

8. 副作用
(つづき)

種類	発現症例数(%)
消化器	
下痢	327 (18.3)
悪心	288 (16.2)
口腔カンジダ症	265 (14.9)
嘔吐	231 (13.0)
食欲不振	112 (6.3)
口内炎	101 (5.7)
口腔内潰瘍形成	70 (3.9)
口腔内白斑症	60 (3.4)
肝機能検査異常	59 (3.3)
便秘	58 (3.3)
肛門直腸障害	52 (2.9)
嚥下障害	46 (2.6)
舌炎	41 (2.3)
消化不良	38 (2.1)
アフタ性口内炎	33 (1.9)
大腸炎	32 (1.8)
食道炎	28 (1.6)
胃炎	27 (1.5)
歯肉炎	26 (1.5)
膵炎	24 (1.3)
胃腸障害	19 (1.1)
直腸しぶり	19 (1.1)
鼓腸	15 (0.8)
胃腸出血	13 (0.7)
肝腫大	13 (0.7)
食道潰瘍	12 (0.7)
直腸出血	11 (0.6)
小腸炎	10 (0.6)
胆嚢炎	10 (0.6)
内分泌	
副腎皮質機能不全	10 (0.6)
血液及びリンパ	
白血球減少症	914 (51.3)
貧血	431 (24.2)
血小板減少症	177 (9.9)
リンパ節症	32 (1.8)
偽リンパ腫	21 (1.2)
汎血球減少症	17 (1.0)
溶血	15 (0.8)
好酸球増加症	12 (0.7)
代謝・栄養	
血中Al-P増加	159 (8.9)
体重減少	129 (7.2)
AST(GOT)増加	76 (4.3)

8. 副作用
(つづき)

種類	発現症例数(%)
末梢性浮腫	72 (4.0)
ALT(GPT)増加	70 (3.9)
悪液質	69 (3.9)
低カルシウム血症	63 (3.5)
脱水	47 (2.6)
浮腫	32 (1.8)
低カリウム血症	31 (1.7)
低ナトリウム血症	31 (1.7)
高血糖	26 (1.5)
低蛋白血症	26 (1.5)
血中クレアチニン増加	22 (1.2)
高ビリルビン血症	18 (1.0)
血中尿素増加	14 (0.8)
LDH増加	11 (0.6)
高リン酸血症	10 (0.6)
低リン酸血症	9 (0.5)
低血糖	9 (0.5)
筋骨格	
筋痛	36 (2.0)
関節痛	18 (1.0)
筋力低下	13 (0.7)
骨痛	13 (0.7)
神経	
錯感覚	70 (3.9)
うつ病	61 (3.4)
不眠症	58 (3.3)
ニューロパシー	51 (2.9)
浮動性めまい	43 (2.4)
末梢性ニューロパシー	35 (2.0)
傾眠	31 (1.7)
痙攣	28 (1.6)
不安	20 (1.1)
錯乱状態	18 (1.0)
思考異常	18 (1.0)
脳症	17 (1.0)
筋緊張亢進	15 (0.8)
健忘	15 (0.8)
回転性めまい	10 (0.6)
感情不安定	10 (0.6)
脳炎	9 (0.5)
歩行障害	9 (0.5)
呼吸器	
肺炎	258 (14.5)
咳嗽	156 (8.7)
呼吸困難	154 (8.6)

8. 副作用
(つづき)

種類	発現症例数(%)
副鼻腔炎	88 (4.9)
気管支炎	50 (2.8)
咽頭炎	47 (2.6)
鼻炎	39 (2.2)
肺障害	27 (1.5)
胸水	26 (1.5)
喘息	26 (1.5)
無呼吸	20 (1.1)
しゃっくり	17 (1.0)
呼吸障害	14 (0.8)
喀血	12 (0.7)
皮膚・付属器	
発疹	162 (9.1)
脱毛症	133 (7.5)
単純ヘルペス	119 (6.7)
多汗症	72 (4.0)
ざ瘡	56 (3.1)
そう痒	41 (2.3)
皮膚潰瘍	30 (1.7)
手足症候群	29 (1.6)
帯状疱疹	26 (1.5)
斑状丘疹状皮疹	25 (1.4)
皮膚障害	24 (1.3)
皮膚変色	22 (1.2)
皮膚乾燥	20 (1.1)
皮膚真菌感染	17 (1.0)
脂漏	14 (0.8)
水疱性皮膚炎	14 (0.8)
蕁麻疹	12 (0.7)
爪の障害	11 (0.6)
剥脱性皮膚炎	11 (0.6)
せつ	10 (0.6)
湿疹	10 (0.6)
乾癬	9 (0.5)
特殊感覚	
網膜炎	145 (8.1)
中耳炎	21 (1.2)
結膜炎	18 (1.0)
網膜剥離	15 (0.8)
味覚異常	11 (0.6)
耳痛	10 (0.6)
失明	10 (0.6)
弱視	9 (0.5)
泌尿生殖	
アルブミン尿	36 (2.0)

