

ゾスパタ 医療従事者向け 安全性ガイド

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

急性骨髄性白血病 (AML : Acute Myeloid Leukemia) について

- 一般に、「悪性に形質転換した骨髄前駆細胞の異常分化と増殖を主な特徴とするが、様々な分子病因あるいは遺伝的病因を有する異質性疾患」とも考えられており、その転帰は多様である。
- AML は、特定の遺伝的要因により、患者の転帰が悪化する傾向がみられ、FMS 様チロシンキナーゼ 3 (FLT3) の遺伝子変異は、予後不良因子として知られている。
- 再発又は難治性の FLT3 遺伝子変異陽性の AML 患者は、陰性患者と比較して、再発後の生存期間が短い¹⁾ことが報告されているものの、有効な治療法は確立されておらず、新たな治療選択肢が望まれていた。

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) について

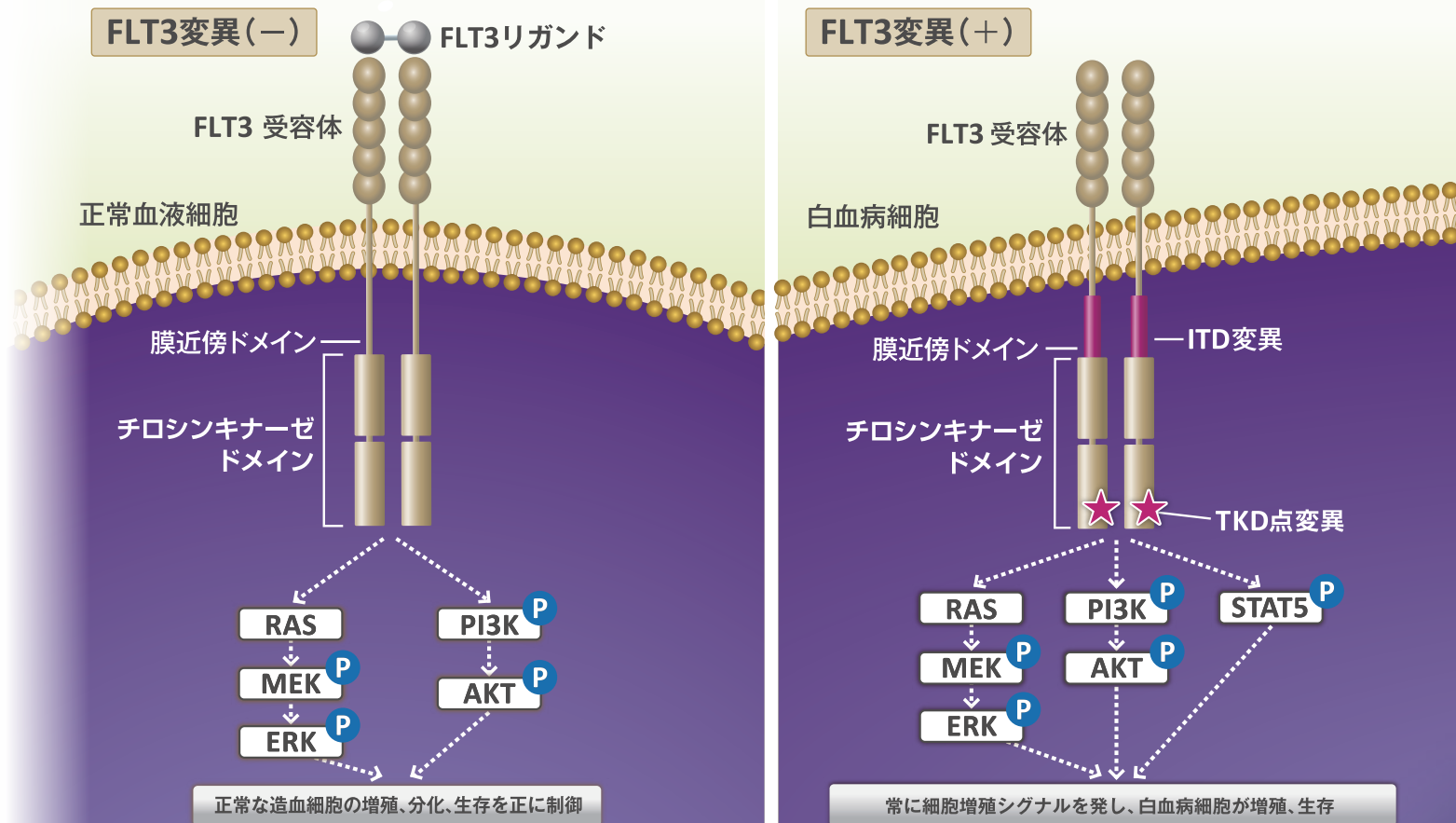
- アステラス製薬が開発した新規作用機序の薬剤で、ITD^{*1} 又は TKD^{*2} 変異といった活性化変異を有する FLT3 等のチロシンキナーゼに対する阻害活性を示す。
- 非臨床 AML モデルにおける有効性 [FLT3-ITD 変異を発現する MV4-11 (ヒト AML 細胞株) を移植した異種移植担癌モデルマウスにおける腫瘍の完全退縮及び各種変異型 FLT3 を強制発現させた Ba/F3 細胞の増殖をいずれも同程度の効力で阻害] が示された。
- 2013 年 10 月から AML 患者を対象とした海外第 I/II 相試験を開始し、国内では、第 I 相試験を 2014 年 6 月から、国際共同第 III 相試験を 2015 年 10 月から開始した。
- 2015 年 10 月 27 日付で「初回再発又は治療抵抗性の FLT3 遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病」を予定される効能又は効果として先駆け審査指定制度の対象品目に指定された (指定番号：先駆け審査 (27 薬) 第 5 号)。
- 2018 年 3 月 20 日付で「FLT3 遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品の指定を受けた。同月、国際共同第 III 相試験の中間解析の結果をもとに承認申請を行い、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 月に発売された。




※1：ITD 変異 (Internal tandem duplication 変異)：膜近傍ドメインにおける遺伝子内縦列重複変異
 ※2：TKD 変異 (Tyrosine kinase domain 変異)：D835 近傍のチロシンキナーゼドメイン変異

1) Wagner K, et al.: Haematologica. 2011; 96 (5) : 681-6. (R-07779)

作用機序

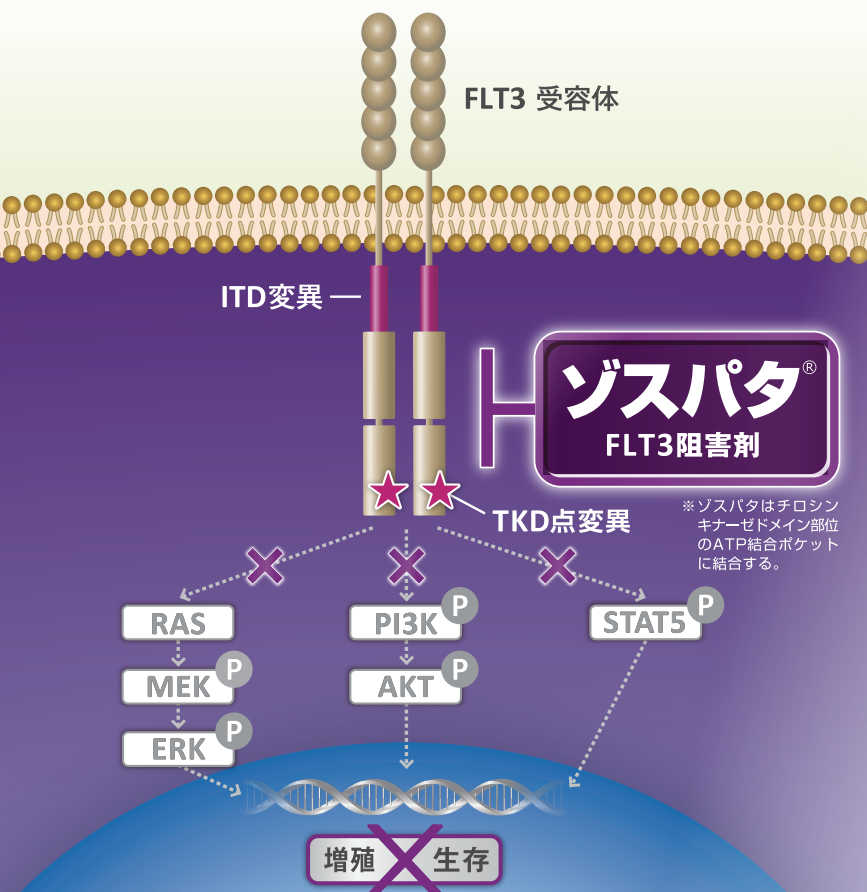
FLT3 は、クラスⅢの受容体型チロシンキナーゼに分類される細胞膜貫通型受容体で、正常血液細胞では主に造血幹細胞や前駆細胞に発現しています。正常血液細胞の分化・増殖が正に制御されます。FLT3 は白血病細胞では過剰発現がみられ、また AML 患者の約 30% に FLT3-ITD 変異が認められます。常に活性化し、下流シグナルの活性化を介して白血病細胞の増殖を促進します。ゾスパタはチロシンキナーゼ阻害作用を有し、FLT3-ITD 変異、FLT3-TKD 変異のいずれの変異のある FLT3 に対しても阻害活性を示します。これらの細胞の増殖、生存を抑制すると考えられます。



