

1	販 売 名	注射用イホマイド 1g
2	一 般 名	イホスファミド
3	申請者名	塩野義製薬株式会社
4	成分・分量	1瓶中，イホスファミドを 1g 含有する。
5	用法・用量	<p>1. 肺小細胞癌，前立腺癌，子宮頸癌，骨肉腫の場合 通常，成人にはイホスファミドとして 1日 1.5～3g (30～60 mg/kg) を 3～5日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。これを 1コースとし，末梢白血球の回復を待って 3～4週間ごとに反復投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減する。</p> <p>2. 再発又は難治性の胚細胞腫瘍の場合 確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い，通常，成人にはイホスファミドとして 1日 1.2 g/m² (体表面積) を 5日間連日点滴静注する。これを 1コースとし，末梢白血球の回復を待って 3～4週間ごとに反復投与する。 なお，患者の状態により適宜減量する。</p> <p>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及び本剤単独投与の場合</p> <p>(1) 塩酸ドキシソルピシンとの併用において，成人には，通常 1コースは，イホスファミドとして 1日 1.5～3 g/m² (体表面積) を 3～5日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。末梢白血球の回復を待って 3～4週間ごとに反復投与する。 総投与量は，イホスファミドとして 1コース 10 g/m² 以下とする。 なお，年齢，患者の状態により適宜減量する。</p> <p>(2) 本剤の単独投与において，成人には，1コースは，イホスファミドとして総投与量 14 g/m² までを点滴静注又は静脈内に注射する。末梢白血球の回復を待って反復投与する。</p> <p>4. 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</p> <p>(1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において，通常，イホスファミドとして 1日 1.5～3 g/m² (体表面積) を 3～5日間連日点滴静注する。これを 1コースとし，末梢白血球の回復を待って 3～4週間ごとに反復投与する。 なお，年齢，併用薬，患者の状態により適宜減量する。</p> <p>(2) 総投与量はイホスファミドとして 1コース 10 g/m² 以下，全治療コース 80 g/m² 以下とする。</p>
6	効能・効果	<p>下記疾患の自覚的並びに他覚的症候の寛解 肺小細胞癌，前立腺癌，子宮頸癌，骨肉腫，再発又は難治性の胚細胞腫瘍 (精巣腫瘍，卵巣腫瘍，性腺外腫瘍) 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 悪性骨・軟部腫瘍，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)</p>
7	備 考	<p>取扱い区分：1 - (4)，(6) 新効能医薬品，新用量医薬品 添付文書を別紙 2-1 として添付。輸入先 ドイツ バクスター社 本剤は抗悪性腫瘍剤である。 原体及び製剤は劇薬に該当する。</p>

1	販 売 名	アドリアシン注
2	一 般 名	塩酸ドキソルピシン
3	申 請 者 名	協和醸酵工業株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 瓶中に日局塩酸ドキソルピシン 10 mg (力価) を含有する。
5	用 法 ・ 用 量 (「抗がん剤報告書：塩酸ドキソルピシン(小児)」に該当する追加部分のみ、記載、用法・用量の詳細は別紙 1-1 参照.)	<p>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</p> <p>10) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的な塩酸ドキソルピシンの投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>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、塩酸ドキソルピシンの総投与量は500mg(力価)/m²(体表面積)以下とする。</p>
6	効 能 ・ 効 果 (「抗がん剤報告書：塩酸ドキソルピシン(小児)」に該当する追加部分のみ、記載、用法・用量の詳細は別紙 1-1 参照.)	<p>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</p> <p>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)</p>
7	備 考	本剤はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤である。 添付文書を別紙 2-2 として添付

用法・用量（下線部追加・変更部分）

1. エトポシドとして、1日量60～100mg/m²（体表面積）を5日間連続点滴静注し、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、投与量は疾患、症状により適宜増減する。
2. 胚細胞腫瘍に対しては、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い、エトポシドとして、1日量100mg/m²（体表面積）を5日間連続点滴静注し、16日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

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、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

3. 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、エトポシドの投与量及び投与方法は、1日量100～150mg/m²（体表面積）を3～5日間連続点滴静注し、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、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

効能・効果（下線部追加・変更部分）

肺小細胞癌、悪性リンパ腫、急性白血病、睾丸腫瘍、膀胱癌、絨毛性疾患、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）

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

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、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）

(新聞発表用)

[製剤：輸入(プリストル製薬有限会社)、製造(日本化薬株式会社)]

