

- 1) Reduce the dose of dexamethasone as 1 of the 3 premedication drugs to 10 mg PO (instead of 20 mg PO);
- 2) Initiate or repeat treatment with TAXOL only if the neutrophil count is at least 1000 cells/mm<sup>3</sup>;
- 3) Reduce the dose of subsequent courses of TAXOL by 20% for patients who experience severe neutropenia (neutrophil <500 cells/mm<sup>3</sup> for a week or longer); and
- 4) Initiate concomitant hematopoietic growth factor (G-CSF) as clinically indicated.

For the therapy of patients with solid tumors (ovary, breast, and NSCLC), courses of TAXOL should not be repeated until the neutrophil count is at least 1500 cells/mm<sup>3</sup> and the platelet count is at least 100,000 cells/mm<sup>3</sup>. TAXOL should not be given to patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma if the baseline or subsequent neutrophil count is less than 1000 cells/mm<sup>3</sup>. Patients who experience severe neutropenia (neutrophil <500 cells/mm<sup>3</sup> for a week or longer) or severe peripheral neuropathy during TAXOL therapy should have dosage reduced by 20% for subsequent courses of TAXOL. The incidence of neurotoxicity and the severity of neutropenia increase with dose.

**Hepatic Impairment:** Patients with hepatic impairment may be at increased risk of toxicity, particularly grade III–IV myelosuppression (see **CLINICAL PHARMACOLOGY** and **PRECAUTIONS: Hepatic**). Recommendations for dosage adjustment for the first course of therapy are shown in **TABLE 17** for both 3- and 24-hour infusions. Further dose reduction in subsequent courses should be based on individual tolerance. Patients should be monitored closely for the development of profound myelosuppression.

**TABLE 17**  
**RECOMMENDATIONS FOR DOSING IN PATIENTS WITH HEPATIC**  
**IMPAIRMENT BASED ON CLINICAL TRIAL DATA<sup>a</sup>**

Degree of Hepatic Impairment			
Transaminase Levels		Bilirubin Levels <sup>b</sup>	Recommended TAXOL Dose <sup>c</sup>
<b>24-hour infusion</b>			
<2 × ULN	and	≤1.5 mg/dL	135 mg/m <sup>2</sup>
2 to <10 × ULN	and	≤1.5 mg/dL	100 mg/m <sup>2</sup>
<10 × ULN	and	1.6–7.5 mg/dL	50 mg/m <sup>2</sup>
≥10 × ULN	or	>7.5 mg/dL	Not recommended
<b>3-hour infusion</b>			
<10 × ULN	and	≤1.25 × ULN	175 mg/m <sup>2</sup>
<10 × ULN	and	1.26–2.0 × ULN	135 mg/m <sup>2</sup>
<10 × ULN	and	2.01–5.0 × ULN	90 mg/m <sup>2</sup>
≥10 × ULN	or	>5.0 × ULN	Not recommended

<sup>a</sup> These recommendations are based on dosages for patients without hepatic impairment of 135 mg/m<sup>2</sup> over 24 hours or 175 mg/m<sup>2</sup> over 3 hours; data are not available to make dose adjustment recommendations for other regimens (eg, for AIDS-related Kaposi's sarcoma).

<sup>b</sup> Differences in criteria for bilirubin levels between the 3- and 24-hour infusion are due to differences in clinical trial design.

<sup>c</sup> Dosage recommendations are for the first course of therapy; further dose reduction in subsequent courses should be based on individual tolerance.

## Preparation and Administration Precautions

Procedures for proper handling and disposal of anticancer drugs should be considered. Several guidelines on this subject have been published.<sup>1-4</sup> To minimize the risk of dermal exposure, always wear impervious gloves when handling vials containing TAXOL Injection. If TAXOL solution contacts the skin, wash the skin immediately and thoroughly with soap and water. Following topical exposure, events have included tingling, burning, and redness. If TAXOL contacts mucous membranes, the membranes should be flushed thoroughly with water. Upon inhalation, dyspnea, chest pain, burning eyes, sore throat, and nausea have been reported.

Given the possibility of extravasation, it is advisable to closely monitor the infusion site for possible infiltration during drug administration (see **PRECAUTIONS: Injection Site Reaction**).

## Preparation for Intravenous Administration

TAXOL (paclitaxel) Injection must be diluted prior to infusion. TAXOL should be diluted in 0.9% Sodium Chloride Injection, USP; 5% Dextrose Injection, USP; 5%

Dextrose and 0.9% Sodium Chloride Injection, USP; or 5% Dextrose in Ringer's Injection to a final concentration of 0.3 to 1.2 mg/mL. The solutions are physically and chemically stable for up to 27 hours at ambient temperature (approximately 25° C) and room lighting conditions. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit.

Upon preparation, solutions may show haziness, which is attributed to the formulation vehicle. No significant losses in potency have been noted following simulated delivery of the solution through IV tubing containing an in-line (0.22 micron) filter.

Data collected for the presence of the extractable plasticizer DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate] show that levels increase with time and concentration when dilutions are prepared in PVC containers. Consequently, the use of plasticized PVC containers and administration sets is not recommended. TAXOL solutions should be prepared and stored in glass, polypropylene, or polyolefin containers. Non-PVC containing administration sets, such as those which are polyethylene-lined, should be used.

TAXOL should be administered through an in-line filter with a microporous membrane not greater than 0.22 microns. Use of filter devices such as IVEX-2<sup>®</sup> filters which incorporate short inlet and outlet PVC-coated tubing has not resulted in significant leaching of DEHP.

The Chemo Dispensing Pin<sup>™</sup> device or similar devices with spikes should not be used with vials of TAXOL since they can cause the stopper to collapse resulting in loss of sterile integrity of the TAXOL solution.

