ティブソボ錠 250mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.7　同種同効品一覧表

日本セルヴィエ株式会社

同種同効品一覧表

販売名	ティブソボ錠 250mg	ベネクレクスタ錠 10mg／ベネクレクスタ錠 50mg／ベネクレクスタ錠 100mg	ヴァンフリタ錠 17.7mg／ヴァンフリタ錠 26.5mg	ゾスパタ錠 40mg	ビダーザ注射用 100mg
一般名	イボシデニブ	ベネトクラクス	キザルチニブ塩酸塩	ギルテリチニブフマル酸塩	アザシチジン
会社名	日本セルヴィエ株式会社	アッヴィ合同会社	第一三共株式会社	アステラス製薬株式会社	日本新薬株式会社
効能又は効果	*IDH1* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病	○再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む） ○急性骨髄性白血病	FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病	再発又は難治性の *FLT3* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病	○骨髄異形成症候群 ○急性骨髄性白血病
添付文書改訂日	—	2023 年 9 月改訂（第 6 版）	2023 年 5 月改訂（第 4 版）	2023 年 5 月改訂（第 2 版）	2021 年 3 月改訂（第 2 版）

同種同効品一覧表（続き）

販売名	ティブソボ錠 250mg	イダマイシン静注用 5mg	マイロターグ点滴静注用 5mg	フルダラ静注用 50mg	キロサイド N 注 400mg／キロサイド N 注 1g
一般名	イボシデニブ	イダルビシン塩酸塩	ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）	フルダラビンリン酸エステル	シタラビン
会社名	日本セルヴィエ株式会社	ファイザー株式会社	ファイザー株式会社	サノフィ株式会社	日本新薬株式会社
効能又は効果	*IDH1* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病	急性骨髄性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）	再発又は難治性の CD33 陽性の急性骨髄性白血病	○貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病 ○再発又は難治性の下記疾患 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 マントル細胞リンパ腫 急性骨髄性白血病 ○下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療 急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫 ○腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置	○シタラビン大量療法 急性白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病）における下記療法 ・再発又は難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法） ・地固め療法 再発又は難治性の悪性リンパ腫 ただし、急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫については他の抗腫瘍剤と併用する場合に限る。 ○腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置
添付文書改訂日	—	2023 年 5 月改訂（第 1 版）	2022 年 3 月改訂（第 2 版）	2023 年 7 月改訂（第 3 版）	2023 年 5 月改訂（第 2 版）

＊＊2023年９月改訂（第６版）
＊2021年３月改訂（第５版、効能又は効果、用法及び用量変更）

貯法：室温保存
有効期間：2年（錠10mg、錠50mg）
3年（錠100mg）

劇薬
処方箋医薬品注）

抗悪性腫瘍剤/BCL-2阻害剤

ベネトクラクス錠
ベネクレクスタ®錠10mg
ベネクレクスタ®錠50mg
ベネクレクスタ®錠100mg
VENCLEXTA® Tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	
錠10mg	30100AMX00237000
錠50mg	30100AMX00238000
錠100mg	30100AMX00295000
販売開始	
錠10mg	2019年11月
錠50mg	2019年11月
錠100mg	2019年11月

1．警告

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

1.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあり、特に本剤投与開始及び増量後1～2日に多く認められている。本剤の投与開始前及び休薬後の再開前に腫瘍量に基づく腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、リスクに応じた予防措置を適切に行うこと。また、本剤投与開始前及び投与中は、血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［7.3、8.2、8.3、11.1.1参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

＊ 2.2 用量漸増期における強いCYP3A阻害剤（リトナビル、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール、コビシスタット含有製剤）を投与中の患者［7.4、10.1、16.7.2、16.7.7、16.7.8参照］

3．組成・性状

＊＊3.1 組成

販売名	ベネクレクスタ錠10mg	ベネクレクスタ錠50mg	ベネクレクスタ錠100mg
有効成分	1錠中 ベネトクラクス 10mg	1錠中 ベネトクラクス 50mg	1錠中 ベネトクラクス 100mg
添加剤	コポビドン、ポリソルベート80、軽質無水ケイ酸、無水リン酸水素カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄※、黒酸化鉄※		

※錠50mgのみ含有

3.2 製剤の性状

販売名	ベネクレクスタ錠10mg	ベネクレクスタ錠50mg	ベネクレクスタ錠100mg
剤形	フィルムコーティング錠		
色	淡黄色	淡褐色	淡黄色
外形・大きさ	 上面 側面 下面	 上面 側面 下面	 上面 側面 下面
	直径：約6.0mm 厚さ：約3.8mm 重量：約0.1ｇ	長径：約14.0mm 短径：約8.0mm 厚さ：約5.5mm 重量：約0.6g	長径：約17.2mm 短径：約9.5mm 厚さ：約7.5mm 重量：約1.1g
識別コード	V 10	V 50	V 100

＊4．効能又は効果

○再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）

○急性骨髄性白血病

＊5．効能又は効果に関連する注意

〈急性骨髄性白血病〉

5.1 強力な寛解導入療法の適応となる急性骨髄性白血病患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.2「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.3、17.1.4参照］

＊6．用法及び用量

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は第1週目に20mg、第2週目に50mg、第3週目に100mg、第4週目に200mg、第5週目に400mgをそれぞれ1日1回、7日間食後に経口投与する。その後の維持投与期は、400mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈急性骨髄性白血病〉

アザシチジン併用の場合：

通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は1日目に100mg、2日目に200mg、3日目に400mgをそれぞれ1日1回、食後に経口投与する。その後の維持投与期は、400mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

シタラビン少量療法併用の場合：

通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は1日目に100mg、2日目に200mg、3日目に400mg、4日目に600mgをそれぞれ1日1回、食後に経口投与する。その後の維持投与期は、600mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

7.1 リツキシマブ（遺伝子組換え）の投与が困難な場合を除き、維持投与期の開始からリツキシマブ（遺伝子組換え）と併用投与すること。

7.2 リツキシマブ（遺伝子組換え）以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。

7.3 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。なお、一定期間休薬後に再開する場合には、腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、本剤の投与量を決定すること。［1.2、8.1、8.2、11.1.1、11.1.2参照］

副作用発現時の休薬等の目安

副作用*	処置
Grade 4の血液毒性（好中球減少、血小板減少及びリンパ球減少を除く）	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。再開した後に再び発現した場合、Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。
Grade 3又は4の好中球減少	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。感染を伴う場合、感染が消失した後に再開する。 再開した後に再び発現した場合、Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。
Grade 3又は4の血小板減少	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。再開した後に再び発現した場合、Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。
腫瘍崩壊症候群	腫瘍崩壊症候群が消失するまで休薬し、消失後は休薬前と同じ用量レベル又は1段階低い用量レベルで投与を再開する。 2週間以上の休薬を要した場合、休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。
Grade 3又は4の非血液毒性（腫瘍崩壊症候群を除く）	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。再開した後に再び発現した場合、Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。

＊：NCI-CTCAE v4.0に基づく

用量レベル

用量レベル	本剤の1日用量
用量レベル 5	400 mg
用量レベル 4	300 mg
用量レベル 3	200 mg
用量レベル 2	100 mg
用量レベル 1	50 mg
用量レベル 0	20 mg
用量レベル −1	10 mg

7.4 中程度以上のCYP3A阻害剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、以下の基準を参考に、本剤の投与を検討すること。［2.2、10.1、10.2、16.7.2、16.7.7、16.7.8参照］

CYP3A阻害剤との併用時の用量調節基準

併用薬剤	用量漸増期	維持投与期
中程度のCYP3A阻害剤	本剤を半量以下に減量すること	
強いCYP3A阻害剤	本剤を併用しないこと	本剤を100mg以下に減量すること

〈急性骨髄性白血病〉

＊7.5 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。［17.1.3、17.1.4参照］

＊7.6 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、中止すること。［8.1、11.1.2参照］

副作用発現時の休薬等の目安

副作用*	処置
Grade 4の好中球減少	寛解達成後初回発現時：Grade 3以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量で投与を再開する。 寛解達成後2回目以降の発現時：Grade 3以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量で投与を再開するが、21日間投与した後、7日間休薬すること。
Grade 4の血小板減少	寛解達成後初回発現時：Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量で投与を再開する。 寛解達成後2回目以降の発現時：Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量で投与を再開するが、21日間投与した後、7日間休薬すること。

＊：NCI-CTCAE v4.0に基づく

＊7.7 中程度以上のCYP3A阻害剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、以下の基準を参考に、本剤の投与を検討すること。［10.2、16.7.2、16.7.7、16.7.8参照］

CYP3A阻害剤との併用時の用量調節基準

併用薬剤	用量漸増期	維持投与期
中程度のCYP3A阻害剤	本剤を半量以下に減量すること	
強いCYP3A阻害剤	本剤を1日目は10mg、2日目は20mg、3日目以降は50mgに減量すること	本剤を50mgに減量すること

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと。［7.3、7.6、11.1.2参照］

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるため、以下の点に注意すること。［1.2、7.3、11.1.1参照］

・本剤投与開始前に血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行い、電解質異常のある場合は本剤投与開始に先立ち補正を行うこと。

・本剤投与開始前から、高尿酸血症治療剤の投与を行うこと。

・本剤投与開始前に、X線（CT検査）等による腫瘍量の評価により、腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、本剤投与開始前及び用量漸増期には、腫瘍量に応じて、以下の表1及び表2を参考に対応すること。なお、具体的な方法、検査頻度等は患者の状態を考慮して判断すること。

表1：低腫瘍量（全てのリンパ節が5cm未満かつリンパ球絶対数［ALC］25×10^3/μL未満）又は中腫瘍量（いずれかのリンパ節が 5～10cm未満又はALC25×10^3/μL以上）の場合

水分補給[注1)]	本剤による治療開始の2日前から開始し、用量漸増期を通じて1.5～2L/日を摂取する。	
血液検査頻度	20 mg及び50 mgの各初回投与時[注2)]	投与前、投与6～8時間後、投与24時間後
	その後の各漸増用量の初回投与時	投与前

表2：高腫瘍量（いずれかのリンパ節が10cm以上、又はいずれかのリンパ節が5cm以上かつALC25×10^3/μL以上）の場合

水分補給[注1)]	本剤による治療開始の2日前から開始し、用量漸増期を通じて1.5～2L/日摂取に加え、補液投与（可能であれば150～200mL/時）を行う。	
血液検査頻度	20 mg及び50 mgの各初回投与時[注2)]	投与前及び投与4、8、12、24時間後
	その後の各漸増用量の初回投与時	投与前、投与6～8時間後、投与24時間後

注1）：経口摂取困難な場合は補液投与を行うこと。

注2）：クレアチニンクリアランスが80mL/min未満の中腫瘍量の患者では、20mg及び50mgの各初回投与時には高腫瘍量の場合の表を参照すること。

・本剤投与開始後、2週間以上休薬した後に再開する場合には、本剤投与開始前及び用量漸増期と同様の腫瘍崩壊症候群のリスク評価及び予防措置を行うこと。

・維持投与期においては、定期的に血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行うこと。

〈急性骨髄性白血病〉

＊8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるため、以下の点に注意すること。［1.2、11.1.1参照］

・白血球数が25×10^3/μL未満となるよう、本剤開始前に調整を行うこと。

・本剤投与開始前に血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行い、電解質異常のある場合は本剤投与開始に先立ち補正を行うこと。