<p>8. 副作用 (つづき)</p>	<table border="1" data-bbox="548 305 1182 588"> <thead> <tr> <th>種類</th> <th>発現症例数(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>性器浮腫</td> <td>19 (1.1)</td> </tr> <tr> <td>排尿困難</td> <td>19 (1.1)</td> </tr> <tr> <td>尿路感染</td> <td>17 (1.0)</td> </tr> <tr> <td>腎不全</td> <td>15 (0.8)</td> </tr> <tr> <td>腎機能障害</td> <td>14 (0.8)</td> </tr> <tr> <td>血尿</td> <td>11 (0.6)</td> </tr> <tr> <td>男性性腺機能低下</td> <td>11 (0.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 該当資料なし</p> <p>(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 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、投与中は患者の状態を慎重に観察し、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。[「1. 警告内容とその理由4)」、 「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、 「8. 副作用 1) 重大な副作用と初期症状(3)」の項参照]</p>	種類	発現症例数(%)	性器浮腫	19 (1.1)	排尿困難	19 (1.1)	尿路感染	17 (1.0)	腎不全	15 (0.8)	腎機能障害	14 (0.8)	血尿	11 (0.6)	男性性腺機能低下	11 (0.6)
種類	発現症例数(%)																
性器浮腫	19 (1.1)																
排尿困難	19 (1.1)																
尿路感染	17 (1.0)																
腎不全	15 (0.8)																
腎機能障害	14 (0.8)																
血尿	11 (0.6)																
男性性腺機能低下	11 (0.6)																
<p>9. 高齢者への投与</p>	<p>高齢者では特に心毒性、骨髄抑制があらわれやすい。また、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。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。</p> <p>(解説) 一般に高齢者では生理機能が低下している。肝機能が低下している場合は本剤の高い血中濃度が持続し、副作用が強くなる可能性がある。特に高齢者では心毒性、骨髄機能抑制が現れやすいため、投与量に留意し患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>																
<p>10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p>	<p>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²⁵⁾、ウサギ²⁶⁾)で胎児毒性及び流産誘発作用が報告されている。]</p> <p>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。]</p> <p>(解説) 1) 本剤は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、1.0mg/kg群で胎児体重の減少、生存胎児数の減少、吸収胚率の増加及び胎児の化骨遅延が認められている²⁵⁾。また、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、0.5mg/kg以上の群で胚・胎児毒性及び流産誘発作用が認められている²⁶⁾。したがって、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。 2) 本剤のヒトにおける乳汁への移行については不明なため、授乳中の婦人には本剤の投与を避けること。やむを得ず投与する場合には、授乳を中止すること。</p>																
<p>11. 小児等への投与</p>	<p>小児等に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。</p> <p>(解説) 小児に対する使用経験がなく、安全性が確立していないことから、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与することが適切である。</p>																
<p>12. 臨床検査結果に及ぼす影響</p>	<p>該当資料なし</p>																
<p>13. 過量投与</p>	<p>徴候、症状： ドキシルピシン塩酸塩の短期間での過量投与により粘膜炎、白血球減少症及び血小板減少症の頻度が増加することがある。</p> <p>処置： 血小板及び顆粒球の輸血、抗菌剤投与等、適切な処置を行うとともに、粘膜炎に対する対症療法を行うこと。</p>																

<p>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)</p>	<p>1) 投与経路 静脈内のみ投与すること。皮下、筋肉内投与は行わないこと。</p> <p>2) 調製時 本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋を使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。</p> <p>3) 投与時 (1) 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。 (2) 刺痛感又は灼熱感が生じることがあるため、血管外漏出を避けるよう注意すること。血管外漏出の徴候あるいは症状が生じた場合には、投与を直ちに中止し、別の静脈で再開すること。なお、漏出部位を冷やすことで、症状が緩和される場合がある。 (3) 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>(解説)</p> <p>2) 本剤が皮膚等に付着した場合、炎症を起こす可能性があるため、取扱いには十分注意すること。</p> <p>3) 投与時 (1) 本剤は保存剤を含有していないため、1回使い切りとし、使用後の残液は適切に廃棄すること。また、本剤を5%ブドウ糖注射液で約0.13mg/mLの濃度となるように希釈したとき、室温(16～22℃)、室内散光下で24時間までの安定性が認められている。</p> <table border="1" data-bbox="406 898 1312 1004"> <thead> <tr> <th colspan="2">pH</th> <th colspan="2">リボソーム化率(%)</th> <th colspan="2">平均粒子径(nm)</th> <th colspan="2">含量(mg/mL)</th> </tr> <tr> <th>開始時</th> <th>24時間後</th> <th>開始時</th> <th>24時間後</th> <th>開始時</th> <th>24時間後</th> <th>開始時</th> <th>24時間後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6.23</td> <td>6.22</td> <td>95.6</td> <td>95.1</td> <td>91.0</td> <td>91.3</td> <td>0.136</td> <td>0.136</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 本剤は、血管外漏出時の組織侵襲の程度より、irritant drug(局所での炎症を起こすが潰瘍形成までには至らない薬剤)であると考えられている。血管外漏出が起こった場合、炎症を起こす可能性があるため、投与を直ちに中止し、別の静脈で再開すること。必要に応じて漏出部位の冷却等の処置を行うこと。</p> <p>(3) 本剤はフィルターで除去されることから、インラインフィルターは使用しないこと。また、投与終了後に急速なフラッシュを行うと、本剤が急激に投与される可能性があることから、急速なフラッシュを行わないこと。</p>	pH		リボソーム化率(%)		平均粒子径(nm)		含量(mg/mL)		開始時	24時間後	開始時	24時間後	開始時	24時間後	開始時	24時間後	6.23	6.22	95.6	95.1	91.0	91.3	0.136	0.136
pH		リボソーム化率(%)		平均粒子径(nm)		含量(mg/mL)																			
開始時	24時間後	開始時	24時間後	開始時	24時間後	開始時	24時間後																		
6.23	6.22	95.6	95.1	91.0	91.3	0.136	0.136																		
<p>15. その他の注意</p>	<p>1) 動物実験でドキソルピシン塩酸塩及び関連化合物は遺伝毒性及び発癌性を有することが示されている。</p> <p>2) ラットに反復静脈内投与した実験で、1mg/kg投与群において精巣小型化及び精巣内精子数減少が認められ³⁵⁾、イヌに反復静脈内投与した実験で、0.25～1mg/kg投与群において精巣重量減少、精細管変性及び精子未形成が認められた³⁶⁾。</p> <p>3) ドキソルピシン塩酸塩の有する色により、尿が赤色となることがある。</p> <p>(解説)</p> <p>1) 本剤による遺伝毒性及び癌原性試験は行っていないが、ドキソルピシン塩酸塩及び関連化合物において、動物実験で突然変異誘発性及び発癌性を有するため、注意喚起している。</p> <p>2) 「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性」を参照。</p> <p>3) ドキソルピシン塩酸塩の有する色により、尿が赤色となることがあるので、本剤投与に際しては、患者に説明すること。</p>																								
<p>16. そ の 他</p>																									

