

# 適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤

チロシンキナーゼインヒビター

劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

薬価基準収載

ダサチニブ錠 20mg「トowa」

ダサチニブ錠 50mg「トowa」

ダサチニブ錠

DASATINIB TABLETS 20mg "TOWA" / TABLETS 50mg "TOWA"

注) 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(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女性(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)



東和薬品



# 目次

はじめに	2
ダサチニブ錠「トーフ」投与スケジュール	3
注意すべき副作用	4
注意すべき副作用とその対策	6
①骨髄抑制（白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血）	6
②出血（脳出血・硬膜下出血、消化管出血）	7
③体液貯留（胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等）	8
④間質性肺疾患	9
⑤心電図QT延長	9
⑥肝毒性	11
⑦感染症（肺炎、敗血症、B型肝炎ウイルスの再活性化）	11
⑧腫瘍崩壊症候群	12
⑨急性腎障害	12
⑩心不全、心筋梗塞	13
⑪肺動脈性肺高血圧症	13
⑫その他の副作用	14
ダサチニブ錠「トーフ」投与に関する解説	15
①投与患者の選択について	15
②患者への説明	16
③投与時の注意事項	17
④投与中の患者状態の把握	18
⑤肝機能障害の患者への投与	22
⑥腎機能障害の患者への投与	22
ダサチニブ錠「トーフ」に関するQ&A	23
参考文献	25

## はじめに

本剤の有益性とリスクをご理解いただいた上で、本剤を適正に使用していただくため、本冊子を作成いたしました。電子添文とともに本冊子をご利用くださいますようお願い申し上げます。

