

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

アントラキノン系抗悪性腫瘍剤

バントロン[®] 注10mg**バントロン[®] 注20mg****NOVANTRON[®] INJECTION**

ミトキサントロン塩酸塩注射液

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	注10mg：1バイアル（5mL）中 ミトキサントロン塩酸塩 11.6mg （ミトキサントロン 10mg） 注20mg：1バイアル（10mL）中 ミトキサントロン塩酸塩 23.3mg （ミトキサントロン 20mg）		
一般名	和名：ミトキサントロン塩酸塩（JAN） 洋名：Mitoxantrone 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	薬価基準収載年月日
	注10mg	1993年2月16日	1993年6月4日
	注20mg	2001年8月24日	2001年9月7日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：あすか製薬株式会社 提携：日本製薬株式会社 販売：武田薬品工業株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	日本製薬株式会社 くすり相談窓口 フリーダイヤル 0120-00-8414 [受付時間 9:00～17:30／土日祝日・弊社休業日を除く] 医療関係者向けホームページ http://www.nihon-pharm.co.jp/medical/		

本 IF は 2016 年 9 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>) 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 を掲載する医薬品医療機器総合機構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に審査・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 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。

【 I F の作成】

- ① I F 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 I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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、「 I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F 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（ P D F ）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【 I F の発行】

- ① 「 I F 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、「 I F 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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「 I F 記載要領 2013」においては、 P D F 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 I F については、医薬品医療機器総合機構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、 I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、 I F 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、 I F 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、 I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構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

I F 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。 I F 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、 I F 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・一部変更）

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	17
1. 開発の経緯	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	17
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	19
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	19
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	20
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸収	22
4. 分子式及び分子量	2	4. 分布	22
5. 化学名（命名法）	3	5. 代謝	23
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	6. 排泄	24
7. CAS登録番号	3	7. トランスポーターに関する情報	24
III. 有効成分に関する項目	4	8. 透析等による除去率	24
1. 物理化学的性質	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..	5	1. 警告内容とその理由	25
3. 有効成分の確認試験法	6	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ..	25
4. 有効成分の定量法	7	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とそ	25
IV. 製剤に関する項目	8	の理由	25
1. 剤形	8	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とそ	25
2. 製剤の組成	8	の理由	25
3. 注射剤の調製法	9	5. 慎重投与内容とその理由	25
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	9	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ..	26
5. 製剤の各種条件下における安定性	9	7. 相互作用	26
6. 溶解後の安定性	10	8. 副作用	27
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..	10	9. 高齢者への投与	31
8. 生物学的試験法	13	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	31
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	13	11. 小児等への投与	31
10. 製剤中の有効成分の定量法	13	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
11. 力価	13	13. 過量投与	31
12. 混入する可能性のある夾雑物	13	14. 適用上の注意	32
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関	14	15. その他の注意	32
する情報	14	16. その他	32
14. その他	14	IX. 非臨床試験に関する項目	33
V. 治療に関する項目	15	1. 薬理試験	33
1. 効能又は効果	15	2. 毒性試験	34
2. 用法及び用量	15		
3. 臨床成績	15		

X. 管理的事項に関する項目	36
1. 規制区分	36
2. 有効期間又は使用期限	36
3. 貯法・保存条件	36
4. 薬剤取扱い上の注意点	36
5. 承認条件等.....	36
6. 包装.....	36
7. 容器の材質.....	36
8. 同一成分・同効薬.....	37
9. 国際誕生年月日	37
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	37
11. 薬価基準収載年月日	37
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.....	37
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	37
14. 再審査期間	37
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	37
16. 各種コード	38
17. 保険給付上の注意	38
X I . 文献.....	39
1. 引用文献	39
2. その他の参考文献.....	39
3. 文献請求先.....	39
X II . 参考資料.....	40
1. 主な外国での発売状況	40
2. 海外における臨床支援情報	40
X III . 備考	41

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アメリカンサイアナミッド社レダリー研究所（現ファイザー社）では、1976年より、従来のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤に匹敵するか、あるいはそれ以上の抗悪性腫瘍活性を有し、かつ、心毒性の発現の少ない悪性腫瘍治療剤の開発を目的とし、アントラキノン骨格をアミノ糖基の代わりに各種置換基で修飾した種々の化合物の合成を行った。このようにして合成された400種以上の一連のアントラキノン誘導体について抗腫瘍活性のスクリーニングを行い、ミトキサントロン塩酸塩が最も有望な化合物としてとり上げられた。各種基礎試験を経て、1979年より臨床試験が行われ、臨床的有用性が確認された。

ノバントロン注（20mg）の国内における開発は1978年より開始された。1980年より実施された臨床試験で、急性白血病、悪性リンパ腫、乳癌に対し、有用性が認められ、1987年10月2日に承認され、同年12月10日に上市した。

また、1985年4月より開始した肝細胞癌を対象に行われた臨床試験においても有用性が認められ、1989年6月、肝細胞癌の効能・効果及び用法・用量が追加承認された。

ノバントロン注10mgは、臨床の場において一回の使用量が10mg以下の例も多く、小容量品として追加剤形の開発を行ったものであり、1993年2月16日承認された。

その後、2011年11月1日に製造販売承認がファイザーからあすか製薬へ承継された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) アントラキノン骨格を有する合成抗癌剤で、DNAと架橋を形成し、強い抗癌作用を発揮する。
- (2) 殺細胞効果は濃度依存性であり、細胞周期内進行をG₂期で強力にブロックする。
- (3) 耐薬性がよく、患者のquality of lifeの改善が期待できる。
- (4) アントラサイクリン系抗癌剤とは不完全交差耐性を示す。
- (5) 心毒性の軽減化と累積総投与量の増加を目的に開発された抗癌剤である。
- (6) 主な副作用は、白血球減少、血小板減少、血色素減少等の血液障害、悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器障害である。また、重大な副作用として、うっ血性心不全（0.1～5%未満）、心筋障害、心筋梗塞（いずれも頻度不明）、骨髄抑制、汎血球減少（いずれも頻度不明）、間質性肺炎（頻度不明）、ショック、アナフィラキシー（頻度不明）が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ノバントロン[®]注 10mg

ノバントロン[®]注 20mg

(2) 洋名

NOVANTRON[®] INJECTION 10mg

NOVANTRON[®] INJECTION 20mg

(3) 名称の由来

全く新しいアントラキノン系抗癌剤という概念で、NOVA（新星）と Anthraquinone を合成してノバントロンと命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ミトキサントロン塩酸塩（JAN）

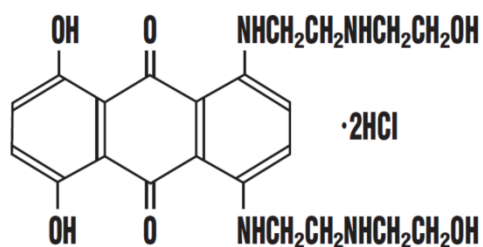
(2) 洋名（命名法）

Mitoxantrone Hydrochloride（JAN）

(3) ステム

抗腫瘍剤、アントラキノン誘導体：-antrone

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₂H₂₈N₄O₆·2HCl

分子量：517.40

5. 化学名（命名法）

1,4-Dihydroxy-5,8-bis [[2- [(2-hydroxyethyl)amino] ethyl] amino] anthraquinone
dihydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：MIT、MXT、MXN（『癌と化学療法』より）

治験番号：LP-15

7. CAS登録番号

70476-82-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

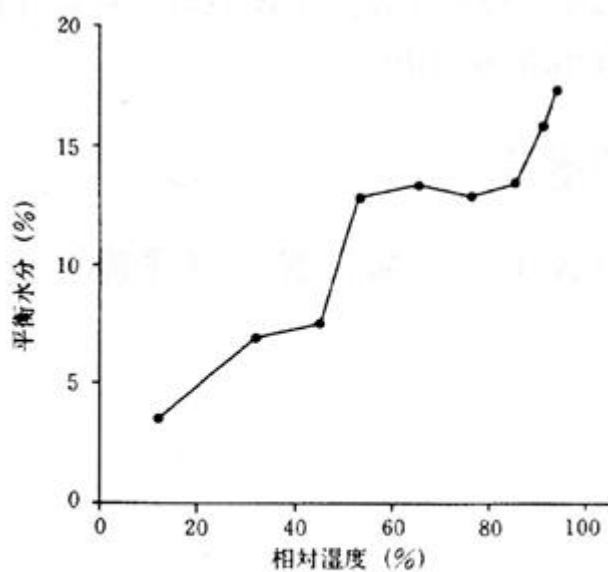
暗青色の結晶でにおいはない。

(2) 溶解性

溶媒	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)					日局による 溶解性の表現
	ロット 1	ロット 2	ロット 3	ロット 4	ロット 5	
水	36	35	34	34	36	やや溶けにくい
ジメチルスルホキシド	62	62	60	60	62	やや溶けにくい
メタノール	420	440	400	400	420	溶けにくい
ジメチルホルムアミド	440	440	420	420	400	溶けにくい
エタノール (95)	104 以上	104 以上	104 以上	104 以上	104 以上	ほとんど溶けない
アセトン	104 以上	104 以上	104 以上	104 以上	104 以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	104 以上	104 以上	104 以上	104 以上	104 以上	ほとんど溶けない
クロロホルム	104 以上	104 以上	104 以上	104 以上	104 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

