

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）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

ドキソルビシン 塩酸塩注射用 10mg「NK」

ドキソルビシン 塩酸塩注射用 50mg「NK」

Doxorubicin Hydrochloride for Injection 10mg・50mg「NK」

剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^注 注）注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	10mg：1 バイアル中ドキソルビシン塩酸塩 10mg（力価）含有 50mg：1 バイアル中ドキソルビシン塩酸塩 50mg（力価）含有
一般名	和名：ドキソルビシン塩酸塩（JAN） 洋名：Doxorubicin Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2010年 1月 15日 薬価基準収載年月日：2010年 5月 28日 発売年月日：2010年 5月 28日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本化薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282 FAX 050-3730-9238 日本化薬株式会社 医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本 I F は 2023 年 7 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－ 日本病院薬剤師会 －

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

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

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

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

2. IFとは

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

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMPの概要…………… 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）又は本質…………… 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 4
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 6
4. 力価…………… 6
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 7
9. 溶出性…………… 7
10. 容器・包装…………… 7
11. 別途提供される資材類…………… 8
12. その他…………… 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 9
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 9
3. 用法及び用量…………… 10
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 13
5. 臨床成績…………… 13

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…………… 15
2. 薬理作用…………… 15

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 19
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 19
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 19
4. 吸収…………… 19
5. 分布…………… 20
6. 代謝…………… 21
7. 排泄…………… 21
8. トランスポーターに関する情報…………… 21
9. 透析等による除去率…………… 21
10. 特定の背景を有する患者…………… 21
11. その他…………… 22

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…………… 24
2. 禁忌内容とその理由…………… 24
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 24
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 24
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 25
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 25
7. 相互作用…………… 26
8. 副作用…………… 27
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 28
10. 過量投与…………… 28
11. 適用上の注意…………… 28
12. その他の注意…………… 28

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験…………… 30
- 2. 毒性試験…………… 30

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分…………… 31
- 2. 有効期間…………… 31
- 3. 包装状態での貯法…………… 31
- 4. 取扱い上の注意…………… 31
- 5. 患者向け資材…………… 31
- 6. 同一成分・同効薬…………… 31
- 7. 国際誕生年月日…………… 31
- 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載
年月日、販売開始年月日…………… 31
- 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の
年月日及びその内容…………… 32
- 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容…………… 32
- 11. 再審査期間…………… 32
- 12. 投薬期間制限に関する情報…………… 32
- 13. 各種コード…………… 32
- 14. 保険給付上の注意…………… 32

XI. 文献

- 1. 引用文献…………… 33
- 2. その他の参考文献…………… 33

XII. 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況…………… 34
- 2. 海外における臨床支援情報…………… 34

XIII. 備考

- 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって
の参考情報…………… 35
- 2. その他の関連資料…………… 35

略語表

略語	略語内容

斜体表記は遺伝子表記であることを示す.

I．概要に関する項目

1．開発の経緯

ドキソルビシン塩酸塩は、1967年にイタリアの Farmitalia 社におけるダウノルビシンに始まる一連の抗腫瘍性抗生物質探索研究において、ダウノマイシン生産菌 *Streptomyces peucetius* の一変異株の培養ろ液中に発見されたアントラサイクリン系の抗腫瘍性抗生物質である¹⁾。国内では1975年に販売が開始された。

ドキソルビシン塩酸塩注射用10mg・50mg「NK」は、後発医薬品として日本化薬株式会社が開発を企画した。弊社では10mg製剤のほかに、用法・用量に基づく一回使用量を考慮し、医療現場における注射剤の調製作業を簡素化するために50mg製剤も開発した。その後、薬食発第0331015号(平成17年3月31日)に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験を行い承認申請し2010年1月に承認を取得、同年5月に販売を開始した。

2．製品の治療学的特性

- (1) アントラサイクリン系抗腫瘍性抗生物質である。
- (2) 含量 10mg 製剤及び 50mg 製剤の 2 規格を発売した。
- (3) 本剤はドキソルビシン塩酸塩をリポソームに封入した製剤とは異なるため、両剤の取違えに注意すること。
- (4) 本剤の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。

3．製品の製剤学的特性

- (1) 本剤のバイアル内は陰圧に設定されている。(XIII. 備考参照)
自然にバイアル内に注入される溶解液量は 10mg が約 3ml、50mg が約 5ml である。
- (2) 重大な副作用として、心筋障害、心不全、骨髄機能抑制、出血、ショック、間質性肺炎、萎縮膀胱(膀胱腔内注入療法時)が報告されている。
また、主な副作用(5%以上)は、心電図異常、食欲不振、悪心・嘔吐、口内炎、脱毛、頻尿、排尿痛、膀胱炎が報告されている。(VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目-8. 副作用参照)

4．適正使用に関して周知すべき特性

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

(2023 年 9 月時点)

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・ 使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制 限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ドキソルビシン塩酸塩注射用 10mg 「NK」

ドキソルビシン塩酸塩注射用 50mg 「NK」

(2) 洋名

Doxorubicin Hydrochloride for Injection 10mg・50mg「NK」

(3) 名称の由来

平成17 年9 月22 日付、薬食審査発第0922001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」に基づき命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ドキソルビシン塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名（命名法）

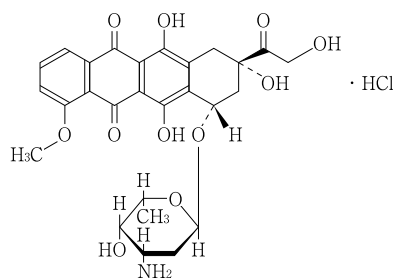
Doxorubicin Hydrochloride (JAN)

Doxorubicin (INN)

(3) ステム (stem)

