

アグリリン®カプセル0.5mg 適正使用ガイド

本冊子では、アグリリン®投与にあたっての対象患者の選択、治療期間中の注意事項、副作用とその対策について解説しています。
電子添文を確認し、本冊子を熟読の上、本剤を使用してください。

本態性血小板血症治療剤 薬価基準収載



アグリリン®カプセル 0.5mg

アナグレリド塩酸塩水和物カプセル
[劇薬] [処方箋医薬品] 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

はじめに：適正使用に関するお願い

アグリリン®カプセルは、キナゾリン誘導体のアナグレリド塩酸塩水和物(アナグレリド)を有効成分とする本態性血小板血症治療剤です。アグリリン®は、これまでに最初に承認された米国(1997年3月)のほか、欧州連合(2004年11月)を含む海外の計47の国と地域で承認されています。また、わが国においても本態性血小板血症患者を対象とする国内臨床試験において、その有効性と安全性が検討されました。

アグリリン®における副作用としては、国内第Ⅲ相臨床試験では頭痛(43.4%)、動悸(34.0%)、下痢(22.6%)、頻脈(3.8%)が、海外第Ⅲb相臨床試験では浮動性めまい(1.3%)が認められ、これらの重症度は全般に軽度から中等度でした。これらはアナグレリドのホスホジエステラーゼⅢ(PDEⅢ)阻害作用を介して生じると考えられる副作用であり、そのほとんどはアグリリン®投与後3ヵ月以内に発現する傾向があります。

一方、アグリリン®投与時における「重要な副作用」として、心臓障害、QT間隔延長、貧血等の血液毒性、出血/血栓塞栓症、間質性肺疾患、頭痛等が特定されており、その一部には重篤なものが認められています。

本冊子では、これらの「重要な副作用」における発現頻度、発現時期、発現状況、代表的症例(重篤な有害事象の発現例)と副作用の対策、ならびに「重要な副作用」に関連するアグリリン®投与前の対象患者の選択等の注意事項について解説しています。

本冊子をアグリリン®投与に際してお読みいただき、患者さんの安全性の確保の一助としてご活用くださいますようお願い申し上げます。

目次

アグリリン®の投与スケジュール

3

特定された重要な副作用とその対策

1 心臓障害	4
2 QT/QTc延長	6
3 血液毒性	8
4 血栓・出血性事象	10
5 間質性肺疾患	12
6 頭痛	14

投与に際しての注意事項

1 投与対象となる患者	16
2 警告・禁忌	16
3 効能又は効果	16
4 薬物相互作用	16
5 併用注意	17
6 用法及び用量	17
7 特定の背景を有する患者に関する注意	17
8 過量投与	17

臨床試験における副作用発現状況

1 副作用の概要	18
2 副作用発現状況(臨床検査値異常を含む)	18

Q&A

20

注：本冊子における国内第Ⅲ相臨床試験(SPD422-308試験およびSPD422-309試験)に基づくデータは、中間解析データ(2013年3月13日時点)を使用しています。なお、SPD422-309試験は終了しています。

アグリリン®の投与スケジュール



■ アグリリン®の用法及び用量

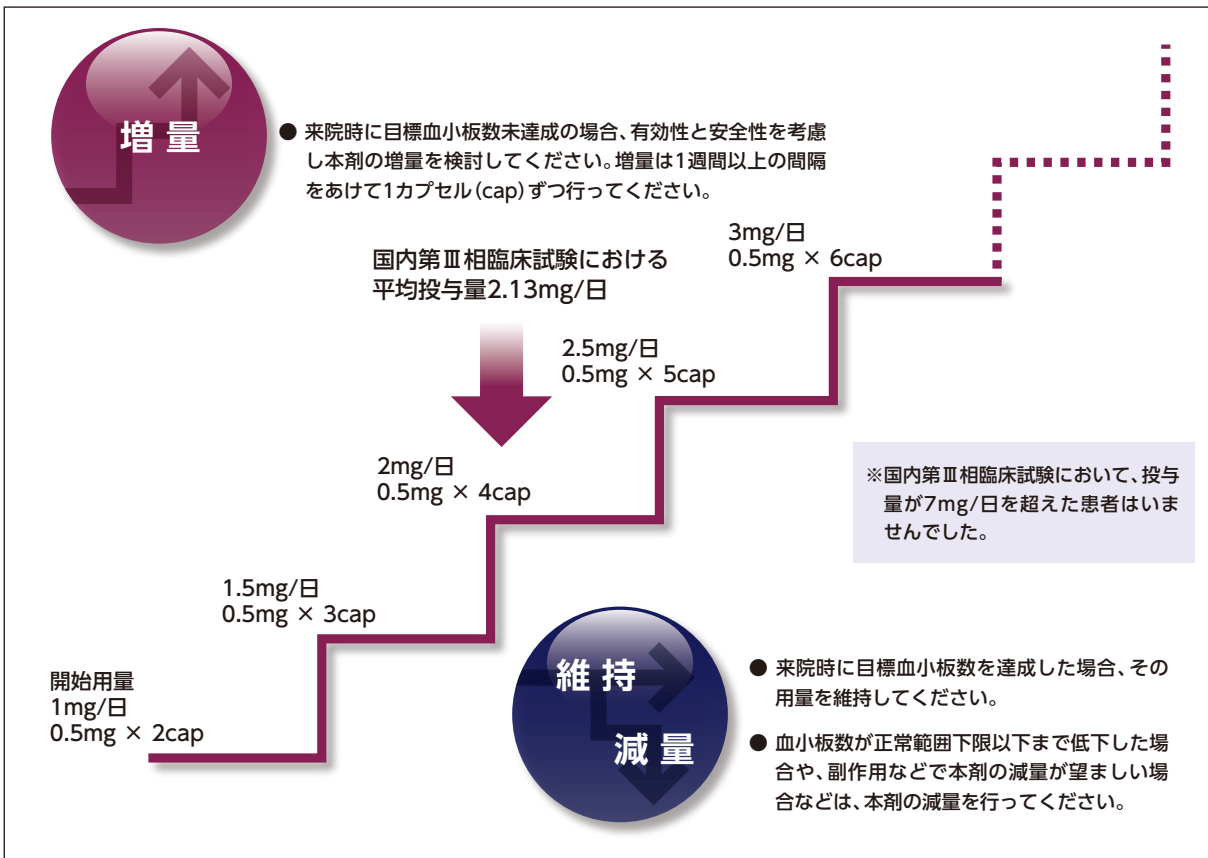
通常、成人にはアナグレリドとして1回0.5mgを1日2回経口投与より開始する。なお、患者の状態により適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として0.5mgずつ行い、1日4回を超えない範囲で分割して経口投与すること。ただし、1回用量として2.5mgかつ1日用量として10mgを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

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

■ 日常臨床下でのアグリリン®用量調節法の目安

- ▶ 投与中は、患者さんの来院のタイミングに合わせて、定期的に血小板数モニタリングを実施し、目標血小板数未満に維持される必要最小限の用量を使用してください。
- ▶ 本剤に忍容性が得られるまで、本剤に関連する有害事象のマネジメントを行ってください。



6. 用法及び用量

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

特定された重要な副作用とその対策

1 心臓障害

- アグリリン®服用患者では、動悸、心嚢液貯留、頻脈、心拡大、プリンツメタル狭心症、上室性期外収縮、心室性期外収縮、うっ血性心不全、心房細動、上室性頻脈、心筋梗塞、心筋症、狭心症、QT間隔延長、心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)(QT/QTc延長:6,7ページ参照)などの心臓障害が報告されています。これらは重篤ではありますが、低頻度かもしくはまれに発現する事象です。
- 動悸や頻脈などの心臓関連事象は、アグリリン®投与患者によくみられる有害事象です。そのほとんどが軽度で、回復するまで投与量を調節するなどによる対処が行われていました。
- 動悸は主に投与開始後0~3か月に認められました。
- 心臓関連事象のため、アグリリン®投与を中止した患者は5.7%(国内第Ⅲ相臨床試験)でした。
- アグリリン®による心臓障害の発生機序は、アナグレリドおよびその活性代謝物3-ヒドロキシアナグレリドがcAMPを分解するPDEⅢを阻害することで、陽性変力作用、陽性変時作用および末梢血管拡張作用があらわれることによるものと考えられます。

