

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

抗白血病・抗悪性腫瘍抗生物質製剤

ダウノマイシン[®] 静注用20mg

DAUNOMYCIN[®] 20mg FOR INJECTION

注射用ダウノルビシン塩酸塩

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	劇薬、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 日局ダウノルビシン塩酸塩 20mg（力価）含有
一般名	和名：ダウノルビシン塩酸塩（JAN） 洋名：Daunorubicin 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 : 2007年 3月22日 薬価基準収載年月日 : 2007年 6月15日 発 売 年 月 日 : 2007年 8月
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： Meiji Seika ファルマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 TEL：(0120)093-396、(03)3273-3539 FAX：(03)3272-2438 受付時間 9時～17時（土・日・祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/

本IFは2020年1月改訂(第4版)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」<https://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。

2008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判、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]

- ①IF 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。
- ②IF 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. 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

1. 販売名 …… 2
 - (1) 和名 …… 2
 - (2) 洋名 …… 2
 - (3) 名称の由来 …… 2
2. 一般名 …… 2
 - (1) 和名 (命名法) …… 2
 - (2) 洋名 (命名法) …… 2
 - (3) ステム …… 2
3. 構造式又は示性式 …… 2
4. 分子式及び分子量 …… 2
5. 化学名 (命名法) …… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 2
7. CAS 登録番号 …… 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 …… 3
 - (1) 外観・性状 …… 3
 - (2) 溶解性 …… 3
 - (3) 吸湿性 …… 3
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 …… 3
 - (5) 酸塩基解離定数 …… 3
 - (6) 分配係数 …… 3
 - (7) その他の主な示性値 …… 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 3
3. 有効成分の確認試験法 …… 3
4. 有効成分の定量法 …… 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 …… 4
 - (1) 剤形の区別、外観及び性状 …… 4
 - (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等 …… 4
 - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 …… 4
2. 製剤の組成 …… 4
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 …… 4
 - (2) 添加物 …… 4
 - (3) 電解質の濃度 …… 4
 - (4) 添付溶解液の組成及び容量 …… 4
 - (5) その他 …… 4
3. 注射剤の調製法 …… 4
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 4
5. 製剤の各種条件下における安定性 …… 4
6. 溶解後の安定性 …… 5

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) …… 5
8. 生物学的試験法 …… 5
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …… 5
10. 製剤中の有効成分の定量法 …… 5
11. 力価 …… 5
12. 混入する可能性のある夾雑物 …… 5
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 …… 5
14. その他 …… 6

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 …… 7
2. 用法及び用量 …… 7
3. 臨床成績 …… 7
 - (1) 臨床データパッケージ …… 7
 - (2) 臨床効果 …… 7
 - (3) 臨床薬理試験 …… 8
 - (4) 探索的試験 …… 8
 - (5) 検証的試験 …… 8
 - 1) 無作為化並行用量反応試験 …… 8
 - 2) 比較試験 …… 8
 - 3) 安全性試験 …… 8
 - 4) 患者・病態別試験 …… 8
 - (6) 治療的使用 …… 9
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験 …… 9
 - 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 …… 9

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 10
2. 薬理作用 …… 10
 - (1) 作用部位・作用機序 …… 10
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 …… 10
 - (3) 作用発現時間・持続時間 …… 10

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 …… 11
 - (1) 治療上有効な血中濃度 …… 11
 - (2) 最高血中濃度到達時間 …… 11
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 …… 11
 - (4) 中毒域 …… 12
 - (5) 食事・併用薬の影響 …… 12
 - (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 …… 12
2. 薬物速度論的パラメータ …… 12
 - (1) 解析方法 …… 12
 - (2) 吸収速度定数 …… 12
 - (3) バイオアベイラビリティ …… 12

(4) 消失速度定数	13
(5) クリアランス	13
(6) 分布容積	13
(7) 血漿蛋白結合率	13
3. 吸収	13
4. 分布	13
(1) 血液-脳関門通過性	13
(2) 血液-胎盤関門通過性	13
(3) 乳汁への移行性	13
(4) 髄液への移行性	14
(5) その他の組織への移行性	14
5. 代謝	14
(1) 代謝部位及び代謝経路	14
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	15
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	15
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	15
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	15
6. 排泄	15
(1) 排泄部位及び経路	15
(2) 排泄率	15
(3) 排泄速度	15
7. トランスポーターに関する情報	16
8. 透析等による除去率	16

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	17
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	17
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	17
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	17
5. 慎重投与内容とその理由	17
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	17
7. 相互作用	17
(1) 併用禁忌とその理由	17
(2) 併用注意とその理由	18
8. 副作用	18
(1) 副作用の概要	18
(2) 重大な副作用と初期症状	18
(3) その他の副作用	18
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	19
(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	20
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	20
9. 高齢者への投与	20
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	20
11. 小児等への投与	20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20

13. 過量投与	20
14. 適用上の注意	21
15. その他の注意	22
16. その他	22

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	23
(1) 薬効薬理試験	23
(2) 副次的薬理試験	23
(3) 安全性薬理試験	23
(4) その他の薬理試験	23
2. 毒性試験	23
(1) 単回投与毒性試験	23
(2) 反復投与毒性試験	23
(3) 生殖発生毒性試験	24
(4) その他の特殊毒性	25

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	26
2. 有効期間又は使用期限	26
3. 貯法・保存条件	26
4. 薬剤取扱い上の注意点	26
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	26
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	26
(3) 調剤時の留意点について	26
5. 承認条件等	26
6. 包装	26
7. 容器の材質	26
8. 同一成分・同効薬	27
9. 国際誕生年月日	27
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	27
11. 薬価基準収載年月日	27
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	27
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及 びその内容	27
14. 再審査期間	27
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
16. 各種コード	27
17. 保険給付上の注意	27

XI. 文 献

1. 引用文献	28
2. その他の参考文献	28

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	29
2. 海外における臨床支援情報	29

XIII. 備 考

その他の関連資料	31
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ダウノマイシン[®](注射用ダウノルビシン塩酸塩)は、1963年にFarmitalia社(イタリア)において発見された放線菌 *Streptomyces peucetius* から産生されたアントラサイクリン系抗悪性腫瘍抗生物質で、白血病に効果を示す。1970年4月に承認を取得し、同年8月に薬価基準収載され発売となった。

さらに、ダウノマイシン[®]は2007年6月15日付厚生労働省告示第214号にて医療事故防止等に係る販売名変更品として、新たにダウノマイシン[®]静注用20mgの販売名で薬価基準収載され、2007年8月に発売となった。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 急性白血病に対して寛解導入効果を示す。(7頁参照)
- 2) 本剤を含む多剤併用療法は効果が認められている。(7頁参照)
- 3) 製剤の暴露防止と泡立ちにくさを考慮し、バイアル内圧(陰圧)の最適化を図っており、キャップには「陰圧注意」と表示している。(5頁参照)
- 4) バイアルが落下した際の破瓶及び内容物飛散のリスク低減のため、バイアル全体をプラスチックフィルムで覆うシュリンク包装としている。(5頁参照)
- 5) 破瓶リスク低減のため、バイアルに樹脂製の台座を装着している。(5頁参照)
- 6) 重大な副作用として、心筋障害、心不全、貧血、顆粒球減少、血小板減少、出血傾向等の骨髄抑制、ショック、ネフローゼ症候群があらわれることがある。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ダウノマイシン[®] 静注用 20mg

(2) 洋名

DAUNOMYCIN[®] 20mg FOR INJECTION

以下[®]を省略する。

(3) 名称の由来

Daunorubicin + -mycin

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ダウノルビシン塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Daunorubicin Hydrochloride (JAN)

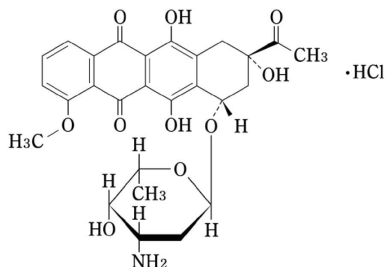
daunorubicin (遊離塩基、INN)

(3) ステム

antineoplastics, daunorubicin derivatives : -rubicin ¹⁾

3. 構造式又は示性式

構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₇H₂₉NO₁₀ · HCl

分子量：563.98

5. 化学名 (命名法)

(2*S*, 4*S*)-2-Acetyl-4-(3-amino-2, 3, 6-trideoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyloxy)-2, 5, 12-trihydroxy-7-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-tetracene-6, 11-dione monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：DNR、DM

7. CAS 登録番号

23541-50-6

20830-81-3 (遊離塩基)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

赤色の粉末である。結晶性の粉末である²⁾。

(2) 溶解性

水又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール (99.5) に溶けにくい。

(3) 吸湿性

吸湿性あり

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：181～186° (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa：10.3³⁾

(6) 分配係数

(log₁₀ 1-オクタノール層/水層、20±5°C)

pH2.0	pH4.0	pH6.0	pH8.0
-2.3	-1.8	-1.3	0.23

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+250～+275° (乾燥物に換算したもの 15 mg、メタノール、10 mL、100 mm)

比吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (495 nm)：210～250 (乾燥物に換算して 10 mg、メタノール、500 mL、10 mm)

pH：本品 0.15 g を水 30 mL に溶かした液の pH は 4.5～6.0 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ダウノルビシン塩酸塩を 25°C、24 箇月保存したところ、力価、pH、外観、溶解色ともに変化を認めず安定であった。

また、37°C 及び 45°C で各 3 箇月間保存したところ、力価、pH、外観、溶解色ともに何ら変化を認めず安定であった。

3. 有効成分の確認試験法

(日局ダウノルビシン塩酸塩の確認試験による)

- 1) 紫外可視吸光度測定法
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法 (塩化カリウム錠剤法)
- 3) 塩化物の定性反応 (2)

4. 有効成分の定量法

(日局ダウノルビシン塩酸塩の定量法による)

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

区別：用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤

外観及び性状：

形 状	色
塊又は粉末（凍結乾燥品）	赤色

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：5.0～6.5（5 mg（力価）/mL 溶液）

浸透圧比：約 1（20 mg（力価）/10 mL（日局生理食塩液））（浸透圧比：日局生理食塩液対比）

(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 バイアル中に下記の成分を含有する。

有効成分	日局ダウノルビシン塩酸塩	20 mg（力価）
------	--------------	-----------

(2) 添加物

1 バイアル中に添加物として、D-マンニトール 100 mg を含有する。

(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

使用に際しては、1 バイアル 20 mg（力価）に 10 mL の日局生理食塩液を加え軽く振盪して完全に溶かしてから静脈内注射する。

「V. 2. 用法及び用量」の項 参照

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) 温度及び湿度に対する安定性

25℃、91%RH に 24 箇月保存したところ、力価、pH、外観、溶解色とも変化なく安定であった。

また、可視部、紫外部スペクトル、薄層クロマトグラフィー、Bioautography による検討からは、特記すべき変化はなく、分解物の存在を認めなかった。

以上のことから、本剤の有効期間を 2 年間とした。

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）

2. 用法及び用量

通常、成人はダウノルビシン塩酸塩として1日量体重1 kg 当たり 0.4～1.0 mg（力価）を、小児はダウノルビシン塩酸塩として1日量体重1 kg 当たり 1.0 mg（力価）を連日あるいは隔日に3～5回静脈内又は点滴静注し、約1週間の観察期間をおき、投与を反復する。

使用に際しては、1バイアル 20 mg（力価）に10 mL の日局生理食塩液を加え軽く振盪して完全に溶かしてから静脈内注射する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない（本剤は2009年4月より前の承認品目である）

(2) 臨床効果^{6)～11)}

急性白血病に対する成績は総症例数 88 例中寛解率 46.6%（41/88 例）であった。

投与群別では、本剤単独群 37.0%（10/27 例）、副腎皮質ホルモン併用群 37.8%（14/37 例）、他抗白血病・悪性腫瘍剤併用群 70.8%（17/24 例）であった。

承認時の効果判定基準は次のとおりである。

急性白血病効果判定基準（木村喜代次ほか、1958）¹²⁾

	第 1 度	点数	第 2 度	点数	第 3 度	点数
骨髄所見	1) 白血病細胞 10%以下に減少 2) 赤芽球系細胞 15%以上に増加 3) 顆粒球系及び巨核球系の正常化	20 20 10	1) 白血病細胞治療前値の 2/3 以下に減少 2) 赤芽球系細胞 5%以上に増加 3) 顆粒球系及び巨核球系の改善	10 10 5	改善のない場合及び改善度第 2 度以下	0 0 0
血液所見	1) 白血病細胞消失あるいはほとんど消失 2) 血色素値 70%以上へ増加 3) 血小板数 10 万以上へ増加	10 10 10	1) 白血病細胞治療前値の 1/2 以下に減少 2) 血色素値 50%以上へ増加 3) 血小板数 3 万以上へ増加	5 5 5	同上	0
他覚所見	1) 白血病症状の消失 〔肝腫、脾腫、リンパ腺腫のある時はその消失〕 2) 出血傾向のある時はその消失	10	1) 白血病症状の改善 〔肝腫、脾臓、リンパ腺腫のある時はその縮小〕 2) 出血傾向のある時はその改善	5	同上	0
自覚所見	著明な改善（ほとんど消失） たとえば発熱、食欲不振、神経痛様疼痛	10	改善	5	同上	0

80 点以上：完全寛解

40 点～79 点：不完全寛解

39 点以下：無効

<参考>

従来わが国で使用されてきた JALSG (Japan Adult Leukemia Study Group : 日本成人白血病治療共同研究グループ)の規準は以下のとおりである。

急性白血病の完全寛解規準と評価項目 (JALSG の規準)¹³⁾

1. 完全寛解	: 骨髄の芽球 5%未満、アウエル小体を有する細胞なし。ただし、ATRA で導入された M3 の場合は分葉核球にアウエル小体があってもよい。骨髄に正常赤芽球系・顆粒球系・巨核球を認める。末梢血に芽球なし。好中球 $1,000/\mu\text{l}$ 以上、血小板 $10\text{万}/\mu\text{l}$ 以上。髄外白血病なし。 これらが最低 4 週間持続すること。ただし、次の化学療法の影響により、末梢血所見が以上の基準を満足しなくなる場合は、必ずしも 4 週間持続しなくてもよいが、4 週間以内に骨髄の芽球 5%以上ないしは末梢血に芽球が出現する場合は完全寛解としない。
2. 血液学的寛解	: 骨髄・末梢血所見ともに、上記完全寛解基準を満たすも、髄外白血病が存在する。
3. 再発	: CR に導入後骨髄芽球 10%以上ないしは末梢血に芽球出現。
4. 髄外再発	: 血液学的寛解中の髄外白血病のみの再発。
5. 生存期間 (Overall survival)	: 治療開始日 (トライアルの場合は登録日) よりあらゆる原因による死亡までの期間。
6. 無病生存期間 (Disease-free survival)	: 完全寛解到達日より 1 回も再発することなく生存している期間。
7. 無イベント生存期間 (Event-free survival)	: 全例で非寛解、初回再発、死亡をイベントと見なした治療開始日 (トライアルの場合は登録日) からの生存期間。
8. 寛解期間	: 完全寛解到達日より再発までの期間

ATRA : オールトランス型レチノイン酸、CR : 完全寛解

(3) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験 忍容性試験
該当資料なし

2) 反復投与試験
該当資料なし

(4) 探索的試験
該当資料なし

(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

(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）
該当しない

- 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¹⁴⁾

ドキソルビシン塩酸塩、アクリルビシン塩酸塩、エピルビシン塩酸塩、イダルビシン塩酸塩、ピラルビシン塩酸塩、アムルビシン塩酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{15)~17)}

ダウノマイシンは、細胞の核酸合成過程に作用し直接 DNA と結合しその結合部位は purine 及び pyrimidine 環上にあると考えられ、このため DNA 合成と DNA 依存 RNA 合成反応を阻害する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

*in vivo*抗腫瘍作用

- 1) ダウノマイシンは、L1210 白血病の担癌マウスに対し延命効果を示し、また、Methotrexate、6-Mercaptopurine 及び 5-Fluorouracil 耐性株にも効果を示した⁷⁾。
- 2) ダウノマイシンは、吉田肉腫の担癌ラットに対し延命効果を示し、また、Cyclophosphamide、Nitromine、Thiotepa、6-Mercaptopurine、5-Fluorouracil、Mitomycin C 及び Chromomycin A₃ 耐性株にも効果を示した^{7), 18)}。

(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

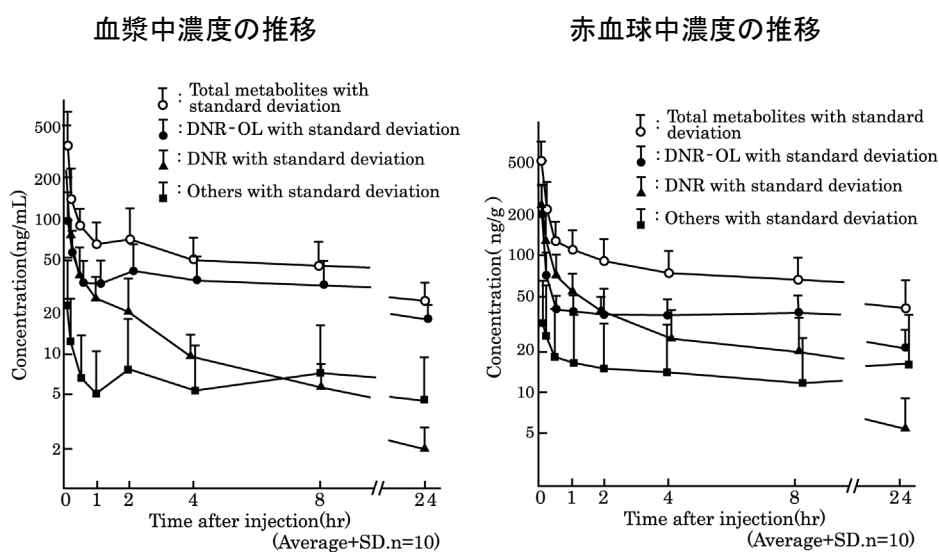
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項 参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度¹⁹⁾

白血病人患者 10 例にダウノルビシン (DNR) 40 mg を生理食塩液 40 mL に溶解し、3 分間で静注し、血中濃度 (血漿中、赤血球中濃度) を高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。血漿中、赤血球中濃度のピーク値は 5 分後にあり、各々 228.00 ± 204.00 ng/mL、 237.00 ± 111.00 ng/g であった。



DNR-OL:Daunorbinol

Aldoketoreductase によって側鎖が水酸化されたDNRの主要代謝物

生物学的半減期

	血漿中	赤血球中
α phase $T_{1/2}$ (hr)	0.0351 ± 0.0157	0.0738 ± 0.0714
β phase $T_{1/2}$ (hr)	1.82 ± 2.01	2.86 ± 2.86
γ phase $T_{1/2}$ (hr)	15.8 ± 8.4	97.3 ± 210.8

(平均 \pm SD, n=10)

	時 間	血漿中濃度 (ng/mL)	赤血球中濃度 (ng/g)
DNR	0min.	0.512 ± 0.818	2.30 ± 4.34
	5min.	228.00 ± 204.00	237.00 ± 111.00
	10min.	74.10 ± 58.20	129.00 ± 103.00
	30min.	38.20 ± 23.10	71.10 ± 34.50
	60min.	25.10 ± 12.00	54.70 ± 22.50
	2hr.	20.00 ± 15.80	40.00 ± 19.50
	4hr.	9.11 ± 4.07	25.50 ± 15.40
	8hr.	5.34 ± 2.45	19.00 ± 18.00
	24hr.	1.75 ± 0.73	5.07 ± 3.56
DNR-OL	0min.	0.451 ± 0.613	2.80 ± 6.86
	5min.	96.50 ± 62.90	205.00 ± 115.00
	10min.	55.40 ± 28.50	73.20 ± 27.70
	30min.	33.40 ± 15.00	41.70 ± 10.00
	60min.	33.30 ± 15.10	40.20 ± 13.60
	2hr.	41.40 ± 27.20	38.30 ± 12.30
	4hr.	34.90 ± 16.40	37.10 ± 12.70
	8hr.	31.20 ± 15.80	37.30 ± 14.00
	24hr.	16.40 ± 5.10	19.80 ± 8.40
Other	0min.	3.87 ± 5.30	15.70 ± 22.00
	5min.	23.30 ± 28.50	34.90 ± 33.00
	10min.	12.10 ± 13.00	27.10 ± 35.50
	30min.	6.47 ± 6.84	18.20 ± 24.60
	60min.	5.10 ± 5.44	17.10 ± 22.10
	2hr.	7.63 ± 10.53	14.70 ± 18.90
	4hr.	5.28 ± 6.04	14.10 ± 19.00
	8hr.	6.75 ± 8.88	11.10 ± 14.20
	24hr.	4.24 ± 4.19	15.60 ± 20.60
Total	0min.	4.83 ± 5.15	20.80 ± 31.00
	5min.	348.00 ± 2.79	477.00 ± 219.00
	10min.	142.00 ± 89.60	222.00 ± 136.00
	30min.	78.00 ± 43.40	131.00 ± 55.00
	60min.	63.50 ± 30.90	112.00 ± 46.00
	2hr.	69.00 ± 52.40	93.00 ± 42.90
	4hr.	49.30 ± 23.80	76.60 ± 35.90
	8hr.	43.30 ± 22.10	67.50 ± 32.40
	24hr.	22.40 ± 8.42	40.40 ± 26.40

(平均±SD, n=10)

DNR-OL:Daunorubicinol

Aldoketoreductase によって側鎖が水酸化された DNR の主要代謝物

(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

3-コンパートメントオープンモデルを用い、Damping-Gaus-Newton 法による最小二乗法により算出した。

(2) 吸収速度定数

該当しない（点滴静注で用いるため）

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない（点滴静注で用いるため）

[参考] 白血病成人患者にダウノルビシン 40 mg を静注したときの AUC¹⁹⁾

	AUC _{0-inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)
血漿中	0.255 ± 0.098	0.214 ± 0.093
赤血球中	1.03 ± 1.20	0.462 ± 0.214

(平均 ± SD, n=10)

(4) 消失速度定数¹⁹⁾

白血病成人患者にダウノルビシン 40 mg を静注したときの消失速度定数

	k_{12} (L/hr)	k_{21} (L/hr)	k_{13} (L/hr)	k_{31} (L/hr)	kel (L/hr)
血漿中	12.3 ± 3.5	1.83 ± 0.84	4.34 ± 3.14	0.125 ± 0.082	4.83 ± 2.79
赤血球中	10.3 ± 6.9	1.85 ± 0.82	2.86 ± 3.68	0.123 ± 0.129	3.44 ± 5.66

(平均 ± SD, n=10)

(5) クリアランス¹⁹⁾

白血病成人患者にダウノルビシン 40mg を静注したときの全身クリアランス

血漿中 177 ± 59 (L/hr · Body)

赤血球中 68.9 ± 36.1 (L/hr · Body)

(6) 分布容積¹⁹⁾

白血病成人患者にダウノルビシン 40 mg を静注したときの分布容積

		V_1	V_2	V_3	Vd
血漿中	(L/body)	89.3 ± 115.8	484 ± 407	1650 ± 1270	2220 ± 1380
	(L/kg)	1.52 ± 1.92	8.48 ± 7.63	28.2 ± 20.2	38.1 ± 23.1
赤血球中	(L/body)	84.6 ± 63.4	325 ± 304	2010 ± 2580	2420 ± 2730
	(L/kg)	1.32 ± 1.06	3.93 ± 1.47	30.1 ± 49.8	35.3 ± 50.1

(平均 ± SD, n=10)

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

以下の報告がある²⁰⁾。

<参考>

静脈内投与されたダウノルビシン (DNR) は親和性臓器内に移行するとただちに大部分が胆汁中へ、一部は尿中へ排泄され、48 時間以内に投与量のほとんどは生体外へ出るが、胆汁中に移行した DNR は再度腸管から吸収され血液中に戻る、いわゆる enterohepatic circulation (腸管循環) を示し、DNR 再吸収率は 8 時間値で約 60% に達する。(ラット)

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

以下の報告がある²¹⁾。

<参考>

ダウノルビシン (DNR) は、静注によって投与されるが、長時間にわたって肺、その他の臓器に高濃度に分布し、血液及び尿中濃度は比較的低い。ラットに ³H-DNR 4 mg/kg 静注するときの移行は、30 分後には肺、腎、心、十二指腸、脾、肝、リンパ節、骨格筋、睾丸、血液、脳の順で、肺には血液中の約 100 倍量を認め、時間とともに減少し、多くの臓器では 96 時間後に最初の約 1/100 量になるが、骨髄中濃度は 24 時間後に最高値を示した。

³H-DNR 4 mg/kg 静脈内投与後の臓器内移行 (ラット)

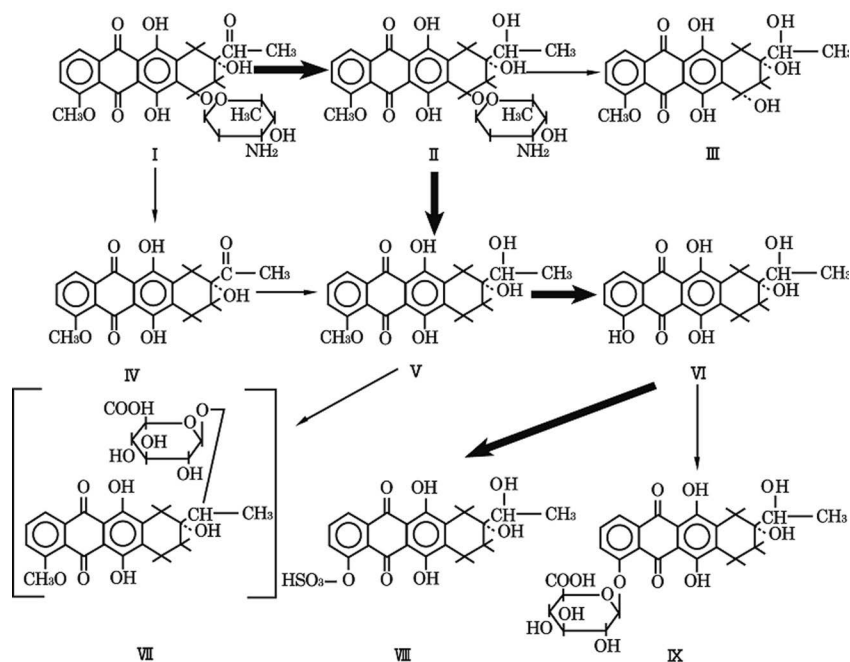
	F 値 (移行指数)					
	30 分	120 分	8 時間	24 時間	48 時間	96 時間
肺	5.21	1.77	0.976	0.314	0.178	0.054
腎	4.13	1.39	0.727	0.306	0.149	0.041
心	2.19	0.928	0.410	0.135	0.052	0.010
十二指腸	2.03	0.781	0.529	0.295	0.113	0.010
脾	1.80	1.12	1.87	0.893	0.301	0.052
肝	1.57	0.524	0.432	0.186	0.099	0.028
リンパ節	0.510	0.396	0.753	0.504	0.301	0.054
骨格筋	0.430	0.294	0.298	0.114	0.043	0.007
睾丸	0.075	0.041	0.046	0.052	0.060	0.041
脳	0.015	0.018	0.022	0.012	0.005	0.003
血液	0.059	0.051	0.027	0.026	0.021	0.010
血漿	0.053	0.041	0.026	0.018	0.013	—

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

速やか (1 時間以内) に肝で代謝され、活性代謝物ダウノルビシノールになり、さらに肝で代謝される¹⁹⁾。

Daunorubicin metabolites in human urine



Proposed Pathway for human daunorubicin metabolism. I. daunorubicin (D1) : II. daunorubicinol (D2) : III. daunorubicinol aglycone (D3) : IV. deoxydaunorubicin aglycone : V. deoxydaunorubicinol aglycone : VI. demethyl deoxydaunorubicinol aglycone : VII. deoxydaunorubicinol aglycone-13-O-β-glucuronide : VIII. demethyl deoxydaunorubicinol aglycone-4-O-sulfate : IX. demethyl deoxydaunorubicinol aglycone-4-O-β-glucuronide.

(2) 代謝に関与する酵素 (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

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

ダウノルビシノール (DNR13-OH) : 活性あり

アグリコン型 : 非活性

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

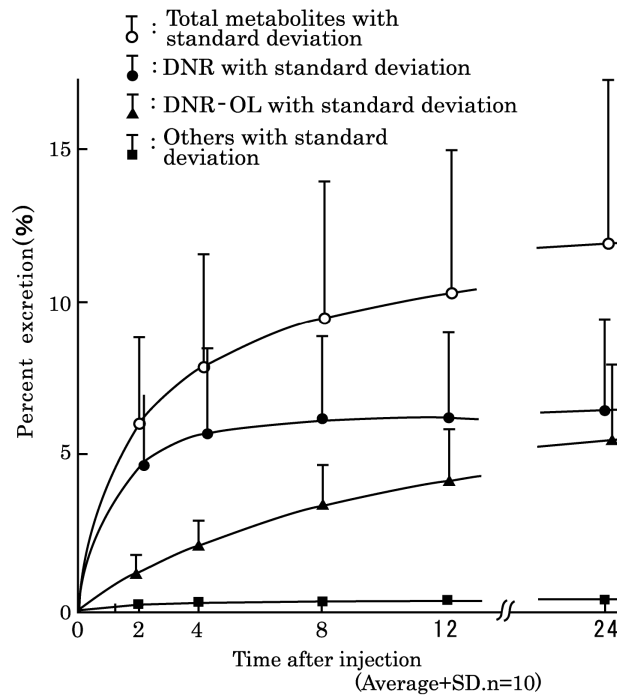
尿中及び糞便中 (推定)

(2) 排泄率¹⁹⁾

白血病成人患者 10 例に本剤 40 mg を投与したとき、24 時間までの尿中総排泄率は、 $11.8 \pm 5.1\%$ で、そのうちダウノルビシンは $6.33 \pm 2.93\%$ 、ダウノルビシノールは $5.30 \pm 2.48\%$ であった。

(3) 排泄速度¹⁹⁾

尿中への排泄は、主にダウノルビシン (DNR) 及びダウノルビシノール (DNR-OL) の型で排泄された。最初の 4 時間までは、主として DNR の型で排泄されたが、それ以後は DNR-OL の比率が高くなった。24 時間総排泄率は DNR が $6.33 \pm 2.93\%$ 、DNR-OL が $5.30 \pm 2.48\%$ であり、DNR の比率が大きくなっていった。



Cumulative percent excretions of daunorubicin and its metabolites in the urine of patients with leukemia after intravenous injection (40 mg/body)

	時間	累積尿中排泄率 (%)
DNR	0hr.	0.00 ± 0.00
	2hr.	4.68 ± 2.43
	4hr.	5.68 ± 2.78
	8hr.	6.03 ± 2.85
	12hr.	6.08 ± 2.85
	24hr.	6.33 ± 2.93
DNR-OL	0hr.	0.00 ± 0.00
	2hr.	1.11 ± 0.50
	4hr.	1.97 ± 0.88
	8hr.	3.15 ± 1.45
	12hr.	4.00 ± 1.78
	24hr.	5.30 ± 2.48
Others	0hr.	0.00 ± 0.00
	2hr.	0.146 ± 0.087
	4hr.	0.200 ± 0.098
	8hr.	0.236 ± 0.102
	24hr.	0.273 ± 0.113
	Total	0hr.
2hr.		5.93 ± 2.93
4hr.		7.85 ± 3.68
8hr.		9.43 ± 4.30
12hr.		10.3 ± 4.6
24hr.		11.8 ± 5.1

(平均±SD, n=10)

DNR-OL : Daunorubicinol

Aldoketoreductase によって側鎖が水酸化された DNR の主要代謝物

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

該当しない

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) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

理由：1) 本剤は心筋障害(心電図異常、頻脈、不整脈および胸痛等)さらには、心不全が現れることがあり、心疾患の合併症を有する患者では、ない患者に比べて、心電図異常の発現率が高い²²⁾。

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) 肝障害のある患者[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- 2) 腎障害のある患者[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- 3) 骨髄機能抑制のある患者[骨髄機能抑制を増悪させるおそれがある。]
- 4) 感染症を合併している患者[骨髄機能抑制により感染を増悪させるおそれがある。]
- 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おそれがある。]

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) 骨髄機能抑制、心筋障害等の重篤な副作用が起こることがあるので頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査等）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、減量、休薬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。
- 2) アントラサイクリン系薬剤未治療例で、本剤の総投与量が 25 mg/kg を超えると、重篤な心筋障害を起こすことが多くなるので十分に注意すること。
- 3) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- 4) 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。
- 5) 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。

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)

- 1) 投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射、アントラサイクリン系薬剤等潜在的に心毒性を有する他の抗悪性腫瘍剤[心筋障害が増強されるおそれがある。]
- 2) 他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射[骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。]

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用の概要

副作用調査された総症例 302 例で報告された副作用の種類は 33 種類、症状累計 521 件であった。その主なものは、消化管障害 97 件 32.12%、一般的全身症状（発熱、悪寒、倦怠感、胸内苦悶等）79 件 26.16%、皮膚障害（脱毛、発疹等）60 件 19.87%、心臓障害（心不全、頻脈）11 件 3.64%、血管障害（血管炎、血管痛等）13 件 4.30%、血液障害（白血球減少、赤血球減少、血小板減少等）212 件 70.20%、骨髄組織障害 21 件 6.95%、肝障害 16 件 5.30%、腎障害 7 件 2.32%、その他 5 件 1.66%であった。（ダウノマイシンの副作用頻度調査終了時）

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- ①心筋障害（0.1～5%未満）更に心不全（0.1%未満）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、投与を中止すること。
なお、総投与量が 25 mg/kg を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多いので注意すること。特に他のアントラサイクリン系の抗悪性腫瘍剤投与後症例への本剤の投与には十分注意すること。
- ②貧血、顆粒球減少、血小板減少、出血傾向（5%以上）等の骨髄抑制があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。
- ③ショック（0.1%未満）を起こすことがあるので、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。
- ④ネフローゼ症候群（0.1%未満）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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

その他の副作用

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満
心臓	心電図異常、頻脈等	——
過敏症	発熱、発疹等	——
肝臓 ^{注1)}	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P 上昇、黄疸等	——
腎臓 ^{注1)}	——	BUN 上昇、蛋白尿等
消化器	潰瘍性口内炎、食欲不振、悪心・嘔吐等	——
皮膚	脱毛等	——
精神神経系	倦怠感、頭痛、眩暈等	——
その他	悪寒、呼吸困難	——

注1) 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

対 象	時 期		承認時以降の調査	
	承認時迄の調査		承認時以降の調査 (1970. 4. 16～1974. 7. 31)	
調 査 施 設 数	11		74	
調 査 症 例 数	121		181	
副 作 用 発 現 件 数	158		363	
副 作 用 の 種 類	件 数	発 現 率 (%)	件 数	発 現 率 (%)
皮膚・皮膚付属器障害				
発 疹	8	6.61	2	1.10
脱 毛	19	15.70	29	16.02
筋・骨格系障害				
筋肉痛			1	0.55
消 化 管 障 害				
嘔気・嘔吐	22	18.18	29	16.02
食欲不振	4	3.30	25	13.81
下痢	1	0.83	2	1.10
腹痛			1	0.55
腸管壊死			1	0.55
潰瘍性口内炎			2	1.10
口腔内潰瘍			10	5.52
肝 臓 ・ 胆 管 系 障 害				
肝障害	5	4.13	11	6.08
心・血管障害（一般）				
心不全			5	2.76
心拍数・心リズム障害				
頻 脈			6	3.31
血 管 （ 心 臓 外 ） 障 害				
血管炎	3	2.48	2	1.10
血管痛	3	2.48	3	1.66
閉塞性静脈炎			1	0.55
呼 吸 器 系 障 害				
呼吸困難	1	0.83	2	1.10
肺膿瘍	1	0.83		
赤 血 球 障 害				
赤血球減少	1	0.83	15	8.29
貧 血	3	2.48	15	8.29
白 血 球 ・ 網 内 系 障 害				
白血球減少	31	25.62	66	36.42
血 小 板 ・ 出 血 凝 血 障 害				
血小板減少	14	11.57	45	24.86
出血傾向	9	7.44	13	7.18
骨髓低形成			21	11.60
血栓症			1	0.55
泌 尿 器 系 障 害				
腎障害			4	2.21
蛋白尿	1	0.83	1	0.55
膀胱炎	1	0.83		
一 般 的 全 身 障 害				
発熱・悪寒	23	19.01	27	14.92
倦怠感	4	3.30	12	6.63
胸内苦悶	1	0.83	3	1.66
頭 痛	3	2.48	6	3.31
適 用 部 位 障 害				
蜂窩織炎			2	1.10

- (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

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用

- ③ショック（0.1%未満）を起こすことがあるので、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。

その他の副作用

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満
過 敏 症	発熱、発疹等	——

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能等の生理機能が低下していることが多いため、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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 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（マウス）で催奇形性が報告されている。]
2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

11. 小児等への投与

重要な基本的注意

- 4) 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。
5) 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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

<参考> 「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照

- ・ 骨髄抑制（特に白血球減少）
投与制限因子（dose limiting factor）となっている。
- ・ 心筋障害

14. 適用上の注意

適用上の注意

1) 投与経路

静脈内注射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、血栓を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。
- 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硬結、壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。

<参考>

静脈炎の予防法と対処法²³⁾

静脈炎・血管痛は、血管刺激性を持つ抗がん剤と患者の状態（血管・血液の pH、薬剤刺激への反応、痛みの感受性）が相互作用し起こる。

予防法としては、太く血流の良い血管の選択や、投与速度管理をしっかりと行うこと、薬剤の濃度や pH の調整などが挙げられる。また対処法は、静脈炎出現後の冷罨法（炎症の鎮静目的）などが挙げられる。

漏出時の処置方法

ステロイドの投与（図、表参照）²⁴⁾

- ① 漏出が生じた場合：直ちに投与を中止する。可能であれば抜針せずに同じ針で漏出した薬剤をできるだけ吸引する。抜針後できるだけすみやかに漏出部位にステロイド（表）を局所皮下注射する。漏出量に応じ投与量を増減し広範囲に投与する。たとえ症状がなくても漏出の疑いが多少なりともあれば、少なくとも1時間以内にステロイド局所投与を試みる。感染予防に抗生物質を投与する。
- ② 漏出より時間的経過を経た場合：漏出に気付かず長時間放置し、紅斑・水疱などを形成した場合は、十分量のステロイド局所注射を2～3回反復投与又は重症時は内服（セレスタミン®：抗ヒスタミン薬とステロイド薬の合剤、6錠/日 分3 数日間）を併用する。必要に応じて消炎鎮痛剤を内服使用する。硬結が生じた場合は、ステロイド処置又は治癒が期待しがたい場合には手術を行う。潰瘍・壊死が生じた場合は、2次感染を予防し、ステロイド局所注射と抗生物質含有軟膏治療で経過観察し、1～2週間継続で症状が軽快しないときは手術を行う。深い潰瘍で血管や筋肉が露出した場合は抗潰瘍剤外用の使用ないし手術を行う。

図 局所皮下注射と局所外用処置

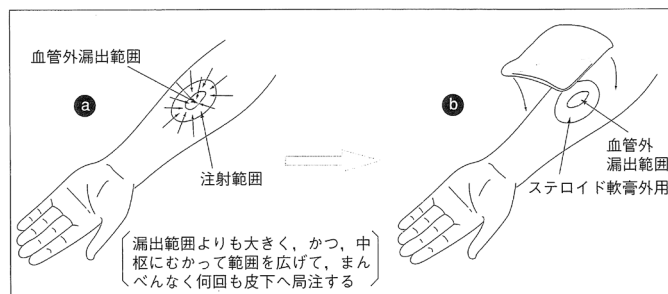


表 抗がん剤漏出時の対応処置

①局所皮下注射	a) ソル・コーテフ® またはリンデロン® b) 生理食塩液 c) 1～2%塩酸プロカイン または塩酸リドカイン (疼痛のある場合のみ)	100～200mg 4～8 mg 適当量 適当量	総量 5～10mL くらいに調整
②局所外用処置	d) ステロイド軟膏外用 (デルモベート®軟膏など)	1日2回施行	

注：症状が寛解しないときは①を連日投与する。また漏出量が大量の場合はステロイド内服を併用する。なお、②は原則として症状が消失するまで行う。その他、鎮痛剤、抗炎症剤を適宜投与する。

解毒中和剤使用

ジメチルスルフォキシドを漏出部に塗布する^{25), 26)}。重炭酸ナトリウムは、それ自身に起炎症性があるため使用されなくなった。

漏出部位の冷罨法

漏出後48時間上肢挙上、安静にして1日4回15分間の冷罨（氷冷）²⁷⁾を行う。但し、本法の臨床効果は十分に解明されていないため、国内ではステロイドによる処置が汎用されている。

15. その他の注意

その他の注意

- 1) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。
- 2) 本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。
- 3) ラットに静脈内投与した実験で、乳腺腫瘍、腎腫瘍が、マウスに皮下投与した実験で局所の腫瘍が発生したとの報告がある。

16. その他

Ⅷ. 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²⁸⁾

ダウノマイシンは、呼吸興奮もしくは抑制、血圧下降、心運動抑制、末梢血管拡張、筋肉麻痺を来すがほとんど一過性であり、これらの作用は中枢もしくは自律神経系を介することなく筋肉自体に直接侵襲することによって生じると推定される。しかし、これらの作用は過量に投与された場合のほかは、ほとんど発現しないものと推定される。

(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^{29), 30)}

ダウノマイシンのLD₅₀

(mg/kg)

投与経路		静注	腹腔内注	皮下注	経口
動物種					
マウス	♂	16.7~22.1	3.08~4.21	28.8~40.1	205~289
	♀	23.0~29.9	3.05~4.25	32.2~40.4	272~342
ラット	♂	16.0~22.3	14.3~19.0	33.2~59.6	336~715
	♀	14.3~21.4	14.3~19.0	50.0~79.4	290~714

(Litchfield-Wilcoxon 法)

(2) 反復投与毒性試験

雑種イヌ3ないし4頭を1群とし、0.5、1、2 mg/kg/day 静脈内注射した。投薬の間隔は臨床用法にしたがい、4日間連続投与後10日間休薬し、これを1クールとして3クール実施し観察した。

同一投薬量レベルでは総体的に投与中一般状態が悪化しても休薬期間中には回復し、クールを重ねるにつれて耐薬性が高まる傾向を示している。このような事実は血液検査の上からも確認されている。

ダウノマイシンのイヌ亜急性毒性

投与量 (mg/kg)	投与 期間	死亡率 推移	一般状態	血液・ 尿所見	病理所見
0.5	1クール	0/4	食欲減退、沈うつ状態、軟便	著変なし	肝：細胞の萎縮、空胞化、壊死、脂肪化、胆汁うっ滞、偽小葉化、濃縮核出現、クッペル星細胞、リンパ球浸潤。 腎：皮質部繊維増生、糸球体または係蹄の繊維化ないし硝子様変性、リンパ球浸潤。 脾：リンパ濾胞縮小、赤脾柱迂曲、結合繊増生。
	2クール	0/4	上記症状が軽度となる。		
	3クール	0/4	異常なし		
1	1クール	2/4	食欲減退、沈うつ状態、下痢又は血便があるが休薬期間に回復に向かう。体重減少傾向。	GPTとBUN値が徐々に減少する傾向を認める。	肺のうっ血、出血、リンパ球浸潤、肺胞壁肥厚など強度。 上記の肝、腎、脾の病変が更に著明。
	2クール	2/4	上記症状が軽度となる。体重は減少傾向。		
	3クール	2/4	軟便のほか異常所見はないが、体重は減少傾向にある。		
2	1クール	4/4	食欲皆無となり、黒色水様便、血便を排泄し死に至る。		
	2クール				
	3クール				

ダウノマイシンのラット6箇月慢性毒性の総括

投与量 (mg/kg)	死亡率	一般状態	血液所見	病理所見
0.02	1/10	2～3日目より軽度軟便、目脂排出。	Hb 増加 Cl 減少	肝細胞の退行変性及び組織反応、間質性腎炎
0.1	2/10	161日目、168日目に体重減少、のち回復、2～3日目より軟便又は下痢、目脂、立毛汚染、るいそうがみられたが軽度。	R. B. C、Hb 増加 glucose 減少	肝細胞の退行変性及び組織反応がより顕著となる。 間質性腎炎より著明。
0.5	10/10	56日以降体重減少し、摂餌量減少した。 上記外観所見はさらに著明となる。		
1	10/10	42日以降に体重減少し、摂餌量は減少した。 上記外観所見はさらに著明となる。		
2	10/10	7日目を以降に体重減少し、摂餌量減少した。 上記外観所見はさらに悪化した。		

総体的には一般状態の観察から 0.02 及び 0.1 mg/kg の両群が比較的良好な耐薬性を示した。

(3) 生殖発生毒性試験³¹⁾

妊娠 7～12 日目までの 6 日間 0.1～2.5 mg/kg にて 1 日 1 回腹腔内投与し、母獣及び胎仔ならびに新生仔に及ぼす影響をプラセボ投与と比較検討した。その結果、0.1 及び 0.5 mg/kg では特記すべき著変を認めなかったが (0.5 mg/kg で 1 例の外形異常あり)、1.0 mg/kg では妊娠マウス、胎仔、新生仔に体重減少が認められた。また 1.5 及び 2.0 mg/kg ではそれらに加え哺乳率の減少が認められ、さらに 2.5 mg/kg では妊娠マウス 18 例中 14 例に斃死を認めた。

ダウノマイシンのマウス胎仔、新生仔に及ぼす影響

項目	区分	placebo	0.1 mg/kg	0.5 mg/kg	1.0 mg/kg	1.5 mg/kg	2.0 mg/kg	2.5 mg/kg
胎仔試験	妊娠マウス死亡率	0/20	0/20	0/22	0/20	0/25	0/31	14/18
	妊娠マウス体重	—	—	—	末期減少	後期減少	後期減少	減少
	外形異常	0/153	0/155	1/146	0/160	0/149	0/138	0/29
	生仔体重	—	—	—	減少	—	—	減少
	骨格異常	8/153	12/155	13/146	6/160	4/149	20/138	0/29
	骨発育度	—	遅延傾向	—	遅延傾向	—	遅延傾向	遅延傾向
新生仔試験	妊娠マウス体重	—	—	—	末期やや減少	後期減少	後期減少	
	新生仔体重	—	減少	増加	減少著明	減少著明	減少著明	
	哺乳率	—	—	—	—	減少	減少	
	臓器重量	—	—	—	脾減少	脾減少	脾減少	

「Ⅷ. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(4) その他の特殊毒性

1) 局所刺激性²⁸⁾

ダウノマイシンの1~0.002%液(溶媒:生理食塩液)をウサギ背部皮下又は皮内にそれぞれ0.1 mL投与した。皮下投与では各濃度とも著明な変化は認められなかったが、皮内投与では0.02%濃度で軽度の、0.2%及び1%濃度では発赤をともなった浮腫を認め、5日間持続した。剖検では0.02%以下の濃度では異常がみられなかったが、0.2%及び1%で壊死が認められた。

2) 抗原抗体反応²⁸⁾

Freundのcomplete adjuvantを加え、0.1 mg/rabbitの割合で週2回ウサギの皮下に注射しその血清の抗原抗体反応を寒天内沈降反応法によって検討したが、8週間後においても何ら抗原抗体反応の発現は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ダウノマイシン静注用 20mg

劇薬、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：ダウノルビシン塩酸塩

毒薬

（但し、1 バイアル中ダウノルビシンとして 20 mg 以下を含有するものは劇薬である。）

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：2年

使用期限：バイアル及び外箱に最終年月表示

3. 貯法・保存条件

貯 法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

くすりのしおり：あり

本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

1 バイアル中 20 mg（力価）含有 1 バイアル

7. 容器の材質

バイアル：ガラス

ゴム栓カバー（キャップ）：金属

ゴム栓：ゴム

キャップ：ポリプロピレン

ラベル：ポリプロピレン

外装フィルム：ポリエチレンテレフタレート

瓶底樹脂：ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：イダルビシン塩酸塩、アクラルビシン塩酸塩、エピルビシン塩酸塩、ピラルビシン塩酸塩

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

ダウノマイシン静注用 20mg

製造販売承認年月日：2007年3月22日

承認番号：21900AMX00756000

ダウノマイシン（旧販売名）

製造販売承認年月日：1970年4月16日

承認番号：(45AM輸)第94号

11. 薬価基準収載年月日

ダウノマイシン静注用 20mg : 2007年6月15日

ダウノマイシン（旧販売名） : 1970年8月1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

再評価：1989年12月20日（薬発第1134号）

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

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
ダウノマイシン 静注用 20mg	109169401	4235401D1035	620005176

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) The use of stems in the selection of international nonproprietary names (INN) for pharmaceutical substances 2018 (Stem Book 2018)
- 2) 第十七改正日本薬局方解説書 (廣川書店)
- 3) 堀岡正義ほか監修：薬剤投与情報 United States Pharmacopeia Dispensing Information 1985 □ 医薬品情報 Drug Information for the Health Care Provider P.242、1985、同朋舎出版
- 4) pH 変動試験 (社内資料)
- 5) 財団法人 日本抗生物質学術協議会編：抗菌性物質医薬品ハンドブック 2000 P. I-113 - 114、2000 (株式会社 じほう)
- 6) 伊藤健次郎ほか：診断と治療 57(12) : 2275-2284、1969
- 7) 太田和雄ほか：薬物療法 2(9) : 1323-1332、1969
- 8) 伊勢 泰ほか：小児科診療 32(12) : 1617-1623、1969
- 9) 正岡 徹ほか：診断と治療 58(5) : 861-865、1970
- 10) 木村禧代二ほか：診療 22(4) : 805-813、1969
- 11) 山田一正ほか：診断と治療 44(4) : 566-577、1969
- 12) 木村喜代次ほか：内科 2(2) : 262、1958
- 13) 日本血液学会、日本リンパ網内系学会編：造血器腫瘍取扱い規約 2010年3月【第1版】(金原出版)
- 14) 薬剤分類情報閲覧システム<<http://www.iryohoken.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2020/01/31 アクセス)
- 15) Rusconi, A., *et al.* : Biochimica et Biophysica Acta, 123(3) : 627-630, 1966 (PMID:5971447)
- 16) Di Marco, A., *et al.* : J. Cell Biology, 27(3) : 545-550, 1965 (PMID:5885429)
- 17) Calendi, E., *et al.* : Biochimica et Biophysica Acta, 103 : 25-49, 1965 (PMID:14336441)
- 18) Di Marco, A., *et al.* : Tumori, 49 : 203-217, 1963
- 19) 小川浩司ほか：Chemotherapy, 35(5) : 398-410, 1987
- 20) 医薬品の吸収・代謝・排泄に関する薬物動力学的研究 (第1報) Daunomycin の吸収・代謝・排泄について (社内資料)
- 21) Rusconi, A., *et al.* : Cancer Chemotherapy Reports, 52(3) : 331-335, 1968 (PMID:5670717)
- 22) 中野眞汎監修：医薬品の使用禁忌とその理由 (改訂4版) P.300、1998 (医薬ジャーナル社)
- 23) 安齋良子：ナーシングケア Q&A 50 : 187-188, 2014
- 24) 山本明史：臨床腫瘍プラクティス 6(2) : 216-225、2010
- 25) Rudolph, R. and Larson, D.L. : J. Clin. Oncol., 5(7) : 1116-1126, 1987 (PMID:3298560)
- 26) Mullin, S., *et al.* : Hospital Pharm, 35 : 57-74, 2000
- 27) Larson, D.L. : Plast Reconstr Surg, 75 : 397-405, 1985
- 28) ダウノマイシンの一般薬理に関する研究 (社内資料)
- 29) ダウノマイシンの急性毒性試験 1. マウスの急性毒性 (社内資料)
- 30) ダウノマイシンの急性毒性試験 2. ラットの急性毒性 (社内資料)
- 31) ダウノマイシンの催奇形試験 1. マウス胎仔、新生仔に及ぼす影響 (社内資料)

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2019年2月現在

販売名	会社名	国名
DAUNORUBICIN HYDROCHLORIDE	TEVA	米国
Daunorubicin	Zentiva	英国
Cèrubidine	Sanofi	フランス、カナダ、スウェーデン、ポルトガル、ベルギー他
DAUNOBLASTINA	Pfizer	ドイツ、ハンガリー、イタリア、南アフリカ、スペイン他
DAUNORUBICIN INJECTION	Pfizer	オーストラリア

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

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通りであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 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（マウス）で催奇形性が報告されている。]
- 2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

	分類
FDA の分類: Pregnancy Category	D (2012年12月)
オーストラリアの分類: The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	D (2019年11月)

参考：分類の概要

FDA の分類:Pregnancy Category

D: There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類: The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

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.

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項に記載はないが、「重要な基本的注意」の項に以下の記載がある。米国の添付文書及び英国の SmPC とは異なる。

【使用上の注意】「重要な基本的注意」

重要な基本的注意

4) 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。

5) 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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2012年12月)	Special Populations Pediatric Patients Although appropriate studies with daunorubicin hydrochloride have not been performed in the pediatric population, cardiotoxicity may be more frequent and occur at lower cumulative doses in children.
英国の SmPC (2019年9月)	Paediatric population: Daunorubicin dosage for children (over 2 years) is usually calculated based on the body surface area and adjusted to meet the individual requirements of each patient, on the basis of clinical response and the patients' haematological status. Courses may be repeated after 3 to 6 weeks. Current specialised protocols and guidelines should be consulted for appropriate treatment regimen. For children over 2 years the maximal cumulative dose is 300 mg/m ² . For children under 2 years of age (or below 0.5m ² body surface area), the maximum cumulative dose is 10mg/kg.

XIII. 備 考

その他の関連資料

MEMO

MEMO

MEMO

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFDM002506