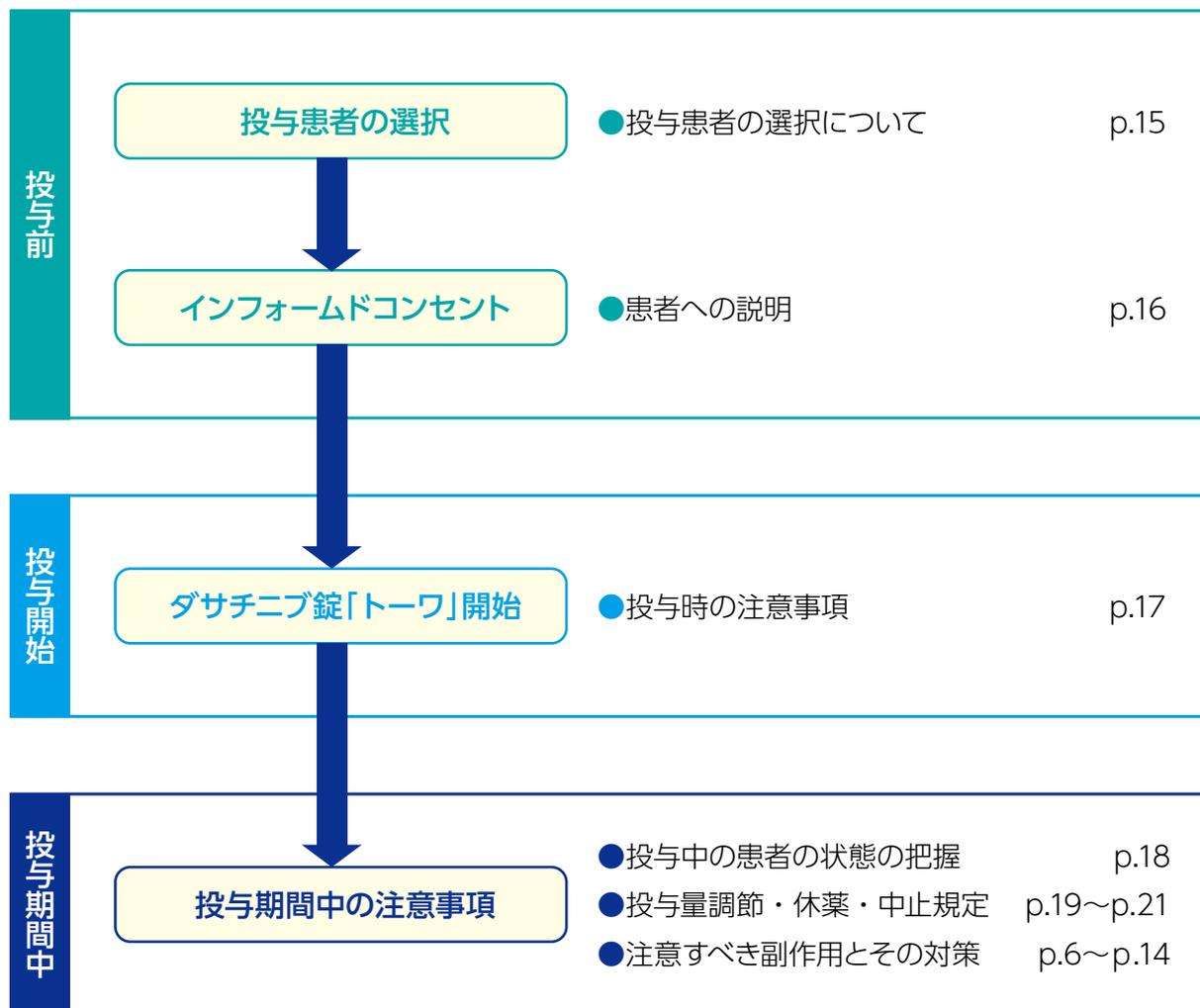
### 本剤の投与に伴う特に注意すべき副作用

- 骨髄抑制
- 出血(脳出血・硬膜下出血、消化管出血)
- 体液貯留(胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等)
- 間質性肺疾患
- 心電図QT延長
- 肝毒性
- 感染症
- 腫瘍崩壊症候群
- 急性腎障害
- 心不全、心筋梗塞
- 肺動脈性肺高血圧症

# ダサチニブ錠「トローワ」投与スケジュール

本剤の投与にあたり、いくつかの注意事項があります。

次のフローチャートに従い各頁をご覧ください。



注意すべき副作用

注意すべき副作用と  
その対策

ダサチニブ錠「トローワ」  
投与に関する解説

ダサチニブ錠「トローワ」  
に関するQ&A

参考文献

# 注意すべき副作用

本剤の投与により発現する可能性のある注意すべき副作用を以下にお示しします。

また、本邦における使用経験が限られているため、本適正使用ガイドに記載されていない副作用についても最新の電子添文を熟読の上、注意して投与してください。

## 1. 骨髄抑制 (白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血) (p.6)

- 白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血（ヘモグロビン減少）等の骨髄抑制があらわれることがあります。
- 定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を実施して観察を十分に行い、重篤な好中球減少又は血小板減少がみられた場合には減量又は休薬して適切な処置を行ってください。
- 本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮してください。

## 2. 出血 (脳出血・硬膜下出血、消化管出血) (p.7)

- 出血が生じることがあり、主として血小板減少時にみられました。
- 定期的に血液検査と患者の観察を十分に行い、脳出血・硬膜下出血、消化管出血等の出血に注意してください。
- 重篤な血小板減少が発現した場合には減量、休薬又は投与中止及び血小板輸血を含む適切な支持療法を行うとともに、専門医による慎重な経過観察が必要です。
- 血小板機能を抑制する薬剤あるいは抗凝固剤を投与中の患者に対しては慎重に投与してください。

## 3. 体液貯留 (胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等) (p.8)

- 胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等の体液貯留がみられることがあります。
- 本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、呼吸困難、乾性咳嗽等の胸水を示唆する症状が認められた場合には、胸水を疑い、胸部X線の検査を実施してください。また、その他の体液貯留が疑われる場合には必要に応じて超音波検査等を実施してください。
- 重篤な胸水は、必要に応じて本剤の休薬又は減量、利尿剤投与、胸腔穿刺、酸素吸入等を行ってください。
- 体液貯留が認められた場合には、利尿剤又は短期間の副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な支持療法を行ってください。

## 4. 間質性肺疾患 (p.9)

- 間質性肺疾患があらわれることがあります。
- 間質性肺疾患の既往歴のある患者に対しては慎重に投与してください。
- 発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認められた場合には投与中止し、専門医による副腎皮質ホルモン剤の投与等の治療を行ってください。

## 5. 心電図QT延長 (p.9)

- 心電図QT延長があらわれることがあります。
- QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者では、電解質異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症等）の補正を考慮した上で心電図モニタリングを行う等慎重に投与してください。
- QT間隔延長が認められた場合には減量又は休薬とともに電解質異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症等）の補正を行ってください。

## 6. 肝毒性 (p.11)

- 肝トランスアミラーゼ、ビリルビンの上昇があらわれることがあります。
- 肝障害のある患者に対しては慎重に投与してください。

## 7. 感染症 (肺炎、敗血症、B型肝炎ウイルスの再活性化) (p.11)

- 肺炎、敗血症等の感染症があらわれることがあります。
- B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあります。
- 定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与中止とともに適切な処置を行ってください。

## 8. 腫瘍崩壊症候群 (p.12)

- 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあります。
- 血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等患者の状態を十分に観察してください。
- 進行した病期等リスクが高いと考えられる患者では、適切な予防の処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤投与等) を考慮してください。
- 異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤投与、透析等) を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。

## 9. 急性腎障害 (p.12)

- 急性腎障害、ネフローゼ症候群等があらわれることがありますので、観察を十分に行い異常が認められた場合には減量、休薬又は投与中止してください。

## 10. 心不全、心筋梗塞 (p.13)

- 心不全、心筋梗塞があらわれることがありますので、適宜心機能検査を行う等観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与中止してください。
- 心疾患の既往歴又は危険因子を有する患者に対しては慎重に投与してください。

## 11. 肺動脈性肺高血圧症 (p.13)

- 肺動脈性肺高血圧症があらわれることがあります。
- 肺動脈性肺高血圧症が疑われる呼吸困難、胸痛等の症状があらわれた場合には投与を中止するとともに、他の病因 (胸水、肺水腫等) との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行ってください。