1	販 売 名	ベプシド注 (プリストル製薬有限会社) ラステット注 (日本化薬株式会社)
2	一 般 名	エトポシド
3	申 請 者 名	プリストル製薬有限会社 日本化薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	注射剤・1バイアル中エトポシド 100mg
5	用 法 ・ 用 量 (「抗がん剤報告書：エトポシド(小児)」に該当する追加部分のみ記載、用法・用量の詳細は別紙 1-2 参照)	<u>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、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</u> <u>3. 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、エトポシドの投与量及び投与方法は、1日量100~150mg/m²(体表面積)を3~5日間連続点滴静注し、3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。</u> <u>なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。</u>
6	効 能 ・ 効 果 (「抗がん剤報告書：エトポシド(小児)」に該当する追加部分のみ記載、効能・効果の詳細は別紙 1-2 参照)	<u>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</u> <u>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、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等)</u>
7	備 考	添付文書を別紙 2-3 ベプシド注、2-4 ラステット注として添付 本剤は、抗悪性腫瘍化合物であるエトポシドの静注用製剤である。

用法・用量（下線部追加・変更部分）

1. エトポシドとして、1日量 $60\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を5日間連続点滴静注し、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、投与量は疾患、症状により適宜増減する。
2. 胚細胞腫瘍に対しては、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い、エトポシドとして、1日量 $100\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を5日間連続点滴静注し、16日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

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、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

3. 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、エトポシドの投与量及び投与方法は、1日量 $100\sim 150\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を3～5日間連続点滴静注し、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、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

効能・効果（下線部追加・変更部分）

肺小細胞癌、悪性リンパ腫、急性白血病、睾丸腫瘍、膀胱癌、絨毛性疾患、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）

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

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、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）

(新聞発表用)

製剤：製造

1	販 売 名	ウロミテキサン注 100 mg, ウロミテキサン注 400 mg (塩野義製薬株式会社)
2	一 般 名	メスナ
3	申請者名	塩野義製薬株式会社
4	成分・分量	ウロミテキサン注 100 mg : 1 管 (1mL) 中メスナ 100mg を含有する。 ウロミテキサン注 400 mg : 1 管 (1mL) 中メスナ 400mg を含有する。
5	用法・用量	1. イホスファミド投与 通常, メスナとして, イホスファミド 1 日量の 20% 相当量を <u>1 回量とし, 1 日 3 回 (イホスファミド投与時, 4 時間後, 8 時間後) 静脈内注射するが, メスナ 1 日量としてイホスファミド 1 日量の最大 100% 相当量まで投与することができる。</u> なお, 年齢, 症状により適宜増減する。 2. シクロホスファミド (造血幹細胞移植の前治療) 投与 通常, 成人にはメスナとして, シクロホスファミド 1 日量の 40% 相当量を 1 回量とし, 1 日 3 回 (シクロホスファミド投与時, 4 時間後, 8 時間後) 30 分かけて点滴静注する。
6	効能・効果	変更なし
7	備 考	取扱い区分: 1 - (6) 新用量医薬品 添付文書を別紙 2-5 として添付。 本剤はイホスファミド, シクロホスファミド泌尿器系障害発現抑制剤である。

** 2005年2月改訂(第8版、医薬品輸入承認事項一部変更承認に基づく効能・効果の項等の改訂)
* 2004年12月改訂


日本標準商品分類番号
874211

貯法: 室温保存(高温保存では変色・融解することがある。)
使用期限: 外箱等に表示(使用期間3年)

抗悪性腫瘍剤
注射用イホスファミド
劇薬, 指定医薬品, 要指示医薬品^{注1)}

注射用 **イホマイド[®] 1g**^①
Ifomide[®]

	①
承認番号	16000AMY00050
薬価収載	1985年7月
販売開始	1985年7月
再審査結果	1992年6月
効能追加	2005年2月

 シオノギ製薬

【警告】**.*

1. 本剤とペントスタチンを併用しないこと[外国において類縁薬であるシクロホスファミドとペントスタチンとの併用により、心毒性が発現し死亡した症例が報告されている¹⁾。]
2. 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。
3. 本剤を小児悪性固形腫瘍に使用する場合は、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使用すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. ペントスタチンを投与中の患者¹⁾[「3. 相互作用」の項参照]
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. 腎又は膀胱に重篤な障害のある患者[腎障害又は出血性膀胱炎を増悪する。]

【組成・性状】

1. 組成

販売名	注射用イホマイド 1g
成分・含量 (1瓶中)	イホスファミド 1g

2. 性状

販売名	注射用イホマイド 1g
性状・剤形	白色の結晶性の粉末又は塊で、においはない。(注射剤)
pH	4.5 ~ 6.5 40mg/mL 水溶液
浸透圧比 [生理食塩液 に対する比]	約 0.6 40mg/mL 水溶液