－rubicin：ダウノルビシン誘導体の抗悪性腫瘍抗生物質

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$

分子量： 579.98

5. 化学名（命名法） 又は本質

(2*S*, 4*S*)-4-(3-Amino-2, 3, 6-trideoxy- α -L-*lyxo*-hexopyranosyloxy)-2, 5, 12-tri-hydroxy-2-hydroxyacetyl-7-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydrotetracene-6, 11-dione monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：DOX、DXR

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

赤橙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

該当しない

(4) 融点（分解点）、 沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +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

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法¹⁾

試験法

日本薬局方「ドキシソルビシン塩酸塩」の確認試験による。

- (1) 本品のメタノール溶液（1→100000）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はドキシソルビシン塩酸塩標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の塩化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はドキシソルビシン塩酸塩標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。
- (3) 本品の水溶液（1→200）は塩化物の定性反応（1）を呈する。

定量法

日本薬局方「ドキシソルビシン塩酸塩」の定量法による。

本品及びドキシソルビシン塩酸塩標準品約 10mg（力価）ずつを精密に量り、それぞれを水に溶かし、正確に 25mL とする。これらの液 5mL ずつを正確に量り、それぞれに水を加えて正確に 100mL とし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 495nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

ドキシソルビシン塩酸塩 ($C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$) の量 [μg (力価)]

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times 1000$$

W_S : ドキシソルビシン塩酸塩標準品の秤取量 [mg (力価)]

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（凍結乾燥製剤）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ドキシソルビシン塩酸塩 注射用 10mg 「NK」	ドキシソルビシン塩酸塩 注射用 50mg 「NK」
剤形	凍結乾燥注射剤	
性状	赤橙色の粉末又は塊	
pH	5.0～6.0（5mg（力価）/mL）	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約 1（10mg（力価）/mL：注射用水で溶解）	

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、アルカリ性側では不安定であり経時的に力価が低下する。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

上記「表」参照

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ドキシソルビシン塩酸塩 注射用 10mg 「NK」	ドキシソルビシン塩酸塩 注射用 50mg 「NK」
有効成分	1 バイアル中 ドキシソルビシン塩酸塩 10mg（力価）	1 バイアル中 ドキシソルビシン塩酸塩 50mg（力価）
添加剤	乳糖水和物 100mg	乳糖水和物 500mg
	パラオキシ安息香酸メチル 1mg	パラオキシ安息香酸メチル 5mg
	pH 調節剤 適量	pH 調節剤 適量

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本品の力価は、ドキシソルビシン塩酸塩 ($C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$) としての量を質量(力価)で示す。ドキシソルビシン塩酸塩標準品の 1mg が 1mg(力価)に対応する。

5. 混入する可能性のある夾雑物

ドキシソルビシノン
ドキシソルビシンダイマー

6. 製剤の各種条件下における安定性²⁾

長期保存試験

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、2年間）の結果、ドキシソルビシン塩酸塩注射用10mg「NK」及びドキシソルビシン塩酸塩注射用50mg「NK」は通常の市場流通下において2年間安定であることが確認された。

<保存条件>25±2℃

<保存形態>無色ガラスバイアル、紙箱入り

ドキシソルビシン10mg「NK」

3ロットの平均値

試験項目	規格	開始時	24 箇月
性状	赤だいたい色の粉末又は塊	赤だいたい色の塊	赤だいたい色の塊
pH	5.0～6.0	5.5	5.2
含量(%)	90.0～110.0	100.5	99.1

ドキシソルビシン50mg「NK」

3ロットの平均値

試験項目	規格	開始時	24 箇月
性状	赤だいたい色の粉末又は塊	赤だいたい色の塊	赤だいたい色の塊
pH	5.0～6.0	5.3	5.2
含量(%)	90.0～110.0	101	98.8

7. 調製法及び溶解後の安定性

「XⅢ.備考」の「2. その他の関連資料」を参照すること。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

「XⅢ.備考」の「2. その他の関連資料」を参照すること。

9. 溶出性

該当資料なし

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

<ドキシソルビシン塩酸塩注射用 10 mg「NK」>

10 バイアル

<ドキシソルビシン塩酸塩注射用 50 mg「NK」>

1 バイアル

IV. 製剤に関する項目

(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	バイアル：ガラス ゴム栓：ブチルゴム キャップ：ポリプロピレン
11. 別途提供される資材類	該当資料なし
12. その他	該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○ドキシソルビシン塩酸塩通常療法

下記諸症の自覚的及び他覚的症状の緩解

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）

○M-VAC 療法

尿路上皮癌

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈ドキソルビシン塩酸塩通常療法〉

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

6.1.1 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。

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

この方法を 1 クールとし、2～3 クール繰り返す。

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

この方法を 1 クールとし、2～3 クール繰り返す。

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

6.2 悪性リンパ腫

6.2.1 上記 6.1.1～6.1.3 に従う。

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

(1) ドキソルビシン塩酸塩として 1 日 1 回 25 ～ 50mg (力価) /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。

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

6.3.1 シクロホスファミド水和物との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1 日量、ドキソルビシン塩酸塩として 60mg (力価) /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、13 日間又は 20 日間休薬する。