## 12. その他の副作用 (p.14)

### (1) 下痢

- 下痢があらわれることがあります。異常が認められた場合は、必要に応じて減量、休薬又は投与中止をして適切な処置を行ってください。

### (2) 発疹

- 発疹があらわれることがあります。異常が認められた場合は、必要に応じて減量、休薬又は投与中止をして適切な処置を行ってください。

# 注意すべき副作用とその対策

## ① 骨髄抑制（白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血）

- 白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血（ヘモグロビン減少）等の骨髄抑制があらわれることがあります。
- 定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を実施して観察を十分に行い、重篤な好中球減少又は血小板減少がみられた場合には減量又は休薬して適切な処置を行ってください。
- 本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用にも考慮してください。

### 発現状況

#### フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph<sup>+</sup>ALL)

##### <ダサチニブ製剤の海外臨床試験>

Ph<sup>+</sup>ALL 135例中、好中球減少、血小板減少及びヘモグロビン減少のGrade 3以上の有害事象を下表に示します。

##### ●ダサチニブ製剤の海外臨床試験 (Grade 3以上の血液学的臨床検査値異常)

血液学的臨床検査値異常	発現例数/測定例数* (発現率%)
	Ph <sup>+</sup> ALL n=135
好中球減少	98/131 (74.8)
血小板減少	93/132 (70.5)
ヘモグロビン減少	55/132 (41.7)

CTCAE v3.0 Grade による評価

スプリセル錠：2009年1月21日承認、申請資料概要2.7.4.3.

\*投与前値のある症例のみを示した。

### 対処法

好中球減少又は血小板減少が発現した場合の用量調節方法はP.20「血液系の副作用と投与量調節の基準」の項をご参照ください。

## ② 出血（脳出血・硬膜下出血、消化管出血）

- 出血が生じることがあり、主として血小板減少時にみられました。
- 定期的に血液検査と患者の観察を十分に行い、脳出血・硬膜下出血、消化管出血等の出血に注意してください。
- 重篤な血小板減少が発現した場合には減量、休薬又は投与中止及び血小板輸血を含む適切な支持療法を行うとともに、専門医による慎重な経過観察が必要です。
- 血小板機能を抑制する薬剤あるいは抗凝固剤を投与中の患者に対しては慎重に投与してください。

Ph<sup>+</sup>ALL患者では、疾患に関連した出血性事象のリスクがあります<sup>1,2)</sup>。ダサチニブ投与症例で、アラキドン酸(70%)、エピネフリン(85%)、両者(59%)による刺激を伴う血小板凝集抑制が認められたという報告<sup>3)</sup>、ダサチニブの凝固阻害とコラーゲン依存性に関与するFc $\gamma$ RIIAの関連性を示唆した報告<sup>4)</sup>があります。

### 対処法

血小板減少が発現した場合の用量調節についてはp.20「血液系の副作用と投与量調節の基準」の項をご参照ください。

# 注意すべき副作用とその対策

## ③ 体液貯留（胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等）

- 胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等の体液貯留がみられることがあります。
- 本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、呼吸困難、乾性咳嗽等の胸水を示唆する症状が認められた場合には、胸水を疑い、胸部X線の検査を実施してください。また、その他の体液貯留が疑われる場合には必要に応じて超音波検査等を実施してください。
- 重篤な胸水は、必要に応じて本剤の休薬又は減量、利尿剤投与、胸腔穿刺、酸素吸入等を行ってください。
- 体液貯留が認められた場合には、利尿剤又は短期間の副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な支持療法を行ってください。

### ●胸水

ダサチニブ製剤の国内外臨床試験において、胸水貯留が報告されています。胸水の発現機序は解明されていませんが、ダサチニブによるPDGFR $\beta$ （血小板由来増殖因子受容体）キナーゼ阻害や免疫を介した機序を示唆する報告があります<sup>5)</sup>。

心疾患の既往歴、高血圧症合併、1日2回投与が胸水発現のリスク因子であると報告されています<sup>5)</sup>。

スプリセル錠:2009年1月21日承認、審査報告書

### 対処法

軽度の胸水の場合は本剤の投与を継続し、慎重に経過を観察します。

中等度の胸水の場合、休薬と利尿剤の投与が必要となります。また、休薬と短期ステロイド（プレドニゾン20mg/日×3日間）の投与により早期に回復する可能性があります。

重篤な胸水の場合、胸腔穿刺やデンバーシャント等の胸腔腹腔シャント、化学的胸膜癒着術が必要となる場合もあります<sup>6)</sup>。

## ④ 間質性肺疾患

- 間質性肺疾患があらわれることがあります。
- 間質性肺疾患の既往歴のある患者に対しては慎重に投与してください。
- 発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認められた場合には投与中止し、専門医による副腎皮質ホルモン剤の投与等の治療を行ってください。

### 症状

発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X線検査異常が認められた場合には間質性肺疾患を考慮してください。

### 対処法

間質性肺疾患が疑われた時は投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。

- 対処例<sup>7)</sup>：①メチルプレドニゾン 1g/日 3日間(点滴静注)  
②以後プレドニゾン 1mg/kg 体重/日  
症状が安定したら2割ずつ2～4週ごとに漸減

