[h]	X[h]	X[h]	X[h]		X[h]	
Collection of samples for pharmacogenomics and proteomic determinations[i]		X							
Administration of quizartinib at the study site[j]		X	X	X	X	X		X	
Review of returned study medication and assessment of compliance (Day 8 and subsequently)			X	X		X	X	X	X

a: Including medications received within 28 days prior to screening.
b: Women of childbearing potential must have a negative serum test result (minimum sensitivity 25 IU/L or equivalent units of hCG) at screening and a urine test on Day 1 of Cycle 1 before dosing, and every 3 months during the treatment phase.
c: Triplicate ECGs to be obtained at screening; on Day 1 of Cycle 1 before dosing and 2, 4 and 6 hours after dosing; on Day 2 and 8 of Cycle 1 before dosing and 2 to 4 hours after dosing; on Day 15 of Cycle 1 before dosing and 2, 4 and 6 hours after dosing; on Day 1 of Cycles 2 and 3 before dosing and 2 to 4 hours after dosing; and on Day 1 of all subsequent cycles with no time restriction. Following dose escalation, triplicate ECG determinations should be performed at least once weekly for 2 weeks to monitor QTcF prolongation.
d: Obtained before dosing. Clinical laboratory evaluations are detailed in Section 8.6, Table 8 in the protocol (Appendix 16.1.1).
e: MUGA scans or ECHO are to be performed at screening on all subjects unless a MUGA scan performed within 1 month of screening revealed LVEF ≥ 45%.
f: Bone marrow aspiration and biopsy for morphology determination are preferred, but biopsy may be omitted if the aspirate is considered to be adequate. Bone marrow samples are required at screening for central testing (within 14 days prior to randomization; bone marrow examinations outside this window may be acceptable if agreed by the Medical Monitor), on Day 1 of Cycle 2 and Cycle 3, at the early termination/end of treatment visit, and as clinically indicated. Bone marrow assessments will be repeated on Day 1 of each subsequent cycle unless the subject has already achieved CR, CRp, or CRi. In that event, bone marrow testing will be repeated after every 3 subsequent cycles, unless there is evidence of relapse. A central laboratory will review a screening specimen to confirm the diagnosis.
g: The following specimens must be collected and sent to Genoptix for central analysis. A bone marrow and peripheral blood sample should be obtained at screening (at approximately the same time) for determination of FLT3-ITD status. A bone marrow

sample should be obtained at treatment discontinuation or relapse. The sample may also be tested for FLT3 point mutations and mutations in other AML-associated genes.
h: Blood samples for PK determinations will be collected on Day 1 and Day 15 of Cycle 1 before dosing and 1, 2, 4, 6, and 24 hours after dosing. The 24-hour samples must be collected before quizartinib dosing on Day 2 and Day 16. Samples will also be collected on Day 8 of Cycle 1 before dosing and 2 to 4 hours (taken immediately after ECG) after dosing. Thereafter, samples will be collected before dosing and 2 to 4 hours (taken immediately after ECG) after dosing on Day 1 of Cycles 2 and 3. At each time point, 2 mL of blood will be collected. When an ECG is performed at the same study time point, the PK specimen should be taken immediately afterwards.
i: If consent is provided, blood sample (Paxgene® DNA, Paxgene RNA, and PBMC) and buccal swab on Day 1 of Cycle 1 before dosing.
j: Quizartinib must be taken at the clinic on Cycle 1: Days 1, 2, 8, 15, and 16; Cycle 2: Day 1; and Cycle 3: Day 1. On other days the subject may take quizartinib at home. Quizartinib should be taken in the morning. Please refer to the dosing guidelines in Section 5.6.4.3 in the protocol (Appendix 16.1.1) regarding required dose escalation at Day 16 if the subject meets the criteria for dose escalation. A second opportunity for dose escalation is available after the first 28-day cycle if the subject has not achieved a CRc. In addition, subjects who achieved a response (CR, CRi, CRp, or PR) at any time and who subsequently relapsed will be assessed for dose escalation provided they meet the same criteria defined in Section 5.6.4.3 in the protocol (Appendix 16.1.1).
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）Appendix 16.1.1 Table 3

表 2.7.6.12-3 評価スケジュール（キザルチニブ群 HSCT 後）: AC220-007 試験

Activity	Cycle 1 (Post-HSCT)			Cycle 2 and subsequent cycles (Post-HSCT)
	D 1	D 8 ±1	D 15 ±1	D 1 ±3
Physical examination	X[a]	X	X	X
Vital sign determinations	X[a]	X	X	X
ECOG performance status determination	X[a]			X
Assessment of concomitant medications	X[a]	X	X	X
12-lead ECG (triplicate)	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]
Pregnancy test for women of childbearing potential	X[c]			X[c]
Clinical laboratory tests (hematology; chemistry; urinalysis)	X[a]	X	X	X
Bone marrow aspiration or biopsy	X[d]			X[d]
Specimen collection for central laboratory assessment of FLT3 mutations using bone marrow	X[e]			
AE/SAE assessment	X	X	X	X
Administration of quizartinib at the study site	X[f]	X[f]	X[f]	
Review of returned study medication and assessment of compliance		X	X	X

a: Performed before dosing and results reviewed before dosing. Blood draws may be taken previous day.
b: Triplicate ECGs to be obtained on Day 1 of Cycle 1 post-HSCT before dosing, 2, and 4 hours after dosing; on Day 8 of Cycle 1 post-HSCT; Day 15 of Cycle 1 before dosing (including a determination of whether dose escalation is appropriate); Day 1 of Cycle 2 post-HSCT and all subsequent cycles. Following dose escalation, triplicate ECG determinations should be performed at least once weekly for 2 weeks to monitor QTcF prolongation.
c: Women of childbearing potential must have a negative urine pregnancy test before the start of study treatment and every 3 months during the treatment phase.
d: Bone marrow aspiration and biopsy for morphology determination are preferred, but biopsy may be omitted if the aspirate is considered to be adequate. Bone marrow samples are required on Day 1 of Cycle 1 post-HSCT (may be taken within 14 days prior to the first dose of study drug; this window may be extended after consultation with the Medical Monitor), on Day 1 of Cycle 4 and every 3 cycles subsequently, at the early termination/end of study visit, and as clinically indicated.
e: A bone marrow sample should be obtained at Day 1 Cycle 1 (may be taken with 14 days prior to dosing) for central determination of FLT3 mutations and mutations in other genes. FLT3 test result is not required to start quizartinib following transplantation.
f: Quizartinib should be taken in the morning.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）Appendix 16.1.1 Table 4

表 2.7.6.12-4　評価スケジュール（サルベージ療法群）: AC220-007 試験

Activity	Screening (≤14 days from randomization)	Cycle 1				Cycle 2	
		D 1	D 2 and D 8 ±1	D 15 ±3	D 29 ±14	D 1 ±3	D 15 ±3
Written informed consent	X						
Medical and disease history and demographics	X						
Physical examination	X	X	X	X		X	X
Vital sign determinations	X	X	X	X		X	X
ECOG performance status determination	X	X		X		X	X
Assessment of prior and concomitant medications	X[a]	X	X	X		X	X
Pregnancy test for women of childbearing potential	X[b]	X[b]					
Determination of coagulation profile (PT/INR)	X						
Chest X-rays (posterior/anterior and lateral)	X						
12-lead ECG (triplicate)	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]		X[c]	X[c]
Clinical laboratory tests (hematology; chemistry; urinalysis)	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]		X[d]	X[d]
MUGA scan or ECHO	X[e]					X[e]	
Bone marrow aspiration or biopsy	X[f]				X[f]		
Collection of bone marrow and whole blood specimen for central laboratory FLT3 mutation determination and other AML-associated mutations	X[g]						
AE/SAE assessment		X	X	X		X	X
Collection of samples for pharmacogenomic and proteomic determinations		X[h]					
Administration of MEC or FLAG-IDA at the study site		X[i]					
Administration of low dose cytarabine (LoDAC)		X[j]					

a: Includes medications received within 28 days prior to screening.
b: Women of childbearing potential must have a negative serum test result (minimum sensitivity 25 IU/L or equivalent units of hCG) at screening and a urine test on Day 1 of Cycle 1 before dosing and every 3 months during the treatment phase.
c: Obtained before dosing. Subjects receiving MEC or LoDAC will undergo ECGs on Day 1 of each cycle; FLAG-IDA will undergo ECGs on Day 2 of each cycle instead of Day 1. All salvage chemotherapy subjects will have ECG on Days 8 and 15 Cycle 1 and Day 15 Cycle 2.
d: Obtained before dosing. Clinical laboratory evaluations are detailed in Section 8.6, Table 8 in the protocol (Appendix 16.1.1).
e: MUGA scans or ECHO are to be performed at screening unless a MUGA scan performed within 1 month of screening revealed LVEF ≥45%. Subjects receiving FLAG-IDA should have a MUGA scan or ECHO before dosing on Day 1 of Cycle 2, to determine their eligibility for a second cycle.
f: Bone marrow aspiration and biopsy for morphology determination are preferred, but biopsy may be omitted if the aspirate is considered to be adequate. Bone marrow samples are required at screening (within 14 days prior to randomization; bone marrow examinations outside this window may be acceptable if agreed by the Medical Monitor). For high intensity chemotherapy (MEC or FLAG-IDA), bone marrow samples are also required on Day 29 (±14 days) of each cycle of therapy, and at the early termination/end of treatment visit, and as clinically indicated. For LoDAC, bone marrow samples are also required on Day 1 of Cycle 2 and Day 1 of Cycle 3. If a subject continues to receive LoDAC past Cycle 2, bone marrow assessments will be repeated on Day 1 of each subsequent cycle unless the subject has already achieved a CR, CRp, or CRi. In that event, bone marrow testing will be repeated after every 3 subsequent cycles, unless there is evidence of relapse. Additionally for LoDAC, bone marrow samples are required at the early termination/end of treatment visit, and as clinically indicated.
g: A bone marrow and peripheral blood sample should be obtained at screening (at approximately the same time) for determination of FLT3-ITD status. A bone marrow sample should be obtained at treatment discontinuation or relapse. The sample may also be tested for FLT3 point mutations and mutations in other AML-associated genes.
h: If consent is provided, blood sample (Paxgene DNA, Paxgene RNA, and PBMC) and buccal swab on Day 1 of Cycle 1 before dosing.
i: Additional study site visits are required for subjects receiving MEC (Days 1 through 5) or FLAG-IDA (Days 1 through 6). MEC and FLAG-IDA are administered for up to 2 cycles, depending on response and safety assessments.

j: Treatment with LoDAC may continue past Cycle 2 and subsequent cycles will follow same procedures as Cycle 2 . Low dose cytarabine should be administered for 10 days in a 28 day cycle in the clinic unless arrangements can be made for administration outside of the clinic. If dosed outside the clinic, a review of medication returned and assessment of compliance must be conducted at the beginning of each cycle.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）Appendix 16.1.1 Table 5

表 2.7.6.12-5 評価スケジュール（投与終了後）: AC220-007 試験

Activity	End of Treatment Visit[a]	Cross-Over[f]	30-Day Follow-Up	Long-term Follow-Up	Early Termination / End of Study[h]
Written informed consent		X			
Physical examination	X[b]	X			
Vital sign determinations	X[b]	X			
ECOG performance status determination	X[b]	X			
Assessment of concomitant medications	X	X	X		X
Serum pregnancy test for women of childbearing potential	X				
Determination of coagulation profile (PT/INR)		X			
12-lead ECG (triplicate)	X	X			
Clinical laboratory tests (hematology; chemistry; urinalysis)	X[b]	X[g]			
Bone marrow aspiration or biopsy	X[c]				
Assessment of FLT3 mutations using bone marrow	X[d]				
Collection of blood for pharmacogenomic and proteomic determinations	X[e]				
AE/SAE assessment	X	X	X[h]		X
Review of returned study medication and assessment of compliance, for subjects receiving quizartinib or LoDAC	X				X[j]
Determination of remission status, subsequent antileukemic treatments and their outcomes, and survival		X	X[h]	X[i]	
Reason for withdrawal					X

a: The end of treatment visit should occur within 7 days of the last dose of quizartinib. If quizartinib is discontinued a form must be completed so subject can proceed to HSCT. Additionally subjects moving onto HSCT must have the 30 Day Follow-up phone contact and will be evaluated in Long-Term Follow-up schedule until they resume quizartinib dosing. For subjects receiving chemotherapy the EOT visit corresponds to Day 29 of the last cycle. Assessment of best response to chemotherapy should be conducted at Day 29 (±14 days) or prior to starting subsequent AML therapy.
b: These assessments need not be repeated if they were performed at a regularly scheduled visit within 3 days of the end of treatment visit.
c: Bone marrow aspiration and biopsy to determine response status are preferred, but biopsy may be omitted if the aspirate is considered to be adequate. For subjects receiving chemotherapy the bone marrow and response assessment should be conducted at Day 29 ±14 days.
d: FLT3 mutation analysis will be performed for subjects in the quizartinib arm only. A bone marrow sample (or peripheral blood sample if marrow cannot be obtained) should be obtained at the end of treatment for determination of FLT3-ITD status. The sample may also be tested for FLT3 point mutations and mutations in other AML-associated genes.
e: If consent is provided, collection of blood (Paxgene RNA) at end of treatment visit
f: Screening procedures can be completed within 3 days of the end of treatment visit to determine that subjects meet inclusion criteria and do not meet exclusion criteria. There is no washout period required between stopping salvage chemotherapy and starting treatment with quizartinib.
g: For the Cross-over period, only hematology and chemistry samples will be collected. Clinical laboratory tests need not be repeated if they were performed within 3 days at the End of Treatment visit, and 3 days prior to the start of quizartinib treatment.
h: Telephone contact with the subject is sufficient unless any assessment must be repeated for resolution of treatment-related AEs.
i: Early Termination/End of Study is for subjects withdrawing consent, discontinuing treatment and/or follow up. Review of returned medication is required for subjects receiving study drug at time of withdrawal.
j: Telephone contact every 3 months.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）Appendix 16.1.1 Table 6

12.1.1 被験者数の設定根拠

サルベージ療法群及びキザルチニブ群の OS（主要評価項目）の中央値をそれぞれ 3.9 ヵ月、

6 ヵ月（ハザード比 0.65）と仮定し、有意水準両側 0.05 のログランク検定による群間比較に基づき被験者数を設定した。死亡イベントが 140 件となる時点で、O'Brien-Fleming 法による有効中止及び条件付き検出力が 10%未満で無効中止とする中間解析を計画したときに、試験全体の検出力が 90%となるためには試験全体で 280 件の死亡イベントが必要であった。被験者の登録速度を 1 ヵ月あたり 19.2 人、脱落率（主要評価項目が利用できない被験者の割合）を 10%と仮定すると、割付比 2 : 1 では無作為化されるべき目標被験者数は 363 人（キザルチニブ群 242 人、サルベージ療法群 121 人）であり、登録に要する期間は 17 ヵ月超であった。被験者数設計に関するすべての計算は East®6.3 を用いた。

12.1.2 用法・用量の設定根拠

本試験のキザルチニブの投与量は、第 I 相試験（CP0001）及び第 II 相試験 2 試験（AC220-002 及び 2689-CL-2004）の合計約 480 名の再発又は治療抵抗性 AML 患者を対象とした結果に基づき選択した。

再発又は治療抵抗性の FLT3-ITD 陽性 AML 患者を対象とした第 IIb 相試験（2689-CL-2004）では、キザルチニブ塩酸塩 30 又は 60 mg／日を開始用量とし、有効性が認められない場合それぞれ 60 又は 90 mg／日に増量した。76 名の有効性及び安全性の結果が得られ、CRc 率は両投与群とも約 50%であった。AC220-002 では、キザルチニブ塩酸塩 90～200 mg を 333 名の被験者に投与し CRc 率は FLT3-ITD 陽性の被験者で約 50%、QTcF が 500 msec 超を示した被験者の割合は投与量 90～135 mg で 15.1%～17.3%、投与量 200 mg では 35.3%（17 名中）であった。両試験の CRc 率は同様であったが、2689-CL-2004 では QTcF が 500 msec 超となった被験者の割合は約 3%～5%と顕著に低く、トルサード ド ポアント又は心室性頻脈は認められなかった。

キザルチニブ塩酸塩 90 mg を投与した被験者 1 名（女性）に Grade 4 の QTcF 延長及び心房細動を伴ったトルサード ド ポアントが認められたが、治験薬の投与中止後消失した。トルサード ド ポアントはクレブシエラ肺炎桿菌に伴う敗血症及び呼吸停止後の低カルシウム血症の一連の急性疾患の経過の中で発現したものであるが、キザルチニブの関与は否定できなかった。

2689-CL-2004 のキザルチニブの血漿中濃度-補正された QT 間隔（corrected QT interval: QTc）の相関解析で、キザルチニブ 30 mg 群又は 60 mg 群での定常状態下の最高血漿中濃度（Cmax,ss）における平均 ΔQTcF はそれぞれ 7.36 msec（90%信頼区間: 5.69～8.90 msec）及び 19.3 msec（90%信頼区間: 14.9～23.3 msec）であった。年齢、体重、QT 延長が知られている医薬品の併用、及び電解質（Ca^{++}及び Mg^{++}）低値と同様、性別は QTcF 延長に影響を及ぼさなかった。白人被験者では、ベースラインの QTcF が 4%高かったが、問題となるものではなかった。キザルチニブの血漿中濃度-QTc の相関解析は曝露量に関連した QT の延長を支持するものであり、また、CYP3A 阻害剤と併用したときキザルチニブの曝露量が増加することから、強い CYP3A 阻害剤の存在下ではキザルチニブの投与量を減量することとした。

先行して実施された臨床試験の有効性データに基づき、本試験で検討する投与量は 60 mg

を選択した。QTc 延長に関するデータを考慮し、キザルチニブ塩酸塩の開始用量は 30 mg／日を選択し、約 2 週間（15±1 日）後にあらかじめ定めた基準に基づき 60 mg／日に増量することとした。

強い CYP3A 阻害剤を併用する被験者では、キザルチニブ塩酸塩の開始用量として 20 mg／日を選択し、約 2 週間（15±1 日）後にあらかじめ定めた基準に基づき 30 mg／日に増量することとした。

AC220-015 で強い CYP3A 阻害剤であるケトコナゾールと併用したときのキザルチニブの AUCinf 及び Cmax,ss（1 日 1 回連日投与）が約 2 倍に増加することが示された。したがって、キザルチニブ群に割り付けられた被験者で強い CYP3A 阻害剤を併用する場合はキザルチニブ塩酸塩の開始用量を 20 mg／日とした。キザルチニブの投与開始後に強い CYP3A 阻害剤を併用する場合は、キザルチニブ塩酸塩の投与量を 60 mg／日から 30 mg／日又は 30 mg／日から 20 mg／日に減量することとした。中程度の CYP3A 阻害剤との併用はキザルチニブへの曝露が少し増加するのみであることから、中程度の CYP3A 阻害剤と併用する場合にキザルチニブの減量は不要とした。

12.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.12-6 に示す。

563 名をスクリーニングし、367 名が組み入れられ、キザルチニブ群（245 名）又はサルベージ療法群（122 名）に無作為割付された。このうち、335 名（キザルチニブ群 241 名、サルベージ療法群 94 名）で試験治療が開始され、32 名（キザルチニブ群 4 名、サルベージ療法群 28 名）が無作為割付されたが試験治療は行われなかった。無作為割付されたが試験治療が行われなかった被験者数は群間で偏りが見られ、サルベージ療法群で多かった（キザルチニブ群 1.6%、サルベージ療法群 23%）。

無作為化前にあらかじめ選択したサルベージ化学療法の種類は、キザルチニブ群及びサルベージ群で同様で、両投与群の約 24%が LoDAC を選択し、約 76%が MEC 又は FLAG-IDA を選択した。

データカットオフ（2018 年 2 月 22 日）時点で、キザルチニブ群の 21 名が治験薬の投与を継続していた。そのうち 6 名（2.4%）は HSCT 実施による治験薬の投与中断はなく、開始時から治験薬の投与を継続していた。また、15 名（6.1%）は HSCT 実施のために治験薬投与を中断した後、治験薬の投与を再開して投与継続中であった。サルベージ療法群はすべての被験者が試験治療を中止していた。

試験治療（完了、中止、又は中断）の判定後、93 名の被験者（キザルチニブ群 245 名中 79 名［32.2%］、サルベージ療法群 122 名中 14 名［11.5%］）が新たな AML 治療を開始することなく HSCT を実施した。

表 2.7.6.12-6　被験者の内訳（2018 年 2 月 22 日データカットオフ時）: AC220-007 試験

Subject Accounting	Quizartinib Monotherapy (N = 245) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 122) n (%)	Total (N = 367) n (%)
Screened	--	--	563
Screened but not Randomized[a]	--	--	196
Randomized (ITT Analysis Set)	245 (100.0)	122 (100.0)	367 (100.0)
Ongoing on Study Drug (Initial Quizartinib and Salvage Chemotherapy)	6 (2.4)	0 (0.0)	6 (1.6)
Discontinued Study Drug (Initial Quizartinib and Salvage Chemotherapy)	239 (97.6)	122 (100.0)	361 (98.4)
Reason for Discontinuation from Initial Study Drug			
Randomized Not Treated	4 (1.6)	28 (23.0)	32 (8.7)
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 Analysis Set)	241 (98.4)	94 (77.0)	335 (91.3)
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[b]	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)		

FLAG-IDA = fludarabine, cytarabine, and G-CSF with idarubicin; G-CSF = granulocyte-colony stimulating factor; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; ICF = informed consent form; ITT = Intent-to-Treat; LoDAC = low-dose cytarabine; MEC = mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine; n = number of subjects in the category
Note: denominator for percentages in parentheses is the number of subjects in the ITT analysis set.
a: Subjects who had signed an ICF and were screened but not randomized are not included in the ITT Analysis Set.
b: Received HSCT is the number of transplants performed immediately following conclusion of study drug and includes both allogeneic and autologous HSCTs.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1） Table 7.2

12.3 解析対象

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.12-7 に示す。

組み入れられた被験者 367 名すべてが ITT 解析対象集団に採用された。試験治療が 1 回以上行われた被験者 335 名が安全性解析対象集団に採用され、PPS には 319 名が採用された。

表 2.7.6.12-7　解析対象集団の内訳（組み入れられたすべての被験者）: AC220-007 試験

Analysis Set	Quizartinib Monotherapy (N = 245) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 122) n (%)	Total (N = 367) n (%)
ITT Analysis Set	245 (100.0)	122 (100.0)	367 (100.0)
Safety Analysis Set	241 (98.4)	94 (77.0)	335 (91.3)
PPS	231 (94.3)	88 (72.1)	319 (86.9)

ITT = intent-to-treat; n = number of subjects in the category; PPS = Per-Protocol Analysis Set.
Note: The ITT Analysis Set includes all subjects who were randomized. The Safety Analysis Set includes all subjects who received at least 1 dose of the study drug. The PPS includes all subjects in the ITT Analysis Set who have no

major protocol violations that would affect assessment of efficacy endpoints. In addition, subjects who were randomized but did not receive any dose of study drug and subjects who had a negative FLT3-ITD test result are excluded from PPS.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1） Table 7.1

12.4 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.12-8 に、割付の層別因子の内訳を表 2.7.6.12-9 に示す。

ITT 解析対象集団の年齢の平均値（標準偏差）は 53.9（14.40）歳で、男性が 48.2%、女性が 51.8%であった。過半数が 60 歳未満（59.1%）、白人（75.5%）であった。

ECOG PS はほとんどの被験者が 0（36.5%）又は 1（50.4%）であった。

初発 AML の診断から無作為割付までの期間の中央値は 23.29 週で、25 名（6.8%）が血液疾患の既往を有していたが、そのほとんどは MDS であった。染色体・遺伝子変異に関するデータのある被験者のうち、約半数が WHO 分類のヌクレオフォスミン 1（nucleophosmin 1: NPM1）遺伝子変異を有する AML であった。French-American-British（FAB）分類では、M1、M2、及び M4 が多かった（22%～24%）。約 71%の被験者で FLT3-ITD のアレル比が 25%超であり、36.2%の被験者で、アレル比が 50%を超えていた。ベースラインの疾患特性及び割付の層別因子は両投与群で同様であった。

過去に HSCT を受けてない被験者が多く、75.7%が未実施であった。

ほとんどすべての被験者がシタラビン（98.6%）及びアントラサイクリン（99.2%）による前治療を受けていた。このうち、約半数（42.8%）の被験者が寛解導入療法後の地固め療法を受けており、地固め療法に使用した薬剤はシタラビン（41.7%）が最も多かった。

本試験の被験者は一般的な再発又は治療抵抗性の FLT3-ITD 陽性 AML 患者をよく反映しており、両投与群での被験者背景に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.12-8　被験者背景（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)			
n	245	122	367
Mean	53.8	54.2	53.9
SD	14.19	14.87	14.40
Median	55.0	57.5	56.0
Min, Max	19, 81	18, 78	18, 81
Age Category, n (%)			
<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)

表 2.7.6.12-8　被験者背景（ITT 解析対象集団）: AC220-007 試験（2/2）

	Quizartinib Monotherapy (N = 245)	Salvage Chemotherapy (N = 122)	Total (N = 367)
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)
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
Min, Max	15, 54	17, 65	15, 65
BMI Category, n (%)			
<18.5	13 (5.3)	5 (4.1)	18 (4.9)
18.5-<25	119 (48.6)	58 (47.5)	177 (48.2)
25-<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)

BMI = body mass index; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; n = number of subjects in the category; N = population size; SD = standard deviation
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: 治験総括報告書（5.3.5.1-1） Table 7.5

表 2.7.6.12-9　割付の層別因子の内訳（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)
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)

表 2.7.6.12-9　割付の層別因子の内訳（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)
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)

FLAG-IDA = fludarabine, cytarabine, and G-CSF with idarubicin; G-CSF = granulocyte-colony stimulating factor; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; ITT = intent-to-treat; LoDAC = low-dose cytarabine; MEC = mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine; 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: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）Table 7.7

12.5 有効性の結果

12.5.1 全生存期間

OS の結果の要約を表 2.7.6.12-10 に、112 週までの Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.12-1 に示す。主要評価項目である ITT 解析対象集団の OS の中央値は、キザルチニブ群が 27.0 週間（95%信頼区間: 23.1～31.3 週間）、サルベージ療法群が 20.4 週間（95%信頼区間: 17.3～23.7 週間）であり、キザルチニブ群はサルベージ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、最終解析時の有意水準は 0.0231）。ハザード比は 0.758（95%信頼区間: 0.584～0.983）で、キザルチニブ群では死亡のリスクが 24.2%減少した。なお、本試験では、無作為化された被験者のうち 75.2%で OS イベントが発生した。OS の Kaplan-Meier 曲線は、早期からキザルチニブ群とサルベージ群の生存曲線が分離し、キザルチニブ群の生存率が高いまま維持した。

感度分析（PPS を用いた場合、HSCT 実施を打ち切りとした場合、及び試験治療中止後の他の FLT3 阻害剤の投与開始を打ち切りとした場合）の結果は、主解析の結果を支持した。OS の部分集団解析の結果から、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。

表 2.7.6.12-10　全生存期間（ITT 解析対象集団）: AC220-007 試験（1/2）

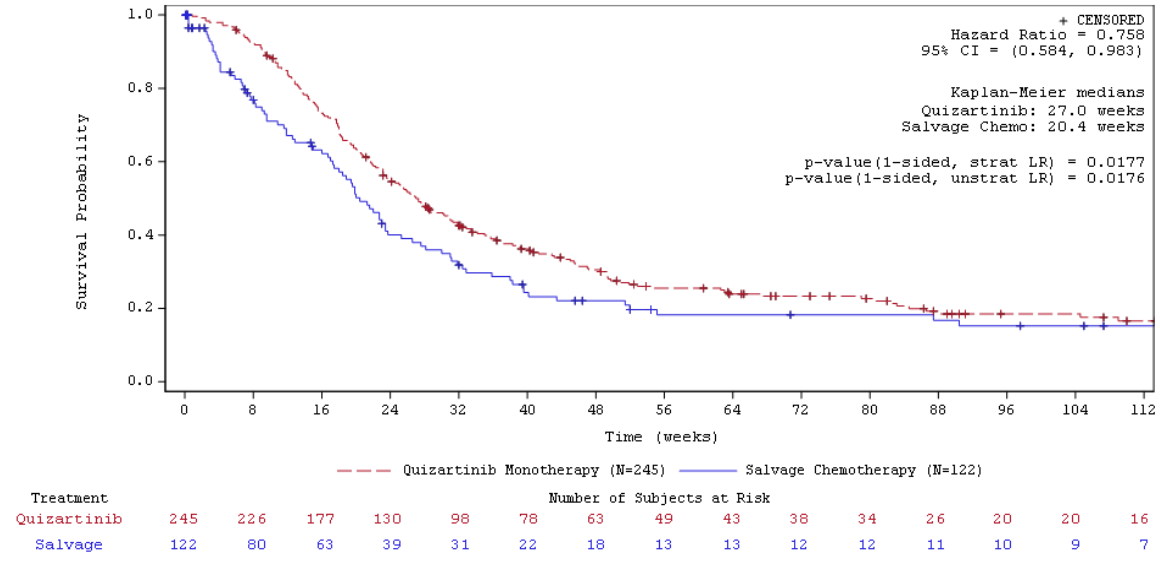
Parameter	Quizartinib Monotherapy (N = 245)	Salvage Chemotherapy (N = 122)
Subjects (%) with events	190 (77.6)	86 (70.5)
Subjects (%) without events (censored)	55 (22.4)	36 (29.5)
Time to events (weeks)[a]		
Median[a] (95% CI for median)	27.0 (23.1, 31.3)	20.4 (17.3, 23.7)
1st , 3rd quartile	15.4, 62.6	8.3, 39.6

表 2.7.6.12-10　全生存期間（ITT 解析対象集団）：AC220-007 試験（2/2）

Parameter	Quizartinib Monotherapy (N = 245)	Salvage Chemotherapy (N = 122)
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) [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

CI = confidence interval; FLAG-IDA = fludarabine, cytarabine, and G-CSF with idarubicin; G-CSF = granulocyte-colony stimulating factor; HR = hazard ratio; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; ITT = intent-to-treat; LoDAC = low-dose cytarabine; MEC = mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine; N = population size; OS = overall survival.
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.
Notes: The denominator for percentages is the number of subjects in the ITT Analysis Set.　OS is defined as the time from the date of randomization to the date of death from any cause.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1） Table 8.1

図 2.7.6.12-1　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）：AC220-007 試験



CI = confidence interval; FLAG-IDA = fludarabine, cytarabine, and G-CSF with idarubicin; G-CSF = granulocyte-colony stimulating factor; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; ITT = intent-to-treat; LoDAC = low-dose cytarabine; LR = log-rank; MEC = mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine; 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: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 8.1

12.5.2 無イベント生存期間

EFS の 112 週までの Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.12-2 に示す。

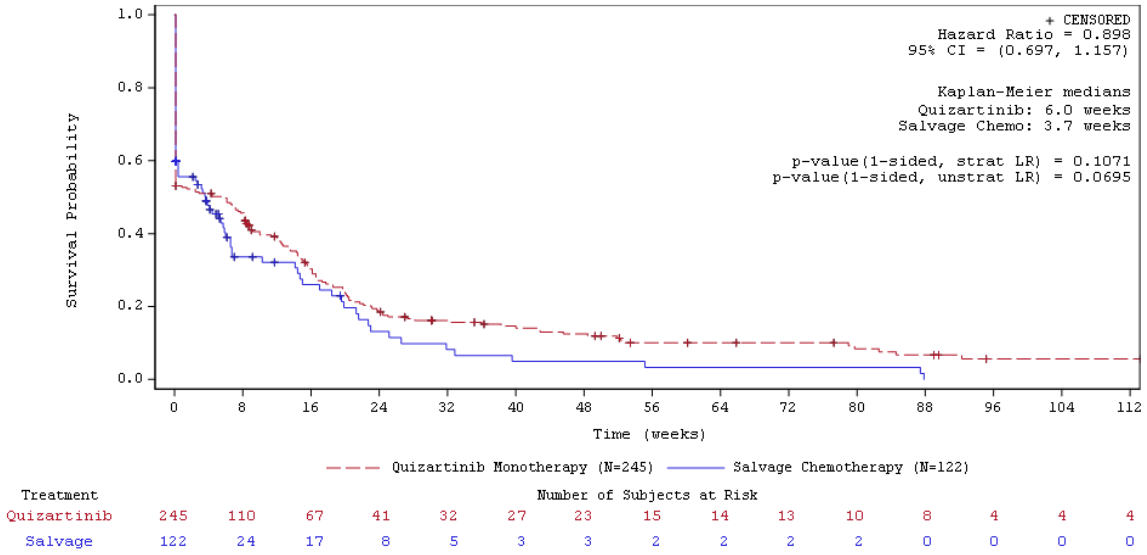
副次評価項目である EFS の中央値はキザルチニブ群が 6.0 週間（95%信頼区間: 0.1～8.3 週間）、サルベージ療法群が 3.7 週間（95%信頼区間: 0.4～5.9 週間）で、統計学的に有意な差は認められなかった（層別ログランク検定の片側 *P* 値 0.1071）が、キザルチニブ群が良好な傾向を示した。ハザード比は 0.898（95%信頼区間: 0.697～1.157）であった。

EFS は、無作為化日から治療抵抗性と判断された日、CRc 達成後の再発日、又はあらゆる原因による死亡日のいずれか最も早いイベントまでの期間と定義した。ここで、あらかじめ定めた取扱い規則に従い、治療抵抗性と評価された場合にそれが判断された日（イベント）は Day 1 とした。キザルチニブ群（115/216）及びサルベージ療法群（49/92）ともに半数以上の EFS イベントが治療抵抗性と評価されたため、EFS 曲線は Day 1 に大きく下降した。

PPS を用いた感度分析では、EFS の中央値はキザルチニブ群が 6.1 週間（95%信頼区間: 0.1～8.4 週間）、サルベージ療法群が 0.1 週間（95%信頼区間: 0.1～4.4 週間）であり、ハザード比は 0.719（95%信頼区間: 0.545～0.948）であった。これらの 2 つの解析は EFS でのキザルチニブの効果を支持した。

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 2.7.6.12-2　無イベント生存時間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）：AC220-007 試験



CI = confidence interval; FLAG-IDA = fludarabine, cytarabine, and G-CSF with idarubicin; G-CSF = granulocyte-colony stimulating factor; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; ITT = intent-to-treat; LR = log-rank; LoDAC = low-dose cytarabine; MEC = mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine; 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: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 8.4

12.5.3 最良総合効果

最良総合効果の内訳を表 2.7.6.12-11 に、CRc 率を表 2.7.6.12-12 に示す。

CRc 率は、キザルチニブ群が 48.2%（95%信頼区間: 41.8%～54.6%）、サルベージ療法群が 27.0%（95%信頼区間: 19.4%～35.8%）で、それぞれの 95%信頼区間に重なりはなかった。

CRc のオッズ比は 2.467（95%信頼区間: 1.541～3.950）であり、キザルチニブ群で良好な結果が認められた（$P = 0.0001$）。

CR はキザルチニブ群で 4.1%（95%信頼区間: 2.0%～7.4%）、サルベージ療法群で 0.8%（95%信頼区間: 0.0%～4.5%）に認められ、CRp もしくは CRi を達成した被験者の割合もそれぞれキザルチニブ群が高かった。

表 2.7.6.12-11　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)	232 (94.7)	82 (67.2)
Non-Evaluable (Subjects without a post-baseline assessment)	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)
Partial Response	52 (21.2)	4 (3.3)
95% CI	(16.3, 26.9)	(0.9, 8.2)
No Response	62 (25.3)	45 (36.9)
95% CI	(20.0, 31.2)	(28.3, 46.1)

AML = acute myeloid leukemia; ANC = absolute neutrophil count; CI = confidence interval; CR = complete remission; CRc = composite complete remission; CRi = complete remission with incomplete hematologic recovery; CRp = complete remission with incomplete platelet recovery; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; ITT = intent-to-treat; n = number of subjects in the category; N = population size; NR = no response; PR = partial remission; RBC = red blood cell.
Notes: Denominator for percentages is number of subjects in ITT Analysis Set. Best overall response is defined as the best measured response (CR, CRp, CRi, PR, NR or Unknown) during study drug period but prior to HSCT or any other AML therapy. CRc is comprised of CR, CRp and CRi. Response was derived from objective criteria per

modified Cheson criteria. Rate and 95% CI are calculated from binomial distribution.
CRia: CRis that satisfy all other criteria for CR, but ANC<1 × 10^9/L with or without complete platelet recovery, with or without RBC/platelet transfusion
CRib: Rest of CRis that satisfy all other criteria for CR or CRp, but with RBC/platelet transfusion
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1） Table 8.11

表 2.7.6.12-12 複合完全寛解率（ITT 解析対象集団）: AC220-007 試験

Parameter	Quizartinib Monotherapy (N=245)	Salvage Chemotherapy (N=122)
CRc		
n	118	33
Rate (%)	48.2	27.0
95% CI[a]	(41.8, 54.6)	(19.4, 35.8)
CRc by Randomization Strata		
High-intensity chemo × Relapsed, no HSCT	41/86 (47.7)	17/42 (40.5)
High-intensity chemo × Refractory	27/62 (43.5)	7/32 (21.9)
High-intensity chemo × Relapsed, post-HSCT	20/40 (50.0)	9/19 (47.4)
Low-intensity chemo × Relapsed, no HSCT	13/23 (56.5)	0/12 (0.0)
Low-intensity chemo × Relapsed, post-HSCT	9/16 (56.3)	0/8 (0.0)
Low-intensity chemo × Refractory	8/18 (44.4)	0/9 (0.0)
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

AML = acute myeloid leukemia; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CR = complete remission; CRc = composite complete remission; CRi = complete remission with incomplete hematologic recovery; CRp = complete remission with incomplete platelet recovery; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; ITT = intent-to-treat; n = number of subjects in the category; N = population size
a: Rate and CI are calculated based on binomial distribution.
b: Odds ratio and CI are calculated based on Cochran-Mantel-Haenszel method, and 2-sided p-value is based on CMH test, using the 6 randomization strata defined by 1) High vs. low-intensity chemotherapy (2 levels), and 2) Prior therapy and response (3 levels).
c: 2-sided p-value from Breslow-Day test for homogeneity of odds ratio across the strata.
Note: The high intensity chemo and low-intensity chemo 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 prespecified stratification factor.
Notes: Denominator for percentages is number of subjects in ITT Analysis Set. See subject disposition for alive status. CRc = Any occurrence of CR, CRp, or CRi
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1） Table 8.12

12.5.4 寛解持続期間

CRc 持続期間の中央値は、キザルチニブ群が 12.1 週間（95%信頼区間: 10.4～27.1 週間）、サルベージ療法群が 5.0 週間（95%信頼区間: 3.3～12.6 週間）で、キザルチニブ群が長かった。HSCT 実施を打ち切りとした解析でも同様の結果（キザルチニブ群 11.7 週間、サルベージ療法群 5.0 週間）であった。

CR 持続期間は、CR を達成した被験者が 11 名（キザルチニブ群 10 名、サルベージ療法群 1 名）と少なかったため算出しなかった。

12.5.5 無白血病生存期間

ITT 解析対象集団の中で CRc を達成した被験者において、キザルチニブ群は 76.3%、サル

ベージ療法群は 60.6%に再発又は死亡のイベントが発生した。LFS の中央値は、キザルチニブ群が 12.0 週間（95%信頼区間: 9.3～14.7 週間）、サルベージ療法群が 11.1 週間（95%信頼区間: 3.9～19.9 週間）であった。

12.5.6 造血幹細胞移植

ITT 解析対象集団で、試験治療後の同種 HSCT 実施率は、キザルチニブ群が 31.8%（95%信頼区間: 26.1%～38.1%）、サルベージ療法群が 11.5%（95%信頼区間: 6.4%～18.5%）であった。オッズ比は 3.8（95%信頼区間: 2.0～7.2）であり、キザルチニブ群が高かった（$P < 0.0001$）。

12.6 薬物動態の結果

キザルチニブ及び AC886 の薬物動態（血漿中濃度及び薬物動態パラメータ）を、治験総括報告書（5.3.5.1-1）付録に添付した。

12.7 濃度-QT 間隔関連性

キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度と QTcF の相関の解析結果を、治験総括報告書（5.3.5.1-1）付録に添付した。

12.8 安全性の結果

12.8.1 投与状況

試験治療での投与状況を表 2.7.6.12-13 に示す。

キザルチニブ群の投与サイクル（1 サイクルは 28 日間からなる）の中央値（最小～最大）は 4（1～43）サイクル、投与期間の中央値（最小～最大）は 97（1～1182）日間であった。キザルチニブを 85 日間以上投与した被験者は 143 名で、このうち 169 日間以上キザルチニブを投与した被験者は 72 名であった。キザルチニブの相対用量強度（実投与量／計画投与量）の中央値（最小～最大）は 0.89（0.3～2.0）で、HSCT 後では 1.00（0.5～2.6）であった。HSCT を実施後にキザルチニブを投与された被験者 49 名で、HSCT 後のキザルチニブ投与期間の中央値（最小～最大）は 129（1～1037）日間であった。

サルベージ療法群はほとんどが 1 サイクル投与で、投与期間の中央値（最小～最大）は FLAG-IDA が 6.0（4～84）日間、MEC が 5.0（2～53）日間、LoDAC が 10.0（2～52）日間であった。各治療での曝露の違いは、各試験治療の用法・用量の相違によるものであると考えられた。

キザルチニブ群の 72.6%は QT 間隔延長が認められず、治験実施計画書の規定に従い、サイクル 1 Day 16（±1 日）にキザルチニブの投与量を増量した。

表 2.7.6.12-13 試験治療での投与状況（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験

Category	Treatment Duration (days)	Number of Cycles[a]	RDI[b]
Quizartinib: Overall (including Post-HSCT Therapy)[c]		n = 241	
Mean (SD)	154.0 (182.50)	6.0 (6.50)	0.86 (0.289)

Category	Treatment Duration (days)	Number of Cycles[a]	RDI[b]
Median (Min, Max)	97.0 (1, 1182)	4.0 (1, 43)	0.89 (0.3, 2.0)
Quizartinib (excluding Post-HSCT Therapy)		n=241	
Mean (SD)	101.9 (100.76)	4.2 (3.58)	0.84 (0.269)
Median (Min, Max)	77.0 (1, 837)	3.0 (1, 30)	0.88 (0.3, 2.0)
Quizartinib; Post-HSCT Therapy		n = 49	
Mean (SD)	256.2 (274.86)	9.7 (9.84)	1.13 (0.413)
Median (Min, Max)	129.0 (1, 1037)	5.0 (1, 38)	1.00 (0.5, 2.6)
Low Dose Cytarabine		n = 22	
Mean (SD)	16.0 (14.30)	1.2 (0.43)	--
Median (Min, Max)	10.0 (2, 52)	1.0 (1, 2)	--
MEC[d]		n = 25	
Mean (SD)	8.3 (11.80)	1.1 (0.28)	--
Median (Min, Max)	5.0 (2, 53)	1.0 (1, 2)	--
FLAG-IDA[e]		n = 46	
Mean (SD)	15.4 (19.66)	1.1 (0.29)	--
Median (Min, Max)	6.0 (4, 84)	1.0 (1, 2)	--

FLAG-IDA = fludarabine, cytarabine, and G-CSF with idarubicin; G-CSF = granulocyte-colony stimulating factor; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; max = maximum; MEC = mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine; min = minimum; n = number of subjects in the category; RDI = relative dose intensity; SD = standard deviation.
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: Relative dose intensity is defined as the actual average daily dose divided by the planned average daily dose for the quizartinib arm.
c: Overall treatment duration is the sum of treatment duration for the “excluding post-HSCT exposure” period plus the “post-HSCT therapy” period.
d: MEC: mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine
e: 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.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1） Table 10.1

12.8.2 有害事象・副作用の分析

12.8.2.1 有害事象

12.8.2.1.1 有害事象の要約

治療中に発現した有害事象の要約を表 2.7.6.12-14 に示す。

有害事象はほとんどすべての被験者に認められ、キザルチニブ群では 98.8%（238/241）、サルベージ療法群では 98.9%（93/94）に認められた。副作用は、キザルチニブ群では 85.1%（205/241）、サルベージ療法群では 70.2%（66/94）に認められた。

副作用、重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、試験治療の中断に至った有害事象、試験治療の減量に至った有害事象、試験治療の中止に至った有害事象の発現率はサルベージ療法群よりキザルチニブ群が高かった。

HSCT 後のキザルチニブ群の有害事象発現率は 85.7%（42/49）、副作用の発現率は 77.6%（38/49）で、キザルチニブ群全体より低かった。

表 2.7.6.12-14　有害事象の要約（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験

Category	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)		Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)	
AE Category	All	Treatment-Related	All	Treatment-Related
Any TEAE	238 (98.8)	205 (85.1)	93 (98.9)	66 (70.2)
Grade ≥3	211 (87.6)	154 (63.9)	74 (78.7)	48 (51.1)
Grade ≥4	143 (59.3)	93 (38.6)	51 (54.3)	35 (37.2)
Outcome of Death	36 (14.9)	9 (3.7)	11 (11.7)	4 (4.3)
Associated with Study Drug Discontinuation	44 (18.3)	17 (7.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
Associated with Study Drug Interruption	84 (34.9)	59 (24.5)	1 (1.1)	1 (1.1)
Associated with Dose Reduction	52 (21.6)	42 (17.4)	1 (1.1)	1 (1.1)
Any TESAE	168 (69.7)	64 (26.6)	37 (39.4)	15 (16.0)
Grade ≥3	151 (62.7)	60 (24.9)	34 (36.2)	13 (13.8)
Grade ≥4	61 (25.3)	18 (7.5)	20 (21.3)	8 (8.5)
Outcome of Death	36 (14.9)	9 (3.7)	11 (11.7)	4 (4.3)
Associated with Study Drug Discontinuation	33 (13.7)	10 (4.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
Associated with Study Drug Interruption	53 (22.0)	28 (11.6)	1 (1.1)	1 (1.1)
Associated with Dose Reduction	9 (3.7)	3 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.1)

AE = adverse event; CRF = case report form; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of subjects in the category; N = population size; PT = preferred term; SOC = system organ class;
TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.
Note: The denominator for percentages is the number of subjects in the Safety Analysis Set.
Subjects may have more than one event per SOC and PT.　At each level of subject summarization, subjects were counted once if they reported one or more AEs.
The number of subjects with TEAEs associated with study drug discontinuation, interruption, and dose reduction derives from the AE CRF page and may be different from the number of subjects with dose modification based on the dosing CRF page.
Adverse events were coded using the MedDRA dictionary, Version 16.1.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）Table 10.3

12.8.2.1.2　比較的よく見られる有害事象

すべての有害事象を付録 表 2.7.6.12-15 に、いずれかの投与群で 10%以上認められた有害事象を付録 表 2.7.6.12-16 に示す。

最も発現率の高かった有害事象は、器官別大分類（system organ class: SOC）別では胃腸障害（悪心、嘔吐、及び下痢）で、一般・全身障害および投与部位の状態（発熱及び疲労）、血液およびリンパ系障害（貧血、発熱性好中球減少症、血小板減少症、及び好中球減少症）であり、両投与群で同様で、再発又は治療抵抗性 AML の患者集団で予想されたものであった。

キザルチニブ群での発現率がサルベージ療法群よりも高かった有害事象（発現率の差が 5%以上）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、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、体重減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、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。

サルベージ療法群の発現率がキザルチニブ群より高かった有害事象（発現率の差が 5%以上）は、発熱及び下痢であった。

両投与群の発現率の相違が顕著であった有害事象は心電図 QT 延長（キザルチニブ群:

26.6%、サルベージ療法群: 2.1%）、呼吸困難（キザルチニブ群: 20.3%、サルベージ療法群: 8.5%）、及び咳嗽（キザルチニブ群: 23.2%、サルベージ療法群: 13.8%）であった。

12.8.2.2 副作用

すべての副作用を付録 表 2.7.6.12-17 に示す。

キザルチニブ群で 10%以上に認められ、サルベージ療法群より発現率が 5%以上高かった副作用は心電図 QT 延長、血小板減少症、嘔吐、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び血中ビリルビン増加であった。サルベージ療法群より 10%以上発現率が高かった副作用は心電図 QT 延長のみであった。

サルベージ療法群で 10%以上に認められ、キザルチニブ群より発現率が 5%以上高かった副作用は、下痢、発熱、口内炎、及び末梢性浮腫であった。発現率に顕著な相違があった副作用は、下痢（キザルチニブ群: 12.4%、サルベージ療法群: 25.5%）及び口内炎（キザルチニブ群: 5.4%、サルベージ療法群: 17.0%）であった。

12.8.2.3 重症度別有害事象

いずれかの投与群で 5%以上認められた Grade 3 以上の有害事象を付録 表 2.7.6.12-18 に示す。

有害事象の重症度別では、ほとんどの被験者で Grade 3 以上の有害事象が認められ、キザルチニブ群では 87.6%（211/241）、サルベージ療法群では 78.7%（74/94）に認められた。Grade 3 以上の有害事象の多くは感染症（肺炎及び敗血症）及び血球減少症（貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少症、及び血小板減少症）に関連したものであった。

Grade 3 以上の副作用は、キザルチニブ群で 63.9%（154/241）、サルベージ療法群で 51.1%（48/94）に認められた。Grade 3 以上の副作用は両投与群で同様で、その多くは血球減少症に関連したものであった。

12.8.2.4 死亡

死亡に至った有害事象を付録 表 2.7.6.12-19 に、その叙述（和訳）を付録に示す。

死亡に至った有害事象はキザルチニブ群で 14.9%（36/241）、サルベージ療法群で 11.7%（11/94）に認められた。このうちの多くは AML に関連した有害事象であった。最も発現率の高かった死亡に至った有害事象は、キザルチニブ群では肺炎 2.9%（7/241）、頭蓋内出血 1.7%（4/241）、脳出血、腸管移植片対宿主病、肺感染、敗血症、及び敗血症性ショックが各 0.8%（2/241）であった。

死亡に至った有害事象のうち治験責任医師によって副作用と判定されたのは、キザルチニブ群が 3.7%（9/241）、サルベージ療法群が 4.3%（4/94）であった。キザルチニブ群では、気管支肺アスペルギルス症、脳出血、腸管移植片対宿主病、肺障害、心筋梗塞、好中球減少性敗血症、活動状態低下、敗血症、及び血小板減少症が各 1 名であった。

サルベージ療法群では、多臓器不全、壊死性筋膜炎、敗血症性ショック、及び誤嚥性肺炎

が各 1 名であった。

12.8.2.5 重篤な有害事象

比較的よく見られた重篤な有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）を付録 表 2.7.6.12-20 に示す。重篤な有害事象の叙述は、治験総括報告書に示した。

重篤な有害事象は、キザルチニブ群で 69.7%（168/241）、サルベージ療法群で 39.4%（37/94）に認められた。このうち、キザルチニブ群の 36 名、サルベージ療法群の 11 名は死亡に至った有害事象でもあった。

比較的よく見られた重篤な有害事象は感染症（肺炎及び敗血症）並びに血液及びリンパ系障害（発熱性好中球減少症及び貧血）であった。投与群間で顕著な発現率の差があった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（キザルチニブ群: 20.7%、サルベージ療法群: 9.6%）及び肺炎（キザルチニブ群: 9.1%、サルベージ療法群: 3.2%）であった。

重篤な副作用は、キザルチニブ群で 26.6%（64/241）、サルベージ療法群で 16.0%（15/94）に認められた。比較的よく見られた重篤な副作用（発現率 2%以上）は、キザルチニブ群では発熱性好中球減少症 7.5%（18/241）、敗血症 2.5%（6/241）、心電図 QT 延長 2.1%（5/241）、及び悪心 2.1%（5/241）であった。サルベージ療法群で最も発現率の高かった重篤な副作用は、発熱性好中球減少症 5.3%（5/94）であった。

12.8.2.6 投与中止に至った有害事象

いずれかの投与群で 2 名以上に認められた試験治療の中止に至った有害事象を付録 表 2.7.6.12-21 に示す。

キザルチニブ群では 18.3%（44/241）に試験治療の中止に至った有害事象が認められ、サルベージ療法群では 1 名（1.1%）に認められた頭蓋内出血が試験治療の中止に至った有害事象であった。このうち、重篤な有害事象が認められたのはキザルチニブ群が 33 名、サルベージ療法群が 1 名であった。

キザルチニブ群で最も発現率の高かった試験治療の中止に至った有害事象は、肺炎 2.5%（6/241）であった。

試験治療の中止に至った副作用は、キザルチニブ群で 7.1%（17/241）に認められ、このうち 2 名以上に認められた副作用は心電図 QT 延長（0.8%［2/241］）のみであった。

12.8.2.7 他の重要な有害事象

本試験では QTcF 延長に関連した有害事象（トルサード ド ポアントを含む）、不整脈、心不全、肝障害、出血、及び感染症を注目すべき有害事象とした。

注目すべき有害事象を付録 表 2.7.6.12-22 に示す。

ほとんどの被験者でいずれかの注目すべき有害事象が認められ、キザルチニブ群は 91.3%（220/241）、サルベージ療法群は 86.2%（81/94）に認められた。

最も発現率の高かった注目すべき有害事象のカテゴリーは感染症で、発現率はキザルチニ

ブ群（76.8%）とサルベージ療法群（72.3%）で同程度であった。

心電図 QT 延長はキザルチニブ群で 26.6%（64/241）、サルベージ療法群で 2.1%（2/94）に認められた。そのほとんどは Grade 1（キザルチニブ群 9.5%［23/241］）又は Grade 2（キザルチニブ群 12.9%［31/241］）であった。キザルチニブ群で心電図 QT 延長が認められた被験者のうち、11 名（4.6%）が治験薬の投与を中断し、23 名（9.5%）が減量し、2 名（0.8%）が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与を中止した 2 名の心電図 QT 延長はいずれも Grade 2 であった。

心停止、突然死、又はトルサード ド ポアントは認められなかった。キザルチニブ群で失神（5.0%［12/241］）が認められたが、このうち 500 msec を超える QTcF もしくは治験薬の投与中止に至ったものはなかった。失神発現時に心不整脈はなかった。

注目すべき有意事象のうち、肝障害はキザルチニブ群で 32.0%、サルベージ療法群で 16.0%に認められ、キザルチニブ群が約 2 倍高かった。キザルチニブ群で最も発現率の高かった肝障害は肝酵素異常であった。重篤な有害事象である肝障害又は Hy's Law の基準に臨床検査値が合致した被験者はすべて他の原因が特定されているかもしくは軽度で一過性の肝酵素増加であった。キザルチニブの肝障害誘発への関与を示唆する有害事象は認められなかった。

12.8.3 臨床検査値

ベースラインと比較して Grade 3 以上への悪化が認められた血液学的検査値は、ヘモグロビン値、白血球数、リンパ球数、好中球数、及び血小板数であった。このうち、ベースライン時の Grade 0 から Grade 4 への悪化が、白血球数、リンパ球数、好中球数、及び血小板数に認められ、それぞれ、キザルチニブ群で 48.1%、13.2%、29.5%、及び 5.1%、サルベージ療法群で 56.5%、28.6%、20.8%、及び 7.2%であった。

血液生化学検査値は、ベースラインと比較して悪化が散見されたが、全体としてベースラインからの変化に顕著な傾向は認められなかった。ベースラインと比較して血液生化学検査値が Grade 3 以上へ悪化した被験者はキザルチニブ群、サルベージ療法群ともにほとんど認められなかった。ALT、AST、アルカリフォスファターゼ、及び総ビリルビンの最高値が ULN を超えた被験者の割合はサルベージ療法群に比べキザルチニブ群で高かったが、そのほとんどが ALT 又は AST が ULN の 3 倍未満であった。ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上、かつ、総ビリルビンが ULN の 2 倍以上であった被験者はキザルチニブ群で 8 名（3.3%）、サルベージ療法群で 1 名（1.1%）であった。

12.8.4 バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍、及び体温）で、ベースラインからの変化に顕著な傾向はキザルチニブ群、サルベージ療法群ともに認められなかった。

キザルチニブ群で経時的な体重の減少が認められたが、その変化が認められたのは主に HSCT 後のキザルチニブ投与期間中であった。

12.8.5 心電図

ベースライン後に新たに QTcF が 450 msec を超えた被験者の割合は、キザルチニブ群で 47.3%（114/241）であり、サルベージ療法群の 6.4%（6/94）より高かった。500 msec を超えた被験者はキザルチニブ群で 8 名（3.3%）に認められたのみであった。

ベースラインからの QTcF の変化が 60 msec を超えた被験者の割合は、キザルチニブ群で 12.4%（30/241）、サルベージ療法群で 1.1%（1/94）であった。

キザルチニブ群の QTcF のベースラインの平均値は 414.9 msec で基準値範囲内であった。ベースラインからの変化の平均値（標準偏差）は、サイクル 1 Day 2 の投与 2 時間後の QTcF で 6.8（11.71）msec、Day 8 の投与 2～4 時間後では 19.7（15.57）msec、試験終了時は 6.9（23.45）msec であった。ベースラインからの変化の平均値（標準偏差）の最大値は、サイクル 2 Day 1 の投与 2 時間後で 21.4（23.23）msec であった。

サルベージ療法群の QTcF の平均値は、サイクル 1 及びサイクル 2 いずれもほとんど変化はなかった。

12.9 結論

キザルチニブはサルベージ化学療法と比較して統計学的に有意に OS を延長し、生存曲線では早期からキザルチニブ群がより高い生存率を示しそのまま維持した。副次評価項目である EFS は統計学的に有意な差は認められなかったものの、キザルチニブ群で良好な結果を示した。CR 率、CRc 率、寛解持続期間及び HSCT への移行率を含む探索的解析結果はキザルチニブ群が良好な結果を示した主解析の結果と一致しており、本試験の臨床的及び生物学的仮説を支持するものであった。

本試験でのキザルチニブの忍容性は良好であった。安全性プロファイルは、AML 患者で予想されたものと一致していた。比較的よく見られた有害事象は胃腸障害、血球減少症、感染症、及び出血であった。同様に、比較的よく見られた重度（Grade 3 以上）の有害事象は両投与群とも血球減少症及び感染症であった。最も多かった死亡の原因は AML 又は AML に関連すると考えられる事象であった。

本試験の結果は、キザルチニブをサルベージ化学療法と比較したとき、再発又は治療抵抗性の FLT3 に変異のある AML 患者において臨床的に重要な有効性の改善及び管理可能な安全性プロファイルを示すものであった。

13. AC220-A-J201 試験—A Phase 2 Open-label, Single-arm Study of Quizartinib (AC220) Monotherapy in Japanese Patients with FLT3-ITD Positive Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia—

…… 5.3.5.2-1

13.1 治験方法

表 2.7.6.13-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.13-1　試験方法の概略: AC220-A-J201 試験（1/4）

試験の目的	主要目的: • 再発又は治療抵抗性の日本人 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）陽性急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia: AML）患者におけるキザルチニブ塩酸塩単剤の反復投与時の複合完全寛解（composite complete remission: CRc）率を評価する。 副次目的 • 最良総合効果の評価 • 奏効率の評価 • 全生存期間（overall survival: OS）の評価 • 無イベント生存期間（event-free survival: EFS）の評価 • 無白血病生存期間（leukemia-free survival: LFS）の評価 • 移植率の評価 • 安全性の評価 • 薬物動態の評価 • バイオマーカーの評価
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]（日本）
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）
選択基準・除外基準	主な選択基準: 1) 20 歳以上の患者 2) 原発性 AML 患者又は骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome: MDS）の既往を有する AML 患者 3) 寛解導入療法による初回寛解持続期間が 6 ヵ月以内であった初回再発 AML 患者、又は治験開始前に行われたすべての治療に抵抗性を示し寛解に至らなかった患者。寛解導入療法は、少なくとも 1 サイクル以上の標準用量のアントラサイクリン系薬剤又はミトキサントロンを含むレジメンとした。なお、造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation: HSCT）の実施の有無は問わないこととした。 • 治療抵抗性の定義 • 1 サイクルの治療実施後、骨髄芽球の減少率が 50%未満であり、完全寛解（complete remission: 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）を達成できなかった患者 • 2 サイクルの治療実施後、CR、CRp、又は CRi を達成できなかった患者 • 初回再発（寛解持続期間が 6 ヵ月以内）の定義 • 寛解導入療法後に CR、CRp、又は CRi を達成し、6 ヵ月以内に再発した患者。なお、地固め療法、維持療法の有無及び HSCT 実施の有無は問わないこととした。

表 2.7.6.13-1　試験方法の概略: AC220-A-J201 試験（2/4）

選択基準・除外基準（続き）	• 寛解持続期間は、CR、CRp、又は CRi を確認した骨髄検査実施日又は HSCT 実施日から、再発を確認した骨髄検査実施日又は末梢血中に芽球の出現を認めた日までとした。 4) 骨髄又は末梢血において FLT3-ITD 変異が認められる患者（アレル比［FLT3-ITD／総 FLT3］が 3%以上の変異が認められることとする。） 5) 米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）パフォーマンスステータス（performance status: PS）が 0～2 の患者 6) 前治療の最終投与又は最終処置から本試験の治験薬投与開始日までに以下の期間を空けることが可能な患者 • 細胞障害性薬剤（白血球増加のコントロールを目的としたヒドロキシカルバミドの使用を除く）: 2 週間 • 非細胞障害性薬剤: 当該薬剤の半減期の 5 倍以上に相当する期間 7) 登録前 14 日間以内に実施した臨床検査結果で、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（upper limit of normal: ULN）の 2.5 倍以下、総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下、血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍以下又は推定糸球体濾過量が 25 mL/min/1.73 m^2 以上、血清カリウム、血清マグネシウム、及び血清カルシウム（アルブミン補正値）が基準値範囲内の患者 主な除外基準: 1) 急性前骨髄球性白血病と診断された患者 2) AML 以外の悪性腫瘍に対する前化学療法及び放射線療法に関連して AML が発現した患者（治療関連の AML 患者）。ただし、MDS の既往を有する患者は除く 3) 登録前 5 年以内に悪性腫瘍の既往を有する患者 ただし、以下の患者は本試験への参加を可能とする • 治癒と判断された悪性黒色腫以外の皮膚癌、上皮内癌、子宮頸部上皮内癌患者（標準治療が終了している場合、AML 発症までの期間は問わない） • 局所の再発・増悪が認められない前立腺癌患者（ホルモン療法を開始しているか、手術によって腫瘍摘出しているか、放射線療法により病変が消失しているかのいずれかに該当する場合） 4) 前治療の影響で自他覚所見を伴う NCI 有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）ver. 4.0（日本語訳）Grade 2 以上の非血液毒性（ただし、脱毛を除く）が継続している患者 5) 臨床的に重要又は治療を要する移植片対宿主病（graft versus host disease: GVHD）の患者、GVHD の治療の開始が必要な患者、登録前 21 日以内に GVHD の治療を強化する必要がある患者、又は HSCT に関連する Grade 2 以上の臨床的に重要又は回復が見込めない非血液毒性が継続している患者 6) 臨床症状を伴う中枢神経浸潤の既往又は合併症を有する患者 7) 播種性血管内凝固症候群又は臨床的に重要な血液凝固異常を合併している患者 8) 過去にキザルチニブの投与を行った患者、又はキザルチニブの治験に参加したことがある患者 9) 過去に他の FLT3 阻害剤（ソラフェニブや開発中の FLT3 阻害剤）が投与された患者（midostaurin はこれには含まれない） 10) 登録前 28 日間以内に広範な外科的手術を受けた患者 11) 登録前 28 日間以内に放射線療法を受けた患者 12) 心血管系疾患の既往（コントロール不良の狭心症又は心筋梗塞、ニューヨーク心臓病協会［New York Heart Association: NYHA］分類でクラス III 以上の心不全の既往等）、合併症（QT 延長症候群、致死性の心室性不整脈、第 2 度又は第 3 度の心ブロック、完全左脚ブロック又は完全右脚ブロック、左室駆出率が 45%以下等）、又は先天性 QT 延長症候群の家族歴を有する患者 13) 抗菌剤、抗真菌剤、又は抗ウイルス剤によるコントロールが不良な活動性の感染症を合併している患者 14) 活動性の肝疾患（B 型肝炎、C 型肝炎等）を合併している患者 15) 登録前 120 日以内に実施したヒト免疫不全ウイルス抗体検査結果陽性の患者

表 2.7.6.13-1　試験方法の概略: AC220-A-J201 試験（3/4）

試験デザイン	本試験は多施設共同、非盲検、単群、第 II 相臨床試験である。 本試験は 2 段階デザインで実施した。第 1 段階として、有効性解析対象集団に含まれる被験者が 25 名となった時点で中間解析を実施することとした。その結果、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、有効性解析対象集団に含まれる被験者が 41 名となるまで被験者登録を継続することとした（第 2 段階として 16 名を追加）。なお、中間解析の結果、CRc と判定された被験者数は 14 名であり、安全性に大きな問題が認められなかったことから、社内データモニタリング委員会は本試験の早期有効中止を決定した。このため、第 2 段階の被験者登録は行わなかった。
計画時被験者数	第 1 段階 25 名、第 2 段階 16 名、計 41 名
治験薬	キザルチニブ塩酸塩錠 20 mg: 1 錠中にキザルチニブ塩酸塩を 20 mg 含有する白色のフィルムコーティング錠（ロット番号 5107） キザルチニブ塩酸塩錠 30 mg: 1 錠中にキザルチニブ塩酸塩を 30 mg 含有する黄色のフィルムコーティング錠（ロット番号 5010）
用法・用量 投与期間	キザルチニブ塩酸塩の開始用量は 30 mg／日とした。ただし、強いチトクロム P450（cytochrome P450: CYP）3A の阻害剤を使用している被験者は 20 mg／日とした。キザルチニブは、毎朝 1 日 1 回経口投与した。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することとした。サイクル 1 Day 16 又はサイクル 2 Day 1（及びそれ以降）に、増量基準に従って開始用量が 30 mg／日の場合は 60 mg／日、20 mg／日の場合は 30 mg／日へ増量することとした。 また、最良総合効果が CR、CRp、CRi、又は部分寛解（partial remission: PR）に達した後に再発した被験者は、規定の増量判断基準を満たす場合には、キザルチニブの増量を可能とした。 治験薬の減量は、減量基準に従って投与量が 60 mg／日の場合は 30 mg／日、30 mg／日の場合は 20 mg／日へ減量することとした。減量後に増量する際は、1 段階ずつ投与量を増量できることとした。ただし、Grade 3 の Fridericia の式を用いて補正された QT 間隔（corrected QT interval using the Fridericia's formula: QTcF）延長の発現に伴ってキザルチニブの投与量を減量した場合、増量はできないこととした。
評価項目	有効性 主要評価項目 • CRc 率: 最良総合効果が CR、CRp、又は CRi の被験者の割合 副次評価項目 • 最良総合効果: 治験薬投与開始後のすべての時点の有効性評価（CR、CRp、CRi、PR、非奏効［no response: NR］、不明のいずれか）のうち最良の評価 • 奏効率: 最良総合効果が CRc 又は PR の被験者の割合 • OS: 登録から死亡までの期間 • EFS: 登録から、増悪、再発、死亡のうち最も早く発生したイベントまでの期間 • LFS: 最初の CRc 達成から、再発又は死亡のうちいずれか早く発生したイベントまでの期間 • 移植率: 治験薬投与中止後、他の AML に対する治療を行うことなく、HSCT を実施した被験者の割合 薬物動態 血漿中キザルチニブ及び活性代謝物 AC886 濃度、並びに薬物動態パラメータ バイオマーカー 血漿中キザルチニブによる FLT3 及び KIT タンパク質のリン酸化阻害活性 安全性 有害事象、臨床検査値、体重、ECOG PS、バイタルサイン、12 誘導心電図 なお、drug-related TEAE を本項では副作用と記載した。
評価スケジュール	表 2.7.6.13-2 参照

表 2.7.6.13-1　試験方法の概略: AC220-A-J201 試験（4/4）

統計解析手法	有効性 有効性解析対象集団を対象に、CRc 率は 90%及び 95%信頼区間を、最良総合効果の各カテゴリーにおける被験者の割合、奏効率、及び移植率は 95%信頼区間を算出した。信頼区間の算出には Clopper-Pearson's exact 法を用いた。また、CRc 持続期間、OS、EFS、及び LFS の Kaplan-Meier 曲線を作成し、各期間の中央値とその 95%信頼区間を Brookmeyer 及び Crowley の方法を用いて算出した。 濃度－QT 間隔関連性 QTcF のベースラインからの変化（ΔQTcF）と血漿中キザルチニブ濃度との相関性を線形混合効果モデルにより推定した。また、ΔQTcF と血漿中 AC886 濃度との相関性を同様に解析した。

表 2.7.6.13-2　評価スケジュール: AC220-A-J201 試験

	スクリーニング（登録前 14 日以内）	サイクル 1				サイクル 2		サイクル 3	サイクル 4 以降	中止時	後観察	追跡調査
		Day 1	Day 2 & 8	Day 15	Day 16	Day 1	Day 15	Day 1	Day 1		最終投与後 30 日	
許容範囲（単位: 日）			Day 2:当日 Day 8:±1	±1	(必ず Day 15 の翌日)	±3	±1	±3	±3	-3 ~ +7	+15	3 ヵ月ごと
同意取得	●											
FLT3-ITD 検査	●[a]											
キザルチニブ投与（実施医療機関にて）		●[b]	●[b]	●[b]	●[b]	●[b]	●[b]	●[b]	●[b]			
既往歴、合併症の確認	●											
バイタルサイン測定値	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	
ECOG PS・体重測定	●	●				●		●	●	●	●	
身長測定	●											
臨床検査（血液、生化学、尿）	●	●[c]	●[c]	●[c]		●[c]	●[c]	●[c]	●[c]	●	●	
妊娠検査	●											
HIV 抗体	●[d]											
12 誘導心電図測定	●[e]	●[e]	●[e]	●[e]		●[e]		●[e]	●[e]	●[e]		
X 線検査	●	○ (必要に応じて)										
MUGA scan 又は心エコー検査	●[f]	○ (必要に応じて)										
骨髄所見の評価（腫瘍評価）	●[g]					●[g]		●[g]	●[g]	●[g]		
薬物濃度測定		●[h]	●[h]	●[h]	●[h]	●[h]		●[h]				
FLT3、KIT タンパク質のリン酸化阻害活性		●[i]	●[i]	●[i]		●[i]						
有害事象	●[j]											
併用薬、併用療法の確認		●										
生存調査 その他の白血病治療等											●	●

a: FLT3-ITD は骨髄検体又は末梢血を用いて測定する。骨髄検体又は末梢血は採取後速やかに検体回収機関に提出する。
b: キザルチニブはサイクル 1 Day 1、2、8、15、16、サイクル 2 Day 1、15、サイクル 3 Day 1、及びサイクル 4 以降の Day 1 は実施医療機関で投与する。その他の日は自宅で投与して構わない。
c: 治験薬投与前に測定する。

d: 登録前 120 日以内に実施する。
e: ECG は以下に規定するタイミングでそれぞれ 3 回ずつ（triplicate ECG）測定する。なお、キザルチニブ増量後 2 週間は、少なくとも 1 週間に 1 度は QTcF 間隔を慎重に確認するために triplicate ECG を実施する。
スクリーニング時、サイクル 1 Day 1（治験薬投与前、治験薬投与終了 2、4、6 時間後）、サイクル 1 Day 2 及び Day 8（治験薬投与前、治験薬投与終了 2～4 時間後）、サイクル 1 Day 15（治験薬投与前、治験薬投与終了 2、4、6 時間後）、サイクル 2 Day 1（［サイクル 1 Day 16 からキザルチニブの用量を増量した場合］：治験薬投与前、治験薬投与終了 2、4、6 時間後、［サイクル 1 Day 16 でキザルチニブの用量を増量しなかった場合］：治験薬投与前及び投与終了 2～4 時間後）、サイクル 3 Day 1（治験薬投与前、治験薬投与終了 2～4 時間後）、サイクル 4 以降（各サイクル Day 1 の治験薬投与前）
f: 登録前 1 ヵ月以内の LVEF 値が 45%以上である場合を除き、MUGA scan 又は心エコー検査はスクリーニング時には必ず実施する。
g: 骨髄所見は、骨髄吸引及び骨髄生検の両方の検体を用いて評価することが望ましいが、治験責任医師等が骨髄吸引による検体で抗腫瘍効果を十分に評価できると判断した場合は骨髄生検を省略してもよい。骨髄所見はスクリーニング（登録 14 日前までの採取が望ましいが、それよりも前に採取した検体を使用したい場合、Medical Monitor 等が同意すれば使用してもよい）、サイクル 2 Day 1 以降各サイクルの Day 1、治験中止時、及びその他治験責任医師等が必要と判断した場合に実施する。なお、被験者が CR、CRp 及び CRi を達成した場合、それ以降の骨髄所見は 3 サイクルごとに実施する。
h: 薬物動態測定用血漿試料は以下に規定するタイミングで実施する。なお、ECG と PK 採血が同時のタイミングに設定されている場合、ECG 終了後すぐに PK 採血を実施する。
サイクル 1 Day 1（治験薬投与前、治験薬投与終了 1、2、4、6、24 時間後）、サイクル 1 Day 8（治験薬投与前、治験薬投与終了 2～4 時間後）、サイクル 1 Day 15（治験薬投与前、治験薬投与終了 1、2、4、6、24 時間後）、サイクル 2 Day 1（［サイクル 1 Day 16 からキザルチニブの用量を増量した場合］：治験薬投与前、治験薬投与終了 1、2、4、6、24 時間後、［サイクル 1 Day 16 でキザルチニブの用量を増量しなかった場合］：治験薬投与前、治験薬投与終了 2～4 時間後）、サイクル 3 Day 1（治験薬投与前、治験薬投与終了 2～4 時間後）。
i: FLT3、KIT タンパク質のリン酸化阻害活性測定用の試料は以下に規定するタイミングで実施する。
サイクル 1 Day 1（治験薬投与前、治験薬投与終了 2、4、6 時間後）、サイクル 1 Day 8（治験薬投与前）、サイクル 1 Day 15（治験薬投与前）、サイクル 2 Day 1（治験薬投与前）
j: 同意取得日から治験薬初回投与前までの期間については、重篤有害事象情報のみ収集する。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1）Appendix 16.1.1 表 6-1-1

13.1.1 被験者数の設定根拠

再発又は治療抵抗性の AML 患者の寛解導入率には様々な報告があること、また、一部の報告では CRc の構成要素の 1 つである CRi の数値が文献上不明であることから、参照可能な数値のうち最も保守的な値である 23.5%を本試験の閾値 CRc 率として設定した。一方、再発又は治療抵抗性の FLT3-ITD 陽性 AML 患者を対象に実施されたキザルチニブ単剤の先行試験（AC220-002、2689-CL-2004）の結果から、キザルチニブ塩酸塩 30 mg、60 mg を含む複数用量での CRc 率は 42%～47%と報告されていることから、本試験におけるキザルチニブ投与時の期待 CRc 率を 42%と仮定した。

有意水準を片側 5%、検出力を 80%と設定し、対立仮説の下での最適化 2 段階デザインを参考に、以下の条件を満たすよう試験デザインを決定した。

- 第 1 段階での評価被験者数を 25 名程度とする（第 1 段階で早期中止した場合でもある程度の安全性情報を確保するため）
- 早期無効中止となった場合における観測された CRc 率が 12%以下（報告されている寛解導入率の下限以下）であること
- 期待 CRc 率（42%）の下での早期有効中止の確率が 50%程度となること

以上から、本試験では、第 1 段階で 25 名、第 2 段階で 16 名が有効性評価可能となるまで被験者の登録を行うこととした。

なお、本試験の 2 段階デザインを適用した場合の動作特性を表 2.7.6.13-3 に示す。

表 2.7.6.13-3　各段階における動作特性: AC220-A-J201 試験

CRc 率（真値）	無効中止確率（第 1 段階）	有効中止確率（第 1 段階）	無効判断確率（試験全体）	有効判断確率（試験全体）
23.5%	0.128	0.019	0.952	0.048
42.0%	0.001	0.496	0.186	0.814

Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1）Section 6.7.4

13.1.2 用法・用量の設定根拠

海外で実施された CP0001、AC220-002、及び 2689-CL-2004、並びに国内で実施された AC220-A-J101 のデータより、30 mg／日及び 60 mg／日の忍容性は良好であると判断し、30 mg／日を本試験の開始用量とした。

また、AC220-015 の結果からキザルチニブ反復投与後の血漿中濃度を予測した結果、反復投与後の定常状態では、強い CYP3A 阻害剤であるケトコナゾール又は中程度の CYP3A 阻害剤であるフルコナゾール併用時は、単独投与時と比較して Cmax はそれぞれ 1.86 倍又は 1.21 倍に、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 1.96 倍又は 1.21 倍に増加すると予測されたことから、強い CYP3A 阻害剤を併用する場合にはキザルチニブの曝露量が約 2 倍に増加する可能性を考慮し、約半量の 20 mg／日に減量して投与することが適切と考えた。

さらに、2689-CL-2004 では、30 mg 群と 60 mg 群の最終解析時点の CRc 率はともに 47%であったが、30 mg 群の 63%（24/38）の被験者はサイクル 1 終了後に CRc 未達で 60 mg に増量した。一方、60 mg 群ではサイクル 1 終了後に CRc 未達でさらに 90 mg へと増量した被験者

は 19%（7/36）であった。その他移植移行率、PR 率、CRc 持続期間、及び OS の中央値で 60 mg 群が 30 mg 群よりも高い薬効を示したが、QT 間隔の延長とキザルチニブの血漿中濃度に相関が認められたことから、本試験ではキザルチニブの血中濃度が定常状態に達すると考えられるサイクル 1 Day 15 時点の心電図検査の結果に基づき、サイクル 1 Day 16 に 30 mg から 60 mg に増量することとした。

13.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.13-4 に示す。

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに 37 名が登録され、早期有効中止決定日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに合計 38 名が登録された。以下の結果は、データカットオフ日までに収集されたデータに基づき記載した。

登録された 37 名すべての被験者に治験薬が投与された。3 名が開始用量 20 mg、34 名が開始用量 30 mg であった。

28 名が治験薬の投与を中止した。中止理由は、HSCT の実施 15 名（40.5%）、病勢進行 12 名（32.4%）、及び有害事象 1 名（2.7%）であった。また、14 名（37.8%）が死亡のため試験中止となった。

データカットオフ時点で 9 名が治験薬投与中であった。

表 2.7.6.13-4　被験者の内訳（すべての登録された被験者）: AC220-A-J201 試験（1/2）

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)
Grade 4 QTcF prolongation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
LVEF < 45%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Required HSCT	2 (66.7)	13 (38.2)	15 (40.5)
Quizartinib treatment interruption with > 14 days	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse event; other	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.7)
Protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
Withdrawal of consent	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.13-4　被験者の内訳（すべての登録された被験者）: AC220-A-J201 試験（2/2）

Number of Subjects, n (%)	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
Study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects on the study	2 (66.7)	21 (61.8)	23 (62.2)

The percentages were calculated using the number of registered subjects as the denominator.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1） Table 7.2

13.3 解析対象

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.13-5 に示す。

データカットオフ日までにデータを収集できた 37 名全員の被験者が、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に採用された。有効性解析対象集団には 32 名が採用され、5 名は中央測定機関での検査結果が FLT3-ITD 陰性であったため不採用となった。バイオマーカー解析対象集団には 35 名が採用され、2 名はバイオマーカーデータ欠測のため不採用となった。

表 2.7.6.13-5　解析対象集団の内訳: 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)
Safety analysis set	3 (100.0)	34 (100.0)	37 (100.0)
Efficacy analysis set	3 (100.0)	29 (85.3)	32 (86.5)
Pharmacokinetic analysis set	3 (100.0)	34 (100.0)	37 (100.0)
Biomarker analysis set	3 (100.0)	32 (94.1)	35 (94.6)

The percentages were calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1） Table 7.1

13.4 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.13-6 に示す。

被験者の年齢の平均値（標準偏差）は 60.0（14.68）歳で、男性が 15 名（40.5%）、女性が 22 名（59.5%）であった。体重の平均値（標準偏差）は、53.52（8.883）kg であった。

FLT3 遺伝子型は、FLT3-ITD 陽性が 32 名、FLT3-ITD 陰性が 5 名であった。ECOG PS は、0 又は 1 が 31 名であった。

表 2.7.6.13-6 被験者背景（すべての登録された被験者）: AC220-A-J201 試験（1/2）

Parameter Statistic/Category	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
Age at Informed Consent (years)			
Mean	58.0	60.2	60.0
Standard Deviation	19.92	14.51	14.68
Minimum	46	31	31
Median	47.0	65.5	65.0
Maximum	81	81	81
Age at Informed Consent (n, %)			
<60 years	2 (66.7)	15 (44.1)	17 (45.9)
≥60 years	1 (33.3)	19 (55.9)	20 (54.1)
<65 years	2 (66.7)	15 (44.1)	17 (45.9)
≥65, <75 years	0 (0.0)	15 (44.1)	15 (40.5)
≥75 years	1 (33.3)	4 (11.8)	5 (13.5)
Sex (n, %)			
Male	3 (100.0)	12 (35.3)	15 (40.5)
Female	0 (0.0)	22 (64.7)	22 (59.5)
Weight (kg)			
Mean	64.37	52.56	53.52
Standard Deviation	13.466	7.966	8.883
Minimum	49.4	38.1	38.1
Median	68.2	51.75	52
Maximum	75.5	70.8	75.5
Height (cm)			
Mean	169.7	159.1	160
Standard Deviation	12.5	7.14	7.99
Minimum	157	146	146
Median	170	159.5	160
Maximum	182	174	182
Body Mass Index (kg/m^2)			
Mean	22.25	20.72	20.84
Standard Deviation	3.365	2.525	2.58
Minimum	20	16.2	16.2
Median	20.59	20.92	20.85
Maximum	26.1	24.4	26.1
Body Mass Index (n, %)			
<25 kg/m^2	2 (66.7)	34 (100.0)	36 (97.3)
≥25 kg/m^2	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (2.7)
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)
FLT3-ITD status (Navigate BioPharma) (n, %)			
Positive	3 (100.0)	29 (85.3)	32 (86.5)
Negative	0 (0.0)	5 (14.7)	5 (13.5)

表 2.7.6.13-6　被験者背景（すべての登録された被験者）: AC220-A-J201 試験（2/2）

Parameter Statistic/Category	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
FLT3-ITD allelic burden (Navigate BioPharma) at screening (n, %)			
>50%	1 (33.3)	8 (23.5)	9 (24.3)
>25%, ≤50%	2 (66.7)	16 (47.1)	18 (48.6)
≥3%, ≤25%	0 (0.0)	6 (17.6)	6 (16.2)
<3%	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.7)
Missing	0	3	3

The percentages were calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Baseline was defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Body Mass Index = Weight (kg)/Height $(m)^2$
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1） Table 7.3

13.5 有効性の結果

13.5.1 複合完全寛解率、最良総合効果、及び奏効率

CRc 率、最良総合効果、及び奏効率を表 2.7.6.13-7 に示す。

CRc 率が評価可能であった 26 名中、CRc を達成したのは 14 名で、CRc 率は 53.8%（14/26、90%信頼区間: 36.2%～70.8%）であった。その内訳は、CRi が 13 名（48.1%）、CRp が 1 名（3.7%）で、CR を達成した被験者は認められなかった。

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

また、CRc 持続期間の中央値は 16.1 週間（95%信頼区間: 4.7～24.6 週間）であった。

表 2.7.6.13-7　複合完全寛解率、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（1/2）

	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 29)	All (N = 32)
Number of evaluable subjects for CRc rate	3	23	26
CRc rate (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)
Number of evaluable subjects for best response and responder rate	3	24	27
Best response (n, %)			
CR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CRp	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (3.7)
CRi	1 (33.3)	12 (50.0)	13 (48.1)
CRia[b]	0 (0.0)	8 (33.3)	8 (29.6)
CRib[c]	1 (33.3)	4 (16.7)	5 (18.5)
PR	1 (33.3)	6 (25.0)	7 (25.9)
NR	1 (33.3)	5 (20.8)	6 (22.2)
Response rate (n, %)	2 (66.7)	19 (79.2)	21 (77.8)
95% CI[a]	(9.4, 99.2)	(57.8, 92.9)	(57.7, 91.4)

表 2.7.6.13-7　複合完全寛解率、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（2/2）

	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 29)	All (N = 32)
Best response (%, 95% CI[a])			
CR	0.0 (0.0, 70.8)	0.0 (0.0, 14.2)	0.0 (0.0, 12.8)
CRp	0.0 (0.0, 70.8)	4.2 (0.1, 21.1)	3.7 (0.1, 19.0)
CRi	33.3 (0.8, 90.6)	50.0 (29.1, 70.9)	48.1 (28.7, 68.1)
PR	33.3 (0.8, 90.6)	25.0 (9.8, 46.7)	25.9 (11.1, 46.3)
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)

The percentages for the best response, the responder rate, and the composite CRc rate were calculated using the corresponding number of evaluable subjects (See Module 5.3.5.2-1 Section 6.7.3.6.1 for the definition) shown in the table as the denominator.
a: The exact method was used for the confidence intervals.
b: CR is that satisfy all other criteria for CR, but ANC < 1×10^9/L with or without complete platelet recovery, with or without RBC/platelet transfusion.
c: Rest of CR is that satisfy all other criteria for CR or CRp, but with RBC/platelet transfusion.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1） Table 8.1

13.5.2 全生存期間

OS の中央値は 34.1 週間（95%信頼区間: 27.1 週間～－）であり、データカットオフ日までに 13 名（40.6%）が死亡した。

13.5.3 無イベント生存期間

EFS の中央値は 12.7 週間（95%信頼区間: 0.1～24.7 週間）であり、データカットオフ日までに増悪、再発、又は死亡イベントは 21 名（65.6%）に認められた。

13.5.4 無白血病生存期間

LFS の中央値は 16.1 週間（95%信頼区間: 4.7～24.6 週間）であり、データカットオフ日までに CRc 達成後の再発又は死亡イベントは 8 名（25.0%）に認められた。

13.5.5 移植率

32 名中 12 名（37.5%）でキザルチニブ投与後に HSCT が実施された。CRc 率の評価が可能であった被験者での移植率は 46.2%（12/26）であった。

13.6 薬物動態の結果

サイクル 1 Day 1 での血漿中のキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+AC886 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.13-8 に示す。

30 mg／日投与時のキザルチニブの Cmax 及び AUCtau の幾何平均値（幾何変動係数）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（幾何変動係数）は、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 2.7.6.13-8　サイクル 1 Day 1 の血漿中のキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+ AC886 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）: AC220-A-J201 試験

PK Parameter	20 mg/day (N = 3)		30 mg/day (N = 34)		All (N = 37)	
	Geometric mean	Geometric % CV	Geometric mean	Geometric % CV	Geometric mean	Geometric % CV
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)[a]	4.08	2.17-6.17	4.03	1.85-24.2	4.05	1.85-24.2
AC886						
Cmax (ng/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
AUCtau (ng·h/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Tmax (h)[a,b]	24.33	24.25-24.42	24.32	3.93-24.67	24.32	3.93-24.67
MR (Cmax)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
MR (AUCtau)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
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)[a]	4.08	2.17-6.17	4.12	1.85-24.2	4.12	1.85-24.2

NC: Not calculated, CV: Coefficient of variation, MR: metabolite to parent ratio
a: Median (range), b: n = 2 for 20 mg/day, n = 33 for 30 mg/day, n=35 for All
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1） Table 9.1

サイクル 1 Day 15 での定常状態における血漿中のキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+ AC886 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.13-9 に示す。

30 mg／日投与時のキザルチニブの Cmax,ss 及び AUCtau,ss の幾何平均値（幾何変動係数）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,ss 及び AUCtau,ss の幾何平均値（幾何変動係数）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,ss の中央値はそれぞれ 3.06 時間及び 5.82 時間であった。

サイクル 1 Day 1 に対するサイクル 1 Day 15 での蓄積率の幾何平均値（幾何変動係数）は、キザルチニブの Cmax では 2.80（107.9%）、AUCtau では 3.24（108.8%）であった。AC886 の Cmax では 6.09（105.8%）、AUCtau では 6.89（118.4%）であり、いずれもキザルチニブより高かった。

表 2.7.6.13-9　サイクル 1 Day 15 の血漿中のキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+ AC886 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）: AC220-A-J201 試験

PK Parameter	20 mg/day (N = 3)		30 mg/day (N = 32)		All (N = 35)	
	Geometric mean	Geometric % CV	Geometric mean	Geometric % CV	Geometric mean	Geometric % CV
Quizartinib						
Cmax,ss (ng/mL)	124	28.0	170	82.3	166	78.9
AUCtau,ss (ng·h/mL)	2550	27.4	3000	102.1	2960	96.5
Tmax,ss (h)[a]	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	88.8	124.1
CLss/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,ss (ng/mL)	16.2	78.8	135	41.7	113	84.3
AUCtau,ss (ng·h/mL)	371	76.7	2890	40.9	2420	81.5
Tmax,ss (h)[a]	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)[b]	4.54[b]	32.9[b]	6.09[c]	105.8[c]	5.98[d]	101.9[d]
AR (AUCtau)[b]	5.11[b]	16.2[b]	6.89[c]	118.4[c]	6.77[d]	113.4[d]
MR (Cmax)	0.131	124.6	0.793	89.6	0.680	116.2
MR (AUCtau)	0.146	120.9	0.965	103.3	0.820	131.5
Quizartinib + AC886						
Cmax,ss (ng/mL)	145	16.8	321	47.4	300	51.8
AUCtau,ss (ng·h/mL)	3020	14.0	6410	50.5	6010	53.8
Tmax,ss (h)[a]	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

NC: Not calculated, CV: Coefficient of variation, AR: accumulation ratio, MR: metabolite to parent ratio
a: Median (range), b: N = 2; c: N = 31; d: N = 33
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1） Table 9.2

サイクル 2 Day 1 での血漿中のキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+ AC886 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.13-10 に示す。サイクル 2 Day 1 の薬物動態は、開始用量が 20 mg／日の場合は 30 mg／日に、開始用量が 30 mg／日の場合は 60 mg／日に増量後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,ss 及び AUCtau,ss の幾何平均値（幾何変動係数）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,ss 及び AUCtau,ss の幾何平均値（幾何変動係数）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,ss の中央値はそれぞれ 3.87 時間及び 5.65 時間であった。

サイクル 1 Day 15 に対するサイクル 2 Day 1 の比の幾何平均値（幾何変動係数）はキザルチニブの Cmax で 2.65（62.3%）、AUCtau で 2.79（64.2%）であった。AC886 の Cmax では 1.99（31.8%）、AUCtau では 2.03（30.9%）であった。

表 2.7.6.13-10　サイクル 2 Day 1（投与量増量後）の血漿中のキザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+ AC886 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）：AC220-A-J201 試験

PK Parameter	30 mg/day (N = 2)		60 mg/day (N = 21)		All (N = 23)	
	Geometric mean	Geometric % CV	Geometric mean	Geometric % CV	Geometric mean	Geometric % CV
Quizartinib						
Cmax,ss (ng/mL)	147	26.4	388	80.4	357	84.2
AUCtau,ss (ng·h/mL)	2910	26.0	7210	89.9	6660	91.6
Tmax,ss (h)[a]	6.17	6.08-6.25	3.87	0.00-6.23	4.08	0.00-6.25
IR (Cmax)	1.37	12.2	2.65	62.3	2.50	63.1
IR (AUCtau)	1.31	6.3	2.79	64.2	2.61	66
AC886						
Cmax,ss (ng/mL)	41.9	43.5	275	44.1	234	76.8
AUCtau,ss (ng·h/mL)	944	42.3	6010	44.6	5120	76.1
Tmax,ss (h)[a]	14.17	4.25-24.08	5.65	0.00-24.02	5.65	0.00-24.08
IR (Cmax)	1.81	3.7	1.99	31.8	1.98	30.4
IR (AUCtau)	1.81	7.2	2.03	30.9	2.01	29.7
MR (Cmax)	0.286	76.0	0.709	76.4	0.655	81.3
MR (AUCtau)	0.324	74.1	0.834	86.1	0.768	90.5
Quizartinib + AC886						
Cmax,ss (ng/mL)	191	10.3	687	53.3	615	66.2
AUCtau,ss (ng·h/mL)	3940	9.2	14100	53.9	12600	66.6
Tmax,ss (h)[a]	6.17	6.08-6.25	4.08	0.00-6.23	4.15	0.00-6.25
IR (Cmax)	1.46	7.7	2.28	36.7	2.19	37.5
IR (AUCtau)	1.41	2.9	2.33	37.1	2.23	38.5

NC: Not calculated, CV: Coefficient of variation, IR: increase ratio, MR: metabolite to parent ratio
a: Median (range)
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1） Table 9.3

13.7 薬力学及びバイオマーカーの結果

キザルチニブを投与されたすべての被験者の血漿に、FLT3 タンパク質のリン酸化阻害活性が認められた。

開始用量 30 mg／日の被験者では、FLT3 タンパク質のリン酸化阻害活性の平均値（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%）、サイクル 1 Day 8 の投与前で 98.23%（1.356%）、サイクル 1 Day 15 の投与前で 98.20%（1.299%）であった。

開始用量 20 mg／日及び 30 mg／日の被験者両方で、サイクル 1 Day 8 の阻害活性は最小でも 95%を超えていた。キザルチニブ投与開始直後からサイクル 1 Day 15 を通じ、持続的な FLT3 タンパク質のリン酸化阻害活性が認められた。

KIT タンパク質のリン酸化阻害活性の測定は実施されなかった。

13.8 濃度-QT 間隔関連性

QTcF と血漿中のキザルチニブ及び AC886 濃度との相関性を表 2.7.6.13-11 及び表 2.7.6.13-12、並びに図 2.7.6.13-1 及び図 2.7.6.13-2 に示した。また、サイクル 1 Day 15 及びサイクル 2 Day 1 でのキザルチニブ並びに AC886 の Cmax（幾何平均値）における∆QTcF の推定値を表 2.7.6.13-11 及び表 2.7.6.13-12 に示した。

線形混合効果モデルによる ∆QTcF に対する血漿中キザルチニブ濃度の回帰直線の傾きは 0.05245（95%信頼区間: 0.02990～0.07500、$P < 0.001$）、血漿中 AC886 濃度の回帰直線の傾きは 0.09068（95%信頼区間: 0.05436～0.1270、$P < 0.001$）であった。血漿中のキザルチニブ及び AC886 濃度の増加に伴い、∆QTcF が増加することが示唆された。

表 2.7.6.13-11　QTcF と血漿中キザルチニブ濃度の相関性（薬物動態解析対象集団）：AC220-A-J201 試験

Parameters	Estimate	SE	95% CI Lower	95% CI Upper	t value	P value
Regression coefficient for fixed effects (LS means):						
Intercept	2.708	2.0412	-1.510	6.926	1.33	0.1974
Quizartinib concentration (slope)	0.05245	0.010332	0.02990	0.07500	5.08	0.0003
Parameters	Estimate	SE	90% CI Lower	90% CI Upper		
Concentrations of quizartinib for prediction of QTcF prolongation:						
Geometric mean of Cmax at 20 mg (CYP+) on Cycle 1 Day 15 (124.1 ng/mL)	9.220	2.4060	5.092	13.35		
Geometric mean of Cmax at 30 mg (CYP-) on Cycle 1 Day 15 (170.1 ng/mL)	11.63	2.6877	7.005	16.25		
Geometric mean of Cmax at 30 mg (CYP+) on Cycle 2 Day 1 (146.5 ng/mL)	10.39	2.5360	6.038	14.75		
Geometric mean of Cmax at 60 mg (CYP-) on Cycle 2 Day 1 (388.3 ng/mL)	23.07	4.4931	15.21	30.94		

SE: Standard error.　CI: Confidence interval.　LS Means: Least square means.
The baseline time-matched differences were analyzed using a linear mixed effects model with fixed effects of intercept term and concentration of quizartinib (as continuous values) and random effects of intercept and concentration of quizartinib (as continuous values).
Bivariate normal distribution with zero mean and unstructured covariance matrix was assumed for random variables and measurement error was assumed to be followed by normal distribution with zero mean.
The model was analyzed on a likelihood basis with the adjustment for the degree of freedom proposed by Kenward and Roger.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1）Table 10.20

表 2.7.6.13-12　QTcF と血漿中 AC886 濃度の相関性（薬物動態解析対象集団）：AC220-A-J201 試験（1/2）

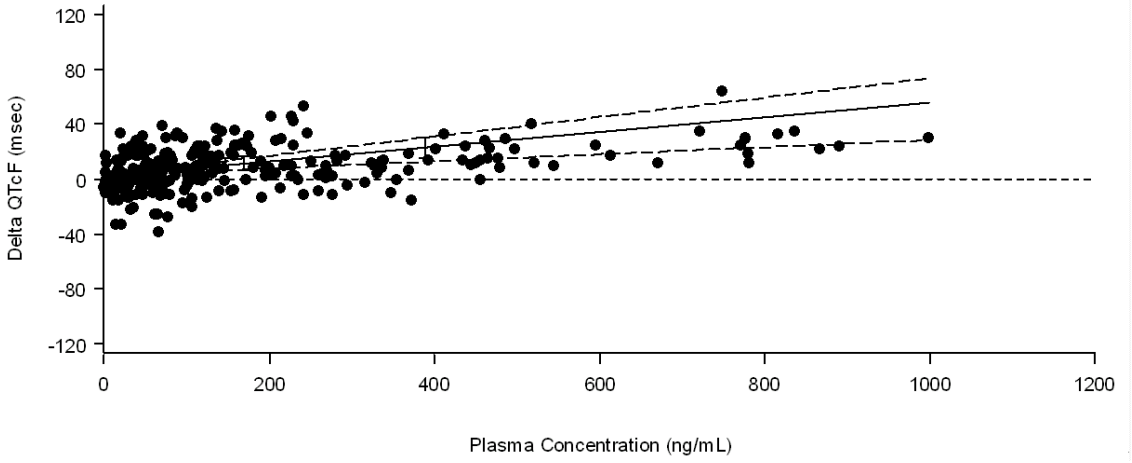
Parameters	Estimate	SE	95% CI Lower	95% CI Upper	t value	P value
Regression coefficient for fixed effects (LS means):						
Intercept	1.557	1.8772	-2.333	5.448	0.83	0.4155
AC886 concentration (slope)	0.09068	0.017001	0.05436	0.1270	5.33	< 0.0001

表 2.7.6.13-12　QTcF と血漿中 AC886 濃度の相関性（薬物動態解析対象集団）：AC220-A-J201 試験（2/2）

Parameters	Estimate	SE	90% CI Lower	90% CI Upper
Concentrations of AC886 for prediction of QTcF prolongation:				
Geometric mean of Cmax at 20 mg (CYP+) on Cycle 1 Day 15 (16.22 ng/mL)	3.028	1.8945	-0.223	6.279
Geometric mean of Cmax at 30 mg (CYP-) on Cycle 1 Day 15 (135.0 ng/mL)	13.79	2.9493	8.717	18.87
Geometric mean of Cmax at 30 mg (CYP+) on Cycle 2 Day 1 (41.87 ng/mL)	5.355	2.0007	1.922	8.787
Geometric mean of Cmax at 60 mg (CYP-) on Cycle 2 Day 1 (275.4 ng/mL)	26.53	5.0266	17.8	35.26

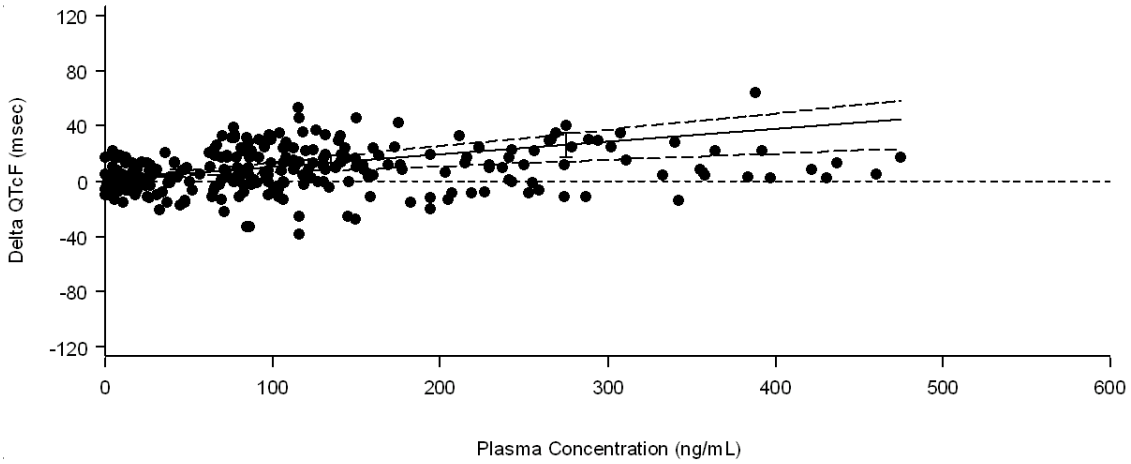
SE: Standard error.　CI: Confidence interval.　LS Means: Least square means.
The baseline time-matched differences were analyzed using a linear mixed effects model with fixed effects of intercept term and concentration of AC886 (as continuous values) and random effects of intercept and concentration of AC886 (as continuous values).
Bivariate normal distribution with zero mean and unstructured covariance matrix were assumed for random variables and measurement error was assumed to be followed by normal distribution with zero mean.
The model was analyzed on a likelihood basis with the adjustment for the degree of freedom proposed by Kenward and Roger.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1） Table 10.21

図 2.7.6.13-1　QTcF と血漿中キザルチニブ濃度の散布図（薬物動態解析対象集団）：AC220-A-J201 試験



Solid line: regression line of the baseline time-matched differences of QTcF using a linear mixed effects model with fixed effects of intercept term and concentration of quizartinib (as continuous values) and random effects of intercept and concentration of quizartinib (as continuous values).
Dashed line (exclude y = 0): 95% CI of regression line.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1） Figure 10 .1

図 2.7.6.13-2　QTcF と血漿中 AC886 濃度の散布図（薬物動態解析対象集団）：AC220-A-J201 試験



Solid line: regression line of the baseline time-matched differences of QTcF using a linear mixed effects model with fixed effects of intercept term and concentration of AC886 (as continuous values) and random effects of intercept and concentration of AC886 (as continuous values).
Dashed line (exclude y = 0): 95% CI of regression line.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1）Figure 10 .2

13.9 安全性の結果

13.9.1 投与状況

キザルチニブの投与状況を表 2.7.6.13-13 に示す。

投与期間の中央値（最小値～最大値）は、全体で 66 日（11～288 日）であった。

30 名（81.1%）が治験薬を増量し、12 名（32.4%）が減量した。減量の主な理由は、有害事象（6 名）及び強い CYP3A 阻害剤の併用（4 名）であった。11 名で治験薬の投与中断があり、主な理由は有害事象（9 名）であった。

開始用量 30 mg／日の被験者 34 名のうち 26 名（76.5%）及び開始用量 20 mg／日の被験者 3 名のうち 1 名が最高用量である 60 mg／日を投与された。

表 2.7.6.13-13　キザルチニブの投与状況（安全性解析対象集団）: AC220-A-J201 試験（1/2）

Parameter Statistic/Category	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
Total treatment duration (days)			
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
Total number of cycles drug received			
Mean	3.7	3.5	3.5
Standard deviation	1.53	2.31	2.24

表 2.7.6.13-13 キザルチニブの投与状況（安全性解析対象集団）: AC220-A-J201 試験（2/2）

Parameter Statistic/Category	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
Minimum	2	1	1
Median	4.0	3.0	3.0
Maximum	5	11	11
Total dose administered (mg)			
Mean	2603.3	3560.6	3483.0
Standard deviation	1284.15	2811.69	2721.87
Minimum	1540	330	330
Median	2240.0	2910.0	2910.0
Maximum	4030	13380	13380
Average daily dose (mg/day)			
Mean	27.41	42.38	41.17
Standard deviation	7.371	11.74	12.105
Minimum	20.0	20.1	20.0
Median	27.5	47.57	44.26
Maximum	34.7	56.9	56.9
Relative dose intensity (%)			
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

The percentages were calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1） Table 10.1

13.9.2 有害事象・副作用の分析

13.9.2.1 有害事象

13.9.2.1.1 有害事象の要約

治療中に発現した有害事象の要約を表 2.7.6.13-14 に示す。

有害事象は 37 名すべての被験者に認められ、副作用は 94.6%（35/37）に認められた。

表 2.7.6.13-14 有害事象の要約（安全性解析対象集団）: AC220-A-J201 試験（1/2）

Number of Subjects, Category, n (%)	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
TEAEs	3 (100.0)	34 (100.0)	37 (100.0)
Drug-related TEAEs	3 (100.0)	32 (94.1)	35 (94.6)
Serious TEAEs	3 (100.0)	14 (41.2)	17 (45.9)
Serious drug-related TEAEs	2 (66.7)	10 (29.4)	12 (32.4)
TEAEs by CTCAE grade			
Grade 1	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (5.4)
Grade 2	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.7)

表 2.7.6.13-14　有害事象の要約（安全性解析対象集団）：AC220-A-J201 試験（2/2）

Number of Subjects, Category, n (%)	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
Grade 3	1 (33.3)	11 (32.4)	12 (32.4)
Grade 4	2 (66.7)	19 (55.9)	21 (56.8)
Grade 5	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.7)
Grade ≤ 2	0 (0.0)	3 (8.8)	3 (8.1)
Grade ≥ 3	3 (100.0)	31 (91.2)	34 (91.9)
Drug-related TEAEs by CTCAE grade			
Grade 1	1 (33.3)	3 (8.8)	4 (10.8)
Grade 2	0 (0.0)	3 (8.8)	3 (8.1)
Grade 3	0 (0.0)	10 (29.4)	10 (27.0)
Grade 4	2 (66.7)	16 (47.1)	18 (48.6)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade ≤ 2	1 (33.3)	6 (17.6)	7 (18.9)
Grade ≥ 3	2 (66.7)	26 (76.5)	28 (75.7)
TEAEs leading to dose reduction	0 (0.0)	7 (20.6)	7 (18.9)
Drug-related TEAEs leading to dose reduction	0 (0.0)	7 (20.6)	7 (18.9)
TEAEs leading to treatment interruption	0 (0.0)	4 (11.8)	4 (10.8)
Drug-related TEAEs leading to treatment interruption	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (5.4)
TEAEs leading to treatment discontinuation	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (5.4)
Drug-related TEAEs leading to treatment discontinuation	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.7)
TEAEs leading to death	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.7)
Drug-related TEAEs leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that occurred after the first administration, or that worsened relative to the pre-treatment state.
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events v4.0 Japanese version.
The percentages were calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
At each level of subject summarization, the subject was counted once at the worst CTCAE grade.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1） Table 10.4

13.9.2.1.2　比較的よく見られる有害事象

すべての有害事象を付録 表 2.7.6.13-16 に、10%以上の被験者で認められた有害事象を付録 表 2.7.6.13-17 に示す。

比較的よく見られた有害事象（全体で発現率が 25%以上）は、発熱性好中球減少症 43.2%（16/37）、血小板数減少 37.8%（14/37）、心電図 QT 延長 35.1%（13/37）、悪心 29.7%（11/37）、及び貧血 27.0%（10/37）であった。

13.9.2.1.3　重症度別有害事象

Grade 3 以上で発現率が 10%以上であった有害事象を付録 表 2.7.6.13-18 に示す。

Grade 3 以上の有害事象は 91.9%（34/37）に認められた。最も発現率の高かった Grade 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症 37.8%（14/37）であり、次いで血小板数減少 29.7%（11/37）、貧血 24.3%（9/37）、並びに好中球数減少及び白血球数減少が各 21.6%（8/37）であった。

Grade 4 の有害事象は、血小板数減少及び好中球数減少各 21.6%（8/37）、並びに血小板減少症及び白血球数減少が各 10.8%（4/37）であった。

13.9.2.2 副作用

13.9.2.2.1 比較的よく見られる副作用

すべての副作用を付録 表 2.7.6.13-19 に、5%以上の被験者で認められた副作用を付録 表 2.7.6.13-20 に示す。

比較的よく見られた副作用（全体で発現率が 20%以上）は、血小板数減少 37.8%（14/37）、心電図 QT 延長 35.1%（13/37）、発熱性好中球減少症 32.4%（12/37）、貧血 27.0%（10/37）、並びに悪心及び白血球数減少が各 21.6%（8/37）であった。

13.9.2.2.2 重症度別副作用

Grade 3 以上で発現率が 10%以上であった副作用を付録 表 2.7.6.13-21 に示す。

Grade 3 以上の副作用は 75.7%（28/37）に認められた。最も発現率の高かった Grade 3 以上の副作用は、血小板数減少 29.7%（11/37）であり、次いで発熱性好中球減少症 27.0%（10/37）、貧血 24.3%（9/37）、白血球数減少 21.6%（8/37）、及び好中球数減少 18.9%（7/37）であった。

13.9.2.3 死亡

死亡に至った有害事象を付録 表 2.7.6.13-22 に、その叙述（和訳）を付録に示す。

死亡に至った有害事象は、疾患進行が 2.7%（1/37）に認められたが、治験薬投与との因果関係なしと判定された。

13.9.2.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象を付録 表 2.7.6.13-23 に、重篤な副作用を付録 表 2.7.6.13-24 に示す。重篤な有害事象の叙述（和訳）を付録に示す。

重篤な有害事象は 45.9%（17/37）に認められた。発熱性好中球減少症が 16.2%（6/37）に認められ、6 名中 5 名が回復した。残り 1 名は、AML の後治療開始のため追跡調査中止となった。

重篤な副作用は 32.4%（12/37）に認められた。発現率が高かった重篤な副作用は発熱性好中球減少症で、10.8%（4/37）に認められた。

他の重篤な有害事象及び副作用は、すべて 1 名又は 2 名で認められた。

13.9.2.5 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を付録 表 2.7.6.13-25 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 名（5.4%）に認められた。このうち、疾患進行は治験薬投与との因果関係なしと判定された。リパーゼ増加は治験薬投与との因果関係ありと判定され、転帰は回復であった。

13.9.2.6 治験薬減量に至った有害事象

治験薬減量に至った有害事象を付録 表 2.7.6.13-26 に示す。

治験薬減量に至った有害事象は 7 名（18.9%）に認められたが、2 名以上で認められた有害事象はなかった。

13.9.2.7 投与中断に至った有害事象

投与中断に至った有害事象を付録 表 2.7.6.13-27 に示す。

投与中断に至った有害事象は 4 名（10.8%）に認められたが、2 名以上で認められた有害事象はなかった。

13.9.2.8 その他の注目すべき有害事象

注目すべき有害事象を付録 表 2.7.6.13-28 に示す。

本試験では、トルサード ド ポアント／QTcF 延長、感染症、出血、肝障害、心不全、及び不整脈を注目すべき有害事象と定義した。

注目すべき有害事象は 78.4%（29/37）に認められた。発現率が高かった注目すべき有害事象は、発熱性好中球減少症 43.2%（16/37）、心電図 QT 延長 35.1%（13/37）、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 10.8%（4/37）であった。他の注目すべき有害事象はすべて 3 名以下で認められた。

発熱性好中球減少症が認められた 16 名のうち、Grade 3 が 14 名、Grade 2 が 2 名であり、13 名が回復した。残り 3 名は、AML の後治療開始のため追跡調査中止となった。

キザルチニブ投与中にトルサード ド ポアント又は臨床症状を伴う不整脈は認められなかった。心電図 QT 延長は Grade 2 が 1 名に認められたが、それ以外はすべて Grade 1 であった。心電図 QT 延長はすべて一時的なものであった。治験薬減量に至った心電図 QT 延長が 1 名に認められたが、治験薬の投与中止に至った心電図 QT 延長は認められなかった。

13.9.3 臨床検査値

ベースラインで Grade 1 以下から治験薬投与後に Grade 3 以上に変化した臨床検査値は、白血球数 27 名、好中球数 17 名、及びリンパ球 14 名であった。

上記以外では、血液学的検査、血液生化学検査値、及び尿検査のいずれも、ベースラインからの変化の平均値に明らかな傾向は認められなかった。

13.9.4 バイタルサイン

バイタルサインのベースラインからの変化の平均値は、いずれも明らかな傾向は認められなかった。

13.9.5 心電図

治験薬投与後の QTcF 及び QTcF のベースラインからの変化を表 2.7.6.13-15 に示す。

治験薬投与後の QTcF の最大値が 500 msec を超えた被験者はいなかった。治験薬投与後の QTcF のベースラインからの変化が 30 msec を超え 60 msec 以下であった被験者は 15 名

（40.5%）、60 msec を超えた被験者は 1 名（2.7%）であった。

表 2.7.6.13-15　治験薬投与後の QTcF 及び QTcF のベースラインからの変化: AC220-A-J201 試験

QTcF (msec) Visit, Category	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
Worst Post-Treatment value			
> 450	1 (33.3)	14 (41.2)	15 (40.5)
> 480	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.7)
> 500	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
End of Treatment			
> 450	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 480	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 500	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Change from Baseline to Worst Post-Treatment value			
> 30	1 (33.3)	14 (41.2)	15 (40.5)
> 60	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.7)
Change from Baseline to End of Treatment			
> 30	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.7)
> 60	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

The percentages were calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
$QTcF = QT / (RR/1000)^{1/3}$
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1）Table 10.18

13.9.6 身体所見

臨床的に重要な所見は認められなかった。

13.10 結論

キザルチニブの投与期間の中央値（最小値～最大値）は、全体で 66 日（11～288 日）であった。

有効性の主要評価項目である CRc 率は 53.8%（14/26 名、90%信頼区間: 36.2%～70.8%）であり、CRc 率の 90%信頼区間の下限は、本試験の閾値 CRc 率として設定した 23.5%を上回った。

過去の臨床試験の結果から QT 延長は慎重に観察すべき項目であったが、QT 延長のほとんどは Grade 1 であり、トルサード ド ポアント又は臨床症状を伴う不整脈は認められなかった。

日本人 AML 被験者でのキザルチニブ及び AC886 の薬物動態プロファイルは、非日本人被験者と概ね同様であった。

本試験の結果より、再発又は治療抵抗性の日本人 FLT3-ITD 陽性 AML 患者におけるキザルチニブ塩酸塩 60 mg の投与は忍容性が良好かつ有効であることが示された。

14. 2689-CL-2004 試験—A Phase 2, Randomized, Open Label Study of the Safety and Efficacy of Two Doses of Quizartinib (AC220 in Subjects with FLT3-ITD Positive Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML)—

5.3.5.2-2

14.1 治験方法

表 2.7.6.14-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.14-1　試験方法の概略: 2689-CL-2004 試験（1/4）

試験の目的	主要目的: • 複数の用量でキザルチニブ塩酸塩を投与したときの、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）陽性の再発又は治療抵抗性急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia: AML）患者における複合完全寛解（composite complete remission: CRc）率及び NCI 有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）ver. 4.03 Grade 2 以上の Fridericia の式を用いて補正された QT 間隔（corrected QT interval using the Fridericia's formula: QTcF）延長の発現割合を評価する。 副次目的: • キザルチニブ及び活性代謝物 AC886 の薬物動態を検討する。 • キザルチニブの心電図（特に心拍数で補正された QT 間隔［corrected QT interval: QTc］）への影響を血漿中濃度との関連性で評価する。 • 完全寛解（complete remission: CR）率、全生存期間（overall survival: OS）、無イベント生存期間（event-free survival: EFS）、無白血病生存期間（leukemia-free survival: LFS）、寛解持続期間、奏効達成までの時間（time to treatment response: TTR）、及び移植率（造血幹細胞移植［hematopoietic stem cell transplantation: HSCT］を実施した被験者の割合）を評価する。 • 全般的な安全性を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]（英国、イタリア、フランス、及び米国）
試験実施期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の割付日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の 30 日間追跡調査期間完了日）
選択基準・除外基準	主な選択基準: 適切な腎及び肝機能を有することに加え、以下の主な選択基準を満たすものとした。 1) 18 歳以上の男女 2) 世界保健機関（World Health Organization: WHO）の基準に基づき、治療を実施した医療機関で病理学的に判定し、形態学的に AML 又は骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome: MDS）から転化した AML と診断された患者で、かつ、1 種類の二次化学療法（サルベージ）後又は HSCT 後に再発／治療抵抗性を示した患者 3) 骨髄液又は末梢血中の FLT3-ITD 陽性である患者（実施医療機関の検査結果に基づく。中央測定機関で確認［アレル比 10%超］したが、中央測定機関の結果と相違した場合でも、被験者は試験を継続することを可とした。） 4) 米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）パフォーマンスステータス（performance status: PS）が 0～2 である患者

