

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成

本態性血小板血症治療剤

薬価基準収載

アグリリン[®] カプセル 0.5mg

アナグレリド塩酸塩水和物カプセル

劇薬 処方箋医薬品^{注)} 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

剤形	硬カプセル剤		
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	1 カプセル中にアナグレリド塩酸塩水和物 0.61 mg (アナグレリドとして 0.5 mg) を含む		
一般名	和名：アナグレリド塩酸塩水和物 (JAN) 洋名：Anagrelide Hydrochloride Hydrate (JAN)		
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
薬価基準収載・発売年月日	2014年9月26日	2014年11月25日	2014年11月25日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：武田薬品工業株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/		

本IFは2021年3月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

本剤は一部、国内承認外の用法・用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法・用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公式サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで、今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするものおよび薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ① 規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	2. 製剤の組成.....	5
1. 開発の経緯.....	1	(1) 有効成分（活性成分）の含量.....	5
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	(2) 添加物.....	5
II. 名称に関する項目	3	(3) その他.....	5
1. 販売名.....	3	3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	5
(1) 和名.....	3	4. 製剤の各種条件下における安定性.....	6
(2) 洋名.....	3	5. 調製法及び溶解後の安定性.....	6
(3) 名称の由来.....	3	6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）.....	6
2. 一般名.....	3	7. 溶出性.....	6
(1) 和名（命名法）.....	3	8. 生物学的試験法.....	6
(2) 洋名（命名法）.....	3	9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	6
(3) ステム.....	3	10. 製剤中の有効成分の定量法.....	6
3. 構造式又は示性式.....	3	11. 力価.....	6
4. 分子式及び分子量.....	3	12. 混入する可能性のある夾雑物.....	6
5. 化学名（命名法）.....	3	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報.....	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	14. その他.....	6
7. CAS登録番号.....	3	V. 治療に関する項目	7
III. 有効成分に関する項目	4	1. 効能又は効果.....	7
1. 物理化学的性質.....	4	2. 用法及び用量.....	8
(1) 外観・性状.....	4	3. 臨床成績.....	10
(2) 溶解性.....	4	(1) 臨床データパッケージ.....	10
(3) 吸湿性.....	4	(2) 臨床効果.....	11
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	4	(3) 臨床薬理試験.....	11
(5) 酸塩基解離定数.....	4	(4) 探索的試験.....	12
(6) 分配係数.....	4	(5) 検証的試験.....	15
(7) その他の主な示性値.....	4	(6) 治療的使用.....	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	VI. 薬効薬理に関する項目	25
3. 有効成分の確認試験法.....	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	25
4. 有効成分の定量法.....	4	2. 薬理作用.....	25
IV. 製剤に関する項目	5	(1) 作用部位・作用機序.....	25
1. 剤形.....	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績.....	26
(1) 剤形の区別、外観及び性状.....	5	(3) 作用発現時間・持続時間.....	28
(2) 製剤の物性.....	5		
(3) 識別コード.....	5		
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨 及び安定な pH 域等.....	5		

VII. 薬物動態に関する項目	29	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ...	39
1. 血中濃度の推移・測定法	29	1. 警告内容とその理由	39
(1) 治療上有効な血中濃度	29	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ..	39
(2) 最高血中濃度到達時間	29	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	40
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	29	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	40
(4) 中毒域	32	5. 慎重投与内容とその理由	40
(5) 食事・併用薬の影響	32	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ..	41
(6) 母集団（ポピュレーション）解析により 判明した薬物体内動態変動要因	33	7. 相互作用	42
2. 薬物速度論的パラメータ	34	(1) 併用禁忌とその理由	42
(1) 解析方法	34	(2) 併用注意とその理由	43
(2) 吸収速度定数	34	8. 副作用	44
(3) バイオアベイラビリティ	34	(1) 副作用の概要	44
(4) 消失速度定数	34	(2) 重大な副作用と初期症状	44
(5) クリアランス	34	(3) その他の副作用	46
(6) 分布容積	34	(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値 異常一覧	46
(7) 血漿蛋白結合率	34	(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の 有無等背景別の副作用発現頻度	53
3. 吸収	35	(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 ..	53
4. 分布	35	9. 高齢者への投与	53
(1) 血液-脳関門通過性	35	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	54
(2) 血液-胎盤関門通過性	35	11. 小児等への投与	54
(3) 乳汁への移行性	35	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	54
(4) 髄液への移行性	35	13. 過量投与	55
(5) その他の組織への移行性	36	14. 適用上の注意	55
5. 代謝	36	15. その他の注意	55
(1) 代謝部位及び代謝経路	36	16. その他	55
(2) 代謝に關与する酵素（CYP450 等）の 分子種	36	IX. 非臨床試験に関する項目	56
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	37	1. 薬理試験	56
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	37	(1) 薬効薬理試験	56
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	37	(2) 副次的薬理試験	56
6. 排泄	37	(3) 安全性薬理試験	57
(1) 排泄部位及び経路	37	(4) その他の薬理試験	57
(2) 排泄率	37	2. 毒性試験	58
(3) 排泄速度	37	(1) 単回投与毒性試験	58
7. トランスポーターに関する情報	38	(2) 反復投与毒性試験	58
8. 透析等による除去率	38	(3) 生殖発生毒性試験	59
		(4) その他の特殊毒性	60

X. 管理的事項に関する項目	61
1. 規制区分	61
2. 有効期間又は使用期限	61
3. 貯法・保存条件	61
4. 薬剤取扱い上の注意点	61
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	61
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に 留意すべき必須事項等）	61
(3) 調剤時の留意点について	61
5. 承認条件等	61
6. 包装	61
7. 容器の材質	61
8. 同一成分・同効薬	61
9. 国際誕生年月日	62
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	62
11. 薬価基準収載年月日	62
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	62
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	62
14. 再審査期間	62
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	62
16. 各種コード	62
17. 保険給付上の注意	62
XI. 文献	63
1. 引用文献	63
2. その他の参考文献	64
XII. 参考資料	65
1. 主な外国での発売状況	65
2. 海外における臨床支援情報	68
XIII. 備考	71
その他の関連資料	71

1. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アグリリン®カプセルは、キナゾリン誘導体のアナグレリド塩酸塩水和物（以下、アナグレリド）を有効成分とする本態性血小板血症治療剤である。アナグレリドは2021年6月現在、米国（1997年3月）、欧州連合（2004年11月）を含む海外の40ヵ国以上の国と地域で承認されている。

本剤は当初、血小板凝集阻害薬として開発が進められたが、反復投与された健康成人被験者に血小板減少が多く認められたことから、その後は血小板減少を目的とする薬剤として開発された。本剤は希少疾病用医薬品に指定されており〔指定番号：(11薬)第126号〕、また、2010年5月には厚生労働省から「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の結果に基づく開発要請を受けている。

また本態性血小板血症は根本的な治療法がないことから、重篤な転帰につながる可能性のある血栓性又は出血性事象の発生を防ぐために、増加した血小板数を減少させることが治療の目標となる。本邦では、ラニムスチンとヒドロキシカルバミドが本態性血小板血症の治療薬としての適応を有しているが、これらに不応性又は不耐容となった場合にも有用な治療薬が求められていた。

アグリリン®（アナグレリド）はこのような状況下、他の治療法に不耐容の、又は増加した血小板数が他の治療法により許容レベルにまで減少しない本態性血小板血症患者において血小板数減少に有効であることが確認され、本邦では2014年9月に、本態性血小板血症治療剤として承認された。

2020年10月に武田薬品工業株式会社がシャイアー・ジャパン株式会社より製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

アグリリンは、前治療に不応又は不耐容の患者にも有用な、本態性血小板血症の新規治療薬である。

(1) アグリリンは、血小板に選択的な作用機序を有する本態性血小板血症治療剤である。

一血小板の前駆細胞である巨核球に選択的に作用することで血小板産生を抑制する。

（「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照）

(2) 他剤に不応性/不耐容例及び新規の高リスク本態性血小板血症（ET）に対し、長期にわたり優れた血小板減少効果を示した（国内第III相臨床試験及び海外第IIIb相臨床試験）。

（「V-3-(5)検証的試験」の項参照）

(3) DNAの合成を阻害しないため、変異原性/白血病誘発性が認められない。

（「IX-2-(4)その他の特殊毒性」の項参照）

(4) アグリリンは0.5mgカプセルの1日2回投与より開始し、目標血小板数を到達するまで0.5mgずつ1週間以上の間隔をあけて漸増する。1日用量は10mg（1回2.5mg）まで投与可能である。

（「V-2.用法及び用量」の項参照）

- (5) 本態性血小板血症患者を対象とした国内臨床試験において、53 例中 49 例 (92.5%) に副作用が認められた。主な副作用は、貧血 (49.1%)、頭痛 (43.4%)、動悸 (34.0%)、下痢 (22.6%) 及び末梢性浮腫 (22.6%) であった。(承認時)

なお、重大な副作用としては、心障害、QT 間隔延長、心室性不整脈 (Torsade de pointes*を含む)、間質性肺疾患、出血、血栓塞栓症、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、好中球減少が報告されている。 (「VIII-8.副作用」の項参照)

* : 海外での報告

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アグリリン[®]カプセル 0.5 mg

(2) 洋名

Agrylin[®] Capsules 0.5 mg

(3) 名称の由来

不明

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アナグレリド塩酸塩水和物（JAN）

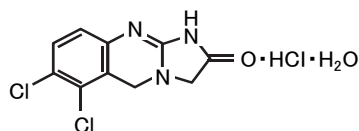
(2) 洋名（命名法）

Anagrelide Hydrochloride Hydrate（JAN）

(3) ステム

血小板凝集阻害剤：-grel-

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₀H₇Cl₂N₃O·HCl·H₂O

分子量：310.56

5. 化学名（命名法）

和名：6,7-ジクロロ-1,5-ジヒドロイミダゾ[2,1-*b*]キナゾリン-2(3*H*)-オン一塩酸塩一水和物（JAN）

洋名：6,7-Dichloro-1,5-dihydroimidazo[2,1-*b*]quinazolin-2(3*H*)-one monohydrochloride monohydrate. (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：アナグレリド、anagrelide

記号番号（開発時の名称）：BMY-26538-01、BMY-26538-HCl、BL-4162A、KRN654、SPD422

7. CAS 登録番号

823178-43-4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色結晶性の粉末

(2) 溶解性

溶媒	溶解性
水	ほとんど溶けない
ジメチルスルホキシド (DMSO)	溶けにくい
ジメチルホルムアミド (DMF)	溶けにくい

(3) 吸湿性

温度 37°C、相対湿度 80%、1、2、4 及び 8 週間では吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：380～390°C（分解を伴う）

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}=2.9$ 、 $pK_{a2}=9.8$ （溶解性-pH プロファイルから算定）

(6) 分配係数

$\text{Log } D=1.69$ （pH 7.0、オクタノールーリン酸緩衝生理食塩水）

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重） ＋ファイバードラム	60 ヶ月	顕著な変化は認められなかった。
中間的試験	30°C/65%RH		12 ヶ月	顕著な変化は認められなかった。
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	類縁物質の増加が認められた。
苛酷試験 （光）	蛍光灯下	開放	4 日間	光に対して安定であった。

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

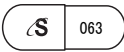
4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

外形： 4号カプセル

大きさ：長径・約 14.3 mm、短径・約 5.32 mm (キャップ)

性状：白色の硬カプセル剤

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

S063

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 カプセル中にアナグレリド塩酸塩水和物 0.61 mg (アナグレリドとして 0.5 mg) を含む。

(2) 添加物

カプセル内容物： ポビドン、無水乳糖、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、
ステアリン酸マグネシウム

カプセル本体： ゼラチン、二酸化チタン

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP 包装	24 カ月*	顕著な変化は認められなかった。
中間的試験	30°C/65%RH		24 カ月*	顕著な変化は認められなかった。
加速試験	40°C/75%RH		6 カ月	6 カ月目に溶出遅延が認められた。
苛酷試験 (光)	25°C/60%RH 1.728×10 ⁶ Lux.hr 276 W.h/m ²	開放又はアルミ箔で被覆	10 日間	類縁物質の合計に、わずかな増加が認められた。

*2ロットは12ヵ月まで実施済み

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

7. 溶出性

日局第1法（回転バスケット法）

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外吸収スペクトル法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

アナグレリド塩酸塩水和物の製造工程における中間体、副生成物又は分解物

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

本態性血小板血症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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理解した上で適応患者の選択を行うこと。

(解説)

本剤の日本人患者における有効性は、国内第 III 相臨床試験において、ヒドロキシカルバミドに対して不応性又は不耐容で、血栓出血性事象のリスク因子を有する本態性血小板血症患者を対象として確認されている^{1,2)}。

本剤は、ヒドロキシカルバミドによる前治療歴のない本態性血小板血症の日本人患者では有効性及び安全性が検証されていないので、適応患者の選択は、治療上の有効性と安全性を十分に考慮して行う。また、国内第 III 相臨床試験に組み入れられた患者はすべて、血栓出血性事象のリスク因子として、血小板数 $100 \times 10^4/\mu\text{L}$ 超、60 歳超、又は血栓出血性事象の既往歴のいずれか 1 つ以上を有していたので、適応患者の選択に際しては、当該因子についても十分に検討する。

<参考>

【臨床成績】

ヒドロキシカルバミドに対して不応性又は不耐容で、血栓出血性事象のリスク因子^{*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^{*2}が実施された。主要評価項目の血小板数反応率^{*3}は 67.9% (36/53 例、95%信頼区間：53.7%-80.1%) であった。

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

*2：用法・用量は、本剤 0.5 mg 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 0.5~10 mg (1 回 2.5 mg まで) の範囲で調節し、投与開始から 12 ヶ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 0.5 mg ずつ行うこととされた。

*3：本剤の投与開始後 3 ヶ月以降において、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。

2. 用法及び用量

通常、成人にはアナグレリドとして1回0.5 mg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0.5 mg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2.5 mgかつ1日用量として10 mgを超えないこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (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。 (「臨床成績」の項参照)
- (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。
- (3) 1日用量として7 mgを超えて検討された本邦での試験成績はない。
- (4) 本剤の血中濃度が上昇するため、中等度の肝機能障害のある患者では、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。 (「慎重投与」、【薬物動態】の項参照)

(解説)

- (1) 本剤は、国内第 III 相臨床試験における用法・用量*を参考に、目標とする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。

*：本剤0.5 mg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0.5~10 mg (1回2.5 mg まで) の範囲で調節し、投与開始から12ヵ月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0.5 mgずつ行うこととされた。

- (2) 用量反応性は患者ごとに異なるので、適切な用量調節を行うために、血小板数を定期的に測定・把握する。

日本人患者では、平均血小板数の減少は本剤0.5 mgの1日2回投与開始後7日以内に認められた¹⁾。外国人健康成人被験者では、平均血小板数の減少は本剤0.5 mgの1日2回投与開始後8~14日以内に認められ^{3, 4)}、1 mgの1日2回投与への増量を必要とした患者では21日以内に認められた⁴⁾。文献報告及び臨床試験データでは、血小板数は通常、本剤投与中止後4日以内に増加し始め⁵⁾、1、2週間でベースラインのレベルに戻り、場合によってはベースライン値を超えるリバウンドが認められ、その程度は患者によって異なっていた。そのため、血小板数を頻繁に観察する必要がある。

- (3) 国内で使用経験のある最高1日用量は7 mgであり²⁾、これを超える用量で本剤を日本人患者に投与したときの有効性及び安全性に関する試験成績はない。
- (4) 外国人の中等度の肝機能障害 (Child Pugh 分類 B) のある被験者10例と健康成人被験者10例で、本剤1 mg単回経口投与後の薬物動態プロファイルを検討した⁶⁾。その結果、中等度の肝機能障害のある被験者では健康成人被験者と比較して、アナグレリドの C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ の幾何平均比はそれぞれ2.60倍 (10.7 vs 4.13 ng/mL) 及び6.06倍 (57.5 vs 9.49 ng·h/mL) に上昇した。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 $\text{AUC}_{0-\infty}$ の幾何平均比はそれぞれ0.75倍 (25%減少、4.18 vs 5.58 ng/mL) 及び1.77倍 (32.4 vs

18.2 ng·h/mL)であった。また、アナグレリド、3-ヒドロキシアナグレリドの $t_{1/2}$ の幾何平均比はそれぞれ、中等度の肝機能障害のある被験者では 1.97 倍 (3.28 vs 1.67 h)、2.03 倍 (5.20 vs 2.56 h) であり、消失の遅延が認められた。(各パラメータ値は、下表を参照)

これらの所見から、中等度の肝機能障害のある患者では、本剤の開始用量を減量することが望ましいと考えられた。当該患者では、慎重な観察により、副作用の発現にも十分に注意する。

なお、重度の肝機能障害のある患者では、血中濃度が過度に上昇するおそれがあるため、本剤を投与しない(禁忌)。

【禁忌】の項及び「慎重投与(1)」ならびにそれらの解説も参照]

外国人の中等度の肝機能障害のある被験者及び健康成人被験者に
アナグレリド 1 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

測定物質	被験者	C_{max} ^a (ng/mL)	幾何 平均比	$AUC_{0-\infty}$ ^{a,b} (ng·h/mL)	幾何 平均比	t_{max} ^c (h)	$t_{1/2}$ ^{b,c} (h)	幾何 平均比
アナグレリド	肝機能 障害者 (n=10)	13.2±8.12 [10.7]	2.60	83.8±67.0 [57.5]	6.06	2.00 (0.50~2.00)	3.30 (1.40~10.1) [3.28]	1.97
	健康成人 (n=10)	6.09±6.59 [4.13]		10.8±6.03 [9.49]		1.00 (1.00~3.00)	1.53 (1.00~5.20) [1.67]	
3-ヒドロキシ アナグレリド	肝機能 障害者 (n=10)	4.52±1.85 [4.18]	0.75	34.6±13.7 [32.4]	1.77	2.00 (1.00~3.00)	4.31 (2.90~12.6) [5.20]	2.03
	健康成人 (n=10)	5.94±2.35 [5.58]		19.5±8.18 [18.2]		1.00 (0.50~3.00)	2.34 (1.70~5.40) [2.56]	

a : 平均値±標準偏差 ; 角括弧内は幾何平均値

b : n=9

c : 中央値 (範囲) ; 角括弧内は幾何平均値

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<承認時評価資料：国内臨床試験>

相	試験番号	対象	用法・用量	投与期間
臨床薬理試験				
I	AGR-I-01-J	健康成人（男性 26 例）	単一用量（0.5、1、2 mg）	単回
探索的試験				
I/II	KRN654/06-A03	細胞減少剤による治療歴のない ET 患者（男女 12 例）	用量評価期間：0.5 mg/日を 4 週間の後、0.5 mg 1 日 2 回を 4 週間維持用量評価期間：0.5～6 mg/日の範囲で用量調節を 44 週間	52 週
II	KRN654/07-A04 ^a	細胞減少剤による治療歴のない ET 患者（男女 12 例）	用量調節（最高 10 mg/日）	104 週以上
検証的試験				
III	SPD422-308	細胞減少剤による治療に不応又は不耐容な ET 患者（男女 53 例）	0.5 mg 1 日 2 回で開始後、用量調節（最高 10 mg/日）	12 カ月
IIIb	SPD422-309 ^b	細胞減少剤による治療に不応又は不耐容な ET 患者（男女 41 例）	用量調節（最高 10 mg/日）	最長 28 カ月

ET＝本態性血小板血症

a：当該試験は当時の依頼者（協和発酵キリン社）によって 2008 年 11 月 7 日に中止された。

b：SPD422-308 試験からの継続試験。

<承認時評価資料：海外臨床試験>

相	試験番号	対象	用法・用量	投与期間
臨床薬理試験				
I	SPD422-IV-101	健康成人（男性 18 例）	本剤 1 mg、ワルファリン 10 mg、及びこれらの併用	単回
	SPD422-IV-102	健康成人（男性 15 例）	本剤 1 mg、ジゴキシン 10 mg、及びこれらの併用	単回
	SPD422-103	健康成人（男女 10 例）、 重度腎機能障害者（男女 10 例）	単一用量（1 mg）	単回
	SPD422-104	健康成人（男女 10 例）、 中等度肝機能障害者（男女 10 例）	単一用量（1 mg）	単回
	SPD422-107	健康成人（男性 18 例）	本剤 1 mg、アスピリン 900 mg、 及びこれらの併用	単回
	SPD422-109	健康成人（男女 35 例）	単一用量（1 mg）、食後/空腹時	単回
	SPD422-110	健康成人（男女 32 例）	本剤 1 mg、アスピリン 75 mg、 及びこれらの併用	4 日（4 回）
	SPD422-111	健康成人（男女 60 例）	本剤 0.5 mg 又は 2.5 mg、モキシフロキサシン 400 mg、プラセボ	単回×4
探索的試験				
II	SPD422-202	骨髄増殖性疾患患者 （7～14 歳の男女 17 例、16～86 歳の男女 18 例）	0.5～2 mg/日で開始後、用量調節（最高 10 mg/日）	3 カ月
	SPD422-203	本剤投与中の ET 患者 （22～50 歳の男女 12 例、65 歳以上の男女 12 例）	薬物動態評価の 3 日以上前から、通常 1 日用量を 1 日 2 回、可能な限り均等な投与間隔で投与	1 日（薬物動態評価時）
検証的試験				
IIIb	SPD422-403	細胞減少剤による治療歴のない ET 患者 （本剤群：男女 76 例、ヒドロキシカルバミド群：男女 70 例）	本剤 0.5 mg 1 日 2 回又はヒドロキシカルバミド 1000 mg/日で開始後、それぞれ用量調節	最長 3 年

