

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

アントラキノン系抗悪性腫瘍剤

ミトキサントロン塩酸塩注射液

ノバントロン[®] 注10mg
ノバントロン[®] 注20mg
NOVANTRON[®] INJECTION

剤形	注射剤	
製剤の規制区分	毒薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）	
規格・含量	注 10mg：1 バイアル（5mL）中 ミトキサントロン塩酸塩 11.6mg（ミトキサントロン 10mg） 注 20mg：1 バイアル（10mL）中 ミトキサントロン塩酸塩 23.3mg（ミトキサントロン 20mg）	
一般名	和名：ミトキサントロン塩酸塩（JAN） 洋名：Mitoxantrone Hydrochloride（JAN）	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	注 10mL	製造販売承認年月日：1993 年 2 月 16 日 薬価基準収載年月日：1993 年 6 月 4 日 販売開始年月日：1993 年 11 月 24 日
	注 20mL	製造販売承認年月日：2001 年 8 月 24 日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2001 年 9 月 7 日（販売名変更による） 販売開始年月日：1987 年 12 月 10 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：あすか製薬株式会社 販売元：武田薬品工業株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	あすか製薬株式会社 くすり相談室 TEL 0120-848-339 FAX 03-5484-8358 医療関係者向けホームページ https://www.aska-pharma.co.jp/medical/index.html	

本 IF は 2023 年 5 月改訂の添付文書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。

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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（<https://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I F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I F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、I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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・表現には薬機法の広告規則や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、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I F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、I Fを活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	VI. 薬効薬理に関する項目	14
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬理作用	14
3. 製品の製剤学的特性	1	VII. 薬物動態に関する項目	16
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 血中濃度の推移	16
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	2. 薬物速度論的パラメータ	17
6. RMPの概要	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析	18
II. 名称に関する項目	3	4. 吸収	19
1. 販売名	3	5. 分布	19
2. 一般名	3	6. 代謝	20
3. 構造式又は示性式	3	7. 排泄	20
4. 分子式及び分子量	3	8. トランスポーターに関する情報	20
5. 化学名（命名法）又は本質	3	9. 透析等による除去率	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	10. 特定の背景を有する患者	21
III. 有効成分に関する項目	4	11. その他	21
1. 物理化学的性質	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	1. 警告内容とその理由	22
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	2. 禁忌内容とその理由	22
IV. 製剤に関する項目	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	22
1. 剤形	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	22
2. 製剤の組成	7	5. 重要な基本的注意とその理由	22
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
4. 力価	7	7. 相互作用	26
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	8. 副作用	26
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	10. 過量投与	30
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	11. 適用上の注意	30
9. 溶出性	9	12. その他の注意	31
10. 容器・包装	9	IX. 非臨床試験に関する項目	32
11. 別途提供される資材類	10	1. 薬理試験	32
12. その他	10	2. 毒性試験	33
V. 治療に関する項目	11		
1. 効能又は効果	11		
2. 効能又は効果に関連する注意	11		
3. 用法及び用量	11		
4. 用法及び用量に関連する注意	11		
5. 臨床成績	11		

X. 管理的事項に関する項目	35
1. 規制区分	35
2. 有効期間	35
3. 包装状態での貯法.....	35
4. 取扱い上の注意	35
5. 患者向け資材	35
6. 同一成分・同効薬.....	35
7. 国際誕生年月日	35
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	35
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.....	36
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	36
11. 再審査期間.....	36
12. 投薬期間制限に関する情報	36
13. 各種コード.....	36
14. 保険給付上の注意.....	36
X I. 文献.....	37
1. 引用文献	37
2. その他の参考文献.....	37
X II. 参考資料	38
1. 主な外国での発売状況	38
2. 海外における臨床支援情報	38
X III. 備考.....	39
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	39
2. その他の関連資料.....	39

略語表

略語	略語の内容
Ames 試験	復帰突然変異試験
B16 melanoma	ヒト皮膚がんのモデルとして研究に使用されるマウス腫瘍細胞株
BUN	尿素窒素
colon tumor26	マウス由来大腸癌の細胞株（結腸由来細胞）
DNA	デオキシリボ核酸
ECG	心電図検査（electrocardiogram）
G2 期	細胞分裂に必要なタンパク質合成が行われる時期（G1 期→S 期→G2 期→有糸分裂期→G1 期）
Hartley モルモット	短毛種のイングリッシュ・モルモットに由来するアルビノ・ピルブライト種 遅発性過敏症やアナフィラキシーショックなどの免疫学研究に広く貢献
ICR マウス	スイス系マウスを起源とするアルビノマウス
LD ₅₀	50%致死量
QRS 電位	Q 波から S 波までの電位波形（心室に電気が伝わり心筋が収縮までの電位波形）
Rf 値	ペーパークロマトグラフィーや薄層クロマトグラフィーにおいて、物質の移動率を示す値 flow rate（移動率）がもともになった略記号
T _{1/2}	消失半減期
Wistar ラット	Philadelphia (USA)の Wistar 研究所を起源とするラット

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アメリカンサイアナミッド社レダリー研究所（現ファイザー社）では、1976年より、従来のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤に匹敵するか、あるいはそれ以上の抗悪性腫瘍活性を有し、かつ、心毒性の発現の少ない悪性腫瘍治療剤の開発を目的とし、アントラキノン骨格をアミノ糖基の代わりに各種置換基で修飾した種々の化合物の合成を行った。このようにして合成された400種以上の一連のアントラキノン誘導体について抗腫瘍活性のスクリーニングを行い、ミトキサントロン塩酸塩が最も有望な化合物としてとり上げられた。各種基礎試験を経て、1979年より臨床試験が行われ、臨床的有用性が確認された。

ノバントロン注（20mg）の国内における開発は1978年より開始された。1980年より実施された臨床試験で、急性白血病、悪性リンパ腫、乳癌に対し、有用性が認められ、1987年10月2日に承認され、同年12月10日に上市した。

また、1985年4月より開始した肝細胞癌を対象に行われた臨床試験においても有用性が認められ、1989年6月、肝細胞癌の効能・効果及び用法・用量が追加承認された。

ノバントロン注 10mg は、臨床の場において一回の使用量が 10mg 以下の例も多く、小容量品として追加剤形の開発を行ったものであり、1993年2月16日承認された。1998年3月に再審査結果を得た。

その後、2011年11月1日に製造販売承認がファイザーからあすか製薬へ承継された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) アントラキノン骨格を有する合成抗癌剤で、DNA と架橋を形成し、強い抗癌作用を発揮する。（「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照）
- (2) 殺細胞効果は濃度依存性であり、細胞周期内進行を G2 期で強力にブロックする。（「VI. 2. 薬理作用部位」の項参照）
- (3) 心毒性の軽減化と累積総投与量の増加を目的に開発された抗癌剤である。（「IX. 2. (7)その他の特殊毒性」の項参照）
- (4) 重大な副作用としてうっ血性心不全、心筋障害、心筋梗塞、骨髄抑制、汎血球減少、間質性肺炎、ショック、アナフィラキシーが報告されている。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

特になし

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、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

設定されていない

(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

ノバントロン[®]注 10mg

ノバントロン[®]注 20mg

(2) 洋名

NOVANTRON[®] INJECTION

(3) 名称の由来

全く新しいアントラキノン系抗癌剤という概念で、NOVA（新星）と Anthraquinone を合成してノバントロンと命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ミトキサントロン塩酸塩（JAN）

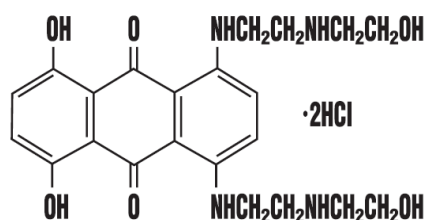
(2) 洋名（命名法）

Mitoxantrone Hydrochloride（JAN）

(3) ステム

抗腫瘍剤、アントラキノン誘導体：-antrone

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₂H₂₈N₄O₆·2HCl

分子量：517.40

5. 化学名（命名法）又は本質

1,4-Dihydroxy-5,8-bis [[2-[(2-hydroxyethyl)amino] ethyl] amino] anthraquinone dihydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：MIT、MXT、MXN（『癌と化学療法』より）

治験番号：LP-15

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

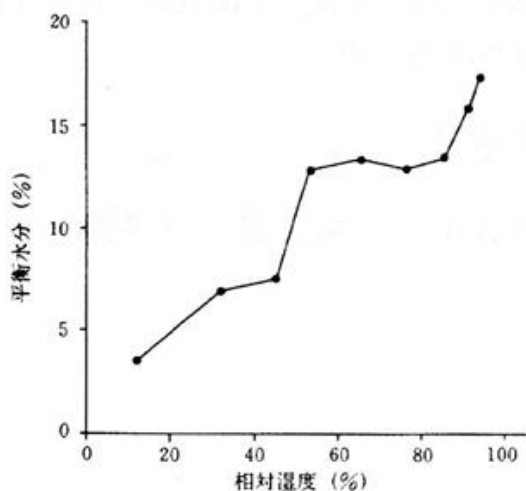
暗青色の結晶でにおいはない。

(2) 溶解性

溶媒	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)					日局による 溶解性の表現
	ロット 1	ロット 2	ロット 3	ロット 4	ロット 5	
水	36	35	34	34	36	やや溶けにくい
ジメチルスルホキシド	62	62	60	60	62	やや溶けにくい
メタノール	420	440	400	400	420	溶けにくい
ジメチルホルムアミド	440	440	420	420	400	溶けにくい
エタノール (95)	104 以上	104 以上	104 以上	104 以上	104 以上	ほとんど溶けない
アセトン	104 以上	104 以上	104 以上	104 以上	104 以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	104 以上	104 以上	104 以上	104 以上	104 以上	ほとんど溶けない
クロロホルム	104 以上	104 以上	104 以上	104 以上	104 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

本品は吸湿性が強く、相対湿度が 50% を超える条件下に放置すると平衡水分が約 13% に達した。更に相対湿度が約 85% を越えると平衡水分も増加し、相対湿度 93% では平衡水分は 17.6% となった。



塩酸ミトキサントロンの吸湿平衡曲線
温度: 25°

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点: 約 269°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 7.11 (2mg/mL 水溶液を水酸化ナトリウム液で中和滴定)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

吸光度（紫外可視部吸収スペクトル）：

$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$: 659nm ($\epsilon = 22200$)	$\lambda_{\text{max}}^{0.1\text{N HCl}}$: 659nm ($\epsilon = 18700$)
$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$: 608nm ($\epsilon = 19500$)	$\lambda_{\text{max}}^{0.1\text{N HCl}}$: 607nm ($\epsilon = 19400$)
$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$: 276nm ($\epsilon = 11500$)	$\lambda_{\text{max}}^{0.1\text{N HCl}}$: 275nm ($\epsilon = 10700$)
$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$: 242nm ($\epsilon = 51700$)	$\lambda_{\text{max}}^{0.1\text{N HCl}}$: 242nm ($\epsilon = 38600$)

pH : ミトキサントロン塩酸塩の水溶液（1→500）の pH は 4.2～5.2 である。

安定な pH 域 : 酸性水溶液中では安定であるが、アルカリ側では不安定である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 粉末状態の安定性

ミトキサントロン塩酸塩を各種保存条件下に放置し、安定性について試験した結果、室温長期、温度、湿度並びに光のすべての保存条件下で、いずれの試験項目にも変化は認められなかった。

	保存条件	保存容器	結果
長期保存時の安定性	室温 : 6、12、18、24、30、及び 36 カ月	透明ガラス容器に入れて密封し、実験室内に放置	規格内
温度に対する安定性	40℃ : 2、4 及び 6 カ月 60℃ : 2 週間、1 及び 2 カ月 70℃ : 2 週間、1 及び 2 カ月	透明ガラス容器に入れて密封し、恒温器内に放置	規格内
温湿度に対する安定性	40℃、60%RH : 1、2、3、及び 4 カ月	透明ガラス容器に入れ、開放の状態でクロム酸ナトリウム飽和溶液の入ったデシケーターに入れ、恒温器内に放置	規格内

試験項目 : 外観、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、溶状、類縁物質、水分、定量

	保存条件	保存容器	結果
温湿度に対する安定性	40℃、70%RH : 1、2、3 及び 4 カ月	透明ガラス容器に入れ、開放の状態で硝酸ナトリウム飽和溶液の入ったデシケーターに入れ、恒温器内に放置	規格内
	40℃、80%RH : 1、2、3 及び 4 カ月	透明ガラス容器に入れ、開放の状態で塩化カリウム飽和溶液の入ったデシケーターに入れ恒温器内に放置	規格内
光に対する安定性	蛍光灯下 ^{注1)} : 1、2、3 及び 4 カ月	透明ガラス容器に入れ密封し、実験室内蛍光灯下に放置	規格内
	日光光線下 ^{注2)} : 1、2、3 及び 4 カ月	透明ガラス容器に入れ密封し、実験室窓際に放置	規格内

