



アグリリンカプセル 0.5mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシャイアー・ジャパン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

シャイアー・ジャパン株式会社



アグリリンカプセル 0.5mg

第1部 (モジュール1) : 申請書等行政情報及び添付 文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

シャイアー・ジャパン株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	1
1.5.1	起原又は発見の経緯.....	1
1.5.2	開発の経緯.....	1
1.5.3	有効性及び特徴.....	14
1.5.4	参考文献.....	15

略語及び用語の定義

略語及び用語	定義	
AUC	Area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area under the curve extrapolated to infinity, calculated using the observed value of the last non-zero concentration	投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
ADP	Adenosine Diphosphate	アデノシン二リン酸
C _{max}	Maximum concentration occurring at t _{max}	最高血漿中濃度
ET	Essential Thrombocythaemia	本態性血小板血症
EU	European Union	欧州連合
IC ₅₀	Concentration that produces 50% of the maximum inhibition	50%阻害濃度
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction	左室駆出率
MTD	Maximum Tolerated Dose	最大耐用量
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
NOEL	No Observable Effect Level	無作用量
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
t _½	Elimination half-life	消失半減期
t _{lag}	The time prior to the first measurable (non-zero) concentration	吸収ラグタイム
t _{max}	Time of maximum observed concentration sampled during a dosing interval	最高血漿中濃度到達時間
TPO	Thrombopoietin	トロンボポエチン
TEAE	Treatment emergent adverse event	治験薬投与に伴い発現した有害事象
WHO	World Health Organisation	世界保健機構

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

アナグレリド塩酸塩水和物（以下、アナグレリド）は分子量 310.56 のキナゾリン誘導体であり、当初ブリストル・ラボラトリー社、後のブリストル・マイヤーズ スクイブ社（BMS 社）により開発された（治験薬コード：BL4162A）。アナグレリドはホスホジエステラーゼ III（PDEIII）阻害活性を有することから、初期の臨床薬理試験では、本剤の *ex vivo* でのアデノシン二リン酸（ADP）誘発及びコラーゲン誘発の血小板凝集阻害効果を検討することに焦点が当てられた。初期の反復投与臨床試験において、アナグレリドを投与された健康被験者に血小板減少の有害事象が多く認められた。その後 BMS 社、そして Roberts 社により増加した血小板数を減少させることを目的とした治療薬として開発が進められた。

本剤の開発権は 19[]年に BMS 社から Roberts 社に[]された。その後 Roberts 社が開発を行い、19[]年[]月にシャイアー社が[]して、世界的に開発を継続した（治験薬コード：SPD422）。1997 年 3 月、米国で希少疾病用医薬品として初めて承認された（販売名：Agrylin[®]）。米国での適応は、「骨髄増殖性疾患に伴う二次性血小板血症患者における血小板数増加及び血栓症リスクの低減、並びに血栓・出血を含む関連症状の改善」である。

欧州連合（EU）では 2004 年 11 月、「現行の治療法に忍容性がないか、又は増加した血小板数が現行の治療法で許容レベルまで減少しない高リスクの本態性血小板血症患者における血小板数の減少」の適応で承認された（販売名：Xagrid[®]）。

スイスでも Xagrid[®]の販売名で認可を受けている。これ以外のすべての国で販売名は Agrylin[®]である。2013 年 7 月現在、本剤は米国及び EU を含む 47 カ国で承認されている。世界的に認可・販売されている製剤は 0.5 mg カプセルである。

本邦では 1999 年 5 月、希少疾病用医薬品としての指定を Roberts 社が受け、現在はシャイアー・ジャパン株式会社保有している。国内では当初、Roberts 社とシャイアー社との共同開発に続き、20[]年[]月に締結した麒麟麦酒株式会社（以下、キリン社）とシャイアー社との共同開発[]に基づきキリン社により開発が進められた（治験薬コード：KRN654）。20[]年[]月[]日、シャイアー社が日本での[]し、国内開発を継続している。（治験薬コード：SPD422）。

2010 年、本剤は厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の検討結果を受けて、開発要請を行った医薬品としてリストされた。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 本態性血小板血症

本態性血小板血症（ET）は巨核球前駆細胞の過剰産生を特徴とし、血液中を循環する血小板数が持続的に増加する（ $>45 \times 10^4 / \mu\text{L}$ ）骨髄増殖性の希少疾病である。ET 患者の血小板寿命は正常か、あるいはわずかな短縮が認められるが、血小板機能の喪失を伴う血小板の凝集、巨大化及び/又は形態異常が起こることがあり、重大な血栓性及び出血性の合併症をもたらすことになる（Brière 2007）。

ET は男女ともに発症しうるが、発症率は女性の方が顕著に高く、発症時の平均年齢は通常 60 歳以上である（Brière 2007、Fabris と Randi 2009）。診断時に症状を認めないことも多い（Birgegard 2013）。ET 患者の平均寿命は一般集団と同程度である（Passamonti ら 2004）。日本人 ET 患者 381 例を対象とした Dan ら（2006）の報告によれば、10 年後の生存率は 71.8%であった。ET は希少疾患である。欧米で実施された人口に基づく研究によると、ET の年間発症率は 10 万人当たり 0.59

～2.53 人 (Johansson 2006) であるが、米国内の年間発症率はこれより低く 10 万人当たり 0.53 人との報告もある (Rollison ら 2008)。日本では、血液疾患として登録されている WHO 診断基準による ET と診断された患者は 2011 年までに 399 例報告されているが、あくまで自主登録であり、実際の発症率はこれより高いとみられる (日本血液学会、2006-2011)。

全体的に見て、ET 患者の 23～57% がタンパク質チロシンキナーゼ JAK2 の変異 (V617F) を有する (Levine ら 2005、James ら 2005、Kralovics ら 2005、Baxter ら 2005)。この知見により WHO における ET の診断基準は改訂されたものの (WHO 2008、Vardiman ら 2009)、今のところ ET の治療戦略の変更には至っていない (Verstovesk 2009)。

ET の診断基準は過去 30 年で変遷を遂げている。初期の診断基準は真性多血症研究会 (Murphy ら 1997) によって策定され、この基準は WHO が新基準 (Vardiman ら 2002) を提唱した 2001 年まで使用され、その後 2008 年に改訂されている (Vardiman ら 2009、Thiele ら 2008)。診断に用いる基準の如何にかかわらず、ET 診断の基本は持続的な血小板数高値であり、二次性の血小板増加症や他の骨髄増殖性疾患に該当しないことである。

ET 患者は低リスク、中リスク、高リスクの 3 グループに大別される。リスクは患者の年齢、血小板数及び心血管系リスク因子に基づいて評価される (Barbui ら 2004、Harrison 2005)。日本では、Dan ら (2006) が高齢者の血液腫瘍研究会会員を対象にアンケート調査を実施し、回答のあった ET 患者 381 例について検討した結果、血栓出血性合併症のリスク因子として、高齢 (60 歳以上) 及び血栓性の既往歴が特定された。

ET で最も多い合併症は血栓塞栓性及び出血性事象である。これらの合併症に関する報告は患者コホートが不均一であること、事象発現の報告が適時的であること、並びに診断基準の不統一性により発現率を把握するのは難しい (Birgegard 2013、Harrison 2005)。ある報告によると、血栓症及び出血の初発時発現率はそれぞれ 11～25% 及び 3.6～37% であったとの報告がある (Elliott と Tefferi 2004)。

1.5.2.2 本態性血小板血症の治療の現状及び課題

基礎疾患に対する治療法のない現状では、血栓性又は出血性事象を防ぐため血小板数を下げることが ET 治療の目標となる (Tefferi と Silverstein 1998、Barbui ら 2004)。ET 患者の薬理学的管理は各患者のリスク分類によって異なり (Birgegard 2013、Harrison ら 2010)、アスピリンによる治療は一般にすべての患者に推奨され、骨髄抑制療法は血栓塞栓症又は出血のリスクが高い患者 (「高リスク」患者) に限られる (Barbui ら 2004、Harrison 2005)。

欧州 LeukemiaNet ガイドラインによれば、すべての年齢の高リスク患者に対する骨髄抑制療法の第一選択薬としてヒドロキシ尿素が推奨されている (Barbui ら 2011)。日本ではラニムスチン (サイメリン[®]) の静脈内投与及びヒドロキシ尿素 (ハイドレア[®]) の経口投与が ET の適応を得ているが、これらの抗悪性腫瘍剤の日本人 ET 患者に対する有効性及び安全性を示す文献は少ない。アルキル化剤のラニムスチンが 1987 年 1 月に承認されたが、日本では ET 治療における使用頻度は低く、これはおそらく静脈内投与が必要なこと (M1.7 表 1.7-1 を参照) 及び海外での使用経験を支持する報告が少ないためと思われる。日本では 2013 年 3 月にヒドロキシ尿素が ET の適応を取得している。ヒドロキシ尿素は非アルキル化、非特異的骨髄抑制剤 (Barbui ら 2004) であり、ET 治療の第一選択薬として最も多く使用されている。外国人患者ではヒドロキシ尿素は全般に忍容性が良好と考えられ、副作用として悪心、皮膚潰瘍などの粘膜皮膚病変 (Birgegard 2013)、骨髄機能抑制 (好中球減少症や貧血) などがある (M1.7 表 1.7-1 を参照)。しかし、推奨用量のヒドロキシ尿素で血小板数が十分減少しないこともあれば、ヒドロキシ尿素に不応又は不耐容となることもあり (Barosi ら 2007、Harrison ら 2010、Birgegard 2013)、有効かつ忍容性に優れた第二選択薬が求められる。

現在、第一選択薬に不応又は不耐容となった ET 患者に対し国内で承認された治療薬はない。ET

患者に複数の骨髄抑制剤を連続して使用した場合、白血病、骨髄異形性症候群、固形癌などの二次性悪性腫瘍を発症するリスクが増大することが示されており (Finazzi ら 2000)、したがって欧州 LeukemiaNet ガイドラインでは、ヒドロキシ尿素による第一選択治療に不応又は不耐容となった患者に対する第二選択薬としてアナグレリド、あるいはインターフェロンが推奨されている (Barbui ら 2011)。欧州ではアナグレリドの使用が ET 治療の第二選択薬として確立されており、すべての年齢の ET 患者に対する第二選択療法としての有効性及び忍容性が示されている (Besses ら 2012、Kiladjian ら 2013)。

1.5.2.3 品質に関する試験の経緯

19■■年以降、Roberts 社及び BMS 社は様々な生物学的試験を実施するとともに合成法の開発を行い、アナグレリドの基本的な物理学的特性や安定性を検討した。また、様々な分析法により化学構造を確認するとともに、原薬の種々の物理特性の検討により、原薬の規格及び試験方法を確立している。原薬は長期保存試験で■■年間は安定であることが示されている。

カプセル剤の開発は当初、19■■年代から 19■■年代にかけて BMS 社が行った。当時は予備的な処方検討は特に実施しなかったが、安定性試験を通じて処方の適合性及び妥当性を確認している。アナグレリドカプセルは 1997 年から米国で製造販売されており、その他の地域でも米国で製造した製品が販売されている。製品の製造は頑健かつ十分に確立された製造工程を用いて■■社 (■■社) が独占的に行っていた。20■■年初め、国際的な製品供給元を■■社 (■■社) に移すこととなり、■■社から■■社へ製造工程を移管した。工程移管に際して製造機器の一部を変更し、製造工程にも軽微な改良を加えたが、■■社で製造されるロットは■■社で確立したのと同じ品質特性を満たしている。今回日本で申請する規格及び試験方法は、欧米で確立された規格及び試験方法に基づき、日本薬局方の要件を踏まえたものとなっている。本剤の 0.5 mg カプセルは高密度ポリエチレン (HDPE) ボトルに包装して世界的に供給されている。ただし、日本市場向け製品は PTP 包装での供給を予定しており、新包装での安定性試験は現在も継続中である。

1.5.2.4 非臨床試験の経緯

1.5.2.4.1 薬理試験

アナグレリドは巨核球形成及び血小板産生を種特異的に抑制することが示されている。*in vitro* では比較的高い濃度 (100 ng/mL より高い濃度) でのみ血小板凝集を阻害する。*in vivo* では、げっ歯類、ウサギ及びヒト以外の霊長類で血小板数に対して作用を示さなかったか、あるいは軽微かつ一貫性のない作用を示したにすぎず、ヒトの治療用量の何倍も高い用量でしか作用は認められなかった。動物での血小板減少作用は反復投与毒性試験でのみ認められ、最大減少率はラットの約 32% (1205 mg/kg/日で 52 週間投与した試験で 13 週目及び 26 週目) からイヌの 39% (300 mg/kg/日で 28 日間投与) までの範囲であった。この他の毒性試験や、ラット及びマウスに本剤の代謝物 RL603 を経口又は非経口で短期間投与した試験 (ラット試験 292-■■-006 [19■■年、M4.2.3.2.5]、イヌ試験 D00075-SPD422-IIIG [20■■年、M4.2.3.2.8]) では血小板数に一貫した変化は見られなかった。

20■■年、アナグレリド及びその活性代謝物 BCH24426 がトロンボポエチン (TPO) で誘発される巨核球形成を効果的に阻害することが *in vitro* で示され (50%阻害濃度[IC₅₀]がそれぞれ 26 nM 及び 44 nM)、これは選択的に分化相で作用していると思われたが、アナグレリドも BCH24426 もストロマ細胞由来因子 1α で誘導される巨核球遊走を 1 μM 以下で有意に阻害することはなかった。アナグレリド及び BCH24426 は赤血球性及び単核球性の細胞分化に対しては作用しないことから、その巨核球形成に対する作用は特異的であることが確認された (Wang ら、M4.2.1.1.12)。

血小板減少作用とは異なり、血小板凝集に対するアナグレリドの作用は動物血液でもヒト血液でも同程度である。cAMP PDEIII (血小板中に局在する cAMP ホスホジエステラーゼの一種) 活性

が阻害され、血小板中の cAMP 量が上昇することにより血小板凝集が阻害される。アナグレリドは PDE III を強く阻害する (IC₅₀ は 35 nM)。

安全性薬理試験では特記すべき作用は認められなかった。

1.5.2.4.2 薬物動態試験

ラット、イヌ、ウサギ及びマウスにおいて高い血漿中曝露量が示されている。動物を使ったアナグレリドの毒性試験で検討した結果、0～24 時間の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC₀₋₂₄) は、一般的な平均臨床用量である 1 mg 1 日 2 回をヒトに投与した場合の約 3000 倍であった。検討したすべての動物種でアナグレリドの半減期は約 1～3 時間と比較的短かったが、ラットでは 1000 mg/kg 又は 2000 mg/kg の単回経口投与後の半減期が約 6～11 時間であった。

(R00074-SPD422-III A 試験 [20 年、M4.2.3.2.3]、D00075-SPD422-III A 試験 [20 年、M4.2.3.2.8]、L00076-SPD422 試験 [20 年、M4.2.2.2.6]、M00251-SPD422-III G 試験 [20 年、M4.2.2.2.7]、P00228-SPD422-III G 試験 [19 年、M4.2.2.5.1])。

20 年には妊娠ラット及び授乳ラットに [¹⁴C]-標識アナグレリドを投与した実験で、アナグレリドの関連物質が胎盤バリアを通過し、乳汁中に移行することを確認した。乳汁中濃度は最大で母体の血漿中濃度の 3.50 倍に達した。(R4845-SPD422 試験 [M4.2.2.3.6])。

1.5.2.4.3 毒性試験

アナグレリドに関する包括的な毒性評価を長年にわたり実施しており、GLP 規制が導入される以前に、いくつかの急性毒性及び反復投与毒性試験を実施したが、その結果はラット及びイヌでの長期 GLP 試験の結果と概ね一致した。

急性毒性試験での経口投与の最大耐用量 (MTD) はマウスで 2500 mg/kg、ラットで 2000 mg/kg、サルで 200 mg/kg、イヌで 800 mg/kg であった。腹腔内投与の MTD はマウスで 250～500 mg/kg の範囲内であった (292-066 試験 [19 年、M4.2.3.1.1]、-601001 試験 [20 年、M4.2.3.1.2]、292-009 試験 [19 年、M4.2.3.2.7])。

20 年にラット及びイヌでのピボタルな毒性試験 (1 ヶ月間及び 12 ヶ月間) を実施し、それ以外にラット、イヌ及びサルでの毒性試験も実施した。その結果、アナグレリドの標的臓器は心血管系、副腎及び平滑筋と考えられ、観察された変化は、高用量投与による過剰な PDE III 阻害の結果と概ね一致していた。検討した最低用量 (塩酸塩としてラットが 5 mg/kg/日、イヌが 1 mg/kg/日) では、AUC₀₋₂₄ に基づいた場合、1 mg を 1 日 2 回服用した場合の曝露量に対するマージンはラットが約 15 倍、イヌが約 3.8 倍であった (R0074-SPD422-III A 試験 [M4.2.3.2.3] 及び D00075-SPD422-III A 試験 [M4.2.3.2.8])。

ラットでは母体毒性に伴う胚毒性、妊娠・分娩期間の延長、死産及び出生後死亡の増加が認められた。その後の実験で確認した胚毒性の NOEL は 10 mg/kg/日、母体機能を含む周産期・出生後発生に関する NOAEL は 30 mg/kg/日であった。こうした影響が見られる濃度は臨床曝露量よりも何百倍も高かった (mg/kg 単位で 375 倍)。アナグレリドの関連物質が胎盤バリアを通過し、乳汁中に移行することが示されているため、胎児や母体に対する影響は否定できない。(292-281 試験 [19 年、M4.2.3.5.1.1]、292-006 試験 [19 年、M4.2.3.5.3.1]、R4843M-SPD422 試験 [20 年、M4.2.3.5.3.2]、R4845-SPD422 試験 [20 年、M4.2.2.3.6])。

アナグレリドの変異原性を示す結果は得られていない。(292-001 試験 [19 年]、292-280 試験 [19 年]、292-279 試験 [19 年]、292-278 試験 [19 年]、RBB003/994449 試験 [19 年]、RBB004/994865 試験 [20 年]、RBB005/994807 試験 [20 年]、M4.2.3.3.1)。

20 年に 2 年間のラットがん原性試験を実施し、腫瘍性所見やその他の所見が認められた。現時点で、アナグレリドを治療用量でヒトに使用した際に安全性に問題となるような所見は得られていない (R00812-SPD422 試験 [M4.2.3.4.1.1])。

以上、これまでに実施した薬理試験、薬物動態試験、毒性試験を含む包括的な非臨床試験で得られているデータは、ET 治療における血小板減少薬としての本剤の適応を支持するものであるといえよう。

1.5.2.5 臨床試験の経緯

1.5.2.5.1 海外での経緯及び臨床的根拠

本剤の薬力学／薬物動態、並びに安全性及び有効性を検討した臨床試験の多くは、外国人被験者を対象としたグローバルな臨床試験である。

1.5.2.5.1.1 第 I 相海外臨床試験

外国人被験者を対象に本剤の薬力学／薬物動態を検討した、第 I 相臨床試験全 17 試験（評価資料として 8 試験、参考資料として 9 試験）のデータを示す。第 I 相薬物動態試験では腎・肝機能障害、食事の影響、本剤に対する薬物相互作用（アスピリン、ワルファリン及びジゴキシン）、並びに QT/QTc 間隔に対する本剤の影響を検討した。薬力学試験では主に本剤の抗血小板凝集作用に焦点を当てた。

1.5.2.5.1.1.1 SPD422-IV-101 試験

この第 I 相 3 期クロスオーバー試験では、健康被験者 18 例を対象として、本剤のみ、ワルファリンのみ又は両剤併用でそれぞれ単回投与し、薬物動態パラメータ、安全性及び忍容性を検討した。本試験はシャイアー社によって 20 年 月 月に実施された。ワルファリンと本剤の間に臨床的に問題となる薬物動態学的な相互作用は認められなかった（M5.3.3.4.3）。

1.5.2.5.1.1.2 SPD422-IV-102 試験

この第 I 相 3 期クロスオーバー試験では、健康被験者 15 例を対象として、本剤のみ、ジゴキシンのみ又は両剤併用でそれぞれ単回投与し、薬物動態パラメータ、安全性及び忍容性を検討した。本試験はシャイアー社によって 20 年 月 月に実施された。ジゴキシンと本剤の間に臨床的に問題となる薬物動態学的な相互作用は認められなかった（M5.3.3.4.4）。

1.5.2.5.1.1.3 SPD422-103 試験

この第 I 相非盲検単回投与試験では、健康被験者 10 例（クレアチニンクリアランス：80 mL/分超）及び重度の腎機能障害を有する被験者 10 例（クレアチニンクリアランス：30 mL/分未満）を対象として本剤 1 mg を単回投与し、アナグレリド及びその主要活性代謝物 BCH24426 と主要不活性代謝物 RL603 の薬物動態を比較し、腎機能障害がアナグレリド及び代謝物の薬物動態プロファイルに及ぼす影響を検討した。本試験はシャイアー社によって 20 年 月 月に実施された。その結果、腎機能障害がアナグレリドの薬物動態に大きく影響することはなかったが、活性代謝物 BCH24426 の曝露量（ $AUC_{0-\infty}$ ）が約 50%増加した。BCH24426 の C_{max} は腎機能障害の影響を受けなかった。RL603 の体内分布は腎機能障害の影響を受けて $t_{1/2}$ が上昇したが、RL603 は薬理作用を示さない。したがって薬物動態学的観点からは、重度の腎機能障害を有する患者（クレアチニンクリアランスが 10.5～27.5 mL/分/1.73m²）に対しても推奨用量・用法に従って本剤を投与して差し支えないと考えられる（M5.3.3.3.3）。

1.5.2.5.1.1.4 SPD422-104 試験

この第 I 相非盲検試験では、健康被験者 10 例及び中等度の肝機能障害を有する被験者 10 例（Child-Pugh スコア B）を対象として本剤 1 mg を単回投与し、アナグレリド及びその主要活性代謝物 BCH24426 と主要不活性代謝物 RL603 の薬物動態を比較した。本試験はシャイアー社によって 20 年 月 月に実施された。その結果、中等度の肝機能障害がアナグレリドの薬物動態に著しく影響し、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ 幾何平均はそれぞれ 2.60 倍及び 6.06 倍に上昇した。また、活性代謝物 BCH24426 の C_{max} の幾何平均は 25%減少し、 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均は 77%上昇した。したがって薬物動態学的観点から、中等度の肝機能障害を有する患者に本剤を投与する場合は低

用量から開始し、重度の肝機能障害を有する患者に対しては本剤を使用すべきでないと考える (M5.3.3.3.4)。

1.5.2.5.1.1.5 SPD422-107 試験

この第 I 相非盲検 3 期クロスオーバー試験では、鎮痛用の高用量アスピリンを単剤投与又は本剤と併用投与し、アスピリンの抗血小板凝集作用を検討した。アスピリンと本剤をそれぞれ単剤投与又は併用投与した際のアナグレリド及びその代謝物 BCH24426 (活性) と RL603 (不活性) の薬物動態、並びに安全性についても検討した。本試験はシャイアー社によって 20 年 月 月に実施された。健康被験者 18 例を対象として本剤 1 mg 及びアスピリン 900 mg を単回投与した結果、臨床的に問題となる薬物動態/薬力学的相互作用は見られなかった。(M5.3.3.4.1)。

1.5.2.5.1.1.6 SPD422-109 試験

この第 I 相非盲検無作為化 2 期クロスオーバー試験では、健康白人被験者 35 例を対象としてアナグレリド及びその活性代謝物 BCH24426 の薬物動態、特に BCH24426 の生成速度に及ぼす食事の影響を検討した。本試験はシャイアー社によって 20 年 月に実施された。本試験において、高脂肪食とともに投与した場合、アナグレリドの C_{max} は 14%減少したが、 $AUC_{0-\infty}$ は 20%上昇した。食事により BCH24426 の C_{max} も 30%減少したが、 $AUC_{0-\infty}$ には影響が見られなかった。アナグレリドと BCH24426 の両方について、食事の影響が最も顕著だったのは吸収ラグタイム (t_{lag}) の延長、吸収速度の遅延、及び t_{max} の延長であった (M5.3.1.2.2)。

1.5.2.5.1.1.7 SPD422-110 試験

この第 I 相無作為化プラセボ対照クロスオーバー試験では、健康被験者 32 例を対象として抗血小板凝集治療用の低用量アスピリンを本剤と併用投与し、本剤の抗血小板凝集作用が増強するか否かを検討した。本剤を単剤投与又はアスピリンと併用投与した際のアナグレリド及びその活性代謝物 BCH24426 の薬物動態、並びに安全性についても検討した。本試験はシャイアー社によって 20 年 月 月に実施された。その結果、アスピリンを併用してもアナグレリド又はその活性代謝物 BCH24426 の薬物動態プロファイルに変化は認められなかった。アスピリンの単剤投与と比べてアスピリンと本剤の併用投与では投与後 2 時間以内に相乗的な抗血小板凝集作用が認められた。最大の血小板凝集作用が早期に現れ (単剤投与で 4 時間、併用投与で 1 時間)、その強さは同程度だが持続期間が延長した (M5.3.3.4.2)。

1.5.2.5.1.1.8 SPD422-111 試験

この第 I 相無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照クロスオーバー試験は健康被験者男女 60 例を対象として治療用量 (0.5 mg) 又は治療用量を超える高用量 (2.5 mg) の本剤を単回投与し、QT/QTc 間隔に対する本剤の影響をプラセボ対照及び実薬対照モキシフロキサシンと比較検討した。アナグレリド及びその活性代謝物 BCH24426 の薬物動態も検討した。本試験はシャイアー社によって 2012 年 3 月～7 月に実施された。その結果、本剤の高用量投与 (2.5 mg) により平均心拍数が約 30 bpm 上昇し、平均 QTc 間隔は約 10 msec 延長した。この QTc 間隔延長は中程度で頻脈を伴い (同程度の QTc 間隔延長を生じるが除脈を伴う薬剤よりも催不整脈リスクは低いと思われ)、心拍数の急増中にのみ見られることから、本剤の高用量 (2.5 mg) 投与によって生じる明らかな QTc 間隔の延長は臨床的にあまり問題とならないと考えられる。空腹時単回投与後に本剤は迅速に吸収され、BCH24426 が急速に生成した。男性被験者よりも女性被験者でアナグレリド及び BCH24426 の曝露量が高く、 C_{max} はアナグレリドで 55～75%、BCH24426 で 21～26%高く、 AUC もアナグレリドで約 90%、BCH24426 で約 45%高かった (M5.3.4.1.1)。

1.5.2.5.1.2 第 II 相海外臨床試験

外国人被験者を対象として 2 つの第 II 相臨床試験を実施し、本剤の薬物動態、薬力学及び安全性プロファイルに及ぼす年齢の影響を検討した。

1.5.2.5.1.2.1 SPD422-202 試験

この第 II 相非盲検多施設共同試験では、骨髄増殖性疾患の二次的な疾患である血小板血症患者被験者（15 歳以下の小児／青年患者 17 例及び 16 歳以上の青年／成人患者 18 例）を対象として本剤を投与し、定常状態におけるアナグレリドとその活性代謝物 BCH24426 及び不活性代謝物 RL603 の薬物動態プロファイルと比較した。本試験は 20 年 月～20 年 月に実施し、血小板数及び本剤の開始用量も検討した。その結果、アナグレリド及び RL603 の曝露量（用量及び体重で標準化）は青少年／成人患者よりも小児／青少年患者の方が顕著に低かった。活性代謝物 BCH24426 の曝露量の年齢群による違いは比較的小さかった。本剤の開始用量は両年齢群とも中央値が 1 mg/日と変わらず、最終用量も小児／青少年患者群が 2 mg/日、青少年／成人患者群が 1.5 mg/日と大きな差はないと考えられた。このことから、現在の推奨開始用量である 1 mg/日（0.5 mg を 1 日 2 回）は、患者の状態に応じて慎重に増量する限り小児／青少年患者集団でも妥当と考えられる。全般的な安全性所見は本剤の薬理プロファイル及び基礎疾患のプロファイルと一致していた。心血管系機能評価（24 時間ホルター心電図、12 誘導心電図及び心エコー像）で得られた心機能所見に年齢群間で臨床的に有意な差はなかった（M5.3.3.3.1）。

1.5.2.5.1.2.2 SPD422-203 試験

この第 II 相非盲検多施設共同試験では、2006 年 11 月～2007 年 1 月に本剤を 5 mg/日以下の一定用量で 4 週間以上服用している ET 患者（18～50 歳の若年患者 12 例及び 65 歳以上の高齢患者 12 例、診断時の血小板数が $60 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以上）を対象としてアナグレリド及びその活性代謝物 BCH24426 の薬物動態／薬力学及び安全性プロファイルを検討した。その結果、高齢患者では BCH24426 産生に至るアナグレリドの前全身性代謝（体循環前消失）が低く、おそらくは BCH24426 の腎クリアランスが低いことによると思われる薬物動態の相違が認められた。本試験では高齢患者と若年患者とで違いが見られたものの、用量・用法を各患者に合わせるために両年齢群で開始用量や増量方法を変える必要があるというわけではない。有害事象の多くは薬物動態用採血日より前に発現した。有害事象はすべて軽度～中等度で、若年患者で報告された。いずれも消失しており、多くは併用薬による治療後に回復した（M5.3.3.3.2）。

1.5.2.5.1.3 第 III 相海外臨床試験

1.5.2.5.1.3.1 SPD422-403 試験

この第 IIIb 相非盲検無作為化試験は前治療歴のない高リスクの ET 患者 184 例を対象として実施され、本剤及びヒドロキシ尿素の安全性と有効性を 3 年間にわたり比較した。本試験は多施設共同試験として 2006 年 1 月に開始され、現在も実施中である。血栓出血性事象発現の「高リスク」基準が 1 つ以上当てはまる被験者を、本剤投与群（0.5 mg/回、1 日 2 回から開始）又はヒドロキシ尿素投与群（1000 mg/日から開始）に無作為に割り付けた（予定症例数は各群 92 例）。両群とも患者の状態に合わせて用量調節しながら、血小板数を $60 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満、理想的には $15 \sim 40 \times 10^4 / \mu\text{L}$ の範囲で維持することを目標とした。本試験の主要目的は本剤とヒドロキシ尿素の安全性を比較することであり、特に心エコー像による心血管機能評価を行った。有効性主要評価項目として治療開始 6 ヶ月後の血小板数を両群間で比較した。中間解析の結果、前治療歴のない高リスクの ET 患者における本剤の有効性が示され、最長 36 ヶ月後まで平均血小板数を $60 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満に減少させ、これが維持された。中間データ解析では主要な解析は行わなかったが、左室駆出率（LVEF）の中央値に大きな群間差は見られず、LVEF に著しい経時的減少傾向もなかった。ある程度の群間差は認められたものの、治験薬投与に伴い発現した有害事象と副作用の全般的発現率は両群間で概ね同様であり、新たな安全性の問題は示唆されなかった（M5.3.5.1.1）。

1.5.2.5.2 国内における臨床開発の経緯

これまでに実施した国内臨床試験は以下の 5 試験である。

- AGR-I-01-J 試験 – 健康被験者にアナグレリドを投与し、食事の影響を検討した薬物動態試験
- KRN654/06-A03 試験 – ET 患者に第一選択薬としてアナグレリドを投与し、薬物動態、安全性及び有効性を検討した第 I/II 相試験

- KRN654/07-A04 試験 – KRN654/06-A03 試験に続く第 II 相継続試験
- SPD422-308 試験 – ET 患者に第二選択薬としてアナグレリドを投与し、安全性及び有効性を検討した第 III 相試験
- SPD422-309 試験 – SPD422-308 試験に続く第 III 相継続試験（現在実施中）

1.5.2.5.2.1 第 I 相国内臨床試験

1.5.2.5.2.1.1 AGR-I-01-J 試験

この第 I 相二重盲検プラセボ対照試験では、健康日本人男性被験者 26 例を対象として本剤を単回経口投与し、アナグレリド及び主要な不活性代謝物 RL603 の薬物動態及び安全性の影響を検討した。アナグレリド 0.5 mg 投与時の薬物動態プロファイルにおける食事の影響を更に健康日本人男性被験者 10 例を対象に検討した。（20■■年■■月～■■月実施）。その結果、本剤の吸収は迅速で用量に依存しなかった。投与したアナグレリドのほとんどが代謝され、尿中に排泄されたアナグレリドの未変化体は 1%未満であった。主要な不活性代謝物 RL603 の血漿中濃度は用量比例性を上回る増加を示したが、消失半減期は用量の影響を受けなかったことから、RL603 産生速度が上昇するか、アナグレリドの他のクリアランスメカニズムが飽和する可能性が示唆された。標準食（日本食）摂取による影響としては、 t_{max} の遅れと C_{max} が 44%減少し、アナグレリドの血漿中濃度－時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）は 20%減少した。RL603 においても同様の結果が得られた（M5.3.1.2.1）。バイタルサインに臨床的に問題となる変化はなく、安全性に関して身体所見や臨床検査値の変動など他に特記すべき所見も報告されなかった。全体として、健康日本人男性被験者に本剤を 0.5～2.0 mg の用量範囲を投与した場合の安全性に問題はなく、忍容性も良好であった。

1.5.2.5.2.2 ■■■■■■■■■■相談（20■■年■■月■■日）

■■■■■■■■■■相談を実施し、以下の問題について独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）の助言を求めた。

この対面助言では、■■■■■■■■■■について相談を行った。その結果、■■■■■■■■■■助言があった。■■■■■■■■■■こととした。

1.5.2.5.2.3 第 I/II 相国内臨床試験及び第 II 相国内臨床試験

日本人 ET 患者を対象として本剤の開始用量及び維持用量を検討する第 I/II 相臨床試験及び第 II 相臨床試験を実施した。その結果、開始用量は 1.0 mg/日が妥当であることを実証した。52 週間にわたる本剤の継続投与期間中、血小板数は適正範囲内に維持され、安全性の問題も認められなかった。

1.5.2.5.2.3.1 KRN654/06-A03 試験

この第 I/II 相非盲検多施設共同用量漸増試験では日本人 ET 患者 12 例を対象として本剤を投与し、アナグレリド及び代謝物（BCH24426 及び RL603）の薬物動態並びに本剤の有効性と安全性を検討した。20■■年■■月～20■■年■■月に日本国内で実施した。全試験期間は 52 週間とし、8 週間の開始用量評価期間（0.5 mg/日を 4 週間、その後 1 mg/日を 4 週間）に続き 44 週間の維持用量評価期間（患者ごとに用量を調節）を設定した。試験の結果、0.5 mg1 日 1 回を反復投与してもアナグレリド、BCH24426 又は RL603 の薬物動態に明らかな影響は認められなかった。さらに、日本人 ET 患者に 0.5 mg/日を 4 週間継続投与しても血小板数に臨床的に意味のある影響はなかった。本剤の用量を 1 mg/日に増量すると 1 週間以内に平均血小板数が減少した。用量を調節しつつ本剤を継続投与することで 1 年間にわたり血小板数は低く維持され、被験者の目標血小板数到達率

1.5.2.5.2.7 第 III 相国内臨床試験

第 III 相 SPD422-308 試験は、前治療の骨髄抑制剤に不応又は不耐容となった患者を対象に実施し、第二選択薬として本剤を投与した。SPD422-308 試験を終了した被験者は、SPD422-309 試験に移行してアナグレリドの投与を継続する。SPD422-309 試験は現在実施中であり、承認申請時には中間解析データを提出する。

1.5.2.5.2.7.1 SPD422-308 試験

この第 III 相非盲検試験では、前治療の骨髄抑制剤に不応又は不耐容となった日本人 ET 患者 53 例を対象として本剤を投与し、血小板数減少、忍容性及び安全性を検討した。(M5.3.5.2.1)。本試験はシャイアー社によって 2010 年 10 月～2012 年 10 月に実施された。本試験では WHO 基準に従って ET と診断され、過去に骨髄抑制療法による前治療歴があり、血栓出血性事象のリスクが高いと判断された被験者に投与した。主要評価項目は血小板数に基づく奏効率とし、奏効率は投与開始 3 ヶ月後以降に 4 週間以上の間隔をおいた来院時の血小板数が連続して $60 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満に維持された患者の割合と定義した。その結果、血小板数に基づき反応性基準を満たした奏効率は 67.9% であり、最初の 3 ヶ月以上の投与で血小板数の反応性基準を満たし、反応性を維持した期間の中央値は 247.5 日間であった。本剤は約 2 mg/日の一定用量で有効であり、最長 1 年間まで平均血小板数が $60 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満に維持された。ET 患者における本剤の忍容性は一般に良好であった。試験の結果、日本人本態性血小板血症患者での本剤の有害事象プロファイルは外国人 ET 患者と概ね同様であったが、予想したとおり一部の副作用（貧血など）の発現率は日本人集団の方が高かった。日本人患者において副作用発現率に経時的増加傾向は認められず、副作用の種類にも著しい経時変化もなかった。

1.5.2.5.2.7.2 SPD422-309 試験

この第 IIIb 相非盲検継続試験は日本人 ET 患者を対象として本剤を長期投与し、安全性及び有効性を検討することを目的として現在実施中である (M5.3.5.2.2)。SPD422-308 試験に続く継続試験である (2010 年 10 月に開始)。SPD422-308 試験を終了した被験者が移行可能であり、血小板数を $60 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満、理想的には $15 \sim 40 \times 10^4 / \mu\text{L}$ の範囲に減少・維持できる最低有効用量 (SPD422-308 試験で設定) でアナグレリドの投与を継続する。中間解析には SPD422-308 試験に参加した 53 例すべてのデータを含めた。本試験の主要目的は本剤の長期安全性を評価することであった。ピボタルな試験である SPD422-308 試験及び SPD422-309 試験を合わせた投与期間は最長 28 ヶ月間である。試験の結果、ET 患者において本剤は約 2 mg/日の一定用量で有効であり、平均血小板数は $60 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満に維持された。被験者 53 例すべてに有害事象が 1 件以上発現した。発現率が最も高かった副作用は貧血 (全被験者の 49.1%)、頭痛 (43.4%)、動悸 (34.0%)、下痢 (22.6%) 及び末梢性浮腫 (22.6%) であった。合計 10 例 (18.9%) に治験薬投与中止に至る副作用が発現した。全体で、被験者の 32.1% に重篤な副作用が 28 件発現した。試験期間中の死亡例はなかった。

日本人 ET 患者において副作用発現率に経時的増加傾向は認められず、副作用の種類に著しい変化もなかった。全般的に、本剤の忍容性は一般に良好であり、安全性プロファイルも外国人被験者で十分に確立した安全性プロファイルと一致した。

1.5.2.5.3 国内承認申請に用いる臨床データパッケージ

安全性及び有効性評価に使用したものも含め、今回の承認申請資料を構成する臨床試験の一覧を以下に示す。

国内承認申請用の臨床データパッケージは 5 つの国内臨床試験と 26 の海外臨床試験からなる。評価資料は 5 つの国内臨床試験と 11 の海外臨床試験からなり、第 III 相 SPD422-308 試験がピポタル試験である。評価資料のうち、SPD-422-403 試験及び SPD-422-309 試験は現在実施中である。

<評価資料>

試験の種類		試験番号	対象被験者	症例数	対照薬	用法・用量	投与期間
	相						
国内	I	AGR-I-01-J	健康被験者	男性 26 例	プラセボ	単一用量 (0.5、1、2 mg)	単回
	I/II	KRN654/06-A03	骨髄抑制剤による治療歴のない ET 患者	男女 12 例	該当せず	用量評価期間：0.5 mg/日を 4 週間に続き 0.5 mg1 日 2 回を 4 週間。 維持用量評価期間： 60×10 ⁴ /μL 未満の目標血小板数に達するよう 0.5～6 mg/日の範囲で用量調節を 44 週間	52 週
	II	KRN654/07-A04	骨髄抑制剤による治療歴のない ET 患者	男女 12 例 ^c	該当せず	60×10 ⁴ /μL 未満の目標血小板数に達するよう用量調節 (最大 10 mg/日)	104 週以上 ^c
	III	SPD422-308	骨髄抑制剤による治療に不応又は不耐容な ET 患者	男女 53 例	該当せず	0.5 mg1 日 2 回から開始し、60×10 ⁴ /μL 未満の目標血小板数に達するよう用量調節 (最大 10 mg/日)	12 ヶ月
	IIIb	SPD422-309	骨髄抑制剤による治療に不応又は不耐容な ET 患者	男女 41 例 ^{a,b}	該当せず	60×10 ⁴ /μL 未満の目標血小板数に達するよう用量調節 (最大 10 mg/日)	最長 28 ヶ月 ^a
海外	I	SPD422-IV-101	健康被験者	男性 18 例	該当せず	3 種の単一用量 (アナグレリド 1 mg、ワルファリン 10 mg、アナグレリド 1 mg とワルファリン 10 mg の併用)	単回
		SPD422-IV-102	健康被験者	男性 15 例	該当せず	3 種の単一用量 (アナグレリド 1 mg、ジゴキシン 0.5 mg、アナグレリド 1 mg とジゴキシン 0.5 mg の併用)	単回
		SPD422-103	健康被験者、重度腎機能障害患者	健康被験者男女 10 例、重度腎機能障害患者男女 10 例	該当せず	単一用量 (1 mg)	単回
		SPD422-104	健康被験	健康被験	該当せ	単一用量 (1 mg)	単回

		者、中等度肝機能障害患者	者男女 10 例、中等度肝機能障害患者男女 10 例	ず		
	SPD422-107	健康被験者	男性 18 例	該当せず	3 種の単一用量 (アナグレリド 1 mg、アスピリン 900 mg、アナグレリド 1 mg とアスピリン 900 mg の併用)	単回
	SPD422-109	健康被験者	男女 35 例	該当せず	単一用量 (1 mg を食後及び空腹時)	単回
	SPD422-110	健康被験者	男女 32 例	プラセボ	朝 1 回 4 日間投与 (アナグレリド 1 mg、アスピリン 75 mg、アナグレリド 1 mg とアスピリン 75 mg の併用)	4 日投与 4 回
	SPD422-111	健康被験者	男女 60 例	モキシフロキサシン、プラセボ	4 種の単一用量 (アナグレリド 0.5 mg、アナグレリド 2.5 mg、モキシフロキサシン 400 mg、プラセボ)	単回×4
II	SPD422-202	骨髄増殖性疾患患者	7~14 歳の男女 17 例 16~86 歳の男女 18 例	該当せず	0.5~2 mg/日から開始し最大 10 mg/日まで増量	3 ヶ月
	SPD422-203	ET 患者	22~50 歳の男女 12 例 65 歳以上の男女 12 例	該当せず	アナグレリドの通常 1 日用量を 1 日 2 回、可能な限り均等な投与間隔で投与 (朝 8 時/夜 8 時)	1 日 (薬物動態用採血日)
IIIb	SPD422-403	骨髄抑制剤による治療歴のない ET 患者	アナグレリド: 男女 76 例 ^b ヒドロキシ尿素: 男女 70 例 ^b	ヒドロキシ尿素	アナグレリド 0.5 mg 1 日 2 回又はヒドロキシ尿素 1000 mg/日から開始し、目標血小板数 (40×10 ⁴ /μL 未満) に達するまで用量調節	最長 3 年

^a 先行の SPD422-308 試験から 41 例が SPD422-309 試験に移行してアナグレリドを最長 28 ヶ月間継続した。現在実施中の SPD422-309 試験のデータ解析には、SPD422-308 試験と SPD422-309 試験の両方を通して 53 例すべてのデータカットオフまでのデータを含める。

^b 中間データカット。SPD422-309 試験、SPD422-403 試験及び SPD422-401 試験は現在実施中。

^c この試験は当時の依頼者 () 社) によって 20 年 月 日に中止された。

ET: 本態性血小板血症

<参考資料>

試験の種類		海外臨床試験		
相	I	1772	1773	1774
		13970-103	13970-107A	13970-106
		1775	1776	1777
	II	700-012	700-014	-
	III	700-999	13970-301	-
	IV	SPD422-401	SPD422-702	-

1.5.3 有効性及び特徴

臨床試験結果の特徴及び有用性

- 日本人 ET 被験者に最長 2 年間本剤を投与した臨床試験で ET 治療における本剤の有効性が示された。すべての試験で本剤の血小板減少効果が示された。
- SPD422-308 試験では、前治療の骨髄抑制剤に不応又は不耐容となった日本人 ET 被験者において有効性のエビデンスが十分得られた。全体として、当該被験者集団の 67.9%で投与開始 3 ヶ月後以降に 4 週間以上の間隔をおいた来院時の血小板数が連続して $60 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満に維持された。
- 現在実施中の SPD422-309 試験では、前治療の骨髄抑制剤に不応又は不耐容となった日本人 ET 被験者において血小板数を低く維持する本剤の長期の有効性が示され、本剤を平均約 2 mg/日の一定用量で投与することにより最長 2 年間にわたり平均血小板数は $60 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満に維持された。
- 本剤の忍容性は一般に良好であった。第一選択療法に不応又は不耐容となった日本人 ET 被験者において副作用の発現率に経時的増加傾向は認められず、副作用の種類にも著しい変化は認められなかった。
- 日本人 ET 被験者で貧血の発現率が高かったことを除けば、本剤の有害事象プロファイルは外国人被験者で十分確立した安全性プロファイルと一致した。

本邦では第一選択薬に不応又は不耐容となった ET 患者に適応できる承認薬がないこと、及びアナグレリドの安定した有効性と十分確立した安全性プロファイルを考慮し、本剤は国内の ET 治療の枠組みのなかで重要な選択肢となると考えられる。

以上の結果及び結論に基づき、以下の効能・効果及び用法・用量をもって本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

効能・効果	本態性血小板血症
効能・効果に関連する使用上の注意	<p>他の治療法に不耐容の、又は増加した血小板数が他の治療法により許容レベルにまで減少しない高リスクの本態性血小板血症患者において血小板数を減少させる目的で適応する。</p> <p>高リスクの本態性血小板血症患者とは、次の一つ以上に該当する者である。</p> <ul style="list-style-type: none"> 年齢が 60 歳を超えている。又は、 血小板数が $100 \times 10^4 / \mu\text{L}$ を超えている。又は、 血栓出血性事象の既往がある
用法・用量	通常、高齢者を含む成人患者の開始用量は 1 mg/日であり、これを 2 回に分けて少なくとも 1 週間はこの量を維持する。用量の増量はいずれの 1 週間にも 0.5 mg/日を超えてはならず、最高用量は 10 mg/日又は 1 回 2.5 mg を超えないこと。

1.5.4 参考文献

非臨床

Wang G, Franklin R, Hong Y, Erusalimsky JD (2005) Comparison of the biological activities of anagrelide and its major metabolites in haematopoietic cell cultures. *Br J Pharmacol*; 146(3):324.

