

貯法：室温保存
有効期間：2年

劇薬、処方箋医薬品[※]

再発・難治性
急性前骨髄球性白血病治療剤

アムノレイク錠2mg

Amnolake® Tablets 2mg

〈タミバロテン錠〉

承認番号	21700AMZ00597000
販売開始	2005年6月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤による治療は危険性を伴うため、投与期間中は入院又はそれに準ずる管理のもとで適切な処置を行うこと。また、緊急時に十分対応できる医療施設において、白血病〔特に急性前骨髄球性白血病 (APL)〕のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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すること。
- 1.2 本剤は分化症候群が発現し、致死的な転帰をたどることがあるので、十分な経過観察を行うこと。このような症状があらわれた場合には休薬し、副腎皮質ホルモン剤のパルス療法等の適切な措置を行うこと。[11.1.1 参照]
- 1.3 本剤には催奇形性があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には使用上の注意を厳守すること。[2.1、8.1、9.4.1、9.5 参照]

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)





- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [1.3、9.5 参照]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 ビタミンA製剤を投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.4 ビタミンA過剰症の患者 [ビタミンA過剰症が増悪するおそれがある。]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1錠中 タミバロテン2mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

性状	白色の素錠
外形	表  裏  側面 
大きさ	直径7mm 厚さ3mm 質量150mg
識別コード	 402

4. 効能又は効果

再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 染色体検査[t (15;17) 転座]又は遺伝子検査 (PML-RARA 遺伝子) によりAPLと診断された患者に投与すること。
- 5.2 初発例のAPL患者での本剤の有効性・安全性は確立していない。[17.1.1 参照]
- 5.3 本剤により完全寛解を得た後に再発したAPLに対して、本剤の有効性・安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

寛解導入療法：1日6mg/m²を2回にわけて朝、夕食後経口投与し、骨髄寛解が得られるまで投与する。投与期間は本剤の投与開始日から8週間を越えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 1日6mg/m²を超える用法・用量での有効性及び安全性は明らかではない。1日12mg/m²を超えて投与した経験はない。
- *7.2 本剤の寛解後療法の有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤には催奇形性があり、副作用の発現頻度が高いため、使用上の注意を厳守し、患者又はそれに代わり得る適切な者に副作用についてよく説明した上で投与すること。[1.3、9.4.1 参照]
- 8.2 末梢血中の「芽球及び前骨髄球」の和が1,000/mm³を超える場合には、化学療法により「芽球及び前骨髄球」の和を1,000/mm³以下にしてから本剤を投与すること。
- 8.3 APLに併発する播種性血管内凝固 (DIC) では、致命的な出血傾向 (脳出血、肺出血等) が報告されている。本剤投与中にこのような症状があらわれた場合には、出血傾向に対する適切な処置を行うこと。
- 8.4 脂質代謝異常が引き起こされることがあるので、定期的に血中の総コレステロール及びトリグリセリドの検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[9.1.1 参照]
- 8.5 肝機能異常が引き起こされることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[9.3 参照]
- 8.6 本剤投与中に関節痛・骨痛の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。[9.1.3 参照]
- 8.7 間質性肺疾患があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.4 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 脂質異常症の素因がある患者 [8.4 参照]
 - 9.1.2 無酸症等著しい低胃酸状態が持続している患者
本剤は中性付近において溶解度、溶出性等が増加する性質をもつため、本剤の吸収が増加し、作用が増強されるおそれがある。また、類薬 (エトレチナート) で牛乳又は高脂肪食と服用すると吸収が増加することが報告されている。
 - 9.1.3 25歳以下の患者
骨の成長が終了していない可能性があるため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ観察及び定期的な検査を十分に行いながら慎重に投与すること。ラット、イヌを用いた動物実験で過骨症及び骨端の早期閉鎖を起こすことが報告されている^{1), 2)}。[8.6 参照]
- 9.2 腎機能障害患者
類薬 (トレチノイン) で重篤な腎障害を起こすおそれがあることが報告されている。
- 9.3 肝機能障害患者
類薬 (エトレチナート) で肝障害が悪化するおそれがあることが報告されている。[8.5 参照]
- 9.4 生殖能を有する者
 - 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、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。疾患の重症度及び治療の緊急性を考慮した上で、患者には胎児への毒性の可能性及び次の注意事項についてよく説明し理解させた後、投与すること。[1.3、8.1、9.5 参照]
(1) 本剤には催奇形性があるので、妊娠する可能性のある女性で他に代わるべき治療法がない重症な患者にやむを得ず投与する場合には、投与開始前の少なくとも

