2014年12月改訂（第17版）　　日本標準商品分類番号：874235

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

日本薬局方　注射用ドキソルビシン塩酸塩

# アドリアシン®注用10
# アドリアシン®注用50

ADRIACIN Injection

| | |
|---|---|
| 剤　　形 | 注射剤（凍結乾燥製剤） |
| 製剤の規制区分 | 劇薬、<br>処方箋医薬品(注意−医師等の処方箋により使用すること) |
| 規　格・含　量 | 注用10：1瓶中 日局ドキソルビシン塩酸塩10mg（力価）<br>注用50：1瓶中 日局ドキソルビシン塩酸塩50mg（力価） |
| 一　般　名 | 和名：ドキソルビシン塩酸塩（JAN）<br>洋名：Doxorubicin Hydrochloride（JAN） |
| 製造販売承認年月日・<br>薬価基準収載・<br>発売年月日 | 注用10<br>製造販売承認年月日：2006年2月10日<br>薬価基準収載年月日：2006年6月9日<br>発売年月日　　：1975年3月5日<br>注用50<br>製造販売承認年月日：2010年7月15日<br>薬価基準収載年月日：2010年11月19日<br>発売年月日　　：2010年11月19日 |
| 開発・製造販売(輸入)・<br>提携・販売会社名 | 製造販売元：協和発酵キリン株式会社<br>提　　携：ファイザー株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 協和発酵キリン株式会社　くすり相談窓口<br>フリーダイヤル　0120−850−150<br>電話　03（3282）0069　FAX 03（3282）0102<br>受付時間　9:00〜17:30（土・日・祝日および弊社休日を除く）<br>医療関係者向けホームページ　http://www.kksmile.com |

本IFは2014年12月改訂（第17版）の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
http://www.info.pmda.go.jp/ にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

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

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し，製薬企業にとっても，医師・薬剤師等にとっても，効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般，IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IF とは

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

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

［IF の様式］

①規格は A4 版，横書きとし，原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し，一色刷りとする。ただし，添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には，電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し，各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し，表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし，2 頁にまとめる。

［IF の作成］

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下，「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

［IF の発行］

①「IF 記載要領 2013」は，平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については，「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

## 3. IF の利用にあたって

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

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが，IF の原点を踏まえ，医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ，IF の利用性を高める必要がある。また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IF が改訂されるまでの間は，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IF の使用にあたっては，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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

## 4. 利用に際しての留意点

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

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

（2013 年 4 月改訂）

# 目　次


Ⅰ．概要に関する項目
1.開発の経緯……1
2.製品の治療学的・製剤学的特性……2

Ⅱ．名称に関する項目
1.販売名……3
2.一般名……3
3.構造式又は示性式……3
4.分子式及び分子量……3
5.化学名（命名法）……4
6.慣用名、別名、略号、記号番号……4
7.CAS 登録番号……4

Ⅲ．有効成分に関する項目
1.物理化学的性質……5
2.有効成分の各種条件下における安定性……5
3.有効成分の確認試験法……7
4.有効成分の定量法……7

Ⅳ．製剤に関する項目
1.剤形……8
2.製剤の組成……9
3.注射剤の調製法……9
4.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…9
5.製剤の各種条件下における安定性…10
6.溶解後の安定性……11
7.他剤との配合変化（物理化学的変化）……12
8.生物学的試験法……13
9.製剤中の有効成分の確認試験法……13
10.製剤中の有効成分の定量法……13
11.力価……13
12.混入する可能性のある夾雑物……13
13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……13
14.その他……13

Ⅴ．治療に関する項目
1.効能・効果及び用法・用量……14
2.臨床成績……17

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
1.薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……33
2.薬理作用……33

Ⅶ．薬物動態に関する項目
1.血中濃度の推移・測定法……36
2.薬物速度論的パラメータ……38
3.吸収……38
4.分布……39
5.代謝……41
6.排泄……42
7.トランスポーターに関する情報……43
8.透析等による除去率……43

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……44
2.禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……44
3.効能・効果に関連する使用上の注意とその理由……45
4.用法・用量に関連する使用上の注意とその理由……45
5.慎重投与内容とその理由……45
6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法……46
7.相互作用……47
8.副作用……48
9.高齢者への投与……56
10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与……56
11.小児等への投与……56
12.臨床検査結果に及ぼす影響……56
13.過量投与……57
14.適用上の注意……58
15.その他の注意……58

16.その他……58

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
1.薬理試験……59
2.毒性試験……60

Ⅹ．管理的事項に関する項目
1.規制区分……63
2.有効期間又は使用期限……63
3.貯法・保存条件……63
4.薬剤取扱い上の注意点……63
5.承認条件等……63
6.包装……63
7.容器の材質……64
8.同一成分・同効薬……64
9.国際誕生年……64
10.製造販売承認年月日及び承認番号…64
11.薬価基準収載年月日……64
12.効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容……64
13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……65
14.再審査期間……65
15.投薬期間制限医薬品に関する情報…65
16.各種コード……65
17.保険給付上の注意……65

ⅩⅠ．文献
1.引用文献……66
2.その他の参考文献……69

ⅩⅡ．参考資料
1.主な外国での発売状況……70
2.海外における臨床支援情報……72

ⅩⅢ．備考
その他の関連資料……74

## 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[1]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[2,3]。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[4]。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[5]。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・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・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・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・用量が追加承認された。

なお、これらの用法・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・効果及び用法・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。

## 2.製品の治療学的・製剤学的特性

(1)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。(P70 参照)

(2)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。(P14-31 参照)

(3)組織に吸着されやすく、組織内濃度が持続する(ラット)。(P39 参照)

(4)副作用（P48-56 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 737 件（61.6%）、白血球減少 519 件（43.4%）、悪心・嘔吐 513 件（42.9%）、食欲不振 475 件（39.7%）、口内炎 266 件（22.2%）、血小板減少 187 件（15.6%）、貧血・赤血球減少 175 件（14.6%）、心電図異常 145 件（12.1%）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 312 件（33.9%）、発熱 11 件（1.2%）、食欲不振 10 件（1.1%）、白血球減少 9 件（1.0%）、萎縮膀胱、残尿感、脱毛各 8 件（0.9%）であった。

また、重大な副作用として、**心筋障害、心不全、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、ショック、間質性肺炎、萎縮膀胱**が報告されている。

## 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）

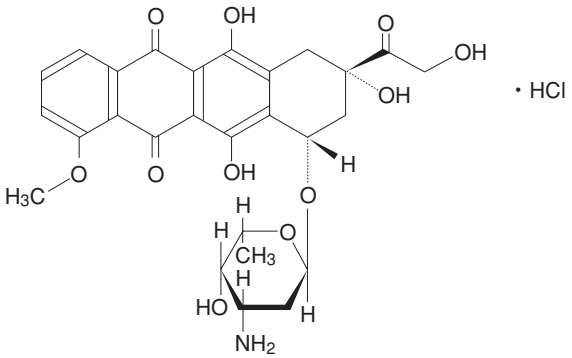
（2）洋名（命名法）：

Doxorubicin Hydrochloride（JAN）, Doxorubicin（INN）

（3）ステム：

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：$C_{27}H_{29}NO_{11}$・HCl

分子量：579.98

5.化学名（命名法）

(2*S*,4*S*)-4-(3-Amino-2,3,6-trideoxy-α-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

7.CAS 登録番号

25316-40-9（ドキソルビシン塩酸塩）

23214-92-8（ドキソルビシン）

## Ⅲ．有効成分に関する項目

### 1.物理化学的性質

**(1) 外観・性状：**

赤だいだ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：**

$logP'_{OCT}$=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**：〔α〕$^{20}_{D}$=＋ 240～+290°（脱水物に換算したもの 20mg、メタノール、20mL、100mm）

**pH**：本品 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 カ月 | 9 カ月 | 18 カ月 | 24 カ月 | 27 カ月 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 遮　光<br>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<br>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<br>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 カ月 | 3 カ月 | 6 カ月 |
|---|---|---|---|---|---|
| 遮　光<br>25℃,RH50% | 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 カ月 | 3 カ月 | 6 カ月 |
|---|---|---|---|---|---|
| 遮　光<br>40℃,RH50% | 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<br>40℃,RH90% | 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<br>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<br>1.0～1.2×<br>$10^5$Lux<br>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 カ月 | 3 カ月 | 6 カ月 |
|---|---|---|---|---|---|
| 蛍光灯光<br>500Lux,<br>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

日本薬局方「ドキソルビシン塩酸塩の確認試験」による。

## 4.有効成分の定量法

日本薬局方「ドキ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，外観及び性状：**

**区　別**：用時溶解して用いる注射製剤（凍結乾燥製剤）である。

**外観及び性状：**

| 品　名 | 外　観 | 規格 pH 域 | 浸透圧比 | キャップの色調 |
|---|---|---|---|---|
| アドリアシン注用 10 | だいだ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。

**(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等：**

| 溶解液 | 本剤 1 瓶（10mg）/注射用水 1mL | 本剤 1 瓶（10mg）/注射用水 5mL | 本剤 1 瓶（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（生理食塩液に対する比） | 約 1 | — | — |
| 粘度（mPa・s） | 1.213mPa・s | — | — |
| 密度（g/cm$^3$） | 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。 | | |

**(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：**

該当しない

## 2.製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量：

| 品名 | | アドリアシン注用 10 | アドリアシン注用 50 |
|---|---|---|---|
| 有効成分 | 日局ドキソルビシン塩酸塩 | 10mg（力価） | 50mg（力価） |
| 添加物 | 日局乳糖水和物 | 100mg | 500mg |
| | 日局パラオキシ安息香酸メチル | 1mg | 5mg |
| | pH 調整剤 | | |

### (2) 添加物：

「Ⅳ．2．(1) 有効成分（活性成分）の含量」の項参照

### (3) 電解質の濃度：

該当しない

### (4) 添付溶解液の組成及び容量：

該当しない

### (5) その他：

該当しない

## 3.注射剤の調製法

**調製時**

(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。]

(3)溶解後速やかに使用すること。

※「Ⅷ．14．適用上の注意」の項も参照のこと

## 4.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 5.製剤の各種条件下における安定性

### 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 a) | 無色ガラス製バイアル | 36 カ月 | 36 カ月安定 |

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 カ月 | 6 カ月安定 |
| 相対比較試験 a) | | | | 3 カ月 | アドリアシン注用 10 と同等の安定性 |
| 長期保存試験 | 25℃ | 60% RH | 無色ガラス製バイアル | 24 カ月 | 24 カ月安定 |

