AI
※※2001年 9月改訂（下線部分）〈第3版〉
※2001年 3月改訂（提携先社名の変更）
貯　　法：室温保存
使用期限：2年（包装に表示の使用期限内に使用すること。）

日本標準商品分類番号
874235

抗悪性腫瘍剤

劇薬、指定医薬品、要指示医薬品＊

アドリアシン®注

承認番号	(49EM)275
薬価収載	1974年12月
販売開始	1975年 3月
効能追加	膀胱腫瘍：1979年5月
	骨 肉 腫：1983年5月

ADRIACIN Injection
注射用塩酸ドキソルビシン

＊注意ー医師等の処方せん・指示により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1) 心機能異常又はその既往歴のある患者［心筋障害があらわれることがある。］
2) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

【組　成・性　状】

1. 組成

アドリアシン注は、1瓶中に日局塩酸ドキソルビシン10mg（力価）を含有する、用時溶解して用いる注射製剤である。添加物として日局パラオキシ安息香酸メチル1mg、日局乳糖100mgを含有する。

2. 製剤の性状

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

安定性：水溶液はpHによって安定性が左右され、酸性側ではほぼ安定であるが、アルカリ側では不安定であり経時的に力価が低下する。

【効　能・効　果】

下記諸症の自覚的及び他覚的症状の緩解
悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）、肺癌、消化器癌（胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等）、乳癌、膀胱腫瘍、骨肉腫

【用　法・用　量】

悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）、肺癌、消化器癌（胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等）、乳癌、骨肉腫の場合

1) 1日量、塩酸ドキソルビシンとして10mg(0.2mg/kg)（力価）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回4～6日間連日静脈内ワンショット投与後、7～10日間休薬する。
この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。
2) 1日量、塩酸ドキソルビシンとして20mg(0.4mg/kg)（力価）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回2～3日間静脈内にワンショット投与後、7～10日間休薬する。
この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。
3) 1日量、塩酸ドキソルビシンとして20mg～30mg(0.4～0.6mg/kg)（力価）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回、3日間連日静脈内にワンショット投与後、18日間休薬する。
この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。
4) 総投与量は塩酸ドキソルビシンとして500mg（力価）/m^2（体表面積）以下とする。

膀胱腫瘍の場合

5) 1日量、塩酸ドキソルビシンとして30mg～60mg（力価）を20～40mLの日局生理食塩液に1～2mg（力価）/mLになるように溶解し、1日1回連日または週2～3回膀胱腔内に注入する。
また、年齢・症状に応じて適宜増減する。

（塩酸ドキソルビシンの膀胱腔内注入法）
ネラトンカテーテルで導尿し、十分に膀胱腔内を空にしたのち同カテーテルより、塩酸ドキソルビシン30mg～60mg（力価）を20～40mLの日局生理食塩液に1～2mg（力価）/mLになるように溶解して膀胱腔内に注入し、1～2時間膀胱把持する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

1) 骨髄機能抑制のある患者［骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。］
2) 肝障害又は腎障害のある患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。］
3) 感染症を合併している患者［骨髄機能抑制により感染症が悪化するおそれがある。］
4) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］
5) 水痘患者［致命的な全身障害があらわれるおそれがある。］

2. 重要な基本的注意

1) **骨髄機能抑制、心筋障害等**の重篤な副作用が起こることがあるので、**頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査等）**を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
2) アントラサイクリン系薬剤未治療例で、本剤の**総投与量が500mg/m^2**を超えると**重篤な心筋障害**を起こすことが多くなるので注意すること。
3) **感染症、出血傾向**の発現又は悪化に十分注意すること。
4) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
5) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射 **潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤** **アントラサイクリン系薬剤等**	心筋障害が増強されるおそれがある。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。
他の抗悪性腫瘍剤 **放射線照射**	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。

4. 副作用

〈全身投与例〉

承認時及び副作用頻度調査において、1,196例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は1,103例（発現率 92.2%）で、3,516件であった。
主な副作用は脱毛737件（61.6%）、白血球減少519件（43.4%）、悪心・嘔吐513件（42.9%）、食欲不振475件（39.7%）、口内炎266件（22.2%）、血小板減少187件（15.6%）、貧血・赤血球減少175件（14.6%）、心電図異常145件（12.1%）であった。

® 登録商標

〈膀胱腔内注入例〉
承認時及び副作用頻度調査において、919例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は327例（発現率 35.6%）で、796件であった。
主な副作用は膀胱刺激症状312件（33.9%）、発熱11件（1.2%）、食欲不振10件（1.1%）、白血球減少9件（1.0%）、萎縮膀胱、残尿感、脱毛各8件（0.9%）であった。

1）重大な副作用

（1）**心筋障害**、更に**心不全**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。また、総投与量が**500mg/m²**を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多いので注意すること。