投与対象	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患者		
検査方法	コンパニオン診断薬として承認された「リユーコストラットCDxFLT3変異検査」を用いた検査		
検体	急性骨髄性白血病（急性前骨髄性白血病を除く）の骨髄液又は末梢血		
投与方法	 1日1回服用	 40mg錠×3	 食事の影響なし

保医発0525第2号(令和5年5月25日)を参考に作成

FLT3 リガンドが FLT3 受容体に結合すると、チロシンキナーゼが活性化され、正常 FLT3 は ITD 変異や TKD 変異等の活性化変異が生じると、リガンドが結合しなくとも作用により FLT3 を介したシグナル伝達を阻害し、FLT3 遺伝子変異を有する白血病



● 各種チロシンキナーゼに対する阻害活性 (in vitro)¹⁾

キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nM) (95%CI)
FLT3	0.29 (0.26-0.32)
LTK	0.35 (0.29-0.43)
AXL	0.73 (0.51-1.0)
EML4-ALK	1.2 (0.68-2.0)
c-KIT	230 (190-280)

試験方法 ギルテリチニブフマル酸塩の各種キナーゼに対する IC₅₀ 値を検討した。

LTK : leukocyte tyrosine kinase, AXL : AXL tyrosine kinase
EML4 : echinoderm microtubule-associated protein-like 4
ALK : anaplastic lymphoma kinase, KIT : KIT kinase

● FLT3-ITD/TKD 変異に対する作用 (in vitro)²⁾

	細胞増殖 IC ₅₀ 値 (nmol/L)	FLT3リン酸化率% (vs. 溶媒対照群)		
		ギルテリチニブ (nmol/L)		
		0.1	1	10
FLT3-ITD	1.8	78	34	3
FLT3-TKD	1.6	74	45	1
FLT3-ITD-TKD	2.1	75	42	4

試験方法 変異型 FLT3 (FLT3-ITD、FLT3-TKD 又はそのいずれも併せ持つ FLT3-ITD-TKD) を発現させた Ba/F3 細胞の増殖に対する作用を調べた。また、FLT3リン酸化に対するギルテリチニブフマル酸塩 (0.1、1 又は 10nmol/L) の作用を溶媒対照群と比較した。処置濃度はギルテリチニブ換算値で表記した。

Ba/F3 細胞: マウス proB 細胞由来の細胞株であり、サイトカイン依存性に増殖する。遺伝子導入により様々な造血モデルに利用されている。

1) Mori M, et al. Invest New Drugs. 2017; 35 (5) : 556-65.
本論文の研究資金は Astellas Pharma から提供を受けたものである。
2) 社内資料 (変異型ヒト FLT3 発現細胞 (マウス由来)・薬理作用)

安全性検討事項における副作用発現状況（一般使用成績調査）

安全性検討事項

医薬品リスク管理計画書 (Risk Management Plan : RMP) で重要な特定されたリスクに設定した「骨髄抑制」、「感染症」、「出血」、「QT間隔延長」、「心不全」、「心膜炎」、「心嚢液貯留」、「肝機能障害」、「腎障害」、「消化管穿孔」、「間質性肺疾患」、「過敏症」及び「可逆性後白質脳症症候群 (PRES)」並びに重要な潜在的リスクに設定した「肺炎」の副作用の発現状況を検討した。検討する副作用は、RMP search strategy に基づいて集計した。

一般使用成績調査の概要

調査目的	ゾスパタ錠 (以下、本剤) が投与された再発又は難治性のFLT3 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病 (AML) 患者における使用実態下での各安全性検討事項の発現状況を把握する。
安全性検討事項	重要な特定されたリスク 骨髄抑制、感染症、出血、QT間隔延長、心不全・心膜炎・心嚢液貯留、肝機能障害、腎障害、消化管穿孔、間質性肺疾患、過敏症及び可逆性後白質脳症症候群 (PRES) 重要な潜在的リスク 肺炎
対象患者	使用実態下で本剤が投与されたすべての患者
観察期間 (1 症例あたり)	本剤投与開始日より6か月間 (観察期間中に転院もしくは死亡した場合は、その時点までを観察期間とした。)
集計対象期間	3年2ヵ月 (2018年12月3日～2022年1月31日)
目標症例数	再発又は難治性のFLT3 遺伝子変異陽性のAML270例 (安全性解析対象)

RMP search strategy

安全性検討事項	定義 (MedDRA/J 検索方法)
重要な特定されたリスク	
骨髄抑制	造血障害による2種以上の血球減少症 (SMQ 狭域)、造血障害による赤血球減少症 (SMQ 狭域)、造血障害による白血球減少症 (SMQ 狭域)、造血障害による血小板減少症 (SMQ 狭域)、貧血 (PT : 基本語)
感染症	感染症および寄生虫症 (SOC : 器官別大分類)
出血	消化管の出血 (SMQ 広域)、出血関連用語 (臨床検査用語を除く) (SMQ 狭域)
QT間隔延長	トルサード ポアント / QT 延長 (SMQ 広域)
心不全	心不全 (SMQ 狭域)
心膜炎	非感染性心膜炎 (HLT : 高位語)
心嚢液貯留	心嚢液貯留 (PT : 基本語)
肝機能障害	肝臓関連臨床検査、徴候および症状 (SMQ 狭域)
腎障害	急性腎不全 (SMQ 広域)
消化管穿孔	消化管の穿孔 (SMQ 狭域)
間質性肺疾患	間質性肺疾患 (SMQ 広域及び狭域)
過敏症	過敏症 (SMQ 狭域)
可逆性後白質脳症症候群 (PRES)	非感染性脳症 / 譫妄 (SMQ 狭域)
重要な潜在的リスク	
肺炎	急性肺炎 (SMQ 狭域)

安全性検討事項における副作用発現状況

集計にあたっては、同一症例に同一安全性検討事項が発現した場合、初発、重篤度 (重篤>非重篤)、CTCAE グレード (グレード3以上>グレード3未満)、転帰 (本事象による死亡>後遺症あり>未回復>軽快>回復>不明) 順で1例採用した。

詳細につきましては、『ノズパター一般使用成績調査(全例調査) 集計対象期間：2018年12月3日～2022年1月31日(XSP34003Z04)』をご確認ください。

●発現状況(初発)

副作用の種類	発現症例数(%)	発現までの日数		回復/軽快までの日数	
		症例数	中央値(最小, 最大)	症例数	中央値(最小, 最大)
重要な特定されたリスク					
骨髄抑制	184 (49.73)	184	10.0 (1,155)	114	31.0 (3,374)
感染症	86 (23.24)	86	31.5 (1,141)	65	17.0 (4,134)
出血	49 (13.24)	49	42.0 (1,151)	33	16.0 (2,157)
QT間隔延長	30 (8.11)	30	21.5 (2,122)	26	11.0 (1,175)
心不全	10 (2.70)	10	32.5 (12,159)	8	21.0 (11,58)
心膜炎	0 (0.00)	0	-	0	-
心嚢液貯留	3 (0.81)	3	82.0 (9,100)	1	326.0 (326,326)
肝機能障害	104 (28.11)	104	14.5 (1,178)	75	27.0 (3,492)
腎障害	33 (8.92)	33	26.0 (2,151)	19	26.0 (3,373)
消化管穿孔	1 (0.27)	1	32.0 (32,32)	0	-
間質性肺疾患	10 (2.70)	10	43.5 (8,141)	7	17.0 (10,61)
過敏症	22 (5.95)	22	24.0 (1,126)	21	12.0 (4,100)
可逆性後白質脳症症候群(PRES)	1 (0.27)	1	25.0 (25,25)	1	3.0 (3,3)
重要な潜在的リスク					
肺炎	2 (0.54)	2	37.0 (4,70)	1	7.0 (7,7)

安全性解析対象：370例

●重篤度、グレード、転帰(初発)

副作用の種類	重篤度		グレード		転帰					
	重篤	非重篤	グレード3以上	グレード3未満	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載
	発現症例数(%)		発現症例数(%)		発現症例数					
重要な特定されたリスク										
骨髄抑制	120 (32.43)	64 (17.30)	163 (44.05)	21 (5.68)	77	37	65	1	2	2
感染症	67 (18.11)	19 (5.14)	73 (19.73)	13 (3.51)	38	27	11	0	10	0
出血	26 (7.03)	23 (6.22)	28 (7.57)	21 (5.68)	22	11	10	0	6	0
QT間隔延長	8 (2.16)	22 (5.95)	8 (2.16)	22 (5.95)	20	6	2	0	0	2
心不全	6 (1.62)	4 (1.08)	7 (1.89)	3 (0.81)	3	5	0	0	2	0
心膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心嚢液貯留	1 (0.27)	2 (0.54)	1 (0.27)	2 (0.54)	1	0	2	0	0	0
肝機能障害	21 (5.68)	83 (22.43)	30 (8.11)	74 (20.00)	46	29	26	0	0	3
腎障害	6 (1.62)	27 (7.30)	8 (2.16)	25 (6.76)	13	6	13	0	0	1
消化管穿孔	1 (0.27)	0	1 (0.27)	0	0	0	0	0	1	0
間質性肺疾患	9 (2.43)	1 (0.27)	9 (2.43)	1 (0.27)	4	3	1	0	2	0
過敏症	5 (1.35)	17 (4.59)	5 (1.35)	17 (4.59)	10	11	1	0	0	0
可逆性後白質脳症症候群(PRES)	0	1 (0.27)	1(0.27)	0	1	0	0	0	0	0
重要な潜在的リスク										
肺炎	0	2 (0.54)	0	2 (0.54)	1	0	1	0	0	0

安全性解析対象：370例

●本剤の処置

副作用の種類	継続	減量	休薬	中止	有害事象発現前に終了
	発現症例数(%)				
重要な特定されたリスク					
骨髄抑制	88 (47.83)	27 (14.67)	48 (26.09)	20 (10.87)	1 (0.54)
感染症	49 (56.98)	1 (1.16)	17 (19.77)	14 (16.28)	5 (5.81)
出血	27 (55.10)	4 (8.16)	8 (16.33)	7 (14.29)	3 (6.12)
QT間隔延長	12 (40.00)	4 (13.33)	9 (30.00)	3 (10.00)	2 (6.67)
心不全	3 (30.00)	0	3 (30.00)	0	4 (40.00)
心膜炎	0	0	0	0	0
心嚢液貯留	1 (33.33)	0	1 (33.33)	0	1 (33.33)
肝機能障害	65 (62.50)	13 (12.50)	17 (16.35)	7 (6.73)	2 (1.92)
腎障害	17 (51.52)	7 (21.21)	6 (18.18)	2 (6.06)	1 (3.03)
消化管穿孔	0	0	0	1 (100.00)	0
間質性肺疾患	4 (40.00)	0	2 (20.00)	1 (10.00)	3 (30.00)
過敏症	10 (45.45)	3 (13.64)	5 (22.73)	4 (18.18)	0
可逆性後白質脳症症候群(PRES)	0	1 (100.00)	0	0	0
重要な潜在的リスク					
肺炎	2 (100.00)	0	0	0	0

安全性解析対象：370例

症例経過：骨髄抑制

患者背景及び治療経過

[30代、男性] ECOG PS: 1 既往歴：なし 合併症：なし

時期※1	治療経過
診断 (0日)	AML/MRCと診断 (<i>FLT3</i> -ITD 変異陽性) (末梢血 WT1 mRNA : 1.5×10^5 copy/ μ gRNA)
+8日	初回寛解導入療法を開始 (IDR+AraC) → 非寛解 (骨髄 blast : 5.0%)
+118日	非血縁者間同種骨髄移植を実施
+171日	分子学的再発 (末梢血 WT1 mRNA 上昇)
+206日	AZA 投与、DLI を実施 → 分子学的完全寛解を達成 (末梢血 WT1 mRNA 陰性化)
+544日	約1ヵ月前より右鎖骨上腫瘤・胸部皮下腫瘤が出現し、右鎖骨上腫瘤生検にて顆粒球肉腫と診断 (<i>FLT3</i> -ITD 変異陽性)
+557日	骨髄再発 (骨髄 blast : 6.9%、WT1 mRNA : 4.1×10^3 copy/ μ gRNA) を認め、リューコストラット CDx <i>FLT3</i> 変異検査を実施
+564日	<i>FLT3</i> -ITD 変異陽性を確認後、ゾスパタ投与開始 (120mg/日) 【投与開始日の血液検査所見】 WBC : 7,990/ μ L、Neut : 6,400/ μ L、Hb : 13.2g/dL、Plt : 20.8×10^4 / μ L、AST : 19U/L、ALT : 32U/L、T-Bil : 0.5mg/dL

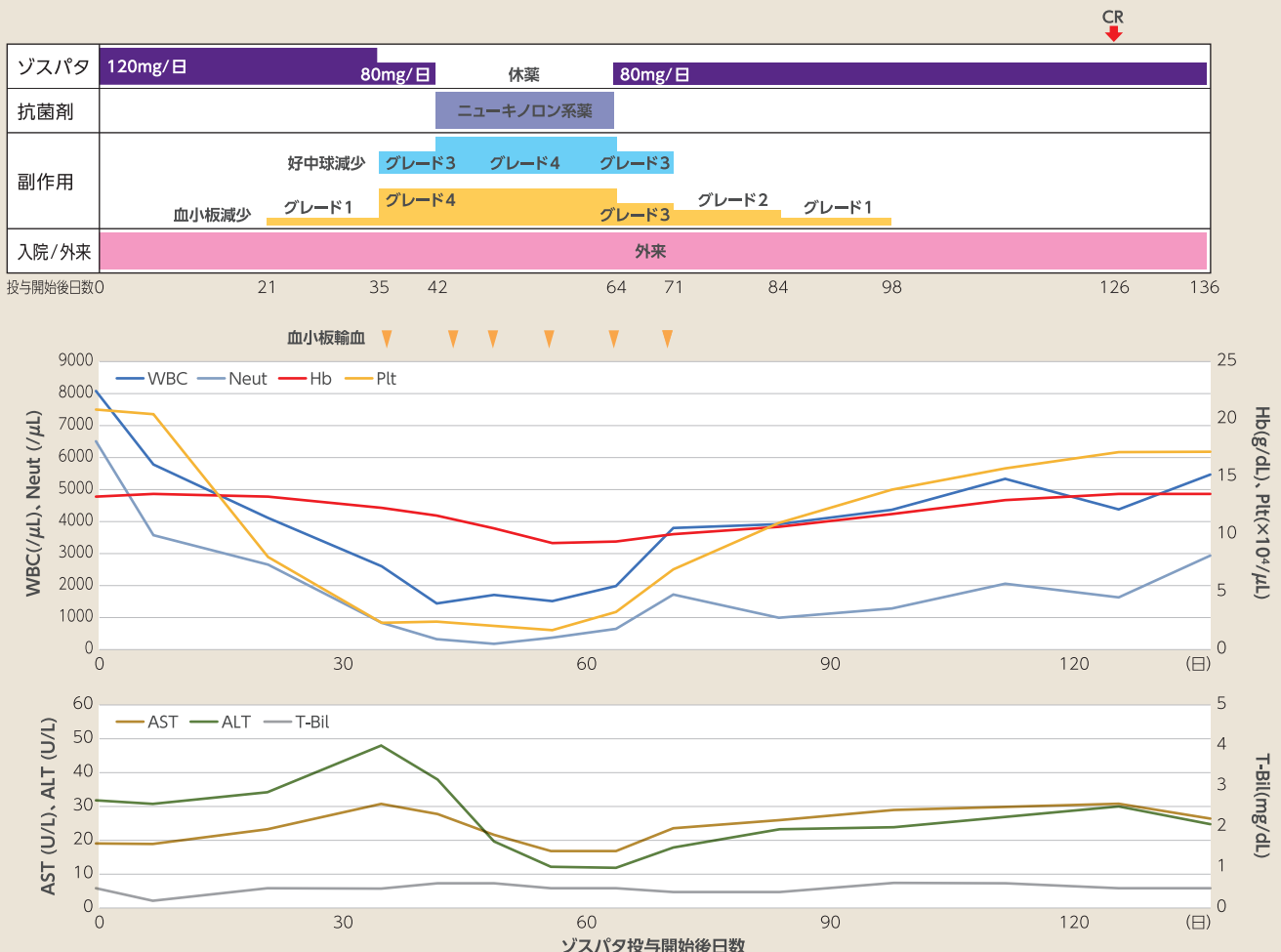
※1：診断日を「0日」として時期を算出

AML/MRC：骨髄異形成関連変化を伴うAML、IDR：イダルビシン、AraC：シタラビン、AZA：アザシチジン、DLI：ドナーリンパ球輸血、WBC：白血球数、Neut：好中球数、Hb：ヘモグロビン、Plt：血小板数、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、T-Bil：総ビリルビン

