

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

## 抗悪性腫瘍性抗生物質

## 注射用アムルビシン塩酸塩

カルセド<sup>®</sup> 注射用20mgカルセド<sup>®</sup> 注射用50mgCalsed<sup>®</sup> For Injection

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| 剤形                          | 注射剤（バイアル、凍結乾燥製剤）   |
| 製剤の規制区分                     | 劇薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup><br>注）注意－医師等の処方箋により使用すること  |
| 規格・含量                       | カルセド注射用 20mg：1 バイアル中アムルビシン塩酸塩 20mg（力価）<br>カルセド注射用 50mg：1 バイアル中アムルビシン塩酸塩 50mg（力価）   |
| 一般名                         | 和名：アムルビシン塩酸塩（塩酸アムルビシン）（JAN）<br>洋名：Amrubicin Hydrochloride（JAN）   |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2002年 4月11日<br>薬価基準収載年月日：2002年12月 6日<br>販売開始年月日：2002年12月 6日  |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名       | 販売元：日本化薬株式会社<br>製造販売元：住友ファーマ株式会社   |
| 医薬情報担当者の連絡先                 |  |
| 問い合わせ窓口                     | 日本化薬株式会社 医薬品情報センター<br>TEL 0120-505-282 FAX 050-3730-9238<br>日本化薬株式会社 医療関係者向け情報サイト<br><a href="https://mink.nipponkayaku.co.jp/">https://mink.nipponkayaku.co.jp/</a> |

本 I F は 2023 年 6 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領 2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。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、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的特性……………1
3. 製品の製剤学的特性……………2
4. 適正使用に関して周知すべき特性……………2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……………2
6. RMPの概要……………2

## II. 名称に関する項目

1. 販売名……………3
2. 一般名……………3
3. 構造式又は示性式……………3
4. 分子式及び分子量……………3
5. 化学名（命名法）又は本質……………3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………3

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………4
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………5
3. 有効成分の確認試験法、定量法……………5

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………6
2. 製剤の組成……………6
3. 添付溶解液の組成及び容量……………6
4. 力価……………6
5. 混入する可能性のある夾雑物……………6
6. 製剤の各種条件下における安定性……………7
7. 調製法及び溶解後の安定性……………8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……………10
9. 溶出性……………10
10. 容器・包装……………10
11. 別途提供される資材類……………11
12. その他……………11

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………12
2. 効能又は効果に関連する注意……………12
3. 用法及び用量……………12
4. 用法及び用量に関連する注意……………13
5. 臨床成績……………13

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………30
2. 薬理作用……………30

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………33
2. 薬物速度論的パラメータ……………34
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………34
4. 吸収……………34
5. 分布……………35
6. 代謝……………37
7. 排泄……………39
8. トランスポーターに関する情報……………39
9. 透析等による除去率……………39
10. 特定の背景を有する患者……………39
11. その他……………39

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由……………40
2. 禁忌内容とその理由……………40
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………41
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………42
5. 重要な基本的注意とその理由……………42
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………43
7. 相互作用……………44
8. 副作用……………44
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………50
10. 過量投与……………50
11. 適用上の注意……………50
12. その他の注意……………50

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 51
2. 毒性試験…………… 53

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 56
2. 有効期間…………… 56
3. 包装状態での貯法…………… 56
4. 取扱い上の注意…………… 56
5. 患者向け資材…………… 56
6. 同一成分・同効薬…………… 56
7. 国際誕生年月日…………… 56
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日…………… 56
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容…………… 56
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容…………… 56
11. 再審査期間…………… 57
12. 投薬期間制限に関する情報…………… 57
13. 各種コード…………… 57
14. 保険給付上の注意…………… 57

## XI. 文献

1. 引用文献…………… 58
2. その他の参考文献…………… 59

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………… 60
2. 海外における臨床支援情報…………… 60

## XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報…………… 61
2. その他の関連資料…………… 61

## 略語一覧

| 略語                   | 用  | 語                                       |
|----------------------|--|---|
| AMR                  | amrubicin hydrochloride  | アムルビシン塩酸塩                               |
| A/G 比                | albumin/globulin ratio   | アルブミン/グロブリン比                            |
| ALP                  | alkaline phosphatase   | アルカリフォスファターゼ                            |
| ALT (GPT)            | alanine aminotransferase (glutamic pyruvic transaminase)             | アラニンアミノ基転移酵素 (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)     |
| AP 群                 | —  | アムルビシン・シスプラチン併用療法                       |
| AST (GOT)            | aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase)       | アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ) |
| AUC                  | area under the serum concentration-time curve                        | 血漿中濃度下面積                                |
| AUC <sub>0-120</sub> | area under the serum concentration-time curve from zero to 120 hours | 120 時間までの血漿中濃度下面積                       |
| AUC <sub>0-24</sub>  | area under the serum concentration-time curve from zero to 24 hours  | 24 時間までの血漿中濃度下面積                        |
| A 群                  | —  | アムルビシン単剤療法                              |
| BUN                  | blood urea nitrogen  | 血中尿素窒素                                  |
| CE 群                 | —  | カルボプラチンとエトポシドの併用療法                      |
| CL                   | clearance  | クリアランス                                  |
| C <sub>max</sub>     | maximum drug concentration   | 最高血漿中濃度                                 |
| CR                   | complete response  | 著効                                      |
| CRP                  | c-reactive protein   | C 反応性タンパク質                              |
| CYP                  | cytochrome P450  | シトクロム P450                              |
| DLT                  | dose limiting toxicity   | 用量規制毒性                                  |
| DNA                  | deoxyribonucleic acid  | デオキシリボ核酸                                |
| DXR                  | doxorubicin hydrochloride  | ドキソルビシン塩酸塩                              |
| ECOG                 | Eastern Cooperative Oncology Group                                   | 米国東海岸臨床試験グループ                           |
| ECT                  | emission computed tomography   | 放出型コンピュータ断層撮影                           |
| EP 群                 | —  | エトポシド・シスプラチン併用療法                        |
| HSA                  | human serum albumin  | ヒト血清アルブミン                               |
| IC <sub>50</sub>     | 50% inhibitory concentration   | 50%抑制濃度                                 |
| ILS                  | increased life span  | 生存期間延長率                                 |
| LD <sub>50</sub>     | 50% lethal dose  | 50%致死量                                  |
| LDH                  | lactate dehydrogenase  | 乳酸脱水素酵素                                 |
| LVEF                 | left ventricular ejection fraction                                   | 左室駆出率                                   |
| MedDRA               | medical dictionary for regulatory activities                         | 医薬品規制用語集                                |
| MR                   | minimal response   | 最小奏効                                    |
| MTD                  | maximal tolerated dose   | 最大耐量                                    |
| N. D.                | not detected   | 検出限界未満                                  |
| NADPH                | nicotinamide adenine dinucleotide phosphate                          | ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸                   |
| NC                   | no change  | 変化なし                                    |
| NE                   | not evaluable  | 評価不能                                    |

| 略語                | 用  | 語  |
|-------------------|--|--|
| OS                | overall survival                             | 全生存期間                                      |
| PD                | progressive disease                          | 進行   |
| PFS               | progression free survival                    | 無増悪生存期間                                    |
| PR                | partial response                             | 有効   |
| PS                | performance status                           | 一般状態                                       |
| RD                | recommended dose                             | 推奨用量                                       |
| RECIST            | response evaluation criteria in solid tumors | 固形がん治療効果判定のためのガイドライン                       |
| RH                | relative humidity                            | 相対湿度                                       |
| S. E.             | standard error                               | 標準誤差                                       |
| SOC               | system organ class                           | 器官別大分類                                     |
| T/C               | —  | 腫瘍増殖率の平均値 (C) に対する薬剤投与群の腫瘍増殖率の平均値 (T) の相対比 |
| $t_{1/2}$         | elimination half-life                        | 消失半減期                                      |
| $t_{1/2(\alpha)}$ | elimination half-life at $\alpha$ phase      | $\alpha$ 相における消失半減期                        |
| $t_{1/2(\beta)}$  | elimination half-life at $\beta$ phase       | $\beta$ 相における消失半減期                         |
| TTP               | time to progression                          | 無増悪期間                                      |
| ULN               | upper limit of normal                        | 実施医療機関基準値上限                                |
| WNL               | within normal limits                         | 実施医療機関基準値範囲内                               |
| $\gamma$ -GTP     | gamma-glutamyl transpeptidase                | $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ                  |





# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

1960年代にドキソルビシン塩酸塩が登場して以降、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤は、各種誘導体も開発され、癌化学療法の治療成績の向上に画期的な役割を果たし、悪性リンパ腫、白血病、乳癌等の治療にはなくてはならない薬剤として広く用いられている。しかし、これまでのアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の多くは醜醜品か醜醜品からの半合成品に限られており、その化学構造の変換には一定の制約があった。

住友製薬株式会社（現 住友ファーマ株式会社）は、1980年頃からアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の誘導体の研究に着手し、化学的全合成という、他とは異なる創薬アプローチを取り、抗腫瘍活性を有するアムルビシン塩酸塩を見出した。アムルビシン塩酸塩は、化学構造式上も従来のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤とは異なり、母核の9位に水酸基の代わりにアミノ基を有し、また、アミノ糖の代わりにより簡単な糖部分を有するという、醜醜品にない、全合成品としての特徴を有する。カルセド注射用は、アムルビシン塩酸塩（Amrubicin Hydrochloride：AMR）を含有する注射用凍結乾燥製剤である。

1986年より臨床試験を開始し、2002年4月に非小細胞肺癌ならびに小細胞肺癌に対する承認を取得した。

日本化薬株式会社は2005年5月住友製薬株式会社（現 住友ファーマ株式会社）より販売移管を受け、同月発売した。

8年間の再審査期間を経て、2019年9月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないと再審査結果を得た（「効能又は効果」、「用法及び用量」に変更なし）。

## 2. 製品の治療学的特性

(1) アムルビシン塩酸塩は、それ自体ならびに生体内で変換され生成する活性代謝物アムルビシノールが有する、主としてトポイソメラーゼIIによる cleavable complex の安定化を介した DNA 切断作用により、細胞増殖抑制作用を示す。本剤の活性代謝物であるアムルビシノールは親化合物より 5~200 倍強い作用を示す。

（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

(2) 静脈内投与により、非小細胞肺癌および小細胞肺癌に対しての有効性が確認されている。

（「V. 1. 効能又は効果」、「V. 3. 用法及び用量」、「V. 5. 臨床成績」の項参照）

**I. 概要に関する項目**

(3) 承認までの臨床試験において、骨髄機能抑制が用量規制毒性 (DLT) であることが確認された。主な副作用は、白血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少等の骨髄機能抑制、食欲不振、悪心・嘔吐等の消化管障害、脱毛、ならびにALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇等の肝機能障害、発熱等であった。重大な副作用として、骨髄機能抑制、間質性肺炎、胃・十二指腸潰瘍が認められた。

(「V. 5. (2) 臨床薬理試験」及び「VIII. 8. 副作用」の項参照)

**3. 製品の製剤学的特性**

カルセド注射用は、化学的に全合成されたアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤誘導体、アムルピシン塩酸塩を有効成分とする注射用凍結乾燥製剤である。

(「II. 2. 一般名」及び「IV. 2. (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤」の項参照)

**4. 適正使用に関して  
周知すべき特性**

| 適正使用に関する資料、<br>最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先 |
|------------------------------|----|----------|
| RMP                          | 無  | —        |
| 追加のリスク最小化活動として<br>作成されている資料  | 無  | —        |
| 最適使用推進ガイドライン                 | 無  | —        |
| 保険適用上の留意事項通知                 | 無  | —        |

**5. 承認条件及び流通・  
使用上の制限事項**

(1) 承認条件

2002年4月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験 (I~VI) の実施により871症例のデータを集積したことから、2019年9月承認条件が解除となった。

(「V. 5. (6) 治療的使用」の項参照)

- (1) 肺癌に対する本剤の国内における臨床的有用性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内で適切な対照群との比較臨床試験を実施すること。
- (2) 市販後調査として、心毒性に関する特別調査を実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

**6. RMPの概要**

該当しない

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

カルセド<sup>®</sup>注射用 20mg、カルセド<sup>®</sup>注射用 50mg

#### (2) 洋名

Calsed<sup>®</sup> For Injection 20mg、Calsed<sup>®</sup> For Injection 50mg

#### (3) 名称の由来

「carcinoma」（がん腫）と「Special Effective Drug」を組み合わせ、発音の関係より「car」を「Cal」に変更した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

アムルビシン塩酸塩（塩酸アムルビシン）（JAN）

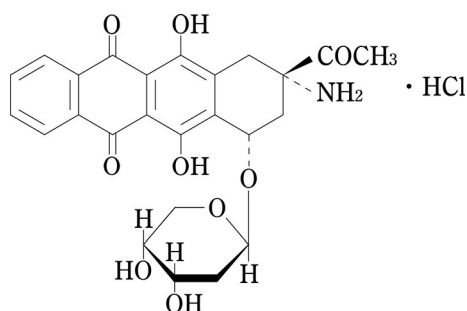
#### (2) 洋名（命名法）

Amrubicin Hydrochloride（JAN）

#### (3) ステム（stem）

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍抗生物質：-rubicin

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>9</sub>・HCl

分子量：519.93

### 5. 化学名（命名法） 又は本質

(+)-(7*S*, 9*S*)-9-acetyl-9-amino-7-[(2-deoxy-β-D-erythro-pentopyranosyl)oxy]-7, 8, 9, 10-tetrahydro-6, 11-dihydroxy-5, 12-naphthacenedione hydrochloride (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：AMR

治験番号：SM-5887

# Ⅲ. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

### (1) 外観・性状

帯黄赤色の粉末又は塊である。

### (2) 溶解性

#### 1) 各種溶媒における溶解度（液体クロマトグラフィー法 測定温度 約 20℃）

| 溶 媒                    | 溶解度 (mg/mL) | 溶 解 性    |
|------------------------|-------------|----------|
| ジメチルスルホキシド             | 83          | やや溶けやすい  |
| 水                      | 78          | やや溶けやすい  |
| <i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド | 23          | やや溶けにくい  |
| メタノール                  | 11          | やや溶けにくい  |
| エタノール (99.5)           | 1.8         | 溶けにくい    |
| エタノール (95)             | 1.7         | 溶けにくい    |
| アセトニトリル                | 0.006       | ほとんど溶けない |
| ジエチルエーテル               | 0.0003      | ほとんど溶けない |

#### 2) 各種 pH 溶媒における溶解度（液体クロマトグラフィー法 測定温度 約 20℃）

| 溶 媒 の pH | 溶解度 (mg/mL) | 溶 解 性   |
|----------|-------------|---------|
| pH1      | 18          | やや溶けにくい |
| pH2      | 92          | やや溶けやすい |
| pH3      | 89          | やや溶けやすい |
| pH4      | 79          | やや溶けやすい |
| pH5      | 60          | やや溶けやすい |
| pH6      | 50          | やや溶けやすい |
| pH7      | 38          | やや溶けやすい |
| pH8      | 10          | 溶けにくい   |
| pH9      | 8.9         | 溶けにくい   |

### (3) 吸湿性

吸湿性が認められた。

### (4) 融点（分解点）、 沸点、凝固点

140℃付近より帯黄赤色から濃赤色に着色し始め、更なる温度上昇に伴い褐色から黒褐色に変化し、明確な融点は認められなかった。

### (5) 酸塩基解離定数

pKa : 7.0（分光法）、アグリコン部のアミノ基の解離によるもの。

### (6) 分配係数

（水-オクタノール系、試験温度 約 20℃）

| pH | 分配係数              |
|----|-------------------|
| 3  | 3.7               |
| 5  | 8.1               |
| 7  | $2.4 \times 10^2$ |
| 9  | $>5 \times 10^2$  |

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

(7) その他の主な示性値

紫外可視吸収スペクトル：吸収の極大 251nm、287nm 及び 481nm

(メタノール溶液 1→100000)

旋光度：比旋光度  $[\alpha]_D^{20}$ ：+95.5°

(50mg (脱水物)、0.05mol/L リン酸塩緩衝液 (pH3.0)、25mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

|        | 温度   | 湿度                  | 光                  | 保存形態                              | 保存期間                              | 結果   |  |
|--------|------|---------------------|--------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------|--|
| 長期保存試験 | -10℃ | —                   | 暗所                 | ポリエチレンバッグ<br>+<br>アルミラミネート<br>バッグ | 36ヵ月                              | 変化なし |  |
| 加速試験   | 5℃   | 飽和塩化ナトリウム溶液入デシケーター内 | 暗所                 | ポリエチレンバッグ<br>+<br>アルミラミネート<br>バッグ | 6ヵ月                               | 変化なし |  |
| 苛酷試験   | 温度   | 25℃                 | —                  | 暗所                                | ポリエチレンバッグ<br>+<br>アルミラミネート<br>バッグ | 3ヵ月  | 類縁物質の生成が認められたが、力価の低下は認められなかった。類縁物質は「脱糖体」と「脱アミノ体」。なお「脱糖体」と「脱アミノ体」、「その他」、「総量」はいずれも規格内であった。   |
|        | 湿度   | 25℃                 | 40%RH              | 暗所                                | 無色ガラス製<br>バイアル瓶<br>(開栓)           | 2ヵ月  | 類縁物質の生成が認められたが、力価の低下は認められなかった。類縁物質は40%RHの条件では、「脱糖体」、「脱アミノ体」、「その他」、「総量」はいずれも規格内であった。75%RHの条件では、「脱糖体」、「その他」、「総量」は規格内であったが、「脱アミノ体」は規格外であった。 |
|        |      |                     | 75%RH              |                                   |                                   |      |  |
| 光      | 5℃   | —                   | 白色蛍光灯<br>(2500lux) | ポリエチレンバッグ                         | 1ヵ月                               | 変化なし |  |

測定項目：性状、確認試験、力価、pH、旋光度、水分、純度試験、エンドトキシン、重金属、強熱残分  
(ただし、エンドトキシン、重金属、強熱残分は、長期保存試験、加速試験でのみ実施。)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

- (1) 日本薬局方一般試験法 紫外可視吸光度測定法
- (2) 日本薬局方一般試験法 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
- (3) 日本薬局方一般試験法 定性反応 (塩化物)

定量法：

日本薬局方一般試験法 液体クロマトグラフィー

# IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

(1) 剤形の区別

用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

|      |             |             |
|------|-------------|-------------|
| 販売名  | カルセド注射用20mg | カルセド注射用50mg |
| 色・性状 | 黄赤色の粉末又は塊   |             |

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

|                       |                     |             |
|-----------------------|---------------------|-------------|
| 販売名                   | カルセド注射用20mg         | カルセド注射用50mg |
| pH*                   | 2.4～3.0             |             |
| 浸透圧比*<br>(生理食塩液に対する比) | 1.0～1.3 (生理食塩液溶解時)  |             |
|                       | 約1.3 (5%ブドウ糖注射液溶解時) |             |

※本剤を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に溶解し、5mg (力価)/mLとした場合

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体 (窒素置換等) の有無：窒素封入

## 2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

| 販売名  | カルセド注射用20mg                       | カルセド注射用50mg                        |
|------|-----------------------------------|------------------------------------|
| 有効成分 | 1バイアル中アムルピシン塩酸塩<br>20mg (力価)      | 1バイアル中アムルピシン塩酸塩<br>50mg (力価)       |
| 添加物  | 乳糖水和物 50mg<br>L-システイン塩酸塩水和物 3.2mg | 乳糖水和物 125mg<br>L-システイン塩酸塩水和物 8.0mg |

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

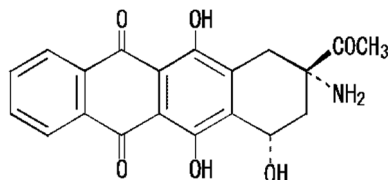
該当しない

4. 力価

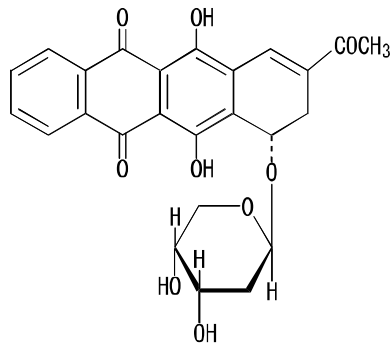
アムルピシン塩酸塩 ( $C_{25}H_{25}NO_9 \cdot HCl$ ) としての量を質量 (力価) で示す。

5. 混入する可能性のある夾雑物

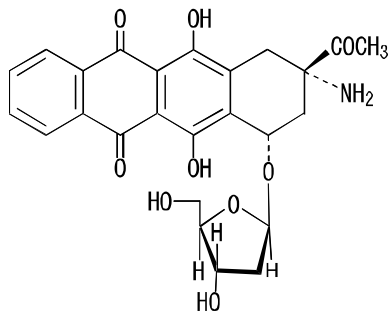
(1)



(2)



(3)



6. 製剤の各種条件下における安定性

|                |                                  | 保存条件          | 保存容器          | 保存期間   | 結果   |
|----------------|----------------------------------|---------------|---------------|--|--|
| 長期<br>保存<br>試験 |                                  | 25°C<br>60%RH | 無色透明<br>バイアル瓶 | 36ヵ月   | 20mg製剤及び50mg製剤：<br>力価の低下、水分及び類縁物質の増加が認められたが、規格内であった。 |
| 中間的<br>試験      | 30°C<br>65%RH                    | 12ヵ月          |               | 20mg製剤及び50mg製剤：<br>力価の低下、水分及び類縁物質の増加が認められたが、規格内であった。   |  |
| 加速<br>試験       | 40°C<br>75%RH                    | 6ヵ月           |               | 20mg製剤：<br>力価の低下、水分及び不溶性微粒子の増加が認められたが、規格内であった。また、類縁物質（「脱糖体」及び「総量」）はいずれも規格内であった。<br>50mg製剤：<br>力価の低下、水分及び不溶性微粒子の増加が認められたが、規格内であった。また、類縁物質（「脱糖体」及び「総量」）が増加し、規格値を超えた（それぞれ、3.19-3.32%、4.07-4.28%）。 |  |
| 苛酷<br>試験       | 光<br>25°C<br>(D65光照射)<br>1000lux | 50日           |               | 50mg製剤：<br>類縁物質（「脱糖体」、「β-フラノース体」、「脱アミノ体」、「その他」、「総量」）の増加が認められたが、規格内であった。  |  |

測定項目：力価、性状、水分、純度試験、不溶性微粒子等

## IV. 製剤に関する項目

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法：

凍結乾燥製剤を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で溶解し、他の薬剤との混注を避ける。

用時溶解とし、溶解後は下記の安定性を参考に速やかに使用する。

濁りが認められた場合は使用しない。

溶解後の安定性：

生理食塩液、もしくは、5w/v%ブドウ糖注射液を用いて本剤を溶解（2mg/mL もしくは 10mg/mL）し、25℃における安定性を検討した結果、3 時間までは安定であった。4.5 時間では分解物の増加を認め、使用には適さないと考えられた。5℃及び 30℃においては、それぞれ 24 時間、1.5 時間までの安定性が確認された。なお、溶解濃度及び溶媒の違いにより、安定性に差は認められなかった。

生理食塩液もしくは 5w/v%ブドウ糖注射液に溶解後の本剤の安定性が確認されている時間

|     |       |
|-----|-------|
| 5℃  | 24時間  |
| 25℃ | 3時間   |
| 30℃ | 1.5時間 |

#### 【溶解後の安定性】

25℃保存時

| 溶解液                  | 濃度      | 項目     | 溶解時   | 1.5時間 | 3時間  | 4.5時間 |
|----------------------|---------|--------|-------|-------|------|-------|
| 生理食塩液                | 2mg/mL  | 力価 (%) | 98    | 98    | 99   | 98    |
|                      |         | pH     | 3.0   | 3.0   | 3.0  | 3.0   |
|                      |         | 外観     | 黄赤色澄明 | 変化なし  | 変化なし | 変化なし  |
|                      |         | 備考     | —     | —     | —    | ★1    |
|                      | 10mg/mL | 力価 (%) | 99    | 99    | 99   | 99    |
|                      |         | pH     | 2.4   | 2.3   | 2.4  | 2.4   |
|                      |         | 外観     | 赤色澄明  | 変化なし  | 変化なし | 変化なし  |
|                      |         | 備考     | —     | —     | —    | ★2    |
| 5w/v%<br>ブドウ糖<br>注射液 | 2mg/mL  | 力価 (%) | 98    | 98    | 98   | 98    |
|                      |         | pH     | 2.9   | 2.9   | 2.9  | 2.9   |
|                      |         | 外観     | 黄赤色澄明 | 変化なし  | 変化なし | 変化なし  |
|                      |         | 備考     | —     | —     | —    | ★1    |
|                      | 10mg/mL | 力価 (%) | 99    | 98    | 99   | 99    |
|                      |         | pH     | 2.5   | 2.3   | 2.3  | 2.3   |
|                      |         | 外観     | 赤色澄明  | 変化なし  | 変化なし | 変化なし  |
|                      |         | 備考     | —     | —     | —    | ★2    |

