

適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤(FLT3阻害剤)
(ギルテリチニブフマル酸塩錠)

薬価基準収載

ゾスパタ[®]錠40mg

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) XOSPATA[®]

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

適正使用に関するお願い

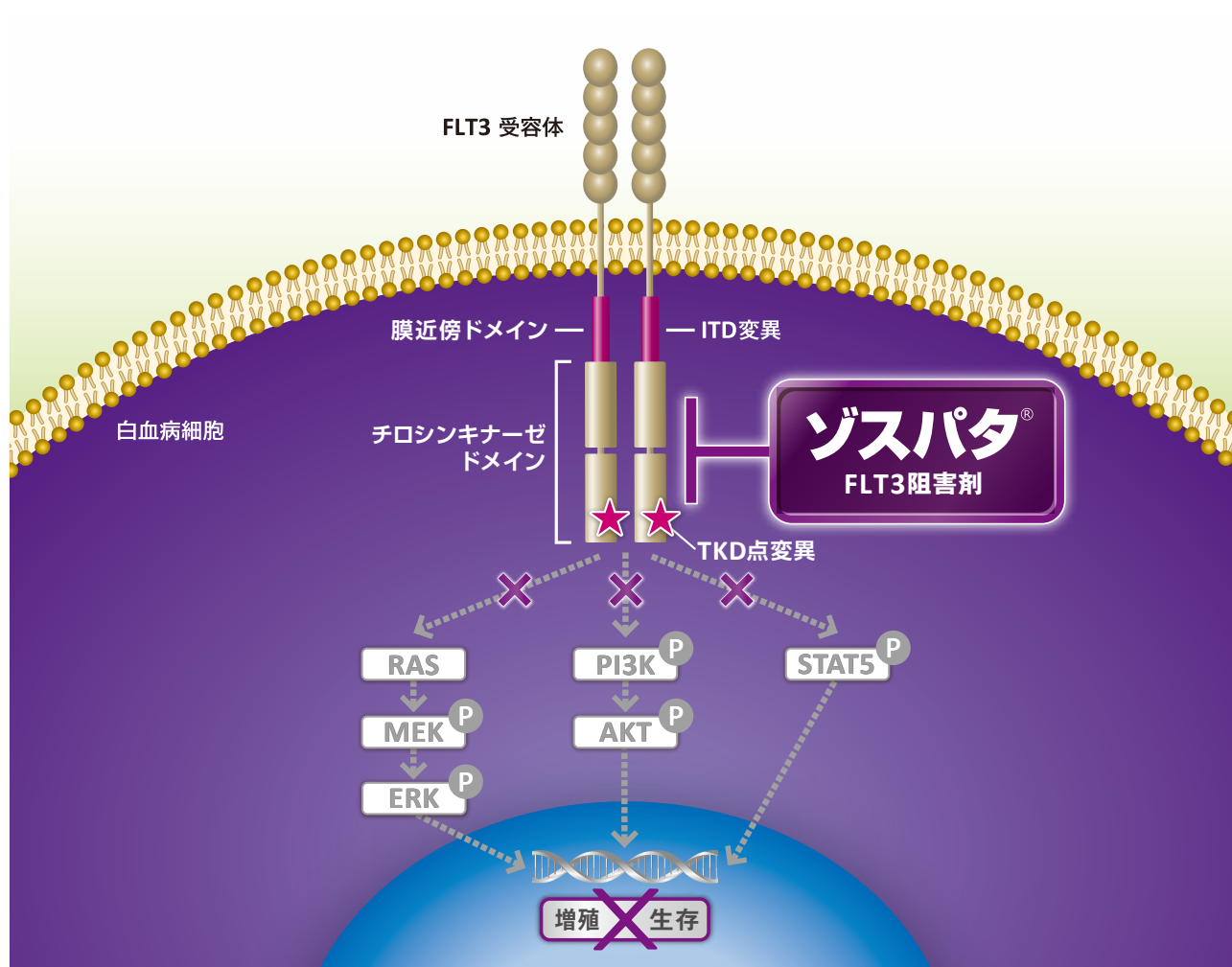
ゾスパタ[®]錠40mg(一般名：ギルテリチニブフマル酸塩、以下ゾスパタ)は、アステラス製薬株式会社が開発したFLT3阻害剤です。

ゾスパタは、2018年9月に「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」を効能又は効果として承認を取得し、同年12月に発売されました。

本冊子は、ゾスパタをより安全にご使用いただくために作成いたしました。ご処方にあたり本冊子の内容を十分にご理解いただきたくお願い申し上げます。

<ゾスパタの作用機序>

ゾスパタは、FLT3-ITD変異^{※1}、FLT3-TKD変異^{※2}のいずれの変異のあるFLT3に対してチロシンキナーゼ阻害作用を示すことにより、ERK、AKT、STAT5等の下流分子のリン酸化を抑制します。これらの作用により白血病細胞の増殖、生存を抑制すると考えられます。



※1：ITD変異：Internal tandem duplication変異

※2：TKD変異：Tyrosine kinase domain変異

目次

I. 投与にあたってご注意いただきたい事項	4
II. 投与対象患者の確認	
本剤投与対象となる患者	5
投与禁忌となる患者	5
特定の背景を有する患者	6
その他の注意の必要な患者	6
III. 投与にあたって	
用法及び用量	7
IV. 投与開始前後の注意事項	8
V. 投与量の調節について	9
VI. 注意すべき副作用とその対策	
骨髄抑制	10
感染症	10
出血	10
QT間隔延長	11
心膜炎・心不全・心嚢液貯留	12
肝機能障害	12
腎障害	12
消化管穿孔	13
間質性肺疾患	13
過敏症	13
可逆性後白質脳症症候群(PRES)	14
臨床検査値異常	15
VII. Q&A	16
VIII. 安全性情報	
国際共同第Ⅲ相試験(ADMIRAL試験)	20
[参考]臨床試験の概要	25

I. 投与にあたってご注意いただきたい事項



投与
開始前

● 投与対象患者の確認 P5

- ・十分な診察及び検査により、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であることをご確認ください。
- ・禁忌に該当しないことをご確認ください。