労作時の呼吸苦を主訴に近医を受診し、白血病疑いにて当院へ紹介、AMLと診断した。診断8日後より寛解導入療法 (IDR+AraC) を開始したが非寛解であった。骨髄抑制が遷延したため再寛解導入療法は行わず、診断118日後に非血縁者間同種骨髄移植を実施した。その後、分子学的再発を認めたが、AZA投与、DLIの実施により分子学的完全寛解を達成した。

診断から500日を経過したところより右鎖骨上腫瘤や胸部皮下腫瘤が出現し、診断544日後に生検にて顆粒球肉腫と診断した。その後、骨髄において再発を認め、リューコストラット CDx*FLT3* 変異検査により *FLT3*-ITD 変異陽性を確認し、ゾスパタの投与を開始した (120mg/日)。

ゾスパタの投与状況、臨床検査値の推移及び副作用発現状況



・紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。
 ・記載されている薬剤のご使用にあたっては電子添文をご参照ください。
 ・ゾスパタの投与中に副作用が発現した場合の休薬、減量又は中止基準の目安については電子添文をご参照ください。

ゾスパタ投与後の経過と副作用発現状況

時期※2	治療経過
Day 0	ゾスパタ投与開始 (120mg/日) 【投与開始日の血液検査所見】 WBC: 7,990/ μ L、Neut: 6,400/ μ L、Hb: 13.2g/dL、Plt: 20.8×10^4 / μ L、AST: 19U/L、ALT: 32U/L、T-Bil: 0.5mg/dL
Day 35	右鎖骨上腫瘤・胸部皮下腫瘤の縮小・消失を確認 グレード3の好中球減少、グレード4の血小板減少を認め、ゾスパタを減量 (80mg/日) 【Day35の血液検査所見】 WBC: 2,610/ μ L、Neut: 825/ μ L、Hb: 12.3g/dL、Plt: 2.3×10^4 / μ L、AST: 31U/L、ALT: 48U/L、T-Bil: 0.5mg/dL
Day 42	グレード4の好中球減少を認め、ゾスパタを休薬し、抗菌剤を投与 【Day42の血液検査所見】 WBC: 1,420/ μ L、Neut: 332/ μ L、Hb: 11.6g/dL、Plt: 2.4×10^4 / μ L、AST: 28U/L、ALT: 38U/L、T-Bil: 0.6mg/dL
Day 64	好中球減少及び血小板減少がグレード3となり、ゾスパタの投与を再開 (80mg/日) 【Day64の血液検査所見】 WBC: 1,970/ μ L、Neut: 624/ μ L、Hb: 9.3g/dL、Plt: 3.2×10^4 / μ L、AST: 17U/L、ALT: 12U/L、T-Bil: 0.5mg/dL
Day 137	移植前処置のためゾスパタの投与を中止

※2: ゾスパタ投与開始日を「Day0」として時期を算出

本症例は、患者が外来治療を強く希望したため、感染症や肝機能の推移に細心の注意を払いつつ、異常がみられた際にはすぐに受診するよう十分に患者教育を行ったうえで、ゾスパタの投与を外来にて開始した (120mg/日)。

Day35にグレード3の好中球減少、グレード4の血小板減少を認めたため、ゾスパタの減量 (80mg/日) を行ったが、Day42に好中球減少がグレード4となり、感染症リスクの観点からゾスパタを休薬した。減量・休薬期間中は必要に応じて血小板輸血を行い抗菌剤の投与を行った。3週間ほどで好中球減少・血小板減少ともにグレード3まで回復し、Day64にゾスパタの投与を再開した (80mg/日)。

ゾスパタの投与を再開した Day64 以降、好中球数・血小板数ともに回復傾向を維持し、移植前処置まで投与を継続した。なお、Day126にCRの達成を確認した。

移植前処置のためDay137にゾスパタの投与を中止し、Day149に非血縁者間同種骨髄移植を実施した。

参考: ADMIRAL 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 $< 5\%$
- ・随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)

症例経過：肝機能障害（グレード1）

患者背景及び治療経過

[40代、男性] ECOG PS: 0 既往歴：肺気腫 合併症：なし

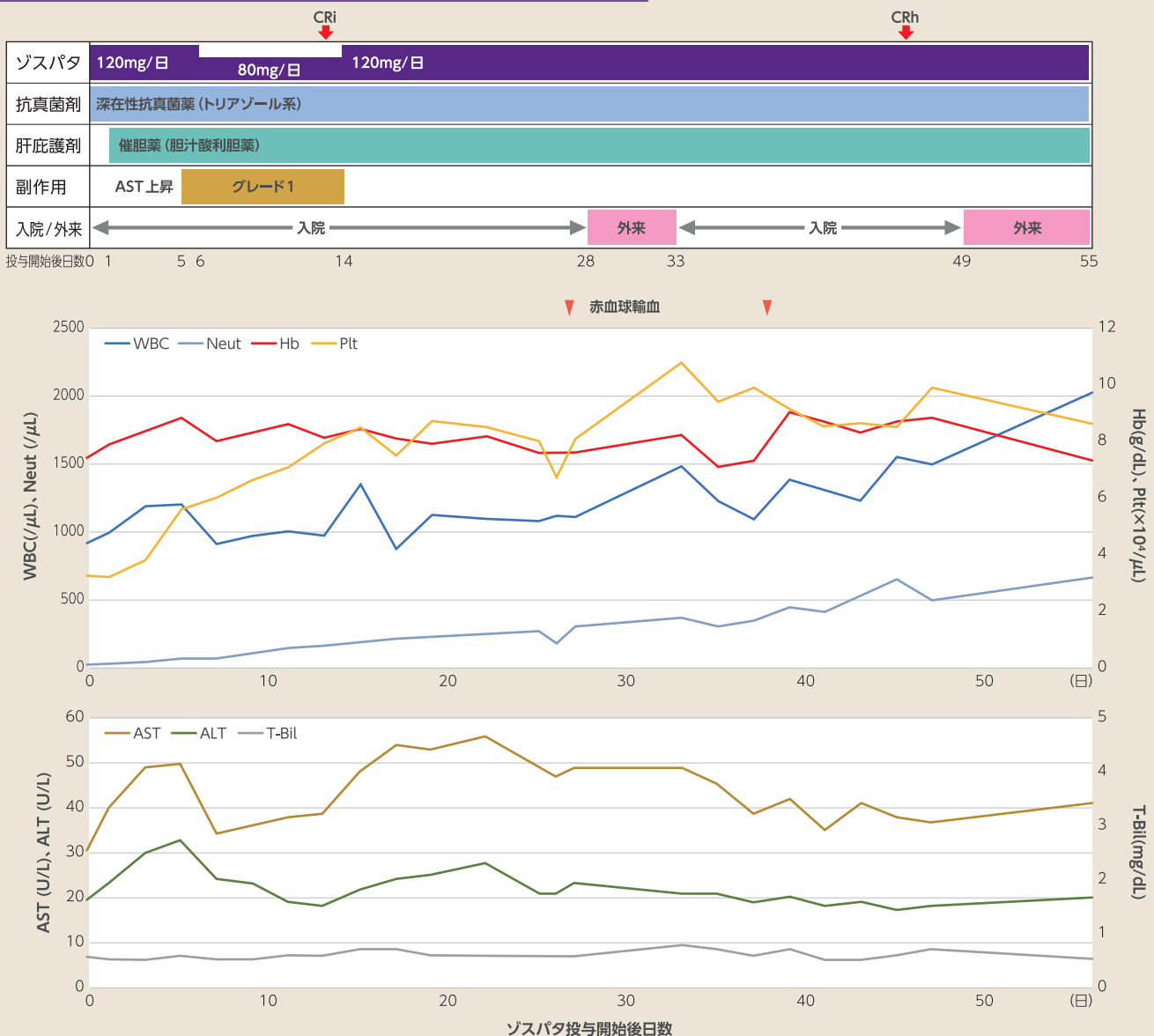
時期 ^{※1}	治療経過
診断 (0日)	AML-M2と診断 (<i>FLT3</i> -ITD 変異陽性、 <i>NPM1</i> 変異陽性) (末梢血blast: 71%)
+2日	初回寛解導入療法を開始 (DNR+AraC)
+35日	初回寛解導入療法 非寛解 (骨髄blast: 21%)
+36日	当院転院、リユーコストラットCDx <i>FLT3</i> 変異検査実施
+44日	<i>FLT3</i> -ITD 変異陽性を確認後、ゾスパタ投与開始 (120mg/日) 【投与開始前日の血液検査所見】 WBC: 870/ μ L、Neut: 17/ μ L、Hb: 7.1g/dL、Plt: 3.3×10^4 / μ L、AST: 24U/L、ALT: 17U/L、T-Bil: 0.6mg/dL