【効能・効果】**.*

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の寛解

肺小細胞癌, 前立腺癌, 子宮頸癌, 骨肉腫, 再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍, 卵巣腫瘍, 性腺外腫瘍)

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

悪性骨・軟部腫瘍, 小児悪性固形腫瘍(ユウ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)

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

本剤を再発又は難治性の胚細胞腫瘍に投与する場合には、他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。[本剤単独投与での有効性は確立していない。精巣腫瘍に対し本剤を単独投与した場合、奏効率が低く効果持続期間が短いとの報告がある²⁾。]

【用法・用量】**.*

1. 肺小細胞癌, 前立腺癌, 子宮頸癌, 骨肉腫の場合
通常, 成人にはイホスファミドとして1日 1.5 ~ 3g (30 ~ 60mg/kg) を3 ~ 5日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。これを1コースとし、末梢白血球の回復を待って3 ~ 4週間ごとに反復投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
2. 再発又は難治性の胚細胞腫瘍の場合
確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い、通常, 成人にはイホスファミドとして1日 1.2g/m² (体表面積) を5日間連日点滴静注する。これを1コースとし、末梢白血球の回復を待って3 ~ 4週間ごとに反復投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。
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及び本剤単独投与の場合
(1) 塩酸ドキシソルピシンとの併用において、成人には、通常1コースは、イホスファミドとして1日 1.5 ~ 3g/m² (体表面積) を3 ~ 5日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。末梢白血球の回復を待って3 ~ 4週間ごとに反復投与する。総投与量は、イホスファミドとして1コース10g/m²以下とする。
なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。
(2) 本剤の単独投与において、成人には、1コースは、イホスファミドとして総投与量 14g/m² までを点滴静注又は静脈内に注射する。末梢白血球の回復を待って反復投与する。
4. 小児悪性固形腫瘍(ユウ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
(1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常, イホスファミドとして1日 1.5 ~ 3g/m² (体表面積) を3 ~ 5日間連日点滴静注する。これを1コースとし、末梢白血球の回復を待って3 ~ 4週間ごとに反復投与する。
なお、年齢、併用薬、患者の状態により適宜減量する。
(2) 総投与量はイホスファミドとして1コース 10g/m² 以下、全治療コース 80g/m² 以下とする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の投与時には十分な尿量を確保し、出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の防止のために下記の処置を行うこと。
(1) 成人の場合
1) 本剤投与時の1時間前から、できるだけ頻回に、かつ大量の経口水分摂取を行い、投与終了の翌日まで1日尿量 3000mL 以上を確保すること。

注1) 注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

- 2) 本剤投与第 1 日目は、投与終了直後から 2000 ~ 3000mL の適当な輸液を投与するとともにメスナを併用すること。
- 3) 本剤投与中、経口水分摂取困難な場合は、第 2 日目以降、投与終了の翌日まで、上記 2) に準じて輸液を投与すること。
- 4) 本剤投与中は必要に応じて輸液 1000mL あたり 40mL の 7% 炭酸水素ナトリウム注射液を混和し、尿のアルカリ化を図ること。また必要に応じて D- マンニトール等の利尿剤を投与すること。
- (2) 小児の場合
本剤投与時には、1 日 2000 ~ 3000mL/m² (体表面積) の適当な輸液を投与するとともにメスナを併用すること。また、(1)4) に準じて尿のアルカリ化を図り、利尿剤を投与すること。
2. 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対して確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 [VeIP 療法 (硫酸ビンブラスチン、イホスファミド、シスプラチン併用療法)] においては、原則として 3 週間を 1 クールとし、各クールの 1 ~ 5 日に本剤を投与する。なお、併用薬剤の添付文書も参照すること。
3. 悪性骨・軟部腫瘍に対する本剤単独投与での用法・用量については、文献^{3), 4), 5), 6), 7), 8)}を参照すること。
4. 肥満患者には、投与量が過多にならないように、標準体重から換算した投与量を考慮すること。
5. 注射液の調製法：イホスファミド 1g (1 瓶) に生理食塩液又は注射用水 25mL を加えて溶解する。

