

Bristol-Myers Squibb Company  
Princeton, NJ 08543 USA

Rev August 2010

## **Patient Information**

### **TAXOL® (TAX all) (paclitaxel) Injection**

Read this patient information leaflet before you start taking TAXOL. There may be new information. This information does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

#### **What is the most important information I should know about TAXOL?**

TAXOL can cause serious side effects including death.

Serious allergic reactions (anaphylaxis) can happen in people who receive TAXOL. Anaphylaxis is a serious medical emergency that can lead to death and must be treated right away.

Tell your healthcare provider right away if you have any of these signs of an allergic reaction:

- trouble breathing
- sudden swelling of your face, lips, tongue, throat, or trouble swallowing
- hives (raised bumps) or rash

Your healthcare provider will give you medicines to lessen your chance of having an allergic reaction.

#### **What is TAXOL?**

TAXOL is a prescription medicine used to treat some forms of:

- ovarian cancer
- breast cancer
- lung cancer
- Kaposi's sarcoma

It is not known if TAXOL is safe or effective in children.

## **Who should not receive TAXOL?**

Do not receive TAXOL if:

- you are allergic to any of the ingredients in TAXOL. See the end of this leaflet for a complete list of ingredients in TAXOL.
- are allergic to medicines containing Cremophor<sup>®</sup> EL\* (polyoxyethylated castor oil).
- you have low white blood cell counts.

## **What should I tell my healthcare provider before receiving TAXOL?**

Before receiving TAXOL, tell your healthcare provider about all your medical conditions, including if you:

- have liver problems
- have heart problems
- are pregnant or plan to become pregnant. TAXOL can harm your unborn baby. Talk to your healthcare provider if you are pregnant or plan to become pregnant.
- are breast-feeding or plan to breast-feed. It is not known if TAXOL passes into your breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will receive TAXOL or breast-feed.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and non-prescription medicines, vitamins, and herbal supplements.

Know the medicines you take. Keep a list of them and show it to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

## **How will I receive TAXOL?**

- TAXOL is injected into a vein (intravenous [IV] infusion) by your healthcare provider.

Your healthcare provider will do certain tests while you receive TAXOL.

## **What are the possible side effects of TAXOL?**

Tell your healthcare provider right away if you have:

- severe stomach pain

- severe diarrhea

The most common side effects of TAXOL include:

- low red blood cell count (anemia) feeling weak or tired
- hair loss
- numbness, tingling, or burning in your hands or feet (neuropathy)
- joint and muscle pain
- nausea and vomiting
- hypersensitivity reaction - trouble breathing; sudden swelling of your face, lips, tongue, throat, or trouble swallowing; hives (raised bumps) or rash
- diarrhea
- mouth or lip sores (mucositis)
- infections - if you have a fever (temperature above 100.4°F) or other sign of infection, tell your healthcare provider right away
- swelling of your hands, face, or feet
- bleeding events
- irritation at the injection site
- low blood pressure (hypotension)

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of TAXOL. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

### **General information about the safe and effective use of TAXOL.**

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a patient information leaflet. Do not use TAXOL for a condition for which it was not prescribed. Do not give TAXOL to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

This patient information leaflet summarizes the most important information about TAXOL. If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about TAXOL that is written for health professionals. For more information call 1-800-321-1335 or go to [www.bms.com](http://www.bms.com).

## **What are the ingredients in TAXOL?**

Active ingredient: paclitaxel.

Inactive ingredients include: purified Cremophor<sup>®</sup> EL (polyoxyethylated castor oil) and dehydrated alcohol, USP.

## **What is cancer?**

Under normal conditions, the cells in your body divide and grow in an orderly, controlled way. Cell division and growth are necessary for the human body to perform its functions and to repair itself, when necessary. Cancer cells are different from normal cells because they are not able to control their own growth. The reasons for this abnormal growth are not yet fully understood.

A tumor is a mass of unhealthy cells that are dividing and growing fast and in an uncontrolled way. When a tumor invades surrounding healthy body tissue, it is known as a malignant tumor. A malignant tumor can spread (metastasize) from its original site to other parts of the body if not found and treated early.

Bristol-Myers Squibb Company  
Princeton, NJ 08543 USA

\*Cremophor<sup>®</sup> EL is the registered trademark of BASF Aktiengesellschaft.

Cremophor<sup>®</sup> EL is further purified by a Bristol-Myers Squibb Company proprietary process before use.