ET＝本態性血小板血症

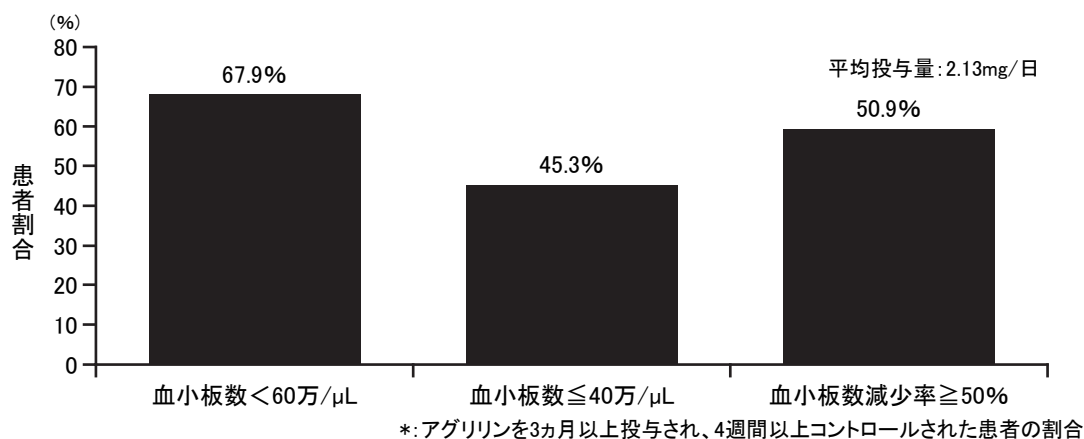
注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはアナグレリドとして 1 回 0.5 mg を 1 日 2 回経口投与より開始する。なお、患者の状態により適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 0.5 mg ずつ行い、1 日 4 回を超えない範囲で分割して経口投与すること。ただし、1 回用量として 2.5 mg かつ 1 日用量として 10 mg を超えないこと。」である。

(2) 臨床効果

国内第Ⅲ相臨床試験 (SPD422-308)¹⁾ :

ヒドロキシカルバミドに対して不応性又は不耐容で、血栓出血性事象のリスク因子(血小板数 100 万/ μ L 超、60 歳超、又は血栓出血性事象の既往歴)を有する本態性血小板血症患者 53 例を対象として、血小板減少作用について評価した。その結果、全患者の 67.9%が血小板数の反応基準(投与開始後 3 ヶ月以降に、60 万/ μ L 未満、4 週以上持続)を満たし、血小板数反応の持続期間の中央値は 247.5 日であった。

アグリリン投与 12 ヶ月時点での血小板数 60 万/ μ L 未満又は 40 万/ μ L 以下、及び血小板数減少率 50%以上へのコントロール率* (国内第Ⅲ相臨床試験)



(3) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験 (AGR-I-01-J)⁷⁾

健康成人男性 (26 例) に本剤 0.5、1、又は 2 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

注意: 本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはアナグレリドとして 1 回 0.5 mg 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 0.5 mg 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 2.5 mg かつ 1 日用量として 10 mg を超えないこと。」である。

2) 反復投与試験 (KRN654/06-A03)⁸⁾

本態性血小板血症患者 (男性 3 例、女性 9 例) に本剤 0.5 mg/日 (0.5 mg \cdot 1 日 1 回) を 4 週間経口投与後、引き続き 1 mg/日 (0.5 mg \cdot 1 日 2 回) を 4 週間経口投与した。その結果、本剤の初期用量として 1 mg/日の忍容性及び妥当性が確認された。

注意: 本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはアナグレリドとして 1 回 0.5 mg 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 0.5 mg 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 2.5 mg かつ 1 日用量として 10 mg を超えないこと。」である。

3) 心拍数及び QTc 間隔への影響 (SPD422-111 ; 海外データ)⁹⁾

外国人の健康成人男女 (男性 35 例、女性 25 例) を対象とした無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照クロスオーバー試験で、本剤 0.5 mg 及び 2.5 mg の単回投与による心拍数及び QTc 間隔への影響を検討した。その結果、用量依存性の心拍数増加が最初の 12 時間に認められ、最大の増加は最高血漿中濃度付近で起こった。平均心拍数の最大の変化は投与 2 時間後に生じ、0.5 mg 群では +7.8 bpm、2.5 mg 群では +29.1 bpm であった。2.5 mg 群の 41.7% (25/60 例) では心拍数が 100 回/分以上を示した。また、いずれの用量でも、平均 QTc の一過性の

明らかな延長が心拍数増加時期に認められ、平均 QTcF (Fridericia 補正法) の最大の変化 (及び 90%信頼区間上限値) は、0.5 mg 群では 2 時間後の +5.0 (8.0) msec、2.5 mg 群では 1 時間後の +10.0 (12.7) msec であった。以上の結果は、認められた QTc 延長が、再分極に対する本剤の直接的作用というよりは、心拍数増加とそれに対応する QT-RR ヒステリシスの生理学的影響によるものである可能性を示唆している。

注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはアナグレリドとして 1 回 0.5 mg 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 0.5 mg 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 2.5 mg かつ 1 日用量として 10 mg を超えないこと。」である。

(4) 探索的試験

1) 国内第 I/II 相試験：KRN654/06-A03⁸⁾

本試験では、少数の本態性血小板血症患者を対象として、本剤経口投与の開始用量及び維持用量を検討するとともに、薬物動態、有効性、及び安全性を評価した。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量調節
対象	本態性血小板血症患者 12 例 (男性 3 例、女性 9 例)
主な選択基準	以下の検査に基づき、本態性血小板血症であることが確認された成人患者 1. 登録前までに実施した骨髄検査 (骨髄穿刺又は生検)、染色体検査又は遺伝子検査により、突発性骨髄線維症、慢性骨髄性白血病、及び骨髄異形成症候群が否定された者 2. 事前検査で以下の基準を満たした者 ・ヘモグロビン値が 18.5 g/dL 未満 (男性) 又は 16.5 g/dL 未満 (女性) ・血清フェリチン及び平均赤血球体積が基準値上限以下 ・末梢血所見で本態性血小板血症以外の骨髄増殖性疾患の可能性を示さない者 ・血小板数が 80 万/ μ L 以上
主な除外基準	1. 肝臓又は腎臓を部分切除している者；2. 胃切除、胃腸縫合術、腸管切除等の大きな胃腸手術歴のある者；3. 以下の心疾患を併発する者—(1) 自覚症状を伴う不整脈、(2) ニューヨーク心臓協会が定めた NYHA 分類でクラス III 以上の狭心症又は心不全、(3) 過去 6 ヶ月以内の心筋梗塞；4. 薬物療法によるコントロールが困難な高血圧、糖尿病又は高脂血症を有する者；5. 重度の血栓症の既往を有する者又は血栓症を合併する者 (無症候性を除く)；6. 筋肉内出血等の重度の出血又は明確な出血巣を合併する者；7. 消化性潰瘍を合併する者；8. 重度の肝又は腎機能障害を合併する者
試験方法	<初期用量評価期間> 本剤 0.5 mg/日 (0.5 mg・1 日 1 回) を 4 週間、引き続き 1 mg/日 (0.5 mg・1 日 2 回) を 4 週間経口投与し、薬物動態 (PK) /薬力学 (PD) 及び安全性プロファイルを検討した。また、2 つの主要代謝物 (3-ヒドロキシアナグレリド、RL603) の PK プロファイル及び血小板数の推移を指標とした PD プロファイルを検討した。 <維持用量評価期間> 上記検討後さらに、安全性データ及び血小板数の推移に基づき用量を適宜増減しつつ本剤を 44 週間経口投与し、長期投与時の安全性及び血小板数の推移を評価した。
評価項目	<PK> アナグレリド及び代謝物 (3-ヒドロキシアナグレリド、RL603) の血漿中濃度の推移、PK パラメータ等 <有効性> 主要評価項目： ● 初期用量評価期間における血小板数の推移 副次評価項目： ● 全評価期間における血小板数の推移 ● 目標血小板数 (60 万/ μ L 未満) 到達率 <安全性> 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、胸部 X 線検査結果

注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはアナグレリドとして 1 回 0.5 mg 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 0.5 mg 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 2.5 mg かつ 1 日用量として 10 mg を超えないこと。」である。

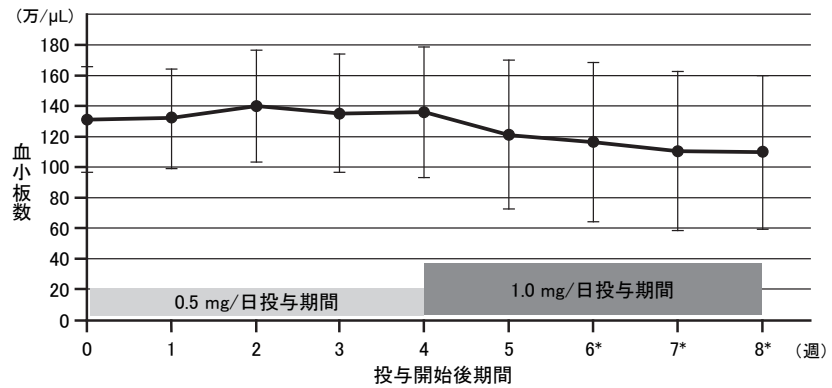
結果

<PK>

「VII-1(3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

<有効性>

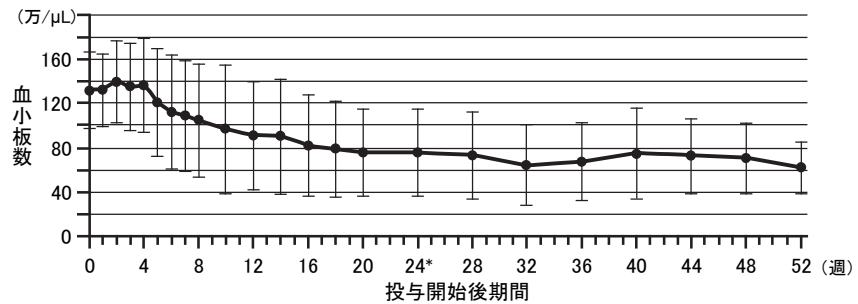
1. 初期用量評価期間（8週間）における血小板数の推移



平均値±標準偏差 (n=12, *n=11)

本剤 0.5 mg/日の投与開始から 4 週間の平均血小板数は約 131 万~140 万/μL の範囲で推移した。平均血小板数は、1 mg/日に増量後 1 週（投与開始後 5 週）で約 121 万/μL となり、その後も経時的に減少し、投与開始後 8 週目には約 110 万/μL となった。

2. 全評価期間（52週間）における血小板数の推移



平均値±標準偏差 (n=12, *n=11)

投与開始後 8 週目以降（維持用量評価期間中）、各時点の平均血小板数は、本剤の用量を適宜増量することにより経時的に減少し、投与開始後 32 週目に 64 万/μL となった。その後は一時的な増加が認められたものの、52 週目には約 62 万/μL まで減少した。

3. 目標血小板数到達率

12 例中 9 例（75.0%）が 52 週間の本剤投与期間中に目標血小板数（60 万/μL 未満）に到達し、初回目標血小板数到達日の中央値は 73 日、到達前日の投与量（平均値±標準偏差）は 2.06 ± 1.31 mg/日であった。

<安全性>

1. 曝露状況

治験薬投与期間はいずれの患者でも 364 日であり、1 日用量の平均値±標準偏差は 1.98 ± 0.85 mg/日、最高用量は 4.5 mg/日（2 例）であった。

2. 有害事象・臨床検査値・バイタルサイン・心電図等

次項に、本試験の継続試験（KRN654/07-A04）の結果と併せて示す。

注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはアナグレリドとして 1 回 0.5 mg 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 0.5 mg 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 2.5 mg かつ 1 日用量として 10 mg を超えないこと。」である。

2) 国内第Ⅱ相試験：KRN654/07-A04（KRN654/06-A03の継続試験）¹⁰⁾

本試験では、国内第Ⅰ/Ⅱ相 KRN654/06-A03 試験に参加し、当該試験の終了後も本剤による治療継続を希望した本態性血小板血症患者を対象に、本剤長期投与時の有効性及び安全性を検討した。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量調節
対象	本態性血小板血症患者 12 例（男性 3 例、女性 9 例）
主な選択基準	KRN654/06-A03 試験を完了し、治験責任医師又は治験分担医師により、本剤の継続投与が必要と判断された者
主な除外基準	KRN654/06-A03 試験で発現した重篤な有害事象又は同試験の除外基準に該当する有害事象が継続中（消失又は回復していない）の者
試験方法	前試験終了後、直ちに連日投与を開始した。各患者の安全性データ及び血小板数の推移に基づき、目標血小板数（60 万/μL 未満）が維持されるよう、治験責任医師又は治験分担医師が用量を適宜増減した。本試験では、当該投与継続中の有効性及び安全性を評価した。
評価項目	<p><有効性> 血小板数の推移</p> <p><安全性> 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、胸部 X 線検査結果</p>
結果	<p><有効性></p> <p>1. <u>血小板数の推移</u></p> <p>平均血小板数は、投与開始後 52 週目（KRN654/06-A03 試験終了時）には約 62 万/μL とほぼ目標血小板数にまで減少し、56～104 週目は概ねそれ以下に維持され、約 44 万～63 万/μL の範囲で推移した。治験薬投与期間中に一度も目標血小板数に達しなかった患者は 1 例のみであった。</p> <p>2. <u>目標血小板数到達率</u></p> <p>投与開始後 52 週目の時点で目標血小板数（60 万/μL 未満）に達した患者は 66.7%（12 例中 8 例）であり、同患者の割合は 104 週まで 58.3～100%の範囲で推移した。血小板数が 20 万/μL を下回った患者は認められなかった。</p> <p><安全性>（KRN654/06-A03 試験の結果を含む）</p> <p>1. <u>曝露状況</u></p> <p>治験薬投与期間は最長 939 日であった。総投与量は 685～3437 mg であり、中央値は 1395～1775 mg であった。4 mg/日を超える用量を服用した患者は 3 例で、最高用量は 5.5 mg/日であった。</p> <p>2. <u>有害事象</u></p> <p>治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 12 例中 11 例（91.7%）に認められ、発現頻度の高かった事象は、動悸、胸痛、及び頭痛であり、各 6 例（50.0%）にそれぞれ 20 件、9 件、及び 17 件発現した。いずれも中等度又は軽度であった。血栓及び出血に関連する有害事象は 5 例（41.7%；鼻出血が 3 例 [25.0%]、皮下出血及び紫斑が各 2 例 [16.7%]、皮下血腫が 1 例 [8.3%]）に計 14 件発現した。</p> <p>3. <u>死亡・その他の重篤な有害事象・重要な有害事象</u></p> <p>死亡例は認められなかった。死亡以外のその他の重篤な有害事象は 1 例（8.3%）に 1 件（胸部不快感）発現し、治験薬との因果関係は否定されなかった。他の重要な有害事象として、治験薬の減量を必要とした事象が 6 例（50.0%）に 11 件みられた。投与中止に至った有害事象は認められなかった。</p> <p>4. <u>臨床検査値・バイタルサイン・心電図等</u></p> <p>臨床検査値、バイタルサインでは、有害事象としてヘモグロビン減少（1 例）、起立性血圧異常（1 例）がみられた。心電図、胸部 X 線検査結果では、臨床的に問題となる所見は認められなかった。</p>

(5) 検証的試験

1) 国内第 III 相試験：SPD422-308¹⁾

本試験では、ヒドロキシカルバミドに不応性又は不耐容を示した高リスクの本態性血小板血症患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討した。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量調節												
対象	前治療でヒドロキシカルバミドに不応性又は不耐容を示した高リスク本態性血小板血症患者 53 例（男性 23 例、女性 30 例；前治療に不応 19 例、不耐容 34 例）												
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> WHO の診断基準に従って本態性血小板血症と診断され、下記のいずれか 1 つ以上に該当し、血栓出血性事象のリスク因子を有すると判断された成人患者 <ul style="list-style-type: none"> 血小板数 100 万/μL 超 年齢 60 歳超 血栓出血性事象の既往歴あり 本態性血小板血症に対する細胞減少剤治療を過去に受けていた、又は現在受けており、治験責任医師がその治療に対して不応又は不耐容と判断した患者 												
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> その他の骨髄増殖性疾患と診断されている者； 二次性血小板血症の既知の原因を有する者； 3 ヶ月以内に本剤投与を受けたことがある者； 抗凝固療法を受けている者； ホスホジエステラーゼ III 阻害作用を有する薬剤を使用している者； 左室駆出率及び心電図評価に基づく臨床的に重要な心臓疾患を有する者； 中等度～重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 50 mL/分未満）又は中等度～重度の肝機能障害（正常域上限の 5 倍を超えるトランスアミナーゼ上昇）を有する者 												
試験方法	本剤 0.5 mg・1 日 2 回投与を少なくとも 1 週間継続後、血小板数を 60 万/ μ L 未満、望ましくは 15 万～40 万/ μ L の範囲に減少させ、そのレベルを維持するため、患者ごとに用量を調節しつつ投与を実施した。最大許容用量は 10 mg/日（1 回 2.5 mg まで）とし、増量は週単位で行い、0.5 mg/日を超えないこととした。本試験では、当該投与による本剤の有効性及び安全性を評価した。												
評価項目	<p><有効性></p> <p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> 血小板数反応（3 ヶ月以上投与後の連続する来院時に測定した血小板数が 4 週間以上にわたり 60 万/μL 未満）を示した患者の割合 <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> 血小板数 50%以上減少（3 ヶ月以上投与後の連続する来院時に測定した血小板数が 4 週間以上にわたってベースライン値から 50%以上減少）の患者の割合 血小板数正常化（3 ヶ月以上投与後の連続する来院時に測定した血小板数が 4 週間以上にわたり 40 万/μL 以下）を達成した患者の割合 ベースラインの血小板数ごとの、血小板数反応又は正常化に達した患者の割合 <p>その他の項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> 血小板数反応及び血小板数正常化までの各期間 血小板数反応及び血小板数 50%以上減少の各持続期間 など <p><安全性></p> <p>有害事象、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、心電図、心エコー像</p>												
結果	<p><有効性></p> <p>1. 血小板数の各基準を達成した患者の割合</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>基準</th> <th>達成した患者の割合</th> <th>% (95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血小板数反応^a（主要評価項目）</td> <td>53 例中 36 例</td> <td>67.9 (53.7, 80.1)</td> </tr> <tr> <td>血小板数 50%以上減少^b</td> <td>53 例中 27 例</td> <td>50.9 (36.8, 64.9)</td> </tr> <tr> <td>血小板数正常化^c</td> <td>53 例中 24 例</td> <td>45.3 (31.6, 59.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a：3 ヶ月以上投与後の血小板数が 4 週間以上にわたり、60 万/μL 未満 b：同、ベースライン値から 50%以上減少 c：同、40 万/μL 以下</p>	基準	達成した患者の割合	% (95%信頼区間)	血小板数反応 ^a （主要評価項目）	53 例中 36 例	67.9 (53.7, 80.1)	血小板数 50%以上減少 ^b	53 例中 27 例	50.9 (36.8, 64.9)	血小板数正常化 ^c	53 例中 24 例	45.3 (31.6, 59.6)
基準	達成した患者の割合	% (95%信頼区間)											
血小板数反応 ^a （主要評価項目）	53 例中 36 例	67.9 (53.7, 80.1)											
血小板数 50%以上減少 ^b	53 例中 27 例	50.9 (36.8, 64.9)											
血小板数正常化 ^c	53 例中 24 例	45.3 (31.6, 59.6)											

結果

2. ベースラインの血小板数ごとの反応達成患者及び正常化達成患者の割合

基準	ベースライン値	達成した患者の割合	% (95%信頼区間)
血小板数	60 万/μL 以上	47 例中 32 例	68.1 (52.9, 80.9)
反応 ^a	60 万/μL 未満	6 例中 4 例	66.7 (22.3, 95.7)
血小板数	60 万/μL 以上	47 例中 21 例	44.7 (30.2, 59.9)
正常化 ^b	60 万/μL 未満	6 例中 3 例	50.0 (11.8, 88.2)

a : 3 ヶ月以上投与後の血小板数が 4 週間以上にわたり、60 万/μL 未満

b : 同、40 万/μL 以下

3. 血小板数反応及び血小板数正常化までの期間 (Kaplan-Meier 推定)

基準	評価患者数	達成までの期間 [中央値 (95%信頼区間)]
血小板数反応 ^a	53 例	98.5 (92.0, 155.0) 日
血小板数正常化 ^b	53 例	274.0 (211.0, -) 日

a : 3 ヶ月以上投与後の血小板数が 4 週間以上にわたり、60 万/μL 未満

b : 同、40 万/μL 以下

4. 血小板数反応及び血小板数 50%以上減少の持続期間

基準	達成患者数	持続期間 [中央値 (範囲)、平均値±標準偏差]
血小板数反応 ^a	36 例	247.5 (29~281) 日、205.7±86.29 日
血小板数 50%以上減少 ^b	27 例	208.0 (29~281) 日、174.8±91.77 日

a : 3 ヶ月以上投与後の血小板数が 4 週間以上にわたり、60 万/μL 未満

b : 同、ベースライン値から 50%以上減少

5. 用量及び血小板数の推移

平均血小板数は、ベースライン (n=53) の 102.2 万/μL から、本剤投与開始 12 ヶ月時点 (n=41) の 49 万/μL まで減少した。平均血小板数の減少は、本剤投与開始後 1 週目から認められた。60 万/μL 未満への減少は本剤投与開始後 4 ヶ月目までに認められ、そのレベルは、2 mg 前後の平均 1 日用量で 12 ヶ月目まで維持された。

血小板数反応の基準を達成した患者 36 例のうち 27 例は 3 mg/日以下、20 例は 2 mg/日以下の用量で反応を示した。

<安全性>

1. 曝露状況

治験薬投与期間の中央値は 358.0 日 (範囲 : 13~367 日) であり、53 例のうち 42 例 (79.2%) が 12 ヶ月間の投与を完了した。総投与量の中央値は 0.535 g (範囲 : 0.02~2.01 g)、平均 1 日用量の中央値は 1.904 mg/日 (範囲 : 0.58~5.48 mg/日) であった。最終時点の 1 日用量は 0.5~7 mg/日 (5 mg/日以上が 2 例) であった。

