

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2008 に準拠して作成

再発・難治性
急性前骨髄球性白血病治療剤
トリセノックス[®]注10mg
Trisenox[®] Injection 10mg

剤形	注射剤
製剤の規制区分	毒薬 処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1管（10mL）中 三酸化二ヒ素 10mg を含有
一般名	和名：三酸化二ヒ素 洋名：Arsenic Trioxide (INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2004年10月22日 薬価基準収載年月日：2004年12月8日 発売年月日：2004年12月8日
開発・製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元：日本新薬株式会社 提携：Cephalon, Inc.
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本新薬株式会社 製品情報担当 TEL 0120-321-372 FAX 075-321-9061 医療関係者向けホームページ https://med.nippon-shinyaku.co.jp/

本 IF は 2020 年 2 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

I F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、I Fと略す）の位置付け並びにI F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I F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新たなI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I F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及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I F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。

[I Fの様式]

- ①規格はA4版、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。
- ②I F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「I F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。

[I Fの作成]

- ①I F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。
- ②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI F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2008」（以下、「I F記載要領2008」と略す）により作成されたI F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。

I F利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

【I Fの発行】

- ①「I F記載要領2008」は、平成21年4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、「I F記載要領2008」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I Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F記載要領2008」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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のI F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、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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、I F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。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	10
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	10
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	10
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	11
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	11
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	12
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸 収	12
4. 分子式及び分子量	2	4. 分 布	13
5. 化学名(命名法)	2	5. 代 謝	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	6. 排 泄	14
7. CAS 登録番号	2	7. 透析等による除去率	15
III. 有効成分に関する項目	3	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	16
1. 物理化学的性質	3	1. 警告内容とその理由	16
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	16
3. 有効成分の確認試験法	3	3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由	16
4. 有効成分の定量法	3	4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由	16
IV. 製剤に関する項目	4	5. 慎重投与内容とその理由	17
1. 剤 形	4	6. 重要な基本的注意と その理由及び処置方法	17
2. 製剤の組成	4	7. 相互作用	19
3. 注射剤の調製法	4	8. 副作用	19
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	9. 高齢者への投与	26
5. 製剤の各種条件下における安定性	5	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	26
6. 溶解後の安定性	5	11. 小児等への投与	27
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
8. 生物学的試験法	5	13. 過量投与	27
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5	14. 適用上の注意	27
10. 製剤中の有効成分の定量法	5	15. その他の注意	27
11. 力価	5	16. その他	27
12. 混入する可能性のある夾雑物	5	IX. 非臨床試験に関する項目	28
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	5	1. 薬理試験	28
14. その他	5	2. 毒性試験	28
V. 治療に関する項目	6		
1. 効能又は効果	6		
2. 用法及び用量	6		
3. 臨床成績	6		

X. 管理的事項に関する項目	30
1. 規制区分	30
2. 有効期間又は使用期限	30
3. 貯法・保存条件	30
4. 薬剤取扱い上の注意点	30
5. 承認条件等	30
6. 包装	30
7. 容器の材質	30
8. 同一成分・同効薬	30
9. 国際誕生年月日	30
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	31
11. 薬価基準収載年月日	31
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	31
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	31
14. 再審査期間	31
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
16. 各種コード	31
17. 保険給付上の注意	31
 XI. 文献	 32
1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	33
 XII. 参考資料	 34
1. 主な外国での発売状況	34
2. 海外における臨床支援情報	35
 XIII. 備考	 37
その他の関連資料	37

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トリセノックス注10mgは三酸化二ヒ素を有効成分とする再発又は難治性急性前骨髄球性白血病 (Acute Promyelocytic Leukemia ; APL) 治療剤である。

ヒ素は古くから医薬品として使用され、1865年には白血球数の増加をコントロールする薬剤として報告され、1930年代には慢性骨髄性白血病に対する効果も報告されている。1990年代に中国で、三酸化二ヒ素 (Arsenic Trioxide ; ATO) がAPLに対して高い有効性を示すことが報告された。1997年から米国で、再発又は難治性APL患者を対象にATOの臨床試験が実施され、Phase I / II 試験で92% (11/12例)、Phase III 試験で85% (34/40例) の完全寛解率が得られた。

この成績をもとに、Cell Therapeutics, Inc.がATO製剤 (商品名 ; Trisenox®) を米国でオーファンドラッグの指定を受けて申請し、2000年9月に承認された。また、欧州 (EU) でも同じ成績をもとに2002年3月に承認されている。

我国では、厚生省がん助成金「成人難治性白血病に対する治療法の開発と標準的治療法確立に関する研究」班 (班長 : 大野竜三 [現 愛知淑徳大学医療福祉学部教授]) の共同研究として「As₂O₃によるレチノイン酸難反応性APLの治療研究」が、浜松医大で米国のPhase III 試験と同一方法で実施され、その結果、完全寛解率78% (11/14例) と米国と同様の高い有効性が認められた。

弊社は、平成11年2月1日付研第4号・医薬審第104号厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づき、これらの臨床データ、FDA申請資料並びに公表文献をもとに医学薬学上公知であるものとして、新たな試験を実施することなく2003年6月に申請を行なった。本剤の審査に当たっては、優先審査品目とされ、新投与経路、新効能及び新用量の医薬品として2004年10月に承認された。672例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2019年3月にカテゴリー1 (医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。) との再審査結果を得た。

その後、欧州及び米国では、取り扱いの面で簡便かつ安全であるバイアル製剤がそれぞれ2018年及び2019年に承認されており、本邦でも欧米と同じ規格である主薬濃度2mg/mL、1製剤あたり12mg含有のバイアル製剤がトリセノックス点滴静注12mgとして2022年2月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ① 再発又は難治性のAPL患者に対して、単剤で高い完全寛解率を示す。
- ② 予後との関連性が指摘されている分子的寛解を高率に得ることが可能である。
- ③ ヒトAPL由来細胞 (NB4) において、PML-RAR α の分解を誘導した (*in vitro*)。
- ④ 国内治療研究及び使用成績調査における総症例267例中、220例 (82.4%) に副作用が認められた。その主なものは、心電図QT延長 (46.1%)、ALT増加 (27.7%)、肝機能異常 (25.8%)、AST増加 (21.4%)、白血球減少 (17.6%)、白血球増加症 (14.6%)、LDH増加 (11.6%)、CRP増加 (11.6%)、APL分化症候群 (10.1%)、ALP増加 (10.1%) であった。(第4回安全性定期報告) 重大な副作用は、心電図QT延長、APL分化症候群、白血球増加症、汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少である。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

トリセノックス[®]注 10mg

(2) 洋名

Trisenox[®] Injection 10mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

三酸化二ヒ素

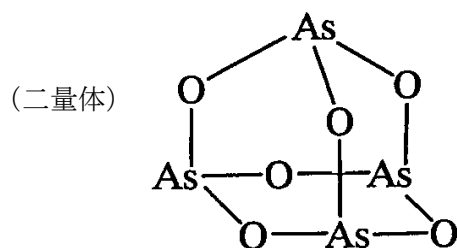
(2) 洋名 (命名法)

Arsenic Trioxide (INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: As_2O_3

分子量: 197.84

5. 化学名 (命名法)

Arsenic Trioxide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

亜ヒ酸

7. CAS登録番号

1327-53-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

原薬は日局収載品であり、以下は日局「三酸化二ヒ素」に基づく。

(1) 外観・性状

本品は白色の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

本品は水、エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(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

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「三酸化二ヒ素」の確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

日本薬局方「三酸化二ヒ素」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

区別：溶液

規格：本剤は10mL無色アンプルに封入しており、1管(10mL)中三酸化二ヒ素10mgを含有する。

性状：本剤は無色澄明の水溶性注射液である。

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

溶液のpHは7.5～8.5である。

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は1管(10mL)中三酸化二ヒ素10mgを含有する。

(2) 添加物

水酸化ナトリウム12mg及びpH調節剤を含有する。

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	光	包装形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25℃	—	暗所	無色アンプル	48カ月	48カ月まで安定
加速試験	40℃	—	暗所	無色アンプル	6カ月	6カ月まで安定
苛酷試験 光	25℃	—	昼光色 蛍光ランプ	無色アンプル	30日	30日 (120万lx・hr, 200W・hr/m ² 以上) において安定
				無色アンプル 紙箱入り		
				無色アンプル アルミホイルカバー		

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

配合が予想される輸液について配合変化試験を実施した。本剤3mL、25mL、50mLを取り、輸液（5%ブドウ糖注射液、生理食塩液）250mLに各々加え、室温（実測温度：20～24℃）あるいは冷蔵庫（実測温度：1～8℃）に保存し、配合直後、24時間、72時間後にサンプリングし、含量、pH及び不溶性粒子の測定を行った。いずれの配合液も室温、冷蔵庫保存にて72時間後まで変化を認めなかった。配合時の微生物汚染の可能性を考慮すると本剤の輸液配合液は室温にて保存する場合は24時間以内、冷蔵保存においても48時間までに使用することを推奨する。

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

日本薬局方「一般試験法 定性反応」亜ヒ酸塩による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方「一般試験法 滴定終点検出法」による。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

13. 治療上注意が必要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

再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病

<効能・効果に関連する使用上の注意>

染色体検査 [t (15;17) 転座] 又は遺伝子検査 (PML-RAR α 遺伝子) により急性前骨髄球性白血病と診断された患者に使用すること。本剤により完全寛解を得た後に再発した急性前骨髄球性白血病に対して、本剤の有効性・安全性は確立していない。