以下のような患者についてはそれぞれの注意喚起をご参照ください。

- ・QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者
- ・重度の肝機能障害のある患者
- ・生殖能を有する者
- ・妊婦
- ・授乳婦
- ・小児等
- ・高齢者
- ・他の抗悪性腫瘍剤を使用している患者
- ・併用注意の薬剤を使用している患者




投与时

● 投与にあたって P7

- ・成人にはギルテリチニブとして120mgを1日1回投与してください。（患者さんの状態により適宜増減しますが、1日1回200mgを超えることはできません。）

● 投与開始前後の注意事項 P8

- ・副作用の早期発見のため、定期的に心電図や血液検査等を実施し、十分な観察を行ってください。



投与
開始後

● 投与量の調節について P9

- ・副作用がみられた場合には、症状、重症度等を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止してください。

● 注意すべき副作用とその対策 P10

Ⅱ. 投与対象患者の確認

本剤投与対象となる患者

本剤の臨床成績を確認・理解した上で、以下に該当する患者を選択してください。

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

参考

臨床試験において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、組み入れられた患者の遺伝子変異の種類はFLT3-ITD変異及びFLT3-TKD変異(D835又はI836)でした。

なお、本邦において「リューコストラットCDx FLT3変異検査」はFLT3遺伝子変異検査のコンパニオン診断薬として製造販売承認されています。

投与禁忌となる患者

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

Ⅱ. 投与対象患者の確認

特定の背景を有する患者

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。[電子添文 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。
[電子添文 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。

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。[電子添文 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。

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。

その他の注意の必要な患者

●他の抗悪性腫瘍剤を使用している患者

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ません。

●CYP3A誘導作用及びP-gp誘導作用を有する薬剤、強いCYP3A阻害作用及びP-gp阻害作用を有する薬剤、QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤を使用している患者

本剤の血中濃度が上昇又は低下するおそれや副作用の発現が増強されるおそれがあるので、併用には注意してください。

参考

最終投与後からの必要な避妊期間

最終投与後からの必要な避妊期間の目安は、妊娠可能な女性はゾスバタの最終投与後少なくとも6か月間、パートナーが妊娠する可能性のある男性はゾスバタの最終投与後少なくとも4か月間です。

〈設定根拠〉

本剤の最終投与後の避妊期間については、FDA及びHMAのガイドライン¹⁾²⁾を参考に、妊娠可能な女性については卵胞形成期間の6か月、パートナーが妊娠する可能性のある男性については、全身曝露終了後に精子形成周期(90日間)を加えた4か月としました。なお、本剤の120mg反復投与時の消失半減期の平均値は124.09時間であり、全身曝露消失には消失半減期の約5倍である1か月が必要です。

1) Recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials (FINAL VERSION), 2014-09-15, Clinical Trial Facilitation Group (CTFG).

2) Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations Guidance for Industry May 2019, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER).

Ⅲ. 投与にあたって

用法及び用量

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。



1日1回
服用



40mg錠×3



食事の
影響なし

IV. 投与開始前後の注意事項

本剤投与開始前及び投与中は下記に注意し、患者を十分観察してください。

● 定期的に心電図検査及び電解質検査を実施してください

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してください。また、必要に応じて電解質補正（カリウム、マグネシウム等）を行ってください。

〔VI.注意すべき副作用とその対策〕P11参照

● 定期的に血液検査を実施してください

骨髄抑制や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してください。

〔VI.注意すべき副作用とその対策〕P10参照

● 定期的に肝機能検査及び腎機能検査を実施してください

肝機能障害や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肝機能検査及び腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。

〔VI.注意すべき副作用とその対策〕P12参照

● 臨床症状を観察してください

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してください。

〔VI.注意すべき副作用とその対策〕P13参照

参考

国際共同第Ⅲ相試験において、血中クレアチニン増加、高血糖及び高トリグリセリド血症等が高頻度に認められていますので、適宜検査を行ってください。

〔VI.注意すべき副作用とその対策〕P15参照

V. 投与量の調節について

本剤投与中に副作用がみられた場合及び4週間の投与により効果がみられない場合は、下記の基準を考慮してください。

7. 用法及び用量に関連する注意

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 [電子添文 8.1、9.1.1.1、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。

参考

国際共同第Ⅲ相試験で用いた増量基準

本剤120mg/日で投与を開始し、1サイクル(28日)後に複合完全寛解(CRc)に達しない場合は、200mg/日まで増量を可能としました。

国際共同第Ⅲ相試験で用いたゾスパタの休薬又は減量基準

【骨髄抑制】

CRp又はCRiを達成した患者で以下の基準を満たせば、中断せず減量して投与を継続しました。

- ・2サイクル以上投与されている場合
- ・血小板数 $<25 \times 10^9/L$ 及び(又は)好中球絶対数 $\leq 0.5 \times 10^9/L$
- ・骨髄芽球 $<5\%$
- ・髄外疾患の所見がみられない

減量後に1サイクルを完了しても目的とする血球の回復が得られない場合は、さらなる減量を可能としました。

CRp：血小板未回復の完全寛解、CRi：好中球未回復の完全寛解

承認時評価資料(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)

VI. 注意すべき副作用とその対策

骨髄抑制

- ▶ 本剤投与により骨髄抑制があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察してください。
- ▶ 異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行ってください。

〈発現状況〉

再発又は難治性のFLT3遺伝子変異陽性のAML患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ゾスパタ120mgを1回以上投与した患者246例)において、骨髄抑制関連の主な副作用として血小板減少67例(27.2%)、貧血57例(23.2%)、好中球減少46例(18.7%)、発熱性好中球減少症39例(15.9%)、白血球減少31例(12.6%)等が認められました。

感染症

- ▶ 本剤投与により重度の感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察してください。
- ▶ 異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行ってください。

〈発現状況〉

再発又は難治性のFLT3遺伝子変異陽性のAML患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ゾスパタ120mgを1回以上投与した患者246例)において、重度の感染症関連の主な副作用として肺炎8例(3.3%)、肺感染2例(0.8%)、敗血症3例(1.2%)等が認められました。

出血

- ▶ 本剤投与により出血があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察してください。
- ▶ 異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行ってください。

〈発現状況〉

再発又は難治性のFLT3遺伝子変異陽性のAML患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ゾスパタ120mgを1回以上投与した患者246例)において、出血関連の主な副作用として脳出血1例(0.4%)、硬膜下血腫1例(0.4%)等が認められました。

