

劇薬
処方箋医薬品^(注)

本態性血小板血症治療剤 アナグレリド塩酸塩カプセル

アナグレリド[®]カプセル 0.5mg「サワイ」

ANAGRELIDE Capsules [SAWAI]

承認番号 30800AMX00014000
販売開始 —

(注)注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤は、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、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。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)

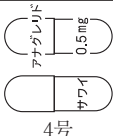
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重度の肝機能障害のある患者[9.3.1、16.6.2参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分 [1カプセル中]	アナグレリド塩酸塩水和物 0.61mg (アナグレリドとして0.5mg)
添加剤	カプセル内容物 クロスボリドン、結晶セルロース、ステアリン酸Mg、乳糖、ヒプロメロース
カプセル本体	酸化チタン、ゼラチン、ラウリル硫酸Na

3.2 製剤の性状

外形	
剤形	硬カプセル剤
性状	頭部：白色 胴部：白色 内容物：白色～帯黄白色の粉末
全長(mm)	14.2
重量(mg)	約160

4. 効能又は効果

本態性血小板血症

5. 効能又は効果に関連する注意

臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

通常、成人にはアナグレリドとして1回0.5mgを1日2回経口投与より開始する。なお、患者の状態により適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として0.5mgずつ行い、1日4回を超えない範囲で分割して経口投与すること。ただし、1回用量として2.5mgかつ1日用量として10mgを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は目標血小板数未満に維持される必要最小限の用量で使用する。[17.1.1参照]
- 7.2 本剤による治療中は血小板数を定期的に観察すること。
- 7.3 1日用量として7mgを超えて検討された国内での試験成績はない。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 心障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は、定期的に心機能検査(心エコー、心電図等)を行い、患者の状態を十分に観察すること。本剤及び本剤の活性代謝物は環状アデノシンリン酸(cAMP)ホスホジエステラーゼ

(PDE)Ⅲの阻害作用を有している。[9.1.1、11.1.1参照]

- 8.2 QT間隔延長、心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)があらわれることがあるので、本剤の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測定を行い、患者の状態を十分に観察すること。必要に応じて、電解質(カルシウム、マグネシウム、カリウム)を補正すること。[9.1.2、11.1.2参照]
- 8.3 貧血、血小板減少、白血球減少、ヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査(血球数算定等)を実施するなど十分に観察を行うこと。[11.1.6参照]

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 心疾患又はその既往歴のある患者

心疾患が増悪もしくは再発するおそれがある。[8.1、11.1.1参照]

9.1.2 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。[8.2、11.1.2参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1参照]

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

投与しないこと。血中濃度が過度に上昇するおそれがある。[2.2、16.6.2参照]

9.3.2 中等度の肝機能障害のある患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2参照]

9.3.3 軽度の肝機能障害のある患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるように指導すること。[9.5参照]

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のみ投与すること。ラットを用いた実験において、ヒトにおける1mg、1日2回投与後のAUC曝露量の約781倍の曝露により妊娠早期における着床阻害、約1,050倍の曝露によりラット胎児の体重減少と骨化遅延が報告されている。また、妊娠及び授乳期ラットに、ヒトにおける1mg、1日2回投与後のAUC曝露量の約624倍の曝露により、分娩の遅延又は阻害、出生児の死亡率増加が認められている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)において、乳汁中移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした国内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。一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は主として代謝酵素CYP1A1及びCYP1A2により代謝される。また、*in vitro*の検討から、本剤はCYP1A2の阻害作用を

有することが示されている。[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
血小板凝集抑制作用を有する薬剤(アスピリン、クロピドグレル等)抗凝固剤(ワルファリン等)血栓溶解剤(ウロキナーゼ、アルテプラザーゼ等)	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがある。アスピリンとの併用により、重篤な出血等の発現率の増加が報告されている ¹⁾ 。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これらの薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。
cAMP PDE III 阻害作用を有する薬剤(ミルリノン、オルプリノン、シロスタゾール、イブジラスト等)	これらの薬剤との併用により、変力作用及び変時作用が増強するおそれがある。	本剤及び本剤の活性代謝物はcAMP PDE III 阻害作用を有する。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤(イミプラミン、ピモジド等)抗不整脈薬(キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド等)	QT間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがある。	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り、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 心障害

