

2. 用法及び用量
(つづき)

<口内炎>

Grade	用量の変更
1 (痛みのない潰瘍、紅斑又は軽度の痛み)	患者が以前にGrade 3又は4の本事象を経験していない場合は投与を継続する。以前にGrade 3又は4の本事象を経験している場合は、最長2週間投与を延期し、投与再開時には用量を25%減量する。
2 (痛みのある紅斑、浮腫又は潰瘍。食事はできる。)	Grade 0～1に軽快するまで最長2週間投与を延期する。2週間たっても軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。2週間以内に軽快し、以前にGrade 3又は4の本事象を経験していない場合は、投与を再開する。以前にGrade 3又は4の本事象を経験している場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。
3 (痛みのある紅斑、浮腫又は潰瘍。食事ができない。)	Grade 0～1に軽快するまで最長2週間投与を延期する。2週間たっても軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。2週間以内に軽快した場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。
4 (経静脈又は経管栄養を必要とする。)	Grade 0～1に軽快するまで最長2週間投与を延期する。2週間たっても軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。2週間以内に軽快した場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。

<骨髄抑制>

Grade	好中球(/ μ L)	血小板(/ μ L)	用量の変更
1	1,500以上 2,000未満	75,000以上 150,000未満	投与を継続する。
2	1,000以上 1,500未満	50,000以上 75,000未満	好中球1,500/ μ L以上、血小板75,000/ μ L以上になるまで投与を延期する。
3	500以上 1,000未満	25,000以上 50,000未満	好中球1,500/ μ L以上、血小板75,000/ μ L以上になるまで投与を延期する。
4	500未満	25,000未満	好中球1,500/ μ L以上、血小板75,000/ μ L以上になるまで投与を延期する。投与再開時には、サイトカイン(G-CSF等)を併用するか、あるいは用量を25%減量する。

<肝機能異常>

肝機能障害のある患者に対する本剤の治療経験は限られている。従来のドキシルピシン塩酸塩製剤での経験に基づき、血清ビリルビン値が次のように上昇した場合は、本剤を減量することが望ましい。

- ・ 血清ビリルビン値が1.2～3.0mg/dLの場合は、通常量の1/2
- ・ 血清ビリルビン値が3.0mg/dLを超える場合は、通常量の1/4

(解説)

- 1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法は確立していないため、原則として本剤単剤による治療を行うこと。
- 2) 急速な投与及び希釈しない溶液での投与によりinfusion reaction関連事象の発現の危険性が高まる可能性があるため、急速な投与及び希釈しない溶液での投与は行わないこと。
- 3) 他剤との配合変化試験を実施していないことから、他剤との混合を避けること。なお、従来のドキシルピシン塩酸塩製剤と配合変化が知られている薬剤とは、本剤も配合変化を起こす可能性があるため注意すること。
- 4) Grade 2以上の手足症候群、口内炎、骨髄抑制が初めて発現した場合は、用量調節基準に従い、減量、投与の延期、中止を行うこと。減量した場合には、症状が改善しても減量前の投与量に戻さないこと。

<肝機能障害>

肝機能障害のあるエイズ関連カポジ肉腫患者に対する本剤の使用経験は限られていることから、本剤の減量の目安はないが、従来のドキシルピシン塩酸塩製剤での経験に基づき⁷⁾、本剤の減量の目安を示している。

本剤は肝代謝を受けることから、肝機能障害のある患者ではドキシルピシンの血中濃度が上昇し副作用が増強される可能性があるため、患者の状態や血液生化学的検査によるモニタリングを行い、慎重に投与する必要がある。

なお、従来のドキシルピシン塩酸塩製剤では、肝機能障害患者に投与したとき血中濃度が上昇することが報告されている⁸⁾。

3. 臨床成績

<がん化学療法後に増悪した卵巣癌>

(1) 臨床効果 [国内臨床第Ⅱ相試験]⁹⁾

対象：前化学療法として白金製剤を含む化学療法の治療歴を有するMüllerian carcinoma (上皮性卵巣癌、原発性卵管癌、腹膜癌) 患者74例
 方法：本剤50mg/m²を4週ごとに静脈内投与し(1コース)、中止基準に該当しない限り2コース以上投与した。RECISTガイドラインに準じ、抗腫瘍効果を判定した。
 結果：有効性解析対象例(FAS)73例での最良総合効果は、CR 2例(2.7%)、PR 14例(19.2%)、SD 28例(38.4%)、PD 27例(37.0%)及びNE 2例(2.7%)であった。奏効率(CR+PR)は21.9%(16/73例)であった。白金製剤感受性(Pt-S)群の奏効率は27.3%(3/11例)、白金製剤抵抗性(Pt-R)群の奏効率は21.0%(13/62例)であった。

再発卵巣癌患者における有効性(国内臨床第Ⅱ相試験)

	全体 (FAS*) n=73	Pt-S n=11	Pt-R n=62
奏効例(%) 〔奏効率の95%信頼区間〕	16例(21.9%) 〔13.1~33.1〕	3例(27.3%) 〔6.0~61.0〕	13例(21.0%) 〔11.7~33.2〕
CR	2例(2.7%)	0例(0.0%)	2例(3.2%)
PR	14例(19.2%)	3例(27.3%)	11例(17.7%)
SD	28例(38.4%)	3例(27.3%)	25例(40.3%)
PD	27例(37.0%)	4例(36.4%)	23例(37.1%)
NE	2例(2.7%)	1例(9.1%)	1例(1.6%)

*最大解析対象集団(FAS)は73例。(Pt-R群に事後不適格症例1例[本剤を4th lineで使用]があったため)

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験 [国内臨床第Ⅰ相試験]¹⁰⁾

対象：国内の各種固形癌患者15例(卵巣癌6例、乳癌*1例、非小細胞肺癌*6例、食道癌*1例、胸腺癌*1例)

方法：本剤30mg/m²(6例)、40mg/m²(3例)、50mg/m²(6例)を4週ごとに静脈内投与した。

結果：高頻度に認められた有害事象(発現頻度>50%)は、単球百分率増加15例(100.0%)、リンパ球数減少及び赤血球数減少が各14例(93.3%)、好中球百分率増加13例(86.7%)、手足症候群及び白血球数減少が各12例(80.0%)、発疹(Rash)及びヘモグロビン減少、好中球数減少が各10例(66.7%)、白血球数増加9例(60.0%)、食欲不振及び悪心、口内炎、血中LDH増加が各8例(53.3%)であった。用量規制毒性(Dose Limiting Toxicity: DLT)は30mg/m²の1例(Grade 3の下痢、感染及び低酸素症)に認められたが、40、50mg/m²では認められなかった。2コース以降でDLTの発現はなく、50mg/m²で2~3コース以降の反復投与により発現又は増悪する有害事象(特に皮膚毒性)に起因する投与遅延が高頻度に認められたものの、対症療法でほとんどが軽快又は回復した。以上より、50mg/m²までの忍容性を確認した。

*本邦未承認

注)承認されている用法・用量

本剤は、通常、成人にはドキシソルピシン塩酸塩として1日1回50mg/m²を1mg/分の速度で静脈内投与し、その後4週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。
 なお、患者の状態により適宜減量する。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験 [国内臨床第Ⅰ相試験]¹⁰⁾

上記の忍容性試験において、抗腫瘍効果(最良総合効果)は、15例中、PRが1例(卵巣癌)、SDが7例であった。PRの1例は、30mg/m²投与群の患者で、奏効期間は441日(試験中止時にPRを持続)であった。50mg/m²投与群の標的病変のない卵巣癌の1例では、腫瘍マーカー(CA125)の正常化が認められた。

また、本剤30~50mg/m²を1mg/分で点滴静注した場合のドキシソルピシンの血漿中動態は、線形であると考えられ、各コース間における血漿中ドキシソルピシンの蓄積も認められなかった。以上の有効性ならびに薬物動態の成績より50mg/m²が適切であると判断した。