QT間隔延長

- ▶ QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者では、QT間隔延長が起こるおそれがあるので、これらの患者へ投与する際は注意してください。
- ▶ 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）を併用する場合には、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してください。
- ▶ 本剤投与によりQT間隔延長があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察してください。
- ▶ 異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行ってください。また、必要に応じて電解質補正（カリウム、マグネシウム等）を行ってください。

〈発現状況〉

再発又は難治性のFLT3遺伝子変異陽性のAML患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ゾスパタ120mgを1回以上投与した患者246例）において、副作用としてQT間隔延長14例（5.7%）が認められました。

表 国際共同第Ⅲ相試験におけるQTcF間隔の推移

	QTcF間隔 平均値 (msec)	ゾスパタ120mg群 (n=246) n(%)
ベースライン [†] (n=246) [‡]	≤450	241(98.0)
	>450 - ≤480	4(1.6)
	>480 - ≤500	1(0.4)
	>500	0
ベースライン後 最大値 (n=244) [‡]	≤450	166(68.0)
	>450 - ≤480	69(28.3)
	>480 - ≤500	8(3.3)
	>500	1(0.4)
ベースラインからベースライン後 最大値の変化量 (n=244) [‡]	<0	18(7.4)
	≥0 - ≤30	152(62.3)
	>30 - ≤60	62(25.4)
	>60	12(4.9)

QTcF：Fridericia法による補正QT間隔
3回の平均値を用いた。

†：ベースラインは、治験薬投与前の測定値とし、ベースライン後最大値は予定外の来院時も含むすべての測定値に基づく。

‡：欠測のない例数

VI. 注意すべき副作用とその対策

心膜炎・心不全・心嚢液貯留

- ▶ 本剤投与により、心膜炎、心不全、心嚢液貯留があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察してください。
- ▶ 異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行ってください。

〈発現状況〉

再発又は難治性のFLT3遺伝子変異陽性のAML患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ゾスパタ120mgを1回以上投与した患者246例)において、副作用として心膜炎3例(1.2%)、心不全2例(0.8%)、心嚢液貯留3例(1.2%)が認められました。

肝機能障害

- ▶ 本剤投与により肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察してください。
- ▶ 異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行ってください。

〈発現状況〉

再発又は難治性のFLT3遺伝子変異陽性のAML患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ゾスパタ120mgを1回以上投与した患者246例)において、肝機能障害関連の主な副作用としてALT上昇73例(29.7%)、AST上昇69例(28.0%)、ビリルビン上昇9例(3.7%)、 γ -GTP上昇2例(0.8%)等が認められました。

腎障害

- ▶ 本剤投与により腎障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察してください。
- ▶ 異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行ってください。

〈発現状況〉

再発又は難治性のFLT3遺伝子変異陽性のAML患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ゾスパタ120mgを1回以上投与した患者246例)において、腎障害関連の主な副作用として急性腎障害3例(1.2%)等が認められました。

消化管穿孔

- ▶ 本剤投与により消化管穿孔があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察してください。
- ▶ 異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行ってください。

〈発現状況〉

再発又は難治性のFLT3遺伝子変異陽性のAML患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ゾスパタ120mgを1回以上投与した患者246例)において、副作用として消化管穿孔2例(0.8%)が認められました。

間質性肺疾患

- ▶ 本剤投与により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してください。
- ▶ 異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施してください。
- ▶ 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ってください。

〈発現状況〉

再発又は難治性のFLT3遺伝子変異陽性のAML患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ゾスパタ120mgを1回以上投与した患者246例)において、副作用として間質性肺疾患1例(0.4%)が認められました。

過敏症

- ▶ 本剤投与により重度の過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察してください。
- ▶ 異常が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

〈発現状況〉

再発又は難治性のFLT3遺伝子変異陽性のAML患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ゾスパタ120mgを1回以上投与した患者246例)において、重度の過敏症関連の主な副作用としてアナフィラキシー1例(0.4%)等が認められました。

VI. 注意すべき副作用とその対策

可逆性後白質脳症症候群 (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome : PRES、以下PRES)

- ▶ 本剤投与により、可逆性後白質脳症症候群があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察してください。
- ▶ 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、MRI等の画像検査を実施して、適切な処置を行ってください。

〈発現状況〉

再発又は難治性のFLT3遺伝子変異陽性のAML患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ゾスパタ120mgを1回以上投与した患者246例)において、副作用としてPRESの発現は認められませんでした。再発又は難治性AML患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験で2例に副作用としてPRESが認められました。

〈可逆性後白質脳症症候群を発現した患者の概要〉

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験							
年齢	投与量/発現日	有害事象/MedDRA 基本語 (Reported Term)	処置	転帰	NCI-CTCAE	本剤との関連性	既往歴・合併症
28歳	120mg/Day 67	可逆性後白質脳症症候群 (Posterior reversible encephalopathy syndrome)	本剤変更なし	回復	グレード3	関連あるかもしれない	多剤併用化学療法歴あり 合併症あり

グレードはNCI-CTCAEのver4.03を用いました。

症例経過

1日目：ゾスパタ120mg投与開始。
30日目：ゾスパタ200mgに増量。
37日目：神経痛により救急を受診。
39日目：神経痛のためゾスパタ120mgに減量。神経痛回復。
67日目：発作を起こしPRESと診断。3回発作を起こしていたがいずれも回復し、PRESは回復と報告された。

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験							
年齢	投与量/発現日	有害事象/MedDRA 基本語 (Reported Term)	処置	転帰	NCI-CTCAE	本剤との関連性	既往歴・合併症
49歳	200mg/Day 7	可逆性後白質脳症症候群 (Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome)	本剤中止 レベチラセタム、 ロラゼパム投与	回復	グレード4	関連あるかもしれない	合併症あり

