

- | | | | |
|--|--|-----------------------------------|-------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 進行・再発 | <input type="checkbox"/> 術後補助化学療法 | <input type="checkbox"/> 術前補助化学療法 | <input type="checkbox"/> 維持療法 |
| <input checked="" type="checkbox"/> 初発 | <input checked="" type="checkbox"/> 再発・再燃・難治 | <input type="checkbox"/> 寛解導入 | <input type="checkbox"/> 地固め |
| <input type="checkbox"/> 大量化学療法 | <input type="checkbox"/> 局所療法 | <input type="checkbox"/> その他() | |

投与順	抗癌剤名(商品名・略号)	1日投与量	投与方法	投与時間	投与日(d1, d8等)
1	アザシチジン (ビダーザ・AZA)	75 mg/m ²	SC	-	d1-7
2	ベネトクラクス (ベネクレスタ・V)	d1,2,3:100,200,400mg 以降400mg/日 (ただし併用薬により 減量、下記参照)	PO	1日1回食後	d1から連日

1コース期間(次コースまでの標準期間)	28日(1投3休)
総コース数	・PDまたは副作用が許容できなくなるまで
コース間での休薬の規定	・血液毒性:下記を参照(寛解前後で違いあり)

減量規定・中止基準	* 減量規定 AZA ・血清重炭酸塩 < 20mEq/L→50%減量 ・BUNまたはsCr改善後→50%減量 V: ・初回・漸増期のLaboratory TLS:同一用量の継続又は減量 ・寛解後、2回目の好中球減少症、血小板減少症≥G4は発現時:3投1休 ・CYP阻害作用がある併用薬によって減量(詳細は下記参照) ・Child-pugh分類C:50%減量 * 中止基準 明確な基準無し
投与量の増量規定	なし
投与期間の短縮規定	なし
コースによる変化	なし
1日の中での抗癌剤投与順	なし
プレmedikation・ポストmedikation	プレメド:AZA投与1時間前にカイトリル細粒2 mg

※CTCAE v5.0

患者条件

- ・強力な寛解導入療法の適応とならないAML患者
- 参考:18-74歳:PS2-3, 心不全EF≤50%, 1秒量≤65%, 30≤CCr<45, T-bil:1.5-3.0×ULN
75歳以上:PS0-2

除外規定

- ・過敏症の既往歴のある患者
- ・妊婦又は妊娠している可能性のある女性
- ・用量漸増期における強いCYP3A阻害剤(下記参照)

実施上の注意点

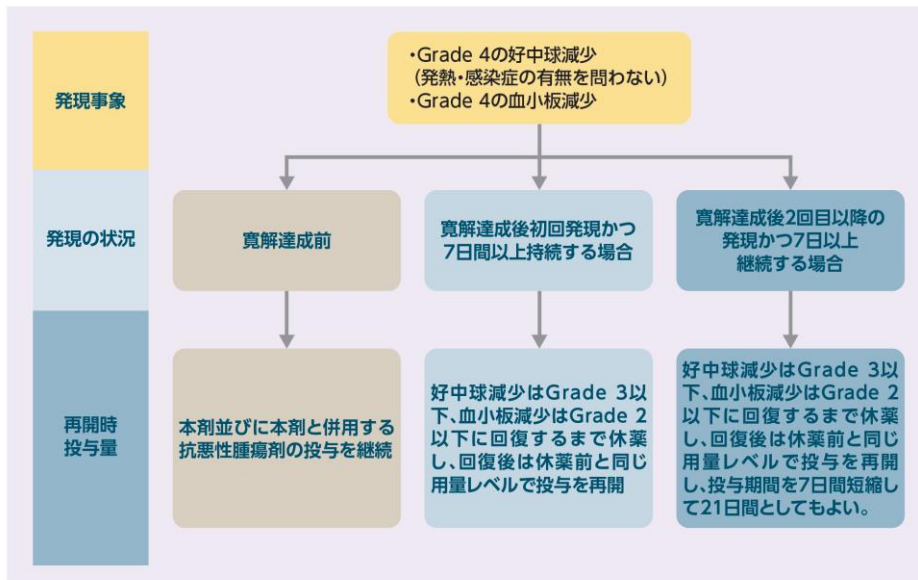
- AZA
- ・原則として皮下投与を行うこと。出血傾向等により皮下投与が困難な場合は、点滴静注を行うこと
 - ・腎排泄の薬剤のため腎機能低下時には注意が必要
- V
- ・CYPの阻害薬によって減量が必要(下記参照)

その他(特記事項)