★1：力価の低下は認められなかったが、分解物が増加（規格値を超える）したため使用には適さない。

★2：力価の低下は認められなかったが、分解物が増加（規格値付近）したため使用には適さない。



IV. 製剤に関する項目

5°C保存時

| 溶解液                  | 濃度      | 項目     | 溶解時   | 1.5時間 | 3時間  | 4.5時間 | 24時間 |
|----------------------|---------|--------|-------|-------|------|-------|------|
| 生理食塩液                | 2mg/mL  | 力価 (%) | 99    | 98    | 98   | 98    | 98   |
|                      |         | pH     | 3.0   | 3.0   | 3.0  | 3.0   | 2.9  |
|                      |         | 外観     | 黄赤色澄明 | 変化なし  | 変化なし | 変化なし  | 変化なし |
|                      |         | 備考     | —     | —     | —    | —     | —    |
|                      | 10mg/mL | 力価 (%) | 98    | 98    | 98   | 98    | 98   |
|                      |         | pH     | 2.4   | 2.4   | 2.4  | 2.4   | 2.3  |
|                      |         | 外観     | 赤色澄明  | 変化なし  | 変化なし | 変化なし  | 変化なし |
|                      |         | 備考     | —     | —     | —    | —     | —    |
| 5w/v%<br>ブドウ糖<br>注射液 | 2mg/mL  | 力価 (%) | 100   | 98    | 98   | 98    | 98   |
|                      |         | pH     | 2.9   | 2.9   | 2.9  | 2.9   | 2.9  |
|                      |         | 外観     | 黄赤色澄明 | 変化なし  | 変化なし | 変化なし  | 変化なし |
|                      |         | 備考     | —     | —     | —    | —     | —    |
|                      | 10mg/mL | 力価 (%) | 98    | 98    | 98   | 98    | 98   |
|                      |         | pH     | 2.3   | 2.3   | 2.3  | 2.3   | 2.3  |
|                      |         | 外観     | 赤色澄明  | 変化なし  | 変化なし | 変化なし  | 変化なし |
|                      |         | 備考     | —     | —     | —    | —     | —    |

30°C保存時

| 溶解液                  | 濃度      | 項目     | 溶解時   | 1.5時間 | 3時間  |
|----------------------|---------|--------|-------|-------|------|
| 生理食塩液                | 2mg/mL  | 力価 (%) | 98    | 98    | 97   |
|                      |         | pH     | 3.0   | 3.0   | 3.0  |
|                      |         | 外観     | 黄赤色澄明 | 変化なし  | 変化なし |
|                      |         | 備考     | —     | —     | ★    |
|                      | 10mg/mL | 力価 (%) | 98    | 98    | 97   |
|                      |         | pH     | 2.4   | 2.3   | 2.4  |
|                      |         | 外観     | 赤色澄明  | 変化なし  | 変化なし |
|                      |         | 備考     | —     | —     | ★    |
| 5w/v%<br>ブドウ糖<br>注射液 | 2mg/mL  | 力価 (%) | 98    | 98    | 97   |
|                      |         | pH     | 2.9   | 2.9   | 2.9  |
|                      |         | 外観     | 黄赤色澄明 | 変化なし  | 変化なし |
|                      |         | 備考     | —     | —     | ★    |
|                      | 10mg/mL | 力価 (%) | 98    | 98    | 98   |
|                      |         | pH     | 2.3   | 2.3   | 2.3  |
|                      |         | 外観     | 赤色澄明  | 変化なし  | 変化なし |
|                      |         | 備考     | —     | —     | ★    |

★：力価の低下は認められなかったが、分解物が増加（規格値を超える）したため使用には適さない。

## IV. 製剤に関する項目

### 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

本剤は溶解時の pH により力価の低下及び濁りを生じることがある。特に pH が 3 を超えると、力価の低下や経時的に濁りを認めることがあるので、他の薬剤との混注を避け、日局生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液に溶解して投与すること。

<参考>

#### 【配合変化試験成績】

カルセド注射用 20mg を各種輸液に 2mg/mL になるよう配合し、外観、pH 及び含量変化を指標に 24 時間までの配合変化試験を行った (保存温度：約 25°C)。

| 配合医薬品            | 試験項目             | 0時間                 | 1時間                | 2時間  | 6時間   | 24時間                |
|------------------|------------------|---------------------|--------------------|------|-------|---------------------|
| 10%EL-3号         | 外観               | 黄赤色澄明               | 黄赤色濁り              | —    | —     | —                   |
|                  | pH               | 4.90                | —                  | —    | —     | —                   |
|                  | 力価 <sup>a)</sup> | 100.2               | —                  | —    | —     | —                   |
| ソリタ-T3号          | 外観               | 黄赤色澄明               | 黄赤色濁り              | —    | —     | —                   |
|                  | pH               | 4.62                | 4.62 <sup>b)</sup> | —    | —     | —                   |
|                  | 力価 <sup>a)</sup> | 98.1                | —                  | —    | —     | —                   |
| ハルトマン液<br>pH：8   | 外観               | 黄赤色濁り               | —                  | —    | —     | —                   |
|                  | pH               | 5.09 <sup>b)</sup>  | —                  | —    | —     | —                   |
|                  | 力価 <sup>a)</sup> | 101.3 <sup>b)</sup> | —                  | —    | —     | —                   |
| リンゲル液            | 外観               | 黄赤色澄明               | 同左                 | 同左   | 同左    | 黄赤色濁り               |
|                  | pH               | 3.00                | 3.04               | 3.06 | 3.07  | 3.07 <sup>b)</sup>  |
|                  | 力価 <sup>a)</sup> | 101.7               | —                  | —    | 101.3 | 100.7 <sup>b)</sup> |
| 強力モリアミンS         | 外観               | 黄赤色濁り               | —                  | —    | —     | —                   |
|                  | pH               | 5.60 <sup>b)</sup>  | —                  | —    | —     | —                   |
|                  | 力価 <sup>a)</sup> | —                   | —                  | —    | —     | —                   |
| プロテアミン<br>12X注射液 | 外観               | 黄赤色濁り               | —                  | —    | —     | —                   |
|                  | pH               | 5.99 <sup>b)</sup>  | —                  | —    | —     | —                   |
|                  | 力価 <sup>a)</sup> | —                   | —                  | —    | —     | —                   |
| メイロン             | 外観               | 黄赤色濁り               | —                  | —    | —     | —                   |
|                  | pH               | 7.75 <sup>b)</sup>  | —                  | —    | —     | —                   |
|                  | 力価 <sup>a)</sup> | —                   | —                  | —    | —     | —                   |

a) 定量は、対表示力価 (%)

b) 外観変化において濁りを認めたが、参考データとして取得

—：測定を実施せず

### 9. 溶出性

該当しない

### 10. 容器・包装

- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

|                |   |
|----------------|---|
| (2) 包装         | 〈カルセド注射用 20mg〉<br>1 バイアル<br>〈カルセド注射用 50mg〉<br>1 バイアル    |
| (3) 予備容量       | バイアル容量<br>20mg : 11.9mL<br>50mg : 23.6mL                |
| (4) 容器の材質      | バイアル : ガラス (無色)<br>ゴム栓 : ブチルゴム<br>キャップ : ポリプロピレン、アルミニウム |
| 11. 別途提供される資材類 | 該当しない   |
| 12. その他        | 該当しない   |

# V. 治療に関する項目

|                    |   |
|--------------------|---|
| 1. 効能又は効果          | 非小細胞肺癌、小細胞肺癌  |
| 2. 効能又は効果に関連する注意   | 設定されていない  |
| 3. 用法及び用量          |   |
| (1) 用法及び用量の解説      | 通常、成人にはアムルピシン塩酸塩として45mg（力価）/m <sup>2</sup> （体表面積）を約20mLの日局生理食塩液あるいは5%ブドウ糖注射液に溶解し、1日1回3日間連日静脈内に投与し、3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。  |
| (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 | <p>本剤は薬効薬理試験で、単回投与よりも分割投与（5日間連日投与）でより強い抗腫瘍効果を示すことが明らかにされ、また、本剤の類薬である塩酸エピルピシンは1日1回投与よりも3日間連日投与でより高い奏効率が報告されていたため、非小細胞肺癌に対して1日1回、3日間連日静脈内投与による第Ⅰ相－第Ⅱ相臨床試験を実施した。前治療のない非小細胞肺癌の症例を対象に、40、45、50mg/m<sup>2</sup>/日を3日間連日、3週間毎投与した結果、本剤の3日間連日静脈内投与の最大耐量（MTD）は50mg/m<sup>2</sup>/日と判断された。</p> <p>MTDの1段階下の投与量である45mg/m<sup>2</sup>/日で、後期第Ⅱ相臨床試験を全く同一のプロトコールで2試験実施し、それぞれ奏効率27.9%（17/61例）および18.3%（11/60例）の成績が得られ、本剤の非小細胞肺癌に対する有効性が確認された。</p> <p>また、白血球数が3,000/μL以上、好中球数が1,500/μL以上、血小板数が100,000/μL以上に回復する期間を考慮して、本剤の非小細胞肺癌に対する用法及び用量を45mg/m<sup>2</sup>/日、1日1回、3日連日、3～4週間毎静脈内投与と設定した。</p> <p>未治療進展型小細胞肺癌に対して45mg/m<sup>2</sup>/日、1日1回、3日連日、3週間毎静脈内投与で実施した第Ⅱ相臨床試験で、有効性評価症例33例中CR3例、PR22例、CR率9.1%（3/33例）、奏効率75.8%（25/33例）と良好な成績を示した。</p> <p>また、非小細胞肺癌同様、白血球数が3,000/μL以上、好中球数が1,500/μL以上、血小板数が10,000/μL以上に回復する期間を考慮して、本剤の小細胞肺癌に対する用法及び用量を45mg/m<sup>2</sup>/日、1日1回、3日連日、3～4週間毎静脈内投与と設定した。</p> <p>なお、本剤の投与により重度の骨髄抑制があらわれることがあり、臨床試験では、減量規定を設け、骨髄抑制の発現の程度に応じて減量を実施しているため、「なお、患者の状態により適宜減量する」とした。</p> |

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤の投与により重度の骨髄機能抑制があらわれることがあるので、投与後、血液検査値の変動に十分留意し、次クールの投与量は患者の状態により適宜減量すること。[1.3、8.1、9.1.1、11.1.1、17.1.5 参照]

<参考>

本剤の開発時の臨床試験においては、次クールの投与開始及び用量の減量は以下の規定に従い実施した。

(電子添文の「17. 臨床成績」の項より)

本剤の単独投与による非小細胞肺癌に対する国内後期第Ⅱ相臨床試験-1、2 及び小細胞肺癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験<sup>1)、2)、3)</sup>では、初回投与量 45mg/m<sup>2</sup>/日より開始した。各クールの投与開始前及び減量は以下の規定に従った。

<投与開始前の規定>

・初回投与時：

投与前の臨床検査で白血球数 4000/μL 以上 12000/μL 以下、血小板数 10 万/μL 以上、ヘモグロビン値 10g/dL 以上の骨髄機能が保持されている。

・次クール以降の投与時：

白血球数 3000/μL 以上、血小板数 10 万/μL 以上に回復したことが確認されている。

<減量規定>

・投与後、白血球数が 1000/μL 未満で、それが 4 日以上持続した場合、又は血小板数の最低値が 5 万/μL 未満の場合には、次クールの投与量を前クールよりも 5mg/m<sup>2</sup>/日減量する。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

1) 各種悪性腫瘍を対象とした第Ⅰ相単回投与臨床試験<sup>4)</sup>

各種悪性腫瘍患者延べ 29 例を対象に、アムルビシン塩酸塩として投与量を 10mg/m<sup>2</sup> から開始し、20、30、45、60、80、100、130mg/m<sup>2</sup> と増量しながら単回投与した。その結果、130mg/m<sup>2</sup> では高度の骨髄抑制（白血球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少）が認められたことから、用量規制毒性（DLT）は骨髄抑制作用で、最大耐量（MTD）は 130mg/m<sup>2</sup> と考えられた。

## V. 治療に関する項目

### 2) 非小細胞肺癌：第Ⅰ－第Ⅱ相 3日間連日投与臨床試験の第Ⅰ相試験<sup>5)</sup>

非小細胞肺癌患者 13 例を対象に、アムルピシン塩酸塩として 40、45、50mg/m<sup>2</sup>/日を 3日間連日、3週間毎投与した。その結果、本剤の 3日間連日投与の最大耐量 (MTD) は 50mg/m<sup>2</sup>/日、用量規制毒性 (DLT) は白血球減少、好中球減少、血小板減少及び消化管障害 (悪心・嘔吐、下血及び吐血) であった (40mg/m<sup>2</sup>/日：4 例、45mg/m<sup>2</sup>/日：4 例、50mg/m<sup>2</sup>/日：5 例)。第Ⅱ相試験での推奨用法及び用量は、45mg/m<sup>2</sup>/日、3日間連日投与と判断された。

注) 本剤の非小細胞肺癌、小細胞肺癌に対して承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはアムルピシン塩酸塩として 45mg (力価)/m<sup>2</sup> (体表面積) を約 20mL の日局生理食塩液あるいは 5%ブドウ糖注射液に溶解し、1 日 1 回 3日間連日静脈内に投与し、3～4 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

### (3) 用量反応探索試験

#### 非小細胞肺癌：第Ⅰ－第Ⅱ相 3日間連日投与臨床試験の第Ⅱ相部分<sup>5)</sup>

非小細胞肺癌患者 15 例を対象に、アムルピシン塩酸塩として 45mg/m<sup>2</sup>/日を 3日間連日、3週間毎投与した。その結果、有効性については PR4 例、奏効率 26.7% であった。安全性については、主な副作用は血液毒性で、白血球減少及び好中球減少は全例に発現し、グレード 3 以上の発現頻度はそれぞれ 53.3%、73.3% であった。ヘモグロビン減少及び血小板減少も高頻度に観察された。非血液毒性としては、口内炎、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、脱毛が比較的高頻度に認められたが、これらについてはグレード 3 以上の高度な副作用は認められなかった。

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### ①非小細胞肺癌：国内後期第Ⅱ相臨床試験－試験 1 (抗腫瘍効果)<sup>1)</sup>

非小細胞肺癌患者 61 例を対象に、アムルピシン塩酸塩として 45mg/m<sup>2</sup>/日を 3日間連日、3週間毎に単独投与した。

《結果》

| 癌種       | 症例数 | 抗腫瘍効果 |    |    |    |    |     | 奏効率 (%)<br>(CR+PR/評価例) |
|----------|-----|-------|----|----|----|----|-----|------------------------|
|          |     | CR    | PR | MR | NC | PD | NE* |                        |
| 扁平上皮癌    | 26  | 0     | 3  | 1  | 17 | 5  | 0   | 11.5                   |
| 腺癌       | 33  | 0     | 12 | 0  | 13 | 7  | 1   | 36.4                   |
| 大細胞癌     | 2   | 1     | 1  | 0  | 0  | 0  | 0   | 100                    |
| 非小細胞肺癌合計 | 61  | 1     | 16 | 1  | 30 | 12 | 1   | 27.9                   |

※評価不能

安全性については、主な副作用は血液毒性で、白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少及び血小板減少がそれぞれ 91.8%、96.7%、78.7%及び 44.3%と高頻度に発現し、グレード 3 以上もそれぞれ 52.5%、72.1%、23.0%及び 14.8%に認められた。非血液毒性としては、食欲不振、悪心・嘔吐がそれぞれ 70.5%、57.4%に認められた。注意すべき副作用としては、LVEF (左室駆出率) の低下 2 例、グレード 3 の血圧低下 (一過性) 1 例、間質性肺炎の増悪 3 例が認められた。

②非小細胞肺癌：国内後期第Ⅱ相臨床試験－試験2（抗腫瘍効果）<sup>2)</sup>

非小細胞肺癌患者 60 例を対象に、アムルピシン塩酸塩として 45mg/m<sup>2</sup>/日を 3 日間連日、3 週間毎に単独投与した。

《結果》

| 癌種       | 症例数 | 抗腫瘍効果 |    |    |    |    |     | 奏効率 (%)<br>(CR+PR/評価例) |
|----------|-----|-------|----|----|----|----|-----|------------------------|
|          |     | CR    | PR | MR | NC | PD | NE* |                        |
| 扁平上皮癌    | 24  | 0     | 6  | 1  | 8  | 7  | 2   | 25.0                   |
| 腺癌       | 29  | 0     | 5  | 1  | 16 | 6  | 1   | 17.2                   |
| 大細胞癌     | 7   | 0     | 0  | 0  | 4  | 3  | 0   | 0                      |
| 非小細胞肺癌合計 | 60  | 0     | 11 | 2  | 28 | 16 | 3   | 18.3                   |

※評価不能

安全性については、副作用発現頻度は 96.6%（57/59 例）であり、主な副作用は血液毒性で、白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少及び血小板減少がそれぞれ 89.8%、89.8%、86.4%及び 54.2%と高頻度に発現し、グレード 3 以上もそれぞれ 54.2%、78.0%、30.5%及び 28.8%に認められた。非血液毒性としては、食欲不振、悪心・嘔吐がそれぞれ 69.5%、55.9%に認められた。注意すべき副作用としては、LVEF（左室駆出率）の低下が 2 例認められた。

③小細胞肺癌：第Ⅱ相臨床試験（抗腫瘍効果）<sup>3)</sup>

小細胞肺癌患者 33 例を対象に、アムルピシン塩酸塩として 45mg/m<sup>2</sup>/日を 3 日間連日、3 週間毎に単独投与した。

《結果》

| 癌種    | 症例数 | 抗腫瘍効果 |    |    |    |    | 奏効率 (%)<br>(CR+PR/評価例) | 生存期間<br>中央値 |
|-------|-----|-------|----|----|----|----|------------------------|-------------|
|       |     | CR    | PR | MR | NC | PD |                        |             |
| 小細胞肺癌 | 33  | 3     | 22 | 1  | 6  | 1  | 75.8                   | 11.7ヵ月      |

安全性については、主な副作用は血液毒性で、白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少及び血小板減少がそれぞれ 100%、100%、78.8%及び 39.4%と高頻度に発現し、グレード 3 以上もそれぞれ 51.5%、84.8%、21.2%及び 21.2%に認められた。非血液毒性としては、食欲不振、悪心・嘔吐がそれぞれ 54.5%、57.6%に認められた。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

##### ①特定使用成績調査：心毒性に関する調査（終了）

| 目的         | 本剤の使用実態下における安全性、有効性に関する次の事項について問題点等の検討を行う。<br>①心毒性（特に心筋障害発現）の有無<br>②安全性に影響を与えと考えられる要因の探索<br>③有効性に影響を与えと考えられる要因の探索  |        |      |        |     |        |     |        |     |    |     |          |     |    |    |        |    |      |    |
|------------|--|--------|------|--------|-----|--------|-----|--------|-----|----|-----|----------|-----|----|----|--------|----|------|----|
| 調査方法       | 中央登録方式   |        |      |        |     |        |     |        |     |    |     |          |     |    |    |        |    |      |    |
| 対象患者       | 非小細胞肺癌、又は小細胞肺癌の患者  |        |      |        |     |        |     |        |     |    |     |          |     |    |    |        |    |      |    |
| 実施期間       | 平成 15 年 7 月～平成 19 年 3 月  |        |      |        |     |        |     |        |     |    |     |          |     |    |    |        |    |      |    |
| 目標症例数      | 500 例  |        |      |        |     |        |     |        |     |    |     |          |     |    |    |        |    |      |    |
| 観察期間       | 心毒性（心機能検査を含む）及び予後に関しては本剤の治療開始から 12 ヶ月、それ以外の調査項目に関しては治療開始から最終投与後 1 ヶ月経過時まで  |        |      |        |     |        |     |        |     |    |     |          |     |    |    |        |    |      |    |
| 実施施設数      | 105 施設   |        |      |        |     |        |     |        |     |    |     |          |     |    |    |        |    |      |    |
| 収集症例数      | 6 ヶ月調査票：500 例<br>12 ヶ月調査票：244 例  |        |      |        |     |        |     |        |     |    |     |          |     |    |    |        |    |      |    |
| 安全性解析対象症例数 | 6 ヶ月調査票：477 例<br>12 ヶ月調査票：223 例  |        |      |        |     |        |     |        |     |    |     |          |     |    |    |        |    |      |    |
| 有効性解析対象症例数 | 6 ヶ月調査票：430 例<br>12 ヶ月調査票：218 例  |        |      |        |     |        |     |        |     |    |     |          |     |    |    |        |    |      |    |
| 主な結果       | <p><b>【安全性】</b></p> <p>本調査における副作用発現割合は 89.1%（425/477 例）であった（承認時までの臨床試験における副作用発現割合は 100%（181/181 例））。発現した主な副作用（50 件以上発現）の発現状況を表 1 に示す。</p> <p style="text-align: center;">表 1 主な副作用の発現状況</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">副作用の種類</th> <th style="text-align: center;">発現件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">白血球数減少</td> <td style="text-align: center;">422</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">好中球数減少</td> <td style="text-align: center;">368</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">血小板数減少</td> <td style="text-align: center;">223</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">貧血</td> <td style="text-align: center;">107</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">ヘモグロビン減少</td> <td style="text-align: center;">105</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">悪心</td> <td style="text-align: center;">79</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">好中球減少症</td> <td style="text-align: center;">59</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">食欲減退</td> <td style="text-align: center;">56</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">MedDRA/Jversion (12.1)</p> | 副作用の種類 | 発現件数 | 白血球数減少 | 422 | 好中球数減少 | 368 | 血小板数減少 | 223 | 貧血 | 107 | ヘモグロビン減少 | 105 | 悪心 | 79 | 好中球減少症 | 59 | 食欲減退 | 56 |
| 副作用の種類     | 発現件数   |        |      |        |     |        |     |        |     |    |     |          |     |    |    |        |    |      |    |
| 白血球数減少     | 422  |        |      |        |     |        |     |        |     |    |     |          |     |    |    |        |    |      |    |
| 好中球数減少     | 368  |        |      |        |     |        |     |        |     |    |     |          |     |    |    |        |    |      |    |
| 血小板数減少     | 223  |        |      |        |     |        |     |        |     |    |     |          |     |    |    |        |    |      |    |
| 貧血         | 107  |        |      |        |     |        |     |        |     |    |     |          |     |    |    |        |    |      |    |
| ヘモグロビン減少   | 105  |        |      |        |     |        |     |        |     |    |     |          |     |    |    |        |    |      |    |
| 悪心         | 79   |        |      |        |     |        |     |        |     |    |     |          |     |    |    |        |    |      |    |
| 好中球減少症     | 59   |        |      |        |     |        |     |        |     |    |     |          |     |    |    |        |    |      |    |
| 食欲減退       | 56   |        |      |        |     |        |     |        |     |    |     |          |     |    |    |        |    |      |    |



## V. 治療に関する項目

| 主な結果    | <p>心毒性※の発現割合は 7.1% (34/477 例) で、主な副作用 (3 件以上発現) を表 2 に示す。重篤な心障害は 8 例 10 件であり、その内訳は、心房細動 (5 件)、上室性不整脈 (2 件)、左室機能不全、低血圧及び浮腫 (各 1 件) であった。重篤な心毒性が認められた症例 8 例中 4 例は心疾患の合併症を有する症例であり、重篤な心房細動を認めた 1 例以外の 7 例では重篤な心毒性発現時に本剤の投与を中止していた。</p> <p style="text-align: center;">表 2 主な副作用 (心毒性) の発現状況</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin: 10px auto;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;">副作用の種類</th> <th style="width: 40%;">発現件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心房細動</td> <td style="text-align: center;">10</td> </tr> <tr> <td>左室機能不全</td> <td style="text-align: center;">8</td> </tr> <tr> <td>頻脈</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr> <td>上室性不整脈</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr> <td>心室性期外収縮</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr> <td>動悸</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr> <td>低血圧</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right; margin-right: 20px;">MedDRA/Jversion (12.1)</p> <p>※MedDRA の SOC が心臓障害、臨床検査のうち心機能に関する臨床検査値の副作用、又はそれらには含まれないが医師が心毒性と判断した副作用を集計した。</p> | 副作用の種類 | 発現件数 | 心房細動 | 10 | 左室機能不全 | 8 | 頻脈 | 3 | 上室性不整脈 | 3 | 心室性期外収縮 | 3 | 動悸 | 3 | 低血圧 | 3 |
|---------|---|--------|------|------|----|--------|---|----|---|--------|---|---------|---|----|---|-----|---|
| 副作用の種類  | 発現件数  |        |      |      |    |        |   |    |   |        |   |         |   |    |   |     |   |
| 心房細動    | 10  |        |      |      |    |        |   |    |   |        |   |         |   |    |   |     |   |
| 左室機能不全  | 8   |        |      |      |    |        |   |    |   |        |   |         |   |    |   |     |   |
| 頻脈      | 3   |        |      |      |    |        |   |    |   |        |   |         |   |    |   |     |   |
| 上室性不整脈  | 3   |        |      |      |    |        |   |    |   |        |   |         |   |    |   |     |   |
| 心室性期外収縮 | 3   |        |      |      |    |        |   |    |   |        |   |         |   |    |   |     |   |
| 動悸      | 3   |        |      |      |    |        |   |    |   |        |   |         |   |    |   |     |   |
| 低血圧     | 3   |        |      |      |    |        |   |    |   |        |   |         |   |    |   |     |   |