■ 心臓障害の発現頻度：国内第Ⅲ相臨床試験 (SPD422-308試験およびSPD422-309試験)

		全TEAE	全SAE	副作用	重篤な副作用
		発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
心臓障害	動悸	20 (37.7)	1 (1.9)	18 (34.0)	1 (1.9)
	頻脈	2 (3.8)	0	2 (3.8)	0
	心嚢液貯留	2 (3.8)	0	2 (3.8)	0
	心拡大	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
	プリンツメタル狭心症	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)
	上室性期外収縮	2 (3.8)	0	1 (1.9)	0
	心室性期外収縮	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0

TEAE：治験薬投与に伴い発現した有害事象、SAE：重篤な有害事象

■ 心臓障害の発現時期：国内第Ⅲ相臨床試験 (SPD422-308試験およびSPD422-309試験：全TEAE)

	投与期間(カ月)									
	0~3 (n=53) n (%)	4~6 (n=46) n (%)	7~9 (n=43) n (%)	10~12 (n=43) n (%)	13~15 (n=41) n (%)	16~18 (n=41) n (%)	19~21 (n=36) n (%)	22~24 (n=22) n (%)	25~27 (n=17) n (%)	28~30 (n=6) n (%)
動悸	17(32.1)	1(2.2)	2(4.7)	0	0	0	0	0	0	0
心嚢液貯留	1(1.9)	1(2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	1(2.3)	1(2.3)	0	0	0	0	0	0
頻脈	1(1.9)	1(2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0

■ 重篤な心臓障害の発現状況：国内第Ⅲ相臨床試験 (SPD422-308試験およびSPD422-309試験)

発現時用量 (mg/日)	性別	年齢	有害事象	発現までの 期間(日)	有害事象 持続期間(日)	因果関係	重症度	処置	転帰	詳細
1	女性	46	プリンツメタル 狭心症	653	9	関連あり	高度	休業	軽快	P.5参照
1.5	男性	69	狭心症	677	3	関連なし	中等度	用量不変	軽快	—
4.5	男性	63	動悸	65	6	関連あり	高度	投与中止	回復	P.15参照



■ 重篤な心臓障害の症例：国内第Ⅲ相臨床試験（SPD422-308試験およびSPD422-309試験）

46歳 女性	
重篤な有害事象：冠攣縮性狭心症（PT：プリンツメタル狭心症）	重症度：高度
発現日：653日目	持続期間：9日間
発現時の投与量：1mg/日	薬剤との因果関係あり
処置：休薬	転帰：軽快
関連する既往歴・合併症：上室性不整脈、慢性胃炎、便秘、胃ポリープ、左腎結石、腰痛症、片頭痛、肩こり	
関連する併用薬：アスピリン、レバミピド、詳細不明の生薬、セフテラム ピポキシル、ジサイクロミン塩酸塩	

臨床経過

1日目	1mg/日のアナグレリド投与を開始。
653日目	胸痛を訴えて他院を受診。当該病院にて、心電図および心カテーテル検査を実施したところ、冠動脈前下行枝の中間部に限局性病変を認めた。ステントを留置し、ニトログリセリンおよびニコランジルを静注投与したところ、胸痛は軽減。ヘパリン、ニトログリセリン、ニコランジル、アスピリン、クロピドグレル二硫酸塩の投与を開始。本事象のためアナグレリド投与を中止。
654日目	心筋梗塞又は冠攣縮性狭心症が疑われたため、ヘパリン、アスピリン、クロピドグレル二硫酸塩、ニトログリセリン、ニコランジル、硝酸イソソルビドを投与。頭痛を発現したため硝酸イソソルビドの投与は中止。
655日目	ヘパリンの投与を中止。
656日目	1mg/日のアナグレリド投与を再開。胸痛が発現し、冠攣縮性狭心症が疑われた。ジルチアゼム塩酸塩の投与を開始。
661日目	薬物性蕁麻疹を発現。クロピドグレル二硫酸塩の投与を中止し、シロスタゾールの投与を開始。症状が経口薬で十分にコントロールできたため、退院。
787日目	アナグレリドの最終投与。本重篤な有害事象の転帰は「軽快」であった。治験責任医師は、本重篤な有害事象の重症度を高度とし、アナグレリド投与と関連ありと評価。

→ 心臓障害（動悸）と頭痛の両者がアナグレリド投与との関連で発現したp.15の症例もご参照ください。

■ 一般的な対策・留意点

患者選択	<ul style="list-style-type: none"> 心疾患またはその既往歴のある患者では、心疾患が増悪もしくは再発するおそれがあるため、慎重に投与してください。
本剤投与前・投与中	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の投与開始前および投与中は定期的に心機能検査（心エコー、心電図等）を行い、患者の状態を十分に観察してください。 アグリリン®の投与中は心血管系への影響についてモニターし、全身性浮腫、呼吸困難、運動耐性の低下、咳嗽または胸部X線異常など、心臓関連の徴候または症状を示す患者に対しては、必要に応じて精密検査を実施してください。 動悸、息切れまたは異常な倦怠感、頭のふらつき、失神などがみられた場合、速やかに報告するよう患者に指導してください。 アグリリン®およびその活性代謝物3-ヒドロキシアナグレリドはcAMP PDE Ⅲ阻害作用を有します。そのため、cAMP PDE Ⅲ阻害作用を有する薬剤（ミルリノン、オルプリノン、シロスタゾール、イブジラスト等）との併用により、変力作用および変時作用が増強するおそれがあります（併用注意）。
異常が認められた場合	<ul style="list-style-type: none"> 減量、休薬または投与中止などの適切な処置を行ってください。 患者が、動悸（胸痛の有無を問わない）、息切れまたは異常な倦怠感、頭のふらつき、失神などを報告した場合、可能な限り速やかに心エコー検査または他の検査（24時間ホルター心電計など）を行ってください。 動悸に対しては、アグリリン®の投与スケジュールの変更が有効な場合があります。

特定された重要な副作用とその対策

2 QT/QTc延長

- 国内第Ⅲ相臨床試験 (SPD422-308試験およびSPD422-309試験) では、53例中2例 (3.8%) に心電図QT延長の副作用が認められましたが、いずれも重篤ではなく、投与中止に至りませんでした。また、海外市販後において心室性不整脈 (torsades de pointes含む) が3例認められました。
- アグリリン®によるQTc延長は、再分極に対する直接的な影響ではなく、心拍数増加の生理的効果および対応するQT-RRヒステリシスが原因である可能性が高いものの、アグリリン®投与に関して慎重に考慮することが望ましいです。先天性のQT延長症候群、後天性のQTc延長の既往、QTc間隔を延長させる薬剤の使用、低カリウム血症など、QT間隔の延長に対する既知の危険因子を有する患者がアグリリン®を使用する際は、注意してください。
- アグリリン®投与期間中は、定期的に関心電図検査および電解質測定を行い、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて電解質の補正、減薬、投与中止などの適切な処置を行ってください。
- 外国人の健康成人60例に本剤0.5mgまたは2.5mgを単回経口投与したときのプラセボ補正したQTcF (Fridericia 補正法) 間隔変化の最大平均値 (90%信頼区間上限値) は、0.5mg群の投与2時間後で5.0 (8.0) msec、2.5mg群の投与1時間後で10.0 (12.7) msecでした。なお、2.5mg群の41.7% (25/60例) で心拍数が100回/分以上を示しました¹⁾。

1) 社内資料: Effect on QT/QTc interval, SPD422-012, July 2013

■ QT/QTc延長の発現頻度: 国内第Ⅲ相臨床試験 (SPD422-308試験およびSPD422-309試験)
国内第Ⅲ相臨床試験において、心電図QT延長の有害事象は3例 (5.7%) に認められました。そのうち2例は副作用と判定され、1例は投与開始から7日目に発現し、もう1例は183日目 (約6ヵ月後) に発現しました。

