

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

抗腫瘍性抗生物質製剤

毒薬 処方箋医薬品

イダマイシン[®] 静注用5mg

Idamycin[®] for Intravenous Use 5mg

日本薬局方 注射用イダルビシン塩酸塩

| | |
|---------------------------|--|
| 剤形 | 注射剤 |
| 製剤の規制区分 | 毒薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること） |
| 規格・含量 | 1バイアル中 日局 イダルビシン塩酸塩5mg（力価）含有 |
| 一般名 | 和名：イダルビシン塩酸塩（JAN） 洋名：Idarubicin Hydrochloride（JAN） |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日 | 製造販売承認年月日：2008年 9月10日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年12月19日 発売年月日：2009年 1月23日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売：ファイザー株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 http://pfizerpro.jp/cs/sv/druginfo |

本 IF は 2019 年 2 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

平成 20 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

| | |
|-----------------------------------|-----------|
| I. 概要に関する項目 | 1 |
| 1. 開発の経緯 | 1 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 |
| II. 名称に関する項目 | 3 |
| 1. 販売名 | 3 |
| 2. 一般名 | 3 |
| 3. 構造式又は示性式 | 3 |
| 4. 分子式及び分子量 | 4 |
| 5. 化学名（命名法） | 4 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 4 |
| 7. CAS 登録番号 | 4 |
| III. 有効成分に関する項目 | 5 |
| 1. 物理化学的性質 | 5 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 6 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 7 |
| 4. 有効成分の定量法 | 7 |
| IV. 製剤に関する項目 | 8 |
| 1. 剤形 | 8 |
| 2. 製剤の組成 | 8 |
| 3. 注射剤の調製法 | 9 |
| 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 9 |
| 5. 製剤の各種条件下における安定性 | 9 |
| 6. 溶解後の安定性 | 10 |
| 7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 10 |
| 8. 生物学的試験法 | 14 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 14 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 14 |
| 11. 力価 | 14 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 14 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 15 |
| 14. その他 | 15 |
| V. 治療に関する項目 | 16 |
| 1. 効能又は効果 | 16 |
| 2. 用法及び用量 | 16 |
| 3. 臨床成績 | 16 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 20 |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 20 |
| 2. 薬理作用 | 20 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 22 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 | 22 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 24 |
| 3. 吸収 | 25 |
| 4. 分布 | 25 |
| 5. 代謝 | 26 |
| 6. 排泄 | 27 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 28 |
| 8. 透析等による除去率 | 28 |

| | |
|------------------------------------|-----------|
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 29 |
| 1. 警告内容とその理由 | 29 |
| 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） | 30 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 30 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 30 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 31 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 31 |
| 7. 相互作用 | 32 |
| 8. 副作用 | 33 |
| 9. 高齢者への投与 | 38 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 39 |
| 11. 小児等への投与 | 39 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 39 |
| 13. 過量投与 | 40 |
| 14. 適用上の注意 | 40 |
| 15. その他の注意 | 40 |
| 16. その他 | 41 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 42 |
| 1. 薬理試験 | 42 |
| 2. 毒性試験 | 43 |
| X. 管理的事項に関する項目 | 47 |
| 1. 規制区分 | 47 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 47 |
| 3. 貯法・保存条件 | 47 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 47 |
| 5. 承認条件等 | 47 |
| 6. 包装 | 47 |
| 7. 容器の材質 | 47 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 48 |
| 9. 国際誕生年月日 | 48 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 48 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 48 |
| 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 48 |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 48 |
| 14. 再審査期間 | 48 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 48 |
| 16. 各種コード | 49 |
| 17. 保険給付上の注意 | 49 |
| XI. 文献 | 50 |
| 1. 引用文献 | 50 |
| 2. その他の参考文献 | 51 |
| XII. 参考資料 | 52 |
| 1. 主な外国での発売状況 | 52 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 53 |
| XIII. 備考 | 55 |
| その他の関連資料 | 55 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イダマイシン（イダルビシン塩酸塩 Idarubicin Hydrochloride）はイタリアのファルミタリアカルロエルバ社（現ファイザー社）の Arcamone¹⁾ らによって開発された新しいアントラサイクリン系抗腫瘍性抗生物質であり、ダウノルビシン塩酸塩（Daunorubicin Hydrochloride）の誘導体である。

Arcamone らはアントラサイクリン系化合物の抗腫瘍効果と化学構造の相関を検討し、ダウノルビシン塩酸塩の4位が脱メトキシル化されたイダマイシンに強い抗腫瘍効果があることを見出し、1976年にその合成法と活性について報告した。さらに各種の基礎的研究によりイダマイシンの作用機序はダウノルビシン塩酸塩と同様に核酸合成阻害であり、ダウノルビシン塩酸塩よりも強い抗腫瘍効果を示すこと、4位の脱メトキシル化によりダウノルビシン塩酸塩に比べ脂溶性が高まり細胞内への取り込みが高いこと、また同程度の抗腫瘍効果を示す用量で比較すると心毒性は低いことなどの特徴が明らかとなり、臨床的に有用な抗悪性腫瘍薬となることが期待された。

海外では1980年6月より Istituto Nazionale Tumori の Bonfante らにより第I相試験が実施されたのをはじめとして、欧米各国でも臨床試験が開始された。国内では急性白血病患者を対象として1988年11月より1989年9月まで第I相試験が実施されイダマイシンの耐容性が検討された。続いて1989年10月から1990年8月まで単剤による前期第II相試験（第一段階）が、また1990年6月から1990年12月までシタラビン（Ara-C）との併用による前期第II相試験（第二段階）が実施された。さらに急性白血病の治療における有用性を明らかにするため後期第II相試験を実施することとし、1991年4月より1992年12月まで Ara-C 併用療法における比較試験を急性骨髄性白血病患者を対象として実施した。

以上の試験結果により1993年7月30日承認申請し、1995年3月31日急性骨髄性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）を効能・効果として承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 各種実験腫瘍に対し、強い細胞増殖抑制効果及び抗腫瘍効果を示し、特に *in vivo* でマウス白血病に、*in vitro* でマウス及びヒト白血病に対し高い効力を示した。
(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
2. ダウノルビシン塩酸塩耐性株に対し *in vitro* で強い細胞増殖抑制効果が認められ、*in vivo* でも弱いながらも抗腫瘍効果が認められた。
(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
3. 高い脂溶性を示し、速やかにかつ高濃度に細胞内に取り込まれた。
(「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
4. 主代謝物であるイダルビシノールは *in vitro* においてイダマイシンと同程度又はやや弱い細胞増殖抑制効果を示し、*in vivo* でもイダルビシノールは抗腫瘍効果を示した。
(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」及び「VII-5. (4) 代謝物の活性有無及び比率」の項参照)
5. ウサギ、ラットでドキシソルビシン塩酸塩（Doxorubicin Hydrochloride）と等毒性量で比較したとき、イダマイシンの心毒性は軽度であった。
(「IX-2. (4) 5) 心毒性」の項参照)

6. 急性骨髄性白血病を対象とした試験の結果、Ara-C 併用でイダマイシンの CR 率は 83.7%であった。また、慢性骨髄性白血病の急性転化例における有効率 (CR+PR) は 66.7%であった。さらに、他のアントラサイクリン系薬剤の治療歴を有する症例に対しても有効性を示した。

(「V-3. (2) 臨床効果」の項参照)

7. 調査症例数 1,417 例中、副作用発現症例は 1,311 例 (92.5%) であり、副作用発現件数は延べ 9,557 件であった。その主なものは、顆粒球減少 948 件 (66.9%)、血小板減少 942 件 (66.5%)、白血球減少症 936 件 (66.1%) 等の骨髄抑制、感染 866 件 (61.1%)、悪心・嘔吐 596 件 (42.1%)、食欲不振 591 件 (41.7%)、下痢 324 件 (22.9%)、口内炎 318 件 (22.4%) 等の消化器症状、発熱 692 件 (48.8%) 及び脱毛 478 件 (33.7%) 等であった。(承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計)
重大な副作用として心筋障害、骨髄抑制、口内炎、ショック、完全房室ブロック等の不整脈があらわれることがある。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

イダマイシン 静注用 5mg

(2) 洋名

Idamycin for Intravenous Use 5mg

(3) 名称の由来

イダルビシンはイタリア名、4-demetossidaunorubicina に由来する

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

イダルビシン塩酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

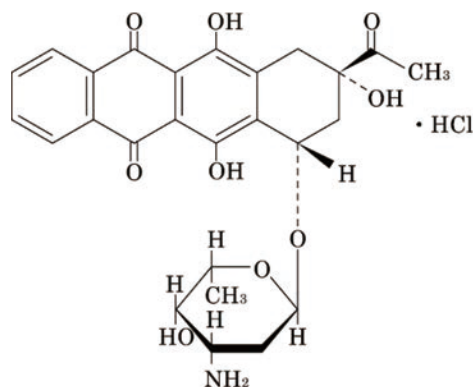
Idarubicin Hydrochloride (JAN)

Idarubicin (INN)

(3) ステム

抗腫瘍薬、ダウノルビシン誘導体：-rubicin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{26}H_{27}NO_9 \cdot HCl$

分子量 : 533.95

5. 化学名 (命名法)

• Idarubicin Hydrochloride

(2*S*, 4*S*)-2-Acetyl-4-(3-amino-2, 3, 6-trideoxy- α -L-*lyxo*-hexopyranosyloxy)-2, 5, 12-trihydroxy-1, 2, 3, 4,-tetrahydrotetracene-6, 11-dione monohydrochloride (IUPAC)

• Idarubicin

5, 12-Naphthacenedione, 9-acetyl-7- [(3-amino-2, 3, 6-trideoxy- α -L-*lyxo*-hexopyranosyl)oxy]-7, 8, 9, 10-tetrahydro-6, 9, 11-trihydroxyhydrochloride, (*7S-cis*)- (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名 : イダルビシン

別名 : demethoxy-daunorubicin

略号 : IDAR

記号番号 : IMI30

7. CAS 登録番号

57852-57-0 [Idarubicin Hydrochloride]

58957-92-9 [Idarubicin]

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

黄赤色の粉末である。

(2) 溶解性

メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール (95) に溶けにくく、アセトニトリル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

いずれの湿度においても 4 日後までには吸湿平衡に達し、相対湿度 63% 以下ではほとんど吸湿せず、相対湿度 75% 以上で吸湿した。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 (分解点) : 約 160°C で分解する。

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 8.01

(6) 分配係数

分配係数 : 5.76 (オクタノール/水系、pH7.0)

(7) その他の主な示性値

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (482nm) : 204~210 【日局「吸光度」の試験法による】

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +188~+201° (脱水物に換算したものの 20mg、メタノール、20mL、100mm)

pH : 5.0~6.5 (10mg を水 10mL に溶かした液の pH)

水分 : 5.0% 以下 (0.1g、電量滴定法)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 苛酷試験

温度、湿度、光に対する影響を調べたところ、50℃（密栓）及び40℃、75%RH、6ヵ月間保存したとき、約0.5%の分解物を生成したが、そのほかの試験項目で変化は認められなかった。室内散光、6ヵ月間保存したとき、各試験項目で変化は認められず安定であった。

(2) 長期保存試験

25℃、36ヵ月間保存したとき、各試験項目で変化は認められず安定であった。

(3) 加速試験

40℃、75%RH、6ヵ月間保存したとき、約0.5%の分解物を生成したが、そのほかの試験項目で変化は認められなかった。

| 試験 | 保存条件 | | | 保存期間 | 保存形態 | 結果 | |
|--------|----------|-------|-------|-------------------|--------------|----------------|----------------|
| | 温度 | 湿度 | 光 | | | | |
| 苛酷試験 | 温度 | 50℃ | — | 暗所 | 6ヵ月 | 無色ガラス瓶 密栓 | 約0.5%の分解物を生成した |
| | 温度 湿度 | 40℃ | 75%RH | 暗所 | 6ヵ月 | 無色ガラス瓶 開栓 | 約0.5%の分解物を生成した |
| | 光 | 室温 | — | 室内散光 (約500ルクス) | 6ヵ月 | ペトリ皿 | 変化は認められず安定であった |
| 長期保存試験 | 25℃ | — | 暗所 | 36ヵ月 | 無色ガラス瓶 密栓 | 変化は認められず安定であった | |
| 加速試験 | 40℃ | 75%RH | 暗所 | 6ヵ月 | 無色ガラス瓶 密栓 | 約0.5%の分解物を生成した | |

(4) 固体状態での分解性

固体状態で加熱するとイダルビシノンが生成し、加湿下で分解反応は促進された。

(5) 溶液状態での分解性

酸性溶液中でイダルビシノンが生成し、水溶液中（pH5.6）では7,9-ビスアンヒドロイダルビシノン、アルカリ溶液中では7-エピダルビシノン及び7-デオキシイダルビシノンが主分解物として認められた。

3. 有効成分の確認試験法

- ・紫外可視吸収度測定法
- ・赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

1 バイアル中：

| | |
|------|----------------------|
| 区別 | 注射剤（凍結乾燥品） |
| バイアル | 無色透明ガラスバイアル |
| 有効成分 | 日局 イダルビシン塩酸塩 5mg（力価） |
| 性状 | 黄赤色の塊 |

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

1 バイアルを 5mL の日局注射用水で溶解した時の pH 及び浸透圧比は次のとおりである。

pH：5.0～7.0

浸透圧比：約 0.1（生理食塩液対比）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 バイアル中に日局 イダルビシン塩酸塩 5mg（力価）を含有する。

(2) 添加物

賦形剤：乳糖水和物 52.5mg/バイアル

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

1 バイアル 5mg（力価）に 5mL の日局注射用水を加えて溶解する。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 苛酷試験

温度、湿度、光、倒置保存に対する影響を調べたところ、50℃、6 ヶ月間保存で約 1.5% の分解物の生成及び約 1.5% の力価の低下が、また、40℃、6 ヶ月間保存で約 0.5% の分解物の生成が認められたが、そのほかの試験項目では変化は認められなかった。そのほかの保存条件下では、各試験項目で変化は認められず安定であった。

(2) 長期保存試験

25℃、36 ヶ月間保存したとき、各試験項目で変化は認められず安定であった。

(3) 加速試験

40℃75%RH、6 ヶ月間保存したとき、約 0.5% の分解物を生成したが、そのほかの試験項目で変化は認められなかった。

| 試験 | 保存条件 | | | 保存期間 | 保存形態 | 結果 | |
|------------|------|-----------|----|-------------------|--------|--------------------|---------------------------------|
| | 温度 | 湿度 | 光 | | | | |
| 苛酷試験 | 温度 | 50℃ | — | 暗所 | 6ヵ月 | 最終包装形態 | 約1.5%の分解物の生成及び約1.5%の力価の低下が認められた |
| | | 40℃ | — | 暗所 | 6ヵ月 | 最終包装形態 | 約0.5%の分解物の生成が認められた |
| | 光 | 室温 | — | 室内散光 (約500ルクス) | 6ヵ月 | 無色バイアル瓶 (密栓) | 変化は認められず安定であった |
| | 倒置 | 室温 | — | 暗所 | 6ヵ月 | 最終包装形態 (倒置) | 変化は認められず安定であった |
| 長期 保存試験 | 25℃ | — | 暗所 | 36ヵ月 | 最終包装形態 | 変化は認められず安定であった | |
| 加速試験 | 40℃ | 75% RH | 暗所 | 6ヵ月 | 最終包装形態 | 約0.5%の分解物の生成が認められた | |

6. 溶解後の安定性

本品 1 バイアル〔5mg (力価)〕を注射用水で溶解して 1mg/mL とした液を 2～8℃で 7 日間、20～25℃で 3 日間保存したとき、試験項目である外観に変化は認められず安定であった。

〈参考〉

本品と同一の組成比から成る 1 バイアル〔10mg (力価)〕を注射用水で溶解して 1mg/mL とした液を 2～8℃で 7 日間、20～25℃で 3 日間保存したとき、試験項目である外観、pH、力価のいずれも変化は認められず安定であった。

7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

本剤の使用上の注意「適用上の注意」の記載は以下のとおりであり、他剤と混合しての投与は推奨しない。

【使用上の注意】「適用上の注意」

(3) 調整時

- 1) 本剤は、溶解時の pH により安定性が低下したり、他の薬剤と混合することにより沈殿を生じることがあるので、混注を避け、日局注射用水に溶解して投与すること。

(1) 他剤との配合変化

1) 試験法

イダルビシン塩酸塩 5mg (力価) 1 バイアルを注射用水 5mL に溶解し、市販の注射剤 1 アンプルもしくは 1 バイアル (用時溶解して用いるものは用法に準じて溶解後) と混合し、室温で 24 時間まで経時的に外観、pH 及びイダルビシン塩酸塩の残余力価を測定した。イダルビシン塩酸塩の力価は HPLC 法にて測定した。

2) 試験結果

他剤 19 品目と配合し、室温で 24 時間保存したところ、副腎ホルモン剤 4 品目及びアスコルチン注射液において、沈殿又は混濁が認められ、ロイナーゼ注においてイダルビシン塩酸塩の残存力価の低下が認められた。その他の下記品目においては、外観、pH、力価のいずれの試験項目でも変化は認められず安定であった。

| 商品名(単位/用量) | 会社名 | 判定 |
|---------------------------|---------------|-------------------------|
| アスコルチン注射液(100mg/1mL) | 三菱ウエルファーマ | △ ₂₄ (赤橙色混濁) |
| アリナミンF注射液(10mg/2mL) | 武 田 | ○ |
| ウログラフィン60%(20mL) | 日本シェーリング | ○ |
| ウログラフィン76%(20mL) | 日本シェーリング | ○ |
| 注射液エンドキサン(100mg) | 塩 野 義 | ○ |
| オルガドロン注射液(5mg(3.8mg)/1mL) | 日本オルガノン-三共 | ×(橙色沈殿) |
| オンコピン注(1mg) | 日 本 化 薬 | ○ |
| キロサイド注(20mg/1mL) | 日 本 新 薬 | ○ |
| ケナコルト-A(10mg/1mL) | ブリistol・マイヤーズ | ×(橙色混濁) |
| 注射用サンラビン(150mg) | 旭 化 成 | ○ |
| ノバントロン注 (20mg/10mL) | ワ イ ス - 武 田 | ○ |
| 水溶性ヒドロコトロン注射液(100mg/2mL) | 万 有 | ×(橙色混濁) |
| 注射用フィルデシン(1mg) | 塩 野 義 | ○ |
| 水溶性プレドニン(20mg) | 塩 野 義 | ×(橙色沈殿) |
| ベプシド注 (100mg/5mL) | ブリistol・マイヤーズ | ○ |
| 注射用メソトレキセート(50mg) | ワ イ ス - 武 田 | ○ |
| ロイナーゼ注 (5000K.U.) | 協 和 発 酵 | △ ₂₄ (83.1%) |

■判定

○：配合24時間まで変化は認められなかった。

×：配合直後に混濁または沈殿が生じた。

△n：配合後n時間で外観変化(混濁、沈殿、色調変化など)が認められた。

△n ()：配合後n時間で10%以上の力価の低下が認められた。()内は残存力価%。

(2) 生理食塩水又はブドウ糖液での安定性

1) 試験法

①溶解後安定性試験

イダルビシン塩酸塩 5mg (力価) 1 バイアルを生理食塩水 (大塚生食注：大塚製薬工場) 又はブドウ糖液 (大塚糖液 5%：大塚製薬工場) に直接溶解し (常温保管品、5mL の添加を勢い良く手早く行った)、室温散光下で 24 時間まで経時的に外観、pH 及びイダルビシン塩酸塩の残存力価を測定した。(ただし、1 時間後は残存力価の測定は実施していない)

②低温溶解確認

イダルビシン塩酸塩 5mg (力価) 1 バイアルを生理食塩水又はブドウ糖液に直接溶解し (5℃ 保管品、5mL の添加を 30 秒以上かけてゆっくり行った)、溶解直後の外観を測定した。

2) 試験結果

①溶解後安定性試験

| 溶解液 | 試験項目 | 0h | 1h | 3h | 6h | 24h |
|-------|------------|---------|------|--------|--------|--------|
| 生食注 | 外観 | 黄赤色澄明の液 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | pH | 5.40 | 5.35 | 5.39 | 5.40 | 5.39 |
| | 含量 | 100.3 | - | 100.8 | 100.9 | 100.7 |
| | [対開始時 (%)] | [100%] | | [100%] | [101%] | [100%] |
| 糖液 5% | 外観 | 黄赤色澄明の液 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | pH | 4.91 | 4.93 | 4.91 | 4.92 | 4.90 |
| | 含量 | 102.0 | - | 100.9 | 100.7 | 100.1 |
| | [対開始時 (%)] | [100%] | | [99%] | [99%] | [98%] |

外観及び pH は n=1、含量は n=2 の平均値

②低温溶解確認

| | 外観 (性状：溶解直後) |
|-------|--------------------------|
| 生食注 | 黄赤色澄明の液 (濁りの発生など変化はなかった) |
| 糖液 5% | 黄赤色澄明の液 (濁りの発生など変化はなかった) |

n=1

(3) 輸液中での安定性

1) 試験法

イダルビシン塩酸塩 5mg (力価) 1 バイアルを注射用水 5mL に溶解し、市販輸液 1 ボトル又はバックに混合し、室温遮光下で経時的に外観、pH 及びイダルビシン塩酸塩の残存力価を測定した。イダルビシン塩酸塩の力価は HPLC 法にて測定した。

2) 試験結果

輸液 18 品目と配合し室温遮光下で 24 時間保存したところアミパレン (大塚製薬工場-大塚製薬) 及びモリプロン F (味の素ファルマ) では、24 時間後にイダルビシン塩酸塩の残存力価が 90%以下となったが、その他の下記品目の輸液中においては 24 時間安定であった。この 2 剤との配合については調製後、3 時間までに投与し終わるのが望ましい。

血液代用剤

| 生理食塩液類 | 生理食塩液「ヒカリ」500mL(光製薬) |
|------------------|--|
| 塩化ナトリウム・ブドウ糖剤 | ソリター-T1号500mL(清水製薬-味の素ファルマ) |
| 乳酸ナトリウム・無機塩類・糖類剤 | ソリター-T2号500mL(清水製薬-味の素ファルマ) ソリター-T3号500mL(清水製薬-味の素ファルマ) ソリター-T4号500mL(清水製薬-味の素ファルマ) フィジオゾール3号500mL(大塚製薬工場-大塚) |
| リンゲル製剤 | ヴィーンD注500mL(日研化学) ラクテック注1000mL(大塚製薬工場-大塚) ポタコールR250mL(大塚製薬工場-大塚) |
| その他の配合剤 | アクチット注200mL(日研化学) |

蛋白アミノ酸製剤

| | |
|---------------|------------------------|
| 混合アミノ酸製剤 | プロテアミン12注射液200mL(田辺製薬) |
| 混合アミノ酸・ブドウ糖製剤 | プラスアミノ200mL(大塚製薬工場-大塚) |

糖類剤

| | |
|---------|--|
| ブドウ糖製剤 | 大塚糖液5%100mL(大塚製薬) |
| その他の配合剤 | トリパレン1号600mL(大塚製薬工場-大塚) トリパレン2号600mL(大塚製薬工場-大塚) ハイカリック液-1号700mL(テルモ) ハイカリック液-2号700mL(テルモ) ハイカリック液-3号700mL(テルモ) |

(4) pH 変動試験

| 一般名 | 規格 | 試料 | (A) 1/10N-HCL (B) 1/10N-NaOH (mL) | 最終 pH 又は 変化点 pH | 移動 指数 | 変化 所見 | 希釈試験 (pH 変化所見) 500mL D. W. | | | |
|--|-----------------|------|---|-----------------------|----------|-----------|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | | | | | | | 0h | 0.5h | 1h | 3h |
| 注射用イダル ビシン塩酸塩 5mg (力価) /5mL D. W. | 5.0 ~ 7.0 | 5.87 | (A) 10.0 | 1.15 | 4.72 | — | — | — | — | — |
| | | | (B) 0.05 | 8.03 | 2.16 | 赤褐色 混濁 | 6.3 —* | 6.4 —* | 6.4 —* | 6.4 —* |

* 橙色澄明

8. 生物学的試験法

本剤の力価は円筒平板法にて試験菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用い力価を測定する。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法²⁾

- (1) 日局 17「定性反応」による。
- (2) 日局 17「紫外可視吸光度測定法」による。

10. 製剤中の有効成分の定量法^{2), 3)}

液体クロマトグラフィー

11. 力価

イダルビシン塩酸塩の力価はイダルビシン塩酸塩 ($C_{26}H_{27}NO_9 \cdot HCl$) としての量を質量 (力価) で示す。イダルビシン塩酸塩標準品 (本質: $C_{26}H_{27}NO_9 \cdot HCl$) の減圧下、60℃で3時間乾燥したものの1mgが1mg (力価) に対応する。

12. 混入する可能性のある夾雑物

- イダルビシノン : (原薬混在物、分解生成物)
13-エチレンケタールイダルビシン一塩酸塩 : (原薬混在物)
9-0- (α -L-ダウノサミニル) イダルビシン二塩酸塩 : (原薬混在物)

このほかに3~4種類の類縁物質が認められ、いずれも0.5%以下であり、総類縁物質量は3.0%以下である。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
該当しない

14. その他
該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

急性骨髄性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）

2. 用法及び用量

1 バイアル 5mg（力価）に 5mL の日局注射用水を加え溶解する。

通常、成人にはイダルビシン塩酸塩として 12mg（力価）/m²（体表面積）を 1 日 1 回、3 日間連日静脈内投与する。骨髄機能が回復するまで休薬し、投与を繰り返す。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

2009 年 4 月より前の承認であるため、該当しない。

(2) 臨床効果^{4) ~7)}

国内での臨床試験－第 I 相試験及び前期第 II 相試験（単剤、併用）、後期第 II 相比較試験－におけるイダマイシンの臨床成績について検討した。対象例は慢性骨髄性白血病の急性転化（CML-BC）を含む急性骨髄性白血病（AML）82 症例、投与スケジュールはイダマイシン 5～12mg/m² の 3 日間連続投与であった。

効果判定は「急性白血病の寛解効果判定基準と判定方法」（木村の判定基準）に準拠し CR 例は CR 期間 4 週を加味し、判定委員会で評価した。

1) 総合成績

急性骨髄性白血病（CML-BC を含む）に対する寛解効果（CR+PR）は単剤で 45.5%、併用療法で 83.7% の寛解効果が得られた。なお、併用療法における CR 例 23 例中 20 例が 1 コースで完全寛解に達した。

| | 効果 | | | 寛解率 CR+PR (%) |
|----|----|----|----|------------------|
| | CR | PR | NR | |
| 単剤 | 3 | 12 | 18 | 15/33 (45.5) |
| 併用 | 23 | 18 | 8 | 41/49 (83.7) |
| 合計 | 26 | 30 | 26 | 56/82 (68.3) |

注) 本剤の承認された用法・用量（抜粋）：

通常、成人にはイダルビシン塩酸塩として 12mg（力価）/m²（体表面積）を 1 日 1 回、3 日間連日静脈内投与する。

2) 病型別効果

病型別の寛解効果 (CR+PR) は AML において単剤で 40.7%、併用療法で 83.7%、CML-BC において単剤で 66.7%の寛解率が得られた。

| | | 効果 | | | 寛解率 |
|--------|----|----|----|----|--------------|
| | | CR | PR | NR | CR+PR (%) |
| AML | 単剤 | 2 | 9 | 16 | 11/27 (40.7) |
| | 併用 | 23 | 18 | 8 | 41/49 (83.7) |
| | 合計 | 25 | 27 | 24 | 52/76 (68.4) |
| CML-BC | 単剤 | 1 | 3 | 2 | 4/6 (66.7) |

3) 病期別効果

併用療法による病期別の寛解効果 (CR+PR) は初発例において 97.1%、再発例において 50.0%の寛解率が得られた。

| | 効果 | | | 寛解率 |
|------|----|----|----|--------------|
| | CR | PR | NR | CR+PR (%) |
| 初発例 | 21 | 13 | 1 | 34/35 (97.1) |
| 再発例* | 2 | 5 | 7 | 7/14 (50.0) |

*再発後寛解導入不能例を含む

4) アントラサイクリン系薬剤治療歴有無別効果

アントラサイクリン系薬剤治療歴を有する症例において単剤で 44.8%、併用療法で 50.0%の寛解率が得られた。

| アントラサイクリン系 薬剤治療歴 | | 効果 | | | 寛解率 |
|---------------------|----|----|----|----|--------------|
| | | CR | PR | NR | CR+PR (%) |
| 有 | 単剤 | 2 | 11 | 16 | 13/29 (44.8) |
| | 併用 | 2 | 5 | 7 | 7/14 (50.0) |
| 無 | 単剤 | 1 | 1 | 2 | 2/4 (50.0) |
| | 併用 | 21 | 13 | 1 | 34/35 (97.1) |

4) 小川 一誠ほか：癌の臨床 37 (13) : 1497, 1991 [L20030527004]

5) 小川 一誠ほか：癌と化学療法 20 (7) : 897, 1993 [L20030527006]

6) 小川 一誠ほか：癌と化学療法 20 (7) : 907, 1993 [L20030527013]

7) 正岡 徹ほか：癌と化学療法 20 (13) : 1995, 1993 [L20030527010]

注) 本剤の承認された用法・用量 (抜粋) :

通常、成人にはイダルビシン塩酸塩として 12mg (力価) /m² (体表面積) を 1 日 1 回、3 日間連日静脈内投与する。

(3) 臨床薬理試験⁴⁾

〈急性白血病に対する前期第Ⅰ相臨床試験：忍容性試験〉

慢性骨髄性白血病の急性転化を含む急性白血病 32 例に、イダルビシン 5mg/m²/日（初回投与量）を 3 日間連続で静脈内投与し、以後 2.5mg/m²/日ずつ増量した。結果、投与量規制因子（DLF）は口内炎及び食欲不振の消化器症状であった。最大許容投与量（MTD）は 15mg/m²/日の 3 日間連続投与と推定された。骨髄抑制が 10mg/m²/日以上で顕著であったことから第Ⅱ相臨床試験での用法・用量は、10～15mg/m²/日を 3 日間連続投与する方法が適当であると考えられた。

4) 小川 一誠ほか：癌の臨床 37 (13) : 1497, 1991 [L20030527004]

(4) 探索的試験⁵⁾

〈急性骨髄性白血病に対する前期第Ⅱ相臨床試験：用量反応探索試験〉

急性骨髄性白血病（AML）23 例及び慢性骨髄性白血病の急性転化（CML-BC）6 例に、イダルビシン 10、12 又は 15mg/m²/日を 1 日 1 回 3 日間連続で静脈内投与した。結果、有効例（CR+PR）は 10mg/m²群 14 例中 9 例（64.3%）、12mg/m²群 12 例中 1 例（8.3%）、15mg/m²群 9 例中 3 例（33.3%）であった。AML では 10 例（43.5%）、CML-BC では 3 例（50.0%）が有効であった。主な副作用は消化器症状、脱毛、発熱及び感染であった。

15mg/m²群で WHO grade3 以上を示す例数が増加したことから、イダルビシンの臨床至適用量は 10mg/m²/日又は 12mg/m²/日の 3 日間連続投与法が適当であると考えられた。

5) 小川 一誠ほか：癌と化学療法 20 (7) : 897, 1993 [L20030527006]

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

注) 本剤の承認された用法・用量（抜粋）：

通常、成人にはイダルビシン塩酸塩として 12mg（力価）/m²（体表面積）を 1 日 1 回、3 日間連日静脈内投与する。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）
市販後臨床試験⁸⁾

前治療のない急性骨髄性白血病患者を対象とした第Ⅲ相試験において、他剤併用投与で完全寛解率は69.9%（51/73例）であった。また、予後調査を行った結果3年生存率は46.1%（95%信頼区間32.4－59.8%）であった。

8) 社内資料：前治療のない成人急性骨髄性白血病に対する
イダルビシンの第Ⅲ相試験 [L20071016110]

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ダウノルビシン塩酸塩、ドキシソルビシン塩酸塩、エピルビシン塩酸塩、アクリルビシン塩酸塩、ピラルビシン等のアントラサイクリン系抗腫瘍性抗生物質

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{9)~13)}

1) 作用部位 : 白血病細胞

2) 作用機序 : ダウノルビシンの4位が脱メトキシル化された構造のため、脂溶性が増し、その結果、速やかに、かつ高濃度に細胞内へ取り込まれる。

DNAと結合した後、核酸ポリメラーゼ活性を阻害し、また、トポイソメラーゼII阻害によりDNA鎖を切断する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

(*in vivo*)

実験腫瘍マウス白血病 (L1210、P388、グロス) にイダマイシンを静脈内又は腹腔内投与したときイダマイシンの至適用量はダウノルビシンの1/4以下、ドキシソルビシンの1/4以下であった。また、ダウノルビシン耐性マウスP388白血病に対してやや有効であった。主代謝物のイダルビシノールもマウスP388白血病細胞に対し抗腫瘍効果を示した。^{14)~16)}

可移植性腫瘍に対する効果

| 腫瘍系 | 移植経路 | 投与経路 | 投与スケジュール | イダマイシン | | ダウノルビシン | | ドキシソルビシン | |
|----------|------|------|----------|----------------|---------|----------------|---------|----------------|---------|
| | | | | 至適用量 (mg/kg/日) | ILS (%) | 至適用量 (mg/kg/日) | ILS (%) | 至適用量 (mg/kg/日) | ILS (%) |
| グロス白血病 | 静脈内 | 静脈内 | 移植後1日 | 2.8 | 125 | 16.9 | 67 | 14.4 | 117 |
| | | | 1~5日 | 0.5 | 96 | 4 | 86 | 2.5 | 73 |
| | | | 1、5、9日 | 1.13 | 260 | 7.5 | 30 | 5 | 30 |
| P388白血病 | 静脈内 | 静脈内 | 1日 | 2.5 | 124 | 15 | 53 | 13 | 75 |
| L1210白血病 | 腹腔内 | 腹腔内 | 1日 | 0.75 | 46 | 4 | 56 | 10 | 105 |
| | 静脈内 | 静脈内 | 1日 | 4.2 | >650 | — | — | 12 | 31、57 |

$$\text{延命率 : ILS (\%)} = \frac{\text{試験群のMST (中央値)} - \text{対照群のMST (中央値)}}{\text{対照群のMST (中央値)}} \times 100$$

(*in vitro*)

マウス P388 白血病細胞に対しイダマイシンは他のアントラサイクリン系薬剤より強い細胞増殖抑制効果を示した。また、P388 白血病細胞ダウノルビシン耐性株はイダマイシンに低い交叉耐性(耐性係数 2)を示したが、ダウノルビシン及びドキソルビシンに対する耐性係数は 7.4~8.7 であった。アクリルビシン耐性株のイダマイシンに対する耐性係数は 10 であったが、ダウノルビシン及びドキソルビシンに対し高い交叉耐性を示した(耐性係数 45~53)。ドキソルビシン耐性株はイダマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシンの順に耐性は低かった。¹⁶⁾ また、ヒト腫瘍細胞系である CCRF-CEM、K562 細胞等に対しても IC₅₀ 値で比較するとイダマイシンはダウノルビシン及びドキソルビシンより高い増殖抑制効果を示した。¹⁷⁾

マウス腫瘍細胞に対する *in vitro* での増殖抑制効果

IC₅₀、ng/mL (耐性係数*)

| 腫瘍系 | イダマイシン | ダウノルビシン | ドキソルビシン |
|------------|------------|------------|------------|
| P388 白血病細胞 | 1.64 | 8.50 | 9.26 |
| ダウノルビシン耐性株 | 3.22 (2.0) | 73.6 (8.7) | 68.6 (7.4) |
| ドキソルビシン耐性株 | 41.8 (25) | 444 (52) | 1315 (142) |
| アクリルビシン耐性株 | 17.1 (10) | 380 (45) | 486 (53) |

*：耐性係数 (耐性亜株に対する IC₅₀/親株に対する IC₅₀)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

注射終了時点

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

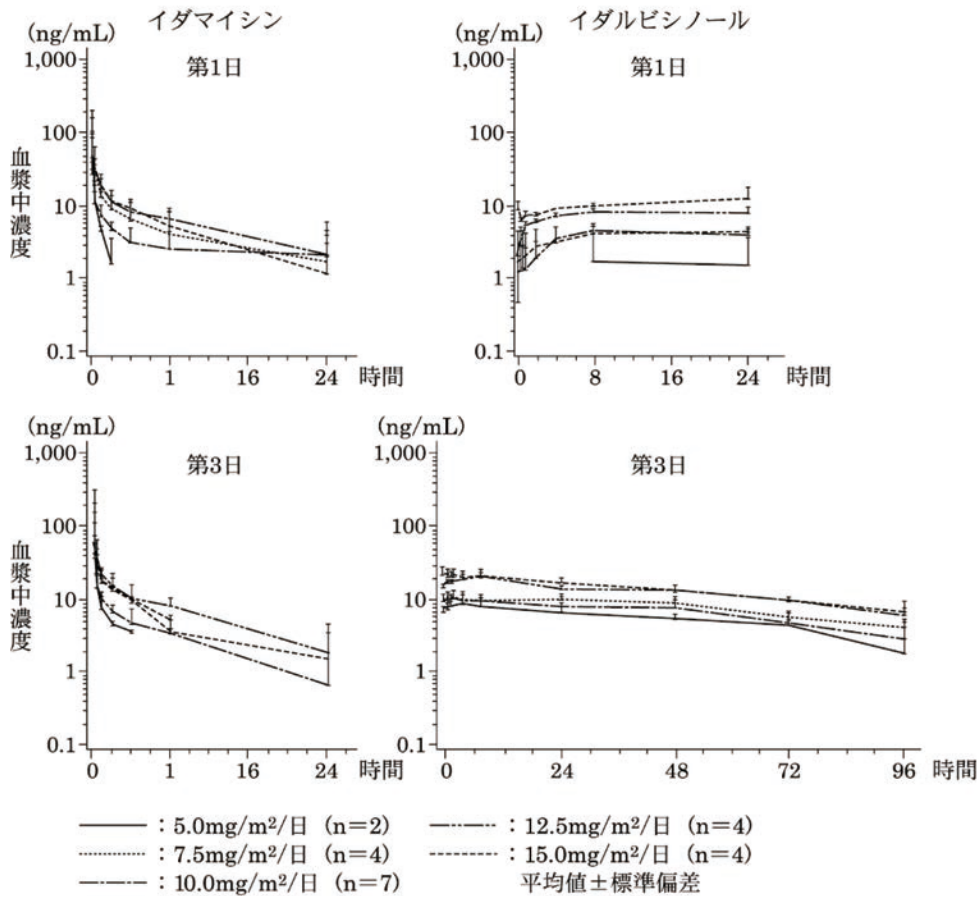
1) 急性白血病患者における検討

急性白血病患者 21 例を対象として、5、7.5、10、12.5、15mg/m²を3日間静脈内投与したときの血中濃度を検討した。イダルビシン（未変化体）は投与後速やかに減少し、24時間後にはほとんど血漿中より消失した。主代謝物であるイダルビシノールの血漿中濃度は2～4時間後に未変化体の濃度を越え、3日間投与後96時間でも血漿中に認められ、平均濃度は5mg/m²群で1.65ng/mL及び15mg/m²群では6.23ng/mLを示した。投与3日目におけるイダルビシン（未変化体）の消失半減期は、血漿で6.40～9.85時間、血球で8.48～16.34時間であり、イダルビシノールの消失半減期は、血漿で43.46～51.01時間、血球で36.61～54.70時間であった。¹⁸⁾

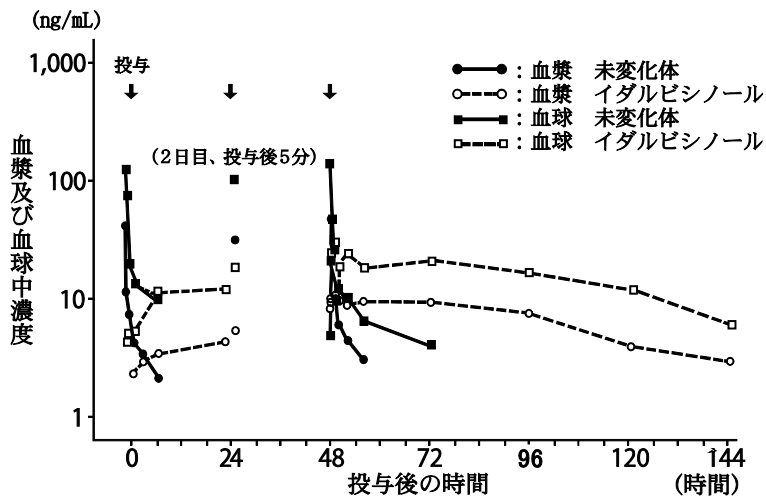
注) 本剤の承認された用法・用量（抜粋）：

通常、成人にはイダルビシン塩酸塩として12mg（力価）/m²（体表面積）を1日1回、3日間連日静脈内投与する。

イダマイシン静脈内投与後の血漿中濃度推移



イダマイシン静脈内投与後の血漿及び血球中濃度推移



10 mg/m²を3日間静脈内投与した1症例
(急性骨髄性白血病、男性、48才、体重70.5 kg)

注) 本剤の承認された用法・用量(抜粋):

通常、成人にはイダルピシン塩酸塩として12mg(力価)/m²(体表面積)を1日1回、3日間連日静脈内投与する。

2) 肝・腎機能障害を有する患者^{注)}における検討

〈参考〉外国人データ

腎機能障害を有する患者では、腎機能が正常な患者に比較して、未変化体の血漿クリアランスが有意に低下した。また、イダルビシノールの血漿中消失半減期及び平均滞留時間も有意に延長した。¹⁹⁾

高度の肝機能障害を有する患者で、未変化体の血漿からの消失が遅延する例がみられた。²⁰⁾

注)「重篤な肝障害のある患者」及び「重篤な腎障害のある患者」に対する本剤の投与は禁忌となっている。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ¹⁸⁾

AUC : 152.8 ± 86.2 ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{L}$) ($5\text{mg}/\text{m}^2 \sim 15\text{mg}/\text{m}^2$)

(4) 消失速度定数¹⁸⁾

〈参考〉

分布相の血中濃度半減期 $t_{1/2\alpha}$ 相 : 0.25 ± 0.13 時間

終末相の血中濃度半減期 $t_{1/2\beta}$ 相 : 9.4 ± 3.4 時間

(5) クリアランス¹⁸⁾

CL : 82.3 ± 29.7 L/hr/m²

(6) 分布容積¹⁸⁾

Vd : 934.9 ± 370.7 L/m²

(7) 血漿蛋白結合率²¹⁾

100ng/mL : 94.4 ± 0.3%

1000ng/mL : 94.4 ± 0.9%

3. 吸収

〈参考〉ラット又はイヌにおけるデータ

¹⁴C-イダルビシン塩酸塩をSD系雄雌ラット及び雄性ビーグル犬に静脈内投与したところ、ラットにおいて血中濃度は用量に関係なく雌雄同様の減衰曲線を示し、AUCは用量に相関していた。イヌでもほぼ同様の血中濃度の推移が認められた。²¹⁾

SD系雄性ラットへの反復投与では血中濃度は14回投与後まで投与回数に伴い上昇し、14回投与後には1回投与後の約4倍の濃度を示した。その後は定常状態に達する傾向が認められた。21回投与後には単回投与時と比較して終末相の消失半減期が約2倍になり、投与量で換算したAUCは約5倍を示した。²²⁾

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

〈参考〉ラットにおけるデータ

中枢神経系への分布は低く、イダルビシン塩酸塩及びその代謝物は血液－脳関門を通過しにくいと考えられる。²¹⁾

(2) 血液－胎盤関門通過性

〈参考〉ラットにおけるデータ

妊娠12日目及び18日目のいずれの妊娠期間においても胎児への移行が認められ、血液－胎盤関門を通過しうると考えられた。²¹⁾

(3) 乳汁への移行性

〈参考〉ラットにおけるデータ

¹⁴C-イダルビシン塩酸塩0.4mg/kgを分娩11日後のラットに投与したところ、乳汁中放射能濃度は投与4～8時間後にピーク値を示し、投与30分後以降は血漿より高く、乳汁への移行が認められた。²¹⁾

(4) 髄液への移行性

〈参考〉外国人データ

白血病患者 20 例にイダルビシンを静脈内投与したところ、髄液中のイダルビシノール濃度は投与 18～30 時間後に平均 0.51ng/mL (0～1.05ng/mL) であった。²³⁾

(5) その他の組織への移行性

〈参考〉ラットにおけるデータ

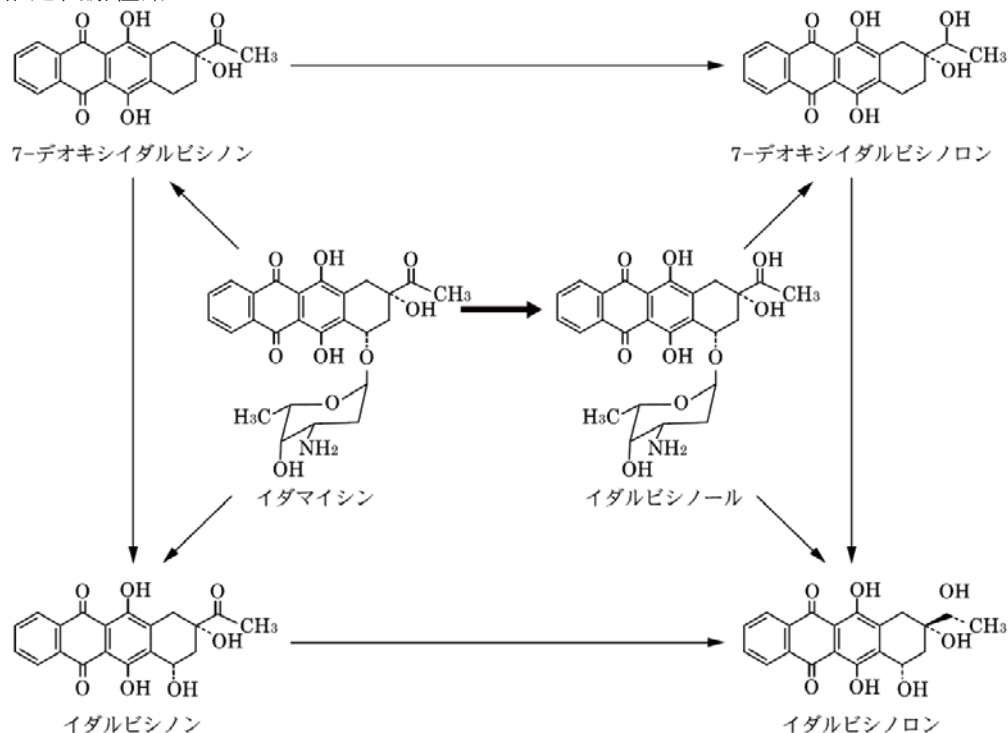
ラットに ¹⁴C-イダルビシン塩酸塩 0.25mg/kg を静脈内投与したとき速やかに各組織に分布した。投与 40 分後では肝臓、腎臓、肺、脾臓及び副腎の組織内放射活性は高値を示したが、それ以降は低下した。骨髄、胸腺、脳下垂体及びリンパ節は放射能の値が持続し、72 時間後では胸腺、脳下垂体、リンパ節及び肝臓で高い値を示した。²⁴⁾

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主として肝臓

推定代謝経路



(2) 代謝に關与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

主代謝物であるイダルビシノールはイダマイシンの抗腫瘍効果と同程度の効果を示した。その他の代謝物は活性を示さなかった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ¹⁸⁾

急性白血病患者 21 例を対象として 5、7.5、10、12.5、15mg/m² を 3 日間静脈内投与したとき、イダルビシンの主代謝物イダルビシノールの消失半減期は、第 3 日では血漿で 43.46～51.01 時間、血球で 36.61～54.70 時間であった。

イダルビシノールとイダルビシンの AUC の比は血漿では 5.16～8.36、血球では 2.05～4.57 であった。イダルビシノールの AUC は投与量に従って有意に増加することが示された。

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路¹⁸⁾

尿

(2) 排泄率

急性白血病患者 21 例を対象として 5、7.5、10、12.5、15mg/m² を 3 日間静脈内投与したとき、投与開始 7 日後までの累積尿中排泄率は、イダルビシン 2.04%、イダルビシノール 11.53% で合計 13.57% であった。¹⁸⁾

(3) 排泄速度

該当資料なし

注) 本剤の承認された用法・用量 (抜粋) :

通常、成人にはイダルビシン塩酸塩として 12mg (力価) /m² (体表面積) を 1 日 1 回、3 日間連日静脈内投与する。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において白血病の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで行うこと。
2. 本剤の使用にあたっては、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。
3. 本剤は強い骨髄抑制作用を有する薬剤であり、本剤に関連したと考えられる死亡例が認められている。

本剤を投与したすべての患者に強い骨髄抑制が起こり、その結果致命的な感染症（敗血症、肺炎等）及び出血（脳出血、消化管出血等）等を引き起こすことがあるので、下記につき十分注意すること。

- (1) 本剤の投与後に認められる骨髄抑制は重篤かつ長期に持続することもあるので、感染予防や致命的な出血の予防に十分な対策を講じること。
 - (2) 重篤な感染症を合併している患者には投与しないこと。
 - (3) 本剤投与時に前治療又は他の薬剤による骨髄抑制を起こしている患者では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断されるとき以外は投与しないこと。
 - (4) 投与開始後は、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を注意深く観察し、重篤な感染症又は出血等を引き起こした場合は投与を中止し、必要な処置を行うこと。
4. 本剤は心筋障害作用を有するため、慎重に患者を選択し、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ投与し、下記の患者には投与しないこと。
 - (1) 心機能異常又はその既往歴のある患者
 - (2) 他のアントラサイクリン系薬剤等、心毒性を有する薬剤による前治療が限界量（塩酸ダウノルビシンでは総投与量が 25mg/kg、塩酸エピルビシンでは総投与量がアントラサイクリン系薬剤未治療例で 900mg/m² 等）に達している患者
 5. 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

〈解説〉

本剤の臨床試験で報告された早期死亡例の検討結果をもとに設定した。また、本剤はアントラサイクリン系薬剤であり、心機能への影響は広く知られている。この点についても十分留意する必要があると考え「警告」として設定した。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 心機能異常又はその既往歴のある患者 [心筋障害があらわれることがある。]
2. 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
3. 重篤な感染症を合併している患者 [感染症が増悪し致命的となることがある。]
4. 他のアントラサイクリン系薬剤等、心毒性を有する薬剤による前治療が限界量（塩酸ダウノルビシンでは総投与量が体重当り 25mg/kg、塩酸エピルビシンでは総投与量がアントラサイクリン系薬剤未治療例で体表面積当り 900mg/m²等）に達している患者 [心筋障害が増強されるおそれがある。]
5. 重篤な肝障害のある患者 [本剤の血中からの消失が遅延するとの報告がある。]
6. 重篤な腎障害のある患者 [本剤の血中からの消失が遅延するとの報告がある。]

〈解説〉

心筋障害はアントラサイクリン系薬剤に共通したものであり心機能への影響は広く知られているので設定した。特に心機能異常又はその既往歴のある患者では心筋障害があらわれることがあるので1.を設定した。また、他のアントラサイクリン系薬剤等、心毒性を有する薬剤による前治療が限界量に達している患者は心筋障害が増強するおそれがあるので4.を設定した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 骨髄抑制のある患者 [「警告」の項参照]
- (2) 感染症を合併している患者 [感染症をコントロールしてから投与すること。（「警告」の項参照）]
- (3) 肝障害のある患者 [本剤の血中からの消失が遅延するとの報告がある。]
- (4) 腎障害のある患者 [本剤の血中からの消失が遅延するとの報告がある。]
- (5) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- (6) 水痘患者 [致命的な全身障害があらわれることがある。]
- (7) 他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療歴のある患者 [「警告」、「重要な基本的注意」ならびに「相互作用」の項参照]
- (8) 小児等 [「小児等への投与」の項参照]

〈解説〉

本剤は強い骨髄抑制作用を有する薬剤であるので (1)、(2) を設定した。感染症を合併している患者は感染症をコントロールしてから投与する必要がある。また、肝障害・腎障害のある患者では本剤が血中からの消失が遅延するとの報告があるので (3)、(4) を設定した。水痘患者については抗悪性腫瘍剤について共通して記載されている。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤の強い**骨髄抑制**により、白血球数及び免疫能が低下し、易感染状態になるので、感染予防として**無菌状態に近い状況下（無菌室、簡易無菌室等）**で治療を行うなど十分な対策を講じること。
- (2) **感染症**が発現又は増悪し、致命的となることがあるので、重篤な感染症を合併している患者には投与しないこと。また、本剤投与時に前治療又は他の薬剤による骨髄抑制を起こしている患者では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断されるとき以外は投与しないこと。
- (3) **出血傾向**が発現又は増悪し、致命的となることがあるので、本剤投与時に前治療又は他の薬剤による骨髄抑制を起こしている患者では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断されるとき以外は投与しないこと。
- (4) 投与開始後は、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を注意深く観察し、重篤な感染症（敗血症、肺炎等）又は出血（脳出血、消化管出血等）等を引き起こした場合は、投与を中止すること。また、必要に応じて抗菌剤の投与又は血小板輸血等適切な処置を行うこと。
- (5) 本剤の投与の継続に際しては、末梢血液及び骨髄の検査を行うなど患者の状態を十分観察し、効果と副作用を評価し、減量、休薬、中止等適切な対応をとること。使用が長期間にわたると骨髄抑制が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので投与は慎重に行うこと。

- (6) 国内の臨床試験において**口内炎**が134例中57例に発現し、高度な(grade 3, 4)口内炎の発現は11例にみられ、16日間持続した例が認められた。治療中、白血球数及び免疫能低下のため高度な口内炎が長期にわたることがあるので、口腔内殺菌液等による頻回の含嗽により口腔内を清潔に保ち、口内炎の発現及び悪化を防御すること。高度な口内炎により食事摂取が困難な場合は栄養輸液投与等の適切な措置を行うこと。
- (7) **心筋障害等**の重篤な副作用が起こることがあるので、**適宜臨床検査(心機能検査、肝機能・腎機能検査等)**を行うなど、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、効果と副作用を評価し、減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
- (8) アントラサイクリン系薬剤では一般に蓄積性の心毒性が発現するので、**総投与量に注意**して投与すること。ただし、これまでの臨床試験において、本剤の総投与量と心毒性発現の間に一定の傾向が認められていないため、本剤の投与限界量を明確に規定することはできない。なお、外国添付文書では以下のように記載されている。
－平均累積量 93mg/m²を投与した患者では、心機能に有意な変化は示されなかった。〔イギリス〕
－本剤の総投与量は、120mg/m²を超えてはならない。(他のアントラサイクリン系薬剤による前治療のある場合は、それまでのダウノルビシン、又はドキソルビシンの用量の1/4が加算される)〔ドイツ〕
また、他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療のある患者、心臓部あるいは縦隔に放射線療法を受けた患者では、特に注意すること。
- (9) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、二次性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)が発生することがあるので注意すること。
- (10) 本剤の投与により免疫機能が低下している患者に、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種すると、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、本剤投与中にこれらのワクチンを接種しないこと。
- (11) 小児における投与量、安全性は確立されていないので、小児に投与する場合には副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (12) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

〈解説〉

本剤の細胞毒性による重篤な副作用の発現を懸念し、設定した。特に治療中、白血球数及び免疫能の低下により感染症にかかりやすくなるため(1)を設定した。また、高度な口内炎が長期にわたる症例が認められたことから(6)を設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

| 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 |
| 潜在的に心毒性を有する 抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系 薬剤等 | これらの薬剤が過去に投与されている場合、あるいは併用療法を行う場合は、心筋障害が増強されるおそれがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。 | 心筋に対する蓄積毒性が増強される。 |
| 心臓部あるいは縦隔への放射線照射 | 心筋障害が増強するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。 | |
| 抗悪性腫瘍剤 放射線照射 | 骨髄低形成の遷延及び副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。 | ともに骨髄抑制作用を有する。 |

8. 副作用

(1) 副作用の概要⁴⁾～7)、25)

調査症例数 1,417 例中、副作用発現症例は 1,311 例 (92.5%) であり、副作用発現件数は延べ 9,557 件であった。その主なものは、顆粒球減少 948 件 (66.9%)、血小板減少 942 件 (66.5%)、白血球減少症 936 件 (66.1%) 等の骨髄抑制、感染 866 件 (61.1%)、悪心・嘔吐 596 件 (42.1%)、食欲不振 591 件 (41.7%)、下痢 324 件 (22.9%)、口内炎 318 件 (22.4%) 等の消化器症状、発熱 692 件 (48.8%) 及び脱毛 478 件 (33.7%) 等であった。(承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計)

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1) **心筋障害 (3.88%)** : 心筋障害、更に心不全等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、休薬又は投与を中止すること。特に他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療のある症例に投与する場合には十分注意すること。
- 2) **骨髄抑制 (頻度不明)** : 汎血球減少 (52.8%)、血小板減少 (66.5%)、顆粒球減少 (66.9%)、貧血 (63.5%)、出血傾向 (24.6%) があらわれるので、頻回に末梢血液の検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。なお、高度な骨髄抑制の持続により、重篤な感染症 (敗血症、肺炎等) や出血 (脳出血、消化管出血等) 等を併発し、死亡した例が報告されている。[「警告」の項参照]
- 3) **口内炎 (22.4%)** : 重篤な口内炎が発現することがある。[「重要な基本的注意」の項参照]
- 4) **ショック (1.41%)** : ショック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し、適切な処置を行うこと。
- 5) **完全房室ブロック等の不整脈 (2.40%)** : 完全房室ブロック等の不整脈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し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

| | 20%以上 | 1～20%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|------------------|-----------------------|---|--------------------------------|----------------------|
| 心 臓 | | 頻脈、心電図異常 | 心膜炎 | |
| 消 化 器 | 食欲不振、 悪心・嘔吐、 下痢 | | 腹部不快感、腹痛、 口腔内の疼痛、食 道炎、胃炎 | 腸炎、消化管潰瘍、 消化管出血 |
| 過 敏 症 | | 紅斑、発疹 | | そう痒、蕁麻疹 |
| 皮 膚 | 脱毛 | | | 色素沈着、放射線 照射リコール反応 |
| 肝 臓 ^注 | | 肝 障 害（AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇、総ビリルビ ン上昇、Al-P 上昇 等) | | |
| 腎 臓 | | 腎障害 (BUN 上昇、 クレアチニン上昇 等) | | |
| 精神神経系 | | 頭痛 | | |
| 注射部位 | | 血管痛 | 静脈炎 | 血栓 |
| そ の 他 | 発熱 | 疼痛、胸部圧迫感 | 全身の筋肉痛 | 脱水、ほてり |

注：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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況一覧表

| 時期 | 承認時までの状況 | 使用成績調査の累計 | 合計 |
|--------------------------|----------------------|-------------|-------------|
| ①調査施設数 | 41 | 174 | 200 |
| ②調査症例数 | 134 | 1283 | 1417 |
| ③副作用等の発現症例数 | 123 | 1188 | 1311 |
| ④副作用等の発現件数 | 533 | 9024 | 9557 |
| ⑤副作用等の発現症例率 (③/②×100) | 91.79% | 92.60% | 92.52% |
| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例(件数)率(%) | | |
| 皮膚・皮膚付属器障害 | 64例(47.76) | 478例(37.26) | 542例(38.25) |
| 紅斑 | 3(2.24) | 46(3.59) | 49(3.46) |
| 水疱性皮疹 | | 1(0.08) | 1(0.07) |
| 水疱性発疹 | 3(2.24) | | 3(0.21) |
| 脱毛(症) ^{a)} | 63(54.78) | 415(32.35) | 478(33.73) |
| 発疹 | 1(0.75) | 101(7.87) | 102(7.20) |
| 皮膚潰瘍形成 | | 1(0.08) | 1(0.07) |
| 褥瘡 | | 1(0.08) | 1(0.07) |
| 皮膚剥離 | | 1(0.08) | 1(0.07) |
| 毛包炎(毛嚢炎) | | 1(0.08) | 1(0.07) |
| 中枢・末梢神経系障害 | 1例(0.75) | 40例(3.12) | 41例(2.89) |
| 痙攣 | | 2(0.16) | 2(0.14) |
| 意識喪失 | | 1(0.08) | 1(0.07) |
| 頭痛 | 1(0.75) | 38(2.96) | 39(2.75) |
| 自律神経系障害 | | 1例(0.08) | 1例(0.07) |
| 発赤 | | 1(0.08) | 1(0.07) |
| 視覚障害 | 1例(0.75) | | 1例(0.07) |
| 結膜炎 | 1(0.75) | | 1(0.07) |
| 聴覚・前庭障害 | | 2例(0.16) | 2例(0.14) |
| 耳痛 | | 1(0.08) | 1(0.07) |
| 難聴 | | 1(0.08) | 1(0.07) |
| その他の特殊感覚障害 | | 2例(0.16) | 2例(0.14) |
| 味覚喪失 | | 1(0.08) | 1(0.07) |
| 味覚異常 | | 1(0.08) | 1(0.07) |
| 消化管障害 | 108例(80.60) | 798例(62.20) | 906例(63.94) |
| 胃炎 | | 2(0.16) | 2(0.14) |
| イレウス | | 4(0.31) | 4(0.28) |
| 嘔気 | | 1(0.08) | 1(0.07) |
| 下痢 | 31(23.13) | 293(22.84) | 324(22.87) |
| 口唇炎 | | 1(0.08) | 1(0.07) |
| 口内炎 | 57(42.54) | 260(20.27) | 317(22.37) |
| 痔核 | | 1(0.08) | 1(0.07) |
| 歯肉腫脹 | | 3(0.23) | 3(0.21) |
| 肛門痛 | | 2(0.16) | 2(0.14) |
| 食道炎 | | 1(0.08) | 1(0.07) |
| 食欲不振 ^{b)} | 88(67.18) | 503(39.20) | 591(41.71) |
| 腹痛 | | 9(0.70) | 9(0.64) |
| 胃痛 | | 2(0.16) | 2(0.14) |
| 腹部不快感 | 1(0.75) | | 1(0.07) |
| 心窩部痛(心窩部の疼痛) | | 1(0.08) | 1(0.07) |
| 腹部膨満 | | 1(0.08) | 1(0.07) |
| 便秘 | | 2(0.16) | 2(0.14) |
| 肛門周囲炎 | | 3(0.23) | 3(0.21) |
| 歯痛 | 1(0.75) | 2(0.16) | 3(0.21) |
| 歯肉(齦)炎 | | 2(0.16) | 2(0.14) |
| 粘膜炎 | | 1(0.08) | 1(0.07) |
| 悪心・嘔吐 ^{c)} | 79(59.40) | 516(40.22) | 595(41.99) |

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例（件数）率（％） | | |
|----------------------|----------------------|---------------|---------------|
| | 承認時までの状況 | 使用成績調査の累計 | 合計 |
| 肝臓・胆管系障害 | | 273例 (21.28) | 273例 (19.27) |
| 肝機能低下 | | 1 (0.08) | 1 (0.07) |
| 肝障害 | | 267 (20.81) | 267 (18.84) |
| ALT上昇 | | 1 (0.08) | 1 (0.07) |
| 高ビリルビン血症 | | 1 (0.08) | 1 (0.07) |
| ビリルビン値上昇 | | 3 (0.23) | 3 (0.21) |
| 代謝・栄養障害 | | 13例 (1.01) | 13例 (0.92) |
| ALP上昇 | | 4 (0.31) | 4 (0.28) |
| 低クロール血症 | | 1 (0.08) | 1 (0.07) |
| 低蛋白血症 | | 3 (0.23) | 3 (0.21) |
| 血清総蛋白減少 | | 4 (0.31) | 4 (0.28) |
| 低ナトリウム血症 | | 1 (0.08) | 1 (0.07) |
| 低アルブミン血症 | | 1 (0.08) | 1 (0.07) |
| 血清アルブミン低下 | | 2 (0.16) | 2 (0.14) |
| 心・血管障害（一般） | 2例 (1.49) | 72例 (5.61) | 74例 (5.22) |
| 心電図異常 | | 20 (1.56) | 20 (1.41) |
| 循環性ショック | | 3 (0.23) | 3 (0.21) |
| 心不全 ^㉑ | 1 (0.75) | 44 (3.43) | 45 (3.18) |
| 心機能低下 ^㉑ | 1 (0.75) | | 1 (0.07) |
| 血圧低下 | | 1 (0.08) | 1 (0.07) |
| ショック | | 17 (1.33) | 17 (1.20) |
| 心筋・心内膜・心膜・弁膜障害 | 2例 (1.49) | 10例 (0.78) | 12例 (0.85) |
| 心筋梗塞 | | 1 (0.08) | 1 (0.07) |
| 心筋障害 | | 7 (0.55) | 7 (0.49) |
| 心膜炎 ^㉑ | 1 (0.75) | 2 (0.16) | 3 (0.21) |
| 左室駆出率低下 ^㉑ | 1 (0.75) | | 1 (0.07) |
| 心拍数・心リズム障害 | 4例 (2.99) | 47例 (3.66) | 51例 (3.60) |
| 動悸 | | 1 (0.08) | 1 (0.07) |
| 心房細動 ^㉑ | 1 (0.75) | | 1 (0.07) |
| 頻脈 ^㉑ | 3 (2.26) | 24 (1.87) | 27 (1.91) |
| 不整脈 | | 32 (2.49) | 32 (2.26) |
| 血管（心臓外）障害 | 1例 (0.75) | 20例 (1.56) | 21例 (1.48) |
| 血管炎 | | 1 (0.08) | 1 (0.07) |
| 脳梗塞 | | 1 (0.08) | 1 (0.07) |
| 血管痛 | 1 (0.75) | 18 (1.40) | 19 (1.34) |
| 呼吸器系障害 | | 8例 (0.62) | 8例 (0.56) |
| 喘鳴 | | 1 (0.08) | 1 (0.07) |
| 呼吸困難 | | 2 (0.16) | 2 (0.14) |
| 呼吸不全 | | 1 (0.08) | 1 (0.07) |
| 呼吸停止 | | 1 (0.08) | 1 (0.07) |
| 間質性肺炎 | | 3 (0.23) | 3 (0.21) |
| 喘息 | | 1 (0.08) | 1 (0.07) |
| 赤血球障害 | | 900例 (70.15) | 900例 (63.51) |
| 貧血 | | 900 (70.15) | 900 (63.51) |
| 白血球・網内系障害 | | 1054例 (82.15) | 1054例 (74.38) |
| 顆粒球減少（症） | | 948 (73.89) | 948 (66.90) |
| 白血球減少（症） | | 936 (72.95) | 936 (66.06) |
| 汎血球減少（症） | | 748 (58.30) | 748 (52.79) |
| 血小板・出血凝血障害 | 34例 (25.37) | 958例 (74.67) | 992例 (70.01) |
| 消化管出血 | | 2 (0.16) | 2 (0.14) |
| 血小板減少（症） | | 942 (73.42) | 942 (66.48) |
| 血尿 | | 3 (0.23) | 3 (0.21) |
| 出血傾向 | 34 (25.37) | 311 (24.24) | 345 (24.35) |
| 出血性膀胱炎 | | 1 (0.08) | 1 (0.07) |
| 吐血 | | 1 (0.08) | 1 (0.07) |
| 肺出血 | | 1 (0.08) | 1 (0.07) |
| 鼻出血 | | 3 (0.23) | 3 (0.21) |
| 下血 | | 5 (0.39) | 5 (0.35) |
| 泌尿器系障害 | | 57例 (4.44) | 57例 (4.02) |
| 腎障害 | | 53 (4.13) | 53 (3.74) |
| 蛋白尿 | | 4 (0.31) | 4 (0.28) |
| ネフローゼ | | 1 (0.08) | 1 (0.07) |

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例（件数）率（%） | | |
|------------------|----------------------|-------------|-------------|
| | 承認時までの状況 | 使用成績調査の累計 | 合計 |
| 胎児障害 | | 1例（0.08） | 1例（0.07） |
| 胎児死亡 | | 1（0.08） | 1（0.07） |
| 一般的全身障害 | 78例（58.21） | 624例（48.64） | 702例（49.54） |
| 胸痛 | | 1（0.08） | 1（0.07） |
| 胸部圧迫感 | 1（0.75） | 17（1.33） | 18（1.27） |
| 全身浮腫 | | 1（0.08） | 1（0.07） |
| 体重増加 | | 1（0.08） | 1（0.07） |
| 疼痛 | 7（5.22） | 43（3.35） | 50（3.53） |
| 背（部）痛 | | 1（0.08） | 1（0.07） |
| 発熱 | 78（58.21） | 614（47.86） | 692（48.84） |
| 浮腫 | | 2（0.16） | 2（0.14） |
| 手足の腫脹 | | 1（0.08） | 1（0.07） |
| CRP上昇 | | 1（0.08） | 1（0.07） |
| 下肢痛 | | 1（0.08） | 1（0.07） |
| 適用部位障害 | | 2例（0.16） | 2例（0.14） |
| 注射部静脈炎 | | 1（0.08） | 1（0.07） |
| フレグモーネ（蜂巣炎、蜂窩織炎） | | 1（0.08） | 1（0.07） |
| 抵抗機構障害 | 75例（55.97） | 767例（59.78） | 842例（59.42） |
| 感染 | 75（55.97） | 762（59.39） | 837（59.07） |
| 気管支炎 | | 1（0.08） | 1（0.07） |
| 带状疱疹 | | 1（0.08） | 1（0.07） |
| 膿痂疹性皮膚疹 | | 1（0.08） | 1（0.07） |
| 肺炎 | | 4（0.31） | 4（0.28） |
| 敗血症 | | 4（0.31） | 4（0.28） |
| 敗血症性ショック | | 13（1.01） | 13（0.92） |

承認時までの調査症例数

a) 脱毛：115例

b) 食欲不振：131例

c) 悪心・嘔吐、心不全、心機能低下、心膜炎、左室駆出率低下、心房細動、頻脈：133例

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

高齢者では、用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[本剤は主として肝臓で代謝され、一部は腎臓から排泄されるが、高齢者では肝・腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。また、一般に高齢者では生理機能の低下に伴い、心毒性、骨髄抑制があらわれやすい。]

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験で催奇形性（ラット：腰肋、頸肋、椎骨弓の癒合・形成不全・欠損）、胎児毒性（体重増加抑制、初期死亡胎児数の増加等）が報告されている。]

(2) 授乳婦

授乳婦に投与する場合は授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。]

〈解説〉

使用成績調査の結果、本剤を妊婦に投与した症例（1例）において、子宮内胎児死亡が報告されている（死因については不明）。

11. 小児等への投与

(1) 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ので、小児等に投与する場合には副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。なお、使用成績調査（調査症例数1,283例）において、小児（15歳未満）での副作用発現率は100.0%（9/9例）であった。

(2) 乳幼児及び小児では、アントラサイクリン系薬剤による心毒性を起こしやすいとの報告があるため、本剤投与後も定期的に心機能検査を実施することが望ましい。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

〈参考〉

「VIII-15. その他の注意」の項参照

13. 過量投与

本剤を3日間で135mg/m²を投与した1例と3日間で本剤を45mg/m²と塩酸ダウノルビシン90mg/m²を投与した1例に死亡が報告されている。過量投与に関する心毒性の影響については詳細には判明していないが、上記2例の過量投与例のうち1例に重篤な不整脈が出現していることより急性心毒性及び高い発生率の遅延性心不全の発現が予想される。また、本剤の過量投与により重篤かつ長期間の骨髄抑制、及び重篤な消化器毒性の発現が考えられる。

14. 適用上の注意

(1) 投与経路

静脈内投与にのみ使用すること。

(2) 投与时

- 1) 静脈内投与により、血管痛、静脈炎、血栓を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等について十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。(5~10分) また、同一部位への反復投与によって血管の硬化が起こることがある。
- 2) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に疼痛、灼熱感、炎症、腫脹、壊死を起こすことがあるので、点滴の側管を利用するなど、薬液が血管外に漏れないように十分に注意して投与すること。
- 3) 本剤には、21G又はそれより細い針を使用すること。[太い針を使用すると、ゴム栓コアが発生する可能性が高くなり、また、同一カ所に複数回刺した場合にも、ゴム栓コアが発生する可能性が高くなる。]

(3) 調製時

- 1) 本剤は、溶解時のpHにより安定性が低下したり、他の薬剤と混合することにより沈殿を生じることがあるので、混注を避け、日局注射用水に溶解して投与すること。
- 2) 溶解後は速やかに使用すること。調製した溶液は2~8℃で48時間、常温で24時間は化学的に安定であるが、2~8℃でも24時間以上保存しないことが望ましい。

〈解説〉

- (3) 2) 欧州添付文書と整合を図り、本剤溶解後の保存条件を具体的に記載した。

15. その他の注意

- (1) 本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。
- (2) ラットに静脈内投与した実験で、乳腺腫瘍が発生したとの報告がある。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験²⁶⁾

ddY系雄性マウス、Wistar系雌雄性ラット、Hartley系雄性モルモット、日本白色雄性ウサギ及び雑種雌雄性ネコを用い一般薬理について検討した。

1) 中枢神経系・体性神経系

著明な影響を及ぼさなかった。

2) 自律神経系・平滑筋

摘出回腸の自動運動の抑制及びアセチルコリン、ヒスタミン、BaCl₂収縮の抑制、摘出気管のヒスタミン収縮の抑制がみられた。

3) 呼吸器・循環器系

モルモット摘出心臓において心収縮力の軽度の抑制が認められた。ウサギ耳介血管の灌流量減少が認められた。

4) 消化器系

炭末輸送能及び胆汁分泌に対し作用は認められなかった。

5) 水・電解質代謝

尿量の軽度増加がみられた。

6) 血液

コラーゲン凝集抑制及び溶血が高濃度でみられた。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{27)~29)}

マウス、ラット及びイヌについて試験を行った。毒性所見は各動物種、各投与経路でほぼ共通しており、行動性の低下、貧血、消化管内出血等が見られた。

主な死因は、マウス及びラットでは出血、うっ血、水腫等の循環障害、イヌでは肺浮腫を伴った心肺不全と考えられた。

| 動物種 | | LD ₅₀ (mg/kg)* | | |
|----------------|-----|---------------------------|------|-------|
| | | 静脈内 | 皮下 | 経口 |
| マウス (CD-1系) | ♂ | 4.10 | 4.69 | 14.86 |
| | ♀ | 4.90 | 5.58 | 13.93 |
| ラット (SD系) | ♂ | 3.08 | 2.93 | 5.62 |
| | ♀ | 3.08 | 3.07 | 5.43 |
| イヌ** (ビーグル) | ♂ ♀ | 0.5<<0.75 | — | — |

*:プロビット法、 **:概略の致死量

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性

1) ラット

SD系ラットに0.01、0.03、0.1mg/kg/日を13週間連日静脈内投与した結果、造血器系（骨髄造血の低下等）及び腎臓（尿細管変性等）に影響がみられた。³⁰⁾

2) イヌ

ビーグル犬に0.01、0.04、0.16mg/kg/日を4週間連日静脈内投与した結果、0.16mg/kgで死亡、出血、貧血性変化、精巣への影響、骨髄機能障害がみられた。³¹⁾

毒性学的無影響量は、ラット、イヌともに0.01mg/kg/日と考えられた。

慢性毒性

1) ラット

SD系ラットに0.03、0.1、0.3mg/kg/週を26週間静脈内投与した結果、リンパ・造血器系を強く抑制し、著明な腎障害に加えて、心、肝障害を惹起した。³²⁾

2) イヌ

ビーグル犬に0.5、3.2、20.0μg/kg/日を26週間連日静脈内投与した結果、20.0μg/kg群でリンパ球生成抑制や精巣重量の低下等が認められた。³³⁾

毒性学的無影響量は、ラットで0.03mg/kg/週以下、イヌで3.2μg/kg/日と考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験

SD系ラットの胎児の器官形成期において、0.02、0.06、0.2mg/kg/日を静脈内に投与したところ、0.2mg/kg/日で胎児発育抑制及び催奇形性（腰肋、頸肋、椎骨弓の癒合・形成不全・欠損）が認められた。0.2mg/kg/日で母動物の体重増加抑制及び摂餌量減少を示した。³⁴⁾ また、妊娠前及び妊娠初期投与試験（0.01、0.03、0.1mg/kg/日又は0.02、0.06、0.2mg/kg/日を静脈内投与）と胎児の器官形成期投与試験において、胎児毒性（体重増加抑制、初期死亡胎児数の増加）がみられた。^{35)～36)}

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性

Hartley系モルモットにおけるアナフィラキシーショック誘発試験及びSD系ラットにおける同種PCA反応試験を行った結果、イダルビシンに対するアレルギー性抗体の活性は認められなかった。³⁷⁾

2) 変異原性

サルモネラ菌を用いる復帰突然変異試験を行った結果、変異原性が認められた。チャイニーズハムスターを用いる染色体異常試験では変異原性は認められなかった。また、マウス繊維芽細胞を用いる染色体異常試験では形質転換性を欠いていた。³⁸⁾

3) がん原性

SD系雌性ラットに1.8mg/kgを単回静脈内投与し、1年間観察した結果、発がん性（乳がん）が認められた。³⁸⁾

4) 局所刺激

New Zealand白色雄性ウサギに0.2、1.0、2.0mg/mLを連日8日間静脈内投与した。また、0.2、1.0、2.0mg/mLを皮下に単回投与した結果、刺激性が認められた。臨床濃度と比較すると、ダウノルビシン塩酸塩と同等か又はやや弱かった。³⁹⁾

5) 心毒性

・ラットにおける心毒性試験

単回投与において心毒性を検討した結果、LD₅₀ 値を基にした等毒性量（1：4、イダマイシン 0.75mg/kg 対ドキシソルピシン 3mg/kg、イダマイシン 1.5mg/kg 対ドキシソルピシン 6mg/kg）で心病変を比較すると、イダマイシンの MTS 値はドキシソルピシンより有意に低かった（P<0.01、Wilcoxon の t 検定）。代謝物であるイダルピシノールの心毒性は等投与量でイダマイシンよりも弱かった。

ラットにおける心毒性試験(静脈内単回投与)

| 被験薬 | イダマイシン | | イダルピシノール | | | ドキシソルピシン | |
|-------------------|--------|------|----------|------|--------------------|----------|------|
| | 0.75 | 1.50 | 0.75 | 1.50 | 3.00 | 3.00 | 6.00 |
| 投与量(mg/kg) | 0.75 | 1.50 | 0.75 | 1.50 | 3.00 | 3.00 | 6.00 |
| 動物数 | 42 | 42 | 42 | 42 | 42 | 42 | 42 |
| 死亡数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10+8 ¹⁾ | 0 | 4 |
| MTS ²⁾ | 0.5 | 3.0 | 0 | 0.7 | 4.7 | 2.5 | 6.0 |

1) 死亡数+切迫屠殺数

2) MTS : Mean Total Score 心筋病変の最大総スコア = (a) × (b) (Solcia, E.らの方法)

程度 (a)

0 正常組織

1 筋質内の小空胞化及び/又は封入体と間質性あるいは細胞性浮腫

2 上記の所見に加え、筋質内の大空胞化、あるいは萎縮、壊死、線維化、心内膜病巣と血栓

範囲 (b)

0.5 損傷筋細胞が全心臓切片内で10以下

1 損傷筋細胞が個々に分散

2 損傷筋細胞の小さな塊りが個々に分散

3 損傷筋細胞の小さな塊りがび慢性に分散

4 損傷筋細胞の塊が集合

5 筋細胞の大部分に損傷が広がっている

・ウサギにおける心毒性試験

反復投与において心毒性を検討した結果イダマイシンでは、ほぼ全例が死亡する用量(0.3mg/kg)で生存例に軽度の心筋病変が認められた。

ドキソルビンでは致死量以下の用量(0.6mg/kg)で、筋形質の大空胞化又は萎縮、壊死線維化、心内膜病変及び血栓等、明確な心病変を生じた。

ウサギにおける心毒性試験（静脈内投与週3回、6週間投与）

| 被験薬 | イダマイシン | | | ドキソルビン | | |
|-------------------|--------|-------|------------------------|--------|--------------------------------|---------------------------------------|
| | 0.075 | 0.150 | 0.300 | 0.15 | 0.30 | 0.60 |
| 投与量 (mg/kg/日) | 0.075 | 0.150 | 0.300 | 0.15 | 0.30 | 0.60 |
| 動物数 | ♂6 ♀6 | ♂6 ♀6 | ♂6 ♀6 | ♂6 ♀6 | ♂6 ♀6 | ♂6 ♀6 |
| 死亡数 ^{a)} | 1 1 | 0 2 | 1+4 5+1 | 0 1 | 0 0 | 0 0 |
| 心電図 | — | — | — | — | — | — |
| 心病変 (剖検) | — | — | — | — | — | — |
| (重量) | — | — | — | — | — | — |
| (組織所見) | — | — | 筋形質の小空胞化、細胞又は間質の浮腫 (♂) | — | 筋形質の大空胞化・萎縮・壊死・線維化・心内膜炎・血栓 (♀) | 筋形質の大小空胞化、細胞又は間質の浮腫、萎縮、壊死、線維化、心内膜炎、血栓 |

a) 死亡数+切迫屠殺数

6) 免疫毒性

マウスを用いてヒツジ赤血球を抗原として試験を行った結果、イダマイシンは抗原との同時投与によりドキソルビンと同様に体液性免疫反応を抑制した。遅延型過敏症反応ではイダマイシンはダウノルビンより軽度に抑制した。

7) 代謝物の毒性

マウスにイダマイシンの主代謝物であるイダルビシノールを静脈内投与したとき、LD₅₀は雄で5.39mg/kg、雌で5.44mg/kgであり、未変化体よりも明らかに毒性は低かった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：イダマイシン静注用 5mg

毒薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：イダルビシン塩酸塩 毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（最終年月を外箱等に記載）

（「IV-5. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

【取扱い上の注意】

本剤が眼や皮膚に付着した場合には直ちに水で洗浄し、適切な処置を行うこと。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

(3) 調剤時の留意点について

「VIII-14. 適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

イダマイシン静注用 5mg：5mg（力価）×1バイアル

7. 容器の材質

無色透明のガラス製でゴム栓をアルミ製キャップで固定したバイアル

8. 同一成分・同効薬

同一成分: なし

同効薬: ダウノルビシン塩酸塩など

9. 国際誕生年月日

1989年11月29日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 |
|--|----------------------------|-----------------------------------|
| イダマイシン静注用 5mg (イダマイシン注: 2009年8月31日 経過措置期間終了) | 2008年9月10日 (1995年3月31日) | 22000AMX02057 ((07AM) 輸-0109) |

() 内は旧販売名

11. 薬価基準収載年月日

2008年12月19日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日: 2006年9月22日 (厚生労働省発薬食第0922029号)

再審査結果: 薬事法第14条第2項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

平成7年3月31日～平成13年3月30日 (終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等 (平成18年厚生労働省告示第107号) の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号 (平成20年3月19日付) の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

| 販売名 | HOT (9桁) 番号 | 厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード | レセプト電算コード |
|---------------|-------------|-----------------------|-----------|
| イダマイシン静注用 5mg | 109177903 | 4235405D1033 | 620008800 |

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Arcamone, F. et al. : Cancer Treat Rep 60 (7) : 829, 1976 [L20030618101]
- 2) 日本薬局方解説書編集委員会編 : “注射用イダルビシン塩酸塩” 第十七改正
日本薬局方解説書 廣川書店 : C-591, 2016
- 3) 日本薬局方解説書編集委員会編 : “イダルビシン塩酸塩” 第十七改正
日本薬局方解説書 廣川書店 : C-585, 2016
- 4) 小川 一誠ほか : 癌の臨床 37 (13) : 1497, 1991 [L20030527004]
- 5) 小川 一誠ほか : 癌と化学療法 20 (7) : 897, 1993 [L20030527006]
- 6) 小川 一誠ほか : 癌と化学療法 20 (7) : 907, 1993 [L20030527013]
- 7) 正岡 徹ほか : 癌と化学療法 20 (13) : 1995, 1993 [L20030527010]
- 8) 社内資料 : 前治療のない成人急性骨髄性白血病に対するイダルビシンの
第Ⅲ相試験 [L20071016110]
- 9) 藤田 浩 : Pharma Medica 3 (8) : 118, 1985 [L20030619023]
- 10) Fukushima, T. et al. : Int J Hematol 57 (2) : 121, 1993 [L20030527021]
- 11) Zunino, F. et al. : Biochem Biophys Res Commun 69 (3) : 744, 1976 [L20030527038]
- 12) Spadari, S. et al. : Anticancer Res 6 (5) : 935, 1986 [L20030527061]
- 13) Supino, R. et al. : Cancer Res 37 (12) : 4523, 1977 [L20030527062]
- 14) Casazza, A. M. et al. : Tumori 66 (5) : 549, 1980 [L20030527014]
- 15) Casazza, A. M. et al. : Cancer Treat Rep 63 (5) : 835, 1979 [L20030527017]
- 16) Tsuruo, T. et al. : Anticancer Res 13 (2) : 357, 1993 [L20030527019]
- 17) Kuffel, M. J. et al. : Cancer Chemother Pharmacol 30 (1) : 51, 1992 [L20030527022]
- 18) 藤田 浩ほか : 癌と化学療法 19 (6) : 791, 1992 [L20030526047]
- 19) Camaggi, C. M. et al. : Cancer Chemother Pharmacol 30 (4) : 307, 1992 [L20030526048]
- 20) Lu, K. et al. : Cancer Chemother Pharmacol 17 (2) : 143, 1986 [L20030527002]
- 21) 江角 凱夫ほか : 新薬と臨牀 42 (3) : 656, 1993 [L20030618111]
- 22) 江角 凱夫ほか : 新薬と臨牀 42 (3) : 675, 1993 [L20030618115]
- 23) Reid, J. M. et al. : Cancer Res 50 (20) : 6525, 1990 [L49990038298]
- 24) Zini, G. et al. : Cancer Chemother Pharmacol 16 (2) : 107, 1986 [L20030618137]
- 25) 正岡 徹ほか : 癌と化学療法 20 (12) : 2007, 1993 [L20030618102]
- 26) 西森 司雄ほか : 新薬と臨牀 41 (12) : 3041, 1992 [L20030618104]
- 27) 渋谷 延子ほか : 新薬と臨牀 41 (12) : 2841, 1992 [L20030618105]
- 28) 渋谷 延子ほか : 新薬と臨牀 41 (12) : 2851, 1992 [L20030618106]
- 29) 岡崎 啓幸ほか : 新薬と臨牀 42 (1) : 183, 1993 [L20030618108]
- 30) 館田 智昭ほか : 新薬と臨牀 41 (12) : 2862, 1992 [L20030618121]
- 31) 岡崎 啓幸ほか : 新薬と臨牀 42 (1) : 189, 1993 [L20030618113]
- 32) 岩館 克治ほか : 新薬と臨牀 41 (12) : 2896, 1992 [L20030618119]
- 33) 岡崎 啓幸ほか : 新薬と臨牀 42 (1) : 239, 1993 [L20030618112]
- 34) 山下 義久ほか : 新薬と臨牀 41 (12) : 2948, 1992 [L20030618118]
- 35) 小野 千鶴子ほか : 新薬と臨牀 41 (12) : 2958, 1992 [L20030618125]
- 36) 館田 智昭ほか : 新薬と臨牀 41 (12) : 2989, 1992 [L20030618123]
- 37) 館田 智昭ほか : 新薬と臨牀 41 (12) : 3009, 1992 [L20030618132]

- 38) Westendorf, J. et al. : Anthracycline Antibiotics in Cancer Therapy,
Martinus Nijhoff, 30, 1982 [L20030624278]
39) 館田 智昭ほか：新薬と臨牀 41 (12) : 3014, 1992 [L20030618129]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

1994年12月時点において、本剤はイタリア、アメリカをはじめとする63カ国ですでに急性白血病治療薬として承認されている。

主な外国での承認取得状況（1994年12月調査）

| 国名 | 販売名 | 許可年月日 | 効能・効果 ^{注)} |
|------|----------|----------|---------------------|
| イギリス | ZAVEDOS | 1989年11月 | AML、ALL |
| イタリア | ZAVEDOS | 1990年3月 | AML、ALL |
| オランダ | ZAVEDOS | 1990年9月 | AML、ALL |
| アメリカ | IDAMYSIN | 1990年9月 | AML |
| ベルギー | ZAVEDOS | 1990年12月 | AML、ALL |
| カナダ | IDAMYSIN | 1991年4月 | AML、ALL |
| ドイツ | ZAVEDOS | 1991年4月 | AML |
| フランス | ZAVEDOS | 1991年7月 | AML、ALL |

注) AML：成人急性骨髄性白血病未治療患者の寛解導入、もしくは再発・治療抵抗性の患者への寛解導入

ALL：成人及び小児急性リンパ性白血病の再発・治療抵抗例

本邦における効能・効果は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

【効能・効果】

急性骨髄性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国の添付文書、オーストラリアの分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔動物実験で催奇形性（ラット：腰肋、頸肋、椎骨弓の癒合・形成不全・欠損）、胎児毒性（体重増加抑制、初期死亡胎児数の増加等）が報告されている。〕

(2) 授乳婦

授乳婦に投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

| 出典 | 記載内容 |
|---|--|
| 米国の添付文書 (2017年8月) | <p>WARNINGS</p> <p>Pregnancy</p> <p>Idarubicin was embryotoxic and teratogenic in the rat at a dose of 1.2 mg/m²/day or one tenth the human dose, which was nontoxic to dams. Idarubicin was embryotoxic but not teratogenic in the rabbit even at a dose of 2.4 mg/m²/day or two tenths the human dose, which was toxic to dams.</p> <p>There is no conclusive information about idarubicin adversely affecting human fertility or causing teratogenesis. There has been one report of a fetal fatality after maternal exposure to idarubicin during the second trimester.</p> <p>There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. If IDAMYCIN is to be used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant during therapy, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. Women of childbearing potential should be advised to avoid pregnancy.</p> <p>PRECAUTIONS</p> <p>Nursing Mothers</p> <p>It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from idarubicin, mothers should discontinue nursing prior to taking this drug.</p> |
| オーストラリアの分類 (An Australian Categorisation of risk of drug use in pregnancy) | <p>分類：D (2018年12月)</p> <p>〈参考：分類の概要〉</p> <p>D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.</p> |

(2) 小児に関する海外情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び英国の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

- (1) 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ので、小児等に投与する場合には副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。なお、使用成績調査（調査症例数 1,283 例）において、小児（15 歳未満）での副作用発現率は 100.0%（9/9 例）であった。
- (2) 乳幼児及び小児では、アントラサイクリン系薬剤による心毒性を起しやすいため、本剤投与後も定期的に心機能検査を実施することが望ましい。

| 出典 | 記載内容 |
|-------------------------|---|
| 米国の添付文書 (2017 年 8 月) | Pediatric Use Safety and effectiveness in children have not been established. |
| 英国の SPC (2018 年 9 月) | <u>Paediatric population</u> Undesirable effects are similar in adults and children except a greater susceptibility to anthracycline-induced cardiac toxicity of children. |

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