臨床

Barbui T, Barosi G, Grossi A, Gugliotta L, Liberato LN, Marchetti M, et al. 2004. Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica*; 89(2): 215-32.

Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. 2011. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*; Feb 20; 29(6): 761-70.

Barosi G, Besses C, Birgegard G, Brière J, Cervantes F, Finazzi G, et al. 2007. A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an international working group. *Leukemia*; 21(2): 277-80.

Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, Vassiliou GS, et al. 2005. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*; 365(9464): 1054-61.

Besses C, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Gugliotta L, Harrison C, Coll R, et al. 2012. Cytoreductive treatment patterns for essential thrombocythemia in Europe. Analysis of 3643 patients in EXELS study. *Leuk Res*; 37(2): 162-8.

Birgegard G 2013. Pharmacological management of essential thrombocythemia. *Expert Opin Pharmacother*; 14(10): 1295-306.

Brière JB 2007. Essential thrombocythemia. *Orphanet J Rare Dis*; 2:3.

Dan K, Yamada T, Kimura Y, Usui N, Okamoto S, Sugihara T, et al. 2006. Clinical features of polycythemia vera and essential thrombocythemia in Japan: retrospective analysis of a nationwide survey by the Japanese Elderly Leukemia and Lymphoma Study Group. *Int J Hematol*; 83(5): 443-9.

Elliott MA and Tefferi A 2004. Thrombosis and haemorrhage in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Br J Haematol*; 128(3): 275-90.

Fabris F and Randi ML 2009. Essential thrombocythemia: past and present. *Intern Emerg Med*; 4(5): 381-8.

Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Barbui T 2000. Second malignancies in patients with essential thrombocythaemia treated with busulphan and hydroxyurea: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Br J Haematol*; 110(3): 577-83.

Harrison CN 2005. Platelets and thrombosis in myeloproliferative diseases. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 409-15.

Harrison CN, Bareford D, Butt N, Campbell P, Conneally E, Drummond M, et al. 2010. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with thrombocytosis. *Br J Haematol*; 149(3): 352-75.

James C, Ugo V, Le Couédic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. 2005. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*; 434(7037): 1144-8.

Japanese Society for Hematology 2006-2011. *National Hematology Cancer Registry*. Viewed: 29 Mar 2013 <http://www.jshem.or.jp/en/index.html>.

Johansson P 2006. Epidemiology of the myeloproliferative disorders polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Sem Thromb Hemost*; 32(3): 171-3.

Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. 2005. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*; 352(17): 1779-90.

Kiladjian JJ, Besses C, Griesshammer M, Gugliotta L, Harrison C, Coll R, et al. 2013. Efficacy and safety of cytoreductive therapies in patients with essential thrombocythaemia aged >80 years: an interim analysis of the EXELS study. *Clin Drug Investig*; 33(1): 55-63.

Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, et al. 2005. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*; 7(4): 387-97.

Murphy S, Peterson P, Iland H, Laszlo J 1997. Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Semin Hematol*; 34(1): 29-39.

Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, Malabarba L, Bertazzoni P, Valentini M, et al. 2004. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med*; 117(10): 755-61.

Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA, et al. 2008. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood*; 112(1): 45-52.

Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, Tefferi A, Gisslinger H 2008. Essential Thrombocythemia. *WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues – Fourth Edition*; Geneva: WHO Press; 48-50.

Tefferi A and Silverstein MN 1998. Treatment of polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Baillière's Clin Haematol*; 11(4): 769–85.

Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD 2002. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*; 100(7): 2292-302.

Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. 2009. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*; 114(5): 937-51.

Verstovsek S 2009. Therapeutic potential of JAK2 inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 636-42.

図 1.5-1 開発の経緯

試験項目		
原料及び製剤	製剤開発	
	製剤の製造開始	
	原料及び製剤の管理	
	製剤の発光性試験	
薬理	効力を裏付ける試験	
	副次的薬理試験	
	安全性薬理試験、他	
動物	分析値とバリゲーション	精製
		分布
	薬物動態試験	代謝
		排泄
		排泄
毒性	細胞毒性試験	
	皮膚炎毒性試験	
	遺伝毒性試験	
	がん活性試験	
	生殖毒性試験	
	その他	免疫組織化学 遺伝毒性試験 代謝物
臨床試験	海外	第I相試験
		第II相試験
		第III相試験
		第IV相試験
	国内	第I相試験
		第II相試験
		第III相試験
		第IV相試験

----- : 海外試験
----- : 国内試験



アグリリンカプセル 0.5mg

第1部（モジュール1）：申請書等行政情報及び添付
文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

シャイアー・ジャパン株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目次

1.6	外国における使用状況等に関する資料.....	1
1.6.1	外国における承認状況.....	1
1.6.2	米国の添付文書及び EU の製品特性概要.....	1

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認状況

アナグレリド塩酸塩は、血小板数増多及び血栓症リスクの低減、並びに関連症状の改善のために、米国において 1997 年 3 月、「本態性血小板血症 (ET)」を適応として承認されたが、1998 年 12 月には、現在の効能・効果である「骨髄増殖性疾患に伴う二次性血小板血症患者における血小板数増多及び血栓症リスクの低減、並びに血栓・出血を含む関連症状の改善」に適応拡大された (米国での販売名は、「AGRYLIN[®]」)。EU においては 2004 年 11 月、「現行の治療法に忍容性がないか、又は増加した血小板数が現行の治療法で許容レベルまで減少しない高リスクの本態性血小板血症 (ET) 患者における血小板数の減少」を効能・効果として承認された (EU での販売名は、「Xagrid[®] 0.5 mg hard capsules」)。

本剤は 2014 年 5 月現在、47 カ国の国又は地域で承認されている。
海外における承認状況を表 1.6-1 に示す。

表 1.6-1 海外における承認状況

(2014 年 5 月現在)

国名	承認年月	販売名
米国	1997 年 3 月	Agrylin [®]
EU*	2004 年 11 月	Xagrid [®] 0.5mg hard capsules
カナダ	1997 年 11 月	Agrylin [®]
イスラエル	1998 年 7 月	Agrylin [®] 0.5mg hard capsules
オーストラリア	1999 年 11 月	Agrylin [®]
スイス	1999 年 12 月	Xagrid [®]
南アフリカ	2000 年 10 月	Agrylin [®]
ブラジル	2002 年 8 月	Agrylin [®]
台湾	2003 年 5 月	Agrylin [®] 0.5mg capsules
香港	2003 年 12 月	Agrylin [®] capsules
韓国	2004 年 8 月	Agrylin [®] capsules 0.5mg
シンガポール	2004 年 3 月	Agrylin [®] capsules 0.5mg
インドネシア	2004 年 10 月	Agrylin [®] capsules
マレーシア	2005 年 3 月	Agrylin [®] capsules 0.5mg
タイ	2005 年 5 月	Agrylin [®] capsules 0.5mg
フィリピン	2006 年 1 月	Agrylin [®] 500mcg capsules
ロシア	2012 年 9 月	Agrylin [®]

※中央審査方式により、Xagrid[®]はイギリス、フランス、ドイツ、イタリア、オーストリア*、ベルギー、ブルガリア*、キプロス、クロアチア*、チェコ*、デンマーク、エストニア、フィンランド、ギリシャ、ハンガリー*、アイルランド、ラトビア*、リトアニア*、ルクセンブルク、マルタ、オランダ、ポーランド*、ポルトガル、ルーマニア*、スロバキア*、スロベニア*、スペイン、スウェーデン (以上、欧州連合加盟国 28 カ国)、アイスランド、リヒテンシュタイン*、及びノルウェーを加え、合計 31 カ国において承認されている。

*印でマークされた国においては、販売承認取得者である AOP Orphan Pharmaceuticals AG 社による、別の「Anagrelide」 (販売名: Thromboreductin) のライセンス供与により、Xagrid[®]は販売されていない。

1.6.2 米国の添付文書及び EU の製品特性概要

米国における添付文書の概要と英国の EU 製品特性概要を表 1.6-2 に示す。最新の承認された米国の添付文書及び英国の EU 製品特性概要の写しと和訳を添付する。

表 1.6-2 米国及び英国における販売名、剤型、含量、適応症、用法・用量

(2014年7月現在)

国名	米国	英国
販売名	Agrylin [®]	Xagrid [®] 0.5mg hard capsules
剤型	カプセル剤	硬カプセル剤
含量	0.5 mg	0.5 mg
適応症	<p>AGRYLIN[®]カプセルは、骨髄増殖性疾患に伴う二次性血小板血症患者における血小板数増多及び血栓症リスクの低減、並びに血栓・出血を含む関連症状の改善に適応される（「臨床試験」、「用法・用量」の項参照）。</p>	<p>Xagrid は、現行の治療法に忍容性がないか、又は増加した血小板数が現行の治療法で許容レベルまで減少しない高リスクの本態性血小板血症（ET）患者における血小板数の減少を目的として適応使用する。</p> <p><i>高リスクの患者</i> 高リスクの ET 患者の定義は、次の 1 つ以上に該当する者とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢が 60 歳を超えている 又は、 ・ 血小板数の値が $1000 \times 10^9/L$ を超えている 又は、 ・ 血栓・出血症状の既往がある
用法・用量	<p>AGRYLIN[®]カプセルを用いた治療は、医師の慎重な管理下で開始すべきである。成人の推奨開始投与量は 0.5 mg を 1 日 4 回あるいは 1 mg を 1 日 2 回（0.5 mg カプセル 2 個を 1 日 2 回）とし、少なくとも 1 週間は開始時の投与量を維持すること。小児の開始投与量は 0.5 mg を 1 日 1 回から 1 日 4 回までとする。小児の開始投与量に関する十分なデータがないため、1 日 1 回 0.5 mg から始めることを推奨する。その後は成人・小児ともに、血小板数を $600,000/\mu L$ 以下、理想的には正常域内に維持するための最小有効量に投与量を調節する。増量は 1 週間あたり 1 日 0.5 mg を超えてはならない。維持用量に関しては成人、小児間の差はないと考えられる。投与量は 1 日あたり 10 mg、あるいは 1 回の投与量が 2.5 mg を超えてはならない（「使用上の注意」の項参照）。</p> <p>高齢者に対する、特段の用量調節の必要はない。</p> <p>中等度の肝機能障害を有する患者に対しては 1 日 0.5 mg の単回投与から始め、少なくとも 1 週間にわたりこの用量を維持し、心血管系への影響を慎重に観察することが推奨され</p>	<p>Xagrid は、本態性血小板血症の治療経験を有する臨床医のもとで投与を開始すること。</p> <p>アナグレリドの推奨開始投与量は、1 mg/日である。これを 2 回に分けて（0.5 mg/回）経口投与する。</p> <p>開始投与量は、少なくとも 1 週間継続する。その後は個々の患者に合わせて、血小板数を $600 \times 10^9/L$ 未満、理想的には $150 \times 10^9/L \sim 400 \times 10^9/L$ の値に減少かつ／または維持する最小有効量に調整する。増量は 1 週間ごとに、0.5 mg を超えてはならず、推奨される最大 1 回投与量は 2.5 mg を超えないこと（4.9 を参照）。なお、臨床開発段階で使用された投与量は 10 mg/日であった。</p> <p>アナグレリドの治療効果は定期的に観察しなければならない（4.4 を参照）。開始投与量が 1 mg/日を超える場合、血小板数測定を投与開始第 1 週目は 2 日に 1 回、その後は安定した維持用量に至るまで少なくとも週に 1 回行う。通常は、治療開始後 14 ～ 21 日以内に血小板数の減少がみられ、また大抵の患者において 1 ～ 3 mg/日で十分な治療効果が得られ、また維持される（臨床効果に関する詳</p>

	<p>る。増量は 1 週間あたり 1 日 0.5 mg を超えてはならない。軽度あるいは中等度の肝機能障害を有する患者に対しては治療開始前に潜在的なリスクとベネフィットを十分に検討すること。重度の肝機能障害を有する患者に対するアナグレリドの使用は検討されていない。アナグレリドは重度の肝機能障害を有する患者には禁忌である（「禁忌」の項参照）。</p> <p>アナグレリドの効果を観察し、血小板減少症の発現を防ぐために、治療開始から 1 週間は 2 日ごとに血小板数を検査し、その後維持用量に達するまでは少なくとも 1 週間ごとに血小板数の検査を行うこと。</p> <p>通常、適切な投与量においては、血小板数への反応は 7 日から 14 日で現れる。完全奏効（血小板数 ≤ 600,000/μL と定義）に到達するまでの所要期間は 4 週間から 12 週間であった。大半の患者では、1 日 1.5～3.0 mg で十分な反応がみられる。心疾患、腎機能障害、肝機能障害を有する患者、あるいはその疑いのある患者に対しては慎重な観察が必要である。</p>	<p>細は 5.1 を参照）。</p> <p>高齢者 ET の高齢患者と若年患者との間で認められた薬物動態上の相違からは（5.2 を参照）、個々の患者で、アナグレリドの最適な投与方法を得るために、異なる開始投与量や用量調節を採用する必要はない。</p> <p>臨床開発段階ではアナグレリドの投与を受けた患者のほぼ 50% が 60 歳超であったが、これらの患者で年齢による用量調節は必要なかった。しかしながら、予想されたように、この年齢層の患者においては重篤な有害事象（主に心疾患）の発現率は 2 倍であった。</p> <p>腎機能障害 この患者集団に関する薬物動態データは限られている。腎機能障害を有する患者では、アナグレリドによる治療を開始する前に、治療の潜在的リスクとベネフィットを評価すること。</p> <p>肝機能障害 この患者集団に関する薬物動態データは限られている。しかしながら、肝代謝が薬物クリアランスの主要経路であることから、肝機能がこのプロセスに影響を及ぼす可能性も考えられる。そのため、中等度～重度の肝機能障害を有する患者へのアナグレリドの投与は勧められない。軽度の肝機能障害を有する患者では、アナグレリドによる治療を開始する前に、治療の潜在的リスクとベネフィットを評価すること（4.3 及び 4.4 を参照）。</p> <p>小児 小児への投与経験は限られている。この患者集団へのアナグレリドの使用は慎重に行うことが必要である。現在利用可能なデータについては 5.1 及び 5.2 に記載されているが、推奨用法・用量は確立されていない。</p>
--	--	--

AGRYLIN[®]
(anagrelide hydrochloride)
Capsules
Rx only

DESCRIPTION

Name: AGRYLIN[®] (anagrelide hydrochloride)

Dosage Form: 0.5 mg capsules for oral administration

Active Ingredient: AGRYLIN[®] Capsules contain 0.5 mg of anagrelide base (as anagrelide hydrochloride).

Inactive Ingredients: Anhydrous Lactose NF, Crospovidone NF, Lactose Monohydrate NF, Magnesium stearate NF, Microcrystalline cellulose NF, Povidone USP.

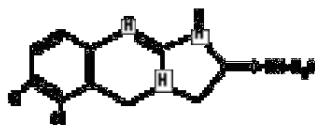
Pharmacological Classification: Platelet-reducing agent.

Chemical Name: 6,7-dichloro-1,5-dihydroimidazo[2,1-b]quinazolin-2(3H)-one monohydrochloride monohydrate.

Molecular formula: C₁₀H₇Cl₂N₃O•HCl•H₂O

Molecular weight: 310.55

Structural formula:



Appearance: Off-white powder

Solubility: Water.....Very slightly soluble
Dimethyl Sulfoxide..... Sparingly soluble
Dimethylformamide.....Sparingly soluble

CLINICAL PHARMACOLOGY

The mechanism by which anagrelide reduces blood platelet count is still under investigation. Studies in patients support a hypothesis of dose-related reduction in platelet production resulting from a decrease in megakaryocyte hypermaturation. In blood withdrawn from normal volunteers treated with anagrelide, a disruption was found in the postmitotic phase of megakaryocyte development and a reduction in megakaryocyte size and ploidy. At therapeutic doses, anagrelide does not produce significant changes in white cell counts or coagulation parameters, and may have a small, but clinically insignificant effect on red cell parameters. Anagrelide inhibits cyclic AMP phosphodiesterase III (PDEIII). PDEIII inhibitors can also inhibit platelet aggregation. However, significant inhibition of platelet aggregation is observed only at doses of anagrelide higher than those required to reduce platelet count.

Effects on Heart Rate and QTc Interval

The effect of anagrelide dose (0.5 mg and 2.5 mg single doses) on the heart rate and QTc interval prolongation potential was evaluated in a double-blind, randomized, placebo- and active-controlled, cross-over study in 60 healthy adult men and women.

A dose-related increase in heart rate was observed, with the maximum increase occurring around the time of maximal drug concentration (0.5 – 4 hours). The maximum change in mean heart rate occurred at 2 hours after administration and was +7.8 beats per minute (bpm) for 0.5 mg and +29.1 bpm for 2.5 mg.

Dose-related increase in mean QTc was observed. The maximum mean (95% upper confidence bound) change in QTcI (individual subject correction) from placebo after baseline-correction was 7.0 (9.8) ms and 13.0 (15.7) ms following anagrelide doses of 0.5 mg and 2.5 mg, respectively.

Pharmacokinetics

Following oral administration of ¹⁴C-anagrelide in people, more than 70% of radioactivity was recovered in urine. Based on limited data, there appears to be a trend toward dose linearity between doses of 0.5 mg and 2.0 mg. At fasting and at a dose of 0.5 mg of anagrelide, the plasma half-life is 1.3 hours. The available plasma concentration time data at steady state in patients showed that anagrelide does not accumulate in plasma after repeated administration.

Two major metabolites have been identified (RL603 and 3-hydroxy anagrelide).

There were no apparent differences between patient groups (pediatric versus adult patients) for t_{max} and $t_{1/2}$ for anagrelide, 3-hydroxy anagrelide, or RL603.

Pharmacokinetic data obtained from healthy volunteers comparing the pharmacokinetics of anagrelide in the fed and fasted states showed that administration of a 1 mg dose of anagrelide with food decreased the C_{max} by 14%, but increased the AUC by 20%.

Pharmacokinetic (PK) data from pediatric (age range 7-14 years) and adult (age range 16-86 years) patients with thrombocytopenia secondary to a myeloproliferative disorder (MPD), indicate that dose- and body weight-normalized exposure, C_{max} and AUC_{τ} , of anagrelide were lower in the pediatric patients compared to the adult patients (C_{max} 48%, AUC_{τ} 55%).

Pharmacokinetic data from fasting elderly patients with ET (age range 65-75 years) compared to fasting adult patients (age range 22-50 years) indicate that the C_{max} and AUC of anagrelide were 36% and 61% higher respectively in elderly patients, but that the C_{max} and AUC of the active metabolite, 3-hydroxy anagrelide, were 42% and 37% lower respectively in the elderly patients.

A pharmacokinetic study at a single dose of 1 mg anagrelide in subjects with severe renal impairment (creatinine clearance <30ml/min) showed no significant effects on the pharmacokinetics of anagrelide.

A pharmacokinetic study at a single dose of 1 mg anagrelide in subjects with moderate hepatic impairment showed an 8-fold increase in total exposure (AUC) to anagrelide.

CLINICAL STUDIES

A total of 942 patients with myeloproliferative disorders including 551 patients with Essential Thrombocythemia (ET), 117 patients with Polycythemia Vera (PV), 178 patients with Chronic Myelogenous Leukemia (CML), and 96 patients with other myeloproliferative disorders (OMPD), were treated with anagrelide in three clinical trials. Patients with ompd included 87 patients who had Myeloid Metaplasia with Myelofibrosis (MMM), and 9 patients who had unknown myeloproliferative disorders.

Clinical Studies

Patients with ET, PV, CML, or MMM were diagnosed based on the following criteria:

ET:

- Platelet count $\geq 900,000/\mu\text{L}$ on two determinations
- Profound megakaryocytic hyperplasia in bone marrow
- Absence of Philadelphia chromosome
- Normal red cell mass
- Normal serum iron and ferritin and normal marrow iron stores

CML:

- Persistent granulocyte count $\geq 50,000/\mu\text{L}$ without evidence of infection
- Absolute basophil count $\geq 100/\mu\text{L}$
- Evidence for hyperplasia of the granulocytic line in the bone marrow
- Philadelphia chromosome is present
- Leukocyte alkaline phosphatase \leq lower limit of the laboratory normal range

PV[†]:

- A1 Increased red cell mass
- A2 Normal arterial oxygen saturation
- A3 Splenomegaly
- B1 Platelet count $\geq 400,000/\mu\text{L}$, in absence of iron deficiency or bleeding
- B2 Leukocytosis ($\geq 12,000/\mu\text{L}$, in the absence of infection)
- B3 Elevated leukocyte alkaline phosphatase
- B4 Elevated serum B₁₂

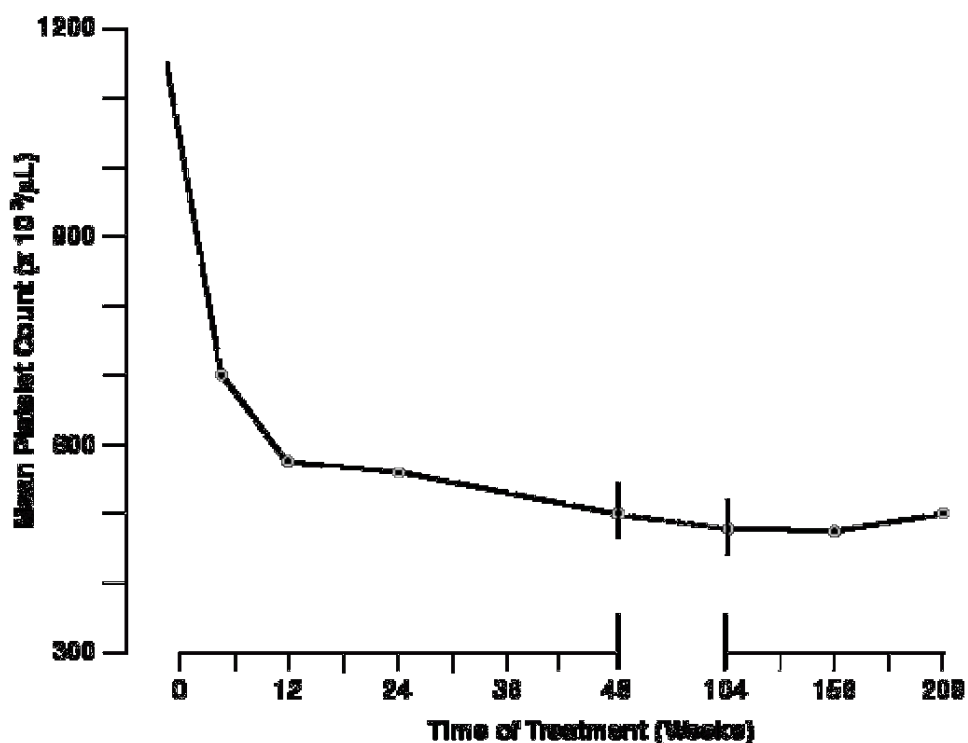
[†]Diagnosis positive if A1, A2, and A3 present; or, if no splenomegaly, diagnosis is positive if A1 and A2 are present with any two of B1, B2, or B3.

MMM:

- Myelofibrotic (hypocellular, fibrotic) bone marrow
- Prominent megakaryocytic metaplasia in bone marrow
- Splenomegaly
- Moderate to severe normo-chromic normocytic anemia
- White cell count may be variable; (80,000-100,000/ μL)
- Increased platelet count
- Variable red cell mass; teardrop poikilocytes
- Normal to high leukocyte alkaline phosphatase
- Absence of Philadelphia chromosome

Patients were enrolled in clinical trials if their platelet count was $\geq 900,000/\mu\text{L}$ on two occasions or $\geq 650,000/\mu\text{L}$ on two occasions with documentation of symptoms associated with thrombocytosis. The mean duration of anagrelide therapy for ET, PV, CML, and OMPD patients was 65, 67, 40, and 44 weeks, respectively; 23% of patients received treatment for 2 years. Patients were treated with anagrelide starting at doses of 0.5-2.0 mg every 6 hours. The dose was increased if the platelet count was still high, but to no more than 12 mg each day. Efficacy was defined as reduction of platelet count to or near physiologic levels (150,000-400,000/ μL). The criteria for defining subjects as “responders” were reduction in platelets for at least 4 weeks to $\leq 600,000/\mu\text{L}$, or by at least 50% from baseline value. Subjects treated for less than 4 weeks were not considered evaluable. The results are depicted graphically below:

**Patients with Thrombocytosis Secondary to Myeloproliferative Disorders:
Mean Platelet Count During Anagrelide Therapy**



Number of Subjects 923 868 814 662 530 407 207 55
In Assay

	Baseline	Time on Treatment						
		Weeks				Years		
		4	12	24	48	2	3	4
Mean*	1131	683	575	526	484	460	437	457
N	923 [†]	868	814	662	530	407	207	55

*x 10³/μL

†Nine hundred and forty-two subjects with myeloproliferative disorders were enrolled in three research studies. Of these, 923 had platelet counts over the duration of the studies.

AGRYLIN[®] was effective in phlebotomized patients as well as in patients treated with other concomitant therapies including hydroxyurea, aspirin, interferon, radioactive phosphorus, and alkylating agents.

INDICATIONS AND USAGE

AGRYLIN[®] Capsules are indicated for the treatment of patients with thrombocythemia, secondary to myeloproliferative disorders, to reduce the elevated platelet count and the risk of thrombosis and to ameliorate associated symptoms including thrombo-hemorrhagic events (see **CLINICAL STUDIES, DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

CONTRAINDICATIONS

Anagrelide is contraindicated in patients with severe hepatic impairment. Exposure to anagrelide is increased 8-fold in patients with moderate hepatic impairment (see **CLINICAL PHARMACOLOGY**). Use of anagrelide in patients with severe hepatic impairment has not been studied (see also **WARNINGS: Hepatic**).

WARNINGS

Cardiovascular

Torsades de pointes and ventricular tachycardia have been reported with anagrelide treatment. Obtain a pre-treatment cardiovascular examination, including an ECG in all patients. During treatment with Agrylin, monitor patients for cardiovascular effects and evaluate as necessary.

Anagrelide increases the QTc interval of the electrocardiogram and increases the heart rate in healthy volunteers (see **CLINICAL PHARMACOLOGY**). Anagrelide should not be used in patients with known risk factors for QT interval prolongation, such as congenital long QT syndrome, a known history of acquired QTc prolongation, medicinal products that can prolong QTc interval and hypokalemia.

In patients with heart failure, bradyarrhythmias, or electrolyte abnormalities, consider periodic monitoring with electrocardiograms (see **CLINICAL PHARMACOLOGY and PRECAUTIONS, Laboratory Tests**).

Anagrelide is a phosphodiesterase 3 (PDE3) inhibitor and may cause vasodilation, tachycardia, palpitations, and congestive heart failure. Other drugs that inhibit PDE3 have caused decreased survival when compared with placebo in patients with Class III-IV congestive heart failure.

In patients with cardiac disease, use Agrylin only when the benefits outweigh the risks.

Hepatic

Exposure to anagrelide is increased 8-fold in patients with moderate hepatic impairment (see **CLINICAL PHARMACOLOGY**). Use of anagrelide in patients with severe hepatic impairment has not been studied. The potential risks and benefits of anagrelide therapy in a patient with mild and moderate impairment of hepatic function should be assessed before treatment is commenced. In patients with moderate hepatic impairment, dose reduction is required and patients should be carefully monitored for QTc prolongation and other cardiovascular effects (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION** for specific dosing recommendations).

Interstitial Lung Diseases

Interstitial lung diseases (including allergic alveolitis, eosinophilic pneumonia and interstitial pneumonitis) have been reported to be associated with the use of anagrelide in post-marketing reports. Most cases presented with progressive dyspnea with lung infiltrations. The time of onset ranged from 1 week to several years after initiating anagrelide. In most cases, the symptoms improved after discontinuation of anagrelide (See **ADVERSE REACTIONS**).

PRECAUTIONS

Bleeding: Use of concomitant anagrelide and aspirin increased major hemorrhagic events in a postmarketing study. Assess the potential risks and benefits for concomitant use of anagrelide with aspirin, particularly in patients with a high risk profile for hemorrhage.

Laboratory Tests: Anagrelide therapy requires close clinical supervision of the patient and laboratory monitoring, including complete blood count (hemoglobin, white blood cell, and platelet counts), assessment of renal function (serum creatinine, BUN) and electrolytes (potassium, magnesium, and calcium). Since cases of clinically significant hepatotoxicity (including symptomatic ALT and AST elevations and elevations greater than three times the ULN) have been reported in post-marketing surveillance, measure liver enzymes (ALT, AST) before initiating anagrelide treatment and during therapy.

Hypotension: In 9 subjects receiving a single 5 mg dose of anagrelide, standing blood pressure fell an average of 22/15 mm Hg, usually accompanied by dizziness. Only minimal changes in blood pressure were observed following a dose of 2 mg.

Cessation of AGRYLIN[®] Treatment: In general, interruption of anagrelide treatment is followed by an increase in platelet count. After sudden stoppage of anagrelide therapy, the increase in platelet count can be observed within four days.

Drug Interactions: Limited PK and/or PD studies investigating possible interactions between anagrelide and other medicinal products have been conducted. *In vivo* interaction studies in humans have demonstrated that digoxin and warfarin do not affect the PK properties of anagrelide, nor does anagrelide affect the PK properties of digoxin or warfarin.

In two clinical interaction studies in healthy subjects, co-administration of single-dose anagrelide 1mg and aspirin 900mg or repeat-dose anagrelide 1mg once daily and aspirin 75mg once daily showed greater *ex vivo* anti-platelet aggregation effects than administration of aspirin alone. Co-administered anagrelide 1mg and aspirin 900mg single-doses had no effect on bleeding time, prothrombin time (PT) or activated partial thromboplastin time (aPTT).

Analyses of an ongoing observational study in patients with ET suggest the rate of major hemorrhagic events (MHEs) in patients treated with anagrelide is higher than in those subjects treated with another cytoreductive treatment. The majority of the major hemorrhagic events occurred in patients who were also receiving concomitant anti-aggregatory treatment (primarily, aspirin). Therefore, the potential risks of the concomitant use of anagrelide with aspirin should be assessed, particularly in patients with a high risk profile for hemorrhage, before treatment is initiated.

Drug interaction studies have not been conducted with the other common medications used concomitantly with anagrelide in clinical trials which were acetaminophen, furosemide, iron, ranitidine, hydroxyurea, and allopurinol.

Anagrelide is metabolized at least in part by CYP1A2. It is known that CYP1A2 is inhibited by several medicinal products, including fluvoxamine, and such medicinal products could theoretically adversely influence the clearance of anagrelide. Anagrelide demonstrates some limited inhibitory activity towards CYP1A2 which may present a theoretical potential for interaction with other co-administered medicinal products sharing that clearance mechanism e.g. theophylline.

Anagrelide is an inhibitor of cyclic AMP PDE III. The effects of medicinal products with similar properties such as inotropes milrinone, enoximone, amrinone, olprinone and cilostazol may be exacerbated by anagrelide.

There is a single case report which suggests that sucralfate may interfere with anagrelide absorption.

Food has no clinically significant effect on the bioavailability of anagrelide.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility: In a two year rat carcinogenicity study a higher incidence of uterine adenocarcinoma, relative to controls, was observed in females receiving 30mg/kg/day (at least 174 times human AUC exposure after a 1mg twice daily dose). Adrenal phaeochromocytomas were increased relative to controls in males receiving 3mg/kg/day and above, and in females receiving 10mg/kg/day and above (at least 10 and 18 times respectively human AUC exposure after a 1mg twice daily dose). Anagrelide hydrochloride was not genotoxic in the Ames test, the mouse lymphoma cell (L5178Y, TK^{+/-}) forward mutation test, the human lymphocyte chromosome aberration test, or the mouse micronucleus test. Anagrelide hydrochloride at oral doses up to 240 mg/kg/day (1,440 mg/m²/day, 195 times the recommended maximum human dose based on body surface area) was found to have no effect on fertility and reproductive performance of male rats. However, in female rats, at oral doses of 60 mg/kg/day

(360 mg/m²/day, 49 times the recommended maximum human dose based on body surface area) or higher, it disrupted implantation when administered in early pregnancy and retarded or blocked parturition when administered in late pregnancy.

Pregnancy: Pregnancy Category C.

(i) Teratogenic Effects

Teratology studies have been performed in pregnant rats at oral doses up to 900 mg/kg/day (5,400 mg/m²/day, 730 times the recommended maximum human dose based on body surface area) and in pregnant rabbits at oral doses up to 20 mg/kg/day (240 mg/m²/day, 32 times the recommended maximum human dose based on body surface area) and have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to anagrelide hydrochloride.

(ii) Nonteratogenic Effects

A fertility and reproductive performance study performed in female rats revealed that anagrelide hydrochloride at oral doses of 60 mg/kg/day (360 mg/m²/day, 49 times the recommended maximum human dose based on body surface area) or higher disrupted implantation and exerted adverse effect on embryo/fetal survival.

A perinatal and postnatal study performed in female rats revealed that anagrelide hydrochloride at oral doses of 60 mg/kg/day (360 mg/m²/day, 49 times the recommended maximum human dose based on body surface area) or higher produced delay or blockage of parturition, deaths of nondelivering pregnant dams and their fully developed fetuses, and increased mortality in the pups born.

There are however, no adequate and well controlled studies with anagrelide hydrochloride in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, anagrelide hydrochloride should be used during pregnancy only if clearly needed.

Nonclinical toxicology: In the 2-year rat study, a significant increase in non-neoplastic lesions was observed in anagrelide treated males and females in the adrenal (medullary hyperplasia), heart (myocardial hypertrophy and chamber distension), kidney (hydronephrosis, tubular dilation and urothelial hyperplasia) and bone (femur enostosis). Vascular effects were observed in tissues of the pancreas (arteritis/periarteritis, intimal proliferation and medial hypertrophy), kidney (arteritis/periarteritis, intimal proliferation and medial hypertrophy), sciatic nerve (vascular mineralization), and testes (tubular atrophy and vascular infarct) in anagrelide treated males.

Five women became pregnant while on anagrelide treatment at doses of 1 to 4 mg/day. Treatment was stopped as soon as it was realized that they were pregnant. All delivered normal, healthy babies. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Anagrelide hydrochloride should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Anagrelide is not recommended in women who are or may become pregnant. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be

apprised of the potential harm to the fetus. Women of child-bearing potential should be instructed that they must not be pregnant and that they should use contraception while taking anagrelide. Anagrelide may cause fetal harm when administered to a pregnant woman.

Nursing Mothers: It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reaction in nursing infants from anagrelide hydrochloride, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

Pediatric Use: Myeloproliferative disorders are uncommon in pediatric patients and limited data are available in this population. An open label safety and PK/PD study (see **CLINICAL PHARMACOLOGY**) was conducted in 17 pediatric patients 7-14 years of age (8 patients 7-11 years of age and 9 patients 11-14 years of age, mean age of 11 years; 8 males and 9 females) with thrombocythemia secondary to ET as compared to 18 adult patients (mean age of 63 years, 9 males and 9 females). Prior to entry on to the study, 16 of 17 pediatric patients and 13 of 18 adult patients had received anagrelide treatment for an average of 2 years. The median starting total daily dose, determined by retrospective chart review, for pediatric and adult ET patients who had received anagrelide prior to study entry was 1mg for each of the three age groups (7-11 and 11-14 year old patients and adults). The starting dose for 6 anagrelide-naive patients at study entry was 0.5 mg once daily. At study completion, the median total daily maintenance doses were similar across age groups, median of 1.75 mg for patients of 7-11 years of age, 2 mg in patients 11-14 years of age, and 1.5 mg for adults.

The study evaluated the pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) profile of anagrelide, including platelet counts (see **CLINICAL PHARMACOLOGY**).

The frequency of adverse events observed in pediatric patients was similar to adult patients. The most common adverse events observed in pediatric patients were fever, epistaxis, headache, and fatigue during a 3-months treatment of anagrelide in the study. Adverse events that had been reported in these pediatric patients prior to the study and were considered to be related to anagrelide treatment based on retrospective review were palpitations, headache, nausea, vomiting, abdominal pain, back pain, anorexia, fatigue, and muscle cramps. Episodes of increased pulse rate and decreased systolic or diastolic blood pressure beyond the normal ranges in the absence of clinical symptoms were observed in some patients. Reported AEs were consistent with the known pharmacological profile of anagrelide and the underlying disease. There were no apparent trends or differences in the types of adverse events observed between the pediatric patients compared with those of the adult patients. No overall difference in dosing and safety were observed between pediatric and adult patients.

In another open-label study, anagrelide had been used successfully in 12 pediatric patients (age range 6.8 to 17.4 years; 6 male and 6 female), including 8 patients with ET, 2 patients with CML, 1 patient with PV, and 1 patient with OMPD. Patients were started on therapy with 0.5 mg qid up to a maximum daily dose of 10 mg. The median duration of treatment was 18.1 months with a range of 3.1 to 92 months. Three patients received treatment for greater than three years. Other

adverse events reported in spontaneous reports and literature reviews include anemia, cutaneous photosensitivity and elevated leukocyte count.

Geriatric Use: Of the total number of subjects in clinical studies of **AGRYLIN**[®], 42.1% were 65 years and over, while 14.9% were 75 years and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in response between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

ADVERSE REACTIONS

Analysis of the adverse events in a population consisting of 942 patients in 3 clinical studies diagnosed with myeloproliferative diseases of varying etiology (ET: 551; PV: 117; OMPD: 274) has shown that all disease groups have the same adverse event profile. While most reported adverse events during anagrelide therapy have been mild in intensity and have decreased in frequency with continued therapy, serious adverse events were reported in these patients. These include the following: congestive heart failure, myocardial infarction, cardiomyopathy, cardiomegaly, complete heart block, atrial fibrillation, cerebrovascular accident, pericarditis, pericardial effusion, pleural effusion, pulmonary infiltrates, pulmonary fibrosis, pulmonary hypertension, pancreatitis, gastric/duodenal ulceration, and seizure.

Of the 942 patients treated with anagrelide for a mean duration of approximately 65 weeks, 161 (17%) were discontinued from the study because of adverse events or abnormal laboratory test results. The most common adverse events for treatment discontinuation were headache, diarrhea, edema, palpitations, and abdominal pain. Overall, the occurrence rate of all adverse events was 17.9 per 1,000 treatment days. The occurrence rate of adverse events increased at higher dosages of anagrelide.

The most frequently reported adverse reactions to anagrelide (in 5% or greater of 942 patients with myeloproliferative disease) in clinical trials were:

Headache.....	43.5%
Palpitations.....	26.1%
Diarrhea.....	25.7%
Asthenia	23.1%
Edema, other	20.6%
Nausea.....	17.1%
Abdominal Pain	16.4%
Dizziness	15.4%
Pain, other	15.0%
Dyspnea.....	11.9%
Flatulence.....	10.2%
Vomiting	9.7%
Fever	8.9%
Peripheral Edema.....	8.5%

Rash, including urticaria	8.3%
Chest Pain	7.8%
Anorexia.....	7.7%
Tachycardia.....	7.5%
Pharyngitis	6.8%
Malaise	6.4%
Cough.....	6.3%
Paresthesia.....	5.9%
Back Pain	5.9%
Pruritus	5.5%
Dyspepsia.....	5.2%

Adverse events with an incidence of 1% to < 5% included:

Body as a Whole System: Flu symptoms, chills, photosensitivity.

Cardiovascular System: Arrhythmia, hemorrhage, hypertension, cardiovascular disease, angina pectoris, heart failure, postural hypotension, thrombosis, vasodilatation, migraine, syncope.

Digestive System: Constipation, GI distress, GI hemorrhage, gastritis, melena, aphthous stomatitis, eructation.

Hemic & Lymphatic System: Anemia, thrombocytopenia, ecchymosis, lymphadenopathy.

Platelet counts below 100,000/ μ L occurred in 84 patients (ET: 35; PV: 9; OMPD: 40), reduction below 50,000/ μ L occurred in 44 patients (ET: 7; PV: 6; OMPD: 31) while on anagrelide therapy. Thrombocytopenia promptly recovered upon discontinuation of anagrelide.

Hepatic System: Elevated liver enzymes were observed in 3 patients (ET: 2; OMPD: 1) during anagrelide therapy.

Musculoskeletal System: Arthralgia, myalgia, leg cramps.

Nervous System: Depression, somnolence, confusion, insomnia, nervousness, amnesia.

Nutritional Disorders: Dehydration.

Respiratory System: Rhinitis, epistaxis, respiratory disease, sinusitis, pneumonia, bronchitis, asthma.

Skin and Appendages System: Skin disease, alopecia.

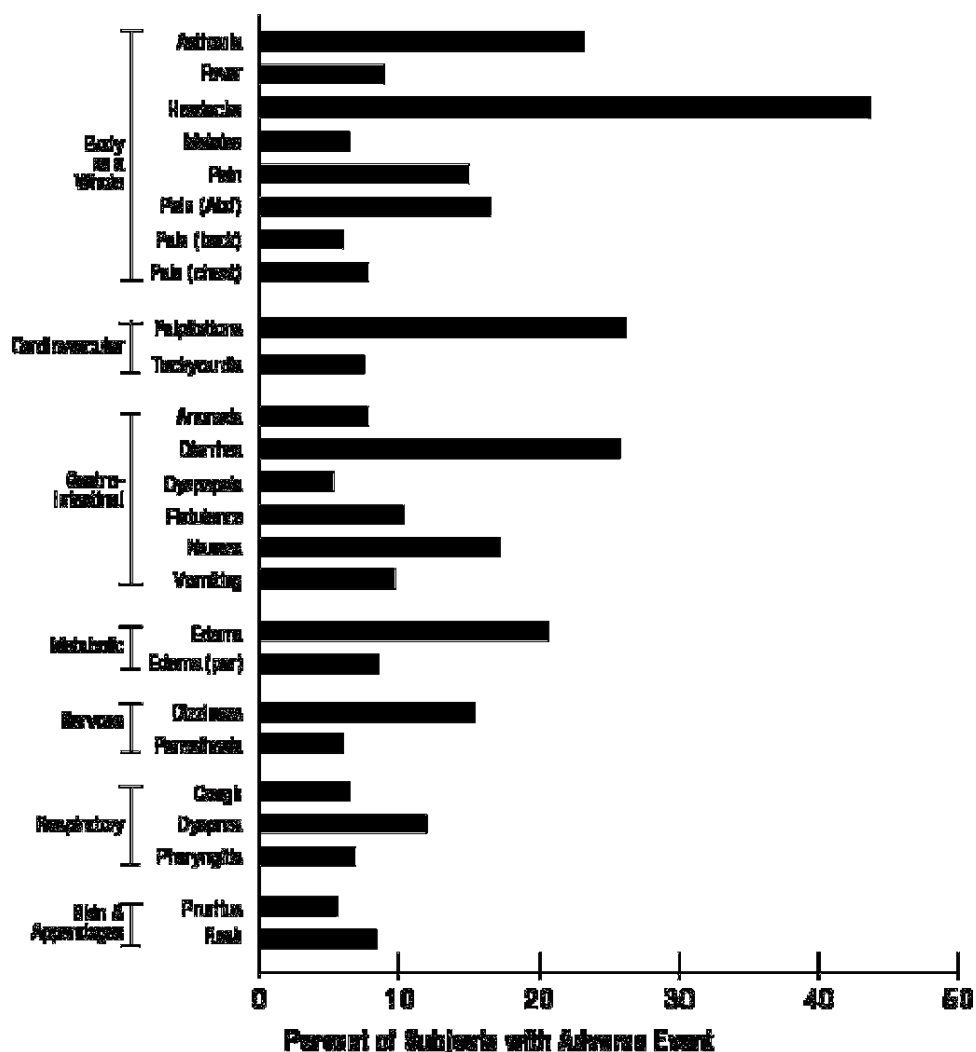
Special Senses: Amblyopia, abnormal vision, tinnitus, visual field abnormality, diplopia.

Urogenital System: Dysuria, hematuria.

Renal abnormalities occurred in 15 patients (ET: 10; PV: 4; OMPD: 1). Six ET, 4 PV and 1 with OMPD experienced renal failure (approximately 1%) while on anagrelide treatment; in 4 cases, the renal failure was considered to be possibly related to anagrelide treatment. The remaining 11 were found to have pre-existing renal impairment. Doses ranged from 1.5-6.0 mg/day, with exposure periods of 2 to 12 months. No dose adjustment was required because of renal insufficiency.

The adverse event profile for patients in three clinical trials on anagrelide therapy (in 5% or greater of 942 patients with myeloproliferative diseases) is shown in the following bar graph:

All Patients with Myeloproliferative Diseases (N=942)



Postmarketing Reports

Cases of torsades de pointes, ventricular tachycardia, interstitial lung diseases (including allergic alveolitis, eosinophilic pneumonia and interstitial pneumonitis), tubulointerstitial nephritis and clinically significant hepatotoxicity have been reported (See **WARNINGS, Cardiovascular, Interstitial Lung Diseases** and **PRECAUTIONS, Laboratory Tests**).

OVERDOSAGE

Acute Toxicity and Symptoms

Single oral doses of anagrelide hydrochloride at 2,500, 1,500 and 200 mg/kg in mice, rats and monkeys, respectively, were not lethal. Symptoms of acute toxicity were: decreased motor activity in mice and rats and softened stools and decreased appetite in monkeys.

There have been postmarketing case reports of intentional overdose with anagrelide hydrochloride. Reported symptoms include sinus tachycardia and vomiting. Symptoms resolved with conservative management. Platelet reduction from anagrelide therapy is dose-related; therefore, thrombocytopenia, which can potentially cause bleeding, is expected from overdose. Should overdose occur, cardiac and central nervous system toxicity can also be expected.