■ QT/QTc延長を示した症例: 国内第Ⅲ相臨床試験 (SPD422-308試験およびSPD422-309試験)

43歳 男性

既往歴・合併症: 大動脈弁閉鎖不全症、下痢、鼻出血、神経痛

前治療の細胞減少療法: ヒドロキシカルバミド500~1750mg/日 (27日目まで併用)、ラニムスチン100mg

併用薬: アスピリン、レバミピド、ラクトミン、ランソプラゾール

臨床経過

	投与量 (mg/日)	K (mmol/L)	Ca (mmol/L)	血小板数 (万/ μ L)	備考*
1日目	1.0	5.8	2.48	179.6	
30日目	3.5	5.8	2.53	132.9	14日目: 咽喉炎、微熱、頭痛、18日目: 動悸
57日目	4.0	5.2	2.43	114.9	57日目: 貧血
92日目	4.5	4.8	2.43	107.5	97日目: 末梢性浮腫
120日目	4.5	4.5	2.3	75.1	
155日目	4.5	5.2	2.35	78.7	155日目: 心窩部不快感、162日目: 皮下出血 170日目: 色素沈着
183日目	4.5	4.7	2.45	80.7	183日目: QTc間隔延長
239日目	4.0	4.8	2.4	61.4	
295日目	4.0	4.7	2.45	53.7	295日目: 末梢性浮腫
330日目	4.0	4.9	2.48	59.9	330日目: アスピリン中止
365日目	4.0	4.5	2.53	72.0	365日目: QTc間隔延長 回復

*有害事象はいずれも軽度で、アグリリン®と「関連あり」

■ 一般的な対策・留意点

患者選択	<ul style="list-style-type: none"> ・QT間隔延長のおそれまたはその既往歴のある患者では、QT間隔延長が起こるおそれがあるため、慎重に投与するようにしてください。 ・QT間隔延長に対する既知の危険因子を有する患者(下記参照)がアグリリン®を使用する際は注意してください。
本剤 投与前・投与中	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤の投与開始前および投与中は、定期的に心電図検査および電解質測定を行い、患者の状態を十分に観察してください。 ・必要に応じて、電解質(カルシウム、マグネシウム、カリウム)を補正してください。 ・QTc間隔を延長させる薬剤(下記参照)を使用する場合は、注意してください。
異常が認められた 場合	<ul style="list-style-type: none"> ・減量、休薬または投与中止などの適切な処置を行ってください。

[参考] 薬剤性QT延長症候群の診断・治療、代表的なQT延長の原因となる薬剤 および代表的な薬剤性QT間隔延長における既知の危険因子

薬剤性QT延長症候群: 薬剤投与後にQT時間が過度に延長し、それに起因するtorsades de pointes (TdP)が生じることで診断される。QT延長の原因となった薬剤を中止し、薬剤やペースングにより治療する。またQT延長の誘引となる低カリウム血症、徐脈などの増悪因子に注意する。

診断: Bazettによる補正QT時間(QTc)が薬剤投与後に25%以上延長するか、500msec以上となる場合に異常QT延長ありと診断される。

治療: 発作急性期(QT延長に伴うtorsades de pointesを認める場合)

- 1) QT延長の原因となった薬剤を中止する(レベルA)
- 2) 硫酸マグネシウム静注(レベルB)
- 3) ペースング(レベルB)
- 4) イソプロテレノール(レベルB)
- 5) カリウム点滴静注(レベルC)
- 6) リドカイン静注(レベルC)

代表的なQT延長の原因となる薬剤:

抗不整脈薬	I群薬	キニジン、プロカインアミド、ジソピラミドなど
	III群薬	アミオダロン塩酸塩、ソタロール塩酸塩、ニフェカラン塩酸塩など
向精神薬	フェノチアジン系(クロルプロマジンなど)、三環系抗うつ薬など	
抗生物質・抗ウイルス薬	エリスロマイシン、アマンタジンなど	
抗潰瘍薬	H ₂ 受容体拮抗薬(シメチジンなど)	
消化管運動促進薬	シサプリドなど	
抗アレルギー薬	テルフェナジンなど	
高脂血症治療薬	プロブコールなど	

代表的な薬剤性QT間隔延長における既知の危険因子:

- ・女性
- ・低カリウム血症
- ・徐脈
- ・最近洞調律化された心房細動例
- ・心不全
- ・ジギタリス投与
- ・薬剤の血中濃度上昇
(薬剤の相互作用による)
- ・薬剤の急速な静注投与
- ・薬剤投与前のQT延長
- ・先天性QT延長症候群
- ・イオンチャネルの多型性
- ・重度の低マグネシウム血症
- ・QT延長作用のある薬剤の併用

2011年度合同研究班報告: QT延長症候群(先天性・二次性)とBrugada症候群の診療に関するガイドライン(JCS 2012)より作成

特定された重要な副作用とその対策

3 血液毒性

- アグリリン®服用患者では、貧血、高度の汎血球減少症、血小板減少症などの血液学的疾患が発現することがあります。アグリリン®投与を受ける本態性血小板血症患者における貧血の病因は明らかではありません。
- 国内第Ⅲ相臨床試験 (SPD422-308試験およびSPD422-309試験) の中間解析時における貧血の有害事象の発現率は52.8%で、その大半 (28例中19例) は最初の6ヵ月間に発現しました。

■ 血液毒性の発現頻度：国内第Ⅲ相臨床試験 (SPD422-308試験およびSPD422-309試験)

	全TEAE	全SAE	副作用	重篤な副作用
	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
貧血	28 (52.8)	0	26 (49.1)	0
血小板減少症	3 (5.7)	0	3 (5.7)	0
白血球減少症	2 (3.8)	0	2 (3.8)	0
ヘモグロビン減少	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
リンパ球減少症	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
好中球減少症	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0

TEAE：治験薬投与に伴い発現した有害事象、SAE：重篤な有害事象

■ 血液毒性の発現時期：国内第Ⅲ相臨床試験 (SPD422-308試験およびSPD422-309試験：全TEAE)

	投与期間(ヵ月)									
	0~3 (n=53) n (%)	4~6 (n=46) n (%)	7~9 (n=43) n (%)	10~12 (n=43) n (%)	13~15 (n=41) n (%)	16~18 (n=41) n (%)	19~21 (n=36) n (%)	22~24 (n=22) n (%)	25~27 (n=17) n (%)	28~30 (n=6) n (%)
貧血	9 (17.0)	10 (21.7)	5 (11.6)	1 (2.3)	0	1 (2.4)	1 (2.8)	1 (4.5)	0	0
鉄欠乏性貧血	2 (3.8)	1 (2.2)	0	1 (2.3)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
好酸球増加症	2 (3.8)	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	0
血小板減少症	1 (1.9)	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0
白血球減少症	2 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0



■ 貧血を呈した症例：国内第Ⅲ相臨床試験（SPD422-308試験およびSPD422-309試験）

65歳 女性	
有害事象：貧血	重症度：中等度
発現日：2011年11月30日(77日目)	持続期間：61日間
発現時の投与量：2mg/日	薬剤との因果関係あり
処置：減量(1.5mg/日)	転帰：軽快
関連する既往歴・合併症：不安神経症、頸部脊椎症、慢性胃炎、便秘、卵巣嚢腫、不眠症	
関連する併用薬：クロキサゾラム、ロラゼパム、ゾルピデム酒石酸塩、チクロジピン塩酸塩、レバミピド、酸化マグネシウム	

臨床経過

1日目	1mg/日のアナグレリド投与を開始。(スクリーニング時のHb値11.2g/dL、血小板数55.9万/ μ L)
77日目	定期来院時の血液検査にてHb低値9.8g/dLを認めた。アナグレリド投与に関連する貧血と診断。診断時のアナグレリド用量は2mg/日、血小板数は23.9万/ μ L。血小板数も正常範囲であることから、本剤を1.5mg/日に減量。
84日目	定期来院時のHb値は9.8g/dL、血小板数は27.8万/ μ L。本剤1.5mg/日を継続投与。
98日目	定期来院時のHb値は10.0g/dL、血小板数は23.4万/ μ L。血小板数が十分にコントロールされたため本剤を1mg/日に減量。
119日目	定期来院時のHb値は10.0g/dL、血小板数は27.6万/ μ L。本剤1mg/日を継続投与。
168日目	定期来院時のHb値は11.2g/dL、血小板数は30.9万/ μ L。本剤1mg/日を継続投与。Hb値の回復が認められ、貧血は軽快。

■ 一般的な対策・留意点

本剤 投与前・投与中	・定期的に血液検査(血球数算定等)を実施するなど観察を十分に行ってください。
異常が認められた 場合	・減量、休薬または投与中止などの適切な処置を行ってください。

特定された重要な副作用とその対策

4 血栓・出血性事象

- 血栓・出血性事象は、基礎疾患である本態性血小板血症とその進行に伴う合併症として知られ、細胞減少療法にもかかわらず発現する可能性があります。
- アグリリン®は血小板凝集抑制作用を有することから、血小板凝集抑制作用を有する薬剤、抗凝固剤、血栓溶解剤との併用により出血の危険性が増大するおそれがあり、注意を要します。

■ 血栓・出血性事象の発現頻度：国内第Ⅲ相臨床試験（SPD422-308試験およびSPD422-309試験）

		全TEAE	全SAE	副作用	重篤な副作用
		発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
出血	鼻出血	6 (11.3)	0	5 (9.4)	0
	歯肉出血	8 (15.1)	0	4 (7.5)	0
	皮下出血	4 (7.5)	0	2 (3.8)	0
	メレナ	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)
	網膜出血	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
	紫斑	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
	咯血	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
血栓塞栓症	脳梗塞	4 (7.5)	2 (3.8)	2 (3.8)	1 (1.9)
	ラクナ梗塞	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0

TEAE：治験薬投与に伴い発現した有害事象、SAE：重篤な有害事象

■ 血栓・出血性事象の発現時期：国内第Ⅲ相臨床試験（SPD422-308試験およびSPD422-309試験：全TEAE）

	投与期間(カ月)									
	0~3 (n=53) n (%)	4~6 (n=46) n (%)	7~9 (n=43) n (%)	10~12 (n=43) n (%)	13~15 (n=41) n (%)	16~18 (n=41) n (%)	19~21 (n=36) n (%)	22~24 (n=22) n (%)	25~27 (n=17) n (%)	28~30 (n=6) n (%)
出血										
鼻出血	0	3 (6.5)	1 (2.3)	2 (4.7)	0	0	0	0	0	0
歯肉出血	2 (3.8)	1 (2.2)	2 (4.7)	2 (4.7)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
皮下出血	0	2 (4.3)	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0	0	0	0	0
血栓塞栓症										
脳梗塞	1 (1.9)	1 (2.2)	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)

■ 重篤な血栓・出血性事象の発現状況（SPD422-308試験およびSPD422-309試験）

	発現時用量 (mg/日)	性別	年齢	有害事象	発現までの 期間(日)	有害事象 持続期間(日)	因果関係	重症度	処置	転帰	詳細
出血	1	女性	70	メレナ	338	2	関連あり	中等度	用量不変	回復	p.11参照
血栓 塞栓症	—	女性	62	脳梗塞	16	37	関連あり	高度	該当なし	回復 (後遺症あり)	—
	1.5	男性	73	脳梗塞	174	41	関連なし	中等度	投与中止	回復 (後遺症あり)	—
	3	女性	71	ラクナ梗塞	296	7	関連なし	高度	用量不変	軽快	—



■ 重篤な出血の症例：国内第Ⅲ相臨床試験（SPD422-308試験およびSPD422-309試験）

70歳 女性
重篤な有害事象：結腸ポリープ、メレナ 重症度：結腸ポリープ：軽度、メレナ：中等度
発現日：結腸ポリープ：2012年9月25日(336日目)、メレナ：2012年9月27日(338日目)
発現時の投与量：1mg/日 薬剤との因果関係：結腸ポリープ：関連なし、メレナ：関連あり
血小板数：ベースライン 42.3万/ μ L、有害事象発現直前（メレナ発症8病日前；330日目）29.5万/ μ L
処置：投与変更なし 転帰：回復/消失
関連する既往歴：憩室出血、舌炎、左脚の挫傷、口内炎（ヒドロキシカルバミドに起因）
関連する併存症：便秘、結腸の憩室、不眠症、腰痛、脾腫
関連する過去の細胞減少療法：ヒドロキシカルバミド 250～500mg
関連する併用薬：酒石酸ゾルピデム、トリアムシロロンアセトニド、ビダラビン、ロキソプロフェンナトリウム、レバミピド、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、ムコ多糖類ポリ硫酸塩、塩酸オロパタジン、ジメチコン、塩酸リドカイン、リドカイン、硝酸ナファゾリン、プロナーゼ、炭酸水素ナトリウム、経口腸管洗浄剤、ドンペリドン、クエン酸モサプリド、ピコ硫酸ナトリウム、塩酸エピナスチン、アセテートリンゲル液、臭化ブチルヒオスチン

臨床経過

1日目	1mg/日のアナグレリド投与を開始。
337日目	結腸ポリープの切除手術を施行。6箇所クリップを使用し、手術を完了。病室に戻った患者の回腸部分を結腸内視鏡検査で観察した結果、止血に伴う問題は認められなかった。
338日目	便に血液が認められ、メレナ（重篤）が確認された。同日、複数回のメレナが確認され、貧血の進行（血中Hb濃度 8.6g/dL）もみられたが、バイタルサインは正常（血圧 116/60mmHg、心拍数 78回/分）で、自覚症状はなかった。 浮動性めまいおよび悪心も発現したが、腹痛は認められなかった。 補液およびカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物/トラネキサム酸混注の開始後、メレナは認められなくなった。絶食および補液を継続し、経過観察した。
339日目	メレナ、悪心、浮動性めまい等の症状が回復したため、朝食から食事を再開。昼食後、特に症状はみられず、同日に退院。 治験責任医師は、結腸ポリープの切除手術が引き金となり、原疾患に起因する血小板機能異常によりメレナが生じた可能性があるとして報告した。

■ 一般的な対策・留意点

患者選択	・アスピリン投与患者におけるアグリリン®の併用に際しては、特に出血の危険性の高い患者への場合、潜在的なリスクとベネフィットを評価してください。
本剤投与前・投与中	・アグリリン®は、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン、クロピドグレル等）、抗凝固剤（ワルファリン等）、血栓溶解剤（ウロキナーゼ、アルテプラナーゼ等）との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあります（併用注意）。 ・血小板凝集抑制作用を有する薬剤と併用する場合は、患者の状態を十分に観察してください。 ・点状出血斑、紫斑、皮下出血、鼻出血、歯肉出血、過多月経などがみられる場合、医師に相談するように指導してください。 ・四肢の脱力・麻痺、構語障害、胸痛、呼吸困難、急激な片側下肢（まれに上肢）の腫脹・疼痛・しびれといった症状がある場合、医師に相談するように指導してください。
異常が認められた場合	・出血：投与を中止し、適切な処置を行ってください。 ・血栓塞栓症：適切な処置を行ってください。

特定された重要な副作用とその対策

5 間質性肺疾患

- アレルギー性胞隔炎、肺炎および肺浸潤を含む間質性肺疾患が本剤投与で発症する可能性があります。国内第Ⅲ相臨床試験 (SPD422-308試験およびSPD422-309試験) では、53例中1例 (1.9%) に間質性肺疾患に関連する有害事象が報告されています。
- 海外市販後において間質性肺疾患 (MedDRA SMQ「間質性肺疾患 (広域)」) は45例51件に認められ、本剤との因果関係が否定できない致死的な事象として、肺臓炎2例、肺浸潤および肺線維症各1例が認められました。