2. 用法及び用量

通常、三酸化二ヒ素として、0.15mg/kgを5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して100～250mLとし、1～2時間かけて投与する。

- 1.寛解導入療法：骨髄寛解が得られるまで1日1回静脈内投与する。合計の投与回数は60回を超えないこと。
- 2.寛解後療法：寛解が得られた場合には、寛解導入終了後3～6週間後に開始する。5週間の間に1日1回、計25回静脈内投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 1.投与にあたっては5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して使用し、他の薬剤又は輸液と混合しないこと。
- 2.本剤投与時に、急性の血管収縮・拡張に伴う症状（低血圧、めまい、頭部ふらふら感、潮紅、頭痛等）が認められた場合には4時間まで投与時間を延長することができる。
- 3.寛解後療法の用法・用量を複数回繰り返し（本剤の25回を超える投与）実施した場合の有効性・安全性は確立していない（投与経験が極めて少ない）。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

1) 米国における Phase I / II 試験¹⁾

米国単一施設におけるPhase I / II 試験において、再発又は難治性のAPL患者12例に、寛解導入療法として5mg/body、10mg/body、15mg/bodyもしくは0.15mg/kgを骨髄寛解に到達するまで又は累積日数が60日間に達するまで、1～4時間かけて1日1回静脈内投与した。完全寛解（CR）が得られた場合、寛解後療法として寛解導入療法終了後3～8週間後に、同一用量を5週間以内に25日間投与した。

12例中11例（92%）がCRに到達し*、CR到達までの期間の中央値は54日（範囲：15～83日）であった。

CRに到達した11例は全員が寛解後療法を受け、これを終了した。終了後PML-RARA消失が8例（73%）に認められた。

*FDAの再解析結果では、CR率は75%（9例/12例）であった。

2) 米国におけるPhaseIII試験²⁾

米国9施設におけるPhaseIII試験において、再発又は難治性APL患者40例に、寛解導入療法として0.15mg/kgを骨髄寛解が得られるまで又は累積日数が60日間に達するまで、1時間かけて1日1回静脈内投与した。CRが得られた場合、寛解後療法としてCR到達から約3週間後に同一用量を5週間以内に25日間投与した。40例中34例（85%）がCRに到達し*、CR到達までの期間の中央値は59日（範囲：28～85日）であった。CR到達後、30例が寛解後療法の施行を受け、28名が終了した。

CRを得た34例の患者中、*PML-RARA*の消失が26例（76%）に認められた。

*FDAの再解析結果では、CR率は70%（28例／40例）であった。

3) 国内における治療研究³⁾

国内での治療研究において、再発又は難治性APL患者14例に寛解導入療法として0.15mg/kgを骨髄寛解に到達するまで又は累積日数が60日間に達するまで、2時間かけて1日1回静脈内投与した。CRが得られた患者には、寛解後療法として寛解導入療法終了後約3～6週間以内に、同一用量を合計25日間投与した。CR率は78%（11/14例）であった。CRを得た11例の投与日数の中央値は43日（範囲：27～60日）であった。CRを得た11例の患者のうち、本剤投与前のRT-PCR検査で*PML-RARA*が陽性であった10例中5例は陰性となった。CRを得た11例のうち、9例が寛解後療法を施行され、7例が予定された治療を完遂した。脱落した2例の理由は骨髄移植施行であった。寛解後療法後、4例には6-メルカプトプリン及び／又はメトトレキサート、1例にはイダルビシン及びシタラビン、2例にはATRA、1例には薬草抽出物が投与されていた。CRを得た11例の患者のうち、6例は本剤投与終了のそれぞれ4、6、8、8、10、12カ月後に再発し、そのうち5例は死亡した。骨髄移植を受けた1例は、慢性の移植片対宿主病（GVHD）で死亡した。その他の4例はCRを維持していた（9～22カ月）。

米国におけるPhase I / II 試験、Phase III 試験に登録された52例の追跡結果は以下の通りである。

	Phase I / II 試験 n=12	Phase III 試験 n=40	合計 n=52
OS (1yr)	75%	70%	71%
OS (18months)	67%	66%	66%
RFS (1yr)	55%	71%	64%
RFS (18months)	36%	58%	NA
FFS (1yr)	58%	63%	62%
FFS (18months)	33%	56%	NA

NA : not available

OS : overall survival ; 全生存率

RFS : relapse free survival ; 無再発生存率

FFS : failure free survival ; 治療奏効維持生存率

各臨床試験における患者背景別の CR 率を下表に示した。

試験名		CR (%)		
		Phase I / II 試験 n=12	Phase III 試験 n=40	国内治療研究 n=14
全症例		92% (11/12)	85% (34/40)	78% (11/14)
性別	男性	88% (7/8)	100% (16/16)	75% (6/8)
	女性	100% (4/4)	75% (18/24)	83% (5/6)
年齢 (歳)	< 18	100% (2/2)	60% (3/5)	—
	18 - 59	86% (6/7)	93% (25/27)	90% (9/10)
	≥ 60	100% (3/3)	75% (6/8)	50% (2/4)
体重 (kg)	< 75	100% (4/4)	69% (9/13)	85% (11/13)
	75 - 100	100% (6/6)	89% (16/18)	0% (0/1)
	> 100	50% (1/2)	100% (9/9)	—
移植歴	無	90% (9/10)	89% (31/35)	75% (9/12)
	有	100% (2/2)	60% (3/5)	100% (2/2)
前治療回数	1	100% (3/3)	89% (17/19)	—
	2	100% (3/3)	82% (14/17)	80% (4/5)
	> 2	83% (5/6)	75% (3/4)	78% (7/9)

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

目的	<p>日常の診療において、再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病に対して、本剤による再寛解導入療法あるいは寛解後療法施行患者について、以下の事項を把握することを目的とする。</p> <p>(1) 副作用等の発現状況の把握</p> <p>(2) 安全性に影響を及ぼす要因の把握</p> <p>(3) 有効性（寛解率）に関する情報</p>
----	--

重点調査項目	QT 延長、APL 分化症候群、白血球増加症、肝機能障害、腎機能障害及び高血糖の発現の有無
調査方法	全例調査方式
対象患者	再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病患者
実施期間	平成 16 年 12 月～平成 21 年 3 月
観察期間	本剤の最終投与終了後 1 年間
実施施設数	199 施設
収集症例数	672 例（安全性解析対象症例数 660 例、有効性解析対象症例数 568 例）
主な結果	<p>安全性</p> <p>副作用の発現割合は 79.2%（523/660 例）であった。重点調査項目の副作用発現状況は、QT 延長 44.8%（296/660 例）、APL 分化症候群 7.0%（46/660 例）、白血球増加症 11.1%（73/660 例）、肝機能障害 34.7%（229/660 例）、腎機能障害 4.2%（28/660 例）、高血糖 5.6%（37/660 例）であった。</p> <p>有効性</p> <p>完全寛解率は再寛解導入療法 86.9%（232/267 例）、寛解後療法 96.7%（291/301 例）であった。</p>

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

「V. 3. (6) 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）」の項参照

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

all-*trans* レチノイン酸 (ATRA : トレチノイン)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤の作用機序は完全には解明されていないが、ATOについては以下の薬理作用が報告されており、本剤の作用機序の一部と推定される。

- ① *In vitro*でヒトAPL由来細胞株 (NB4) の形態学的変化、アポトーシスに特徴的なDNA断片化を引き起こす⁴⁾。
- ② 融合蛋白PML-RAR α の分解を引き起こす⁵⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

① ATOのヒトAPL由来細胞株に対するアポトーシス誘導作用⁴⁾

ヒトAPL由来細胞株 (NB4) をATO 10 μ Mで処理したところ、24時間以内に形態学的に典型的なアポトーシス像 (細胞の縮小、クロマチン凝縮、核断片) が認められた。また、ポリADPリボースポリメラーゼ (PARP) 切断を伴うDNA断片化を引き起こし、それは非特異的カスパーゼ阻害剤z-VAD-fmkで抑制された。

② ATOによる融合蛋白PML-RAR α の分解⁵⁾

ヒトAPL由来細胞株 (NB4) について、ATO処理によりPML-RAR α 融合蛋白及びPML蛋白のPML-Nuclear Body(NB)への移行を伴ったNB形態の再構築と、それに続く融合蛋白の分解が報告されている。

③ *In vitro*でのATOに対する細胞感受性⁶⁾

APL由来でPML-RARA遺伝子を発現しているNB4細胞や他の細胞株及び臨床分離細胞を用いた*in vitro*薬効試験において、ATOはアポトーシスを介した濃度及び時間依存的な細胞傷害性を示した。

④ PML-RARA融合遺伝子ノックインAPLモデルマウスに対する延命効果⁷⁾

ヒトPML-RARA融合遺伝子を骨髄芽球に導入し、白血病化したAPLモデルマウスに対して、ATO 2.5mg/kg/dayを21日間腹腔内投与した結果、無処置群に比べ平均生存日数は有意に延長した。

⑤ ATRA耐性APL由来細胞株に対するATOの効果⁸⁾

ATRA耐性APL由来細胞株 (UF-1) をGM-CSFトランスジェニックSCIDマウスの皮下に移植し、皮下腫瘍を形成後、ATO (9.43mg/kg/day) を21日間皮下投与し、皮下腫瘍体積を毎週測定した結果、有意な腫瘍増殖抑制効果が認められた。