Rev August 2010

2009年4月改訂(第2版)

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領(1998年9月)に準拠して作成

|  |
|--|
| <p>抗悪性腫瘍剤</p> <p>劇薬<br/>処方せん医薬品</p> <p><b>ドキシル<sup>®</sup>注 20mg</b></p> <p><b>DOXIL<sup>®</sup> Injection</b></p> |
|--|

|                      |  |
|----------------------|--|
| 剤形                   | 懸濁性注射剤   |
| 規格・含量                | 1バイアル10mL中ドキシソルビシン塩酸塩20mg  |
| 一般名                  | 和名：ドキシソルビシン塩酸塩(JAN)<br>洋名：Doxorubicin Hydrochloride(JAN)<br>Doxorubicin(INN) |
| 製造販売承認年月日            | 製造販売承認年月日：2007年1月4日  |
| 薬価基準収載年月日            | 2007年1月19日   |
| 発売年月日                | 2007年2月1日  |
| 効能追加年月日              | 2009年4月22日   |
| 開発・製造・輸入・発売・提携・販売会社名 | 製造販売元：ヤンセン ファーマ株式会社  |
| 担当者の連絡先・電話番号・FAX番号   |  |

本IFは2009年4月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

## IF利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MRと略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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薬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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

### 3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

### 4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお、適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

## 目 次

|                        |    |
|------------------------|----|
| I. 概要に関する項目            | 1  |
| 1. 開発の経緯               | 1  |
| 2. 製品の特徴及び有用性          | 1  |
| II. 名称に関する項目           | 2  |
| 1. 販売名                 | 2  |
| 2. 一般名                 | 2  |
| 3. 構造式又は示性式            | 2  |
| 4. 分子式及び分子量            | 2  |
| 5. 化学名(命名法)            | 2  |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号      | 2  |
| 7. CAS登録番号             | 2  |
| III. 有効成分に関する項目        | 3  |
| 1. 有効成分の規制区分           | 3  |
| 2. 物理化学的性質             | 3  |
| 3. 有効成分の各種条件下における安定性   | 3  |
| 4. 有効成分の確認試験法          | 3  |
| 5. 有効成分の定量法            | 3  |
| IV. 製剤に関する項目           | 4  |
| 1. 剤形                  | 4  |
| 2. 製剤の組成               | 4  |
| 3. 注射剤の調製法             | 4  |
| 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意    | 4  |
| 5. 製剤の各種条件下における安定性     | 4  |
| 6. 希釈後の安定性             | 5  |
| 7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)   | 5  |
| 8. 電解質の濃度              | 5  |
| 9. 混入する可能性のある夾雑物       | 5  |
| 10. 生物学的試験法            | 5  |
| 11. 製剤中の有効成分の確認試験法     | 5  |
| 12. 製剤中の有効成分の定量法       | 5  |
| 13. 力価                 | 5  |
| 14. 容器の材質              | 5  |
| 15. その他                | 5  |
| V. 治療に関する項目            | 6  |
| 1. 効能又は効果              | 6  |
| 2. 用法及び用量              | 6  |
| 3. 臨床成績                | 9  |
| VI. 薬効薬理に関する項目         | 14 |
| 1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群 | 14 |
| 2. 薬理作用                | 14 |
| VII. 薬物動態に関する項目        | 16 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法         | 16 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ         | 17 |
| 3. 吸収                  | 17 |
| 4. 分布                  | 18 |
| 5. 代謝                  | 19 |
| 6. 排泄                  | 20 |
| 7. 透析等による除去率           | 20 |

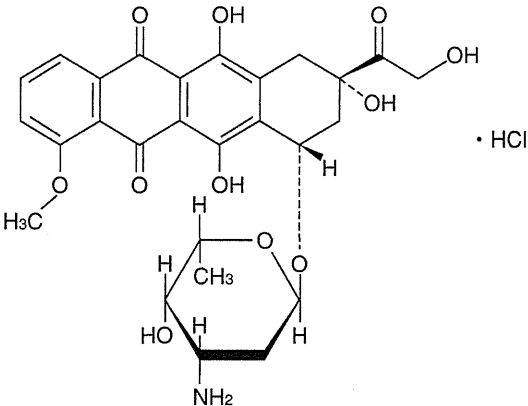


|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目          | 21 |
| 1. 警告内容とその理由                      | 21 |
| 2. 禁忌内容とその理由                      | 22 |
| 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由          | 22 |
| 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由          | 22 |
| 5. 慎重投与内容とその理由                    | 22 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法            | 22 |
| 7. 相互作用                           | 23 |
| 8. 副作用                            | 24 |
| 9. 高齢者への投与                        | 35 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与                | 35 |
| 11. 小児等への投与                       | 35 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響                  | 35 |
| 13. 過量投与                          | 35 |
| 14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等) | 36 |
| 15. その他の注意                        | 36 |
| 16. その他                           | 36 |
| IX. 非臨床試験に関する項目                   | 37 |
| 1. 一般薬理                           | 37 |
| 2. 毒性                             | 37 |
| X. 取扱い上の注意等に関する項目                 | 40 |
| 1. 有効期間又は使用期限                     | 40 |
| 2. 貯法・保存条件                        | 40 |
| 3. 薬剤取扱い上の注意点                     | 40 |
| 4. 承認条件                           | 40 |
| 5. 包装                             | 40 |
| 6. 同一成分・同効薬                       | 40 |
| 7. 国際誕生年月日                        | 40 |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号                | 40 |
| 9. 薬価基準収載年月日                      | 40 |
| 10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容  | 40 |
| 11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容        | 40 |
| 12. 再審査期間                         | 40 |
| 13. 長期投与の可否                       | 40 |
| 14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード             | 40 |
| 15. 保険給付上の注意                      | 40 |
| XI. 文献                            | 41 |
| 1. 引用文献                           | 41 |
| 2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先              | 41 |
| XII. 参考資料                         | 42 |
| 主な外国での発売状況                        | 42 |

# I. 概要に関する項目

|                      |  |
|----------------------|--|
| <p>1. 開発の経緯</p>      | <p>ドキシル注の有効成分であるドキソルピシン塩酸塩は、1967年にイタリアのArcamoneらにより <i>Streptomyces peucetius</i> var. <i>caesius</i> の培養液の中から単離されたアントラサイクリン系抗腫瘍性抗生物質である<sup>1)</sup>。</p> <p>ドキシル注（一般名：ドキソルピシン塩酸塩）はSTEALTH<sup>®</sup>リポソーム製剤（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DDS（Drug Delivery System）製剤で、MPEGの有する親水性により、細網内皮系に異物として認識されにくい特徴<sup>2)</sup>をもち、血中循環時間の延長<sup>3), 4)</sup>、腫瘍組織への選択的な滲出<sup>5), 6)</sup>により抗腫瘍効果を発揮する。</p> <p>ドキシル注は、米国Liposome Technology, Inc（現ALZA社）によって開発された。本邦においては、ALZA社が2001年6月に米国Johnson &amp; Johnson社の傘下企業となったことにより、米国Johnson &amp; Johnson社の医薬品部門の日本法人であるヤンセンファーマ株式会社が本剤の開発権を取得した。「エイズ関連カポジ肉腫」治療薬としては、米国において1991年に治験が開始され、1995年に承認された。本邦では、2007年1月に承認された。2008年10月現在、世界80か国で承認・販売されている。</p> <p>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）に対する治療薬としては、米国において1992年に臨床試験が開始され、1999年に承認された。本邦では、2003年から臨床第Ⅰ相試験が実施され、臨床第Ⅱ相試験を経て、2007年1月に「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」の効能追加を申請し、2009年4月に承認された。2008年10月現在、世界75か国で承認・販売されている。</p> <p>*MPEG-DSPE：N-(Carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine sodium salt</p>  |
| <p>2. 製品の特徴及び有用性</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤は、MPEG-DSPEで修飾された脂質二重層（STEALTH<sup>®</sup>リポソーム）に、ドキソルピシン塩酸塩を封入した製剤である。</li> <li>2. 本剤は、血中循環時間の延長<sup>3), 4)</sup>と腫瘍組織への選択的な滲出<sup>5), 6)</sup>により抗腫瘍効果を発揮する。</li> <li>3. 本剤は、がん化学療法後に増悪した卵巣癌に対しては、4週間に1回投与し、エイズ関連カポジ肉腫に対しては、2～3週間に1回投与する製剤である（点滴静注）。</li> <li>4. 再発卵巣癌患者（ミューラー管を発生起源とした卵管癌、腹膜癌を含む）を対象にした国内臨床第Ⅱ相試験では、完全奏効（CR）が2.7%（2/73例）、部分奏効（PR）が19.2%（14/73例）で、奏効率は21.9%（16/73例）であった。</li> <li>5. エイズ関連カポジ肉腫を対象とした外国臨床試験では、全身化学療法による前治療を行っていない患者における奏効率**は54.7%（117/214例）、前治療を行った患者では42.9%（15/35例）であった。<br/>**臨床的完全奏効（CCR）と部分奏効（PR）の合計</li> <li>6. 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）を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験では、副作用（臨床検査値異常を含む）は74例中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%）、口内炎57例（77.0%）、赤血球数減少56例（75.7%）、血小板数減少45例（60.8%）、悪心45例（60.8%）、血中LDH増加38例（51.4%）、食欲不振37例（50.0%）、発疹37例（50.0%）、血中アルブミン減少36例（48.6%）、疲労34例（45.9%）、体重減少24例（32.4%）であった（承認時）。</li> </ol> <p>重大な副作用<sup>注)</sup>として、心筋障害（頻度不明）、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%）、infusion reaction（18.9%）、手足症候群（78.4%）、口内炎（77.0%）、肝機能障害（頻度不明）、間質性肺疾患（間質性肺疾患1.4%、肺臓炎1.4%）、肺塞栓症（頻度不明）、深部静脈血栓症（1.4%）が認められた。</p> <p>注）発現頻度は、国内臨床試験における頻度を示す。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>7. エイズ関連カポジ肉腫を対象とした外国臨床試験では、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（承認時）。</li> </ol> |

## Ⅱ. 名称に関する項目

|                   |   |
|-------------------|---|
| 1. 販 売 名          | (1) 和名<br>ドキシル®注20mg<br>(2) 洋名<br>DOXIL® Injection  |
| 2. 一 般 名          | (1) 和名(命名法)<br>ドキシソルピシン塩酸塩 (JAN)<br>(2) 洋名(命名法)<br>Doxorubicin Hydrochloride (JAN)<br>Doxorubicin (INN)   |
| 3. 構造式又は示性式       | 化学構造式<br>   |
| 4. 分子式及び分子量       | 分子式：C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>11</sub> ·HCl<br>分子量：579.98   |
| 5. 化学名(命名法)       | (2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> )-4-(3-Amino-2, 3, 6-trideoxy- $\alpha$ -L-xylo-hexopyranosyloxy)-2, 5, 12-trihydroxy-2-hydroxyacetyl-7-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydrotetracene-6, 11-dione monohydrochloride |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 略 号：DXR、DOX、ADR、ADM等<br>治験番号：JNS002   |
| 7. C A S 登 録 番 号  | CAS-25316-40-9 (ドキシソルピシン塩酸塩)<br>CAS-23214-92-8 (ドキシソルピシン)   |

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

|                              |   |
|------------------------------|---|
| 1. 有効成分の<br>規制区分             | 劇薬、処方せん医薬品  |
| 2. 物理化学的性質                   | (1) 外観・性状<br>赤だいたい色の結晶性の粉末<br>(2) 溶解性<br>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。<br>(3) その他の主な示性値<br>旋光度： $[\alpha]_D^{20} = +240 \sim +290^\circ$ |
| 3. 有効成分の各種<br>条件下における<br>安定性 | 該当資料なし  |
| 4. 有効成分の<br>確認試験法            | 第十五改正日本薬局方のドキシソルピシン塩酸塩の確認試験に準じる。  |
| 5. 有効成分の<br>定量法              | 第十五改正日本薬局方のドキシソルピシン塩酸塩の定量法に準じる。   |

## Ⅳ. 製剤に関する項目

| <p>1. 剤形</p>               | <p>(1) 剤形の区別、規格及び性状<br/>         区別：懸濁性注射剤<br/>         規格：1バイアル(10mL)中ドキシソルピシン塩酸塩を20mg含有<br/>         性状：赤色の懸濁液</p> <p>(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧、粘度、比重、安定なpH域等<br/>         pH：6.0～7.0<br/>         浸透圧：325～375mOsm/kg</p> <p>(3) 酸価、ヨウ素価等<br/>         該当しない</p> <p>(4) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類<br/>         なし</p>   |                     |        |   |        |         |        |          |             |         |   |      |                              |             |     |   |        |               |             |    |                                  |
|----------------------------|---|---------------------|--------|---|--------|---------|--------|----------|-------------|---------|---|------|------------------------------|-------------|-----|---|--------|---------------|-------------|----|----------------------------------|
| <p>2. 製剤の組成</p>            | <p>(1) 有効成分(活性成分)の含量<br/>         1バイアル(10mL)中にドキシソルピシン塩酸塩20mgを含有する。</p> <p>(2) 添加物(1バイアル10mL中)</p> <table border="0"> <tr><td>HSPC<sup>注1)</sup></td><td>95.8mg</td></tr> <tr><td>MPEG-DSPE<sup>注2)</sup></td><td>31.9mg</td></tr> <tr><td>コレステロール</td><td>31.9mg</td></tr> <tr><td>硫酸アンモニウム</td><td>20mg</td></tr> <tr><td>L-ヒスチジン</td><td>15.5mg</td></tr> <tr><td>精製白糖</td><td>940mg</td></tr> <tr><td>pH調整剤</td><td>適量</td></tr> </table> <p>注1) Hydrogenated Soy Phosphatidylcholine(水素添加大豆ホスファチジルコリン)<br/>         注2) N-(Carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1, 2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine sodium salt</p> <p>MPEG-DSPE修飾リボソームの模式図</p>   | HSPC <sup>注1)</sup> | 95.8mg | MPEG-DSPE <sup>注2)</sup>  | 31.9mg | コレステロール | 31.9mg | 硫酸アンモニウム | 20mg        | L-ヒスチジン | 15.5mg  | 精製白糖 | 940mg                        | pH調整剤       | 適量  |   |        |               |             |    |                                  |
| HSPC <sup>注1)</sup>        | 95.8mg  |                     |        |   |        |         |        |          |             |         |   |      |                              |             |     |   |        |               |             |    |                                  |
| MPEG-DSPE <sup>注2)</sup>   | 31.9mg  |                     |        |   |        |         |        |          |             |         |   |      |                              |             |     |   |        |               |             |    |                                  |
| コレステロール                    | 31.9mg  |                     |        |   |        |         |        |          |             |         |   |      |                              |             |     |   |        |               |             |    |                                  |
| 硫酸アンモニウム                   | 20mg  |                     |        |   |        |         |        |          |             |         |   |      |                              |             |     |   |        |               |             |    |                                  |
| L-ヒスチジン                    | 15.5mg  |                     |        |   |        |         |        |          |             |         |   |      |                              |             |     |   |        |               |             |    |                                  |
| 精製白糖                       | 940mg   |                     |        |   |        |         |        |          |             |         |   |      |                              |             |     |   |        |               |             |    |                                  |
| pH調整剤                      | 適量  |                     |        |   |        |         |        |          |             |         |   |      |                              |             |     |   |        |               |             |    |                                  |
| <p>3. 注射剤の調製法</p>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤は、5%ブドウ糖注射液で希釈すること。</li> <li>・本剤のバイアルは1回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。また、希釈後は2～8℃で保存し、24時間以内に投与すること。</li> </ul>   |                     |        |   |        |         |        |          |             |         |   |      |                              |             |     |   |        |               |             |    |                                  |
| <p>4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意</p> | <p>本剤投与の際は、インラインフィルターを使用しないこと。また、投与ラインの急速なフラッシュは避けること。</p>  |                     |        |   |        |         |        |          |             |         |   |      |                              |             |     |   |        |               |             |    |                                  |
| <p>5. 製剤の各種条件下における安定性</p>  | <p>本剤をガラスバイアルで5℃/50%RHで20ヵ月間保存するとき、明確な品質の低下が認められなかったことから、使用期限を20ヵ月(2～8℃)に設定した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>試験項目</th> <th>保存条件</th> <th>保存形態</th> <th>保存期間</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>長期保存試験</td> <td>5℃、50%RH</td> <td>ガラスバイアル、ゴム栓</td> <td>20ヵ月</td> <td>類縁物質の合計量、含量、添加剤由来分解生成物の量及び放出性に変化が見られたが、いずれも規格値の範囲内であった。</td> </tr> <tr> <td>加速試験</td> <td>30℃、65%RH<br/>又は<br/>30℃、60%RH</td> <td>ガラスバイアル、ゴム栓</td> <td>3ヵ月</td> <td>類縁物質の合計量と含量が規格値から逸脱した。添加剤由来分解生成物の量及び放出性に変化が見られたが、いずれも規格値の範囲内であった。</td> </tr> <tr> <td>光安定性試験</td> <td>約4,600Lux、30℃</td> <td>ガラスバイアル、ゴム栓</td> <td>7日</td> <td>いずれの試験項目においても遮光した対照品とほぼ同様の値を示した。</td> </tr> </tbody> </table> <p>試験項目：性状<sup>注1)</sup>、pH、純度試験(濁度<sup>注1)</sup>、類縁物質<sup>注1)</sup>、リソホスファチジルコリン)、放出性、無菌<sup>注2)</sup>、リボソーム化率、平均粒子径、含量</p> <p>注1) 長期保存試験、加速試験のみ実施<br/>         注2) 長期保存試験のみ実施</p> | 試験項目                | 保存条件   | 保存形態  | 保存期間   | 結果      | 長期保存試験 | 5℃、50%RH | ガラスバイアル、ゴム栓 | 20ヵ月    | 類縁物質の合計量、含量、添加剤由来分解生成物の量及び放出性に変化が見られたが、いずれも規格値の範囲内であった。 | 加速試験 | 30℃、65%RH<br>又は<br>30℃、60%RH | ガラスバイアル、ゴム栓 | 3ヵ月 | 類縁物質の合計量と含量が規格値から逸脱した。添加剤由来分解生成物の量及び放出性に変化が見られたが、いずれも規格値の範囲内であった。 | 光安定性試験 | 約4,600Lux、30℃ | ガラスバイアル、ゴム栓 | 7日 | いずれの試験項目においても遮光した対照品とほぼ同様の値を示した。 |
| 試験項目                       | 保存条件  | 保存形態                | 保存期間   | 結果  |        |         |        |          |             |         |   |      |                              |             |     |   |        |               |             |    |                                  |
| 長期保存試験                     | 5℃、50%RH  | ガラスバイアル、ゴム栓         | 20ヵ月   | 類縁物質の合計量、含量、添加剤由来分解生成物の量及び放出性に変化が見られたが、いずれも規格値の範囲内であった。           |        |         |        |          |             |         |   |      |                              |             |     |   |        |               |             |    |                                  |
| 加速試験                       | 30℃、65%RH<br>又は<br>30℃、60%RH  | ガラスバイアル、ゴム栓         | 3ヵ月    | 類縁物質の合計量と含量が規格値から逸脱した。添加剤由来分解生成物の量及び放出性に変化が見られたが、いずれも規格値の範囲内であった。 |        |         |        |          |             |         |   |      |                              |             |     |   |        |               |             |    |                                  |
| 光安定性試験                     | 約4,600Lux、30℃   | ガラスバイアル、ゴム栓         | 7日     | いずれの試験項目においても遮光した対照品とほぼ同様の値を示した。                                  |        |         |        |          |             |         |   |      |                              |             |     |   |        |               |             |    |                                  |

|                      |  |                  |                |      |                       |
|----------------------|--|------------------|----------------|------|-----------------------|
| 6. 希釈後の安定性           | 5%ブドウ糖注射液に本剤を約0.13mg/mL <sup>(注)</sup> となるように加え、24時間保存した。  |                  |                |      |                       |
|                      | 試験項目   | 保存条件             | 保存形態           | 保存期間 | 結果                    |
|                      | 輸液との適合性試験  | 室温(16~22℃)、室内散光下 | ポリ塩化ビニル製の輸液バック | 24時間 | いずれの試験項目も変化がなく安定であった。 |
|                      | 試験項目：pH、リボソーム化率、平均粒子径及び含量<br>注) 外国で臨床的に使用される最低濃度であり、かつ正確に定量できる十分に高い濃度  |                  |                |      |                       |
| 7. 他剤との配合変化(物理化学的变化) | 該当資料なし   |                  |                |      |                       |
| 8. 電解質の濃度            | 該当資料なし   |                  |                |      |                       |
| 9. 混入する可能性のある夾雑物     | 原薬由来の3種の分解物と添加剤由来の2種の分解物   |                  |                |      |                       |
| 10. 生物学的試験法          | 該当資料なし   |                  |                |      |                       |
| 11. 製剤中の有効成分の確認試験法   | 定量法を準用して試験を行い、試料溶液及び標準溶液のドキソルピシンの保持時間を測定するとき、試料溶液のドキソルピシンの保持時間は標準溶液のドキソルピシンの保持時間の±2%の範囲内である。   |                  |                |      |                       |
| 12. 製剤中の有効成分の定量法     | 液体クロマトグラフ法<br>検出器：紫外吸光光度計(測定波長：254nm)<br>充填剤：液体クロマトグラフィー用オクチルシリル化シリカゲル<br>移動相：0.02mol/L酢酸アンモニウム緩衝液/0.02mol/L酢酸アンモニウム・メタノール溶液混液(1:1)<br>流量：毎分1mL(ドキソルピシンの保持時間：3.5~5.5分) |                  |                |      |                       |
| 13. 力 価              | 該当資料なし   |                  |                |      |                       |
| 14. 容器の材質            | バイアル：ホウケイ酸ガラスバイアル<br>ゴム栓：プロモプチルゴム<br>シール：アルミニウム  |                  |                |      |                       |
| 15. そ の 他            |  |                  |                |      |                       |

## V. 治療に関する項目

| <p>1. 効能又は効果</p>  | <p>1) がん化学療法後に増悪した卵巣癌<br/>2) エイズ関連カポジ肉腫</p> <p>《効能・効果に関連する使用上の注意》<br/>＜卵巣癌＞<br/>本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の他の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。</p>  |       |       |                               |   |   |  |   |   |  |   |
|---|---|-------|-------|-------------------------------|---|---|--|---|---|--|---|
| <p>2. 用法及び用量</p>  | <p>1) がん化学療法後に増悪した卵巣癌<br/>通常、成人にはドキソルビシン塩酸塩として1日1回50mg/m<sup>2</sup>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。<br/>なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>2) エイズ関連カポジ肉腫<br/>通常、成人にはドキソルビシン塩酸塩として1日1回20mg/m<sup>2</sup>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。<br/>なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>《用法・用量に関連する使用上の注意》<br/>1) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した場合の有効性及び安全性は確立していない。<br/>2) 本剤は、5%ブドウ糖注射液で希釈すること。希釈方法については、本剤の投与量に合わせ、以下のa)、b)いずれかの方法で行うこと。<br/>a) 本剤の投与量が90mg未満の場合<br/>5%ブドウ糖注射液250mLで希釈する<br/>b) 本剤の投与量が90mg以上の場合<br/>5%ブドウ糖注射液500mLで希釈する<br/>急速な投与によりinfusion reaction発現の危険性が高くなるおそれがあるため、急速静脈内投与又は希釈しない溶液での投与は行わないこと。<br/>3) 他の薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。<br/>4) 副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の規準を考慮すること。なお、減量を行った場合は、有害事象が軽快しても減量前の投与量に戻さないこと。</p> <p style="text-align: center;">用量調節基準 (卵巣癌)</p> <p>＜手足症候群＞</p> <table border="1" data-bbox="361 1249 1239 1780"> <thead> <tr> <th>Grade</th> <th>用量の変更</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1<br/>(日常の活動を妨げない軽度の紅斑、腫脹又は落屑)</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>2<br/>(正常な身体活動を妨げるが、不可能にはしない程度の紅斑、落屑又は腫脹。直径が2cm未満の小さな水疱又は潰瘍)</td> <td>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、用量を25%減量の上、投与を再開する。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。</td> </tr> <tr> <td>3<br/>(歩行又は正常な日常活動を妨げる程度の水疱、潰瘍又は腫脹。普段の衣服を着ることができない。)</td> <td>Grade 0に回復するまで最長2週間投与を延期する。2週間たってもGrade 0～2に軽快しない場合は、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。</td> </tr> <tr> <td>4<br/>(感染性合併症の原因となるびまん性又は局所性の進行、あるいは寝たきり状態又は入院)</td> <td>Grade 0に回復するまで最長2週間投与を延期する。2週間たってもGrade 0～2に軽快しない場合は、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。</td> </tr> </tbody> </table> | Grade | 用量の変更 | 1<br>(日常の活動を妨げない軽度の紅斑、腫脹又は落屑) | 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<br>(正常な身体活動を妨げるが、不可能にはしない程度の紅斑、落屑又は腫脹。直径が2cm未満の小さな水疱又は潰瘍) | 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、用量を25%減量の上、投与を再開する。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<br>(歩行又は正常な日常活動を妨げる程度の水疱、潰瘍又は腫脹。普段の衣服を着ることができない。) | Grade 0に回復するまで最長2週間投与を延期する。2週間たってもGrade 0～2に軽快しない場合は、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<br>(感染性合併症の原因となるびまん性又は局所性の進行、あるいは寝たきり状態又は入院) | Grade 0に回復するまで最長2週間投与を延期する。2週間たってもGrade 0～2に軽快しない場合は、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。 |
| Grade   | 用量の変更   |       |       |                               |   |   |  |   |   |  |   |
| 1<br>(日常の活動を妨げない軽度の紅斑、腫脹又は落屑)                               | 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<br>(正常な身体活動を妨げるが、不可能にはしない程度の紅斑、落屑又は腫脹。直径が2cm未満の小さな水疱又は潰瘍) | 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、用量を25%減量の上、投与を再開する。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<br>(歩行又は正常な日常活動を妨げる程度の水疱、潰瘍又は腫脹。普段の衣服を着ることができない。)         | Grade 0に回復するまで最長2週間投与を延期する。2週間たってもGrade 0～2に軽快しない場合は、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<br>(感染性合併症の原因となるびまん性又は局所性の進行、あるいは寝たきり状態又は入院)              | Grade 0に回復するまで最長2週間投与を延期する。2週間たってもGrade 0～2に軽快しない場合は、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。   |       |       |                               |   |   |  |   |   |  |   |

2. 用法及び用量  
(つづき)

<口内炎>

| Grade                          | 用量の変更  |
|--------------------------------|--|
| 1<br>(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<br>(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、用量を25%減量の上、投与を再開する。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<br>(痛みのある紅斑、浮腫又は潰瘍。食事ができない。) | Grade 0に回復するまで最長2週間投与を延期する。2週間たってもGrade 0-2に軽快しない場合は、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<br>(経静脈又は経管栄養を必要とする。)        | Grade 0に回復するまで最長2週間投与を延期する。2週間たってもGrade 0-2に軽快しない場合は、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(/ $\mu$ L)     | 血小板(/ $\mu$ L)        | 用量の変更   |
|-------|--------------------|-----------------------|---|
| 1     | 1,500以上<br>2,000未満 | 75,000以上<br>150,000未満 | 投与を継続する。  |
| 2     | 1,000以上<br>1,500未満 | 50,000以上<br>75,000未満  | 好中球1,500/ $\mu$ L以上、血小板75,000/ $\mu$ L以上になるまで投与を延期する。   |
| 3     | 500以上<br>1,000未満   | 25,000以上<br>50,000未満  | 好中球1,500/ $\mu$ L以上、血小板75,000/ $\mu$ 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/ $\mu$ L以上、血小板75,000/ $\mu$ L以上になるまで投与を延期する。持続性の好中球数減少(好中球500/ $\mu$ L未満が7日以上継続するか、本剤投与後22日目までに軽快しない場合)又は血小板25,000/ $\mu$ L未満が認められた場合には、投与再開時、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。 |