### ②製造販売後臨床試験 I : 進展型小細胞肺癌に対する本剤とシスプラチンの併用探索的市販後臨床試験 (第 I / II 相) (終了)

| 目的                               | 第 I 相では用量規制毒性 (DLT)、最大耐量 (MTD) 及び第 II 相における推奨用量 (RD) を決定する。また、第 II 相では、第 I 相で決定した RD における有効性及び安全性を検討する。   |                          |        |        |   |                        |                          |   |                        |                          |   |                        |                          |
|----------------------------------|---|--------------------------|--------|--------|---|------------------------|--------------------------|---|------------------------|--------------------------|---|------------------------|--------------------------|
| 試験デザイン                           | 非盲検・非対照試験   |                          |        |        |   |                        |                          |   |                        |                          |   |                        |                          |
| 対象患者                             | 進展型小細胞肺癌の患者   |                          |        |        |   |                        |                          |   |                        |                          |   |                        |                          |
| 実施期間                             | 平成 13 年 4 月～平成 15 年 4 月   |                          |        |        |   |                        |                          |   |                        |                          |   |                        |                          |
| 用法・用量                            | 3 週間隔で、4 コース以上最大 6 コースの治療を行う。   |                          |        |        |   |                        |                          |   |                        |                          |   |                        |                          |
|                                  | 第 I 相：  |                          |        |        |   |                        |                          |   |                        |                          |   |                        |                          |
|                                  | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">投与レベル</th> <th style="width: 35%;">本剤</th> <th style="width: 40%;">シスプラチン</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">40mg/m<sup>2</sup>/日</td> <td style="text-align: center;">60mg/m<sup>2</sup>/コース</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">45mg/m<sup>2</sup>/日</td> <td style="text-align: center;">60mg/m<sup>2</sup>/コース</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">45mg/m<sup>2</sup>/日</td> <td style="text-align: center;">80mg/m<sup>2</sup>/コース</td> </tr> </tbody> </table> | 投与レベル                    | 本剤     | シスプラチン | 1 | 40mg/m <sup>2</sup> /日 | 60mg/m <sup>2</sup> /コース | 2 | 45mg/m <sup>2</sup> /日 | 60mg/m <sup>2</sup> /コース | 3 | 45mg/m <sup>2</sup> /日 | 80mg/m <sup>2</sup> /コース |
|                                  | 投与レベル   | 本剤                       | シスプラチン |        |   |                        |                          |   |                        |                          |   |                        |                          |
| 1                                | 40mg/m <sup>2</sup> /日  | 60mg/m <sup>2</sup> /コース |        |        |   |                        |                          |   |                        |                          |   |                        |                          |
| 2                                | 45mg/m <sup>2</sup> /日  | 60mg/m <sup>2</sup> /コース |        |        |   |                        |                          |   |                        |                          |   |                        |                          |
| 3                                | 45mg/m <sup>2</sup> /日  | 80mg/m <sup>2</sup> /コース |        |        |   |                        |                          |   |                        |                          |   |                        |                          |
| 第 II 相：第 I 相の結果により決定した RD を投与する。 |   |                          |        |        |   |                        |                          |   |                        |                          |   |                        |                          |
| 観察期間                             | 1 コース目投与開始日から最終コース終了時まで   |                          |        |        |   |                        |                          |   |                        |                          |   |                        |                          |
| 予定症例数                            | 第 I 相：投与レベルごとに 3～6 例<br>第 II 相：40 例   |                          |        |        |   |                        |                          |   |                        |                          |   |                        |                          |
| 評価項目                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象の種類、程度、試験薬との因果関係</li> <li>・RD が投与された被験者における RECIST criteria に基づく評価による抗腫瘍効果 (奏効率)</li> </ul>   |                          |        |        |   |                        |                          |   |                        |                          |   |                        |                          |
| 投与症例数                            | 第 I 相：<br>投与レベル 1 : 4 例、投与レベル 2 : 3 例、投与レベル 3 : 0 例<br>第 II 相：37 例  |                          |        |        |   |                        |                          |   |                        |                          |   |                        |                          |

## V. 治療に関する項目

| 安全性解析対象症例数 | 44 例   |             |             |      |            |        |            |    |            |    |            |       |           |       |            |            |            |          |            |           |            |           |            |       |            |          |            |         |            |        |            |           |            |           |            |
|------------|--|-------------|-------------|------|------------|--------|------------|----|------------|----|------------|-------|-----------|-------|------------|------------|------------|----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-------|------------|----------|------------|---------|------------|--------|------------|-----------|------------|-----------|------------|
| 有効性解析対象症例数 | 41 例   |             |             |      |            |        |            |    |            |    |            |       |           |       |            |            |            |          |            |           |            |           |            |       |            |          |            |         |            |        |            |           |            |           |            |
| 主な結果       | <p><b>【安全性】</b></p> <p>被験者 44 例全例で副作用が認められ、発現割合が高かった (50%以上) 自覚症状・他覚所見の副作用及び臨床検査値異常の副作用を表 1 に示す。本剤単剤投与と比較して、シスプラチン併用により、好中球減少、白血球減少等の骨髄抑制が増強されていた。重篤な有害事象は 25 例 48 件報告され、その内容は、好中球減少 20 例 (27 件)、ヘモグロビン減少 5 例 (8 件) 等で、いずれも試験薬との関連性は否定されなかった。なお、本試験において、原疾患が原因で 23 例が死亡したが、試験薬が関連した死亡例は認められなかった。</p> <p style="text-align: center;">表 1 主な副作用の発現状況</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>発現例数 (発現割合)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>食欲不振</td> <td>43 (97.7%)</td> </tr> <tr> <td>脱毛 (症)</td> <td>42 (95.5%)</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>41 (93.2%)</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>22 (50.0%)</td> </tr> <tr> <td>好中球減少</td> <td>44 (100%)</td> </tr> <tr> <td>赤血球減少</td> <td>43 (97.7%)</td> </tr> <tr> <td>ヘマトクリット値減少</td> <td>43 (97.7%)</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン減少</td> <td>43 (97.7%)</td> </tr> <tr> <td>白血球減少 (症)</td> <td>43 (97.7%)</td> </tr> <tr> <td>血小板減少 (症)</td> <td>35 (79.5%)</td> </tr> <tr> <td>BUN上昇</td> <td>31 (70.5%)</td> </tr> <tr> <td>血清クロール低下</td> <td>29 (65.9%)</td> </tr> <tr> <td>血清総蛋白減少</td> <td>29 (65.9%)</td> </tr> <tr> <td>リンパ球減少</td> <td>28 (63.6%)</td> </tr> <tr> <td>血清アルブミン低下</td> <td>26 (59.1%)</td> </tr> <tr> <td>血中ナトリウム低下</td> <td>25 (56.8%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>医薬品副作用用語集 (厚生省薬務局安全課監修、1996年版)</p> <p>第 I 相の結果、用量規制毒性 (DLT) は発熱を伴う好中球減少、グレード 4 の好中球減少、ならびにグレード 3 の便秘で、最大耐量 (MTD) は投与レベル 2 であり、推奨用量 (RD) は投与レベル 1 と決定した。</p> <p><b>【有効性】</b></p> <p>RD 投与例における奏効率 (CR+PR 率) は 87.8% (36/41 例)、CR 率は 9.8% (4/41 例) であった。また、MTD の投与を受けた 3 例いずれも PR であった。</p> | 副作用の種類      | 発現例数 (発現割合) | 食欲不振 | 43 (97.7%) | 脱毛 (症) | 42 (95.5%) | 悪心 | 41 (93.2%) | 嘔吐 | 22 (50.0%) | 好中球減少 | 44 (100%) | 赤血球減少 | 43 (97.7%) | ヘマトクリット値減少 | 43 (97.7%) | ヘモグロビン減少 | 43 (97.7%) | 白血球減少 (症) | 43 (97.7%) | 血小板減少 (症) | 35 (79.5%) | BUN上昇 | 31 (70.5%) | 血清クロール低下 | 29 (65.9%) | 血清総蛋白減少 | 29 (65.9%) | リンパ球減少 | 28 (63.6%) | 血清アルブミン低下 | 26 (59.1%) | 血中ナトリウム低下 | 25 (56.8%) |
|            | 副作用の種類   | 発現例数 (発現割合) |             |      |            |        |            |    |            |    |            |       |           |       |            |            |            |          |            |           |            |           |            |       |            |          |            |         |            |        |            |           |            |           |            |
|            | 食欲不振   | 43 (97.7%)  |             |      |            |        |            |    |            |    |            |       |           |       |            |            |            |          |            |           |            |           |            |       |            |          |            |         |            |        |            |           |            |           |            |
|            | 脱毛 (症)   | 42 (95.5%)  |             |      |            |        |            |    |            |    |            |       |           |       |            |            |            |          |            |           |            |           |            |       |            |          |            |         |            |        |            |           |            |           |            |
|            | 悪心   | 41 (93.2%)  |             |      |            |        |            |    |            |    |            |       |           |       |            |            |            |          |            |           |            |           |            |       |            |          |            |         |            |        |            |           |            |           |            |
|            | 嘔吐   | 22 (50.0%)  |             |      |            |        |            |    |            |    |            |       |           |       |            |            |            |          |            |           |            |           |            |       |            |          |            |         |            |        |            |           |            |           |            |
|            | 好中球減少  | 44 (100%)   |             |      |            |        |            |    |            |    |            |       |           |       |            |            |            |          |            |           |            |           |            |       |            |          |            |         |            |        |            |           |            |           |            |
|            | 赤血球減少  | 43 (97.7%)  |             |      |            |        |            |    |            |    |            |       |           |       |            |            |            |          |            |           |            |           |            |       |            |          |            |         |            |        |            |           |            |           |            |
|            | ヘマトクリット値減少   | 43 (97.7%)  |             |      |            |        |            |    |            |    |            |       |           |       |            |            |            |          |            |           |            |           |            |       |            |          |            |         |            |        |            |           |            |           |            |
|            | ヘモグロビン減少   | 43 (97.7%)  |             |      |            |        |            |    |            |    |            |       |           |       |            |            |            |          |            |           |            |           |            |       |            |          |            |         |            |        |            |           |            |           |            |
|            | 白血球減少 (症)  | 43 (97.7%)  |             |      |            |        |            |    |            |    |            |       |           |       |            |            |            |          |            |           |            |           |            |       |            |          |            |         |            |        |            |           |            |           |            |
|            | 血小板減少 (症)  | 35 (79.5%)  |             |      |            |        |            |    |            |    |            |       |           |       |            |            |            |          |            |           |            |           |            |       |            |          |            |         |            |        |            |           |            |           |            |
|            | BUN上昇  | 31 (70.5%)  |             |      |            |        |            |    |            |    |            |       |           |       |            |            |            |          |            |           |            |           |            |       |            |          |            |         |            |        |            |           |            |           |            |
|            | 血清クロール低下   | 29 (65.9%)  |             |      |            |        |            |    |            |    |            |       |           |       |            |            |            |          |            |           |            |           |            |       |            |          |            |         |            |        |            |           |            |           |            |
|            | 血清総蛋白減少  | 29 (65.9%)  |             |      |            |        |            |    |            |    |            |       |           |       |            |            |            |          |            |           |            |           |            |       |            |          |            |         |            |        |            |           |            |           |            |
|            | リンパ球減少   | 28 (63.6%)  |             |      |            |        |            |    |            |    |            |       |           |       |            |            |            |          |            |           |            |           |            |       |            |          |            |         |            |        |            |           |            |           |            |
|            | 血清アルブミン低下  | 26 (59.1%)  |             |      |            |        |            |    |            |    |            |       |           |       |            |            |            |          |            |           |            |           |            |       |            |          |            |         |            |        |            |           |            |           |            |
| 血中ナトリウム低下  | 25 (56.8%)   |             |             |      |            |        |            |    |            |    |            |       |           |       |            |            |            |          |            |           |            |           |            |       |            |          |            |         |            |        |            |           |            |           |            |

③製造販売後臨床試験Ⅱ：高齢者の進展型小細胞肺癌に対する本剤の製造販売後臨床試験（第Ⅲ相）－カルボプラチンとエトポシドの併用療法を対照とした比較試験－（終了）

|            |  |                        |          |
|------------|--|------------------------|----------|
| 目的         | 高齢者の未治療進展型小細胞肺癌に対する本剤単剤療法（A群）の有効性及び安全性について、カルボプラチンとエトポシドの併用療法（CE群）を対照とし、動的割付、並行群間比較試験により検討する。  |                        |          |
| 試験デザイン     | 多施設共同、非盲検、動的割付、並行群間比較  |                        |          |
| 対象患者       | 高齢者未治療進展型小細胞肺癌の患者  |                        |          |
| 実施期間       | 平成18年7月～平成21年12月   |                        |          |
| 用法・用量      | 3週間隔で4コース以上最大6コースの治療を行う。   |                        |          |
|            | 薬剤   | 1回投与量                  | 投与スケジュール |
|            | 本剤   | 40mg/m <sup>2</sup> /日 | 第1、2、3日目 |
|            | カルボプラチン  | AUC目標値を5（ng・hr/mL）で算出  | 第1日目     |
| エトポシド      | 80mg/m <sup>2</sup> /日   | 第1、2、3日目               |          |
| 観察期間       | 1コース目投与開始日から最終コース終了時まで<br>ただし、最終コース終了時までに後治療が開始された場合は、後治療開始前まで   |                        |          |
| 予定症例数      | 各群65例の計130例  |                        |          |
| 評価項目       | 生存期間   |                        |          |
| 投与症例数      | 62例 <sup>注)</sup> （A群：32例、CE群：30例）   |                        |          |
| 安全性解析対象症例数 | 62例（A群：32例、CE群：30例）  |                        |          |
| 有効性解析対象症例数 | 61例（A群：31例、CE群：30例）  |                        |          |
| 備考         | 注）試験中に治療関連死が否定できない死亡例が3例認められたため、登録症例数62例で試験を中止した。  |                        |          |
| 主な結果       | <p><b>【安全性】</b></p> <p>本剤単剤療法群（本剤群）32例全例で副作用が認められ、発現割合が高かった（50%以上）自覚症状・他覚所見の副作用及び臨床検査値異常の副作用を表1に示す。本剤群の重篤な有害事象は、9例16件報告され、それに加えて試験担当医師判定が「重篤でない」とされたが、企業判定で「重篤」とされ報告された有害事象が22例36件（好中球数減少21件、白血球数減少10件等）あり、いずれも本剤との関連性は否定されなかった。なお、本試験中に治療関連死が否定できない死亡例が3例認められたため、登録症例数62例（本剤群：32例、CE療法群：30例）で試験は中止した。</p> |                        |          |

## V. 治療に関する項目

| 表 1 主な副作用の発現状況 |             |
|----------------|-------------|
| 副作用の種類         | 発現例数 (発現割合) |
| 食欲不振           | 25 (78.1%)  |
| 脱毛症            | 25 (78.1%)  |
| 便秘             | 18 (56.3%)  |
| 悪心             | 16 (50.0%)  |
| 好中球数減少         | 32 (100%)   |
| 白血球数減少         | 31 (96.9%)  |
| ヘモグロビン減少       | 26 (81.3%)  |
| 赤血球数減少         | 24 (75.0%)  |
| ヘマトクリット減少      | 24 (75.0%)  |
| リンパ球数減少        | 24 (75.0%)  |
| 血小板数減少         | 24 (75.0%)  |

MedDRA/J version (12.0)

**【有効性】**  
Kaplan-Meier 法を用いて算出した 50% 生存期間は、A 群 10.9 ヶ月、CE 群 11.3 ヶ月であった。1 年生存率及び 1.5 年生存率は、A 群が 38.7% (12/31 例) 及び 19.4% (6/31 例)、CE 群が 36.7% (11/30 例) 及び 16.7% (5/30 例) であった。A 群の CE 群に対するハザード比は 0.868 (95% 信頼区間: 0.508-1.484) であり、A 群の CE 群に対する非劣性は検証できなかった。なお、副次評価項目である抗腫瘍効果 (奏効率) については、A 群 74.2% (23/31 例)、CE 群 60.0% (18/30%)、Time to progression (TTP) の中央値については、A 群 4.7 ヶ月、CE 群 4.4 ヶ月であり、いずれの項目も両群間に有意な差は認められなかった。

### ④製造販売後臨床試験Ⅲ：進行非小細胞肺癌に対する本剤の製造販売後臨床試験 (第Ⅰ/Ⅱ相) - シスプラチンとの併用探索的試験 - (終了)

| 目的                          | 第Ⅰ相では用量規制毒性 (DLT)、最大耐量 (MTD) 及び第Ⅱ相における推奨用量 (RD) を決定する。また、第Ⅱ相では、第Ⅰ相で決定した RD における有効性及び安全性を検討する。   |                          |                          |        |   |                        |                          |   |                        |                          |   |                        |                          |
|-----------------------------|---|--------------------------|--------------------------|--------|---|------------------------|--------------------------|---|------------------------|--------------------------|---|------------------------|--------------------------|
| 試験デザイン                      | 非盲検・非対照試験   |                          |                          |        |   |                        |                          |   |                        |                          |   |                        |                          |
| 対象患者                        | 未治療進行非小細胞肺癌の患者  |                          |                          |        |   |                        |                          |   |                        |                          |   |                        |                          |
| 実施期間                        | 平成 18 年 6 月～平成 21 年 4 月   |                          |                          |        |   |                        |                          |   |                        |                          |   |                        |                          |
| 用法・用量                       | 3 週間隔で 3 コース以上最大 6 コースの治療を行う。<br>第Ⅰ相：   |                          |                          |        |   |                        |                          |   |                        |                          |   |                        |                          |
|                             | <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与レベル</th> <th>本剤</th> <th>シスプラチン</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>35mg/m<sup>2</sup>/日</td> <td>60mg/m<sup>2</sup>/コース</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>35mg/m<sup>2</sup>/日</td> <td>80mg/m<sup>2</sup>/コース</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>30mg/m<sup>2</sup>/日</td> <td>80mg/m<sup>2</sup>/コース</td> </tr> </tbody> </table> | 投与レベル                    | 本剤                       | シスプラチン | 1 | 35mg/m <sup>2</sup> /日 | 60mg/m <sup>2</sup> /コース | 2 | 35mg/m <sup>2</sup> /日 | 80mg/m <sup>2</sup> /コース | 3 | 30mg/m <sup>2</sup> /日 | 80mg/m <sup>2</sup> /コース |
|                             | 投与レベル   | 本剤                       | シスプラチン                   |        |   |                        |                          |   |                        |                          |   |                        |                          |
|                             | 1   | 35mg/m <sup>2</sup> /日   | 60mg/m <sup>2</sup> /コース |        |   |                        |                          |   |                        |                          |   |                        |                          |
| 2                           | 35mg/m <sup>2</sup> /日  | 80mg/m <sup>2</sup> /コース |                          |        |   |                        |                          |   |                        |                          |   |                        |                          |
| 3                           | 30mg/m <sup>2</sup> /日  | 80mg/m <sup>2</sup> /コース |                          |        |   |                        |                          |   |                        |                          |   |                        |                          |
| 第Ⅱ相：第Ⅰ相の結果により決定した RD を投与する。 |   |                          |                          |        |   |                        |                          |   |                        |                          |   |                        |                          |
| 観察期間                        | 1 コース目投与開始日から最終コース終了時まで<br>ただし、最終コース終了時までに後治療が開始された場合は、後治療開始前まで   |                          |                          |        |   |                        |                          |   |                        |                          |   |                        |                          |

## V. 治療に関する項目

| 予定症例数      | 第Ⅰ相：投与レベルごとに6例<br>第Ⅱ相：46例  |        |            |    |           |      |           |     |           |    |           |    |           |        |           |        |           |          |           |        |           |        |           |           |           |        |           |
|------------|--|--------|------------|----|-----------|------|-----------|-----|-----------|----|-----------|----|-----------|--------|-----------|--------|-----------|----------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|-----------|-----------|--------|-----------|
| 評価項目       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性は、観察期間中に発現した有害事象及び副作用（自覚症状、臨床検査値）を評価する。</li> <li>・RDを投与された被験者における奏効率</li> </ul>   |        |            |    |           |      |           |     |           |    |           |    |           |        |           |        |           |          |           |        |           |        |           |           |           |        |           |
| 投与症例数      | 第Ⅰ相：<br>投与レベル1：6例、投与レベル2：6例、投与レベル3：0例<br>第Ⅱ相：47例   |        |            |    |           |      |           |     |           |    |           |    |           |        |           |        |           |          |           |        |           |        |           |           |           |        |           |
| 安全性解析対象症例数 | 53例  |        |            |    |           |      |           |     |           |    |           |    |           |        |           |        |           |          |           |        |           |        |           |           |           |        |           |
| 有効性解析対象症例数 | 53例  |        |            |    |           |      |           |     |           |    |           |    |           |        |           |        |           |          |           |        |           |        |           |           |           |        |           |
| 主な結果       | <p><b>【安全性】</b><br/>被験者53例全例に副作用が認められた。推奨用量（本剤35mg/m<sup>2</sup>/日＋シスプラチン80mg/m<sup>2</sup>/コース）投与群47例において発現割合が高かった（50%以上）自覚症状・他覚所見の副作用及び臨床検査値異常の副作用を表1に示す。重篤な副作用は6例10件（好中球数減少2件、食欲不振、急性腎不全、血中クレアチニン増加、腎機能障害、発熱性好中球減少症、肺炎、うっ血性心不全及び細菌感染各1件）で、このうち未知の副作用は、併用薬のシスプラチンの既知の副作用である急性腎不全及びうっ血性心不全であった。なお、本試験中に試験薬との関連性のある死亡例は認められなかった。</p> <p style="text-align: center;">表1 主な副作用の発現状況</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;">副作用の種類</th> <th style="width: 40%;">発現例数（発現割合）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>悪心</td><td>45（95.7%）</td></tr> <tr><td>食欲不振</td><td>43（91.5%）</td></tr> <tr><td>脱毛症</td><td>39（83.0%）</td></tr> <tr><td>嘔吐</td><td>31（66.0%）</td></tr> <tr><td>便秘</td><td>29（61.7%）</td></tr> <tr><td>好中球数減少</td><td>45（95.7%）</td></tr> <tr><td>白血球数減少</td><td>44（93.6%）</td></tr> <tr><td>ヘモグロビン減少</td><td>42（89.4%）</td></tr> <tr><td>赤血球数減少</td><td>40（85.1%）</td></tr> <tr><td>血小板数減少</td><td>38（80.9%）</td></tr> <tr><td>ヘマトクリット減少</td><td>37（78.7%）</td></tr> <tr><td>血中尿素増加</td><td>24（51.1%）</td></tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right; font-size: small;">MedDRA/J version（12.0）</p> <p>第Ⅰ相で発現した用量規制毒性（DLT）は、投与レベル1で1例（4日間以上持続したグレード4の好中球数減少）、投与レベル2で2例（4日間以上持続したグレード4の好中球数減少、発熱性好中球減少症）であった。第Ⅰ相試験の結果、推奨用量（RD）は投与レベル2と決定した。</p> <p><b>【有効性】</b><br/>RD投与例における奏効率は23.4%（11/47例）であった。</p> | 副作用の種類 | 発現例数（発現割合） | 悪心 | 45（95.7%） | 食欲不振 | 43（91.5%） | 脱毛症 | 39（83.0%） | 嘔吐 | 31（66.0%） | 便秘 | 29（61.7%） | 好中球数減少 | 45（95.7%） | 白血球数減少 | 44（93.6%） | ヘモグロビン減少 | 42（89.4%） | 赤血球数減少 | 40（85.1%） | 血小板数減少 | 38（80.9%） | ヘマトクリット減少 | 37（78.7%） | 血中尿素増加 | 24（51.1%） |
| 副作用の種類     | 発現例数（発現割合）   |        |            |    |           |      |           |     |           |    |           |    |           |        |           |        |           |          |           |        |           |        |           |           |           |        |           |
| 悪心         | 45（95.7%）  |        |            |    |           |      |           |     |           |    |           |    |           |        |           |        |           |          |           |        |           |        |           |           |           |        |           |
| 食欲不振       | 43（91.5%）  |        |            |    |           |      |           |     |           |    |           |    |           |        |           |        |           |          |           |        |           |        |           |           |           |        |           |
| 脱毛症        | 39（83.0%）  |        |            |    |           |      |           |     |           |    |           |    |           |        |           |        |           |          |           |        |           |        |           |           |           |        |           |
| 嘔吐         | 31（66.0%）  |        |            |    |           |      |           |     |           |    |           |    |           |        |           |        |           |          |           |        |           |        |           |           |           |        |           |
| 便秘         | 29（61.7%）  |        |            |    |           |      |           |     |           |    |           |    |           |        |           |        |           |          |           |        |           |        |           |           |           |        |           |
| 好中球数減少     | 45（95.7%）  |        |            |    |           |      |           |     |           |    |           |    |           |        |           |        |           |          |           |        |           |        |           |           |           |        |           |
| 白血球数減少     | 44（93.6%）  |        |            |    |           |      |           |     |           |    |           |    |           |        |           |        |           |          |           |        |           |        |           |           |           |        |           |
| ヘモグロビン減少   | 42（89.4%）  |        |            |    |           |      |           |     |           |    |           |    |           |        |           |        |           |          |           |        |           |        |           |           |           |        |           |
| 赤血球数減少     | 40（85.1%）  |        |            |    |           |      |           |     |           |    |           |    |           |        |           |        |           |          |           |        |           |        |           |           |           |        |           |
| 血小板数減少     | 38（80.9%）  |        |            |    |           |      |           |     |           |    |           |    |           |        |           |        |           |          |           |        |           |        |           |           |           |        |           |
| ヘマトクリット減少  | 37（78.7%）  |        |            |    |           |      |           |     |           |    |           |    |           |        |           |        |           |          |           |        |           |        |           |           |           |        |           |
| 血中尿素増加     | 24（51.1%）  |        |            |    |           |      |           |     |           |    |           |    |           |        |           |        |           |          |           |        |           |        |           |           |           |        |           |

