

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 2018（2019 年更新版）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
毒薬、処方箋医薬品
三酸化二ヒ素注射液

トリセノックス[®]点滴静注12mg

Trisenox[®] I.V. Infusion

剤形	注射液
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	トリセノックス点滴静注12mg： 1バイアル（6mL）中三酸化二ヒ素12mg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・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年2月15日 薬価基準収載年月日：2022年6月17日 販売開始年月日：2022年10月5日
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：Teva Pharmaceutical Industries Ltd.
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 I F は 2022 年 6 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 した。

最新の情報、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果.....	7
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 効能又は効果に関連する注意.....	7
3. 製品の製剤学的特性.....	1	3. 用法及び用量.....	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性....	2	4. 用法及び用量に関連する注意.....	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 臨床成績.....	7
6. RMPの概要.....	2		
		VI. 薬効薬理に関する項目	
II. 名称に関する項目		1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	
1. 販売名.....	3	11
2. 一般名.....	3	2. 薬理作用.....	11
3. 構造式又は示性式.....	3		
4. 分子式及び分子量.....	3	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	1. 血中濃度の推移.....	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	2. 薬物速度論的パラメータ.....	12
		3. 母集団（ポピュレーション）解析..	13
III. 有効成分に関する項目		4. 吸収.....	13
1. 物理化学的性質.....	4	5. 分布.....	13
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	6. 代謝.....	14
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	7. 排泄.....	15
		8. トランスポーターに関する情報....	16
IV. 製剤に関する項目		9. 透析等による除去率.....	16
1. 剤形.....	5	10. 特定の背景を有する患者.....	16
2. 製剤の組成.....	5	11. その他.....	16
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	5		
4. 力価.....	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	5	1. 警告内容とその理由.....	17
6. 製剤の各種条件下における安定性....	6	2. 禁忌内容とその理由.....	17
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	17
9. 溶出性.....	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	
10. 容器・包装.....	6	17
11. 別途提供される資材類.....	6	5. 重要な基本的注意とその理由.....	17
12. その他.....	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	
		18
		7. 相互作用.....	19

8. 副作用.....	20	XII. 参考資料	
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	27	1. 主な外国での発売状況.....	35
10. 過量投与.....	28	2. 海外における臨床支援情報.....	36
11. 適用上の注意.....	28		
12. その他の注意.....	28	XIII 備考	
		1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報.....	38
IX. 非臨床試験に関する項目		2. その他の関連資料.....	38
1. 薬理試験.....	29		
2. 毒性試験.....	29		
X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分.....	31		
2. 有効期間.....	31		
3. 包装状態での貯法.....	31		
4. 取扱い上の注意.....	31		
5. 患者向け資材.....	31		
6. 同一成分・同効薬.....	31		
7. 国際誕生年月日.....	31		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日 ...	31		
9. 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		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	31		
11. 再審査期間.....	31		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	32		
13. 各種コード.....	32		
14. 保険給付上の注意.....	32		
XI. 文献			
1. 引用文献.....	33		
2. その他の参考文献.....	34		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トリセノックス点滴静注 12mg 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. がアンプル製剤である 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。

本邦では、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) 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。トリセノックス注 10mg 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*)。 (「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
4. 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。 (「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について （令和4年6月16日 保医発0616第1号） （「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

トリセノックス®点滴静注 12mg

(2) 洋名

Trisenox® I.V. Infusion 12mg

(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)

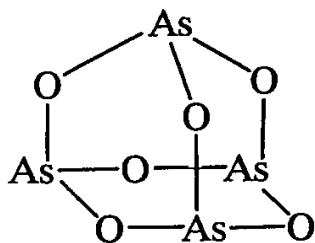
Arsenic Trioxide (INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式

(二量体)



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) 又は本質

Arsenic Trioxide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

亜ヒ酸

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

(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、定量法

確認試験法 : 日局「三酸化二ヒ素」の確認試験法による。

定量法 : 日局「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
水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状
性状：無色澄明の液

(3) 識別コード
該当しない

(4) 製剤の物性
pH：7.5～8.5

(5) その他
該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	トリセノックス点滴静注 12mg
有効成分	1 バイアル（6mL）中 三酸化二ヒ素 12mg
添加剤	水酸化ナトリウム 7.2mg、pH 調節剤適量