【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) 肝障害のある患者 [肝障害が増悪するおそれがある。]
 - (2) 腎又は膀胱に障害のある患者 [腎障害又は出血性膀胱炎が増悪するおそれがある。]
 - (3) 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制が増強するおそれがある。]
 - (4) 感染症を合併している患者 [骨髄抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。]
 - (5) 水痘患者 [致命的な全身障害があらわれることがある。]
 - (6) 高齢者 [「5. 高齢者への投与」の項参照]
 - (7) 小児 [「2. 重要な基本的注意」及び「7. 小児等への投与」の項参照]
2. 重要な基本的注意
 - (1) 骨髄抑制、出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがあるので以下の点に留意し、頻回に臨床検査 (血液検査、尿検査、肝機能・腎機能検査等) 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。
 - 1) 出血性膀胱炎
出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の防止のため、投与終了の翌日まで十分な尿量を確保するように、頻回かつ大量の経口水分摂取を行い、更に輸液を投与するとともにメスナを併用するなど適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]
 - 2) 骨髄抑制
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。
 - (2) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
 - (3) 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、副作用の発現頻度が高くなり、程度も重くなるおそれがあるため、十分に患者の状態を観察しながら投与すること。
 - (4) 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、特に放射線照射を

施行するときには、肝中心静脈閉塞症 (hepatic veno-occlusive disease:VOD) の発現に注意すること。

- (5) 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。[「7. 小児等への投与」の項参照]
- (6) 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
本剤は、主に肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、活性化される。
- (1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペントスタチン コホリン	骨髄移植の患者で、類縁薬であるシクロホスファミド投与中にペントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告がある。また、動物試験 (マウス) においてペントスタチン (臨床用量の 10 倍相当量) とイホスファミド (LD ₅₀ 前後) 又はその類縁薬であるシクロホスファミド (LD ₅₀ 前後) を同時期に単回投与したとき、それぞれを単独投与したときと比べて死亡率の増加が認められた ¹⁾ 。	明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり、ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼす ATP の代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている ¹⁾ 。

(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
他の抗悪性腫瘍剤 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、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。	共に骨髄抑制作用を有する。
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある。	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進され、作用が増強される。
インスリン スルフォニル尿素系製剤	これらの薬剤の血糖降下作用が増強されることがある。	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため、遊離のインスリン量が多くなり、血糖降下作用が増強される。
メスナ	脳症があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。	機序は不明

4. 副作用

承認時における安全性評価対象例 809 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 695 例 (85.9%) に認められた。再審査終了時における安全性評価対象例 661 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 534 例 (80.8%) に認められた。主なものは、食欲不振、悪心等の消化器系障害 334 例 (50.5%)、白血球減少 266 例 (40.2%)、出血性膀胱炎、排尿障害等の泌尿器系障害 197 例 (29.8%) であった。
(副作用の発現頻度は承認時、再審査終了時の成績に基づく。)

(1) 重大な副作用

- 1) 骨髄抑制 (5%以上) : 汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少、また、出血等があらわれる場合があるので、本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 2) 出血性膀胱炎、排尿障害 (5%以上) : 出血性膀胱炎、排尿障害等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。
- 3) ファンコニー症候群 (頻度不明^{注)})、急性腎不全 (0.1%未満) : ファンコニー症候群、また、急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査値を確認するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。併用薬又は前治療薬として白金製剤の投与を受けた患者、腎機能低下又は片腎の患者、小児には特に注意すること。

- 4) 意識障害 (0.1%未満)、幻覚、錯乱、錐体外路症状 (0.1 ~ 5%未満) : 意識障害、幻覚、錯乱、錐体外路症状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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 脳症 (0.1%未満) : 意識障害を伴う痙攣発作、譫妄 (意識障害、幻覚及び錯乱) があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性肺炎 (0.1 ~ 5%未満)、肺水腫 (頻度不明^{注)}) : 間質性肺炎、肺水腫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。
- 7) 心筋障害、不整脈 (頻度不明^{注)}) : 心不全、心室性期外収縮、心房細動、上室性期外収縮等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。
- 8) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明^{注)}) : 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
- 9) 急性膵炎 (頻度不明^{注)}) : 急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等の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。

(2) その他の副作用

種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注)}
肝臓		ビリルビン上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇等	
腎臓	蛋白尿	浮腫、BUN上昇、血清電解質の異常(カリウム、クロール等の一過性の変動)	クレアチニン上昇、クレアチンクリアランス低下、多尿
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	口内炎、腹痛、便秘、下痢等	口渇
過敏症		発疹	
皮膚	脱毛	色素沈着	
精神神経系	倦怠感	頭痛、頭重感、眩暈、不眠、脱力感、焦燥感、知覚異常、舌の振戦、抑うつ、精神活動低下	
呼吸器		胸内苦悶	
循環器		頻脈、不整脈、動悸	
性腺		月経異常	無精子症、卵巣機能不全
その他		発熱、悪寒、血管痛	