■ 間質性肺疾患の発現頻度：国内第Ⅲ相臨床試験 (SPD422-308試験およびSPD422-309試験)

	全TEAE	全SAE	副作用	重篤な副作用
	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
間質性肺疾患	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)

TEAE：治験薬投与に伴い発現した有害事象、SAE：重篤な有害事象

■ 重篤な間質性肺疾患の発現状況 (SPD422-308試験およびSPD422-309試験)

発現時用量 (mg/日)	性別	年齢	有害事象	発現までの期間 (日)	有害事象持続期間 (日)	因果関係	重症度	処置	転帰	詳細
2.5	男性	66	間質性肺疾患	57	24	関連あり	中等度	投与中止	軽快	下表参照

■ 重篤な間質性肺疾患の症例：国内第Ⅲ相臨床試験 (SPD422-308試験およびSPD422-309試験)

66歳 男性

重篤な有害事象：間質性肺炎 (PT：間質性肺疾患)

中止に至った有害事象：血痰 (PT：咯血)、間質性肺炎 (PT：間質性肺疾患)

重症度：咯血：軽度、間質性肺疾患：中等度

発現日：咯血：2011年1月3日 (53日目)、間質性肺疾患：2011年1月7日 (57日目)

発現時の投与量：2.5mg/日

薬剤との因果関係：関連あり (治験責任医師は咯血、間質性肺疾患をいずれも治験薬投与と関連ありと評価した。治験依頼者も間質性肺疾患については治験薬投与と関連ありと評価した。)

血小板数：ベースライン 28.5万/μL

処置：投与中止

転帰：咯血：回復/消失、間質性肺疾患：軽快

関連する既往歴：S状結腸ポリープ、舌出血 (ヒドロキシカルバミドに起因)

関連する併存症：脱毛症 (ヒドロキシカルバミドに起因)、貧血、緑内障

関連する過去の細胞減少療法：ヒドロキシカルバミド 500~1500mg

関連する併用薬：ラタノプロスト、アスピリン、レバミピド、メコバラミン

臨床経過

1日目	1mg/日のアナグレリド投与を開始。
53日目	咯血 (非重篤)。
57日目	胸部X線およびCTの所見から間質性肺疾患 (重篤) と診断されたため入院となり、酢酸プレドニゾロン、アジスロマイシンおよびレボフロキサシンによる治療を開始。アナグレリドの最終投与。
63日目	咯血が消失し、間質性肺疾患は改善。咯血の転帰は「回復/消失」であった。治験責任医師は試験中止を判断。
80日目	間質性肺疾患が改善したため、退院。

■ 一般的な対策・留意点

本剤 投与前・投与中	<ul style="list-style-type: none"> 患者の状態を十分に観察してください。 咳(特に乾性咳、空咳)、息切れ、発熱などが出現・持続する場合は、連絡するよう指導してください。
異常が認められた 場合	<ul style="list-style-type: none"> 発熱、咳嗽および呼吸困難などの症状を示す患者では胸部検査とともに、必要に応じて精密検査を実施してください。 投与を中止し、適切な処置を行ってください。

【参考】薬剤性肺障害の診断

薬剤性肺障害の診断基準

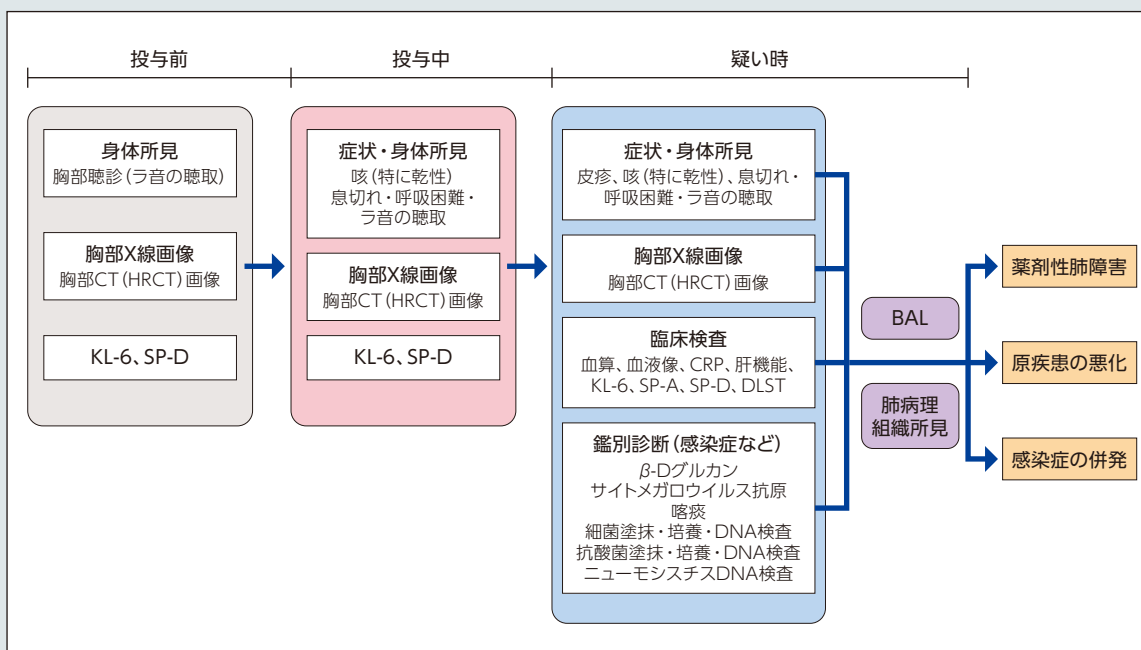
1. 原因となる薬剤の摂取歴がある	市販薬、健康食品、非合法の麻薬・覚醒薬にも注意
2. 薬剤に起因する臨床病型の報告がある	臨床所見、画像所見、病理パターンの報告
3. 他の原因疾患が否定される	感染症、心原性肺水腫、原疾患増悪などの鑑別
4. 薬剤の中止により病態が改善する	自然軽快もしくは副腎皮質ステロイドにより軽快
5. 再投与により増悪する	一般的に誘発試験は勧められないが、その薬剤が患者にとって必要で誘発試験の安全性が確保される場合

過敏反応による薬剤誘発性肺障害の診断基準

1. 薬剤投与開始後(1~6週)に肺障害を認める
2. 初発症状として発熱、咳、呼吸困難、発疹(2項目以上を陽性とする)
3. 末梢血液像に好酸球増多または白血球増多を認める
4. 薬剤感受性テスト(リンパ球幼若化テスト、パッチテスト)が陽性である
5. 偶然の再投与により肺障害が再現する

1.の期間については特に限定しない。3.の末梢血液像については初期における検索が望ましい。
 確診：1.と4.、または1.と5.を満たすもの、疑い：1.と2.、または1.と3.を満たすもの

薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート



日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会 編：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き，メディカルレビュー社，2013

特定された重要な副作用とその対策

6 頭痛

- 国内第Ⅲ相臨床試験の副作用として、頭痛が43.4%に認められています。
- 頭痛は、アグリリン®のPDEⅢ阻害作用を介して生じると考えられます。すなわち、「PDE阻害薬誘発頭痛」では、PDE阻害により増加するcAMPないしcGMPが、脳血管の拡張を誘発し、脳血管や硬膜に分布する痛覚神経が影響を受け、頭痛が生じることが考えられています¹⁾。
- アグリリン®による頭痛は、主に投与開始後0～3カ月に認められます。
- 「PDE阻害薬誘発頭痛」では、拍動性の頭痛を呈することが多いとされています¹⁾。

1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 頭痛（平成22年3月），2010

■ 頭痛の発現頻度：国内第Ⅲ相臨床試験（SPD422-308試験およびSPD422-309試験）

	全TEAE	全SAE	副作用	重篤な副作用
	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
頭痛	26 (49.1)	1 (1.9)	23 (43.4)	1 (1.9)