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。

## 6.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。ドキソルビシン塩酸塩の残存力価は高速液体クロマトグラフ法により測定した。

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

## 7.他剤との配合変化（物理化学的変化）

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

**適用上の注意**
調製時
(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〔配合変化試験成績〕」を参照

## 8.生物学的試験法

本剤の力価は円筒平板法にて試験菌として Bacillus subtilis ATCC6633 を用い、力価を測定する。

## 9.製剤中の有効成分の確認試験法

日本薬局方「注射用ドキソルビシン塩酸塩」の確認試験による。

## 10.製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方「注射用ドキソルビシン塩酸塩」の定量法による。

## 11.力価

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

## 12.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。

## 13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

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、「Ⅳ．1．(1)剤形の区別、外観及び性状」の項参照

## 14.その他

該当資料なし

## Ⅴ．治療に関する項目

### 1.効能・効果及び用法・用量

**◇ドキソルビシン塩酸塩通常療法**

**【効能・効果】**

下記諸症の自覚的及び他覚的症状の緩解

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）

**【用法・用量】**

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

1) 1 日量、ドキ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。

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。

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。

4) 総投与量はドキソルビシン塩酸塩として 500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

悪性リンパ腫の場合

5) 上記 1）～3）に従う。

6) 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）/m²（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）/m²（体表面積）、8 日目は 30mg（力価）/m²（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）/m²（体表面積）以下とする。

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の場合

7) 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）/m²（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、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）/m²（体表面積）以下とする。

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の場合

8) 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）/m²（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）/m²（体表面積）以下とする。

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の場合

9) 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）/m²（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）/m²（体表面積）以下とする。
本剤単剤では 3)、4）に従う。

悪性骨腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

10) 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）/m²（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）/m²（体表面積）以下とする。

多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

11) 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）/m²（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）/m²（体表面積）以下とする。

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の場合

12) 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）/m²（体表面積）を 24 時間持続点滴 1 コース 20〜80mg（力価）/m²（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）/m²（体表面積）とする。
(2) 1 日 1 回 20〜40mg（力価）/m²（体表面積）を静注または点滴静注
1 コース 20〜80mg（力価）/m²（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）/m²（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）/m²（体表面積）以下とする。

膀胱腫瘍の場合

13) 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**

**【効能・効果】**

尿路上皮癌

**【用法・用量】**

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）/m²（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/m² 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/m²、ドキソルビシン塩酸塩 30mg（力価）/m² 及びシスプ

ラチン 70mg/m² 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/m² 及びビンブラスチン硫酸塩 3mg/m² 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）/m² 以下とする。

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**

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。
2. 悪性リンパ腫に対して本剤を投与する際には、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。

〔解説〕

1. 小児悪性固形腫瘍、多発性骨髄腫に対する用法･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･用量に関連する使用上の注意」の項を設定し、投与方法に関する注意を喚起した。
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）

## 2.臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ：

該当しない

### (2) 臨床効果：

全国 29 施設における単独使用例 448 例中 190 例（42.4%）に臨床効果が認められた。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。[6~8)]

（医薬品申請時資料，1973 年）

膀胱腫瘍に対する膀胱腔内注入法においては、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。[9, 10)]

（効能・効果追加申請時資料，1978 年）

また、骨肉腫においては肺転移に対する効果を Karnofsky 判定基準の「1－A」以上を有効例として算定した。[11~13)]

（効能・効果追加申請時資料，1981 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) | 結腸癌 | 22.2% ( 2/ 9) |
| | 細網肉腫 | 23.1% ( 6/26) | 肝臓癌 | 16.7% ( 1/ 6) |
| | ホジキン病 | 40.0% ( 2/ 5) | 膵臓癌 | 40.0% ( 2/ 5) |
| 肺　癌 | | 34.2% (25/73) | 乳　癌 | 50.0% (10/20) |
| 胃　癌 | | 29.7% (22/74) | 膀胱腫瘍 | 59.3% (102/172) |
| 胆のう・胆管癌 | | 60.0% ( 3/ 5) | 骨肉腫 | 25.9% ( 7/27) |
| 直腸癌 | | 9.1% ( 1/11) | | |


6) 小川一誠,他：癌の臨床,18, 806（1972）
7) 横山正和,他：癌の臨床, 20, 536（1974）
8) 伊勢　秦,他：小児科診療, 37, 576（1974）
9) 宇山　健,他：西日泌尿, 39, 916（1977）
10) 窪田吉信,他：癌と化学療法, 5（Suppl. 1）, 275（1978）
11) 山脇慎也,他：癌の臨床, 22, 848（1976）
12) 阿部光俊,他：整形外科, 27, 119（1976）
13) 前山　巌,他：癌と化学療法, 7, 1832（1980）


＜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・効果及び用法・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[14, 15]。

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[16]。

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/m²） | 症例数 | 無再発生存率 | 生存率 |
|---|---|---|---|---|
| 無作為比較試験[14] Fisher,1990 | AC 療法<br>ADR 60 静注 d1<br>CPA 600 静注 d1<br>3 週間毎に 4 コース繰り返す。 | 734 | (3 年)<br>62% | (3 年)<br>83% |
| | CMF 療法<br>CPA 100 経口 d1-14<br>MTX 40 静注 d1,8<br>5-FU 600 静注 d1,8<br>4 週間毎に 6 コース繰り返す。 | 732 | 63% | 82% |
| 無作為比較試験[15] Fisher, 2001 | AC 療法（上記と同様） | 494 | (5 年)<br>87% | (5 年)<br>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

### 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[17, 18]。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/m²） | 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[17] Thigpen,1993 | ADR 60 静注 d1<br>3 週間毎に繰り返す。 | 150 | 25% | 3.8M | 9.2M |
| | ADR 60 静注 d1<br>CDDP50 静注 d1<br>3 週間毎に繰り返す。 | 131 | 42%<br>$p<0.05$<br>$\chi^2$-検定 | 5.7M | 9.0M |
| 無作為比較試験[18] Aapro,2003 | ADR 60 静注 d1<br>4 週間毎に繰り返す。 | 87 | 17.20% | 7M | 7M |
| | ADR 60 静注 d1<br>CDDP50 静注 d1<br>4 週間毎に繰り返す。 | 90 | 43.30%<br>$p<0.001$<br>$\chi^2$-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たものの、予後改善効果は確認されなかった[19~21]。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/m²） | 症例数 | 奏効率 | 生存期間<br>中央値 |
|---|---|---|---|---|
| 無作為比較試験[19]<br>Edmonson,1993 | ADR 80 静注 d1<br>3 週間毎に繰り返す。 | 90 | 20% | 有意差なし |
| | ADR 30 静注 d1,2<br>IFO 3,750 4 時間点滴静注 d1,2<br>3 週間毎に繰り返す。 | 88 | 34%<br>p=0.03<br>（vsADR）<br>$\chi^2$-検定 | |
| | MMC 8 静注 d1<br>ADR 40 静注 d1,2<br>CDDP 60 静注 d1<br>3 週間毎に繰り返す。 | 84 | 32%<br>p=0.07<br>（vsADR）<br>$\chi^2$-検定 | |
| 無作為比較試験[20]<br>Antman,1993 | ADR 60/4d 持続静注 d1-4<br>DTIC 1,000/4d 持続静注 d1-4<br>3 週間毎に繰り返す。 | 170 | 17% | 13.3M*<br>p=0.04<br>Log-ranktest |
| | 上記 ADR/DTIC 療法<br>＋ IFO 7,500→6,000/3d 持続静注 d1-3<br>3 週間毎に繰り返す。 | 170 | 32%<br>p<0.05<br>$\chi^2$-検定 | 11.9M |
| 無作為比較試験[21]<br>Santoro,1995 | ADR 75 静注 d1<br>3 週間毎に繰り返す。 | 263 | 21.5% | 52W |
| | ADR 50 静注 d1<br>→IFO 5,000 24 時間持続静注<br>3 週間毎に繰り返す。 | 258 | 25.2% | 55W |
| | CPA 500 静注 d1<br>VCR 1.5 静注 d1<br>ADR 50 静注 d1<br>DTIC 750 静注 d1<br>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[22]、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<br>(10 年<br>後) | リスク比 | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|
| メタアナリシス[22]<br>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[1] | 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[23, 24]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/m²） | 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[23] Souhami, 1997 | ADR 25 静注 d1-3<br>CDDP 100 点滴静注 d1<br>3 週間毎に繰り返し、<br>術前後 3 コースずつ施行する。 | 199 | 29.90%<br>(41/137) | 44% | 55% |
| | 術前：VCR/大量 MTX/ADR 療法<br>術後：BLM/CPA/ACD/VCR/<br>MTX/ADR/CDDP 療法 | 192 | 28.70%<br>(37/129) | 44% | 55% |
| 無作為比較試験[24] Bramwell, 1992 | ADR 25 静注 d1-3<br>CDDP 100 24 時間持続静注 d1<br>3 週間毎に繰り返し、<br>術前後 3 コースずつ施行する。 | 99 | 41%<br>(12/29) | 57% p=0.02 | 64% |
| | 上記 ADR/CDDP ＋大量 MTX 療法<br>術前後 2 コースずつ施行する。 | 99 | 22%<br>(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[25～28]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[25] 1984 | ADR 9 mg/m²/d 持続静注 d1-4<br>VCR 0.4mg/d 持続静注 d1-4<br>デキサメタゾン 40mg/d 経口<br>d1-4, 9-12, 17-20 3-4 週間毎に繰り返す。 | 29 | 59% | － |
| Alexanian[26] 1990 | | 175 | 55% | 36M |
| Anderson[27] 1995 | | 142 | 未治療 84%<br>既治療 61% | 未治療 36M<br>既治療 10M |
| Segeren[28] 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[29～35]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 [29] 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 [30] Crist,1995 | VA（VCR/ACD）療法 | 23 | 56% | 54% |
| | | VA ＋ ADR 療法 | 51 | 77% | 89% p=0.03 Wilcoxon-test |
| | Arndt[31] 1998 | VDC/IE 交代療法 | 30 | 85% | 91% |
| 神経芽腫 | 無作為比較試験 [32] 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[33] 1995 | 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 [34] 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 [35] 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 カ月時点での生存率。

### 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[36]。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[37]。

転移性尿路上皮癌における M-VAC 療法の成績

| 報告 | 療法（mg/m²） | 症例数 | 奏効率 | 生存期間<br>中央値 |
|---|---|---|---|---|
| Sternberg,[36]<br>1988 | M-VAC 療法<br>MTX 30 静注 d1, 15, 22<br>VBL 3 静注 d2, 15, 22<br>ADR 30 静注 d2<br>CDDP 70 静注 d2<br>4 週間毎に繰り返す。 | 83 | 69% | 13M |
| 無作為比較試験[37]<br>Logothetis,<br>1990 | M-VAC 療法（上記同様） | 110 | 65%<br>p<0.05 | 48.3W<br>p<0.001 |
| | CISCA 療法<br>CPA 650 静注 d1<br>ADR 50 静注 d2<br>CDDP 100 静注 d2<br>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 [38, 39]