1カ月間、投与中及び投与中止後少なくとも2年間は必ず避妊させること。

- (2) 本剤の投与は次の正常な生理周期の2日又は3日目まで開始しないこと。
- (3) 本剤の投与開始前2週間以内の妊娠検査が陰性であるとの結果を確認すること。
- (4) 本剤の投与中は1カ月毎に追加の妊娠検査を実施することが望ましい。

9.4.2 男性に投与する場合には、投与中及び投与終了後6カ月間は避妊させること。ラット、イヌを用いた動物実験で、精子形成能に異常を起こすことが報告されている。

9.4.3 男性に投与する場合には、不妊など性腺に対する影響を考慮すること。ラット及びイヌにおいて、精巣毒性の所見が報告されており²⁾⁻⁵⁾、これらの所見は臨床投与条件下におけるAUCと同程度で認められている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラットの0.3mg/kg/dayで、後期死亡胎児数の増加、胎児の外形及び内臓異常として口蓋裂、顔面裂、無眼球、小眼球、眼瞼開存、口角部の裂、外脳、髄膜瘤、耳介形態異常、骨格変異である頸肋、胸椎体ダンベル状骨化が、ウサギの0.1mg/kg/dayで、流産頻発、死亡胎児数の増加、胎児の外表面、内臓及び骨格異常などの催奇形性が報告されている⁶⁾⁻⁸⁾。[1.3、2.1、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で、乳汁中への移行が認められている⁹⁾。

9.7 小児等

- 9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.7.2 類薬(トレチノイン)において、長期投与した場合に頭蓋内圧上昇症状が報告されている。

9.8 高齢者

用量に留意して定期的に血漿アルブミン検査を行い、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。血漿アルブミンが減少していることが多く、本剤は血漿蛋白との結合性が強いいため、血漿アルブミンが減少していると遊離の薬物血漿中濃度が高くなるおそれがある。また、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。

10. 相互作用

本剤は薬物代謝酵素チトクロームP450 (CYP3A4) により代謝されることが示されている。[16.4 参照]

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビタミンA製剤(チョコラA等) [2.3 参照]	ビタミンA過剰症と類似した副作用症状を起こすおそれがある。	本剤はビタミンAと同レチノイドである。

10.2 併用注意(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
CYP3A4誘導剤 フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン デキサメタゾン フェノバルビタール等 セイヨウオトギリソウ [St.John's Wort (セント・ジョーンズ・ワート)] 含有食品	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、本剤の代謝が亢進し血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4阻害剤 アゾール系抗真菌剤 マクロライド系抗生物質 カルシウム拮抗剤等 グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、本剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤 H ₂ -受容体拮抗剤 シメチジン等 プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	本剤の吸収が増加するおそれがある。	これらの薬剤により胃内のpHが上昇し、本剤の溶解度が上昇し、吸収が増加する可能性がある。
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が上昇し、フェニトインの作用が増強するおそれがある。	類薬(エトレチナート)でフェニトインとの併用により、フェニトインの蛋白結合能を低下させるとの報告がある。
抗線溶剤 トラネキサム酸等 アプロチニン製剤	類薬(トレチノイン)において、これらの薬剤を併用した患者で血栓症を発現し、重大な転帰をたどったとの報告があるので、併用に際しては慎重に行うこと。	類薬(トレチノイン)投与により、凝固線溶系のバランスが変化するためと考えられている。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 分化症候群(5%以上)

発熱、呼吸困難、胸水貯留、肺浸潤、間質性肺炎患、肺うっ血、心嚢液貯留、低酸素症、低血圧、肝不全、腎機能不全、多臓器不全等が発現し、重篤な転帰をたどることがあるので、このような症状が認められた場合には、本剤を中止し、副腎皮質ホルモン剤のパルス療法等の適切な処置を行うこと。[1.2 参照]

