

プロトコール名 V+LDAC(ベネトクラクス+低用量シタラビン)

- |  |  |                                   |                               |
|--|--|-----------------------------------|-------------------------------|
| <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   | シタラビン<br>(キロサイド・LDAC) | 20 mg/m <sup>2</sup>  | SC   | -      | d1-10        |
| 2   | ベネトクラクス<br>(ベネクレスタ・V) | d1,2,3,4:<br>100,200,400,600mg<br>以降600mg/日<br>(ただし併用薬により<br>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              | <p>* 減量規定</p> <p>LDAC<br/>特記無し(高用量の場合は腎機能で調節)</p> <p>V:<br/>・初回・漸増期のLaboratory TLS:同一用量の継続又は減量<br/>・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<br/>・CYP阻害作用がある併用薬によって減量(詳細は下記参照)<br/>・Child-pugh分類C:50%減量</p> <p>* 中止基準<br/>明確な基準無し</p> |
| 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   |
| プレメディケーション・ポストメディケーション | プレメなし  |

※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

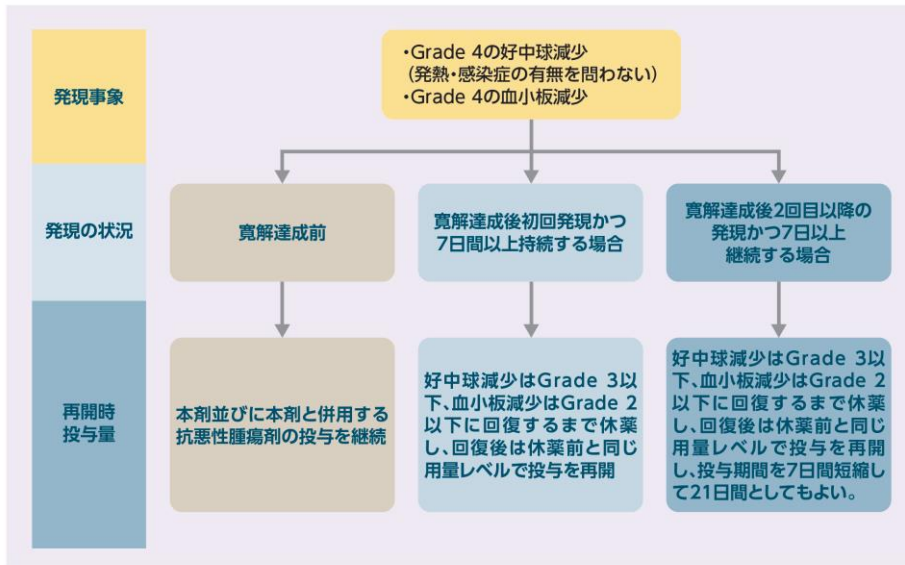
- LDAC
- ・投与後、神経麻痺又は硬結等を来すことがあるので、下記のことにご注意すること。なお、乳児、小児、高齢者、衰弱者においては特に注意すること。
  - ・注射部位については、神経走行部位(特に橈骨神経、尺骨神経、坐骨神経等)を避けて慎重に投与する
  - ・繰り返し注射する場合には、同一注射部位を避けること。なお、乳児・小児においては連用しないことが望ましい
  - ・注射針刺入時、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて注射する
- V
- ・CYP阻害薬によって減量が必要(下記参照)

その他(特記事項)

- \* LDAC  
キセノフェドメーター下で、24時間安定性あり
- \* 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。LDAC併用の場合600mg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、ラスプ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<sup>5)</sup>

| 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倍以上上昇 (CL/Fが1/10未満に減少)<br>コピシスタット<br>インジナビル [販売中止]<br>イトラコナゾール<br>ケトコナゾール [経口剤は本邦未発売]<br>ボソコナゾール [経口懸濁剤は本邦未承認]<br>リトナビル<br>テラプレビル [販売中止]<br>ポリコナゾール (convivaptan)<br>(troleandomycin) | アンブレナビル [販売中止]<br>アプレピタント<br>アタザナビル<br>シプロフロキサシン<br>クリゾチニブ<br>シクロスボリン<br>ジルチアゼム<br>エリスロマイシン<br>フルコナゾール<br>ホスアンブレナビル<br>イマチニブ<br>イストラデフィリン<br>ミコナゾール<br>トフィンパム<br>ペラパミル (casopitant)<br>(almorexant) | クロルゾキサゾン [販売中止]<br>シロスタゾール<br>シメチジン<br>フルボキサミン<br>ホスアプレピタントメグルミン<br>ラニチジン<br>タクロリムス<br>クロトリマゾール<br>ロミタピド<br>チカグレロル<br>ルラシドン (ivacaftor)<br>(ranolazine)<br>(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)<br>クラリスロマイシン<br>グレープフルーツジュース<br>ネルフィナビル [販売中止]<br>サキナビル [販売中止] (boceprevir)<br>(nefazodone)   |   |  |

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<sup>1,2)</sup>

- ・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: 低用量シタラピン併用) 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 低用量シタラピン併用

| 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。