・本剤投与開始前から、高尿酸血症治療剤の投与を行うこと。

・本剤投与開始前及び用量漸増期には、以下の表3を参考に対応すること。また、本剤投与開始前に、腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、腫瘍崩壊症候群の危険因子を有する患者の場合、頻回な検査の実施や本剤を減量して開始するなど、追加の予防

策を考慮すること。なお、具体的な方法、検査頻度等は患者の状態を考慮して判断すること。

表3：腫瘍崩壊症候群の予防措置

水分補給[注1)]	本剤による治療開始前から用量漸増期を通じて1.5～2L/日を摂取する。	
血液検査頻度	用量漸増期	投与前、投与6～8時間後
	用量漸増期最終日 （アザシチジン併用の場合400mg到達時。シタラビン少量療法併用の場合600mg到達時）	上記に加え、投与24時間後

注1）：経口摂取困難な場合は補液投与を行うこと。

・維持投与期においては、定期的に血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行うこと。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）の患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［16.6.1参照］

9.4 生殖能を有する者

＊＊**9.4.1** 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後30日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5参照］

9.4.2 生殖可能な年齢の男性に本剤を投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。動物実験（イヌ）において、本剤1日1回400mg投与した時の臨床曝露量の約0.5倍の曝露に相当する用量で精原細胞を標的とした精巣毒性が認められており、回復性は確認されていない[1)]。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。胚・胎児発生試験（マウス）において、本剤1日1回400mg投与した時の臨床曝露量の約1.2倍の曝露に相当する用量で着床後胚損失率上昇及び胎児体重減少が報告されている[2)]。［9.4.1参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において乳汁中への移行が認められている[3)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10．相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。また、本剤はP-糖タンパク（P-gp）の基質であり、P-gpを阻害する。［16.4参照］

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
＊**〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〉** 強いCYP3A阻害剤 リトナビル ［ノービア］ クラリスロマイシン ［クラリス］ イトラコナゾール ［イトリゾール］ ボリコナゾール ［ブイフェンド］ ポサコナゾール ［ノクサフィル］ コビシスタット含有製剤 ［スタリビルド］ ［2.2、7.4、10.2、16.7.2、16.7.7、16.7.8参照］	腫瘍崩壊症候群の発現が増強されるおそれがある。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
＊**〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の維持投与期、急性骨髄性白血病〉** 強いCYP3A阻害剤 クラリスロマイシン イトラコナゾール ボリコナゾール ポサコナゾール 等 ［7.4、7.7、10.1、16.7.2、16.7.7、16.7.8参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
中程度のCYP3A阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム フルコナゾール 等 ［7.4、7.7、16.7.8参照］		
グレープフルーツ含有食品	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 カルバマゼピン リファンピシン エファビレンツ 等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 ［16.7.3、16.7.8参照］	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。
ワルファリン ［16.7.5参照］	ワルファリンの作用が増強されるおそれがあるので、プロトロンビン時間国際標準比（INR）値等の血液凝固能の変動に十分注意すること。	機序は不明であるが、ワルファリンの血中濃度が上昇する可能性がある。
P-gp阻害剤 シクロスポリン タクロリムス リファンピシン 等 ［16.7.3参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がP-gpを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
治療域の狭いP-gpの基質となる薬剤 ジゴキシン エベロリムス シロリムス 等 ［16.7.6参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
アジスロマイシン ［16.7.4参照］	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、併用を避けることが望ましい。	機序は不明であるが、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊**11.1.1 腫瘍崩壊症候群**（2.7%）

異常が認められた場合は、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［1.2、7.3、8.2、8.3参照］

＊**11.1.2 骨髄抑制**

好中球減少（44.2%）、貧血（15.7%）、血小板減少（27.7%）、発熱性好中球減少症（17.6%）等があらわれることがある。［7.3、7.6、8.1参照］

＊**11.1.3 感染症**（29.3%）

肺炎（11.0%）、敗血症（4.5%）等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満
＊消化器	悪心（24.0%） 下痢（20.8%） 嘔吐（11.2%）	便秘 口内炎 腹痛
＊一般・全身障害及び投与部位の状態	－	疲労 無力症
＊肝胆道系障害	－	血中ビリルビン増加 胆嚢炎/胆石症
＊代謝及び栄養障害	食欲減退（10.1%）	体重減少 低カリウム血症
＊筋骨格系及び結合組織障害	－	関節痛
＊神経系障害	－	浮動性めまい/失神 頭痛
腎及び尿路障害	－	血中クレアチニン増加
＊呼吸器、胸郭及び縦隔障害	－	呼吸困難
＊血管障害	－	出血 低血圧

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外臨床試験において、皮膚有棘細胞癌、扁平上皮癌、基底細胞癌等の二次性悪性腫瘍が発現したとの報告がある[4]。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

16.1.1 単回投与

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）患者に本剤20～200mgを食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す[5]（外国人データ）。

表1：慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）患者に本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

用量（mg）	n	T_{max}[a]（h）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{∞}（μg・h/mL）	$t_{1/2}$[b]（h）
20[注)]	3	6.0（6.0-6.0）	0.07±0.02	1.9，2.1[c]	16.1，17.7[c]
50[注)]	50	6.0（2.0-18.2）	0.26±0.12	5.2±3.0[d]	19.0±6.4[d]
100[注)]	1	8.0	1.19	35.8	22.5
200[注)]	2	6.0，8.0	0.73，1.57	23.1，76.0	30.9，50.9

（平均値±標準偏差）
a：中央値（範囲）
b：調和平均値±疑似標準偏差
c：n=2
d：n=47

16.1.2 反復投与

日本人の再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）患者に本剤を、用量漸増期は第1週目に20mg、第2週目に50mg、第3週目に100mg、第4週目に200mg、第5週目に400mgをそれぞれ1日1回、7日間食後に経口投与し、その後の維持投与期に400mgを1日1回、食後に経口投与したときのベネトクラクスの平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す[6]。

表2：慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）患者に本剤を反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

時間	用量（mg）	n	T_{max}[a]（h）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{24}（μg・h/mL）
第7週1日目	400	6	7.0（6.0-8.0）	2.67±1.20	39.0±17.4
第10週1日目[b]	400	6	5.0（4.0-8.0）	1.49±0.32	23.0±8.53

（平均値±標準偏差）
a：中央値（範囲）
b：リツキシマブ（遺伝子組換え）併用

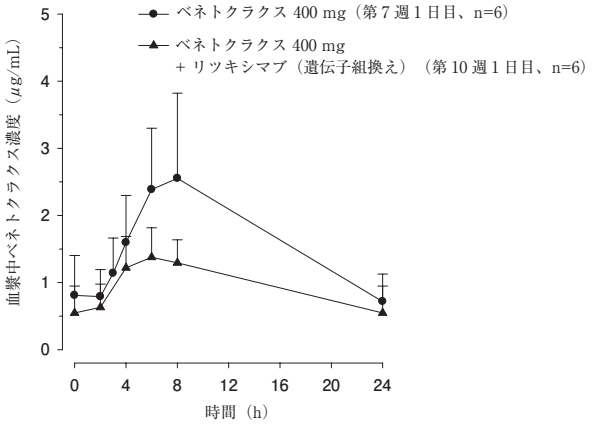


図1：慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差）

〈急性骨髄性白血病〉

＊16.1.3 反復投与

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の急性骨髄性白血病患者に、シタラビン少量療法を1～10日目に投与するとともに本剤を、用量漸増期は2日目に50mg、3日目に100mg、4日目に200mg、5日目に400mg、6日目に600mgをそれぞれ1日1回、食後に経口投与し、その後の維持投与期に600mgを1日1回、食後に経口投与したときのベネトクラクスの平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す[7]（外国人データ）。

表3：急性骨髄性白血病患者に本剤を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

時間	用量（mg）	n	T_{max}[a]（h）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{24}（μg・h/mL）
10日目[b]	600	7	4.0（4.0-6.0）	2.04±1.45	33.3±27.5
18日目	600	7	7.0（3.5-8.0）	2.92±2.15	51.8±36.9[c]

（平均値±標準偏差）
a：中央値（範囲）
b：シタラビン少量療法併用
c：n=6

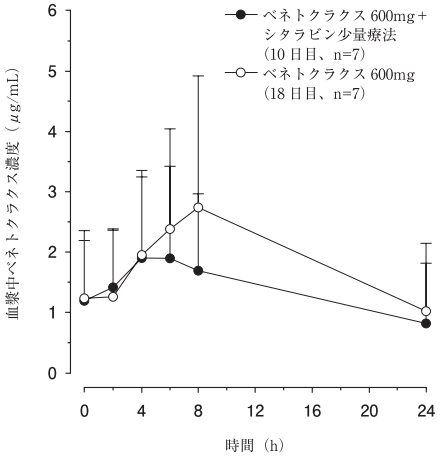


図2：急性骨髄性白血病患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康被験者24例に本剤100mg[注)]を低脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較してベネトクラクスのC_{max}及びAUC_{∞}はいずれも3.4倍に増加した。また、高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較してベネトクラクスのC_{max}は5.3倍、AUC_{∞}は5.1倍に増加した[8]（外国人データ）。

16.3 分布

ベネトクラクスのヒト血漿タンパク非結合型分率は0.01未満であり、ヒト血液/血漿中濃度比は0.57であった[3]（*in vitro*）。

16.4 代謝

ベネトクラクスは主にCYP3Aにより代謝される（*in vitro*）。健康被験者4例に^{14}C-ベネトクラクス200mg[注)]を食後に単回経口投与したとき、投与48時間後までの血漿中には主に未変化体及

びM27（酸化体）が検出された[9]（血漿中総放射能の72.6及び12.0%）（外国人データ）。［10.参照］

16.5 排泄

健康被験者4例に^{14}C-ベネトクラクス200mg[注]を食後に単回経口投与したとき、投与後9日までに投与量の99.9%超が糞中に回収され、尿中排泄は0.1%未満であった。糞中において未変化のベネトクラクスが占める割合は20.8%であった[10]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

本剤50mg[注]を食後に単回経口投与したとき、肝機能正常被験者（6例）と比較して、軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類A、6例）及び中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B、6例）ではベネトクラクスのAUC∞はそれぞれ1.3及び1.4倍に増加し、重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C、5例）ではベネトクラクスのAUC∞は2.7倍に増加した[11]（外国人データ）。［9.3.1参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

非ホジキンリンパ腫患者11例にケトコナゾール（強いCYP3A阻害剤、経口剤：国内未承認）400mgを1日1回7日間投与時に本剤50mg[注]を食後に併用投与したとき、ベネトクラクスのC_{max}は2.3倍、AUC∞は6.4倍に増加した[12]（外国人データ）。

16.7.2 リトナビル

健康被験者6例にリトナビル（P-gp及び強いCYP3A阻害薬）100mgを単回投与時に本剤10mg[注]を食後に併用投与したとき、ベネトクラクスのC_{max}は2.3倍、AUC∞は8.1倍に増加した[13]（外国人データ）。［2.2、7.4、7.7、10.1、10.2参照］

16.7.3 リファンピシン

単回投与

健康被験者11例にリファンピシン（P-gp阻害剤）600mgを単回投与時に本剤200mg[注]を食後に併用投与したとき、ベネトクラクスのC_{max}は2.1倍、AUC∞は1.8倍に増加した[14]（外国人データ）。

反復投与

健康被験者10例にリファンピシン（強いCYP3A誘導剤）600mgを1日1回13日間投与時に本剤200mg[注]を食後に併用投与したとき、ベネトクラクスのC_{max}は42%、AUC∞は71%減少した[14]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.4 アジスロマイシン