Management and Treatment

In case of overdose, close clinical supervision of the patient is required; this especially includes monitoring of the platelet count for thrombocytopenia. Dosage should be decreased or stopped, as appropriate, until the platelet count returns to within the normal range.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Treatment with **AGRYLIN**[®] Capsules should be initiated under close medical supervision. The recommended starting dosage of **AGRYLIN**[®] for adult patients is 0.5 mg qid or 1 mg bid (2 capsules of 0.5 mg twice a day), which should be maintained for at least one week. Starting doses in pediatric patients have ranged from 0.5 mg per day to 0.5 mg qid. As there are limited data on the appropriate starting dose for pediatric patients, an initial dose of 0.5 mg per day is recommended. In both adult and pediatric patients, dosage should then be adjusted to the lowest effective dosage required to reduce and maintain platelet count below 600,000/ μ L, and ideally to the normal range. The dosage should be increased by not more than 0.5 mg/day in any one week. Maintenance dosing is not expected to be different between adult and pediatric patients. Dosage should not exceed 10 mg/day or 2.5 mg in a single dose (see **PRECAUTIONS**).

There are no special requirements for dosing the geriatric population.


It is recommended that patients with moderate hepatic impairment start anagrelide therapy at a dose of 0.5 mg/day and be maintained for a minimum of one week with careful monitoring of cardiovascular effects. The dosage increment must not exceed more than 0.5 mg/day in any one-week. The potential risks and benefits of anagrelide therapy in a patient with mild or moderate impairment of hepatic function should be assessed before treatment is commenced. Use of anagrelide in patients with severe hepatic impairment has not been studied. Use of anagrelide in patients with severe hepatic impairment is contraindicated (see **CONTRAINDICATIONS**).

To monitor the effect of anagrelide and prevent the occurrence of thrombocytopenia, platelet counts should be performed every two days during the first week of treatment and at least weekly thereafter until the maintenance dosage is reached.

Typically, platelet count begins to respond within 7 to 14 days at the proper dosage. The time to complete response, defined as platelet count \leq 600,000/ μ L, ranged from 4 to 12 weeks. Most patients will experience an adequate response at a dose of 1.5 to 3.0 mg/day. Patients with known or suspected heart disease, renal insufficiency, or hepatic dysfunction should be monitored closely.

HOW SUPPLIED

AGRYLIN[®] is available as:

0.5 mg, opaque, white capsules imprinted “ 063” in black ink: NDC 54092-063-01 = bottle of 100

Store at 25°C (77°F) excursions permitted to 15-30°C (59-86°F), [See USP Controlled Room Temperature]. Store in a light resistant container.

Manufactured for **Shire US Inc.**, 725 Chesterbrook Blvd., Wayne, PA 19087, USA

1-800-828-2088

© 2014 Shire US Inc.

Rev. 02/14

063 0117 020

Printed in USA

AGRYLIN®
(アナグレリド塩酸塩)
カプセル
処方せん医薬品

組成・性状

名称：AGRYLIN® (アナグレリド塩酸塩)

剤形：経口カプセル (0.5 mg)

有効成分：AGRYLIN®カプセルは、アナグレリド塩酸塩 (塩基換算で0.5 mgのアナグレリド) を含有する。

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

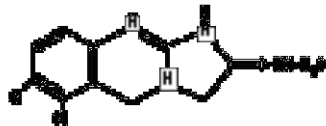
薬効分類：血小板減少剤

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

分子式：C₁₀H₇Cl₂N₃O•HCl•H₂O

分子量：310.55

構造式：



外観：オフホワイトの粉末

溶解性： 水.....極めて溶けにくい
ジメチルスルホキシド.....やや溶けにくい
ジメチルホルムアミド.....やや溶けにくい

臨床薬理

アナグレリドの血小板数減少機序に関しては現在も研究が続いている。アナグレリドが巨核球の過成熟を抑制する結果、血小板産生の用量依存性減少が起こるといふ仮説が、患者を対象とした複数の臨床試験によって支持されている。アナグレリドを投与した健康被験者から採取された血液中には、巨核球形成の分裂終了相における成熟の中断及び巨核球の大きさと倍数性の減少が認められた。治療用量において、アナグレリドは白血球数あるいは凝固パラメータを有意に変動させない。赤血球パラメータにはわずかな影響を与える可能性があるが、臨床的に重要ではないとされる。アナグレリドは環状アデノシン-リン酸ホスホジエステラーゼ III (PDE III) を抑制する。PDE III 阻害剤もまた、血小板凝集を抑制可能である。しかしながら、アナグレリドによる有意な血小板凝集抑制作用が観察されるのは、血小板数減少に必要な用量よりも高い用量においてのみである。

脈拍数と QTc 間隔に対する作用

アナグレリド投与 (0.5 mg 及び 2.5 mg 単回投与) の脈拍数及び QTc 間隔延長に対する作用を、男性及び女性健康成人 60 名を用いた二重盲検、無作為化、プラセボ及び陽性対照のクロスオーバー試験で調べた。

用量依存性の脈拍数増加が観察され、最大薬物濃度時 (0.5~4 時間) 付近で脈拍数増加が最大となった。平均脈拍数の最大の変化は投与後 2 時間にみられ、用量 0.5 mg で 7.8 回/分 (bpm) の増加が、用量 2.5 mg で 29.1 bpm の増加であった。

用量依存性の平均 QTc 延長も観察された。QTcI (個々の被験者の補正值) のプラセボからベースライン補正を行った平均延長時間の最大値 (95%信頼限界の上限值) は、アナグレリドの用量 0.5 mg 及び 2.5 mg につきそれぞれ 7.0 (9.8) ms 及び 13.0 (15.7) ms であった。

薬物動態

¹⁴C-アナグレリドをヒトに経口投与したとき、放射能の 70%以上が尿中に回収された。限られたデータではあるが、0.5 mg から 2.0 mg の範囲内で用量反応関係の直線化傾向が認められる。絶食時にアナグレリド 0.5 mg を投与した場合の血漿中の半減期は 1.3 時間である。入手可能な患者の定常状態における血漿中濃度-時間曲線から、反復投与後でも血漿中にアナグレリドが蓄積しないことが示された。

二つの主要代謝物 (RL603 と 3-ヒドロキシアナグレリド) が同定されている。

アナグレリド、3-ヒドロキシアナグレリド、RL603 の最高血中濃度到達時間と半減期に関しては、患者群 (小児と成人) の間で明らかな差異は認められなかった。

健康被験者を対象に食後と絶食時のアナグレリドの薬物動態を比較したデータから、1 mg のアナグレリドを食事とともに服用した場合、C_{max} は 14%減少したが、AUC は 20%増加したことが示された。

骨髄増殖性疾患 (MPD) に伴う二次性血小板血症の小児患者 (7~14 歳) と成人患者 (16~86 歳) の薬物動態データから、用量と体重を調整した薬剤曝露において C_{max}、AUC_tともに成人患者より小児患者のほうが低い (C_{max} 48%、AUC_t 55%) ことが示された。

本態性血小板血症 (ET) の高齢患者 (65~75 歳) と成人患者 (22~50 歳) を絶食時に比較したデータから、アナグレリドの C_{max} と AUC は高齢者群でそれぞれ 36%と 61%高く、活性代謝物の 3-ヒドロキシアナグレリドの C_{max} と AUC は高齢者群でそれぞれ 42%と 37%低かったことが示された。

重度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランスが < 30 mL/min) を有する被験者にアナグレリド 1 mg を単回投与した薬物動態試験では薬物動態への有意な影響は認められなかった。

中等度の肝機能障害を有する被験者にアナグレリド 1 mg を単回投与した薬物動態試験では AUC で表される薬剤総曝露量が 8 倍増加することが示された。

臨床試験

3 臨床試験で、総計 942 例の骨髄増殖性疾患患者にアナグレリドが投与された。患者の内訳は本態性血小板血症 (ET) 551 例、真性多血症 (PV) 117 例、慢性骨髄性白血病 (CML) 178 例、その他の骨髄増殖性疾患 (OMPD) 96 例であった。OMPD 患者の内訳は骨髄化生を伴う骨髄線維症 (MMM) が 87 例、原因不明の骨髄増殖性疾患が 9 例であった。

臨床試験

ET、PV、CML、MMM 患者の診断にあたっては以下の診断基準が適用された。

ET:

- 2 回の測定で血小板数が $\geq 900,000/\mu\text{L}$ である。
- 骨髄において広範囲な巨核球過形成が認められる。
- フィラデルフィア染色体が認められない。
- 赤血球量は正常である。
- 血清鉄、血清フェリチン、骨髄鉄貯蔵は正常である。

CML:

- 感染症のエビデンスを伴わず、顆粒球数が常時 $\geq 50,000/\mu\text{L}$ である。
- 好塩基球の絶対数が $\geq 100/\mu\text{L}$ である。
- 骨髄における顆粒球系細胞の過形成のエビデンスがある。
- フィラデルフィア染色体が認められる。
- 白血球アルカリホスファターゼ値が臨床検査の正常値下限以下である。

PV[†]:

- A1 赤血球量の増加が認められる。
- A2 動脈血酸素飽和度は正常である。
- A3 脾腫が認められる。
- B1 血小板数は $\geq 400,000/\mu\text{L}$ で、鉄欠乏や出血が認められない。
- B2 白血球増加症が認められる（白血球数が $\geq 12,000/\mu\text{L}$ で感染症が認められない）
- B3 白血球アルカリホスファターゼ値の上昇が認められる。
- B4 血清 B_{12} の上昇が認められる。

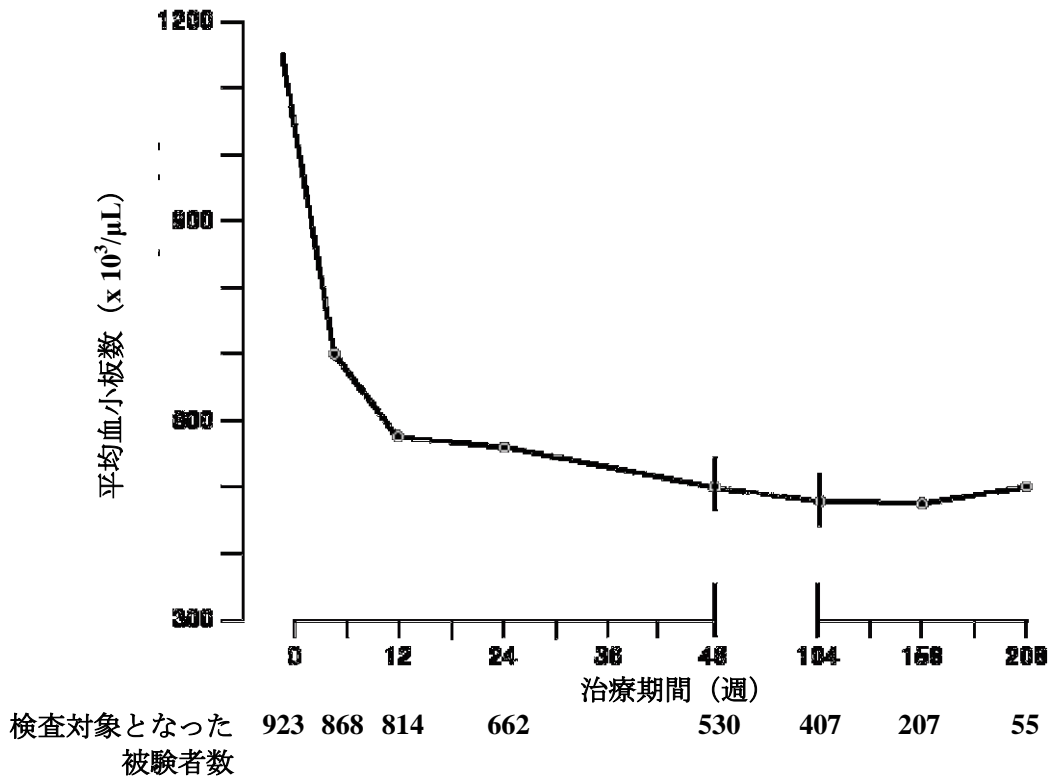
† 条件 A1、A2、A3 をすべて満たしていること、脾腫が認められない場合は A1 と A2 に加え、B1 から B3 の条件のうちどれか二つを満たしていることを診断基準とする。

MMM:

- 骨髄線維化（低細胞性、線維性）が認められる。
- 骨髄において巨核球化生が顕著に認められる。
- 脾腫が認められる。
- 中等度から重度の正色素性正球性貧血が認められる。
- 白血球数は 80,000 から 100,000/ μL の間を変動する。
- 血小板数の増加が認められる。
- 赤血球量が変動する。涙滴赤血球が認められる。
- 白血球アルカリホスファターゼ値は正常から高値を示している。
- フィラデルフィア染色体が認められない。

臨床試験では 2 回の測定において血小板数が 900,000/ μL 以上の患者、あるいは 2 回の測定において血小板数は 650,000/ μL 以上で血小板血症関連症状の記録のある患者が組み入れられた。ET、PV、CML、及び OMPD 患者の平均アナグレリド治療期間はそれぞれ 65、67、40、44 週間で、23%の患者が 2 年間の治療を受けていた。治療開始時における投与量は 6 時間ごとに 0.5 から 2.0 mg であった。血小板数が高値のままの場合は一日あたり 12 mg を超えない範囲で投与量を増加した。薬剤の有効性は、血小板数の生理的レベルあるいはそれに近い数値（150,000-400,000/ μL ）への減少と定義した。「レスポnder」とは、少なくとも 4 週間にわたり血小板数が 600,000/ μL 以下に減少した、あるいはベースライン比で血小板数が少なくとも 50%減少した被験者と定義した。治療が 4 週間未満の被験者は評価対象に含めなかった。結果を以下の図に示す。

骨髓増殖性疾患に伴う二次性血小板血症患者における
アナグレリド治療中の平均血小板数



	ベースライン	治療期間						
		4	12	週 24	48	2	年 3	4
平均*	1131	683	575	526	484	460	437	457
N	923†	868	814	662	530	407	207	55

*x 10³/μL

†臨床試験 3 試験には 942 例の骨髓増殖性疾患を有する被験者が参加し、そのうち 923 例の血小板数が試験期間中に測定された。

AGRYLIN[®]は瀉血療法を受けた患者においても、ヒドロキシウレア、アスピリン、インターフェロン、放射性リン、アルキル化剤等を含む併用療法で治療した患者と同様に有効性が認められた。

適応症及び使用法

AGRYLIN[®]カプセルは、骨髓増殖性疾患に伴う二次性血小板血症患者における血小板数増多及び血栓症リスクの低減、並びに血栓・出血を含む関連症状の改善に適応される（「臨床試験」、「用法・用量」の項参照）。

禁忌

アナグレリドは重度の肝機能障害を有する患者には禁忌である。中等度の肝機能障害を有する患者ではアナグレリドの曝露量は8倍増加した（「**臨床薬理**」の項参照）。重度の肝機能障害を有する患者を対象とした試験は実施されていない（「**警告：肝臓**」の項も参照）。

警告

心血管系

アナグレリド治療に伴うトルサード ド ポアント及び心室性頻脈が報告されている。治療開始前にすべての患者で心電図を含む心血管系の検査を実施する。治療中は心血管系作用を観察し、必要に応じて評価すること。

アナグレリドは健康成人において心電図の QTc 間隔を延長し、脈拍数を増加させる（「**臨床薬理**」の項参照）。アナグレリドは QT 間隔延長の危険因子（例えば先天性 QT 延長症候群、後天性 QTc 延長の既往歴、QTc 間隔を延長させる可能性がある薬剤、低カリウム血症）が知られている患者に用いてはならない。

心不全、徐脈性不整脈、または電解質異常を有する患者では、心電図による定期検査を考慮すること（「**臨床薬理**」及び「**使用上の注意**」の「**臨床検査**」の項参照）。

アナグレリドはホスホジエステラーゼ 3 (PDE3) 阻害剤であり、血管拡張、頻脈、動悸、うっ血性心不全を引き起こす可能性がある。他の PDE3 阻害剤はクラス III～IV のうっ血性心不全を有する患者で、プラセボと比較し、生存期間の短縮を引き起こしている。心疾患を有する患者では、ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合にのみ投与する。

肝臓

中等度の肝機能障害を有する患者ではアナグレリドの曝露量が8倍増加することが報告されている（「**臨床薬理**」の項参照）。重度の肝機能障害を有する患者を対象とした試験は実施されていない。中等度及び軽度の肝機能障害を有する患者への投与に際しては、治療開始前に潜在的なベネフィットとリスクを評価すること。中等度の肝機能障害を有する患者では投与量を減らし、治療中は QTc 延長及びその他の心血管系作用を慎重に観察すること（投与量に関しては「**用法・用量**」の項参照）。

間質性肺疾患

アナグレリド投与に関連した間質性肺疾患（アレルギー性胞隔炎、好酸球性肺炎、間質性肺臓炎を含む）が市販後報告で報告されている。大半に肺浸潤を伴う進行性の呼吸困難が認められた。発現時期はアナグレリド投与開始1週間後から数年後であった。ほとんどの場合、アナグレリド投与を中止すると症状は改善した（「**有害事象**」の項参照）。

使用上の注意

出血：市販後の試験において、アナグレリドとアスピリンの併用例で重大な出血性イベントの増加が認められた。アナグレリドとアスピリンの併用に際しては、特に出血リスクの高い患者への投与の場合、潜在的なリスクとベネフィットを評価すること。

臨床検査：アナグレリド治療中は患者の慎重な観察及び、全血算（ヘモグロビン、白血球数、血小板数）、腎機能検査（血清中クレアチニン、BUN）、電解質（カリウム、マグネシウム、カルシウム）を含む検査を実施し観察を続けること。臨床的に有意な肝毒性の発現例（症候性

の ALT、AST 値の上昇や ULN の 3 倍を超える上昇を含む) が市販後調査で報告されているので、アナグレリドの投与開始前及び投与中は肝酵素 (ALT、AST) の測定を実施すること。

低血圧：アナグレリド 5 mg を単回投与した 9 例の被験者で、立位血圧が平均 22/15 mmHg 低下し、その大半で浮動性めまいを伴った。2 mg 投与では血圧への影響はほとんど認められなかった。

AGRYLIN[®] 治療の中断：一般的に、アナグレリド治療の中断は血小板数の増加を伴う。治療を突然中止した場合、血小板数の増加は 4 日以内に観察される。

薬物相互作用：アナグレリドと他の薬剤との潜在的な薬物動態 (PK) 及び/又は薬力学 (PD) 的相互作用は限定的にしか検討されていない。ヒトにおける *in vivo* 試験において、ジゴキシンとワルファリンはアナグレリドの PK 特性に作用しないこと、アナグレリドはジゴキシンあるいはワルファリンの PK 特性に作用しないことが示されている。

健康被験者を対象とした 2 試験で、アナグレリド 1 mg とアスピリン 900 mg の単回併用投与、あるいは 1 日 1 回 1 mg のアナグレリドと 1 日 1 回 75 mg のアスピリンの反復併用投与は、アスピリン単独投与の場合に比べて *ex vivo* での抗血小板凝集作用が大きいことが認められた。アナグレリド 1 mg とアスピリン 900 mg の単回併用投与は出血時間、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) に影響しなかった。

ET 患者における継続中の観察研究の分析からは、重大な出血性イベント (MHE) の発現率が、アナグレリドを投与された患者ではそれ以外の腫瘍縮小治療を受けた患者よりも高いことが示されている。MHE の大半は抗凝固療法 (主にアスピリン) を併用していた患者に発現していた。そのため、アナグレリドとアスピリン併用の潜在的なリスクは、特に出血リスクの高い患者では、治療開始前に十分検討すべきである。

臨床試験においてアナグレリドと併用された一般的な薬剤で、薬物相互作用試験が実施されていないものにはアセトアミノフェン、フロセミド、鉄、ラニチジン、ヒドロキシウレア、アロプリノールが含まれる。

アナグレリドは少なくとも部分的には CYP1A2 によって代謝される。CYP1A2 がフルボキサミンを含むいくつかの薬剤によって阻害されることは知られており、このような薬剤は理論的にはアナグレリドのクリアランスに悪影響を及ぼす可能性がある。アナグレリドは CYP1A2 に対しある程度限定された阻害作用を示すため、同様のクリアランス機序を持つ薬剤 (テオフィリン等) との併用が相互作用するという理論的な可能性は存在する。

アナグレリドは環状アデノシン一リン酸 PDE III 阻害剤である。ミルリノン、エノキシモン、アムリノン、オルプリノン、シロスタゾール等、類似の変力作用を有する薬剤は、アナグレリドによって作用が増幅される可能性がある。

スクラルファートによるアナグレリド吸収阻害を示唆する症例が 1 例報告されている。

食物はアナグレリドのバイオアベイラビリティに有意に影響しない。

がん原性、遺伝毒性、生殖能障害：ラットを用いた 2 年間のがん原性試験では 1 日 30 mg/kg (ヒトに 1 日 2 回 1 mg を投与した場合の ACU 曝露量の少なくとも 174 倍に相当) を投与した雌は対照群に比べ子宮腺がんの発現率が有意に高かった。副腎髄質褐色細胞腫は、1 日 3 mg/kg 以上を投与した雄及び 1 日 10 mg/kg 以上を投与した雌 (それぞれ、ヒトに 1 日 2 回 1 mg を投与した場合の ACU 曝露量の少なくとも 10 倍と 18 倍に相当) で対照群に比べ高い頻度で認められた。アナグレリド塩酸塩はエイムズ試験、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y、TK^{+/+}) を使った正突然変異 (forward mutation) 試験、ヒトリンパ球染色体異常試験、マウス小核試験では遺伝毒性は認めら

れなかった。アナグレリド塩酸塩を1日 240 mg/kg (1日 1,440 mg/m²、体表面積あたりのヒトの推奨最高用量の 195 倍に相当) 経口投与した雄性ラットでは生殖能及び生殖行動への影響は認められなかったが、雌性ラットでは1日 60 mg/kg (1日 360 mg/m²、体表面積で換算してヒトの推奨最高用量の 49 倍に相当) 以上を経口投与した場合、妊娠初期では着床阻害、妊娠後期では分娩の遅延及び阻害が認められた。

妊娠：妊娠カテゴリー C

(i) 催奇形性

1日最高 900 mg/kg (1日 5,400 mg/m²、体表面積で換算してヒトの推奨最高用量の 730 倍に相当) までを経口投与した妊娠中のラット及び1日最高 20 mg/kg (1日 240 mg/m²、体表面積で換算してヒトの推奨最高用量の 32 倍に相当) までを経口投与した妊娠中のウサギを用いた催奇形性試験では、アナグレリド塩酸塩による生殖能障害あるいは胎児に対する催奇形性のエビデンスは認められなかった。

(ii) 非催奇形性

1日 60 mg/kg (1日 360 mg/m²、体面積で換算してヒトの推奨最高用量の 49 倍に相当) 以上を経口投与した雌性ラットを用いた生殖能及び生殖行動試験では、アナグレリド塩酸塩が着床を阻害し、胚/胎児の生存に有害な影響を与えた。

雌性ラットの出生前及び出生後を対象とした試験では、1日 60 mg/kg (1日 360 mg/m²、体表面積で換算してヒトの推奨最高用量の 49 倍に相当) 以上を経口投与した場合、分娩の遅延あるいは阻害、出産前の母体の死亡及び死産、出生後の子の死亡率の上昇が認められた。

妊娠女性に対するアナグレリド塩酸塩の影響に関する十分にコントロールされ数量も確保された試験は存在しない。動物における生殖試験結果がそのままヒトへの生殖毒性を推定するものにはならないが、アナグレリド塩酸塩の妊娠中の使用は明らかに必要な場合に限るべきである。

非臨床毒性：ラットを用いた2年間の試験では、アナグレリドを投与した雄性及び雌性ラットで、副腎(髄質過形成)、心臓(心筋肥大と心室拡張)、腎臓(水腎症、尿細管拡張、尿路上皮過形成)、骨(大腿骨内骨腫)における非腫瘍性病変の有意な増加が認められた。

血管への影響は、脾臓及び腎臓組織(ともに動脈炎/動脈周囲炎、内膜増殖、中膜肥大)、坐骨神経(血管石化)、雄性ラットでは精巣(尿細管萎縮、血管梗塞)で観察された。

1日 1~4 mg のアナグレリド投与中の女性 5 例の妊娠が報告されている。妊娠が判明するとすぐに投与は中止され、全員が健康な正常児を出産した。妊娠女性に対するアナグレリド塩酸塩の影響に関する十分にコントロールされ数量も確保された試験は存在しない。したがって、潜在的なベネフィットが胎児に対する潜在的なリスクを上回ると判断された場合に限り投与されるべきである。

妊娠中、あるいは妊娠する可能性のある女性へのアナグレリド投与は推奨されない。妊娠中の投薬に際して、あるいは投薬治療中に妊娠がわかった場合は胎児への潜在的な有害性を通知すべきである。妊娠する可能性がある女性に対しては、アナグレリド治療中は妊娠すべきではないこと、確実に避妊することを指導すべきである。妊娠中のアナグレリド投与は胎児に悪影響を与える可能性がある。

授乳婦：本剤がヒト母乳中に移行することは確認されていない。しかしながら、多数の薬剤がヒト母乳中に移行すること、授乳中の乳児にアナグレリドによる重篤な有害事象が起きる可能性があることから、母体への本剤の重要性を考慮した上で、授乳を中止するか、本剤投与を中止するか決定すべきである。

小児：小児における骨髄増殖性疾患はまれであり、限られたデータしか存在しない。ET に伴う二次性の血小板血症の 7～14 歳の小児患者 17 例（7～11 歳が 8 例、11～14 歳が 9 例、平均年齢 11 歳、男 8 例、女 9 例）と成人患者 18 例（平均年齢 63 歳、男 9 例、女 9 例）を比較する安全性及び PK/PD の非盲検試験が実施された（「臨床薬理」の項参照）。試験参加に先立ち、小児患者 17 例中 16 例、成人患者 18 例中 13 例が平均 2 年間のアナグレリド治療を受けていた。既に治療を受けていた小児及び成人の ET 患者の開始投与量は遡及的診療記録評価で決定し、1 日あたりの投与量の中央値は 3 群（7～11 歳と 11～14 歳の小児患者及び成人患者）すべてで 1 mg であった。アナグレリド治療を受けたことのない 6 例の開始投与量は 1 日 1 回 0.5 mg とした。試験終了時における 1 日あたりの維持用量中央値は 7～11 歳で 1.75 mg、11～14 歳で 2 mg、成人で 1.5 mg と、すべての年齢群でほぼ同等であった。

同試験では血小板数を含め、アナグレリドの薬物動態（PK）及び薬力学（PD）プロファイルを評価した（「臨床薬理」の項参照）。

小児患者における有害事象の頻度は成人患者と同様であった。3 ヶ月の同試験期間中、小児患者で最もよく認められた有害事象が発熱、鼻出血、頭痛、疲労感であった。これらの小児患者に試験開始前の有害事象として報告され、遡及的検討でアナグレリド治療との関連が考えられた有害事象は動悸、頭痛、悪心、嘔吐、腹痛、背部痛、食欲不振、疲労、筋痙攣であった。臨床症状のない脈拍数の増加、収縮期あるいは拡張期血圧の正常域外への低下も数例観察された。報告された有害事象は既知のアナグレリド薬理学的特性及び基礎疾患と一致していた。有害事象に関する傾向あるいは有害事象の種類に関して小児患者と成人患者間に顕著な差異は認められなかった。全体的な投与量と安全性に関し小児患者と成人患者間で差異は観察されなかった。

別の非盲検試験では、12 例の小児患者（6.8～17.4 歳、男 6 例、女 6 例）にアナグレリドを成功裏に投与できた。患者の内訳は ET が 8 例、CML が 2 例、PV と OMPD がそれぞれ 1 例であった。0.5 mg の 1 日 4 回投与から開始し、1 日の最大投与量は 10 mg であった。治療期間は 3.1 から 92 ヶ月で中央値は 18.1 ヶ月であった。3 年以上治療を維持した患者が 3 例いた。自発報告及び文献レビューで報告されたその他の有害事象には貧血、皮膚の光線過敏症、白血球数上昇が含まれる。

高齢者:AGRYLIN[®]試験の被験者総数のうち 42.1%は 65 歳以上、14.9%は 75 歳以上であった。一般的な安全性あるいは有効性に関して、これらの高齢者と非高齢者の被験者間で差異は認められなかった。また、報告されている他の臨床経験においても反応性に関して、高齢者と非高齢者間の差異は報告されていない。とはいえ、より高い感受性が認められる高齢者の存在は否定できない。

有害事象

様々な病因の骨髄増殖性疾患患者 942 例（内訳：ET 551 例、PV 117 例、OMPD 274 例）を対象とした臨床試験 3 試験では、すべての病因群が同一の有害事象プロファイルを示した。アナグレリド治療中に報告された有害事象の大半は重篤度において軽度であり、発現頻度は治療の持続に伴い減少したが、重篤な有害事象の報告例も含まれた。次の有害事象が報告されている：うっ血性心不全、心筋梗塞、心筋症、心肥大、完全心ブロック、心房細動、脳血管発作、心膜炎、心嚢液貯留、胸水、肺浸潤、肺線維症、肺高血圧症、膵炎、胃／十二指腸潰瘍、痙攣発作。

アナグレリド投与を平均治療期間で約 65 週間受けた 942 例の患者のうち、161 例（17%）は有害事象あるいは臨床検査異常のために試験を中止した。投与中止の原因となった有害事象で最も多かったのが頭痛、下痢、浮腫、動悸、腹痛であった。全体的な有害事象の発現率は 1,000 治療日につき 17.9 件であった。有害事象の発現率はアナグレリドの高投与量で上昇した。

臨床試験において報告頻度の高かった（骨髄増殖性疾患を有する患者 942 例のうち 5%以上が報告）アナグレリドの有害事象は以下のとおりである。

頭痛	43.5%
動悸	26.1%
下痢	25.7%
無力症	23.1%
その他の浮腫	20.6%
悪心	17.1%
腹痛	16.4%
浮動性めまい	15.4%
その他の疼痛	15.0%
呼吸困難	11.9%
鼓腸	10.2%
嘔吐	9.7%
発熱	8.9%
末梢性浮腫	8.5%
発疹、蕁麻疹を含む	8.3%
胸痛	7.8%
食欲不振	7.7%
頻脈	7.5%
咽頭炎	6.8%
倦怠感	6.4%
咳嗽	6.3%
錯感覚	5.9%
背部痛	5.9%
そう痒症	5.5%
消化不良	5.2%

1%以上 5%未満で発現した有害事象には以下が含まれる。

全身系：インフルエンザ症状、悪寒、光線過敏症。

心血管系：不整脈、出血、高血圧、心血管疾患、狭心症、心不全、体位性低血圧、血栓症、血管拡張、片頭痛、失神。

消化器系：便秘、胃腸窮迫、胃腸出血、胃炎、メレナ、アフタ性口内炎、おくび。

血液及びリンパ系：貧血、血小板減少症、斑状出血、リンパ節症。

アナグレリド治療中に、血小板数が 100,000/ μ L 以下の患者が 84 例（内訳：ET 35 例、PV 9 例、OMPD 40 例）、50,000/ μ L 以下の患者が 44 例（内訳：ET 7 例、PV 6 例、OMPD 31 例）認められた。血小板減少症はアナグレリド投与中止で速やかに回復した。

肝臓系：アナグレリド治療期間中に、3 例の患者（内訳：ET 2 例、OMPD 1 例）で肝酵素の上昇が認められた。

筋・骨格系：関節痛、筋肉痛、下肢痙攣。

神経系：うつ病、傾眠、錯乱、不眠症、神経過敏、健忘。

栄養障害：脱水。

呼吸器系：鼻炎、鼻出血、呼吸疾患、副鼻腔炎、肺炎、気管支炎、喘息。

皮膚及び付属器系：皮膚疾患、脱毛症。

特殊感覚：弱視、視覚異常、耳鳴、視野異常、複視。

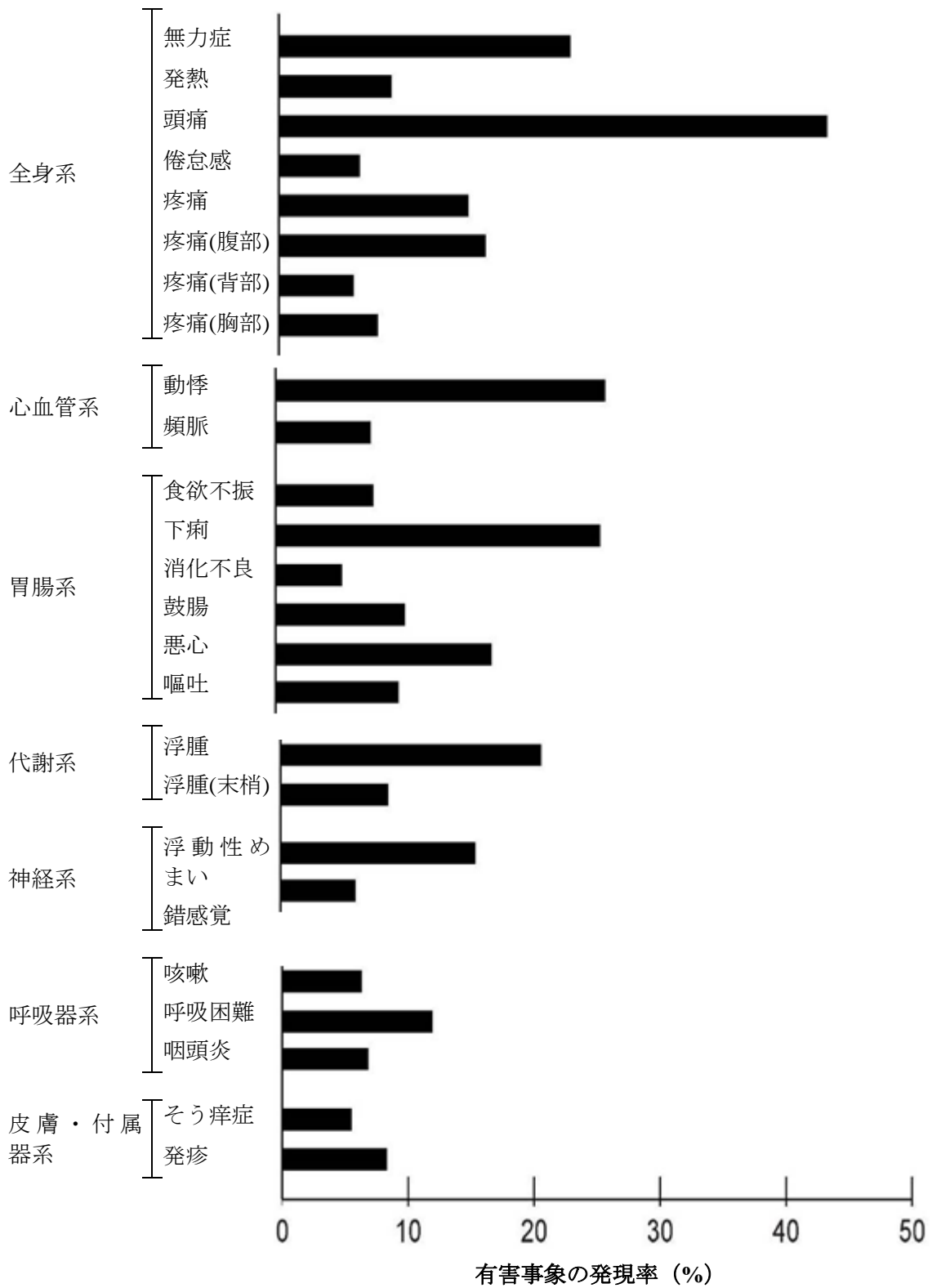
泌尿生殖器系：排尿困難、血尿。

腎臓異常は 15 例の患者（ET 10 例、PV 4 例、OMPD 1 例）で観察された。アナグレリド治療中に ET 6 例、PV 4 例、OMPD 1 例で腎不全が認められた（およそ 1%）。腎不全が観察された 4 例でアナグレリド治療との関連があるかもしれないとされた。残り 11 例は既存の腎機能障害が

判明した。投与量は 1 日 1.5～6.0 mg で薬剤曝露期間は 2～12 ヶ月であった。腎機能不全を原因とする投与量調節は必要としなかった。

アナグレリドの 3 臨床試験における有害事象（骨髄増殖性疾患患者 942 例のうち 5%以上の患者に発現）を次の棒グラフに示す。

骨髓増殖性疾患患者全員 (N=942)



市販後報告

トルサード ド ポアント、心室性頻脈、間質性肺疾患（アレルギー性胞隔炎、好酸球性肺炎、間質性肺臓炎を含む）、尿細管間質性腎炎、また臨床的に有意な肝毒性の発現例が報告されている（「警告：心血管系、間質性肺疾患」及び「使用上の注意：臨床検査」の項参照）。

過量投与

急性毒性及び症状

マウス、ラット、サルにそれぞれアナグレリド塩酸塩 2,500、1,500、200 mg/kg を単回経口投与したところ致死量ではなかった。急性毒性症状としてはマウスとラットで運動量の低下、サルで軟便と食欲減退が観察された。

アナグレリド塩酸塩の意図的な過量投与が市販後報告されている。報告された症状には洞性頻脈と嘔吐が含まれる。従来処置・治療で症状は回復した。アナグレリド治療による血小板減少は用量依存性である。したがって、出血を起こす可能性のある血小板減少症が過量投与で引き起こされる可能性がある。過量投与ではまた、心臓及び中枢神経毒性が予見される。

管理及び治療

過量投与に際しては慎重な臨床的管理が必須である。血小板減少症が危惧されるため血小板数は特に十分な観察が必要である。血小板数が正常域に戻るまで必要に応じて減量あるいは中止すること。

用法・用量

AGRYLIN[®]カプセルを用いた治療は、医師の慎重な管理下で開始すべきである。成人の推奨開始投与量は 0.5 mg を 1 日 4 回あるいは 1 mg を 1 日 2 回（0.5 mg カプセル 2 個を 1 日 2 回）とし、少なくとも 1 週間は開始時の投与量を維持すること。小児の開始投与量は 0.5 mg を 1 日 1 回から 1 日 4 回までとする。小児の開始投与量に関する十分なデータがないため、1 日 1 回 0.5 mg から始めることを推奨する。その後は成人・小児ともに、血小板数を 600,000/ μ L 以下、理想的には正常域内に維持するための最小有効量に投与量を調節する。増量は 1 週間あたり 1 日 0.5 mg を超えてはならない。維持用量に関しては成人、小児間の差はないと考えられる。投与量は 1 日あたり 10 mg、あるいは 1 回の投与量が 2.5 mg を超えてはならない（「使用上の注意」の項参照）。


高齢者に対する、特段の用量調節の必要はない。

中等度の肝機能障害を有する患者に対しては 1 日 0.5 mg の単回投与から始め、少なくとも 1 週間にわたりこの用量を維持し、心血管系への影響を慎重に観察することが推奨される。増量は 1 週間あたり 1 日 0.5 mg を超えてはならない。軽度あるいは中等度の肝機能障害を有する患者に対しては治療開始前に潜在的なリスクとベネフィットを十分に検討すること。重度の肝機能障害を有する患者に対するアナグレリドの使用は検討されていない。アナグレリドは重度の肝機能障害を有する患者には禁忌である（「禁忌」の項参照）。

アナグレリドの効果を観察し、血小板減少症の発現を防ぐために、治療開始から 1 週間は 2 日ごとに血小板数を検査し、その後維持用量に達するまでは少なくとも 1 週間ごとに血小板数の検査を行うこと。

通常、適切な投与量においては、血小板数への反応は7日から14日で現れる。完全奏効（血小板数 $\leq 600,000/\mu\text{L}$ と定義）に到達するまでの所要期間は4週間から12週間であった。大半の患者では、1日 1.5~3.0 mg で十分な反応がみられる。心疾患、腎機能障害、肝機能障害を有する患者、あるいはその疑いのある患者に対しては慎重な観察が必要である。

提供

AGRYLIN[®]は0.5 mgの不透明の白いカプセルで、カプセルには“ 063”が黒インクで印字される。
NDC 54092-063-01 = 100 カプセル入り瓶

25°C (77°F) で保存すること。15~30°C (59°F ~86°F) の範囲内での逸脱は許容。[USP (米国薬局方) Controlled Room Temperature 参照]。遮光容器で保存すること。

販売元：Shire US Inc., 725 Chesterbrook Blvd., Wayne, PA 19087, USA
1-800-828-2088
© 2014 Shire US Inc.

Rev. 02/14
063 0117 020
Printed in USA

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xagrid 0.5 mg hard capsules.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each hard capsule contains 0.5 mg anagrelide (as anagrelide hydrochloride).

Excipient(s) with known effect:

Each hard capsule contains lactose monohydrate (53.7 mg) and anhydrous lactose (65.8 mg).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule.

An opaque white hard capsule imprinted with S 063.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Xagrid is indicated for the reduction of elevated platelet counts in at risk essential thrombocythaemia (ET) patients who are intolerant to their current therapy or whose elevated platelet counts are not reduced to an acceptable level by their current therapy.

An at risk patient

An at risk essential thrombocythaemia patient is defined by one or more of the following features:

- > 60 years of age or
- a platelet count > 1000 x 10⁹/l or
- a history of thrombo-haemorrhagic events.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with Xagrid should be initiated by a clinician with experience in the management of essential thrombocythaemia.

The recommended starting dose of anagrelide is 1 mg/day, which should be administered orally in two divided doses (0.5 mg/dose).

The starting dose should be maintained for at least one week. After one week the dose may be titrated, on an individual basis, to achieve the lowest effective dose required to reduce and/or maintain a platelet count below 600 x 10⁹/l and ideally at levels between 150 x 10⁹/l and 400 x 10⁹/l. The dose increment must not exceed more than 0.5 mg/day in any one-week and the recommended maximum single dose should not exceed 2.5 mg (see section 4.9). During clinical development doses of 10 mg/day have been used.

The effects of treatment with anagrelide must be monitored on a regular basis (see section 4.4). If the starting dose is > 1 mg/day platelet counts should be performed every two days during the first week of treatment and at least weekly thereafter until a stable maintenance dose is reached. Typically, a fall in the platelet count will be observed within 14 to 21 days of starting treatment and in most patients an adequate therapeutic response will be observed and maintained at a dose of 1 to 3 mg/day (for further information on the clinical effects refer to section 5.1).

Older people

The observed pharmacokinetic differences between older and young patients with ET (see section 5.2) do not warrant using a different starting regimen or different dose titration step to achieve an individual patient-optimised anagrelide regimen.

During clinical development approximately 50% of the patients treated with anagrelide were over 60 years of age and no age specific alterations in dose were required in these patients. However, as expected, patients in this age group had twice the incidence of serious adverse events (mainly cardiac).

Renal impairment

There are limited pharmacokinetic data for this patient population. The potential risks and benefits of anagrelide therapy in a patient with impairment of renal function should be assessed before treatment is commenced.

Hepatic impairment

There are limited pharmacokinetic data for this patient population. However, hepatic metabolism represents the major route of drug clearance and liver function may therefore be expected to influence this process. Therefore it is recommended that patients with moderate or severe hepatic impairment are not treated with anagrelide. The potential risks and benefits of anagrelide therapy in a patient with mild impairment of hepatic function should be assessed before treatment is commenced (see sections 4.3 and 4.4).

Paediatric population

The experience in children is limited; anagrelide should be used in this patient group with caution. Currently available data are described in sections 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to anagrelide or to any of the excipients listed in section 6.1.

Patients with moderate or severe hepatic impairment.

Patients with moderate or severe renal impairment (creatinine clearance < 50 ml/min).

4.4 Special warnings and precautions for use

Hepatic impairment

The potential risks and benefits of anagrelide therapy in a patient with mild impairment of hepatic function should be assessed before treatment is commenced. It is not recommended in patients with elevated transaminases (> 5 times the upper limit of normal) (see sections 4.2 and 4.3).

Renal impairment

The potential risks and benefits of anagrelide therapy in a patient with impairment of renal function should be assessed before treatment is commenced (see sections 4.2 and 4.3).

Monitoring

Therapy requires close clinical supervision of the patient which will include a full blood count (haemoglobin and white blood cell and platelet counts), assessment of liver function (ALT and AST), renal function (serum creatinine and urea) and electrolytes (potassium, magnesium and calcium).

Platelets

The platelet count will increase within 4 days of stopping treatment with Xagrid capsules and will return to pre-treatment levels within 10 to 14 days.

Cardiovascular

Serious cardiovascular adverse events including cases of torsade de pointes, ventricular tachycardia, cardiomyopathy, cardiomegaly and congestive heart failure have been reported (see section 4.8).

Caution should be taken when using anagrelide in patients with known risk factors for prolongation of the QT interval, such as congenital long QT syndrome, a known history of acquired QTc prolongation, medicinal products that can prolong QTc interval and hypokalaemia.

Care should also be taken in populations that may have a higher maximum plasma concentration (C_{max}) of anagrelide or its active metabolite, 3-hydroxy-anagrelide, e.g. hepatic impairment or use with CYP1A2 inhibitors (see section 4.5).

Close monitoring for an effect on the QTc interval is advisable.

A pre-treatment cardiovascular examination, including a baseline ECG and an echocardiography is recommended prior to initiating therapy with anagrelide. Patients should be monitored during treatment for evidence of cardiovascular effects that may require further cardiovascular examination and investigation. Hypokalaemia or hypomagnesaemia must be corrected prior to anagrelide administration and should be monitored periodically during therapy.

Anagrelide is an inhibitor of cyclic AMP phosphodiesterase III and because of its positive inotropic and chronotropic effects, anagrelide should be used with caution in patients of any age with known or suspected heart disease. Moreover, serious cardiovascular adverse events have also occurred in patients without suspected heart disease and with normal pre-treatment cardiovascular examination.

Anagrelide should only be used if the potential benefits of therapy outweigh the potential risks.

Paediatric population

Limited data are available on the use of anagrelide in the paediatric population and anagrelide should be used in this patient group with caution (see sections 5.1 and 5.2).