(2) 電解質等の濃度
該当しない

(3) 熱量
該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量
該当しない

4. 力価
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	保存状態		保存期間	試験結果
長期保存試験	30°C±2°C	65%RH ±5%RH	一時包装形態 ^a	倒置	48 ヶ月	規格内
加速試験	40°C±2°C	75%RH ±5%RH	一時包装形態 ^a	倒置	6 ヶ月	規格内
苛酷試験 光	35°C以下	成り行き	一時包装形態 ^a	曝光 ^b	120 万 lx・hr	規格内
				遮光 ^c		

a : 無色のガラスバイアル、ブチルゴム製のゴム栓、アルミニウム製キャップ、フリップキャップ

b : 二次包装（紙箱）に入れたものと入れないもの

c : アルミニウム箔で覆う（対照試料）

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

6mL×5 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス

ゴム栓：ブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意

染色体検査〔t(15;17)転座〕又は遺伝子検査（*PML-RARA* 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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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）。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①米国におけるPhase I / II 試験（97-66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（PLRXAS01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ヵ月後に再発し、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ヵ月）。

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

	PhaseI/II試験 n=12	PhaseIII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 (%)						
	PhaseII試験 n=12		PhaseIII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)

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

<参考> トリセノックス注 10mg の使用成績調査

目的	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。 (1) 副作用等の発現状況の把握 (2) 安全性に影響を及ぼす要因の把握 (3) 有効性（寛解率）に関する情報
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	安全性 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。 有効性 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。
--	---

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他
該当資料なし

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

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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 国内における治療研究³⁾

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）

2) 米国における Phase I / II 試験¹⁾

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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数
該当しない

(3) 消失速度定数
該当資料なし

(4) クリアランス
該当資料なし

(5) 分布容積
該当資料なし

(6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法
該当資料なし

(2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

<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（% of dose）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¹⁰⁾。

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¹¹⁾。

5. 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（2～4μg/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¹²⁾。

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¹³⁾。

(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、脳中放射能濃度は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¹⁴⁾。

(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^{15),16)}。

(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¹⁷⁾。

(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¹⁸⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

<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^{19),20)}。

6. 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(CYP等)の分子種、寄与率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、③MAA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活性比、存在比率
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。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路^{10), 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により、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

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

1. 警告
 - 1.1 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。
 - 1.2 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延長を来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。[8.2、11.1.1参照]
 - 1.3 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。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。[11.1.2参照]
 - 1.4 本剤使用にあたっては、「2. 禁忌」、「8. 重要な基本的注意」及び「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」に十分留意し、慎重に患者を選択すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
 - 2.1 ヒ素に対して過敏症の既往歴のある患者
 - 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

<解説>

- 2.2 動物実験で催奇形成が報告されており、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与すべきではないことから禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
 - 8.1 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。
 - 8.2 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。[1.2、9.1.1、11.1.1 参照]

・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のみ投与を開始すること。

・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。

8.3 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。[11.1.3 参照]

8.4 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。

8.5 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。

8.6 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[8.2 参照]

9.1.2 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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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。[9.5 参照]

(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こと。

(2) 妊娠する可能性のある女性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こと。

(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こと。

9.4.2 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 ヶ月は避妊させること。[15.2.2 参照]

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で催奇形作用を示唆する所見が認められており²⁸⁾、胎児等への影響が疑われる。また、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ている。[2.2、9.4.1参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。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があらわれるおそれがある。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状況を観察しながら慎重に投与すること。一般に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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 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 ペンタミジン等	QT 延長、心室性不整脈 (TdP を含む) を起こすおそれがある。	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) を起こすことがある。

利尿薬 トリクロルメチアジド等 アムホテリシン B [11.1.1 参照]	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こすことがある。
--	--------------	---

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 心電図 QT 延長 (49.9%)

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。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。本剤によるQT延長等の不整脈が認められた場合は、治療終了後も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。
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。[1.2、8.2、10.2 参照]

11.1.2 APL 分化症候群 (7.3%)

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。[1.3 参照]

11.1.3 白血球増加症 (11.6%)

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)。[8.3 参照]

11.1.4 汎血球減少 (1.8%)、無顆粒球症 (頻度不明)、白血球減少 (21.8%)、血小板減少 (7.7%)

11.1.5 ウェルニッケ脳症 (頻度不明)

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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
循環器		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、潮紅	心電図異常、心筋症、心膜炎、低血圧、起立性低血圧、機能性心雑音
呼吸器		呼吸困難、労作性呼吸困難、咳嗽、肺泡出血、胸水	無気肺、呼吸困難増悪、低酸素症、胸膜痛、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（29.7%）、ALT増加（30.3%）、AST増加（24.0%）、ALP増加、LDH増加（10.8%）、 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	好中球減少	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、紅斑性皮膚疹、顔面浮腫、皮膚乾燥、皮膚炎、そう痒症、そう痒性皮膚疹、多汗症	神経皮膚炎、剥脱性皮膚炎、局所性表皮剥脱、眼窩周囲浮腫、鱗屑性皮膚疹、皮膚色素過剰、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、ケトアシドーシス症
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、上気道感染	副鼻腔炎
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	CRP増加（11.0%）	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

注) 発現頻度は使用成績調査を含む。

<参考情報>

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（トリセノックス注 10mg）

	承認時まで	使用成績調査	合計
調査症例数	14	660	674
副作用等の発現症例数	14	523	537
副作用等の発現件数	180	2,323	2,503
副作用等の発現症例率	100.0%	79.2%	79.7%

副作用等の種類	副作用等発現症例数（件数）率（%）		
	承認時まで	使用成績調査	合計
感染症および寄生虫症	1 (7.14)	51 (7.73)	52 (7.72)
* 蜂巣炎	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* 真菌感染	0	1 (0.15)	1 (0.15)
単純ヘルペス	0	1 (0.15)	1 (0.15)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.15)	1 (0.15)
帯状疱疹	0	25 (3.79)	25 (3.71)
* 感染	0	3 (0.45)	3 (0.45)
* 外耳炎	0	1 (0.15)	1 (0.15)
咽頭炎	1 (7.14)	1 (0.15)	2 (0.30)
* 肺炎	0	3 (0.45)	3 (0.45)
肺炎 注1)	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* 偽膜性大腸炎	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* 敗血症	0	4 (0.61)	4 (0.59)
* 扁桃炎	0	1 (0.15)	1 (0.15)
上気道感染	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* ブドウ球菌性菌血症	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* ブドウ球菌性敗血症	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* カテーテル留置部位感染	0	2 (0.30)	2 (0.30)
* 感染性腸炎	0	2 (0.30)	2 (0.30)
* シュードモナス性菌血症	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* 医療機器関連感染	0	1 (0.15)	1 (0.15)
播種性帯状疱疹	0	1 (0.15)	1 (0.15)
口腔ヘルペス	0	1 (0.15)	1 (0.15)
血液およびリンパ系障害	6 (42.9)	141 (21.4)	147 (21.8)
貧血	0	21 (3.18)	21 (3.12)
播種性血管内凝固	0	17 (2.58)	17 (2.52)
* 好酸球増加症	0	1 (0.15)	1 (0.15)
発熱性好中球減少症	0	15 (2.27)	15 (2.23)
白血球増加症	5 (35.7)	73 (11.1)	78 (11.6)
白血球減少症	0	16 (2.42)	16 (2.37)
好中球減少症	0	13 (1.97)	13 (1.93)
汎血球減少症	0	12 (1.82)	12 (1.78)
脾腫	1 (7.14)	0	1 (0.15)
血小板減少症	0	5 (0.76)	5 (0.74)
* 血小板増加症	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* 自己免疫性血小板減少症	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* 骨髄機能不全	0	1 (0.15)	1 (0.15)
代謝および栄養障害	8 (57.1)	88 (13.3)	96 (14.2)
体液貯留	0	1 (0.15)	1 (0.15)

副作用等の種類	副作用等発現症例数（件数）率（%）		
	承認時まで	使用成績調査	合計
* 高カルシウム血症	0	2 (0.30)	2 (0.30)
* 高血糖 注2)	0	1 (0.15)	1 (0.15)
高血糖	0	36 (5.45)	36 (5.34)
高カリウム血症	0	6 (0.91)	6 (0.89)
高マグネシウム血症	0	2 (0.30)	2 (0.30)
高ナトリウム血症	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* 高尿酸血症	0	4 (0.61)	4 (0.59)
低アルブミン血症	0	10 (1.52)	10 (1.48)
低カルシウム血症	0	3 (0.45)	3 (0.45)
低カリウム血症	0	33 (5.00)	33 (4.90)
低マグネシウム血症	0	7 (1.06)	7 (1.04)
* 低ナトリウム血症	0	5 (0.76)	5 (0.74)
低蛋白血症	0	8 (1.21)	8 (1.19)
高アルカリホスファターゼ血症	0	1 (0.15)	1 (0.15)
食欲減退	8 (57.1)	9 (1.36)	17 (2.52)
* 高脂血症	0	1 (0.15)	1 (0.15)
精神障害	2 (14.3)	2 (0.30)	4 (0.59)
* 錯乱状態	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* 譫妄	0	1 (0.15)	1 (0.15)
うつ病	1 (7.14)	0	1 (0.15)
不快気分	1 (7.14)	0	1 (0.15)
不眠症	1 (7.14)	0	1 (0.15)
神経系障害	12 (85.7)	34 (5.15)	46 (6.82)
* 意識変容状態	0	4 (0.61)	4 (0.59)
脳出血 注1)	0	4 (0.61)	4 (0.59)
* 痙攣	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* 認知症	0	1 (0.15)	1 (0.15)
味覚異常	1 (7.14)	1 (0.15)	2 (0.30)
* 顔面神経麻痺	0	1 (0.15)	1 (0.15)
頭痛	5 (35.7)	5 (0.76)	10 (1.48)
* 感覚鈍麻 注2)	0	2 (0.30)	2 (0.30)
感覚鈍麻	8 (57.1)	4 (0.61)	12 (1.78)
反射減弱	1 (7.14)	0	1 (0.15)
* 末梢性ニューロパチー 注2)	0	1 (0.15)	1 (0.15)
末梢性ニューロパチー	0	8 (1.21)	8 (1.19)
錯感覚	1 (7.14)	0	1 (0.15)
感覚障害	0	3 (0.45)	3 (0.45)
* くも膜下出血	0	2 (0.30)	2 (0.30)
振戦	1 (7.14)	1 (0.15)	2 (0.30)
眼障害	1 (7.14)	3 (0.45)	4 (0.59)
結膜出血	1 (7.14)	0	1 (0.15)
* 結膜炎	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* 角膜びらん	0	1 (0.15)	1 (0.15)
眼瞼浮腫	0	1 (0.15)	1 (0.15)
心臓障害	12 (85.7)	44 (6.67)	56 (8.31)
不整脈	9 (64.3)	2 (0.30)	11 (1.63)
徐脈	0	5 (0.76)	5 (0.74)