### ●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 [40]」及び海外の診療ガイドラインである「NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[41, 42]」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 | ドキソルビシンの用法・用量 | | 有効性※1 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 1 回投与量 | 投与間隔 | |
| ① | *1* [43] | FL | R-CHOP | 50mg/m² | 3 週間間隔 | 奏効割合：83～100%<br>CR 割合：20～87%<br>PFS※2：37%(10 年時)～93%(2 年時)<br>生存割合※2：44%(10 年時)～95%(2 年時) |
| | *2* [44] | | R-CHOP 注 1) | 50mg/m² | 3 週間間隔 | |
| | *3* [45] | MCL | R-CHOP | 50mg/m² | 3 週間間隔 | |
| | *4* [46] | | | 50mg/m² | 3 週間間隔 | |
| | *5* [47] | | | 50mg/m² | 3 週間間隔 | |
| | *6* [48] | | | 50mg/m² | 3 週間間隔 | |
| | *7* [49] | DLBCL | R-CHOP | 50mg/m² | 3 週間間隔 | |
| | *8* [50] | | R-CHOP 注 2) | 50mg/m² | 3 週間間隔 | |
| | *9* [51] | | R-CHOP | 50mg/m² | 3 週間間隔 | |
| ② | *13* [52] | FL | R-CHOP | 50mg/m² | 3 週間間隔 | |
| | *14* [53] | MCL | R-CHOP+R maintenance | 50mg/m² | 3 週間間隔 | |
| | *15* [54] | DLBCL | R-CHOP+RT 注 3) | 記載なし | | |
| | *16* [55] | | R-CHOP+RT | 50mg/m² | 3 週間間隔 | |
| | *17* [56] | | R-CHOP | 50mg/m² | 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枠での範囲
※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 | ドキソルビシンの用法・用量 | | 有効性※1 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 1 回投与量 | 投与間隔 | |
| ① | *11* [57] | HL | ABVD | 25mg/m² | 2 週間間隔 | CR 割合：82～97%<br>FFTF(5 年時)：81%～93%<br>生存割合(5 年時)：73%～97% |
| | *12* [58] | | ABVD+RT | 25mg/m² | 2 週間(13 日)間隔 | |
| ② | *18* [59] | HL | ABVD±RT 注 1) | 25mg/m² | 2 週間間隔 | |
| | *19* [60] | | | 25mg/m² | 2 週間間隔 | |
| | *20* [61] | | ABVD±RT | 25mg/m² | 2 週間間隔 | |
| | *21* [62] | | ABVD±RT 注 2) | 25mg/m² | 2 週間間隔 | |

HL：Hodgkin lymphoma (ホジキンリンパ腫)、ABVD：ドキソルビシン、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枠での範囲
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 | ドキソルビシンの用法・用量 | | 有効性※1 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 1 回投与量 | 投与間隔 | |
| ① | *10* [63] | ATL | mLSG15 | 1 コース内<br>1 日目：40mg/m²<br>8 日目：30mg/m² | 4 週間間隔 | 奏効割合：72%<br>CR 割合：40%<br>1 年 PFS：28%<br>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：ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、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枠での範囲
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（biweely-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 | ドキソルビシンの用法・用量 | | 有効性※1 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 1 回投与量 | 投与間隔 | |
| *22* [64] | NHL | R-CHOP-21 | 50mg/m² | 3 週間間隔 | 奏効割合：<br>64～91%<br>CR 割合：<br>41～78%<br>PFS※2：<br>23%(7 年時)<br>～59%(2 年時)<br>生存割合※2：<br>25%(5 年時)<br>～97%(7 年時) |
| | | R-CHOP-14 | 50mg/m² | 2 週間間隔 | |
| *23* [65] | | CHOP-21 | 50mg/m² | 3 週間間隔 | |
| | | CHOP-14 | 50mg/m² | 2 週間間隔 | |
| *24* [66] | | CHOP+concurrent R | 50mg/m² | 3 週間間隔 | |
| | | CHOP+sequential R | 50mg/m² | 3 週間間隔 | |
| *25* [67] | | CHOP | 30mg/m² | 4 週間間隔 | |
| *27* [68] | | Biweekly CHOP | 50mg/m² | 2 週間間隔 | |
| *28* [69] | | Biweekly CHOP | 50mg/m² | 2 週間間隔 | |
| | | Dose-escalated CHOP | 70mg/m² | 3 週間間隔 | |
| *29* [70] | | CHOP | 30mg/m² | 21-35 日間隔 | |
| *30* [71] | | CHOP | 45mg/m² | 3-4 週間間隔 | |
| *31* [72] | | CHOP | 40mg/m² | 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枠での範囲
※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※1/ABVd※2 交代療法（JCOG8905）[73] と ABVd 療法（JCOG9305）[74] の臨床試験報告があり、その成績はガイドライン文献 *11*[57] 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 [40]」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* [63] 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)

38) 社内資料: 臨床的有効性
39) 社内資料: 臨床に関する概括評価

〔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[75, 76]

**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*1 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 ヵ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（Day 1）及び VECP 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 a)（例） | | | | | | 完全寛解患者数 b)（例） | 完全寛解率 c)(%)（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 a)（例） | | | | | | 奏効患者数 b)(例) | 奏効率 c)(%)（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 a)　（例） | | | | | | 完全寛解 b) | | 奏効 c) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | CR | CRu | PR | SD | PD | NE | (例) | (%)d) | (例) | (%)e) |
| 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 |

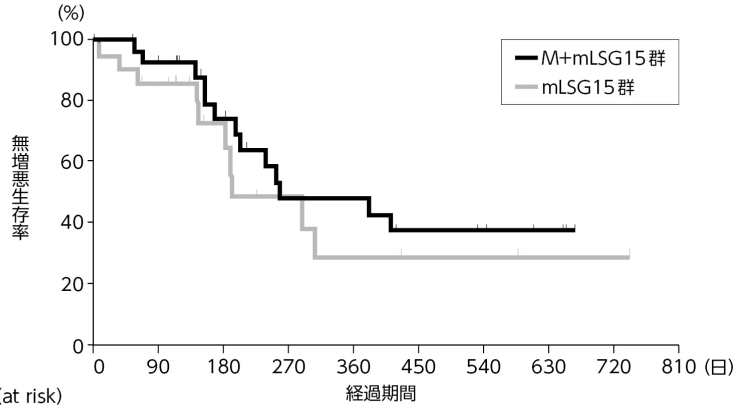
a) CR:完全寛解、CRu:不確定完全寛解、PR:部分寛解、SD:安定した病状、
PD:病勢の進行、NE:評価不能、…:評価カテゴリーなし
b) CR 患者数＋ CRu 患者数
ただし、末梢血及び皮膚病変の場合は、CR 患者数のみ
c) CR 患者数＋ CRu 患者数＋ PR 患者数
ただし、末梢血及び皮膚病変の場合は、CR 患者数＋ PR 患者数
d) 完全寛解患者数/対象患者数（N）×100
e) 奏効患者数/対象患者数（N）×100

・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。



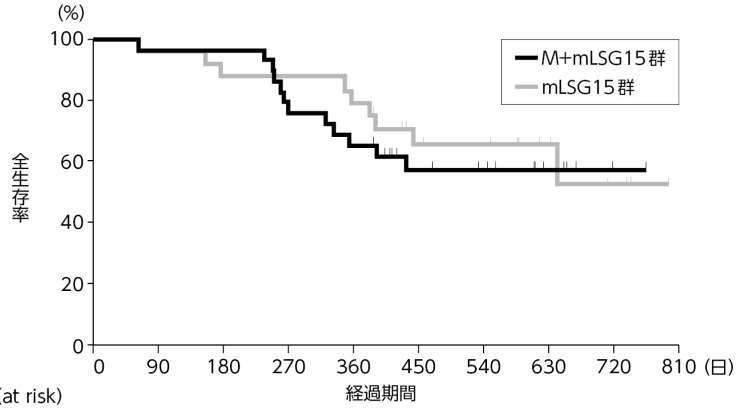

| n (at risk) | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| M+mLSG15群 | 29 | 25 | 16 | 9 | 9 | 6 | 5 | 3 | 0 | 0 |
| mLSG15群 | 24 | 18 | 9 | 5 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 |

・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。




| n (at risk) | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| M+mLSG15群 | 29 | 28 | 28 | 22 | 19 | 12 | 10 | 5 | 1 | 0 |
| mLSG15群 | 24 | 23 | 21 | 21 | 19 | 13 | 12 | 6 | 3 | 0 |

●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。

Grade 3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Grade 4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］

75) 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）
76) 社内資料: 臨床概要（個々の試験のまとめ）

(3) 臨床薬理試験：

該当資料なし

(4) 探索的試験：

該当資料なし

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

該当資料なし

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当資料なし

## Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

### 1.薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

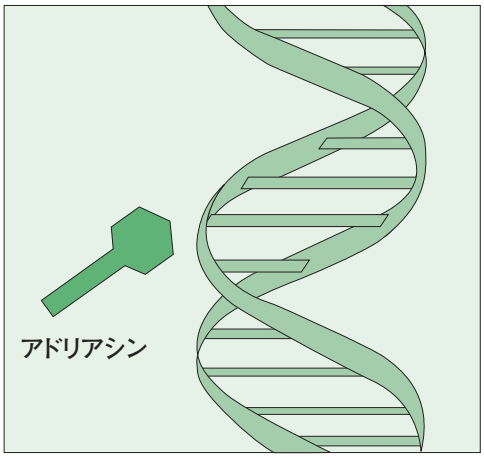
アクラルビシン塩酸塩、アムルビシン塩酸塩、イダルビシン塩酸塩、エピルビシン塩酸塩、ダウノルビシン塩酸塩、ピラルビシン塩酸塩等のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍抗生物質

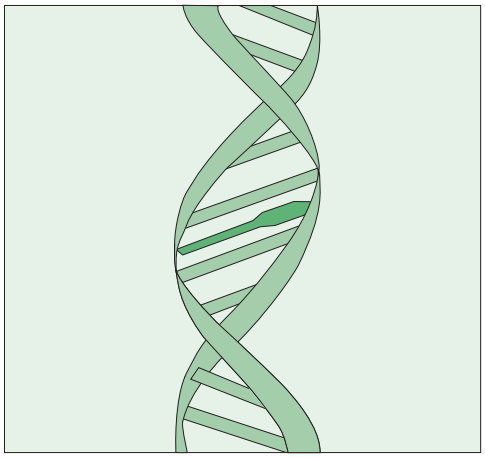
### 2.薬理作用

（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[2, 3]。



(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）[4)]