健康被験者12例に初日にアジスロマイシン500mg、その後アジスロマイシン250mgを4日間投与時に本剤100mg[注]を食後に併用投与したとき、ベネトクラクスのC_{max}は25%、AUC∞は35%減少した[15]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.5 ワルファリン

健康被験者3例に本剤400mg[注]とワルファリン5mgを食後に単回併用投与したとき、ワルファリン単独投与時（8例）と比較してR-ワルファリンのC_{max}及びAUC∞はいずれも1.2倍に増加し、S-ワルファリンのC_{max}は1.2倍、AUC∞は1.3倍に増加した[16]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.6 ジゴキシン

健康被験者10例に本剤100mg[注]とジゴキシン0.5mgを食後に単回併用投与したとき、ジゴキシンのC_{max}は1.4倍、AUC∞は1.1倍に増加した[17]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.7 ポサコナゾール

急性骨髄性白血病患者に本剤50mg及び100mgとポサコナゾール300mgを併用したとき、本剤400mg単独投与時と比較してベネトクラクスのC_{max}はそれぞれ61%及び86%増加し、AUC_{24}は90%及び144%増加した[18]（外国人データ）。［2.2、7.4、7.7、10.1、10.2参照］

16.7.8 イトラコナゾール、エリスロマイシン、フルコナゾール、エファビレンツ（生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション）

イトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）、エリスロマイシン及びフルコナゾール（中程度のCYP3A阻害剤）と本剤400mg[注]を併用投与したとき、ベネトクラクスのAUC∞はそれぞれ5.8、4.9及び2.7倍増加すると推定された。

エファビレンツ（中程度のCYP3A誘導剤）と本剤400mg[注]を併用投与したとき、ベネトクラクスのAUC∞は61%減少すると推定された[19]。［2.2、7.4、7.7、10.1、10.2参照］

16.7.9 その他

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションから、フルボキサミン（弱いCYP3A阻害剤）及びプレドニゾン（弱いCYP3A誘導剤、国内未承認）と本剤400mg[注]を併用投与したとき、ベネトクラクスのAUC∞に明確な影響を及ぼさないことが推定された[19]。ベネトクラクスは乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質であり、BCRP及び有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1を阻害した[20]（*in vitro*）。

注）本剤の承認用法・用量は、再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）に対し「用量漸増期は第1週目に20mg、第2週目に50mg、第3週目に100mg、第4週目に200mg、第5週目に400mgをそれぞれ1日1回7日間投与、その後の維持投与期は、400mgを1日1回投与する。」又は急性骨髄性白血病に対しアザシチジンとの併用の場合は「用量漸増期は1日目に100mg、2日目に200mg、3日目に400mgをそれぞれ1日1回投与、その後の維持投与期は、400mgを1日1回投与する。」又はシタラビン少量療法併用の場合は「用量漸増期は1日目に100mg、2日目に200mg、3日目に400mg、4日目に600㎎をそれぞれ1日1回投与、その後の維持投与期は、600mgを1日1回投与する。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

17.1.1 海外第Ⅲ相試験（MURANO試験）

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者389例を対象とし、本剤及びリツキシマブの併用療法（V+R）をベンダムスチン及びリツキシマブの併用療法（BR）と比較するランダム化非盲検第Ⅲ相試験である。V+R群では本剤の用量漸増期[注1)]完了後、本剤を1日1回400mgで病態の悪化等が認められるまで最大2年間継続投与した。リツキシマブ[注2)]は28日を1サイクルとし、最大投与回数は6サイクルとして投与した。BR群ではベンダムスチンを1回量70mg/m^{2}で2日間投与した。28日を1サイクルとし、最大投与回数は6サイクルとした。主要評価項目である治験責任医師判定の無増悪生存期間において、V+R群はBR群に対して統計学的に有意な延長を認めた（データカットオフ日：2017年5月8日）。

注1）本剤の漸増方法（用量漸増期）：第1週目に20mg、第2週目に50mg、第3週目に100mg、第4週目に200mg、第5週目に400mgをそれぞれ1日1回、7日間食後に経口投与する。

注2）リツキシマブは初回に1回量375mg/m^2、2回目以降は1回量500mg/m^{2}を28日ごとに投与した。V+R群では本剤の用量漸増期完了後にリツキシマブの投与を開始し、BR群ではベンダムスチンの投与開始時にリツキシマブの投与を開始した。

表1：海外第Ⅲ相試験（MURANO試験）における成績

	V+R群	BR群
症例数	194	195
イベント発現例数	32	114
無増悪生存期間中央値（月） （95%信頼区間）	未到達	17.0 （15.5-21.6）
ハザード比[a] （95%信頼区間）	0.17（0.11-0.25）	
p値[b]	p＜0.0001	

a：層別Cox比例ハザードモデルにより算出

b：層別log-rank検定（有意水準：両側0.0047）

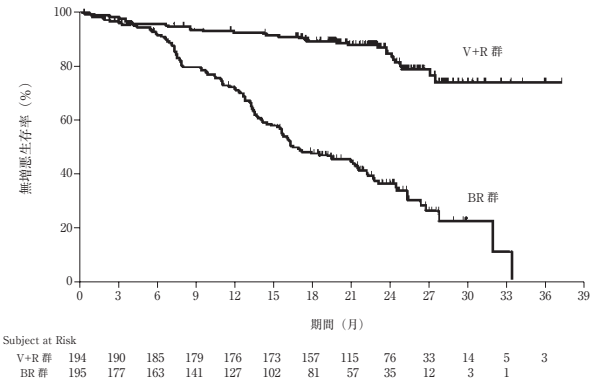


図1：無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

V+R群194例のうち、160例（82.5%）にベネトクラクスとの因果関係のある副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症104例（53.6%）、下痢43例（22.2%）、悪心29例（14.9%）等であった[4)、21)]。

17.1.2 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（M13-834試験 Arm D）

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者6例を対象として本剤とリツキシマブを併用投与した単群非盲検第Ⅱ相試験である。本剤は20 mgより投与を開始し400mg1日1回まで漸増を行った後、400mg1日1回投与を病態の悪化等が認められるまで継続した。リツキシマブは本剤の漸増期間完了後に投与を開始し、初回に1回量375mg/m^2、2回目以降は1回量500mg/m^{2}を28日ごとに投与した。28日を1サイクルとし、最大投与回数は6サイクルとした。主要評価項目である奏効率は66.7%（4/6例）（95% CI：22.3-95.7%）であった。

本剤を投与された6例のうち、6例（100%）にベネトクラクスとの因果関係のある副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症4例（66.7%）、悪心4例（66.7%）、白血球減少症3例（50.0%）、リンパ球減少症3例（50.0%）等であった[6)]。

〈急性骨髄性白血病〉

＊17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（Viale-A［M15-656］試験）

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の急性骨髄性白血病患者433例（無作為割付例；日本人患者37例を含む）を対象とし、本剤及びアザシチジンの併用療法（V+AZA）をプラセボ及びアザシチジンの併用療法（P+AZA）と比較するランダム化二重盲検第Ⅲ相試験である。第1、2及び3日目にそれぞれ本剤100、200及び400mg又はプラセボを1日1回食後に経口投与した後、本剤400mg又はプラセボを1日1回継続投与した。アザシチジンは28日を1サイクルとし、各サイクルの1～7日目に75mg/m^{2}を1日1回静脈内又は皮下投与した。主要評価項目の1つである全生存期間（OS）において、V+AZA群はP+AZA群に対して統計学的に有意な延長を認めた（データカットオフ日：2020年1月4日）。もう1つの主要評価項目である治験責任医師判定の複合的完全寛解（完全寛解［CR］+血球数回復が不完全な完全寛解［CRi］）率において、V+AZA群はP+AZA群に対して統計学的に有意に高値であった（データカットオフ日：2018年10月1日）。

表2：国際共同第Ⅲ相試験（Viale-A試験）における成績

	V+AZA群	P+AZA群
全生存期間		
症例数[a]	286	145
イベント発現例数	161	109
中央値（月） （95%信頼区間）	14.7 （11.9-18.7）	9.6 （7.4-12.7）
ハザード比[b] （95%信頼区間）	0.662 （0.518-0.845）	
p値[c]	p<0.001	
複合的完全寛解率		
症例数[d]	147	79
CR+CRi 例数（%） （95%信頼区間[e]）	96（65.3） ［57.0，73.0］	20（25.3） ［16.2，36.4］
p値[f]	p<0.001	

a：無作為化された433例（V+AZA群287例、P+AZA群146例）のうち、治験実施計画書の改訂前に組み入れられた2例を除く431例が有効性の解析対象とされた
b：層別Cox比例ハザードモデルにより算出
c：層別log-rank検定（有意水準：両側0.02）
d：無作為化された228例（V+AZA群148例、P+AZA群80例）のうち、治験実施計画書の改訂前に組み入れられた2例を除く226例が有効性の解析対象とされた
e：二項分布に基づく正確な信頼区間
f：Cochran-Mantel-Haenszel検定（有意水準：両側0.01）

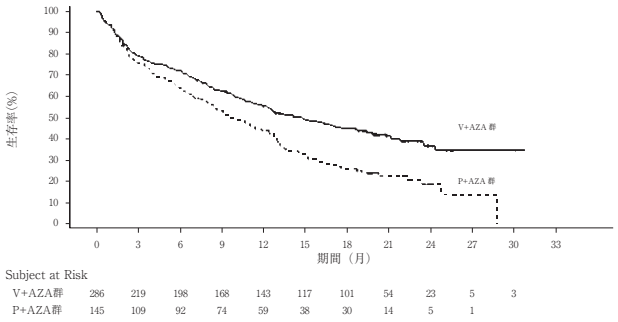


図2：全生存期間のKaplan-Meier曲線

本剤を投与されたV+AZA群283例のうち、241例（85.2%）にベネトクラクスとの因果関係のある副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症101例（35.7%）、血小板減少症96例（33.9%）、発熱性好中球減少症79例（27.9%）等であった[22)、23)]（データカットオフ日：2020年1月4日）。［5.2、7.5参照］

＊17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（Viale-C［M16-043］試験）

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の急性骨髄性白血病患者211例（日本人患者27例を含む）を対象とし、本剤及び低用量シタラビンの併用療法（V+LDAC）をプラセボ及び低用量シタラビンの併用療法（P+LDAC）と比較するランダム化二重盲検第Ⅲ相試験である。第1、2、3及び4日目にそれぞれ本剤100、200、400及び600mg又はプラセボを1日1回経口投与した後、本剤600mg又はプラセボを1日1回継続投与した。低用量シタラビンは28日を1サイクルとし、各サイクルの1～10日目に20mg/m^{2}を1日1回皮下投与した。主要評価項目である全生存期間（OS）において、V+LDAC群はP+LDAC群に対して統計学的に有意な延長を示さなかった（データカットオフ日：2019年2月15日）。なお、治験責任医師判定の複合的完全寛解（完全寛解［CR］+血球数回復が不完全な完全寛解［CRi］）率は、V+LDAC群では47.6%（68/143例）（95%信頼区間：39.1-56.1%）、P+LDAC群では13.2%（9/68例）（95%信頼区間：6.2-23.6%）であった。