TEAE：治験薬投与に伴い発現した有害事象、SAE：重篤な有害事象

■ 頭痛の発現時期：国内第Ⅲ相臨床試験（SPD422-308試験およびSPD422-309試験：全TEAE）

	投与期間(ヵ月)									
	0～3 (n=53) n (%)	4～6 (n=46) n (%)	7～9 (n=43) n (%)	10～12 (n=43) n (%)	13～15 (n=41) n (%)	16～18 (n=41) n (%)	19～21 (n=36) n (%)	22～24 (n=22) n (%)	25～27 (n=17) n (%)	28～30 (n=6) n (%)
頭痛	22 (41.5)	2 (4.3)	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (4.5)	0	0

■ 重篤な頭痛の発現状況（SPD422-308試験およびSPD422-309試験）

発現時用量 (mg/日)	性別	年齢	有害事象	発現までの 期間(日)	有害事象 持続期間(日)	因果関係	重症度	処置	転帰	詳細
4.5	男性	63	頭痛	65	9	関連あり	高度	投与中止	回復	p.15参照

【参考】ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害薬誘発頭痛の診断基準

- | | |
|--|--|
| <p>A 頭痛は以下の特徴の少なくとも1項目と、
CおよびDを満たす。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 両側性 2. 前頭側頭部 3. 拍動性 4. 身体的活動により増悪 | <p>B 1用量のホスホジエステラーゼ阻害薬が与えられた。</p> <p>C PDE阻害薬摂取5時間以内に頭痛発現。</p> <p>D 72時間後以内に消失。</p> |
|--|--|

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 頭痛（平成22年3月），2010

国際頭痛学会・頭痛分類委員会：国際頭痛分類第2版（ICHD-II），

日本頭痛学会（新国際分類普及委員会）・厚生労働科学研究（慢性頭痛の診療ガイドラインに関する研究班）共訳，2004



■ 重篤な頭痛の症例：国内第Ⅲ相臨床試験（SPD422-308試験およびSPD422-309試験）

63歳 男性	
重篤な有害事象：動悸、頭痛、浮腫	中止に至った有害事象：動悸、頭痛、浮腫
重症度：高度	
発現日：2011年10月11日(65日目)	
追跡終了日：動悸 2011年10月16日(70日目)、頭痛 2011年10月19日(73日目)、 浮腫 2011年10月20日(74日目)	
発現時の投与量：4.5mg/日	薬剤との因果関係：関連あり
血小板数：ベースライン 144.4万/ μ L	
処置：投与中止	転帰：動悸および頭痛：回復/消失、浮腫：軽快
関連する既往歴：アテローム(背部)、脳梗塞	
関連する併存症：貧血、腰痛、続発性脳梗塞	
関連する過去の細胞減少療法：ヒドロキシカルバミド 500～2000mg	
関連する併用薬：アスピリン、イオパミドール、アセトアミノフェン	

臨床経過

1日目	1mg/日のアナグレリド投与を開始。
65日目	高度の動悸、頭痛および浮腫が発現し、これらの検査および治療のため、入院。
66日目	アナグレリドを投与中止。
67～71日目	入院後、アセトアミノフェンを投与したが、頭痛は軽減しなかったため、67～71日目まで塩酸ペンタゾシンも投与。動悸に対する薬物投与は行わなかった。
70日目	動悸消失。
73日目	頭痛消失。
74日目	浮腫軽快、退院。

■ 一般的な対策・留意点

本剤 投与前・投与中	・投与開始後2週間は、頭痛の副作用が生じやすいことを患者さんに指導してください ¹⁾ 。また、投与開始3ヵ月以降(長期)は、頭痛の発現頻度は2割以下に減少するとのデータがあります(海外データ) ²⁾ 。
異常が認められた 場合	・減量、休薬または投与中止などの適切な処置も検討してください。

1) Frewin R et al.: Int J Clin Pract 66(10): 976-983, 2012

2) Storen E et al.: Blood 97(4): 863-866, 2001

投与に際しての注意事項

1 投与対象となる患者

以下に該当する患者を選択してください。

本態性血小板血症

5. 効能又は効果に関連する注意

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

- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、重度の肝機能障害のある患者には投与しないようにしてください。

2 警告・禁忌

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

[参考] Child-Pugh分類 grade A: 5~6点(軽度)、grade B: 7~9点(中等度)、grade C: 10~15点(重度)

項目	ポイント	1点	2点	3点
肝性脳症		なし	軽度(I・II)	昏睡(Ⅲ以上)
腹水		なし	軽度	中等度以上
血清ビリルビン(mg/dL) (胆汁うっ滞)		<2.0 (<4.0)	2.0~3.0 (4.0~10.0)	>3.0 (>10.0)
血清アルブミン(g/dL)		>3.5	2.8~3.5	<2.8
プロトロンビン活性値(% (INR)		>70 (<1.7)	40~70 (1.7~2.3)	<40 (>2.3)

日本肝臓学会：慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド2013、文光堂、2013より改変

3 効能又は効果

本態性血小板血症

5. 効能又は効果に関連する注意

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

4 薬物相互作用

アグリリン®をアスピリンと併用した場合、血小板凝集に対して一時的に相乗効果が生じ、アスピリン単独投与と比較して抗凝集作用のピークが早期に現れ、また長期に及びます。したがって、アグリリン®とアスピリンの併用リスクについて、特に出血リスクの高い場合、患者ごとに検討してください。

また、アグリリン®のPDE III阻害作用を考慮した場合、変力作用及び変時作用増強の可能性により、他のPDE III阻害薬(ミルリノン、オルプリノン、シロスタゾール、イブジラストなど)との併用を避けることが推奨されます。

5 併用注意 (併用に注意すること)

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

1) Harrison CN, et al. : N Engl J Med. 2005 ; 353 (1) : 33-45.

6 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

7 特定の背景を有する患者に関する注意

心疾患又はその既往歴のある患者	心疾患が増悪もしくは再発するおそれがあります。	
QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者	QT間隔延長が起こるおそれがあります。	
腎機能障害患者	重度	血中濃度が上昇するおそれがあります。
肝機能障害患者	重度	禁忌 投与しないでください。血中濃度が過度に上昇するおそれがあります。
	中等度	減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意してください。血中濃度が上昇するおそれがあります。
	軽度	血中濃度が上昇するおそれがあります。
生殖能を有する者	妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるように指導してください。	
妊婦	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。ラットを用いた実験において、ヒトにおける1mg、1日2回投与後のAUC曝露量の約781倍の曝露により妊娠早期における着床阻害、約1,050倍の曝露によりラット胎児の体重減少と骨化遅延が報告されています。また、妊娠及び授乳期ラットに、ヒトにおける1mg、1日2回投与後のAUC曝露量の約624倍の曝露により、分娩の遅延又は阻害、出生児の死亡率増加が認められています。	
授乳婦	授乳しないことが望ましいです。動物実験(ラット)において、乳汁中移行が報告されています。	
小児等	小児等を対象とした国内臨床試験は実施していません。	
高齢者	患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いです。	

8 過量投与

アグリリン®の過量投与により、血圧低下、洞性頻脈、嘔吐が報告されています。特異的な解毒剤はありません。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

臨床試験における副作用発現状況

1 副作用の概要

国内第Ⅲ相臨床試験 (SPD422-308試験およびSPD422-309試験) では53例全例が1件以上の有害事象を発現し、うち49例 (92.5%) が治験責任医師によりアナグレリド投与と関連あり (副作用) と判断されました。投与中止に至った有害事象が10例 (18.9%)、重篤な有害事象が17例 (32.1%) に認められました。本試験中に死亡は報告されませんでした。

カテゴリー	アナグレリド (N=53)		
	n (%)	件数	人・年あたりの件数
有害事象	53 (100.0)	733	9.2
重篤な有害事象	17 (32.1)	28	0.4
治験薬投与と関連ありの有害事象	49 (92.5)	356	4.5
投与中止に至った有害事象	10 (18.9)	17	0.2
死亡に至った有害事象	0	0	0