Clinically relevant interactions

Anagrelide is an inhibitor of cyclic AMP phosphodiesterase III (PDE III). Concomitant use of anagrelide with other PDE III inhibitors such as milrinone, amrinone, enoximone, olprinone and cilostazol is not recommended.

Excipients

Xagrid contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Limited pharmacokinetic and/or pharmacodynamic studies investigating possible interactions between anagrelide and other medicinal products have been conducted.

Drug interactions: effects of other substances on anagrelide

- Anagrelide is primarily metabolised by CYP1A2. It is known that CYP1A2 is inhibited by several medicinal products, including fluvoxamine and enoxacin, and such medicinal products could theoretically adversely influence the clearance of anagrelide.
- *In vivo* interaction studies in humans have demonstrated that digoxin and warfarin do not affect the pharmacokinetic properties of anagrelide.

Drug interactions: effects of anagrelide on other substances

- Anagrelide demonstrates some limited inhibitory activity towards CYP1A2 which may present a theoretical potential for interaction with other co-administered medicinal products sharing that clearance mechanism e.g. theophylline.
- Anagrelide is an inhibitor of PDE III. The effects of medicinal products with similar properties such as the inotropes milrinone, enoximone, amrinone, olprinone and cilostazol may be exacerbated by anagrelide.
- *In vivo* interaction studies in humans have demonstrated that anagrelide does not affect the pharmacokinetic properties of digoxin or warfarin.
- At the doses recommended for use in the treatment of essential thrombocythaemia, anagrelide may potentiate the effects of other medicinal products that inhibit or modify platelet function e.g. acetylsalicylic acid.
- A clinical interaction study performed in healthy subjects showed that co-administration of repeat-dose anagrelide 1 mg once daily and acetylsalicylic acid 75 mg once daily may enhance the anti-platelet aggregation effects of each drug compared with administration of acetylsalicylic acid alone. In some ET patients concomitantly treated by acetylsalicylic acid and anagrelide, major haemorrhages occurred. Therefore, the potential risks of the concomitant use of anagrelide with acetylsalicylic acid should be assessed, particularly in patients with a high risk profile for haemorrhage before treatment is initiated.
- Anagrelide may cause intestinal disturbance in some patients and compromise the absorption of hormonal oral contraceptives.

Food interactions

- Food delays the absorption of anagrelide, but does not significantly alter systemic exposure.
- The effects of food on bioavailability are not considered clinically relevant to the use of anagrelide.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of child-bearing potential

Women of child-bearing potential should use adequate birth-control measures during treatment with anagrelide.

Pregnancy

There are no adequate data from the use of anagrelide in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Therefore Xagrid is not recommended during pregnancy.

If Xagrid is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while using the medicinal product, she should be advised of the potential risk to the foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether anagrelide hydrochloride/metabolites are excreted in milk. A risk to the newborn/infant cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with Xagrid.

Fertility

There are no fertility data available on anagrelide.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

In clinical development, dizziness was commonly reported. Patients are advised not to drive or operate machinery while taking Xagrid if dizziness is experienced.

4.8 Undesirable effects

The safety of anagrelide has been examined in 4 open label clinical studies. In 3 of the studies 942 patients who received anagrelide at a mean dose of approximately 2 mg/day were assessed for safety. In these studies 22 patients received anagrelide for up to 4 years.

In the later study 3660 patients who received anagrelide at a mean dose of approximately 2 mg/day were assessed for safety. In this study 34 patients received anagrelide for up to 5 years.

The most commonly reported drug related adverse reactions were headache occurring at approximately 14%, palpitations occurring at approximately 9%, fluid retention and nausea both occurring at approximately 6%, and diarrhoea occurring at 5%. These adverse drug reactions are expected based on the pharmacology of anagrelide (inhibition of PDE III). Gradual dose titration may help diminish these effects (see section 4.2).

Tabulated summary of adverse reactions

Adverse reactions arising from clinical studies, post-authorisation safety studies and spontaneous reports are presented in the table below. Within the system organ classes they are listed under the following headings: Very common ($\geq 1/10$); Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); Very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

MedDRA System Organ Class	Frequency of Adverse Reactions				
	<i>Very common</i>	<i>Common</i>	<i>Uncommon</i>	<i>Rare</i>	<i>Not known</i>
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>		Anaemia	Thrombocytopenia Pancytopenia Ecchymosis Haemorrhage		
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>		Fluid retention	Oedema Weight loss	Weight gain	
<i>Nervous system disorders</i>	Headache	Dizziness	Paraesthesia Insomnia Depression Confusion Hypoaesthesia Nervousness Dry mouth Amnesia	Somnolence Abnormal coordination Dysarthria Migraine	
<i>Eye disorders</i>				Vision abnormal Diplopia	
<i>Ear and labyrinth disorders</i>				Tinnitus	
<i>Cardiac disorders</i>		Palpitations Tachycardia	Congestive heart failure Hypertension Arrhythmia Atrial fibrillation Supraventricular tachycardia Ventricular tachycardia Syncope	Angina pectoris Myocardial infarction Cardiomegaly Cardiomyopathy Pericardial effusion Vasodilatation Postural hypotension	Torsade de pointes
<i>Respiratory,</i>			Dyspnoea	Pulmonary	Allergic

MedDRA System Organ Class	Frequency of Adverse Reactions				
	<i>Very common</i>	<i>Common</i>	<i>Uncommon</i>	<i>Rare</i>	<i>Not known</i>
<i>thoracic and mediastinal disorders</i>			Epistaxis Pleural effusion Pneumonia	hypertension Pulmonary infiltrates	alveolitis, including interstitial lung disease and pneumonitis
<i>Gastrointestinal disorders</i>		Nausea Diarrhoea Abdominal pain Flatulence Vomiting	Dyspepsia Anorexia Pancreatitis Constipation Gastrointestinal haemorrhage Gastrointestinal disorder	Colitis Gastritis Gingival bleeding	
<i>Hepatobiliary disorders</i>			Hepatic enzymes increased		Hepatitis
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>		Rash	Alopecia Skin discoloration Pruritus	Dry skin	
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>			Myalgia Arthralgia Back pain		
<i>Renal and urinary disorders</i>			Impotence	Nocturia Renal failure	Tubulointerstitial nephritis
<i>General disorders and administration site conditions</i>		Fatigue	Chest pain Weakness Chills Malaise Fever	Asthenia Pain Flu-like syndrome	
<i>Investigations</i>				Blood creatinine increased	

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via **the national reporting system listed in Appendix V**.

4.9 Overdose

Post-marketing case reports of intentional overdose with anagrelide have been received. Reported symptoms include sinus tachycardia and vomiting. Symptoms resolved with conservative management.

Xagrid, at higher than recommended doses, has been shown to produce reductions in blood pressure with occasional instances of hypotension. A single 5 mg dose of anagrelide can lead to a fall in blood pressure usually accompanied by dizziness.

A specific antidote for anagrelide has not been identified. In case of overdose, close clinical supervision of the patient is required; this includes monitoring of the platelet count for thrombocytopenia. Dose should be decreased or stopped, as appropriate, until the platelet count returns to within the normal range.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other antineoplastic agents, ATC Code: L01XX35.

The specific mechanism of action by which anagrelide reduces platelet count is not yet fully understood although it has been confirmed that anagrelide is platelet selective from *in vitro* and *in vivo* study information.

In vitro studies of human megakaryocytopoiesis established that anagrelide's inhibitory actions on platelet formation in man are mediated via retardation of maturation of megakaryocytes, and reducing their size and ploidy. Evidence of similar *in vivo* actions was observed in bone marrow biopsy samples from treated patients.

Anagrelide is an inhibitor of cyclic AMP phosphodiesterase III.

Clinical efficacy and safety

The safety and efficacy of anagrelide as a platelet lowering agent have been evaluated in four open-label, non-controlled clinical trials (study numbers 700-012, 700-014, 700-999 and 13970-301) including more than 4000 patients with myeloproliferative disorders (MPDs). In patients with essential thrombocythaemia complete response was defined as a decrease in platelet count to $\leq 600 \times 10^9/l$ or a $\geq 50\%$ reduction from baseline and maintenance of the reduction for at least 4 weeks. In studies 700-012, 700-014, 700-999 and study 13970-301 the time to complete response ranged from 4 to 12 weeks. Clinical benefit in terms of thrombohaemorrhagic events has not been convincingly demonstrated.

Effects on Heart Rate and QTc Interval

The effect of two dose levels of anagrelide (0.5 mg and 2.5 mg single doses) on the heart rate and QTc interval was evaluated in a double-blind, randomised, placebo- and active-controlled, cross-over study in healthy adult men and women.

A dose-related increase in heart rate was observed during the first 12 hours, with the maximum increase occurring around the time of maximal concentrations. The maximum change in mean heart rate occurred at 2 hours after administration and was +7.8 beats per minute (bpm) for 0.5 mg and +29.1 bpm for 2.5 mg.

A transient increase in mean QTc was observed for both doses during periods of increasing heart rate and the maximum change in mean QTcF (Fridericia correction) was +5.0 msec occurring at 2 hours for 0.5 mg and +10.0 msec occurring at 1 hour for 2.5 mg.

Paediatric population

An open label clinical study with a 3 month treatment period did not raise any safety concerns for anagrelide in 17 children/adolescent patients with ET (age range 7 - 14 years) compared to 18 adult patients. Earlier during clinical development a limited number (12) of children (age range 5 - 17 years) with essential thrombocythaemia were treated with anagrelide.

This medicinal product has been authorised under "Exceptional Circumstances".

This means that due to the rarity of this disease it has not been possible to obtain complete information on this medicine.

The European Medicines Agency will review any new information which may become available every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

Following oral administration of anagrelide in man, at least 70% is absorbed from the gastrointestinal tract. In fasted subjects, peak plasma levels occur about 1 hour after a 0.5 mg dose; the plasma half-

life is short, approximately 1.3 hours. Dose proportionality has been found in the dose range 0.5 mg to 2 mg.

Anagrelide is primarily metabolised by CYP1A2; less than 1% is recovered in the urine as anagrelide. Two major urinary metabolites, 2-amino-5, 6-dichloro-3, 4-dihydroquinazoline and 3-hydroxy anagrelide have been identified. The mean recovery of 2-amino-5, 6-dichloro-3, 4-dihydroquinazoline in urine is approximately 18-35% of the administered dose.

Pharmacokinetic data from healthy subjects established that food decreases the C_{max} of anagrelide by 14%, but increases the AUC by 20%. Food had a more significant effect on the active metabolite and decreased the C_{max} by 29%, although it had no effect on the AUC.

As expected from its half-life, there is no evidence for anagrelide accumulation in the plasma. Additionally these results show no evidence of auto-induction of the anagrelide clearance.

Paediatric population

Pharmacokinetic data from fasting children and adolescents (age range 7 - 14 years) with essential thrombocythaemia indicate that dose and body weight normalised exposure, C_{max} and AUC, of anagrelide were lower in children/adolescents compared to adults. There was also a trend to lower exposure to the active metabolite. These observations may be a reflection of more efficient metabolic clearance in younger subjects.

Older people

Pharmacokinetic data from fasting older patients with ET (age range 65 - 75 years) compared to fasting adult patients (age range 22 - 50 years) indicate that the C_{max} and AUC of anagrelide were 36% and 61% higher respectively in older patients, but that the C_{max} and AUC of the active metabolite, 3-hydroxy anagrelide, were 42% and 37% lower respectively in the older patients. These differences were likely to be caused by lower presystemic metabolism of anagrelide to 3-hydroxy anagrelide in the older patients.

5.3 Preclinical safety data

Effects in non-clinical studies were observed only at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure indicating little relevance to clinical use.

Repeated dose toxicity

Following repeated administration of anagrelide, at doses of 1 mg/kg/day or higher, subendocardial haemorrhage and focal myocardial necrosis occurred in dogs.

Reproductive toxicology

Maternally toxic doses of anagrelide (60 mg/kg/day and above) in rats and rabbits were associated with increased embryo resorption and foetal mortality.

Mutagenic and carcinogenic potential

Studies on the genotoxic potential of anagrelide did not identify any mutagenic or clastogenic effects.

In a two-year rat carcinogenicity study, non-neoplastic and neoplastic findings were observed and related or attributed to an exaggerated pharmacological effect. Among them, the incidence of adrenal pheochromocytomas was increased relative to control in males at all dose levels (≥ 3 mg/kg/day) and in females receiving 10 mg/kg/day and above. The lowest dose in males (3 mg/kg/day) corresponds to 37 times the human AUC exposure after a 1 mg twice daily dose. Uterine adenocarcinomas, of epigenetic origin, could be related to an enzyme induction of CYP1 family. They were observed in females receiving 30 mg/kg/day, corresponding to 572 times the human AUC exposure after a 1 mg twice daily dose.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule contents

Povidone (E1201)
Anhydrous lactose
Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose (E460)
Crospovidone
Magnesium stearate

Capsule shell

Gelatin
Titanium dioxide (E171)

Printing ink

Shellac
Strong ammonium solution
Potassium hydroxide (E525)
Black iron oxide (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

4 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

High-density polyethylene (HDPE) bottles with child-resistant closures and desiccant containing 100 capsules.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham
Basingstoke
Hampshire RG24 8EP
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/04/295/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 16 November 2004

Date of latest renewal: 16 November 2009

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

November 2013

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency
<http://www.ema.europa.eu>

補遺 I
製品特性概要

▼本医薬品を使用するにあたり追加の観察が必要である。本文書は新規の安全性情報を迅速に提供するためのものである。医学専門家は疑わしき有害反応をすべて報告すること。有害反応の報告手順は 4.8 を参照すること。

1. 製品名

Xagrid 硬カプセル 0.5 mg

2. 組成（成分及び含量）

1 硬カプセル中アナグレリド（アナグレリド塩酸塩として）0.5 mg 含有。

作用既知添加物

1 硬カプセル中、乳糖水和物（53.7 mg）及び無水乳糖（65.8 mg）含有。

全添加物一覧は 6.1 を参照。

3. 剤形

硬カプセル剤

白色不透明の硬カプセル剤で、「S 063」の印字あり。

4. 臨床的特性

4.1 適応症

Xagrid は、現行の治療法に忍容性がないか、又は増加した血小板数が現行の治療法で許容レベルまで減少しない高リスクの本態性血小板血症（ET）患者における血小板数の減少を目的として適応使用する。

高リスクの患者

高リスクの ET 患者の定義は、次の 1 つ以上 に該当する者とする。

- 年齢が 60 歳を超えている 又は、
- 血小板数の値が $1000 \times 10^9/L$ を超えている 又は、
- 血栓・出血症状の既往がある

4.2 用法・用量

Xagrid は、本態性血小板血症の治療経験を有する臨床医のもとで投与を開始すること。

アナグレリドの推奨開始投与量は、1 mg/日である。これを 2 回に分けて（0.5 mg/回）経口投与する。

開始投与量は、少なくとも 1 週間継続する。その後は個々の患者に合わせて、血小板数を $600 \times 10^9/L$ 未満、理想的には $150 \times 10^9/L \sim 400 \times 10^9/L$ の値に減少かつ／又は維持する最小有効量に調整する。増量は 1 週間ごとに、0.5 mg を超えてはならず、推奨される最大 1 回投与量は 2.5 mg を超えないこと（4.9 を参照）。なお、臨床開発段階で使用された投与量は 10 mg/日であった。

アナグレリドの治療効果は定期的に観察しなければならない(4.4を参照)。開始投与量が1 mg/日を超える場合、血小板数測定を投与開始第1週目は2日に1回、その後は安定した維持用量に至るまで少なくとも週に1回行う。通常は、治療開始後14~21日以内に血小板数の減少がみられ、また大抵の患者において1~3 mg/日で十分な治療効果が得られ、また維持される。(臨床効果に関する詳細は5.1を参照)。

高齢者

ETの高齢患者と若年患者との間で認められた薬物動態上の相違からは(5.2を参照)、個々の患者で、アナグレリドの最適な投与方法を得るために、異なる開始投与量や用量調節を採用する必要はない。

臨床開発段階ではアナグレリドの投与を受けた患者のほぼ50%が60歳超であったが、これらの患者で年齢による用量調節は必要なかった。しかしながら、予想されたように、この年齢層の患者においては重篤な有害事象(主に心疾患)の発現率は2倍であった。

腎機能障害

この患者集団に関する薬物動態データは限られている。腎機能障害を有する患者では、アナグレリドによる治療を開始する前に、治療の潜在的リスクとベネフィットを評価すること。

肝機能障害

この患者集団に関する薬物動態データは限られている。しかしながら、肝代謝が薬物クリアランスの主要経路であることから、肝機能がこのプロセスに影響を及ぼす可能性も考えられる。そのため、中等度~重度の肝機能障害を有する患者へのアナグレリド投与は勧められない。軽度の肝機能障害を有する患者では、アナグレリドによる治療を開始する前に、治療の潜在的リスクとベネフィットを評価すること(4.3及び4.4を参照)。

小児

小児への投与経験は限られている。この患者集団へのアナグレリドの使用は慎重に行うことが必要である。現在利用可能なデータについては5.1及び5.2に記載されているが、推奨用法・用量は確立されていない。

4.3 禁忌

アナグレリドあるいは6.1に記載された添加物に過敏症の既往歴がある患者。
中等度~重度の肝機能障害を有する患者。
中等度~重度の腎機能障害を有する患者(クレアチニンクリアランスが50 mL/min未満)。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

肝機能障害

軽度の肝機能障害を有する患者では、アナグレリドによる治療を開始する前に、治療の潜在的リスクとベネフィットを評価すること。正常値上限の5倍を超えるトランスアミナーゼ上昇のある患者への投与は勧められない(4.2及び4.3を参照)。

腎機能障害

腎機能障害を有する患者では、アナグレリドによる治療を開始する前に、治療の潜在的リスクとベネフィットを評価すること(4.2及び4.3を参照)。

モニタリング

治療の際には、全血球算定(ヘモグロビン量、白血球数、血小板数)、肝機能検査(ALT及びAST)、腎機能検査(血清クレアチニン及び尿素)、及び電解質(カリウム、マグネシウム、カルシウム)を評価し、慎重な患者管理を行う必要がある。

血小板数

血小板数は、Xagrid カプセルによる治療中止後 4 日以内に増加し、10 ～14 日以内に治療開始前の数値に戻る。

心血管系

トルサード ド ポアント、心室性頻拍、心筋症、心拡大、うっ血性心不全を含む重大な心血管系有害事象が報告されている（4.8を参照）。

QT間隔延長につながることで知られている危険因子（例えば先天性QT延長症候群、後天性QTc延長の既往歴、QTc間隔を延長させる可能性がある薬剤、低カリウム血症）を有する患者にアナグレリドを使用する際は、十分注意すること。

アナグレリドあるいはその活性代謝物である3-ヒドロキシアナグレリドの最大血漿中濃度（C_{max}）が高値になる可能性がある患者集団、例えば肝障害患者又はCYP1A2阻害剤を使用している患者に対しても慎重に投与すること（4.5参照）。

QTc間隔に対する影響を注意深く観察することが勧められる。

アナグレリド投与による治療開始前に心血管系検査（ベースライン時の心エコー及び心電図等の検査）の実施が勧められる。アナグレリド投与中の患者に対し、心血管系への影響を観察すること：心血管系作用については追加の検査・検討が必要となる可能性がある。低カリウム血症、低マグネシウム血症はアナグレリド投与前に回復の要があり、アナグレリドによる治療中も定期的に観察すること。

アナグレリドは環状アデノシンーリン酸ホスホジエステラーゼIII阻害剤であり、陽性変力作用及び変時作用を有するため、心疾患を有することが明確である、あるいは疑われる患者に対するアナグレリドの投与は、年齢に関わらず慎重を要する。なお、重大な心血管系有害事象は、心疾患の疑いのない患者、治療前の心血管系検査結果が正常であった患者にも発現している。

アナグレリドは、ベネフィットがリスクを上回る場合にのみ投与すること。

小児集団

小児患者集団におけるアナグレリド使用のデータは限られており、慎重な使用が求められる（5.1及び5.2を参照）。

臨床的に意味のある薬物相互作用

アナグレリドは環状アデノシンーリン酸ホスホジエステラーゼ III（PDE III）阻害剤である。ミルリノン、アムリノン、エノキシモン、オルプリノン、シロスタゾール等、他の PDE III 阻害剤との併用は勧められない。

添加物

Xagridは乳糖を含有している。まれな遺伝性の障害であるガラクトース不耐症、Lappラクターゼ欠乏症、グルコース・ガラクトース吸収不良症の患者には本剤を使用しないこと。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

アナグレリドとその他の薬剤との相互作用の可能性に関する、薬物動態的及び／又は薬力学的研究は限られている。

薬物相互作用：アナグレリドに対するその他の薬剤の影響

- アナグレリドは主に CYP1A2 によって代謝される。フルボキサミンやエノキサシン等、いくつかの薬剤には CYP1A2 の阻害作用があることが知られており、これらの薬剤は、理論上、アナグレリドのクリアランスを低下させる可能性がある。
- ヒトにおける *in vivo* での相互作用の研究において、ジゴキシン及びワルファリンはアナグレリドの薬物動態特性に影響しないことが明らかにされている。

薬物相互作用：その他の薬剤に対するアナグレリドの影響

- アナグレリドは、CYP1A2 に対して限定的な阻害作用を示すことがわかっており、そのため、クリアランス機序が同じ他の薬物（テオフィリン等）と併用した場合に相互作用が生じる可能性がある。
- アナグレリドは PDE III 阻害剤である。変力作用を有する医薬品（ミルリノン、エノキシモン、アムリノン、オルプリノン、シロスタゾール）等、同様の作用を示す医薬品の効果が増幅される可能性がある。
- ヒトにおける *in vivo* での相互作用の研究において、アナグレリドはジゴキシン及びワルファリンの薬物動態特性に影響しないことが明らかにされている。
- 本態性血小板血症の治療において推奨される用量のアナグレリドは、血小板機能を阻害あるいは変化させる他の医薬品（アセチルサリチル酸等）の効果を増強する可能性がある。
- 健康な被験者を対象とした薬物相互作用の臨床試験において、アナグレリド（1 mg、1 日 1 回）とアセチルサリチル酸（75 mg、1 日 1 回）を併用反復投与した場合、アセチルサリチル酸を単独投与した場合と比較して、それぞれの薬物の血小板凝集抑制効果を増強する可能性があることが明らかにされている。また、アセチルサリチル酸とアナグレリドの併用療法を受けた ET 患者の一部に、重大な出血事象が発生している。そのため、この療法を開始する前に、アナグレリドとアセチルサリチル酸の併用に係る潜在的リスクを評価すること。出血リスクの高い患者には特に重要である。
- アナグレリドは、一部の患者の腸管機能に障害をきたし、ホルモン経口避妊薬の吸収を低下させる場合がある。

食物との相互作用

- 食物はアナグレリドの吸収を遅らせるが、全身曝露量を有意に変化させることはない。
- アナグレリドのバイオアベイラビリティに及ぼす食物の影響は、アナグレリドの使用に際して臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

小児集団

相互作用に関する試験研究は、成人でのみ実施されている。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は、アナグレリドの服用中には適切な避妊法を行う必要がある。

妊娠

妊娠した女性へのアナグレリド使用については、十分なデータが存在していない。動物を用いた実験では生殖毒性が示されている（5.3 を参照）。ヒトにおける潜在的なリスクは不明である。したがって、妊娠中の Xagrid 服用は勧められない。

もし、患者が妊娠中に Xagrid を服用する、あるいは服用中に妊娠した場合は、胎児への潜在的なリスクを患者に知らせる必要がある。

授乳

アナグレリド塩酸塩又はその代謝物が母乳中に分泌されるかどうかは不明である。新生児又は乳児へのリスクも排除し得ない。Xagrid 服用中は授乳を中止するべきである。

受胎能

アナグレリドが受胎能に及ぼす影響に関するデータは存在していない。

4.7 自動車運転能力及び機械操作能力に対する影響

自動車運転や機械操作の能力に及ぼす影響についての試験は、これまで実施されていない。

臨床開発段階においては、めまいの症状が度々報告された。Xagrid 服用中にめまいを感じた場合には、自動車運転や機械操作を控えるよう患者を指導すること。

4.8 望ましくない作用

アナグレリドの安全性は、4つの非盲検試験で調査された。そのうちの3試験で、平均約2mg/日を投与された942人の患者における安全性の評価が行われた。これらの試験では、22人の患者が最長4年にわたってアナグレリド投与を受けている。

その後の試験では、平均約2mg/日を投与された3660人の患者における安全性の評価が行われた。この試験では、34人の患者が最長5年にわたってアナグレリド投与を受けている。

最も一般的に報告された薬剤関連の有害反応は、頭痛（約14%）、動悸（約9%）、体液貯留及び吐き気（それぞれ約6%）、下痢（5%）であった。これらの有害反応はアナグレリドの薬理作用（PDE III 阻害作用）として予見されるものである。徐々に用量調節することでこれらの有害反応を軽減することが可能である（4.2を参照）。

有害反応の一覧

臨床試験、市販後安全性試験、自発報告において発現した有害反応を、器官別大分類ごとに下の表に示す。見出しについては以下のとおりである。：

極めて高頻度（ $\geq 1/10$ ）、高頻度（ $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ）、低頻度（ $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ ）、まれ（ $\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$ ）、極めてまれ（ $< 1/10,000$ ）、不明（利用可能なデータからの推定不可）

器官別大分類 MedDRA 用語	有害反応の発現頻度				
	極めて高頻度	高頻度	低頻度	まれ	不明
血液及びリンパ系障害		貧血	血小板減少症 汎血球減少症 斑状出血 出血		
代謝及び栄養障害		体液貯留	浮腫 体重減少	体重増加	
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	錯感覚 不眠症 うつ病 錯乱 感覚鈍麻 神経過敏 口内乾燥 健忘	傾眠 協調運動異常 構語障害 片頭痛	
眼障害				視覚障害 複視	

器官別大分類 MedDRA 用語	有害反応の発現頻度				
	極めて高頻度	高頻度	低頻度	まれ	不明
耳及び迷路障害				耳鳴	
心臓障害		動悸 頻脈	うっ血性心不全 高血圧 不整脈 心房細動 上室性頻拍 心室性頻拍 失神	狭心症 心筋梗塞 心拡大 心筋症 心嚢液貯留 血管拡張 体位性低血圧	トルサー ド・ド・ポ アント
呼吸器、胸郭及 び縦隔障害			呼吸困難 鼻出血 胸水 肺炎	肺高血圧症 肺浸潤	間質性肺疾 患、肺炎を 含むアレルギー性肺胞 隔炎
胃腸障害		悪心 下痢 腹痛 鼓腸 嘔吐	消化不良 食欲不振 膵炎 便秘 胃腸出血 胃腸障害	大腸炎 胃炎 歯肉出血	
肝胆道系障害			肝酵素上昇		肝炎
皮膚及び皮下組 織障害		発疹	脱毛症 皮膚変色 そう痒症	皮膚乾燥	
筋骨格系障害			筋肉痛 関節痛 背部痛		
腎及び尿路障害			インポテンス	夜間頻尿 腎不全	尿細管間質 性腎炎
全身障害及び投 与局所様態		疲労	胸痛 脱力 悪寒 倦怠感 発熱	無力症 疼痛 インフルエン ザ様症候群	
臨床検査				血中クレアチ ニン増加	

疑わしき有害反応の報告

本薬承認後に認められる疑わしき有害反応を報告することは重要である。この種の報告により、医薬品のリスク・ベネフィットバランスに関する継続的な観察が可能になる。医学専門家は、疑わしき有害反応を Appendix V に示した各国の報告システムを通して報告すること。

4.9 過量投与

アナグレリドの市販後調査で、意図的な過量投与の症例が報告されている。報告された症状は洞性頻脈や嘔吐を含むが、いずれも従来処置・治療で回復している。

推奨用量以上の Xagrid を投与すると、血圧の低下を引き起こし、低血圧を発症する場合もある。また、アナグレリド 5 mg の単回投与は、多くの場合めまいを伴った血圧低下を引き起こす。

アナグレリドの解毒剤は同定されていない。過量投与発生時は、血小板減少症を見逃さぬよう血小板数測定を実施する等、患者に対して慎重な臨床的管理を行うことが必要である。血小板数が正常値に戻るまで、投与量の減量や投与中止等、適切な処置を行うこと。

5. 薬理学特性

5.1 薬力学特性

薬効分類：その他の抗悪性腫瘍薬、ATC コード：L01XX35

アナグレリドによる血小板数減少の機序は未だ全容の解明に至っていないが、*in vitro* 及び *in vivo* での研究データから、アナグレリドは血小板選択性であることが確認されている。

In vitro でのヒト巨核球形成に関する研究によって、アナグレリドがヒト生体内で血小板形成を阻害する働きは、巨核球の成熟に障害が発生し、それに伴ってその大きさと倍数性が減少することでもたらされることが明らかになった。また、同様の *in vivo* での作用のエビデンスが、治療を受けた患者の骨髄の生検標本から観察された。

アナグレリドは環状アデノシンリン酸ホスホジエステラーゼ III 阻害剤である。

臨床的有効性及び安全性

血小板減少剤としてのアナグレリドの安全性及び有効性は、対象に骨髄増殖性疾患（MPD）患者 4000 人以上を含む、4 つの非対照非盲検試験（試験番号：700-012、700-014、700-999、13970-301）で評価された。本態性血小板血症を有する患者においては、血小板数の値が $600 \times 10^9 / L$ 以下にまで、又はベースライン値から 50%以上減少し、かつ最低 4 週間にわたり減少が持続することが完全奏効の定義とされた。この 4 つの 700-012、700-014、700-999、13970-301 試験において、完全奏効到達までの期間は 4～12 週間であった。一方、血栓出血性イベントを抑制する臨床的ベネフィットの十分な確認には至らなかった。

脈拍数及び QTc 間隔に対する影響

アナグレリド投与（0.5 mg 及び 2.5 mg 単回投与の 2 用量）の脈拍数及び QTc 間隔に対する影響を、男性及び女性の健康成人を対象とした二重盲検、無作為化、プラセボ対照及び実薬対照のクロスオーバー試験で調べた。

用量依存性の脈拍数増加が最初の 12 時間で観察され、最大血漿中濃度に対応する時間帯で脈拍数増加が最大となった。平均脈拍数の最大変化は投与後 2 時間でみられ、用量 0.5 mg で 7.8 回/分 (bpm) の増加が、用量 2.5 mg で 29.1 bpm の増加であった。

両用量において脈拍数増加がみられた時間帯で一過性の平均 QTc 延長が観察された。平均 QTcF（Fridericia 補正）の最大変化量は、0.5 mg の場合 2 時間後に +5.0 msec、2.5 mg の場合 1 時間後に +10.0 msec であった。

小児集団

アナグレリドを 3 ヶ月間投与する非盲検試験において、7～14 歳の小児/思春期 ET 患者 17 人と成年患者 18 人を比較したところ、安全性上の問題は認められなかった。また、臨床開発段階の初期には、少数（12 人）の本態性血小板血症を有する小児患者（5～17 歳）がアナグレリドによる治療を受けている。

本医薬品は、「例外的な状況 (Exceptional Circumstances)」のもとで許可されている。これは、本疾患の希少性により、承認に要する十分なデータ収集が困難であったということの意味する。

欧州医薬品審査庁は、毎年新たに入手されるデータを検討する。これに基づき、本製品特性概要は、適宜改訂が行われる。

5.2 薬物動態特性

ヒトに経口投与されたアナグレリドは、少なくともその 70%が消化管で吸収される。絶食時の被験者に 0.5 mg を投与したところ、約 1 時間で血漿中濃度がピーク値に達し、半減期はほぼ 1.3 時間と短かった。用量比例性は 0.5~2 mg の用量範囲で認められている。

アナグレリドは主に CYP1A2 によって代謝され、アナグレリドとしての尿中回収率は 1%に満たない。尿中代謝物としては、主に 2-アミノ-5,6-ジクロロ-3,4-ジヒドロキナゾリン及び 3-ヒドロキシアナグレリドの 2 つが同定されている。2-アミノ-5,6-ジクロロ-3,4-ジヒドロキナゾリンの尿中回収率の平均値は、投与量の約 18~35%である。

健康な被験者における薬物動態データから、食物がアナグレリドの C_{max} を 14%低下させる一方、AUC を 20%上昇させることが確認された。また、食物は本剤の活性代謝物に一層有意な作用を示し、 C_{max} を 29%低下させた。ただし AUC には変化が認められていない。

半減期から推察されるように、アナグレリドの血漿中への蓄積性を示すエビデンスはない。さらに、上記の結果からは、アナグレリドのクリアランスを自己誘導するというエビデンスも示されていない。

小児集団

7~14 歳の小児/思春期 ET 患者の絶食時における薬物動態データからは、投与量及び体重で補正したアナグレリドの曝露量、 C_{max} 及び AUC は、成年患者と比較し、小児/思春期患者で低かったことが示された。さらに、活性代謝物の曝露量も低下する傾向が示された。これらの所見は、年齢の低い被験者において代謝クリアランスの効率が高まることの表れであると考えられる。

高齢者

65~75 歳の高齢 ET 患者の絶食時における薬物動態データと、同じく絶食時の 22~50 歳の成年患者のデータとを比較すると、高齢患者におけるアナグレリドの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 36% 及び 61%高かった。ただし活性代謝物である 3-ヒドロキシアナグレリドの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 42% 及び 37%低かった。こうした差異は、アナグレリドから 3-ヒドロキシアナグレリドへの代謝が、高齢者において低下することで生じたものと考えられる。

5.3 前臨床安全性データ

非臨床試験においてみられた作用はヒトでの最大曝露量を十分に超えていると考えられる曝露量で観察されており、臨床応用との関連性が低いことを示している。

反復投与毒性

アナグレリド 1 mg/kg/日以上用量を反復投与されたイヌにおいて、心内膜下出血及び限局性心筋壊死が認められた。

生殖発生毒性

ラット及びウサギにおいて母体毒性を示す用量 (60 mg/kg/日以上) は、胚吸収及び胎児死亡の増加と関連していた。

変異原性及びがん原性

アナグレリドの遺伝毒性試験において、変異原性あるいは染色体異常誘発効果はいずれも確認されなかった。

ラットを用いた2年間がん原性試験では非腫瘍性及び腫瘍性所見がみられ、過剰な薬理作用との関連性あるいは因果関係が示された。このうち、対照群と比較して副腎褐色細胞腫の発現率の上昇が、雄性ラットでは全投与量レベル（3 mg/kg/日以上）、また雌性ラットでは10 mg/kg/日以上の投与群でみられた。雄性ラットにおける最低投与量（3 mg/kg/日）は、1 mgを1日2回投与されたヒトの曝露量（AUC換算）の37倍に相当する。エピジェネティックな子宮腺がんはCYP1系酵素誘導と関連している可能性が考えられた。これは30 mg/kg/日を投与した雌性ラットで発現したが、1 mgを1日2回投与されたヒトの曝露量（AUC）の572倍に相当する。

6. 製剤的特徴

6.1 添加物一覧

カプセル内容物

ポビドン（E1201）

無水乳糖

乳糖水和物

結晶セルロース（E460）

クロスポビドン

ステアリン酸マグネシウム

カプセル本体

ゼラチン

二酸化チタン（E171）

印字用インク

セラック

強アンモニア水

水酸化カリウム（E525）

黒酸化鉄（E172）

6.2 配合禁忌

該当せず

6.3 有効期間

4年

6.4 保存上の特別な注意事項

本剤は特殊な条件下での保存を必要としない。

6.5 包装容器の性状及び内容物

高密度ポリエチレン（HDPE）製のボトル容器、小児向け安全性設計の蓋、乾燥剤及び100カプセル

6.6 廃棄及びその他特別な取り扱い上の注意

特になし

7. 販売承認取得者

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham
Basingstoke
Hampshire RG24 8EP
United Kingdom

8. 承認番号

EU/1/04/295/001

9. 初回承認取得／承認更新年月日

初回承認取得年月日：2004年11月16日
直近の承認更新年月日：2009年11月16日

10. 本文書の改訂年月日

2013/11

本製品の詳しい情報は欧州医薬品審査庁のウェブサイトで公開している：
<http://www.ema.europa.eu>



アグリリンカプセル 0.5mg

第1部（モジュール1）：申請書等行政情報及び添付
文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

シャイアー・ジャパン株式会社

1.7 同種同効品一覽表

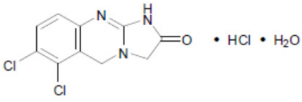
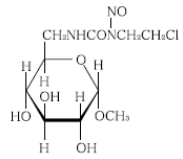
目次

1.7 同種同効品一覽表 1

1.7 同種同効品一覧表

本剤及び本剤の同種同効品として、ヒドロキシカルバミドカプセル、注射用ラニムスチンの情報を表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	アナグレリド塩酸塩水和物	ヒドロキシカルバミド	注射用ラニムスチン
販売名	アグリリン®カプセル 0.5 mg	ハイドレア®カプセル 500mg	注射用サイメリン®50mg 注射用サイメリン®100mg
会社名	シャイアー・ジャパン株式会社	ブリストル・マイヤーズ株式会社	田辺三菱製薬株式会社
承認年月日	—	1992年7月3日（慢性骨髄性白血病） 2013年3月25日（本態性血小板血症、真性多血症）	1987年1月12日
再審査年月日 再評価年月日	— —	2007年3月23日（慢性骨髄性白血病） —	1994年3月4日 —
規制区分	—	劇薬，処方せん医薬品 注意－医師等の処方せんにより使用すること	劇薬 処方せん医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること
化学構造式		$H_2NCONHOH$	
剤型・含量	カプセル剤・0.5 mg	カプセル剤・500 mg	注射剤・50 mg, 100 mg
効能・効果	本態性血小板血症	慢性骨髄性白血病、本態性血小板血症、真性多血症	膠芽腫，骨髄腫，悪性リンパ腫，慢性骨髄性白血病，真性多血症，本態性血小板増多症
効能・効果に関連する使用上の注意	臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で適応患者の選択を行うこと。	—	—
用法・用量	通常、成人にはアナグレリドとして1回0.5 mgを1日2回経口投与より開始する。なお、患者の状態により適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として0.5 mgずつ	ヒドロキシカルバミドとして、通常成人1日500 mg～2,000 mgを1～3回に分けて経口投与する。寛解後の維持には1日500 mg～1,000 mgを1～2回に分けて経口投与する。	通常、下記用量を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100～250 mLに溶解し、30～90分で点滴静注するか、又は10～20 mLに溶解し、ゆっくり（30～60秒）静脈内に投与する。ラ

一般的名称	アナグレリド塩酸塩水和物	ヒドロキシカルバミド	注射用ラニムスチン
	行い、1日4回を超えない範囲で分割して経口投与すること。ただし、1回用量として2.5 mgかつ1日用量として10 mgを超えないこと。	なお、血液所見、症状、年齢、体重により初回量、維持量を適宜増減する。	ニムスチンとして1回投与量は50~90 mg/m ² とし、次の投与は血液所見の推移にしたがって6~8週後に行う。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
用法・用量に関連する使用上の注意	(1) 本剤は目標血小板数未満に維持される必要最小限の用量で使用する。 （「臨床成績」の項参照） (2) 本剤による治療中は血小板数を定期的に観察すること。 (3) 1日用量として7 mgを超えて検討された本邦での試験成績はない。 (4) 本剤の血中濃度が上昇するため、中等度の肝機能障害のある患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（「慎重投与」、【薬物動態】の項参照）	—	—
警告	【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。	【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、本剤の投与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、本剤による治療開始に先立ち、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。	—
禁忌	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。 2. 重度の肝機能障害のある患者〔血中濃度が過度に上昇するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）〕	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	—

一般的名称	アナグレリド塩酸塩水和物	ヒドロキシカルバミド	注射用ラニムスチン
原則禁忌	—	—	—
慎重投与	<p>(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。 (【薬物動態】の項参照)〕</p> <p>(2) 重度の腎機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。 (【薬物動態】の項参照)〕</p> <p>(3) 心疾患又はその既往歴のある患者〔心疾患が増悪もしくは再発するおそれがある。 (「重要な基本的注意」の項参照)〕</p> <p>(4) QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT 間隔延長が起こるおそれがある。 (「重要な基本的注意」の項参照)〕</p>	<p>(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 肝障害のある患者〔代謝機能が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。〕</p> <p>(2) 腎障害のある患者〔腎からの排泄が遅れ、副作用が強くあらわれることがある。〕</p> <p>(3) 骨髄機能抑制のある患者〔骨髄機能抑制を増悪させることがある。〕</p> <p>(4) 感染症を合併している患者〔骨髄機能抑制により感染症を増悪させることがある。〕</p> <p>(5) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれることがある。〕</p>	<p>(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 骨髄機能抑制のある患者〔骨髄機能抑制が増悪するおそれがある。〕</p> <p>(2) 肝障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕</p> <p>(3) 腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕</p> <p>(4) 感染症を合併している患者〔骨髄機能抑制により、感染症が増悪するおそれがある。〕</p>
重要な基本的注意	<p>(1) 心障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は、定期的に心機能検査 (心エコー、心電図等) を行い、患者の状態を十分に観察すること (本剤及び本剤の活性代謝物は環状アデノシンリン酸 (cAMP) ホスホジエステラーゼ (PDE) III の阻害作用を有している)。異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止などの適切な処置を行うこと。 (「重大な副作用」の項参照)</p> <p>(2) QT 間隔延長、心室性不整脈 (Torsade de pointes を含む) があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は、定期的に心電図検査及び電解質測定を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、電解質 (カルシウム、マグネシウム、カリウム) を補正するとともに、QT 間隔延長等の不整</p>	<p>(1) 骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査 (血液検査、肝機能検査、腎機能検査等) を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれることがあるので、投与は慎重に行うこと。</p> <p>(2) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。</p> <p>(3) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。</p> <p>(4) 本態性血小板血症、真性多血症に本剤を使用する際には、関連文献 (「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書」^{1) ~2)}等) を熟読するこ</p>	<p>(1) 遅延性の骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与後少なくとも 6 週間は、1 週間ごとに臨床検査 (血液検査、肝機能・腎機能検査等) を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬、輸血等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。</p> <p>(2) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。</p> <p>(3) 二次性悪性腫瘍として骨髄異形成症候群 (MDS)、急性白血病、骨髄線維症、慢性骨髄性白血病を起こすことがあるので、これらの発現には十分注意すること。</p> <p>(4) 小児等に投与する場合には、副作用の発現に特に</p>

一般的名称	アナグレリド塩酸塩水和物	ヒドロキシカルバミド	注射用ラニムスチン												
	<p>脈が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止などの適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(3) アスピリンとの併用により、重篤な出血等の発現率の増加が報告されているので、血小板凝集抑制作用を有する薬剤と併用する場合は、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。（「相互作用」の項参照）</p>	と。	<p>注意し、慎重に投与すること。</p> <p>(5) 小児等及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。</p>												
相互作用	<p>本剤は主として代謝酵素 CYP1A1 及び CYP1A2 により代謝される。また、<i>in vitro</i> の検討から、本剤は CYP1A2 の阻害作用を有することが示されている。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>併用注意 （次の薬剤との併用に注意すること）</p>	<p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="715 846 1027 1341"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗悪性腫瘍剤 放射線照射</td> <td>骨髄抑制等が増強することがあるので、併用を行う場合、減量するなど用量に注意すること。</td> <td>副作用が相互に増強される。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄抑制等が増強することがあるので、併用を行う場合、減量するなど用量に注意すること。	副作用が相互に増強される。	<p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="1067 846 1388 1319"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射</td> <td>骨髄機能等の副作用が増強することがある。患者の状態を観察しながら減量するか又は投与間隔を延長する。</td> <td>併用により殺細胞作用が増強すると考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能等の副作用が増強することがある。患者の状態を観察しながら減量するか又は投与間隔を延長する。	併用により殺細胞作用が増強すると考えられる。
	薬剤名等		臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
	抗悪性腫瘍剤 放射線照射		骨髄抑制等が増強することがあるので、併用を行う場合、減量するなど用量に注意すること。	副作用が相互に増強される。											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能等の副作用が増強することがある。患者の状態を観察しながら減量するか又は投与間隔を延長する。	併用により殺細胞作用が増強すると考えられる。													
<table border="1" data-bbox="360 1171 683 1951"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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）</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	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。	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。									
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。	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。													
<table border="1" data-bbox="360 1951 683 2029"> <tbody> <tr> <td>cAMP PDE III 阻害作</td> <td>これらの薬剤との併</td> <td>本剤及び本剤の活性</td> </tr> </tbody> </table>	cAMP PDE III 阻害作	これらの薬剤との併	本剤及び本剤の活性												
cAMP PDE III 阻害作	これらの薬剤との併	本剤及び本剤の活性													