## V. 治療に関する項目

⑤製造販売後臨床試験Ⅳ：進展型小細胞肺癌に対する本剤・シスプラチン併用療法の臨床試験（エトポシド・シスプラチン併用療法を対照とした比較試験）（Ⅲ相試験）（終了）

|            |  |                              |          |
|------------|--|------------------------------|----------|
| 目的         | 標準療法であるエトポシド・シスプラチン併用療法（EP 群）を対照とし、本剤・シスプラチン併用療法（AP 群）の有効性及び安全性について検討する。   |                              |          |
| 試験デザイン     | 多施設共同、実薬対照、動的割付け、並行群間比較  |                              |          |
| 対象患者       | 組織診あるいは細胞診にて小細胞肺癌（進展型）と診断され、一般状態（PS）が米国東海岸臨床試験グループ（ECOG）の基準で0又は1の患者  |                              |          |
| 実施期間       | 平成20年6月～平成24年2月  |                              |          |
| 用法・用量      | 21日間を1コースとして、4コース以上最大6コース投与する。   |                              |          |
|            | 本剤・シスプラチン併用療法群（AP 群）：  |                              |          |
|            | 試験薬  | 1回投与量                        | 投与スケジュール |
|            | 本剤   | 40mg/m <sup>2</sup> /日       | 第1、2、3日目 |
|            | シスプラチン   | 60mg/m <sup>2</sup> /日       | 第1日目     |
| 用法・用量      | エトポシド・シスプラチン併用療法群（EP 群）：   |                              |          |
|            | 試験薬  | 1回投与量                        | 投与スケジュール |
|            | エトポシド  | 100mg/m <sup>2</sup> /日      | 第1、2、3日目 |
|            | シスプラチン   | 80mg/m <sup>2</sup> /日       | 第1日目     |
|            | 観察期間   | 1コース目投与開始日から最終コースの終了時又は中止時まで |          |
| 予定症例数      | 300例（各群150例）   |                              |          |
| 評価項目       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・主要評価項目は全生存期間（OS）、副次的評価項目は無増悪生存期間（PFS）、奏効率</li> <li>・有害事象及び副作用、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、左室駆出率（LVEF）（心エコー/ECT）</li> </ul>           |                              |          |
| 投与症例数      | 307例（AP 群：152例、EP 群：155例）  |                              |          |
| 安全性解析対象症例数 | 306例   |                              |          |
| 有効性解析対象症例数 | 230例 <sup>注)</sup> （AP 群：119例、EP 群：111例）   |                              |          |
| 備考         | 注) 試験完了被験者数（4コース以上投与された被験者数）   |                              |          |
| 主な結果       | <p><b>【安全性】</b></p> <p>有害事象は、AP 群では152例全ての被験者に（100%）、EP 群では98.7%（152/154例）に発現した。これらの有害事象のほとんどが副作用であった。AP 群及びEP 群で発現した主な（いずれかの群で発現割合30%以上）有害事象及び副作用の発現状況を表1に示す。</p> |                              |          |

グレード3以上の有害事象はAP群の方が多く、特に骨髄抑制に起因する有害事象が多かった。心エコー/ECT検査によるLVEF（左室駆出率）について、ベースラインから試験完了又は中止時までのLVEFの平均値の差は、AP群で-2.10%、EP群で-1.34%と小さく、両群ともにほとんど変動しなかった。また、AP群で3例（好中球数減少、脳梗塞・低カリウム血症、好中球数減少・血小板数減少・白血球数減少）、EP群で1例（脳梗塞）が死亡し、EP群の1例は試験薬との因果関係は否定されたが、AP群の3例は試験薬との因果関係は否定されなかった。

表1 主な有害事象及び副作用の発現状況

| 事象の種類        | 有害事象                        |                             | 副作用                         |                             |
|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|              | AP群(152例)<br>発現例数<br>(発現割合) | EP群(154例)<br>発現例数<br>(発現割合) | AP群(152例)<br>発現例数<br>(発現割合) | EP群(154例)<br>発現例数<br>(発現割合) |
| 好中球数減少       | 100(65.8%)                  | 85(55.2%)                   | 100(65.8%)                  | 85(55.2%)                   |
| 白血球数減少       | 97(63.8%)                   | 85(55.2%)                   | 97(63.8%)                   | 85(55.2%)                   |
| 悪心           | 75(49.3%)                   | 73(47.4%)                   | 75(49.3%)                   | 72(46.8%)                   |
| 嘔吐           | 64(42.1%)                   | 64(41.6%)                   | 63(41.4%)                   | 63(40.9%)                   |
| 食欲減退         | 63(41.4%)                   | 53(34.4%)                   | 62(40.8%)                   | 53(34.4%)                   |
| 血小板数減少       | 54(35.5%)                   | 41(26.6%)                   | 54(35.5%)                   | 41(26.6%)                   |
| ヘモグロビン<br>減少 | 52(34.2%)                   | 54(35.1%)                   | 51(33.6%)                   | 52(33.8%)                   |
| 貧血           | 48(31.6%)                   | 49(31.8%)                   | 48(31.6%)                   | 48(31.2%)                   |
| 骨髄機能不全       | 46(30.3%)                   | 46(29.9%)                   | 46(30.3%)                   | 46(29.9%)                   |

MedDRA/J version (14.0)

主な結果

【有効性】

**全生存期間 (OS) :** Kaplan-Meier法を用いて算出したAP群及びEP群の全生存期間(OS)の中央値は、それぞれ11.79ヵ月(95%信頼区間:11.01-12.62ヵ月、以下同様)及び10.28ヵ月(9.07-11.96ヵ月)であった。実施医療機関を除く動的割付けの際に考慮した因子(性別及びPS)及び治療群を共変量とした変数Cox比例ハザードモデルも用いて算出したAP群のEP群に対するハザード比は0.791(0.623-1.004、 $p=0.0537$ )であり、主要解析であるAP群のEP群に対する非劣性は検証されたが、優越性は検証されなかった。

**無増悪生存期間 (PFS) :** Kaplan-Meier法を用いて算出したAP群及びEP群の無増悪生存期間(PFS)の中央値は、それぞれ6.83ヵ月(6.11-7.39ヵ月)及び5.72ヵ月(5.06-6.93ヵ月)であった。実施医療機関を除く動的割付けの際に考慮した因子(性別及びPS)及び治療群を共変量とした変数Cox比例ハザードモデルも用いて算出したAP群のEP群に対するハザード比は0.871(0.661-1.146、 $p=0.3233$ )であった。

**奏効率 :** 効果判定委員会により抗腫瘍効果がCR又はPRと判定された症例を奏効例とした時の奏効率は、AP群及びEP群で、それぞれ70.4%(62.5-77.5%)及び57.1%(48.9-65.1%)であり、AP群の方が高く、2群間の差は13.3%(2.6-23.9%)であった。

## V. 治療に関する項目

### ⑥製造販売後臨床試験Ⅴ：肺癌患者を対象とした本剤の薬物動態試験（終了）<sup>6)</sup>

|  |   |  |                         |                   |
|--|---|--|-------------------------|-------------------|
| 目的   | 肝機能異常の肺癌患者及び肝機能正常の肺癌患者に本剤を投与した際のアムルピシン及びその代謝物アムルピシノールの薬物動態及び安全性を比較する。   |  |                         |                   |
| 試験デザイン   | 非盲検、多施設共同   |  |                         |                   |
| 対象患者   | 肺癌患者  |  |                         |                   |
| 実施期間   | 平成 22 年 7 月～平成 24 年 12 月  |  |                         |                   |
| 用法・用量  | 1 日投与量は、投与開始前 4 日以内の ALT 値又は AST 値、総ビリルビン値及び肺癌に対する前治療歴に基づき、下記の表に従い決定する。未治療被験者には 30～45mg/m <sup>2</sup> /日、既治療被験者には 25～40mg/m <sup>2</sup> /日を 5 分間程度で静脈内投与する。 |  |                         |                   |
|  | 1 日投与量<br>[未治療被験者の投与量 (mg/m <sup>2</sup> /日) / 既治療被験者の投与量 (mg/m <sup>2</sup> /日)]   |  |                         |                   |
|  |   |  | 投与開始前 4 日以内の ALT 又は AST |                   |
|  |   |  | WNL                     | >ULN、<br>≤2.5×ULN |
| 投与開始前<br>4 日以内の<br>総ビリルビン  | WNL   |  | 45 / 40                 |                   |
|  | >ULN、<br>≤1.5×ULN   |  |                         |                   |
|  | >1.5×ULN<br>≤3.0×ULN  |  | 35 / 30                 | 30 / 25           |
| WNL：実施医療機関基準値範囲内<br>ULN：実施医療機関基準値上限<br>[白抜き]：肝機能正常被験者、網掛け：肝機能異常被験者 |   |  |                         |                   |
| 観察期間   | 1 コース目投与開始日から最終コースの最終検査（追跡調査を含む）終了時まで   |  |                         |                   |
| 予定症例数  | 肝機能異常被験者：5 例<br>肝機能正常被験者：10 例   |  |                         |                   |
| 評価項目   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・アムルピシン及びアムルピシノールの薬物動態パラメータ（C<sub>max</sub> 等）を求める。</li> <li>・安全性は、観察期間中に発現した有害事象及び副作用（自覚症状、臨床検査値）を評価する。</li> </ul>    |  |                         |                   |
| 投与症例数  | 15 例（肝機能異常被験者 5 例、肝機能正常被験者 10 例）  |  |                         |                   |
| 安全性解析対象症例数   | 15 例  |  |                         |                   |



| 主な結果   | <p><b>【安全性】</b><br/>                 被験者 15 例全例に有害事象及び副作用が認められた。主な副作用（肝機能異常群及び肝機能正常群のいずれかで発現割合 40%以上）を表 1 に示す。なお、試験期間中に、肝機能異常群で 2 例の死亡例が認められたが、1 例は詳細不明の死亡で、もう 1 例は原疾患の悪化による死亡であった。</p> <p style="text-align: center;">表 1 主な副作用の発現状況</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2">肝機能異常群 (5例)</th> <th colspan="2">肝機能正常群 (10例)</th> </tr> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>発現例数<br/>(発現割合)</th> <th>副作用の種類</th> <th>発現例数<br/>(発現割合)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>悪心</td> <td>4 (80%)</td> <td>注射部位反応</td> <td>4 (40%)</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>3 (60%)</td> <td>白血球減少</td> <td>10 (100%)</td> </tr> <tr> <td>便秘</td> <td>2 (40%)</td> <td>好中球減少</td> <td>10 (100%)</td> </tr> <tr> <td>食欲減退</td> <td>2 (40%)</td> <td>血小板減少</td> <td>6 (60%)</td> </tr> <tr> <td>白血球減少</td> <td>4 (80%)</td> <td>リンパ球減少</td> <td>5 (50%)</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン減少</td> <td>3 (60%)</td> <td>アルブミン減少</td> <td>4 (40%)</td> </tr> <tr> <td>好中球減少</td> <td>3 (60%)</td> <td>ヘモグロビン減少</td> <td>8 (80%)</td> </tr> <tr> <td>リンパ球減少</td> <td>3 (60%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>赤血球減少</td> <td>2 (40%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>血小板減少</td> <td>2 (40%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ヘマトクリット減少</td> <td>2 (40%)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">MedDRA/J version (15.1)</p> |                                   | 肝機能異常群 (5例)              |                              | 肝機能正常群 (10例)                      |                          | 副作用の種類                       | 発現例数<br>(発現割合) | 副作用の種類 | 発現例数<br>(発現割合)                    | 悪心                       | 4 (80%)                      | 注射部位反応                            | 4 (40%)                  | 嘔吐                           | 3 (60%)    | 白血球減少                    | 10 (100%)                  | 便秘                      | 2 (40%)                   | 好中球減少                      | 10 (100%)               | 食欲減退                      | 2 (40%)  | 血小板減少 | 6 (60%) | 白血球減少 | 4 (80%) | リンパ球減少 | 5 (50%) | ヘモグロビン減少   | 3 (60%)  | アルブミン減少 | 4 (40%) | 好中球減少 | 3 (60%) | ヘモグロビン減少 | 8 (80%) | リンパ球減少   | 3 (60%) |      |       | 赤血球減少 | 2 (40%) |      |          | 血小板減少 | 2 (40%) |      |       | ヘマトクリット減少 | 2 (40%) |          |       |      |       |       |      |       |
|--|--|-----------------------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|------------------------------|----------------|--------|-----------------------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|------------------------------|------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|---------------------------|----------|-------|---------|-------|---------|--------|---------|------------|----------|---------|---------|-------|---------|----------|---------|----------|---------|------|-------|-------|---------|------|----------|-------|---------|------|-------|-----------|---------|----------|-------|------|-------|-------|------|-------|
|  | 肝機能異常群 (5例)  |                                   | 肝機能正常群 (10例)             |                              |                                   |                          |                              |                |        |                                   |                          |                              |                                   |                          |                              |            |                          |                            |                         |                           |                            |                         |                           |          |       |         |       |         |        |         |            |          |         |         |       |         |          |         |          |         |      |       |       |         |      |          |       |         |      |       |           |         |          |       |      |       |       |      |       |
|  | 副作用の種類   | 発現例数<br>(発現割合)                    | 副作用の種類                   | 発現例数<br>(発現割合)               |                                   |                          |                              |                |        |                                   |                          |                              |                                   |                          |                              |            |                          |                            |                         |                           |                            |                         |                           |          |       |         |       |         |        |         |            |          |         |         |       |         |          |         |          |         |      |       |       |         |      |          |       |         |      |       |           |         |          |       |      |       |       |      |       |
|  | 悪心   | 4 (80%)                           | 注射部位反応                   | 4 (40%)                      |                                   |                          |                              |                |        |                                   |                          |                              |                                   |                          |                              |            |                          |                            |                         |                           |                            |                         |                           |          |       |         |       |         |        |         |            |          |         |         |       |         |          |         |          |         |      |       |       |         |      |          |       |         |      |       |           |         |          |       |      |       |       |      |       |
|  | 嘔吐   | 3 (60%)                           | 白血球減少                    | 10 (100%)                    |                                   |                          |                              |                |        |                                   |                          |                              |                                   |                          |                              |            |                          |                            |                         |                           |                            |                         |                           |          |       |         |       |         |        |         |            |          |         |         |       |         |          |         |          |         |      |       |       |         |      |          |       |         |      |       |           |         |          |       |      |       |       |      |       |
|  | 便秘   | 2 (40%)                           | 好中球減少                    | 10 (100%)                    |                                   |                          |                              |                |        |                                   |                          |                              |                                   |                          |                              |            |                          |                            |                         |                           |                            |                         |                           |          |       |         |       |         |        |         |            |          |         |         |       |         |          |         |          |         |      |       |       |         |      |          |       |         |      |       |           |         |          |       |      |       |       |      |       |
|  | 食欲減退   | 2 (40%)                           | 血小板減少                    | 6 (60%)                      |                                   |                          |                              |                |        |                                   |                          |                              |                                   |                          |                              |            |                          |                            |                         |                           |                            |                         |                           |          |       |         |       |         |        |         |            |          |         |         |       |         |          |         |          |         |      |       |       |         |      |          |       |         |      |       |           |         |          |       |      |       |       |      |       |
|  | 白血球減少  | 4 (80%)                           | リンパ球減少                   | 5 (50%)                      |                                   |                          |                              |                |        |                                   |                          |                              |                                   |                          |                              |            |                          |                            |                         |                           |                            |                         |                           |          |       |         |       |         |        |         |            |          |         |         |       |         |          |         |          |         |      |       |       |         |      |          |       |         |      |       |           |         |          |       |      |       |       |      |       |
|  | ヘモグロビン減少   | 3 (60%)                           | アルブミン減少                  | 4 (40%)                      |                                   |                          |                              |                |        |                                   |                          |                              |                                   |                          |                              |            |                          |                            |                         |                           |                            |                         |                           |          |       |         |       |         |        |         |            |          |         |         |       |         |          |         |          |         |      |       |       |         |      |          |       |         |      |       |           |         |          |       |      |       |       |      |       |
|  | 好中球減少  | 3 (60%)                           | ヘモグロビン減少                 | 8 (80%)                      |                                   |                          |                              |                |        |                                   |                          |                              |                                   |                          |                              |            |                          |                            |                         |                           |                            |                         |                           |          |       |         |       |         |        |         |            |          |         |         |       |         |          |         |          |         |      |       |       |         |      |          |       |         |      |       |           |         |          |       |      |       |       |      |       |
| リンパ球減少   | 3 (60%)  |                                   |                          |                              |                                   |                          |                              |                |        |                                   |                          |                              |                                   |                          |                              |            |                          |                            |                         |                           |                            |                         |                           |          |       |         |       |         |        |         |            |          |         |         |       |         |          |         |          |         |      |       |       |         |      |          |       |         |      |       |           |         |          |       |      |       |       |      |       |
| 赤血球減少  | 2 (40%)  |                                   |                          |                              |                                   |                          |                              |                |        |                                   |                          |                              |                                   |                          |                              |            |                          |                            |                         |                           |                            |                         |                           |          |       |         |       |         |        |         |            |          |         |         |       |         |          |         |          |         |      |       |       |         |      |          |       |         |      |       |           |         |          |       |      |       |       |      |       |
| 血小板減少  | 2 (40%)  |                                   |                          |                              |                                   |                          |                              |                |        |                                   |                          |                              |                                   |                          |                              |            |                          |                            |                         |                           |                            |                         |                           |          |       |         |       |         |        |         |            |          |         |         |       |         |          |         |          |         |      |       |       |         |      |          |       |         |      |       |           |         |          |       |      |       |       |      |       |
| ヘマトクリット減少  | 2 (40%)  |                                   |                          |                              |                                   |                          |                              |                |        |                                   |                          |                              |                                   |                          |                              |            |                          |                            |                         |                           |                            |                         |                           |          |       |         |       |         |        |         |            |          |         |         |       |         |          |         |          |         |      |       |       |         |      |          |       |         |      |       |           |         |          |       |      |       |       |      |       |
| <p><b>【薬物動態】</b><br/>                 全血中及び血漿中のアムルピシン及びアムルピシノールの薬物動態パラメータを表 2-a 及び表 2-b に、血漿蛋白結合率の結果を表 3 に示す。</p> <p style="text-align: center;">表 2-a アムルピシンの薬物動態パラメータ</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">マトリックス</th> <th rowspan="2">薬物動態<br/>パラメータ</th> <th colspan="3">全血</th> <th colspan="3">血漿</th> </tr> <tr> <th>AUC<sub>0-24</sub><br/>(ng·hr/mL)</th> <th>t<sub>1/2</sub><br/>(hr)</th> <th>CL<br/>(L/hr/m<sup>2</sup>)</th> <th>AUC<sub>0-24</sub><br/>(ng·hr/mL)</th> <th>t<sub>1/2</sub><br/>(hr)</th> <th>CL<br/>(L/hr/m<sup>2</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">肝機能<br/>正常群</td> <td>10 例<br/>平均値<br/>(min-max)</td> <td>2,498<br/>(1,865-<br/>4,189)</td> <td>3.88<br/>(3.44-<br/>4.39)</td> <td>15.48<br/>(8.81-<br/>19.76)</td> <td>2,902<br/>(2,162-<br/>4,424)</td> <td>3.74<br/>(3.23-<br/>4.21)</td> <td>13.35<br/>(8.34-<br/>17.05)</td> </tr> <tr> <td>No. 1:35</td> <td>1,838</td> <td>4.16</td> <td>17.49</td> <td>1,960</td> <td>3.92</td> <td>16.45</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">肝機能<br/>異常群</td> <td>No. 2:25</td> <td>1,664</td> <td>4.42</td> <td>13.72</td> <td>2,111</td> <td>4.65</td> <td>10.77</td> </tr> <tr> <td>No. 3:25</td> <td>2,066</td> <td>4.10</td> <td>11.11</td> <td>2,305</td> <td>3.81</td> <td>9.99</td> </tr> <tr> <td>No. 4:35</td> <td>3,270</td> <td>4.76</td> <td>9.74</td> <td>3,002</td> <td>4.23</td> <td>10.67</td> </tr> <tr> <td>No. 5:30</td> <td>2,398</td> <td>4.28</td> <td>11.48</td> <td>2,504</td> <td>4.99</td> <td>10.87</td> </tr> </tbody> </table> <p>肝機能正常群の初回投与量：40mg/m<sup>2</sup>、肝機能異常群の初回投与量はNo. の後に個別に示す（単位：mg/m<sup>2</sup>）。</p> |  | マトリックス                            | 薬物動態<br>パラメータ            | 全血                           |                                   |                          | 血漿                           |                |        | AUC <sub>0-24</sub><br>(ng·hr/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | CL<br>(L/hr/m <sup>2</sup> ) | AUC <sub>0-24</sub><br>(ng·hr/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | CL<br>(L/hr/m <sup>2</sup> ) | 肝機能<br>正常群 | 10 例<br>平均値<br>(min-max) | 2,498<br>(1,865-<br>4,189) | 3.88<br>(3.44-<br>4.39) | 15.48<br>(8.81-<br>19.76) | 2,902<br>(2,162-<br>4,424) | 3.74<br>(3.23-<br>4.21) | 13.35<br>(8.34-<br>17.05) | No. 1:35 | 1,838 | 4.16    | 17.49 | 1,960   | 3.92   | 16.45   | 肝機能<br>異常群 | No. 2:25 | 1,664   | 4.42    | 13.72 | 2,111   | 4.65     | 10.77   | No. 3:25 | 2,066   | 4.10 | 11.11 | 2,305 | 3.81    | 9.99 | No. 4:35 | 3,270 | 4.76    | 9.74 | 3,002 | 4.23      | 10.67   | No. 5:30 | 2,398 | 4.28 | 11.48 | 2,504 | 4.99 | 10.87 |
| マトリックス   | 薬物動態<br>パラメータ  |                                   |                          | 全血                           |                                   |                          | 血漿                           |                |        |                                   |                          |                              |                                   |                          |                              |            |                          |                            |                         |                           |                            |                         |                           |          |       |         |       |         |        |         |            |          |         |         |       |         |          |         |          |         |      |       |       |         |      |          |       |         |      |       |           |         |          |       |      |       |       |      |       |
|  |  | AUC <sub>0-24</sub><br>(ng·hr/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | CL<br>(L/hr/m <sup>2</sup> ) | AUC <sub>0-24</sub><br>(ng·hr/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | CL<br>(L/hr/m <sup>2</sup> ) |                |        |                                   |                          |                              |                                   |                          |                              |            |                          |                            |                         |                           |                            |                         |                           |          |       |         |       |         |        |         |            |          |         |         |       |         |          |         |          |         |      |       |       |         |      |          |       |         |      |       |           |         |          |       |      |       |       |      |       |
| 肝機能<br>正常群   | 10 例<br>平均値<br>(min-max)   | 2,498<br>(1,865-<br>4,189)        | 3.88<br>(3.44-<br>4.39)  | 15.48<br>(8.81-<br>19.76)    | 2,902<br>(2,162-<br>4,424)        | 3.74<br>(3.23-<br>4.21)  | 13.35<br>(8.34-<br>17.05)    |                |        |                                   |                          |                              |                                   |                          |                              |            |                          |                            |                         |                           |                            |                         |                           |          |       |         |       |         |        |         |            |          |         |         |       |         |          |         |          |         |      |       |       |         |      |          |       |         |      |       |           |         |          |       |      |       |       |      |       |
|  | No. 1:35   | 1,838                             | 4.16                     | 17.49                        | 1,960                             | 3.92                     | 16.45                        |                |        |                                   |                          |                              |                                   |                          |                              |            |                          |                            |                         |                           |                            |                         |                           |          |       |         |       |         |        |         |            |          |         |         |       |         |          |         |          |         |      |       |       |         |      |          |       |         |      |       |           |         |          |       |      |       |       |      |       |
| 肝機能<br>異常群   | No. 2:25   | 1,664                             | 4.42                     | 13.72                        | 2,111                             | 4.65                     | 10.77                        |                |        |                                   |                          |                              |                                   |                          |                              |            |                          |                            |                         |                           |                            |                         |                           |          |       |         |       |         |        |         |            |          |         |         |       |         |          |         |          |         |      |       |       |         |      |          |       |         |      |       |           |         |          |       |      |       |       |      |       |
|  | No. 3:25   | 2,066                             | 4.10                     | 11.11                        | 2,305                             | 3.81                     | 9.99                         |                |        |                                   |                          |                              |                                   |                          |                              |            |                          |                            |                         |                           |                            |                         |                           |          |       |         |       |         |        |         |            |          |         |         |       |         |          |         |          |         |      |       |       |         |      |          |       |         |      |       |           |         |          |       |      |       |       |      |       |
|  | No. 4:35   | 3,270                             | 4.76                     | 9.74                         | 3,002                             | 4.23                     | 10.67                        |                |        |                                   |                          |                              |                                   |                          |                              |            |                          |                            |                         |                           |                            |                         |                           |          |       |         |       |         |        |         |            |          |         |         |       |         |          |         |          |         |      |       |       |         |      |          |       |         |      |       |           |         |          |       |      |       |       |      |       |
|  | No. 5:30   | 2,398                             | 4.28                     | 11.48                        | 2,504                             | 4.99                     | 10.87                        |                |        |                                   |                          |                              |                                   |                          |                              |            |                          |                            |                         |                           |                            |                         |                           |          |       |         |       |         |        |         |            |          |         |         |       |         |          |         |          |         |      |       |       |         |      |          |       |         |      |       |           |         |          |       |      |       |       |      |       |