11.1.2 感染症(5%以上)

肺炎、敗血症等があらわれることがある。

11.1.3 白血球増加症(5%以上)

末梢白血球数が30,000/mm³を超えた場合には、休薬等の適切な処置を行うこと。

11.1.4 間質性肺疾患(5%未満)

異常が認められた場合には、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うこと。[8.7 参照]

11.1.5 縦隔炎(5%未満)

11.1.6 横紋筋融解症(5%未満)

フィブラート系薬剤を服用している脂質代謝異常の患者に本剤を投与し、本剤との因果関係が否定できない横紋筋融解症が発現し、死亡した症例が報告されている。

11.1.7 血栓症(頻度不明)

脳梗塞、肺梗塞、その他の動脈又は静脈血栓症等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

種類	頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
* 精神神経系	頭痛		感覚減退、嗅覚錯誤	
	呼吸器		呼吸困難、咯血、しゃっくり、低酸素症	
胃腸害			口内乾燥、口内炎、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、消化不良、便秘、痔核	
	皮膚	発疹、皮膚乾燥、湿疹、剥脱性皮膚炎	皮膚炎、そう痒症、水疱性皮膚炎、皮膚刺激	紅斑
筋・骨格	骨痛、関節痛	筋肉痛、背部痛		
全身状態	発熱	粘膜疹、胸痛、倦怠感、腫脹		
血液	白血球数増加、ヘモグロビン減少	血小板数減少、血小板数増加		

頻度 種類	5%以上	5%未満	頻度不明
* 肝 臓	AST 増加、ALT 増加、LDH増加、ALP増加		γ-GT(GTP) 増加
脂 質 代 謝	TG増加、TC増加		
* その他	毛包炎、CRP 増加	咽頭炎、耳痛、血中尿素減少、血中ナトリウム減少、血中クロール減少、尿蛋白、血中アルブミン減少、アミラーゼ増加、総蛋白増加、尿潜血	CPK増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 イヌにおいて39週間反復投与試験で0.08mg/kg/day以上の投与群に角膜混濁及び角膜びらんが報告されている³⁾ので、これらに基づく視覚障害が認められた場合には、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 15.2.2 イヌにおいて消化管からの出血が報告されている^{2),10)}ことから、消化器障害が疑われる場合には便の性状に注意し、必要に応じて潜血反応等の検査を行うこと。
- 15.2.3 イヌにおいて胸骨及び大腿骨骨幹部に骨梁の菲薄化が報告されている³⁾。骨折を起こす可能性があるため観察を十分に行うこと。
- 15.2.4 イヌにおいて皮下投与したとき10mg/kg以上の投与群の心電図にP波の振幅縮小やR波の振幅拡大を発現させることが報告されている¹¹⁾。また、イヌにおいて4週間反復投与試験で0.27mg/kg/dayの投与群の心電図にS波の増高を発現させ、0.08mg/kg/day以上の投与群に血栓形成及び弁膜血液嚢腫等を発現させることが報告されている²⁾。
- 15.2.5 ラットにおいて子宮頸部粘膜上皮及び膀胱粘膜上皮の角化不全並びに黄体数の減少が報告されている^{4),5),12)}。
- 15.2.6 ラット及びイヌにおいて血球中に移行した本剤の消失は、血漿中の消失より緩慢であることが報告されている^{13),14)}。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

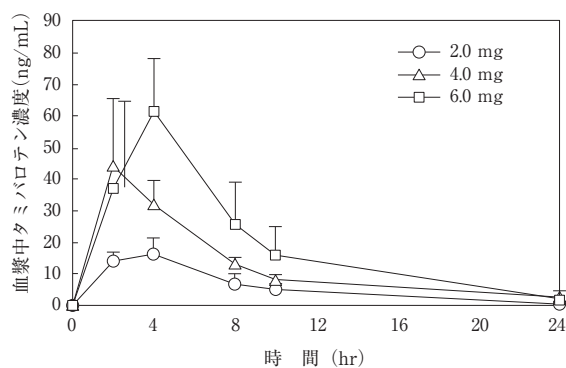
16.1.1 単回投与

APL患者10名に本剤2.0mg、4.0mg又は6.0mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