## ⑤ 心電図QT延長

- 心電図QT延長があらわれることがあります。
- QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者では、電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症等)の補正を考慮した上で心電図モニタリングを行う等慎重に投与してください。
- QT間隔延長が認められた場合には減量又は休薬とともに電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症等)の補正を行ってください。

# 注意すべき副作用とその対策

## 対処法

本剤は、以下のようなQT間隔が延長している、又は延長する可能性がある患者に対して、慎重に投与してください。

- 低カリウム血症又は低マグネシウム血症の患者 (本剤投与前に治療すること)
- 累積投与量が高用量に達するアントラサイクリン療法を受けている患者
- QT間隔延長をもたらす抗不整脈薬やその他の薬剤 (参考参照) を投与している患者

QT間隔延長が認められた場合には減量又は休薬とともに電解質異常 (低カリウム血症、低マグネシウム血症等) の補正を行ってください。

## <参考> QT延長を引き起こす可能性のある薬剤<sup>8)</sup>

薬剤の系統	薬剤名	
抗不整脈剤	I a群 III群 プロパフェノン塩酸塩 (プロノン; I c群) ベプリジル塩酸塩水和物 (ベプリコール; Ca拮抗剤; IV群)	
三・四環系抗うつ剤: キニジン様作用あり		
抗精神病薬	フェンチアジン系 ブチロフェノン系 ベンズアミド系: torsades de pointes誘発 (スルトプリド塩酸塩; バルネチール、チアプリド塩酸塩; グラマリールなど)	
ピペリジン系	アステミゾール、テルフェナジン、シサプリド、ピペリジン系フェンチアジン	
	ブチロフェノン系	ピモジド (オーラップ) ドロペリドール (ドロレプタン; 麻酔剤、タラモナル; 麻薬剤にも配合) など
	プロピペリン塩酸塩 (バップフォー)、ドネペジル塩酸塩 (アリセプト)	
プロブコール	シンレスタル、ロレルコ (高脂血症治療剤)	
キナプリスチン・ダルホプリスチン	シナシッド; ストレプトグラミン系	
低K血症誘発剤	K排泄型利尿剤など	
低Mg血症誘発剤		
ピペラジン系	キノロン系	スパルフロキサシン (スpara) レボフロキサシン (クラビット) ガチフロキサシン水和物 (ガチフロ) など
	トラゾドン塩酸塩 (デジレル; 抗うつ剤; 5-HT再取り込み阻害)	
	塩酸ロメリジン (テラナス、ミグシス; 片頭痛治療剤; Ca拮抗剤)	
バルデナフィル塩酸塩水和物	レビトラ; PDE5阻害剤	
その他	モキシフロキサシン塩酸塩 (アベロックス; キノロン系)	
	メシル酸ガレノキサシン水和物 (ジェニナック; キノロン系)	
	フルコナゾール (ジフルカン; アゾール系)	
	トレミフェンクエン酸塩 (フェアストーン; 抗エストロゲン剤)	
	ゲフィチニブ (イレッサ; チロシンキナーゼ阻害抗悪性腫瘍剤)	
	ラパチニブトシル酸塩水和物 (タイケルブ; チロシンキナーゼ阻害剤)	
	スニチニブリンゴ酸塩 (スーテント; キナーゼ阻害剤)	
	キニーネ (キニジン異性体)類	キニジン硫酸塩水和物 メフロキン塩酸塩 (メファキン; 抗マラリア剤) など
	マクロライド系	
	ケトライド系	
	アントラサイクリン系	
	造影剤	
	H <sub>2</sub> 拮抗剤	
	ペンタミジンイセチオン酸塩 (ベナンボックス注; カリニ肺炎治療剤)	
	タモキシフェンクエン酸塩 (ノルバデックス; 抗エストロゲン剤)	
	オメプラゾール (オメプラゾン)	
	ホスフルコナゾール (プロジフ)	
	三酸化ヒ素 (トリセノックス; 白血病治療剤)	
	アデノシン (アデノスキャン)	
	酒石酸トルテロジン (デトルシトール; OAB治療剤)	
	チザニジン塩酸塩 (テルネリン)	

## ⑥ 肝毒性

- 肝トランスアミラーゼ、ビリルビンの上昇があらわれることがあります。
- 肝障害のある患者に対しては慎重に投与してください。

### 対処法

Grade 3以上のAST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、総ビリルビン上昇がみられた場合は本剤の休薬及び減量により管理してください。

## ⑦ 感染症（肺炎、敗血症、B型肝炎ウイルスの再活性化）

- 肺炎、敗血症等の感染症があらわれることがあります。
- B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあります。
- 定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与中止とともに適切な処置を行ってください。

### 対処法

定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行ってください。

# 注意すべき副作用とその対策

## ⑧ 腫瘍崩壊症候群<sup>9)</sup>

- 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあります。
- 血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等患者の状態を十分に観察してください。
- 進行した病期等リスクが高いと考えられる患者では、適切な予防の処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤投与等）を考慮してください。
- 異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。