グレードはNCI-CTCAEのver4.03を用いました。

症例経過

1日目：ゾスパタ200mg投与開始。
6日目：発熱により入院。硫酸モルヒネの投与により軽度の眠気と意識障害が出現。
セフェピム、バンコマイシン、アセトアミノフェンが投与された。静脈内輸液には生理食塩水を使用した。
意識障害のため、硫酸モルヒネの投与は中止された。
発作及び急性腎障害を発症。
7日目：意識障害及び約5分間の強直間代性発作により集中治療室に移動。
病因は不明であるが、MRIによりPRESと診断。
挿管及びレベチラセタム及びロラゼパムの投与が開始され、この日からゾスパタの投与が中止された。
11日目：神経状態が徐々に回復し、抜管。精神状態もベースラインまで回復。
28日目：PRESが回復し、退院。

臨床検査値異常

〈発現状況〉

表 国際共同第Ⅲ相試験でみられた臨床検査値異常(有害事象と判断されなかった臨床検査値異常を含む)*

	ゾスパタ120mg群 (n=246)	
	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)
低リン酸血症	119(48.4)	33(13.4)
高血糖	232(94.3)	29(11.8)
低ナトリウム血症	88(35.8)	30(12.2)
低カリウム血症	79(32.1)	19(7.7)
ALT増加	205(83.3)	31(12.6)
AST増加	200(81.3)	25(10.2)
高トリグリセリド血症	199(80.9)	18(7.3)
低カルシウム血症	151(61.4)	16(6.5)
血中CK増加	126(51.2)	16(6.5)
低アルブミン血症	133(54.1)	8(3.3)
血中ビリルビン増加	48(19.5)	8(3.3)
高マグネシウム血症	43(17.5)	7(2.8)
血中クレアチニン増加	228(92.7)	6(2.4)
血中ALP増加	168(68.3)	4(1.6)
血中コレステロール増加	28(11.4)	2(0.8)
高カリウム血症	9(3.7)	1(0.4)
低マグネシウム血症	46(18.7)	0
高カルシウム血症	1(0.4)	0
低血糖	27(11.0)	0
高ナトリウム血症	13(5.3)	0

NCI-CTCAE Ver4.03

* : 治験実施計画書において、すべての臨床検査値の変動を有害事象として報告する必要はなく、臨床的徴候又は臨床症状が認められた場合、積極的な治療を要した場合、治験薬投与の中断又は中止を要した場合又は治験担当医師が身体所見や検査値の異常に臨床的な問題があると判断した場合にのみ有害事象として報告することが規定されていました。

VII. Q&A

Q1 増量投与の有効性データはありますか？

国際共同第Ⅲ相試験(247例)*において、試験途中で200mgに増量された患者(増量例)は78例であり、増量例での全生存期間(OS)中央値は8.9ヵ月、CR/CRh割合は20.5%(16/78例)でした。
また、増量例における用量変更前のCR/CRh割合は6.4%(5/78例)、用量変更後のCR/CRh割合は15.4%(12/78例)でした。

※：ゾスバタ群に無作為化された患者

Q2 過量投与の報告はありますか？

臨床試験において、本剤1日1回200mgを超える用量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ます。
過量投与が認められた場合には、患者状態を観察し、適切な対症療法を行ってください。なお、本剤の消失半減期は84～126時間です。海外第Ⅰ/Ⅱ相試験における最大耐用量(MTD)は300mgでした。また、国内第Ⅰ相試験におけるMTDは200mgでした。

なお、臨床試験において、日本人の最大投与量は300mg(国内第Ⅰ相試験)、外国人の最大投与量は450mg(海外第Ⅰ/Ⅱ相試験)でした。

表 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験における用量増加に伴う副作用発現状況

MedDRA/J V20.0	ゾスバタ		
	120mg (n=69) n(%)	200mg (n=103) n(%)	200mg超 (n=23) n(%)
AST増加	8(11.6)	19(18.4)	4(17.4)
ALT増加	7(10.1)	15(14.6)	3(13.0)
血中CK増加	6(8.7)	17(16.5)	2(8.7)
心電図QT延長	8(11.6)	8(7.8)	0

Q3 減量投与の有効性データはありますか？

国際共同第Ⅲ相試験(247例)*において、試験途中で80mgに減量された患者(減量例)は58例であり、減量例での全生存期間(OS)中央値は10.8ヵ月、CR/CRh割合は51.7%(30/58例)でした。
また、減量例における用量変更前のCR/CRh割合は15.5%(9/58例)、用量変更後のCR/CRh割合は41.4%(24/58例)でした。

なお、40mgに減量した有効性データはありません。

※：ゾスバタ群に無作為化された患者

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。

Q4 肝機能障害患者への使用経験はありますか？

軽度又は中等度の肝機能障害患者及び肝機能正常者(各8例)を対象に、ゾスパタ10mgを単回投与したときの薬物動態や、安全性及び忍容性を検討した海外第I相試験があります。

その結果、薬物動態については、ギルテリチニブの C_{max} 及びAUCには軽度及び中等度肝機能障害患者と肝機能正常者で差がみられたものの、蛋白結合率で補正してパラメータを比較したところ、明らかな差は認められませんでした。肝機能正常者と比較して、軽度及び中等度肝機能障害患者では $AUC_{inf,u}$ が約12%低下し、 $C_{max,u}$ が約20%上昇したものの、非結合型ギルテリチニブの曝露量は軽度又は中等度肝機能障害患者と肝機能正常者でほぼ同様でした。

有害事象は、軽度肝機能障害患者群では8例中7例に、中等度肝機能障害患者群では8例中6例に、肝機能正常者群では8例中3例に認められました。

なお、重度の肝機能障害患者にゾスパタを投与した臨床試験はありません。

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。

Q5 腎機能障害患者への使用経験はありますか？

海外第I/II相試験、国内第I相試験、国際共同第III相試験の併合再発又は難治性AML安全性解析対象集団において、ベースラインの腎機能別に有害事象の発現割合を比較しました。その結果、ベースラインのmodification of diet in renal disease(MDRD)式に基づくeGFRが90mL/分以上の患者(282/522例)、60mL/分以上90mL/分未満の患者(163/522例)及び60mL/分未満の患者(76/522例)において、ゾスパタ群全体及びゾスパタ120mg群ともに、カテゴリ間の有害事象全体の発現割合は同程度でした。

Q6 外国人と日本人では安全性プロファイルに差がありますか？

国際共同第III相試験において、外国人集団より日本人集団で発現割合が10%以上高かった有害事象は、口内炎、倦怠感、肝機能異常、咽頭炎、アレルギー性輸血反応、輸血反応、血中LDH増加、血中CK増加、AST増加、血小板数減少、高尿酸血症でした。