(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〔(3) 臨床試験で確認された血中濃度の項参照〕

(2) 最高血中濃度到達時間

次項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

日本人14名の再発又は難治性APL患者での治療研究において、本剤0.15mg/kgを1日1回最大60日間反復投与（2時間の持続注入）した12名の患者でのヒ素の形態別（無機ヒ素及びメチル化ヒ素）血漿中濃度を分離定量した。初回投与後、無機ヒ素〔ヒ素(三価)+ヒ素(五価)〕は投与終了直後にC_{max}（平均22.6 ng/mL；米国での測定値に近似）に達し、その後二相性に消失したが、代謝物のメチル化ヒ素（メチルアルソン酸及びジメチルアルシン酸）は遅れて血中に出現し、24時間まで徐々に上昇した。また、反復投与期間中の無機ヒ素のC_{max}値はほぼ一定で推移したが、メチル化ヒ素濃度は投与回数に伴って上昇した⁹⁾。無機ヒ素の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

Day	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
初日*1)	22.6 ± 11.4	1.9 ± 0.7	15.4 ± 9.2	138.6 ± 32.4	211.8 ± 55.1
4 週後*2)	23.2 ± 10.2	2.0 ± 0.3	24.2 ± 12.5	233.3 ± 92.8	474.8 ± 192.6

*1) 平均値±標準偏差 (n=11~12)

*2) 平均値±標準偏差 (n=6)

(海外データ)

米国の Phase I / II 試験で 12 例の再発又は難治性 APL 患者に本剤 0.06~0.20mg/kg (平均 0.15 ± 0.04 mg/kg) を 1~4 時間かけて静脈内投与した。血漿中ヒ素濃度は、投与終了時付近で最高濃度 (C_{max}) に達し、以後徐々に低下した。投与初日の総ヒ素の薬物動態データは下表のとおりであった。

投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)
0.15 ± 0.04	27.4 ± 9	3.2 ± 1.9	100 ± 72	450 ± 119

(Mean±S.D.)

血漿中ヒ素濃度は投与日数とともに漸増し、投与開始1週間後の濃度は投与初日のC_{max}の約2~5倍に達し、投与2週目には定常状態に達した。本試験では、12例中11例の患者が完全寛解に達したことより、本試験での血漿中濃度はAPL治療における本剤の有効濃度を表すことが示唆される。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率^{10),11)}

<参考>

ヒト血漿におけるヒ素の結合に関する研究は十分ではない。血漿蛋白質に対するヒ素の結合は種によって異なる。マウス、ウサギ、イヌ、サルにおいては、血漿蛋白質への結合は10～70%の範囲である。

3. 吸収^{12),13)}

<参考>

溶解した亜ヒ酸塩を単回経口投与すると投与量の大部分が消化管から迅速に吸収されることが種々の動物において示されている。

雄性マウスに⁷⁴As標識した亜ヒ酸塩を経口投与した際、48時間後の放射能の尿中排泄率は0.4mg/kgで90%、4mg/kgで65%と高く、消化管からの良好な吸収が推測できる。また皮下投与においても経口投与時と同様な排泄率が認められている。

吸収部位について、雌雄ネコを用いて検討した結果、ヒ素は主として小腸より吸収され、胃からの吸収は少ないことが示された。

4. 分布

<参考>

ヒ素は血流の多い組織に迅速に分布し、各種動物で肝臓、腎臓、脾臓などで高濃度に達した。皮膚や頭髮には他の組織に比べてより長期にわたって残存したが、ラットの赤血球及びマーモセットの肝臓を除き、どの動物種の組織にも顕著な蓄積は認められなかった。

雄性ラットに⁷⁴As標識した亜ヒ酸塩の水溶液を静脈内投与（2～4 μg/kg）すると、ヒ素は投与後5分以内に組織へ分布し、投与量の11%は腎臓、16%は肝臓に、10%が血中に認められた。4時間後では、投与量の67%が血中に存在し、肝臓及び腎臓には2時間後でも3%以下しかなかった¹⁴。

雄性マウスに⁷⁴As標識した亜ヒ酸塩の水溶液を静脈内投与した試験においても、経口投与と同様に、投与後6時間までの組織中放射能濃度は肝臓、腎臓、肺で高く、72時間では皮膚、毛、精巣上体、肝臓、胃で高かった。またオートラジオグラムでは、投与4日目で皮膚、毛、眼（レンズ）、消化管上部、甲状腺及び骨に残存していた¹⁵。

（1）血液－脳関門通過性

<参考>

雄性マウスに⁷⁶As標識したATOの水溶液を皮下投与すると、採取した組織中放射能は試験期間を通して一定濃度を維持していたが、脑中放射能濃度は0.5時間（0.04% of dose）から8時間（0.11% of dose）まで緩やかに上昇し、ヒ素標識体の脳への取り込みは他の組織に比べて緩やかであった¹⁶。

（2）血液－胎盤関門通過性

<参考>

妊娠中のマウス、ラット及びサルにおける試験で、無機ヒ素は静脈内及び経口投与後に胎盤を通過し、母動物と同様に胎児の体内にも広く分布することが示された^{17,18}。

（3）乳汁への移行性

ヒトで乳汁中へ移行することが報告されている¹⁹。

（4）髄液への移行性

該当資料なし

（5）その他の組織への移行性

（海外データ）

約8gのATOを摂取した28歳男性（自殺例）の場合、最も高濃度のヒ素が検出されたのは肝臓及び腎臓であり、筋肉、心臓、脾臓、膵臓、肺及び脳では一様に低濃度であった²⁰。

5. 代謝

（1）代謝部位及び代謝経路

<参考>

多くの文献によりヒ素の代謝経路及び排泄パターンが立証されている。ヒト及び多くの哺乳類での無機ヒ素の代謝経路は、五価ヒ素←→三価ヒ素→メチルアルソン酸（MAA）→ジメチルアルシン酸（DMAA）である²¹。メチル化の主な部位は肝臓である²²。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種²¹⁾

<参考>

代謝に関与する酵素は1) 五価ヒ素を三価ヒ素 (ヒ酸から亜ヒ酸) に還元するヒ酸リダクターゼ、2) 三価ヒ素をメチル化する亜ヒ酸メチルトランスフェラーゼ、3) MAAをメチル化するMAAメチルトランスフェラーゼである。メチルトランスフェラーゼ2種類はウサギ肝から単離され、いずれも分子量60,000でチトクロムP450アイソザイムファミリーには属さず、したがって多くの処方薬の代謝を阻害するとは考えにくい。また、チトクロムP450アイソザイムファミリーが他の併用薬によって阻害されても、ATOのメチル化に影響するとは考えにくい。

主なcytochrome P450分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5及びCYP4A9/11) を用いたin vitro試験により、三酸化二ヒ素のP450代謝を阻害する効果について評価した結果、治療域での血漿中濃度において、三酸化二ヒ素は3.75~15000 ng/mLの濃度でどのP450分子種に対しても可逆的阻害剤として作用しなかった。したがって、三酸化二ヒ素は併用薬物のP450代謝を阻害せず、薬物相互作用の可能性は低いと考えられる。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

本剤は静脈内投与されるため、肝による初回通過効果を受けない。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

主要代謝物であるMAA及びDMAAの活性は無機三価ヒ素より低い。

(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^{12), 23), 24), 25)}

<参考>

ヒ素化合物の排泄については、マウス、ラット、ハムスター、サルなど多くの種において検討されている。どの種でも主要排泄経路は腎臓であり、ヒ素は迅速に尿中排泄された。

雄性ラットに⁷⁴As trichlorideを静脈内投与 (0.21~4.6mg/kg) した後2時間までの胆汁中に、投与した放射能の約25%が排泄された。

胆汁を体外に導出したラットでの血液中ヒ素濃度は正常ラットに比べて低いこと、ヒ素を投与されたラットの胆汁を十二指腸内投与したラットの血中にヒ素が検出されたことより、腸肝循環を受けることが示されている。

(2) 排泄率

国内の治療研究において14例の再発又は難治性APL患者に本剤0.15mg/kgを1日1回反復投与し、ヒ素の形態別の尿中排泄率 (% of dose) を測定した。投与初日 (0~24hr) の排泄率は、ヒ素 (三価) とヒ素 (五価) でそれぞれ約6%、メチルアルソン酸 (MAA) とジメチルアルシン酸 (DMAA) で約3~5%であり、無機ヒ素及びメチル化ヒ素の総排泄率は約20%であった。

ヒ素 (三価) とヒ素 (五価) の排泄率は、1~4週目で、ほぼ一定であり、定常状態に達していることが推測される。MAA (五価) 及びDMAA (五価) の排泄率にも同様な傾向が観察された。総ヒ素排泄率は1~4週目で約60%に維持されていた⁹⁾。

投与開始24時間後までの尿中排泄率

	尿中排泄率 (% of dose)			
	初日 (n=11)	1 週後 (n=10)	2 週後 (n=11)	4 週後 (n=6)
ヒ素 (三価)	6.5 ± 4.9	16.2 ± 10.1	12.8 ± 8.3	13.7 ± 9.6
ヒ素 (五価)	5.6 ± 5.9	7.3 ± 8.6	8.2 ± 12.1	6.8 ± 8.2
MAA (五価)	5.0 ± 2.5	17.4 ± 11.2	12.9 ± 5.9	19.6 ± 10.0
DMAA (五価)	3.2 ± 1.3	19.4 ± 8.5	19.8 ± 9.6	21.1 ± 9.5
総排泄率	20.4 ± 7.4	60.3 ± 25.1	53.7 ± 22.6	61.1 ± 28.5

Mean ± SD

(海外データ)