表3：国際共同第Ⅲ相試験（Viale-C試験）における成績

	V+LDAC群	P+LDAC群
症例数	143	68
イベント発現例数	86	47
全生存期間中央値（月） （95%信頼区間）	7.2 （5.6-10.1）	4.1 （3.1-8.8）
ハザード比[a] （95%信頼区間）	0.749（0.524-1.071）	
p値[b]	p=0.114	

a：層別Cox比例ハザードモデルにより算出
b：層別log-rank検定（有意水準：両側0.044）

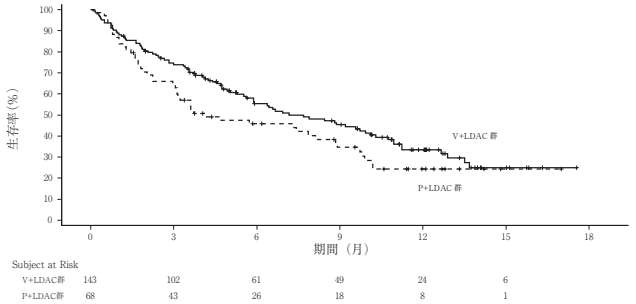


図3：全生存期間のKaplan-Meier曲線

本剤を投与されたV+LDAC群142例のうち、106例（74.6%）にベネトクラクスとの因果関係のある副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症49例（34.5%）、血小板減少症45例（31.7%）、悪心39例（27.5%）等であった[24)、25)]（データカットオフ日：2019年8月15日）。［5.2、7.5参照］

18．薬効薬理

18.1 作用機序

ベネトクラクスは抗アポトーシス作用を有するBcl-2に結合し、抗アポトーシス作用を阻害することによりアポトーシスを誘導すると考えられる[26]。

18.2 抗腫瘍作用

ベネトクラクスは慢性リンパ性白血病（CLL）患者由来CLL細胞に対して増殖抑制作用を示した[27]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ベネトクラクス（Venetoclax）［JAN］

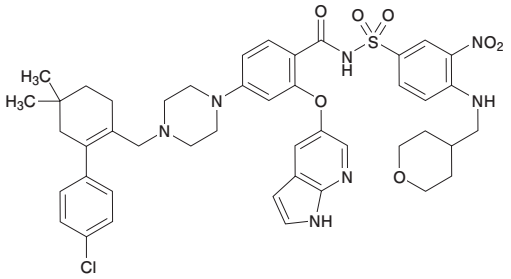
化学名：4-（4-｛[2-（4-クロロフェニル）-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル］メチル｝ピペラジン-1-イル）-*N*-［(3-ニトロ-4-｛[(オキサン-4-イル）メチル］アミノ｝フェニル）スルホニル］-2-［(1*H*-ピロロ［2,3-*b*］ピリジン-5-イル）オキシ］ベンズアミド

分子式：$C_{45}H_{50}ClN_7O_7S$

分子量：868.44

性　状：淡黄色～黄色又は暗黄色の粉末である。

構造式：



21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

〈ベネクレクスタ錠10mg〉

7錠［1錠（PTP）×7］

〈ベネクレクスタ錠50mg〉

7錠［1錠（PTP）×7］

〈ベネクレクスタ錠100mg〉

7錠［7錠（PTP）×1］

23．主要文献

1)社内資料：反復投与毒性試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.6.3）

2)社内資料：生殖発生毒性試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.6.6）

3)社内資料：分布・排泄に関する検討（2019年9月20日承認，CTD 2.6.4.4）

4)Seymour JF，et al.: N Engl J Med．2018；378：1107-1120

5)社内資料：海外第Ⅰ相試験（M12-175試験）（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）

6)社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（M13-834試験）（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2、2.7.3.1）

7)社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（M14-387試験）（2021年3月23日承認，CTD 2.7.2.2）

8)社内資料：食事の影響に関する試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.3）

9)社内資料：代謝に関する検討（2019年9月20日承認，CTD 2.6.4.5）

10)社内資料：マスバランス試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）

11)社内資料：肝機能障害患者における試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）

12)社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）

13)社内資料：リトナビルとの薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）

14)社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）

15)社内資料：アジスロマイシンとの薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）

16)社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）

17)社内資料：ジゴキシンとの薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）

18)社内資料：海外第Ⅰb相（M14-358）試験（2021年3月23日承認，CTD 2.7.2.2）

19)社内資料：生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.3）

20)社内資料：トランスポーターを介した薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.4.7）

21)社内資料：海外第Ⅲ相試験（MURANO試験）（2019年9月20日承認，CTD 2.7.3.1）

22)DiNardo CD，et al.: N Engl J Med．2020；383：617-629

23)社内資料：海外第Ⅲ相試験（VIALE-A［M15-656］試験）（2021年3月23日承認，CTD 2.7.3）

24)Wei AH，et al.: Blood．2020；135：2137-2145

25)社内資料：海外第Ⅲ相試験（VIALE-C［M16-043］試験）（2021年3月23日承認，CTD 2.7.3）

26)社内資料：*in vitro*薬理試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.2.2）

27)社内資料：*ex vivo*薬理試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.2.2.3）

24．文献請求先及び問い合わせ先

アッヴィ合同会社　くすり相談室

〒108-0023　東京都港区芝浦3-1-21

フリーダイヤル　0120-587-874

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

アッヴィ合同会社

東京都港区芝浦3-1-21

**2023年５月改訂（第４版、効能変更、用法変更）
*2020年７月改訂（第３版）

貯法：室温保存
有効期間：3年

05

日本標準商品分類番号
874291

	承認番号	販売開始
錠17.7mg	30100AMX00017	2019年10月
錠26.5mg	30100AMX00018	2019年10月

抗悪性腫瘍剤/FLT3阻害剤
劇薬、処方箋医薬品注）
キザルチニブ塩酸塩錠

ヴァンフリタ®錠17.7mg
ヴァンフリタ®錠26.5mg

VANFLYTA® TABLETS

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

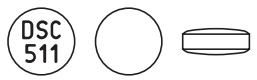
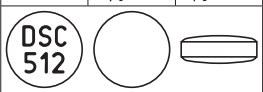
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

**4. 効能又は効果

FLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病

**5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、FLT3-ITD変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

〈未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病〉

5.2 強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

FLT3-ITD変異：FMS様チロシンキナーゼ3-内部縦列重複変異

**6. 用法及び用量

〈未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病〉

通常、成人には寛解導入療法としてシタラビン及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤との併用において、地固め療法としてシタラビンとの併用において、キザルチニブとして1日1回35.4mgを2週間経口投与し、寛解導入療法及び地固め療法の投与サイクル数に応じて投与を繰り返す。その後、維持療法として、キザルチニブとして1日1回26.5mgを2週間経口投与し、それ以降は1日1回53mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 投与開始前に心電図検査を実施し、QTcF値が450msecを超えている場合には、本剤の投与を開始しないこと。[8.1 参照]

〈未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病〉

**7.2 本剤及び併用するシタラビン及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与時期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で投与すること。また、シタラビン及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤投与完了後に本剤を投与すること。[17.1.1 参照]

**7.3 維持療法として、本剤を3年を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

**7.4 維持療法期に本剤の投与開始から2週間後において、QTcF値が450msecを超えた場合には、本剤の増量は行わないこと。[8.1 参照]

**7.5 強いCYP3A阻害剤と併用する場合には、次の減量基準を参考に、本剤を減量すること。強いCYP3A阻害剤との併用終了後には、本剤を減量前の投与量に戻すこと。[7.6、10.2 参照]

強いCYP3A阻害剤との併用時の本剤の減量基準

併用しない時の用量	53mg	35.4mg 26.5mg
併用時の用量	26.5mgに減量	17.7mgに減量

®登録商標

**7.6 本剤投与中に副作用がみられた場合は、次の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。また、輸血なしで血小板数50,000/mm³超100,000/mm³未満又は好中球数500/mm³超1,000/mm³未満で維持療法期に移行した患者では、維持療法を8週間実施した段階で本剤を1用量レベル下げることを検討すること。[7.5、8.1、8.2、9.1.1-9.1.3 参照]

本剤の減量段階

段階	強いCYP3A阻害剤を併用しない時	強いCYP3A阻害剤併用時
用量レベル1	53mg	26.5mg
用量レベル2	35.4mg	17.7mg
用量レベル3	26.5mg	休薬
用量レベル4	休薬	

本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	基準	処置
QT間隔延長	480msecを超え、500msec以下の延長	1用量レベル下げる。QTcF値が450msec未満に回復後は次のサイクルで副作用発現時の用量で再開できる。
	500msecを超える延長	・休薬する。QTcF値が450msec未満に回復後は、1用量レベル下げて投与を再開できる。 ・寛解導入療法期又は地固め療法期にQTcF値が500msecを超えた場合は、維持療法期に増量しないこと。
	QTcF値が再び500msecを超えた場合	投与を中止する。
	心室性不整脈等の生命を脅かす不整脈の症状/兆候を伴うQT間隔延長	投与を中止する。
非血液系の副作用(QT間隔延長を除く)	グレード3以上	・休薬する。 ・4週間以内にグレード1以下に回復した場合は、副作用発現時の用量で投与を再開できる。 ・4週間以内にグレード2に回復した場合は、1用量レベル下げて投与を再開できる。 ・グレード3以上の副作用が4週間を超えて継続する場合は、投与を中止する。
骨髄抑制(維持療法期)	維持療法期移行時に血小板数100,000/mm³以上又は好中球数1,000/mm³以上の患者が、血小板数100,000/mm³未満又は好中球数1,000/mm³未満となった場合	1用量レベル下げる。

グレードはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

〈再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病〉

7.7 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.8 本剤の投与開始から2週間後までにおいて、QTcF値が450msecを超えた場合には、本剤の増量は行わないこと。[8.1 参照]

7.9 強いCYP3A阻害剤と併用する場合には、減量基準を参考に、本剤を1用量レベル下げること。強いCYP3A阻害剤との併用終了後には、本剤を減量前の投与量に戻すこと。[7.10、10.2 参照]

**7.10 本剤投与中に副作用がみられた場合は、次の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。[7.9、8.1、8.2、9.1.1-9.1.3 参照]

本剤の減量段階

段階	用量
用量レベル1	53mg
用量レベル2	26.5mg
用量レベル3	17.7mg
用量レベル4	休薬

本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	基準	処置
QT間隔延長	480msecを超え、500msec以下の延長	・53mg又は26.5mgを投与していた場合は、1用量レベル下げる。QTcF値が450msec以下に回復後は、副作用発現時の用量で再開できる。 ・17.7mgを投与していた場合は、休薬する。2週間の休薬後もQTcF値が450msec以下に回復しない場合は、投与を中止する。
	500msecを超える延長	・休薬する。QTcF値が450msec以下に回復後は、1用量レベル下げて投与を再開できる。なお、17.7mgを投与していた場合は、回復後に同用量で再開できる。 ・2週間の休薬後もQTcF値が450msec以下に回復しない場合は、投与を中止する。
	心室性不整脈等の生命を脅かす不整脈の症状/兆候を伴うQT間隔延長	投与を中止する。
非血液系の副作用(QT間隔延長を除く)	グレード3以上	・休薬する。グレード1以下に回復後は、1用量レベル下げて投与を再開できる。 ・グレード2以上の副作用が2週間を超えて継続する場合は、投与を中止する。
骨髄抑制	血小板数：100,000/mm³未満かつ好中球数：1,000/mm³未満	・1用量レベル下げる又は休薬する。回復後は、副作用発現時の用量で再開できる。 ・2週間を超えて継続する場合は、投与を中止する。

グレードはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

8. 重要な基本的注意

**8.1 QT間隔延長があらわれることがあるので、次の基準を参考に心電図検査を行うこと。また、本剤投与開始前及び投与中は定期的に電解質検査(カリウム、マグネシウム等)を行い、必要に応じて電解質補正(カリウム、マグネシウム等)を行うこと。[7.1、7.4、7.6、7.8、7.10、9.1.1-9.1.3、11.1.1 参照]