動悸(34.0%)、心嚢液貯留(3.8%)、頻脈(3.8%)、心拡大(1.9%)、プリンツメタル狭心症(1.9%)、上室性期外収縮(1.9%)、心室性期外収縮(1.9%)、うっ血性心不全(頻度不明)、心房細動(頻度不明)、上室性頻脈(頻度不明)、心筋梗塞(頻度不明)、心筋症(頻度不明)、狭心症(頻度不明)等があらわれることがある。[8.1、9.1.1参照]

11.1.2 QT間隔延長(3.8%)、心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)(頻度不明)

[8.2、9.1.2参照]

11.1.3 間質性肺炎(1.9%)

11.1.4 出血

鼻出血(9.4%)、歯肉出血(7.5%)、皮下出血(3.8%)、メレナ(1.9%)、網膜出血(1.9%)、紫斑(1.9%)、咯血(1.9%)、胃腸出血(頻度不明)、脳出血(頻度不明)等があらわれることがある。

11.1.5 血栓塞栓症

脳梗塞(3.8%)等があらわれることがある。

11.1.6 貧血(49.1%)、血小板減少(5.7%)、白血球減少(3.8%)、ヘモグロビン減少(1.9%)、リンパ球減少(1.9%)、好中球減少(1.9%)

[8.3参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
血液およびリンパ系障害			汎血球減少症
代謝および栄養障害		体重減少	体重増加
神経系障害	頭痛(43.4%)	感覚鈍麻、錯感覚、知覚過敏、健忘	浮動性めまい、不眠症、うつ病、錯乱、神経過敏、口内乾燥、傾眠、協調運動異常、構語障害、片頭痛
眼障害			視覚異常、複視
耳および迷路障害			耳鳴
心臓障害		高血圧、起立性低血圧	不整脈、失神、血管拡張
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	肺炎、気管支炎、胸水	肺高血圧症、肺浸潤

	10%以上	10%未満	頻度不明
胃腸障害	下痢(22.6%)	胃炎、嘔吐、便秘、悪心、腹痛	睽炎、鼓腸、消化不良、食欲不振、胃腸障害、大腸炎
肝胆道系障害	肝酵素上昇	肝機能異常	肝炎
皮膚および皮下組織障害		色素沈着障害、発疹	脱毛症、そう痒症、皮膚乾燥
筋骨格系および結合組織障害		筋肉痛、関節痛	背部痛
腎および尿路障害			腎不全、尿管間質性腎炎、インポテンス、頻尿
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫(22.6%)、疲労	発熱、倦怠感、胸痛、浮腫、悪寒、無力症	脱力感、疼痛、インフルエンザ様症状
臨床検査		血中クレアチニン増加	

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットを用いた2年間のがん原性試験で、30mg/kg/日(ヒトにおける1mg、1日2回投与後のAUC曝露量の約223倍)の投与を受けた雌で子宮腺癌の発生率増加がみられた。3mg/kg/日以上(ヒトにおける1mg、1日2回投与後のAUC曝露量の約14倍以上)の投与を受けた雄及び、10mg/kg/日以上(ヒトにおける1mg、1日2回投与後のAUC曝露量の約24倍以上)の投与を受けた雌で、副腎髄質褐色細胞腫の発生率増加がみられた。

15.2.2 アナグレリドの遺伝毒性試験では、変異原性又は染色体異常誘発性の作用は認められなかった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康被験者20例にアナグレリドカプセル0.5~2mgを絶食下で単回経口投与したとき²⁾、アナグレリドの薬物動態パラメータは下表のとおりであった²⁾。投与後、アナグレリドは血漿中から速やかに消失した。0.5mgから2mgの用量範囲で、アナグレリドのC_{max}及びAUC_{0-∞}は用量比例性を示した。