2. 有害事象・臨床検査値・バイタルサイン・心電図等

次項に、本試験の継続試験 (SPD422-309) の結果と併せて示す。

2) 国内第Ⅲ相継続試験：SPD422-309（中間報告、データカットオフ日：2013年3月13日）²⁾
 本試験では、国内第Ⅲ相SPD422-308試験を完了した本態性血小板血症患者を対象とし、本剤長期投与時の有効性及び安全性を継続して検討中である。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量調節
対象	本態性血小板血症患者 41 例； 解析は、前試験の患者も含め、53 例（男性 23 例、女性 30 例）を対象とした。
主な選択基準	SPD422-308 試験を完了し、本試験への参加に同意した者
主な除外基準	治験医師により、本剤の投与継続が最善の利益にならないと判断された者
試験方法	SPD422-308 試験における最終用量を開始用量とし、本剤投与を継続した。前試験と同様、用量調節時の最大許容用量は 10 mg/日（1 回 2.5 mg まで）とし、増量は週単位で行い、0.5 mg/日を超えないこととした。本試験では、長期投与による本剤の有効性及び安全性を評価する。
評価項目	<有効性> 血小板数の推移 <安全性> 有害事象、臨床検査値、体重、バイタルサイン、心電図
結果	<p><有効性></p> <p>1. <u>用量及び血小板数の推移</u></p> <p style="text-align: center;">国内第Ⅲ相臨床試験・継続試験における血小板数の推移</p> <p>平均血小板数は、ベースライン（n=53）の 102.2 万/μL から、本試験開始後の投与 12 ヶ月時点（n=41）には既に 49 万/μL まで減少し、その際の平均 1 日アナグレリド用量は約 2mg であった。その後も投与を継続した患者では用量の大幅な変更なく当該レベルが維持され、投与開始後 24 ヶ月時点（n=17）では 48.7 万/μL であった。なお、各患者の最終評価時（n=53）の血小板数の平均値は 69.2 万/μL であった。</p> <p>2. <u>血小板数が 60 万/μL 未満を達成した患者の割合</u></p> <p>当該患者の割合は、本剤投与開始後 1 週間で 17.0%（9/53）、2 ヶ月時点で 50.0%（24/48）、12 ヶ月時点で 69.0%（29/42）、24 ヶ月時点で 88.2%（15/17）であった。</p> <p><安全性>（SPD422-308 試験の結果を含む）</p> <p>1. <u>曝露状況</u></p> <p>治験薬投与期間の中央値は 603.0 日（範囲：13～854 日）であった。総投与量の中央値は 0.954 g（範囲：0.02～3.65 g）、平均 1 日用量の中央値は 1.921 mg/日（同 0.81～5.71 mg/日）であった。</p> <p>2. <u>副作用</u></p> <p>副作用は 53 例中 49 例（92.5%）に認められた。主な副作用は、貧血（49.1%）、頭痛（43.4%）、動悸（34.0%）、下痢、末梢性浮腫（各 22.6%）であった。重度な副作用は、頭痛が 2 例（3.8%）、動悸、プリンツメタル狭心症、視力障害、悪心、嘔吐、浮腫、肺炎、脳梗塞が各 1 例（1.9%）に認められた。</p>

結果	<p>3. <u>血栓及び出血に関連する有害事象</u> 血栓及び出血に関連する有害事象（発現率2%以上）は、結膜出血が2例（3.8%）に2件、歯肉出血が8例（15.1%）に10件、鼻出血が6例（11.3%）に9件、皮下出血が4例（7.5%）に4件、脳梗塞が4例（7.5%）に4件認められた。</p> <p>4. <u>死亡・その他の重篤な副作用・投与中止に至った有害事象</u> 死亡例は認められなかった。死亡以外のその他の重篤な副作用は、細胞遺伝学的異常（末梢血液）、肺炎が各2例、動悸、プリントメタル狭心症、視力障害、メレナ、浮腫、意識変容状態、頭痛、間質性肺疾患、脳梗塞が各1例に発現した。投与中止に至った有害事象は10例（18.9%）に認められ、ほとんど（14/17件）が本剤と因果関係ありと判定された。2例以上に発現した事象は、頭痛（3例、5.7%）及び動悸（2例、3.8%）であった。</p> <p>5. <u>臨床検査値・バイタルサイン・心電図等</u> 臨床検査値（平均値）の変化として、ヘモグロビン値が低下し、白血球数が増加する傾向が認められた。また、アルカリホスファターゼ及びγ-グルタミルトランスフェラーゼの増加がみられた。基準値上限を超える増加は、他の肝酵素異常を伴うことなく単独で発現した。臨床検査値に関連した有害事象（発現率5%以上）としては、血中アルカリホスファターゼ増加（11.3%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（13.2%）のほか、貧血（52.8%）、鉄欠乏性貧血（9.4%）、好酸球増加症（7.5%）、肝機能異常（9.4%）、高尿酸血症（9.4%）が認められた。臨床検査値に関する重篤な有害事象は、白血球増加症と血尿が各1例に発現した。バイタルサインでは、脈拍の平均値に軽度の増加（74.0 bpm→81.6 bpm）が認められた。心電図検査では、臨床的に重要な異常が6例で報告された。このうち1例は心電図異常を5回示し、有害事象の上室性期外収縮が認められた。別の1例は心電図異常を2回示し、有害事象の上室性期外収縮及び心房細動を伴った。残る4例は心電図異常を1回示し、それぞれ有害事象として上室性頻脈、頻脈、心室性期外収縮、心電図QT延長を発現した。その他、2例で軽度のQT延長が認められた。心エコー像では臨床的に重要な異常が2例で各1件報告され、いずれも有害事象の心嚢液貯留を伴った。</p>
----	---

3) 海外第 IIIb 相試験：SPD422-403（中間報告、データカットオフ日：2013年2月22日）¹¹⁾
 本試験は、短期投与時及び長期投与時の本剤とヒドロキシカルバミドの安全性を、特に心血管系（心エコーにより評価）に関して比較することを主要目的とする。

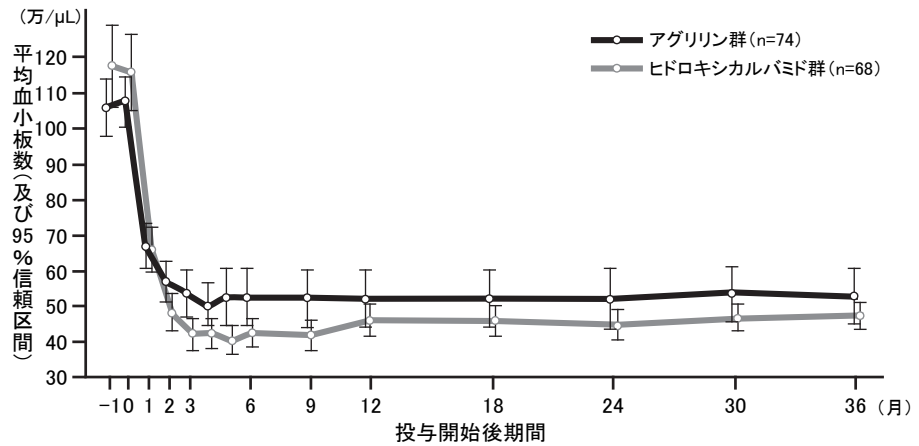
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、用量調節、並行群間比較																					
対象	前治療歴のない高リスクの本態性血小板血症患者 150 例																					
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> Pearson の診断基準に従って本態性血小板血症と診断され、下記のいずれか 1 つ以上に該当し、高リスクと判断された 18 歳以上の患者 <ul style="list-style-type: none"> 血小板数 100 万/μL 超 年齢 60 歳超 血栓出血性事象の既往歴あり 骨髄異形成症候群の細胞遺伝学的又は形態学的エビデンスがない者 反応性血小板増多症を生ずる原因因子がない者 																					
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 他の骨髄増殖性疾患の診断を受けた者； 原因が判明している二次性血小板増加症を有する者； 心疾患を有する又はその疑いのある者； 左室駆出率 55%未満の者； 血小板血症と関連のない、生命を脅かす悪性疾患又は悪性新生物の既往を有する者； 中等度～重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 50 mL/分未満）又は肝障害（正常域上限の 5 倍を超えるトランスアミナーゼ上昇）を有する者； 細胞減少療法による治療歴を有する者 																					
試験方法	登録された患者を本剤 0.5 mg・1 日 2 回投与又はヒドロキシカルバミド 500 mg・1 日 2 回投与に無作為に割り付け、血小板数を 60 万/ μ L 未満、望ましくは 15 万～40 万/ μ L の範囲に減少させ、そのレベルを維持するため、患者ごとに用量を調節しつつ投与を実施した。本剤の最大許容用量は 10 mg/日（1 回 2.5 mg まで）とし、増量は週単位で行い、0.5 mg/日を超えないこととした。投与期間は最長 3 年間とし、本剤とヒドロキシカルバミドの有効性及び安全性を比較・評価する。																					
評価項目	<p><有効性></p> <ul style="list-style-type: none"> 血小板数の推移 完全反応（CR：4 週間以上の間隔をあけて 2 回の来院時に血小板数が 40 万/μL 未満）又は部分反応（PR：4 週間以上の間隔をあけて 2 回の来院時に血小板数が 40 万～60 万/μL であり、ベースラインから 20 万/μL 以上の減少）を達成した患者の割合と各基準達成までの期間 血栓性イベント及び出血性イベントの発現率 <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、心電図 心エコー像（中央機関での盲検下レビューで左室駆出率 [LVEF] を算出） 																					
結果	<p><患者の内訳></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">患者数 (%)</th> </tr> <tr> <th>本剤群</th> <th>ヒドロキシカルバミド群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>無作為化</td> <td>76 (100%)</td> <td>74 (100%)</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象集団^a</td> <td>76 (100%)</td> <td>70 (94.6%)</td> </tr> <tr> <td>有効性解析対象集団^b</td> <td>74 (97.4%)</td> <td>68 (91.9%)</td> </tr> <tr> <td>投与 36 ヶ月完了</td> <td>30 (39.5%)</td> <td>27 (36.5%)</td> </tr> <tr> <td>投与中止</td> <td>31 (40.8%)</td> <td>30 (40.5%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a：投与を受けなかった患者を除外 b：投与を受けなかった患者と LVEF ベースライン値がない患者を除外</p> <p><患者背景> 本剤群及びヒドロキシカルバミド群の患者背景は、60 歳以上の割合（それぞれ 46.1%及び 45.7%）を含め、全体的に類似していた。ベースラインの平均血小板数は、本剤群が 107.7 万/μL、ヒドロキシカルバミド群が 115.9 万/μL であった。</p>			患者数 (%)		本剤群	ヒドロキシカルバミド群	無作為化	76 (100%)	74 (100%)	安全性解析対象集団 ^a	76 (100%)	70 (94.6%)	有効性解析対象集団 ^b	74 (97.4%)	68 (91.9%)	投与 36 ヶ月完了	30 (39.5%)	27 (36.5%)	投与中止	31 (40.8%)	30 (40.5%)
	患者数 (%)																					
	本剤群	ヒドロキシカルバミド群																				
無作為化	76 (100%)	74 (100%)																				
安全性解析対象集団 ^a	76 (100%)	70 (94.6%)																				
有効性解析対象集団 ^b	74 (97.4%)	68 (91.9%)																				
投与 36 ヶ月完了	30 (39.5%)	27 (36.5%)																				
投与中止	31 (40.8%)	30 (40.5%)																				

結果

<有効性>

1. 血小板数の推移

アグリリン群及びヒドロキシカルバミド群の血小板数の推移（海外 SPD422-403 試験）



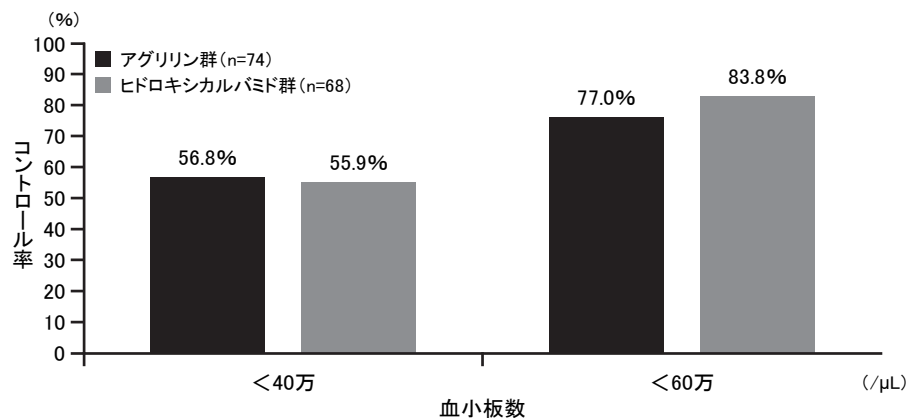
本剤群 (n=74) 及びヒドロキシカルバミド群 (n=68) のいずれにおいても、平均血小板数は投与開始から1ヵ月以内に減少し、2ヵ月で60万/μL未満に達した。投与開始後6ヵ月時点の平均血小板数 (LOCF法) は、本剤群で約50万/μL、ヒドロキシカルバミド群で約40万/μLまで減少し、その後は両群とも、概ね当該レベルが維持された。

2. 投与3ヵ月後及び6ヵ月後の血小板数のベースラインからの変化量

時点	血小板数のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)	
	本剤群	ヒドロキシカルバミド群
投与3ヵ月後	-59.49±33.660 [n=65]	-74.56±34.546 [n=62]
投与6ヵ月後	-66.07±28.250 [n=58]	-74.50±29.253 [n=57]

3. CR 又はPR 達成患者の割合

アグリリン群及びヒドロキシカルバミド群の血小板数40万/μL未満又は60万/μL未満へのコントロール率* (海外 SPD422-403 試験)



*: 4週間以上の間隔をあげた2回の来院時の血小板数

血小板数40万/μL未満へのコントロール率 (CR) は、本剤群では56.8%、ヒドロキシカルバミド群では55.9%であった。また、血小板数60万/μL未満へのコントロール率 (PR) は、本剤群では77.0%、ヒドロキシカルバミド群では83.8%であった。

結果	<安全性>	
	1. 曝露状況	
	本剤群 [n=76]	ヒドロキシカルバミド群 [n=70]
投与期間 (日)	623.5 (21~1181)	776.0 (9~1114)
平均1日用量 (mg/日)	1.49 (0.7~3.2)	1045.84 (517.7~2016.6)
中央値 (範囲)		
2. 副作用		
<p>副作用は本剤群で76例中34例(44.7%)、ヒドロキシカルバミド群で70例中30例(42.9%)に認められた。主な副作用は、本剤群では動悸21.1%、頭痛14.5%、胸痛3.9%であり、ヒドロキシカルバミド群では白血球減少症10.0%、貧血8.6%、好中球減少症7.1%、血小板減少症4.3%、アフタ性口内炎4.3%であった。重度な副作用は、本剤群5例(頭痛:2例、便秘、左室不全、突然死:各1例)、ヒドロキシカルバミド群2例(強皮症、好中球減少症:各1例)に発現した。</p>		
3. 死亡・その他の重篤な副作用・投与中止に至った有害事象		
<p>本剤群で3例が死亡した。死因は、虚血性脳卒中、肺塞栓症、及び突然死であった。ヒドロキシカルバミド群で死亡は認められていない。</p> <p>本剤群で認められた突然死は、本剤との因果関係が否定されなかった。当該患者(白人男性、30歳)は、本剤投与309日目にパーティーに参加して帰宅後に突然死亡した。主治医は要因としてマリファナ喫煙との関連(本剤との相互作用)を疑ったが、検死は実施されなかった。275日目の血小板数は正常(35.1万/μL)であり、本剤の用量は276日目から3mg/日に減量されていた。</p> <p>重篤な副作用は、本剤群では左室不全、突然死、及び外傷性血腫(各1例)、ヒドロキシカルバミド群では汎血球減少症及び強皮症(各1例)であった。</p> <p>投与中止に至った有害事象のうち、複数の患者で発現し、治験薬との因果関係が否定できない事象は、本剤群では頭痛及び動悸(各2例)、ヒドロキシカルバミド群では貧血(2例)であった。</p>		
4. 臨床検査値・バイタルサイン・心電図等		
<p>本剤群、ヒドロキシカルバミド群のいずれにおいても、36ヵ月間の投与によるヘモグロビン値及びヘマトクリット値の平均値の変化は、臨床的に重要ではないと判断された。投与36ヵ月後の赤血球数及び白血球数の変化は平均値として、本剤群ではそれぞれ-3.3万/μL及び-1,630/μL、ヒドロキシカルバミド群ではそれぞれ-14.9万/μL及び-5,090/μLであった。ヒドロキシカルバミド群では、好塩基球、好酸球、リンパ球、好中球、及び単球の減少がみられた。いずれの群でも、バイタルサイン及び体重の平均値に明らかな変化は認められなかった。</p> <p>心電図で臨床的に問題となる所見を示した患者は、本剤群1例(死亡前)、ヒドロキシカルバミド群1例(軽度の房室ブロック)であった。</p>		
5. 心エコー検査結果		
<p>本中間報告では、主要な解析は実施しなかった。両群とも、左室駆出率の経時的かつ顕著な低下は認められていない。</p>		

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験） 使用成績調査（全例調査）¹²⁾

承認条件に基づき、製造販売後の使用実態下で、投薬期間とその後の観察期間を併せた安全性・有効性を検討することを目的に使用成績調査（全例調査）を実施し、2015年5月31日までに本剤を投与開始された全症例を対象とした患者集団（安全性解析対象集団：648例、有効性解析対象集団：627例 [610例 (97.76%)] の患者が1日1.0mg以下で、135例 (21.63%) は0.5mg以下であったが475例 (76.12%) が1日1.0mgの用法・用量どおりに治療が開始された。規定の1日投与量を超えて治療が開始されたのは、1日1.5mg～3.0mgで開始した13例 (2.08%) 及び1日4.0mgで開始した1例 (0.16%) であった*)と、本患者集団を含む全登録症例の患者集団（全体集団、安全性解析対象集団：1241例、有効性解析対象集団：1208例 [1196例 (98.36%)] の患者が1日1.0mg以下、286例 (23.52%) は0.5mg以下であったが910例 (74.84%) が1日1.0mgの用法・用量どおりに治療が開始された。規定の1日投与量を超えて本剤による治療が開始されたのは、1日1.5mg～3.0mgで開始した19例 (1.56%) 及び1日4.0mgで開始した1例 (0.08%) であった*) の2種のデータセットについて解析を行った。調査結果の概要を以下に示す。

注意：本剤の承認された用法・用量は「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。」である。

医薬品リスク管理計画書に基づき実施した使用成績調査において収集された本剤の安全性及び有効性に関するデータが規制当局により評価され、全例調査の承認条件が解除された。当該調査では本剤の国内承認外の用法・用量にて使用された一部の症例データを含むが、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

*治験参加者や本剤発売前に海外などから本剤を個人輸入していた患者については、登録前から本剤を投与していたため開始時の1日投与量の集計から除外してある。

<安全性>

安全性については、解析対象症例648例中副作用は352例に680件報告され、副作用発現症例割合は54.32% (352/648例) であった。発現症例割合が高かった副作用は頭痛15.43% (100/648例)、動悸13.89% (90/648例)、貧血6.64% (43/648例)、下痢5.86% (38/648例) 及び末梢性浮腫3.55% (23/648例) であった。重篤な副作用は53例に63件報告され、発現症例割合は8.18% (53/648例) であった。最も多く報告された重篤な副作用は心不全が6件であり、次いで心房細動、脳梗塞、心電図QT延長及び腎機能障害が各3件であった。副作用による死亡は3例（心不全、脳梗塞及び脳血管狭窄が各1件）であった。なお、全体集団での安全性解析対象症例1241例での副作用発現症例割合は50.60% (628/1241例) であった。また、本調査の重点調査項目（心臓障害、QT/QTc延長、血栓出血性事象、間質性肺疾患）及び安全性検討事項である血液毒性の発現状況及び初発発現時期は以下のとおりであった。

重点調査項目等の副作用発現状況及び初発副作用発現時期

重点調査項目等	副作用発現状況 例数 (%) 対象症例数：648 例		初発副作用発現までの日数 中央値 [例数] (最小～最大) 対象症例数：648 例
	全体	重篤例	
心臓障害*1	122 (18.83)	19 (2.93)	55 [122 例] (1～647)
QT/QTc 延長*2	3 (0.46)	3 (0.46)	160 [3 例] (78～260)
血液毒性*3	53 (8.18)	4 (0.62)	113 [53 例] (13～384)
間質性肺疾患*4	2 (0.31)	2 (0.31)	110.5 [2 例] (63～158)
血栓出血性事象*5	17 (2.62)	10 (1.54)	100 [17 例] (26～529)

- *1 頻脈性不整脈（上室性および心室性頻脈性不整脈を含む）(SMQ) 狭域+広域
不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状 (SMQ) 狭域+広域
心筋症 (SMQ) 狭域
心不全 (SMQ) 狭域
HLGT：冠動脈障害
PT：プリンツメタル狭心症、不整脈、心筋虚血の心電図所見、胸痛、胸部不快感
- *2 トルサード ド ポアント/QT 延長 (SMQ) 狭域
- *3 造血障害による赤血球減少症 (SMQ) 狭域+広域
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
造血障害による2種以上の血球減少症 (SMQ) 狭域
- *4 間質性肺疾患 (SMQ) 狭域+広域
- *5 塞栓および血栓 (SMQ) 狭域
出血 (SMQ) 狭域
- SMQ：Standard MedDRA Queries (MedDRA 標準検索式)

<有効性>

有効性については、主要有効性評価項目である、投与開始後3ヵ月以降に血小板数が60万/μL未満に減少した患者の割合は64.68% (282/436例*1)、さらに副次的有効性評価項目である、投与開始後3ヵ月以降に血小板数が40万/μL未満に減少した患者の割合は32.96% (175/531例*2)、観察期間中の血小板数がベースライン時と比較して50%以下に減少した患者の割合は40.22% (251/624例*3)であった。また、本剤投与開始時からの血小板数の推移は以下のとおりであった。

血小板数の推移

	ベースライン	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月
n	624	112	200	377	88	235
平均値	95.51	81.99	69.70	61.98	62.30	59.89
標準偏差	44.60	42.75	43.92	30.53	33.56	28.33
95%信頼区間 (下限値)	92.00	73.99	63.58	58.89	55.19	56.25
95%信頼区間 (上限値)	99.01	90.00	75.83	65.07	69.41	63.54

単位：10⁴/μL

なお、全体集団での有効性解析対象集団における主要有効性評価項目及び副次的有効性評価項目の結果は、投与開始後 3 ヶ月以降に血小板数が 60 万/ μ L 未満に減少した患者の割合は 61.02% (537/880 例*¹)、投与開始後 3 ヶ月以降に血小板数が 40 万/ μ L 未満に減少した患者の割合は 28.97% (301/1039 例*²)、観察期間中の血小板数がベースライン時と比較して 50%以下に減少した患者の割合は 38.90% (468/1203 例*³) であった。