注) 国外又は自発報告にて報告された副作用

5. 高齢者への投与

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意すること。

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。[動物試験(ラット)で催奇形性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。[動物試験(ラット)で乳汁中に分泌されることが報告されている。]

7. 小児等への投与

(「2. 重要な基本的注意」の項参照)

小児では高用量投与や累積投与量が高くなった場合、ファンコニー症候群等の腎障害があらわれることがある。3歳以下の乳幼児では特に注意すること。

8. 適用上の注意

- (1) 調製方法 : 溶解後はなるべく速やかに使用し、保存する必要がある場合には、冷所保存では24時間以内、室温保存では6時間以内に使用すること。
- (2) 投与経路 : 点滴静注又は静脈内注射によって投与すること。
- (3) 投与时 : ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を経由して使用した場合、コネクター部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので注意すること。

9. その他の注意

- (1) マウスに腹腔内投与した試験で、肺に腫瘍が発生したとの報告がある。
- (2) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、二次性悪性腫瘍(急性白血病、骨髄異形成症候群等)が発生したとの報告がある。
- (3) 類縁薬シクロホスファミドを投与した雄ラットを、シクロホスファミドを投与しない雌ラットと交配させたところ、胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある⁹⁾。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

各種の悪性腫瘍患者8例に注射用イホマイドを静脈内投与し、血漿中の活性代謝物(4-ヒドロキシイホマイド+アルドイホマイド)濃度を測定した¹⁰⁾。(外国人によるデータ)

表 1 活性代謝物の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	n	Cmax (μg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (μg・hr/mL)
20	8	0.39 ± 0.31	1.51 ± 0.89

(測定法 : 蛍光法) (mean ± S.D.)

2. 代謝

(1) 代謝経路

本剤は、主に肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、活性化される。(in vitro)^{11), 12), 13)}

(2) 主な代謝物

(参考)
ウサギにおける主な代謝物は4-ヒドロキシイホマイド^{*}、アルドイホマイド^{*}、イホマイドマスタード^{*}、アクロレイン、4-ケトイホマイド、カルボキシイホマイドであった¹⁴⁾。(※ : 活性代謝物)

3. 排泄

- (1) 未変化イホマイドの尿中排泄率は24時間で投与量の約6%であった¹⁰⁾。(外国人によるデータ)
- (2) 活性代謝物(4-ヒドロキシイホマイド+アルドイホマイド)の尿中排泄率は12時間で投与量の約0.3%であった¹⁰⁾。(外国人によるデータ)
- (3) (参考)
ラットにおける尿中排泄は大部分が不活性代謝物(カルボキシイホマイド、4-ケトイホマイド)であった¹⁴⁾。

4. その他

(参考)
ラットにおけるイホマイドの血清蛋白結合率は17 ~ 24%であった¹⁵⁾。

【臨床成績】*

1. 肺小細胞癌、前立腺癌、子宮頸癌、骨肉腫
承認時における一般臨床試験での「固形がん直接効果判定基準」による奏効率は、表2のとおりであった¹⁶⁾。

【包装】

表 2 臨床成績

疾患名	奏効例数 / 有効性評価対象例数	奏効率 (%)
肺小細胞癌	14/33	42.4
前立腺癌	7/29	24.1
子宮頸癌	8/36	22.2
骨肉腫	2/21	9.5

2. 胚細胞腫瘍

再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対しては、VeIP (硫酸ビンプラスチン・イホスファミド・シスプラチン) 療法で 30% [奏効例数 (30 例) / 有効性評価対象例数 (100 例)]¹⁷⁾, 38% [奏効例数 (11 例) / 有効性評価対象例数 (29 例)]¹⁸⁾ の奏効率であったとの報告がある。(外国人によるデータ)

【薬効薬理】

1. 薬理作用

動物移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果 (*in vivo*)

- (1) 腹水型腫瘍のうち、マウス L1210 白血病、ラット吉田肉腫に対して、シクロホスファミドよりすぐれ、かつ、カルボコンより明らかにすぐれた延命効果を示した^{19), 20)}。
- (2) ラット腹水肝癌に対して、静脈内投与では他の抗悪性腫瘍剤 (カルボコン等) より広いスペクトラムを示した²⁰⁾。
- (3) 固形型腫瘍においても、マウスメラノーマ B16 及びラット吉田肉腫に対して、シクロホスファミド及びカルボコンよりすぐれた腫瘍増殖抑制効果を示した¹⁹⁾。
- (4) 化学療法剤耐性のラット腫瘍 (DS 癌肉腫及び TA 腎芽細胞腫) に対して、シクロホスファミド (CPA) よりも著明にすぐれた抗腫瘍効果を示した²¹⁾。しかし、マウスのシクロホスファミド獲得耐性腫瘍 [L1210/CPA (100mg/kg 耐性株)] に対しては、400mg/kg 投与群において対照群に比し 25% の生存日数の延長を認めたとせず、シクロホスファミドと不完全交差耐性を示すものと考えられた²²⁾。