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	試験項目	動物種、性別	投与経路	投与量	結果
	(1) 中枢神経系に対する作用 ³⁷⁾	ラット、雄 (Crj: CD (SD) IGS)	単回 静脈内投与	1, 3, 9 (mg/kg)	1mg/kg以上で投与24時間後まで、一般症状及び神経行動学的機能に影響を及ぼさなかった。
	(2) 呼吸循環器系に対する作用 ³⁸⁾	イヌ、雄 (ビーグル)	静脈内 1時間 持続投与	1, 3 (mg/kg/時)	1mg/kg/時以上で投与開始直後に、STEALTH [®] リボソーム封入プラセボ投与に起因すると考えられる可逆的な血圧低下がみられたが、投与終了時までには回復した。1mg/kg/時以上で投与終了24時間後まで、心拍数、心電図の波形及び各パラメータ (PR間隔、RR間隔、QRS時間、QT間隔及びQTc)、呼吸数、動脈血pH、動脈血酸素分圧、動脈血炭酸ガス分圧及びヘモグロビン (Hb) 酸素飽和度に変化はみられず、心血管系及び呼吸系に影響を及ぼさなかった。
(3) 血液系に対する作用 ³⁹⁾	ヒト血液	<i>in vitro</i>	2 (mg/mL)	溶血作用を示さず、ヒト血清又は血漿中で沈殿・凝集を起こさないことが確認された。	
2. 毒性	(1) 単回投与毒性試験				
	動物種、性別	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果	
	ラット、雄 (Sprague Dawley) ⁴⁰⁾	静脈内	4, 8, 12	12 mg/kg 群で10例中4例、8 mg/kg 群で10例中1例が一般状態悪化のため死亡した。全投薬群で尾、足蹠及び陰囊の障害、足蹠、陰茎及び陰囊などの腫脹、紅斑、痂皮及びびらん、粗毛、脱毛、陰茎突出、嗜眠、円背位、削瘦並びに呼吸困難などが観察され、血液学的及び血液生化学的検査値の変動も認められた。これらの所見は、生存例では観察期間中に回復性を示した。概略の致死量は8mg/kgであった。	
	イヌ、雌雄 (ビーグル) ⁴¹⁾	静脈内	1.5, 1.8, 2.1	本剤の漏出に起因する投与部位の重篤な障害及び一般状態悪化のため、2.1 mg/kg 群の雌3例中1例を切迫屠殺した。生存動物では、皮膚の腫脹、紅斑、脱毛、痂皮及び損傷、異常便、赤色尿、活動性低下、削瘦、冷触感などが認められ、血液学及び血液生化学的検査値の変動も認められた。これらの所見は、生存例では観察期間中に回復性を示した。概略の致死量は雄が2.1mg/kg超、雌が2.1mg/kgであった。	

2. 毒
(つづき)

性 (2) 反復投与毒性試験

動物種、性別	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果
ラット、雌雄 (Sprague Dawley) ³⁵⁾	静脈内	本剤：0.25、1.0、1.5 ドキシソルピシン塩酸塩： 1.0 (3日おきに計13回)	1.5 mg/kg 群で8回投与終了後、一般状態悪化のため雄15例中7例、雌15例中1例を切迫屠殺したため、1.5 mg/kg 群の投与を中止した。また、1.0 mg/kg 群の雌15例中1例を一般状態悪化のため切迫屠殺した。一般状態観察では、1.0 mg/kg 群で皮膚障害及び接触過敏などが認められ、0.25 mg/kg 群でも軽度な皮膚障害が認められた。これらの所見は、休薬期間終了時にはほとんど回復した。体重増加量及び摂餌量の減少が、1.0 mg/kg 群に認められた。また、ドキシソルピシン塩酸塩群と比較して、本剤は腎臓、心臓、骨髄に対する影響が軽度であることが示された。一方、皮膚障害はドキシソルピシン塩酸塩群より強く認められ、精巣及び神経に対する影響はドキシソルピシン塩酸塩群と同程度であった。無毒性量は0.25mg/kg未満であった。
イヌ、雌雄 (ビーグル) ³⁶⁾	静脈内	本剤：0.25、0.75、1.0 ドキシソルピシン塩酸塩： 1.0 (21日おきに計10回)	全投薬群で試験期間中に死亡は認められなかった。0.75mg/kg以上の群で皮膚の障害及び色素沈着が認められ、皮膚障害部位に脱毛が認められた。皮膚障害の多くは休薬期間中に回復したが、脱毛は継続的に認められた。また、ドキシソルピシン塩酸塩群と比較して、心臓及び骨髄に対する影響が弱いことが示された。一方、精巣に対する影響はドキシソルピシン塩酸塩群と同程度であった。無毒性量は0.25mg/kg未満であった。

(3) 生殖発生毒性試験

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果
胚・胎児発生に関する試験 (Segment II) ²⁵⁾	妊娠ラット (Sprague Dawley)	静脈内	0.1、0.5、1.0 (妊娠6日から15日の間、3日おきに計4回)	母動物では、0.5mg/kg以上の群で体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。胎児では、1.0 mg/kg 群において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が認められ、胎児毒性が示された。また、同群に胎児発育遅延に起因する化骨遅延が認められた。母動物の一般毒性に対する無毒性量は0.1mg/kg、母動物の生殖能に対する無毒性量は0.5mg/kg及び胎児に対する無毒性量は0.5mg/kgであった。
胚・胎児発生に関する試験 (Segment II) ²⁶⁾	妊娠ウサギ (NZW)	静脈内	0.5、1.5、2.5 (妊娠6日から18日の間、3日おきに計5回)	1.5 mg/kg 群で5例中1例、2.5 mg/kg 群で5例中3例が妊娠後期に死亡した。また、0.5 mg/kg 群で全例が流産したため切迫屠殺したところ、全例で吸収胚が認められた。1.5及び2.5 mg/kg 群の生存例においても全例で吸収胚が認められたことから、流産誘発作用及び胚・胎児致死作用が示された。

2. 毒 (つづき)	性	(4) その他の特殊毒性				
		試験項目	動物種、性別	投与経路	投与量	結果
		局所刺激性 ²⁵⁾	ウサギ、雄 (NZW)	単回静脈内	0.2、2.0mg/耳	肉眼観察において腫脹は認められず、生理食塩液群を含む全群に投与部位で試験2～4日に極めて軽微な紅斑が認められた。病理組織学的検査では被験物質に起因する所見は認められなかった。
		局所刺激性 ⁴²⁾	ウサギ、雄 (NZW)	単回皮下	0.2、2.0mg/部位	肉眼観察において、投与部位に紅斑、腫脹及び痂皮形成が認められ、投与部位の病理組織学的検査において、試験15及び29日に浮腫、骨格筋変性、線維化及び慢性活動性炎症が認められたが、試験29日には回復傾向が認められた。
抗原性 ⁴³⁾	モルモット、雄 (Hartley)	ASA： 感作：皮下/ 静脈内 惹起：静脈内	感作： 0.16、0.8mg/kg (2週間おきに 計3回) 惹起：5mg/kg	能動的全身アナフィラキシー反応 (ASA反応) 及び受身皮膚アナフィラキシー反応 (PCA反応) は、いずれも陰性であった。		
	PCA： 感作：静脈内 惹起：静脈内	感作：— 惹起：5mg/kg				

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：20ヵ月(包装に表示の使用期限内に使用すること)
2. 貯法・保存条件	2～8℃(凍結を避けること)
3. 薬剤取扱い上の注意点	本剤は劇薬、処方せん医薬品*である。 *注意—医師等の処方せんにより使用すること
4. 承認条件	<卵巣癌> 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 <エイズ関連カポジ肉腫> 国内での治験症例がないことから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、HIV感染症治療薬に関する共同調査等の方法を用いて、可能な限り全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
5. 包装	ドキシル注20mg：1バイアル(10mL)
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：ドキシソルピシン塩酸塩(アドリアシン注用10) 同効薬：ピラルピシン、エピルピシン塩酸塩、アクラルピシン塩酸塩(卵巣癌)
7. 国際誕生年月日	1995年11月
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	製造販売承認年月日：2007年1月4日 承認番号：21900AMX00001000
9. 薬価基準収載年月日	2007年1月19日
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	効能・効果追加：2009年4月22日 がん化学療法後に増悪した卵巣癌
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	該当しない
12. 再審査期間	エイズ関連カポジ肉腫 10年(満了年月 2017年1月) がん化学療法後に増悪した卵巣癌 5年10ヵ月(満了年月 2015年2月)
13. 長期投与の可否	該当しない
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	4235402A1025
15. 保険給付上の注	

