

ゾスパタ錠 40mg に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアステラス製薬株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アステラス製薬株式会社

ゾスパタ錠 40mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ゾスパタ錠 40mg	有効成分	ギルテリチニブフマル酸塩
製造販売業者	アステラス製薬株式会社	薬効分類	87429
提出年月		令和 2年 4月	

1. 1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
骨髄抑制	3	胚・胎児毒性	11		
感染症	4	膝炎	11		
出血	4	分化症候群	12		
QT 間隔延長	5				
心不全, 心膜炎, 心嚢液貯留	6				
肝機能障害	6				
腎障害	7				
消化管穿孔	8				
間質性肺疾患	8				
過敏症	9				
可逆性後白質脳症症候群 (PRES)	10				
1. 2. 有効性に関する検討事項					
該当なし			13		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		13
追加の医薬品安全性監視活動		
一般使用成績調査		14
製造販売後臨床試験 [CL-9100]		15
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
製造販売後臨床試験 [CL-0301]		16

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
通常のリスク最小化活動		17
追加のリスク最小化活動		
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成, 配布		17

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和2年4月24日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号
氏 名 : アステラス製薬株式会社
代表取締役社長 安川 健司 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2018年9月21日	薬効分類	87429
再審査期間	10年間	承認番号	23000AMX00824000
国際誕生日	2018年9月21日		
販売名	ゾスパタ錠 40mg		
有効成分	ギルテリチニブフマル酸塩		
含量及び剤型	1錠中ギルテリチニブとして40mg フィルムコーティング錠		
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。		
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		
承認条件	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。 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。		
備考			

変更の履歴

前回提出日

令和2年2月14日

変更内容の概要：

- ① 1.1 安全性検討事項 「重要な潜在的リスク」に「分化症候群」を追記。
- ② 4 リスク最小化計画の概要 「医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布」の安全性検討事項に「分化症候群」を追記。

変更理由：

- ①, ② 新たに得られた安全性情報に基づき、安全性検討事項を改訂したため。

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
骨髄抑制	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国際共同第3相試験 [CL-0301] において、本剤の骨髄抑制の有害事象の発現割合は79.7% (196/246例) であり、76.4% (188/246例) はGrade3以上、37.4% (92/246例) は重篤な有害事象として報告されている。また、骨髄抑制の有害事象として、貧血 (47.2%, 116/246例)、発熱性好中球減少症 (46.7%, 115/246例)、血小板減少 (47.6%, 117/246例)、好中球減少 (30.5%, 75/246例)、白血球減少 (14.6%, 36/246例) 等が報告されている。以上のように、臨床試験において本剤と骨髄抑制との関連性が認められたことから、疾患の重篤性及び治療介入の必要性があることを考慮して、重要な特定されたリスクとして設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。 【選択理由】 製造販売後の使用実態下において広く情報を収集し、当該副作用の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を行う。 【選択理由】 臨床試験における有害事象の発現状況及び処置状況を医療従事者に対し情報提供することで、適正使用に関する理解を促すため。</p>

感染症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国際共同第3相試験 [CL-0301] において、本剤の感染症の有害事象の発現割合は 80.9% (199/246 例) であり、54.1% (133/246 例) は Grade3 以上、48.0% (118/246 例) は重篤な有害事象として報告されている。 以上のように、臨床試験において本剤と感染症との関連性が認められたことから、疾患の重篤性及び治療介入の必要性があることを考慮して、重要な特定されたリスクとして設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。 【選択理由】 製造販売後の使用実態下において広く情報を収集し、当該副作用の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を行う。 【選択理由】 臨床試験における有害事象の発現状況及び処置状況を医療従事者に対し情報提供することで、適正使用に関する理解を促すため。</p>
出血	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国際共同第3相試験 [CL-0301] において、本剤の出血の有害事象の発現割合は 53.7% (132/246 例) であり、11.0% (27/246 例) は Grade3 以上、8.5% (21/246 例) は重篤な有害事象として報告されている。また、出血の有害事象として、脳出血 (1.2%, 3/246 例)、硬膜下血腫 (0.8%, 2/246 例) 等が報告されている。 以上のように、臨床試験において本剤と出血との関連性が認められたことから、疾患の重篤性及び治療介入の必要性があることを考慮して、重要な特定されたリスクとして設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。 【選択理由】 製造販売後の使用実態下において広く情報を収集し、当該副作用の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を行う。 【選択理由】 臨床試験における有害事象の発現状況及び処置状況を医療従事者に対し情報提供することで、適正使用に関する理解を促すため。</p>

