



## 効能又は効果／用法及び用量／使用上の注意改訂のお知らせ

抗悪性腫瘍剤/FLT3阻害剤  
キザルチニブ塩酸塩錠

# ヴァンフリタ<sup>®</sup>錠 17.7mg ヴァンフリタ<sup>®</sup>錠 26.5mg

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

2023年5月  
第一三共株式会社

このたび、標記製品の「効能又は効果」、「用法及び用量」の追加（医薬品製造販売承認事項一部変更承認）及び「使用上の注意」の一部を改訂いたしましたので、ご連絡申し上げます。

つきましては、今後のご使用に際しご参照いただくとともに、副作用等の治療上好ましくない有害事象をご経験の際には、弊社MRに速やかにご連絡いただきますようお願い申し上げます。

### 1. 改訂の概要

#### 《医薬品製造販売承認事項一部変更承認による改訂》

- 「4. 効能又は効果」を「再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病」から「FLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病」に変更しました。
- 「6. 用法及び用量」の項に、新たに追加となった「未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病」に用いる場合の用法及び用量を追記しました。

#### 《自主改訂》

- 「5. 効能又は効果に関連する注意」の項に、新たに追加となった「未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病」における注意を追記しました。また、体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報を追記しました。
- 「7. 用法及び用量に関連する注意」の項に、「未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病」における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時の注意や、CYP3A阻害剤との併用や副作用発現時の減量基準等の注意を追記しました。
- 「8. 重要な基本的注意」の項に、「未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病」における心電図の実施時期基準を追記しました。
- 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」の9.1.1項を、QT間隔延長のある患者からQT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者に変更しました。
- 「9.3 肝機能障害患者」の「9.3.1 重度の肝機能障害のある患者」の項に、重度の肝機能障害の説明を追加しました。
- 「9.4 生殖能を有する者」の項に、女性及び男性における避妊期間を追加しました。
- 「10.2 併用注意（併用に注意すること）」の薬剤名のCYP3A誘導剤について、誘導の程度を追記しました。
- 「11. 副作用」の項の発現頻度を更新し、「11.1 重大な副作用」に「心停止」、心室性不整脈に「心室細動」、「11.2 その他の副作用」に「頭痛」を追加しました。
- 「15. その他の注意」から「未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病」に関する注意を「11.1 重大な副作用」の項に移動し、「15.2 非臨床試験に基づく情報」として遺伝毒性に関する情報を追加しました。

2. 改訂内容〔( ) 医薬品製造販売承認事項一部変更承認による改訂、( ) 自主改訂、( ) 削除〕

改訂後	改訂前
<p>4. 効能又は効果 FLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病</p>	<p>4. 効能又は効果 再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病</p>
<p>5. 効能又は効果に関連する注意 〈効能共通〉</p> <p>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： <a href="https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html">https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html</a> 〈未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病〉</p> <p>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</p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、FLT3-ITD変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。 FLT3-ITD変異：FMS様チロシンキナーゼ3-内部縦列重複変異 ←（追記）</p>
<p>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。</p>	<p>6. 用法及び用量 ←（追記）</p> <p>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。</p>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉</p> <p>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〉</p> <p>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〕</p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>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。</p> <p>7.2 投与開始前に心電図検査を実施し、QTcF値が450msecを超えている場合には、本剤の投与を開始しないこと。（後略） ←（追記）</p>

改訂後

- 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

- 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/mm<sup>3</sup>超100,000/mm<sup>3</sup>未満又は好中球数500/mm<sup>3</sup>超1,000/mm<sup>3</sup>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が検討すること。[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阻害剤を併用時
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。

改訂前

← (追記)

改訂後

副作用	基準	処置
骨髄抑制 (維持療法期)	維持療法移行時に血小板数100,000/mm <sup>3</sup> 以上又は好中球数1,000/mm <sup>3</sup> 以上の患者が、血小板数100,000/mm <sup>3</sup> 未満又は好中球数1,000/mm <sup>3</sup> 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 現行の7.1

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。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	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
	500msecを超える延長	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>

改訂前

← (追記)