<肝機能障害>

| 血清ビリルビン値     | 用量の変更   |
|--------------|---|
| 1.2~3.0mg/dL | 用量を25%減量の上、投与を再開する。   |
| 3.0mg/dLを超える | 本剤との因果関係が否定できない場合、本剤の投与を中止する。本剤との因果関係が否定される場合、用量を50%減量の上、投与を再開する。 |

<その他の副作用>

重度の副作用(Grade 3以上)が発現した場合、Grade 0-2に軽快するまで最大2週間延期し、用量を25%減量する。

用量調節基準(エイズ関連カポジ肉腫)

<手足症候群>

| Grade   | 用量の変更  |
|---|--|
| 1<br>(日常の活動を妨げない軽度の紅斑、腫脹又は落屑)                               | 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<br>(正常な身体活動を妨げるが、不可能にはしない程度の紅斑、落屑又は腫脹。直径が2cm未満の小さな水疱又は潰瘍) | 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<br>(歩行又は正常な日常活動を妨げる程度の水疱、潰瘍又は腫脹。普段の衣服を着ることができない。)         | 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<br>(感染性合併症の原因となるびまん性又は局所性の進行、あるいは寝たきり状態又は入院)              | 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。  |



2. 用法及び用量  
(つづき)

<口内炎>

| Grade                          | 用量の変更  |
|--------------------------------|--|
| 1<br>(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<br>(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<br>(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<br>(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(/ $\mu$ L)     | 血小板(/ $\mu$ L)        | 用量の変更   |
|-------|--------------------|-----------------------|---|
| 1     | 1,500以上<br>2,000未満 | 75,000以上<br>150,000未満 | 投与を継続する。  |
| 2     | 1,000以上<br>1,500未満 | 50,000以上<br>75,000未満  | 好中球1,500/ $\mu$ L以上、血小板75,000/ $\mu$ L以上になるまで投与を延期する。   |
| 3     | 500以上<br>1,000未満   | 25,000以上<br>50,000未満  | 好中球1,500/ $\mu$ L以上、血小板75,000/ $\mu$ 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/ $\mu$ L以上、血小板75,000/ $\mu$ 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。従来のドキソ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、従来のドキソ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、従来のドキソルピシン塩酸塩製剤での経験に基づき<sup>7)</sup>、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ソ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、従来のドキソ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<sup>8)</sup>。

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]<sup>9)</sup>

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/m<sup>2</sup>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*)<br>n=73          | Pt-S<br>n=11            | Pt-R<br>n=62              |
|-------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|
| 奏効例(%)<br>[奏効率の95%信頼区間] | 16例(21.9%)<br>[13.1~33.1] | 3例(27.3%)<br>[6.0~61.0] | 13例(21.0%)<br>[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]<sup>10)</sup>

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/m<sup>2</sup>(6例)、40mg/m<sup>2</sup>(3例)、50mg/m<sup>2</sup>(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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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]<sup>10)</sup>

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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>が適切であると判断した。

|                          |  |
|--------------------------|--|
| <p>3. 臨床成績<br/>(つづき)</p> | <p>(4) 検証的試験</p> <p>1) 無作為化平行用量試験<br/>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)〕<br/>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)<sup>1)</sup><br/>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<br/>方法：本剤50mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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。<br/>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/m<sup>2</sup>群(125例)42.1週、HRは1.069(95%信頼区間：0.823-1.387)であった。<br/>*本邦未承認</p> <p>3) 安全性試験<br/>該当資料なし</p> <p>4) 患者・病態別試験<br/>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<br/>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<br/>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)]<sup>12)</sup>

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/m<sup>2</sup>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 <sup>注1)</sup><br>(n=214) | 既治療例 <sup>注2)</sup><br>(n=35) | 合計<br>(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、成人にはドキシソルピシン塩酸塩として1日1回20mg/m<sup>2</sup>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)]<sup>13)</sup>

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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>、2回目10mg/m<sup>2</sup>」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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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、成人にはドキシソルピシン塩酸塩として1日1回20mg/m<sup>2</sup>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。