### 対処法

血清中電解質濃度及び腎機能検査及び患者の状態を十分に観察します。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤投与、透析等）を行ってください。予防及び治療は、腫瘍崩壊が持続することが予想される5～7日間は継続させます。腫瘍量の減少にともない、リスクが低下します。

## ⑨ 急性腎障害

- 急性腎障害、ネフローゼ症候群等があらわれることがありますので、観察を十分に行い異常が認められた場合には減量、休薬又は投与中止してください。

### 対処法

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。重篤な患者では血液透析を必要とします。

## ⑩ 心不全、心筋梗塞

- 心不全、心筋梗塞があらわれることがありますので、適宜心機能検査を行う等観察を十分に  
行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与中止してください。
- 心疾患の既往歴又は危険因子を有する患者に対しては慎重に投与してください。

### 対処法

適宜心機能検査を行う等の観察を十分にを行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行ってください。

## ⑪ 肺動脈性肺高血圧症

- 肺動脈性肺高血圧症があらわれることがあります。
- 肺動脈性肺高血圧症が疑われる呼吸困難、胸痛等の症状があらわれた場合には投与を中止するとともに、他の病因（胸水、肺水腫等）との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行ってください。

### 症状・診断

肺動脈性肺高血圧症（Pulmonary Arterial Hypertension：PAH）の症状は非特異的であり、労作時呼吸困難、易疲労感、動悸、胸痛、咳嗽、失神等がみられます。診断には心エコー検査等が行われますが、確定診断は右心カテーテル検査により行われます。

### 発現機序

本剤による肺動脈性肺高血圧症の発現機序は不明です。胸水、体液貯留との関連は明らかではありません。

### 対処法

肺動脈性肺高血圧症の症状は非特異的であり、本剤治療開始後に呼吸困難、胸痛等があらわれた場合には、胸水、肺水腫、貧血、肺浸潤などの肺動脈性肺高血圧症以外の原因についても評価を行ってください。他の原因が特定されない場合は、肺動脈性肺高血圧症の診断を考慮してください。肺動脈性肺高血圧症の診断が確定された場合には本剤の投与は中止してください。

# 注意すべき副作用とその対策

## ⑫ その他の副作用

### (1) 下痢

- 下痢があらわれることがあります。異常が認められた場合は、必要に応じて減量、休薬又は投与中止をして適切な処置を行ってください。

#### 対処法

腸運動抑制剤（ロペラミド塩酸塩等）、収斂剤（タンニン酸アルブミン等）等を投与し、患者の状態を観察しながら投与量を調節してください。脱水や電解質異常が生じた場合は補液により補正してください<sup>9)</sup>。

### (2) 発疹

- 発疹があらわれることがあります。異常が認められた場合は、必要に応じて減量、休薬又は投与中止をして適切な処置を行ってください。

#### 対処法

抗ヒスタミン剤投与、ステロイド外用剤塗布又は全身性のステロイド投与を行うとともに本剤の減量、休薬又は投与中止により管理することがNCCN ガイドライン等で推奨されています<sup>10, 11)</sup>。

# ダサチニブ錠「トローワ」投与に関する解説

## ① 投与患者の選択について

### ■ 投与前の注意事項

#### 【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（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女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

#### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 間質性肺疾患の既往歴のある患者 [間質性肺疾患を増悪させるおそれがある。]
- 2) 肝障害のある患者 [本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝障害のある患者では高い血中濃度が持続するおそれがある。]
- 3) 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）]
- 4) 血小板機能を抑制する薬剤あるいは抗凝固剤を投与中の患者 [出血傾向を増強するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）]
- 5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）]
- 6) 心疾患の既往歴又は危険因子を有する患者 [心臓の副作用（急性心不全、うっ血性心不全、心筋症、拡張機能障害、駆出率低下、左室機能不全及び致死的な心筋梗塞等）が発現するおそれがある。]

### ■ 適正な患者選択

以下に該当する患者を選択してください。

#### (1) 効能・効果

##### 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

#### 【効能・効果に関連する使用上の注意】

「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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

# ダサチニブ錠「トローワ」投与に関する解説

## (2) 既存治療に効果不十分の定義について

ダサチニブ製剤の臨床試験において用いられた、既存治療に「効果不十分（抵抗性）」の定義は以下のとおりです。本剤投与時に参考にしてください。

### <フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病における既存治療に対する抵抗性の定義>

- 既存の治療により血液学的寛解が得られない、又は再発した場合。

## ② 患者への説明

本剤を服用される患者本人又はその家族の方に対して、本剤服用開始前に本剤の効果、予想される副作用、副作用対策等について、治療上の有効性と危険性を十分に説明してください。

患者が本剤を服用している間に貧血や出血等の骨髄抑制や、むくみ、乾性咳嗽、呼吸困難等の体液貯留を疑う自覚所見があった場合、また、その他の異変に気づいた場合には、すぐに主治医に連絡するよう注意喚起を行ってください。

### ③ 投与時の注意事項

#### ■ 投与時の注意事項

##### (1) 用法・用量：

再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

通常、成人にはダサチニブとして **1回70mgを1日2回経口投与する。**  
なお、患者の状態により適宜**増減**するが、1回90mgを1日2回まで増量できる。