一般的名称	アナグレリド塩酸塩水和物			ヒドロキシカルバミド	注射用ラニムスチン						
	用を有する薬剤（ミルリノン、オルブリン、シロスタゾール、イブジラスト等）	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。	代謝物はcAMP PDE III 阻害作用を有する。								
副作用	<p>本態性血小板血症患者を対象とした国内臨床試験において、53例中49例（92.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、貧血（49.1%）、頭痛（43.4%）、動悸（34.0%）、下痢（22.6%）及び末梢性浮腫（22.6%）であった。（承認時）</p> <p>副作用の頻度については、本態性血小板血症患者を対象とした国内臨床試験の結果に基づき算出した。なお、この臨床試験以外から報告された副作用については、頻度不明とした。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 心障害：動悸（34.0%）、心嚢液貯留（3.8%）、頻脈（3.8%）、心拡大（1.9%）、プリンツメタル狭心症（1.9%）、上室性期外収縮（1.9%）、心室性期外収縮（1.9%）、うつ血性心不全（頻度不明）、心房細動（頻度不明）、上室性頻脈（頻度不明）、心筋梗塞（頻度不明）、心筋症（頻度不明）、狭心症（頻度不明）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止などの適切な処置を行うこと。</p> <p>2) QT 間隔延長（3.8%）、</p>			<p>副作用の概要</p> <p>承認時：425 例</p> <p>本剤の自他覚的副作用症状の発現率は5.6%（24/425）であり、主なものは発疹・皮疹が2.4%（10/425）、嘔気・嘔吐等の消化器症状が2.1%（9/425）であった。</p> <p>本剤の臨床検査値異常の発現率は3.8%（16/425）であり、ALT（GPT）上昇1.9%（8/425）、AST（GOT）上昇0.9%（4/425）、Al-P 上昇0.5%（2/425）、ビリルビン上昇0.2%（1/425）、クレアチニン上昇0.2%（1/425）であった。</p> <p>使用成績調査：1,806 例</p> <p>副作用及び臨床検査値異常の発現率は27.9%（503/1,806）であり、主なものは血小板減少6.1%、白血球減少4.4%、貧血4.4%、ALT（GPT）上昇4.2%、AST（GOT）上昇3.7%、ヘモグロビン減少2.4%、赤血球減少1.7%、Al-P 上昇1.5%等が認められた。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 骨髄機能抑制：汎血球減少（0.3%）、白血球減少（4.4%）、好中球減少（0.5%）、血小板減少（6.1%）、貧血（4.4%）（ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット値減少）等があらわれることがあるので、頻回に血液検</p>	<p>総症例数1,015例中370例（36.5%）1,119件の副作用が報告されている。主な副作用は白血球減少203件（22.2%）、血小板減少185件（20.6%）、食欲不振110件（10.8%）、悪心・嘔吐103件（10.1%）、赤血球減少85件（8.65%）、色素量減少80件（8.14%）、貧血72件（7.32%）、ALT（GPT）上昇63件（6.27%）、AST（GOT）上昇57件（5.67%）、全身倦怠感57件（5.62%）等であった。（再審査終了時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 骨髄抑制：白血球減少（22.2%）、血小板減少（20.6%）、貧血、汎血球減少、出血傾向があらわれることがあるので、投与後少なくとも6週間は1週ごとに末梢血液検査を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 間質性肺炎：間質性肺炎（0.10%）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。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="1062 1877 1388 2038"> <thead> <tr> <th data-bbox="1062 1877 1161 1951">頻度種類</th> <th data-bbox="1161 1877 1257 1951">5%以上</th> <th data-bbox="1257 1877 1388 1951">0.1~5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1062 1951 1161 2038">肝臓</td> <td data-bbox="1161 1951 1257 2038">AST (GOT) 上</td> <td data-bbox="1257 1951 1388 2038">Al-P 上昇, 総ビリル</td> </tr> </tbody> </table>	頻度種類	5%以上	0.1~5%未満	肝臓	AST (GOT) 上	Al-P 上昇, 総ビリル
頻度種類	5%以上	0.1~5%未満									
肝臓	AST (GOT) 上	Al-P 上昇, 総ビリル									

一般的名称	アナグレリド塩酸塩水和物	ヒドロキシカルバミド	注射用ラニムスチン																																							
	<p>心室性不整脈（Torsade de pointesを含む）（頻度不明）：QT間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointesを含む）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止などの適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 間質性肺疾患 （1.9%）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 出血：鼻出血（9.4%）、歯肉出血（7.5%）、皮下出血（3.8%）、メレナ（1.9%）、網膜出血（1.9%）、紫斑（1.9%）、咯血（1.9%）、胃腸出血（頻度不明）、脳出血（頻度不明）等の出血があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 血栓塞栓症：脳梗塞（3.8%）等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 貧血（49.1%）、血小板減少（5.7%）、白血球減少（3.8%）、ヘモグロビン減少（1.9%）、リンパ球減少（1.9%）、好中球減少（1.9%）：貧血、血小板減少、白血球減少、ヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血球数算定等）を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場</p>	<p>査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 間質性肺炎（0.2%）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線写真で浸潤影等の異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 皮膚潰瘍（0.7%）：本剤を長期に投与した症例で皮膚潰瘍（下肢に好発する）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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="715 1016 1027 2033"> <thead> <tr> <th>頻度種類</th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液^{注1)}</td> <td>出血</td> <td>巨赤芽球症</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>下痢、腹痛、口内炎、食欲不振、胃炎、嘔吐</td> <td>便秘、胃痛、消化管潰瘍</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>ビリルビン上昇、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ALP上昇</td> <td>黄疸</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>BUN上昇、クレアチニン上昇、尿酸上昇</td> <td>排尿困難</td> </tr> <tr> <td>過敏症^{注2)}</td> <td>発疹</td> <td>蕁麻疹</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>色素沈</td> <td>皮膚及</td> </tr> </tbody> </table>	頻度種類	0.1～5%未満	0.1%未満	血液 ^{注1)}	出血	巨赤芽球症	消化器	下痢、腹痛、口内炎、食欲不振、胃炎、嘔吐	便秘、胃痛、消化管潰瘍	肝臓	ビリルビン上昇、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ALP上昇	黄疸	腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇、尿酸上昇	排尿困難	過敏症 ^{注2)}	発疹	蕁麻疹	皮膚	色素沈	皮膚及	<table border="1" data-bbox="1066 232 1372 1133"> <tbody> <tr> <td></td> <td>昇、ALT（GPT）上昇</td> <td>ビン上昇、総蛋白低下、A/G比低下</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td>BUN上昇、クレアチニン上昇、尿酸血症、血尿</td> </tr> <tr> <td>消化</td> <td>食欲不振、悪心・嘔吐</td> <td>下血、下痢</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>発疹</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>色素沈着、毛のう炎</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>全身倦怠感</td> <td>頭重、発熱、耳鳴、めまい、手のしびれ、不快感</td> </tr> </tbody> </table>		昇、ALT（GPT）上昇	ビン上昇、総蛋白低下、A/G比低下	腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇、尿酸血症、血尿	消化	食欲不振、悪心・嘔吐	下血、下痢	過敏症		発疹	皮膚		色素沈着、毛のう炎	その他	全身倦怠感	頭重、発熱、耳鳴、めまい、手のしびれ、不快感
頻度種類	0.1～5%未満	0.1%未満																																								
血液 ^{注1)}	出血	巨赤芽球症																																								
消化器	下痢、腹痛、口内炎、食欲不振、胃炎、嘔吐	便秘、胃痛、消化管潰瘍																																								
肝臓	ビリルビン上昇、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ALP上昇	黄疸																																								
腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇、尿酸上昇	排尿困難																																								
過敏症 ^{注2)}	発疹	蕁麻疹																																								
皮膚	色素沈	皮膚及																																								
	昇、ALT（GPT）上昇	ビン上昇、総蛋白低下、A/G比低下																																								
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇、尿酸血症、血尿																																								
消化	食欲不振、悪心・嘔吐	下血、下痢																																								
過敏症		発疹																																								
皮膚		色素沈着、毛のう炎																																								
その他	全身倦怠感	頭重、発熱、耳鳴、めまい、手のしびれ、不快感																																								

一般的名称	アナグレリド塩酸塩水和物	ヒドロキシカルバミド			注射用ラニムスチン																																							
	<p>合には、減量、休薬又は投与中止などの適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="371 454 686 2029"> <thead> <tr> <th data-bbox="371 454 459 533">頻度 種類</th> <th data-bbox="459 454 539 533">10% 以上</th> <th data-bbox="539 454 611 533">10% 未満</th> <th data-bbox="611 454 686 533">頻度 不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="371 533 459 701">血液 および リンパ 系障 害</td> <td data-bbox="459 533 539 701"></td> <td data-bbox="539 533 611 701"></td> <td data-bbox="611 533 686 701">汎血 球減 少症</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 701 459 835">代謝 および 栄養 障 害</td> <td data-bbox="459 701 539 835"></td> <td data-bbox="539 701 611 835">体重 減少</td> <td data-bbox="611 701 686 835">体重 増加</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 835 459 1585">神経 系障 害</td> <td data-bbox="459 835 539 1585">頭痛</td> <td data-bbox="539 835 611 1585">感覚 鈍 麻、 錯感 覚、 知覚 過 敏、 健忘</td> <td data-bbox="611 835 686 1585">浮動 性め まい、 不眠 症、 うつ 病、 錯 乱、 神経 過 敏、 口内 乾 燥、 傾 眠、 協調 運動 異常、 構語 障 害、 片頭 痛</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1585 459 1697">眼障 害</td> <td data-bbox="459 1585 539 1697"></td> <td data-bbox="539 1585 611 1697"></td> <td data-bbox="611 1585 686 1697">視覚 異 常、 複視</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1697 459 1809">耳お よび 迷路 障 害</td> <td data-bbox="459 1697 539 1809"></td> <td data-bbox="539 1697 611 1809"></td> <td data-bbox="611 1697 686 1809">耳鳴</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1809 459 1977">心臓 障 害</td> <td data-bbox="459 1809 539 1977"></td> <td data-bbox="539 1809 611 1977">高血 圧、 起立 性低 血 圧</td> <td data-bbox="611 1809 686 1977">不整 脈、 失 神、 血管 拡張</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1977 459 2029">呼吸 器、</td> <td data-bbox="459 1977 539 2029">呼吸 困難</td> <td data-bbox="539 1977 611 2029">肺炎、</td> <td data-bbox="611 1977 686 2029">肺高 血 圧</td> </tr> </tbody> </table>	頻度 種類	10% 以上	10% 未満	頻度 不明	血液 および リンパ 系障 害			汎血 球減 少症	代謝 および 栄養 障 害		体重 減少	体重 増加	神経 系障 害	頭痛	感覚 鈍 麻、 錯感 覚、 知覚 過 敏、 健忘	浮動 性め まい、 不眠 症、 うつ 病、 錯 乱、 神経 過 敏、 口内 乾 燥、 傾 眠、 協調 運動 異常、 構語 障 害、 片頭 痛	眼障 害			視覚 異 常、 複視	耳お よび 迷路 障 害			耳鳴	心臓 障 害		高血 圧、 起立 性低 血 圧	不整 脈、 失 神、 血管 拡張	呼吸 器、	呼吸 困難	肺炎、	肺高 血 圧	<table border="1" data-bbox="715 237 1034 931"> <tbody> <tr> <td data-bbox="715 237 802 495"></td> <td data-bbox="802 237 914 495">着、脱 毛、紅 斑、爪 変色、 瘙癢</td> <td data-bbox="914 237 1034 495">び爪萎 縮、鱗 屑形 成、紫 色丘 疹、皮 膚乾 燥、発 汗減少</td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 495 802 752">精神 神経 系</td> <td data-bbox="802 495 914 752">頭痛、 しびれ</td> <td data-bbox="914 495 1034 752">眩暈、 舌のし びれ 感、眼 気、幻 覚、見 当識障 害、痙 攣</td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 752 802 931">その 他</td> <td data-bbox="802 752 914 931">発熱、 倦怠 感、浮 腫、関 節痛、 筋肉痛</td> <td data-bbox="914 752 1034 931">不快 感、悪 寒</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="724 938 1011 1032">注1) 末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p data-bbox="724 1039 1011 1088">注2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。</p>		着、脱 毛、紅 斑、爪 変色、 瘙癢	び爪萎 縮、鱗 屑形 成、紫 色丘 疹、皮 膚乾 燥、発 汗減少	精神 神経 系	頭痛、 しびれ	眩暈、 舌のし びれ 感、眼 気、幻 覚、見 当識障 害、痙 攣	その 他	発熱、 倦怠 感、浮 腫、関 節痛、 筋肉痛	不快 感、悪 寒	
頻度 種類	10% 以上	10% 未満	頻度 不明																																									
血液 および リンパ 系障 害			汎血 球減 少症																																									
代謝 および 栄養 障 害		体重 減少	体重 増加																																									
神経 系障 害	頭痛	感覚 鈍 麻、 錯感 覚、 知覚 過 敏、 健忘	浮動 性め まい、 不眠 症、 うつ 病、 錯 乱、 神経 過 敏、 口内 乾 燥、 傾 眠、 協調 運動 異常、 構語 障 害、 片頭 痛																																									
眼障 害			視覚 異 常、 複視																																									
耳お よび 迷路 障 害			耳鳴																																									
心臓 障 害		高血 圧、 起立 性低 血 圧	不整 脈、 失 神、 血管 拡張																																									
呼吸 器、	呼吸 困難	肺炎、	肺高 血 圧																																									
	着、脱 毛、紅 斑、爪 変色、 瘙癢	び爪萎 縮、鱗 屑形 成、紫 色丘 疹、皮 膚乾 燥、発 汗減少																																										
精神 神経 系	頭痛、 しびれ	眩暈、 舌のし びれ 感、眼 気、幻 覚、見 当識障 害、痙 攣																																										
その 他	発熱、 倦怠 感、浮 腫、関 節痛、 筋肉痛	不快 感、悪 寒																																										

一般的名称	アナグレリド塩酸塩水和物				ヒドロキシカルバミド	注射用ラニムスチン
	胸郭 および縦 隔障 害		気管 支炎、 胸水	症、 肺浸 潤		
	胃腸 障害	下痢	胃炎、 嘔吐、 便秘、 悪心、 腹痛	痔炎、 鼓腸、 消化 不良、 食欲 不振、 胃腸 障害、 大腸 炎		
	肝胆 道系 障害	肝酵 素上 昇	肝機 能異 常	肝炎		
	皮膚 および皮 下組 織障 害		色素 沈着 障害、 発疹	脱毛 症、 そう 痒症、 皮膚 乾燥		
	筋骨 格系 および結 合組 織障 害		筋肉 痛、 関節 痛	背部 痛		
	腎お よび 尿路 障害			腎不 全、 尿細 管間 質性 腎炎、 イン ポテ ンス、 頻尿		
	一 般・ 全身 障害 および投 与部 位の 状態	末梢 性浮 腫、 疲労	発熱、 倦怠 感、 胸痛、 浮腫、 悪寒、 無力 症	無力 症、 疼痛、 イン フル エン ザ様 症状		
	臨床 検査		血中 クレ アチ ニン			

一般的名称	アナグレリド塩酸塩水和物	ヒドロキシカルバミド	注射用ラニムスチン
	増加		
高齢者への投与	一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多く、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	一般に高齢者では、生理機能が低下しているため減量するなど注意すること。	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、用量並びに投与間隔に留意すること。
妊婦、産婦、授乳婦等への投与	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある患者には適切な避妊法を用いるように指導すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラットを用いた実験において、ヒトにおける1 mg、1日2回投与後のAUC曝露量の約781倍の曝露により妊娠早期における着床阻害、約1,050倍の曝露によりラット胎児の体重減少と骨化遅延が報告されている。また、妊娠及び授乳期ラットに、ヒトにおける1 mg、1日2回投与後のAUC曝露量の約624倍の曝露により、分娩の遅延又は阻害、出生児の死亡率増加が認められている〕 (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）において、乳汁中移行が報告されている〕	(1) 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（ラット）で催奇形作用が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕	(1) 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が望ましい。〔ラットを用いた器官形成期投与試験（妊娠7～11日）で、ラニムスチン5.0mg/kgの投与により外形異常（頭頂部水疱形成、水頭症、全身性浮腫等）が、10.0mg/kgの投与により骨格異常（脊椎骨の癒着、肋骨の癒着等）が報告されている。〕 (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が報告されている。〕
小児等への投与	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔国内における使用経験がない〕	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（使用経験が少ない）。	小児等に投与する場合には代謝系が未発達であるため、副作用（血小板・白血球減少等）があらわれやすいので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。
過量投与	症状・徴候： 本剤の過量投与により、血圧低下、洞性頻脈、嘔吐が報告されている。 処置： 特異的な解毒剤はない。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を	—	—

一般的名称	アナグレリド塩酸塩水和物	ヒドロキシカルバミド	注射用ラニムスチン
	行うこと。		
適用上の注意	<p>薬剤交付時</p> <p>PTP包装の薬剤は、PTPシートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている]</p>	<p>薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。</p>	<p>(1) 投与時： 皮下又は筋肉内に投与しないこと。</p> <p>(2) 静脈内注射時： 1) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に腫脹、硬結・壊死を起こすことがあるので、慎重に投与すること。 2) 本剤溶解後は速やかに使用すること。</p> <p>(3) 調製時： 他剤と配合した場合は変化することがあるので注意すること。特に、中性～アルカリ性を示す薬剤との配合では分解しやすく、また、構造上アミノ基を有する化合物を含む薬剤との配合では反応生成物が認められることがあるので注意すること。</p> <p>(4) その他： 眼には接触させないこと。眼に入った場合は、直ちに水で洗浄すること。</p> <p>〈参考〉溶解後の安定性</p> <p>①温度の影響 1%水溶液では、温度依存性があり、温度が低いほど安定であった。30℃では4時間で約9%、8時間で約20%の分解を認めた。</p> <p>②光の影響 1%水溶液では、光に対して不安定であり、室内散乱光下では、2時間で約8%、6時間で約20%の分解を認めた。</p> <p>③pHの影響 緩衝液に溶かした1%溶液ではpH依存性があり、pH4で最も安定で、ついでpH2、pH6、pH8の順であり、中性～アルカリ性側では不安定であった。pH4での安定性は30℃、4時間で約13%、8時間で約23%の分解を認めた。</p>

一般的名称	アナグレリド塩酸塩水和物	ヒドロキシカルバミド	注射用ラニムスチン
その他の注意	<p>ラットを用いた2年間のがん原性試験で、30 mg/kg/日（ヒトにおける1 mg、1日2回投与後のAUC曝露量の約223倍）の投与を受けた雌で子宮腺癌の発生率増加がみられた。3 mg/kg/日以上（ヒトにおける1 mg、1日2回投与後のAUC曝露量の約14倍以上）の投与を受けた雄及び、10 mg/kg/日以上（ヒトにおける1 mg、1日2回投与後のAUC曝露量の約24倍以上）の投与を受けた雌で、副腎髄質褐色細胞腫の発生率増加がみられた。アナグレリドの遺伝毒性試験では、変異原性又は染色体異常誘発性の作用は認められなかった。</p>	<p>(1) 本剤の長期維持療法で皮膚癌が発生したとの報告がある。</p> <p>(2) 真性多血症や血小板血症等の骨髄増殖性疾患で本剤の長期投与を受けている患者で二次性の白血病が報告されている。</p> <p>(3) 本剤と抗レトロウイルス剤、特にジダノシンとサニルブジンが併用されたHIV感染患者で、死亡を含む重篤な肺炎、肝障害及び高度の末梢神経障害が発現したとの報告がある。</p>	<p>ラット・イヌに投与した実験で精巣の重量減少・萎縮が発現したとの報告がある。</p>
作成・改訂年月	—	2013年3月改訂（第11版）	2009年10月改訂（第8版）D5
備考	—	SPD422-403試験の対照薬	—



アグリリンカプセル 0.5mg

第1部（モジュール1）：申請書等行政情報及び添付 文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

シャイアー・ジャパン株式会社

1.8 添付文書（案）

目次

1.8	添付文書（案）	1
1.8.1	添付文書（案）	1
1.8.2	効能・効果、用法・用量及び使用上の注意とその設定理由	8

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

アグリリン[®]カプセル 0.5 mg（以下、本剤）の添付文書案を以下に示す。

(案)

2013年11月作成（新様式第1版）

日本標準商品分類番号

87 4299

劇薬
処方箋医薬品

本態性血小板血症治療剤
アグリリン[®]カプセル 0.5 mg
Agrylin[®] Capsules 0.5 mg
アナグレリド塩酸塩水和物カプセル

貯 法：室温保存

使用期限：2年（外箱に表示）

（注意 - 医師等の処方箋により使用すること）

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1997年3月

【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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

【組成・性状】

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

外形	 4号カプセル
大きさ	長径：約 14.3 mm 短径：約 5.32 mm（キャップ）
性状	白色の硬カプセル剤
識別コード	 063

【効能・効果】

本態性血小板血症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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

【用法・用量】

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤は目標血小板数未満に維持される必要最小限の用量で使用すること。（「臨床成績」の項参照）
- (2) 本剤による治療中は血小板数を定期的に観察すること。
- (3) 1日用量として 7 mg を超えて検討された本邦での試験成績はない。
- (4) 本剤の血中濃度が上昇するため、中等度の肝機能障害のある患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察

し、有害事象の発現に十分注意すること。
 (「慎重投与」、【薬物動態】の項参照)

【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) 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。(【薬物動態】の項参照)〕
- (2) 重度の腎機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。(【薬物動態】の項参照)〕
- (3) 心疾患又はその既往歴のある患者〔心疾患が増悪もしくは再発するおそれがある。(「重要な基本的注意」の項参照)〕
- (4) QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT 間隔延長が起こるおそれがある。(「重要な基本的注意」の項参照)〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 心障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は、定期的に心機能検査(心エコー、心電図等)を行い、患者の状態を十分に観察すること(本剤及び本剤の活性代謝物は環状アデノシンリン酸(cAMP)ホスホジエステラーゼ(PDE)Ⅲの阻害作用を有している)。異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止などの適切な処置を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)
- (2) QT 間隔延長、心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は、定期的に心電図検査及び電解質測定を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、電解質(カルシウム、マグネシウム、カリウム)を補正するとともに、QT 間隔延長等の不整脈が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止などの適切な処置を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)
- (3) アスピリンとの併用により、重篤な出血等の発現率の増加が報告されているので¹⁾、血小板凝集抑制作用を有する薬剤と併用する場合は、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。(「相互作用」の項参照)

3. 相互作用

本剤は主として代謝酵素 CYP1A1 及び CYP1A2 により代謝される。また、*in vitro* の検討から、本剤は CYP1A2 の阻害作用を有することが示されている。(【薬物動態】の項参照)

併用注意

(次の薬剤との併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血小板凝集抑制作用を有する薬剤(アスピリン、クロビドグレル等) 抗凝固剤(ワルファリン等) 血栓溶解剤(ウロキナーゼ、アルテプララーゼ等)	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。	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。

4. 副作用

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

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

(1) 重大な副作用

- 1) **心障害**：動悸(34.0%)、心嚢液貯留(3.8%)、頻脈(3.8%)、心拡大(1.9%)、プリンツメタル狭心症(1.9%)、上室性期外収縮(1.9%)、心室性期外収縮(1.9%)、うっ血性心不全(頻度不明)、心房細動(頻度不明)、上室性頻脈(頻度不明)、心筋梗塞(頻度不明)、心筋症(頻度不明)、狭心症(頻度不明)等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止などの適切な処置を行うこと。
- 2) **QT 間隔延長(3.8%)、心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)(頻度不明)**：QT 間隔延長、心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止などの適切な処置を行うこと。
- 3) **間質性肺疾患(1.9%)**：間質性肺疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **出血**：鼻出血(9.4%)、歯肉出血(7.5%)皮下出血(3.8%)、メレナ(1.9%)、網膜出血(1.9%)、紫斑(1.9%)、咯血(1.9%)、胃腸出血(頻度不明)、脳出血(頻度不明)等の

出血があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 5) **血栓塞栓症**：脳梗塞（3.8%）等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 6) **貧血**（49.1%）、**血小板減少**（5.7%）、**白血球減少**（3.8%）、**ヘモグロビン減少**（1.9%）、**リンパ球減少**（1.9%）、**好中球減少**（1.9%）：貧血、血小板減少、白血球減少、ヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血球数算定等）を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止などの適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

頻度 種類	10%以上	10%未満	頻度不明
血液およびリンパ系障害			汎血球減少症
代謝および栄養障害		体重減少	体重増加
神経系障害	頭痛	感覚鈍麻、錯感覚、知覚過敏、健忘	浮動性めまい、不眠症、うつ病、錯乱、神経過敏、口内乾燥、傾眠、協調運動異常、構語障害、片頭痛
眼障害			視覚異常、複視
耳および迷路障害			耳鳴
心臓障害		高血圧、起立性低血圧	不整脈、失神、血管拡張
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	肺炎、気管支炎、胸水	肺高血圧症、肺浸潤
胃腸障害	下痢	胃炎、嘔吐、便秘、悪心、腹痛	膵炎、鼓腸、消化不良、食欲不振、胃腸障害、大腸炎
肝胆道系障害	肝酵素上昇	肝機能異常	肝炎
皮膚および皮下組織障害		色素沈着障害、発疹	脱毛症、そう痒症、皮膚乾燥
筋骨格系および結合組織障害		筋肉痛、関節痛	背部痛
腎および尿路障害			腎不全、尿細管間質性腎炎、インポテンシ、頻尿
一般・全身障害	末梢性浮腫、	発熱、倦怠感、胸痛、	脱力感、疼痛、インフルエンザ

頻度 種類	10%以上	10%未満	頻度不明
よび投与部位の状態	疲労	浮腫、悪寒、無力症	様症状
臨床検査		血中クレアチニン増加	

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。また、妊娠する可能性のある患者には適切な避妊法を用いるように指導すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラットを用いた実験において、ヒトにおける1 mg、1日2回投与後のAUC曝露量の約781倍の曝露により妊娠早期における着床阻害、約1,050倍の曝露によりラット胎児の体重減少と骨化遅延が報告されている。また、妊娠及び授乳期ラットに、ヒトにおける1 mg、1日2回投与後のAUC曝露量の約624倍の曝露により、分娩の遅延又は阻害、出生児の死亡率増加が認められている〕
- (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）において、乳汁中移行が報告されている〕

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。〔国内における使用経験がない〕

8. 過量投与

症状・徴候：

本剤の過量投与により、血圧低下、洞性頻脈、嘔吐が報告されている。

処置：

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

9. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤は、PTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている〕

10. その他の注意

ラットを用いた 2 年間のがん原性試験で、30 mg/kg/日（ヒトにおける 1 mg、1 日 2 回投与後の AUC 曝露量の約 223 倍）の投与を受けた雌で子宮腺癌の発生率増加がみられた。3 mg/kg/日以上（ヒトにおける 1 mg、1 日 2 回投与後の AUC 曝露量の約 14 倍以上）の投与を受けた雄及び、10 mg/kg/日以上（ヒトにおける 1 mg、1 日 2 回投与後の AUC 曝露量の約 24 倍以上）の投与を受けた雌で、副腎髄質褐色細胞腫の発生率増加がみられた。

アナグレリドの遺伝毒性試験では、変異原性又は染色体異常誘発性の作用は認められなかった。

【薬物動態】

1. 吸収／血漿中濃度

1) 健康被験者への単回経口投与^{2), 3)}

健康被験者に本剤を絶食下で単回経口投与した際のアナグレリドの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。投与後、アナグレリドは血漿中から速やかに消失した。0.5 mg から 2 mg の用量範囲で、アナグレリドの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量比例性を示した。

用量	N	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
0.5 mg	8	2.4±1.5	5.7±2.6	1.3±0.7	1.1±0.2
1.0 mg	6	4.9±2.4	12.8±5.4	1.3±0.6	1.4±0.5
2.0 mg	6	10.5±2.6	26.7±4.3	1.0±0.5	1.1±0.3

平均 ± SD

また、外国人健康被験者を対象としたマスバランス試験の結果から、本剤経口投与後、少なくとも 70%が消化管から吸収されることが示された。

2) 本態性血小板血症患者への反復経口投与⁴⁾

本態性血小板血症患者に本剤 0.5 mg/日で 1 日 1 回反復経口投与した際のアナグレリドの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。アナグレリドの薬物動態パラメータは投与 1 日目と投与 7 日目との間で同様であった。

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
1 日目	3.0±1.9	8.9±4.5	2.6±1.1	2.1±1.5
7 日目	2.8±1.9	7.6±4.1	2.9±1.3	1.7±0.4

平均 ± SD (n=12)

3) 日本人及び外国人における薬物動態^{4), 5), 6)}

本態性血小板血症患者に本剤を投与した際のアナグレリドの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。なお、国内外の臨床試験では異なる用量が投与されていたことから、用量 1 mg で標準化した C_{max} 及び AUC_{0-t} を用いて検討した。その結果、外国人と比較して、日本人患者において、アナグレリドの C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 50%及び 46%高値を示し、また、アナグレリドの活性代謝物 3-ヒドロキ

シアナグレリドの C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 34% 及び 23%高値を示した。

	n	アナグレリド		3-ヒドロキシアナグレリド	
		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)
日本人患者	12	5.7±3.8	15.3±8.2	10.9±5.2	38.2±12.9
外国人患者 ^注	17	3.8±2.6	10.5±10.9	8.1±3.6	31.1±10.4

平均 ± SD

注：2 試験併合解析

4) 吸収に対する食物の影響^{2), 7)}

健康被験者に本剤 0.5 mg を単回経口投与した際、絶食下投与と比較して、本剤の T_{max} は食後投与で 2 倍以上に延長し、本剤の吸収の遅延が認められた。また、絶食下投与と比較して、本剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は食後投与でそれぞれ 44 及び 20%低下した。本剤の $t_{1/2}$ に対する食事摂取の影響は認められなかった。

2. 分布^{8), 9)}

In vitro におけるアナグレリド (5~1,000 ng/mL) 及び活性代謝物である 3-ヒドロキシアナグレリド (5~100 ng/mL) のヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ 88.8~90.5%及び 88.1~91.3%であった。

3. 代謝 (海外データ)¹⁰⁾

アナグレリドは主に CYP1A1 及び CYP1A2 により代謝され、活性代謝物 3-ヒドロキシアナグレリドとなり、この活性代謝物が続いて CYP1A1 及び CYP1A2 により代謝され、不活性代謝物 RL603 となる。

4. 排泄 (海外データ)¹¹⁾

投与用量の 1%未満が尿からアナグレリドとして回収され、投与用量の約 3%及び 16~20%がそれぞれ、3-ヒドロキシアナグレリド及び RL603 として回収される。

5. 肝機能障害患者での血漿中濃度 (海外データ)¹²⁾

中等度の肝機能障害 (Child Pugh 分類 B) のある被験者に、本剤 1 mg を単回経口投与した際のアナグレリドの C_{max} 及び AUC (幾何平均) は、健康被験者と比較して、それぞれ 2.6 及び 6.06 倍に上昇した。また、中等度の肝機能障害のある被験者では、健康被験者と比較して 3-ヒドロキシアナグレリドの C_{max} は 25%低値を示したが、 AUC は 77%高値を示した。

6. 腎機能障害患者での血漿中濃度 (海外データ)¹¹⁾

重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：30 mL/分未満）のある被験者に、本剤 1 mg を単回経口投与した際のアナグレリドの薬物動態パラメータは健康成人と同程度であった。また、重度の腎機能障害のある被験者では、3-ヒドロキシアナグレリドの C_{max} は健康被験者と同程度であったが、3-ヒドロキシアナグレリドの AUC は 57%高値を示した。

7. 相互作用（海外データ）^{13), 14)}

健康被験者を対象とした薬物相互作用試験において、アスピリン、ジゴキシン及びワルファリンナトリウムのいずれもアナグレリドの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。同様に、アナグレリドはアスピリン、ジゴキシン又はワルファリンナトリウムの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

8. 心拍数及びQTc 間隔への影響（海外データ）¹⁵⁾

健康被験者に本剤 0.5 mg 又は 2.5 mg 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、0.5 mg 群の投与 2 時間後で 5.0（8.0） msec、2.5 mg 群の投与 1 時間後で 10.0（12.7） msec であった。なお、2.5 mg 群の 41.7%（25/60 例）で脈拍数が 100 回/分以上を示した。

【臨床成績】

ヒドロキシカルバミドに対して不応性又は不耐容で、血栓出血性事象のリスク因子^{*1}を有する本態性血小板血症患者 53 例を対象とした国内臨床試験^{*2}が実施された^{16), 17)}。主要評価項目の血小板数反応率^{*3}は 67.9%（36/53 例、95%信頼区間：53.7%-80.1%）であった¹⁶⁾。

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

*2：用法・用量は、本剤 0.5 mg を 1 日 2 回 1 週間連日経口投与した後に、血小板数 $60.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満を目標に必要な最小有効量が得られるまで、1 日用量として 0.5~10 mg（1 回 2.5 mg まで）の範囲で調節し、投与開始から 12 ヶ月間連日経口投与することとされた。ただし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 0.5 mg ずつ行うこととされた。

*3：本剤の投与開始後 3 ヶ月以降において、血小板数が $60.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満であることが確認され、その時点から 4 週間後の測定においても血小板数が $60.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満であることが確認された患者の割合。

【薬効薬理】¹⁸⁾

アナグレリドの明確な標的分子は不明であるが、血小板を産生する巨核球の形成及び成熟を抑制することにより、血小板数を低下させると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

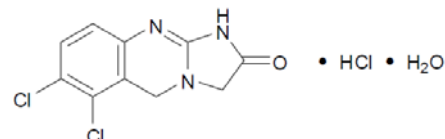
一般名：アナグレリド塩酸塩水和物 (Anagrelide Hydrochloride Hydrate)

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

分子式： $C_{10}H_7Cl_2N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$

分子量：310.56

構造式：



外観：白色結晶性の粉末

溶解性：

水	ほとんど溶けない
ジメチルスルホキシド	溶けにくい
ジメチルホルムアミド	溶けにくい

【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

アグリリンカプセル 0.5 mg:

10 カプセル/1 シート (PTP)

1 箱 100 カプセル入り (10 カプセル×10 シート)

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. : N Engl J Med 2005; 353(1): 33-45
- 2) 社内資料：Effect of food on PK of anagrelide in Japanese subjects, SPD422-001, November 2001
- 3) 社内資料：PK, Single-dose, ¹⁴C-anagrelide hydrochloride mass balance, SPD422-002, November 1979
- 4) 社内資料：PK, efficacy and safety in Japanese subjects with ET, SPD422-003, September 2008

- 5) 社内資料：PK and PD and Safety in pediatric and adult subjects with Thrombocytopenia secondary to Myeloproliferative disorders, SPD422-004, July 2004
- 6) 社内資料：PK, PD and Safety in young and adult patients with ET, SPD422-005, July 2008
- 7) 社内資料：Effect of food on PK of anagrelide and BCH24426, SPD422-006, May 2004
- 8) 社内資料：Plasma Protein Binding Studies, SPD422-007, June 2001
- 9) 社内資料：Plasma Protein Binding Studies, SPD422-008, December 2004
- 10) 社内資料：Factors Influencing the In Vitro Metabolism of Anagrelide, SPD422-009, December 2004
- 11) 社内資料：PK, Healthy subjects and subjects with severe renal impairment, SPD422-010, April 2004
- 12) 社内資料：Effect of food on PK of anagrelide and BCH24426, SPD422-011, April 2004
- 13) 社内資料：PK interaction: anagrelide and digoxin, SPD422-012, November 2001
- 14) 社内資料：PK interaction: anagrelide and warfarin, SPD422-013, November 2001
- 15) 社内資料：Effect on QT/QTc interval, SPD422-014, July 2013
- 16) 社内資料：Safety and efficacy of anagrelide, SPD422-015, March 2013
- 17) 社内資料：Extension study to SPD422-308 investigating long-term safety of anagrelide, SPD422-016 June 2013
- 18) Ahluwalia M, Donovan H, Singh N, Butcher L, Erusalimsky JD.: J Thromb Haemost 2010; 8(10): 2252-61

<文献請求先>

シャイアー・ジャパン株式会社
カスタマーサポートセンター
〒169-0074
東京都新宿区北新宿二丁目 21 番 1 号 新宿フロントタワー
TEL：0120-914-193
FAX：03-6737-0097

【製造販売元】

シャイアー・ジャパン株式会社
東京都新宿区北新宿二丁目 21 番 1 号 新宿フロントタワー

1.8.2 効能・効果、用法・用量及び使用上の注意とその設定理由

1.8.2.1 効能・効果（案）

【効能・効果】

本態性血小板血症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

他の治療法に不耐容の、又は増加した血小板数が他の治療法により許容レベルにまで減少しない高リスクの本態性血小板血症患者において血小板数を減少させる目的で適応する。

高リスクの本態性血小板血症患者とは、次の一つ以上に該当する者である。

- 年齢が 60 歳を超えている。又は、
- 血小板数が $100 \times 10^4 / \mu\text{L}$ を超えている。又は、
- 血栓出血性事象の既往がある。

1.8.2.1.1 効能・効果の根拠

1.8.2.1.1.1 目標とする適応症

本態性血小板血症は巨核球前駆細胞の過剰産生により、血液中を循環する血小板数が持続的に高値（ $45 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 超）を示すことを特徴とし、重大な血栓性及び出血性の合併症を生じやすくする骨髄増殖性の希少疾病である（Brière 2007）。本態性血小板血症の診断基準は、この複雑な疾患に関する理解の進展を反映し、過去 30 年にわたり変遷を遂げている（Iland et al. 1983 ; Vardiman et al. 2002 ; Vardiman et al. 2009）。しかし、本態性血小板血症の診断の基本は持続的な血小板数高値と、二次性血小板増加症及びその他の骨髄増殖性疾患の除外である。

本態性血小板血症患者は低リスク、中リスク、高リスクの 3 つのグループに大別される。骨髄抑制療法は概ね、血栓塞栓症又は出血のリスクが高いとされる患者に適応される（Barbui et al. 2004 ; Harrison 2005）。患者にとってのリスクは年齢、血小板数、心血管系危険因子に基づく（Barbui et al. 2004 ; Harrison 2005）。試験の選択基準との関連で、アナグレリド開発プログラムでは、シャイアー社は被験者が次の因子の少なくとも一つ以上に該当すれば、その被験者を高リスクの基準を満たすと定義している：年齢 60 歳以上、又は血小板数 $100 \times 10^4 / \mu\text{L}$ を超えている、又は血栓出血性事象の既往を有する。アナグレリドの有効性を評価する試験では（ピボタル試験である SPD422-308 試験を含む）ほとんど、第一選択の骨髄抑制療法に不応又は不耐容となった（従って最初の骨髄抑制療法の際に「高リスク」患者の基準を既に満たしていた）被験者を対象に実施されている。

1.8.2.1.1.2 本態性血小板血症治療の選択肢

基礎疾患に対する根治療法がない現状では、本態性血小板血症治療の目標は、血栓塞栓性又は出血性事象の発現を防ぐために血小板数を減らすことである（Tefferi and Silverstein 1998 ; Barbui et al. 2004）。

日本では、ラニムスチン（サイメリン®）の静脈内投与とヒドロキシカルバミド（ハイドレア®）の経口投与が本態性血小板血症の第一選択薬として承認されている。現在日本では、第一選択の治療法に不応又は不耐容の本態性血小板血症患者の治療用に承認された薬剤はない。欧州連合（EU）では、アナグレリドは本態性血小板血症の第二選択薬として確立されており、あらゆる年齢の患者で本態性血小板血症の第二選択療法として有効性及び忍容性が示されている（Besses et al. 2013 ; Kiladjian et al. 2013）。

1.8.2.1.1.3 海外第 III 相試験の結果

これまでアナグレリドの世界的な販売承認は全て、参考資料として添付する試験結果に基づいており、これらの試験はアナグレリドが血小板数の減少とその維持に有効であることを示した。

加えて、評価資料として添付され、現在も実施中の SPD422-403 試験は、184 例の前治療歴のない高リスクの本態性血小板血症患者を対象とし、3 年間にわたりアナグレリドとヒドロキシカルバミドの安全性及び有効性を比較する。中間解析では、高リスクの本態性血小板血症の被験者でアナグレリドが平均血小板数を 36 ヶ月まで $60 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満に減少・維持するのに有効であることが示された。投与群間で差は認められたものの、全体的な有害事象及び治験薬との関連ありとされた副作用の発現率は概して同程度であり、新たな安全性の問題点は認められなかった（モジュール 5.3.5.1.1）。

1.8.2.1.1.4 国内第 III 相試験の結果

日本におけるアナグレリドの第 III 相試験は、ヒドロキシカルバミドに対して不応性又は不耐容で、血栓出血性事象のリスク因子を有する本態性血小板血症被験者（すなわち、第二選択治療）を対象とした SPD422-308 試験が、シャイアー社により実施された。SPD422-308 試験を終了した被験者は、SPD422-309 試験でのアナグレリドの継続投与に移行可能となる。SPD422-309 試験は現在も進行中で、中間解析データを本申請資料に提示した。

SPD422-308 試験では、アナグレリドによる血小板数減少とアナグレリドの忍容性及び安全性が、ヒドロキシカルバミドに対して不応性又は不耐容の本態性血小板血症の日本人被験者 53 例を対象に評価された（モジュール 5.3.5.2.1）。この試験では、被験者は WHO の基準に従って本態性血小板血症の診断を受け、血栓出血性事象のリスクがあるため骨髄抑制療法を受けていた。この試験では、本態性血小板血症の日本人被験者におけるアナグレリドの血小板数に基づく奏効率（奏効とは、少なくとも 3 ヶ月の治療後、4 週間以上の間隔を空けた来院時に連続して血小板数が $60 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満であることと定義された）は 67.9%を示し、この反応性を最初の 3 ヶ月間の治療期間後、中央値で 247.5 日間にわたり維持することが明らかにされた。アナグレリドは、約 2 mg/日の一定用量で投与されたとき、1 年間まで平均血小板数を $60 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満に維持する効果があった。アナグレリドの忍容性は本態性血小板血症の日本人被験者で概して良好だった。この試験では、一部の予想された有害事象（貧血など）の発現率は日本人の集団でより高値を示したものの、本態性血小板血症を有する日本人被験者でのアナグレリドの安全性プロファイルは、本態性血小板血症を有する日本人以外の被験者での安全性プロファイルと類似していることが示された。第一選択薬に不応性又は不耐容の本態性血小板血症を有する日本人患者において、有害事象の発現率に経時的増加傾向はなく、その種類においても顕著な経時的変化は認められなかった。

SPD422-309 試験では、本態性血小板血症を有する日本人被験者を対象に、アナグレリドの長期的安全性及び有効性が評価された（モジュール 5.3.5.2.2）。この試験は SPD422-308 試験の継続試験である。この試験では、本態性血小板血症の日本人被験者に約 2 mg/日の一定用量で投与されたとき、アナグレリドが平均血小板数を $60 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満に維持するのに有効であることが明らかとされた。全体として、平均血小板数は、53 例のベースライン値 $102.16 \times 10^4 / \mu\text{L}$ から、17 例での 24 ヶ月値 $48.68 \times 10^4 / \mu\text{L}$ に減少した（これら 17 例でのベースラインからの減少の平均は

80.30×10⁴/μLであった)。SPD422-308 試験及び SPD422-309 試験の試験期間中にわたり、被験者はアナグレリドを 28 ヶ月まで投与された。被験者 53 例全員が少なくとも 1 件の有害事象を経験し、その大多数（92.5%）が治験責任医師の評価によりアナグレリドに関連するとされた副作用を経験した。最も一般的な副作用は貧血（被験者の 49.1%）、頭痛（43.4%）、動悸（34.0%）、下痢（22.6%）及び末梢性浮腫（22.6%）だった。合計で被験者 10 例（18.9%）に投与中止に至る副作用が発現した。全体的にみて、被験者の 32.1%で 28 件の重篤な副作用が認められた。試験中、死亡例の報告はなかった。

現行の骨髄抑制療法に不応性又は不耐容の本態性血小板血症を有する日本人被験者で、アナグレリドは 2 年間まで血小板数の反応性基準を満たし、維持するのに効果的だった。SPD422-308 試験では、被験者 3 例（5.7%）で有効性が不十分なためアナグレリド投与が中止となった。全体的にみて、被験者 53 例中 36 例（67.9%）が反応性基準を満たし、この反応は 3 ヶ月の治療後、中央値で 247.5 日間維持された（モジュール 2.7.3、表 2）。SPD422-308 試験が終了した際、被験者 53 例中 41 例（被験者の 77.4%）が継続投与試験（SPD422-309 試験）で継続してアナグレリドの投与を受けることを選択した。入手可能なデータに基づくと、アナグレリドは一定用量で投与された際、2 年間、この中間解析時点に到達していた 17 名において、ベースラインからの平均血小板数減少を維持した（モジュール 2.7.3、図 2）。

1.8.2.1.1.5 結論

以上の臨床試験の結果に基づき、本態性血小板血症患者における有効性及び安全性が確認されたことにより、本剤の適応症を「本態性血小板血症」とした。なお、本剤の効能・効果に関する使用上の注意については、本剤を処方する医師等が試験に参加した患者集団及び試験成績について注意喚起するよう、「臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で適応患者の選択を行うこと。」と設定した。

その後、医薬品医療機器総合機構の審査を踏まえ、以下のとおり設定した。

効能・効果	本態性血小板血症
効能・効果に関連する使用上の注意	臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で適応患者の選択を行うこと。

1.8.2.2 用法・用量（案）

【用法・用量】

通常、高齢者を含む成人患者の開始用量は 1 mg/日であり、これを 2 回に分けて少なくとも 1 週間はこれを維持する。用量の増量はいずれの 1 週間にも 0.5 mg/日を超えてはならず、最高用量は 10 mg/日又は 1 回 2.5 mg を超えないこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤は本態性血小板血症の十分な経験がある臨床医により処方されること。
- (2) 投与開始後、目標血小板数 $60 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満（理想的には $15 \times 10^4 / \mu\text{L}$ と $40 \times 10^4 / \mu\text{L}$ の間）に減少及び／又は維持される最低有効用量となるよう用量を調節すること。
- (3) 安定した維持用量に達するまで、本剤による治療効果について血小板数を含めて定期的に観察すること。通常、投与開始から 7～21 日以内に血小板数低下が認められ、ほとんどの場合、1～3 mg/日の用量で十分な治療効果が認められ、維持される。投与中断や治療中止の場合は、血小板数の戻りは様々であるが、通常、血小板数は 4 日以内に増加を始め、1～2 週間で治療開始前のレベルに戻り、それを超えてリバウンドする可能性もある。従って、血小板数を頻繁に観察すること。
- (4) 肝障害：中等度の肝障害を有する患者では、本剤による治療をより低用量の 0.5 mg/日で開始し、心血管系への影響を慎重に観察しながら最短でも 1 週間これを維持することを推奨する。用量の増量はいずれの 1 週間においても 0.5 mg/日を超えてはならない。本剤の投与は重度の肝障害を有する患者には禁忌となっている。軽度から中等度の肝障害を有する患者には、治療前と治療中に診察を受けること。
- (5) 腎障害：用量調節は要しない。

1.8.2.2.1 用法・用量の根拠

日本人被験者を対象に実施された薬物動態試験では、アナグレリドの平均半減期は 1.0～2.1 時間（AGR-I-01-J 試験及び KRN654/06-A03 試験；モジュール 2.7.2 を参照）、BCH24426 の平均半減期は約 3.1 時間（KRN654/06-A03 試験；モジュール 2.7.2 を参照）だった。これらの短い半減期は、アナグレリドの抗巨核球作用を維持するには、1 日 1 回より頻回な投与が必要であることを示唆している。従って、アナグレリドの 1 日用量を分けて投与することとした。