## Stability

Unopened vials of TAXOL (paclitaxel) Injection are stable until the date indicated on the package when stored between 20°–25° C (68°–77° F), in the original package. Neither freezing nor refrigeration adversely affects the stability of the product. Upon refrigeration, components in the TAXOL vial may precipitate, but will redissolve upon reaching room temperature with little or no agitation. There is no impact on product quality under these circumstances. If the solution remains cloudy or if an insoluble precipitate is noted, the vial should be discarded. Solutions for infusion prepared as

---

Chemo Dispensing Pin<sup>™</sup> is a trademark of B. Braun Medical Incorporated.

recommended are stable at ambient temperature (approximately 25° C) and lighting conditions for up to 27 hours.

## HOW SUPPLIED

NDC 0015-3475-30 30 mg/5 mL multidose vial individually packaged in a carton.  
NDC 0015-3476-30 100 mg/16.7 mL multidose vial individually packaged in a carton.  
NDC 0015-3479-11 300 mg/50 mL multidose vial individually packaged in a carton.

## Storage

Store the vials in original cartons between 20°–25° C (68°–77° F). Retain in the original package to protect from light.

## Handling and Disposal

See **DOSAGE AND ADMINISTRATION: Preparation and Administration Precautions.**

## REFERENCES

1. NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling occupational exposure to hazardous drugs. OSHA, 1999. [http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm\\_vi/otm\\_vi\\_2.html](http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html).
3. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm.* 2006;63:1172-1193.
4. Polovich M, White JM, Kelleher LO, eds. 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice. 2nd ed. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

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

抗悪性腫瘍剤

劇薬  
処方せん医薬品

**ドキシル<sup>®</sup>注 20mg**

**DOXIL<sup>®</sup> Injection**

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) 洋名：Doxorubicin Hydrochloride(JAN) 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

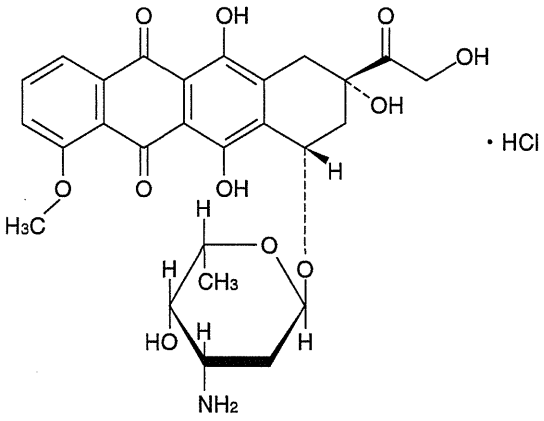
I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 有効成分の規制区分	3
2. 物理化学的性質	3
3. 有効成分の各種条件下における安定性	3
4. 有効成分の確認試験法	3
5. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 注射剤の調製法	4
4. 懸濁剤、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シ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 var. caesius</i> の培養ろ液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：ドキシソルピシン塩酸塩)はSTEALTH<sup>®</sup>リポソーム製剤(MPEG-DSPE*で修飾された脂質二重層)にドキシ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为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ヵ国で承認・販売されている。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ヵ国で承認・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、ドキシ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。 **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)。 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。 注)発現頻度は、国内臨床試験における頻度を示す。</li> <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 ドキシル®注20mg (2) 洋名 DOXIL® Injection
2. 一 般 名	(1) 和名(命名法) ドキソルビシン塩酸塩(JAN) (2) 洋名(命名法) Doxorubicin Hydrochloride (JAN) Doxorubicin (INN)
3. 構造式又は示性式	化学構造式 
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 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-lyxo-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 治験番号：JNS002
7. C A S 登 録 番 号	CAS-25316-40-9(ドキソルビシン塩酸塩) CAS-23214-92-8(ドキソルビシン)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の 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 赤だいたい色の結晶性の粉末 (2) 溶解性 水にやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。 (3) その他の主な示性値 旋光度： $[\alpha]_D^{20} = +240 \sim +290^\circ$
3. 有効成分の各種 条件下における 安定性	該当資料なし
4. 有効成分の 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 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          区別：懸濁性注射剤          規格：1バイアル(10mL)中ドキソルピシン塩酸塩を20mg含有          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          pH：6.0～7.0          浸透圧：325～375mOsm/kg</p> <p>(3) 酸価、ヨウ素価等          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          なし</p>																				
<p>2. 製剤の組成</p>	<p>(1) 有効成分(活性成分)の含量          1バイアル(10mL)中にドキソルピシン塩酸塩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)          注2) <i>N</i>-(Carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1, 2-distearoyl-<i>sn</i>-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" data-bbox="397 1482 1316 1869"> <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 又は 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          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 又は 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 又は 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°C)、室内散光下	ポリ塩化ビニル製の輸液パック	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 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 検出器：紫外吸光光度計(測定波長：254nm) 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 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) 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 ゴム栓：プロモブチルゴム 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 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》          &lt;卵巣癌&gt;          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 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。 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 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。 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》</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>a)本剤の投与量が90mg未満の場合 5%ブドウ糖注射液250mLで希釈する</p> <p>b)本剤の投与量が90mg以上の場合 5%ブドウ糖注射液500mLで希釈する</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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>&lt;手足症候群&gt;</p> <table border="1" data-bbox="412 1256 1301 1787"> <thead> <tr> <th>Grade</th> <th>用量の変更</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 (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 (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 (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 (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 (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 (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 (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 (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 (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 (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 (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 (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 (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、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 (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 (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 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/ $\mu$ 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 1,000未満	25,000以上 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 (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 (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 (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 (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。