心電図検査の実施時期基準

未治療	再発又は難治性
本剤投与開始前及び増量前には心電図検査を行うこと。 寛解導入療法期及び地固め療法期は、薬剤投与中は定期的に(週1回を目安に)及び必要に応じて心電図検査を行うこと。 維持療法期は、投与開始後、増量後及び休薬後に投与を再開した後は、最初の2週間は週に1回を目安に、その後は必要に応じて心電図検査を行うこと。	本剤投与開始前及び増量前には心電図検査を行うこと。 投与開始後、増量後及び休薬後に投与を再開した後は、定期的に(最初の2週間は週に1回、その後は月に1回を目安に)及び必要に応じて心電図検査を行うこと。

8.2 骨髄抑制及び出血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.6、7.10、11.1.3、11.1.4 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

**9.1.1 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

先天性QT延長症候群等のQT間隔延長のおそれのある患者又はQT間隔延長の既往歴のある患者でQT間隔延長があらわれるおそれがある。[7.6、7.10、8.1 参照]

9.1.2 不整脈につながる心疾患又はその既往歴のある患者

QT間隔延長があらわれるおそれがある。[7.6、7.10、8.1 参照]

9.1.3 電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症等)のある患者

QT間隔延長があらわれるおそれがある。[7.6、7.10、8.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

**9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

本剤は重度の肝機能障害を合併する患者(Child-Pugh分類C又は総ビリルビン値が正常値上限の3倍超)を対象とした臨床試験は実施していない。本剤の主たる消失経路は肝臓である。[16.4、16.5 参照]

**9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

本剤投与中及び最終投与後7ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性

本剤投与中及び最終投与後4ヵ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2 参照]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。[16.4 参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ボリコナゾール等 [7.5、7.9、16.7.1 参照]	本剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
**強い又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン等 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort:セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 [16.7.2 参照]	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン プロカインアミド オンダンセトロン等	QT間隔延長を増強するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察すること。	本剤はI_{Ks}阻害作用を有しており、本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により副作用が増強するおそれがある。

11. 副作用

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

**11.1 重大な副作用

11.1.1 QT間隔延長(19.3%)、心停止(0.2%)、心室性不整脈(心室細動(0.2%)、Torsade de pointes(頻度不明))[8.1 参照]

11.1.2 感染症

敗血症及び敗血症ショック(3.1%)、肺炎(2.8%)、上気道感染(1.3%)、菌血症(1.1%)、尿路感染(1.1%)、蜂巣炎(0.9%)等があらわれることがある。

11.1.3 出血

頭蓋内出血(0.4%)等があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.4 骨髄抑制

好中球減少症(25.0%)、血小板減少症(22.7%)、貧血(16.0%)、発熱性好中球減少症(12.3%)、白血球減少症(11.6%)、リンパ球減少症(2.2%)、汎血球減少症(2.0%)等があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.5 心筋梗塞(0.2%)

11.1.6 急性腎障害(0.9%)

11.1.7 間質性肺疾患

肺臓炎(0.4%)等があらわれることがある。間質性肺疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5~10%未満	5%未満
皮膚		発疹	急性熱性好中球性皮膚症、点状出血
** 精神神経系			味覚異常、頭痛
** 消化器	悪心(20.6%)、嘔吐	腹痛、口内炎、下痢	消化不良
** 肝臓		ALT増加、AST増加	血中ALP増加、血中ビリルビン増加
** その他	無力症	食欲減退、低カリウム血症、発熱	低マグネシウム血症、体重減少、鼻出血、浮腫

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

*15.1 臨床使用に基づく情報

再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者を対象とした海外第Ⅱ相試験において、本剤投与後に白血病細胞の分化が認められたとの報告がある[2]。

**15.2 非臨床試験に基づく情報

細菌を用いた復帰突然変異試験において変異原性を示したが、トランスジェニックラットを用いた遺伝子突然変異試験では、臨床曝露量の4.4倍(Cmax)及び3.9倍(AUC)に相当する用量まで陰性であった[3、4]。[9.4.1、9.4.2、9.6 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

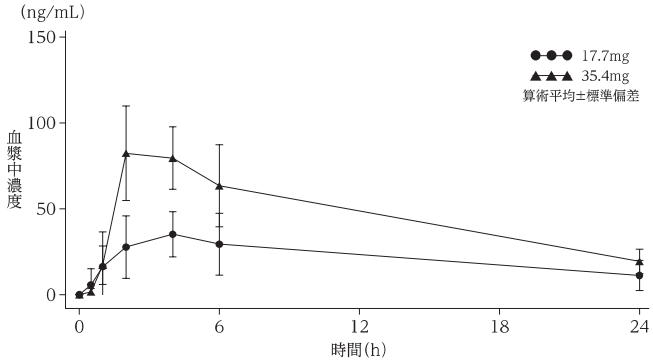
** 16.1.1 単回及び反復投与

(1) 未治療の急性骨髄性白血病

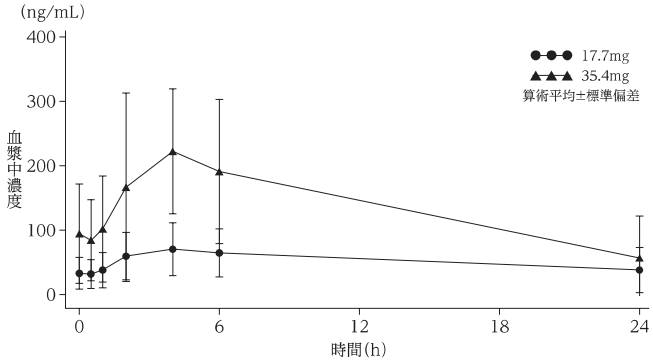
日本人の未治療の急性骨髄性白血病患者7例に本剤17.7mg又は35.4mgを1日1回反復経口投与したとき、寛解導入療法期の投与1日目及び14日目のキザルチニブの血漿中濃度推移、キザルチニブ及び活性代謝物(AC886)の薬物動態パラメータは次に示すとおりであった[5]。

また、本剤53mgを1日1回反復経口投与したとき、母集団薬物動態解析より推定されたAUC$_{0\text{-}24h}$の累積係数から算出された半減期はキザルチニブで81時間、AC886で136時間であった[6]。

日本人の未治療の急性骨髄性白血病患者に本剤を反復投与したときのキザルチニブの血漿中濃度(寛解導入療法期、1日目)



日本人の未治療の急性骨髄性白血病患者に本剤を反復投与したときのキザルチニブの血漿中濃度(寛解導入療法期、14日目)



日本人の未治療の急性骨髄性白血病患者に本剤を反復投与したときのキザルチニブ及び活性代謝物(AC886)の薬物動態パラメータ(寛解導入療法期)

	投与量(例数)	キザルチニブ			AC886		
		Cmax (ng/mL)	Tmax[注1)] (h)	AUC$_{0\text{-}24h}$ (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax[注1)] (h)	AUC$_{0\text{-}24h}$ (ng・h/mL)
1日目	17.7mg (n=4)	42.4 (25.7)	3.03 (1.05~6.03)	418 (50.4)	36.5 (25.4)	5.01 (2.05~6.03)	555 (28.8)
	35.4mg (n=3)	91.3 (28.5)	2.17 (2.07~4.17)	921 (31.3)	103 (37.0)	6.08 (4.03~6.17)	1,640 (24.4)
14日目	17.7mg (n=4)	64.2 (64.0)	4.03 (2.03~4.13)	991 (87.7)	96.7 (23.7)	5.02 (2.08~5.98)	1,940 (25.4)
	35.4mg (n=2)	212 (47.4)	4.08 (4.05~4.12)	2,940 (76.6)	256 (45.0)	6.09 (6.05~6.13)	5,310 (40.6)

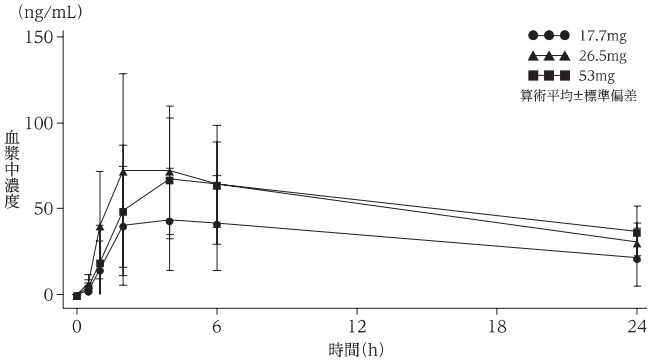
幾何平均値(幾何CV%)
注1)Tmaxは中央値(最小値~最大値)

(2) 再発又は難治性の急性骨髄性白血病

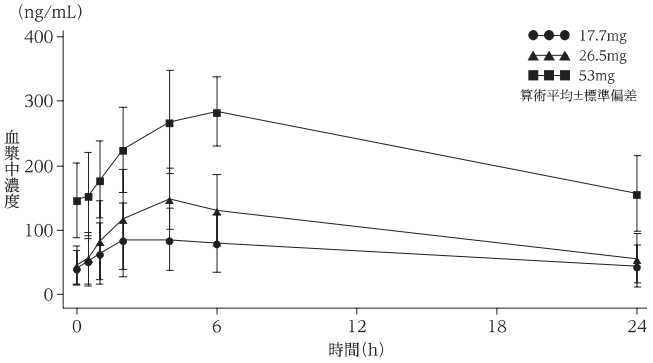
日本人の再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者16例に本剤17.7mg、26.5mg又は53mgを1日1回反復経口投与したとき、投与1日目及び15日目のキザルチニブの血漿中濃度推移、キザルチニブ及び活性代謝物(AC886)の薬物動態パラメータは次に示すとおりであった[7]。キザルチニブの血漿中濃度は、反復投与15日目までに定常状態に達した。

また、再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者に本剤53mgを1日1回反復経口投与したとき、母集団薬物動態解析より推定されたAUC$_{0\text{-}24h}$の累積係数から算出された半減期はキザルチニブで73時間、AC886で119時間であった[8](外国人データ)。

日本人の再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者に本剤を反復投与したときのキザルチニブの血漿中濃度(1日目)



日本人の再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者に本剤を反復投与したときのキザルチニブの血漿中濃度(15日目)



日本人の再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者に本剤を反復投与したときのキザルチニブ及び活性代謝物(AC886)の薬物動態パラメータ

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

幾何平均値(幾何CV%)
注2)Tmaxは中央値(最小値~最大値)

16.2 吸収

** 16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康被験者8例に本剤53mgを単回投与したとき、キザルチニブの絶対経口バイオアベイラビリティは約71%であった[9](外国人データ)。

16.2.2 食事の影響

健康被験者29例に本剤26.5mgを食後に単回経口投与したとき、空腹時(34例)に比べてキザルチニブのCmaxが8%低下し、AUCinfが8%上昇した[10](外国人データ)。

16.3 分布

** 16.3.1 分布容積

健康被験者8例に^{14}Cで標識したキザルチニブ50μgを単回静脈内投与したとき[注3)]、キザルチニブの分布容積の幾何平均(%CV)は275(17)Lであった[9](外国人データ)。