日本人被験者を対象とした臨床試験のうち KRN654/06-A03 試験では、アナグレリド 0.5 mg の 1 日 2 回投与が血小板低下作用を発揮する最低 1 日用量であることが示された（モジュール 2.7.3、2.1.2.1 項を参照）。従って、開始 1 日用量を 1 mg に設定した（M2.7、4 項を参照）。

- 高齢者：

SPD422-203 試験で、若年被験者（年齢 18～50 歳）が高齢被験者（年齢 65 歳以上）と比較された（モジュール 2.7.2、2.3.4.1 項を参照）。薬物動態プロファイルの差は、異なる開始用量又は異なる用量調節を必要とするものではなかった（モジュール 2.7.2、3.1.2 項、M2.5、3.1.1 項を参照）。

- 最高用量：

アナグレリドの最大耐用量を決定するための正式な試験は実施されていないが、最初の臨床試験において、アナグレリドの 5 mg 単回投与は健康被験者の大部分で用量を制限する低血圧が生じ（モジュール 2.7.2、2.4.1 項）、QT 試験（SPD422-111 試験）では、アナグレリドの 2.5 mg 単回投与は健康被験者の 42%で心拍数 100 bpm 以上を引き起こすことが示された（モジュール 2.7.2、4.1.1 項）。低血圧及び頻脈は、活性代謝物 BCH24426 の PDE III 阻害作用に関連する可能性が高い。推奨される最高用量（10 mg/日及び 2.5 mg/回）の選択は、被験者の大部分が血小板数の低下と $60 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満での維持に 10 mg/日を超えるアナグレリド用量を必要としないことを示す臨床試験からの経験と、より高いアナグレリド一回用量で認められる PDE III 阻害作用の忍容性への影響を抑えるために選択した。

提案した用法用量でアナグレリドを投与した最近の 2 試験で、アナグレリドの最高最終用量は SPD422-702 試験の被験者 175 例中 1 例にのみ経験した 4 mg/日と、SPD422-308 試験の被験者 53 例中 1 例のみで経験した 7 mg/日だった。最終用量の中央値は SPD422-308 試験で 2 mg/日、SPD422-702 試験で 1.5 mg/日であり、大部分の被験者ではアナグレリドの最終用量は 1~3 mg/日だった（モジュール 2.7.3、表 33）。これらの試験により、10 mg/日を超えるアナグレリドの投与は、本態性血小板血症被験者では一般的に必要なとされないことが示された（M2.7、4 項を参照）。

1.8.2.2.2 用法・用量に関する使用上の注意の根拠：

- (1) 国内第 III 相臨床試験における用法・用量を参考に、目標とする血小板数未満に維持される必要最小限の用量での使用とするよう記載した。
- (2) 減量に関して、最適な時期又は減量幅の根拠となる明確な用量調節パターンはない。従って、減量は個々の患者の状況に基づいて実施されるべきであり、血小板数反応性に関連した減量について特定の基準は必要ないと考える。これは個々の患者の血小板数反応性とアナグレリドに対する忍容性に依存する。これらのことから、添付文書案には、個々の患者の状況に基づいて適切な反応が得られるまでアナグレリドの用量を調節し、忍容性及び血小板数を定期的に観察しながら、それに応じて用量調節を行なうよう記載した。
- (3) 1 日用量として 7 mg を超えて検討された本邦での試験成績はないことから、記載した。
- (4) SPD422-104 試験では、中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある被験者 10 例と健康被験者 10 例でアナグレリド 1 mg 単回経口投与後の薬物動態プロファイルが検討された。中等度の肝障害は、アナグレリドの C_{\max} 及び AUC の幾何平均をそれぞれ 2.60 倍及び 6.06 倍上昇させ、活性代謝物 BCH24426 では C_{\max} の幾何平均を 25%減少及び AUC の幾何平均を 77% 上昇させた。これらの所見により、中等度の肝機能障害のある本態性血小板血症患者ではアナグレリドの用量を減らすべきであり、重度の肝機能障害のある患者にはアナグレリドを投与すべきでないことが示されたことから、本剤投与にあたっては、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意するよう記載した（モジュール 2.7.2、2.3.4.3 項、M2.5、3.1.1 項を参照）。

その後、医薬品医療機器総合機構の審査を踏まえ、以下のとおり設定した。

用法・用量	通常、成人にはアナグレリドとして 1 回 0.5 mg を 1 日 2 回経口投与より開始する。なお、患者の状態により適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 0.5 mg ずつ行い、1 日 4 回を超えない範囲で分割して経口投与すること。ただし、1 回用量として 2.5 mg かつ 1 日用量として 10 mg を超えないこと。
用法・用量に関連する	(1) 本剤は目標血小板数未満に維持される必要最小限の用量で使用すること。（「臨床成績」の項参照）

使用上の注意	<p>(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。</p> <p>(3) 1 日用量として 7 mg を超えて検討された本邦での試験成績はない。</p> <p>(4) 本剤の血中濃度が上昇するため、中等度の肝機能障害のある患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（「慎重投与」、【薬物動態】の項参照）</p>
--------	--

1.8.2.3 使用上の注意（案）と根拠

使用上の注意（案）	根拠
<p>【警告】</p> <p>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。</p>	<p>本剤は、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があるため設定した。</p>
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none">1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。2. 重度の肝機能障害のある患者〔血中濃度が過度に上昇するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）〕。	<ol style="list-style-type: none">1. 本剤に対して過敏症の既往がある場合、本剤の投与は患者の健康に重大な悪影響を及ぼす可能性があり、勧められないことから記載した。2. SPD422-104 試験では、中等度の肝機能障害のある被験者 10 例でアナグレリド 1 mg 単回経口投与後の薬物動態プロファイルが検討された。観察された所見は、中等度の肝機能障害のある本態性血小板血症患者ではアナグレリドの用量を減らすべきであり、重度の肝機能障害のある患者にはアナグレリドを投与すべきでないことが示唆されたため記載した（モジュール 2.5、3.1.1 項、モジュール 2.7.2、2.3.4.3 項）。

<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）〕</p> <p>(2) 重度の腎機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）〕</p> <p>(3) 心疾患又はその既往歴のある患者〔心疾患が増悪もしくは再発するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕</p> <p>(4) QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT 間隔延長が起こるおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕</p>	<p>(1) 海外臨床試験で、中等度の肝機能障害のある被験者に本剤を投与したところ、健康被験者に比較して本剤の C_{max} および AUC が上昇したことから、減量の考慮および慎重な観察が必要と考え設定した。</p> <p>(2) 海外臨床試験で重度の腎機能障害のある被験者に本剤を投与したところ、健康被験者に比較してアナグレリドの活性代謝物である 3-ヒドロキシアナグレリドの AUC が高値を示したことから、慎重な観察が必要と考え設定した。</p> <p>(3) 心臓関連の副作用が本剤の臨床試験並びに製造販売後のデータにおいて認められたことから、心疾患又はその既往歴のある患者においては心臓へのリスクが高くなることから設定した。</p> <p>(4) 海外臨床試験（SPD422-111）において QTc 間隔延長が認められたことから、患者の状態を十分に観察し、QTc 間隔延長等の不整脈が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止などの適切な処置を要することから設定した。</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 心障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は、定期的に心機能検査（心エコー、心電図等）を行い患者の状態を十分に観察すること（本剤及び本剤の活性代謝物は環状アデノシンーリン酸（cAMP）ホスホジエステラーゼ（PDE）Ⅲの阻害作用を有している）。異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止などの適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(2) QT 間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は、定期的に心電図検査及び電解質測定を行い患者の状態を十分に観察し、必要に応じて、電解質（カルシウム、マグネシウム、カリウム）を補正するとともに、QT 間隔延長等の不整脈が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止などの適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）</p>	<p>(1) 血小板減少作用とは別の作用機序として、アナグレリドは環状アデノシンーリン酸（cAMP）ホスホジエステラーゼ（PDE）Ⅲ阻害を通じた二次的薬理作用により抗凝集性、陽性変力、変時、末梢血管拡張性の作用をもたらす（モジュール 2.4.2.2.1.1 及びモジュール 2.4.2.3.2 を参照）。これらの血管拡張性及び陽性変力作用は血圧の低下及び心拍数（HR）の増加として表れることがあるため記載した。</p> <p>(2) 健康成人男女被験者 60 例を対象に実施された無作為化二重盲検プラセボ対照及び実薬対照（モキシフロキサシン 400 mg）クロスオーバー試験である SPD422-111 試験で評価された、2 用量（0.5 mg 及び 2.5 mg）のアナグレリド単回投与が HR 及び QTc 間隔に及ぼす影響をもとに記載した。（モジュール 2.7.2、4.1 項を参照）。</p> <p>(3) アナグレリドは PDE Ⅲ 阻害を通じ</p>

<p>(3) アスピリンとの併用により、重篤な出血等の発現率の増加が報告されているので、血小板凝集抑制作用を有する薬剤と併用する場合は、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。（「相互作用」の項参照）</p>	<p>て抗凝集性の特性を發揮し、臨床用量のアスピリンとの併用時に、抗血小板凝集作用に一時的な相乗効果が現れることが示されている（モジュール 2.5、3.2 項を参照）。非介入的の第 IV 相試験（SPD422-401 試験）では、被験者がアスピリンを併用している場合、アナグレリド投与群における血栓出血性事象の発現率が、全体的な発現率及び他の骨髓抑制治療と比べて高かったことから記載した（モジュール 2.7.4、2.1.5.2 項を参照）。これらの結果は、アナグレリドとアスピリンの併用が動脈血栓症及び重篤な出血の発現率の増加と、静脈血栓塞栓症の発現率の低下に関連していることを明らかにした Medical Research Council Primary Thrombocythemia-1（MRC PT-1）試験の結果と一致していた（Harrison et al. 2005）。</p>
--	---

3. 相互作用

本剤は主として代謝酵素 CYP1A1 及び CYP1A2 により代謝される。また、*in vitro* の検討から、本剤は CYP1A2 の阻害作用を有することが示されている。（「薬物動態」の項参照）

併用注意

（次の薬剤との併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン、クロピドグレル等） 抗凝固剤（ワルファリン等） 血栓溶解剤（ウロキナーゼ、アルテプラーゼ等）	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがある。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これらの薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。
cAMP PDE III 阻害作用	これらの薬剤との併用	本剤及び本剤の活性代

本剤は主として代謝酵素 CYP1A1 及び CYP1A2 により代謝され（モジュール 2.7.2、3.2.4 項も参照）、またアナグレリドは *in vitro* では弱い CYP1A2 阻害作用を有することから（モジュール 2.7.2、2.1.2 項も参照）、CYP1A1 及び CYP1A2 の阻害作用を有する薬剤がアナグレリドのクリアランスを妨げる可能性、または本剤が CYP1A2 により代謝される薬剤のクリアランスを妨げる可能性があるため記載した。

血小板凝集抑制作用を有する薬剤：

非介入的の第 IV 相試験（SPD422-401 試験）では、被験者がアスピリンを併用している場合、アナグレリド投与群における血栓出血性事象の発現率が全体的な発現率及び他の骨髓抑制治療と比べて高かったことから記載した（モジュール 2.7.4、2.1.5.2 項を参照）。これらの結果は、アナグレリドとアスピリンの併用が動脈血栓症及び重篤な出血の発現率の増加と、静脈血栓塞栓症の発現率の低下に関連していることを明らかにした Medical Research Council Primary Thrombocythemia-1（MRC PT-1）試験の結果と一致していた（Harrison et al. 2005）。

抗凝固剤及び血栓溶解剤：

薬物相互作用試験による新たな情報はない

<p>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）</p>	<p>により、変力作用及び変時作用が増強するおそれがある。</p>	<p>謝物は cAMP PDE III 阻害作用を有する。</p>	<p>ものの、薬力学的相互作用の可能性を排除できないと考えることから、血小板又は血液凝固に影響を与える可能性のある薬剤例（抗凝固剤及び血栓溶解剤）も記載した。</p> <p>サイクリック AMP PDE III 阻害作用を有する薬剤：</p> <p>アナグレリドはサイクリックアデノシン一リン酸（cAMP）PDE III の阻害剤である（モジュール 2.4.2.2.1.1 及びモジュール 2.4.2.3.2 を参照）。ミルリノン、イブジラスト、オルプリノン、シロスタゾールといった類似した特性を持つ医薬品の変力作用及び変時作用がアナグレリドにより増強する可能性があることから記載した。</p>
<p>4. 副作用</p> <p>本態性血小板血症患者を対象とした国内臨床試験において、53 例中 49 例（92.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、貧血（49.1%）、頭痛（43.4%）、動悸（34.0%）、下痢（22.6%）及び末梢性浮腫（22.6%）であった。（承認時）</p> <p>副作用の頻度については、本態性血小板血症患者を対象とした国内臨床試験の結果に基づき算出した。なお、この臨床試験以外から報告された副作用については、頻度不明とした。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 心障害：動悸（34.0%）、心嚢液貯留（3.8%）、頻脈（3.8%）、心拡大（1.9%）、プリンツメタル狭心症（1.9%）、上室性期外収縮（1.9%）、心室性期外収縮（1.9%）、うっ血性心不全（頻度不明）、心房細動（頻度不明）、上室性頻脈（頻度不明）、心筋梗塞（頻度不明）、心筋症（頻度不明）、狭心症（頻度不明）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止などの適切な処置を行うこと。</p> <p>2) QT 間隔延長（3.8%）、心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）（頻度不明）：QT 間隔延長、心室性不整脈</p>			<p>SPD422-308 試験及び SPD422-309 試験のデータに基づき記載した（モジュール 2.5、5.4 項有害事象を参照）。</p> <p>(1) 国内第 III 相臨床試験の副作用発現率に基づき記載した。アナグレリドの安全性プロファイルは日本人以外の本態性血小板血症患者集団において十分に確立されている。アナグレリドの副作用プロファイルを十分に提供するため、世界的に実施された臨床試験の参考資料（13970-301 試験）及び製造販売後調査から得られた事象についても副作用一覧作成の際に考慮し記載した。</p>

（Torsade de pointes を含む）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止などの適切な処置を行うこと。

- 3) **間質性肺疾患**（1.9%）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **出血**：鼻出血（9.4%）、歯肉出血（7.5%）皮下出血（3.8%）、メレナ（1.9%）、網膜出血（1.9%）、紫斑（1.9%）、喀血（1.9%）、胃腸出血（頻度不明）、脳出血（頻度不明）等の出血があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **血栓塞栓症**：脳梗塞（3.8%）等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 6) **貧血**（49.1%）、**血小板減少**（5.7%）、**白血球減少**（3.8%）、**ヘモグロビン減少**（1.9%）、**リンパ球減少**（1.9%）、**好中球減少**（1.9%）：貧血、血小板減少、白血球減少、ヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血球数算定等）を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止などの適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

頻度 種類	10%以上	10%未満	頻度不明
血液およびリンパ系障害			汎血球減少症
代謝および栄養障害		体重減少	体重増加
神経系障害	頭痛	感覚鈍麻、錯覚、錯覚、知覚過敏、健忘	浮動性めまい、不眠症、うつ病、錯乱、神経過敏、口内乾燥、傾眠、協調運動異常、構語障害、片頭痛

- (2) 本剤の国内外の臨床試験及び海外製造販売後データに報告された副作用を記載した。

眼障害			視覚異常、複視	
耳および迷路障害			耳鳴	
心臓障害		高血圧、起立性低血圧	不整脈、失神、血管拡張	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	肺炎、気管支炎、胸水	肺高血圧症、肺浸潤	
胃腸障害	下痢	胃炎、嘔吐、便秘、悪心、腹痛	膵炎、鼓腸、消化不良、食欲不振、胃腸障害、大腸炎	
肝胆道系障害	肝酵素上昇	肝機能異常	肝炎	
皮膚および皮下組織障害		色素沈着障害、発疹、	脱毛症、そう痒症、皮膚乾燥	
筋骨格系および結合組織障害		筋肉痛、関節痛	背部痛	
腎および尿路障害			腎不全、尿細管間質性腎炎、インポテンス、頻尿	
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫、疲労	発熱、倦怠感、胸痛、浮腫、悪寒、無力症	無力症、疼痛、インフルエンザ様症状	
臨床検査		血中クレアチニン増加		
5. 高齢者への投与				
<p>一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>		<p>高齢者で本剤投与後のリスクが増加することを示唆する結果は得られていないが、一般的に高齢者では生理機能の低下が認められることから設定した。</p>		
6. 妊婦・産婦・授乳婦への投与				
<p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある患者には適切な避妊法を用いるように指導すること〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラットを用いた実験において、ヒトにおける 1 mg、1 日 2 回投与後の AUC 曝露量の約 781 倍の曝露により妊娠早期における着床</p>		<p>(1) ヒトに及ぼす潜在的リスクは知られていない。アナグレリドに曝露された患者での妊娠の転帰については、情報が限られているため記載した。〔動物実験では生殖毒性が示されている。〕（モジュール 2.4.4.5 を参照）。</p>		

<p>阻害、約 1,050 倍の曝露によりラット胎児の体重減少と骨化遅延が報告されている。また、妊娠及び授乳期ラットに、ヒトにおける 1 mg、1 日 2 回投与後の AUC 曝露量の約 624 倍の曝露により、分娩の遅延又は阻害、出生児の死亡率増加が認められている]。</p> <p>(2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[動物実験（ラット）において、乳汁中移行が報告されている。]</p>	<p>(2) 授乳中の幼児に副作用の可能性があるため記載した。</p>
<p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[国内における使用経験がない]</p>	<p>国内における使用経験がないため、小児の投与は推奨しないことを記載した。</p>
<p>8. 過量投与</p> <p>症状・徴候： 本剤の過量投与により、血圧低下、洞性頻脈、嘔吐が報告されている。</p> <p>処置： 特異的な解毒剤はない。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>推奨用量を超える用量で、アナグレリドは血圧を低下し、時には低血圧を引き起こすことが示されていることから記載した（海外 1772 試験 [参考資料]；モジュール 2.7.2、2.4.1 項を参照）。アナグレリドの意図的過量投与に関する製造販売後報告では、症状に洞性頻脈及び嘔吐が含まれていた。これらの症状は支持療法で消失した。なお、本剤に特異的な解毒剤はないため記載した。</p>
<p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時</p> <p>PTP 包装の薬剤は、PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>	<p>PTP 包装を飲み込むことのリスクについて患者に注意喚起するため記載した。</p>
<p>10. その他の注意</p> <p>ラットを用いた 2 年間のがん原性試験で、30 mg/kg/日（ヒトにおける 1 mg、1 日 2 回投与後の AUC 曝露量の約 223 倍）の投与を受けた雌で子宮腺癌の発生率増加がみられた。3 mg/kg/日以上（ヒトにおける 1 mg、1 日 2 回投与後の AUC 曝露量の約 14 倍以上）の投与を受けた雄及び、10 mg/kg/日以上（ヒトにおける 1 mg、1 日 2 回投与後の AUC 曝露量の約 24 倍以上）の投与を受けた雌で、副腎髄質褐色細胞腫の発生率増加がみられた。アナグレリドの遺伝毒性試験では、変異原性又は染色体異常誘発性の作用は認められなかった。</p>	<p>非臨床試験結果に基づき記載した。</p>



アグリリンカプセル 0.5mg

第1部（モジュール1）：申請書等行政情報及び添付
文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

シャイアー・ジャパン株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

目次

1.9	一般的名称に係る文書.....	1
1.9.1	JAN.....	1
1.9.2	INN.....	1

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

医薬品名称専門協議で以下のように決定され、2013年4月1日付薬食審査発0401第1号により通知された。

JAN

(日本名)

アナグレリド塩酸塩水和物

(英名)

Anagrelide Hydrochloride Hydrate

化学名

(日本名)

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

(英名)

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

1.9.2 INN

本薬の国際一般名 (INN) は、WHO Recommended International Nonproprietary Names (Rec.INN) : List 20 (Supplement to WHO Chronicle, 1980, Vol.34, No.10 [October]) に収載されている。

INN

anagrelide

化学名

6,7-dichloro-1,5-dihydroimidazo[2,1-*b*]quinazolin-2(3*H*)-one

薬食審査発 0401 第 1 号
平成 25 年 4 月 1 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の情報は、最新の情報に基づいて随時変更される可能性がある。）

別添

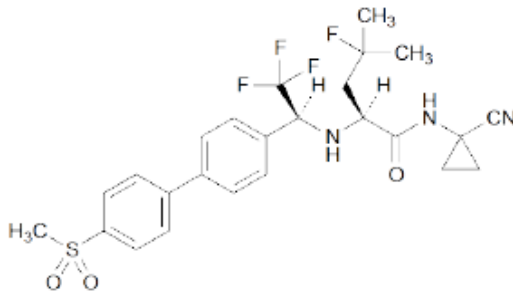
別表2 INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知
に示す別表2)

登録番号 24-1-B2

JAN (日本名) : Odanacatib

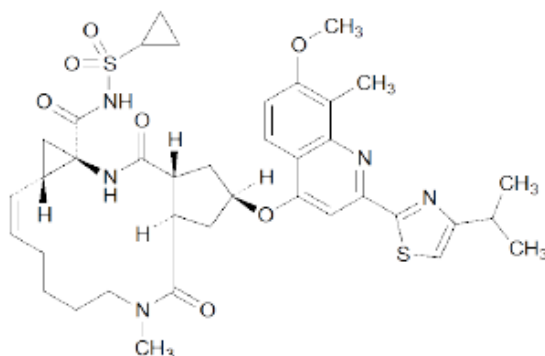
JAN (英名) : オダナカチブ

 $C_{25}H_{27}F_4N_3O_3S$ (2*S*)-*N*-(1-シアノシクロプロピル)-4-フルオロ-4-メチル-2-(((1*S*)-2,2,2-トリフルオロ-1-[4'-(メチルスルホニル)ピフェニル-4-イル]エチル)アミノ)ペンタンアミド(2*S*)-*N*-(1-Cyanocyclopropyl)-4-fluoro-4-methyl-2-(((1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl]ethyl)amino)pentanamide

登録番号 24-1-B3

JAN (日本名) : シメプレビル

JAN (英名) : Simeprevir

 $C_{38}H_{47}N_5O_7S_2$

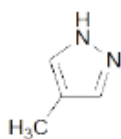
(2*R*,3*aR*,10*Z*,11*aS*,12*aR*,14*aR*)-*N*-(シクロプロピルスルホニル)-2-((7-メトキシ-8-メチル-2-[4-(1-メチルエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]キノリン-4-イル}オキシ)-5-メチル-4,14-ジオキソ-2,3,3*a*,4,5,6,7,8,9,11*a*,12,13,14,14*a*-テトラデカヒドロシクロペンタ[*d*]シクロプロパ[*g*][1,6]ジアザシクロテトラデシン-12*a*(1*H*)-カルボキサミド

(2*R*,3*aR*,10*Z*,11*aS*,12*aR*,14*aR*)-*N*-(Cyclopropylsulfonyl)-2-((7-methoxy-8-methyl-2-[4-(1-methylethyl)-1,3-thiazol-2-yl]quinolin-4-yl}oxy)-5-methyl-4,14-dioxo-2,3,3*a*,4,5,6,7,8,9,11*a*,12,13,14,14*a*-tetradecahydrocyclopenta[*d*]cyclopropa[*g*][1,6]diazacyclotetradecine-12*a*(1*H*)-carboxamide

登録番号 24-1-B5

JAN (日本名): ホメピゾール

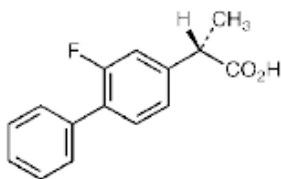
JAN (英名): Fomepizole

 $C_4H_6N_2$ 4-メチル-1*H*ピラゾール4-Methyl-1*H*pyrazole

登録番号 24-1-B6

JAN (日本名): エスフルルビプロフェン

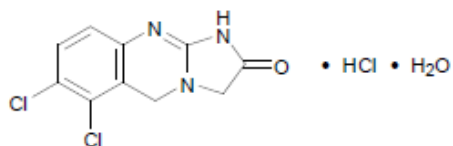
JAN (英名): Esflurbiprofen

 $C_{15}H_{13}FO_2$ (2*S*)-2-(2-フルオロビフェニル-4-イル)プロパン酸(2*S*)-2-(2-Fluorobiphenyl-4-yl)propanoic acid

登録番号 24-1-B7

JAN (日本名): アナグレリド塩酸塩水和物

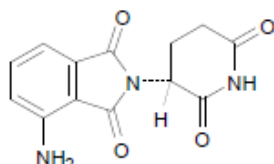
JAN (英名): Anagrelide Hydrochloride Hydrate

 $C_{10}H_7Cl_2N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$ 6,7-ジクロロ-1,5-ジヒドロイミダゾ[2,1-*b*]キノゾリン-2(3*H*)-オン 一塩酸塩一水和物6,7-Dichloro-1,5-dihydroimidazo[2,1-*b*]quinazolin-2(3*H*)-one monohydrochloride monohydrate

登録番号 24-1-B9

JAN (日本名): ポマリドミド

JAN (英名): Pomalidomide



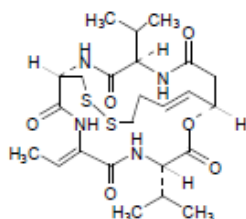
及び鏡像異性体

 $C_{13}H_{11}N_3O_4$ 4-アミノ-2-[(3*RS*)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2*H*-イソインドール-1,3-ジオン4-Amino-2-[(3*RS*)-2,6-dioxopiperidin-3-yl]-2*H*-isoindole-1,3-dione

登録番号 24-1-B10

JAN (日本名) : ロミデプシン

JAN (英名) : Romidepsin

 $C_{24}H_{36}N_4O_6S_2$

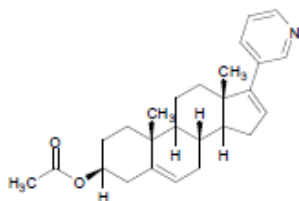
(1*S*,4*S*,10*S*,16*E*,21*R*)-7-[(2*Z*)-エチリデン]-4,21-ビス(1-メチルエチル)-2-オキサ-12,13-ジチア-5,8,20,23-テトラアザビシクロ[8.7.6]トリコス-16-エン-3,6,9,19,22-ペンタオン

(1*S*,4*S*,10*S*,16*E*,21*R*)-7-[(2*Z*)-Ethylidene]-4,21-bis(1-methylethyl)-2-oxa-12,13-dithia-5,8,20,23-tetraazabicyclo[8.7.6]tricos-16-ene-3,6,9,19,22-pentone

登録番号 24-1-B11

JAN (日本名) : アピラテロン酢酸エステル

JAN (英名) : Abiraterone Acetate

 $C_{26}H_{33}NO_2$

酢酸 17-(ピリジン-3-イル)アンドロスタ-5,16-ジエン-3β-イル

17-(Pyridin-3-yl)androsta-5,16-dien-3β-yl acetate

Supplement to
WHO Chronicle, 1980,
Vol. 34, No. 10 (October)

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances

In accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Sub-

stances,¹ notice is hereby given that the following are selected as recommended international nonproprietary names.

The inclusion of a name in the

lists of recommended international nonproprietary names does not imply any recommendation for the use of the substance in medicine of pharmacy.

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 20²

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)

Chemical Name or Description and Molecular Formulae

aciclovirum iclovir	9-[(2-hydroxyethoxy)methyl]guanine C ₈ H ₁₁ N ₅ O ₃
aclatonii napadisilas aclatonium napadisilate	choline 1,5-naphthalenedisulfonate (2:1), dilactate, diacetate C ₃₀ H ₄₆ N ₂ O ₁₄ S ₂
acrihellinum acrihellin	3β,5,14-trihydroxy-19-oxo-5β-bufa-20,22-dienolide 3-(3-methylcrotonate) C ₂₉ H ₃₈ O ₇
afloqualonium afloqualone	6-amino-2-(fluoromethyl)-3- <i>o</i> -tolyl-4(3 <i>H</i>)-quinazolinone C ₁₆ H ₁₄ FN ₃ O
aliconazolum aliconazole	(<i>Z</i>)-1-[2,4-dichloro-β-(<i>p</i> -chlorophenyl)cinnamyl]imidazole C ₁₈ H ₁₃ Cl ₃ N ₂
alizapridum alizapride	<i>N</i> -[1-allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-6-methoxy-1 <i>H</i> -benzotriazole-5-carboxamide C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₂
almasilatium almasilate	magnesium aluminosilicate (MgAl ₂ Si ₂ O ₈) hydrate Al ₂ MgO ₈ Si ₂ .xH ₂ O
amezepinum amezepine	5-methyl-10-[2-(methylamino)ethyl]-5 <i>H</i> -dibenz[<i>b,f</i>]azepine C ₁₈ H ₂₀ N ₂
anagrelidum anagrelide	6,7-dichloro-1,5-dihydroimidazo[2,1- <i>b</i>]quinazolin-2(3 <i>H</i>)-one C ₁₀ H ₇ Cl ₂ N ₃ O
astemizolum amizole	1-(<i>p</i> -fluorobenzyl)-2-[[1-(<i>p</i> -methoxyphenethyl)-4-piperidyl]amino]benzimidazole C ₂₈ H ₃₁ FN ₄ O
atracurii besilas atracurium besilate	2-(2-carboxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methyl-1-veratrylisoquinolinium benzenesulfonate, pentamethylene ester C ₆₅ H ₈₂ N ₂ O ₁₈ S ₂
benclonidinum benclonidine	1-benzoyl-2-(2,6-dichloroanilino)-2-imidazoline C ₁₆ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O

¹ *Off. Rec. Wild Hlth Org*, 1955, 60, 3 (Resolution EB15.R7), 1969, 173, 10 (Resolution EB43.R9)

² Other lists of recommended international nonproprietary names can be found in *Chron. Wild Hlth Org*, 1955,

9, 185; *WHO Chronicle*, 1959, 13, 106, 463; 1962, 16, 101, 1965, 19, 165, 206, 249, 1966, 20, 421; 1967, 21, 538; 1968, 22, 463; 1969, 23, 490; 1970, 24, 526; 1971, 25, 476; 1972, 26, 476; 1973, 27, 453; Supplements to *WHO Chronicle*,

1974, Vol. 28, No. 10; 1975, Vol. 29, No. 10; 1976, Vol. 30, No. 10; 1977, Vol. 31, No. 10; 1978, Vol. 32, No. 10; 1979, Vol. 33, No. 10.

<i>Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formulae</i>
benzocainum benzocaine	ethyl <i>p</i> -aminobenzoate C ₉ H ₁₁ NO ₂
benzquercinum benzquercin	3,3',4',5,7-pentakis(benzyloxy)flavone C ₅₀ H ₄₀ O ₇
betaxololum betaxolol	1-[<i>p</i> -[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]phenoxy]-3-(isopropylamino)-2-propanol C ₁₈ H ₂₉ NO ₃
bometololum bometolol	(±)-8-(acetyloxy)-5-[3-[(3,4-dimethoxyphenethyl)amino]-2-hydroxypropoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₇
bopindololum bopindolol	(±)-1-(<i>tert</i> -butylamino)-3-[(2-methylindol-4-yl)oxy]-2-propanol benzoate (ester) C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₃
bremazocinum bremazocine	6-ethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-3-[(1-hydroxycyclopropyl)methyl]-11,11-dimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol C ₂₀ H ₂₉ NO ₂
broclepidum broclepride	4-amino-5-bromo- <i>N</i> -[1-(<i>p</i> -chlorobenzyl)-4-piperidyl]- <i>o</i> -anisamide C ₂₀ H ₂₃ BrClN ₃ O ₂
bromofenofosum bromofenofos	3,3',5,5'-tetrabromo-2,2'-biphenyldiol mono(dihydrogen phosphate) C ₁₂ H ₇ Br ₄ O ₅ P
broperamololum broperamole	1-[3-[5-(<i>m</i> -bromophenyl)-2 <i>H</i> -tetrazol-2-yl]propionyl]piperidine C ₁₅ H ₁₈ BrN ₅ O
brovincaminum brovincamine	11-bromovincamine C ₂₁ H ₂₅ BrN ₂ O ₃
bucindololum bucindolol	<i>o</i> -[2-hydroxy-3-[(2-indol-3-yl-1,1-dimethylethyl)amino]propoxy]benzonitrile C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₂
bumetrizolum bumetrizole	2- <i>tert</i> -butyl-6-(5-chloro-2 <i>H</i> -benzotriazol-2-yl)- <i>p</i> -cresol C ₁₇ H ₁₈ ClN ₃ O
butopaminum butopamine	(<i>R</i>)- <i>p</i> -hydroxy- α -[[[(<i>R</i>)-3-(<i>p</i> -hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]-methyl]benzyl alcohol C ₁₈ H ₂₃ NO ₃
carazololum carazolol	1-(carbazol-4-yloxy)-3-(isopropylamino)-2-propanol C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂
carpindololum carpindolol	isopropyl (±)-4-[3-(<i>tert</i> -butylamino)-2-hydroxypropoxy]indole-2-carboxylate C ₁₉ H ₂₉ N ₂ O ₄
cefonicidum cefonicid	(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[(<i>R</i>)-mandelamido]-8-oxo-3-[[[1-(sulfomethyl)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl]thio]methyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid C ₁₈ H ₁₈ N ₆ O ₄ S ₃
cefoperazonum cefoperazone	(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[(<i>R</i>)-2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)-2-(<i>p</i> -hydroxyphenyl)acetamido]-3-[[[1-methyl-1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid C ₂₅ H ₂₇ N ₉ O ₈ S ₂
cefroxadinum cefroxadine	(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[(<i>R</i>)-2-amino-2-(1,4-cyclohexadien-1-yl)acetamido]-3-methoxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₅ S

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	Chemical Name or Description and Molecular Formulae
ceftioxidum ceftioxide	(5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)glyoxylamido]-3-(hydroxymethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid 7 ² -[<i>Z</i>]-(<i>O</i> -methyloxime), acetate (ester), 5-oxide C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₈ S ₂
ceftizoximum ceftizoxime	(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)glyoxylamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid 7 ² -[<i>Z</i>]-(<i>O</i> -methyloxime) C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O ₅ S ₂
chloroxylenolum chloroxylenol	4-chloro-3,5-dimethylphenol C ₈ H ₉ ClO
cilostamidum cilostamide	<i>N</i> -cyclohexyl-4-[(1,2-dihydro-2-oxo-6-quinolyl)oxy]- <i>N</i> -methylbutyramide C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₃
clobenosidum clobenoside	ethyl 5,6-bis- <i>O</i> -(<i>p</i> -chlorobenzyl)-3- <i>O</i> -propyl- <i>o</i> -glucofuranoside C ₂₅ H ₃₂ Cl ₂ O ₆
clofilii phosphas clofilium phosphate	[4-(<i>p</i> -chlorophenyl)butyl]diethylheptylammonium phosphate (1:1) C ₂₁ H ₃₅ ClNO ₄ P
clofuracum clofurac	5-chloro-6-cyclohexyl-2(3 <i>H</i>)-benzofuranone C ₁₄ H ₁₅ ClO ₂
cloxacepidum cloxacepride	5-chloro-4-[2-(<i>p</i> -chlorophenoxy)acetamido]- <i>N</i> -[2-(diethylamino)ethyl]- <i>o</i> -anisamide C ₂₂ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ O ₄
daunorubicinum daunorubicin	a glucosidic antibiotic obtained from cultures of <i>Streptomyces peuceticus</i> or <i>Streptomyces coeruleorubidus</i> , or the same substance produced by any other means; (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-acetyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-methoxy-6,11-dioxo-naphthaceny 3-amino-2,3,6-trideoxy- α - <i>L</i> -lyxo-hexopyranoside C ₂₇ H ₂₉ NO ₁₀
declenperonum declenperone	1-[3-[4-(<i>p</i> -fluorobenzoyl)piperidino]propyl]-2-benzimidazolinone C ₂₂ H ₂₄ FN ₃ O ₂
delanteronum delanterone	1 α -methylandrosta-4,16-dien-3-one C ₂₀ H ₂₈ O
delergotrilum delergotriole	6-methylergoline-8 α -acetonitrile C ₁₇ H ₁₉ N ₃
delprostenatum delprostenate	methyl (2 <i>E</i> ,5 <i>Z</i>)-7-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-[(<i>E</i>)-(3 <i>R</i>)-4-(<i>m</i> -chlorophenoxy)-3-hydroxy-1-butenyl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-2,5-heptadienoate C ₂₃ H ₂₉ ClO ₆
demexiptilinum demexiptiline	5 <i>H</i> -dibenzo[<i>a,d</i>]cyclohepten-5-one <i>O</i> -[2-(methylamino)ethyl]oxime C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O
democonazolum democonazole	(E)-1-[2,4-dichloro- β -[2-(<i>p</i> -chlorophenoxy)ethoxy]styryl]imidazole C ₁₅ H ₁₅ Cl ₃ N ₂ O ₂
desglugastrinum desglugastrin	<i>N</i> -(4-carboxybutyryl)- <i>L</i> -alanyl- <i>L</i> -tyrosylglycyl- <i>L</i> -tryptophyl- <i>L</i> -leucyl- <i>L</i> - α -aspartylphenyl- <i>L</i> -alaninamide C ₄₉ H ₆₁ N ₅ O ₁₃
disofeninum disofenin	[[[(2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl]methyl]imino]diacetic acid C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₅
doxefazepamum doxefazepam	7-chloro-5-(<i>o</i> -fluorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-2 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin-2-one C ₁₇ H ₁₄ ClFN ₂ O ₃

<i>Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formulae</i>
drometrizolum drometrizole	2-(2 <i>H</i> -benzotriazol-2-yl)- <i>p</i> -cresol C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O
dulofibratum dulofibrate	<i>p</i> -chlorophenyl 2-(<i>p</i> -chlorophenoxy)-2-methylpropionate C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ O ₃
enciprazinum enciprazine	(±)-4-(<i>o</i> -methoxyphenyl)- α -[(3,4,5-trimethoxyphenoxy)methyl]-1-piperazineethanol C ₂₃ H ₃₂ N ₂ O ₆
ethylis carfluzepas ethyl carfluzepate	ethyl 7-chloro-5-(<i>o</i> -fluorophenyl)-2,3-dihydro-1-(methylcarbamoyl)-2-oxo-1 <i>H</i> -1,4-benzodiazepine-3-carboxylate C ₂₀ H ₁₇ ClFN ₃ O ₄
ethylis loflazepas ethyl loflazepate	ethyl 7-chloro-5-(<i>o</i> -fluorophenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1 <i>H</i> -1,4-benzodiazepine-3-carboxylate C ₁₈ H ₁₄ ClFN ₂ O ₃
etocrilenum etocrilene	ethyl 2-cyano-3,3-diphenylacrylate C ₁₈ H ₁₅ NO ₂
fenprostalenum fenprostalene	methyl (±)-7-[(1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,5 <i>S</i> *)-3,5-dihydroxy-2-[(<i>E</i>)-{3 <i>R</i> *}-3-hydroxy-4-phenoxy-1-butenyl]cyclopentyl]-4,5-heptadienoate C ₂₃ H ₃₀ O ₆
feprosidinium feprosidine	3-(α -methylphenethyl)sydnone imine C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O
fertirelinum fertirelin	5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosylglycyl-L-leucyl-L-arginyl- <i>N</i> -ethyl-L-prolinamide C ₅₅ H ₇₆ N ₁₆ O ₁₂
flutrolinum flutroline	(±)-8-fluoro- α ,5-bis(<i>p</i> -fluorophenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyrido[4,3- <i>b</i>]indole-2-butanol C ₂₇ H ₂₅ F ₃ N ₂ O
foscarnetum natricum foscarnet sodium	phosphonofornic acid trisodium salt CNa ₃ O ₅ P
furaprofenum furaprofen	(±)- α -methyl-3-phenyl-7-benzofuranacetic acid C ₁₇ H ₁₄ O ₃
gemeprostum gemeprost	methyl (<i>E</i>)-7-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-hydroxy-2-[(<i>E</i>)-{3 <i>R</i> }-3-hydroxy-4,4-dimethyl-1-octenyl]-5-oxocyclopentyl]-2-heptenoate C ₂₃ H ₃₈ O ₅
giparmenum giparmen	4-methyl-7-(2-propynyloxy)coumarin C ₁₃ H ₁₀ O ₃
glisindamidum glisindamide	1-cyclohexyl-3-[[<i>p</i> -[2-(1-oxo-2-isoindolinecarboxamido)ethyl]-phenyl]sulfonyl]urea C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₅ S
glisolamidum glisolamide	1-cyclohexyl-3-[[<i>p</i> -[2-(5-methyl-3-isoxazolecarboxamido)ethyl]-phenyl]sulfonyl]urea C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₅ S
glucuronamidum glucuronamide	β -D-glucopyranuronamide C ₆ H ₁₁ NO ₆
halofantrinum halofantrine	1,3-dichloro- α -[2-(dibutylamino)ethyl]-6-(trifluoromethyl)-9-phenanthrene-methanol C ₂₆ H ₃₀ Cl ₂ F ₃ NO
impromidinum impromidine	1-(3-imidazol-4-ylpropyl)-3-[2-[[[5-methylimidazol-4-yl]methyl]thio]ethyl]guanidine C ₁₄ H ₂₃ N ₇ S

<i>Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formulae</i>
imuracetamum imuracetam	1,3-bis[(2-oxo-1-pyrrolidinyl)methyl]urea C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O ₃
indanzolinum indanzoline	2-(4-indanylamino)-2-imidazoline C ₁₂ H ₁₅ N ₃
inosinum inosine	inosine <i>or</i> 1,9-dihydro-9-β-D-ribofuranosyl-6H-purin-6-one C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₅
iohexolum iohexol	<i>N,N'</i> -bis(2,3-dihydroxypropyl)-5-[<i>N'</i> -(2,3-dihydroxypropyl)acetamido]-2,4,6-triiodoisophthalamide C ₁₉ H ₂₈ I ₃ N ₃ O ₉
iotasulum iotasul	5,5'-(thiobis(ethylenecarbonylimino))bis[<i>N,N'</i> -bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodo- <i>N,N'</i> -dimethylisophthalamide] C ₃₅ H ₅₀ I ₆ N ₆ O ₁₄ S
ivermectinum ivermectin	a mixture of components I and II <i>component I</i> : 5- <i>O</i> -demethyl-22,23-dihydroavermectin A ₁₃ <i>or</i> (2 <i>aE</i> ,4 <i>E</i> ,8 <i>E</i>)-(5' <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,6' <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,11 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,15 <i>S</i> ,17 <i>aR</i> ,20 <i>R</i> ,20 <i>aR</i> ,20 <i>bS</i>)-6'-(<i>S</i>)- <i>sec</i> -butyl-3',4',5',6,6',7,10,11,14,15,17 <i>a</i> ,20,20 <i>a</i> ,20 <i>b</i> -tetradecahydro-20,20 <i>b</i> -dihydroxy-5',6,8,19-tetramethyl-17-oxospiro[11,15-methano-2 <i>H</i> ,13 <i>H</i> ,17 <i>H</i> -furo[4,3,2- <i>pq</i>][2,6]benzodioxacyclooctadecin-13,2'-[2 <i>H</i>]pyran]-7-yl 2,6-dideoxy-4- <i>O</i> -(2,6-dideoxy-3- <i>O</i> -methyl-α-L- <i>arabino</i> -hexopyranosyl)-3- <i>O</i> -methyl-α-L- <i>arabino</i> -hexopyranoside C ₄₈ H ₇₄ O ₁₄ <i>component II</i> : 5- <i>O</i> -demethyl-25-de(1-methylpropyl)-22,23-dihydro-25-(1-methylethyl)avermectin A ₁₄ <i>or</i> (2 <i>aE</i> ,4 <i>E</i> ,8 <i>E</i>)-(5' <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,6' <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,11 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,15 <i>S</i> ,17 <i>aR</i> ,20 <i>R</i> ,20 <i>aR</i> ,20 <i>bS</i>)-3',4',5',6,6',7,10,11,14,15,17 <i>a</i> ,20,20 <i>a</i> ,20 <i>b</i> -tetradecahydro-20,20 <i>b</i> -dihydroxy-6'-isopropyl-5',6,8,19-tetramethyl-17-oxospiro[11,15-methano-2 <i>H</i> ,13 <i>H</i> ,17 <i>H</i> -furo[4,3,2- <i>pq</i>][2,6]benzodioxacyclooctadecin-13,2'-[2 <i>H</i>]pyran]-7-yl 2,6-dideoxy-4- <i>O</i> -(2,6-dideoxy-3- <i>O</i> -methyl-α-L- <i>arabino</i> -hexopyranosyl)-3- <i>O</i> -methyl-α-L- <i>arabino</i> -hexopyranoside C ₄₇ H ₇₂ O ₁₄
levobunololum levobunolol	(-)-5-[3-(<i>tert</i> -butylamino)-2-hydroxypropoxy]-3,4-dihydro-1(2 <i>H</i>)-naphthalene C ₁₇ H ₂₅ NO ₃
levonandrololum levonandrolol	(-)-(6 <i>S</i> ,6 <i>aR</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>aR</i>)-5,6,6 <i>a</i> ,7,8,9,10,10 <i>a</i> -octahydro-6-methyl-3-[(<i>R</i>)-1-methyl-4-phenylbutoxy]-1,9-phenanthridinediol 1-acetate C ₂₇ H ₃₅ NO ₄
lofantanilum lofantanil	(-)-methyl <i>cis</i> -3-methyl-1-phenethyl-4-(<i>N</i> -phenylpropionamido)isonipeccotate C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₃
indolum indole	(±)-(3 <i>α</i> ,4 <i>α</i> ,9 <i>α</i>)-6-chloro-3 <i>a</i> ,4,9,9 <i>a</i> -tetrahydro-2-methyl-4-phenylbenz[<i>f</i>]isoindoline C ₁₅ H ₂₀ ClN
medroxalolum medroxalol	5-[1-hydroxy-2-[[1-methyl-3-[3,4-(methylenedioxy)phenyl]propyl]amino]-ethyl]salicylamide C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₅
metaterolum metaterol	<i>m</i> -hydroxy-α-[(isopropylamino)methyl]benzyl alcohol C ₁₁ H ₁₇ NO ₂
metbufenum metbufen	3-(4-biphenylcarbonyl)-2-methylpropionic acid C ₁₇ H ₁₆ O ₃
metioprimum metioprim	2,4-diamino-5-[3,5-dimethoxy-4-(methylthio)benzyl]pyrimidine C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₂ S