Ⅺ. 文献

<p>1. 引用文献</p>	<p>1) Arcamone F, et al. <i>Biotechnol Bioeng</i>, 11 : 1101-1110, 1969 (J071185) 2) Woodle MC, et al. <i>Biochem Biophys Acta</i>, 1113 (2) : 171-199, 1992 (J057505) 3) Northfelt DW, et al. <i>STEALTH® LIPOSOMES</i>. CRC Press, Boca Raton : 257-266, 1995 (J058643) 4) Gabizon A, et al. <i>Cancer Research</i>, 15 (54) : 987-992, 1994 (J057475) 5) Vaage J, et al. <i>Cancer</i>, 73 : 1478-1484, 1994 (J047215) 6) Huang SK, et al. <i>Am J Pathol</i>, 143 (1) : 10-14, 1993 (J057504) 7) 吉田清一 監修. <i>がん化学療法の副作用対策—改訂版—</i>, 先端医学社, 東京, 487-493, 1996 (J058753) 8) Benjamin R, et al. <i>Cancer Chemother Rep</i>, 58 : 271, 1974 (J058814) 9) Katsumata N, et al. <i>Jpn J Clin Oncol</i>, 38 (11) : 777-785, 2008 (J069965) 10) Fujisaka Y, et al. <i>Jpn J Clin Oncol</i>, 36 (12) : 768-774, 2006 (J060000) 11) Gordon AN, et al. <i>Gynecol Oncol</i>, 95 (1) : 1-8, 2004 (J053899) 12) ドキシル注のエイズ関連カポジ肉腫患者に対する臨床試験 (社内資料) (J900151) 13) 社内資料 ; (エイズ関連カポジ肉腫 海外臨床第 I 相試験) (J900152) 14) 社内資料 ; (エイズ関連カポジ肉腫 海外臨床第 II / III 相試験) (J900153) 15) Northfelt DW, et al. <i>J Clin Oncol</i>, 16 : 2445-2451, 1998 (J053952) 16) Stewart S, et al. <i>J Clin Oncol</i>, 16 : 683-691, 1998 (J053954) 17) Di Marco A. <i>Cancer Chemother Rep</i>, 3, 6 : 91-106, 1975 (J058169) 18) 根岸嗣治, 他. <i>薬学雑誌</i>, 93 (11) : 1498, 1973 (J058171) 19) Potmesil M, et al. <i>Cancer Res</i>, 48 : 3537, 1988 (J058170) 20) Vaage J, et al. <i>Cancer</i>, 72 : 3671-3675, 1993 (J053934) 21) Minko T. ドキシル注の卵巣癌異種移植モデルでの増殖抑制作用 (社内資料) (J900375) 22) Stürzl M, et al. <i>Res Virol</i>, 145 : 261-269, 1994 (J053969) 23) 米国添付文書 24) De Zwart L. 組織内分布 (ラット/単回投与) (社内資料) (J900154) 25) Dearlove GE. ドキシル注の生殖発生毒性試験 (社内資料) (J900387) 26) Holiday DE. ドキシル注の生殖発生毒性試験 (社内資料) (J900388) 27) Egan PC, et al. <i>Cancer Treat Rep</i>, 69 (12) : 1387-1389, 1985 (J070465) 28) Arnold RD, et al. <i>J. Chromatogr. B</i>, 808 : 141-152, 2004 (J058734) 29) Schott B, et al. <i>Biochem Pharmacol</i>, 38 (22) : 4069-4074, 1989 (J068901) 30) De Zwart L. 排泄 (ラット/単回投与) (社内資料) (J900155) 31) Von Hoff DD, et al. <i>Ann Intern Med</i>, 91 : 710-717, 1979 (J057445) 32) Praga C, et al. <i>Cancer Treat Rep</i>, 63 : 827-834, 1979 (J058811) 33) Minow RA, et al. <i>Cancer Chemother Rep, Part 3</i> (6) : 195-201, 1975 (J058812) 34) 阿部達生. <i>癌と化学療法</i>, 26 : 1999-2008, 1999 (J058813) 35) Kiorpes AL. ドキシル注の反復投与毒性試験 (ラット) (社内資料) (J900373) 36) Sullivan TM. ドキシル注の反復投与毒性試験 (イヌ) (社内資料) (J900374) 37) 出口芳樹. ドキシル注の中樞神経系に対する安全性薬理試験 (ラット) (社内資料) (J900376) 38) 桑野康一. ドキシル注の心血管及び呼吸系に対する安全性薬理試験 (イヌ) (社内資料) (J900377) 39) Salamon CM. ドキシル注の血液系に対する作用 (社内資料) (J900378) 40) Doherty TV. ドキシル注の単回静脈内投与毒性試験 (ラット) (社内資料) (J900379) 41) Kleeman JM. ドキシル注の単回静脈内投与毒性試験 (イヌ) (社内資料) (J900380) 42) Salamon CM. ドキシル注の単回皮下投与における局所刺激性試験 (ウサギ) (社内資料) (J900382) 43) 高橋義博. ドキシル注の抗原性試験 (モルモット) (社内資料) (J900381)</p>
<p>2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先</p>	<p>主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。 ヤンセンファーマ株式会社 コールセンター 〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2 フリーダイヤル 0120-23-6299 FAX 03-4411-5031 受付時間 9:00~18:00 (土・日・祝日を除く) ヤンセンファーマホームページ : http://www.janssen.co.jp</p>

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

2008年10月29日までに、アメリカ、カナダ、EUを含む世界75ヵ国で卵巣癌、80ヵ国でエイズ関連カポジ肉腫、68ヵ国で乳癌、40ヵ国で多発性骨髄腫に対し承認されている。本剤はアメリカ及びイスラエルにおいては、Doxil[®]の製品名で、Johnson & Johnson関連会社であるOrtho Biotech社から販売されており、EU諸国をはじめとするその他の地域においては、Caelyx[®]の製品名でSchering Plough社から販売されている。

国名	アメリカ
販売名	Doxil [®]
会社名	Ortho Biotech社
発売年	1995年
剤形	注射用懸濁液
含量	10mL：20mg/バイアル(2mg/mL) 25mL：50mg/バイアル(2mg/mL)
効能・効果	エイズ関連カポジ肉腫患者： 併用療法による前治療で増悪したか、あるいはこのような化学療法に忍容不能であったエイズ関連カポジ肉腫患者 卵巣癌患者： 白金製剤を基本とする化学療法後に進行したか、あるいは再発した卵巣癌患者 多発性骨髄腫患者： 少なくとも1回は前治療歴があり、かつボルテゾミブの治療経験がない多発性骨髄腫患者におけるボルテゾミブとの併用療法
用法・用量	エイズ関連カポジ肉腫患者： 20mg/m ² を初速1mg/分で静脈内投与する。効果が認められ忍容可能である場合は3週ごとに投与を繰り返す。 卵巣癌患者： 50mg/m ² を初速1mg/分で静脈内投与する。病態が進行せず心毒性の徴候を示さず、かつ忍容可能である場合には、4週ごとに投与を繰り返す。 多発性骨髄腫患者： ボルテゾミブは1.3mg/m ² を1、4、8、11日目に静脈内投与する。本剤は4日目にボルテゾミブ投与後に30mg/m ² を初速1mg/分で静脈内投与する。病態が進行せず、かつ忍容可能である場合は、3週ごとに8コースまで投与を繰り返す。