表 2.7.6.14-1　試験方法の概略: 2689-CL-2004 試験（2/4）

選択基準・除外基準（続き）	主な除外基準: 1) 過去にキザルチニブによる治療を受けたことのある患者 2) 急性前骨髄球性白血病と診断された患者 3) 慢性骨髄性白血病からの急性転化と診断された患者 4) 化学療法後に発症した二次性 AML 又は化学療法後に発症した MDS から急性転化した AML 患者 5) HSCT 後、以下のいずれかに該当する患者 • 移植後 100 日以内である患者 • 免疫抑制剤を服用中である患者 • 治療を要する臨床的に重要な移植片対宿主病（graft-versus-host disease: GVHD）である患者 • 移植に関連する CTCAE Grade 2 以上の持続する非血液学的毒性を有する患者 なお、試験期間中及び組み入れの 30 日前からのドナーリンパ球輸注は禁止した。 6) 臨床症状を有する中枢神経系（central nervous system: CNS）白血病患者。髄腔内治療を受けているコントロール良好な CNS 白血病患者は登録可能としたが、被験者は必要に応じて髄腔内治療（頭蓋内放射線治療）を継続することとした。 7) キザルチニブ塩酸塩の初回投与前 14 日以内に化学療法、免疫療法又は放射線療法を受けた患者、治験薬の初回投与前 30 日又は当該薬物の消失半減期の 5 倍に相当する期間のいずれか長い方の期間内に他の治験薬（未承認の適応に対しての使用や臨床研究として使用されている場合）と考えられる補助療法を受けた患者 8) 併用薬として、QT/QTc 間隔延長作用を有する薬剤、又は強いチトクロム P450（cytochrome P450: CYP）3A 阻害剤又は誘導剤の投与を要する患者（移植後の標準的な治療もしくは被験者の治療のために必須と考えられる抗菌薬、抗真菌薬及び抗ウイルス薬を除く） 9) 以下を含むコントロール不良又は重要な心血管疾患を有する患者: 治験薬投与前 12 ヵ月以内の心筋梗塞、6 ヵ月以内のコントロール不良の狭心症、New York Heart Association 分類でクラス III 又は IV のうっ血性心不全の既往歴、心拍数が 50 拍／分未満、先天性 QT 延長症候群又はその家族歴、QTcF が 450 msec 以上、第 2 度又は第 3 度の心ブロックの既往、コントロール不良の高血圧、ペースメーカー又は除細動器が必須な状態、完全左脚ブロック、治験薬投与前 2 週間以内の心房細動、CTCAE Grade 3 以上の不整脈の既往
試験デザイン	本試験は、1 種類の二次化学療法（サルベージ）後もしくは地固め HSCT 後の再発又は治療抵抗性の FLT3-ITD 陽性 AML 患者を対象とした 2 用量のキザルチニブ単剤療法、無作為化、非盲検、第 II 相試験である。 約 70 名の被験者を、キザルチニブ塩酸塩 30 mg／日投与群及び 60 mg／日投与群の 2 群に、性別を因子として 1 : 1 で層別無作為割付し、男女それぞれを各群に 12 名以上組み入れることとした。さらに、各投与群には中央測定機関の結果で FLT3-ITD 陽性の被験者を 32 名以上含むこととした。 なお、キザルチニブ塩酸塩の投与量は効果不十分の場合にはそれぞれ 30 mg／日から 60 mg／日、60 mg／日から 90 mg／日への増量を可とした。
計画時被験者数	約 70 名
治験薬	キザルチニブ塩酸塩経口液剤: 1 瓶中、キザルチニブ塩酸塩 90 mg を含有する。用時、水を加えて調製する（ロット番号: 268799）。 キザルチニブ塩酸塩錠 30 mg（ロット番号: 3002A）
用法・用量 投与期間	1 サイクルを 28 日間とし、キザルチニブ塩酸塩 30 又は 60 mg を 1 日 1 回空腹時（朝食の 1 時間以上前もしくは 2 時間以上後）、28 日間連日投与した。 30 mg／日投与は 60 mg／日投与に、60 mg／日投与は 90 mg／日投与にそれぞれ増量を可とした。また、30 mg／日から 20 mg／日又は 60 mg／日から 30 mg／日さらに 20 mg／日への段階的な減量を可とした。

表 2.7.6.14-1　試験方法の概略: 2689-CL-2004 試験（3/4）

用法・用量 投与期間（続き）	CTCAE Grade 3 の QTcF 延長のためにキザルチニブ塩酸塩の投与量を減量した場合は減量前の投与量に戻さないこととした。その他の理由で減量した場合は、減量後の投与量で 1 サイクル投与され、治験責任医師の判断において臨床的有益性が期待できる場合には、初回用量まで段階的に戻すこととした。 キザルチニブ塩酸塩の投与は、臨床的な有益性が期待できないと判断されるまで、又は許容できない毒性が発現するまで継続した。
評価項目	有効性: 主要評価項目: CRc CRc は、以下に定義した 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）のいずれかであった被験者（CR + CRp + CRi）とした。 • CR: 骨髄が正常な造血細胞を再生成し、形態学的に白血病細胞が認められない状態（骨髄中の芽球数が 5%未満、アウエル小体を伴った芽球及び髄外性白血病の残存を認めない）、好中球絶対数が 1×10^9/L 以上、及び血小板数が 100×10^9/L 以上であり、赤血球及び血小板の輸血に依存していない状態（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: 血小板数が未回復（100×10^9/L 未満）であることを除き、CR の条件を満たす状態 • CRi: • 骨髄生検又は骨髄穿刺で（両方の検査結果が存在する場合には、いずれにおいても）芽球数が 5%未満 • 末梢血中の芽球数が 1%以下 • 輸血に依存していない状態である。 • 髄外性白血病を認めない。 • アウエル小体を認めない。なお、アウエル小体の有無に関する情報がない場合には、存在しないものとみなす。 CRi はさらに以下の 2 つに分割した。 • CRi (A): 好中球絶対数が未回復（1×10^9/L 未満）であることを除き、CR の条件を満たす状態。なお、血小板数の回復の有無、赤血球及び血小板輸血の有無は問わない。 • CRi (B): 赤血球又は血小板の輸血に依存していることを除き、CR もしくは CRp のいずれかの条件を満たす状態 副次評価項目: CR、OS、EFS、LFS、寛解持続期間、TTR、及び HSCT 率 薬物動態: キザルチニブ及び AC886 の薬物動態パラメータ 薬力学: 血漿中キザルチニブの FLT3-ITD、野生型 FLT3、及び KIT のリン酸化阻害活性、並びに signal transducer and activator of transcription 5（STAT5） ファーマコゲノミクス: FLT3-ITD 変異の有無及びアレル比 安全性: 主要評価項目: Grade 2 以上の QTcF 延長 副次評価項目: 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、ECOG PS、身体所見、妊娠検査 なお、drug-related TEAE を本項では副作用と記載した。
評価スケジュール	表 2.7.6.14-2 及び表 2.7.6.14-3 参照

表 2.7.6.14-1　試験方法の概略: 2689-CL-2004 試験（4/4）

統計解析手法	有効性: CRc 率は投与量別に要約し、90%信頼区間を示した。 投与量と CRc の関係を探索するために、CRc 反応（二値）に対して性別、対数変換後の用量、対数変換後の用量の二乗（これらはヒストリカルデータから得た過去の情報に基づき設定）を独立した共変量とした用量反応モデル（ロジスティック回帰）を適用し、各用量での CRc 率とその 90%信頼区間を推定した。 CR 率、CRp 率、CRi［CRi (A)及び CRi (B)］率、PR 率、OS、EFS、LFS、寛解持続期間、TTR、及び HSCT 率は要約統計量を用いて投与量別に要約した。 Kaplan-Meier 法を用いてイベント発生までの時間の中央値及びその 95%信頼区間を推定した。 薬物動態: 用量比例性について、投与量を固定効果、被験者を変量効果とした混合モデルを用いた分散分析により評価した。 薬力学: FLT3-ITD、野生型 FLT3、及び KIT についてリン酸化を 50%又は 90%阻害したキザルチニブ+ AC886 濃度を算出した。

表 2.7.6.14-2　評価スケジュール（スクリーニング～投与中）: 2689-CL-2004 試験

Activity	Screening (≤ 14 days from D1)	Cycle 1						Cycle 2		Cycle 3 and Subsequent Cycles
		Day 1	Day 2	Day 8 ±1	Day 15	Day 16	Day 22 ±1	Day 1 ±3	Day 15 ±1	Day 1 ±3
Signed ICF	X									
Medical and Disease History	X									
Physical Examination	X[a]	X		X	X		X	X	X	X
Vital Signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECOG Performance	X	X			X			X	X	X
Prior and Concomitant Medications	X[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy Test for WOCBP[c]	X	X						X		X
Coagulation Profile (PT/INR)[d]	X									
Chest X-ray (PA & LAT)	X									
12-lead ECG[e, f]	X	X		X	X		X	X		X
Clinical Laboratory Tests (chemistry, hematology, urinalysis) [d, e]	X	X	X	X	X		X	X	X	X
MUGA or ECHO[g]	X									
FLT3-ITD Mutation Status (bone marrow or whole blood)[h]	X									
Bone Marrow Aspiration and/or Biopsy	X[i]							X[i, j]		X[i, j]
Exploratory Assessment of FLT3 Mutations (bone marrow or whole blood)[k]	X									
AE/SAE Assessment	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Plasma Samples for PK[l]		X	X	X	X	X	X	X		X
PGx[m]		X								
Blood sample for phosphorylated FLT3 and STAT5[n]		X	X	X						
PIA sampling[o]		X		X	X					
AC220 Dosing at the Clinic		X[p]	X[p]	X[p]	X	X[p]	X[p]	X[p]	X[p]	X[p]
Review of Returned Study Drug and Compliance			X	X	X	X	X	X	X	X
Dispense Study Drug		X			X			X	X	X

AE = adverse event; CR = complete remission; CRc = composite complete remission; CRi = complete remission with incomplete hematologic recovery; CRp = complete remission with incomplete platelet recovery; ECHO = echocardiogram; ECG = electrocardiogram; FLT3 = FMS-like tyrosine kinase 3; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; hCG = human chorionic gonadotropin; ICF = informed consent form; INR = international normalization ratio; ITD = internal tandem duplication; LAT = lateral; MUGA = multigated acquisition scan; NYHA = New York Heart Association; PA = posterior anterior; PGx = pharmacogenetics; PIA = plasma inhibitory assay; PK = pharmacokinetics; PT = prothrombin time; QTc = QT interval corrected for heart rate; QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula; SAE = serious adverse event; STAT5 = signal transducer and activator of transcription 5; WOCBP = women of childbearing potential.
a: Height and weight required.
b: Included medications taken within 28 days prior to Screening.
c: WOCBP must have had a negative serum (2 mL blood) or urine pregnancy test (minimum sensitivity 25 IU/L or equivalent units of hCG) within 72 hours prior to the start of study treatment.
d: Clinical laboratory tests were analyzed locally, (2.25 mL chemistry, 2 mL hematology, and urinalysis). Coagulation study sample at Screening required 1.5 mL blood.
e: Obtained predose.
f: ECG monitoring in triplicate was to be performed between 8:00 am and 2:00 pm, if possible. Subjects who received AC220 who had a dose change for a ≥Grade 3 QTcF event, who received a new CYP3A inhibitor or medication known to cause QTc prolongation, or who had an increase in the dosage of such a medication required additional ECG monitoring.
g: MUGA (or ECHO) scans were performed at Screening for subjects with history of congestive heart failure, (NYHA Class 3 or 4). Not required if performed within 1 month prior to Screening.
h: FLT3-ITD status was assessed from bone marrow sample taken at the Screening Visit. If bone marrow sample was unavailable, a whole blood sample (2 mL) was taken at the Screening Visit.
i: Bone marrow aspiration and biopsy for morphology were preferred, but biopsy could be omitted if the aspirate was considered to be adequate. Bone marrow samples were required during Screening, Cycle 2 Day 1, Cycle 3 Day 1 and Cycle 4 Day 1. For subjects who achieved a composite complete remission (CRc) which includes CR, CRp, or CRi, bone marrow was repeated on Day 1 of Cycle 7 and every 3 subsequent cycles or if there was evidence of circulating blasts in the peripheral blood. For patients who did not achieve a CRc, the bone marrow assessments were repeated at Day 1 of each cycle. If a subject achieved CRc after Cycle 3, a bone marrow was repeated 1 month after the date of remission. Bone marrow samples were also required at the Early Termination/End-of Study Visit, and as clinically indicated.
j: Bone marrow aspirate and biopsy slides were sent to the central laboratory.
k: If bone marrow was not available, an additional whole blood (2 mL) sample was obtained.
l: PK samples (2 mL per time point) were collected at Cycle 1 Day 1 and Cycle 1 Day 15 at predose, 1, 2, 4, 6, and 24 hours post dose (the 24 hour sample were collected before the next dose of AC220 on Day 2 or Day 16 and are referred to as Day 2 predose and Day 16 predose). Samples were collected on Cycle 1 Day 8, and Cycle 1 Day 22 predose and 2 hours. Thereafter PK samples were collected predose on Day 1 of each cycle. (Predose samples were taken within 0.5 hours before drug administration. The 1, 2, 4, and 6 hour post dose samples were taken within ± 0.5 hours of nominal time. The 24 hour post dose samples were taken within ± 1.5 hours of nominal time and before administration of the next dose.)
m: Buccal swab on Day 1 predose, for optional pharmacogenetic sub-study.
n: Determination of phosphorylation of FLT3 and STAT5 were assessed using a blood sample (2 mL per time point) at: Cycle 1 Day 1 at predose, 2 and 6 hours post dose, Cycle 1 Day 2 predose (sample was taken in proximity to 24-hour PK sample following Day 1 dose administration) and Cycle 1 Day 8 predose.
o: PIA sampling (4 mL), for analysis of FLT3 inhibition.
p: Quizartinib was taken daily at home except for clinic days when it was taken at the clinic
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-2） Table 6.1

表 2.7.6.14-3　評価スケジュール（投与終了後）：
2689-CL-2004 試験

Activity	End of Treatment Visit[a]	30-Day Follow-Up	Long-term Follow-Up
Physical Examination	X[b]		
Vital Signs	X[b]		
ECOG Performance	X[b]		
Concomitant Medications	X		
Pregnancy Test for WOCBP	X	X	
12-lead ECG	X[c]		
Clinical Laboratory Tests (chemistry, hematology, urinalysis)	X[b]		
Bone Marrow Aspiration or Biopsy	X[d, e]		
Exploratory Assessment of FLT3 Mutations (bone marrow or whole blood)	X[f]		
AE/SAE Assessment	X	X[g]	
Survival and Subsequent Antileukemic Treatments		X[g]	X[h]

AE = adverse event; ECG = electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FLT3 = FMS-like tyrosine kinase 3; SAE = serious adverse event; WOCBP = women of childbearing potential
a: End of Treatment Visit was performed within 7 days of last dose.
b: Did not need to be repeated if collected at a regularly scheduled visit within 3 days of the End of Treatment Visit.
c: ECG monitoring was between 8:00 am and 2:00 pm, if possible.
d: Bone marrow aspiration and biopsy for morphology were preferred, but biopsy could be omitted if the aspirate was considered to be adequate.
e: Bone marrow aspirate and biopsy slides were sent to the central laboratory.
f: FLT3 mutation analysis was performed for relapsed subjects.
g: Telephone contact with the subject was sufficient unless any assessment was repeated for resolution of treatment-related AEs.
h: Telephone contact every 3 months
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-2） Table 6.2

14.1.1 被験者数の設定根拠

本試験では、統計学的手法に基づく目標被験者数の設計は行わなかった。

本試験の主要目的は、異なる投与量における Grade 2 以上の QTcF 延長の発現率及び CRc 率を評価することであった。被験者数を各群 32 名とすると、QTcF 延長及び CRc それぞれの発現率の両側 90%信頼区間の幅は約 25%と推定された。なお、ヒストリカルデータを用いた用量反応（ロジスティック回帰）モデルでは、QTcF 延長の発現率及び CRc の発現率の推定値の両側 90%信頼区間幅は 10%～13%であった。

14.1.2 用法・用量の設定根拠

キザルチニブ塩酸塩 30 及び 60 mg 連日投与は CP0001 及び AC220-002 でキザルチニブを投与された被験者における有効性及び安全性の結果、並びに非臨床試験データに基づいて設定した。

14.2 被験者の内訳

本試験では、合計 76 名の被験者が 30 mg 群（38 名）又は 60 mg 群（38 名）に割り付けられた。このうち、74 名（97.4%）の被験者に治験薬が投与され、2 名（2.6%）の被験者は治

験薬を投与されなかった。この被験者 2 名はいずれも 60 mg 群で、1 名は有害事象のため、1 名は FLT3-ITD データ欠測のためであった。

16 名（21.1%）の被験者が試験を完了した。試験の完了は、治験薬投与中止後の 30 日間の追跡調査の完了と定義した。57 名（75.0%）の被験者は試験を完了しなかった。主な理由は死亡 22 名（28.9%）、病勢進行 16 名（21.1%）、及びその他 15 名（19.7%）（HSCT 移行: 12 名、治験薬未投与: 2 名、及び重篤な有害事象: 1 名）であった。

治験薬の投与終了理由を表 2.7.6.14-4 に示す。

表 2.7.6.14-4　治験薬の投与終了理由（ITT 解析対象集団）: 2689-CL-2004 試験

	Quizartinib 30 mg/day (N = 38)	Quizartinib 60 mg/day (N = 38)	Total (N = 76)
Primary Reason for End of Treatment, n (%)			
Randomized But Never Received Study Drug	0	2 (5.3)	2 (2.6)
Adverse Event	6 (15.8)	1 (2.6)	7 (9.2)
Death	2 (5.3)	1 (2.6)	3 (3.9)
Lack of Efficacy	4 (10.5)	2 (5.3)	6 (7.9)
Lost to Follow up	0	0	0
Progressive Disease	13 (34.2)	14 (36.8)	27 (35.5)
If “Progressive Disease”, Subject Relapsed, n (%)			
Yes	10 (26.3)	8 (21.1)	18 (23.7)
No	3 (7.9)	6 (15.8)	9 (11.8)
Protocol Violation	0	0	0
Withdrawal by Subject	1 (2.6)	3 (7.9)	4 (5.3)
If “Withdrawal by Subject”, Outcome Allowance, n (%)			
Allow Follow-Up	1 (2.6)	3 (7.9)	4 (5.3)
Revokes Authorization to Participate in Study	0	0	0
Study Terminated by Sponsor	0	0	0
Other: HSCT Transplant	11 (28.9)	15 (39.5)	26 (34.2)
Received HSCT, n (%)			
Yes	12 (31.6)	16 (42.1)	28 (36.8)
No	26 (68.4)	21 (55.3)	47 (61.8)
Not Reported	0	1 (2.6)	1 (1.3)
Other: Patient went on hospice care	1 (2.6)	0	1 (1.3)

HSCT = hematopoietic stem cell transplant; ITT = intent-to-treat
Note:　The denominators for percentages are based on number of subjects in each treatment group.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-2）Table 7.2

14.3 解析対象

Intent to treat（ITT）解析対象集団には、割り付けられた 76 名すべての被験者（30 mg 群: 38 名、60 mg 群: 38 名）を採用した。安全性解析対象集団には治験薬を投与されなかった 2 名を除く 74 名（30 mg 群: 38 名、60 mg 群: 36 名）が採用された。薬物動態及び薬力学の解析は ITT 解析対象集団を用いて行った。ファーマコゲノミクスの解析は無作為割付されたすべての被験者から収集したデータを用いて行った。

14.4 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.14-5 に示す。

被験者の過半数が男性（57.9%）及び白人（77.6%）で、年齢の中央値（最小値～最大値）は 54.4（19～77）歳であった。被験者の多く（61.8%）は ECOG PS が 1 であった。1 名の被験者がスクリーニング時の ECOG PS が 2 で、治験薬投与前は ECOG PS 3 であった。

中央測定機関で確定した FLT3-ITD は陽性が 69 名（90.8%）、陰性が 6 名（7.9%）、分類不能又は未評価が 1 名（1.3%）であった。

表 2.7.6.14-5　被験者背景（ITT 解析対象集団）：
2689-CL-2004 試験（1/2）

	Quizartinib 30 mg/day (N = 38)	Quizartinib 60 mg/day (N = 38)	Total (N = 76)
Sex, n (%)			
Male	22 (57.9)	22 (57.9)	44 (57.9)
Female	16 (42.1)	16 (42.1)	32 (42.1)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (2.6)
Not Hispanic or Latino	30 (78.9)	32 (84.2)	62 (81.6)
Missing[a]	7 (18.4)	5 (13.2)	12 (15.8)
Race, n (%)			
White	29 (76.3)	30 (78.9)	59 (77.6)
Black or African American	1 (2.6)	2 (5.3)	3 (3.9)
Asian	1 (2.6)	2 (5.3)	3 (3.9)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Other	0	0	0
Missing[b]	7 (18.4)	4 (10.5)	11 (14.5)
Age (years)			
Mean (SEM)	55.1 (2.57)	50.9 (2.33)	53.0 (1.74)
SD	15.86	14.36	15.18
Median	56.5	53.0	54.5
Minimum, Maximum	19, 77	20, 74	19, 77
Weight (kg)			
N	38	36[c]	74
Mean (SEM)	77.7 (2.91)	73.6 (2.37)	75.8 (1.89)
SD	17.94	14.23	16.26
Median	76.8	75.1	75.9
Minimum, Maximum	40, 116	47, 101	40, 116
Height (cm)			
N[d]	37[d]	36	73
Mean (SEM)	170.8 (1.91)	170.1 (1.75)	170.5 (1.29)
SD	11.59	10.50	11.00
Median	170.2	169.0	170.0
Minimum, Maximum	156, 196	152, 195	152, 196

表 2.7.6.14-5　被験者背景（ITT 解析対象集団）：
2689-CL-2004 試験（2/2）

	Quizartinib 30 mg/day (N = 38)	Quizartinib 60 mg/day (N = 38)	Total (N = 76)
FLT3-ITD Status - Central Assessment, n (%)			
Negative	3 (7.9)	3 (7.9)	6 (7.9)
Positive	35 (92.1)	34 (89.5)	69 (90.8)
Unknown	0	1 (2.6)	1 (1.3)
Pregnancy Test Results[e], n (%)			
Negative	9 (23.7)	8 (21.1)	17 (22.4)
Positive	0	0	0
Not Done	29 (76.3)	30 (78.9)	59 (77.6)
Female (2 Years Post-Menopausal Or Surgically Sterile)	7 (18.4)	6 (15.8)	13 (17.1)
Male	22 (57.9)	22 (57.9)	44 (57.9)
Other	0	2 (5.3)[f]	2 (2.6)
ECOG Performance Status[e], n (%)			
Grade 0	8 (21.1)	7 (18.4)	15 (19.7)
Grade 1	23 (60.5)	24 (63.2)	47 (61.8)
Grade 2	7 (18.4)	4 (10.5)	11 (14.5)
Grade 3	0	1 (2.6)	1 (1.3)
Missing	0	2 (5.3)	2 (2.6)

ECOG = eastern cooperative oncology group; FLT3-ITD = FMS-like tyrosine kinase 3 - internal tandem duplication; ITT = intent-to-treat; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean
a: Ethnicity was not collected from subjects in France per local regulations.
b: Race was not collected from subjects in France per local regulations.
c: Baseline weight was not collected for two subjects in the 60 mg dose group.
d: Baseline height was not collected for one subject in the 30 mg dose group and two subjects in the 60 mg dose group.
e: For 1 subject* pregnancy test was not done at Screening but was done before starting study drug and for 1 subject* pregnancy test was done on Cycle 1 Day 1, prior to dosing.
f: Baseline is the last assessment prior to first dose of study drug.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-2）Table 7.3

AML 初回診断からの期間の中央値（最小値～最大値）は 8.0（1～23）ヵ月であった。1 名が急性赤白血病の既往を有していた。ダウン症候群に関連した一過性骨髄異常増殖症又は急性巨核芽球性白血病の既往を有する被験者はいなかった。被験者のほとんど（85.5%）が de novo AML であった。半数以上（67.1%）の被験者が正常染色体核型（予後中間群）であった。

14.5 有効性の結果

14.5.1 主要評価項目: 複合完全寛解率

CRc 率を表 2.7.6.14-6 に示す。

ITT 解析対象集団 76 名中、36 名（47.4%）で CRc が達成された。その内訳は、30 mg 群、60 mg 群ともに 18 名（47.4%、90%信頼区間: 33.3%～61.8%）であった。投与群間で CRc 率に差は認められなかった。

CRc を達成した被験者の CRc 達成までの時間の中央値は 4.5 週間で、30 mg 群が 4.4 週間、60 mg 群が 4.6 週間であった。

表 2.7.6.14-6　複合完全寛解率（ITT 解析対象集団）: 2689-CL-2004 試験

Timepoint Response	Quizartinib 30 mg/day[a] (N = 38)	Quizartinib 60 mg/day[a] (N = 38)	Overall[a] (N = 76)
CRc Rate			
n (%)	18 (47.4)	18 (47.4)	36 (47.4)
90% CI[b]	(33.3, 61.8)	(33.3, 61.8)	(37.5, 57.4)
Model-Fitted CRc Rate[c]			
%	47.4	47.4	
90% CI	(34.5, 60.6)	(34.5, 60.6)	

CI = confidence interval; CRc = composite complete remission; FLT3-ITD = FMS-like tyrosine kinase 3- internal tandem duplication; ITT = intent-to-treat
a: The denominators for percentages are based on number of subjects in each treatment group.
b: Exact 90% confidence interval was estimated using binomial distribution.
c: Estimated from a dose-response logistic regression model with first and second order of logarithm-transformed dose as independent covariates.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-2） Table 8.1

14.5.2 最良総合効果

サイクル 2 終了時及び試験終了時の最良総合効果を表 2.7.6.14-7 に示す。

表 2.7.6.14-7　実施医療機関での形態学的検査に基づく最良総合効果（ITT 解析対象集団）: 2689-CL-2004 試験（1/2）

Timepoint Response	Quizartinib 30 mg/day[a] (N = 38)	Quizartinib 60 mg/day[a] (N = 38)	Overall[a] (N = 76)
Best Overall Response - End of Cycle 2			
CR, n	2	0	2
% (95% CI)[b]	5.3 (0.6, 17.7)	(0.0, 9.3)	2.6 (0.3, 9.2)
CRp, n	0	1	1
% (95% CI)[b]	(0.0, 9.3)	2.6 (0.1, 13.8)	1.3 (0.0, 7.1)
CRi, n	14	14	28
% (95% CI)[b]	36.8 (21.8, 54.0)	36.8 (21.8, 54.0)	36.8 (26.1, 48.7)
CRi (A)	13	11	24
% (95% CI)[b]	34.2 (19.6, 51.4)	28.9 (15.4. 45.9)	31.6 (21.4, 43.3)
CRi (B)	1	3	4
% (95% CI)[b]	2.6 (0.1, 13.8)	7.9 (1.7, 21.4)	5.3 (1.5, 12.9)
PR, n	5	11	16
% (95% CI)[b]	13.2 (4.4, 28.1)	28.9 (15.4, 45.9)	21.1 (12.5, 31.9)
NR, n	14	5	19
% (95% CI)[b]	36.8 (21.8, 54.0)	13.2 (4.4, 28.1)	25.0 (15.8, 36.3)
Unknown, n	3	7	10
% (95% CI)[b]	7.9 (1.7, 21.4)	18.4 (7.7, 34.3)	13.2 (6.5, 22.9)

表 2.7.6.14-7　実施医療機関での形態学的検査に基づく最良総合効果（ITT 解析対象集団）：2689-CL-2004 試験（2/2）

Timepoint Response	Quizartinib 30 mg/day[a] (N = 38)	Quizartinib 60 mg/day[a] (N = 38)	Overall[a] (N = 76)
Best Overall Response - End of Study			
CR, n	2	1	3
% (95% CI)[b]	5.3 (0.6, 17.7)	2.6 (0.1, 13.8)	3.9 (0.8, 11.1)
CRp, n	0	2	2
% (95% CI)[b]	(0.0, 9.3)	5.3 (0.6, 17.7)	2.6 (0.3, 9.2)
CRi, n	16	15	31
% (95% CI)[b]	42.1 (26.3, 59.2)	39.5 (24.0, 56.6)	40.8 (29.6, 52.7)
CRi (A)	16	12	28
% (95% CI)[b]	42.1 (26.3, 59.2)	31.6 (17.5, 48.7)	36.8 (26.1, 48.7)
CRi (B)	0	3	3
% (95% CI)[b]	(0.0, 9.3)	7.9 (1.7, 21.4)	3.9 (0.8, 11.1)
PR, n	5	9	14
% (95% CI)[b]	13.2 (4.4, 28.1)	23.7 (11.4, 40.2)	18.4 (10.5, 29.0)
NR, n	13	5	18
% (95% CI)[b]	34.2 (19.6, 51.4)	13.2 (4.4, 28.1)	23.7 (14.7, 34.8)
Unknown, n	2	6	8
% (95% CI)[b]	5.3 (0.6, 17.7)	15.8 (6.0, 31.3)	10.5 (4.7, 19.7)

CI = confidence interval; CR = complete remission; CRi = complete remission with incomplete hematological recovery, includes subjects who met CRi (A) criteria plus subjects who met CRi (B) criteria; CRi (A) = all criteria specified for CR are met except for incomplete hematological recovery with residual neutropenia $<1 \times 10^9$/L with or without complete platelet recovery.　Red blood cell and platelet transfusion independence is not required; CRi (B) = All criteria for CR or CRp are met, except subjects had received recent red blood cell or platelet transfusion; CRp = complete remission with incomplete platelet recovery; FLT3-ITD = FMS-like tyrosine kinase 3- internal tandem duplication; ITT = intent-to treat; NR = no response; PR = partial remission
a: Denominators for percentages are based on the number of subjects included in each treatment group.
b: Exact 95% CI was estimated using binomial distribution.
Note: FLT3-ITD assessment based on central testing.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-2）Table 8.3

ITT 解析対象集団 76 名中、半数以上がサイクル 2 終了時に奏効（CRc 又は PR）を達成しており、CR が 2 名（2.6%）、CRp が 1 名（1.3%）、CRi が 28 名（36.8%）、及び PR が 16 名（21.1%）であった。同様に、半数以上が試験終了時に奏効を達成しており、CR が 3 名（3.9%）、CRp が 2 名（2.6%）、CRi が 31 名（40.8%）、及び PR が 14 名（18.4%）であった。

サイクル 2 終了時及び試験終了時に奏効を達成した被験者の割合は、30 mg 群が 55%及び 60%、60 mg 群が 68%及び 71%であった。

30 mg 群では、サイクル 2 終了時に CR が 2 名（5.3%）、CRi が 14 名（36.8%）、及び PR が 5 名（13.2%）であった。試験終了時は CR が 2 名（5.3%）、CRi が 16 名（42.1%）、及び PR が 5 名（13.2%）であった。

60 mg 群では、サイクル 2 終了時に CRp が 1 名（2.6%）、CRi が 14 名（36.8%）、及び PR が 11 名（28.9%）であった。試験終了時は CR が 1 名（2.6%）、CRp が 2 名（5.3%）、CRi が 15 名（39.5%）、及び PR が 9 名（23.7%）であった。

AML 前治療による奏効の有無別で見ると、30 mg 群では直前の AML 治療に治療抵抗性を示した 26 名中 12 名（46%）が CRc を達成した。60 mg 群では治療抵抗性を示した 26 名中

14 名（54%）が CRc を達成し、試験終了時まで持続した。

CRc 持続期間の中央値は 5.4 週間で、30 mg 群 4.2 週間、60 mg 群 9.1 週間であった。奏効持続期間の中央値は 8.1 週間で、30 mg 群 7.3 週間、60 mg 群 9.1 週間であった。

14.5.3 全生存期間

OS の中央値は 22.6 週間（95%信頼区間: 19.9～28.3 週間）で、52 週間（365 日）以上の長期間の生存が 6 名（7.9%）に認められた。OS の中央値は 30 mg 群 20.9 週間、60 mg 群 27.3 週間で、長期生存率は 30 mg 群 1 名（2.6%）、60 mg 群 5 名（13.2%）であった。

14.5.4 無イベント生存期間

EFS イベントは 20 名（26.3%）に認められ、EFS の中央値は 12.3 週間（95%信頼区間: 9.7～16.1 週間）で、30 mg 群 12.0 週間（95%信頼区間: 8.3～16.1 週間）、60 mg 群 13.7 週間（95%信頼区間: 9.7～26.1 週間）であった。

14.5.5 無白血病生存期間

ITT 解析対象集団中 36 名を LFS 解析に含めた。このうち 20 名（55.6%）に LFS イベントが認められ、LFS の中央値は 5.3 週間（95%信頼区間: 4.1～11.9 週間）で、30 mg 群 4.1 週間（95%信頼区間: 2.1～9.7 週間）、60 mg 群 9.1 週間（95%信頼区間: 4.0～22.3 週間）であった。

14.5.6 造血幹細胞移植

キザルチニブ投与後に 28 名（36.8%）が HSCT を実施した。その内訳は、30 mg 群 12 名（31.6%）及び 60 mg 群 16 名（42.1%）であった。

14.5.7 曝露-有効性の関連性

CR 率が 6%未満と低かったため、曝露-有効性の関連性モデルは構築しなかった。サイクル 2 Day 1 における CRc 率、奏効率、及び FLT3-ITD 陽性の被験者における最良効果とキザルチニブへの曝露との間に統計学的に有意な関連性はなかった（$P > 0.05$）。

14.6 薬物動態の結果

サイクル 1 Day 15 の血漿中キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+AC886 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.14-8 に示す。

血漿中キザルチニブ、AC886 の薬物動態には個人間のばらつきが大きく、サイクル 1 Day 15 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の幾何平均値の幾何変動係数は最大 96%であった。

血漿中キザルチニブ及び AC886 はサイクル 1 Day 15 までに定常状態に達した。キザルチニブ 30 又は 60 mg 1 日 1 回連日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 への曝露は用量の増加に伴った増加を示した。

AC886 の Tmax は約 4 時間で、キザルチニブの Tmax の約 2 時間より遅延した。

キザルチニブの見かけの全身クリアランスは 30 mg 群及び 60 mg 群で同程度であった。

代謝物／未変化体（AC886／キザルチニブ）比は、サイクル 1 Day 15 の Cmax が 30 mg 群 0.491 及び 60 mg 群 0.394、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 30 mg 群 0.544 及び 60 mg 群 0.485 であった。

Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の蓄積率の幾何平均値は、キザルチニブが 3.10～5.68、AC886 が 5.09～8.21 と AC886 が高かった。

表 2.7.6.14-8　サイクル 1 Day 15 の血漿中キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+AC886 の薬物動態パラメータ: 2689-CL-2004 試験

PK Parameter[a]	30 mg/day Quizartinib Dose		60 mg/day Quizartinib Dose	
	N	Geometric Mean (Geometric %CV)	N	Geometric Mean (Geometric %CV)
AC220				
Cmax (ng/mL)	35	186 (66.03)	31	487 (80.80)
Tmax (h)[b]	35	2.00 (0.983 - 4.00)	31	2.00 (0.8330 - 6.00)
Ctrough (ng/mL)	33	106 (94.33)	30	307 (117.07)
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)[c]	30	3370 (72.50)	25	8276 (95.69)
AUClast (ng·h/mL)	34	2941 (93.04)	31	7077 (108.13)
CL/F (L/h)	30	7.88 (72.50)	25	6.42 (95.69)
AR($AUC_{0\text{-}24h}$)	24	3.73 (51.98)	21	5.68 (75.16)
AR(Cmax)	34	3.10 (60.33)	31	4.54 (62.62)
AC886				
Cmax (ng/mL)	35	91.5 (58.43)	31	192 (63.36)
Tmax (h)[b]	35	4.00 (1.00 - 23.9)	31	4.20 (1.00 - 23.0)
Ctrough (ng/mL)	33	67.5 (59.11)	30	148 (66.32)
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)[c]	30	1867 (58.56)	25	4232 (67.77)
AUClast (ng·h/mL)	34	1626 (74.97)	31	3235 (98.26)
AR ($AUC_{0\text{-}24h}$)	24	5.09 (83.98)	21	8.21 (100.18)
AR (Cmax)	34	5.12 (123.51)	31	5.98 (83.61)
MR ($AUC_{0\text{-}24h}$)[d]	31	0.544 (112.03)	26	0.485 (169.26)
MR (Cmax)[d]	35	0.491 (110.13)	31	0.394 (138.59)
AC220 + AC886				
Cmax (ng/mL)	35	297 (40.51)	31	742 (40.31)
Tmax (h)[b]	35	2.00 (0.983 - 6.00)	31	2.00 (1.00 - 6.00)
Ctrough (ng/mL)	33	194 (48.61)	30	531 (47.62)
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)[c]	30	5728 (41.04)	25	14280 (40.45)
AUClast (ng·h/mL)	34	4998 (63.17)	31	11600 (73.16)
AR ($AUC_{0\text{-}24h}$)	24	4.13 (42.36)	21	6.74 (59.39)
AR (Cmax)	34	3.72 (56.77)	31	5.38 (58.04)

AR = accumulation ratio; $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours after dose administration over a dosing interval; AUClast = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable plasma concentration after dose administration over a dosing interval; Cmax = maximum observed plasma concentration over a dosing interval; Ctrough = plasma concentration measured at the predose sampling time; CL/F = apparent systemic plasma clearance; %CV = coefficient of variation expressed as a percentage; MR = metabolite to parent ratio; N = number of observations; PK = pharmacokinetic; Tlast = time of last measurable plasma concentration over a dosing interval; Tmax = time to observed Cmax

a: Includes all subjects with evaluable data except those subjects who had a dose adjustment or skipped doses prior to Day 15. b: Median (range).

c: $AUC_{0\text{-}24h}$ summary statistics do not include calculated values for which Tlast differed from 24 hours by more than 10% (greater than 26.4 hours or less than 21.6 hours).

d: Reflects the ratio of AC886/AC220 for the indicated pharmacokinetic parameter.

Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-2） Table 9.1

14.7 濃度-QT 間隔関連性

キザルチニブ及び AC886 それぞれの血漿中濃度と QTcF との間には相関関係が認められ、血漿中濃度の増加に伴い QTcF が直線的に増加した。傾きの推定値は AC886 よりキザルチニブが約 15 倍大きかった。構築した最終モデルからキザルチニブ塩酸塩 30 又は 60 mg／日を投与したときのサイクル 1 Day 15 の Cmax の幾何平均値での QTcF のベースラインからの増加は、それぞれ 7.36 msec（90%信頼区間の上限 8.90 msec）及び 19.3 msec（90%信頼区間の上限 23.3 msec）と推定された。年齢、体重、性別、人種、ベースラインの QTc、QTc を延長する可能性のある併用薬、低マグネシウム血症、低カリウム血症、及び低カルシウム血症は、いずれも濃度-QT 間隔相関の傾きの共変量ではなかった。

14.8 薬力学の結果

血漿による阻害活性（plasma inhibitory activity: PIA）測定の結果、キザルチニブ塩酸塩 30 又は 60 mg を投与したときの血漿中濃度で、いずれも投与直後からほぼ完全な FLT3-ITD リン酸化阻害が認められた。30 及び 60 mg 投与のいずれも FLT3-ITD と比較して野生型 FLT3 及び KIT に対するキザルチニブのリン酸化阻害活性は低く、特に KIT に対するキザルチニブのリン酸化阻害活性は顕著に低かった。

14.9 ファーマコゲノミクスの結果

FLT3-ITD 変異及びアレル比は本試験への参加の適格性確認のためスクリーニング期間に評価された。FLT3-ITD の膜近傍（JM）及びチロシンキナーゼ（TK）ドメインの変異を確認するためのシーケンス解析では、ごく少数の臨床検体でしか FLT3-ITD 陽性を検出できなかった。

14.10 安全性の結果

14.10.1 投与状況

治験薬の投与状況を表 2.7.6.14-9 に示す。服薬遵守は非常に良好で、30 mg 群 99.1%、60 mg 群 96.1%であった。

30 mg 群の治験薬投与日数の平均値（標準偏差）は 76.9（44.38）日で、半数以上（24 名、63.2%）の被験者が治験実施計画書に従って増量し、1 日投与量の平均値（標準偏差）は 34.0（6.72）mg であった。

60 mg 群の治験薬投与日数の平均値（標準偏差）は 91.9（121.60）日で、1 日投与量の平均値（標準偏差）は 57.8（11.30）mg であった。7 名（19.4%）が増量、10 名（27.8%）が減量し、13 名（36.1%）が投与を中断した。

表 2.7.6.14-9　治験薬の投与状況（安全性解析対象集団）: 2689-CL-2004 試験

	Quizartinib 30 mg/day[a] (N = 38)	Quizartinib 60 mg/day[a] (N = 36)	Total[a] (N = 74)
Duration (days)[b]			
N	38	36	74
Mean (SEM)	76.9 (7.20)	91.9 (20.27)	84.2 (10.49)
SD	44.38	121.60	90.25
Median	66.0	71.0	70.0
Minimum, Maximum	15, 229	12, 763	12, 763
Total Test Drug Used (mg)			
N	38	36	74
Mean (SEM)	2583.4 (242.98)	4544.7 (528.73)	3537.6 (306.16)
SD	1497.80	3172.36	2633.69
Median	2400.0	4185.0	2985.0
Minimum, Maximum	450, 7270	690, 18360	450, 18360
Average Daily Dose (mg/day)			
N	38	36	74
Mean (SEM)	34.0 (1.09)	57.8 (1.88)	45.6 (1.75)
SD	6.72	11.30	15.08
Median	33.5	60.0	44.0
Minimum, Maximum	23, 46	24, 83	23, 83
Dosing[c]			
Increases	24 (63.2%)	7 (19.4%)	31 (41.9%)
Decreases	10 (26.3%)	10 (27.8%)	20 (27.0%)
Interruptions	8 (21.1%)	13 (36.1%)	21 (28.4%)
Treatment Compliance (%)[d]			
N	38	36	74
Mean (SEM)	99.1 (0.50)	96.1 (1.55)	97.6 (0.81)
SD	3.07	9.28	6.95
Median	100.0	100.0	100.0
Minimum, Maximum	82, 100	52, 100	52, 100

SAF = safety analysis set;　SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean
a: The denominators for percentages are based on number of subjects in each treatment group.
b: Duration was defined as (the date of last dosing) - (the date of first dosing) + 1
c: Number of subjects meeting each category.
d: Treatment compliance was defined as the number of days subject was actually on treatment divided by the days subject was expected to be on treatment multiplied by 100.
Note: There was 1 subject (Subject [redacted]) who had an average daily dose of 91 mg; however, this average is inflated due to missing drug return information.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-2） Table 7.14

14.10.2 有害事象・副作用の分析

14.10.2.1　有害事象

14.10.2.1.1　有害事象の要約

治療中に発現した有害事象の要約を表 2.7.6.14-10 に示す。

有害事象は大部分の被験者に認められ、安全性解析対象集団で 98.6%（73/74）、30 mg 群では 97.4%（37/38）、60 mg では 100%（36/36）に認められた。副作用は、79.7%（59/74）の被験者に認められ、30 mg 群及び 60 mg 群の発現率は同様であった。

有害事象のほとんどは Grade 3 以下で、その多くは原疾患に関連したものであった。

表 2.7.6.14-10　有害事象の要約（安全性解析対象集団）：2689-CL-2004 試験

Category[a], n (%)	Quizartinib 30 mg/day[b] (N = 38)	Quizartinib 60 mg/day[b] (N = 36)	Total[b] (N = 74)
Adverse Events	37 (97.4)	36 (100)	73 (98.6)
Drug-Related[c] Adverse Events	30 (78.9)	29 (80.6)	59 (79.7)
Adverse Events Leading to Death[d]	9 (23.7)	13 (36.1)	22 (29.7)
Serious Adverse Events	25 (65.8)	23 (63.9)	48 (64.9)
Drug-Related[c] Serious Adverse Events	10 (26.3)	8 (22.2)	18 (24.3)
Adverse Events Leading to Permanent Discontinuation of Study Drug	9 (23.7)	8 (22.2)	17 (23.0)
Drug-Related[c] Adverse Events Leading to Permanent Discontinuation of Study Drug	4 (10.5)	0	4 (5.4)

MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; SAF = safety analysis set
a: Subjects may have more than 1 treatment-emergent adverse event per system organ class or preferred term. Subjects are counted once per system organ class and preferred term.
b: Denominators for the percentages are the number of subjects in each treatment group.
c: Includes adverse events with possible, probable, or missing relationship to study drug, as assessed by the Investigator.
d: Fatal adverse events with an outcome of death.
Note: MedDRA version 14.1 was used to categorize the adverse events in this study.
Note: Summary includes treatment-emergent adverse events with onset date ≥ Day 1.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-2） Table 10.1

14.10.2.1.2　比較的よく見られる有害事象

すべての有害事象を付録 表 2.7.6.14-11 に、いずれかの投与群で 10%以上に認められた有害事象を付録 表 2.7.6.14-12 に示す。

30 mg 群で比較的よく見られた有害事象（20%以上に発現）は、貧血 47.4%（18/38）、疲労 34.2%（13/38）、発熱性好中球減少症 31.6%（12/38）、発熱及び嘔吐が各 28.9%（11/38）、悪心、下痢、及び血小板減少症が各 26.3%（10/38）、咳嗽及び低カリウム血症が各 23.7%（9/38）、並びに呼吸困難及び末梢性浮腫が各 21.1%（8/38）であった。

60 mg 群で比較的よく見られた有害事象（20%以上に発現）は、悪心 47.2%（17/36）、発熱 38.9%（14/36）、発熱性好中球減少症、嘔吐、及び下痢が各 36.1%（13/36）、腹痛 30.6%（11/36）、貧血、咳嗽、及び頭痛が各 25.0%（9/36）、並びに疲労及び肺炎が各 22.2%（8/36）であった。

心疾患イベントで比較的よく見られた有害事象は心電図 QT 延長及び頻脈で、30 mg 群で 2 名（5.3%）及び 4 名（10.5%）、60 mg 群では 6 名（16.7%）及び 6 名（16.7%）に認められ、60 mg 群の方が多かった。このことから、QT 延長は用量依存的であることが示唆された。

14.10.2.2　副作用

すべての副作用を付録 表 2.7.6.14-13 に、いずれかの投与群で 10%以上に認められた副作用を付録 表 2.7.6.14-14 に示す。

30 mg 群で比較的よく見られた副作用（10%以上に発現）は、貧血 21.1%（8/38）、疲労 13.2%（5/38）、並びに発熱性好中球減少症、血小板減少症、悪心、下痢、消化不良、及び味覚異常が各 10.5%（4/38）であった。

60 mg 群で比較的よく見られた副作用（10%以上に発現）は、悪心 22.2%（8/36）、貧血 19.4%

（7/36）、心電図 QT 延長 13.9%（5/36）、並びに発熱性好中球減少症、好中球減少症、下痢、腹痛、嘔吐、及び疲労が各 11.1%（4/36）であった。

14.10.2.3 死亡

死亡に至った有害事象を付録 表 2.7.6.14-15 に、その叙述（和訳）を付録に示す。

試験期間中に死亡に至った有害事象は安全性解析対象集団全体で 22 名（29.7%）に認められ、30 mg 群 9 名（23.7%）、60 mg 群 13 名（36.1%）であった。このうち、半数の 11 名が病勢進行で死亡した。

死亡に至った有害事象のうち、副作用と判定されたのは 30 mg 群の 1 名に認められた心嚢液貯留、及び胸水であった。

試験中の死亡の原因は、AML に対する前治療を受けた患者集団に見られる合併症及び病勢進行といった臨床的に重要な交絡因子とほぼ一致していた。

14.10.2.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象を付録 表 2.7.6.14-16 に示す。重篤な有害事象の叙述は、治験総括報告書に示した。

30 mg 群では、25 名（65.8%）に重篤な有害事象が認められ、Grade 5 が 8 名（21.1%）、Grade 4 が 3 名（7.9%）、及び Grade 3 が 11 名（28.9%）であった。最も発現率の高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 3 名（7.9%）、次いで血小板減少症、心嚢液貯留、及び胃腸出血が各 2 名（5.3%）であった。重篤な副作用は、貧血、心膜炎、下痢、食道潰瘍、直腸出血、発熱、高熱、肺炎、好中球減少性敗血症、及び胸水が各 1 名（2.6%）であった。

60 mg 群では、23 名（63.9%）に重篤な有害事象が認められ、Grade 5 が 13 名（36.1%）、Grade 4 が 1 名（2.8%）、及び Grade 3 が 9 名（25.0%）であった。最も発現率の高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症及び心電図 QT 延長が各 2 名（5.6%）であった。重篤な副作用として、心房細動 1 名（2.8%）及び心電図 QT 延長 2 名（5.6%）を含む心イベントが認められた。

14.10.2.5 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を付録 表 2.7.6.14-17 に示す。

安全性解析対象集団全体で、17 名（23.0%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。このうち 4 名（5.4%）に治験薬の投与中止に至った副作用が認められた。

30 mg 群では、9 名（23.7%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ、白血球増加症 2 名（5.3%）、並びに心嚢液貯留、心膜炎、下痢、腸管膿瘍、憩室炎、好中球減少性敗血症、胸水、紅斑、及び点状出血が各 1 名（2.6%）であった。治験薬の投与中止に至った副作用は、4 名（10.5%）に認められ、心嚢液貯留、心膜炎、下痢、好中球減少性敗血症、及び胸水が各 1 件であった。

60 mg 群では、8 名（22.2%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ、急性腎不

全 2 名（5.6%）、播種性血管内凝固、疾患進行、多臓器不全、敗血症、副鼻腔炎、痙攣、肺障害、及び肺臓炎が各 1 名（2.8%）であった。治験薬の投与中止に至った副作用は、認められなかった。

14.10.3 臨床検査値

骨髄抑制に関連した臨床検査値異常が両投与群で認められ、特に、貧血、発熱性好中球減少症、及び血小板減少症の発現率が高かった。これらの異常の多くは Grade 3 以上であった。貧血及び血小板減少症は、30 mg 群 18 名（47.4%）及び 10 名（26.3%）に認められ、60 mg 群 9 名（25.0%）及び 7 名（19.4%）より 30 mg 群の方が多かった。

試験期間中、血液学的検査の異常値が比較的よく見られたが、これらの異常値は、本試験の対象患者（前治療歴を有し、FLT3-ITD 陽性の再発又は治療抵抗性 AML 患者）でよく認められるものであった。

試験を通して、30 mg 群及び 60 mg 群いずれも血液生化学検査値に対する影響はほとんど認められなかった。

14.10.4 バイタルサイン

収縮期血圧、拡張期血圧、及び体温の測定値並びにベースラインからの変化の平均値に臨床的に重要な傾向は認められなかった。サイクル 1 Day 22 で脈拍のベースラインからのわずかな減少が認められたが、脈拍は治験薬投与終了時までにベースラインと同程度に回復した。

14.10.5 心電図

安全性解析対象集団の 38%に心電図異常が認められたが、心電図異常が認められた被験者の割合は試験期間中の測定時点によって変化した。

8 名の被験者に QT 延長が認められたが、Grade 4 又は 5 の QT 延長は認められず、5 名（6.8%）が Grade 1 であった。1 名を除いてすべての QT 延長はサイクル 1 で認められ、サイクル 3 では両投与群とも発現率が 5%以上減少した。QT 延長が認められた 8 名のうち、7 名（9.5%）が治験責任医師により治験薬投与との因果関係ありと判定された。死亡に至った QT 延長はなかった。

QTcF の最大値が 480 msec を超え 500 msec 以下となった被験者は 30 mg 群で 2 名（5.3%）、60 mg 群で 5 名（13.9%）に認められ、60 mg 群の方が多かった。QTcF の最大値が 500 msec を超えた被験者は 30 mg 群 2 名（5.3%）、60 mg 群 1 名（2.8%）に認められ、両投与群で同様であった。

QTcF のベースラインからの変化が 30 msec 以下となった被験者は 32 名（43.2%）、30 msec を超え 60 msec 以下であった被験者は 33 名（44.6%）、60 msec を超えた被験者は 9 名（12.2%）であった。60 msec を超えた被験者が、30 mg 群 2 名（5.3%）、60 mg 群 7 名（19.4%）で、60 mg 群がわずかに多かった。

14.11 結論

キザルチニブ塩酸塩の開始用量を 30 又は 60 mg とし、効果不十分の場合にそれぞれ 60 又は 90 mg に増量を可とする 2 つの用法・用量で、有効性の主要評価項目である CRc 率はいずれの用量も同様であった。投与量を増量した被験者の割合は 60 mg 群より 30 mg 群が高かった。CRc 持続期間、全生存期間、及び移植率は 60 mg 群が高かった。キザルチニブは、前治療歴があり、効果の期待できる代替治療がない再発又は治療抵抗性 AML 患者で、臨床的に意味のある抗腫瘍活性を示した。

キザルチニブ塩酸塩 30 又は 60 mg の投与は、忍容性は良好で、安全性に特筆すべき問題は認められなかった。有害事象のために治験薬の投与を中止した被験者はわずかであった。

キザルチニブの QT 延長作用は血漿中キザルチニブ濃度に依存しており、投与量減量又は中断、もしくは用量を漸増することでコントロール可能と考えられた。濃度-QT 間隔関連性解析から強い CYP3A 阻害剤を併用する被験者では投与量の減量が必要であることが支持された。

15. AC220-002 試験—A Phase 2 Open-Label, AC220 Monotherapy Efficacy (ACE) Study in Patients with Acute Myeloid Leukemia With and Without FLT3-ITD Activating Mutations—

…… 5.3.5.2-3

15.1 治験方法

表 2.7.6.15-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.15-1　試験方法の概略: AC220-002 試験（1/4）

試験の目的	主要目的:
	• キザルチニブ塩酸塩による複合完全寛解（composite complete remission: CRc）率及び完全寛解（complete remission: CR）率を検討する。
	副次目的:
	• キザルチニブ塩酸塩による寛解持続期間、各寛解カテゴリー（CR、血小板未回復の CR［complete remission with incomplete platelet recovery: CRp］、好中球未回復の CR［complete remission with incomplete hematologic recovery: CRi］、部分寛解［partial remission: PR］、CR + CRp、及び CR + CRp + CRi + PR）の達成割合、無病生存期間（disease-free survival: DFS）、全生存期間（overall survival: OS）、寛解導入療法及びそれに続く地固め療法による治療関連死、奏効達成までの時間を検討する。
	• キザルチニブ塩酸塩の安全性及び忍容性（QT 間隔／補正された QT 間隔［corrected QT interval: QTc］延長の評価を含む）を検討する。
	• キザルチニブ塩酸塩を経口投与したときのキザルチニブ及び活性代謝物 AC886 の薬物動態及び薬力学を検討する。
	• キザルチニブ塩酸塩投与が以下に及ぼす影響を検討する。
	  • 血球成分の改善
	  • 同種造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation［HSCT］）への移行
	  • 白血病／病勢コントロール期間
	  • 血液及び血小板輸血
	  • 感染症
	  • 入院日数（集中治療日数を含む）
	  • 米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）パフォーマンスステータス（performance status: PS）
	• 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）遺伝子変異の遺伝子解析
	• FLT3-ITD 変異が検出可能なすべての被験者での寛解達成と FLT3-ITD アレル比及びその他の評価法を用いたパラメータとの関連性を検討する。
	• すべての被験者での FLT3-ITD 以外の遺伝子変異の要約、芽球数でノーマライズした変異アレル比、及び相関解析

治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]（米国、ドイツ、フランス、イタリア、英国、スペイン、オランダ、カナダ、ポーランド）
試験実施期間	20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日（最初の被験者の登録日）～20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日（データカットオフ日）
選択基準・ 除外基準	主な選択基準: 適切な腎及び肝機能を有することに加え、以下の主な選択基準を満たすものとした。 1) 18 歳以上の男女 2) 同意説明文書を理解し、自由意思によって署名する能力がある患者 3) 実施医療機関における定期的な追跡調査が可能である患者

表 2.7.6.15-1　試験方法の概略: AC220-002 試験（2/4）

選択基準・除外基準（続き）	4) キザルチニブ塩酸塩経口液剤の服用が可能である患者 5) 形態学的に AML 又は骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome: MDS）から急性転化した AML と診断された患者（世界保健機関［World Health Organization: WHO］の分類に基づき、実施医療機関で病理学的に判定し、その後、治験依頼者指定の中央検査機関で確定）のうち、以下のいずれかの基準を満たす患者 • 60 歳以上で、1 種類の初回導入寛解療法（地固め療法の有無を問わない）により初回 CR 達成後、12 ヵ月未満に再発した患者又は初回導入寛解療法に抵抗性を示した患者 • 18 歳以上で、1 種類の二次化学療法（サルベージ）後に再発／治療抵抗性を示した患者又は HSCT 後に再発／治療抵抗性を示した患者 主な除外基準: 以下の主な除外基準のいずれにも抵触せず、また、コントロール不良又は重大な心血管疾患を有してはならないとした。 1) 85 歳を超える患者。ただし、治験依頼者が合意した治験責任医師の医学的判断に基づく場合は除く。 2) 急性前骨髄球性白血病である患者 3) 慢性骨髄性白血病の急性転化期の患者 4) 3 種類以上の前治療（初回導入寛解療法［地固め療法の有無を問わない］、初回サルベージ［二次治療］及び二次サルベージ［三次治療］又はその後の治療）後に再発／治療抵抗性を示した AML 患者 5) 前治療後に発症した二次性 AML 又は前治療後に発症した MDS から急性転化した AML 患者 6) 前治療の影響で NCI 有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）ver. 4 Grade 2 以上の非血液毒性が持続している患者 7) HSCT 後 100 日以内であり、免疫抑制剤による治療を要する患者、治療を要する臨床的に重要な移植片対宿主病（graft-versus-host disease: GVHD）、又は移植に関連する CTCAE Grade 2 以上の非血液毒性が持続している患者 なお、試験期間中及び登録 30 日前からのドナーリンパ球輸注を禁止する。 8) 臨床症状を有する中枢神経系（central nervous system: CNS）白血病患者。髄腔内治療を受けているコントロール良好な CNS 白血病患者は、治験責任医師の裁量で、治験依頼者が合意した場合は登録可能とした。 9) 以下を含むコントロール不良又は重要な心血管疾患を有する患者: 治験薬投与前 12 ヵ月以内の心筋梗塞、6 ヵ月以内のコントロール不良の狭心症、New York Heart Association 分類でクラス III 以上のうっ血性心不全の合併又は既往、QT 延長症候群又はその疑い、臨床的に重要な心室性不整脈（心室性頻脈、心室細動、トルサード ド ポアント等）の既往、Fridericia の式を用いて補正された QT 間隔（corrected QT interval using the Fridericia’s formula: QTcF）が 450 msec 以上、第 2 度又は第 3 度の心ブロックの既往、心拍数 50 拍／分未満、コントロール不良の高血圧、ペースメーカーが必要な状態、完全左脚ブロック、心房細動
試験デザイン	本試験は、非盲検、単剤療法、第 II 相試験である。本試験は探索的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 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 種類の初回導入寛解療法（地固め療法の有無を問わない）により初回 CR 達成後 12 ヵ月未満に再発した被験者又は初回導入寛解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 種類の二次化学療法（サルベージ）後に再発／治療抵抗性を示した被験者又は 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。

表 2.7.6.15-1　試験方法の概略: AC220-002 試験（3/4）

計画時被験者数	約 300 名（各コホートに FLT3-ITD 陽性被験者約 120 名及び FLT3-ITD 陰性被験者約 30 名）
治験薬	キザルチニブ塩酸塩経口用粉末製剤: 配合散剤に注射用蒸留水を加えて、経口液剤を調製する。（ロット番号: 200 mg 09D0009-01、09J0007-01、09K0001-01、172910、174359、201158、220288、135 mg 201157［米国のみ］、270405［ドイツのみ］）
用法・用量 投与期間	各サイクル間に休薬期間を設けず 1 サイクルを 28 日間とし、キザルチニブ塩酸塩 200 mg（治験実施計画書改訂後は、男性 135 mg、女性 90 mg）を経口液剤として、1 日 1 回連日投与した。 注: キザルチニブ塩酸塩の投与量は当初 200 mg／日であったが、治験実施計画書の改訂第 [redacted] 版により、男性 135 mg／日、女性 90 mg／日に変更された。 投与期間は、再発、HSCT の実施、又はこれ以上の治験薬投与の継続が被験者の利益にならないと判断されるまで継続することとした。 病勢安定（stable disease: SD）が認められた被験者及び CR 又は PR を達成した被験者は、再発又は病勢進行の徴候があった場合でも、治験責任医師及び治験依頼者がキザルチニブ塩酸塩投与継続により臨床的な利益が得られると合意した場合には、治験及びキザルチニブ塩酸塩投与の継続を可とした。
評価項目	有効性: 主要評価項目 • CRc 率: CR + CRp + CRi 達成の確定率 CRc の確定とは、末梢血検体及び骨髄検体による測定の結果、CRc が認められることをいう。確定のために、別途、検査の繰り返し又は中央検査機関での評価は要さない。 • CR 率: CR 達成の確定率 なお、CR、CRp、及び CRi の定義は以下のとおりとした。 CR: 骨髄が正常な造血細胞を再生成し、形態学的に白血病細胞が認められない状態で、好中球絶対数が 1×10^9/L 超、血小板数が 100×10^9/L 以上であり、骨髄中の芽球数が 5%未満、赤血球及び血小板の輸血に依存していない状態（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）、及び髄外性白血病を認めない。 CRp: 血小板数が未回復（100×10^9/L 未満）であることを除き、CR の条件を満たす状態 CRi: 以下をすべて満たす状態 • 骨髄生検又は骨髄穿刺で（両方の検査結果が存在する場合には、いずれにおいても）芽球数が 5%未満 • 末梢血中の芽球数が 1%以下（可能な場合） • 輸血に依存していない。 • 髄外性白血病を認めない。 • アウエル小体を認めない。なお、アウエル小体の有無に関する情報がない場合には、存在しないものとみなす。 CRia: 好中球数が未回復（1×10^9/L 未満）であることを除き、CR の条件を満たす状態。なお、血小板数の回復の有無、赤血球及び血小板輸血の有無は問わない。 CRib: 赤血球又は血小板の輸血に依存していることを除き、CR もしくは CRp のいずれかの条件を満たす状態 副次評価項目 • 寛解持続期間: CRc が最初に記録されたときから再発が記録される日までの期間 • 奏効持続期間: 奏効（CRc + PR）が最初に記録されたときから再発が記録される日までの期間 • DFS: 死亡により打ち切りとならなかった奏効（CRc + PR）持続期間 • CRc 達成までの時間: キザルチニブ初回投与時から CRc までの期間 • 奏効達成までの期間: キザルチニブ初回投与時から奏効までの期間 • OS: キザルチニブ初回投与時から死亡までの期間

表 2.7.6.15-1　試験方法の概略: AC220-002 試験（4/4）

評価項目（続き）	• キザルチニブ投与が血球成分の改善、血液及び血小板輸血、感染症、入院日数、及び集中治療日数、ECOG PS、HSCT への移行、並びに白血病／病勢コントロール期間に及ぼす影響 病勢コントロール期間は、奏効又は血球成分の改善（血球系の増加［例: 赤血球系改善、赤血球系改善 + 好中球系改善、赤血球系改善 + 血小板系改善 + 好中球系改善］）が認められ、その後再発した被験者におけるキザルチニブ初回投与時から再発までの期間（日数）と定義した。 薬物動態: • キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度 薬力学: • キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度が、末梢血中で、総 FLT3 及び FLT3 リン酸化、総 signal transducer and activator of transcription 5（STAT5）及び STAT5 リン酸化、並びに総 KIT 及び KIT リン酸化に及ぼす影響 • その他の薬力学評価項目: ex vivo における FLT3 リン酸化阻害、コロニー形成の評価、循環リガンド／受容体のレベル（血漿中 FLT3 リガンドを含む） ファーマコゲノミクス: • FLT3-ITD 変異が検出可能なすべての被験者での CRc 又は奏効と FLT3-ITD アレル比（FLT3-ITD／総 FLT3）及びその他の評価法を用いたパラメータとの関連性 • すべての被験者での FLT3-ITD 以外の変異、芽球数でノーマライズした変異アレル比（%）、及び相関解析 安全性: 有害事象、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査値 なお、treatment-related AE を本項では副作用と記載した。
評価スケジュール	表 2.7.6.15-2 参照
統計解析手法	有効性の主要及び副次的評価項目では、二値エンドポイント（yes/no、奏効／非奏効、等）の割合及び二項分布を用いてその 95%信頼区間を算出した。Time-to-event の分布は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、Kaplan-Meier 推定値に対する 95%信頼区間を示した。

表 2.7.6.15-2 評価スケジュール: AC220-002 試験（1/2）

Activity	Screening (≤14 days from Cycle 1 Day 1)	C1 D1	C1 D2	C1 D8[a] ±1	C1 D15[a] ±1	C1 D16[a, b]	C2 D1 End of Cycle 1 ±3	C2 D15[a] ±1	C3 D1 End of Cycle 2 ±3	Ongoing Visits Every 14[a] ±1 Days after Day 1 of current or subsequent Cycle	Ongoing Visits Every 28[a] ±3 Days after Day 1 of current or subsequent Cycle	Early Term/EOS Visit (Within 7±1 Days After Last Dose)[c]	F/U Within 30 Days After Last Dose[d]	F/U Every 3 Mos. After Last Dose
Signed ICF	X													
Medical history	X													
Physical examination	X	X		X	X		X	X	X	X	X	X		
Vital signs	X	X		X	X		X	X	X	X	X	X		
ECOG performance	X	X			X		X	X	X	X	X	X		
AE/SAE assessment		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prior and Concomitant medications	X[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
ECHO or MUGA	X[f]													
Chest X-ray (PA & LAT)	X													
12-lead ECG	X[g]	X[g]	X[g]	X[g]	X[g]		X[g]	X[g]	X[g]		X[g]			
Plasma samples (PK)		X[h]	X[h]	X[h]	X[h]	X[h]	X[h]	X[h]	X[h]			X[h]		
Blood and plasma samples (PD)		X[i]	X[i]	X[i]	X[i]		X[i]					X[i]		
Pregnancy Test for WOCBP	X[j]													
Coagulation profile (PT/PTT)	X													
Clinical laboratory tests (chemistry, hematology and urinalysis)	X	X		X	X		X	X	X	X	X	X		
Bone marrow aspiration or biopsy and whole blood samples for morphology and FLT3-ITD Mutation	X[k]				X[k]		X[k]		X[k]		X[k]	X[k]		
Review of returned study drug and compliance				X	X		X	X	X	X	X	X		
Study drug dosing at clinic[l]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			

表 2.7.6.15-2 評価スケジュール: AC220-002 試験（2/2）

Activity	Screening (≤14 days from Cycle 1 Day 1)	C1 D1	C1 D2	C1 D8[a] ±1	C1 D15[a] ±1	C1 D16[a, b]	C2 D1 End of Cycle 1 ±3	C2 D15[a] ±1	C3 D1 End of Cycle 2 ±3	Ongoing Visits Every 14[a] ±1 Days after Day 1 of current or subsequent Cycle	Ongoing Visits Every 28[a] ±3 Days after Day 1 of current or subsequent Cycle	Early Term/EOS Visit (Within 7±1 Days After Last Dose)[c]	F/U Within 30 Days After Last Dose[d]	F/U Every 3 Mos. After Last Dose
Dispense study drug kit		X			X		X	X	X	X	X			
Survival and subsequent antileukemic treatments and their outcomes													X	X

AE = adverse event; AML = acute myeloid leukemia; C = Cycle; CR = complete response; CRi = complete remission with incomplete hematological recovery; CRP = C-reactive protein; D = Day; ECG = electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ECHO = echocardiogram; EOS = end of study; FLT3 = FMS-like tyrosine kinase 3; F/U = follow-up; hCG = human chorionic gonadotropin; ICF = informed consent form; ITD = internal tandem duplication; LVEF = left ventricular ejection fraction; Mos = Months; MUGA = multigated acquisition scan; NYHA = New York Heart Association; PA & LAT = posterior-anterior and lateral; PK= pharmacokinetic; PD = pharmacodynamic; PT/PTT = prothrombin time/ partial prothrombin time; RNA = ribonucleic acid; SAE = serious adverse event; WOCBP = women of child-bearing potential

a: Days counted from Day 1 of each cycle.

b: Only subjects who were included in the dense PK sampling subset were required to return for the Cycle 1 Day 16 visit.

c: Some assessments may not have needed to be repeated if subject was seen for a regularly scheduled visit within 3 days of an Early Termination/EOS, except for blood, plasma, and bone marrow specimen collection for PK, PD, and FLT3-ITD status, which required a post-treatment specimen.

d: Telephone contact with the subject was sufficient, unless any assessment must have been repeated for resolution of study-drug-related AEs.

e: This includes the recording of pre-existing medications taken within 28 days of prior to Screening.

f: Only for subjects on current or history of congestive heart failure NYHA class 3 or 4, unless a screening ECHO or MUGA had been performed either within 1 month prior to study screening or during study screening results in a LVEF that was ≥45% (or institutional lower limit of normal value).

g: Timing of ECG monitoring was preferred to be between 8 am and 2 pm at all assessment timepoints. ECGs were recorded in triplicate (3 separate ECGs at least 5 minutes apart per timepoint) at Screening; Cycle 1 Day 1, and 15 (predose, 2 and 4 hours postdose); Cycle 1 Day 2 and 8; Cycle 2 Day 1 and 15; Cycle 3 Day 1; and at 28-day intervals thereafter at predose and 2 hours postdose for subjects enrolled in the study who continued on study drug, or as otherwise clinically indicated. Subjects who received a CYP3A4 inhibitor or medication known to cause QTc prolongation, or an increase in the dosage of such a medication, required additional ECG monitoring (ie, Days 1 and 15, predose and 2 and 4 hours postdose; Day 8, predose and 2 hours postdose) from Day 1 of commencing such a medication or from when its dosage was increased.

h: Two sampling schemes were employed for collecting the samples. The dense sampling scheme was planned for approximately the first 30 subjects enrolled in the study over the first cycle of dosing, with sample collection scheduled for the following fixed nominal times: predose, and 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, and 24 hours postdose (24-hour sample was collected predose on Cycle 1 Day 2 and 16) at Cycle 1 Day 1 and 15, and predose and 2 hours postdose on Cycle 1 Day 8. In addition, plasma samples were obtained at predose at Cycle 2 Day 1 and 15, and Cycle 3 Day 1, and a single timepoint at the Early Termination/End-of-Study Visit. The remaining subjects had plasma PK samples collected under a sparse sampling scheme, which consisted of predose on Cycle 1 Day 1, 8, and 15; Cycle 2 Day 1 and 15, and Cycle 3 Day 1; and a single timepoint at the Early Termination/End-of-Study Visit. In addition, plasma was obtained at 2 postdose (nontrough) timepoints on Cycle 1 Day 1, minimally separated by 1 hour; and at least 1 postdose (nontrough) timepoint on any of Days 8, 15, or Cycle 2 Day 1 (end of Cycle 1), all collected in the first cycle of treatment. If a subject received any dose reduction or any dose escalation from the starting dose, with exception of a dose reduction following an escalation, then that subject re-entered the sparse PK sampling scheme at Cycle 1 Day 1 of the new dose, even if originally enrolled in the dense sampling PK scheme. If a subject returns, via escalation or reduction, to a dose at which they previously underwent Cycle 1 PK sampling, no further PK evaluation was required until the end of study visit.

i: Whole blood and plasma for PD assessments: Cycle 1, Day 1 predose and 24 hours postdose (24-hour sample was collected predose on Cycle 1 Day 2), and additionally, at predose on Day 8 and 15, Cycle 2 Day 1, and a single timepoint at the Early Termination/End-of-Study Visit.

j: WOCBP must have had a negative serum or urine pregnancy test (minimum sensitivity 25 IU/L or equivalent units of hCG) within 72 hours prior to the start of study drug.
k: Bone marrow samples and whole blood are required at Screening (within 14 days prior to first dose of study drug), Cycle 1 Day 15 [unless there was evidence of circulating blasts in the peripheral blood], Cycle 2 Day 1, Cycle 3 Day 1, Cycle 4 Day 1 [unless the subject had already achieved a complete remission (CR, CRp, or CRi), in which case, bone marrow testing was repeated after every 3 subsequent cycles], at the Early Termination/End-of-Study Visit, and as clinically indicated per protocol. During interim periods, bone marrow testing was required on other days if clinically indicated and/or if the subject came off study drug for reasons other than relapse. Aliquots of bone marrow samples taken for response assessments and whole blood samples taken at the same timepoints were used for FLT3-ITD status and other assessments, including exploratory genotyping, and RNA analyses (check laboratory manual for further details). Bone marrow aspiration and biopsy for morphology were preferred, but biopsy could be omitted if the aspirate was considered to be adequate. If a bone marrow sample had already been taken prior to the subject signing the consent form (within 14 days prior to first dose of quizartinib), this may not have needed to be repeated, providing that the bone marrow sample was sent to the Sponsor's designated laboratory for later morphological confirmation of the AML diagnosis.
l: Acceptable assessment windows. Predose: <60 minutes prior to study drug administration; start of study drug to <1 hour postdose: ± 5 minutes; 1 hour postdose to ≤6 hours postdose: ± 30 minutes, but the PK samples was to be taken as close to the protocol stipulated times as possible; and 24 hours postdose: ± 1 hour prior to next dose.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3） Table 6.1

15.1.1 被験者数の設定根拠

本試験では、検証試験期及び探索的試験期を設け、年齢と前治療歴によってコホート 1 とコホート 2 を設定した。各コホートに FLT3-ITD 陽性被験者 120 名、FLT3-ITD 陰性被験者 30 名、合計 300 名を組み入れる計画とした。

FLT3-ITD 陽性被験者: FLT3-ITD 陽性被験者の検証解析対象集団には以下を適用した。コホート 1 の FLT3-ITD 陽性被験者の評価可能被験者を 86 名とすると、Fleming の 1 段階デザインを用いた CRc 率 8%及び 20%を区別する片側 $\alpha = 0.025$ での検出力は 90%となる。最初の評価可能被験者 86 名で 13 名以上が CRc を達成すれば対立仮説が採用され、本コホートでの試験の結果は確信的と考えられた。

同様に、コホート 2 の FLT3-ITD 陽性被験者の評価可能被験者を 83 名とすると、Fleming の 1 段階デザインを用いた CRc 率 5%及び 15%を区別する片側 $\alpha = 0.025$ での検出力は約 89%となる。最初の評価可能被験者 83 名で 9 名以上が CRc 達成すれば、対立仮説が採用され、本コホートでの試験の結果は確信的と考えられた。

試験中止となる被験者の割合をコホート 1 で 5%、コホート 2 で 7%と想定し、各コホートの被験者数を約 90 名、検証解析対象集団の FLT3-ITD 陽性被験者を合計約 180 名（評価可能被験者 169 名）と計画した。

FLT3-ITD 陰性被験者: 評価可能被験者を 57 名とすると、Fleming の 1 段階デザインを用いた CRc 率 6%及び 20%を区別する片側 $\alpha = 0.025$ での検出力は 90%となる。最初の評価可能被験者 57 名で 8 名以上が CRc 達成すれば、対立仮説が採用され、本コホートでの試験の結果は確信的と考えられた。試験中止となる被験者の割合を最初のコホートで 5%と想定し、FLT3-ITD 陰性被験者を約 60 名登録する計画とした。同じ解析を CR 率に用いた。FLT3-ITD 陰性被験者の被験者数設定及び検出力の検討はコホートによる層別化をせず、年齢及び前治療の効果はバランス及び比較性を向上させるためにのみ導入した。

15.1.2 用法・用量の設定根拠

治験実施計画書の改訂第 [redacted] 版以前に組み入れたすべての被験者には、キザルチニブ塩酸塩を開始用量 200 mg／日で投与したが、治験実施計画書の改訂第 [redacted] 版により男性 135 mg／日、女性 90 mg／日に変更された。これらの経緯は以下のとおりである。

キザルチニブ塩酸塩の開始用量 200 mg／日は、CP0001 での連日投与の最大耐用量（maximum tolerated dose: MTD）であったことから選択した。CP0001 で間欠投与を受けた被験者の中には 14 日間投与中に血漿中の芽球数の著しい減少を示した者も認められたが、その後の 14 日間の休薬中に元に戻ったことから、持続的な曝露が必要であることが示され、28 日間連日投与が支持された。

本試験に組み入れた最初の 17 名に、キザルチニブ塩酸塩 200 mg／日を投与し、500 msec を超える QTcF が、投与開始後 15 日以内に、男女ともに認められた。本試験では、年齢又は体重にかかわりなく、QTcF 延長の発現割合が女性で高かった。本所見は、QTcF 延長を来す他の薬剤で生じる性差と一致していた。200 mg／日で無症候性の QTcF 延長が発現したため、

用量減量が必要となり、治験実施計画書の改訂第[redacted]版により、開始用量は男性 135 mg／日、女性 90 mg／日に減量された。

CP0001 の結果より、キザルチニブ塩酸塩の開始用量 135 及び 90 mg／日で完全な FLT3 阻害が得られることが示された。また、40 mg／日という低い用量でも、CR や PR に加え、完全な FLT3 阻害が認められた。

15.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.15-3 に示す。

コホート 1 に 157 名、コホート 2 に 176 名が組み入れられた。4 名（コホート 1: 2 名［1.3%］、コホート 2: 2 名［1.1%］）を除き、すべての被験者が治験薬の投与を中止した。これら 4 名はデータカットオフ時点で治験薬の投与を継続していた。コホート 1 の主な中止理由（20%以上）は、再発（35.0%）、有害事象（25.5%）、及びその他（21.7%［効果不十分、ドナーリンパ球輸注、及び被験者からの申し出を含む］）であった。コホート 2 の主な中止理由は、骨髄移植の実施（34.7%、このうち、同種 HSCT: 27.8%）、及びその他（21.6%［効果不十分、末梢血の芽球の増加、及びドナーリンパ球輸注を含む］）であった。「その他」のカテゴリーで主な中止理由は、効果不十分で、72 名中 64 名であった。33 名（9.9%）が試験終了時の追跡調査中であり、296 名（88.9%）は追跡調査期間に死亡し、1 名（0.3%）は同意撤回し、3 名（0.9%）は追跡不能であった。

表 2.7.6.15-3　被験者の内訳（安全性解析対象集団、すべての被験者）：
AC220-002 試験（1/2）

Variable, n (%)[a]	Cohort 1 (N = 157)	Cohort 2 (N = 176)	Total (N = 333)
Subjects Still on Treatment	2 (1.3)	2 (1.1)	4 (1.2)
Study Treatment Discontinued	155 (98.7)	174 (98.9)	329 (98.8)
Death	10 (6.4)	8 (4.5)	18 (5.4)
Adverse events	40 (25.5)	34 (19.3)	74 (22.2)
Subject withdrew consent	2 (1.3)	0	2 (0.6)
Subject non-compliant with dosing schedule	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
Disease relapse	55 (35.0)	31 (17.6)	86 (25.8)
Elective bone marrow transplant	13 (8.3)	61 (34.7)	74 (22.2)
Allogeneic HSCT	12 (7.6)	49 (27.8)	61 (18.3)
Cord blood transplant	1 (0.6)	3 (1.7)	4 (1.2)
Other	0	9 (5.1)	9 (2.7)
Lack of Response[b]	32 (20.4)	32 (18.2)	64 (19.2)
Other Reasons	2 (1.3)	6 (3.4)	8 (2.4)
Subjects Still in Follow-up	12 (7.6)	21 (11.9)	33 (9.9)

表 2.7.6.15-3　被験者の内訳（安全性解析対象集団、すべての被験者）：AC220-002 試験（2/2）

Variable, n (%)[a]	Cohort 1 (N = 157)	Cohort 2 (N = 176)	Total (N = 333)
Subjects no Longer Being Followed	145 (92.4)	155 (88.1)	300 (90.1)
Death	142 (90.4)	154 (87.5)	296 (88.9)
Subject withdrew consent	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Subject lost to follow-up	3 (1.9)	0	3 (0.9)

eCRF = electronic case report form; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation
Note: Reason for discontinuation is based on specific text included on the Reason for Study Treatment Discontinuation eCRF page.
Reason for ending the study is based on the last post-treatment follow-up page or the Reason for Study Treatment Discontinuation eCRF page for subjects who do not continue in the follow-up phase.
a: Data presented is as of 28 September 2012.
b: Subjects who withdrew due to being refractory or showing lack of response based on specify text description provided.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3） Table 7.2

15.3 解析対象

FLT3-ITD 変異の有無別の解析対象の内訳を表 2.7.6.15-4 及び表 2.7.6.15-5 に示す。

FLT3-ITD 陽性被験者（FLT3-ITD アレル比 10%超の被験者）は 248 名で、すべての被験者が安全性解析対象集団として採用された（コホート 1: 112 名、コホート 2: 136 名）。有効性解析対象集団として 219 名（88.3%）が採用された（コホート 1: 98 名、コホート 2: 121 名）。

FLT3-ITD 陰性被験者は 84 名で、すべての被験者が安全性解析対象集団として採用された（コホート 1: 44 名、コホート 2: 40 名）。有効性解析対象集団として 68 名（81.0%）が採用された（コホート 1: 35 名、コホート 2: 33 名）。

FLT3-ITD 変異の有無が不明の被験者は 1 名であった。

表 2.7.6.15-4　解析対象の内訳（FLT3-ITD 陽性被験者）: AC220-002 試験

Population, n (%)	Cohort 1 (N = 112)	Cohort 2 (N = 136)	Total (N = 248)
Safety Analysis Set [n (%)]	112 (100)	136 (100)	248 (100)
Efficacy Evaluable (EE) Analysis Set [n (%)[a]]	98 (87.5)	121 (89.0)	219 (88.3)

a: Percent of Safety Population.
Note: The Safety Analysis Set includes all enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug. The EE Analysis Set is defined in Section 6.2.2 of the Statistical Analysis Plan (Appendix 16.1.9).
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3） Table 7.3

表 2.7.6.15-5　解析対象の内訳（FLT3-ITD 陰性被験者）: AC220-002 試験

Population, n (%)	Cohort 1 (N = 44)	Cohort 2 (N = 40)	Total (N = 84)
Safety Analysis Set [n (%)]	44 (100)	40 (100)	84 (100)
Efficacy Evaluable (EE) Analysis Set [n (%)[a]]	35 (79.5)	33 (82.5)	68 (81.0)

a: Percent of Safety Population.
Note: The Safety Analysis Set includes all enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug. The EE Analysis Set is defined in Section 6.2.2 of the Statistical Analysis Plan (Appendix 16.1.9).
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3） Table 7.4

15.4 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.15-6 に示す。

女性 163 名（48.9%）、男性 170 名（51.1%）で、男女の割合はコホート 1 及びコホート 2 で概ね同様であった。被験者の多くは白人（87.4%）で、非ヒスパニック（82.9%）であった。

治験実施計画書に従い、コホート 1 には 60 歳以上の被験者のみを登録した。コホート 1 の年齢の中央値は 69.0 歳で、ベースライン時の年齢は、2 名（1.3%）を除き（治験実施計画書違反とされた）、すべての被験者が 60 歳以上であった。コホート 2 の年齢の中央値は 51.0 歳で、75%の被験者が 60 歳未満であった。

被験者の初回 AML 診断時からの期間の中央値は被験者全体で 7.3 ヵ月で、コホート 1（5.8 ヵ月）よりコホート 2（8.6 ヵ月）が長かった。骨髄異形成症候群からの急性転化はコホート 1 で 20.4%、コホート 2 で 6.3%とコホート 1 が多かった。ベースラインの FLT3-ITD アレル比が 50%超で高かった被験者は約 23%（コホート 1: 20.4%、コホート 2: 26.1%）であった。

表 2.7.6.15-6　被験者背景（安全性解析対象集団、すべての被験者）: AC220-002 試験

Variable	Cohort 1 (N = 157)	Cohort 2 (N = 176)	Total (N = 333)
Sex [n (%)]			
Female	80 (51.0)	83 (47.2)	163 (48.9)
Male	77 (49.0)	93 (52.8)	170 (51.1)
Race [n (%)]			
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	2 (1.3)	5 (2.8)	7 (2.1)
Black or African American	5 (3.2)	5 (2.8)	10 (3.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.6)	0	1 (0.3)
White	135 (86.0)	156 (88.6)	291 (87.4)
Not Provided	12 (7.6)	4 (2.3)	16 (4.8)
Other	2 (1.3)	6 (3.4)	8 (2.4)
Ethnicity [n (%)]			
Hispanic	4 (2.5)	6 (3.4)	10 (3.0)
Not Hispanic	126 (80.3)	150 (85.2)	276 (82.9)
Not allowed to ask per local regulations	27 (17.2)	20 (11.4)	47 (14.1)
Age (years)			
N	157	176	333
Mean (SD)	69.1 (6.22)	49.2 (13.43)	58.6 (14.57)
Median	69.0	51.0	63.0
Min, Max	32, 86	19, 77	19, 86
Age Group [n (%)]			
<60 years	2 (1.3)	132 (75.0)	134 (40.2)
≥60 years	155 (98.7)	44 (25.0)	199 (59.8)
Weight (kg)			
N	157	175	332
Mean (SD)	74.66 (14.747)	74.76 (19.405)	74.72 (17.334)
Median	75.00	72.70	74.00
Min, Max	41.0, 124.9	36.9, 159.7	36.9, 159.7

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3） Table 7.5

15.5 有効性の結果

15.5.1 主要評価項目: 完全寛解率及び複合完全寛解率

実施医療機関における最初の 3 サイクル治療後の骨髄評価の結果を表 2.7.6.15-7（FLT3-ITD 陽性被験者）及び表 2.7.6.15-8（FLT3-ITD 陰性被験者）に示す。

最初の 3 サイクルの治療後に、主要評価項目の CRc は、FLT3-ITD 陽性被験者 122 名（49.2%）（コホート 1: 61 名［54.5%］、コホート 2: 61 名［44.9%］）、及び FLT3-ITD 陰性被験者 24 名（28.6%）（コホート 1: 13 名［29.5%］、コホート 2: 11 名［27.5%］）で達成された。

すべての治療期間では、CRc は、FLT3-ITD 陽性被験者 125 名（50.4%）（コホート 1: 63 名［56.3%］、コホート 2: 62 名［45.6%］）、及び FLT3-ITD 陰性被験者 28 名（33.3%）（コホート 1: 16 名［36.4%］、コホート 2: 12 名［30.0%］）で達成された。

表 2.7.6.15-7　実施医療機関における最初の 3 サイクル治療後の骨髄評価
（安全性解析対象集団、FLT3-ITD 陽性被験者）: AC220-002 試験

Variable	Cohort 1 (N = 112) n (%)	Cohort 2 (N = 136) n (%)	Total (N = 248) n (%)
Best Response[a]			
CR	1 (0.9)	1 (0.7)	2 (0.8)
CRp	2 (1.8)	2 (1.5)	4 (1.6)
CRi	58 (51.8)	58 (42.6)	116 (46.8)
CRia	45 (40.2)	45 (33.1)	90 (36.3)
CRib	13 (11.6)	13 (9.6)	26 (10.5)
PR	22 (19.6)	38 (27.9)	60 (24.2)
NR	23 (20.5)	26 (19.1)	49 (19.8)
Unknown	6 (5.4)	11 (8.1)	17 (6.9)
Complete Response			
CR			
n	1	1	2
% (95% CI)[b]	0.9 (0.0, 4.9)	0.7 (0.0, 4.0)	0.8 (0.1, 2.9)
CRc			
n	61	61	122
% (95% CI)[b]	54.5 (44.8, 63.9)	44.9 (36.3, 53.6)	49.2 (42.8, 55.6)
Additional Remission Categories			
CR + CRp			
n	3	3	6
% (95% CI)[b]	2.7 (0.6, 7.6)	2.2 (0.5, 6.3)	2.4 (0.9, 5.2)
CRc + PR (Response)			
n	83	99	182
% (95% CI)[b]	74.1 (65.0, 81.9)	72.8 (64.5, 80.1)	73.4 (67.4, 78.8)

CI = confidence interval; CR = complete remission; CRc = composite complete remission (CR + CRp + CRi); CRi = complete remission with incomplete hematological recovery, includes subjects who met CRia criteria plus subjects who met CRib criteria; CRia = all criteria specified for CR are met, except for incomplete hematological recovery with residual neutropenia $<1 \times 10^9$/L with or without complete platelet recovery. Red blood cell and platelet transfusion independence is not required; CRib = All criteria for CR or CRp are met, except for recent red blood cell or platelet transfusion; CRp = complete remission with incomplete platelet recovery; NR = no response; PR = partial remission

a: Response is defined only in the first 3 cycles of treatment.

b: Exact 95% confidence interval generated using the binomial distribution.

Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3） Table 8.3

表 2.7.6.15-8　実施医療機関における最初の 3 サイクル治療後の骨髄評価
（安全性解析対象集団、FLT3-ITD 陰性被験者）: AC220-002 試験

Variable	Cohort 1 (N = 44) n (%)	Cohort 2 (N = 40) n (%)	Total (N = 84) n (%)
Best Response[a]			
CR	2 (4.5)	1 (2.5)	3 (3.6)
CRp	0	1 (2.5)	1 (1.2)
CRi	11 (25.0)	9 (22.5)	20 (23.8)
CRia	10 (22.7)	8 (20.0)	18 (21.4)
CRib	1 (2.3)	1 (2.5)	2 (2.4)
PR	7 (15.9)	7 (17.5)	14 (16.7)
NR	17 (38.6)	16 (40.0)	33 (39.3)
Unknown	7 (15.9)	6 (15.0)	13 (15.5)
Complete Response			
CR			
n	2	1	3
% (95% CI)[b]	4.5 (0.6, 15.5)	2.5 (0.1, 13.2)	3.6 (0.7, 10.1)
CRc			
n	13	11	24
% (95% CI)[b]	29.5 (16.8, 45.2)	27.5 (14.6, 43.9)	28.6 (19.2, 39.5)
Additional Remission Categories			
CR + CRp			
n	2	2	4
% (95% CI)[b]	4.5 (0.6, 15.5)	5.0 (0.6, 16.9)	4.8 (1.3, 11.7)
CRc + PR (Response)			
n	20	18	38
% (95% CI)[b]	45.5 (30.4, 61.2)	45.0 (29.3, 61.5)	45.2 (34.3, 56.5)

CI = confidence interval; CR = complete remission; CRc = composite complete remission (CR + CRp + CRi); CRi = complete remission with incomplete hematological recovery, includes subjects who met CRia criteria plus subjects who met CRib criteria; CRia = all criteria specified for CR are met, except for incomplete hematological recovery with residual neutropenia $<1 \times 10^9$/L with or without complete platelet recovery. Red blood cell and platelet transfusion independence is not required; CRib = All criteria for CR or CRp are met, except for recent red blood cell or platelet transfusion; CRp = complete remission with incomplete platelet recovery; PR = partial remission; NR = no response.
a: Response is defined only in the first 3 cycles of treatment.
b: Exact 95% confidence interval generated using the binomial distribution.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3） Table 8.4

15.5.2 直近の急性骨髄性白血病治療の効果とキザルチニブの効果との関係に関する解析

FLT3-ITD 陽性被験者において、コホート 1 では直近の AML 治療に対する最良効果が CRc であった被験者は 66/112 名（58.9%）で、このうちの半数以上（38/66 名、57.6%）が本試験で CRc を達成した。直近の治療に治療抵抗性を示した被験者でも半数以上（20/38 名、52.6%）が本試験で CRc を達成した。コホート 2 ではほとんどの被験者（80/136 名）が直近の AML 治療に治療抵抗性を示した。この 80 名のうち約半数（38 名、47.5%）が本試験で CRc を、23 名（28.8%）が PR を達成した。直近の治療で CRc であった被験者 49 名のうち、21 名（42.9%）が本試験で CRc を達成した。

FLT3-ITD 陰性被験者の結果も同様であった。FLT3-ITD 陰性被験者において、コホート 1

では直近の AML 治療に対する最良効果が CRc であった被験者は 22/44 名（50.0%）で、この 22 名のうち、4/22 名（18.2%）が本試験で CRc を達成し、4/22 名（18.2%）が PR を達成したが、約半数（45.5%）は治療抵抗性を示した。直近の治療に治療抵抗性を示した被験者のうち、7/19 名（36.8%）が本試験で CRc を達成した。コホート 2 ではほとんどの被験者（30/40 名、75.0%）が直近の AML 治療に治療抵抗性を示した。この 30 名のうち、8/30 名（26.7%）が本試験で CRc を達成し、6/30 名（20.0%）が PR を達成したが、10/30 名（33.3%）は治療抵抗性を示した。直近の治療で CRc であった被験者のうち、3/10 名（30.0%）が本試験で CRc を達成したが、6/10 名（60.0%）は治療抵抗性を示した。

CRc は、FLT3-ITD 変異が陽性か否かにかかわらず、再発及び治療抵抗性被験者に認められた。

15.5.3 寛解持続期間

最初の 3 サイクルの治療期間中に CRc を達成した 122 名の FLT3-ITD 陽性被験者で、CRc 持続期間の中央値はコホート 1 が 12.1 週間（95%信頼区間: 6.3～15.7 週間）及びコホート 2 が 11.3 週間（95%信頼区間: 8.1～16.3 週間）であり、コホート 1 とコホート 2 で類似していた。

最初の 3 サイクルの治療期間中に CRc を達成した 24 名の FLT3-ITD 陰性被験者で、CRc 持続期間の中央値は、コホート 1 が 20.4 週間（95%信頼区間: 8.1～30.4 週間）及びコホート 2 が 7.0 週間（95%信頼区間: 5.0～8.1 週間）であり、コホート 1 がコホート 2 の 2 倍を超えていた。

すべての治療期間中に CRc（実施医療機関における骨髄評価の結果に基づく）を達成した 125 名の FLT3-ITD 陽性被験者で、CRc 持続期間の中央値はコホート 1 で 12.1 週間（95%信頼区間: 6.3～15.7 週間）及びコホート 2 で 10.6 週間（95%信頼区間: 8.1～16.1 週間）であり、コホート 1 がコホート 2 と比較して長かった。

すべての治療期間中に CRc を達成した 28 名の FLT3-ITD 陰性被験者で、CRc 持続期間の中央値は、コホート 1 が 16.4 週間（95%信頼区間: 8.1～30.4 週間）及びコホート 2 が 7.0 週間（95%信頼区間: 4.1～8.1 週間）であり、コホート 1 がコホート 2 の 2 倍を超えていた。

15.5.4 奏効持続期間

最初の 3 サイクルの治療期間中に奏効を達成した 182 名の FLT3-ITD 陽性被験者で、奏効持続期間の中央値はコホート 1 が 15.1 週間（95%信頼区間: 12.1～18.4 週間）及びコホート 2 が 12.1 週間（95%信頼区間: 10.0～18.4 週間）であり、コホート 1 がコホート 2 と比較してわずかに長かった。

最初の 3 サイクルの治療期間中に奏効を達成した 38 名の FLT3-ITD 陰性被験者で、奏効持続期間の中央値はコホート 1 が 12.4 週間（95%信頼区間: 8.3～30.4 週間）及びコホート 2 が 7.9 週間（95%信頼区間: 6.3～12.1 週間）であり、コホート 1 がコホート 2 と比較してわずかに長かった。

15.5.5 無病生存期間

最初の 3 サイクルの治療期間中に CRc を達成した 122 名の FLT3-ITD 陽性被験者で、DFS の中央値はコホート 1 が 12.1 週間（95%信頼区間: 6.1～14.3 週間）及びコホート 2 が 12.9 週間（95%信頼区間: 9.4～19.1 週間）であり、両コホートで同程度であった。

最初の 3 サイクルの治療期間中に CRc を達成した 24 名の FLT3-ITD 陰性被験者で、DFS の中央値は、コホート 1 が 20.4 週間（95%信頼区間: 8.1～26.1 週間）及びコホート 2 が 7.0 週間（95%信頼区間: 5.0～8.1 週間）であり、コホート 1 がコホート 2 と比較して長かった。

15.5.6 全生存期間の解析

15.5.6.1 全生存期間

FLT3-ITD 陽性被験者で、OS の中央値はコホート 1 が 25.4 週間（95%信頼区間: 21.3～29.7 週間）及びコホート 2 が 24.0 週間（95%信頼区間: 21.1～27.1 週間）であり、両コホートで類似していた。

FLT3-ITD 陰性被験者では、OS の中央値は、コホート 1 が 19.1 週間（95%信頼区間: 12.0～29.4 週間）及びコホート 2 が 25.1 週間（95%信頼区間: 18.1～37.0 週間）であった。

15.5.6.2 移植により中止となった被験者を打ち切りとした全生存期間

HSCT 実施のため中止となった被験者を、移植による中止時点で打ち切りとしたときの Kaplan-Meier 法による OS は以下のとおりであった。

FLT3-ITD 陽性被験者で、OS の中央値はコホート 1 が 25.3 週間（95%信頼区間: 21.3～28.7 週間）及びコホート 2 が 21.1 週間（95%信頼区間: 17.9～24.6 週間）であった。

FLT3-ITD 陰性被験者で、OS の中央値はコホート 1 が 19.1 週間（95%信頼区間: 12.0～29.9 週間）及びコホート 2 が 21.3 週間（95%信頼区間: 14.3～25.6 週間）であった。

15.5.6.3 造血幹細胞移植の状態別の全生存期間

コホート 1 の FLT3-ITD 陽性被験者 112 名において、キザルチニブ投与後に 11 名が HSCT に移行し、101 名が HSCT に移行しなかった。OS 中央値は、HSCT に移行した被験者で 32.7 週間（95%信頼区間: 25.4～42.1 週間）及び HSCT に移行しなかった被験者で 24.9 週間（95%信頼区間: 20.3～28.7 週間）であった。コホート 2 の FLT3-ITD 陽性被験者 136 名において、キザルチニブ投与後に 47 名が HSCT に移行し、89 名が HSCT に移行しなかった。OS 中央値は、HSCT に移行した被験者で 34.1 週間（95%信頼区間: 26.0～49.0 週間）及び HSCT に移行しなかった被験者で 18.4 週間（95%信頼区間: 15.0～22.7 週間）であった。

コホート 1 の FLT3-ITD 陰性被験者 44 名において、キザルチニブ投与後に HSCT に移行した被験者は 1 名のみであり、43 名が HSCT に移行しなかった。したがって、HSCT に移行しなかった被験者での OS 中央値は、コホート 1 の FLT3-ITD 陰性被験者全体と同じ（19.0 週間）であった。コホート 2 の FLT3-ITD 陰性被験者 40 名において、キザルチニブ投与後に 14 名が HSCT に移行し、26 名が HSCT に移行しなかった。OS 中央値は、HSCT に移行した被験

者では未到達で、HSCT に移行しなかった被験者で 19.2 週間（95%信頼区間: 11.7～24.7 週間）であった。

キザルチニブ投与後に奏効を達成し HSCT に移行できた被験者の OS は 10.0 週間長く、2 年間を超えて生存した被験者も認められた。

15.5.7 病勢コントロール期間

FLT3-ITD 陽性被験者で、病勢コントロール期間の中央値はコホート 1 が 14.1 週間（95%信頼区間: 12.1～16.3 週間）及びコホート 2 が 8.3 週間（95%信頼区間: 7.9～10.1 週間）であった。

FLT3-ITD 陰性被験者で、病勢コントロール期間の中央値はコホート 1 が 14.3 週間（95%信頼区間: 6.1～24.3 週間）及びコホート 2 が 10.0 週間（95%信頼区間: 8.3～10.1 週間）であった。

15.5.8 複合完全寛解達成までの時間

最初の 3 サイクルの治療期間中に CRc を達成した 122 名の FLT3-ITD 陽性被験者で、CRc 達成までの時間の中央値は、コホート 1 が 4.3 週間（95%信頼区間: 4.1～6.3 週間）及びコホート 2 が 4.1 週間（95%信頼区間: 4.1～4.3 週間）であり、両コホートで同程度であった。

最初の 3 サイクルの治療期間中に CRc を達成した 24 名の FLT3-ITD 陰性被験者で、CRc 達成までの時間の中央値は、コホート 1 が 8.0 週間（95%信頼区間: 4.1～10.3 週間）及びコホート 2 が 4.1 週間（95%信頼区間: 2.1～8.1 週間）であり、コホート 1 がコホート 2 の約 2 倍であった。

15.5.9 奏効達成までの時間

最初の 3 サイクルの治療期間中に奏効を達成した 182 名の FLT3-ITD 陽性被験者で、奏効達成までの時間の中央値は、コホート 1 が 4.1 週間（95%信頼区間: 4.0～4.3 週間）及びコホート 2 が 4.1 週間（95%信頼区間: 3.7～4.1 週間）であり、両コホートで同程度であった。

最初の 3 サイクルの治療期間中に奏効を達成した 38 名の FLT3-ITD 陰性被験者で、奏効達成までの時間の中央値は、コホート 1 が 2.6 週間（95%信頼区間: 2.1～8.1 週間）及びコホート 2 が 3.3 週間（95%信頼区間: 2.1～4.1 週間）であり、両コホートで同程度であった。

15.6 薬物動態の結果

キザルチニブ及び AC886 の薬物動態解析は、再分析（incurred sample reanalysis: ISR）で変動が認められたこと、及び薬物動態解析用の血漿試料の取り扱い上の問題が認められたため、申請用の資料としないこととした。

15.7 薬力学の結果

キザルチニブは、AML 患者の末梢血中の標的である FLT3 のリン酸化及び下流シグナルタ

ンパクである STAT5 を減少させた。さらに、キザルチニブは、FLT3 及び STAT5 よりも弱いが、KIT のリン酸化を減少させた。用量コホート間では FLT3 及び STAT5 のリン酸化レベルの投与後の変化量に有意な差は認められなかったが、FLT3-ITD 陽性被験者では FLT3-ITD 陰性被験者と比較して有意な差が認められた。FLT3-ITD 陽性被験者では、FLT3-ITD 陰性被験者と比較して、FLT3 及び STAT5 のリン酸化阻害の程度は有意に高かった。

血漿中 FLT3 リガンドのレベルは、キザルチニブ投与により投与前レベルと比較して概ね有意に上昇し、FLT3-ITD 陽性被験者で FLT3-ITD 陰性被験者と比較して上昇の程度が高かった。3 用量間でリガンドのレベルの投与前値からの変化量に意味のある差は認められなかった。

15.8 安全性の結果

15.8.1 投与状況

治験薬の投与状況を表 2.7.6.15-9 に示す。

概して、FLT3-ITD 陽性被験者で FLT3-ITD 陰性被験者と比較してキザルチニブへの曝露が高かった（投与期間中央値、FLT3-ITD 陽性被験者: 10.8 週間、FLT3-ITD 陰性被験者: 8.5 週間）。コホート別では、投与期間の中央値はコホート 1 が 13.9 週間、コホート 2 が 9.0 週間であり、コホート 1 がコホート 2 と比較してキザルチニブへの曝露が高かった。これは恐らく比較的若い被験者からなるコホート 2 では HSCT 移行率が高かったためと考えられた。

表 2.7.6.15-9 治験薬の投与状況－すべての投与（安全性解析対象集団、すべての被験者）: AC220-002 試験

Variable	Cohort 1 (N = 157)	Cohort 2 (N = 176)	Total (N = 333)
Number of Doses per Subject			
Mean (SD)	119.4 (108.23)	84.0 (93.07)	100.7 (101.90)
Median	92.0	61.0	69.0
Min, Max	2, 531	3, 712	2, 712
Dosing Duration (weeks)			
Mean (SD)	17.7 (15.87)	12.8 (14.48)	15.1 (15.33)
Median	13.9	9.0	10.4
Min, Max	0, 77	0, 108	0, 108
Cumulative Dose (mg)			
Mean (SD)	12729.9 (11975.02)	9796.2 (10881.94)	11179.4 (11486.98)
Median	9270.0	6872.5	7650.0
Min, Max	270, 60075	270, 96120	270, 96120
Average Daily Dose (mg/day)			
Mean (SD)	109.5 (30.02)	117.9 (31.46)	114.0 (31.03)
Median	99.9	132.8	109.3
Min, Max	60, 200	60, 200	60, 200
Average Dose Intensity[a] (mg/day)			
Mean (SD)	87.0 (32.16)	89.9 (35.33)	88.5 (33.85)
Median	82.6	87.2	84.4
Min, Max	10, 189	10, 204	10, 204
Average Relative Dose Intensity[b] (%)			
Mean (SD)	76.1 (22.80)	74.6 (23.55)	75.3 (23.17)
Median	76.9	75.0	75.7
Min, Max	7, 142	10, 138	7, 142

a: Dose intensity is calculated as the cumulative dose for each cycle divided by 28 days. Average dose intensity is the

average of the dose intensity (ADI) across all cycles. See SAP section 9.3.1 for details.
b: Average relative dose intensity (ARDI, %) is defined as the ADI/planned dose. See SAP section 9.3.1 for details.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3） Table 28

15.8.2 有害事象・副作用の分析

15.8.2.1 有害事象

15.8.2.1.1 有害事象の要約

治療中に発現した有害事象の要約を表 2.7.6.15-10 に示す。

本試験では、キザルチニブ投与による忍容性は良好で、疾患に関連しない治験薬投与中止はほとんど認められなかった。発現した有害事象の多くは Grade 3 以下であった。心電図 QT 延長を除けば、ほとんどの有害事象は、血液およびリンパ系障害、感染症および寄生虫症及び臨床検査の器官別大分類（system organ class: SOC）に属する事象であり、これらの事象は、本試験の対象患者において発現が予想され得るものと考えられた。また、これらのキザルチニブ投与により発現した有害事象は、骨髄抑制下の進行した白血病患者で見られる事象と判別することは困難である。

表 2.7.6.15-10 有害事象の要約（安全性解析対象集団）: AC220-002 試験

Adverse Event Category[d]	Cohort 1 (N = 157)	Cohort 2 (N = 176)	Total (N = 333)
Adverse Event	157 (100)	176 (100)	333 (100)
Grade ≥3 Adverse Event	150 (95.5)	154 (87.5)	304 (91.3)
Treatment-Related Adverse Event	146 (93.0)	159 (90.3)	305 (91.6)
AML-Related Adverse Event	149 (94.9)	166 (94.3)	315 (94.6)
Grade ≥3 Treatment-Related Adverse Event	116 (73.9)	113 (64.2)	229 (68.8)
Serious Adverse Event	134 (85.4)	136 (77.3)	270 (81.1)
Treatment-Related Serious Adverse Event	90 (57.3)	87 (49.4)	177 (53.2)
AML-Related Serious Adverse Event	119 (75.8)	118 (67.0)	237 (71.2)
Adverse Event Leading to Discontinuation	59 (37.6)	46 (26.1)	105 (31.5)
Treatment-Related Adverse Event Leading to Discontinuation	23 (14.6)	20 (11.4)	43 (12.9)
Adverse Event Leading to Dose Modification	48 (30.6)	46 (26.1)	94 (28.2)
Adverse Event Leading to Dose Interruption	61 (38.9)	43 (24.4)	104 (31.2)
Adverse Event Resulting in Death[a]	70 (44.6)	60 (34.1)	130 (39.0)
Treatment-Related Adverse Event Resulting in Death[a]	10 (6.4)	8 (4.5)	18 (5.4)
Early Treatment-Related Death[b]	4 (2.5)	4 (2.3)	8 (2.4)
Death On-study or in Follow-up[c]	142 (90.4)	154 (87.5)	296 (88.9)

AEs = adverse event(s); CRc = composite complete remission; eCRF = electronic case report form(s);
CTCAE = common terminology criteria for adverse events
Note: Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each category, subjects are included only once, even if they experienced multiple events in that category Subjects can be counted in more than one category
a: Includes all deaths reported as AEs with CTCAE grade 5 or with an outcome of fatal.
b: All treatment-related deaths prior to the end of Cycle 3 with a 3-day window (Cycle 3 end date + 3 days), unless the death was following a CRc response assessed by the investigator.
c: Includes any reported death throughout the study, including those collected in the follow-up phase of the study not reported on the AE eCRF.
d: Subjects can be counted in more than one category.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3） Table 10.1

15.8.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

すべての有害事象を付録 表 2.7.6.15-11 及び付録 表 2.7.6.15-12 に、いずれかのコホートで 10%以上に認められた有害事象を付録 表 2.7.6.15-13 に示す。

比較的よく見られた有害事象（全体で 25%以上に発現）は、333 名中、悪心 178 名（53.5%）、発熱性好中球減少症 139 名（41.7%）、下痢 136 名（40.8%）、嘔吐 131 名（39.3%）、疲労 113 名（33.9%）、発熱 103 名（30.9%）、貧血 98 名（29.4%）、心電図 QT 延長 98 名（29.4%）、末梢性浮腫 91 名（27.3%）、及び食欲減退 90 名（27.0%）であった。

心電図 QT 延長を除き、これらの事象は、進行した白血病患者で予想される事象であった。発現率が高かった非血液毒性の多くは、軽度又は中等度（Grade 1 又は 2）で、非重篤であり、治験薬の投与中止に至らなかった。

Grade 3 又は 4 で 10%以上に認められた有害事象を付録 表 2.7.6.15-14 に示す。

15.8.2.2 副作用

副作用の発現状況を付録 表 2.7.6.15-15 及び付録 表 2.7.6.15-16 に示す。

比較的よく見られた副作用（全体で 25%以上に発現）は、333 名中、悪心 130 名（39.0%）、心電図 QT 延長 96 名（28.8%）、疲労 88 名（26.4%）、嘔吐 87 名（26.1%）、及び貧血 84 名（25.2%）であった。

Grade 3 又は 4 で 10%以上に認められた副作用を付録 表 2.7.6.15-17 に示す。

15.8.2.3 死亡

死亡に至った有害事象を付録 表 2.7.6.15-18 に示す。死亡の叙述は、治験総括報告書に示した。

試験期間中及び追跡調査期間中の死亡はほとんどが原疾患によるもので、キザルチニブ投与との因果関係なしと判定された。死亡に至った有害事象は 333 名中 130 名（39.0%）で認められ、コホート 1 で 70 名（44.6%）及びコホート 2 で 60 名（34.1%）であった。死亡に至った副作用は 333 名中 18 名（5.4%）に認められ、コホート 1 で 10 名（6.4%）及びコホート 2 で 8 名（4.5%）であった。

15.8.2.4 重篤な有害事象

3 名以上に発現した重篤な有害事象を付録 表 2.7.6.15-19 に示す。重篤な有害事象の叙述は、治験総括報告書に示した。

重篤な有害事象は 333 名中 270 名（81.1%）に認められた。重篤な有害事象は、コホート 1 で 134 名（85.4%）、コホート 2 で 136 名（77.3%）に認められ、コホート 1 がコホート 2 と比較して発現率が高かった。これは、コホート 1 の被験者の年齢がコホート 2 と比較して高かったためと思われる。比較的よく見られた重篤な有害事象（全体で発現率が 10%以上）は、肺炎（全体: 40 名、12.0%、コホート 1: 24 名、15.3%、コホート 2: 16 名、9.1%）、発熱性好中球減少症（全体: 126 名、37.8%、コホート 1: 60 名、38.2%、コホート 2: 66 名、37.5%）、

及び心電図 QT 延長（全体: 33 名、9.9%、コホート 1: 17 名、10.8%、コホート 2: 16 名、9.1%）であった。SOC が心臓障害に分類された重篤な有害事象は心房細動のみで、発現率は 10%未満であった。

15.8.2.5 投与中止に至った有害事象

全体で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を付録 表 2.7.6.15-20 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は約 30%の被験者で認められた。最も発現率の高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、両コホートとも、急性骨髄性白血病であった。その他の治験薬の投与中止に至った有害事象は、両コホートとも発現率は 3%以下であった。

15.8.2.6 その他の重要な有害事象

15.8.2.6.1 心事象

キザルチニブ塩酸塩 200 mg／日を投与された被験者は 17 名のみであったが、12 名（70.6%）に 480 msec を超える QTcF が認められ、13 名（76.5%）に 60 msec を超える QTcF のベースラインからの変化が認められた。このため治験実施計画書改訂第 [redacted] 版で投与量を男性 135 mg／日、女性 90 mg／日に減量した。キザルチニブ塩酸塩 90 又は 135 mg／日を投与された被験者では 480 msec を超える QTcF はそれぞれ 42.6%及び 35.6%に認められた。

心事象（SOC が心臓障害、一般・全身障害および投与部位の状態、神経系障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害、及び臨床検査に属する有害事象から心臓の安全性に関連した事象を統合）は 61.0%の被験者で認められ、多くは Grade 1 又は 2 であった。重篤な有害事象で発現率が高かったのは、心電図 QT 延長 33 名（9.9%）及び心房細動 11 名（3.3%）であった。注目すべきは、キザルチニブ塩酸塩 90 mg／日を投与された 1 名（6[redacted] 歳白人女性）に認められた重篤な有害事象である Grade 4 の心電図 QT 延長、呼吸停止、及び治験薬の投与中止に至った有害事象であるトルサード ド ポアントであった。当該被験者の異なる 2 時点で測定した心電図で、QTcF は 511 msec 及び 410 msec であった。翌日、トルサード ド ポアントが複数回短時間（5 秒未満）に認められ、トルサード ド ポアント発現前に測定した心電図の QTcF は 543 msec 及び 480 msec であった。臨床検査値では心筋障害は示されなかった。キザルチニブによりトルサード ド ポアントが発現した可能性はあるが、低カルシウム血症、低血清カリウム値、トルサード ド ポアントと関連する 2 剤（ボリコナゾール及びレボフロキサシン）の投与、少し前に呼吸停止が 2 回発現していたこと、及び被験者が衰弱状態であったことと著しい交絡が認められる。

心電図 QT 延長に伴う死亡は認められなかった。

15.8.2.6.2 肝胆道系障害

キザルチニブ投与による臨床的に重要な肝及び腎機能に関連する臨床検査値の変化は認められなかった。肝不全による死亡が 2 名に認められた。1 名は 6[redacted] 歳の白人男性で、重篤な有

害事象である Grade 5 の肝不全のため死亡した。治験責任医師により、本事象は治験薬投与との因果関係を否定できないと判定された。もう 1 名は 7[redacted]歳の白人女性で、重篤な有害事象である Grade 5 の急性肝不全のため死亡した。治験責任医師により、本事象は治験薬投与との因果関係なしと判定された。両被験者は FLT3-ITD 陽性のコホート 1 であった。

15.8.2.6.3 造血血球減少

本試験の被験者に骨髄抑制（好中球減少症、貧血、血小板減少症、及び汎血球減少症など）が認められ、これが感染症及び出血の原因となっている可能性がある。全体で発現率が 10%以上であった血球減少と関連する有害事象は、333 名中、発熱性好中球減少症 139 名（41.7%）、貧血 98 名（29.4%）、血小板減少症 52 名（15.6%）、及び好中球減少症 38 名（11.4%）であった。本試験において認められた好中球絶対数及び血小板の回復遅延又は抑制継続は、部分的には、原疾患及び前治療と関連する血液系の抑制が原因となっている可能性がある。その結果発現する感染症及び出血は重度で、死亡に至ることもある。治験薬の投与中断に至った主な有害事象は発熱性好中球減少症であった。骨髄抑制は、抗生物質、抗真菌薬、血液成分輸血及び用量調整により管理できる。

15.8.2.6.4 出血

出血は 333 名中 198 名（59.5%）に認められ、コホート 1 では 101 名（64.3%）であり、コホート 2 の 97 名（55.1%）と比較して高かった。全体で発現率が 10%以上であった有害事象は、鼻出血が 58 名（17.4%）及び点状出血が 61 名（18.3%）であった。鼻出血はコホート 1 及びコホート 2 で同数に認められ、点状出血はコホート 1 でコホート 2 と比較して多くの被験者に認められた。

15.8.2.6.5 感染症

感染症は 333 名中 243 名（73.0%）と多くの被験者で認められ、コホート 1 が 119 名（75.8%）で、コホート 2 の 124 名（70.5%）と比較して発現率が高かった。主な感染症は、両コホートとも肺炎であった。ほとんどの事象は、治験薬の変更なく又は治験薬の投与中断により消失した。

15.8.3 臨床検査値及びバイタルサイン

収縮期血圧、拡張期血圧、及び体温のベースライン値、平均値又は最終値の要約統計量からは、臨床的に重要な傾向は認められなかった。心拍数の平均値はベースライン値に比べてわずかに減少した。

15.9 結論

有効性

- FLT3-ITD 遺伝子変異が陽性又は陰性の AML 被験者で、主要評価項目の CRc は、

FLT3-ITD 陽性被験者で 122 名（49.2%）、FLT3-ITD 陰性被験者で 24 名（28.6%）が達成した。FLT3-ITD 変異が陽性か否かにかかわらず、CRc が認められた。

- キザルチニブを投与されたほとんどの FLT3-ITD 陽性被験者で早期に CRc が認められ、約 4 週間で CRc を達成した。
- 奏効持続期間は、FLT3-ITD 陽性被験者ではコホート 1 がコホート 2 と比較してわずかに長かったが、FLT3-ITD 陰性被験者ではコホート 1 とコホート 2 は同様であった。
- OS は、FLT3-ITD 陽性被験者では両コホート同様であった。FLT3-ITD 陰性被験者の OS 中央値は、コホート 2 がコホート 1 より長かった。
- 病勢をコントロールし、奏効を達成ができたことにより、コホート 1 の FLT3-ITD 陽性被験者 112 名中 11 名がキザルチニブ投与後に HSCT に移行でき、コホート 2 の FLT3-ITD 陽性被験者 136 名中 47 名が HSCT に移行できた。

安全性

- キザルチニブ塩酸塩を女性は 90 mg、男性は 135 mg 1 日 1 回連日投与したとき、両コホートで忍容性は良好であった。
- 個々の被験者ではキザルチニブ投与が原因であった可能性を否定できないものの、試験期間中の死因の大半は主に原疾患の悪性腫瘍に関連したものか、既知の AML 合併症に関連したものであった。
- 心電図で QTc 延長が認められたが、投与量を男性 135 mg／日、女性 90 mg／日に減量したことにより、QTc 延長の発現頻度は減少した。キザルチニブ投与により QTc 延長が発現した際には、治験薬の休薬及び用量減量により十分に管理でき、QTc 延長により治験薬の投与中止に至った被験者は 6 名のみであった。

16. AC220-A-J102 試験—A Phase 1b Clinical Study of Quizartinib (AC220)—Evaluation of the Safety and Pharmacokinetics of Quizartinib in Combination with Standard Induction and Consolidation Therapy in Japanese Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia—

…… 5.3.5.4-1

16.1 治験方法

表 2.7.6.16-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.16-1　試験方法の概略: AC220-A-J102 試験（1/3）