試験項目 : 外観、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、溶状、類縁物質、水分、定量

注 1) 室内蛍光灯下、照度約 920 ルクスの条件に試料を 1 日約 9 時間さらした。総照射時間は約 1080 時間。

注 2) 室温窓際、1 日約 6 時間日光光線下にさらした。総照射時間は約 720 時間。

(2) 水溶液中での安定性

ミトキサントロン塩酸塩は強酸性～弱酸性の水溶液中では安定であるが、強アルカリ性の水溶液中では極めて不安定であり、分解物を生成・増加する。また、遮光、非遮光の違いによる安定性の差は認められない。

試験方法・条件		試験項目	外観	定量値	類縁物質
0.1N 塩酸試液	24 時間	室温・遮光	規格内	規格内	規格内
		室温・蛍光灯下	規格内	規格内	規格内
		37°C・遮光	規格内	規格内	規格内
水	24 時間	室温・遮光	規格内	規格内	規格内
		室温・蛍光灯下	規格内	規格内	規格内
		37°C・遮光	規格内	規格内	規格内
0.1N 水酸化ナトリウム試液	1 時間	室温・遮光	沈殿	低下	生成・増加
		室温・蛍光灯下	沈殿	低下	生成・増加
		37°C・遮光	沈殿	低下	生成・増加

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

① 薄層クロマトグラフィー

TLCにより確認する。

展開溶媒：クロロホルム・メタノール・強アンモニア水混液（10：5：1）

薄層板：薄層クロマトグラフ用シリカゲル

判定：試料溶液及び標準溶液から得たスポットは青色を呈し、それらのRf値は等しい。

② 吸収スペクトル

本品の0.1N塩酸溶液(1→100,000)の吸収スペクトルを測定するとき、波長239～243nm、273～277nm、605～609nm及び658～662nmに吸収の極大を示す。

③ 赤外吸収スペクトル

本品及びミトキサントロン塩酸塩標準品0.01gにそれぞれメタノール5mLを加え、40～50°Cの水浴中で加温して溶かした後、減圧下、40～50°Cで蒸発乾固する。

残留物につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法によって測定し、スペクトルを比較するとき、両者の吸収は同一波数（波長）のところで認め、また、それらの吸収の相対強度は等しい。

定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

カラム：フェニル化シリカゲル（5～10μm）

展開溶媒：水・アセトニトリル・1-ヘプタスルホン酸ナトリウム混液（15：5：1）

検出器：紫外吸光度計（測定波長：254nm）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性注射液

(2) 製剤の外観及び性状

販 売 名	ノバントロン注 10mg	ノバントロン注 20mg
剤 形 ・ 性 状	バイアル（暗青色の水性注射液）	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販 売 名	ノバントロン注 10mg	ノバントロン注 20mg
pH	3.0～4.5 [2mg/mL 水溶液]	
浸透圧比	約 0.9 [2mg/mL 水溶液]（生理食塩液に対する比）	

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体：窒素

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	ノバントロン注 10mg	ノバントロン注 20mg
成 分 ・ 含 量	1 バイアル（5mL）中 ミトキサントロン塩酸塩 11.6mg （ミトキサントロンとして 10mg）	1 バイアル（10mL）中 ミトキサントロン塩酸塩 23.3mg （ミトキサントロンとして 20mg）
添 加 剤	1 バイアル（5mL）中 塩化ナトリウム 40.0mg 無水酢酸ナトリウム 0.25mg 氷酢酸 2.3mg ピロ亜硫酸ナトリウム 0.5mg	1 バイアル（10mL）中 塩化ナトリウム 80.0mg 無水酢酸ナトリウム 0.5mg 氷酢酸 4.6mg ピロ亜硫酸ナトリウム 1.0mg