## V. 治療に関する項目

| 表 2-b アムルビシノールの薬物動態パラメータ |                           |                                    |                             |                                    |                             |
|--------------------------|---------------------------|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| マトリックス                   |                           | 全血                                 |                             | 血漿                                 |                             |
| 薬物動態パラメータ                |                           | AUC <sub>0-120</sub><br>(ng・hr/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr)    | AUC <sub>0-120</sub><br>(ng・hr/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr)    |
| 肝機能正常群                   | 10例<br>平均値<br>(min - max) | 2, 550<br>(2079 - 2945)            | 40. 33<br>(36. 08 - 46. 30) | 1, 173<br>(843 - 1358)             | 44. 53<br>(37. 88 - 50. 32) |
| 肝機能異常群                   | No. 1:35                  | 2, 248                             | 45. 54                      | 1, 139                             | 53. 55                      |
|                          | No. 2:25                  | 1, 896                             | 42. 55                      | 1, 270                             | 45. 87                      |
|                          | No. 3:25                  | 2, 203                             | 47. 08                      | 1, 091                             | 51. 80                      |
|                          | No. 4:35                  | 3, 658                             | 74. 32                      | 1, 457                             | 82. 88                      |
|                          | No. 5:30                  | 2, 270                             | 38. 88                      | 1, 126                             | 42. 02                      |

肝機能正常群の初回投与量：40mg/m<sup>2</sup>、肝機能異常群の初回投与量は No. の後に個別に示す（単位：mg/m<sup>2</sup>）。

| 表 3 血漿蛋白結合率 |                         |                        |                        |
|-------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| マトリックス      |                         | 蛋白結合率 (%)              |                        |
|             |                         | アムルビシン                 | アムルビシノール               |
| 肝機能正常群      | 10例<br>平均値<br>(min-max) | 95. 4<br>(92. 6-97. 3) | 85. 7<br>(82. 7-88. 7) |
| 肝機能異常群      | No. 1:35                | 93. 9                  | 85. 1                  |
|             | No. 2:25                | 97. 1                  | —注)                    |
|             | No. 3:25                | 93. 6                  | 82. 0                  |
|             | No. 4:35                | 94. 8                  | 85. 1                  |
|             | No. 5:30                | 91. 3                  | 85. 3                  |

注) 算出不可：ろ液中アムルビシノール濃度が定量下限（2ng/mL）未満  
肝機能正常群の初回投与量：40mg/m<sup>2</sup>、肝機能異常群の初回投与量はNo. の後に個別に示す（単位：mg/m<sup>2</sup>）。

肝機能異常群全血中及び血漿中アムルビシン、アムルビシノールの曝露量（AUC）は、肝機能正常群と同程度もしくは低値を示した。アムルビシンの t<sub>1/2</sub> 及び CL は、肝機能正常群、異常群で同程度であった。アムルビシノールの t<sub>1/2</sub> は、肝機能異常群の 1 例で延長がみられたが、他の 4 例の t<sub>1/2</sub> は肝機能正常群と類似していた。また、アムルビシン及びアムルビシノールの血漿蛋白結合率は、肝機能正常群、異常群で同程度であった。

### ⑦製造販売後臨床試験Ⅵ：既治療非小細胞肺癌に対する本剤の製造販売後臨床試験（第Ⅲ相）—ドセタキセルを対照とした比較試験—（終了）

|        |   |
|--------|---|
| 目的     | 標準治療であるドセタキセル療法に対する本剤療法の優越性を、無増悪生存期間（PFS）を主要評価項目としてランダム化比較にて検証する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、実薬対照、動的割付け、非盲検、並行群間比較                                       |
| 対象患者   | 20歳以上75歳未満の既治療非小細胞肺癌患者  |
| 実施期間   | 平成22年10月～平成25年7月  |

## V. 治療に関する項目

| 用法・用量                               | 21日を1コースとする。<br>本剤群：  | <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <th>1日投与量</th> <th>投与方法</th> <th>投与スケジュール</th> </tr> <tr> <td>35mg/m<sup>2</sup>/日</td> <td>定められた用量を<br/>静脈内投与</td> <td>各コース<br/>第1、2、3日目</td> </tr> </table>     |                  | 1日投与量          | 投与方法     | 投与スケジュール | 35mg/m <sup>2</sup> /日              | 定められた用量を<br>静脈内投与 | 各コース<br>第1、2、3日目 |
|-------------------------------------|---|--|------------------|----------------|----------|----------|-------------------------------------|-------------------|------------------|
|                                     | 1日投与量   | 投与方法   | 投与スケジュール         |                |          |          |                                     |                   |                  |
|                                     | 35mg/m <sup>2</sup> /日  | 定められた用量を<br>静脈内投与  | 各コース<br>第1、2、3日目 |                |          |          |                                     |                   |                  |
|                                     | ドセタキセル群：  | <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <th>1日投与量</th> <th>投与方法</th> <th>投与スケジュール</th> </tr> <tr> <td>ドセタキセルとして<br/>60mg/m<sup>2</sup>/日</td> <td>定められた用量を<br/>点滴静注</td> <td>各コース第1日目</td> </tr> </table> |                  | 1日投与量          | 投与方法     | 投与スケジュール | ドセタキセルとして<br>60mg/m <sup>2</sup> /日 | 定められた用量を<br>点滴静注  | 各コース第1日目         |
| 1日投与量                               | 投与方法  | 投与スケジュール   |                  |                |          |          |                                     |                   |                  |
| ドセタキセルとして<br>60mg/m <sup>2</sup> /日 | 定められた用量を<br>点滴静注  | 各コース第1日目   |                  |                |          |          |                                     |                   |                  |
| 観察期間                                | 1コース目投与開始日から最終コースの最終観察・検査・評価終了時又は中止時まで  |  |                  |                |          |          |                                     |                   |                  |
| 予定症例数                               | 200例（各群100例）  |  |                  |                |          |          |                                     |                   |                  |
| 評価項目                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）、副次的評価項目は全生存期間（OS）及び抗腫瘍効果（奏効率、病態コントロール率）</li> <li>・ 有害事象及び副作用、臨床検査値、体温、12誘導心電図</li> </ul> |  |                  |                |          |          |                                     |                   |                  |
| 投与症例数                               | 197例（本剤群：98例、ドセタキセル群：99例）   |  |                  |                |          |          |                                     |                   |                  |
| 安全性解析対象症例数                          | 197例  |  |                  |                |          |          |                                     |                   |                  |
| 有効性解析対象症例数                          | 194例（本剤群：97例、ドセタキセル群：97例）   |  |                  |                |          |          |                                     |                   |                  |
| 主な結果                                | <b>【安全性】</b>  |  |                  |                |          |          |                                     |                   |                  |
|                                     | 安全性解析対象症例197例全例に有害事象及び副作用が認められた。有害事象及び副作用の発現状況を表1-1に示す。死亡に至った有害事象は本剤群では発現せず、ドセタキセル群で3例（間質性肺疾患、溺水、肺塞栓症）に認められ、いずれも試験薬との因果関係は否定されなかった。                   |  |                  |                |          |          |                                     |                   |                  |
|                                     | 主な（いずれかの群の発現割合50%以上）有害事象及び副作用を表1-2に示す。  |  |                  |                |          |          |                                     |                   |                  |
|                                     | 表1-1 有害事象及び副作用の発現状況   |  |                  |                |          |          |                                     |                   |                  |
|                                     |   | 本剤群（98例）   |                  | ドセタキセル群（99例）   |          |          |                                     |                   |                  |
|                                     |   | 発現例数<br>（発現割合）   | 発現<br>件数         | 発現例数<br>（発現割合） | 発現<br>件数 |          |                                     |                   |                  |
|                                     | 有害事象  | 98（100%）   | 1,705            | 99（100%）       | 1,711    |          |                                     |                   |                  |
|                                     | 死亡に至った有害事象  | 0  | 0                | 3（3.0%）        | 3        |          |                                     |                   |                  |
|                                     | 重篤な有害事象   | 12（12.2%）  | 15               | 17（17.2%）      | 21       |          |                                     |                   |                  |
|                                     | 投与量の減量に至った有害事象  | 12（12.2%）  | 18               | 31（31.3%）      | 39       |          |                                     |                   |                  |
|                                     | 投与の延期に至った有害事象   | 28（28.6%）  | 39               | 8（8.1%）        | 10       |          |                                     |                   |                  |
|                                     | 投与中止に至った有害事象  | 15（15.3%）  | 19               | 22（22.2%）      | 26       |          |                                     |                   |                  |
|                                     | 副作用   | 98（100%）   | 1,490            | 99（100%）       | 1,506    |          |                                     |                   |                  |
|                                     | 死亡に至った副作用   | 0  | 0                | 3（3.0%）        | 3        |          |                                     |                   |                  |
| 重篤な副作用                              | 10（10.2%）   | 12   | 14（14.1%）        | 17             |          |          |                                     |                   |                  |
| 投与量の減量に至った副作用                       | 12（12.2%）   | 18   | 29（29.3%）        | 37             |          |          |                                     |                   |                  |
| 投与の延期に至った副作用                        | 28（28.6%）   | 38   | 7（7.1%）          | 8              |          |          |                                     |                   |                  |
| 投与中止に至った副作用                         | 10（10.2%）   | 12   | 22（22.2%）        | 26             |          |          |                                     |                   |                  |

## V. 治療に関する項目

表 1-2 主な有害事象及び副作用の発現状況

| 事象の種類     | 有害事象                           |                                    | 副作用                            |                                    |
|-----------|--------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
|           | 本剤群<br>(98例)<br>発現例数<br>(発現割合) | ドセタキセル群<br>(99例)<br>発現例数<br>(発現割合) | 本剤群<br>(98例)<br>発現例数<br>(発現割合) | ドセタキセル群<br>(99例)<br>発現例数<br>(発現割合) |
| 好中球数減少    | 96 (98.0%)                     | 96 (97.0%)                         | 96 (98.0%)                     | 96 (97.0%)                         |
| 白血球数減少    | 96 (98.0%)                     | 94 (94.9%)                         | 96 (98.0%)                     | 94 (94.9%)                         |
| リンパ球数減少   | 67 (68.4%)                     | 63 (63.6%)                         | 67 (68.4%)                     | 63 (63.6%)                         |
| 総蛋白減少     | 59 (60.2%)                     | 48 (48.5%)                         | 51 (52.0%)                     | 42 (42.4%)                         |
| ヘマトクリット減少 | 58 (59.2%)                     | 36 (36.4%)                         | 58 (59.2%)                     | 36 (36.4%)                         |
| ヘモグロビン減少  | 56 (57.1%)                     | 45 (45.5%)                         | 56 (57.1%)                     | 44 (44.4%)                         |
| 赤血球数減少    | 56 (57.1%)                     | 32 (32.3%)                         | 56 (57.1%)                     | 32 (32.3%)                         |
| 血小板数減少    | 55 (56.1%)                     | 19 (19.2%)                         | 55 (56.1%)                     | 19 (19.2%)                         |
| 悪心        | 51 (52.0%)                     | 37 (37.4%)                         | 49 (50.0%)                     | 37 (37.4%)                         |
| 脱毛症       | 45 (45.9%)                     | 61 (61.6%)                         | 44 (44.9%)                     | 61 (61.6%)                         |
| 血中LDH増加   | 31 (31.6%)                     | 58 (58.6%)                         | 24 (24.5%)                     | 45 (45.5%)                         |
| 倦怠感       | 43 (43.9%)                     | 53 (53.5%)                         | 41 (41.8%)                     | 52 (52.5%)                         |
| 食欲減退      | 47 (48.0%)                     | 51 (51.5%)                         | 47 (48.0%)                     | 51 (51.5%)                         |

MedDRA/J version (16.0)

主な結果

### 【有効性】

**無増悪生存期間 (PFS) :** Kaplan-Meier 法を用いて算出した本剤群及びドセタキセル群の無増悪生存期間 (PFS) の中央値は、それぞれ 110 日 (95%信頼区間 : 64-115 日、以下同様) 及び 90 日 (67-143 日) であった。割付け因子 (実施医療機関を除く) を層別因子とした層別ログランク検定を用いて群間比較をした結果、ドセタキセル群に対する本剤群のハザード比は 0.96 (0.69-1.34、ワルド検定  $p=0.831$ ) であり、ドセタキセル群に対する本剤群の優越性は検証できなかった。

**全生存期間 (OS) :** Kaplan-Meier 法を用いて算出した本剤群及びドセタキセル群の全生存期間 (OS) の中央値は、それぞれ 443 日 (374-515 日) 及び 410 日 (277-553 日) であり、割付け因子 (実施医療機関を除く) を層別因子とした層別ログランク検定を用いて群間比較をした結果、ドセタキセル群に対する本剤群の優越性は検証できなかった ( $p=0.932$ )。

**奏効率 :** 効果判定委員会により抗腫瘍効果が CR 又は PR と判定された症例を奏効例とした時の奏効率は、本剤群及びドセタキセル群で、それぞれ 14.4% (8.1~23.0) 及び 19.6% (12.2~28.9) であり、統計学的に有意な群間差は認められなかった ( $p=0.445$ )。

前項を参照すること。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

(7) その他

〈効能共通〉

国内後期第Ⅱ相臨床試験-1、2、国内第Ⅱ相臨床試験（骨髄機能抑制の発現及び回復時期）

本剤を単独投与した非小細胞肺癌に対する国内後期第Ⅱ相臨床試験-1、2及び小細胞肺癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験<sup>1)、2)、3)</sup>において、白血球数、好中球数、血小板数の最低値、最低値到達までの期間及び回復までの期間は次のとおりであった。

（評価症例数：153例）

|      | 最低値（/ $\mu$ L）<br>[中央値（範囲）] | 最低値到達までの<br>期間（日）<br>[中央値（範囲）] | 回復までの期間（日）<br>[中央値（範囲）] |
|------|-----------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| 白血球数 | 1900（150～5800）              | 13（7～19）                       | 5（1～22） <sup>※1)</sup>  |
| 好中球数 | 545（0～3257）                 | 14（4～21）                       | 5（1～28） <sup>※2)</sup>  |
| 血小板数 | 10.0万（0.9万～31.6万）           | 13（5～32）                       | 5（1～57） <sup>※3)</sup>  |

症例毎に各項目の最も低い値を示したクールについて集計

※1) 白血球数が3000/ $\mu$ L以上に回復するまでの日数

※2) 好中球数が1500/ $\mu$ L以上に回復するまでの日数

※3) 血小板数が10万/ $\mu$ L以上に回復するまでの日数

（参考）

本剤の単独投与による非小細胞肺癌に対する国内後期第Ⅱ相臨床試験-1、2及び小細胞肺癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験<sup>1)、2)、3)</sup>では、初回投与量45mg/m<sup>2</sup>/日より開始した。各クールの投与開始前及び減量は以下の規定に従った。

〈投与開始前の規定〉

・初回投与時：

投与前の臨床検査で白血球数4000/ $\mu$ L以上12000/ $\mu$ L以下、血小板数10万/ $\mu$ L以上、ヘモグロビン値10g/dL以上の骨髄機能が保持されている。

・次クール以降の投与時：

白血球数3000/ $\mu$ L以上、血小板数10万/ $\mu$ L以上に回復したことが確認されている。

〈減量規定〉

- ・投与後、白血球数が1000/ $\mu$ L未満で、それが4日以上持続した場合、又は血小板数の最低値が5万/ $\mu$ L未満の場合には、次クールの投与量を前クールよりも5mg/m<sup>2</sup>/日減量する。

# VI. 薬効薬理に関する項目

## 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤

一般名：ドキソルビシン塩酸塩、ダウノルビシン塩酸塩、ピラルビシン塩酸塩、エピルビシン塩酸塩、イダルビシン塩酸塩、アクラルビシン塩酸塩等

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

## 2. 薬理作用

### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：腫瘍細胞

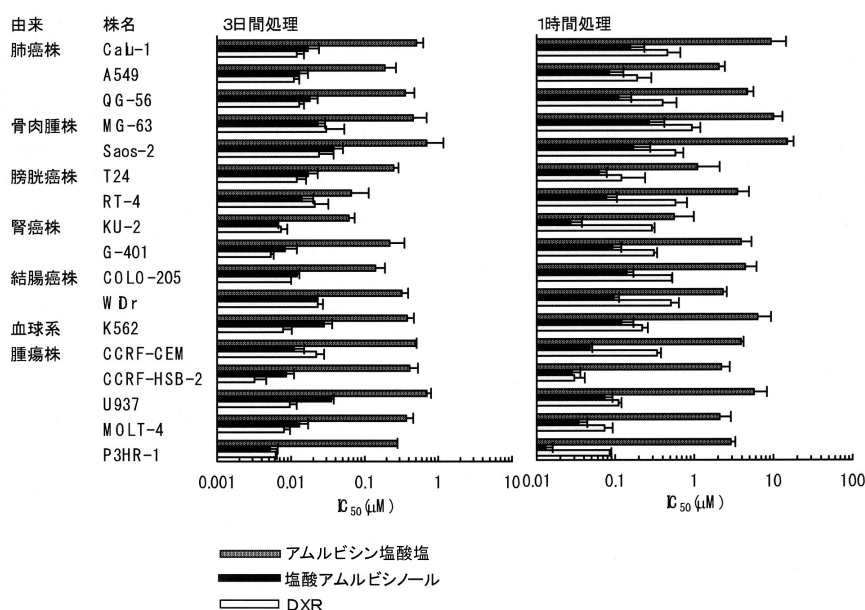
作用機序：アムルビシン塩酸塩及び活性代謝物アムルビシノールは、DNA インターカレーション活性、トポイソメラーゼ II 阻害作用、トポイソメラーゼ II による cleavable complex の安定化を介した DNA 切断作用、ラジカル産生作用を示した (*in vitro*)<sup>7), 8)</sup>。

主な作用機序は、トポイソメラーゼ II による cleavable complex の安定化を介した DNA 切断作用である。

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 1) 腫瘍細胞株に対する細胞増殖抑制作用 (*in vitro*)

ヒト腫瘍細胞株 (16 株) に対する *in vitro* の細胞増殖抑制作用を検討した。アムルビシン塩酸塩はドキソルビシン塩酸塩の約 1/130 から 1/2 の活性を示したが、アムルビシン塩酸塩の代謝物である塩酸アムルビシノールはアムルビシン塩酸塩に比べて約 5~200 倍の細胞増殖抑制作用を示した<sup>9)</sup>。



各細胞の培養溶液中に段階希釈した薬剤を含む培地を添加し、37°C、5%CO<sub>2</sub> に調整した CO<sub>2</sub> インキュベータ中で 3 日間培養した場合、あるいは、薬剤添加 1 時間後に薬剤を含まない培地と交換して更に 3 日間培養した場合の細胞増殖抑制効果の IC<sub>50</sub> を示した。

ドキソルビシン塩酸塩に耐性であるマウス白血病細胞株 P388/ADR は、ドキソルビシン塩酸塩に対して 65 倍の耐性を示したが、アムルビシン塩酸塩に対しては 5 倍、塩酸アムルビシノールに対しては 121 倍の交差耐性を示した (*in vitro*)<sup>10)</sup>。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2) マウス実験腫瘍に対するアムルピシン塩酸塩の抗腫瘍効果 (*in vivo*)<sup>11)</sup>

| Tumor                   |                          | Dose (mg/kg) |    |    |      |    |            |       |    |     |    |    |  |    |
|-------------------------|--------------------------|--------------|----|----|------|----|------------|-------|----|-----|----|----|--|----|
|                         |                          | アムルピシン塩酸塩    |    |    |      |    | ドキソルビシン塩酸塩 |       |    |     |    |    |  |    |
|                         |                          | 25           | 20 | 16 | 12.5 | 10 | 12.5       | 10    | 8  | 6.3 | 5  |    |  |    |
| Ascitic tumor           |                          |              |    |    |      |    |            |       |    |     |    |    |  |    |
| P388 leukemia           | ILS% <sup>a)</sup>       | 122          | 81 | 71 |      |    |            | 100   | 80 | 71  |    |    |  |    |
| Solid tumor             |                          |              |    |    |      |    |            |       |    |     |    |    |  |    |
| Ehrlich carcinoma       | T/C% <sup>b)</sup> toxic | 3            | 3  | 14 |      |    |            | toxic | 39 |     |    |    |  | 61 |
| Sarcoma 180             | T/C% <sup>b)</sup>       |              | 0  | 1  | 33   | 50 |            | toxic | 20 | 30  | 43 |    |  |    |
| Lewis lung carcinoma    | T/C% <sup>b)</sup> toxic | 36           | 48 | 65 |      |    |            | 38    | 54 | 76  | 71 | 75 |  |    |
| B16 melanoma            | T/C% <sup>c)</sup>       | 31           | 43 | 66 | 74   | 63 |            | 5     | 6  | 7   | 12 | 21 |  |    |
| Colon adenocarcinoma 38 | T/C% <sup>c)</sup>       | 17           | 27 | 9  | 22   | 40 |            | toxic | 5  | 26  | 7  | 23 |  |    |

腫瘍細胞をday0にマウスへ移植後、day1に薬剤を1度静脈内投与した。

各グループ：n=6

a) 生存期間延長率

b) 処置群と未処置群の平均腫瘍重量比

c) 処置群と未処置群の平均推定腫瘍体積比

### 3) ノードマウス可移植性ヒト腫瘍株に対する抗腫瘍効果 (*in vivo*)

アムルピシン塩酸塩は単回静脈内投与において、MX-1 (乳癌由来)、LX-1、Lu-24 及び Lu-134 (以上 3 細胞株は小細胞肺癌由来)、Lu-99、LC-6 及び L-27 (以上 3 細胞株は非小細胞肺癌由来)、SC-6、SC-9、St-4 及び 4-1ST (以上 4 細胞株は胃癌由来) に対して抗腫瘍効果を示した<sup>11)、12)</sup>。実験結果を表 1、図 1 に示す。