副作用等の種類	副作用等発現症例数（件数）率（%）		
	承認時まで	使用成績調査	合計
うっ血性心不全	1 (7.14)	0	1 (0.15)
期外収縮	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* 心筋梗塞	0	1 (0.15)	1 (0.15)
動悸	8 (57.1)	1 (0.15)	9 (1.34)
心嚢液貯留	0	3 (0.45)	3 (0.45)
洞性頻脈	0	6 (0.91)	6 (0.89)
上室性期外収縮	0	5 (0.76)	5 (0.74)
上室性頻脈	0	2 (0.30)	2 (0.30)
頻脈	5 (35.7)	4 (0.61)	9 (1.34)
心室性不整脈	0	2 (0.30)	2 (0.30)
心室性期外収縮	0	9 (1.36)	9 (1.34)
心室性頻脈	0	8 (1.21)	8 (1.19)
頻脈性固有室調律	0	1 (0.15)	1 (0.15)
房室解離	0	1 (0.15)	1 (0.15)
血管障害	0	5 (0.76)	5 (0.74)
潮紅	0	1 (0.15)	1 (0.15)
血管炎	0	1 (0.15)	1 (0.15)
血管障害	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* ほてり	0	2 (0.30)	2 (0.30)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (21.4)	54 (8.18)	57 (8.46)
* 喘息	0	1 (0.15)	1 (0.15)
咳嗽	0	2 (0.30)	2 (0.30)
呼吸困難	0	1 (0.15)	1 (0.15)
労作性呼吸困難	1 (7.14)	0	1 (0.15)
* 肺気腫	0	1 (0.15)	1 (0.15)
胸水	0	3 (0.45)	3 (0.45)
* 胸膜炎	0	2 (0.30)	2 (0.30)
* 湿性咳嗽	0	1 (0.15)	1 (0.15)
肺胞出血	0	1 (0.15)	1 (0.15)
肺うっ血	0	1 (0.15)	1 (0.15)
上気道の炎症	0	1 (0.15)	1 (0.15)
急性前骨髄球性白血病分化症候群	2 (14.3)	47 (7.12)	49 (7.27)
胃腸障害	12 (85.7)	40 (6.06)	52 (7.72)
腹部不快感	8 (57.1)	1 (0.15)	9 (1.34)
腹部膨満	1 (7.14)	2 (0.30)	3 (0.45)
腹痛	1 (7.14)	1 (0.15)	2 (0.30)
上腹部痛	3 (21.4)	1 (0.15)	4 (0.59)
口唇炎	0	1 (0.15)	1 (0.15)
便秘	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* 齲歯	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* 下痢 注2)	0	1 (0.15)	1 (0.15)
下痢	4 (28.6)	11 (1.67)	15 (2.23)
口内乾燥	0	1 (0.15)	1 (0.15)
消化不良	1 (7.14)	0	1 (0.15)
腸炎	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* 胃腸出血	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* イレウス	0	2 (0.30)	2 (0.30)
口唇乾燥	3 (21.4)	0	3 (0.45)