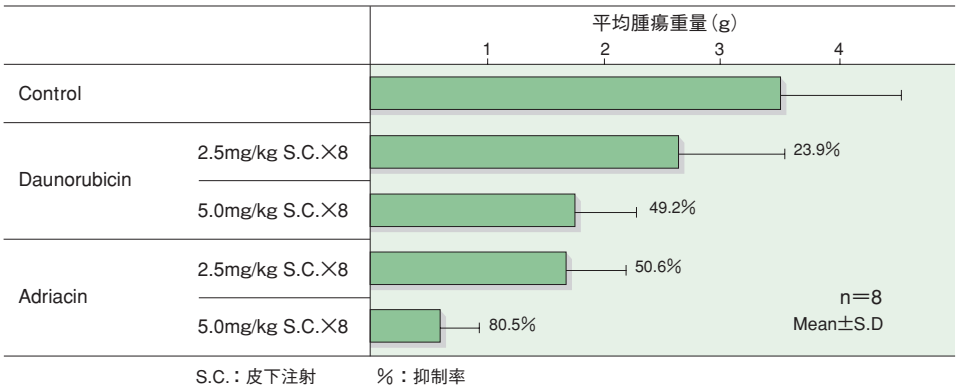
アドリアシンは、マウス白血病 L1210 に対して延命効果を示した。

| 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 $1\times10^5$ 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）[77)]

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。

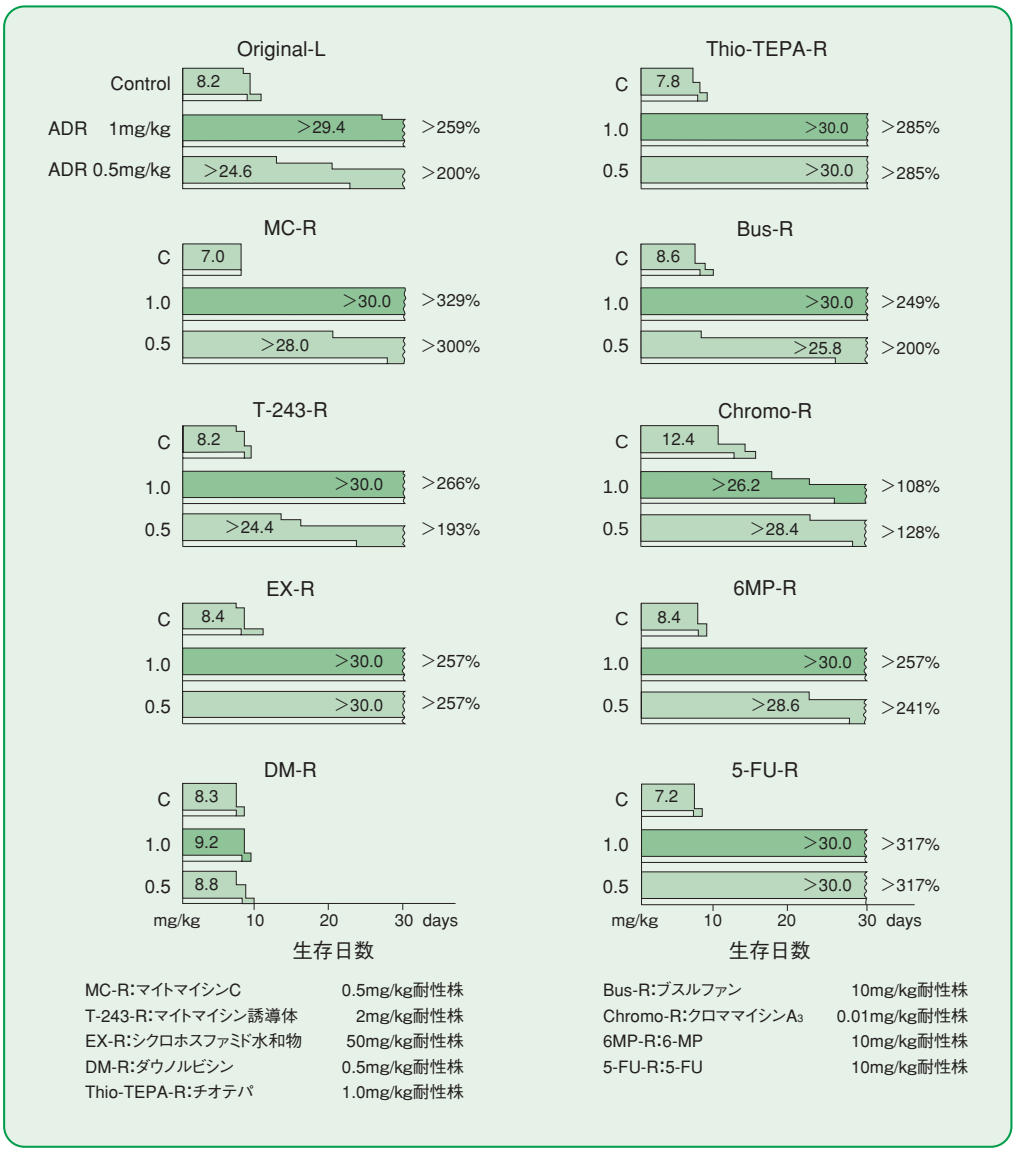



3) 実験腫瘍に対する抗腫瘍性（マウス、ラット）[4)]

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・OG、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）**[78)]

ラットの腹腔内に他剤耐性吉田肉腫を $10^6$ 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・測定法

**(1) 治療上有効な血中濃度：**

該当資料なし

**(2) 最高血中濃度到達時間：**

投与終了直後

「Ⅶ. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

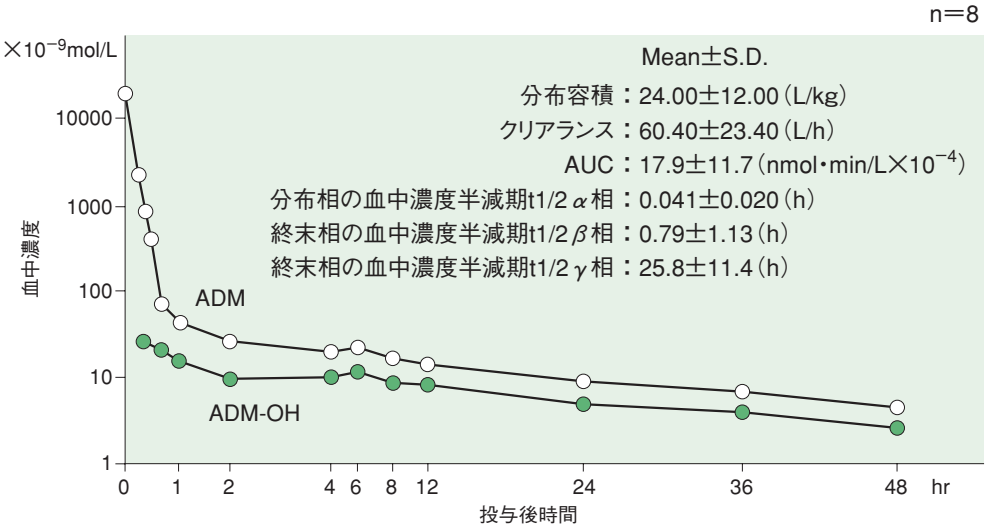
**(3) 臨床試験で確認された血中濃度：**

**■単回投与**

**＜参考：欧州での試験成績、癌患者＞** [79)]

癌患者８名にアドリアマイシン（ADM）50mg/m² 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/m² 急速静脈内投与、n=8）

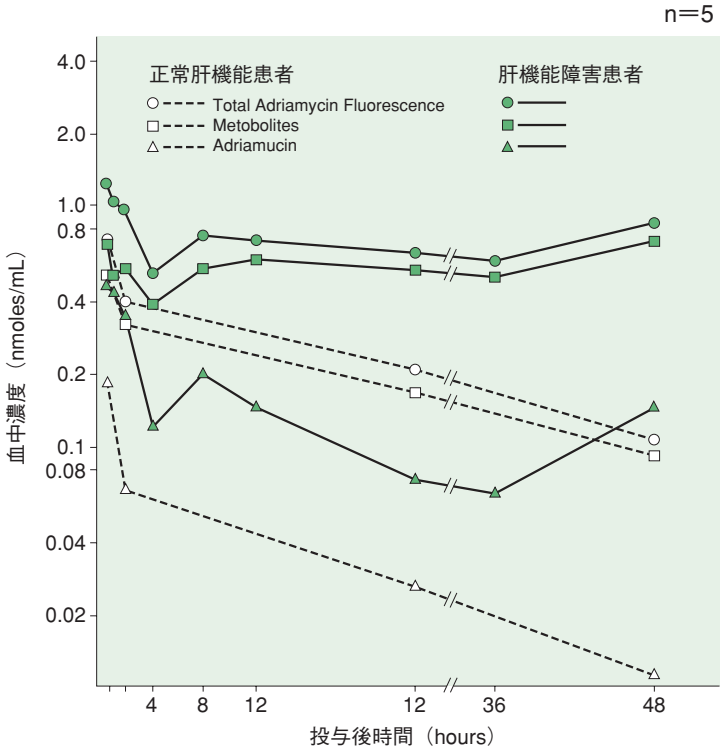
| $C_{max}$ (mol/L×10⁶) | $AUC_{0\sim\infty}$ (nmol・min/mL) | Cl（L/hr） | $V_d$（L/kg） | 半減期(hr) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $T_{1/2\alpha}$（hr） | $T_{1/2\beta}$（hr） | $T_{1/2\gamma}$（hr） |
| 15.0± 4.7 | 1.79±1.17 | 60.4±23.4 | 24.0±12.0 | 0.041±0.02 | 0.79±1.13 | 25.8±11.4 |

平均値±S.D.