(2) 服用時間：食前・食後に関係なく、本剤を決められた時間に服用するよう指導してください。

(3) 服用時：本剤は、かまずにそのまま服用するように注意してください。

(4) 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してください。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ます。

#### ■ 相互作用

*In vitro*試験においてダサチニブはCYP酵素活性を誘導しませんが、CYP3A4を時間依存的に阻害し、CYP3A4で主に代謝される薬剤の代謝クリアランスを低下させる可能性があります。

また、ダサチニブ製剤の臨床試験で観察された血漿中濃度ではCYP1A2、2B6、2C19、2D6又は2E1を阻害しません。

詳細は最新の電子添文等をご参照ください。

スプリセル錠：2009年1月21日承認、審査報告書

# ダサチニブ錠「トローワ」投与に関する解説

## ④ 投与中の患者状態の把握

### ■ 投与中の患者状態の把握

本剤投与により、安全性と有効性について患者状態を十分に把握するために、血液検査（血球数算定、白血球分画等）は本剤投与開始前と投与後の2ヵ月間は毎週、その後は1ヵ月毎に、また、患者の状態に応じて適宜行ってください。

### ■ 投与中に行う検査

治療開始前、治療中に下記の検査を実施してください。

検査の種類・項目	対象・頻度・期間	注意する副作用等
血球算定	投与開始前、投与後の2ヵ月間は毎週、その後は1ヵ月毎	骨髄抑制（白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血）、出血
生化学的検査	投与開始前、投与後は定期的実施	肝障害、腎障害、電解質異常
胸部X線	投与開始前、投与開始後の呼吸器症状（乾性咳嗽、呼吸困難等）があらわれた場合	胸水、間質性肺疾患、肺炎
心電図	QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者では適宜心電図モニタリングを行う	QT間隔延長
心エコー	呼吸困難、胸痛があらわれた場合	肺動脈性肺高血圧症、胸水、心不全、心筋梗塞

## ■ 投与量調節・休薬・中止規定

### <用法・用量に関連する使用上の注意(抜粋)>

3) 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

#### (1) 血液系の副作用と投与量調節の基準

疾患及び病期	好中球数/血小板数	投与量調節
フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL) (初回用量1回70mgを1日2回)	注1) 好中球数 <500/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数 <10,000/mm <sup>3</sup>	①血球減少が白血病に関連しているかを確認(骨髄穿刺又は生検)する。 ②白血病に関連しない場合は、好中球数1,000/mm <sup>3</sup> 以上及び血小板数20,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。 ③1回70mgを1日2回で治療を再開する。 ④再度発現した場合には、①へ戻り、2回目の発現時は1回50mgを1日2回、3回目の発現時は1回40mgを1日2回で治療を再開する。 ⑤白血病に関連する場合は、1回90mgを1日2回までの増量を考慮する。

注1) 原則として、患者の全身状態に十分注意し、少なくとも投与開始(第1日)から第14日までは治療を継続した後の検査値

#### (2) 非血液系の副作用と投与量調節の基準

疾患及び病期	副作用の重症度	投与量調節
フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL) (初回用量1回70mgを1日2回)	グレード3 又は4	①グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ②1回50mgを1日2回で治療を再開する。 ③再び同じ副作用(グレード3又は4)が発現した場合には、原則として投与を中止する。
グレードはNCI-CTCに準じる。		