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

7.3 強いCYP3A阻害剤と併用する場合には、減量基準を参考に、本剤を1段階減量すること。強いCYP3A阻害剤との併用終了後には、本剤を減量前の投与量に戻すこと。[7.4、10.2 参照]

7.4 本剤投与中に副作用がみられた場合は、次の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。[7.3、8.1、8.2、9.1.1-9.1.3 参照]

本剤の減量段階

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

本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	基準	処置
QT間隔延長	480msecを超え、500msec以下の延長	<ul style="list-style-type: none"> <li>53mg又は26.5mgを投与していた場合は、1段階減量する。QTcF値が450msec以下に回復後は、副作用発現時の用量で再開できる。</li> <li>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。</li> </ul>
	500msecを超える延長	<ul style="list-style-type: none"> <li>休薬する。QTcF値が450msec以下に回復後は、1段階減量して投与を再開できる。なお、17.7mgを投与していた場合は、回復後に同用量で再開できる。</li> <li>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。</li> </ul>
	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>休薬する。グレード1以下に回復後は、1段階減量して投与を再開できる。</li> <li>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。</li> </ul>

改訂後			改訂前						
副作用	基準	処置	副作用	基準	処置				
骨髄抑制	血小板数： 100,000/mm <sup>3</sup> 未満 かつ 好中球数： 1,000/mm <sup>3</sup> 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。	骨髄抑制	血小板数： 100,000/mm <sup>3</sup> 未満 かつ 好中球数： 1,000/mm <sup>3</sup> 未満	・ 1段階減量又は休薬する。回復後は、副作用発現時の用量で再開できる。 ・ 2週間を超えて継続する場合は、投与を中止する。				
グレードはNCI-CTCAE v4.03に準じる。			グレードはNCI-CTCAEに準じる。						
<b>8. 重要な基本的注意</b>			<b>8. 重要な基本的注意</b>						
<p>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]</p> <p>心電図検査の実施時期基準</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>未治療</th> <th>再発又は難治性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>			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。	<p>8.1 QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び増量前には心電図検査を行うこと。投与開始後、増量後及び休薬後に投与を再開した後は、定期的に(最初の2週間は週に1回、その後は月に1回を目安に)及び必要に応じて心電図検査を行うこと。また、本剤投与開始前及び投与中は定期的に電解質検査(カリウム、マグネシウム等)を行い、必要に応じて電解質補正(カリウム、マグネシウム等)を行うこと。[7.2、7.4、9.1.1-9.1.3、11.1.1 参照]</p> <p>← (追記)</p>		
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 現行通り [7.6、7.10、11.1.3、11.1.4 参照]			8.2 (略) [7.4、11.1.3、11.1.4 参照]						

改訂後	改訂前																								
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者  <u>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。</u>  [7.6、7.10、8.1 参照]</p> <p>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  現行通り</p> <p>9.1.3 現行通り</p> <p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>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]</p> <p>9.4 生殖能を有する者</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>9.5～9.7 現行通り</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 QT間隔延長のある患者  QT間隔延長が悪化するおそれがある。[7.4、8.1 参照]</p> <p>9.1.2 不整脈につながる心疾患又はその既往のある患者  (略)</p> <p>9.1.3 (略)</p> <p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>9.3.1 重度の肝機能障害のある患者  本剤は重度の肝機能障害を合併する患者（Child-Pugh分類C）を対象とした臨床試験は実施していない。本剤の主たる消失経路は肝臓である。[16.4、16.5 参照]</p> <p>9.4 生殖能を有する者</p> <p>9.4.1 妊娠可能な女性  本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]</p> <p>9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性  本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2 参照]</p> <p>9.5～9.7 (略)</p>																								
<p>10. 相互作用</p> <p>現行通り</p> <p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">薬剤名等</th> <th style="width: 35%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 40%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>強いCYP3A阻害剤  イトラコナゾール  クラリスロマイシン  ポリコナゾール等  [7.5、7.9、16.7.1 参照]</td> <td>本剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td> <td>これらの薬剤等がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>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]</td> <td>本剤の効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。</td> <td>これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">現行通り</td> </tr> </tbody> </table>	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 ポリコナゾール等 [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。	現行通り			<p>10. 相互作用</p> <p>(略)</p> <p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">薬剤名等</th> <th style="width: 35%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 40%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>強いCYP3A阻害剤  イトラコナゾール  クラリスロマイシン  ポリコナゾール等  [7.3、16.7.1 参照]</td> <td>本剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td> <td>これらの薬剤等がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>CYP3A誘導剤  リファンピシン  フェニトイン  カルバマゼピン等  セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort: セント・ジョーンズ・ワート）含有食品  [16.7.2 参照]</td> <td>本剤の効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。</td> <td>これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">(略)</td> </tr> </tbody> </table>	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 ポリコナゾール等 [7.3、16.7.1 参照]	本剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	CYP3A誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort: セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [16.7.2 参照]	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	(略)		
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 ポリコナゾール等 [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。																							
現行通り																									
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 ポリコナゾール等 [7.3、16.7.1 参照]	本剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。																							
CYP3A誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort: セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [16.7.2 参照]	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。																							
(略)																									