単回経口投与におけるタミバロテンの薬物動態パラメータ

投与量(mg/body)	2.0 ¹⁾	4.0 ²⁾	6.0 ²⁾
T _{max} (hr)	2~4		
C _{max} (ng/mL)	18.02	44.87	65.22
AUC(hr·ng/mL)	128.37	320.41	430.26
t _{1/2} (hr)	3.4	4.5	4.0

*1: n=4, *2: n=3



16.2 吸収

雌雄ラットに¹⁴C標識した本剤を0.4mg/kgの用量で単回経口投与したとき、血漿中濃度は投与後30分で最高値の80%以上に達したことから、本剤は消化管から速やかに吸収されることが示唆された¹³⁾。

16.3 分布

本剤のヒト血漿蛋白への結合率は*in vitro*試験において約99%と高く、主にアルブミンと結合する¹⁵⁾。

16.4 代謝

*in vitro*試験の結果から本剤の代謝には主にCYP3A4が関与していることが示唆された。また、本剤は高濃度(100 μmol/L)でCYP2C8/9、CYP2C19及びCYP3A4に対して阻害作用を示した¹⁶⁾。[10. 参照]

16.5 排泄

ラット及びイヌを用いて検討したところ、本剤の主排泄経路は糞であった。雄性ラットに¹⁴C標識した本剤を0.4mg/kgの用量で単回経口投与したとき、投与後168時間までの尿中には投与した放射能の11.9%、糞中には86.4%が排泄された。また、投与後48時間までの胆汁中には投与量の53.7%の放射能が排泄されたことから、糞中に排泄される放射能の約60%は胆汁経由であると推察された。また、雌性イヌに¹⁴C標識した本剤を0.4mg/kgの用量で単回経口投与したとき、投与後168時間までの尿中には投与した放射能の1.7%、糞中には99.7%が排泄された。さらに¹⁴C標識した本剤を0.4mg/kgの用量で単回経口投与した雄性ラットから採取した胆汁の一部を別の雄性ラットの十二指腸に注入したところ、胆汁中及び尿中に注入量の43.3%及び6.9%の放射能が排泄されたことから、胆汁中に排泄された放射能はその約50%が再吸収されるものと考えられた^{13),14)}。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第II相試験

APL患者にタミバロテンとして1日3~12mg/m²を2回にわけて11日~57日間経口投与したときの治療効果を検討した臨床試験において、有効性解析対象例39例の寛解率は以下のとおりであった¹⁷⁾。

	計	完全寛解	部分寛解	無効	完全寛解率
初発	5	3	0	2	60.0%
再発 ^{注)} 内訳	34(9)	21(2)	2(0)	11(7)	61.8%
初回	21(1)	17(0)	1(0)	3(1)	
2回以上	13(8)	4(2)	1(0)	8(6)	
総計	39	24	2	13	61.5%

表中の数字は例数を示す。

括弧内はトレチノイン難反応例と扱った患者(トレチノインによる寛解後療法(維持療法)の施行中にAPLが再発した患者が3例、再発後にトレチノインを含む治療が施行されたが、完全寛解を得ることができなかった患者が6例)を示す。

注) 初発時にトレチノインを含む導入療法で完全寛解を得た治療歴を有する患者。

臨床試験における安全性評価症例41例において、副作用は40例(97.6%)に認められた。主な副作用は、血中トリグリセリド増加29件(70.7%)、発疹21件(51.2%)、血中コレステロール増加19件(46.3%)、血中乳酸脱水

素酵素(LDH)増加15件(36.6%)、骨痛11件(26.8%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加9件(22.0%)、血中アルカリホスファターゼ(ALP)増加9件(22.0%)、発熱8件(19.5%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)増加6件(14.6%)、ヘモグロビン減少5件(12.2%)、白血球数増加5件(12.2%)、皮膚乾燥4件(9.8%)等であった(承認時)。^[5.2 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

