

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

使用上の注意改訂のお知らせ

抗悪性腫瘍剤

劇薬、
処方せん医薬品*

日本薬局方 注射用ドキソルピシン塩酸塩

アドリアシン® 注用 10・50

2010年11-12月

協和発酵キリン株式会社

*注意－医師等の処方せんにより使用すること

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしました。
今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

(改訂箇所を抜粋記載、下線部追記)

改訂後	←	改訂前
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1) 本剤はドキソルピシン塩酸塩リポソーム注射剤と<u>は有効性、安全性、薬物動態が異なる。本剤をドキソルピ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、本剤をドキソルピ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。</u></p> <p>2) ～8) 省略(改訂前の1)～7)の記載内容に変更なし)</p> <p>8. 適用上の注意</p> <p>3) 調製時</p> <p>(1) 省略(変更なし)</p> <p>(2) 本剤を日局生理食塩液で溶解する場合は、<u>ドキソルピシン塩酸塩として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。]</u></p> <p>(3) 省略(変更なし)</p>		<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>該当記載なし</p> <p>1)～7) 省略</p> <p>8. 適用上の注意</p> <p>3) 調製時</p> <p>(1) 省略</p> <p>(2) 本剤を日局生理食塩液で溶解する場合は、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。]</p> <p>(3) 省略</p>

【改訂理由】(自主改訂)

1. 「重要な基本的注意」の項

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

2. 「適用上の注意」の項

50mg製剤の追加にともない、日局生理食塩液による溶解方法について記載整備しました。

「使用上の注意」の全文は、2～3ページをご参照下さい。

〔使用上の注意〕全文

(下線部分：改訂箇所)

アドリアシン注用 10・50

【 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。

【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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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。

【使用上の注意】

1. 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。〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤はドキソルピ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。本剤をドキソルピ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、本剤をドキソルピ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。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射 潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	心筋障害が増強されるおそれがある。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。
パクリタキセル	本剤投与前にパクリタキセルを投与すると、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがあるので、併用する場合は、パクリタキセルの前に本剤を投与すること。	本剤投与前にパクリタキセルを投与すると、本剤の未変化体の血漿中濃度が上昇する。

4. 副作用

〈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。

1) 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) 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。

2) 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 (膀胱注時)	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	

5. 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。

6. 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。]

7. 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6) 7) 参照]

8. 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) 投与时

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

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、ドキシルピシン塩酸塩として10mg(力価)当たり、1mL以上で速やかに行うこと。[微量の日局生理食塩液で溶解を開始すると溶けにくくなることもある。]
- (3) 溶解後速やかに使用すること。

9. 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。

医薬品添付文書改訂情報については、「医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)」に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されますので、ご参照ください。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室

〒100-8185 東京都千代田区大手町 1-6-1
電話 03(3282)0069
FAX 03(3282)0102