副作用等の種類	副作用等発現症例数（件数）率（%）		
	承認時まで	使用成績調査	合計
悪心	11 (78.6)	15 (2.27)	26 (3.86)
* 歯周炎	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* 肛門周囲痛	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* 口内炎	0	1 (0.15)	1 (0.15)
口内炎 ^{注1)}	0	1 (0.15)	1 (0.15)
歯痛	1 (7.14)	0	1 (0.15)
嘔吐	3 (21.4)	7 (1.06)	10 (1.48)
消化管運動過剰	1 (7.14)	0	1 (0.15)
* 小腸出血	0	1 (0.15)	1 (0.15)
肝胆道系障害	0	203 (30.8)	203 (30.1)
* 胆嚢炎	0	1 (0.15)	1 (0.15)
肝機能異常	0	200 (30.3)	200 (29.7)
高ビリルビン血症	0	3 (0.45)	3 (0.45)
* 黄疸	0	1 (0.15)	1 (0.15)
肝障害	0	2 (0.30)	2 (0.30)
皮膚および皮下組織障害	10 (71.4)	54 (8.18)	64 (9.50)
* 脱毛症	0	1 (0.15)	1 (0.15)
皮膚炎	0	1 (0.15)	1 (0.15)
接触性皮膚炎	0	2 (0.30)	2 (0.30)
蕁麻疹	0	1 (0.15)	1 (0.15)
皮膚乾燥	6 (42.9)	0	6 (0.89)
紅斑	0	5 (0.76)	5 (0.74)
紅色汗疹	1 (7.14)	0	1 (0.15)
多汗症	0	1 (0.15)	1 (0.15)
そう痒症	0	3 (0.45)	3 (0.45)
発疹	4 (28.6)	35 (5.30)	39 (5.79)
紅斑性皮疹	1 (7.14)	1 (0.15)	2 (0.30)
そう痒性皮疹	0	1 (0.15)	1 (0.15)
皮膚障害	0	2 (0.30)	2 (0.30)
* 蕁麻疹	0	2 (0.30)	2 (0.30)
* 皮膚硬結	0	1 (0.15)	1 (0.15)
全身性そう痒症	0	1 (0.15)	1 (0.15)
中毒性皮疹	0	1 (0.15)	1 (0.15)
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.14)	9 (1.36)	10 (1.48)
関節痛	0	2 (0.30)	2 (0.30)
背部痛	0	2 (0.30)	2 (0.30)
骨痛	0	2 (0.30)	2 (0.30)
肩胛部痛	0	1 (0.15)	1 (0.15)
筋力低下	0	1 (0.15)	1 (0.15)
筋肉痛	0	1 (0.15)	1 (0.15)
頸部痛	0	1 (0.15)	1 (0.15)
四肢痛	0	1 (0.15)	1 (0.15)
筋骨格硬直	1 (7.14)	0	1 (0.15)
腎および尿路障害	0	22 (3.33)	22 (3.26)
乏尿	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* 腎不全	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* 尿管狭窄	0	1 (0.15)	1 (0.15)

副作用等の種類	副作用等発現症例数（件数）率（%）		
	承認時まで	使用成績調査	合計
* 腎機能障害 注2)	0	3 (0.45)	3 (0.45)
腎機能障害	0	17 (2.58)	17 (2.52)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.15)	1 (0.15)
陰部そう痒症	0	1 (0.15)	1 (0.15)
全身障害および投与局所様態	12 (85.7)	34 (5.15)	46 (6.82)
胸部不快感	1 (7.14)	2 (0.30)	3 (0.45)
胸痛	0	1 (0.15)	1 (0.15)
悪寒	2 (14.3)	1 (0.15)	3 (0.45)
顔面浮腫	4 (28.6)	1 (0.15)	5 (0.74)
全身性浮腫	0	1 (0.15)	1 (0.15)
倦怠感	8 (57.1)	3 (0.45)	11 (1.63)
* 多臓器不全	0	1 (0.15)	1 (0.15)
浮腫	2 (14.3)	4 (0.61)	6 (0.89)
末梢性浮腫	4 (28.6)	2 (0.30)	6 (0.89)
発熱	1 (7.14)	22 (3.33)	23 (3.41)
注入部位紅斑	1 (7.14)	1 (0.15)	2 (0.30)
注入部位疼痛	1 (7.14)	1 (0.15)	2 (0.30)
注入部位腫脹	2 (14.3)	1 (0.15)	3 (0.45)
臨床検査	14 (100)	471 (71.4)	485 (72.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	5 (35.7)	9 (1.36)	14 (2.08)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	2 (14.3)	0	2 (0.30)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (28.6)	200 (30.3)	204 (30.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (28.6)	158 (23.9)	162 (24.0)
血中アルブミン減少	0	13 (1.97)	13 (1.93)
血中ビリルビン増加	0	27 (4.09)	27 (4.01)
血中カルシウム減少	0	7 (1.06)	7 (1.04)
* 血中コレステロール減少	0	2 (0.30)	2 (0.30)
* 血中コレステロール増加	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	5 (0.76)	5 (0.74)
* 血中クレアチニン減少	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* 血中クレアチニン増加 注2)	0	4 (0.61)	4 (0.59)
血中クレアチニン増加	0	17 (2.58)	17 (2.52)
血中フィブリノゲン減少	1 (7.14)	2 (0.30)	3 (0.45)
* 血中フィブリノゲン増加	0	4 (0.61)	4 (0.59)
* 血中乳酸脱水素酵素減少	0	4 (0.61)	4 (0.59)
* 血中乳酸脱水素酵素増加 注2)	0	1 (0.15)	1 (0.15)
血中乳酸脱水素酵素増加	5 (35.7)	67 (10.2)	72 (10.7)
血中マグネシウム減少	0	5 (0.76)	5 (0.74)
血中マグネシウム増加	0	1 (0.15)	1 (0.15)
血中カリウム減少	0	11 (1.67)	11 (1.63)
血中カリウム増加	0	5 (0.76)	5 (0.74)
血圧低下	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* 血中ナトリウム減少	0	3 (0.45)	3 (0.45)
血中ナトリウム増加	0	2 (0.30)	2 (0.30)
血中尿素減少	0	3 (0.45)	3 (0.45)
* 血中尿素増加 注2)	0	1 (0.15)	1 (0.15)
血中尿素増加	0	8 (1.21)	8 (1.19)
* 血中尿酸減少	0	2 (0.30)	2 (0.30)

