

添付文書（案）

〇〇年〇月新版

再発・難治性

貯 法：室温保存

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

日本標準商品分類番号

8 7 4 2 9 1

承認番号

薬価収載

販売開始

効能追加

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おこすことがある。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あるいは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、血清中電解質（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、さらに心電図モニター等による監視も考慮すること。（「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。

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）

組成・性状

1. 組成
本剤は1管（10mL）中三酸化ヒ素 10mg を含有する。添加物として水酸化ナトリウム 12mg 及び pH 調節剤を含有する。
2. 性状
無色澄明の水性注射液
pH：7.5～8.5

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。

用法及び用量

通常、三酸化ヒ素として、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）。

使用上の注意

1. 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延長の危険性が增大する。]
 - （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]
2. 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。
 - （ア）投与開始に当たっては、妊娠していないことを確認する。
 - （イ）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。
 - （ウ）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ヶ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るので、治療中は12誘導心電図を最低週2回実施し、さらに心電図モニター等による監視も考慮した上で、異常所見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。投与終了後も本剤による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。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内科専門医の助言を得ることが望ましい。
 - （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。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。
 - （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¹⁾。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。
3. 相互作用

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	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ため

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 プロピベリン 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		
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こすことがあるため

(「薬物動態(薬物相互作用)」の項参照)

4. 副作用

(1) 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。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、先在する 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。本剤による治療を開始する前には、12 誘導心電図を実施し、血清中電解質(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 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。本剤投与中については、12 誘導心電図を最低週 2 回実施し、さら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/dL 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有る場合にはただ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のみ投与を継続すること。失神や頻脈あるいは不整脈が認められた場合には、血清中電解質を検査し、QTc 間隔が 460msec 以下になり電解質異常が是正され、失神や頻脈あるいは不整脈が認められなくなるまで本剤による治療を一時的に中断すること。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。

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)。

(2) その他の副作用

米国の Phase / 試験及び Phase 試験 52 例で発現した副作用一覧

	50%以上 (26 例以上)	5~50%未満 (3~25 例)	5%未満 (1~2 例)
循環器		頻脈、心電図 QT 補正間隔延長、心電図 QT 延長、心電図異常、潮紅	不整脈、徐脈、心筋症、動悸、心嚢液貯留、心膜炎、洞性頻脈、低血圧、起立性低血圧、血圧低下、機能性心雑音
呼吸器		呼吸困難、労作性呼吸困難、胸水	無気肺、咳嗽、呼吸困難増悪、低酸素症、胸膜痛、肺出血、頻呼吸、喘鳴音、咽喉頭疼痛、捻髪音
消化器		下痢、悪心、嘔吐 食欲減退	腹部膨満、腹痛、上腹部痛、便秘、血性下痢、口内乾燥、消化不良、便失禁、鼓腸、排便回数増加、歯肉出血、口唇潰瘍、軟便、食欲不振
肝臓		ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加	血中ビリルビン増加、血中 LDH 増加
腎臓			乏尿、腎機能障害、着色尿、血中クレアチニン増加、BUN 減少、BUN 増加、尿中蛋白陽性
電解質異常		低カルシウム血症、低カリウ	高カリウム血症、高マグネシウム血症、高

		ム血症、血中マグネシウム減少、	ナトリウム血症、
血液		貧血、白血球増加症、好中球減少症	発熱性好中球減少症、血小板減少症 点状出血、斑状出血
血管障害			蒼白、血管炎、
皮膚		皮膚炎、そう痒症	神経皮膚炎、剥脱性皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、顔面浮腫、局所性表皮剥脱、眼窩周囲浮腫、紅斑性皮疹、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		低血糖症、ケトアシドーシス
全身状態		浮腫、胸痛、疲労、疼痛、発熱、体重増加	胸部不快感、倦怠感、悪寒、腫脹、体重減少
精神神経系		浮動性めまい、頭痛、感覚減退、錯感覚、振戦	不眠症、不安、抑うつ気分、うつ病、痙攣、末梢性ニューロパシー、味覚異常、トンネル状視野、聴覚障害
感染症			単純ヘルペス、副鼻腔炎、上気道感染
筋・骨格		関節痛、骨痛、筋痛	局所腫脹、背部痛、関節滲出液、顎痛、四肢痛、重感
眼			眼瞼炎、眼刺激、眼瞼下垂、眼痛、霧視
血液凝固系			APTT 延長
その他		末梢性浮腫	骨髓生検異常、中耳滲出液、水疱、裂傷