国名	EU
販売名	Caelyx®
会社名	Schering Plough社
発売年	1996年
剤形	注射用懸濁液
含量	10mL：20mg/バイアル(2mg/mL) 25mL：50mg/バイアル(2mg/mL)
効能・効果	<p>エイズ関連カポジ肉腫患者： CD4数が低く(CD4リンパ球が200未満)、広範囲にわたる皮膚粘膜及び内臓疾患を併発したエイズ関連カポジ肉腫患者に対する一次治療もしくは二次治療。前治療でビンカルカロイド、プレオマイシン、ドキシソルピシン(若しくは他のアンストラサイクリン系薬剤)を少なくとも2つ以上組み合わせた全身性化学療法に進行したか忍容不能であったエイズ関連カポジ肉腫患者に対する二次治療</p> <p>卵巣癌患者： 一次治療の白金製剤を基本とする化学療法が無効であった進行性卵巣癌患者</p> <p>乳癌患者： 心臓に対するリスクが増大する可能性のある転移性乳癌患者への単剤療法</p> <p>多発性骨髄腫患者： 少なくとも1回は前治療歴があり、骨髄移植を受けているか、又は不適合の進行性多発性骨髄腫患者におけるボルテゾミブとの併用療法</p>
用法・用量	<p>エイズ関連カポジ肉腫患者： 20mg/m²を初速1mg/分で静脈内投与する。2～3週ごとに投与を行う。</p> <p>卵巣癌患者： 50mg/m²を初速1mg/分で静脈内投与する。病態が進行せず、かつ忍容可能である場合は、4週ごとに投与を繰り返す。</p> <p>乳癌患者： 50mg/m²を初速1mg/分で静脈内投与する。病態が進行せず、かつ忍容可能である場合は、4週ごとに投与を繰り返す。</p> <p>多発性骨髄腫患者： ボルテゾミブは1.3mg/m²を1、4、8、11日目に静脈内投与する。本剤は30mg/m²を4日目にボルテゾミブ投与直後に初速1mg/分で90分間かけて静脈内投与する。効果が認められ忍容可能である場合は3週ごとに投与を繰り返す。</p>

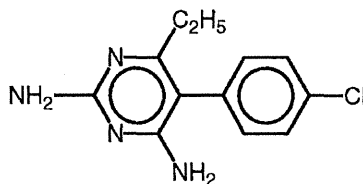
PRESCRIBING INFORMATION

DARAPRIM[®] (pyrimethamine) 25-mg Scored Tablets

DESCRIPTION

DARAPRIM (pyrimethamine) is an antiparasitic compound available in tablet form for oral administration. Each scored tablet contains 25 mg pyrimethamine and the inactive ingredients corn and potato starch, lactose, and magnesium stearate.

Pyrimethamine, known chemically as 5-(4-chlorophenyl)-6-ethyl-2,4-pyrimidinediamine, has the following structural formula:



$C_{12}H_{13}ClN_4$
Mol. Wt 248.71

CLINICAL PHARMACOLOGY

Pyrimethamine is well absorbed with peak levels occurring between 2 to 6 hours following administration. It is eliminated slowly and has a plasma half-life of approximately 96 hours. Pyrimethamine is 87% bound to human plasma proteins.

Microbiology: Pyrimethamine is a folic acid antagonist and the rationale for its therapeutic action is based on the differential requirement between host and parasite for nucleic acid precursors involved in growth. This activity is highly selective against plasmodia and *Toxoplasma gondii*.

Pyrimethamine possesses blood schizonticidal and some tissue schizonticidal activity against malaria parasites of humans. However, the 4-amino-quinoline compounds are more effective against the erythrocytic schizonts. It does not destroy gametocytes, but arrests sporogony in the mosquito.

The action of pyrimethamine against *Toxoplasma gondii* is greatly enhanced when used in conjunction with sulfonamides. This was demonstrated by Eyles and Coleman¹ in the treatment of experimental toxoplasmosis in the mouse. Jacobs et al² demonstrated that combination of the 2 drugs effectively prevented the development of severe uveitis in most rabbits following the inoculation of the anterior chamber of the eye with toxoplasma.

INDICATIONS AND USAGE

Treatment of Toxoplasmosis: DARAPRIM is indicated for the treatment of toxoplasmosis when used conjointly with a sulfonamide, since synergism exists with this combination.

Treatment of Acute Malaria: DARAPRIM is also indicated for the treatment of acute malaria. It should not be used alone to treat acute malaria. Fast-acting schizonticides such as chloroquine or quinine are indicated and preferable for the treatment of acute malaria. However, conjoint use of DARAPRIM with a sulfonamide (e.g., sulfadoxine) will initiate transmission control and suppression of susceptible strains of plasmodia.

Chemoprophylaxis of Malaria: DARAPRIM is indicated for the chemoprophylaxis of malaria due to susceptible strains of plasmodia. However, resistance to pyrimethamine is prevalent worldwide. It is not suitable as a prophylactic agent for travelers to most areas.

CONTRAINDICATIONS

Use of DARAPRIM is contraindicated in patients with known hypersensitivity to pyrimethamine or to any component of the formulation. Use of the drug is also contraindicated in patients with documented megaloblastic anemia due to folate deficiency.

WARNINGS

The dosage of pyrimethamine required for the treatment of toxoplasmosis is 10 to 20 times the recommended antimalaria dosage and approaches the toxic level. If signs of folate deficiency develop (see ADVERSE REACTIONS), reduce the dosage or discontinue the drug according to the response of the patient. Folinic acid (leucovorin) should be administered in a dosage of 5 to 15 mg daily (orally, IV, or IM) until normal hematopoiesis is restored.

Data in 2 humans indicate that pyrimethamine may be carcinogenic: a 51-year-old female who developed chronic granulocytic leukemia after taking pyrimethamine for 2 years for toxoplasmosis,³ and a 56-year-old patient who developed reticulum cell sarcoma after 14 months of pyrimethamine for toxoplasmosis.⁴

Pyrimethamine has been reported to produce a significant increase in the number of lung tumors in mice when given intraperitoneally at doses of 25 mg/kg.⁵

DARAPRIM should be kept out of the reach of infants and children as they are extremely susceptible to adverse effects from an overdose. Deaths in pediatric patients have been reported after accidental ingestion.