試験の目的	主要目的: • 初発の日本人急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia: 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塩酸塩を併用したときの安全性及び薬物動態を評価し、次相以降の用量を検討する。 副次目的: • キザルチニブ塩酸塩に関連するバイオマーカーの探索的研究 • 探索的な抗腫瘍効果の評価
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]日[redacted]
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）
選択基準・ 除外基準	主な選択基準: 1) 20 歳以上 75 歳以下の患者 2) 過去に下記以外の治療（キザルチニブも含む）を受けたことがない AML 患者（骨髄異形成症候群［myelodysplastic syndrome: MDS］の既往を有する AML 患者も含む） • 白血球除去療法 • 白血球数コントロールを目的としたヒドロキシカルバミドの投与 • 中枢神経浸潤に対する頭蓋放射線照射 • 予防的な髄腔内化学療法 • 増殖因子製剤又はサイトカインの支持的投与 3) 米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）パフォーマンスステータス（performance status: PS）が 2 以下の患者 4) 登録前 14 日間以内に実施した臨床検査で、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（upper limit of normal: ULN）の 2.5 倍以下、総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下、血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍以下又は推定糸球体濾過量が 50 mL/min/1.73 m^2 以上、血清カリウム、血清カルシウム（アルブミン補正値）、及び血清マグネシウムが基準値範囲内の患者 主な除外基準: 1) 急性前骨髄球性白血病と診断された患者 2) 慢性骨髄性白血病の急性転化期の患者（breakpoint cluster region-c-Abelson［BCR-ABL］融合遺伝子が陽性の患者） 3) 治療関連骨髄性腫瘍と診断された患者 4) 登録前 30 日間以内に他の治験薬が投与された患者又は治験医療機器を使用した患者 5) 下記を除く悪性腫瘍の既往を有する患者 • 十分に治療が行われたメラノーマ以外の皮膚癌 • 局所治療の実施後 2 年以上再発が認められておらず治癒したと考えられる粘膜内癌又は上皮内癌

表 2.7.6.16-1　試験方法の概略: AC220-A-J102 試験（2/3）

選択基準・ 除外基準（続き）	6) 心血管系疾患の既往（コントロール不良の狭心症又は心筋梗塞、ニューヨーク心臓病協会［New York Heart Association: NYHA］心機能分類でクラス III 以上の心不全の既往等）又は合併症（先天性 QT 延長症候群、完全左脚ブロック又は完全右脚ブロックを呈する等）を有する患者 7) 抗菌剤、抗ウイルス剤によるコントロールが不良な急性かつ活動性の感染症又は慢性かつ全身性の感染症を合併している患者 8) 活動性かつ臨床的に意義がある肝疾患（B 型肝炎、C 型肝炎等）を合併している患者 9) 登録前 14 日間以内に実施したヒト免疫不全ウイルス抗体検査結果が陽性の患者
試験デザイン	本試験は、20 又は 40 mg のキザルチニブ塩酸塩を標準的化学療法と併用する、非盲検、多施設共同、用量漸増（3 + 3 デザイン）、第 I 相試験である。 キザルチニブ塩酸塩の用量は、Level 1: 20 mg、Level 2: 40 mg とし、最大 2 サイクルの寛解導入療法及び最大 4 サイクルの地固め療法の標準的化学療法レジメンと併用して投与した。用量制限毒性（dose limiting toxicity: DLT）の定義に基づき、各 Level におけるキザルチニブの DLT を評価し、最大耐用量（maximum tolerated dose: MTD）を決定することとした。
計画時被験者数	6～18 名（各 Level 3～9 名）
治験薬	キザルチニブ塩酸塩錠 20 mg: 1 錠中にキザルチニブ塩酸塩 20 mg を含有する白色のフィルムコーティング錠（ロット番号: 5107）
用法・用量 投与期間	キザルチニブ塩酸塩の用量は 20 又は 40 mg とし、1 日 1 回、毎朝空腹時（食事の 1 時間以上前又は食事の 2 時間以上後）に経口投与した。28 日間を 1 サイクル（うちキザルチニブは 14 日間の連日投与）とし、寛解導入療法を最大 2 サイクル、地固め療法を最大 4 サイクル実施した。 寛解導入療法: アントラサイクリン系薬剤はダウノルビシン又はイダルビシンのいずれか一方を選択し、サイクル 1 とサイクル 2 で同じ薬剤を用いた。 サイクル 1（”7 + 3”） • シタラビン: Day 1～Day 7 に 1 日量 100 mg/m^2 を静脈内投与 • ダウノルビシン: Day 1～Day 3 に 1 日量 60 mg/m^2 を静脈内投与 又は、イダルビシン: Day 1～Day 3 に 1 日量 12 mg/m^2 を静脈内投与 • キザルチニブ塩酸塩: Day 8～Day 21 に 1 日量 20 又は 40 mg を投与 サイクル 2 サイクル 1 と同じ内容（”7 + 3”）、又は下記のレジメン（”5 + 2”）とした。 • シタラビン: Day 1～Day 5 に 1 日量 100 mg/m^2 を投与 • ダウノルビシン: Day 1～Day 2 に 1 日量 60 mg/m^2 を投与 又は、イダルビシン: Day 1～Day 2 に 1 日量 12 mg/m^2 を投与 • キザルチニブ塩酸塩: Day 6～Day 19 に 1 日量 20 又は 40 mg を投与 地固め療法: • シタラビン: Day 1、Day 3、Day 5 にそれぞれ 12 時間ごとに計 6 回、登録時の年齢が 60 歳未満の被験者には 3.0 g/m^2、60 歳以上の被験者には 1.5 g/m^2 を投与 • キザルチニブ塩酸塩: Day 6～Day 19 に 1 日量 20 又は 40 mg を投与
評価項目	有効性: 骨髄所見並びに末梢血中の好中球数及び血小板数による抗腫瘍効果 薬物動態: キザルチニブ及び活性代謝物 AC886 の血漿中濃度、並びに薬物動態パラメータ

表 2.7.6.16-1　試験方法の概略: AC220-A-J102 試験（3/3）

評価項目（続き）	薬力学: 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）の有無、KIT 遺伝子変異の有無、血液中 FLT3 タンパク質リン酸化レベル、血液中 signal transducer and activator of transcription 5（STAT5）タンパク質リン酸化レベル、血液中 KIT タンパク質リン酸化レベル、血漿中キザルチニブによる FLT3 タンパク質のリン酸化阻害活性 安全性: 有害事象、臨床検査値、体重、バイタルサイン、12 誘導心電図 なお、quizartinib-related TEAE を本項では副作用と記載した。
評価スケジュール	表 2.7.6.16-2 及び表 2.7.6.16-3 参照
統計解析手法	有効性: 最良総合効果、複合完全寛解（composite complete remission: CRc）（完全寛解［complete remission: CR］＋ 好中球未回復の CR［complete remission with incomplete hematologic recovery: CRi］＋ 血小板未回復の CR［complete remission with incomplete platelet recovery: CRp］）率、及び奏効率（CRc＋ 部分寛解［partial remission: PR］）の頻度表を 95%信頼区間とともに示した。95%信頼区間は Wilson score 法を用いて算出した。 濃度-QT 間隔関連性: Fridericia の式を用いて補正された QT 間隔（corrected QT interval using the Fridericia's formula: QTcF）のベースラインからの変化（ΔQTcF）と血漿中キザルチニブ濃度との相関性を線形混合効果モデルにより推定した。また、ΔQTcF と血漿中 AC886 濃度との相関性を同様に解析した。

表 2.7.6.16-2　評価スケジュール（寛解導入療法）: AC220-A-J102 試験

				サイクル 1											サイクル 2										
		同意取得日	登録日	Day 1	Day 2	Day 3	Day 7	Day 8	Day 9	Day 11	Day 15	Day 21	Day 22	Day 28	Day 1	Day 2	Day 3	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 15	Day 19	Day 21	Day 28
同意取得		●																							
被験者登録			●																						
治験薬及び併用薬投与※																									
7＋3	キザルチニブ							←				→									→				
	シタラビン			←			→								←					→					
	ダウノルビシン又はイダルビシン			●	●	●									●	●	●								
5＋2	キザルチニブ							←				→							→				→		
	シタラビン			←			→								←				→						
	ダウノルビシン又はイダルビシン			●	●	●									●	●									
被験者背景の確認			●																						
既往歴、合併症の確認			●																						
バイタルサイン測定※※		● 登録前 7 日以内		●a)				●b)	●		●c)	●b)	●	●e)	●a)!				5+2●c)		7+3●c)	●	5+2●	7+3●	●e)
体重測定		● 登録前 7 日以内		●a)				●				●		●e)	●a)!										●e)
ECOG PS 判定		● 登録前 7 日以内		●a)				●				●		●e)	●a)!				5+2●		7+3●		5+2●	7+3●	●e)
12 誘導心電図測定※※		● 登録前 14 日以内		●a)				●b)	●		●c)	●b)	●	●e)	●a)!				5+2●c)		7+3●c)	●	5+2●	7+3●	●e)
臨床検査（血液、生化学、尿）※※		● 登録前 14 日以内		●a)				●			●	●		●e)	●a)!				5+2●		7+3●	●	5+2●	7+3●	●e)
妊娠検査		◎ 登録前 14 日以内																							
骨髄所見（抗腫瘍効果）の評価		● 登録前 14 日以内										●f)												●f)	
HIV 抗体の検査		● 登録前 14 日以内																							
外部測定	薬物動態							●d)	●		●c)	●d)	●	●											
	FLT3-ITD、KIT の遺伝子変異		●a)																						
	FLT3 等の血液中タンパク質リン酸化レベル							●b)	●		●	●													
	血漿中キザルチニブによる FLT3 タンパク質のリン酸化阻害活性							●b)	●		●	●													
併用薬、併用療法の確認				←																					→
有害事象の確認				←																					→

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, PS = performance status, HIV = human immunodeficiency virus, FLT3 = FMS-like tyrosine kinase 3, ITD = internal tandem duplication, CYP = cytochrome P450, QTc = corrected QT interval

● 必須、◎ 該当する被験者のみ実施
a) シタラビン及びアントラサイクリン系薬剤の投与開始前
b) 服用前、服用 2 時間後（±10 分）、服用 4 時間後（±10 分）、服用 6 時間後（±10 分）
c) 服用前、服用 2 時間後（±10 分）、服用 4 時間後（±10 分）
d) 服用前、服用 30 分後（±10 分）、服用 1 時間後（±10 分）、服用 2 時間後（±10 分）、服用 4 時間後（±10 分）、服用 6 時間後（±10 分）
e) −3 日～当日
f) 各サイクル Day 21（必要に応じて Day 42 までの間に追加で行うことも可）
※ 寛解導入療法のサイクル 2 は、サイクル 1 と同様の内容（”7＋3”）又は表に示す投与スケジュール（”5＋2”）を実施する。
※※ キザルチニブ服用開始後に QT/QTc 間隔を延長する可能性がある薬剤又は CYP3A の強い阻害剤を使用した場合、これらの薬剤の使用開始日～使用終了日はキザルチニブの服用を中断する。キザルチニブの服用再開日以降、以下のタイミングでそれぞれ検査を実施する。
① 服用再開日のキザルチニブ服用前　：バイタルサイン測定、12 誘導心電図測定、臨床検査
② 服用再開日のキザルチニブ服用 2 時間後（±10 分）　：バイタルサイン測定、12 誘導心電図測定
③ 服用再開日を 1 日目として 4 日目（±1 日）のキザルチニブ服用前　：バイタルサイン測定、12 誘導心電図測定
④ 服用再開日を 1 日目として 8 日目（±1 日）のキザルチニブ服用前　：バイタルサイン測定、12 誘導心電図測定
⑤ 服用再開日を 1 日目として 11 日目（±1 日）のキザルチニブ服用前　：バイタルサイン測定、12 誘導心電図測定
⑥ 服用再開日を 1 日目として 15 日目（±1 日）のキザルチニブ服用前　：バイタルサイン測定、12 誘導心電図測定
! サイクル 1 Day 28 を 0 として+7 日目までにサイクル 2 を開始する場合、サイクル 2 Day 1 の検査は実施不要とする。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-1）Appendix 16.1.1

表 2.7.6.16-3　評価スケジュール（地固め療法）: AC220-A-J102 試験（1/2）

		サイクル 1									サイクル 2 以降									
	投与開始前	Day 1	Day 3	Day 5	Day 6	Day 7	Day 13	Day 19	Day 21	Day 28	Day 1	Day 3	Day 5	Day 6	Day 13	Day 19	Day 21	Day 28	中止時	後観察期間
同意取得	●																			
被験者登録																				
治験薬及び併用薬投与																				
キザルチニブ					←			→						←		→				
シタラビン		●●	●●	●●							●●	●●	●●							
被験者背景の確認																				
既往歴、合併症の確認																				
バイタルサイン測定※※		●a)			●b)		●c)	●		●d)	●a)!			●	●	●		●d)	●e)	●f)
体重測定		●a)			●			●		●d)	●a)!							●d)	●e)	●f)
ECOG PS 判定		●a)			●			●		●d)	●a)!			●		●		●d)	●e)	●f)
12 誘導心電図測定※※		●a)			●b)		●c)	●		●d)	●a)!			●	●	●		●d)	●e)	●f)
臨床検査（血液、生化学、尿）※※		●a)			●		●	●		●d)	●a)!			●	●	●		●d)	●e)	●f)
妊娠検査	◎ 投与前 7 日以内																			
骨髄所見（抗腫瘍効果）の評価									●g)								●h)		●e)	
HIV 抗体の検査																				

表 2.7.6.16-3　評価スケジュール（地固め療法）: AC220-A-J102 試験（2/2）

			サイクル 1									サイクル 2 以降									
		投与開始前	Day 1	Day 3	Day 5	Day 6	Day 7	Day 13	Day 19	Day 21	Day 28	Day 1	Day 3	Day 5	Day 6	Day 13	Day 19	Day 21	Day 28	中止時	後観察期間
外部測定	薬物動態					●c)	●	●c)	●		●d)										
	FLT3-ITD、KIT の遺伝子変異																				
	FLT3 等の血液中タンパク質リン酸化レベル																				
	血漿中キザルチニブによる FLT3 タンパク質のリン酸化阻害活性																				
併用薬、併用療法の確認		◀	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	▶
有害事象の確認		◀	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	▶

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, PS = performance status, HIV = human immunodeficiency virus, FLT3 = FMS-like tyrosine kinase 3, ITD = internal tandem duplication, CYP = cytochrome P450, QTc = corrected QT interval

● 必須、◎ 該当する被験者のみ実施
a) シタラビンの投与開始前
b) 服用前、服用 2 時間後（±10 分）、服用 4 時間後（±10 分）、服用 6 時間後（±10 分）
c) 服用前、服用 2 時間後（±10 分）、服用 4 時間後（±10 分）
d) −3 日～当日
e) 治験中止の判断を下した日（−3 日～+7 日）
f) 治験薬最終投与日を 0 として 28 日目（±7 日）
g) サイクル 1 Day 21～Day 42（血球の回復が見られず実施できなかった場合は Day 43～Day 46 に実施する）
h) サイクル 2 及びサイクル 3 は必須としない（当該サイクルが最終サイクルではない場合）。
（サイクル 2 又はサイクル 3 が）最終サイクルの場合又はサイクル 4 は、Day 21 に実施する。
※※ キザルチニブ服用開始後に QT/QTc 間隔を延長する可能性がある薬剤／CYP3A の強い阻害剤を使用した場合、これらの薬剤の使用開始日～使用終了日はキザルチニブの服用を中断する。キザルチニブの服用再開日以降、以下のタイミングでそれぞれ検査を実施する。
① 服用再開日のキザルチニブ服用前　：バイタルサイン測定、12 誘導心電図測定、臨床検査
② 服用再開日のキザルチニブ服用 2 時間後（±10 分）　：バイタルサイン測定、12 誘導心電図測定
③ 服用再開日を 1 日目として 4 日目（±1 日）のキザルチニブ服用前　：バイタルサイン測定、12 誘導心電図測定
④ 服用再開日を 1 日目として 8 日目（±1 日）のキザルチニブ服用前　：バイタルサイン測定、12 誘導心電図測定
⑤ 服用再開日を 1 日目として 11 日目（±1 日）のキザルチニブ服用前　：バイタルサイン測定、12 誘導心電図測定
⑥ 服用再開日を 1 日目として 15 日目（±1 日）のキザルチニブ服用前　：バイタルサイン測定、12 誘導心電図測定
! 各サイクルの Day 28 を 0 として+7 日目までに次サイクルを開始する場合、次サイクルの Day 1 の検査は実施不要とする。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-1）Appendix 16.1.1

16.1.1 被験者数の設定根拠

本試験の被験者数は、各 Level 3～9 名、合計 6～18 名とした。抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインを参考に、各 Level の被験者数を最小 3 名とし、各 Level での DLT の発現状況により最大 9 名まで被験者を追加することとした。

16.1.2 用法・用量の設定根拠

海外で実施中の国際共同第 III 相試験（AC220-A-U302）において、初発の FLT3-ITD 陽性 AML 患者を対象に標準的化学療法にキザルチニブを併用投与している。AC220-A-U302 で規定している標準的化学療法及びキザルチニブの併用レジメンが日本人 AML 患者にとって安全かどうかを評価し、当該試験への日本の参加可否を決定するために本試験を実施した。したがって、本試験の標準的化学療法及びキザルチニブの用法・用量は、AC220-A-U302 の寛解導入療法及び地固め療法をもとに設定した。

AC220-A-U302 ではキザルチニブ塩酸塩 20～40 mg／日を標準的寛解導入療法及び地固め療法に併用することとしているため、本試験では、キザルチニブ塩酸塩の用量を Level 1: 20 mg／日、Level 2: 40 mg／日と設定した。

16.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.16-4 に示す。

Level 1（20 mg／日）に 4 名、Level 2（40 mg／日）に 3 名の合計 7 名が登録され、すべての被験者が治験薬（キザルチニブ）及び併用薬（シタラビン及びアントラサイクリン系薬剤）を投与された。Level 1（20 mg／日）の 2 名及び Level 2（40 mg／日）の 1 名が寛解導入療法を完了した。Level 1（20 mg／日）の他の 2 名は寛解導入療法のサイクル 2 終了時に CRc を達成しなかったため治験薬の投与を中止した（このうちの 1 名はサイクル 1 Day 21 の評価結果は CRi に該当したが、Day 39 の評価結果に基づき PR と判断された）。また、Level 2（40 mg／日）の 1 名は病勢進行のため、もう 1 名は CRc 達成後の再発のため寛解導入療法期で治験を中止した。

寛解導入療法を完了した Level 1（20 mg／日）の 2 名及び Level 2（40 mg／日）の 1 名に地固め療法として治験薬が投与され、Level 1（20 mg／日）の 1 名が地固め療法を完了した。Level 1（20 mg／日）及び Level 2（40 mg／日）の各 1 名は地固め療法のサイクル 2 の後に CRc を達成し、治験責任医師により HSCT を実施すべきと判断されたため、治験を中止した。

表 2.7.6.16-4　被験者の内訳: AC220-A-J102 試験（1/2）

	20 mg/day (N = 4) n (%)	40 mg/day (N = 3) n (%)	Total (N = 7) n (%)
Induction Phase			
Subjects enrolled	4	3	7
Subjects who received study treatment (study drug/coadministered drugs) of induction phase	4 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)

表 2.7.6.16-4　被験者の内訳: AC220-A-J102 試験（2/2）

	20 mg/day (N = 4) n (%)	40 mg/day (N = 3) n (%)	Total (N = 7) n (%)
Subjects who completed induction phase	2 (50.0)	1 (33.3)	3 (42.9)
Subjects who discontinued the study treatment during induction phase	2 (50.0)	2 (66.7)	4 (57.1)
Progressive Disease	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (14.3)
CR, CRp, or CRi not achieved at the end of Cycle 2 of Induction Phase	2 (50.0)	0 (0.0)	2 (28.6)
Relapse after CR, CRp, or CRi	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (14.3)
Consolidation Phase			
Subjects who received study treatment of consolidation phase	2 (50.0)	1 (33.3)	3 (42.9)
Subjects who completed consolidation phase	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
Subjects who discontinued the study treatment during consolidation phase	1 (25.0)	1 (33.3)	2 (28.6)
Investigator decision; Hematopoietic Stem Cell Transplant could be performed for the subject who CR, CRp, or CRi was achieved.	1 (25.0)	1 (33.3)	2 (28.6)

CR = complete remission, CRp = CR with incomplete platelet recovery, CRi = CR with incomplete hematologic recovery
Percentage is calculated using the number of subjects in enrolled subjects as the denominator.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-1） Table 7.1

16.3 解析対象

登録されたすべての被験者が有効性解析対象集団、薬物動態解析対象集団、薬力学解析対象集団、安全性解析対象集団、及び MTD 解析対象集団のすべての解析対象集団に採用された。

16.4 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.16-5 に示す。

年齢の平均値（標準偏差）は Level 1（20 mg／日）では 57.5（10.47）歳、Level 2（40 mg／日）では 53.7（17.10）歳であった。なお、本試験の登録時の年齢が 60 歳未満の被験者は、Level 1（20 mg／日）では 2 名、Level 2（40 mg／日）では 1 名であった。Level 1（20 mg／日）では男性が 2 名、女性が 2 名であり、Level 2（40 mg／日）では男性が 1 名、女性が 2 名であった。体重の平均値（標準偏差）は Level 1（20 mg／日）では 62.55（12.273）kg、Level 2（40 mg／日）では 55.27（4.801）kg であった。ECOG PS は Level 1（20 mg／日）では 0 が 3 名、1 が 1 名、Level 2（40 mg／日）では 0 が 2 名、1 が 1 名であった。

世界保健機関（World Health Organization: WHO）分類で、Level 1（20 mg／日）の 4 名のうち 2 名は特異的染色体異常を有する AML、1 名は骨髄異形成関連の変化を有する AML、及び 1 名は急性骨髄単球性白血病であった。Level 2（40 mg／日）の 3 名のうち 2 名は骨髄異形成関連の変化を有する AML、及び 1 名は分化型 AML であった。

FLT3 遺伝子型は、1 名（Level 2［40 mg／日］）が FLT3-ITD 陽性であったが、他の 6 名（Level 1［20 mg／日］の 4 名及び Level 2［40 mg／日］の 2 名）は FLT3-ITD 陰性であった。

表 2.7.6.16-5 被験者背景（すべての登録された被験者）: AC220-A-J102 試験

Parameter Statistic/Category	20 mg/day (N = 4)	40 mg/day (N = 3)	Total (N = 7)
Age at Informed Consent (years)			
n	4	3	7
Mean	57.5	53.7	55.9
Standard Deviation	10.47	17.10	12.51
Minimum	48	34	34
Median	57.0	62.0	62.0
Maximum	68	65	68
Age at Informed Consent (n, %)			
<18 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥18, <40 years	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (14.3)
≥40, <65 years	2 (50.0)	1 (33.3)	3 (42.9)
≥65, <75 years	2 (50.0)	1 (33.3)	3 (42.9)
≥75 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sex (n, %)			
Male	2 (50.0)	1 (33.3)	3 (42.9)
Female	2 (50.0)	2 (66.7)	4 (57.1)
Body weight (kg)			
n	4	3	7
Mean	62.55	55.27	59.43
Standard Deviation	12.273	4.801	9.907
Minimum	53.6	49.8	49.8
Median	57.95	57.20	57.80
Maximum	80.7	58.8	80.7
Body Mass Index (kg/m^2)			
n	4	3	7
Mean	24.30	21.75	23.21
Standard Deviation	2.566	0.854	2.323
Minimum	20.5	21.0	20.5
Median	25.45	21.55	22.68
Maximum	25.8	22.7	25.8
Body Mass Index (n, %)			
<25 kg/m^2	1 (25.0)	3 (100.0)	4 (57.1)
≥25 kg/m^2	3 (75.0)	0 (0.0)	3 (42.9)
FLT3-ITD status (n, %)			
Positive	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (14.3)
Negative	4 (100.0)	2 (66.7)	6 (85.7)
Complication[a] (n, %)			
Yes	4 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Medical history (n, %)			
Yes	2 (50.0)	2 (66.7)	4 (57.1)
No	2 (50.0)	1 (33.3)	3 (42.9)

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 and coadministered drugs.
Body Mass Index = Weight (kg) / Height $(m)^2$
a: If any symptoms were present at the time of informed consent, they were handled as complications.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-1） Table 7.2

16.5 有効性の結果

最良総合効果、CRc 率、及び奏効率を表 2.7.6.16-6 に示す。

CRc は、Level 1（20 mg／日）では 4 名中 3 名（75.0%）、及び Level 2（40 mg／日）では 3 名中 2 名（66.7%）で達成された。

骨髄穿刺液中の芽球数のベースラインからの最良変化率は、Level 1（20 mg／日）では −84.9%～−99.4%、Level 2（40 mg／日）では−85.5%～−95.7%の範囲であった。

本試験では、Level 2（40 mg／日）の 1 名（3[redacted]歳、女性）が FLT3-ITD 陽性であった。当該被験者は、Day 36（寛解導入療法のサイクル 1）に原疾患の悪化のため治療を中止した。

表 2.7.6.16-6 最良総合効果、複合完全寛解率、及び奏効率（有効性解析対象集団）：AC220-A-J102 試験

Best response, n (%)	20 mg/day (N = 4)	40 mg/day (N = 3)	Total (N = 7)
Complete remission (CR)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CR with incomplete platelet recovery (CRp)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CR with incomplete hematologic recovery (CRi)	3 (75.0)	2 (66.7)	5 (71.4)
Partial remission (PR)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
No response (NR)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (14.3)
Composite CR rate (CRc rate: CR + CRp + CRi)	3 (75.0)	2 (66.7)	5 (71.4)
95% CI[a]	(30.1, 95.4)	(20.8, 93.9)	(35.9, 91.8)
Response rate (CRc + PR)	4 (100.0)	2 (66.7)	6 (85.7)
95% CI[a]	(51.0, 100.0)	(20.8, 93.9)	(48.7, 97.4)

CI = confidence interval
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: 95% confidence interval based on Wilson score method.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-1） Table 8.1

16.6 薬物動態の結果

16.6.1 キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+ AC886

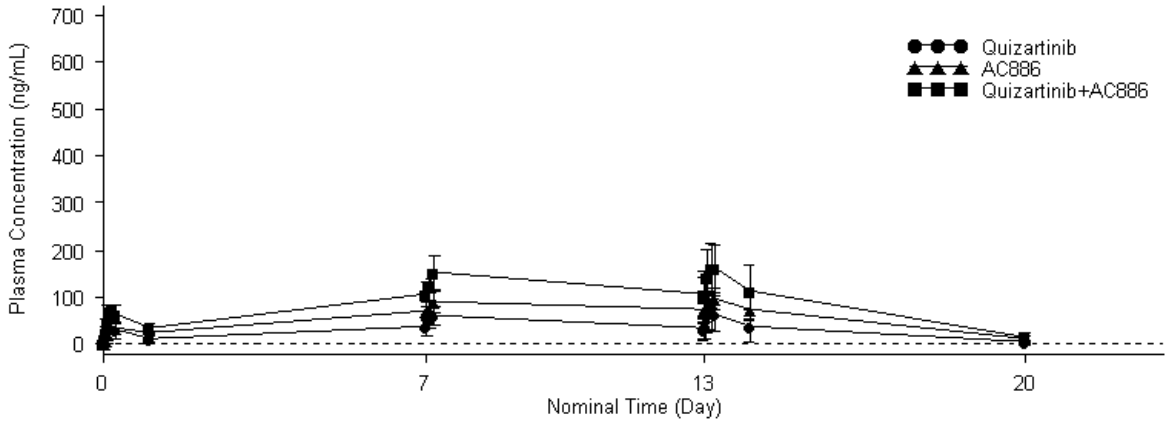
16.6.1.1 血漿中濃度

キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+ AC886 それぞれの血漿中濃度（算術平均値±標準偏差）の推移を投与量別に、寛解導入療法期を図 2.7.6.16-1、地固め療法期を図 2.7.6.16-2 に示す。

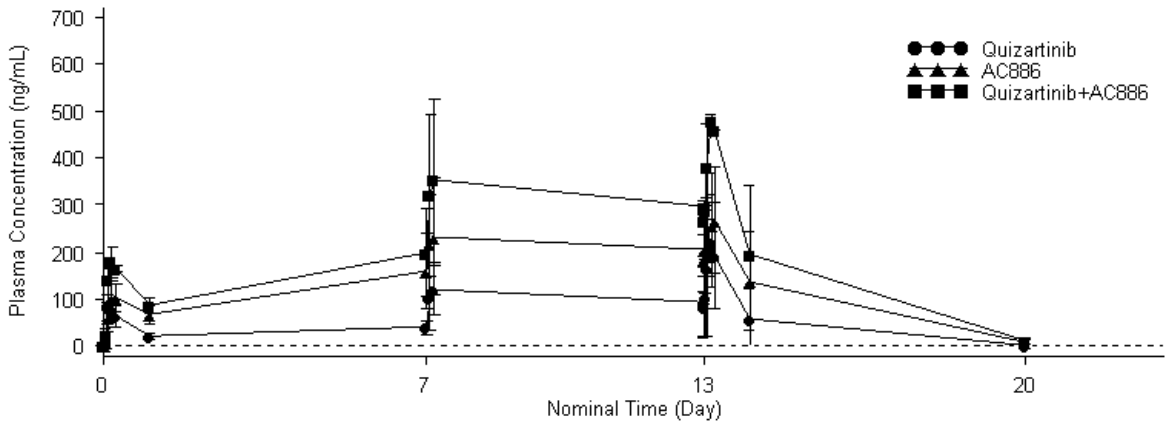
Level 1（20 mg／日）及び Level 2（40 mg／日）ともに、キザルチニブ投与 14 日目（寛解導入療法サイクル 1 Day 21）にはキザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度が定常状態に達した。

図 2.7.6.16-1　キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+ AC886 血漿中濃度推移（算術平均値±標準偏差）（寛解導入療法期）（薬物動態解析対象集団）：AC220-A-J102 試験

20 mg/day (N = 4)



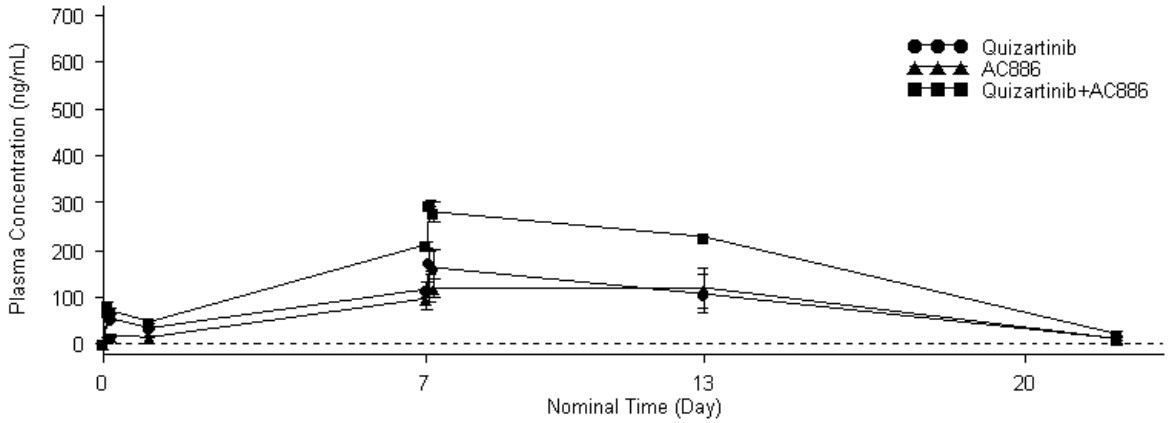
40 mg/day (N = 3)



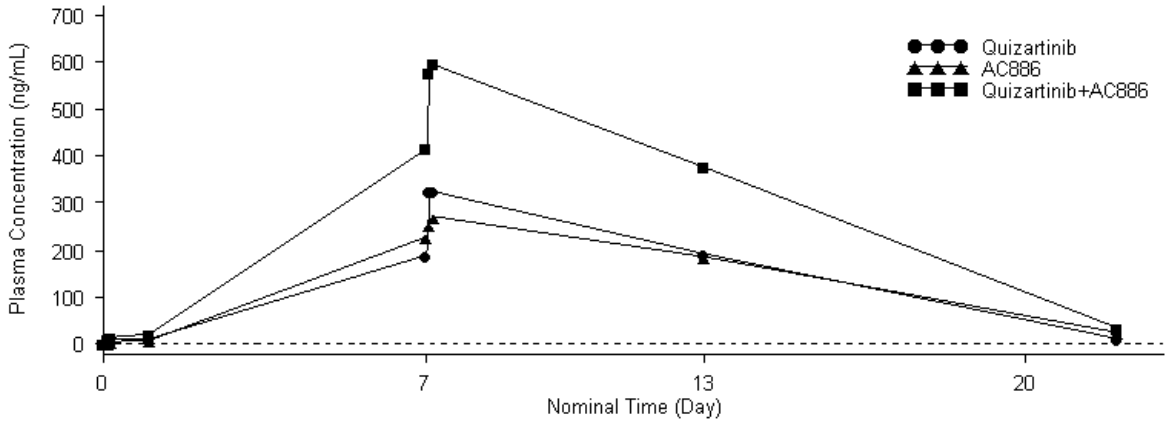
- - - -: Lower limit of quantification (0.500 ng/mL)
The starting point of 'Nominal Time (Day)' is the start time of quizartinib administration on Induction Phase Cycle 1 Day 8.
The time course of mean plasma concentrations (means±standard deviations) was described.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-1）Figure 9.5

図 2.7.6.16-2　キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+ AC886 血漿中濃度推移（算術平均値±標準偏差）（地固め療法期）（薬物動態解析対象集団）：AC220-A-J102 試験

20 mg/day (N = 4)



40 mg/day (N = 3)



- - - -: Lower limit of quantification (0.500 ng/mL)
The starting point of 'Nominal Time (Day)' is the start time of quizartinib administration on Consolidation Phase Cycle 1 Day 6.
The time course of mean plasma concentrations (means±standard deviations) was described.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-1）Figure 9.6

16.6.1.2　薬物動態パラメータ

キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+ AC886 それぞれの血漿中薬物動態パラメータを投与量別に、寛解導入療法の投与開始日（サイクル 1 Day 8）を表 2.7.6.16-7 に、投与 14 日目（サイクル 1 Day 21）を表 2.7.6.16-8 に示す。

寛解導入療法の投与開始日（サイクル 1 Day 8）の Cmax 及び AUCtau の平均値は、キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+ AC886 いずれも投与量増加に伴い増加した。キザルチニブの Tmax の中央値は Level 1（20 mg／日）及び Level 2（40 mg／日）でそれぞれ 3.03 時間及び 2.17 時間であり、AC886 の Tmax はそれぞれ 5.01 時間及び 6.08 時間であった。

また、寛解導入療法の投与 14 日目（サイクル 1 Day 21）の Cmax,ss 及び AUCtau,ss の平均値も、キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+ AC886 いずれも投与量増加に伴い増加した。寛解導入療法の投与開始日（サイクル 1 Day 8）に対する投与 14 日目（サイクル 1 Day 21）の Cmax 及び AUCtau の蓄積率の平均値（Level 2［40 mg／日］は評価可能な被験者 2 名の平均）は Level 1（20 mg／日）及び Level 2（40 mg／日）で同様であった。

表 2.7.6.16-7 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（寛解導入療法サイクル 1 Day 8）
（薬物動態解析対象集団）: AC220-A-J102 試験

Parameter	20 mg/day Cmax (ng/mL)	AUCtau (ng·h/mL)	Tmax (h)	MR (Cmax)	MR (AUCtau)	40 mg/day Cmax (ng/mL)	AUCtau (ng·h/mL)	Tmax (h)	MR (Cmax)	MR (AUCtau)
Quizartinib										
n	4	4	4	NC	NC	3	3	3	NC	NC
Mean	43.4	457	3.28	NC	NC	93.6	951	2.80	NC	NC
SD	10.5	235	2.21	NC	NC	24.3	308	1.18	NC	NC
AC886										
n	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3
Mean	37.3	573	4.53	0.913	1.48	108	1670	5.43	1.20	1.93
SD	9.23	181	1.90	0.322	0.671	36.3	388	1.21	0.475	0.835
Quizartinib + AC886										
n	4	4	4	NC	NC	3	3	3	NC	NC
Mean	77.7	1040	4.03	NC	NC	182	2640	4.79	NC	NC
SD	7.62	266	1.63	NC	NC	30.1	213	1.20	NC	NC

SD = standard deviation, NC = not calculated, MR = metabolite to parent ratio
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-1） Table 9.1

表 2.7.6.16-8 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（寛解導入療法サイクル 1 Day 21）
（薬物動態解析対象集団）: AC220-A-J102 試験

Parameter	20 mg/day Cmax,ss (ng/mL)	AUCtau,ss (ng·h/mL)	Tmax,ss (h)	Ctrough (ng/mL)	CLss/F (L/h)	AR (Cmax)	AR (AUCtau)	MR (Cmax)	MR (AUCtau)	40 mg/day Cmax,ss (ng/mL)	AUCtau,ss (ng·h/mL)	Tmax,ss (h)	Ctrough (ng/mL)	CLss/F (L/h)	AR (Cmax)	AR (AUCtau)	MR (Cmax)	MR (AUCtau)
Quizartinib																		
n	4	4	4	4	4	4	4	NC	NC	2	2	2	2	2	2	2	NC	NC
Mean	72.6	1210	3.55	33.1	21.9	1.77	2.95	NC	NC	223	3280	4.08	94.5	13.5	2.13	2.93	NC	NC
SD	39.0	808	1.02	24.7	15.5	1.13	2.30	NC	NC	96.9	2070	0.05	77.1	8.51	1.10	1.01	NC	NC
AC886																		
n	4	4	4	4	NC	4	4	4	4	2	2	2	2	NC	2	2	2	2
Mean	98.6	1990	4.52	73.6	NC	2.83	3.81	1.63	2.19	268	5520	6.09	205	NC	2.56	3.31	1.45	2.35
SD	20.5	452	1.85	26.9	NC	1.04	1.51	0.743	1.09	112	2100	0.06	87.0	NC	0.182	0.177	1.13	2.13
Quizartinib + AC886																		
n	4	4	4	4	NC	4	4	NC	NC	2	2	2	2	NC	2	2	NC	NC
Mean	169	3200	4.02	107	NC	2.21	3.32	NC	NC	480	8850	4.08	299	NC	2.54	3.24	NC	NC
SD	52.5	1180	1.57	50.3	NC	0.828	1.61	NC	NC	11.3	24.4	0.05	9.83	NC	0.407	0.220	NC	NC

SD = standard deviation, NC = not calculated, AR = accumulation ratio, MR = metabolite to parent ratio
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-1） Table 9.2

16.7 薬力学の結果

キザルチニブを投与されたすべての被験者の血漿で FLT3 タンパク質のリン酸化阻害活性が認められた。

16.8 安全性の結果

16.8.1 投与状況

サイクルごとの治験薬の投与状況を表 2.7.6.16-9 に、キザルチニブの投与量を表 2.7.6.16-10 に示す。

7 名が寛解導入療法を実施し、6 名は規定の治験薬投与を完了した。Level 2（40 mg／日）の 1 名は寛解導入療法のサイクル 1 で 2 件の有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）が認められキザルチニブの投与を中断したが、サイクル 2 では規定の治験薬投与を完了した。

Level 1（20 mg／日）では、4 名のうち 2 名が地固め療法に移行し、1 名はサイクル 4 まで、もう 1 名はサイクル 3 まで投与された。Level 2（40 mg／日）では、3 名のうち 1 名が地固め療法に移行し、サイクル 1 まで投与された。キザルチニブ塩酸塩の合計投与量の平均値（範囲）は、寛解導入療法では Level 1（20 mg／日）及び Level 2（40 mg／日）でそれぞれ 420.0（280～560）mg 及び 866.7（560～1120）mg、地固め療法では 980.0（840～1120）mg 及び 560.0（560～560）mg であった。

併用した標準的化学療法の計画された投与量に対する相対的な投与量は寛解導入療法及び地固め療法ともにすべての被験者で 100%であった。なお、地固め療法に進んだ 3 名での高用量シタラビンの 1 日あたりの投与量の内訳は、3 g/m^2 が 2 名、1.5 g/m^2 が 1 名であった。

表 2.7.6.16-9　サイクルごとの治験薬投与状況（安全性解析対象集団）：
AC220-A-J102 試験

Cycles of treatment received, n (%)	20 mg/day (N = 4)	40 mg/day (N = 3)	Total (N = 7)
Induction phase			
Cycle 1	4 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)
Cycle 2	2 (50.0)	2 (66.7)	4 (57.1)
Consolidation phase			
Cycle 1	2 (50.0)	1 (33.3)	3 (42.9)
Cycle 2	2 (50.0)	0 (0.0)	2 (28.6)
Cycle 3	2 (50.0)	0 (0.0)	2 (28.6)
Cycle 4	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (14.3)

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-1） Table 10.1

表 2.7.6.16-10 キザルチニブの投与量（安全性解析対象集団）：
AC220-A-J102 試験

Parameter Statistic/Category	Induction phase 20 mg/day (N = 4)	Induction phase 40 mg/day (N = 3)	Induction phase Total (N = 7)	Consolidation phase 20 mg/day (N = 2)	Consolidation phase 40 mg/day (N = 1)	Consolidation phase Total (N = 3)
Total dose administered (mg)						
n	4	3	7	2	1	3
Mean	420.0	866.7	611.4	980.0	560.0	840.0
Standard Deviation	161.66	283.78	311.31	197.99	-	280.00
Minimum	280	560	280	840	560	560
Median	420.0	920.0	560.0	980.0	560.0	840.0
Maximum	560	1120	1120	1120	560	1120
Relative dose intensity[a] (%)						
n	4	3	7	2	1	3
Mean	100.00	94.05	97.45	100.00	100.00	100.00
Standard Deviation	0.000	10.310	6.749	0.000	-	0.000
Minimum	100.0	82.1	82.1	100.0	100.0	100.0
Median	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Maximum	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

a: Total dose administered for quizartinib / (assigned dose level of quizartinib × 14 × cycles of quizartinib received) × 100
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-1） Table 10.2

16.8.2 有害事象・副作用の分析

16.8.2.1 有害事象

16.8.2.1.1 有害事象の要約

治療中に発現した有害事象の要約を表 2.7.6.16-11 に示す。

有害事象は 7 名すべての被験者に認められた。

表 2.7.6.16-11 有害事象の要約: AC220-A-J102 試験（1/2）

	Induction phase 20 mg/day (N = 4) n (%)	Induction phase 40 mg/day (N = 3) n (%)	Induction phase Total (N = 7) n (%)	Consolidation phase 20 mg/day (N = 2) n (%)	Consolidation phase 40 mg/day (N = 1) n (%)	Consolidation phase Total (N = 3) n (%)
TEAEs	4 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)
Drug-related TEAEs						
Quizartinib	4 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)
Cytarabine	4 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)
Anthracycline	4 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Any drug	4 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)
Serious TEAEs	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious drug-related TEAEs						
Quizartinib	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cytarabine	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anthracycline	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any drug	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAEs by CTCAE grade						
Grade 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	2 (50.0)	2 (66.7)	4 (57.1)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Grade 4	2 (50.0)	1 (33.3)	3 (42.9)	1 (50.0)	1 (100.0)	2 (66.7)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade ≤2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade ≥3	4 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)

表 2.7.6.16-11 有害事象の要約: AC220-A-J102 試験（2/2）

	Induction phase			Consolidation phase		
	20 mg/day (N = 4) n (%)	40 mg/day (N = 3) n (%)	Total (N = 7) n (%)	20 mg/day (N = 2) n (%)	40 mg/day (N = 1) n (%)	Total (N = 3) n (%)
Drug-related TEAEs by CTCAE grade						
Quizartinib						
Grade 1	1 (25.0)	1 (33.3)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	1 (25.0)	1 (33.3)	2 (28.6)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Grade 4	2 (50.0)	1 (33.3)	3 (42.9)	1 (50.0)	1 (100.0)	2 (66.7)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade ≤2	1 (25.0)	1 (33.3)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade ≥3	3 (75.0)	2 (66.7)	5 (71.4)	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)
Cytarabine						
Grade 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	2 (50.0)	2 (66.7)	4 (57.1)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Grade 4	2 (50.0)	1 (33.3)	3 (42.9)	1 (50.0)	1 (100.0)	2 (66.7)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade ≤2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade ≥3	4 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)
Anthracycline						
Grade 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	2 (50.0)	2 (66.7)	4 (57.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	2 (50.0)	1 (33.3)	3 (42.9)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade ≤2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade ≥3	4 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Any drug						
Grade 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	2 (50.0)	2 (66.7)	4 (57.1)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Grade 4	2 (50.0)	1 (33.3)	3 (42.9)	1 (50.0)	1 (100.0)	2 (66.7)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade ≤2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade ≥3	4 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)
TEAEs leading to dose reduction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Drug-related TEAEs leading to dose reduction						
Quizartinib	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cytarabine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anthracycline	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any drug	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAEs leading to treatment interruption	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Drug-related TEAEs leading to treatment interruption						
Quizartinib	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cytarabine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anthracycline	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any drug	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAEs leading to treatment discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Drug-related TEAEs leading to treatment discontinuation						
Quizartinib	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cytarabine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anthracycline	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any drug	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event that occurs after the first administration, or

that worsens relative to the pre-treatment state.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 Japanese version.
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
At each level of subject summarization, the subject is counted once at the worst CTCAE grade.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-1） Table 10.3

16.8.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

寛解導入療法で認められたすべての有害事象を付録 表 2.7.6.16-12 に、地固め療法で認められたすべての有害事象を付録 表 2.7.6.16-13 に示す。

寛解導入療法を受けた 7 名の被験者で比較的よく見られた有害事象（発現した被験者数が 4 名以上）は、発熱性好中球減少症（7 名）、脱毛症（5 名）、並びに食欲減退、上腹部痛、悪心、及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 4 名）であった。地固め療法を受けた 3 名の被験者で比較的よく見られた有害事象（発現した被験者数が 2 名以上）は、発熱性好中球減少症（3 名）、並びに下痢、血小板数減少、及び白血球数減少（各 2 名）であった。全期間で比較的よく見られた有害事象（発現した被験者数が 7 名中 4 名以上）は、発熱性好中球減少症（7 名）、下痢、悪心、及び脱毛症（各 5 名）、並びに食欲減退、味覚異常、上腹部痛、口内炎、及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 4 名）であった。

16.8.2.1.3 重症度別有害事象

寛解導入療法及び地固め療法において、すべての被験者で Grade 3 以上の有害事象が認められた。寛解導入療法で 2 名以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症（7 名）、貧血（3 名）、並びに肺炎、低カリウム血症、血小板数減少、及び白血球数減少（各 2 名）であった。地固め療法で 2 名以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症（3 名）、並びに血小板数減少及び白血球数減少（各 2 名）であった。

Grade 4 の有害事象は、寛解導入療法では血小板数減少、及び白血球数減少が各 2 名、並びに白血球減少症、好中球減少症、及び血小板減少症が各 1 名に、地固め療法では血小板数減少、及び白血球数減少が各 2 名に認められた。

Grade 4 のすべての有害事象は、1 名に認められた好中球減少症を除き、いずれもキザルチニブの投与前にも同様の事象が報告された。また、Level 1（20 mg／日）の 1 名に認められた白血球減少症を除き、いずれも消失が確認された。

16.8.2.2 副作用

16.8.2.2.1 比較的よく見られる副作用

寛解導入療法で認められたすべての副作用を付録 表 2.7.6.16-14 に、地固め療法で認められたすべての副作用を付録 表 2.7.6.16-15 に示す。

寛解導入療法を受けた 7 名の被験者で比較的よく見られた副作用（発現した被験者数が 3 名以上）は、発熱性好中球減少症、及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 3 名）であった。地固め療法を受けた 3 名の被験者で比較的よく見られた副作用（発現した被験者数が 2 名以上）は、発熱性好中球減少症（3 名）、血小板数減少、及び白血球数減少（各 2 名）

であった。全期間で比較的よく見られた副作用（発現した被験者数が 7 名中 4 名以上）は、発熱性好中球減少症（4 名）であった。

16.8.2.2.2　重症度別副作用

寛解導入療法を受けた 7 名の被験者で 2 名以上に認められた Grade 3 以上の副作用は、発熱性好中球減少症（3 名）、並びに貧血、血小板数減少、及び白血球数減少（各 2 名）であった。地固め療法で 2 名以上に認められた Grade 3 以上の副作用は、発熱性好中球減少症（3 名）、並びに血小板数減少、及び白血球数減少（各 2 名）であった。

Grade 4 の副作用は、寛解導入療法では血小板数減少、及び白血球数減少が各 2 名、並びに白血球減少症、好中球減少症、及び血小板減少症が各 1 名に、地固め療法では血小板数減少、及び白血球数減少が各 2 名に認められた。

16.8.2.3　用量制限毒性

DLT は認められなかった。MTD には到達しなかった。

16.8.2.4　死亡

死亡は認められなかった。

16.8.2.5　重篤な有害事象

重篤な有害事象は寛解導入療法期に Level 2（40 mg／日）の 2 名に認められ、肺炎及びブドウ球菌性菌血症が各 1 名であった。ブドウ球菌性菌血症は治験薬投与との因果関係ありと判定されたが、肺炎は治験薬投与との因果関係なしと判定された。これらの重篤な有害事象は薬剤による治療で消失した。

16.8.2.6　投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

16.8.3 臨床検査値

血液学的検査では、白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数、及び血小板数のベースラインからの変化の平均値に減少傾向が認められた。血液生化学検査及び尿検査ではベースラインからの変化の平均値に顕著な一定の傾向は認められなかった。

16.8.4 バイタルサイン及び体重

Level 2（40 mg／日）の 1 名が試験期間全体で約 10 kg 体重が減少したことを除いて、体重のベースラインからの顕著な変化は認められなかった。Level 1（20 mg／日）及び Level 2（40 mg／日）の各 1 名（前述の 10 kg 減少の 1 名を含む）で有害事象として体重減少が認められた。

その他のバイタルサインの変化に顕著な傾向は認められなかった。

16.8.5 心電図及び濃度-QT 間隔関連性

試験全体を通して QTcF の最大値が 480 msec を超えた被験者は認められなかった。QTcF の最大値が 450 msec を超え 480 msec 以下となった被験者は Level 2（40 mg／日）の 3 名すべてであった（Grade 1 の心電図 QT 延長）。ベースラインと比較して 60 msec を超えて QTcF が延長した被験者は認められなかった。Level 2（40 mg／日）で心電図 QT 延長が認められた 3 名のうち、2 名はベースラインからの QTcF の変化が 30 msec を超えたが 60 msec 以内であり、1 名は 30 msec 以内であった。

QTcF とキザルチニブ又は AC886 の血漿中濃度との相関性の解析で、ΔQTcF はキザルチニブ及び AC886 ともに血漿中濃度の増加に伴い、緩やかに増加することが示唆された。キザルチニブ及び AC886 の Cmax の幾何平均値における ΔQTcF 推定値の 90%信頼区間の上限は、サイクル 1 Day 21 における Level 2（40 mg／日）を除き 20 msec 未満であった。サイクル 1 Day 21 の Level 2（40 mg／日）のキザルチニブの Cmax（幾何平均値: 211.7 ng/mL）での ΔQTcF の 90%信頼区間の上限は 22.63 msec、AC886 の Cmax（幾何平均値: 256.1 ng/mL）では 22.45 msec であった。

Level 1（20 mg／日）では心電図 QT 延長は認められず、QTcF、又はベースラインからの変化量に延長傾向はなかった。

16.9 結論

本試験では、初発の日本人 AML 患者を対象に、標準的化学療法にキザルチニブ塩酸塩を 1 日 1 回 20 又は 40 mg を併用投与した。DLT は認められなかった。標準的化学療法に併用投与したキザルチニブ塩酸塩 20 mg／日又は 40 mg／日の忍容性は良好であった。

本試験では、心電図 QT 延長は Level 2（40 mg／日）でのみ報告され（すべて Grade 1）、キザルチニブ及び AC886 の血漿中濃度と ΔQTcF の相関では、血漿中濃度の増加に伴い ΔQTcF が増加する傾向であった。

その他の安全性上の懸念は認められなかった。

Cmax 及び AUCtau の平均値は、キザルチニブ、AC886、及びキザルチニブ+AC886 いずれも本試験の用量の範囲内では、投与量増加に伴い増加した。キザルチニブ及び AC886 の薬物動態プロファイルは先行して実施された 2689-CL-0005 の結果と概ね同様であった。

17. 2689-CL-0005 試験—A Phase 1 Study of AC220 in Combination with Induction and Consolidation Chemotherapy in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML)—

5.3.5.4-2

17.1 治験方法

表 2.7.6.17-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.17-1　試験方法の概略: 2689-CL-0005 試験（1/3）

試験の目的	主要目的: • シタラビン（7 日間投与）及びダウノルビシン（3 日間投与）による寛解導入療法（以下、「7＋3 寛解導入療法」）にキザルチニブ塩酸塩を併用したときのキザルチニブの用量制限毒性（dose limiting toxicity: DLT）を検討する。 • 7＋3 寛解導入療法にキザルチニブ塩酸塩を併用したときのキザルチニブの最大耐用量（maximum tolerated dose: MTD）を決定する。 • 初発急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia: AML）患者を対象に、7＋3 寛解導入療法及び高用量シタラビン（high-dose cytarabine: HiDAC）による地固め療法（以下、「地固め療法（HiDAC）」）にキザルチニブ塩酸塩を併用したときのキザルチニブの第 II／III 相試験の推奨用量を決定する。 • 初発 AML 患者を対象に、7＋3 寛解導入療法及び地固め療法（HiDAC）にキザルチニブ塩酸塩を併用したときの安全性及び忍容性を評価する。 • 7＋3 寛解導入療法及び地固め療法（HiDAC）後の維持療法としてのキザルチニブ塩酸塩単剤療法時のキザルチニブの DLT 及び MTD を決定する。 副次目的: • 初発 AML 患者を対象に、寛解導入療法、地固め療法、及び維持療法におけるキザルチニブ塩酸塩単剤療法時のキザルチニブ及び活性代謝物 AC886 の薬物動態を評価する。 • MTD のキザルチニブ塩酸塩と併用したときのシタラビン、ダウノルビシン、及びダウノルビシノール（ダウノルビシンの活性代謝物）の薬物動態に対するキザルチニブの影響を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]
試験実施期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の組み入れ日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	主な選択基準: 1) 18 歳以上 60 歳以下の患者 2) 登録前 28 日以内に、世界保健機関（World Health Organization: WHO）分類（2008）に基づき AML と診断された患者で、未治療 de novo AML である患者。すなわち、骨髄穿刺液中又は末梢血中に芽球が 20%以上で、髄外病変の有無にかかわらず、免疫表現型検査又は免疫細胞化学検査（ミエロペルオキシダーゼ染色等）によって病型が特定されている患者と定義する。 なお、芽球の割合にかかわらず特異的染色体異常［t (8;21)(q22:q22), inv(16)(p13q22)又は t(16;16)(p13;q22)］を有する患者も AML 患者とする。 3) 米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）パフォーマンスステータス（performance status: PS）が 0～2 の患者 4) 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）が陽性又は陰性の患者 主な除外基準: 1) 急性前骨髄球性白血病と診断された患者 2) 血液疾患から転化した AML の患者（骨髄穿刺又は骨髄生検により診断された骨髄形成異常又は骨髄増殖性腫瘍） 3) 急性混合性（bilineal/biphenotypic）白血病の患者

表 2.7.6.17-1　試験方法の概略: 2689-CL-0005 試験（2/3）

選択基準・除外基準（続き）	4) 化学療法後に発症した二次性 AML の患者 5) 過去にキザルチニブによる治療を受けたことのある患者 6) 過去に AML の治療を受けたことのある患者（緊急の白血球アフェレーシス、緊急の白血球増加症のためのヒドロキシウレア、支持療法としての成長因子又はサイトカイン、及び過敏症又は輸血反応治療のためのステロイドを除く） 7) コントロールが不良の播種性血管内凝固を合併する患者 8) 白血病の中枢神経浸潤を有する患者 9) ヒト免疫不全ウイルス、C 型肝炎ウイルス、又は B 型肝炎表面抗原のいずれかが陽性の患者 10) 治験薬投与開始前 4 週間以内に大手術を受けた患者 11) コントロールが不良又は臨床的に重要な心血管系疾患の合併症を有する患者 12) 急性又は慢性の活動性全身性感染症を合併している患者 13) QT 間隔／補正された QT 間隔（corrected QT interval: QTc）を延長させる薬剤、強いチトクロム P450（cytochrome P450: CYP）3A 阻害剤、又は強い CYP3A 誘導剤の併用が必要な患者（感染の予防又は治療の標準療法、被験者にとって医療上不可欠な薬剤を除く） 14) 抗凝固剤の併用を必要とする患者
試験デザイン	本試験は、2 Part、多施設共同、非盲検、modified 3 + 3 デザインを用いた用量漸増、第 I 相試験である。 Part 1 では、キザルチニブ塩酸塩 60 mg 1 日 1 回 7 日間投与、60 mg 1 日 1 回 14 日間投与、及び 40 mg 1 日 1 回 14 日間投与で MTD を検討した。MTD は寛解導入療法期に発現した DLT に基づいて決定した。計画時の最大用量は 90 mg 1 日 1 回 14 日間投与であったが、DLT 発現割合に基づいた漸増基準に従い本用量の投与はなかった。 地固め療法期では、寛解導入療法期と同様の用法・用量でキザルチニブ塩酸塩を投与することとした。また、維持療法期への移行が適格な被験者で、キザルチニブの維持療法における MTD を検討した。維持療法期への移行が適格な被験者は、複合完全寛解（composite complete remission: CRc）（完全寛解［complete remission: CR］ + 好中球未回復の CR［complete remission with incomplete hematologic recovery: CRi］ + 血小板未回復の CR［complete remission with incomplete platelet recovery: CRp］）を達成した被験者とした。 Part 1 での MTD 決定後、Part 2 として、MTD を投与量とした拡大コホートへの被験者登録を計画していたが、安全性及び有効性以外の理由から本試験は Part 2 の登録開始前に中止された。
計画時被験者数	Part 1: 6～18 名、Part 2: 14～34 名
治験薬	• キザルチニブ塩酸塩 経口用粉末製剤（ロット番号: 201157）。用時、水を加えて調製する。 • ダウノルビシン塩酸塩 静注用粉末製剤（ロット番号: 26590、26684、26972） • シタラビン 各実施医療機関が調達した製剤
用法・用量 投与期間	用法・用量 寛解導入療法期: • ダウノルビシンは、5%デキストロース溶液又は生理食塩液に溶解し、Day 1～Day 3 に、1 日量 60 mg/m^2 を点滴静脈内投与又は 15 分以上かけて静脈内投与した。 • シタラビンは、適切な溶解液で溶解し、Day 1～Day 7 に、1 日量 200 mg/m^2 を持続点滴静脈内投与した。 • キザルチニブ塩酸塩は、Day 4 から、割り付けられた投与量及び投与スケジュールで、経口用粉末製剤を水に溶解し、連日経口投与した。 地固め療法期: • シタラビンは、21 日間を 1 サイクルとし、Day 1、Day 3、及び Day 5 に、1 日量 3 g/m^2 を 12 時間間隔で 3 時間以上かけて静脈内投与した。 • キザルチニブ塩酸塩は、割り付けられた投与量及び投与スケジュールで、経口用粉末製剤を水に溶解し、連日経口投与した。

表 2.7.6.17-1　試験方法の概略: 2689-CL-0005 試験（3/3）

用法・用量 投与期間（続き）	維持療法期: • キザルチニブ塩酸塩は、28 日間を 1 サイクルとし、割り付けられた投与量を、経口用粉末製剤を水に溶解し、連日経口投与した。 投与期間 Part 1 を完了した被験者: 約 1～5 ヵ月間（治療サイクル数及び造血幹細胞移植［hematopoietic stem cell transplantation: HSCT］の有無による）。維持療法に移行した場合は、治療期間中の死亡、同意撤回、追跡不能、又は試験終了のいずれかが発生した時点までとした。
評価項目	有効性: CR 率及び CRc（CR + CRp + CRi）率 薬物動態: キザルチニブ、AC886、ダウノルビシン、及びダウノルビシノールの薬物動態パラメータ $AUC_{0\text{-}24h}$、Cmax、Tmax 安全性: 有害事象、DLT、身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査値 なお、TEAE that was classified by the Investigator as definitely, probably, or possibly related to study treatment を本項では副作用と記載した。
評価スケジュール	表 2.7.6.17-2～表 2.7.6.17-7 参照
統計解析手法	有効性: 最良総合効果の各カテゴリーの割合とその 95%信頼区間（Fisher exact 法）を示した。

表 2.7.6.17-2　評価スケジュール（寛解導入療法期: 7 日間投与スケジュール）: 2689-CL-0005 試験（1/2）

Induction: 7 day AC220 Schedule																					
Visit/Day	Screen[a]	D1[b]	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D16	D17	D25	D29	D42
Visit window (days)	D1 -7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	±1	0	0	±3	+7	0-14
Informed Consent	●																				
Daunorubicin Administration		●	●	●																	
Cytarabine Administration		●	●	●	●	●	●	●													
AC220 Administration					●	●	●	●	●	●	●										
AC220 Kit Dispense																					
AC220 Kit Return																					
Demographics	●																				
Medical History	●																				
Target Disease History	●																				
ECOG Performance Status	●	●																			
Eligibility Assessment	●																				
Concomitant Medications[c]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Concomitant Transfusions[d]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Response Assessment																●				●	
Bone Marrow Aspiration and/or Biopsy	●[e]															●				●	
Physical Exam	●	●																		●	
Vital Signs	●	●			●													●	●	●	
Height, Weight, and BSA[f]	●	●																			
Baseline Conditions	●																				
Adverse Events		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Hematology	●	●			●						●					●		●	●	●	
Chemistry	●	●			●						●							●	●	●	
Coagulation	●	●			●						●							●	●	●	
Urinalysis	●	●			●																
Pregnancy test[g]	●	●																			
ECG[h]	●	●			●			●			●										
Chest X-Ray	●																				
Echocardiogram/MUGA	●[i]																				
PK sampling[a, j]		●	●	●	●	●	●	●	●		●	●									
PIA sampling		●			●						●					●				●	

表 2.7.6.17-2 評価スケジュール（寛解導入療法期: 7 日間投与スケジュール）: 2689-CL-0005 試験（2/2）

Induction: 7 day AC220 Schedule																					
Visit/Day	Screen[a]	D1[b]	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D16	D17	D25	D29	D42
Visit window (days)	D1 -7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	±1	0	0	±3	+7	0-14
FLT3 Activating Mutation Status	●[k]																			●[k]	
FLT3 ligand and KIT ligand		●			●						●					●				●	

BSA = Body Surface Area, D = Day, ECG = electrocardiogram, MUGA = multigated acquisition scan, PK = Pharmacokinetic, PIA = Plasma Inhibitory Assay
a: Performed during first Induction cycle only.
b: Pre-dose safety assessments will be used as Baseline with the exception of ECG.
c: Medications taken within 2 weeks prior to Day 1 of first Induction Cycle through the 30 Day Follow-Up will be collected.
d: Transfusions given within 2 weeks prior to Day 1 through the 30 Day Follow-Up will be collected.
e: Screening Bone Marrow may be done with 28 days prior to enrollment.
f: Weight and BSA required at all time points. Height is only required at Screening.
g: Serum pregnancy test at screening. Urine pregnancy test required at all other time points.
h: D1 and D7 ECGs are collected pre-dose. D4 ECGs are collected pre-dose and 4 hours post dose. D10 ECG is collected 4 hours post-dose. Day 4 pre-AC220 dose ECG will be used as Baseline. Whenever a study procedure coincides with the scheduled time point for an ECG triplicate, the study activities are ideally undertaken in a fixed sequence: ECG triplicate first, vital signs second, and any type of blood draw as the last assessment. The order of events can be changed if required in order to accommodate PK time points and is not mandatory.
i: Echocardiogram/MUGA is only required at screening for subjects with a history of congestive heart failure (CHF) New York Heart Association (NYHA) class 3 or 4. Echocardiogram or MUGA performed prior to consent and within 1 month prior to screening may be used.
j: Refer to PK sampling schedule Tables 7-8.
k: Bone marrow aspirate specimen to be obtained at the time that bone marrow aspiration is performed for disease assessment. If bone marrow is not available from diagnostic procedure for screening assessment, blood will be obtained for mutation status.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2）Appendix 16.1.1 Table 1

表 2.7.6.17-3　評価スケジュール（寛解導入療法期: 14 日間投与スケジュール）: 2689-CL-0005 試験（1/2）

Induction: 14 day AC220 Schedule																					
Visit/Day	Screen[a]	D1[b]	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D16	D17	D25	D29	D42
Visit window (days)	D1 -7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	±1	0	0	±3	+7	0-14
Informed Consent	●																				
Daunorubicin Administration		●	●	●																	
Cytarabine Administration		●	●	●	●	●	●	●													
AC220 Administration					●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			
AC220 Kit Dispense																					
AC220 Kit Return																					
Demographics	●																				
Medical History	●																				
Target Disease History	●																				
ECOG Performance Status	●	●																			
Eligibility Assessment	●																				
Concomitant Medications[c]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Concomitant Transfusions[d]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Response Assessment																●				●	
Bone Marrow Aspiration and/or Biopsy	●[e]															●				●	
Physical Exam	●	●																		●	
Vital Signs	●	●			●													●	●	●	
Height, Weight, and BSA[f]	●	●																			
Baseline Conditions	●																				
Adverse Events		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Hematology	●	●			●						●					●		●	●	●	
Chemistry	●	●			●						●							●	●	●	
Coagulation	●	●			●						●							●	●	●	
Urinalysis	●	●			●																
Pregnancy test[g]	●	●																			
ECG[h]	●	●			●			●			●							●			
Chest X-Ray	●																				
Echocardiogram/MUGA	●[i]																				
PK sampling[a, j]		●	●	●	●	●	●	●	●		●	●									
PIA sampling		●			●						●					●				●	

表 2.7.6.17-3 評価スケジュール（寛解導入療法期: 14 日間スケジュール）: 2689-CL-0005 試験（2/2）

Induction: 14 day AC220 Schedule																					
Visit/Day	Screen[a]	D1[b]	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D16	D17	D25	D29	D42
Visit window (days)	D1 -7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	±1	0	0	±3	+7	0-14
FLT3 Activating Mutation Status	●[k]																			●[k]	
FLT3 ligand and KIT ligand		●			●						●					●				●	

BSA = Body Surface Area, D = Day, ECG = electrocardiogram, MUGA = multigated acquisition scan, PK = Pharmacokinetic, PIA = Plasma Inhibitory Assay
a: Performed during first Induction cycle only.
b: Pre-dose safety assessments will be used as Baseline with the exception of ECG.
c: Medications taken within 2 weeks prior to Day 1 of first Induction Cycle through the 30 Day Follow-Up will be collected.
d: Transfusions given within 2 weeks prior to Day 1 through the 30 Day Follow-Up will be collected.
e: Screening Bone Marrow may be done with 28 days prior to enrollment.
f: Weight and BSA required at all time points. Height is only required at Screening.
g: Serum pregnancy test at screening. Urine pregnancy test required at all other time points.
h: D1 and D7 ECGs are collected pre-dose. D4 ECGs are collected pre-dose and 4 hours post-dose. D10 and D17 ECGs are collected 4 hours post-dose. Day 4 pre-AC220 dose ECG will be used as Baseline. Whenever a study procedure coincides with the scheduled time point for an ECG triplicate, the study activities are ideally undertaken in a fixed sequence: ECG triplicate first, vital signs second, and any type of blood draw as the last assessment. The order of events can be changed if required in order to accommodate PK time points and is not mandatory.
i: Echocardiogram/MUGA is only required at screening for subjects with a history of congestive heart failure (CHF) New York Heart Association (NYHA) class 3 or 4. Echocardiogram or MUGA performed prior to consent and within 1 month prior to screening may be used.
j: Refer to PK sampling schedule Tables 7-8.
k: Bone marrow aspirate specimen to be obtained at the time that bone marrow aspiration is performed for disease assessment. If bone marrow is not available from diagnostic procedure for screening assessment, blood will be obtained for mutation status.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2）Appendix 16.1.1 Table 2

表 2.7.6.17-4　評価スケジュール（地固め療法期: 7 日間スケジュール）: 2689-CL-0005 試験（1/2）

Consolidation: 7 day AC220 Schedule																		
Visit/Day	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D16	D17	D21
Visit window (days)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+21
Informed Consent																		
Daunorubicin Administration																		
Cytarabine Administration	●		●		●													
AC220 Administration				●	●	●	●	●	●	●								
AC220 Kit Dispense[a]						●												
AC220 Kit Return[a]										●								
Demographics																		
Medical History																		
Target Disease History																		
ECOG Performance Status	●																	
Eligibility Assessment																		
Concomitant Medications[b]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Concomitant Transfusions[c]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Response Assessment	●[d,e]																	●
Bone Marrow Aspiration and/or Biopsy	●[d,e]																	●
Physical Exam	●																	
Vital Signs	●			●						●								
Height, Weight, and BSA[f]	●																	
Baseline Conditions																		
Adverse Events	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Hematology	●			●						●							●	●
Chemistry	●			●						●							●	●
Coagulation	●			●						●							●	●
Urinalysis	●			●														
Pregnancy test[g]	●																	
ECG[h]	●			●						●								
Chest X-Ray																		
PK sampling[d, i]				●	●	●		●		●								
PIA sampling	●			●						●					●			●

表 2.7.6.17-4 評価スケジュール（地固め療法期: 7 日間スケジュール）: 2689-CL-0005 試験（2/2）

Consolidation: 7 day AC220 Schedule																		
Visit/Day	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D16	D17	D21
Visit window (days)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+21
FLT3 Activating Mutation Status																		
FLT3 ligand and KIT ligand	●			●						●					●			●

BSA = Body Surface Area, D = Day, ECG = electrocardiogram, PK = Pharmacokinetic, PIA = Plasma Inhibitory Assay
a: AC220 kit dispensed and returned only applicable if subject was discharged.
b: Medications taken within 2 weeks prior to Day 1 of first Induction Cycle through the 30 Day Follow-Up will be collected.
c: Transfusions given within 2 weeks prior to Day 1 through the 30 Day Follow-Up will be collected.
d: First Consolidation Cycle only.
e: May be done within 7 days prior to first Consolidation Cycle.
f: Weight and BSA required at all time points. Height is only required at Screening.
g: Serum pregnancy test at screening. Urine pregnancy test required at all other time points.
h: Day 4 ECG is collected pre-dose and 4 hours post-dose. Day 10 ECG is collected 4 hours post-dose. Whenever a study procedure coincides with the scheduled time point for an ECG triplicate, the study activities are ideally undertaken in a fixed sequence: ECG triplicate first, vital signs second, and any type of blood draw as the last assessment. The order of events can be changed if required in order to accommodate PK time points and is not mandatory.
i: Refer to PK sampling schedule Tables 9-10.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2）Appendix 16.1.1 Table 3

表 2.7.6.17-5　評価スケジュール（地固め療法期: 14 日間投与スケジュール）: 2689-CL-0005 試験（1/2）

Consolidation: 14 Day AC220 Schedule																		
Visit/Day	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D16	D17	D21
Visit window (days)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+21
Informed Consent																		
Daunorubicin Administration																		
Cytarabine Administration	●		●		●													
AC220 Administration				●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
AC220 Kit Dispense[a]						●												
AC220 Kit Return[a]																	●	
Demographics																		
Medical History																		
Target Disease History																		
ECOG Performance Status	●																	
Eligibility Assessment																		
Concomitant Medications[b]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Concomitant Transfusions[c]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Response Assessment	●[d,e]																	●
Bone Marrow Aspiration and/or Biopsy	●[d,e]																	●
Physical Exam	●																	
Vital Signs	●			●						●								
Height, Weight, and BSA[f]	●																	
Baseline Conditions																		
Adverse Events	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
Hematology	●			●						●							●	●
Chemistry	●			●						●							●	●
Coagulation	●			●						●							●	●
Urinalysis	●			●														
Pregnancy test[g]	●																	
ECG[h]	●			●						●							●	
Chest X-Ray																		
PK sampling[d, i]				●	●	●		●		●			●		●		●	
PIA sampling	●			●						●					●			●

表 2.7.6.17-5 評価スケジュール（地固め療法期: 14 日間投与スケジュール）: 2689-CL-0005 試験（2/2）

Consolidation: 14 Day AC220 Schedule																		
Visit/Day	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D16	D17	D21
Visit window (days)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+21
FLT3 Activating Mutation Status																		
FLT3 ligand and KIT ligand	•			•						•					•			•

BSA = Body Surface Area, D = Day, ECG = electrocardiogram, PK = Pharmacokinetic, PIA = Plasma Inhibitory Assay
a: AC220 kit dispensed and returned only applicable if subject was discharged.
b: Medications taken within 2 weeks prior to Day 1 of first Induction Cycle through the 30 Day Follow-Up will be collected.
c: Transfusions given within 2 weeks prior to Day 1 through the 30 Day Follow-Up will be collected.
d: First Consolidation Cycle only.
e: May be done within 7 days prior to first Consolidation Cycle.
f: Weight and BSA required at all time points. Height is only required at Screening.
g: Serum pregnancy test at screening. Urine pregnancy test required at all other time points.
h: Day 4 ECG is collected pre-dose and 4 hours post-dose. Day 10 and Day 17 ECG are collected 4 hours post-dose. Whenever a study procedure coincides with the scheduled time point for an ECG triplicate, the study activities are ideally undertaken in a fixed sequence: ECG triplicate first, vital signs second, and any type of blood draw as the last assessment. The order of events can be changed if required in order to accommodate PK time points and is not mandatory.
i: Refer to PK sampling schedule Tables 9-10.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2）Appendix 16.1.1 Table 4

表 2.7.6.17-6　評価スケジュール（維持療法期）: 2689-CL-0005 試験

Visit/Day	C1D1	C1D8	C1D15	C1D21	C2D1	C2D8	C2D15	C2D21	CXD1
Visit window (days)	0	±1	±1	±1	±1	±1	±1	±1	±3
Informed Consent[a]	●[b]								
AC220 Kit Dispense and Return	●		●		●		●		●
Demographics									
Medical History									
Target Disease History									
ECOG Performance Status	●								
Eligibility Assessment	●								
Concomitant Medications[c]	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Concomitant Transfusions[d]	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Response Assessment	●								●
Bone Marrow Aspiration and/or Biopsy	If clinically indicated[e]								
Physical Exam	●								
Vital Signs	●			●					
Height, Weight, and BSA[f]	●								
Baseline Conditions									
Adverse Events	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Hematology	●[g]	●	●	●	●	●	●	●	●
Chemistry	●[g]	●	●	●	●	●	●	●	●
Coagulation	●[g]								
Urinalysis	●[g]								
Pregnancy test[h]	●[g]				●				●
ECG[i]	●	●	●		●				●
Chest X-Ray									
PK[j]	●	●	●		●				
PIA sampling	●				●				
FLT3 Activating Mutation Status									
FLT3 ligand and KIT ligand	●				●				

BSA = Body Surface Area, D = Day, ECG = electrocardiogram, PK = Pharmacokinetic, PIA = Plasma Inhibitory Assay
a: A new informed consent is needed for maintenance.
b: Assessment may be done within 7 days prior to Cycle 1 Day 1.
c: Medications taken within 2 weeks prior to Day 1 of first Induction Cycle through the 30 Day Follow-Up will be collected.
d: Transfusions given within 2 weeks prior to Day 1 through the 30 Day Follow-Up will be collected.
e: If clinically indicated.
f: Weight and BSA required at all time points. Height is only required at Screening.
g: Assessment may be done within 24 hours prior to Cycle 1 Day 1.
h: Serum pregnancy test at screening. Urine pregnancy test required at all other time points.
i: Day 1 ECG is collected pre-dose and 4 hours post-dose. For all other visits, ECG is collected pre-dose. Whenever a study procedure coincides with the scheduled time point for an ECG triplicate, the study activities are ideally undertaken in a fixed sequence: ECG triplicate first, vital signs second, and any type of blood draw as the last assessment. The order of events can be changed if required in order to accommodate PK time points and is not mandatory.
j: Day 1 PK is collected pre-dose and 4 hours post-dose. For all other visits, PK is collected pre-dose. Whenever a study procedure coincides with the scheduled time point for an ECG triplicate, the study activities are ideally undertaken in a fixed sequence: ECG triplicate first, vital signs second, and any type of blood draw as the last assessment. The order of events can be changed if required in order to accommodate PK time points and is not mandatory. Pre-dose PK samples can be collected within 30 minutes prior to dose. Post-dose PK samples can be collected within ± 15 minutes of the scheduled time.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2）Appendix 16.1.1 Table 5

表 2.7.6.17-7　評価スケジュール（治験薬投与終了／追跡調査）: 2689-CL-0005 試験

EOT/Follow-Up		
Visit	EOT and/or Relapse	30 Day Follow Up
Visit window (days)	+7 days	+5 days
Informed Consent		
Daunorubicin Administration		
Cytarabine Administration		
AC220 Administration		
AC220 Kit Dispense		
AC220 Kit Return	●	
Demographics		
Medical History		
Target Disease History		
ECOG Performance Status	●	●
Eligibility Assessment		
Concomitant Medications	●	●
Concomitant Transfusions	●	●
Response Assessment	●	
Bone Marrow Aspiration and/or Biopsy		
Physical exam	●	●
Vital Signs	●	●
Height, Weight, and BSA[a]	●	●
Baseline Conditions		
Adverse Events	●	●
Hematology	●	●
Chemistry	●	●
Coagulation	●	●
Urinalysis	●	●
Pregnancy test[b]	●	●
ECG	●	●
Chest X-Ray		
PK sampling		
PIA sampling	●	
FLT3 Activating Mutation Status	●	
FLT3 ligand and KIT ligand	●	

BSA = Body Surface Area, D = Day, ECG = electrocardiogram, EOT = End of Treatment, PK = Pharmacokinetic, PIA = Plasma Inhibitory Assay
a: Weight only
b: Serum pregnancy test at screening. Urine pregnancy test required at all other time points.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2）Appendix 16.1.1 Table 6

17.1.1 被験者数の設定根拠

各用量での被験者数は、MTD 決定のための一般的な癌領域の第 I 相試験に基づき 6 名とした。Part 1 では最大コホート数は 4 コホートとし、コホート数に応じて 6～18 名を登録することとした。Part 2 では、MTD に決定した投与量及び投与スケジュールを計 20 名以上で検討するため、14～34 名を拡大コホートに登録することとした。治験実施計画書の規定に従って評価が不能であった被験者の交代を考慮しない場合、登録する被験者数は計 6～52 名となり、被験者の交代が必要な場合には、それに応じて被験者数を追加することとした。

17.1.2 用法・用量の設定根拠

60 歳未満の AML 患者に対する 7 + 3 寛解導入療法及び地固め療法（HiDAC）はその用法・用量が十分に確立されている。

7 + 3 寛解導入療法及び地固め療法（HiDAC）と併用するキザルチニブ塩酸塩の開始用量は 60 mg とし、最高用量は 90 mg として計画した。本試験で評価した用量は、CP0001 及び AC220-002 の結果に基づいており、これらの試験では、連日投与での単剤療法で 40、60、及び 90 mg の忍容性が示されている。

17.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.17-8 に、試験中止理由を表 2.7.6.17-9 に示す。

19 名が Part 1 に組み入れられ、すべての被験者が 7 + 3 寛解導入療法を受けた。その内訳は、60 mg/7-Day コホート（キザルチニブの用量 60 mg／日で 7 日間連日投与）が 6 名、60 mg/14-Day コホート（キザルチニブの用量 60 mg／日で 14 日間連日投与）が 7 名、40 mg/14-Day コホート(キザルチニブの用量 40 mg／日で 14 日間連日投与)が 6 名であった。19 名中 18 名がキザルチニブを投与された。1 名（60 mg/14-Day コホート）は、Day 1 並びに Day 2 にダウノルビシン及びシタラビンを投与されたが、Day 1 に重篤な有害事象（脳血管発作）を発現し、Day 3 に試験中止となったため、キザルチニブは投与されなかった。

19 名中 9 名（47.4%）が地固め療法（HiDAC）を受けた。

維持療法に移行した被験者は 1 名（60 mg/7-Day コホート）で、キザルチニブは Day 497 まで投与された。

19 名中 10 名（52.6%）が治療を完了（1 名が地固め療法完了、9 名が奏効を得られ HSCT に移行）した。治験薬投与終了時来院及び 30 日目の追跡調査来院ともに完了した被験者を本試験の完了とし、19 名中 15 名（78.9%）が本試験を完了した。

本試験期間中に 1 名が死亡し、有害事象のため治験薬投与を中止した被験者は 3 名（1 名はキザルチニブ投与前に中止）であった。

なお、本試験は、安全性及び有効性以外の理由から治験依頼者によって中止された。

表 2.7.6.17-8　被験者の内訳（ITT 解析対象集団）: 2689-CL-0005 試験

Category	Quizartinib 60 mg/7-Day (N = 6) n (%)	Quizartinib 60 mg/14-Day (N = 7) n (%)	Quizartinib 40 mg/14-Day (N = 6) n (%)	Overall (N = 19) n (%)
Enrolled	6 (100.0)	7 (100.0)[a]	6 (100.0)	19 (100.0)
Treated with chemotherapy	6 (100.0)	7 (100.0)	6 (100.0)	19 (100.0)
Treated with quizartinib	6 (100.0)	6 (85.7)	6 (100.0)	18 (94.7)
Entered Induction Cycle 1	6 (100.0)	7 (100.0)	6 (100.0)	19 (100.0)
Entered Induction Cycle 2	2 (33.3)	3 (42.9)	1 (16.7)	6 (31.6)
Entered Consolidation	3 (50.0)	2 (28.6)	4 (66.7)	9 (47.4)
Min, Max number of cycles	1, 3	1, 2	1, 1	1, 3
Entered Maintenance	1 (16.7)	0	0	1 (5.3)
Off treatment	6 (100.0)	7 (100.0)	6 (100.0)	19 (100.0)
Had End-of-Study Visit	5 (83.3)	5 (71.4)	5 (83.3)	15 (78.9)
Subject went to HSCT	2 (33.3)	3 (42.9)	4 (66.7)	9 (47.4)

HSCT = hematopoietic stem cell transplant; Max = maximum; Min = minimum.
a:　One subject*　in the 60 mg/14-Day cohort discontinued on Day 3 before receiving quizartinib.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2） Table 3.1

表 2.7.6.17-9　試験中止理由（ITT 解析対象集団）: 2689-CL-0005 試験

Category	Quizartinib 60 mg/7-Day (N = 6) n (%)	Quizartinib 60 mg/14-Day (N = 7) n (%)	Quizartinib 40 mg/14-Day (N = 6) n (%)	Overall (N = 19) n (%)
Number of subjects ending treatment	6 (100.0)	7 (100.0)[a]	6 (100.0)	19 (100.0)
End of Treatment Reason				
Completed	3 (50.0)	4 (57.1)	3 (50.0)	10 (52.6)
Enrolled but never received study drug	0	0	0	0
Adverse event	0	2 (28.6)	0	2 (10.5)
Death	0	1 (14.3)	0	1 (5.3)
Lost to follow-up	0	0	0	0
Progressive disease	0	0	1 (16.7)[b]	1 (5.3)
Protocol violation	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	1 (16.7)[c]	1 (5.3)
Study terminated by sponsor	0	0	0	0
Physician decision	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (10.5)
Non-compliance with study drug	0	0	0	0
Other	2 (33.3)	0	0	2 (10.5)
Subject went to HSCT	2 (33.3)	3 (42.9)	4 (66.7)	9 (47.4)

HSCT = hematopoietic stem cell transplant
a:　One subject*　in the 60 mg/14-Day dose cohort discontinued on Day 3 before receiving quizartinib.
b: Progressive disease related to primary treatment failure.
c: Subject allowed follow up.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2） Table 3.2

17.3 解析対象

本試験に登録されたすべての被験者 19 名が intent to treat（ITT）解析対象集団に採用された。主要な評価項目の解析には ITT 解析対象集団を用いた。

キザルチニブが投与された被験者は 19 名中 18 名であったが、キザルチニブが投与されていない 1 名も 7 + 3 寛解導入療法（ダウノルビシン及びシタラビン）を受けたため 19 名すべてを安全性解析対象集団に採用した。

13 名を薬物動態解析対象集団に採用した。このうち 2 名では地固め療法期（Day 4）のキ

ザルチニブ投与前に血漿中にキザルチニブが検出されたが、Cmax の 5%未満であったため薬物動態解析対象集団に採用した。

17.4 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.17-10 に示す。

被験者の半数以上（57.9%）が女性で、年齢の平均は 43.8 歳であった。被験者の多く（84.2%）で ECOG PS は 0 又は 1 であった。被験者背景はすべてのコホート間で同様であった。

表 2.7.6.17-10　被験者背景（安全性解析対象集団）: 2689-CL-0005 試験

Category	Quizartinib 60 mg/7-Day (N = 6) n (%)	Quizartinib 60 mg/14-Day (N = 7)[a] n (%)	Quizartinib 40 mg/14-Day (N = 6) n (%)	Overall (N = 19) n (%)
Age (years)				
Mean (SD)	44.8 (14.72)	45.9 (12.51)	40.3 (15.37)	43.8 (13.56)
Median	48.5	43.0	36.0	43.0
Minimum, Maximum	23, 59	24, 59	22, 60	22, 60
Sex, n (%)				
Male	3 (50.0)	3 (42.9)	2 (33.3)	8 (42.1)
Female	3 (50.0)	4 (57.1)	4 (66.7)	11 (57.9)
Race, n (%)				
White	4 (66.7)	6 (85.7)	5 (83.3)	15 (78.9)
Black or African American	0	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (10.5)
Asian	0	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Native Hawaiian or Pacific Islander	0	0	0	0
Other	2 (33.3)	0	0	2 (10.5)
Ethnicity, n (%)				
Not Hispanic or Latino	4 (66.7)[b]	7 (100.0)	6 (100.0)	17 (89.5)
Hispanic or Latino	1 (16.7)[b]	0	0	1 (5.3)
ECOG Performance Status				
Grade 0	2 (33.3)	1 (14.3)	3 (50.0)	6 (31.6)
Grade 1	3 (50.0)	4 (57.1)	3 (50.0)	10 (52.6)
Grade 2	1 (16.7)	2 (28.6)	0	3 (15.8)
Weight (kg)				
Mean (SD)	75.3 (16.77)	70.8 (13.82)	83.5 (27.38)	76.3 (19.48)
Body surface area (m^2)				
Mean (SD)	1.8 (0.26)	1.8 (0.18)	2.0 (0.39)	1.9 (0.28)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; SD = standard deviation
a: One subject* in the 60 mg/14-Day dose cohort discontinued on Day 3 before receiving quizartinib.
b: One subject* did not provide ethnicity.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2）Table 3.3

17.5 有効性の結果

最良総合効果を表 2.7.6.17-11 に示す。

CRc を達成、又は形態学的に白血病細胞を認めない状態に至った被験者は、84.2%（16/19 名）であった。CR を達成した被験者は 9 名（47.4%）で、60 mg/7-Day コホート 4 名、60 mg/14-Day

コホート3名、40 mg/14-Dayコホート2名であった。CRpを達成した被験者は2名（60 mg/7-Dayコホート: 1名、40 mg/14-Day コホート: 1名）であり、CRiを達成した被験者は3名（60 mg/14-Day コホート: 2名、40 mg/14-Day コホート: 1名）であった。さらに、形態学的に白血病細胞を認めない状態に至った被験者は2名（60 mg/7-Day コホート: 1名、60 mg/14-Day コホート: 1名）であった。

寛解導入療法期、地固め療法期（サイクル1～サイクル3）、及び維持療法期（サイクル1～サイクル12）のすべての治療期間を通してキザルチニブを投与された被験者は1名（60 mg/7-Day コホート、4[redacted]歳、男性、スクリーニング時の ECOG PS: 0）であり、Day 497の試験終了時の来院で CR が確認された。

表 2.7.6.17-11　最良総合効果（ITT 解析対象集団）: 2689-CL-0005 試験

	Quizartinib 60 mg/7-Day (N = 6)	Quizartinib 60 mg/14-Day (N = 7)[a]	Quizartinib 40 mg/14-Day (N = 6)	Overall (N = 19)
Best Overall Response, n (%), (95% CI)				
Morphologic leukemia-free state	1 (16.7) (0.4, 64.1)	1 (14.3) (0.4, 57.9)	0	2 (10.5) (1.3, 33.1)
CR	4 (66.7) (22.3, 95.7)	3 (42.9) (9.9, 81.6)	2 (33.3) (4.3, 77.7)	9 (47.4) (24.4, 71.1)
CRp	1 (16.7) (0.4, 64.1)	0	1 (16.7) (0.4, 64.1)	2 (10.5) (1.3, 33.1)
CRi	0	2 (28.6) (3.7, 71.0)	1 (16.7) (0.4, 64.1)	3 (15.8) (3.4, 39.6)
Treatment failure	0	0	0	0
Recurrence	0	0	0	0
Not evaluable	0	1 (14.3) (0.4, 57.9)	1 (16.7) (0.4, 64.1)	2 (10.5) (1.3, 33.1)
No response	0	0	1 (16.7) (0.4, 64.1)	1 (5.3) (0.1, 26.0)

CI = confidence interval; CR = complete remission; CRi = complete remission with incomplete hematologic recovery; CRp = complete remission with incomplete platelet recovery.
a: One subject* in the 60 mg/14-Day dose cohort discontinued on Day 3 before receiving quizartinib.
Note: 95% CIs are based on Fisher's Exact method.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2） Table 4.1

17.6 薬物動態の結果

本試験では、登録された被験者数が少なく検体数に限りがあったため、3名以上のデータが得られたキザルチニブ塩酸塩 40 又は 60 mg を投与したときの寛解導入療法期のキザルチニブ投与開始日（Day 4）及び投与 7 日目（Day 10）の薬物動態データを要約した。

血漿中シタラビン、ダウノルビシン、及びダウノルビシノール濃度の測定は行わなかった。

17.6.1 血漿中キザルチニブ

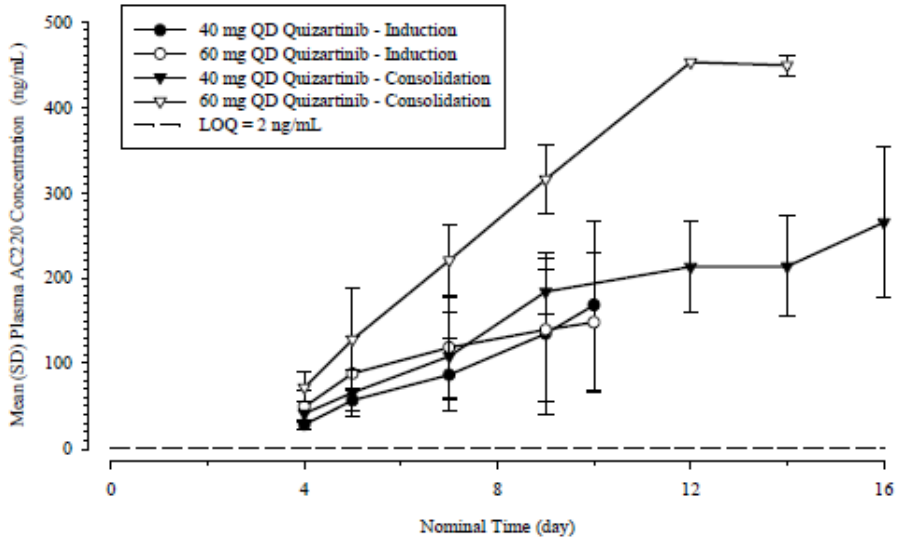
血漿中キザルチニブの Ctrough の平均値（±標準偏差）の時間推移を図 2.7.6.17-1 に示す。寛解導入療法期のキザルチニブ投与開始日（Day 4）及び投与 7 日目（Day 10）の血漿中キザルチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.6.17-12 に示す。

キザルチニブ塩酸塩 60 mg を投与したとき、寛解導入療法期のキザルチニブ投与開始日で

はキザルチニブの Tmax の中央値は 2.08 時間であった。キザルチニブへの曝露は投与日数に伴い増加した。

投与開始日と投与 7 日目の薬物動態を比較すると、キザルチニブ塩酸塩 60 mg 投与で、投与 7 日目のキザルチニブの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の平均値は投与開始日のそれぞれ 2.1 倍及び 2.9 倍であった。Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の蓄積率の平均値は 1.92 及び 2.55 であった。

図 2.7.6.17-1　血漿中キザルチニブ Ctrough の平均値（±標準偏差）の時間推移: 2689-CL-0005 試験



Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2）Appendix 16.5 Figure 2

表 2.7.6.17-12　キザルチニブの薬物動態パラメータ（算術平均及び変動係数）（寛解導入療法期の投与開始日［サイクル 1 Day 4］及び投与 7 日目［サイクル 1 Day 10］）: 2689-CL-0005 試験

PK Parameters	Day 4		Day 10	
	40 mg QD Quizartinib	60 mg QD Quizartinib	40 mg QD Quizartinib	60 mg QD Quizartinib
N	2	7	3	8
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	NC	1535 (21.15)	4485 (54.52)	4458 (53.01)
Cmax (ng/mL)	NC	115 (26.46)	235 (46.47)	242 (43.56)
Ctrough (ng/mL)	NA	NA	168 (58.73)	141 (59.19)
Tmax (h)[a]	NC	2.08 (1.98, 4.33)	2.00 (2.00, 4.00)	3.14 (1.08, 7.97)
AR (Cmax)	NA	NA	NC	1.92 (64.14)[b]
AR (AUC)	NA	NA	NC	2.55 (72.87)[b]

a: Median (Min - Max)
b: N = 6
NA = Not applicable; NC = Not Calculated for N ≤2; AR (Cmax) = Cmax (Day 10)/Cmax (Day 4);
AR (AUC) = $AUC_{0\text{-}24h}$ (Day 10)/$AUC_{0\text{-}24h}$ (Day 4)
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2）Appendix 16.5 Table 3

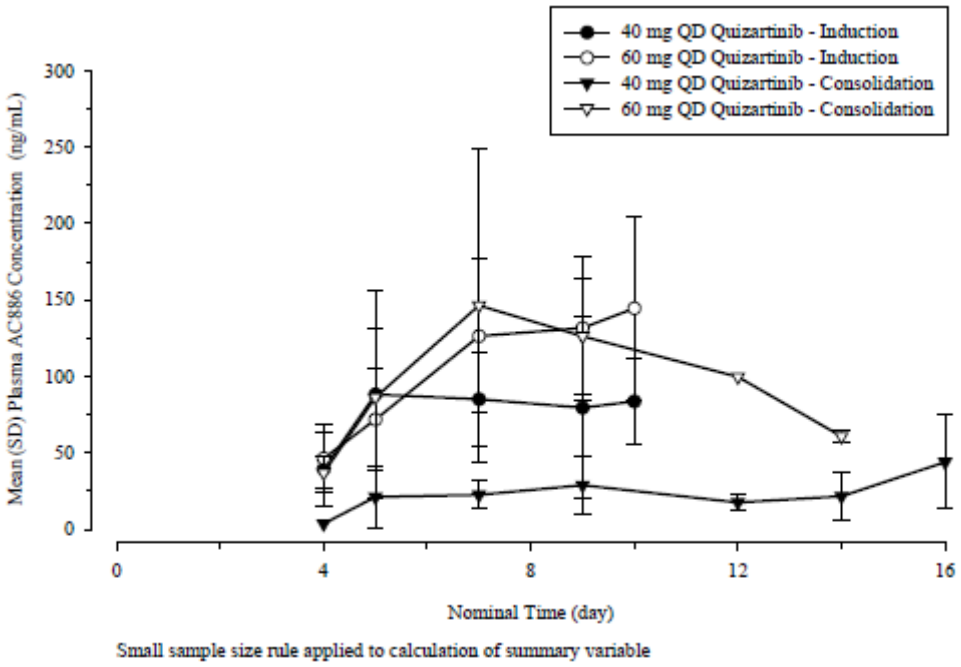
17.6.2 血漿中 AC886

血漿中 AC886 の Ctrough の平均値（±標準偏差）の時間推移を図 2.7.6.17-2 に示す。寛解導入療法期のキザルチニブ投与開始日（Day 4）及び投与 7 日目（Day 10）の血漿中 AC886 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.17-13 に示す。

キザルチニブ塩酸塩 60 mg を投与したとき、寛解導入療法期のキザルチニブ投与開始日では AC886 の Tmax の中央値は 7.83 時間であり、キザルチニブと比べて約 5 時間遅延した。

キザルチニブ塩酸塩 60 mg 投与で、投与 7 日目の AC886 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の平均値は投与開始日のそれぞれ 3.1 倍及び 3.4 倍であった。Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の蓄積率は 4.82 及び 5.31 であった。

図 2.7.6.17-2　血漿中 AC886 Ctrough の平均値（±標準偏差）の時間推移: 2689-CL-0005 試験



Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2）Appendix 16.5 Figure 4

表 2.7.6.17-13　AC886 の薬物動態パラメータ（算術平均及び変動係数）（寛解導入療法期の投与開始日［サイクル 1 Day 4］及び投与 7 日目［サイクル 1 Day 10］）: 2689-CL-0005 試験（1/2）

PK Parameters	Day 4		Day 10	
	40 mg QD Quizartinib	60 mg QD Quizartinib	40 mg QD Quizartinib	60 mg QD Quizartinib
N	2	7	3	8
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	NC	1159 (50.73)	1969 (41.62)	3883 (36.14)
Cmax (ng/mL)	NC	59.7 (50.66)	95.8 (49.16)	186 (35.43)
Ctrough (ng/mL)	NA	NA	83.7 (33.26)	139 (44.41)

表 2.7.6.17-13　AC886 の薬物動態パラメータ（算術平均及び変動係数）（寛解導入療法期の投与開始日［サイクル 1 Day 4］及び投与 7 日目［サイクル 1 Day 10］）：2689-CL-0005 試験（2/2）

PK Parameters	Day 4		Day 10	
	40 mg QD Quizartinib	60 mg QD Quizartinib	40 mg QD Quizartinib	60 mg QD Quizartinib
Tmax (h)[a]	NC	7.83 (2.08, 8.07)	4.00 (2.15, 23.33)	7.76 (4.00, 24.02)
AR (Cmax)	NA	NA	NC	4.82 (95.12)[b]
AR (AUC)	NA	NA	NC	5.31 (101.58)[b]

a: Median (Min - Max)
b: N = 6
NA = Not applicable; NC = Not Calculated for N ≤2; AR (Cmax)= Cmax (Day 10)/Cmax (Day 4); AR (AUC) = $AUC_{0\text{-}24h}$ (Day 10)/$AUC_{0\text{-}24h}$ (Day 4)
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2）Appendix 16.5 Table 5

17.6.3 血漿中キザルチニブ+AC886

血漿中キザルチニブ+AC866 の Ctrough の平均値（±標準偏差）の時間推移を図 2.7.6.17-3 に示す。寛解導入療法期のキザルチニブ投与開始日（Day 4）及び投与 7 日目（Day 10）の血漿中キザルチニブ+AC866 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.17-14 に示す。

キザルチニブ塩酸塩 60 mg を投与したとき、寛解導入療法期のキザルチニブ投与 7 日目では血漿中キザルチニブ+AC886 の Tmax の中央値の範囲は 2.00～5.92 時間であった。

キザルチニブ塩酸塩 60 mg を投与したとき、投与 7 日目のキザルチニブ+AC886 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の平均値はキザルチニブ塩酸塩 40 mg を投与したときと比較していずれも 1.3 倍であった。

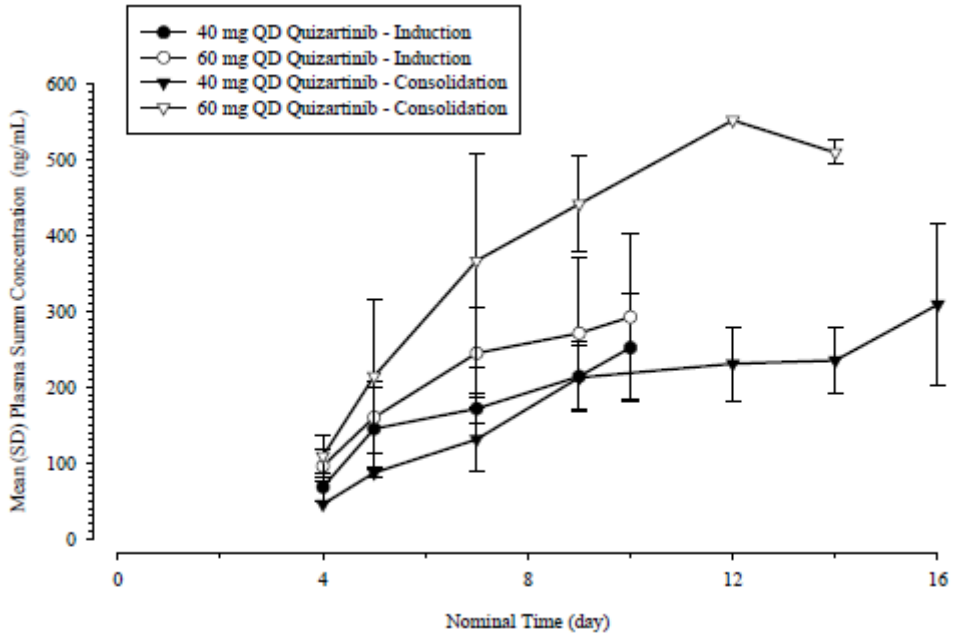
キザルチニブ塩酸塩 60 mg 投与で、投与 7 日目のキザルチニブ+AC886 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の平均値は投与開始日のそれぞれ 2.5 倍及び 3.1 倍であった。Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の蓄積率は 2.44 及び 2.99 であった。

キザルチニブを 7 日間連日投与したとき、キザルチニブ+AC886 の蓄積は、キザルチニブのみの蓄積より多く、AC886 のみの蓄積より少なかった。

キザルチニブ投与後のキザルチニブ+AC886 のトラフ濃度の平均値は連日投与に伴い増加したが、血漿中キザルチニブ+AC886 濃度は、寛解導入療法期の投与 7 日目までに定常状態に達しなかった。また、地固め療法期でも投与 14 日目までに定常状態に達しなかった。

キザルチニブ塩酸塩 40 又は 60 mg 1 日 1 回投与での投与 7 日目において、$AUC_{0\text{-}24h}$ の代謝物／未変化体比（AC886／キザルチニブ）の平均値は 0.736 及び 1.20 であり、投与開始日と比べて高い値が認められた。

図 2.7.6.17-3　血漿中キザルチニブ+ AC886 の Ctrough の平均値（±標準偏差）の時間推移: 2689-CL-0005 試験



Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2）Appendix 16.5 Figure 6

表 2.7.6.17-14　キザルチニブ+ AC886 の薬物動態パラメータ（算術平均及び変動係数）（寛解導入療法期の投与開始日［サイクル 1 Day 4］及び投与 7 日目［サイクル 1 Day 10］）: 2689-CL-0005 試験

PK Parameters	Day 4		Day 10	
	40 mg QD Quizartinib	60 mg QD Quizartinib	40 mg QD Quizartinib	60 mg QD Quizartinib
N	2	7	3	8
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	NC	2694 (20.09)	6454 (25.52)	8341 (34.54)
Cmax (ng/mL)	NC	170 (26.55)	319 (22.67)	419 (31.09)
Tmax[a] (h)	NC	4.02 (1.98, 4.50)	2.00 (2.00, 4.00)	5.92 (1.08, 8.12)
AR (Cmax)	NA	NA	NC[b]	2.44 (49.62)[c]
AR (AUC)	NA	NA	NC[b]	2.99 (42.67)[c]
AC886/AC220				
$AUC_{0\text{-}24h}$	NC	0.831 (64.03)	0.736 (112.82)	1.20 (70.19)
Cmax	NC	0.556 (54.42)	0.592 (104.59)	0.899 (48.03)

a: Median (Min – Max)
b: N = 1; c: N = 6
NA = Not applicable; NC = Not Calculated for N ≤2; AR (Cmax) = Cmax (Day 10)/Cmax (Day 4);
AR (AUC) = $AUC_{0\text{-}24h}$ (Day 10)/$AUC_{0\text{-}24h}$ (Day 4)
The metabolite-to-parent exposure parameter ratios ($AUC_{0\text{-}24h}$ and Cmax) were calculated as $AUC_{0\text{-}24h}$ (AC886)/$AUC_{0\text{-}24h}$ (AC220), and Cmax (AC886)/Cmax (AC220).
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2）Appendix 16.5 Table 7

17.7 安全性の結果

17.7.1 キザルチニブの投与状況

全期間のキザルチニブの投与状況を表 2.7.6.17-15 に示す。

寛解導入療法期及び地固め療法期中ともにキザルチニブの投与量を減量した被験者は認められなかった。寛解導入療法期中、サイクル 1 でキザルチニブを投与された被験者は 18 名であり、そのうち 6 名がサイクル 2 でもキザルチニブを投与された。地固め療法期中、9 名がサイクル 1 でキザルチニブを投与され、そのうち 2 名がサイクル 2 でもキザルチニブを投与された。サイクル 3 でもキザルチニブが投与されたのは 1 名であった。

1 名（60 mg/7-Day コホート）がキザルチニブによる維持療法を受けた。当該被験者は 60 mg 1 日 1 回の用量で、寛解導入療法期（1 サイクル）及び地固め療法期（3 サイクル）にキザルチニブ塩酸塩を 7 日間／サイクルで投与された。維持療法期では、キザルチニブ塩酸塩を 60 mg 1 日 1 回の連日投与で 11 ヵ月間投与した。寛解導入療法期から維持療法期を通じ、合計約 16 ヵ月間キザルチニブを投与した。

表 2.7.6.17-15　キザルチニブの投与状況（安全性解析対象集団）：
2689-CL-0005 試験

Category	Quizartinib 60 mg/7-Day (N = 6)	Quizartinib 60 mg/14-Day (N = 7)[a]	Quizartinib 40 mg/14-Day (N = 6)	Overall (N = 19)
Duration of Treatment, Induction Phase (days)				
Mean (SD)	9.3 (3.61)	19.5 (6.86)	13.5 (6.35)	14.1 (6.93)
Median	7.0	16.5	14.0	14.0
Min, Max	7, 14	14, 28	3, 23	3, 28
Dose Administered (mg)				
Mean (SD)	560.0 (216.89)	1170 (411.78)	540.0 (253.93)	756.7 (416.16)
Median	420.0	990.0	560.0	700.0
Min, Max	420, 840	840, 1680	120, 920	120, 1680
Duration of Treatment, Consolidation Phase (days)				
Mean (SD)	11.7 (8.08)	20.5 (9.19)	14.0 (0)	14.7 (6.24)
Median	7.0	20.5	14.0	14.0
Min, Max	7, 21	14, 27	14, 14	7, 27
Dose Administered (mg)				
Mean (SD)	700.0 (484.97)	1230.0 (551.54)	560.0 (0)	755.6 (416.39)
Median	420.0	1230.0	560.0	560.0
Min, Max	420, 1260	840, 1620	560, 560	420, 1620

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.
a:　One subject*　in the 60 mg/14-Day dose cohort discontinued on Day 3 before receiving quizartinib.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2） Table 6.1

17.7.2 有害事象・副作用の分析

17.7.2.1　有害事象

17.7.2.1.1　有害事象の要約

治療中に発現した有害事象の要約を表 2.7.6.17-16 に示す。

安全性解析対象集団 19 名すべての被験者に有害事象が認められた（60 mg/7-Day コホート: 6 名、60 mg/14-Day コホート: 7 名、40 mg/14-Day コホート: 6 名）。

19 名中 15 名の被験者に Grade 3 以上の有害事象が認められた。Grade 3 以上の有害事象が認められた被験者は 60 mg/7-Day コホートが最も多かった（60 mg/7-Day コホート: 6 名、60 mg/14-Day コホート: 5 名、40 mg/14-Day コホート: 4 名）。

表 2.7.6.17-16　有害事象の要約（安全性解析対象集団）：2689-CL-0005 試験

Category	Quizartinib 60 mg/7-Day (N = 6) n (%)	Quizartinib 60 mg/14-Day (N = 7)[a] n (%)	Quizartinib 40 mg/14-Day (N = 6) n (%)	Overall (N = 19) n (%)
Any treatment-emergent adverse event	6 (100.0)	7 (100.0)	6 (100.0)	19 (100.0)
Any Grade ≥3 adverse event	6 (100.0)	5 (71.4)	4 (66.7)	15 (78.9)
Any treatment-related adverse event[b]	6 (100.0)	4 (57.1)	5 (83.3)	15 (78.9)
Any adverse event resulting in death	0	1 (14.3)	0	1 (5.3)
Any serious adverse event	4 (66.7)	4 (57.1)	4 (66.7)	12 (63.2)
Any treatment-related serious adverse event[b]	2 (33.3)	0	1 (16.7)	3 (15.8)
Any adverse event leading to discontinuation of study drug	0	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (10.5)

a:　One subject*　in the 60 mg/14-Day dose cohort discontinued on Day 3 before receiving quizartinib.
b: Possible or probable relationship to any of the study drugs, as assessed by the Investigator, or records where relationship is missing.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2） Table 6.2

17.7.2.1.2　比較的よく見られる有害事象

有害事象の発現状況を付録 表 2.7.6.17-18 に、いずれかのコホートで 2 名（20%）以上に認められた有害事象を付録 表 2.7.6.17-19 に示す。

比較的よく見られた有害事象は、悪心 15 名（78.9%）、下痢 12 名（63.2%）、便秘 11 名（57.9%）、低カリウム血症、低マグネシウム血症、及び好中球減少症が各 10 名（52.6%）、発熱性好中球減少症及び嘔吐が各 9 名（47.4%）、疲労、頭痛、低リン酸血症、低血圧、発熱、及び発疹が各 7 名（36.8%）、貧血、不安、痔核、低カルシウム血症、及び血小板減少症が各 6 名（31.6%）、腹痛、薬疹、消化不良、呼吸困難、及び高血圧が各 5 名（26.3%）、並びに低アルブミン血症、粘膜の炎症、及び末梢性浮腫が各 4 名（21.1%）であった。

17.7.2.1.3　重症度別有害事象

Grade 3 以上の有害事象を重症度別に付録 表 2.7.6.17-20 に示す。

Grade 3 以上の有害事象は 15 名（78.9%）に認められた。Grade 4 の有害事象の発現率（47.4%［9 名］）が、Grade 3（26.3%［5 名］）又は Grade 5（5.3%［1 名］）と比較して高かった。Grade 5 の有害事象を発現した 1 名（60 mg/14-Day コホート）は、心停止による死亡であった。

17.7.2.2　副作用

すべての副作用を付録 表 2.7.6.17-21 に、比較的よく見られた副作用（いずれかのコホートで 2 名［20%］以上に発現）を付録 表 2.7.6.17-22 に示す。

比較的よく見られた副作用は、悪心 9 名（47.4%）、下痢 6 名（31.6%）、貧血及び発熱性好中球減少症が各 5 名（26.3%）、並びに好中球減少症、血小板減少症、疲労、及び発熱が各 4 名（21.1%）であった。

17.7.2.3　死亡

本試験期間中に 1 名が心停止のため死亡した。本事象は治験薬投与との因果関係なしと判定された。

17.7.2.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象を付録 表 2.7.6.17-23 に、重篤な副作用を付録 表 2.7.6.17-24 に示す。

重篤な有害事象は 12 名（63.2%）に認められた。12 名のうち 9 名（47.4%）は治験薬投与との因果関係なしと判定（Grade 5 の心停止を含む）され、3 名（15.8%）は治験薬投与との因果関係ありと判定された。

3 名に認められた重篤な副作用は、発熱性好中球減少症（1 名）、悪心及び心膜炎（1 名）、並びに肝感染（1 名）であった。悪心及び心膜炎を発現した被験者は治験薬投与を中止した。

17.7.2.5　投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.17-17 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 名（10.5%）に認められた。2 名中 1 名（60 mg/14-Day コホート）は、Day 23 に Grade 3 の手掌・足底発赤知覚不全症候群が認められ、治験薬投与との因果関係ありと判定され、治験薬の投与中止に至った。他の 1 名（40 mg/14-Day コホート）は、Day 7 に Grade 3 の悪心及び心膜炎を発現し、いずれかの治験薬投与との因果関係ありと判定され、治験薬の投与中止に至った。当該被験者に認められた心膜炎（重篤な有害事象）は DLT と考えられた。

また、1 名（60 mg/14-Day コホート）は、Day 1 並びに Day 2 に 7 + 3 寛解導入療法を受けたが、Day 1 に重篤な脳血管発作を発現し、Day 3 に試験中止となり、キザルチニブは投与されなかった。

表 2.7.6.17-17　治験薬の投与中止に至った有害事象: 2689-CL-0005 試験

Subject No./ Quizartinib Dose/Cohort	Reason for Discontinuation: Preferred Term	Serious/ Grade	Treatment Relationship
Subject K*/ 60 mg/14-Day	Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	No/3	Related
Subject L*/ 40 mg/14-Day	Nausea	Yes/3	Related
	Pericarditis	Yes/3	Related

Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2） Table 6.7

17.7.2.6　用量制限毒性

DLT は 60 mg/7-Day コホートには認められず、60 mg/14-Day コホートで 2 名、40 mg/14-Day コホートで 1 名に認められた。60 mg/14-Day コホートの DLT は、心嚢液貯留（1 名）、発熱性好中球減少症、血小板数減少、及び心電図 QT 延長（以上、同一被験者 1 名）であった。40 mg/14-Day コホートの DLT は心膜炎であった。

DLT が認められた被験者が 6 名中 1 名以下で最も低い用量であるキザルチニブ塩酸塩 40 mg 1 日 1 回 14 日間投与を MTD と決定した。

17.7.3 臨床検査値

17.7.3.1 血液生化学検査

ベースラインと比較して、尿酸値の Grade 0 から Grade 4 への悪化が、60 mg/7-day コホートの 1 名に認められ、また、カルシウム値の Grade 0 から Grade 4 への悪化が、60 mg/7-day コホートの 1 名に認められた。

17.7.3.2 血液学的検査

ベースラインと比較して、ヘモグロビン値が Grade 4 に悪化した被験者は認められなかったが、白血球数、リンパ球数、好中球数、及び血小板数は Grade 4 に悪化した被験者が認められた。

Grade 0 から Grade 4 への悪化は、白血球数では、60 mg/7-Day コホートで 4 名、60 mg/14-Day コホートで 2 名、40 mg/14-Day コホートで 4 名に、リンパ球数では、60 mg/14-Day コホート及び 40 mg/14-Day コホートで各 2 名に、好中球数では、40 mg/14-Day コホートで 1 名、血小板数では、60 mg/7-Day コホート及び 40 mg/14-Day コホートで各 1 名に認められた。

17.7.4 バイタルサイン

臨床的に重要なバイタルサインの異常は認められなかった。

17.7.5 心電図

500 msec を超える Fridericia の式を用いて補正された QT 間隔（corrected QT interval using the Fridericia's formula: QTcF）が、60 mg/14-Day コホートの 2 名に認められた。また、有害事象として心電図 QT 延長が認められたのは 40 mg/14-Day コホートの 1 名、及び 60 mg/14-Day コホートの 1 名であった。

17.7.6 身体所見

臨床的に重要な身体所見の異常は認められなかった。

17.8 結論

本試験では、60 mg 1 日 1 回 14 日間投与の 6 名中 2 名に DLT（1 名で心嚢液貯留、1 名で発熱性好中球減少症、血小板数減少、及び心電図 QT 延長）が認められた。40 mg 1 日 1 回 14 日間投与での DLT の発現は 6 名中 1 名（心膜炎）であり、忍容性が認められた。MTD はキザルチニブ塩酸塩 40 mg 1 日 1 回 14 日間投与に決定した。

強力な寛解導入療法と併用するキザルチニブ塩酸塩 40 mg 1 日 1 回 14 日間投与は、有効かつ忍容であることが示された。

本試験結果は、初発 AML 患者に対する寛解導入療法にキザルチニブを併用する第 III 相試験で用いる用量及び投与スケジュールを支持するものである。

付録

1. AC220-014 試験

表 2.7.6.1-9 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-014 試験（1/2）

System Organ Class Preferred Term	Group 1 (N = 26)	Group 2 (N = 26)	Group 3 (N = 14)	Group 4 (N = 14)	Overall (N = 80)
Any Adverse Event	12 (46%)	9 (35%)	5 (36%)	6 (43%)	32 (40%)
General Disorders and Administration Site Conditions	1 (4%)	4 (15%)	2 (14%)	1 (7%)	8 (10%)
Localised Oedema	1 (4%)	---	1 (7%)	1 (7%)	3 (4%)
Vessel Puncture Site Pain	---	1 (4%)	1 (7%)	---	2 (3%)
Application Site Erythema	---	1 (4%)	---	---	1 (1%)
Facial Pain	1 (4%)	---	---	---	1 (1%)
Fatigue	---	1 (4%)	---	---	1 (1%)
Pain	---	---	1 (7%)	---	1 (1%)
Swelling	---	1 (4%)	---	---	1 (1%)
Nervous System Disorders	3 (12%)	1 (4%)	1 (7%)	3 (21%)	8 (10%)
Headache	3 (12%)	1 (4%)	1 (7%)	2 (14%)	7 (9%)
Dizziness	---	---	---	1 (7%)	1 (1%)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	5 (19%)	1 (4%)	1 (7%)	---	7 (9%)
Excoriation	2 (8%)	1 (4%)	---	---	3 (4%)
Laceration	2 (8%)	---	---	---	2 (3%)
Arthropod Bite	1 (4%)	---	---	---	1 (1%)
Foreign Body	---	---	1 (7%)	---	1 (1%)
Injury	---	1 (4%)	---	---	1 (1%)
Sunburn	1 (4%)	---	---	---	1 (1%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	3 (12%)	2 (8%)	2 (14%)	---	7 (9%)
Arthralgia	2 (8%)	---	---	---	2 (3%)
Back Pain	---	1 (4%)	---	---	1 (1%)
Mobility Decreased	1 (4%)	---	---	---	1 (1%)
Muscle Tightness	---	---	1 (7%)	---	1 (1%)
Musculoskeletal Pain	1 (4%)	---	---	---	1 (1%)
Musculoskeletal Stiffness	---	---	1 (7%)	---	1 (1%)
Myalgia	---	1 (4%)	---	---	1 (1%)
Neck Pain	1 (4%)	---	---	---	1 (1%)
Pain In Extremity	1 (4%)	---	---	---	1 (1%)
Gastrointestinal Disorders	2 (8%)	1 (4%)	---	3 (21%)	6 (8%)
Abdominal Discomfort	---	---	---	2 (14%)	2 (3%)
Diarrhoea	1 (4%)	---	---	1 (7%)	2 (3%)
Abdominal Pain Lower	---	1 (4%)	---	---	1 (1%)
Glossitis	1 (4%)	---	---	---	1 (1%)
Lip Pain	1 (4%)	---	---	---	1 (1%)
Nausea	---	---	---	1 (7%)	1 (1%)
Infections and Infestations	1 (4%)	1 (4%)	1 (7%)	3 (21%)	6 (8%)
Folliculitis	---	---	---	2 (14%)	2 (3%)
Upper Respiratory Tract Infection	1 (4%)	---	1 (7%)	---	2 (3%)
Abscess Limb	---	---	---	1 (7%)	1 (1%)
Urinary Tract Infection	---	1 (4%)	---	---	1 (1%)