*1：各有効性解析対象症例数のうち、ベースライン時の血小板数が既に 60 万/ μ L 未満であった例（評価不能例を含む）を除外した例数。

*2：各有効性解析対象症例数のうち、ベースライン時の血小板数が既に 40 万/ μ L 未満であった例（評価不能例を含む）を除外した例数。

*3：各有効性解析対象症例数のうち、評価不能例を除外した例数。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

使用成績調査を実施した。

上記 1) に概要を記載した。

VI. 薬効薬理に関する項目

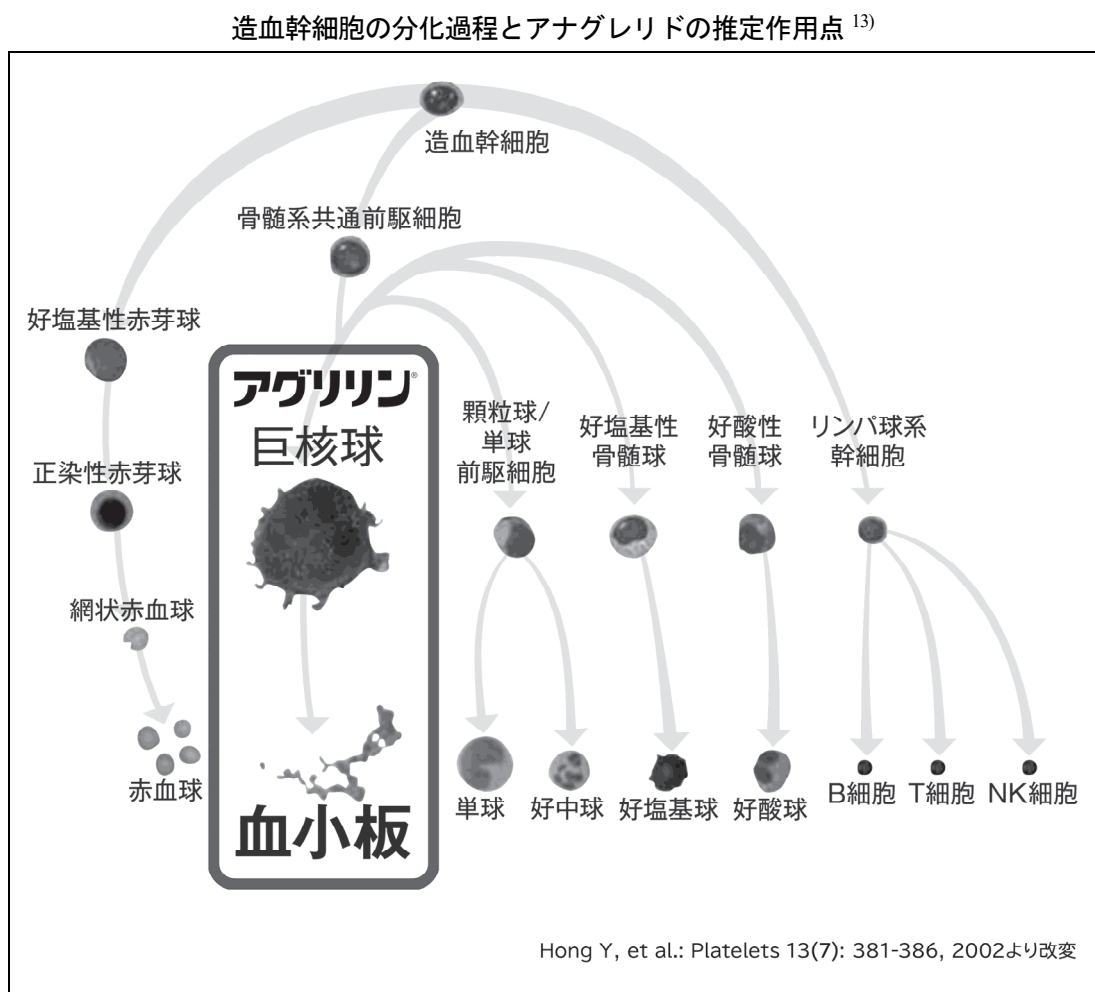
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

造血幹細胞から巨核球形成及び血小板産生に至る一連の分化過程、並びにアナグレリドの推定作用点を下図に示す。



アナグレリドの明確な薬理的標的は不明である。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。アナグレリドとその活性代謝物3-ヒドロキシアナグレリドはサイクリックAMPホスホジエステラーゼIII (PDE III) 阻害活性を有するが、血小板減少作用とは関連しない。

以前、アナグレリドの血小板減少作用はトロンボポエチン (TPO) /c-mpl 受容体が介在する経路を介するものと考えられていたが、最近のデータから、アナグレリドは、重要な転写因子 GATA-1 及び FOG-1 の発現を抑制することが示されている。これらの転写因子は造血前駆細胞から分化及び成熟の後期に至るまでの巨核球形成の全段階で必要とされる。アナグレリド

ドは、早期の TPO/c-mpl を介するシグナル伝達イベント (JAK2、STAT3、ERK1/2 又は AKT 経路の活性化など) を変化させることなく、PDE III 阻害に依存しない機序により、GATA-1 及び FOG-1 の発現をダウンレギュレートした¹⁴⁾。アナグレリドは、エリスロポエチン刺激性の赤血球生成又は白血球生成を阻害しない。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

アナグレリドは、巨核球形成及び血小板産生に対して種特異的な抑制作用を示した。げっ歯類、ウサギ、イヌ及びサルを用いた非臨床試験では、血小板数に対して作用を示さなかったか、軽微かつ一貫性のない作用を示したにすぎず、ヒト治療用量よりはるかに高い投与量でのみ作用が認められた。これに対し、ヒト造血前駆細胞を用いた複数の *in vitro* 非臨床試験では、アナグレリド及びその活性代謝物 3-ヒドロキシアナグレリドが、巨核球形成及び巨核球成熟を強力かつ選択的に阻害することが示されている。

1) 血小板減少作用 (ラット、イヌ)^{15,16)}

ラット及びイヌにおける毒性試験で、血小板数減少が認められた。ラットの 1 ヶ月間経口投与毒性試験では 50 mg/kg/日以上以上の群、イヌの 1 ヶ月間経口投与毒性試験では 300 mg/kg/日の群で、投与 4 週目に雌雄いずれにおいても統計学的に有意な血小板数減少が確認された。

ラット及びイヌにおけるアナグレリド反復投与時の血小板数

ラット (1 ヶ月間投与)			イヌ (1 ヶ月間投与)		
投与量 ^a (mg/kg/日)	平均血小板数 (× 10 ⁹ /L)		投与量 (mg/kg/日)	平均血小板数 (× 10 ⁹ /L)	
	雄 (n=10)	雌 (n=10)		雄 (n=3)	雌 (n=3)
0	1108	1113	0	302	329
5	1125	1125	1	298	355
50	980*	941*	10	298	237
120	903**	1008*	100	280	260
360	988**	970*	300	235*	204*

a: 塩 (アナグレリド塩酸塩一水和物) 相当量

* p<0.05, ** p<0.01

2) 巨核球の形成・成熟に及ぼす影響 (主に *in vitro*)^{14, 17, 18, 19)}

① ヒト末梢血巨核球前駆細胞を用いた検討¹⁷⁾

ヒト単核球由来の巨核球前駆細胞の液体浮遊培養において、アナグレリドは治療濃度 (5~50 ng/mL) で、巨核球コロニー形成能をもつ前駆細胞の増殖に影響を及ぼすことが示された。治療濃度のアナグレリドは、主として巨核球形成・成熟の有糸分裂後の段階で作用し、巨核球の大きさ及び倍数化を抑制することにより、血小板数を減少させると考えられた。

② ヒト骨髄細胞を用いた検討¹⁸⁾

アナグレリドの作用として、(1) 血小板の生存時間を短縮する、(2) 巨核球へ方向づけられた前駆細胞 (CFU-MK) の増殖を阻害する、(3) 巨核球の成熟を阻害する、との仮説を検討した。アナグレリドを投与した患者では、¹¹¹In-トロポロン標識血小板の生存時間に明らかな

変化は認められず、血小板の生存時間に対するアナグレリドの作用は除外された。健康成人の骨髓由来単核細胞の液体培養で、巨核球特異的な膜蛋白である GPIIb/IIIa (インテグリン $\alpha\text{IIb}\beta_3$ 又は CD41/CD61) を発現した細胞を分析することによって巨核球形成を定量したとき、アナグレリド (約 0.01~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 存在下では濃度依存的に GPIIb/IIIa 発現が低下し、巨核球の数とサイズのいずれも低下・縮小することが明らかとなった (ED_{50} 値は 0.09 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。また、GPIIb/IIIa を免疫化学的に染色した巨核球の画像解析を実施した結果、アナグレリドによって同細胞の成熟特性が大きく変化し、細胞サイズ及び不整な形状を有する細胞の割合のいずれも減少することが示された。これらの作用に必要なアナグレリド濃度はヒト血漿中濃度と比べてやや高かったことや、アナグレリド投与を受けた患者では巨核球のサイズは縮小するが、患者生検標本の細胞充実度 (細胞分化及び増殖の割合) に対してアナグレリドは顕著に影響しなかったことから、ヒトでアナグレリドが CFU-MK 増殖に作用すると結論づけることはできなかった。以上のような *in vitro* 及び *in vivo* の巨核球サイズに対するアナグレリドの作用から、アナグレリドは主に巨核球の成熟に作用することによって血小板数を減少させると考えられた。

③ ヒト臍帯血由来 CD34 陽性造血前駆細胞を用いた検討¹⁹⁾

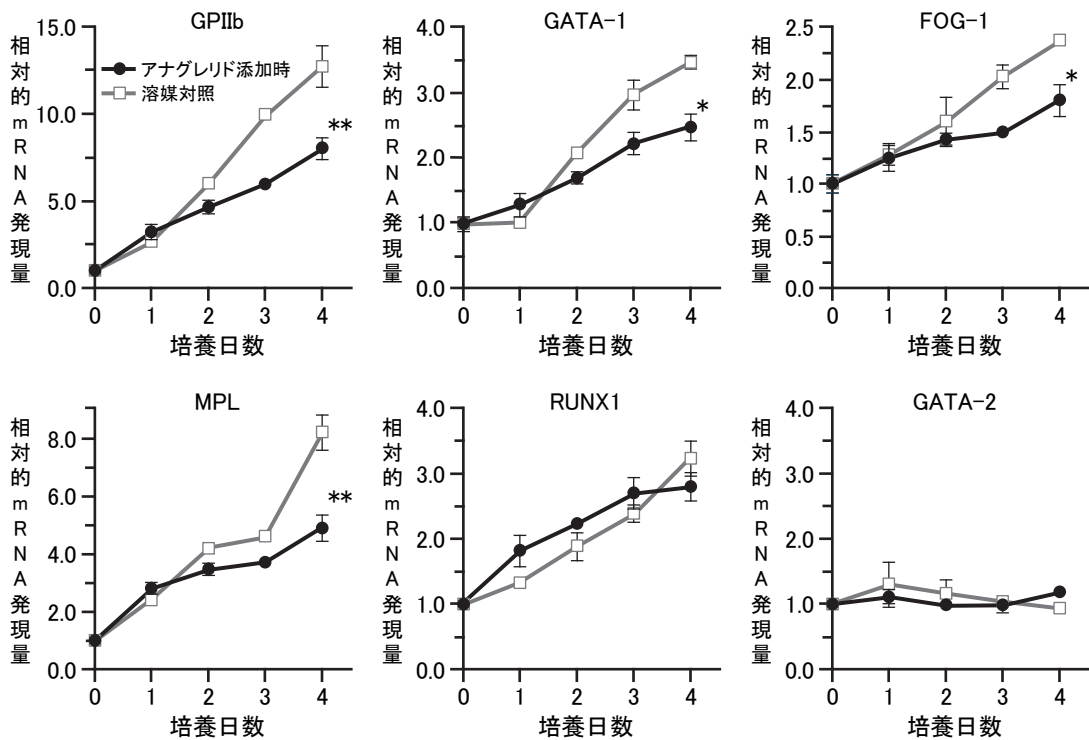
ヒト臍帯血由来 CD34 陽性造血前駆細胞の増殖及び遊走に対するアナグレリド及びその主要代謝物 (3-ヒドロキシアナグレリド及び RL603) の作用を比較検討した。トロンボポエチン (TPO) 刺激による CD34 陽性細胞の初期の増殖、エリスロポエチン又は顆粒球コロニー刺激因子の刺激による赤血球系及び骨髓性単球系の分化に、アナグレリド、3-ヒドロキシアナグレリド、及び RL603 は影響を及ぼさなかった。これに対し、アナグレリド及び 3-ヒドロキシアナグレリドは、TPO 刺激による CD34 陽性単核球上の CD61 発現及び巨核球形成を強力に阻害した。 IC_{50} (平均値±標準誤差) はそれぞれ 26 ± 4 及び 44 ± 6 nM で、RL603 は明確な作用を示さなかった。アナグレリド及び代謝物は、ストロマ細胞由来因子 1α 指向性の巨核球遊走反応に影響しなかった。アナグレリド及び 3-ヒドロキシアナグレリドは PDE III 阻害作用を有するが、作用強度が様々な他の PDE III 阻害剤では巨核球形成に対する作用は極めて弱いことが示され、PDE III 阻害作用はアナグレリド又は 3-ヒドロキシアナグレリドによる血小板産生阻害の機序ではないことが示された。以上の結果から、アナグレリド及び 3-ヒドロキシアナグレリドは、PDE III 阻害に非依存的な機序で、巨核球の分化過程に特異的に関与する細胞イベントを標的とすると考えられた。

3) トロンボポエチン誘導性転写因子 GATA-1 及び FOG-1 の発現抑制 (*in vitro*)¹⁴⁾

ヒト TPO レセプター (TPO/MPL) を発現する UT7-mpl 細胞又はヒト臍帯血由来 CD34 陽性細胞を用い、TPO/MPL シグナル伝達経路や、巨核球の形成・成熟に関連する因子の発現に及ぼすアナグレリドの影響を検討した。アナグレリド (1 μM) は、TPO 刺激した UT7-mpl 細胞における JAK2、STAT3、ERK1/2、及び AKT のリン酸化の増加に有意な影響を与えず、MPL を介した主要なシグナル伝達経路の活性化を阻害しないことが示された。一方、アナグレリド (0.3 μM) は、TPO 刺激した CD34 陽性造血前駆細胞における MPL 及び巨核球分化マーカー GPIIb の mRNA 発現量、さらには両因子の発現を制御する 2 つの転写因子 GATA-1 及び FOG-1 の mRNA 発現量の時間依存的な増加を有意に抑制した (次頁)。巨核球形成に関

わる他の転写因子 RUNX1 及び GATA-2 の発現には明らかな影響が認められず（下図）、アナグレリド作用の特異性が示唆された。アナグレリドは、GATA-1 に制御される FLI-1（巨核球の初期成熟に必要な転写因子）及び p45 NF-E2（巨核球の最終成熟及び巨核球胞体突起形成に必須な転写因子）の mRNA 発現量の増加も抑制した。なお、アナグレリドは、エリスロポエチンで刺激した CD34 陽性造血前駆細胞でも増加するこれら因子の mRNA 発現量は減少させなかった。また、アナグレリドと同等の PDE III 阻害活性を有するシロスタミドは、PDE III 阻害の IC₅₀ の約 10 倍の濃度（0.3 μM）でも、GPIIb、GATA-1、及び FOG-1 の mRNA 発現に有意な影響を示さなかった。以上の結果から、アナグレリドは、PDE III 阻害には依存しない機序で、巨核球形成の初期から最終段階まで重要な役割を果たす GATA-1 及び FOG-1 並びに関連因子の発現を抑制することによって血小板減少作用を示すものと考えられた。

巨核球関連因子の発現に及ぼすアナグレリドの影響



平均値±標準偏差；* p<0.05、** p<0.01（two-way ANOVA）

方法：トロンボポエチン存在下、アナグレリド添加（0.3 μM）又は非添加（溶媒添加）の条件下でヒト臍帯血由来 CD34 陽性造血前駆細胞を培養し、各時点における遺伝子（mRNA）発現量を定量的 PCR にて測定した（3 回実施）。発現量は、培養開始時に対する相対量として示した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

<日本人の健康成人> (AGR-I-01-J) ⁷⁾

日本人の健康成人男性に本剤 0.5～2 mg を空腹時に単回経口投与したとき、アナグレリドの最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) の平均値は 1.0～1.3 時間であった。消失半減期 ($t_{1/2}$) は短く、平均値が 1.1～1.4 時間であった。当該投与量の範囲で、アナグレリドの曝露量 (C_{max} [最高血漿中濃度]、 $AUC_{0-\infty}$ [投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積]) には用量比例性が認められた。

代謝物 RL603 の t_{max} (平均値) は 1.9～3.0 時間、 $t_{1/2}$ (平均値) は 5.9～6.1 時間であった。当該投与量の範囲で RL603 の曝露量 (C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$) は、用量比例性を上回る増加を示した。

(本試験は、代謝物 3-ヒドロキシアナグレリドが同定される前に実施された。)

日本人の健康成人に本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	例数	測定物質	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
0.5 mg	8	アナグレリド	2.4±1.5	5.7±2.6	1.3±0.7	1.1±0.2
		RL603	3.1±1.4	25.2±14.1	1.9±0.9	6.0±1.9
1 mg	6	アナグレリド	4.9±2.4	12.8±5.4	1.3±0.6	1.4±0.5
		RL603	8.6±1.2	73.3±13.8	3.0±1.1	5.9±1.0
2 mg	6	アナグレリド	10.5±2.6	26.7±4.3	1.0±0.5	1.1±0.3
		RL603	29.4±10.3	198.5±50.8	2.7±1.2	6.1±1.5

平均値±標準偏差

注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはアナグレリドとして1回0.5 mg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0.5 mg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2.5 mgかつ1日用量として10 mgを超えないこと。」である。

<外国人の健康成人> (SPD422-103、SPD422-104、SPD422-107の併合解析) ²⁰⁾

外国人の健康成人男女に本剤 1 mg を空腹時に単回経口投与したとき、アナグレリドの t_{max} (平均値) は 1.3 時間であった。アナグレリドは速やかに消失し、 $t_{1/2}$ (平均値) は 1.5 時間であった。

活性代謝物 3-ヒドロキシアナグレリドの t_{max} (平均値) は 1.3 時間、 $t_{1/2}$ (平均値) は 2.5 時間であった。3-ヒドロキシアナグレリドの $AUC_{0-\infty}$ はアナグレリドの $AUC_{0-\infty}$ を約 60% 上回った。アナグレリドと 3-ヒドロキシアナグレリドの C_{max} は同程度であった。

不活性代謝物 RL603 は、アナグレリド及び 3-ヒドロキシアナグレリドと比較して t_{max} が遅く、より長い $t_{1/2}$ を示した。

外国人の健康成人に本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（併合解析）

投与量	例数	測定物質	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
1 mg	38	アナグレリド	5.0±3.7	11.1±4.2	1.3±0.7	1.5±0.8
		3-ヒドロキシ アナグレリド	5.5±3.1	18.0±6.4	1.3±0.7	2.5±0.7
		RL603	1.4±0.5	16.0±5.2	2.5±1.5	7.8±2.4

平均値±標準偏差

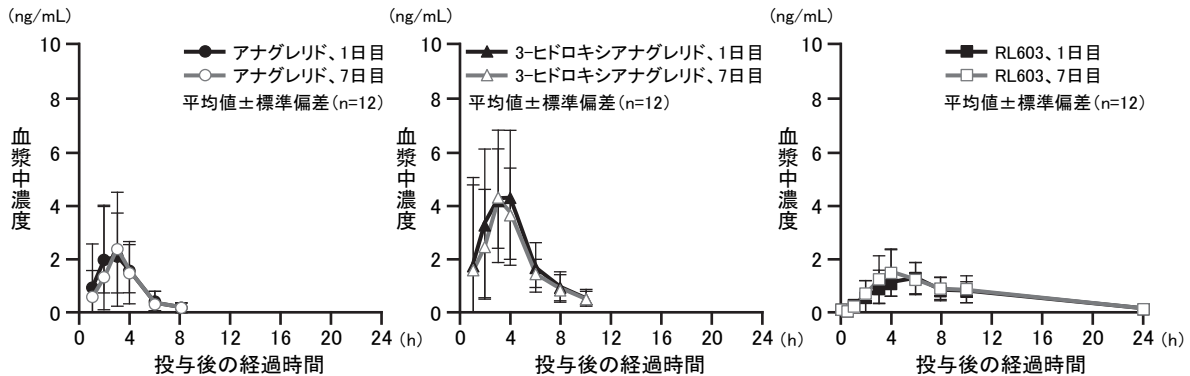
注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはアナグレリドとして1回0.5 mgを1日2回経口投与より開始する。なお、患者の状態により適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として0.5 mgずつ行い、1日4回を超えない範囲で分割して経口投与すること。ただし、1回用量として2.5 mgかつ1日用量として10 mgを超えないこと。」である。

2) 反復投与

<日本人の本態性血小板血症患者> (KRN654/06-A03)⁸⁾

日本人の本態性血小板血症患者（男女）に本剤0.5 mgを1日1回7日間反復経口投与したとき、アナグレリド、3-ヒドロキシアナグレリド、RL603のいずれについても、それぞれ1日目と7日目の血漿中濃度推移はほぼ同様であった。また、それぞれ1日目と7日目の曝露量（C_{max}、AUC_{0-t} [投与後0時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積]）は同程度であり、反復投与による蓄積は認められなかった。

日本人患者に本剤0.5 mgを単回及び反復経口投与したときの
アナグレリド及び代謝物の血漿中濃度



日本人患者に本剤0.5 mgを単回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

測定物質	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-t} (ng·h/mL)		t _{max} (h)		t _{1/2} (h)	
	1日目	7日目	1日目	7日目	1日目	7日目	1日目	7日目
アナグレリド	3.0±1.9	2.8±1.9	8.9±4.5	7.6±4.1	2.6±1.1	2.9±1.3	2.1±1.5	1.7±0.4
3-ヒドロキシ アナグレリド	5.6±2.8	5.4±2.6	21.5±9.4	19.1±6.5	2.9±1.1	3.1±1.4	3.1±1.6	3.1±1.1
RL603	1.5±0.6	1.7±0.8	13.0±7.3	15.9±9.1	4.8±1.8	3.8±1.3	6.5±1.7*	6.5±1.1