4) 患者の安全性と忍容性を考慮して下記に該当する場合は、「用法・用量」に従って、1回90mgまで増量することができる。

(1) 病状が進行した場合

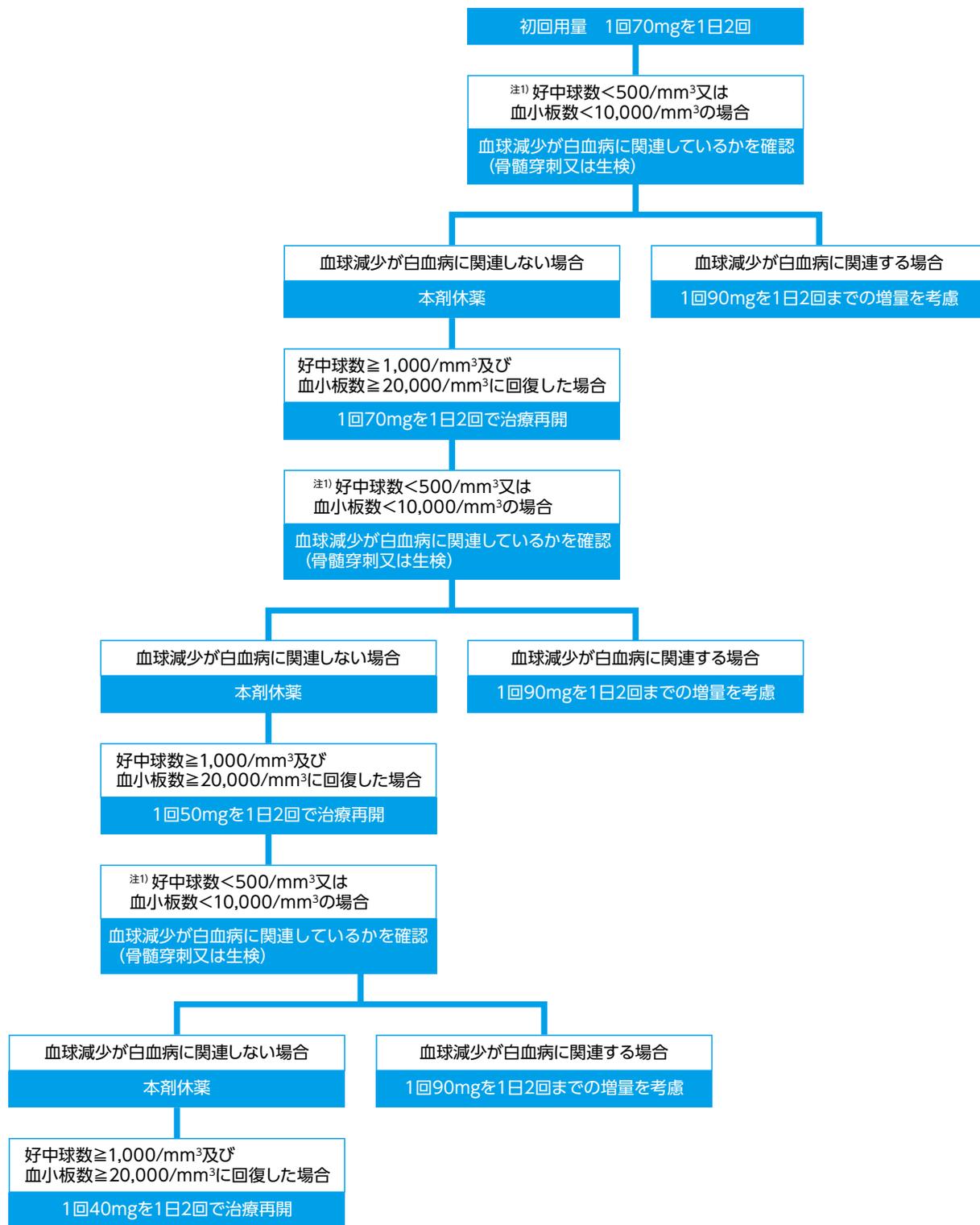
(2) 少なくとも1ヵ月以上投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合

副作用の重症度評価(Grade)はNCI-CTCのGrade分類に準じる。

# ダサチニブ錠「トローワ」投与に関する解説

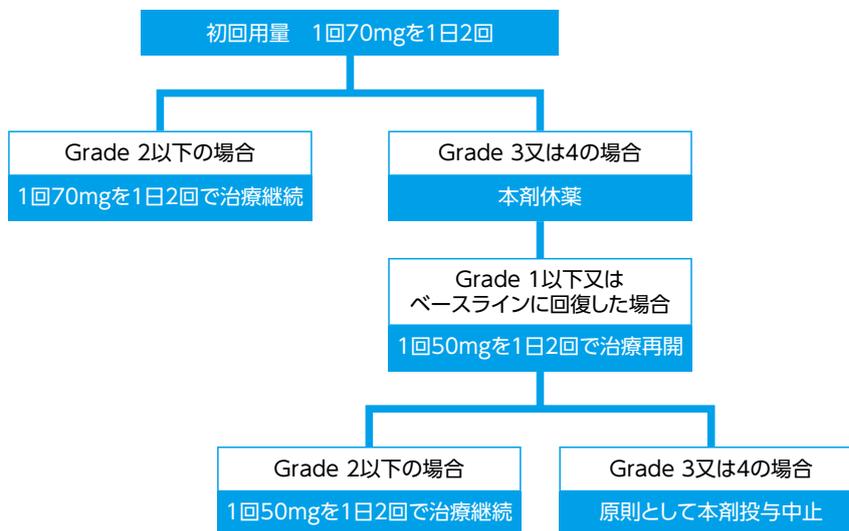
## フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph<sup>+</sup>ALL)

### 血液系の副作用と投与量調節の基準



注1:原則として、患者の全身状態に十分注意し、少なくとも投与開始(第1日)から第14日までは治療を継続した後の検査値

## 非血液系の副作用と投与量調節の基準



GradeはNCI-CTCに準じる。

# ダサチニブ錠「トローワ」投与に関する解説

## ⑤ 肝機能障害の患者への投与

### ■ 肝機能低下患者への投与

本剤は大部分が肝で代謝され、代謝物の生成には複数の酵素が関与しています。本剤の代謝を担う主な酵素の1つは、チトクロームP450 3A4 (CYP3A4) です。本剤は主として肝臓で代謝されるため、肝機能に障害があると本剤の曝露が増加すると考えられます。したがって、中等度から重度の肝障害患者に本剤を投与する場合は注意が必要です。

## ⑥ 腎機能障害の患者への投与

### ■ 腎機能低下患者への投与

腎機能低下患者を対象としたダサチニブ製剤の臨床試験は国内外ともに行われていませんが、ダサチニブ製剤の臨床試験では、血清クレアチニン値が正常値上限の1.5倍を超えている患者は除外されました。

ダサチニブの排泄経路は主として糞便中であり、ほとんどが代謝物となって排泄されます。ダサチニブとその代謝物の腎臓からの排泄はごくわずかです。ダサチニブ未変化体とその代謝物の腎クリアランスは4%未満であり、腎機能不全患者で全身クリアランスの低下は予想されません。

スプリセル錠: 2009年1月21日承認、申請資料概要2.4.3.5.、2.6.4.6.