表 2.7.6.1-9 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-014 試験（2/2）

System Organ Class Preferred Term	Group 1 (N = 26)	Group 2 (N = 26)	Group 3 (N = 14)	Group 4 (N = 14)	Overall (N = 80)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	3 (12%)	---	1 (7%)	---	4 (5%)
Papule	1 (4%)	---	1 (7%)	---	2 (3%)
Acne	1 (4%)	---	---	---	1 (1%)
Dermatitis Contact	1 (4%)	---	---	---	1 (1%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	1 (4%)	1 (4%)	---	---	2 (3%)
Oropharyngeal Pain	1 (4%)	1 (4%)	---	---	2 (3%)
Investigations	1 (4%)	---	---	---	1 (1%)
Alanine Aminotransferase Increased	1 (4%)	---	---	---	1 (1%)
Aspartate Aminotransferase Increased	1 (4%)	---	---	---	1 (1%)
Metabolism and Nutrition Disorders	---	---	1 (7%)	---	1 (1%)
Decreased Appetite	---	---	1 (7%)	---	1 (1%)
Psychiatric Disorders	---	---	---	1 (7%)	1 (1%)
Mood Altered	---	---	---	1 (7%)	1 (1%)
Renal and Urinary Disorders	---	---	1 (7%)	---	1 (1%)
Urine Abnormality	---	---	1 (7%)	---	1 (1%)

N = Number of subjects studied ( ) = Percentage of subjects with adverse events
Group 1: 60 mg AC220 solution (fasted); Group 2: 60 mg AC220 tablet (fasted); Group 3: 30 mg AC220 tablet (fasted); Group 4: 90 mg AC220 tablet (fasted).
Adverse Events with multiple severities were counted once and the highest severity is reported.
A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once at the highest relationship at each level of summarization.
Events were coded using MedDRA (Version 15.0).
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-1）Table 14.3.1-2

表 2.7.6.1-10 副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-014 試験（1/2）

System Organ Class Preferred Term	Group 1 (N = 26)	Group 2 (N = 26)	Group 3 (N = 14)	Group 4 (N = 14)	Overall (N = 80)
Any Adverse Event	4 (15%)	2 (8%)	2 (14%)	4 (29%)	12 (15%)
Gastrointestinal Disorders	2 (8%)	1 (4%)	---	2 (14%)	5 (6%)
Abdominal Discomfort	---	---	---	2 (14%)	2 (3%)
Abdominal Pain Lower	---	1 (4%)	---	---	1 (1%)
Diarrhoea	1 (4%)	---	---	---	1 (1%)
Glossitis	1 (4%)	---	---	---	1 (1%)
Nausea	---	---	---	1 (7%)	1 (1%)
General Disorders and Administration Site Conditions	---	1 (4%)	1 (7%)	1 (7%)	3 (4%)
Fatigue	---	1 (4%)	---	---	1 (1%)
Localised Oedema	---	---	---	1 (7%)	1 (1%)
Pain	---	---	1 (7%)	---	1 (1%)
Nervous System Disorders	1 (4%)	---	1 (7%)	1 (7%)	3 (4%)
Headache	1 (4%)	---	1 (7%)	---	2 (3%)
Dizziness	---	---	---	1 (7%)	1 (1%)
Infections and Infestations	1 (4%)	---	---	---	1 (1%)
Upper Respiratory Tract Infection	1 (4%)	---	---	---	1 (1%)

表 2.7.6.1-10 副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-014 試験（2/2）

System Organ Class Preferred Term	Group 1 (N = 26)	Group 2 (N = 26)	Group 3 (N = 14)	Group 4 (N = 14)	Overall (N = 80)
Metabolism and Nutrition Disorders	---	---	1 (7%)	---	1 (1%)
Decreased Appetite	---	---	1 (7%)	---	1 (1%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	---	---	1 (7%)	---	1 (1%)
Muscle Tightness	---	---	1 (7%)	---	1 (1%)
Psychiatric Disorders	---	---	---	1 (7%)	1 (1%)
Mood Altered	---	---	---	1 (7%)	1 (1%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	1 (4%)	---	---	---	1 (1%)
Oropharyngeal Pain	1 (4%)	---	---	---	1 (1%)

N = Number of subjects studied ( ) = Percentage of subjects with adverse events
Group 1: 60 mg AC220 solution (fasted); Group 2: 60 mg AC220 tablet (fasted); Group 3: 30 mg AC220 tablet (fasted); Group 4: 90 mg AC220 tablet (fasted).
Adverse Events with multiple severities were counted once and the highest severity is reported.
A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once at the highest relationship at each level of summarization.
Events were coded using MedDRA (Version 15.0)
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-1）Table 14.3.1-4

2. AC220-019 試験

表 2.7.6.2-13 有害事象の発現被験者数（%）: AC220-019 試験

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Fasted (n = 34)	Fed (n = 30)	All Subjects (n = 64)
Number of Subjects with a TEAE	9 (26.5%)	5 (16.7%)	14 (21.9%)
Gastrointestinal disorders	3 (8.8%)	2 (6.7%)	5 (7.8%)
Constipation	2 (5.9%)	0	2 (3.1%)
Abdominal distension	0	1 (3.3%)	1 (1.6%)
Abdominal pain	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)
Nausea	0	1 (3.3%)	1 (1.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (8.8%)	2 (6.7%)	5 (7.8%)
Back pain	1 (2.9%)	1 (3.3%)	2 (3.1%)
Arthralgia	0	1 (3.3%)	1 (1.6%)
Myalgia	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)
Pain in extremity	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)
Nervous system disorders	3 (8.8%)	2 (6.7%)	5 (7.8%)
Headache	3 (8.8%)	2 (6.7%)	5 (7.8%)
Infections and infestations	2 (5.9%)	0	2 (3.1%)
Upper respiratory tract infection	2 (5.9%)	0	2 (3.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (2.9%)	1 (3.3%)	2 (3.1%)
Rash	1 (2.9%)	1 (3.3%)	2 (3.1%)
Eye disorders	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)
Eye pruritus	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)
Thermal burn	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)
Investigations	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)
Blood creatine phosphokinase increased	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)
Productive cough	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)

a: All values expressed as n (%)
Note: Subjects may have more than 1 AE per SOC or PT
Note: MedDRA version 17.1 was used to categorize the adverse events in this study
Note: Fed subjects consumed a high-fat and high-calorie meal
AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-2）Table 10.2

表 2.7.6.2-14 副作用の発現被験者数（%）: AC220-019 試験

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Fasted (n = 34)	Fed (n = 30)	All Subjects (n = 64)
Number of Subjects with a TEAE	4 (11.8%)	2 (6.7%)	6 (9.4%)
Gastrointestinal disorders	2 (5.9%)	1 (3.3%)	3 (4.7%)
Abdominal pain	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)
Constipation	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)
Nausea	0	1 (3.3%)	1 (1.6%)
Nervous system disorders	1 (2.9%)	2 (6.7%)	3 (4.7%)
Headache	1 (2.9%)	2 (6.7%)	3 (4.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (2.9%)	1 (3.3%)	2 (3.1%)
Back pain Pain in extremity	0	1 (3.3%)	1 (1.6%)
	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)
Infections and infestations	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)
Upper respiratory tract infection	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)
Rash	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)

a: All values expressed as n (%)
Note: Subjects may have more than 1 treatment-related AE per SOC or PT
Note: MedDRA version 17.1 was used to categorize the adverse events in this study
Note: Fed subjects consumed a high-fat and high-calorie meal
AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-2）Table 10.4

3. AC220-008 試験

表 2.7.6.3-16 有害事象の発現被験者数（%）: AC220-008 試験

System Organ Class Preferred Term	Part 1			Part 2		
	20 mg Quizartinib Fed	20 mg Quizartinib Fasted	Overall	60 mg Quizartinib Fed	60 mg Quizartinib Fasted	Overall
	(N = 4)	(N = 4)	(N = 8)	(N = 26)	(N = 24)	(N = 50)
Any AE	1 (25%)	2 (50%)	3 (38%)	11 (42%)	6 (25%)	17 (34%)
Infections and Infestations	---	---	---	3 (12%)	2 (8%)	5 (10%)
Upper Respiratory Tract Infection	---	---	---	2 (8%)	---	2 (4%)
Eyelid Infection	---	---	---	---	1 (4%)	1 (2%)
Folliculitis	---	---	---	---	1 (4%)	1 (2%)
Gastroenteritis	---	---	---	1 (4%)	---	1 (2%)
Gastrointestinal Disorders	---	---	---	1 (4%)	2 (8%)	3 (6%)
Abdominal Distension	---	---	---	1 (4%)	---	1 (2%)
Abdominal Pain	---	---	---	---	1 (4%)	1 (2%)
Diarrhoea	---	---	---	---	1 (4%)	1 (2%)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	---	1 (25%)	1 (13%)	2 (8%)	1 (4%)	3 (6%)
Excoriation	---	1 (25%)	1 (13%)	1 (4%)	---	1 (2%)
Muscle Strain	---	---	---	1 (4%)	---	1 (2%)
Scratch	---	---	---	---	1 (4%)	1 (2%)
Nervous System Disorders	1 (25%)	---	1 (13%)	2 (8%)	---	2 (4%)
Headache	1 (25%)	---	1 (13%)	2 (8%)	---	2 (4%)
Renal and Urinary Disorders	---	1 (25%)	1 (13%)	---	---	---
Dysuria	---	1 (25%)	1 (13%)	---	---	---
Reproductive System and Breast Disorders	---	1 (25%)	1 (13%)	---	---	---
Dysmenorrhoea	---	1 (25%)	1 (13%)	---	---	---
Menorrhagia	---	1 (25%)	1 (13%)	---	---	---
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	---	1 (25%)	1 (13%)	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)
Acne	---	---	---	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)
Erythema	---	1 (25%)	1 (13%)	---	---	---
Ear and Labyrinth Disorders	---	---	---	1 (4%)	---	1 (2%)
Ear Pain	---	---	---	1 (4%)	---	1 (2%)
General Disorders and Administration Site Conditions	---	---	---	1 (4%)	---	1 (2%)
Vessel Puncture Site Pain	---	---	---	1 (4%)	---	1 (2%)
Investigations	---	---	---	---	1 (4%)	1 (2%)
Cardiac Murmur	---	---	---	---	1 (4%)	1 (2%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	---	---	---	---	1 (4%)	1 (2%)
Arthralgia	---	---	---	---	1 (4%)	1 (2%)
Psychiatric Disorders	---	---	---	---	1 (4%)	1 (2%)
Agitation	---	---	---	---	1 (4%)	1 (2%)
Renal and Urinary Disorders	---	---	---	1 (4%)	---	1 (2%)
Pollakiuria	---	---	---	1 (4%)	---	1 (2%)

AE = adverse event; N = Number of subjects studied.
( ) = Percentage of subjects with AEs.
Adverse Events were coded using MedDRA (Version 15.0).
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-3）Table 12-2

表 2.7.6.3-17 副作用の発現被験者数（%）: AC220-008 試験

System Organ Class Preferred Term	Part 1			Part 2		
	20 mg Quizartinib Fed	20 mg Quizartinib Fasted	Overall	60 mg Quizartinib Fed	60 mg Quizartinib Fasted	Overall
	(N = 4)	(N = 4)	(N = 8)	(N = 26)	(N = 24)	(N = 50)
Any AE	1 (25%)	1 (25%)	2 (25%)	2 (8%)	1 (4%)	3 (6%)
Gastrointestinal Disorders	---	---	---	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)
Abdominal Distension	---	---	---	1 (4%)	---	1 (2%)
Diarrhoea	---	---	---	---	1 (4%)	1 (2%)
Nervous System Disorders	1 (25%)	---	1 (13%)	---	---	---
Headache	1 (25%)	---	1 (13%)	---	---	---
Renal and Urinary Disorders	---	1 (25%)	1 (13%)	1 (4%)	---	1 (2%)
Dysuria	---	1 (25%)	1 (13%)	---	---	---
Pollakiuria	---	---	---	1 (4%)	---	1 (2%)
Reproductive System and Breast Disorders	---	1 (25%)	1 (13%)	---	---	---
Dysmenorrhoea	---	1 (25%)	1 (13%)	---	---	---
Menorrhagia	---	1 (25%)	1 (13%)	---	---	---

AE = adverse event; N = Number of subjects studied.
( ) = Percentage of subjects with AEs.
“Related to Study Drug” refers to Definite, Probable, or Possible relationship to study drug.
Adverse Events were coded using MedDRA (Version 15.0).
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-3）Table 12-3

4. AC220-006 試験

表 2.7.6.4-10 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-006 試験

System Organ Class Preferred Term	AC220 + [^{14}C]AC220 (N = 6)
Any Adverse Event	2 (33.3%)
Gastrointestinal Disorders	1 (16.7%)
Diarrhoea	1 (16.7%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	1 (16.7%)
Dry Skin	1 (16.7%)

N = Number of subjects studied; ( ) = Percentage of subjects with adverse events.
Events were coded using MedDRA (Version 13.1)
Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-1）Table 14.3.1-2

表 2.7.6.4-11 副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-006 試験

System Organ Class Preferred Term	AC220 + [^{14}C]AC220 (N = 6)
Any Adverse Event	1 (16.7%)
Gastrointestinal Disorders	1 (16.7%)
Diarrhoea	1 (16.7%)

N = Number of subjects studied; ( ) = Percentage of subjects with adverse events
Events were coded using MedDRA (Version 13.1)
Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-1）Table 14.3.1-4

5. AC220-A-J101 試験

表 2.7.6.5-11 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：

AC220-A-J101 試験（1/4）

System Organ Class Preferred Term	20 mg/day (DE) (N = 4) n (%)	30 mg/day (DE) (N = 3) n (%)	60 mg/day (DE) (N = 4) n (%)	20 mg/day (all) (N = 9) n (%)	Total (N = 16) n (%)
Subjects with TEAEs	3 (75.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	8 (88.9%)	15 (93.8%)
Infections and infestations	3 (75.0%)	1 (33.3%)	2 (50.0%)	7 (77.8%)	10 (62.5%)
Herpes zoster	1 (25.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	2 (12.5%)
Pneumonia	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (11.1%)	2 (12.5%)
Bronchitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Bronchopulmonary aspergillosis	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Cystitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Endophthalmitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Infected dermal cyst	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Liver abscess	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Lung infection	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Nasopharyngitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Oral herpes	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Tinea infection	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Upper respiratory tract infection	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Bladder cancer	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Blood and lymphatic system disorders	2 (50.0%)	1 (33.3%)	3 (75.0%)	5 (55.6%)	9 (56.3%)
Febrile neutropenia	1 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (75.0%)	1 (11.1%)	5 (31.3%)
Anaemia	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (33.3%)	3 (18.8%)
Disseminated intravascular coagulation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Splenomegaly	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Immune system disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	2 (22.2%)	3 (18.8%)
Anaphylactic reaction	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Hypersensitivity	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Seasonal allergy	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Metabolism and nutrition disorders	2 (50.0%)	1 (33.3%)	2 (50.0%)	6 (66.7%)	9 (56.3%)
Decreased appetite	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	2 (22.2%)	3 (18.8%)
Hypophosphataemia	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	2 (22.2%)	3 (18.8%)
Hyperglycaemia	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (22.2%)	2 (12.5%)
Hyperuricaemia	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	2 (12.5%)
Hypokalaemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (22.2%)	2 (12.5%)
Hyperammonaemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Hypoalbuminaemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Hypocalcaemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Hypoglycaemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Hyponatraemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)

表 2.7.6.5-11 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：
AC220-A-J101 試験（2/4）

System Organ Class Preferred Term	20 mg/day (DE) (N = 4) n (%)	30 mg/day (DE) (N = 3) n (%)	60 mg/day (DE) (N = 4) n (%)	20 mg/day (all) (N = 9) n (%)	Total (N = 16) n (%)
Psychiatric disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	2 (22.2%)	3 (18.8%)
Insomnia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (11.1%)	2 (12.5%)
Delirium	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Disorientation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Nervous system disorders	2 (50.0%)	2 (66.7%)	0 (0.0%)	4 (44.4%)	6 (37.5%)
Headache	2 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (33.3%)	3 (18.8%)
Dysgeusia	1 (25.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	2 (12.5%)
Haemorrhage intracranial	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Neuropathy peripheral	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Eye disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (11.1%)	2 (12.5%)
Dry eye	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Eyelid oedema	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Ear and labyrinth disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Vertigo	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Cardiac disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (11.1%)	2 (12.5%)
Cardiac failure	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (11.1%)	2 (12.5%)
Atrial fibrillation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Vascular disorders	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (22.2%)	2 (12.5%)
Hypotension	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (22.2%)	2 (12.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	3 (33.3%)	4 (25.0%)
Cough	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Dyspnoea	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Epistaxis	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Pleural effusion	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Respiratory failure	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Gastrointestinal disorders	2 (50.0%)	3 (100.0%)	3 (75.0%)	6 (66.7%)	12 (75.0%)
Nausea	1 (25.0%)	1 (33.3%)	1 (25.0%)	4 (44.4%)	6 (37.5%)
Stomatitis	1 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (50.0%)	3 (33.3%)	5 (31.3%)
Vomiting	1 (25.0%)	2 (66.7%)	0 (0.0%)	3 (33.3%)	5 (31.3%)
Diarrhoea	2 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	2 (22.2%)	3 (18.8%)
Constipation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (11.1%)	2 (12.5%)
Ascites	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Dyspepsia	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Enterocolitis	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Gastritis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Haemorrhoids	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Lip dry	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Lip erosion	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Lip haematoma	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Oral hyperaesthesia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Periodontal disease	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Hepatobiliary disorders	1 (25.0%)	1 (33.3%)	1 (25.0%)	2 (22.2%)	4 (25.0%)
Hepatic function abnormal	1 (25.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	2 (12.5%)
Hepatic mass	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Liver disorder	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)

表 2.7.6.5-11 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：
AC220-A-J101 試験（3/4）

System Organ Class Preferred Term	20 mg/day (DE) (N = 4) n (%)	30 mg/day (DE) (N = 3) n (%)	60 mg/day (DE) (N = 4) n (%)	20 mg/day (all) (N = 9) n (%)	Total (N = 16) n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (25.0%)	0 (0.0%)	4 (100.0%)	3 (33.3%)	7 (43.8%)
Acute febrile neutrophilic dermatosis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Dermatitis bullous	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Dry skin	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Erythema	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Pruritus	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Purpura	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Rash	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Skin erosion	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (25.0%)	1 (11.1%)	3 (18.8%)
Arthralgia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Back pain	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Muscle swelling	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Renal and urinary disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Bladder pain	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Pollakiuria	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Renal disorder	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
General disorders and administration site conditions	2 (50.0%)	0 (0.0%)	3 (75.0%)	5 (55.6%)	8 (50.0%)
Pyrexia	1 (25.0%)	0 (0.0%)	3 (75.0%)	3 (33.3%)	6 (37.5%)
Oedema	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (50.0%)	2 (22.2%)	4 (25.0%)
Disease progression	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (11.1%)	2 (12.5%)
Malaise	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (22.2%)	2 (12.5%)
Axillary pain	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Oedema peripheral	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Pain	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Investigations	3 (75.0%)	2 (66.7%)	2 (50.0%)	6 (66.7%)	10 (62.5%)
Electrocardiogram QT prolonged	2 (50.0%)	2 (66.7%)	2 (50.0%)	3 (33.3%)	7 (43.8%)
Lipase increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (22.2%)	2 (12.5%)
White blood cell count decreased	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (22.2%)	2 (12.5%)
Alanine aminotransferase increased	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Amylase increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Aspartate aminotransferase increased	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Blood alkaline phosphatase increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Blood creatinine increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Gamma-glutamyltransferase increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Neutrophil count decreased	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Platelet count decreased	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Weight increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)

表 2.7.6.5-11 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：
AC220-A-J101 試験（4/4）

System Organ Class Preferred Term	20 mg/day (DE) (N = 4) n (%)	30 mg/day (DE) (N = 3) n (%)	60 mg/day (DE) (N = 4) n (%)	20 mg/day (all) (N = 9) n (%)	Total (N = 16) n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Femoral neck fracture	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Laceration	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)

DE = dose escalation.
SOC = system organ class; PT = preferred term;
Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event that occur after the first administration, or that worsen relative to the pre-treatment state.
SOC and PT are coded using MedDRA Version 20.1.
20 mg/day (all) includes all subjects in dose escalation and dose expansion cohorts.
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-1）Table 14.3-4

表 2.7.6.5-12 副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：
AC220-A-J101 試験（1/2）

System Organ Class Preferred Term	20 mg/day (DE) (N = 4) n (%)	30 mg/day (DE) (N = 3) n (%)	60 mg/day (DE) (N = 4) n (%)	20 mg/day (all) (N = 9) n (%)	Total (N = 16) n (%)
Subjects with drug-related TEAEs	3 (75.0%)	3 (100.0%)	3 (75.0%)	8 (88.9%)	14 (87.5%)
Infections and infestations	2 (50.0%)	1 (33.3%)	2 (50.0%)	3 (33.3%)	6 (37.5%)
Herpes zoster	1 (25.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	2 (12.5%)
Bronchitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Bronchopulmonary aspergillosis	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Lung infection	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Pneumonia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	2 (22.2%)	3 (18.8%)
Febrile neutropenia	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (11.1%)	2 (12.5%)
Anaemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (11.1%)	2 (12.5%)
Decreased appetite	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (11.1%)	2 (12.5%)
Nervous system disorders	1 (25.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	2 (12.5%)
Dysgeusia	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Headache	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Ear and labyrinth disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Vertigo	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Vascular disorders	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Hypotension	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Gastrointestinal disorders	1 (25.0%)	2 (66.7%)	1 (25.0%)	3 (33.3%)	6 (37.5%)
Nausea	1 (25.0%)	1 (33.3%)	1 (25.0%)	3 (33.3%)	5 (31.3%)
Diarrhoea	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (11.1%)	2 (12.5%)
Stomatitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (11.1%)	2 (12.5%)
Vomiting	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	2 (12.5%)
Enterocolitis	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Oral hyperaesthesia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)

表 2.7.6.5-12 副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：
AC220-A-J101 試験（2/2）

System Organ Class Preferred Term	20 mg/day (DE) (N = 4) n (%)	30 mg/day (DE) (N = 3) n (%)	60 mg/day (DE) (N = 4) n (%)	20 mg/day (all) (N = 9) n (%)	Total (N = 16) n (%)
Hepatobiliary disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Liver disorder	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	2 (22.2%)	3 (18.8%)
Acute febrile neutrophilic dermatosis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Dermatitis bullous	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Dry skin	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Rash	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
General disorders and administration site conditions	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	2 (22.2%)	3 (18.8%)
Malaise	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Oedema peripheral	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Pyrexia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Investigations	3 (75.0%)	2 (66.7%)	2 (50.0%)	5 (55.6%)	9 (56.3%)
Electrocardiogram QT prolonged	2 (50.0%)	2 (66.7%)	2 (50.0%)	3 (33.3%)	7 (43.8%)
White blood cell count decreased	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (22.2%)	2 (12.5%)
Alanine aminotransferase increased	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Aspartate aminotransferase increased	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)

DE = dose escalation.
SOC = system organ class; PT = preferred term;
Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event that occur after the first administration, or that worsen relative to the pre-treatment state.
SOC and PT are coded using MedDRA Version 20.1.
20 mg/day (all) includes all subjects in dose escalation and dose expansion cohorts.
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-1）Table 14.3-5

表 2.7.6.5-13 死亡に至った有害事象: AC220-A-J101 試験

Dose Subject ID Sex/Age	Start Date / Day[a]	Preferred Term[b] (Verbatim Term)	Related to Study Drug	Action Taken / Other Action Taken
30 mg 220-101-02[redacted] Female/3[redacted]	[redacted]/ 40	Haemorrhage intracranial (intracranial hemorrhage)	Unrelated	Drug withdrawn / Medication required, Hospitalization, Other
60 mg 220-101-08[redacted] Male/9[redacted]	[redacted]/ 107	Disease progression (primary disease progression)	Unrelated	Dose not changed / None
20 mg 220-101-08[redacted] Female/8[redacted]	[redacted]/ 181	Disease progression (primary disease progression)	Unrelated	Dose not changed / Medication required

a: The duration was calculated as the stop date of adverse event − start date of adverse event + 1.
b: Preferred terms were coded using MedDRA Version 20.1.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-1）Table 10.7

表 2.7.6.5-14 重篤な有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：
AC220-A-J101 試験

System Organ Class Preferred Term	20 mg/day (DE) (N = 4) n (%)	30 mg/day (DE) (N = 3) n (%)	60 mg/day (DE) (N = 4) n (%)	20 mg/day (all) (N = 9) n (%)	Total (N = 16) n (%)
Subjects with serious TEAEs	1 (25.0%)	1 (33.3%)	2 (50.0%)	3 (33.3%)	6 (37.5%)
Infections and infestations	1 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (50.0%)	2 (22.2%)	4 (25.0%)
Bronchopulmonary aspergillosis	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Liver abscess	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Lung infection	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Pneumonia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Bladder cancer	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Immune system disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Anaphylactic reaction	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Nervous system disorders	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Haemorrhage intracranial	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Cardiac disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Atrial fibrillation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Respiratory failure	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (11.1%)	2 (12.5%)
Disease progression	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (11.1%)	2 (12.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)
Femoral neck fracture	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.3%)

DE = dose escalation.
SOC = system organ class; PT = preferred term;
Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event that occur after the first administration, or that worsen relative to the pre-treatment state.
SOC and PT are coded using MedDRA Version 20.1.
20 mg/day (all) includes all subjects in dose escalation and dose expansion cohorts.
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-1）Table 14.3-6

AC220-A-J101 試験 死亡及び重篤な有害事象の叙述

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群		
220-101-05[redacted]	6[redacted]	女性	日本人	キザルチニブ 20 mg 1 日 1 回		
有害事象						
報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	転帰	因果関係
アスペルギルス肺炎	気管支肺アスペルギルス症	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（97 日間）	Grade 3	重篤	軽快	あり

被験者番号 220-101-05[redacted] の被験者（6[redacted] 歳日本人女性）は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本試験に登録された。被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia: AML）と診断された。AML の前治療は、シタラビン、ダウノルビシン塩酸塩、ミトキサントロン塩酸塩、フィルグラスチム、血小板輸血、赤血球輸血であった。合併症は、虫垂炎、便秘、高脂血症、及び心室性期外収縮であった。治験登録時に報告された関連する併用薬は、アルファカルシドール、アムホテリシン B、硫酸アトロピン一水和物、スルファメトキサゾール+トリメトプリム配合剤、ビーフリード輸液、アスパラギン酸カルシウム、カルベジロール、セフェピム塩酸塩、デキサメタゾン、エルネオパ 2 号輸液、エソメプラゾールマグネシウム、フィルグラスチム､クロルフェニラミンマレイン酸塩+ジヒドロコデインリン酸塩+ dl-メチルエフェドリン塩酸塩配合剤､ヒドロキシジン塩酸塩､イントラリポス輸液､レボフロキサシン､ルビプロストン、酸化マグネシウム、メロペネム三水和物、塩酸メトクロプラミド、ミカファンギンナトリウム、ピルシカイニド塩酸塩、塩化カリウム、ロスバスタチンカルシウム、センノシド A・B カルシウム塩、塩化ナトリウム、ソルラクト輸液、及びトラマドール塩酸塩であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に、治験薬の投与を開始した。ベースラインの米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）パフォーマンスステータス（performance status: PS）は 0 であった。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 57）に、37.8°C の発熱が認められた。気管支肺アスペルギルス症（Grade 3）と診断された。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 58）、キザルチニブの治療による発熱性好中球減少症と診断された。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 59）、胸部コンピュータ断層撮影法（computed tomography: CT）スキャンの結果､右肺に異常な陰影が認められたため､診断はアスペルギルス肺炎の疑いに変更された。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 64）、肺炎は Day 59* からの抗真菌薬（アムホテリシン B 100～200 mg 1 日 1 回）投与にもかかわらず改善しなかった。好中球数は 0 であった。治験薬の投与が中止された。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 83）、気管支肺胞洗浄検査の検体からアスペルギルス抗原が検出されたため、診断は、アスペルギルス肺炎の疑いからアスペルギルス肺炎に変更された。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 153）、アスペルギルス肺炎は軽快となった。被験者は退院した。

治験責任医師により、アスペルギルス肺炎は因果関係ありと判断された。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群
220-101-02[redacted]	3[redacted]	女性	日本人	キザルチニブ 30 mg 1 日 1 回

有害事象

報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	転帰	因果関係
頭蓋内出血	頭蓋内出血	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（N/A）	Grade 5	重篤、死亡	死亡	なし

被験者番号 220-101-02[redacted] の被験者（3[redacted] 歳日本人女性）は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本試験に登録された。被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に AML と診断された。AML の前治療は、アクラルビシン塩酸塩、シタラビン、エトポシド、イダルビシン塩酸塩、ミトキサントロン塩酸塩、放射線療法、レノグラスチム、血小板輸血、赤血球輸血であった。合併症は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から痔核、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から便秘であった。治験登録時に報告された関連する併用薬は、パラセタモール、抗菌薬耐性乳酸菌、アモキシシリンナトリウム+クラブラン酸カリウム配合剤、ビーフリード輸液、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、セフェピム塩酸塩、クロルフェニラミンマレイン酸塩、スルファメトキサゾール+トリメトプリム配合剤、ヒドロキシカルバミド、ラクテック注、レボフロキサシン、硫酸マグネシウム七水和物、メロペネム三水和物、ミカファンギンナトリウム、プレドニゾロン、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、ラベプラゾールナトリウム、ソルデム 1 輸液、ソルデム 3A 輸液、タゾバクタム、トラネキサム酸、及び塩化カリウムであった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に、治験薬の投与を開始した。ベースラインの ECOG PS は 0 であった。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 29）に、用量制限毒性（dose limiting toxicity: DLT）評価期間が終了したため、被験者は退院した。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 39）に、数回嘔吐した。被験者は救急治療室に多数回連絡した。被験者は来院するよう指導されたが、来院しなかった。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 40）に、被験者は 1:30 以降 10 回以上間欠的に嘔吐した。11:00 頃、治験薬服用の時間であったため、家族が治験薬を服用するよう伝えた。しかし、被験者は拒絶した。13:00 頃、嘔吐がひどくなり、意識レベルが低下した。救急対応を要請した。13:57 に救急治療室に搬送された。意識レベルは Japan coma scale で III-300 であった。被験者には対光反射がなかった。両眼の瞳孔径は 3 mm であった。脳 CT 検査の結果、小脳、脳幹及び大脳に多数の頭蓋内出血が認められた。経皮的動脈血酸素飽和度（percutaneous arterial oxygen saturation: SpO_2）は貯蔵タンクを使い酸素 8 L により 98%に維持された。濃厚血小板製剤（platelet concentrate: PC）、水分補給、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物（ Day 40*から 10 mL 1 日 2 回）及びトラネキサム酸（ Day 40* から 5 mL 1 日 2 回）の投与が開始された。16:00 頃、呼吸数が低下した。SpO_2 は 70%に低下した。酸素吸入量を最大吸入量の 15 L

に上げた。しかし、SpO_2は上昇しなかった。血圧は 50 台に低下し、心拍数が低下した。被験者は頭蓋内出血により 16:30 に死亡した。剖検は実施されなかった。

治験責任医師により、原疾患の浸潤に起因したとして、頭蓋内出血は因果関係なしと判断された。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群
220-101-06[redacted]	7[redacted]	男性	日本人	キザルチニブ 60 mg 1 日 1 回

有害事象

報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	転帰	因果関係
肺炎	肺炎	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（N/A）	Grade 3	重篤	未回復	あり

被験者番号 220-101-06[redacted] の被験者（7[redacted] 歳日本人男性）は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本治験に登録された。被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月に AML と診断された。AML の前治療は、シタラビン、エトポシド、イダルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、血小板輸血、及び赤血球輸血であった。合併症は、慢性腎臓病、うっ血性心不全、胃炎、及び肺炎であった。治験登録時に報告された関連する併用薬は、パラセタモール、アミカシン硫酸塩、アムホテリシン B、ビソプロロールフマル酸塩､カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物､セフェピム塩酸塩、ジフェンヒドラミン、フルコナゾール、ヘパリン類似物質、レボフロキサシン、メロペネム三水和物、ミカファンギンナトリウム、ナファモスタットメシル酸塩、塩化カリウム、センノシド A・B カルシウム塩、ピコスルファートナトリウム、スピロノラクトン、タゾバクタム、バンコマイシン塩酸塩、ボノプラザンフマル酸塩、ボリコナゾール、フロセミド、及びグルコン酸カリウムであった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に治験薬の投与を開始した。ベースラインの ECOG PS は 1 であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 165）、発熱が認められた。体温は 38.1°C であった。パラセタモール 1 錠を投与した。メロペネム三水和物 1 g 1 日 2 回の投与が開始された。C-反応性タンパク（c-reactive protein: CRP）は 0.6 であった。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 166）、喀痰検査が指示された。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 167）、ボリコナゾール 300 mg が 1 回投与された。体温は 36.3°C から 38.4°C の間であった。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 168）、喀痰検査の結果、グラム陽性球菌（+）であった。CRP は 12.2 であった。体温は 36.9°C から 38.4°C の間であった。ミカファンギンナトリウム 50 mg 1 日 1 回に代えて、アムホテリシン B 150 mg 1 日 1 回（Day 168開始）を投与した。バンコマイシン塩酸塩 0.75～1 g 1 日 2 回（Day 168開始）が追加投与された。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 169）、CT スキャン検査の結果、肺炎（Grade 3）と診断された。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 184）、肺炎は進行中であり、最終検査時点で未回復であった。

治験責任医師により、肺炎は因果関係ありと判断された。肺炎のフォローアップ観察は不要と判断された。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群
220-101-08[redacted]	9[redacted]	男性	日本人	キザルチニブ 60 mg 1 日 1 回

有害事象

報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	転帰	因果関係
肺感染	肺感染	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（N/A）	Grade 2	重篤	未回復	あり
アナフィラキシー	アナフィラキシー反応	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（2 日間）	Grade 3	重篤	回復	なし
膀胱癌	膀胱癌	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（N/A）	Grade 3	重篤	未回復	なし
原疾患進行	疾患進行	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（N/A）	Grade 5	重篤、死亡	死亡	なし

被験者番号 220-101-08[redacted] の被験者（9[redacted] 歳日本人男性）は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本治験に登録された。被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に AML と診断された。AML の前治療は、シタラビン、顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF）、血小板輸血、及び赤血球輸血であった。合併症は、慢性閉塞性肺疾患、浮腫、胃潰瘍、緑内障及び高血圧であった。治験登録時に報告された関連する併用薬は、ヒトアルブミン、ピーエヌツイン輸液、アムロジピンベシル酸塩、アムホテリシン B リポソーム製剤、ビサコジル、ブリンゾラミド、ブナゾシン塩酸塩、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、カルボシステイン、ソルデム 3A 輸液、セフェピム塩酸塩、酪酸菌、コデインリン酸塩半水和物、ミネリック-5 配合点滴静注シリンジ、ジフルプレドナート、ドリペネム一水和物、エナラプリルマレイン酸塩、エピネフリン、フルコナゾール、ブドウ糖、YD ソリタ-T1 号輸液、グリセリン、グアイアズレン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、ランソプラゾール、ラタノプロスト、レノグラスチム、レボフロキサシン、リドカイン、リネゾリド、ロキソプロフェンナトリウム、酸化マグネシウム、メロペネム三水和物、ミカファンギンナトリウム、ニプラジロール、オルメサルタンメドキソミル、オロパタジン塩酸塩、オセルタミビルリン酸塩、オキシコドン塩酸塩、パラセタモール、セルニチンポーレンスエキス、ピペラシリン、タゾバクタム、YD ソリタ-T3 号輸液、センノシド A・B カルシウム塩、塩化ナトリウム、ピコスルファートナトリウム、スピロノラクトン、スルファメトキサゾール+トリメトプリム配合剤、タムスロシン塩酸塩、チモロールマレイン酸塩、トルバプタン、ビタジェクト注キット、ボノプラザンフマル酸塩、ボリコナゾール、フロセミド、テルフィス点滴静注及び生薬（桂枝茯苓丸、牛車腎気丸、半夏瀉心湯、補中益気湯、十全大補湯、及び葛根湯）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −2）、排尿に困難を伴わない肉眼的血尿及び排尿痛が発現した。尿検査の結果は、尿潜血陽性（3+）であった。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、肉眼的血尿は消失した。尿検査の結果は、尿潜血陽性（2+）であった。

治験薬の投与を開始した。ベースラインの ECOG PS は 1 であった。

[redacted]月[redacted]日（Day 5）、37.8°C の発熱が認められた。レボフロキサシン水和物 500 mg 1 日 1 回の投与が開始された。

[redacted]月[redacted]日（Day 7）、38.2°C の発熱が認められた。肺感染が疑われた。レボフロキサシン水和物の投与が中止された。タゾバクタム 4.5 g 1 日 3 回の投与が開始された。

[redacted]月[redacted]日（Day 8）、胸部 CT スキャンの結果、左上葉の片側に浸潤影（約 3 cm）が認められ、肺感染と診断された。アムホテリシン B +リポソーム配合剤 50 mg 1 日 1 回の投与を開始した。アムホテリシン B +リポソーム配合剤投与の 1 時間後、振戦、悪寒及び SpO_2 低下が認められた。治験責任医師はアムホテリシン B +リポソーム配合剤のアナフィラキシーを疑ったため、投与を中止した。ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 100 mg（2 回投与）及びアドレナリン 0.1 mg の投与後、喘鳴及び呼吸困難が消失し、SpO_2 が改善した。肺感染（Grade 2）及びアナフィラキシー反応（Grade 3）と診断された。

[redacted]月[redacted]日（Day 9）、ミカファンギン 150 mg 1 日 1 回の投与が開始された。状態は安定していた。同日、アナフィラキシーから回復した。肺感染は継続していた。治験責任医師は、アスペルギルス抗原陽性（1.0）のため、ボリコナゾールの投与が必要と判断した。治験実施計画書ではボリコナゾールが併用禁止薬のひとつであるため、治験薬の投与を中止しなければならなかった。ミカファンギンの投与を中止した。

[redacted]月[redacted]日（Day 10）、治験薬の投与は中止され、ボリコナゾール 385 mg 1 日 2 回の投与が開始された。ボリコナゾールの投与量は必要に応じて変更した。

[redacted]月[redacted]日（Day 16）、肺浸潤影は小さくなり、胸部 CT では残存影となり、アスペルギルス抗原陰性（0.3）となった。治験責任医師は、ボリコナゾールの投与を継続することとした。タゾバクタムの投与を中止し、メロペネム水和物 0.5 g 1 日 3 回の投与が開始された。

[redacted]月[redacted]日（Day 19）、CRP 値が上昇した。リネゾリド 600 mg 1 日 2 回の投与が開始された。

[redacted]月[redacted]日（Day 22）、尿細胞診の結果、膀胱癌が認められた（class V）。膀胱癌と診断された（Grade 3）。

[redacted]月[redacted]日（Day 26）、メロペネムの投与を中止した。

[redacted]月[redacted]日（Day 29）、サイクル 2 が開始された。肺浸潤影の大きさが改善し、胸部 CT では残存影となった。治験責任医師は、ボリコナゾールの投与を継続するため、入院を継続すべきと判断した。

[redacted]月[redacted]日（Day 36）、被験者は 37.9°C の発熱が認められた。タゾバクタム 4.5 g 1 日 3 回の投与が開始された。

[redacted]月[redacted]日（Day 42）、胸部 CT 検査の結果、肺浸潤影は大きさが改善したが、残存影が認められた。リネゾリドの投与を中止した。

[redacted]月[redacted]日（Day 44）、ボリコナゾールの投与を経静脈から経口に変更した（200 mg 1 日 2 回）。

[redacted]月[redacted]日（Day 46）、Day 26* からしばしば肉眼的血尿が認められた。カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物 50 mg 1 日 1 回の投与が開始された。

[redacted]月[redacted]日（Day 54）、タゾバクタムの投与が中止された。レボフロキサシン水和物 500 mg 1 日 1 回の投与が開始された。

[redacted]月[redacted]日（Day 61）、胸部 CT の結果、肺浸潤影は大きさがさらに改善したが、残存影が認められた。

[redacted]月[redacted]日（Day 62）、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物の投与が、経静脈から経口 30 mg 1 日 3 回に変更された。

[redacted]月[redacted]日（Day 64）、レボフロキサシン水和物の投与が中止された。タゾバクタム 4.5 g 1 日 3 回の投与が開始された。

[redacted]月[redacted]日（Day 65）、ボリコナゾールの投与が中止され、ミカファンギンナトリウム 150 mg 1 日 1 回の投与が開始された。

[redacted]月[redacted]日（Day 69）、タゾバクタムの投与が中止され、セフェピム塩酸塩水和物 1 g 1 日 2 回の投与が開始された。

[redacted]月[redacted]日（Day 72）、セフェピム塩酸塩水和物の投与が中止された。ドリペネム水和物 0.5 g 1 日 2 回の投与が開始された。

[redacted]月[redacted]日（Day 74）、発熱が継続し、リネゾリド 600 mg 1 日 2 回の投与が開始された。

[redacted]月[redacted]日（Day 78）、胸部 CT スキャンの結果、肺浸潤影の大きさがさらに改善したが、左肺の肺尖部にある別の肺浸潤影が大きくなった。

[redacted]月[redacted]日（Day 81）、ドリペネム水和物の投与頻度を 0.5 g 1 日 3 回の投与に増やした。

[redacted]月[redacted]日（Day 82）、検査の結果、アスペルギルス抗原陰性であった。

[redacted]月[redacted]日（Day 85）、治験薬の投与量を 60 mg／日から 30 mg／日に減量して投与再開した。

[redacted]月[redacted]日（Day 94）、リネゾリドの投与を中止した。

[redacted]月[redacted]日（Day 96）、被験者は発熱し、リネゾリド 600 mg 1 日 2 回の投与を再度開始した。

[redacted]月[redacted]日（Day 99）、肺浸潤影の大きさはさらに改善したが、左肺の肺尖部にある別の肺浸潤影の拡大が胸部 CT スキャンにより認められた。

[redacted]月[redacted]日（Day 100）、生理食塩水による洗浄が開始された。膀胱痛のためオキシコドン塩酸塩水和物 10 mg 1 日 2 回の投与が開始された。

[redacted]月[redacted]日（Day 103）、疼痛が寛解しなかったため、オキシコドン塩酸塩水和物の投与経路を経口から経静脈（0.6～0.7 mL）に変更した。

[redacted]月[redacted]日（Day 104）、全身状態の悪化により治験薬の投与を中止した。

[redacted]月[redacted]日（Day 105）、リネゾリドの投与を中止した。

[redacted]月[redacted]日（Day 107）、4:51 に、意識レベルは III-300（Japan Coma Scale）、37.5°C の発熱、及び血圧 95/37 mmHg が認められた。橈骨動脈はわずかに触知可能であった。足背動脈は触知できなかった。呼吸数は 22 回／分であった。SpO_2 はおよそ 70%～80%であった（リザーバー付きマスクを 10 L/min で使用した）。末梢冷感と下肢浮腫が認められた。この日の朝から、徐脈及び血圧低下が認められた。同日 9:45、治験責任医師は被験者の死亡を確認した。治験責任医師は同事象は、原疾患（AML）の進行によるものと判断した。疾患進行（Grade 5）と報告された。剖検は実施されなかった。

治験責任医師により、肺感染は因果関係ありと判断された。

治験責任医師により、初回アムホテリシン B +リポソーム配合剤の投与中に発現したため、アナフィラキシー反応は因果関係なしと判断された。

治験責任医師により、以下の理由から、膀胱癌は因果関係なしと判断された: 1）同事象は原疾患の進行が原因であった、2）治験薬の投与期間がわずか 1 週間であった。

治験責任医師により、原疾患の進行のため、疾患進行は因果関係なしと判断された。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群
220-101-06[redacted]	7[redacted] 歳	女性	日本人	キザルチニブ 20 mg 1 日 1 回(拡大)

有害事象						
報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	転帰	因果関係
肝膿瘍	肝膿瘍	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（78 日間）	Grade 3	重篤	軽快	なし

被験者番号 220-101-06[redacted] の被験者（7[redacted] 歳日本人女性）は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本治験に登録された。被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に AML と診断された。AML の前治療は、アクラルビシン塩酸塩、シタラビン、レノグラスチム、血小板輸血、及び赤血球輸血であった。合併症は、便秘、変形性関節症、高血圧、及び卵巣嚢胞であった。治験登録時に報告された関連する併用薬は、パラセタモール、アムロジピンベシル酸塩、アモキシシリン三水和物、アムホテリシン B、アモキシシリンナトリウム+クラブラン酸カリウム配合剤、セフェピム塩酸塩、セフトリアキソンナトリウムセスクォーター水和物、シアノコバラミン、グアイアズレン、塩酸デュロキセチン、フロセミド、ガンシクロビル、炭酸水素ナトリウム+アズレンスルホン酸ナトリウム、ヘパリン類似物質、ケトプロフェン、レボフロキサシン、ロキソプロフェンナトリウム、酸化マグネシウム、メコバラミン、メロペネム三水和物、塩酸メトクロプラミド、メトロニダゾール、塩化カリウム、プレガバリン、プロクロルペラジンマレイン酸塩、ラメルテオン、センノシド A・B カルシウム塩、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物、ピコスルファートナトリウム、アンピシリンナトリウム+スルバクタムナトリウム配合剤、パラセタモール+トラマドール塩酸塩配合剤、アンピシリンナトリウム+スルバクタムナトリウム配合剤、ボノプラザンフマル酸塩、ピペラシリンナトリウム+タゾバクタムナトリウム配合剤、及びトラセミドであった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、治験薬の投与を開始した。軽度の発熱が以前認められていた。ベースラインの ECOG PS は 0 であった。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 6）、γ-GT 及びアルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase: ALP）の上昇が認められた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 17）、発熱の原因を調べるため CT スキャンが行われた。そこで肝膿瘍が認められた。メロペネム三水和物 1 g 1 日 1 回及び Kenketsu glovenin の投与が開始された。肝膿瘍（Grade 3）と診断された。

[redacted]月[redacted]日（Day 18）、メロペネム三水和物に代えて、ピペラシリンナトリウム+タゾバクタムナトリウム配合剤 4.5 g 1 日 3 回が投与された。

[redacted]月[redacted]日（Day 19）、Kenketsu glovenin の投与が中止された。

[redacted]月[redacted]日（Day 20）、ピペラシリンナトリウム+タゾバクタムナトリウム配合剤に代えて、メロペネム三水和物 1 g 1 日 2 回が投与された。

[redacted]月[redacted]日（Day 23）、メトロニダゾール 1000 mg 1 日 3 回が追加投与された。

[redacted]月[redacted]日（Day 24）、メロペネム三水和物に代えて、アンピシリンナトリウム+スルバクタムナトリウム配合剤 3 g が投与された。

[redacted]月[redacted]日（Day 37）、眼内炎のためアムホテリシン B 100 mg 1 日 1 回が追加投与された。

[redacted]月[redacted]日（Day 38）、肝生検が行われた結果、病原体（−）、CRP 11.8、γ-GT（−）、ALP 1219 であった。

[redacted]月[redacted]日（Day 43）、眼内炎のためガンシクロビル 125～250 mg 1 日 2 回が追加投与された（中止日: Day 72*）。CRP 12.9、γ-GT 305、ALP 1585 であった。

[redacted]月[redacted]日（Day 45）、メトロニダゾール 500 mg 1 日 3 回が追加投与された（中止日: Day 50*）。CRP 16.6、γ-GT 337、ALP 1738 であった。

[redacted]月[redacted]日（Day 46）、アンピシリンナトリウム+スルバクタムナトリウム配合剤に代えて、ピペラシリンナトリウム+タゾバクタムナトリウム配合剤 4.5 g 1 日 3 回が投与された。

[redacted]月[redacted]日（Day 57）、CRP 8.4、γ-GT 379、ALP 1722 であった。

[redacted]月[redacted]日（Day 58）、ピペラシリンナトリウム+タゾバクタムナトリウム配合剤に代えて、セフトリアキソンナトリウム水和物 2 g 1 日 2 回が投与された。メトロニダゾール 500 mg 1 日 3 回が追加投与された。

[redacted]月[redacted]日（Day 59）、CT スキャン画像では、病変部に顕著な変化は認められなかった。CRP 7.5、γ-GT 393、ALP 1775 であった。

[redacted]月[redacted]日（Day 94）、CT スキャン画像により、病変部の縮小が認められた。CRP 1.4、γ-GT 157、ALP 649 であった。そのため、転帰は「未回復」から「軽快」に変更された。

治験責任医師により、治験参加前に通院していた病院で行われた CAG 療法中に発現したため、肝膿瘍は因果関係なしと判断された。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群
220-101-08[redacted]	8[redacted] 歳	女性	日本人	キザルチニブ 20 mg 1 日 1 回(拡大)

有害事象

報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	転帰	因果関係
大腿骨頚部骨折	大腿骨頚部骨折	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（11 日間）	Grade 3	重篤	回復	なし
呼吸不全	呼吸不全	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（N/A）	Grade 4	重篤	未回復	なし
心房細動	心房細動	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（6 日間）	Grade 4	重篤	回復	なし
原疾患進行	疾患進行	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（N/A）	Grade 5	重篤、死亡	死亡	なし

被験者番号 220-101-08[redacted] の被験者（8[redacted] 歳日本人女性）は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本治験に登録された。被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に AML と診断された。AML の前治療は、アザシチジン、血小板輸血、及び赤血球輸血であった。合併症は、浮腫、緑内障、ヘモクロマトーシス、高カルシウム血症、低血圧、甲状腺機能低下症、圧迫骨折、及び尺骨神経麻痺であった。治験登録時に報告された関連する併用薬は、パラセタモール、アスコルビン酸、ベンゼトニウム塩化物、ビサコジル、ビソプロロールフマル酸塩、ブリモニジン酒石酸塩、ブリンゾラミド、セファゾリンナトリウム、酪酸菌、硫酸銅、デカリニウム塩化物、リン酸水素ナトリウム、グアイアズレン、ドパミン塩酸塩、エルカトニン、フェブキソスタット、フェンタニルクエン酸塩、フロセミド、ブドウ糖、ハロペリドール、ヘパリンナトリウム、ヘパリン類似物質、ヒトアルブミン、ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、ヒドロキシカルバミド、インスリンヒト、ラクツロース、ランジオロール塩酸塩、ランソプラゾール、レボフロキサシン、レボチロキシンナトリウム、リドカイン、酸化マグネシウム、メコバラミン、ミアンセリン塩酸塩、ミカファンギンナトリウム、ミコナゾール、モサプリドクエン酸塩、モビプレップ、オロパタジン塩酸塩、パンテノール、ペチジン塩酸塩、ピペラシリン+タゾバクタム配合剤、ピーエヌツイン輸液、塩化カリウム、L-アスパラギン酸カリウム、プラノプロフェン、プロポフォール、レバミピド、リスペリドン、センノシド A・B カルシウム塩、炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物、ピコスルファートナトリウム、ソルラクト輸液、スピロノラクトン、テルビナフィン塩酸塩、チモロールマレイン酸塩、トラボプロスト、トリアムシノロンアセトニド、尿素、バンコマイシン塩酸塩、白色ワセリン、YD ソリタ-T1 号輸液、ベラパミル塩酸塩、テルフィス点滴静注、及び生薬（大建中湯、六君子湯）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、治験薬の投与を開始した。ベースラインの ECOG PS は 1 であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 164）、被験者は自宅で転倒した。大腿骨頚部骨折と診断され、入院した。手術に血小板輸血が必要となり輸血された（20 単位／日）。大腿骨頚部骨折（Grade 3）と診断された。

[redacted]月[redacted]日（Day 167）、全身麻酔が行われ、骨接合術が行われた。手術は終了したが、SpO_2低下は回復しなかった。術後も人工呼吸器を付けていた。同日、大腿骨頚部骨折は軽快した。胸部 X 線検査の結果、左肺に胸水が認められたが、術前は異常がなかった。呼吸不全（Grade 4）が診断された。血圧低下のため、ドパミン塩酸塩 1.0～10.0 mL の投与が継続された。

[redacted]月[redacted]日（Day 168）、人工呼吸器を付けていたため薬剤投与ができなかった。治験薬の投与は中止された。

[redacted]月[redacted]日（Day 169）12:04、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 100 mg が投与された。同日 12:05、血小板が輸血された。12:40、心電図検査の結果、心房細動及び頻脈が認められた。血圧が低下した。血小板輸血が中止された。直流（direct current: DC）除細動器による応急処置を受け、ベラパミル塩酸塩 5 mg 1 日 1 回の投与を受けた。ランジオロール塩酸塩 1.19～4.76 mg の投与が開始され、フロセミドの投与経路が経口から経静脈に変更された。心房細動（Grade 4）が診断された。

[redacted]月[redacted]日（Day 170）、心房細動は継続していた。

[redacted]月[redacted]日（Day 171）、人工呼吸器は外された。酸素 1 L/min 下で SpO_2 は低下しなかった。

[redacted]月[redacted]日（Day 172）、ランジオロール塩酸塩の投与が中止された。

[redacted]月[redacted]日（Day 174）、骨に術後合併症は認められなかった。呼吸不全は回復した。心電図で心房細動は認められなかった。心房細動は回復した。

[redacted]月[redacted]日（Day 181）、白血球数が増加したため、治験薬の投与は中止された（最終投与日は Day 167*）。

[redacted]月[redacted]日（Day 183）、酸素 2 L/min 下で SpO_2 は低下した。最大 10 L/min の酸素が投与された。AML の治療のため、LD-AraC の投与が開始された。

[redacted]月[redacted]日（Day 184）、胸水及び腹水が増加した。AML の治療のための LD-AraC の投与が中止された。

[redacted]月[redacted]日（Day 185）、10 L/min の酸素吸入を引き続き受けていた。

[redacted]月[redacted]日（Day 187）、19:00 頃、SpO_2 はおよそ 80%であった。19:45 に主治医が被験者の死亡を確認した。治験責任医師は、本事象は原疾患の進行によるものと判断した。疾患進行（Grade 5）と報告された。

治験責任医師により、転倒が原因のため、大腿骨頚部骨折は因果関係なしと判断された。全身麻酔が原因のため、呼吸不全は因果関係なしと判断された。治験薬の投与が既に中止されていたため、心房細動は因果関係なしと判断された。原疾患の進行が原因であるため、疾患進行は因果関係なしと判断された。

6. CP0001 試験

表 2.7.6.6-10 比較的よく見られた有害事象（発現率 10%超）（安全性解析対象集団）: CP0001 試験（1/2）

Preferred Term [n (%)]	Quizartinib Dose Group												
	12 mg (N = 3)	18 mg (N = 8)	27 mg (N = 6)	40 mg (N = 5)	60 mg (N = 5)	90 mg (N = 3)	135 mg (N = 5)	200 mg (N = 6)	300 mg (N = 4)	450 mg (N = 6)	200 mg CD (N = 17)	300 mg CD (N = 8)	Overall (N = 76)
Subjects experiencing at least 1 TEAE	3 (100.0%)	8 (100.0%)	5 (83.3.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	3 (100.0%)	5 (100.0%)	6 (100.0%)	15 (88.2%)	8 (100.0%)	15 (88.2%)	8 (100.0%)	73 (96.1%)
Nausea	1 (33.3%)	2 (25.0%)	3 (50.0%)	1 (20.0%)	3 (60.0%)	2 (66.7%)	2 (40.0%)	5 (83.3%)	1 (25.0%)	4 (66.7%)	6 (35.3%)	2 (25.0%)	32 (42.1%)
Pyrexia	0 (0.0%)	3 (37.5%)	1 (16.7%)	3 (60.0%)	2 (40.0%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)	3 (50.0%)	2 (50.0%)	1 (16.7%)	7 (41.2%)	3 (37.5%)	27 (35.5%)
Fatigue	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	2 (40.0%)	2 (40.0%)	1 (33.3%)	3 (60.0%)	3 (50.0%)	2 (50.0%)	3 (50.0%)	6 (35.3%)	2 (25.0%)	26 (34.2%)
Diarrhoea	1 (33.3%)	3 (37.5%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)	3 (50.0%)	1 (25.0%)	4 (66.7%)	4 (23.5%)	3 (37.5%)	24 (31.6%)
Disease progression	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	4 (80.0%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)	2 (33.3%)	1 (25.0%)	4 (66.7%)	5 (29.4%)	3 (37.5%)	24 (31.6%)
Anaemia	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (33.3%)	2 (40.0%)	3 (60.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	2 (33.3%)	2 (50.0%)	2 (33.3%)	5 (29.4%)	3 (37.5%)	23 (30.3%)
Oedema peripheral	1 (33.3%)	1 (12.5%)	2 (33.3%)	1 (20.0%)	2 (40.0%)	2 (66.7%)	2 (40.0%)	3 (50.0%)	2 (50.0%)	1 (16.7%)	3 (17.6%)	2 (25.0%)	22 (28.9%)
Vomiting	1 (33.3%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (66.7%)	2 (40.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	3 (50.0%)	7 (41.2%)	2 (25.0%)	22 (28.9%)
Febrile neutropenia	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)	2 (40.0%)	1 (20.0%)	3 (100.0%)	3 (60.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (5.9%)	3 (37.5%)	18 (23.7%)
Petechiae	1 (33.3%)	1 (12.5%)	2 (33.3%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	1 (25.0%)	4 (66.7%)	3 (17.6%)	1 (12.5%)	17 (22.4%)
Hypokalaemia	0 (0.0%)	3 (37.5%)	1 (16.7%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	4 (23.5%)	2 (25.0%)	16 (21.1%)
Epistaxis	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	6 (35.3%)	2 (25.0%)	15 (19.7%)
Cough	2 (66.7%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	3 (37.5%)	14 (18.4%)
Headache	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	2 (66.7%)	1 (20.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (23.5%)	1 (12.5%)	14 (18.4%)
Dyspnoea	0 (0.0%)	2 (25.0%)	1 (16.7%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	2 (33.3%)	2 (50.0%)	0 (0.0%)	2 (11.8%)	1 (12.5%)	13 (17.1%)
Hypotension	1 (33.3%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (25.0%)	2 (33.3%)	1 (5.9%)	3 (37.5%)	13 (17.1%)
Thrombocytopenia	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)	1 (20.0%)	2 (40.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)	1 (25.0%)	2 (33.3%)	2 (11.8%)	1 (12.5%)	13 (17.1%)
Pneumonia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (50.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	2 (11.8%)	3 (37.5%)	12 (15.8%)
Abdominal pain	2 (66.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)	1 (25.0%)	2 (33.3%)	3 (17.6%)	0 (0.0%)	11 (14.5%)
Asthenia	1 (33.3%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	4 (66.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	10 (13.2%)
Confusional state	1 (33.3%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	2 (25.0%)	10 (13.2%)
Dizziness	0 (0.0%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (5.9%)	2 (25.0%)	10 (13.2%)
Dysgeusia	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (11.8%)	2 (25.0%)	10 (13.2%)

表 2.7.6.6-10 比較的よく見られた有害事象（発現率 10%超）（安全性解析対象集団）: CP0001 試験（2/2）

Preferred Term [n (%)]	Quizartinib Dose Group												
	12 mg (N = 3)	18 mg (N = 8)	27 mg (N = 6)	40 mg (N = 5)	60 mg (N = 5)	90 mg (N = 3)	135 mg (N = 5)	200 mg (N = 6)	300 mg (N = 4)	450 mg (N = 6)	200 mg CD (N = 17)	300 mg CD (N = 8)	Overall (N = 76)
Hypocalcaemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (23.5%)	1 (12.5%)	10 (13.2%)
Abdominal pain upper	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (23.5%)	1 (12.5%)	9 (11.8%)
Anorexia	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	9 (11.8%)
ECG QT prolonged	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (23.5%)	4 (50.0%)	9 (11.8%)
Tachycardia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)	1 (25.0%)	1 (16.7%)	2 (11.8%)	1 (12.5%)	9 (11.8%)
Chills	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	3 (50.0%)	1 (25.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (10.5%)
Gingival bleeding	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (25.0%)	1 (16.7%)	2 (11.8%)	1 (12.5%)	8 (10.5%)
Leukopenia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (29.4%)	0 (0.0%)	8 (10.5%)
Neutropenia	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (29.4%)	1 (12.5%)	8 (10.5%)

CD = Continuous Dosing schedule
Note: At the preferred term level, subjects reporting more than 1 adverse event are counted only once.
Note: Presented by descending order of frequency by all subjects (Overall).
MedDRA ver. 14.1
Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-2）Table 31

表 2.7.6.6-11 副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: CP0001 試験（1/2）

System Organ Class Preferred Term	Overall (N = 76) n (%)
Subjects Reporting at Least 1 Treatment-related Adverse Event	39 (51.3%)
General disorders and administration site conditions	11 (14.5%)
Pyrexia	2 (2.6%)
Fatigue	4 (5.3%)
Oedema peripheral	6 (7.9%)
Asthenia	1 (1.3%)
Chills	1 (1.3%)
Malaise	1 (1.3%)
Gastrointestinal disorders	21 (27.6%)
Nausea	12 (15.8%)
Diarrhoea	6 (7.9%)
Vomiting	8 (10.5%)
Abdominal pain	3 (3.9%)
Abdominal pain upper	2 (2.6%)
Dyspepsia	3 (3.9%)
Constipation	1 (1.3%)
Abdominal distension	2 (2.6%)
Gastrointestinal haemorrhage	1 (1.3%)
Gastroesophageal reflux disease	1 (1.3%)
Abdominal discomfort	1 (1.3%)
Oral mucosal blistering	1 (1.3%)
Epigastric discomfort	1 (1.3%)
Retching	1 (1.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (2.6%)
Haemoptysis	1 (1.3%)
Dyspnoea exertional	1 (1.3%)
Blood and lymphatic system disorders	4 (5.3%)
Anaemia	3 (3.9%)
Thrombocytopenia	1 (1.3%)
Pancytopenia	1 (1.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (10.5%)
Periorbital oedema	1 (1.3%)
Swelling face	1 (1.3%)
Alopecia	2 (2.6%)
Dry skin	1 (1.3%)
Increased tendency to bruise	1 (1.3%)
Hair colour changes	1 (1.3%)
Hidradenitis	1 (1.3%)
Photosensitivity reaction	1 (1.3%)

表 2.7.6.6-11 副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: CP0001 試験（2/2）

System Organ Class Preferred Term	Overall (N = 76) n (%)
Infections and infestations	1 (1.3%)
Pneumonia	1 (1.3%)
Lung infection	1 (1.3%)
Metabolism and nutrition disorders	7 (9.2%)
Hypokalaemia	2 (2.6%)
Anorexia	5 (6.6%)
Hyperglycaemia	1 (1.3%)
Hypoalbuminaemia	1 (1.3%)
Nervous system disorders	12 (15.8%)
Headache	2 (2.6%)
Dizziness	1 (1.3%)
Dysgeusia	8 (10.5%)
Hypoaesthesia	1 (1.3%)
Neuropathy peripheral	1 (1.3%)
Dysarthria	1 (1.3%)
Investigations	11 (14.5%)
Electrocardiogram QT prolonged	9 (11.8%)
Blood bilirubin increased	1 (1.3%)
Hepatic enzyme increased	1 (1.3%)
Psychiatric disorders	1 (1.3%)
Insomnia	1 (1.3%)
Cardiac disorders	1 (1.3%)
Right ventricular dysfunction	1 (1.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.3%)
Contusion	1 (1.3%)
Eye disorders	1 (1.3%)
Eyelid oedema	1 (1.3%)
Hepatobiliary disorders	3 (3.9%)
Hyperbilirubinaemia	3 (3.9%)
Jaundice	1 (1.3%)

Note: At each level of summation (overall, system organ class, preferred term), subjects reporting more than 1 adverse event are counted only once using the closest relationship to study treatment.
Note: Related includes all events reported as 'Possible', 'Probable', or of 'Definite' relationship to study treatment. Not Related includes all events reported as 'Not Related' relationship to study treatment.
MedDRA ver. 14.1
Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-2）Table 32

表 2.7.6.6-12 死亡に至った有害事象（病勢進行又は AML 以外）（安全性解析対象集団）：CP0001 試験

Subject No. / Dose Group	Cause of Death (Preferred Term)	Relationship to Study treatment
02[redacted] / 12 mg/day ID	Invasive fungal infection	Not related
01[redacted] / 18 mg/day ID	Congestive heart failure	Not related
03[redacted] / 18 mg/day ID	Unknown	Unknown
01[redacted] / 40 mg/day ID	Invasive fungemia; fungal infection	Not related
08[redacted] / 135 mg/day ID	Probable stroke	Not related
01[redacted] / 300 mg/day ID	Haemorrhage	Not related
02[redacted] / 450 mg/day ID	Unknown	Unknown
07[redacted] / 200 mg/day CD	Creutzfeldt-Jakob disease	Not related

AML = acute myeloid leukemia; CD = continuous dosing schedule; ID = intermittent dosing schedule
Note: CD = 28-days on cycle; ID = 14-day on and 14-day off cycle
Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-2）Table 36

表 2.7.6.6-13 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）: CP0001 試験（1/2）

System Organ Class Preferred Term	Overall (N = 76), n (%)	
	Related[a]	Not Related
Subjects Reporting at Least 1 SAE	6 (7.9%)	41 (53.9%)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0%)	26 (34.2%)
Disease progression	0 (0.0%)	24 (31.6%)
Fatigue	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Pyrexia	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Infections and infestations	1 (1.3%)	13 (17.1%)
Pneumonia	0 (0.0%)	3 (3.9%)
Neutropenic sepsis	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Abscess neck	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Bronchitis	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Diverticulitis	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Gastrointestinal fungal infection	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Lung infection	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Neutropenic infection	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Sepsis	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Sinusitis	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Sinusitis fungal	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Staphylococcal bacteraemia	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (1.3%)	9 (11.8%)
Febrile neutropenia	0 (0.0%)	7 (9.2%)
Thrombocytopenia	1 (1.3%)	1 (1.3%)
Anaemia	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Neutropenia	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Gastrointestinal disorders	1 (1.3%)	9 (11.8%)
Abdominal pain	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Melaena	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Vomiting	1 (1.3%)	1 (1.3%)

表 2.7.6.6-13 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）: CP0001 試験（2/2）

System Organ Class Preferred Term	Overall (N = 76), n (%)	
	Related[a]	Not Related
Gastrointestinal disorders (continue)		
Colitis	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Gastrointestinal haemorrhage	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Ileus	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Mallory-Weiss syndrome	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Nausea	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Rectal haemorrhage	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Upper gastrointestinal haemorrhage	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0%)	7 (9.2%)
Haemoptysis	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Hypoxia	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Dyspnoea	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Epistaxis	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Pleural effusion	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Pulmonary oedema	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Cardiac disorders	0 (0.0%)	4 (5.3%)
Atrial fibrillation	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Cardiac failure	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Cardiac failure congestive	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Cardio-respiratory arrest	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Investigations	3 (3.9%)	1 (1.3%)
Electrocardiogram QT corrected interval prolonged	2 (2.6%)	0 (0.0%)
Electrocardiogram QT prolonged	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Haemoglobin decreased	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Renal and urinary disorders	0 (0.0%)	4 (5.3%)
Renal failure acute	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Calculus urinary	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Haematuria	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Pain in extremity	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Arthralgia	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Nervous system disorders	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Cerebrovascular accident	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Somnolence	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Psychiatric disorders	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Mental status changes	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Hepatobiliary disorders	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Hyperbilirubinaemia	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Subdural haematoma	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Dehydration	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Vascular disorders	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Haemorrhage	0 (0.0%)	1 (1.3%)

a: At each level of summation (overall, system organ class, preferred term), subjects reporting more than 1 adverse event are counted only once using the closest relationship to study treatment.
Note: Related includes all events reported as 'Possible', 'Probable', or of 'Definite' relationship to study treatment.
Not Related includes all events reported as 'Not Related' relationship to study treatment.
MedDRA ver. 14.1
Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-2）Table 37

表 2.7.6.6-14 治験薬の投与中止に至った有害事象（病勢進行以外）（安全性解析対象集団）：CP0001 試験

Subject No. / Dose Group	Reason for Discontinuation: Preferred Term	Serious / Grade	Treatment Relationship
01[redacted] / 18 mg/day ID	Cardiac failure congestive	Yes / 5	Not related
08[redacted] / 135 mg/day ID	Gastrointestinal haemorrhage	No / 2	Possibly
02[redacted] / 200 mg/day CD	ECG QT interval prolonged	Yes / 3	Possibly
07[redacted] / 200 mg/day CD	Creutzfeldt-Jakob disease	Yes / 3	Not related
01[redacted] / 300 mg/day CD	ECG QT interval prolonged	Yes / 3	Possibly
02[redacted] / 300 mg/day CD	ECG QT interval prolonged	Yes / 3	Possibly

CD = continuous dosing schedule; ID = intermittent dosing schedule
Note: CD = 28-days on cycle; ID = 14-day on and 14-day off cycle
Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-2）Table 39

表 2.7.6.6-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: CP0001 試験（1/12）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Dose Group												
	12 mg (N = 3)	18 mg (N = 8)	27 mg (N = 6)	40 mg (N = 5)	60 mg (N = 5)	90 mg (N = 3)	135 mg (N = 5)	200 mg (N = 6)	300 mg (N = 4)	450 mg (N = 6)	200 mg CD (N = 17)	300 mg CD (N = 8)	Overall (N = 76)
Patients Reporting at Least One Adverse Event	3 (100.0%)	8 (100.0%)	5 (83.3%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	3 (100.0%)	5 (100.0%)	6 (100.0%)	4 (100.0%)	6 (100.0%)	15 (88.2%)	8 (100.0%)	73 (96.1%)
General disorders and administration site conditions	2 (66.7%)	7 (87.5%)	4 (66.7%)	3 (60.0%)	4 (80.0%)	3 (100.0%)	5 (100.0%)	6 (100.0%)	3 (75.0%)	6 (100.0%)	14 (82.4%)	6 (75.0%)	63 (82.9%)
Pyrexia	0 (0.0%)	3 (37.5%)	1 (16.7%)	3 (60.0%)	2 (40.0%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)	3 (50.0%)	2 (50.0%)	1 (16.7%)	7 (41.2%)	3 (37.5%)	27 (35.5%)
Fatigue	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	2 (40.0%)	2 (40.0%)	1 (33.3%)	3 (60.0%)	3 (50.0%)	2 (50.0%)	3 (50.0%)	6 (35.3%)	2 (25.0%)	26 (34.2%)
Disease progression	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	4 (80.0%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)	2 (33.3%)	1 (25.0%)	4 (66.7%)	5 (29.4%)	3 (37.5%)	24 (31.6%)
Oedema peripheral	1 (33.3%)	1 (12.5%)	2 (33.3%)	1 (20.0%)	2 (40.0%)	2 (66.7%)	2 (40.0%)	3 (50.0%)	2 (50.0%)	1 (16.7%)	3 (17.6%)	2 (25.0%)	22 (28.9%)
Asthenia	1 (33.3%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	4 (66.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	10 (13.2%)
Chills	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	3 (50.0%)	1 (25.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (10.5%)
Pain	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	1 (12.5%)	5 (6.6%)
Chest pain	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	4 (5.3%)
Malaise	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)
Catheter site erythema	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (11.8%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Generalised oedema	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Oedema	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Catheter site pain	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Catheter site related reaction	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Early satiety	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Fat tissue increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Feeling cold	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (1.3%)
Inflammation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Influenza like illness	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Infusion site irritation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Injection site haemorrhage	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Localised oedema	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (1.3%)
Mucosal inflammation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Necrosis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Nodule	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Performance status decreased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Visceral oedema	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)

表 2.7.6.6-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: CP0001 試験（2/12）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Dose Group												
	12 mg (N = 3)	18 mg (N = 8)	27 mg (N = 6)	40 mg (N = 5)	60 mg (N = 5)	90 mg (N = 3)	135 mg (N = 5)	200 mg (N = 6)	300 mg (N = 4)	450 mg (N = 6)	200 mg CD (N = 17)	300 mg CD (N = 8)	Overall (N = 76)
Gastrointestinal disorders	3 (100.0%)	6 (75.0%)	4 (66.7%)	2 (40.0%)	3 (60.0%)	2 (66.7%)	5 (100.0%)	6 (100.0%)	4 (100.0%)	6 (100.0%)	13 (76.5%)	7 (87.5%)	61 (80.3%)
Nausea	1 (33.3%)	2 (25.0%)	3 (50.0%)	1 (20.0%)	3 (60.0%)	2 (66.7%)	2 (40.0%)	5 (83.3%)	1 (25.0%)	4 (66.7%)	6 (35.3%)	2 (25.0%)	32 (42.1%)
Diarrhoea	1 (33.3%)	3 (37.5%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)	3 (50.0%)	1 (25.0%)	4 (66.7%)	4 (23.5%)	3 (37.5%)	24 (31.6%)
Vomiting	1 (33.3%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (66.7%)	2 (40.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	3 (50.0%)	7 (41.2%)	2 (25.0%)	22 (28.9%)
Abdominal pain	2 (66.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)	1 (25.0%)	2 (33.3%)	3 (17.6%)	0 (0.0%)	11 (14.5%)
Abdominal pain upper	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (23.5%)	1 (12.5%)	9 (11.8%)
Gingival bleeding	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (25.0%)	1 (16.7%)	2 (11.8%)	1 (12.5%)	8 (10.5%)
Dyspepsia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (16.7%)	2 (11.8%)	2 (25.0%)	7 (9.2%)
Stomatitis	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	7 (9.2%)
Constipation	1 (33.3%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (6.6%)
Melaena	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	5 (6.6%)
Abdominal distension	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (5.3%)
Dry mouth	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (16.7%)	1 (5.9%)	1 (12.5%)	4 (5.3%)
Gastrointestinal haemorrhage	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	1 (12.5%)	4 (5.3%)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (33.3%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (5.3%)
Rectal haemorrhage	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	4 (5.3%)
Haemorrhoids	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)
Oral mucosal petechiae	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)
Abdominal discomfort	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Ascites	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Lip ulceration	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Oral mucosal blistering	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Aphthous stomatitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Colitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Duodenitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Dysphagia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Epigastric discomfort	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (1.3%)
Flatulence	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Food poisoning	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Gastritis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Haematochezia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Ileal ulcer	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)

表 2.7.6.6-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: CP0001 試験（3/12）

	Quizartinib Dose Group												
System Organ Class Preferred Term	12 mg (N = 3)	18 mg (N = 8)	27 mg (N = 6)	40 mg (N = 5)	60 mg (N = 5)	90 mg (N = 3)	135 mg (N = 5)	200 mg (N = 6)	300 mg (N = 4)	450 mg (N = 6)	200 mg CD (N = 17)	300 mg CD (N = 8)	Overall (N = 76)
Ileus	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Lip exfoliation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Lip haemorrhage	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Mallory-Weiss syndrome	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Mouth haemorrhage	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Mouth ulceration	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Oesophagitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Oral soft tissue disorder	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Periproctitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Retching	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Salivary gland pain	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Sigmoiditis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Tongue blistering	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Tongue haematoma	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Upper gastrointestinal haemorrhage	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (1.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (100.0%)	5 (62.5%)	3 (50.0%)	3 (60.0%)	3 (60.0%)	2 (66.7%)	4 (80.0%)	4 (66.7%)	4 (100.0%)	3 (50.0%)	11 (64.7%)	6 (75.0%)	51 (67.1%)
Epistaxis	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	6 (35.3%)	2 (25.0%)	15 (19.7%)
Cough	2 (66.7%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	3 (37.5%)	14 (18.4%)
Dyspnoea	0 (0.0%)	2 (25.0%)	1 (16.7%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	2 (33.3%)	2 (50.0%)	0 (0.0%)	2 (11.8%)	1 (12.5%)	13 (17.1%)
Nasal congestion	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	1 (12.5%)	6 (7.9%)
Pharyngolaryngeal pain	2 (66.7%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (11.8%)	0 (0.0%)	6 (7.9%)
Pleural effusion	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (25.0%)	2 (33.3%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	6 (7.9%)
Haemoptysis	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	5 (6.6%)
Hypoxia	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	5 (6.6%)
Dyspnoea exertional	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (16.7%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	4 (5.3%)
Pleuritic pain	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)
Productive cough	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)
Pulmonary oedema	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)
Rales	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)
Wheezing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)
Dry throat	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)

表 2.7.6.6-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: CP0001 試験（4/12）

	Quizartinib Dose Group												
System Organ Class Preferred Term	12 mg (N = 3)	18 mg (N = 8)	27 mg (N = 6)	40 mg (N = 5)	60 mg (N = 5)	90 mg (N = 3)	135 mg (N = 5)	200 mg (N = 6)	300 mg (N = 4)	450 mg (N = 6)	200 mg CD (N = 17)	300 mg CD (N = 8)	Overall (N = 76)
Respiratory distress	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Respiratory failure	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (2.6%)
Bronchospasm	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Hiccups	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Influenza	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Lung infiltration	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Nasal septum disorder	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Orthopnoea	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Painful respiration	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Pharyngeal ulceration	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Prolonged expiration	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Rhinorrhoea	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Sinus congestion	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Tachypnoea	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Tonsillar hypertrophy	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (33.3%)	4 (50.0%)	3 (50.0%)	4 (80.0%)	5 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (60.0%)	4 (66.7%)	2 (50.0%)	4 (66.7%)	7 (41.2%)	6 (75.0%)	46 (60.5%)
Anaemia	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (33.3%)	2 (40.0%)	3 (60.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	2 (33.3%)	2 (50.0%)	2 (33.3%)	5 (29.4%)	3 (37.5%)	23 (30.3%)
Febrile neutropenia	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)	2 (40.0%)	1 (20.0%)	3 (100.0%)	3 (60.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (5.9%)	3 (37.5%)	18 (23.7%)
Thrombocytopenia	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)	1 (20.0%)	2 (40.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)	1 (25.0%)	2 (33.3%)	2 (11.8%)	1 (12.5%)	13 (17.1%)
Leukopenia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (29.4%)	0 (0.0%)	8 (10.5%)
Neutropenia	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (29.4%)	1 (12.5%)	8 (10.5%)
Leukocytosis	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	2 (25.0%)	4 (5.3%)
Coagulopathy	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (2.6%)
Lymphadenopathy	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Pancytopenia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Splenomegaly	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)

表 2.7.6.6-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: CP0001 試験（5/12）

	Quizartinib Dose Group												
System Organ Class Preferred Term	12 mg (N = 3)	18 mg (N = 8)	27 mg (N = 6)	40 mg (N = 5)	60 mg (N = 5)	90 mg (N = 3)	135 mg (N = 5)	200 mg (N = 6)	300 mg (N = 4)	450 mg (N = 6)	200 mg CD (N = 17)	300 mg CD (N = 8)	Overall (N = 76)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (66.7%)	4 (50.0%)	2 (33.3%)	3 (60.0%)	3 (60.0%)	2 (66.7%)	2 (40.0%)	4 (66.7%)	3 (75.0%)	5 (83.3%)	9 (52.9%)	3 (37.5%)	42 (55.3%)
Petechiae	1 (33.3%)	1 (12.5%)	2 (33.3%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	1 (25.0%)	4 (66.7%)	3 (17.6%)	1 (12.5%)	17 (22.4%)
Rash	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	7 (9.2%)
Blood blister	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	6 (7.9%)
Purpura	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	4 (5.3%)
Ecchymosis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)
Night sweats	2 (66.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)
Periorbital oedema	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	1 (12.5%)	3 (3.9%)
Swelling face	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	3 (3.9%)
Alopecia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (2.6%)
Dry skin	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Hypoaesthesia facial	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Increased tendency to bruise	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Pruritus	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Skin haemorrhage	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Eczema	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Erythema	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Erythema nodosum	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Exfoliative rash	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Hair colour changes	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Hidradenitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Hyperhidrosis	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Ingrowing nail	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Photosensitivity reaction	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Rash erythematous	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Rash macular	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Seborrhoeic dermatitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Skin lesion	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Skin ulcer	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Stasis dermatitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Urticaria	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (1.3%)

表 2.7.6.6-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: CP0001 試験（6/12）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Dose Group												
	12 mg (N = 3)	18 mg (N = 8)	27 mg (N = 6)	40 mg (N = 5)	60 mg (N = 5)	90 mg (N = 3)	135 mg (N = 5)	200 mg (N = 6)	300 mg (N = 4)	450 mg (N = 6)	200 mg CD (N = 17)	300 mg CD (N = 8)	Overall (N = 76)
Infections and infestations	2 (66.7%)	2 (25.0%)	2 (33.3%)	2 (40.0%)	4 (80.0%)	2 (66.7%)	3 (60.0%)	4 (66.7%)	3 (75.0%)	5 (83.3%)	4 (23.5%)	5 (62.5%)	38 (50.0%)
Pneumonia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (50.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	2 (11.8%)	3 (37.5%)	12 (15.8%)
Cellulitis	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	4 (5.3%)
Sinusitis	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	1 (12.5%)	4 (5.3%)
Staphylococcal infection	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	4 (5.3%)
Candidiasis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)
Oral herpes	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)
Urinary tract infection	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)
Diverticulitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Ear infection	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	1 (12.5%)	2 (2.6%)
Enterococcal infection	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (2.6%)
Neutropenic sepsis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Sepsis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Septic shock	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	2 (2.6%)
Upper respiratory tract infection	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Abscess neck	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (1.3%)
Bacillus infection	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Bacteraemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Bacterial infection	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Bronchitis	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Bronchopulmonary aspergillosis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Catheter site cellulitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Cellulitis of male external genital organ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Central line infection	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Clostridium difficile colitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Creutzfeldt-Jakob disease	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Diphtheria	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Ear infection bacterial	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Escherichia sepsis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)

表 2.7.6.6-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: CP0001 試験（7/12）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Dose Group												
	12 mg (N = 3)	18 mg (N = 8)	27 mg (N = 6)	40 mg (N = 5)	60 mg (N = 5)	90 mg (N = 3)	135 mg (N = 5)	200 mg (N = 6)	300 mg (N = 4)	450 mg (N = 6)	200 mg CD (N = 17)	300 mg CD (N = 8)	Overall (N = 76)
Gastrointestinal fungal infection	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Genital herpes	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Haematoma infection	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Klebsiella sepsis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Lung infection	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Lung infection pseudomonal	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Neutropenic infection	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Otitis media	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Parotitis	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Periorbital cellulitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Pneumonia fungal	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Pneumonia klebsiella	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Purulent discharge	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Rectal abscess	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Respiratory syncytial virus infection	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Rhinitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Sinusitis fungal	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Staphylococcal bacteraemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Systemic candida	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Metabolism and nutrition disorders	2 (66.7%)	4 (50.0%)	2 (33.3%)	2 (40.0%)	4 (80.0%)	2 (66.7%)	1 (20.0%)	4 (66.7%)	2 (50.0%)	4 (66.7%)	8 (47.1%)	3 (37.5%)	38 (50.0%)
Hypokalaemia	0 (0.0%)	3 (37.5%)	1 (16.7%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	4 (23.5%)	2 (25.0%)	16 (21.1%)
Hypocalcaemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (23.5%)	1 (12.5%)	10 (13.2%)
Anorexia	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	9 (11.8%)
Decreased appetite	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	6 (7.9%)
Hyperglycaemia	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (11.8%)	1 (12.5%)	6 (7.9%)
Hypoalbuminaemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (11.8%)	0 (0.0%)	5 (6.6%)
Hypomagnesaemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	5 (6.6%)
Hyponatraemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	4 (5.3%)
Dehydration	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)
Hyperphosphataemia	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)

表 2.7.6.6-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: CP0001 試験（8/12）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Dose Group												
	12 mg (N = 3)	18 mg (N = 8)	27 mg (N = 6)	40 mg (N = 5)	60 mg (N = 5)	90 mg (N = 3)	135 mg (N = 5)	200 mg (N = 6)	300 mg (N = 4)	450 mg (N = 6)	200 mg CD (N = 17)	300 mg CD (N = 8)	Overall (N = 76)
Hyperuricaemia	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Hypophosphataemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Cachexia	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Fluid retention	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Gout	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Hyperkalaemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Lactic acidosis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Nervous system disorders	2 (66.7%)	4 (50.0%)	2 (33.3%)	1 (20.0%)	3 (60.0%)	2 (66.7%)	2 (40.0%)	3 (50.0%)	2 (50.0%)	2 (33.3%)	7 (41.2%)	5 (62.5%)	35 (46.1%)
Headache	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	2 (66.7%)	1 (20.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (23.5%)	1 (12.5%)	14 (18.4%)
Dizziness	0 (0.0%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (5.9%)	2 (25.0%)	10 (13.2%)
Dysgeusia	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (11.8%)	2 (25.0%)	10 (13.2%)
Hypoaesthesia	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)
Neuropathy peripheral	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	1 (12.5%)	3 (3.9%)
Balance disorder	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Somnolence	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Aphasia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Cerebrovascular accident	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Clonus	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Dysarthria	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Facial palsy	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (1.3%)
Metabolic encephalopathy	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Myoclonus	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (33.3%)	5 (62.5%)	2 (33.3%)	2 (40.0%)	2 (40.0%)	1 (33.3%)	3 (60.0%)	2 (33.3%)	1 (25.0%)	4 (66.7%)	6 (35.3%)	4 (50.0%)	33 (43.4%)
Bone pain	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	2 (11.8%)	2 (25.0%)	7 (9.2%)
Musculoskeletal pain	0 (0.0%)	2 (25.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	2 (11.8%)	0 (0.0%)	7 (9.2%)
Pain in extremity	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	7 (9.2%)
Arthralgia	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	6 (7.9%)
Back pain	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	6 (7.9%)
Myalgia	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (5.3%)
Muscle spasms	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	3 (3.9%)
Muscular weakness	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Musculoskeletal chest pain	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)

表 2.7.6.6-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: CP0001 試験（9/12）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Dose Group												
	12 mg (N = 3)	18 mg (N = 8)	27 mg (N = 6)	40 mg (N = 5)	60 mg (N = 5)	90 mg (N = 3)	135 mg (N = 5)	200 mg (N = 6)	300 mg (N = 4)	450 mg (N = 6)	200 mg CD (N = 17)	300 mg CD (N = 8)	Overall (N = 76)
Groin pain	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Muscle rigidity	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Neck pain	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Osteoarthritis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Rotator cuff syndrome	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Investigations	1 (33.3%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	3 (60.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	1 (16.7%)	2 (50.0%)	2 (33.3%)	8 (47.1%)	5 (62.5%)	26 (34.2%)
Electrocardiogram QT prolonged	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (23.5%)	4 (50.0%)	9 (11.8%)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (17.6%)	0 (0.0%)	4 (5.3%)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (11.8%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)
Blood alkaline phosphatase increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)
Weight decreased	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	3 (3.9%)
Blood bilirubin increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Blood creatinine increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
CSF neutrophil count increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Cardiac murmur	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Haemoglobin decreased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Heart sounds abnormal	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Hepatic enzyme increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Liver function test abnormal	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Platelet count decreased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Prothrombin level increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Prothrombin time prolonged	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (1.3%)
White blood cell count increased	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)

表 2.7.6.6-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: CP0001 試験（10/12）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Dose Group												
	12 mg (N = 3)	18 mg (N = 8)	27 mg (N = 6)	40 mg (N = 5)	60 mg (N = 5)	90 mg (N = 3)	135 mg (N = 5)	200 mg (N = 6)	300 mg (N = 4)	450 mg (N = 6)	200 mg CD (N = 17)	300 mg CD (N = 8)	Overall (N = 76)
Psychiatric disorders	2 (66.7%)	2 (25.0%)	1 (16.7%)	2 (40.0%)	2 (40.0%)	3 (100.0%)	1 (20.0%)	2 (33.3%)	2 (50.0%)	2 (33.3%)	3 (17.6%)	4 (50.0%)	26 (34.2%)
Confusional state	1 (33.3%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	2 (25.0%)	10 (13.2%)
Depression	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (16.7%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	7 (9.2%)
Insomnia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	1 (5.9%)	1 (12.5%)	7 (9.2%)
Agitation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	5 (6.6%)
Anxiety	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	1 (12.5%)	5 (6.6%)
Mental status changes	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)
Hallucination	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (2.6%)
Restlessness	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Delirium	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Hallucination, tactile	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Vascular disorders	2 (66.7%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	2 (40.0%)	2 (66.7%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)	3 (75.0%)	2 (33.3%)	4 (23.5%)	3 (37.5%)	24 (31.6%)
Hypotension	1 (33.3%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (25.0%)	2 (33.3%)	1 (5.9%)	3 (37.5%)	13 (17.1%)
Haematoma	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	1 (12.5%)	5 (6.6%)
Hypertension	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (17.6%)	1 (12.5%)	5 (6.6%)
Haemorrhage	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Pallor	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Deep vein thrombosis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Mouth haemorrhage	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Phlebitis	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Cardiac disorders	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	2 (66.7%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)	2 (50.0%)	2 (33.3%)	3 (17.6%)	4 (50.0%)	19 (25.0%)
Tachycardia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)	1 (25.0%)	1 (16.7%)	2 (11.8%)	1 (12.5%)	9 (11.8%)
Atrial fibrillation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)
Cardiac failure congestive	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	3 (3.9%)
Pericardial effusion	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Sinus tachycardia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (2.6%)
Acute myocardial infarction	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (1.3%)
Cardiac failure	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Cardio-respiratory arrest	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Right ventricular dysfunction	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (1.3%)
Supraventricular tachycardia	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)

表 2.7.6.6-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: CP0001 試験（11/12）

	Quizartinib Dose Group												
System Organ Class Preferred Term	12 mg (N = 3)	18 mg (N = 8)	27 mg (N = 6)	40 mg (N = 5)	60 mg (N = 5)	90 mg (N = 3)	135 mg (N = 5)	200 mg (N = 6)	300 mg (N = 4)	450 mg (N = 6)	200 mg CD (N = 17)	300 mg CD (N = 8)	Overall (N = 76)
Renal and urinary disorders	1 (33.3%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	2 (40.0%)	2 (66.7%)	2 (40.0%)	1 (16.7%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	3 (17.6%)	3 (37.5%)	18 (23.7%)
Renal failure acute	1 (33.3%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	1 (12.5%)	7 (9.2%)
Renal failure	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	2 (25.0%)	3 (3.9%)
Dysuria	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Nocturia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (2.6%)
Urinary retention	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Calculus urinary	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Haematuria	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Incontinence	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Urinary incontinence	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	2 (33.3%)	2 (11.8%)	1 (12.5%)	12 (15.8%)
Contusion	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)
Excoriation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)
Limb injury	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Allergic transfusion reaction	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Arthropod bite	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Fall	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Feeding tube complication	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Incision site haemorrhage	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Periorbital haematoma	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Post procedural complication	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Post procedural haematoma	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Procedural pain	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Skin laceration	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Subdural haematoma	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Subdural haemorrhage	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (1.3%)
Transfusion reaction	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Vulva injury	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Wound	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Wound dehiscence	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)

表 2.7.6.6-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: CP0001 試験（12/12）

	Quizartinib Dose Group												
System Organ Class Preferred Term	12 mg (N = 3)	18 mg (N = 8)	27 mg (N = 6)	40 mg (N = 5)	60 mg (N = 5)	90 mg (N = 3)	135 mg (N = 5)	200 mg (N = 6)	300 mg (N = 4)	450 mg (N = 6)	200 mg CD (N = 17)	300 mg CD (N = 8)	Overall (N = 76)
Eye disorders	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)	1 (20.0%)	2 (40.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	2 (11.8%)	0 (0.0%)	10 (13.2%)
Conjunctival haemorrhage	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)
Scleral haemorrhage	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)
Cataract	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Conjunctivitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Eyelid oedema	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Ocular icterus	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Visual acuity reduced	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Hepatobiliary disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	2 (40.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (11.8%)	0 (0.0%)	8 (10.5%)
Hyperbilirubinaemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (11.8%)	0 (0.0%)	5 (6.6%)
Hepatomegaly	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Jaundice	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Hepatosplenomegaly	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Reproductive system and breast disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)
Pelvic pain	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Genital rash	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Ear and labyrinth disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (1.3%)
Ear discomfort	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (1.3%)
Immune system disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Seasonal allergy	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Chloroma	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)

Note1: 'CD' indicates Continuous Dosing cohort.
Note2: At each level of summation (overall, system organ class, preferred term), patients reporting more than one adverse event are counted only once.
MedDRA ver. 14.1
Source: 治験総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12.1

7. AC220-016 試験

表 2.7.6.7-21 有害事象の発現被験者数（%）: AC220-016 試験

System Organ Class Preferred Term	Hepatic Impaired		Matched Healthy Controls			All Subjects
	Mild	Moderate	Mild Control	Moderate Control	All Healthy Controls[a]	
Number of Subjects	8	8	8	8	14	30
Number of Subjects with a TEAE	4 (50.0%)	2 (25.0%)	0	1 (12.5%)	1 (7.1%)	7 (23.3%)
Gastrointestinal disorders	3 (37.5%)	0	0	0	0	3 (10.0%)
Constipation	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (3.3%)
Diarrhoea	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (3.3%)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (3.3%)
Nervous system disorders	2 (25.0%)	0	0	0	0	2 (6.7%)
Dysgeusia	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (3.3%)
Headache	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (3.3%)
General disorders and administration site conditions	0	0	0	1 (12.5%)	1 (7.1%)	1 (3.3%)
Chest pain	0	0	0	1 (12.5%)	1 (7.1%)	1 (3.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (3.3%)
Cough	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (3.3%)
Vascular disorders	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (3.3%)
Thrombophlebitis	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (3.3%)

Note: Subjects may have more than one TEAE per system organ class or preferred term. Subjects are counted at most once per system organ class and preferred term. Denominators for the percentages are the number of subjects in each group. Summary includes TEAEs with onset date ≥ study day 1.
MedDRA version 17.1 was used to categorize the adverse events in this study.
TEAE = treatment emergent adverse event
a: All healthy controls is not the sum of healthy control mild and healthy control moderate as the controls can be both mild and moderate matches.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1）Table 14.3.1.2

表 2.7.6.7-22 副作用の発現被験者数（%）: AC220-016 試験

System Organ Class Preferred Term	Hepatic Impaired		Matched Healthy Controls			All Subjects
	Mild	Moderate	Mild Control	Moderate Control	All Healthy Controls[a]	
Number of Subjects	8	8	8	8	14	30
Number of Subjects with a Treatment-Related AE	4 (50.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	5 (16.7%)
Gastrointestinal disorders	3 (37.5%)	0	0	0	0	3 (10.0%)
Constipation	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (3.3%)
Diarrhoea	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (3.3%)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (3.3%)
Nervous system disorders	2 (25.0%)	0	0	0	0	2 (6.7%)
Dysgeusia	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (3.3%)
Headache	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (3.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (3.3%)
Cough	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (3.3%)

Note: Subjects may have more than one Treatment-Related AE per system organ class or preferred term. Subjects are counted at most once per system organ class and preferred term. Denominators for the percentages are the number of subjects in each group. Summary includes Treatment-Related AEs with onset date ≥ study day 1.
MedDRA version 17.1 was used to categorize the adverse events in this study.
AE = adverse event
a: All healthy controls is not the sum of healthy control mild and healthy control moderate as the controls can be both mild and moderate matches
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1）Table 14.3.1.4

8. AC220-015 試験

表 2.7.6.8-13 有害事象の発現被験者数（%）: AC220-015 試験（1/2）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Ketoconazole (N = 31) n (%)	Fluconazole (N = 31) n (%)	Placebo (N = 31) n (%)	Overall (N = 93) n (%)
Overall	9 (29.0%)	14 (45.2%)	13 (41.9%)	36 (38.7%)
Eye disorders	0	0	1 (3.2%)	1 (1.1%)
Conjunctival hyperaemia	0	0	1 (3.2%)	1 (1.1%)
Gastrointestinal disorders	3 (9.7%)	7 (22.6%)	1 (3.2%)	11 (11.8%)
Diarrhea	0	4 (12.9%)	1 (3.2%)	5 (5.4%)
Nausea	3 (9.7%)	1 (3.2%)	0	4 (4.3%)
Chapped lips	0	2 (6.5%)	0	2 (2.2%)
Hemorrhoids	0	2 (6.5%)	0	2 (2.2%)
Change of bowel habit	0	1 (3.2%)	0	1 (1.1%)
Dyspepsia	0	1 (3.2%)	0	1 (1.1%)
Flatulence	0	1 (3.2%)	0	1 (1.1%)
Lip dry	1 (3.2%)	0	0	1 (1.1%)
Vomiting	0	1 (3.2%)	0	1 (1.1%)
General disorders and administration site conditions	1 (3.2%)	2 (6.5%)	4 (12.9%)	7 (7.5%)
Vessel puncture site pain	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	3 (3.2%)
Asthenia	0	0	1 (3.2%)	1 (1.1%)
Feeling jittery	0	0	1 (3.2%)	1 (1.1%)
Non-cardiac chest pain	0	1 (3.2%)	0	1 (1.1%)
Vessel puncture site swelling	0	0	1 (3.2%)	1 (1.1%)
Infections and infestations	0	2 (6.5%)	1 (3.2%)	3 (3.2%)
Oral herpes	0	0	1 (3.2%)	1 (1.1%)
Pharyngitis	0	1 (3.2%)	0	1 (1.1%)
Vaginitis bacterial	0	1 (3.2%)[a]	0	1 (1.1%)[b]
Injury, poisoning and procedural complications	0	2 (6.5%)	1 (3.2%)	3 (3.2%)
Animal bite	0	1 (3.2%)	0	1 (1.1%)
Arthropod bite	0	0	1 (3.2%)	1 (1.1%)
Limb injury	0	1 (3.2%)	0	1 (1.1%)
Investigations	0	0	1 (3.2%)	1 (1.1%)
Drug screen positive	0	0	1 (3.2%)	1 (1.1%)
Metabolism and nutrition disorders	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)	2 (2.2%)
Decreased appetite	0	0	1 (3.2%)	1 (1.1%)
Hypocalcaemia	1 (3.2%)	0	0	1 (1.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	4 (12.9%)	1 (3.2%)	5 (5.4%)
Musculoskeletal stiffness	0	2 (6.5%)	0	2 (2.2%)
Back pain	0	1 (3.2%)	0	1 (1.1%)
Joint stiffness	0	1 (3.2%)	0	1 (1.1%)
Muscle tightness	0	0	1 (3.2%)	1 (1.1%)
Neck pain	0	1 (3.2%)	0	1 (1.1%)

表 2.7.6.8-13 有害事象の発現被験者数（%）: AC220-015 試験（2/2）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Ketoconazole (N = 31) n (%)	Fluconazole (N = 31) n (%)	Placebo (N = 31) n (%)	Overall (N = 93) n (%)
Nervous system disorders	3 (9.7%)	5 (16.1%)	3 (9.7%)	11 (11.8%)
Headache	3 (9.7%)	3 (9.7%)	1 (3.2%)	7 (7.5%)
Disturbance in attention	0	2 (6.5%)	0	2 (2.2%)
Dizziness	0	0	2 (6.5%)	2 (2.2%)
Lethargy	0	1 (3.2%)	0	1 (1.1%)
Paraesthesia	0	1 (3.2%)	0	1 (1.1%)
Psychiatric disorders	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	2 (2.2%)
Insomnia	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	2 (2.2%)
Renal and urinary disorders	0	0	1 (3.2%)	1 (1.1%)
Dysuria	0	0	1 (3.2%)	1 (1.1%)
Reproductive system and breast disorders	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	2 (2.2%)
Dysmenorrhoea	1 (3.2%)[b]	0	0	1 (1.1%)[c]
Vaginal discharge	0	1 (3.2%)[a]	0	1 (1.1%)[c]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (9.7%)	3 (9.7%)	1 (3.2%)	7 (7.5%)
Cough	0	1 (3.2%)	0	1 (1.1%)
Dry throat	0	1 (3.2%)	0	1 (1.1%)
Epistaxis	1 (3.2%)	0	0	1 (1.1%)
Nasal dryness	0	1 (3.2%)	0	1 (1.1%)
Oropharyngeal pain	0	0	1 (3.2%)	1 (1.1%)
Rhinorrhoea	1 (3.2%)	0	0	1 (1.1%)
Sinus congestion	1 (3.2%)	0	0	1 (1.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	3 (9.7%)	0	3 (3.2%)
Ecchymosis	0	1 (3.2%)	0	1 (1.1%)
Erythema	0	1 (3.2%)	0	1 (1.1%)
Urticaria	0	1 (3.2%)	0	1 (1.1%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
Note: MedDRA version 14.1 was used to categorize the adverse events in this study.
a: Percentages represent total number of subjects enrolled into this treatment group; however only 8 females were randomized in the fluconazole group.
b: Percentages represent total number of subjects enrolled into this treatment group; however only 7 females were randomized in the ketoconazole group.
c: Percentages represent total number of subjects enrolled into the study; however only 23 females were randomized into the study
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-1）Table 25

表 2.7.6.8-14 副作用の発現被験者数（%）: AC220-015 試験

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Ketoconazole[b] (N = 31) n (%)	Fluconazole[a] (N = 31) n (%)	Placebo[a] (N = 31) n (%)	Overall[c] (N = 93) n (%)
Overall	1 (3.2%)	1 (3.2%)	3 (9.7%)	5 (5.4%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	3 (3.2%)
Change of bowel habit	0	1 (3.2%)	0	1 (1.1%)
Diarrhea	0	0	1 (3.2%)	1 (1.1%)
Hemorrhoids	0	1 (3.2%)	0	1 (1.1%)
Nausea	1 (3.2%)	0	0	1 (1.1%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	0	0	2 (6.5%)	2 (2.2%)
Asthenia	0	0	1 (3.2%)	1 (1.1%)
Feeling jittery	0	0	1 (3.2%)	1 (1.1%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	0	0	1 (3.2%)	1 (1.1%)
Oral herpes	0	0	1 (3.2%)	1 (1.1%)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	0	0	1 (3.2%)	1 (1.1%)
Decreased appetite	0	0	1 (3.2%)	1 (1.1%)
PSYCHIATRIC DISORDER	0	0	1 (3.2%)	1 (1.1%)
Insomnia	0	0	1 (3.2%)	1 (1.1%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
Note: MedDRA version 14.1 was used to categorize the adverse events in this study.
a: One subject did not receive quizartinib
b: Two subjects did not receive quizartinib
c: All 93 subjects received ketoconazole, fluconazole, or placebo and 89 subjects received quizartinib
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-1）Table 26

9. AC220-018 試験

表 2.7.6.9-11 有害事象の発現被験者数（%）

ーランソプラゾール治療中に発現した有害事象（安全性解析集団）: AC220-018 試験

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Quizartinib + Lansoprazole (n = 33)
Number of Subjects with a TEAE	5 (15.2)
Nervous system disorders	2 (6.1)
Dizziness	1 (3.0)
Headache	1 (3.0)
Gastrointestinal disorders	1 (3.0)
Abdominal pain upper	1 (3.0)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	1 (3.0)
Throat irritation	1 (3.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (3.0)
Rash pustular	1 (3.0)

MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event
a: Values expressed as n (%)
Note 1: Lansoprazole TEAEs were events with a start date on or after the administration of lansoprazole on Day 1, but before the administration of quizartinib on Day 5.
Note 2: Subjects may have had more than 1 AE per SOC or PT. Subjects were counted at most once per SOC and PT. Denominators for the percentages were the number of subjects in each group. Summary includes AEs with onset date ≥ Study Day 1 and < Study Day 5.
Note 3: MedDRA version 17.1 was used to categorize the adverse events in this study.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-2）Table 10.1

表 2.7.6.9-12 有害事象の発現被験者数（%）ーキザルチニブ単独又はランソプラゾールと併用治療中に発現した有害事象（安全性解析集団）: AC220-018 試験（1/2）

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Quizartinib Alone (n = 30)	Quizartinib + Lansoprazole (n = 33)	All Subjects (n = 63)
Number of Subjects with a TEAE	9 (30.0)	11 (33.3)	20 (31.7)
Gastrointestinal disorders	3 (10.0)	2 (6.1)	5 (7.9)
Constipation	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Nausea	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Diarrhoea	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Infections and infestations	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Upper respiratory tract infection	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (13.3)	1 (3.0)	5 (7.9)
Back pain	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Muscle tightness	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Musculoskeletal pain	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Musculoskeletal stiffness	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Nervous system disorders	3 (10.0)	2 (6.1)	5 (7.9)
Headache	3 (10.0)	0	3 (4.8)
Dizziness	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hypoaesthesia	0	1 (3.0)	1 (1.6)
General disorders and administration site conditions	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Fatigue	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Vessel puncture site pain	0	1 (3.0)	1 (1.6)

表 2.7.6.9-12 有害事象の発現被験者数（%）ーキザルチニブ単独又はランソプラゾールと併用治療中に発現した有害事象（安全性解析集団）: AC220-018 試験（2/2）

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Quizartinib Alone (n = 30)	Quizartinib + Lansoprazole (n = 33)	All Subjects (n = 63)
Reproductive system and breast disorders	2 (6.7)[b]	1 (3.0)	3 (4.8)
Dysmenorrhoea	2 (6.7)[b]	1 (3.0)	3 (4.8)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Nasal congestion	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Sneezing	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Throat irritation	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Ear and labyrinth disorders	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hypoacusis	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Dermatitis	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Surgical and medical procedures	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Phlebotomy	0	1 (3.0)	1 (1.6)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event
a: Values expressed as n (%)
b: Following database lock, one of these events was found to be pre-existing thus reducing the incidence of this event in this group from 2 to 1
Note 1: Quizartinib and/or lansoprazole TEAEs were events with a start date on or after the administration of quizartinib on Day 5.
Note 2: Subjects may have had more than 1 AE per SOC or PT. Subjects were counted at most once per SOC and preferred term. Denominators for the percentages were the number of subjects in each group. Summary includes AEs with onset date ≥ Study Day 5.
Note 3: MedDRA version 17.1 was used to categorize the adverse events in this study.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-2）Table 10.2

表 2.7.6.9-13 重症度別の有害事象発現被験者数（%）ーキザルチニブ単独又はランソプラゾールと併用治療中に発現した有害事象（安全性解析集団）: AC220-018 試験（1/2）

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Maximum Severity	Quizartinib Alone (n = 30)	Quizartinib + Lansoprazole (n = 33)	All Subjects (n = 63)
Number of Subjects with a TEAE	Mild	8 (26.7)	11 (33.3)	19 (30.2)
	Moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
	Total	9 (30.0)	11 (33.3)	20 (31.7)
Gastrointestinal disorders	Mild	3 (10.0)	2 (6.1)	5 (7.9)
Constipation	Mild	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Nausea	Mild	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Diarrhoea	Mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Infections and infestations	Mild	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Upper respiratory tract infection	Mild	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Mild	4 (13.3)	1 (3.0)	5 (7.9)
Back pain	Mild	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Muscle tightness	Mild	2 (6.7)	0	2 (3.2)

表 2.7.6.9-13 重症度別の有害事象発現被験者数（%）ーキザルチニブ単独又はランソプラゾールと併用治療中に発現した有害事象（安全性解析集団）: AC220-018 試験（2/2）

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Maximum Severity	Quizartinib Alone (n = 30)	Quizartinib + Lansoprazole (n = 33)	All Subjects (n = 63)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (Cont'd)				
Musculoskeletal pain	Mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Musculoskeletal stiffness	Mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Nervous system disorders	Mild	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
	Moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
	Total	3 (10.0)	2 (6.1)	5 (7.9)
Headache	Mild	2 (6.7)	0	2 (3.2)
	Moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
	Total	3 (10.0)	0	3 (4.8)
Dizziness	Mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hypoaesthesia	Mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
General disorders and administration site conditions	Mild	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Fatigue	Mild	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Vessel puncture site pain	Mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Reproductive system and breast disorders l	Mild	2 (6.7) [b]	1 (3.0)	3 (4.8)
Dysmenorrhoea	Mild	2 (6.7) [b]	1 (3.0)	3 (4.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Mild	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Nasal congestion	Mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Sneezing	Mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Throat irritation	Mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Ear and labyrinth disorders	Mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hypoacusis	Mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Dermatitis	Mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Surgical and medical proceduresOverall	Mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Phlebotomy	Mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)

MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event
a: Values expressed as n (%)
b: Following database lock, one of these events was found to be pre-existing thus reducing the incidence of this event in this group from 2 to 1
Note 1: Quizartinib and/or lansoprazole TEAEs were events with a start date on or after the administration of quizartinib on Day 5.
Note 2: Subjects may have had more than 1 AE per SOC or PT. Subjects were counted at most once per system organ class, preferred term, and maximum severity. Denominators for the percentages were the number of subjects in each group. Summary includes AEs with onset date ≥ Study Day 5.
Note 3: MedDRA version 17.1 was used to categorize the adverse events in this study.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-2）Table 10.3

表 2.7.6.9-14 ランソプラゾール投与に関連する副作用の発現被験者数（%）ーランソプラゾール治療中に発現した有害事象（安全性解析集団）: AC220-018 試験

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Quizartinib + Lansoprazole (n = 33)
Number of subjects with a lansoprazole treatment-related TEAE	3 (9.1)
Nervous system disorders	2 (6.1)
Dizziness	1 (3.0)
Headache	1 (3.0)
Gastrointestinal disorders	1 (3.0)
Abdominal pain upper	1 (3.0)

MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event
a: Values expressed as n (%)
Note 1: Lansoprazole TEAEs were events with a start date on or after the administration of lansoprazole on Day 1, but before the administration of quizartinib on Day 5.
Note 2: Subjects may have had more than 1 AE per SOC or PT. Subjects were counted at most once per SOC and PT. Denominators for the percentages were the number of subjects in each group. Summary includes AEs with onset date ≥ Study Day 1 and < Study Day 5.
Note 3: MedDRA version 17.1 was used to categorize the adverse events in this study.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-2）Table 10.4

表 2.7.6.9-15 キザルチニブ投与に関連する副作用の発現被験者数（%）ーキザルチニブ単独又はランソプラゾールと併用治療中に発現した有害事象（安全性解析集団）: AC220-018 試験

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Quizartinib Alone (n = 30)	Quizartinib + Lansoprazole (n = 33)	All Subjects (n = 63)
Number of subjects with[a] quizartinib-related AE	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Gastrointestinal disorders	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Nausea	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Diarrhoea	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Nervous system disorder	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Dizziness	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Headache	1 (3.3)	0	1 (1.6)
General disorders and administration site conditions	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Fatigue	0	1 (3.0)	1 (1.6)

MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event
a: Values expressed as n (%)
Note 1: Quizartinib and/or lansoprazole TEAEs were events with a start date on or after the administration of quizartinib on Day 5.
Note 2: Subjects may have had more than 1 AE per SOC or PT. Subjects were counted at most once per SOC, PT, and maximum severity. Denominators for the percentages were the number of subjects in each group. Summary includes quizartinib-related AEs with onset date ≥ Study Day 5.
Note 3: MedDRA version 17.1 was used to categorize the adverse events in this study.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-2）Table 10.5

表 2.7.6.9-16 ランソプラゾール投与に関連する副作用の発現被験者数（%）
－キザルチニブ単独又はランソプラゾールと併用治療中に発現した有害事象
（安全性解析集団）: AC220-018 試験

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Quizartinib + Lansoprazole (n = 33)
Number of Subjects with a lansoprazole-related AE	1 (3.0)
Gastrointestinal disorders	1 (3.0)
Constipation	1 (3.0)

MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event
a: Values expressed as n (%)
Note 1: Quizartinib and/or lansoprazole TEAEs were events with a start date on or after the administration of quizartinib on Day 5.
Note 2: Subjects may have had more than 1 AE per SOC or PT. Subjects were counted at most once per SOC, PT, and maximum severity. Denominators for the percentages were the number of subjects in each group. Summary includes lansoprazole-related AEs with onset date ≥ Study Day 5.
Note 3: MedDRA version 17.1 was used to categorize the adverse events in this study.
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-2）Table 10.6

10. AC220-012 試験

表 2.7.6.10-11 有害事象の発現被験者数（%）ーキザルチニブ投与前（安全性解析対象集団）:

AC220-012 試験（1/2）

System Organ Class Preferred Term	60 mg Quizartinib + 400 mg Ketoconazole QD (N = 30)	60 mg Quizartinib + 600 mg Rifampin QD (N = 27)	60 mg Quizartinib + Placebo QD (N = 26)	Overall (N = 83)
Any Adverse Event	12 (40.0%)	21 (77.8%)	5 (19.2%)	38 (45.8%)
Investigations	---	21 (77.8%)	---	21 (25.3%)
Urine Colour Abnormal	---	21 (77.8%)	---	21 (25.3%)
Weight Decreased	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Gastrointestinal Disorders	6 (20.0%)	6 (22.2%)	3 (11.5%)	15 (18.1%)
Nausea	4 (13.3%)	1 (3.7%)	1 (3.8%)	6 (7.2%)
Diarrhoea	---	3 (11.1%)	---	3 (3.6%)
Abdominal Discomfort	2 (6.7%)	---	---	2 (2.4%)
Abdominal Pain Upper	---	1 (3.7%)	1 (3.8%)	2 (2.4%)
Chapped Lips	2 (6.7%)	---	---	2 (2.4%)
Dry Mouth	1 (3.3%)	---	1 (3.8%)	2 (2.4%)
Anal Pruritus	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Faeces Discoloured	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Flatulence	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Frequent Bowel Movements	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Toothache	---	---	1 (3.8%)	1 (1.2%)
Vomiting	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Nervous System Disorders	5 (16.7%)	5 (18.5%)	1 (3.8%)	11 (13.3%)
Headache	5 (16.7%)	4 (14.8%)	1 (3.8%)	10 (12.0%)
Dizziness	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Hyperaesthesia	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Paraesthesia	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
General Disorders and Administration Site Conditions	4 (13.3%)	4 (14.8%)	---	8 (9.6%)
Application Site Erythema	1 (3.3%)	1 (3.7%)	---	2 (2.4%)
Fatigue	1 (3.3%)	1 (3.7%)	---	2 (2.4%)
Asthenia	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Feeling Hot	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Pain	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Vessel Puncture Site Haematoma	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	1 (3.3%)	2 (7.4%)	---	3 (3.6%)
Pruritus	1 (3.3%)	2 (7.4%)	---	3 (3.6%)
Erythema	1 (3.3%)	1 (3.7%)	---	2 (2.4%)
Dermatitis Contact	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	1 (3.3%)	---	1 (3.8%)	2 (2.4%)
Arthropod Bite	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Laceration	---	---	1 (3.8%)	1 (1.2%)

表 2.7.6.10-11 有害事象の発現被験者数（%）ーキザルチニブ投与前（安全性解析対象集団）:
AC220-012 試験（2/2）

System Organ Class Preferred Term	60 mg Quizartinib + 400 mg Ketoconazole QD (N = 30)	60 mg Quizartinib + 600 mg Rifampin QD (N = 27)	60 mg Quizartinib + Placebo QD (N = 26)	Overall (N = 83)
Reproductive System and Breast Disorders	1 (3.3%)	1 (3.7%)	---	2 (2.4%)
Dysmenorrhoea	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Menorrhagia	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Pruritus Genital	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	---	2 (7.4%)	---	2 (2.4%)
Cough	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Nasal Congestion	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Rhinorrhoea	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Infections and Infestations	---	---	1 (3.8%)	1 (1.2%)
Oral Herpes	---	---	1 (3.8%)	1 (1.2%)
Metabolism and Nutrition Disorders	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Decreased Appetite	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Back Pain	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)

N = Number of subjects studied; ( ) = Percentage of subjects with adverse events.
Adverse Events were coded using MedDRA (Version 14.1)
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3）Table 14.3.1-2

表 2.7.6.10-12 有害事象の発現被験者数（%）ーキザルチニブ投与後（安全性解析対象集団）：AC220-012 試験（1/2）

System Organ Class Preferred Term	60 mg Quizartinib + 400 mg Ketoconazole QD (N = 30)	60 mg Quizartinib + 600 mg Rifampin QD (N = 27)	60 mg Quizartinib + Placebo QD (N = 26)	Overall (N = 83)
Any Adverse Event	18 (60.0%)	10 (37.0%)	7 (26.9%)	35 (42.2%)
Gastrointestinal Disorders	10 (33.3%)	1 (3.7%)	2 (7.7%)	13 (15.7%)
Nausea	7 (23.3%)	---	1 (3.8%)	8 (9.6%)
Constipation	2 (6.7%)	---	---	2 (2.4%)
Abdominal Discomfort	---	---	1 (3.8%)	1 (1.2%)
Abdominal Pain	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Abdominal Pain Lower	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Diarrhoea	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Dyspepsia	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Haematochezia	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Proctalgia	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Vomiting	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
General Disorders and Administration Site Conditions	4 (13.3%)	5 (18.5%)	2 (7.7%)	11 (13.3%)
Application Site Erythema	---	2 (7.4%)	---	2 (2.4%)
Fatigue	---	1 (3.7%)	1 (3.8%)	2 (2.4%)
Vessel Puncture Site Pain	2 (6.7%)	---	---	2 (2.4%)
Vessel Puncture Site Swelling	1 (3.3%)	1 (3.7%)	---	2 (2.4%)
Gravitational Oedema	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Thirst	---	---	1 (3.8%)	1 (1.2%)
Vessel Puncture Site Haematoma	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Vessel Puncture Site Reaction	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Nervous System Disorders	6 (20.0%)	3 (11.1%)	2 (7.7%)	11 (13.3%)
Headache	5 (16.7%)	3 (11.1%)	2 (7.7%)	10 (12.0%)
Dysgeusia	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Hypoaesthesia	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Presyncope	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	4 (13.3%)	2 (7.4%)	1 (3.8%)	7 (8.4%)
Pruritus	1 (3.3%)	1 (3.7%)	---	2 (2.4%)
Dermatitis Allergic	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Drug Eruption	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Dry Skin	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Erythema	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Petechiae	---	---	1 (3.8%)	1 (1.2%)
Pruritus Generalised	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)