この方法を 1 クールとし、4 クール繰り返す。

- なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は 500mg (力価) / m^2 (体表面積) 以下とする。
- 6.4 子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法**
- 6.4.1 シスプラチンとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1 日量、ドキソルビシン塩酸塩として 60mg (力価) / m^2 (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1 日 1 回静脈内投与し、その後休薬し 3 週毎繰り返す。**
- なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は 500mg (力価) / m^2 (体表面積) 以下とする。
- 6.5 悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法**
- 6.5.1 イホスファミドとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1 日量、ドキソルビシン塩酸塩として $20\sim 30\text{mg}$ (力価) / m^2 (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1 日 1 回 3 日間連続で静脈内投与し、その後休薬し 3～4 週毎繰り返す。**
- なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は 500mg (力価) / m^2 (体表面積) 以下とする。
- 本剤単剤では 6.1.3、6.1.4 に従う。
- 6.6 悪性骨腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法**
- 6.6.1 シスプラチンとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1 日量、ドキソルビシン塩酸塩として 20mg (力価) / m^2 (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1 日 1 回 3 日間連続で静脈内投与または点滴静注し、その後 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。**
- なお、疾患、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は 500mg (力価) / m^2 (体表面積) 以下とする。
- 6.7 多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法**
- 6.7.1 ビンクリスチン硫酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1 日量ドキソルビシン塩酸塩として 9mg (力価) / m^2 (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液に希釈して 24 時間持続静注する。これを 4 日間連続で行う。その後休薬し、3～4 週毎繰り返す方法を 1 クールとする。**
- なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は 500mg (力価) / m^2 (体表面積) 以下とする。
- 6.8 小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法**
- 6.8.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。**

V. 治療に関する項目

- (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。

6.9 膀胱腫瘍

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

また、年齢・症状に応じて適宜増減する。

(ドキソルビシン塩酸塩の膀胱腔内注入法)

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

〈M-VAC 療法〉

6.10 尿路上皮癌

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

(2) 用法及び用量の 設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

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

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

〈悪性リンパ腫〉

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

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

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

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

腫瘍細胞の DNA と complex を形成することによって、DNA polymerase 反応、RNA polymerase 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^{3), 4)}。

18.2 抗腫瘍性

動物実験（マウス、ラット）において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、Lymphoma6C₃HED・OG、L-1210、吉田肉腫に対して強い抗腫瘍効果を示した⁵⁾。
また、動物実験（ラット）においてマイトマイシンC、5-FU 等の他剤に耐性となった吉田肉腫に対しても抗腫瘍効果を示した⁶⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

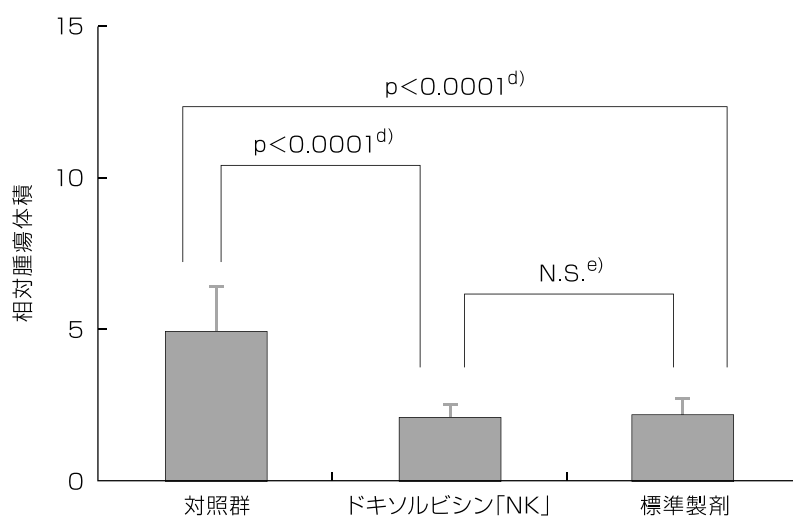
ドキソルビシン塩酸塩注射用 10 mg「NK」のヌードマウス皮下移植ヒト乳がん MC-11-JCK に対する抗腫瘍効果⁷⁾

ドキソルビシン塩酸塩注射用 10 mg「NK」と標準製剤との効果の同等性を確認するために、ヌードマウス皮下に移植したヒト乳がん MC-11-JCK に対する抗腫瘍効果を比較検討した。

投与量は 12 mg/kg とし、投与開始日を day0 として尾静脈内に単回投与した。対照群は無処置とした。両薬剤の抗腫瘍効果の判定及び比較は day14 の相対腫瘍体積（投与開始日を 1 とした）を用いて行った。統計解析にはいずれも各個体の相対腫瘍体積を対数変換した数値を用い、抗腫瘍効果の判定は対照群に対する Dunnett 型多重比較を行った。抗腫瘍効果の比較は両薬剤間で t 検定を行い、相対腫瘍体積に有意な差が認められない場合に「抗腫瘍効果に差がない」と判定した。

ヌードマウス皮下に移植したヒト乳がん MC-11-JCK において、両薬剤投与群共に相対腫瘍体積は対照群に比して有意 ($p < 0.0001$) に小さく、腫瘍増殖抑制効果が認められた。また、両薬剤投与群の相対腫瘍体積を Student の t 検定により比較したところ、有意な差は認められず ($p = 0.918$)、ドキソルビシン塩酸塩注射用 10 mg「NK」は標準製剤と効果に差がないことが明らかとなった。

VI. 薬効薬理に関する項目



群	投与量 ^{a)} (mg/kg)	相対腫瘍体積 ^{b)} (平均値±標準偏差)	P 値 ^{c)}		T/C ^{f)} (%)	治癒数 /例数	毒性死数 /例数
			vs ^{d)} 対照群	vs ^{e)} 標準製剤			
対照群	0	4.89±1.53	—	—	100	0/10	0/10
ドキソルビン塩酸塩 注射用 10mg 「NK」	12	2.08±0.47	<0.0001	0.918	42.5	0/10	0/10
標準製剤	12	2.12±0.61	<0.0001	—	43.4	0/10	0/10

a) 薬剤は尾静脈内に単回投与、対照群は無処置とした

b) 薬剤投与開始日 (day0) の平均腫瘍体積を 1 としたときの day14 の平均腫瘍体積

c) Day14 の各個体の相対腫瘍体積を対数変換した数値を用いたパラメトリック手法による統計解析値

d) 対照群に対する Dunnett 型多重比較

e) 標準製剤群に対する Student の t 検定

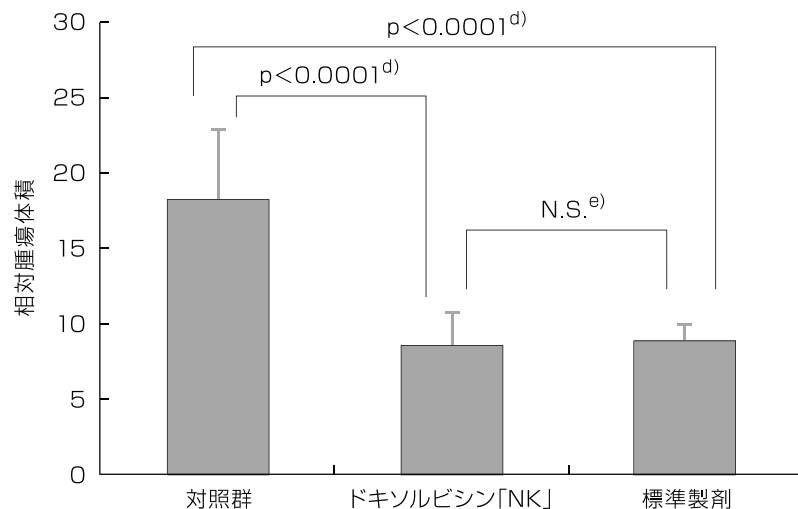
f) $T/C (\%) = (\text{薬剤投与群の day14 における平均相対腫瘍体積} / \text{対照群の同日における平均相対腫瘍体積}) \times 100$

ドキソルビシン塩酸塩注射用 10 mg「NK」の SCID マウス皮下移植ヒト悪性リンパ腫 Case2 に対する抗腫瘍効果

ドキソルビシン塩酸塩注射用 10 mg「NK」と標準製剤との効果の同等性を確認するために、SCID マウス皮下に移植したヒト悪性リンパ腫 Case2 に対する抗腫瘍効果を比較検討した。

投与量は 6 mg/kg とし、投与開始日を day0 として尾静脈内に単回投与した。対照群は無処置とした。両薬剤の抗腫瘍効果の判定及び比較は day11 の相対腫瘍体積(投与開始日を 1 とした)を用いて行った。統計解析にはいずれも各個体の相対腫瘍体積を対数変換した数値を用い、抗腫瘍効果の判定は対照群に対する Dunnett 型多重比較を行った。抗腫瘍効果の比較は両薬剤間で t 検定を行い、相対腫瘍体積に有意な差が認められない場合に「抗腫瘍効果に差がない」と判定した。

SCID マウス皮下に移植したヒト悪性リンパ腫 Case2 において、両薬剤投与群共に相対腫瘍体積は対照群に比して有意 ($p<0.0001$) に小さく、腫瘍増殖抑制効果が認められた。また、両薬剤投与群の相対腫瘍体積を Student の t 検定により比較したところ、有意な差は認められず ($p=0.548$)、ドキソルビシン塩酸塩注射用 10 mg「NK」は標準製剤と効果に差がないことが明らかとなった。



VI. 薬効薬理に関する項目

群	投与量 ^{a)} (mg/kg)	相対腫瘍体積 ^{b)} (平均±SD)	P 値 ^{c)}		T/C ^{f)} (%)	治癒数 /例数	毒性死数 /例数
			vs ^{d)} 対照群	vs ^{e)} 標準製剤			
対照群	0	18.20±4.71	—	—	100	0/10	0/10
ドキソルビシン塩酸塩 注射用 10mg「NK」	6	8.47±2.31	<0.0001	0.548	46.5	0/10	0/10
標準製剤	6	8.78±1.22	<0.0001	—	48.2	0/10	0/10

a) 薬剤は尾静脈内に単回投与、対照群は無処置とした

b) 薬剤投与開始日 (day0) の平均腫瘍体積を 1 としたときの day11 の平均腫瘍体積

c) Day11 の各個体の相対腫瘍体積を対数変換した数値を用いたパラメトリック手法による統計解析値

d) 対照群に対する Dunnett 型多重比較

e) 標準製剤群に対する Student の t 検定

f) $T/C (\%) = (\text{薬剤投与群の day11 における平均相対腫瘍体積} / \text{対照群の同日における平均相対腫瘍体積}) \times 100$

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 単回投与

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薬物動態パラメータは下記のとおりである⁸⁾ (外国人データ)。

半減期 (hr)			CL (L/hr)	Vd (L/kg)	AUC _{0~∞} (nmol・min/mL)
T _{1/2α}	T _{1/2β}	T _{1/2γ}			
0.041±0.02	0.79±1.13	25.8±11.4	60.4±23.4	24.0±12.0	1.79±1.17

mean±S. D.

