

ギルテリチニブフマル酸塩の「臨床成績」等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	ギルテリチニブフマル酸塩	ゾスパタ錠 40 mg（アステラス製薬株式会社）
効能・効果	再発又は難治性の <i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病	
改訂の概要	「臨床成績」の項に、初回承認の承認審査時において、結果が得られた後に情報提供する必要があると判断されていた、再発又は難治性の <i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病患者を対象とした臨床試験（2215-CL-0301 試験）における①主解析（全生存期間）の結果及び②対照群の完全寛解（CR）又は部分的血液学的回復を伴う完全寛解（CRh）が得られた患者の割合の結果を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	2215-CL-0301 試験の主解析の結果等を医療現場に適切に情報提供する必要性より、改訂することが適切と判断した。	

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>【使用上の注意】</p> <p>1.～3. (略)</p> <p>4. 副作用</p> <p>再発又は難治性の <i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験で本剤を投与された <u>168</u> 例（日本人 <u>24</u> 例を含む）中 <u>139</u> 例（<u>82.7%</u>）に副作用が認められた。主な副作用は ALT（GPT）増加（<u>27.4%</u>）、AST（GOT）増加（<u>24.4%</u>）、貧血（<u>17.9%</u>）及び発熱性好中球減少症（<u>15.5%</u>）等であった。（承認時：2018年9月）</p> <p>以下の副作用の頻度は、国際共同第Ⅲ相試験において本剤1日1回120 mg が投与された患者（<u>168</u>例）の集計に基づく。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 骨髄抑制：血小板減少（<u>26.8%</u>）、貧血（<u>17.9%</u>）、好中球減少（<u>16.1%</u>）、発熱性好中球減少症（<u>15.5%</u>）、白血球減少（<u>12.5%</u>）等の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、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うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>2) 感染症：肺炎（<u>4.2%</u>）、肺感染（<u>0.6%</u>）、敗血症（<u>0.6%</u>）等の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、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うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>1.～3. (略)</p> <p>4. 副作用</p> <p>再発又は難治性の <i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験で本剤を投与された <u>246</u> 例（日本人 <u>33</u> 例を含む）中 <u>206</u> 例（<u>83.7%</u>）に副作用が認められた。主な副作用は ALT（GPT）増加（<u>29.7%</u>）、AST（GOT）増加（<u>28.0%</u>）、貧血（<u>23.2%</u>）及び発熱性好中球減少症（<u>15.9%</u>）等であった。（<u>データカットオフ</u>：2018年9月17日）</p> <p>以下の副作用の頻度は、国際共同第Ⅲ相試験において本剤1日1回120 mg が投与された患者（<u>246</u>例）の集計に基づく。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 骨髄抑制：血小板減少（<u>27.2%</u>）、貧血（<u>23.2%</u>）、好中球減少（<u>18.7%</u>）、発熱性好中球減少症（<u>15.9%</u>）、白血球減少（<u>12.6%</u>）等の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、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うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>2) 感染症：肺炎（<u>3.3%</u>）、肺感染（<u>0.8%</u>）、敗血症（<u>1.2%</u>）等の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、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うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）</p>

<p>3) 出血：脳出血 (<u>0.6%</u>)、硬膜下血腫 (<u>0.6%</u>) 等の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、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うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>4) QT 間隔延長：QT 間隔延長 (<u>6.0%</u>) 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、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うこと。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>5) 心膜炎、心不全、心嚢液貯留：心膜炎 (<u>1.8%</u>)、心不全 (<u>1.2%</u>)、心嚢液貯留 (<u>頻度不明</u>) 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、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うこと。</p> <p>6) 肝機能障害：ALT (GPT) 上昇 (<u>27.4%</u>)、AST (GOT) 上昇 (<u>24.4%</u>)、ビリルビン上昇 (<u>4.8%</u>)、γ-GTP 上昇 (<u>0.6%</u>) 等を伴う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、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うこと。（「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>7) 腎障害：急性腎障害 (<u>1.8%</u>) 等の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、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うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>8) 消化管穿孔：消化管穿孔 (<u>1.2%</u>) 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、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うこと。</p> <p>9) 間質性肺疾患：間質性肺疾患 (<u>0.6%</u>) があらわれることが</p>	<p>3) 出血：脳出血 (<u>0.4%</u>)、硬膜下血腫 (<u>0.4%</u>) 等の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、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うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>4) QT 間隔延長：QT 間隔延長 (<u>5.7%</u>) 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、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うこと。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>5) 心膜炎、心不全、心嚢液貯留：心膜炎 (<u>1.2%</u>)、心不全 (<u>0.8%</u>)、心嚢液貯留 (<u>1.2%</u>) 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、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うこと。</p> <p>6) 肝機能障害：ALT (GPT) 上昇 (<u>29.7%</u>)、AST (GOT) 上昇 (<u>28.0%</u>)、ビリルビン上昇 (<u>3.7%</u>)、γ-GTP 上昇 (<u>0.8%</u>) 等を伴う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、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うこと。（「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>7) 腎障害：急性腎障害 (<u>1.2%</u>) 等の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、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うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>8) 消化管穿孔：消化管穿孔 (<u>0.8%</u>) 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、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うこと。</p> <p>9) 間質性肺疾患：間質性肺疾患 (<u>0.4%</u>) があらわれることが</p>
--	--