（2）**汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の骨髄機能抑制及び出血**があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（3）**ショック**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（4）膀胱腔内注入療法によって**萎縮膀胱**(0.9%)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2）その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
心　臓	**心電図異常、頻脈**	**不整脈、胸痛**	
肝　臓		肝障害	
腎　臓		蛋白尿	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、口内炎、下痢		
皮　膚	脱毛	色素沈着	
精神神経系		倦怠感、頭痛	
泌尿器（膀注時）	頻尿、排尿痛、膀胱炎、血尿	残尿感	
呼吸器			気胸・血胸（肺転移症例）
過敏症		発疹	
その他	発熱	鼻出血	

5. 高齢者への投与

高齢者では特に心毒性、骨髄機能抑制があらわれやすく、また、本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験（ラット）で、消化器系、泌尿器系及び心臓血管系に催奇形作用が報告されている。]

2）授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[「重要な基本的注意」の項4）5）参照]

8. 適用上の注意

1）投与経路

（1）皮下、筋肉内投与はしないこと。

（2）腹腔内に投与すると、腸管の癒着を起こすことがあるので、腹腔内投与は避けること。

2）投与時

（1）静脈内投与により血管痛、静脈炎、血栓を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。

（2）静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。

3）調製時

※※（1）本剤は溶解時のpHにより安定性が低下することがあるので、他の薬剤との混注を避け、日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解すること。またフルオロウラシル注射液等のアルカリ性薬剤の調剤に使用したシリンジ（注射筒）を本剤の調製時に使用すると不溶性の凝集物を形成するので避けること。

※※（2）本剤を日局生理食塩液で溶解する場合は、1mL以上で速やかに行うこと。[微量の日局生理食塩液で溶解を開始すると溶けにくくなることがある。]

（3）溶解後速やかに使用すること。

9. その他の注意

1）本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。

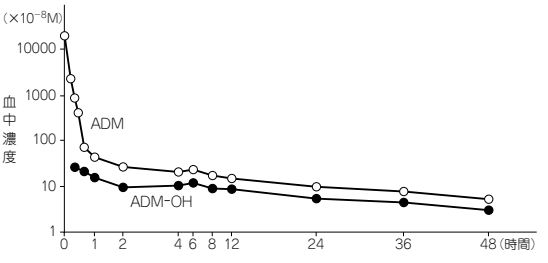
2）ラットに静脈内投与した実験で乳腺腫瘍が発生したとの報告がある。

3）本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。

【薬　物　動　態】

1. 血中濃度（参考：欧州での試験成績）[1)]

癌患者8名にアドリアマイシン（ADM）50mg/m²を急速静脈内投与した場合の未変化体（ADM）と活性代謝物アドリアマイシノール（ADM-OH）の血中濃度推移及び薬物速度論的パラメータは下記のとおりである。
（ただし、血中濃度推移は代表的患者の成績である。）



薬物速度論的パラメータ

半減期（hr）			CL	Vd	$AUC_{0\sim\infty}$
$T_{1/2\alpha}$	$T_{1/2\beta}$	$T_{1/2\gamma}$	（L/hr）	（L/kg）	（nmol/mL）
0.041 ±0.02	0.79 ±1.13	25.8 ±11.4	60.4 ±23.4	24.0 ±12.0	1.79 ±1.17

mean±S.D.

2. 分布

● **体組織への分布**（参考：ラットでのデータ）[2)]

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

● **蛋白結合率**

添加濃度（μg/mL）	0.1	1
血漿蛋白結合率（%）	83.0	83.9

3. 代謝（参考：米国での試験データ）[3)～5)]

アドリアマイシンは、細胞内に存在するNADPH依存性のaldo-keto reductase及びmicrosomal glycosidaseによりそれぞれadriamycinolとdeoxyadriamycin aglyconeを生じる。更にdeoxyadriamycinol aglycone、demethyldeoxyadriamycinol aglyconeに代謝され、硫酸、グルクロン酸抱合体を形成する。なお、adriamycinolは未変化体よりも弱い活性を有する。
また、代謝物は投与後速やかに血中に出現し、肝機能障害を有する患者では未変化体及び代謝物の血中濃度が肝機能障害のない患者に比して高く、かつ持続することが認められている。

4. 排泄（参考：イタリアでの試験成績）[6]

癌患者7名に^{3}H-アドリアマイシン 0.5mg/kgを静脈内投与し、尿中及び糞中の放射能を測定したところ、尿中排泄は最初の24時間で投与量の11.5%、次の24時間で3.5%が排泄され、7日間の総排泄率は22.7%であった。また、糞中への7日間の総排泄率は14～45%であった。

【臨 床 成 績】

全国29施設における単独使用例448例中190例（42.4%）に臨床効果が認められた。疾患別の臨床成績の概要は次のとおりである。なお、有効率はKarnofsky判定基準の「0-C」以上、日本癌治療学会判定基準及び腫瘍縮小効果に自覚症状の改善を加味した施設毎の判定基準の「やや有効」以上を有効として算定した。[7]～[9]