※1：診断日を「0日」として時期を算出

DNR：ダウノルビシン、AraC：シタラビン、WBC：白血球数、Neut：好中球数、Hb：ヘモグロビン、Plt：血小板数、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、T-Bil：総ビリルビン

全身倦怠感が持続したため、近医を受診し、採血にてWBC 23,600/ μ Lであったことから、他院血液内科に緊急搬送され、AMLと診断された。診断2日後より寛解導入療法 (DNR+AraC) が開始されたが、非寛解で当院へ転院となった。当院へ転院後、リユーコストラットCDx*FLT3*変異検査により*FLT3*-ITD変異陽性を確認し、ゾスパタの投与を開始した (120mg/日)。

ゾスパタの投与状況、臨床検査値の推移及び副作用発現状況



- ・紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。
- ・記載されている薬剤のご使用にあたっては電子添文をご参照ください。
- ・ゾスパタの投与中に副作用が発現した場合の休薬、減量又は中止基準の目安については電子添文をご参照ください。

ゾスパタ投与後の経過と副作用発現状況

時期※2	治療経過
Day 0	ゾスパタ投与開始 (120mg/日) 【投与開始前日の血液検査所見】 WBC: 870/ μ L、Neut: 17/ μ L、Hb: 7.1g/dL、Plt: 3.3×10^4 / μ L、AST: 24U/L、ALT: 17U/L、T-Bil: 0.6mg/dL
Day 1	ASTの軽度上昇 (AST: 40U/L) を認め、肝庇護剤を投与
Day 5	グレード1のAST上昇を認め、肝庇護剤を増量 【Day5の血液検査所見】 WBC: 1,210/ μ L、Neut: 73/ μ L、Hb: 8.8g/dL、Plt: 5.6×10^4 / μ L、AST: 50U/L、ALT: 33U/L、T-Bil: 0.6mg/dL
Day 6	ゾスパタを減量 (80mg/日)
Day 14	ASTが改善し、ゾスパタを増量 (120mg/日) 【Day13の血液検査所見】 WBC: 970/ μ L、Neut: 165/ μ L、Hb: 8.1g/dL、Plt: 7.9×10^4 / μ L、AST: 39U/L、ALT: 18U/L、T-Bil: 0.6mg/dL
Day 56	移植前処置のためゾスパタの投与を中止

※2: ゾスパタ投与開始日を「Day0」として時期を算出

本症例は、寛解導入療法後より好中球減少を認め、ゾスパタ投与開始前から抗真菌剤の投与を開始していた。

ゾスパタ投与開始時点で肝機能 (AST、ALT、T-Bil) に異常はなかったが、Day1にASTの軽度上昇、Day5にグレード1のAST上昇を認めたため、肝庇護剤の投与及びDay6よりゾスパタの減量を行った (80mg/日)。ASTはゾスパタの減量から1週間ほどで改善し、Day14にゾスパタを増量した (120mg/日)。なお、基準値を超えるALTの上昇及びT-Bilの上昇は認められなかった。

ゾスパタを増量したDay14以降、造血幹細胞移植に向けて深い寛解を達成するため120mg/日の用量を維持したが、肝機能 (AST、ALT、T-Bil) の悪化を認めることなく、移植前処置まで投与を継続した。なお、Day13にCRIを達成し、Day46にCRhの達成を確認した。移植前処置のためDay56にゾスパタの投与を中止し、Day70に血縁者間末梢血幹細胞移植を実施した。

参考：肝機能障害発現時におけるゾスパタの休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	重症度	処置
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。

ゾスパタ[®]錠40mg 電子添文 2023年5月改訂 (第2版) より抜粋

参考：肝機能障害のグレード 有害事象共通用語規準 v5.0日本語訳JCOG版 (CTCAE v5.0-JCOG)

	ベースライン値	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
AST、ALT	基準値範囲内	ULN超～3.0×ULN	3.0超～5.0×ULN	5.0超～20.0×ULN	20.0超×ULN
	異常値	1.5超～3.0×ベースライン値	3.0超～5.0×ベースライン値	5.0超～20.0×ベースライン値	20.0超×ベースライン値

ULN: 基準範囲上限

[CTCAE v5.0/MedDRA v20.1 (日本語表記: MedDRA/J v22.1) 対応 - 2019年9月5日] JCOGホームページ[®] (<http://www.jcog.jp>)

症例経過：肝機能障害（グレード3）

患者背景及び治療経過

[30代、男性] ECOG PS:1 既往歴：自然気胸、小児喘息 合併症：なし

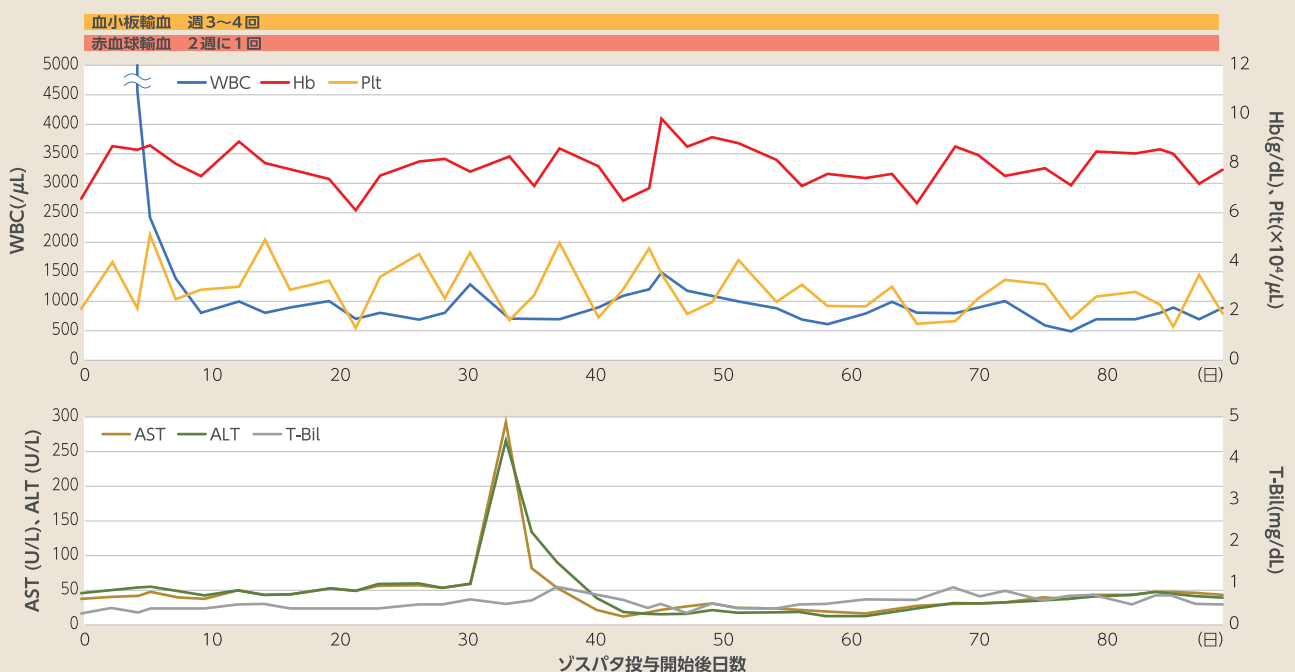
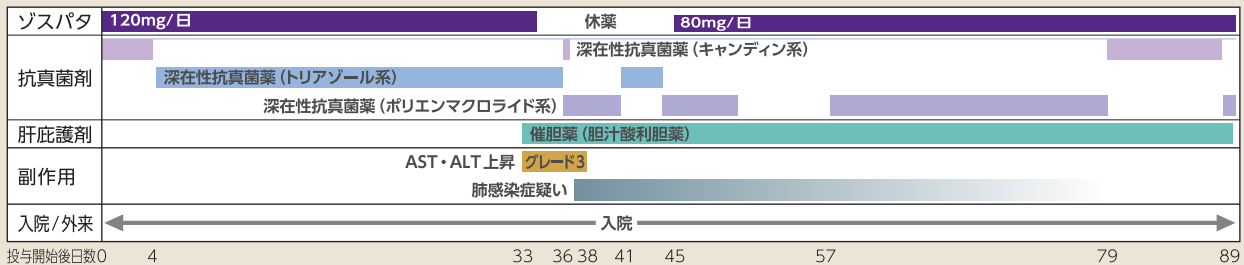
時期※1	治療経過
診断 (0日)	AML without maturationと診断 (正常核型、FLT3-ITD 変異陽性) 寛解導入療法 (DNR+AraC)、再寛解導入療法 (MIT+高用量AraC、ACR+BHAC) を実施→非寛解
+159日	HLA一致血縁者間同種末梢血幹細胞移植を実施
+284日	再発 (骨髄blast: 71%)
+292日	VEGA療法 (VDS+ETP+AraC+G-CSF) を開始
+299日	リューコストラットCDxFLT3変異検査実施
+317日	VEGA療法 非寛解 (骨髄blast: 88%)
+319日	FLT3-ITD 変異陽性を確認後、ゾスパタ投与開始 (120mg/日) 【投与開始日の血液検査所見】 WBC: 10,600/ μ L、Hb: 6.9g/dL、Plt: 2.4×10^4 / μ L、AST: 39U/L、ALT: 47U/L、T-Bil: 0.3mg/dL