平均値±標準偏差 (n=12、*n=11)

注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはアナグレリドとして1回0.5 mg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0.5 mg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2.5 mgかつ1日用量として10 mgを超えないこと。」である。

<外国人の本態性血小板血症患者> (SPD422-202 と SPD422-203 の併合解析) ²⁾

本剤の反復経口投与を既に受けていた外国人の本態性血小板血症患者 (小児 [7~11 歳]、青年 [12~17 歳]、成人 [18~64 歳]、及び高齢者 [65 歳以上] の男女) に、薬物動態評価を目的として本剤を通常用量で 1 日 2 回経口投与したときの、1 日用量で標準化後 (1 mg/日投与相当) の薬物動態パラメータを表に示す。

アナグレリド曝露量 (C_{max} 、 AUC_{τ} [投与後 0 時間から次回投与までの血漿中濃度-時間曲線下面積]) は、小児及び青年及び高齢者で成人を上回る傾向にあった。また、3-ヒドロキシアナグレリド曝露量 (C_{max} 、 AUC_{τ}) は、小児で成人及び高齢者を上回る傾向が認められた。

外国人患者に本剤を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ
(1 mg/日投与相当、併合解析)

測定物質	C_{max} (ng/mL)				AUC_{τ} (ng·h/mL)			
	小児 (n=7)	青年 (n=10)	成人 (n=17)	高齢者 (n=24)	小児 (n=7)	青年 (n=10)	成人 (n=17)	高齢者 (n=24)
アナグレリド	5.0±1.5	4.0±1.5	3.8±2.6	5.0±2.7	16.0±6.3	16.6±6.1	10.5±10.9	15.7±12.0
3-ヒドロキシ アナグレリド	13.8±4.2	9.3±2.4	8.1±3.6	7.0±3.8	53.0±19.4	54.0±21.1	31.1±10.4	34.3±27.9

平均値±標準偏差

3) 肝機能障害者 (SPD422-104 ; 外国人データ) ⁶⁾

外国人の中等度肝機能障害者 (Child Pugh 分類 B) 及び健康成人に本剤 1 mg を単回経口投与したとき、中等度肝機能障害者では健康成人と比較して、アナグレリドの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比はそれぞれ 2.60 倍 (90%信頼区間 [CI] : 1.38, 4.87) 及び 6.06 倍 (90% CI : 3.16, 11.6) であり、3-ヒドロキシアナグレリドの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比はそれぞれ 0.75 倍 (90% CI : 0.550, 1.02) 及び 1.77 倍 (90% CI : 1.29, 2.43) であった。また、アナグレリド、3-ヒドロキシアナグレリドの $t_{1/2}$ の幾何平均比はそれぞれ、中等度肝機能障害者では 1.97 倍 (90% CI : 1.22, 3.19)、2.03 倍 (90% CI : 1.44, 2.87) であった。

外国人の中等度肝機能障害者及び健康成人に本剤 1 mg を単回経口投与したときの
薬物動態パラメータ

測定物質	被験者	C_{max} ^a (ng/mL)	幾何 平均比	$AUC_{0-\infty}$ ^{a, b} (ng·h/mL)	幾何 平均比	t_{max} ^c (h)	$t_{1/2}$ ^{b, c} (h)	幾何 平均比
アナグレリド	肝機能 障害者 (n=10)	13.2±8.12 [10.7]	2.60	83.8±67.0 [57.5]	6.06	2.00 (0.50~2.00)	3.30 (1.40~10.1) [3.28]	1.97
	健康成人 (n=10)	6.09±6.59 [4.13]		10.8±6.03 [9.49]		1.00 (1.00~3.00)	1.53 (1.00~5.20) [1.67]	
3-ヒドロキシ アナグレリド	肝機能 障害者 (n=10)	4.52±1.85 [4.18]	0.75	34.6±13.7 [32.4]	1.77	2.00 (1.00~3.00)	4.31 (2.90~12.6) [5.20]	2.03
	健康成人 (n=10)	5.94±2.35 [5.58]		19.5±8.18 [18.2]		1.00 (0.50~3.00)	2.34 (1.70~5.40) [2.56]	

a : 平均値±標準偏差 ; 角括弧内は幾何平均値

b : n=9

c : 中央値 (範囲) ; 角括弧内は幾何平均値

注意 : 本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはアナグレリドとして 1 回 0.5 mg 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 0.5 mg 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 2.5 mg かつ 1 日用量として 10 mg を超えないこと。」である。

4) 腎機能障害者 (SPD422-103 ; 外国人データ) ²²⁾

外国人の重度腎機能障害者 (クレアチニンクリアランスが 30 mL/分未満) 及び健康成人 (クレアチニンクリアランスが 80 mL/分超) に本剤 1 mg を単回経口投与したとき、重度腎機能障害者と健康成人では、アナグレリドの C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、及び $t_{1/2}$ に明らかな差は認められなかった。重度腎機能障害者では健康成人と比較して、3-ヒドロキシアナグレリドの $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ の幾何平均比はそれぞれ 1.57 倍 (90% CI: 1.22, 2.03) 及び 2.45 倍 (90% CI: 1.86, 3.22) であったが、 C_{max} は同程度であった。

外国人の重度腎機能障害者及び健康成人に本剤 1 mg を単回経口投与したときの
薬物動態パラメータ

測定物質	被験者	C_{max} ^a (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ ^{a,b} (ng·h/mL)	t_{max} ^c (h)	$t_{1/2}$ ^{b,c} (h)
アナグレリド	腎機能障害者 (n=10)	6.56±3.73 [5.65]	12.6±6.00 [11.3]	1.00 (0.50~2.00)	1.19 (1.09~1.76) [1.28]
	健康成人 (n=10)	4.88±2.15 [4.56]	11.3±3.73 [10.8]	1.00 (0.50~2.00)	1.30 (1.15~1.78) [1.34]
3-ヒドロキシ アナグレリド	腎機能障害者 (n=10)	6.68±2.28 [6.38]	32.3±9.83 [31.1]	2.00 (0.50~2.00)	6.08 (3.13~11.7) [6.18]
	健康成人 (n=10)	6.53±4.77 [5.63]	20.5±6.14 [19.7]	2.00 (0.50~3.00)	2.65 (1.73~3.97) [2.52]

a: 平均値±標準偏差; 角括弧内は幾何平均値

b: アナグレリド: 腎機能障害者 n=8、健康成人 n=9、3-ヒドロキシアナグレリド: 腎機能障害者 n=7

c: 中央値 (範囲); 角括弧内は幾何平均値

注意: 本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはアナグレリドとして 1 回 0.5 mg 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 0.5 mg 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 2.5 mg かつ 1 日用量として 10 mg を超えないこと。」である。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (AGR-I-01-J、SPD422-109) ^{7,23)}

日本人の健康成人男性に本剤 0.5 mg を空腹時又は標準食摂取後に単回経口投与したとき、また、外国人の健康成人に本剤 1 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、いずれの場合も食後のアナグレリドの吸収は遅延し、 C_{max} は低下したが、 $t_{1/2}$ (平均値) に影響は認められなかった。食後投与時、日本人健康成人ではアナグレリドの $AUC_{0-\infty}$ が 20% 減少したのに対し、外国人健康成人では 20% 増加したが、両試験の食事内容や被験者数の違いが関連すると考えられ、臨床的に問題ではないと判断された。

外国人健康成人では、3-ヒドロキシアナグレリドに対しても同様の食事の影響が確認された。(日本人における試験は、3-ヒドロキシアナグレリドが同定される前に実施された。)

日本人及び外国人の健康成人に本剤を空腹時又は食後に単回経口投与したときの

アナグレリドに関する薬物動態パラメータ

対象	投与	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
日本人	空腹時、0.5 mg (n=8)	2.4	5.7	1.25	1.1
	食後、0.5 mg (n=8)	1.3	4.6	2.88	1.1
外国人	空腹時、1 mg (n=35)	5.1	13.1	1.50	1.7
	食後、1 mg (n=34)	4.4	15.9	4.00	1.8

平均値：ただし、外国人における t_{max} のみ中央値

注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはアナグレリドとして1回0.5 mg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0.5 mg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2.5 mgかつ1日用量として10 mgを超えないこと。」である。

2) 併用薬の影響

<アスピリン> (SPD422-107、SPD422-110；外国人データ)^{24,25)}

外国人の健康男性（19～29歳、18例）に本剤1 mg、アスピリン900 mg、又は本剤1 mg＋アスピリン900 mgを単回経口投与した3期クロスオーバー試験で、臨床的に重要な両剤の薬物動態学的相互作用は認められなかった。

また、外国人の健康成人男女（22～73歳、32例）に本剤1 mg/日（0.5 mg×2回）、プラセボ（プラセボカプセル×2回）、本剤1 mg/日（0.5 mg×2回）＋アスピリン75 mg/日、又はプラセボ（プラセボカプセル×2回）＋アスピリン75 mg/日をそれぞれ4日間経口投与した4期クロスオーバー試験の結果、アスピリンの併用投与は、アナグレリド及び3-ヒドロキシアナグレリドの薬物動態プロファイルに影響を与えないことが示された。

<ワルファリン> (SPD422-IV-101；外国人データ)²⁶⁾

外国人の健康男性（19～36歳、18例）に本剤1 mg、ワルファリン10 mg、又は本剤1 mg＋ワルファリン10 mgを単回経口投与した3期クロスオーバー試験で、臨床的に重要な両剤の薬物動態学的相互作用は認められなかった。

<ジゴキシン> (SPD422-IV-102；外国人データ)²⁷⁾

外国人の健康男性（19～31歳、15例）に本剤1 mg、ジゴキシン0.5 mg、又は本剤1 mg＋ジゴキシン0.5 mgを単回経口投与した3期クロスオーバー試験で、臨床的に重要な両剤の薬物動態学的相互作用は認められなかった。

注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはアナグレリドとして1回0.5 mg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0.5 mg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2.5 mgかつ1日用量として10 mgを超えないこと。」である。

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ²⁸⁾

(1) 解析方法

外国人の健康男性（18～35歳、5例）に¹⁴C-アナグレリド1 mgをカプセル剤として空腹時に単回経口投与したときの血漿中濃度データに、血管外一次吸収過程を含む2-コンパートメントオープンモデルを適用した。各パラメータ値の平均値±標準偏差を求めた。

注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはアナグレリドとして1回0.5 mg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0.5 mg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2.5 mgかつ1日用量として10 mgを超えないこと。」である。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

0.05±0.02 h⁻¹

(5) クリアランス

9±2 L/h

(6) 分布容積

総分布容積 (V_{dss}) : 835±179 L

中央コンパートメント分布容積 (V_c) : 188±51 L

末梢コンパートメント分布容積 (V_p) : 647±164 L

(7) 血漿蛋白結合率²⁹⁾

別途、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (V00851-SPD422-IIIIG) で検討した。

アナグレリド (1、10、50 ng/mL) 及び3-ヒドロキシアナグレリド (5、50、100 ng/mL) のヒト血漿中蛋白結合率を平衡透析法で測定した結果、アナグレリド及び3-ヒドロキシアナグレリドの当該結合率は同程度であり、非結合画分の割合はいずれも約10% (結合率は約90%) であった。両化合物とも、試験した濃度範囲ではヒト血漿蛋白結合率に濃度依存的な変化は認められなかった。

3. 吸収（外国人データ）²⁸⁾

外国人の健康男性（18～35歳、5例）に¹⁴C-アナグレリド1 mgをカプセル剤として空腹時に単回経口投与したときの放射能の尿中排泄率から、投与量の少なくとも70～75%は体内に吸収されたことが示された。

注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはアナグレリドとして1回0.5 mg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0.5 mg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2.5 mgかつ1日用量として10 mgを超えないこと。」である。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>³⁰⁾

雄ラットに¹⁴C-アナグレリドを5 mg/kgの用量（塩基相当量）で単回経口投与したとき、2時間後の放射能濃度（アナグレリド遊離塩基相当）の平均値は、血漿で4349 ng/mL、脳で518 ng/gであった。いずれも投与21時間後までに、2時間後の10%未満に低下した。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>³¹⁾

妊娠17日目の雌ラットに¹⁴C-アナグレリドを3 mg/kgの用量（塩相当量）で単回経口投与したとき、検討したすべての胎児組織で定量可能な放射能が検出され、アナグレリド関連物質が胎盤バリアを通過することが示された。胎児組織における分布パターンは、母動物組織の場合と同様であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>³¹⁾

分娩後の雌ラットに¹⁴C-アナグレリドを3 mg/kgの用量（塩相当量）で単回経口投与したとき、血液、血漿、及び乳汁中の放射能のピーク濃度（いずれも投与2時間後）の平均値は、それぞれ894、739、及び2140 ng/g（アナグレリド遊離塩基相当）であった。乳汁/母ラット血漿の濃度比は最大3.50まで上昇し、アナグレリド関連物質が容易に乳汁中に移行することが示された。血液、血漿及び乳汁からの放射能の消失半減期は、それぞれ12.5、4.61及び3.42時間であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>³²⁾

雄ラットに¹⁴C-アナグレリドを5 mg/kgの用量（塩基相当量）で単回経口投与したとき、2時間後及び24時間後の放射能濃度（アナグレリド遊離塩基相当）のプール骨髄/血漿の比は0.51及び0.82であり、アナグレリド関連物質は骨髄に移行するが、その濃度は血漿中よりも低かった。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>³²⁾

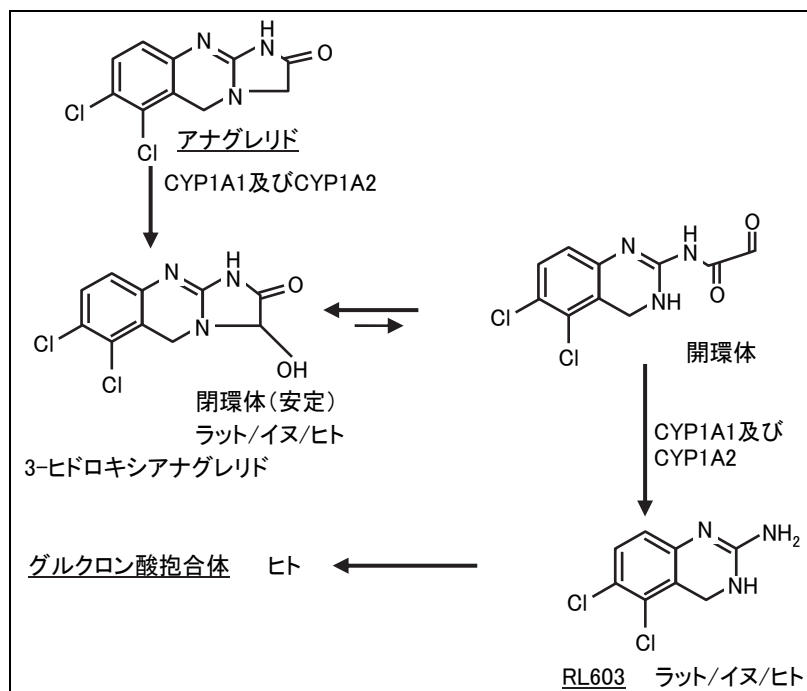
雄ラットに ¹⁴C-アナグレリドを 5 mg/kg の用量（塩基相当量）で単回経口投与したとき、2 時間後及び 24 時間後の放射能濃度（アナグレリド遊離塩基相当）の肝臓/血漿の比は 4.5 及び 6.6、腎臓/血漿の比は 11 及び 8.3 であり、いずれの臓器でもアナグレリド関連物質の濃度は血漿中よりも高かった。肝臓及び腎臓の最高総放射能量は、それぞれ投与量の約 5%及び約 3%であった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{33, 34, 35)}

アナグレリドは主に代謝酵素 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が生成し、これがさらに代謝酵素 CYP1A1 及び CYP1A2 により代謝されて不活性代謝物 RL603 となり、RL603 はグルクロン酸抱合を受ける（下図）。

アナグレリドの主な代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種³⁶⁾

アナグレリドは主に代謝酵素 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代謝酵素 CYP1A1 及び CYP1A2 により代謝され、不活性代謝物 RL603 となる。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考>²⁸⁾

外国人の健康男性（18～35歳、5例）に¹⁴C-アナグレリド1 mgをカプセル剤として空腹時に単回経口投与したとき、投与後6日間の総放射能の尿中回収率は71.8±7.0%であり、¹⁴C-アナグレリドの大半が吸収されたことが示されたものの、放射能濃度がC_{max}を与える状況で、アナグレリドは血漿中の放射能成分のわずか10%にすぎなかったことから、アナグレリドは体循環に入る前に高率に代謝（消化管による代謝又は肝臓による初回通過効果）を受けることが示唆された。

注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはアナグレリドとして1回0.5 mg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0.5 mg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2.5 mgかつ1日用量として10 mgを超えないこと。」である。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率¹⁹⁾

3-ヒドロキシアナグレリドは、アナグレリドと同様、トロンボポエチン刺激によるCD34陽性単核球上のCD61発現及び巨核球形成を阻害し、IC₅₀はアナグレリドの26 nMに対し、3-ヒドロキシアナグレリドでは44 nMであった。また、3-ヒドロキシアナグレリドは、ヒト血小板由来のサイクリックAMPホスホジエステラーゼ（PDE）IIIを阻害し、IC₅₀はアナグレリドの36 nMに対し、3-ヒドロキシアナグレリドでは0.9 nMであり、当該阻害活性はアナグレリドの約40倍であった。RL603に明確な活性は認められなかった。（「VI-2-(2) 薬効を裏付ける試験成績」及び「IX-1-(2) 副次的薬理試験」参照）

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

アナグレリドは代謝を受けた後、主に尿中に排泄される。

(2) 排泄率（外国人データ）^{22, 28)}

外国人の健康男性（18～35歳、5例）に¹⁴C-アナグレリド1 mgをカプセル剤として空腹時に単回経口投与したとき、投与後6日間の総放射能の尿中回収率（平均値±標準偏差）は71.8±7.0%、糞中回収率は10.2±5.8%であった。

尿では投与用量の1%未満が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として回収された。

注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはアナグレリドとして1回0.5 mg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0.5 mg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2.5 mgかつ1日用量として10 mgを超えないこと。」である。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【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。

(解説)

患者の安全性確保ならびに適正使用の観点から、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで本剤を使用する必要があるため設定した。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。
2. 重度の肝機能障害のある患者 [血中濃度が過度に上昇するおそれがある。 (【薬物動態】の項参照)]

(解説)

1：一般的な注意事項として設定した。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合、本剤の投与により過敏症症状が発現し、患者の健康に重大な悪影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては、問診を十分に行い、本剤の成分に対する過敏症の既往歴が判明した場合には、投与しない。

<参考> 本剤は、下記の有効成分及び添加物を含有している。

【組成・性状】 (抜粋)

成分・含量 (1カプセル中)	アナグレリド 0.5 mg (1カプセル中にアナグレリド塩酸塩水和物 0.61 mg [アナグレリドとして 0.5 mg] を含む)	
添加物	カプセル内容物	ポビドン 無水乳糖 乳糖水和物 結晶セルロース クロスポビドン ステアリン酸マグネシウム
	カプセル本体	ゼラチン 二酸化チタン

- 2：外国人の中等度の肝機能障害（Child Pugh 分類 B）のある被験者 10 例と健康成人被験者 10 例で、本剤 1 mg 単回経口投与後の薬物動態プロファイルを検討した⁶⁾。その結果、中等度の肝機能障害のある被験者では健康成人被験者と比較して、アナグレリドの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比はそれぞれ 2.60 倍及び 6.06 倍に上昇した。また、活性代謝物 3-ヒドロキシアナグレリドの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比はそれぞれ 0.75 倍（25%減少）及び 1.77

倍であった。〔「用法・用量に関連する使用上の注意 (4)」の解説の表を参照〕

これらの所見を踏まえ、障害の程度が中等度よりも高い重度の肝機能障害のある患者では、血中濃度が過度に上昇する可能性があるため、本剤を投与すべきではないと判断し、設定した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 軽度及び中等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。〔【薬物動態】の項参照〕〕
- (2) 重度の腎機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〔【薬物動態】の項参照〕〕
- (3) 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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕〕
- (4) 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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕〕

(解説)

(1) 中等度の肝機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するため、本剤の投与に際しては、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。軽度の肝機能障害のある患者でも血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤の投与は慎重に行う。なお、重度の肝機能障害のある患者には、血中濃度が過度に上昇するおそれがあるため本剤を投与しない(禁忌)。〔「用法・用量に関連する使用上の注意 (4)」及び【禁忌】の項ならびにそれらの解説を参照〕

(2) 重度の腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤の投与は慎重に行う。

外国人の重度の腎機能障害のある被験者（クレアチニンクリアランスが 30 mL/分未満の男女）10 例と健康成人被験者（クレアチニンクリアランスが 80 mL/分超の男女）10 例で、本剤 1 mg 単回経口投与後の薬物動態を検討した²²⁾。その結果、重度の腎機能障害のある被験者と健康成人被験者では、アナグレリドの C_{max} 、AUC、及び $t_{1/2}$ に明らかな差は認められなかったが、重度の腎機能障害のある被験者では健康成人被験者と比較して、活性代謝物 3-ヒドロキシアナグレリドの AUC 及び $t_{1/2}$ の幾何平均比が、それぞれ 1.57 倍 (31.1 vs 19.7 ng·h/mL) 及び 2.45 倍 (6.18 vs 2.52 h) になった (C_{max} は同程度)。

(3) 本剤は、副次的薬理作用として陽性変力作用及び変時作用ならびに心血管系作用を有しており、国内又は海外の臨床試験で、重大な副作用として心障害（動悸、心嚢液貯留、頻脈、

心拡大、プリンツメタル狭心症、上室性期外収縮、心室性期外収縮、うっ血性心不全*、心房細動*、上室性頻脈*、心筋梗塞*、心筋症*、狭心症*等 [*：国内臨床試験以外から報告された副作用]) が認められている。したがって、心疾患又はその既往歴のある患者では心疾患が増悪もしくは再発するおそれがあるので、本剤の投与は慎重に行う。〔「重要な基本的注意 (1)」及びその解説ならびに「重大な副作用 1)」を参照〕