※本邦で承認されている用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能・効果及び用法・用量」の項を参照のこと

＜参考：外国での臨床成績、肝機能障害のある患者＞[80)]

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/m² 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くかつ持続した。




※本邦で承認されている用法・用量は「Ⅴ．1．効能・効果及び用法・用量」の項を参照のこと

＜参考：国内での臨床成績、透析患者＞[81)]

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。

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 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．7．相互作用」の項を参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因：

該当資料なし

## 2.薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法：

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数：

該当しない

### (3) バイオアベイラビリティ：

該当しない

### (4) 消失速度定数：

＜参考：外国での臨床成績＞ [80)]

$T_{1/2\alpha}$=0.041±0.02hr（平均±S.D.）

$T_{1/2\beta}$=0.79±1.13hr（平均±S.D.）

$T_{1/2\gamma}$=25.8±11.4hr（平均±S.D.）

### (5) クリアランス：

＜参考：外国での臨床成績＞ [80)]

Cl=60.4±23.4L/hr（平均±S.D.）

### (6) 分布容積：

＜参考：外国での臨床成績＞ [80)]

Vd=24.0±12.0L/kg（平均±S.D.）

### (7) 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 |

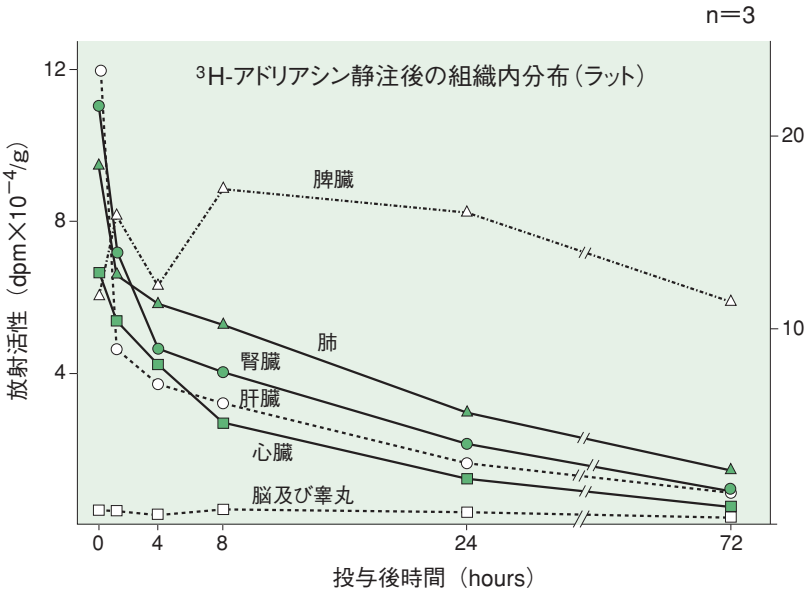
## 3.吸収

該当しない

4.分布

＜参考：ラット（放射能濃度での検討）＞ [82]

ラットに $^{3}$H－アドリアマイシン(2.3μCi/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。




(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 [83]。

＜参考：外国での臨床成績＞ [80]

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＞ [84]

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＞ [85]

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＞ [83, 86]

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＞ [87, 88]

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。

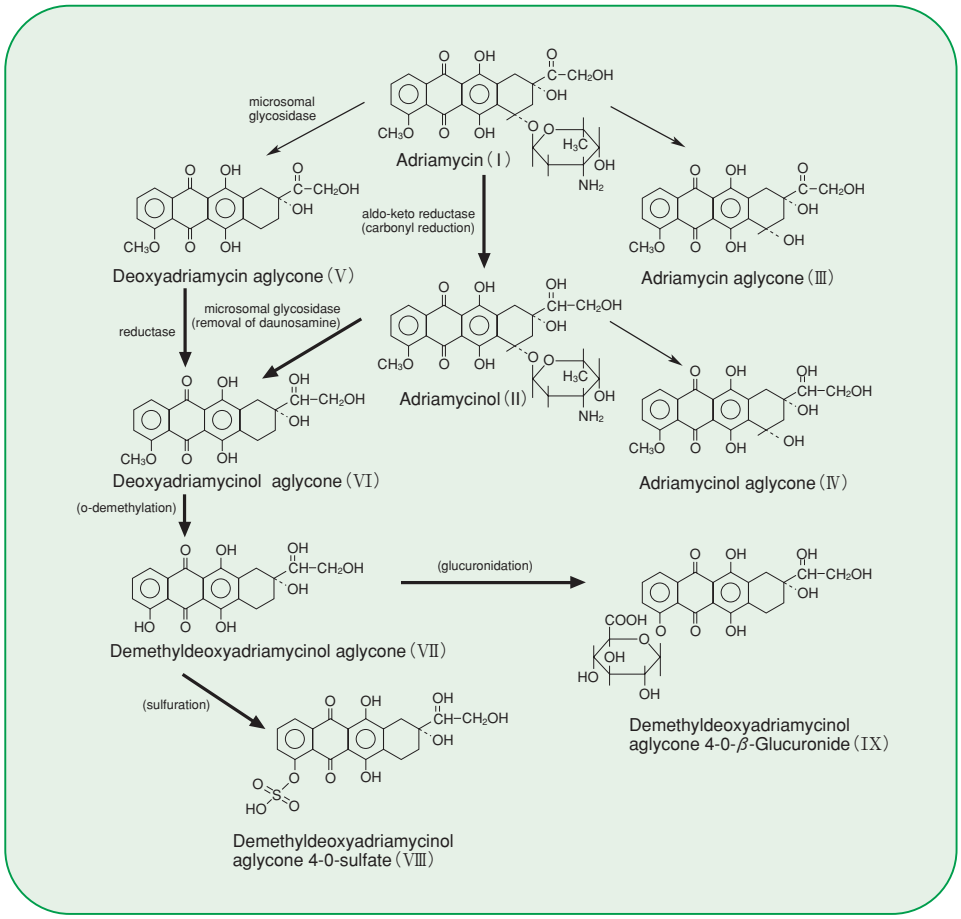
## 5.代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路：

**代謝部位**　：肝臓

**代謝経路**[89]：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）＞**[82, 90, 91]

ラットに $^{3}$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肝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。

(2) **代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種** [89]：

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**：

該当しない

(4) **代謝物の活性の有無及び比率** [89]：

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。

(5) **活性代謝物の速度論的パラメータ**：

**＜参考：外国での臨床成績、肝機能の正常な患者＞** [92]

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＞** [79]

癌患者にアドリアシン 50mg/m² 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。

「Ⅶ．1．(3) 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 $T_{1/2}$（hr） | 32.8±1.7 | 28.3±2.8 |
| $AUC_{0\sim48hr}$（nmol・min/L×$10^{-4}$） | 4.56±1.56 | 13.25±2.60 |

**※本邦で承認されている用法・用量は「Ⅴ．1．効能・効果及び用法・用量」の項を参照のこと**

## 6.排泄

(1) **排泄部位及び経路** [93, 94]：

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）＞** [94]

癌患者 7 名に $^{3}$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

## 7.トランスポーターに関する情報[95, 96]

*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、海外の乳がん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。

## 8.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[81, 97]。

**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$^2$ 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[98]。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1.警告内容とその理由

【警　告】
1）本剤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、各併用薬剤の添付文書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。
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。

〔解説〕
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、今回上記通知に基づき、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。
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、重症感染症等の致死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（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
1）心機能異常又はその既往歴のある患者［心筋障害があらわれることがある。］
2）本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

〔解説〕
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[99, 100]。
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・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4.用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ.1. 効能・効果及び用法・用量」の項参照

### 5.慎重投与内容とその理由

**慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**
1)骨髄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。］
2)肝障害又は腎障害のある患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。］
3)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。］
4)高齢者［「高齢者への投与」の項参照］
5)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〕

2) 肝障害や腎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、肝障害、腎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。

**・肝障害患者**

肝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[80, 92] 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[101]。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 |

**・腎障害患者**

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[102]。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[103]。

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[81]、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[97]、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。

5) 抗悪性腫瘍剤に共通して記載されている。

## 6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法

**重要な基本的注意**

1) 本剤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。
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。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。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。
3) アントラサイクリン系薬剤未治療例で、本剤の**総投与量が500mg/m²**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。また、胸部あるいは腹部に放射線療法を受けた患者では心筋障害が増強されるおそれがあるので特に注意すること。
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。
5) **感染症、出血傾向**の発現又は悪化に十分注意すること。
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) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
8) 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〕

1) 本剤の有効成分であるドキソルビ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。
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67～1021mg/m²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[104]。

また Von Hoff らは、総投与量が 550mg/m² 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[99]。

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[99, 100]。

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[105]。

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[99]。

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。1）の解説も参照。
4) 2004 年 2 月、厚労省・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。
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。
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[27] が紹介されている。「用法・用量に関連する使用上の注意」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。
7)「Ⅷ．1．警告内容とその理由」の項参照
8) 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[106, 107]。

## 7.相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由：

該当しない

(2) 併用注意とその理由：

併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| **投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射<br>潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤<br>　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<br>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[99]。

## 8.副作用

(1) 副作用の概要：

〈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 737 件（61.6%）、白血球減少 519 件（43.4%）、悪心・嘔吐 513 件（42.9%）、食欲不振 475 件（39.7%）、口内炎 266 件（22.2%）、血小板減少 187 件（15.6%）、貧血・赤血球減少 175 件（14.6%）、心電図異常 145 件（12.1%）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 312 件（33.9%）、発熱 11 件（1.2%）、食欲不振 10 件（1.1%）、白血球減少 9 件（1.0%）、萎縮膀胱、残尿感、脱毛各 8 件（0.9%）であった。

(2) 重大な副作用と初期症状：

重大な副作用
(1) **心筋障害**、更に**心不全**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。また、総投与量が 500mg/m² を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多いので注意すること。
(2) **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ので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
(3) **ショック**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(4) **間質性肺炎**があらわれることがあるので、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。
(5) 膀胱腔内注入療法によって**萎縮膀胱**（0.9%）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用：

その他の副作用
下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

| | 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（膀注時） | 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（重大な副作用と初期症状及びその他の副作用）〕

・心筋障害、心不全

「Ⅷ．6．重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

・骨髄機能抑制及び出血

「Ⅷ．6．重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

**・ショック**

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。

**・膀胱腔内注入療法による萎縮膀胱**

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。

**・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-HT3 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 カ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。

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

#### 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） |

| 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）＊ |
| 血液 | 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） |
| | 瘙痒感 | 0 | 2（ 0.3） |
| 口腔 | 口内炎 | 89（20.8） | 177（23.0） |
| 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

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：

該当資料なし

＜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・効果及び用法・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[14, 15]。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[14] 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[15] 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。 |

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[17, 18]。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[17] 1993 | 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。 |
| Aapro[18] 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[21, 108]。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[21] 1995 | 250 | 白血球減少（grade 4）32%、血小板減少（grade 3-4）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[108] 2000 | 149 | 白血球減少（grade 3-4）86%、好中球減少（grade 3-4）92%、感染症 4.6%、血小板減少（grade 3-4）8%、無力症（grade 3-4）4.5%、口内炎（grade 3-4）3.9%、嘔吐（grade 3-4）10%、下痢（grade 2-4）6.5%、心筋障害（grade 2-3）1.3%、発熱（grade 3-4）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[23, 24]。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（grade 3-4）

| 副作用 | Souhami[23] 1997 N=199 | Bramwell[24] 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[27, 109]。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[27] 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 grade 2 以上）。2 例が感染症で死亡。 |
| Dimopoulos[109] 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≧2）、脱毛 55%（grade 1）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[32, 34]。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[32, 110～112]。心毒性が 3～9%の患者に出現し[30, 34, 110, 111]、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[36, 37, 113]。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[36] 1988 | 91 | 白血球減少（< 2,000/mm3）8～32%、血小板減少（< 50,000/mm3）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[37] 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[113] 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 grade 3 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。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
2) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