- * AZA
 - ・静脈の血清重炭酸塩の採血を考慮、特に腎機能低下時には十分注意(21.6.21時点)
 - ・溶解後は**1時間以内に使用(冷所では8時間、その後30分以内投与)**
 - ・皮下投与の場合、1バイアルにつき注射用水4mLを注入し、バイアルを激しく振り混ぜて均一に懸濁
 - ・点滴静注の場合、1バイアルにつき注射用水10mLを注入し、バイアルを激しく振り混ぜて完全に溶解する。
 - ・溶解液の必要量を生理食塩液(0.9%塩化ナトリウム注射液)又は乳酸リンゲル液50mLに混合
 - ・4mlを超える場合は、2分割にして準備(4mlならば、1本、21.6.21時点)
 - ・入院は基本7日間投与だが、外来では5日間投与も検討(21.6.21時点)
- * TLS予防
 - 【血液モニタリング】
 - ・用量漸増期は投与前及び投与6~8時間後に臨床検査値のモニタリングを実施。アザシチジン併用の場合400mg到達時に検査値のモニタリングを実施
 - ・リスク因子:末梢血液中芽球発現、白血病細胞が高い割合で骨髄中に浸潤、投与前LDH高値または腎機能低下
 - では、頻回なモニタリング、本剤を減量して開始するなど、追加の予防策を考慮
 - 【予防投与】
 - ・白血球数が $25 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 未満となるよう、ヒドロキシウレアの投与又は白血球除去等で調整
 - ・本剤投与開始前から、1日あたり1.5 ~ 2.0Lの水分を毎日摂取(経口摂取が困難な患者では、補液)
 - ・経口尿酸降下薬を本剤投与開始前から投与(高腫瘍量の患者、特にベースラインの尿酸値が高い場合には、ラスブリカーゼの投与を検討)

- Grade 4の好中球減少(発熱・感染症の有無を問わない)、Grade 4の血小板減少が認められた場合は、下記に従い本剤の休薬、減量等を行ってください。

好中球減少、血小板減少が発現した時の休薬等の目安



参考 CYP3Aの阻害強度別薬剤⁵⁾

強い阻害剤		中程度の阻害剤	弱い阻害剤
相互作用を受けやすい基質薬のAUCが5倍以上上昇(CL/Fが1/5未満に減少)		相互作用を受けやすい基質薬のAUCが2倍以上5倍未満に上昇(CL/Fが1/2未満1/5以上に減少)	相互作用を受けやすい基質薬のAUCが1.25倍以上2倍未満に上昇(CL/Fが1/1.25未満1/2以上に減少)
相互作用を受けやすい基質薬のAUCが10倍以上に上昇(CL/Fが1/10未満に減少)	コピシタット インジナビル【販売中止】 イトラコナゾール ケトコナゾール【経口剤は本邦未発売】 ボサコナゾール【経口懸濁剤は本邦未承認】 リトナビル テラプレビル【販売中止】 ポリコナゾール (conivaptan) (troleandomycin)	アンブレナビル【販売中止】 アプレピタント アタザナビル シプロフロキサシン クリゾチニブ シクロスポリン ジルチアゼム エリスロマイシン フルコナゾール ホスアンブレナビル イマチニブ イストラデフィリン	クロルソキサゾン【販売中止】 シロスタゾール シメチジン フルボキサミン ホスアプレピタントメグルミン ラニチジン タクロリムス クロトリマゾール ロミタピド チカグレロル ルラシドン (ivacator) (ranolazine) (tabimorelin)
相互作用を受けやすい基質薬のAUCが5倍以上に上昇(CL/Fが1/5未満に減少)	クラリスロマイシン グレープフルーツジュース ネルフィナビル【販売中止】 サキナビル【販売中止】 (boceprevir) (nefazodone)	ミコナゾール トフィソパム ベラパミル (casopitant) (almorexant)	

AUC：濃度-時間曲線下面積

厚生労働省：医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドラインより改変

Fact 国際共同第Ⅲ相臨床試験におけるCYP3A阻害剤併用時・併用終了後の用量調節^{1,2)}

- 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (M15-656試験：アザシチジン併用、M16-043試験：低用量シタラビン併用) では、AML患者は発熱性好中球減少症や生命を脅かす真菌症の予防の必要性が高いことや、第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験においてTLSのリスクが低かったことを考慮して、用量漸増期に本剤を減量して抗真菌薬を併用することが許容されました(下表)。
- また、抗真菌薬の併用終了2～3日後に、減量前の1日用量に戻すことが規定されていました。抗真菌薬併用終了後、本剤の用量漸増は必要としませんでした。

■ M15-656試験 アザシチジン併用

本剤の1日用量	中程度のCYP3A阻害剤/P-糖タンパク阻害剤*併用	強いCYP3A阻害剤併用
100mg	50mg	10mg
200mg	100mg	20mg
400mg	200mg	50mg

■ M16-043試験 低用量シタラビン併用

本剤の1日用量	中程度のCYP3A阻害剤/P-糖タンパク阻害剤*併用	強いCYP3A阻害剤併用
100mg	50mg	10mg
200mg	100mg	20mg
400mg	200mg	50mg
600mg	300mg	50mg

*:P-糖タンパク阻害剤を併用することで、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあります。