

— 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

2011年8-9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)

4. 副作用

1) 重大な副作用

- (1) ~ (3) 省略(変更なし)
- (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) 省略 (改訂前 (4) から変更なし)

【改訂理由】

国内において、本剤投与後に間質性肺炎を発現した症例が23例集積されたため、「重大な副作用」の項に追記することといたしました。

(2011年8月9日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発0809第1号)

「使用上の注意」の全文は、3～4ページをご参照下さい。

【症例概略】

症例概略を以下に紹介いたします。

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用				
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置				
1	女 70代	悪性リンパ腫 (高血圧, 高脂血症, 逆流性食道炎, 便秘症, 不眠症, 左膝関節症)	72mg/3週 (静脈内) 6クール	間質性肺炎 投与1年9ヵ月前 投与2ヵ月前 投与開始日 投与141日目 投与約5ヵ月半後 投与192日目 投与203日目 (発現日) 発現2日後 発現8日後 発現22日後 発現30日後 発現32日後	小腸悪性リンパ腫(濾胞性リンパ腫) Stage Iの診断。 左腋下リンパ節腫大にて小腸悪性リンパ腫 Stage IVと進行。 R-CHOP療法を開始。 R-CHOP6クール終了後、胸部CTにて間質性肺炎の所見なし。 乾性咳嗽が出現。 可溶性IL-2R(悪性リンパ腫マーカー)が1590U/mLと上昇。 精査目的で入院。入院時に労作性呼吸困難(息切れ、動悸)の症状あり。胸部X線にて両肺野にスリガラス陰影あり。胸部CT全肺野にびまん性スリガラス陰影、ランダムな分布の小粒状影等間質性陰影を指摘。 KL-6 1250U/mL、SP-D 286ng/mL、pH 7.409、BE 3.4mEq/L、HCO ₃ ⁻ 28.6mEq/L、PaO ₂ 67.3Torr、PaCO ₂ 46.2Torr、SaO ₂ 93.4%、体温37.0℃ BALF(細胞分画:lym 87%、マクロファージ 8%、Eos 2%、Neu 3%、CD4/CD8=0.2)、肺生検での培養結果(陰性)。肺生検の結果、器質化肺炎を伴った間質性肺炎の所見。 KL-6 1931U/mL 他院呼吸器科に入院するも、無治療にて軽快しており、ステロイドなどの治療は導入せず。 KL-6 1491U/mL、pH 7.328、BE -0.9mEq/L、HCO ₃ ⁻ 24.7mEq/L、PaO ₂ 86.7Torr、PaCO ₂ 48.4Torr、SaO ₂ 95.8%、体温37.0℃ 退院。 DLST: アドリアシン陰性(S.I.値94%)、リツキシマブ(遺伝子組換え)陰性(S.I.値84%)、シクロホスファミド水和物陰性(S.I.値125%)、ピンクリスチン硫酸塩陰性(S.I.値175%)			
臨床検査値								
				投与192日目	発現2日後	発現19日後	発現22日後	発現30日後
				3900	3400	2900	3400	3400
				5.2	4.8	5.2	3.5	2.6
				1.0	0.6	0.1	0.05	0.38
				262	258	210	229	206
				—	1250	—	1931	1491
				—	7.409	—	—	7.328
				—	46.2	—	—	48.4
				—	67.3	—	—	86.7
				—	28.6	—	—	24.7
				—	93.4	—	—	95.8
併用薬: リツキシマブ(遺伝子組換え)(被疑薬)、シクロホスファミド水和物(被疑薬)、ピンクリスチン硫酸塩(被疑薬)、ブレドニゾロン、グラニセトロン塩酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩、アセトアミノフェン、アムロジピンベシル酸塩、アトルバスタチンカルシウム水和物、ランソプラゾール、セノシドA・B、エチゾラム、ロキソプロフェンナトリウム水和物								

【症例概略】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用						
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置						
2	女 50代	乳癌 (糖尿病)	93mg/3週 (静脈内) 4クール	間質性肺炎 投与開始日 乳癌術後補助化学療法としてアドリアシン、シクロホスファミド水和物の投与を開始。 投与約3週目 2クール目あたりから多少の呼吸苦を訴えていたが、特に肺の検査等は実施せず4クールまでAC療法を施行。 投与81日目 (発現日) 呼吸困難が出現。 胸部レントゲン、CT施行。両側性びまん性のスリガラス陰影を確認。間質性肺炎と診断し、呼吸器内科へ紹介。KL-6:382U/mL、Sp-D:176ng/mL 呼吸器内科にて治療開始。SpO ₂ :90%を維持するため、酸素吸入を2L(room air)から開始し、夜には4L(room air)まで増量。 発現1日後 スルファメトキサゾール・トリメトプリムの投与開始。 発現2日後 呼吸苦さらに増強のため、酸素吸入6L(room air)へ増量。メロペネム水和物投与およびステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1000mg)開始。その後、呼吸困難は徐々に軽快した。 発現5日後 肺炎菌、カリニ肺炎等も検出されなかったため抗生剤も中止。プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム60mg(点滴)の投与開始。プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムは徐々に減量(60mg~10mg)した。 発現34日後 間質性肺炎は回復。KL-6:453U/mL、Sp-D:29.6ng/mL 発現37日後 退院。						
臨床検査値										
				発現日	発現3日後	発現10日後	発現13日後	発現20日後	発現34日後	
				白血球数 (/mm ³)	2800	4400	7000	7200	8600	6500
				好酸球数 (%)	0.7	0.0	4.3	9.7	1.3	2.8
				CRP (mg/dL)	5.89	7.21	0.17	1.19	0.13	—
				LDH (IU/L)	576	735	251	271	256	199
				KL-6 (U/mL)	382	—	—	—	—	453
				Sp-D (ng/mL)	176.0	—	—	—	—	29.6
				β-D-グルカン(pg/mL)	3.8>	—	—	—	—	—
併用薬：シクロホスファミド水和物(被疑薬)										

〔使用上の注意〕全文

アドリアシン注用 10・50

(下線部分：改訂箇所)

【 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) 本剤はドキシ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。本剤をドキシ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、本剤をドキシ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ため、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) 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。

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7) 8) 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) 投与方法

- (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。またフルオロウラルシム注射液等のアルカリ性薬剤の調製に使用したシリンジ(注射筒)を本剤の調製時に使用すると不溶性の凝集物を形成するので避けること。
- (2) 本剤を日局生理食塩液で溶解する場合は、ドキシソル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。