- (4) 国内又は海外の臨床試験で、重大な副作用として QT 間隔延長や心室性不整脈 (Torsade de pointes を含む) が認められている。また、健康成人被験者で心電図への影響が示されている⁹⁾。したがって、QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者では、本剤の投与は慎重に行う。〔「重要な基本的注意 (2)」及びその解説ならびに「重大な副作用 2)」を参照〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (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ーリン酸 (cAMP) ホスホジエステラーゼ (PDE) III の阻害作用を有している)。異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止などの適切な処置を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)
- (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。また、必要に応じて、電解質 (カルシウム、マグネシウム、カリウム) を補正するとともに、QT 間隔延長等の不整脈が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止などの適切な処置を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)
- (3) 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ので³⁷⁾、血小板凝集抑制作用を有する薬剤と併用する場合は、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。(「相互作用」の項参照)

(解説)

- (1) 血小板減少作用とは別の作用機序であるが、本剤はアナグレリド及び活性代謝物 3-ヒドロキシアナグレリドの環状アデノシンーリン酸 (cAMP) ホスホジエステラーゼ (PDE) III 阻害活性に基づく副次的薬理作用として、血小板凝集抑制作用、陽性変力及び変時作用、末梢血管拡張作用を示す。血管拡張作用及び陽性変力作用は、血圧の低下や心拍数の増加としてあらわれる可能性がある。

また、国内又は海外の臨床試験で、重大な副作用として心障害 (動悸、心嚢液貯留、頻脈、心拡大、プリンツメタル狭心症、上室性期外収縮、心室性期外収縮、うっ血性心不全*、心房細動*、上室性頻脈*、心筋梗塞*、心筋症*、狭心症*等 [*：国内臨床試験以外から報告された副作用]) が認められている。〔「重大な副作用 1)」を参照〕

したがって、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が重要である。異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止などの適切な処置を行う。

- (2) 外国人の健康成人被験者男女 60 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照及び実薬（モキシフロキサシン 400 mg）対照クロスオーバー試験で、本剤 0.5 mg 及び 2.5 mg の単回投与による心拍数及び QTc 間隔に及ぼす影響を検討した結果⁹⁾、いずれの用量でも、平均 QTc の一過性の明らかな延長が認められ、平均 QTcF（Fridericia 補正法）の最大の変化（及び 90%信頼区間上限値）は、0.5 mg 群では 2 時間後の +5.0 (8.0) msec、2.5 mg 群では 1 時間後の +10.0 (12.7) msec であった。なお、2.5 mg 群の 41.7% (25/60 例) では心拍数が 100 回/分以上を示した。

また、国内又は海外の臨床試験で、重大な副作用として QT 間隔延長及び心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）が認められている。[「重大な副作用 2) 」を参照]

したがって、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が重要である。必要に応じて、電解質を補正するとともに、QT 間隔延長等の不整脈が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止などの適切な処置を行う。

- (3) 本剤は、アナグレリド及び 3-ヒドロキシアナグレリドの PDE III 阻害作用を通じて血小板凝集抑制作用を発揮し、臨床用量のアスピリンとの併用時、抗血小板凝集作用に一時的な増強があらわれることが示されている²⁵⁾。海外の非介入的第四相臨床試験では、患者がアスピリンを併用している場合、本剤投与群における血栓出血性事象の発現率が、全体的な発現率及び他の骨髓抑制治療の場合と比べて高くなった³⁸⁾。これらの結果は、本剤とアスピリンの併用が動脈血栓症及び重篤な出血の発現率の増加ならびに静脈血栓塞栓症の発現率の低下に関連していることを示した Medical Research Council Primary Thrombocythemia-1 (MRC PT-1) 試験の結果³⁷⁾と同様であった。

したがって、本剤と血小板凝集抑制作用を有する薬剤を併用する場合は、患者の状態を十分に観察することが重要である。異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行う。

[「相互作用」の項の「併用注意」及びその解説も参照]

7. 相互作用

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。（【薬物動態】の項参照）

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意（次の薬剤との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、アルテプラーゼ等）	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が增大するおそれがある。	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可能性がある。

(解説)

CYP1A1 及び CYP1A2 阻害作用を有する薬剤

本剤は主として代謝酵素 CYP1A1 及び CYP1A2 により代謝され、またアナグレリドは *in vitro* では弱い CYP1A2 阻害作用を有することから、CYP1A1 及び CYP1A2 の阻害作用を有する薬剤（フルボキサミン、シプロフロキサシンなど）がアナグレリドのクリアランスを妨げる可能性、または本剤が CYP1A2 により代謝される薬剤のクリアランスを妨げる可能性がある。

血小板凝集抑制作用を有する薬剤

海外の非介入的 IV 相臨床試験では、患者がアスピリンを併用している場合、本剤投与群における血栓出血性事象の発現率が、全体的な発現率及び他の骨髄抑制治療の場合と比べて高くなった³⁸⁾。このように、本剤と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）の併用では出血の危険性が增大するおそれがあるので、十分に注意する。〔「重要な基本的注意 (3)」及びその解説も参照〕

抗凝固剤及び血栓溶解剤

薬物相互作用試験に基づく新たな情報はないが、血小板又は血液凝固に影響を与える可能性のある抗凝固剤（ワルファリン等）及び血栓溶解剤（ウロキナーゼ、アルテプラーゼ等）は、本剤との薬学的相互作用の可能性を排除できないので、併用に際しては十分に注意する。

cAMP PDE III 阻害作用を有する薬剤

本剤は環状アデノシンリン酸（cAMP）ホスホジエステラーゼ（PDE）III の阻害剤である。ミルリノン、オルプリノン、シロスタゾール、イブジラストといった類似した特性を持つ医薬品の変力作用及び変時作用が本剤により増強される可能性があるため、併用に際しては十分に注意する。

QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤

本剤は QT 間隔延長を起こすことが知られている。本剤による QTc 延長は、再分極に対する直接的な影響ではなく、脈拍数増加の生理的効果および対応する QT-RR ヒステリシスが原因である可能性が高いものの、イミプラミン、ピモジド、抗不整脈薬（キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド等）といった QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤との併用により作用が増強される可能性があるため、併用に際しては十分に注意する。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

本態性血小板血症患者を対象とした国内臨床試験において、53 例中 49 例 (92.5%) に副作用が認められた。主な副作用は、貧血 (49.1%)、頭痛 (43.4%)、動悸 (34.0%)、下痢 (22.6%) 及び末梢性浮腫 (22.6%) であった。(承認時)

副作用の頻度については、本態性血小板血症患者を対象とした国内臨床試験の結果に基づき算出した。なお、この臨床試験以外から報告された副作用については、頻度不明とした。

(解説)

国内第 III 相臨床試験^{1, 2)}のデータに基づいている。当該試験で報告された副作用 (本剤との因果関係が否定できない有害事象) と発現例数 (%) を 44~45 頁の表に示した。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 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、減量、休薬又は投与中止などの適切な処置を行うこと。
- 2) **QT 間隔延長 (3.8%)、心室性不整脈 (Torsade de pointes を含む) (頻度不明)**：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、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止などの適切な処置を行うこと。
- 3) **間質性肺疾患 (1.9%)**：間質性肺疾患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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 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%)、喀血 (1.9%)、胃腸出血 (頻度不明)、脳出血 (頻度不明) 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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **血栓塞栓症**：脳梗塞 (3.8%) 等の血栓塞栓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、適切な処置を行うこと。
- 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%)**：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) を実施するなど観察を十分にいき、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止などの適切な処置を行うこと。

(解説)

国内第 III 相臨床試験^{1, 2)}と海外のデータに基づいている。本剤の安全性プロファイルは外国人の本態性血小板血症患者集団において十分に確立されているので、本剤の副作用情報を十分に提供するため、「重大な副作用」の項では、海外の臨床試験³⁹⁾及び製造販売後調査で認められた事象についても考慮し、記載した。

重大な副作用を避けるためにも、血液学的検査に加え、心機能検査（心エコー、心電図等）を定期的実施し、患者の綿密な臨床的管理に努める。[「重要な基本的注意」を参照]

本剤は、血小板減少作用とは別の作用機序として、アナグレリド及び活性代謝物 3-ヒドロキシアナグレリドの PDE III 阻害作用に基づき、陽性変力及び変時作用、末梢血管拡張作用等を示し、これらが心血管系の副作用としてあらわれる可能性があるため、十分に注意する。[「重要な基本的注意 (1)、(2)」及びその解説も参照]

また、本剤は PDE III 阻害作用に基づく抗血小板凝集作用も有し、臨床用量でアスピリンと併用した場合、投与後短時間で相乗的な血小板凝集抑制作用が認められるので²⁵⁾、出血性事象等の発現に注意する。[「重要な基本的注意 (3)」及び「相互作用」の項ならびにそれらの解説も参照]

日本人患者における副作用の特徴として、国内第 III 相臨床試験では、海外臨床試験の外国人患者の場合と比較し、高い発現率（49.1%）で貧血が認められた²⁾。多くの患者では、本剤投与開始後 6 ヶ月以内に最初の貧血が報告されている。本剤を第一選択薬として投与した国内第 II 相臨床試験でも、貧血は同様に高い発現率（41.7%）であった¹⁰⁾。本剤による治療中は貧血の発現に留意するとともに、本事象が認められたときには、適切な処置を行う。

(3) その他の副作用

その他の副作用			
種類 \ 頻度	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	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
胃腸障害	下痢	胃炎、嘔吐、便秘、悪心、腹痛	膵炎、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、尿細管間質性腎炎、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、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	

(解説)

本剤の国内外臨床試験結果及び海外製造販売後データとして報告された副作用に基づき記載した。なお、副作用の頻度は、国内臨床試験の結果に基づき算出しており、それ以外の試験等で報告された副作用については、頻度不明とした。

副次的薬理作用として、本剤はアナグレリド及び活性代謝物 3-ヒドロキシアナグレリドの PDE III 阻害作用に基づき、血小板凝集抑制作用のほか、陽性変力及び変時作用、末梢血管拡張作用等を有する。臨床ではこれらの作用による副作用の頻度が高く、頭痛、動悸、頻脈、起立性低血圧に伴う浮動性めまい、下痢等としてあらわれると考えられる。

国内外の臨床試験におけるこのような PDE III 阻害作用に関連すると考えられた副作用は、いずれも軽度から中等度であった。また、ほとんどが本剤投与開始後 3 ヶ月以内に発現した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内第 III 相臨床試験では 53 例のうち 49 例 (92.5%) に副作用が認められた^{1, 2)}。(申請時/データカットオフ日：2013 年 3 月 13 日)

使用成績調査では 648 例のうち 352 例 (54.32%) に副作用が認められた (2015 年 5 月 31 日までに本剤を投与開始した患者集団)。また、全体集団 (前述の患者集団を含む全登録症例の患者集団) では 1241 例中 628 例 (50.60%) に副作用が認められた⁴⁰⁾。

その副作用の一覧を次頁以降に示す。

国内第 III 相臨床試験で発現した副作用の一覧

副作用 ^a	発現例数 (%)
血液およびリンパ系障害	30 (56.6)
貧血	26 (49.1)
好酸球増加症	3 (5.7)
血小板減少症	3 (5.7)
白血球減少症	2 (3.8)
鉄欠乏性貧血	2 (3.8)
リンパ球減少症	1 (1.9)
好中球減少症	1 (1.9)
赤血球異常	1 (1.9)
感染症および寄生虫症	12 (22.6)
鼻咽頭炎	3 (5.7)
咽頭炎	2 (3.8)
胃腸炎	2 (3.8)
肺炎	2 (3.8)
爪囲炎	1 (1.9)
気管支炎	1 (1.9)
帯状疱疹	1 (1.9)
感染性皮膚潰瘍	1 (1.9)
鼻炎	1 (1.9)
尿路感染	1 (1.9)
慢性副鼻腔炎	1 (1.9)
中耳炎	1 (1.9)
歯周炎	1 (1.9)
胃腸障害	26 (49.1)
下痢	12 (22.6)
嘔吐	4 (7.5)
歯肉出血	4 (7.5)
胃炎	4 (7.5)
便秘	3 (5.7)
腹部膨満	3 (5.7)
上腹部痛	2 (3.8)
心窩部不快感	2 (3.8)
悪心	2 (3.8)
口内炎	1 (1.9)
腹部不快感	1 (1.9)
アフタ性口内炎	1 (1.9)
腸炎	1 (1.9)
胃ポリープ	1 (1.9)
胃食道逆流性疾患	1 (1.9)
歯肉肥厚	1 (1.9)
メレナ	1 (1.9)
一般・全身障害および 投与部位の状態	27 (50.9)
末梢性浮腫	12 (22.6)
疲労	7 (13.2)
倦怠感	4 (7.5)
発熱	4 (7.5)
胸痛	3 (5.7)
浮腫	3 (5.7)
悪寒	1 (1.9)

a : MedDRA/J (v.16.0)、器官別大分類 (太字) /基本語

副作用	発現例数 (%)
圧痛	1 (1.9)
無力症	1 (1.9)
顔面浮腫	1 (1.9)
神経系障害	26 (49.1)
頭痛	23 (43.4)
感覚鈍麻	3 (5.7)
錯感覚	1 (1.9)
末梢性ニューロパチー	1 (1.9)
意識変容状態	1 (1.9)
健忘	1 (1.9)
知覚過敏	1 (1.9)
振戦	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	9 (17.0)
色素沈着障害	3 (5.7)
発疹	2 (3.8)
皮下出血	2 (3.8)
湿疹	2 (3.8)
紫斑	1 (1.9)
脂漏性皮膚炎	1 (1.9)
心臓障害	20 (37.7)
動悸	18 (34.0)
頻脈	2 (3.8)
心嚢液貯留	2 (3.8)
上室性期外収縮	1 (1.9)
心拡大	1 (1.9)
プリンツメタル狭心症	1 (1.9)
心室性期外収縮	1 (1.9)
臨床検査	18 (34.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (13.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (11.3)
心電図 QT 延長	2 (3.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.8)
有核赤血球陽性	2 (3.8)
ヘモグロビン減少	1 (1.9)
血中ブドウ糖増加	1 (1.9)
C-反応性蛋白増加	1 (1.9)
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.9)
肝酵素上昇	1 (1.9)
尿中蛋白陽性	1 (1.9)
白血球数増加	1 (1.9)
血中クレアチニン増加	1 (1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)
白血球百分率数異常	1 (1.9)
ハプトグロビン減少	1 (1.9)
体重減少	1 (1.9)
白血球数減少	1 (1.9)

(次頁に続く)

(続き)

副作用 ^a	発現例数 (%)
筋骨格系および結合組織障害	6 (11.3)
関節痛	1 (1.9)
四肢痛	1 (1.9)
筋肉痛	1 (1.9)
筋緊張	1 (1.9)
筋骨格痛	1 (1.9)
側腹部痛	1 (1.9)
筋痙縮	1 (1.9)
関節周囲炎	1 (1.9)
血管障害	10 (18.9)
高血圧	5 (9.4)
紅痛症	2 (3.8)
脳梗塞	2 (3.8)
起立性低血圧	2 (3.8)
レイノー現象	1 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (24.5)
呼吸困難	6 (11.3)
鼻出血	5 (9.4)
口腔咽頭痛	2 (3.8)
胸水	2 (3.8)
喀血	1 (1.9)
間質性肺疾患	1 (1.9)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.8)
転倒	1 (1.9)
外傷性血腫	1 (1.9)
代謝および栄養障害	6 (11.3)
体液貯留	2 (3.8)
脱水	1 (1.9)
食欲減退	1 (1.9)
高尿酸血症	1 (1.9)
低血糖症	1 (1.9)
耐糖能障害	1 (1.9)
腎および尿路障害	6 (11.3)
頻尿	2 (3.8)
腎機能障害	2 (3.8)
蛋白尿	2 (3.8)
尿失禁	1 (1.9)
眼障害	2 (3.8)
視力障害	1 (1.9)
網膜出血	1 (1.9)
耳および迷路障害	1 (1.9)
回転性めまい	1 (1.9)
肝胆道系障害	5 (9.4)
肝機能異常	4 (7.5)
脂肪肝	1 (1.9)
精神障害	1 (1.9)
不安	1 (1.9)
生殖系および乳房障害	1 (1.9)
勃起不全	1 (1.9)
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (3.8)
細胞遺伝学的異常	2 (3.8)

a : MedDRA/J (v.16.0)、器官別大分類 (太字) /基本語

使用成績調査で発現した副作用の一覧（2015年5月31日までに本剤を投与開始した患者集団）

安全性解析対象症例数	648
副作用等の発現症例数	352
副作用等の発現割合	54.32%

副作用 ^a	発現例数 (%)
感染症および寄生虫症	9 (1.39)
気管支炎	1 (0.15)
結膜炎	1 (0.15)
胃腸炎	1 (0.15)
歯肉炎	1 (0.15)
E型肝炎	1 (0.15)
単純ヘルペス	1 (0.15)
帯状疱疹	4 (0.62)
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)	2 (0.31)
白血病	1 (0.15)
肺の悪性新生物	1 (0.15)
血液およびリンパ系障害	46 (7.10)
貧血	43 (6.64)
鉄欠乏性貧血	1 (0.15)
汎血球減少症	1 (0.15)
腎性貧血	1 (0.15)
内分泌障害	1 (0.15)
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.15)
代謝および栄養障害	18 (2.78)
糖尿病	1 (0.15)
高尿酸血症	7 (1.08)
食欲減退	8 (1.23)
高脂血症	1 (0.15)
高アマラーゼ血症	1 (0.15)
精神障害	2 (0.31)
不安	1 (0.15)
易刺激性	1 (0.15)
無為	1 (0.15)
神経系障害	119 (18.36)
健忘	1 (0.15)
脱力発作	1 (0.15)
脳梗塞	3 (0.46)
浮動性めまい	13 (2.01)
頭部不快感	2 (0.31)
頭痛	100 (15.43)
感覚鈍麻	4 (0.62)
片頭痛	1 (0.15)
傾眠	1 (0.15)
くも膜下出血	1 (0.15)
脳血管狭窄	1 (0.15)
眼障害	8 (1.23)
複視	1 (0.15)
眼瞼下垂	1 (0.15)
羞明	1 (0.15)
光視症	3 (0.46)

副作用	発現例数 (%)
閃輝暗点	1 (0.15)
霧視	1 (0.15)
眼窩周囲腫脹	1 (0.15)
耳および迷路障害	2 (0.31)
耳鳴	2 (0.31)
心臓障害	123 (18.98)
狭心症	2 (0.31)
不安定狭心症	1 (0.15)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.15)
不整脈	2 (0.31)
心房細動	3 (0.46)
徐脈	1 (0.15)
両側性脚ブロック	1 (0.15)
心不全	6 (0.93)
うっ血性心不全	2 (0.31)
心拡大	1 (0.15)
動悸	90 (13.89)
心嚢液貯留	2 (0.31)
右室不全	1 (0.15)
洞性頻脈	2 (0.31)
上室性期外収縮	1 (0.15)
頻脈	12 (1.85)
トルサード ド ポアント	1 (0.15)
心室性期外収縮	4 (0.62)
急性冠動脈症候群	1 (0.15)
血管障害	10 (1.54)
高血圧	8 (1.23)
血管拡張	1 (0.15)
ほてり	1 (0.15)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (2.47)
呼吸困難	4 (0.62)
鼻出血	4 (0.62)
喀血	2 (0.31)
間質性肺疾患	2 (0.31)
口腔咽頭腫脹	1 (0.15)
胸水	5 (0.77)
肺高血圧症	1 (0.15)
胃腸障害	70 (10.80)
腹部不快感	3 (0.46)
腹痛	5 (0.77)
上腹部痛	3 (0.46)
腹水	1 (0.15)
便秘	6 (0.93)
齲歯	1 (0.15)
下痢	38 (5.86)
変色便	1 (0.15)

a : MedDRA/J (v.22.0)、器官別大分類（太字）/基本語

（次頁に続く）

(続き)

副作用 ^a	発現例数 (%)
出血性胃潰瘍	1 (0.15)
胃炎	2 (0.31)
歯肉痛	1 (0.15)
口腔内出血	1 (0.15)
悪心	10 (1.54)
急性膵炎	1 (0.15)
口内炎	3 (0.46)
嘔吐	1 (0.15)
痔出血	1 (0.15)
腹膜血腫	1 (0.15)
軟便	2 (0.31)
肝胆道系障害	27 (4.17)
肝機能異常	17 (2.62)
肝障害	10 (1.54)
皮膚および皮下組織障害	28 (4.32)
水疱	1 (0.15)
水疱性皮膚炎	1 (0.15)
薬疹	1 (0.15)
皮膚乾燥	1 (0.15)
湿疹	3 (0.46)
紅斑	1 (0.15)
皮下出血	2 (0.31)
そう痒症	6 (0.93)
発疹	9 (1.39)
皮膚臭異常	1 (0.15)
皮膚潰瘍	1 (0.15)
蕁麻疹	2 (0.31)
全身性そう痒症	1 (0.15)
筋骨格系および結合組織障害	11 (1.70)
関節痛	1 (0.15)
背部痛	1 (0.15)
骨痛	1 (0.15)
筋痙縮	1 (0.15)
筋力低下	1 (0.15)
筋肉痛	2 (0.31)
四肢痛	1 (0.15)
関節リウマチ	1 (0.15)
筋骨格硬直	2 (0.31)
腎および尿路障害	8 (1.23)
腎障害	3 (0.46)
尿失禁	1 (0.15)
腎機能障害	3 (0.46)
慢性腎臓病	1 (0.15)
生殖系および乳房障害	1 (0.15)
乳房腫瘍	1 (0.15)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.15)
肥大型心筋症	1 (0.15)

a : MedDRA/J (v.22.0)、器官別大分類 (太字)/基本語

副作用 ^a	発現例数 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	65 (10.03)
無力症	1 (0.15)
胸部不快感	2 (0.31)
胸痛	1 (0.15)
異常感	2 (0.31)
全身性浮腫	1 (0.15)
倦怠感	16 (2.47)
浮腫	16 (2.47)
末梢性浮腫	23 (3.55)
発熱	5 (0.77)
口渇	1 (0.15)
臨床検査	32 (4.94)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.15)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.15)
血中クレアチニン増加	1 (0.15)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.15)
血圧低下	1 (0.15)
血圧上昇	3 (0.46)
心胸郭比増加	1 (0.15)
心電図異常	1 (0.15)
心電図 QT 延長	3 (0.46)
フィブリンD ダイマー増加	1 (0.15)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.46)
ヘモグロビン減少	2 (0.31)
リンパ球数減少	1 (0.15)
血小板数減少	6 (0.93)
赤血球数減少	1 (0.15)
視野検査異常	1 (0.15)
体重減少	1 (0.15)
白血球数減少	1 (0.15)
白血球数増加	1 (0.15)
血小板数増加	2 (0.31)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.15)
肝酵素上昇	2 (0.31)
膵酵素増加	1 (0.15)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.15)
凍瘡	1 (0.15)