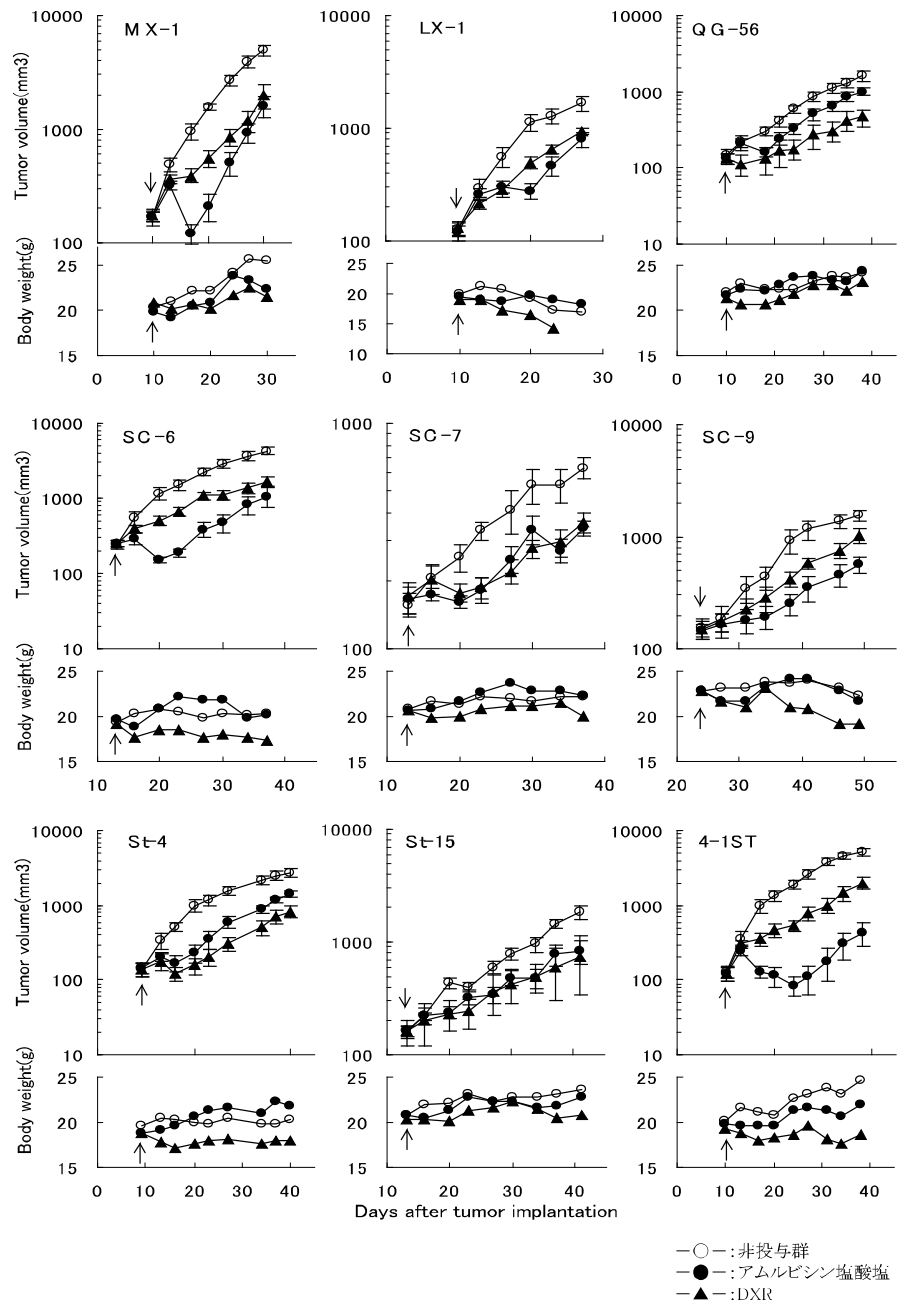
表 1 *in vivo*試験結果 (ヒト肺癌株に対する抗腫瘍効果)

|        | 増殖率T/C%   |            |
|--------|-----------|------------|
|        | アムルピシン塩酸塩 | ドキソルビシン塩酸塩 |
| 小細胞肺癌  |           |            |
| Lu-24  | 17 (有効)   | 31 (有効)    |
| Lu-134 | 9 (有効)    | 72 (無効)    |
| 非小細胞肺癌 |           |            |
| Lu-116 | 50 (無効)   | 検討せず       |
| Lu-99  | 29 (有効)   | 28 (有効)    |
| LC-6   | 50 (有効)   | 22 (有効)    |
| L-27   | 26 (有効)   | 54 (無効)    |

ヒト腫瘍株を移植した BALB/c ノードマウスにアムルピシン塩酸塩を 25mg/kg あ るいはドキソルビシン塩酸塩を 12mg/kg の用量で尾静脈内に単回投与し、腫瘍容積と体重を経時的に測定した。各個体の測定時点の腫瘍容積の薬剤投与時点の腫瘍容積に対する割合を増殖率とし、薬剤非投与群の腫瘍増殖率の平均値 (C) に対する薬剤投与群の腫瘍増殖率の平均値 (T) の相対比から、増殖率の T/C%値を計算し、薬剤投与後 14 日目の T/C%値を表に示した。T/C%が 50 以下でかつ Mann Whitney U-test (P<0.01) で有意である場合を有効とした。

VI. 薬効薬理に関する項目

図1 ヒト腫瘍株に対するアムルピシン塩酸塩及びドキシソルピシン塩酸塩 (DXR) の抗腫瘍効果



ヒト腫瘍株を移植した BALB/c ノードマウスに矢印の時点でアムルピシン塩酸塩を 25mg/kg あるいは DXR を 12.5mg/kg の用量で尾静脈内に単回投与し、腫瘍容積と体重を経時的に測定した。1 群 5 あるいは 6 匹のマウスの平均値と標準偏差で示した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし



# VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移

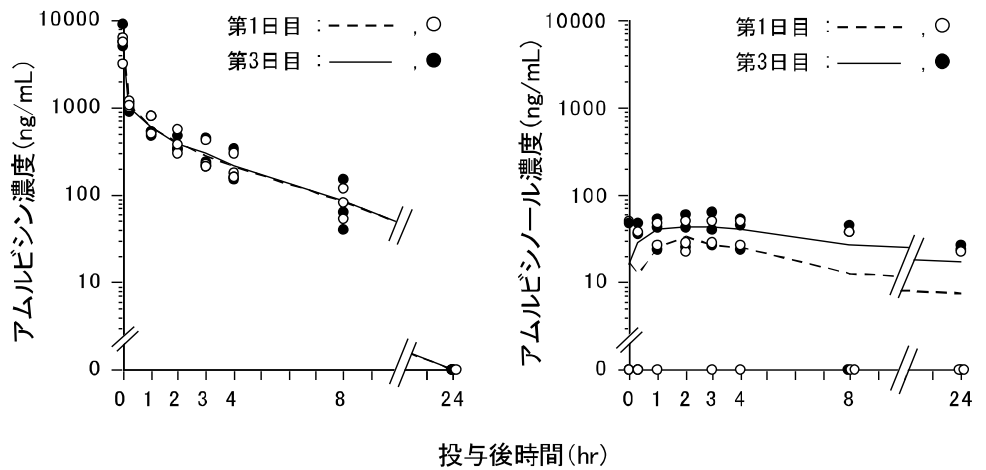
### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

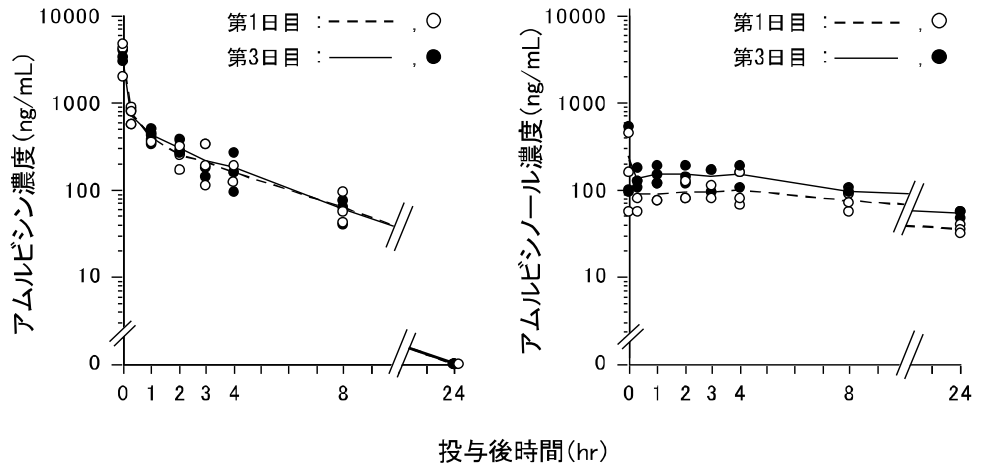
### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

非小細胞肺癌の患者に、本剤 45mg/m<sup>2</sup>/日を3日間連日静脈内投与したときの未変化体（アムルビシン）と活性代謝物（アムルビシノール）の血中濃度は以下のとおりであり、アムルビシンは血漿、血球のいずれにおいても速やかに消失したが、アムルビシノールは血漿、血球中とも持続的な推移を示した。また、アムルビシノールの濃度は、血漿に比べて血球中で高かった<sup>13)</sup>。

血漿中濃度推移



血球中濃度推移



第1日目：--- 平均、○個々の実測値  
 第3日目：— 平均、●個々の実測値

## VII. 薬物動態に関する項目

非小細胞肺癌の患者に、本剤 45mg/m<sup>2</sup>/日を 3 日間連日静脈内投与したときのアムルビシン、アムルビシノールの薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった (n=3)<sup>13)</sup>。

| 測定日  | アムルビシン (塩酸塩換算)              |                             |                                   | アムルビシノール              |               |                                   |               |
|------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------|---------------|-----------------------------------|---------------|
|      | t <sub>1/2(α)</sub><br>(hr) | t <sub>1/2(β)</sub><br>(hr) | AUC <sub>0-24</sub><br>(ng・hr/mL) | t <sub>1/2</sub> (hr) |               | AUC <sub>0-24</sub><br>(ng・hr/mL) |               |
|      | 血漿                          |                             |                                   | 血漿                    | 血球            | 血漿                                | 血球            |
| 1 日目 | 0.059～<br>0.075             | 1.76～<br>2.30               | 3296～<br>4520                     | 6.75、<br>17.6*        | 10.8～<br>16.7 | 22～<br>850                        | 1273～<br>2117 |
| 3 日目 | 0.048～<br>0.064             | 1.70～<br>2.48               | 3017～<br>5132                     | 7.93～<br>24.5         | 13.0～<br>18.1 | 132～<br>992                       | 1895～<br>2584 |

※n=2

(3) 中毒域 該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響 該当しない

### 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法 未変化体 (アムルビシン) : 2-コンパートメントモデル解析  
アムルビシノール : ノンコンパートメント解析

(2) 吸収速度定数 該当しない

(3) 消失速度定数 該当資料なし

(4) クリアランス 該当資料なし

(5) 分布容積 該当資料なし

(6) その他 該当資料なし

### 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法 該当資料なし

(2) パラメータ変動要因 該当資料なし

4. 吸収 該当しない

## 5. 分布

- |                |   |
|----------------|---|
| (1) 血液－脳関門通過性  | (参考 動物データ)<br>$^{14}\text{C}$ 標識アムルピシン塩酸塩を 10mg/kg 単回静脈内投与したラットにおいて、血液とほぼ同レベルの放射能が脳および小脳に認められた。   |
| (2) 血液－胎盤関門通過性 | (参考 動物データ)<br>妊娠 12 日目および 18 日目の雌性ラットに $^{14}\text{C}$ 標識アムルピシン塩酸塩を 10mg/kg 単回静脈内投与したところ、放射能は胎児全体および胎児組織で母体血漿と同程度またはそれ以上の濃度で確認され、胎児への移行性が認められた <sup>14)</sup> 。                               |
| (3) 乳汁への移行性    | (参考 動物データ)<br>分娩後 10～12 日目の授乳ラットに $^{14}\text{C}$ 標識アムルピシン塩酸塩を 10mg/kg 単回静脈内投与したところ、放射能の乳汁中濃度／血漿中濃度比は、投与後 30 分から 4 時間までは約 2.6～3.8、投与後 24 時間から 96 時間までは乳汁中と血漿中の放射能濃度はほぼ同じであった <sup>14)</sup> 。 |
| (4) 髄液への移行性    | 該当資料なし  |

## VII. 薬物動態に関する項目

### (5) その他の組織への移行性

(参考 動物データ)

<sup>14</sup>C 標識したアムルピシン塩酸塩 10mg/kg をラットに単回静脈内投与し臓器中放射能濃度を測定した結果は以下のとおりであった。放射能は投与直後から全身に分布し、投与後 1~4 時間において、骨髄、消化管壁、皮膚、副腎、脾臓、肺、ハーダー氏腺、顎下腺、腎臓および肝臓に高く分布した。中枢神経系への移行は血漿と同レベルかそれ以下であった。心臓への分布は副腎、骨髄等と比較して低濃度であった<sup>15)</sup>。

| 組織     | 組織中放射能濃度 ( $\mu\text{g eq. /g}$ ) |       |       |       |       |       |
|--------|-----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|        | 投与後                               | 1hr   | 4hr   | 24hr  | 72hr  | 168hr |
| 血液     |                                   | 2.75  | 1.26  | 0.61  | 0.30  | 0.13  |
| 血漿     |                                   | 3.79  | 1.45  | 0.89  | 0.46  | 0.16  |
| 大脳     |                                   | 2.04  | 2.15  | 0.30  | 0.11  | 0.05  |
| 小脳     |                                   | 2.11  | 1.95  | 0.30  | 0.15  | 0.05  |
| 下垂体    |                                   | 25.87 | 16.32 | 6.26  | 1.74  | 0.57  |
| 脊髄     |                                   | 1.56  | 1.81  | 0.54  | 0.16  | 0.05  |
| 眼球     |                                   | —     | 1.75  | 0.77  | —     | 0.11  |
| ハーダー氏腺 |                                   | 30.04 | 44.92 | 39.57 | —     | —     |
| 顎下腺    |                                   | 29.56 | 18.50 | 11.24 | 10.01 | 4.79  |
| 甲状腺    |                                   | 19.17 | 10.05 | 2.14  | 0.70  | N.D.  |
| 胸腺     |                                   | 17.15 | 20.62 | 6.86  | 5.37  | 2.44  |
| 心臓     |                                   | 10.04 | 4.62  | 0.65  | 0.26  | 0.10  |
| 肺      |                                   | 31.88 | 19.30 | 2.60  | 0.72  | 0.20  |
| 肝臓     |                                   | 28.27 | 20.45 | 7.14  | 6.79  | 1.87  |
| 脾臓     |                                   | 37.16 | 25.85 | 3.09  | 1.47  | 0.55  |
| 膵臓     |                                   | 18.85 | 10.77 | 2.19  | 0.83  | 0.11  |
| 副腎     |                                   | 43.78 | 23.14 | 5.38  | 1.88  | 1.06  |
| 腎臓     |                                   | 28.58 | 18.22 | 7.46  | 2.69  | 1.12  |
| 胃      |                                   | 13.94 | 9.60  | 3.69  | 0.74  | 0.11  |
| 小腸     |                                   | 26.49 | 21.50 | 3.46  | 0.50  | 0.07  |
| 大腸     |                                   | 14.52 | 13.43 | 4.35  | 0.84  | 0.10  |
| 脂肪     |                                   | 2.70  | 2.46  | 0.80  | 0.15  | 0.10  |
| 筋肉     |                                   | 5.04  | 2.80  | 0.38  | 0.14  | 0.05  |
| 皮膚     |                                   | 6.75  | 5.73  | 1.88  | 0.76  | 0.18  |
| 被毛     |                                   | —     | 0.17  | 0.22  | —     | 0.63  |
| 骨      |                                   | 6.97  | 3.89  | 0.83  | 0.22  | 0.11  |
| 骨髄     |                                   | 39.74 | 32.35 | 4.15  | 0.81  | 0.24  |
| 膀胱     |                                   | 10.32 | 5.17  | 0.90  | 0.36  | 0.17  |
| 精巣     |                                   | 1.45  | 2.10  | 1.47  | 1.38  | 1.18  |
| 前立腺    |                                   | 10.86 | 6.84  | 1.34  | 0.32  | 0.10  |

N.D. : 検出限界未満 (甲状腺の検出限界 :  $0.5 \mu\text{g eq. /g}$ )

— : 測定せず

## (6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿及び4%ヒト血清アルブミン (HSA) 溶液中にアムルビシン塩酸塩 ( $2\mu\text{g/mL}$ 、 $20\mu\text{g/mL}$ ) を添加し、平衡透析法により測定した蛋白結合率は次表のとおりであった (*in vitro*)<sup>15)</sup>。

| 添加濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ ) | 蛋白結合率 (%) <sup>*</sup> |               |
|---------------------------|------------------------|---------------|
|                           | 2                      | 20            |
| ヒト血漿                      | $96.6\pm 0.3$          | $97.3\pm 0.4$ |
| 4%ヒト血清アルブミン               | $93.7\pm 0.3$          | $95.3\pm 0.1$ |

※3回の平均値 $\pm$ S. E.

## 6. 代謝

## (1) 代謝部位及び代謝経路

ヒトに静脈内投与した際、血中にはアムルビシンならびに活性代謝物アムルビシノールが認められた。

(参考 動物データ)

ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体を  $10\text{mg/kg}$  単回静脈内投与した場合の血漿及び血球中の主要成分は、未変化体と活性代謝物アムルビシノールであった。その他に、比較的低濃度のアグリコン体及び脱アミノ体が検出されたが、24 時間後には定量限界未満 ( $<0.005\mu\text{g/mL}$ ) となった<sup>15)</sup>。

本剤の動物における主要消失経路は胆汁排泄<sup>15)</sup> 及び代謝<sup>16)</sup> であり、またヒトにおいても尿中排泄率が低いことから、本剤の消失には肝臓の寄与が大きいと考えられる。

VII. 薬物動態に関する項目

動物実験の結果から、代謝経路は以下のとおりと推定された<sup>16)</sup>。

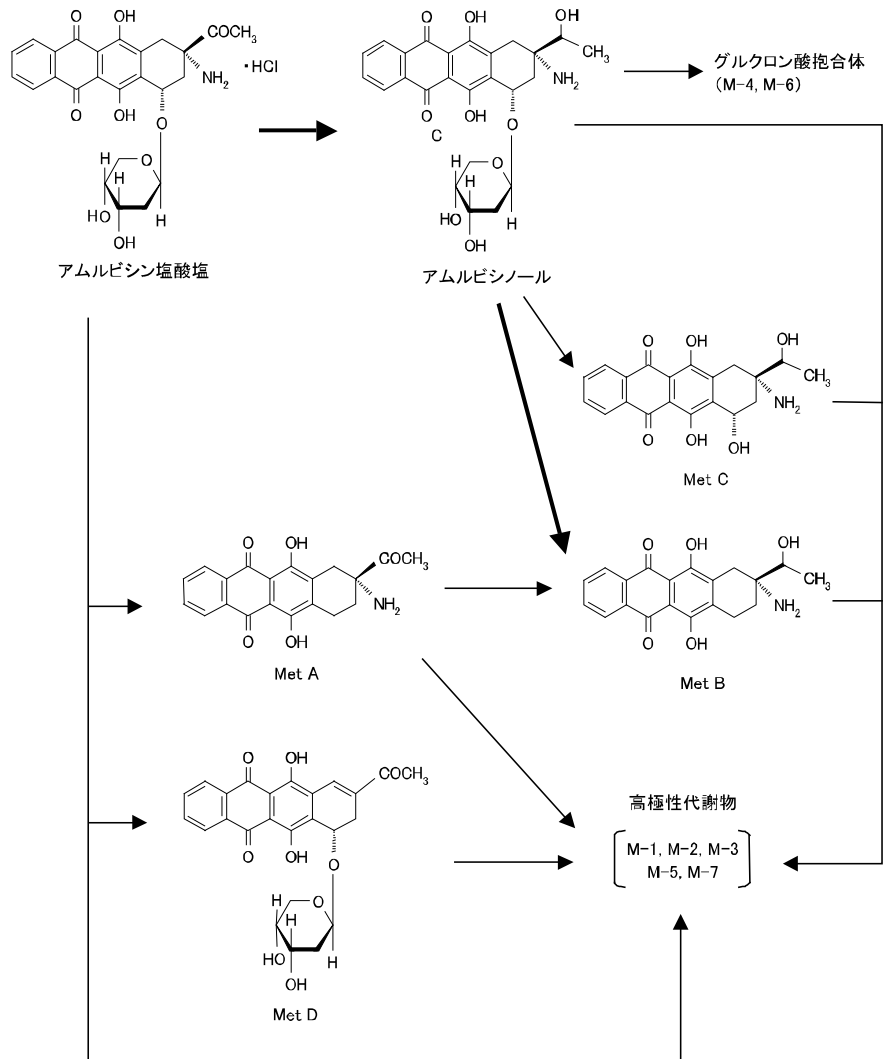


図 アムルビシンの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロソーム及びサイトゾルを用いた *in vitro* 試験において、本剤の消失は NADPH-P450 還元酵素、NAD (P) H-キノン還元酵素及びケトン還元酵素それぞれの阻害剤によって阻害された<sup>17)</sup>。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

代謝物アムルビシノールは、*in vitro* ではアムルビシンに比較して 5~200 倍強い腫瘍細胞増殖抑制作用を示した<sup>9)</sup>。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

## 7. 排泄

## (1) 排泄部位及び経路

腎

## (2) 排泄率

各種悪性腫瘍患者に、本剤 20mg/m<sup>2</sup>/日 (2 例) 又は 25mg/m<sup>2</sup>/日 (2 例) を 5 日間連日静脈内投与注) したときの 5 日目の 24 時間までの未変化体とアムルビシノールを合わせた尿中排泄率は 2.7~19.6%であった。各症例毎の未変化体とアムルビシノールの尿中排泄量はほぼ一定の比率を示し、未変化体 (0.22~1.71%) よりもアムルビシノールが約 10 倍 (2.1~17.8%) 多く排泄された。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはアムルビシン塩酸塩として 45mg (力価)/m<sup>2</sup> (体表面積) を約 20mL の日局生理食塩液あるいは 5%ブドウ糖注射液に溶解し、1日1回3日間連日静脈内に投与し、3~4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## (参考 動物データ)

ラットに、本剤の <sup>14</sup>C 標識体を 10mg/kg 単回静脈内投与した場合の投与 72 時間後までの胆汁中への放射能排泄率は、投与量の 58.3%であった。また、同時に採取した尿及び糞中への放射能排泄率は、それぞれ投与量の 17.5%及び 12.8%であった<sup>15)</sup>。

## (参考 動物データ)

ラットに主要代謝物アムルビシノールの塩酸塩 (<sup>14</sup>C 標識体) を 5mg/kg 単回投与したところ、血漿および血球中の放射能濃度は、投与直後から投与後 1 時間まで速やかに減少した後再上昇し、投与後 24 時間にピークを示した後、緩やかに減少した。分布および排泄に関する体内動態特性はアムルビシンとほぼ同様であった<sup>18)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

「V. 5. (6) 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容」の項参照

## 11. その他

該当資料なし

# VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

## 1. 警告内容とその理由

### 1. 警告

- 1.1 本剤の使用にあたっては、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 間質性肺炎があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、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。[8.3、9.1.3、11.1.2 参照]
- 1.3 本剤との因果関係が否定できない重篤な骨髄機能抑制に起因する重篤な感染症（敗血症、肺炎等）の発現による死亡例が報告されているので、投与中に感染徴候に十分留意し、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。[7.、8.1、8.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、17.1.5 参照]
- 1.4 本剤は、緊急時に十分に措置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される患者にのみ投与すること。

(解説)

- 1.2-1.4 本剤との因果関係が否定できない間質性肺炎の増悪、あるいは重篤な骨髄機能抑制に起因する重篤な感染症（敗血症、肺炎等）の発現により死亡に至った症例が報告されている。本剤は細胞毒性を有する抗悪性腫瘍剤であり、治療にあたっては骨髄機能抑制をはじめとする副作用を伴う。したがって、本剤は緊急時に十分に措置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ投与すること。

## 2. 禁忌内容とその理由

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤な骨髄機能抑制のある患者 [重症感染症等を併発し、致命的となることがある。] [9.1.1 参照]
- 2.2 重篤な感染症を合併している患者 [感染症が増悪し、致命的となることがある。] [9.1.2 参照]
- 2.3 胸部単純 X 線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症の患者 [症状が増悪し、致命的となることがある。] [9.1.3 参照]
- 2.4 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おそれがある。]
- 2.5 他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療が限界量（ダウノルビシン塩酸塩では総投与量が体重当り 25mg/kg、ドキソルビシン塩酸塩では総投与量が体表面積当り 500mg/m<sup>2</sup>、エピルビシン塩酸塩では総投与量が体表面積当り 900mg/m<sup>2</sup>、ピラルビシン塩酸塩では総投与量が体表面積当り 950mg/m<sup>2</sup> 等）に達している患者 [心筋障害があらわれるおそれがある。] [9.1.4 参照]
- 2.6 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]