<i>Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formulae</i>
metralindolum metralindole	2,4,5,6-tetrahydro-9-methoxy-4-methyl-1 <i>H</i> -3,4,6a-triazafuranthene C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O
metuclazepamum metuclazepam	7-bromo-5-(<i>o</i> -chlorophenyl)-2,3-dihydro-2-(methoxymethyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -1,4-benzodiazepine C ₁₈ H ₁₈ BrClN ₂ O
mobenzoxaminum mobenzoxamine	4'-fluoro-4-[4-[2-[(<i>p</i> -methoxy- α -phenylbenzyl)oxy]ethyl]-1-piperazinyl]-butyrophenone C ₃₀ H ₃₅ FN ₂ O ₃
naftifinum naftifine	(<i>E</i>)- <i>N</i> -cinnamyl- <i>N</i> -methyl-1-naphthalenemethylamine C ₂₁ H ₂₁ N
nantradolum nantradol	(\pm)-5,6,6a β ,7,8,9 α ,10,10a α -octahydro-6 β -methyl-3-(1-methyl-4-phenylbutoxy)-1,9-phenanthridinediol 1-acetate C ₂₇ H ₃₅ NO ₄
nicardipinum nicardipine	2-(benzylmethylamino)ethyl methyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(<i>m</i> -nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₆
nicoboxilum nicoboxil	2-butoxyethyl nicotinate C ₁₂ H ₁₇ NO ₃
nisoldipinum nisoldipine	isobutyl methyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(<i>o</i> -nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₆
nitrendipinum nitrendipine	ethyl methyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(<i>m</i> -nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₆
nonivamidum nonivamide	<i>N</i> -vanillylnonamide C ₁₇ H ₂₇ NO ₃
octapinolum octapinol	4-(2-propylpentyl)-1-piperidineethanol C ₁₅ H ₃₁ NO
octenidinum octenidine	1,1'-decamethylenebis[1,4-dihydro-4-(octylimino)pyridine] C ₃₈ H ₆₂ N ₄
octocrilenum octocrilene	2-ethylhexyl 2-cyano-3,3-diphenylacrylate C ₂₄ H ₂₇ NO ₂
octrizolum octrizole	2-(2 <i>H</i> -benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O
oltiprazum oltipraz	4-methyl-5-(pyrazinyl)-3 <i>H</i> -1,2-dithiole-3-thione C ₈ H ₆ N ₂ S ₃
oxendolonom oxendolone	16 β -ethyl-17 β -hydroxyestr-4-en-3-one C ₂₀ H ₃₀ O ₂
oxiconazolum oxiconazole	2',4'-dichloro-2-imidazol-1-ylacetophenone (<i>Z</i>)-[<i>O</i> -(2,4-dichlorobenzyl)oxime] C ₁₄ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O
oxiracetamum oxiracetam	4-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidineacetamide C ₆ H ₁₀ N ₂ O ₃
pentomonum pentomone	6,6a α ,12,12a α ,13a α ,14-hexahydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5a α <i>H</i> ,13 <i>H</i> -[1]benzopyrano[3,2- <i>b</i>]xanthen-13-one C ₂₄ H ₂₈ O ₅

<i>Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formulae</i>
peradoximum peradoxime	<i>m</i> -anisaldehyde <i>O</i> -[2-hydroxy-3-[4-(<i>o</i> -methoxyphenyl)-1-piperaziny]propyl]-oxime C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₄
peralopridum peralopride	1-(4-amino-5-chloro- <i>o</i> -anisoyl)-4-piperonylpiperazine C ₂₀ H ₂₂ ClN ₃ O ₄
pheneturidum pheneturide	2-phenylbutyrylurea C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂
picobenzidum picobenzide	3,5-dimethyl- <i>N</i> -(4-pyridylmethyl)benzamide C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O
pipradimadolum pipradimadol	1-(<i>o</i> -chlorophenethyl)- <i>N</i> -cyclohexyl-4-hydroxy- <i>N</i> , α , α -trimethyl-4-piperidine-acetamide C ₂₄ H ₃₇ ClN ₂ O ₂
pipramadolum pipramadol	(\pm)-1-(<i>o</i> -chlorophenethyl)- <i>N</i> -cyclohexyl-4-hydroxy- <i>N</i> , α -dimethyl-4-piperidine-acetamide C ₂₃ H ₃₅ ClN ₂ O ₂
pirazolacum pirazolac	4-(<i>p</i> -chlorophenyl)-1-(<i>p</i> -fluorophenyl)pyrazole-3-acetic acid C ₁₇ H ₁₂ ClFN ₂ O ₂
pirmenolum pirmenol	(\pm)- <i>cis</i> -2,6-dimethyl- α -phenyl- α -2-pyridil-1-piperidinebutanol C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O
piroctonum piroctone	1-hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2(1 <i>H</i>)-pyridone C ₁₄ H ₂₃ NO ₂
pirquinozolum pirquinozol	2-(hydroxymethyl)pyrazolo[1,5- <i>c</i>]quinazolin-5(6 <i>H</i>)-one C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₂
pivenfrinum pivenfrine	(\pm)- <i>m</i> -[1-hydroxy-2-(methylamino)ethyl]phenyl pivalate C ₁₄ H ₂₁ NO ₃
prenisteinum prenisteine	3-[(3-methyl-2-butenyl)thio]-L-alanine C ₄ H ₉ NO ₂ S
pridefinum pridefine	3-(diphenylmethylene)-1-ethylpyrrolidine C ₁₉ H ₂₁ N
prifurolinum prifuroline	4-(2-benzofuranyl)-2-(dimethylamino)-1-pyrroline C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O
primidololum primidolol	1-[2-[[2-hydroxy-3-(<i>o</i> -tolylxy)propyl]amino]ethyl]thymine C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₄
progabidum progabide	4-[[α (<i>p</i> -chlorophenyl)-5-fluorosaliclidene]amino]butyramide C ₁₇ H ₁₆ ClFN ₂ O ₂
prosulpridum prosulpride	<i>N</i> -[(1-propyl-2-pyrroliidiny)methyl]-5-sulfamoyl- <i>o</i> -anisamide C ₁₆ H ₂₅ N ₃ O ₄ S
proxorphanum proxorphan	(-)-(4 <i>aR</i> ,5 <i>R</i> ,10 <i>bS</i>)-13-(cyclopropylmethyl)-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahydro-3 <i>H</i> -5,10 <i>b</i> -(iminoethano)-1 <i>H</i> -naphtho[1,2- <i>c</i>]pyran-9-ol C ₁₉ H ₂₅ NO ₂
quifenadinum quifenadine	α , α -diphenyl-3-quinuclidinemethanol C ₂₀ H ₂₃ NO

<i>Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formulae</i>
nfapentinum rifapentine	3-[<i>N</i> -(4-cyclopentyl-1-piperazinyl)formimidoyl]rifamycin <i>or</i> (2 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>S</i> ,17 <i>S</i> ,18 <i>R</i> ,19 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>S</i> ,22 <i>R</i> ,23 <i>S</i> ,24 <i>E</i>)-8-[<i>N</i> -(4-cyclopentyl-1-piperazinyl)formimidoyl]-5,6,9,17,19,21-hexahydroxy-23-methoxy-2,4,12,16,18,20,22-heptamethyl-2,7-(epoxypentadeca[1,11,13]trienimino)naphtho[2,1- <i>b</i>]-furan-1,11(2 <i>H</i>)-dione 21-acetate C ₄₇ H ₆₄ N ₄ O ₁₂
sitoglusidum sitogluside	3β-(β-D-glucopyranosyloxy)stigmast-5-ene C ₃₅ H ₆₀ O ₆
somatostatium somatostatin	growth hormone-release inhibiting factor: L-alanylglycyl-L-cysteinyl-L-lysyl-L-asparaginyll-L-phenylalanyl-L-phenylalanyl-L-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyll-L-phenylalanyl-L-threonyll-L-seryl-L-cysteine cyclic (3→14) disulfide C ₇₆ H ₁₀₄ N ₁₄ O ₁₉ S ₂
soquinololum soquinolol	5-[3-(<i>tert</i> -butylamino)-2-hydroxypropoxy]-3,4-dihydro-2(1 <i>H</i>)-isoquinolinecarboxaldehyde C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₃
spirogermanium spirogermanium	2-[3-(dimethylamino)propyl]-8,8-diethyl-2-aza-8-germaspiro[4 5]decane C ₁₇ H ₃₆ GeN ₂
succimerum succimer	<i>meso</i> -2,3-dimercaptosuccinic acid C ₄ H ₆ O ₄ S ₂
sulbutiaminum sulbutiamine	<i>N,N'</i> -[dithiobis[2-(2-hydroxyethyl)-1-methylvinylene]]bis[<i>N'</i> -[(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]formamide] diisobutyrate (ester) C ₃₂ H ₄₆ N ₈ O ₆ S ₂
sulmeprium sulmepride	<i>N</i> -[(1-methyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-5-sulfamoyl- <i>o</i> -anisamide C ₁₄ H ₂₁ N ₃ O ₄ S
suriclolum suriclone	4-methyl-1-piperazinecarboxylic acid ester with (±)-6-(7-chloro-1,8-naphthyridin-2-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-7-hydroxy-5 <i>H</i> - <i>p</i> -dithiino[2,3- <i>c</i>]pyrrol-5-one C ₂₆ H ₂₀ ClN ₅ O ₃ S ₂
talosalatum talosalate	phthalidyl salicylate, acetate <i>or</i> salicylic acid acetate, ester with 3-hydroxyphthalide C ₁₇ H ₁₂ O ₅
tamitinolum tamitinol	4-[(ethylamino)methyl]-2-methyl-5-[(methylthio)methyl]-3-pyridinol C ₁₁ H ₁₈ N ₂ OS
taurolidinum taurolidine	4,4'-methylenebis(tetrahydro-1,2,4-thiadiazine 1,1-dioxide) C ₇ H ₁₆ N ₄ O ₄ S ₂
tebatizolum tebatizole	1-(4- <i>tert</i> -butyl-2-thiazolyl)-4-methylpiperazine C ₁₂ H ₂₁ N ₃ S
teoprololum teoprolol	7-[3-[[2-hydroxy-3-[(2-methylindol-4-yl)oxy]propyl]amino]butyl]theophylline C ₂₃ H ₃₀ N ₆ O ₄
tiapamilum tiapamil	<i>N</i> -(3,4-dimethoxyphenethyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)- <i>N</i> -methyl- <i>m</i> -dithiane-2-propylamine 1,1,3,3-tetraoxide C ₂₆ H ₃₇ NO ₈ S ₂
tiaprostum tiaprost	(±)-(Z)-7-[(1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,5 <i>S</i> *)-3,5-dihydroxy-2-[(<i>E</i>)-(3 <i>R</i> * <i>S</i> *)-3-hydroxy-4-(3-thienyloxy)-1-butenyl]cyclopentyl]-5-heptenoic acid C ₂₀ H ₂₈ O ₆ S
tiflamizolum tiflamizole	4,5-bis(<i>p</i> -fluorophenyl)-2-[(1,1,2,2-tetrafluoroethyl)sulfonyl]imidazole C ₁₇ H ₁₀ F ₆ N ₂ O ₂ S

<i>Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formulae</i>
tiomerginum tiomergine	9,10-didehydro-6-methyl-8 β -[2-pyridylthio]methyl]ergoline C ₂₁ H ₂₁ N ₅ S
tipetropii bromidum tipetropium bromide	3 α -[(6,11-dihydrodibenzo[<i>b,e</i>]thiepin-11-yl)oxy]-8 r -propyl-1 α ,5 α -H-tropanium bromide C ₂₅ H ₃₂ BrNOS
tizanidinum tizanidine	5-chloro-4-(2-imidazolin-2-ylamino)-2,1,3-benzothiadiazole C ₉ H ₈ ClN ₅ S
trientinum trientine	triethylenetetramine C ₆ H ₁₈ N ₄
tritiozinum tritiozine	4-(3,4,5-trimethoxythiobenzoyl)morpholine C ₁₄ H ₁₉ NO ₄ S
veralipridum veralipride	<i>N</i> -[(1-allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-5-sulfamoyl- <i>o</i> -veratramide C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₅ S
verofyllinum verofylline	(\pm)-1,8-dimethyl-3-(2-methylbutyl)xanthine C ₁₂ H ₁₈ N ₄ O ₂
izolamum zapizolam	8-chloro-6-(<i>o</i> -chlorophenyl)-4 H -pyrido[2,3- <i>f</i>]- <i>s</i> -triazolo[4,3- <i>a</i>][1,4]diazepine C ₁₅ H ₉ Cl ₂ N ₅
zoficonazolium zoficonazole	1-[2,4-dichloro- β -[3-(<i>p</i> -chlorophenoxy)propoxy]phenethyl]imidazole C ₂₀ H ₁₉ Cl ₃ N ₂ O ₂



アグリリンカプセル 0.5mg

第1部（モジュール1）：申請書等行政情報及び添付
文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

シャイアー・ジャパン株式会社

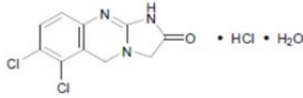
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 1

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	6,7-ジクロロ-1,5-ジヒドロイミダゾ[2,1- <i>b</i>]キナズリン-2(3 <i>H</i>)-オン (別名：アナグレリド)、その塩類及びその製剤																																													
構造式																																														
効能・効果	本態性血小板血症																																													
用法・用量	通常、成人にはアナグレリドとして1回 0.5 mg を1日2回経口投与より開始する。なお、患者の状態により適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として0.5 mg ずつ行い、1日4回を超えない範囲で分割して経口投与すること。ただし、1回用量として2.5 mg かつ1日用量として10 mg を超えないこと。																																													
劇薬等の指定																																														
市販名及び有効成分・分量	原体：アナグレリド塩酸塩水和物 製剤：アグリリンカプセル 0.5 mg (1カプセル中にアナグレリド塩酸塩水和物 0.61 mg [アナグレリド塩基 0.5 mg] を含む)																																													
毒性	<p>1.単回投与毒性 急性</p> <table border="1" data-bbox="531 1059 1390 1317"> <thead> <tr> <th rowspan="2">動物種</th> <th colspan="2">概略の致死量 (mg/kg)</th> </tr> <tr> <th>経口</th> <th>腹腔内</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>> 2500 (♂, ♀)</td> <td>500 (♂)</td> </tr> <tr> <td>ラット*1</td> <td>> 1500 (♂, ♀)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ラット*2</td> <td>> 2000 (♂, ♀)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>サル</td> <td>> 200 (♂, ♀)</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>*1 Long Evans ラット *2 Sprague-Dawley ラット</p> <p>2.反復投与毒性 亜急性／慢性</p> <table border="1" data-bbox="531 1518 1390 2020"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与頻度、投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/day)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/day)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>4週間</td> <td>1日1回、経口</td> <td>0, 5, 50, 120, 360</td> <td>360</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>3ヵ月間</td> <td>1日1回、経口</td> <td>0, 4, 8, 12</td> <td>12</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>1年間</td> <td>1日1回、経口</td> <td>0, 120.5, 361.5, 1205</td> <td>< 120.5</td> <td>≥ 120.5: 血液生化学的変化、器官重量増加、副腎髄質の過形成</td> </tr> </tbody> </table>					動物種	概略の致死量 (mg/kg)		経口	腹腔内	マウス	> 2500 (♂, ♀)	500 (♂)	ラット*1	> 1500 (♂, ♀)	—	ラット*2	> 2000 (♂, ♀)	—	サル	> 200 (♂, ♀)	—	動物種	投与期間	投与頻度、投与経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見	ラット	4週間	1日1回、経口	0, 5, 50, 120, 360	360	—	ラット	3ヵ月間	1日1回、経口	0, 4, 8, 12	12	—	ラット	1年間	1日1回、経口	0, 120.5, 361.5, 1205	< 120.5	≥ 120.5: 血液生化学的変化、器官重量増加、副腎髄質の過形成
動物種	概略の致死量 (mg/kg)																																													
	経口	腹腔内																																												
マウス	> 2500 (♂, ♀)	500 (♂)																																												
ラット*1	> 1500 (♂, ♀)	—																																												
ラット*2	> 2000 (♂, ♀)	—																																												
サル	> 200 (♂, ♀)	—																																												
動物種	投与期間	投与頻度、投与経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見																																									
ラット	4週間	1日1回、経口	0, 5, 50, 120, 360	360	—																																									
ラット	3ヵ月間	1日1回、経口	0, 4, 8, 12	12	—																																									
ラット	1年間	1日1回、経口	0, 120.5, 361.5, 1205	< 120.5	≥ 120.5: 血液生化学的変化、器官重量増加、副腎髄質の過形成																																									

						≥ 361.5: 血液学的変化、副腎髄質の病理組織学的変化 (♂) (良性褐色細胞腫)																								
	イヌ	4 週間	1 日 1 回、 経口	0, 10, 50, 100, 250, 500, 800	250	≥ 500: 嘔吐																								
	イヌ	4 週間	1 日 1 回、 経口	0, 1, 10, 100, 300	< 1	≥ 1: 脈拍数増加 ≥ 1: 心内膜下の病理組織学的変化 (出血、炎症、線維芽細胞増殖) 心筋及び心血管の病理組織学的変化 (≥ 10: 変性、≥ 100: 浮腫、単細胞壊死)																								
	イヌ	4 週間	1 日 1 回、 経口	0, 0.3, 3, 30, 300	3 (♀) ; 0.3 (♂)	≥ 30: 心拍数増加 (♂) ≥ 3 (♂) , ≥ 30 (♀) : 心筋及び心血管の病理組織学的変化 (出血、変性、線維増殖)																								
	イヌ	1 年間	1 日 1 回、 経口	0, 10, 300, 600	< 10	≥ 10: 心筋及び心血管の病理組織学的変化 (出血、炎症)																								
	サル	3 カ月間	1 日 2 回、 経口	0, 4, 8, 12	12	—																								
副作用	<p>臨床試験における本剤の副作用 (臨床検査値異常を含む)</p> <p>・国内第 III 相臨床試験 (SPD422-308 試験及び SPD422-309 試験) 安全性解析対象 : 53 例</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2">副作用発現率* : 49/53=92.5%</th> </tr> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">血液及びリンパ系障害</td> </tr> <tr> <td>貧血</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td colspan="2">心臓障害</td> </tr> <tr> <td>動悸</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td colspan="2">胃腸障害</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td colspan="2">一般・全身障害及び投与部位の状態</td> </tr> <tr> <td>末梢性浮腫</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td colspan="2">神経系障害</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>23</td> </tr> </tbody> </table> <p>*発現率 : 副作用発現例数/安全性解析対象例数</p>						副作用発現率* : 49/53=92.5%		副作用の種類	例数	血液及びリンパ系障害		貧血	26	心臓障害		動悸	18	胃腸障害		下痢	12	一般・全身障害及び投与部位の状態		末梢性浮腫	12	神経系障害		頭痛	23
副作用発現率* : 49/53=92.5%																														
副作用の種類	例数																													
血液及びリンパ系障害																														
貧血	26																													
心臓障害																														
動悸	18																													
胃腸障害																														
下痢	12																													
一般・全身障害及び投与部位の状態																														
末梢性浮腫	12																													
神経系障害																														
頭痛	23																													
会社	シャイアー・ジャパン株式会社 製剤 : 輸入																													



アグリリンカプセル 0.5mg

第1部（モジュール1）：申請書等行政情報及び添付
文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

シャイアー・ジャパン株式会社

1.12 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
第3部 品質に関する文書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1	一般情報	Shire	該当なし	該当なし	外国	社内資料	評価
3.2.S.2	製造	Shire	該当なし	該当なし	外国	社内資料	評価
3.2.S.2.3-1	Intermediate IPCs	■■■■	19■■年■■月～20■■年■■月	■■■■ USA	外国	社内資料	評価
3.2.S.2.3-2	■■■■ Starting Material Specs and Methods	■■■■	20■■年■■月	■■■■ USA	外国	社内資料	評価
3.2.S.2.4-1	Anagrelide parameter study report R-12206	■■■■	20■■年■■月	■■■■ USA	外国	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2	Intermediate Specs and Methods	■■■■	20■■年■■月	■■■■ USA	外国	社内資料	評価
3.2.S.3	特性	Shire	該当なし	該当なし	外国	社内資料	評価
3.2.S.3.1-1	Proof of Structure report	■■■■	20■■年■■月	■■■■ Italy	外国	社内資料	評価
3.2.S.4	原薬の管理	Shire	該当なし	該当なし	外国	社内資料	評価
3.2.S.4.2-1	■■■■ Reference CoA 2012	■■■■	該当なし	該当なし	外国	社内資料	評価
3.2.S.4.2-2	■■■■ Reference CoA 2012	■■■■	該当なし	該当なし	外国	社内資料	評価
3.2.S.4.2-3	■■■■ Reference CoA 2012	■■■■	該当なし	該当なし	外国	社内資料	評価

3.2.S.4.2-4	Reference CoA 2012		該当なし	該当なし	外国	社内資料	評価
3.2.S.4.2-5	Hexadecane Typical CoA		該当なし	該当なし	外国	社内資料	評価
3.2.S.4.2-6	Typical		該当なし	該当なし	外国	社内資料	評価
3.2.S.4.3-1	Initial validation HPLC		20 年 月	USA	外国	社内資料	評価
3.2.S.4.3-2	Validation HPLC		20 年 月	USA	外国	社内資料	評価
3.2.S.4.3-3	Validation Volatiles (1) Original data		19 年 月		外国	社内資料	評価
3.2.S.4.3-4	Validation Volatiles (1) THF data		20 年 月	USA	外国	社内資料	評価
3.2.S.4.3-5	Validation Volatiles (2)		19 年 月	USA	外国	社内資料	評価
3.2.S.4.3-6	Validation Volatiles (3)		20 年 月	USA	外国	社内資料	評価
3.2.S.4.3-7	Validation Particle Test Method		20 年 月	USA	外国	社内資料	評価
3.2.S.4.3-8	Validation Microtrac Procedure		20 年 月	USA	外国	社内資料	評価

3.2.P.4.1-2	C of A Anhydrous lactose [REDACTED]	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] USA	外国	社内資料	評価
3.2.P.4.1-3	C of A Lactose Monohydrate [REDACTED]	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] USA	外国	社内資料	評価
3.2.P.4.1-4	C of A Microcrystalline cellulose [REDACTED]	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] USA	外国	社内資料	評価
3.2.P.4.1-5	C of A Crospovidone [REDACTED]	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] USA	外国	社内資料	評価
3.2.P.4.1-6	C of A Mag Stearate [REDACTED]	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] USA	外国	社内資料	評価
3.2.P.4.1-7	C of A Gelatin Capsules [REDACTED]	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] USA	外国	社内資料	評価
3.2.P.5	製剤の管理	Shire	該当なし	該当なし	外国	社内資料	評価
3.2.P.5.3-1	Anagrelide DP UV ID method validation	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] USA	外国	社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	Anagrelide DP Assay and Impurities method validation [REDACTED]	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] USA.	外国	社内資料	評価

3.2.P.5.3-3	Anagrelide DP Assay and Impurities method validation	██████████	20██年██月	██████████ USA	外国	社内資料	評価
3.2.P.5.3-4	Anagrelide DP UoD method validation	██████████	20██年██月	██████████ USA	外国	社内資料	評価
3.2.P.5.3-5	Anagrelide DP Dissolution method validation	██████████	20██年██月	██████████ USA	外国	社内資料	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質	Shire	該当なし	該当なし	外国	社内資料	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系	Shire	該当なし	該当なし	外国	社内資料	評価
3.2.P.8	安定性	Shire	該当なし	該当なし	外国	社内資料	評価
第4部 非臨床試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1.1	BL-4162 HCl platelet count studies in rats and monkeys	██████████	19██年██月～██月	██████████	外国	社内資料	参考
4.2.1.1.2	Analysis of the mechanism of anagrelide-induced thrombocytopenia in humans	Mazur EM et al	該当なし	Miriam Hospital and Brown University	外国	Journal	参考
4.2.1.1.3	Evaluation of the antithrombopoietic effects of anagrelide, quazinsonone and the anagrelide metabolite RL603 in cultures of differentiating megakaryocytes derived from cord blood CD34 ⁺ cells	██████████	20██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.4	A two week screening toxicity study of BMY 26538-1 (anagrelide) in stump-tail monkeys	██████████	19██年██月	██████████	外国	社内資料	参考

4.2.1.1.5	Anagrelide: a new drug for treating thrombocytosis	Silverstein MN	該当なし	Mayo Clinic	外国	Journal	参考
4.2.1.1.6	The effects of anagrelide on human megakaryocytopoiesis.	Solberg, LA Jr. et al	該当なし	Mayo Clinic	外国	Journal	参考
4.2.1.1.7	Effects of anagrelide on in vivo megakaryocyte proliferation and maturation in essential thrombocythemia	A Tomer	該当なし	Soroka University Medical Center	外国	Journal	参考
4.2.1.1.8	ヒト骨髓由来及び臍帯血由来CD34陽性単核球の巨核球系分化・成熟に対するKRN654及びBCH24426の抑制作用の比較検討	記載なし	記載なし	記載なし	国内	社内資料	参考
4.2.1.1.9	TPO非依存的な巨核球造血に対するKRN654の作用検討	記載なし	記載なし	記載なし	国内	社内資料	参考
4.2.1.1.10	ヒト骨髓造血前駆細胞の巨核球系分化・成熟、増殖並びにコロニー形成に対するKRN654及びその代謝物添加の影響検討	記載なし	記載なし	記載なし	国内	社内資料	参考
4.2.1.1.11	ヒト骨髓由来CD34陽性単核球の巨核球系分化及び成熟並びに造血コロニー形成に対するKRN654並びにその代謝物（BCH24426及びRL603）の作用検討	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████	国内	社内資料	評価

4.2.1.1.12	Comparison of the biological activities of anagrelide and its major metabolites in haematopoietic cell cultures	Wang G et al	該当なし	University College London	外国	Journal	参考
4.2.1.1.13	RL603: Effects of repeated administration on circulating platelets in the BALB/c mouse	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.14	RL603: Effects of repeated administration on circulating platelets in the rat	■■■■■	199■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■	外国	社内資料	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2.1	Inhibition of platelet function by antithrombotic agents which selectively inhibit low-Km cyclic 3', 5'-adenosine monophosphate phosphodiesterase	Tang SS et al	該当なし	McGill University	外国	Journal	参考
4.2.1.2.2	The effects of anagrelide, two anagrelide analogues and selected reference agents on cyclic AMP and cyclic GMP phosphodiesterase activity in human platelets and other tissues	■■■■■	198■■年■■月	■■■■■	外国	社内資料	参考
4.2.1.2.3	The effects of ■■■■■ and anagrelide on cAMP and cGMP phosphodiesterase activity in human platelets, rabbit heart and ferret heart	■■■■■	19■■年■■月	■■■■■	外国	社内資料	参考
4.2.1.2.4	Effect of anagrelide on cAMP protein kinase ratio in washed human platelets	■■■■■	19■■年■■月	■■■■■	外国	社内資料	参考
4.2.1.2.5	Effect of anagrelide on platelet cAMP levels, cAMP-dependent protein kinase and thrombin-induced Ca ²⁺ fluxes.	■■■■■	19■■年■■月	■■■■■	外国	社内資料	参考
4.2.1.2.6	Profile of inhibitory effects of anagrelide on various phosphodiesterases	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■	外国	社内資料	評価
4.2.1.2.7	Profile of inhibitory effects of SPD604 (BCH24426) on various phosphodiesterases	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■	外国	社内資料	評価
4.2.1.2.8	Determination of IC ₅₀ value for inhibition of PDE VI by the anagrelide metabolite SPD604 (BCH24426)	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■	外国	社内資料	評価

4.2.1.2.9	BL-4162A: In vitro aggregometry	██████████	19██年	██████████	外国	社内資料	参考
4.2.1.2.10	The effect of BL-4162A on platelet aggregation ex vivo.	██████████	19██年	██████████	外国	社内資料	参考
4.2.1.2.11	Effects of BL-4126A on hematology and blood related functions	██████████	19██年	██████████	外国	社内資料	参考
4.2.1.2.12	Effects of BL-4162A in in vivo models of thrombosis	██████████	19██年	██████████	外国	社内資料	参考
4.2.1.2.13	Evaluation of anagrelide in the biolaser induced thrombosis model	██████████	19██年██月	██████████	外国	社内資料	参考
4.2.1.2.14	Evaluation of anagrelide in the coronary artery stenosis-occlusion model in anesthetized beagle dogs	██████████	19██年██月	██████████	外国	社内資料	参考
4.2.1.2.15	Evaluation of ██████████ and anagrelide in combination in the coronary artery stenosis-occlusion model in anaesthetized beagle dogs	██████████	19██年██月	██████████	外国	社内資料	参考
4.2.1.2.16	Evaluation of the influence of anagrelide and its metabolites on the anti-aggregatory properties of aspirin	██████████	20██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.1.2.17	Anti-aggregatory effects of BCH24426 compared to anagrelide and cilostazol	██████████	20██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.1.2.18	75 target receptor binding and enzyme inhibition screen on anagrelide and RL603 with assessment of relevant IC ₅₀ values [includes determination of physico-chemical characteristics]	██████████	20██年██月～██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.1.2.19	75 target receptor binding and enzyme inhibition screen on SPD604 (BCH24426) with assessment of relevant IC ₅₀ values	██████████	20██年██月～██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.1.2.20	Effects of BL-4126A on serotonin (5-HT)-induced contraction in the isolated rat stomach fundus preparation	██████████	19██年	██████████	外国	社内資料	参考
4.2.1.3 安全性薬理試験							

4.2.1.3.1	The inotropic and chronotropic effects of [REDACTED] and anagrelide on isolated guinea pig atria	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	外国	社内資料	参考
4.2.1.3.2	Effects of oral administration of BL-4162A on cardiovascular parameters in conscious, normotensive rats	[REDACTED]	19[REDACTED]年	[REDACTED]	外国	社内資料	参考
4.2.1.3.3	The effects of anagrelide on myocardial ischemia in the rat	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	外国	社内資料	参考
4.2.1.3.4	A comparison of the effects of [REDACTED] and anagrelide on blood pressure and renal function in rats	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	外国	社内資料	参考
4.2.1.3.5	Effects of intraduodenal administration of BL-4162A on various cardiovascular parameters in anaesthetized dogs	[REDACTED]	19[REDACTED]年	[REDACTED]	外国	社内資料	参考
4.2.1.3.6	Hemodynamic effects of anagrelide and [REDACTED] in anesthetized dogs: intraduodenal administration	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	外国	社内資料	参考
4.2.1.3.7	Cardiotonic and hemodynamic effects of anagrelide and selected reference agents including milrinone in a canine model of depressed cardiac function	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	外国	社内資料	参考
4.2.1.3.8	Cardiotonic and hemodynamic effects of [REDACTED] in normal (non-depressed) and cardiac-depressed (propranolol) anaesthetized beagle dogs	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	外国	社内資料	参考
4.2.1.3.9	Effect of oral administration of BL-4162A on blood pressure and selected cardiovascular parameters in conscious, normotensive dogs	[REDACTED]	19[REDACTED]年	[REDACTED]	外国	社内資料	参考
4.2.1.3.10	The effect of intraduodenal administration of anagrelide on ventricular contractile force, arterial blood pressure, heart rate and electrocardiogram configuration in anaesthetized ferrets	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	外国	社内資料	参考
4.2.1.3.11	Cardiovascular assessment of orally administered KRN654 in conscious radiotelemetry-implanted beagle dogs	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	外国	社内資料	評価

4.2.1.3.12	An additional cardiovascular assessment of orally administered KRN654 in conscious radiotelemetry-implanted beagle dogs	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.1.3.13	Effect of anagrelide hydrochloride and RL603 on HERG tail current recorded from stably transfected HEK293 cells	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.1.3.14	Effects of BCH 24426 on general cardiovascular haemodynamics in anaesthetized beagle dogs	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████	外国	社内資料	参考
4.2.1.3.15	Effect of intraduodenal administration of BL-4162A on blood pressure and airway responses to autonomic reference agents	██████████	19██年	██████████	外国	社内資料	参考
4.2.1.3.16	Respiratory assessment of orally administered KRN654 in conscious beagle dogs	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.1.3.17	Gross behavioral effects of BL-4162A in the dog	██████████	19██年	██████████	外国	社内資料	参考
4.2.1.3.18	The acute central nervous system pharmacological profile of KRN654 following oral administration in beagle dogs	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用							
4.2.1.4.1	Anagrelide HCl: an investigation of the possible pharmacokinetic interaction between hydroxyurea and anagrelide in the male beagle dog	██████████	20██年██月～██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1.1	Validation of an analytical method for the determination of anagrelide and RL603 in mouse plasma using liquid chromatography with mass spectrometric detection	██████████	20██年██月～██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.2	SPD422: Validation of an analytical method for the determination of anagrelide, BCH24426, and RL603 in mouse plasma	██████████	20██年██月	██████████	外国	社内資料	評価

4.2.2.1.3	Anagrelide and RL603 Partial validation of a LC-MS/MS bioanalytical assay for the measurement of anagrelide and RL603 in rat plasma	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.4	Validation of an analytical method for the determination of anagrelide, RL603 and BCH24426 in rat plasma using liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.5	Validation of an analytical method for the determination of anagrelide, BCH24426 and RL603 in rat plasma using solid phase extraction and liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.6	SPD422: Validation of an analytical method for the determination of anagrelide, BCH24426 and RL603 in rat plasma	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.7	Anagrelide and RL603 Partial validation of a LC-MS/MS bioanalytical assay for the measurement of anagrelide and RL603 in New-Zealand White rabbit plasma	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]月	[REDACTED]	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.8	Anagrelide and RL603 Establishment and validation of a LC-MS/MS bioanalytical method for measurement of anagrelide and RL603 in dog plasma	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.9	Validation of an analytical method for the determination of anagrelide, BCH24426 and RL603 in dog plasma using liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.10	Development and evaluation of analytical methods for the determination of anagrelide and selected analogues in dog plasma using liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection	[REDACTED]	記載なし	[REDACTED]	外国	社内資料	評価

4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2.1	Investigation of permeability of anagrelide through Caco-2 cell membranes	██████████	20██年██月～██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.2.2.2	Availability of ¹⁴ C-BL-4126A from laboratory rat diet	██████████	19██年██月～██月	██████████	外国	社内資料	参考
4.2.2.2.3	[10a- ¹⁴ C]KRN654 Pharmacokinetic, biliary excretion and metabolite profiling studies in the rat after single dosing	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.2.2.4	Disposition of BL-4162A in the rhesus monkey	██████████	19██年██月～██月	██████████	外国	社内資料	参考
4.2.2.2.5	Anagrelide plasma concentrations in dogs after oral administration of suspension doses (50, 100, 200 and 400 mg/kg)	██████████	19██年██月	██████████	外国	社内資料	参考
4.2.2.2.6	Anagrelide HCl 14 day repeat dose (oral gavage) pharmacokinetic study in rabbits	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.2.2.7	Anagrelide HCl The assessment of exposure to drug and metabolite in CD-1 mice in support of a mouse micronucleus study	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.2.2.8	SPD-422: Oral (gavage) single dose toxicokinetic study in the mouse	██████████	20██年██月～██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.2.2.9	KRN654 Pharmacokinetic study following single intravenous and single and repeated oral doses to male rats	██████████	20██年██月██日～20██年██月██日	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3.1	¹⁴ C-Anagrelide hydrochloride Preliminary assessment of the 'non-specific' binding of anagrelide hydrochloride and of the in vitro plasma protein binding in rat, rabbit, dog and man	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████	外国	社内資料	評価

4.2.2.3.2	In vitro plasma protein binding studies in rat, rabbit, dog and man	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]月	[REDACTED]	外国	社内資料	評価
4.2.2.3.3	RL603 Assessment of the 'non-specific' binding of RL603 and of the in vitro plasma protein binding in rat, rabbit dog and man	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]月	[REDACTED]	外国	社内資料	評価
4.2.2.3.4	Study to investigate the extent of binding of anagrelide and BCH24426 to human plasma protein	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	外国	社内資料	評価
4.2.2.3.5	Balance and tissue distribution study with ¹⁴ C-BL-4162A (¹⁴ C-anagrelide HCl) in the rat.	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]月	[REDACTED]	外国	社内資料	参考
4.2.2.3.6	SPD-422: Milk secretion and placental transfer of [¹⁴ C]-anagrelide hydrochloride monohydrate following a single oral dose in the rat	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]月	[REDACTED]	外国	社内資料	評価
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4.1	An evaluation of the potential routes of metabolism of anagrelide	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	外国	社内資料	参考
4.2.2.4.2	Anagrelide Comparative in vitro metabolism using human, rat and dog hepatocytes	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.3	Anagrelide Investigation of possible metabolism by expressed human cytochromes P450	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.4	Investigation of possible metabolism by human gut microflora	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.5	An in vitro study to examine the effect of anagrelide and its pharmacologically active metabolite RL603 on human hepatic microsomal P450 activity	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]月	[REDACTED]	外国	社内資料	評価

4.2.2.4.6	Anagrelide Preliminary in vitro metabolism studies of [¹⁴ C]-anagrelide with human liver and intestinal microsomes	██████████	20██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.7	Anagrelide Preliminary in vitro metabolism studies of [¹⁴ C]-anagrelide with Aroclor 1254 induced rat hepatic S9 fraction	██████████	20██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.8	Urinary metabolite profiles in laboratory animals after oral doses of ¹⁴ C-anagrelide (BL-4162A)	██████████	19██年██月	██████████	外国	社内資料	参考
4.2.2.4.9	[¹⁴ C]-Anagrelide: Chromatographic investigation into the nature of metabolites obtained in human, rat and dog	██████████	20██年██月～██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.10	Investigation of potential metabolites of anagrelide in human plasma and urine by liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection	██████████	20██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.11	Investigation of potential metabolites of anagrelide in dog urine by liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection	██████████	20██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.12	Investigation of potential metabolites of anagrelide in rat urine by liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection	██████████	20██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.13	Evaluation of factors influencing the in vitro metabolism of anagrelide	██████████	20██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.14	KRN654の代謝に関わるCYP分子種同定試験	██████████	20██年██月～██月	██████████	国内	社内資料	評価
4.2.2.4.15	Study to investigate the in vitro metabolism of anagrelide and BCH24426 Cytochrome P450 induction studies	██████████	20██年██月	██████████	外国	社内資料	評価

4.2.2.4.16	Assessment of the potential for anagrelide and its metabolites BCH24426 and RL603 to induce hepatic CYP450 enzymes using rat hepatocytes in culture		20 年 月 ~ 20 年 月		外国	社内資料	評価
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.5.1	Pharmacokinetics and excretion of radioactivity following administration of a single oral dose of [¹⁴ C]anagrelide to rhesus monkeys		19 年 月 ~ 19 年 月		外国	社内資料	評価
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1.1	BL-4162A: Acute toxicologic studies		19 年 月 ~ 月		外国	社内資料	参考
4.2.3.1.2	A single-dose oral (gavage) toxicity study in rats with KRN654 including toxicokinetic sampling		20 年 月 ~ 20 年 月		外国	社内資料	評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2.1	Anagrelide: oral toxicologic range-finding study in rats		19 年 月 ~ 19 年 月		外国	社内資料	参考
4.2.3.2.2	Anagrelide: 14 day oral (dietary) administration preliminary toxicokinetic study in the rat		20 年 月 ~ 20 年 月		外国	社内資料	評価
4.2.3.2.3	Anagrelide HCl: Toxicity study by oral (dietary) administration to CD rats for 4 weeks		20 年 月 ~ 20 年 月		外国	社内資料	評価
4.2.3.2.4	BL-4162A: Three-month oral toxicologic study in rats		19 年 月 ~ 月		外国	社内資料	参考
4.2.3.2.5	1-year chronic toxicity study of anagrelide-HCl administered to rats in feed		19 年 月 ~ 19 年 月		外国	社内資料	評価

4.2.3.2.6	A Peer review of the histopathologic evaluation of 1-year chronic toxicity study of anagrelide-HCl administered to rats in feed	██████████	20██年██月	██████████	外国	社内資料	参考
4.2.3.2.7	Combined acute dose and twenty-eight day repeated dose toxicity range finding and blood level timecourse study of anagrelide administered orally via capsule to dogs	██████████	19██年██月～19██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.3.2.8	Anagrelide HCl toxicity study by oral capsule administration to beagle dogs for 4 weeks	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.3.2.9	KRN654: A 28-day oral (capsule) toxicity study in dogs with a 28-day recovery period including toxicokinetic sampling	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.3.2.10	1-year chronic toxicity study of anagrelide-HCl administered to dogs orally via capsule	██████████	19██年██月～19██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.3.2.11	BL-4162A: Three-month oral toxicologic study in rhesus monkeys	██████████	19██年██月～██月	██████████	外国	社内資料	参考
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 In vitro 試験							
4.2.3.3.1-1	Mutagenicity test with anagrelide in the Salmonella-Escherichia. coli/mammalian- microsome reverse mutation assay with a confirmatory assay	██████████	19██年██月～19██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	Anagrelide: L5178Y TK ^{+/+} mouse lymphoma mutagenesis assay	██████████	19██年██月～██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.3.3.1-3	Anagrelide: Chromosome aberrations in primary cultured human lymphocytes	██████████	19██年██月～██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.3.3.2 In vivo 試験							
4.2.3.3.2-1	Anagrelide: Rodent bone marrow micronucleus test	██████████	19██年██月～██月	██████████	外国	社内資料	評価

4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.1-1	Anagrelide: oral (dietary) oncogenicity study in the rat	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.3.4.2 短期又は中期発がん性試験							
4.2.3.4.3 その他の試験							
4.2.3.4.3-1	Anagrelide (SPD422): Immunohistochemical investigation for CYP1A1 and CYP1B1 expression in liver and uterus from the rat oncogenicity study	██████████	20██年██月	██████████	外国	社内資料	参考
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1-1	Dosage-range study of anagrelide administered orally via gavage to CrI:CD [®] BR VAF/Plus [®] presumed pregnant rats	██████████	19██年██月～██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.3.5.1-2	Fertility and general reproduction study of anagrelide hydrochloride (HCl) administered orally via gavage to CrI:CD [®] BR VAF/Plus [®] Rats (segment I evaluation)	██████████	19██年██月～19██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.3.5.1-3	SPD-422: Oral (gavage) female fertility and early embryonic study in the rat with anagrelide hydrochloride	██████████	20██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	Developmental toxicity (embryo-fetal toxicity and teratogenic potential) study of anagrelide hydrochloride (HCl) administered orally via gavage to CrI:CD [®] BR VAF/Plus [®] presumed pregnant rats	██████████	19██年██月～19██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.3.5.2-2	Dosage-range developmental toxicity (embryo-fetal toxicity and teratogenic potential) study of anagrelide administered orally via stomach tube to New Zealand white rabbits	██████████	19██年██月～██月	██████████	外国	社内資料	評価

4.2.3.5.2-3	Developmental toxicity (embryo-fetal toxicity and teratogenic potential) study of anagrelide hydrochloride (HCl) administered orally via stomach tube to New Zealand white rabbits	██████████	19██年██月～19██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.3.5.3 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							
4.2.3.5.3-1	Perinatal and postnatal reproduction study of anagrelide hydrochloride (HCl) administered orally via gavage to Crl:CD [®] BR VAF/Plus [®] female rats (segment III evaluation)	██████████	19██年██月～19██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.3.5.3-2	SPD-422: Oral (gavage) pre- and post-natal development study in the rat with anagrelide hydrochloride	██████████	20██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験：該当なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験：該当なし							
4.2.3.7 その他の毒性試験：該当なし							
4.2.3.7.1 抗原性試験：該当なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験：該当なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
4.2.3.7.3-1	SPD422: 28 day oral (dietary) administration toxicity study in the female rat with anagrelide	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████	外国	社内資料	評価
4.2.3.7.4 依存性試験：該当なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
4.2.3.7.5-1	A single dose oral range-finding study of RL603 in rats	██████████	19██年██月～20██年██月	██████████	外国	社内資料	参考
4.2.3.7.5-2	A 14-day oral (gavage) toxicity study of RL603 in rats	██████████	19██年██月～20██年██月	██████████	外国	社内資料	評価

4.2.3.7.5-3	RL603 Bacterial mutation assay	■■■■■	19■■年■■月～■■年■■月	■■■■■	外国	社内資料	評価
4.2.3.7.5-4	RL-603 Mammalian cell mutation assay	■■■■■	19■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■	外国	社内資料	評価
4.2.3.7.5-5	RL-603 Mouse micronucleus test	■■■■■	19■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■	外国	社内資料	評価
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験：該当なし							
4.2.3.7.7 その他の毒性試験：該当なし							
4.3 参考文献							
4.3.1	Anagrelide represses GATA-1 and FOG-1 expression without interfering with thrombopoietin receptor signal transduction.	Ahluwalia M, Donovan H, Singh N, Butcher L, Erusalimsky JD	2010年	-	外国	J Thromb Haemost. 8(10): 2252-2261.	参考
4.3.2	Inhibition of platelet production induced by an antiplatelet drug, anagrelide, in normal volunteers.	Andes WA, Noveck RJ, Fleming JS	1984年	-	外国	Thromb Haemostas. 52 (3): 325-328.	参考
4.3.3	Pharmacology review.	Anon	2001年	-	外国	NDA Application number 21-368. (Center for Drug Evaluation Research, US Food and Drug Administration, Rockville MD, 2001).	参考
4.3.4	PERMAX (pergolide mesylate)	Anon	2005年	-	外国	prescribing information (Eli Lilly and Company (NZ) Limited, Auckland).	参考
4.3.5	The anesthetized ferret, an in vivo model for evaluating inotropic activity: effects of milrinone and anagrelide.	Baryla UM, Fleming JS, Stanton HC	1988年	-	外国	J Pharmacol Methods. 20: 299-306.	参考
4.3.6	Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms.	Beavo JA	1995年	-	外国	Physiol Rev. 75(4): 725-748.	参考