16.3.2 蛋白結合率

キザルチニブ及びAC886のヒト血漿蛋白結合率はいずれも99%以上であり、キザルチニブは主にヒト血清アルブミンに結合した[11](*in vitro*)。

16.3.3 血球移行

キザルチニブ及びAC886の血液/血漿中濃度比はそれぞれ1.3~1.5及び2.8~3.4であった[12](*in vitro*)。

16.4 代謝

健康被験者6例に^{14}Cで標識したキザルチニブ53mgを単回経口投与したとき、血漿中の主な代謝物はAC886（キザルチニブの水酸化体）であった[13]（外国人データ）。キザルチニブは主にCYP3Aで代謝されること、AC886はキザルチニブからCYP3Aにより生成し、さらに主にCYP3Aで代謝されることが示された[14]（*in vitro*）。なお、AC886はキザルチニブと同様の薬理活性を有する。［9.3.1、10. 参照］

**16.5 排泄

健康被験者8例に^{14}Cで標識したキザルチニブ50μgを単回静脈内投与したとき注3）、キザルチニブの全身クリアランスの幾何平均（%CV）は2.23（29）L/hであった[9]（外国人データ）。

健康被験者6例に^{14}Cで標識したキザルチニブ53mgを単回経口投与したとき、投与336時間後までに投与放射能の76%が糞中に、2%が尿中に排出された[13]（外国人データ）。［9.3.1参照］

16.6 特定の背景を有する患者

**16.6.1 肝機能障害を有する被験者における薬物動態

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

本剤26.5mgを単回経口投与したとき、肝機能正常被験者6例と比べて、中等度の肝機能障害被験者6例（総ビリルビン値が正常値上限の1.5～3倍）では、キザルチニブのAUCinfは9%増加し、AC886のAUCinfは30%低下した。肝機能正常被験者と中等度の肝機能障害被験者のキザルチニブの血漿中非結合型分率はそれぞれ0.900%（0.318%～1.80%）及び0.452%（0.112%～1.08%）であった[16]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

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

**16.7.2 エファビレンツ

健康被験者15例に、本剤53mgの単回投与をエファビレンツ（600mg、1日1回35日間投与）と併用投与したとき、本剤単独投与群（16例）に比べて、キザルチニブのCmax及びAUCinfはそれぞれ45%及び90%低下し、AC886のCmax及びAUCinfはそれぞれ68%及び96%低下した[18]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.3 その他の薬剤

(1) フルコナゾール

健康被験者28例に、本剤26.5mgの単回投与をフルコナゾール（200mg、1日2回28日間投与）と併用投与したとき、本剤単独投与群（29例）に比べてキザルチニブ及びAC886のAUCinfはそれぞれ20%及び14%上昇した[17]（外国人データ）。

(2) ランソプラゾール

健康被験者32例に、ランソプラゾール60mg（国内未承認用量）を1日1回投与し、5日目に本剤26.5mgを併用投与したとき、本剤単独投与群（30例）に比べてキザルチニブのCmax及びAUCinfはそれぞれ14%及び5%低下した[19]（外国人データ）。

** (3) ダビガトランエテキシラート

健康被験者20例に、本剤53mgの単回投与をダビガトランエテキシラート150mgと併用投与したとき、総ダビガトラン及び非結合型ダビガトランのCmaxは、ダビガトランエテキシラート単独投与（20例）と比較し、それぞれ約12%及び約13%上昇し、AUCinfはそれぞれ約13%及び約11%上昇した[20]（外国人データ）。

(4) トランスポーター

キザルチニブはP-糖蛋白（P-gp）の基質、及びAC886は乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質であり、キザルチニブはP-gpを阻害した[21、22]（*in vitro*）。

注3）本剤の承認された用法及び用量は26.5mg、35.4mg又は53mgを1日1回経口投与である

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

**17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

未治療のFLT3-ITD変異陽性注1）の急性骨髄性白血病患者を対象に無作為化二重盲検群間比較試験を実施した[23]。被験者539例（日本人28例を含む）を1：1の割合で本剤群又はプラセボ群に無作為に割り付けた（本剤群268例、プラセボ群271例）。寛解導入療法期（最大2サイクル注2））及び地固め療法期注3）（最大4サイクル注2））では化学療法注4）が完了後（寛解導入療法期では8又は6日目、地固め療法期では6日目）、本剤35.4mg又はプラセボを1日1回、14日間経口投与した注5）。維持療法期注6）には、本剤26.5mg又はプラセボを1日1回2週間経口投与し、投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合、それ以降は本剤53mg又はプラセボを1日1回、最大36サイクル注2）経口投与した注7）。

主要評価項目である全生存期間のプラセボ群に対する本剤群のハザード比［95%信頼区間］は、0.78［0.62, 0.98］、中央値［95%信頼区間］は、本剤群で31.9［21.0, NE］ヵ月、プラセボ群で15.1［13.2, 26.2］ヵ月であり、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長が認められた。また、本剤群における主な副作用は、好中球減少症17.4%（46/265例）、心電図QT延長11.7%（31/265例）、悪心9.1%（24/265例）、発熱性好中球減少症8.7%（23/265例）であった。［7.2 参照］

NE：not estimable

注1）中央測定機関のPCR法で測定

注2）1サイクルは28日間（ただし、寛解導入療法期及び地固め療法期については、血球数の回復までの期間等を考慮し、最大56日間）

注3）地固め療法期は、①化学療法のみ、②同種造血幹細胞移植（HSCT）のみ、③化学療法後にHSCTのいずれかを実施した

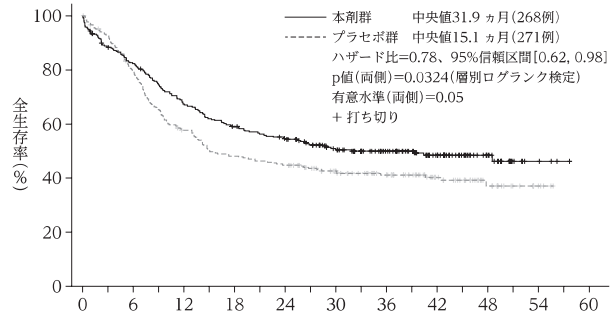
注4）寛解導入療法期のサイクル1ではシタラビン100mg/m^2/day（施設又は国・地域の基準によっては200mg/m^2/day）を持続点滴静注（1日目から7日間）並びにダウノルビシン60mg/m^2/day又はイダルビシン12mg/m^2/dayを点滴静注（1～3日目）投与した。サイクル2ではサイクル1と同一レジメン、あるいはシタラビン100mg/m^2/day（施設又は地域の基準によっては200mg/m^2/day）を持続点滴静注（1日目から5日間）並びにダウノルビシン又はイダルビシン（サイクル1と同一の薬剤を使用）を点滴静注（1及び2日目）投与した。地固め療法期では各サイクルでシタラビン3.0g/m^2（60歳以上で1.5g/m^2）を12時間ごとに計6回点滴静注（1、3及び5日目）投与した

注5）強いCYP3A阻害剤を併用する際にはキザルチニブとして17.7mgを投与

注6）地固め療法期にHSCTを施行した場合、HSCT後30～180日以内に維持療法の実施を可能とした

注7）強いCYP3A阻害剤を併用する際には開始用量をキザルチニブとして17.7mgとし、投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合、以降は26.5mgを投与

全生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

本剤群	268	216	176	153	139	110	83	53	24	4	0
プラセボ群	271	211	151	126	117	91	70	39	17	5	0

17.1.2 国内第Ⅱ相試験

再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性注8）の急性骨髄性白血病患者を対象に非盲検非対照試験を実施した[24]。被験者37例に、本剤を1日1回経口投与した。開始用量をキザルチニブとして26.5mgとし、投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合、以降は53mgを投与した注9）。主要評価項目である治験責任医師判定による複合完全寛解率注10）は53.8%（14/26例）であった。主な副作用は、血小板数減少37.8%（14/37例）、心電図QT延長35.1%（13/37例）、発熱性好中球減少症32.4%（12/37例）、貧血27.0%（10/37例）であった。

注8）中央測定機関のPCR法で測定

注9）強いCYP3A阻害剤を併用する際には開始用量をキザルチニブとして17.7mgとし、投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合、以降は26.5mgを投与

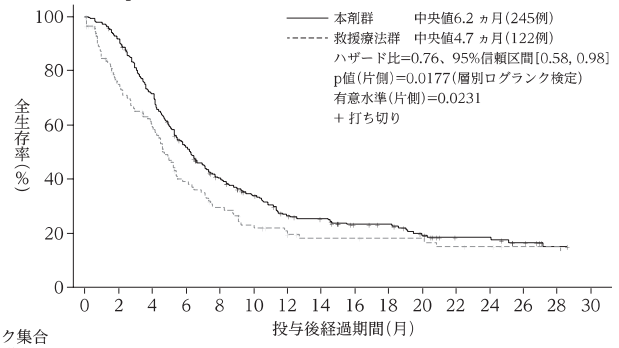
注10）複合完全寛解率は以下に示すCR、CRp又はCRiのいずれかを達成した患者の割合
CR：骨髄の正常造血細胞が再生し、形態学的に白血病細胞が認められず、骨髄中の芽球数が5%未満、好中球絶対数が1.0×10⁹/L以上、かつ血小板数が100×10⁹/L以上であり、赤血球及び血小板輸血を行っておらず、髄外性白血病が認められていない状態
CRp：血小板数が100×10⁹/L未満であることを除き、すべてのCRの条件を満たす状態
CRi：好中球絶対数が1.0×10⁹/L未満であることを除き、すべてのCRの条件を満たす状態（ただし、血小板数の回復、赤血球及び血小板輸血の有無は問わない）、並びに赤血球又は血小板輸血を行っているが、その他すべてのCR又はCRpの条件を満たす状態

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性[注11]の急性骨髄性白血病患者を対象に無作為化非盲検群間比較試験を実施した[25]。被験者367例を2：1の割合で本剤群又は救援療法群[注12]に無作為に割り付け（本剤群245例、救援療法群122例）、本剤群には本剤を1日1回経口投与した。開始用量を26.5mgとし、投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合、以降は53mgを投与した[注13]。主要評価項目である全生存期間の救援療法群に対する本剤群のハザード比[95%信頼区間]は、0.76[0.58, 0.98]、中央値[95%信頼区間]は、本剤群で6.2[5.3, 7.2]ヵ月、救援療法群で4.7[4.0, 5.5]ヵ月であり、救援療法群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長が認められた。また、本剤群における主な副作用は、悪心33.2%（80/241例）、心電図QT延長24.9%（60/241例）、貧血24.9%（60/241例）、血小板減少症21.2%（51/241例）であった[26]。

注11）中央測定機関のPCR法で測定
注12）ミトキサントロン+エトポシド+シタラビン（MEC）、フルダラビン+シタラビン+G-CSF+イダルビシン（FLAG-IDA）、又は低用量シタラビン（LoDAC）のうちいずれか1種類を投与
注13）強いCYP3A阻害剤を併用する際には開始用量をキザルチニブとして17.7mgとし、投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合、以降は26.5mgを投与

全生存期間のKaplan-Meier曲線



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

17.3 その他

＊＊17.3.1 薬物濃度とQT間隔の関連性

国内第Ⅱ相試験と海外第Ⅲ相試験の併合解析により、本剤を1日1回反復投与した263例の再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病患者において本剤がQT間隔に及ぼす影響を評価した。血漿中キザルチニブ及びAC886濃度とQTcF間隔との関係をシグモイドEmaxモデルで解析したところ、本剤投与28日目に53mgを投与された131例の患者でQTcFのベースライン値からの延長（ΔQTcF）は中央値が19.9msec、90%信頼区間の上限が22.0msecと推定された[27]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