2. 作用機序

イホスファミドは生体内で活性化された後、腫瘍細胞の DNA 合成を阻害し、抗腫瘍作用をあらわすことが認められている²³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：イホスファミド (JAN) [局外規]

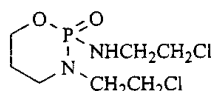
Ifosfamide

化学名：(±)-3-(2-Chloroethyl)-2-[(2-chloroethyl)amino]tetrahydro-2H-1, 3, 2-oxazaphosphorine 2-oxide

分子式：C₇H₁₅Cl₂N₂O₂P

分子量：261.09

化学構造式：



性状：白色の結晶性の粉末又は塊で、においはない。

メタノール又はエタノール (95) に極めて溶けやすく、水に溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくい。

吸湿性である。

融点：47 ~ 51 °C

分配係数：7.24 [1- オクタノール / 水]

1g 注射用：10 瓶

【主要文献及び文献請求先】* * * *

[文献請求番号]

- 1) Gryn, J. et al. : Bone Marrow Transplantat., 12, 217(1993) [199302440]
- 2) Wheeler, B. et al. : J. Clin. Oncol., 4, 28(1986) [200401719]
- 3) Marti, C. et al. : Cancer Treat. Rep., 69(1), 115(1985) [198500152]
- 4) Antman, K. H. et al. : J. Clin. Oncol., 7(1), 126(1989) [200500219]
- 5) Elias, A. D. et al. : J. Clin. Oncol., 8(1), 170(1990) [200500200]
- 6) Cesne, A. L. et al. : J. Clin. Oncol., 13(7), 1600(1995) [200500201]
- 7) Patel, S. R. et al. : J. Clin. Oncol., 15(6), 2378(1997) [200500202]
- 8) Buesa, J. M. et al. : Ann. Oncol., 9, 871(1998) [200500212]
- 9) Trasler, J. M. et al. : Nature, 316, 144(1985) [198503489]
- 10) Wagner, T. et al. : J. Cancer Res. Clinic. Oncol., 100, 95(1981) [198101631]
- 11) Chang, T. K. H. et al. : Cancer Res., 53, 5629(1993) [199302712]
- 12) Roy, P. et al. : Drug Metab. Dispos., 27(6), 655(1999) [200201272]
- 13) Huang, Z. et al. : Biochem. Pharmacol., 59, 961(2000) [200201282]
- 14) 榎野義博ほか：塩野義製薬研究所所内報告 (1981) [198101427]
- 15) 大槻俊治ほか：第一化学薬品社内資料 (1982) [198201701]
- 16) 塩野義製薬集計；上岡博ほか：癌と化学療法, 6(5), 1167(1979)ほか[197901023]
- 17) Loehrer, P. J. et al. : J. Clin. Oncol., 16(7), 2500(1998) [200201216]
- 18) Farhat, F. et al. : Cancer, 77(6), 1193(1996) [200400822]
- 19) 山口健二ほか：基礎と臨床, 16(6), 2997(1982) [198200661]
- 20) 市村宏子：癌と化学療法, 2(4), 605(1975) [197500555]
- 21) Stekar, J. : Arzneim.-Forsch., 26(10), 1793(1976) [197600591]
- 22) 星野章ほか：第 43 回日本癌学会総会記事, 312(1984) [198402409]
- 23) Allen, L. M. et al. : J. Pharm. Sci., 61(12), 2009(1972) [197200288]

塩野義製薬株式会社 イホマイド係

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

電話 (06) 6202-2161

F A X (06) 6202-1541

http://www.shionogi.co.jp/med/

ドイツ バクスター社提携

輸入発売元

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

EB

※※2005年 2月改訂(効能・効果追加、他)〈第6版〉

※2004年 1月改訂(用法・用量追加、他)

貯 法: 室温保存

使用期限: 2年(包装に表示の使用期限内に使用すること。)