※1: 診断日を「0日」として時間を算出
DNR: ダウノルビシン、AraC: シタラピン、MIT: ミトキサントロン、ACR: アクラルピシン、BHAC: エノシタピン、VDS: ビンデシン、ETP: エトポシド、WBC: 白血球数、Hb: ヘモグロビン、Plt: 血小板数、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、T-Bil: 総ビリルビン

当院紹介受診時、WBC 234,500/ μ Lであったため緊急入院し、AMLと診断した。寛解導入療法 (DNR+AraC) を行ったが寛解に至らず、再寛解導入療法として MIT+高用量 AraC や ACR+BHAC を施行したが寛解は達成できず、非寛解の状態で診断 159 日後に HLA 一致血縁者間同種末梢血幹細胞移植を実施した。

移植後 16 日で生着を確認し、32 日に移植後寛解を達成した。急性 GVHD の発症なく経過したが、移植後 125 日に再発した。VEGA 療法 (VDS+ETP+AraC+G-CSF) による治療を開始し、その間にリューコストラット CDxFLT3 変異検査を実施した。FLT3-ITD 変異陽性を確認し、VEGA 療法では寛解を達成できなかったため、ゾスパタの投与を開始した (120mg/日)。

ゾスパタの投与状況、臨床検査値の推移及び副作用発現状況



・紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。
 ・記載されている薬剤のご使用にあたっては電子添文をご参照ください。
 ・ゾスパタの投与中に副作用が発現した場合の休薬、減量又は中止基準の目安については電子添文をご参照ください。

ゾスパタ投与後の経過と副作用発現状況

時期※2	治療経過
Day 0	ゾスパタ投与開始 (120mg/日) 【投与開始日の血液検査所見】 WBC: 10,600/ μ L, Hb: 6.9g/dL, Plt: 2.4×10^4 / μ L, AST: 39U/L, ALT: 47U/L, T-Bil: 0.3mg/dL
Day 34	グレード3のAST上昇及びALT上昇により、ゾスパタを休薬し肝庇護剤を投与 【Day33の血液検査所見】 WBC: 700/ μ L, Hb: 8.3g/dL, Plt: 1.6×10^4 / μ L, AST: 297U/L, ALT: 271U/L, T-Bil: 0.5mg/dL
Day 37	肺感染症を認め、抗真菌剤を投与
Day 45	AST及びALTが改善し、ゾスパタの投与を再開 (80mg/日) 【Day45の血液検査所見】 WBC: 1,500/ μ L, Hb: 9.8g/dL, Plt: 3.5×10^4 / μ L, AST: 21U/L, ALT: 16U/L, T-Bil: 0.5mg/dL
Day 90	移植前処置のためゾスパタの投与を中止

※2:ゾスパタ投与開始日を「Day0」として時期を算出

本症例はゾスパタ投与前にAST及びALTが正常上限よりやや高い値を示していたが、ゾスパタの投与に問題となるほどの肝機能障害ではないと判断し、投与を開始した(120mg/日)。なお、治療開始当初より感染症予防のため抗真菌剤などの薬剤を投与していたが、本症例は嚥下機能が低下しており複数の経口薬を服用することが難しい時期もあったため、感染症予防・治療に関する薬剤については状況に応じて種類・剤形を変更しながら投与した。

ゾスパタ投与開始以降、奏効が得られていたが、Day33にグレード3のAST上昇及びALT上昇を認めたため、Day34よりゾスパタを休薬し肝庇護剤の投与を開始した。AST及びALTはゾスパタ休薬後10日ほどで改善した。休薬中に病勢の悪化傾向が認められたことからDay45よりゾスパタを再開した(80mg/日)。

ゾスパタの投与を再開したDay45以降、肝機能(AST、ALT、T-Bil)の悪化を認めることなく、移植前処置まで投与を継続した。なお、末梢血blastは消失までには至らなかったが奏効を維持した。

移植前処置のためDay90にゾスパタの投与を中止し、Day99に臍帯血移植を実施した。

参考: ADMIRAL 試験においてゾスパタ群で発現した肝機能障害の主な副作用 (海外データを含む)

副作用	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)
ALT増加	73 (29.7)	19 (7.7)
AST増加	69 (28.0)	20 (8.1)
血中ALP増加	31 (12.6)	1 (0.4)

対象	再発又は難治性の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)
方法	ゾスパタ群は120mgを1日1回、空腹時に28日サイクルで経口投与した。サルベージ化学療法群はLoDAC、AZA、MEC、FLAG-IDAのいずれかのレジメンを28日サイクルで実施した (国内で承認されていない用法及び用量を用いたレジメンを含む)。
主要評価項目	全生存期間 (OS) ゾスパタ群のCR/CRh割合*
解析計画	片側検定での全体の有意水準 (片側検定: 0.025) を2つの主要評価項目 (CR/CRh割合及びOS) に割り当て、CR/CRh割合に対して0.0005、OSに対して0.0245とした (両側検定では、CR/CRh割合: 0.001、OS: 0.049)。AMLの初回治療に対するレスポンス及びあらかじめ選択されたサルベージ化学療法により層別したlog-rank検定を用いてOSを解析することとした。

※: 第1回中間解析時の主要評価項目であり、最終解析時の主要評価項目として設定されていない。
 CR: 完全寛解、CRh: 部分的血液学的回復を伴う完全寛解

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)

症例経過：QT 間隔延長

患者背景及び治療経過

[40代、男性] ECOG PS: 1 既往歴：なし 合併症：なし

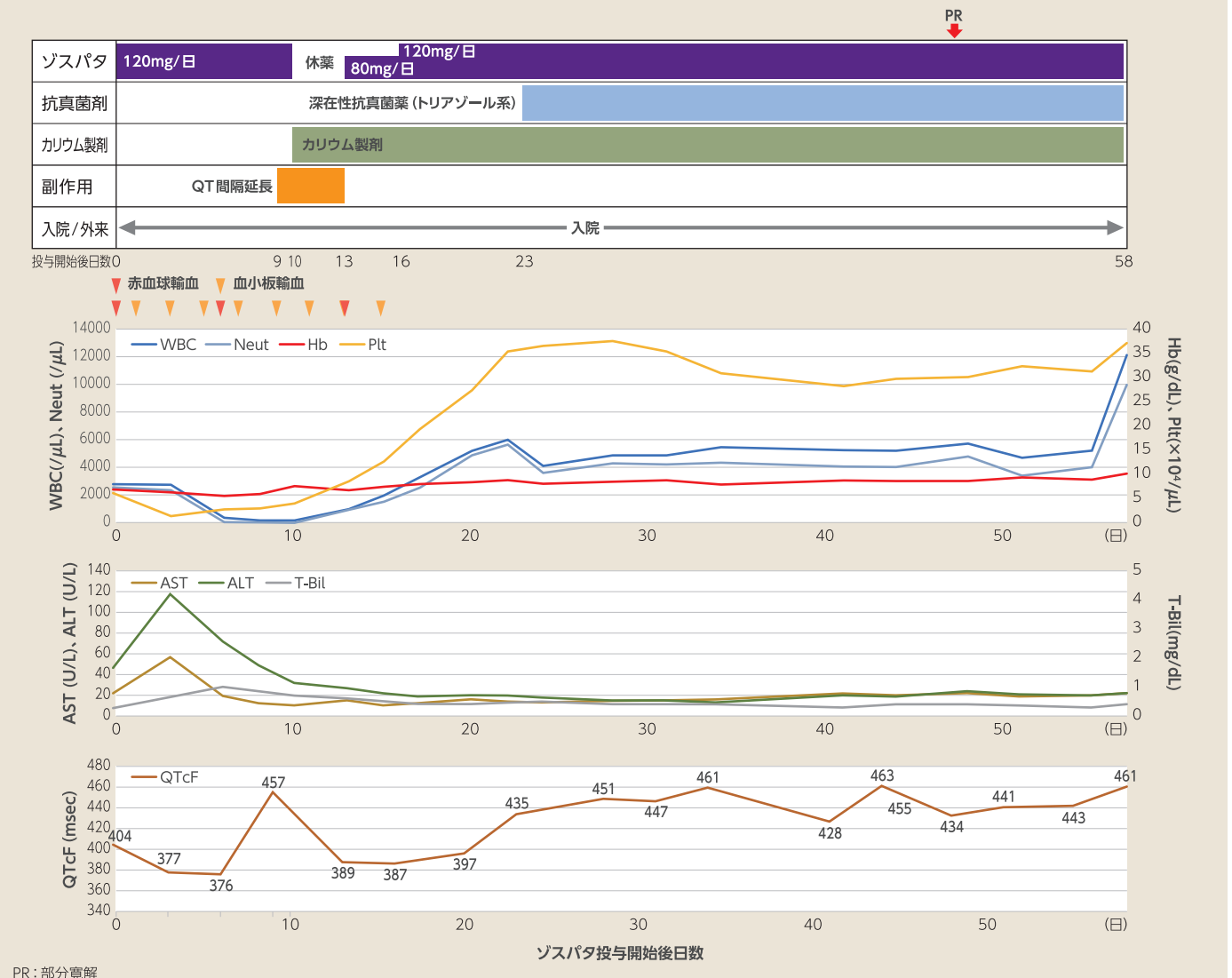
時期※1	治療経過
診断 (0日)	AML-M1と診断 (末梢血 blast: 91.0%) 初回寛解導入療法を開始 (IDR+AraC) → 非寛解 (骨髄 blast: 60.2%)
+33日	HiDAC 開始
+42日	HiDAC2 サイクルを実施するも病勢が急速に進行
+55日	リユーコストラット CDxFLT3 変異検査実施
+56日	AraC 投与開始
+60日	FLT3-ITD 変異陽性を確認
+61日	ゾスパタ投与開始 (120mg/日) 【投与開始日の血液検査所見】 WBC: 2,800/μL, Neut: 2,548/μL, Hb: 6.9g/dL, Plt: 5.8×10 ⁴ /μL, AST: 24U/L, ALT: 51U/L, T-Bil: 0.3mg/dL