PRECAUTIONS

General: The recommended dosage for chemoprophylaxis of malaria should not be exceeded. A small "starting" dose for toxoplasmosis is recommended in patients with convulsive disorders to avoid the potential nervous system toxicity of pyrimethamine. DARAPRIM should be used with caution in patients with impaired renal or hepatic function or in patients with possible folate deficiency, such as individuals with malabsorption syndrome, alcoholism, or pregnancy, and those receiving therapy, such as phenytoin, affecting folate levels (see Pregnancy subsection).

Information for Patients: Patients should be warned that at the first appearance of a skin rash they should stop use of DARAPRIM and seek medical attention immediately. Patients should also be warned that the appearance of sore throat, pallor, purpura, or glossitis may be early indications of serious disorders which require treatment with DARAPRIM to be stopped and medical treatment to be sought.

Women of childbearing potential who are taking DARAPRIM should be warned against becoming pregnant. Patients should be warned to keep DARAPRIM out of the reach of children. Patients should be advised not to exceed recommended doses. Patients should be warned that if anorexia and vomiting occur, they may be minimized by taking the drug with meals.

Concurrent administration of folic acid is strongly recommended when used for the treatment of toxoplasmosis in all patients.

Laboratory Tests: In patients receiving high dosage, as for the treatment of toxoplasmosis, semiweekly blood counts, including platelet counts, should be performed.

Drug Interactions: Pyrimethamine may be used with sulfonamides, quinine and other antimalarials, and with other antibiotics. However, the concomitant use of other antifolate drugs or agents associated with myelosuppression including sulfonamides or trimethoprim-sulfamethoxazole combinations, proguanil, zidovudine, or cytostatic agents (e.g., methotrexate), while the patient is receiving pyrimethamine, may increase the risk of bone marrow suppression. If signs of folate deficiency develop, pyrimethamine should be discontinued. Folic acid (leucovorin) should be administered until normal hematopoiesis is restored (see WARNINGS). Mild hepatotoxicity has been reported in some patients when lorazepam and pyrimethamine were administered concomitantly.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility: See WARNINGS section for information on carcinogenesis.

Mutagenesis: Pyrimethamine has been shown to be nonmutagenic in the following in vitro assays: the Ames point mutation assay, the Rec assay, and the *E. coli* WP2 assay. It was positive in the L5178Y/TK +/- mouse lymphoma assay in the absence of exogenous metabolic activation.⁶ Human blood lymphocytes cultured in vitro had structural chromosome aberrations induced by pyrimethamine.

In vivo, chromosomes analyzed from the bone marrow of rats dosed with pyrimethamine showed an increased number of structural and numerical aberrations.

Pregnancy: Teratogenic Effects: Pregnancy Category C. Pyrimethamine has been shown to be teratogenic in rats when given in oral doses 7 times the human dose for chemoprophylaxis of malaria or 2.5 times the human dose for treatment of toxoplasmosis. At these doses in rats, there was a significant increase in abnormalities such as cleft palate, brachygnathia, oligodactyly, and microphthalmia. Pyrimethamine has also been shown to produce terata such as meningocele in hamsters and cleft palate in miniature pigs when given in oral doses 170 and 5 times the human dose, respectively, for chemoprophylaxis of malaria or for treatment of toxoplasmosis.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. DARAPRIM should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Concurrent administration of folinic acid is strongly recommended when used for the treatment of toxoplasmosis during pregnancy.

Nursing Mothers: Pyrimethamine is excreted in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from pyrimethamine and from concurrent use of a sulfonamide with DARAPRIM for treatment of some patients with toxoplasmosis, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother (see WARNINGS and PRECAUTIONS: Pregnancy).

Pediatric Use: See DOSAGE AND ADMINISTRATION section.

Geriatric Use: Clinical studies of DARAPRIM did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

ADVERSE REACTIONS

Hypersensitivity reactions, occasionally severe (such as Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, erythema multiforme, and anaphylaxis), and hyperphenylalaninemia, can occur particularly when pyrimethamine is administered concomitantly with a sulfonamide. Consult the complete prescribing information for the relevant sulfonamide for sulfonamide-associated adverse events. With doses of pyrimethamine used for the treatment of toxoplasmosis, anorexia and vomiting may occur. Vomiting may be minimized by giving the medication with meals; it usually disappears promptly upon reduction of dosage. Doses used in toxoplasmosis may produce megaloblastic anemia, leukopenia, thrombocytopenia, pancytopenia, atrophic glossitis, hematuria, and disorders of cardiac rhythm. Hematologic effects, however, may also occur at low doses in certain individuals (see PRECAUTIONS: General).

Pulmonary eosinophilia has been reported rarely.

OVERDOSAGE

Following the ingestion of 300 mg or more of pyrimethamine, gastrointestinal and/or central nervous system signs may be present, including convulsions. The initial symptoms are usually gastrointestinal and may include abdominal pain, nausea, severe and repeated vomiting, possibly including hematemesis. Central nervous system toxicity may be manifest by initial excitability, generalized and prolonged convulsions which may be followed by respiratory depression, circulatory collapse, and death within a few hours. Neurological symptoms appear rapidly (30 minutes to 2 hours after drug ingestion), suggesting that in gross overdosage pyrimethamine has a direct toxic effect on the central nervous system.

The fatal dose is variable, with the smallest reported fatal single dose being 375 mg. There are, however, reports of pediatric patients who have recovered after taking 375 to 625 mg.