(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

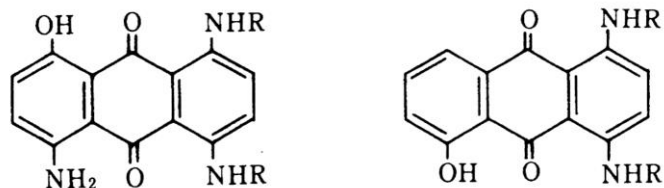
該当しない

4. 力価

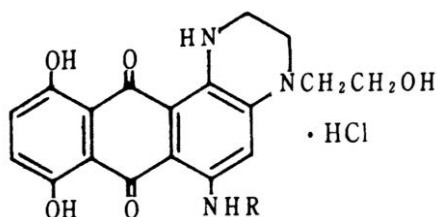
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

(1) 原体中に含まれる類縁物質の量はごく微量である。化学構造の同定が可能であった主なものを以下に示す。



(2) ノバントロンを 70°C、2 週間放置したとき分解物を確認した。化学構造の同定が可能であった主なものを以下に示す。



6. 製剤の各種条件下における安定性

<ノバントロン注 10mg>

長期保存時の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C	36 カ月	バイアル	規格内

試験項目：外観、pH、定量、類縁物質、不純物、粒状物質、無菌試験、エンドトキシン試験

<ノバントロン注 20mg>

長期保存時の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C	36 カ月	バイアル	規格内

試験項目：外観、pH、定量、類縁物質、不純物、粒状物質、無菌試験、エンドトキシン試験

温度に対する安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
50°C	6 カ月	バイアル	規格内
60°C	2 カ月	バイアル	規格内
70°C	1 カ月	バイアル	規格内

試験項目：外観、pH、定量

光に対する安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
蛍光灯下	4 カ月	バイアル	規格内
日光光線下	2 カ月	バイアル	規格内

試験項目：外観、pH、定量

7. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 注射剤の調製法

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

(2) 溶解後の安定性

「ⅩⅢ. その他の関連資料」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

(1) 配合変化試験

「ⅩⅢ. その他の関連資料」の項参照

(2) pH 変動試験

ノバントロン注の 10mL に 0.1N NaOH 10mL を滴下した時点では結晶の析出はみられないが、その後経時的に結晶が析出した。これらの結晶は 500mL の注射用蒸留水を加えることにより直ちに溶解し、暗青色澄明となった。

投与方法	規格 pH 域	試料 pH	1N HCl (A) 0.1N NaCl(B) (mL)	最終 pH または 変化点 (pH)	移動 指数	変化 所見	希釈試験 500mL				浸透 圧比
							0	0.5h	1h	3h	
静注	3.0～ 4.5	3.39	(A)10.0	1.35	2.04	-	-	-	-	-	約 0.9
			(B)10.0	12.48	9.09	- ※	11.39	11.31	11.08	10.70	

※1 時間後に結晶析出

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

〈ノバントロン注 10mg〉：1 バイアル

〈ノバントロン注 20mg〉：1 バイアル

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

バイアル	ホウケイ酸ガラス
ゴム栓	ブチルゴム（天面部コーティング：シリコン、接液部：フッ素ラミネート加工）
プラスチックキャップ	ポリプロピレン
アルミニウムキャップ	アルミニウム
シュリンクラベル	ポリエチレンテレフタレート
プロテクター	ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）
- 悪性リンパ腫
- 乳癌
- 肝細胞癌

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

〈急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）〉

通常、成人にはミトキサントロンとして1日1回2～5mg/m²（本剤1～2.5mL/m²）を5日間連日、3～4週間隔で静脈内にゆっくり投与する。

〈悪性リンパ腫、乳癌〉

通常、成人にはミトキサントロンとして1日1回2～4mg/m²（本剤1～2mL/m²）を5日間連日あるいは1回8～14mg/m²（本剤4～7mL/m²）を3～4週間隔で静脈内にゆっくり投与する。

〈肝細胞癌〉

通常、成人にはミトキサントロンとして1日1回6～12mg/m²（本剤3～6mL/m²）を3～4週間隔で静脈内にゆっくり投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

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

7.1 静脈内投与に際しては、調整後の希釈液を3分以上かけてゆっくり投与すること。

7.2 点滴静脈内投与に際しては、30分以上かけて投与すること。

(解説)

7.1 静脈内投与により血管痛、静脈炎、血栓おこすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照）

7.2 静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、皮膚が青色に変色したり、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。

（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照）

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

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内臨床試験

国内で実施された多剤併用例を含む 1,364 例の臨床試験成績の概要を次に示す。(再審査終了時の集計¹⁾)