副作用等の種類	副作用等発現症例数（件数）率（％）		
	承認時まで	使用成績調査	合計
* 血中尿酸増加	0	2 (0.30)	2 (0.30)
C-反応性蛋白増加	0	74 (11.2)	74 (11.0)
* 胸部 X 線異常	0	1 (0.15)	1 (0.15)
心電図 QT 延長	13 (92.9)	323 (48.9)	336 (49.9)
* 心電図 T 波逆転 注2)	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* 好酸球数増加	0	11 (1.67)	11 (1.63)
* フィブリン D ダイマー増加	0	7 (1.06)	7 (1.04)
フィブリン分解産物増加	0	11 (1.67)	11 (1.63)
* γ-グルタミルトランスフェラーゼ減少	0	1 (0.15)	1 (0.15)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	64 (9.70)	64 (9.50)
尿中ブドウ糖陽性	0	4 (0.61)	4 (0.59)
顆粒球数減少	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* ヘモグロビン減少 注2)	0	1 (0.15)	1 (0.15)
ヘモグロビン減少	0	15 (2.27)	15 (2.23)
* 好中球数減少 注2)	0	1 (0.15)	1 (0.15)
好中球数減少	0	46 (6.97)	46 (6.82)
* 血小板数減少 注2)	0	2 (0.30)	2 (0.30)
血小板数減少	0	45 (6.82)	45 (6.68)
総蛋白減少	0	18 (2.73)	18 (2.67)
* 総蛋白増加	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* プロトロンビン量減少	0	3 (0.45)	3 (0.45)
プロトロンビン時間延長	0	1 (0.15)	1 (0.15)
赤血球数減少	0	2 (0.30)	2 (0.30)
体重増加	2 (14.3)	6 (0.91)	8 (1.19)
* 白血球数減少 注2)	0	1 (0.15)	1 (0.15)
白血球数減少	0	130 (19.7)	130 (19.3)
* アンチトロンビンⅢ減少	0	1 (0.15)	1 (0.15)
血中リン増加	2 (14.3)	0	2 (0.30)
* 血小板数増加	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* 脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	1 (0.15)	1 (0.15)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (21.4)	64 (9.70)	67 (9.94)
握力低下	1 (7.14)	0	1 (0.15)
肝酵素異常	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* 凝固検査異常	0	2 (0.30)	2 (0.30)
凝固検査異常 注1)	0	1 (0.15)	1 (0.15)
* 血中クレアチンホスホキナーゼ減少	0	1 (0.15)	1 (0.15)

MedDRA/J version (13.0)

* 「使用上の注意」から予測できない副作用等（再審査申請時）

注1) 用語としては「使用上の注意」から予測できないが、症状及び経過の内容等から既知と判断した事象

注2) 用語としては「使用上の注意」から予測可能であるが、致命的な転帰となる恐れがあることが明記されていない、又は、その性質・症状の程度・特異性等から未知と判断した事象

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

重篤な急性ヒ素中毒（例：痙攣、筋脱力感、錯乱状態等）

13.2 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 250mg を経口で最高 1 日 4 回（ $\leq 1,000\text{mg/day}$ ）まで投与してもよい。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 取扱い時にはゴム手袋、防護メガネ等の着用在望ましい。

14.1.2 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。

14.1.3 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。

14.1.4 残った溶液をその後の投与に使用しないこと。

14.1.5 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。

14.1.6 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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⁾。

15.2.2 動物（イヌ）で雄性生殖能に及ぼす影響が認められている。[9.4.2 参照]

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」の項参照

(2) 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。

(3) 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、3.125mg/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0.3mg/kg/day及び1.25mg/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3.74mg/kg/dayであった³⁶⁾。