There is no specific antidote to acute pyrimethamine poisoning. In the event of overdosage, symptomatic and supportive measures should be employed. Gastric lavage is recommended and

is effective if carried out very soon after drug ingestion. Parenteral diazepam may be used to control convulsions. Folinic acid should also be administered within 2 hours of drug ingestion to be most effective in counteracting the effects on the hematopoietic system (see WARNINGS). Due to the long half-life of pyrimethamine, daily monitoring of peripheral blood counts is recommended for up to several weeks after the overdose until normal hematologic values are restored.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For Treatment of Toxoplasmosis: The dosage of DARAPRIM for the treatment of toxoplasmosis must be carefully adjusted so as to provide maximum therapeutic effect and a minimum of side effects. At the dosage required, there is a marked variation in the tolerance to the drug. Young patients may tolerate higher doses than older individuals. Concurrent administration of folinic acid is strongly recommended in all patients.

The adult *starting* dose is 50 to 75 mg of the drug daily, together with 1 to 4 g daily of a sulfonamide of the sulfapyrimidine type, e.g., sulfadoxine. This dosage is ordinarily continued for 1 to 3 weeks, depending on the response of the patient and tolerance to therapy. The dosage may then be reduced to about one half that previously given for each drug and continued for an additional 4 to 5 weeks.

The pediatric dosage of DARAPRIM is 1 mg/kg/day divided into 2 equal daily doses; after 2 to 4 days this dose may be reduced to one half and continued for approximately 1 month. The usual pediatric sulfonamide dosage is used in conjunction with DARAPRIM.

For Treatment of Acute Malaria: DARAPRIM is NOT recommended alone in the treatment of acute malaria. Fast-acting schizonticides, such as chloroquine or quinine, are indicated for treatment of acute malaria. However, DARAPRIM at a dosage of 25 mg daily for 2 days with a sulfonamide will initiate transmission control and suppression of non-falciparum malaria. DARAPRIM is only recommended for patients infected in areas where susceptible plasmodia exist. Should circumstances arise wherein DARAPRIM must be used alone in semi-immune persons, the adult dosage for acute malaria is 50 mg for 2 days; children 4 through 10 years old may be given 25 mg daily for 2 days. In any event, clinical cure should be followed by the once-weekly regimen described below for chemoprophylaxis. Regimens which include suppression should be extended through any characteristic periods of early recrudescence and late relapse, i.e., for at least 10 weeks in each case.

For Chemoprophylaxis of Malaria:

Adults and pediatric patients over 10 years — 25 mg (1 tablet) once weekly

Children 4 through 10 years — 12.5 mg (1/2 tablet) once weekly

Infants and children under 4 years — 6.25 mg (1/4 tablet) once weekly

HOW SUPPLIED

White, scored tablets containing 25 mg pyrimethamine, imprinted with “DARAPRIM” and “A3A” in bottles of 100 (NDC 0173-0201-55).

Store at 15° to 25°C (59° to 77°F) in a dry place and protect from light.

REFERENCES

1. Eyles DE, Coleman N. Synergistic effect of sulfadiazine and Daraprim against experimental toxoplasmosis in the mouse. *Antibiot Chemother.* 1953;3:483-490.
2. Jacobs L, Melton ML, Kaufman HE. Treatment of experimental ocular toxoplasmosis. *Arch Ophthalmol.* 1964;71:111-118.
3. Jim RTS, Elizaga FV. Development of chronic granulocytic leukemia in a patient treated with pyrimethamine. *Hawaii Med J.* 1977;36:173-176.
4. Sadoff L. Antimalarial drugs and Burkitt's lymphoma. *Lancet.* 1973;2:1262-1263.
5. Bahna L. Pyrimethamine. *LARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem.* 1977;13:233-242.
6. Clive D, Johnson KO, Spector JKS, et al. Validation and characterization of the L5178Y/TK +/- mouse lymphoma mutagen assay system. *Mut Res.* 1979;59:61-108.

Manufactured by
DSM Pharmaceuticals, Inc.
Greenville, NC 27834 for



GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

©2003, GlaxoSmithKline. All rights reserved.

March 2003

RL-1179

PRESCRIBING INFORMATION

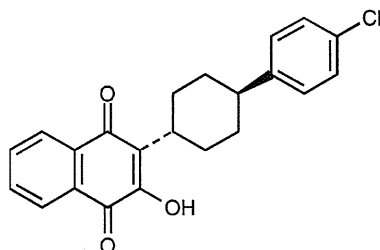
MEPRON[®]

(atovaquone)

Suspension

DESCRIPTION

MEPRON (atovaquone) is an antiprotozoal agent. The chemical name of atovaquone is *trans*-2-[4-(4-chlorophenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphthalenedione. Atovaquone is a yellow crystalline solid that is practically insoluble in water. It has a molecular weight of 366.84 and the molecular formula C₂₂H₁₉ClO₃. The compound has the following structural formula:



MEPRON Suspension is a formulation of micro-fine particles of atovaquone. The atovaquone particles, reduced in size to facilitate absorption, are significantly smaller than those in the previously marketed tablet formulation. MEPRON Suspension is for oral administration and is bright yellow with a citrus flavor. Each teaspoonful (5 mL) contains 750 mg of atovaquone and the inactive ingredients benzyl alcohol, flavor, poloxamer 188, purified water, saccharin sodium, and xanthan gum.

MICROBIOLOGY

Mechanism of Action: Atovaquone is a hydroxy-1,4-naphthoquinone, an analog of ubiquinone, with antipneumocystis activity. The mechanism of action against *Pneumocystis carinii* has not been fully elucidated. In *Plasmodium* species, the site of action appears to be the cytochrome bc₁ complex (Complex III). Several metabolic enzymes are linked to the mitochondrial electron transport chain