**その他の副作用**
下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

| | 5%以上 | 0.1～5%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|
| 過敏症 | | 発疹 | |

## 9.高齢者への投与

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ので、用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

## 10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験（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。]
2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

## 11.小児等への投与

小児では、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ため、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。
なお、低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。[「警告」、「重要な基本的注意」の項 7）8）参照]

**[解説]**
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[114～116]もある。
「Ⅷ．1．警告内容とその理由」の項参照

## 12.臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない
ただし、本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。「Ⅷ．15．その他の注意」の項参照

## 13.過量投与

該当しない

**＜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[117] は 150～333mg/m$^2$（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[118]。

**(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。

## 14.適用上の注意

1)投与経路
（1）皮下、筋肉内投与はしないこと。
（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。

2)投与時
（1）静脈内投与により血管痛、静脈炎、血栓を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。
（2）静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。

3)調製時
（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。］
（3）溶解後速やかに使用すること。

## 15.その他の注意

1)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。
2)本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。

## 16.その他

該当しない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1.薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）:

(2) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験 [119] :

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<br>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 |

| 試　験　項　目 | 動　物 | 投与経路<br>実験方法 | 投与量（濃度） | 結　果 |
|---|---|---|---|---|
| 摘出心房標本に対する作用 | モルモット | *in vitro* | $10^{-6}$～$10^{-4}$g/mL | 心拍数及び振幅の抑制傾向、著明な振幅の抑制（$10^{-5}$～$10^{-4}$g/mL） |
| 末梢血管に対する作用 | ウサギ | *in vitro* | $10^{-5}$～$10^{-4}$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<br>ラット | *in vitro* | $10^{-6}$～$3\times10^{-4}$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 | *in vitro* | $10^{-6}$～$10^{-4}$g/mL | 振幅の減少（$10^{-5}$～$10^{-4}$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 | *in vitro*<br>静脈内 | 0.1～5%<br>1, 4mg/kg | 凝固時間の延長（1.5%）<br>なし |
| 溶血作用 | ウサギ | *in vitro* | $10^{-6}$～$10^{-3}$g/mL | 軽度の溶血作用（$3\times10^{-4}$～$10^{-3}$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%） |

### (4) その他の薬理試験：

該当資料なし

## 2.毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験（マウス、ラット、ウサギ）[120]：

| 動物 | 体重 | 投与経路 | $LD_{50}$（mg/kg） |
|---|---|---|---|
| マウス<br>（dd 系） | 20±1g | 静脈内<br>経　口<br>皮　下<br>腹腔内 | 9.8<br>697.9<br>21.8<br>13.7 |
| ラット<br>（ウィスター系） | 100±10g | 静脈内<br>皮　下<br>腹腔内 | 13.1<br>21.8<br>16.0 |
| ウサギ<br>（日本白色種） | 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に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、すなわち骨髄造血細胞の低形成、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（ラット、ウサギ）：

| 試験項目 | 動物種 | 投与経路 | 投与量 | 成　　績 |
|---|---|---|---|---|
| 反復投与毒性 | ラット（雌雄）[121] | 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（骨髄、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）[121] | 静脈内 | 0.02 ～ 0.6mg/kg（1 日 1 回 30 日間） | |
| | ラット（雌雄）[122] | 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、膵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）[122] | 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膵臓の腺細胞の萎縮、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) 生殖発生毒性試験：

| 試験項目 | | 動物種 | 投与経路 | 投与量 | 成　　績 |
|---|---|---|---|---|---|
| 生殖発生毒性 | 胚・胎児発生に関する試験 | マウス（雌）[123] | 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）[123] | 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）[124] | 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[123] | 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 | | |

(4) その他の特殊毒性：

| 試験項目 | 動物種 | 投与経路 | 投与量 | 成　　績 |
|---|---|---|---|---|
| 発癌性 [125] | ラット（雌） | 静脈内 | 4,6.5,8mg/kg（単回） | 乳腺腫瘍が発生した。 |
| 心毒性 [93] | 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 [93] | 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.有効期間又は使用期限

使用期限：2年（包装に表示の期限内に使用すること）

### 3.貯法・保存条件

室温保存

### 4.薬剤取扱い上の注意点

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ので、取扱いにあたっては十分な注意が必要である。

〔「Ⅷ．14．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。

**(1)薬局での取り扱い上の留意点について：**

該当しない

**(2)薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：**

くすりのしおり：有り

**(3)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．1．(1)剤形の区別、外観及び性状」の項参照

### 5.承認条件等

該当しない

### 6.包装

**アドリアシン注用10**：10瓶

**アドリアシン注用50**：1瓶

## 7.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

## 8.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** ：アクラルビシン塩酸塩、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

## 9.国際誕生年

1971 年（イタリア）

## 10.製造販売承認年月日及び承認番号

**[アドリアシン注用 10]**
**製造承認年月日**：2006 年 2 月 10 日（アドリアシン注として 1974 年 9 月 6 日）
**承認番号**　　：21800AMX10312000
**[アドリアシン注用 50]**
**製造承認年月日**：2010 年 7 月 15 日
**承認番号**　　：22200AMX00787000

## 11.薬価基準収載年月日

**[アドリアシン注用 10]**：2006 年 6 月 9 日（アドリアシン注として 1974 年 12 月 17 日）
**[アドリアシン注用 50]**：2010 年 11 月 19 日

## 12.効能・効果追加、用法・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・用量追加 | 2004 年 1 月 30 日 | 尿路上皮癌に対する M-VAC 療法 |

| 項　目 | 追加変更等の年月日 | 変更追加の内容 |
|---|---|---|
| 効能・効果及び用法・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・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・用量の追加承認。 |
| 効能・効果及び用法・用量等の変更・追記 | 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 |

## 13.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

## 14.再審査期間

該当しない

## 15.投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

## 16.各種コード

| 販売名 | HOT(9 桁)番号 | 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|---|---|---|---|
| アドリアシン注用 10 | 109170001 | 4235402D1030 | 620003675 |
| アドリアシン注用 50 | 120140601 | 4235402D2036 | 622014001 |

## 17.保険給付上の注意

該当しない

## ＸＩ．文献

### 1.引用文献

文献請求 No


1) Arcamone F, et al.：International Symposium on Adriamycin 9 −10th Milan 9, Sept（1971）
2) Di Marco A.：Cancer Chemother Rep. PART 3, 6, 91（1975） [001−813]
3) 根岸嗣治,他：薬学雑誌, 93, 1498（1973） [002−326]
4) 北浦晧三,他：Jpn. J. Antibiotics, 25, 65（1972） [002−313]
5) Bonadonna G. et al.：Eur. J. Cancer, 7, 365（1971） [011−957]
6) 小川一誠,他：癌の臨床,18, 806（1972） [002−325]
7) 横山正和,他：癌の臨床, 20, 536（1974） [002−321]
8) 伊勢　秦,他：小児科診療, 37, 576（1974） [002−315]
9) 宇山　健,他：西日泌尿, 39, 916（1977） [002−303]
10) 窪田吉信,他：癌と化学療法, 5（Suppl. 1）, 275（1978） [002−304]
11) 山脇慎也,他：癌の臨床, 22, 848（1976） [002−293]
12) 阿部光俊,他：整形外科, 27, 119（1976） [002−292]
13) 前山　巌,他：癌と化学療法, 7, 1832（1980） [001−719]
14) Fisher, B, et al.：J Clin. Oncol., 8, 1483（1990） [017−091]
15) Fisher, B, et al.：J Clin. Oncol., 19, 931（2001） [017−092]
16) Anonymous,：Lancet, 352, 930（1998） [017−093]
17) Thigpen JT, et al.：J Clin. Oncol, 22, 3902（2004） [018−699]
18) Aapro MS, et al.：Ann. Oncol, 14, 441（2003） [018−472]
19) Edmonson JH, et al.：J. Clin. Oncol, 11, 1269（1993） [018−473]
20) Antman K, et al.：J. Clin. Oncol, 11, 1276（1993） [018−474]
21) Santoro A, et al.：J. Clin. Oncol, 13, 1537（1995） [018−475]
22) Tierney JF.：Lancet, 350, 1647（1997） [018−476]
23) Souhami RL, et al.：Lancet, 350, 911（1997） [018−477]
24) Bramwell VH, et al.：J. Clin. Oncol, 10, 1579（1992） [018−478]
25) Barlogie B, et al.：N. Engl. J. Med. 310, 1353（1984） [018−479]
26) Alexanian R, et al.：Am. J. Hematol, 33, 86（1990） [018−480]
27) Anderson H, et al.：Br. J. Cancer, 71, 326（1995） [018−481]
28) Segeren CM, et al.：Br, J, Haematol, 105, 127（1999） [018−482]
29) Grier HE, et al.：New Engl. J. Med. 348, 694（2003） [018−483]
30) Crist W, et al.：J. Clin. Oncol, 13, 610（1995） [018−484]
31) Arndt CAS, et al.：Eur. J. Cancer, 34, 1224（1998） [018−485]
32) Matthay KK, et al.：New Engl. J. Med. 341, 1165（1999） [018−486]
33) Schvartzman E, et al.：J. Clin. Oncol., 14, 1532（1996） [018−487]
34) Ortega JA, et al.：J. Clin. Oncol., 18, 2665（2000） [017−716]
35) Green DM, et al.：J. Clin. Oncol., 16, 237（1998） [018−488]
36) Sternberg CN, et al.：J. Urol., 139, 461（1988） [008−843]
37) Logothetis CJ, et al.：J. Clin. Oncol., 8, 1050（1990） [016−388]