表 2.7.6.10-12 有害事象の発現被験者数（%）ーキザルチニブ投与後（安全性解析対象集団）：AC220-012 試験（2/2）

System Organ Class Preferred Term	60 mg Quizartinib + 400 mg Ketoconazole QD (N = 30)	60 mg Quizartinib + 600 mg Rifampin QD (N = 27)	60 mg Quizartinib + Placebo QD (N = 26)	Overall (N = 83)
Infections and Infestations	2 (6.7%)	---	1 (3.8%)	3 (3.6%)
Bronchitis	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Gastroenteritis	---	---	1 (3.8%)	1 (1.2%)
Upper Respiratory Tract Infection	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	1 (3.3%)	2 (7.4%)	---	3 (3.6%)
Contusion	---	2 (7.4%)	---	2 (2.4%)
Excoriation	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Metabolism and Nutrition Disorders	1 (3.3%)	2 (7.4%)	---	3 (3.6%)
Decreased Appetite	1 (3.3%)	2 (7.4%)	---	3 (3.6%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	1 (3.3%)	1 (3.7%)	1 (3.8%)	3 (3.6%)
Muscle Spasms	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Musculoskeletal Pain	---	---	1 (3.8%)	1 (1.2%)
Pain In Extremity	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	2 (6.7%)	1 (3.7%)	---	3 (3.6%)
Sinus Congestion	1 (3.3%)	1 (3.7%)	---	2 (2.4%)
Dry Throat	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Dyspnoea	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Throat Tightness	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Cardiac Disorders	1 (3.3%)	1 (3.7%)	---	2 (2.4%)
Palpitations	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Wolff-Parkinson-White Syndrome	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	---	1 (3.7%)	1 (3.8%)	2 (2.4%)
Haemangioma	---	1 (3.7%)	1 (3.8%)	2 (2.4%)
Reproductive System and Breast Disorders	---	2 (7.4%)	---	2 (2.4%)
Dysmenorrhoea	---	2 (7.4%)	---	2 (2.4%)
Blood and Lymphatic System Disorders	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Neutropenia	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Ear and Labyrinth Disorders	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Tinnitus	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Investigations	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Weight Decreased	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
White Blood Cell Count Decreased	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)

N = Number of subjects studied; ( ) = Percentage of subjects with adverse events.
Adverse Events were coded using MedDRA (Version 14.1)
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3）Table 14.3.1-2

表 2.7.6.10-13 有害事象の発現被験者数（%）ー全体（安全性解析対象集団）：
AC220-012 試験（1/3）

System Organ Class Preferred Term	60 mg Quizartinib + 400 mg Ketoconazole QD (N = 30)	60 mg Quizartinib + 600 mg Rifampin QD (N = 27)	60 mg Quizartinib + Placebo QD (N = 26)	Overall (N = 83)
Any Adverse Event	21 (70.0%)	22 (81.5%)	11 (42.3%)	54 (65.1%)
Gastrointestinal Disorders	12 (40.0%)	7 (25.9%)	5 (19.2%)	24 (28.9%)
Nausea	8 (26.7%)	1 (3.7%)	2 (7.7%)	11 (13.3%)
Diarrhoea	---	4 (14.8%)	---	4 (4.8%)
Abdominal Discomfort	2 (6.7%)	---	1 (3.8%)	3 (3.6%)
Abdominal Pain Upper	---	1 (3.7%)	1 (3.8%)	2 (2.4%)
Chapped Lips	2 (6.7%)	---	---	2 (2.4%)
Constipation	2 (6.7%)	---	---	2 (2.4%)
Dry Mouth	1 (3.3%)	---	1 (3.8%)	2 (2.4%)
Vomiting	2 (6.7%)	---	---	2 (2.4%)
Abdominal Pain	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Abdominal Pain Lower	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Anal Pruritus	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Dyspepsia	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Faeces Discoloured	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Flatulence	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Frequent Bowel Movements	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Haematochezia	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Proctalgia	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Toothache	---	---	1 (3.8%)	1 (1.2%)
Investigations	---	21 (77.8%)	---	21 (25.3%)
Urine Colour Abnormal	---	21 (77.8%)	---	21 (25.3%)
Weight Decreased	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
White Blood Cell Count Decreased	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Nervous System Disorders	9 (30.0%)	8 (29.6%)	2 (7.7%)	19 (22.9%)
Headache	8 (26.7%)	7 (25.9%)	2 (7.7%)	17 (20.5%)
Dizziness	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Dysgeusia	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Hyperaesthesia	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Hypoaesthesia	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Paraesthesia	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Presyncope	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
General Disorders and Administration Site Conditions	8 (26.7%)	8 (29.6%)	2 (7.7%)	18 (21.7%)
Fatigue	1 (3.3%)	2 (7.4%)	1 (3.8%)	4 (4.8%)
Application Site Erythema	1 (3.3%)	2 (7.4%)	---	3 (3.6%)
Vessel Puncture Site Haematoma	1 (3.3%)	1 (3.7%)	---	2 (2.4%)
Vessel Puncture Site Pain	2 (6.7%)	---	---	2 (2.4%)
Vessel Puncture Site Swelling	1 (3.3%)	1 (3.7%)	---	2 (2.4%)

表 2.7.6.10-13 有害事象の発現被験者数（%）ー全体（安全性解析対象集団）：AC220-012 試験（2/3）

System Organ Class Preferred Term	60 mg Quizartinib + 400 mg Ketoconazole QD (N = 30)	60 mg Quizartinib + 600 mg Rifampin QD (N = 27)	60 mg Quizartinib + Placebo QD (N = 26)	Overall (N = 83)
General Disorders and Administration Site Conditions (cont.)				
Asthenia	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Feeling Hot	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Gravitational Oedema	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Pain	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Thirst	---	---	1 (3.8%)	1 (1.2%)
Vessel Puncture Site Reaction	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	5 (16.7%)	3 (11.1%)	1 (3.8%)	9 (10.8%)
Pruritus	2 (6.7%)	3 (11.1%)	---	5 (6.0%)
Erythema	1 (3.3%)	2 (7.4%)	---	3 (3.6%)
Dermatitis Allergic	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Dermatitis Contact	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Drug Eruption	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Dry Skin	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Petechiae	---	---	1 (3.8%)	1 (1.2%)
Pruritus Generalised	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	2 (6.7%)	2 (7.4%)	1 (3.8%)	5 (6.0%)
Contusion	---	2 (7.4%)	---	2 (2.4%)
Arthropod Bite	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Excoriation	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Laceration	---	---	1 (3.8%)	1 (1.2%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	2 (6.7%)	3 (11.1%)	---	5 (6.0%)
Sinus Congestion	1 (3.3%)	1 (3.7%)	---	2 (2.4%)
Cough	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Dry Throat	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Dyspnoea	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Nasal Congestion	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Rhinorrhoea	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Throat Tightness	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Infections and Infestations	2 (6.7%)	---	2 (7.7%)	4 (4.8%)
Bronchitis	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Gastroenteritis	---	---	1 (3.8%)	1 (1.2%)
Oral Herpes	---	---	1 (3.8%)	1 (1.2%)
Upper Respiratory Tract Infection	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Metabolism and Nutrition Disorders	1 (3.3%)	3 (11.1%)	---	4 (4.8%)
Decreased Appetite	1 (3.3%)	3 (11.1%)	---	4 (4.8%)

表 2.7.6.10-13 有害事象の発現被験者数（%）ー全体（安全性解析対象集団）：AC220-012 試験（3/3）

System Organ Class Preferred Term	60 mg Quizartinib + 400 mg Ketoconazole QD (N = 30)	60 mg Quizartinib + 600 mg Rifampin QD (N = 27)	60 mg Quizartinib + Placebo QD (N = 26)	Overall (N = 83)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	2 (6.7%)	1 (3.7%)	1 (3.8%)	4 (4.8%)
Back Pain	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Muscle Spasms	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Musculoskeletal Pain	---	---	1 (3.8%)	1 (1.2%)
Pain In Extremity	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Reproductive System and Breast Disorders	1 (3.3%)	3 (11.1%)	---	4 (4.8%)
Dysmenorrhoea	1 (3.3%)	2 (7.4%)	---	3 (3.6%)
Menorrhagia	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Pruritus Genital	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Cardiac Disorders	1 (3.3%)	1 (3.7%)	---	2 (2.4%)
Palpitations	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Wolff-Parkinson-White Syndrome	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	---	1 (3.7%)	1 (3.8%)	2 (2.4%)
Haemangioma	---	1 (3.7%)	1 (3.8%)	2 (2.4%)
Blood and Lymphatic System Disorders	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Neutropenia	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Ear and Labyrinth Disorders	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Tinnitus	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)

N = Number of subjects studied; ( ) = Percentage of subjects with adverse events.
Adverse Events were coded using MedDRA (Version 14.1)
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3）Table 14.3.1-2

表 2.7.6.10-14 副作用の発現被験者数（%）ーキザルチニブ投与前（安全性解析対象集団）：AC220-012 試験

System Organ Class Preferred Term	60 mg Quizartinib + 400 mg Ketoconazole QD (N = 30)	60 mg Quizartinib + 600 mg Rifampin QD (N = 27)	60 mg Quizartinib + Placebo QD (N = 26)	Overall (N = 83)
Any Related Adverse Event	9 (30.0%)	21 (77.8%)	---	30 (36.1%)
Investigations	---	21 (77.8%)	---	21 (25.3%)
Urine Colour Abnormal	---	21 (77.8%)	---	21 (25.3%)
Weight Decreased	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Gastrointestinal Disorders	6 (20.0%)	6 (22.2%)	---	12 (14.5%)
Nausea	4 (13.3%)	1 (3.7%)	---	5 (6.0%)
Diarrhoea	---	3 (11.1%)	---	3 (3.6%)
Abdominal Discomfort	2 (6.7%)	---	---	2 (2.4%)
Abdominal Pain Upper	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Chapped Lips	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Dry Mouth	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Faeces Discoloured	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Flatulence	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Frequent Bowel Movements	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Vomiting	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Nervous System Disorders	4 (13.3%)	5 (18.5%)	---	9 (10.8%)
Headache	4 (13.3%)	4 (14.8%)	---	8 (9.6%)
Dizziness	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Hyperaesthesia	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
General Disorders and Administration Site Conditions	2 (6.7%)	3 (11.1%)	---	5 (6.0%)
Fatigue	1 (3.3%)	1 (3.7%)	---	2 (2.4%)
Asthenia	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Feeling Hot	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Pain	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	1 (3.3%)	1 (3.7%)	---	2 (2.4%)
Pruritus	1 (3.3%)	1 (3.7%)	---	2 (2.4%)
Erythema	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Metabolism and Nutrition Disorders	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Decreased Appetite	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Reproductive System and Breast Disorders	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Menorrhagia	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)

N = Number of subjects studied; ( ) = Percentage of subjects with adverse events.
Adverse Events were coded using MedDRA (Version 14.1)
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3） Table 14.3.1-4

表 2.7.6.10-15 副作用の発現被験者数（%）ーキザルチニブ投与後（安全性解析対象集団）：AC220-012 試験（1/2）

System Organ Class Preferred Term	60 mg Quizartinib + 400 mg Ketoconazole QD (N = 30)	60 mg Quizartinib + 600 mg Rifampin QD (N = 27)	60 mg Quizartinib + Placebo QD (N = 26)	Overall (N = 83)
Any Related Adverse Event	13 (43.3%)	4 (14.8%)	3 (11.5%)	20 (24.1%)
Gastrointestinal Disorders	10 (33.3%)	1 (3.7%)	2 (7.7%)	13 (15.7%)
Nausea	7 (23.3%)	---	1 (3.8%)	8 (9.6%)
Constipation	2 (6.7%)	---	---	2 (2.4%)
Abdominal Discomfort	---	---	1 (3.8%)	1 (1.2%)
Abdominal Pain	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Abdominal Pain Lower	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Diarrhoea	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Dyspepsia	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Haematochezia	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Proctalgia	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Vomiting	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Nervous System Disorders	4 (13.3%)	1 (3.7%)	1 (3.8%)	6 (7.2%)
Headache	4 (13.3%)	1 (3.7%)	1 (3.8%)	6 (7.2%)
Dysgeusia	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	3 (10.0%)	2 (7.4%)	---	5 (6.0%)
Dermatitis Allergic	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Drug Eruption	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Erythema	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Pruritus	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Pruritus Generalised	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
General Disorders and Administration Site Conditions	---	1 (3.7%)	2 (7.7%)	3 (3.6%)
Fatigue	---	1 (3.7%)	1 (3.8%)	2 (2.4%)
Thirst	---	---	1 (3.8%)	1 (1.2%)
Metabolism and Nutrition Disorders	1 (3.3%)	2 (7.4%)	---	3 (3.6%)
Decreased Appetite	1 (3.3%)	2 (7.4%)	---	3 (3.6%)
Blood and Lymphatic System Disorders	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Neutropenia	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Cardiac Disorders	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Palpitations	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Ear and Labyrinth Disorders	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Tinnitus	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Investigations	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Weight Decreased	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
White Blood Cell Count Decreased	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Muscle Spasms	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)

表 2.7.6.10-15 副作用の発現被験者数（%）ーキザルチニブ投与後（安全性解析対象集団）：AC220-012 試験（2/2）

System Organ Class Preferred Term	60 mg Quizartinib + 400 mg Ketoconazole QD (N = 30)	60 mg Quizartinib + 600 mg Rifampin QD (N = 27)	60 mg Quizartinib + Placebo QD (N = 26)	Overall (N = 83)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Dyspnoea	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Throat Tightness	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)

N = Number of subjects studied; ( ) = Percentage of subjects with adverse events.
Adverse Events were coded using MedDRA (Version 14.1)
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3）Table 14.3.1-4

表 2.7.6.10-16 副作用の発現被験者数（%）ー全体（安全性解析対象集団）：AC220-012 試験（1/2）

System Organ Class Preferred Term	60 mg Quizartinib + 400 mg Ketoconazole QD (N = 30)	60 mg Quizartinib + 600 mg Rifampin QD (N = 27)	60 mg Quizartinib + Placebo QD (N = 26)	Overall (N = 83)
Any Related Adverse Event	15 (50.0%)	21 (77.8%)	3 (11.5%)	39 (47.0%)
Gastrointestinal Disorders	12 (40.0%)	7 (25.9%)	2 (7.7%)	21 (25.3%)
Nausea	8 (26.7%)	1 (3.7%)	1 (3.8%)	10 (12.0%)
Diarrhoea	---	4 (14.8%)	---	4 (4.8%)
Abdominal Discomfort	2 (6.7%)	---	1 (3.8%)	3 (3.6%)
Constipation	2 (6.7%)	---	---	2 (2.4%)
Vomiting	2 (6.7%)	---	---	2 (2.4%)
Abdominal Pain	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Abdominal Pain Lower	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Abdominal Pain Upper	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Chapped Lips	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Dry Mouth	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Dyspepsia	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Faeces Discoloured	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Flatulence	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Frequent Bowel Movements	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Haematochezia	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Proctalgia	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Investigations	---	21 (77.8%)	---	21 (25.3%)
Urine Colour Abnormal	---	21 (77.8%)	---	21 (25.3%)
Weight Decreased	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
White Blood Cell Count Decreased	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Nervous System Disorders	6 (20.0%)	6 (22.2%)	1 (3.8%)	13 (15.7%)
Headache	6 (20.0%)	5 (18.5%)	1 (3.8%)	12 (14.5%)
Dizziness	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Dysgeusia	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Hyperaesthesia	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)

表 2.7.6.10-16 副作用の発現被験者数（%）ー全体（安全性解析対象集団）：
AC220-012 試験（2/2）

System Organ Class Preferred Term	60 mg Quizartinib + 400 mg Ketoconazole QD (N = 30)	60 mg Quizartinib + 600 mg Rifampin QD (N = 27)	60 mg Quizartinib + Placebo QD (N = 26)	Overall (N = 83)
General Disorders and Administration Site Conditions	2 (6.7%)	4 (14.8%)	2 (7.7%)	8 (9.6%)
Fatigue	1 (3.3%)	2 (7.4%)	1 (3.8%)	4 (4.8%)
Asthenia	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Feeling Hot	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Pain	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Thirst	---	---	1 (3.8%)	1 (1.2%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	4 (13.3%)	2 (7.4%)	---	6 (7.2%)
Pruritus	1 (3.3%)	2 (7.4%)	---	3 (3.6%)
Erythema	1 (3.3%)	1 (3.7%)	---	2 (2.4%)
Dermatitis Allergic	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Drug Eruption	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Pruritus Generalised	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Metabolism and Nutrition Disorders	1 (3.3%)	3 (11.1%)	---	4 (4.8%)
Decreased Appetite	1 (3.3%)	3 (11.1%)	---	4 (4.8%)
Blood and Lymphatic System Disorders	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Neutropenia	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Cardiac Disorders	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Palpitations	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Ear and Labyrinth Disorders	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Tinnitus	---	1 (3.7%)	---	1 (1.2%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Muscle Spasms	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Reproductive System and Breast Disorders	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Menorrhagia	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Dyspnoea	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)
Throat Tightness	1 (3.3%)	---	---	1 (1.2%)

N = Number of subjects studied; ( ) = Percentage of subjects with adverse events.
Adverse Events were coded using MedDRA (Version 14.1)
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3）Table 14.3.1-4

表 2.7.6.10-17 3 名以上に発現した副作用－キザルチニブ投与前（安全性解析対象集団）：AC220-012 試験

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects with AEs (% of Subjects with AEs)			
	60 mg Quizartinib + 400 mg Ketoconazole QD	60 mg Quizartinib + 600 mg Rifampin QD	60 mg Quizartinib + Placebo QD	Overall
	(N = 30)	(N = 27)	(N = 26)	(N = 83)
Any Related Adverse Event	9 (30.0%)	21 (77.8%)	---	30 (36.1%)
Investigations	---	21 (77.8%)	---	21 (25.3%)
Urine Colour Abnormal	---	21 (77.8%)	---	21 (25.3%)
Gastrointestinal Disorders	6 (20.0%)	6 (22.2%)	---	12 (14.5%)
Nausea	4 (13.3%)	1 (3.7%)	---	5 (6.0%)
Diarrhoea	---	3 (11.1%)	---	3 (3.6%)
Nervous System Disorders	4 (13.3%)	5 (18.5%)	---	9 (10.8%)
Headache	4 (13.3%)	4 (14.8%)	---	8 (9.6%)

N = Number of subjects studied; ( ) = Percentage of subjects with adverse events.
Adverse Events were coded using MedDRA (Version 14.1)
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3）Table 12-4

表 2.7.6.10-18 3 名以上に発現した副作用－キザルチニブ投与後（安全性解析対象集団）：AC220-012 試験

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects with AEs (% of Subjects with AEs)			
	60 mg Quizartinib + 400 mg Ketoconazole QD	60 mg Quizartinib + 600 mg Rifampin QD	60 mg Quizartinib + Placebo QD	Overall
	(N = 30)	(N = 27)	(N = 26)	(N = 83)
Any Related Adverse Event	13 (43.3%)	4 (14.8%)	3 (11.5%)	20 (24.1%)
Gastrointestinal Disorders	10 (33.3%)	1 (3.7%)	2 (7.7%)	13 (15.7%)
Nausea	7 (23.3%)	---	1 (3.8%)	8 (9.6%)
Nervous System Disorders	4 (13.3%)	1 (3.7%)	1 (3.8%)	6 (7.2%)
Headache	4 (13.3%)	1 (3.7%)	1 (3.8%)	6 (7.2%)
Metabolism and Nutrition Disorders	1 (3.3%)	2 (7.4%)	---	3 (3.6%)
Decreased Appetite	1 (3.3%)	2 (7.4%)	---	3 (3.6%)

N = Number of subjects studied; ( ) = Percentage of subjects with adverse events.
Adverse Events were coded using MedDRA (Version 14.1)
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3）Table 12-5

表 2.7.6.10-19 3 名以上に発現した副作用－全体（安全性解析対象集団）：
AC220-012 試験

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects with AEs (% of Subjects with AEs)			
	60 mg Quizartinib + 400 mg Ketoconazole QD	60 mg Quizartinib + 600 mg Rifampin QD	60 mg Quizartinib + Placebo QD	Overall
	(N = 30)	(N = 27)	(N = 26)	(N = 83)
Any Related Adverse Event	15 (50.0%)	21 (77.8%)	3 (11.5%)	39 (47.0%)
Gastrointestinal Disorders	12 (40.0%)	7 (25.9%)	2 (7.7%)	21 (25.3%)
Nausea	8 (26.7%)	1 (3.7%)	1 (3.8%)	10 (12.0%)
Diarrhoea	---	4 (14.8%)	---	4 (4.8%)
Abdominal Discomfort	2 (6.7%)	---	1 (3.8%)	3 (3.6%)
Investigations	---	21 (77.8%)	---	21 (25.3%)
Urine Colour Abnormal	---	21 (77.8%)	---	21 (25.3%)
Nervous System Disorders	6 (20.0%)	6 (22.2%)	1 (3.8%)	13 (15.7%)
Headache	6 (20.0%)	5 (18.5%)	1 (3.8%)	12 (14.5%)
General Disorders and Administration Site Conditions	2 (6.7%)	4 (14.8%)	2 (7.7%)	8 (9.6%)
Fatigue	1 (3.3%)	2 (7.4%)	1 (3.8%)	4 (4.8%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	4 (13.3%)	2 (7.4%)	---	6 (7.2%)
Pruritus	1 (3.3%)	2 (7.4%)	---	3 (3.6%)
Metabolism and Nutrition Disorders	1 (3.3%)	3 (11.1%)	---	4 (4.8%)
Decreased Appetite	1 (3.3%)	3 (11.1%)	---	4 (4.8%)

N = Number of subjects studied; ( ) = Percentage of subjects with adverse events.
Adverse Events were coded using MedDRA (Version 14.1)
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3）Table 12-6

11. 2689-CL-0011 試験

表 2.7.6.11-10 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：
2689-CL-0011 試験（1/4）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 40 mg (N = 7) n (%)	Quizartinib 60 mg (N = 6) n (%)	Overall (N = 13) n (%)
Overall	7 (100%)	6 (100%)	13 (100%)
Blood and lymphatic system disorders	7 (100%)	5 (83.3%)	12 (92.3%)
Neutropenia	4 (57.1%)	1 (16.7%)	5 (38.5%)
Thrombocytopenia	2 (28.6%)	2 (33.3%)	4 (30.8%)
Anaemia	2 (28.6%)	1 (16.7%)	3 (23.1%)
Leukopenia	2 (28.6%)	1 (16.7%)	3 (23.1%)
Lymphopenia	2 (28.6%)	0	2 (15.4%)
Eosinophilia	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Haemolytic anaemia	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Thrombotic microangiopathy	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Cardiac disorders	2 (28.6%)	0	2 (15.4%)
Pericardial effusion	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Sinus bradycardia	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Eye disorders	3 (42.9%)	3 (50.0%)	6 (46.2%)
Dry eye	3 (42.9%)	2 (33.3%)	5 (38.5%)
Corneal epithelium defect	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Periorbital oedema	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Retinal infarction	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Gastrointestinal disorders	6 (85.7%)	6 (100%)	12 (92.3%)
Diarrhoea	6 (85.7%)	3 (50.0%)	9 (69.2%)
Vomiting	5 (71.4%)	3 (50.0%)	8 (61.5%)
Nausea	3 (42.9%)	4 (66.7%)	7 (53.8%)
Abdominal pain	2 (28.6%)	1 (16.7%)	3 (23.1%)
Dry mouth	1 (14.3%)	2 (33.3%)	3 (23.1%)
Constipation	1 (14.3%)	1 (16.7%)	2 (15.4%)
Dyspepsia	2 (28.6%)	0	2 (15.4%)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (14.3%)	1 (16.7%)	2 (15.4%)
Abdominal pain upper	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Anal pruritus	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Dysphagia	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Epigastric discomfort	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Gastric haemorrhage	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Gastrointestinal pain	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Haemorrhoids	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Mouth ulceration	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Oral disorder	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Oral pain	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Peritoneal haemorrhage	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Stomatitis	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
General disorders and administration site conditions	6 (85.7%)	5 (83.3%)	11 (84.6%)
Fatigue	3 (42.9%)	5 (83.3%)	8 (61.5%)
Oedema peripheral	3 (42.9%)	2 (33.3%)	5 (38.5%)
Pyrexia	3 (42.9%)	1 (16.7%)	4 (30.8%)

表 2.7.6.11-10 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：
2689-CL-0011 試験（2/4）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 40 mg (N = 7) n (%)	Quizartinib 60 mg (N = 6) n (%)	Overall (N = 13) n (%)
General disorders and administration site conditions (Cont'd)			
Face oedema	1 (14.3%)	1 (16.7%)	2 (15.4%)
Non-cardiac chest pain	2 (28.6%)	0	2 (15.4%)
Chest pain	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Pain	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Submandibular mass	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Immune system disorders	5 (71.4%)	4 (66.7%)	9 (69.2%)
Graft versus host disease in skin	2 (28.6%)	3 (50.0%)	5 (38.5%)
Graft versus host disease in intestine	2 (28.6%)	1 (16.7%)	3 (23.1%)
Graft versus host disease	0	2 (33.3%)	2 (15.4%)
Acute graft versus host disease in skin	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Chronic graft versus host disease	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Infections and infestations	6 (85.7%)	6 (100%)	12 (92.3%)
Upper respiratory tract infection	3 (42.9%)	2 (33.3%)	5 (38.5%)
Pneumonia	0	2 (33.3%)	2 (15.4%)
Adenovirus infection	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
BK virus infection	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Bronchitis	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Cellulitis	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Clostridial infection	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Enterocolitis infectious	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Epstein-Barr viraemia	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Fungal infection	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Gastroenteritis rotavirus	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Metapneumovirus infection	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Mucosal infection	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Oral candidiasis	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Pilonidal cyst	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Rash pustular	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Respiratory syncytial virus infection	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Rhinitis	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Sinusitis	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Skin infection	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Tinea infection	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Urinary tract infection	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Urinary tract infection bacterial	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Vulvitis	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (28.6%)	4 (66.7%)	6 (46.2%)
Contusion	0	3 (50.0%)	3 (23.1%)
Procedural pain	1 (14.3%)	1 (16.7%)	2 (15.4%)
Peroneal nerve injury	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Tooth fracture	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Investigations	5 (71.4%)	5 (83.3%)	10 (76.9%)
Weight increased	1 (14.3%)	2 (33.3%)	3 (23.1%)
Weight decreased	2 (28.6%)	0	2 (15.4%)

表 2.7.6.11-10 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：
2689-CL-0011 試験（3/4）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 40 mg (N = 7) n (%)	Quizartinib 60 mg (N = 6) n (%)	Overall (N = 13) n (%)
Investigations (Cont'd)			
Alanine aminotransferase increased	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Aspartate aminotransferase increased	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Blood alkaline phosphatase increased	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Blood creatinine increased	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Hepatic enzyme increased	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Lymphocyte count decreased	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Neutrophil count decreased	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Platelet count decreased	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
White blood cell count decreased	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Metabolism and nutrition disorders	5 (71.4%)	2 (33.3%)	7 (53.8%)
Decreased appetite	3 (42.9%)	0	3 (23.1%)
Hypokalaemia	2 (28.6%)	1 (16.7%)	3 (23.1%)
Hyperglycaemia	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Hypertriglyceridaemia	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Hypoalbuminaemia	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Hypocalcaemia	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Hypomagnesaemia	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Iron overload	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Vitamin D deficiency	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (57.1%)	2 (33.3%)	6 (46.2%)
Pain in extremity	3 (42.9%)	0	3 (23.1%)
Back pain	2 (28.6%)	0	2 (15.4%)
Muscle spasms	0	2 (33.3%)	2 (15.4%)
Musculoskeletal chest pain	2 (28.6%)	0	2 (15.4%)
Osteonecrosis	2 (28.6%)	0	2 (15.4%)
Arthralgia	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Bone pain	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Exostosis	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Musculoskeletal pain	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Myalgia	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Neck pain	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Osteoarthritis	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (14.3%)	1 (16.7%)	2 (15.4%)
Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disorder	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Squamous cell carcinoma	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Nervous system disorders	5 (71.4%)	5 (83.3%)	10 (76.9%)
Headache	2 (28.6%)	3 (50.0%)	5 (38.5%)
Dysgeusia	2 (28.6%)	2 (33.3%)	4 (30.8%)
Dizziness	1 (14.3%)	1 (16.7%)	2 (15.4%)
Peripheral sensory neuropathy	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Sinus headache	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Tremor	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)

表 2.7.6.11-10 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：
2689-CL-0011 試験（4/4）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 40 mg (N = 7) n (%)	Quizartinib 60 mg (N = 6) n (%)	Overall (N = 13) n (%)
Psychiatric disorders	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Depression	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Mood swings	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Renal and urinary disorders	2 (28.6%)	2 (33.3%)	4 (30.8%)
Dysuria	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Proteinuria	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Renal failure acute	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Urinary tract pain	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Reproductive system and breast disorders	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Vaginal inflammation	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Vulvovaginal dryness	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (71.4%)	3 (50.0%)	8 (61.5%)
Cough	3 (42.9%)	0	3 (23.1%)
Dyspnoea	1 (14.3%)	2 (33.3%)	3 (23.1%)
Nasal congestion	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Oropharyngeal pain	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Pulmonary embolism	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Rhinorrhoea	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Sleep apnoea syndrome	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (42.9%)	4 (66.7%)	7 (53.8%)
Dry skin	2 (28.6%)	0	2 (15.4%)
Pruritus	0	2 (33.3%)	2 (15.4%)
Rash	1 (14.3%)	1 (16.7%)	2 (15.4%)
Drug eruption	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Erythema	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Photosensitivity reaction	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Swelling face	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Urticaria	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Vascular disorders	2 (28.6%)	2 (33.3%)	4 (30.8%)
Deep vein thrombosis	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Embolism	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Flushing	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Haematoma	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Orthostatic hypotension	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)

Note: MedDRA version 14.0 was used to categorize the adverse events in this study. Note: Subjects may have more than one TEAE per system organ class or preferred term.
Note: Subjects are counted once per system organ class and preferred term.
Note: Denominators for the percentages are the number of subjects in each treatment group.
Note: Summary includes TEAEs with onset date ≥ Day 1.
Source: 治験総括報告書（5.3.4.2-1）Table 14.3.1.2.1

表 2.7.6.11-11 副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：
2689-CL-0011 試験（1/2）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 40 mg (N = 7) n (%)	Quizartinib 60 mg (N = 6) n (%)	Overall (N = 13) n (%)
Overall	5 (71.4%)	6 (100%)	11 (84.6%)
Blood and lymphatic system disorders	5 (71.4%)	4 (66.7%)	9 (69.2%)
Neutropenia	3 (42.9%)	1 (16.7%)	4 (30.8%)
Thrombocytopenia	2 (28.6%)	2 (33.3%)	4 (30.8%)
Leukopenia	2 (28.6%)	1 (16.7%)	3 (23.1%)
Anaemia	1 (14.3%)	1 (16.7%)	2 (15.4%)
Lymphopenia	2 (28.6%)	0	2 (15.4%)
Cardiac disorders	2 (28.6%)	0	2 (15.4%)
Pericardial effusion	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Sinus bradycardia	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Eye disorders	1 (14.3%)	1 (16.7%)	2 (15.4%)
Corneal epithelium defect	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Retinal infarction	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Gastrointestinal disorders	4 (57.1%)	4 (66.7%)	8 (61.5%)
Diarrhoea	4 (57.1%)	1 (16.7%)	5 (38.5%)
Nausea	2 (28.6%)	1 (16.7%)	3 (23.1%)
Vomiting	2 (28.6%)	1 (16.7%)	3 (23.1%)
Abdominal pain	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Constipation	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Dry mouth	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Dyspepsia	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Gastric haemorrhage	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Gastrointestinal pain	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Mouth ulceration	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Oral pain	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
General disorders and administration site conditions	2 (28.6%)	2 (33.3%)	4 (30.8%)
Fatigue	1 (14.3%)	2 (33.3%)	3 (23.1%)
Oedema peripheral	2 (28.6%)	0	2 (15.4%)
Pyrexia	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Infections and infestations	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Pneumonia	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Contusion	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Investigations	0	4 (66.7%)	4 (30.8%)
Alanine aminotransferase increased	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Aspartate aminotransferase increased	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Blood alkaline phosphatase increased	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Lymphocyte count decreased	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Neutrophil count decreased	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Platelet count decreased	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
White blood cell count decreased	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)

表 2.7.6.11-11 副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：
2689-CL-0011 試験（2/2）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 40 mg (N = 7) n (%)	Quizartinib 60 mg (N = 6) n (%)	Overall (N = 13) n (%)
Metabolism and nutrition disorders	4 (57.1%)	1 (16.7%)	5 (38.5%)
Decreased appetite	2 (28.6%)	0	2 (15.4%)
Hypokalaemia	1 (14.3%)	1 (16.7%)	2 (15.4%)
Hypoalbuminaemia	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Hypocalcaemia	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Hypomagnesaemia	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (14.3%)	1 (16.7%)	2 (15.4%)
Back pain	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Bone pain	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Muscle spasms	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Pain in extremity	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Nervous system disorders	2 (28.6%)	3 (50.0%)	5 (38.5%)
Headache	1 (14.3%)	2 (33.3%)	3 (23.1%)
Dysgeusia	1 (14.3%)	1 (16.7%)	2 (15.4%)
Renal and urinary disorders	1 (14.3%)	1 (16.7%)	2 (15.4%)
Proteinuria	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Urinary tract pain	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (28.6%)	0	2 (15.4%)
Cough	2 (28.6%)	0	2 (15.4%)
Nasal congestion	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
Swelling face	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)

Note: MedDRA version 14.0 was used to categorize the adverse events in this study. Note: Subjects may have more than one TEAE per system organ class or preferred term.
Note: Subjects are counted once per system organ class and preferred term.
Note: Denominators for the percentages are the number of subjects in each treatment group. Note: Summary includes TEAEs with onset date ≥ Day 1.
Note: Related AEs have a relationship of possible or probable, as assessed by the investigator.
Source: 治験総括報告書（5.3.4.2-1）Table 14.3.1.4.1

表 2.7.6.11-12 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）：
2689-CL-0011 試験（1/2）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 40 mg (N = 7) n (%)	Quizartinib 60 mg (N = 6) n (%)	Overall (N = 13) n (%)
Overall	4 (57.1)	5 (83.3)	9 (69.2)
Blood and lymphatic system disorders	2 (28.6)	0	2 (15.4)
Anemia	1 (14.3)	0	1 (7.7)
Neutropenia	1 (14.3)	0	1 (7.7)
Eye disorders	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (15.4)
Corneal epithelium defect	0	1 (16.7)	1 (7.7)
Retinal infarction	1 (14.3)	0	1 (7.7)

表 2.7.6.11-12 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）：
2689-CL-0011 試験（2/2）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 40 mg (N = 7) n (%)	Quizartinib 60 mg (N = 6) n (%)	Overall (N = 13) n (%)
Gastrointestinal disorders	2 (28.6)	2 (33.3)	4 (30.8)
Nausea	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (15.4)
Vomiting	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (15.4)
Gastric hemorrhage	1 (14.3)	0	1 (7.7)
Peritoneal hemorrhage	0	1 (16.7)	1 (7.7)
Immune system disorders	0	2 (33.3)	2 (15.4)
Graft versus host disease	0	1 (16.7)	1 (7.7)
Graft versus host disease in skin	0	1 (16.7)	1 (7.7)
Infections and infestations	2 (28.6)	2 (33.3)	4 (30.8)
Pneumonia	0	2 (33.3)	2 (15.4)
Adenovirus infection	1 (14.3)	0	1 (7.7)
Gastroenteritis rotavirus	1 (14.3)	0	1 (7.7)
Sinusitis	1 (14.3)	0	1 (7.7)
Upper respiratory tract infection	1 (14.3)	0	1 (7.7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (16.7)	1 (7.7)
Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disorder	0	1 (16.7)	1 (7.7)
Nervous system disorders	0	1 (16.7)	1 (7.7)
Headache	0	1 (16.7)	1 (7.7)

Note: MedDRA version 14.0 was used to categorize the adverse events in this study. Note: Subjects may have more than one TEAE per system organ class or preferred term.
Note: Subjects are counted once per system organ class and preferred term.
Note: Denominators for the percentages are the number of subjects in each treatment group.
Note: Summary includes TEAEs with onset date ≥ Day 1
Source: 治験総括報告書（5.3.4.2-1）Table 6.8

表 2.7.6.11-13 治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）：
2689-CL-0011 試験

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 40 mg (N = 7) n (%)	Quizartinib 60 mg (N = 6) n (%)	Overall (N = 13) n (%)
Overall	1 (14.3)	3 (50.0)	4 (30.8)
Blood and lymphatic system disorders	1 (14.3)	0	1 (7.7)
Neutropenia	1 (14.3)	0	1 (7.7)
Eye disorders	0	1 (16.7)	1 (7.7)
Corneal epithelium defect	0	1 (16.7)	1 (7.7)
Gastrointestinal disorders	0	1 (16.7)	1 (7.7)
Peritoneal hemorrhage	0	1 (16.7)	1 (7.7)
Immune system disorders	0	1 (16.7)	1 (7.7)
Graft versus host disease	0	1 (16.7)	1 (7.7)
Infections and infestations	0	1 (16.7)	1 (7.7)
Pneumonia	0	1 (16.7)	1 (7.7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (16.7)	1 (7.7)
Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disorder	0	1 (16.7)	1 (7.7)

Note: MedDRA version 14.0 was used to categorize the adverse events in this study. Note: Subjects may have more than one TEAE per system organ class or preferred term.
Note: Subjects are counted once per system organ class and preferred term.
Note: Denominators for the percentages are the number of subjects in each treatment group.
Note: Summary includes TEAEs with onset date ≥ Day 1.
Source: 治験総括報告書（5.3.4.2-1）Table 6.10

12. AC220-007 試験

表 2.7.6.12-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（1/19）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Subjects with any TEAEs	238 (98.8%)	93 (98.9%)
Blood and lymphatic system disorders	178 (73.9%)	52 (55.3%)
Anaemia	88 (36.5%)	29 (30.9%)
Febrile neutropenia	81 (33.6%)	26 (27.7%)
Thrombocytopenia	63 (26.1%)	20 (21.3%)
Neutropenia	50 (20.7%)	11 (11.7%)
Leukocytosis	15 (6.2%)	3 (3.2%)
Leukopenia	13 (5.4%)	2 (2.1%)
Pancytopenia	9 (3.7%)	3 (3.2%)
Lymphadenopathy	6 (2.5%)	1 (1.1%)
Bone marrow failure	4 (1.7%)	0 (0.0%)
Coagulopathy	4 (1.7%)	1 (1.1%)
Disseminated intravascular coagulation	3 (1.2%)	1 (1.1%)
Increased tendency to bruise	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Lymphopenia	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Thrombocytosis	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Febrile bone marrow aplasia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Haemorrhagic diathesis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Histiocytosis haematophagic	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Lymph node pain	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Lymphadenitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Methaemoglobinaemia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pure white cell aplasia	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Cardiac disorders	47 (19.5%)	16 (17.0%)
Atrial fibrillation	12 (5.0%)	2 (2.1%)
Tachycardia	11 (4.6%)	4 (4.3%)
Sinus tachycardia	8 (3.3%)	5 (5.3%)
Palpitations	7 (2.9%)	1 (1.1%)
Angina pectoris	3 (1.2%)	1 (1.1%)
Atrial flutter	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Cardiac failure	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Cyanosis	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Pericarditis	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Supraventricular tachycardia	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Atrial tachycardia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Atrioventricular block complete	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Bundle branch block right	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Cardiomyopathy	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Myocardial infarction	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Sinus bradycardia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Stress cardiomyopathy	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Supraventricular extrasystoles	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Ventricular extrasystoles	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Ventricular tachycardia	1 (0.4%)	2 (2.1%)

表 2.7.6.12-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（2/19）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Acute myocardial infarction	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Arrhythmia	0 (0.0%)	2 (2.1%)
Bradycardia	0 (0.0%)	3 (3.2%)
Cardiac arrest	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Myopericarditis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Pericardial effusion	0 (0.0%)	2 (2.1%)
Pericarditis constrictive	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Tricuspid valve disease	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Congenital, familial and genetic disorders	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Colour blindness	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Ear and labyrinth disorders	11 (4.6%)	3 (3.2%)
Ear pain	4 (1.7%)	2 (2.1%)
Vertigo	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Ear congestion	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Ear discomfort	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Ear haemorrhage	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Motion sickness	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Vertigo positional	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Deafness	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Endocrine disorders	8 (3.3%)	0 (0.0%)
Adrenal insufficiency	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Goitre	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Addison's disease	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Cushingoid	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Euthyroid sick syndrome	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hypogonadism	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Eye disorders	38 (15.8%)	11 (11.7%)
Dry eye	13 (5.4%)	1 (1.1%)
Conjunctivitis	6 (2.5%)	1 (1.1%)
Conjunctival haemorrhage	4 (1.7%)	1 (1.1%)
Vision blurred	4 (1.7%)	1 (1.1%)
Blepharitis	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Eye pain	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Ocular hyperaemia	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Photophobia	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Eye discharge	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Eye pruritus	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Lacrimation increased	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Pupils unequal	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Visual impairment	2 (0.8%)	2 (2.1%)
Blindness transient	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Cataract	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Dacryostenosis acquired	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Eye allergy	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Eye haemorrhage	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Eye irritation	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Eye swelling	1 (0.4%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.12-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（3/19）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Eyelid oedema	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Ocular icterus	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Periorbital oedema	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Scleral haemorrhage	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Visual acuity reduced	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Conjunctival hyperaemia	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Eyelid margin crusting	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Retinal haemorrhage	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Gastrointestinal disorders	188 (78.0%)	73 (77.7%)
Nausea	116 (48.1%)	39 (41.5%)
Vomiting	80 (33.2%)	20 (21.3%)
Diarrhoea	70 (29.0%)	34 (36.2%)
Constipation	47 (19.5%)	22 (23.4%)
Stomatitis	40 (16.6%)	18 (19.1%)
Abdominal pain	31 (12.9%)	15 (16.0%)
Dyspepsia	20 (8.3%)	6 (6.4%)
Abdominal pain upper	18 (7.5%)	0 (0.0%)
Gingival bleeding	16 (6.6%)	3 (3.2%)
Dry mouth	13 (5.4%)	3 (3.2%)
Abdominal distension	11 (4.6%)	5 (5.3%)
Gastrooesophageal reflux disease	11 (4.6%)	2 (2.1%)
Haemorrhoids	11 (4.6%)	4 (4.3%)
Mouth haemorrhage	10 (4.1%)	2 (2.1%)
Proctalgia	8 (3.3%)	5 (5.3%)
Dysphagia	7 (2.9%)	1 (1.1%)
Oral pain	7 (2.9%)	1 (1.1%)
Abdominal discomfort	6 (2.5%)	0 (0.0%)
Mouth ulceration	6 (2.5%)	2 (2.1%)
Gastritis	5 (2.1%)	0 (0.0%)
Toothache	5 (2.1%)	1 (1.1%)
Haematochezia	4 (1.7%)	0 (0.0%)
Haemorrhoidal haemorrhage	4 (1.7%)	1 (1.1%)
Odynophagia	4 (1.7%)	3 (3.2%)
Tongue coated	4 (1.7%)	1 (1.1%)
Flatulence	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Gingival pain	3 (1.2%)	1 (1.1%)
Haematemesis	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Lip dry	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Oral disorder	3 (1.2%)	2 (2.1%)
Tongue ulceration	3 (1.2%)	1 (1.1%)
Abdominal pain lower	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Abdominal tenderness	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Anal fistula	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Colitis	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Dental caries	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Enterocolitis	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Faecal incontinence	2 (0.8%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.12-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（4/19）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Gastrointestinal haemorrhage	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Hypoaesthesia oral	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Lip swelling	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Oesophagitis	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Rectal haemorrhage	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Salivary hypersecretion	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Sensitivity of teeth	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Upper gastrointestinal haemorrhage	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Anal inflammation	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Anal skin tags	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Aphthous stomatitis	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Ascites	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Breath odour	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Epigastric discomfort	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Frequent bowel movements	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Gastric haemorrhage	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Gastritis haemorrhagic	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal pain	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Gingival swelling	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Glossodynia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hiatus hernia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Ileus	1 (0.4%)	2 (2.1%)
Inguinal hernia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Large intestinal obstruction	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Lip ulceration	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Melaena	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Oesophageal ulcer	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Oral lichen planus	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Oral mucosal blistering	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Painful defaecation	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Proctitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Tongue discolouration	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Tongue dry	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Tooth discolouration	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Tooth impacted	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Anal fissure	0 (0.0%)	2 (2.1%)
Anal haemorrhage	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Faeces discoloured	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Gingival erythema	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Pancreatic steatosis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Rectal fissure	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Retroperitoneal haemorrhage	0 (0.0%)	1 (1.1%)
General disorders and administration site conditions	184 (76.3%)	73 (77.7%)
Pyrexia	92 (38.2%)	42 (44.7%)
Fatigue	67 (27.8%)	18 (19.1%)
Oedema peripheral	51 (21.2%)	22 (23.4%)

表 2.7.6.12-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（5/19）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Asthenia	34 (14.1%)	10 (10.6%)
Pain	20 (8.3%)	8 (8.5%)
Chills	16 (6.6%)	7 (7.4%)
Local swelling	8 (3.3%)	4 (4.3%)
Non-cardiac chest pain	8 (3.3%)	2 (2.1%)
Chest pain	7 (2.9%)	3 (3.2%)
Face oedema	6 (2.5%)	0 (0.0%)
Chest discomfort	5 (2.1%)	1 (1.1%)
Catheter site pain	4 (1.7%)	4 (4.3%)
Malaise	4 (1.7%)	3 (3.2%)
Mucosal inflammation	4 (1.7%)	4 (4.3%)
Oedema	4 (1.7%)	2 (2.1%)
Catheter site erythema	3 (1.2%)	3 (3.2%)
Generalised oedema	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Influenza like illness	3 (1.2%)	1 (1.1%)
Discomfort	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Facial pain	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Gait disturbance	2 (0.8%)	0 (0.0%)
General physical health deterioration	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Inflammation	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Localised oedema	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Catheter site discharge	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Catheter site haematoma	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Catheter site haemorrhage	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Catheter site inflammation	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Catheter site scar	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Catheter site swelling	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Cyst	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Device occlusion	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Early satiety	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Feeling abnormal	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Feeling cold	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Gravitational oedema	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Infusion site pain	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Infusion site phlebitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Injection site haematoma	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Injection site inflammation	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Injection site phlebitis	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Medical device complication	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Medical device pain	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Mucosal dryness	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Mucosal haemorrhage	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Multi-organ failure	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Nodule	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Performance status decreased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Suprapubic pain	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Swelling	1 (0.4%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.12-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（6/19）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Systemic inflammatory response syndrome	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Temperature intolerance	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Tenderness	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Thrombosis in device	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Vascular complication associated with device	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Feeling jittery	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Hyperpyrexia	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Infusion site extravasation	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Injection site erythema	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Injection site haemorrhage	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Hepatobiliary disorders	16 (6.6%)	4 (4.3%)
Cholelithiasis	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Hepatic failure	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Hepatotoxicity	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Hyperbilirubinaemia	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Jaundice	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Cholecystitis acute	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hepatic steatosis	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Hepatitis toxic	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hepatocellular injury	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hepatosplenomegaly	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Liver disorder	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Cholecystitis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Hepatomegaly	0 (0.0%)	2 (2.1%)
Immune system disorders	33 (13.7%)	0 (0.0%)
Graft versus host disease in skin	16 (6.6%)	0 (0.0%)
Graft versus host disease	14 (5.8%)	0 (0.0%)
Graft versus host disease in intestine	7 (2.9%)	0 (0.0%)
Drug hypersensitivity	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Graft versus host disease in liver	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Allergy to animal	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Chronic graft versus host disease in skin	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hypogammaglobulinaemia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Seasonal allergy	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	167 (69.3%)	61 (64.9%)
Pneumonia	31 (12.9%)	9 (9.6%)
Sepsis	22 (9.1%)	5 (5.3%)
Urinary tract infection	22 (9.1%)	0 (0.0%)
Upper respiratory tract infection	21 (8.7%)	1 (1.1%)
Cellulitis	16 (6.6%)	1 (1.1%)
Oral herpes	12 (5.0%)	4 (4.3%)
Clostridium difficile infection	11 (4.6%)	2 (2.1%)
Device related infection	11 (4.6%)	7 (7.4%)
Oral candidiasis	11 (4.6%)	2 (2.1%)
Nasopharyngitis	10 (4.1%)	1 (1.1%)
Sinusitis	10 (4.1%)	1 (1.1%)
Folliculitis	7 (2.9%)	1 (1.1%)

表 2.7.6.12-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（7/19）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Influenza	7 (2.9%)	2 (2.1%)
Neutropenic sepsis	7 (2.9%)	2 (2.1%)
Pneumonia fungal	7 (2.9%)	5 (5.3%)
Skin infection	7 (2.9%)	1 (1.1%)
Cytomegalovirus infection	6 (2.5%)	0 (0.0%)
Rhinitis	6 (2.5%)	0 (0.0%)
Bacteraemia	5 (2.1%)	6 (6.4%)
Bronchitis	5 (2.1%)	0 (0.0%)
Herpes zoster	5 (2.1%)	1 (1.1%)
Infection	5 (2.1%)	2 (2.1%)
Septic shock	5 (2.1%)	1 (1.1%)
Staphylococcal infection	5 (2.1%)	4 (4.3%)
Candida infection	4 (1.7%)	1 (1.1%)
Catheter site infection	4 (1.7%)	1 (1.1%)
Clostridium difficile colitis	4 (1.7%)	1 (1.1%)
Lung infection	4 (1.7%)	0 (0.0%)
Pharyngitis	4 (1.7%)	1 (1.1%)
Respiratory tract infection	4 (1.7%)	0 (0.0%)
Bacterial infection	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Cytomegalovirus viraemia	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Device related sepsis	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Enterobacter infection	3 (1.2%)	1 (1.1%)
Epstein-Barr virus infection	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Escherichia sepsis	3 (1.2%)	3 (3.2%)
Gastroenteritis	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Herpes simplex	3 (1.2%)	1 (1.1%)
Pyelonephritis	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Respiratory syncytial virus infection	3 (1.2%)	1 (1.1%)
Rhinovirus infection	3 (1.2%)	2 (2.1%)
Soft tissue infection	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Staphylococcal bacteraemia	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Bronchopneumonia	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Corona virus infection	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Cystitis	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Ear infection	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Enterocolitis infectious	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Escherichia infection	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Gingivitis	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Klebsiella sepsis	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Lower respiratory tract infection	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Lymph gland infection	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Neutropenic infection	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Parainfluenzae virus infection	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Pneumonia staphylococcal	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Stenotrophomonas infection	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Subcutaneous abscess	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Tonsillitis	2 (0.8%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.12-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（8/19）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Urinary tract infection bacterial	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Viral upper respiratory tract infection	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Wound infection	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Abscess oral	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Acarodermatitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Acute tonsillitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Anal abscess	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Anal infection	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Appendicitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Aspergillus infection	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Bacillus infection	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Bronchopulmonary aspergillosis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Candida sepsis	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Corynebacterium infection	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Dermo-hypodermitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Enteritis infectious	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Enterobacter bacteraemia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Enterococcal infection	1 (0.4%)	5 (5.3%)
Enterococcal sepsis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Erysipelas	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Escherichia bacteraemia	1 (0.4%)	3 (3.2%)
Eye infection	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Fungal infection	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Fungal skin infection	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Gastroenteritis rotavirus	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Gastroenteritis viral	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Genital infection fungal	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Groin abscess	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Haemorrhoid infection	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Helicobacter infection	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hepatic infection	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hepatitis A	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Human herpesvirus 6 infection	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Impetigo	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Klebsiella infection	1 (0.4%)	2 (2.1%)
Lip infection	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Lobar pneumonia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Lung abscess	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Mediastinitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Metapneumovirus infection	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Ophthalmic herpes simplex	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Oral fungal infection	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Oral infection	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Otitis media	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Otitis media acute	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Paronychia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Parotitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.12-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（9/19）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Pathogen resistance	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Periodontitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Peritonitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pneumococcal sepsis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pneumonia respiratory syncytial viral	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pseudomonas infection	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Pulmonary mycosis	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Pulpitis dental	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pyelonephritis acute	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Respiratory tract infection viral	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Sputum purulent	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Staphylococcal sepsis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Staphylococcal skin infection	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Streptococcal infection	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Tinea infection	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Tooth abscess	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Tooth infection	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Urosepsis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Vaginal infection	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Viraemia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Vulval cellulitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Wound infection staphylococcal	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Adenovirus infection	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Diverticulitis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Genital herpes simplex	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Intervertebral discitis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Mastitis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Necrotising fasciitis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Postoperative wound infection	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Pseudomonal sepsis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Stomatococcal infection	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Streptococcal bacteraemia	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Streptococcal sepsis	0 (0.0%)	2 (2.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	64 (26.6%)	14 (14.9%)
Contusion	15 (6.2%)	2 (2.1%)
Fall	11 (4.6%)	2 (2.1%)
Procedural pain	8 (3.3%)	2 (2.1%)
Allergic transfusion reaction	7 (2.9%)	3 (3.2%)
Transfusion reaction	6 (2.5%)	1 (1.1%)
Excoriation	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Infusion related reaction	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Laceration	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Lumbar vertebral fracture	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Muscle strain	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Overdose	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Post procedural haematoma	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Wound	2 (0.8%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.12-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（10/19）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Arthropod bite	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Blood stem cell transplant failure	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Contrast media reaction	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Exposure to communicable disease	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Injury	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Patella fracture	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Post lumbar puncture syndrome	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Post procedural haemorrhage	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Procedural haemorrhage	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pubis fracture	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Radiation skin injury	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Scratch	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Spinal column injury	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Subdural haemorrhage	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Thermal burn	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Tongue injury	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Procedural dizziness	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Investigations	162 (67.2%)	40 (42.6%)
Electrocardiogram QT prolonged	64 (26.6%)	2 (2.1%)
White blood cell count decreased	35 (14.5%)	14 (14.9%)
Platelet count decreased	33 (13.7%)	12 (12.8%)
Alanine aminotransferase increased	32 (13.3%)	4 (4.3%)
Neutrophil count decreased	32 (13.3%)	14 (14.9%)
Weight decreased	27 (11.2%)	5 (5.3%)
Aspartate aminotransferase increased	26 (10.8%)	1 (1.1%)
Blood bilirubin increased	24 (10.0%)	3 (3.2%)
Blood alkaline phosphatase increased	18 (7.5%)	4 (4.3%)
Blood creatinine increased	16 (6.6%)	2 (2.1%)
Lymphocyte count decreased	10 (4.1%)	4 (4.3%)
C-reactive protein increased	7 (2.9%)	2 (2.1%)
Gamma-glutamyltransferase increased	7 (2.9%)	3 (3.2%)
International normalised ratio increased	6 (2.5%)	2 (2.1%)
Cardiac murmur	4 (1.7%)	0 (0.0%)
Haematocrit decreased	4 (1.7%)	0 (0.0%)
Liver function test abnormal	4 (1.7%)	1 (1.1%)
Weight increased	4 (1.7%)	3 (3.2%)
Bilirubin conjugated increased	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Blood phosphorus increased	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Blood uric acid increased	3 (1.2%)	0 (0.0%)
White blood cell count increased	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Antithrombin III decreased	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Blood calcium decreased	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Blood magnesium decreased	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Blood urea increased	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Blood uric acid decreased	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Blood urine present	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Ejection fraction decreased	2 (0.8%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.12-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（11/19）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Haemoglobin decreased	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Human rhinovirus test positive	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Lipase increased	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Pseudomonas test positive	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Transaminases increased	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Troponin I increased	2 (0.8%)	0 (0.0%)
White blood cells urine positive	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Activated partial thromboplastin time prolonged	1 (0.4%)	2 (2.1%)
Blood albumin decreased	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Blood cholesterol increased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Blood creatinine decreased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Blood fibrinogen decreased	1 (0.4%)	3 (3.2%)
Blood folate decreased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Blood glucose increased	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Blood immunoglobulin G decreased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Blood lactate dehydrogenase abnormal	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Blood lactate dehydrogenase increased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Blood phosphorus decreased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Blood potassium decreased	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Blood triglycerides increased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Clostridium test positive	1 (0.4%)	2 (2.1%)
Coagulation time prolonged	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Coagulation time shortened	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Computerised tomogram abdomen abnormal	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Corynebacterium test positive	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Crystal urine present	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Cytomegalovirus test positive	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Electrocardiogram QRS complex prolonged	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Electrocardiogram abnormal	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Electrocardiogram low voltage	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Fibrin D dimer increased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Forced expiratory volume decreased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hepatic enzyme increased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
High density lipoprotein decreased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Human herpes virus 6 serology positive	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Human metapneumovirus test positive	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Immunoglobulins decreased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Lipase decreased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Mean cell haemoglobin increased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Mean cell volume increased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Mycobacterium test positive	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Oxygen consumption	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Protein total decreased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Protein urine present	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Prothrombin time prolonged	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Red blood cell count decreased	1 (0.4%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.12-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（12/19）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Red blood cells urine	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Urinary casts	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Urine analysis abnormal	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Vitamin D decreased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Aspartate aminotransferase decreased	0 (0.0%)	2 (2.1%)
Blood culture positive	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Blood lactate dehydrogenase decreased	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Blood sodium increased	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Body temperature increased	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Breath sounds abnormal	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Electrocardiogram T wave inversion	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Enterococcus test positive	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Neutrophil count increased	0 (0.0%)	2 (2.1%)
Staphylococcus test positive	0 (0.0%)	3 (3.2%)
Metabolism and nutrition disorders	149 (61.8%)	54 (57.4%)
Hypokalaemia	77 (32.0%)	25 (26.6%)
Decreased appetite	49 (20.3%)	10 (10.6%)
Hypomagnesaemia	36 (14.9%)	7 (7.4%)
Hypocalcaemia	27 (11.2%)	10 (10.6%)
Hypophosphataemia	23 (9.5%)	10 (10.6%)
Hyponatraemia	22 (9.1%)	6 (6.4%)
Hypoalbuminaemia	17 (7.1%)	7 (7.4%)
Hyperglycaemia	15 (6.2%)	7 (7.4%)
Hyperuricaemia	9 (3.7%)	3 (3.2%)
Dehydration	7 (2.9%)	1 (1.1%)
Hyperkalaemia	7 (2.9%)	1 (1.1%)
Hypermagnesaemia	6 (2.5%)	2 (2.1%)
Hyperphosphataemia	5 (2.1%)	2 (2.1%)
Hypertriglyceridaemia	5 (2.1%)	0 (0.0%)
Fluid overload	4 (1.7%)	2 (2.1%)
Hypernatraemia	4 (1.7%)	3 (3.2%)
Tumour lysis syndrome	4 (1.7%)	0 (0.0%)
Malnutrition	3 (1.2%)	2 (2.1%)
Vitamin B12 deficiency	3 (1.2%)	1 (1.1%)
Alkalosis	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Cachexia	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Fluid retention	2 (0.8%)	2 (2.1%)
Vitamin D deficiency	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Cell death	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Diabetes mellitus	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Diabetic ketoacidosis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hypercalcaemia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hypochloraemia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hypophagia	1 (0.4%)	2 (2.1%)
Hypoproteinaemia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hypovolaemia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Increased appetite	1 (0.4%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.12-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（13/19）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Iron overload	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Metabolic acidosis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	119 (49.4%)	29 (30.9%)
Back pain	26 (10.8%)	9 (9.6%)
Pain in extremity	25 (10.4%)	6 (6.4%)
Arthralgia	20 (8.3%)	3 (3.2%)
Muscle spasms	19 (7.9%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal pain	19 (7.9%)	6 (6.4%)
Myalgia	15 (6.2%)	2 (2.1%)
Muscular weakness	12 (5.0%)	2 (2.1%)
Neck pain	11 (4.6%)	3 (3.2%)
Bone pain	10 (4.1%)	3 (3.2%)
Musculoskeletal chest pain	5 (2.1%)	3 (3.2%)
Joint swelling	4 (1.7%)	2 (2.1%)
Flank pain	3 (1.2%)	2 (2.1%)
Muscle tightness	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Osteoarthritis	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Osteoporosis	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Pain in jaw	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Groin pain	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Joint stiffness	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal discomfort	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal stiffness	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Myositis	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Sjogren's syndrome	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Arthropathy	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Axillary mass	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Bursitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Crystal arthropathy	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Fasciitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Fracture pain	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Haemarthrosis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Intervertebral disc protrusion	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Joint range of motion decreased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Muscle fatigue	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Muscle twitching	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Myopathy	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Osteopenia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Spinal pain	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Tendon disorder	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Tendon pain	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Tendonitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Torticollis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Trismus	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Vertebral column mass	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	0 (0.0%)	1 (1.1%)

表 2.7.6.12-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（14/19）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Chloroma	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Cancer pain	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Malignant melanoma	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Squamous cell carcinoma	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	115 (47.7%)	31 (33.0%)
Headache	52 (21.6%)	16 (17.0%)
Dizziness	36 (14.9%)	10 (10.6%)
Dysgeusia	22 (9.1%)	1 (1.1%)
Syncope	12 (5.0%)	2 (2.1%)
Tremor	9 (3.7%)	0 (0.0%)
Hypoaesthesia	6 (2.5%)	0 (0.0%)
Haemorrhage intracranial	5 (2.1%)	2 (2.1%)
Presyncope	5 (2.1%)	0 (0.0%)
Lethargy	4 (1.7%)	2 (2.1%)
Memory impairment	3 (1.2%)	1 (1.1%)
Paraesthesia	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Peripheral sensory neuropathy	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Somnolence	3 (1.2%)	3 (3.2%)
Ageusia	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Cerebral haemorrhage	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Cognitive disorder	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Dizziness postural	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Neuropathy peripheral	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Peripheral motor neuropathy	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Polyneuropathy	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Sciatica	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Sinus headache	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Allodynia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Depressed level of consciousness	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Disturbance in attention	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Dysaesthesia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Encephalopathy	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Extrapyramidal disorder	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Horner's syndrome	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hypersomnia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Migraine	1 (0.4%)	2 (2.1%)
Neuralgia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Orthostatic intolerance	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Parosmia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Poor quality sleep	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Stupor	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Transient ischaemic attack	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Dysarthria	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Restless legs syndrome	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Subarachnoid haemorrhage	0 (0.0%)	1 (1.1%)

表 2.7.6.12-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（15/19）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Psychiatric disorders	52 (21.6%)	25 (26.6%)
Insomnia	22 (9.1%)	13 (13.8%)
Anxiety	19 (7.9%)	4 (4.3%)
Depression	8 (3.3%)	3 (3.2%)
Confusional state	7 (2.9%)	5 (5.3%)
Agitation	5 (2.1%)	0 (0.0%)
Decreased activity	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Hallucination	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Mental status changes	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Apathy	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Delirium	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Depressed mood	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Restlessness	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Sleep disorder	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Psychotic disorder	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Renal and urinary disorders	52 (21.6%)	10 (10.6%)
Dysuria	15 (6.2%)	3 (3.2%)
Renal failure acute	14 (5.8%)	3 (3.2%)
Haematuria	12 (5.0%)	2 (2.1%)
Urinary retention	5 (2.1%)	0 (0.0%)
Proteinuria	4 (1.7%)	0 (0.0%)
Pollakiuria	3 (1.2%)	1 (1.1%)
Polyuria	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Oliguria	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Urinary incontinence	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Bladder spasm	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Cystitis haemorrhagic	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Micturition urgency	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Renal colic	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Renal cyst	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Renal failure	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Urine abnormality	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Chromaturia	0 (0.0%)	2 (2.1%)
Urine odour abnormal	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Reproductive system and breast disorders	23 (9.5%)	9 (9.6%)
Vaginal haemorrhage	6 (2.5%)	2 (2.1%)
Menorrhagia	4 (1.7%)	1 (1.1%)
Pelvic pain	3 (1.2%)	1 (1.1%)
Breast mass	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Breast tenderness	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Epididymitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Genital lesion	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Metrorrhagia	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Oedema genital	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Oligomenorrhoea	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pelvic prolapse	1 (0.4%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.12-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（16/19）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Penile pain	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Perineal ulceration	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Vulvovaginal discomfort	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Vulvovaginal dryness	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Adnexa uteri cyst	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Genital rash	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Ovarian cyst	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Vaginal lesion	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Vulvovaginal pain	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	140 (58.1%)	38 (40.4%)
Cough	56 (23.2%)	13 (13.8%)
Dyspnoea	49 (20.3%)	8 (8.5%)
Epistaxis	28 (11.6%)	8 (8.5%)
Oropharyngeal pain	25 (10.4%)	6 (6.4%)
Pleural effusion	15 (6.2%)	2 (2.1%)
Nasal congestion	9 (3.7%)	5 (5.3%)
Rhinorrhoea	8 (3.3%)	1 (1.1%)
Productive cough	7 (2.9%)	1 (1.1%)
Dyspnoea exertional	6 (2.5%)	2 (2.1%)
Hypoxia	6 (2.5%)	1 (1.1%)
Wheezing	6 (2.5%)	0 (0.0%)
Haemoptysis	5 (2.1%)	2 (2.1%)
Hiccups	3 (1.2%)	2 (2.1%)
Lung disorder	3 (1.2%)	2 (2.1%)
Pleuritic pain	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Respiratory distress	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Respiratory failure	3 (1.2%)	1 (1.1%)
Rhinitis allergic	3 (1.2%)	1 (1.1%)
Sinus congestion	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Asthma	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Painful respiration	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Pneumonitis	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Pulmonary mass	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Sinus disorder	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Atelectasis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Dysphonia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hypoventilation	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Oropharyngeal plaque	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pharyngeal erythema	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Pharyngeal inflammation	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Pharyngeal leukoplakia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pharyngeal ulceration	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pleurisy	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pulmonary embolism	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Pulmonary oedema	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Rales	1 (0.4%)	3 (3.2%)
Rhonchi	1 (0.4%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.12-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（17/19）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Sneezing	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Tachypnoea	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Throat irritation	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Throat tightness	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Tracheal pain	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Upper-airway cough syndrome	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Acute respiratory failure	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Emphysema	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Interstitial lung disease	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Pneumonia aspiration	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	128 (53.1%)	40 (42.6%)
Rash	36 (14.9%)	9 (9.6%)
Petechiae	27 (11.2%)	6 (6.4%)
Pruritus	15 (6.2%)	6 (6.4%)
Skin lesion	14 (5.8%)	1 (1.1%)
Dry skin	12 (5.0%)	4 (4.3%)
Erythema	10 (4.1%)	2 (2.1%)
Rash maculo-papular	10 (4.1%)	4 (4.3%)
Acute febrile neutrophilic dermatosis	8 (3.3%)	1 (1.1%)
Hyperhidrosis	8 (3.3%)	3 (3.2%)
Night sweats	8 (3.3%)	2 (2.1%)
Alopecia	5 (2.1%)	1 (1.1%)
Ecchymosis	5 (2.1%)	0 (0.0%)
Blood blister	4 (1.7%)	1 (1.1%)
Decubitus ulcer	4 (1.7%)	0 (0.0%)
Rash generalised	4 (1.7%)	2 (2.1%)
Skin ulcer	4 (1.7%)	1 (1.1%)
Swelling face	4 (1.7%)	1 (1.1%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	3 (1.2%)	1 (1.1%)
Purpura	3 (1.2%)	1 (1.1%)
Rash erythematous	3 (1.2%)	2 (2.1%)
Rash papular	3 (1.2%)	1 (1.1%)
Rash pruritic	3 (1.2%)	1 (1.1%)
Acne	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Blister	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Dermatitis acneiform	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Drug eruption	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Erythema nodosum	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Hyperkeratosis	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Pruritus generalised	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Rash macular	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Skin discolouration	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Skin exfoliation	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Skin hypopigmentation	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Toxic skin eruption	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Urticaria	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Dermatitis	1 (0.4%)	1 (1.1%)

表 2.7.6.12-15 有害事象の発現被験者数(%)(安全性解析対象集団): AC220-007 試験(18/19)

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Dermatitis exfoliative	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Eczema	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Epidermal necrosis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Erythema multiforme	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Erythrosis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hand dermatitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hirsutism	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Nail disorder	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Nail dystrophy	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Nail ridging	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Neutrophilic dermatosis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Onychoclasis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Perivascular dermatitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Photosensitivity reaction	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pyoderma gangrenosum	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Scab	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Skin atrophy	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Skin hyperpigmentation	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Solar dermatitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Xeroderma	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Dermatitis allergic	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Onychomadesis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Pain of skin	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Palmar erythema	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Seborrhoeic dermatitis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Skin disorder	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Skin haemorrhage	0 (0.0%)	2 (2.1%)
Surgical and medical procedures	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Dialysis device insertion	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	69 (28.6%)	21 (22.3%)
Hypotension	32 (13.3%)	10 (10.6%)
Haematoma	10 (4.1%)	4 (4.3%)
Hypertension	9 (3.7%)	8 (8.5%)
Deep vein thrombosis	4 (1.7%)	0 (0.0%)
Pallor	4 (1.7%)	0 (0.0%)
Flushing	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Phlebitis	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Thrombosis	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Haemorrhage	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Hypovolaemic shock	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Circulatory collapse	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Embolism	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hot flush	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hypertensive crisis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Jugular vein thrombosis	1 (0.4%)	2 (2.1%)
Orthostatic hypotension	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Phlebitis superficial	1 (0.4%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.12-15 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（19/19）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Secondary hypertension	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Thrombophlebitis superficial	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Venous thrombosis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Embolism venous	0 (0.0%)	1 (1.1%)

Notes: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE that occurs, having been absent before the first dose of study drug or worsened in severity after first dose of study drug, on or after first dose of study drug and up to 30 days after last dose of study drug. AEs collected after 30 days after the last dose of study drug were not considered TEAEs unless they were treatment-related.
Subjects may have more than one event per system organ class and preferred term. At each level of subject summarization, a subject was counted once if he/she reported one or more adverse events.
Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）Table 14.3.1.2

表 2.7.6.12-16 比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 10%以上）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（1/2）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Any TEAE	238 (98.8%)	93 (98.9%)
Gastrointestinal disorders	188 (78.0%)	73 (77.7%)
Nausea	116 (48.1%)	39 (41.5%)
Vomiting	80 (33.2%)	20 (21.3%)
Diarrhoea	70 (29.0%)	34 (36.2%)
Constipation	47 (19.5%)	22 (23.4%)
Stomatitis	40 (16.6%)	18 (19.1%)
Abdominal pain	31 (12.9%)	15 (16.0%)
General disorders and administration site conditions	184 (76.3%)	73 (77.7%)
Pyrexia	92 (38.2%)	42 (44.7%)
Fatigue	67 (27.8%)	18 (19.1%)
Oedema peripheral	51 (21.2%)	22 (23.4%)
Asthenia	34 (14.1%)	10 (10.6%)
Blood and lymphatic system disorders	178 (73.9%)	52 (55.3%)
Anaemia	88 (36.5%)	29 (30.9%)
Febrile neutropenia	81 (33.6%)	26 (27.7%)
Thrombocytopenia	63 (26.1%)	20 (21.3%)
Neutropenia	50 (20.7%)	11 (11.7%)
Infections and infestations	167 (69.3%)	61 (64.9%)
Pneumonia	31 (12.9%)	9 (9.6%)
Investigations	162 (67.2%)	40 (42.6%)
Electrocardiogram QT prolonged	64 (26.6%)	2 (2.1%)
White blood cell count decreased	35 (14.5%)	14 (14.9%)
Platelet count decreased	33 (13.7%)	12 (12.8%)
Alanine aminotransferase increased	32 (13.3%)	4 (4.3%)
Neutrophil count decreased	32 (13.3%)	14 (14.9%)
Weight decreased	27 (11.2%)	5 (5.3%)
Aspartate aminotransferase increased	26 (10.8%)	1 (1.1%)
Blood bilirubin increased	24 (10.0%)	3 (3.2%)

表 2.7.6.12-16 比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 10%以上）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（2/2）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Metabolism and nutrition disorders	149 (61.8%)	54 (57.4%)
Hypokalaemia	77 (32.0%)	25 (26.6%)
Decreased appetite	49 (20.3%)	10 (10.6%)
Hypomagnesaemia	36 (14.9%)	7 (7.4%)
Hypocalcaemia	27 (11.2%)	10 (10.6%)
Hypophosphataemia	23 (9.5%)	10 (10.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	140 (58.1%)	38 (40.4%)
Cough	56 (23.2%)	13 (13.8%)
Dyspnoea	49 (20.3%)	8 (8.5%)
Epistaxis	28 (11.6%)	8 (8.5%)
Oropharyngeal pain	25 (10.4%)	6 (6.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	128 (53.1%)	40 (42.6%)
Rash	36 (14.9%)	9 (9.6%)
Petechiae	27 (11.2%)	6 (6.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	119 (49.4%)	29 (30.9%)
Back pain	26 (10.8%)	9 (9.6%)
Pain in extremity	25 (10.4%)	6 (6.4%)
Nervous system disorders	115 (47.7%)	31 (33.0%)
Headache	52 (21.6%)	16 (17.0%)
Dizziness	36 (14.9%)	10 (10.6%)
Vascular disorders	69 (28.6%)	21 (22.3%)
Hypotension	32 (13.3%)	10 (10.6%)
Psychiatric disorders	52 (21.6%)	25 (26.6%)
Insomnia	22 (9.1%)	13 (13.8%)

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = subjects with an event; N = population size; PT = preferred term; QT = interval between the start of the Q wave and the end of the T wave; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event
Notes: Subjects may have more than one event per system organ class and preferred term. At each level of subject summarization, a subject was counted once if he/she reported one or more adverse events.
Adverse events were coded using the MedDRA dictionary, Version 16.1.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）Table 10.5

表 2.7.6.12-17 副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（1/10）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Subjects with any treatment-related TEAEs	205 (85.1%)	66 (70.2%)
Blood and lymphatic system disorders	116 (48.1%)	35 (37.2%)
Anaemia	60 (24.9%)	20 (21.3%)
Thrombocytopenia	51 (21.2%)	15 (16.0%)
Neutropenia	34 (14.1%)	9 (9.6%)
Febrile neutropenia	32 (13.3%)	16 (17.0%)
Leukopenia	12 (5.0%)	2 (2.1%)
Pancytopenia	7 (2.9%)	3 (3.2%)

表 2.7.6.12-17 副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（2/10）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Bone marrow failure	4 (1.7%)	0 (0.0%)
Thrombocytosis	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Histiocytosis haematophagic	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Increased tendency to bruise	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Leukocytosis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Lymphopenia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Disseminated intravascular coagulation	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Pure white cell aplasia	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Cardiac disorders	14 (5.8%)	6 (6.4%)
Tachycardia	4 (1.7%)	2 (2.1%)
Palpitations	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Angina pectoris	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Atrial fibrillation	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Atrial flutter	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Bundle branch block right	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Cardiac failure	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Cardiomyopathy	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Myocardial infarction	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pericarditis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Sinus bradycardia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Stress cardiomyopathy	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Ventricular extrasystoles	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Ventricular tachycardia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Bradycardia	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Cardiac arrest	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Tricuspid valve disease	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Ear and labyrinth disorders	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Motion sickness	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Deafness	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Eye disorders	10 (4.1%)	5 (5.3%)
Dry eye	3 (1.2%)	1 (1.1%)
Blepharitis	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Photophobia	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Blindness transient	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Lacrimation increased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Ocular icterus	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Periorbital oedema	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Vision blurred	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Visual impairment	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Conjunctival haemorrhage	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Conjunctival hyperaemia	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Conjunctivitis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Retinal haemorrhage	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Gastrointestinal disorders	118 (49.0%)	49 (52.1%)
Nausea	80 (33.2%)	32 (34.0%)
Vomiting	48 (19.9%)	14 (14.9%)
Diarrhoea	30 (12.4%)	24 (25.5%)

表 2.7.6.12-17 副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（3/10）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Abdominal pain	13 (5.4%)	6 (6.4%)
Stomatitis	13 (5.4%)	16 (17.0%)
Constipation	10 (4.1%)	9 (9.6%)
Dyspepsia	9 (3.7%)	4 (4.3%)
Abdominal distension	8 (3.3%)	4 (4.3%)
Abdominal pain upper	6 (2.5%)	0 (0.0%)
Dry mouth	4 (1.7%)	2 (2.1%)
Gingival bleeding	4 (1.7%)	2 (2.1%)
Mouth haemorrhage	4 (1.7%)	0 (0.0%)
Abdominal discomfort	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Flatulence	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Gastrooesophageal reflux disease	3 (1.2%)	2 (2.1%)
Dysphagia	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Gastritis	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Mouth ulceration	2 (0.8%)	2 (2.1%)
Oral pain	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Abdominal pain lower	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Ascites	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Colitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Faecal incontinence	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Frequent bowel movements	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal pain	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Glossodynia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Haematochezia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Haemorrhoids	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Large intestinal obstruction	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Oesophagitis	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Proctalgia	1 (0.4%)	2 (2.1%)
Proctitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Rectal haemorrhage	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Tongue coated	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Tongue ulceration	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Anal fissure	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Aphthous stomatitis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Enterocolitis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Faeces discoloured	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Gingival erythema	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Gingival pain	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Ileus	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Odynophagia	0 (0.0%)	3 (3.2%)
General disorders and administration site conditions	72 (29.9%)	38 (40.4%)
Fatigue	39 (16.2%)	14 (14.9%)
Pyrexia	19 (7.9%)	15 (16.0%)
Oedema peripheral	12 (5.0%)	10 (10.6%)
Asthenia	9 (3.7%)	5 (5.3%)
Pain	7 (2.9%)	2 (2.1%)

表 2.7.6.12-17 副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（4/10）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Chills	4 (1.7%)	2 (2.1%)
Mucosal inflammation	3 (1.2%)	4 (4.3%)
Chest discomfort	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Malaise	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Non-cardiac chest pain	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Chest pain	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Early satiety	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Face oedema	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Facial pain	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Feeling cold	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Mucosal haemorrhage	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Performance status decreased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Catheter site pain	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Hyperpyrexia	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Injection site erythema	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Injection site phlebitis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Multi-organ failure	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Thrombosis in device	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Hepatobiliary disorders	5 (2.1%)	0 (0.0%)
Hyperbilirubinaemia	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Jaundice	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Hepatotoxicity	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Immune system disorders	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Graft versus host disease in intestine	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Graft versus host disease in skin	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hypogammaglobulinaemia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	45 (18.7%)	23 (24.5%)
Sepsis	8 (3.3%)	3 (3.2%)
Neutropenic sepsis	4 (1.7%)	0 (0.0%)
Upper respiratory tract infection	4 (1.7%)	0 (0.0%)
Cellulitis	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Infection	3 (1.2%)	1 (1.1%)
Oral herpes	3 (1.2%)	1 (1.1%)
Skin infection	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Ear infection	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Pneumonia	2 (0.8%)	5 (5.3%)
Pneumonia fungal	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Urinary tract infection	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Anal infection	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Bronchopulmonary aspergillosis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Cytomegalovirus infection	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Device related infection	1 (0.4%)	2 (2.1%)
Enterocolitis infectious	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Folliculitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Gingivitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Influenza	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Klebsiella sepsis	1 (0.4%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.12-17 副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（5/10）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Lobar pneumonia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Nasopharyngitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Oral candidiasis	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Otitis media	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Parotitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pharyngitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pneumonia staphylococcal	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pulpitis dental	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pyelonephritis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Respiratory syncytial virus infection	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Rhinovirus infection	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Soft tissue infection	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Staphylococcal infection	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Tonsillitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Urinary tract infection bacterial	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Vulval cellulitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Anal abscess	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Bacteraemia	0 (0.0%)	3 (3.2%)
Candida sepsis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Enterobacter infection	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Enterococcal infection	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Escherichia bacteraemia	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Escherichia sepsis	0 (0.0%)	2 (2.1%)
Fungal skin infection	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Genital herpes simplex	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Herpes zoster	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Klebsiella infection	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Necrotising fasciitis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Pseudomonal sepsis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Pseudomonas infection	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Septic shock	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Stomatococcal infection	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Streptococcal bacteraemia	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Streptococcal infection	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Streptococcal sepsis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	7 (2.9%)	0 (0.0%)
Contusion	5 (2.1%)	0 (0.0%)
Post procedural haemorrhage	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Subdural haemorrhage	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Investigations	118 (49.0%)	25 (26.6%)
Electrocardiogram QT prolonged	60 (24.9%)	1 (1.1%)
White blood cell count decreased	30 (12.4%)	12 (12.8%)
Neutrophil count decreased	28 (11.6%)	10 (10.6%)
Platelet count decreased	27 (11.2%)	9 (9.6%)
Alanine aminotransferase increased	25 (10.4%)	1 (1.1%)
Aspartate aminotransferase increased	18 (7.5%)	1 (1.1%)
Blood bilirubin increased	17 (7.1%)	2 (2.1%)

表 2.7.6.12-17 副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（6/10）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Blood alkaline phosphatase increased	13 (5.4%)	2 (2.1%)
Lymphocyte count decreased	9 (3.7%)	4 (4.3%)
Weight decreased	8 (3.3%)	2 (2.1%)
C-reactive protein increased	3 (1.2%)	1 (1.1%)
Gamma-glutamyltransferase increased	3 (1.2%)	2 (2.1%)
Bilirubin conjugated increased	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Blood creatinine increased	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Ejection fraction decreased	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Haematocrit decreased	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Liver function test abnormal	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Weight increased	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Blood lactate dehydrogenase abnormal	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Blood lactate dehydrogenase increased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Blood phosphorus increased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Blood potassium decreased	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Blood triglycerides increased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Blood urea increased	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Blood uric acid decreased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Cardiac murmur	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Crystal urine present	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Electrocardiogram QRS complex prolonged	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Electrocardiogram abnormal	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Fibrin D dimer increased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Haemoglobin decreased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hepatic enzyme increased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Human rhinovirus test positive	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Lipase decreased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Lipase increased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Mean cell haemoglobin increased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Mean cell volume increased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Red blood cell count decreased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Transaminases increased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Urinary casts	1 (0.4%)	0 (0.0%)
White blood cells urine positive	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Activated partial thromboplastin time prolonged	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Blood albumin decreased	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Blood fibrinogen decreased	0 (0.0%)	3 (3.2%)
Blood sodium increased	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Clostridium test positive	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Electrocardiogram T wave inversion	0 (0.0%)	1 (1.1%)
International normalised ratio increased	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Neutrophil count increased	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Staphylococcus test positive	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Metabolism and nutrition disorders	59 (24.5%)	29 (30.9%)
Decreased appetite	25 (10.4%)	9 (9.6%)
Hypokalaemia	23 (9.5%)	8 (8.5%)
Hyponatraemia	12 (5.0%)	3 (3.2%)

表 2.7.6.12-17 副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（7/10）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Hypomagnesaemia	9 (3.7%)	5 (5.3%)
Hypophosphataemia	7 (2.9%)	7 (7.4%)
Hypocalcaemia	5 (2.1%)	5 (5.3%)
Hypoalbuminaemia	4 (1.7%)	7 (7.4%)
Hyperglycaemia	3 (1.2%)	3 (3.2%)
Hypertriglyceridaemia	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Alkalosis	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Dehydration	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Hyperkalaemia	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Tumour lysis syndrome	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Hypernatraemia	1 (0.4%)	2 (2.1%)
Hyperuricaemia	1 (0.4%)	2 (2.1%)
Increased appetite	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Metabolic acidosis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Fluid overload	0 (0.0%)	2 (2.1%)
Fluid retention	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Hyperphosphataemia	0 (0.0%)	2 (2.1%)
Hypophagia	0 (0.0%)	2 (2.1%)
Malnutrition	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	21 (8.7%)	6 (6.4%)
Arthralgia	8 (3.3%)	0 (0.0%)
Pain in extremity	6 (2.5%)	1 (1.1%)
Muscle spasms	5 (2.1%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal discomfort	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Myalgia	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Back pain	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Bone pain	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Bursitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Flank pain	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Joint swelling	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Muscle tightness	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Muscle twitching	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Musculoskeletal pain	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Myopathy	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pain in jaw	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal chest pain	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Nervous system disorders	50 (20.7%)	13 (13.8%)
Headache	20 (8.3%)	5 (5.3%)
Dysgeusia	14 (5.8%)	1 (1.1%)
Dizziness	9 (3.7%)	4 (4.3%)
Tremor	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Ageusia	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Paraesthesia	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Polyneuropathy	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Syncope	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Cerebral haemorrhage	1 (0.4%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.12-17 副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（8/10）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Cognitive disorder	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hypersomnia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hypoaesthesia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Lethargy	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Memory impairment	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Migraine	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Neuropathy peripheral	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Parosmia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Peripheral motor neuropathy	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Presyncope	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Somnolence	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Transient ischaemic attack	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Restless legs syndrome	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Psychiatric disorders	9 (3.7%)	4 (4.3%)
Insomnia	5 (2.1%)	0 (0.0%)
Decreased activity	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Anxiety	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Apathy	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Confusional state	1 (0.4%)	3 (3.2%)
Renal and urinary disorders	11 (4.6%)	6 (6.4%)
Renal failure acute	4 (1.7%)	2 (2.1%)
Proteinuria	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Haematuria	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Dysuria	1 (0.4%)	2 (2.1%)
Renal failure	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Chromaturia	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Reproductive system and breast disorders	7 (2.9%)	3 (3.2%)
Vaginal haemorrhage	3 (1.2%)	1 (1.1%)
Menorrhagia	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Genital lesion	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Perineal ulceration	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Vaginal lesion	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Vulvovaginal dryness	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Vulvovaginal pain	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	35 (14.5%)	14 (14.9%)
Dyspnoea	11 (4.6%)	5 (5.3%)
Cough	5 (2.1%)	4 (4.3%)
Epistaxis	5 (2.1%)	2 (2.1%)
Oropharyngeal pain	4 (1.7%)	3 (3.2%)
Dyspnoea exertional	3 (1.2%)	2 (2.1%)
Hypoxia	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Productive cough	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Asthma	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hiccups	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Hypoventilation	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Lung disorder	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Nasal congestion	1 (0.4%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.12-17 副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（9/10）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Pharyngeal erythema	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pharyngeal ulceration	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pleural effusion	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Pleuritic pain	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pneumonitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pulmonary mass	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Respiratory failure	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Rhinorrhoea	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Sinus congestion	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Tachypnoea	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Throat tightness	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Wheezing	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Acute respiratory failure	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Pharyngeal inflammation	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Pneumonia aspiration	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	58 (24.1%)	19 (20.2%)
Rash	10 (4.1%)	5 (5.3%)
Skin lesion	6 (2.5%)	0 (0.0%)
Acute febrile neutrophilic dermatosis	5 (2.1%)	1 (1.1%)
Petechiae	5 (2.1%)	2 (2.1%)
Pruritus	5 (2.1%)	4 (4.3%)
Dry skin	4 (1.7%)	2 (2.1%)
Rash maculo-papular	4 (1.7%)	2 (2.1%)
Erythema	3 (1.2%)	1 (1.1%)
Night sweats	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Rash generalised	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Rash papular	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Skin discolouration	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Skin exfoliation	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Blister	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Blood blister	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Dermatitis acneiform	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Drug eruption	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Ecchymosis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Eczema	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Erythema multiforme	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Erythema nodosum	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hand dermatitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hyperhidrosis	1 (0.4%)	2 (2.1%)
Hyperkeratosis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Nail disorder	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Nail ridging	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Neutrophilic dermatosis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Onychoclasis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Perivascular dermatitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Photosensitivity reaction	1 (0.4%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.12-17 副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（10/10）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Pruritus generalised	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Purpura	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Pyoderma gangrenosum	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Rash erythematous	1 (0.4%)	2 (2.1%)
Rash macular	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Rash pruritic	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Skin atrophy	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Skin hypopigmentation	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Skin ulcer	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Solar dermatitis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Swelling face	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Toxic skin eruption	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Urticaria	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Alopecia	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Dermatitis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Onychomadesis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Vascular disorders	8 (3.3%)	9 (9.6%)
Hypertension	3 (1.2%)	4 (4.3%)
Flushing	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Haematoma	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Hypotension	1 (0.4%)	4 (4.3%)
Pallor	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Secondary hypertension	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Embolism venous	0 (0.0%)	1 (1.1%)

Notes: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE that occurs, having been absent before the first dose of study drug or worsened in severity after first dose of study drug, on or after first dose of study drug and up to 30 days after last dose of study drug. AEs collected after 30 days after the last dose of study drug were not considered TEAEs unless they were treatment-related.
Treatment-related AEs are defined as AEs with relationship to study drug assessed by the Investigator as Definite or Possible.
Subjects may have more than one event per system organ class and preferred term. At each level of subject summarization, a subject was counted once if he/she reported one or more adverse events.
Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）Table 14.3.1.3

表 2.7.6.12-18 比較的よく見られたGrade 3以上の有害事象（いずれかの投与群で5%以上）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（1/2）

Any Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)		Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Any TEAE	238 (98.8%)	211 (87.6%)	93 (98.9%)	74 (78.7%)
Blood and lymphatic system disorders	178 (73.9%)	154 (63.9%)	52 (55.3%)	40 (42.6%)
Anaemia	88 (36.5%)	72 (29.9%)	29 (30.9%)	27 (28.7%)
Febrile neutropenia	81 (33.6%)	74 (30.7%)	26 (27.7%)	20 (21.3%)
Thrombocytopenia	63 (26.1%)	58 (24.1%)	20 (21.3%)	20 (21.3%)

表 2.7.6.12-18 比較的よく見られたGrade 3以上の有害事象（いずれかの投与群で5%以上）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（2/2）

Any Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)		Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Neutropenia	50 (20.7%)	48 (19.9%)	11 (11.7%)	10 (10.6%)
Leukopenia	13 (5.4%)	13 (5.4%)	2 (2.1%)	2 (2.1%)
General disorders and administration site conditions	184 (76.3%)	32 (13.3%)	73 (77.7%)	11 (11.7%)
Fatigue	67 (27.8%)	12 (5.0%)	18 (19.1%)	1 (1.1%)
Infections and infestations	167 (69.3%)	108 (44.8%)	61 (64.9%)	32 (34.0%)
Pneumonia	31 (12.9%)	22 (9.1%)	9 (9.6%)	7 (7.4%)
Sepsis	22 (9.1%)	21 (8.7%)	5 (5.3%)	4 (4.3%)
Investigations	162 (67.2%)	81 (33.6%)	40 (42.6%)	26 (27.7%)
White blood cell count decreased	35 (14.5%)	29 (12.0%)	14 (14.9%)	13 (13.8%)
Platelet count decreased	33 (13.7%)	29 (12.0%)	12 (12.8%)	12 (12.8%)
Neutrophil count decreased	32 (13.3%)	29 (12.0%)	14 (14.9%)	14 (14.9%)
Metabolism and nutrition disorders	149 (61.8%)	52 (21.6%)	54 (57.4%)	15 (16.0%)
Hypokalaemia	77 (32.0%)	28 (11.6%)	25 (26.6%)	8 (8.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	140 (58.1%)	24 (10.0%)	38 (40.4%)	11 (11.7%)
Dyspnoea	49 (20.3%)	12 (5.0%)	8 (8.5%)	5 (5.3%)

AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of subjects with an event; N = population size; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event; WBC = white blood cell.
Notes: For each SOC and PT, a subject was counted once, at the maximum severity, if he/she reported one or more AEs. AEs were coded using MedDRA Version 16.1.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）Table 10.7

表 2.7.6.12-19 死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（1/2）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Subjects with any TEAEs with an Outcome of Death[a]	36 (14.9%)	11 (11.7%)
Infections and infestations	16 (6.6%)	5 (5.3%)
Pneumonia	7 (2.9%)	1 (1.1%)
Lung infection	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Sepsis	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Septic shock	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Bronchopulmonary aspergillosis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Neutropenic sepsis	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Pneumococcal sepsis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Necrotising fasciitis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Pneumonia fungal	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Nervous system disorders	6 (2.5%)	1 (1.1%)
Haemorrhage intracranial	4 (1.7%)	1 (1.1%)
Cerebral haemorrhage	2 (0.8%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.12-19 死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（2/2）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (1.7%)	2 (2.1%)
Lung disorder	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Pulmonary embolism	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Respiratory distress	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Respiratory failure	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pneumonia aspiration	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Blood and lymphatic system disorders	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Disseminated intravascular coagulation	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Leukocytosis	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Thrombocytopenia	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Cardiac failure	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Myocardial infarction	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Acute myocardial infarction	0 (0.0%)	1 (1.1%)
General disorders and administration site conditions	2 (0.8%)	1 (1.1%)
Multi-organ failure	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Performance status decreased	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Immune system disorders	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Graft versus host disease in intestine	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Renal failure acute	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Subdural haemorrhage	0 (0.0%)	1 (1.1%)

eCRF = electronic case report form; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of subjects with an event; N = population size; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a: Number of subjects with TEAE with an outcome of death derives from the TEAE page of the eCRF.
Notes: Subjects may have more than one event per SOC and PT. At each level of subject summarization, a subject was counted once if he/she reported one or more adverse events. Adverse events were coded using the MedDRA dictionary Version 16.1.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）Table 10.10

表 2.7.6.12-20 比較的よく見られた重篤な有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（1/2）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Subjects with any Serious TEAE	168 (69.7%)	37 (39.4%)
Infections and infestations	101 (41.9%)	21 (22.3%)
Pneumonia	22 (9.1%)	3 (3.2%)
Sepsis	16 (6.6%)	4 (4.3%)
Neutropenic sepsis	7 (2.9%)	2 (2.1%)
Cellulitis	6 (2.5%)	0 (0.0%)
Urinary tract infection	6 (2.5%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.12-20 比較的よく見られた重篤な有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験（2/2）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Septic shock	5 (2.1%)	1 (1.1%)
Upper respiratory tract infection	5 (2.1%)	0 (0.0%)
Escherichia sepsis	2 (0.8%)	3 (3.2%)
Pneumonia fungal	3 (1.2%)	2 (2.1%)
Blood and lymphatic system disorders	66 (27.4%)	9 (9.6%)
Febrile neutropenia	50 (20.7%)	9 (9.6%)
Anaemia	6 (2.5%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	19 (7.9%)	1 (1.1%)
Nausea	5 (2.1%)	0 (0.0%)
Vomiting	5 (2.1%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	16 (6.6%)	2 (2.1%)
Haemorrhage intracranial	5 (2.1%)	2 (2.1%)
Syncope	5 (2.1%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	15 (6.2%)	3 (3.2%)
Pyrexia	8 (3.3%)	2 (2.1%)
Renal and urinary disorders	9 (3.7%)	0 (0.0%)
Renal failure acute	6 (2.5%)	0 (0.0%)
Investigations	9 (3.7%)	0 (0.0%)
Electrocardiogram QT prolonged	5 (2.1%)	0 (0.0%)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of subjects with an event; N = population size; PT = preferred term; QT = interval between the start of the Q wave and the end of the T wave; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: A TEAE is defined as an AE that occurs, having been absent before the first dose of study drug or worsened in severity after first dose of study drug, on or after first dose of study drug and up to 30 days after the last dose of study drug. AEs collected after 30 days after the last dose of study drug were not considered TEAEs unless they were treatment-related. Subjects may have more than one event per SOC and PT. At each level of subject summarization, a subject was counted once if he/she reported 1 or more AEs. AEs were coded using MedDRA Version 16.1.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）Table 10.11

表 2.7.6.12-21 比較的よく見られた試験治療の中止に至った有害事象（いずれかの投与群で 2 名以上）（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験

Preferred Term	Quizartinib Monotherapy (N = 241) n (%)	Salvage Chemotherapy (N = 94) n (%)
Subjects with any TEAEs associated with study drug discontinuation	44 (18.3%)	1 (1.1%)
Pneumonia	6 (2.5%)	0 (0.0%)
Graft versus host disease in intestine	3 (1.2%)	0 (0.0%)
Haemorrhage intracranial	3 (1.2%)	1 (1.1%)
Blood bilirubin increased	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Electrocardiogram QT prolonged	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Febrile neutropenia	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Leukocytosis	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Pyrexia	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Renal failure acute	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Sepsis	2 (0.8%)	0 (0.0%)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of subjects with an event;

N = population size; PT = preferred term; QT = interval between the start of the Q wave and the end of the T wave; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: Subjects may have more than 1 event per PT. At each level of subject summarization, a subject was counted once if he/she reported 1 or more AEs.
AEs were coded using the MedDRA dictionary, Version 16.1.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）Table 10.12

表 2.7.6.12-22 注目すべき有害事象の発現被験者数（安全性解析対象集団）: AC220-007 試験

AESI Category	Quizartinib Monotherapy (N = 241)				Salvage Chemotherapy (N = 94)			
	TEAE n (%)	Serious n (%)	Study Drug Discont-inuation n (%)	Death Outcome n (%)	TEAE n (%)	Serious n (%)	Study Drug Discont-inuation n (%)	Death Outcome n (%)
Subjects with any 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%)
Torsade de Pointes/QT prolongation (SMQ)	74 (30.7%)	5 (2.1%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)	7 (7.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cardiac arrhythmias	29 (12.0%)	5 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	10 (10.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hepatic disorders	77 (32.0%)	5 (2.1%)	5 (2.1%)	0 (0.0%)	15 (16.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infection	185 (76.8%)	131 (54.4%)	17 (7.1%)	16 (6.6%)	68 (72.3%)	27 (28.7%)	0 (0.0%)	5 (5.3%)
Hemorrhages	119(49.4%)	19 (7.9%)	8 (3.3%)	7 (2.9%)	36 (38.3%)	3 (3.2%)	1 (1.1%)	2 (2.1%)
Cardiac failure	4 (1.7%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of subjects with an event; N = population size; PT = preferred term; QT = interval between the start of the Q wave and the end of the T wave; SAP = Statistical Analysis Plan; SMQ = Standardized MedDRA Query; SOC = system organ class;
TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: A TEAE is defined as an AE that occurs, having been absent before the first dose of study drug or worsened in severity after the first dose of study drug, on or after first dose of study drug and up to 30 days after the last dose of study drug. AEs collected 30 days after the last dose of study drug were not considered TEAEs unless they were treatment-related. Subjects may have more than 1 event per category of interest and PT. At each level of subject summarization, a subject was counted once if he/she reported 1 or more AEs.
AEs were coded using MedDRA Version 16.1. AEs of special interest are defined by selecting specific SMQ or SOC, and/or PTs as defined in the SAP.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）Table 10.15

AC220-007 試験 死亡の叙述

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群			
10260[redacted]	6[redacted]	女性	白人	キザルチニブ			
有害事象							
報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	重篤の区分	転帰	因果関係
その他の胃腸障害、移植片対宿主病	腸管移植片対宿主病	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（57 日間）	Grade 5	死亡、重篤	死亡、入院又は入院期間の延長	死亡	関連の可能性あり

被験者番号 10260[redacted] の被験者（6[redacted] 歳白人女性）は、20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日に急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia: AML）（分類不明）と診断された。AML の初回治療後 6 ヵ月以内に再発し、地固め療法の造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation: HSCT）は受けていなかった。ベースラインの米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）パフォーマンスステータス（performance status: PS）は 1 であった。関連する既往歴は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、腸憩室、疲労、胆石症、胃炎、高血圧、痔核、及び菌血症であった。

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日（Day 1）に、キザルチニブ塩酸塩 30 mg 投与を開始した。

[redacted]月[redacted] 日（Day 6）に、非重篤な Grade 1 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が発現した。この事象は注目すべき有害事象であった。被験者は組み入れ時にアルカリホスファターゼ（ALP）が高値であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。事象発現時、身体所見及び他の臨床検査値を含め追加の臨床詳細情報は報告されなかった。この事象による治験薬の措置はなかった。また、有害事象に対する処置もなかった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は[redacted]月[redacted] 日（Day 8）に消失した。[redacted]月[redacted] 日（Day 9）のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 53 U/L（基準値上限［upper limit of normal: ULN］の 1.1 倍; 基準値範囲: 0～48 U/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び総ビリルビンは基準値範囲内、並びに ALP は 218 U/L（ULN の 1.7 倍; 基準値範囲: 20～125 U/L）であった。事象発現前 30 日以内に投与されていた医薬品は次のとおりであったが、いずれも事象発現前に中止していた: アムロジピン（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日［Day −122］開始)、オーグメンチン（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日［Day −28］開始)、アロプリノール及びナイスタチン（いずれも 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日［Day −7］開始)、並びにヒドロコルチゾン（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日［Day −2］開始)。事象発現時の被験者は次の関連する併用薬を投与されていた: ファモチジン（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日［Day −135］開始)、プレドニゾロン酢酸エステル（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日［Day −42］開始)、及びトリアムシノロン（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日［Day 2］開始)。アムロジピンは血清酵素の増加及びまれではあるが急性肝障害を引き起こすことが知られている。ファモチジン、アロプリノール、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、及びトリアムシノロンも肝障害を引き起こすことが知られている。オーグメンチン及びナイスタチ

ンは薬剤性肝障害を引き起こす可能性がある。

[redacted]月[redacted]日（Day 16）に、治験実施計画書の規定に従い（Fridericia の式を用いて補正された QT 間隔［Corrected QT interval using the Fridericia's formula: QTcF］の延長が認められなかったことから）、治験薬の投与量がキザルチニブ塩酸塩 60 mg に増量された。同日、非重篤な Grade 3 の貧血が発現した。ヘモグロビン値は 7.8 g/dL（基準値範囲不明）であった。貧血の治療のため濃厚赤血球 2 単位が輸血された。

[redacted]月[redacted]日（Day 29）に、非重篤な Grade 1 の心電図 QT 延長が発現した。この事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、キザルチニブ塩酸塩 60 mg を投与していた。治験薬投与前ベースラインの心電図検査では、平均 QTcF は 410.3 msec、平均心拍数は 73.3 拍／分であった。事象発現時、治験薬服用前の心電図検査では、平均 QTcF は 449.8 msec（30 msec 以上のベースラインからの変化）及び平均心拍数は 64.2 拍／分、治験薬服用 2 時間後では平均 QTcF は 446.3 msec（ベースラインからの変化は 30 msec 以上）及び心拍数は 69.3 拍／分であった。臨床検査値は、カルシウム 2.10 mmol/L（基準値範囲: 2.12～2.56 mmol/L）で、カリウム及びマグネシウムは基準値範囲内であった。この事象による治験薬の措置はなかった。また、有害事象に対する処置もなかった。心電図 QT 延長は同日に消失した。事象発現時、関連する併用薬は投与されていなかった。

[redacted]月[redacted]日（Day 57）に、Grade 3 の失神が発現した。事象発現時、キザルチニブ塩酸塩 60 mg を投与していた。本事象は、重篤な有害事象、医学的に重要な事象であり、注目すべき有害事象であった。同日、被験者は床に倒れているのが発見された。被験者は視線が固定し、瞬きをしていなかった。その後、被験者の身体が硬直した。被験者は、2 分経たずに大汗をかいた状態で意識を取り戻した。同日、被験者は予定どおり実施医療機関に来院した。被験者は頭痛及び浮動性めまいの発現を否定した。造影剤を使用せず実施した頭部コンピュータ断層撮影で頭蓋内に急性の異常がないことが確認された。臨床検査値は、ヘモグロビン値 70 g/L（基準値範囲: 111～155 g/L）、好中球数 0.42 × 10^9/L（基準値範囲: 1.8～8 × 10^9/L）、白血球数 1.2 × 10^9/L（基準値範囲: 3.8～10.8 × 10^9/L）、及び血小板数 32 × 10^9/L（基準値範囲: 130～400 × 10^9/L）であり、治験薬服用前の心電図検査での平均 QTcF は 446.7 msec（30 msec 以上のベースラインからの変化）、治験薬服用 2 時間後の心電図検査での平均 QTcF は 441 msec（30 msec 以上のベースラインからの変化）であった。平均心拍数は治験薬服用前で 73 拍／分、治験薬服用 2 時間後で 74 拍／分であった。この事象による治験薬の措置はなかった。また、有害事象に対する処置もなかった。失神は同日に消失した。事象発現時、原因となり得る併用薬は投与されていなかった。

[redacted]月[redacted]日（Day 68）に、HSCT 実施のため治験薬の投与が中断された。被験者は濃厚赤血球輸血を[redacted]月[redacted]日（Day 71）まで継続した。[redacted]月[redacted]日（Day 73）に貧血は消失した。

[redacted]月[redacted]日（Day 81）に、ヒト白血球抗原（human leukocyte antigen: HLA）適合血縁者同種 HSCT を実施した。[redacted]月[redacted]日（Day 187）、投与量をキザルチニブ塩酸塩 30 mg に減量して治験薬の投与を再開した。同日、下痢が発現した。被験者の便は、非粘液性で、血便排泄及びメレナはなかった。[redacted]月[redacted]日（Day 188）に、悪心、嘔吐、間欠的な腹部の筋けいれん、及

び疲労が発現した。悪心は、生姜、ファモチジン、及びパロノセトロン塩酸塩によって解消した。被験者は過去 4 ヵ月間で 18 ポンド体重が減少していた。同日、腹部超音波検査を実施し、超音波画像で胆嚢炎はなかったが、胆石症が確認された。胆管の拡張はなかった。[redacted]月[redacted]日（Day 192）に、Grade 5 の腸管移植片対宿主病が発現した。事象発現時、キザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。この事象は、入院が必要な重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象であり、死亡に至った。下痢、悪心、及び嘔吐は継続していた。入院時のバイタルサインは、36.8°C、呼吸数 18 回／分、心拍数 98 拍／分、及び血圧 138/63 mmHg で、酸素飽和度は 97%であった。臨床検査値はヘモグロビン値（11.9 g/dL［基準値範囲: 12.1～15.1 g/dL］）を除き、すべて基準値範囲内であった。被験者は、下痢に対してロペラミド 2 mg／2 時間頓用が投与された。治験薬の投与は HSCT 及び腸管移植片対宿主病のために中止されたことから、キザルチニブ塩酸塩 30 mg の最終投与は Day 192* となった。[redacted]月[redacted]日（Day 193）、臨床検査値はカリウム 3.0 mmol/L（基準値範囲: 3.3～4.9 mmol/L）、クレアチニン 0.56 mg/dL（基準値範囲: 0.60～1.10 mg/dL）、ヘモグロビン値 10.2 g/dL、ヘマトクリット値 31.0%（基準値範囲: 36.1%～44.3%）、及び血小板数 135 K/cumm（基準値範囲: 140～440 K/cumm）であった。[redacted]月[redacted]日（Day 194）に、小腸及び結腸の生検によって移植片対宿主病（graft versus host disease: GVHD）が確認された。[redacted]月[redacted]日（Day 198）に、外科病理学の結果から十二指腸及び結腸の GVHD と診断された。腸内病原菌培養の結果はすべて陰性であった。腸管移植片対宿主病は、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 30 mg 1 日 1 回、30 mg 1 日 2 回、及び 50 mg、30 mg、20 mg、及び 15 mg 12 時間ごと、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル 2 mg 1 日 4 回、ブデソニド 3 mg 1 日 3 回、オクトレオチド 500 µg 1 日 3 回、オクトレオチド 500 µg 1 日 4 回、オクトレオチド 100 µg 8 時間ごと、タクロリムス 0.3 mg、0.4 mg、0.5 mg 1 日 1 回、ルキソリチニブ 5 mg、10 mg 1 日 2 回、及びプレドニゾン 15 mg 1 日 2 回で治療された。下痢は継続しており、悪心及び嘔吐は緩やかに改善していると報告された。[redacted]月[redacted]日（Day 248）に、腸管移植片対宿主病のため死亡した。剖検は実施されなかった。腸管移植片対宿主病発現時、被験者はバラシクロビル塩酸塩（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day −47］開始）を併用していた。バラシクロビルは比較的よく悪心を引き起こす。

治験責任医師は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、心電図 QT 延長、失神、及び腸管移植片対宿主病は治験薬と関連の可能性ありと判定した。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群
11010[redacted]	5[redacted]	女性	アジア人	キザルチニブ

有害事象							
報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	重篤の区分	転帰	因果関係
脳内出血	脳出血	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（3 日間）	Grade 5	死亡、重篤	死亡、入院又は入院期間の延長	死亡	関連の可能性あり

被験者番号 11010[redacted] の被験者（5[redacted] 歳アジア人女性）は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に AML（分類不明）と診断された。AML の初回治療後 6 ヵ月以内に再発し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に地固め療法の HSCT を受けていた。ベースラインの ECOG PS は 0 であった。関連する既往歴は、サイトメガロウイルス感染、好中球減少症、及び血小板減少症であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に、キザルチニブ塩酸塩 30 mg 投与を開始した。同日の臨床検査値は、ヘモグロビン値 81 g/L（基準値範囲: 120～156 g/L）、好中球数 3.57 × 10^9/L（基準値範囲: 1.8～8 × 10^9/L）、白血球数 35.7 × 10^9/L（基準値範囲: 3.8～10.8 × 10^9/L）、及び血小板数 48 × 10^9/L（基準値範囲: 130～400 × 10^9/L）であった。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 10）に、非重篤な Grade 4 の血小板減少症（血小板数 40 × 10^9/L［基準値範囲: 130～400 × 10^9/L］）を発現し、本事象は被験者の死亡時まで継続していた。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 29）に、非重篤な Grade 1 の処置後出血（血小板減少症及び骨髄生検による二次性出血）を発現した。この事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 60 mg を投与していた。また、非重篤な Grade 4 の好中球減少症も併発していた。臨床検査値は、好中球数 0.09 × 10^9/L（基準値範囲: 1.8～8 × 10^9/L）及び血小板数 9 × 10^9/L であった。キザルチニブの投与に変更はなかった。被験者は血小板減少症の発現日に血小板 1 単位の輸血を受けた。処置後出血は発現日と同日に消失した。好中球減少症は被験者の死亡時まで継続していた。処置後出血の発現時、被験者は以下を併用していた: バラシクロビル塩酸塩（20[redacted] 年 [redacted] 月開始）、Bactrim（20[redacted] 年 [redacted] 月開始）、及びアモキシシリン・クラブラン酸カリウム配合剤（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 5］開始）。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 97）に、非重篤な Grade 2 の RS ウイルス感染が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。RS ウイルス感染によるキザルチニブの投与の変更はなかった。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 111）に、非重篤な Grade 1 の喀血が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 113）、血小板数 38 × 10^9/L であった。キザルチニブの投与量に変更はなかった。本事象に関する身体所見及び診断検査結果は報告されていない。被験者は血小板減少症に対して複数回の血小板輸血を受けていた。RS ウイルス感染は、アジスロマイシン（投与量及び投与回数不明）、セフトリアキソン 2 g 1 日 1 回、アセトアミノフェン 325 mg 頓用、及びコデイン 15 mg 頓用で治療された。RS ウイルス感染は 20[redacted] 年 [redacted] 月（詳細日不明）に、喀血は [redacted] 月 [redacted] 日（Day 124）に消

失した。RS ウイルス感染及び喀血の発現時、被験者は以下を併用していた: バラシクロビル塩酸塩（20[redacted] 年 [redacted] 月開始）、Bactrim（20[redacted] 年 [redacted] 月開始）、及びアモキシシリン・クラブラン酸カリウム配合剤（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 5］開始）。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 129）に、非重篤な Grade 2 のインフルエンザが発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。身体所見及び関連する臨床検査結果は提供されなかった。キザルチニブの投与に変更はなかった。インフルエンザはオセルタミビルリン酸塩 25 mg 1 日 2 回投与で治療され、[redacted] 月 [redacted] 日（Day 156）に消失した。事象発現時、関連する併用薬は投与されていなかった。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 237）に、非重篤な Grade 1 の（両側の腕と脚）点状出血が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 251）、被験者の血小板数は 39×10^9/L であった。身体所見及び他の臨床検査値を含め追加の臨床詳細情報は報告されなかった。点状出血によるキザルチニブの投与の措置はなかった。点状出血に対する処置はなかった。被験者は血小板減少症のため複数回の血小板輸血をされていた。本事象は被験者の死亡時まで継続していた。点状出血発現時、被験者は以下を併用していた: バラシクロビル塩酸塩（20[redacted] 年 [redacted] 月開始）、Bactrim（20[redacted] 年 [redacted] 月開始）、及びアモキシシリン・クラブラン酸カリウム配合剤（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 5］開始）。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 373）に、非重篤な Grade 3 の発熱性好中球減少症が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。本事象発現時の臨床検査値は報告されなかった。キザルチニブの投与に変更はなかった。アセトアミノフェン 325 mg 頓用で治療された。さらに、感染予防のため、[redacted] 月 [redacted] 日（Day 374）から [redacted] 月 [redacted] 日（Day 375）までセフトリアキソン 2 g 1 日 1 回及び [redacted] 月 [redacted] 日（Day 377）から [redacted] 月 [redacted] 日（Day 378）までセフトリアキソン 2 g 1 日 1 回が投与された。本事象は被験者の死亡時まで継続していた。発熱性好中球減少症の発現時、被験者は以下を併用していた: バラシクロビル塩酸塩（20[redacted] 年 [redacted] 月開始）、Bactrim（20[redacted] 年 [redacted] 月開始）、及びアモキシシリン・クラブラン酸カリウム配合剤（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 5］開始）。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 379）に、Grade 5 の頭蓋内出血が発現した。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。本事象は入院が必要であったため重篤な有害事象で、注目すべき有害事象でもあった。同日、被験者は発熱並びに胸部及び左下肢の疼痛を伴う 1 週間の不調感を訴えた後入院した。その後、左側の脱力及び不明瞭発語が認められた。検査により、左側の顔面、腕、及び脚に不全片麻痺が認められた。頭部のコンピュータ断層撮影で右前頭部の頭蓋内出血が確認された。恐らく低血小板に関連したものであった。軽度の周囲の浮腫及び mass effect を伴った原発の急性血腫である右側脳基底核内の減弱が増加した領域が認められ、くも膜下及び脳室の拡張が認められた。臨床検査値は以下のとおりであった: 白血球数 0.4×10^9/L（基準値範囲: 4.0～11.0×10^9/L）、ヘモグロビン値 91 g/L（基準値範囲: 120～155 g/L）、及び血小板数 26×10^9/L（基準値範囲: 150～400×10^9/L）。治療には血小板輸血が含まれた。本事象のためキザルチニブの投与は中止され、最終投与日は [redacted] 月 [redacted] 日（Day 379）

であった。[redacted]月[redacted]日（Day 381）に、死亡した。事象発現時、被験者は以下を併用していた: バラシクロビル塩酸塩（20[redacted]年[redacted]月開始）、Bactrim（20[redacted]年[redacted]月開始）、及びアモキシシリン・クラブラン酸カリウム配合剤（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 5］開始）。

治験責任医師は、術後出血、RS ウイルス感染、インフルエンザ、点状出血、発熱性好中球減少症、及び頭蓋内出血は治験薬との関連の可能性あり、喀血は関連なしと判定した。

治験依頼者は、因果関係について喀血は治験薬との関連なし、発熱性好中球減少症は関連ありで治験責任医師に同意する。しかし、術後出血、RS ウイルス感染、インフルエンザ、点状出血、及び頭蓋内出血と治験薬との因果関係は治験責任医師に同意せず、これらの事象は原疾患が原因と判断した。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群			
20010[redacted]	7[redacted]	女性	不明	キザルチニブ			
有害事象							
報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	重篤の区分	転帰	因果関係
全身状態低下	活動状態低下	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（1 日間）	Grade 5	死亡、重篤	死亡	死亡	関連の可能性あり

被験者番号 20010[redacted] の被験者（7[redacted]歳女性）は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に AML（分類不明）と診断された。AML の初回治療後 6 ヵ月以内に再発し、地固め療法の HSCT は受けていなかった。ベースラインの ECOG PS は 2 であった。関連する既往歴は、大動脈炎及び高コレステロール血症であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に、キザルチニブ塩酸塩 30 mg 投与を開始した。[redacted]月[redacted]日（Day 8）の臨床検査値は、ヘモグロビン 115 g/dL（基準値範囲: 111～155 g/L）、白血球数 0.6 × 10^9/L（基準値範囲: 3.8～10.8 × 10^9/L）、好中球数 0.04 × 10^9/L（基準値範囲: 1.8～8.0 × 10^9/L）、及び血小板数 8.0 × 10^9/L（基準値範囲: 130～400 × 10^9/L）であった。

[redacted]月[redacted]日（Day 10）に、Grade 3 の発熱性好中球減少症が発現した。入院が必要であったため本事象は重篤な有害事象であり、注目すべき有害事象でもあった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。 Day 10* に、体温 39°C を伴った発熱性好中球減少症のため入院した。臨床検査値は、白血球数 0.37 g/L（基準値範囲: 4.00～10.50 g/L）、血小板数 51 g/L（基準値範囲: 150～450 g/L）、及びヘモグロビン値 10.4 g/dL（基準値範囲: 12.5～16.0 g/dL）であった。[redacted]月[redacted]日（Day 28）の臨床検査値は好中球数 0.45 × 10^9/L 及び白血球数 1.0 × 10^9/L であった。発熱性好中球減少症はタゾバクタム／ピペラシリン 4 g 1 日 3 回及びバンコマイシン塩酸塩 2 g 1 日 1 回で治療された。[redacted]月[redacted]日（Day 29）に発熱性好中球減少症は消失した。臨床検査値は白血球数 0.92 g/L で、被験者は同日退院した。本事象発現時、被験者はプレドニゾン（20[redacted]年[redacted]月開始）及びポサコナゾール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 3］開始）を併用していた。