安全性解析対象集団の被験者数に対する割合を示した。

人・年あたりの件数は、総件数/総曝露期間 (年) で算出した。

各カテゴリーにつき該当被験者を1例とカウントした。SPD422-308試験で治験薬の初回投与以降に有害事象が発現した場合、又は既存の有害事象の状態が初回投与以降に悪化した場合、当該事象を有害事象とした。

2 副作用発現状況 (臨床検査値異常を含む)

国内第Ⅲ相臨床試験 (SPD422-308試験およびSPD422-309試験) における副作用の発現状況は下記のとおりでした。

副作用 ^a	発現例数 (%)
血液およびリンパ系障害	30 (56.6)
貧血	26 (49.1)
好酸球増加症	3 (5.7)
血小板減少症	3 (5.7)
白血球減少症	2 (3.8)
鉄欠乏性貧血	2 (3.8)
リンパ球減少症	1 (1.9)
好中球減少症	1 (1.9)
赤血球異常	1 (1.9)
感染症および寄生虫症	12 (22.6)
鼻咽頭炎	3 (5.7)
咽頭炎	2 (3.8)
胃腸炎	2 (3.8)
肺炎	2 (3.8)
爪囲炎	1 (1.9)
気管支炎	1 (1.9)
带状疱疹	1 (1.9)
感染性皮膚潰瘍	1 (1.9)
鼻炎	1 (1.9)
尿路感染	1 (1.9)
慢性副鼻腔炎	1 (1.9)
中耳炎	1 (1.9)
歯周炎	1 (1.9)
胃腸障害	26 (49.1)
下痢	12 (22.6)

副作用 ^a	発現例数 (%)
嘔吐	4 (7.5)
歯肉出血	4 (7.5)
胃炎	4 (7.5)
便秘	3 (5.7)
腹部膨満	3 (5.7)
上腹部痛	2 (3.8)
心窩部不快感	2 (3.8)
悪心	2 (3.8)
口内炎	1 (1.9)
腹部不快感	1 (1.9)
アフタ性口内炎	1 (1.9)
腸炎	1 (1.9)
胃ポリープ	1 (1.9)
胃食道逆流性疾患	1 (1.9)
歯肉肥厚	1 (1.9)
メレナ	1 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	27 (50.9)
末梢性浮腫	12 (22.6)
疲労	7 (13.2)
倦怠感	4 (7.5)
発熱	4 (7.5)
胸痛	3 (5.7)
浮腫	3 (5.7)
悪寒	1 (1.9)
圧痛	1 (1.9)



副作用 ^a	発現例数 (%)
無力症	1 (1.9)
顔面浮腫	1 (1.9)
神経系障害	26 (49.1)
頭痛	23 (43.4)
感覚鈍麻	3 (5.7)
錯感覚	1 (1.9)
末梢性ニューロパチー	1 (1.9)
意識変容状態	1 (1.9)
健忘	1 (1.9)
知覚過敏	1 (1.9)
振戦	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	9 (17.0)
色素沈着障害	3 (5.7)
発疹	2 (3.8)
皮下出血	2 (3.8)
湿疹	2 (3.8)
紫斑	1 (1.9)
脂漏性皮膚炎	1 (1.9)
心臓障害	20 (37.7)
動悸	18 (34.0)
頻脈	2 (3.8)
心嚢液貯留	2 (3.8)
上室性期外収縮	1 (1.9)
心拡大	1 (1.9)
プリンツメタル狭心症	1 (1.9)
心室性期外収縮	1 (1.9)
臨床検査	18 (34.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (13.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (11.3)
心電図QT延長	2 (3.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.8)
有核赤血球陽性	2 (3.8)
ヘモグロビン減少	1 (1.9)
血中ブドウ糖増加	1 (1.9)
C-反応性蛋白増加	1 (1.9)
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.9)
肝酵素上昇	1 (1.9)
尿中蛋白陽性	1 (1.9)
白血球数増加	1 (1.9)
血中クレアチニン増加	1 (1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)
白血球百分率数異常	1 (1.9)
ハプトグロビン減少	1 (1.9)
体重減少	1 (1.9)
白血球数減少	1 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	6 (11.3)
関節痛	1 (1.9)
四肢痛	1 (1.9)

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

a: MedDRA/J (v.16.0)、器官別大分類(太字)/基本語

Q1 アナグレリドおよび活性代謝物3-ヒドロキシアナグレリドの血漿中濃度が外国人本態性血小板血症(ET)患者よりも日本人ET患者で高値を示しましたが、日本人患者に用いるにあたって何か影響はありますか？

A 本剤は主にCYP1A1およびCYP1A2により代謝されますが、白人は日本人に比べてCYP1A2活性が約29% (95%信頼区間19~40%) 高いという報告があります¹⁾。日本人ET患者での試験においてアナグレリドおよび活性代謝物3-ヒドロキシアナグレリドの血漿中濃度が高かったことは、日本人と外国人のCYP1A2活性のわずかな差と、解析対象の外国人と日本人との体重差が影響した可能性が考えられます。この違いによる本剤の用量調節は要さず、臨床的効果に影響はないと考えられます²⁾。

1) Myrand SP et al.: Clin Pharmacol Ther 84(3): 347-361, 2008
2) Okamoto S et al.: Int J Hematol 97(3): 360-368, 2013

Q2 臨床試験において外国人と比較して日本人で発現率が高かった副作用にはどのようなものがありますか？

A 国内第Ⅲ相臨床試験 (SPD422-308試験およびSPD422-309試験) では、貧血 (49.1% [26/53例])、頭痛 (43.4% [23/53例])、動悸 (34.0% [18/53例])、下痢 (22.6% [12/53例]) および末梢性浮腫 (22.6% [12/53例]) が頻度の高い副作用として報告されています。一方、海外で進行中のSPD422-403試験で報告されているこれらの副作用の発現率は、貧血が2.6% (2/76例)、頭痛が14.5% (11/76例)、動悸が21.1% (16/76例)、下痢が1.3% (1/76例) および末梢性浮腫が1.3% (1/76例) でした。このように、国内と海外の臨床試験では発現する副作用の頻度に差が認められました。本剤の投与により、貧血などの副作用が高い頻度で発現する可能性がありますので、注意が必要と考えられます。

SPD422-308試験およびSPD422-309試験とSPD422-403試験での主な副作用発現頻度の比較

主な副作用	国内第Ⅲ相臨床試験 (SPD422-308試験およびSPD422-309試験)	海外第Ⅲb相臨床試験 (SPD422-403試験)
貧血	49.1% (26/53例)	2.6% (2/76例)
頭痛	43.4% (23/53例)	14.5% (11/76例)
動悸	34.0% (18/53例)	21.1% (16/76例)
下痢	22.6% (12/53例)	1.3% (1/76例)
末梢性浮腫	22.6% (12/53例)	1.3% (1/76例)



Q3

血小板凝集抑制剤と本剤との併用時の
血栓・出血性事象の発現状況について説明してください。

A

国内第Ⅲ相臨床試験 (SPD422-308試験およびSPD422-309試験) では、本剤を投与された53例のうち45例は血小板凝集抑制作用を有する薬剤を一時的又は恒常的に併用投与され、この45例中7例 (15.6%) に血栓・出血性事象の副作用が報告されました。一方、血小板凝集抑制作用を有する薬剤を併用しなかった8例の副作用の発現は4例 (50.0%) でした。

海外第Ⅳ相非介入試験 (SPD422-401試験) では、血栓・出血性事象の副作用の発現率 (事象を発現した被験者数/100人・年) は、本剤単独群で1.77であったのに対し、本剤と血小板凝集抑制剤との併用では3.10と高くなりました (下表参照)。

また、MRC PT-1試験¹⁾において、本剤とアスピリンの併用投与が動脈血栓症及び重篤な出血の発現率の増加、並びに静脈血栓塞栓症の発現率の低下に関連することが報告されています。