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性⁹⁾

通過しない

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

16.3.1 体組織への分布

ラットに ^3H -アドリアマイシン ($2.3 \mu\text{Ci}/\text{mg}$) 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¹⁰⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

アドリアマイシンは、細胞内に存在する NADPH 依存性の aldo-ketoreductase 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。なお、in vitro において、adriamycinol は未変化体よりも弱い活性を有する¹¹⁾。また、代謝物は投与後速やかに血中に出現する^{12), 13)} (外国人データ)。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率¹⁴⁾

NADPH 依存性の aldo-keto reductase 及び microsomal glycosidase

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

16.5 排泄

癌患者 7 名に ³H-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 15~45%であった¹⁵⁾ (外国人データ)。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

肝機能障害を有す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¹³⁾ (外国人データ)。

VII. 薬物動態に関する項目

11. その他

該当資料なし

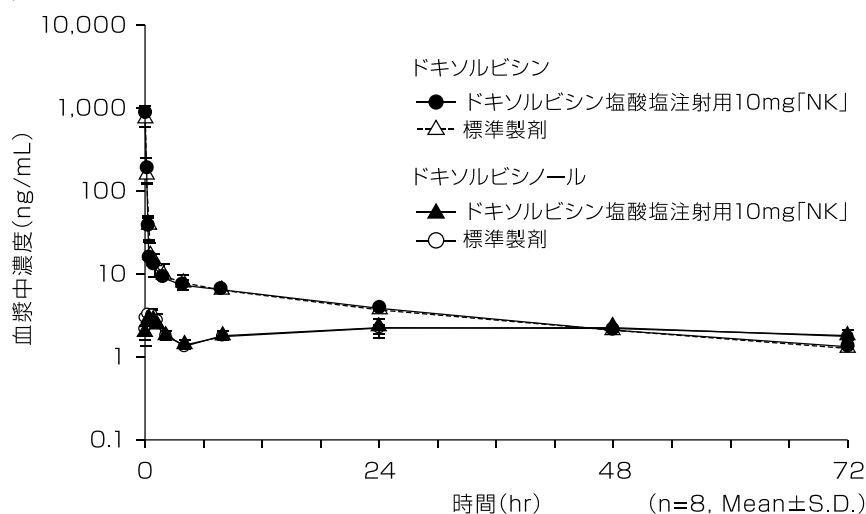
<参考：ドキソルビシンの血漿中濃度推移(イヌ)>¹⁶⁾

ドキソルビシン塩酸塩注射用 10mg「NK」又は標準製剤 10mg をイヌに投与したときの未変化体(ドキソルビシン)及び活性代謝物(ドキソルビシノール)の血漿中濃度を測定し、両製剤の生物学的同等性を検討した。ドキソルビシンにおける AUC_{0-t} 及び C_{5min} 、ドキソルビシノールにおける AUC_{0-t} 及び C_{max} の対数変換データを用いて算出したドキソルビシン塩酸塩注射用 10mg「NK」及び標準製剤 10mg の平均値の差の 90%信頼区間は共に $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内にあることから、両製剤は生物学的に同等であることが確認された。(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」[薬食審査発第 1124004 号、平成 18 年 11 月 24 日]に準拠)

1) 試験方法

2 剤 2 期のクロスオーバー法により、イヌ 8 頭(4 頭×2 群)においてドキソルビシン塩酸塩注射用 10mg「NK」及び標準製剤 10mg を前肢橈側皮静脈内単回投与(投与量: 1.0 mg/kg)し、投与前、投与後 5、10、20、40 分、1、2、4、8、24、48 及び 72 時間の時点で採血した。

2) 結果



イヌにおける血漿中ドキソルビシン及びドキソルビシノール濃度の推移

薬物動態パラメータ

ドキソルビシン

	AUC_{0-t} (ng・hr/mL)	C_{5min} (ng/mL)
ドキソルビシン塩酸塩 注射用 10mg 「NK」	512 ± 64.6	847 ± 238
標準製剤	489 ± 30.1	764 ± 127
90%信頼区間	$\log (0.961) \sim \log (1.13)$	$\log (0.959) \sim \log (1.23)$

(n=8, Mean±S. D.)

ドキソルビシノール

	AUC_{0-t} (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)
ドキソルビシン塩酸塩 注射用 10mg 「NK」	142 ± 18.9	3.32 ± 0.619
標準製剤	142 ± 22.4	3.01 ± 0.564
90%信頼区間	$\log (0.947) \sim \log (1.06)$	$\log (1.01) \sim \log (1.21)$

(n=8, Mean±S. D.)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

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

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

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

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

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 心機能異常又はその既往歴のある患者 [心筋障害があらわれることがある。]

2.2 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の「4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意
とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤はドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤とは有効性、安全性、薬物動態が異なる。本剤をドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤の代替として使用しないこと。

また、本剤をドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤と同様の用法・用量で投与しないこと。

8.2 骨髄機能抑制、心筋障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。なお、本剤の投与にあたってはG-CSF 製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。

8.3 本剤の総投与量が $500\text{mg}/\text{m}^2$ を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多くなるので注意すること。[11.1.1 参照]

8.4 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、二次性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）が発生することがあるので注意すること。

8.5 感染症、出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。[11.1.2 参照]

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

8.6 24 時間持続静脈内注射を実施する場合、直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による局所の組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈カテーテルを留置して中心静脈より投与すること。また、血管内留置カテーテルによる感染症の合併に十分注意すること。[7.1 参照]

6. 特定の背景を有する
患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等
のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄機能抑制のある患者

骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄機能抑制により感染症が悪化するおそれがある。

9.1.3 水痘患者

致命的な全身障害があらわれるおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ヒト乳汁中へ移行することが報告されている¹⁷⁾。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 副作用の発現に特に注意すること。

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

9.7.3 低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では特に心毒性、骨髄機能抑制があらわれやすく、また、本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

〈用法共通〉

11.1.1 心筋障害、心不全（いずれも頻度不明）

[8.3 参照]

11.1.2 骨髄機能抑制、出血（いずれも頻度不明）

汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の骨髄機能抑制及び出血があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.3 ショック（頻度不明）

11.1.4 間質性肺炎（頻度不明）

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

〈膀胱腔内注入法〉

11.1.5 萎縮膀胱（頻度不明）

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下、筋肉内投与はしないこと。

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

14.2.3 静脈内投与により血管痛、静脈炎、血栓を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。

14.2.4 静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットに静脈内投与した実験で乳腺腫瘍が発生したとの報告がある。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」を参照すること。