用量	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
0.5mg	8	2.4±1.5	5.7±2.6	1.3±0.7	1.1±0.2
1.0mg	6	4.9±2.4	12.8±5.4	1.3±0.6	1.4±0.5
2.0mg	6	10.5±2.6	26.7±4.3	1.0±0.5	1.1±0.3

平均±SD

16.1.2 反復投与

日本人の本態性血小板血症患者12例にアナグレリドカプセル0.5mg/日で1日1回反復経口投与したとき²⁾、アナグレリドの薬物動態パラメータは下表のとおりであった³⁾。アナグレリドの薬物動態パラメータは投与1日目と投与7日目との間で同様であった。

	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁ (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
1日目	3.0±1.9	8.9±4.5	2.6±1.1	2.1±1.5
7日目	2.8±1.9	7.6±4.1	2.9±1.3	1.7±0.4

平均±SD(n=12)

日本人の本態性血小板血症患者12例にアナグレリドカプセルを反復経口投与した試験及び外国人の本態性血小板血症患者17例にアナグレリドカプセルを反復経口投与した試験におけるアナグレリドの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。なお、国内外の臨床試験では異なる用量が投与されていたことから、用量1mg/日で正規化したC_{max}及びAUC₀₋₁を用いて検討した。その結果、外国人と比較して、日本人患者において、アナグレリドのC_{max}及びAUC₀₋₁はそれぞれ50%及び46%高値を示し、また、アナグレリドの活性代謝物3-ヒドロキシアナグレリドのC_{max}及びAUC₀₋₁はそれぞれ34%及び23%高値を示した³⁾、⁴⁾。

	n	アナグレリド		3-ヒドロキシアナグレリド	
		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)
日本人患者	12	5.7±3.8	15.3±8.2	10.9±5.2	38.2±12.9
外国人患者 ^(注)	17	3.8±2.6	10.5±10.9	8.1±3.6	31.1±10.4

平均±SD

注)2試験併合解析

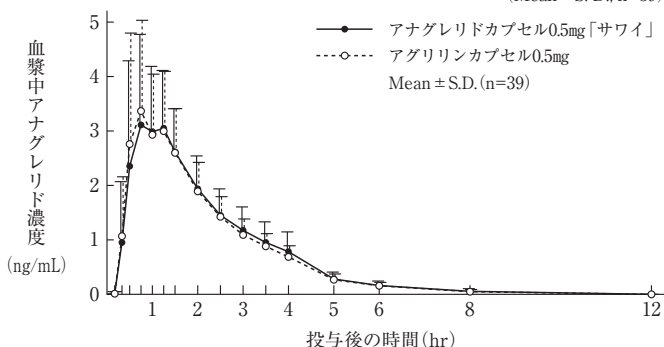
16.1.3 生物学的同等性試験

アナグレリドカプセル0.5mg「サワイ」とアグリリンカプセル0.5mgを健康成人男性にそれぞれ1カプセル(アナグレリドとして0.5mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中アナグレリド濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について統計解析を行った結果、対数値の平均値の差の90%信頼区間がlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、かつ対数値の平均値の差がlog(1.11)以下であることから、両剤の生物学的同等性が確認された⁵⁾。

各製剤1カプセル投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-12hr} (ng·hr/mL)
アナグレリドカプセル0.5mg「サワイ」	4.26±1.41	1.0±0.6	1.3±0.3	7.95±2.04
アグリリンカプセル0.5mg	4.30±1.61	0.9±0.4	1.3±0.3	7.86±1.94

(Mean ± S. D., n=39)



血漿中濃度ならびにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

健康被験者5例に¹⁴C-アナグレリド1mgを単回経口投与したマスバランス試験の結果から、アナグレリドカプセル経口投与後、少なくとも70%が消化管から吸収されることが示された⁶⁾(外国人データ)。

16.2.1 食事の影響

健康被験者8例にアナグレリドカプセル0.5mgを単回経口投与したとき^(注)、絶食下投与と比較して、アナグレリドのt_{max}は食後投与で2倍以上に延長し、アナグレリドの吸収の遅延が認められた²⁾。また、絶食下投与と比較して、アナグレリドのC_{max}及びAUC_{0-∞}は食後投与でそれぞれ44%及び20%低下した。アナグレリドのt_{1/2}に対する食事摂取の影響は認められなかった。