(解説)

2.1、2.2 本剤は、白血球減少、好中球減少、血小板減少を主とする骨髄機能抑制作用を有し、これら骨髄機能抑制が、用量規制毒性(Dose Limiting Toxicity: DLT)であることが開発時の臨床試験において確認されている。さらに、開発時の臨床試験において、骨髄機能抑制に起因する感染症の発現により死亡に至った症例が1例報告された。

投与開始の時点で既に重篤な骨髄機能抑制のある患者では、さらに増悪し、重篤な感染症、全身状態の悪化、出血傾向の発現等をきたし、致命的となる可能性があることから、禁忌として設定した。

また、重篤な感染症を合併している患者では、本剤の投与により白血球等が減少し、感染症が増悪、遷延化するおそれがあることから、禁忌として設定した。重篤な感染症を合併している患者に対しては、感染症を十分コントロールした後に本剤の投与を考慮すること。

2.3 開発時の臨床試験において、間質性肺炎の増悪が3例、発現が1例、計4例が報告され、そのうち、2例は間質性肺炎が原因となり死亡に至った。リスクファクターは明らかではないが、合併症として間質性肺炎を有する患者では、症状が増悪し、致命的となる可能性があることから、胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症を合併している患者を禁忌として設定した。

2.4、2.5 アントラサイクリン系薬剤に共通する注意事項。

アントラサイクリン系薬剤においては、特徴のある副作用として、うっ血性心不全などの重篤な心筋障害の発現が知られている。そのリスクファクターとしては、第一に「心機能異常の合併又は既往歴」が挙げられる。さらに、総投与量がある値を超えると、重篤な心筋障害の発現頻度が急激に上昇することが知られており<sup>19)</sup>、各薬剤の電子添文等に各々限界量として記載され、注意喚起が図られている。

本剤の開発時の臨床試験ならびに動物実験の結果では、重篤な心筋障害の発現は認められていないが、心電図異常、左室駆出率の低下など、心機能への軽度の影響が認められているため、禁忌として設定した。

2.6 一般的に投与薬剤に対して重篤な過敏症の既往歴のある患者では、再投与により致死的な過敏症が発現する可能性が高いため、禁忌として設定した。

2.7 動物実験(ラットおよびウサギの器官形成期投与試験)において、生殖・発生毒性が認められている。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。また、妊娠する可能性のある婦人には避妊を指導すること。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 重篤な骨髄機能抑制が発現し、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。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。[1.3、7、9.1.1、11.1.1、17.1.5 参照]
- 8.2 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。[1.3、9.1.2、11.1.1 参照]
- 8.3 本剤投与開始前に、胸部 X 線及び胸部 CT の検査で間質性肺炎等の有無を確認し、投与の可否を慎重に判断すること。また投与後は臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部 X 線検査等を行い、間質性肺炎の発現に十分注意すること。[1.2、9.1.3、11.1.2 参照]
- 8.4 心電図異常の発現、また、類薬で重篤な心筋障害の発現が報告されているので、適宜心機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.4 参照]

\* <参考> 骨髄機能抑制の発現及び回復時期

白血球数、好中球数及び血小板数の変動：3日間連日投与試験  
(評価症例数：153例)

|      | 最低値 (/μL)<br>[中央値 (範囲)] | 最低値到達までの<br>期間 (日)<br>[中央値 (範囲)] | 回復までの期間 (日)<br>[中央値 (範囲)] |
|------|-------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| 白血球数 | 1900 (150~5800)         | 13 (7~19)                        | 5 (1~22) <sup>※1)</sup>   |
| 好中球数 | 545 (0~3257)            | 14 (4~21)                        | 5 (1~28) <sup>※2)</sup>   |
| 血小板数 | 10.0万 (0.9万~31.6万)      | 13 (5~32)                        | 5 (1~57) <sup>※3)</sup>   |

症例毎に各項目の最も低い値を示したクールについて集計

※1) 白血球数が3000/μL以上に回復するまでの日数

※2) 好中球数が1500/μL以上に回復するまでの日数

※3) 血小板数が10万/μL以上に回復するまでの日数

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄機能抑制のある患者（重篤な骨髄機能抑制のある患者を除く）

骨髄機能抑制が増悪するおそれがある。前治療により、骨髄機能が低下している患者では、骨髄機能抑制が強くあらわれることがあるので、これらの患者では初回投与量を適宜減量し、末梢血液の観察を十分に行い、臨床検査値に十分注意すること。[1.3、2.1、7.、8.1、11.1.1、17.1.5 参照]

9.1.2 感染症のある患者（重篤な感染症を合併している患者を除く）

感染症が増悪するおそれがある。[1.3、2.2、8.2、11.1.1 参照]

9.1.3 間質性肺炎又は肺線維症の患者（胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症の患者を除く）

間質性肺炎又は肺線維症が増悪することがある。[1.2、2.3、8.3、11.1.2 参照]

9.1.4 他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療歴のある患者（他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療が限界量に達している患者を除く）

心筋障害があらわれるおそれがある。[2.5、8.4、10.2 参照]

9.1.5 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) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

頻回に腎機能検査を行うこと。副作用が強くあらわれるおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

頻回に肝機能検査を行うこと。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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。

9.4.2 妊娠する可能性のある女性には避妊を指導すること。[9.5 参照]

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で、胎児への移行（妊娠ラット）及び催奇形性（ラット、ウサギ）が認められている。[2.7、9.4.2 参照]

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められ、生殖発生毒性試験で出生児の精巣の発育阻害が認められている。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 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。小児における投与量は確立されていない。

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

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。骨髄機能抑制等の副作用に注意し、異常が認められた場合には、回復を十分に確認してから投与を行うなど、投与間隔及び用量に留意すること。高齢者では肝機能等の生理機能が低下していることが多いため、消失が遅れ高い血中濃度が持続するおそれがある。[11.1.1 参照]

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

#### 10.2 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           |
|---|--|-------------------|
| 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）<br>[9.1.4参照] | これらの薬剤による前治療歴がある場合、あるいは併用療法を行う場合は、心筋障害が増強されるおそれがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。 | 心筋障害が増強される可能性がある。 |
| 投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射                          | 心筋障害が増強されるおそれがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。                                   |                   |
| 抗悪性腫瘍剤放射線照射<br>[11.1.1参照]                     | 骨髄機能抑制等の副作用が増強されるおそれがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。                | ともに骨髄機能抑制作用を有する。  |

## 8. 副作用

#### 11. 副作用

次の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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (1) 重大な副作用と 初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 骨髄機能抑制

汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(93.9%)、好中球減少(発熱性好中球減少症を含む)(95.0%)、貧血(80%以上)、血小板減少(47.0%)等があらわれることがある。また、高度な骨髄機能抑制に起因する重篤な感染症(敗血症、肺炎等)の発現による死亡例が報告されているので、投与中に感染徴候に十分留意すること。なお、白血球数、好中球数及び血小板数の最低値までの期間(中央値)は、それぞれ各クールの投与開始後13日、14日及び13日であった。[1.3、7.、8.1、8.2、9.1.1、9.1.2、9.8、10.2、17.1.5参照]

##### 11.1.2 間質性肺炎(2.2%)

異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、8.3、9.1.3参照]

##### 11.1.3 胃・十二指腸潰瘍(頻度不明)

吐血、下血、穿孔を伴う胃・十二指腸潰瘍があらわれることがある。

### (2) その他の副作用

#### 11.2 その他の副作用

|       | 5%以上   | 0.1~5%未満                              | 頻度不明  |
|-------|--|---------------------------------------|---|
| 心臓    | 心電図異常(T波平低化、QT延長、心房細動、心室性期外収縮、上室性期外収縮、ST低下等)   | 不整脈、動悸、左室駆出率低下、血圧低下                   | 心拡大、心膜滲出液   |
| 肝臓    | ALT上昇(22.7%)、AST上昇(17.1%)、LDH上昇(11.6%)、ALP上昇、総ビリルビン上昇  | ウロビリノーゲン陽性                            | γ-GTP上昇   |
| 腎臓    | BUN上昇  | 尿蛋白陽性、クレアチニン上昇                        |   |
| 消化器   | 食欲不振(65.7%)、悪心・嘔吐(58.6%)、口内炎(12.7%)、下痢(16.0%)  | 便秘、口角炎、歯周炎、軟便、下血                      | 腹痛、腹部不快感  |
| 呼吸器   |  | 肺炎、気胸                                 | 咽頭痛   |
| 精神神経系 |  | 頭痛、手足のしびれ、末梢・知覚神経障害                   | 頭重、めまい・ふらつき、不眠  |
| 過敏症   |  | 皮疹、発疹                                 | そう痒   |
| その他   | 脱毛(70.4%)、発熱(29.8%)、白血球分画異常(39.0%)、血沈亢進(28.6%)、血清総蛋白低下(26.5%)、血清アルブミン低下(24.9%)、A/G比異常(12.9%)、電解質異常(Na、K、Cl、Ca)、尿潜血 | 全身倦怠、飛蚊症、尿糖陽性、鼻出血、体力喪失、静脈炎、注射部反応、色素沈着 | 耳鳴、出血傾向、浮腫、胸内苦悶感、感染、血管痛、尿沈渣白血球陽性、血清アミラーゼ上昇、CRP上昇、吃逆、味覚異常、血小板増加、体重減少、背部痛、白血球増加、関節痛、ほてり |

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### ◆副作用頻度一覧表等

本剤単独の静脈内投与による臨床試験（承認外の「効能又は効果」に対する臨床試験の184例を含む）において、本剤との因果関係が否定できない死亡例が、安全性評価症例510例中3例に認められた。合併症である間質性肺炎の増悪によるものが2例、骨髄機能抑制の持続により感染症（敗血症）を併発したものが1例であった。副作用は、本剤の効能又は効果及び用法及び用量について実施された臨床試験における安全性評価症例181例で検討され、主な副作用は白血球減少170例/181例〔発現例数/評価対象例数、以下同様〕（93.9%）、好中球減少172例/181例（95.0%）、ヘモグロビン減少147例/181例（81.2%）、血小板減少85例/181例（47.0%）等の骨髄機能抑制、食欲不振119例/181例（65.7%）、悪心・嘔吐106例/181例（58.6%）等の消化管障害、脱毛126例/179例（70.4%）、ALT（GPT）上昇41例/181例（22.7%）、AST（GOT）上昇31例/181例（17.1%）等の肝機能障害、発熱54例/181例（29.8%）等であった。（承認時）

### 自他覚的副作用

（肺癌・3日間連続投与試験 安全性評価症例181例における検討）

| 副作用の種類        |           | 発現例数・率 |       |
|---------------|-----------|--------|-------|
|               |           | 例数     | (%)   |
| 心・血管障害        | 不整脈       | 1      | 0.6   |
|               | 動悸        | 1      | 0.6   |
|               | 血圧低下      | 1      | 0.6   |
| 消化管障害         | 口角炎       | 1      | 0.6   |
|               | 下痢        | 29     | 16.0  |
|               | 軟便        | 1      | 0.6   |
|               | 口内炎       | 23     | 12.7  |
|               | 食欲不振      | 119    | 65.7  |
|               | 吐血        | 1      | 0.6   |
|               | 便秘        | 1      | 0.6   |
|               | 下血        | 1      | 0.6   |
|               | 歯周炎       | 1      | 0.6   |
|               | 悪心・嘔吐     | 106    | 58.6  |
| 皮膚・皮膚付属器障害    | 発疹        | 2      | 1.1   |
|               | 皮疹        | 2      | 1.1   |
|               | 脱毛（症）     | 126    | 70.4* |
|               | 色素沈着      | 1      | 0.6   |
| 中枢・末梢・自律神経系障害 | 手足のしびれ（感） | 1      | 0.6   |
|               | 末梢・知覚神経障害 | 1      | 0.6   |
| 呼吸器系障害        | 気胸        | 1      | 0.6   |
|               | 肺炎        | 1      | 0.6   |
|               | 間質性肺炎     | 4      | 2.2   |
| その他           | 静脈炎       | 8      | 4.4   |
|               | 注射部反応     | 1      | 0.6   |
|               | 発熱        | 54     | 29.8  |
|               | 頭痛        | 2      | 1.1   |
|               | 鼻出血       | 1      | 0.6   |
|               | 全身倦怠（感）   | 3      | 1.7   |
|               | 体力喪失      | 1      | 0.6   |
|               | 飛蚊症       | 2      | 1.1   |

\*：分母は脱毛の評価が可能であった179例

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

症例数の内訳

| 対象    | 非小細胞肺癌     | 非小細胞肺癌       | 非小細胞肺癌       | 小細胞肺癌  |
|-------|------------|--------------|--------------|--------|
| 試験の段階 | 第 I - II 相 | 後期第 II 相試験 1 | 後期第 II 相試験 2 | 第 II 相 |
| 症例数   | 28 例       | 61 例         | 59 例         | 33 例   |
| 合計    | 181 例      |              |              |        |

臨床検査値異常

(肺癌・3日間連続投与試験 安全性評価症例 181例における検討)

| 分類       | 項目           | 検査例数     | 発現例数・率 |      |      |
|----------|--------------|----------|--------|------|------|
|          |              |          | 例数     | (%)  |      |
| 心機能検査    |              |          |        |      |      |
| 心電図      | 心電図異常全般      | 165      | 13     | 7.9  |      |
|          | 心電図異常        | T波平低化    | 165    | 4    | 2.4  |
|          |              | 心房細動     | 165    | 1    | 0.6  |
|          |              | 上室性期外収縮  | 165    | 1    | 0.6  |
|          |              | ST低下     | 165    | 1    | 0.6  |
|          |              | QT延長     | 165    | 1    | 0.6  |
|          |              | その他心電図異常 | 165    | 5    | 3.0  |
| 心エコー     | 左室駆出率低下      | 119      | 4      | 3.4  |      |
| 血液学的検査   | 赤血球減少        | 181      | 167    | 92.3 |      |
|          | ヘモグロビン減少     | 181      | 147    | 81.2 |      |
|          | ヘマトクリット値減少   | 181      | 166    | 91.7 |      |
|          | 白血球減少(症)     | 181      | 170    | 93.9 |      |
|          | 好中球減少        | 181      | 172    | 95.0 |      |
|          | 白血球分画異常*     | 164      | 64     | 39.0 |      |
|          | 白血球分画異常      | 好酸球      | 163    | 35   | 21.5 |
|          |              | 好塩基球     | 163    | 35   | 21.5 |
|          |              | リンパ球     | 163    | 50   | 30.7 |
|          |              | 単球       | 163    | 51   | 31.3 |
| その他      |              | 181      | 12     | 6.6  |      |
|          | CRP 上昇**     | —        | 5      | —    |      |
|          | アミラーゼ上昇**    | —        | 1      | —    |      |
|          | 血小板減少(症)     | 181      | 85     | 47.0 |      |
|          | 血沈亢進         | 91       | 26     | 28.6 |      |
| 血液生化学的検査 | AST (GOT) 上昇 | 181      | 31     | 17.1 |      |
|          | ALT (GPT) 上昇 | 181      | 41     | 22.7 |      |
|          | 総ビリルビン上昇     | 180      | 14     | 7.8  |      |
|          | ALP 上昇       | 181      | 9      | 5.0  |      |
|          | LDH 上昇       | 181      | 21     | 11.6 |      |
|          | 血清総蛋白低下      | 181      | 48     | 26.5 |      |
|          | 血清アルブミン低下    | 173      | 43     | 24.9 |      |
|          | A/G 比異常      | 147      | 19     | 12.9 |      |
|          | BUN 上昇       | 181      | 9      | 5.0  |      |
|          | クレアチニン上昇     | 181      | 2      | 1.1  |      |
|          | 電解質異常        | Na       | 181    | 11   | 6.1  |
|          |              | K        | 181    | 22   | 12.2 |
|          |              | Cl       | 180    | 13   | 7.2  |
| Ca       |              | 172      | 10     | 5.8  |      |
| 尿検査      | 尿蛋白陽性        | 178      | 6      | 3.4  |      |
|          | 尿糖陽性         | 178      | 4      | 2.2  |      |
|          | ウロビリノーゲン陽性   | 178      | 6      | 3.4  |      |
|          | 尿潜血          | 178      | 11     | 6.2  |      |

\* : 好中球除く

\*\* : 報告があった症例数のみ記載

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 【参考】自他覚的副作用

(承認外用法、効能について実施した試験ならびに第Ⅰ相試験における検討)

| 評価対象・例数           |         | 第Ⅰ相試験・36例<br>(単回投与試験)<br>(5日間連日投与試験) |                   | 第Ⅱ相試験・109例<br>(肺癌単回投与試験) |                    | 第Ⅱ相・184例<br>(承認外効能試験※) |                    |
|-------------------|---------|--------------------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------|------------------------|--------------------|
|                   |         | 発現例数・率                               |                   | 発現例数・率                   |                    | 発現例数・率                 |                    |
| 副作用の種類            |         | 例数                                   | (%)               | 例数                       | (%)                | 例数                     | (%)                |
| 心・血管障害            | 心拡大     | 0                                    | 0.0               | 1                        | 0.9                | 0                      | 0.0                |
|                   | 心膜滲出液   | 0                                    | 0.0               | 1                        | 0.9                | 0                      | 0.0                |
|                   | 動悸      | 0                                    | 0.0               | 1                        | 0.9                | 0                      | 0.0                |
| 消化管障害             | 消化管出血   | 0                                    | 0.0               | 0                        | 0.0                | 1                      | 0.5                |
|                   | 下痢      | 2                                    | 5.6               | 3                        | 2.8                | 6                      | 3.3 <sup>#3</sup>  |
|                   | 口内炎     | 7                                    | 19.4              | 9                        | 8.3                | 18                     | 9.8                |
|                   | 食欲不振    | 4                                    | 11.1              | 74                       | 67.9               | 58                     | 31.9 <sup>#3</sup> |
|                   | 胃不快感    | 0                                    | 0.0               | 0                        | 0.0                | 1                      | 0.5                |
|                   | 悪心・嘔吐   | 22                                   | 61.1              | 47                       | 43.1               | 58                     | 31.9 <sup>#3</sup> |
| 皮膚・<br>皮膚付属器障害    | 発疹      | 0                                    | 0.0               | 0                        | 0.0                | 1                      | 0.5                |
|                   | 皮疹      | 0                                    | 0.0               | 0                        | 0.0                | 1                      | 0.5                |
|                   | 脱毛(症)   | 3                                    | 9.7 <sup>#1</sup> | 57                       | 53.8 <sup>#2</sup> | 54                     | 29.8 <sup>#4</sup> |
|                   | 汗疱      | 0                                    | 0.0               | 0                        | 0.0                | 1                      | 0.5                |
| 中枢・末梢・<br>自律神経系障害 | しびれ(感)  | 0                                    | 0.0               | 1                        | 0.9                | 0                      | 0.0                |
| 呼吸器系障害            | 呼吸困難    | 0                                    | 0.0               | 0                        | 0.0                | 1                      | 0.5                |
|                   | 咳       | 0                                    | 0.0               | 0                        | 0.0                | 1                      | 0.5                |
| その他               | 感染      | 4                                    | 11.1              | 0                        | 0.0                | 0                      | 0.0                |
|                   | 顔面浮腫    | 0                                    | 0.0               | 1                        | 0.9                | 0                      | 0.0                |
|                   | 胸内苦悶感   | 0                                    | 0.0               | 1                        | 0.9                | 0                      | 0.0                |
|                   | 血管炎     | 0                                    | 0.0               | 0                        | 0.0                | 4                      | 2.2                |
|                   | 耳鳴      | 0                                    | 0.0               | 1                        | 0.9                | 0                      | 0.0                |
|                   | 出血傾向    | 1                                    | 2.8               | 0                        | 0.0                | 0                      | 0.0                |
|                   | 静脈炎     | 0                                    | 0.0               | 3                        | 2.8                | 13                     | 7.1                |
|                   | 注射部反応   | 0                                    | 0.0               | 1                        | 0.9                | 3                      | 1.6                |
|                   | 疼痛      | 0                                    | 0.0               | 0                        | 0.0                | 1                      | 0.5                |
|                   | 発熱      | 4                                    | 11.1              | 21                       | 19.3               | 18                     | 9.9                |
|                   | 頭痛      | 0                                    | 0.0               | 2                        | 1.8                | 0                      | 0.0                |
|                   | 頭重(感)   | 0                                    | 0.0               | 1                        | 0.9                | 0                      | 0.0                |
|                   | 全身倦怠(感) | 2                                    | 5.6               | 1                        | 0.9                | 2                      | 1.1                |
|                   | 味覚異常    | 0                                    | 0.0               | 0                        | 0.0                | 1                      | 0.5                |
|                   | 血管痛     | 12                                   | 33.3              | 1                        | 0.9                | 6                      | 3.3                |

#1：分母は脱毛の評価が可能であった31例

#2：分母は脱毛の評価が可能であった106例

#3：分母は評価が可能であった182例

#4：分母は脱毛の評価が可能であった181例

※承認外効能試験：骨軟部腫瘍、胃癌、尿路移行上皮癌、乳癌、卵巣癌、悪性リンパ腫を対象として実施した臨床試験



## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 【参考】臨床検査値異常

(承認外用法、効能について実施した試験ならびに第 I 相試験における検討)