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：ドキソルビシン塩酸塩注射用 10mg 「NK」 ドキソルビシン塩酸塩注射用 50mg 「NK」 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること 有効成分：ドキソルビシン塩酸塩 毒薬
2. 有効期間	有効期間：2 年
3. 包装状態での貯法	室温保存
4. 取扱い上の注意	「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「11. 適用上の注意」を参照すること。
5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：あり くすりのしおり：あり
6. 同一成分・同効薬	同一成分：アドリアシン注用 10 同 効 薬：アクリルビシン塩酸塩、アムルビシン塩酸塩、イダルビシン塩酸塩、エ ピルビシン塩酸塩、ダウノルビシン塩酸塩、ピラルビシン塩酸塩等のア ントラサイクリン系抗悪性腫瘍抗生物質
7. 国際誕生年月日	1971 年(イタリア)（ドキソルビシン塩酸塩製剤）
8. 製造販売承認年月日 及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販 売開始年月日	<製造販売承認年月日> 2010 年 1 月 15 日 <承認番号> ドキソルビシン塩酸塩注射用10mg 「NK」：22200AMX00020 ドキソルビシン塩酸塩注射用 50mg 「NK」：22200AMX00021 <薬価基準収載年月日> 2010 年 5 月 28 日 <販売開始年月日> 2010 年 5 月 28 日

X. 管理的事項に関する項目

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容
- 効能又は効果、用法及び用量追加年月日
2014 年 12 月 18 日 悪性リンパ腫
- 2023 年 7 月 12 日 乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
- 該当しない
11. 再審査期間
- 該当しない
12. 投薬期間制限に関する情報
- 本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。
13. 各種コード
- | 販売名 | 厚生労働省
薬価基準収載
医薬品コード | 個別医薬品
コード
(YJ コード) | HOT(9 桁)
番号 | レセプト電算処理
システムコード |
|------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------|---------------------|
| ドキソルビシン塩酸塩注射液 10mg「NK」 | 4235402D1048 | 4235402D1048 | 119832401 | 621983201 |
| ドキソルビシン塩酸塩注射液 50mg「NK」 | 4235402D2028 | 4235402D2028 | 119833101 | 621983301 |
14. 保険給付上の注意
- 本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第15改正日本薬局方解説書 C-2690-2694 2006 (廣川書店)
- 2) 社内資料：安定性試験
- 3) Di Marco A. : Cancer Chemother Rep. 1975 ; 6 : 91-106
- 4) 根岸嗣治ほか：薬学雑誌 1973 ; 93 : 1498-1508
- 5) 北浦皓三ほか：Jpn J Antibiotics 1972 ; 25 : 65-71
- 6) 太田和雄ほか：医学のあゆみ 1974 ; 91 : 161-166
- 7) 社内資料：薬効薬理試験
- 8) Moss K, et al. : J Clin Oncol. 1998 ; 6 : 517-526
- 9) グッドマン・ギルマン薬理書下 第11版 1736 2007 (廣川書店)
- 10) 根岸嗣治ほか：基礎と臨床 1973 ; 7 : 425-431
- 11) Takanashi S, et al. : Drug Metab Disp. 1976 ; 4 : 79-87
- 12) Benjamin RS, et al. : Cancer Res. 1977 ; 37 : 1416-1420
- 13) Benjamin RS. : Cancer Chemother Rep. 1974 ; 58 : 271-273
- 14) 第15改正日本薬局方 第一追補解説書 C-219-221 2008 (廣川書店)
- 15) Di Fronzo G, et al. : Biomedicine 1973 ; 19 : 169-171
- 16) 社内資料：薬物動態試験
- 17) Egan PC, et al. : Cancer Treat Rep. 1985 ; 69 : 1387-1389
- 18) ドキソルビシン「NK」10mg (力価) の配合変化試験

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	該当資料なし
-------------------	--------

2. 海外における臨床 支援情報	該当資料なし
---------------------	--------

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に 際して臨床判断を 行うにあたっての 参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び 経管投与チューブ の通過性

該当しない

2. その他の関連資料¹⁸⁾

1. ドキソルビシン「NK」10mg(力価)と輸液との配合変化

ドキソルビシン「NK」10mg(力価)を生理食塩液 5mL に溶解して各種輸液と混合し、室温・室内散光下で 24 時間(配合直後、1 時間後、6 時間後、24 時間後)保存して各時点における外観、pH、ドキソルビシン含量を測定した。その結果、24 時間保存後、室温・室内散光下におけるドキソルビシンの残存率は 91%~96% であり、わずかに含量の低下がみられた。外観、pH には変化は認められなかった。(表 1)

2. ドキソルビシン「NK」10mg(力価)の溶解後の安定性

ドキソルビシン「NK」10mg(力価)を注射用水、生理食塩液それぞれ 5mL に溶解し、室温・室内散光下及び冷所(5℃)7 日間(配合直後、24 時間後、72 時間後、7 日後)保存して各時点における外観、pH、ドキソルビシン含量を測定した。その結果、7 日間保存後(1)室温・室内散光下におけるドキソルビシンの残存率は生理食塩液で 99.7%、注射用水で 95.8%であった。(2)冷所におけるドキソルビシンの残存率は生理食塩液で 101.1%、注射用水で 99.1%であった。両保存条件とも外観、pH には変化は認められなかった。(表 2)

3. ドキソルビシン「NK」10mg(力価)とアドリアシン 10mg との混合後の安定性

ドキソルビシン「NK」10mg(力価)及びアドリアシン 10mg を生理食塩液 5mL に溶解し、両液を等量混合した液につき、室温・室内散光下で 24 時間(配合直後、1 時間後、6 時間後、24 時間後)保存して各時点における外観、pH、ドキソルビシン含量を測定した。その結果、24 時間保存後、室温・室内散光下におけるドキソルビシンの残存率は 98.3%であり、外観、pH には変化は認められなかった。(表 3)

XIII. 備考

表 1 輸液との配合変化

配合条件：ドキソルビシン塩酸塩注射用 10mg「NK」＋生理食塩液 5mL (pH：5.16)

保存条件：室温 (25±3℃)、室内散光下 (500±30Lux)

配合薬剤	項目	開始時	1 時間後	6 時間後	24 時間後
生理食塩液 500mL pH：6.06	pH	6.76	6.71	5.95	5.89
	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
	残存率 (%)	100.0	100.3	98.5	95.0
5%ブドウ糖液 500mL pH：6.28	pH	6.76	6.76	6.70	6.64
	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
	残存率 (%)	100.0	99.5	98.2	95.0
ソリターT3 号 500mL pH：5.45	pH	5.49	5.49	5.50	5.47
	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
	残存率 (%)	100.0	99.4	98.4	94.8
リングル液 500mL pH：6.26	pH	6.45	6.46	6.18	5.91
	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
	残存率 (%)	100.0	99.5	99.8	96.0
5%フルクトン注 500mL pH：3.99	pH	3.94	3.94	3.99	4.01
	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
	残存率 (%)	100.0	99.1	98.6	96.8
ハイカリック液 1 号 700mL pH：4.49	pH	4.46	4.46	4.51	4.51
	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
	残存率 (%)	100.0	99.3	97.0	92.4
ハイカリック液 2 号 700mL pH：4.45	pH	4.43	4.43	4.48	4.48
	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
	残存率 (%)	100.0	100.0	97.5	93.0
ハイカリック液 3 号 700mL pH：4.03	pH	4.00	4.01	4.05	4.05
	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
	残存率 (%)	100.0	96.5	95.8	93.7
ハイカリック液 NC-H 700mL pH：4.56	pH	4.53	4.54	4.57	4.58
	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
	残存率 (%)	100.0	97.8	96.7	91.6
ハイカリック液 NC-L 700mL pH：4.62	pH	4.61	4.62	4.62	4.60
	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
	残存率 (%)	100.0	99.1	97.4	91.5
ハイカリック液 NC-N 700mL pH：4.59	pH	4.57	4.59	4.62	4.58
	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
	残存率 (%)	100.0	98.4	97.7	91.4
アミカリック 500mL (100mL) * pH：5.21	pH	5.21	5.20	5.20	5.16
	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
	残存率 (%)	100.0	99.7	99.4	99.8
アミゼット B 200mL pH：6.48	pH	6.50	6.49	6.48	6.47
	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
	残存率 (%)	100.0	99.6	97.6	93.2

*アミカリック 500mL から 100mL を用いた。

※溶解後速やかに使用すること

表2 溶解後の安定性

(1) 室温 ($25 \pm 3^\circ\text{C}$)、室内散光下 ($500 \pm 30\text{Lux}$) における安定性

配合条件：ドキソルビシン「NK」10mg/5mL

配合薬剤	項目	開始時	24 時間後	72 時間後	7 日後
生理食塩液 pH : 6.06	pH	5.16	5.05	4.86	4.61
	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	残存率 (%)	100.0	99.9	100.0	99.7
注射用水 pH : 6.41	pH	5.45	5.42	5.04	4.57
	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	残存率 (%)	100.0	98.6	97.3	95.8

※溶解後速やかに使用すること

(2) 冷所 ($5 \pm 2^\circ\text{C}$) における安定性

配合条件：ドキソルビシン「NK」10mg/5mL

配合薬剤	項目	開始時	24 時間後	72 時間後	7 日後
生理食塩液 pH : 6.06	pH	5.16	5.18	5.13	5.08
	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	残存率 (%)	100.0	100.1	100.6	101.1
注射用水 pH : 6.41	pH	5.45	5.65	5.59	5.36
	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	残存率 (%)	100.0	99.7	99.3	99.1

※溶解後速やかに使用すること

表3 アドリアシン 10mg との混合後の安定性

配合条件：ドキソルビシン「NK」10mg/5mL (pH : 5.16)

保存条件：室温 ($25 \pm 3^\circ\text{C}$)、室内散光下 ($500 \pm 30\text{Lux}$)

配合薬剤	項目	開始時	1 時間後	6 時間後	24 時間後
アドリアシン 10mg (生理食塩液 5mL) pH : 5.57	pH	5.62	5.63	5.47	5.32
	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	残存率 (%)	100.0	98.3	98.6	98.3

※溶解後速やかに使用すること

バイアル内の陰圧設定の目安

(自然にバイアル内に注入される溶解液量)

ドキソルビシン塩酸塩注射用 10mg 「NK」	約 3mL
ドキソルビシン塩酸塩注射用 50mg 「NK」	約 5mL

参考資料

ドキソルビシン塩酸塩注射用 10mg「NK」及びドキソルビシン塩酸塩注射用 50mg「NK」
各種溶解液での溶解性確認 (1)

ドキソルビシン塩酸塩注射用 10mg「NK」及びドキソルビシン塩酸塩注射用 50mg「NK」
の各種溶解液における 10mg/mL 及び 5mg/mL 濃度での溶解性を確認した。

