

** 2020年10月改訂 (第5版)
* 2016年10月改訂

日本標準商品分類番号
874299

本態性血小板血症治療剤

劇薬
処方箋医薬品[※]

アグリリン[®] カプセル 0.5mg

AGRYLIN[®] Capsules 0.5mg

アナグレリド塩酸塩水和物カプセル

承認番号	22600AMX01305000
薬価収載	2014年11月
販売開始	2014年11月
国際誕生	1997年 3月

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


【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0.5mg	
成分・含量 (1カプセル中)	アナグレリド0.5mg (1カプセル中にアナグレリド塩酸塩水和物0.61mg〔アナグレリドとして0.5mg〕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14.3mm 短径：約5.32mm（キャップ）	
性 状	白色の硬カプセル剤	
識別コード	S 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0.5mgを1日2回経口投与より開始する。なお、患者の状態により適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として0.5mgずつ行い、1日4回を超えない範囲で分割して経口投与すること。ただし、1日用量として2.5mgかつ1日用量として10mg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7mg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、出血の危険性が增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。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 (イミプラミン、ピモジド等) 抗不整脈薬 (キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド等)	QT間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあり、併用により作用が増強する可能性がある。

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

種類	頻度	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	胃炎、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、尿管間質性腎炎、インポテンシ、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	脱力感、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

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1mg、1日2回投与後のAUC曝露量の約781倍の曝露により妊娠早期における着床障害、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1mg、1日2回投与後のAUC曝露量の約624倍の曝露により、分娩の遅延又は障害、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、30mg/kg/日（ヒトにおける1mg、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。3mg/kg/日以上（ヒトにおける1mg、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、10mg/kg/日以上（ヒトにおける1mg、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。0.5mgから2mgの用量範囲で、アナグレリドのC_{max}及びAUC_{0-∞}は用量比例性を示した。

用量	N	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
0.5mg	8	2.4±1.5	5.7±2.6	1.3±0.7	1.1±0.2
1.0mg	6	4.9±2.4	12.8±5.4	1.3±0.6	1.4±0.5
2.0mg	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0.5mg/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

1mg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0.5mg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-∞}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（5～1,000ng/mL）及び活性代謝物である3-ヒドロキシアナグレリド（5～100ng/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1mg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：30mL/分未満）のある被験者に、本剤1mg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0.5mg又は2.5mgを単回経口投与したときのプラセボ補正したQTcF（Fridericia 補正法）間隔変化の最大平均値（90%信頼区間上限値）は、0.5mg群の投与2時間後で5.0（8.0）msec、2.5mg群の投与1時間後で10.0（12.7）msecであった。なお、2.5mg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 $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 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0.5mgを1日2回1週間連日経口投与した後に、血小板数 $60.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ 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0.5~10mg (1回2.5mgまで) の範囲で調節し、投与開始から12ヵ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0.5mgずつ行うこととされた。

#3: 本剤の投与開始後3ヵ月以降において、血小板数が $60.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ 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 $60.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ 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

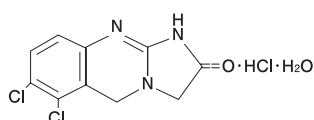
(Anagrelide Hydrochloride Hydrate) (JAN)

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

分子式: $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

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0.5mg: 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>

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00~17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

**【製造販売元】

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号