スクリーニング時（[redacted]月[redacted]日［Day −20］）の心電図検査結果は心拍数 65 拍／分及び QTcF

448.7 msec であった。[redacted]月[redacted]日（Day 10）に、非重篤な Grade 2 の低カリウム血症が発現した。塩化カリウム 200 mg 1 日 3 回で治療された。[redacted]月[redacted]日（Day 15）に、Grade 1 の心電図 QT 延長が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。[redacted]月[redacted]日（Day 15）治験薬服用 2 時間後の心電図は、心拍数 55.7 拍／分及び QTcF 465.3 msec であった。同日の臨床検査値は、好中球数 0.09 × 10^9/L、白血球数 0.6 × 10^9/L、カルシウム 2.08 mmol/L（基準値範囲: 2.12～2.56 mmol/L）、マグネシウム 0.86 mmol/L（基準値範囲: 0.6～1 mmol/L）、及びカリウム 3.8 mmol/L（基準値範囲: 3.5～5.3 mmol/L）であった。本事象に対する治療はなかった。キザルチニブの投与に変更はなかった。心電図 QT 延長は[redacted]月[redacted]日（Day 15）に消失した。本事象発現時、被験者は QT 間隔を延長することが知られている以下の医薬品を併用していた: ポサコナゾール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 3］～[redacted]月[redacted]日［Day 40］）、オンダンセトロン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 29］～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 48］）、フルコナゾール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 44］～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 63］）、及びクロルプロマジン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 40］～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 49］）。

[redacted]月（詳細日不明）、Grade 1 の真菌感染が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。身体所見などのさらに詳細な臨床情報は報告されなかった。真菌感染はフシジン酸、ポサコナゾール 5 mL 1 日 3 回、エコナゾール適量 1 日 2 回、及びフルコナゾール 400 mg 1 日 1 回で治療された。この事象によるキザルチニブ投与の変更はなかった。事象発現時、被験者はタゾバクタム／ピペラシリン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 10］開始）及び Primaxin®（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 37］開始）を併用投与していた。

[redacted]月[redacted]日（Day 28）に、Grade 2 の心電図 QT 延長が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。同日の心電図検査結果は、心拍数 65.3 拍／分、QTcF 493.7 msec でベースラインからの変化は 60 msec 以上であった。臨床検査値は、カルシウム 2.02 mmol/L、マグネシウム 0.76 mmol/L、及びカリウム 3.4 mmol/L であった。心電図 QT 延長に対する治療はなかった。本事象によるキザルチニブ投与の変更はなかった。心電図 QT 延長は、[redacted]月[redacted]日（Day 28）に、低カリウム血症は[redacted]月[redacted]日に消失した。被験者は心電図 QT 延長発現時に塩化カリウム（[redacted]月[redacted]日［Day 11］開始）が投与されていた。また、被験者は QT 間隔を延長することが知られている以下の医薬品を併用していた: ポサコナゾール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 3］～[redacted]月[redacted]日［Day 40］）、オンダンセトロン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 29］～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 48］）、フルコナゾール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 44］～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 63］）及びクロルプロマジン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 40］～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 49］）。

[redacted]月[redacted]日（Day 35）に、Grade 3 の発熱性好中球減少症が発現した。入院が必要であったことから重篤な有害事象であり、また、注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。被験者は、発熱（体温 38°C）を伴い入院した。臨床検査値は、白血球数 0.88 g/L、ヘモグロビン値 7.4 g/dL、血小板数 60 g/L、及び C-

反応性タンパク 122 mg/L（基準値範囲: 0～6 mg/L）であった。好中球数は報告されなかった。尿培養はセフォキシチン及びertapenumに感受性のある多剤耐性*Klebsiella pneumoniae*陽性であった。発熱性好中球減少症は、アシクロビル 350 mg 1 日 1 回、タゾバクタム／ピペラシリン 4 g 1 日 3 回、Primaxin 1 g 1 日 1 回、ゲンタマイシン硫酸塩 400 mg 1 日 1 回、プレドニゾン 20 mg 1 日 1 回、及びフルコナゾールで治療された。キザルチニブの投与は、発熱性好中球減少症のため[redacted]月[redacted]日（Day 36）に中断された。[redacted]月[redacted]日（Day 42）の臨床検査値は、好中球数 0.30×10^9/L 及び白血球数 0.8×10^9/L であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 50）に、投与量をキザルチニブ塩酸塩 20 mg に減量して再開した。同日の心電図検査結果は心拍数 72 拍／分及び QTcF 445 msec であった。

[redacted]月[redacted]日（Day 58）に、被験者の体温は 38.2°C となった。同日の臨床検査値は好中球数 0.34 g/L（基準値範囲: 1.8～8 g/L）及び白血球数 0.56 g/L（基準値範囲: 3.8～10.8 g/L）であった。[redacted]月[redacted]日（Day 59）に発熱性好中球減少症は消失した。被験者の体温は 37.6°C で、同日退院した。被験者は同事象発現時にポサコナゾール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 3］開始）が投与されていた。事象発現前 30 日以内に被験者はバンコマイシン塩酸塩（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 19］開始）を使用していたが、事象発現前に中止していた。

[redacted]月[redacted]日（Day 63）に、Grade 2 の意識レベルの低下が発現した。入院が必要であったため重篤な有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 20 mg を投与していた。[redacted]月[redacted]日（Day 63）、被験者は覚醒の障害のため入院した。被験者は重度の嘔吐のためのクロラゼプ酸二カリウムを使用し、過量投与であった。身体所見及び他の臨床検査値を含め追加の臨床詳細情報は報告されなかった。意識レベルの低下はフルマゼニル 0.2 mg 1 日 1 回で治療された。本事象によるキザルチニブ投与の変更はなかった。[redacted]月[redacted]日（Day 64）に意識レベルの低下は消失し、同日退院した。事象発現前 30 日以内に被験者は以下の医薬品を使用していたが、事象発現前に中止していた: ケタミン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 39］開始）。事象発現時、被験者は以下を併用していた: クロラゼプ酸二カリウム（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 49］開始）、ゾルピデム酒石酸塩（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 23］開始）、モルヒネ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 36］開始）、及びハロペリドール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 49］開始）。

[redacted]月[redacted]日（Day 65）の臨床検査結果は、白血球数 0.62×10^3/mm^3（基準値範囲: 3.8～9.1×10^3/mm^3）、赤血球数 3.31×10^6/mm^3（基準値範囲: 3.84～5.12×10^6/mm^3）、ヘモグロビン値 10.1 g/dL（基準値範囲: 11.8～15.0 g/dL）、ヘマトクリット値 29%（基準値範囲: 35%～45%）、及び血小板 28×10^3/mm^3（基準値範囲: 177～379×10^3/mm^3）であった。

[redacted]月[redacted]日（Day 77）に、Grade 5 の活動状態低下が発現した。転帰が死亡のため重篤な有害事象であり、投与中止に至った有害事象でもあった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 20 mg を投与していた。身体所見及び他の臨床検査値を含め追加の臨床詳細情報は報告されなかった。本事象に対する治療は報告がなかった。活動状態低下で[redacted]月[redacted]日（Day 77）に自宅で死亡した。キザルチニブ塩酸塩 20 mg の最終投与日は同日であった。真菌感染は死亡時まで継続していた。事象発現時、被験者は以下を併用していた: プレドニゾン（20[redacted]年[redacted]月開始）、lercanidipine（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 24］開始）、塩酸メトクロプラミド（20[redacted]

年 月 日［Day 24］開始)、モルヒネ（20 年 月 日［Day 36］開始)、Primaxin（20 年 月 日［Day 37］開始)、ハロペリドール（20 年 月 日［Day 49］開始)、及びアシクロビル（20 年 月 日［Day 63］開始)。事象発現前 30 日以内に被験者は以下の医薬品を使用していたが、事象発現前に中止していた: ケタミン（20 年 月 日［Day 38］開始)、並びにミアンセリン及びオンダンセトロン (いずれも 20 年 月 日［Day 42］)。

治験責任医師は、すべての発熱性好中球減少症、すべての心電図 QT 延長、及び活動状態低下は、治験薬との関連の可能性ありと判定した。真菌感染及び意識レベルの低下は治験薬との関連なしと判定した

治験依頼者は、心電図 QT 延長が治験薬との関連性あり、並びに真菌感染及び意識レベル低下の関連なしについては治験責任医師に同意する。治験依頼者は、すべての発熱性好中球減少症及び活動状態低下の関連性あり、との治験責任医師の判定には同意せず、投与開始時に発現していた汎血球減少症及び原疾患である AML を原因と判断した。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群			
20020	5	女性	不明	キザルチニブ			
有害事象							
報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	重篤の区分	転帰	因果関係
血小板減少症	血小板減少症	20 年 月 日（29 日間）	Grade 5	死亡、重篤	死亡、入院又は入院期間の延長	死亡	関連の可能性あり

被験者番号 20020 の被験者（5 歳女性）は、20 年 月 日に AML（分類不明）と診断された。AML の初回治療後 6 ヵ月以内に再発し、20 年 月 日に地固め療法の HSCT を受けた。ベースラインの ECOG PS は 1 であった。関連する既往歴は、貧血、高血圧、結腸切除、甲状腺機能低下症、甲状腺結節除去、及び血小板減少症であった。

20 年 月 日（Day 1）に、キザルチニブ塩酸塩 30 mg 投与を開始した。

月 日（Day 9）に、非重篤な Grade 1 の発熱（体温の報告なし）が発現した。 月 日（Day 11）に、Grade 3 の発熱性好中球減少症が発現した。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。入院が必要であったため重篤な有害事象で、注目すべき有害事象でもあった。同日、被験者は入院した。被験者の体温は 39°C、好中球絶対数 0.2 g/L（基準値範囲: 2～7.5 g/L）であった。発熱性好中球減少症によるキザルチニブ投与の変更はなかった。発熱性好中球減少症はアミカシン 1000 mg 1 日 1 回及びタゾバクタム／ピペラシリン 4 g 1 日 3 回で治療された。 月 日（Day 15）に、さらにシプロフロキサシン 400 mg 1 日 2 回、メロペネム三水和物 1 g 1 日 3 回、アセトアミノフェン 500 mg 頓用、及びバンコマイシン塩酸塩 1.25 g 1 日 2 回で発熱が治療された。

月 日（Day 16）に、Grade 2 のエプスタイン・バーウイルス感染が発現した。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。本事象は注目すべき有害事象

であった。被験者は 40°C の発熱があった。発熱は高フェリチン血症炎症性症候群及び被験者の血球貪食を伴わない骨髄中エプスタイン・バーウイルス感染に伴ったものであった。マクロファージ活性化症候群が疑われ、被験者は免疫グロブリンの静脈内投与によって治療された。[redacted]月[redacted]日（Day 17）、さらにカスポファンギン 70 mg 1 日 1 回、メロペネム三水和物 1 g 1 日 3 回、及びバンコマイシン塩酸塩 1.25 g 1 日 2 回で発熱が治療された。エプスタイン・バーウイルス感染によるキザルチニブ投与の変更はなかった。[redacted]月[redacted]日（Day 17）に、QT 延長が認められなかったため治験実施計画書の規定に従ってキザルチニブ塩酸塩 60 mg に増量された。発熱性好中球減少症及びエプスタイン・バーウイルス感染発現前 30 日以内にアモキシシリン及びフルコナゾール（いずれも 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day −31］開始）を使用していたが、事象発現時には中止していた。発熱性好中球減少症及びエプスタイン・バーウイルス感染の発現時、被験者は以下を併用していた: Bactrim（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day −31］開始）。これらの医薬品は添付文書に好中球減少症が記載されており、発熱性好中球減少症と時間的に直接関連性がある可能性がある。

[redacted]月[redacted]日（Day 19）に、Grade 3 の低ナトリウム血症が発現した。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 60 mg を投与していた。本事象は、医学的に重要な事象であり、重篤な有害事象であった。被験者のナトリウム値は 125 mmol/L（基準値範囲: 136～145 mmol/L）であった。低ナトリウム血症によるキザルチニブ投与の変更はなかった。低ナトリウム血症は塩化ナトリウム 1 日 1 回及び水分摂取制限で治療された。[redacted]月[redacted]日（Day 25）に、被験者の体温は 38°C 未満で、好中球絶対数は 1.1 g/L（基準値範囲: 不明）であった。同日、発熱性好中球減少症は消失した。低ナトリウム血症の発現時、被験者は以下を併用していた: レボチロキシンナトリウム（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day −31］開始）及びエソメプラゾールマグネシウム（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 1］開始）。エソメプラゾールは低ナトリウム血症を引き起こすことが知られており、良性の甲状腺結節を有する被験者には推奨されない。甲状腺機能低下症は低ナトリウム血症を伴うことから、被験者が甲状腺機能低下症であったことも注目される。

[redacted]月[redacted]日（Day 34）に、非重篤な Grade 3 の貧血が発現した。臨床検査値は報告されなかった。[redacted]月[redacted]日（Day 36）に濃厚赤血球 2 単位で治療された。[redacted]月[redacted]日（Day 37）に、貧血のため治験薬の投与量はキザルチニブ塩酸塩 30 mg に減量された。[redacted]月[redacted]日（Day 38）に貧血は消失した。

[redacted]月[redacted]日（Day 35）の血小板数は 7 g/L（基準値範囲: 150～400 g/L）であった。[redacted]月[redacted]日（Day 41）に、Grade 5 の血小板減少症が発現した。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。入院期間の延長が必要であり、その後死亡した（Day 69）ことから重篤な有害事象であった。臨床検査の結果、血小板数は 5 g/L 未満であった。[redacted]月[redacted]日（Day 38）から[redacted]月[redacted]日（Day 68）まで毎日、被験者は血小板の輸血を受けた。[redacted]月[redacted]日（Day 45）から[redacted]月[redacted]日（Day 68）まで被験者の血小板数は低値（4 g/L 未満）のままであった。事象発現時、被験者は関連する医薬品として血小板減少症を伴うことが知られているフロクタフェニン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 35］開始）を併用していた。

[redacted]月[redacted]日（Day 44）に、Grade 2 の口腔内出血が発現した。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。本事象は注目すべき有害事象であった。ナイスタチンで治療された。口腔内出血のためキザルチニブ投与の変更はなかった。[redacted]月[redacted]日（Day 48）に、非重篤な有害事象である発熱は消失した。

[redacted]月[redacted]日（Day 51）に、血小板減少症のため治験薬の投与量はキザルチニブ塩酸塩 20 mg に減量された。同日、低ナトリウム血症及び口腔内出血は消失した。[redacted]月[redacted]日（Day 53）に、血小板減少症のためキザルチニブの投与は中断され、最終の投与は[redacted]月[redacted]日（Day 52）であった。[redacted]月[redacted]日（Day 55）に、エルトロンボパグオラミン 75 mg 1 日 2 回による治療が開始された。同日、2 回目の Grade 2 の口腔内出血が発現した。事象発現時、被験者にキザルチニブは投与されていなかった。本事象は、非重篤の注目すべき有害事象と考えられた。2 回目の口腔内出血に対する治療はなかった。さらにトラネキサム酸 0.5 g 1 日 3 回及びダナゾール 200 mg 1 日 3 回で血小板減少症が治療された。[redacted]月[redacted]日（Day 64）に、ボルテゾミブも 1 回投与された。長期間の血小板減少症は脳出血を引き起こした。2 回の口腔内出血発現時、被験者は関連する医薬品としてナイスタチン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 41］開始）を併用していた。

[redacted]月[redacted]日（Day 69）に、被験者は血小板減少症のため死亡した。剖検は実施されず、死亡証明書は提供されたなかった。死亡時、被験者はキザルチニブを投与されていなかった。

治験責任医師は、発熱性好中球減少症、低ナトリウム血症、血小板減少症、及び口腔内出血（2 回とも）は治験薬との関連の可能性ありと判定した。エプスタイン・バーウイルス感染は治験薬との関連なしと判定した。

治験依頼者は、発熱性好中球減少症及び血小板減少症について治験薬との関連あり、との治験責任医師の因果関係の評価に同意する。低ナトリウム血症は被験者の甲状腺機能低下症及び甲状腺結節除去と恐らく関連すると考えられるが、治験薬との関連性は否定できない。口腔内出血は治験薬使用による粘膜炎の可能性が考えられる。治験依頼者はエプスタイン・バーウイルス感染は治験薬との関連なしと判定した。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群			
20020[redacted]	7[redacted]	男性	不明	キザルチニブ			
有害事象							
報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	重篤の区分	転帰	因果関係
肺血管侵襲性アスペルギルス症	気管支肺アスペルギルス症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（7 日間）	Grade 5	死亡、重篤	死亡、入院又は入院期間の延長、生命を脅かす	死亡	関連の可能性あり

被験者番号 20020[redacted] の被験者（7[redacted] 歳男性）は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に AML（分類不明）と診断された。AML の初回治療後 6 ヵ月以内に再発し、地固め療法の HSCT は受けていなか

った。ベースラインの ECOG PS は 1 であった。関連する既往歴は、貧血、出血性障害、発熱、直腸腺癌、肺硬化、白血球増加症、ラ音、白血球停滞、及び呼吸窮迫であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に、キザルチニブ塩酸塩 30 mg 投与を開始した。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 6）に、非重篤な Grade 2 の単純ヘルペスが発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。事象発現時の関連する臨床検査値は報告されなかった。この事象によるキザルチニブの投与に変更はなかった。アシクロビル 450 mg 1 日 2 回及びバラシクロビル 500 mg 1 日 2 回で治療された。ヒドロコルチゾン 30 mg 1 日 1 回が治療に追加された。事象発現前 30 日以内にボリコナゾール及びデキサメサゾン（いずれも 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day −2］開始）を使用していたが、事象発現前に中止していた。事象発現時、被験者はメロペネム（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day −2］開始）を併用していた。メロペネムは感染症／敗血症と関連している可能性がある。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 14）に、非重篤な Grade 1 のステノトロフォモナス感染が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。事象発現時の関連する臨床検査値は報告されなかった。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 15）の臨床検査値は、ヘモグロビン値 96 g/L（基準値範囲: 118～168 g/L）、好中球数 0.01 × 10^9/L（基準値範囲: 1.8～8.0 × 10^9/L）、白血球数 0.2 × 10^9/L（基準値範囲: 3.8～10.8 × 10^9/L）、及び血小板数 15 × 10^9/L（基準値範囲: 130～400 × 10^9/L）であった。本事象によるキザルチニブ投与の変更はなかった。ステノトロフォモナス感染はタゾバクタム／ピペラシリン 4 g 1 日 3 回で治療された。事象発現時、被験者はメロペネム（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day −2］開始）を併用していた。メロペネムは感染症／敗血症と関連している可能性がある。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 19）に、QT 延長が認められなかったため治験実施計画書の規定に従って治験薬の投与量はキザルチニブ塩酸塩 30 mg から 60 mg に増量された。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 23）に、重篤な Grade 3 の発熱性好中球減少症及び非重篤な Grade 2 の皮膚感染が発現した。入院が必要であったため発熱性好中球減少症は重篤な有害事象であった。両事象とも注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 60 mg を投与していた。被験者の体温は 38.5℃、白血球数は 0.59 g/L（基準値範囲: 4～10 g/L）であった。入院中、発熱は認められなかった。本事象によるキザルチニブ投与の変更はなかった。皮膚感染はフシジン酸 500 mg 1 日 3 回及びヒドロコルチゾン 20 mg 1 日 1 回で治療されたが、発熱性好中球減少症の治療はなかった。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 25）に、重篤な有害事象である発熱性好中球減少症は消失し、被験者は退院した。事象発現時、被験者はバラシクロビル塩酸塩（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 16］開始）を併用していた。事象発現前 30 日以内にメロペネム（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day −2］開始）を使用していたが、事象発現前に中止していた。メロペネムは感染症／敗血症と関連している可能性がある。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 26）に、Grade 3 のクレブシエラ性敗血症が発現した。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 60 mg を投与していた。入院が必要であったため重篤な有害事象であった。同日、非重篤な Grade 3 の発熱が発現した。血液培養の結果で肺炎桿菌感染が確

認された。[redacted]月[redacted]日（Day 29）の臨床検査値は、好中球数 0.09 × 10^9/L 及び白血球数 0.6 × 10^9/L であった。治療のため、アミカシン 750 mg 1 日 1 回、アセトアミノフェン 500 mg 1 日 3 回、及びタゾバクタム／ピペラシリン 4 g 1 日 3 回が投与された。同日、非重篤な Grade 2 の真菌性性器感染が発現した。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 60 mg を投与していた。本事象は注目すべき有害事象と考えられた。同日、非重篤な Grade 2 の排尿困難が発現した。アルフゾシン塩酸塩 10 mg 1 日 1 回及びフロクタフェニン 200 mg 1 日 2 回で排尿痛が治療されたが、真菌性性器感染に対する治療は報告されていない。事象発現前 30 日以内にメロペネム（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day −2］開始）を使用していたが、事象発現前に中止していた。メロペネムは感染症／敗血症と関連している可能性がある。

[redacted]月[redacted]日（Day 36）に、Grade 5 の気管支肺アスペルギルス症が発現した。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。入院期間の延長が必要であったこと及び転帰が死亡であったため重篤な有害事象であった。[redacted]月[redacted]日（Day 36）に、種類不明の胸部スキャン結果で血管侵襲性の肺アスペルギルス症が確認された。本事象は、タゾバクタム／ピペラシリン 4 g 1 日 3 回及びボリコナゾール 300 mg 及び 200 mg 1 日 2 回で治療された。[redacted]月[redacted]日（Day 38）に、CYP3A 阻害剤（ボリコナゾール）使用のため治験薬の投与量はキザルチニブ塩酸塩 30 mg から 20 mg に減量された。[redacted]月[redacted]日（Day 39）にクレブシエラ性敗血症は消失した。[redacted]月[redacted]日（Day 42）に、被験者は気管支肺アスペルギルス症のため死亡した。剖検は実施されず、報告書作成時点で死亡証明書は入手できなかった。単純ヘルペス、ステノトロフォモナス感染、皮膚感染、排尿困難、及び真菌性性器感染は死亡時消失していなかった。

治験責任医師は、発熱性好中球減少症は治験薬と関連あり、クレブシエラ性敗血症及び気管支肺アスペルギルス症は治験薬との関連の可能性あり、単純ヘルペス、ステノトロフォモナス感染、皮膚感染、及び真菌性性器感染は治験薬との関連はなしと判定した。

治験依頼者は、発熱性好中球減少症、クレブシエラ性敗血症、気管支肺アスペルギルス症、単純ヘルペス、ステノトロフォモナス感染、皮膚感染、及び真菌性性器感染は基礎疾患によるもので、治験薬との関連なしと判定した。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群			
20020[redacted]	4[redacted]	女性	不明	キザルチニブ			
有害事象							
報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	重篤の区分	転帰	因果関係
肺疾患	肺障害	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（8 日間）	Grade 5	死亡、重篤	死亡、生命を脅かす	死亡	関連の可能性あり

被験者番号 20020[redacted] の被験者（4[redacted]歳女性）は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に AML（分類不明）と診断された。AML の初回治療後 6 ヵ月以内に再発し、地固め療法の HSCT は受けていなかった。ベースラインの ECOG PS は 0 であった。関連する既往歴は、血小板減少症であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に、キザルチニブ塩酸塩 30 mg 投与を開始した。

[redacted]月[redacted]日（Day 10）に、Grade 4 の血小板減少症が発現した。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。入院が必要であったため重篤な有害事象であった。臨床検査値は、血小板数 8 g/L（基準値範囲: 150～400 g/L）であった。この事象によるキザルチニブ投与の変更はなかった。本事象に対して血小板 1 単位が輸血された。[redacted]月[redacted]日（Day 12）に、被験者は退院し、血小板減少症は消失したと考えられた。同日の臨床検査値では血小板数は 33 g/L であった。事象発現前 30 日以内に、被験者はアムホテリシン B、リポソーム（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 6］～[redacted]月[redacted]日［Day 8］）を使用していたが、事象発現前に中止していた。事象発現時、原因となり得る併用薬はなかった。

[redacted]月[redacted]日（Day 19）に、非重篤な Grade 2 の鼻出血が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。臨床検査結果を含めた臨床詳細情報は報告されなかった。この事象によるキザルチニブ投与の変更はなかった。治療はなく、同日、鼻出血は消失した。事象発現時、原因となり得る併用薬はなかった。

[redacted]月[redacted]日（Day 28）に、QT 延長が認められなかったため治験実施計画書の規定に従ってキザルチニブ塩酸塩 60 mg に増量された。

[redacted]月[redacted]日（Day 45）に、Grade 3 の血小板減少症が発現した。入院が必要であったため重篤な有害事象であった。同日、非重篤な Grade 3 の発熱性好中球減少症（体温 38.8°C）が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。両事象の発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 60 mg を投与していた。臨床検査値は、血小板数 5 g/L 及び好中球絶対数 0.7 g/L（基準値範囲: 2～7.5 g/L）であった。この事象によるキザルチニブ投与の変更はなかった。発熱性好中球減少症に対してセフトリアキソンナトリウム 1 g 1 日 1 回及びレノグラスチム 34×10^6 IU 1 回が投与され、血小板減少症に対しては血小板 5 単位が輸血された。[redacted]月[redacted]日（Day 47）の体温は 38.1°C、好中球絶対数は 1.0 g/L であった。同日、発熱性好中球減少症は消失した。[redacted]月[redacted]日（Day 48）に、非重篤な Grade 2 の月経過多が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 60 mg を投与していた。臨床検査値を含む臨床詳細情報は報告されなかった。この事象によるキザルチニブ投与の変更はなかった。月経過多の治療のためトラネキサム酸 0.5 g 1 日 2 回が投与された。事象発現時、関連する併用薬はなかった。

[redacted]月[redacted]日（Day 51）に、非重篤な Grade 2 の耳下腺炎が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 60 mg を投与していた。臨床検査値を含む臨床詳細情報は報告されなかった。この事象によるキザルチニブ投与の変更はなかった。耳下腺炎の治療のためメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 60 mg 1 日 1 回、塩酸ネホパム 20 mg 1 回、及びプレドニゾン 30 mg 1 日 1 回が投与された。血小板減少症の治療のため、血小板 4 単位がさらに輸血された。入院中に、発熱及び悪心のため、タゾバクタム／ピペラシリン 4 g 1 日 3 回静脈内投与、アミカシン 1 g 1 日 1 回、バンコマイシン塩酸塩 1 g 1 日 2 回、及びクロラゼプ酸 5 mg 1 回が追加された。[redacted]月[redacted]日（Day 54）に、

血小板減少症は消失し、被験者は退院した。同日の臨床検査値で血小板数は 21 g/L であった。月経過多及び耳下腺炎は被験者死亡時まで継続していた。耳下腺炎発現前 30 日以内にセフトリアキソンナトリウム（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 45］～[redacted]月[redacted]日［Day 49］）及びレノグラスチム（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 46］のみ）を使用していたが、事象発現前に中止していた。事象発現時、被験者は以下を併用していた: デソゲストレル（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 33］開始)、アミカシン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 49］開始)、タゾバクタム／ピペラシリン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 49］開始)、及びバンコマイシン塩酸塩（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 49］開始)。

[redacted]月[redacted]日（Day 58）に、非重篤な Grade 3 のブドウ球菌性菌血症が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 60 mg を投与していた。臨床検査値を含む臨床詳細情報は報告されなかった。この事象によるキザルチニブ投与の変更はなかった。ブドウ球菌性菌血症は被験者の死亡時まで継続した。事象発現時、原因となり得る併用薬はなかった。

キザルチニブ塩酸塩 60 mg の最終投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 67）で、HSCT 実施のため治験薬を中止した。

[redacted]月[redacted]日（Day 73）に、非重篤な Grade 1 の点状出血が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者は既に治験薬の投与を中止しており、キザルチニブは投与されていなかった。点状出血の治療はなかった。点状出血は被験者の死亡時まで継続した。事象発現時、原因となり得る併用薬はなかった。

[redacted]月[redacted]日（Day 85）に、被験者は近親者以外の提供者からの同種 HSCT を受けたが、転帰は不明であった。

[redacted]月[redacted]日（Day 89）に、非重篤な Grade 1 のクロストリジウム・ディフィシレ感染が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者は既に治験薬の投与を中止しており、キザルチニブは投与されていなかった。本事象に対し、メトロニダゾール 500 mg 1 日 3 回が投与された。本事象は被験者の死亡時まで継続した。事象発現時、原因となり得る併用薬はなかった。

[redacted]月[redacted]日（Day 91)、同種移植 7 日後に発熱及び低酸素血症が発現した。胸部 X 線で異常があり、肺疾患が認められた。胸部のコンピュータ断層撮影では症状の悪化を伴った多発性器質化肺炎が認められた。臨床上重要な心嚢液貯留はなかった。[redacted]月[redacted]日（Day 92）に、Grade 5 の肺障害が発現した。入院期間の延長が必要、生命を脅かす、及び転帰死亡のため重篤な有害事象であった。事象発現時、被験者は既に治験薬の投与を中止しており、キザルチニブは投与されていなかった。被験者は肺障害のため集中治療室に移された。臨床検査値は、白血球数<0.1 × 10^9/L（基準値範囲: 4～10 × 10^9/L）であった。本事象の治療のため、アムホテリシン B／リポソーム 350 mg 1 日 1 回、Bactrim 800 mg 1 回及び 1600 mg 1 日 3 回、リバビリン 400 mg 1 日 2 回、スピラマイシン 3 × 10^{16} IU 1 日 3 回、ノルアドレナリン持続投与 0.8 mL／時間及び 0.7 mL／時間、リネゾリド 600 mg 1 回、バンコマイシン塩酸塩 250 mg 1 日 4 回、ドブタミン持続投与 4.2 mL/時間、並びにメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム

160 mg 1 日 1 回が投与された。

[redacted]月[redacted]日（Day 98）に、非重篤な Grade 3 の黄疸が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、事象発現 30 日前である[redacted]月[redacted]日（Day 68）に被験者は既に治験薬の投与を中止しており、キザルチニブは投与されていなかった。事象発現時のビリルビン値及び他の臨床検査値を含む臨床詳細情報は報告されなかった。直近（[redacted]月[redacted]日［Day 57］）の肝機能検査値は ALT、AST、ビリルビン（直接ビリルビン及び総ビリルビンとも）、及び ALP は基準値範囲内であり、γ-グルタミルトランスフェラーゼは 82 U/L（基準値範囲: 0～45 U/L）への増加が認められた。黄疸に対する治療はなかった。[redacted]月[redacted]日（Day 99）に、被験者は肺障害のため死亡した。黄疸は被験者死亡時まで継続していた。肺障害及び黄疸発現時、被験者は関連する医薬品として以下を併用していた: ミコフェノール酸モフェチル（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 80］開始）、クロルプロマジン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 82］開始）、及びメロペネム三水和物（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 83］開始）。さらに、黄疸発現時併用していた関連する医薬品は以下のとおり: リバビリン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 93］開始）、スピラマイシン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 93］開始）、及びケタミン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 94］開始）。黄疸発現前 30 日以内にフロセミド（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 97］のみ）及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 97］のみ）を使用していたが、事象発現時には中止していた。

治験責任医師は血小板減少症（1 回目）、鼻出血、月経過多、黄疸、耳下腺炎及び、肺障害は治験薬との関連の可能性ありと判定した。血小板減少症（2 回目）及び発熱性好中球減少症は、治験薬との関連ありと判定した。ブドウ球菌性菌血症、点状出血、及びクロストリジウム・ディフィシレ感染は治験薬との関連なしと判定した。

被験者は進行性の疾患を有しており、基礎疾患の経過として予想される多数の感染症及び血液学的事象が発現した。さらに、死亡に至った肺障害に対して複数の抗菌剤が投与されている状況下で、被験者には治験薬の最終投与の約 1 ヵ月後に高ビリルビン血症（特徴づけるための臨床検査値の報告なし）が発現している。多種多様な因子により判断は困難であるが、治験薬投与との時間的な関連性がないことから高ビリルビン血症と治験薬との関連はないと示唆される。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群			
24060[redacted]	4[redacted]	男性	白人	キザルチニブ			
有害事象							
報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	重篤の区分	転帰	因果関係
敗血症	敗血症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（2 日間）	Grade 5	死亡、重篤	死亡	死亡	関連の可能性あり

被験者番号 24060[redacted] の被験者（4[redacted] 歳白人男性）は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に AML（分類不明）と診断された。AML の初回治療後 6 ヵ月以内に再発し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −113）に地

固め療法の HSCT を受けた。ベースラインの ECOG PS は 1 であった。関連する既往歴は、菌血症、疲労、移植片対宿主病、真菌性肺炎、及び白血球数増加であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に、キザルチニブ塩酸塩 30 mg 投与を開始した。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 8）に、非重篤な Grade 2 の上気道感染が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。臨床検査値は、ヘモグロビン値 83 g/L（基準値範囲: 138～172 g/L）及び白血球数 1.0×10^9/L（基準値範囲: 3.8～10.8×10^9/L）であった。本事象によるキザルチニブ投与の変更はなかった。上気道感染はシプロフロキサシン 500 mg 1 日 2 回で治療された。事象発現時、被験者は以下の関連する医薬品を併用していた: ベタメタゾン（20[redacted] 年 [redacted] 月開始）、フェノキシメチルペニシリン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day −1］開始）、及びアシクロビル／コトリモキサゾール（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 1］開始）。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 15）に、非重篤な Grade 1 及び 2 の心電図 QT 延長が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。同日、心電図は治験薬服用前 QT 間隔 444.3 msec 及び QTcF 470.3 msec、治験薬服用 2 時間後 QT 間隔 467 msec、QTcF 480.3 msec であった。血清中電解質の値は基準値範囲内であった。本事象によるキザルチニブ投与の変更はなかった。心電図 QT 延長に対する治療はなかった。同日（[redacted] 月 [redacted] 日［Day 15］）に、Grade 2 の心電図 QT 延長が消失した。事象発現時、被験者は QT 延長が知られているフルコナゾール（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 1］開始）を併用していた。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 22）に、上気道感染が消失した。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 41）、治験薬の投与量がキザルチニブ塩酸塩 30 mg から 60 mg に増量された。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 62）に、非重篤な Grade 1 の鼻炎が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 60 mg を投与していた。事象発現時の関連する臨床検査値は報告されなかった。本事象によるキザルチニブ投与の変更はなかった。鼻炎に対する治療はなかった。事象発現時、以下の関連する医薬品を併用していた: ベタメタゾン（20[redacted] 年 [redacted] 月開始）、フェノキシメチルペニシリン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day −1］開始）、並びにアシクロビル及びコトリモキサゾール（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 1］開始）。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 83）に、Grade 1 の心電図 QT 延長が消失した。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 95）に、非重篤な Grade 1 の細菌感染が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 60 mg を投与していた。事象発現時の関連する臨床検査値は報告されなかった。本事象によるキザルチニブ投与の変更はなかった。細菌感染はフシジン酸 2% 1 日 3 回で治療された。事象発現時、以下の関連する医薬品を併用していた: ベタメタゾン（20[redacted] 年 [redacted] 月開始）、フェノキシメチルペニシリン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day −1］開始）、及びコトリモキサゾール（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 1］開始）。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 113）に、非重篤な Grade 1 のパラインフルエンザウイルス感染が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 60 mg を投与していた。事象発現時の関連する臨床検査値はなかった。本事象によるキザルチニブ

投与の変更はなかった。パラインフルエンザウイルス感染に対する治療はなかった。事象発現時、被験者は関連する医薬品としてアシクロビル（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 1］開始）を併用していた。

[redacted]月[redacted]日（Day 148）に、非重篤な Grade 1 の口腔カンジダ症が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 60 mg を投与していた。同日、非重篤な Grade 1 の口腔内痛及び口腔咽頭痛が発現した。事象発現時の関連する臨床検査値はなかった。本事象によるキザルチニブ投与の変更はなかった。これらの事象は、シプロフロキサシン 250 mg 1 日 2 回及びナイスタチン 1 mL 1 日 4 回で治療された。[redacted]月[redacted]日（Day 154）に口腔カンジダ症、口腔内痛、及び口腔咽頭痛は消失した。事象発現時、以下の関連する医薬品を併用していた: ベタメタゾン（20[redacted]年[redacted]月開始）、フェノキシメチルペニシリン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day −1］開始）、及びコトリモキサゾール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 1］開始）。

[redacted]月[redacted]日（Day 167）に、Grade 3 の心電図 QT 延長が発現した。治験責任医師により医学的に重要と判断された重篤な有害事象であった。本事象は注目すべき有害事象でもあった。同日の心電図は QT 間隔 526 msec、QTcF 547.7 msec であった。[redacted]月[redacted]日（Day 168）、血清中カルシウムは 2.08 mmol/L（基準値範囲: 2.12～2.56 mmol/L）、マグネシウム及びカリウムは基準値範囲内であった。キザルチニブ投与は QT 延長のため中断され、6 日後の[redacted]月[redacted]日（Day 174）に治験実施計画書の規定に従いキザルチニブ塩酸塩 30 mg に減量して再開された。同日の QT 間隔は 526.7 msec 及び QTcF は 548 msec であったが、次の[redacted]月[redacted]日（Day 181）の検査結果では 500 msec 未満であり、Day 174*には心電図 QT 延長は消失したと報告された。事象発現時、被験者は QT 延長が知られているフルコナゾール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 1］開始）を併用していた。

[redacted]月[redacted]日（Day 182）に、非重篤な Grade 1 の心電図 QT 延長が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。[redacted]月[redacted]日（Day 186）、QT 間隔は 387 msec 及び QTcF は 429 msec であった。血清中電解質の値は提供されなかった。[redacted]月[redacted]日（Day 187）に、QT 延長が継続していたが、medical monitor が合意の上で治験薬の投与量はキザルチニブ塩酸塩 30 mg から 60 mg に増量された。心電図 QT 延長に対する治療はなかった。[redacted]月[redacted]日（Day 194）に、心電図 QT 延長は消失した。事象発現時、被験者は QT 延長が知られているフルコナゾール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 1］開始）を併用していた。

キザルチニブの最終投与日は[redacted]月[redacted]日（Day 199）であった。被験者は原疾患の再発のため治験薬を中止した。

[redacted]月[redacted]日（Day 216）に、高分解能コンピュータ断層撮影で恐らく真菌による非定型感染症が疑われる周囲にすりガラス状変化を伴ったコンソリデーション（浸潤影）の斑状領域が認められた。[redacted]月[redacted]日（Day 221）に、体温の急上昇及び酸素飽和度低下（バイタルサインデータの提供なし）が発現した。[redacted]月[redacted]日（Day 222）に、Grade 3 の敗血症が発現した。転帰死亡のため重篤な有害事象であった。本事象は注目すべき有害事象でもあった。事象発現

時、被験者にキザルチニブは投与していなかった。メロペネム、バンコマイシン、カスポファンギン、ボリコナゾール、及びアミカシンで治療された。臨床検査値は、C-反応性タンパク 212 mg/L（基準値範囲: 10 mg/L 未満）、白血球数 0.1 × 10^9/L（基準値範囲: 4.0～10.0 × 10^9/L）、及び血小板数 3 × 10^9/L（基準値範囲: 150～410 × 10^9/L）であった。胸部 X 線で 24 時間以内に進行した両側性基底部の全面的コンソリデーション（浸潤影）が認められた。体調は悪化し続け、酸素飽和度は 40%酸素吸入下で 91%に減少し、収縮期血圧は 66 mmHg に低下した。その後、多臓器不全と循環作動薬静脈内投与とサポートのため重症管理室に移動した。積極的な治療にもかかわらず、被験者は急速に悪化し血液ろ過、昇圧剤の増加、換気の増加が必要となった。事象発現時、以下の関連する医薬品を併用していた: ベタメタゾン（20[redacted]年[redacted]月開始）、フェノキシメチルペニシリン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day −1］開始）、アシクロビル及びコトリモキサゾール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 1］開始）、並びにフルコナゾール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 1］開始）。

[redacted]月[redacted]日（Day 223）に、AML の二次性敗血症のために死亡した。剖検は実施されなかった。死亡証明書に記された死因は真菌性肺炎、多臓器不全、及び AML であった。鼻炎、細菌感染、パラインフルエンザウイルス感染は死亡時まで消失しなかった。

治験責任医師は、上気道感染、鼻炎、細菌感染、パラインフルエンザウイルス感染、及び口腔カンジダ症は治験薬との関連なし、心電図 QT 延長（1 回目）は治験薬との関連あり、心電図 QT 延長（2 回目、3 回目、及び 4 回目）及び敗血症は治験薬との関連の可能性ありと判定した。

治験依頼者は、被験者が複数の血液学的事象及び感染症（致死的な真菌性肺炎を含む）を発現しており、治験薬よりも基礎疾患及び病勢進行による可能性の方が高いと考えている。複数回の QT 延長は、QT 延長が知られている医薬品を併用投与中（すべての事象）又は QT 延長が知られている医薬品と医学的に重要な合併症が発現している期間（2 回目、3 回目、及び 4 回目）中であるが、治験薬との関連性は否定できない。3 回目の QT 延長発現後、治験薬の投与量を再びキザルチニブ塩酸塩 60 mg に増量したが QT 延長の再発はなかった（リチャレンジ陰性）ことは、他の因子が原因として寄与している可能性を示唆している。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群
24060[redacted]	6[redacted]	女性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	キザルチニブ

有害事象 報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	重篤の区分	転帰	因果関係
心筋梗塞	心筋梗塞	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（2 日間）	Grade 5	死亡、重篤	死亡	死亡	関連の可能性あり

被験者番号 24060[redacted] の被験者（6[redacted] 歳黒人又はアフリカ系アメリカ人女性）は、20[redacted]年[redacted]月に AML（分類不明）と診断された。AML の初回治療後 6 ヵ月以内に再発し、地固め療法

の HSCT は受けていなかった。ベースラインの ECOG PS は 1 であった。関連する既往歴は、食欲減退、疲労、及び口腔内潰瘍形成であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に、キザルチニブ塩酸塩 30 mg 投与を開始した。同日、非重篤な Grade 1 の胸痛、Grade 1 の呼吸困難、Grade 1 の口内炎、及び Grade 1 の好中球減少症が発現した。臨床検査値は、白血球数 14.0 × 10^9/L（基準値範囲: 3.8～10.8 × 10^9/L）及び好中球数 0.56 × 10^9/L（基準値範囲: 1.8～8.0 × 10^9/L）であった。胸痛は [redacted] 月（詳細日不明）、呼吸困難は [redacted] 月 [redacted] 日（Day 2）に消失した。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 2）に、非重篤な Grade 1 の口腔内潰瘍形成及び口腔内痛が発現した。口腔内痛は口内出血を伴い、同日に消失した。口内炎、口腔内潰瘍形成、及び口腔内痛はアセトアミノフェン 1 g 1 日 4 回、ナイスタチン口腔洗浄用 1 mL 1 日 4 回、Gelclair 1 錠 1 日 4 回、及び U-oxaine 10 mL 1 日 4 回で治療された。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 8）に口腔内潰瘍形成は消失した。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 15）に、非重篤な Grade 1 の歯肉炎及び非重篤な Grade 1 の動悸が発現した。両事象とも注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。臨床検査値は、白血球数 0.9 × 10^9/L、血清中電解質は基準値範囲内であった。心電図は正常であった。これらの事象によるキザルチニブ投与の変更はなかった。両事象に対する治療はなかった。歯肉炎発現前 30 日以内に Gelclair（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 1］開始）及びアムホテリシン B（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 4］開始）を使用していたが、事象発現前に中止していた。事象発現時、歯肉炎に関連した医薬品として以下を併用していた: アシクロビル（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day −6］開始）、タゾバクタム／ピペラシリン（20[redacted] 年 [redacted] 月開始）、ナイスタチン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 3］開始）、シプロフロキサシン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 4］開始）、及びフルコナゾール（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 10］開始）。これらの医薬品は体内の正常微生物叢に影響する可能性があり、結果的に感染及び歯肉炎に罹りやすくなった可能性がある。動悸の発現前 30 日以内にクロルフェナミン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day −1］開始）及びラニチジン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 3］開始）を使用していたが、事象発現前に中止していた。動悸の発現前 30 日以内にドンペリドン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 10］開始）を使用していた。動悸はこれらの医薬品の服用に伴う副作用として記載されている。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 16）に、治験実施計画書の規定に従ってキザルチニブ塩酸塩 30 mg から 60 mg に増量された。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 22）に、Grade 3 の発熱性好中球減少症が発現した。入院が必要なため重篤な有害事象であった。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 60 mg を投与していた。入院当日、被験者の体温は 38.6°C であった。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 23）の臨床検査値は、白血球数 0.7（単位及び基準値範囲不明）及び好中球数 0.21（単位及び基準値範囲不明）であった。同日、非重篤な Grade 2 の口腔内出血が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。両事象によるキザルチニブ投与の変更はなかった。発熱性好中球減少症に対してタゾバクタム／ピペラシリン 4.05 g 1 日 1 回が投与され、口腔内出血に対して Gelclair、ナイスタチン 1 mL 1 日 4 回の投与、及び血小板 10 単位が輸血された。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 28）に、発熱性好中球減少症は消失し、退院した。事象発現時、関連す

る医薬品の併用はなかった。[redacted]月[redacted]日（Day 44）に、口内炎は消失した。

[redacted]月[redacted]日（Day 67）に、Grade 2 の好中球減少性敗血症が発現した。入院が必要なため重篤な有害事象であった。本事象は注目すべき有害事象でもあった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 60 mg を投与していた。入院当日、骨痛、嗜眠、及び頭痛を併発していた。臨床検査値は、白血球数 31.1 × 10^9/L（基準値範囲: 4.0～10.0 × 10^9/L）、乳酸脱水素酵素 1817 U/L（基準値範囲: 98～192 U/L）、及び血小板数 29 × 10^9/L（基準値範囲: 150～410 × 10^9/L）であった。詳細不明の抗生物質の静脈内投与で治療された。[redacted]月[redacted]日（Day 70）に、トロポニン T 値が前日の 93 から 323（単位及び基準値範囲不明）に増加し、心電図で下外側の ST 部分変化が認められた。同日、一晩中胸痛があり、深呼吸によって悪化した。血小板輸血の補助として二重抗血小板治療が追加された。[redacted]月[redacted]日（Day 71）に、被験者が二重抗血小板治療の対象ではないと判断した心臓専門医による治療のため重症管理室に移動した。[redacted]月[redacted]日（Day 74）に、Grade 5 の心筋梗塞が発現した。転帰死亡のため重篤な有害事象であった。コンピュータ断層撮影肺血管造影で感染によると思われる結節性コンソリデーション（浸潤影）がいくつか認められた。心電図では高位側壁及び下壁の ST 部分上昇が認められ、心エコーにより肺動脈圧上昇を伴った右室拡張が確認された。[redacted]月[redacted]日（Day 75）に、心筋梗塞のため死亡した。歯肉炎、動悸、口腔内出血、及び好中球減少性敗血症は死亡時まで継続していた。心筋梗塞の発現時、フルコナゾール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 10］開始）及びトラマドール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 58］開始）を併用しており、これらの医薬品は、動悸、頻脈、及び呼吸抑制を引き起こすことがある。好中球減少性敗血症の発現時、出血、心筋梗塞、心電図 QT 延長、及び感染症に関連するトラマドール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 58］開始）を併用していた。

治験責任医師は、好中球減少性敗血症は治験薬と関連なしと判定した。発熱性好中球減少症及び心筋梗塞は治験薬との関連の可能性ありと判定した。歯肉炎、動悸、及び口腔内出血の治験薬との関連について治験責任医師の判定は報告されなかった。

治験依頼者は、好中球減少性敗血症、歯肉炎、動悸、口腔内出血、及び発熱性好中球減少症は治験薬との関連はなく、基礎疾患によるものと評価した。心筋梗塞は治験薬との関連はなく、基礎疾患並びにトラマドール及びフルコナゾールのような複数の併用薬によるものと評価した。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群			
24060[redacted]	6[redacted]	男性	白人	キザルチニブ			
有害事象							
報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	重篤の区分	転帰	因果関係
好中球減少性敗血症	好中球減少性敗血症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（42 日間）	Grade 5	死亡、重篤	死亡、入院又は入院期間の延長、永続的又は重大な障害・機能不全	死亡	関連の可能性あり

被験者番号 24060[redacted] の被験者（6[redacted] 歳白人男性）は、20[redacted] 年 [redacted] 月に AML（分類不明）と診断された。AML の初回治療後 6 ヵ月以内に再発し、地固め療法の HSCT は受けていなかった。ベースラインの ECOG PS は 1 であった。関連する既往歴は、コンピュータ断層撮影異常(頚部及び胸部の左上部領域に著明な白血球増多又は感染症を疑う所見)、頻脈、高血圧、及び 2 型糖尿病であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に、キザルチニブ塩酸塩 30 mg 投与を開始した。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に、非重篤な Grade 3 の発熱性好中球減少症が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。また、同日、非重篤な Grade 4 の好中球減少症が発現した。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。被験者の体温は 36.6°C であった。臨床検査値は、好中球数 0.00 × 10^9/L（基準値範囲: 1.8～8.0 × 10^9/L）及び白血球数高値 293.0 × 10^9/L（基準値範囲: 3.8～10.8 × 10^9/L）であった。本事象によるキザルチニブ投与の変更はなかった。発熱性好中球減少症はタゾバクタム／ピペラシリン 4.5 g 1 日 4 回で治療された。さらに、治療薬にはフルコナゾールが含まれた。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 2）に、非重篤な Grade 2 の処置後血腫が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。同日、非重篤な Grade 4 の血小板減少症が発現した。事象発現日の臨床検査値は測定されていないが、前日の臨床検査値で血小板数は 26 × 10^9/L（基準値範囲: 130～400 × 10^9/L）であった。本事象によるキザルチニブ投与の変更はなかった。処置後血腫はモルヒネ硫酸塩 5 mg 頓用で治療された。血小板減少症に対して血小板 1 単位が輸血され、キザルチニブ投与期間中、血小板輸血が継続され、複数回輸血された。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 6）、発熱性好中球減少症が消失した。[redacted] 月（詳細日不明）に処置後血腫は消失したが後遺症があり、血小板減少症は消失しなかった。発熱性好中球減少症の発現時、アシクロビル（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day −76］及び [redacted] 月 [redacted] 日［Day −1］開始）及びシプロフロキサシン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day −1］開始）を併用していた。処置後血腫の発現時、以下を併用していた: アシクロビル（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day −76］及び [redacted] 月 [redacted] 日［Day −1］開始)、ヒドロキシカルバミド（20[redacted] 年 [redacted] 月開始)、シプロフロキサシン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day −1］開始)、フルコナゾール（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 1］開始)、及びタゾバクタム／ピペラシリン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 1］開始)。

[redacted]月[redacted]日（Day 9）に、非重篤な Grade 3 の好中球減少性敗血症（感染源は末梢血管に挿入された中心静脈カテーテルと考えられた）が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。被験者の体温は 38.1℃ であった。事象発現時の臨床検査値は提供されなかったが、[redacted]月[redacted]日（Day 8）の臨床検査値は好中球数低値 0.03×10^9/L 及び白血球数低値 0.4×10^9/L であった。本事象によるキザルチニブ投与の変更はなかった。好中球減少性敗血症は、タゾバクタム／ピペラシリン 4.5 g 1 日 4 回、リネゾリド 600 mg 1 日 2 回、添付文書記載用量のアミカシン、セフタジジム 2 g 1 日 3 回、バンコマイシン 1500 mg 1 日 2 回、メロペネム 1 mg 1 日 3 回、アシクロビル 760 mg 1 日 3 回、並びにアムホテリシン B 及びリポソーム 250 mg 1 日 1 回で治療された。濃厚赤血球 1 単位及び血小板 1 単位の輸血、アムホテリシン B 及びリポソーム（投与量は 50 mg 1 日 1 回から 80 mg 1 日 3 回の範囲）、octenisan 1 回分 1 日 1 回、及びアミロライド 5 mg 1 日 1 回が追加された。好中球減少性敗血症のため被験者は入院したままであった。

[redacted]月[redacted]日（Day 10）に、非重篤な Grade 2 の肝機能検査異常が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 30 mg を投与していた。事象発現日の臨床検査値は測定されていないが、[redacted]月[redacted]日（Day 8）の臨床検査値は ALT が 55 U/L（ULN の 1.1 倍、基準値範囲: 0～48 U/L）に増加、ALP 高値 388 U/L（ULN の 3.1 倍、基準値範囲: 20～125 U/L）、及び γ-グルタミルトランスフェラーゼが 440 U/L（ULN の 6.8 倍、基準値範囲: 0～65 U/L）であった。Day 8 の AST、直接ビリルビン、及び総ビリルビンは基準値範囲内であった。同日、血液培養でバンコマイシン感受性及びアンピシリン耐性の *Enterococcus faecium* 陽性であった。本事象によるキザルチニブ投与の変更はなかった。肝機能検査異常の治療はなかった。ALT は 5 日以内に基準値範囲内に戻ったが、ALP 及び γ-グルタミルトランスフェラーゼは減少したが[redacted]月[redacted]日（Day 15）に基準値範囲に戻らず（それぞれ ULN の 1.9 倍及び 4.0 倍）、[redacted]月[redacted]日（Day 49）も ULN の 1.1 倍及び 2.0 倍であった。肝機能検査異常は消失しなかった。事象発現前 30 日以内にシプロフロキサシン及びラスブリカーゼ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day −1］開始）並びにタゾバクタム／ピペラシリン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 1］開始）を使用していたが、事象発現前に中止していた。事象発現時、被験者は以下を併用していた: メトホルミン（開始日不明）、ランソプラゾール（20[redacted]年開始詳細日不明）、アシクロビル（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day −76］及び[redacted]月[redacted]日［Day −1］開始）、アムロジピン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day −76］開始）、ヒドロキシカルバミド（20[redacted]年[redacted]月開始）、フルコナゾール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 1］開始）、アセトアミノフェン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 2］開始）、タゾバクタム／ピペラシリン、及びアムホテリシン B 及びリポソーム（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 9］開始）。これらの医薬品は肝機能検査値の増加を引き起こす可能性があり、肝毒性に関連する。

[redacted]月[redacted]日（Day 16）に、治験実施計画書の規定（QT 延長が認められない）に従ってキザルチニブ塩酸塩 30 mg から 60 mg に増量された。[redacted]月[redacted]日（Day 20）に、頚部及び胸部のコンピュータ断層撮影で左顎部の皮下組織及び広頸筋にびまん性腫脹が認められたが、炎症又は感染過程を示す離散集積もしくは腫瘤病変は認められなかった。肺の所見は真菌感染が基

礎疾患にあることを支持した。

[redacted]月[redacted]日（Day 23）に、好中球減少性敗血症が悪化した（Grade 5）。転帰死亡のため重篤な有害事象であった。同日、非常に赤く、感染性、及び疼痛性に見える複数の皮膚障害が発現した。臨床検査値は測定しなかった。[redacted]月[redacted]日（Day 24）に、40%加湿酸素吸入下で酸素飽和度低下が発現し、簡易胸部 X 線で水分過負荷が認められた。添付文書記載用量のフロセミドが投与された。[redacted]月[redacted]日（Day 25）に、末梢血管に挿入された中心静脈カテーテル付近に触れると熱い紅斑が認められ、複数個所の紅斑部位に圧痛が認められた。そのため、末梢血管に挿入された中心静脈カテーテルは除去された。好中球減少性敗血症はドキシサイクリン 200 mg 1 日 1 回、リファンピシン 600 mg 1 日 2 回、カスポファンギン 70 mg 1 日 1 回、テイコプラニン 860 mg 1 日 1 回、アムホテリシン B 及びリポソーム（投与量: 225～250 mg 1 日 1 回）、メロペネム 1 g 1 日 3 回、ボリコナゾール（投与量: 200～400 mg 1 日 2 回）、ダプトマイシン（投与量: 440～500 mg 1 日 1 回）、リファンピシン 300 mg 1 日 4 回、バンコマイシン 1 g 1 日 2 回、アミカシン 1120 mg 1 日 1 回、及びリネゾリド 600 mg 1 日 2 回で治療された。さらに、特定されない炭水化物、特定されない脂肪、及び電解質の配合剤（投与量: 125 mL 1 日 3 回～200 mL 1 日 4 回）、アシクロビル 400 mg 1 日 3 回、カルボシステイン 750 mg 1 日 2 回、ナイスタチン 1 回分 1 日 4 回、塩化ナトリウム吸入 1 日 3 回、シプロフロキサシン 500 mg 1 日 2 回、フィルグラスチム 300 µg 1 日 1 回、Bactrim 480 mg 1 日 2 回、コデインリン酸塩 30 mg 頓用、アムホテリシン B 225 mg 1 日 1 回、サルブタモール 2.5 mg 1 日 4 回、コトリモキサゾール 480 mg 1 日 2 回、及びイプラトロピウム臭化物 0.5 mg 1 日 4 回が追加された。月　日（Day 26）に、Grade 2 の軟部組織感染が発現した。本事象は注目すべき有害事象であった。事象発現時、被験者にはキザルチニブ塩酸塩 60 mg を投与していた。複数個所の発赤を伴った皮膚腫脹が認められた。軟部組織感染によるキザルチニブ投与の変更はなかった。軟部組織感染は、リファンピシン 300 mg 1 日 2 回で治療された。

[redacted]月[redacted]日（Day 28）に、キザルチニブの投与は好中球減少性敗血症のため中断された。[redacted]月[redacted]日（Day 37）にキザルチニブ塩酸塩の投与量を 20 mg に減量して治験薬の投与が再開された。[redacted]月[redacted]日（Day 46）、被験者の血行動態は安定し、炎症マーカーも改善して、臨床的改善が認められた。有害事象からの回復が見られたため、[redacted]月[redacted]日（Day 49）に治験薬の投与量はキザルチニブ塩酸塩 20 mg から 30 mg に増量された。徐々に不調となり、播種性敗血症に悪化した（日付不明）。複数の敗血症症状、毎日の発熱、腕の疼痛及び腫脹、下痢を呈し、磁気共鳴画像で右外転筋に筋炎が認められた。電解質異常に続発する不応性血圧を伴った急速な心房細動が発現した。[redacted]月[redacted]日（Day 54）に、非重篤な Grade 3 の褥瘡性潰瘍が発現した。本事象に対する治療はなかった。

[redacted]月[redacted]日（Day 55）がキザルチニブ塩酸塩 30 mg の最終投与日であった。[redacted]月[redacted]日（Day 64）に好中球減少性敗血症のため死亡した。軟部組織感染及び褥瘡性潰瘍は死亡時まで継続していた。好中球減少性敗血症発現前 30 日以内にシプロフロキサシン及びラスブリカーゼ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day −1］開始）及びタゾバクタム／ピペラシリン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 1］開始）を使用していたが、事象発現前に中止していた。好中球減少性敗血症の発現時、以下

を併用していた: アシクロビル（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day −76］及び[redacted]月[redacted]日［Day −1］開始）、ヒドロキシカルバミド（20[redacted]年[redacted]月開始）、フルコナゾール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 1］開始）、及びアセトアミノフェン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 2］開始）。軟部組織感染の発現前 30 日以内に以下の医薬品を使用していたが、事象発現前に中止していた: アシクロビル（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day −76］及び[redacted]月[redacted]日［Day −1］開始）、ヒドロキシカルバミド（20[redacted]年[redacted]月及び[redacted]月[redacted]日［Day 2］開始）、シプロフロキサシン及びラスブリカーゼ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day −1］開始）、フルコナゾール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 1］開始）、タゾバクタム／ピペラシリン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 1］及び[redacted]月[redacted]日［Day 9］開始）、アムホテリシン B 及びリポソーム（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 9］、[redacted]月[redacted]日［Day 12］、及び[redacted]月[redacted]日［Day 13］開始）、及びセフタジジム及びバンコマイシン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 16］開始）。軟部組織感染の発現時、以下を併用していた: ウロキナーゼ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 11］開始）、メロペネム（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 18］開始）、octenisan（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 19］開始）、アシクロビル（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 20］開始）、アムホテリシン B 及びリポソーム（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 20］開始）、ドキシサイクリン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 23］開始）、リファンピシン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 23］開始）、カスポファンギン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 24］開始）、及びテイコプラニン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 24］開始）。

治験責任医師は、発熱性好中球減少症、処置後血腫、好中球減少性敗血症（Grade 3）、肝機能検査異常、及び軟部組織感染は治験薬との関連なしと判定した。好中球減少性敗血症（Grade 5）は治験薬との関連の可能性ありと判定した。

13. AC220-A-J201 試験

表 2.7.6.13-16 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：
AC220-A-J201 試験（1/4）

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose 20 mg/day (N = 3) n (%)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34) n (%)	All (N = 37) n (%)
Subjects with TEAEs	3 (100.0%)	34 (100.0%)	37 (100.0%)
Infections and infestations	1 (33.3%)	14 (41.2%)	15 (40.5%)
Acarodermatitis	0 (0.0%)	3 (8.8%)	3 (8.1%)
Bacteraemia	0 (0.0%)	3 (8.8%)	3 (8.1%)
Cellulitis	0 (0.0%)	3 (8.8%)	3 (8.1%)
Pneumonia	0 (0.0%)	3 (8.8%)	3 (8.1%)
Device related infection	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Sepsis	1 (33.3%)	1 (2.9%)	2 (5.4%)
Anorectal infection	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Conjunctivitis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Cystitis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Encephalitis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Nasopharyngitis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Periodontitis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Peritonsillar abscess	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Pharyngitis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Tonsillitis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Upper respiratory tract infection	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Leukaemic infiltration pulmonary	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Tumour associated fever	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Blood and lymphatic system disorders	2 (66.7%)	21 (61.8%)	23 (62.2%)
Febrile neutropenia	2 (66.7%)	14 (41.2%)	16 (43.2%)
Anaemia	1 (33.3%)	9 (26.5%)	10 (27.0%)
Thrombocytopenia	1 (33.3%)	3 (8.8%)	4 (10.8%)
Neutropenia	2 (66.7%)	1 (2.9%)	3 (8.1%)
Disseminated intravascular coagulation	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Leukopenia	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Lymphadenopathy	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Immune system disorders	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Hypersensitivity	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Metabolism and nutrition disorders	1 (33.3%)	11 (32.4%)	12 (32.4%)
Decreased appetite	1 (33.3%)	4 (11.8%)	5 (13.5%)
Hypokalaemia	0 (0.0%)	4 (11.8%)	4 (10.8%)
Diabetes mellitus	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Hyperglycaemia	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Hyperkalaemia	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Hypocalcaemia	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Hyponatraemia	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Iron overload	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Zinc deficiency	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Psychiatric disorders	1 (33.3%)	1 (2.9%)	2 (5.4%)
Anxiety	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Insomnia	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
Nervous system disorders	0 (0.0%)	11 (32.4%)	11 (29.7%)
Headache	0 (0.0%)	4 (11.8%)	4 (10.8%)
Dysgeusia	0 (0.0%)	3 (8.8%)	3 (8.1%)
Peripheral sensory neuropathy	0 (0.0%)	3 (8.8%)	3 (8.1%)
Cerebral infarction	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Dizziness	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Eye disorders	2 (66.7%)	3 (8.8%)	5 (13.5%)
Cataract	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Conjunctival haemorrhage	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Conjunctivochalasis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)

表 2.7.6.13-16 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：
AC220-A-J201 試験（2/4）

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose 20 mg/day (N = 3) n (%)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34) n (%)	All (N = 37) n (%)
Dry eye	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Episcleritis	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
Erythema of eyelid	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
Iritis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Ocular hyperaemia	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Ear and labyrinth disorders	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Vertigo	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Vertigo positional	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Cardiac disorders	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Atrial tachycardia	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Vascular disorders	1 (33.3%)	5 (14.7%)	6 (16.2%)
Hypotension	1 (33.3%)	1 (2.9%)	2 (5.4%)
Phlebitis	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Haematoma	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Orthostatic hypotension	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Shock haemorrhagic	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (33.3%)	7 (20.6%)	8 (21.6%)
Oropharyngeal pain	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Haemoptysis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Hiccups	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
Organising pneumonia	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Pharyngeal paraesthesia	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Pleural effusion	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Pneumonitis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Pneumothorax	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Respiratory depression	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Rhinitis allergic	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Sputum retention	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Gastrointestinal disorders	3 (100.0%)	19 (55.9%)	22 (59.5%)
Nausea	2 (66.7%)	9 (26.5%)	11 (29.7%)
Vomiting	0 (0.0%)	6 (17.6%)	6 (16.2%)
Diarrhoea	0 (0.0%)	4 (11.8%)	4 (10.8%)
Constipation	1 (33.3%)	2 (5.9%)	3 (8.1%)
Stomatitis	0 (0.0%)	3 (8.8%)	3 (8.1%)
Proctalgia	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Abdominal discomfort	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Abdominal distension	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Abdominal pain	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Abdominal pain upper	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Ascites	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Chronic gastritis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Gastric haemorrhage	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Gastrooesophageal reflux disease	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Ileus paralytic	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Lip dry	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
Pneumatosis intestinalis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Rectal ulcer	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Hepatobiliary disorders	0 (0.0%)	3 (8.8%)	3 (8.1%)
Liver disorder	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Hepatic function abnormal	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (100.0%)	12 (35.3%)	15 (40.5%)
Rash	1 (33.3%)	3 (8.8%)	4 (10.8%)
Urticaria	0 (0.0%)	3 (8.8%)	3 (8.1%)
Pruritus	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Rash maculo-papular	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Eczema	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Eczema nummular	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)

表 2.7.6.13-16 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：
AC220-A-J201 試験（3/4）

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose 20 mg/day (N = 3) n (%)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34) n (%)	All (N = 37) n (%)
Erythema	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
Erythema multiforme	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Panniculitis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Papule	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
Purpura	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Pyoderma gangrenosum	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Skin exfoliation	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
Skin induration	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (33.3%)	9 (26.5%)	10 (27.0%)
Back pain	1 (33.3%)	3 (8.8%)	4 (10.8%)
Neck pain	0 (0.0%)	3 (8.8%)	3 (8.1%)
Muscular weakness	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Osteoarthritis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Pain in extremity	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Renal and urinary disorders	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Haematuria	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Renal disorder	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
General disorders and administration site conditions	2 (66.7%)	14 (41.2%)	16 (43.2%)
Pyrexia	1 (33.3%)	4 (11.8%)	5 (13.5%)
Oedema	1 (33.3%)	2 (5.9%)	3 (8.1%)
Oedema peripheral	0 (0.0%)	3 (8.8%)	3 (8.1%)
Malaise	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Catheter site pain	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Chest pain	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Disease progression	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Feeling abnormal	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Injection site erythema	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
Non-cardiac chest pain	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Pain	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Puncture site pain	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Investigations	1 (33.3%)	28 (82.4%)	29 (78.4%)
Platelet count decreased	0 (0.0%)	14 (41.2%)	14 (37.8%)
Electrocardiogram QT prolonged	1 (33.3%)	12 (35.3%)	13 (35.1%)
Neutrophil count decreased	0 (0.0%)	8 (23.5%)	8 (21.6%)
White blood cell count decreased	0 (0.0%)	8 (23.5%)	8 (21.6%)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0%)	4 (11.8%)	4 (10.8%)
Gamma-glutamyltransferase increased	0 (0.0%)	3 (8.8%)	3 (8.1%)
Liver function test increased	0 (0.0%)	3 (8.8%)	3 (8.1%)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Blood uric acid increased	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Blood alkaline phosphatase increased	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Blood creatine phosphokinase increased	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Blood creatinine increased	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Blood fibrinogen decreased	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Ejection fraction decreased	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Haemoglobin decreased	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Lipase increased	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Lymphocyte count decreased	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Prothrombin time shortened	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Weight increased	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (66.7%)	5 (14.7%)	7 (18.9%)
Fall	1 (33.3%)	2 (5.9%)	3 (8.1%)
Transfusion reaction	2 (66.7%)	0 (0.0%)	2 (5.4%)
Contusion	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Excoriation	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Fracture	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Subdural haematoma	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)

表 2.7.6.13-16 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：
AC220-A-J201 試験（4/4）

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose 20 mg/day (N = 3) n (%)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34) n (%)	All (N = 37) n (%)
Tooth fracture	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)

SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term;
Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event that occur after the first administration, or that worsen relative to the pre-treatment state.
SOC and PT are coded using MedDRA Version 20.1.
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.3-1.10

表 2.7.6.13-17 比較的よく見られた有害事象（10%以上）（安全性解析対象集団）：
AC220-A-J201 試験

Preferred Term, n (%)	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
Febrile neutropenia	2 (66.7%)	14 (41.2%)	16 (43.2%)
Platelet count decreased	0 (0.0%)	14 (41.2%)	14 (37.8%)
Electrocardiogram QT prolonged	1 (33.3%)	12 (35.3%)	13 (35.1%)
Nausea	2 (66.7%)	9 (26.5%)	11 (29.7%)
Anaemia	1 (33.3%)	9 (26.5%)	10 (27.0%)
Neutrophil count decreased	0 (0.0%)	8 (23.5%)	8 (21.6%)
White blood cell count decreased	0 (0.0%)	8 (23.5%)	8 (21.6%)
Vomiting	0 (0.0%)	6 (17.6%)	6 (16.2%)
Decreased appetite	1 (33.3%)	4 (11.8%)	5 (13.5%)
Pyrexia	1 (33.3%)	4 (11.8%)	5 (13.5%)
Thrombocytopenia	1 (33.3%)	3 (8.8%)	4 (10.8%)
Hypokalaemia	0 (0.0%)	4 (11.8%)	4 (10.8%)
Headache	0 (0.0%)	4 (11.8%)	4 (10.8%)
Diarrhoea	0 (0.0%)	4 (11.8%)	4 (10.8%)
Rash	1 (33.3%)	3 (8.8%)	4 (10.8%)
Back pain	1 (33.3%)	3 (8.8%)	4 (10.8%)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0%)	4 (11.8%)	4 (10.8%)

Treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that occurred after the first administration, or that worsened relative to the pre-treatment state.
PTs were coded using MedDRA Version 20.1.
The percentages were calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1）Table 10.5

表 2.7.6.13-18 Grade 3 以上で発現率が 10%以上であった有害事象
（安全性解析対象集団）: AC220-A-J201 試験（1/2）

Preferred Term Worst CTCAE Grade, n (%)	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
Subjects with TEAEs			
Grade 3	1 (33.3%)	11 (32.4%)	12 (32.4%)
Grade 4	2 (66.7%)	19 (55.9%)	21 (56.8%)
Grade 5	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)

表 2.7.6.13-18 Grade 3 以上で発現率が 10%以上であった有害事象
（安全性解析対象集団）: AC220-A-J201 試験（2/2）

Preferred Term Worst CTCAE Grade, n (%)	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
Grade ≥ 3	3 (100.0%)	31 (91.2%)	34 (91.9%)
Febrile neutropenia			
Grade 3	2 (66.7%)	12 (35.3%)	14 (37.8%)
Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade 5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade ≥ 3	2 (66.7%)	12 (35.3%)	14 (37.8%)
Anaemia			
Grade 3	1 (33.3%)	8 (23.5%)	9 (24.3%)
Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade 5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade ≥ 3	1 (33.3%)	8 (23.5%)	9 (24.3%)
Thrombocytopenia			
Grade 3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade 4	1 (33.3%)	3 (8.8%)	4 (10.8%)
Grade 5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade ≥ 3	1 (33.3%)	3 (8.8%)	4 (10.8%)
Platelet count decreased			
Grade 3	0 (0.0%)	3 (8.8%)	3 (8.1%)
Grade 4	0 (0.0%)	8 (23.5%)	8 (21.6%)
Grade 5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade ≥ 3	0 (0.0%)	11 (32.4%)	11 (29.7%)
Neutrophil count decreased			
Grade 3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade 4	0 (0.0%)	8 (23.5%)	8 (21.6%)
Grade 5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade ≥ 3	0 (0.0%)	8 (23.5%)	8 (21.6%)
White blood cell count decreased			
Grade 3	0 (0.0%)	4 (11.8%)	4 (10.8%)
Grade 4	0 (0.0%)	4 (11.8%)	4 (10.8%)
Grade 5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade ≥ 3	0 (0.0%)	8 (23.5%)	8 (21.6%)

Treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that occurred after the first administration, or that worsened relative to the pre-treatment state.
PTs were coded using MedDRA Version 20.1.
The percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Subject may experience more than one event per system organ class and preferred term. At each level of subject summarization, the subject is counted once at the worst CTCAE grade.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1）Table 10.7

表 2.7.6.13-19 副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）:
AC220-A-J201 試験（1/3）

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose 20 mg/day (N = 3) n (%)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34) n (%)	All (N = 37) n (%)
Subjects with drug-related TEAEs	3 (100.0%)	32 (94.1%)	35 (94.6%)
Infections and infestations	0 (0.0%)	5 (14.7%)	5 (13.5%)

表 2.7.6.13-19 副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：
AC220-A-J201 試験（2/3）

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose 20 mg/day (N = 3) n (%)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34) n (%)	All (N = 37) n (%)
Bacteraemia	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Pneumonia	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Cellulitis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Sepsis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Blood and lymphatic system disorders	2 (66.7%)	18 (52.9%)	20 (54.1%)
Febrile neutropenia	2 (66.7%)	10 (29.4%)	12 (32.4%)
Anaemia	1 (33.3%)	9 (26.5%)	10 (27.0%)
Thrombocytopenia	1 (33.3%)	3 (8.8%)	4 (10.8%)
Neutropenia	2 (66.7%)	1 (2.9%)	3 (8.1%)
Leukopenia	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Lymphadenopathy	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Metabolism and nutrition disorders	1 (33.3%)	3 (8.8%)	4 (10.8%)
Decreased appetite	1 (33.3%)	1 (2.9%)	2 (5.4%)
Diabetes mellitus	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Zinc deficiency	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Nervous system disorders	0 (0.0%)	5 (14.7%)	5 (13.5%)
Dysgeusia	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Peripheral sensory neuropathy	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Headache	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Eye disorders	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Conjunctival haemorrhage	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Conjunctivochalasis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Dry eye	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0%)	3 (8.8%)	3 (8.1%)
Organising pneumonia	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Pharyngeal paraesthesia	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Pneumonitis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Gastrointestinal disorders	2 (66.7%)	12 (35.3%)	14 (37.8%)
Nausea	1 (33.3%)	7 (20.6%)	8 (21.6%)
Vomiting	0 (0.0%)	3 (8.8%)	3 (8.1%)
Constipation	1 (33.3%)	1 (2.9%)	2 (5.4%)
Diarrhoea	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Stomatitis	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Abdominal distension	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Abdominal pain upper	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Chronic gastritis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Lip dry	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
Pneumatosis intestinalis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Proctalgia	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Rectal ulcer	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Hepatobiliary disorders	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Liver disorder	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0%)	5 (14.7%)	5 (13.5%)
Rash maculo-papular	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Eczema	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Eczema nummular	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Pruritus	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Purpura	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Pyoderma gangrenosum	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Rash	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Renal and urinary disorders	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Haematuria	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0%)	4 (11.8%)	4 (10.8%)
Oedema peripheral	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Malaise	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Non-cardiac chest pain	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Oedema	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)

表 2.7.6.13-19 副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：
AC220-A-J201 試験（3/3）

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose 20 mg/day (N = 3) n (%)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34) n (%)	All (N = 37) n (%)
Pyrexia	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Investigations	1 (33.3%)	25 (73.5%)	26 (70.3%)
Platelet count decreased	0 (0.0%)	14 (41.2%)	14 (37.8%)
Electrocardiogram QT prolonged	1 (33.3%)	12 (35.3%)	13 (35.1%)
White blood cell count decreased	0 (0.0%)	8 (23.5%)	8 (21.6%)
Neutrophil count decreased	0 (0.0%)	7 (20.6%)	7 (18.9%)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Liver function test increased	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Blood creatinine increased	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Blood uric acid increased	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Gamma-glutamyltransferase increased	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Haemoglobin decreased	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Lipase increased	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Lymphocyte count decreased	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Weight increased	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)

SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term;
Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event that occur after the first administration, or that worsen relative to the pre-treatment state.
SOC and PT are coded using MedDRA Version 20.1.
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.3-1.16

表 2.7.6.13-20 比較的よく見られた副作用（5%以上）（安全性解析対象集団）：
AC220-A-J201 試験（1/2）

Preferred Term, n (%)	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
Platelet count decreased	0 (0.0%)	14 (41.2%)	14 (37.8%)
Electrocardiogram QT prolonged	1 (33.3%)	12 (35.3%)	13 (35.1%)
Febrile neutropenia	2 (66.7%)	10 (29.4%)	12 (32.4%)
Anaemia	1 (33.3%)	9 (26.5%)	10 (27.0%)
Nausea	1 (33.3%)	7 (20.6%)	8 (21.6%)
White blood cell count decreased	0 (0.0%)	8 (23.5%)	8 (21.6%)
Neutrophil count decreased	0 (0.0%)	7 (20.6%)	7 (18.9%)
Thrombocytopenia	1 (33.3%)	3 (8.8%)	4 (10.8%)
Neutropenia	2 (66.7%)	1 (2.9%)	3 (8.1%)
Vomiting	0 (0.0%)	3 (8.8%)	3 (8.1%)
Bacteraemia	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Pneumonia	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Decreased appetite	1 (33.3%)	1 (2.9%)	2 (5.4%)
Dysgeusia	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Peripheral sensory neuropathy	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Constipation	1 (33.3%)	1 (2.9%)	2 (5.4%)
Diarrhoea	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Stomatitis	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Liver disorder	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Rash maculo-papular	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)

表 2.7.6.13-20 比較的よく見られた副作用（5%以上）（安全性解析対象集団）：AC220-A-J201 試験（2/2）

Preferred Term, n (%)	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
Oedema peripheral	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Liver function test increased	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)

PT: Preferred Term;
Treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that occurred after the first administration, or that worsened relative to the pre-treatment state.
PTs were coded using MedDRA Version 20.1.
The percentages were calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1）Table 10.6

表 2.7.6.13-21 Grade 3 以上で発現率が 10%以上であった副作用（安全性解析対象集団）：AC220-A-J201 試験（1/2）

Preferred Term Worst CTCAE Grade, n (%)	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
Subjects with drug-related TEAEs			
Grade 3	0 (0.0%)	10 (29.4%)	10 (27.0%)
Grade 4	2 (66.7%)	16 (47.1%)	18 (48.6%)
Grade 5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade ≥ 3	2 (66.7%)	26 (76.5%)	28 (75.7%)
Febrile neutropenia			
Grade 3	2 (66.7%)	8 (23.5%)	10 (27.0%)
Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade 5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade ≥ 3	2 (66.7%)	8 (23.5%)	10 (27.0%)
Anaemia			
Grade 3	1 (33.3%)	8 (23.5%)	9 (24.3%)
Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade 5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade ≥ 3	1 (33.3%)	8 (23.5%)	9 (24.3%)
Thrombocytopenia			
Grade 3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade 4	1 (33.3%)	3 (8.8%)	4 (10.8%)
Grade 5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade ≥ 3	1 (33.3%)	3 (8.8%)	4 (10.8%)
Platelet count decreased			
Grade 3	0 (0.0%)	3 (8.8%)	3 (8.1%)
Grade 4	0 (0.0%)	8 (23.5%)	8 (21.6%)
Grade 5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade ≥ 3	0 (0.0%)	11 (32.4%)	11 (29.7%)
White blood cell count decreased			
Grade 3	0 (0.0%)	4 (11.8%)	4 (10.8%)
Grade 4	0 (0.0%)	4 (11.8%)	4 (10.8%)
Grade 5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade ≥ 3	0 (0.0%)	8 (23.5%)	8 (21.6%)

表 2.7.6.13-21 Grade 3 以上で発現率が 10%以上であった副作用（安全性解析対象集団）：AC220-A-J201 試験（2/2）

Preferred Term Worst CTCAE Grade, n (%)	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
Neutrophil count decreased			
Grade 3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade 4	0 (0.0%)	7 (20.6%)	7 (18.9%)
Grade 5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade ≥ 3	0 (0.0%)	7 (20.6%)	7 (18.9%)

Treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that occurred after the first administration, or that worsened relative to the pre-treatment state.
PTs were coded using MedDRA Version 20.1.
The percentages were calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Subjects may have experienced more than one event per system organ class and preferred term. At each level of subject summarization, the subject was counted once at the worst CTCAE grade.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1）Table 10.8

表 2.7.6.13-22 死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団）：AC220-A-J201 試験

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose 20 mg/day (N = 3) n (%)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34) n (%)	All (N = 37) n (%)
Subjects with TEAEs leading to death	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Disease progression	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)

SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term;
Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event that occur after the first administration, or that worsen relative to the pre-treatment state.
SOC and PT are coded using MedDRA Version 20.1.
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.3-1.30

表 2.7.6.13-23 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）：AC220-A-J201 試験（1/2）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
Subjects with serious TEAEs	3 (100.0%)	14 (41.2%)	17 (45.9%)
Infections and infestations	1 (33.3%)	6 (17.6%)	7 (18.9%)
Bacteraemia	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Sepsis	1 (33.3%)	1 (2.9%)	2 (5.4%)
Cellulitis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Encephalitis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Pneumonia	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Blood and lymphatic system disorders	2 (66.7%)	4 (11.8%)	6 (16.2%)
Febrile neutropenia	2 (66.7%)	4 (11.8%)	6 (16.2%)
Anaemia	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Disseminated intravascular coagulation	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Neutropenia	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
Vascular disorders	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)

表 2.7.6.13-23 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）：
AC220-A-J201 試験（2/2）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
Haematoma	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Shock haemorrhagic	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0%)	4 (11.8%)	4 (10.8%)
Haemoptysis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Organising pneumonia	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Pleural effusion	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Pneumonitis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Pneumothorax	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Gastrointestinal disorders	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Vomiting	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Pyoderma gangrenosum	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0%)	3 (8.8%)	3 (8.1%)
Disease progression	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Non-cardiac chest pain	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Oedema peripheral	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Investigations	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Platelet count decreased	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)

SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term;
Treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that occurred after the first administration, or that worsened relative to the pre-treatment state.
SOCs and PTs were coded using MedDRA Version 20.1.
The percentages were calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1）Table 10.9

表 2.7.6.13-24 重篤な副作用（安全性解析対象集団）：
AC220-A-J201 試験（1/2）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
Subjects with serious drug-related TEAEs	2 (66.7%)	10 (29.4%)	12 (32.4%)
Infections and infestations	0 (0.0%)	5 (14.7%)	5 (13.5%)
Bacteraemia	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Cellulitis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Pneumonia	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Sepsis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Blood and lymphatic system disorders	2 (66.7%)	2 (5.9%)	4 (10.8%)
Febrile neutropenia	2 (66.7%)	2 (5.9%)	4 (10.8%)
Anaemia	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Neutropenia	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Organising pneumonia	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Pneumonitis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Gastrointestinal disorders	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Vomiting	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)

表 2.7.6.13-24 重篤な副作用（安全性解析対象集団）：
AC220-A-J201 試験（2/2）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
Pyoderma gangrenosum	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Non-cardiac chest pain	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Oedema peripheral	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Investigations	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Platelet count decreased	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)

SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term;
Treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that occurred after the first administration, or that worsened relative to the pre-treatment state.
SOCs and PTs were coded using MedDRA Version 20.1.
The percentages were calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1）Table 10.10

表 2.7.6.13-25 投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）：
AC220-A-J201 試験

System Organ Class Preferred Term, n (%)	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
Subjects with TEAEs leading to treatment discontinuation	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Disease progression	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Investigations	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Lipase increased	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)

SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term;
Treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that occurred after the first administration, or that worsened relative to the pre-treatment state.
SOCs and PTs were coded using MedDRA Version 20.1.
The percentages were calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1）Table 10.11

表 2.7.6.13-26 治験薬減量に至った有害事象（安全性解析対象集団）：
AC220-A-J201 試験（1/2）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
Subjects with TEAEs leading to dose reduction	0 (0.0%)	7 (20.6%)	7 (18.9%)
Infections and infestations	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Bacteraemia	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Cellulitis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Gastrointestinal disorders	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Vomiting	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Non-cardiac chest pain	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Investigations	0 (0.0%)	3 (8.8%)	3 (8.1%)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)

表 2.7.6.13-26 治験薬減量に至った有害事象（安全性解析対象集団）：
AC220-A-J201 試験（2/2）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Electrocardiogram QT prolonged	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Neutrophil count decreased	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Platelet count decreased	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)

SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term;
Treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that occurred after the first administration, or that worsened relative to the pre-treatment state.
SOCs and PTs were coded using MedDRA Version 20.1.
The percentages were calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1）Table 10.12

表 2.7.6.13-27 投与中断に至った有害事象（安全性解析対象集団）：
AC220-A-J201 試験

System Organ Class Preferred Term, n (%)	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
Subjects with TEAEs leading to treatment interruption	0 (0.0%)	4 (11.8%)	4 (10.8%)
Infections and infestations	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Pneumonia	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Vascular disorders	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Haematoma	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Shock haemorrhagic	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Haemoptysis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Pleural effusion	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Pyoderma gangrenosum	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)

SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term;
Treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that occurred after the first administration, or that worsened relative to the pre-treatment state.
SOCs and PTs were coded using MedDRA Version 20.1.
The percentages were calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1）Table 10.13

表 2.7.6.13-28 その他の注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）：
AC220-A-J201 試験（1/2）

Adverse Events of Special Interest Category Preferred Term, n (%)	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
Subjects with TEAEs of special interest	3 (100.0%)	26 (76.5%)	29 (78.4%)
Torsade de pointes /QT prolongation	1 (33.3%)	12 (35.3%)	13 (35.1%)
Electrocardiogram QT prolonged	1 (33.3%)	12 (35.3%)	13 (35.1%)
Hepatic disorders	0 (0.0%)	12 (35.3%)	12 (32.4%)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0%)	4 (11.8%)	4 (10.8%)
Gamma-glutamyltransferase increased	0 (0.0%)	3 (8.8%)	3 (8.1%)
Liver function test increased	0 (0.0%)	3 (8.8%)	3 (8.1%)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Liver disorder	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Ascites	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Blood fibrinogen decreased	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Hepatic function abnormal	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Hemorrhages	0 (0.0%)	7 (20.6%)	7 (18.9%)
Disseminated intravascular coagulation	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Conjunctival haemorrhage	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Contusion	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Gastric haemorrhage	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Haematoma	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Haematuria	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Haemoptysis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Purpura	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Shock haemorrhagic	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Subdural haematoma	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Infection	3 (100.0%)	19 (55.9%)	22 (59.5%)
Febrile neutropenia	2 (66.7%)	14 (41.2%)	16 (43.2%)
Acarodermatitis	0 (0.0%)	3 (8.8%)	3 (8.1%)
Bacteraemia	0 (0.0%)	3 (8.8%)	3 (8.1%)
Cellulitis	0 (0.0%)	3 (8.8%)	3 (8.1%)
Pneumonia	0 (0.0%)	3 (8.8%)	3 (8.1%)
Device related infection	0 (0.0%)	2 (5.9%)	2 (5.4%)
Sepsis	1 (33.3%)	1 (2.9%)	2 (5.4%)
Anorectal infection	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Conjunctivitis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Cystitis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Encephalitis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Nasopharyngitis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Periodontitis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Peritonsillar abscess	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Pharyngitis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Tonsillitis	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Upper respiratory tract infection	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Cardiac failure	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)
Ejection fraction decreased	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.7%)

表 2.7.6.13-28 その他の注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）：
AC220-A-J201 試験（2/2）

Adverse Events of Special Interest Category Preferred Term, n (%)	Initial Dose 20 mg/day (N = 3)	Initial Dose 30 mg/day (N = 34)	All (N = 37)
Cardiac arrhythmias	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that occurred after the first administration, or that worsened relative to the pre-treatment state.
PTs were coded using MedDRA Version 20.1.
The percentages were calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1）Table 10.14

AC220-A-J201 試験 死亡及び重篤な有害事象の叙述

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群（初回投与量）			
220-201-0[redacted]	4[redacted]	女性	日本人	キザルチニブ 30 mg 1 日 1 回			
有害事象							
報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	重篤の区分	転帰	因果関係
菌血症	菌血症	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（3 日間）	Grade 3	重篤	入院延長	回復	あり

被験者番号 220-201-0[redacted] の被験者（4[redacted] 歳日本人女性）は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に急性分化型骨髄性白血病（分化型 AML［acute myeloid leukemia］）と診断された。[redacted] 月 [redacted] 日（Day −2）のスクリーニング時、ベースラインの米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）パフォーマンスステータス（performance status: PS）は 1 であった。

病歴は、貧血（[redacted] 月 [redacted] 日から治験薬投与開始時点で継続中）、下痢（開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中）、及び不眠症（開始日不明、治験薬投与開始時点で継中）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、治験薬の投与を開始した。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 16）、治験実施計画書の増量基準に従い、投与量を 60 mg／日に増量した。治験薬の最終投与日は [redacted] 月 [redacted] 日（Day 56）であった。同日、造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplant: HSCT）に移行するため治験薬の投与を中止した。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 100）、疾患進行により被験者は死亡した。

重篤な有害事象:

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 19）、NCI 有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）Grade 3 の菌血症が認められた。発現時、治験薬の投与量は 60 mg／日であった。菌血症は、入院延長を必要とする重篤な有害事象であり、また、注目すべき有害事象であった。発熱が認められた。体温の最高値は 39.1°C であった。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 17）に開始されていたレボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回の投与は中止された。セフェピム 2 g 1 日 2 回の投与が開始された。血液培養検査が行われた。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 20）、血液培養検査の結果は陽性であり、菌血症と診断された。バンコマイシン 1 g 1 日 2 回の点滴注入が開始された。体温の最高値は 39.6°C であった。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 21）、体温は 36.4°C であった。体温及び臨床症状に基づいて菌血症は消失したと判断されたが、感染症予防のため、セフェピム及び Day 6* から開始されていたミカファンギン 150 mg 1 日 1 回、並びにバンコマイシンの投与は継続された。本事象は、治験薬の投与による骨髄抑制下で発現したため、治験薬との因果関係ありと判断された。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群（初回投与量）
220-201-0[redacted]	5[redacted]	女性	日本人	キザルチニブ 30 mg 1 日 1 回

有害事象							
報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	重篤の区分	転帰	因果関係
肺臓炎	肺臓炎	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（67 日間）	Grade 2	重篤	入院	軽快	あり
感染性脳炎疑い	脳炎	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（NA）	Grade 3	重篤	入院	未回復	なし

被験者番号 220-201-0[redacted] の被験者（5[redacted] 歳日本人女性）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に分化型 AML と初回診断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に AML 再発と診断された。[redacted] 月[redacted] 日（Day −3）のスクリーニング時、ベースラインの ECOG PS は 0 であった。

病歴は、便秘（開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中）、胃炎（開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中）、移植片対宿主病（[redacted] 月[redacted] 日からから終了日不明）、及び不眠症（開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）、治験薬の投与を開始した。[redacted] 月[redacted] 日（Day 15）、治験実施計画書の増量基準に従い、投与量を 60 mg／日に増量した。治験薬の最終投与日は[redacted] 月[redacted] 日（Day 86）であった。[redacted] 月[redacted] 日（Day 88）、疾患進行により治験薬の投与は中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 204）、疾患進行により被験者は死亡した。

重篤な有害事象:

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）、治験薬の投与が開始された。[redacted] 月[redacted] 日（Day 28）、37.0°C～38.5°C の発熱が認められた。C-反応性タンパク（c-reactive protein: CRP）は 3.6 mg/dL であった。セフェピム 2 g 1 日 2 回の投与が開始された。[redacted] 月[redacted] 日（Day 30）、体温は 36.8°C～38.9°C であった。セフェピムはカスポファンギン酢酸塩 50～70 mg 1 日 1 回の投与に変更され（投与中止日は[redacted] 月[redacted] 日［Day 32］）、メロペネム 1 g の追加投与が開始された（投与中止日は[redacted] 月[redacted] 日［Day 35］）。[redacted] 月[redacted] 日（Day 31）、体温は 36.8°C～39.1°C であった。[redacted] 月[redacted] 日（Day 32）、体温は 36.8°C～38.9°C であった。CRP は 6.7 mg/dL であった。コンピュータ断層撮影法（computed tomography: CT）で多数の結節影／粒状影が確認されたため、Grade 2 の肺臓炎と診断された。本事象発現時、治験薬の投与量は 60 mg／日であった。肺臓炎は入院を必要とする重篤な有害事象であった。[redacted] 月[redacted] 日（Day 33）、体温は 37.6°C～39.6°C であった。アムホテリシン B 200 mg 1 日 1 回の投与が開始された（投与中止日は[redacted] 月[redacted] 日［Day 35］）。[redacted] 月[redacted] 日（Day 34）、体温は 36.9°C～38.8°C であった。発疹が発現した。[redacted] 月[redacted] 日（Day 35）、体温は 37.1°C～38.6°C であった。人免疫グロブリン 5 g 1 日 1 回の投与が開始された（投与中止日は[redacted] 月[redacted] 日［Day 37］）。[redacted] 月[redacted] 日（Day 36）、体温は 37.0°C～38.5°C であった。Day 34* に発現した発疹は投与中の薬剤により生じたと考えられ、抗生物質はカスポファンギン酢酸塩 50～70 mg 1 日 1 回及びビアペネム 0.6 g 1 日 2 回に変更された。[redacted] 月[redacted] 日（Day 41）、体温は 37.2°C～37.8°C であった。発疹は投与中の薬剤により生じたと考えられ、抗菌薬はカスポフ

ァンギン酢酸塩からミカファンギンナトリウム 150 mg 1 日 1 回に変更された。インフォームドコンセント取得以前から投与されていたプレドニゾロンの投与量を 30 mg／日に増量した。[redacted]月[redacted]日（Day 50）、体温は 36.7°C であり、CRP は 0.8 mg/dL であった。結節影の縮小が CT により確認されたため、肺臓炎は軽快と診断された。[redacted]月[redacted]日（Day 55）、体温は 38.8°C であった。セフェピム 2 g 1 日 2 回及びドリペネム 0.5 g の投与が開始された。[redacted]月[redacted]日（Day 62）、CT の結果、重要な変化は認められなかった。[redacted]月[redacted]日（Day 97）、AML に対する後治療が開始された。[redacted]月[redacted]日（Day 98）、胸部 CT が実施できなかったため、単純 X 線検査を行ったが、肺臓炎の確認はできなかった。肺臓炎は軽快していた。肺臓炎は治験薬との因果関係ありと判定された。

[redacted]月[redacted]日（Day 6）、被験者はシャワーを浴びている際に棚に頭をぶつけた。CT の結果、異状は認められなかった。[redacted]月[redacted]日（Day 17）、左手にしびれ感が認められた。[redacted]月[redacted]日（Day 79）、立ち上がった際にしりもちをついた。[redacted]月[redacted]日（Day 80）、左頬及び左手に強いしびれ感を感じ、発話が困難になった。多数の脳出血が CT 上で認められた。本事象は後に Grade 3 の感染性脳炎の疑いと診断されたが、発現時は脳出血と診断されていた。高度集中治療室に移され、治療が開始された。本事象発現時、治験薬の投与量は 60 mg／日であった。脳炎は、入院を必要とする重篤な有害事象であり、また、注目すべき有害事象であった。ミカファンギンナトリウムの投与が中止された。[redacted]月[redacted]日（Day 81）、ミカファンギンがアムホテリシン B 200 mg 1 日 1 回に変更された。[redacted]月[redacted]日（Day 82）、多数の脳出血が非定型的であったため、脳膿瘍及び出血の併発が疑われ、磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging: MRI）が行われた。このため、脳出血の事象名を脳出血疑いに変更した。[redacted]月[redacted]日（Day 83）、石灰化病変が認められた。トキソプラズマ感染が疑われたため、スルファメトキサゾール+トリメトプリム配合剤 1 錠 1 日 2 回の投与を開始した。髄液検査が行われた。[redacted]月[redacted]日（Day 84）、血液検査の結果、トキソプラズマは陰性であった。脳出血を発現していないと考えられたため、事象名は脳出血疑いから感染性脳炎疑いに変更された。[redacted]月[redacted]日（Day 86）、治験薬 60 mg／日の最終投与が行われた。[redacted]月[redacted]日（Day 87）、嚥下機能低下により治験薬の服用が不可能になった。スルファメトキサゾール+トリメトプリム配合剤は経静脈 12.5 mL 1 日 2 回の投与に変更した。[redacted]月[redacted]日（Day 88）、神経学的症状及び原疾患が悪化し、末梢血の芽球数が 63.5%となったため、治験薬の投与の中止が決定された。脳 CT 上の石灰化病変に顕著な変化は認められなかった。カリウム低下によりアムホテリシン B の投与が中止された。[redacted]月[redacted]日（Day 89）、全身症状に基づき、感染性脳炎疑いの重症度が Grade 2 から Grade 3 に引き上げられた。[redacted]月[redacted]日（Day 92）、セフェピムの投与が開始され、[redacted]月[redacted]日（Day 106）まで継続した。カスポファンギンの投与が開始された。[redacted]月[redacted]日（Day 96）、テイコプラニンの投与が開始された。

[redacted]月[redacted]日（Day 104）、脳 CT 上における石灰化及び浮腫の分布は基本的に変わらなかった。石灰化の部分はわずかに増加したようであった。[redacted]月[redacted]日（Day 137）、MRI 検査の結果、浮腫の改善と石灰化病変の進行が認められた。新たな病変が疑われた。[redacted]月[redacted]日（Day 141）、脳 CT 上で病変の顕著な変化は認められなかった。治療薬の投与は継続していた。[redacted]月[redacted]

日（Day 180）時点で、感染性脳炎疑いは回復していなかった。感染性脳炎疑いは、発現時に既に AML が進行していたため、治験薬との因果関係なしと判定された。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群（初回投与量）			
220-201-1[redacted]	6[redacted]	女性	日本人	キザルチニブ 30 mg 1 日 1 回			
有害事象							
報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	重篤の区分	転帰	因果関係
発熱性好中球減少症	発熱性好中球減少症	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（18 日間）	Grade 3	重篤	入院	回復	なし

被験者番号 220-201-1[redacted] の被験者（6[redacted] 歳日本人女性）は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に急性骨髄単球性白血病と初回診断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に急性骨髄単球性白血病再発と診断された。[redacted] 月 [redacted] 日（Day −1）のスクリーニング時、ベースラインの ECOG PS は 2 であった。

病歴は、脱毛症（20[redacted] 年 [redacted] 月から治験薬投与開始時点で継続中）、肛門出血（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から治験薬投与開始時点で継続中）、便秘（20[redacted] 年 [redacted] 月から治験薬投与開始時点で継続中）、糖尿病（20[redacted] 年 [redacted] 月から治験薬投与開始時点で継続中）、味覚障害（20[redacted] 年 [redacted] 月から治験薬投与開始時点で継続中）、外科手術（20[redacted] 年から治験薬投与開始時点で継続中）、痔核（20[redacted] 年 [redacted] 月から治験薬投与開始時点で継続中）、高トリグリセリド血症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から治験薬投与開始時点で継続中）、低カリウム血症（20[redacted] 年 [redacted] 月から治験薬投与開始時点で継続中）、低マグネシウム血症（20[redacted] 年 [redacted] 月から治験薬投与開始時点で継続中）、低リン酸血症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から治験薬投与開始時点で継続中）、甲状腺機能低下症（20[redacted] 年から治験薬投与開始時点で継続中）、不眠症（20[redacted] 年 [redacted] 月から治験薬投与開始時点で継続中）、大腸ポリープ（20[redacted] 年から終了日不明）、胸部コンピュータ断層撮影異常（20[redacted] 年から治験薬投与開始時点で継続中）、倦怠感（20[redacted] 年 [redacted] 月から治験薬投与開始時点で継続中）、爪甲脱落症（20[redacted] 年 [redacted] 月から治験薬投与開始時点で継続中）、口腔粘膜びらん（20[redacted] 年 [redacted] 月から治験薬投与開始時点で継続中）、季節性アレルギー（20[redacted] 年から治験薬投与開始時点で継続中）、及び洞性頻脈（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から治験薬投与開始時点で継続中）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、治験薬の投与を開始した。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 16）、治験実施計画書の増量基準に従い、投与量を 60 mg／日に増量した。治験薬の最終投与日は [redacted] 月 [redacted] 日（Day 64）であった。同日、疾患進行により治験薬の投与は中止された。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 97）、疾患進行により被験者は死亡した。

重篤な有害事象:

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 9）、Grade 3 の発熱性好中球減少症が認められた（[redacted] 月 [redacted] 日［スクリーニング時］: 体温 36.7°C 及び好中球数 242 /μL、[redacted] 月 [redacted] 日［サイクル 1 Day 8］: 体温 37.0°C 及び好中球数 286 /μL、[redacted] 月 [redacted] 日［Day 9］: 体温 38.2°C 及び好中球数不明）。本事象発現時、治験薬の投与量は 30 mg／日であった。本事象は、入院を必要とする重篤な有害事象であり、

また、注目すべき有害事象であった。[redacted]月[redacted]日（Day 9）、17:34 に 38.2°C の発熱が認められ、血液培養が行われた。[redacted]月[redacted]日（Day −14）から投与されていたセフェピム 2 g 1 日 2 回はメロペネム 1 g 1 日 3 回に変更された。[redacted]月[redacted]日（Day 9）18:15、アセトアミノフェン 2 錠が投与されたが、19:23 の体温は 38.0°C であった。同日の 19:25、継続的な発熱に対してヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 100 mg が投与された。その後 20:30 時点で、体温は 37.2°C であった。[redacted]月[redacted]日（Day 10）、バンコマイシン 1 g 1 日 2 回の投与が開始された。[redacted]月[redacted]日（Day 12）、体温は[redacted]月[redacted]日（Day 10）から安定していた（36°C～37.4°C）。[redacted]月[redacted]日（Day 14）、14:15 の体温は 38.3°C であった。アセトアミノフェンの投与にもかかわらず、体温は 15:30 時点で 38.3°C であった。17:00 頃、体温が下がり始めた。[redacted]月[redacted]日（Day 15）、体温は 38.7°C であった。体温が経口アセトアミノフェンでも下がらなかったため、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 100 mg が投与された。[redacted]月[redacted]日（Day 16）、発熱が認められなくなった。好中球数は 1260 /μL に改善した。Day -11* から真菌感染予防のため投与されていたミカファンギン 50 mg 1 日 1 回の投与は中止され、バンコマイシンの投与が終了した。[redacted]月[redacted]日（Day 17）、ミカファンギンはカスポファンギン 50 mg 1 日 1 回に変更された。[redacted]月[redacted]日（Day 19）、体温は 19:05 に 38.0°C であり、19:24 に 38.2°C であった。体温が経口アセトアミノフェン 2 錠でも下がらなかったため、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 100 mg が投与された。好中球数が 2376 /μL に改善した。[redacted]月[redacted]日（Day 22）、体温は 37.6°C であった。体温が経口アセトアミノフェンにより下がった。[redacted]月[redacted]日（Day 23）、メロペネムの投与は終了した。[redacted]月[redacted]日（Day 26）、発熱はなく、抗菌薬投与は行われなかった。発熱性好中球減少症は回復したと考えられた（[redacted]月[redacted]日［サイクル 2 Day 1］：体温 36.0°C 及び好中球数 3100 /μL）。発熱性好中球減少症は、原疾患の合併症と考えられるため、治験薬との因果関係なしと判定された。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群（初回投与量）
220-201-1[redacted]	7[redacted]	男性	日本人	キザルチニブ 30 mg 1 日 1 回

有害事象							
報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	重篤の区分	転帰	因果関係
非心臓性胸痛	非心臓性胸痛	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（163 日間）	Grade 3	重篤	入院	回復	あり

被験者番号 220-201-1[redacted] の被験者（7[redacted]歳日本人男性）は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に急性骨髄単球性白血病と初回診断された。[redacted]月[redacted]日（Day −5）のスクリーニング時、ベースラインの ECOG PS は 0 であった。

病歴は、心房細動（20[redacted]年から治験薬投与開始時点で継続中）、膀胱結石（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から治験薬投与開始時点で継続中）、好酸球数増加（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から治験薬投与開始時点で継続中）、胆石症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から治験薬投与開始時点で継続中）、高脂血症（20[redacted]年から治験薬投与開始時点で継続中）、良性前立腺肥大症（20[redacted]年から治験薬投与開始時点

で継続中)、高血圧（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から治験薬投与開始時点で継続中)、腎嚢胞（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から治験薬投与開始時点で継続中)、筋骨格硬直（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から治験薬投与開始時点で継続中)、頚腕症候群（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から治験薬投与開始時点で継続中)、胃食道逆流性疾患（開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中)、腰筋膿瘍（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から終了日不明）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1)、治験薬の投与を開始した。[redacted]月[redacted]日（Day 16)、治験実施計画書の増量基準に従い、投与量を 60 mg／日に増量した。[redacted]月[redacted]日（Day 53)、非心臓性胸痛により治験薬の投与が中断され、[redacted]月[redacted]日（Day 59）に 30 mg／日に減量して投与が再開された。[redacted]月[redacted]日（Day 222)、非心臓性胸痛により治験薬の投与が中断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 236）に 20 mg／日に減量して投与が再開された。

データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 288］）で、被験者は生存しており、治験薬の投与は継続していた。

重篤な有害事象:

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 36)、Grade 3 の非心臓性胸痛が認められた。発現時、治験薬の投与量は 60 mg／日であった。非心臓性胸痛は入院を必要とする重篤な有害事象であった。[redacted]月[redacted]日（Day 37)、規定外の来院日、不整脈と胸部不快感を訴え、心血管科を受診した。心電図（electrocardiogram: ECG）及び心エコーで顕著な異常は認められなかった。しかし、浮腫及び他の症状は認められ、アゾセミド 30 mg／日及びスピロノラクトン 25 mg／日の投与が開始された。[redacted]月[redacted]日（Day 51)、規定外の来院日、浮腫は利尿剤により改善していた。被験者は全身倦怠を訴えた。[redacted]月[redacted]日（Day 52）午後、胃上部近辺で持続的な呼吸困難を訴え、入院した。心血管科を受診したが、ECG は心不全の所見を示さず、胸部 X 線写真による肺の陰影は認められず､血液検査でも急性心筋梗塞の所見は認められなかった。[redacted]月[redacted]日(Day 53)、治験薬の投与は本事象により中断された。[redacted]月[redacted]日（Day 55)、アゾセミド 30 mg／日及びスピロノラクトン 25 mg／日の経口投与は中止された（最終投与日は[redacted]月[redacted]日［Day 54］であった)。[redacted]月[redacted]日（Day 57)、胸部不快感の原因として逆流性食道炎が疑われたため、アルギン酸ナトリウム 15 mL 1 日 3 回の経口投与が開始された。[redacted]月[redacted]日（Day 59)、症状が改善したため、投与量を 30 mg／日に減量して治験薬の投与が再開された。[redacted]月[redacted]日（Day 65)、症状が安定していたため、被験者は退院した。[redacted]月[redacted]日（Day 114)、サイクル 5 の規定来院時、被験者は時々胸部不快感を訴えた。[redacted]月[redacted]日（Day 170)、サイクル 7 の規定来院時、アルギン酸ナトリウム投与は中止された。[redacted]月[redacted]日（Day 198)、サイクル 8 の規定来院時、症状は認められなかった。非心臓性胸痛は回復したと判断された。非心臓性胸痛は治験薬の投与と因果関係ありと判定された。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群（初回投与量）			
220-201-1[redacted]	4[redacted]	女性	日本人	キザルチニブ 30 mg 1 日 1 回			
有害事象							
報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	重篤の区分	転帰	因果関係
下肢浮腫	末梢性浮腫	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（96 日間）	Grade 2	重篤	入院	回復	あり

被験者番号 220-201-1[redacted] の被験者（4[redacted] 歳日本人女性）は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に分化型 AML と初回診断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に AML 再発と診断された。[redacted] 月 [redacted] 日（Day −5）のスクリーニング時、ベースラインの ECOG PS は 0 であった。

病歴は、サイトメガロウイルス血症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から終了日不明）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から治験薬投与開始時点で継続中）、移植片対宿主病（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から終了日不明）、高トリグリセリド血症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から治験薬投与開始時点で継続中）、低γグロブリン血症（20[redacted] 年から治験薬投与開始時点で継続中）、神経痛（開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中）、血小板数減少（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から治験薬投与開始時点で継続中）、アレルギー性輸血反応（20[redacted] 年から治験薬投与開始時点で継続中）、鉄過剰（20[redacted] 年から終了日不明）、糖尿病（20[redacted] 年 [redacted] 月から治験薬投与開始時点で継続中）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、治験薬の投与を開始した。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 16）、治験実施計画書の増量基準に従い、投与量を 60 mg／日に増量した。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 37）、強い CYP3A 阻害剤（ボリコナゾール）の併用のため、投与量を 30 mg／日に減量した。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 133）、リパーゼ増加により治験薬の投与は中止と判断された。治験薬の最終投与日は [redacted] 月 [redacted] 日（Day 119）であった。

データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 280］）で、被験者は生存していた。

重篤な有害事象:

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 42）、Grade 2 の末梢性浮腫が認められた。発現時、治験薬の投与量は 30 mg／日であった。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 43）、利尿のコントロールのため、入院した。フロセミド 40 mg／日（経口）の投与が開始された。体重は 44.7 kg であった。末梢性浮腫は入院を必要とする重篤な有害事象であった。体重は、[redacted] 月 [redacted] 日（Day 44）に 42.8 kg、[redacted] 月 [redacted] 日（Day 46）に 41.9 kg であった。末梢性浮腫は改善した。フロセミド錠の投与量は 20 mg／日に減量し、投与は継続した。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 47）、末梢性浮腫は軽快と判断された。被験者は退院した。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 50）、追跡観察の来院時に、フロセミド 20 mg／日投与は中止され、末梢性浮腫の追跡観察は終了した。末梢性浮腫の症状は [redacted] 月 [redacted] 日（Day 137）以降認められなかったため、[redacted] 月 [redacted] 日（Day 137）に回復したと判断された。末梢性浮腫は治験薬投与と因果関係ありと判定された。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群（初回投与量）
220-201-1[redacted]	6[redacted]	女性	日本人	キザルチニブ 30 mg 1 日 1 回

有害事象							
報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	重篤の区分	転帰	因果関係
発熱性好中球減少症	発熱性好中球減少症	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（NA）	Grade 3	重篤	入院	未回復	あり
貧血	貧血	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（77 日間）	Grade 3	重篤	入院	軽快	あり
播種性血管内凝固	播種性血管内凝固	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（7 日間）	Grade 2	重篤	入院	回復	なし

被験者番号 220-201-1[redacted] の被験者（6[redacted] 歳日本人女性）は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に骨髄異形成関連の変化を有する AML と初回診断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に AML 再発と診断された。[redacted] 月 [redacted] 日（Day −2）のスクリーニング時、ベースラインの ECOG PS は 1 であった。

病歴は、アレルギー性鼻炎（20[redacted] 年から治験薬投与開始時点で継続中）、食物アレルギー（19[redacted] 年から治験薬投与開始時点で継続中）、便秘（20[redacted] 年から治験薬投与開始時点で継続中）、播種性血管内凝固（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から終了日不明）、脂質異常症（20[redacted] 年から治験薬投与開始時点で継続中）、過形成性胆嚢症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から治験薬投与開始時点で継続中）、痔核（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から治験薬投与開始時点で継続中）、不眠症（20[redacted] 年から治験薬投与開始時点で継続中）、卵巣嚢胞（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から治験薬投与開始時点で継続中）、胃食道逆流性疾患（開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中）、洞性頻脈（開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中）、レンサ球菌性菌血症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から終了日不明）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、治験薬の投与を開始した。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 16）、治験実施計画書の増量基準に従い、投与量を 60 mg／日に増量した。治験薬の最終投与日は [redacted] 月 [redacted] 日（Day 77）であった。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 78）、疾患進行により治験薬の投与は中止された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 189）、疾患進行により被験者は死亡した。

重篤な有害事象:

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 3）、Grade 3 の貧血が認められた（ヘモグロビン値 7.8 g/dL）。発現時、治験薬の投与量は 30 mg／日であった。貧血は入院を必要とする重篤な有害事象であった。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 5）、Grade 4 の好中球数減少と診断された（[redacted] 月 [redacted] 日［スクリーニング時］: 好中球数 1770 /μL、[redacted] 月 [redacted] 日［Day 5］: 好中球数 440 /μL）。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 6）、ヘモグロビン値は 7.2 g/dL であった。濃厚赤血球（red cell concentrate: RCC）2 単位投与による輸血を開始した。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 16）、治験実施計画書の増量基準に合致したため、治験薬の投与量を 60 mg／日に増量した。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 36）、治験薬投与開始時の状態にまで回復したため退院した。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 43）、ヘモグロビン値は 7.7 g/dL であった。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 50）、ヘモグロビン値は 6.9 g/dL であった。貧血の治療のため入院した。RCC 2 単位で輸血が行わ

れた。好中球数（割合）は 42.0%であった。[redacted]月[redacted]日（Day 51）、ヘモグロビン値は 8.0 g/dL であった。同日の 16:00、体温は 38.4°C に上昇した。好中球数（割合）は 7.0%であった。Grade 3 の発熱性好中球減少症が認められた（バイタルサイン測定の[redacted]月[redacted]日及び血液学的検査実施の[redacted]月[redacted]日［スクリーニング時］：体温 36.8°C 及び好中球数 1770 /μL、[redacted]月[redacted]日［サイクル 2 Day 15］：体温 36.7°C 及び好中球数 420 /μL、[redacted]月[redacted]日［Day 51］：体温 38.4°C 及び好中球数不明）。セフェピム 3 g／日 1 日 3 回が点滴投与された。発熱性好中球減少症の発現時、治験薬の投与量は 60 mg／日であった。発熱性好中球減少症は、入院を必要とする重篤な有害事象であり、また、注目すべき有害事象であった。体温の最高値は 38.8°C であった。[redacted]月[redacted]日（Day 52）、体温の最高値は 38.6°C であった。パラセタモール 2 錠が投与され、体温が 37.8°C に低下した。[redacted]月[redacted]日（Day 53）、体温の最高値は 38.9°C であった。パラセタモール 2 錠が投与され、体温は 37.5°C に低下した。[redacted]月[redacted]日（Day 54）、ヘモグロビン値は 6.7 g/dL であった。RCC 2 単位で輸血を行った。体温は 37.1°C、好中球数（割合）は 14.0%であり、好中球数減少は Grade 4 のままであった。[redacted]月[redacted]日（Day 57）、ヘモグロビン値は 8.1 g/dL であった。[redacted]月[redacted]日（Day 58）、体温の最高値は 37.4°C であった。[redacted]月[redacted]日（Day 59）、体温の最高値は 37.9°C であった。セフェピムはメロペネム三水和物 3 g／日 1 日 3 回に変更された。[redacted]月[redacted]日（Day 63）、ヘモグロビン値は 7.5 g/dL であった。[redacted]月[redacted]日（Day 64）、RCC 2 単位で輸血が行われた。[redacted]月[redacted]日（Day 65）、ヘモグロビン値は 9.6 g/dL であった。体温の最高値は 37.0°C、好中球数（割合）は 8.4%であり、好中球数減少は Grade 4 のままであった。[redacted]月[redacted]日（Day 66）、体温の最高値は 36.8°C であった。メロペネム三水和物がレボフロキサシン 500 mg／日 1 日 1 回に変更された。輸血により状態が安定したため退院した。[redacted]月[redacted]日（Day 78）、被験者は規定外来院し、骨髄穿刺を受けた結果、骨髄芽球数は 76.4%であり、検査結果により AML 再発が確認されたため、被験者は治験薬の投与を中止し、治験薬 60 mg／日の最終投与日は[redacted]月[redacted]日（Day 77）であった。再発の確認後、AML に対する後治療のため再入院した。入院後に認められた 37.5°C の発熱により、レボフロキサシンはセフェピム 3 g／日 1 日 3 回の点滴投与に変更された。ヘモグロビン値は 10.3 g/dL であった。血液検査（可溶性フィブリン >100.00 μg/mL、アンチトロンビン III 85%、D dimer 54.8 μg/mL、フィブリノーゲン 240 mg/dL、プロトロンビン時間（prothrombin time: PT）活性 75%、PT 国際標準比（international normalization ratio: INR）1.16、血小板 1.2×10^4/μL）により、Grade 2 の播種性血管内凝固（disseminated intravascular coagulation: DIC）を併発していると診断されたため、トロンボモデュリン アルファ点滴 17,860 IU 1 日 1 回の投与が開始された。本事象発現時には治験薬の投与は既に中止していた。DIC は、入院を必要とする重篤な有害事象であり、また、注目すべき有害事象であった。好中球数（割合）は 34.0%であった。[redacted]月[redacted]日（Day 79）、AML 再発のため寛解導入療法（DNR/Ara-C）が再び開始された。体温は 37.3°C から 37.8°C であった。ヘモグロビン値は 7.8 g/dL であった。[redacted]月[redacted]日（Day 64）以降赤血球輸血が行われていなかったため、貧血は軽快と判定された。貧血は治験薬と因果関係ありと判定された。[redacted]月[redacted]日（Day 80）、DIC は以下の検査結果に基づき悪化していると考えられた: 可溶性フィブリン >100.00 μg/mL、アンチトロンビン III 71%、D dimer 133.1 μg/mL、FDP 218.8 μg/mL、