方法：注射用水 1mL を 10mL ディスポーザブルシリンジ（注射針 18G）を用いて 10mg
製剤のバイアル内に注入した。針を抜き、直ちに表 1 の方法で溶解し、所要時間を
測定した。別に液量を 2mL とした場合の溶解時間についても同様に確認した。これ
らの操作を生理食塩液及びブドウ糖注射液を用いた場合についても行った。（50mg 製
剤の溶解液量は 5mL 及び 10mL、ディスポーザブルシリンジは 20mL を使用）

※当実験で用いたドキソルビシンは、製剤変更前（バイアル内を強めの陰圧に設定
していない）のものである

表 1 溶解方法の分類と詳細

溶解方法	詳細
ゆする	バイアルの頭部を持ち、前後に振り混ぜた。
上下に振る	バイアルを縦向きに持ち、1 秒間に約 3 回、上下に振り混ぜた。
手首スナップ	バイアルの頭部を持ち、1 秒間に約 3 回、スナップを効かせ振り混ぜた。

表2 各溶解液での溶解時間 (10mg 製剤 : LotNo. 891020、50mg 製剤 : LotNo. 892030)

製剤 (濃度)	溶解液 溶解液量	溶解方法	溶解時間
10mg (10mg/mL)	注射用水 1mL	ゆする	10 秒
		上下に振る	10 秒
		手首スナップ	10 秒
	生理食塩液 1mL	ゆする	70 秒
		上下に振る	10 秒
		手首スナップ	10 秒
	ブドウ糖注射液 1mL	ゆする	10 秒
		上下に振る	10 秒
		手首スナップ	10 秒
10mg (5mg/mL)	注射用水 2mL	ゆする	10 秒
		上下に振る	10 秒
		手首スナップ	10 秒
	生理食塩液 2mL	ゆする	70 秒
		上下に振る	10 秒
		手首スナップ	10 秒
	ブドウ糖注射液 2mL	ゆする	10 秒
		上下に振る	10 秒
		手首スナップ	10 秒
50mg (10mg/mL)	注射用水 5mL	ゆする	10 秒
		上下に振る	10 秒
		手首スナップ	10 秒
	生理食塩液 5mL	ゆする	70 秒
		上下に振る	10 秒
		手首スナップ	10 秒
	ブドウ糖注射液 5mL	ゆする	10 秒
		上下に振る	10 秒
		手首スナップ	10 秒
50mg (5mg/mL)	注射用水 10mL	ゆする	10 秒
		上下に振る	10 秒
		手首スナップ	10 秒
	生理食塩液 10mL	ゆする	80 秒
		上下に振る	10 秒
		手首スナップ	10 秒
	ブドウ糖注射液 10mL	ゆする	10 秒
		上下に振る	10 秒
		手首スナップ	10 秒

溶解時間の観察は、10 秒毎に行った。

注射用水：大塚製薬工場、LotNo. 8H98

生理食塩液：大塚製薬工場、LotNo. 7J71N

ブドウ糖注射液：大塚製薬工場、LotNo. 9A92S

ドキソルビシン塩酸塩注射用 10mg「NK」及びドキソルビシン塩酸塩注射用 50mg「NK」
各種溶解液での溶解性確認（2）

ドキソルビシン塩酸塩注射用 10mg「NK」及びドキソルビシン塩酸塩注射用 50mg「NK」
各種溶解液における各添加量での溶解性を確認した。

方法：ドキソルビシン塩酸塩注射用 10mg「NK」及びドキソルビシン塩酸塩注射用
50mg「NK」に、表 1 記載の各種溶解液を各添加量加えた。溶解液添加後、バイアル
の頭部を持ち 1 秒間に 3 回スナップを効かせ振り混ぜた。1 秒毎に目視にて溶解を
確認し、所要時間を測定した。

※当実験で用いたドキソルビシンは、製剤変更前（バイアル内を強めの陰圧に設定
していない）のものである

表 1 溶解液の種類と添加量

サンプル	溶解液	添加量 (mL)
ドキソルビシン塩酸塩注射用 10mg「NK」(LotNo. 891020)	注射用水、ブドウ糖注射液、 生理食塩液	1, 2, 3, 4, 5
ドキソルビシン塩酸塩注射用 50mg「NK」(LotNo. 892030)	注射用水、ブドウ糖注射液、 生理食塩液	5, 10, 15, 20

表2 ドキソルビシン塩酸塩注射用 10mg「NK」及びドキソルビシン塩酸塩注射用 50mg「NK」の溶解時間

製剤	溶解液	添加量 (mL)	平均溶解時間 (秒)
ドキソルビシン 10mg 「NK」	注射用水	1	4
		2	4
		3	4
		4	4
		5	5
	ブドウ糖注射液	1	4
		2	4
		3	4
		4	5
		5	5
	生理食塩液	1	9
		2	12
		3	10
		4	12
		5	10
ドキソルビシン 50mg 「NK」	注射用水	5	9
		10	9
		15	6
		20	6
	ブドウ糖注射液	5	10
		10	9
		15	8
		20	7
	生理食塩液	5	15
		10	11
		15	16
		20	18

目視確認のための時間を含む。

注射用水：大塚製薬工場、LotNo. 9G99

ブドウ糖注射液：大塚製薬工場、LotNo. 9A92S

生理食塩液：大塚製薬工場、LotNo. 7J71N

最新の電子添文等は以下のいずれかの方法よりご覧ください。

- 下記のページにて検索していただき、ご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品 情報検索

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

- 専用アプリ「添文ナビ」にて下記のGS1バーコードを読み取り、ご覧ください。



(01)14987170007851

「添文ナビ」の使い方は下記のページをご参照ください。

https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnabi/pdf/tenbunnabi_HowToUse.pdf



東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

文献請求 No.	DOX-10-B
----------	----------

2023 年 9 月作成

日本化薬株式会社 医療関係者向け情報サイト

<https://mink.nipponkayaku.co.jp/>