16.3 分布

*In vitro*におけるアナグレリド(5~1,000ng/mL)及び活性代謝物である3-ヒドロキシアナグレリド(5~100ng/mL)のヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ88.8%~90.5%及び88.1%~91.3%であった⁷⁾。

16.4 代謝

アナグレリドは主にCYP1A1及びCYP1A2により代謝され、活性代謝物3-ヒドロキシアナグレリドとなり、この活性代謝物が続いてCYP1A1及びCYP1A2により代謝され、不活性代謝物RL603となる⁸⁾。[10.参照]

16.5 排泄

投与用量の1%未満が尿からアナグレリドとして回収され、投与用量の約3%及び16%~20%がそれぞれ、3-ヒドロキシアナグレリド及びRL603として回収される⁹⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス:30mL/分未満)のある被験者にアナグレリドカプセル1mgを単回経口投与したとき^(注)、アナグレリドの薬物動態パラメータは健康成人と同程度であった。また、重度の腎機能障害のある被験者では、3-ヒドロキシアナグレリドのC_{max}は健康被験者と同程度であったが、3-ヒドロキシアナグレリドのAUCは57%高値を示した¹⁰⁾(外国人データ)。^[9.2.1参照]

16.6.2 肝機能障害患者

中等度の肝機能障害(Child Pugh分類B)のある被験者にアナグレリドカプセル1mgを単回経口投与したとき^(注)、アナグレリドのC_{max}及びAUC(幾何平均)は、健康被験者と比較して、それぞれ2.6及び6.06倍に上昇した。また、中等度の肝機能障害のある被験者では、健康被験者と比較して3-ヒドロキシアナグレリドのC_{max}は25%低値を示したが、AUCは77%高値を示した¹¹⁾(外国人データ)。^[2.2、9.3.1-9.3.3参照]

16.7 薬物相互作用

健康被験者を対象とした薬物相互作用試験において、アスピリン、ジゴキシン及びワルファリンナトリウムのいずれもアナグレリドの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。同様に、アナグレリドはアスピリン、ジゴキシン又はワルファリンナトリウムの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された¹²⁾⁻¹⁵⁾(外国人データ)。

16.8 その他

16.8.1 心拍数及びQTc間隔への影響

健康被験者にアナグレリドカプセル0.5mg又は2.5mgを単回経口投与したとき^(注)のプラセボ補正したQTcF(Fridericia補正法)間隔変化の最大平均値(90%信頼区間上限値)は、0.5mg群の投与2時間後で5.0(8.0)msec、2.5mg群の投与1時間後で10.0(12.7)msecであった。なお、2.5mg群の41.7%(25/60例)で脈拍数が100回/分以上を示した¹⁶⁾(外国人データ)。

注)本剤の承認用量は、開始用量は1回0.5mgを1日2回経口投与であり、1回用量2.5mgかつ1日用量10mgを超えない範囲で患者の状態により適宜増減可能である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

ヒドロキシカルバミドに対して不応性又は不耐容で、血拴出血性事象のリスク因子^(注1)を有する本態性血小板血症患者53例を対象とした国内臨床試験^(注2)が実施された^{(17)、(18)}。主要評価項目の血小板数反応率^(注3)は67.9%(36/53例、95%信頼区間:53.7%-80.1%)であった⁽¹⁷⁾。[7.1参照]副作用発現頻度は92.5%(49/53例)であり、主な副作用は貧血49.1%(26/53例)、頭痛43.4%(23/53例)、動悸34.0%(18/53例)、下痢及び末梢性浮腫がそれぞれ22.6%(12/53例)であった⁽¹⁸⁾。

注1)血小板数 $100 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 超、60歳超、又は血拴出血性事象の既往歴のいずれかを1つ以上。