# ダサチニブ錠「トローワ」に関するQ&A

**Q** 増量方法について教えてください。

**A** 患者の安全性と忍容性を考慮して下記に該当する場合は、「用法・用量」に従って、1回90mgまで増量することができます。

- ①病状が進行した場合
- ②少なくとも1ヵ月以上投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合

**Q** QT間隔延長を惹起する薬剤とは？

**A** 抗不整脈薬、抗菌薬、抗マalaria薬、抗原虫薬、抗ウイルス薬、抗うつ薬、抗精神病薬等があります。各薬剤の詳細はp.10をご参照ください。

**Q** どんな検査が、いつ必要なのでしょう？

**A** 血液検査、骨髄検査、細胞遺伝学的検査、分子遺伝学的検査、変異解析等を行います。詳細はp.18をご参照ください。

**Q** 注意すべき副作用を患者に説明するポイントは？

**A** 本剤を服用している間に貧血や出血等の骨髄抑制を疑う所見や、むくみ、乾性咳嗽、呼吸困難等の体液貯留を疑う所見がみられた場合及びその他の異変に気付いた場合は、すぐに主治医に連絡するよう患者に注意喚起を行ってください。

**Q** 相互作用について注意する薬剤はありますか？

**A** ダサチニブ製剤の*In vitro*試験においてダサチニブはCYP酵素活性を誘導しませんが、CYP3A4を時間依存的に阻害し、CYP3A4で主に代謝される薬剤の代謝クリアランスを低下させる可能性があります（詳細は最新の電子添文等をご参照ください）。

スプリセル錠：2009年1月21日承認、審査報告書

# ダサチニブ錠「トローワ」に関するQ&A

**Q** 他の抗悪性腫瘍剤との併用は可能ですか？

**A** 他の抗悪性腫瘍剤との併用については、有効性及び安全性は検証されていません。

**Q** 過量投与について

**A** 臨床試験の本剤の過量投与の経験は限られています。海外の臨床試験において、1日280mgを1週間服用した過量投与例が報告されており、重度の骨髄抑制がみられています。過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分観察し、必要な対症療法を実施してください。

**Q** 肝障害患者に投与する際の投与量の調整は？

**A** 本剤は主として肝臓で代謝されるため、肝機能に障害があると本剤の曝露が増加すると考えられます。したがって、中等度から重度の肝障害患者に本剤を投与する場合は注意が必要です。ダサチニブ製剤の臨床試験では、ALT (GPT) 又はAST (GOT) が正常値上限の2.5倍を超えている、又は総ビリルビンが正常値上限の2倍を超えている患者は除外され、具体的に推奨される調整法はありません (p.11 をご参照ください)。

スプリセル錠:2009年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.2

**Q** 腎障害患者に投与する際の投与量の調整は？

**A** ダサチニブとその代謝物の腎臓からの排泄はごくわずかです。ダサチニブ未変化体とその代謝物の腎クリアランスは4%未満ですので、腎機能不全患者で全身クリアランスの低下は予想されません。ダサチニブ製剤の臨床試験では、血清クレアチニン値が正常値上限の1.5倍を超えている患者は除外され、具体的に推奨される調整法はありません (p.12 をご参照ください)。

スプリセル錠:2009年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.2

# 参考文献

- 1)新臨床腫瘍学, 南江堂 p.610～613, 2006 (GA6-1941)
- 2)新臨床腫瘍学, 南江堂 p.603～609, 2006 (GA6-1940)
- 3)Quintás-Cardama A, et al. : Blood, 114(2), 261 (2009)
- 4)Gratacap MP, et al. : Blood,114(9), 1884(2009)
- 5)Quintás-Cardama A, et al. : J Clin Oncol, 25(25) , 3908(2007)
- 6)Quintás-Cardama A, et al. : Clin Lymphoma Myeloma, 8(Suppl 3) , 82(2008)
- 7)重症副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎(平成18年11月(令和元年9月改定)厚生労働省)
- 8)薬の相互作用としくみ第9版, 医歯薬出版株式会社 p.284～285, 2010
- 9)がん治療副作用対策マニュアル改訂第2版, 南江堂, 2009
- 10)Chronic Myelogenous Leukemia Clinical Practice Guidelines in Oncology-v. 1. 2015  
National Comprehensive Cancer Network,Inc.
- 11)Khoury HJ, et al. : Cancer, 115(7), 1381(2009)

<製品情報お問い合わせ先>  
東和薬品株式会社 学術部DIセンター  
〒571-8580 大阪府門真市新橋町2番11号  
 0120-108-932