<p>3. 臨床成績 (つづき)</p>	<p>(4) 検証的試験</p> <p>1) 無作為化平行用量試験 該当資料なし</p> <p>2) 比較試験：非劣性試験 [第Ⅲ相試験 (海外データ)] 第Ⅲ相無作為化比較試験 (ノギテカン塩酸塩 (トポテカン) *との比較)¹¹⁾ 対象：白金製剤を基本とした一次化学療法の治療歴を有する上皮性卵巣癌患者474例 方法：本剤50mg/m²を4週毎に静脈内投与 (239例)、ノギテカン塩酸塩 (トポテカン) 1.5mg/m²を1-5日 (5日間連続) で3週毎に静脈内投与 (235例) した。疾患が進行しない限り、最長1年間投与を継続し、全生存期間 (Overall Survival: OS) を比較した。 結果：全生存期間の中央値は本剤群 (239例) 62.7週、ノギテカン塩酸塩 (トポテカン) 群 (235例) 59.7週、ハザード比 (HR) は1.216 (95%信頼区間:1.000-1.478) であり、本剤群において全生存期間の延長傾向が示唆された。このうち、白金製剤を含む一次化学療法中に疾患進行がみられた患者、SDであった患者、又は治療終了後6ヵ月以内に疾患が再発した患者のサブグループでは全生存期間の中央値は本剤群 (130例) 38.3週、ノギテカン塩酸塩 (トポテカン) 1.5mg/m²群 (125例) 42.1週、HRは1.069 (95%信頼区間: 0.823-1.387) であった。 *本邦未承認</p> <p>3) 安全性試験 該当資料なし</p> <p>4) 患者・病態別試験 該当資料なし</p> <p>(5) 治療的使用</p> <p>1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験 使用実態下における安全性と有効性に関する情報を収集するために全例調査での使用成績調査を実施する。</p> <p>2) 承認条件としての実施予定の内容又は実施した試験の概要 該当しない。</p>
--------------------------	---

3. 臨床成績
(つづき)

<エイズ関連カポジ肉腫：外国臨床試験>

(1) 臨床効果 [第Ⅲ相試験 (海外データ)]¹²⁾

対象：中等度から重度のエイズ関連カポジ肉腫患者249例

方法：本剤20mg/m²を2～3週毎に静脈内投与し有効性を検討した。

結果：奏効率 (CCR+PR) は53.0% (132/249例) で、奏効までの期間の中央値は43日、奏効持続期間の中央値は119日であった。全身化学療法による前治療を行っていない患者 (未治療例) における本剤の奏効率は54.7% (117/214例)、前治療を行った患者 (既治療例) では42.9% (15/35例) であった。

エイズ関連カポジ肉腫患者における有効性

	未治療例 ^{注1)} (n=214)	既治療例 ^{注2)} (n=35)	合計 (n=249)
奏効率	54.7%	42.9%	53.0%
CCR	3.3%	2.9%	3.2%
PR	51.4%	40.0%	49.8%
SD	44.9%	57.1%	46.6%
PD	0.5%	0%	0.4%
奏効までの期間 (中央値)	42日	44日	43日
奏効持続期間 (中央値)	126日	119日	119日

注1) 未治療例：全身化学療法による前治療なし

注2) 既治療例：全身化学療法による前治療あり

注) 承認されている用法・用量

本剤は、通常、成人にはドキソルピシン塩酸塩として1日1回20mg/m²を1mg/分の速度で静脈内投与し、その後2～3週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験 [第Ⅰ相試験 (海外データ)]¹³⁾

対象：エイズ関連カポジ肉腫患者43例

方法：エイズ関連カポジ肉腫患者26例を無作為に2群に分け、本剤10又は20mg/m²を投与し、3週間後もう一方の用量で投与した。そのうち、「1回目20mg/m²、2回目10mg/m²」群の2例は2回目の投与を行わなかった。また、腫瘍濃度測定のため追加で17例を組み入れ無作為に2群に分け、本剤10又は20mg/m²を投与したが、そのうち2例は本剤投与後試験を中止した。

結果：43例のうち32例 (74.4%) に計121件の有害事象が認められた。本剤との因果関係別では、67件が多分関連なし、32件が可能性小、21件が可能性大と考えられた。最も発現頻度が高かった有害事象は無力症13例 (30.2%) で、その他に白血球減少症、下痢7例 (16.3%)、口腔モニリア (カンジダ) 症6例 (14.0%)、悪心、咳嗽、呼吸困難、発疹5例 (11.6%) であった。総合的にみてエイズ関連カポジ肉腫患者における本剤10又は20mg/m²単回投与の忍容性は良好であった。

注) 承認されている用法・用量

本剤は、通常、成人にはドキソルピシン塩酸塩として1日1回20mg/m²を1mg/分の速度で静脈内投与し、その後2～3週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。

3. 臨床成績
(つづき)

(3) 探索的試験：用量反応探索試験 [第Ⅱ/Ⅲ相試験 (海外データ)]¹⁴⁾

対象：エイズ関連カポジ肉腫患者247例

方法：10、20、40mg/m²のいずれかの用量を2コース投与し、治療効果が認められない場合、2倍の用量でさらに2コースの投与を追加した。各コースの投与は2週間毎であった。治療効果が認め

られた場合には、同じ用法・用量にて継続して治療を行い、有害事象に応じて用量調節を行った。

結果：247例のうち61例で試験を完了し、26例が試験を継続していた。また15例が本剤の他の試験へ移行した。中止例は145例であり、うち70例が死亡により中止した。

247例における1回投与量の中央値は20mg/m²で、投与期間の中央値は103日であった。なお、多くの被験者で1回投与量は10又は20mg/m²であった。3例に40mg/m²で初回投与を実施したが、いずれの被験者でも副作用のため20mg/m²に減量した。

治療効果の評価対象被験者238例のうち、CRは15例(6.3%)、PRは177例(74.4%)に認められ、この192例において治療効果持続期間の平均値(標準誤差)は、117.2日(7.13日)であった。

有害事象情報が得られた245例のうち239例に計1,906件の有害事象が認められた。1,064件について、本剤との因果関係が可能性小、可能性大又は関連ありと考えられた。最も発現頻度が高かった有害事象は白血球減少症214例(87.3%)で、貧血が80例(32.7%)、低色素性貧血が44例(18.0%)、血小板減少症37例(15.1%)に認められた。

本試験ではエイズ関連カポジ肉腫患者において、本剤10及び20mg/m²を2週間ごとに投与した際の安全性及び有効性が示された。

注)承認されている用法・用量

本剤は、通常、成人にはドキソルビシン塩酸塩として1日1回20mg/m²を1mg/分の速度で静脈内投与し、その後2～3週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験 [第Ⅲ相試験 (海外データ)]

① 第Ⅲ相無作為化比較試験 (ABVとの比較)¹⁵⁾

対象：重度のエイズ関連カポジ肉腫患者258例

方法：本剤(133例)とABV療法(アドリアマイシン・プレオマイシン・ビンクリスチン併用療法：125例)の有効性を比較して評価した。

本剤は20mg/m²、ABV療法はアドリアマイシン20mg/m²、プレオマイシン10mg/m²及びビンクリスチン1.0mgを2週間毎に6コース投与した。

結果：奏効率は、本剤投与群で45.9%(61例)、ABV投与群で24.8%(31例)であった(p<0.001)。また、6コースの治療を完了した被験者は、本剤投与群で90例(68%)、ABV投与群で43例(34%)であった。

本剤投与群でのGrade 3以上の有害事象は、白血球減少症48例(36%)、悪心・嘔吐20例(15%)、脱毛症1例(1%)、末梢神経障害8例(6%)、粘膜炎/口内炎6例(5%)、貧血13例(9.8%)、血小板減少4例(3%)であった。ABV投与群では、白血球減少症52例(42%)、悪心・嘔吐42例(34%)、脱毛症24例(19%)、末梢神経障害17例(14%)、粘膜炎/口内炎2例(2%)、貧血14例(11.2%)、血小板減少7例(5.6%)であった。

本剤は単剤で細胞障害性薬剤の併用療法 (ABV) より優れた奏効率と良好な忍容性を示した。

② 第Ⅲ相無作為化比較試験 (BVとの比較)¹⁶⁾

対象：中等度から重度のエイズ関連カポジ肉腫患者241例

方法：本剤(121例)とBV療法(プレオマイシン・ビンクリスチン併用療法：120例)の有効性を比較して評価した。本剤は20mg/m²、BV療法はプレオマイシン15mg/m²及びビンクリスチン1.4mg/m²(最大2.0mg)を3週間毎に6コース投与した。

結果：奏効率は、本剤投与群で58.7%(71例)、BV投与群で23.3%(28例)であった(p<0.001)。また、6コースの治療を完了した被験者は、本剤投与群で67例(55.4%)、BV投与群で37例(30.8%)であった(p<0.001)。

本剤投与群の117例(96.7%)、BV投与群の115例(95.8%)で有害事象が認められた。20%以上で認められた有害事象は、本剤投与群で白血球減少症87例(71.9%)、下痢29例(24.0%)、口腔モニリア(カンジダ)症35例(28.9%)であり、BV投与群で白血球減少症61例(50.8%)、発熱30例(25.0%)、悪心・嘔吐30例(25.0%)であった。

本剤は単剤でBVより優れた奏効率と同等の忍容性を示した。

<p>3. 臨床成績 (つづき)</p>	<p>3) 安全性試験 該当資料なし</p> <p>4) 患者・病態別試験 該当資料なし</p> <p>(5) 治療的使用</p> <p>1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験 使用実態下における安全性と有効性に関する情報を収集するために全例調査での使用成績調査を実施する。</p> <p>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 該当しない</p>
--------------------------	--

VI. 薬効薬理に関する項目

<p>1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群</p>	<p>アクリルピシン塩酸塩、アムルピシン塩酸塩、イダルピシン塩酸塩、エピルピシン塩酸塩、ダウノルピシン塩酸塩、ピラルピ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</p>
<p>2. 薬理作用</p>	<p>(1) 作用部位・作用機序</p> <p>本剤の有効成分であるドキソルピシンはDNAの塩基対間にインターカレーション(挿入)し、DNAと安定な結合をつくる。これにより2重らせん構造に変化を生じさせDNAとDNAポリメラーゼ及びDNA依存性RNAポリメラーゼとの結合を阻害することにより、DNAあるいはRNAの合成を阻害する。また、ドキソルピシンがインターカレートしたDNAにトポイソメラーゼIIが結合してDNA-トポイソメラーゼII複合体を安定させ、開裂したDNAの再結合を阻害する^{17)~19)}。この結果、ドキソルピシン塩酸塩は腫瘍細胞の増殖を阻害し、抗腫瘍効果を示す。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="477 597 862 1017"> <p style="text-align: center;">インターカレーション</p> <p style="text-align: center;">Doxorubicin</p> </div> <div data-bbox="893 597 1386 1039"> <p style="text-align: center;">トポイソメラーゼII阻害</p> <p style="text-align: center;">Double strand break</p> </div> </div> <p>本剤は、MPEG-DSPEで修飾された脂質二重層にドキソルピシン塩酸塩を封入したSTEALTH[®]リポソーム製剤である。ドキソルピシンの腫瘍組織内滞留時間を延長させ、腫瘍組織内濃度を高めることで有効性を改善し、さらに血漿中の遊離ドキソルピシン濃度を抑えることによって、骨髄抑制や脱毛、心毒性等の主要な有害反応を軽減するよう設計されている。</p> <p>通常のリポソーム製剤に比べてSTEALTH[®]リポソームは、MPEG-DSPEにより形成された水和相により、全身に分布する遊離又は組織固定性のマクロファージなどの細網内皮系(Reticulo-Endothelial System: RES)に捕捉されにくく²⁾、血中循環時間が長くなる^{3), 4)}。また、固形腫瘍では組織の異常な増殖の結果、血管新生が生じ、この新生血管の内皮細胞の間に比較的大きな間隙があり、血管透過性の亢進が認められる。本剤のリポソームは透過性が亢進した腫瘍内の毛細血管系を通じ、腫瘍組織の間質腔に侵入しやすくなる。腫瘍組織では漏出した物質を回収し、循環させる機能をもつリンパ系が未発達のためリポソームは腫瘍組織から排出されず、腫瘍部位に集積し投与後長時間腫瘍部位に滞留し組織内の濃度が高まる^{5), 6)}。その後、これらの腫瘍組織に移行した本剤はホスホリパーゼにより徐々に分解されてリポソームが崩壊し、周囲の腫瘍細胞にドキソルピシンを放出し抗腫瘍効果を発揮するものと考えられる。</p> <div style="text-align: center;"> <p>ドキシル (STEALTH[®]リポソーム)</p> <p>断面</p> <p>ドキソルピシン</p> <p>約100nm</p> <p>MPEG-DSPE</p> <p>脂質二重相</p> <p>マクロファージ</p> <p>肝臓</p> <p>血管</p> <p>腫瘍毛細血管</p> <p>腫瘍細胞</p> <p>腫瘍組織</p> <p>ドキソルピシン放出</p> </div>

<p>2. 薬 理 作 用 (つづき)</p>	<p>(2) 薬効を裏付ける試験成績</p> <p>①ヒト卵巣癌細胞株HEY移植マウスにおける抗腫瘍作用(マウス)²⁰⁾ ヒト卵巣癌細胞株HEYを異種移植したマウスを用いて、本剤及びドキソルビン塩酸塩の抗腫瘍効果を検討したところ、本剤の6.0mg/kg及び9.0mg/kgは対照群(生理食塩水)と比較し、腫瘍増殖抑制効果を示した。本剤9.0mg/kgはドキソルビン塩酸塩9.0mg/kgに対し、有意な腫瘍増殖抑制効果を示した(42日目、$p < 0.001$、Student's t-test)。</p> <p>②ドキソルビン耐性ヒト卵巣癌細胞株A2780/AD移植マウスにおける抗腫瘍作用(マウス)²¹⁾ ヒト卵巣癌細胞株A2780/ADを皮下移植したマウスを用いて、本剤及びドキソルビン塩酸塩の抗腫瘍作用を検討したところ、本剤は対照群(生理食塩水)及びドキソルビン塩酸塩と比較し、腫瘍の増殖を遅延させた。10日目におけるドキソルビン塩酸塩及び本剤投与群の腫瘍体積は、対照群との間に有意な差($p < 0.001$、Tukey's multiple comparison post-test)が認められ、また本剤及びドキソルビン塩酸塩投与群との間にも有意な差($p < 0.001$、Tukey's multiple comparison post-test)が認められた。</p> <p>③カポジ肉腫細胞に対する抗腫瘍作用(<i>in vitro</i>)²²⁾ エイズ関連カポジ肉腫患者8例から分離した初代培養カポジ肉腫細胞及び線維芽細胞、ならびに正常ヒト線維芽細胞、正常ヒト骨髄性単球細胞、正常ヒト平滑筋細胞及び正常ヒト臍静脈内皮細胞に、本剤を10、100、1,000ng/mLの濃度で加え、18時間培養したところ、本剤はエイズ関連カポジ肉腫患者から分離した初代培養カポジ肉腫細胞に対して増殖抑制作用を示した。</p>
-----------------------------	---

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																																														
	(3) 通常用量での血中濃度																																														
	<p>① 各種固形癌患者 (卵巣癌6例、乳癌*1例、非小細胞肺癌*6例、食道癌*1例、胸腺癌*1例)¹⁰⁾ 各種固形癌患者*15例に、本剤30mg/m² (n=6)、40mg/m² (n=3) 及び50mg/m² (n=6)を4週間隔、約1mg/分の投与速度で静脈内投与したときの1コース目における血漿中ドキソルビシン濃度推移を検討した。最高血漿中ドキソルビシン濃度はそれぞれ19.3、25.6及び34.1μg/mLであり、約86~95時間のt_{1/2}で消失した。また、AUCはそれぞれ2513、3228及び4663μg・hr/mLであった。</p> <p>*本邦未承認</p> <p>固形癌患者における本剤投与時の血漿中ドキソルビシンの薬物動態パラメータ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>パラメータ (単位)</th> <th>30mg/m² (n=6)</th> <th>40mg/m² (n=3)</th> <th>50mg/m² (n=6)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax (μg/mL)</td> <td>19.3 ± 2.5</td> <td>25.6 ± 2.9</td> <td>34.1 ± 3.3</td> </tr> <tr> <td>AUC (μg・hr/mL)</td> <td>2513 ± 784</td> <td>3228 ± 790</td> <td>4663 ± 1062</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2} (hr)</td> <td>89.5 ± 24.0</td> <td>86.3 ± 14.7</td> <td>95.3 ± 25.3</td> </tr> <tr> <td>CL (L/hr/m²)</td> <td>0.013 ± 0.005</td> <td>0.013 ± 0.004</td> <td>0.011 ± 0.002</td> </tr> <tr> <td>Vc (L/m²)</td> <td>1.57 ± 0.19</td> <td>1.57 ± 0.17</td> <td>1.47 ± 0.13</td> </tr> </tbody> </table> <p>1-コンパートメントモデル解析、平均値±標準偏差</p> <p>② エイズ関連カポジ肉腫患者 (海外データ)²³⁾ エイズ関連カポジ肉腫患者23例において、クロスオーバー法により3週間の休薬期間を設け、本剤10又は20mg/m²を30分間かけてそれぞれ単回静脈内投与したときの血漿中ドキソルビシンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。</p> <p>エイズ関連カポジ肉腫患者における本剤投与時の血漿中ドキソルビシンの薬物動態パラメータ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">パラメータ (単位)</th> <th colspan="2">用量</th> </tr> <tr> <th>10mg/m²</th> <th>20mg/m²</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax (μg/mL)</td> <td>4.12 ± 0.215</td> <td>8.34 ± 0.49</td> </tr> <tr> <td>CL (L/hr/m²)</td> <td>0.056 ± 0.01</td> <td>0.041 ± 0.004</td> </tr> <tr> <td>V_{ss} (L/m²)</td> <td>2.83 ± 0.145</td> <td>2.72 ± 0.120</td> </tr> <tr> <td>AUC (μg・hr/mL)</td> <td>277 ± 32.9</td> <td>590 ± 58.7</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2α} (hr)</td> <td>4.7 ± 1.1</td> <td>5.2 ± 1.4</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2β} (hr)</td> <td>52.3 ± 5.6</td> <td>55.0 ± 4.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>2-コンパートメントモデル解析、平均値±標準偏差</p>	パラメータ (単位)	30mg/m ² (n=6)	40mg/m ² (n=3)	50mg/m ² (n=6)	Cmax (μg/mL)	19.3 ± 2.5	25.6 ± 2.9	34.1 ± 3.3	AUC (μg・hr/mL)	2513 ± 784	3228 ± 790	4663 ± 1062	t _{1/2} (hr)	89.5 ± 24.0	86.3 ± 14.7	95.3 ± 25.3	CL (L/hr/m ²)	0.013 ± 0.005	0.013 ± 0.004	0.011 ± 0.002	Vc (L/m ²)	1.57 ± 0.19	1.57 ± 0.17	1.47 ± 0.13	パラメータ (単位)	用量		10mg/m ²	20mg/m ²	Cmax (μg/mL)	4.12 ± 0.215	8.34 ± 0.49	CL (L/hr/m ²)	0.056 ± 0.01	0.041 ± 0.004	V _{ss} (L/m ²)	2.83 ± 0.145	2.72 ± 0.120	AUC (μg・hr/mL)	277 ± 32.9	590 ± 58.7	t _{1/2α} (hr)	4.7 ± 1.1	5.2 ± 1.4	t _{1/2β} (hr)	52.3 ± 5.6
パラメータ (単位)	30mg/m ² (n=6)	40mg/m ² (n=3)	50mg/m ² (n=6)																																												
Cmax (μg/mL)	19.3 ± 2.5	25.6 ± 2.9	34.1 ± 3.3																																												
AUC (μg・hr/mL)	2513 ± 784	3228 ± 790	4663 ± 1062																																												
t _{1/2} (hr)	89.5 ± 24.0	86.3 ± 14.7	95.3 ± 25.3																																												
CL (L/hr/m ²)	0.013 ± 0.005	0.013 ± 0.004	0.011 ± 0.002																																												
Vc (L/m ²)	1.57 ± 0.19	1.57 ± 0.17	1.47 ± 0.13																																												
パラメータ (単位)	用量																																														
	10mg/m ²	20mg/m ²																																													
Cmax (μg/mL)	4.12 ± 0.215	8.34 ± 0.49																																													
CL (L/hr/m ²)	0.056 ± 0.01	0.041 ± 0.004																																													
V _{ss} (L/m ²)	2.83 ± 0.145	2.72 ± 0.120																																													
AUC (μg・hr/mL)	277 ± 32.9	590 ± 58.7																																													
t _{1/2α} (hr)	4.7 ± 1.1	5.2 ± 1.4																																													
t _{1/2β} (hr)	52.3 ± 5.6	55.0 ± 4.8																																													
(4) 中毒症状を発現する血中濃度 該当資料なし																																															

<p>2. 薬物速度論的 パラメータ</p>	<p>(1) 吸収速度定数 該当しない</p> <p>(2) バイオアベイラビリティ 該当しない</p> <p>(3) 消失速度定数 「Ⅶ. 薬物動態に関する項目、1. 血中濃度の推移・測定法、(3) 通常用量での血中濃度」の$t_{1/2}$参照。 ① 各種固形癌患者 50mg/m² : 0.00760±0.00151 (/hr) (1-コンパートメントモデル解析) ② エイズ関連カポジ肉腫患者 (外国データ) 20mg/m² : 0.47±0.16 (/hr) (ノンコンパートメントモデル解析)</p> <p>(4) クリアランス 「Ⅶ. 薬物動態に関する項目、1. 血中濃度の推移・測定法、(3) 通常用量での血中濃度」のCL参照。</p> <p>(5) 分布容積 「Ⅶ. 薬物動態に関する項目、1. 血中濃度の推移・測定法、(3) 通常用量での血中濃度」のV_c及びV_{ss}参照。</p> <p>(6) 血漿蛋白結合率 (<i>in vitro</i>)²³⁾ 本剤の血漿蛋白結合率は測定されていないが、ドキソルビシンの血漿蛋白結合率は約70%である。</p>
<p>3. 吸 収</p>	<p>該当しない</p>

4. 分

布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<ラット>²⁴⁾

雌雄ラット(n=3/性)に¹⁴C-ドキシソルピシン塩酸塩を含む本剤1.0mg/kgを単回静脈内投与したときの最高放射能濃度は、大脳(雄:0.442 μ g/g、雌:0.419 μ g/g)、小脳(雄:0.883 μ g/g、雌:0.657 μ g/g)及び下垂体(雄:2.13 μ g/g、雌:3.09 μ g/g)では投与1時間後に認められた。

ラットに¹⁴C-ドキシソルピシン塩酸塩を含む本剤1.0mg/kgを単回静脈内投与したときの組織内放射能濃度^a

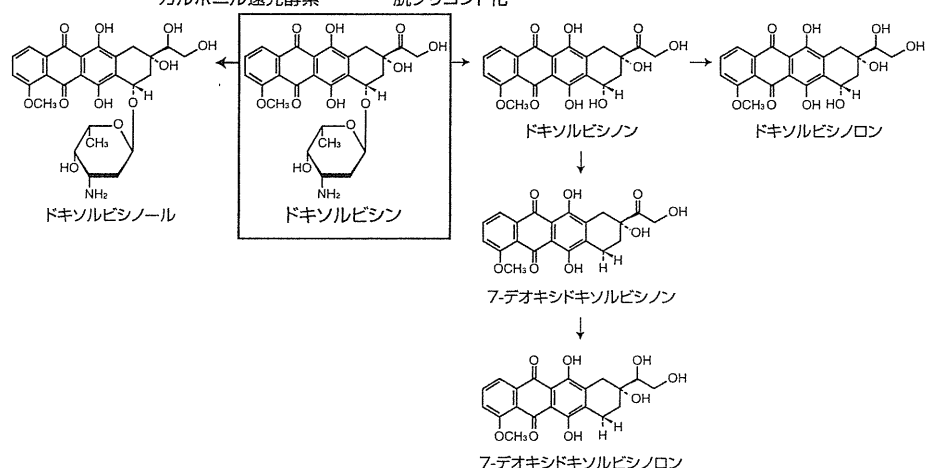
(平均値、AUCは平均値より推定、n=3/性)

組織	試料採取時点 (hr)								AUC (0→240) (μ g eq·hr/g)	
	1		24		96		240			
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	18.9	20.1	7.44	10.8	1.04	1.45	0.0178	0.0513	572	761
血液	12.0 ^b	11.8	3.47 ^b	6.07	0.614	0.833	0.0189	0.0370	313	437
動脈	2.38	2.86	0.758	1.12	0.477	0.402	0.220	0.157	125	132
静脈	3.09	4.12	1.43	1.70	0.492	0.607	0.171	0.226	158	197
大脳	0.442	0.419	0.128	0.134	0.0117 ^c	0.0291	ND	ND	9.91	12.2
小脳	0.883	0.657	0.256	0.322	ND ^c	0.0599	ND	ND	NC	24.8
下垂体	2.13	3.09	1.49	2.14	0.980	0.870	0.400	0.383	223	248
眼球	0.0859	0.0790	0.157	0.152	0.275	0.170	0.121	0.165	45.4	38.4
甲状腺	1.48	1.30	2.53	2.76	2.53	2.24	0.595	1.20	422	466
肺	2.72	3.69	1.42	1.99	1.06	0.886	0.273	0.267	219	238
心臓	1.02	1.00	0.912	0.920	0.495	0.470	0.156	0.135	114	109
肝臓	1.37	1.34	1.20	2.00	0.362	0.718	0.205	0.258	120	194
脾臓	3.47	3.74	14.2	19.6	5.08	8.27	2.41	5.05	1360	2160
膵臓	0.313	0.290	0.318	0.438	0.434	0.475	0.193	0.196	77.3	86.8
腎臓	1.19	1.14	1.51	1.29	0.891	0.782	0.368	0.355	201	180
副腎	1.57	2.95	1.56	2.12	0.870	0.845	ND ^c	0.562	122 ^d	259
子宮	—	0.353	—	1.23	—	0.620	—	0.360	—	151
乳腺	—	0.195	—	0.681	—	0.696	—	0.375	—	134
卵巣	—	1.06	—	3.18	—	1.52	—	0.432	—	335
精囊	0.0890	—	0.106	—	0.143	—	0.0670	—	25.7	—
精巣	0.135	—	0.172	—	0.189	—	0.134	—	39.6	—
前立腺	0.267	—	0.332	—	0.389	—	0.133	—	67.3	—
骨髄	1.46	1.53	3.81	3.12	1.44	1.58	1.04	0.695	414	373
筋肉	0.133	0.0800	0.0767	0.0952	0.106	0.0777	0.0362	0.0403	18.3	16.5
腎周囲脂肪	0.109	0.101	0.114	0.126	0.103	0.145	0.0953	0.101	24.7	29.9
皮膚	0.178	0.211	0.442	0.617	0.621	0.699	0.198	0.290	197	137
足底(前足)	0.221	0.154	0.922	0.630	1.08	0.757	0.536	0.375	308	147
足底(後足)	0.247	0.140 ^b	1.60	0.637	1.85	0.765 ^c	0.624	0.479	98.7	124
胃	0.125	0.179	0.322	0.504	0.466	0.363	0.109	0.153	69.0	73.9
小腸	0.486	0.378	1.54	1.85	1.29	1.21	0.258	0.340	218	233
大腸	0.156	0.169	0.416	0.793	0.532	0.677	0.198	0.241	89.5	125

a: μ g eq/g、b: n=2、c: 中央値、d: AUC(0→96)

ND: 検出下限(バックグラウンドの1.4倍)未満

NC: 算出せず

<p>4. 分 (つづき)</p> <p>布</p>	<p>(2) 胎児への移行性(ラット、ウサギ) 該当資料なし <参考> ラット²⁵⁾ 妊娠ラットに本剤0.1、0.5及び1.0mg/kgを静脈内投与し、胎児の器官形成に及ぼす影響を検討した結果、1.0mg/kg投与で生存胎児体重の減少、生存胎児数の減少及び吸収胚率の増加、胎児の化骨遅延が認められ、胎児毒性が示された。 ウサギ²⁶⁾ 妊娠ウサギに本剤0.5、1.5及び2.5mg/kgを静脈内投与し、胎児の器官形成に及ぼす影響を検討した結果、胎児毒性及び流産誘発作用があることが示唆された。</p> <p>(3) 乳汁中への移行性 該当資料なし <参考>²⁷⁾ 卵巣癌患者にドキシソルピシン塩酸塩70mg/m²を15分間かけて単回静脈内投与したとき、乳汁中ドキシソルピシン濃度は投与終了24時間後に最高値(0.24mg/L)を示した。そのときの乳中/血漿中濃度比は4.43:1であったが、ドキシソルピシンの濃度-時間曲線下面積(AUC)は乳汁中と血漿中でほぼ同等であった。</p> <p>(4) 髄液への移行性 該当資料なし</p> <p>(5) その他の組織への移行性(海外データ) エイズ関連カポジ肉腫患者11例に本剤20mg/m²を30分間かけて単回静脈内投与し、投与終了48時間後に腫瘍組織及び正常皮膚組織を採取したとき、腫瘍組織のドキシソルピシン濃度は正常皮膚組織に比べて中央値で19倍(範囲: 3~53倍)高値であった。ただし、この濃度は腫瘍組織と正常皮膚組織に含まれる血液含量の差について補正しておらず、補正後の比は1~22倍であると推測された。 また、エイズ関連カポジ肉腫患者18例を2群に分け、本剤又はドキシソルピシン塩酸塩10、20又は40mg/m²を静脈内投与し、投与終了72時間に腫瘍組織を採取したとき、腫瘍組織のドキシソルピシン濃度は、ドキシソルピシン塩酸塩を投与した患者に比べて、本剤を投与した患者で5~11倍高値であった³⁾。以上より、本剤投与後、腫瘍組織にドキシソルピシンが選択的に移行することが示された。</p>
<p>5. 代</p> <p>謝</p>	<p>(1) 代謝部位及び代謝経路 本剤投与後、STEALTH[®]リポソームは徐々に崩壊し、放出されたドキシソルピシンが代謝を受けることから、ドキシソルピシンの代謝経路はSTEALTH[®]リポソーム封入の有無に関わらず同じであると考えられる²⁸⁾。 ドキシソルピシン塩酸塩は肝臓において代謝を受け、主代謝物であるドキシソルピシノールはサイトゾール画分のカルボニル還元酵素により生成し、ドキシソルピシノンは脱グリコシド化により生成する。 本剤は肝臓で代謝され、尿及び糞中(胆汁)に排出される。エイズ関連カポジ肉腫患者42例を対象に、本剤10又は20mg/m²を30分間静脈内単回投与したとき、ドキシソルピシノールは低濃度(0.8~26.2 ng/mL)で血漿中に認められた²³⁾。</p> <p style="text-align: center;">ドキシソルピシンの推定代謝経路</p> <div style="text-align: center;"> <p>カルボニル還元酵素 脱グリコシド化</p>  <p>ドキシソルピシノール ドキシソルピシン ドキシソルピシノン</p> <p>7-デオキシドキシソルピシノン</p> <p>7-デオキシドキシソルピシノロン</p> </div>

<p>5. 代謝 (つづき)</p>	<p>謝</p> <p>(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種²⁸⁾ ドキシソルピシンの代謝に関与する主な酵素は、NADPH依存性のaldo-keto reductase及びmicrosomal glycosidaseである。</p> <p>(3) 初回通過効果の有無及びその割合 該当しない。</p> <p>(4) 代謝物の活性の有無及び比率²⁹⁾ 弱い活性を有する。</p> <p>(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ 該当資料なし</p>
<p>6. 排泄</p>	<p>泄</p> <p>(1) 排泄部位 尿及び糞(胆汁)中に排泄される。</p> <p>(2) 排泄率 該当資料なし <海外データ>²³⁾ エイズ関連カポジ肉腫患者42例を対象に、本剤10又は20mg/m²を30分間かけて単回静脈内投与したとき、20mg/m²投与群におけるクリアランス(CL)は0.041L/hr/m²であった。一方、ドキシソルピシン塩酸塩投与群のCLは24~35L/hr/m²であった。 <ラット>³⁰⁾ 雌雄ラット(n=3/性)に¹⁴C-ドキシソルピシン塩酸塩を含む本剤1.0mg/kgを単回静脈内投与し、液体シンチレーションカウンターを用いて投与後240時間までの尿及び糞中総放射能濃度を測定した。放射能の主排泄経路は糞中であり、投与後240時間までの糞中排泄率は約55~60%、尿中排泄率は約8~11%であった。</p> <p>(3) 排泄速度 〔(2)排泄率〕参照</p>
<p>7. 透析等による除去率</p>	<p>(1) 腹膜透析 該当資料なし</p> <p>(2) 血液透析 該当資料なし</p> <p>(3) 直接血液灌流 該当資料なし</p>

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) 従来のドキソルビシン塩酸塩製剤の代替として本剤を投与しないこと。[「重要な基本的注意」の項参照]
- 2) 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
- 3) 本剤の卵巣癌患者への投与は、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。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の臨床試験成績等を踏まえて、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。[「臨床成績」の項参照]
- 4) ドキソルビシン塩酸塩が有する心毒性に注意すること。ドキソルビシン塩酸塩の総投与量が $500\text{mg}/\text{m}^2$ を超えると、心筋障害によるうっ血性心不全が生じる可能性がある。ドキソルビシン塩酸塩の総投与量については、他のアントラサイクリン系薬剤や関連化合物による前治療又は併用を考慮すること。また、縦隔に放射線療法を受けた患者又はシクロホスファミドなどの心毒性のある薬剤を併用している患者では、より低い総投与量($400\text{mg}/\text{m}^2$)で心毒性が発現する可能性があるので注意すること。本剤投与開始前、及び本剤投与中は頻回に心機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
- 5) 心血管系疾患又はその既往歴のある患者には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
- 6) 重度の骨髄抑制が生じることがあるため、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
- 7) ほてり、潮紅、呼吸困難、胸部不快感、熱感、悪心、息切れ、胸部及び咽喉の絞扼感、低血圧等を含む急性のinfusion reactionが認められている。これらの症状は、多くの患者で投与中止又は終了後、数時間から1日で軽快し、また、投与速度の減速により軽快することもある。一部の患者では、重篤で致死的なアレルギー様又はアナフィラキシー様のinfusion reactionが報告されている。緊急時に十分な対応のできるよう治療薬と救急装置を準備した上で投与を開始し、infusion reaction発現の危険性を最小限にするため投与速度は $1\text{mg}/\text{分}$ を超えないこと。このようなinfusion reactionが生じた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]

(解説)

- 1) 本剤は、ドキソルビシンをリポソームに封入した製剤であり、従来のドキソルビシン塩酸塩製剤とは薬物動態等の性質が異なるため、代替として使用しないこと。
[VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法]を参照。
- 2), 3) 抗悪性腫瘍剤の注意事項に準じて記載した。
- 4), 5) アントラサイクリン系製剤は心毒性を有することが知られており、国内における同種同効薬の添付文書に準じ心筋障害、うっ血性心不全等の心毒性について注意喚起している。外国では、ドキソルビシン塩酸塩の累積投与量が $550\text{mg}/\text{m}^2$ を超えると重篤な心毒性の発現頻度が高くなると報告されている³¹⁾。
また、心血管系疾患又はその既往症のある患者、縦隔に放射線療法を受けた患者又はシクロホスファミドなどの心毒性のある薬剤を併用している患者では、心毒性が増強されると報告されているため、さらに少ない累積投与量から注意が必要となる^{31)~33)}。
本剤の投与開始に際しては、心電図、心エコー等の心機能検査を実施し、本剤投与の可否を判断すること。また、投与開始後も頻回に心機能検査を実施すること。
[VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 8. 副作用]を参照。
- 6) 重度の骨髄抑制が発現する可能性があり、持続すると重複感染、発熱性好中球減少症又は出血を来すおそれがある。本剤投与中は、白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値等血液学的検査のモニタリングを頻回に行うこと。好中球減少、血小板数減少発現時には、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項の「用量調節基準」に従い、本剤の減量、休薬期間の延長を行い、必要に応じてG-CSF等の投与も考慮すること。
[VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 4. 用法・用量に関連する使用上の注意 5. 慎重投与内容とその理由]を参照。
- 7) Infusion reactionは、アレルギー反応、過敏症と類似した症状を示し、通常、投与中又は投与直後に発現し投与終了24時間以内に回復するが、重篤で致死的なアレルギー様又はアナフィラキシー様のinfusion reactionも報告されている。したがって、投与に際しては、治療のための薬剤と救急装置をすぐに使用できるように準備し、投与速度は $1\text{mg}/\text{分}$ を超えないようにすること。
[V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量][VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用]を参照。
なお、infusion reactionの発現は、リポソーム又はその表面成分の1つに対する反応であることが示唆され、従来のドキソルビシン塩酸塩製剤では報告されていない。

2. 禁忌内容とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>従来のドキシソルピシン塩酸塩製剤又は本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</p> </div> <p>(解説) 従来のドキシソルピシン製剤又は本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者においては、本剤投与により過敏症を起こす可能性があるため、本剤を投与しないこと。</p>
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	「V. 治療に関する項目」を参照すること。
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	「V. 治療に関する項目」を参照すること。
5. 慎重投与内容とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <ol style="list-style-type: none"> 1) 心血管系疾患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。〕(「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。 2) 骨髄抑制のある患者(エイズ関連カポジ肉腫患者ではHIVや併用薬等により、また、卵巣癌患者では前治療等の影響により、本剤の投与開始前から骨髄抑制が認められる場合がある。)[骨髄機能をより強く抑制するおそれがある(「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。] 3) 肝機能障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照)。] 4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 5) 大豆アレルギーのある患者〔本剤の添加物に大豆由来の成分が含まれている。] <p>(解説)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 「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」を参照。 2) 骨髄抑制のある患者では、本剤の有する骨髄抑制作用が増強されるおそれがある。HIV感染患者においては、原疾患やHIV感染症関連治療薬により骨髄抑制が認められる場合がある。また、卵巣癌患者においては、前治療薬等の影響により骨髄抑制が認められる場合がある。したがって、慎重に投与を行うこと。 「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 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由」を参照。 3) 「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由」を参照。 4) 「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 9. 高齢者への投与」を参照。 5) 本剤の添加剤として、水素添加大豆ホスファチジルコリン(HSPC)を含有することから、大豆アレルギーのある患者では過敏症を発現する可能性があるため注意喚起している。 </div>
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤はドキシソルピシン塩酸塩をリポソームに封入した製剤であることから、本剤の有効性、安全性、薬物動態等は従来のドキシソルピシン塩酸塩製剤と異なる。本剤を従来のドキシソルピシン塩酸塩製剤の代替として使用しないこと。また、本剤を従来のドキシソルピシン塩酸塩製剤と同様の用法・用量で投与しないこと。 2) ドキシソルピシン塩酸塩が有する心毒性に注意し、本剤投与開始前、及び本剤投与中は頻回に、心機能検査(心電図、心エコー、放射性核種スキャン、心内膜心筋生検等)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投与を中止すること。〔「警告」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕 3) 骨髄抑制が生じた結果、感染症、発熱性好中球減少症又は出血がおこることがあるので、頻回に血液検査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、他の骨髄抑制作用を有する薬剤との併用により、骨髄抑制が増強される可能性がある。〔「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕 4) 急性のinfusion reaction(ほてり、潮紅、胸部不快感、呼吸困難、悪心、熱感、背部痛、頻脈、そう痒症、鼻漏、腹痛、動悸、血圧上昇、顔面腫脹、頭痛、悪寒、胸痛、胸部及び咽喉の絞扼感、発熱、発疹、チアノーゼ、失神、気管支痙攣、喘息、無呼吸、低血圧、息切れ等の特徴とする)があらわれることがある。これらの症状は、投与中止又は終了後、数時間から1日で軽快することが多く、また、投与速度の減速により軽快することもある。一方、重篤で致死的なアレルギー様又はアナフィラキシー様のinfusion reactionがあらわれることがあるので、緊急時に十分な対応のできるよう治療薬と救急装置を準備した上で投与を開始し、infusion reaction発現の危険性を最小限にするため投与速度は1mg/分を超えないこと。このようなinfusion reactionが生じた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔「警告」、「重大な副作用」の項参照〕 </div>

<p>6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(つづき)</p>	<p>5) 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は肝機能検査を定期的に行い、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止など、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」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>6) 本剤を含め、トポイソメラーゼⅡ阻害剤を投与した患者で、二次性急性骨髄性白血病が報告されている。</p> <p>7) 本剤の投与に際しては、アレルギー歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。</p> <p>8) 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。〔「その他の注意」の項参照〕</p> <p>(解説)</p> <p>1) 「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」を参照。</p> <p>2) 「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」、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. 副作用」を参照。</p> <p>3) 「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」、「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 5. 慎重投与とその理由」、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. 副作用」を参照。</p> <p>4) 「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」、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. 副作用」を参照。</p> <p>5) 「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 5. 慎重投与内容とその理由」を参照。</p> <p>6) トポイソメラーゼⅡ阻害剤が投与された患者において、二次性白血病の発現が報告されており³⁴⁾、本剤においても、他の抗癌剤との併用例で致死的な二次性急性骨髄性白血病が発現したとの報告がある。 二次性急性骨髄性白血病のリスクについて認識し、投与終了後も長期にわたり二次癌の発現について注意する必要がある。</p> <p>7) 本剤はリポソーム製剤であり、添加物として水素添加大豆ホスファチジルコリン等のリン脂質を含有していることから、アレルギーの発現に十分注意する必要があるため記載した。</p> <p>8) 動物実験で性腺への影響が認められているため、注意喚起している。 「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 15. その他の注意」を参照。</p>											
<p>7. 相互作用</p>	<p>本剤は、従来のドキソルピシン塩酸塩製剤で相互作用が知られている薬剤と相互作用を示す可能性がある。</p> <p>(1) 併用禁忌とその理由 該当しない</p> <p>(2) 併用注意とその理由</p> <table border="1" data-bbox="423 1338 1362 1736"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤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</td> <td>心筋障害が増強されるおそれがある。</td> <td>心筋に対する蓄積毒性が増強される。</td> </tr> <tr> <td>他の抗悪性腫瘍剤</td> <td>骨髄抑制等の副作用が増強することがある。</td> <td rowspan="2">副作用が相互に増強される。</td> </tr> <tr> <td>放射線照射</td> <td>骨髄抑制等の副作用が増強することがある。 本剤の投与で、放射線照射の前治療に起因する皮膚反応が再発することがある。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(解説)</p> <p>「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」、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」を参照。</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	本剤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	骨髄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。	放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。 本剤の投与で、放射線照射の前治療に起因する皮膚反応が再発することがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子										
本剤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	骨髄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。										
放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。 本剤の投与で、放射線照射の前治療に起因する皮膚反応が再発することがある。											

8. 副作用

(1) 副作用の概要

<再発卵巣癌：国内臨床第Ⅱ相試験>

国内で行われた再発卵巣癌（ミューラー管を発生起源とした卵管癌、腹膜癌を含む）を対象とした臨床試験では、74例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は74例（100%）に認められた。主な副作用は、白血球数減少69例（93.2%）、好中球数減少69例（93.2%）、リンパ球数減少66例（89.2%）、ヘモグロビン減少63例（85.1%）、手足症候群58例（78.4%）、赤血球数減少56例（75.7%）、口内炎57例（77.0%）、血小板数減少45例（60.8%）、悪心45例（60.8%）、食欲不振37例（50.0%）、血中アルブミン減少36例（48.6%）、血中LDH増加38例（51.4%）、発疹37例（50.0%）、疲労34例（45.9%）、体重減少24例（32.4%）であった。（承認時）

<エイズ関連カポジ肉腫：外国臨床試験>

外国で行われたエイズ関連カポジ肉腫を対象とした4臨床試験では、720例中、血液学的検査での異常として血小板減少症439例（61.0%）、貧血399例（55.4%）、好中球減少症352例（48.9%）が認められた。有害事象（本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象）の情報は705例から得られ、83%に副作用が認められた。主な副作用（血液学的検査関連の副作用を除く）は、悪心119例（16.9%）、無力症70例（9.9%）、低色素性貧血69例（9.8%）、発熱64例（9.1%）、脱毛症63例（8.9%）、ALP増加、嘔吐、下痢各55例（7.8%）、口内炎48例（6.8%）、口腔モニリア症39例（5.5%）であった。

1) 重大な副作用^注と初期症状

- (1) 心筋障害（頻度不明）：心筋症、うっ血性心不全があらわれることがあるので、本剤投与時には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。特に、ドキシルピジン塩酸塩の総投与量が500mg/m²を超えると急性左室不全が生じる可能性があるので注意すること。【「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照】
 - (2) 骨髄抑制（白血球数減少93.2%、好中球数減少93.2%、血小板数減少60.8%、ヘモグロビン減少85.1%、赤血球数減少75.7%）：白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、貧血（ヘモグロビン減少、赤血球数減少）があらわれることがある。また、骨髄抑制が生じた結果、感染症、発熱性好中球減少症又は出血が起こることがあるので、本剤投与時には頻回に血液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。【「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照】
 - (3) infusion reaction（18.9%）：infusion reactionのうち重篤で致死的なアレルギー様又はアナフィラキシー様の症状があらわれることがあるので、投与中は患者の状態を十分に観察し、重篤なinfusion reactionが認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。【「警告」、「重要な基本的注意」の項参照】
 - (4) 手足症候群（78.4%）：腫脹、疼痛、紅斑、手足の皮膚の落屑を特徴とする手掌・足底の皮疹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】
 - (5) 口内炎（77.0%）：口内炎があらわれることがあるので、本剤投与時には頻回に観察を行い、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。【「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照】
 - (6) 肝機能障害（頻度不明）：肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。【「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照】
 - (7) 間質性肺疾患（間質性肺疾患1.4%、肺臓炎1.4%）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわ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) 肺塞栓症（頻度不明）：致死的な肺塞栓症がまれに報告されているので、患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわ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。
 - (9) 深部静脈血栓症（1.4%）：深部静脈血栓症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわ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。
- 注）発現頻度は、国内臨床試験における頻度を示す。

8. 副作用
(つづき)

2) その他の副作用

<再発卵巣癌：国内臨床第Ⅱ相試験 (n=74) 注1>

	30%以上	5%～30%未満	5%未満
感染症および寄生虫症		毛包炎、鼻咽頭炎	上気道感染、外耳炎、口腔感染、体部白癬、膀胱炎、ウイルス性肝炎、帯状疱疹、ヘルペス性口内炎、感染、インフルエンザ、咽頭炎、皮膚感染、足部白癬、尿路感染、創傷感染、咽喉頭炎
血液およびリンパ系障害	リンパ球数減少	単球数減少、血小板数増加、白血球数増加、単球数増加	リンパ球数増加、好酸球数増加、ヘマトクリット減少、平均赤血球ヘモグロビン濃度減少、好中球数増加
免疫系障害			季節性アレルギー、過敏症
代謝および栄養障害	食欲不振		高カリウム血症、耐糖能障害
精神障害			不眠症
神経系障害		頭痛、味覚異常、末梢性感覚ニューロパシー	嗅覚錯誤、浮動性めまい、感覚鈍麻、片頭痛
眼障害			眼の障害、白内障、結膜炎、眼乾燥、眼脂、角膜炎、流涙増加、硝子体浮遊物
耳および迷路障害			耳痛、耳鳴
心臓障害			第一度房室ブロック、動悸、洞性頻脈、大動脈弁閉鎖不全症、左脚ブロック、洞性不整脈、上室性期外収縮、心室肥大、駆出率減少、心電図ST部分下降、心拍数増加、心電図ST-T部分下降、心電図PQ間隔延長、心電図ST-T変化
血管障害		高血圧	起立性低血圧、潮紅
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咽喉頭疼痛、咳嗽	咽頭不快感、鼻漏、咽頭の炎症、鼻出血、咯血
胃腸障害	悪心	便秘、下痢、嘔吐、消化不良、上腹部痛、痔核	腹部膨満、腹痛、胃不快感、口唇炎、嚥下障害、肛門周囲痛、口唇びらん、腹部不快感、歯肉腫脹、歯肉炎、歯周病、小腸閉塞、舌変色、歯痛
肝胆道系障害	LDH増加	AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、 γ -GTP増加、ALP増加、血中ビリルビン増加、血中ビリルビン減少	高ビリルビン血症、AST (GOT) 減少、LDH減少、 γ -GTP減少
皮膚および皮下組織障害	発疹	脱毛症、色素沈着障害	爪の障害、紅斑、そう痒症、多汗症、過角化、点状出血
筋骨格系および結合組織障害		背部痛	四肢痛、肩部痛、側腹部痛、筋骨痛、筋骨格硬直、関節痛
腎および尿路障害		蛋白尿、尿中蛋白陽性、血中クレアチニン増加、血中クレアチニン減少	頻尿、尿道障害、尿道痛、尿中ブドウ糖陽性、尿pH上昇、尿中ケトン体陽性
生殖系および乳房障害			性器発疹、陰部そう痒症、女性外陰部潰瘍
全身障害および投与局所様態	疲労、体重減少	倦怠感、発熱、胸痛	注射部位反応、胸部不快感、悪寒、熱感、低体温、インフルエンザ様疾患
臨床検査	血中アルブミン減少	総蛋白減少、CK (CPK) 減少、血中Na減少、血中尿素増加、血中尿素減少、血中Cl減少、血中K減少、血中K増加、CK (CPK) 増加、血中Cl増加、血中Na増加、	血圧上昇、総蛋白増加
傷害、中毒および処置合併症			凍瘡、熱傷

注) 重大な副作用以外の事象を記載した。

8. 副作用
(つづき)

<エイズ関連カポジ肉腫：外国臨床試験 (n=705) 注1)>

	5%以上注2)	1%～5%未満	1%未満
全身	無力症、発熱	頭痛、背部痛、感染、アレルギー反応、悪寒	顔面浮腫、蜂巣炎、敗血症、膿瘍、放射線損傷、インフルエンザ症候群、モニリア症、低体温、注射部位出血、注射部位疼痛、クリプトコッカス症、腹水
心臓血管		胸痛、低血圧、頻脈	血栓性静脈炎、心嚢液貯留、出血、動悸、失神、脚ブロック、心拡大、心停止、片頭痛、血栓症、心室性不整脈
皮膚・付属器	脱毛症	単純ヘルペス、発疹、そう痒	斑状丘疹状皮疹、皮膚潰瘍、皮膚変色、帯状疱疹、剥脱性皮膚炎、皮膚モニリア症、多形紅斑、結節性紅斑、せつ腫症、乾癬、膿疱性皮疹、皮膚壊死、蕁麻疹、小水疱性皮疹
消化器	悪心、嘔吐、下痢、口腔モニリア症	口腔内潰瘍形成、舌炎、便秘、アフタ性口内炎、食欲不振、嚥下障害、腹痛	消化不良、胆汁うっ滞性黄疸、胃炎、歯肉炎、潰瘍性直腸炎、大腸炎、食道潰瘍、食道炎、胃腸出血、肝不全、口腔内白斑症、脾炎、潰瘍性口内炎、肝炎、肝脾腫大、食欲亢進、黄疸、硬化性胆管炎、しぶり、宿便
内分泌			糖尿病
血液及びリンパ	低色素性貧血	溶血、プロトロンビン時間延長	好酸球増加症、リンパ節症、リンパ管炎、リンパ浮腫、点状出血、トロンボプラスチン減少
代謝・栄養	Al-P増加	ALT (GPT) 増加、体重減少、低カルシウム血症、高ビリルビン血症、高血糖	LDH増加、高ナトリウム血症、クレアチニン増加、BUN増加、脱水、浮腫、高カルシウム血症、高カリウム血症、高脂血症、高尿酸血症、低血糖、低カリウム血症、低脂血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、低蛋白血症、ケトシス、体重増加
筋骨格			筋痛、関節痛、骨痛、筋炎
神経			錯感覚、不眠症、末梢神経炎、うつ病、ニューロパシー、不安、痙攣、筋緊張低下、急性脳症候群、錯乱、片麻痺、筋緊張亢進、運動低下、回転性めまい
呼吸器			胸水、喘息、気管支炎、咳嗽増加、過換気、咽頭炎、気胸、鼻炎、副鼻腔炎
特殊感覚			中耳炎、味覚倒錯、視覚異常、盲、結膜炎、眼痛、視神経炎、耳鳴、視野欠損
泌尿生殖			血尿、亀頭炎、膀胱炎、排尿困難、性器浮腫、糖尿、腎不全
その他		呼吸困難、アルブミン尿、肺炎、網膜炎、情動不安定、浮動性めまい、傾眠	

注1) 外国で行われた4臨床試験の成績に基づき、重大な副作用以外の事象を記載した。

注2) 血液学的検査関連の副作用を除く。

8. 副作用
(つづき)

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

①卵巣癌

国内臨床第Ⅱ相試験において、副作用は、安全性評価対象例74例中74例(100%)に認められた。

副作用の種類	副作用発現例数(%)				
	全体	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
感染症および寄生虫症					
体部白癬	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
膀胱炎	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
毛包炎	5 (6.8)	4 (5.4)	1 (1.4)	0	0
ウイルス性肝炎	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0
带状疱疹	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)	0
ヘルペス性口内炎	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0
感染	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)	0
インフルエンザ	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0
鼻咽頭炎	9 (12.2)	6 (8.1)	3 (4.1)	0	0
外耳炎	2 (2.7)	2 (2.7)	0	0	0
咽頭炎	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0
皮膚感染	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0
足部白癬	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
上気道感染	3 (4.1)	0	2 (2.7)	1 (1.4)	0
尿路感染	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0
創傷感染	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0
口腔感染	2 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
咽喉頭炎	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
血液およびリンパ系障害					
発熱性好中球減少症	2 (2.7)	0	0	2 (2.7)	0
赤血球数減少	56 (75.7)	42 (56.8)	11 (14.9)	3 (4.1)	0
白血球数減少	69 (93.2)	5 (6.8)	20 (27.0)	39 (52.7)	5 (6.8)
白血球数増加	9 (12.2)	9 (12.2)	0	0	0
好中球数減少	69 (93.2)	8 (10.8)	11 (14.9)	23 (31.1)	27 (36.5)
好中球数増加	3 (4.1)	3 (4.1)	0	0	0
好酸球数増加	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
リンパ球数減少	66 (89.2)	15 (20.3)	16 (21.6)	29 (39.2)	6 (8.1)
リンパ球数増加	2 (2.7)	2 (2.7)	0	0	0
単球数減少	4 (5.4)	4 (5.4)	0	0	0
単球数増加	5 (6.8)	5 (6.8)	0	0	0
血小板数減少	45 (60.8)	27 (36.5)	13 (17.6)	4 (5.4)	1 (1.4)
血小板数増加	13 (17.6)	13 (17.6)	0	0	0
ヘモグロビン減少	63 (85.1)	23 (31.1)	27 (36.5)	11 (14.9)	2 (2.7)
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
ヘマトクリット減少	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
好塩基球百分率減少	4 (5.4)	4 (5.4)	0	0	0
好塩基球百分率増加	22 (29.7)	22 (29.7)	0	0	0
好酸球百分率減少	28 (37.8)	28 (37.8)	0	0	0
好酸球百分率増加	13 (17.6)	13 (17.6)	0	0	0
好中球百分率増加	38 (51.4)	38 (51.4)	0	0	0
単球百分率減少	42 (56.8)	42 (56.8)	0	0	0
単球百分率増加	54 (73.0)	54 (73.0)	0	0	0
リンパ球百分率増加	24 (32.4)	24 (32.4)	0	0	0
免疫系障害					
過敏症	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
季節性アレルギー	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
代謝および栄養障害					
食欲不振	37 (50.0)	30 (40.5)	7 (9.5)	0	0
耐糖能障害	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)	0
高カリウム血症	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
精神障害					
不眠症	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0