また、外国人集団よりも日本人集団で発現割合が10%以上高かった副作用は、発熱性好中球減少症、発熱、倦怠感、肝機能異常、血中LDH増加、血中CK増加、AST増加、血小板数減少、白血球数減少でした。

(「VIII.安全性情報」P21参照)

VII. Q&A

Q7 電子化された添付文書のその他の注意に記載されている、白血病細胞の分化を認めた症例について教えてください

文献¹⁾において、海外第 I / II 相試験でゾスパタが投与されたFLT3遺伝子変異を有するAML患者21例について報告されています。

ベースライン時及びゾスパタ投与中の1時点以上において、骨髄が評価可能であった患者21例のうち、17例(81.0%)において、骨髄芽球の割合がベースラインから50%以上減少しました。これら17例のうち、FLT3遺伝子変異を有する細胞の割合に大きな変化が認められなかった症例(10例)では、骨髄芽球は減少しましたが、骨髄細胞密度は変化せず、この結果は、骨髄でみられる成熟骨髄細胞が白血病細胞に由来することを示唆しており、白血病細胞が分化したと考えられます。

なお、上記の分化を示唆する所見が認められた症例のうち、2例において分化症候群様の臨床症状(発熱、低血圧等)が認められました。この2例の概要を以下に示します。

<分化症候群様の臨床症状を呈した患者の概要>

症例1

投与後日数	臨床事象	臨床検査及び画像検査
Day 1	・ゾスパタ投与開始	【血算】白血球数：16×10 ³ /μL、ヘモグロビン：9.1g/dL、血小板数：29×10 ³ /μL、Blast：64%、好中球数：1,120 cells/μL 【骨髄生検】過形成(細胞密度90%)、Blast：80% 【PCR】FLT3-ITD：WT比1：1
Day 15	・発熱、低血圧、胸膜痛により入院	【血算】白血球数：12.8×10 ³ /μL、ヘモグロビン：7.7g/dL、血小板数：36×10 ³ /μL、Blast：37%、好中球数：1,910 cells/μL 【その他】・胸部CT検査では、新たに中等度の心嚢液貯留、右側にわずかに胸水が認められた。 ・血液培養は陰性だが、感染した仙骨褥瘡潰瘍があり、外科的に除去
Day 23	・入院継続、白血球数の増加継続	【血算】白血球数：49.1×10 ³ /μL、ヘモグロビン：9.6g/dL、血小板数：27×10 ³ /μL 【白血球分画】好中球：2%、杆状核好中球数：0%、後骨髄球数：3%、骨髄球数：30%、前骨髄球数：2%、Blast：37%、好中球数：1,910 cells/μL
Day 30	・白血球数の増加継続 ・ゾスパタ投与継続 ・分化症候群が懸念されたためグルココルチコイドを投与開始	【血算】白血球数：126.6×10 ³ /μL、ヘモグロビン：8.3g/dL、血小板数：16×10 ³ /μL 【白血球分画】好中球：35%、杆状核好中球数：11%、後骨髄球数：13%、骨髄球数：10%、前骨髄球数：6%、Blast：12%、好中球数：43,860 cells/μL ・左方移動を認めた。 【骨髄生検】・1%の芽球を伴う様々な骨髄細胞が認められた。形態学的に明らかな白血病細胞の残存は認められなかった。骨髄系前駆細胞が増大し、左方移動していた。
Day 35	・症状は改善 ・ステロイド漸減開始 ・退院	【血算】白血球数：51.3×10 ³ /μL、ヘモグロビン：7.1g/dL、血小板数：8×10 ³ /μL、Blast：0%、好中球数：35,060 cells/μL
Day 57	・ステロイド漸減終了 ・外来にてフォローアップ実施	【血算】白血球数：7.4×10 ³ /μL、ヘモグロビン：7.8g/dL、血小板数：37×10 ³ /μL、Blast：0%、好中球数：6,350 cells/μL 【骨髄生検】過形成(細胞密度90%) 形態学的に明らかな白血病細胞の残存は認められなかった。 【PCR】FLT3-ITD：WT比1：2

症例2

投与後日数	臨床事象	臨床検査及び画像検査
Day 1	・ゾスパタ投与開始	【血算】白血球数：94.3×10 ³ /μL、ヘモグロビン：9.0g/dL、血小板数：43×10 ³ /μL、Blast：95%、好中球数：1,850 cells/μL 【骨髓生検】過形成(細胞密度90%)、Blast：75% 【PCR】FLT3-D835：WT比3：1
Day 27	・良好	【血算】白血球数：6.4×10 ³ /μL、ヘモグロビン：8.9g/dL、血小板数：69×10 ³ /μL、Blast：51%、好中球数：2,230 cells/μL 【骨髓生検】過形成(細胞密度85%)、Blast：15%
Day 89	・低酸素症と発疹により入院 ・肺炎の可能性があったため広域スペクトルの抗生剤を投与するも、感染症は否定され、気管支鏡検査を実施 ・2日間ゾスパタ休業 ・分化症候群が懸念されたためグルココルチコイドを投与し、症状は速やかに消失。数日後、漸減し退院。	【血算】白血球数：6.7×10 ³ /μL、ヘモグロビン：9.9g/dL、血小板数：119×10 ³ /μL、Blast：<1%、好中球数：5,380 cells/μL 【PCR】FLT3-D835：WT比2：1 【その他】胸部CT検査では、多病巣性のすりガラス陰影/浸潤が認められた。 ・気管支洗浄にて、細菌及び真菌培養、抗酸菌、ニューモシスチス、真菌染色は陰性であった。 ・経気管支生検により、間質性好中球増加症を伴う混合性炎症性浸潤が認められた。
Day 120	・息切れもなく良好	【骨髓生検】過形成(細胞密度90%)、Blast：10% 【PCR】FLT3-D835：WT比2：1

1) McMahan CM, et al.: Blood Adv. 2019; 3(10); 1581-1585.