APLに特異的な染色体異常[t(15;17)転座]の結果生じるPML-RARAキメラ遺伝子は、PMLあるいはRAR α の機能を阻害することでアポトーシスの抑制及び骨髄系細胞の分化を阻害しAPLの発症に関与していると考えられている。ここに、本剤が作用するとAPL細胞のPML-RARAキメラ遺伝子の抑制機構が解離され前骨髄球の分化が誘導されると考えられる¹⁸⁾⁻²²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

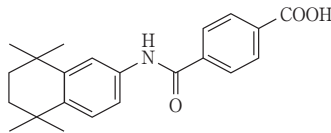
一般的名称: タミバロテン (Tamibarotene) (JAN)

化学名: 4-[(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)carbamoyl]benzoic acid

分子式: C₂₂H₂₅NO₃

分子量: 351.45

化学構造式:



性状: 白色の結晶又は結晶性粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノール又はエタノール(95)にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点: 約232°C

分配係数: >63900 [1-オクタノール/緩衝液 (pH4.23, 25°C)]
854 [1-オクタノール/緩衝液 (pH7.07, 25°C)]

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。

22. 包装

PTP:10錠 [10錠×1:アルミピロー包装]

23. 主要文献

- 社内資料: TOS-80のラットにおける単回経口投与毒性試験(2005年4月11日承認、申請資料概要)
- 社内資料: TOS-80のイヌにおける4週間反復経口投与毒性試験並びに9週間回復性試験(2005年4月11日承認、申請資料概要)
- 社内資料: TOS-80のビーグルにおける39週間反復経口投与毒性試験及び8週間回復性試験(2005年4月11日承認、申請資料概要)
- 社内資料: TOS-80のラットにおける4週間反復経口投与毒性試験(2005年4月11日承認、申請資料概要)
- 社内資料: TOS-80のラットにおける26週間反復経口投与毒性試験並びに4週間回復性試験(2005年4月11日承認、申請資料概要)
- 社内資料: TOS-80のラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能への影響に関する試験(2005年4月11日承認、申請資料概要)
- 社内資料: TOS-80のラットにおける胚・胎仔発生への影響に関する試験(2005年4月11日承認、申請資料概要)
- 社内資料: TOS-80のウサギにおける胚・胎仔発生への影響に関する試験(2005年4月11日承認、申請資料概要)
- 社内資料: TOS-80の動態試験 [III]: ¹⁴C-TOS-80のラットにおける単回経口投与時の胎盤通過性、乳汁中濃度の測定(2005年4月11日承認、申請資料概要)
- 社内資料: TOS-80のビーグルにおける単回皮下投与毒性試験(2005年4月11日承認、申請資料概要)
- Algate, D.R., et al., *Ôyô Yakuri / Pharmacometrics* 1994;

47(5):451

- 社内資料: TOS-80の受胎能及び着床までの初期胚の発生への影響に関する試験-雌投与試験-(2005年4月11日承認、申請資料概要)
- 社内資料: TOS-80の動態試験 [II]: ¹⁴C-TOS-80のラットにおける単回経口投与時の吸収、分布、排泄(2005年4月11日承認、申請資料概要)
- 社内資料: TOS-80の動態試験 [V]: ¹⁴C-TOS-80のイヌにおける単回経口投与時の吸収、排泄(2005年4月11日承認、申請資料概要)
- Mizojiri, K. et al., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1997; 47(1):259
- 社内資料: TOS-80の動態試験 [VI]: 代謝に関するP450分子種の推定及び酵素阻害作用の検討(2005年4月11日承認、申請資料概要)
- 社内資料: TOS-80の急性前骨髄球性白血病(APL)に対する臨床試験(第II相試験・Pharmacokinetics)(2005年4月11日承認、申請資料概要)
- 木崎昌弘, *医学の歩み*, 1999;190(5):335
- 木崎昌弘, *カレントセラピー*, 2002;20(9):893
- 大西一功, *癌の臨床*, 2002;48(11):669
- 垣塚彰, *実験医学*, 1998;16(19):2459
- 井上聡, *Molecular Medicine*, 2000;37(7):786

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本新薬株式会社 製品情報担当
〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14
フリーダイヤル 0120-321-372
TEL 075-321-9064
FAX 075-321-9061

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



26.2 販売

日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14