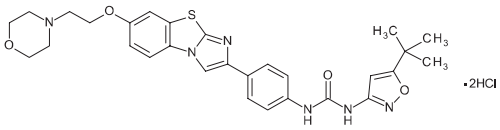
キザルチニブは、受容体型チロシンキナーゼであるFLT3に対する阻害作用を有する低分子化合物である。キザルチニブは、ITD変異を有するFLT3に結合し、FLT3を介したシグナル伝達を阻害することにより、FLT3-ITD変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている[28]。

＊＊18.2 抗腫瘍効果

キザルチニブは、FLT3-ITD変異を有するヒト急性骨髄性白血病由来MV4-11細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[29]。また、MV4-11細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、キザルチニブ、シタラビン及びダウノルビシンの併用により、キザルチニブ単独又はシタラビン及びダウノルビシンの併用と比較して、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた[30]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：キザルチニブ塩酸塩（Quizartinib Hydrochloride）
化学名：1-(5-*tert*-Butyl-1,2-oxazol-3-yl)-3-(4-{7-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]imidazo[2,1-*b*][1,3]benzothiazol-2-yl}phenyl)urea dihydrochloride
分子式：$C_{29}H_{32}N_6O_4S \cdot 2HCl$
分子量：633.59
性　状：白色～薄い灰色又は黄みの薄い灰色の固体
構造式：



融　点：約228℃（分解）
分配係数：2.32（pKa及びLog Pより算出、pH7.4）

20. 取扱い上の注意

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

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
〈再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病〉
21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

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

23. 主要文献

1）社内資料：ラット胚・胎児発生毒性試験（2019年6月18日承認、CTD2.6.6.6）
＊2）Nybakken GE, et al.：Leukemia. 2016；30(6)：1422-1425
3）社内資料：細菌を用いた復帰突然変異試験（2019年6月18日承認、CTD2.6.6.4）
＊＊4）社内資料：トランスジェニックげっ歯類を用いた遺伝子突然変異試験
＊＊5）社内資料：初発の急性骨髄性白血病患者を対象とした国内第Ⅰ相試験
＊＊6）社内資料：母集団薬物動態解析
7）社内資料：再発・難治性急性骨髄性白血病患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（2019年6月18日承認、CTD2.7.6.5）
8）社内資料：母集団薬物動態解析（2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2）
＊＊9）社内資料：外国人における絶対バイオアベイラビリティ試験
10）社内資料：食事の影響試験（2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2）
11）社内資料：ヒト血漿蛋白結合率試験（2019年6月18日承認、CTD2.6.4.4）
12）社内資料：ヒト血液/血漿中濃度比試験（2019年6月18日承認、CTD2.6.4.4）
13）社内資料：外国人におけるマスバランス試験（2019年6月18日承認、CTD2.7.6.4）
14）社内資料：CYP分子種同定試験（2019年6月18日承認、CTD2.6.4.5）
15）社内資料：軽度及び中等度肝機能障害者を対象とした薬物動態試験（2019年6月18日承認、CTD2.7.6.7）
＊＊16）社内資料：中等度肝機能障害者を対象とした薬物動態試験
17）社内資料：CYP3A阻害剤との薬物相互作用試験（2019年6月18日承認、CTD2.7.6.8）
＊＊18）社内資料：エファビレンツとの薬物相互作用試験
19）社内資料：ランソプラゾールとの薬物相互作用試験（2019年6月18日承認、CTD2.7.6.9）
＊＊20）社内資料：ダビガトランエテキシラートとの薬物相互作用試験

21) 社内資料：トランスポーターを介した輸送評価試験（2019年6月18日承認、CTD2.6.4.3）
22) 社内資料：BCRPを介した輸送評価試験
**23) 社内資料：FLT3-ITD変異陽性の初発急性骨髄性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験
24) 社内資料：FLT3-ITD変異陽性の再発・難治性急性骨髄性白血病患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（2019年6月18日承認、CTD2.7.6.13）
25) Cortes JE, et al.：Lancet Oncol. 2019；20(7)：984-997
26) 社内資料：FLT3-ITD変異陽性の再発・難治性急性骨髄性白血病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（2019年6月18日承認、CTD2.7.6.12）
27) 社内資料：血漿中濃度とQT間隔との関連性（2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2）
28) Zarrinkar PP, et al.：Blood. 2009；114(14)：2984-2992
29) 社内資料：FLT3-ITD変異を有するAML細胞株に対する抗腫瘍作用（2019年6月18日承認、CTD2.6.2.2）
**30) 社内資料：FLT3-ITD変異を有するAML細胞株に対する化学療法剤との併用による抗腫瘍作用

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Daiichi-Sankyo
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

＊＊2023年５月改訂（第２版）
＊2020年11月改訂

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	23000AMX00824
販売開始	2018年12月

抗悪性腫瘍剤（FLT3阻害剤）
ギルテリチニブフマル酸塩錠

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

ゾスパタ®錠40mg
XOSPATA® Tablets 40mg

貯法：室温保存
＊有効期間：４年

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

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

3.組成・性状
3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4.効能又は効果
再発又は難治性の*FLT3*遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病

5.効能又は効果に関連する注意
5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*FLT3*遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

FLT3：FMS様チロシンキナーゼ3

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

7.用法及び用量に関連する注意
7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 副作用がみられた場合は、症状、重症度に応じて以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

本剤の減量段階

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

本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	重症度	処置
QT間隔延長［8.1、9.1.1、11.1.4参照］	500msecを超える延長	480msec以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後、１段階減量して投与を再開できる。
その他の非血液毒性	グレード３	グレード１以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後、１段階減量して投与を再開できる。
	グレード４	投与を中止する。

グレードはNCI-CTCAEに準じる。

7.3 ４週間の投与により効果がみられない場合は、患者の状態を考慮した上で、１日１回200mgに増量することができる。なお、200mgから減量する場合は１日１回120mg以下の用量とすること。

8.重要な基本的注意
8.1 QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質補正（カリウム、マグネシウム等）を行うこと。［7.2、9.1.1、11.1.4参照］

8.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.1参照］

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

8.4 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.6参照］

8.5 腎障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.7参照］

① ②

8.6 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察すること。［11.1.9 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長が起こるおそれがある。［7.2、8.1、11.1.4 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

重度の肝機能障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5 参照］

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。また、マウスにおいて遺伝毒性が認められている[1)]。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（ラット）において、臨床曝露量未満に相当する用量で胎児発育抑制、胚・胎児死亡及び催奇形性が認められている[2)]。［9.4.1 参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている[3)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

ギルテリチニブは主としてCYP3A4により代謝される[4)]。また、P-糖蛋白質（P-gp）の基質である[5)]。［16.4 参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A誘導作用及びP-gp誘導作用を有する薬剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort） 等 ［16.7.1 参照］	CYP3A誘導作用及びP-gp誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3A及びP-gpを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
強いCYP3A阻害作用及びP-gp阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン 等 ［16.7.2 参照］	併用を避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3A及びP-gpを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン プロカインアミド オンダンセトロン 等	併用する場合には、患者の状態を十分に観察すること。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

血小板減少（27.2%）、貧血（23.2%）、好中球減少（18.7%）、発熱性好中球減少症（15.9%）、白血球減少（12.6%）等の骨髄抑制があらわれることがある。［8.2 参照］

11.1.2 感染症

肺炎（3.3%）、肺感染（0.8%）、敗血症（1.2%）等の重度の感染症があらわれることがある。

11.1.3 出血

脳出血（0.4%）、硬膜下血腫（0.4%）等の出血があらわれることがある。［8.3 参照］

11.1.4 QT間隔延長（5.7%）

［7.2、8.1、9.1.1 参照］

11.1.5 心膜炎（1.2%）、心不全（0.8%）、心嚢液貯留（1.2%）

11.1.6 肝機能障害

ALT上昇（29.7%）、AST上昇（28.0%）、ビリルビン上昇（3.7%）、γ-GTP上昇（0.8%）等を伴う肝機能障害があらわれることがある。［8.4 参照］

11.1.7 腎障害

急性腎障害（1.2%）等の腎障害があらわれることがある。［8.5 参照］

11.1.8 消化管穿孔（0.8%）

11.1.9 間質性肺疾患（0.4%）

異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.6 参照］

11.1.10 過敏症

アナフィラキシー（0.4%）等の重度の過敏症があらわれることがある。

11.1.11 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）

可逆性後白質脳症症候群が疑われる症状（痙攣、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等）が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 症状

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤投与後に白血病細胞の分化を伴い、発熱、低血圧等が認められた症例が報告されている[6)]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

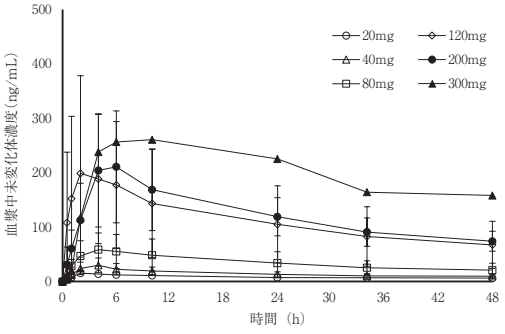
イヌ反復経口投与毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で眼への影響（眼底色調異常、並びに網膜における光干渉断層計検査による高反射性変化、局所的菲薄化及び病理組織学的な空胞化）が認められている[7)8)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

再発又は難治性の日本人急性骨髄性白血病患者に本剤20～300mg[注)]を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は投与後3～7時間でCmaxに達した。未変化体のCmax及びAUC_{24}は用量の増加に伴って上昇した[9)]。

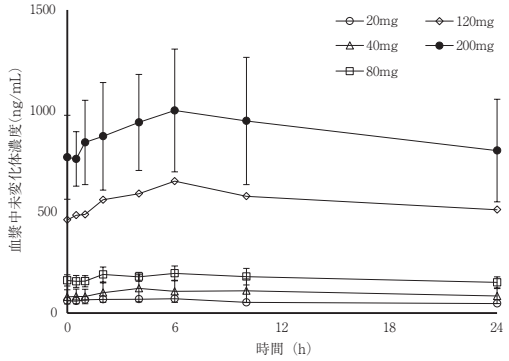


（注）N<3の場合は標準偏差を算出せず

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

16.1.2 反復投与

再発又は難治性の日本人急性骨髄性白血病患者に本剤20～200mg[注)]を１日１回反復経口投与したとき、ギルテリチニブの血漿中未変化体濃度は、反復投与開始15日目には定常状態に達したと考えられた。また、定常状態におけるギルテリチニブのAUC_{24}は単回投与時の5.6～8.1倍であり、消失半減期は84～126時間であった[9)]。



（注）N<3の場合は標準偏差を算出せず

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

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

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

a）中央値（最小，最大）。N=1の場合、算出せず。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男女（32例）に本剤40mg[注)]を空腹時又は食後単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与のCmax及びAUCinfの幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ74.0%（62.2%～88.1%）及び93.8%（81.2%～108.4%）であった[10)]（外国人データ）。

16.3 分布

ギルテリチニブの血漿蛋白結合率は約90%であり、ヒト血漿中の主要結合蛋白はヒト血清アルブミンであった[11)]（*in vitro*試験）。

16.4 代謝

ギルテリチニブは主にCYP3A4で代謝される[4)]（*in vitro*試験）。ヒト血漿中の主成分は未変化体であり、認められた３種の代謝物の曝露量はいずれも未変化体の10%未満であった[12)]（外国人データ）。［10.参照］