Republished with permission of the American Society of Hematology, from Gilteritinib induces differentiation in relapsed and refractory FLT3-mutated acute myeloid leukemia., Blood Adv, McMahan CM et al, 3(10), 2019; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

ゾスパタの臨床試験からの分化症候群に関する報告は以下の通りです。

海外第 I / II 相試験、国内第 I 相試験及び国際共同第 III 相試験の併合解析において、急性前骨髄球性白血病分化症候群と報告された有害事象の発現割合は0.6%(3/522例)であり、このうち2例はグレード3以上、1例は重篤な有害事象として報告されています。

本剤との関連性は明確ではありませんが、臨床試験において本剤投与群に分化症候群を発現していた可能性のある症例が認められているため、RMPで重要な潜在的リスクとしています。

参考

FLT3阻害による分化症候群の発症機序

非臨床の検討では、変異型FLT3は骨髄分化に重要な2つの調節因子(CCAAT/enhancer binding protein α (CEBPα) 及びPU.1)の発現を抑制し、造血細胞の分化停止を誘導することが報告されています。また、FLT3阻害作用を有するCEP-701内服によりCEBPαやPU.1の発現が回復した症例があることや、CEBPαの強制発現によってFLT3-ITD変異の存在にかかわらず白血病細胞が分化することが報告されています²⁾。同様に、その他のFLT3阻害作用を有する薬剤によってもFLT3-ITD変異をもつAML細胞株MOLM-14細胞の分化が誘導されることが報告されています³⁾。

2) Zheng R, et al.: Blood. 2004; 103(5); 1883-1890. 3) Sexauer A, et al.: Blood. 2012; 120(20); 4205-4214.

Q8 その他注意すべき安全性情報はありますか？

RMPで重要な潜在的リスクとしている膵炎の発現に注意が必要です。なお、海外第 I / II 相試験、国内第 I 相試験及び国際共同第 III 相試験の併合解析において、膵炎の有害事象の発現割合は1.0%(5/522例)であり、いずれも重篤でした。0.6%(3/522例)はグレード3以上の有害事象として報告されています。

本剤との関連性が否定できない膵炎は1/522例(急性膵炎1例)に認められています。

また、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洞化)が認められました。なお、臨床試験において、臨床的に問題となる眼科所見は認められておりません。

Ⅷ. 安全性情報

国際共同第Ⅲ相試験 (ADMIRAL試験)

(1) 副作用発現状況 (発現率 \geq 10% : SAF)

副作用は83.7% (206/246例) に発現しました。主な副作用は、ALT増加(29.7%)、AST増加(28.0%)、貧血(23.2%)、発熱性好中球減少症(15.9%)等でした。

SAF (safety analysis set) : 安全性解析対象集団

表 10%以上の発現割合で認められた副作用の発現例数及び発現割合 (SAF)

副作用	ゾスバタ120mg群 (n=246)	
	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)
全ての事象	206(83.7)	153(62.2)
ALT増加	73(29.7)	19(7.7)
AST増加	69(28.0)	20(8.1)
貧血	57(23.2)	48(19.5)
発熱性好中球減少症	39(15.9)	38(15.4)
血小板減少症	35(14.2)	30(12.2)
悪心	33(13.4)	0
血小板数減少	32(13.0)	30(12.2)
血中ALP増加	31(12.6)	1(0.4)
白血球数減少	29(11.8)	26(10.6)
下痢	28(11.4)	1(0.4)
血中CK増加	26(10.6)	6(2.4)
好中球数減少	25(10.2)	24(9.8)

MedDRA/J V19.1、NCI-CTCAE Ver4.03

(2) 日本人部分集団における有害事象及び副作用

国際共同第Ⅲ相試験において、外国人集団より日本人集団で発現割合が10%以上高かった有害事象は、口内炎、倦怠感、肝機能異常、咽頭炎、アレルギー性輸血反応、輸血反応、血中LDH増加、血中CK増加、AST増加、血小板数減少、高尿酸血症でした。

また、外国人集団よりも日本人集団で発現割合が10%以上高かった副作用は、発熱性好中球減少症、発熱、倦怠感、肝機能異常、血中LDH増加、血中CK増加、AST増加、血小板数減少、白血球数減少でした。

表 いずれかの集団で10%以上の発現割合で認められた有害事象の発現例数及び発現割合 (SAF)

有害事象	ゾスバタ120mg群			
	日本人集団 (n=33)		外国人集団 (n=213)	
	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)
全ての事象	33(100.0)	32(97.0)	213(100.0)	204(95.8)
血液およびリンパ系障害	24(72.7)	25(75.8)	162(76.1)	151(70.9)
発熱性好中球減少症	18(54.5)	18(54.5)	97(45.5)	95(44.6)
貧血	13(39.4)	11(33.3)	103(48.4)	89(41.8)
好中球減少症	4(12.1)	4(12.1)	29(13.6)	29(13.6)
血小板減少症	4(12.1)	3(9.1)	59(27.7)	53(24.9)
眼障害	12(36.4)	0	85(39.9)	5(2.3)
眼乾燥	2(6.1)	0	22(10.3)	1(0.5)
胃腸障害	26(78.8)	11(33.3)	164(77.0)	37(17.4)
便秘	13(39.4)	1(3.0)	63(29.6)	1(0.5)
悪心	12(36.4)	1(3.0)	67(31.5)	4(1.9)
下痢	9(27.3)	1(3.0)	72(33.8)	8(3.8)
口内炎	9(27.3)	2(6.1)	25(11.7)	4(1.9)
嘔吐	6(18.2)	0	47(22.1)	1(0.5)
口内乾燥	4(12.1)	0	16(7.5)	0
腹痛	2(6.1)	0	35(16.4)	5(2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	17(51.5)	2(6.1)	175(82.2)	31(14.6)
発熱	11(33.3)	0	94(44.1)	8(3.8)
倦怠感	5(15.2)	0	7(3.3)	0
末梢性浮腫	3(9.1)	1(3.0)	56(26.3)	0
疲労	3(9.1)	0	67(31.5)	6(2.8)
浮腫	4(12.1)	0	11(5.2)	1(0.5)
無力症	0	0	38(17.8)	6(2.8)
悪寒	0	0	22(10.3)	0
肝胆道系障害	7(21.2)	3(9.1)	24(11.3)	10(4.7)
肝機能異常	5(15.2)	1(3.0)	0	0
感染症および寄生虫症	24(72.7)	17(51.5)	175(82.2)	116(54.5)
肺炎	7(21.2)	5(15.2)	36(16.9)	24(11.3)
肺感染	0	0	24(11.3)	21(9.9)