注意：本剤の承認された用法・用量は「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。」である。

使用成績調査で発現した副作用の一覧（全体集団）

安全性解析対象症例数	1241
副作用等の発現症例数	628
副作用等の発現割合	50.60%

副作用 ^a	発現例数 (%)
感染症および寄生虫症	11 (0.89)
気管支炎	1 (0.08)
蜂巣炎	1 (0.08)
結膜炎	1 (0.08)
胃腸炎	1 (0.08)
歯肉炎	1 (0.08)
E型肝炎	1 (0.08)
単純ヘルペス	1 (0.08)
帯状疱疹	4 (0.32)
敗血症性ショック	1 (0.08)
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）	2 (0.16)
白血病	1 (0.08)
肺の悪性新生物	1 (0.08)
血液およびリンパ系障害	76 (6.12)
貧血	73 (5.88)
鉄欠乏性貧血	1 (0.08)
汎血球減少症	1 (0.08)
腎性貧血	1 (0.08)
内分泌障害	3 (0.24)
バセドウ病	1 (0.08)
甲状腺機能低下症	1 (0.08)
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.08)
代謝および栄養障害	33 (2.66)
糖尿病	1 (0.08)
高血糖	1 (0.08)
高カリウム血症	3 (0.24)
高尿酸血症	11 (0.89)
低血糖	1 (0.08)
食欲減退	15 (1.21)
高脂血症	1 (0.08)
高アマラーゼ血症	1 (0.08)
精神障害	4 (0.32)
不安	2 (0.16)
不眠症	1 (0.08)
易刺激性	1 (0.08)
無為	1 (0.08)
神経系障害	207 (16.68)
健忘	2 (0.16)
脱力発作	1 (0.08)
脳出血	3 (0.24)
脳梗塞	4 (0.32)
浮動性めまい	21 (1.69)
頭部不快感	2 (0.16)
頭痛	174 (14.02)
感覚鈍麻	9 (0.73)
片頭痛	1 (0.08)
感覚障害	1 (0.08)
傾眠	2 (0.16)

副作用 ^a	発現例数 (%)
くも膜下出血	1 (0.08)
被殻出血	1 (0.08)
脳血管狭窄	1 (0.08)
眼障害	9 (0.73)
複視	1 (0.08)
眼瞼下垂	2 (0.16)
羞明	1 (0.08)
光視症	3 (0.24)
閃輝暗点	1 (0.08)
霧視	1 (0.08)
眼窩周囲腫脹	1 (0.08)
耳および迷路障害	5 (0.40)
耳鳴	3 (0.24)
回転性めまい	2 (0.16)
心臓障害	217 (17.49)
急性心筋梗塞	1 (0.08)
狭心症	4 (0.32)
不安定狭心症	1 (0.08)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.08)
不整脈	3 (0.24)
心房細動	5 (0.40)
徐脈	1 (0.08)
両側性脚ブロック	1 (0.08)
心不全	13 (1.05)
急性心不全	1 (0.08)
慢性心不全	1 (0.08)
うっ血性心不全	7 (0.56)
心肥大	1 (0.08)
心拡大	1 (0.08)
冠動脈狭窄	1 (0.08)
心筋梗塞	2 (0.16)
動悸	151 (12.17)
心嚢液貯留	2 (0.16)
プリンツメタル狭心症	3 (0.24)
右室不全	1 (0.08)
洞性頻脈	3 (0.24)
上室性期外収縮	1 (0.08)
頻脈	17 (1.37)
トルサード ド ポアント	1 (0.08)
心室性期外収縮	5 (0.40)
急性冠動脈症候群	1 (0.08)
ストレス心筋症	3 (0.24)
血管障害	19 (1.53)
高血圧	14 (1.13)
結節性多発動脈炎	1 (0.08)
血管拡張	2 (0.16)
出血	1 (0.08)
ほてり	1 (0.08)

a : MedDRA/J (v.22.0)、器官別大分類（太字）/基本語

（次頁に続く）

(続き)

副作用 ^a	発現例数 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (2.10)
咳嗽	1 (0.08)
呼吸困難	4 (0.32)
鼻出血	10 (0.81)
喀血	2 (0.16)
間質性肺疾患	3 (0.24)
口腔咽頭腫脹	1 (0.08)
胸水	7 (0.56)
肺高血圧症	1 (0.08)
胃腸障害	118 (9.51)
腹部不快感	5 (0.40)
腹部膨満	3 (0.24)
腹痛	6 (0.48)
上腹部痛	4 (0.32)
腹水	1 (0.08)
便秘	9 (0.73)
齲歯	1 (0.08)
下痢	62 (5.00)
消化不良	1 (0.08)
変色便	1 (0.08)
胃ポリープ	1 (0.08)
出血性胃潰瘍	1 (0.08)
胃炎	2 (0.16)
歯肉出血	4 (0.32)
歯肉痛	1 (0.08)
舌炎	1 (0.08)
口腔内出血	1 (0.08)
悪心	18 (1.45)
急性膵炎	1 (0.08)
口内炎	4 (0.32)
嘔吐	2 (0.16)
痔出血	1 (0.08)
腹膜血腫	1 (0.08)
軟便	5 (0.40)
肝胆道系障害	40 (3.22)
急性胆管炎	1 (0.08)
肝機能異常	26 (2.10)
肝障害	12 (0.97)
胆管閉塞	1 (0.08)
皮膚および皮下組織障害	45 (3.63)
脱毛症	1 (0.08)
水疱	1 (0.08)
水疱性皮膚炎	1 (0.08)
薬疹	1 (0.08)
皮膚乾燥	1 (0.08)
湿疹	4 (0.32)
紅斑	1 (0.08)
結節性紅斑	1 (0.08)
皮下出血	3 (0.24)
寝汗	1 (0.08)
そう痒症	10 (0.81)
発疹	16 (1.29)
皮膚臭異常	1 (0.08)

a : MedDRA/J (v.22.0)、器官別大分類 (太字) /基本語

副作用 ^a	発現例数 (%)
皮膚潰瘍	1 (0.08)
蕁麻疹	3 (0.24)
全身性そう痒症	1 (0.08)
筋骨格系および結合組織障害	16 (1.29)
関節痛	2 (0.16)
背部痛	2 (0.16)
骨痛	1 (0.08)
筋痙縮	2 (0.16)
筋力低下	1 (0.08)
筋肉痛	2 (0.16)
四肢痛	4 (0.32)
関節リウマチ	1 (0.08)
筋骨格硬直	2 (0.16)
腎および尿路障害	11 (0.89)
腎障害	3 (0.24)
尿失禁	1 (0.08)
腎機能障害	6 (0.48)
慢性腎臓病	1 (0.08)
生殖系および乳房障害	1 (0.08)
乳房腫瘍	1 (0.08)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.08)
肥大型心筋症	1 (0.08)
一般・全身障害および投与部位の状態	111 (8.94)
無力症	1 (0.08)
胸部不快感	6 (0.48)
胸痛	2 (0.16)
活動性低下	1 (0.08)
異常感	3 (0.24)
全身性浮腫	1 (0.08)
倦怠感	28 (2.26)
浮腫	29 (2.34)
末梢性浮腫	35 (2.82)
発熱	10 (0.81)
口渇	1 (0.08)
臨床検査	58 (4.67)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.08)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.24)
骨髄生検異常	1 (0.08)
血中ビリルビン増加	1 (0.08)
血中クレアチニン増加	5 (0.40)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.08)
血圧低下	1 (0.08)
血圧上昇	4 (0.32)
血中尿酸増加	1 (0.08)
心胸郭比増加	1 (0.08)
心電図異常	1 (0.08)
心電図QT延長	6 (0.48)
フィブリンDダイマー増加	1 (0.08)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (0.64)

(次頁に続く)

(続き)

副作用 ^a	発現例数 (%)
ヘモグロビン減少	2 (0.16)
肝機能検査異常	1 (0.08)
リンパ球数減少	1 (0.08)
血小板数減少	13 (1.05)
赤血球数減少	1 (0.08)
視野検査異常	1 (0.08)
体重減少	2 (0.16)
白血球数減少	1 (0.08)
白血球数増加	1 (0.08)
血小板数増加	2 (0.16)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (0.32)
肝酵素上昇	2 (0.16)
膵酵素増加	2 (0.16)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.08)
凍瘡	1 (0.08)
外科および内科処置	1 (0.08)
透析	1 (0.08)

a : MedDRA/J (v.22.0)、器官別大分類 (太字) /基本語

注意：本剤の承認された用法・用量は「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。」である。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(解説)

本剤の薬物動態プロファイルと年齢の関連については、海外臨床試験において青年/成人患者 (年齢16歳以上) と小児/青年患者 (年齢15歳以下)、ならびに高齢患者 (年齢65歳以上) と若年患者 (年齢18~50歳) で比較・検討されている²¹⁾。これらの試験の併合解析では、用量標準化後の本剤への曝露は、青年及び成人患者より小児及び高齢患者で高い傾向が認められた。その差は開始用量又は用量調節法を変更する必要はない程度と判断されたが、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与する。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦・産婦・授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。また、妊娠する可能性のある患者には適切な避妊法を用いるように指導すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラットを用いた実験において、ヒトにおける1 mg、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1 mg、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]
- (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[動物実験（ラット）において、乳汁中移行が報告されている]

(解説)

- (1) 動物実験（ラット）で、生殖発生毒性が認められている。妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本剤の投与を考慮する場合には、治療上の有益性と危険性を十分に検討する。また、妊娠する可能性のある患者には、適切な避妊法を用いるよう指導する。
- (2) 動物実験（ラット）で、乳汁中へのアナグレリド関連物質の移行が認められている。授乳中の婦人への本剤の投与に際しては、授乳を中止するよう指導する。

<参考>

授乳中の雌性ラットに¹⁴C-アナグレリドを3 mg/kg（塩酸塩換算）の用量で単回経口投与したとき、血液、血漿、及び乳汁中の放射能のピーク濃度（いずれも投与2時間後）の平均値は、それぞれ894、739、及び2140 ng/g（アナグレリド遊離塩基相当）であった。乳汁/母ラット血漿中濃度比は最大3.50まで上昇し、アナグレリド関連物質が容易に乳汁中に移行することが示された。血液、血漿、及び乳汁からの放射能の消失半減期は、それぞれ12.5、4.61、及び3.42時間であった。

11. 小児等への投与

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[国内における使用経験がない]

(解説)

国内における使用経験がないため、小児等への投与は推奨しない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

過量投与

症状・徴候：

本剤の過量投与により、血圧低下、洞性頻脈、嘔吐が報告されている。

処置：

特異的な解毒剤はない。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

外国人の健康成人被験者に本剤5 mgを単回投与したとき、有意な血圧低下が確認されている⁴¹⁾。また、海外では企図的過量投与時の症状として、洞性頻脈及び嘔吐が報告されている。[「副作用」の項及びその解説も参照]
本剤に特異的な解毒剤はないので、異常が認められた場合には投与を中止し、あらわれた症状に応じて適切な処置を行う。

14. 適用上の注意

適用上の注意

薬剤交付時

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報告されている]

(解説)

日薬連発第240号(平成8年3月27日付)及び第304号(平成8年4月18日付)「PTPの誤飲対策について」に基づき、PTP包装を飲み込むことのリスクについて注意喚起するため記載した。患者への薬剤交付に際しては、誤飲の危険性を説明するとともに、本剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導する。

15. その他の注意

その他の注意

ラットを用いた2年間のがん原性試験で、30 mg/kg/日(ヒトにおける1 mg、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。3 mg/kg/日以上(ヒトにおける1 mg、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、10 mg/kg/日以上(ヒトにおける1 mg、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。
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。

(解説)

動物実験(ラット、雌雄)で、副腎褐色細胞腫及び子宮腺癌の発生率増加が認められた。遺伝毒性は確認されていない。発がん性/変異原性に関する臨床データはないが、本剤の長期投与に際しては十分に留意する。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

1) 各種 PDE に対する阻害活性 (*in vitro*)^{19,42,43)}

アナグレリド及びその活性代謝物 3-ヒドロキシアナグレリドの各種サイクリック AMP ホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害活性を検討した。いずれも 10 µM で、試験に供した酵素の中ではヒト血小板由来 PDE III を最も強く阻害した (下表)。同 PDE III に対する IC₅₀ は、アナグレリドが 36 nM、3-ヒドロキシアナグレリドが 0.9 nM であった。

被験物質	下記酵素 ^a に対する阻害率 (%)						
	PDE I (ウシ脳)	PDE II (U937 細胞)	PDE III (モルモット心臓)	PDE III (ヒト血小板)	PDE IV (U937 細胞)	PDE V (ヒト血小板)	PDE VI (ウシ網膜)
アナグレリド	-8	6	80	96	14	49	50
3-ヒドロキシ アナグレリド	26	-1	82	97	4	64	89

a : 酵素の由来を括弧内に示す。

方 法 : 各酵素に対する被験物質 (10 µM) の阻害作用を、PDE I~IV は ³H 標識 cAMP、PDE V 及び VI は ³H 標識 cGMP を反応基質として評価した。

2) 血小板凝集阻害作用 (*in vitro*)⁴⁴⁾

コラーゲン 1 µg/mL で誘発したヒト血小板凝集に対するアナグレリド、3-ヒドロキシアナグレリド、及びシロスタゾール (PDE III 阻害剤) の IC₅₀ は、それぞれ 0.685、0.053、及び 21 µM であった。また、ADP 3 µM で誘発したヒト血小板凝集に対するアナグレリド、3-ヒドロキシアナグレリド、及びシロスタゾールの IC₅₀ は、それぞれ 1.48、0.096、及び 40 µM であった。

(3) 安全性薬理試験⁴⁵⁾

試験項目	試験系	投与経路	投与量
心血管系			
変力及び変時作用	モルモット摘出心房	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁴ M
心筋虚血	麻酔下ラット	静脈内	0.1、1 mg/kg (U)
血圧、心拍数	ラット	経口 (強制)	10、50 mg/kg (塩)
血圧、腎機能	ラット	経口 (強制)	1、3、10、30 mg/kg (U)
各種パラメータ	麻酔下イヌ	十二指腸内	0.1、10 mg/kg (塩)
血行力学的作用	麻酔下イヌ	十二指腸内	0.3 mg/kg (U)
強心作用、血行力学的作用	急性心不全イヌ	十二指腸内	0.01、0.03、0.1、0.3、1 mg/kg (U)
	急性心不全イヌ	十二指腸内	0.3 mg/kg (U)
各種パラメータ	イヌ	経口 (強制)	1、3、10、30 mg/kg (塩)
各種パラメータ (ラジオテレメトリー)	イヌ	経口 (カプセル)	0、30、300 mg/kg (U)
	イヌ	経口 (カプセル)	0、0.3、1、10 mg/kg (U)
各種パラメータ	イヌ	静脈内 (持続投与)	3-ヒドロキシアナグレリド： 3、10、30、100 µg/kg
各種パラメータ	麻酔下フェレット	十二指腸内	0.3、3 mg/kg (U)
hERG テール電流	HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	0、200、2000 ng/mL (塩) RL603：30、300、3000 ng/mL
呼吸系			
血圧及び気道反応	麻酔下イヌ	十二指腸内	10 mg/kg (塩)
呼吸機能の評価	イヌ	経口 (カプセル)	0、30、300 mg/kg (塩)
中枢神経系			
行動全般	イヌ	経口 (強制)	12.1 mg/kg (塩)
機能観察総合評価	イヌ	経口 (カプセル)	0、30、300 mg/kg (塩)

U：投与量が塩又は塩基のいずれに基づくか不明、塩：塩 (アナグレリド塩酸塩一水和物) 相当量

<心血管系> (*in vitro*、ラット、イヌ)

アナグレリドは、陽性変力作用及び変時作用 (*in vitro* [モルモット摘出心房]) 並びに末梢血管拡張作用 (イヌ) を有することが示された。これらの作用は、アナグレリド及び活性代謝物3-ヒドロキシアナグレリドがともにサイクリック AMP PDE III 阻害活性を有することから (「IX-1-(2) 副次的薬理試験」参照)、心筋及び血管平滑筋に存在する PDE の阻害によるものと考えられる⁴⁶⁾。

覚醒下イヌにアナグレリドを経口投与したとき、血圧低下が認められた最低投与量は、雄で 0.3 mg/kg、雌で 1 mg/kg であった。ラットにおける血圧への影響の用量作用関係は十分に検討されていないが、作用発現投与量はイヌより概して高かった。

アナグレリドを経口投与したイヌでは、心拍数増加、動脈血圧低下、PR 及び RR 間隔短縮、並びに QT 及び QTcV 間隔短縮が認められた。QTcV 間隔短縮に関する無作用量は 0.3 mg/kg であった。アナグレリド投与後に QT 間隔の延長は認められなかったが、*in vitro* 試験では、代謝物 RL603 が hERG テール電流に対して遅発性の阻害作用を有することが示された。

<呼吸系、中枢神経系> (イヌ)

30~300mg/kgの経口投与で、問題となる影響はみられなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験⁴⁷⁾

(1) 単回投与毒性試験

動物種	動物数/群 (雄+雌)	投与経路	投与量 ^a (mg/kg)
マウス	10+10	経口 (強制)	1512.5、3025
	10+0	腹腔内	302.5、605
ラット	10+10	経口 (強制)	1815
	10+10、15+15	経口 (強制)	1000、2000
イヌ	2+2	経口 (カプセル)	100、200、400、800、1600、2400、3200
サル	2+2	経口 (強制)	242

a: 塩 (アナグレリド塩酸塩一水和物) 相当量

マウス、ラット、イヌ及びサルにアナグレリドを単回経口投与した際の概略の致死量 (塩相当量) は、それぞれ 3025 mg/kg 以上、2000 mg/kg 以上、3200 mg/kg 以上及び 242 mg/kg 以上であった。マウスに単回腹腔内投与した際の概略の致死量は 605 mg/kg であった。

(2) 反復投与毒性試験

動物種	動物数/群 (雄+雌)	投与期間	投与経路	投与量 ^a (mg/kg/日)
ラット	5+5	17日間; 27日間	経口 (強制)	60.5、242; 0、1210
	12+12	2週間	経口 (混餌)	12.1、48.4、84.7、121
	10+10	1ヵ月間	経口 (混餌)	0、5、50、120、360
	10+10	3ヵ月間	経口 (混餌)	0、4.84、9.68、14.5
	20+20	1年間	経口 (混餌)	0、120.5、361.5、1205
イヌ	2+2	1ヵ月間	経口 (カプセル)	0、10、50、100、250、500、800
	3+3	1ヵ月間	経口 (カプセル)	0、1、10、100、300
	3+3	1ヵ月間	経口 (カプセル)	0、0.3、3、30、300
	4+4	1年間	経口 (カプセル)	0、10、300、600
サル	2+2	3ヵ月間	経口 (経鼻胃内)	0、4.84、9.68、14.5

a: 塩 (アナグレリド塩酸塩一水和物) 相当量

反復投与毒性試験で認められた変化の大部分は、アナグレリド及びその活性代謝物 3-ヒドロキシアナグレリドによる PDE III 阻害作用に起因すると考えられた。アナグレリドの影響は、心血管系、副腎及び平滑筋に認められた。

ラットの 3ヵ月間投与毒性試験では、無毒性量は 14.5 mg/kg/日 (塩相当量; 以下同様) であった。

ラットの 1年間投与毒性試験では、無毒性量は 120.5 mg/kg/日未満と考えられた。120.5 mg/kg/日以上の群の雌では投与 303日以降に膈口の拡張が観察された。これは平滑筋の弛緩に起因する所見と考えられた。病理組織学的検査では、120.5 mg/kg/日以上の群で副腎髄質の過形成が認められ、361.5 mg/kg/日以上群では良性褐色細胞腫も認められた。なお、アナグレリド投与群の雄では死亡率が、対照群の雄 (5%) よりも高かった (約 33%)。

イヌの 1ヵ月間投与毒性試験では、無毒性量は雄で 0.3 mg/kg/日、雌で 3 mg/kg/日であった。30 mg/kg/日以上群の雄では心拍数増加が認められた。3 mg/kg/日群の雄並びに 30 及び 300 mg/kg/日群の雌雄で、心筋及び心血管の変性が認められた。3、30 及び 300 mg/kg/日群の

雄では、炎症細胞浸潤部位における軽微な心内膜の増殖、心内膜下の線維増殖及び心内膜下の出血も認められた。

別途実施したイヌの1ヵ月間投与毒性試験では、1 mg/kg/日群で強脈及び速脈が認められ、1例に軽微な心臓の変化（心内膜下の出血、マクロファージの色素沈着、炎症、線維芽細胞の増殖、及び心内膜の増殖）が認められた。10 mg/kg/日以上以上の群でも同様の変化が観察され、1 mg/kg/日群の所見に比べて重度であった。10 mg/kg/日以上以上の群では心筋の限局性の変性及び線維芽細胞の増殖、100 mg/kg/日以上以上の群では心臓の壁内冠動脈の単細胞壊死及び浮腫が認められた。

イヌの1年間投与毒性試験では、無毒性量は10 mg/kg/日未満と考えられた。10 mg/kg/日以上以上の群で心筋及び心臓房室弁に出血及び慢性炎症などの病理組織学的変化が観察され、一部の冠動脈では増殖性病変もみられた。

サル3ヵ月間投与毒性試験では、無毒性量は14.5 mg/kg/日であった。心電図検査及び心臓の病理組織学的検査で変化は認められなかった。

ラット及びイヌの1年間投与毒性試験では無毒性量を決定できなかったが、使用した最低投与量（それぞれ120.5 mg/kg/日及び10 mg/kg/日）は、投与量及び全身曝露量のいずれの点からもヒトでの治療用量及び臨床曝露量を十分に上回っている。ラットでは、2年間のがん原性試験（「IX-2-(4) その他の特殊毒性」参照）の投与52週までの毒性学的所見に基づくと、無毒性量は雄で3.63 mg/kg/日、雌で12.1 mg/kg/日と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験