（医薬品申請時資料，1973年）

膀胱腫瘍に対する膀胱腔内注入法においては、膀胱鏡所見に基づき腫瘍縮小効果の統一基準を設定し、50%以上の腫瘍縮小を有効例として算定した。[10][11]

（効能・効果追加申請時資料，1978年）

また、骨肉腫においては肺転移に対する効果をKarnofsky判定基準の「1-A」以上を有効例として算定した。[12]～[14]

（効能・効果追加申請時資料，1981年）

対象疾患	有効率（有効例/評価例）	対象疾患	有効率（有効例/評価例）
リンパ肉腫	46.7%（ 7/15）	結腸癌	22.2%（ 2/ 9）
細網肉腫	23.1%（ 6/26）	肝臓癌	16.7%（ 1/ 6）
ホジキン病	40.0%（ 2/ 5）	膵臓癌	40.0%（ 2/ 5）
肺　癌	34.2%（25/73）	乳　癌	50.0%（10/20）
胃　癌	29.7%（22/74）	膀胱腫瘍	59.3%（102/172）
胆のう・胆管癌	60.0%（ 3/ 5）	骨肉腫	25.9%（ 7/27）
直腸癌	9.1%（ 1/11）		

【薬 効 薬 理】

1. 抗腫瘍性[15][16]

移植癌に対して広い抗癌スペクトラムを有し、Ehrlich ascites carcinoma、Sarcoma180、Hepatoma MH-134、Lymphoma 6C$_3$HED・OG、L-1210、吉田肉腫等に対して強い抗腫瘍効果を示す。

また、本剤はマイトマイシンC、5-FU等の他剤に耐性となった吉田肉腫に対しても抗腫瘍効果を示した。

2. 作用機序[17][18]

腫瘍細胞のDNAとcomplexを形成することによって、DNA polymerase反応、RNA polymerase反応を阻害し、DNA、RNAの双方の生合成を抑制することによって抗腫瘍効果を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

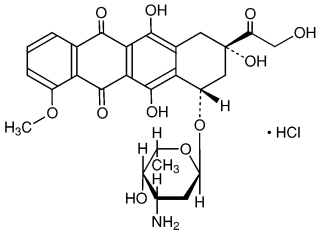
一般名：塩酸ドキソルビシン Doxorubicin Hydrochloride

慣用名：アドリアマイシン Adriamycin

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

分子式：$C_{27}H_{29}NO_{11}\cdot HCl$＝579.98

化学構造式：



性　状：赤だいだい色の粉末である。

溶解性：水にやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノール（95）に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

分配係数：$\log P'_{OCT}$＝1.4

（測定法：フラスコシェイキング法　n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液）

【包　　装】

10瓶

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉　〈文献請求No.〉

1) K. Mross, et al.：J. of Clin. Oncol., **6**, (3), 517, (1988)　009-359
2) 根岸嗣治，他：基礎と臨床，**7**, (3), 425, (1973)　011-962
3) S.Takanashi, et al.：Drug Metab. Disp., **4**, (1), 79, (1976)　001-279
4) R. Benjamin, et al.：Cancer Research, **37**, 1416, (1977)　001-280
5) R. Benjamin, et al.：Cancer Chemotherapy Reports, **58**, (2), 271, (1974)　001-281
6) G. Di Fronzo, et al.：Biomedicine, **19**, 169, (1973)　003-108
7) 小川一誠，他：癌の臨床，**18**, (11), 806, (1972)　002-325
8) 横山正和，他：癌の臨床，**20**, (7), 536, (1974)　002-321
9) 伊勢　泰，他：小児科診療，**37**, (5), 576, (1974)　002-315
10) 宇山　健，他：西日本泌尿器科，**39**, (6), 916, (1977)　002-303
11) 窪田吉信，他：癌と化学療法，**5**, (suppl. 1), 275, (1978)　002-304
12) 山脇慎也，他：癌の臨床，**22**, (11), 848, (1976)　002-293
13) 阿部光俊，他：整形外科，**27**, (2), 119, (1976)　002-292
14) 前山　巌，他：癌と化学療法，**7**, (10), 1832, (1980)　001-719
15) 北浦晧三，他：Jap. J. of Antibiotics, **XXV**, (2), 65, (1972)　002-313
16) 太田和雄，他：医学のあゆみ，**91**, (4), 161, (1974)　001-355
17) A. Di Marco：Cancer Chemother. Rep., **6**, (2), 91, (1975)　001-813
18) 根岸嗣治，他：薬学雑誌，**93**, (11), 1498, (1973)　002-326

〈文献請求先〉

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

製造発売元
協和醗酵工業株式会社
東京都千代田区大手町1-6-1

※提携
ファルマシア株式会社
東京都新宿区西新宿3-20-2

AI