日本標準商品分類番号
874235

抗悪性腫瘍剤

劇薬、指定医薬品、
要指示医薬品*アドリアシン[®]注ADRIACIN[®] Injection
注射用塩酸ドキソルピシン

*注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

承認番号	14900EMZ00275
薬価収載	1974年12月
販売開始	1975年 3月
効能追加等	膀胱腫瘍: 1979年 5月
	骨肉腫: 1983年 5月
	尿路上皮癌(用法追加): 2004年 1月
	乳癌、子宮体癌、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(併用療法等): 2005年 2月
警告設定	2004年 1月

※※【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

【組 成・性 状】

1. 組成

アドリアシン注は、1瓶中に次の成分を含有する、用時溶解して用いる注射製剤である。

有効成分	日局塩酸ドキソルピシン	10mg(力価)
添 加 物	日局乳糖	100mg
	日局パラオキシ安息香酸メチル	1mg
	pH調整剤	

2. 製剤の性状

外 観	規格pH域	浸透圧比
だいたい赤色の粉末又は塊(凍結乾燥製剤)	5.0~6.0	約1 (注射用水1mLに溶解)

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。

【効能・効果及び用法・用量】

◇塩酸ドキソルピシン通常療法

※※【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(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、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】

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、骨肉腫の場合

- 1) 1日量、塩酸ドキソルピシンとして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、塩酸ドキソルピシンとして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、塩酸ドキソルピシンとして20mg~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) 総投与量は塩酸ドキソルピシンとして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

- 5) シクロホスファミドとの併用において、標準的な塩酸ドキソルピシンの投与量及び投与方法は、1日量、塩酸ドキソルピシンとして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。また塩酸ドキソルピシンの総投与量は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

- 6) シスプラチンとの併用において、標準的な塩酸ドキソルピシンの投与量及び投与方法は、1日量、塩酸ドキソルピシンとして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。また塩酸ドキソルピシンの総投与量は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

- 7) イホスファミドとの併用において、標準的な塩酸ドキソルピシンの投与量及び投与方法は、1日量、塩酸ドキソルピシンとして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日間連続して静脈内投与し、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。また塩酸ドキソルピシンの総投与量は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
8) シスプラチンとの併用において、標準的な塩酸ドキシソルピシンの投与量及び投与方法は、1日量、塩酸ドキシソルピシンとして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。また塩酸ドキシソルピシンの総投与量は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
9) 硫酸ビンクリスチン、リン酸デキサメタゾンナトリウムとの併用において、標準的な塩酸ドキシソルピシンの投与量及び投与方法は、1日量塩酸ドキシソルピシンとして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週間繰り返す方法を1クールとする。
なお、年齢、症状により適宜減量する。また塩酸ドキシソルピシンの総投与量は500mg(力価)/m²(体表面積)以下とする。

小児悪性固形腫瘍(ユイ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

10) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的な塩酸ドキシソルピシン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、塩酸ドキシソルピシンの総投与量は500mg(力価)/m²(体表面積)以下とする。

膀胱腫瘍の場合

11) 1日量、塩酸ドキシソルピシンとして30mg~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。
(塩酸ドキシソルピシンの膀胱腔内注入法)

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、塩酸ドキシソルピシン30mg~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、硫酸ビンブラスチン及びシスプラチンとの併用において、通常、塩酸ドキシソルピシン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日目に硫酸ビンブラスチン3mg/m²、塩酸ドキシソルピシン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及び硫酸ビンブラスチン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、塩酸ドキシソルピシンの総投与量は500mg(力価)/m²以下とする。

※※(用法・用量に関連する使用上の注意)

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) 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。
- ※※2) 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。
- ※※3) 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。
- 4) 感染症、出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
- ※※5) 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。
- 6) 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。
- 7) 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。

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、血小板減少等の骨髓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、骨髓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、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。

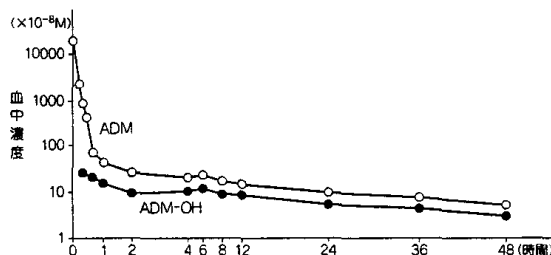
9. その他の注意

- 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。

【薬物動態】

1. 血中濃度(参考:欧州での試験成績)¹⁾

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速度論的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。)



薬物速度論的パラメータ

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.