動物種	試験項目	動物数/群 (雄+雌)	投与時期	投与経路	投与量 ^a (mg/kg/日)
ラット	用量設定	0+6	妊娠6～15日； 妊娠6日～授乳7日	経口（強制）	0、60、120、240、 480、960
	受胎能及び一般生殖能	30+30 又は45+45	雄：交配70日前～交配 期間終了、雌：交配 15日前～妊娠19日	経口（強制）	0、60、120、240
	受胎能及び着床までの 初期胚発生（追加）	0+20	交配15日前～妊娠6日	経口（強制）	0、3、10、30
	胚・胎児発生	0+24～25	妊娠6～15日	経口（強制）	0、100、300、900
ウサギ	用量設定	0+≤5	妊娠6～18日	経口（強制）	0、30、60、120、 240、480
	胚・胎児発生	0+20	妊娠6～18日	経口（強制）	0、1、10、20
ラット	出生前・出生後の発生 と母体の機能	0+25	妊娠15日～授乳21日	経口（強制）	0、60、120、240
	出生前・出生後の発生 と母体の機能（追加）	0+22	妊娠6～18日及び授乳 2～20日	経口（強制）	0、3、10、30

a：塩（アナグレリド塩酸塩一水和物）相当量

ラット及びウサギでは、それぞれ最高投与量の 900 mg/kg/日（塩相当量；以下同様）及び 20 mg/kg/日まで催奇形性は認められず、雄ラットの受胎能に対する影響は 240 mg/kg/日まで認められなかった。

ラットでは、胚・胎児毒性、妊娠期間の延長、分娩時間の延長、死産児の増加及び出生後死亡の増加が認められ、胃粘膜びらん等の母体毒性を伴った。胃粘膜びらんは 60 mg/kg/日以上の群の母動物で認められた。追加試験の結果、雌の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する無毒性量は 10 mg/kg/日、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する無毒性量は 30 mg/kg/日であった。

上記の影響は臨床曝露量をはるかに上回る全身曝露量でしか認められていないものの、アナグレリド関連物質が胎盤バリアを通過するほか、乳汁中に移行することから³¹⁾、胎児及び母体に悪影響が生じるリスクを排除することはできない。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験（*in vitro*、マウス）

試験	用量 ^a
細菌を用いる <i>in vitro</i> 復帰突然変異試験（Ames 試験）	10、33、100、333、1000、5000 µg/mL
哺乳類細胞を用いる <i>in vitro</i> 遺伝子突然変異試験	1、5、10、50、100 µg/mL
ヒトリンパ球を用いる <i>in vitro</i> 染色体異常試験	0.1、0.5、1、5、10、50、100 µg/mL
マウスを用いる <i>in vivo</i> 骨髄小核試験	5000 mg/kg

a：塩（アナグレリド塩酸塩一水和物）相当量

アナグレリドは、上記試験において遺伝毒性を示さなかった。

2) がん原性試験（ラット）

ラット（雌雄各 60 例/群）にアナグレリドを 0、3.63、12.1^a 及び 36.3^b mg/kg/日の投与量（塩相当量）で 97 週間（雄）又は 98 週間（雌）、混餌投与した。

a：雄では、67～88 週は 8.47 mg/kg/日に減量、89 週以降は投与中止

b：雄では、67～79 週は 18.15 mg/kg/日に減量、80 週に剖検；雌は 89 週に剖検

約 2 年間の本試験の結果、腫瘍性病変が子宮及び副腎に認められた。子宮については、36.3 mg/kg/日群（雌）で腺癌の発生頻度が上昇した。副腎については、3.63 mg/kg/日以上の群の雄で、良性及び悪性副腎褐色細胞腫の発生頻度が上昇し、12.1 及び 36.3 mg/kg/日群の雌で、良性副腎褐色細胞腫の発生頻度が上昇した。副腎の所見は、ラットに特異的な PDE III 阻害作用に関連した薬理学的機序に起因すると考えられた。なお、ラット及びイヌの 1 年間反復投与毒性試験では、それぞれ最高投与量の 1205 及び 600 mg/kg/日群でも、同様の子宮の変化は観察されていない。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：アグリリンカプセル 0.5 mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アナグレリド塩酸塩水和物 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：2年（外箱に表示）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

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報告されている。]

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

アグリリンカプセル 0.5 mg：10 カプセル/1 シート（PTP）

1 箱 100 カプセル入り（10 カプセル×10 シート）

7. 容器の材質

直接の容器：PTP（ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレン/アルミ）

外 箱：紙箱

8. 同一成分・同効薬

なし

9. 国際誕生年月日

1997年3月14日（米国）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2014年9月26日

承認番号：22600AMX01305000

11. 薬価基準収載年月日

2014年11月25日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

10年間（2014年9月26日～2024年9月25日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
アグリリンカプセル 0.5mg	123790003	4299003M1020	622379001

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Kanakura Y, et al.: *Int J Hematol* 100(4): 353-360, 2014
- 2) 社内資料：国内第 III 相臨床試験 (SPD422-309 試験)
- 3) 社内資料：海外第 I 相臨床試験 (1775 試験)
- 4) 社内資料：海外第 I 相臨床試験 (1776 試験)
- 5) Petrides PE.: *Expert Opin Pharmacother* 5(8): 1781-1798, 2004
- 6) 社内資料：海外第 I 相臨床試験 [肝機能障害者] (SPD422-104 試験)
- 7) 社内資料：国内第 I 相臨床試験 (AGR-I-01-J 試験)
- 8) 社内資料：国内第 I/II 相臨床試験 (KRN654/06-A03 試験)
- 9) 社内資料：海外第 I 相臨床試験 [心拍数/QT_c 間隔] (SPD422-111 試験)
- 10) 社内資料：国内第 II 相臨床試験 (KRN654/07-A04 試験)
- 11) 社内資料：海外第 IIIb 相臨床試験 (SPD422-403 試験)
- 12) 社内資料：使用成績調査 報告書 (改訂案)
- 13) Hong Y, Erusalimsky JD.: *Platelets* 13: 381-386, 2002
- 14) Ahluwalia M, et al.: *J Thromb Haemost* 8(10): 2252-2261, 2010
- 15) 社内資料：ラット 1 ヶ月間経口投与毒性試験 (R00074-SPD422-IIIA 試験)
- 16) 社内資料：イヌ 1 ヶ月間経口投与毒性試験 (D00075-SPD422-IIIG 試験)
- 17) Mazur EM, et al.: *Blood* 79: 1931-1937, 1992
- 18) Solberg LA Jr, et al.: *Br J Haematol* 99: 174-180, 1997
- 19) Wang G, et al.: *Br J Pharmacol* 146: 324-332, 2005
- 20) 社内資料：外国人健康被験者における薬物動態 (SPD422-103/104/107 併合解析)
- 21) 社内資料：外国人患者における薬物動態 (SPD422-202/203 併合解析)
- 22) 社内資料：海外第 I 相臨床試験 [腎機能障害者] (SPD422-103 試験)
- 23) 社内資料：海外第 I 相臨床試験 [食事の影響] (SPD422-109 試験)
- 24) 社内資料：海外第 I 相臨床試験 [アスピリン併用] (SPD422-107 試験)
- 25) 社内資料：海外第 I 相臨床試験 [アスピリン併用] (SPD422-110 試験)
- 26) 社内資料：海外第 I 相臨床試験 [ワルファリン併用] (SPD422-IV-101 試験)
- 27) 社内資料：海外第 I 相臨床試験 [ジゴキシン併用] (SPD422-IV-102 試験)
- 28) 社内資料：海外第 I 相臨床試験 (1774 試験)
- 29) 社内資料：血漿蛋白結合率の検討 (V00851-SPD422-IIIG 試験)
- 30) 社内資料：ラット組織分布試験 (292-062 試験)
- 31) 社内資料：ラット胎盤通過/乳汁移行試験 (R4845M-SPD422 試験)
- 32) 社内資料：ラット薬物動態/代謝物プロファイリング試験 (KRB0001 試験)
- 33) 社内資料：ヒトにおける代謝物の検討 (X00281-SPD422-IIIG 試験)
- 34) 社内資料：イヌにおける代謝物の検討 (D00313-SPD422-IIIG 試験)
- 35) 社内資料：ラットにおける代謝物の検討 (D00312-SPD422-IIIG 試験)
- 36) 社内資料：代謝酵素に関する検討 (V00183-SPD422-IIIG 試験)
- 37) Harrison CN, et al.: *N Engl J Med* 353(1): 33-45, 2005
- 38) 社内資料：海外非介入的第 IV 相臨床試験 (SPD422-401 試験)

- 39) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（13970-301 試験）
- 40) 社内資料：使用成績調査の副作用一覧
- 41) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験（1772 試験）
- 42) 社内資料：アナグレリドの各種 PDE 阻害作用の検討（V00645-SPD422-IIIIF 試験）
- 43) 社内資料：BCH24426 の各種 PDE 阻害作用の検討（V00656-SPD422-IIIIF 試験）
- 44) 社内資料：抗血小板凝集作用の検討（V00807-SPD422-IIIIF 試験）
- 45) 社内資料：安全性薬理試験の概要
- 46) DiBianco R.: Am Heart J 121(6 Pt 1): 1871-1875, 1991
- 47) 社内資料：毒性試験の概要

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アナグレリドは、血小板数増多及び血栓症リスクの低減、並びに関連症状の改善のために、米国では1997年3月に「本態性血小板血症」を適応として承認された。その後、1998年12月に、現在の効能・効果である「骨髄増殖性疾患に伴う二次性血小板血症患者における血小板数増多及び血栓症リスクの低減、並びに血栓・出血を含む関連症状の改善」に適応が拡大された（米国での販売名は「AGRYLIN®」）。EUでは2004年11月に「現行の治療法に忍容性がないか、又は増加した血小板数が現行の治療法で許容レベルまで減少しない高リスクの本態性血小板血症患者における血小板数の減少」を効能・効果として承認された（EUでの販売名は「Xagrid® 0.5 mg hard capsules」）。本剤は、2021年6月現在、40ヵ国以上の国又は地域（EUの中央審査方式による27ヵ国を含む）で承認されている。

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能・効果】

本態性血小板血症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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理解した上で適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

通常、成人にはアナグレリドとして1回0.5 mg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0.5 mg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2.5 mgかつ1日用量として10 mgを超えないこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (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こと。（「臨床成績」の項参照）
- (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。
- (3) 1日用量として7 mgを超えて検討された本邦での試験成績はない。
- (4) 本剤の血中濃度が上昇するため、中等度の肝機能障害のある患者では、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。（「慎重投与」、【薬物動態】の項参照）

以下には、2021年6月時点の米国及び欧州における販売名、剤形、含量、効能・効果、及び用法・用量（翻訳）を示した。

	米 国	欧 州
販売名	AGRYLIN®	Xagrid® 0.5 mg hard capsules
剤形	カプセル剤	硬カプセル剤
含量	0.5 mg	0.5 mg
効能・効果	<p>AGRYLIN®カプセルは、骨髄増殖性疾患に伴う二次性血小板血症患者における血小板数増加及び血栓症リスクの低減、並びに血栓・出血を含む関連症状の改善に適応される（「臨床試験」、「用法・用量」の項参照）。</p>	<p>Xagrid は、現行の治療法に忍容性がないか、又は増加した血小板数が現行の治療法で許容レベルまで減少しない高リスクの本態性血小板血症（ET）患者における血小板数の減少を目的として適応・使用する。</p> <p><i>高リスクの患者</i> 高リスクの ET 患者の定義は、次の <u>1つ以上</u> に該当する者とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 年齢が 60 歳を超えている、又は ● 血小板数の値が $1000 \times 10^9/L$ を超えている ● 又は、 ● 血栓・出血症状の既往がある
用法・用量	<p>2.1 推奨開始用量 成人：推奨開始投与量は 0.5 mg を 1 日 4 回 小児：推奨開始投与量は 1 日 0.5 mg</p> <p>2.2 血小板数反応による用量調節 開始投与量は少なくとも 1 週間継続し、その後は血小板数を $600 \times 10^9/L$ 未満、理想的には $150 \times 10^9/L \sim 400 \times 10^9/L$ の値に減少かつ維持するよう調整する。増量は 1 週間あたり 1 日 0.5 mg を超えてはならない。投与量は 1 日あたり 10 mg、あるいは 1 回の投与量が 2.5 mg を超えてはならない。大半の患者では、1 日 1.5~3.0 mg で十分な反応がみられる。維持用量に達するまでは少なくとも 1 週間ごと、その後は 1 ヶ月ごと又は必要に応じて血小板数の検査を行うこと。</p> <p>2.3 肝機能障害に対する用量調節 中等度の肝機能障害を有する患者（Child Pugh score 7-9）に対しては 1 日 0.5 mg の単回投与から始め、心血管系への影響を頻繁に観察すること [警告及び使用上の注意（5.1）、特別な集団への投与（8.6）、薬物動態（12.3）の項参照]。1 週間にわたり忍容性が確認された中等度の肝機能障害を有する患者には増量が可能である。増量は 1 週間あたり 1 日 0.5 mg を超えてはならない。重度の肝機能障害を有する患者への投与は避けること。</p> <p>2.4 観察 血球数算定、肝機能評価、腎機能評価、電解質測定を実施するなど観察を行うこと。 血小板減少症の発現を防ぐために、治療開始から 1 週間は 2 日ごとに血小板数を検査し、その後維持用量に達するまでは少なくとも 1 週間ごとに血小板数の検査を行うこと。通常、適切な投与量においては、血小板数への反応は 7 日から 14 日であらわれる。臨床試験において、完全</p>	<p>Xagrid は、本態性血小板血症の治療経験を有する臨床医のもとで投与を開始すること。</p> <p>アナグレリドの推奨開始投与量は、1 mg/日である。これを 2 回に分けて（0.5 mg/回）経口投与する。</p> <p>開始投与量は、少なくとも 1 週間継続する。その後は個々の患者に合わせて、血小板数を $600 \times 10^9/L$ 未満、理想的には $150 \times 10^9/L \sim 400 \times 10^9/L$ の値に減少かつ/または維持する最小有効量に調整する。増量は 1 週間ごとに、0.5 mg を超えてはならず、推奨される最大 1 回投与量は 2.5 mg を超えないこと。なお、臨床開発段階で使用された投与量は 10 mg/日であった。</p> <p>アナグレリドの治療効果は定期的に観察しなければならない。開始投与量が 1 mg/日を超える場合、血小板数測定を投与開始第 1 週目は 2 日に 1 回、その後は安定した維持用量に至るまで少なくとも週に 1 回行う。通常は、治療開始後 14~21 日以内に血小板数の減少がみられ、また大抵の患者において 1~3 mg/日で十分な治療効果が得られ、また維持される。</p> <p><i>高齢者</i> ET の高齢患者と若年患者との間で認められた薬物動態上の相違からは、個々の患者で、アナグレリドの最適な投与方法を得るために、異なる開始投与量や用量調節を採用する必要はない。臨床開発段階ではアナグレリドの投与を受けた患者のほぼ 50%が 60 歳超であったが、これらの患者で年齢による用量調節は必要なかった。しかしながら、予想されたように、この年齢層の患者においては重篤な有害事象（主に心疾患）の発現率は 2 倍であった。</p> <p><i>腎機能障害</i> この患者集団に関する薬物動態データは限られている。腎機能障害を有する患者では、アナグ</p>

	<p>奏効（血小板数\leq600,000/μL と定義）に到達するまでの所要期間は 4 週間から 12 週間であった。休薬又は投与中止時における血小板数のリバウンドは患者によって異なるが、通常、4 日以内に増加し始め、1、2 週間でベースラインのレベルに戻り、場合によってはベースライン値を超えるリバウンドが認められる。血小板数を頻繁に観察すること。</p>	<p>レリドによる治療を開始する前に、治療の潜在的风险とベネフィットを評価すること。</p> <p><i>肝機能障害</i> この患者集団に関する薬物動態データは限られている。しかしながら、肝代謝が薬物クリアランスの主要経路であることから、肝機能がこのプロセスに影響を及ぼす可能性も考えられる。そのため、中等度～重度の肝機能障害を有する患者へのアナグレリドの投与は勧められない。軽度の肝機能障害を有する患者では、アナグレリドによる治療を開始する前に、治療の潜在的风险とベネフィットを評価すること。</p> <p><i>小児</i> 小児への投与経験は限られている。この患者集団へのアナグレリドの使用は慎重に行うことが必要である。現在利用可能なデータについては 4.4（「警告と使用上の注意」）、4.8（「副作用」）、5.1（「薬力学特性」）及び 5.2（「薬物動態特性」）に記載されているが、推奨用法・用量は確立されていない。</p>
--	--	---

2. 海外における臨床支援情報

<妊婦等に関する記載>

本邦における使用上の注意「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の Package Insert (PI) 及びオーストラリアの分類とは異なる。

妊婦・産婦・授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。また、妊娠する可能性のある患者には適切な避妊法を用いるように指導すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラットを用いた実験において、ヒトにおける 1 mg、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 1 mg、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]
- (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[動物実験 (ラット) において、乳汁中移行が報告されている]

米国の PI (2020 年 2 月改訂)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data from case reports with AGRYLIN use in pregnant women have not identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In animal embryo-fetal studies, delayed fetal development (delayed skeletal ossification and reduced body weight) was observed in rats administered anagrelide hydrochloride during organogenesis at doses approximately 97 times the maximum clinical dose (10 mg/day) based on body surface area (*see Data*). There are adverse effects on maternal and fetal outcomes associated with thrombocytopenia in pregnancy (*see Clinical Considerations*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defect and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

Thrombotic events, such as stroke, deep vein thrombosis, or myocardial infarction, can be complications of thrombocytopenia. Thrombocytopenia in pregnancy is associated with an increased risk for miscarriage, stillbirth, and other maternal outcomes, such as preeclampsia.

Data

Animal Data

Anagrelide hydrochloride was administered orally to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis at doses up to 900 mg/kg/day in rats and up to 20 mg/kg/day in rabbits (875 and 39 times, respectively, the maximum clinical dose of 10 mg/day based on body surface area). In rats, developmental delays were observed including reductions in fetal weight at 300 and 900 mg/kg/day and delays in skeletal

ossification at doses of 100 mg/kg/day and higher. The dose of 100 mg/kg/day (600 mg/m²/day) in rats is approximately 97 times the maximum clinical dose based on body surface area. No adverse embryo-fetal effects were detected in rabbits at the highest dose of 20 mg/kg/day (39 times the maximal clinical dose based on body surface area).

In a pre-and post-natal study conducted in female rats, anagrelide hydrochloride administered at oral doses of 60 mg/kg/day (58 times the maximum clinical dose based on body surface area) or higher during organogenesis through lactation produced delay or blockage of parturition, deaths of non-delivering pregnant dams and their fully developed fetuses, and increased mortality in the pups born.

In a placental transfer study, a single oral dose of [¹⁴C]-anagrelide hydrochloride (3 mg/kg) was administered to pregnant rats on gestation Day 17. Drug-related radioactivity was detected in maternal and fetal tissue.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of anagrelide in human milk, the effect on the breastfed child, or the effects on milk production. Anagrelide or its metabolites have been detected in the milk of lactating rats (*see Data*). Because of the potential for serious adverse reactions, including thrombocytopenia, in a breastfed child, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with AGRYLIN, and for one week following the last dose.

Data

In a rat milk secretion study, a single oral dose of [¹⁴C]-anagrelide hydrochloride (3 mg/kg) was administered to lactating female rats on postnatal Day 10. Drug-related radioactivity was detected in the maternal milk and blood.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Infertility

Females

Based on findings from animal studies, AGRYLIN may impair female fertility [*see Nonclinical Toxicology (13.1)*].

	分類
オーストラリア : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B3 (2021年4月)

参考 : 分類の概要

オーストラリアの分類 (an Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

<小児等に関する記載>

本邦における使用上の注意「小児への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の Package Insert (PI) 及び欧州の Summary of Product Characteristics (SmPC) とは異なる。

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[国内における使用経験がない]

出典	記載内容
米国の PI (2020年2月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of AGRYLIN have been established in pediatric patients 7 years of age and older. There are no data for pediatric patients less than 7 years of age. Use of AGRYLIN in these pediatric patients is supported by evidence from adequate and well controlled studies of AGRYLIN in adults with additional pharmacokinetic, pharmacodynamic, and safety data in 18 pediatric patients aged 7 through 16 years with thrombocythemia secondary to ET [see <i>Dosage and Administration (2.1)</i>, <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>, and <i>Clinical Studies (14)</i>].</p> <p>There were no apparent trends or differences in the types of adverse events observed between the pediatric patients compared with those of the adult patients [see <i>Adverse Reactions (6.1)</i>].</p>
欧州の SmPC (2020年11月)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>The safety and efficacy of anagrelide in children have not been established. The experience in children and adolescents is very limited; anagrelide should be used in this patient group with caution. In the absence of specific paediatric guidelines, WHO diagnostic criteria for adult diagnosis of ET are considered to be of relevance to the paediatric population. Diagnostic guidelines for essential thrombocythemia should be followed carefully and diagnosis reassessed periodically in cases of uncertainty, with effort made to distinguish from hereditary or secondary thrombocytosis, which may include genetic analysis and bone marrow biopsy.</p> <p>Typically, cytoreductive therapy is considered in high-risk paediatric patients.</p> <p>Anagrelide treatment should only be initiated when the patient shows signs of disease progression or suffers from thrombosis. If treatment is initiated, the benefits and risks of treatment with anagrelide must be monitored regularly and the need for ongoing treatment evaluated periodically.</p> <p>Platelet targets are assigned on an individual patient basis by the treating physician.</p> <p>Discontinuation of treatment should be considered in paediatric patients who do not have a satisfactory treatment response after approximately 3 months.</p> <p>Currently available data are described in sections 4.4*, 4.8**, 5.1*** and 5.2****, but no recommendation on a posology can be made.</p> <p>*4.4 Special warnings and precautions for use, **4.8 Undesirable effects, ***5.1 Pharmacodynamic properties, ****5.2 Pharmacokinetic properties</p>

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