国内治療研究 14 例で発現した副作用一覧（参考資料）

	50%以上 (8 例以上)	10～50%未満 (2～7 例)	10%未満 (1 例)
循環器	不整脈、動悸、心電図 QT 延長	頻脈	うっ血性心不全
呼吸器			労作性呼吸困難
消化器	悪心 食欲不振	胃不快感、下痢、口唇乾燥、上腹部痛、嘔吐	歯痛、胃腸不快感、消化不良、腸運動過剰、腹痛、腹部膨満
肝臓		ALT 増加、AST 増加、血中 LDH 増加、血中 ALP 増加	
血液		白血球増加症	脾腫
皮膚		皮膚乾燥、顔面浮腫、発疹	紅色汗疹、紅斑性皮疹
全身状態	倦怠感	浮腫、悪寒	胸部不快感、発熱
精神神経系	感覚減退	頭痛	うつ病、不快感、不眠症 味覚異常、反射減弱、振戦、錯感覚
感染症			咽喉頭炎
筋・骨格			筋骨格硬直、筋脱力
眼			結膜出血
血液凝固系		APTT 延長、 APTT 短縮	血中フィブリノゲン減少
その他		血中リン増加、末梢性浮腫、注入部位腫脹、APL 分化症候群	注入部位紅斑、注入部位疼痛

5. 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。

6. 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²⁾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のある。]

7. 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。

8. 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（1,000 mg/day）まで投与してもよい。

9. 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。

10. 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³⁾。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。

薬物動態

薬物動態：

米国の Phase / 試験で 12 例の再発又は難治性 APL 患者に本剤 0.06～0.20mg/kg を投与した時の総ヒ素の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

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 ± 9.0	3.2 ± 1.9	100 ± 72	450 ± 119

Mean ± SD

代謝：

三酸化ヒ素の代謝はヒ素（五価）→ヒ素（三価）→メチルアルソン酸→ジメチルアルシン酸である。メチル化の主な部位は肝臓である⁴⁾。

分布：

ヒ素は血流の多い組織に迅速に分布し、肝臓、腎臓、脾臓などで高濃度となる。爪や毛髪には他の組織に比べてより長期にわたって残存するが、顕著な蓄積を示す臓器は認められない。

排泄：

静脈内投与後の三価のヒ素の排泄については検討されていない。ヒトでは三価のヒ素はほとんどがメチル化を受け尿中排泄される。

薬物相互作用：

他の薬剤との薬物相互作用については評価されていない。三酸化ヒ素を代謝する酵素はメチルトランスフェラーゼであり、チトクローム P450 に属する酵素ではない。

臨床成績

米国の Phase 試験⁵⁾では 40 例の再発又は難治性 APL 患者に、国内の治療研究⁶⁾では 14 例のトレチノイン難反応性／再発・難治 APL 患者に 0.15 mg/kg を投与した。

	完全寛解率
米国 Phase 試験	70% (28/40)
国内治療研究	78% (11/14)

また、米国の Phase / 試験⁷⁾では 0.06～0.20mg/kg が 12 名の再発又は難治性 APL 患者に投与され、完全寛解率は 75% (9/12) であった。

FDA 申請資料

薬効薬理

本剤の作用メカニズムは完全には解明されていない。三酸化ヒ素は in vitro でヒト前骨髄球性白血病細胞 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⁸⁾。また、三酸化ヒ素は融合蛋白 PML-RAR α の分解を引き起こす⁹⁾。

有効成分に関する理化学的知見

一般名：三酸化ヒ素

慣用名：亜ヒ酸

化学名：Arsenic trioxide

分子式：As₂O₃

分子量：197.84

性状：本品は白色の粉末で、においはない。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。

取扱い上の注意

- ・取扱い時にはゴム手袋、防護メガネ等の着用が望ましい。
- ・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。
- ・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。

包 装

トリセノックス注 10mg : 5 管

主要文献及び文献請求先

1. IPCS, Environmental Health Criteria, 18 (1981)
2. Stump D. G., et al. : Teratology 1999; 60: 283- 291.
3. Lee, T. C., et al. : Carcinogenesis 1985; 6: 1421-1426.
4. Aposian, H.V. : Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1997; 37: 397-419.
5. Soignet SL, et al. : J. Clin. Oncol. 2001; 19: 3852-3860
6. Ohnishi K, et al. : Leukemia 2002; 16(4): 617-622.
7. Soignet SL, et al. : N. Engl. J. Med. 1998; 339: 1341-1348
8. Huang XJ. et al. : Medical Oncology 1999; 16: 58-64.
9. Zhu J et al : Proc Natl Acad Sci U S A. 1997; 15; 94(8): 3978-83

文献請求先

日本新薬株式会社

医薬情報部 Fax. (075) 313-7990

〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14

製造発売元

○ 日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14