改 訂 後	改 訂 前																																																
<p>11. 副作用 現行通り</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>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]</p> <p>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。</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>11.1.5 心筋梗塞(0.2%)</p> <p>11.1.6 急性腎障害(0.9%)</p> <p>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。</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">10%以上</th> <th style="text-align: center;">5～10%未満</th> <th style="text-align: center;">5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">現行通り</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td></td> <td>味覚異常、頭痛</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心(20.6%)、嘔吐</td> <td>腹痛、口内炎、下痢</td> <td>消化不良</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>ALT増加、AST増加</td> <td>血中ALP増加、血中ビリルビン増加</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>無力症</td> <td>食欲減退、低カリウム血症、発熱</td> <td>低マグネシウム血症、体重減少、鼻出血、浮腫</td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	5～10%未満	5%未満	現行通り				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	<p>11. 副作用 (略)</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 QT間隔延長(26.3%)、心室性不整脈(Torsade de Pointesを含む)(頻度不明) [8.1 参照]</p> <p>11.1.2 感染症 敗血症及び敗血症ショック(5.0%)、肺炎(2.9%)、蜂巣炎(1.8%)、上気道感染(1.4%)、尿路感染(1.1%)等があらわれることがある。</p> <p>11.1.3 出血 頭蓋内出血(0.7%)等があらわれることがある。 [8.2 参照]</p> <p>11.1.4 骨髄抑制 血小板減少症(34.2%)、好中球減少症(25.9%)、貧血(25.9%)、白血球減少症(18.0%)、発熱性好中球減少症(15.8%)、リンパ球減少症(4.0%)、汎血球減少症(2.5%)等があらわれることがある。[8.2 参照]</p> <p>11.1.5 心筋梗塞(0.4%)</p> <p>11.1.6 急性腎障害(1.4%)</p> <p>11.1.7 間質性肺疾患 肺臓炎(0.7%)等があらわれることがある。間質性肺疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">10%以上</th> <th style="text-align: center;">5～10%未満</th> <th style="text-align: center;">5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">(略)</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td></td> <td>味覚異常</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心(31.7%)、嘔吐(18.3%)、下痢(11.5%)</td> <td>腹痛、口内炎</td> <td>消化不良</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>ALT増加、血中ビリルビン増加、AST増加</td> <td>血中ALP増加</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>無力症</td> <td>食欲減退、低カリウム血症、発熱、末梢性浮腫</td> <td>低マグネシウム血症、体重減少、鼻出血</td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	5～10%未満	5%未満	(略)				精神神経系			味覚異常	消化器	悪心(31.7%)、嘔吐(18.3%)、下痢(11.5%)	腹痛、口内炎	消化不良	肝臓		ALT増加、血中ビリルビン増加、AST増加	血中ALP増加	その他	無力症	食欲減退、低カリウム血症、発熱、末梢性浮腫	低マグネシウム血症、体重減少、鼻出血
	10%以上	5～10%未満	5%未満																																														
現行通り																																																	
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																																														
	10%以上	5～10%未満	5%未満																																														
(略)																																																	
精神神経系			味覚異常																																														
消化器	悪心(31.7%)、嘔吐(18.3%)、下痢(11.5%)	腹痛、口内炎	消化不良																																														
肝臓		ALT増加、血中ビリルビン増加、AST増加	血中ALP増加																																														
その他	無力症	食欲減退、低カリウム血症、発熱、末梢性浮腫	低マグネシウム血症、体重減少、鼻出血																																														
<p>15. その他の注意</p> <p>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。</p> <p>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。[9.4.1、9.4.2、9.6 参照]</p>	<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.1 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。</p> <p>15.1.2 未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病患者を対象とした化学療法<sup>注)</sup>との併用による国際共同試験において、外国人患者で、心室細動、心停止及び突然死が発現したとの報告がある。</p> <p><small>注) 寛解導入療法としてシタラピン+ダウノルピシン又はシタラピン+イダルピシン、地固め療法として高用量シタラピン</small></p> <p>15.2 非臨床試験に基づく情報 細菌を用いた復帰突然変異試験において、変異原性が報告されている。[9.4.2、9.6 参照]</p>																																																