米国のPhase I/II 試験で、本剤投与後24時間での総ヒ素の尿中排泄量を測定した。初回投与24時間での排泄量は、再発又は難治性APL患者で投与量の約10%、非造血器腫瘍の患者で2~13%であった。また、血漿中及び赤血球中のヒ素濃度が定常状態に到達した後の数日間 (8~10日目) に24時間で尿中排泄される平均最大ヒ素量は1日用量の60%であった。ヒ素の尿中半減期は3~5日と報告されている²⁶⁾。したがって、総投与量の100%が排泄されるまで18~30日必要であり、次サイクル投与する場合、2~3週間の休薬期間を設ける必要がある。

投与開始 24 時間後までの尿中排泄量

対象患者	用量		尿量 (mL)	ヒ素排泄量 (mg)
	(mg)	(ng/mL)		
進行性造血器腫瘍(n=12)	9.8 ± 3.3	493 ± 624	2518 ± 851	1.14 ± 0.97
非造血器腫瘍 (n=22)	19 ± 7	1212 ± 819	1543 ± 865	1.4 ± 0.8

Mean ± SD

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 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

- 1.本剤による治療は危険性を伴うため、原則として、投与期間中は患者を入院環境で医師の管理下に置くこと。また、緊急医療体制の整備された医療機関において白血病〔特に急性前骨髄球性白血病 (APL)〕の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで治療を行うこと。
- 2.本剤はQT延長、完全房室ブロック等の不整脈を起こすことがある。QT延長は致命的となりうる torsade de pointes (TdP) タイプの心室性不整脈を引き起こすことがあるので失神や頻脈等の不整脈が認められた場合には、休薬し、症状によっては投与中止も考慮に入れること。投与開始前には12誘導心電図を実施し、血清電解質(カリウム、カルシウム、マグネシウム)及びクレアチニンについて検査すること。電解質異常が認められている場合には是正し、QT延長をきたす併用薬剤の投与を避けること。本剤投与中は12誘導心電図を最低週2回実施し、更に心電図モニター等による監視も考慮すること。(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)
- 3.本剤はAPL分化症候群 (APL differentiation syndrome) と呼ばれるレチノイン酸症候群と類似した副作用が発現し、致死的な転帰をたどることがあるので、十分な経過観察を行うこと。このような症状があらわれた場合には休薬し、副腎皮質ホルモン剤のパルス療法等の適切な処置を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)
- 4.本剤使用にあたっては、「禁忌」、「原則禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項を参照し、慎重に患者を選択すること。なお、本剤使用時には、添付文書を熟読すること。

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.ヒ素に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

妊娠する可能性のある婦人(「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

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)QT延長の既往歴のある患者、低カリウム血症又は低マグネシウム血症、心疾患（不整脈、虚血性心疾患等）のある患者
[QT延長の危険性が増大する。]
- (2)QT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- (3)心疾患（心筋梗塞、心筋障害等）又はその既往歴のある患者
[症状が悪化するおそれがある。]
- (4)肝障害のある患者
[代謝機能の低下により、本剤の体内濃度が上昇する可能性がある。]
- (5)腎障害のある患者
[排泄機能の低下により、本剤の体内濃度が上昇する可能性がある。]
- (6)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (7)小児等（「小児等への投与」の項参照）

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)本剤は動物実験で催奇形性を示唆する所見が認められており、胎児等への影響が疑われるので、女性患者については使用上の注意を厳守し、次の点に留意すること。
 - 1)投与開始にあたっては、妊娠していないことを確認する。
 - 2)妊娠する可能性のある患者に対しては投与しないことを原則とする。やむを得ず投与する場合には、妊娠の維持、胎児の発育等に障害を与える可能性があることを十分に説明し、避妊を徹底するよう指導する。
 - 3)投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には直ちに投与を中止する。
- (2)本剤は動物実験で雄性生殖能に及ぼす影響が認められていることから、男性患者の使用に際しては、投与期間中及び最終投与後少なくとも3ヵ月は避妊させること。
- (3)本剤の投与に際しては、頻回に患者の状態を観察し、生化学的検査（電解質等）、血液学的検査及び血液凝固能検査は寛解導入療法では最低週2回、寛解後療法では最低週1回実施すること。臨床状態が不安定な患者には更に頻回行うこと。
- (4)本剤はQT延長、完全房室ブロック等の不整脈を引き起こすことがあり、QT延長は致命的となりうるtorsade de pointes（TdP）タイプの心室性不整脈を引き起こすことがある。TdPの危険因子は、QT延長の程度、QT延長を起こす薬剤の併用、TdPの既往、潜在するQT延長、うっ血性心不全、虚血性心疾患、カリウム排泄型利尿薬の投与、低カリウム血症や低マグネシウム血症等である。したがって、本剤による治療に際しては以下の点に留意し、心電図検査及び血清電解質検査等を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。なお、心電図検査での適切な読影や異常時の処置法については循環器専門医の助言を得ることが望ましい。
 - 1)治療開始前：12誘導心電図を実施し、血清電解質（カリウム、カルシウム、マグネシウム）及びクレアチニンについて検査すること。電解質異常が既に認められている場合には是正し、QT延長をきたす併用薬剤の投与を避けること。それでも500msec以上のQTc間隔が認められた場合は、本剤による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を開始すること。

- 2)治療中：12誘導心電図を最低週2回実施し、更に心電図モニター等による監視も考慮した上で、カリウム濃度を4mEq/L以上、マグネシウム濃度を1.8mg/dL以上に維持すること。QT間隔が500msecを超えた患者は、随伴する危険因子がある場合には直ちにこれを是正する処置を講じ、本剤による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を継続すること。失神や頻脈等の不整脈が認められた場合には、血清電解質を検査し、QTc間隔が460msec以下になり電解質異常が是正され、失神や頻脈等の不整脈が認められなくなるまで休薬し、症状によっては投与中止も考慮に入れること。
- 3)治療終了後：本剤によるQT延長等の不整脈が認められる場合は、症状が認められなくなるまで、心電図モニターや12誘導心電図による検査を行い、適切な処置を行うこと。
- (5)本剤によりAPL分化症候群（発熱、呼吸困難、体重増加、肺浸潤、胸水又は心嚢液貯留等によって特徴づけられ、白血球増加症を伴う場合と伴わない場合がある）が発現し、致命的な転帰をたどることがあるので、十分な経過観察を行うこと。なお、このような症状があらわれた場合には休薬し、副腎皮質ホルモン剤のパルス療法等の適切な処置を行うこと。
- (6)本剤により高度の白血球増加症が引き起こされることがあるので、観察を十分に行い、末梢白血球数が30,000/mm³を超えた場合には、休薬し、経過観察や白血球数に応じた化学療法剤の使用等の適切な処置を行うこと。なお、化学療法剤の使用にあたっては、危険性を伴うので、十分注意すること（本剤と化学療法剤の併用についての有効性と安全性は確立されていない）。
- (7)急性前骨髄球性白血病に併発する播種性血管内凝固症候群（DIC）では、線溶活性亢進を伴う致命的な出血傾向（脳出血、肺出血等）が報告されている。本剤投与中にこのような症状があらわれた場合には、血小板輸血等の適切な処置を行うこと。また、本剤投与中に急激な白血球・芽球・前骨髄球の増加に伴って、DICの悪化が報告されており、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意(6)」及び「重大な副作用の3)白血球増加症」の項参照）。
- (8)本剤は肝機能異常を起こすことがあるので、肝機能検査を投与前、投与中は定期的に行い、異常が認められた場合には休薬し、適切な処置を行うこと。
- (9)本剤は血糖値の上昇を起こすことがあるので、検査を投与前、投与中は定期的に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- (10)神経障害は無機ヒ素の長期曝露による毒性として知られている²⁷⁾。本剤は錯感覚、感覚減退等の神経障害を起こすことがあるので、観察を十分に行い、症状が重度な場合には、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。

7. 相互作用

(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（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
ドロペリドール 抗精神病薬 クロルプロマジン、ハロペリドール、ピモジド、チオリダジン等 抗うつ薬 イミプラミン等 抗不整脈薬 アミオダロン、ベプリジル、ジソピラミド、プロカインアミド、キニジン、ソタロール等 フロセミド プロブコール ファモチジン プロピペリン 消化管運動亢進薬 シサプリド、ドンペリドン等 抗菌薬 クラリスロマイシン、エリスロマイシン、スパルフロキサシン等 抗真菌薬 フルコナゾール等 ペンタミジン	QT延長、心室性不整脈(TdPを含む)を起すおそれがある	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT延長 あるいは 心室性不整脈(TdPを含む) を起すことがあるため
利尿薬 トリクロルメチアジド等 アムホテリシンB	電解質異常を引き起こす	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT延長の原因となる電解質異常を起すこと があるため

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

国内治療研究及び使用成績調査における総症例267例中、220例（82.4%）に副作用が認められた。その主なものは、心電図QT延長（46.1%）、ALT増加（27.7%）、肝機能異常（25.8%）、AST増加（21.4%）、白血球減少（17.6%）、白血球増加症（14.6%）、LDH増加（11.6%）、CRP増加（11.6%）、APL分化症候群（10.1%）、ALP増加（10.1%）であった。（第4回安全性定期報告）
 なお、米国のPhaseI/II試験及びPhaseIII試験のみで報告された副作用は頻度不明とした。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