QT 間隔延長	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国際共同第3相試験 [CL-0301] において、本剤の QT 間隔延長の有害事象の発現割合は 14.2% (35/246 例) であり、8.1% (20/246 例) が Grade3 以上、5.7% (14/246 例) が重篤な有害事象として報告されている。本剤の投与後、0.4% (1/246 例) において Fridericia 法による補正 QT 間隔が 500 msec を超えており、25.4% (62/246 例) において 30 msec 超から 60 msec 以下、4.9% (12/246 例) において 60 msec を超えるベースラインからの変化が認められた。</p> <p>以上のように、臨床試験において本剤と QT 間隔延長との関連性が認められたことから、疾患の重篤性及び治療介入の必要性があることを考慮して、重要な特定されたリスクとして設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下において広く情報を収集し、当該副作用の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における有害事象の発現状況及び処置状況を医療従事者に対し情報提供することで、適正使用に関する理解を促すため。</p>

心不全, 心膜炎, 心嚢液貯留	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国際共同第3相試験 [CL-0301] において、本剤の心不全の有害事象の発現割合は 7.7% (19/246 例) であり、4.1% (10/246 例) は Grade3 以上、2.0% (5/246 例) は重篤な有害事象として報告されている。心膜炎の有害事象の発現割合は 2.0% (5/246 例) であり、1.2% (3/246 例) は重篤な有害事象として報告されている。また、心嚢液貯留の有害事象の発現割合は 4.5% (11/246 例) であり、1.2% (3/246 例) は Grade3 以上、1.2% (3/246 例) は重篤な有害事象として報告されている。</p> <p>以上のように、臨床試験において本剤と心不全、心膜炎及び心嚢液貯留との関連性が認められたことから、疾患の重篤性及び治療介入の必要性があることを考慮して、重要な特定されたリスクとして設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。</p> <p>【選択理由】 製造販売後の使用実態下において広く情報を収集し、当該副作用の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を行う。</p> <p>【選択理由】 臨床試験における有害事象の発現状況及び処置状況を医療従事者に対し情報提供することで、適正使用に関する理解を促すため。</p>
肝機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国際共同第3相試験 [CL-0301] において、本剤の肝機能障害の有害事象の発現割合は 52.4% (129/246 例) であり、23.6% (58/246 例) は Grade3 以上、6.1% (15/246 例) は重篤な有害事象として報告されている。また、肝機能障害の有害事象として、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (41.9%, 103/246 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (40.2%, 99/246 例)、血中ビリルビン増加 (8.5%, 21/246 例)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (4.1%, 10/246 例) 等が報告されている。</p> <p>以上のように、臨床試験において本剤と肝機能障害との関連性が認められたことから、疾患の重篤性及び治療介入の必要性があることを考慮して、重要な特定されたリスクとして設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。</p> <p>【選択理由】 製造販売後の使用実態下において広く情報を収集し、当該副作用の発現状況を詳細に把握するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における有害事象の発現状況及び処置状況を医療従事者に対し情報提供することで、適正使用に関する理解を促すため。</p>
腎障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国際共同第3相試験 [CL-0301] において、本剤の腎障害の有害事象の発現割合は 21.5% (53/246 例) であり、3.3% (8/246 例) は Grade3 以上、6.9% (17/246 例) は重篤な有害事象として報告されている。</p> <p>以上のように、臨床試験において本剤と腎障害との関連性が認められたことから、疾患の重篤性及び治療介入の必要性があることを考慮して、重要な特定されたリスクとして設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の実薬品安全性監視活動 ・ 追加の実薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下において広く情報を収集し、当該副作用の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における有害事象の発現状況及び処置状況を医療従事者に対し情報提供することで、適正使用に関する理解を促すため。</p>