フィブリノーゲン 221 mg/dL、PT 活性 59%、PT INR 1.36、血小板 5.5 × 10^4/μL。[redacted]月[redacted]日（Day 82）、DIC は以下の検査結果に基づき改善していると考えられた: 可溶性フィブリン 7.39 μg/mL、アンチトロンビン III 77%、D dimer 3.3 μg/mL、FDP 3.7 μg/mL、フィブリノーゲン 258 mg/dL、PT 活性 86%、PT INR 1.08、血小板 6.1 × 10^4/μL。トロンボモデュリン アルファ投与は終了した。[redacted]月[redacted]日（Day 84）、DIC は回復したと判断された。DIC は AML 再発と関連しているようであったため、治験薬と因果関係なしと判定された。[redacted]月[redacted]日（Day 88）、セフェピム点滴投与はメロペネム三水和物点滴投与に変更された。体温は 37°C であった。[redacted]月[redacted]日（Day 100）、体温は 39.0°C まで上昇した。好中球数（割合）は 0.0%であり、好中球数減少は Grade 4 のままであった。バンコマイシン点滴投与が開始された。[redacted]月[redacted]日（Day 102）、メロペネム三水和物点滴投与はドリペネム点滴投与に変更された。薬疹が認められたため、ドリペネム点滴投与はピペラシリンナトリウム + タゾバクタムナトリウム点滴投与に変更された。[redacted]月[redacted]日（Day 110）、発熱は次第に改善した。好中球数（割合）は 9.0%であり、好中球数減少は Grade 4 のままであった。抗生物質は点滴投与が継続された。[redacted]月[redacted]日（Day 117）、被験者自身の希望により近くの病院に転院となった。AML に対する後治療は[redacted]月[redacted]日（Day 79）に開始されたため、本事象の追跡観察は終了した。追跡観察終了時、発熱性好中球減少症は未回復と報告された（[redacted]月[redacted]日［試験終了来院時］: 体温 37.3°C 及び好中球数 588 /μL、[redacted]月[redacted]日［入院日］: 体温 37.5°C 及び好中球数不明）。発熱性好中球減少症は治験薬と因果関係ありと判定された。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群（初回投与量）
220-201-1[redacted]	6[redacted]	男性	日本人	キザルチニブ 30 mg 1 日 1 回

有害事象							
報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	重篤の区分	転帰	因果関係
敗血症	敗血症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（15 日間）	Grade 4	重篤	入院	回復	あり
嘔吐	嘔吐	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（11 日間）	Grade 3	重篤	入院	回復	あり
発熱性好中球減少症	発熱性好中球減少症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（9 日間）	Grade 3	重篤	入院	回復	あり

被験者番号 220-201-17[redacted] の被験者（6[redacted] 歳日本人男性）は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に分化型 AML と初回診断された。[redacted]月[redacted]日（Day −4）のスクリーニング時、ベースラインの ECOG PS は 1 であった。

病歴は、咳嗽（20[redacted]年から治験薬投与開始時点で継続中）、慢性胃炎（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から治験薬投与開始時点で継続中）、便秘（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から治験薬投与開始時点で継続中）、播種性血管内凝固（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から終了日不明）、湿疹（開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中）、発熱性好中球減少症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から終了日不明）、肝機能異常（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から終了日不明）、肺手術（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から終了日不明）、直腸炎（20[redacted]年

[redacted]月[redacted]日から終了日不明)、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から治験薬投与開始時点で継続中)、敗血症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から終了日不明)、裂孔ヘルニア（開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1)、治験薬の投与を開始した。[redacted]月[redacted]日（Day 16)、治験実施計画書の増量基準に従い、投与量を 60 mg／日に増量した。[redacted]月[redacted]日（Day 121)、嘔吐により治験薬の投与は中断され、[redacted]月[redacted]日（Day 129）に 30 mg／日に減量して投与が再開された。

データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 204］）で、被験者は生存しており、治験薬の投与は継続していた。

重篤な有害事象:

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 86)、Grade 4 の敗血症が認められた。発現時、治験薬の投与量は 60 mg／日であった。入院を必要とする重篤な有害事象であり、また、注目すべき有害事象であった。[redacted]月[redacted]日（Day 86)、規定来院日に 37.6°C の体温が認められた。嘔吐と腹部の症状を訴えた。CT スキャンの結果、腸炎が判明したため、経口抗生物質とメトクロプラミド 5 mg PRN を処方されて帰宅した。同日、自宅で体温が 38.0°C 以上に上昇したため、被験者は救急治療室を受診した。以下の検査値を踏まえて、腸炎による敗血症を発現したと診断された: 体温 38.4°C、心拍数 112 bpm、白血球数 2560/μL、CRP 10.57 mg/dL。被験者は入院し、メロペネム 1.0 g 注入が開始された。被験者はその日に処方された抗生物質を服用していなかった。[redacted]月[redacted]日（Day 87)、体温は 38.1°C、心拍数は 89 bpm であった。症状は認められなかった。[redacted]月[redacted]日（Day 88)、体温は 36.9°C、心拍数は 83 bpm、白血球数は 940/μL 及び CRP は 11.68 mg/dL であった。臨床所見に基づき、本事象は Grade 1 に改善したと判断された。治験薬の投与は継続された。[redacted]月[redacted]日（Day 91)、白血球数は 770/μL、CRP は 9.98 mg/dL であった。[redacted]月[redacted]日（Day 92)、体温は 36.2°C、心拍数は 81 bpm であった。メロペネム 1.0 g の点滴投与が行われ、被験者は退院した。[redacted]月[redacted]日（Day 93)、レボフロキサシン錠 500 mg（経口）の投与が開始された。[redacted]月[redacted]日（Day 96)、規定来院時、白血球数は 790/μL、CRP は 2.17 mg/dL であった。[redacted]月[redacted]日（Day 100)、規定来院時、体温は 36.8°C、心拍数は 74 bpm、白血球数は 720/μL、CRP は 1.75 mg/dL であった。この臨床所見に基づき、敗血症は回復したと判断された。レボフロキサシン錠 500 mg の投与は終了した。敗血症は、治験薬の投与により誘発された免疫不全による白血球数低下が原因であるため、治験薬と因果関係ありと判定された。

[redacted]月[redacted]日（Day 115)、嘔吐が認められた。発現時、治験薬の投与量は 60 mg／日であった。また、下痢を発現し、経口摂取が困難であった。[redacted]月[redacted]日（Day 121)、Grade 3 の嘔吐が認められた。入院し、絶食、補液及び観察による治療を受けた。嘔吐は、入院を必要とする重篤な有害事象であった。嘔吐は認められたが、[redacted]月[redacted]日（Day 115）から、食事と経口薬の摂取は可能であった。嘔吐の発現から 48 時間が経過したかどうかは不明であったが、嘔吐が一定期間認められたことは明らかであった。このため、被験者は絶食観察下に置かれ、安全を考慮して治験薬の投与は中断された。[redacted]月[redacted]日（Day 122)、嘔吐は認められなかったが、

悪心が認められた。補液は絶食下で続けられた。同日、Grade 3 の発熱性好中球減少症が認められた（バイタルサイン測定の[redacted]月[redacted]日及び血液学的検査実施の[redacted]月[redacted]日［スクリーニング時］：体温 36.6°C 及び好中球数 551 /μL、[redacted]月[redacted]日［サイクル 5 Day 1］：体温 36.8°C 及び好中球数 447 /μL、[redacted]月[redacted]日［Day 122］：体温 38.7°C 及び好中球数不明）。本事象発現時、治験薬の投与は中断中であった。本事象は、入院を必要とする重篤な有害事象であった。発熱性好中球減少症は注目すべき有害事象であった。体温は 38.7°C であった。セフェピム投与が開始された。発熱はアセトアミノフェン投与で一時的に改善したが、38.7°C で再発した。血圧の軽度な低下及び酸素飽和度の低下も認められ、メロペネムが投与された。[redacted]月[redacted]日（Day 123）、嘔吐も悪心も認められなかった。三分粥の摂取を開始した。補液療法が継続された。体温は 36.6°C であった。メロペネム投与は継続された。[redacted]月[redacted]日（Day 124）、体温は 36.5°C であった。メロペネム投与は継続された。[redacted]月[redacted]日（Day 125）、嘔吐も悪心も認められなかった。七分粥の摂取を開始し、嘔吐は回復したと判定された。嘔吐は、用量漸増後に発現した味覚異常に併発した症状と考えられるため、因果関係ありと判定された。[redacted]月[redacted]日（Day 129）、体温は 36.2°C であった。メロペネム投与は継続された。投与量を 30 mg／日に減量して治験薬の投与を再開した。[redacted]月[redacted]日（Day 130）、体温は 36.5°C であった。メロペネム投与は終了された。発熱性好中球減少症は回復したと判断された（[redacted]月[redacted]日［Day 130］：体温 36.5°C 及び好中球数不明）。発熱性好中球減少症は、治験薬による骨髄抑制により誘発されたため、治験薬と因果関係ありと判定された。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群（初回投与量）			
220-201-2[redacted]	6[redacted]	女性	日本人	キザルチニブ 30 mg 1 日 1 回			
有害事象							
報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	重篤の区分	転帰	因果関係
発熱性好中球減少症	発熱性好中球減少症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（16 日間）	Grade 3	重篤	入院	回復	なし

被験者番号 220-201-2[redacted] の被験者（6[redacted] 歳日本人女性）は、20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に分化型 AML と初回診断された。[redacted]月[redacted]日（Day −5）のスクリーニング時、ベースラインの ECOG PS は 0 であった。

病歴は、便秘（開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中）、不眠症（開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中）、歯周炎（開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中）、胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日から治験薬投与開始時点で継続中）であった。

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（Day 1）、治験薬の投与を開始した。[redacted]月[redacted]日（Day 31）、治験実施計画書の増量基準に従い、投与量を 60 mg／日に増量した。[redacted]月[redacted]日（Day 45）、被験者の服用忘れのため治験薬が服用されなかった。[redacted]月[redacted]日（Day 46）、同投与量の 60 mg／日で治験薬の投与が再開された。治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（Day 134）であった。同日、HSCT に移行するため治験薬の投与を中止した。

データカットオフ時点（20■ 年 ■ 月 ■ 日［Day 168］）で、被験者は生存していた。

重篤な有害事象:

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 33）、発熱が認められた。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 34）、体温は 39.0°C であった。Grade 3 の発熱性好中球減少症が認められた（バイタルサイン測定の ■ 月 ■ 日及び血液学的検査実施の ■ 月 ■ 日［スクリーニング時］: 体温 36.4°C 及び好中球数 251 /μL、■ 月 ■ 日［サイクル 2 Day 1］: 体温 36.3°C 及び好中球数 99 /μL、■ 月 ■ 日［Day 34］: 体温 39.0°C 及び好中球数不明）。本事象発現時、治験薬の投与量は 60 mg／日であった。発熱性好中球減少症は、注目すべき有害事象であった。セフェピム 4 mg／日の点滴投与が毎日行われた。■ 月 ■ 日（Day 35）、CRP は 11.32 mg/dL であった。体温は 36.8°C であった。被験者は退院予定であったが、追加治療のため延期となった。■ 月 ■ 日（Day 43）、体温は 36.4°C 及び CRP は 0.66 mg/dL であった。症状は改善し、発熱はなく CRP も低値であった。セフェピム 4 mg／日の点滴投与が終了した。■ 月 ■ 日（Day 44）、レボフロキサシン 250 mg の 1 日 2 錠の予防投与が開始された。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 49）、体温は 36.3°C、CRP は 0.14 mg/dL であった。発熱はなく、CRP は正常値であったため、発熱性好中球減少症は回復と判断された（■ 月 ■ 日［サイクル 2 Day 15］: 体温 36.4°C 及び好中球数 61 /μL、■ 月 ■ 日［Day 34］: 体温 36.3°C 及び好中球数不明）。被験者は退院した。本事象は、治験薬の投与前に認められた好中球減少レベルと同等であったため、治験薬との因果関係なしと判定された。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群（初回投与量）
220-201-2■	8■	男性	日本人	キザルチニブ 20 mg 1 日 1 回

有害事象							
報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	重篤の区分	転帰	因果関係
敗血症疑い	敗血症	20■ 年 ■ 月 ■ 日（29 日間）	Grade 3	重篤	入院	回復	なし

被験者番号 220-201-2■ の被験者（8■ 歳日本人男性）は、20■ 年 ■ 月 ■ 日に骨髄異形成関連の変化を有する AML と初回診断された。■ 月 ■ 日に AML 再発と診断された。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day −22）のスクリーニング時、ベースラインの ECOG PS は 2 であった。

病歴は、右脚ブロック（20■ 年 ■ 月 ■ 日から治験薬投与開始時点で継続中）、末梢性浮腫（20■ 年 ■ 月 ■ 日から治験薬投与開始時点で継続中）、発熱（20■ 年 ■ 月から治験薬投与開始時点で継続中）、不眠症（20■ 年 ■ 月 ■ 日から治験薬投与開始時点で継続中）、白血病歯肉浸潤（20■ 年 ■ 月 ■ 日から治験薬投与開始時点で継続中）、ブドウ球菌感染（20■ 年 ■ 月 ■ 日から治験薬投与開始時点で継続中）、良性前立腺肥大症（20■ 年から治験薬投与開始時点で継続中）、皮膚硬結（20■ 年 ■ 月 ■ 日から治験薬投与開始時点で継続中）、及び末梢腫脹（20■ 年 ■ 月 ■ 日から治験薬投与開始時点で継続中）であった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1）、治験薬の投与を開始した。治験薬の最終投与日は ■ 月 ■ 日（Day

112）であった。[redacted]月[redacted]日（Day 113）、疾患進行により治験薬の投与が中止された。
[redacted]月[redacted]日（Day 136）、疾患進行により被験者は死亡した。

重篤な有害事象:

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 39）、発熱及び悪寒が認められた。CRP は 2.6 mg/dL であった。[redacted]月[redacted]日（Day 40）、体温は 39.9°C であった。CRP は 5.78 mg/dL であった。[redacted]月[redacted]日（Day 42）、解熱薬投与後、体温は 38.9°C であった。CRP は 18.41 mg/dL であった。Grade 3 の敗血症疑いが認められた。本事象発現時、治験薬の投与量は 20 mg／日であった。敗血症疑いは、入院を必要とする重篤な有害事象であり、また、注目すべき有害事象であった。[redacted]月[redacted]日（Day 43）、CRP は 21.05 mg/dL に増加した。体温は 38.0°C であった。[redacted]月[redacted]日（Day 56）、体温は 37.5°C であった。[redacted]月[redacted]日（Day 43）以降、CRP は徐々に低下した。[redacted]月[redacted]日（Day 57）、CRP は再び増加した。体温は 39.1°C であった。[redacted]月[redacted]日（Day 70）、CRP は 1.98 mg/dL であった。なお、CRP は[redacted]月[redacted]日（Day 60）以降、徐々に低下を認めていた。発熱することなく改善したため、抗生物質の投与は終了し、敗血症疑いは回復したと判断された。治験責任医師は、追跡観察の結果、敗血症の確定診断がなされなかったため、治験薬との因果関係なしと判断した。治験依頼者は、敗血症疑いは治験薬との因果関係ありと判断した。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群（初回投与量）			
220-201-2[redacted]	4[redacted]	男性	日本人	キザルチニブ 20 mg 1 日 1 回			
有害事象							
報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	重篤の区分	転帰	因果関係
発熱性好中球減少症	発熱性好中球減少症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（37 日間）	Grade 3	重篤	入院	回復	あり

被験者番号 220-201-2[redacted] の被験者（4[redacted]歳日本人男性）は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に骨髄異形成関連の変化を有する AML と初回診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に AML 再発と診断された。[redacted]月[redacted]日（Day −7）のスクリーニング時、ベースラインの ECOG PS は 1 であった。

関連する過去の病歴は報告されなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）、治験薬の投与を開始した。[redacted]月[redacted]日（Day 16）、治験実施計画書の増量基準に従い、治験薬の投与量を 30 mg／日に増量した。[redacted]月[redacted]日（Day 38）、強い CYP3A 阻害剤の投与中止に伴い、治験薬の投与量を 60 mg／日に増量した。[redacted]月[redacted]日（Day 72）、強い CYP3A 阻害剤の併用に伴い、治験薬の投与量を 30 mg／日に減量した。[redacted]月[redacted]日（Day 85）、骨髄抑制のため治験薬の投与量を 20 mg／日に減量した。治験薬の最終投与日は[redacted]月[redacted]日（Day 116）であった。[redacted]月[redacted]日（Day 117）、HSCT に移行するため治験薬の投与を中止した。

データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 281］）で、被験者は生存していた。

重篤な有害事象:

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 64）、好中球が減少傾向であったため、G-CSF の投与が開始された。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 73）、好中球数が劇的に減少したため、無菌室での観察が必要と考えられた。Grade 3 の発熱性好中球減少症が発現した（[redacted] 月 [redacted] 日［スクリーニング時］：体温 36.8°C 及び好中球数 483 /μL、[redacted] 月 [redacted] 日［サイクル 3 Day 1］：体温 36.4°C 及び好中球数 434 /μL、[redacted] 月 [redacted] 日［Day 64］：体温不明及び好中球数 264 /μL、[redacted] 月 [redacted] 日［Day 70］：体温 38.0°C 及び好中球数不明、[redacted] 月 [redacted] 日［Day 73］：体温 37.0°C 及び好中球数不明）。発現時、治験薬の投与量は 30 mg／日であった。発熱性好中球減少症は、入院を必要とする重篤な有害事象であり、また、注目すべき有害事象であった。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 109）、発熱のため抗生物質が投与された。血球減少症に対して、輸血及び G-CSF 投与が繰り返し行われた。発熱はなく改善した。血球値が回復したため、一般病棟での治療が可能と考えられ、発熱性好中球減少症は回復したと判断された（[redacted] 月 [redacted] 日［サイクル 4 Day 1］：体温 36.4°C 及び好中球数 45 /μL）。本事象は治験薬との因果関係ありと判定された。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群（初回投与量）
220-201-2[redacted]	4[redacted]	男性	日本人	キザルチニブ 20 mg 1 日 1 回

有害事象							
報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	重篤の区分	転帰	因果関係
好中球減少症	好中球減少症	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（24 日間）	Grade 4	重篤	入院	回復	あり
発熱性好中球減少症	発熱性好中球減少症	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（23 日間）	Grade 3	重篤	入院	回復	あり

被験者番号 220-201-2[redacted] の被験者（4[redacted] 歳日本人男性）は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に骨髄異形成関連の変化を有する AML と初回診断された。[redacted] 月 [redacted] 日に AML 再発と診断された。[redacted] 月 [redacted] 日（Day −4）のスクリーニング時、ベースラインの ECOG PS は 0 であった。

病歴は、皮膚乾燥（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から治験薬投与開始時点で継続中）、低カリウム血症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から治験薬投与開始時点で継続中）、及び鉄過剰（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から治験薬投与開始時点で継続中）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、治験薬の投与を開始した。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 15）、治験実施計画書の増量基準に従い、投与量を 30 mg／日に増量した。治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 56）であった。同日、HSCT に移行するため治験薬の投与を中止した。

データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 74］）で、被験者は生存していた。

重篤な有害事象:

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6）、Grade 4 の好中球減少症が認められた。発現時、治験薬の投与量は 20 mg／日であった。本事象は入院を必要とする重篤な有害事象であった。デフェラシロクス、レボフロキサシン、アムホテリシン B 及びスルファメトキサゾール+トリメトプ

リム配合剤の投与が開始された。[redacted]月[redacted]日（Day 8）、好中球数は 42 /μL であった。好中球減少症により入院した。好中球減少症は入院を必要とする重篤な有害事象であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 29）、好中球数は 473 /μL に改善した。同日に好中球減少症は回復したと判定され、[redacted]月[redacted]日（Day 31）、臨床経過に特に問題は認められなかったため退院した。同事象は治験薬と因果関係ありと判定された。

[redacted]月[redacted]日（Day 30）、微熱を認め、Grade 3 の発熱性好中球減少症が認められた（ベースライン時: 体温 36.6°C、好中球 33.0%、発現時: 体温 37.2°C、好中球 43.0%）（[redacted]月[redacted]日［スクリーニング時］: 体温 36.6°C 及び好中球数 297 /μL、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［サイクル 2 Day 1］: 体温 36.7°C 及び好中球数 473 /μL、[redacted]月[redacted]日［Day 29］: 体温不明及び好中球数 473 /μL、[redacted]月[redacted]日［Day 30］: 体温 37.2°C 及び好中球数不明）。発現時、治験薬の投与量は 30 mg／日であった。同事象は、入院を必要とする重篤な有害事象であり、また、注目すべき有害事象であった。[redacted]月[redacted]日（Day 35）、微熱は継続していた。血液検査の結果、好中球数減少が認められた（好中球数 176 /μL）。同日その後、体温は 39.1°C であった。発熱により被験者は入院した。CRP は 8.94 mg/dL であった。発熱性好中球減少症は、入院を必要とする重篤な有害事象であった。[redacted]月[redacted]日（Day 50）、被験者は[redacted]月[redacted]日（Day 43）以来、発熱は認められなかった。好中球数も 400 /μL に改善した。[redacted]月[redacted]日（Day 52）、入院中、重要な出来事はなかった。このため、発熱性好中球減少症は回復と判断され（[redacted]月[redacted]日［Day 46］: 体温 36.7°C 及び好中球数 49 /μL、[redacted]月[redacted]日［Day 50］: 体温不明及び好中球数 400 /μL、[redacted]月[redacted]日［Day 52］: 体温 36.5°C 及び好中球数不明）、被験者は退院した。同事象は、臨床経過を考えると治験薬との因果関係は否定できないため、因果関係ありと判定された。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群（初回投与量）
220-201-2[redacted]	6[redacted]	男性	日本人	キザルチニブ 30 mg 1 日 1 回

有害事象							
報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	重篤の区分	転帰	因果関係
肺生検による喀血	喀血	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（5 日間）	Grade 4	重篤	生命を脅かす	回復	なし
気道血腫	血腫	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（34 日間）	Grade 4	重篤	生命を脅かす	回復	なし
発熱性好中球減少症	発熱性好中球減少症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（66 日間）	Grade 3	—	—	回復	なし

被験者番号 220-201-2[redacted] の被験者（6[redacted]歳日本人男性）は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に分化型 AML と初回診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に AML 再発と診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −1）のスクリーニング時、ベースラインの ECOG PS は 2 であった。

病歴は、浮腫（開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中）、高血圧（開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中）、低カリウム血症（20[redacted]年[redacted]月から治験薬投与開始時点で継続中）、不眠症（開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中）、感覚鈍麻（20[redacted]年[redacted]月から治験薬投

与開始時点で継続中)、肺真菌症(20[redacted]年[redacted]月から治験薬投与開始時点で継続中)、肺炎(20[redacted]年[redacted]月から治験薬投与開始時点で継続中)、てんかん(20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から終了日不明)であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(Day 1)、治験薬の投与を開始した。[redacted]月[redacted]日(Day 25)、喀血及び血腫により治験薬の投与が中断され、[redacted]月[redacted]日(Day 37)に同投与量の 30 mg／日で投与が再開された。[redacted]月[redacted]日(Day 57)、治験薬の投与が中断され、[redacted]月[redacted]日(Day 58)に同投与量の 30 mg／日で投与が再開された。[redacted]月[redacted]日(Day 94)、強い CYP3A 阻害剤の併用により、治験薬の投与量を 20 mg／日に減量した。[redacted]月[redacted]日(Day 112)、強い CYP3A 阻害剤の投与中止により、治験薬の投与量を 30 mg／日に増量した。[redacted]月[redacted]日(Day 114)、治験実施計画書の増量基準に従い、投与量を 60 mg／日に増量した。治験薬の最終投与日は[redacted]月[redacted]日(Day 122)であった。[redacted]月[redacted]日(Day 123)、疾患進行により治験薬の投与が中止された。

[redacted]月[redacted]日(Day 138)、疾患進行により被験者は死亡した。

重篤な有害事象:

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(Day 11)、発熱が認められ、抗生物質が投与された。同日、胸部 CT 検査の結果、左肺野に結節性陰影が認められた。[redacted]月[redacted]日(Day 13)、発熱はなく、気道症状も認められなかった。[redacted]月[redacted]日(Day 20)、CT 検査を行った結果、持続的な結節性陰影が左肺野に認められた。[redacted]月[redacted]日(Day 24)、左肺野の結節性陰影の起炎菌を同定するため、CT ガイド下生検が行われた。生検直後に被験者は喀血した。挿管が行われ、呼吸状態の悪化に伴い、体外循環が開始された。気管切開術が行われ、血腫が除去された。喀血と血腫はともに Grade 4 であった。同事象発現時、治験薬の投与量は 30 mg／日であった。生命を脅かす重篤な有害事象であり、また、注目すべき有害事象であった。[redacted]月[redacted]日(Day 25)、止血が認められた。体外循環から外され、人工呼吸器が装着された。[redacted]月[redacted]日(Day 27)、人工呼吸器が外された。[redacted]月[redacted]日(Day 28)、喀血は回復したと判断された。[redacted]月[redacted]日(Day 31)、血腫除去後に肉芽による左主気管支閉塞が認められた。[redacted]月[redacted]日(Day 37)、左主気管支閉塞が改善した。[redacted]月[redacted]日(Day 38)、無気肺を改善するため、スピーチカニューレを挿入した。[redacted]月[redacted]日(Day 57)、気管切開部閉鎖術が行われた。同日、血腫は回復したと判断された。喀血と血腫はいずれも肺生検後に発現したため治験薬との因果関係なしと判定された。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群(初回投与量)
220-201-2[redacted]	8[redacted]	女性	日本人	キザルチニブ 30 mg 1 日 1 回

有害事象							
報告事象名	基本語	発現日(持続期間)	重症度	叙述の分類	重篤の区分	転帰	因果関係
肺炎	肺炎	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(24 日間)	Grade 3	重篤	入院	回復	あり
肺炎	肺炎	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(64 日間)	Grade 3	重篤	入院	回復	あり

被験者番号 220-201-2[redacted] の被験者（8[redacted] 歳日本人女性）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に分化型 AML と初回診断された。[redacted] 月[redacted] 日（Day −5）のスクリーニング時、ベースラインの ECOG PS は 1 であった。

病歴は、非定型マイコバクテリア感染（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から終了日不明）、背部痛（開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中）、白内障（開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中）、高血圧（開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）、治験薬の投与を開始した。[redacted] 月[redacted] 日（Day 16）、治験実施計画書の増量基準に従い、投与量を 60 mg／日に増量した。[redacted] 月[redacted] 日（Day 167）、肺炎により治験薬の投与は中断され、[redacted] 月[redacted] 日（Day 169）、同投与量の 60 mg／日で投与が再開された。[redacted] 月[redacted] 日（Day 201）、強い CYP3A 阻害剤の併用により、治験薬の投与量を 30 mg／日に減量した。[redacted] 月[redacted] 日（Day 206）、強い CYP3A 阻害剤の投与中止により、治験薬の投与量を 60 mg／日に増量した。治験薬の最終投与日は[redacted] 月[redacted] 日（Day 235）であった。同日、疾患進行により治験薬の投与は中止された。

データカットオフ時点（[redacted] 月[redacted] 日［Day 364］）で、被験者は生存していた。

重篤な有害事象:

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 79）、発熱と悪寒により緊急治療室を受診した。呼吸困難と経皮的動脈血酸素飽和度（percutaneous arterial oxygen saturation: SpO_2）低下が認められた。CT スキャンの結果、右下葉に浸潤影が認められた。Grade 3 の肺炎と診断され、被験者は入院した。本事象発現時、治験薬の投与量は 60 mg／日であった。肺炎（発現日は Day 79* ）は、入院を必要とする重篤な有害事象であり、また、注目すべき有害事象であった。[redacted] 月[redacted] 日（Day 79）から[redacted] 月[redacted] 日（Day 102）、ピペラシリン+タゾバクタム配合剤 2.25 g が投与された。[redacted] 月[redacted] 日（Day 102）、肺炎は回復した。肺炎は治験薬と因果関係ありと判定された。[redacted] 月[redacted] 日（Day 165）より 38°C の発熱が認められた。[redacted] 月[redacted] 日（Day 166）、発熱が遷延したため、病院の緊急治療室を受診した結果、CRP 上昇（8.61 mg/dL）及び全身状態低下により入院した。胸部 CT スキャンの結果、右上肺野に結節性陰影が認められ、肺炎が疑われたが、血液培養検査の結果は陰性であった。Grade 3 の肺炎と診断された。発現時、治験薬の投与量は 60 mg／日であった。肺炎（発現日は Day 166*）は、入院を必要とする重篤な有害事象であり、また、注目すべき有害事象であった。ピペラシリン+タゾバクタム配合剤 2.25 g が投与されたが、発熱は[redacted] 月[redacted] 日（Day 171）まで継続した。[redacted] 月[redacted] 日（Day 167）から[redacted] 月[redacted] 日（Day 168）まで、治験薬の投与は中断された。[redacted] 月[redacted] 日（Day 169）、治験薬の中断に伴い末梢血に白血病性の芽球が増加したため、治験薬の投与を 60 mg／日で再開した。以降、白血病性の芽球は減少した。[redacted] 月[redacted] 日（Day 172）、胸部 CT では肺陰影に変化は認められなかったため、抗生物質の投与を継続した。[redacted] 月[redacted] 日（Day 183）、胸部 CT 上で肺陰影は改善したが残存していた。被験者は非常に活動的になり、症候性でなく、状態は安定していたため、肺炎（発現日は Day 166*）は Grade 3 から Grade 2 に改善したと判断された。[redacted] 月[redacted] 日（Day 196）、発熱は認められず、全身状態は良好であったが、肺浸潤影は抗生物質の投与にもかかわらず残存

していた。治験薬は、非細菌性の両側性肺浸潤の発現報告があるため、デキサメタゾン 2 mg／日が、併用の抗生物質とともに投与開始された。被験者は退院し、外来診療所で注意深く追跡観察されることになった。■月■日（Day 222）、胸部 CT 上では、背側左上葉の肺炎像が悪化したと見られ、残存していた。左右の尾側上葉の炎症像も残存していた。■月■日（Day 229）、胸部 CT 上から浸潤影が消失し、全身状態が改善した。肺炎（発現日は Day 166*）は回復した。肺炎（発現日は Day 166*）は治験薬と因果関係ありと判定された。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群（初回投与量）			
220-201-2■	6■	女性	日本人	キザルチニブ 30 mg 1 日 1 回			
有害事象							
報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	重篤の区分	転帰	因果関係
血小板数減少	血小板数減少	20■年■月■日（NA）	Grade 4	重篤	入院	未回復	あり

被験者番号 220-201-2■ の被験者（6■歳日本人女性）は、20■年■月■日に急性骨髄単球性白血病と初回診断された。■月■日（Day −1）のスクリーニング時、ベースラインの ECOG PS は 0 であった。

病歴は、咳嗽（開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中）、慢性副鼻腔炎（開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中）、便秘（開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中）、糖尿病（20■年から、治験薬投与開始時点で継続中）、高血圧（開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中）、不眠症（開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中）、そう痒症（開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中）であった。

20■年■月■日（Day 1）、治験薬の投与を開始した。■月■日（Day 15）、治験実施計画書の増量基準に従い、投与量を 60 mg／日に増量した。■月■日（Day 86）、骨髄抑制のため、治験薬の投与量を 30 mg／日に減量した。■月■日（Day 100）、骨髄抑制のため、治験薬の投与が中断され、■月■日（Day 114）、投与量を 20 mg／日に減量して投与が再開された。■月■日（Day 151）及び■月■日（Day 165）は、被験者の服用忘れのため治験薬が服用されなかった。■月■日（Day 173）、疾患進行を認めたため、治験薬の投与が中止された。

20■年■月■日（Day 294）、疾患進行により被験者は死亡した。

重篤な有害事象:

20■年■月■日（Day 1）、治験薬の投与が開始された。治験薬の投与開始後、血小板数は減少し続けた。■月■日（Day 17）、Grade 3 血小板数減少が認められた（■月■日［スクリーニング時］: $28.0 \times 10^4/\mu L$、■月■日［Day 17］: $10.0 \times 10^4/\mu L$）。発現時、治験薬の投与量は 60 mg／日であった。■月■日（Day 85）、週に 1 回輸血を受けていたが、血小板数が減少し 3000 /μL となり、出血傾向が認められたため、血小板数減少が Grade 4 に悪化したと判定された。輸血の回数を増やす必要があると考えられた。■月■日（Day 86）、被験者は入院し

た。血小板数減少は、入院を必要とする重篤な有害事象であり、重要な医学上の事象であった。[redacted]月[redacted]日（Day 85）に確認された骨髄抑制により、[redacted]月[redacted]日（Day 86）、治験薬の投与量を 60 mg／日から 30 mg／日に減量した。骨髄抑制は投与量減量後に改善傾向を示した。血小板数は輸血回数の増加に伴い改善した。[redacted]月[redacted]日（Day 97）、血小板数減少が改善傾向を認めたため、被験者は退院した。[redacted]月[redacted]日（Day 100）、骨髄抑制が確認されたため、治験薬の投与は中断された。[redacted]月[redacted]日（Day 114）、治験薬の投与中断後、骨髄抑制がわずかに改善したため、被験者の安全性を考慮し投与量を 20 mg／日に減量して投与再開した。[redacted]月[redacted]日（Day 173）、疾患進行により治験薬の投与は中止された。[redacted]月[redacted]日（Day 174）、同日、AML に対する後治療が開始されたため、本事象の追跡観察は終了した。追跡観察終了時点で、血小板数減少は未回復であった（[redacted]月[redacted]日［治療終了時］: $6.1 \times 10^4/\mu L$）。血小板数減少は治験薬との因果関係ありと判定された。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群（初回投与量）			
220-201-2[redacted]	5[redacted]	女性	日本人	キザルチニブ 30 mg 1 日 1 回			
有害事象							
報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	重篤の区分	転帰	因果関係
菌血症	菌血症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（24 日間）	Grade 3	重篤	入院	回復	あり

被験者番号 220-201-2[redacted] の被験者（5[redacted]歳日本人女性）は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に急性骨髄単球性白血病と初回診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に急性骨髄単球性白血病再発と診断された。[redacted]月[redacted]日（Day 1）のスクリーニング時、ベースラインの ECOG PS は 1 であった。

病歴は、食欲減退（20[redacted]年から治験薬投与開始時点で継続中）、くも膜嚢胞（20[redacted]年[redacted]月から治験薬投与開始時点で継続中）、下痢（20[redacted]年から治験薬投与開始時点で継続中）、皮膚移植片対宿主病（20[redacted]年から治験薬投与開始時点で継続中）、低カリウム血症（20[redacted]年[redacted]月から治験薬投与開始時点で継続中）、低マグネシウム血症（20[redacted]年[redacted]月から治験薬投与開始時点で継続中）、不眠症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から治験薬投与開始時点で継続中）、痔核（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から治験薬投与開始時点で継続中）、硝子体剥離（20[redacted]年[redacted]月から治験薬投与開始時点で継続中）、網膜出血（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から治験薬投与開始時点で継続中）、副鼻腔炎（20[redacted]年[redacted]月から治験薬投与開始時点で継続中）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）、治験薬の投与を開始した。[redacted]月[redacted]日（Day 28）、菌血症により治験薬の投与は中止され、[redacted]月[redacted]日（Day 41）、投与量を 20 mg／日に減量して、投与が再開された。治験薬の最終投与日は[redacted]月[redacted]日（Day 99）であった。[redacted]月[redacted]日（Day 100）、HSCT に移行するため治験薬の投与を中止した。

データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 292］）で、被験者は生存していた。

重篤な有害事象:

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 26）、血液培養検査でグラム陽性桿菌（Corynebacterium striatum）が検出されたため、Grade 3 の菌血症と診断された。本事象発現時、治験薬の投与量は 30 mg／日であった。菌血症は、入院を必要とする重篤な有害事象であり、また、注目すべき有害事象であった。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 25）に開始されたタゾバクタム 4.5 g に加えて、ダプトマイシン 300 mg の投与が開始された。体温は 38.2°C であった。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 28）、体温は 39.3°C であった。治験薬の投与は中断され、G-CSF の投与が開始された。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 29）、体温は 39.5°C であった。グラム陽性桿菌（Corynebacterium striatum）が、[redacted] 月 [redacted] 日（Day 28）に採取された検体の血液培養から検出された。ダプトマイシンからバンコマイシン 0.5～1.0 g に変更された。バンコマイシンの投与量はバンコマイシン血清トラフ値に基づいて調整された。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 30）、体温は 39.1°C であった。発熱のため、ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム 100 mg が投与された。発熱は徐々に改善した。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 34）、体温は 36°C であった。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 36）、体温は 38.2°C であった。血液培養検査が行われた。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 37）、体温は 38.7°C であった。タゾバクタムがメロペネム三水和物 1 g 1 日 3 回の投与に変更された。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 40）、[redacted] 月 [redacted] 日（Day 31）に採取された検体について、グラム陽性桿菌（Corynebacterium striatum）の血液培養検査が行われたが陰性であった。感染予防のため、メロペネム三水和物とバンコマイシンの投与が継続された。菌血症は Grade 1 に改善したと判定された。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 41）、治験薬の投与は、投与量を 20 mg／日に減量して投与再開した。[redacted] 月 [redacted] 日（Day 36）、[redacted] 日（Day 41）、[redacted] 日（Day 44）、[redacted] 日（Day 49）に採取された検体について、グラム陽性桿菌（Corynebacterium striatum）の血液培養検査が行われたが陰性であった。菌血症は回復した。菌血症は治験薬との因果関係ありと判定された。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群（初回投与量）
220-201-2[redacted]	6[redacted]	女性	日本人	キザルチニブ 30 mg 1 日 1 回

有害事象

報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	重篤の区分	転帰	因果関係
蜂巣炎	蜂巣炎	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（20 日間）	Grade 3	重篤	入院	回復	あり
器質化肺炎	器質化肺炎	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（13 日間）	Grade 2	重篤	入院	回復	あり
壊疽性膿皮症疑い	壊疽性膿皮症	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（27 日間）	Grade 3	重篤	入院	軽快	あり

被験者番号 220-201-2[redacted] の被験者（6[redacted] 歳日本人女性）は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に NPM1 遺伝子変異を有する急性骨髄単芽球性白血病又は急性骨髄単球性白血病と初回診断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に急性骨髄単球性白血病再発と診断された。[redacted] 月 [redacted] 日（Day −9）のスクリーニング時、ベースラインの ECOG PS は 0 であった。

病歴は、右脚ブロック（開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中）、胃切除（19[redacted] 年終

了日不明)、皮膚乾燥（開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中)、胃癌（19[redacted]年から終了日不明)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加(開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中)、骨粗鬆症（開始日不明、治験薬投与開始時点で継続中)、壊疽性膿皮症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から治験薬投与開始時点で継続中）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1)、治験薬の投与を開始した。[redacted]月[redacted]日（Day 34)、蜂巣炎のため治験薬の投与が中断されたが、[redacted]月[redacted]日（Day 44)、20 mg／日に減量して投与が再開された。[redacted]月[redacted]日(Day 55)、被験者の服用忘れのため治験薬は服用されなかった。[redacted]月[redacted]日(Day 56)、同投与量の 20 mg／日で治験薬の投与が再開された。[redacted]月[redacted]日（Day 71)、壊疽性膿皮症により治験薬の投与は中断され、その後再開されなかった。[redacted]月[redacted]日（Day 78)、疾患進行により治験薬の投与の中止が決定され、治験薬の最終投与日は[redacted]月[redacted]日（Day 70）となった。

[redacted]月[redacted]日（Day 94)、疾患進行により被験者は死亡した。

重篤な有害事象:

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1)、治験薬の投与が開始された。[redacted]月[redacted]日（Day 30)、被験者は右下肢の腫脹に気付いた。Grade 3 の蜂巣炎が認められた。本事象発現時、治験薬の投与量は 30 mg／日であった。蜂巣炎は、入院を必要とする重篤な有害事象であり、また、注目すべき有害事象であった。[redacted]月[redacted]日（Day 33)、来院時に 37.9°C の発熱が認められた。症状と検査値に基づき、治療のため入院した。セフェピム 2 g 1 日 2 回及びバンコマイシン 0.5～1 g 1 日 2 回の投与が開始されたが、発熱及び CRP（15.00 mg/dL）は改善しなかった。[redacted]月[redacted]日（Day 34)、蜂巣炎と治験薬の因果関係が否定できなかったため、治験薬の投与は中断された。[redacted]月[redacted]日（Day 37)、胸部 CT スキャンの結果、浸潤影が認められた。Grade 2 の器質化肺炎と考えられたため、プレドニゾロン 40 mg／日が投与された。真菌性肺炎が除外できなかったためセフェピム及びバンコマイシンの投与からアムホテリシン B 100～175 mg 1 日 1 回及びメロペネム 1 g 1 日 3 回の投与に変更された。発熱及び右下肢の炎症は次第に改善した。[redacted]月[redacted]日（Day 43)、プレドニゾロン 30～40 mg 1 日 2 回の投与により発熱及び右下肢の炎症は急速に改善した。血液検査、X 線検査及び右下肢の炎症所見により改善が確認されたため、器質化肺炎は軽快と判定された。[redacted]月[redacted]日（Day 44)、蜂巣炎が Grade 1 に改善したため、治験実施計画書に従い、投与量を 20 mg／日に減量し治験薬の投与を再開した。同日、アムホテリシン B とメロペネムの投与が中止され、プレドニゾロンの投与量を 30 mg／日に減量し、同日よりプレドニゾロンの漸減投与を開始した。[redacted]月[redacted]日（Day 49)、蜂巣炎と器質化肺炎が回復し、被験者は退院した。蜂巣炎は、入院を必要とする重篤な有害事象であり、また、注目すべき有害事象であった。器質化肺炎は、入院を必要とする重篤な有害事象であった。蜂巣炎及び器質化肺炎は、治験薬との因果関係ありと判定された。[redacted]月[redacted]日（Day 68)、左上肢の腫脹が認められた。Grade 3 の壊疽性膿皮症疑いが認められたが、発現時は蜂巣炎と判定され、[redacted]月[redacted]日（Day 78)、壊疽性膿皮症疑いに更新された。本事象発現時、治験薬の投与量は 20 mg／日であった。壊疽性膿皮症は、入院を必要とする重篤な有害事象であった。[redacted]月[redacted]日（Day 70)、被験者は左上肢の腫脹を訴え、高値の炎症反応が認められたため、入院し

た。治験薬の投与は中断された。■月■日（Day 72）、腫脹が右上肢に移行した。■月■日（Day 75）、末梢血検査の結果、芽球が 29%で、原疾患の悪化が認められた。■月■日（Day 76）から、炎症が改善した。■月■日（Day 78）、明らかな疾患進行により治験中止と判断した。壊疽性膿皮症疑いの症状は当初、感染症及び蜂巣炎と考えられたが、炎症所見が左上肢から右上肢へと移行し、臨床所見が感染症ではなかったため、事象名が壊疽性膿皮症疑いに更新された。壊疽性膿皮症疑いは、治験薬又は被験者の合併症（壊疽性膿皮症）による影響を受けたと考えられるため、本事象と治験薬の因果関係は否定できなかった。■月■日（Day 94）、疾患進行により被験者は死亡した。剖検が行われたかどうかは不明である。死亡時、壊疽性膿皮症疑いは軽快であった。壊疽性膿皮症疑いは治験薬との因果関係ありと判定された。

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群（初回投与量）
220-201-2■	7■	男性	日本人	キザルチニブ 30 mg 1 日 1 回

有害事象

報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	重篤の区分	転帰	因果関係
胸水悪化	胸水	20■年■月■日（NA）	Grade 3	重篤	入院	未回復	なし
気胸	気胸	20■年■月■日（■日間）	Grade 3	重篤	入院	軽快	なし
出血性ショック	出血性ショック	20■年■月■日（■日間）	Grade 4	重篤	入院	軽快	なし
疾患進行	疾患進行	20■年■月■日（NA）	Grade 5	重篤	－	死亡	なし

被験者番号 220-201-2■ の被験者（7■歳日本人男性）は、20■年■月■日に骨髄異形成関連の変化を有する AML と初回診断された。■月■日（Day −1）のスクリーニング時、ベースラインの ECOG PS は 2 であった。

病歴は、アレルギー性輸血反応（20■年■月■日から治験薬投与開始時点で継続中）、腹水（20■年■月■日から治験薬投与開始時点で継続中）、膀胱癌（20■年から終了日不明）、便秘（20■年■月■日から治験薬投与開始時点で継続中）、末梢性浮腫（20■年■月■日から治験薬投与開始時点で継続中）、肺気腫（20■年■月■日から治験薬投与開始時点で継続中）、胃癌（20■年から終了日不明）、歯肉癌（20■年から終了日不明）、感染（20■年■月■日から治験薬投与開始時点で継続中）、不眠症（20■年■月■日から治験薬投与開始時点で継続中）、胸水（20■年■月■日から治験薬投与開始時点で継続中）、良性前立腺肥大症（20■年■月■日から治験薬投与開始時点で継続中）、胃食道逆流性疾患（20■年■月■日から治験薬投与開始時点で継続中）、尿路結石（20■年から治験薬投与開始時点で継続中）であった。

20■年■月■日（Day 1）、治験薬の投与を開始した。■月■日（Day 16）、治験実施計画書の増量基準に従い、投与量を 60 mg／日に増量した。■月■日（Day 54）、胸水及び出血性ショックにより治験薬の投与は中断された。■月■日（Day 57）、疾患進行による死亡によ

り治験薬の投与の中止が決定された。治験薬の最終投与日は ■月 ■ 日（Day 53）であった。■月 ■ 日（Day 57）、疾患進行により被験者は死亡した。

重篤な有害事象:

■月 ■ 日（Day 48）、胸部 X 線検査の結果、胸水の悪化が認められた。■月 ■ 日（Day 49）、Grade 3 の胸水と診断された。午後、右胸腔穿刺が行われ、1 時間で約 1700 mL の胸水が血液交じりで採取された。ドレナージは大きな合併症もなく終了した。夜中に診察した際に、被験者は右背部痛を訴え、仰臥位で SpO_2 低下が認められた。胸部 X 線検査が行われ、Grade 3 の気胸と診断された。胸部単純 CT 検査の結果、胸腔ドレナージのため、透視ガイド下でトロッカーカテーテル挿入が行われた。胸水及び気胸の発現時、治験薬の投与量は 60 mg／日であった。胸水及び気胸は、入院を必要とする重篤な有害事象であった。■月 ■ 日（Day 50）、気胸は胸腔穿刺と関連しているため、治験薬との因果関係なしと判定された。このため、治験薬の投与継続は可能と判定された。■月 ■ 日（Day 51）、早朝、体の動きが原因でカテーテルが自然に外れた。SpO_2 値の悪化は認められず、単純胸部 X 線写真を前回（■月 ■ 日［Day 50］）と比較したが、明らかな胸部悪化も認められなかったため、被験者は経過観察となった。その後、再度の単純胸部 X 線検査の結果、右中葉下葉を除いて肺の拡張が認められた。呼吸器専門医と相談した結果、カテーテルは被験者が自分で外すリスクが高く、SpO_2 値悪化も認められないため、カテーテル再挿入は行わないこととした。以上の臨床経過により、気胸は軽快と判定され、治験薬の継続は可能と判定された。

■月 ■ 日（Day 53）午後から、被験者は呼吸困難となり、■月 ■ 日（Day 35）から開始された酸素吸入は 8 L／分に増やし、経過観察となった。■月 ■ 日（Day 54）、出血性ショックが認められた。早朝に、SpO_2 値の悪化（93%～94%）及び血圧低下が認められ、下顎深呼吸及び意識低下（Japan Coma Scale［JCS］スコア: 2 桁）が認められた。酸素量を 12 L／分に増やした。採血の結果、ヘモグロビン値は 3.3 g/dL であった。このため、Grade 4 の出血性ショックは、急速な貧血の進行により発現したと判定された。発現時、治験薬の投与量は 60 mg／日であった。出血性ショックは、生命を脅かす重篤な有害事象であり、また、注目すべき有害事象であった。出血源は胸腔及び消化管と考えられたが、詳細は不明であった。多くの芽球が胸水中に認められたため、骨髄あるいは胸腔で芽球が増加していることが考えられた。出血性ショックに伴い、急性腎不全が生じたため、回復がなければ予後は数時間から数日と推定された。昇圧剤投与と輸血が行われ、被験者は観察下に置かれた。薬剤の服用が困難になったため、本事象発現日、治験薬の投与中断が決定された。被験者の状態が安定して、経口投与が可能になった場合に、投与再開とすることが決定された。■月 ■ 日（Day 55）の時点では、前日の午後から昇圧剤の投与は不要な状態となっており、 Day 55* の午後までに血圧低下は認められなかった。そのため、ショック状態から回復したと判定され、出血性ショックは Grade 4 から Grade 3 に改善した。出血性ショックは軽快と診断され、リザーバーバック付き酸素マスクにより SpO_2 値を 95%以上に維持することが可能となった。しかし、 Day 55*昼ごろから呼吸困難が悪化した。呼吸困難のため、モルヒネ塩酸塩三水和物の投与が開

始された。胸水悪化による呼吸器疾患と考えられたため、胸水悪化（Grade 3）と判定された。[redacted]月[redacted]日（Day 56）、呼吸困難を緩和し、今後の治療方針を決めるため、胸腔穿刺が行われた。約 1 L の胸水が排水された。呼吸困難は認められず、呼吸数低下が認められたため、午後にモルヒネ塩酸塩三水和物の投与が中止された。その後、夜中に呼吸数はさらに低下した（3～4 回／分）。このため、モルヒネの拮抗薬（ナロキソン塩酸塩 0.2 mg PRN）が投与された。ナロキソン塩酸塩の投与後、呼吸数は低かったが、維持可能であった。[redacted]月[redacted]日（Day 57）、夕方から体の動きが激しくなり、モルヒネ塩酸塩三水和物投与を再開した。その後、血圧低下、SpO_2 低下及び下顎呼吸が認められたため、モルヒネ塩酸塩三水和物の投与が中止された。21:00 頃から、心拍数及び SpO_2 が徐々に低下し、その後心停止した。被験者は原疾患（AML）の進行で 21:41 に死亡した。剖検は行われなかった。Grade 5 の疾患進行と診断された。発現時、治験薬の投与は行われていなかった。疾患進行による死亡は重篤な有害事象であり、また、注目すべき有害事象であった。本症例の追跡観察は死亡により終了した。死亡時、気胸と出血性ショックは軽快であり、胸水は未回復であった。気胸は、胸腔穿刺と関連していると考えられるため、治験薬との因果関係なしと判定された。出血性ショック、胸水及び疾患進行は、AML の疾患進行が原因と考えられるため、治験薬との因果関係なしと判定された。

14. 2689-CL-2004 試験

表 2.7.6.14-11 有害事象の発現被験者数（%）: 2689-CL-2004 試験（1/9）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 30 mg/day (N = 38)	Quizartinib 60 mg/day (N = 36)	Total (N = 74)
Overall	37 (97.4%)	36 (100%)	73 (98.6%)
Blood and lymphatic system disorders	26 (68.4%)	25 (69.4%)	51 (68.9%)
Anaemia	18 (47.4%)	9 (25.0%)	27 (36.5%)
Febrile neutropenia	12 (31.6%)	13 (36.1%)	25 (33.8%)
Thrombocytopenia	10 (26.3%)	7 (19.4%)	17 (23.0%)
Neutropenia	1 (2.6%)	5 (13.9%)	6 (8.1%)
Leukocytosis	3 (7.9%)	1 (2.8%)	4 (5.4%)
Disseminated intravascular coagulation	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Febrile bone marrow aplasia	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Leukopenia	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Bone marrow failure	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Lymphadenopathy	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Pancytopenia	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Splenic infarction	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Splenomegaly	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Thrombocytopenic purpura	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Cardiac disorders	9 (23.7%)	10 (27.8%)	19 (25.7%)
Tachycardia	4 (10.5%)	6 (16.7%)	10 (13.5%)
Pericardial effusion	3 (7.9%)	2 (5.6%)	5 (6.8%)
Sinus tachycardia	1 (2.6%)	2 (5.6%)	3 (4.1%)
Atrial fibrillation	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Angina pectoris	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Arrhythmia supraventricular	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Atrial tachycardia	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Bradycardia	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Cardiac failure	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Cardiomyopathy	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Pericarditis	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Ventricular tachycardia	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Ear and labyrinth disorders	2 (5.3%)	1 (2.8%)	3 (4.1%)
Tinnitus	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Ear pain	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Endocrine disorders	2 (5.3%)	0	2 (2.7%)
Adrenal insufficiency	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Hypothyroidism	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Eye disorders	7 (18.4%)	5 (13.9%)	12 (16.2%)
Vision blurred	3 (7.9%)	1 (2.8%)	4 (5.4%)
Eyelid oedema	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Conjunctival haemorrhage	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Conjunctival hyperaemia	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Lacrimation increased	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Ocular icterus	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Photophobia	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Visual impairment	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)

表 2.7.6.14-11 有害事象の発現被験者数（%）: 2689-CL-2004 試験（2/9）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 30 mg/day (N = 38)	Quizartinib 60 mg/day (N = 36)	Total (N = 74)
Gastrointestinal disorders	26 (68.4%)	30 (83.3%)	56 (75.7%)
Nausea	10 (26.3%)	17 (47.2%)	27 (36.5%)
Vomiting	11 (28.9%)	13 (36.1%)	24 (32.4%)
Diarrhoea	10 (26.3%)	13 (36.1%)	23 (31.1%)
Abdominal pain	6 (15.8%)	11 (30.6%)	17 (23.0%)
Constipation	6 (15.8%)	3 (8.3%)	9 (12.2%)
Dyspepsia	6 (15.8%)	2 (5.6%)	8 (10.8%)
Haemorrhoids	2 (5.3%)	3 (8.3%)	5 (6.8%)
Gastrointestinal haemorrhage	2 (5.3%)	1 (2.8%)	3 (4.1%)
Haematemesis	1 (2.6%)	2 (5.6%)	3 (4.1%)
Melaena	2 (5.3%)	1 (2.8%)	3 (4.1%)
Proctalgia	1 (2.6%)	2 (5.6%)	3 (4.1%)
Toothache	1 (2.6%)	2 (5.6%)	3 (4.1%)
Abdominal discomfort	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Abdominal distension	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Abdominal pain upper	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Eructation	2 (5.3%)	0	2 (2.7%)
Gastrooesophageal reflux disease	2 (5.3%)	0	2 (2.7%)
Hiatus hernia	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Mouth haemorrhage	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Rectal haemorrhage	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Stomatitis	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Abdominal pain lower	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Abdominal tenderness	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Anal fissure	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Anorectal discomfort	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Anorectal disorder	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Caecitis	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Colitis	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Dental necrosis	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Dry mouth	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Duodenitis	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Dysphagia	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Flatulence	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Gastric ulcer	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Gastritis	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Gastrointestinal disorder	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Gastrointestinal inflammation	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Intestinal infarction	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Lip blister	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Lip ulceration	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Lower gastrointestinal haemorrhage	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Mouth ulceration	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Oesophageal pain	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Oesophageal ulcer	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Oral pain	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)

表 2.7.6.14-11 有害事象の発現被験者数（%）: 2689-CL-2004 試験（3/9）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 30 mg/day (N = 38)	Quizartinib 60 mg/day (N = 36)	Total (N = 74)
Gastrointestinal disorders (Cont'd)			
Salivary gland calculus	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Swollen tongue	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Tongue oedema	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
General disorders and administration site conditions	27 (71.1%)	28 (77.8%)	55 (74.3%)
Pyrexia	11 (28.9%)	14 (38.9%)	25 (33.8%)
Fatigue	13 (34.2%)	8 (22.2%)	21 (28.4%)
Oedema peripheral	8 (21.1%)	6 (16.7%)	14 (18.9%)
Mucosal inflammation	6 (15.8%)	5 (13.9%)	11 (14.9%)
Chills	5 (13.2%)	3 (8.3%)	8 (10.8%)
Pain	2 (5.3%)	4 (11.1%)	6 (8.1%)
Asthenia	3 (7.9%)	2 (5.6%)	5 (6.8%)
Non-cardiac chest pain	0	5 (13.9%)	5 (6.8%)
Oedema	1 (2.6%)	3 (8.3%)	4 (5.4%)
Catheter site erythema	1 (2.6%)	2 (5.6%)	3 (4.1%)
Catheter site pain	2 (5.3%)	1 (2.8%)	3 (4.1%)
Chest discomfort	3 (7.9%)	0	3 (4.1%)
Catheter site swelling	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Facial pain	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Hyperthermia	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Malaise	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Multi-organ failure	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Catheter site haemorrhage	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Catheter site inflammation	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Crepitations	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Disease progression	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Face oedema	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Local swelling	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Mucosal dryness	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Mucosal haemorrhage	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Hepatobiliary disorders	4 (10.5%)	2 (5.6%)	6 (8.1%)
Cholelithiasis	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Bile duct obstruction	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Cytolytic hepatitis	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Gallbladder disorder	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Hepatic lesion	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Hyperbilirubinaemia	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Immune system disorders	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Graft versus host disease	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Infections and infestations	21 (55.3%)	22 (61.1%)	43 (58.1%)
Pneumonia	3 (7.9%)	8 (22.2%)	11 (14.9%)
Cellulitis	1 (2.6%)	3 (8.3%)	4 (5.4%)
Clostridial infection	1 (2.6%)	3 (8.3%)	4 (5.4%)
Clostridium difficile colitis	1 (2.6%)	2 (5.6%)	3 (4.1%)
Herpes simplex	1 (2.6%)	2 (5.6%)	3 (4.1%)
Rhinitis	1 (2.6%)	2 (5.6%)	3 (4.1%)

表 2.7.6.14-11 有害事象の発現被験者数（%）: 2689-CL-2004 試験（4/9）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 30 mg/day (N = 38)	Quizartinib 60 mg/day (N = 36)	Total (N = 74)
Infections and infestations (Cont'd)			
Septic shock	1 (2.6%)	2 (5.6%)	3 (4.1%)
Bacteraemia	2 (5.3%)	0	2 (2.7%)
Bronchitis	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Candidiasis	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Device related infection	2 (5.3%)	0	2 (2.7%)
Escherichia infection	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Escherichia sepsis	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Fungal infection	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Klebsiella bacteraemia	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Laryngitis	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Parainfluenzae virus infection	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Periorbital cellulitis	2 (5.3%)	0	2 (2.7%)
Pneumonia fungal	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Pneumonia respiratory syncytial viral	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Sepsis	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Sinusitis	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Upper respiratory tract infection	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Urinary tract infection	2 (5.3%)	0	2 (2.7%)
Urinary tract infection bacterial	2 (5.3%)	0	2 (2.7%)
Vaginal infection	2 (5.3%)	0	2 (2.7%)
Abscess intestinal	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Anal abscess	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Arthritis infective	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
BK virus infection	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Bacterial infection	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Bronchitis fungal	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Catheter site cellulitis	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Catheter site infection	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Chronic sinusitis	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Clostridium difficile sepsis	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Corona virus infection	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Cytomegalovirus infection	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Diverticulitis	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Enteritis infectious	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Enterobacter sepsis	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Enterococcal bacteraemia	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Escherichia bacteraemia	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Folliculitis	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Herpes zoster	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Human herpesvirus 6 infection	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Lung infection	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Neutropenic sepsis	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Oral candidiasis	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Oral fungal infection	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Oral herpes	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)

表 2.7.6.14-11 有害事象の発現被験者数（%）: 2689-CL-2004 試験（5/9）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 30 mg/day (N = 38)	Quizartinib 60 mg/day (N = 36)	Total (N = 74)
Infections and infestations (Cont'd)			
Parotitis	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Pharyngitis	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Rectal abscess	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Respiratory syncytial virus infection	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Respiratory tract infection fungal	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Skin infection	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Staphylococcal infection	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Streptococcal infection	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Viral infection	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Wound infection	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	8 (21.1%)	5 (13.9%)	13 (17.6%)
Contusion	3 (7.9%)	1 (2.8%)	4 (5.4%)
Fall	1 (2.6%)	2 (5.6%)	3 (4.1%)
Transfusion reaction	2 (5.3%)	1 (2.8%)	3 (4.1%)
Procedural pain	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Accidental overdose	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Clavicle fracture	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Excoriation	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Laceration	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Mouth injury	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Subdural haematoma	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Wound	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Investigations	16 (42.1%)	18 (50.0%)	34 (45.9%)
Alanine aminotransferase increased	3 (7.9%)	5 (13.9%)	8 (10.8%)
Electrocardiogram QT prolonged	2 (5.3%)	6 (16.7%)	8 (10.8%)
Blood bilirubin increased	3 (7.9%)	4 (11.1%)	7 (9.5%)
Aspartate aminotransferase increased	2 (5.3%)	4 (11.1%)	6 (8.1%)
Platelet count decreased	3 (7.9%)	1 (2.8%)	4 (5.4%)
White blood cell count decreased	2 (5.3%)	1 (2.8%)	3 (4.1%)
Blood alkaline phosphatase increased	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Blood amylase increased	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Blood creatinine increased	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Breath sounds abnormal	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Lipase increased	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Neutrophil count decreased	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Oxygen saturation decreased	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Activated partial thromboplastin time prolonged	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Blood lactic acid increased	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Blood pressure diastolic decreased	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Cardiac murmur	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Clostridium test positive	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Computerised tomogram abnormal	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Electrocardiogram T wave inversion	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Liver function test abnormal	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Medical observation	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)

表 2.7.6.14-11 有害事象の発現被験者数（%）: 2689-CL-2004 試験（6/9）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 30 mg/day (N = 38)	Quizartinib 60 mg/day (N = 36)	Total (N = 74)
Investigations (Cont'd)			
Oesophagoscopy abnormal	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Transaminases increased	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Weight increased	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Metabolism and nutrition disorders	19 (50.0%)	20 (55.6%)	39 (52.7%)
Hypokalaemia	9 (23.7%)	6 (16.7%)	15 (20.3%)
Decreased appetite	5 (13.2%)	6 (16.7%)	11 (14.9%)
Hypomagnesaemia	5 (13.2%)	4 (11.1%)	9 (12.2%)
Hyperglycaemia	4 (10.5%)	3 (8.3%)	7 (9.5%)
Hyperphosphataemia	0	6 (16.7%)	6 (8.1%)
Hypoalbuminaemia	4 (10.5%)	2 (5.6%)	6 (8.1%)
Hypocalcaemia	4 (10.5%)	2 (5.6%)	6 (8.1%)
Hyponatraemia	4 (10.5%)	2 (5.6%)	6 (8.1%)
Hypophosphataemia	1 (2.6%)	5 (13.9%)	6 (8.1%)
Dehydration	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Fluid overload	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Hyperkalaemia	2 (5.3%)	0	2 (2.7%)
Cachexia	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Diabetes mellitus	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Electrolyte imbalance	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Fluid retention	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Hypernatraemia	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Hypervolaemia	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Hypovolaemia	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Iron overload	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	17 (44.7%)	16 (44.4%)	33 (44.6%)
Back pain	5 (13.2%)	3 (8.3%)	8 (10.8%)
Musculoskeletal pain	2 (5.3%)	6 (16.7%)	8 (10.8%)
Arthralgia	4 (10.5%)	2 (5.6%)	6 (8.1%)
Pain in extremity	3 (7.9%)	3 (8.3%)	6 (8.1%)
Myalgia	4 (10.5%)	1 (2.8%)	5 (6.8%)
Neck pain	1 (2.6%)	4 (11.1%)	5 (6.8%)
Muscular weakness	2 (5.3%)	2 (5.6%)	4 (5.4%)
Musculoskeletal chest pain	2 (5.3%)	1 (2.8%)	3 (4.1%)
Groin pain	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Muscle spasms	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Bone pain	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Joint swelling	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Myositis	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Pain in jaw	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	6 (15.8%)	10 (27.8%)	16 (21.6%)
Acute myeloid leukaemia	5 (13.2%)	7 (19.4%)	12 (16.2%)
Lung neoplasm	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Metastases to meninges	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Neoplasm malignant	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Thyroid neoplasm	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)

表 2.7.6.14-11 有害事象の発現被験者数（%）: 2689-CL-2004 試験（7/9）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 30 mg/day (N = 38)	Quizartinib 60 mg/day (N = 36)	Total (N = 74)
Nervous system disorders	12 (31.6%)	16 (44.4%)	28 (37.8%)
Headache	4 (10.5%)	9 (25.0%)	13 (17.6%)
Dysgeusia	6 (15.8%)	2 (5.6%)	8 (10.8%)
Dizziness	3 (7.9%)	4 (11.1%)	7 (9.5%)
Paraesthesia	1 (2.6%)	3 (8.3%)	4 (5.4%)
Tremor	2 (5.3%)	1 (2.8%)	3 (4.1%)
Ageusia	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Hypoaesthesia	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Arachnoiditis	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Central nervous system lesion	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Cerebral haemorrhage	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Convulsion	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Ischaemic stroke	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Lhermitte's sign	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Loss of consciousness	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Parosmia	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Peripheral sensory neuropathy	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Psychomotor skills impaired	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Sinus headache	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Somnolence	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Speech disorder	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Syncope	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Psychiatric disorders	5 (13.2%)	13 (36.1%)	18 (24.3%)
Insomnia	2 (5.3%)	5 (13.9%)	7 (9.5%)
Anxiety	1 (2.6%)	5 (13.9%)	6 (8.1%)
Confusional state	1 (2.6%)	2 (5.6%)	3 (4.1%)
Hallucination, visual	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Mental status changes	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Abnormal dreams	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Depression	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Hallucination	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Renal and urinary disorders	4 (10.5%)	8 (22.2%)	12 (16.2%)
Haematuria	1 (2.6%)	2 (5.6%)	3 (4.1%)
Renal failure acute	0	3 (8.3%)	3 (4.1%)
Urinary retention	1 (2.6%)	2 (5.6%)	3 (4.1%)
Urinary hesitation	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Urinary incontinence	2 (5.3%)	0	2 (2.7%)
Contracted bladder	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Dysuria	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Incontinence	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Urogenital haemorrhage	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Reproductive system and breast disorders	1 (2.6%)	6 (16.7%)	7 (9.5%)
Benign prostatic hyperplasia	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Breast haematoma	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Dysfunctional uterine bleeding	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Metrorrhagia	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)

表 2.7.6.14-11 有害事象の発現被験者数（%）: 2689-CL-2004 試験（8/9）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 30 mg/day (N = 38)	Quizartinib 60 mg/day (N = 36)	Total (N = 74)
Reproductive system and breast disorders (Cont'd)			
Pelvic pain	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Penile pain	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Vaginal haemorrhage	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Vulval oedema	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	23 (60.5%)	22 (61.1%)	45 (60.8%)
Cough	9 (23.7%)	9 (25.0%)	18 (24.3%)
Dyspnoea	8 (21.1%)	6 (16.7%)	14 (18.9%)
Oropharyngeal pain	5 (13.2%)	6 (16.7%)	11 (14.9%)
Epistaxis	6 (15.8%)	4 (11.1%)	10 (13.5%)
Pleural effusion	3 (7.9%)	4 (11.1%)	7 (9.5%)
Nasal congestion	2 (5.3%)	2 (5.6%)	4 (5.4%)
Haemoptysis	2 (5.3%)	1 (2.8%)	3 (4.1%)
Productive cough	2 (5.3%)	1 (2.8%)	3 (4.1%)
Rhinorrhoea	3 (7.9%)	0	3 (4.1%)
Dyspnoea exertional	2 (5.3%)	0	2 (2.7%)
Hiccups	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Lung disorder	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Pleuritic pain	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Pulmonary oedema	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Respiratory failure	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Sinus congestion	2 (5.3%)	0	2 (2.7%)
Acute pulmonary oedema	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Atelectasis	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Dysphonia	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Hypoxia	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Nasal ulcer	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Painful respiration	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Pleurisy	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Pneumonitis	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Sinus disorder	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Upper airway obstruction	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Upper-airway cough syndrome	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	15 (39.5%)	16 (44.4%)	31 (41.9%)
Erythema	1 (2.6%)	4 (11.1%)	5 (6.8%)
Skin lesion	3 (7.9%)	2 (5.6%)	5 (6.8%)
Dry skin	3 (7.9%)	1 (2.8%)	4 (5.4%)
Petechiae	1 (2.6%)	3 (8.3%)	4 (5.4%)
Rash	1 (2.6%)	3 (8.3%)	4 (5.4%)
Pruritus	3 (7.9%)	0	3 (4.1%)
Rash erythematous	2 (5.3%)	1 (2.8%)	3 (4.1%)
Rash maculo-papular	2 (5.3%)	1 (2.8%)	3 (4.1%)
Alopecia	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Ecchymosis	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Night sweats	2 (5.3%)	0	2 (2.7%)
Acute febrile neutrophilic dermatosis	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)

表 2.7.6.14-11 有害事象の発現被験者数（%）: 2689-CL-2004 試験（9/9）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 30 mg/day (N = 38)	Quizartinib 60 mg/day (N = 36)	Total (N = 74)
Skin and subcutaneous tissue disorders (Cont'd)			
Dermatitis	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Dermatitis bullous	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Hyperhidrosis	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Madarosis	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Nail discolouration	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Onychomadesis	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Purpura	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Rash generalised	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Rash macular	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Surgical and medical procedures	2 (5.3%)	1 (2.8%)	3 (4.1%)
Catheter removal	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Catheter placement	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Vascular disorders	11 (28.9%)	9 (25.0%)	20 (27.0%)
Hypotension	6 (15.8%)	4 (11.1%)	10 (13.5%)
Hypertension	1 (2.6%)	3 (8.3%)	4 (5.4%)
Haematoma	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Thrombophlebitis superficial	2 (5.3%)	0	2 (2.7%)
Aortic stenosis	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Deep vein thrombosis	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Lymphoedema	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Orthostatic hypotension	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Shock haemorrhagic	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Venoocclusive disease	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)

Note: MedDRA version 14.1 was used to categorize the adverse events in this study. Subjects may have more than one TEAE per system organ class or preferred term.
Note: Subjects are counted once per system organ class and preferred term.
Note: Denominators for the percentages are the number of subjects in each treatment group.
Note: Summary includes TEAEs with onset date ≥ Day 1.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-2）Table 14.3.1.2

表 2.7.6.14-12 比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 10%以上）
（安全性解析対象集団）: 2689-CL-2004 試験（1/2）

Preferred Term[a], n (%)	Quizartinib 30 mg/day[b] (N = 38)	Quizartinib 60 mg/day[b] (N = 36)	Total[b] (N = 74)
Overall	37 (97.4%)	36 (100%)	73 (98.6%)
Anaemia	18 (47.4%)	9 (25.0%)	27 (36.5%)
Nausea	10 (26.3%)	17 (47.2%)	27 (36.5%)
Febrile neutropenia	12 (31.6%)	13 (36.1%)	25 (33.8%)
Pyrexia	11 (28.9%)	14 (38.9%)	25 (33.8%)
Vomiting	11 (28.9%)	13 (36.1%)	24 (32.4%)
Diarrhoea	10 (26.3%)	13 (36.1%)	23 (31.1%)
Fatigue	13 (34.2%)	8 (22.2%)	21 (28.4%)
Cough	9 (23.7%)	9 (25.0%)	18 (24.3%)
Abdominal pain	6 (15.8%)	11 (30.6%)	17 (23.0%)
Thrombocytopenia	10 (26.3%)	7 (19.4%)	17 (23.0%)
Hypokalaemia	9 (23.7%)	6 (16.7%)	15 (20.3%)
Dyspnoea	8 (21.1%)	6 (16.7%)	14 (18.9%)
Oedema peripheral	8 (21.1%)	6 (16.7%)	14 (18.9%)
Headache	4 (10.5%)	9 (25.0%)	13 (17.6%)
Acute myeloid leukaemia[c]	5 (13.2%)	7 (19.4%)	12 (16.2%)
Decreased appetite	5 (13.2%)	6 (16.7%)	11 (14.9%)
Mucosal inflammation	6 (15.8%)	5 (13.9%)	11 (14.9%)
Oropharyngeal pain	5 (13.2%)	6 (16.7%)	11 (14.9%)
Pneumonia	3 (7.9%)	8 (22.2%)	11 (14.9%)
Epistaxis	6 (15.8%)	4 (11.1%)	10 (13.5%)
Hypotension	6 (15.8%)	4 (11.1%)	10 (13.5%)
Tachycardia	4 (10.5%)	6 (16.7%)	10 (13.5%)
Constipation	6 (15.8%)	3 (8.3%)	9 (12.2%)
Hypomagnesaemia	5 (13.2%)	4 (11.1%)	9 (12.2%)
Alanine aminotransferase increased	3 (7.9%)	5 (13.9%)	8 (10.8%)
Back pain	5 (13.2%)	3 (8.3%)	8 (10.8%)
Chills	5 (13.2%)	3 (8.3%)	8 (10.8%)
Dysgeusia	6 (15.8%)	2 (5.6%)	8 (10.8%)
Dyspepsia	6 (15.8%)	2 (5.6%)	8 (10.8%)
Electrocardiogram QT prolonged	2 (5.3%)	6 (16.7%)	8 (10.8%)
Musculoskeletal pain	2 (5.3%)	6 (16.7%)	8 (10.8%)
Blood bilirubin increased	3 (7.9%)	4 (11.1%)	7 (9.5%)
Dizziness	3 (7.9%)	4 (11.1%)	7 (9.5%)
Hyperglycaemia	4 (10.5%)	3 (8.3%)	7 (9.5%)
Insomnia	2 (5.3%)	5 (13.9%)	7 (9.5%)
Pleural effusion	3 (7.9%)	4 (11.1%)	7 (9.5%)
Anxiety	1 (2.6%)	5 (13.9%)	6 (8.1%)
Arthralgia	4 (10.5%)	2 (5.6%)	6 (8.1%)
Aspartate aminotransferase increased	2 (5.3%)	4 (11.1%)	6 (8.1%)
Hyperphosphataemia	0	6 (16.7%)	6 (8.1%)
Hypoalbuminaemia	4 (10.5%)	2 (5.6%)	6 (8.1%)
Hypocalcaemia	4 (10.5%)	2 (5.6%)	6 (8.1%)
Hyponatraemia	4 (10.5%)	2 (5.6%)	6 (8.1%)
Hypophosphataemia	1 (2.6%)	5 (13.9%)	6 (8.1%)
Neutropenia	1 (2.6%)	5 (13.9%)	6 (8.1%)

表 2.7.6.14-12 比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 10%以上）（安全性解析対象集団）: 2689-CL-2004 試験（2/2）

Preferred Term[a], n (%)	Quizartinib 30 mg/day[b] (N = 38)	Quizartinib 60 mg/day[b] (N = 36)	Total[b] (N = 74)
Pain	2 (5.3%)	4 (11.1%)	6 (8.1%)
Erythema	1 (2.6%)	4 (11.1%)	5 (6.8%)
Myalgia	4 (10.5%)	1 (2.8%)	5 (6.8%)
Neck pain	1 (2.6%)	4 (11.1%)	5 (6.8%)
Non-cardiac chest pain	0	5 (13.9%)	5 (6.8%)

AE = adverse event; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; SAF = safety analysis set; TEAE = treatment-emergent adverse event
a: Subjects may have more than one TEAE per preferred term. Subjects are counted once per preferred term.
b: Denominators for the percentages are the number of subjects in each treatment group.
c: Acute myeloid leukaemia (including the MedDRA verbatim terms of progressive disease and disease progression), which, although collected as an AE during this study and reported within the data output as an AE is not considered an AE for this subject population.
Note: MedDRA version 14.1 was used to categorize the adverse events in this study.
Note: Summary includes TEAEs with onset date ≥ Day 1.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-2）Table 10.3

表 2.7.6.14-13 副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: 2689-CL-2004 試験（1/4）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 30 mg/day (N = 38)	Quizartinib 60 mg/day (N = 36)	Total (N = 74)
Overall	30 (78.9%)	29 (80.6%)	59 (79.7%)
Blood and lymphatic system disorders	13 (34.2%)	11 (30.6%)	24 (32.4%)
Anaemia	8 (21.1%)	7 (19.4%)	15 (20.3%)
Febrile neutropenia	4 (10.5%)	4 (11.1%)	8 (10.8%)
Thrombocytopenia	4 (10.5%)	2 (5.6%)	6 (8.1%)
Neutropenia	1 (2.6%)	4 (11.1%)	5 (6.8%)
Leukopenia	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Febrile bone marrow aplasia	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Cardiac disorders	2 (5.3%)	2 (5.6%)	4 (5.4%)
Pericardial effusion	2 (5.3%)	0	2 (2.7%)
Angina pectoris	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Atrial fibrillation	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Pericarditis	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Tachycardia	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Eye disorders	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Vision blurred	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Gastrointestinal disorders	14 (36.8%)	13 (36.1%)	27 (36.5%)
Nausea	4 (10.5%)	8 (22.2%)	12 (16.2%)
Diarrhoea	4 (10.5%)	4 (11.1%)	8 (10.8%)
Abdominal pain	2 (5.3%)	4 (11.1%)	6 (8.1%)
Vomiting	1 (2.6%)	4 (11.1%)	5 (6.8%)
Dyspepsia	4 (10.5%)	0	4 (5.4%)
Constipation	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Gastrointestinal haemorrhage	2 (5.3%)	0	2 (2.7%)
Abdominal discomfort	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)

表 2.7.6.14-13 副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：
2689-CL-2004 試験（2/4）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 30 mg/day (N = 38)	Quizartinib 60 mg/day (N = 36)	Total (N = 74)
Gastrointestinal disorders (Cont'd)			
Dysphagia	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Eructation	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Gastric ulcer	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Haematemesis	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Intestinal infarction	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Melaena	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Oesophageal ulcer	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Rectal haemorrhage	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
General disorders and administration site conditions	8 (21.1%)	7 (19.4%)	15 (20.3%)
Fatigue	5 (13.2%)	4 (11.1%)	9 (12.2%)
Hyperthermia	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Malaise	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Mucosal inflammation	2 (5.3%)	0	2 (2.7%)
Pyrexia	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Oedema peripheral	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Hepatobiliary disorders	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Hyperbilirubinaemia	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Infections and infestations	4 (10.5%)	3 (8.3%)	7 (9.5%)
BK virus infection	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Escherichia sepsis	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Folliculitis	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Neutropenic sepsis	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Oral fungal infection	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Pneumonia	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Respiratory tract infection fungal	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Septic shock	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Investigations	10 (26.3%)	10 (27.8%)	20 (27.0%)
Electrocardiogram QT prolonged	2 (5.3%)	5 (13.9%)	7 (9.5%)
Alanine aminotransferase increased	2 (5.3%)	2 (5.6%)	4 (5.4%)
Blood bilirubin increased	2 (5.3%)	1 (2.8%)	3 (4.1%)
Platelet count decreased	2 (5.3%)	1 (2.8%)	3 (4.1%)
Aspartate aminotransferase increased	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Blood alkaline phosphatase increased	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Neutrophil count decreased	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
White blood cell count decreased	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Blood amylase increased	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Electrocardiogram T wave inversion	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Lipase increased	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Transaminases increased	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Weight increased	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)

表 2.7.6.14-13 副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：
2689-CL-2004 試験（3/4）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 30 mg/day (N = 38)	Quizartinib 60 mg/day (N = 36)	Total (N = 74)
Metabolism and nutrition disorders	6 (15.8%)	6 (16.7%)	12 (16.2%)
Decreased appetite	2 (5.3%)	2 (5.6%)	4 (5.4%)
Hyperglycaemia	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Hyponatraemia	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Hypernatraemia	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Hyperphosphataemia	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Hypervolaemia	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Hypocalcaemia	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Hypokalaemia	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Hypomagnesaemia	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Hypophosphataemia	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (2.6%)	2 (5.6%)	3 (4.1%)
Arthralgia	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Groin pain	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Musculoskeletal pain	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Pain in extremity	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Nervous system disorders	5 (13.2%)	5 (13.9%)	10 (13.5%)
Dysgeusia	4 (10.5%)	1 (2.8%)	5 (6.8%)
Headache	1 (2.6%)	2 (5.6%)	3 (4.1%)
Ageusia	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Lhermitte's sign	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Paraesthesia	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Parosmia	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Tremor	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Psychiatric disorders	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Confusional state	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Renal and urinary disorders	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Haematuria	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	8 (21.1%)	4 (11.1%)	12 (16.2%)
Cough	2 (5.3%)	1 (2.8%)	3 (4.1%)
Epistaxis	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Oropharyngeal pain	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Dysphonia	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Dyspnoea	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Pleural effusion	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Productive cough	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Pulmonary oedema	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Respiratory failure	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (13.2%)	3 (8.3%)	8 (10.8%)
Rash maculo-papular	2 (5.3%)	1 (2.8%)	3 (4.1%)
Pruritus	2 (5.3%)	0	2 (2.7%)
Alopecia	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Madarosis	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Petechiae	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Rash	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Rash erythematous	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)

表 2.7.6.14-13 副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：
2689-CL-2004 試験（4/4）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 30 mg/day (N = 38)	Quizartinib 60 mg/day (N = 36)	Total (N = 74)
Skin and subcutaneous tissue disorders (Cont'd)			
Skin lesion	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Vascular disorders	1 (2.6%)	3 (8.3%)	4 (5.4%)
Hypotension	1 (2.6%)	2 (5.6%)	3 (4.1%)
Shock haemorrhagic	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)

Note: MedDRA version 14.1 was used to categorize the adverse events in this study. Subjects may have more than one TEAE per system organ class or preferred term.
Note: Subjects are counted once per system organ class and preferred term.
Note: Denominators for the percentages are the number of subjects in each treatment group.
Note: Summary includes TEAEs with onset date >= Day 1.
Note: Includes adverse events with possible, probable, or missing relationship to study drug, as assessed by the investigator.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-2）Table 14.3.1.4

表 2.7.6.14-14 比較的よく見られた副作用（いずれかの投与群で 10%以上）
（安全性解析対象集団）：2689-CL-2004 試験

System Organ Classa, n (%) Preferred Terma, n (%)	Quizartinib 30 mg/day[b] (N = 38)	Quizartinib 60 mg/day[b] (N = 36)	Total[b] (N = 74)
Overall	30 (78.9%)	29 (80.6%)	59 (79.7%)
Blood and lymphatic system disorders			
Anaemia	8 (21.1%)	7 (19.4%)	15 (20.3%)
Febrile neutropenia	4 (10.5%)	4 (11.1%)	8 (10.8%)
Thrombocytopenia	4 (10.5%)	2 (5.6%)	6 (8.1%)
Neutropenia	1 (2.6%)	4 (11.1%)	5 (6.8%)
Gastrointestinal disorders			
Nausea	4 (10.5%)	8 (22.2%)	12 (16.2%)
Diarrhoea	4 (10.5%)	4 (11.1%)	8 (10.8%)
Abdominal pain	2 (5.3%)	4 (11.1%)	6 (8.1%)
Vomiting	1 (2.6%)	4 (11.1%)	5 (6.8%)
Dyspepsia	4 (10.5%)	0	4 (5.4%)
General disorders and administration site conditions			
Fatigue	5 (13.2%)	4 (11.1%)	9 (12.2%)
Investigations			
Electrocardiogram QT prolonged	2 (5.3%)	5 (13.9%)	7 (9.5%)
Nervous system disorders			
Dysgeusia	4 (10.5%)	1 (2.8%)	5 (6.8%)

MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; SAF = safety analysis set; TEAE = treatment-emergent adverse event
a: Subjects may have more than one TEAE per system organ class or preferred term. Subjects are counted once per system organ class and preferred term.
b: Denominators for the percentages are the number of subjects in each treatment group.
Note: MedDRA version 14.1 was used to categorize the adverse events in this study.
Note: Summary includes TEAEs with onset date ≥ Day 1.
Note: Includes adverse events with possible, probable, or missing relationship to study drug, as assessed by the investigator
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-2）Table 10.9

表 2.7.6.14-15 死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団）：
2689-CL-2004 試験

System Organ Classa, n (%) Preferred Term[a], n (%)	Quizartinib 30 mg/day[b] (N = 38)	Quizartinib 60 mg/day[b] (N = 36)	Total[b] (N = 74)
Overall	9 (23.7%)	13 (36.1%)	22 (29.7%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Disseminated intravascular coagulation	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Leukocytosis	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Cardiac disorders	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Pericardial effusion	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
General disorders and administration site conditions	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Multi-organ failure	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Infections and infestations	2 (5.3%)	4 (11.1%)	6 (8.1%)
Clostridium difficile sepsis	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Lung infection	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Pneumonia	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Sepsis	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Septic shock	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Sinusitis	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	5 (13.2%)	7 (19.4%)	12 (16.2%)
Acute myeloid leukaemia[c]	5 (13.2%)	6 (16.7%)	11 (14.9%)
Neoplasm malignant	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Renal and urinary disorders	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Renal failure acute	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (2.6%)	2 (5.6%)	3 (4.1%)
Pleural effusion	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Pneumonitis	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Respiratory failure	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Vascular disorders	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Venoocclusive disease	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)

AE = adverse event; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; SAF = safety analysis set; TEAE = treatment-emergent adverse event
a: Subjects may have more than one TEAE per system organ class or preferred term. Subjects are counted once per system organ class and preferred term.
b: Denominators for the percentages are the number of subjects in each treatment group.
c: Acute myeloid leukaemia (including the MedDRA verbatim terms of progressive disease and disease progression), which, although collected as an AE during this study and reported within the data output as an AE is not considered an AE for this subject population.
Note: MedDRA version 14.1 was used to categorize the adverse events in this study
Note: Summary includes TEAEs with onset date ≥ Day 1 and outcome of fatal.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-2） Table 10.10

表 2.7.6.14-16 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）：
2689-CL-2004 試験

System Organ Class[a], n (%) Preferred Term[a], n (%)	Quizartinib 30 mg/day[b] (N = 38)	Quizartinib 60 mg/day[b] (N = 36)	Total[b] (N = 74)
Overall	25 (65.8%)	23 (63.9%)	48 (64.9%)
Blood and lymphatic system disorders	9 (23.7%)	8 (22.2%)	17 (23.0%)
Febrile neutropenia	7 (18.4%)	6 (16.7%)	13 (17.6%)
Thrombocytopenia	2 (5.3%)	0	2 (2.7%)
Cardiac disorders	4 (10.5%)	2 (5.6%)	6 (8.1%)
Pericardial effusion	2 (5.3%)	1 (2.8%)	3 (4.1%)
Gastrointestinal disorders	8 (21.1%)	4 (11.1%)	12 (16.2%)
Nausea	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Vomiting	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
General disorders and administration site conditions	4 (10.5%)	9 (25.0%)	13 (17.6%)
Pyrexia	3 (7.9%)	5 (13.9%)	8 (10.8%)
Multi-organ failure	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Infections and infestations	11 (28.9%)	16 (44.4%)	27 (36.5%)
Pneumonia	3 (7.9%)	6 (16.7%)	9 (12.2%)
Cellulitis	1 (2.6%)	2 (5.6%)	3 (4.1%)
Septic shock	1 (2.6%)	2 (5.6%)	3 (4.1%)
Device related infection	2 (5.3%)	0	2 (2.7%)
Periorbital cellulitis	2 (5.3%)	0	2 (2.7%)
Urinary tract infection bacterial	2 (5.3%)	0	2 (2.7%)
Investigations	0	6 (16.7%)	6 (8.1%)
Alanine aminotransferase increased	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Electrocardiogram QT prolonged	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	6 (15.8%)	8 (22.2%)	14 (18.9%)
Acute myeloid leukaemia[c]	5 (13.2%)	7 (19.4%)	12 (16.2%)
Renal and urinary disorders	1 (2.6%)	4 (11.1%)	5 (6.8%)
Renal failure acute	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Urinary retention	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)

AE = adverse event; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; SAF = safety analysis set; TEAE = treatment-emergent adverse event
a: Subjects may have more than one TEAE per system organ class or preferred term. Subjects are counted once per system organ class and preferred term.
b: Denominators for the percentages are the number of subjects in each treatment group.
c: Acute myeloid leukaemia (including the MedDRA verbatim terms of progressive disease and disease progression), which, although collected as an AE during this study and reported within the data output as an AE is not considered an AE for this subject population.
Note: MedDRA version 14.1 was used to categorize the adverse events in this study.
Note: Summary includes TEAEs with onset date ≥ Day 1.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-2）Table 10.13

表 2.7.6.14-17 投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）：
2689-CL-2004 試験

System Organ Class[a], n(%) Preferred Term[a], n(%)	Quizartinib 30 mg/day[b] (N = 38)	Quizartinib 60 mg/day[b] (N = 36)	Total[b] (N = 74)
Overall	9 (23.7%)	8 (22.2%)	17 (23.0%)
Blood and lymphatic system disorders	2 (5.3%)	1 (2.8%)	3 (4.1%)
Leukocytosis	2 (5.3%)	0	2 (2.7%)
Disseminated intravascular coagulation	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Cardiac disorders	2 (5.3%)	0	2 (2.7%)
Pericardial effusion	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Pericarditis	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Gastrointestinal disorders	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Diarrhoea	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
General disorders and administration site conditions	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Disease progression	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Multi-organ failure	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Infections and infestations	2 (5.3%)	2 (5.6%)	4 (5.4%)
Abscess intestinal	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Diverticulitis	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Neutropenic sepsis	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Sepsis	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Sinusitis	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (2.6%)	2 (5.6%)	3 (4.1%)
Acute myeloid leukaemia[c]	1 (2.6%)	1 (2.8%)	2 (2.7%)
Neoplasm malignant	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Nervous system disorders	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Convulsion	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (2.6%)	2 (5.6%)	3 (4.1%)
Lung disorder	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Pleural effusion	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Pneumonitis	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Renal and urinary disorders	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Renal failure acute	0	2 (5.6%)	2 (2.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (5.3%)	0	2 (2.7%)
Erythema	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Petechiae	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)

AE = adverse event; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; SAF = safety analysis set; TEAE = treatment-emergent adverse event
a: Subjects may have more than one TEAE per system organ class or preferred term. Subjects are counted once per system organ class and preferred term.
b: Denominators for the percentages are the number of subjects in each treatment group.
c: Acute myeloid leukaemia (including the MedDRA verbatim terms of progressive disease and disease progression), which, although collected as an AE during this study and reported within the data output as an AE is not considered an AE for this subject population.
Note: MedDRA version 14.1 was used to categorize the adverse events in this study.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-2）Table 10.17

2689-CL-2004 試験 死亡の叙述

被験者番号	年齢	性別	人種	投与群
3188-1[redacted]	5[redacted]	女性	白人	キザルチニブ 30 mg 1 日 1 回

有害事象						
報告事象名	基本語	発現日（持続期間）	重症度	叙述の分類	転帰	因果関係
心嚢液貯留	心嚢液貯留	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（12 日間）	Grade 5	死亡、重篤	死亡	関連する可能性あり
胸水	胸水	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（12 日間）	Grade 5	死亡、重篤	死亡	関連する可能性あり

被験者番号 3188-1[redacted] の被験者（5[redacted] 歳白人女性）は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に急性骨髄性白血病（acute myelocytic leukemia: AML）と診断された。サイクル 1 Day 1、ベースラインの米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）パフォーマンスステータス（performance status: PS）は 2 であった。関連する病歴は、心房細動、胸水、高血圧、肥満、心嚢液貯留、貧血、気管支肺アスペルギルス症及び血小板減少症であった。病歴及び癌治療歴の詳細は以下のとおりである。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、キザルチニブ 30 mg の投与を開始した。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 45）、芽球が増加し続けたため、キザルチニブの投与量を 60 mg に増量した。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 62）、キザルチニブの投与量を 30 mg に減量した。

[redacted] 月 [redacted] 日（Day 63）、心嚢液貯留（報告用語: 心嚢液貯留、Grade 5）及び胸水（報告用語: 胸水、Grade 5）が発現した。事象発現時、被験者はキザルチニブ 30 mg が投与されていた。これらの事象は、入院を必要とし、転帰死亡のため重篤な有害事象であった。ステロイド治療を受けるため治験薬の投与は中止となり、キザルチニブ 30 mg の最終投与日は Day 63* となった。 Day 73* 、胸水及び心嚢液貯留が改善した。これらの事象に対する治療は報告されなかった。これらの事象は [redacted] 月 [redacted] 日（Day 74）に転帰死亡となった。事象発現時、関連する併用薬として、感染予防のためのアシクロビル 800 mg／日の投与を受けていた。

治験責任医師は、心嚢液貯留及び胸水について、治験薬と関連する可能性ありと判定した。治験責任医師は、被験者は進行性の AML であり、死因は AML 関連であると報告した。[redacted] 月 [redacted] 日、治験責任医師は、報告された死亡に関連した癌が AML であることを確認した。

治験依頼者の見解: 被験者は進行性の AML であり、治験責任医師も、死因について AML 関連と報告した。死因は治療中に発現した胸水／心嚢液貯留よりも、進行性 AML であったと見られる。同施設は既に閉鎖しており、追加情報は得られない。

15. AC220-002 試験

表 2.7.6.15-11 有害事象の発現被験者数（%）—検証試験期:
AC220-002 試験（1/18）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 133) n (%)	Cohort 2 (N =138) n (%)	Total (N = 271) n (%)
Any Adverse Event[a]	133 (100.0%)	138 (100.0%)	271 (100.0%)
Gastrointestinal disorders[a]	110 (82.7%)	120 (87.0%)	230 (84.9%)
Nausea	71 (53.4%)	73 (52.9%)	144 (53.1%)
Diarrhoea	55 (41.4%)	51 (37.0%)	106 (39.1%)
Vomiting	49 (36.8%)	57 (41.3%)	106 (39.1%)
Constipation	25 (18.8%)	30 (21.7%)	55 (20.3%)
Dyspepsia	22 (16.5%)	20 (14.5%)	42 (15.5%)
Abdominal pain	15 (11.3%)	17 (12.3%)	32 (11.8%)
Abdominal pain upper	21 (15.8%)	3 (2.2%)	24 (8.9%)
Gastrooesophageal reflux disease	14 (10.5%)	8 (5.8%)	22 (8.1%)
Mouth haemorrhage	11 (8.3%)	7 (5.1%)	18 (6.6%)
Gingival bleeding	6 (4.5%)	9 (6.5%)	15 (5.5%)
Haemorrhoids	7 (5.3%)	7 (5.1%)	14 (5.2%)
Gastrointestinal haemorrhage	6 (4.5%)	5 (3.6%)	11 (4.1%)
Stomatitis	7 (5.3%)	4 (2.9%)	11 (4.1%)
Rectal haemorrhage	6 (4.5%)	4 (2.9%)	10 (3.7%)
Gastritis	7 (5.3%)	2 (1.4%)	9 (3.3%)
Dry mouth	6 (4.5%)	2 (1.4%)	8 (3.0%)
Abdominal distension	5 (3.8%)	2 (1.4%)	7 (2.6%)
Flatulence	5 (3.8%)	2 (1.4%)	7 (2.6%)
Melaena	5 (3.8%)	2 (1.4%)	7 (2.6%)
Oral pain	4 (3.0%)	2 (1.4%)	6 (2.2%)
Proctalgia	2 (1.5%)	4 (2.9%)	6 (2.2%)
Dysphagia	3 (2.3%)	2 (1.4%)	5 (1.8%)
Haematochezia	4 (3.0%)	1 (0.7%)	5 (1.8%)
Mouth ulceration	2 (1.5%)	3 (2.2%)	5 (1.8%)
Oesophagitis	3 (2.3%)	2 (1.4%)	5 (1.8%)
Oral disorder	4 (3.0%)	1 (0.7%)	5 (1.8%)
Upper gastrointestinal haemorrhage	3 (2.3%)	2 (1.4%)	5 (1.8%)
Gastrointestinal pain	1 (0.8%)	3 (2.2%)	4 (1.5%)
Lip dry	2 (1.5%)	2 (1.4%)	4 (1.5%)
Odynophagia	2 (1.5%)	2 (1.4%)	4 (1.5%)
Abdominal discomfort	1 (0.8%)	2 (1.4%)	3 (1.1%)
Cheilitis	1 (0.8%)	2 (1.4%)	3 (1.1%)
Dental caries	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Faecal incontinence	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Gastrointestinal disorder	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Haematemesis	1 (0.8%)	2 (1.4%)	3 (1.1%)
Inguinal hernia	3 (2.3%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)
Salivary hypersecretion	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Toothache	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Anal fissure	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Anorectal disorder	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Aphthous stomatitis	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)

表 2.7.6.15-11 有害事象の発現被験者数（%）—検証試験期:
AC220-002 試験（2/18）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 133) n (%)	Cohort 2 (N =138) n (%)	Total (N = 271) n (%)
Gastrointestinal disorders[a] (continued)			
Colitis	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Eructation	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Gingival pain	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Gingival swelling	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Haemorrhoidal haemorrhage	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Lip haemorrhage	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Lip swelling	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Oesophageal pain	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Proctitis	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Retching	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Tongue ulceration	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Abdominal hernia	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Abdominal pain lower	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Anal fistula	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Anal haemorrhage	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Anal pruritus	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Anal ulcer	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Anorectal discomfort	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Ascites	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Barrett's oesophagus	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Diverticulum	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Enterocolitis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Erosive oesophagitis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Faecaloma	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Faeces discoloured	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Gastric haemorrhage	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Gastric ulcer haemorrhage	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Gingival hyperplasia	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Gingival hypertrophy	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Glossodynia	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Hiatus hernia	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Ileitis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Intestinal haemorrhage	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Large intestine perforation	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Lip blister	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Lip disorder	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Lip ulceration	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Loose tooth	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Lower gastrointestinal haemorrhage	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Malabsorption	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Neutropenic colitis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Oesophageal disorder	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Oesophageal ulcer	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Oral dysaesthesia	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Pancreatitis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)

表 2.7.6.15-11 有害事象の発現被験者数（%）—検証試験期:
AC220-002 試験（3/18）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 133) n (%)	Cohort 2 (N =138) n (%)	Total (N = 271) n (%)
Gastrointestinal disorders[a] (continued)			
Pancreatitis acute	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Presbyoesophagus	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Rectal lesion	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Rectal prolapse	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Regurgitation	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Sensitivity of teeth	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Tongue coated	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Tongue haematoma	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
General disorders and administration site conditions[a]	104 (78.2%)	103 (74.6%)	207 (76.4%)
Pyrexia	46 (34.6%)	41 (29.7%)	87 (32.1%)
Fatigue	51 (38.3%)	33 (23.9%)	84 (31.0%)
Oedema peripheral	37 (27.8%)	34 (24.6%)	71 (26.2%)
Asthenia	28 (21.1%)	26 (18.8%)	54 (19.9%)
Chills	12 (9.0%)	10 (7.2%)	22 (8.1%)
Chest pain	9 (6.8%)	9 (6.5%)	18 (6.6%)
Mucosal inflammation	7 (5.3%)	11 (8.0%)	18 (6.6%)
General physical health deterioration	8 (6.0%)	6 (4.3%)	14 (5.2%)
Pain	8 (6.0%)	4 (2.9%)	12 (4.4%)
Catheter site pain	4 (3.0%)	4 (2.9%)	8 (3.0%)
Malaise	3 (2.3%)	4 (2.9%)	7 (2.6%)
Oedema	5 (3.8%)	0 (0.0%)	5 (1.8%)
Face oedema	2 (1.5%)	2 (1.4%)	4 (1.5%)
Gait disturbance	3 (2.3%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)
Generalised oedema	3 (2.3%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)
Catheter site inflammation	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Catheter site rash	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Chest discomfort	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Injection site reaction	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Localised oedema	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Multi-organ failure	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Application site irritation	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Catheter site haemorrhage	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Catheter site related reaction	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Crepitations	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Death	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Device dislocation	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Facial pain	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Hypertrophy	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Hypothermia	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Infusion site pain	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Infusion site swelling	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Injection site haematoma	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Local swelling	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Medical device complication	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)

表 2.7.6.15-11 有害事象の発現被験者数（%）—検証試験期:
AC220-002 試験（4/18）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 133) n (%)	Cohort 2 (N =138) n (%)	Total (N = 271) n (%)
General disorders and administration site conditions[a] (continued)			
Medical device pain	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Mucosal haemorrhage	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Nodule	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Puncture site haemorrhage	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Puncture site pain	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Puncture site reaction	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Swelling	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Thirst	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Ulcer haemorrhage	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Infections and infestations[a]	99 (74.4%)	94 (68.1%)	193 (71.2%)
Pneumonia	21 (15.8%)	19 (13.8%)	40 (14.8%)
Sepsis	12 (9.0%)	12 (8.7%)	24 (8.9%)
Urinary tract infection	10 (7.5%)	10 (7.2%)	20 (7.4%)
Oral herpes	12 (9.0%)	7 (5.1%)	19 (7.0%)
Oral candidiasis	9 (6.8%)	8 (5.8%)	17 (6.3%)
Lung infection	2 (1.5%)	12 (8.7%)	14 (5.2%)
Sinusitis	2 (1.5%)	11 (8.0%)	13 (4.8%)
Device related infection	2 (1.5%)	10 (7.2%)	12 (4.4%)
Cellulitis	5 (3.8%)	6 (4.3%)	11 (4.1%)
Bacteraemia	5 (3.8%)	4 (2.9%)	9 (3.3%)
Bronchitis	4 (3.0%)	3 (2.2%)	7 (2.6%)
Clostridial infection	3 (2.3%)	4 (2.9%)	7 (2.6%)
Clostridium difficile colitis	3 (2.3%)	4 (2.9%)	7 (2.6%)
Fungal infection	6 (4.5%)	1 (0.7%)	7 (2.6%)
Gingivitis	3 (2.3%)	4 (2.9%)	7 (2.6%)
Herpes zoster	5 (3.8%)	2 (1.4%)	7 (2.6%)
Nasopharyngitis	3 (2.3%)	4 (2.9%)	7 (2.6%)
Septic shock	4 (3.0%)	3 (2.2%)	7 (2.6%)
Upper respiratory tract infection	2 (1.5%)	5 (3.6%)	7 (2.6%)
Candidiasis	3 (2.3%)	3 (2.2%)	6 (2.2%)
Enterococcal infection	1 (0.8%)	4 (2.9%)	5 (1.8%)
Herpes simplex	4 (3.0%)	1 (0.7%)	5 (1.8%)
Pharyngitis	2 (1.5%)	3 (2.2%)	5 (1.8%)
Rhinitis	1 (0.8%)	4 (2.9%)	5 (1.8%)
Staphylococcal sepsis	3 (2.3%)	2 (1.4%)	5 (1.8%)
Folliculitis	1 (0.8%)	3 (2.2%)	4 (1.5%)
Gastroenteritis	2 (1.5%)	2 (1.4%)	4 (1.5%)
Herpes virus infection	2 (1.5%)	2 (1.4%)	4 (1.5%)
Infection	2 (1.5%)	2 (1.4%)	4 (1.5%)
Pneumonia fungal	0 (0.0%)	4 (2.9%)	4 (1.5%)
Skin infection	3 (2.3%)	1 (0.7%)	4 (1.5%)
Staphylococcal infection	1 (0.8%)	3 (2.2%)	4 (1.5%)
Aspergillosis	1 (0.8%)	2 (1.4%)	3 (1.1%)
Bacterial sepsis	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)

表 2.7.6.15-11 有害事象の発現被験者数（%）—検証試験期:
AC220-002 試験（5/18）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 133) n (%)	Cohort 2 (N =138) n (%)	Total (N = 271) n (%)
Infections and infestations[a] (continued)			
Catheter site infection	1 (0.8%)	2 (1.4%)	3 (1.1%)
Lobar pneumonia	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Bronchiolitis	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Cellulitis orbital	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Cystitis	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Escherichia infection	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Escherichia sepsis	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Influenza	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Neutropenic sepsis	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Oral infection	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Paronychia	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Pseudomonas infection	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Respiratory tract infection	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Rhinovirus infection	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Soft tissue infection	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Subcutaneous abscess	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Urinary tract infection bacterial	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Viral upper respiratory tract infection	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Vulvovaginal mycotic infection	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Wound infection	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Abdominal wall abscess	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Abscess	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Abscess jaw	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Abscess limb	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Abscess oral	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Abscess rupture	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Acute sinusitis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Anal abscess	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Anal infection	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Arthritis bacterial	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
BK virus infection	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Bacteriuria	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Breast cellulitis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Bronchopulmonary aspergillosis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Conjunctivitis infective	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Cystitis escherichia	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Cytomegalovirus infection	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Diarrhoea infectious	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Diverticulitis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Ear infection	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Endocarditis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Enterobacter bacteraemia	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Enterobacter infection	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Enterocolitis infectious	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Erysipelas	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)

表 2.7.6.15-11 有害事象の発現被験者数（%）—検証試験期:
AC220-002 試験（6/18）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 133) n (%)	Cohort 2 (N =138) n (%)	Total (N = 271) n (%)
Infections and infestations[a] (continued)			
Escherichia bacteraemia	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Escherichia urinary tract infection	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Eye infection	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Febrile infection	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Fungal skin infection	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Gastroenteritis Escherichia coli	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Gastroenteritis norovirus	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Gastrointestinal infection	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Genital herpes	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Genitourinary tract infection	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Gingival infection	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Haematoma infection	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Hepatic infection	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Intertrigo candida	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Klebsiella bacteraemia	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Klebsiella infection	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Laryngitis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Lip infection	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Lower respiratory tract infection	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Lower respiratory tract infection fungal	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Lung infection pseudomonal	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Meningitis bacterial	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Micrococcus infection	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Nail infection	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Necrotising fasciitis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Osteomyelitis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Otitis externa	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Otitis media	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Parainfluenzae virus infection	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Pathogen resistance	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Periodontitis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Periorbital cellulitis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Peritonitis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Peritonsillar abscess	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Pharyngitis bacterial	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Pneumonia streptococcal	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Pseudomonal sepsis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Respiratory syncytial virus infection	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Respiratory tract infection fungal	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Scrotal infection	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Sepsis syndrome	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Serratia bacteraemia	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Staphylococcal bacteraemia	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Tooth abscess	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Toxoplasmosis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)

表 2.7.6.15-11 有害事象の発現被験者数（%）—検証試験期:
AC220-002 試験（7/18）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 133) n (%)	Cohort 2 (N =138) n (%)	Total (N = 271) n (%)
Infections and infestations[a] (continued)			
Tracheobronchitis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Urinary tract infection enterococcal	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Urinary tract infection fungal	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Viral skin infection	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Vulval abscess	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Vulval cellulitis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Vulvovaginal candidiasis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Blood and lymphatic system disorders[a]	87 (65.4%)	95 (68.8%)	182 (67.2%)
Febrile neutropenia	51 (38.3%)	52 (37.7%)	103 (38.0%)
Anaemia	41 (30.8%)	47 (34.1%)	88 (32.5%)
Thrombocytopenia	24 (18.0%)	24 (17.4%)	48 (17.7%)
Neutropenia	15 (11.3%)	20 (14.5%)	35 (12.9%)
Leukopenia	9 (6.8%)	17 (12.3%)	26 (9.6%)
Pancytopenia	7 (5.3%)	5 (3.6%)	12 (4.4%)
Febrile bone marrow aplasia	4 (3.0%)	3 (2.2%)	7 (2.6%)
Leukocytosis	3 (2.3%)	3 (2.2%)	6 (2.2%)
Bone marrow failure	3 (2.3%)	1 (0.7%)	4 (1.5%)
Lymphadenopathy	3 (2.3%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)
Lymphopenia	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Splenomegaly	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Abnormal clotting factor	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Anaemia vitamin B12 deficiency	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Aplastic anaemia	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Autoimmune thrombocytopenia	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Disseminated intravascular coagulation	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Haemorrhagic diathesis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Lymph node pain	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Lymphadenitis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Lymphadenopathy mediastinal	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Metabolism and nutrition disorders[a]	77 (57.9%)	69 (50.0%)	146 (53.9%)
Decreased appetite	36 (27.1%)	31 (22.5%)	67 (24.7%)
Hypokalaemia	23 (17.3%)	29 (21.0%)	52 (19.2%)
Hypocalcaemia	15 (11.3%)	16 (11.6%)	31 (11.4%)
Hypomagnesaemia	15 (11.3%)	15 (10.9%)	30 (11.1%)
Hyperglycaemia	11 (8.3%)	9 (6.5%)	20 (7.4%)
Hyponatraemia	7 (5.3%)	8 (5.8%)	15 (5.5%)
Hypoalbuminaemia	7 (5.3%)	6 (4.3%)	13 (4.8%)
Dehydration	8 (6.0%)	2 (1.4%)	10 (3.7%)
Hypophosphataemia	4 (3.0%)	3 (2.2%)	7 (2.6%)
Hyperkalaemia	1 (0.8%)	5 (3.6%)	6 (2.2%)
Hypernatraemia	0 (0.0%)	5 (3.6%)	5 (1.8%)
Hyperuricaemia	5 (3.8%)	0 (0.0%)	5 (1.8%)
Fluid overload	3 (2.3%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)

表 2.7.6.15-11 有害事象の発現被験者数（%）—検証試験期:
AC220-002 試験（8/18）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 133) n (%)	Cohort 2 (N =138) n (%)	Total (N = 271) n (%)
Metabolism and nutrition disorders[a] (continued)			
Cachexia	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Diabetes mellitus	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Hypermagnesaemia	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Hyperphosphataemia	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Hypoglycaemia	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Malnutrition	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Tumour lysis syndrome	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Electrolyte imbalance	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Fluid imbalance	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Fluid retention	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Gout	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Haemosiderosis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Iron overload	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Metabolic acidosis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Type 1 diabetes mellitus	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Type 2 diabetes mellitus	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Investigations[a]	67 (50.4%)	76 (55.1%)	143 (52.8%)
Electrocardiogram QT prolonged	37 (27.8%)	37 (26.8%)	74 (27.3%)
Platelet count decreased	14 (10.5%)	11 (8.0%)	25 (9.2%)
Alanine aminotransferase increased	7 (5.3%)	11 (8.0%)	18 (6.6%)
Aspartate aminotransferase increased	6 (4.5%)	6 (4.3%)	12 (4.4%)
Neutrophil count decreased	8 (6.0%)	4 (2.9%)	12 (4.4%)
Weight decreased	5 (3.8%)	6 (4.3%)	11 (4.1%)
Blood bilirubin increased	1 (0.8%)	9 (6.5%)	10 (3.7%)
Blood creatinine increased	6 (4.5%)	4 (2.9%)	10 (3.7%)
Blood alkaline phosphatase increased	5 (3.8%)	4 (2.9%)	9 (3.3%)
C-reactive protein increased	6 (4.5%)	2 (1.4%)	8 (3.0%)
White blood cell count decreased	5 (3.8%)	3 (2.2%)	8 (3.0%)
Blood lactate dehydrogenase increased	4 (3.0%)	2 (1.4%)	6 (2.2%)
Weight increased	3 (2.3%)	3 (2.2%)	6 (2.2%)
Blood phosphorus decreased	2 (1.5%)	3 (2.2%)	5 (1.8%)
Blood potassium decreased	3 (2.3%)	1 (0.7%)	4 (1.5%)
Blood uric acid increased	2 (1.5%)	2 (1.4%)	4 (1.5%)
Cardiac murmur	3 (2.3%)	1 (0.7%)	4 (1.5%)
Eastern Cooperative Oncology Group performance statusworsened	4 (3.0%)	0 (0.0%)	4 (1.5%)
Liver function test abnormal	0 (0.0%)	4 (2.9%)	4 (1.5%)
Protein total decreased	2 (1.5%)	2 (1.4%)	4 (1.5%)
Haemoglobin decreased	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
International normalised ratio increased	0 (0.0%)	3 (2.2%)	3 (1.1%)
Bilirubin urine	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Blood albumin decreased	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Blood magnesium decreased	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)

表 2.7.6.15-11 有害事象の発現被験者数（%）—検証試験期:
AC220-002 試験（9/18）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 133) n (%)	Cohort 2 (N =138) n (%)	Total (N = 271) n (%)
Investigations[a] (continued)			
Ejection fraction decreased	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Electrocardiogram T wave abnormal	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Hepatic enzyme increased	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Oxygen saturation abnormal	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Activated partial thromboplastin time prolonged	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Aortic bruit	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Bacterial test	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Blood calcium decreased	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Blood creatine increased	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Blood creatinine decreased	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Blood urine present	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Body temperature increased	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Crystal urine	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Electrocardiogram QT interval	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Electrocardiogram T wave inversion	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Glomerular filtration rate decreased	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Interleukin level increased	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Liver scan abnormal	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Lymphocyte count decreased	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Myeloblast count increased	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Occult blood	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Oxygen saturation decreased	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Prothrombin time prolonged	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Pulmonary arterial pressure increased	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Red blood cells urine	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Renal function test abnormal	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Serum ferritin increased	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Sputum abnormal	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Troponin T increased	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
White blood cell count increased	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders[a]	74 (55.6%)	69 (50.0%)	143 (52.8%)
Epistaxis	27 (20.3%)	26 (18.8%)	53 (19.6%)
Cough	23 (17.3%)	28 (20.3%)	51 (18.8%)
Dyspnoea	26 (19.5%)	17 (12.3%)	43 (15.9%)
Pleural effusion	8 (6.0%)	5 (3.6%)	13 (4.8%)
Oropharyngeal pain	6 (4.5%)	6 (4.3%)	12 (4.4%)
Dyspnoea exertional	6 (4.5%)	2 (1.4%)	8 (3.0%)
Hypoxia	4 (3.0%)	3 (2.2%)	7 (2.6%)
Pulmonary oedema	4 (3.0%)	3 (2.2%)	7 (2.6%)
Haemoptysis	4 (3.0%)	2 (1.4%)	6 (2.2%)
Rhinorrhoea	2 (1.5%)	3 (2.2%)	5 (1.8%)
Pleuritic pain	2 (1.5%)	2 (1.4%)	4 (1.5%)
Productive cough	1 (0.8%)	3 (2.2%)	4 (1.5%)

表 2.7.6.15-11 有害事象の発現被験者数（%）—検証試験期:
AC220-002 試験（10/18）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 133) n (%)	Cohort 2 (N =138) n (%)	Total (N = 271) n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders[a] (continued)			
Respiratory failure	2 (1.5%)	2 (1.4%)	4 (1.5%)
Hiccups	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Pharyngeal erythema	1 (0.8%)	2 (1.4%)	3 (1.1%)
Wheezing	1 (0.8%)	2 (1.4%)	3 (1.1%)
Acute promyelocytic leukaemia differentiation syndrome	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Bronchial obstruction	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Lung infiltration	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Respiratory distress	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Rhonchi	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Acute respiratory failure	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Atelectasis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Dysphonia	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Hypercapnia	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Hypopnoea	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Lung disorder	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Nasal congestion	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Pharyngeal disorder	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Pharyngeal inflammation	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Pneumonitis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Pulmonary alveolar haemorrhage	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Pulmonary congestion	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Pulmonary embolism	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Rales	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Respiratory arrest	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Respiratory disorder	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Rhinalgia	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Rhinitis allergic	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Sinus congestion	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Sputum discoloured	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Tachypnoea	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Tonsillar haemorrhage	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders[a]	71 (53.4%)	70 (50.7%)	141 (52.0%)
Petechiae	28 (21.1%)	18 (13.0%)	46 (17.0%)
Rash	17 (12.8%)	18 (13.0%)	35 (12.9%)
Erythema	9 (6.8%)	12 (8.7%)	21 (7.7%)
Dry skin	8 (6.0%)	5 (3.6%)	13 (4.8%)
Pruritus	6 (4.5%)	7 (5.1%)	13 (4.8%)
Skin lesion	5 (3.8%)	7 (5.1%)	12 (4.4%)
Purpura	5 (3.8%)	6 (4.3%)	11 (4.1%)
Alopecia	4 (3.0%)	5 (3.6%)	9 (3.3%)
Acute febrile neutrophilic dermatosis	4 (3.0%)	4 (2.9%)	8 (3.0%)
Hyperhidrosis	6 (4.5%)	1 (0.7%)	7 (2.6%)
Ecchymosis	2 (1.5%)	4 (2.9%)	6 (2.2%)
Hair colour changes	2 (1.5%)	4 (2.9%)	6 (2.2%)

表 2.7.6.15-11 有害事象の発現被験者数（%）—検証試験期:
AC220-002 試験（11/18）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 133) n (%)	Cohort 2 (N =138) n (%)	Total (N = 271) n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders[a] (continued)			
Hair colour changes	2 (1.5%)	4 (2.9%)	6 (2.2%)
Skin disorder	3 (2.3%)	2 (1.4%)	5 (1.8%)
Blood blister	1 (0.8%)	3 (2.2%)	4 (1.5%)
Night sweats	3 (2.3%)	1 (0.7%)	4 (1.5%)
Rash erythematous	2 (1.5%)	2 (1.4%)	4 (1.5%)
Blister	0 (0.0%)	3 (2.2%)	3 (1.1%)
Decubitus ulcer	3 (2.3%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)
Dermatitis exfoliative	1 (0.8%)	2 (1.4%)	3 (1.1%)
Rash maculo-papular	1 (0.8%)	2 (1.4%)	3 (1.1%)
Rash papular	1 (0.8%)	2 (1.4%)	3 (1.1%)
Rash pruritic	1 (0.8%)	2 (1.4%)	3 (1.1%)
Skin discolouration	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Skin ulcer	1 (0.8%)	2 (1.4%)	3 (1.1%)
Swelling face	3 (2.3%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)
Actinic keratosis	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Skin exfoliation	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Stasis dermatitis	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Cold sweat	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Dermatitis acneiform	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Dermatitis allergic	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Drug eruption	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Eczema	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Eczema asteatotic	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Erythema multiforme	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Erythema nodosum	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Exfoliative rash	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Increased tendency to bruise	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Madarosis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Nail bed disorder	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Nail bed inflammation	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Nail discolouration	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Nail disorder	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Nail ridging	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Pruritus generalised	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Rash generalised	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Rash macular	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Scar	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Scar pain	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Skin mass	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Sunburn	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Toxic skin eruption	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Nervous system disorders[a]	78 (58.6%)	61 (44.2%)	139 (51.3%)
Dysgeusia	35 (26.3%)	27 (19.6%)	62 (22.9%)
Headache	16 (12.0%)	20 (14.5%)	36 (13.3%)