1)心電図 QT 延長

本剤はQT延長、完全房室ブロック等の不整脈を引き起こすことがあり、QT延長は致命的となりうるtorsade de pointes (TdP) タイプの心室性不整脈を引き起こすことがあるので、投与中は12誘導心電図を最低週2回実施し、異常所見が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、症状によっては休薬あるいは投与中止も考慮に入れること。（「重要な基本的注意」の項参照）米国においてアムホテリシンBを併用していた1例で、本剤による寛解導入療法中にTdPが発症したとの報告がある。

2)APL分化症候群

本剤はAPL分化症候群（APL differentiation syndrome）と呼ばれるレチノイン酸症候群と類似した副作用が発現し、致死的な転帰をたどることがあるので、十分な経過観察を行うこと。このような症状があらわれた場合には休薬し、副腎皮質ホルモン剤のパルス療法等の適切な処置を行うこと。

3)白血球増加症

本剤により高度の白血球増加症が引き起こされることがあるので、観察を十分に行い、末梢白血球数が30,000/mm³を超えた場合には、休薬し、経過観察や白血球数に応じた化学療法剤の使用等の適切な処置を行うこと。なお、化学療法剤の使用にあたっては、危険性を伴うので、十分注意すること（本剤と化学療法剤の併用についての有効性と安全性は確立されていない）。

4)汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少

汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

5)ウェルニッケ脳症

ウェルニッケ脳症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、意識障害、運動失調、眼球運動障害等の症状が認められた場合には、ビタミンB₁の測定、MRIによる画像診断等を行うとともに、ビタミンB₁の投与、本剤の中止等の適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

その他の副作用

種類 \ 頻度	5~50%未満	5%未満	頻度不明
循環器	心電図 QT 延長	心電図 QT 補正間隔延長、頻脈、徐脈、不整脈、動悸、心嚢液貯留、洞性頻脈、うっ血性心不全、血圧低下	心電図異常、潮紅、心筋症、心膜炎、低血圧、起立性低血圧、機能的な心雑音
呼吸器		呼吸困難、労作性呼吸困難、咳嗽、肺胞出血	無気肺、呼吸困難増悪、低酸素症、胸膜痛、胸水、頻呼吸、喘鳴音、咽喉頭疼痛、捻髪音
消化器	悪心	胃不快感、嘔吐、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、下痢、便秘、食欲不振、消化不良、腸運動過剰、口唇乾燥、歯痛、胃腸不快感、食欲減退	口内乾燥、歯肉出血、口唇潰瘍、鼓腸、便失禁、排便回数増加、軟便、血性下痢
肝臓	肝機能異常、ALT増加、AST増加、ALP増加、LDH増加、 γ -GTP増加	血中ビリルビン増加	
腎臓		腎機能障害、血中クレアチニン増加、BUN減少、BUN増加、乏尿	着色尿、尿中蛋白陽性
電解質異常	低カリウム血症	低カルシウム血症、血中マグネシウム減少、高マグネシウム血症、高カリウム血症、高ナトリウム血症	
血液	白血球増加症、好中球減少、血小板減少	貧血、発熱性好中球減少症、脾腫	点状出血、斑状出血
血液凝固系		APTT延長、APTT短縮、血中フィブリノゲン減少、FDP増加	
血管障害		血管炎	蒼白
皮膚	発疹	紅斑、紅色汗疹、紅斑性皮疹、顔面浮腫、皮膚乾燥、皮膚炎、そう痒症	神経皮膚炎、剥脱性皮膚炎、局所性表皮剥脱、眼窩周囲浮腫、そう痒性皮疹、鱗屑性皮疹、皮膚色素過剰、多汗症、皮膚病変
代謝・栄養障害	高血糖	低蛋白血症、低アルブミン血症	低血糖症、ケトアシドーシス
全身状態	発熱	浮腫、体重増加、胸部不快感、悪寒、倦怠感、胸痛	疲労、疼痛、腫脹、体重減少
精神神経系	感覚減退	頭痛、振戦、うつ病、不快気分、不眠症、味覚異常、反射減弱、錯感覚、末梢性ニューロパシー、痙攣	浮動性めまい、不安、抑うつ気分、トンネル状視野、聴覚障害
感染症		咽喉頭炎、帯状疱疹	単純ヘルペス、副鼻腔炎、上気道感染
筋・骨格		背部痛、四肢痛、関節痛、骨痛、筋痛、筋骨格硬直、筋脱力	局所腫脹、関節滲出液、顎痛、重感
眼		結膜出血	眼瞼炎、眼刺激、眼瞼下垂、眼痛、霧視
その他	APL分化症候群、CRP増加	末梢性浮腫、血中リン増加、注入部位紅斑、注入部位疼痛、注入部位腫脹	骨髄生検異常、中耳滲出液、水疱、裂傷

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 (第4回安全性定期報告時)

	承認時迄の状況	使用成績調査	合計
調査症例数	14	253	267
副作用等の発現症例数	14	206	220
副作用等の発現件数	180	883	1063
副作用等の発現症例率	100.00%	81.42%	82.40%

副作用等の種類	副作用等発現症例数(件数)率(%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査	合計
感染症および寄生虫症	1 (7.14)	16 (6.32)	17 (6.37)
帯状疱疹	0 (0.00)	8 (3.16)	8 (3.00)
* 感染	0 (0.00)	2 (0.79)	2 (0.75)
* 外耳炎	0 (0.00)	1 (0.40)	1 (0.37)
咽頭炎	0 (0.00)	1 (0.40)	1 (0.37)
* 敗血症	0 (0.00)	2 (0.79)	2 (0.75)
* カテーテル関連感染	0 (0.00)	1 (0.40)	1 (0.37)
* 感染性腸炎	0 (0.00)	2 (0.79)	2 (0.75)
咽喉頭炎	1 (7.14)	0 (0.00)	1 (0.37)
播種性帯状疱疹	0 (0.00)	1 (0.40)	1 (0.37)
血液およびリンパ系障害	6 (42.86)	52 (20.55)	58 (21.72)
貧血	0 (0.00)	3 (1.19)	3 (1.12)
播種性血管内凝固	0 (0.00)	10 (3.95)	10 (3.75)
発熱性好中球減少症	0 (0.00)	4 (1.58)	4 (1.50)
白血球増加症	5 (35.71)	34 (13.44)	39 (14.61)
白血球減少症	0 (0.00)	5 (1.98)	5 (1.87)
好中球減少症	0 (0.00)	7 (2.77)	7 (2.62)
汎血球減少症	0 (0.00)	3 (1.19)	3 (1.12)
脾腫	1 (7.14)	0 (0.00)	1 (0.37)
血小板減少症	0 (0.00)	2 (0.79)	2 (0.75)
代謝および栄養障害	8 (57.14)	38 (15.02)	46 (17.23)
食欲不振	8 (57.14)	5 (1.98)	13 (4.87)
高血糖	0 (0.00)	17 (6.72)	17 (6.37)
高カルウム血症	0 (0.00)	2 (0.79)	2 (0.75)
高マグネシウム血症	0 (0.00)	1 (0.40)	1 (0.37)
高ナトリウム血症	0 (0.00)	1 (0.40)	1 (0.37)
* 高尿酸血症	0 (0.00)	1 (0.40)	1 (0.37)
低アルブミン血症	0 (0.00)	5 (1.98)	5 (1.87)
低カルシウム血症	0 (0.00)	1 (0.40)	1 (0.37)
低カルウム血症	0 (0.00)	14 (5.53)	14 (5.24)
低マグネシウム血症	0 (0.00)	2 (0.79)	2 (0.75)
* 低ナトリウム血症	0 (0.00)	2 (0.79)	2 (0.75)
低蛋白血症	0 (0.00)	6 (2.37)	6 (2.25)
食欲減退	0 (0.00)	1 (0.40)	1 (0.37)
精神障害	2 (14.29)	1 (0.40)	3 (1.12)
* 錯乱状態	0 (0.00)	1 (0.40)	1 (0.37)
うつ病	1 (7.14)	0 (0.00)	1 (0.37)
不快気分	1 (7.14)	0 (0.00)	1 (0.37)
不眠症	1 (7.14)	0 (0.00)	1 (0.37)

*: 「使用上の注意」から予測できない副作用

副作用等の種類	副作用等発現症例数(件数)率(%)					
	承認時迄の状況		使用成績調査		合計	
神経系障害	12	(85.71)	18	(7.11)	30	(11.24)
* 脳出血	0	(0.00)	3	(1.19)	3	(1.12)
痙攣	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
* 意識レベルの低下	0	(0.00)	3	(1.19)	3	(1.12)
味覚異常	1	(7.14)	0	(0.00)	1	(0.37)
頭痛	5	(35.71)	3	(1.19)	8	(3.00)
感覚鈍麻	8	(57.14)	6	(2.37)	14	(5.24)
反射減弱	1	(7.14)	0	(0.00)	1	(0.37)
末梢性ニューロパシー	0	(0.00)	5	(1.98)	5	(1.87)
錯感覚	1	(7.14)	0	(0.00)	1	(0.37)
* くも膜下出血	0	(0.00)	2	(0.79)	2	(0.75)
振戦	1	(7.14)	1	(0.40)	2	(0.75)
眼障害	1	(7.14)	3	(1.19)	4	(1.50)
結膜出血	1	(7.14)	0	(0.00)	1	(0.37)
* 結膜炎	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
* 角膜びらん	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
眼瞼浮腫	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
心臓障害	12	(85.71)	21	(8.30)	33	(12.36)
不整脈	9	(64.29)	1	(0.40)	10	(3.75)
房室解離	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
徐脈	0	(0.00)	2	(0.79)	2	(0.75)
うっ血性心不全	1	(7.14)	0	(0.00)	1	(0.37)
QT 延長症候群	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
動悸	8	(57.14)	0	(0.00)	8	(3.00)
心嚢液貯留	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
洞性頻脈	0	(0.00)	4	(1.58)	4	(1.50)
上室性期外収縮	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
上室性頻脈	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
頻脈	5	(35.71)	3	(1.19)	8	(3.00)
心室性期外収縮	0	(0.00)	3	(1.19)	3	(1.12)
心室性頻脈	0	(0.00)	4	(1.58)	4	(1.50)
血管障害	0	(0.00)	3	(1.19)	3	(1.12)
血管炎	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
血管障害	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
* ほてり	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(21.43)	26	(10.28)	29	(10.86)
咳嗽	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
呼吸困難	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
労作性呼吸困難	1	(7.14)	0	(0.00)	1	(0.37)
胸膜炎	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
* 湿性咳嗽	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
肺胞出血	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
肺うっ血	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
上気道の炎症	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
急性前骨髄球性白血病分化症候群	2	(14.29)	25	(9.88)	27	(10.11)