※1: 診断日を「0日」として時期を算出

IDR: イダルビシン, AraC: シタラビン, HiDAC: 大量シタラビン療法, WBC: 白血球数, Neut: 好中球数, Hb: ヘモグロビン, Plt: 血小板数, AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ, T-Bil: 総ビリルビン

当院にてAMLと診断し、すぐに寛解導入療法 (IDR+AraC) を開始したが非寛解であった。その後、HiDACを2サイクル実施したが病勢が急速に進行し、ゾスパタの投与を検討するためリユーコストラット CDxFLT3 変異検査を行った。検査結果を待つ間にも病勢が進行していたため、AraCの投与を行った。FLT3-ITD 変異陽性を確認し、ゾスパタの投与を開始した (120mg/日)。

ゾスパタの投与状況、臨床検査値の推移及び副作用発現状況



- ・紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。
- ・記載されている薬剤のご使用にあたっては電子添文をご参照ください。
- ・ゾスパタの投与中に副作用が発現した場合の休薬、減量又は中止基準の目安については電子添文をご参照ください。

ゾスパタ投与後の経過と副作用発現状況

時期※2	治療経過
Day 0	ゾスパタ投与開始 (120mg/日) (投与開始日 QTcF: 404msec) 【投与開始日の血液検査所見】 WBC: 2,800/μL, Neut: 2,548/μL, Hb: 6.9g/dL, Plt: 5.8×10 ⁴ /μL, AST: 24U/L, ALT: 51U/L, T-Bil: 0.3mg/dL
Day 9	QTcFが457msecに延長
Day 10	ゾスパタを休薬、カリウムの補正を開始
Day 13	QTcFが389msecに短縮し、ゾスパタの投与を再開 (80mg/日)
Day 16	ゾスパタを増量 (120mg/日)
Day 23	抗真菌剤を投与 【Day24の血液検査所見】 WBC: 4,100/μL, Neut: 3,608/μL, Hb: 8.1g/dL, Plt: 36.6×10 ⁴ /μL, AST: 13U/L, ALT: 18U/L, T-Bil: 0.5mg/dL
Day 59	移植前処置のためゾスパタの投与を中止

※2:ゾスパタ投与開始日を「Day0」として時期を算出

ゾスパタ投与開始時点のQTcFは404msecであったが、Day9に50msecほどのQTcF延長を認めるとともに血中カリウム濃度が低下を示したため、Day10よりゾスパタの休薬及びカリウムの補正を行った。

Day13にQTcFが389msecと改善しゾスパタの投与を再開 (80mg/日)、その後Day16に増量した (120mg/日)。

Day23より抗真菌剤を併用しながら移植前処置までゾスパタの投与を継続し、Day48にPRを達成した。

移植前処置のためDay59にゾスパタの投与を中止し、Day62に血縁者間末梢血幹細胞移植を実施した。

参考: ADMIRAL 試験におけるゾスパタ群の12誘導心電図検査スケジュール

検査項目	スクリーニング (Day -14~-1)	1 サイクル目					2 サイクル目		以降のサイクル
		Day 1	Day 4±1	Day 8±1	Day 9	Day 15±1	Day 1±2	Day 15±1	Day 1±2
12誘導心電図†	○	○		○ [‡]	○ [‡]	○	○		○

†:投与前の評価は投与前1時間以内実施した。

‡:1サイクル目のDay 9の評価は、1サイクル目のDay 1からDay 8の間に30msec超のQT間隔延長が認められた場合に実施

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) (DIR200002)

参考: QT間隔延長発現時におけるゾスパタの休薬、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、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。

ゾスパタ[®]錠40mg 電子添文 2023年5月改訂 (第2版)より抜粋

造血幹細胞移植 (HSCT) 前後におけるゾスパタの投与状況 (一般使用成績調査)

一般使用成績調査におけるHSCT前後のゾスパタの投与状況をお示します。

●HSCTの実施状況

		症例数 (%)
対象症例		55
移植の種類		
同種移植		55 (100.0)
内訳	BM (骨髄)	12 (21.8)
	PB (末梢血)	23 (41.8)
	CB (臍帯血)	20 (36.4)
ドナーソース	血縁者	21 (38.2)
	非血縁者	34 (61.8)
HLAの一致度	完全一致	18 (32.7)
	部分的一致	37 (67.3)
生着の有無		
無		2 (3.6)
有		53 (96.4)

●HSCT前後における本剤の投与状況

	HSCT直前 (%)	HSCT直後 (%)
対象症例	36	36
1日投与量		
40mg	1 (2.8)	13 (36.1)
80mg	5 (13.9)	7 (19.4)
120mg	25 (69.4)	14 (38.9)
160mg	1 (2.8)	0
200mg	3 (8.3)	0
その他	1 (2.8)	2 (5.6)
1日投与量		
例数	36	36
平均値±標準偏差	117.2±35.83	77.8±37.88
中央値	120.0	80.0
最小値, 最大値	20, 200	20, 120

●HSCTまでの投与期間及びHSCT後本剤再開までの期間

	HSCT有症例
対象症例	55
HSCTまでの投与期間 (日)	
例数	55
平均値±標準偏差	74.7±43.47
中央値	65.0
最小値, 最大値	22, 241
HSCT後、本剤再開までの期間 (日)	
例数	36
平均値±標準偏差	50.6±21.20
中央値	44.5
最小値, 最大値	24, 108

※一般使用成績調査の概要についてはP4をご参照ください。

・紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。
・記載されている薬剤のご使用にあたっては電子添文をご参照ください。
・ゾスパタの投与中に副作用が発現した場合の休薬、減量又は中止基準の目安については電子添文をご参照ください。