(3) 遺伝毒性試験^{29),37),38),39),40),41),42),43)}

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。

(4) がん原性試験^{35),44),45),46)}

マウスに亜ヒ酸ナトリウム含有飲料水(5µg/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。

(5) 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^{47),48)}。

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),49),50),51),52)}。

ウサギでは催奇形性は認められなかった⁵¹⁾。

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⁵³⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

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

4年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし
同効薬：トレチノイン、タミバロテン

7. 国際誕生年月日

2000年9月25日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
トリセノックス 点滴静注 12mg	2022年2月15日	30400AMX00116000	2022年6月17日	2022年10月5日

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

<参考>トリセノックス注 10mg

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。

11. 再審査期間

<参考>トリセノックス注 10mg

6年（2004年10月22日～2010年10月21日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
トリセノックス 点滴静注 12mg	4291409A2022	4291409A2022	129197101	622919701

14. 保険給付上の注意

使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和4年6月16日保医発0616第1号）
以下抜粋

3 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

(4) トリセノックス点滴静注 12mg

本剤の使用上の注意に「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。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Soignet, S.L. *et al.* : N. Engl. J. Med. 1998; 339: 1341-8 (PMID : 9801394)
- 2) Soignet, S.L. *et al.* : J. Clin. Oncol. 2001; 19(18): 3852-60 (PMID : 11559723)
- 3) Ohnishi, K. *et al.* : Leukemia. 2002; 16(4): 617-22 (PMID : 11960341)
- 4) Huang, X.J. *et al.* : Medical Oncology. 1999; 16: 58-64 (PMID : 10382944)
- 5) Zhu, J. *et al.* : Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1997; 94(8): 3978-83 (PMID : 9108090)
- 6) Zhang, W. *et al.* : Leukemia. 1998; 12(9): 1383-91 (PMID : 9737686)
- 7) Rego, E.M. *et al.* : Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2000; 97(18): 10173-8 (PMID : 10954752)
- 8) Kinjo, K. *et al.* : Leukemia. 2000; 14(3): 431-8 (PMID : 10720138)
- 9) Fujisawa, S., *et al.* : Cancer Chemother. Pharmacol. 2007; 59: 485-93 (PMID : 16937107)
- 10) Vahter, M. *et al.* : Environ. Res. 1980; 21: 446-57 (PMID : 7408817)
- 11) 尾谷 清 : 札幌医雑. 1957; 11(5-6): 285-94
- 12) Lerman, S. *et al.* : Fundamental & Appl. Toxicol. 1983; 3:309-14 (PMID : 6628893)
- 13) Lindgren, A. *et al.* : Acta Pharmacol. Toxicol. 1982; 51: 253-65 (PMID : 7136731)
- 14) Schäfer, B. *et al.* : Arch. Toxicol., Suppl. 1991; 14: 228-30 (PMID : 1666826)
- 15) Lindgren, A. *et al.* : Acta Pharmacol. Toxicol. 1984; 54: 311-20 (PMID : 6730986)
- 16) 田中いづみ ほか : 日薬理誌. 1976; 72: 673-87 (PMID : 795757)
- 17) 大村 実 : Biomed. Res. Trace Elements. 2002; 13(3): 149-57
- 18) Benramdane, L. *et al.* : Clin. Chem. 1999; 45: 301-6 (PMID : 9931060)
- 19) Zhang, X. *et al.* : Clin. Chem. 1998; 44(1): 141-7 (PMID : 9550571)
- 20) Styblo, M. *et al.* : J. Chromatogr. B. 1996; 677: 161-6 (PMID : 8925090)
- 21) Aposhian, H.V. : Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1997; 37: 397-419 (PMID : 9131259)
- 22) Buchet, J.P. *et al.* : Arch. Toxicol. 1985; 57: 125-9 (PMID : 4026571)
- 23) Klaassen, C.D. : Toxicol. Appl. Pharmacol. 1974; 29: 447-57 (PMID : 4283707)
- 24) Yamauchi, H. *et al.* : Toxicology. 1985; 34: 113-21 (PMID : 3969684)
- 25) Vahter, M. *et al.* : Arch. Toxicol. 1982; 51: 65-77
- 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 ; 1649-71
- 27) Goyer, R.A. : Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Toxicology, 5th. edition., Klaassen C.D., ed. McGraw-Hill:New York. 1996; 691-736
- 28) Stump, D.G., *et al.* : Teratology. 1999; 60: 283-91 (PMID : 10525206)
- 29) Lee, T.C., *et al.* : Carcinogenesis. 1985; 6: 1421-6 (PMID : 3840060)
- 30) Chiang, C. *et al.* : Blood. 2002; 100: 2249-52 (PMID : 12200393)
- 31) Beck, L.V., : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1951; 78: 392-7 (PMID : 14911895)
- 32) Harrisson, J.W., *et al.* : A.M.A. Arch. Indust. Health. 1958; 17: 118-23 (PMID : 13497305)
- 33) Bencko, V. : J Hyg. Epidem. Microb. Immun. 1972; 16: 42-6 (PMID : 5062515)
- 34) Pryor, G.T. *et al.* : Neurobehav. Toxicol. Teratol. 1983; 5: 91-117 (PMID : 6190097)
- 35) Byron, W.R. *et al.* : Toxicol. Appl. Pharmacol. 1967; 10: 132-47 (PMID : 6031922)
- 36) Heywood, R. *et al.* : Toxicol. Letters. 1979; 3: 137-44
- 37) Nishioka, H. : Mutation Res. 1975; 31: 185-9 (PMID : 805366)
- 38) Kanematsu, N. *et al.* : Mutation Res. 1980; 77: 109-16 (PMID : 6769036)
- 39) Oberly, T.J. *et al.* : J. Toxicol Environ Health. 1982; 9: 367-76 (PMID : 7097791)
- 40) Li, J.H. *et al.* : Biol.Trace Element Res. 1989; 21:373-81 (PMID : 2484616)
- 41) Wiencke, J.K. *et al.* : Environ. Mol. Mutagen. 1992; 19: 195-200 (PMID : 1572342)
- 42) Lynn, S. *et al.* : Mutagenesis. 1997; 12: 353-8 (PMID : 9379914)
- 43) Deknudt, G. *et al.* : Mutagenesis. 1986; 1: 33-4 (PMID : 3325733)
- 44) Kanisawa, M. *et al.* : Cancer Res. 1967; 27: 1192-5 (PMID : 4952510)
- 45) Ishinishi, N. *et al.* : Cancer Letters. 1983; 21: 141-7 (PMID : 6652618)
- 46) Pershagen, G. *et al.* : Environmental Res. 1984; 34: 227-41 (PMID : 6086305)