### 3. 改訂理由

#### 《医薬品製造販売承認事項一部変更承認による改訂》

##### (1) 「4. 効能又は効果」

未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験 (U302試験) の結果より、「未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病」に対する有効性及び安全性が確認されました。既に承認されている「再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病」の効能又は効果に、新たに「未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病」が追加承認されたことから、「再発又は難治性の」を削除し「FLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病」に変更しました。

##### (2) 「6. 用法及び用量」

第Ⅲ相国際共同試験 (U302試験) の結果を踏まえ、「未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病」における用法及び用量を追記しました。

#### 《自主改訂》

##### (3) 「5. 効能又は効果に関連する注意」

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対する有効性及び安全性のデータは限定的であることから、「未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病」に使用する場合の注意を追記しました。また、効能共通の注意として、承認された体外診断用医薬品又は医療機器の情報を掲載している医薬品医療機器総合機構ホームページのURLを追記しました。

##### (4) 「7. 用法及び用量に関連する注意」

U302試験に基づき追記しました。

##### (5) 「8. 重要な基本的注意」

U302試験に基づき追記しました。

##### (6) 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」

CCDS<sup>注)</sup>の記載を踏まえ、先天性QT延長症候群の患者に対する注意喚起をわかりやすくするため、9.1.1項の記載を変更しました。

注) CCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート)

各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書であり、安全性、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が含まれている文書です。

##### (7) 「9.3 肝機能障害患者」

National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) 基準の中程度に分類される肝機能障害患者を対象とした臨床試験成績が得られたことから、NCI-ODWG基準における重度の記載を変更しました。

##### (8) 「9.4 生殖能を有する者」

具体的な避妊期間を示すため、避妊期間を追加しました。

##### (9) 「10.2 併用注意 (併用に注意すること)」

解析データに基づき弱いCYP3A誘導剤と本剤との併用投与に関する注意喚起は不要と考えたため、注意喚起の対象を、強い又は中程度のCYP3A誘導剤に限定しました。

##### (10) 「11. 副作用」

U302試験に基づき、副作用を追記しました。また、再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者を対象とした国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験並びにU302試験に基づき発現頻度を更新しました。

##### (11) 「15. その他の注意」

遺伝毒性に関する *in vivo* の試験結果が新たに得られたことから追記しました。

☆本剤の最新の電子添文については、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) 及び弊社ホームページ (<https://www.medicalcommunity.jp>) に掲載しておりますので、ご参照いただけますようお願い申し上げます。また、専用アプリ「添文ナビ」よりGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等をご参照いただけます。

ヴァンフリタ錠



(01)14987081109309



Daiichi-Sankyo

製造販売元

**第一三共株式会社**

東京都中央区日本橋本町3-5-1

〈製品情報お問い合わせ先〉

第一三共株式会社 製品情報センター

TEL : 0120-065-132 (がん・医療用麻薬専用)

〔受付時間 9 : 00 ~ 17 : 30 (土、日、祝日、当社休日を除く)〕

【VAF70S0201】

2023年5月作成