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、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。

10) 過敏症：アナフィラキシー（0.6%）等の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、異常が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) (略)

(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、羞明、眼乾燥、視力低下、結膜出血、網膜出血	眼窩周囲浮腫
胃腸障害	下痢、 <u>悪心</u>	便秘、嘔吐	口内炎、腹痛、口内乾燥、口腔内出血、消化不良、胃食道逆流性疾患、口腔粘膜水疱形成、 <u>大腸炎</u>	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、 <u>末梢腫脹、疼痛</u>	顔面浮腫
(新設)			(新設)	
感染症及び寄生虫症			クロストリジウム・デ イフィシレ大腸炎、医療機器関連感染、口腔	

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、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。

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ので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) (略)

(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	(削除)
胃腸障害	悪心、 <u>下痢</u>	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、 <u>大腸炎</u> 、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、 <u>顔面浮腫、疼痛、末梢腫脹</u>	(削除)
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	

			<u>カンジダ症、上気道感染</u>				<u>ム・ディフィシレ大腸炎</u>	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難、咳嗽、鼻出血、労作性呼吸困難、しゃっくり	低酸素症、急性前骨髄球性白血病分化症候群、 <u>胸水</u>	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、 <u>胸水</u>	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、 <u>皮膚疼痛、そう痒症、点状出血、薬疹、皮膚色素過剰、急性熱性好中球性皮膚症、皮膚炎、丘疹性皮疹、紫斑、斑状皮疹、蕁麻疹</u>		皮膚及び皮下組織障害		発疹、 <u>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</u>	
傷害、中毒及び処置合併症			転倒		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		(新設)	筋肉痛、関節痛、四肢痛、筋力低下、筋痙縮		筋骨格系及び結合組織障害		<u>筋肉痛</u>	関節痛、四肢痛、筋力低下、筋痙縮
代謝及び栄養障害		(新設)	<u>食欲減退、低ナトリウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高血糖、高尿酸血症、脱水、高リン酸塩血症</u>		代謝及び栄養障害		<u>食欲減退</u>	<u>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</u>
神経系障害		頭痛	<u>味覚異常、浮動性めまい、錯感覚、異常感覚、末梢性ニューロパチー、知覚過敏、末梢性感覚ニューロパチー、感覚鈍麻、神経痛、傾</u>		神経系障害		<u>頭痛、味覚異常</u>	<u>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</u>

			眠、痙攣発作	
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 (CPK) 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、リンパ球数減少、体重減少、アミラーゼ増加、 <u>駆出率減少、体重増加、血中リン減少</u>	国際標準比増加、肝機能検査値上昇

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 (CPK) 増加	(削除)	LDH 増加、血中クレアチニン増加、トランスアミナーゼ上昇、 <u>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</u>	国際標準比増加、肝機能検査値上昇

5.～10. (略)

5.～10. (略)

【臨床成績】

国際共同第Ⅲ相臨床成績¹⁵⁾

初回再発又は難治性の *FLT3* 遺伝子変異陽性^{注1)}の急性骨髄性白血病患者 (*FLT3*-ITD 変異^{注2)}、*FLT3*-TKD 変異^{注3)}又は *FLT3*-ITD 変異及び *FLT3*-TKD 変異)を対象に、本剤 120 mg を 1 日 1 回連日投与した (無作為化例数 142 例、日本人 18 例を含む)。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の CR^{注4)}又は CRh^{注5)}率は 28.2% (40/142 例)であった (95%信頼区間: 20.9%～36.3%)。また、CR 率は 19.0% (27/142 例、95%信頼区間: 12.9%～26.4%)、CRh 率は 9.2% (13/142 例、95%信頼区間: 5.0%～15.1%)であった (データカットオフ: 2017 年 8 月 4 日)。