- 47) Holson, J.F. *et al.* : Toxicol. Sci. 1999; 51: 87-97 (PMID : 10496680)
- 48) Holson, J.F. *et al.* : Food and Chem. Toxicol. 2000; 38: 459-66 (PMID : 10762732)
- 49) Baxley, M.N. *et al.* : Bull. Environ. Contam. Toxicol. 1981; 26: 749-56 (PMID : 6894881)
- 50) Hood, R.D. *et al.* : Toxicol. Appl. Pharmacol. 1984; 73: 1-7 (PMID : 6710506)
- 51) Nemecek, M.D. *et al.* : Reprod. Toxicol. 1998; 12: 647-58 (PMID : 9875698)
- 52) Hood, R.D. *et al.* : Bull. Environ. Contam. Toxicol. 1982; 29: 671-8 (PMID : 7159777)
- 53) Earnest, N.M. *et al.* : Abstr. Behavior. Teratol. Soc. 2nd Ann. Meeting. 1981; 24: 53A

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 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, $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) 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> <p><input type="checkbox"/> <i>Induction:</i> Administer 0.15 mg/kg/day intravenously daily in combination with tretinoin until bone marrow remission. Do not exceed 60 days.</p> <p><input type="checkbox"/> <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> <p><u>Relapsed or refractory APL:</u></p> <p><input type="checkbox"/> <i>Induction:</i> Administer 0.15mg/kg/day intravenously daily until bone marrow remission. Do not exceed 60 days.</p> <p><input type="checkbox"/> <i>Consolidation:</i> Administer 0.15mg/kg/day intravenously daily for 25 doses over a period of up to 5 weeks.</p>	<p><u>Newly diagnosed low-to-intermediate risk acute promyelocytic leukaemia (APL)</u></p> <p><input type="checkbox"/> <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><input type="checkbox"/> <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><u>Relapsed/refractory acute promyelocytic leukaemia (APL)</u></p> <p><input type="checkbox"/> <i>Induction treatment schedule</i> TRISENOX must be administered intravenously at a fixed dose of 0.15 mg/kg/day given daily until complete remission is achieved (less than 5 % blasts</p>

		<p>present in cellular bone marrow with no evidence of leukaemic cells). If complete remission has not occurred by day 50, dosing must be discontinued.</p> <p>□ <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.</p>
--	--	--

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。

<本邦における使用上の注意>

4. 効能又は効果

再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病

6. 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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

	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。

<本邦における使用上の注意>

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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。[9.5 参照]

- (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こと。
- (2) 妊娠する可能性のある女性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こと。
- (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こと。

9.4.2 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。[15.2.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で催奇形作用を示唆する所見が認められており²⁸⁾、胎児等への影響が疑われる。また、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ている。[2.2、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。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があらわれるおそれがある。

(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。

<本邦における使用上の注意>

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報
該当しない
2. その他の関連資料
該当資料なし