消化管穿孔	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国際共同第3相試験 [CL-0301] において、本剤の消化管穿孔の有害事象の発現割合は1.6% (4/246例) であり、1.2% (3/246例) はGrade3以上、0.8% (2/246例) は重篤な有害事象として報告されている。 海外第1/2相試験 [CL-0101]、国内第1相試験 [CL-0102] 及び国際共同第3相試験 [CL-0301] の併合解析において、消化管穿孔の有害事象の発現割合は1.3% (7/522例) であり、7例のうち3例は本剤との関連性が否定されなかった。1.1% (6/522例) はGrade3以上であり、重篤な消化管穿孔は0.6% (3/522例) に認められた。 以上のように、臨床試験において本剤と消化管穿孔との関連性が認められたことから、疾患の重篤性及び治療介入の必要性があることを考慮して、重要な特定されたリスクとして設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。 【選択理由】 製造販売後の使用実態下において広く情報を収集し、当該副作用の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を行う。 【選択理由】 臨床試験における有害事象の発現状況及び処置状況を医療従事者に対し情報提供することで、適正使用に関する理解を促すため。</p>
間質性肺疾患	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国際共同第3相試験 [CL-0301] において、本剤の間質性肺疾患の有害事象の発現割合は6.1% (15/246例) であり、3.7% (9/246例) はGrade3以上、2.8% (7/246例) は重篤な有害事象として報告されている。 海外第1/2相試験 [CL-0101]、国内第1相試験 [CL-0102] 及び国際共同第3相試験 [CL-0301] の併合解析において、間質性肺疾患の有害事象の発現割合は4.6% (24/522例) であり、2.3% (12/522例) はGrade3以上、1.9% (10/522例) は重篤な有害事象として報告されている。本剤との関連性が否定できない間質性肺疾患は4/522例（間質性肺疾患、肺臓炎、器質化肺炎及び急性呼吸窮迫症候群が各1例）に認められた。 以上のように、臨床試験において本剤と間質性肺疾患との関連性が認められたことから、疾患の重篤性及び治療介入の必要性があることを考慮して、重要な特定されたリスクとして設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。 【選択理由】 製造販売後の使用実態下において広く情報を収集し、当該副作用の発現状況を詳細に把握するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における有害事象の発現状況及び処置状況を医療従事者に対し情報提供することで、適正使用に関する理解を促すため。</p>
過敏症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国際共同第3相試験 [CL-0301] において、本剤の過敏症の有害事象の発現割合は 40.2% (99/246 例) であり、8.5% (21/246 例) は Grade3 以上、4.5% (11/246 例) は重篤な有害事象として報告されている。</p> <p>以上のように、臨床試験において本剤と過敏症との関連性が認められたことから、疾患の重篤性及び治療介入の必要性があることを考慮して、重要な特定されたリスクとして設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下において広く情報を収集し、当該副作用の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における有害事象の発現状況及び処置状況を医療従事者に対し情報提供することで、適正使用に関する理解を促すため。</p>

可逆性後白質脳症症候群 (PRES)	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国際共同第3相試験 [CL-0301] において、本剤の PRES の有害事象の発現割合は 0.4% (1/246 例) であり、Grade3 以上かつ重篤な有害事象として報告されている。</p> <p>海外第 1/2 相試験 [CL-0101]、国内第 1 相試験 [CL-0102] 及び国際共同第 3 相試験 [CL-0301] の併合解析において、PRES の発現割合は本剤群合計で 0.6% (3/522 例) であり、いずれも Grade3 以上かつ重篤な有害事象として報告されている。それら 3 例のうち 2 例は本剤との関連性が否定されなかった。</p> <p>以上のように、臨床試験において本剤と PRES との関連性が認められたことから、疾患の重篤性及び治療介入の必要性があることを考慮して、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下において広く情報を収集し、当該副作用の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における有害事象の発現状況及び処置状況を医療従事者に対し情報提供することで、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
胚・胎児毒性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 臨床試験において妊娠例の報告はない。 ラット胚・胎児発生に関する試験の結果，30 mg/kg/日の投与群において，明らかな母体毒性及び胎児毒性（催奇形性，胚胎児致死作用及び胎児発育抑制）が認められた。また，マウスにおいて遺伝毒性が認められている。 以上から，重要な潜在的リスクであると考えられた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤投与による当該事象の発現リスクについて明確ではないことから，通常安全性監視活動により事象の発現状況についての情報収集に努め，定期的な評価を行う。これらの情報を基に，必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常リスク最小化活動として，添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 当該リスクに関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供し，適正な使用に関する理解を促すため。</p>
膵炎	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 国際共同第3相試験 [CL-0301] において，本剤の膵炎の有害事象の発現割合は1.2%（3/246例）であり，いずれも重篤であった。0.4%（1/246例）はGrade3以上の有害事象として報告されている。 海外第1/2相試験 [CL-0101]，国内第1相試験 [CL-0102] 及び国際共同第3相試験 [CL-0301] 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，いずれも重篤であった。0.6%（3/522例）はGrade3以上の有害事象として報告されている。本剤との関連性が否定できない膵炎は1/522例（急性膵炎が1例）に認められた。 以上のように，臨床試験において本剤投与群に膵炎が認められたが，本剤との関連性は明確ではない。したがって，重要な潜在的リスクと考えられた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として，一般使用成績調査を実施する。 【選択理由】 製造販売後の使用実態下において広く情報を収集し，当該副作用の発現状況を詳細に把握するため。</p>