*：「使用上の注意」から予測できない副作用

副作用等の種類	副作用等発現症例数(件数)率(%)					
	承認時迄の状況		使用成績調査		合計	
胃腸障害	12	(85.71)	22	(8.70)	34	(12.73)
腹部不快感	1	(7.14)	0	(0.00)	1	(0.37)
腹部膨満	1	(7.14)	0	(0.00)	1	(0.37)
腹痛	1	(7.14)	1	(0.40)	2	(0.75)
上腹部痛	3	(21.43)	1	(0.40)	4	(1.50)
便秘	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
下痢	4	(28.57)	4	(1.58)	8	(3.00)
消化不良	1	(7.14)	0	(0.00)	1	(0.37)
* 胃腸出血	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
* イレウス	0	(0.00)	2	(0.79)	2	(0.75)
口唇乾燥	3	(21.43)	0	(0.00)	3	(1.12)
悪心	11	(78.57)	8	(3.16)	19	(7.12)
* 肛門周囲痛	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
胃不快感	7	(50.00)	1	(0.40)	8	(3.00)
口内炎	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
歯痛	1	(7.14)	0	(0.00)	1	(0.37)
嘔吐	3	(21.43)	4	(1.58)	7	(2.62)
消化管運動過剰	1	(7.14)	0	(0.00)	1	(0.37)
* 小腸出血	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
肝胆道系障害	0	(0.00)	70	(27.67)	70	(26.22)
肝機能異常	0	(0.00)	69	(27.27)	69	(25.84)
高ビリルビン血症	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
* 黄疸	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
皮膚および皮下組織障害	10	(71.43)	26	(10.28)	36	(13.48)
皮膚炎	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
接触性皮膚炎	0	(0.00)	2	(0.79)	2	(0.75)
薬疹	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
皮膚乾燥	6	(42.86)	0	(0.00)	6	(2.25)
紅斑	0	(0.00)	4	(1.58)	4	(1.50)
紅色汗疹	1	(7.14)	0	(0.00)	1	(0.37)
そう痒症	0	(0.00)	2	(0.79)	2	(0.75)
発疹	4	(28.57)	14	(5.53)	18	(6.74)
紅斑性皮疹	1	(7.14)	0	(0.00)	1	(0.37)
皮膚障害	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
* 蕁麻疹	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
全身性そう痒症	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
筋骨格系および結合組織障害	1	(7.14)	5	(1.98)	6	(2.25)
関節痛	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
背部痛	0	(0.00)	2	(0.79)	2	(0.75)
骨痛	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
単径部痛	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
筋痛	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
四肢痛	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
筋骨格硬直	1	(7.14)	0	(0.00)	1	(0.37)
腎および尿路障害	0	(0.00)	8	(3.16)	8	(3.00)
乏尿	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
* 尿管狭窄	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
腎機能障害	0	(0.00)	6	(2.37)	6	(2.25)

*：「使用上の注意」から予測できない副作用

副作用等の種類	副作用等発現症例数(件数)率(%)					
	承認時迄の状況		使用成績調査		合計	
生殖系および乳房障害	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
陰部そう痒症	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
全身障害および投与局所様態	12	(85.71)	19	(7.51)	31	(11.61)
無力症	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
胸部不快感	1	(7.14)	2	(0.79)	3	(1.12)
胸痛	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
悪寒	2	(14.29)	0	(0.00)	2	(0.75)
* 死亡	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
顔面浮腫	4	(28.57)	0	(0.00)	4	(1.50)
全身性浮腫	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
注射部位紅斑	1	(7.14)	1	(0.40)	2	(0.75)
注射部位疼痛	1	(7.14)	1	(0.40)	2	(0.75)
倦怠感	8	(57.14)	1	(0.40)	9	(3.37)
浮腫	2	(14.29)	1	(0.40)	3	(1.12)
末梢性浮腫	4	(28.57)	2	(0.79)	6	(2.25)
発熱	1	(7.14)	14	(5.53)	15	(5.62)
注射部位腫脹	2	(14.29)	1	(0.40)	3	(1.12)
臨床検査	14	(100.00)	176	(69.57)	190	(71.16)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	5	(35.71)	4	(1.58)	9	(3.37)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	2	(14.29)	0	(0.00)	2	(0.75)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	(28.57)	70	(27.67)	74	(27.72)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(28.57)	53	(20.95)	57	(21.35)
血中アルブミン減少	0	(0.00)	3	(1.19)	3	(1.12)
血中ビリルビン増加	0	(0.00)	9	(3.56)	9	(3.37)
血中カルシウム減少	0	(0.00)	2	(0.79)	2	(0.75)
* 血中コレステロール減少	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
* 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.00)	3	(1.19)	3	(1.12)
血中クレアチニン増加	0	(0.00)	6	(2.37)	6	(2.25)
血中フィブリノゲン減少	1	(7.14)	2	(0.79)	3	(1.12)
* 血中フィブリノゲン増加	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
血中乳酸脱水素酵素増加	5	(35.71)	26	(10.28)	31	(11.61)
血中マグネシウム減少	0	(0.00)	2	(0.79)	2	(0.75)
血中カリウム減少	0	(0.00)	3	(1.19)	3	(1.12)
血中カリウム増加	0	(0.00)	4	(1.58)	4	(1.50)
血圧低下	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
* 血中ナトリウム減少	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
血中ナトリウム増加	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
血中尿素減少	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
血中尿素増加	0	(0.00)	2	(0.79)	2	(0.75)
C-反応性蛋白増加	0	(0.00)	31	(12.25)	31	(11.61)
心電図QT補正間隔延長	0	(0.00)	2	(0.79)	2	(0.75)
心電図QT延長	13	(92.86)	110	(43.48)	123	(46.07)
* 好酸球数増加	0	(0.00)	6	(2.37)	6	(2.25)
* フィブリンDダイマー増加	0	(0.00)	4	(1.58)	4	(1.50)
フィブリン分解産物増加	0	(0.00)	6	(2.37)	6	(2.25)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.00)	16	(6.32)	16	(5.99)
* 尿中ブドウ糖陽性	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
ヘモグロビン減少	0	(0.00)	4	(1.58)	4	(1.50)
好中球数減少	0	(0.00)	13	(5.14)	13	(4.87)
血小板数減少	0	(0.00)	14	(5.53)	14	(5.24)

*: 「使用上の注意」から予測できない副作用

副作用等の種類	副作用等発現症例数(件数)率(%)					
	承認時迄の状況		使用成績調査		合計	
総蛋白減少	0	(0.00)	3	(1.19)	3	(1.12)
* プロトロンビン量減少	0	(0.00)	2	(0.79)	2	(0.75)
* プロトロンビン時間延長	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
体重増加	2	(14.29)	4	(1.58)	6	(2.25)
白血球数減少	0	(0.00)	47	(18.58)	47	(17.60)
* アンチトロンビンⅢ減少	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
血中リン増加	2	(14.29)	0	(0.00)	2	(0.75)
* 脳性ナトリウム利尿ペプチド上昇	0	(0.00)	1	(0.40)	1	(0.37)
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(21.43)	24	(9.49)	27	(10.11)
握力低下	1	(7.14)	0	(0.00)	1	(0.37)
* 凝固検査異常	0	(0.00)	2	(0.79)	2	(0.75)

*：「使用上の注意」から予測できない副作用

(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

禁忌 (次の患者には投与しないこと)
ヒ素に対して過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、患者の状況を観察しながら慎重に投与すること。

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)動物実験で催奇形作用が報告されている²⁸⁾ので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

[動物実験により、無機ヒ素は胎盤通過性を有し、胚吸収の増加、神経管異常、無眼球症、小眼球症が認められた。]

(2)妊娠する可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。患者には、胎児への毒性の可能性について十分に説明し理解させ、避妊を徹底するよう指導すること。

[米国において投与中に妊娠した1例で流産の報告がある。]

(3)授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。

[ヒ素は、乳汁中に移行するため授乳中の乳児に対する重篤な副作用の可能性がある。]

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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

過量投与

(1)徴候・症状；重篤な急性ヒ素中毒（例：痙攣、筋脱力感、錯乱状態等）

(2)処置；重篤な急性ヒ素中毒を示唆する症状が発現した場合は、本剤の投与を速やかに中止し、キレート治療等を検討すること。

参考：通常のキレート療法はジメルカプロール1回2.5mg/kgを最初の2日間は4時間ごとに1日6回，3日目には1日4回，以降10日間あるいは回復するまで毎日2回筋肉内注射する。その後、ペニシラミン250 mgを経口で最高1日4回（ $\leq 1,000$ mg/day）まで投与してもよい。