本品は吸湿性が強く、相対湿度が 50% を超える条件下に放置すると平衡水分が約 13% に達した。更に相対湿度が約 85% を越えると平衡水分も増加し、相対湿度 93% では平衡水分は 17.6% となった。



ミトキサントロン塩酸塩の吸湿平衡曲線
温度: 25°

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 269 °C（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 7.11（2mg/mL 水溶液を水酸化ナトリウム液で中和滴定）

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

吸光度（紫外・可視部吸収スペクトル）

$\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}}$: 659nm ($\epsilon = 22200$)	$\lambda_{\max}^{0.1\text{N HCl}}$: 659nm ($\epsilon = 18700$)
$\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}}$: 608nm ($\epsilon = 19500$)	$\lambda_{\max}^{0.1\text{N HCl}}$: 607nm ($\epsilon = 19400$)
$\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}}$: 276nm ($\epsilon = 11500$)	$\lambda_{\max}^{0.1\text{N HCl}}$: 275nm ($\epsilon = 10700$)
$\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}}$: 242nm ($\epsilon = 51700$)	$\lambda_{\max}^{0.1\text{N HCl}}$: 242nm ($\epsilon = 38600$)

pH：ミトキサントロン塩酸塩の水溶液（1→500）の pH は 4.2～5.2 である。

安定な pH 域：酸性水溶液中では安定であるが、アルカリ側では不安定である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 粉末状態の安定性

ミトキサントロン塩酸塩を各種保存条件下に放置し、安定性について試験した結果、室温長期、温度、湿度並びに光のすべての保存条件下で、いずれの試験項目にも変化は認められなかった。

	保存条件	保存容器
長期保存時の安定性	室温：6、12、18、24、30、及び 36 カ月	透明ガラス容器に入れて密封し、実験室内に放置
温度に対する安定性	40°C：2、4 及び 6 カ月 60°C：2 週間、1 及び 2 カ月 70°C：2 週間、1 及び 2 カ月	透明ガラス容器に入れて密封し、恒温器内に放置
温湿度に対する安定性	40°C、60%RH：1、2、3、及び 4 カ月	透明ガラス容器に入れ、開放の状態でクロム酸ナトリウム飽和溶液の入ったデシケーターに入れ、恒温器内に放置

試験項目：外観、紫外・可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、溶状類縁物質、水分、定量値

保存条件		保存容器
温湿度に対する安定性	40℃、70%RH：1、2、3及び4カ月	透明ガラス容器に入れ、開放の状態ですり酸ナトリウム飽和溶液の入ったデシケーターに入れ、恒温器内に放置
	40℃、80%RH：1、2、3及び4カ月	透明ガラス容器に入れ、開放の状態ですり酸ナトリウム飽和溶液の入ったデシケーターに入れ恒温器内に放置
光に対する安定性	蛍光灯下：1、2、3及び4カ月 注 ¹⁾	透明ガラス容器に入れ密封し、実験室内蛍光灯下に放置
	日光光線下：1、2、3及び4カ月 注 ²⁾	透明ガラス容器に入れ密封し、実験室窓際に放置

試験項目：外観、紫外・可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、溶状類縁物質、水分、定量値

注¹⁾ 室内蛍光灯下、照度約 920 ルクス条件に試料を 1 日約 9 時間さらした。総照射時間は約 1080 時間。

注²⁾ 室温窓際、1 日約 6 時間日光光線下にさらした。総照射時間は約 720 時間。

(2) 水溶液中での安定性

ミトキサントロン塩酸塩は強酸性～弱酸性の水溶液中では安定であるが、強アルカリ性の水溶液中では極めて不安定であり、分解物を生成・増加する。また、遮光、非遮光の違いによる安定性の差は認められない。

試験方法・条件		試験項目	外観	定量値	類縁物質
0.1N 塩酸試液	24 時間	室温・遮光	変化なし	変化なし	変化なし
		室温・蛍光灯下	変化なし	変化なし	変化なし
		37℃・遮光	変化なし	変化なし	変化なし
水	24 時間	室温・遮光	変化なし	変化なし	変化なし
		室温・蛍光灯下	変化なし	変化なし	変化なし
		37℃・遮光	変化なし	変化なし	変化なし
0.1N 水酸化ナトリウム試液	1 時間	室温・遮光	沈殿	低下	生成・増加
		室温・蛍光灯下	沈殿	低下	生成・増加
		37℃・遮光	沈殿	低下	生成・増加

3. 有効成分の確認試験法

(1) 薄層クロマトグラフィー

TLC により確認する。

展開溶媒：クロロホルム・メタノール・強アンモニア水混液 (10 : 5 : 1)

薄層板：薄層クロマトグラフ用シリカゲル

判定：試料溶液及び標準溶液から得たスポットは青色を呈し、それらの Rf 値は等しい。

(2) 吸収スペクトル

本品の 0.1N 塩酸溶液 (1→100,000) の吸収スペクトルを測定するとき、波長 239～243nm、273～277nm、605～609nm 及び 658～662nm に吸収の極大を示す。

(3) 赤外吸収スペクトル

本品及びミトキサントロン塩酸塩標準品 0.01g にそれぞれメタノール 5mL を加え、40～50℃ の水浴中で加温して溶かした後、減圧下、40～50℃ で蒸発乾固する。

残留物につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法によって測定し、スペクトルを比較するとき、両者の吸収は同一波数 (波長) のところで認め、また、それらの吸収の相対強度は等しい。

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

カラム：フェニル化シリカゲル (5～10 μm)

展開溶媒：水・アセトニトリル・1-ヘプタスルホン酸ナトリウム混液 (15 : 5 : 1)

検出器：紫外吸光度計 (測定波長：254nm)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 製剤の区別、外観及び性状

販売名	ノバントロン注 10mg	ノバントロン注 20mg
剤形・性状	バイアル（暗青色の水性注射液）	

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

販売名	ノバントロン注 10mg	ノバントロン注 20mg
pH	3.0～4.5 [2mg/mL 水溶液]	
浸透圧比	約 0.9 [2mg/mL 水溶液]（生理食塩液に対する比）	

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

販売名	ノバントロン注 10mg	ノバントロン注 20mg
成分・含量	1 バイアル（5mL）中 ミトキサントロン塩酸塩を 11.6mg （ミトキサントロン 10mg）含有	1 バイアル（10mL）中 ミトキサントロン塩酸塩を 23.3mg （ミトキサントロン 20mg）含有

(2) 添加物

販売名	ノバントロン注 10mg	ノバントロン注 20mg
添加物	1 バイアル（5mL）中 塩化ナトリウム 40.0mg 氷酢酸 2.3mg ピロ亜硫酸ナトリウム 0.5mg 無水酢酸ナトリウム 0.25mg	1 バイアル（10mL）中 塩化ナトリウム 80.0mg 氷酢酸 4.6mg ピロ亜硫酸ナトリウム 1.0mg 無水酢酸ナトリウム 0.5mg

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(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

毒性軽減のため本剤の用量を下記のとおり希釈して用いる。

・ 静脈内投与

本剤の必要量を通常、注射用蒸留水、生理食塩液又は 5%ブドウ糖液 20mL 以上で希釈し、3 分間以上かけてゆっくり静脈内投与する。

・ 点滴静脈内投与

本剤の必要量を通常、生理食塩液又は 5%ブドウ糖液 100mL 以上で希釈し、30 分以上かけて点滴静脈内投与する。なお、注射用蒸留水で希釈した場合は低張となるので使用しないこと。

希釈した注射液は調製後 24 時間以内に使用すること。

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

<ノバントロン注 20mg>

1) 長期保存時の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃	36 カ月	バイアル	変化なし

試験項目：外観、pH、定量、類縁物質、不純物、粒状物質、無菌試験、エンドトキシン試験

2) 温度に対する安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
50℃	6 カ月	バイアル	変化なし
60℃	2 カ月	バイアル	変化なし
70℃	1 カ月	バイアル	変化なし

試験項目：外観、pH、定量、安全試験（70℃・1 カ月目のみ）

3) 光に対する安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
蛍光灯下	4 カ月	バイアル	変化なし
日光光線下	2 カ月	バイアル	変化なし

試験項目：外観、pH、定量

<ノバントロン注 10mg>

1) 長期保存時の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃	36 カ月	バイアル	変化なし

試験項目：外観、pH、定量、類縁物質、不純物、粒状物質、無菌試験、エンドトキシン試験

6. 溶解後の安定性

「7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）」参照

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

(1) 配合変化試験

1) ノバントロン注の配合変化

①輸液（電解質輸液、栄養輸液）、抗悪性腫瘍剤、抗生物質製剤、その他計 42 品目と、ノバントロン注の配合変化について検討した。

②輸液との配合試験では、ノバントロン注 1 バイアルを各輸液と混合した。

輸液以外の注射剤については、本剤 1 バイアルを各薬剤と混合し、3 剤配合の場合には、まず輸液に本剤を加えた後に他の注射剤を加えた。

③室温（ $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ）にて、混合直後、1、3、6 及び 24 時間後の外観変化を観察し、同時に pH、ミトキサントロン塩酸塩の残存量を測定した。

2) 輸液中での各種注射剤との配合変化

①ノバントロン注の配合変化試験で外観変化のみられた 13 品目の注射剤について、各種輸液中での配合変化を検討した。

②各種輸液 500mL のそれぞれに、ノバントロン注 1 バイアルを加えて混合し、ついで 13 品目の注射剤のそれぞれ 1 バイアルまたは 1 アンプルを加えて混合した。

③室温（ $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ）にて、混合直後、1、3、6 及び 24 時間後の外観変化を観察し、同時に pH、ミトキサントロン塩酸塩の残存量を測定した。

3) 結果及び測定

試験成績を表に示す。

ミトキサントロン塩酸塩注射液の配合変化は、ミトキサントロン塩酸塩の溶解度の低下に基づく混合直後の沈殿が主体であると思われる。配合直後に沈殿を生じた薬剤は、主に pH 6 以上の薬剤及び β -ラクタム環を有する抗生物質である。

注) 商品名、会社名は 1987 年時点での名称である。

◎ : 配合後 24 時間で外観及び力価低下を認めない。

○ : 配合後 24 時間で外観変化を認めない。

○_n : 配合後 n 時間で 10%以上の力価低下を認める。

△_n : 配合後 n 時間で外観変化を認める。

× : 配合直後から 1 時間以内に混濁、沈殿または力価低下を認める。

1) ノバントロン注の配合変化

分類	商品名	配合変化							判定
		pH	外観			残存率			
		直後	直後	3時間後	24時間後	直後	3時間後	24時間後	
溶解剤	大塚蒸留水 20mL	3.63	—	—	—	100	101.0	98.4	◎
	大塚蒸留水 200mL	4.17	—	—	—	100		99.0	◎
糖類剤	大塚糖液 5% 20mL	3.61	—	—	—	100	99.3	96.3	◎
	光糖液 5% 200mL	4.10	—	—	—	100		99.6	◎
	クリニット注 5% 500mL	4.35	—	—	—	100	98.7	99.2	◎
	クリニット注 10% 500mL	4.41	—	—	—	100	99.2	98.7	◎
	クリニット注 10% 20mL	3.65	—	—	—	100	99.7	99.5	◎
	クリニット注 20% 20mL	3.62	—	—	—	100	100.3	97.7	◎
	クリニット注 50% 20mL	3.58	—	—	—	100	100.1	96.8	◎
	マルトスー10 500mL	4.23	—	—	—	100		98.7	◎
血液代用剤	生食液「小林」 20mL	3.63	—	—	—	100	99.8	99.4	◎
	大塚生食注 200mL	4.21	—	—	—	100		98.3	◎
	ソリタ-T3号 500mL	5.06	—	—	—	100		98.7	◎
	KN 補液 3B 500mL	5.41	—	—	—	100		100.3	◎
	フィジオゾール 3号 500mL	4.53	—	—	—	100		101.3	◎
	ポタコール R 500mL	4.84	—	—	—	100		98.4	◎
	ヴィーン D 注 500mL	5.19	—	—	—	100		98.7	◎
	EL-3号 500mL	5.36	—	—	—	100		97.9	◎
	アクチット注 500mL	5.39	—	—	—	100		98.2	◎
たん白アミノ酸製剤	プラスアミノ 500mL	4.50	—	—	—	100		97.8	◎
抗悪性腫瘍剤	5-FU 協和 250mg/5mL 2A	8.31	—	—	—	100	99.6	100.2	◎
	5-FU 協和 250mg/5mL 2A/D.W.20mL	8.30						100.5	◎
	5-FU 協和 250mg/5mL 2A/D.W.150mL	8.31	—	—	—			94.9	◎
	5-FU 協和 250mg/5mL 2A/sal.20mL	8.30						101.0	◎
	5-FU 協和 250mg/5mL 2A/sal.150mL	8.26						101.8	◎
	5-FU 協和 250mg/5mL 2A/G 20mL	8.30						99.1	◎
	5-FU 協和 250mg/5mL 2A/G 150mL	8.26						101.5	◎
	注射用サンラビン 250mg/D.W.25mL	4.72		—	沈殿			101.0	△24
	注射用サンラビン 250mg/D.W.25mL/D.W.150mL	4.69		—	—			100.4	◎
	キロサイド注 60mg/3mL 2A	5.09		—	—			98.8	◎
	キロサイド注 60mg/3mL 2A/sal.20mL	5.13		—	—			100.3	◎
	キロサイド注 60mg/3mL 2A/sal.150mL	5.11		—	—			100.0	◎
	キロサイド注 60mg/3mL 2A/G 20mL	5.07		—	—			98.4	◎
	キロサイド注 60mg/3mL 2A/G 150mL	5.07		—	—			98.5	◎
フトラフル注 400mg/10mL/sal.300mL	9.80		—	沈殿		101.1	88.5	△24	
フトラフル注 400mg/10mL/G 300mL	9.71		—	沈殿		97.0	89.8	△24	
注射用ミノキシチド 50mg/D.W.2mL	5.47	沈殿	沈殿	沈殿	100			×	
アルキル化剤	注射用エンドキサン 500mg/D.W.25mL 2V	3.74		—	—		99.9	96.2	◎
	注射用エンドキサン 500mg/D.W.25mL 2V/D.W.100mL	3.98		—	—		99.4	93.6	◎
抗腫瘍性植物成分製剤	オンコビン 1mg/sol.5mL 2V	3.51		—	—		98.1	99.1	◎
	オンコビン 1mg/sol.5mL 2V/D.W.20mL	3.70		—	—		98.7	103.7	◎
	オンコビン 1mg/sol.5mL 2V/D.W.150mL	4.05		—	—		97.3	99.7	◎
	オンコビン 1mg/sol.5mL 2V/sal.20mL	4.05		—	—		101.1	97.7	◎
	オンコビン 1mg/sol.5mL 2V/sal.150mL	4.05		—	—		101.1	97.7	◎
	オンコビン 1mg/sol.5mL 2V/G 20mL	3.66		—	—		101.5	97.0	◎
	オンコビン 1mg/sol.5mL 2V/G 150mL	3.96		—	—		99.9	97.3	◎
	エクザール 10mg/D.W.10mL	3.54		—	—		98.2	98.6	◎
	エクザール 10mg/sal.10mL	3.52		—	—		100.3	101.7	◎

1) ノバントロン注の配合変化 (つづき)

分類	商品名	配合変化						判定	
		pH	外観			残存率			
		直後	直後	3時間後	24時間後	直後	3時間後		24時間後
抗腫瘍性抗生物質製剤	ブレオ 5mg/sal. 5mL	3.46	—	—	—	100	100.0	99.2	◎
	ブレオ 5mg/G 5mL	3.51	—	—	—	100	100.7	101.1	◎
	ブレオ 15mg/sal. 5mL	3.56	—	—	—	100	102.0	102.0	◎
	ブレオ 15mg/G 5mL	3.54	—	—	—	100	98.2	97.2	◎
	ブレオ 30mg/sal. 5mL	3.64	—	—	—	100	100.9	101.3	◎
	ブレオ 30mg/G 5mL	3.65	—	—	—	100	100.2	101.7	◎
	マイトマイシン協和 S 2mg/D.W.5mL	3.46	—	—	—	100	99.9	99.2	◎
	アドリアシン注 10mg/D.W.5mL	3.45	—	—	—	100	103.9	99.6	◎
	アドリアシン注 10mg/sal.5mL	3.42	—	—	—	100	99.0	101.6	◎
セフェム系抗生物質製剤	パンスポリン静注用 0.25g/D.W.3mL	5.85	—	—	沈殿	100	100.4	69.9	△6
	パンスポリン静注用 0.25g/sal.3mL	6.20	—	—	沈殿	100	98.3	69.6	△6
	パンスポリン静注用 0.5g/D.W. 3mL	6.26	—	—	沈殿	100	96.7	55.7	△6
	パンスポリン静注用 0.5g/sal. 3mL	6.44	—	—	沈殿	100	97.2	50.6	△6
	パンスポリン静注用 1g/D.W. 5mL	6.47	—	—	沈殿	100	97.2	60.7	△24
	パンスポリン静注用 1g/sal. 5mL	6.38	—	—	沈殿	100	99.1	75.9	△24
	ベストコール静注用 0.5g/D.W. 3mL	6.83	沈殿	沈殿	沈殿	100			×
	ベストコール静注用 0.5g/sal. 3mL	6.91	沈殿	沈殿	沈殿	100			×
	ベストコール静注用 0.5g/G 3mL	6.90	沈殿	沈殿	沈殿	100			×
	ベストコール静注用 1g/D.W. 5mL	7.06	沈殿	沈殿	沈殿	100			×
	ベストコール静注用 1g/sal. 5mL	6.95	沈殿	沈殿	沈殿	100			×
	ベストコール静注用 1g/G 5mL	6.90	沈殿	沈殿	沈殿	100			×
	トシイオン系抗生物質製剤	点滴静注用ミノマイシン 100mg/D.W. 5mL	2.66	—	—	—	100	100.2	101.6
副腎ホルモン剤	水溶性プレドニン 50mg/sol.5mL	5.34	沈殿	沈殿	沈殿	100			×
	水溶性プレドニン 50mg/sol.5mL/D.W.5mL	5.37	沈殿	沈殿	沈殿	100			×
	水溶性プレドニン 50mg/sol.5mL/D.W. 150mL	5.53	—	—	—	100			◎
	リンデロン注 20mg/5mL	6.46	沈殿	沈殿	沈殿	100	103.8	101.8	×
	ソル・コーテフ 100mg/sol.2mL	5.69	沈殿	沈殿	沈殿	100			×
解毒剤	タチオン注射用 100mg/sol.2mL	4.44	—	—	—	100	100.1	96.3	◎
	タチオン注射用 200mg/sol.3mL	4.65	—	—	—	100	99.8	92.3	◎
利尿剤	ラシックス注 20mg/2mL	4.01	沈殿	沈殿	沈殿	100			×
ビタミンC	ビタミンC注射液 500mg/2mL	5.80	—	—	沈殿	100	99.0	95.4	△24
その他	ウログラフィン 76%/20mL	4.60	沈殿	沈殿	沈殿	100			×
	MD S コーワ注 300mg/5mL	3.90	沈殿	沈殿	沈殿	100			×
	プリンペラン注射液 10mg/2mL	3.32	—	—	—	100	100.0	99.8	◎

2) 輸液中での各種注射剤との配合変化

商品名 (容量)	KN補液 3B(500mL)	フィジオソール 3号(500mL)	ポタコール R (500mL)	ソリタ T3号 (500mL)	プラスミン (500mL)
Control	◎	◎	◎	◎	◎
注射用サンラビン 250mg/25mL	◎	◎	◎	◎	◎
フトラフル注 400mg/10mL	○6	○6	○6	○6	◎
注射用メソトレキセート 50mg/2mL	×	×	◎	△6	◎
パンスポリン静注用 1g/5mL	△3	×	△6	△24	◎
注射用ペンブリチン 1g/20mL	×	×	△6	△3	×
ベストコール静注用 1g/6mL	×	×	×	×	×
水溶性プレドニン 50mg/5mL	◎	◎	◎	◎	◎
リンデロン注 20mg/5mL	◎	◎	◎	◎	◎
ソル・コーテフ 100mg/2mL	◎	◎	◎	◎	◎
MD S コーワ注 300mg/5mL	×	×	×	×	×
ラシックス注 20mg/2mL	◎	◎	◎	◎	◎
ビタミンC注射液 500mg/2mL	◎	◎	◎	◎	◎

(2) pH 変動試験

ノバントロン注の 10mL に 0.1N NaOH 10mL を滴下した時点では結晶の析出はみられないが、その後経時的に結晶が析出した。これらの結晶は 500mL の注射用蒸留水を加えることにより直ちに溶解し、暗青色澄明となった。

投与方法	規格 pH 域	試料 pH	1N HCl (A) 0.1N NaCl(B) mL	最終 pH または 変化点 pH	移動 指数	変 化 所 見	希釈試験 500mL				浸透 圧比
							0	0.5h	1h	3h	
静注	3.0～ 4.5	3.39	(A)10.0	1.35	2.04	-	—	—	—	—	約 0.9
			(B)10.0	12.48	9.09	-*	— 11.39	— 11.31	— 11.08	— 10.70	

*1 時間後に結晶析出

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

「Ⅲ. 3. 有効成分の確認試験法」の項参照

10. 製剤中の有効成分の定量法

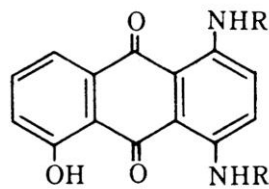
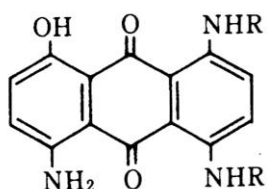
「Ⅲ. 4. 有効成分の定量法」の項参照

11. 力価

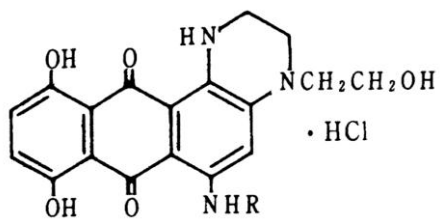
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

(1) 原体中に含まれる類縁物質の量はごく微量である。化学構造の同定が可能であった主なものを以下に示す。



- (2) ノバントロンを 70℃、2 週間放置したとき分解物を確認した。化学構造の同定が可能であった主なものを以下に示す。



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

急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）、悪性リンパ腫、乳癌、肝細胞癌

2. 用法及び用量

急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）

通常、成人にはミトキサントロンとして1日1回2～5mg/m²（本剤1～2.5mL/m²）を5日間連日、3～4週間隔で静脈内にゆっくり投与する。

悪性リンパ腫、乳癌

通常、成人にはミトキサントロンとして1日1回2～4mg/m²（本剤1～2mL/m²）を5日間連日あるいは1回8～14mg/m²（本剤4～7mL/m²）を、3～4週間隔で静脈内にゆっくり投与する。

肝細胞癌

通常、成人にはミトキサントロンとして1日1回6～12mg/m²（本剤3～6mL/m²）を、3～4週間隔で静脈内にゆっくり投与する。

なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。

注射液の調製法及び注射方法

毒性軽減のため本剤の用量を下記のとおり希釈して用いる。

・静脈内投与

本剤の必要量を通常、注射用蒸留水、生理食塩液又は5%ブドウ糖液20mL以上で希釈し、3分間以上かけてゆっくり静脈内投与する。

・点滴静脈内投与

本剤の必要量を通常、生理食塩液又は5%ブドウ糖液100mL以上で希釈し、30分以上かけて点滴静脈内投与する。

なお、注射用蒸留水で希釈した場合は低張となるので使用しないこと。

希釈した注射液は調製後24時間以内に使用すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

国内で実施された多剤併用療法を含む1,364例の臨床試験成績の概要を次に示す。(再審査時の集計)

疾患名	奏効症例／ 評価症例	奏効率* (%)
急性白血病（慢性骨髄性 白血病の急性転化を含む）	544／769	70.7
悪性リンパ腫	223／342	65.2
乳癌	59／168	35.1
肝細胞癌	14／85	16.5

*奏効率：（「著効」＋「有効」又は「完全寛解」＋「不完全寛解」）
症例／評価症例数

(3) 臨床薬理試験

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^{2)、3)}

試験の種類	療法	評価症例数	奏効率 (%)
乳癌	CMF 療法	26	50 (13/26)
	CAF 療法	20	50 (10/20)
悪性リンパ腫	MCOP 療法	20	90 (18/20)
	CHOP 療法	23	91 (21/23)

CMF 療法：シクロホスファミド[®]・ミトキサントロン塩酸塩[®]・5-フルオウラシル併用療法

CAF 療法：シクロホスファミド[®]・ドキシルビシン塩酸塩[®]・5-フルオウラシル併用療法

MCOP 療法：ミトキサントロン塩酸塩[®]・シクロホスファミド[®]・ビンクリスチン硫酸塩[®]・プレドニゾロン併用療法

CHOP 療法：シクロホスファミド[®]・ドキシルビシン塩酸塩[®]・ビンクリスチン硫酸塩[®]・プレドニゾロン併用療法

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）

該当資料なし

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

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤

(アクリルビシン塩酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、ダウノルビシン塩酸塩など)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ミトキサントロンは、DNA 鎖と架橋形成し、腫瘍細胞の核酸合成を阻害する。

ミトキサントロンを作用させた白血病細胞 (L1210) の DNA 鎖では、DNA 鎖の溶融に必要な温度の上昇がみられ、ミトキサントロンが DNA 鎖と架橋を形成することが示唆されている。ミトキサントロンの架橋形成作用は、ミトキサントロンの白血病細胞 (L1210) におけるチミジン及びウリジンの 50%取り込み阻害速度 (IC₅₀ 値) が、それぞれ 0.34 μ mol/L (150ng/mL)、0.17 μ mol/L (75ng/mL) であることから推察される⁴⁾。

また、ミトキサントロンは、トポイソメラーゼ II による DNA 切断作用を阻害することが確認されている⁵⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績^{4)、6) ~12)}

ミトキサントロンはマウスに移植した白血病 (L1210、P388)、リンパ腫 (L5178Y)、乳癌 (CD8F₁) の細胞、ラットに移植した腹水肝癌 (AH7974、AH44) の細胞及び培養ヒト肝癌細胞 (huH-1、huH-2) に対し抗腫瘍活性を示す。また、ミトキサントロンは、ドキソルビシン及びダウノルビシン耐性 P388 白血病細胞移植マウスに対して、不完全交差耐性を示し、生存期間の延長 (延命率はそれぞれ 40%及び 36%) が認められている。

1) 抗腫瘍作用

①マウス白血病¹⁰⁾

P388 及び L1210 白血病細胞腹腔内接種マウスにおいて、腹腔内投与で長期生存動物数と延命率を増加させる。

②マウス固形癌¹⁰⁾

腹腔内投与で B16 melanoma 腹腔内接種マウスの延命率を増加させる。

③ラット腹水肝癌に対する抗腫瘍効果¹¹⁾

ラットに AH7974 (腹腔内)、AH44 (静脈内) を接種した後、ミトキサントロンを腹腔内投与した時の延命効果を検討した。ミトキサントロンの投与量は 1 日 1 回 0.2mg/kg とし、腫瘍移植後 3 日目から 10 日間投与した結果、明らかな延命効果を示した。

2) 他の悪性腫瘍治療剤との比較^{8)、10)}

ミトキサントロン塩酸塩は P388、L1210 及び Colon tumor 26 腹腔内接種マウスにおいてドキソルビシン塩酸塩、シクロホスファミド、5-フルオロウラシル、メトトレキサート、シトシンアラビノシド及びビンクリスチン硫酸塩に比較し高い抗腫瘍活性を示している。

3) 交差耐性⁴⁾

ミトキサントロンは、ドキソルビシン及びダウノルビシン耐性 P388 白血病細胞移植マウスに対して不完全交差耐性を示し、生存期間の延長（延命率：それぞれ 40%及び 36%）が認められている。

(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

癌の種類及び症例により異なる。

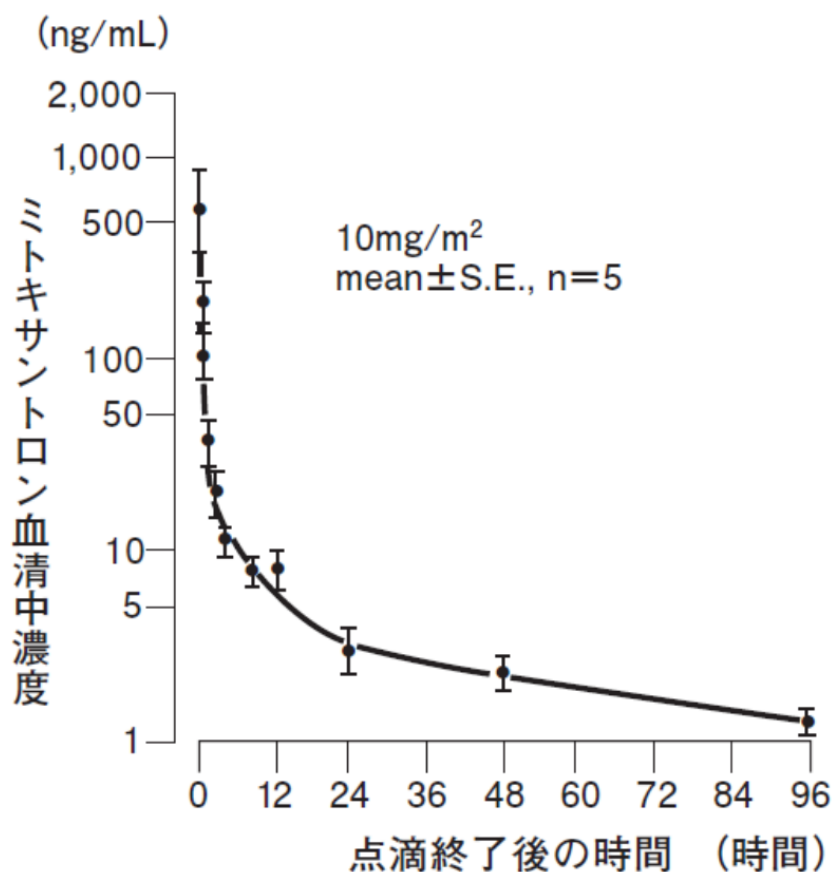
(2) 最高血中濃度到達時間

投与終了直後（「(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

1) ヒト、単回点滴静脈内投与¹³⁾

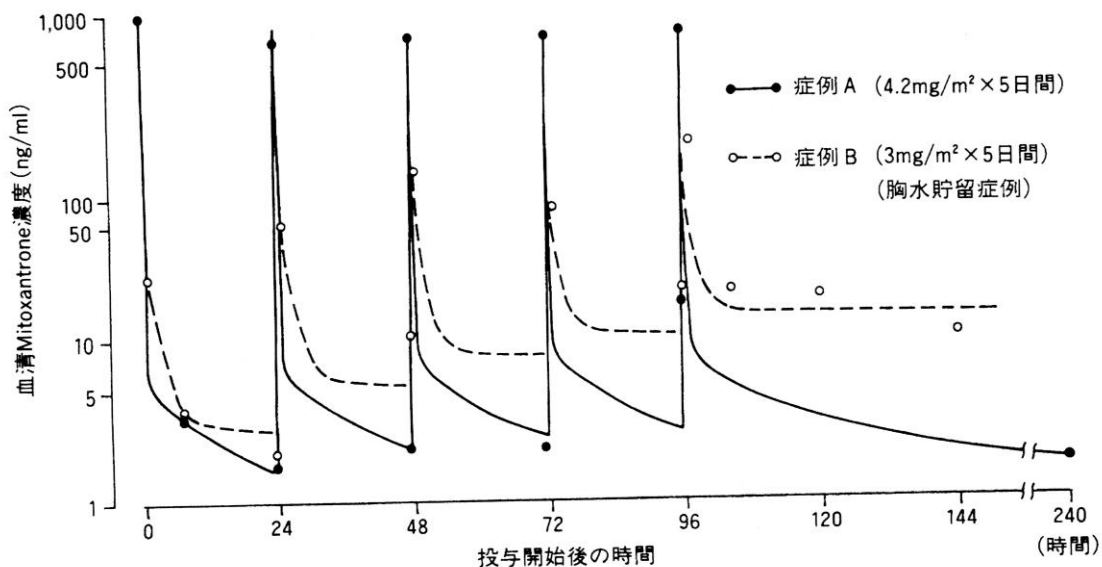
ノバントロン 10mg/m²を進行性癌患者 5 例（悪性リンパ腫 3 例、乳癌 2 例）に 30 分かけて単回点滴静注投与したときの血清中ミトキサントロン濃度は点滴終了時に最高値 533ng/mLを示し、以後図のような推移を示す。



AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	$T_{1/2}(\text{hr})$		
	α	β	γ
689±71.7	0.164±0.0236	1.58±0.795	83.4±55.6

2) ヒト、連日静脈内投与¹³⁾

ノバントロンを乳癌患者に $4.2\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 日間 (症例 A)、 $3\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 日間 (症例 B) 静脈内投与したときの血中濃度の推移は図の通りである。症例 A では単回投与例とほぼ同様である。症例 B は、著明な胸水貯留を認めていた患者であり、投与後の血清中からの消失は症例 A に比べ緩徐である。



(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

該当しない

(4) 消失速度定数¹³⁾

ノバントロンを 10mg/m² の単回点滴静脈内投与および 4.2mg/m²、3mg/m² (胸水貯留例) を bolus にて 5 日間連日投与した時の薬物速度論的パラメーターは下記の通りである。

Mitoxantrone 生体内動態

パラメーター (単位)	単回点滴静注	5 日間連続投与	
	平均±標準誤差	4.2mg/m ²	3mg/m ² (胸水貯留例)
A (ng/mL)	1246±473	712.6	64.4
B (ng/mL)	70.2±18.0	145.0	3.74
C (ng/mL)	6.80±1.68	1.39	2.99
α (hr ⁻¹)	4.50±0.484	5.93	0.53
β (hr ⁻¹)	0.803±0.229	0.53	0.31
γ (hr ⁻¹)	0.024±0.0071	0.0077	0.000008
C _p ⁰ (ng)	1322±472	858.9	71.1
T _{1/2} α (hr)	0.164±0.0236	0.117	1.298
T _{1/2} β (hr)	1.58±0.795	1.317	2.273
T _{1/2} γ (hr)	83.4±55.6	89.7	85644
K ₁₂ (hr ⁻¹)	0.925±0.213	2.862	0.0095
K ₂₁ (hr ⁻¹)	1.114±0.274	1.445	0.318
K ₁₃ (hr ⁻¹)	1.412±0.250	0.657	0.490
K ₃₁ (hr ⁻¹)	0.044±0.012	0.011	0.0215
K ₁₀ (hr ⁻¹)	1.833±0.521	1.494	0.0002
V ₁ (L/m ²)	21.3±13.5	4.9	42.2
V ₂ (L/m ²)	45.6±40.6	9.7	1.3
V ₃ (L/m ²)	1044±766	287	960
Vd _γ (L/m ²)	1650±1046	945	1004
Vd _{ss} (L/m ²)	1112±820	302	1004
AUC (ng·hr/mL)	689±71.7	575	369097
[Xu] ₀ [∞] (%dose)	5.17±1.34	8.54	11.5
Cl _t (mL/min)	326.8±50.2	173.9	0.19
Cl _r (mL/min)	16.7±5.26	14.8	0.022

血中濃度解析モデル： $C=A'e^{-\alpha t'} + B'e^{-\beta t'} + C'e^{-\gamma t'}$

ただし t' は点滴終了後の時間でかつ点滴時間を T とすると

$A'=A(1-e^{-\alpha T})/\alpha/T$ 、 $B'=B(1-e^{-\beta T})/\beta/T$ 、 $C'=C(1-e^{-\gamma T})/\gamma/T$

で A、B、C は α 相、β 相、γ 相の時間 0 への外挿点

T_{1/2} α、T_{1/2} β、T_{1/2} γ：α 相、β 相、γ 相の半減期

K₁₂、K₂₁、K₁₃、K₃₁、K₁₀：コンパートメント間の移行定数

V₁、V₂、V₃：コンパートメント 1、2、3 の分布容積

Vd_γ、Vd_{ss}：γ 相より算出される分布容積、定常状態の分布容積

AUC：血中濃度曲線下面積

[Xu]₀[∞]：尿中排泄率

Cl_t、Cl_r：総体クリアランス、腎クリアランス

(5) クリアランス

「(4) 消失速度定数」の項参照

(6) 分布容積

「(4) 消失速度定数」の項参照

(7) 血漿蛋白結合率

血漿蛋白結合率：78.3% (in vitro)

3. 吸収

該当しない

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¹⁴⁾

1) ヒト腫瘍内濃度 (外国データ)

¹⁴C - ミトキサントロン 12mg/m² を 3 例の腫瘍患者に投与し、生検により採取した腫瘍内濃度は 0.06～1.32ng/10⁶ 細胞である。また、この腫瘍内濃度と臨床効果に相関性が認められた。

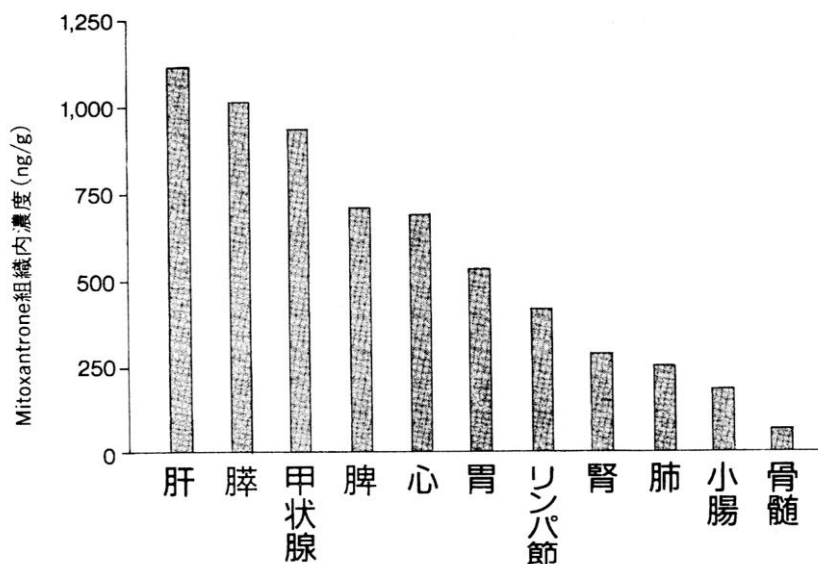
腫瘍	年齢	性別	ノバントロン 用量 (mg/m ²)	in vitro (clonogenic assay)	臨床 効果	投与後か ら生検ま での時間	腫瘍内濃度 (ng/10 ⁶ 細胞)
頭頸部癌	74	男	12	—	NR	6	0.06
黒色腫	25	女	12	著明な効果	NR	23	0.03
卵巣癌	67	女	12	—	MR	6	1.32

NR : No Response、MR : Minor Response

その他、ノバントロン累積総投与量 6～100mg/m² を投与し、10～272 日後に死亡した 11 症例について腫瘍内濃度を測定した結果、肝およびリンパ節の腫瘍組織に高い濃度が認められている。

2) ヒトでの組織への移行性 (外国データ)

^{14}C -ミトキサントロン $12\text{mg}/\text{m}^2$ を静脈内投与後 35 日目に死亡した腎癌症例の臓器内濃度は下図の通りである。全臓器当りでは、肝・骨髄・心・肺・脾・腎・甲状腺に多く分布し、この 7 臓器の総組織内ミトキサントロン量は、投与量の約 15% に相当した。



5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主な代謝部位は肝臓と考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

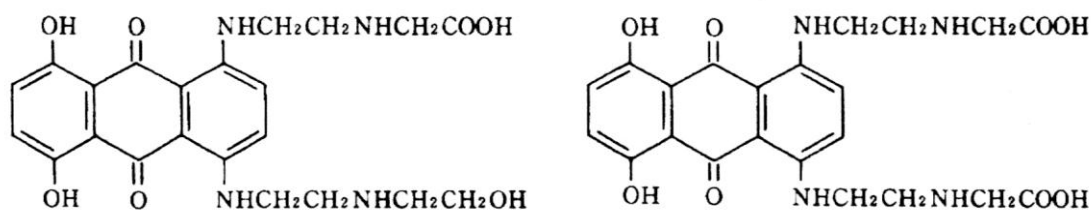
該当資料なし

(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

外国のデータであるが、ミトキサントロンはヒトにおいて、側鎖の OH 基が酸化を受け、モノカルボン酸及びジカルボン酸に代謝される。血漿中代謝物と尿中代謝物は同一である¹⁵⁾。ただし、いずれも抗腫瘍活性は認められていない¹⁶⁾。



(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

「(2) 排泄率」の項参照

(2) 排泄率

血清中濃度測定と同時に測定した尿中のミトキサントロンの排泄量は、点滴終了後 96 時間までの累積尿中排泄率で、投与量の 5.17% (5 例の平均) である¹³⁾。

(3) 排泄速度

「(2) 排泄率」の項参照

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おそれがある。]
2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

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 (「9. 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

- (1) 本剤の投与において、**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、以下の点に注意すること。
- 1) 緊急時に十分処置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。
 - 2) 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) 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3) 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。
- (4) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者に、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）が発生することがあるので十分に注意すること。
- (5) 免疫機能が抑制された患者への生ワクチン接種により、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、本剤投与中に生ワクチンを接種しないこと。

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）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射 潜在的に心毒性を有する他の抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	心筋障害が増強されることがある。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。
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されることがある。	副作用が相互に増強される。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤の副作用集計対象となった 1,746 例中、1,182 例 (67.70%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは白血球減少 (54.52%)、血小板減少 (32.36%)、血色素減少 (26.29%) 等の血液障害、悪心・嘔吐 (26.86%)、食欲不振 (18.96%) 等の消化器障害であり、また、うっ血性心不全 (0.34%) 等の心障害も認められた (再審査終了時の集計)。

なお、本項には自発報告等副作用発現頻度が算出できない副作用報告を含む。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **うっ血性心不全** (0.1~5%未満)、**心筋障害、心筋梗塞** (いずれも頻度不明) : 従前にアントラサイクリン系薬剤を使用していない症例では、本剤の総投与量が 160mg/m²、及び従前にアントラサイクリン系薬剤を使用した症例では、本剤の総投与量が 100mg/m² を超える場合にうっ血性心不全等の重篤な心障害を起こすことがある。また、従前にアントラサイクリン系薬剤を使用した症例では、本剤の投与量の多少にかかわらず心筋障害を起こすことがあるので、心機能検査を頻回に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること¹⁷⁾。
- 2) **骨髄抑制、汎血球減少** (いずれも頻度不明) : 骨髄抑制、汎血球減少、貧血 (5%以上)、白血球減少 (5%以上)、血小板減少 (5%以上)、出血 (0.1~5%) 等があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、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。
- 3) **間質性肺炎** (頻度不明) : 間質性肺炎があらわれることがあるので観察を十分に行い、発熱、咳嗽、労作時息切れ、呼吸困難等の異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査等を実施し、間質性肺炎が疑われる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。
- 4) **ショック、アナフィラキシー** (頻度不明) : ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
心臓 ^{注1)}		心電図異常、頻脈、不整脈		心悸亢進
過敏症 ^{注2)}		発疹		紅斑
肝臓 ^{注2)}	AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP の上昇等肝機能検査値異常、血清ビリルビンの上昇	黄疸		
腎臓 ^{注2)}		BUN、血清クレアチニンの上昇、蛋白尿、血尿		
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、口内炎	下痢、腹痛		消化管出血
皮膚 ^{注2)}	脱毛			
精神神経系		倦怠感、頭痛		
投与部位		静脈炎、血管痛		
その他	発熱	感染症	味覚異常	鼻出血

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し、適切な処置を行うこと。

注2) 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

		承認時まで	効能追加時	使用成績調査	合計
調査施設数		84	7	249	340*
調査症例数		431	37	1278	1746
副作用発現症例数		428	37	717	1182
副作用発現件数		2449	187	2067	4703
副作用発現症例率 (%)		99.3	100	56.1	67.7
副作用の種類		副作用の発現件数 (%)			
心臓	心電図異常	26 (6.03)	0	4 (0.31)	30 (1.72)
	頻脈	27 (6.26)	0	2 (0.16)	29 (1.66)
	うっ血性心不全	0	0	6 (0.47)	6 (0.34)
	うっ血性心不全	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	心不全	0	0	5 (0.39)	5 (0.29)
	不整脈	0	0	2 (0.16)	2 (0.11)
	心機能不全	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
血液	白血球減少 (症)	398 (92.34) **	37 (100.0) **	517 (40.45)	952 (54.52)
	血小板減少 (症)	242 (56.15)	23 (62.16)	300 (23.47)	565 (32.36)
	血色素減少	288 (66.82)	23 (62.16)	148 (11.58)	459 (26.29)
	顆粒球減少 ***	240 (55.68)	34 (91.89)	2 (0.16)	276 (15.81)
	貧血	0	0	114 (8.92)	114 (6.53)
	赤血球障害	0	0	95 (7.43)	95 (5.44)
	好中球減少 (症)	—	—	83 (6.49)	83 (4.75)
	ヘマトクリット 値減少	0	0	17 (1.33)	17 (0.97)
	出血	9 (2.09)	1 (2.70)	2 (0.16)	12 (0.69)
	出血傾向	9 (2.09)	1 (2.70)	0	10 (0.57)
	皮下出血	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	歯肉出血	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
呼吸器障害	肺炎	0	0	2 (0.16)	2 (0.11)
	呼吸器	1 (0.23)	0	0	1 (0.06)
過敏症	発疹	31 (7.19)	0	2 (0.16)	33 (1.89)
	皮膚症状	31 (7.19)	0	0	31 (1.78)
	発疹	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	紫斑性発疹	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
肝臓	血清 GPT 上昇	138 (32.02)	16 (43.24)	56 (4.38)	210 (12.03)
	血清 GOT 上昇	106 (24.59)	16 (43.24)	45 (3.52)	167 (9.56)
	血清 ALP 上昇	63 (14.62)	6 (16.22)	22 (1.72)	91 (5.21)
	血清ビリルビン 上昇	69 (16.01)	10 (27.03)	15 (1.17)	94 (5.38)
	黄疸	0	0	4 (0.31)	4 (0.23)
	血清 LDH 上昇	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	肝機能悪化	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
腎臓	BUN の上昇	49 (11.37)	1 (2.70)	4 (0.31)	54 (3.09)
	血清クレアチニンの上昇	11 (2.55)	0	2 (0.16)	13 (0.74)
	蛋白尿	33 (7.66)	1 (2.70)	0	34 (1.95)
	血尿	19 (4.41)	0	3 (0.23)	22 (1.26)
	腎機能悪化	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	腎機能障害	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)

消化器	悪心・嘔気・嘔吐	192 (44.55)	3 (8.11)	274 (21.44)	469 (26.86)
	食欲不振	214 (49.65)	11 (29.73)	106 (8.29)	331 (18.96)
	口腔 (口腔内潰瘍・口 内炎・潰瘍性口内炎)	89 (20.65)	0	32 (2.50)	121 (6.93)
	下痢	72 (16.71)	1 (2.70)	10 (0.78)	83 (4.75)
	腹痛	0	0	3 (0.23)	3 (0.17)
	歯肉炎	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	腸管麻痺	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	舌炎	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
皮膚	脱毛 (症)	91 (21.11)	0	81 (6.34)	172 (9.85)
	色素沈着	0	0	2 (0.16)	2 (0.11)
精神 神経系	全身けん怠感	0	1 (2.70)	23 (1.80)	24 (1.37)
	頭痛	0	1 (2.70)	1 (0.08)	2 (0.11)
注射 部位	静脈炎	6 (1.39)	0	1 (0.08)	7 (0.40)
	血管痛	0	0	3 (0.23)	3 (0.17)
そ の 他	発熱	28 (6.50)	2 (5.41)	58 (4.54)	88 (5.04)
	感染症	2 (0.46)	0	7 (0.55)	9 (0.52)
	感染誘発	2 (0.46)	0	4 (0.31)	6 (0.34)
	敗血症	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	真菌感染症	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	誘発感染症	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	疼痛	5 (1.16)	0	0	5 (0.29)
	電解質異常	0	0	2 (0.16)	2 (0.11)
	胸部不快感	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	浮腫	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	下肢浮腫	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	腹水	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	血清総蛋白減少	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	高カリウム血症	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	低カリウム血症	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	味覚異常	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	潮紅 (フラッシング)	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)

(1998年集計) 使用成績調査期間：1987.10.2～1993.10.1

*) 承認時までの調査、効能追加時調査及び使用成績調査における施設数を累計した。

**) 好中球減少 (症) を含む。

***) 無顆粒球症を含む。

(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

- ・本剤の成分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。
- ・ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ・観察を十分に行い、発疹、紅斑の過敏症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。

9. 高齢者への投与

高齢者では腎機能等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ので、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

- (1) 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が望ましい。
[アントラサイクリン系の抗悪性腫瘍剤（ドキシソルビシン塩酸塩、ダウノルビシン塩酸塩等）の動物試験で催奇形作用が報告されている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。
[動物試験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。]

11. 小児等への投与

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（使用経験が少ない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

ノバントロンの特異的な解毒剤は知られていない。

重篤な腎不全の症例については、過量投与になりやすいため慎重投与となっているが、本剤は広範囲の組織に分布するので、腹膜透析、血液透析により治療効果及び毒性は軽減しにくい。米国では、本剤 140～180mg/m² 単回投与したとき白血球減少による感染症の併発のため死亡した報告がある。誤って過量投与し骨髄抑制が持続する場合には、輸血、抗菌剤等の処置が必要である。

14. 適用上の注意

(1) 投与経路

皮下、筋肉内、髄腔内、動脈内投与はしないこと。

(2) 投与時

- 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（3分以上かけて注射すること）。
- 2) 静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、皮膚が青色に変色したり、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に投与すること。

(3) 調製時

- 1) 溶解時の pH の高い薬剤及びβ-ラクタム環を有する抗生物質と配合した場合、沈殿を生ずることがあるので、これらの薬剤との混注を避けること¹⁾。また、ヘパリンと結合することが報告されているので、ヘパリンとの混注時に沈殿を生じる可能性が否定できないため、ヘパリンとの混注を避けること。
- 2) 注射用蒸留水、生理食塩液又は5%ブドウ糖液で希釈した注射液は調製後24時間以内に使用すること。
- 3) 分割使用する場合には、4週間以内に使い終えること¹⁸⁾。

15. その他の注意

- (1) 本剤の投与により皮膚や強膜が一過性に青色を呈したり、尿が青～緑色になることがあるので、あらかじめ患者に説明しておくこと。
- (2) 本剤が目や皮膚に付着した場合には直ちに水道水で洗い流すこと。
- (3) ラットに静脈内投与した試験で、発癌性の可能性が示唆されたという報告がある。
- (4) 免疫機能が抑制された患者にワクチンを接種した場合、抗体反応の欠如が報告されている。

16. その他

心機能検査実施について

心電図等による心機能検査は、原則としてコース（通常3～4週）ごとに実施することが望ましい。

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

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

一般薬理¹⁹⁾

ミトキサントロンの一般薬理作用について、中枢神経系、呼吸・循環器系、平滑筋・自律神経系、消化器系、糖代謝、脂質代謝、免疫、コラーゲン合成阻害作用等を検討した結果、臨床用量付近の濃度では、わずかにコラーゲン合成阻害作用を示すのみである。主な試験成績を以下に示す。

試験項目	試験方法	動物	成績の概要
中枢神経系	行動及び一般状態に及ぼす影響	ICR マウス	40mg/kg 投与により、自発運動活性の低下と立毛が観察されたが、0.4、4、10mg/kg の投与では著明な変化は認められなかった。いずれの用量とも死亡例は観察されなかった。
	中枢神経症状、自律神経症状、毒性症状及び投与24時間後の死亡状況を観察	Wistar ラット	25mg/kg 投与により運動活性の低下、円背位の発現、筋弛緩が認められたが死亡例はなかった。50mg/kg ではさらに呼吸抑制と歩行失調が認められたが死亡例はなかった。100mg/kg ではさらに探索行動の減少、呼吸困難、同側屈筋反射の消失、チアノーゼが認められ2例とも7時間以内に死亡した。200mg/kg では100mg/kg 投与時と同様の症状が認められ、2例とも3時間以内に死亡した。
呼吸・循環器系	呼吸に及ぼす影響 心拍数、心電図及び 血圧、大腿動脈血流量	豚	10mg/kg 投与により、血圧下降（約30mmHg）大腿動脈血流量（約7mL/min）と心拍数（約20beats/min）の減少、心電図T波の平低化とQRS振幅の抑制、呼吸頻度の増加及び呼吸振幅の抑制が観察されたが、心電図は5分以内で、また、血圧などの他パラメーターも約20分で回復した。 0.4及び4mg/kg では著明な影響は認められなかった。また、いずれの用量とも溶血作用は認められなかった。
平滑筋・自律神経系	摘出回腸に及ぼす影響	Hartley モルモット	自動運動並びにアセチルコリン、ヒスタミン及びBaCl ₂ による収縮に及ぼす影響を検討 10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁴ g/mL で一過性の収縮とわずかな自動運動の振幅の減少が観察されたが洗浄後回復した。 10 ⁻⁸ g/mL では自動運動に変化は認められなかった。 10 ⁻⁴ g/mL でアセチルコリン、ヒスタミン及びBaCl ₂ による収縮が有意に抑制されたが10 ⁻⁸ 及び10 ⁻⁶ g/mL では有意な影響は認められなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性

LD₅₀ (mg/kg)

投与経路 \ 種	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
静脈内	11.3	9.7	4.8	5.2
腹腔内	16.5	19.7	8.0	11.7
皮下	19.7	22.3	5.5 - 7.7	6.7

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性

ラット、イヌ、サルにおける主なミトキサントロンの影響は造血器及び胃・腸管に対するもので、脱毛は認められなかった。ラットでは心及び腎に対しても本薬の影響がみられた。

ラット、イヌ、サルの連続投与試験における最大耐薬量はそれぞれ 0.1、0.05 以下、0.05mg/kg/日量、イヌの臨床用法試験では 0.05mg/kg 量であった。イヌにおいて認められた変化は、臨床用法試験の方が連続投与試験におけるよりも軽度であった。

ラット、イヌ、サルともに主な死亡原因は、骨髄及びリンパ組織の抑制と考えられる。また、イヌ、サルでは胃腸障害又は諸臓器組織の出血も死亡原因に係わったと考えられる。

組織学的変化又は臨床検査異常所見が認められた最小の用量（総投与量）は、血液学的検査での変化がみられたおよそ 0.2~1.0mg/kg 量であった。

慢性毒性

ミトキサントロンの 0.03、0.3、0.6、0.9mg/kg/回を 3 週間ごとに 1 回の割合で 12 カ月間（合計 18 回投与）にわたり、ラットに静脈内投与した試験では、0.3mg/kg 以上の投与群に全身状態の悪化に伴う死亡例、骨髄細胞の減少、胸腺・脾・リンパ節のリンパ球減少、肝細胞腫大、慢性腎症などの所見及び死亡例では心筋炎がみられている。0.03mg/kg 群では雄の一部に慢性腎症がみられているが雌では特記すべき所見はみられていない。

(3) 生殖発生毒性試験

ミトキサントロンを雌雄ラットの交配前～妊娠初期（3.3、10、30 μ g/kg/日）、妊娠ラットの胎児器官形成期（50、100、200 μ g/kg/日）、周産期～授乳期（25、50、100 μ g/kg/日）に静脈内投与した試験では、器官形成期投与の大量群で胎児体重及び出生児体重の低下、周産期～授乳期の大量群で出生児体重の低下がみられているが、その他の所見（受胎能、妊娠の維持、分娩、哺育、胎児の催奇形性、児獣の行動・生殖能力）では特記すべき異常はみられていない。

(4) その他の特殊毒性

1) 心毒性

①ミトキサントロン塩酸塩の心毒性

骨髄抑制を指標とするミトキサントロン塩酸塩の最大耐薬量をイヌ（1回/3週、30週間）、サル（1回/3週、44週間）に静脈内投与した試験では、可逆的な心筋の小胞性拡張等の変化がみられているが、ECG、血圧の変化や進行性の心筋症はみられていない。

②ドキシソルビシン塩酸塩前処置によるミトキサントロン塩酸塩投与の心毒性

イヌにドキシソルビシン塩酸塩を3週間隔で4回（1回：1.64mg/kg）投与し、心筋病変を誘発させ、これを次の3群に分けドキシソルビシン塩酸塩前処置による本剤投与の心毒性について検討した。

[Ⅰ群]：7週間の休薬期間をおいてミトキサントロン塩酸塩の0.25mg/kg量を3週間隔で6回投与した。

[Ⅱ群]：7週間の休薬期間をおいてドキシソルビシン塩酸塩の1.64mg/kg量を3週間隔で6回投与した。

[Ⅲ群]：19週間の休薬期間をおいてミトキサントロン塩酸塩の0.25mg/kg量を3週間隔で6回投与した。

[Ⅰ群]では誘発された心病変は本剤投与期間中、一時的に増強を示したが、本剤投与終了15週間後では軽減し回復傾向を示した。[Ⅲ群]では明らかな増強あるいは軽減は認められなかった。[Ⅱ群]では心病変は明らかに増強し、血圧の低下やQRS電位低下などの心電図の変化を示した。

上記の結果より、ドキシソルビシン塩酸塩前処置動物に本剤またはドキシソルビシン塩酸塩を追加投与した場合、前処置にて誘発された心病変への影響は、本剤の方がドキシソルビシン塩酸塩のそれより軽度である。

2) 変異原性

細菌を用いたAmes試験では陽性であるが、ラットを用いた優性致死試験では陰性である。

3) 発癌性

マウス、ラットに対して、3週ごとに1回、25カ月にわたって静脈内投与した試験で、マウスには発癌性は認められていないが、ラットではWHOの判定基準で軽度の発癌性の可能性が示唆されている。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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：毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

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

- 1) 本剤及び希釈液が皮膚などに付着しないように慎重に取り扱うこと。
目や皮膚に付着した場合は、直ちに水道水で洗い流すこと。
- 2) 本剤及び希釈液は他の注射液と区分して保管すること。

(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）

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

ノバントロン注 10mg：1バイアル

ノバントロン注 20mg：1バイアル

7. 容器の材質

バイアル：透明ガラス瓶

8. 同一成分・同効薬

同一成分：該当なし

同効薬：アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤ほか各種抗悪性腫瘍剤

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

販売名	承認年月日	承認番号
ノバントロン注 10mg	1993年 2月 16日	20500AMY00051000
ノバントロン注 20mg	2001年 8月 24日	21300AMY00386000
ノバントロン注（旧販売名）	1987年 10月 2日	16200AMY00313000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
ノバントロン注 10mg	1993年 6月 4日
ノバントロン注 20mg	2001年 9月 7日
ノバントロン注（旧販売名）	1987年 11月 25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

効能又は効果、用法及び用量追加

1989年 6月 1日（肝細胞癌）[ノバントロン注 20mg]

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：1998年 3月 12日

14. 再審査期間

6年

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、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	薬価基準収載医薬品 コード	HOT (9桁) コード	レセプト電算コード
ノバントロン注 10mg	4291402A2020	109243101	644290005
ノバントロン注 20mg	4291402A1032	109242401	640454032

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 幸保文治 他：医薬ジャーナル, 23 : 1879, 1987
- 2) 田口鐵男 他：癌と化学療法, 13 : 2820, 1986
- 3) 木村郁郎 他：癌と化学療法, 13 : 2813, 1986
- 4) Johnson, R. K. et al. : Cancer Treatment Rep., 63 : 425, 1979
- 5) Osheroff, N. et al. : Advances Pharmacol., 29B : 105, 1994
- 6) Wallace, R. E. et al. : Cancer Res., 39 : 1570, 1979
- 7) Goldin, A. et al. : Cancer Treatment Reviews, 7 : 167, 1980
- 8) Durr, F. E. et al. : Am. Soc. Microbiology : 1595, 1980
- 9) Kimler, B. F. et al. : Cance Res., 42 : 3631, 1982
- 10) Fujimoto, S. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 8 : 157, 1982
- 11) 佐藤 博：癌と化学療法, 9 : 26, 1982
- 12) 奥田 博：化学療法の領域, 4 : 133, 1988
- 13) 小川一誠 他：癌と化学療法, 13 : 3028, 1986
- 14) Alberts, D. S. et al. : Cancer Res., 45 : 1879, 1985
- 15) Ehninger, G. et al. : Cancer Treat Rep., 70 : 1373, 1986
- 16) Chiccarelli, F. S. et al. : Cancer Res., 46 : 4858, 1986
- 17) Edit. J. F. Smith, A Comprehensive guide to the therapeutic use of Novantrone, p.65, PharmaLibri, Chicago, 1984
- 18) 社内資料 (安定性試験)
- 19) Lu K, et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 13 : 63, 1984

2. その他の参考文献

該当資料なし

3. 文献請求先

日本製薬株式会社 くすり相談窓口

〒104-0044 東京都中央区明石町8番1号

フリーダイヤル 0120-00-8414

[受付時間 9:00~17:30/土日祝日・弊社休業日を除く]

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

X Ⅲ . 備考

その他の関連資料

該当資料なし