Ⅷ. 安全性情報

有害事象	ゾスバタ120mg群			
	日本人集団 (n=33)		外国人集団 (n=213)	
	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)
咽頭炎	4(12.1)	0	4(1.9)	0
敗血症	4(12.1)	4(12.1)	14(6.6)	14(6.6)
傷害、中毒および処置合併症	9(27.3)	2(6.1)	70(32.9)	11(5.2)
アレルギー性輸血反応	5(15.2)	0	5(2.3)	1(0.5)
輸血反応	5(15.2)	0	7(3.3)	0
臨床検査	25(75.8)	22(66.7)	164(77.0)	107(50.2)
血中LDH増加	10(30.3)	2(6.1)	12(5.6)	1(0.5)
血中CK増加	13(39.4)	6(18.2)	20(9.4)	7(3.3)
AST増加	17(51.5)	8(24.2)	82(38.5)	28(13.1)
ALT増加	15(45.5)	7(21.2)	88(41.3)	27(12.7)
血小板数減少	11(33.3)	11(33.3)	45(21.1)	43(20.2)
白血球数減少	7(21.2)	6(18.2)	27(12.7)	26(12.2)
血中ALP増加	7(21.2)	1(3.0)	49(23.0)	6(2.8)
好中球数減少	6(18.2)	6(18.2)	36(16.9)	36(16.9)
血中クレアチニン増加	0	0	29(13.6)	0
代謝および栄養障害	17(51.5)	11(33.3)	145(68.1)	74(34.7)
低カリウム血症	9(27.3)	3(9.1)	62(29.1)	29(13.6)
食欲減退	4(12.1)	2(6.1)	40(18.8)	3(1.4)
高血糖	7(21.2)	3(9.1)	29(13.6)	15(7.0)
高尿酸血症	6(18.2)	1(3.0)	17(8.0)	2(0.9)
低カルシウム血症	3(9.1)	0	44(20.7)	12(5.6)
低マグネシウム血症	2(6.1)	2(6.1)	37(17.4)	0
低アルブミン血症	2(6.1)	0	30(14.1)	3(1.4)
低リン酸血症	3(9.1)	1(3.0)	38(17.8)	1(0.5)
低ナトリウム血症	2(6.1)	1(3.0)	31(14.6)	15(7.0)
高カリウム血症	4(12.1)	0	18(8.5)	4(1.9)
筋骨格系および結合組織障害	8(24.2)	1(3.0)	124(58.2)	16(7.5)
関節痛	3(9.1)	0	25(11.7)	4(1.9)
背部痛	5(15.2)	1(3.0)	24(11.3)	1(0.5)
筋肉痛	4(12.1)	0	31(14.6)	1(0.5)
四肢痛	1(3.0)	0	35(16.4)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	8(24.2)	5(15.2)	49(23.0)	39(18.3)
急性骨髄性白血病	5(15.2)	5(15.2)	28(13.1)	28(13.1)
神経系障害	10(30.3)	4(12.1)	118(55.4)	26(12.2)
頭痛	7(21.2)	1(3.0)	57(26.8)	2(0.9)
味覚異常	5(15.2)	0	20(9.4)	0
浮動性めまい	2(6.1)	0	46(21.6)	1(0.5)

有害事象	ゾスバタ120mg群			
	日本人集団 (n=33)		外国人集団 (n=213)	
	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)
精神障害	7(21.2)	1(3.0)	69(32.4)	7(3.3)
不眠症	2(6.1)	0	38(17.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11(33.3)	1(3.0)	147(69.0)	45(21.1)
咳嗽	6(18.2)	0	66(31.0)	1(0.5)
呼吸困難	0	0	58(27.2)	10(4.7)
鼻出血	5(15.2)	0	37(17.4)	2(0.9)
皮膚および皮下組織障害	19(57.6)	2(6.1)	114(53.5)	16(7.5)
発疹	5(15.2)	0	31(14.6)	1(0.5)
皮膚乾燥	4(12.1)	1(3.0)	11(5.2)	0
血管障害	10(30.3)	2(6.1)	96(45.1)	44(20.7)
高血圧	6(18.2)	1(3.0)	28(13.1)	19(8.9)
低血圧	3(9.1)	1(3.0)	40(18.8)	18(8.5)

MedDRA/J V19.1、NCI-CTCAE Ver4.03

Ⅷ. 安全性情報

表 1 いずれかの集団で10%以上の発現割合で認められた副作用の発現例数及び発現割合(SAF)

副作用	ゾスバタ120mg群			
	日本人集団 (n=33)		外国人集団 (n=213)	
	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)
全ての事象	28(84.8)	25(75.8)	129(60.6)	128(60.1)
血液およびリンパ系障害	19(57.6)	18(54.5)	74(34.7)	77(36.2)
発熱性好中球減少症	12(36.4)	12(36.4)	27(12.7)	26(12.2)
貧血	10(30.3)	8(24.2)	47(22.1)	40(18.8)
好中球減少症	4(12.1)	4(12.1)	17(8.0)	17(8.0)
血小板減少症	3(9.1)	2(6.1)	32(15.0)	28(13.1)
胃腸障害	14(42.4)	1(3.0)	44(20.7)	4(1.9)
便秘	4(12.1)	0	15(7.0)	0
悪心	7(21.2)	0	26(12.2)	0
下痢	6(18.2)	1(3.0)	22(10.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8(24.2)	0	48(22.5)	4(1.9)
発熱	5(15.2)	0	11(5.2)	2(0.9)
倦怠感	4(12.1)	0	3(1.4)	0
肝胆道系障害	4(12.1)	2(6.1)	4(1.9)	1(0.5)
肝機能異常	4(12.1)	1(3.0)	0	0
臨床検査	21(63.6)	17(51.5)	88(41.3)	62(29.1)
血中LDH増加	6(18.2)	0	5(2.3)	0
血中CK増加	10(30.3)	3(9.1)	16(7.5)	3(1.4)
AST増加	14(42.4)	6(18.2)	55(25.8)	14(6.6)
ALT増加	12(36.4)	6(18.2)	61(28.6)	13(6.1)
血小板数減少	10(30.3)	9(27.3)	22(10.3)	21(9.9)
白血球数減少	7(21.2)	6(18.2)	22(10.3)	20(9.4)
血中ALP増加	3(9.1)	0	28(13.1)	1(0.5)
好中球数減少	6(18.2)	6(18.2)	19(8.9)	18(8.5)