14. 適用上の注意

適用上の注意

(1)本剤は10mLの使い切りアンプルである。残った溶液をその後の投与に使用しないこと。

(2)投与に際して本剤が血管外に漏出した場合は、直ちに投与を中止し可能な限り局所から残薬を回収すること。

(3)他の薬剤又は輸液と混合しないこと。

15. その他の注意

その他の注意

変異原性・がん原性・生殖発生毒性：

三価のヒ素は染色体異常に起因する遺伝毒性を誘発する²⁹⁾。疫学的にヒトに対するヒ素の発がん作用が知られているが、ヒ素の発がんメカニズムの詳細については不明である。生殖発生毒性に関しては、ヒ素は胎盤を通過することが知られており、母体に影響を及ぼす投与量において、奇形を含む発育毒性を誘発すると考えられている。また、動物で雄性生殖能に及ぼす影響が認められている。

16. その他

特になし

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

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験³⁰⁾

ATOはモルモット摘出乳頭筋標本において、0.1Hzの刺激頻度条件下で10及び25mMの濃度で活動電位持続時間（90%再分極時間）を濃度依存的に延長したが、1及び2Hzの刺激頻度条件下では影響を及ぼさなかった。

ATOは10、30及び50mg/kg（経鼻胃挿管）の用量で、ウレタン麻酔下、モルモットの心拍数には影響を及ぼさなかったが、心電図QT間隔及びQTc間隔（Bazett法）を用量依存的に延長した。

ATOは5mg/kgを2日毎に4回反復経口投与により、モルモットの心拍数には影響を及ぼさなかったが、心電図QT間隔及びQTc間隔（Bazett法）を延長した。最終投与2日後に摘出した乳頭筋の活動電位持続時間（90%再分極時間）は、0.1、1及び2Hzの刺激頻度条件下で対照群よりも延長しており、その作用は逆頻度依存性であった。

ATOは0.15、0.45及び1.5mg/kg（静脈内）の用量で、ウレタン麻酔下、モルモットの心拍数には影響を及ぼさなかったが、心電図QT間隔及びQTc間隔（Bazett法）を用量依存的に延長した。投与2時間後に摘出した乳頭筋の活動電位持続時間（90%再分極時間）は、0.1、1及び2Hzの刺激頻度条件下で対照群よりも延長しており、その作用は用量依存性及び逆頻度依存性であった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{31), 32)}

マウスにおけるLD₅₀は、静脈内投与で10.7mg/kg、皮下投与で9.8～12.0mg/kg、腹腔内投与で11.0～11.8mg/kg、経口投与で39.4mg/kgであった。ラットにおける経口でのLD₅₀は、15.1mg/kgであった。

(2) 反復投与毒性試験

雄マウスに亜ヒ酸ナトリウム（ヒ素 0.8、6mg/kg相当）を飲料水に混入して64日間投与した結果、肝臓の相対重量の増加が認められ、肝臓ホモジネートによる代謝性酵素消費量の有意な低下が投与期間を通してみられたが、投与終了時に回復傾向が認められた。ヒ素の無毒性量は0.8mg/kg/dayであった³³⁾。

ラットにATOまたは亜ヒ酸ナトリウムを混餌、強制経口または腹腔内より反復投与した結果、体重増加抑制をはじめとする一般状態の悪化、肝臓、腎臓、心臓、中枢神経系の細胞変性、貧血及び二次的反応としての骨髄組織の増生などの変化が観察された。ラットの2年間混餌投与における無毒性量は1.7mg/kg/dayであった^{34), 35)}。

イヌにATOまたは亜ヒ酸ナトリウムを90日間静脈内または2年間混餌反復投与した結果、3.125 mg/kg混餌投与で死亡した動物の腸管に出血が認められた他、一般状態の悪化、消瘦、肝臓で細胞変性が認められたが、心電図検査ではQT延長をはじめ何ら変化は認められなかった。イヌの90日間静脈内投与試験及び2年間混餌投与試験における無毒性量は、それぞれ0.3 mg/kg/day及び

1.25 mg/kg/dayであった³⁵⁾。

乳児期及び青年期のアカゲザルにヒ酸塩をミルクに懸濁して52週間強制経口投与した結果、死亡動物で軟便、小腸に出血を伴う急性炎症などの消化管障害、一般状態の悪化、制御不能な頭振り動作が認められた。更に肝臓の細胞変性が観察されたが、心電図検査では変化は認められなかった。無毒性量は乳児期サルでは求められず、青年期サルでは3.74 mg/kg/dayであった³⁶⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、雌ラットにATOを吸入ないし経口投与した結果、10mg/kg経口投与した場合に胎児体重の減少が認められたが、その他生殖に関するパラメータに影響は認められなかった^{37),38)}。

胚及び胎児発生に関する試験では、マウス、ラット及びハムスターにヒ素化合物を投与した結果、死亡胚数、吸収胚数の増加、奇形、胎児体重の減少も観察され、発達への影響に関する無毒性量は経口投与で約7.5~20mg/kg/dayであった^{28),39),40),41),42)}。

ウサギでは催奇形性は認められなかった⁴¹⁾。

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、雌マウスに5mg/kg/day経口投与すると、新生児に身体発達の遅れはみられなかったが、迷路学習に影響が認められた⁴³⁾。

(4) その他の特殊毒性

① 遺伝毒性^{29),44),45),46),47),48),49),50)}

亜ヒ酸ナトリウム及びATOとも枯草菌DNAを損傷させたが、微生物の遺伝子突然変異試験では陰性の結果を示した。亜ヒ酸ナトリウムは哺乳動物細胞系で染色体異常、姉妹染色分体交換(SCE)を誘発させ、形質転換を起こさせ、マウス・リンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験で弱い変異原性を示した。また、亜ヒ酸ナトリウムはマウスの小核試験で陽性、優性致死試験では陰性を示した。これらの結果から、ヒ素化合物は染色体異常に起因する遺伝毒性を誘発するものと考えられる。

② がん原性^{35),51),52),53)}

マウスに亜ヒ酸ナトリウム含有飲料水(5 µg/mL)を生涯にわたり投与したがん原性試験及びラットに250ppmまで2年間混餌投与したがん原性試験では、発癌性は認められなかった。

しかし、ATOをハムスターに1週間に1回15週間気管内投与した試験では、3mg/kg以上の投与量で軽度な肺腫瘍発現作用が認められ、ベンゾピレン6mg/kg併用投与によるがん原性の増強作用が認められた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：毒薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：4年（外箱に表示の使用期限内に使用すること）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱いについて

取扱い上の注意

- 1.取扱い時にはゴム手袋、防護メガネ等の着用が望ましい。
- 2.眼や皮膚に付着した場合は直ちに多量の水で十分に洗浄し、医師の診断を受けるなど、適切な処置を行うこと。
- 3.使用後の残液及び薬液の触れた器具等は適用法令等に従って廃棄すること。

（2）薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14.適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

- 1.市販後の一定期間は、使用症例の全例を登録して市販後調査を実施し、有効性及び安全性について調査するとともに、本剤の副作用発現のリスク因子（年齢、併用薬）、至適用量・用法に関する事項、薬物動態に関する事項並びに重篤な副作用（QT/QTc延長、肝機能障害、腎機能障害、高血糖等）の発生について重点的に検討し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
- 2.本剤の適正使用に関する情報は、最大限に活用し、医療機関に対し必要な情報提供を迅速かつ確実に行うこと。

6. 包装

トリセノックス注10mg：5管

7. 容器の材質

無色のガラスアンプル

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：トレチノイン、タミバロテン

9. 国際誕生年月日

2000年9月25日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2004年10月22日

承認番号：21600AMY00137000

11. 薬価基準収載年月日

2004年12月8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

再審査結果通知年月日 2019年3月19日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

6年（2004年10月22日～2010年10月21日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤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 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
トリセノックス注 10mg	116578401	4291409A1026	620002417