・空欄は測定せず

| 評価対象・例数  |              | 第 I 相試験・36例<br>(単回投与試験)<br>(5日間連日投与試験) |                  |      | 第 II 相試験・109例<br>(肺癌単回投与試験) |                  |      | 第 II 相・184例<br>(承認外効能試験*) |                  |      |      |
|----------|--------------|--|------------------|------|-----------------------------|------------------|------|---------------------------|------------------|------|------|
|          |              | 検査<br>例数                               | 発現例数・率<br>例数 (%) |      | 検査<br>例数                    | 発現例数・率<br>例数 (%) |      | 検査<br>例数                  | 発現例数・率<br>例数 (%) |      |      |
| 心機能検査    |              |  |                  |      |                             |                  |      |                           |                  |      |      |
| 心電図      | 心電図異常全般      | 12                                     | 0                | 0.0  | 84                          | 5                | 6.0  | 132                       | 1                | 0.8  |      |
|          | 心電図          | 心室性期外収縮                                | 12               | 0    | 0.0                         | 84               | 1    | 1.2                       | 132              | 1    | 0.0  |
|          |              | 心房細動                                   | 12               | 0    | 0.0                         | 84               | 0    | 0.0                       | 132              | 0    | 0.8  |
|          |              | その他心電図異常                               | 12               | 0    | 0.0                         | 84               | 4    | 4.8                       | 132              | 1    | 0.8  |
| 血液学的検査   | 赤血球減少        | 36                                     | 22               | 61.1 | 109                         | 81               | 74.3 | 179                       | 91               | 50.8 |      |
|          | ヘモグロビン減少     | 36                                     | 24               | 66.7 | 109                         | 76               | 69.7 | 181                       | 113              | 62.4 |      |
|          | ヘマトクリット値減少   | 36                                     | 27               | 75.0 | 109                         | 83               | 76.1 | 179                       | 96               | 53.6 |      |
|          | 白血球減少(症)     | 36                                     | 27               | 75.0 | 109                         | 99               | 90.8 | 181                       | 146              | 80.7 |      |
|          | 好中球減少        | 36                                     | 21               | 58.3 | 109                         | 102              | 93.6 | 171                       | 84               | 49.1 |      |
|          | 白血球分画異常*     | 36                                     | 0                | 0.0  | 109                         | 16               | 14.7 | 171                       | 38               | 22.2 |      |
|          | 白血球分画        | 好酸球                                    | 36               | 0    | 0.0                         | 109              | 8    | 7.3                       | 165              | 17   | 10.3 |
|          |              | 好塩基球                                   | 36               | 0    | 0.0                         | 109              | 10   | 9.2                       | 161              | 10   | 6.2  |
|          |              | リンパ球                                   | 36               | 0    | 0.0                         | 109              | 8    | 7.3                       | 170              | 35   | 20.6 |
|          |              | 単球                                     | 36               | 0    | 0.0                         | 109              | 13   | 11.9                      | 168              | 24   | 14.3 |
|          | 貧血           | 36                                     | 0                | 0.0  | 109                         | 0                | 0.0  | 184                       | 28               | 15.2 |      |
| 血小板減少(症) | 36           | 10                                     | 27.8             | 109  | 23                          | 21.1             | 177  | 61                        | 34.5             |      |      |
| 血沈亢進     |              |  |                  | 34   | 5                           | 14.7             | 77   | 16                        | 20.8             |      |      |
| 血液生化学的検査 | AST (GOT) 上昇 | 36                                     | 4                | 11.1 | 108                         | 17               | 15.7 | 173                       | 33               | 19.1 |      |
|          | ALT (GPT) 上昇 | 36                                     | 1                | 2.8  | 108                         | 19               | 17.6 | 172                       | 34               | 19.8 |      |
|          | 総ビリルビン上昇     | 36                                     | 2                | 5.6  | 108                         | 4                | 3.7  | 166                       | 16               | 9.6  |      |
|          | ALP上昇        | 36                                     | 1                | 2.8  | 107                         | 7                | 6.5  | 178                       | 32               | 18.0 |      |
|          | LDH上昇        | 36                                     | 0                | 0.0  | 108                         | 8                | 7.4  | 177                       | 36               | 20.3 |      |
|          | 血清総蛋白低下      | 36                                     | 9                | 25.0 | 108                         | 10               | 9.3  | 177                       | 26               | 14.7 |      |
|          | 血清アルブミン低下    | 36                                     | 7                | 19.4 | 100                         | 10               | 10.0 | 158                       | 28               | 17.7 |      |
|          | A/G比異常       | 36                                     | 0                | 0.0  | 84                          | 4                | 4.8  | 117                       | 7                | 6.0  |      |
|          | BUN上昇        | 36                                     | 0                | 0.0  | 109                         | 4                | 3.7  | 176                       | 25               | 14.2 |      |
|          | クレアチニン上昇     | 36                                     | 0                | 0.0  | 109                         | 2                | 1.8  | 171                       | 10               | 5.8  |      |
|          | 電解質異常        | Na                                     | 35               | 3    | 8.6                         | 108              | 4    | 3.7                       | 171              | 13   | 7.6  |
|          |              | K                                      | 35               | 10   | 28.6                        | 108              | 4    | 3.7                       | 170              | 19   | 11.2 |
|          |              | Cl                                     | 35               | 1    | 2.9                         | 108              | 5    | 4.6                       | 174              | 14   | 8.0  |
|          |              | Ca                                     |                  |      |                             | 90               | 1    | 1.1                       | 157              | 12   | 7.6  |
| P        |              |  |                  |      |                             |                  |      | 50                        | 6                | 12.0 |      |
| 尿検査      | 尿蛋白陽性        | 33                                     | 3                | 9.1  | 100                         | 0                | 0.0  | 131                       | 10               | 7.6  |      |
|          | 尿糖陽性         | 33                                     | 2                | 6.1  | 100                         | 0                | 0.0  | 130                       | 1                | 0.8  |      |
|          | ウロビリノーゲン陽性   | 33                                     | 4                | 12.1 | 100                         | 0                | 0.0  | 99                        | 2                | 2.0  |      |
|          | 尿潜血          | 6                                      | 0                | 0.0  | 96                          | 4                | 4.2  | 127                       | 7                | 5.5  |      |
|          | 尿沈渣赤血球陽性     | 10                                     | 0                | 0.0  |                             |                  |      | 12                        | 3                | 25.0 |      |
|          | 尿沈渣白血球陽性     | 10                                     | 1                | 10.0 |                             |                  |      | 12                        | 5                | 41.7 |      |
|          | 尿細菌陽性        | 10                                     | 0                | 0.0  |                             |                  |      | 1                         | 0                | 0.0  |      |

\* : 好中球除く

※承認外効能試験 : 骨軟部腫瘍、胃癌、尿路移行上皮癌、乳癌、卵巣癌、悪性リンパ腫を対象として実施した臨床試験

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は溶解時の pH により力価の低下及び濁りを生じることがある。特に pH が 3 を超えると、力価の低下や経時的に濁りを認めることがあるので、他の薬剤との混注を避けること。

14.1.2 溶解後は速やかに使用すること。濁りが認められた場合は使用しないこと。

(参考)

溶解後の安定性が確認されている時間

|      |       |
|------|-------|
| 5°C  | 24時間  |
| 25°C | 3時間   |
| 30°C | 1.5時間 |

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 静脈内投与により、ときに血管痛、静脈炎等を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意すること。

14.2.2 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、炎症を起こすことがあるので、点滴を避け、薬液が血管外に漏れないように投与すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

### 15.1 臨床使用に基づく情報

本剤投与後、未変化体及び活性代謝物の尿中排泄により尿が赤色になることがある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットに6ヵ月間静脈内投与した実験で、0.5mg/kg 投与群の皮膚、皮下及び外耳道に悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

# IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

### (2) 安全性薬理試験

アムルピシン塩酸塩の一般薬理に関し、中枢神経系、呼吸・循環器系、体性神経系、自律神経系、平滑筋、消化器系、泌尿器系および血液系に及ぼす影響を検討した。その結果、発熱作用を除いて、特に留意すべき一般薬理作用は認められず、呼吸・循環器系に対する作用も軽微であった<sup>20)</sup>。

一般薬理試験結果一覧<sup>20)</sup>

| 試験項目         | 動物種      | 投与量<br>又は濃度                | 投与経路 | 結果   |
|--------------|----------|----------------------------|------|--|
| 一般症状・行動      | マウス<br>♂ | 5mg/kg<br>20mg/kg          | 静脈内  | 影響なし   |
| 自発運動量        |          |                            |      | 影響なし   |
| 麻酔増強および拮抗作用  |          |                            |      | 影響なし   |
| 抗痙攣および痙攣誘発作用 |          |                            |      | 影響なし   |
| 協調運動         |          |                            |      | 影響なし   |
| 筋弛緩作用        |          |                            |      | 影響なし   |
| 鎮痛作用         |          |                            |      | 影響なし   |
| 中枢神経系        | ウサギ<br>♂ | 2mg/kg<br>4mg/kg<br>8mg/kg | 静脈内  | 2mg/kgでは体温上昇は認められなかったが、4mg/kgでは0.7℃、8mg/kgでは1.2℃の体温上昇が認められた。 |
| 発熱作用         |          |                            |      | インドメタシン後処置による解熱効果  |

IX. 非臨床試験に関する項目

| 試験項目    | 動物種        | 投与量<br>又は濃度         | 投与経路  | 結果              |   |
|---------|------------|---------------------|---|-----------------|---|
| 呼吸・循環器系 | 呼吸         | イヌ<br>♂, ♀<br>(麻醉下) | 1mg/kg<br>3mg/kg<br>10mg/kg   | 静脈内             | 影響なし  |
|         | 血圧         |                     |   |                 | 1, 3mg/kgでは、影響を認めなかったが、10mg/kgで軽度の下降が見られた。  |
|         | 心拍数        |                     |   |                 | 影響なし  |
|         | 血流量        |                     |   |                 | 影響なし  |
|         | 心電図        |                     |   |                 | 影響なし  |
|         | 摘出心房       | モルモット<br>♂          | 10 <sup>-6</sup> g/mL<br>3×10 <sup>-6</sup> g/mL<br>10 <sup>-5</sup> g/mL | <i>in vitro</i> | 10 <sup>-6</sup> , 3×10 <sup>-6</sup> g/mLでは影響は認められなかったが、10 <sup>-5</sup> g/mLでは収縮力、心拍数の軽度低下が認められた。 |
| 体性神経系   | 神経・筋接合部    | ラット<br>♂            | 10 <sup>-6</sup> g/mL<br>3×10 <sup>-6</sup> g/mL<br>10 <sup>-5</sup> g/mL | <i>in vitro</i> | 影響なし  |
|         | 局所麻酔作用     | モルモット<br>♂          | 0.75%   | 皮内              | 影響なし  |
|         |            |                     | 0.75%   | 点眼              | 影響なし  |
| 自律神経系   | 交感神経系      | ネコ<br>♂<br>(麻醉下)    | 1mg/kg<br>3mg/kg<br>10mg/kg   | 静脈内             | 影響なし  |
|         | 副交感神経系     |                     |   |                 | 影響なし  |
| 平滑筋     | 摘出回腸       | モルモット<br>♂          | 10 <sup>-5</sup> g/mL   | <i>in vitro</i> | 影響なし  |
|         | 摘出血管       | ラット<br>♂            | 10 <sup>-6</sup> g/mL<br>3×10 <sup>-6</sup> g/mL<br>10 <sup>-5</sup> g/mL | <i>in vitro</i> | 影響なし  |
|         | 摘出輸精管      | モルモット<br>♂          | 10 <sup>-6</sup> g/mL<br>3×10 <sup>-6</sup> g/mL<br>10 <sup>-5</sup> g/mL | <i>in vitro</i> | 影響なし  |
|         | 摘出子宮       | ラット<br>♀            | 10 <sup>-6</sup> g/mL<br>3×10 <sup>-6</sup> g/mL<br>10 <sup>-5</sup> g/mL | <i>in vitro</i> | 影響なし  |
| 消化器系    | 胃腸管内輸送能    | マウス<br>♂            | 20mg/kg   | 静脈内             | 影響なし  |
| 泌尿器系    | 尿量・尿中電解質排泄 | ラット<br>♂            | 10mg/kg   | 静脈内             | 影響なし  |
| 血液系     | 溶血         | ラット<br>♂            | 0.0075%   | <i>in vitro</i> | 影響なし  |
|         | 血小板凝集      | ウサギ<br>♂            | 0.00075%<br>0.0025%<br>0.0075%  | <i>in vitro</i> | 影響なし  |
|         | 血液凝固系      | ウサギ<br>♂            | 10mg/kg   | <i>ex vivo</i>  | 影響なし  |

主要代謝物の一般薬理作用

・塩酸アムルビシノール

アムルビシン塩酸塩は生体内で 13 位のカルボニル基が還元され、母化合物よりも強い抗腫瘍活性を示す活性代謝物アムルビシノールに変換される。塩酸アムルビシノールでは、アムルビシン塩酸塩で影響の見られた発熱作用、呼吸・循環器系に対して影響は認められなかった。*in vitro* では、コラーゲン誘発血小板凝集を 0.0025% の濃度から抑制したが、臨床用量の 300 倍の高濃度で認められた反応であった。摘出臓器に対する影響も認められなかった<sup>20)</sup>。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性 LD<sub>50</sub> (mg/kg) : アムルビシン塩酸塩として

| 動物種<br>投与経路 | マウス <sup>21)</sup> |    | ラット <sup>22)</sup> |      |
|-------------|--------------------|----|--------------------|------|
|             | ♂                  | ♀  | ♂                  | ♀    |
| 静脈内         | 42                 | 42 | 15.0               | 13.9 |

静脈内単回投与による検討結果から、イヌにおける概略の致死量は 4mg/kg であった<sup>23)</sup>。上記の動物種にほぼ共通して、消化管では粘膜上皮脱落等の障害とそれに起因すると考えられる軟便等の便性状の異常、造血器系およびリンパ系組織への障害として胸腺および脾臓での萎縮性変化ならびに骨髓細胞の低形成、生殖器系への障害として精巣の精細管変性および卵巣での卵胞変性が認められた。さらに、ラットでは脱毛および皮膚表皮細胞の低形成が、イヌでは嘔吐および血液学的検査で血小板数ならびに白血球数の減少が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験

ラットおよびイヌで 4 週間の反復静脈内投与による検討を行ったところ、動物種に共通して急性毒性と質的に同様な消化管、造血器系、リンパ系組織および生殖器系への影響が発現した<sup>24)、25)</sup>。

90 日間反復静脈内投与試験では、ラット<sup>26)</sup> では 0.15mg/kg から精巣重量の減少等が、イヌでは 0.1mg/kg から精巣重量の減少および精細管の萎縮等の変化が認められ、無毒性量はラットでは 0.05mg/kg、イヌでは雄で 0.02mg/kg および雌で 0.1mg/kg であった。

さらに、雄ラットへの 5 日間反復静脈内投与で毒性を観察したところ、アムルビシン塩酸塩は、消化管粘膜、リンパ・造血器組織、毛根および精巣の変化を惹起し、心臓、肝臓および腎臓については変化は認められなかった。精巣に対する影響は、3 ヶ月間の休薬期間終了時に認められた<sup>27)</sup>。

## IX. 非臨床試験に関する項目

- 2) 慢性毒性試験
- ラットおよびイヌで 6 ヶ月間反復静脈内投与による検討を行ったところ、無毒性量は、ラットでは 0.02mg/kg、イヌでは 0.01mg/kg であった。なお、ラットでは 0.5mg/kg 投与群で投与期間終了後の観察期間（6 ヶ月間）中に皮膚、皮下または外耳道に悪性腫瘍が発生した<sup>28)、29)</sup>。
- (3) 遺伝毒性試験
- 変異原性試験
- 復帰突然変異試験を実施した結果、ネズミチフス菌において、薬物代謝酵素系 S9mix 存在の有無にかかわらず復帰変異コロニー数の増加が認められ、変異原性は陽性であった。哺乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウス小核試験においても、いずれも陽性であった<sup>30)、31)、32)</sup>。
- (4) がん原性試験
- がん原性試験は実施していないが、ラットにおける 6 ヶ月間静脈内投与試験において、皮膚、皮下および外耳道に悪性腫瘍の発生が認められている。
- (5) 生殖発生毒性試験
- 1) 妊娠前・妊娠初期投与試験
- 雄ラットに 0.05～0.3mg/kg 投与し、生殖機能検査、帝王切開所見および胎児の観察において異常は認められなかった。雌ラットについては、0.015～0.15mg/kg 投与し、生殖機能検査に異常は認められなかったが、0.15mg/kg 投与群で胚・児死亡の増加、生存胎児体重の低下、化骨遅延等が認められた。なお、雄ラットに 0.3mg/kg を、雌ラットに 0.15mg/kg を投与しても、催奇形作用は認められなかった<sup>33)</sup>。
- 2) 器官形成期投与試験
- ラット胎児の器官形成期投与試験では、母動物に 0.05～0.5mg/kg 投与し、妊娠期間、出産率、分娩および哺育状態に異常は認められなかったが、帝王切開および胎児の観察では、0.5mg/kg 投与群で胎児体重の低値、胸骨核化骨数の低値、骨格異常（頸椎弓癒合）および変異（頸肋）が認められ、出生児では、0.15mg/kg 以上で雄雌の生殖器の発育抑制、0.5mg/kg ではさらに生殖器の器質的影響および生殖能の欠如が認められた<sup>34)</sup>。
- ウサギ胎児の器官形成期投与試験では、母動物に 0.15～0.6mg/kg 投与したところ、流早産が 0.3mg/kg 以上で認められた。胚・胎児に対しては、0.6mg/kg で胚・児死亡の増加ならびに中軸骨格系（頸椎、胸椎および肋骨）、頭蓋骨（頭頂骨、前頭骨および鼻骨）および心脈管系の異常（心室中隔欠損、共通房室口遺残および右前大動脈欠損）が発現し、0.3mg/kg 以上では 13 肋骨等の発現増加が認められた<sup>35)</sup>。

## 3) 周産期・授乳期投与試験

ラットの周産期および授乳期投与試験では、0.05～1.2mg/kg 投与したところ、1.2mg/kg 投与群で母動物に哺育行動の不良が認められた。出生児については、1.2mg/kg 投与群で離乳率の低下、雄体重の低値傾向および精巣重量の低値が認められた<sup>36)</sup>。

## (6) 局所刺激性試験

## 血管刺激性試験

ウサギ静脈内に 10mg/mL の薬液を投与し血管刺激性を検討した結果、血管壁は水腫性に疎開し、血管内に血栓および多形核白血球の集積が認められた。また、血管周囲では出血、炎症性細胞の浸潤および水腫が認められたが、血管周囲組織の壊死は認められなかった。血管刺激性の程度は、生理食塩液より明らかに強かった<sup>37)</sup>。

## (7) その他の特殊毒性

## 1) 抗原性試験

モルモットを用いた皮内反応、全身性アナフィラキシー反応、受身皮膚アナフィラキシー反応およびゲル内沈降反応のいずれにおいても陰性であり、アムルピシン塩酸塩はモルモットにおいて抗原性を示さないと考えられた<sup>38)</sup>。

## 2) 心毒性試験

ウサギおよびイヌを用いて心毒性について検討を行った。

ウサギに 0.8mg/kg 及び 1.6mg/kg のアムルピシン塩酸塩を週 3 日間 8 週間静脈内投与し、心電図および心筋組織を検査したところ、アムルピシン塩酸塩投与群では心電図検査で一過性かつ可逆的な QRS 時間の延長および ST-T の変化、病理組織学的検査で軽度な筋形質の浮腫や筋原線維の疎少等が認められた<sup>39)</sup>。

イヌに対して、最大耐量のアムルピシン塩酸塩を 3 週間毎に計 9 回間歇静脈内投与したところ、アムルピシン塩酸塩では心臓への異常は認められなかった。

また、前投与としてドキシソルピシン塩酸塩を同様に 4 回間歇投与して心筋障害を誘発した後、アムルピシン塩酸塩またはドキシソルピシン塩酸塩を 4 回間歇投与して心筋障害の変化を検討したところ、アムルピシン塩酸塩投与に切替えた場合は、増悪は認められなかった<sup>40)</sup>。

# X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分  
 製剤：カルセド注射用 20mg 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
 カルセド注射用 50mg 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること  
 有効成分：アムルビシン塩酸塩（塩酸アムルビシン）毒薬
2. 有効期間  
 3年
3. 包装状態での貯法  
 室温保存
4. 取扱い上の注意  
 設定されていない
5. 患者向け資材  
 患者向医薬品ガイド：なし  
 くすりのしおり：あり  
 その他の患者向け資材：カルセドによる治療を受ける患者さんへ  
 （日本化薬株式会社ホームページ <https://mink.nipponkayaku.co.jp> 参照）
6. 同一成分・同効薬  
 同一成分：なし  
 同効薬：ドキシソルビシン塩酸塩、ダウノルビシン塩酸塩、ピラルビシン塩酸塩、  
 エピルビシン塩酸塩、イダルビシン塩酸塩、アクリラルビシン塩酸塩等の  
 アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤
7. 国際誕生年月日  
 2002年4月11日（日本）
8. 製造販売承認年月日  
 及び承認番号、薬価  
 基準収載年月日、販  
 売開始年月日
- | 販売名             | 製造販売承認<br>年月日 | 承認番号          | 薬価基準収載<br>年月日 | 販売開始年月日    |
|-----------------|---------------|---------------|---------------|------------|
| カルセド注射用<br>20mg | 2002年4月11日    | 21400AMZ00465 | 2002年12月6日    | 2002年12月6日 |
| カルセド注射用<br>50mg |               | 21400AMZ00466 |               |            |
9. 効能又は効果追加、  
 用法及び用量変更  
 追加等の年月日及  
 びその内容  
 該当しない
10. 再審査結果、再評  
 価結果公表年月日  
 及びその内容  
 再審査結果公表年月日：2019年9月11日  
 （薬生薬審発 0911 第4号）  
 内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14  
 条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない



11. 再審査期間 8年間（2002年4月11日～2010年4月10日）

12. 投薬期間制限に関する情報 本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

| 販売名             | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT（13桁）<br>コード | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|-----------------|-----------------------|---------------------|-----------------|----------------------|
| カルセド<br>注射用20mg | 4235406D1020          | 4235406D1020        | 1151077020101   | 640462038            |
| カルセド<br>注射用50mg | 4235406D2026          | 4235406D2026        | 1151084020101   | 640462039            |

14. 保険給付上の注意 該当しない

# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) Sawa T., et al. : Invest. New Drugs. 2006 ; 24 : 151-158 (PMID:16502350)
- 2) Takeda K., et al. : Invest. New Drugs. 2007 ; 25 : 377-383 (PMID:17351748)
- 3) Yana T., et al. : Invest. New Drugs. 2007 ; 25 : 253-258 (PMID:17039404)
- 4) 新薬承認情報集 No.13 塩酸アムルピシン 2003 : 501-510
- 5) Sugiura T., et al. : Invest. New Drugs. 2005 ; 23 : 331-337 (PMID:16012792)
- 6) Shinichiro R., et al. : Cancer Treat Res Commun. 2016 ; 9 :81-87
- 7) Hanada M., et al. : Jpn. J. Cancer Res. 1998 ; 89 :1229-1238 (PMID:9914793)
- 8) 新薬承認情報集 No.13 塩酸アムルピシン 2003 : 392-401
- 9) Yamaoka T., et al. : Jpn. J. Cancer Res. 1998 ; 89 :1067-1073 (PMID:9849587)
- 10) Yamaoka T., et al. : Jpn. J. Cancer Res. 1999 ; 90 : 685-690 (PMID:10429662)
- 11) Morisada S., et al. : Jpn. J. Cancer Res. 1989 ; 80 : 69-76 (PMID:2496061)
- 12) 新薬承認情報集 No.13 塩酸アムルピシン 2003 : 373-376
- 13) 新薬承認情報集 No.13 塩酸アムルピシン 2003 : 480-483
- 14) 仲井俊司ほか : 薬理と治療. 1999 ; 27 (Suppl. -1) : S521-S530
- 15) 仲井俊司ほか : 薬物動態. 1998 ; 13 : 61-77
- 16) 仲井俊司ほか : 薬物動態. 1998 ; 13 : 100-112
- 17) 新薬承認情報集 No.13 塩酸アムルピシン 2003 : 445-447
- 18) 仲井俊司ほか : 薬理と治療. 1999 ; 27 (Suppl. -1) : S531-S543
- 19) Von Hoff, D.D. et al. : Ann. Intern. Med. 1979 ; 91 : 710-717 (PMID:496103)
- 20) 辻本伸治ほか : 応用薬理. 1996 ; 52 : 351-370
- 21) 新薬承認情報集 No.13 塩酸アムルピシン 2003 : 208-210
- 22) 三崎義則ほか : 薬理と治療. 1999 ; 27 (Suppl. -1) : S7-S35
- 23) 甲田彰ほか : 薬理と治療. 1999 ; 27 (Suppl. -1) : S37-S62
- 24) 足立春彦ほか : 薬理と治療. 1999 ; 27 (Suppl. -1) : S63-S89
- 25) 甲田彰ほか : 薬理と治療. 1999 ; 27 (Suppl. -1) : S111-S219
- 26) 木口雅夫ほか : 薬理と治療. 1999 ; 27 (Suppl. -1) : S91-S110
- 27) 足立春彦ほか : 薬理と治療. 1999 ; 27 (Suppl. -1) : S221-S244
- 28) 茂野均ほか : 薬理と治療. 1999 ; 27 (Suppl. -1) : S307-S332
- 29) 茂野均ほか : 薬理と治療. 1999 ; 27 (Suppl. -1) : S333-S421
- 30) 小木曾重文ほか : 薬理と治療. 1999 ; 27 (Suppl. -1) : S497-S502
- 31) 小木曾重文ほか : 薬理と治療. 1999 ; 27 (Suppl. -1) : S503-S508
- 32) 原正樹ほか : 薬理と治療. 1999 ; 27 (Suppl. -1) : S509-S512
- 33) 古橋忠和ほか : 薬理と治療. 1999 ; 27 (Suppl. -1) : S423-S438
- 34) 古橋忠和ほか : 薬理と治療. 1999 ; 27 (Suppl. -1) : S439-S460
- 35) 樋口敏浩ほか : 薬理と治療. 1999 ; 27 (Suppl. -1) : S461-S472
- 36) 古橋忠和ほか : 薬理と治療. 1999 ; 27 (Suppl. -1) : S473-S490
- 37) 松田章孝ほか : 薬理と治療. 1999 ; 27 (Suppl. -1) : S513-S520
- 38) 中西とし子ほか : 薬理と治療. 1999 ; 27 (Suppl. -1) : S491-S496
- 39) Suzuki T., et al. : Invest. New Drugs. 1997 ; 15 : 219-225 (PMID:9387044)

40) Noda T., et al. : Invest. New Drugs. 1998 ; 16 : 121-128 (PMID:9848575)

2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

---

- |                     |        |
|---------------------|--------|
| 1. 主な外国での発売<br>状況   | 該当資料なし |
| 2. 海外における臨床<br>支援情報 | 該当資料なし |

## XIII. 備考

---

1. 調剤・服薬支援に  
際して臨床判断を  
行うにあたっての  
参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び  
経管投与チューブ  
の通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

最新の電子添文等は以下のいずれかの方法よりご覧ください。

- 下記のページにて検索していただき、ご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品 情報検索

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

- 専用アプリ「添文ナビ®」にて下記のGS1バーコードを読み取り、ご覧ください。



「添文ナビ®」の使い方は下記のページをご参照ください。

[https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi\\_HowToUse.pdf](https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf)

販売元



**日本化薬株式会社**

東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

製造販売元

**住友ファーマ株式会社**

大阪府中央区道修町2-6-8

文献請求 No. CAL-10-C

2023年8月作成

日本化薬株式会社 医療関係者向け情報サイト

<https://mink.nipponkayaku.co.jp/>