38) 社内資料: 臨床的有効性
39) 社内資料: 臨床に関する概括評価
40) 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）
41) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Hodgkin's lymphomas. Version 2; 2014.
42) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hodgkin lymphoma. Version 2; 2014.
43) Hiddemann, W. et al.：Blood. 106, 3725（2005） [025-754]
44) Fisher, RI. et al.：J Clin Oncol. 23, 8447（2005） [025-755]
45) Howard, OM. et al.：J Clin Oncol. 20, 1288（2002） [025-756]
46) Lenz, G. et al.：J Clin Oncol. 23, 1984（2005） [025-757]
47) Tam, CS. et al.：Blood. 113, 4144（2009） [025-758]
48) Schulz, H. et al.：J Natl Cancer Inst. 99, 706（2007） [025-759]
49) Pfreundschuh, M. et al.：Lacet Oncol. 7, 379（2006） [019-445]
50) Fisher, RI. et al.：N Engl J Med. 328, 1002（1993） [025-760]
51) Coiffier, B. et al.：N Engl J Med. 346, 235（2002） [025-761]
52) Czuczman, MS. et al.：J Clin Oncol. 225, 4711（2004） [020-954]
53) Kluin-Nelemans, HC. et al.：N Eng J Med. 367, 520（2012） [025-763]
54) Horning, SJ. et al.：J Clin Oncol. 22, 3032（2004） [025-764]
55) Persky, DO. et al.：J Clin Oncol. 26, 2258（2008） [025-765]
56) Coiffier, B. et al.：Blood. 116, 2040（2010） [025-766]
57) Canellos, GP. et al.：N Engl J Med. 327, 1478（1992） [014-264]
58) Engert, A. et al.：J Clin Oncol. 25, 3495（2007） [025-762]
59) Eich, HT. et al.：J Clin Oncol. 28, 4199（2010） [025-767]
60) Engert, A. et al.：N Engl J Med. 363, 640（2010） [025-768]
61) Meyer, RM. et al.：N Engl J Med. 366, 399（2012） [025-769]
62) Bonadonna, G. et al.：J Clin Oncol. 22, 2835（2004） [025-770]
63) Tsukasaki, K. et al.：J Clin Oncol. 25, 5458（2007） [020-772]
64) Watanabe, T. et al.：J Clin Oncol. 29, 3990（2011） [020-307]
65) Ohmachi, K. et al.：Ann Oncol. 22, 1382（2011） [025-771]
66) Tobinai, K. et al.：Cancer Sci. 101, 2579（2010） [025-772]
67) Mori, M. et al.：Int J Hematol. 81, 246（2005） [025-773]
68) Tsurumi, H. et al.：J Cancer Res Clin Oncol. 130, 107（2004） [025-774]
69) Itoh, K. et al.：Ann Oncol. 13, 1347（2002） [025-775]
70) Aoki, S. et al.：J Exp Clin Cancer Res. 17, 465（1998） [025-776]
71) Takagi, T. et al.：Int J Hematol. 57, 67（1993） [025-777]
72) Kimura, I. et al.：Jpn J Cancer Chemother. 13, 2813（1986） [025-778]
73) Takenaka T. et al.：Jpn J Clin Oncol. 30, 146（2000） [014-265]
74) Ogura M. et al.：Int J Hematol. 92, 713（2010） [025-794]
75) 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）

76) 社内資料: 臨床概要（個々の試験のまとめ）
77) Di Marco A, et al.：Cancer, Chemother, Rep., 53, 33（1969） [003-095]
78) 太田和雄,他：医学のあゆみ, 91, 161（1974） [001-355]
79) Mross K, et al.：J. Clin. Oncol., 6, 517（1988） [009-359]
80) Benjamin R, et al.：Cnacer, Chemother, Rep., 58, 271（1974） [001-281]
81) 本田敦子,他：TDM 研究, 8, 109（1991） [012-042]
82) 根岸嗣治：基礎と臨床, 7, 425（1973） [011-962]
83) Robert J, et al.：Cancer, Surv., 17, 219（1993） [016-058]
84) Karp GI, et al.：Cancer, Treat., Rep., 67, 773（1983） [003-550]
85) Egan PC, et al.：Cancer, Treat., Rep., 69, 1387（1985） [006-541]
86) Berg SL, et al.：J. Pediatr. Hematol. Oncol., 21, 26（1999） [016-059]
87) Bressolle F, et al.：Cancer, Chemother, Pharmacol, 30, 215（1992） [016-060]
88) Lazo, JS. et al.：Gynecol, Oncol, 21, 65（1985） [016-061]
89) Takanashi, S. et al.：Drug, Metab., Dispos, 4, 79（1976） [011-959]
90) Yesair. DW. et al.：Cancer, Res., 32, 1177（1972） [011-907]
91) Herman, EH. et al. Proc. Soc. Exptl. Med., 140, 234（1972） [011-963]
92) Benjamin. R. et al.：Cancer, Res. 37, 1416（1977） [001-280]
93) Benjamin, R. et al.：Clin. Pharmacol, Ther, 14, 592（1973） [001-279]
94) Di Fronzo, G. et al.：Biomedicine, 19, 169（1973） [003-108]
95) David, J. et al.：Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol. 7, 1201（2011） [025-816]
96) Suman, L. et al.：Cancer Sci. 99, 816（2008） [025-815]
97) 吉田俊巳,他：癌と化学療法, 17, 2257（1990） [010-341]
98) 具　英成,他：日消誌, 87, 1864（1990） [010-657]
99) Von Hoff, DD. et al.：Ann. Intern. Med. 91, 710（1979）] [003-488]
100) Prage, C. et al.：Cancer, Treat. Rep. 63, 827（1979） [001-807]
101) 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, pp487-493（1996）
102) Speth, PA. et al.：Clin. Pharmacokinet, 15, 15（1988） [015-293]
103) 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, pp309-321（1999）
104) 大熊　攻,他：癌と化学療法, 8, 596（1981） [001-794]
105) Steinherz LJ. et al.：JAMA. 266, 1672（1991） [011-380]
106) 岡本一平,他：日婦腫瘍会誌, 19, 105（2001） [015-683]
107) 北原聡史,他：日本アンドロロジー学会第 14 回学術大会, 116（1995）
108) Le Cesne, A. et al.：J Clin. Oncol., 18, 2676（2000） [018-489]
109) Dimopoulos, MA. et al.：Ann. Oncol., 14, 1039（2003） [018-490]
110) Maurer, HM. et al.：Cancer, 61, 209（1988） [018-491]
111) Maurer, HM. et al.：Cancer, 71, 1904（1993） [018-492]
112) D' Angio, GJ. et al.：Cancer, 47, 2302（1981） [003-348]
113) Kuroda, M. et al.：Jpn. J. Clin. Oncol., 28, 497（1998） [016-389]
114) Lipshulz, SE. et al.：N. Engl. J. Med. 324, 808（1991） [010-717]
115) Yeung, ST. et al.：Lancet, 337, 816（1991） [018-493]

116) Steinherz, LJ. et al.：JAMA, 266, 1672（1991） [011-380]
117) Curran, CF.：Ann. Intern. Med. 115, 913（1991） [016-062]
118) Bristow, MR.：Hosp. Practice, 17, 101（1982） [011-390]
119) 清原　晃,他：応用薬理, 6, 1075（1972） [002-311]
120) 大黒友路,他：基礎と臨床, 7, 1052（1973） [001-289]
121) 大黒友路,他：基礎と臨床, 7, 1063（1973） [001-288]
122) 大黒友路,他：薬物療法, 6, 1093（1973） [001-287]
123) 大黒友路,他：薬物療法, 6, 1152（1973） [002-771]
124) Thompson, DJ. et al.：Teratology, 17, 151（1978） [003-304]
125) Solcia, E. et al.：Cancer Res, 38, 1444（1978） [001-292]

## 2.その他の参考文献

該当資料なし

## ⅩⅡ．参考資料

### 1.主な外国での発売状況

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・効果、用法・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・効果、用法・用量については「Ⅴ．1．効能・効果及び用法・用量」の項を参照のこと

米国での発売状況（2014 年 1 月現在）

| | 米国添付文書（抜粋） |
|---|---|
| 販売名（企業名） | DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE for injection（Pfizer） |
| 発売年 | 1974 年 |
| 効能・効果 | 乳癌に対する補助治療（原発性乳癌切除術を受けた女性の腋窩リンパ節転移に対する多剤併用補助化学療法）、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄芽球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（NHL）、転移性乳癌、転移性ウィルムス腫瘍、転移性神経芽細胞腫、転移性軟部肉腫、転移性骨肉腫、転移性卵巣癌、転移性膀胱移行上皮癌、転移性甲状腺癌、転移性胃癌、転移性気管支癌 |

<table>
<tr><th></th><th>米国添付文書（抜粋）</th></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>

**2.1 推奨用量**

*乳癌に対する補助療法*

21 日を 1 サイクルとして、各サイクルの 1 日目に、シクロフォスファミドと併用して本剤 60mg/m$^2$ を静脈内ボーラス投与し、計 4 サイクル実施する。

*転移癌、白血病、リンパ腫*

・本剤を単剤投与する場合の推奨用量は 60～75mg/m$^2$ で、21 日間隔で静脈内投与する。
・本剤を他の化学療法薬剤と併用する場合の推奨用量は 40～75mg/m$^2$ で、21～28 日間隔で静脈内投与する。
・治療強度の高い治療歴を有する患者、高齢者または肥満患者の場合、推奨用量の範囲でも低用量での治療を考慮する、サイクル間隔をあけるなどの措置を検討すること。
・総投与量が 550mg/m$^2$ を超えると、心筋症のリスクが増加する。

**2.2 用量調節**

*心不全*

心不全の兆候・症状がみとめられる場合、本剤の投与を中止すること。

*肝不全*

重度の肝不全（Child-Pugh Class C または血清ビリルビン>5.0mg/dL）を有する場合、本剤の投与は禁忌である。血清総ビリルビン値が上昇した場合は、本剤を次のとおり減量すること。

<table>
<tr><th>血清中ビリルビン値</th><th>本剤の減量率</th></tr>
<tr><td>1.2～3.0 mg/dL</td><td>50%</td></tr>
<tr><td>3.1～5.0 mg/dL</td><td>75%</td></tr>
<tr><td>>5.0 mg/dL</td><td>本剤による治療を開始しないこと。<br>本剤による治療を中止すること。</td></tr>
</table>

</td></tr>
</table>

米国添付文書（DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE for injection：2014 年 1 月改訂）の詳細は下記を参照のこと
http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=530
SPC（Doxorubicin Solution for Injection）の詳細は下記を参照のこと
http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19304

（いずれも 2014 年 11 月 27 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

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国 FDA、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。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。［動物実験（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。］

2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。［授乳中の投与に関する安全性は確立していない。］

| | 分類 |
|---|---|
| FDA：Pregnancy Category | D<br>（2014 年 1 月米国添付文書） |
| オーストラリアの分類<br>(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) | D<br>（2014 年 10 月 database） |