MedDRA/J V19.1、NCI-CTCAE Ver4.03

[参考] 臨床試験の概要

国際共同第Ⅲ相試験(ADMIRAL試験)

対象	初回治療に難治性 ^{※1} 又は初回治療後に再発 ^{※2} したFLT3遺伝子変異陽性のAML患者 371例 (日本人：ゾスパタ群33例、サルベージ化学療法群15例)
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化試験
投与方法・投与量及び投与期間	ゾスパタ群又はサルベージ化学療法群に2：1の割合で無作為に割り付けた。 <ゾスパタ群> 120mgを空腹時に1日1回、28日サイクルで連日経口投与し、中止基準に該当するまで投与を継続した。 <サルベージ化学療法群> 以下のいずれかを選択し、いずれのレジメンも28日サイクルで実施した。 LoDAC：シタラビン20mgを1日2回、皮下又は静脈内注射で10日間投与し、中止基準に該当するまで投与を継続することとした。 AZA：アザシチジン75mg/m ² を1日1回、皮下又は静脈内注射で7日間投与し、中止基準に該当するまで投与を継続することとした。1サイクル後に用量減量が必要な場合は、実施医療機関のガイドラインに従うこととした。 MEC：ミトキサントロン8mg/m ² /日、エトポシド100mg/m ² /日、シタラビン1,000mg/m ² /日を静脈内注射で5日間(Day 1～5)投与した。1サイクルの抗腫瘍効果の評価はCycle1 Day 28(Cycle2 Day 1)で実施し、必要に応じてCycle1 Day 15で実施した。 FLAG-IDA：G-CSF 300 μg/m ² /日を皮下又は静脈内注射で5日間(Day 1～5)、フルダラビン30mg/m ² /日及びシタラビン2,000mg/m ² /日を静脈内注射で5日間(Day 2～6)、イダルビシン10mg/m ² /日を静脈内注射で3日間(Day 2～4)投与した。1サイクルの抗腫瘍効果の評価はCycle1 Day 28(Cycle2 Day 1)で実施し、必要に応じてCycle1 Day 15で実施した。 また、サルベージ化学療法完了後、好中球絶対数が0.5×10 ⁹ /Lを超えるまでG-CSFを皮下/静脈内注射で7日間追加投与することが推奨された。
主要評価項目	全生存期間(OS)、CR/CRh割合(第1回中間解析)
副次評価項目	CR/CRh割合 等
結果	<ul style="list-style-type: none"> 最終解析におけるOSの中央値は、ゾスパタ群で9.3ヵ月、サルベージ化学療法群で5.6ヵ月であり、ゾスパタ群のOSの中央値はサルベージ化学療法群と比較して長かった(ハザード比=0.637、片側P=0.0004：層別log-rank検定)(データカットオフ：2018年9月17日)。 第1回中間解析におけるCR/CRh割合は、ゾスパタ群で28.2%、サルベージ化学療法群で13.7%であった。(データカットオフ：2017年8月4日)。 最終解析におけるCR/CRh割合は、ゾスパタ群で34.0%、サルベージ化学療法群で15.3%であった(データカットオフ：2018年9月17日)。

※1：初回治療に難治性：初回治療でCR/CRp/CRiを達成しなかった患者とした。ただし、標準治療を実施可能な患者に対しては、「アントラサイクリンを含む寛解導入レジメンの標準用量での治療を少なくとも1サイクル実施していなければならない」、標準治療が適格でない患者に対しては、「試験担当医師が寛解を達成するために最適と判断した寛解導入療法を少なくとも1サイクル完了していなければならない」とした。

※2：初回治療後の再発：初回治療でCR/CRp/CRiを達成した後、末梢血液中に芽球が出現(>2%)、又は骨髓穿刺液中の芽球数≥5%、もしくは髄外性白血病の再発又は新たに発現した患者とした。

[参考] 臨床試験の概要

治療奏効の定義

		評価項目の定義
複合完全寛解 (CRc)	完全寛解 (CR)	以下の①～⑦すべてを満たした状態とした。 ①骨髄が正常造血細胞を再生し、形態学的に白血病細胞が認められない ②好中球絶対数 $\geq 1 \times 10^9/L$ ③血小板数 $\geq 100 \times 10^9/L$ ④赤血球及び血小板の輸血がない ⑤髄外性白血病が認められない ⑥骨髄中の芽球数 $< 5\%$ ⑦アウエル小体が認められず、末梢血中の芽球数 $\leq 2\%$
	血小板未回復の完全寛解 (CRp)	③を除き、CR基準を満たした状態とした。(血小板数 $< 100 \times 10^9/L$)
	好中球未回復の完全寛解 (CRi)	②を除き、CR基準を満たした状態(血小板数の回復及び赤血球、血小板輸血の有無は問わない)とした。(好中球絶対数 $< 1 \times 10^9/L$)
部分的血液学的回復を伴う完全寛解 (CRh)		①、⑤、⑥を満たし、好中球絶対数 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 、かつ血小板数 $\geq 50 \times 10^9/L$ で、CRを達成していない状態とした。
部分寛解 (PR)		骨髄が正常造血細胞を再生し、血中に芽球が認められず(もしくは極少量の残存)、骨髄穿刺液中の芽球数 $\geq 50\%$ 減少しており、総骨髄芽球数が5～25%の状態とした(国際共同第Ⅲ相試験では、アウエル小体が認められる場合は、芽球 $\leq 5\%$ でもPRとみなした)。

治療奏効の定義はCheson基準改訂版(2003)に従った。



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2-5-1

[文献請求先及び問い合わせ先] メディカルインフォメーションセンター ☎ 0120-189-371

[医薬品情報サイト] <https://amn.astellas.jp/>



00114987233105821

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

(2023年12月作成) INF-NK

XSP92003Z04