表 2.7.6.15-11 有害事象の発現被験者数（%）—検証試験期:
AC220-002 試験（12/18）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 133) n (%)	Cohort 2 (N =138) n (%)	Total (N = 271) n (%)
Nervous system disorders[a] (continued)			
Dizziness	22 (16.5%)	12 (8.7%)	34 (12.5%)
Paraesthesia	9 (6.8%)	1 (0.7%)	10 (3.7%)
Tremor	9 (6.8%)	1 (0.7%)	10 (3.7%)
Syncope	3 (2.3%)	5 (3.6%)	8 (3.0%)
Ageusia	5 (3.8%)	1 (0.7%)	6 (2.2%)
Lethargy	2 (1.5%)	3 (2.2%)	5 (1.8%)
Cerebral haemorrhage	2 (1.5%)	2 (1.4%)	4 (1.5%)
Disturbance in attention	3 (2.3%)	1 (0.7%)	4 (1.5%)
Haemorrhage intracranial	4 (3.0%)	0 (0.0%)	4 (1.5%)
Hypoaesthesia	3 (2.3%)	1 (0.7%)	4 (1.5%)
Cognitive disorder	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Convulsion	1 (0.8%)	2 (1.4%)	3 (1.1%)
Presyncope	3 (2.3%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)
Somnolence	1 (0.8%)	2 (1.4%)	3 (1.1%)
Dysarthria	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Peripheral sensory neuropathy	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Transient ischaemic attack	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Altered state of consciousness	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Anosmia	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Balance disorder	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Burning sensation mucosal	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Cerebellar infarction	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Cerebral infarction	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Cerebrovascular accident	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Coma	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Convulsions local	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Dizziness postural	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Dysaesthesia	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Encephalitis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Haemorrhagic stroke	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Hyperaesthesia	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Hypogeusia	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Hypokinesia	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Loss of consciousness	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Lumbar radiculopathy	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Mental impairment	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Migraine	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Muscle contractions involuntary	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Neuropathy peripheral	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Olfactory nerve disorder	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Polyneuropathy	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Postictal state	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Pyramidal tract syndrome	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Vocal cord paralysis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Wernicke's encephalopathy	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)

表 2.7.6.15-11 有害事象の発現被験者数（%）—検証試験期:
AC220-002 試験（13/18）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 133) n (%)	Cohort 2 (N =138) n (%)	Total (N = 271) n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders[a]	59 (44.4%)	57 (41.3%)	116 (42.8%)
Pain in extremity	15 (11.3%)	16 (11.6%)	31 (11.4%)
Back pain	16 (12.0%)	13 (9.4%)	29 (10.7%)
Musculoskeletal pain	10 (7.5%)	12 (8.7%)	22 (8.1%)
Muscle spasms	13 (9.8%)	4 (2.9%)	17 (6.3%)
Myalgia	6 (4.5%)	11 (8.0%)	17 (6.3%)
Arthralgia	9 (6.8%)	6 (4.3%)	15 (5.5%)
Neck pain	8 (6.0%)	4 (2.9%)	12 (4.4%)
Bone pain	8 (6.0%)	2 (1.4%)	10 (3.7%)
Arthritis	4 (3.0%)	3 (2.2%)	7 (2.6%)
Musculoskeletal chest pain	3 (2.3%)	4 (2.9%)	7 (2.6%)
Joint swelling	3 (2.3%)	1 (0.7%)	4 (1.5%)
Muscular weakness	2 (1.5%)	2 (1.4%)	4 (1.5%)
Flank pain	3 (2.3%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)
Myositis	1 (0.8%)	2 (1.4%)	3 (1.1%)
Osteoarthritis	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Pain in jaw	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Crystal arthropathy	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Groin pain	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Osteoporosis	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Sensation of heaviness	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Intervertebral disc protrusion	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Joint range of motion decreased	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Muscle atrophy	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Muscle contracture	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Muscle haemorrhage	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Muscle swelling	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Musculoskeletal discomfort	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Musculoskeletal stiffness	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Nuchal rigidity	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Pubic pain	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Soft tissue necrosis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Tendonitis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Tenosynovitis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Trigger finger	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Vascular disorders[a]	43 (32.3%)	32 (23.2%)	75 (27.7%)
Hypotension	17 (12.8%)	10 (7.2%)	27 (10.0%)
Haematoma	16 (12.0%)	10 (7.2%)	26 (9.6%)
Hypertension	3 (2.3%)	6 (4.3%)	9 (3.3%)
Pallor	3 (2.3%)	5 (3.6%)	8 (3.0%)
Haemorrhage	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Orthostatic hypotension	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Deep vein thrombosis	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Embolism	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Phlebitis	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)

表 2.7.6.15-11 有害事象の発現被験者数（%）—検証試験期:
AC220-002 試験（14/18）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 133) n (%)	Cohort 2 (N =138) n (%)	Total (N = 271) n (%)
Vascular disorders[a] (continued)			
Thrombosis	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Aneurysm	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Flushing	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Hot flush	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Intra-abdominal haematoma	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Lymphoedema	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Peripheral coldness	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Thrombophlebitis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Thrombophlebitis superficial	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Vasculitis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Vasospasm	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Venous thrombosis limb	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)[a]	37 (27.8%)	33 (23.9%)	70 (25.8%)
Acute myeloid leukaemia	35 (26.3%)	28 (20.3%)	63 (23.2%)
Basal cell carcinoma	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Haemangioma	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Haemangioma of spleen	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Leukaemic infiltration brain	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Lung neoplasm	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Lymphohistiocytosis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Myelofibrosis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Non-Hodgkin's lymphoma	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Skin cancer	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Squamous cell carcinoma	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Thyroid neoplasm	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Tumour pain	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Cardiac disorders[a]	37 (27.8%)	25 (18.1%)	62 (22.9%)
Atrial fibrillation	12 (9.0%)	5 (3.6%)	17 (6.3%)
Tachycardia	8 (6.0%)	8 (5.8%)	16 (5.9%)
Palpitations	3 (2.3%)	3 (2.2%)	6 (2.2%)
Sinus tachycardia	1 (0.8%)	5 (3.6%)	6 (2.2%)
Cardiac failure	3 (2.3%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)
Angina pectoris	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Cardiac arrest	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Cardiomegaly	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Cardiomyopathy	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Mitral valve incompetence	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Myocardial infarction	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Pericardial effusion	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Supraventricular tachycardia	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Ventricular tachycardia	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Acute coronary syndrome	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Aortic valve stenosis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)

表 2.7.6.15-11 有害事象の発現被験者数（%）—検証試験期:
AC220-002 試験（15/18）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 133) n (%)	Cohort 2 (N =138) n (%)	Total (N = 271) n (%)
Cardiac disorders[a] (continued)			
Arrhythmia	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Bradycardia	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Bundle branch block left	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Bundle branch block right	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Cardiac failure congestive	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Hypertensive cardiomyopathy	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Myocardial ischaemia	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Pericarditis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Sinus bradycardia	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Supraventricular extrasystoles	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Tachyarrhythmia	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Torsade de pointes	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Tricuspid valve incompetence	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Ventricular extrasystoles	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Psychiatric disorders[a]	29 (21.8%)	26 (18.8%)	55 (20.3%)
Insomnia	8 (6.0%)	11 (8.0%)	19 (7.0%)
Depression	9 (6.8%)	6 (4.3%)	15 (5.5%)
Anxiety	7 (5.3%)	5 (3.6%)	12 (4.4%)
Confusional state	6 (4.5%)	2 (1.4%)	8 (3.0%)
Agitation	4 (3.0%)	0 (0.0%)	4 (1.5%)
Hallucination	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Mental status changes	1 (0.8%)	2 (1.4%)	3 (1.1%)
Delirium	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Sleep disorder	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Disorientation	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Eating disorder	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Euphoric mood	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Hallucination, olfactory	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Hallucinations, mixed	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Restlessness	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Injury, poisoning and procedural complications[a]	28 (21.1%)	24 (17.4%)	52 (19.2%)
Contusion	11 (8.3%)	4 (2.9%)	15 (5.5%)
Fall	5 (3.8%)	1 (0.7%)	6 (2.2%)
Procedural pain	2 (1.5%)	4 (2.9%)	6 (2.2%)
Infusion related reaction	4 (3.0%)	1 (0.7%)	5 (1.8%)
Subdural haematoma	3 (2.3%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)
Accidental overdose	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Excoriation	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Head injury	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Laceration	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Limb injury	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Transfusion reaction	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Wound	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)

表 2.7.6.15-11 有害事象の発現被験者数（%）—検証試験期:
AC220-002 試験（16/18）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 133) n (%)	Cohort 2 (N =138) n (%)	Total (N = 271) n (%)
Injury, poisoning and procedural complications[a] (continued)			
Accidental poisoning	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Allergic transfusion reaction	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Animal scratch	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Endotracheal intubation complication	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Foot fracture	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Injury	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Muscle strain	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Periorbital haematoma	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Post lumbar puncture syndrome	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Post procedural complication	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Post procedural haematoma	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Post procedural haematuria	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Post procedural haemorrhage	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Post procedural oedema	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Scratch	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Subdural haemorrhage	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Thermal burn	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Thoracic vertebral fracture	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Toxicity to various agents	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Renal and urinary disorders[a]	29 (21.8%)	19 (13.8%)	48 (17.7%)
Haematuria	7 (5.3%)	8 (5.8%)	15 (5.5%)
Renal failure	5 (3.8%)	0 (0.0%)	5 (1.8%)
Renal failure acute	4 (3.0%)	1 (0.7%)	5 (1.8%)
Urinary incontinence	3 (2.3%)	1 (0.7%)	4 (1.5%)
Urinary retention	2 (1.5%)	2 (1.4%)	4 (1.5%)
Dysuria	1 (0.8%)	2 (1.4%)	3 (1.1%)
Pollakiuria	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Proteinuria	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Renal disorder	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Urinary hesitation	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Anuria	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Azotaemia	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Bladder pain	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Bladder spasm	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Incontinence	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Ketonuria	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Micturition urgency	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Nephropathy	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Nocturia	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Oliguria	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Polyuria	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Renal cyst	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Renal tubular disorder	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Urinary tract inflammation	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Urogenital disorder	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)

表 2.7.6.15-11 有害事象の発現被験者数（%）—検証試験期:
AC220-002 試験（17/18）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 133) n (%)	Cohort 2 (N =138) n (%)	Total (N = 271) n (%)
Eye disorders[a]	29 (21.8%)	16 (11.6%)	45 (16.6%)
Eyelid oedema	7 (5.3%)	2 (1.4%)	9 (3.3%)
Conjunctival haemorrhage	4 (3.0%)	3 (2.2%)	7 (2.6%)
Vision blurred	7 (5.3%)	0 (0.0%)	7 (2.6%)
Periorbital oedema	3 (2.3%)	3 (2.2%)	6 (2.2%)
Dry eye	4 (3.0%)	1 (0.7%)	5 (1.8%)
Eye haemorrhage	4 (3.0%)	1 (0.7%)	5 (1.8%)
Eye pain	0 (0.0%)	3 (2.2%)	3 (1.1%)
Ocular hyperaemia	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Ocular icterus	1 (0.8%)	2 (1.4%)	3 (1.1%)
Blepharitis	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Conjunctivitis	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Eyelid bleeding	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Lacrimation increased	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Cataract	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Chalazion	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Colour blindness acquired	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Conjunctival irritation	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Diplopia	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Eye swelling	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Foreign body sensation in eyes	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Mydriasis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Scotoma	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Visual acuity reduced	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Visual impairment	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Reproductive system and breast disorders[a]	8 (6.0%)	14 (10.1%)	22 (8.1%)
Vaginal haemorrhage	1 (0.8%)	5 (3.6%)	6 (2.2%)
Penile swelling	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Breast haematoma	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Dysmenorrhoea	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Erectile dysfunction	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Genital pain	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Menstrual disorder	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Metrorrhagia	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Pelvic haemorrhage	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Pelvic pain	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Penile erythema	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Penile haematoma	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Penile oedema	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Pruritus genital	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Scrotal haematocoele	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Scrotal swelling	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Testicular swelling	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Uterine mass	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Vulvovaginal dryness	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)

表 2.7.6.15-11 有害事象の発現被験者数（%）—検証試験期:
AC220-002 試験（18/18）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 133) n (%)	Cohort 2 (N = 138) n (%)	Total (N = 271) n (%)
Hepatobiliary disorders[a]	7 (5.3%)	11 (8.0%)	18 (6.6%)
Hepatocellular injury	1 (0.8%)	4 (2.9%)	5 (1.8%)
Hyperbilirubinaemia	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Jaundice	1 (0.8%)	2 (1.4%)	3 (1.1%)
Acute hepatic failure	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Cholecystitis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Cholestasis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Hepatic cyst	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Hepatic failure	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Hepatomegaly	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Hepatosplenomegaly	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Jaundice cholestatic	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Ear and labyrinth disorders[a]	8 (6.0%)	3 (2.2%)	11 (4.1%)
Ear pain	3 (2.3%)	2 (1.4%)	5 (1.8%)
Vertigo	2 (1.5%)	2 (1.4%)	4 (1.5%)
Deafness	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Ear congestion	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Ear haemorrhage	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Immune system disorders[a]	1 (0.8%)	7 (5.1%)	8 (3.0%)
Drug hypersensitivity	1 (0.8%)	3 (2.2%)	4 (1.5%)
Graft versus host disease in skin	0 (0.0%)	3 (2.2%)	3 (1.1%)
Contrast media allergy	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Graft versus host disease in intestine	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Endocrine disorders[a]	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Adrenal insufficiency	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 15.1. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, subjects are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.
a: Subjects can be counted in more than one category.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3）Table 14.3.2.2.1 より「All Subjects」を掲載

表 2.7.6.15-12 有害事象の発現被験者数（%）－探索的試験期:
AC220-002 試験（1/9）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 24) n (%)	Cohort 2 (N = 38) n (%)	Total (N = 62) n (%)
Any Adverse Event[a]	24 (100.0%)	38 (100.0%)	62 (100.0%)
Gastrointestinal disorders[a]	22 (91.7%)	36 (94.7%)	58 (93.5%)
Nausea	15 (62.5%)	19 (50.0%)	34 (54.8%)
Diarrhoea	11 (45.8%)	19 (50.0%)	30 (48.4%)
Vomiting	9 (37.5%)	16 (42.1%)	25 (40.3%)
Constipation	10 (41.7%)	6 (15.8%)	16 (25.8%)
Abdominal pain	6 (25.0%)	7 (18.4%)	13 (21.0%)
Dyspepsia	8 (33.3%)	5 (13.2%)	13 (21.0%)
Stomatitis	3 (12.5%)	5 (13.2%)	8 (12.9%)
Haemorrhoids	3 (12.5%)	3 (7.9%)	6 (9.7%)
Toothache	3 (12.5%)	2 (5.3%)	5 (8.1%)
Dysphagia	1 (4.2%)	3 (7.9%)	4 (6.5%)
Mouth haemorrhage	1 (4.2%)	3 (7.9%)	4 (6.5%)
Abdominal discomfort	1 (4.2%)	2 (5.3%)	3 (4.8%)
Abdominal pain upper	3 (12.5%)	0 (0.0%)	3 (4.8%)
Gastrointestinal haemorrhage	0 (0.0%)	3 (7.9%)	3 (4.8%)
Gastrooesophageal reflux disease	2 (8.3%)	1 (2.6%)	3 (4.8%)
Gingival pain	1 (4.2%)	2 (5.3%)	3 (4.8%)
Dry mouth	2 (8.3%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)
Flatulence	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Lip dry	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Tongue ulceration	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Abdominal distension	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Anal fistula	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Ascites	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Colitis	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Eructation	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Faecal incontinence	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Gastric haemorrhage	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Gastritis	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Gastrointestinal oedema	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Gingival bleeding	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Glossitis	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Haematemesis	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Haemorrhoidal haemorrhage	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Inguinal hernia	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Melaena	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Mouth ulceration	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Proctalgia	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Rectal haemorrhage	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Rectal lesion	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Regurgitation	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Tongue coated	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Tongue haemorrhage	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)

表 2.7.6.15-12 有害事象の発現被験者数（%）－探索的試験期:
AC220-002 試験（2/9）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 24) n (%)	Cohort 2 (N = 38) n (%)	Total (N = 62) n (%)
General disorders and administration site conditions[a]	22 (91.7%)	31 (81.6%)	53 (85.5%)
Fatigue	12 (50.0%)	17 (44.7%)	29 (46.8%)
Oedema peripheral	9 (37.5%)	11 (28.9%)	20 (32.3%)
Pyrexia	3 (12.5%)	13 (34.2%)	16 (25.8%)
Asthenia	5 (20.8%)	7 (18.4%)	12 (19.4%)
Chest pain	1 (4.2%)	4 (10.5%)	5 (8.1%)
Chills	1 (4.2%)	4 (10.5%)	5 (8.1%)
Mucosal inflammation	1 (4.2%)	4 (10.5%)	5 (8.1%)
General physical health deterioration	1 (4.2%)	2 (5.3%)	3 (4.8%)
Localised oedema	3 (12.5%)	0 (0.0%)	3 (4.8%)
Catheter site erythema	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Catheter site pain	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Catheter site haemorrhage	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Catheter site related reaction	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Chest discomfort	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Face oedema	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Feeling cold	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Hyperthermia	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Injection site haemorrhage	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Injection site reaction	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Malaise	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Mass	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Mucosal discolouration	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Nodule	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Pain	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Performance status decreased	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Secretion discharge	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Systemic inflammatory response syndrome	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Thrombosis in device	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Ulcer	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Xerosis	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Infections and infestations[a]	20 (83.3%)	30 (78.9%)	50 (80.6%)
Pneumonia	4 (16.7%)	7 (18.4%)	11 (17.7%)
Pneumonia fungal	1 (4.2%)	7 (18.4%)	8 (12.9%)
Urinary tract infection	4 (16.7%)	1 (2.6%)	5 (8.1%)
Sepsis	3 (12.5%)	1 (2.6%)	4 (6.5%)
Candidiasis	3 (12.5%)	0 (0.0%)	3 (4.8%)
Cellulitis	1 (4.2%)	2 (5.3%)	3 (4.8%)
Fungal infection	1 (4.2%)	2 (5.3%)	3 (4.8%)
Oral candidiasis	1 (4.2%)	2 (5.3%)	3 (4.8%)
Oral herpes	1 (4.2%)	2 (5.3%)	3 (4.8%)
Abscess	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Bacteraemia	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Bacterial sepsis	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Bronchopulmonary aspergillosis	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)

表 2.7.6.15-12 有害事象の発現被験者数（%）－探索的試験期:
AC220-002 試験（3/9）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 24) n (%)	Cohort 2 (N = 38) n (%)	Total (N = 62) n (%)
Infections and infestations[a] (continued)			
Clostridium difficile colitis	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Device related infection	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Pharyngitis	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Respiratory tract infection	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Upper respiratory tract infection	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Abscess neck	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Acinetobacter bacteraemia	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Alpha haemolytic streptococcal infection	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Anal abscess	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Anorectal infection	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Arthritis bacterial	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Atypical pneumonia	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Bronchitis viral	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Candida sepsis	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Enterocolitis infectious	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Escherichia bacteraemia	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Escherichia urinary tract infection	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Folliculitis	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Gastroenteritis	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Gastroenteritis viral	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Gingival infection	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Herpes simplex	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Hordeolum	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Laryngitis	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Lobar pneumonia	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Mucosal infection	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Nasopharyngitis	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Osteomyelitis	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Pericoronitis	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Pneumonia pneumococcal	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Post procedural infection	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Pseudomonal bacteraemia	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Rectal abscess	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Respiratory tract infection viral	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Rhinitis	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Sinusitis	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Sinusitis fungal	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Skin infection	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Staphylococcal bacteraemia	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Staphylococcal sepsis	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Tonsillitis	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Tooth infection	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Urinary tract infection enterococcal	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Urosepsis	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Viral upper respiratory tract infection	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)

表 2.7.6.15-12 有害事象の発現被験者数（%）－探索的試験期:
AC220-002 試験（4/9）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 24) n (%)	Cohort 2 (N = 38) n (%)	Total (N = 62) n (%)
Infections and infestations[a] (continued)			
Vulval abscess	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Vulval cellulitis	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Vulvitis	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Vulvovaginal candidiasis	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Vulvovaginal mycotic infection	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Blood and lymphatic system disorders[a]	17 (70.8%)	27 (71.1%)	44 (71.0%)
Febrile neutropenia	15 (62.5%)	21 (55.3%)	36 (58.1%)
Anaemia	5 (20.8%)	5 (13.2%)	10 (16.1%)
Thrombocytopenia	0 (0.0%)	4 (10.5%)	4 (6.5%)
Coagulopathy	1 (4.2%)	2 (5.3%)	3 (4.8%)
Neutropenia	1 (4.2%)	2 (5.3%)	3 (4.8%)
Bone marrow failure	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Disseminated intravascular coagulation	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Leukocytosis	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Leukopenia	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Lymphadenopathy	2 (8.3%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)
Pancytopenia	2 (8.3%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)
Lymphadenitis	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders[a]	15 (62.5%)	26 (68.4%)	41 (66.1%)
Petechiae	4 (16.7%)	11 (28.9%)	15 (24.2%)
Rash	6 (25.0%)	7 (18.4%)	13 (21.0%)
Skin lesion	2 (8.3%)	5 (13.2%)	7 (11.3%)
Hair colour changes	1 (4.2%)	5 (13.2%)	6 (9.7%)
Night sweats	1 (4.2%)	4 (10.5%)	5 (8.1%)
Dry skin	0 (0.0%)	4 (10.5%)	4 (6.5%)
Erythema	2 (8.3%)	2 (5.3%)	4 (6.5%)
Pruritus	2 (8.3%)	2 (5.3%)	4 (6.5%)
Alopecia	1 (4.2%)	2 (5.3%)	3 (4.8%)
Ecchymosis	2 (8.3%)	1 (2.6%)	3 (4.8%)
Acute febrile neutrophilic dermatosis	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Decubitus ulcer	2 (8.3%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)
Dermatitis	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Skin ulcer	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Swelling face	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Urticaria	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Actinic keratosis	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Angioedema	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Blood blister	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Drug eruption	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Erythema nodosum	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Granuloma skin	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Hair growth abnormal	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Hyperhidrosis	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)

表 2.7.6.15-12 有害事象の発現被験者数（%）－探索的試験期:
AC220-002 試験（5/9）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 24) n (%)	Cohort 2 (N = 38) n (%)	Total (N = 62) n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders[a] (continued)			
Intertrigo	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Nail ridging	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Pain of skin	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Psoriasis	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Purpura	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Rash erythematous	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Rash maculo-papular	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Scab	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Skin exfoliation	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Skin hyperpigmentation	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Skin hypertrophy	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Skin irritation	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Skin mass	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Skin plaque	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Nervous system disorders[a]	16 (66.7%)	24 (63.2%)	40 (64.5%)
Dysgeusia	9 (37.5%)	7 (18.4%)	16 (25.8%)
Dizziness	5 (20.8%)	6 (15.8%)	11 (17.7%)
Headache	5 (20.8%)	5 (13.2%)	10 (16.1%)
Paraesthesia	4 (16.7%)	4 (10.5%)	8 (12.9%)
Dysaesthesia	0 (0.0%)	3 (7.9%)	3 (4.8%)
Ageusia	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Cerebrovascular accident	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Hypoaesthesia	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Hypogeusia	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Somnolence	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Tremor	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Akathisia	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Aphasia	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Balance disorder	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Central nervous system lesion	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Cerebral cyst	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Cognitive disorder	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Conus medullaris syndrome	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Depressed level of consciousness	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Haemorrhage intracranial	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Intracranial hypotension	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Intraventricular haemorrhage	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Memory impairment	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Neuralgia	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Peroneal nerve palsy	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Subarachnoid haemorrhage	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Syncope	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)

表 2.7.6.15-12 有害事象の発現被験者数（%）－探索的試験期:
AC220-002 試験（6/9）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 24) n (%)	Cohort 2 (N = 38) n (%)	Total (N = 62) n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders[a]	12 (50.0%)	26 (68.4%)	38 (61.3%)
Cough	3 (12.5%)	9 (23.7%)	12 (19.4%)
Dyspnoea	2 (8.3%)	9 (23.7%)	11 (17.7%)
Pleural effusion	1 (4.2%)	7 (18.4%)	8 (12.9%)
Oropharyngeal pain	2 (8.3%)	4 (10.5%)	6 (9.7%)
Epistaxis	2 (8.3%)	3 (7.9%)	5 (8.1%)
Nasal congestion	1 (4.2%)	2 (5.3%)	3 (4.8%)
Dyspnoea exertional	2 (8.3%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)
Pleuritic pain	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Pulmonary oedema	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Respiratory failure	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Dysphonia	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Hiccups	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Hypoxia	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Lung disorder	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Painful respiration	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Pneumonia aspiration	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Sinus congestion	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Sinus disorder	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Metabolism and nutrition disorders[a]	17 (70.8%)	20 (52.6%)	37 (59.7%)
Decreased appetite	10 (41.7%)	13 (34.2%)	23 (37.1%)
Hypokalaemia	4 (16.7%)	5 (13.2%)	9 (14.5%)
Dehydration	2 (8.3%)	4 (10.5%)	6 (9.7%)
Hypomagnesaemia	2 (8.3%)	4 (10.5%)	6 (9.7%)
Hyperglycaemia	2 (8.3%)	2 (5.3%)	4 (6.5%)
Hypophosphataemia	0 (0.0%)	4 (10.5%)	4 (6.5%)
Hyponatraemia	1 (4.2%)	2 (5.3%)	3 (4.8%)
Hypocalcaemia	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Failure to thrive	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Fluid overload	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Fluid retention	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Gout	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Hyperkalaemia	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Hypernatraemia	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Tumour lysis syndrome	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Vitamin D deficiency	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Investigations[a]	11 (45.8%)	23 (60.5%)	34 (54.8%)
Electrocardiogram QT prolonged	4 (16.7%)	20 (52.6%)	24 (38.7%)
Weight decreased	5 (20.8%)	5 (13.2%)	10 (16.1%)
Alanine aminotransferase increased	2 (8.3%)	5 (13.2%)	7 (11.3%)
Aspartate aminotransferase increased	2 (8.3%)	2 (5.3%)	4 (6.5%)
Blood alkaline phosphatase increased	2 (8.3%)	2 (5.3%)	4 (6.5%)
Platelet count decreased	3 (12.5%)	1 (2.6%)	4 (6.5%)
White blood cell count decreased	1 (4.2%)	2 (5.3%)	3 (4.8%)

表 2.7.6.15-12 有害事象の発現被験者数（%）－探索的試験期:
AC220-002 試験（7/9）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 24) n (%)	Cohort 2 (N = 38) n (%)	Total (N = 62) n (%)
Investigations[a] (continued)			
Blood bilirubin increased	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Breath sounds abnormal	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Hepatic enzyme increased	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Lymphocyte count decreased	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Neutrophil count decreased	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Blood creatinine increased	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Blood uric acid increased	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Cardiac murmur	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Ejection fraction decreased	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Gastric pH decreased	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
International normalised ratio increased	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Liver function test abnormal	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Transaminases increased	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders[a]	15 (62.5%)	19 (50.0%)	34 (54.8%)
Muscle spasms	3 (12.5%)	6 (15.8%)	9 (14.5%)
Pain in extremity	3 (12.5%)	6 (15.8%)	9 (14.5%)
Back pain	4 (16.7%)	4 (10.5%)	8 (12.9%)
Arthralgia	5 (20.8%)	2 (5.3%)	7 (11.3%)
Bone pain	3 (12.5%)	2 (5.3%)	5 (8.1%)
Myalgia	1 (4.2%)	3 (7.9%)	4 (6.5%)
Muscular weakness	2 (8.3%)	1 (2.6%)	3 (4.8%)
Musculoskeletal pain	2 (8.3%)	1 (2.6%)	3 (4.8%)
Neck pain	3 (12.5%)	0 (0.0%)	3 (4.8%)
Flank pain	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Musculoskeletal chest pain	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Pain in jaw	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Arthritis	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Bursitis	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Joint effusion	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Myositis	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Neck mass	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Vascular disorders[a]	4 (16.7%)	17 (44.7%)	21 (33.9%)
Haematoma	2 (8.3%)	5 (13.2%)	7 (11.3%)
Hypotension	2 (8.3%)	3 (7.9%)	5 (8.1%)
Hot flush	1 (4.2%)	2 (5.3%)	3 (4.8%)
Flushing	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Pallor	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Deep vein thrombosis	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Haemorrhage	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Intra-abdominal haematoma	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Phlebitis	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)

表 2.7.6.15-12 有害事象の発現被験者数（%）－探索的試験期:
AC220-002 試験（8/9）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 24) n (%)	Cohort 2 (N = 38) n (%)	Total (N = 62) n (%)
Psychiatric disorders[a]	7 (29.2%)	12 (31.6%)	19 (30.6%)
Depression	3 (12.5%)	4 (10.5%)	7 (11.3%)
Insomnia	3 (12.5%)	4 (10.5%)	7 (11.3%)
Anxiety	1 (4.2%)	2 (5.3%)	3 (4.8%)
Delirium	0 (0.0%)	3 (7.9%)	3 (4.8%)
Confusional state	2 (8.3%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)
Mental status changes	2 (8.3%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)
Affective disorder	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Hallucination	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Sleep disorder	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)[a]	7 (29.2%)	9 (23.7%)	16 (25.8%)
Acute myeloid leukaemia	5 (20.8%)	8 (21.1%)	13 (21.0%)
Basal cell carcinoma	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Leukaemic infiltration brain	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Lung neoplasm	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Injury, poisoning and procedural complications[a]	7 (29.2%)	8 (21.1%)	15 (24.2%)
Contusion	3 (12.5%)	2 (5.3%)	5 (8.1%)
Fall	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Procedural pain	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Anal injury	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Excoriation	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Infusion related reaction	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Laceration	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Ligament sprain	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Limb injury	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Post lumbar puncture syndrome	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Post procedural haemorrhage	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Subdural haematoma	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Renal and urinary disorders[a]	7 (29.2%)	5 (13.2%)	12 (19.4%)
Dysuria	4 (16.7%)	1 (2.6%)	5 (8.1%)
Haematuria	4 (16.7%)	1 (2.6%)	5 (8.1%)
Renal failure	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Incontinence	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Nephrolithiasis	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Oliguria	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Polyuria	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Proteinuria	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Renal disorder	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Renal failure acute	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Urinary incontinence	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)

表 2.7.6.15-12 有害事象の発現被験者数（%）－探索的試験期:
AC220-002 試験（9/9）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 24) n (%)	Cohort 2 (N = 38) n (%)	Total (N = 62) n (%)
Cardiac disorders[a]	5 (20.8%)	6 (15.8%)	11 (17.7%)
Tachycardia	2 (8.3%)	3 (7.9%)	5 (8.1%)
Atrial fibrillation	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Palpitations	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Arrhythmia	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Cardiac arrest	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Pericardial effusion	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Sinus bradycardia	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Sinus tachycardia	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Eye disorders[a]	3 (12.5%)	5 (13.2%)	8 (12.9%)
Dry eye	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Visual impairment	2 (8.3%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)
Conjunctival pallor	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Conjunctivitis	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Eye inflammation	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Eye pain	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Eyelash discolouration	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Periorbital oedema	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Scleral discolouration	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Vision blurred	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Reproductive system and breast disorders[a]	5 (20.8%)	1 (2.6%)	6 (9.7%)
Benign prostatic hyperplasia	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Erectile dysfunction	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Scrotal oedema	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Vulval disorder	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Vulvovaginal burning sensation	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Vulvovaginal pain	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Ear and labyrinth disorders[a]	3 (12.5%)	2 (5.3%)	5 (8.1%)
Vertigo	2 (8.3%)	1 (2.6%)	3 (4.8%)
Tinnitus	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Hepatobiliary disorders[a]	2 (8.3%)	3 (7.9%)	5 (8.1%)
Hyperbilirubinaemia	1 (4.2%)	3 (7.9%)	4 (6.5%)
Cholelithiasis	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Immune system disorders[a]	0 (0.0%)	4 (10.5%)	4 (6.5%)
Drug hypersensitivity	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Graft versus host disease	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Graft versus host disease in intestine	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Hypersensitivity	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 15.1. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, subjects are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.
a: Subjects can be counted in more than one category.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3）Table 14.3.2.2.2

表 2.7.6.15-13 いずれかのコホートで発現率が 10%以上であった有害事象
（安全性解析対象集団、すべての被験者）: AC220-002 試験

Preferred Term[a]	Cohort 1 (N = 157) n (%)	Cohort 2 (N = 176) n (%)	Total (N = 333) n (%)
Any Adverse Event	157 (100)	176 (100)	333 (100)
Nausea	86 (54.8)	92 (52.3)	178 (53.5)
Febrile neutropenia	66 (42.0)	73 (41.5)	139 (41.7)
Diarrhoea	66 (42.0)	70 (39.8)	136 (40.8)
Vomiting	58 (36.9)	73 (41.5)	131 (39.3)
Fatigue	63 (40.1)	50 (28.4)	113 (33.9)
Pyrexia	49 (31.2)	54 (30.7)	103 (30.9)
Anaemia	46 (29.3)	52 (29.5)	98 (29.4)
Electrocardiogram QT prolonged	41 (26.1)	57 (32.4)	98 (29.4)
Oedema peripheral	46 (29.3)	45 (25.6)	91 (27.3)
Decreased appetite	46 (29.3)	44 (25.0)	90 (27.0)
Dysgeusia	44 (28.0)	34 (19.3)	78 (23.4)
Acute myeloid leukaemiab1)	40 (25.5)	36 (20.5)	76 (22.8)
Constipation	35 (22.3)	36 (20.5)	71 (21.3)
Asthenia	33 (21.0)	33 (18.8)	66 (19.8)
Cough	26 (16.6)	37 (21.0)	63 (18.9)
Hypokalaemia	27 (17.2)	34 (19.3)	61 (18.3)
Petechiae	32 (20.4)	29 (16.5)	61 (18.3)
Epistaxis	29 (18.5)	29 (16.5)	58 (17.4)
Dyspepsia	30 (19.1)	25 (14.2)	55 (16.5)
Dyspnoea	28 (17.8)	26 (14.8)	54 (16.2)
Thrombocytopenia	24 (15.3)	28 (15.9)	52 (15.6)
Pneumonia	25 (15.9)	26 (14.8)	51 (15.3)
Rash	23 (14.6)	25 (14.2)	48 (14.4)
Headache	21 (13.4)	25 (14.2)	46 (13.8)
Abdominal pain	21 (13.4)	24 (13.6)	45 (13.5)
Dizziness	27 (17.2)	18 (10.2)	45 (13.5)
Pain in extremity	18 (11.5)	22 (12.5)	40 (12.0)
Neutropenia	16 (10.2)	22 (12.5)	38 (11.4)
Back pain	20 (12.7)	17 (9.7)	37 (11.1)
Hypomagnesaemia	17 (10.8)	19 (10.8)	36 (10.8)
Haematoma	18 (11.5)	15 (8.5)	33 (9.9)
Hypocalcaemia	15 (9.6)	18 (10.2)	33 (9.9)
Hypotension	19 (12.1)	13 (7.4)	32 (9.6)
Platelet count decreased	17 (10.8)	12 (6.8)	29 (8.7)
Leukopenia	10 (6.4)	18 (10.2)	28 (8.4)
Abdominal pain upper	24 (15.3)	3 (1.7)	27 (8.1)
Muscle spasms	16 (10.2)	10 (5.7)	26 (7.8)
Gastrooesophageal reflux disease	16 (10.2)	9 (5.1)	25 (7.5)

AE = adverse event(s); AML = acute myeloid leukemia; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; QT = time between the start of the Q wave and the end of the T wave
a:Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each preferred term, a subject is included only once, even if they experienced multiple events in that preferred term.
b: AML progressive disease (including the verbatim terms of progressive disease, disease progression, and relapsed AML), which, although collected as an AE during this study and reported within the data output as an AE is not considered an AE for this subject population.
Note: Adverse events are coded using MedDRA version 15.1.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3）Table 10.2

表 2.7.6.15-14 Grade 3 又は 4 で発現率が 10%以上であった有害事象
（安全性解析対象集団、すべての被験者）: AC220-002 試験

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Grade 3 (N = 333) n (%)	Grade 4 (N = 333) n (%)	Total (N = 333) n (%)
Any Adverse Event	88 (26.4)	87 (26.1)	175 (52.6)
Blood and lymphatic system disorders			
Febrile neutropenia	124 (37.2)	13 (3.9)	137 (41.1)
Anaemia	76 (22.8)	11 (3.3)	87 (26.1)
Thrombocytopenia	10 (3.0)	39 (11.7)	49 (14.7)
Investigations			
Electrocardiogram QT prolonged	34 (10.2)	1 (0.3)	35 (10.5)

Note: Subjects can be counted in more than one category.
a: Adverse events are coded using MedDRA version 15.1. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, subjects are included only once, in the maximum severity, for that adverse event.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3）Table 10.4 より抜粋

表 2.7.6.15-15 副作用の発現被験者数（%）ー検証試験期: AC220-002 試験（1/10）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 133) n (%)	Cohort 2 (N =138) n (%)	Total (N = 271) n (%)
Any Treatment-Related Adverse Event[a]	124 (93.2%)	126 (91.3%)	250 (92.3%)
Gastrointestinal disorders[a]	85 (63.9%)	85 (61.6%)	170 (62.7%)
Nausea	54 (40.6%)	52 (37.7%)	106 (39.1%)
Vomiting	32 (24.1%)	37 (26.8%)	69 (25.5%)
Diarrhoea	33 (24.8%)	30 (21.7%)	63 (23.2%)
Dyspepsia	14 (10.5%)	16 (11.6%)	30 (11.1%)
Constipation	12 (9.0%)	13 (9.4%)	25 (9.2%)
Abdominal pain	11 (8.3%)	5 (3.6%)	16 (5.9%)
Gastrooesophageal reflux disease	8 (6.0%)	6 (4.3%)	14 (5.2%)
Abdominal pain upper	11 (8.3%)	2 (1.4%)	13 (4.8%)
Abdominal distension	4 (3.0%)	1 (0.7%)	5 (1.8%)
Dry mouth	4 (3.0%)	1 (0.7%)	5 (1.8%)
Gastrointestinal haemorrhage	2 (1.5%)	3 (2.2%)	5 (1.8%)
Mouth haemorrhage	4 (3.0%)	1 (0.7%)	5 (1.8%)
Oral pain	4 (3.0%)	1 (0.7%)	5 (1.8%)
Stomatitis	3 (2.3%)	2 (1.4%)	5 (1.8%)
Gingival bleeding	1 (0.8%)	3 (2.2%)	4 (1.5%)
Rectal haemorrhage	1 (0.8%)	3 (2.2%)	4 (1.5%)
Flatulence	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Gastritis	3 (2.3%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)
Gastrointestinal pain	0 (0.0%)	3 (2.2%)	3 (1.1%)
Upper gastrointestinal haemorrhage	3 (2.3%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)
Abdominal discomfort	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)

表 2.7.6.15-15 副作用の発現被験者数（%）ー検証試験期: AC220-002 試験（2/10）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 133) n (%)	Cohort 2 (N =138) n (%)	Total (N = 271) n (%)
Gastrointestinal disorders[a] (continued)			
Eructation	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Gastrointestinal disorder	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Haematochezia	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Oesophageal pain	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Oesophagitis	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Oral disorder	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Salivary hypersecretion	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Barrett's oesophagus	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Colitis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Enterocolitis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Erosive oesophagitis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Faeces discoloured	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Gingival pain	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Gingival swelling	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Haemorrhoids	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Large intestine perforation	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Lip disorder	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Lip haemorrhage	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Lower gastrointestinal haemorrhage	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Melaena	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Mouth ulceration	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Neutropenic colitis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Odynophagia	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Regurgitation	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Retching	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Sensitivity of teeth	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Tongue ulceration	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Toothache	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Blood and lymphatic system disorders[a]	64 (48.1%)	74 (53.6%)	138 (50.9%)
Anaemia	35 (26.3%)	41 (29.7%)	76 (28.0%)
Febrile neutropenia	26 (19.5%)	36 (26.1%)	62 (22.9%)
Thrombocytopenia	17 (12.8%)	21 (15.2%)	38 (14.0%)
Neutropenia	12 (9.0%)	19 (13.8%)	31 (11.4%)
Leukopenia	8 (6.0%)	15 (10.9%)	23 (8.5%)
Pancytopenia	7 (5.3%)	4 (2.9%)	11 (4.1%)
Febrile bone marrow aplasia	3 (2.3%)	2 (1.4%)	5 (1.8%)
Bone marrow failure	3 (2.3%)	1 (0.7%)	4 (1.5%)
Lymphopenia	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Aplastic anaemia	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Autoimmune thrombocytopenia	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Lymphadenitis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Splenomegaly	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
General disorders and administration site conditions[a]	69 (51.9%)	55 (39.9%)	124 (45.8%)
Fatigue	43 (32.3%)	29 (21.0%)	72 (26.6%)
Oedema peripheral	21 (15.8%)	12 (8.7%)	33 (12.2%)
Pyrexia	21 (15.8%)	12 (8.7%)	33 (12.2%)

表 2.7.6.15-15 副作用の発現被験者数（%）ー検証試験期: AC220-002 試験（3/10）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 133) n (%)	Cohort 2 (N =138) n (%)	Total (N = 271) n (%)
General disorders and administration site conditions[a] (continued)			
Asthenia	17 (12.8%)	9 (6.5%)	26 (9.6%)
General physical health deterioration	3 (2.3%)	3 (2.2%)	6 (2.2%)
Mucosal inflammation	2 (1.5%)	3 (2.2%)	5 (1.8%)
Chills	4 (3.0%)	0 (0.0%)	4 (1.5%)
Chest pain	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Pain	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Face oedema	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Malaise	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Oedema	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Catheter site pain	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Crepitations	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Gait disturbance	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Generalised oedema	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Hypertrophy	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Multi-organ failure	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Puncture site haemorrhage	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Swelling	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Thirst	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Investigations[a]	52 (39.1%)	63 (45.7%)	115 (42.4%)
Electrocardiogram QT prolonged	37 (27.8%)	36 (26.1%)	73 (26.9%)
Platelet count decreased	11 (8.3%)	9 (6.5%)	20 (7.4%)
Alanine aminotransferase increased	4 (3.0%)	9 (6.5%)	13 (4.8%)
Aspartate aminotransferase increased	4 (3.0%)	4 (2.9%)	8 (3.0%)
Neutrophil count decreased	5 (3.8%)	2 (1.4%)	7 (2.6%)
White blood cell count decreased	4 (3.0%)	3 (2.2%)	7 (2.6%)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.8%)	4 (2.9%)	5 (1.8%)
Blood creatinine increased	3 (2.3%)	2 (1.4%)	5 (1.8%)
C-reactive protein increased	4 (3.0%)	1 (0.7%)	5 (1.8%)
Blood bilirubin increased	0 (0.0%)	4 (2.9%)	4 (1.5%)
Weight decreased	2 (1.5%)	2 (1.4%)	4 (1.5%)
Blood phosphorus decreased	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Weight increased	1 (0.8%)	2 (1.4%)	3 (1.1%)
Bilirubin urine	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Blood lactate dehydrogenase increased	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Electrocardiogram T wave abnormal	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Liver function test abnormal	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Protein total decreased	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Bacterial test	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Blood albumin decreased	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Blood calcium decreased	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Blood creatinine decreased	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Blood potassium decreased	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Cardiac murmur	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Ejection fraction decreased	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Electrocardiogram QT interval	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)

表 2.7.6.15-15 副作用の発現被験者数（%）ー検証試験期: AC220-002 試験（4/10）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 133) n (%)	Cohort 2 (N =138) n (%)	Total (N = 271) n (%)
Investigations[a] (continued)			
Electrocardiogram T wave inversion	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Haemoglobin decreased	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Hepatic enzyme increased	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Lymphocyte count decreased	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Prothrombin time prolonged	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Nervous system disorders[a]	54 (40.6%)	43 (31.2%)	97 (35.8%)
Dysgeusia	30 (22.6%)	27 (19.6%)	57 (21.0%)
Dizziness	16 (12.0%)	7 (5.1%)	23 (8.5%)
Headache	7 (5.3%)	10 (7.2%)	17 (6.3%)
Paraesthesia	5 (3.8%)	1 (0.7%)	6 (2.2%)
Tremor	5 (3.8%)	0 (0.0%)	5 (1.8%)
Ageusia	3 (2.3%)	1 (0.7%)	4 (1.5%)
Lethargy	0 (0.0%)	3 (2.2%)	3 (1.1%)
Disturbance in attention	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Hypoaesthesia	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Peripheral sensory neuropathy	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Presyncope	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Syncope	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Anosmia	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Balance disorder	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Burning sensation mucosal	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Cerebral haemorrhage	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Convulsion	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Dysaesthesia	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Encephalitis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Hyperaesthesia	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Hypogeusia	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Hypokinesia	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Migraine	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Olfactory nerve disorder	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Postictal state	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Pyramidal tract syndrome	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Metabolism and nutrition disorders[a]	47 (35.3%)	42 (30.4%)	89 (32.8%)
Decreased appetite	25 (18.8%)	22 (15.9%)	47 (17.3%)
Hypokalaemia	14 (10.5%)	13 (9.4%)	27 (10.0%)
Hypomagnesaemia	10 (7.5%)	5 (3.6%)	15 (5.5%)
Hypocalcaemia	6 (4.5%)	6 (4.3%)	12 (4.4%)
Hyponatraemia	4 (3.0%)	2 (1.4%)	6 (2.2%)
Hypoalbuminaemia	3 (2.3%)	2 (1.4%)	5 (1.8%)
Hypophosphataemia	3 (2.3%)	2 (1.4%)	5 (1.8%)
Hyperglycaemia	3 (2.3%)	1 (0.7%)	4 (1.5%)
Cachexia	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Dehydration	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Hyperkalaemia	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Hyperphosphataemia	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)

表 2.7.6.15-15 副作用の発現被験者数（%）ー検証試験期: AC220-002 試験（5/10）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 133) n (%)	Cohort 2 (N =138) n (%)	Total (N = 271) n (%)
Metabolism and nutrition disorders[a] (continued)			
Hyperuricaemia	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Diabetes mellitus	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Fluid overload	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Fluid retention	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Hypermagnesaemia	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Malnutrition	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Tumour lysis syndrome	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Type 2 diabetes mellitus	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Infections and infestations[a]	41 (30.8%)	39 (28.3%)	80 (29.5%)
Pneumonia	7 (5.3%)	9 (6.5%)	16 (5.9%)
Oral candidiasis	5 (3.8%)	4 (2.9%)	9 (3.3%)
Lung infection	2 (1.5%)	6 (4.3%)	8 (3.0%)
Sepsis	6 (4.5%)	2 (1.4%)	8 (3.0%)
Oral herpes	5 (3.8%)	1 (0.7%)	6 (2.2%)
Clostridium difficile colitis	3 (2.3%)	2 (1.4%)	5 (1.8%)
Urinary tract infection	1 (0.8%)	4 (2.9%)	5 (1.8%)
Bronchitis	2 (1.5%)	2 (1.4%)	4 (1.5%)
Fungal infection	3 (2.3%)	1 (0.7%)	4 (1.5%)
Herpes zoster	2 (1.5%)	2 (1.4%)	4 (1.5%)
Candidiasis	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Enterococcal infection	0 (0.0%)	3 (2.2%)	3 (1.1%)
Gastroenteritis	1 (0.8%)	2 (1.4%)	3 (1.1%)
Septic shock	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Bacteraemia	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Cellulitis	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Clostridial infection	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Device related infection	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Neutropenic sepsis	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Oral infection	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Sinusitis	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Staphylococcal sepsis	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Abscess	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Acute sinusitis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Arthritis bacterial	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Aspergillosis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Bacterial sepsis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Conjunctivitis infective	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Cytomegalovirus infection	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Erysipelas	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Escherichia infection	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Febrile infection	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Folliculitis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Gastroenteritis norovirus	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Gingivitis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Herpes virus infection	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)

表 2.7.6.15-15 副作用の発現被験者数（%）ー検証試験期: AC220-002 試験（6/10）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 133) n (%)	Cohort 2 (N =138) n (%)	Total (N = 271) n (%)
Infections and infestations[a] (continued)			
Infection	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Klebsiella infection	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Lobar pneumonia	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Lower respiratory tract infection fungal	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Lung infection pseudomonal	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Paronychia	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Periodontitis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Peritonitis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Pneumonia fungal	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Pneumonia streptococcal	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Respiratory tract infection	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Rhinovirus infection	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Scrotal infection	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Sepsis syndrome	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Soft tissue infection	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Subcutaneous abscess	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Viral upper respiratory tract infection	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Vulval cellulitis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders[a]	42 (31.6%)	30 (21.7%)	72 (26.6%)
Petechiae	18 (13.5%)	5 (3.6%)	23 (8.5%)
Rash	6 (4.5%)	7 (5.1%)	13 (4.8%)
Erythema	5 (3.8%)	4 (2.9%)	9 (3.3%)
Alopecia	4 (3.0%)	3 (2.2%)	7 (2.6%)
Dry skin	5 (3.8%)	1 (0.7%)	6 (2.2%)
Hair colour changes	2 (1.5%)	4 (2.9%)	6 (2.2%)
Purpura	4 (3.0%)	2 (1.4%)	6 (2.2%)
Acute febrile neutrophilic dermatosis	2 (1.5%)	3 (2.2%)	5 (1.8%)
Blood blister	1 (0.8%)	3 (2.2%)	4 (1.5%)
Hyperhidrosis	3 (2.3%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)
Pruritus	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Skin discolouration	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Night sweats	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Rash erythematous	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Rash pruritic	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Skin disorder	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Skin lesion	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Blister	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Eczema asteatotic	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Erythema nodosum	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Exfoliative rash	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Increased tendency to bruise	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Madarosis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Nail discolouration	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Nail ridging	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)

表 2.7.6.15-15 副作用の発現被験者数（%）ー検証試験期: AC220-002 試験（7/10）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 133) n (%)	Cohort 2 (N =138) n (%)	Total (N = 271) n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders[a] (continued)			
Rash macular	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Rash papular	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Skin exfoliation	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Skin mass	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Stasis dermatitis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Swelling face	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders[a]	29 (21.8%)	26 (18.8%)	55 (20.3%)
Epistaxis	7 (5.3%)	10 (7.2%)	17 (6.3%)
Dyspnoea	8 (6.0%)	5 (3.6%)	13 (4.8%)
Cough	6 (4.5%)	5 (3.6%)	11 (4.1%)
Dyspnoea exertional	4 (3.0%)	0 (0.0%)	4 (1.5%)
Haemoptysis	2 (1.5%)	2 (1.4%)	4 (1.5%)
Oropharyngeal pain	1 (0.8%)	2 (1.4%)	3 (1.1%)
Pleural effusion	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Acute promyelocytic leukaemia differentiation syndrome	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Hiccups	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Pulmonary oedema	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Hypopnoea	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Hypoxia	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Lung disorder	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Pharyngeal erythema	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Pharyngeal inflammation	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Pneumonitis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Pulmonary embolism	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Rales	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Respiratory arrest	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Respiratory distress	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Rhinorrhoea	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Rhonchi	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Sinus congestion	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders[a]	26 (19.5%)	19 (13.8%)	45 (16.6%)
Muscle spasms	10 (7.5%)	2 (1.4%)	12 (4.4%)
Myalgia	1 (0.8%)	9 (6.5%)	10 (3.7%)
Arthralgia	4 (3.0%)	2 (1.4%)	6 (2.2%)
Pain in extremity	1 (0.8%)	5 (3.6%)	6 (2.2%)
Arthritis	2 (1.5%)	3 (2.2%)	5 (1.8%)
Back pain	4 (3.0%)	0 (0.0%)	4 (1.5%)
Bone pain	2 (1.5%)	2 (1.4%)	4 (1.5%)
Musculoskeletal pain	1 (0.8%)	3 (2.2%)	4 (1.5%)
Neck pain	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Joint swelling	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Myositis	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Muscle atrophy	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Muscular weakness	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Musculoskeletal chest pain	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)

表 2.7.6.15-15 副作用の発現被験者数（%）ー検証試験期: AC220-002 試験（8/10）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 133) n (%)	Cohort 2 (N =138) n (%)	Total (N = 271) n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders[a] (continued)			
Musculoskeletal stiffness	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Nuchal rigidity	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Osteoarthritis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Cardiac disorders[a]	20 (15.0%)	12 (8.7%)	32 (11.8%)
Atrial fibrillation	8 (6.0%)	2 (1.4%)	10 (3.7%)
Tachycardia	4 (3.0%)	2 (1.4%)	6 (2.2%)
Palpitations	2 (1.5%)	2 (1.4%)	4 (1.5%)
Sinus tachycardia	0 (0.0%)	3 (2.2%)	3 (1.1%)
Angina pectoris	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Acute coronary syndrome	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Arrhythmia	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Bundle branch block left	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Bundle branch block right	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Cardiac arrest	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Cardiomyopathy	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Hypertensive cardiomyopathy	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Myocardial infarction	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Pericarditis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Supraventricular tachycardia	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Tachyarrhythmia	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Torsade de pointes	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Ventricular extrasystoles	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Ventricular tachycardia	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Vascular disorders[a]	18 (13.5%)	12 (8.7%)	30 (11.1%)
Haematoma	7 (5.3%)	2 (1.4%)	9 (3.3%)
Hypotension	5 (3.8%)	2 (1.4%)	7 (2.6%)
Hypertension	1 (0.8%)	2 (1.4%)	3 (1.1%)
Haemorrhage	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Orthostatic hypotension	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Pallor	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Thrombosis	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Flushing	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Hot flush	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Lymphoedema	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Vasospasm	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)

表 2.7.6.15-15 副作用の発現被験者数（%）ー検証試験期: AC220-002 試験（9/10）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 133) n (%)	Cohort 2 (N =138) n (%)	Total (N = 271) n (%)
Eye disorders[a]	13 (9.8%)	8 (5.8%)	21 (7.7%)
Conjunctival haemorrhage	3 (2.3%)	2 (1.4%)	5 (1.8%)
Eyelid oedema	4 (3.0%)	1 (0.7%)	5 (1.8%)
Periorbital oedema	2 (1.5%)	2 (1.4%)	4 (1.5%)
Dry eye	3 (2.3%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)
Eye haemorrhage	3 (2.3%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)
Eye pain	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Lacrimation increased	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Ocular icterus	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Blepharitis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Cataract	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Chalazion	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Eyelid bleeding	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Foreign body sensation in eyes	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Ocular hyperaemia	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Scotoma	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Visual impairment	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Psychiatric disorders[a]	7 (5.3%)	5 (3.6%)	12 (4.4%)
Insomnia	1 (0.8%)	3 (2.2%)	4 (1.5%)
Anxiety	1 (0.8%)	2 (1.4%)	3 (1.1%)
Depression	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Euphoric mood	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Hallucination, olfactory	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Hallucinations, mixed	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Mental status changes	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Sleep disorder	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Renal and urinary disorders[a]	6 (4.5%)	6 (4.3%)	12 (4.4%)
Haematuria	2 (1.5%)	3 (2.2%)	5 (1.8%)
Renal failure	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Dysuria	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Nephropathy	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Proteinuria	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Renal failure acute	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Renal tubular disorder	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Urinary retention	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Injury, poisoning and procedural complications[a]	8 (6.0%)	3 (2.2%)	11 (4.1%)
Contusion	5 (3.8%)	0 (0.0%)	5 (1.8%)
Fall	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Periorbital haematoma	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Post procedural haematuria	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Post procedural haemorrhage	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Toxicity to various agents	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Wound	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)

表 2.7.6.15-15 副作用の発現被験者数（%）ー検証試験期: AC220-002 試験（10/10）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 133) n (%)	Cohort 2 (N = 138) n (%)	Total (N = 271) n (%)
Hepatobiliary disorders[a]	3 (2.3%)	4 (2.9%)	7 (2.6%)
Hyperbilirubinaemia	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Hepatocellular injury	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (0.7%)
Acute hepatic failure	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Cholestasis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Hepatomegaly	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Reproductive system and breast disorders[a]	3 (2.3%)	2 (1.4%)	5 (1.8%)
Menstrual disorder	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Pelvic pain	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Penile erythema	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Penile oedema	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Penile swelling	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Vaginal haemorrhage	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Vulvovaginal dryness	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)[a]	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Acute myeloid leukaemia	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Basal cell carcinoma	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Lymphohistiocytosis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Myelofibrosis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Squamous cell carcinoma	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Ear and labyrinth disorders[a]	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Vertigo	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Endocrine disorders[a]	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Adrenal insufficiency	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 15.1. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and
preferred term, subjects are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.
Treatment-related adverse events are captured as definite, probable, possible and not related. Those considered anything other than not related
are considered to be related and included in this summary.
a: Subjects can be counted in more than one category.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3）Table 14.3.2.6.1 より「All Subjects」を掲載

表 2.7.6.15-16 副作用の発現被験者数（%）ー探索的試験期: AC220-002 試験（1/5）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 24) n (%)	Cohort 2 (N = 38) n (%)	Total (N = 62) n (%)
Any Treatment-Related Adverse Event[a]	22 (91.7%)	33 (86.8%)	55 (88.7%)
Gastrointestinal disorders[a]	18 (75.0%)	22 (57.9%)	40 (64.5%)
Nausea	12 (50.0%)	12 (31.6%)	24 (38.7%)
Vomiting	5 (20.8%)	13 (34.2%)	18 (29.0%)
Diarrhoea	6 (25.0%)	7 (18.4%)	13 (21.0%)
Dyspepsia	6 (25.0%)	4 (10.5%)	10 (16.1%)
Abdominal pain	1 (4.2%)	6 (15.8%)	7 (11.3%)
Constipation	2 (8.3%)	4 (10.5%)	6 (9.7%)
Abdominal pain upper	3 (12.5%)	0 (0.0%)	3 (4.8%)
Mouth haemorrhage	1 (4.2%)	2 (5.3%)	3 (4.8%)
Stomatitis	2 (8.3%)	1 (2.6%)	3 (4.8%)
Toothache	2 (8.3%)	1 (2.6%)	3 (4.8%)
Abdominal discomfort	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Dry mouth	2 (8.3%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Gingival pain	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Lip dry	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Dysphagia	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Gastrointestinal haemorrhage	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Gastrointestinal oedema	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Haemorrhoids	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Mouth ulceration	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Regurgitation	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Tongue coated	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Tongue ulceration	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Investigations[a]	10 (41.7%)	22 (57.9%)	32 (51.6%)
Electrocardiogram QT prolonged	3 (12.5%)	20 (52.6%)	23 (37.1%)
Weight decreased	5 (20.8%)	4 (10.5%)	9 (14.5%)
Alanine aminotransferase increased	2 (8.3%)	4 (10.5%)	6 (9.7%)
Aspartate aminotransferase increased	2 (8.3%)	2 (5.3%)	4 (6.5%)
Platelet count decreased	2 (8.3%)	1 (2.6%)	3 (4.8%)
White blood cell count decreased	1 (4.2%)	2 (5.3%)	3 (4.8%)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Hepatic enzyme increased	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Lymphocyte count decreased	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Neutrophil count decreased	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Blood bilirubin increased	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Blood uric acid increased	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Ejection fraction decreased	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Gastric pH decreased	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)

表 2.7.6.15-16 副作用の発現被験者数（%）ー探索的試験期: AC220-002 試験（2/5）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 24) n (%)	Cohort 2 (N = 38) n (%)	Total (N = 62) n (%)
General disorders and administration site conditions[a]	14 (58.3%)	15 (39.5%)	29 (46.8%)
Fatigue	6 (25.0%)	10 (26.3%)	16 (25.8%)
Oedema peripheral	5 (20.8%)	3 (7.9%)	8 (12.9%)
Asthenia	4 (16.7%)	2 (5.3%)	6 (9.7%)
Pyrexia	2 (8.3%)	3 (7.9%)	5 (8.1%)
Chills	1 (4.2%)	2 (5.3%)	3 (4.8%)
Chest pain	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Face oedema	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Feeling cold	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Localised oedema	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Malaise	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Mucosal inflammation	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Ulcer	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Nervous system disorders[a]	13 (54.2%)	15 (39.5%)	28 (45.2%)
Dysgeusia	8 (33.3%)	4 (10.5%)	12 (19.4%)
Dizziness	4 (16.7%)	3 (7.9%)	7 (11.3%)
Headache	3 (12.5%)	1 (2.6%)	4 (6.5%)
Paraesthesia	3 (12.5%)	1 (2.6%)	4 (6.5%)
Ageusia	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Dysaesthesia	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Hypoaesthesia	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Hypogeusia	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Somnolence	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Cerebrovascular accident	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Cognitive disorder	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Memory impairment	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Subarachnoid haemorrhage	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Syncope	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Tremor	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Blood and lymphatic system disorders[a]	11 (45.8%)	13 (34.2%)	24 (38.7%)
Febrile neutropenia	8 (33.3%)	8 (21.1%)	16 (25.8%)
Anaemia	4 (16.7%)	4 (10.5%)	8 (12.9%)
Thrombocytopenia	0 (0.0%)	3 (7.9%)	3 (4.8%)
Leukopenia	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Neutropenia	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Bone marrow failure	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Lymphadenitis	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Pancytopenia	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)

表 2.7.6.15-16 副作用の発現被験者数（%）ー探索的試験期: AC220-002 試験（3/5）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 24) n (%)	Cohort 2 (N = 38) n (%)	Total (N = 62) n (%)
Metabolism and nutrition disorders[a]	11 (45.8%)	12 (31.6%)	23 (37.1%)
Decreased appetite	7 (29.2%)	9 (23.7%)	16 (25.8%)
Hypokalaemia	3 (12.5%)	3 (7.9%)	6 (9.7%)
Hypomagnesaemia	1 (4.2%)	3 (7.9%)	4 (6.5%)
Hypocalcaemia	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Hypophosphataemia	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Dehydration	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Fluid retention	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Hyperglycaemia	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Hyponatraemia	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Vitamin D deficiency	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders[a]	6 (25.0%)	14 (36.8%)	20 (32.3%)
Hair colour changes	1 (4.2%)	5 (13.2%)	6 (9.7%)
Petechiae	2 (8.3%)	3 (7.9%)	5 (8.1%)
Rash	2 (8.3%)	3 (7.9%)	5 (8.1%)
Skin lesion	2 (8.3%)	2 (5.3%)	4 (6.5%)
Dry skin	0 (0.0%)	3 (7.9%)	3 (4.8%)
Alopecia	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Ecchymosis	2 (8.3%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)
Night sweats	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Swelling face	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Urticaria	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Angioedema	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Hair growth abnormal	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Pain of skin	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Pruritus	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Skin exfoliation	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders[a]	8 (33.3%)	9 (23.7%)	17 (27.4%)
Pleural effusion	1 (4.2%)	4 (10.5%)	5 (8.1%)
Cough	1 (4.2%)	3 (7.9%)	4 (6.5%)
Nasal congestion	1 (4.2%)	2 (5.3%)	3 (4.8%)
Epistaxis	2 (8.3%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)
Pleuritic pain	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Dyspnoea	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Dyspnoea exertional	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Oropharyngeal pain	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Pulmonary oedema	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)

表 2.7.6.15-16 副作用の発現被験者数（%）ー探索的試験期: AC220-002 試験（4/5）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 24) n (%)	Cohort 2 (N = 38) n (%)	Total (N = 62) n (%)
Infections and infestations[a]	6 (25.0%)	10 (26.3%)	16 (25.8%)
Pneumonia	1 (4.2%)	3 (7.9%)	4 (6.5%)
Pneumonia fungal	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Alpha haemolytic streptococcal infection	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Bacterial sepsis	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Candidiasis	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Cellulitis	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Clostridium difficile colitis	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Device related infection	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Escherichia urinary tract infection	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Folliculitis	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Fungal infection	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Mucosal infection	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Oral candidiasis	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Pneumonia pneumococcal	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Respiratory tract infection	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Sepsis	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Tooth infection	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Urinary tract infection enterococcal	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders[a]	5 (20.8%)	6 (15.8%)	11 (17.7%)
Arthralgia	2 (8.3%)	1 (2.6%)	3 (4.8%)
Pain in extremity	2 (8.3%)	1 (2.6%)	3 (4.8%)
Back pain	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Bone pain	2 (8.3%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)
Muscle spasms	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Bursitis	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Joint effusion	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Musculoskeletal pain	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Myalgia	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Myositis	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Neck mass	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Neck pain	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Pain in jaw	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Vascular disorders[a]	1 (4.2%)	7 (18.4%)	8 (12.9%)
Haematoma	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Hot flush	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (3.2%)
Hypotension	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Deep vein thrombosis	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Flushing	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Cardiac disorders[a]	3 (12.5%)	2 (5.3%)	5 (8.1%)
Tachycardia	2 (8.3%)	1 (2.6%)	3 (4.8%)
Atrial fibrillation	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Palpitations	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)

表 2.7.6.15-16 副作用の発現被験者数（%）ー探索的試験期: AC220-002 試験（5/5）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 24) n (%)	Cohort 2 (N = 38) n (%)	Total (N = 62) n (%)
Eye disorders[a]	2 (8.3%)	2 (5.3%)	4 (6.5%)
Conjunctivitis	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Dry eye	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Eye inflammation	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Eye pain	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Eyelash discolouration	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Periorbital oedema	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Vision blurred	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Hepatobiliary disorders[a]	1 (4.2%)	2 (5.3%)	3 (4.8%)
Hyperbilirubinaemia	1 (4.2%)	2 (5.3%)	3 (4.8%)
Injury, poisoning and procedural complications[a]	1 (4.2%)	2 (5.3%)	3 (4.8%)
Contusion	1 (4.2%)	1 (2.6%)	2 (3.2%)
Post procedural haemorrhage	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Psychiatric disorders[a]	0 (0.0%)	3 (7.9%)	3 (4.8%)
Insomnia	0 (0.0%)	3 (7.9%)	3 (4.8%)
Ear and labyrinth disorders[a]	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Tinnitus	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Immune system disorders[a]	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Graft versus host disease in intestine	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.6%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)[a]	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Basal cell carcinoma	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Renal and urinary disorders[a]	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Haematuria	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Proteinuria	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Reproductive system and breast disorders[a]	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Vulvovaginal burning sensation	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 15.1. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and
preferred term, subjects are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.
Treatment-related adverse events are captured as definite, probable, possible and not related. Those considered anything other than not related
are considered to be related and included in this summary.
a:.Subjects can be counted in more than one category.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3）Table 14.3.2.6.2

表 2.7.6.15-17 Grade 3 又は 4 で発現率が 10%以上であった副作用（安全性解析対象集団、すべての被験者）: AC220-002 試験

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Grade 3 (N = 271) n (%)	Grade 4 (N = 271) n (%)	Total (N = 271) n (%)
Any Adverse Event	93 (34.3)	81 (29.9)	174 (64.2)
Blood and lymphatic system disordersa[a]			
Anaemia	61 (22.5)	8 (3.0)	69 (25.5)
Febrile neutropenia	55 (20.3)	6 (2.2)	61(22.5)
Thrombocytopenia	8 (3.0)	28 (10.3)	36 (13.3)

Note: Subjects can be counted in more than one category.
a: Adverse events are coded using MedDRA version 15.1. Only treatment-emergent adverse events are summarized.

For each system organ class and preferred term, subjects are included only once, in the maximum severity, for that adverse event. Treatment-related adverse events are captured as definite, probable, possible and not related. Those considered anything other than not related are considered to be related and included in this summary.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3）Table 14.3.2.8.1 より抜粋

表 2.7.6.15-18 死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団、すべての被験者）：AC220-002 試験（1/2）

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Cohort 1 (N = 157) n (%)	Cohort 2 (N = 176) n (%)	Total (N = 333) n (%)
Any Adverse Events with Outcome of Death	70 (44.6)	60 (34.1)	130 (39.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	36 (22.9)	32 (18.2)	68 (20.4)
Acute myeloid leukaemiab1)	36 (22.9)	32 (18.2)	68 (20.4)
Infections and infestations	17 (10.8)	16 (9.1)	33 (9.9)
Sepsis	3 (1.9)	6 (3.4)	9 (2.7)
Pneumonia	6 (3.8)	1 (0.6)	7 (2.1)
Pneumonia fungal	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (0.9)
Septic shock	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)
Bacterial sepsis	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Bacteraemia	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
Bronchopulmonary aspergillosis	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
Cellulitis	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
Febrile infection	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
Infection	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Lung infection	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Meningitis bacterial	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Respiratory tract infection fungal	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Sepsis syndrome	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
Nervous system disorders	8 (5.1)	2 (1.1)	10 (3.0)
Haemorrhage intracranial	3 (1.9)	1 (0.6)	4 (1.2)
Cerebral haemorrhage	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)
Coma	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
Encephalitis	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
Haemorrhagic stroke	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
Intraventricular haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
General disorders and administration site conditions	3 (1.9)	4 (2.3)	7 (2.1)
General physical health deterioration	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Multi-organ failure	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.6)
Death	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
Pyrexia	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Systemic inflammatory response syndrome	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
Cardiac disorders	3 (1.9)	2 (1.1)	5 (1.5)
Cardiac arrest	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.6)
Cardiac failure	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)
Myocardial infarction	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0)	4 (2.3)	4 (1.2)
Disseminated intravascular coagulation	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Febrile bone marrow aplasia	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Neutropenia	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Pancytopenia	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.6)	3 (1.7)	4 (1.2)
Respiratory failure	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.6)
Pulmonary alveolar haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Respiratory distress	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.6.15-18 死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団、すべての被験者）：AC220-002 試験（2/2）

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Cohort 1 (N = 157) n (%)	Cohort 2 (N = 176) n (%)	Total (N = 333) n (%)
Hepatobiliary disorders	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)
Acute hepatic failure	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
Hepatic failure	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)
Subdural haematoma	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)
Gastrointestinal disorders	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Ileitis	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Renal and urinary disorders	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
Renal failure acute	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
Vascular disorders	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)

AE = adverse event; AML = acute myeloid leukemia; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
a: For each system organ class and preferred term, subjects are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.
b: AML progressive disease (including the MedDRA verbatim terms of progressive disease, disease progression, and relapsed AML), which, although collected as an AE during this study and reported within the data output as an AE is not considered an AE for this subject population.
Note: Adverse events are coded using MedDRA version 15.1.
Subjects can be counted in more than one category.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3）Table 10.7

表 2.7.6.15-19 3 名以上に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団、すべての被験者）: AC220-002 試験（1/2）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 157) n (%)	Cohort 2 (N = 176) n (%)	Total (N = 333) n (%)
Any Serious Adverse Event[a]	134 (85.4)	136 (77.3)	270 (81.1)
Infections and infestations[a]	71 (45.2)	77 (43.8)	148 (44.4)
Pneumonia	24 (15.3)	16 (9.1)	40 (12.0)
Sepsis	12 (7.6)	13 (7.4)	25 (7.5)
Urinary tract infection	6 (3.8)	6 (3.4)	12 (3.6)
Bacteraemia	6 (3.8)	4 (2.3)	10 (3.0)
Cellulitis	5 (3.2)	3 (1.7)	8 (2.4)
Pneumonia fungal	1 (0.6)	7 (4.0)	8 (2.4)
Lung infection	1 (0.6)	6 (3.4)	7 (2.1)
Septic shock	3 (1.9)	3 (1.7)	6 (1.8)
Device related infection	1 (0.6)	4 (2.3)	5 (1.5)
Staphylococcal sepsis	2 (1.3)	3 (1.7)	5 (1.5)
Bacterial sepsis	2 (1.3)	2 (1.1)	4 (1.2)
Bronchopulmonary aspergillosis	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)
Clostridial infection	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (0.9)
Clostridium difficile colitis	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)
Infection	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)
Lobar pneumonia	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)
Blood and lymphatic system disorders[a]	71 (45.2)	76 (43.2)	147 (44.1)
Febrile neutropenia	60 (38.2)	66 (37.5)	126 (37.8)
Anaemia	7 (4.5)	6 (3.4)	13 (3.9)
Thrombocytopenia	4 (2.5)	6 (3.4)	10 (3.0)
Febrile bone marrow aplasia	4 (2.5)	3 (1.7)	7 (2.1)
Pancytopenia	1 (0.6)	3 (1.7)	4 (1.2)
Neutropenia	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)[a]	39 (24.8)	38 (21.6)	77 (23.1)
Acute myeloid leukaemia	37 (23.6)	36 (20.5)	73 (21.9)
Gastrointestinal disorders[a]	27 (17.2)	25 (14.2)	52 (15.6)
Gastrointestinal haemorrhage	4 (2.5)	7 (4.0)	11 (3.3)
Diarrhoea	3 (1.9)	3 (1.7)	6 (1.8)
Nausea	1 (0.6)	5 (2.8)	6 (1.8)
Vomiting	2 (1.3)	4 (2.3)	6 (1.8)
Upper gastrointestinal haemorrhage	4 (2.5)	1 (0.6)	5 (1.5)
Abdominal pain	2 (1.3)	2 (1.1)	4 (1.2)
Stomatitis	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
Investigations[a]	21 (13.4)	21 (11.9)	42 (12.6)
Electrocardiogram QT prolonged	17 (10.8)	16 (9.1)	33 (9.9)
Alanine aminotransferase increased	1 (0.6)	3 (1.7)	4 (1.2)
Blood bilirubin increased	0 (0.0)	4 (2.3)	4 (1.2)

表 2.7.6.15-19 3 名以上に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団、すべての被験者）: AC220-002 試験（2/2）

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Cohort 1 (N = 157) n (%)	Cohort 2 (N = 176) n (%)	Total (N = 333) n (%)
General disorders and administration site conditions[a]	20 (12.7)	17 (9.7)	37 (11.1)
Pyrexia	10 (6.4)	8 (4.5)	18 (5.4)
General physical health deterioration	2 (1.3)	4 (2.3)	6 (1.8)
Asthenia	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)
Fatigue	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
Nervous system disorders[a]	19 (12.1)	12 (6.8)	31 (9.3)
Haemorrhage intracranial	4 (2.5)	1 (0.6)	5 (1.5)
Cerebral haemorrhage	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)
Cerebrovascular accident	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (0.9)
Headache	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)
Cardiac disorders[a]	15 (9.6)	8 (4.5)	23 (6.9)
Atrial fibrillation	8 (5.1)	3 (1.7)	11 (3.3)
Cardiac arrest	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
Cardiac failure	3 (1.9)	0 (0.0)	3 (0.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders[a]	12 (7.6)	9 (5.1)	21 (6.3)
Epistaxis	1 (0.6)	3 (1.7)	4 (1.2)
Respiratory failure	2 (1.3)	2 (1.1)	4 (1.2)
Metabolism and nutrition disorders[a]	8 (5.1)	11 (6.3)	19 (5.7)
Dehydration	5 (3.2)	2 (1.1)	7 (2.1)
Decreased appetite	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders[a]	5 (3.2)	7 (4.0)	12 (3.6)
Renal and urinary disordersa	7 (4.5)	3 (1.7)	10 (3.0)
Renal failure	3 (1.9)	0 (0.0)	3 (0.9)
Renal failure acute	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)
Injury, poisoning and procedural complications[a]	8 (5.1)	1 (0.6)	9 (2.7)
Subdural haematoma	3 (1.9)	0 (0.0)	3 (0.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders[a]	2 (1.3)	6 (3.4)	8 (2.4)
Acute febrile neutrophilic dermatosis	1 (0.6)	3 (1.7)	4 (1.2)
Vascular disorders[a]	4 (2.5)	4 (2.3)	8 (2.4)
Haematoma	1 (0.6)	3 (1.7)	4 (1.2)
Hypotension	3 (1.9)	0 (0.0)	3 (0.9)
Hepatobiliary disorders[a]	4 (2.5)	2 (1.1)	6 (1.8)
Hyperbilirubinaemia	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
Psychiatric disorders[a]	4 (2.5)	2 (1.1)	6 (1.8)
Mental status changes	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 15.1. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, subjects are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.
a: Subjects can be counted in more than one category.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3）Table 86

表 2.7.6.15-20 全体で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象
（安全性解析対象集団、すべての被験者）: AC220-002 試験

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Cohort 1 (N = 157) n (%)	Cohort 2 (N = 176) n (%)	Total (N = 333) n (%)
Any Adverse Event Leading to Discontinuation	59 (37.6)	46 (26.1)	105 (31.5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	23 (14.6)	21 (11.9)	44 (13.2)
Acute myeloid leukaemia[b]	22 (14.0)	20 (11.4)	42 (12.6)
Infections and infestations	11 (7.0)	12 (6.8)	23 (6.9)
Pneumonia	4 (2.5)	1 (0.6)	5 (1.5)
Sepsis	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)
Septic shock	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Skin infection	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Blood and lymphatic system disorders	5 (3.2)	10 (5.7)	15 (4.5)
Febrile neutropenia	4 (2.5)	5 (2.8)	9 (2.7)
Bone marrow failure	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Neutropenia	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.6)
Pancytopenia	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.6)
Gastrointestinal disorders	9 (5.7)	3 (1.7)	12 (3.6)
Gastrointestinal haemorrhage	4 (2.5)	1 (0.6)	5 (1.5)
Diarrhoea	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)
Abdominal pain	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
General disorders and administration site conditions	5 (3.2)	7 (4.0)	12 (3.6)
General physical health deterioration	2 (1.3)	2 (1.1)	4 (1.2)
Asthenia	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
Fatigue	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Pyrexia	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.6)
Investigations	4 (2.5)	5 (2.8)	9 (2.7)
Electrocardiogram QT prolonged	3 (1.9)	3 (1.7)	6 (1.8)
Hepatobiliary disorders	4 (2.5)	1 (0.6)	5 (1.5)
Hyperbilirubinaemia	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)

AE = adverse event; AML = acute myeloid leukemia; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; QT = time between the start of the Q wave and the end of the T wave
Note: Adverse events are coded using MedDRA version 15.1. Subjects can be counted in more than one category.
a: For each system organ class and preferred term, subjects are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.
b: AML progressive disease (including the MedDRA verbatim terms of progressive disease, disease progression, and relapsed AML), which, although collected as an AE during this study and reported within the data output as an AE is not considered an AE for this subject population.
Subjects can be counted in more than one category.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3）Table 10.10

16. AC220-A-J102 試験

表 2.7.6.16-12 寛解導入療法における有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：AC220-A-J102 試験（1/2）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	20 mg/day (N = 4) n (%)	40 mg/day (N = 3) n (%)	Total (N = 7) n (%)
Subjects with TEAEs	4 (100.0%)	3 (100.0%)	7 (100.0%)
Infections and infestations	1 (25.0%)	3 (100.0%)	4 (57.1%)
Pneumonia	1 (25.0%)	1 (33.3%)	2 (28.6%)
Skin infection	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Staphylococcal bacteraemia	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Blood and lymphatic system disorders	4 (100.0%)	3 (100.0%)	7 (100.0%)
Febrile neutropenia	4 (100.0%)	3 (100.0%)	7 (100.0%)
Anaemia	2 (50.0%)	1 (33.3%)	3 (42.9%)
Leukopenia	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Neutropenia	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Thrombocytopenia	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Immune system disorders	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Hypersensitivity	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Metabolism and nutrition disorders	3 (75.0%)	2 (66.7%)	5 (71.4%)
Decreased appetite	3 (75.0%)	1 (33.3%)	4 (57.1%)
Hypoalbuminaemia	1 (25.0%)	1 (33.3%)	2 (28.6%)
Hypokalaemia	2 (50.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
Hypomagnesaemia	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Hyponatraemia	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Hypophosphataemia	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Hypouricaemia	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Tumour lysis syndrome	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Nervous system disorders	2 (50.0%)	1 (33.3%)	3 (42.9%)
Dysgeusia	2 (50.0%)	1 (33.3%)	3 (42.9%)
Dizziness	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Eye disorders	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Photophobia	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Cardiac disorders	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Palpitations	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Vascular disorders	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Hypotension	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Epistaxis	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Oropharyngeal pain	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Respiratory disorder	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Gastrointestinal disorders	3 (75.0%)	3 (100.0%)	6 (85.7%)
Abdominal pain upper	3 (75.0%)	1 (33.3%)	4 (57.1%)
Nausea	2 (50.0%)	2 (66.7%)	4 (57.1%)
Constipation	1 (25.0%)	2 (66.7%)	3 (42.9%)
Diarrhoea	1 (25.0%)	2 (66.7%)	3 (42.9%)
Stomatitis	2 (50.0%)	1 (33.3%)	3 (42.9%)
Cheilitis	1 (25.0%)	1 (33.3%)	2 (28.6%)
Vomiting	1 (25.0%)	1 (33.3%)	2 (28.6%)
Melaena	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Hepatobiliary disorders	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Hepatic function abnormal	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (100.0%)	3 (100.0%)	7 (100.0%)
Alopecia	3 (75.0%)	2 (66.7%)	5 (71.4%)
Rash	1 (25.0%)	2 (66.7%)	3 (42.9%)
Rash maculo-papular	1 (25.0%)	1 (33.3%)	2 (28.6%)
Dermatitis bullous	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Dry skin	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)

表 2.7.6.16-12 寛解導入療法における有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：AC220-A-J102 試験（2/2）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	20 mg/day (N = 4) n (%)	40 mg/day (N = 3) n (%)	Total (N = 7) n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (25.0%)	3 (100.0%)	4 (57.1%)
Arthralgia	0 (0.0%)	2 (66.7%)	2 (28.6%)
Musculoskeletal pain	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Myalgia	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Pain in extremity	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Renal and urinary disorders	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Haematuria	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Proteinuria	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Urinary tract pain	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Reproductive system and breast disorders	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Menorrhagia	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Oedema peripheral	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Pyrexia	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Investigations	4 (100.0%)	3 (100.0%)	7 (100.0%)
Gamma-glutamyltransferase increased	3 (75.0%)	1 (33.3%)	4 (57.1%)
Alanine aminotransferase increased	2 (50.0%)	1 (33.3%)	3 (42.9%)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (25.0%)	1 (33.3%)	2 (28.6%)
Electrocardiogram QT prolonged	0 (0.0%)	2 (66.7%)	2 (28.6%)
Platelet count decreased	1 (25.0%)	1 (33.3%)	2 (28.6%)
Weight decreased	1 (25.0%)	1 (33.3%)	2 (28.6%)
White blood cell count decreased	1 (25.0%)	1 (33.3%)	2 (28.6%)
Aspartate aminotransferase	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Blood bilirubin increased	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Blood lactate dehydrogenase increased	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Blood pressure decreased	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Lipase increased	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event that occurs after the first administration, or that worsens relative to the pre-treatment state.
SOC and PT are coded using MedDRA Version 20.1.
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-1）Table 10.4

表 2.7.6.16-13 地固め療法における有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：AC220-A-J102 試験（1/2）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	20 mg/day (N = 2) n (%)	40 mg/day (N = 1) n (%)	Total (N = 3) n (%)
Subjects with TEAEs	2 (100.0%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)
Infections and infestations	1 (50.0%)	1 (100.0%)	2 (66.7%)
Lung infection	0 (0.0%)	1 (100.0%)	1 (33.3%)
Skin infection	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)
Upper respiratory tract infection	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)
Blood and lymphatic system disorders	2 (100.0%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)
Febrile neutropenia	2 (100.0%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)
Nervous system disorders	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)
Dysgeusia	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)
Gastrointestinal disorders	2 (100.0%)	0 (0.0%)	2 (66.7%)
Diarrhoea	2 (100.0%)	0 (0.0%)	2 (66.7%)
Nausea	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)
Stomatitis	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)

表 2.7.6.16-13 地固め療法における有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：AC220-A-J102 試験（2/2）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	20 mg/day (N = 2) n (%)	40 mg/day (N = 1) n (%)	Total (N = 3) n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (50.0%)	1 (100.0%)	2 (66.7%)
Rash	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)
Rash maculo-papular	0 (0.0%)	1 (100.0%)	1 (33.3%)
General disorders and administration site conditions	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)
Oedema peripheral	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)
Investigations	2 (100.0%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)
Platelet count decreased	1 (50.0%)	1 (100.0%)	2 (66.7%)
White blood cell count decreased	1 (50.0%)	1 (100.0%)	2 (66.7%)
Alanine aminotransferase increased	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)
Electrocardiogram QT prolonged	0 (0.0%)	1 (100.0%)	1 (33.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0%)	1 (100.0%)	1 (33.3%)
Contusion	0 (0.0%)	1 (100.0%)	1 (33.3%)
Fall	0 (0.0%)	1 (100.0%)	1 (33.3%)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event that occurs after the first administration, or that worsens relative to the pre-treatment state.
SOC and PT are coded using MedDRA Version 20.1.
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-1）Table 10.5

表 2.7.6.16-14 寛解導入療法における副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：AC220-A-J102 試験（1/2）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	20 mg/day (N = 4) n (%)	40 mg/day (N = 3) n (%)	Total (N = 7) n (%)
Subjects with drug-related TEAEs	4 (100.0%)	3 (100.0%)	7 (100.0%)
Infections and infestations	0 (0.0%)	2 (66.7%)	2 (28.6%)
Skin infection	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Staphylococcal bacteraemia	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Blood and lymphatic system disorders	2 (50.0%)	2 (66.7%)	4 (57.1%)
Febrile neutropenia	1 (25.0%)	2 (66.7%)	3 (42.9%)
Anaemia	2 (50.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
Leukopenia	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Neutropenia	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Thrombocytopenia	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Metabolism and nutrition disorders	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Hypoalbuminaemia	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Hypokalaemia	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Hypomagnesaemia	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Hypophosphataemia	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Nervous system disorders	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Dysgeusia	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Vascular disorders	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Hypotension	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Gastrointestinal disorders	3 (75.0%)	0 (0.0%)	3 (42.9%)
Abdominal pain upper	2 (50.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
Stomatitis	2 (50.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
Diarrhoea	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Nausea	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (50.0%)	1 (33.3%)	3 (42.9%)
Alopecia	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Rash	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Rash maculo-papular	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)

表 2.7.6.16-14 寛解導入療法における副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：AC220-A-J102 試験（2/2）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	20 mg/day (N = 4) n (%)	40 mg/day (N = 3) n (%)	Total (N = 7) n (%)
Renal and urinary disorders	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Haematuria	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Proteinuria	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Investigations	4 (100.0%)	3 (100.0%)	7 (100.0%)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (50.0%)	1 (33.3%)	3 (42.9%)
Alanine aminotransferase increased	1 (25.0%)	1 (33.3%)	2 (28.6%)
Electrocardiogram QT prolonged	0 (0.0%)	2 (66.7%)	2 (28.6%)
Platelet count decreased	1 (25.0%)	1 (33.3%)	2 (28.6%)
White blood cell count decreased	1 (25.0%)	1 (33.3%)	2 (28.6%)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Blood alkaline phosphatase increased	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Blood bilirubin increased	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Blood lactate dehydrogenase increased	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event that occurs after the first administration, or that worsens relative to the pre-treatment state.
SOC and PT are coded using MedDRA Version 20.1.
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-1）Table 10.8

表 2.7.6.16-15 地固め療法における副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：AC220-A-J102 試験

System Organ Class Preferred Term, n (%)	20 mg/day (N = 2) n (%)	40 mg/day (N = 1) n (%)	Total (N = 3) n (%)
Subjects with drug-related TEAEs	2 (100.0%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)
Infections and infestations	1 (50.0%)	1 (100.0%)	2 (66.7%)
Lung infection	0 (0.0%)	1 (100.0%)	1 (33.3%)
Skin infection	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)
Blood and lymphatic system disorders	2 (100.0%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)
Febrile neutropenia	2 (100.0%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)
Nervous system disorders	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)
Dysgeusia	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)
Gastrointestinal disorders	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)
Diarrhoea	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)
Nausea	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)
Stomatitis	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (50.0%)	1 (100.0%)	2 (66.7%)
Rash	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)
Rash maculo-papular	0 (0.0%)	1 (100.0%)	1 (33.3%)
General disorders and administration site conditions	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)
Oedema peripheral	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)
Investigations	2 (100.0%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)
Platelet count decreased	1 (50.0%)	1 (100.0%)	2 (66.7%)
White blood cell count decreased	1 (50.0%)	1 (100.0%)	2 (66.7%)
Alanine aminotransferase increased	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)
Electrocardiogram QT prolonged	0 (0.0%)	1 (100.0%)	1 (33.3%)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event that occurs after the first administration, or that worsens relative to the pre-treatment state.
SOC and PT are coded using MedDRA Version 20.1.
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-1）Table 10.9

17. 2689-CL-0005 試験

表 2.7.6.17-18 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: 2689-CL-0005 試験（1/6）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 60 mg/7-Day (N = 6) n (%)	Quizartinib 60 mg/14-Day (N = 7) n (%)	Quizartinib 40 mg/14-Day (N = 6) n (%)	Overall (N = 19) n (%)
Overall	6 (100%)	7 (100%)	6 (100%)	19 (100%)
Blood and lymphatic system disorders	6 (100%)	5 (71.4%)	3 (50.0%)	14 (73.7%)
Neutropenia	5 (83.3%)	3 (42.9%)	2 (33.3%)	10 (52.6%)
Febrile neutropenia	3 (50.0%)	3 (42.9%)	3 (50.0%)	9 (47.4%)
Anaemia	3 (50.0%)	2 (28.6%)	1 (16.7%)	6 (31.6%)
Thrombocytopenia	4 (66.7%)	1 (14.3%)	1 (16.7%)	6 (31.6%)
Leukopenia	1 (16.7%)	1 (14.3%)	1 (16.7%)	3 (15.8%)
Lymphopenia	1 (16.7%)	1 (14.3%)	0	2 (10.5%)
Coagulopathy	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Leukocytosis	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Lymphadenopathy	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Cardiac disorders	1 (16.7%)	2 (28.6%)	1 (16.7%)	4 (21.1%)
Atrial fibrillation	1 (16.7%)	1 (14.3%)	0	2 (10.5%)
Sinus bradycardia	1 (16.7%)	1 (14.3%)	0	2 (10.5%)
Cardiac arrest	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Cardiac tamponade	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Pericardial effusion	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Pericarditis	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Sinus tachycardia	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Supraventricular tachycardia	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Tachycardia	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Ear and labyrinth disorders	0	2 (28.6%)	0	2 (10.5%)
Auricular perichondritis	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Ear congestion	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Eye disorders	5 (83.3%)	2 (28.6%)	0	7 (36.8%)
Blepharitis	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Dry eye	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Eye haemorrhage	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Eye pruritus	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Eyelid bleeding	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Orbital oedema	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Retinal haemorrhage	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Retinal vascular disorder	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Vision blurred	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Gastrointestinal disorders	6 (100%)	6 (85.7%)	6 (100%)	18 (94.7%)
Nausea	5 (83.3%)	6 (85.7%)	4 (66.7%)	15 (78.9%)
Diarrhoea	3 (50.0%)	4 (57.1%)	5 (83.3%)	12 (63.2%)
Constipation	3 (50.0%)	5 (71.4%)	3 (50.0%)	11 (57.9%)
Vomiting	4 (66.7%)	3 (42.9%)	2 (33.3%)	9 (47.4%)
Haemorrhoids	2 (33.3%)	1 (14.3%)	3 (50.0%)	6 (31.6%)
Abdominal pain	2 (33.3%)	1 (14.3%)	2 (33.3%)	5 (26.3%)
Dyspepsia	2 (33.3%)	2 (28.6%)	1 (16.7%)	5 (26.3%)

表 2.7.6.17-18 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: 2689-CL-0005 試験（2/6）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 60 mg/7-Day (N = 6) n (%)	Quizartinib 60 mg/14-Day (N = 7) n (%)	Quizartinib 40 mg/14-Day (N = 6) n (%)	Overall (N = 19) n (%)
Gastrointestinal disorders (Cont'd)				
Abdominal pain upper	0	1 (14.3%)	2 (33.3%)	3 (15.8%)
Gastrooesophageal reflux disease	2 (33.3%)	1 (14.3%)	0	3 (15.8%)
Oesophagitis	2 (33.3%)	1 (14.3%)	0	3 (15.8%)
Dysphagia	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	2 (10.5%)
Flatulence	1 (16.7%)	1 (14.3%)	0	2 (10.5%)
Stomatitis	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	2 (10.5%)
Abdominal distension	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Ascites	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Dry mouth	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Epigastric discomfort	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Faeces discoloured	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Gastric haemorrhage	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Gingival pain	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Haematemesis	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Haemorrhoidal haemorrhage	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Oral disorder	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Rectal haemorrhage	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Retching	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Small intestinal obstruction	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Tooth impacted	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
General disorders and administration site conditions	5 (83.3%)	6 (85.7%)	4 (66.7%)	15 (78.9%)
Fatigue	2 (33.3%)	3 (42.9%)	2 (33.3%)	7 (36.8%)
Pyrexia	3 (50.0%)	2 (28.6%)	2 (33.3%)	7 (36.8%)
Mucosal inflammation	2 (33.3%)	2 (28.6%)	0	4 (21.1%)
Oedema peripheral	2 (33.3%)	0	2 (33.3%)	4 (21.1%)
Chills	2 (33.3%)	1 (14.3%)	0	3 (15.8%)
Pain	2 (33.3%)	1 (14.3%)	0	3 (15.8%)
Asthenia	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Catheter site pain	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Chest pain	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Face oedema	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Gait disturbance	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Mucosal haemorrhage	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Nodule	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Non-cardiac chest pain	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Oedema	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Hepatobiliary disorders	1 (16.7%)	1 (14.3%)	0	2 (10.5%)
Gallbladder oedema	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Hyperbilirubinaemia	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Immune system disorders	2 (33.3%)	1 (14.3%)	0	3 (15.8%)
Drug hypersensitivity	1 (16.7%)	1 (14.3%)	0	2 (10.5%)
Graft versus host disease	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)

表 2.7.6.17-18 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: 2689-CL-0005 試験（3/6）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 60 mg/7-Day (N = 6) n (%)	Quizartinib 60 mg/14-Day (N = 7) n (%)	Quizartinib 40 mg/14-Day (N = 6) n (%)	Overall (N = 19) n (%)
Infections and infestations	6 (100%)	4 (57.1%)	3 (50.0%)	13 (68.4%)
Folliculitis	0	2 (28.6%)	1 (16.7%)	3 (15.8%)
Appendicitis	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Bacteraemia	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Bronchopulmonary aspergillosis	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Candidiasis	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Cellulitis	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Clostridium difficile colitis	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Conjunctivitis bacterial	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Device related infection	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Enterococcal bacteraemia	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Escherichia bacteraemia	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
External ear cellulitis	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Hepatic infection	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Hepatic infection fungal	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Influenza	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Pneumonia bacterial	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Pseudomonal bacteraemia	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Pseudomonas infection	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Rhinitis	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Sinusitis	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Streptococcal bacteraemia	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Subcutaneous abscess	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Upper respiratory tract infection	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Urinary tract infection	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (33.3%)	4 (21.1%)
Hepatic haematoma	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Periorbital haematoma	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Procedural pain	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Vulvovaginal injury	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Investigations	2 (33.3%)	4 (57.1%)	2 (33.3%)	8 (42.1%)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (16.7%)	1 (14.3%)	1 (16.7%)	3 (15.8%)
International normalised ratio increased	0	2 (28.6%)	1 (16.7%)	3 (15.8%)
Alanine aminotransferase increased	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	2 (10.5%)
Electrocardiogram QT prolonged	0	1 (14.3%)	1 (16.7%)	2 (10.5%)
Activated partial thromboplastin time prolonged	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Aspartate aminotransferase increased	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Blood creatinine increased	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Lipase increased	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)

表 2.7.6.17-18 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: 2689-CL-0005 試験（4/6）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 60 mg/7-Day (N = 6) n (%)	Quizartinib 60 mg/14-Day (N = 7) n (%)	Quizartinib 40 mg/14-Day (N = 6) n (%)	Overall (N = 19) n (%)
Investigations (Cont'd)				
Lymphocyte count decreased	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Platelet count decreased	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Transaminases increased	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Urine output decreased	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Weight increased	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Metabolism and nutrition disorders	6 (100%)	6 (85.7%)	4 (66.7%)	16 (84.2%)
Hypokalaemia	4 (66.7%)	4 (57.1%)	2 (33.3%)	10 (52.6%)
Hypomagnesaemia	3 (50.0%)	5 (71.4%)	2 (33.3%)	10 (52.6%)
Hypophosphataemia	4 (66.7%)	3 (42.9%)	0	7 (36.8%)
Hypocalcaemia	3 (50.0%)	1 (14.3%)	2 (33.3%)	6 (31.6%)
Hypoalbuminaemia	1 (16.7%)	2 (28.6%)	1 (16.7%)	4 (21.1%)
Hyperphosphataemia	2 (33.3%)	1 (14.3%)	0	3 (15.8%)
Decreased appetite	2 (33.3%)	0	0	2 (10.5%)
Hyperglycaemia	1 (16.7%)	1 (14.3%)	0	2 (10.5%)
Hyponatraemia	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	2 (10.5%)
Diabetes mellitus	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Fluid overload	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Gout	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Hyperkalaemia	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Hyperphosphatasaemia	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (66.7%)	2 (28.6%)	2 (33.3%)	8 (42.1%)
Arthralgia	2 (33.3%)	1 (14.3%)	0	3 (15.8%)
Back pain	1 (16.7%)	1 (14.3%)	0	2 (10.5%)
Bone pain	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	2 (10.5%)
Flank pain	0	0	2 (33.3%)	2 (10.5%)
Pain in extremity	0	0	2 (33.3%)	2 (10.5%)
Joint swelling	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Muscle spasms	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Muscular weakness	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Musculoskeletal pain	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Blepharal papilloma	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Seborrhoeic keratosis	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Nervous system disorders	4 (66.7%)	5 (71.4%)	3 (50.0%)	12 (63.2%)
Headache	2 (33.3%)	3 (42.9%)	2 (33.3%)	7 (36.8%)
Dizziness	0	1 (14.3%)	1 (16.7%)	2 (10.5%)
Dysgeusia	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	2 (10.5%)
Sinus headache	1 (16.7%)	1 (14.3%)	0	2 (10.5%)
Cerebrovascular accident	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Convulsion	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)

表 2.7.6.17-18 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: 2689-CL-0005 試験（5/6）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 60 mg/7-Day (N = 6) n (%)	Quizartinib 60 mg/14-Day (N = 7) n (%)	Quizartinib 40 mg/14-Day (N = 6) n (%)	Overall (N = 19) n (%)
Nervous system disorders (Cont'd)				
Depressed level of consciousness	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Haemorrhage intracranial	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Neuropathy peripheral	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Presyncope	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Psychiatric disorders	5 (83.3%)	3 (42.9%)	3 (50.0%)	11 (57.9%)
Anxiety	2 (33.3%)	3 (42.9%)	1 (16.7%)	6 (31.6%)
Insomnia	1 (16.7%)	0	2 (33.3%)	3 (15.8%)
Adjustment disorder	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Agitation	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Depression	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Mental status changes	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Renal and urinary disorders	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	2 (10.5%)
Nocturia	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Renal failure acute	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Reproductive system and breast disorders	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Vaginal haemorrhage	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (83.3%)	5 (71.4%)	3 (50.0%)	13 (68.4%)
Dyspnoea	2 (33.3%)	3 (42.9%)	0	5 (26.3%)
Cough	1 (16.7%)	1 (14.3%)	1 (16.7%)	3 (15.8%)
Epistaxis	2 (33.3%)	1 (14.3%)	0	3 (15.8%)
Hiccups	1 (16.7%)	1 (14.3%)	0	2 (10.5%)
Nasal congestion	0	1 (14.3%)	1 (16.7%)	2 (10.5%)
Oropharyngeal pain	0	1 (14.3%)	1 (16.7%)	2 (10.5%)
Pleural effusion	0	2 (28.6%)	0	2 (10.5%)
Pulmonary oedema	1 (16.7%)	1 (14.3%)	0	2 (10.5%)
Acute respiratory distress syndrome	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Acute respiratory failure	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Hypoxia	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Nasal oedema	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Pleuritic pain	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Productive cough	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Rhinalgia	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Sinus disorder	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (100%)	6 (85.7%)	6 (100%)	18 (94.7%)
Rash	2 (33.3%)	2 (28.6%)	3 (50.0%)	7 (36.8%)
Drug eruption	1 (16.7%)	4 (57.1%)	0	5 (26.3%)
Dry skin	2 (33.3%)	1 (14.3%)	0	3 (15.8%)
Rash macular	1 (16.7%)	1 (14.3%)	1 (16.7%)	3 (15.8%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (16.7%)	1 (14.3%)	0	2 (10.5%)

表 2.7.6.17-18 有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）: 2689-CL-0005 試験（6/6）

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 60 mg/7-Day (N = 6) n (%)	Quizartinib 60 mg/14-Day (N = 7) n (%)	Quizartinib 40 mg/14-Day (N = 6) n (%)	Overall (N = 19) n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders (Cont'd)				
Pruritus	0	1 (14.3%)	1 (16.7%)	2 (10.5%)
Rash maculo-papular	2 (33.3%)	0	0	2 (10.5%)
Acne	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Alopecia	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Dermatitis	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Eczema	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Erythema	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Rash erythematous	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Urticaria	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Vascular disorders	5 (83.3%)	3 (42.9%)	3 (50.0%)	11 (57.9%)
Hypotension	2 (33.3%)	2 (28.6%)	3 (50.0%)	7 (36.8%)
Hypertension	4 (66.7%)	1 (14.3%)	0	5 (26.3%)

Note: 60 mg 7 day was considered DL1, 60 mg 14 day was considered DL2, and 40 mg 14 day was considered DL-1.
MedDRA version 14.1 was used to categorize the adverse events in this study. Subjects may have more than one TEAE per system organ class or preferred term.
Subjects are counted once per system organ class and preferred term.
Denominators for the percentages are the number of subjects in each treatment group.
Summary includes TEAEs with onset date ≥ Day 1.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2）Table 14.3.1.2

表 2.7.6.17-19 比較的よく見られた有害事象（いずれかのコホートで 20%以上）（安全性解析対象集団）：2689-CL-0005 試験

Preferred Term	Quizartinib 60 mg/7-Day (N = 6) n (%)	Quizartinib 60 mg/14-Day (N = 7)[a] n (%)	Quizartinib 40 mg/14-Day (N = 6) n (%)	Overall (N = 19) n (%)
Nausea	5 (83.3%)	6 (85.7%)	4 (66.7%)	15 (78.9%)
Diarrhoea	3 (50.0%)	4 (57.1%)	5 (83.3%)	12 (63.2%)
Constipation	3 (50.0%)	5 (71.4%)	3 (50.0%)	11 (57.9%)
Hypokalaemia	4 (66.7%)	4 (57.1%)	2 (33.3%)	10 (52.6%)
Hypomagnesaemia	3 (50.0%)	5 (71.4%)	2 (33.3%)	10 (52.6%)
Neutropenia	5 (83.3%)	3 (42.9%)	2 (33.3%)	10 (52.6%)
Febrile neutropenia	3 (50.0%)	3 (42.9%)	3 (50.0%)	9 (47.4%)
Vomiting	4 (66.7%)	3 (42.9%)	2 (33.3%)	9 (47.4%)
Fatigue	2 (33.3%)	3 (42.9%)	2 (33.3%)	7 (36.8%)
Headache	2 (33.3%)	3 (42.9%)	2 (33.3%)	7 (36.8%)
Hypophosphataemia	4 (66.7%)	3 (42.9%)	0	7 (36.8%)
Hypotension	2 (33.3%)	2 (28.6%)	3 (50.0%)	7 (36.8%)
Pyrexia	3 (50.0%)	2 (28.6%)	2 (33.3%)	7 (36.8%)
Rash	2 (33.3%)	2 (28.6%)	3 (50.0%)	7 (36.8%)
Anaemia	3 (50.0%)	2 (28.6%)	1 (16.7%)	6 (31.6%)
Anxiety	2 (33.3%)	3 (42.9%)	1 (16.7%)	6 (31.6%)
Haemorrhoids	2 (33.3%)	1 (14.3%)	3 (50.0%)	6 (31.6%)
Hypocalcaemia	3 (50.0%)	1 (14.3%)	2 (33.3%)	6 (31.6%)
Thrombocytopenia	4 (66.7%)	1 (14.3%)	1 (16.7%)	6 (31.6%)
Abdominal pain	2 (33.3%)	1 (14.3%)	2 (33.3%)	5 (26.3%)
Drug eruption	1 (16.7%)	4 (57.1%)	0	5 (26.3%)
Dyspepsia	2 (33.3%)	2 (28.6%)	1 (16.7%)	5 (26.3%)
Dyspnoea	2 (33.3%)	3 (42.9%)	0	5 (26.3%)
Hypertension	4 (66.7%)	1 (14.3%)	0	5 (26.3%)
Hypoalbuminaemia	1 (16.7%)	2 (28.6%)	1 (16.7%)	4 (21.1%)
Mucosal inflammation	2 (33.3%)	2 (28.6%)	0	4 (21.1%)
Oedema peripheral	2 (33.3%)	0	2 (33.3%)	4 (21.1%)

a: Subject 0091-1[redacted] in the 60 mg/14-Day dose cohort discontinued on Day 3 before receiving quizartinib.
Note: AE summary includes TEAEs with onset date ≥ Day 1.
MedDRA version 14.1 was used to categorize the adverse events in this study.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2）Table 6.3

表 2.7.6.17-20 Grade 3 以上の有害事象（安全性解析対象集団）: 2689-CL-0005 試験

	Maximum CTCAE Grade[a]			
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Overall (N = 19)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Overall	5 (26.3%)	9 (47.4%)	1 (5.3%)	15 (78.9%)
Febrile neutropenia	9 (47.4%)	0	0	9 (47.4%)
Neutropenia	0	8 (42.1%)	0	8 (42.1%)
Thrombocytopenia	0	6 (31.6%)	0	6 (31.6%)
Anaemia	5 (26.3%)	0	0	5 (26.3%)
Hypophosphataemia	4 (21.1%)	0	0	4 (21.1%)
Leukopenia	0	3 (15.8%)	0	3 (15.8%)
Nausea	2 (10.5%)	0	0	2 (10.5%)
Oesophagitis	2 (10.5%)	0	0	2 (10.5%)
Drug eruption	2 (10.5%)	0	0	2 (10.5%)
Decreased appetite	2 (33.3%)	0	0	2 (33.3%)
Hypotension	2 (10.5%)	0	0	2 (10.5%)

AE = adverse event; CTCAE = common terminology criteria for adverse events.
a: CTCAE grade: 3 = severe; 4 = life threatening; 5 = death.
Note: At the preferred term level, subjects reporting more than 1 AE are counted only once using the highest severity.
MedDRA version 14.1 was used to categorize the adverse events in this study.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2）Table 6.4

表 2.7.6.17-21 副作用の発現被験者数(%)(安全性解析対象集団): 2689-CL-0005 試験(1/3)

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 60 mg/7-Day (N = 6) n (%)	Quizartinib 60 mg/14-Day (N = 7) n (%)	Quizartinib 40 mg/14-Day (N = 6) n (%)	Overall (N = 19) n (%)
Overall	6 (100%)	4 (57.1%)	5 (83.3%)	15 (78.9%)
Blood and lymphatic system disorders	3 (50.0%)	3 (42.9%)	1 (16.7%)	7 (36.8%)
Anaemia	2 (33.3%)	2 (28.6%)	1 (16.7%)	5 (26.3%)
Febrile neutropenia	2 (33.3%)	2 (28.6%)	1 (16.7%)	5 (26.3%)
Neutropenia	2 (33.3%)	1 (14.3%)	1 (16.7%)	4 (21.1%)
Thrombocytopenia	2 (33.3%)	1 (14.3%)	1 (16.7%)	4 (21.1%)
Leukopenia	1 (16.7%)	1 (14.3%)	1 (16.7%)	3 (15.8%)
Lymphopenia	1 (16.7%)	1 (14.3%)	0	2 (10.5%)
Coagulopathy	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Lymphadenopathy	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Cardiac disorders	1 (16.7%)	2 (28.6%)	1 (16.7%)	4 (21.1%)
Sinus bradycardia	1 (16.7%)	1 (14.3%)	0	2 (10.5%)
Cardiac tamponade	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Pericarditis	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Tachycardia	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Ear and labyrinth disorders	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Auricular perichondritis	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Eye disorders	2 (33.3%)	0	0	2 (10.5%)
Eye haemorrhage	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Retinal vascular disorder	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Vision blurred	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Gastrointestinal disorders	6 (100%)	4 (57.1%)	5 (83.3%)	15 (78.9%)
Nausea	4 (66.7%)	3 (42.9%)	2 (33.3%)	9 (47.4%)
Diarrhoea	1 (16.7%)	2 (28.6%)	3 (50.0%)	6 (31.6%)
Constipation	1 (16.7%)	1 (14.3%)	1 (16.7%)	3 (15.8%)
Abdominal pain	0	1 (14.3%)	1 (16.7%)	2 (10.5%)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (16.7%)	1 (14.3%)	0	2 (10.5%)
Stomatitis	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	2 (10.5%)
Vomiting	1 (16.7%)	1 (14.3%)	0	2 (10.5%)
Abdominal distension	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Abdominal pain upper	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Ascites	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Dry mouth	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Dyspepsia	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Haematemesis	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
General disorders and administration site conditions	4 (66.7%)	3 (42.9%)	2 (33.3%)	9 (47.4%)
Fatigue	1 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (33.3%)	4 (21.1%)
Pyrexia	2 (33.3%)	0	2 (33.3%)	4 (21.1%)
Mucosal inflammation	1 (16.7%)	2 (28.6%)	0	3 (15.8%)
Chills	2 (33.3%)	0	0	2 (10.5%)
Asthenia	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Mucosal haemorrhage	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Pain	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)

表 2.7.6.17-21 副作用の発現被験者数(%)(安全性解析対象集団): 2689-CL-0005 試験(2/3)

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 60 mg/7-Day (N = 6) n (%)	Quizartinib 60 mg/14-Day (N = 7) n (%)	Quizartinib 40 mg/14-Day (N = 6) n (%)	Overall (N = 19) n (%)
Hepatobiliary disorders	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Hyperbilirubinaemia	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Infections and infestations	2 (33.3%)	2 (28.6%)	1 (16.7%)	5 (26.3%)
Cellulitis	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Escherichia bacteraemia	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
External ear cellulitis	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Folliculitis	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Hepatic infection	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Pneumonia bacterial	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Investigations	2 (33.3%)	2 (28.6%)	1 (16.7%)	5 (26.3%)
International normalised ratio increased	0	2 (28.6%)	1 (16.7%)	3 (15.8%)
Alanine aminotransferase increased	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	2 (10.5%)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	2 (10.5%)
Activated partial thromboplastin time prolonged	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Aspartate aminotransferase increased	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Electrocardiogram QT prolonged	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Lymphocyte count decreased	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Platelet count decreased	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Metabolism and nutrition disorders	2 (33.3%)	2 (28.6%)	2 (33.3%)	6 (31.6%)
Hypocalcaemia	0	1 (14.3%)	2 (33.3%)	3 (15.8%)
Hypomagnesaemia	1 (16.7%)	2 (28.6%)	0	3 (15.8%)
Hypokalaemia	0	1 (14.3%)	1 (16.7%)	2 (10.5%)
Hyponatraemia	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	2 (10.5%)
Decreased appetite	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Hypoalbuminaemia	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Hypophosphataemia	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (33.3%)	1 (14.3%)	0	3 (15.8%)
Arthralgia	1 (16.7%)	1 (14.3%)	0	2 (10.5%)
Muscle spasms	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Nervous system disorders	3 (50.0%)	1 (14.3%)	2 (33.3%)	6 (31.6%)
Dysgeusia	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	2 (10.5%)
Dizziness	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Headache	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Neuropathy peripheral	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Sinus headache	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Psychiatric disorders	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Anxiety	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)

表 2.7.6.17-21 副作用の発現被験者数(%)(安全性解析対象集団): 2689-CL-0005 試験(3/3)

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 60 mg/7-Day (N = 6) n (%)	Quizartinib 60 mg/14-Day (N = 7) n (%)	Quizartinib 40 mg/14-Day (N = 6) n (%)	Overall (N = 19) n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (33.3%)	3 (42.9%)	1 (16.7%)	6 (31.6%)
Dyspnoea	0	3 (42.9%)	0	3 (15.8%)
Cough	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Epistaxis	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Hiccups	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Pleural effusion	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Pulmonary oedema	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (50.0%)	3 (42.9%)	4 (66.7%)	10 (52.6%)
Drug eruption	0	3 (42.9%)	0	3 (15.8%)
Rash	1 (16.7%)	0	2 (33.3%)	3 (15.8%)
Dry skin	1 (16.7%)	1 (14.3%)	0	2 (10.5%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (16.7%)	1 (14.3%)	0	2 (10.5%)
Rash macular	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	2 (10.5%)
Rash maculo-papular	2 (33.3%)	0	0	2 (10.5%)
Alopecia	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Dermatitis	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Urticaria	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Vascular disorders	1 (16.7%)	1 (14.3%)	1 (16.7%)	3 (15.8%)
Hypotension	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	2 (10.5%)
Hypertension	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)

Note: 60 mg 7 day was considered DL1, 60 mg 14 day was considered DL2, and 40 mg 14 day was considered DL-1.
MedDRA version 14.1 was used to categorize the adverse events in this study. Subjects may have more than one TEAE per system organ class or preferred term.
Subjects are counted once per system organ class and preferred term.
Denominators for the percentages are the number of subjects in each treatment group.
Summary includes TEAEs with onset date ≥ Day 1.
Note: Related AEs have a relationship of possible or probable, as assessed by the investigator, or relationship is missing.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2）Table 14.3.1.3

表 2.7.6.17-22 比較的よく見られた副作用（いずれかのコホートで 20%以上）
（安全性解析対象集団）：2689-CL-0005 試験

Preferred Term	Quizartinib 60 mg/7-Day (N = 6) n (%)	Quizartinib 60 mg/14-Day (N = 7)[a] n (%)	Quizartinib 40 mg/14-Day (N = 6) n (%)	Overall (N = 19) n (%)
Overall	6 (100.0%)	4 (57.1%)	5 (83.3%)	15 (78.9%)
Nausea	4 (66.7%)	3 (42.9%)	2 (33.3%)	9 (47.4%)
Diarrhoea	1 (16.7%)	2 (28.6%)	3 (50.0%)	6 (31.6%)
Anaemia	2 (33.3%)	2 (28.6%)	1 (16.7%)	5 (26.3%)
Febrile neutropenia	2 (33.3%)	2 (28.6%)	1 (16.7%)	5 (26.3%)
Neutropenia	2 (33.3%)	1 (14.3%)	1 (16.7%)	4 (21.1%)
Thrombocytopenia	2 (33.3%)	1 (14.3%)	1 (16.7%)	4 (21.1%)
Fatigue	1 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (33.3%)	4 (21.1%)
Pyrexia	2 (33.3%)	0	2 (33.3%)	4 (21.1%)

a: Subject 0091-1[redacted] in the 60 mg/14-Day dose cohort discontinued on Day 3 before receiving quizartinib.
Note: At each level of summation (overall, system organ class, preferred term), subjects reporting more than 1 adverse event are counted only once using the closest relationship to study treatment.
Note: Related includes all events reported as 'Possible', 'Probable', or of 'Definite' relationship to study treatment. Not Related includes all events reported as 'Not Related' relationship to study treatment.
MedDRA version 14.1 was used to categorize the adverse events in this study.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2）Table 6.5

表 2.7.6.17-23 重篤な有害事象の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：
2689-CL-0005 試験

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 60 mg/7-Day (N = 6) n (%)	Quizartinib 60 mg/14-Day (N = 7) n (%)	Quizartinib 40 mg/14-Day (N = 6) n (%)	Overall (N = 19) n (%)
Overall	4 (66.7%)	4 (57.1%)	4 (66.7%)	12 (63.2%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (33.3%)	4 (21.1%)
Febrile neutropenia	1 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (33.3%)	4 (21.1%)
Cardiac disorders	0	1 (14.3%)	1 (16.7%)	2 (10.5%)
Cardiac arrest	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Pericardial effusion	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Pericarditis	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Gastrointestinal disorders	1 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (33.3%)	4 (21.1%)
Dysphagia	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Gastric haemorrhage	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Nausea	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Small intestinal obstruction	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
General disorders and administration site conditions	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Mucosal inflammation	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Infections and infestations	2 (33.3%)	2 (28.6%)	2 (33.3%)	6 (31.6%)
Bacteraemia	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Bronchopulmonary aspergillosis	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Conjunctivitis bacterial	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Device related infection	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Hepatic infection	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Hepatic infection fungal	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Streptococcal bacteraemia	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Urinary tract infection	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Metabolism and nutrition disorders	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Gout	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Nervous system disorders	1 (16.7%)	1 (14.3%)	0	2 (10.5%)
Cerebrovascular accident	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Convulsion	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Depressed level of consciousness	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Haemorrhage intracranial	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Renal and urinary disorders	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Renal failure acute	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (16.7%)	1 (14.3%)	1 (16.7%)	3 (15.8%)
Acute respiratory distress syndrome	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Acute respiratory failure	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)
Oropharyngeal pain	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Pleural effusion	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)

Note: 60 mg 7 day was considered DL1, 60 mg 14 day was considered DL2, and 40 mg 14 day was considered DL-1.
MedDRA version 14.1 was used to categorize the adverse events in this study. Subjects may have more than one TEAE per system organ class or preferred term.
Subjects are counted once per system organ class and preferred term.
Denominators for the percentages are the number of subjects in each treatment group.
Summary includes TEAEs with onset date ≥ Day 1.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2）Table 14.3.1.6

表 2.7.6.17-24 重篤な副作用の発現被験者数（%）（安全性解析対象集団）：

2689-CL-0005 試験

System Organ Class Preferred Term	Quizartinib 60 mg/7-Day (N = 6) n (%)	Quizartinib 60 mg/14-Day (N = 7) n (%)	Quizartinib 40 mg/14-Day (N = 6) n (%)	Overall (N = 19) n (%)
Overall	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	3 (15.8%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Febrile neutropenia	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Cardiac disorders	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Pericarditis	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Gastrointestinal disorders	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Nausea	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
Infections and infestations	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)
Hepatic infection	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)

Note: 60 mg 7 day was considered DL1, 60 mg 14 day was considered DL2, and 40 mg 14 day was considered DL-1.
MedDRA version 14.1 was used to categorize the adverse events in this study. Subjects may have more than one TEAE per system organ class or preferred term.
Subjects are counted once per system organ class and preferred term.
Denominators for the percentages are the number of subjects in each treatment group.
Summary includes TEAEs with onset date ≥ Day 1.
Note: Related AEs have a relationship of possible or probable, as assessed by the investigator, or relationship is missing.
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2）Table 14.3.1.7