本剤はPDE Ⅲ阻害作用による血小板凝集抑制作用を有していますので、血小板凝集抑制剤と併用投与した場合、血小板凝集抑制を增強する可能性が考えられます。本剤と血小板凝集抑制剤とを併用する場合には個々の患者の状態を十分に観察し、慎重に判断してください。

1) Harrison CN et al.: N Engl J Med 353 (1): 33-45, 2005

表: アナグレリド単独、アナグレリド+他の細胞減少療法、他の細胞減少療法を受けていた被験者、
又はET治療を受けていなかった被験者における副作用 (血栓・出血性事象) の累積発現率 (安全性解析対象集団)

	アナグレリド単独		アナグレリド+ 他の細胞減少療法		他の細胞減少療法		ET治療無し ^a	
	被験者数 (件数) n	発現率	被験者数 (件数) n	発現率	被験者数 (件数) n	発現率	被験者数 (件数) n	発現率
全体	74 (94)	2.41	19 (26)	2.58	222 (266)	2.30	30 (34)	4.93
全体 (併用群)	55 (69)	3.10	9 (12)	1.74	149 (177)	2.01	20 (24)	5.02
全体 (非併用群)	23 (25)	1.77	11 (14)	4.92	77 (89)	3.30	10 (10)	4.73

a: 被験者は14日を超える細胞減少療法を受けていない。

発現率=事象を発現した被験者数/曝露被験者100人・年。

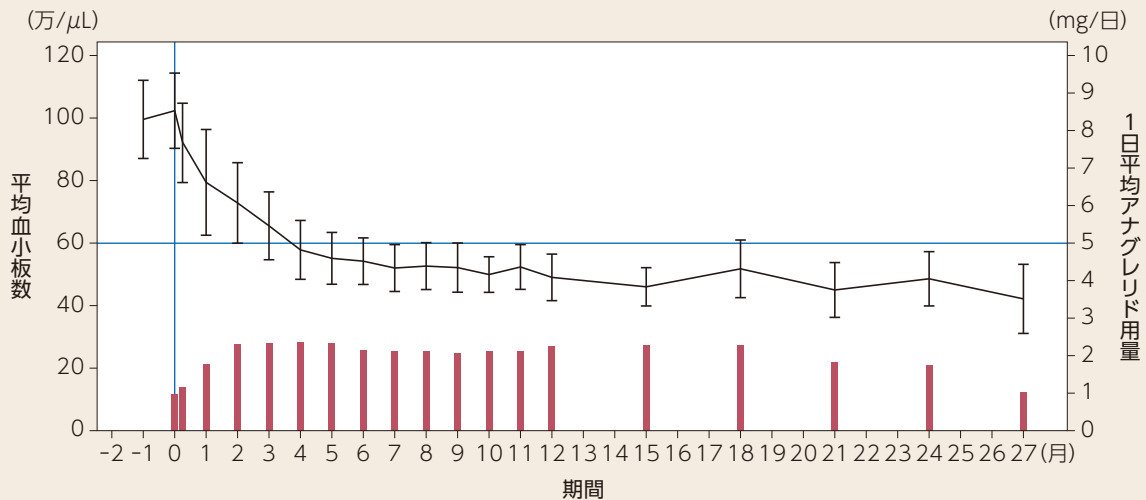
注: (併用群及び非併用群で発現したと考えられる) 2件以上発現した被験者は、「全体」を算出する際、1例とカウントした。

社内資料

Q4 国内第Ⅲ相臨床試験 (SPD422-308試験およびSPD422-309試験) において血小板数の減少が認められるまでに要した期間はどれくらいですか？

A 国内第Ⅲ相臨床試験では、下図に示すように、本剤の投与開始1週間後に患者の17% (9/53例)、3ヵ月目に54.3% (25/46例)、そして24ヵ月目に達した患者の88.2% (15/17例)に、60万/μL未満への血小板数減少が認められました。

図：平均血小板数 (±95%信頼区間) および治験薬の平均用量の経時変化：
SPD422-308試験およびSPD422-309試験 (FAS)



注：スクリーニング時および投与開始1週後の来院時データは、それぞれ1ヵ月および0.25ヵ月時点に、ベースラインのデータは投与0ヵ月時点に示した。投与1～11ヵ月時のデータは1～11ヵ月時点に、試験終了時のデータは12ヵ月時点に示した。

社内資料

Q5 国内第Ⅲ相臨床試験 (SPD422-308試験およびSPD422-309試験) における減量及び休薬の頻度並びに減量状況について説明してください。

A 国内第Ⅲ相臨床試験のデータを、投与の中断に関して評価しました。下表に被験者のベースライン、投与中断時及び投与再開前の血小板数を示します (投与中断までの日数順に各被験者の血小板数を記載しています)。

表：国内第Ⅲ相臨床試験における28日間までに投与中断した被験者の血小板数の推移

症例	投与中断までの日数	血小板数 (万/μL)		
		ベースライン	投与中断前	投与再開時又は再開前
A	2	72	72	99
B	5	69	38	73
C	5	127	8	127
D	8	213	206	200
E	21	88	24	52

社内資料



Q6

本剤の投与中断後に反跳現象が認められた患者における血小板数の推移及び安全性情報はありますか？

A

国内第Ⅲ相臨床試験 (SPD422-308試験およびSPD422-309試験) では、日本人ET患者53例のうち、11例が1～132日間の範囲で1回以上投与を中断しました。そのうち5例から、アグリリン®投与の中断日および再開日における血小板数のデータが得られました。Q5の表に示すように、5例中3例で投与中断中に血小板数の反跳現象が認められ(2倍以上に増加)、残りの2例には変化が認められませんでした。本剤の中断後に反跳現象が高い頻度で発現する可能性がありますので、注意が必要と考えられます。

Q7

本剤の投与量、服用回数の調節方法について説明してください。

A

本剤による治療は、1回0.5mgを1日2回経口投与より開始し、血小板数の管理状況と副作用の発現状況に基づいて1日の投与量、服用回数を調節してください。増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日用量として0.5mg(1カプセル)ずつ行ってください。ただし、1回の服用量の上限は2.5mg(5カプセル)、1日の服用回数の上限は4回としてください。食事の影響を考慮する必要はありません。

なお、1回の服用量が多い場合、頭痛や動悸などが生じる可能性があります。副作用発現の回避や低減が必要な場合は、1日の中での服用回数を増やすことをご検討ください。

Q8

国内第Ⅲ相臨床試験で、有効性が認められないことから試験中止した症例の詳細について教えてください。

A

国内第Ⅲ相臨床試験では、本剤の有効性が認められないことを主たる理由として試験中止に至った症例は3例(5.7%)でした。以下に各症例の詳細を記載いたします。

症例1：64歳男性 本症例の投与開始前の血小板数は103.7万/ μ Lで、2011年6月20日に1日用量1mgでアナグレリドによる治療を開始しました。1日用量1～7mgの範囲で治療継続時の血小板数は78.9万～152.7万/ μ Lで推移し、投与開始154日後の血小板数が139.2万/ μ Lと本剤による効果が認められないため2011年11月29日に試験を中止しました。

症例2：67歳女性 本症例の投与開始前の血小板数は82.4万/ μ Lで、2011年8月10日に1日用量1mgでアナグレリドによる治療を開始しました。1日用量1～3mgの範囲で治療継続時の血小板数は82.4万～166.0万/ μ Lで推移し、投与開始50日後の血小板数が166.0万/ μ Lと本剤による効果が認められないため2011年10月5日に試験を中止しました。また本症例は本剤投与中に貧血の有害事象も発現し、この事象も中止事由に含まれています。

症例3：72歳男性 本症例の投与開始前の血小板数は91.7万/ μ Lで、2011年9月13日に1日用量1mgでアナグレリドによる治療を開始しました。1日用量1～2.5mgの範囲で治療継続時の血小板数は91.7万～174.4万/ μ Lで推移し、投与開始99日後の血小板数が174.1万/ μ Lで本剤による効果が認められないため2011年11月29日に試験を中止しました。