16.5 排泄

再発又は難治性の日本人急性骨髄性白血病患者に本剤20～300mg[注)]を反復経口投与したとき、全投与群を通じて未変化体の尿中排泄率は13.11%以下であった[9)]。外国人固形癌患者（５例）にギルテリチニブ120mgを14日間連日投与した後、^{14}C-ギルテリチニブを空腹時単回経口投与したとき、投与後768時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ16.4%及び64.5%であった[12)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

本剤10mg[注)]を単回経口投与したとき、健康成人（８例）に対する軽度肝機能障害患者（Child-Pugh A、８例）のCmax及びAUCinf（非結合型）の幾何平均比（90%信頼区間）は119.49%（91.25%～156.46%）及び88.42%（65.92%～118.61%）であった。同様に、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B、８例）のCmax及びAUCinf（非結合型）の幾何平均比（90%信頼区間）は117.72%（89.90%～154.15%）及び88.48%（65.97%～118.69%）であった[13)]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

健康成人男女（20例）にCYP3A誘導作用及びP-gp誘導作用を有する薬剤であるリファンピシン600mgを１日１回21日間経口投与した。投与開始８日目に本剤20mg[注)]を単回経口投与したとき、本剤単独投与群（20例）に対する併用群のCmax及びAUCinfの幾何平均比（90%信頼区間）は73.44%（61.36%～87.91%）及び28.47%（24.21%～33.48%）であった[14)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 イトラコナゾール

健康成人男性（20例）に強いCYP3A阻害作用及びP-gp阻害作用を有する薬剤であるイトラコナゾール200mgを投与初日に１日２回経口投与した後、投与開始２～28日目までイトラコナゾール200mgを１日１回経口投与した。投与開始６日目に本剤10mg[注)]を単回経口投与したとき、本剤単独投与群（20例）に対する併用群のCmax及びAUCinfの幾何平均比（90%信頼区間）は119.80%（100.09%～143.39%）及び221.39%（188.26%～260.36%）であった[14)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 その他

(1) フルコナゾール

健康成人男女（20例）に中程度のCYP3A阻害作用を有する薬剤であるフルコナゾール400mgを投与初日に１日１回経口投与した後、投与開始２～28日目までフルコナゾール200mgを１日１回経口投与した。投与開始６日目に本剤10mg[注)]を単回経口投与したとき、本剤単独投与群（20例）に対する併用群のCmax及びAUCinfの幾何平均比（90%信頼区間）は115.73%（96.69%～138.52%）及び143.46%（121.99%～168.71%）であった[14)]（外国人データ）。

(2) ミダゾラム

再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者（16例）を対象に、本剤300mg[注)]を１日１回反復経口投与した。本剤投与開始前日及び投与開始15日目にCYP3Aの基質であるミダゾラム２mgを単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対するギルテリチニブ併用時のミダゾラムのCmax及び

AUC_{24}の幾何平均比（90%信頼区間、それぞれ9例及び8例）はそれぞれ、111.64%（69.54%～179.25%）及び109.46%（49.82%～240.48%）であった[15]（外国人データ）。

(3) セファレキシン

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

(4) トランスポーターに対する阻害

ギルテリチニブはP-gp、BCRP及びOCT1を阻害した（*in vitro*試験）。

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

国際共同第Ⅲ相試験において、初回再発又は難治性の*FLT3*遺伝子変異陽性[a]の急性骨髄性白血病患者（FLT3-ITD変異[b]、FLT3-TKD変異[c]又はFLT3-ITD変異及びFLT3-TKD変異）371例[d]（本剤群247例、化学療法群[e]124例）（日本人48例［本剤群33例、化学療法群15例］）を対象に、化学療法[e]を対照として本剤120mgを1日1回連日投与した際の有効性及び安全性を検討した。

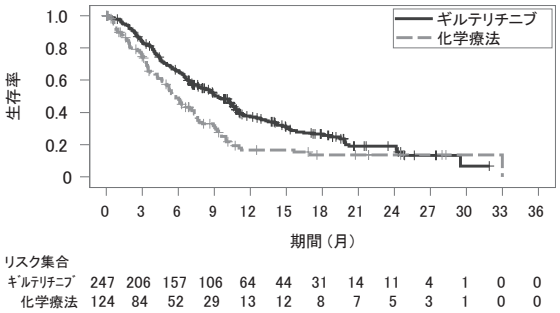
主要評価項目の1つである、第1回中間解析における本剤群（解析対象例数：142例、日本人18例を含む）のCR[f]又はCRh[g]率は、28.2%（40/142例、95%信頼区間：20.9%～36.3%［CR率：19.0%（27/142例）、CRh率：9.2%（13/142例）］）であった。なお、化学療法群（解析対象例数：73例、日本人4例を含む）のCR又はCRh率は、13.7%（10/73例、95%信頼区間：6.8%～23.8%［CR率：9.6%（7/73例）、CRh率：4.1%（3/73例）］）であった（データカットオフ：2017年8月4日）。

もう1つの主要評価項目である、OS（全生存期間）の最終解析（解析イベント数261イベント）の結果は以下の表のとおりであり、本剤群のOSの中央値は化学療法群と比較して長かった。

国際共同第Ⅲ相試験におけるOSの結果
（データカットオフ：2018年9月17日）

	本剤群	対照群
例数	247	124
中央値［95%信頼区間］（カ月）	9.3［7.7，10.7］	5.6［4.7，7.3］
ハザード比※1［95%信頼区間］	0.637［0.490，0.830］	
p値※2（片側）	0.0004	

※1：層別Cox比例ハザードモデルにより算出、※2：層別log-rank検定



リスク集合

ギルテリチニブ	247	206	157	106	64	44	31	14	11	4	1	0	0
化学療法	124	84	52	29	13	12	8	7	5	3	1	0	0

国際共同第Ⅲ相試験におけるOSのKaplan-Meier曲線

本剤を投与された246例（日本人33例を含む）中206例（83.7%）に副作用が認められた。主な副作用はALT増加（29.7%）、AST増加（28.0%）、貧血（23.2%）及び発熱性好中球減少症（15.9%）等であった[16)～18)]（データカットオフ：2018年9月17日）。

a）*FLT3*遺伝子変異検査にはリューコストラットCDx *FLT3*変異検査が使用された。
リューコストラットCDx *FLT3*変異検査はコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。
b）FLT3-ITD変異：内部縦列重複変異
c）FLT3-TKD変異：D835又はI836のチロシンキナーゼドメイン変異
d）無作為化された患者
e）「低用量シタラビン」、「アザシチジン」、「ミトキサントロン＋エトポシド＋シタラビン（MEC）」又は「顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）＋フルダラビン＋シタラビン＋イダルビシン（FLAG-IDA）」から選択
f）CRは、骨髄の正常造血細胞が再生し、形態学的に白血病細胞が認められず、骨髄中の芽球数が5%未満、好中球絶対数が1.0×10^9/L以上、かつ血小板数が100×10^9/L以上であり、赤血球及び血小板輸血を行っておらず、髄外性白血病が認められていない状態。
g）CRhは、骨髄中の芽球数が5%未満、好中球絶対数が0.5×10^9/L以上、かつ血小板数が50×10^9/L以上であり、髄外性白血病が認められていない状態。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ギルテリチニブは、FLT3等のチロシンキナーゼに対する阻害作用を示し、FLT3を介したシグナル伝達を阻害することにより、*FLT3*遺伝子変異（FLT3-ITD及びFLT3-TKD（D835Y））を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられる[19)～21)]。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *In vitro*試験

ギルテリチニブは、*FLT3*遺伝子変異を有するヒト急性骨髄性白血病由来MV4-11細胞株に対して増殖抑制作用を示した[21)]。

18.2.2 *In vivo*試験

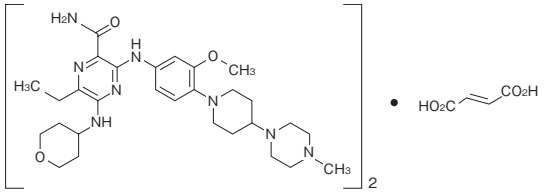
ギルテリチニブは、MV4-11細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[22)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

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

構造式：



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

分子量：1221.50

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

＊＊21.承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22.包装

42錠（21錠×２）

23.主要文献

1）社内報告書：マウス小核試験（2018年９月21日承認 CTD 2.6.6.4.3）（DIR180176）
2）社内報告書：ラット胚・胎児発生試験（2018年９月21日承認 CTD 2.6.6.6.2）（DIR180172）
3）社内報告書：乳汁中移行・薬物動態（2018年９月21日承認 CTD 2.6.4.5.6）（DIR180168）
4）社内報告書：CYP同定・薬物動態（2018年９月21日承認 CTD 2.7.2.2.1.3.2）（DIR180170）
5）社内報告書：P-gp基質性・薬物動態（2018年９月21日承認 CTD 2.7.2.2.1.5.1）（DIR180171）
6）McMahon, CM. et al.：Blood Advances 2019; 3（10）：1581-1585［XSP-00030］
7）社内報告書：イヌ４週間投与試験（2018年９月21日承認 CTD 2.6.6.3.2）（DIR180174）
8）社内報告書：イヌ13週間投与試験（2018年９月21日承認 CTD 2.6.6.3.3）（DIR180175）
9）社内報告書：再発又は難治性AML患者・国内第Ⅰ相試験（2018年９月21日承認 CTD 2.7.6.8）（DIR180160）
10）社内報告書：健康被験者・食事の影響試験（2018年９月21日承認 CTD 2.7.6.1）（DIR180164）
11）社内報告書：血漿蛋白結合・薬物動態（2018年９月21日承認 CTD 2.7.2.2.1.1）（DIR180167）
12）社内報告書：進行性固形癌患者・マスバランス試験（2018年９月21日承認 CTD 2.7.6.3）（DIR180169）
13）社内報告書：肝機能正常者及び軽度又は中等度の肝機能障害患者・肝機能障害試験（2018年９月21日承認 CTD 2.7.6.4）（DIR180166）
14）社内報告書：健康被験者・薬物相互作用試験（2018年９月21日承認 CTD 2.7.6.5）（DIR180165）
15）社内報告書：再発又は難治性AML患者・海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（2018年９月21日承認 CTD 2.7.6.7）（DIR180158）
16）社内報告書：再発又は難治性*FLT3*遺伝子変異陽性AML患者・国際共同第Ⅲ相試験（2018年９月21日承認 CTD 2.7.6.6）（DIR180159）
17）社内報告書：再発又は難治性*FLT3*遺伝子変異陽性AML患者・国際共同第Ⅲ相試験中間解析（DIR190001）
18）社内報告書：再発又は難治性*FLT3*遺伝子変異陽性AML患者・国際共同第Ⅲ相試験最終解析（DIR180516）
19）社内報告書：ヒト各種チロシンキナーゼ・薬理作用（2018年９月21日承認 CTD 2.6.2.2.1）（DIR180161）
20）社内報告書：変異型ヒトFLT3発現細胞（マウス由来）・薬理作用（2018年９月21日承認 CTD 2.6.2.2.2）（DIR180162）
21）社内報告書：ヒトAML細胞・薬理作用（2018年９月21日承認 CTD 2.6.2.2.3）（DIR180163）
22）社内報告書：ヒトAML細胞移植ヌードマウス・薬理作用（2018年９月21日承認 CTD 2.6.2.2.4）（DIR180173）

24.文献請求先及び問い合わせ先

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

26.製造販売業者等

26.1 製造販売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号