2. 分布

● 体組織への分布(参考:ラットでのデータ)²⁾
ラットに³H-アドリアマイシン(2.3 μCi/mg)を静脈内投与し経時的に臓器内濃度を測定した。
臓器内濃度は脾臓>肺>腎臓>肝臓>心臓の順に高く、脳への分布は極めて少なかったが、他の臓器へは強く吸着され、持続的であった。

● 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. 代謝(参考:米国での試験データ)^{3)~5)}

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doxyadriamycin aglyconeを生じる。更に doxyadriamycinol aglycone、demethyideoxyadriamycinol aglyconeに代謝され、硫酸、グルクロン酸抱合体を形成する。なお、adriamycinolは未変化体よりも弱い活性を有する。また、代謝物は投与後速やかに血中に出現し、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。

4. 排泄(参考:イタリアでの試験成績)⁶⁾

遠患者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14~45%であった。

【臨床成績】

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。^{7)~9)}

(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。¹⁰⁾¹¹⁾ (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。^{12)~14)}

(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)
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)		

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍性¹⁵⁾¹⁶⁾

移植癌に対して広い抗腫瘍スペクトラムを有し、Ehrlich ascites carcinoma, Sarcoma 180, Hepatoma MH-134, Lymphoma 6C3HED-OG, L-1210, 吉田肉腫等に対して強い抗腫瘍効果を示す。

また、本剤はマイトマイシン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。

2. 作用機序¹⁷⁾¹⁸⁾

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。

【有効成分に関する理化学的知見】

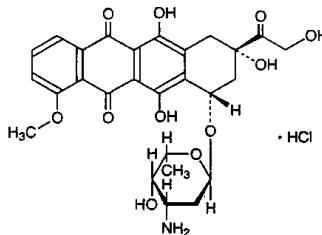
一般名: 塩酸ドキシソルピシン Doxorubicin Hydrochloride

慣用名: アドリアマイシン Adriamycin

化学名: (2S,4S)-4-(3-Amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxohexopyranosyloxy)-2-hydroxyacetyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,5,12-trihydroxy-7-methoxynaphthacene-6,11-dione monohydrochloride

分子式: C₂₇H₂₉NO₁₁ · HCl = 579.98

化学構造式:



性状: 赤だいたい色の結晶性の粉末である。

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。

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

【包 装】

10瓶

【主要文献及び文献請求先】

【主要文献】

【文献請求No.】

- 1) K. Mross, et al.: J. of Clin. Oncol., 6, (3), 517, (1988) 009-359
- 2) 根岸嗣治, 他: 基礎と臨床, 7, (3), 425, (1973) 011-962
- 3) S. Takanashi, et al.: Drug Metab. Disp., 4, (1), 79, (1976) 001-279
- 4) R. Benjamin, et al.: Cancer Research, 37, 1416, (1977) 001-280
- 5) R. Benjamin, et al.: Cancer Chemotherapy Reports, 58, (2), 271, (1974) 001-281
- 6) G. Di Fronzo, et al.: Biomedicine, 19, 169, (1973) 003-108
- 7) 小川一誠, 他: 癌の臨床, 18, (11), 806, (1972) 002-325
- 8) 横山正和, 他: 癌の臨床, 20, (7), 536, (1974) 002-321
- 9) 伊勢 泰, 他: 小児科診療, 37, (5), 576, (1974) 002-315
- 10) 宇山 健, 他: 西日本泌尿器科, 39, (6), 916, (1977) 002-303
- 11) 窪田吉徳, 他: 癌と化学療法, 5, (suppl. 1), 275, (1978) 002-304
- 12) 山脇慎也, 他: 癌の臨床, 22, (11), 848, (1976) 002-293
- 13) 阿部光俊, 他: 整形外科, 27, (2), 119, (1976) 002-292
- 14) 前山 巖, 他: 癌と化学療法, 7, (10), 1832, (1980) 001-719
- 15) 北浦啓三, 他: Jap. J. of Antibiotics, XXV, (2), 65, (1972) 002-313
- 16) 太田和雄, 他: 医学のあゆみ, 91, (4), 161, (1974) 001-355
- 17) A. Di Marco: Cancer Chemother. Rep., 6, (2), 91, (1975) 001-813
- 18) 根岸嗣治, 他: 薬学雑誌, 93, (11), 1498, (1973) 002-326

【文献請求先】

協和発酵工業株式会社 医薬品情報センター
〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1
電話 03 (3282) 0069 フリーダイヤル 0120-850-150
FAX 03 (3282) 0102
受付時間 9:00~18:00 (土・日・祝日を除く)

製造発売元
協和発酵工業株式会社
東京都千代田区大手町1-6-1

提携
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7



EB