<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動：なし ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>現時点において、本剤投与による膵炎の発現リスクについては明確でないため、添付文書での注意喚起は行わない。しかし、膵炎の発現リスクの可能性を考慮し、臨床試験における有害事象の発現状況を医療従事者に対し情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

分化症候群

<p><u>重要な潜在的リスクとした理由：</u></p> <p><u>本剤による白血病細胞の分化誘導の有無は明確でないものの、海外第 1/2 相試験 [CL-0101] においては、本剤投与後に白血病細胞の分化に伴い、発熱、低血圧等が認められた症例が報告されている。</u></p> <p><u>海外第 1/2 相試験 [CL-0101]、国内第 1 相試験 [CL-0102] 及び国際共同第 3 相試験 [CL-0301] での併合解析において、本剤群における「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 0.4% (2/522 例) は Grade3 以上、0.2% (1/522 例) は重篤な有害事象として報告されている。</u></p> <p><u>以上のように、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たが、本剤との関連性は明確ではない。したがって、重要な潜在的リスクと考えられた。</u></p> <p><u>1) McMahon AM. et al. Gilteritinib induces differentiation in relapsed and refractory FLT3-mutated acute myeloid leukemia. Blood Advances. 2019 ; 3 (10) : 1581-1585.</u></p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤投与による当該事象の発現リスクについて明確ではなく、上述した臨床試験成績からは発現頻度は高くはないと想定される。また、白血病細胞の分化に関する検査は、実臨床で広く実施されていない状況であることから、通常の安全性監視活動により、当該事象に関連する臨床症状及び検査結果の情報収集に努め、定期的な評価を行う。これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の注意」の項に本剤投与後に白血病細胞の分化が報告されたとの文献報告を記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>現時点において、本剤投与による分化症候群の発現リスクについては明確でないが、分化症候群の発現リスクの可能性を考慮し、臨床試験における有害事象の発現状況及び文献における報告を医療従事者に対し情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動

通常 of 医薬品安全性監視活動の概要：

副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行
--

追加の医薬品安全性監視活動

一般使用成績調査

【安全性検討事項】

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、PRES、膝炎

【目的】

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。

【実施計画】

実施期間：調査期間：販売開始日より 4 年間（全例調査の承認条件解除まで）（登録期間：販売開始日より 3 年間（全例調査の承認条件解除まで））

登録症例数が目標症例数である 270 例に到達する見込みが立ったため、2019 年 10 月 31 日までに本剤が投与開始された症例を調査票回収対象とし、2019 年 11 月 1 日以降に本剤が投与開始された症例は調査票の回収を伴わない症例登録へ移行する。なお、承認条件が解除されるまでの間は症例登録を継続し、必要に応じて調査票を回収し適切な情報が入手できる体制を維持する。

目標症例数：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 270 例（安全性解析対象）

実施方法：全例調査方式にて実施する。観察期間は本剤投与開始日より 6 カ月間。

【実施計画の根拠】

観察期間：国際共同第 3 相試験 [CL-0301] において、各安全性検討事項に関連する有害事象は、大部分が本剤投与開始から 6 カ月以内に発現していた。Grade 3 以上の事象についても同様であった。また、6 カ月を超えた期間で明らかに発現が多くなる事象はなかった。これらのことから、6 カ月間観察することにより各安全性検討事項の発現状況を把握することができると考え、観察期間を 6 カ月間と設定した。

目標症例数：国際共同第 3 相試験 [CL-0301] において、本剤の安全性検討事項である骨髄抑制、肝機能障害、出血、腎障害、感染症、QT 間隔延長、心不全、心膜炎、心嚢液貯留、消化管穿孔、間質性肺疾患、過敏症及び PRES の発現割合は、それぞれ 77.4% (130/168 例)、47.6% (80/168 例)、51.8% (87/168 例)、24.4% (41/168 例)、75.0% (126/168 例)、11.9% (20/168 例)、10.1% (17/168 例)、3.0% (5/168 例)、3.6% (6/168 例)、2.4% (4/168 例)、6.5% (11/168 例)、34.5% (58/168 例) 及び 0.6% (1/168 例) であった（2017 年 8 月 4 日データカットオフ時点）。安全性検討事項のうち最も発現割合の低い PRES について 80%以上の確率で 1 例以上収集するためには 268 例が必要であることから、目標症例数を 270 例と設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