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

1. Soignet, S.L. et al. : N. Engl. J. Med., **339**, 1341-1348(1998)
2. Soignet, S.L. et al. : J. Clin. Oncol., **19**(18), 3852-3860(2001)
3. Ohnishi, K. et al. : Leukemia, **16**(4), 617-622(2002)
4. Huang, X.J. et al. : Medical Oncology, **16**, 58-64(1999)
5. Zhu, J. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., **94**(8), 3978-3983(1997)
6. Zhang, W. et al. : Leukemia, **12**(9), 1383-1391(1998)
7. Rego, E.M. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., **97**(18), 10173-10178(2000)
8. Kinjo, K. et al. : Leukemia, **14**(3), 431-438(2000)
9. Fujisawa, S., et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., **59**, 485-493(2007)
10. Zhang, X. et al. : Clin. Chem., **44**(1), 141-147(1998)
11. Styblo, M. et al. : J. Chromatogr. B, **677**, 161-166(1996)
12. Vahter, M. et al. : Environ. Res., **21**, 446-457(1980)
13. 尾谷 清 : 札幌医雑, **11**(5-6), 285-294(1957)
14. Lerman, S. et al. : Fundamental & Appl. Toxicol., **3**, 309-314(1983)
15. Lindgren, A. et al. : Acta Pharmacol. Toxicol., **51**, 253-265(1982)
16. Schäfer, B. et al. : Arch. Toxicol., Suppl.14, 228-230(1991)
17. Lindgren, A. et al. : Acta Pharmacol. Toxicol., **54**, 311-320(1984)
18. 田中いずみ ほか : 日薬理誌, **72**, 673-687(1976)
19. 大村 実 : Biomed. Res. Trace Elements, **13**(3), 149-157(2002)
20. Benramdane, L. et al. : Clin. Chem., **45**, 301-306(1999)
21. Aposhian, H.V. : Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. **37**, 397-419(1997)
22. Buchet, J.P. et al. : Arch. Toxicol., **57**, 125-129(1985)
23. Klaassen, C.D. : Toxicol. Appl. Pharmacol., **29**, 447-457(1974)
24. Yamauchi, H. et al. : Toxicology, **34**, 113-121(1985)
25. Vahter, M. et al. : Arch. Toxicol., **51**, 65-77(1982)
26. Klaassen, C.D., : Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of therapeutics, 9th edition. Hardman JG, Lembird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG eds. McGraw-Hill:New York pp1649-1671
27. Goyer, R.A. : Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Toxicology, 5th.edition., Klaassen C.D., ed. McGraw-Hill:New York. pp691-736(1996)
28. Stump, D.G., et al. : Teratology, **60**, 283-291(1999)
29. Lee, T.C., et al. : Carcinogenesis, **6**, 1421-1426(1985)
30. Chiang, C. et al. : Blood, **100**, 2249-2252(2002)
31. Beck, L.V., : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **78**:392-397(1951)
32. Harrison, J.W., et al. : A.M.A. Arch. Indust. Health, **17**, 118-123(1958)
33. Bencko, V. : J Hyg. Epidem. Microb. Immun., **16**, 42-46(1972)
34. Pryor, G.T. et al. : Neurobehav. Toxicol. Teratol., **5**, 91-117(1983)
35. Byron, W.R. et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol., **10**, 132-147(1967)
36. Heywood, R. et al. : Toxicol. Letters, **3**, 137-144(1979)
37. Holson, J.F. et al. : Toxicol. Sci., **51**, 87-97(1999)
38. Holson, J.F. et al. : Food and Chem. Toxicol., **38**, 459-466(2000)
39. Baxley, M.N. et al. : Bull. Environ. Contam. Toxicol., **26**, 749-756(1981)
40. Hood, R.D. et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol., **73**, 1-7(1984)
41. Nemeč, M.D. et al. : Reprod. Toxicol., **12**, 647-658(1998)
42. Hood, R.D. et al. : Bull. Environ. Contam. Toxicol. **29**, 671-678(1982)
43. Earnest, N.M. et al. : Abstr. Behavior. Teratol. Soc. 2nd Ann. Meeting, **24**, 53A(1981)
44. Nishioka, H. : Mutation Res., **31**, 185-189(1975)
45. Kanematsu, N. et al. : Mutation Res., **77**, 109-116(1980)
46. Oberly, T.J. et al. : J. Toxicol Environ Health, **9**, 367-376(1982)
47. Li, J.H. et al. : Biol.Trace Element Res., **21**, 373-381(1989)

48. Wiencke, J.K. et al. : Environ. Mol. Mutagen., **19**, 195-200(1992)
49. Lynn, S. et al. : Mutagenesis, **12**, 353-358(1997)
50. Deknuddt, G. et al. : Mutagenesis, **1**, 33-34(1986)
51. Kanisawa, M. et al. : Cancer Res., **27**, 1192-1195(1967)
52. Ishinishi, N. et al. : Cancer Letters, **21**, 141-147(1983)
53. Pershagen, G. et al. : Environmental Res., **34**, 227-241(1984)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

トリセノックスは2020年11月現在、APLの治療に対して米国やEU等12の国と地域で承認されている。

トリセノックスは、アンプル製剤（1アンプル（10 mL中）10 mg、濃度1 mg/mL）で開発・販売されているが、米国では2018年初めよりバイアル製剤（1バイアル（6 mL中）12 mg、濃度2mg/mL）に変更され、そのほかの国や地域においても順次変更中である。

米国及び欧州における承認内容について下表に示す。（2020年11月現在）

	米国	EU
販売名	TRISENOX [®]	TRISENOX [®]
剤形・含量	注射剤・三酸化二ヒ素12mg/6mL	注射剤・三酸化二ヒ素10mg/10mL及び12mg/6mL
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> • In combination with tretinoin for treatment of adults with newly-diagnosed low-risk acute promyelocytic leukemia (APL) whose APL is characterized by the presence of the t(15;17) translocation or PML/RAR-alpha gene expression. • For induction of remission and consolidation in patients with APL who are refractory to, or have relapsed from, retinoid and anthracycline chemotherapy, and whose APL is characterized by the presence of the t(15;17) translocation or PML/RAR-alpha gene expression. 	<p>TRISENOX is indicated for induction of remission, and consolidation in adult patients with:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Newly diagnosed low-to-intermediate risk acute promyelocytic leukaemia (APL) (white blood cell count, $\leq 10 \times 10^3/\mu l$) in combination with all-<i>trans</i>-retinoic acid (ATRA) • Relapsed/refractory acute promyelocytic leukaemia (APL) (previous treatment should have included a retinoid and chemotherapy) <p>characterised by the presence of the t(15;17) translocation and/or the presence of the promyelocytic leukaemia/retinoic-acid-receptor-alpha (PML/RAR-alpha) gene. The response rate of other acute myelogenous leukaemia subtypes to arsenic trioxide has not been examined.</p>
用法・用量	<p><u>Newly-diagnosed low-risk APL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> □ <i>Induction:</i> Administer 0.15 mg/kg/day intravenously daily in combination with tretinoin until bone marrow remission. Do not exceed 60 days. □ <i>Consolidation:</i> Administer 0.15mg/kg/day intravenously daily for 5days per week during weeks 1-4 of each 8-week cycle for a total of 4 cycles in combination with tretinoin. <p><u>Relapsed or refractory APL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> □ <i>Induction:</i> Administer 0.15mg/kg/day intravenously daily until bone marrow remission. Do not exceed 60 days. □ <i>Consolidation:</i> Administer 0.15mg/kg/day intravenously daily for 25 doses over a period of up to 5 weeks. 	<p><u><i>Newly diagnosed low-to-intermediate risk acute promyelocytic leukaemia (APL)</i></u></p> <p><i>Induction treatment schedule</i> TRISENOX must be administered intravenously at a dose of 0.15 mg/kg/day, given daily until complete remission is achieved. If complete remission has not occurred by day 60, dosing must be discontinued.</p> <p><i>Consolidation schedule</i> TRISENOX must be administered intravenously at a dose of 0.15 mg/kg/day, 5 days per week. Treatment should be continued for 4 weeks on and 4 weeks off, for a total of 4 cycles.</p> <p><i>Relapsed/refractory acute promyelocytic leukaemia (APL)</i></p> <p><i>Induction treatment schedule</i> TRISENOX must be administered</p>

		intravenously at a fixed dose of 0.15 mg/kg/day given daily until complete remission is achieved (less than 5 % blasts present in cellular bone marrow with no evidence of leukaemic cells). If complete remission has not occurred by day 50, dosing must be discontinued. <i>Consolidation schedule</i> Consolidation treatment must begin 3 to 4 weeks after completion of induction therapy. TRISENOX is to be administered intravenously at a dose of 0.15 mg/kg/day for 25 doses given 5 days per week, followed by 2 days interruption, repeated for 5 weeks.
--	--	--

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]

再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病

[用法・用量]

通常、三酸化二ヒ素として、0.15mg/kgを5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して100～250mLとし、1～2時間かけて投与する。

- 1.寛解導入療法：骨髄寛解が得られるまで1日1回静脈内投与する。合計の投与回数は60回を超えないこと。
- 2.寛解後療法：寛解が得られた場合には、寛解導入終了後3～6週間後に開始する。5週間の間に1日1回、計25回静脈内投与する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分類
オーストラリアの分類	X (2015年8月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類

X : Drugs which have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy.

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、オーストラリアの分類とは異なる。

【使用上の注意】 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1)動物実験で催奇形作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

[動物実験により、無機ヒ素は胎盤通過性を有し、胚吸収の増加、神経管異常、無眼球症、小眼球症が認められた。]

- (2)妊娠する可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。患者には、胎児への

毒性の可能性について十分に説明し理解させ、避妊を徹底するよう指導すること。

[米国において投与中に妊娠した1例で流産の報告がある。]

(3)授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。

[ヒ素は、乳汁中に移行するため授乳中の乳児に対する重篤な副作用の可能性はある。]

(2) 小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年10月)	Pediatric use The safety and efficacy of TRISENOX in combination with tretinoin in pediatric patients has not been established. The safety and efficacy of TRISENOX as a single agent for treatment of pediatric patients with relapsed or refractory APL is supported by the pivotal phase 2 study in 40 patients with relapsed or refractory APL. Five patients below the age of 18 years (age range: 5 to 16 years) were treated with TRISENOX at the recommended dose of 0.15 mg/kg/day. A literature review included an additional 17 patients treated with arsenic trioxide for relapsed or refractory APL, with ages ranging from 4 to 21 years. No differences in efficacy and safety were observed by age.
EUのSPC (2019年11月)	Paediatric population The safety and efficacy of TRISENOX in children aged up to 17 years has not been established. Currently available data for children aged 5 to 16 years are described in section 5.1 but no recommendation on a posology can be made. No data are available for children under 5 years.

本邦における使用上の注意の小児への投与に関する記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、英国のSPCとは異なる。

【使用上の注意】 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。

XⅢ. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし