

## 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2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

# アドリアシン<sup>®</sup>注用 10

# アドリアシン<sup>®</sup>注用 50

ADRIACIN<sup>®</sup> Injection

<日本薬局方 注射用ドキシソルビシン塩酸塩>

剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）
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	アドリアシン注用10： 1バイアル中に日局ドキシソルビシン塩酸塩10mg（力価）を含有する。 アドリアシン注用50： 1バイアル中に日局ドキシソルビシン塩酸塩50mg（力価）を含有する。
一般名	和名：ドキシソルビシン塩酸塩（JAN） 洋名：Doxorubicin Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 販売開始年月日	アドリアシン注用10 製造販売承認年月日：2006年2月10日 薬価基準収載年月日：2006年6月9日 販売開始年月日：1975年3月5日 アドリアシン注用50 製造販売承認年月日：2010年7月15日 薬価基準収載年月日：2010年11月19日 販売開始年月日：2010年11月19日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売：サンド株式会社 製造販売：サンドファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サンド株式会社 カスタマーケアグループ 〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1 TEL 0120-982-001 FAX 03-6257-3633 受付時間：9：00～17：00（土・日、祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.sandoz.jp/medical/index.html">https://www.sandoz.jp/medical/index.html</a>

本IFは2022年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	15
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	15
2. 製品の治療学的特性	2	2. 効能又は効果に関連する注意	15
3. 製品の製剤学的特性	3	3. 用法及び用量	15
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	4. 用法及び用量に関連する注意	19
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績	20
6. RMPの概要	3		
II. 名称に関する項目	4	VI. 薬効薬理に関する項目	36
1. 販売名	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	36
2. 一般名	4	2. 薬理作用	36
3. 構造式又は示性式	5		
4. 分子式及び分子量	5	VII. 薬物動態に関する項目	39
5. 化学名（命名法）又は本質	5	1. 血中濃度の推移	39
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	2. 薬物速度論的パラメータ	40
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	40
III. 有効成分に関する項目	6	4. 吸収	41
1. 物理化学的性質	6	5. 分布	41
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	6. 代謝	42
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	7. 排泄	44
		8. トランスポーターに関する情報	45
IV. 製剤に関する項目	9	9. 透析等による除去率	45
1. 剤形	9	10. 特定の背景を有する患者	45
2. 製剤の組成	10	11. その他	46
3. 添付溶解液の組成及び容量	10		
4. 力価	10	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	47
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	1. 警告内容とその理由	47
6. 製剤の各種条件下における安定性	11	2. 禁忌内容とその理由	48
7. 調製法及び溶解後の安定性	11	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	48
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	13	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	48
9. 溶出性	13	5. 重要な基本的注意とその理由	48
10. 容器・包装	13	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	50
11. 別途提供される資材類	14		
12. その他	14		

7. 相互作用.....	52	9. 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 .....	68
8. 副作用.....	53	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容 .....	68
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	60	11. 再審査期間 .....	69
10. 過量投与.....	61	12. 投薬期間制限に関する情報 .....	69
11. 適用上の注意.....	62	13. 各種コード .....	69
12. その他の注意.....	62	14. 保険給付上の注意 .....	69
<b>IX. 非臨床試験に関する項目 .....</b>	<b>63</b>	<b>X I. 文献 .....</b>	<b>70</b>
1. 薬理試験.....	63	1. 引用文献 .....	70
2. 毒性試験.....	65	2. その他の参考文献 .....	73
<b>X. 管理的事項に関する項目 .....</b>	<b>67</b>	<b>X II. 参考資料 .....</b>	<b>74</b>
1. 規制区分.....	67	1. 主な外国での発売状況 .....	74
2. 有効期間.....	67	2. 海外における臨床支援情報 .....	75
3. 包装状態での貯法.....	67	<b>X III. 備考 .....</b>	<b>78</b>
4. 取扱い上の注意.....	67	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報 .....	78
5. 患者向け資材.....	67	2. その他の関連資料 .....	78
6. 同一成分・同効薬.....	68		
7. 国際誕生年月日.....	68		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日 .....	68		



# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

アドリアシンは、1967年にイタリアの Farmitalia 研究所の F. Arcamone ら<sup>1)</sup>により、*Streptomyces peucetius* var. *caesius* の培養濾液中から発見されたアントラサイクリン系の抗腫瘍性抗生物質ドキシソルビシン塩酸塩（慣用名：アドリアマイシン）の注射用製剤である。

腫瘍細胞の DNA の塩基対間に挿入して DNA ポリメラーゼ、RNA ポリメラーゼ及びトポイソメラーゼ II 反応を阻害し、DNA 及び RNA の合成を阻害することにより抗腫瘍効果を示す<sup>2)</sup>、<sup>3)</sup>。アドリアシンは、多くの実験移植腫瘍系において、優れた抗腫瘍効果を示すことが確認された<sup>4)</sup>。臨床においても、各国で広範な研究が行われ、各種悪性腫瘍に対して、幅広い抗腫瘍スペクトラムを有することが確認されている<sup>5)</sup>。我が国においては、1971年に発足したアドリアマイシン研究会によって1974年までの約2年半の間に臨床効果が検討され、悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）、肺癌、消化器癌（胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等）、乳癌に対するアドリアシンの有用性が確認された。この臨床試験成績に基づき、1974年9月に製造承認を受け1975年3月に販売された。その後、1979年5月（臨床試験：1975年～1977年）に膀胱腫瘍に対する膀胱腔内注入法、1983年5月（臨床試験：1975年～1979年）に骨肉種が追加承認された。また、1999年2月1日付医薬審第104号通知に基づき、用法及び用量に M-VAC（アドリアシン、メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩及びシスプラチン）療法を追加する一部変更承認申請が行われ、2004年1月30日に尿路上皮癌に対する M-VAC 療法の用法及び用量が追加承認された。

更に2005年2月14日に「抗がん剤併用療法に関する検討会」の報告書に基づき、乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、悪性骨・軟部腫瘍、悪性骨腫瘍、多発性骨髄腫、小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）の効能又は効果及びこれに伴う他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の用法及び用量が追加承認された。

なお、これらの用法及び用量の追加承認により、複数の関連学会より、アドリアシンを含む抗癌剤高容量製剤の早期製造に関する要望書が提出された。この要望に応えるべく、アドリアシンの高容量製剤の検討を開始し、1バイアルあたり50mg（力価）のドキシソルビシン塩酸塩を含有するアドリアシン注用50の製剤設計を完成し、2010年7月、アドリアシン注用50として承認された。

また、悪性リンパ腫に対するアドリアシン注と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は、標準的な治療法の一つとして医療現場で実施されている状況であり、また、国内外の診療ガイドラインや公表論文から医学薬学上公知であると認められたことから、2014年12月18日に効能又は効果及び用法及び用量が追加承認された。

更に、本剤は 2008 年に第 15 改正日本薬局方追補に注射用ドキソルビシン塩酸塩として収載された。

なお、2017 年 9 月に製造販売承認がアスペンジャパン株式会社（現サンドファーマ株式会社）に承継された。

また、2021 年 12 月に日本乳癌学会から厚生労働省に要望書が提出されたことを受け、1999 年 2 月 1 日付医薬審第 104 号通知に基づき、dose-dense AC（2 週間間隔でのアドリアシン、シクロホスファミド水和物）療法を追加する一部変更承認申請が行われ、2022 年 11 月 24 日に乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）の用法及び用量に対する dose-dense AC 投与の用法及び用量が追加承認された。

## 2. 製品の治療学的特性

- ・癌化学療法の基本的薬剤として欧米を含む諸外国で使用されている。（「X II. 参考資料 1. 主な外国での発売状況」の項参照）
- ・幅広い抗腫瘍抗腫瘍スペクトラムを有することが確認されており、肺癌、消化器癌、乳癌、悪性リンパ腫、膀胱腫瘍、骨肉腫に対し有用性が認められている。（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」の項参照）
- ・組織に吸着されやすく、組織内濃度が持続する（ラット）。（「VII. 薬物動態に関する項目 5. 分布」の項参照）
- ・副作用（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用」の項参照）

### 〈全身投与例〉

承認時及び副作用頻度調査において、1,196 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 1,103 例（発現率 92.2%）で 3,516 件であった。

主な副作用は脱毛、白血球減少、悪心・嘔吐、食欲不振、口内炎、血小板減少、貧血・赤血球減少、心電図異常であった。

### 〈膀胱腔内注入例〉

承認時及び副作用頻度調査において 919 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 327 例（発現率 35.6%）で 796 件であった。

主な副作用は、膀胱刺激症状、発熱、食欲不振、白血球減少、萎縮膀胱、残尿感、脱毛であった。

また、重大な副作用として、心筋障害、心不全、骨髄抑制（汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等）、出血、ショック、間質性肺炎（咳嗽、呼吸困難、発熱等）、萎縮膀胱が報告されている。



### 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

〈公知申請〉

- ・「悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法」における「効能又は効果」及び「用法及び用量」の追加について、2014年12月に承認された
- ・「乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法」における「用法及び用量」の追加について、2022年11月24日に承認された。

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

該当しない

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMPの概要

該当しない

## Ⅱ．名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

アドリアシン®注用 10

アドリアシン®注用 50

#### (2) 洋名

ADRIACIN® Injection 10

ADRIACIN® Injection 50

#### (3) 名称の由来

アドリアシンが抽出された *Streptomyces peucetius* var. *caesius* が、イタリアのアドリア海に面した土壌より採取されたことに由来する。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

ドキソルビシン塩酸塩（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

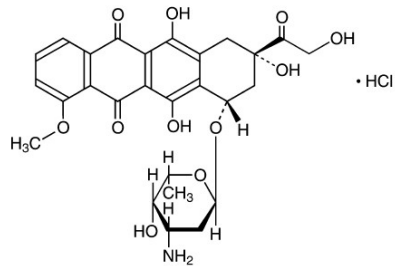
Doxorubicin Hydrochloride（JAN）

Doxorubicin（INN）

#### (3) ステム（stem）

rubicin：アントラサイクリン系の抗悪性腫瘍剤

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$

分子量：579.98

### 5. 化学名（命名法）又は本質

(2*S*, 4*S*)-4-(3-Amino-2, 3, 6-trideoxy- $\alpha$ -L-*Lyxo*-hexopyranosyloxy)-2, 5, 12-trihydroxy-2-hydroxyacetyl-7-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydrotetracene-6, 11-dione monohydrochloride

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：アドリアマイシン (Adriamycin)

略号：ADR、ADM、DXR、DOX 等

開発時治験番号：KW-125

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

赤だいたい色の結晶性の粉末である。

#### (2) 溶解性

水にやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

#### (3) 吸湿性

吸湿しにくい。25℃、14日、75%RHの保存条件で吸湿性は0.3%であった。ごくわずかな吸湿を認めるが固化・潮解変化はみられない。

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

約 205℃（分解）

#### (5) 酸塩基解離定数

$pK_a = 8.22$ （pH 滴定法）

#### (6) 分配係数

$\log P'_{oct} = 1.4$

〔測定法：フラスコシェイキング法

*n*-オクタノール/pH7.4 緩衝溶液〕

#### (7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = +240 \sim +290^\circ$ （脱水物に換算したもの 20mg、メタノール、20mL、100mm）

pH：本剤 50mg を水 10mL に溶かした液の pH は 4.0～5.5 である。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### (1) 温度に対する安定性

粉末 20mg をサンプル瓶に入れ遮光し、施栓して保存した。粉末の保存安定性試験結果 (3 ロットの平均値) は以下のとおりである。なお、力価測定は薄層クロマトグラフィー (TLC 法) による。

保存条件	試験項目	Initial	6 ヶ月	9 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	27 ヶ月
遮 光 5℃	外観	赤橙色の粉末	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	5.80	5.82	5.80	5.75	5.69	
	残存率 (%)	100.0	97.7	94.8	95.5	94.1	
遮 光 室温	外観	赤橙色の粉末	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH	5.80	5.76	5.79	5.73	5.78	5.76
	残存率 (%)	100.0	98.8	97.2	94.4	93.6	92.7
遮 光 40℃	外観	赤橙色の粉末	(-)	(-)			
	pH	5.80	5.84	5.76			
	残存率 (%)	100.0	97.4	96.2			

(-) : 変化なし

### (2) 温度及び湿度に対する安定性

粉末 20mg をサンプル瓶に入れ遮光し、開放状態で一定の相対湿度を保ち保存した。粉末の保存安定性試験結果 (3 ロットの平均値) は以下のとおりである。なお、力価測定は TLC 法による。

保存条件	試験項目	Initial	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
遮 光 25℃、50%RH	外観	赤橙色の粉末	(-)	(-)	(-)
	pH	5.80	5.80	5.75	5.87
	残存率 (%)	100.0	98.2	98.5	98.9

保存条件	試験項目	Initial	0.5 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
遮 光 40℃、50%RH	外観	赤橙色の粉末	(-)	(-)	(-)
	pH	5.80	5.77	5.81	5.82
	残存率 (%)	100.0	97.2	91.9	92.2
遮 光 40℃、90%RH	外観	赤橙色の粉末	(-)	(-)	(-)
	pH	5.80	5.75	5.76	5.80
	残存率 (%)	100.0	98.4	93.7	96.3

(-) : 変化なし

### (3) 光に対する安定性

粉末 20mg をサンプル瓶に入れセロファンで覆い、直射日光、キセノンランプ及び蛍光灯光に露光した。粉末の保存安定性試験結果（3 ロットの平均値）は以下のとおりである。なお、力価測定は TLC 法による。

保存条件	試験項目	Initial	1 日	2 日	3 日
直射日光 20～25℃	外観	赤橙色の粉末	(-)	(-)	(-)
	pH	5.80	5.80	5.75	5.87
	残存率 (%)	100.0	98.2	98.5	98.9
キセノンランプ 1.0～1.2×10 <sup>5</sup> Lux 20～25℃	外観	赤橙色の粉末	(-)	(-)	(-)
	pH	5.80	5.81	5.78	5.81
	残存率 (%)	100.0	97.8	97.8	107.1

保存条件	試験項目	Initial	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
蛍光灯光 500Lux 20～25℃	外観	赤橙色の粉末	(-)	(-)	(-)
	pH	5.80	5.76	5.79	5.75
	残存率 (%)	100.0	98.8	93.3	91.1

(-) : 変化なし

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

#### 確認試験法

日本薬局方「ドキシソルビシン塩酸塩」の確認試験法による。

#### 定量法

日本薬局方「ドキシソルビシン塩酸塩」の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

用時溶解して用いる注射製剤（凍結乾燥製剤）である。

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	性状	規格 pH 域	浸透圧比	キャップの 色調
アドリアシン 注用 10	だいたい赤色の 粉末又は塊 (凍結乾燥製剤)	5.0～ 6.0	約 1 (注射用水 1mL に溶解)	赤色
アドリアシン 注用 50			約 1 (注射用水 5mL に溶解)	黒色

安定性：水溶液は pH によって安定性が左右され、酸性側ではほぼ安定であるが、アルカリ側では不安定であり経時的に力価が低下する。

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

溶解液	本剤 1 バイアル (10mg) /注射用水 1mL	本剤 1 バイアル (10mg) /注射用水 5mL	本剤 1 バイアル (10mg) /生理食塩液 5mL
測定時の温度	25℃	20℃	20℃
溶解液の濃度	10mg/mL	2mg/mL	2mg/mL
規格 pH 域	5.0～6.0	—	—
浸透圧比（生理食 塩水に対する比）	約 1	—	—
粘度 (mPa・s)	1.213mPa・s	—	—
密度 (g/cm <sup>3</sup> )	1.035	1.007	1.013
比重	1.038	1.009	1.015
安定な pH 域	水溶液は pH によって安定性が左右され、酸性側ではほぼ安定であるが、アルカリ側では不安定であり経時的に力価が低下する。		

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

品名		アドリアシン注用 10	アドリアシン注用 50
有効成分 (1 バイアル中)	日局ドキシソルビシン 塩酸塩	10mg (力価)	50mg (力価)
添加剤 (1 バイアル中)	乳糖水和物	100mg	500mg
	パラオキシ安息香酸 メチル	1mg	5mg
	pH 調整剤		

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤の力価は、ドキシソルビシン塩酸塩 ( $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$ ) としての量を質量 (力価) で示す。標準ドキシソルビシン塩酸塩の 1mg は、1mg (力価) を含有する。

5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来：アグリコン (Doxorubicinone 等)

苛酷条件由来 (分解物)：苛酷試験の結果では分解物は認められなかった。



## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### アドリアシン注用 10

保存条件	保存形態	保存期間	結果
室温 <sup>a)</sup>	無色ガラス製バイアル	36 ヶ月	規格内

a) : 温度 : 17.0~27.0℃、湿度 : 28~64%RH

### アドリアシン注用 50

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃	75%RH	無色ガラス製 バイアル	6 ヶ月	規格内
相対比較試験 <sup>a)</sup>				3 ヶ月	アドリアシン注用 10 と同等の安定性 (規格内)
長期保存試験	25℃	60%RH	無色ガラス製 バイアル	24 ヶ月	規格内

a) : アドリアシン注用 10 (医療用先発品) との安定性を比較した。

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

### 調製時の注意

- (1) 本剤は溶解時の pH により安定性が低下することがあるので、他の薬剤との混注を避け、日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解すること。またフルオロウラシル注射液等のアルカリ性薬剤の調剤に使用したシリンジ (注射筒) を本剤の調製時に使用すると不溶性の凝集物を形成するので避けること。
- (2) 本剤を日局生理食塩液で溶解する場合は、ドキシソルビシン塩酸塩として 10mg (力価) 当たり 1mL 以上で速やかに行うこと。微量の日局生理食塩液で溶解を開始すると溶けにくくなることもある。  
(「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照)

### 溶解後の安定性

試験方法 : 本剤 1 瓶 [10mg (力価)] を注射用水、生理食塩液、5%ブドウ糖注射液それぞれ 5mL に溶解して試料とし、室温、冷蔵庫 (約 5℃) 及び冷凍庫 (-20℃) 保存し安定性を検討した。また、37℃及び 50℃の高温保存条件下での安定性も併せて検討した。ドキシソルビシン塩酸塩の残余力価は高速液体クロマトグラフィーにより測定した。

結果 : 試験結果は下表に示すとおりである。いずれの条件下においても比較的安定であり、冷凍庫保存では 90 日を経過しても安定性が保持されていた。また、高温保存条件下でも比較的安定であることが確認された。

●溶解後の安定性

溶解液	保存条件	測定項目	保存時間						
			溶解直後	6hr	24hr	7日	14日	30日	90日
注射用水 5mL	室温	外観	赤色澄明	—	—	—	—	—	—
		pH	5.68	/	5.6	5.23	4.67	4.33	3.78
		残存率 (%)	100	111.6	98.1	99.1	91.2	88.4	83.2
	冷所 5℃	外観	赤色澄明	—	—	—	—	—	—
		pH	5.68	/	5.65	5.62	5.36	5.21	4.76
		残存率 (%)	100	103.9	99.8	100.5	97.1	94.6	96.2
	冷凍庫 -20℃	外観	赤色澄明	—	—	—	—	—	—
		pH	5.68	/	5.65	5.68	5.63	5.59	5.54
		残存率 (%)	100	100.6	101.7	102	96.4	96.3	95.9
生理食塩液 5mL	室温	外観	赤色澄明	—	—	—	—	—	—
		pH	5.78	/	5.66	5.2	4.62	4.28	3.68
		残存率 (%)	100	110.2	100.3	95.2	93.4	90.3	83.7
	冷所 5℃	外観	赤色澄明	—	—	—	—	—	—
		pH	5.78	/	5.66	5.32	4.87	4.72	4.23
		残存率 (%)	100	99.6	97.1	97.4	97.6	96.5	95.1
	冷凍庫 -20℃	外観	赤色澄明	—	—	—	—	—	—
		pH	5.78	/	5.66	5.6	5.57	5.26	5.21
		残存率 (%)	100	101.8	98.8	100.1	98.8	98.2	95.8
5%ブドウ糖 注射液 5mL	室温	外観	赤色澄明	—	—	—	—	—	—
		pH	4.57	4.62	4.63	4.53	4.3	4.05	3.63
		残存率 (%)	100	98.6	100.9	97.6	95.1	86.2	79
	冷所 5℃	外観	赤色澄明	—	—	—	—	—	—
		pH	4.57	4.62	4.68	4.75	4.78	4.8	4.47
		残存率 (%)	100	102.3	101.5	101.8	96.9	93.2	92.7
	冷凍庫 -20℃	外観	赤色澄明	—	—	—	—	—	—
		pH	4.57	4.62	4.62	4.79	4.84	4.92	4.91
		残存率 (%)	100	102.4	100.1	101.2	97.6	94.9	94.7

— : 溶解直後から変化なし / : 測定せず

●高温条件下での溶解後の安定性

保存条件	溶解液	測定項目	保存時間				
			溶解直後	6hr	24hr	48hr	72hr
37℃	注射用水 5mL	外観	赤色澄明	—	—	—	微暗赤色澄明
		pH	5.68	5.65	5.23	4.84	4.66
		残存率 (%)	100	101.5	96.2	95.1	92.2
	生理食塩 液 5mL	外観	赤色澄明	—	—	—	微暗赤色澄明
		pH	5.79	5.68	5.28	4.93	4.73
		残存率 (%)	100	97.6	97.1	95.4	96.4
50℃	注射用水 5mL	外観	赤色澄明	—	—	暗赤色澄明	暗赤色澄明
		pH	5.68	5.81	5.23	4.61	4.4
		残存率 (%)	100	100.4	95.1	86.6	84.9
	生理食塩 液 5mL	外観	赤色澄明	—	—	暗赤色澄明	暗赤色澄明
		pH	5.79	5.75	4.93	4.44	4.18
		残存率 (%)	100	101.4	96.2	91.4	89.6

— : 溶解直後から変化なし

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤は水にやや溶けにくいことから、他剤と混合すると混濁、沈殿を生じやすい。また、本剤はアルカリ側で不安定なため、アルカリ性注射剤との配合によって短時間に外観変化と力価低下が認められている（下表）。したがって、添付文書等で以下のとおり情報提供・注意喚起を行っている。

### pH 変動試験成績

試料	規格 pH 域	試料 pH	滴下量 mL	最終 pH 又は 変化点 pH	移動 指数	変化所見
10mg（力価） /D.W. 5mL	5.0～6.0	4.75	0.1mol/L HCl 10mL	1.15	3.60	変化なし
			0.1mol/L NaOH 0.015mL	6.76	2.01	橙赤色→暗赤色
10mg（力価） /生食 5mL	5.0～6.0	5.09	0.1mol/L HCl 10mL	1.15	3.94	変化なし
			0.1mol/L NaOH 0.015mL	6.88	1.79	橙赤色→暗赤色

D.W.：注射用水

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調整時の注意

14.1.1 本剤は溶解時の pH により安定性が低下することがあるので、他の薬剤との混注を避け、日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解すること。またフルオロウラシル注射液等のアルカリ性薬剤の調剤に使用したシリンジ（注射筒）を本剤の調製時に使用すると不溶性の凝集物を形成するので避けること。

※各種薬剤との配合変化を検討した詳細データは、「XⅢ.備考 2. その他の関連資料」の項 [配合変化試験成績] 参照

## 9. 溶出性

該当資料なし

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

複数の含量規格があるため、製品の表示、色調等に注意し、取り間違いに注意すること。含量別キャップ色調については、「1. 剤形 (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

### (2) 包装

〈アドリアシン注用 10〉

10 バイアル

〈アドリアシン注用 50〉

1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：無色透明ガラス

ゴム栓：ブチルゴム

キャップ：ポリプロピレン樹脂

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

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* ATCC6633 を用い測定する。

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### ○ドキシソルビシン塩酸塩通常療法

下記諸症の自覚的及び他覚的症狀の緩解

悪性リンパ腫

肺癌

消化器癌（胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等）

乳癌

膀胱腫瘍

骨肉腫

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）

子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）

悪性骨・軟部腫瘍

悪性骨腫瘍

多発性骨髄腫

小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）

#### ○M-VAC 療法

尿路上皮癌

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

〈ドキシソルビシン塩酸塩通常療法〉

6.1 肺癌、消化器癌（胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等）、乳癌、骨肉腫の場合

6.1.1 1日量、ドキシソルビシン塩酸塩として10mg（0.2mg/kg）（力価）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回4～6日間連日静脈内ワンショット投与後、7～10日間休薬する。

この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。

6.1.2 1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20mg (0.4mg/kg) (力価) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回2~3日間静脈内にワンショット投与後、7~10日間休薬する。

この方法を1クールとし、2~3クール繰り返す。

6.1.3 1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20~30mg (0.4~0.6mg/kg) (力価) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回、3日間連日静脈内にワンショット投与後、18日間休薬する。

この方法を1クールとし、2~3クール繰り返す。

6.1.4 総投与量はドキソルビシン塩酸塩として500mg (力価) /m<sup>2</sup> (体表面積) 以下とする。

## 6.2 悪性リンパ腫

6.2.1 上記6.1.1~6.1.3に従う。

6.2.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。

(1) ドキソルビシン塩酸塩として1日1回25~50mg (力価) /m<sup>2</sup> (体表面積) を静脈内投与し、繰り返す場合には少なくとも2週間以上の間隔をあけて投与する。

(2) ドキソルビシン塩酸塩として、1日目は40mg (力価) /m<sup>2</sup> (体表面積)、8日目は30mg (力価) /m<sup>2</sup> (体表面積) を静脈内投与し、その後20日間休薬する。この方法を1クールとし、投与を繰り返す。

投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) /m<sup>2</sup> (体表面積) 以下とする。

## 6.3 乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

6.3.1 シクロホスファミド水和物との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として60mg (力価) /m<sup>2</sup> (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与後、13日間又は20日間休薬する。

この方法を1クールとし、4クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) /m<sup>2</sup> (体表面積) 以下とする。

#### 6.4 子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

6.4.1 シスプラチンとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として60mg（力価）/m<sup>2</sup>（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与し、その後休薬し3週毎繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m<sup>2</sup>（体表面積）以下とする。

#### 6.5 悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

6.5.1 イホスファミドとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20～30mg（力価）/m<sup>2</sup>（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与し、その後休薬し3～4週毎繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m<sup>2</sup>（体表面積）以下とする。

本剤単剤では6.1.3、6.1.4に従う。

#### 6.6 悪性骨腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

6.6.1 シスプラチンとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20mg（力価）/m<sup>2</sup>（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与または点滴静注し、その後3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、疾患、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m<sup>2</sup>（体表面積）以下とする。

#### 6.7 多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

6.7.1 ビンクリスチン硫酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量ドキソルビシン塩酸塩として9mg（力価）/m<sup>2</sup>（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液に希釈して24時間持続静注する。これを4日間連続で行う。その後休薬し、3～4週毎繰り返す方法を1クールとする。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m<sup>2</sup>（体表面積）以下とする。

## 6.8 小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

### 6.8.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。

(1) 1日 20～40mg（力価）/m<sup>2</sup>（体表面積）を24時間持続点滴

1コース 20～80mg（力価）/m<sup>2</sup>（体表面積）を24～96時間かけて投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。1日投与量は最大40mg（力価）/m<sup>2</sup>（体表面積）とする。

(2) 1日1回 20～40mg（力価）/m<sup>2</sup>（体表面積）を静注または点滴静注

1コース 20～80mg（力価）/m<sup>2</sup>（体表面積）を投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。1日投与量は最大40mg（力価）/m<sup>2</sup>（体表面積）とする。

投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m<sup>2</sup>（体表面積）以下とする。

## 6.9 膀胱腫瘍

### 6.9.1 1日量、ドキソルビシン塩酸塩として30～60mg（力価）を20～40mLの日局生理食塩液に1～2mg（力価）/mLになるように溶解し、1日1回連日または週2～3回膀胱腔内に注入する。

また、年齢・症状に応じて適宜増減する。

（ドキソルビシン塩酸塩の膀胱腔内注入法）

ネラトンカテーテルで導尿し、十分に膀胱腔内を空にしたのち同カテーテルより、ドキソルビシン塩酸塩30～60mg（力価）を20～40mLの日局生理食塩液に1～2mg（力価）/mLになるように溶解して膀胱腔内に注入し、1～2時間膀胱把持する。

## 〈M-VAC療法〉

### 6.10 尿路上皮癌

#### 6.10.1 メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、ドキソルビシン塩酸塩を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、成人1回30mg（力価）/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈内に注射する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート30mg/m<sup>2</sup>を1日目に投与した後、2日目にビンブラスチン硫酸塩3mg/m<sup>2</sup>、ドキソルビシン塩酸塩30mg（力価）/m<sup>2</sup>及びシスプラチン70mg/m<sup>2</sup>を静脈内に注射する。15日目及び22日目に、メトトレキサート30mg/m<sup>2</sup>及びビンブラスチン硫酸塩3mg/m<sup>2</sup>を静脈内に注射する。これを1クールとして4週毎に繰り返すが、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m<sup>2</sup>以下とする。



## (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

〈多発性骨髄腫、小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）〉

7.1 24時間持続静脈内注射を実施する場合は、中心静脈カテーテルを留置して投与すること。 [8.6 参照]

〈悪性リンパ腫〉

7.2 本剤の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

〈乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉

7.3 本剤の投与スケジュールの選択、G-CSF 製剤の使用等について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

（解説）

7.1 小児悪性固形腫瘍、多発性骨髄腫に対する用法及び用量として、24時間持続静注の投与方法が追加された。「抗がん剤併用療法に関する検討会」の報告書には“24時間持続静注を実施する場合には末梢静脈から直接投与すると血管外漏出による皮膚障害を起こす可能性があるため、中心静脈カテーテルから投与する必要がある”と記載されている。海外の論文等には持続静注療法を施行する際には中心静脈カテーテルから投与するとの記載がされていること、また国内でも中心静脈からの投与を行っている施設があることから、「用法及び用量に関連する注意」の項を設定し、投与方法に関する注意を喚起した。

7.2 悪性リンパ腫に対する本剤の投与により血液毒性及び心毒性等の有害事象が発現するおそれがあることから、本剤の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にする旨を追記した。（追記：2014年12月改訂時）

7.3 乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、本剤の投与により血液毒性及び心毒性等の有害事象が発現するおそれがあることから、本剤の投与スケジュールの選択、G-CSF 製剤の使用等について、国内外の最新のガイドライン等を参考にする旨を追記した。（追記：2022年12月改訂時）

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用及び乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する dose-dense AC（2週間間隔でのアドリアシン、シクロホスファミド水和物）投与は、公知申請による承認であるため該当しない。

### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

該当資料なし

#### 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

### 〈悪性リンパ腫、肺癌、消化器癌、乳癌〉

本剤単独使用例の疾患別の臨床成績の概要は次のとおりである。なお、有効率はKarnofsky 判定基準の「0-C」以上、日本癌治療学会判定基準及び腫瘍縮小効果に自覚症状の改善を加味した施設毎の判定基準の「やや有効」以上を有効として算定した。他剤併用投与例を含む副作用発現率は93.0% (398/428例) で、主な副作用は脱毛40.9% (175/428例)、白血球減少32.0% (137/428例)、口内炎20.8% (89/428例)、心電図異常16.4% (70/428例)、悪心・嘔吐15.4% (66/428例)であった<sup>6)~8)</sup>。

(医薬品申請時資料、1973年)

対象疾患	有効率 (有効例/評価例)	対象疾患	有効率 (有効例/評価例)
悪性リンパ腫	リンパ肉腫 46.7% (7/15)	直腸癌	9.1% (1/11)
	細網肉腫 23.1% (6/26)	結腸癌	22.2% (2/9)
	ホジキン病 40.0% (2/5)	肝臓癌	16.7% (1/6)
肺癌	34.2% (25/73)	膵臓癌	40.0% (2/5)
胃癌	29.7% (22/74)	乳癌	50.0% (10/20)
胆のう・胆管癌	60.0% (3/5)		

### 〈膀胱腫瘍〉

膀胱腫瘍に対する膀胱腔内注入法において、本剤単独使用例の有効率 (有効例/評価例) は59.3% (102/172例)であった。なお、膀胱鏡所見に基づき腫瘍縮小効果の統一基準を設定し、50%以上の腫瘍縮小を有効例として算定した。副作用発現率は45.7% (80/175例) で、主な副作用は頻尿42.9% (75/175例)、排尿痛33.7% (59/175例)、膀胱炎16.6% (29/175例)であった<sup>9)、10)</sup>。

(効能又は効果追加申請時資料、1978年)

### 〈骨肉腫〉

骨肉腫の肺転移例において、本剤単独使用例の有効率 (有効例/評価例) は25.9% (7/27例)であった。なお、Karnofsky 判定基準の「1-A」以上を有効例として算定した。副作用発現率は100% (27/27例) で、主な副作用は脱毛100% (27/27例)、食欲不振74.1% (20/27例)、悪心・嘔吐74.1% (20/27例)、白血球減少59.3% (16/27例)であった<sup>11)~13)</sup>。

(効能又は効果追加申請時資料、1981年)

### 〈参考〉

以下1)~8)の臨床成績は「抗癌剤併用療法に関する検討会」の報告書等に基づき、効能又は効果及び用法及び用量を追加する一部変更承認申請した際に使用した海外論文から抜粋したものである。

1) 乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

乳癌術後補助化学療法における AC（アドリアシン、シクロホスファミド水和物）療法と CMF（シクロホスファミド水和物、メトトレキサート、5-FU）療法との無作為比較試験の結果によると両群間の無再発生存率及び生存率に有意差がないことが示された<sup>14)</sup>、<sup>15)</sup>。

しかし、メタアナリシスによれば、アントラサイクリン系抗癌剤を含むレジメンは CMF 療法に比較して 5 年無再発生存率は 54.1%から 57.3%、5 年生存率は 68.8%から 71.5%改善したことが報告されている<sup>16)</sup>。

乳癌術後補助化学療法における AC 療法と CMF 療法の比較試験の成績

報告	療法 (mg/m <sup>2</sup> )	症例数	無再発生存率	生存率
無作為比較試験 <sup>14)</sup> Fisher, 1990	AC 療法 ADR 60 静注 d1 CPA 600 静注 d1 3 週間毎に 4 コース繰り返す。	734	(3 年) 62%	(3 年) 83%
	CMF 療法 CPA 100 経口 d1-14 MTX 40 静注 d1, 8 5-FU 600 静注 d1, 8 4 週間毎に 6 コース繰り返す。	732	63%	82%
無作為比較試験 <sup>15)</sup> Fisher, 2001	AC 療法（上記と同様）	494	(5 年) 87%	(5 年) 90%
	AC 療法 + TAM 20mg/d 経口	494	87%	90%
	CMF 療法（上記と同様）	498	88%	89%
	CMF 療法 + TAM 20mg/d 経口	496	87%	89%

ADR：アドリアシン、CPA：シクロホスファミド水和物、MTX：メトトレキサート、  
TAM：タモキシフェン

AC 療法と 1 サイクル当たりに投与される抗がん剤の量は同量として、投与間隔を 3 週間から 2 週間に短縮した dose-dense AC 療法（ddAC 療法）は、早期乳癌の術前・術後化学療法として、国内外の癌治療に関する教科書、診療ガイドラインにおいて標準的な治療の一つとして推奨されている\*。2000 年代以降の複数の無作為化試験成績から、dose-dense レジメンは毒性を増加させることなく予後を改善すること、ddAC 療法を含むレジメンは標準的な化学療法レジメンの一つである TAC（ドセタキセル、ドキソルビシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物）療法と治療成績が同程度であり良好な抗腫瘍効果及び安全性プロファイルを有することが示された<sup>17) ~20)</sup>。

\*：一部変更承認申請時、2022年2月現在

乳癌術後化学療法として ddAC 療法を評価した主要な臨床試験

報告	療法 (mg/m <sup>2</sup> )	症例数	有効性
無作為化第 III 相試験 <sup>17)</sup>	I 群 (逐次、3 週間隔) ADR 60 静注 d1 3 週間毎に 4 サイクル PTX 175 静注 d1 3 週間毎に 4 サイクル CPA 600 静注 d1 3 週間毎に 4 サイクル	484	DFS : 3 週間隔投与群 (I 群 + III 群) に対する 2 週間隔投与群 (II 群 + IV 群) の RR 0.74 (P=0.010) 投与間隔短縮に起因する再発の 相対的減少 1 年 : 28%、2 年 : 13%、 3 年 : 50%、4 年 : 52% OS : 3 週間隔投与群に対する 2 週間 隔投与群の RR 0.69 (P=0.013)
	II 群 (逐次、2 週間隔) ADR 60 静注 d1 2 週間毎に 4 サイクル PTX 175 静注 d1 2 週間毎に 4 サイクル CPA 600 静注 d1 2 週間毎に 4 サイクル G-CSF 支持療法 (5 μg/kg 静注 d3-10)	493	
	III 群 (同時、3 週間隔) ADR 60 静注 + CPA 600 静注 d1 3 週間毎に 4 サイクル PTX 175 静注 d1 3 週間毎に 4 サイクル	501	
	IV 群 (同時、2 週間隔) ADR 60 静注 + CPA 600 静注 d1 2 週間毎に 4 サイクル PTX 175 静注 d1 2 週間毎に 4 サイクル G-CSF 支持療法 (5 μg/kg 静注 d3-10)	495	
無作為化第 II 相試験 <sup>18)</sup>	AC 療法 ADR 60 静注 d1 CPA 600 静注 d1 3 週間毎に 4 サイクル	42	臨床的改善率 (cCR + cPR) : AC 群 79% (15 例) ddAC 群 70% (16 例) (P=0.6) 病理学的完全奏効率 AC 群 11% (2 例) ddAC 群 13% (3 例) (P=0.9)
	ddAC 療法 ADR 60 静注 d1 CPA 600 静注 d1 2 週間毎に 4 サイクル G-CSF 支持療法 (6mg 皮下注 d2)	42	
	EC 療法 EPI 90 静注 d1 CPA 600 d1 3 週間毎に 4 サイクル	19	
	ddEC 療法 EPI 90 静注 d1 CPA 600 静注 d1 2 週間毎に 4 サイクル G-CSF 支持療法 (6mg 皮下注 d2)	23	

無作為化第 Ⅲ相試験 <sup>*19)</sup>	TAC療法 ADR 50 静注 d1 CPA 500 静注 d1 DTX 75 静注 d1 3週間毎に6サイクル	1630	5年DFS率： TAC群80.1%、 ddAC→P群82.2%、 ddAC→PG群80.6% [ddAC→PG群のHR： 1.07 (P=0.41) vs ddAC→P群、 0.93 (P=0.39) vs TAC群] 5年OS率： TAC群89.6%、 ddAC→P群89.1%、 ddAC→PG群90.8% [ddAC→PG群のHR： 0.85 (P=0.13) vs ddAC→P群、 0.86 (P=0.17) vs TAC群]
	ddAC→P療法 ddAC療法（上記と同様） 2週間毎に4サイクル PTX 175 静注 d1 2週間毎に4サイクル	1634	
	ddAC→PG療法 ddAC療法 2週間毎に4サイクル PTX 175 静注+GEM 2000 静注 d1 2週間毎に4サイクル	1630	
無作為化第 Ⅲ相試験 <sup>*20)</sup>	ddAC療法 2週間毎に6サイクル	332	5年RFS率の推定値： ddAC群86.9%、TAC群87.9% [HR：0.89 (P=0.53) ] 5年OS率： ddAC群92.6%、TAC群93.8% [HR：0.89 (P=0.61) ]
	TAC療法（上記と同様） 3週間毎に6サイクル	332	

ADR：アドリアシン、PTX：パクリタキセル、CPA：シクロホスファミド水和物、G-CSF：顆粒球コロニー刺激因子（フィルグラスチム又はペグフィルグラスチム）、EPI：エピルビシン、DTX：ドセタキセル、DFS：無病生存期間、RR：リスク比、OS：全生存期間、HR：ハザード比、RFS：無再発生存、cCR：臨床的完全奏効、cPR：臨床的部分奏効

\*：全症例でG-CSF支持療法を実施

## 2) 子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

進行・再発子宮体癌に対するADR単剤とADR/シスプラチン（CDDP）療法の2つの無作為比較試験において、両群間の無再発生存期間、生存率に有意差はなかったものの、ADR/CDDP療法にて良好な傾向にあった<sup>21)、22)</sup>。奏効率はADR/CDDP療法にて有意に優れ、毒性も許容範囲であったことからADR/CDDP療法は標準療法として考えられている。

### 進行再発子宮体癌における ADR 単独と ADR/CDDP 療法の比較試験の成績

報告	療法 (mg/m <sup>2</sup> )	症例数	奏効率	無再発生存期間中央値	生存期間中央値
無作為比較試験 <sup>21)</sup> Thigpen, 2004	ADR 60 静注 d1 3週間毎に繰り返す。	150	25%	3.8M	9.2M
	ADR 60 静注 d1 CDDP50 静注 d1 3週間毎に繰り返す。	131	42% p<0.05 $\chi^2$ -検定	5.7M	9.0M
無作為比較試験 <sup>22)</sup> van Wijk, 2003	ADR 60 静注 d1 4週間毎に繰り返す。	87	17.20%	7M	7M
	ADR 60 静注 d1 CDDP50 静注 d1 4週間毎に繰り返す。	90	43.30% p<0.001 $\chi^2$ -検定	8M	9M

### 3) 悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

ADR 単剤に対する ADR/イホスファミド (IFO) 療法の無作為比較試験の結果、奏効率の向上、無増悪期間の延長は認められたものの、予後改善効果は確認されなかった<sup>23)~25)</sup>。しかし、奏効率の高さから、ADR と IFO が基本薬剤であると考えられている。

### 悪性軟部腫瘍における ADR を含む他剤併用療法の比較試験の成績

報告	療法 (mg/m <sup>2</sup> )	症例数	奏効率	生存期間中央値
無作為比較試験 <sup>23)</sup> Edmonson, 1993	ADR 80 静注 d1 3週間毎に繰り返す。	90	20%	有意差なし
	ADR 30 静注 d1, 2 IFO 3,750 4時間点滴静注 d1, 2 3週間毎に繰り返す。	88	34% p=0.03 (vsADR) $\chi^2$ -検定	
	MMC 8 静注 d1 ADR 40 静注 d1 CDDP 60 静注 d1 3週間毎に繰り返す。	84	32% p=0.07 (vsADR) $\chi^2$ -検定	
無作為比較試験 <sup>24)</sup> Antman, 1993	ADR 60/4d 持続静注 d1-4 DTIC 1,000/4d 持続静注 d1-4 3週間毎に繰り返す。	170	17%	13.3M* p=0.04 Log-rank test
	上記ADR/DTIC療法 + IFO 7,500→6,000/3d 持続静注 d1-3 3週間毎に繰り返す。	170	32% p<0.05 $\chi^2$ -検定	11.9M
無作為比較試験 <sup>25)</sup> Santoro, 1995	ADR 75 静注 d1 3週間毎に繰り返す。	263	21.3%	52W
	ADR 50 静注 d1 → IFO 5,000 24時間持続静注 3週間毎に繰り返す。	258	25.2%	55W
	CPA 500 静注 d1 VCR 1.5 静注 d1 ADR 50 静注 d1 DTIC 750 静注 d1 3週間毎に繰り返す。	142	26.8%	51W

MMC：マイトマイシン C、VCR：ビンクリスチン、DTIC：ダカルバジン

\*：多変量解析の結果によると有意差は認められなかった。

悪性軟部腫瘍に対する ADR（単剤及び併用療法）を用いた術後補助療法の 14 比較試験（総患者数 1,568 例）に関するメタアナリシスの結果<sup>26)</sup>、手術単独との比較において、ADR を含む化学療法による有意な臨床的効果が確認された。

#### 悪性軟部腫瘍における ADR を用いた術後補助化学療法の有効性

報告	因子	症例数	抑制率 (10年後)	リスク比	p値
メタアナリシス <sup>26)</sup> Tierney, 1997	局所再発率	1,315	6%	0.73	0.016
	遠隔転移率	1,315	10%	0.70	0.0003
	無病再発期間	1,366	10%	0.75	0.0001
	生存期間	1,544	4%	0.89	0.12
		886 <sup>1)</sup>	7%	0.80	0.029

1) 腫瘍の四肢発生例のみに限定

#### 4) 悪性骨腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

1980年代後半から世界的に広く用いられている ADR/CDDP 療法と MTX 大量療法を加えた多剤併用療法との比較試験<sup>27)</sup>、<sup>28)</sup>では、安全性、完遂率、治療成績の観点から、ADR/CDDP 併用療法が骨肉腫に対する標準的治療法であると再確認されている。

#### 骨肉腫における ADR/CDDP 療法と多剤併用療法の比較試験

報告	療法 (mg/m <sup>2</sup> )	症例数	組織学的 奏効率	5年無病 生存率	5年 生存率
無作為比較試験 <sup>27)</sup> Souhami, 1997	ADR 25 静注 d1-3 CDDP 100 点滴静注 d1 3週間毎に繰り返し、 術前後3コースずつ施行する。	199	29.90% (41/137)	44%	55%
	術前：VCR/大量MTX/ADR療法 術後：BLM/CPA/ACD/VCR/ MTX/ADR/CDDP療法	192	28.70% (37/129)	44%	55%
無作為比較試験 <sup>28)</sup> Bramwell, 1992	ADR 25 静注 d1-3 CDDP 100 24時間持続静注 d1 3週間毎に繰り返し、 術前後3コースずつ施行する。	99	41% (12/29)	57% p=0.02	64%
	上記ADR/CDDP+大量MTX療法 術前後2コースずつ施行する。	99	22% (8/37)	41%	50%

BLM：ブレオマイシン、ACD：アクチノマイシン D

#### 5) 多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

下記臨床成績<sup>29)</sup>～<sup>32)</sup>から多発性骨髄腫における VAD（VCR、ADR、デキサメタゾン）療法の奏効率は高く、標準的治療法の一つとされている。



## 多発性骨髄腫における VAD 療法の臨床成績

報告	薬剤	症例数	奏効率	生存期間 中央値
Barlogie <sup>29)</sup> 1984	ADR 9 mg/m <sup>2</sup> /d 持続静注 d1-4	29	59%	—
Alexanian <sup>30)</sup> 1990	VCR 0.4mg/d 持続静注 d1-4 デキサメタゾン 40mg/d 経口	175	55%	36M
Anderson <sup>31)</sup> 1995	d1-4, 9-12, 17-20 3-4週間毎に繰り返す。	142	未治療84% 既治療61%	未治療36M 既治療10M
Segeren <sup>32)</sup> 1999	VAD療法（上記方法のADR, VCRを30分点滴静注）	139	67%	—

## 6) 小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

下表は各種小児悪性固形腫瘍における ADR を含んだ併用化学療法の代表的な成績<sup>33)</sup>～<sup>39)</sup>であり、ADR は第一選択の併用療法に含まれる重要な薬剤となっている。

## 各種小児悪性固形腫瘍における ADR を含む併用療法の成績

疾患	報告	薬剤	症例数	5年無病 生存率	5年 生存率
ユーイング 肉腫	無作為比較試験 <sup>33)</sup> Grier, 2003	VDC (VCR/ADR/CPA) 療法	200	54%	61%
		VDC/IE (IFO/VP-16) 交代療法	198	69% p=0.005 Log-rank-test	72% p=0.01 Log-rank-test
横紋筋肉腫	無作為比較試験 <sup>34)</sup> Crist, 1995	VA (VCR/ACD) 療法	23	56%	54%
		VA+ADR療法	51	77%	89% p=0.03 Wilcoxon-test
	Arndt <sup>35)</sup> 1998	VDC/IE交代療法	30	85%	91%
神経芽腫	無作為比較試験 <sup>36)</sup> Matthay, 1999	初期化学療法 (CDDP/ADR/ VP-16/CPA) →維持化学療法 (CDDP/ADR/VP-16/IFO)	190	(3年) 22%	(3年) 44%
		初期化学療法→骨髄移植	189	34% p=0.034 Log-rank-test	43%
網膜芽腫	Schvartzman <sup>37)</sup> 1996	Stage II VDA療法	29	—	85%*
		Stage III VDA+CDDP/VP-16 交代療法	6	—	0%*
		Stage IV Stage III と同様	6	—	50%*
肝芽腫	無作為比較試験 <sup>38)</sup> Ortega, 2000	CDDP/ADR療法	81	69%	72%
		CDDP/VCR/5-FU療法	92	57%	69%
腎芽腫	無作為比較試験 <sup>39)</sup> Green, 1998	DD (ACD/VCR/ADR) 療法	284	(2年) 90.00%	(2年) 96.00%
		DD-4A療法 (DD療法の変法)	290	87.30%	95.40%

VP-16：エトポシド

\*：追跡期間中央値 39 ヶ月時点での生存率。

## 7) 転移性尿路上皮癌に対する M-VAC 療法の成績

オリジナルの Sternberg らの成績では、奏効率 69%、生存期間 13 カ月であった<sup>40)</sup>。  
CISCA 療法との比較試験の結果によると、奏効率及び生存期間は M-VAC 療法で有意に優れていた<sup>41)</sup>。

### 転移性尿路上皮癌における M-VAC 療法の成績

報告	療法 (mg/m <sup>2</sup> )	症例数	奏効率	生存期間 中央値
Sternberg, <sup>40)</sup> 1988	M-VAC療法 MTX 30 静注 d1, 15, 22 VBL 3 静注 d2, 15, 22 ADR 30 静注 d2 CDDP 70 静注 d2 4週間毎に繰り返す。	83	69%	13M
無作為比較試験 <sup>41)</sup> Logothetis, 1990	M-VAC療法 (上記同様)	110	65% p<0.05	48.3W p<0.001
	CISCA療法 CPA 650 静注 d1 ADR 50 静注 d2 CDDP 100 静注 d2 4週間毎に繰り返す。		46%	36.1W

VBL : ビンブラスチン

## 8) 悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法<sup>42)、43)</sup>

### ●ガイドライン引用文献概略

悪性リンパ腫に対する治療法として、国内外の主要なガイドラインにおいて、推奨グレードがカテゴリー1とされているドキシソルビシンを含むレジメンは「R-CHOP 療法」、「ABVD 療法」及び「mLSG15 療法」である。これらのレジメンに関しては、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る文献があり、その内容は成書にも反映されている\*。

国内の診療ガイドラインである「造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版<sup>44)</sup>」及び海外の診療ガイドラインである「NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology<sup>45)、46)</sup>」において、各レジメンで参照されている文献は以下の通りである。

\*：一部変更承認申請時、2014年6月現在

### ①CHOP 療法関連レジメン

文献番号	対象疾患	推奨レジメン	ドキシソルビシンの用法及び用量		有効性 <sup>*1</sup>	
			1回投与量	投与間隔		
①	1 <sup>47)</sup> 2 <sup>48)</sup>	FL	R-CHOP	50mg/m <sup>2</sup>	3週間間隔	奏効割合： 83～100%  CR割合： 20～87%  PFS <sup>*2</sup> ： 37%（10年時） ～93%（2年時）  生存割合 <sup>*2</sup> ： 44%（10年時） ～95%（2年時）
			R-CHOP <sup>注1)</sup>	50mg/m <sup>2</sup>	3週間間隔	
	3 <sup>49)</sup> 4 <sup>50)</sup> 5 <sup>51)</sup>	MCL	R-CHOP	50mg/m <sup>2</sup>	3週間間隔	
				50mg/m <sup>2</sup>	3週間間隔	
				50mg/m <sup>2</sup>	3週間間隔	
	6 <sup>52)</sup> 7 <sup>53)</sup> 8 <sup>54)</sup>	DLBCL	R-CHOP	50mg/m <sup>2</sup>	3週間間隔	
			R-CHOP <sup>注2)</sup>	50mg/m <sup>2</sup>	3週間間隔	
			R-CHOP	50mg/m <sup>2</sup>	3週間間隔	
	②	13 <sup>56)</sup>	FL	R-CHOP	50mg/m <sup>2</sup>	
14 <sup>57)</sup>		MCL	R-CHOP + R maintenance	50mg/m <sup>2</sup>	3週間間隔	
15 <sup>58)</sup>			R-CHOP + RT <sup>注3)</sup>	記載なし		
16 <sup>59)</sup> 17 <sup>60)</sup>		DLBCL	R-CHOP + RT	50mg/m <sup>2</sup>	3週間間隔	
			R-CHOP	50mg/m <sup>2</sup>	3週間間隔	

FL: Follicular lymphoma (濾胞性リンパ腫)、MCL: Mantle cell lymphoma (マントル細胞リンパ腫)、

DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma (びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫)

CHOP: シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン (プレドニゾン)、

R: リツキシマブ、RT: 放射線療法 (Radiotherapy)

※1: 文献から確認し得た有効性の大半での範囲

※2: 全文献で最も低い割合～最も高い割合

①: 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 引用文献

②: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 引用文献

注 1) CHOP+MoAb (モノクローナル抗体療法) での評価

注 2) CHOP での評価

注 3) CHOP+RT での評価

### ②ABVD 療法関連レジメン

文献番号	対象疾患	推奨レジメン	ドキシソルビシンの用法及び用量		有効性 <sup>*1</sup>	
			1回投与量	投与間隔		
①	11 <sup>61)</sup> 12 <sup>62)</sup>	HL	ABVD	25mg/m <sup>2</sup>	2週間間隔	CR割合： 82～97%
			ABVD + RT	25mg/m <sup>2</sup>	2週間 (13日) 間隔	
②	18 <sup>63)</sup> 19 <sup>64)</sup> 20 <sup>65)</sup> 21 <sup>66)</sup>	HL	ABVD ± RT <sup>注1)</sup>	25mg/m <sup>2</sup>	2週間間隔	FFTF (5年時)： 81%～93%  生存割合 (5年時)： 73%～97%
				25mg/m <sup>2</sup>	2週間間隔	
			ABVD ± RT	25mg/m <sup>2</sup>	2週間間隔	
			ABVD ± RT <sup>注2)</sup>	25mg/m <sup>2</sup>	2週間間隔	

HL: Hodgkin lymphoma (ホジキンリンパ腫)、ABVD: ドキシソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン

※1: 文献から確認し得た有効性の大半での範囲

①：造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 引用文献

②：NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 引用文献

注 1) ABVD+RT での評価

注 2) ABVD での評価

### ③mLSG15 療法関連レジメン

文献番号	対象疾患	推奨レジメン	ドキシソルビシンの用法及び用量		有効性※1	
			1回投与量	投与間隔		
①	10 <sup>67)</sup>	ATL	mLSG15	1コース内 1日目： 40mg/m <sup>2</sup> 8日目： 30mg/m <sup>2</sup>	4週間間隔	奏効割合：72% CR割合：40% 1年PFS：28% 3年生存割合：24%

ATL：Adult T-cell leukaemia-lymphoma（成人 T 細胞白血病リンパ腫）、mLSG15：ピンクリスチン、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、プレドニゾロン、ラニムスチン、ビンデシン、エトポシド、カルボプラチン、シタラビン、メトトレキサート（VCAP-AMP-VECP）

※1：文献から確認し得た有効性の大半での範囲

①：造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 引用文献

## ●日本人患者に係る文献概略

### ①CHOP 療法関連レジメン

直接比較はできないものの、CHOP 療法関連レジメン（biweekly-CHOP 療法を含む）による日本人における有効性は、ガイドライン文献に準じているものと考えられた。

文献番号	対象疾患	評価レジメン	ドキシソルビシンの用法及び用量		有効性※1
			1回投与量	投与間隔	
22 <sup>68)</sup>	NHL	R-CHOP-21	50mg/m <sup>2</sup>	3週間間隔	奏効割合： 64～91%  CR割合： 41～78%  PFS※2： 23%（7年時） ～59%（2年時）  生存割合※2： 25%（5年時） ～97%（7年時）
		R-CHOP-14	50mg/m <sup>2</sup>	2週間間隔	
23 <sup>69)</sup>		CHOP-21	50mg/m <sup>2</sup>	3週間間隔	
		CHOP-14	50mg/m <sup>2</sup>	2週間間隔	
24 <sup>70)</sup>		CHOP+concurrent R	50mg/m <sup>2</sup>	3週間間隔	
		CHOP+sequential R	50mg/m <sup>2</sup>	3週間間隔	
25 <sup>71)</sup>		CHOP	30mg/m <sup>2</sup>	4週間間隔	
27 <sup>72)</sup>		Biweekly CHOP	50mg/m <sup>2</sup>	2週間間隔	
28 <sup>73)</sup>		Biweekly CHOP	50mg/m <sup>2</sup>	2週間間隔	
		Dose-escalated CHOP	70mg/m <sup>2</sup>	3週間間隔	
29 <sup>74)</sup>		CHOP	30mg/m <sup>2</sup>	21-35日間隔	
30 <sup>75)</sup>	CHOP	45mg/m <sup>2</sup>	3-4週間間隔		
31 <sup>76)</sup>	CHOP	40mg/m <sup>2</sup>	3週間間隔		

NHL：Non-Hodgkin lymphoma（非ホジキンリンパ腫）

CHOP-14：1コース2週間とする CHOP 療法（biweekly CHOP）、CHOP-21：1コース3週間とする標準的 CHOP 療法（standard CHOP）

※1：文献から確認し得た有効性の大半での範囲

※2：全文献で最も低い割合～最も高い割合

## ②ABVD 療法関連レジメン

日本人患者を対象とした ABVD 療法に関する無作為化比較試験による、生存期間をエンドポイントとしたエビデンスは存在しないものの、本邦において C-MOPP<sup>\*1</sup>/ABVD<sup>\*2</sup> 交代療法 (JCOG8905)<sup>77)</sup> と ABVD 療法 (JCOG9305)<sup>78)</sup> の臨床試験報告があり、その成績はガイドライン文献 1157) と同等の結果であった。JCOG9305 試験は、限局期ホジキンリンパ腫に対して ABVD 療法を選択する際の推奨グレード (カテゴリー 2A) の根拠資料として、「造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版<sup>44)</sup>」に引用されている。

※1: C-MOPP (シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾロン)

※2: ABVD (ABVD よりブレオマイシン、ダカルバジンを減量した療法)

## ③mLSG15 療法関連レジメン

造血器腫瘍診療ガイドラインでは、日本人患者を対象とした文献 10<sup>67)</sup> を根拠文献として、初発高悪性度 ATL に対して mLSG15 療法を推奨している。(上記「ガイドライン引用文献概略③mLSG15 療法関連レジメン」の項参照)

### 〔参考: 0761-003 試験〕

【CCR4 陽性の成人T細胞白血病リンパ腫患者 (化学療法未治療患者)】

●モガムリズマブ国内後期第Ⅱ相試験: 0761-003試験<sup>79)</sup>、<sup>80)</sup>

### 試験デザイン

多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験

### 対象

CCR4 陽性の ATL 患者 (化学療法未治療患者)

### 主な登録基準

- ・本試験登録前 2 週間以内にリンパ腫研究グループ分類により、急性型、リンパ腫型又は予後不良因子<sup>\*1</sup>を有する慢性型と診断された患者
  - ※1: BUN 高値、LDH 高値又はアルブミン低値のいずれかを有する
- ・登録までに ATL に対する治療が施行されていない患者。ただし、副腎皮質ホルモン製剤の単独使用、並びに皮膚病変に対する局所的な放射線療法及び紫外線療法は除く。
- ・PS が 0~2 の患者 [治験参加同意文書提出時]

### 主な除外基準

- ・造血幹細胞移植等の移植療法を実施することが確定している患者
- ・登録日前 12 ヶ月以内に心筋梗塞を発症、又はドキソルビシン (DXR) により悪化すると考えられる心疾患を有する患者

### 試験方法

適格性が確認された患者を、mLSG15 群又は mLSG15+モガムリズマブ群 (以下 M+mLSG15 群) に 1:1 で無作為に割り付けた。mLSG15 群の被験者には、VCAP 療法、AMP 療法、VECP 療法の 3 つの化学療法 (4 週、投与延期がない場合は 28 日間) を 1 コースとして合計 4 コース行い、第 2、第 4 コース VCAP 療法開始前 (Day-2~1) にシタラビン、メトトレキサート及びプレドニゾロンの髄腔内注入を行った (mLSG15 療法)。また、M

+mLSG15 群の被験者には、mLSG15 療法に加えて、VCAP 療法投与日 (Day1) 及び VCEP 療法投与開始日 (Day15) を基準として、モガムリズマブ 1.0mg/kg を 2 週間間隔で 8 回の静脈内投与を行った。

VCAP 療法：ビンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、プレドニゾロン

AMP 療法：ドキソルビシン塩酸塩、ラニムスチン、プレドニゾロン

VCEP 療法：ビンデシン硫酸塩、エトポシド、カルボプラチン、プレドニゾロン

### 主要評価項目

- ・抗腫瘍効果 (総合最良効果による完全寛解 [CR、CRu] )

### 副次評価項目

- ・抗腫瘍効果 (総合最良効果による奏効 [CR、CRu、PR] )
- ・抗腫瘍効果 (病変部位別最良効果による完全寛解及び奏効)
- ・無増悪生存期間 (PFS) 、全生存期間 (OS)

症例数 (安全性解析対象集団、括弧内は有効性解析対象集団)

53 例 (53 例)

### 結果

#### ●主要評価項目

- ・抗腫瘍効果 (総合最良効果による完全寛解 [CR、CRu] )

完全寛解率は、M+mLSG15 群が 51.7% (15/29 例) (95%CI : 32.5~70.6%)、mLSG15 群が 33.3% (8/24 例) (95%CI : 15.6~55.3%) であり、完全寛解率の差 ([M+mLSG15 群] -mLSG15 群) は 18.4% (95%CI : -8.9~43.8%) であった。

(総合最良効果)

投与群	N (例)	総合最良効果 <sup>a)</sup> (例)						完全寛解 患者数 <sup>b)</sup> (例)	完全寛解率 <sup>c)</sup> (%) (95%信頼区間)
		CR	CRu	PR	SD	PD	NE		
M+mLSG15群	29	9	6	10	1	2	1	15	51.7 (32.5~70.6)
mLSG15群	24	5	3	10	2	2	2	8	33.3 (15.6~55.3)

a) CR : 完全寛解、CRu : 不確定完全寛解、PR : 部分寛解、SD : 安定した病状、PD : 病勢の進行、NE : 評価不能

b) CR 患者数+CRu 患者数

c) 完全寛解患者数/対象患者数 (N) ×100

#### ●副次評価項目

- ・抗腫瘍効果 (総合最良効果による奏効 [CR、CRu、PR] )

奏効率は、M+mLSG15 群が 86.2% (25/29 例) (95%CI : 68.3~96.1%)、mLSG15 群が 75.0% (18/24 例) (95%CI : 53.3~90.2%) であり、奏効率の差 ([M+mLSG15 群] -mLSG15 群) は 11.2% (95%CI : -15.9~36.9%) であった。

(総合最良効果)

投与群	N (例)	総合最良効果 <sup>a)</sup> (例)						奏効 患者数 <sup>b)</sup> (例)	奏効率 <sup>c)</sup> (%) (95%信頼区間)
		CR	CRu	PR	SD	PD	NE		
M+mLSG15群	29	9	6	10	1	2	1	25	86.2 (68.3~96.1)
mLSG15群	24	5	3	10	2	2	2	18	75.0 (53.3~90.2)

a) CR：完全寛解、CRu：不確定完全寛解、PR：部分寛解、SD：安定した病状、PD：病勢の進行、NE：評価不能

b) CR患者数+CRu患者数+PR患者数

c) 奏効患者数/対象患者数 (N) ×100

・抗腫瘍効果 (病変部位別最良効果による完全寛解及び奏効)

投与群	部位	N (例)	最良効果 <sup>a)</sup> (例)						完全寛解 <sup>b)</sup>		奏効 <sup>c)</sup>	
			CR	CRu	PR	SD	PD	NE	(例)	(%) <sup>d)</sup>	(例)	(%) <sup>e)</sup>
M+mLSG15群	末梢血	14	14	...	0	0	0	0	14	100.0	14	100.0
	標的病変	26	10	14	0	0	1	1	24	92.3	24	92.3
	皮膚病変	8	4	...	2	1	0	1	4	50.0	6	75.0
	末梢血以外の病変	27	7	6	10	1	2	1	13	48.1	23	85.2
mLSG15群	末梢血	7	3	...	4	0	0	0	3	42.9	7	100.0
	標的病変	22	7	9	1	2	2	1	16	72.7	17	77.3
	皮膚病変	5	3	...	1	1	0	0	3	60.0	4	80.0
	末梢血以外の病変	23	5	3	9	2	2	2	8	34.8	17	73.9

a) CR：完全寛解、CRu：不確定完全寛解、PR：部分寛解、SD：安定した病状、PD：病勢の進行、NE：評価不能、...：評価カテゴリーなし

b) CR患者数+CRu患者数

ただし、末梢血及び皮膚病変の場合は、CR患者数のみ

c) CR患者数+CRu患者数+PR患者数

ただし、末梢血及び皮膚病変の場合は、CR患者数+PR患者数

d) 完全寛解患者数/対象患者数 (N) ×100

e) 奏効患者数/対象患者数 (N) ×100

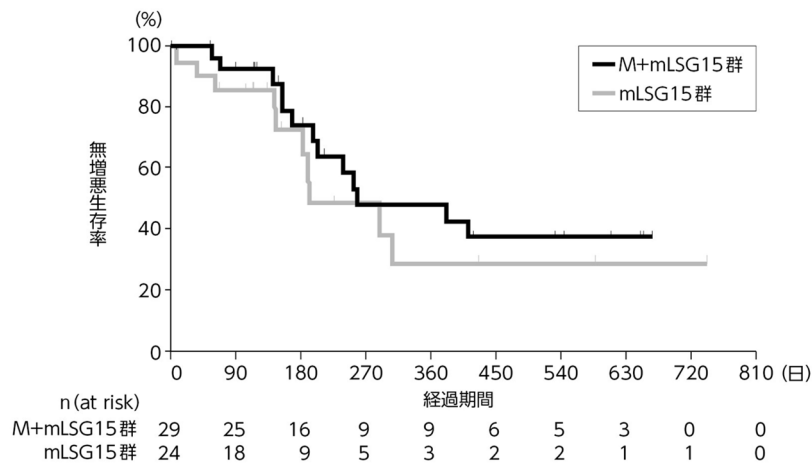
・無増悪生存期間 (PFS)

有効性解析対象 53 例 (M+mLSG15 群 29 例、mLSG15 群 24 例) の PFS を示した。

なお、PFS のフォローアップ期間は以下の式より算出した。

抗腫瘍効果判定委員会による PD 確認日/死亡日/打ち切り日 - mLSG15 (第 1 コース VCAP 療法) 開始日 + 1

mPFS (PFS の Kaplan-Meier 法により推定した 50%点) は、M+mLSG15 群が 259 日、mLSG15 群が 192 日であった。

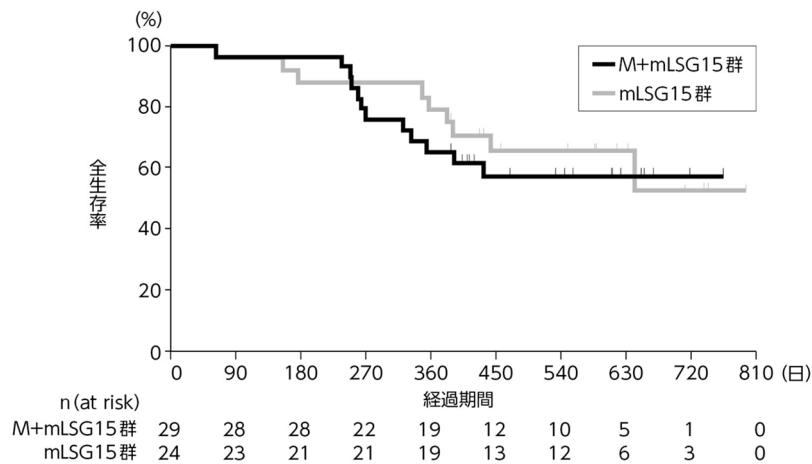


・全生存期間 (OS)

有効性解析対象 53 例の OS を示した。なお、OS のフォローアップ期間は以下の式より算出した。

死亡日/打切り日 - mLSG15 (第 1 コース VCAP 療法) 開始日 + 1

Kaplan-Meier 法により推定した全生存期間中央値は、死亡日調査時点での生存割合が 50% 以上であったため算出不能であった。



●安全性

副作用 (臨床検査値異常を含む) は M+mLSG15 群 (29 例) 及び mLSG15 群 (24 例) のすべての被験者に発現した。事象別 (発現割合が 20% 以上) では、M+mLSG15 群で好中球数減少、血小板数減少及び白血球数減少が各 29 例 (100%)、貧血及びリンパ球数減少が各 28 例 (96.6%)、発熱性好中球減少症が 26 例 (89.7%)、発熱及び脱毛症が 23 例 (79.3%)、食欲減退が 21 例 (72.4%)、体重減少が 19 例 (65.5%)、悪心及び便秘が各 18 例 (62.1%)、口内炎が 15 例 (51.7%)、倦怠感が 13 例 (44.8%)、嘔吐及び頭痛が各 12 例 (41.4%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、高血糖及び味覚異常が各 11 例 (37.9%)、下痢及び血中アルブミン減少が各 10 例 (34.5%)、



浮腫、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ナトリウム減少及び末梢性ニューロパチーが各 8 例 (27.6%)、悪寒、血中カリウム減少、血中乳酸脱水素酵素増加、口腔咽頭痛及び丘疹性皮疹が各 7 例 (24.1%) に発現した。

mLSG15 群では、好中球数減少、血小板数減少及びリンパ球数減少が各 23 例 (95.8%)、白血球数減少及び貧血が各 22 例 (91.7%)、発熱性好中球減少症が 21 例 (87.5%)、脱毛症が 18 例 (75.0%)、食欲減退、便秘、悪心及び倦怠感が各 15 例 (62.5%)、発熱が 14 例 (58.3%)、体重減少及び口内炎が各 13 例 (54.2%)、血中アルブミン減少が 11 例 (45.8%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 10 例 (41.7%)、味覚異常及び不眠症が各 9 例 (37.5%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び末梢性ニューロパチーが各 8 例 (33.3%)、下痢、嘔吐、高血糖及び頭痛が各 7 例 (29.2%)、血中アルカリホスファターゼ増加及び血中ビリルビン増加が各 6 例 (25.0%)、浮腫、血中カリウム減少、血中ナトリウム減少、血中クレアチニン増加、背部痛及び皮膚乾燥が各 5 例 (20.8%) に発現した。

Grade3 以上の副作用は、両群のすべての被験者に発現した。なお、両群ともに好中球数減少、白血球数減少、リンパ球数減少及び血小板数減少のほとんどは Grade4 であった。

死亡に至った有害事象として、M+mLSG15 群において敗血症性ショック及び疾患進行が各 1 例に発現した。両事象ともにモガムリズマブとの因果関係は「関連なし」と判断されたが、敗血症性ショックについては、mLSG15 との因果関係が「関連あり」と判断された。

mLSG15 との因果関係が否定できない死亡以外の重篤な有害事象として、菌血症及び肺炎が各 3 例、間質性肺疾患、感染、サイトメガロウイルス感染及び発熱性好中球減少症が各 2 例、肺臓炎、ウイルス性脳炎、腸炎、サイトメガロウイルス性肺炎、全身紅斑、骨髄異形成症候群、虚血性大腸炎、帯状疱疹、口腔障害、神経因性膀胱、剥脱性発疹、イレウス、胆嚢炎及び出血性膀胱炎が各 1 例に認められた。

[副作用名は MedDRA/J v15.1 PT、Grade は CTCAE v4.0-JCOG に準じた]

## 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

アクリルビシン塩酸塩、アムルビシン塩酸塩、イダルビシン塩酸塩、エピルビシン塩酸塩、ダウノルビシン塩酸塩、ピラルビシン塩酸塩等のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍抗生物質

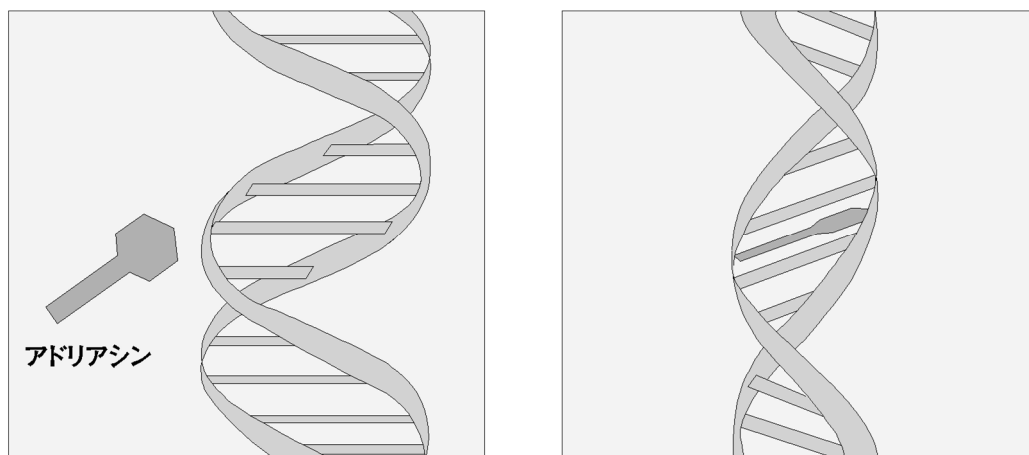
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：腫瘍細胞

作用機序：腫瘍細胞の DNA の塩基対間に挿入し、DNA ポリメラーゼ、RNA ポリメラーゼ及びトポイソメラーゼ II 反応を阻害し、DNA、RNA の双方の生合成を抑制することによって抗腫瘍効果を示す。細胞周期別では特に S 期の細胞が高い感受性を示す<sup>2)、3)</sup>。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

<抗腫瘍効果>

1) マウス白血病 L1210 に対するアドリアシンの効果 (マウス) <sup>4)</sup>

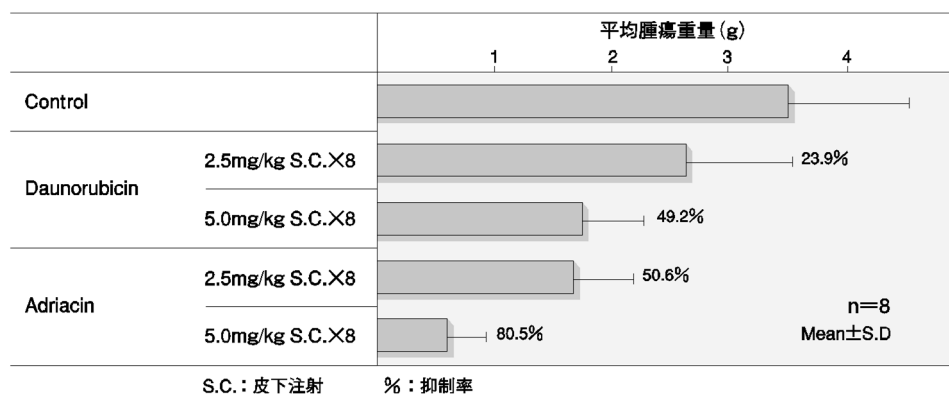
アドリアシンは、マウス白血病 L1210 に対して延命効果を示した。

薬剤	投与量 (mg/kg/day)	平均生存日数	治療群/対照群	60 日生存匹数
Adriacin	5.0×1	24.1	2.41	1/5
	1.5×7	16.5	1.65	0/5
	0.75×7	13.6	1.36	0/5
Daunorubicin	4.0×1	16.8	1.68	0/5
	2.0×1	11	1.1	0/5
	1.0×7	13.4	1.34	0/5
	0.5×7	12.2	1.22	0/5
Mitomycin C	5.0×1	15.2	1.52	0/5
	1.5×7	13.8	1.38	0/5
	0.75×7	12.2	1.22	0/5
Cyclophosphamide	300×1	41.2	4.12	3/5
	60×7	17.8	1.78	0/5
	30×7	14.6	1.46	0/5
Control	saline×7	10	—	0/5

L1210 1×10<sup>5</sup> 個を腹腔内に移植、24 時間後に薬剤を腹腔内に投与 (ip-ip)

2) マウス Sarcoma180 固形癌に対するアドリアシンとダウノルビシンの抗腫瘍効果の比較 (マウス) <sup>81)</sup>

マウス Sarcoma180 固形癌に対して、アドリアシンは腫瘍増殖阻止効果を示した。

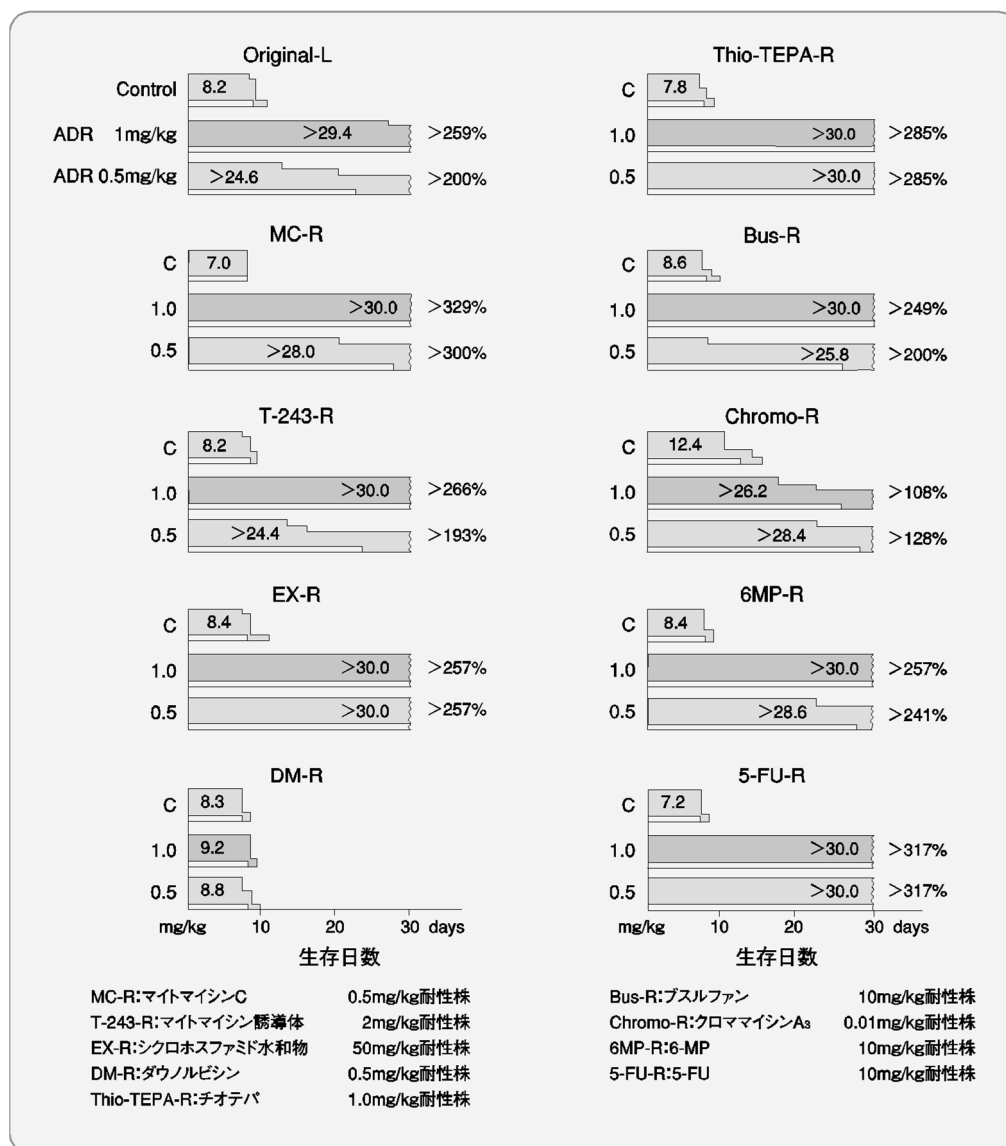


3) 実験腫瘍に対する抗腫瘍性 (マウス、ラット) <sup>4)</sup>

アドリアシンは移植癌に対して広い抗癌スペクトラムを有し、Ehrlich ascites carcinoma、Sarcoma180、Hepatoma MH-134、Lymphoma 6 C3HED・0G、L-1210、吉田肉腫等に対して強い抗腫瘍効果を示す。

4) 吉田肉腫の各種抗癌剤耐性株に対するアドリアシンの効果 (ラット) <sup>82)</sup>

ラットの腹腔内に他剤耐性吉田肉腫を 10<sup>6</sup> 個移植し、72 時間後にアドリアシン 0.5mg/kg、1.0mg/kg を連日 10 回投与した時、ダウノルビシン以外の薬剤耐性株にいずれも著効を示し、ダウノルビシン以外の抗腫瘍剤とは交叉耐性を示さなかった。



(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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

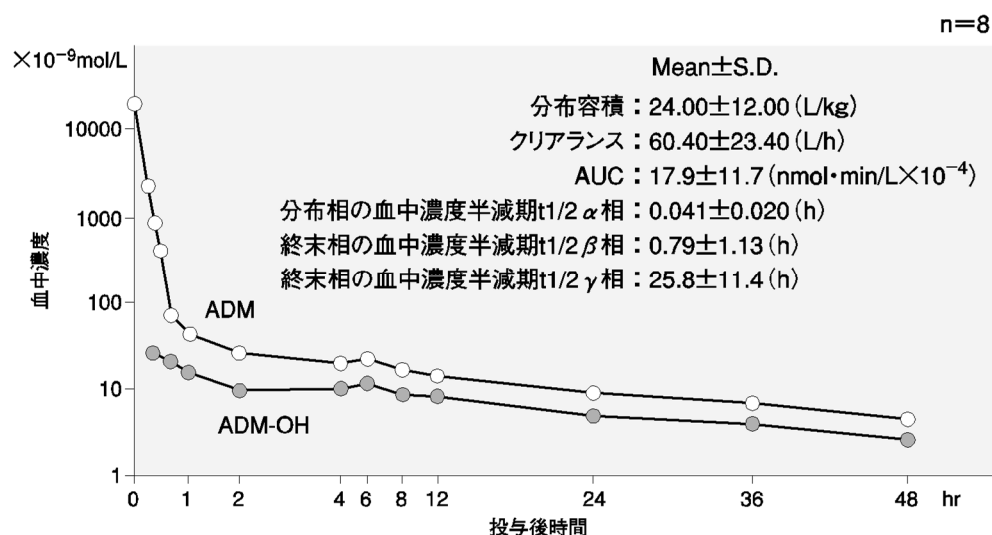
#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### ■ 単回投与

<参考：外国（欧州）での試験成績、癌患者><sup>83)</sup>

癌患者 8 名にアドリアマイシン（ADM）50mg/m<sup>2</sup>を急速静脈内投与した場合の未変化体（ADM）と活性代謝物アドリアマイシノール（ADM-OH）の血中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。

（ただし血中濃度推移は代表的患者の成績である。）



#### 薬物動態パラメータ

（アドリアシン 50mg/m<sup>2</sup> 急速静脈内投与、n=8）

C <sub>max</sub> (mol/L × 10 <sup>6</sup> )	AUC <sub>0~∞</sub> (nmol·min/mL)	Cl (L/hr)	V <sub>d</sub> (L/kg)	半減期 (hr)		
				T <sub>1/2 α</sub>	T <sub>1/2 β</sub>	T <sub>1/2 γ</sub>
15.0 ± 4.7	1.79 ± 1.17	60.4 ± 23.4	24.0 ± 12.0	0.041 ± 0.02	0.79 ± 1.13	25.8 ± 11.4

平均値 ± S. D.

※本邦で承認されている用法及び用量は「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項を参照のこと

#### (3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項参照

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) 消失速度定数

<参考：外国での臨床成績><sup>84)</sup>

$T_{1/2\alpha} = 0.041 \pm 0.02 \text{hr}$  (平均±S. D.)

$T_{1/2\beta} = 0.79 \pm 1.13 \text{hr}$  (平均±S. D.)

$T_{1/2\gamma} = 25.8 \pm 11.4 \text{hr}$  (平均±S. D.)

(4) クリアランス

<参考：外国での臨床成績><sup>84)</sup>

$Cl = 60.4 \pm 23.4 \text{L/hr}$  (平均±S. D.)

(5) 分布容積

<参考：外国での臨床成績><sup>84)</sup>

$Vd = 24.0 \pm 12.0 \text{L/kg}$  (平均±S. D.)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

58Ed. PDR (Physicians' Desk Reference ; 米国医療用医薬品便覧) 等では通過しないとされている<sup>85)</sup>。

<参考：外国での臨床成績><sup>84)</sup>

通過しづらい。

(2) 血液－胎盤関門通過性

<参考：外国での臨床成績><sup>86)</sup>

移行することが確認されている。

アドリアシンを出産直前に妊婦へ投与したところ、その患者の胎盤、臍帯及び胎児組織にアドリアシンが検出されたとの報告がある。

(3) 乳汁への移行性

<参考：外国での臨床成績><sup>87)</sup>

移行することが確認されている。

アドリアシンを乳汁分泌のある患者に投与したところ、アドリアシンの最高濃度の比は乳汁中：血漿中=4.43：1 で、AUC は乳汁中と血漿中とでほぼ同じであったとの報告がある。

(4) 髄液への移行性

<参考：外国での臨床成績><sup>85)、88)</sup>

移行しづらい。

類薬 (ダウノルビシン、イダルビシン) でも移行性は乏しいことが報告されている。

(5) その他の組織への移行性

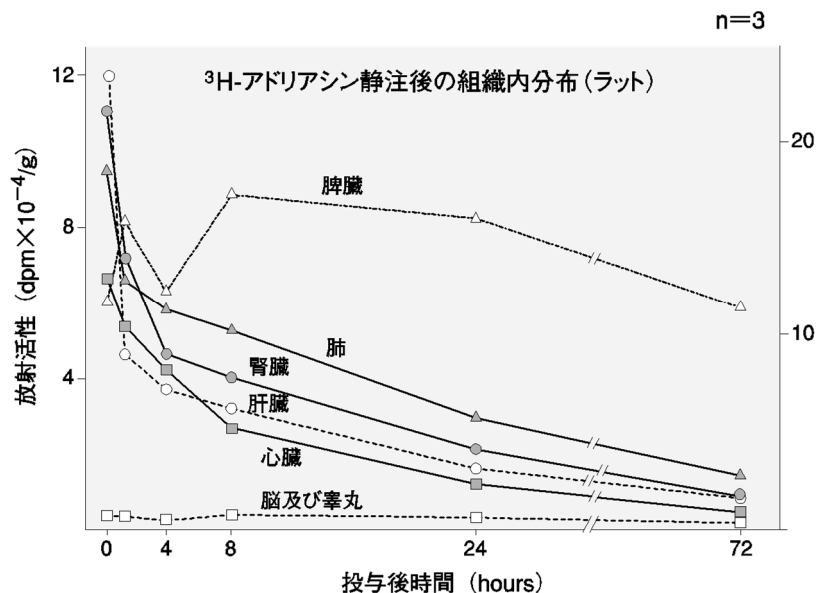
<参考：外国での臨床成績><sup>89)、90)</sup>

ヒトに静脈内投与時、唾液、胸水、腹水に移行することが確認されている。

<参考：ラット（放射能濃度での検討）><sup>91)</sup>

ラットに <sup>3</sup>H-アドリアマイシン (2.3 μCi/mg) を静脈内投与し経時的に臓器内濃度を測定した。

臓器内濃度は脾臓>肺>腎臓>肝臓>心臓の順に高く、脳への分布は極めて少なかったが、他の臓器へは強く吸着され、持続的であった。



(6) 血漿蛋白結合率

添加濃度 (μg/mL)	0.1	1
血漿蛋白結合率 (%)	83.0	83.9

6. 代謝

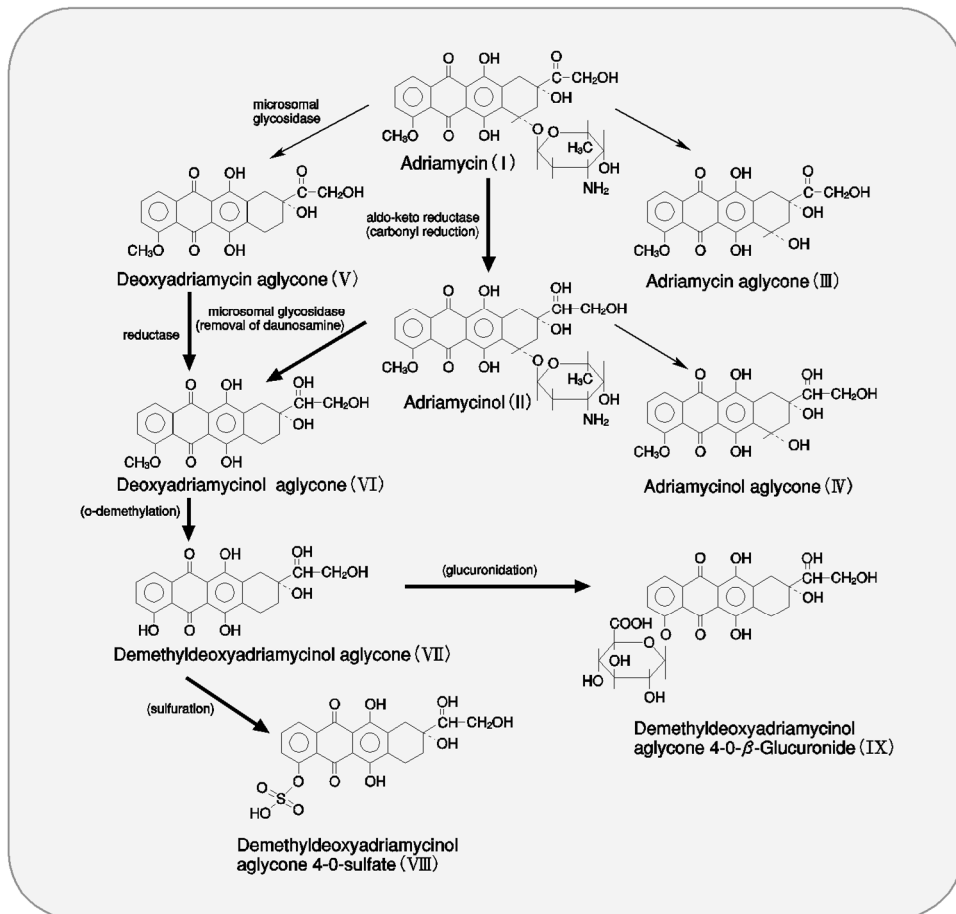
(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位 : 肝臓

代謝経路<sup>92)</sup> : アドリアマイシンは、細胞内に存在する NADPH 依存性の aldo-keto reductase 及び microsomal glycosidase によりそれぞれ adriamycinol と deoxyadriamycin aglycone を生じる。

更に deoxyadriamycinol aglycone、demethyldeoxyadriamycinol aglycone に代謝され、硫酸、グルクロン酸抱合体を形成する。





<参考：ラット、マウス、ハムスター（放射能濃度での検討）><sup>91）、93）、94)</sup>

ラットに <sup>3</sup>H-アドリアシンを 5mg/kg 静脈内投与し、アドリアシンの主な排泄経路である胆汁中及び尿中の代謝産物につき検討したところ、投与後 24 時間以内に胆汁中、尿中に排泄される化合物は、アドリアシンの未変化体であり、代謝産物は検出されなかった。血中及び組織中の代謝産物の検討においては、ラット、マウスを用いた *in vivo* の実験で、代謝産物を検出しなかったが、ハムスターではアドリアシン投与後 4 時間の肝臓中に 20~30% のアグリコンの存在を確認した報告がある。また、イヌの摘出心臓の還流液中にアグリコンが生成し、生成したアグリコンが心臓毒性を発現するとの報告もある。以上のようにアドリアシンの代謝に関しては種差が存在するものと考えられている。

<参考：外国での臨床成績、肝機能の正常な患者><sup>95)</sup>

代謝物は投与後速やかに血中に出現することが認められている。

<参考：欧州での試験成績、癌患者><sup>83)</sup>

癌患者にアドリアシン 50mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与した時のアドリアマイシノールの速度論的パラメータは下記のとおりである。

「1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項も参照のこと。

パラメータ	アドリアマイシノール	(参考) アドリアシン
終末相 T <sub>1/2</sub> (hr)	32.8±1.7	28.3±2.8
AUC <sub>0~48hr</sub> (nmol・min/L×10 <sup>-4</sup> )	4.56±1.56	13.25±2.60

※本邦で承認されている用法及び用量は「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項を参照のこと

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

本剤の代謝に関与する酵素は、細胞内に存在する NADPH 依存性の aldo-keto reductase 及び microsomal glycosidase である。

(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活性比、存在比率

アドリアマイシノールは未変化体よりも弱い活性を有する (*in vitro*) 。

## 7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路<sup>96)、97)</sup>

排泄部位：腎臓 (尿中)、肝臓 (糞中)

(2) 排泄率

<参考：イタリアでの臨床成績 (放射能濃度での検討)><sup>97)</sup>

癌患者 7 名に <sup>3</sup>H-アドリアマイシン 0.5mg/kg を静脈内投与し、尿中及び糞中の放射能を測定したところ、尿中排泄は最初の 24 時間で投与量の 11.5%、次の 24 時間で 3.5% が排泄され、7 日間の総排泄率は 22.7% であった。また、糞中への 7 日間の総排泄率は 14 ~ 45% であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報<sup>98)、99)</sup>

*In vitro* 試験において、ドキソルビシンが ABC ファミリー (ABCB1、ABCG2、ABCB5、ABCC1、ABCC2、ABCC5) の基質であることが示唆されている。

また、ABCB1 については、海外の乳癌患者において遺伝子多型がドキソルビシンの血中濃度に影響を与える可能性が示唆されている。

## 9. 透析等による除去率

腹膜透析：該当資料なし

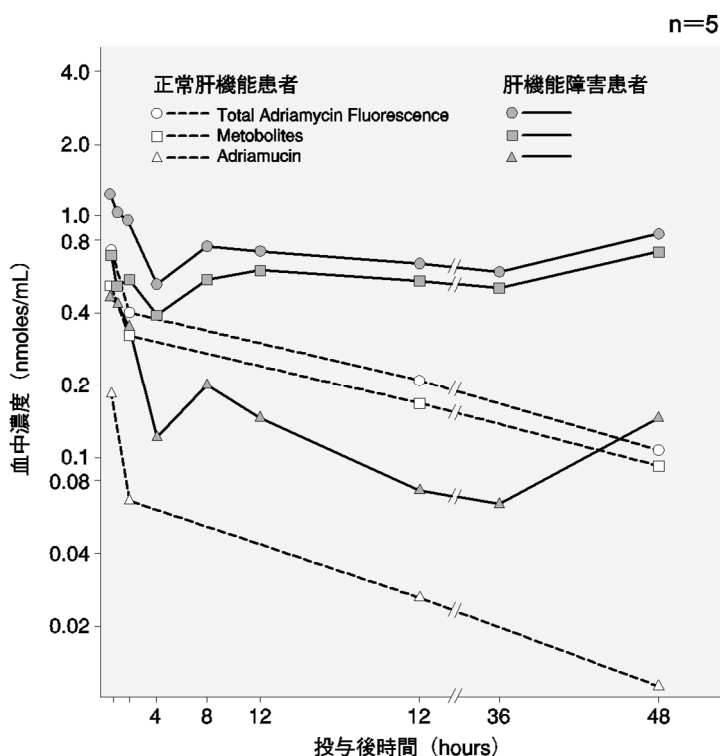
血液透析：透析によってアドリアシンは除去されにくいとされている<sup>100)、101)</sup>。

直接血液灌流：肝細胞癌 3 例に大量のアドリアシン 100~150mg/m<sup>2</sup> を肝動注し、末梢血に移行してきたアドリアシンを直接血液灌流した場合の除去率は、72.3%、51.2%、31.1%であったとの報告がある<sup>102)</sup>。

## 10. 特定の背景を有する患者

＜外国での臨床成績、肝機能障害のある患者＞<sup>84)</sup>

肝機能障害のある患者と正常な肝機能を有する患者でアドリアシン 60mg/m<sup>2</sup> 静脈内投与した時の血中濃度推移を比較したところ、肝機能障害のある患者ではアドリアシンと代謝物の血中濃度が高かつ持続した。



※本邦で承認されている用法及び用量は「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項を参照のこと

#### ＜国内での臨床成績、透析患者＞<sup>100)</sup>

アドリアシン 40～60mg を 30 分間点滴静脈内投与した時、透析患者と非透析患者の血中アドリアシン濃度に差はみられなかったが、代謝物であるアドリアマイシノールの血中濃度はほとんど減少せずに維持されていたとの報告がある。

#### 11. その他

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

#### 1. 警告

1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。

適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の電子添文を参照して十分注意すること。

また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 本剤の小児悪性固形腫瘍での使用は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。 [9.7.2 参照]

(解説)

- 1.1 「抗がん剤の併用療法に関する通知（医政発第 0121004 号・薬食発第 0121002 号、医政発第 0121005 号・薬食発第 0121005 号）」では、抗がん剤併用療法等を行う場合には患者の安全確保を第一に考え、治療関連死等の発生を可能な限り未然に防ぐため、適正使用の確保が重要であるとしている。このため、抗がん剤の使用上の注意等を熟知し、治療内容や副作用等に関する患者への事前説明と同意の取得に努めることが医療機関及び製造業者に求められている。本剤の警告欄には M-VAC 療法時の①専門医の下で治療を行う必要性、②患者選択に関する記載がされていたが、上記通知に基づき、対象を「本剤を含むがん化学療法」全体に広げ、加えて③インフォームドコンセントの必要性について追記した。
- 1.2 「抗がん剤併用療法に関する検討会」の報告書に“小児悪性固形腫瘍に対する化学療法は、長期生存を期待しうる高い有効性が得られるために、成人に対する化学療法と比較してより強力に行われる傾向にある。このため、予測可能な副作用に対する十分な支持療法を行ったとしても、重症感染症等の致命的な合併症に至る危険性がある。小児に対するがん化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ使用されるべき”と記載されている。

## 2. 禁忌内容とその理由

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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。〕
- 2.2 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

（解説）

- 2.1 本剤の心毒性のリスクファクターのひとつとして心疾患の合併及びその既往が知られている<sup>103)</sup>、<sup>104)</sup>。
- 2.2 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者に再投与した場合、重篤な過敏症が再発する可能性が非常に高い。

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない。

## 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 本剤はドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤とは有効性、安全性、薬物動態が異なる。本剤をドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤の代替として使用しないこと。また、本剤をドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤と同様の用法・用量で投与しないこと。
  - 8.2 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。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。なお、本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。
  - 8.3 本剤の総投与量が  $500\text{mg}/\text{m}^2$  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注意すること。〔11.1.1 参照〕
  - 8.4 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。
  - 8.5 感染症、出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。〔11.1.2 参照〕
- 〈多発性骨髄腫、小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）〉
- 8.6 24 時間持続静脈内注射を実施する場合、直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出によ

る局所の組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈カテーテルを留置して中心静脈より投与すること。また、血管内留置カテーテルによる感染症の合併に十分注意すること。 [7.1 参照]

(解説)

8.1 本剤の有効成分であるドキソルピシン塩酸塩をリポソームに封入した製剤（販売名：ドキシル注 20mg）の「重要な基本的注意」の項に記載された注意喚起との整合性を考慮した。

8.2 骨髄機能抑制：

一般的に投与後 7～14 日に最低となり、通常 21～28 日で回復する。投与時は末梢血検査を行い、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。「抗がん剤併用療法に関する検討会」の報告書には“併用療法により骨髄抑制が増強する可能性があるが、G-CSF 製剤や輸血等の支持療法を積極的に行うことで対処可能”とされている。なお、「G-CSF 製剤等」の「等」には赤血球・血小板減少に対する成分輸血の投与も含まれる。

心毒性：

アドリアシン総投与量  $67\sim 1021\text{mg}/\text{m}^2$  を投与された 217 例の国内での集計調査によると、アドリアシン投与後に心電図異常を示した症例は 63 例 (29.0%) であり、主な心電図変化は洞性頻脈、ST-T 異常、T 波の平低下、右軸偏位、及び心室性期外収縮であった<sup>105)</sup>。また Von Hoff らは、総投与量が  $550\text{mg}/\text{m}^2$  以上になると、重篤な心毒性の発生頻度が高くなると報告している<sup>103)</sup>。

本剤による心毒性は、心疾患の合併及び既往、高齢、及び縦隔照射、ビンクリスチン、ブレオマイシン等の既治療、併用により、増強されるとの報告があるので、適応患者の選択に留意する<sup>103)</sup>、<sup>104)</sup>。

また、アントラサイクリン系薬剤を使用した小児に重篤な遅発性心筋障害が発生したとの報告があるので、総投与量の多い患者では特に心機能の追跡検査をすることが必要である<sup>106)</sup>。

アドリアシンによるうっ血性心不全は、致死的になる場合があるので、頻脈、息切れ、galloprhythms、頸部血管の怒張、足首の浮腫、肝腫大、心肥大、胸水の出現等の症状に十分留意する必要がある<sup>103)</sup>。

8.3 胸部や腹部に放射線治療を受けた患者は心毒性のリスクが高いため、本剤を小児に投与する場合にはより一層注意すべきである。8.1 の解説も参照。

8.4 2004 年 2 月、厚生労働省安全対策課により抗癌剤全般の二次発癌発現に関する見直しが実施され、「その他の注意」から「重要な基本的注意」へ移項し、より一層の注意喚起を行った。

- 8.5 骨髄機能抑制が著しい場合には感染症、出血傾向の増悪が懸念される。
- 8.6 多発性骨髄腫の「抗がん剤併用療法に関する検討会」の報告書によると、“血管外漏出により皮膚障害をおこす可能性に加え、多発性骨髄腫という疾患自体が易感染性であるため、留置カテーテルによる感染に関して注意が必要”とされ、“留置カテーテル関連トラブル 24% (34/142) のうち感染症 4% (6/142)”とする臨床試験成績<sup>31)</sup>が紹介されている。「用法及び用量に関連する注意」の項と一部内容が重複するが、より一層の注意喚起が必要である。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 骨髄機能抑制のある患者

骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。

##### 9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄機能抑制により感染症が悪化するおそれがある。

##### 9.1.3 水痘患者

致命的な全身障害があらわれるおそれがある。

(解説)

9.1.1 「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.2 参照

9.1.2 「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.5 参照

9.1.3 抗悪性腫瘍剤に共通して記載されている。

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

(解説)

腎機能障害のある患者では、本剤の不活化や排泄が遅延する可能性がある。また、本剤の毒性によってこれらの症状が増悪することもある。なお、腎機能障害及び透析患者に対するアドリアシンの投与量には下記のような例がある。

##### ・腎機能障害患者

アドリアシンの未変化体の腎排泄は 15%以下であるため、腎機能障害を有する患者にも減量は必要ないとしている〔DRUGDEX(医薬品情報データベース;2008Thomson MICROMEDEX INC.) より〕。腎機能障害時にアドリアシンを投与しても血中半減期の延長は認められていないとの報告もある<sup>107)</sup>。ただし、あくまでも目安なので、患者への注意深い観察と臨床検査値を頻回にモニターすることが望まれる。



#### ・透析患者

アドリアシンの透析患者に対する用量は、腎機能正常患者の75%用量で投与間隔は同じ、あるいは減量の必要なしと報告されている<sup>108)</sup>。

ただし、透析患者におけるアドリアシンの血中濃度は腎機能正常患者とほとんど変わらないが、アドリアシンの活性代謝物であるアドリアマイシノールの血中消失に遅延傾向がみられること<sup>100)</sup>、また透析によってアドリアシンは除去されにくいことより<sup>101)</sup>、投与に際しては、患者への注意深い観察と臨床検査値を頻回にモニターすることが望まれる。

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

(解説)

肝機能障害のある患者では、本剤の不活化や排泄が遅延する可能性がある。また、本剤の毒性によってこれらの症状が増悪することもある。なお、肝機能障害患者に対するアドリアシンの投与量には下記のような例がある。

#### ・肝機能障害患者

肝機能障害のある患者では未変化体及び代謝物の血中濃度が肝機能障害のない患者に比して高く、かつ持続することが認められているので<sup>84)</sup>、<sup>95)</sup> 投与量に注意する。

なお、血清ビリルビン、AST (GOT) を指標とした減量規準が下記のとおり報告されている<sup>109)</sup>。ただし、あくまでも目安なので、患者への注意深い観察と臨床検査値を頻回にモニターすることが望まれる。

血清ビリルビン、AST (GOT)	減量率
血清ビリルビン 1.5～3.0mg/dL 又は AST (GOT) 60～180IU/L	通常用量の50%に減量
血清ビリルビン 3.1～5.0mg/dL 又は AST (GOT) >180IU/L	通常用量の25%に減量
血清ビリルビン >5.0mg/dL	中止

### (4) 生殖能を有する者

#### 9.4 生殖能を有する者

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)

本剤を含む多剤併用療法により、性腺への影響（造精機能障害、無月経等）が認められたとの報告がある<sup>110)</sup>、<sup>111)</sup>。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（ラット）で、消化器系、泌尿器系及び心臓血管系に催奇形作用が報告されている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ヒト乳汁中へ移行することが報告されている<sup>87)</sup>。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 副作用の発現に特に注意すること。

9.7.2 治療終了後も定期的な心機能検査を実施することが望ましい。本剤投与後に遅発性心毒性の発現のリスクが高いとの報告がある。[1.2 参照]

9.7.3 低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7.1 「1. 警告内容とその理由」の項参照

9.7.2 本剤が小児に投与された場合、投与終了後の期間が長期になるほど遅発性の心毒性が発現するリスクが高いとの報告<sup>112) ~114)</sup>もある。

「1. 警告内容とその理由」の項参照

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。高齢者では特に心毒性、骨髄機能抑制があらわれやすく、また、本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

11.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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おそれがある。	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することがある。	副作用が相互に増強される。
パクリタキセル	本剤投与前にパクリタキセルを投与すると、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがあるので、併用する場合は、パクリタキセルの前に本剤を投与すること。	本剤投与前にパクリタキセルを投与すると、本剤の未変化体の血漿中濃度が上昇する。

(解説)

本剤の心毒性の発現機序の一つとして、ミクロゾームを介したフリーラジカルの産出とそれに続く脂質の過酸化が心筋に障害を与えることが推定されている。放射線を照射すると体内にフリーラジカルが発生することから、本剤の心毒性を相加的に増強すると考えられている。本剤の心毒性のリスクファクターの一つとして縦隔照射が知られている<sup>103)</sup>。

8. 副作用

<p><b>11. 副作用</b></p> <p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>
---

(1) 重大な副作用と初期症状

<p><b>11.1 重大な副作用</b></p> <p>〈用法共通〉</p> <p><b>11.1.1 心筋障害、心不全</b>（いずれも頻度不明）</p> <p>[8.3 参照]</p> <p><b>11.1.2 骨髄機能抑制、出血</b>（いずれも頻度不明）</p> <p>汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の骨髄機能抑制及び出血があらわれることがある。[8.5 参照]</p> <p><b>11.1.3 ショック</b>（頻度不明）</p>
--

#### 11.1.4 間質性肺炎（頻度不明）

咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

#### 〈膀胱内注入法〉

#### 11.1.5 萎縮膀胱（頻度不明）

（解説）

11.1.1 「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

11.1.2 「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

11.1.3 本剤投与後にショックを呈した症例が報告されている。観察を十分に行い、発疹、悪寒、呼吸困難、血圧低下等の症状が現れた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。

11.1.5 膀胱腔内注入療法による特有の副作用である。膀胱容量が減少するため、頻尿、尿失禁を生じ、しばしば膀胱尿管逆流現象を合併する。進行すれば、水腎症、腎機能障害を起こす。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。

## (2) その他の副作用

### 11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
心臓	心電図異常	頻脈、不整脈、胸痛	
肝臓		肝障害	
腎臓			蛋白尿
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、口内炎	下痢	
皮膚	脱毛	色素沈着	
精神神経系		倦怠感、頭痛	
泌尿器 (膀胱時)	頻尿、排尿痛、膀胱炎	血尿	残尿感
呼吸器			気胸・血胸（肺転移症例）
過敏症		発疹	
その他		発熱	鼻出血

（解説）

#### ・悪心・嘔吐

通常投与して数時間後より発生して、24 時間以内に軽快する。重篤な症例の場合 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗剤であるトロピセトロン、グラニセトロン、オンダンセトロン、アザセトロン等の投与も試みる。

・口内炎

重篤な場合には潰瘍、出血を伴うこともあり、程度により休薬ないし中止する。予防法として口腔内を氷で冷やすなどの処置が行われることがある。

・脱毛

投与開始後 3 週目頃から出現し、4~5 週で顕著になる。投与中止後 2~3 ヶ月で再生が認められる。脱毛予防法として、頭部冷却が行われることがある。

◆副作用発現頻度一覧表

1) 全身投与例（動注を含む）

副作用評価可能例 1,196 例（承認時までの調査 428 例、承認後調査 768 例）\*中、下記の副作用が発現した。なお、承認時までの調査には、併用投与症例 85 例が含まれている。

また、承認後調査ではほとんどが併用投与症例であった。

時 期 対 象	承認時までの調査	承認時以降の調査 (1977年12月まで) *
調査施設数 ①	19	135
調査症例数 ②	428	768
副作用発現症例数 ③	398	705
副作用発現件数 ④	786	2,553
副作用発現症例率 (③÷②×100)	93.00%	91.80%

\*承認時以降の調査：骨肉腫適応追加調査（1975年1月～1980年7月）を含む

副作用の種類		副作用発現件数 (%)	
		承認までの調査	承認時以降の調査 (1977年12月まで) *
心 臓	心電図異常	70 (16.4)	75 ( 9.8)
	不整脈	5 ( 1.2)	8 ( 1.0)
	頻脈	12 ( 2.8)	72 ( 9.4)
	心悸亢進	2 ( 0.5)	1 ( 0.1)
	息切れ	0	1 ( 0.1)
	胸痛	2 ( 0.5)	0
	胸苦	0	10 ( 1.3)
血 液	白血球減少	137 (32.0)	382 (49.7)
	血小板減少	58 (13.6)	129 (16.8)
	貧血 (赤血球減少)	40 ( 9.3)	135 (17.6)
	出血傾向	5 ( 1.2)	4 ( 0.5)
	鼻出血	0	6 ( 0.8)
皮 膚	脱毛	175 (40.9)	562 (73.2)
	発疹	3 ( 0.7)	9 ( 1.2)
	色素沈着	8 ( 1.9)	3 ( 0.4)
	帯状疱疹	1 ( 0.2)	0
	爪変色	0	1 ( 0.1)
	両足紅斑	0	1 ( 0.1)
	掻痒感	0	2 ( 0.3)
口 腔	口内炎	89 (20.8)	177 (23.0)

副作用の種類		副作用発現件数 (%)	
		承認までの調査	承認時以降の調査 (1977年12月まで) *
肝臓・腎臓	肝機能障害	2 ( 0.5)	56 ( 7.3)
	腎機能障害	3 ( 0.7)	4 ( 0.5)
	尿蛋白	0	6 ( 0.8)
胃 腸	食欲不振	53 (12.4)	422 (54.7)
	悪心・嘔吐	66 (15.4)	447 (58.2)
	下痢	11 ( 2.6)	49 ( 6.4)
	腹痛	2 ( 0.5)	5 ( 0.7)
	軟便	1 ( 0.2)	0
そ の 他	発熱	17 ( 4.0)	106 (13.8)
	倦怠感	13 ( 3.0)	37 ( 4.8)
	頭痛	2 ( 0.5)	6 ( 0.8)
	全身衰弱	1 ( 0.2)	0
	手指しびれ	0	1 ( 0.1)
	電解質異常	4 ( 0.9)	0
	膀胱炎	2 ( 0.5)	0
	膀胱刺激	0	5 ( 0.7)
	血尿	1 ( 0.2)	0
	精神異常	1 ( 0.2)	0
	言語障害	0	1 ( 0.1)
	流涎	0	1 ( 0.1)
	血圧低下	0	1 ( 0.1)
	両足腫脹	0	1 ( 0.1)
	両足疼痛	0	1 ( 0.1)
	顔面紅潮	0	2 ( 0.3)
血栓性静脈炎	0	1 ( 0.1)	

\* 承認時以降の調査：骨肉腫適応追加調査（1975年1月～1980年7月）を含む

## 2) 膀胱腔内注入例

副作用評価可能例 919 例（承認時までの調査 175 例、承認後調査 744 例）中、下記の副作用が発現した。なお、承認時までの調査には再発予防注入症例はないが、承認後調査には再発予防注入 480 症例が含まれている。

時 期 対 象	承認時までの調査	承認時以降の調査 (1982年5月31日ま で)
調査施設数 ①	5	86
調査症例数 ②	175	744
副作用発現症例数 ③	80	247
副作用発現件数 ④	173	623
副作用発現症例率 (③÷②×100)	45.70%	33.20%

副作用の種類		副作用発現件数 (%)	
		承認までの調査	承認時以降の調査 (1982年5月31日まで)
泌 尿 器	膀胱刺激症状	79 (45.1)	233 (31.3)
	(頻尿)	75 (42.9)	195 (26.2)
	(排尿痛)	59 (33.7)	171 (23.0)
	(血尿)	4 ( 2.3)	88 (11.8)
	(膀胱炎)	29 (16.6)	91 (12.2)
	萎縮膀胱	0	8 ( 1.1)
	残尿感	0	8 ( 1.1)
	尿道痛*	0	3 ( 0.4)
	陰茎浮腫*	2 ( 1.1)	0
	尿道狭窄*	0	1 ( 0.1)
外陰部潰瘍*	0	1 ( 0.1)	
皮 膚	脱毛	1 ( 0.6)	7 ( 0.9)
消 化 器	口内炎	0	1 ( 0.1)
	食欲不振	0	10 ( 1.3)
	悪心・嘔吐	0	4 ( 0.5)
そ の 他	発熱	0	11 ( 1.5)
血 液	白血球減少	0	9 ( 1.2)
	血小板減少	1 ( 0.6)	2 ( 0.3)
	貧血	0	7 ( 0.9)
肝 臓	肝機能異常	0	4 ( 0.5)
腎 臓	腎機能異常	0	2 ( 0.3)
心 臓	心電図異常	2 ( 1.1)	0

\* : 現行の「使用上の注意」に記載のない副作用

#### <参考>

以下 1) ~ 7) の副作用発現率及び臨床検査値異常は、「抗癌剤併用療法に関する検討会」の報告書等に基づき、効能又は効果、用法及び用量を追加する一部変更承認申請した際に使用した海外論文から抜粋したものである。

#### 1) 乳癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

AC (アドリアシン、シクロホスファミド水和物) 療法の主な副作用は、悪心・嘔吐、脱毛及び白血球減少である。その他、発熱性好中球減少、感染、口内炎、下痢、出血性膀胱炎、肝機能異常、皮膚の色素沈着及び爪の変色等である<sup>14)、15)</sup>。化学療法に熟知した医師が副作用に十分に注意して治療を行うことが望ましい。文献報告から抽出した主な副作用の頻度は下記のとおりである。

#### AC 療法の主な副作用

報告	症例数	副作用
Fisher <sup>14)</sup> 1990	1492	白血球減少 (grade3-4) 3.7%、血小板減少 (grade3-4) 0.1%、悪心 15.5%、嘔吐 75.9%、下痢 (>4回/日又は下血、脱水) 2.9%、完全脱毛 69.5%、心血管障害 0.4%、静脈炎 0.7%、出血性膀胱炎 0.3%、感染 2.4%、発熱 (≥38℃) 5.5%等。
Fisher <sup>15)</sup> 2001	495	顆粒球減少 (grade3-4) 7%、感染 (grade3-4) 4%、敗血症 5%、悪心 (grade3) 7%、嘔吐 (grade3-4) 8%、下痢 (grade3-4) 1%、脱毛 82%、心毒性 (grade3-4) 1.6%等。

AC療法の投与間隔を3週間から2週間に短縮したdose-dense AC療法（ddAC療法）について、文献報告から抽出した主な副作用の頻度は下記のとおりである<sup>17)~20)</sup>。

#### AC療法及びddAC療法の主な副作用

報告	症例数	副作用
Citron <sup>17)</sup> 2003	484 (I群： A→P→C、3週間隔) 493 (II群： A→P→C、2週間隔) 501 (III群： AC→P、3週間隔) 495 (IV群： ddAC→P、2週間隔)	顆粒球減少症 (grade4) 33% [3週間隔投与群 (I群+III群)]、6% [2週間隔投与群 (II群+IV群)]、赤血球輸血<4% (III群)、13% (IV群)、嘔吐 (grade≥3) 7% (III群+IV群)、遅発性心毒性1% (II群+IV群)、重度の神経障害4% (III群+IV群)等。
Jones <sup>18)</sup> 2009	42 (AC群) 42 (ddAC群)	好中球減少症 (grade3/4) 4% (AC群+ddAC群)、好中球減少性敗血症14% (AC群+ddAC群)、口内炎 (grade3/4) 7.1% (AC群)、9.5% (ddAC群)、感染症 (grade3/4) 19.0% (AC群)、14.3% (ddAC群)等。
Swain <sup>19)</sup> 2013	1634 (ddAC→P群) 1630 (ddAC→PG群)	発熱性好中球減少症 (grade3/4) 3% (ddAC→P群)、3% (ddAC→PG群)、感覚ニューロパチー (grade3/4) 7% (ddAC→P群)、6% (ddAC→PG群)、下痢 (grade3/4) 2% (ddAC→P群)、2% (ddAC→PG群)等。 治療中の死亡5例 (ddAC→P群)、7例 (ddAC→PG群)、急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群8例 (ddAC→P群)、11例 (ddAC→PG群)。
van Rossum <sup>20)</sup> 2018	332 (ddAC群)	貧血 (grade≥2) 18.9%、下痢 (grade≥2) 6.4%、末梢性ニューロパチー (grade≥2) 4.6%等。 急性骨髄性白血病2件、骨髄性異形成症候群1例、心不全 (grade3/4) 1例。

#### 2) 子宮体癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

ADR/シスプラチン (CDDP) 療法の主な副作用は、白血球減少、脱毛、悪心・嘔吐である<sup>21)、22)</sup>。治療関連死も認められていることから、化学療法に熟知した医師が副作用に十分に注意して治療を行うことが望ましい。文献報告から抽出した主な副作用の頻度は下記のとおりである。

#### ADR/CDDP療法の主な副作用

報告	症例数	副作用
Thigpen <sup>21)</sup> 2004	131	白血球減少 (grade3-4) 62.0%、血小板減少 (grade3-4) 13.9%、悪心10.9%、嘔吐36.4%等。
van Wijk <sup>22)</sup> 2003	83	白血球減少55.4%、血小板減少13.2%、脱毛72%、悪心・嘔吐36%、感染2.4%、口内炎6.0%、心毒性1.2% (以上grade3-4)、下痢27%、末梢神経障害25%、発熱8.4%、肺毒性4.8%、皮膚障害3.6%等 (以上grade1-2)。治療関連死1例。

#### 3) 悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

ADR/イホスファミド (IFO) 療法の主な副作用は、嘔気、脱毛、白血球減少である。特に骨髄抑制はgrade3-4の白血球減少が80%以上、血小板減少が15%、骨髄抑制に関連する発熱が10~20%の症例にみられる<sup>25)、115)</sup>。骨髄抑制に関する厳重な経過観察と、G-CSF、抗生物質投与等の適切な支持療法を行うことが必要であり、化学療法に熟知した医師が副作用に十分に注意して治療を行うことが望ましい。文献報告から抽出した主な副作用の頻度は下記のとおりである。



#### ADR/IFO 療法の主な副作用

報告	症例数	副作用
Santoro <sup>25)</sup> 1995	250	白血球減少 (grade4) 32%、血小板減少 (grade3-4) 6%、悪心・嘔吐94.4%、脱毛79.6%、口内炎22.8%、下痢10.8%、神経障害9.6%、便秘8.8%、静脈炎5.6%、発熱5.6%、血尿7.6%、肺毒性5.2%、心毒性6.4%、皮膚障害2.8%、肝毒性4.8%、腎毒性4.0%、アレルギー0.8%等。
Le Cesne <sup>115)</sup> 2000	149	白血球減少 (grade3-4) 86%、好中球減少 (grade3-4) 92%、感染症4.6%、血小板減少 (grade3-4) 8%、無力症 (grade3-4) 4.5%、口内炎 (grade3-4) 3.9%、嘔吐 (grade3-4) 10%、下痢 (grade2-4) 6.5%、心筋障害 (grade2-3) 1.3%、発熱 (grade3-4) 2.6%等。治療関連死1例。

#### 4) 悪性骨腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

ADR/CDDP 療法の副作用では、白血球減少、血小板減少、悪心・嘔吐等が高頻度となっている<sup>27)、28)</sup>。若年者が多い骨肉腫におけるこのレジメンの治療遂行率が80%であるのに対し、患者年齢層が高い骨悪性線維性組織球腫では完遂率は約50%までに低下する。副作用発生時には減量、休薬とともに、G-CSF投与、抗生物質等の支持療法を行うことが必要であり、化学療法に熟知した医師が副作用に十分に注意して治療を行うことが望ましい。文献報告から抽出した主な副作用の頻度は下記のとおりである。

#### ADR/CDDP 療法の主な副作用 (grade3-4)

副作用	Souhami <sup>27)</sup>	Bramwell <sup>28)</sup>
	1997 N=199	1992 N=98
白血球減少	75%	82%
血小板減少	46%	55%
悪心・嘔吐	74%	74%
脱毛	86%	82%
口内炎	20%	15%
感染	21%	15%
下痢	—	4.10%
腎障害	2%	3.10%
肝障害	1%	0%
皮膚障害	1%	2.10%
神経毒性	1%	0%
治療関連死	なし	1例

#### 5) 多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

VAD (VCR、ADR、デキサメタゾン) 療法による主な副作用は、VCRによる神経障害、デキサメタゾンによる高血糖、ADRによる白血球減少、好中球減少、血小板減少で、時にgrade3-4となるため、化学療法に熟知した医師が副作用に十分に注意して治療を行う<sup>31)、116)</sup>。また、中心静脈を留置して4日間にわたって注入する必要があり、感染症、この疾患自体の易感染性に注意が必要である。文献報告から抽出した主な副作用の頻度は下記のとおりである。

## VAD 療法の主な副作用

報告	症例数	副作用
Anderson <sup>31)</sup> 1995	142	脱毛84%、抗生剤を要する感染症54%、消化不良37%、便秘30%、知覚異常28%、浮腫27%、カテーテルトラブル24%、悪心・嘔吐21%、中枢神経症状13%、カンジダ感染13%、心筋障害5%等（いずれもgrade2以上）。2例が感染症で死亡。
Dimopoulos <sup>116)</sup> 2003	127	好中球減少20%、血小板減少10%、悪心・嘔吐4%、粘膜炎7%、紅斑性皮膚炎2%、神経障害13%（いずれもgrade $\geq$ 2）、脱毛55%（grade1）等。感染症による死亡3例、心毒性による死亡2例。

### 6) 小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

Grade3-4の血液毒性が75%以上と高頻度に生じる<sup>36)</sup>、<sup>38)</sup>。敗血症をはじめとした重症感染症等を合併する危険が回避出来ない場合があり、合併症死に至る症例が2~4%に存在する<sup>36)</sup>、<sup>117)</sup>~<sup>119)</sup>。心毒性が3~9%の患者に出現し<sup>34)</sup>、<sup>38)</sup>、<sup>117)</sup>、<sup>118)</sup>、死亡例も認められている。よって、本剤を用いた併用療法を行う場合においては小児悪性腫瘍に対するがん化学療法を熟知している専門的な小児腫瘍専門医師が使用する、若しくは専門医師の監督下において使用されるべきである。

### 7) 転移性尿路上皮癌に対するM-VAC療法の成績

M-VAC療法では重篤な骨髄抑制として、好中球減少、貧血、血小板減少が認められ、dose limiting factorとなっている。また、その他の重篤な副作用として、悪心、嘔吐、下痢、口内炎等の消化器症状、肝機能障害、腎機能障害、脱毛等が報告されている<sup>40)</sup>、<sup>41)</sup>、<sup>120)</sup>。文献報告から抽出した主な副作用の頻度は下記のとおりである。

#### M-VAC療法の主な副作用

報告	症例数	副作用
Sternberg <sup>40)</sup> 1988	91	白血球減少 (<2,000/mm <sup>3</sup> ) 8~32%、血小板減少 (<50,000/mm <sup>3</sup> ) 2~24%、悪心・嘔吐59%、粘膜炎41%、下痢6%、便秘2%、腎障害31%、肝機能障害11%、神経障害4%、聴力障害2%、敗血症20%、治療関連死4%。
Logothetis <sup>41)</sup> 1990	110*	白血球減少性発熱5%、神経障害7%、腎障害17%、肝障害10%、消化管出血1%。
Kuroda <sup>120)</sup> 1998	30	貧血16%、白血球減少44%、血小板減少13%、悪心・嘔吐30%、脱毛22%、口内炎7.8%、腎障害1.6%（いずれもgrade3以上）。

\*CISCA療法例も含んだ例数であるが、副作用の頻度はM-VAC療法によるもの。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

### <参考：外国での事例>

アドリアシンの過量投与後に、嘔気、嘔吐、下痢、口内炎、心毒性及び骨髄抑制が報告されている。アドリアシンの単回大量投与による用量制限毒性は、骨髄抑制であると考えられる（医薬品情報データベース；POISINDEX, 2008 Thomson MICROMEDEX INC. より）。

Curran<sup>121)</sup> は 150～333mg/m<sup>2</sup>（通常の 3～10 倍の過量投与）のアドリアシンを投与した死亡例を報告しており、これらの死亡は過量投与後 1 日以内から 16 日の範囲で発生した。一方、成人では 540mg の単回投与による過量投与の他、2 日間で 300mg の過量投与で生存している例がある（POISINDEX より）。合併症は重度の粘膜炎と骨髄抑制であった。いずれも外国での報告である。

### モニタリング：

- (1) 全血球計算値と血小板数をモニターする。
- (2) 心機能をモニターする。
- (3) 感染又は出血の徴候がないか、患者をモニターする。

### 対処：

#### (1) 骨髄抑制

重度の顆粒球減少を来した患者には、G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）製剤が有用であることがある。感染が起こった場合は、培養検査を行い、適切な抗生物質で治療する。出血が発生した場合は、必要であれば、赤血球と血小板の濃厚液を輸血する。

#### (2) うっ血性心不全

治療法は、他のタイプの心不全とほぼ同じである。追加療法として、利尿薬、活動制限、ジゴキシンや負荷後の心不全を抑制する薬剤を使用してもよい。一部の患者は、ジゴキシン、強心薬及び血管拡張薬に不応性であることがある。これらの患者は塞栓を起こしやすいため、抗凝固療法が有益であることがある<sup>122)</sup>。

#### (3) 粘膜炎

アドリアシンによる口腔内の潰瘍形成、粘膜炎及び食道炎が治癒する段階では、完全静脈栄養で栄養必要量を摂取させる場合がある。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は溶解時の pH により安定性が低下することがあるので、他の薬剤との混注を避け、日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解すること。またフルオロウラシル注射液等のアルカリ性薬剤の調剤に使用したシリンジ（注射筒）を本剤の調製時に使用すると不溶性の凝集物を形成するので避けること。

14.1.2 本剤を日局生理食塩液で溶解する場合は、ドキシソルビシン塩酸塩として 10mg（力価）当たり 1mL 以上で速やかに行うこと。微量の日局生理食塩液で溶解を開始すると溶けにくくなることがある。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下、筋肉内投与はしないこと。

14.2.2 腹腔内に投与すると、腸管の癒着を起こすことがあるので、腹腔内投与は避けること。

14.2.3 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。

14.2.4 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に投与すること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

## 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>123)</sup>

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及び *in vitro* 実験により、一般薬理試験を行った。マウスで自発運動量の軽度の減少がみられたほか、催眠増強作用、鎮痛作用、抗痙攣作用、筋弛緩作用、体温作用及び脳波に対する作用は全くみられなかった。しかし循環器系に対する作用として、ウサギ、イヌを用いた実験で、血圧降下、心拍数の減少、心電図上の変化等かなりの影響が出現し、その程度はウサギよりもイヌにおいてより強かった。特に洞房結節、刺激伝導系、心筋等に対する影響が著しかった。平滑筋及び骨格筋に対する作用、血液凝固、溶血、局所刺激作用については大量で *in vitro* において軽度の作用が認められたが、少量では *in vitro*、*in vivo* ともに特に著明な作用は認められなかった。

試験項目	動物	投与経路 実験方法	投与量（濃度）	結果
中枢神経系に対する作用				
一般症状観察	マウス	静脈内	1、2、4mg/kg	軽度の自発運動量の減少 (4mg/kg)
自発運動量の変化	マウス	静脈内	1、2、4mg/kg	自発運動量の減少（1、2、 4mg/kg)
抗痙攣作用	マウス	静脈内	1、2、4mg/kg	いずれも作用は認められず
鎮痛作用				
催眠増強作用				
筋弛緩作用				
体温作用	ラット	静脈内	1、2、4mg/kg	作用は認められず
脳波に対する作用	ウサギ	静脈内	4mg/kg	なし
循環器系に対する作用				
呼吸に対する作用	ウサギ	静脈内	10mg/kg	なし
	イヌ	静脈内	1mg/kg	呼吸数、呼吸量の増加
血圧に対する作用	ウサギ	静脈内	5mg/kg	拡張期血圧の低下
	イヌ	静脈内	0.5、1、5mg/kg	収縮期血圧、拡張期血圧とも 同程度の低下
心拍数に対する作用	ウサギ	静脈内	5mg/kg	持続的な抑制
	イヌ	静脈内	0.5、1、5mg/kg	一時的な亢進後、持続的な抑 制あり（1、5mg/kg)
ECGに対する作用	ウサギ	静脈内	10mg/kg	なし
	イヌ	静脈内	0.5、1、5mg/kg	P-Q間隔の延長、S-T分節の変 動、T波の上昇ないし逆転及 び期外収縮が出現
摘出心房標本に対する 作用	モルモット	<i>in vitro</i>	$10^{-6} \sim 10^{-4}$ g/mL	心拍数及び振幅の抑制傾向、 著明な振幅の抑制 ( $10^{-5} \sim 10^{-4}$ g/mL)
末梢血管に対する作用	ウサギ	<i>in vitro</i>	$10^{-5} \sim 10^{-4}$ g/ear	著明な灌流液の流出量の増加
平滑筋に対する作用				
摘出腸管、摘出輸精 管、摘出子宮、摘出気 管支に対する作用	モルモット ラット	<i>in vitro</i>	$10^{-6} \sim 3 \times 10^{-4}$ g/mL	高濃度で軽度の作用が認めら れる以外著明な作用なし
小腸移行試験	マウス	静脈内	1、2、4mg/kg	なし
骨格筋に対する作用				
摘出横隔膜神経筋標本 に対する作用	ラット	<i>in vitro</i>	$10^{-6} \sim 10^{-4}$ g/mL	振幅の減少 ( $10^{-5} \sim 10^{-4}$ g/mL)
そ の 他				
利尿作用	ラット	静脈内	1、4mg/kg	なし
血液凝固作用	ウサギ	<i>in vitro</i>	0.1～5%	凝固時間の延長（1.5%）
		静脈内	1、4mg/kg	なし
溶血作用	ウサギ	<i>in vitro</i>	$10^{-6} \sim 10^{-3}$ g/mL	軽度の溶血作用 ( $3 \times 10^{-4} \sim 10^{-3}$ g/mL)
局所血管透過性	モルモット	皮内	0.001～1%	弱い血管透過性の亢進 (0.1～1%)

### (3) 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（マウス、ラット、ウサギ）<sup>124)</sup>

動物	体重	投与経路	LD50 (mg/kg)
マウス (dd系)	20±1g	静脈内 経口 皮下 腹腔内	9.8 697.9 21.8 13.7
ラット (ウィスター系)	100±10g	静脈内 皮下 腹腔内	13.1 21.8 16.0
ウサギ (白色日本種)	1,900±200g	静脈内	6.0

単回毒性試験における症状の観察で、各投与経路及び各動物ともほぼ共通して衰弱を主体とした症状が認められている。症状は概して投与後2日目までは著変を認めず、5～10日目に最も悪化した状態を示した。また、ラット、ウサギに脱毛がみられた。

病理検査所見として、一般に再生能に富んだ組織の変化、すなわち骨髓造血細胞の低形成、睾丸の精子形成不全、胃・腸粘膜上皮細胞の変性及び脱落等が観察されている。その他、肝細胞の壊死・空胞化及び腎尿細管上皮の空胞化等、本剤の臓器内濃度の比較的高い臓器での変化、異物処理に敏感に反応する細網内皮系に属する脾臓・胸腺等に変化が認められている。

### (2) 反復投与毒性試験

動物種	投与経路	投与量	成績
ラット (雌雄) <sup>125)</sup>	腹腔内	0.6～3.5mg/kg (1日1回 30日間)	一般状態の観察では両動物種とも被毛汚染、下痢、体重増加抑制、食欲の低下等を伴う衰弱が認められた。血液検査及び病理学的検査では、血球、造血及びリンパ産生器官（骨髓、脾臓、胸腺、リンパ節）、肝臓、腎臓、睾丸及び皮膚等に変化を認め、主にこれら臓器の増殖性に富んだ細胞に障害が認められた。
ウサギ (雌雄) <sup>125)</sup>	静脈内	0.02～0.6mg/kg (1日1回 30日間)	
ラット (雌雄) <sup>126)</sup>	腹腔内	0.006～0.3mg/kg (1日1回 180日間)	ラットの0.15mg/kg及び0.3mg/kg投与群で腸管相互の癒着、腹水等がみられ、血液検査及び病理学的所見で造血機能の低下、脾臓及びリンパ節の機能低下、肝、腎及び胃、腸の障害、睾丸の萎縮、精子の形成不全等が認められた。なお、休薬により諸機能の回復傾向が認められた。
ウサギ (雌雄) <sup>126)</sup>	静脈内	0.007～0.2mg/kg (1日1回 90日間)	ウサギでは病理学的所見で特に脾臓の腺細胞の萎縮、肝臓に限局性壊死が観察されたが、休薬により回復傾向が認められている。

### (3) 遺伝毒性試験

「該当資料なし」

## (4) がん原性試験

試験項目	動物種	投与経路	投与量	成績
発癌性 <sup>127)</sup>	ラット (雌)	静脈内	4、6.5、 8mg/kg (単回)	乳腺腫瘍が発生した。

## (5) 生殖発生毒性試験

試験項目	動物種	投与経路	投与量	成績
胚・胎児発生に関する試験	マウス (雌) <sup>128)</sup>	静脈内	0.1、0.6、1.0 mg/kg (1日1回を 妊娠7～13日目 まで)	1.0mg/kg 投与群で母体の体重増加の抑制及び死亡胎児の増加を認めた。特記すべき奇形は認められなかった。また、1.0mg/kg 投与群に尾椎骨の化骨化遅延を認めた。
	ラット (雌) <sup>128)</sup>	腹腔内		1.0mg/kg 投与群で母体の体重増加の抑制を認め、生胎児の発育抑制傾向がわずかに認められた。特記すべき奇形は認められなかった。また、0.6mg/kg 投与群に尾椎骨の化骨化遅延を認めた。
	ラット (雌) <sup>129)</sup>	腹腔内	1.5mg/kg (1日1回を 妊娠6～9日目 まで)	胎児の消化器系、泌尿器系及び心臓血管系に奇形を認めた。
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 <sup>128)</sup>	マウス (雌)	静脈内	0.1、0.6、1.0 mg/kg (1日1回を 妊娠7～13日目 まで)	特記すべき発育、死亡率、奇形、機能及び臓器重量の異常は認められなかった。
	ラット (雌)	腹腔内		

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

## (7) その他の特殊毒性

試験項目	動物種	投与経路	投与量	成績
心毒性 <sup>96)</sup>	ウサギ (雑系)	静脈内	5mg/kg以上	拡張期血圧の低下、心拍数の持続的な抑制が認められた。
	イヌ (雑系)	静脈内	0.5mg/kg以上	収縮期血圧及び拡張期血圧の低下が認められた。心電図異常としては、P-Q 間隔の延長、S-T 分節、T 波の変化及び期外収縮が認められた。
			1mg/kg以上	心拍数の一時的な亢進後持続的な抑制が認められた。
抗原性 <sup>96)</sup>	モルモット (雄)	腹腔内、 皮下	0.1、0.5、 1mg/kg (隔日1回 で4回又は8回)	アナフィラキシー・ショック試験、アレルギー性皮膚反応、Schultz-Dale 反応で抗原性は認められなかった。
	マウス (雄)		1、5、10mg/kg	アナフィラキシー・ショック試験で抗原性は認められなかった。
	ウサギ (雑系)	筋肉内と 皮下の 交互	0.5、1mg/kg (週2回を5回又 は8回)	タンニン酸処理血球凝集反応で抗原性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：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：毒薬

### 2. 有効期間

有効期間：24 ヶ月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

該当しない

<参考>

本剤は細胞障害性のある抗悪性腫瘍剤であり、直接の接触により粘膜の刺激作用、潰瘍、組織の壊死等を起こす可能性があるため、取扱いにあたっては十分な注意が必要である。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照）

- 1) 他の注射剤との混合調製時に、薬液が皮膚や手指などに付着しないように注意する。  
薬液が付着したら、すぐに石けんを用いて、水で洗い流す。
- 2) 眼に入ったら直ちに流水でよく洗眼する。

#### 調剤時の留意点について

複数の含量規格があるため、製品の表示、色調等に注意し、取り間違いに注意すること。  
含量別キャップ色調については、「Ⅳ. 製剤に関する項目 1. 剤形 (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ドキシル注 20mg、ドキソルビシン塩酸塩注射液 10mg（50mg）「サンド」、  
 ドキソルビシン塩酸塩注射用 10mg（50mg）「NK」

同効薬：アクリルビシン塩酸塩、アムルビシン塩酸塩、イダルビシン塩酸塩、エピルビシン塩酸塩、ダウノルビシン塩酸塩、ピラルビシン塩酸塩等のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍抗生物質

7. 国際誕生年月日

1971年（イタリア）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アドリアシン 注用 10	2006年2月10日 （アドリアシン注として1974年9月6日）	21800AMX10312000	2006年6月9日 （アドリアシン注として1974年12月17日）	1975年3月5日
アドリアシン 注用 50	2010年7月15日	22200AMX00787000	2010年11月19日	2010年11月19日

9. 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

項目	追加変更等の年月日	変更追加の内容
効能追加	1979年5月22日	膀胱腫瘍
効能追加	1983年5月31日	骨肉腫
用法及び用量追加	2004年1月30日	尿路上皮癌に対する M-VAC 療法
効能又は効果及び用法及び用量追加	2005年2月14日	乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、悪性骨・軟部腫瘍、悪性骨腫瘍、多発性骨髄腫、小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）の効能又は効果及びこれに伴う他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の用法及び用量の追加承認。
効能又は効果及び用法及び用量等の変更・追加	2014年12月18日	悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
用法及び用量追加	2022年11月24日	乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する dose-dense AC 投与

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
アドリアシン注用 10	4235402D1030	4235402D1030	109170003	620003675
アドリアシン注用 50	4235402D2036	4235402D2036	120140603	622014001

14. 保険給付上の注意

該当しない

# X I . 文献

## 1. 引用文献

- 1) Arcamone F., et al. : International Symposium on Adriamycin 9-10th Milan 9, Sept 1971
- 2) Di Marco A. : Cancer Chemother Rep. PART 3. 1975 ; 6 : 91
- 3) 根岸嗣治,他 : 薬学雑誌. 1973 ; 93 (11) : 1498-1508
- 4) 北浦皓三,他 : Jpn. J. Antibiotics. 1972 : 25 (2) : 65-71 (PMID : 4341940)
- 5) Bonadonna G., et al. : Eur. J. Cancer. 1971 ; 7 (4) : 365-367 (PMID : 5570714)
- 6) 小川一誠,他 : 癌の臨床. 1972 ; 18 (11) : 806-812
- 7) 横山正和,他 : 癌の臨床. 1974 ; 20 (7) : 536-544
- 8) 伊勢 泰,他 : 小児科診療. 1974 ; 37 (5) : 576-584
- 9) 宇山 健,他 : 西日本泌尿器科. 1977 ; 39 (6) : 916-924
- 10) 窪田吉信,他 : 癌と化学療法. 1978 ; 5 (Suppl. 1) : 275
- 11) 山脇慎也,他 : 癌の臨床. 1976 ; 22 (11) : 848-855
- 12) 阿部光俊,他 : 整形外科. 1976 ; 27 (2) : 119-125
- 13) 前山 巖,他 : 癌と化学療法. 1980 ; 7 (10) : 1832-1839
- 14) Fisher B., et al. : J Clin. Oncol. 1990 ; 8 (9) : 1483-1496 (PMID : 2202791)
- 15) Fisher B., et al. : J Clin. Oncol. 2001 ; 19 (4) : 931-942 (PMID : 11181655)
- 16) Anonymous : Lancet. 1998 ; 352 (9132) : 930-942 (PMID : 9752815)
- 17) Citron ML., et al. : J Clin Oncol. 2003 ; 21 (8) : 1431-1439 (PMID:12668651)
- 18) Jones RL., et al. : Br J Cancer. 2009 ; 100 (2) : 305-310 (PMID:19165198)
- 19) Swain SM., et al. : J Clin Oncol. 2013 ; 31 (26) : 3197-3204 (PMID:23940225)
- 20) van Rossum AGJ., et al. : Eur J Cancer. 2018 ; 102 : 40-48 (PMID:30125761)
- 21) Thigpen JT., et al. : J Clin. Oncol. 2004 ; 22 (19) : 3902-3908 (PMID : 15459211)
- 22) van Wijk FH., et al. : Ann. Oncol. 2003 ; 14 (3) : 441-448 (PMID : 12598351)
- 23) Edmonson JH., et al. : J. Clin. Oncol. 1993 ; 11 (7) : 1269-1275 (PMID : 8315424)
- 24) Antman K., et al. : J. Clin. Oncol. 1993 ; 11 (7) : 1276-1285 (PMID : 8315425)
- 25) Santoro A., et al. : J. Clin. Oncol. 1995 ; 13 (7) : 1537-1545 (PMID : 7602342)
- 26) Anonymous : Lancet. 1997 ; 350 (9092) : 1647-1654 (PMID : 9400508)
- 27) Souhami RL., et al. : Lancet. 1997 ; 350 (9082) : 911-917 (PMID : 9314869)
- 28) Bramwell VH., et al. : J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 (10) : 1579-1591 (PMID : 1403038)
- 29) Barlogie B., et al. : N Engl J Med. 1984 ; 310 (21) : 1353-1356 (PMID : 6546971)
- 30) Alexanian R., et al. : Am. J. Hematol. 1990 ; 33 (2) : 86-89 (PMID : 2301376)
- 31) Anderson H., et al. : Br J Cancer. 1995 ; 71 (2) : 326-330 (PMID : 7841049)
- 32) Segeren CM., et al. : Br J Haematol. 1999 ; 105 (1) : 127-130 (PMID : 10233375)
- 33) Grier HE., et al. : N Engl. J. Med. 2003 ; 348 (8) : 694-701 (PMID : 12594313)
- 34) Crist W., et al. : J. Clin. Oncol. 1995 ; 13 (3) : 610-630 (PMID : 7884423)

- 35) Arndt CAS., et al. : Eur. J. Cancer. 1998 ; 34 (8) : 1224-1229 (PMID : 9849484)
- 36) Matthay KK., et al. : N Engl J Med. 1999 ; 341 (16) : 1165-1173 (PMID : 10519894)
- 37) Schwartzman E., et al. : J. Clin. Oncol. 1996 ; 14 (5) : 1532-1536 (PMID : 8622068)
- 38) Ortega JA., et al. : J. Clin. Oncol. 2000 ; 18 (14) : 2665-2675 (PMID : 10894865)
- 39) Green DM., et al. : J. Clin. Oncol. 1998 ; 16 (1) : 237-245 (PMID : 9440748)
- 40) Sternberg CN., et al. : J. Urol. 1988 ; 139 (3) : 461-469 (PMID : 3343727)
- 41) Logothetis CJ., et al. : J. Clin. Oncol. 1990 ; 8 (6) : 1050-1055 (PMID : 2189954)
- 42) 社内資料：臨床の有効性
- 43) 社内資料：臨床に関する概括評価
- 44) 一般社団法人日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年版. 金原出版株式会社 (東京)
- 45) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) . Non-Hodgkin's lymphomas. Version 2. 2014.
- 46) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) . Hodgkin lymphoma. Version 2. 2014.
- 47) Hiddemann W., et al. : Blood. 2005 ; 106 (12) : 3725-3732 (PMID : 16123223)
- 48) Fisher RI., et al. : J Clin Oncol. 2005 ; 23 (33) : 8447-8452 (PMID : 16230674)
- 49) Howard OM., et al. : J Clin Oncol. 2002 ; 20 (5) : 1288-1294 (PMID : 11870171)
- 50) Lenz G., et al. : J Clin Oncol. 2005 ; 23 (9) : 1984-1992 (PMID : 15668467)
- 51) Tam CS., et al. : Blood. 2009 ; 113 (18) : 4144-4152 (PMID : 19168784)
- 52) Schulz H., et al. : J Natl Cancer Inst. 2007 ; 99 (9) : 706-714 (PMID : 17470738)
- 53) Pfreundschuh M., et al. : Lancet Oncol. 2006 ; 7 (5) : 379-391 (PMID : 16648042)
- 54) Fisher RI., et al. : N Engl J Med. 1993 ; 328 (14) : 1002-1006 (PMID : 7680764)
- 55) Coiffier B., et al. : N Engl J Med. 2002 ; 346 (4) : 235-242 (PMID : 11807147)
- 56) Czuczman MS., et al. : J Clin Oncol. 2004 ; 22 (23) : 4711-4716 (PMID : 15483015)
- 57) Kluin-Nelemans HC., et al. : N Engl J Med. 2012 ; 367 (6) : 520-531 (PMID : 22873532)
- 58) Horning SJ., et al. : J Clin Oncol. 2004 ; 22 (15) : 3032-3038 (PMID : 15210738)
- 59) Persky DO., et al. : J Clin Oncol. 2008 ; 26 (14) : 2258-2263 (PMID : 18413640)
- 60) Coiffier B., et al. : Blood. 2010 ; 116 (12) : 2040-2045 (PMID : 20548096)
- 61) Canellos GP., et al. : N Engl J Med. 1992 ; 327 (21) : 1478-1484 (PMID : 1383821)
- 62) Engert A., et al. : J Clin Oncol. 2007 ; 25 (23) : 3495-3502 (PMID : 17606976)
- 63) Eich HT., et al. : J Clin Oncol. 2010 ; 28 (27) : 4199-4206 (PMID : 20713848)
- 64) Engert A., et al. : N Engl J Med. 2010 ; 363 (7) : 640-652 (PMID : 20818855)
- 65) Meyer RM., et al. : N Engl J Med. 2012 ; 366 (5) : 399-408 (PMID : 22149921)
- 66) Bonadonna G., et al. : J Clin Oncol. 2004 ; 22 (14) : 2835-2841 (PMID : 15199092)
- 67) Tsukasaki K., et al. : J Clin Oncol. 2007 ; 25 (34) : 5458-5464 (PMID : 17968021)
- 68) Watanabe T., et al. : J Clin Oncol. 2011 ; 29 (30) : 3990-3998 (PMID : 21931035)
- 69) Ohmachi K., et al. : Ann Oncol. 2011 ; 22 (6) : 1382-1391 (PMID : 21196441)
- 70) Tobinai K., et al. : Cancer Sci. 2010 ; 101 (12) : 2579-2585 (PMID : 20942866)

- 71) Mori M., et al. : Int J Hematol. 2005 ; 81 (3) : 246-254 (PMID : 15814336)
- 72) Tsurumi H., et al. : J Cancer Res Clin Oncol. 2004 ; 130 (2) : 107-113  
(PMID : 14648210)
- 73) Itoh K., et al. : Ann Oncol. 2002 ; 13 (9) : 1347-1355 (PMID : 12196359)
- 74) Aoki S., et al. : J Exp Clin Cancer Res. 1998 ; 17 (4) : 465-470 (PMID : 10089069)
- 75) Takagi T., et al. : Int J Hematol. 1993 ; 57 (1) : 67-71 (PMID : 8477064)
- 76) Kimura I., et al. : Gan To Kagaku Ryoho. 1986 ; 13 : 2813-2819 (PMID : 3530138)
- 77) Takenaka T., et al. : Jpn J Clin Oncol. 2000 ; 30 (3) : 146-152 (PMID : 10798542)
- 78) Ogura M., et al. : Int J Hematol. 2010 ; 92 (5) : 713-724 (PMID : 21076995)
- 79) 社内資料 : 0761-003 試験 (CCR4 陽性の化学療法未治療 ATL 国内第Ⅱ相臨床試験)
- 80) 社内資料 : 臨床概要 (個々の試験のまとめ)
- 81) Di Marco A., et al. : Cancer Chemother Rep., 1969 ; 53 (1) : 33-37 (PMID : 5772652)
- 82) 太田和雄, 他 : 医学のあゆみ. 1974 ; 91 (4) : 161-166
- 83) Mross K., et al. : J. Clin. Oncol., 1988 ; 6 (3) : 517-526 (PMID : 3162516)
- 84) Benjamin RS., et al. : Cancer Chemother Rep., 1974 ; 58 (2) : 271-273  
(PMID : 4830501)
- 85) Robert J., et al. : Cancer Surv. 1993 ; 17 : 219-252 (PMID : 8137342)
- 86) Karp GI., et al. : Cancer Treat. Rep. 1983 ; 67 (9) : 773-777 (PMID : 6883353)
- 87) Egan PC., et al. : Cancer Treat. Rep., 1985 ; 69 (12) : 1387-1389 (PMID : 4075315)
- 88) Berg SL., et al. : J. Pediatr. Hematol. Oncol. 1999 ; 21 (1) : 26-30  
(PMID : 10029808)
- 89) Bressolle F., et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 1992 ; 30 (3) : 215-218  
(PMID : 1628370)
- 90) Lazo JS., et al. : Gynecol Oncol. 1985 ; 21 (1) : 65-72 (PMID : 3988127)
- 91) 根岸嗣治 : 基礎と臨床. 1973 ; 7 (3) : 425-431
- 92) Takanashi S., et al. : Drug Metab Dispos. 1976 ; 4 (1) : 79-87 (PMID : 3405)
- 93) Yesair DW., et al. : Cancer Res. 1972 ; 32 (6) : 1177-1183 (PMID : 5030818)
- 94) Herman EH., et al. Proc Soc Exp Biol Med. 1972 ; 140 (1) : 234-239 (PMID : 4624411)
- 95) Benjamin RS., et al. : Cancer Res. 1977 ; 37 (5) : 1416-1420 (PMID : 856462)
- 96) Benjamin RS., et al. : Clin. Pharmacol, Ther. 1973 ; 14 (4) : 592-600  
(PMID : 4723268)
- 97) Di Fronzo G., et al. : Biomedicine. 1973 ; 19 (4) : 169-171 (PMID : 4715577)
- 98) Jamieson D., et al. : Exp Opin Drug Metab Toxicol. 2011 ; 7 (10) : 1201-1210  
(PMID : 21919804)
- 99) Lal S., et al. : Cancer Sci. 2008 ; 99 (4) : 816-823 (PMID : 18377430)
- 100) 本田敦子, 他 : TDM 研究. 1991 ; 8 (2) : 109-111
- 101) 吉田俊巳, 他 : 癌と化学療法. 1990 ; 17 (11) : 2257-2260
- 102) 具 英成, 他 : 日消誌. 1990 ; 87 (9) : 1864-1872
- 103) Von Hoff DD., et al. : Ann. Intern. Med. 1979 ; 91 (5) : 710-717 (PMID : 496103)

- 104) Praga C., et al. : Cancer Treat. Rep. 1979 ; 63 (5) : 827-834 (PMID : 455324)
- 105) 大熊 攻, 他 : 癌と化学療法. 1981 ; 8 (4) : 596-602
- 106) Steinherz LJ., et al. : JAMA. 1991 ; 266 (12) : 1672-1677 (PMID : 1886191)
- 107) Speth PA., et al. : Clin. Pharmacokinet. 1988 ; 15 (1) : 15-31 (PMID : 3042244)
- 108) 岸本武利 監修 : 透析患者への投薬ガイドブック, 薬業時報社, 東京. 1999 : 309-321
- 109) 吉田清一 監修 : がん化学療法の副作用対策-改訂版-, 先端医学社, 東京. 1996 : 487-493
- 110) 岡元一平, 他 : 日婦腫瘍会誌. 2001 ; 19 : 105
- 111) 北原聡史, 他 : 日本アンドロロジー学会第 14 回学術大会. 1995 ; 116-117
- 112) Lipshulz SE., et al. : N Engl J Med. 1991 ; 324 (12) : 808-815 (PMID : 1997853)
- 113) Yeung ST., et al. : Lancet. 1991 ; 337 (8745) : 816-818 (PMID : 1672914)
- 114) Steinherz LJ., et al. : JAMA. 1991 ; 266 (12) : 1672-1677 (PMID : 1886191)
- 115) Le Cesne, A., et al. : J Clin. Oncol. 2000 ; 18 (14) : 2676-2684 (PMID : 10894866)
- 116) Dimopoulos, MA., et al. : Ann. Oncol. 2003 ; 14 (7) : 1039-1044 (PMID : 12853344)
- 117) Maurer HM., et al. : Cancer. 1988 ; 61 (2) : 209-220 (PMID : 3275486)
- 118) Maurer HM., et al. : Cancer. 1993 ; 71 (5) : 1904-1922 (PMID : 8448756)
- 119) D'Angio GJ., et al. : Cancer. 1981 ; 47 (9) : 2302-2311 (PMID : 6164480)
- 120) Kuroda M., et al. : Jpn J Clin Oncol. 1998 ; 28 (8) : 497-501 (PMID : 9769784)
- 121) Curran CF. : Ann. Intern. Med. 1991 ; 115 (11) : 913-914 (PMID : 1952485)
- 122) Bristow MR. : Hosp. Pract (Off Ed) . 1982 ; 17 (12) : 101-108, 110-111 (PMID : 6815051)
- 123) 清原 晃, 他 : 応用薬理. 1972 ; 6 (5) : 1075-1088
- 124) 大黒友路, 他 : 基礎と臨床. 1973 ; 7 (5) : 1052-1065
- 125) 大黒友路, 他 : 基礎と臨床. 1973 ; 7 (5) : 1063-1103
- 126) 大黒友路, 他 : 薬物療法. 1973 ; 6 (6) : 1093-1151
- 127) Solcia E., et al. : Cancer Res. 1978 ; 38 (5) : 1444-1446 (PMID : 639071)
- 128) 大黒友路, 他 : 薬物療法. 1973 ; 6 (6) : 1152-1164
- 129) Thompson DJ., et al. : Teratology. 1978 ; 17 (2) : 151-157 (PMID : 644501)

## 2. その他の参考文献

なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

ドキソルビシン塩酸塩の凍結乾燥注射剤は1971年にイタリアで初めて発売されて以来、アメリカ、イギリス、ドイツ、フランス、カナダ、オーストリア、オランダ、ポルトガル、スペイン、オーストラリア、ブラジル、メキシコをはじめ、諸外国において販売されている。なお、本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は、外国での承認状況とは異なる。本邦で承認されている効能又は効果、用法及び用量については「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果、3. 用法及び用量」の項を参照のこと。

米国での発売状況（2022年11月現在）

	米国添付文書（抜粋）
販売名（企業名）	DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE for injection, for intravenous use (Pfizer)
発売年	1974年
効能又は効果	<p><b>1 INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p><b>1.1 Adjuvant Breast Cancer</b> Doxorubicin Hydrochloride for Injection is indicated as a component of multi-agent adjuvant chemotherapy fortreatment of women with axillary lymph node involvement following resection of primary breast cancer.</p> <p><b>1.2 Other Cancers</b> Doxorubicin Hydrochloride for Injection is indicated for the treatment of</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• acute lymphoblastic leukemia</li> <li>• acute myeloblastic leukemia</li> <li>• Hodgkin lymphoma</li> <li>• non-Hodgkin lymphoma (NHL)</li> <li>• metastatic breast cancer</li> <li>• metastatic Wilms' tumor</li> <li>• metastatic neuroblastoma</li> <li>• metastatic soft tissue sarcoma</li> <li>• metastatic bone sarcoma</li> <li>• metastatic ovarian carcinoma</li> <li>• metastatic transitional cell bladder carcinoma</li> <li>• metastatic thyroid carcinoma</li> <li>• metastatic gastric carcinoma</li> <li>• metastatic bronchogenic carcinoma</li> </ul>
用法及び用量	<p><b>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p><b>2.1 Recommended Dosage for Adjuvant Breast Cancer</b> The recommended dosage of Doxorubicin Hydrochloride for Injection is 60 mg/m<sup>2</sup> administered as an intravenousbolus on day 1 of each 21-day treatment cycle, in combination with cyclophosphamide, for a total of four cycles.</p> <p><b>2.2 Recommended Dosage for Other Cancers</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The recommended dosage of Doxorubicin Hydrochloride for Injection when used as a single agent is 60 mg/m<sup>2</sup> to 75 mg/m<sup>2</sup> intravenously every 21 days.</li> <li>• The recommended dosage of Doxorubicin Hydrochloride for Injection, when administered in combination withother chemotherapy drugs, is 40 mg/m<sup>2</sup> to 75 mg/m<sup>2</sup> intravenously every 21 to 28 days.</li> </ul>



<p>用法及び用量 (つづき)</p>	<p>• Consider use of the lower Doxorubicin Hydrochloride for Injection dose in the recommended dosage range or longer intervals between cycles for heavily pretreated patients, elderly patients, or obese patients.</p> <p>• Cumulative doses above 550 mg/m<sup>2</sup> are associated with an increased risk of cardiomyopathy.</p> <p><b>2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions</b> <u>Cardiomyopathy</u> Discontinue Doxorubicin Hydrochloride for Injection in patients who develop signs or symptoms of cardiomyopathy.</p> <p><b>2.4 Dosage Modifications for Hepatic Impairment</b> Doxorubicin Hydrochloride for Injection is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C or serum bilirubin greater than 5 mg/dL). Dosage modifications for Doxorubicin Hydrochloride for Injection in patients with elevated serum total bilirubin concentrations are provided in Table 1.</p> <p><b>Table 1. Recommended Dosage Modification for Elevated Serum Total Bilirubin</b></p> <table border="1" data-bbox="470 712 1426 936"> <thead> <tr> <th>Serum total bilirubin concentration</th> <th>Dosage Modification</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.2-3 mg/dL</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>3.1-5 mg/dL</td> <td>75%</td> </tr> <tr> <td>greater than 5 mg/dL</td> <td>Do not initiate Doxorubicin Hydrochloride for Injection; discontinue Doxorubicin Hydrochloride for Injection</td> </tr> </tbody> </table>	Serum total bilirubin concentration	Dosage Modification	1.2-3 mg/dL	50%	3.1-5 mg/dL	75%	greater than 5 mg/dL	Do not initiate Doxorubicin Hydrochloride for Injection; discontinue Doxorubicin Hydrochloride for Injection
Serum total bilirubin concentration	Dosage Modification								
1.2-3 mg/dL	50%								
3.1-5 mg/dL	75%								
greater than 5 mg/dL	Do not initiate Doxorubicin Hydrochloride for Injection; discontinue Doxorubicin Hydrochloride for Injection								

米国添付文書 (DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE for injection, for intravenous use : 2020年5月改訂) の詳細は下記を参照のこと

<https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=530>

SPC (Doxorubicin Solution for Injection) の詳細は下記を参照のこと

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/6184/smhc>

(いずれも 2022 年 11 月 30 日アクセス)

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報

本邦の添付文書「9. 特定の背景を有する患者における注意」の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、オーストラリア分類とは異なる。参考として米国での添付文書を記載する。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験(ラット)で、消化器系、泌尿器系及び心臓血管系に催奇形作用が報告されている。

##### 9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。

	分類
オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	D (2022年11月 database)

参考：分類の概要

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.

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年5月)	<p><b>8.1 Pregnancy</b> <u>Risk Summary</u> Based on findings in animals and its mechanism of action, Doxorubicin Hydrochloride for Injection can cause fetal harm when administered to a pregnant woman; avoid the use of Doxorubicin Hydrochloride for Injection during the 1<sup>st</sup> trimester. Available human data do not establish the presence or absence of major birth defects and miscarriage related to the use of doxorubicin hydrochloride during the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimesters. Doxorubicin hydrochloride was teratogenic and embryotoxic in rats and embryotoxic in rabbits when administered during organogenesis at doses approximately 0.07 times (based on body surface area) the recommended human dose of 60mg/m<sup>2</sup>. Advise pregnant women of the potential risk to fetus.</p> <p><b>8.2 Lactation</b> <u>Risk Summary</u> Doxorubicin was measured in the milk of one lactating patient after therapy with 70 mg/m<sup>2</sup> of doxorubicin hydrochloride given as a 15-minute intravenous infusion. The peak milk concentration at 24 hours after treatment was 4.4-fold greater than the corresponding plasma concentration. Doxorubicin was detectable in the milk up to 72 hours. There are no data on the effects of doxorubicin hydrochloride on the breastfed child or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with Doxorubicin Hydrochloride for Injection and for 10 days after the final dose.</p>

米国添付文書 (DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE for injection, for intravenous use : 2020年5月改訂) の詳細は下記を参照のこと

<http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=530>

## (2) 小児等に関する記載

本邦の添付文書「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書とは異なる。参考として米国での添付文書を記載する。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.7 小児等

#### 9.7.1 副作用の発現に特に注意すること

9.7.2 治療終了後も定期的な心機能検査を実施することが望ましい。本剤投与後に遅発性心毒性の発現のリスクが高いとの報告がある。 [1.2 参照]

9.7.3 低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年5月)	<p><b>8.4 Pediatric Use</b> Based on postmarketing reports, pediatric patients treated with doxorubicin hydrochloride are at risk for developing late cardiovascular dysfunction. Risk factors include young age at treatment (especially &lt;5 years), high cumulative doses and receipt of combined modality therapy. Long-term periodic cardiovascular monitoring is recommended for all pediatric patients who have received doxorubicin hydrochloride. Doxorubicin hydrochloride, as a component of intensive chemotherapy regimens administered to pediatric patients, may contribute to prepubertal growth failure and may also contribute to gonadal impairment, which is usually temporary . There are no recommended dose adjustments based on age. Doxorubicin clearance was increased in patients aged 2 years to 20 years as compared to adults, while doxorubicin clearance was similar in infants less than 2 years as compared to adults.</p> <p><b>12.3 Pharmacokinetics</b> <i>Pediatric patients</i> Following administration of doses ranging from 10 mg/m<sup>2</sup> to 75 mg/m<sup>2</sup> of doxorubicin hydrochloride to 60 patients ranging from 2 months to 20 years, doxorubicin clearance averaged 1443±114mL/min/m<sup>2</sup>. Further analysis demonstrated that clearance in 52 patients ranging from 2 to 20 years (1540 mL/min/m<sup>2</sup>) was increased compared with adults. However, clearance in infants younger than 2 years of age (813 mL/min/m<sup>2</sup>) was decreased compared with older patients (ranging from 2 to 20 years) and approached the range of clearance values determined in adults.</p>

米国添付文書 (DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE for injection, for intravenous use : 2020年5月改訂) の詳細は下記を参照のこと

<http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=530>

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

- 以下に記載している配合変化試験成績は参考情報であり、配合を推奨するものではありません。
- 保存状態ほか、試験（配合）条件により結果が異なる場合があります。
- 商品名、メーカーは現在販売しているものを記載しています。

## [配合変化試験成績]

本剤は水にやや溶けにくいことから、他剤と混合すると混濁、沈殿を生じやすい。

また、本剤はアルカリ側で不安定なため、アルカリ性注射剤との配合によって短時間に外観変化と力価低下が認められることがある。

### (1) 輸液類との配合安定性

アドリアシン注用 10 1 瓶 [10mg (力価)] を注射用水 5mL に溶解して各種輸液と混合し、室温、室内散光下で保存して安定性を検討した。

経時的に外観、pH 及びアドリアシンの含量を測定した。アドリアシンの含量は HPLC 法により測定した。

配合薬剤			試験項目	時間				
商品名 (メーカー)	含量/容量	外観・pH		配合直後	1h	3h	6h	24h
アミカリック (テルモ-田辺三菱)	100mL	無色 澄明 4.64	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
			pH	4.62	4.62	4.62	4.65	4.62
			残存率 (%)	100	97.6	98.2	96.8	97.3
アミゼットB (テルモ)	200mL	/	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
			pH	6.53	6.55	6.54	6.54	6.49
			残存率 (%)	100	100.4	98.5	99.4	96.0
ハイカリック液- 1号 (700mL) (テルモ)	700mL	/	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
			pH	4.48	4.49	4.49	4.49	4.46
			残存率 (%)	100	99.2	97.0	97.7	95.5
ハイカリック液- 2号 (700mL) (テルモ)	700mL	/	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
			pH	4.45	4.47	4.46	4.47	4.44
			残存率 (%)	100	100.0	99.2	100.0	97.0
ハイカリック液- 3号 (700mL) (テルモ)	700mL	/	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
			pH	4.01	4.02	4.02	4.03	4.01
			残存率 (%)	100	100.8	100.0	100.8	97.0
ハイカリックNC-H 輸液 (700mL) (テルモ)	700mL	/	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
			pH	4.58	4.57	4.58	4.58	4.56
			残存率 (%)	100	97.2	92.4	92.4	92.4
ハイカリックNC-L 輸液 (700mL) (テルモ)	700mL	/	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
			pH	4.62	4.63	4.63	4.64	4.60
			残存率 (%)	100	98.6	97.1	97.1	96.4
ハイカリックNC-N 輸液 (700mL) (テルモ)	700mL	/	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
			pH	4.59	4.60	4.61	4.62	4.58
			残存率 (%)	100	99.3	99.3	99.3	95.6

/: 測定せず

※商品名、メーカーは2014年11月時点で調査して記載

## (2) 他の抗悪性腫瘍剤との配合安定性

アドリアシン注用10 1瓶 [10mg (力価)] を生理食塩液 5mL に溶解して各種抗悪性腫瘍剤と混合し、室温、室内散光下で保存して安定性を検討した。

経時的に外観、pH 及びアドリアシンの含量を測定した。アドリアシンの含量は HPLC 法により測定した。

配合薬剤			試験項目	時間				
商品名 (メーカー)	含量/容量	外観・pH		配合直後	1h	3h	6h	24h
アクラシノン注射用20mg (日本マイクロバイオ ファーマ-アステラス)	20mg/ 生食10mL	黄色 澄明	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.60	5.63	5.93	6.00	6.10
		5.95	残存率 (%)	100	97.3	98.4	97.7	84.4
ニドラン注射用50mg (第一三共)	50mg/ D.W. 10mL	微黄色 澄明	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
			pH	5.69	5.64	5.58	5.52	5.15
		/	残存率 (%)	100	98.7	97.5	102.6	97.8
5-FU注250協和* (協和発酵キリン)	250mg/5mL	/	外観	暗赤色澄明	/	暗赤色澄明	暗赤色澄明	暗赤色濁り
			pH	8.37		8.35	8.38	8.38
			残存率 (%)	100		86.2	81.7	56.2
フトラフル注400mg (大鵬薬品)	400mg /10mL	無色 澄明	外観	暗赤色澄明	暗赤色濁り	暗赤紫色濁り	暗赤紫色濁り	暗赤紫色濁り
			pH	9.71	9.65	9.69	9.68	9.78
		9.63	残存率 (%)	100	59.1	21.5	18.2	7.6
ブレオ注射用5mg (日本化薬)	5mg /D.W. 5mL	無色 澄明	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.45	5.43	5.48	5.56	5.50
		5.20	残存率 (%)	100	/	100.8	99.8	94.4
ペブレオ注射用5mg (日本化薬)	5mg/5mL	無色 澄明	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.80	5.82	5.85	5.85	5.89
		/	残存率 (%)	100	101.3	98.6	100.1	97.7
マイトマイシン注用2mg* (協和発酵キリン)	2mg /D.W. 5mL	/	外観	赤色澄明	/	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	6.15		6.18	6.54	6.51
			残存率 (%)	100		98.1	97.2	97.2
ランダ注10mg/20mL <sup>注)</sup> (日本化薬)	10mg/20mL	無色 澄明	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
			pH	3.87	3.79	3.78	3.83	3.78
		/	残存率 (%)	100	97.5	97.9	97.9	97.2

/ : 測定せず

※商品名、メーカーは2014年11月時点で調査して記載

\* : アドリアシン注用10 1瓶を注射用水5mLに溶解

注) : この配合によりアドリアシン注 (ドキシソルビシン塩酸塩) の著しい含量低下は認められなかったが、相手薬であるランダ注 (CDDP) の含量が低下するとの報告がある。

### (3) その他の注射剤との配合安定性

アドリアシン注用10 1瓶 [10mg (力価)] を生理食塩液 5mL に溶解して各種注射剤と混合し、室温、室内散光下で保存して安定性を検討した。

経時的に外観、pH 及びアドリアシンの含量を測定した。アドリアシンの含量は HPLC 法により測定した。

配合薬剤			試験項目	時間				
商品名 (メーカー)	含量/容量	外観・pH		配合直後	1h	3h	6h	24h
アプレゾリン 注射用20mg (ノバルティス)	20mg/D. W. 2mL	無色 澄明 4.37	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	4.71	4.64	4.18	3.88	3.36
			残存率 (%)	100	98.3	93.4	90.2	72.2
アポロン注1mg (第一三共)	1mg/1mL	無色 澄明 2.71	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色沈澱	赤色沈澱	赤色沈澱
			pH	3.03	3.03	3.05	3.05	3.01
			残存率 (%)	100	101.8	/	/	/
アミカシン硫酸塩 注射液100mg 「日医工」 (日医工)	100mg/1mL	無色 澄明 6.75	外観	赤色濁り	赤橙色 ゲル状	赤橙色 ゲル状	赤橙色 ゲル状	赤橙色 ゲル状
			pH	6.56	6.60	6.62	6.65	6.66
			残存率 (%)	100	97.9	90.1	89.1	87.5
インジゴカルミン 注20mg「第一三 共」 <sup>注1)</sup> (第一三共)	0.4%/5mL	暗青色 4.40	外観	暗青色	暗青色	暗青色	暗青色	暗青色
			pH	5.22	5.41	5.69	5.60	4.73
			残存率 (%)	100	98.6	89.5	90.9	74.3
インデラル 注射液2mg (アストラゼネカ)	2mg/2mL	無色 澄明 3.12	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	3.43	3.44	3.42	3.45	3.41
			残存率 (%)	100	101.4	100.3	99.4	94.7
ウログラフィン注 76% (20mL) <sup>注2)</sup> (バイエル)	10mL	微黄色 澄明 6.09	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.93	5.91	5.88	5.84	5.84
			残存率 (%)	100	99.3	98.7	94.6	96.7
ウロナーゼ 静注用6万単位 (持田)	60000I. U. /生食5mL*1	/ / / / /	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	/	/
			pH	6.80	6.82	6.80	/	/
			残存率 (%)	100	100.5	100.9	/	/
注射用 エフオーワイ100 (小野)	100mg/ D. W. 5mL	無色 澄明 / / /	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
			pH	4.62	4.68	4.62	4.63	4.34
			残存率 (%)	100	99.8	97.6	98.7	100.5
エホチール注10mg (日本ベーリン ガー)	10mg/1mL	無色 澄明 5.68	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.52	5.68	5.30	5.05	5.05
			残存率 (%)	100	101.1	98.0	97.0	94.1
カシワドール静注 (アイロム)	20mL	無色 澄明 / / /	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.52	5.50	5.50	5.50	5.45
			残存率 (%)	100	97.2	99.8	103.1	95.9
1%カルボカイン注 (アストラゼネカ)	200mg/20mL	無色 澄明 5.88	外観	帯黄赤色澄明	帯黄赤色澄明	帯黄赤色澄明	帯黄赤色澄明	帯黄赤色澄明
			pH	5.91	5.92	5.95	5.95	5.94
			残存率 (%)	100	97.4	99.2	95.9	95.6
キシロカイン 注射液1% (アストラゼネカ)	200mg/20mL	無色 澄明 6.61	外観	帯黄赤色澄明	帯黄赤色澄明	帯黄赤色澄明	帯黄赤色澄明	帯黄赤色澄明
			pH	6.60	6.61	6.61	6.62	6.61
			残存率 (%)	100	100.8	102.4	92.3	99.1
ゲンタシン注10 (MSD)	10mg/1mL	無色 澄明 / / /	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
			pH	5.12	5.13	5.06	5.14	4.98
			残存率 (%)	100	98.8	100.7	99.8	94.9
シオマリン静注用 1g (塩野義)	0.5g/ D. W. 10mL	微黄色 澄明 / / /	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
			pH	5.73	6.24	6.17	6.22	6.13
			残存率 (%)	100	95.2	98.1	95.4	77.2

※商品名、メーカーは2014年11月時点で調査して記載

配合薬剤			試験項目	時間				
商品名 (メーカー)	含量/容量	外観・pH		配合直後	1h	3h	6h	24h
ジゴシン注0.25mg (中外)	0.25mg /1mL	無色 澄明	外観	赤色澄明	赤色澄明	/	赤色澄明	赤色澄明
			pH	4.88	5.45		5.15	4.95
		6.05	残存率 (%)	100	99.3	100.5	94.5	
ジプロフィリン注300mg 「エーザイ」 (エーザイ)	300mg/2mL	無色 澄明	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	6.15	5.50	5.85	6.00	5.88
		7.01	残存率 (%)	100	98.3	98.2	100.4	96.3
ズファジラン 筋注5mg*2 (第一三共)	5mg/1mL	無色 澄明	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	6.14	6.11	6.27	6.20	6.20
		6.04	残存率 (%)	100	101.1	100.4	98.1	98.4
セファメジンα 注射用0.5g*3 (アステラス)	0.5g /D.W. 5mL	淡黄色 澄明	外観	赤色澄明	赤色濁り	赤橙色濁り	赤橙色濁り	赤橙色濁り
			pH	5.22	5.25	5.28	5.35	5.71
		5.03	残存率 (%)	100.0	68.8	/	/	/
セフォペラジン 注射用1g (富山化学-大正富山)	1g /D.W. 10mL	淡黄色 澄明	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
			pH	4.64	4.64	4.65	4.65	4.55
		/	残存率 (%)	100	96.2	99.5	97.5	98.4
セフメタゾン 静注用0.5g (第一三共)	0.5g /D.W. 5mL	無色 澄明	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.09	5.02	4.80	4.55	4.39
		4.98	残存率 (%)	100	104.1	/	97.4	95.6
ソセゴン注射液30mg (丸石-SANOPI)	30mg/1mL	無色 澄明	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	4.18	4.14	4.14	4.17	4.17
		/	残存率 (%)	100	102.1	98.1	91.5	93.0
ソルダクトン 静注用200mg (ファイザー)	200mg/5mL	微黄色 澄明	外観	暗赤色澄明	暗赤色澄明	暗赤色澄明	暗赤色澄明	暗赤色濁り
			pH	9.11	9.03	8.89	8.86	8.66
		9.98	残存率 (%)	100	98.3	97.6	91.0	59.5
ダイヤモンド 注射用500mg (三和化学)	500mg/ D.W. 5mL	淡黄色 澄明	外観	暗赤色澄明	暗赤色濁り	/	/	/
			pH	9.11	9.14			
		8.90	残存率 (%)	/	/			
デカドロン 注射液3.3mg <sup>注3)</sup> (MSD)	4mg/1mL*4	/	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
			pH	7.00	7.08	7.01	6.96	6.85
		/	残存率 (%)	100	98.7	99.6	97.8	96.0
トブラシン注60mg (東和薬品-ジェイ ドルフ)	60mg /1.5mL	無色 澄明	外観	赤色澄明	赤色ゲル状	赤色ゲル状	赤色ゲル状	赤色ゲル状
			pH	5.97	5.98	6.00	6.02	5.97
		6.25	残存率 (%)	100	102.5	94.7	96.0	97.0
パニマイシン 注射液50mg (MeijiSeikaファルマ)	50mg/1mL	無色 澄明	外観	赤色澄明	赤色ゲル状	赤色ゲル状	赤色ゲル状	赤色ゲル状
			pH	6.03	6.04	6.06	6.07	6.06
		6.10	残存率 (%)	100	101.5	98.9	104.0	102.2
パンスポリン 静注用0.5g (武田)	0.5g /D.W. 5mL	微黄色 澄明	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	6.45	6.54	6.64	6.64	6.77
		6.29	残存率 (%)	100	102.7	89.1	84.4	65.8
パントール 注射液500mg (トーアエイヨーアステラス)	500mg/2mL	無色 澄明	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.28	5.27	5.27	5.29	5.24
		/	残存率 (%)	100	100.4	100.7	102.6	96.5
パントシン注10% (第一三共エスファ -第一三共)	200mg/2mL	無色 澄明	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	4.81	4.80	4.80	4.81	4.77
		/	残存率 (%)	100	97.3	98.2	98.8	100.8
ピクシリン注射用1g (MeijiSeikaファルマ)	1g /D.W. 4mL	微黄色 澄明	外観	暗赤色澄明	暗赤色澄明	暗赤色澄明	暗赤色澄明	暗赤色澄明
			pH	9.01	8.81	8.66	8.55	8.25
		/	残存率 (%)	100	89.5	78.8	73.7	48.4
フォリアミン注射液 (日本製薬-武田)	15mg/1mL	黄色 澄明	外観	暗赤色澄明	暗赤色澄明	暗赤色澄明	暗赤色澄明	暗赤色澄明
			pH	8.05	8.06	8.05	8.04	7.99
		/	残存率 (%)	100	98.5	/	86.0	71.2
ブスコパン注20mg (日本ペーリン ガー)	20mg/1mL	無色 澄明	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.05	4.98	4.95	5.08	5.08
		4.20	残存率 (%)	100	99.3	99.9	100.7	101.1

※商品名、メーカーは2014年11月時点で調査して記載



配合薬剤			試験項目	時間				
商品名 (メーカー)	含量/容量	外観・pH		配合直後	1h	3h	6h	24h
プリンペラン 注射液10mg (アステラス-SANOFI)	10mg/2mL	無色	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		澄明	pH	4.14	4.30	4.30	4.44	4.55
		/	残存率 (%)	100	100.7	101.9	105.5	106.5
プロスタンディン 注射用20 $\mu$ g (小野)	20 $\mu$ g/ 生食5mL	無色	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		澄明	pH	4.60	4.57	4.56	4.67	4.53
		6.40	残存率 (%)	100	104.9	95.3	99.4	98.2
プロタノールL 注0.2mg (興和-興和創薬)	0.2mg/1mL	無色	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		澄明	pH	4.00	3.90	3.90	4.02	4.02
		4.92	残存率 (%)	100	96.1	95.3	95.4	93.5
ベストコール 静注用1g (武田)	1g /D. W. 10mL	黄色	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色沈澱
		澄明	pH	6.99	7.39	8.30	8.45	8.15
		/	残存率 (%)	100	99.7	99.3	99.3	/
ペルサンチン 静注10mg (日本ベーリン ガー)	10mg/2mL	黄色	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		澄明	pH	2.94	2.96	2.95	2.94	2.92
		2.79	残存率 (%)	100	99.6	99.4	97.6	96.0
ベントシリン 注射用1g (富山化学-大正富山)	1g /D. W. 5mL	無色	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		澄明	pH	5.58	5.52	5.54	5.45	5.22
		5.86	残存率 (%)	100	102.7	96.4	93.3	70.1
ホスミンS 静注用0.5g (MeijiSeikaファルマ)	0.5g/ D. W. 10mL	無色	外観	赤橙色濁り	赤橙色濁り	赤橙色濁り	赤橙色濁り	赤橙色濁り
		澄明	pH	7.28	7.25	7.30	7.39	7.41
		7.29	残存率 (%)	/	/	/	/	/
ボララミン注5mg (MSD)	5mg/1mL	無色	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		澄明	pH	4.90	4.85	4.83	4.72	4.85
		4.83	残存率 (%)	100	102.9	99.1	98.7	99.9
マーカイン注 0.25% <sup>注4)</sup> (アストラゼネカ)	50mg/20mL	無色	外観	帯黄赤色 澄明	帯黄赤色 澄明	帯黄赤色 澄明	帯黄赤色 澄明	帯黄赤色 澄明
		澄明	pH	6.12	6.14	6.13	6.11	6.08
		5.96	残存率 (%)	100	99.9	99.0	96.9	98.7
メイロン静注7% <sup>注5)</sup> (大塚工場-大塚製薬)	7%/20mL	無色	外観	暗赤色澄明	暗赤色澄明	赤色濁り	赤色濁り	赤色濁り
		澄明	pH	8.20	8.30	8.40	8.50	8.60
		8.10	残存率 (%)	(100.0) *	96.2	87.9	75.7	34.2
メチロン注25% (第一三共)	250mg/1mL	無色	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		澄明	pH	6.52	6.67	6.67	6.67	6.67
		/	残存率 (%)	100	96.1	93.8	92.4	86.0
ラシックス注20mg (サノフィ-日医工)	20mg/2mL	無色	外観	赤色濁り	赤色濁り	赤色濁り	/	/
		澄明	pH	8.14	7.95	7.73	/	/
		9.06	残存率 (%)	100	47.1	35.2	/	/
リンコシン注射液 300mg (ファイザー)	300mg/1mL	無色	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		澄明	pH	4.91	4.95	4.97	4.99	5.02
		4.35	残存率 (%)	100	99.6	100.0	100.1	94.7
ルネトロン注射 0.5mg (第一三共)	0.5mg/1mL	無色	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		澄明	pH	6.74	6.74	6.71	6.71	6.62
		7.12	残存率 (%)	100	97.0	96.9	94.9	85.7

/ : 測定せず

※商品名、メーカーは2014年11月時点で調査して記載

\*1 : 試験当時の用法

\*2 : 試験当時の商品名は「ズファジラン注」

\*3 : セファメジン注射用を溶解したものはセファメジン $\alpha$ 注射用を溶解したものと同一のものである

\*4 : 試験当時の含量

\*5 : アドリアシン対表示量 (%) 85.9

注1) : アドリアシン注用10 1瓶を注射用水10mLに溶解

注2) : アドリアシン注用10 2瓶を注射用水10mLに溶解

注3) : アドリアシン注用10 4瓶を生理食塩液100mLに溶解

注4) : アドリアシン注用10 1瓶を注射用水5mLに溶解

注5) : アドリアシン注用10 4瓶を注射用水20mLに溶解

<参考>

弊社で検討した配合変化試験結果（1974年取得）を別表に示す。

試験方法：アドリアシン注用 10 1 瓶（10mg）を注射用水 5mL に溶解して各薬剤と混合し、室温、室内散光下で保存して安定性を検討した。

なお、力価は Bioassay 法（B）又は T.L.C 法（T）で測定した。

配合薬剤		試験項目	時間		
商品名（メーカー）	含量/容量		配合直後	4h	24h
アドナ注（静脈用）50mg （田辺三菱）	50mg /10mL	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	5.91	5.96	5.95
		残存率（%）	101.7	105	104.7
アリナミンF50注 （武田）	50mg/20mL	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	3.60	3.59	3.81
		残存率（%）	91.6	93.2	92.1
エクザール注射用10mg （日本化薬）	10mg /10mL	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	4.70	4.75	4.75
		残存率（%）	97.8	96.4	98.4
注射用エンドキサン100mg （塩野義）	100mg/ D.W. 5mL	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	4.60	4.05	3.95
		残存率（%）	95.2	96.6	98.3
大塚生食注 （大塚工場-大塚製薬）	20mL	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	6.40	6.45	6.60
		残存率（%）	104.3	100.3	103.8
大塚生食注 （大塚工場-大塚製薬）	500mL	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	5.10	5.00	5.00
		残存率（%）	94.3	91.6	95.5
大塚糖液5% （大塚工場-大塚製薬）	20mL	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	5.20	5.50	6.20
		残存率（%）	91.4	108.0	106.7
大塚糖液20% （大塚工場-大塚製薬）	20mL	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	4.95	4.52	4.52
		残存率（%）	106.1	106.9	107.2
大塚糖液50% （大塚工場-大塚製薬）	20mL	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	5.00	4.22	4.20
		残存率（%）	105.6	104.9	100.4
オンコビン注射用1mg （日本化薬）	1mg/ 添付溶解 液10mL*	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	5.8	5.91	6.01
		残存率（%）	116	111.6	100
硫酸カナマイシン注射液 1000mg「明治」 （MeijiSeikaファルマ）	1g/A	外観	綿状赤紫色沈殿	綿状赤紫色沈殿	綿状赤紫色沈殿
		pH	7.00	7.00	7.01
		残存率（%）	88.0	79.3	80.7
キロサイド注40mg （日本新薬）	40mg/4mL	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	7.02	7.00	6.61
		残存率（%）	97.1	90.7	98.1
コスメゲン静注用0.5mg （ノーバルファーマ）	0.5mg/ D.W. 1. 1mL	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	4.28	5.00	5.19
		残存率（%）	87.1	88.6	91.0
ソリター-T3号輸液 （エイワイファーマ- 陽進堂）	500mL	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	5.15	5.13	5.09
		残存率（%）	98.1	96.4	91.9
デトキソール静注液2g （日医工）	10%/20mL	外観	綿状赤紫色沈殿	綿状赤紫色沈殿	綿状赤紫色沈殿
		pH	7.85	8.15	8.85
		残存率（%）	99.3	91.9	28.7

\*：試験当時に添付されていた溶解液10mLで溶解 ※商品名、メーカーは2014年11月時点で調査して記載

配合薬剤		試験項目	時間		
商品名 (メーカー)	含量/容量		配合直後	4h	24h
トランサミン注5% (第一三共)	250mg/5mL	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	7.00	7.15	7.05
		残存率 (%)	94.6	88.1	82.1
強力ネオミノファーゲンシー 静注20mL (ミノファーゲン-エーザイ)	20mL	外観	赤色澄明	綿状赤紫色沈殿	綿状赤紫色沈殿
		pH	6.78	6.80	6.85
		残存率 (%)	98.2	92.2	98.0
ビタメジン静注用 (第一三共)	/20mL	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	4.58	4.60	4.65
		残存率 (%)	96.8	84	92.2
ピドキサール注30mg (中外)	30mg/1mL	外観	綿状赤紫色沈殿	綿状赤紫色沈殿	綿状赤紫色沈殿
		pH	6.50	6.42	6.31
		残存率 (%)	81.2	95.5	95.5
20%フルクトン注 (大塚工場-大塚製薬)	20mL	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	3.90	3.80	3.60
		残存率 (%)	81.2	91.8	100.8
水溶性プレドニン10mg (塩野義)	10mg /D. W. 1mL	外観	綿状赤紫色沈殿	綿状赤紫色沈殿	綿状赤紫色沈殿
		pH	6.85	6.80	6.70
		残存率 (%)	82.3	100.0	74.2
ヘパリンナトリウム注射液	5000U/5mL	外観	綿状赤紫色沈殿	綿状赤紫色沈殿	綿状赤紫色沈殿
		pH	6.68	6.75	6.80
		残存率 (%)	98.3	97.8	98.5
注射用メソトレキセート5mg (ファイザー)	5mg/2mL	外観	綿状赤紫色沈殿	綿状赤紫色沈殿	綿状赤紫色沈殿
		pH	7.80	7.50	7.40
		残存率 (%)	107.4	106.8	96.1
モリアミンS注 (エイワイファーマ-陽進堂)	200mL	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	6.20	6.20	6.00
		残存率 (%)	95.6	98.2	101.8
リンゲル液	500mL	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	5.25	5.10	5.00
		残存率 (%)	97.3	93.8	93.7
リンデロン注4mg (0.4%) (塩野義)	4mg/1mL	外観	綿状赤紫色沈殿	綿状赤紫色沈殿	綿状赤紫色沈殿
		pH	7.95	7.85	7.62
		残存率 (%)	100	54.7	33.0
ロイナーゼ注用5000 (協和発酵キリン)	5000K. U. /D. W. 2mL	外観	綿状赤紫色沈殿	綿状赤紫色沈殿	綿状赤紫色沈殿
		pH	6.41	6.20	6.20
		残存率 (%)	100.4	95.6	97.9

※商品名、メーカーは2014年11月時点で調査して記載

製造販売

## サンドファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1  
URL:<https://www.sandoz.jp/>

販売

## サンド株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1  
URL:<https://www.sandoz.jp/>