参考：分類の概要

FDA： Pregnancy Category

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

オーストラリアの分類（An Australian categorisation of risk of drug use 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<br>（2014 年 1 月） | 8.1 Pregnancy<br>Pregnancy Category D<br>*Risk Summary*<br>Doxorubicin HCl can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Doxorubicin HCl was teratogenic and embryotoxic in rats and rabbits at doses approximately 0.07 times (based on body surface area) the recommended human dose of 60mg/m$^2$. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, apprise the patient of the potential hazard to a fetus. |

米国添付文書（DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE for injection：2014 年 1 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

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項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。

【使用上の注意】「小児等への投与」

小児では、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ため、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。

なお、低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。[「警告」、「重要な基本的注意」の項 7）8）参照]

| 出典 | 記載内容 |
|---|---|
| 米国の添付文書<br>（2014 年 1 月） | 8.4 Pediatric Use<br>Based on postmarketing reports, pediatric patients treated with doxorubicin HCl are at risk for developing late cardiovascular dysfunction. Risk factors include young age at treatment (especially < 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 HCl. Doxorubicin HCl, as a component of intensive chemotherapy regimens administered to pediatric patients, may contribute to prepubertal growth failure and may also contribute to gonadal impairment, whic h i s u sually temporary .<br>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 children less than 2 years as compared to adults.<br><br>12.3 Pharmacokinetics<br>*Pediatric patients*<br>Following administration of doses ranging from 10 to 75 mg/m$^2$ of doxorubicin HCl to 60 children and adolescents ranging from 2 months to 20 years of age, doxorubicin clearance averaged 1443 ± 114 mL/min/m$^2$. Further analysis demonstrated that clearance in 52 children greater than 2 years of age (1540 mL/min/m$^2$) was increased compared with adults. However, clearance in infants younger than 2 years of age (813 mL/min/m$^2$) was decreased compared with older children and approached the range of clearance values determined in adults. |

米国添付文書（DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE for injection：2014 年 1 月改訂）の詳細は下記を参照のこと

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

## 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 5.95 | 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 |
| | | | 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 |
| フトラフール注 400mg (大鵬薬品) | 400mg/ 10mL | 無色澄明 9.63 | 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 |
| | | | 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 5.20 | 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 |
| | | | 残存率(%) | 100 | / | 100.8 | 99.8 | 94.4 |
| ペプレオ注射用 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 注) (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 | 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 |
| | | 4.37 | 残存率(%) | 100 | 98.3 | 93.4 | 90.2 | 72.2 |
| アポプロン注 1mg (第一三共) | 1mg/1mL | 無色澄明 | 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 |
| | | 2.71 | 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 | 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 |
| | | 6.75 | 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」注1) (第一三共) | 0.4%/5mL | 暗青色 | 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 |
| | | 4.40 | 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 | 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 |
| | | 3.12 | 残存率(%) | 100 | 101.4 | 100.3 | 99.4 | 94.7 |
| ウログラフイン注 76% (20mL)注2) (バイエル) | 10mL | 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 | 5.93 | 5.91 | 5.88 | 5.84 | 5.84 |
| | | 6.09 | 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 | 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 |
| | | 5.68 | 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 | 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 |
| | | 5.88 | 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 | 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 |
| | | 6.61 | 残存率(%) | 100 | 100.8 | 102.4 | 92.3 | 99.1 |

※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 |
| 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 |
| ジゴシン注 0.25mg (中外) | 0.25mg/ 1mL | 無色澄明 6.05 | 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 |
| | | | 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 7.01 | 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 |
| | | | 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 6.04 | 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 |
| | | | 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 5.03 | 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 |
| | | | 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 4.98 | 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 |
| | | | 残存率(%) | 100 | 104.1 | / | 97.4 | 95.6 |
| ソセゴン注射液 30mg (丸石-SANOFI) | 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 9.98 | 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 |
| | | | 残存率(%) | 100 | 98.3 | 97.6 | 91.0 | 59.5 |
| ダイアモックス注射用 500mg (三和化学) | 500mg/ D.W.5mL | 淡黄色澄明 8.90 | 外観 | 暗紫色澄明 | 暗赤色濁り | / | / | / |
| | | | ｐＨ | 9.11 | 9.14 | | | |
| | | | 残存率(%) | 100 | / | | | |
| デカドロン注射液 3.3mg 注3) (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 6.25 | 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 |
| | | | 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 6.10 | 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 |
| | | | 残存率(%) | 100 | 101.5 | 98.9 | 104.0 | 102.2 |
| パンスポリン静注用 0.5 g (武田) | 0.5g/D.W. 5mL | 微黄色澄明 6.29 | 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 |
| | | | 残存率(%) | 100 | 102.7 | 89.1 | 84.4 | 65.8 |

※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 |
| 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 |
| ビクシリン注射用 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 (日本ベーリンガー) | 20mg/1mL | 無色澄明 4.20 | 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 |
| | | | 残存率(%) | 100 | 99.3 | 99.9 | 100.7 | 101.1 |
| プリンペラン注射液 10mg (アステラス-SANOFI) | 10mg/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 | 4.14 | 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 20μg (小野) | 20 μg/生食 5mL | 無色澄明 6.40 | 外観 | 赤色澄明 | 赤色澄明 | 赤色澄明 | 赤色澄明 | 赤色澄明 |
| | | | ｐＨ | 4.60 | 4.57 | 4.56 | 4.67 | 4.53 |
| | | | 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 | 無色澄明 4.92 | 外観 | 赤色澄明 | 赤色澄明 | 赤色澄明 | 赤色澄明 | 赤色澄明 |
| | | | ｐＨ | 4.00 | 3.90 | 3.90 | 4.02 | 4.02 |
| | | | 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 | 赤橙色沈澱 |
| | | | 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 | 黄色澄明 2.79 | 外観 | 赤色澄明 | 赤色澄明 | 赤色澄明 | 赤色澄明 | 赤色澄明 |
| | | | ｐＨ | 2.94 | 2.96 | 2.95 | 2.94 | 2.92 |
| | | | 残存率(%) | 100 | 99.6 | 99.4 | 97.6 | 96.0 |
| ペントシリン注射用１ｇ (富山化学-大正富山) | 1g/D.W. 5mL | 無色澄明 5.86 | 外観 | 赤色澄明 | 赤色澄明 | 赤色澄明 | 赤色澄明 | 赤色澄明 |
| | | | ｐＨ | 5.58 | 5.52 | 5.54 | 5.45 | 5.22 |
| | | | 残存率(%) | 100 | 102.7 | 96.4 | 93.3 | 70.1 |
| ホスミシン S 静注用 0.5g (MeijiSeika ファルマ) | 0.5g/D.W. 10mL | 無色澄明 7.29 | 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 |
| | | | ｐＨ | 7.28 | 7.25 | 7.30 | 7.39 | 7.41 |
| | | | 残存率(%) | / | / | / | / | / |
| ポララミン注 5mg (MSD) | 5mg/1mL | 無色澄明 4.83 | 外観 | 赤色澄明 | 赤色澄明 | 赤色澄明 | 赤色澄明 | 赤色澄明 |
| | | | ｐＨ | 4.90 | 4.85 | 4.83 | 4.72 | 4.85 |
| | | | 残存率(%) | 100 | 102.9 | 99.1 | 98.7 | 99.9 |
| マーカイン注 0.25%[注4] (アストラゼネカ) | 50mg/ 20mL | 無色澄明 5.96 | 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 | 6.12 | 6.14 | 6.13 | 6.11 | 6.08 |
| | | | 残存率(%) | 100 | 99.9 | 99.0 | 96.9 | 98.7 |

※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 |
| メイロン静注 7%注5)<br>(大塚工場-大塚製薬) | 7%/20mL | 無色澄明<br>8.10 | 外観 | 暗赤色澄明 | 暗赤色澄明 | 赤色濁り | 赤色濁り | 赤色濁り |
| | | | ｐＨ | 8.20 | 8.30 | 8.40 | 8.50 | 8.60 |
| | | | 残存率(%) | (100.0)*5 | 96.2 | 87.9 | 75.7 | 34.2 |
| メチロン注 25%<br>(第一三共) | 250mg/<br>1mL | 無色澄明<br>/ | 外観 | 赤色澄明 | 赤色澄明 | 赤色澄明 | 赤色澄明 | 赤色澄明 |
| | | | 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<br>(サノフィ-日医工) | 20mg/2mL | 無色澄明<br>9.06 | 外観 | 赤色濁り | 赤色濁り | 赤色濁り | / | / |
| | | | ｐＨ | 8.14 | 7.95 | 7.73 | | |
| | | | 残存率(%) | 100 | 47.1 | 35.2 | | |
| リンコシン注射液 300mg<br>(ファイザー) | 300mg/<br>1mL | 無色澄明<br>4.35 | 外観 | 赤色澄明 | 赤色澄明 | 赤色澄明 | 赤色澄明 | 赤色澄明 |
| | | | ｐＨ | 4.91 | 4.95 | 4.97 | 4.99 | 5.02 |
| | | | 残存率(%) | 100 | 99.6 | 100.0 | 100.1 | 94.7 |
| ルネトロン注射 0.5mg<br>(第一三共) | 0.5mg/1mL | 無色澄明<br>7.12 | 外観 | 赤色澄明 | 赤色澄明 | 赤色澄明 | 赤色澄明 | 赤色澄明 |
| | | | ｐＨ | 6.74 | 6.74 | 6.71 | 6.71 | 6.62 |
| | | | 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 α 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 |
| | | p H | 5.91 | 5.96 | 5.95 |
| | | 残存率(%) | 101.7 | 105.0 | 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 |
| | | p H | 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/10 m L | 外観 | 赤色澄明 | 赤色澄明 | 赤色澄明 |
| | | p H | 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 |
| | | p H | 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 |
| | | p H | 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 |
| | | p H | 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 |
| | | p H | 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 |
| | | p H | 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 |
| | | p H | 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 |
| | | p H | 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 |
| | | p H | 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 |
| | | p H | 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 (MSD) | 0.5mg/D.W. 1.1mL | 外観 | 赤色澄明 | 赤色澄明 | 赤色澄明 |
| | | p H | 4.28 | 5.00 | 5.19 |
| | | 残存率(%) | 87.1 | 88.6 | 91.0 |

※商品名、メーカーは 2014 年 11 月時点で調査して記載

＊：試験当時に添付されていた溶解液 10mL で溶解

| 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 |
| ソリタ-T3 号輸液<br>(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<br>(MSD) | 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 |
| トランサミン注 5%<br>(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<br>(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<br>(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<br>(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<br>(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<br>(塩野義) | 10mg/D.W.<br>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<br>(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<br>(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%）<br>(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<br>(協和発酵キリン) | 5000K.U./<br>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

協和発酵キリン株式会社

ADR0001DLA14L