注2)用法・用量は、アナグレリドカプセル0.5mgを1日2回1週間連日経口投与した後に、血小板数 $60.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満を目標に必要な最小有効量が得られるまで、1日用量として0.5~10mg(1回2.5mgまで)の範囲で調節し、投与開始から12ヵ月間連日経口投与することとされた。ただし、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として0.5mgずつ行うこととされた。

注3)アナグレリドカプセルの投与開始後3ヵ月以降において、血小板数が $60.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満であることが確認され、その時点から4週間後の測定においても血小板数が $60.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満であることが確認された患者の割合。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アナグレリドの明確な標的分子は不明であるが、血小板を産生する巨核球の形成及び成熟を抑制することにより、血小板数を低下させると考えられる⁽¹⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

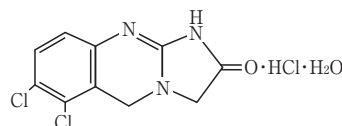
一般名: アナグレリド塩酸塩水和物(Anagrelide Hydrochloride Hydrate)

化学名: 6,7-Dichloro-1,5-dihydroimidazo[2,1-b]quinazolin-2(3H)-one monohydrochloride monohydrate

分子式: C₁₀H₇Cl₂N₃O · HCl · H₂O

分子量: 310.56

構造式:



性状: 白色〜灰白色の粉末である。水、アセトニトリル又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。希硝酸に溶ける。

22. 包装

PTP: 100カプセル(10Cap×10)

23. 主要文献

- Harrison, C. N. et al.: N. Engl. J. Med., 2005; 353(1): 33-45
- アナグレリドの臨床試験成績①(アグリリンカプセル: 2014年9月26日承認、申請資料概要2.7.6.1)
- アナグレリドの臨床試験成績②(アグリリンカプセル: 2014年9月26日承認、申請資料概要2.7.6.24)
- アナグレリドの臨床試験成績③(アグリリンカプセル: 2014年9月26日承認、申請資料概要2.7.2.3)
- 社内資料: 生物学的同等性試験
- アナグレリドの臨床試験成績④(アグリリンカプセル: 2014年9月26日承認、申請資料概要2.7.6.5)
- アナグレリドの非臨床薬物動態試験成績①(アグリリンカプセル: 2014年9月26日承認、申請資料概要2.6.4.4、2.7.2.2)
- アナグレリドの非臨床薬物動態試験成績②(アグリリンカプセル: 2014年9月26日承認、申請資料概要2.6.4.5)
- アナグレリドの臨床試験成績⑤(アグリリンカプセル: 2014年9月26日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- アナグレリドの臨床試験成績⑥(アグリリンカプセル: 2014年9月26日承認、申請資料概要2.7.2.2)

- 日承認、申請資料概要2.7.6.9)
- 11) アナグレリドの臨床試験成績⑦(アグリリンカプセル：2014年9月26日承認、申請資料概要2.7.6.10)
 - 12) アナグレリドの臨床試験成績⑧(アグリリンカプセル：2014年9月26日承認、申請資料概要2.7.6.11)
 - 13) アナグレリドの臨床試験成績⑨(アグリリンカプセル：2014年9月26日承認、申請資料概要2.7.6.12)
 - 14) アナグレリドの臨床試験成績⑩(アグリリンカプセル：2014年9月26日承認、申請資料概要2.7.6.14)
 - 15) アナグレリドの臨床試験成績⑪(アグリリンカプセル：2014年9月26日承認、申請資料概要2.7.6.13)
 - 16) アナグレリドの臨床試験成績⑫(アグリリンカプセル：2014年9月26日承認、申請資料概要2.7.6.15)
 - 17) アナグレリドの臨床試験成績⑬(アグリリンカプセル：2014年9月26日承認、申請資料概要2.7.6.22)
 - 18) アナグレリドの臨床試験成績⑭(アグリリンカプセル：2014年9月26日承認、申請資料概要2.7.6.23)
 - 19) Ahluwalia, M. et al. : J. Thromb. Haemost., 2010 ; 8(10) : 2252-2261

24. 文献請求先及び問い合わせ先

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL : 0120-381-999 FAX : 06-7708-8966

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30