4.3.7	The myocardial lesions produced by the potassium channel opener aprikalim in monkeys and rats are prevented by blockade of cardiac beta-adrenoceptors	Belin V, Hodge T, Picaud P, Jordan R, Algate C, Gosselin S, Nohynek G, Cavero I	1996年	-	外国	Fundamen Appl Toxicol. 31: 259-267.	参考
4.3.8	Adrenergic mechanisms responsible for submandibular salivary glandular hypertrophy in the rat.	Brenner GM, Stanton HC	1970年	-	外国	J Pharmacol Exp Ther. 173(1): 166-175.	参考
4.3.9	Regulation of thrombopoiesis: effects of the degree of thrombocytopenia on megakaryocyte ploidy and platelet volume.	Corash L, Chen HY, Levin J, Baker G, Lu H, Mok Y	1987年	-	外国	Blood. 70: 177-185.	参考
4.3.10	The effect of multiple oral doses of anagrelide on ADP and collagen-induced platelet aggregation in normal male subjects.	Courtwright WE, Buchanan JO, Fleming JS, Taylor R	1983年	-	外国	American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics. C53: 220(Abstract).	参考
4.3.11	The Mpl receptor is expressed in the megakaryocytic lineage from late progenitors to platelets.	Debili N, Wendling F, Cosman D, Titeux M, Florindo C, Dusanter-Fourt I, Schooley K, Methia N, Charon M, Nador R	1995年	-	外国	Blood. 85: 391-401.	参考
4.3.12	Spontaneous and induced arterial disease in the dog: pathology and pathogenesis.	Detweiler DK	1989年	-	外国	Toxicol Pathol. 17(1 pt 2): 94-108.	参考
4.3.13	Acute positive inotropic intervention: the phosphodiesterase inhibitors.	DiBianco, R	1991年	-	外国	Am Heart J. 121(6 Pt 1): 1871-1875.	参考
4.3.14	Role of cytochrome P4501A2 in chemical carcinogenesis: implications for human variability in expression and enzyme activity.	Eaton DL, Gallagher EP, Bammler TK, Kunze KL	1995年	-	外国	Pharmacogenetics. 5: 259-274.	参考
4.3.15	Cellular model systems to study megakaryocyte differentiation.	Erusalimsky JD, Martin JF	1996年	-	外国	Platelets, A Practical Approach (Watson SP & Authi KS Eds), Oxford University Press, Oxford. 27-45.	参考

4.3.16	Comparison of the pharmacological mechanisms involved in the platelet lowering actions of anagrelide and hydroxyurea.	██████████	20██年	██████████	外国	internal document	参考
4.3.17	Regulation of thrombopoietin levels by c-mp-mediated binding to platelets.	Fielder PJ, Gurney AL, Stefanich E, Marian M, Moore MW, Carver-Moore K, de Sauvage FJ	1996年	-	外国	Blood. 87: 2154-2161.	参考
4.3.18	The fate of naringin in humans: a key to grapefruit juice-drug interactions?	Fuhr U, Kummert AL	1995年	-	外国	Clin. Pharmacol Ther. 58(4): 365-373.	参考
4.3.19	Anagrelide: a potent and selective inhibitor of platelet cAMP phosphodiesterase enzyme activity.	Gillespie E	1988年	-	外国	Biochem Pharmacol. 37(14): 2866-2868.	参考
4.3.20	Adrenal Gland	Greaves P	2000a	-	外国	Histopathology of Preclinical Toxicity Studies: Interpretation and relevance in Drug Safety Evaluation, 2nd edition, Elsevier Science Publishers BV(Biomedical Division), Amsterdam, the Netherlands. 756-781.	参考
4.3.21	Salivary gland	Greaves P	2000b	-	外国	Histopathology of Preclinical Toxicity Studies: Interpretation and relevance in Drug Safety Evaluation, 2nd edition, Elsevier Science Publishers BV(Biomedical Division), Amsterdam, the Netherlands. 319-329.	参考

4.3.22	Alpha-and beta-receptor control of catecholamine secretion from isolated adrenal medulla cells.	Greenberg A, Zinder O	1982年	-	外国	Cell Tissue Res. 226: 655-665.	参考
4.3.23	Isolation and characterization of bovine cardiac muscle cGMP-inhibited phosphodiesterase: a receptor for new cardiotoxic drugs.	Harrison SA, Reifsnnyder DH, Gallis B, Cadd GG, Beavo JA.	1986年	-	外国	Mol Pharmacol. 29: 506-514.	参考
4.3.24	Comparison of the pharmacological mechanisms involved in the platelet lowering actions of anagrelide and hydroxyurea: a review.	Hong Y, Erusalimsky JD	2002年	-	外国	Platelets. 13: 381-386.	参考
4.3.25	Coronary vascular lesions in dogs treated with phosphodiesterase III inhibitors.	Isaacs KR, Joseph EC, Betton GR	1989年	-	外国	Toxicol Pathol. 17 (1 Pt 2): 153-163	参考
4.3.26	Subchronic toxicity of CI-930, a novel cardiotoxic agent in rats and dogs.	Jayasekara MU, DeWit RH, Peter GK, Fitzgerald JE	1986年	-	外国	Toxicologist. 6(1): 203.	参考
4.3.27	Inhibitors of cyclic AMP phosphodiesterase. 1. Analogues of cilostamide and anagrelide	Jones GH, Venuti MC, Alvarez R, Bruno JJ, Berks AH, Prince A	1987年	-	外国	J Med Chem. 30(2): 295-303.	参考
4.3.28	Thrombopoietin: the primary regulator of megakaryocyte and platelet production	Kaushansky K	1995年	-	外国	Thromb Haemost. 74(1): 521-525	参考
4.3.29	The molecular and cellular biology of thrombopoietin: the primary regulator of platelet production	Kaushansky K, Drachmen JG	2002年	-	外国	Oncogene. 21: 3359-3367	参考
4.3.30	Regulation of megakaryocyte ploidy in vivo in the rat.	Kuter DJ, Rosenberg RD	1990年	-	外国	Blood. 75(1): 74-81.	参考
4.3.31	Anagrelide metabolite induces thrombocytopenia in mice by inhibiting megakaryocyte maturation without inducing platelet aggregation.	Lane WJ, Hattori K, Dias S, Peerschke EIB, Moore MAS, Blanset DL, Lang PC, Petrone M, Rafii S	2001年	-	外国	Exp Haematol. 29: 1417-1424.	参考

4.3.32	The toxicity of repeated exposures to rolipram, a type IV Phosphodiesterase Inhibitor, in rats.	Larson JL, Pino MV, Geiger LE, Simeone CR	1996年	-	外国	Pharmacol Toxicol. 78: 44-49.	参考
4.3.33	Selective inhibition of cGMP-inhibited and cGMP-noninhibited cyclic nucleotide phosphodiesterases and relaxation of rat aorta.	Lindgren S, Rascon A, Andersson K-E, Manganiello V, Degerman E	1991年	-	外国	Biochem Pharmacol. 42(3): 545-552.	参考
4.3.34	Blood platelet production and morphology.	Malara A, Balduini A	2012年	-	外国	Thromb Res. 129: 241-244.	参考
4.3.35	Analysis of the mechanism of anagrelide-induced thrombocytopenia in humans.	Mazur EM, Rosmarin AG, Sohl PA, Newton JL, Narendran A	1992年	-	外国	Blood. 79(8): 1931-1937.	参考
4.3.36	A preliminary investigation into the action of anagrelide: Thrombopoietin-c-Mpl receptor interactions	McCarty JM, Melone PD, Simanis JP, Kanamori D, Dessypris EN, Warshamana-Greene GS	2006年	-	外国	Exp Hematol. 34: 87-96	参考
4.3.37	Toxicological evaluation of the cardiotoxic isomazole in the dog.	Means JR, Franklin RB, Sandusky GE	1989年	-	外国	Fundam Appl Toxicol. 13: 418-428	参考
4.3.38	Pathogenesis of cardiovascular alterations in dogs treated with minoxidil.	Mesfin GM, Piper RC, Ducharme DW, Carlson RG, Humphrey SJ, Zins GR	1989年	-	外国	Toxicol Pathol. 17(1 Pt 2): 164-181.	参考
4.3.39	Stimulation of megakaryocytopoiesis by acute thrombocytopenia in rats.	Odell TT, Murphy JR, Jackson CW	1976年	-	外国	Blood. 48: 765-775.	参考
4.3.40	Anagrelide: a novel agent for the treatment of myeloproliferative disorders.	Pescatore SL, Lindley C	2000年	-	外国	Exp Opin Pharmacother. 1(3): 537-546.	参考

4.3.41	The effects of drugs and chemicals upon the structure of the adrenal gland	Ribelin WE	1984年	-	外国	Fundam Appl Toxicol. 4: 105-119.	参考
4.3.42	Intravenous toxicology of a new cardiotoxic agent.	Rogers S, Barsoum N, DiFonzo C, Gracon S, Houston B, Martin R, Smith G, Sturgess J, de la Iglasia F	1985年	-	外国	Toxicologist. 5(1): 111.	参考
4.3.43	Cardiovascular and adrenal proliferative lesions in Fischer 344 rats induced by long-term treatment with type III phosphodiesterase inhibitors (positive inotropic agents), isomazole and indolidan	Sandusky GE, Vodienik MJ, Tamura RN	1991年	-	外国	Fundam Appl Toxicol. 16(1): 198-209.	参考
4.3.44	Effects of anagrelide on platelet cAMP levels, cAMP-dependent protein kinase and thrombin-induced Ca ⁺⁺ fluxes.	Seiler S, Arnold AJ, Grove RI, Fifer CA, Keely SL Jr, Stanton HC	1987年	-	外国	J Pharmacol Exp Ther. 243(2): 767-774.	参考
4.3.45	Anagrelide: a new drug for treating thrombocytosis.	Silverstein MN, Pettitt RM, Solberg LA Jr, Flemig JS, Knight RC, Lee PS	1988年	-	外国	N Eng J Med. 318: 1292-1294.	参考
4.3.46	Morphology and cytochemistry of rat salivary gland acinar secretory granules and their alteration by isoproterenol.	Simson JAV, Spicer SS, Hall BJ	1974年	-	外国	J Ultrastruct Res. 48: 465-482.	参考
4.3.47	Murine c-mpl: a member of the hematopoietic growth factor receptor superfamily that transduces a proliferative signal.	Skoda RC, Seldin DC, Chiang MK, Peichel CL, Vogt TF, Leder P	1993年	-	外国	EMBO J. 12(7): 2645-2653.	参考
4.3.48	The effects of anagrelide on human megakaryocytopoiesis.	Solberg LA Jr, Tefferi A, Oles KJ, Tarach JS, Pettitt RM, Forstrom LA, Silverstein MN	1997年	-	外国	Br J Haematol. 99: 174-180.	参考

4.3.49	Anagrelide: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in the treatment of thrombocythaemia.	Spencer CM, Broden RN	1994年	-	外国	Drugs. 47(5): 809-822.	参考
4.3.50	In vitro phototoxicity testing: The report and recommendations of ECVAM workshop 2.	Spielmann H, Lovell WW, Holzle E, Johnson BE, Maurer T, Miranda MA, Pape WJW, Sapora O, Sladowski D	1994年	-	外国	ALTA. 22: 314-348.	参考
4.3.51	Intracellular communication (chapter 3)	Stewart M	1991年	-	外国	Biology: Form and Function: Book 3 Animal Physiology, Open University. 65-78.	参考
4.3.52	Inhibition of platelet function by antithrombotic agents which selectively inhibit low-Km cyclic 3, 5-adenosine monophosphate phosphodiesterase	Tang SS, Frojmovic MM	1980年	-	外国	J Lab Clin Med. 95(2): 241-257.	参考
4.3.53	Anagrelide as a new platelet-lowering agent in essential Thrombocythaemia: mechanism of action, efficacy, toxicity, current indications.	Tefferi A, Silverstein MN, Petitt RM, Mesa RA, Solberg LA Jr.	1997年	-	外国	Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 23(4): 379-383.	参考
4.3.54	Spontaneous proliferative lesions of the adrenal medulla in aging Long-Evans rats. Comparison to PC12 cells, small granule-containing cells, and human adrenal medullary hyperplasia.	Tischler AS, Delellis RA, Perlman RL, Allen JM, Costopoulos D, Lee YC, Nunnemacher G, Wolfe HJ, Bloom SR	1985年	-	外国	Lab Invest. 53(4): 486-498.	参考
4.3.55	Flow cytometric analysis of megakaryocytes from patients with abnormal platelet counts.	Tomer A, Friese P, Conklin R, Bales W, Archer L, Harker LA, Burstein SA	1989年	-	外国	Blood. 74: 594-601.	参考

4.3.56	Effects of anagrelide on in vivo megakaryocyte proliferation and maturation in essential thrombocythemia	Tomer A	2002年	-	外国	Blood. 99: 1602-1609	参考
4.3.57	Comparison of the biological activities of anagrelide and its major metabolites in haematopoietic cell cultures.	Wang G, Franklin R, Hong Y, Erusalimsky JD.	2005年	-	外国	Br J Pharmacol. 146(3): 324-332	参考
4.3.58	Calcium valproate-induced uterine adenocarcinomas in Wistar rats.	Watkins JR, Gough AW, McGuire EJ, Goldenthal E, de la Iglesia FA	1992年	-	外国	Toxicology. 71: 35-47.	参考
4.3.59	Pathologic changes in the blood vessels following administration of an inotropic vasodilator (ICI 153,110) to the rat.	Westwood FR, Iswaran TJ, Greaves P	1990年	-	外国	Fundamen Appl Toxicol. 14: 797-809.	参考
4.3.60	Long-term effects of an inotropic phosphodiesterase inhibitor (ICI 153,110) on the rat salivary gland, hardarian gland and intestinal mucosa.	Westwood FR, Iswaran TJ, Greaves P	1991年	-	外国	Toxicol Pathol. 19(3): 214-223.	参考
4.3.61	Bone marrow effects of anagrelide therapy in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia.	Yoon S-Y, Li C-Y, Mesa RA, Tefferi A	1999年	-	外国	Br J Haematol. 106: 682-688.	参考
4.3.62	Vardenafil enhances clitoral and vaginal blood flow responses to pelvic nerve stimulation in female dogs.	Angulo J, Cuevas P, Cuevas B, Bischoff E, Sáenz de Tejada I.	2003年	-	外国	International Journal of Impotence Research. 15: 137-41.	参考
4.3.63	The role of smooth muscle cells in the pathophysiology of pelvic organ prolapse.	Mei S, Ye M, Gil L, Zhang J, Zhang Y, Candiotti K, Takacs P.	2013年	-	外国	Female Pelvic Med Reconstr Surg. 19: 254-259.	参考

第5部 臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書							
	該当なし	-	-	-	-	-	-
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書							
5.3.1.2-1	Study AGR-I-01-J: A Phase 1, Randomised, Double-Blind, Placebo-controlled Study 1) to Examine the Tolerance, Safety and Pharmacokinetic Parameters and 2) to Assess the Effect of Food on the Relative Bioavailability of Single Doses of Anagrelide in Healthy Male Japanese Volunteers	●	20●●年●月～●月	●	国内	社内資料	評価
5.3.1.2-2	Study SPD422-109: A Phase 1, Open-Label, Randomised, Single-dose, Crossover Study in Healthy Volunteers to Assess the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Anagrelide and its Active Metabolite BCH24426	Shire	20●●年●月	Shire	外国	社内資料	評価
5.3.1.2-3	Study 13970-103: The Effect of Food on the Oral Bioavailability of Anagrelide Hydrochloride in Healthy Subjects	●	19●●年●月	●	外国	社内資料	参考
5.3.1.2-4	Study 13970-106: A Pilot study of Assay Validation of Anagrelide Hydrochloride after Administration of a Single Dose to Healthy Volunteers	●	19●●年●月～19●●年5月	●	外国	社内資料	参考
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書							
5.3.1.3-1	Report FD-09-017: Comparison of the Elution Behaviour of KRN654 Capsules and AGRYLIN [®] Capsules	●	-	●	国内	社内資料	参考
5.3.1.3-2	Report CV7000-04-270R: Dissolution Comparability Study for Anagrelide Hydrochloride 0.5mg Capsules Manufactured by ●●●●●●●●●●	●	-	●	外国	社内資料	参考

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	A6053M-SPD422: Determination of Anagrelide and Metabolite (RL603) in Human Plasma by LC-MS-MS. [REDACTED]	Shire	-	Shire	外国	社内資料	参考
5.3.1.4-2	A6055M-SPD422: The Determination of Anagrelide and RL603 in Human Urine Samples by LC-MS-MS. [REDACTED]	Shire	-	Shire	外国	社内資料	参考
5.3.1.4-3	A6052M-SPD422: Validation of an LC-MS/MS Method for the Quantitation of Anagrelide and RL603 in Human Lithium Heparinized Plasma. [REDACTED]	Shire	-	Shire	外国	社内資料	参考
5.3.1.4-4	A6054M-SPD422: Validation of an Analytical Method for the Determination of Anagrelide, BCH24426 and RL603 in Human Plasma Using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection. [REDACTED]	Shire	-	Shire	外国	社内資料	参考
5.3.1.4-5	A00529-SPD422-IIQ: Validation of an Analytical Method for the Determination of Anagrelide, RL603 and BCH24426 in Human Urine Using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection. [REDACTED]	Shire	-	Shire	外国	社内資料	参考
5.3.1.4-6	A00528-SPD422-IIQ: Validation of an Analytical Method for the Determination of Anagrelide, RL603 and BCH24426 in Human Urine Using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection. [REDACTED]	Shire	-	Shire	外国	社内資料	参考
5.3.1.4-7	A01847M-SPD422: Partial Validation of an Analytical Method for the Determination of Anagrelide, BCH24426 and RL603 in Human Plasma Using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection. [REDACTED]	Shire	-	Shire	外国	社内資料	参考

5.3.1.4-8	A2696M-SPD422: Validation Of An Analytical Method for the Determination of Anagrelide and BCH24426 in Human Plasma. [REDACTED]	Shire	-	Shire	外国	社内資料	参考
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
5.3.2.1-1	Study V00145-SPD422-IIIG: ¹⁴ C-Anagrelide Hydrochloride: In Vitro Plasma Protein Binding Studies in Rat, Rabbit, Dog and Man	Shire	-	Shire	外国	社内資料	参考
5.3.2.1-2	Study V00851-SPD422-IIIG: Study to Investigate the Extent of Binding of Anagrelide and BCH24426 to Human Plasma Protein	Shire	-	Shire	外国	社内資料	参考
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
5.3.2.2-1	Study V00183-SPD422-IIIG: Investigation of Possible Metabolism by Expressed Human Cytochromes P450	Shire	-	Shire	外国	社内資料	参考
5.3.2.2-2	Study V00232-SPD422-IIIG: An In Vitro Study to Examine the Effect of Anagrelide and its Pharmacologically Active Metabolite RL603 on Human Hepatic Microsomal P450 Activity	Shire	-	Shire	外国	社内資料	参考
5.3.2.2-3	Study V00855-SPD422-IIIG: Factors Influencing the In Vitro Metabolism of Anagrelide	Shire	-	Shire	外国	社内資料	参考
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
	該当なし	-	-	-	-	-	-
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK 及び初期忍容性試験報告書							

5.3.3.1-1	Study 1774: Disposition of Orally Administered ¹⁴ C-BL-4162A in Man	●●●●	19●●年●●月	●●●●	外国	社内資料	参考
5.3.3.1-2	Study 13970-107A: The Disposition of ¹⁴ C-Anagrelide after a Single Oral Dose of ¹⁴ C-Anagrelide Hydrochloride Monohydrate to Healthy Subjects	●●●●	19●●年●●月	●●●●	外国	社内資料	参考
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
	該当なし	-	-	-	-	-	-
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.3-1	Study SPD422-202: A Phase 2, Open Label, Single-Arm, Multi-Center Safety, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of Anagrelide Hydrochloride in Pediatric and Adult Subjects with Thrombocytopenia Secondary to Myeloproliferative Disorders	Shire	20●●年●●月～20●●年●●月	●●●●●●	外国	社内資料	評価
5.3.3.3-2	Study SPD422-203: An Open Label, Single-Arm, Multi-Center, Safety, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic, Phase 2 Study of Anagrelide Hydrochloride in Pediatric and Adult Subjects with Thrombocytopenia Secondary to Myeloproliferative Disorders	Shire	2006年11月～2007年1月	Shire	外国	社内資料	評価
5.3.3.3-3	Study SPD422-103: A Phase 1, Open Label, Single Dose Study to Compare the Pharmacokinetics and Tolerability of Anagrelide in Healthy Subjects and Subjects with Severe Renal Impairment	Shire	20●●年●●月～20●●年●●月	Shire	外国	社内資料	評価
5.3.3.3-4	Study SPD422-104: An Open Label, Single Dose, Phase 1 Study to Compare the Pharmacokinetics and Tolerability of Anagrelide in Healthy Subjects and Subjects with Moderate Hepatic Impairment	Shire	20●●年●●月～20●●年●●月	Shire	外国	社内資料	評価

5.3.4.1-1	Study SPD422-111: A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo- and Positive controlled, 4-Period Crossover Trial to Assess the Effect of Anagrelide Hydrochloride on QT/QTc Interval in Healthy Men and Women	Shire	実施中	Shire	外国	社内資料	評価
5.3.4.1-2	Study 1772: A Study of the Tolerance and Effect of Ex Vivo Platelet Aggregation of Single Doses of BL-4162A in Healthy Men	■■■■	不明	■■■■	外国	社内資料	参考
5.3.4.1-3	Study 1773: A Phase I Multiple Dose Study of BL-4162A	■■■■	不明	■■■■	外国	社内資料	参考
5.3.4.1-4	Study 1775: A Controlled Safety and Platelet Aggregometry Study of Multiple BL-4162A Doses in Healthy Men	■■■■	19■■年■■月～■■月	■■■■	外国	社内資料	参考
5.3.4.1-5	Study 1776: A Controlled Safety Study of Multiple BL-4162A Doses in Healthy Male Volunteers	■■■■	不明	■■■■	外国	社内資料	参考
5.3.4.1-6	Study 1777: The Effect of Anagrelide 2mg, q8hr and q6hr on ADP and Collagen-induced Platelet Aggregation in Normal Male Volunteers	■■■■	不明	■■■■	外国	社内資料	参考
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
	該当なし	-	-	-	-	-	-
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	Study SPD422-403: A Phase 3b, Randomised, Open-label Study to Compare the Safety, Efficacy and Tolerability of Anagrelide Hydrochloride Versus Hydroxyurea in High-risk Essential Thrombocythaemia Patients	Shire	実施中	Shire	外国	社内資料	評価

5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	Study SPD422-308: A Phase 3, Open-label, Single-arm Study Evaluating the Effect of SPD422 on Platelet Lowering and Safety in Japanese Adults with At risk Essential Thrombocythaemia who are Intolerant or Refractory to Current Cytoreductive Treatment	Shire	2010年10月～2012年10月	██████████	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-2	Study SPD422-309: A Phase 3, Multi-centre, Open-label, Extension Study to Investigate the Long-term Safety of SPD422 in Japanese Adults with Essential Thrombocythaemia	Shire	2012年10月～2013年3月 (中間報告のデータ カットオフ年月)	██████████	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-3	Study KRN654/06-A03: KRN654第I/II相臨床試験 – 本態性血小板血症患者を対象としたKRN654の初期用量検討試験	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-4	Study KRN654/07-A04: KRN654継続投与試験 – 本態性血小板血症患者を対象としたKRN654継続投与試験	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-5	Study 13970-301: An Open Protocol for the use of AGRYLIN® (anagrelide HCl) for Patients with Thrombocytopenia	██████████	19██年██月～19██年██月	██████████	外国	社内資料	参考
5.3.5.2-6	Study 700-012: Anagrelide for Platelet Reduction in Subjects with Essential Thrombocytopenia	██████████	19██年██月～19██年██月	██████████	外国	社内資料	参考
5.3.5.2-7	Study 700-014: A Phase 2 Study of Anagrelide for the Treatment of Subjects with Thrombocytopenia	██████████	19██年██月～19██年██月	██████████	外国	社内資料	参考
5.3.5.2-8	Study 700-999: Anagrelide: Compassionate-use Study	██████████	19██年██月～19██年██月	██████████	外国	社内資料	参考

5.3.5.2-9	Study SPD422-702: A Phase 4, Observational Study to Explore How Different Treatment Regimens Affect Continuation with Treatment in the First 6 Months Following Initiation of XAGRID® into Adult Patients' Essential Thrombocythemia Therapy	Shire	2010年9月～2012年12月	Shire	外国	社内資料	参考
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	Study SPD422-405a: A retrospective analysis of pooled data from Studies SPD422-202 and SPD422-203 to compare pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters across the age groups 6–11 years, 12–17 years, 18–64 years and ≥65 years	Shire	-	Shire	外国	社内資料	該当なし
5.3.5.3-2	Report X00793-SPD422-IVA: An Overview of the Clinical Pharmacokinetics of anagrelide and its active metabolite, BCH24426	Shire	-	Shire	外国	社内資料	該当なし
5.3.5.3-3	Ad hoc Analysis of Efficacy: Ad hoc analysis to support clinical summary of efficacy	Shire	-	Shire	外国	社内資料	該当なし
5.3.5.3-4	Global Summary of Safety: Global Summary of Safety for Anagrelide Capsules	Shire	-	Shire	外国	社内資料	該当なし
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
5.3.5.4-1	SPD422-401: A Non-interventional, Post-authorization Safety Study, to Continuously Monitor Safety and Pregnancy Outcomes in a Cohort of At-risk Essential Thrombocythaemia Subjects Exposed to XAGRID® Compared to Other Conventional Cytoreductive Treatments	Shire	2005年5月～2012年9月	Shire	外国	社内資料	参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1-1	A Korean Post-marketing Study	Shire	2004年8月～2010年7月	Shire	外国	社内資料	参考

5.3.6.1-2	Study SPD422-701: Xagrid® Post-marketing surveillance study. First-time Treatment with Xagrid® in Patients with Essential Thrombocythaemia	Shire	2005年1月～2007年2月	Shire	外国	社内資料	参考
5.3.6.1-3	Study SPD422-306: Anagrelide - Retrospective Data Collection	Shire	2003年5月～10月	Shire	外国	社内資料	参考
5.3.6.2	Periodic Safety Update Reports						
5.3.6.2-1	Periodic Safety Update Reports						参考
5.3.6.2-2	PSUR 001						参考
5.3.6.2-3	PSUR 002						参考
5.3.6.2-4	PSUR 003						参考
5.3.6.2-5	PSUR 004						参考
5.3.6.2-6	PSUR 004 Appendix 4						参考
5.3.6.2-7	PSUR 004 Appendix 8						参考
5.3.6.2-8	PSUR 004 Appendix 8 SMC						参考
5.3.6.2-9	PSUR 004 Appendix 10						参考
5.3.6.2-10	PSUR 004 Appendix 11						参考
5.3.6.2-11	PSUR 005						参考
5.3.6.2-12	PSUR 005 Appendix 1						参考
5.3.6.2-13	PSUR 005 Appendix 2						参考
5.3.6.2-14	PSUR 005 Appendix 3						参考
5.3.6.2-15	PSUR 005 Appendix 4						参考

5.3.6.2-16	PSUR 005 Appendix 5						参考
5.3.6.2-17	PSUR 005 Appendix 6						参考
5.3.6.2-18	PSUR 005 Appendix 7						参考
5.3.6.2-19	PSUR 005 Appendix 8						参考
5.3.6.2-20	PSUR 005 Appendix 9						参考
5.3.6.2-21	PSUR 006						参考
5.3.6.2-22	PSUR 007						参考
5.3.6.2-23	PSUR 008						参考
5.3.6.2-24	PSUR 009						参考
5.3.6.2-25	PSUR 010						参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1	症例一覧表	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.2	有害事象発現症例一覧表	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.3	重篤な有害事象発現症例一覧表	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.4	臨床検査値異常症例一覧表	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.5	臨床検査値変動図	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.4 参考文献							
5.4.1	Anagrelide represses GATA-1 and FOG-1 expression without interfering with thrombopoietin receptor signal transduction.	Ahluwalia M, Donovan H, Singh N, Butcher L, Erusalimsky JD.	-	-	外国	J Thromb Haemost. 2010 8(10): 2252-61.	参考

5.4.2	Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation.	Barbui T, Barosi G, Grossi A, Gugliotta L, Liberato LN, Marchetti, M, et al.	-	-	外国	Haematologica 2004 89(2): 215-32.	参考
5.4.3	Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet.	Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al.	-	-	外国	J Clin Oncol 2011 29(6): 761-70.	参考
5.4.4	Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study.	Barbui T, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Boveri E, Ruggeri M, et al.	-	-	外国	J Clin Oncol 2011 29(23): 3179-84.	参考
5.4.5	A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an international working group.	Barosi G, Besses C, Birgegard G, Brière J, Cervantes F, Finazzi G, et al.	-	-	外国	Leukemia 2007 21(2): 277-80.	参考
5.4.6	Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment.	Barosi G, Mesa RA, Thiele J, Cervantes F, Campbell PJ, Verstovsek S, et al.	-	-	外国	Leukemia 2008 22(2): 437-8.	参考
5.4.7	Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference.	Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC, et al.	-	-	外国	Blood 2009 113(20): 4829-33.	参考
5.4.8	Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders.	Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, Vassiliou GS, et al.	-	-	外国	Lancet 2005 365(9464): 1054-61.	参考

5.4.9	Pharmacokinetics and tolerability of anagrelide hydrochloride in young (18-50 years) and elderly (≥ 65 years) patients with essential thrombocythemia.	Besses C, Zeller W, Alvarez-Larrán A, Coll R, Troy S, Purkayastha J, et al.	-	-	外国	Int J Clin Pharmacol Ther 2012 50(11): 787-96.	参考
5.4.10	Cytoreductive treatment patterns for essential thrombocythemia in Europe. Analysis of 3643 patients in EXELS study.	Besses C, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Gugliotta L, Harrison C, Coll R, et al.	-	-	外国	Leuk Res 2013 37(2): 162-8.	参考
5.4.11	Adverse effects and benefits of two years of anagrelide treatment for thrombocythemia in chronic myeloproliferative disorders.	Birgegård G, Björkholm M, Kutti J, Lårfars G, Löfvenberg E, Markevič B, et al.	-	-	外国	Haematologica 2004 89(5): 520-7.	参考
5.4.12	Long-term management of thrombocytosis in essential thrombocythaemia.	Birgegård G.	-	-	外国	Ann Hematol 2009 88(1): 1-10.	参考
5.4.13	Pharmacological management of essential thrombocythemia.	Birgegård G.	-	-	外国	Expert Opin Pharmacother 2013 14(10): 1295-306.	参考
5.4.14	Essential thrombocythemia.	Brière JB.	-	-	外国	Orphanet J Rare Dis 2007 2:3.	参考
5.4.15	Role of anagrelide in the treatment of thrombocytosis.	Brooks WG, Stanley DD, Goode JV.	-	-	外国	Ann Pharmacother 1999 33(10): 1116-8.	参考
5.4.16	Reticulin accumulation in essential thrombocythemia: Prognostic significance and relationship to therapy.	Campbell PJ, Bareford D, Erber WN, Wilkins BS, Wright P, Buck G, et al.	-	-	外国	J Clin Oncol 2009 27(18): 2991-99.	参考
5.4.17	Plasma erythropoietin by high-detectability immunoradiometric assay in untreated and treated patients with polycythaemia vera and essential thrombocythaemia.	Carneskog J, Kutti J, Wadenvik H, Lundberg PA, Lindstedt G.	-	-	外国	Eur J Haematol 1998 60(5): 278-82.	参考

5.4.18	Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients.	Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, Rodeghiero F, et al.	-	-	外国	Blood 2011 117(22): 5857-9.	参考
5.4.19	Myelofibrosis with myeloid metaplasia following essential thrombocythemia: actuarial probability, presenting characteristics and evolution in a series of 195 patients.	Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Talarn C, Gómez M.	-	-	外国	Br J of Haematol 2002 118: 786-90.	参考
5.4.20	Hydroxyurea and anagrelide combination therapy in patients with chronic myeloproliferative diseases resistant or intolerant to monotherapy.	Christoforidou A, Pantelidou D, Anastasiadis A, Goutzouvelidis A, Margaritis D, Kotsianidis I, et al.	-	-	外国	Acta Haematol 2008 120: 195-8.	参考
5.4.21	Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia.	Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, D'Emilio A, Rodeghiero F, Barbui T.	-	-	外国	J Clin Oncol 1990 8(3): 556-62.	参考
5.4.22	Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis.	Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, et al.	-	-	外国	N Engl J Med 1995 332(17): 1132-36.	参考
5.4.23	The combined use of hydroxyurea and anagrelide allows satisfactory hematologic control in patients with chronic myeloproliferative disorders and thrombocytosis: A report on 13 patients with poor tolerance to hydroxyurea monotherapy.	D'Adda M, Micheletti M, Drera M, Ferrari S, Rossi G.	-	-	外国	Leukaemia & Lymphoma 2008 49(11): 2216-8.	参考
5.4.24	Clinical features of polycythemia vera and essential thrombocythemia in Japan: retrospective analysis of a nationwide survey by the Japanese Elderly Leukemia and Lymphoma Study Group.	Dan K, Yamada T, Kimura Y, Usui N, Okamoto S, Sugihara T, et al.	-	-	外国	Int J Hematol 2006 83(5): 443-9.	参考
5.4.25	The thorough QT/QTc study 4 years after the implementation of the ICH E14 guidance.	Darpo B.	-	-	外国	Br J Pharmacol 2010 159(1): 49-57.	参考

5.4.26	Role of cytochrome P4501A2 in chemical carcinogenesis: implications for human variability in expression and enzyme activity.	Eaton DL, Gallagher EP, Bammler TK, Kunze KL.	-	-	外国	Pharmacogenetics 1995 5(5): 259-74.	参考
5.4.27	Thrombosis and haemorrhage in polycythemia vera and essential thrombocythemia	Elliott MA, Tefferi A.	-	-	外国	Br J Haematol 2005 128(3): 275-90.	参考
5.4.28	Anagrelide: 20 years later.	Emadi A, Spivak JL.	-	-	外国	Ther 2009 9(1): 37-50.	参考
5.4.29	Essential thrombocythemia: Past and present.	Fabris F, Randi ML.	-	-	外国	Intern Emerg Med 2009 4(5): 381-88.	参考
5.4.30	Workshop report and follow-up—AAPS workshop on current topics in GLP bioanalysis: assay reproducibility for incurred samples—implications of crystal city recommendations.	Fast DM, Kelley M, Viswanathan CT, O'Shaughnessy J, King SP, Chaudhary A, et al.	-	-	外国	The AAPS Journal 2009 11 (2): 238-241.	参考
5.4.31	Second malignancies in patients with essential thrombocythaemia treated with busulphan and hydroxyurea: long-term follow-up of a randomized clinical trial.	Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Barbui T.	-	-	外国	Br J Haematol 2000 110(3): 577-83.	参考
5.4.32	Methodologies to characterize the QT/corrected QT interval in the presence of drug-induced heart rate changes or other autonomic effects.	Garnett CE, Zhu H, Malik M, Fossa AA, Zhang J, Badilini F, et al.	-	-	外国	Am Heart J 2012 163(6): 912-930.	参考
5.4.33	Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial.	Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, Penka M, Thiele J, Kvasnicka H-M, et al.	-	-	外国	Blood 2013 121 (10): 1720-8.	参考
5.4.34	Low impact of cardiovascular adverse events on anagrelide treatment discontinuation in a cohort of 232 patients with essential thrombocythemia.	Gugliotta L, Tieghi A, Tortorella G, Scalzulli PR, Ciancia R, Lunghi M, et al.	-	-	外国	Leuk Res 2011 35(12): 1557-63.	参考

5.4.35	Platelets and thrombosis in myeloproliferative diseases.	Harrison CN.	-	-	外国	Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005 409-15.	参考
5.4.36	Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia.	Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, et al.	-	-	外国	N Engl J Med 2005 353(1): 33-45.	参考
5.4.37	Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis.	Harrison CN, Bareford D, Butt N, Campbell P, Conneally E, Drummond M, et al.	-	-	外国	Br J Haematol 2010 149(3): 352-75.	参考
5.4.38	Progression of bone marrow fibrosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera during anagrelide treatment.	Hultdin M, Sundström G, Wahlin A, Lundström B, Samuelsson J, Birgegård G, et al.	-	-	外国	Med Oncol 2007 24(1): 63-70.	参考
5.4.39	Essential thrombocythemia: clinical and laboratory characteristics at presentation.	Iland HJ, Laszlo J, Peterson P, Murphy S, Brière J, Weinfeld A, et al.	-	-	外国	Trans Assoc Am Physicians 1983 96:165-74.	参考
5.4.40	A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera.	James C, Ugo V, Le Couédic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al.	-	-	外国	Nature 2005 434(7037): 1144-8.	参考
5.4.41	The predictive value of vascular risk factors and gender for the development of thrombotic complications in essential thrombocythemia.	Jantunen R, Juvonen E, Ikkala E, Oksanen K, Anttila P, Ruutu T.	-	-	外国	Annals of Hematology 2001 80, 74-78.	参考
5.4.42	National Hematology Cancer Registry 2006-2011.	Japanese Society of Hematology.	-	-	国内	Viewed: 29 Mar 2013 http://www.jshem.or.jp/en/index.html .	参考

5.4.43	Epidemiology of the myeloproliferative disorders polycythemia vera and essential thrombocythemia.	Johansson P.	-	-	外国	Semin Thromb Hemost 2006 32(3): 171-3.	参考
5.4.44	Anagrelide-associated cardiomyopathy in polycythemia vera and essential thrombocythemia.	Jurgens DJ, Moreno-Aspitia A, Tefferi A.	-	-	外国	Haematologica 2004 89(11): 1394-5.	参考
5.4.45	Efficacy and safety of cytoreductive therapies in patients with essential thrombocythaemia aged >80 years: an interim analysis of the EXELS study.	Kiladjian JJ, Besses C, Griesshammer M, Gugliotta L, Harrison C, Coll R, et al.	-	-	外国	Clin Drug Investig 2013 33(1): 55-63.	参考
5.4.46	Treatment of essential thrombocythemia with anagrelide: a 10-year experience.	Kornblihtt LI, Vassallu PS, Heller P, Molinas FC.	-	-	外国	Medicina (B Aires) 2002 62(3): 231-6.	参考
5.4.47	A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders.	Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al.	-	-	外国	N Engl J Med 2005 352(17): 1779-90.	参考
5.4.48	経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン	厚生労働省医薬食品局	-	-	国内	Notification # 1124004; 24 Nov 2006.	参考
5.4.49	Hysteresis of the ventricular paced QT interval in response to abrupt changes in pacing rate.	Lau CP, Freedman AR, Fleming S, Malik M, Camm AJ, Ward DE.	-	-	外国	Cardiovasc Res 1988 22(1): 67-72.	参考
5.4.50	Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis.	Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, et al.	-	-	外国	Cancer Cell 2005 7(4): 387-97.	参考
5.4.51	Reversal of myelofibrosis by hydroxyurea.	Löfvenberg E, Wahlin A, Roos G, Öst A.	-	-	外国	Eur J Haematol 1990 44: 33-8.	参考
5.4.52	Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches.	Matsuno O.	-	-	外国	Respir Res 2012 13: 39.	参考

5.4.53	Analysis of the mechanism of anagrelide-induced thrombocytopenia in humans.	Mazur EM, Rosmarin AG, Sohl PA, Newton JL, Narendran A.	-	-	外国	Blood 1992 79:1931-1937.	参考
5.4.54	Management of refractory essential thrombocythemia with anagrelide in a patient undergoing hemodialysis.	Mesquita Mdo C, Sol EB, Malarme M, Noubouossie D, Demulder AC.	-	-	外国	Clin Ther 2009 31(11): 2559-64.	参考
5.4.55	Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment.	Murphy S, Peterson P, Hand H, Laszlo J.	-	-	外国	Semin Hematol 1997 34(1): 29-39.	参考
5.4.56	Pharmacokinetics/genotype associations for major Cytochrome P450 enzymes in native and first- and third-generation Japanese populations: Comparisons with Korean, Chinese, and Caucasian populations.	Myrand SP, Sekiguchi K, Man MZ, Lin X, Tzeng RY, Teng CH, et al.	-	-	外国	Clin Pharmacol Ther 2008 84(3): 347-361.	参考
5.4.57	Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia.	Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, Malabarba L, Bertazzoni P, Valentini M, et al.	-	-	外国	Am J Med 2004 117: 755-61.	参考
5.4.58	Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients.	Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, Boveri E, Elena C, Pietra D et al	-	-	外国	Haematologica 2008 93: 1645-51.	参考
5.4.59	Anagrelide: a novel agent for the treatment of myeloproliferative disorders.	Pescatore SL, Lindley C.	-	-	外国	Expert Opin Pharmacother 2000 1(3): 537-46.	参考
5.4.60	Anagrelide for control of thrombocythemia in polycythemia and other myeloproliferative disorders.	Petitt RM, Silverstein MN, Petrone ME.	-	-	外国	Semin Hematol 1997 34(1): 51-4.	参考

5.4.61	Anagrelide: a decade of clinical experience with its use for the treatment of primary thrombocythaemia.	Petrides PE.	-	-	外国	Expert Opin Pharmacother 2004 5(8): 1781-98.	参考
5.4.62	Thrombotic complications in essential thrombocythemia (ET): Clinical facts and biochemical riddles.	Petrides PE, Siegel F.	-	-	外国	Blood Cells Mol Dis 2006 36(3): 379-384.	参考
5.4.63	Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs.	Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA, et al.	-	-	外国	Blood 2008 112(1): 45-52.	参考
5.4.64	Life expectancy of patients with chronic nonleukemic myeloproliferative disorders.	Rozman C, Giralt M, Feliu E, Rubio D, Cortes MT.	-	-	外国	Cancer 1991 67: 2658-63.	参考
5.4.65	Anagrelide for the treatment of thrombocythaemia in daily clinical practice: a post-marketing observational survey on efficacy and safety performed in Germany.	Schmitz S, Stauch M, Schlag R.	-	-	外国	Onkologie 2010 33(1-2): 39-44.	参考
5.4.66	Cerebral vasculitis - recognition, diagnosis and management.	Scolding NJ, Jayne DR, Zajicek JP, Meyer PA, Wraight EP, Lockwood CM.	-	-	外国	Q J Med 1997 90(1): 61-73.	参考
5.4.67	Validation of a radioimmunoassay method for measurement of digoxin in human serum.	Shire	-	-		社内資料	参考
5.4.68	Determination of R and S warfarin in human plasma by high performance liquid chromatography and UV detection.	Shire	-	-		社内資料	参考
5.4.69	Validation of an Analytical Method for the Determination of Caffeine and Paraxanthine in Human Plasma using Protein Precipitation and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection.	Shire	-	-		社内資料	参考
5.4.70	Validation of a method for the determination of acetylsalicylic acid in human plasma.	Shire	-	-		社内資料	参考

5.4.71	Method validation for the quantitation of moxifloxacin in human plasma by turbo ion spray (LC/MS/MS).	Shire	-	-		社内資料	参考
5.4.72	Investigation of Potential Metabolites of Anagrelide in Human Plasma and Urine by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection.	Shire	-	-		社内資料	参考
5.4.73	Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia.	Storen EC, Tefferi A.	-	-	外国	Blood 2001 97: 863-866.	参考
5.4.74	Treatment of polycythaemia vera and essential thrombocythemia.	Tefferi A, Silverstein MN.	-	-	外国	Baillière's Clin Haematol 1998 11(4): 769-85.	参考
5.4.75	The indolent natural history of essential thrombocythemia: a challenge to new drug development.	Tefferi A.	-	-	外国	Mayo Clin Proc 2005 80(1): 97-8.	参考
5.4.76	Essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: Current management and the prospect of targeted therapy.	Tefferi A.	-	-	外国	Am J Hematol 2008 83(6): 491-97.	参考
5.4.77	20+ yr without leukemic or fibrotic transformation in essential thrombocythemia or polycythemia vera: predictors at diagnosis.	Tefferi A, Gangat N, Wolanskyj AP, Schwager S, Pardanani A, Lasho TL, et al.	-	-	外国	Eu J Haematol 2008 80: 386-90.	参考
5.4.78	Essential Thrombocythemia.	Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, Tefferi A, Gisslinger H.	-	-	外国	WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues – Fourth Edition; Geneva: WHO Press; 2008 48-50.	参考
5.4.79	Effects of anagrelide on in vivo megakaryocyte proliferation and maturation in essential thrombocythemia.	Tomer A.	-	-	外国	Blood 2002 99:1602-1609.	参考

5.4.80	Essential thrombocythemia and pregnancy.	Valera MC, Parant O, Vayssiere C, Arnal JF, Payrastra B.	-	-	外国	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011 158(2): 141-7.	参考
5.4.81	The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms.	Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD.	-	-	外国	Blood 2002 100(7): 2292-302.	参考
5.4.82	The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes.	Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al.	-	-	外国	Blood 2009 114(5): 937-51	参考
5.4.83	Therapeutic potential of JAK2 inhibitors.	Verstovsek S.	-	-	外国	Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009 636-42.	参考
5.4.84	Workshop/Conference Report – Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: Best practices for chromatographic and ligand binding assays.	Viswanathan, CT, Bansal S, Booth B, DeStefano AJ, Rose MJ, Sailstad J. et al.	-	-	外国	The AAPS Journal 2007 9 (1): E30–E42.	参考
5.4.85	Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005.	World Health Organization.	-	-	外国	Geneva: WHO; 2008.	参考
5.4.86	Bone marrow effects of anagrelide therapy in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia.	Yoon SY, Li CY, Mesa R, Tefferi A.	-	-	外国	Br J Haematology 1999 106: 682-88.	参考