・最終報告書作成時：調査対象症例のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。

・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、得られた結果を踏まえ、更なる注意喚起や検討が必要と判断する場合には、添付文書の改訂及び新たなリスク最小化策の作成要否や安全性監視活動の実施要否を含めた RMP の見直しを行う。

製造販売後臨床試験 [CL-9100]

【安全性に関する検討事項】

同等又は代替の治療法がない再発又は治療抵抗性 *FLT3* 遺伝子変異陽性 AML 患者に対する安全性の検討

【目的】

同等又は代替の治療法がない再発又は治療抵抗性 *FLT3* 遺伝子変異陽性 AML 患者に対し、ギルテリチニブの拡大アクセスを提供する。

【実施計画】

実施期間：2017年1Q～薬価収載後、市場において本剤の使用が可能となるまで

試験デザイン：多施設共同非盲検拡大治験。国際共同試験として実施中である CL-9100 試験を、製造販売承認取得後は製造販売後臨床試験として継続実施する。

対象：生存期間を主要評価項目とし、有効性評価が完了していないギルテリチニブの先行するランダム化試験の参加経験がない、又はギルテリチニブの実施中の臨床試験に参加できない再発又は治療抵抗性の *FLT3* 遺伝子変異陽性 AML 患者

投与期間：治験担当医師により臨床的ベネフィットが認められなくなったと判断されるまで、AML に対して他の抗悪性腫瘍治療を開始するまで、又は中止基準のいずれかに該当するまでのうち、いずれか早い時点までギルテリチニブを投与する。

主要評価項目：安全性

目標症例数：約 15 例

【実施計画の根拠】

製造販売承認取得後も試験を継続し、同等又は代替の治療法がない再発又は治療抵抗性の *FLT3* 遺伝子変異陽性 AML 患者に対し、ギルテリチニブの拡大アクセスを提供する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

試験終了時に最終報告書を作成・提出する。

【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

試験終了時に、以下の内容を含めた、RMP の見直しを行う。

- ・試験結果に基づいて添付文書や資材の改訂要否を検討する。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

製造販売後臨床試験 [CL-0301]	
	<p>【目的】 初回治療に対して再発又は治療抵抗性の <i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性 AML を対象に、OS を指標とした臨床的有用性及び安全性をサルベージ化学療法（FLAG-IDA, MEC, LoDAC 又はアザシチジン）と比較検討する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：2015年8月～2020年3月（登録期間：2015年10月～2018年2月） 試験デザイン：多施設共同非盲検ランダム化比較第3相試験。国際共同第3相試験として実施中である CL-0301 試験を、製造販売承認取得後は製造販売後臨床試験として継続実施する。 対象：初回治療に対して再発又は治療抵抗性の <i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性 AML 患者 投与期間：ギルテリチニブ、LoDAC 又はアザシチジンは中止基準に該当するまで投与を継続する。MEC 及び FLAG-IDA は、サイクル1の Day15 において抗腫瘍効果を評価し、CR, CRi 又は CRp を達成した患者は、治験担当医の判断によりサイクル2を実施することができる。NR 又は病勢進行が認められた患者は投与を中止する。 主要評価項目：OS 目標症例数：約 50 例。ギルテリチニブ又はサルベージ化学療法に 2:1 の割合でランダムに割り付ける。</p> <p>【実施計画の根拠】 製造販売承認取得後も試験を継続し、初回治療に対して再発又は治療抵抗性の <i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性 AML 患者に対し、ギルテリチニブ投与における有効性及び安全性をサルベージ化学療法と比較する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 試験終了時に最終報告書を作成・提出する。</p> <p>【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 必要に応じて、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p>

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布	
	<p>【安全性検討事項】 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，PRES，<u>膵炎</u>，<u>分化症候群</u></p> <p>【目的】 本剤による副作用について，患者への適切な指導を促すため。</p> <p>【具体的な方法】 納入時に MR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性のある更なる措置】 安全性定期報告時において，資材配布状況及び有害事象の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>【報告の予定時期】 安全性定期報告時</p>

5 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常のリスク最小化活動				
副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加のリスク最小化活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から6カ月後	終了	作成済み (2019年7月提出)
一般使用成績調査	270例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	実施中	2023年10月予定
製造販売後臨床試験 [CL-9100]	約15例	報告書作成時	実施中	2020年8月予定

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
製造販売後臨床試験 [CL-0301]	約 50 例	報告書作成時	実施中	作成済み (2019年4月提出)
		最終報告書 作成時		2021年9月予定

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布	安全性定期報告時	実施中
市販直後調査による情報提供	販売開始から6カ月後	終了