【臨床成績】

国際共同第Ⅲ相臨床成績^{15～17)}

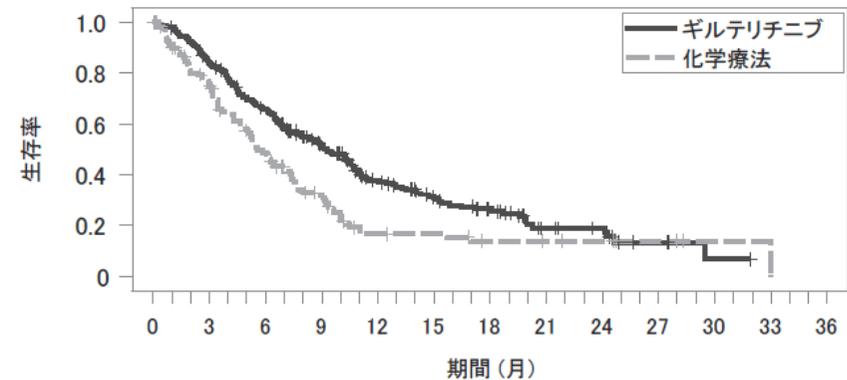
国際共同第Ⅲ相試験において、初回再発又は難治性の *FLT3* 遺伝子変異陽性^{注1)}の急性骨髄性白血病患者 (*FLT3*-ITD 変異^{注2)}、*FLT3*-TKD 変異^{注3)}又は *FLT3*-ITD 変異及び *FLT3*-TKD 変異) 371 例^{注4)} (本剤群 247 例、化学療法群^{注5)} 124 例) (日本人 48 例 [本剤群 33 例、化学療法群 15 例])を対象に、化学療法^{注5)}を対照として本剤 120 mg を 1 日 1 回連日投与した際の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目の 1 つである、第 1 回中間解析における本剤群 (解析対象例数: 142 例、日本人 18 例を含む) の CR^{注6)}又は CRh^{注7)}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

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

注1) (略)

注2) FLT3-ITD変異：内部縦列重複変異

注3) FLT3-TKD変異：D835又はI836のチロシンキナーゼドメイン変異

注4) 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

注1) (略)

注2) FLT3-ITD変異：内部縦列重複変異

注3) FLT3-TKD変異：D835又はI836のチロシンキナーゼドメイン変異

注4) 無作為化された患者

注5) 「低用量シタラビン」、「アザシチジン」、「ミトキサ

<p>が$1.0 \times 10^9/L$以上、かつ血小板数が$100 \times 10^9/L$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。</p> <p>注 5) CRh は、骨髄中の芽球数が5%未満、好中球絶対数が$0.5 \times 10^9/L$以上、かつ血小板数が$50 \times 10^9/L$以上であり、髄外性白血病が認められていない状態。</p>	<p><u>ントロン+エトポシド+シタラビン (MEC)</u>」又は「<u>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)</u>」から選択</p> <p>注6) 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$1.0 \times 10^9/L$以上、かつ血小板数が$100 \times 10^9/L$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。</p> <p>注 7) CRh は、骨髄中の芽球数が5%未満、好中球絶対数が$0.5 \times 10^9/L$以上、かつ血小板数が$50 \times 10^9/L$以上であり、髄外性白血病が認められていない状態。</p>
<p>【薬効薬理】</p> <p>1. 作用機序 ^{16)~18)} (略)</p> <p>2. 抗腫瘍効果</p> <p>(1) <i>In vitro</i> 試験 ¹⁸⁾ (略)</p> <p>(2) <i>In vivo</i> 試験 ¹⁹⁾ (略)</p>	<p>【薬効薬理】</p> <p>1. 作用機序 ^{18)~20)} (略)</p> <p>2. 抗腫瘍効果</p> <p>(1) <i>In vitro</i> 試験 ²⁰⁾ (略)</p> <p>(2) <i>In vivo</i> 試験 ²¹⁾ (略)</p>
<p>【主要文献及び文献請求先】</p> <p>1. 主要文献</p> <p>1) ~15) (略)</p> <p>16) 社内報告書 (ヒト各種チロシンキナーゼ・薬理作用) (DIR180161)</p> <p>17) 社内報告書 (変異型ヒト FLT3 発現細胞 (マウス由来)・薬理作用) (DIR180162)</p> <p>18) 社内報告書 (ヒト AML 細胞・薬理作用) (DIR180163)</p> <p>19) 社内報告書 (ヒト AML 細胞移植ヌードマウス・薬理作用) (DIR180173)</p>	<p>【主要文献及び文献請求先】</p> <p>1. 主要文献</p> <p>1) ~15) (略)</p> <p>16) 社内報告書 (再発又は難治性 <i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性 AML 患者・国際共同第Ⅲ相試験 中間解析) (DIR190001)</p> <p>17) 社内報告書 (再発又は難治性 <i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性 AML 患者・国際共同第Ⅲ相試験 最終解析) (DIR180516)</p> <p>18) 社内報告書 (ヒト各種チロシンキナーゼ・薬理作用) (DIR180161)</p> <p>19) 社内報告書 (変異型ヒト FLT3 発現細胞 (マウス由来)・</p>

2. (略)	薬理作用) (DIR180162) <u>20)</u> 社内報告書 (ヒト AML 細胞・薬理作用) (DIR180163) <u>21)</u> 社内報告書 (ヒト AML 細胞移植ヌードマウス・薬理作用) (DIR180173) 2. (略)
--------	---