患者背景及び治療経過

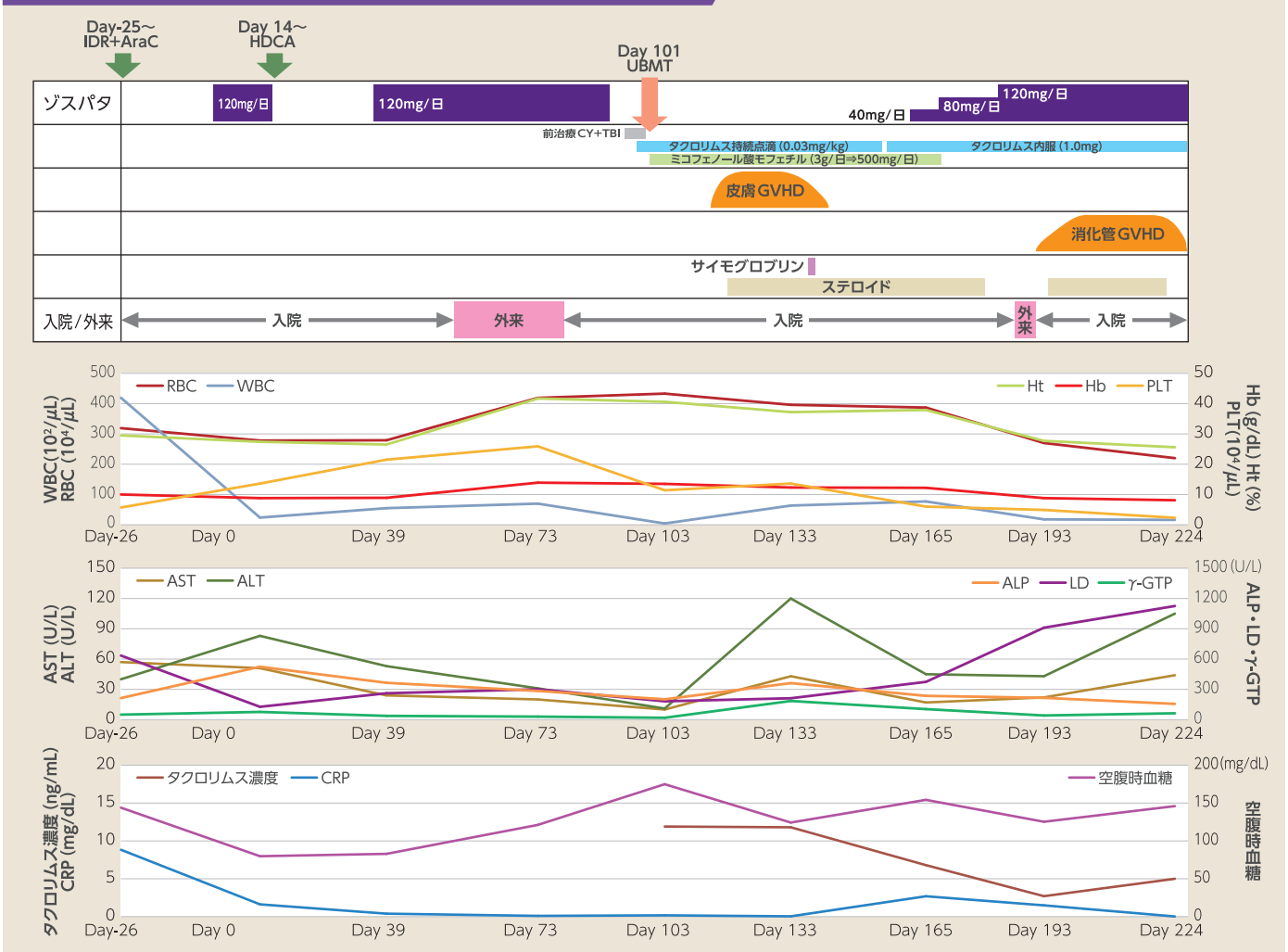
[40代、男性] 合併症、既往歴なし
併用薬：プレドニゾロン、バラシクロビル塩酸塩、ポリコナゾール、タクロリムス、アトバコン

ゾスパタ投与後の経過とGVHDの状況

時期*	治療経過
診断 Day-26	前胸部痛、呼吸困難にて救急搬送 骨髄検査にてAMLと診断 (正常核型、FLT3-ITD 変異陽性) WBC: 41,920/ μ L (芽球 85%)
Day-25	寛解導入療法 [イダマイシン (IDR) + シタラビン (Ara-C)] を実施 \rightarrow 末梢血に芽球残存
Day 0	再発難治 AML のためゾスパタ投与開始 (120mg/日)
Day 14	ゾスパタ投与中止、大量 Ara-C (HDCA) 投与開始
Day 38	ゾスパタ投与再開 (120mg/日)
Day 94	ゾスパタ投与中止
Day 101	前治療：シクロホスファミド (CY)、全身放射線照射 (TBI) HLA 適合非血縁者間骨髄移植 (UBMT) を実施
Day 114	急性皮膚 GVHD 発症 (ステージ 0-1、グレード 1)
Day 118	プレドニゾロン投与開始 (35mg)
Day 165	ゾスパタ投与再開 (40mg/日) \rightarrow 7日後増量 (80mg/日) \rightarrow 14日後増量 (120mg/日)
Day 192	消化管 GVHD 発症 (ステージ 1、グレード 2)、下痢出現により入院
Day 194	メチルプレドニゾロン (mPSL) 投与開始 (2mg/kg)
Day 227	ゾスパタ投与減量 (80mg/日) 下痢軽快により退院、消化管 GVHD の転帰：回復、再発：なし

*: ゾスパタ投与開始日を Day 0 としました。

ゾスパタの投与状況、臨床検査値の推移及び副作用発現状況



ゾスパタの薬物相互作用（電子添文）

本剤は主としてCYP3A4により代謝される。また、P-糖蛋白質（P-gp）の基質である。

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C_{max}及びAUC_{inf}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（外国人データ）。

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C_{max}及びAUC_{inf}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（外国人データ）。

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C_{max}及びAUC_{inf}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（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C_{max}及びAUC₂₄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（外国人データ）。

(3) セファレキシシン

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シン 500mgを単回経口投与したとき、セファレキシ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シンのC_{max}及びAUC_{last}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（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）。

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。

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。また、P-糖蛋白質（P-gp）の基質である。[電子添文 16.4 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）（抜粋）

薬剤名等：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）、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）、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）

薬剤クラス	FLT3 チロシンキナーゼ阻害剤 (受容体チロシンキナーゼ KIT および AXL に対しても活性を有する)
薬剤名	ギルテリチニブ
感染症	ギルテリチニブ投与中の再発・難治性 AML 患者における感染症： 発熱性好中球減少症、敗血症性肺炎
ECIL における推奨	<p>推奨される診断手順</p> <ul style="list-style-type: none"> - AML と好中球減少性発熱および / または感染症における標準治療 (A-IIr) <p>推奨される治療法</p> <ul style="list-style-type: none"> - 好中球減少性発熱および / または感染症における標準的治療 (A-IIr) <p>予防のための推奨事項</p> <ul style="list-style-type: none"> - 単剤で投与する場合、全身性抗菌薬による予防は行わない (A-IIr)。 <p>感染症発生時の薬剤の取り扱いに関する推奨事項</p> <ul style="list-style-type: none"> - 特に推奨はない。 <p>強力な CYP3A4 阻害剤 (例、イトラコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール等) を併用する場合の本剤の取り扱いに関する推奨事項</p> <ul style="list-style-type: none"> - QT 間隔延長に対する厳重なモニタリング (A-I) <p>現在服用している薬剤に強力な CYP3A4 誘導剤が含まれている場合に関する推奨事項</p> <ul style="list-style-type: none"> - 併用は避けること。

推奨の強さ	
グレード	定義
A	ECIL strongly supports a recommendation for use
B	ECIL moderately supports a recommendation for use
C	ECIL marginally supports a recommendation for use
D	ECIL supports a recommendation against use
エビデンスの質	
レベル	定義
I	Evidence from at least 1 properly designed randomized, controlled trial (orientated on the primary endpoint of the trial)
II*	Evidence from at least 1 well-designed clinical trial (including secondary endpoints), without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from > 1 center); from multiple time series; or from dramatic results of uncontrolled experiments
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive case studies, or reports of expert committees
*エビデンスレベルIIの情報源：追加情報	
r	Meta-analysis or systematic review of RCT
t	Transferred evidence, that is, results from different patient cohorts, or similar immune-status situation
h	Comparator group: historical control
u	Uncontrolled trials
a	Published abstract presented at an international symposium or meeting

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[®]

貯法: 室温保存 有効期間: 4年

販売名	ゾスパタ錠40mg
承認番号	23000AMX00824
薬価基準収載	2018年11月
販売開始	2018年12月

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 [電子添文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。[電子添文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。[電子添文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。[電子添文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。[電子添文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。[電子添文11.1.7 参照]
- 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。[電子添文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。[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。

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。また、P-糖蛋白質(P-gp)の基質である。[電子添文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 [電子添文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 [電子添文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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン プロカイナムイド 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。[電子添文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。[電子添文8.3 参照]

11.1.4 QT間隔延長(5.7%)

[電子添文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。[電子添文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。[電子添文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。[電子添文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 可逆性後白質脳症候群(頻度不明)

可逆性後白質脳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	

	10%以上	5~10%未満	5%未満	頻度不明
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、丘疹性皮膚疹、紫斑、斑状皮膚疹	
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、筋痙攣	
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			膣出血	
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。

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。

* 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)

(*2023年5月改訂)

■「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の詳細は、電子化された添付文書をご参照ください。なお、このDIは印刷日現在の電子化された添付文書に準じたものです。改訂にご留意ください。

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



0114987233105821

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開覧できます。

[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/>

XSP02-D01-01-N

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。

(2024年1月作成) INF-NK

XSP93003Z02