疾患名	奏効症例／評価症例	奏効率※(%)
急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）	544／769	70.7
悪性リンパ腫	223／342	65.2
乳癌	59／168	35.1
肝細胞癌	14／85	16.5

※奏効率：（「著効」＋「有効」又は「完全寛解」＋「不完全寛解」）症例／評価症例数

②比較試験^{2,3)}

試験の種類	療法	評価症例数	奏効率 (%)
乳癌	CMF 療法	26	50 (13/26)
	CAF 療法	20	50 (10/20)
悪性リンパ腫	MCOP 療法	20	90 (18/20)
	CHOP 療法	23	91 (21/23)

CMF 療法：シクロホスファミド・ミトキサントロン塩酸塩・5-フルオロウラシル併用療法

CAF 療法：シクロホスファミド・ドキソルビシン塩酸塩・5-フルオロウラシル併用療法

MCOP 療法：ミトキサントロン塩酸塩・シクロホスファミド・ビンクリスチン硫酸塩・プレドニゾロン併用療法

CHOP 療法：シクロホスファミド・ドキソルビシン塩酸塩・ビンクリスチン硫酸塩・プレドニゾロン併用療法

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

(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

該当資料なし

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

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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

(アクリルピシジン塩酸塩、ドキソルピシジン塩酸塩、ダウノルピシジン塩酸塩など)

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ミトキサントロンは、DNA 鎖と架橋形成し、腫瘍細胞の核酸合成を阻害する。

ミトキサントロンを作用させた白血病細胞 (L1210) の DNA 鎖では、DNA 鎖の溶融に必要な温度の上昇がみられ、ミトキサントロンが DNA 鎖と架橋を形成することが示唆されている。ミトキサントロンの架橋形成作用は、ミトキサントロンの白血病細胞 (L1210) におけるチミジン及びウリジンの 50% 取り込み阻害速度 (IC₅₀ 値) が、それぞれ 0.34 μmol/L (150ng/mL)、0.17 μmol/L (75ng/mL) であることから推察される⁴⁾。

また、ミトキサントロンは、トポイソメラーゼ II による DNA 切断作用を阻害することが確認されている⁵⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績^{4),6)-12)}

ミトキサントロンはマウスに移植した白血病 (L1210、P388)、リンパ腫 (L5178Y)、乳癌 (CD8F1) の細胞、ラットに移植した腹水肝癌 (AH7974、AH44) の細胞及び培養ヒト肝癌細胞 (huH-1、huH-2) に対し抗腫瘍活性を示す。また、ミトキサントロンは、ドキソルピシジン及びダウノルピシジン耐性 P388 白血病細胞移植マウスに対して、不完全交差耐性を示し、生存期間の延長 (延命率はそれぞれ 40% 及び 36%) が認められている。

①抗腫瘍作用

i) マウス白血病¹⁰⁾

P388 及び L1210 白血病細胞腹腔内接種マウスにおいて、腹腔内投与で長期生存動物数と延命率を増加させる。

ii) マウス固形癌¹⁰⁾

腹腔内投与で B16 melanoma 腹腔内接種マウスの延命率を増加させる。

iii) ラット腹水肝癌に対する抗腫瘍効果¹¹⁾

ラットに AH7974 (腹腔内)、AH44 (静脈内) を接種した後、ミトキサントロンを腹腔内投与した時の延命効果を検討した。ミトキサントロンの投与量は 1 日 1 回 0.2mg/kg とし、腫瘍移植後 3 日目から 10 日間投与した結果、明らかな延命効果を示した。

②他の悪性腫瘍治療剤との比較^{8),10)}

ミトキサントロン塩酸塩は P388、L1210 及び Colon tumor 26 腹腔内接種マウスにおいてドキソルピシジン塩酸塩、シクロホスファミド、5-フルオロウラシル、メトトレキサート、シトシンアラビノシド及びビンクリスチン硫酸塩に比較し高い抗腫瘍活性を示している。

③交差耐性⁴⁾

ミトキサントロンは、ドキソルビシン及びダウノルビシン耐性 P388 白血病細胞移植マウスに対して不完全交差耐性を示し、生存期間の延長（延命率：それぞれ 40%及び 36%）が認められている。

(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

癌の種類及び症例により異なる。

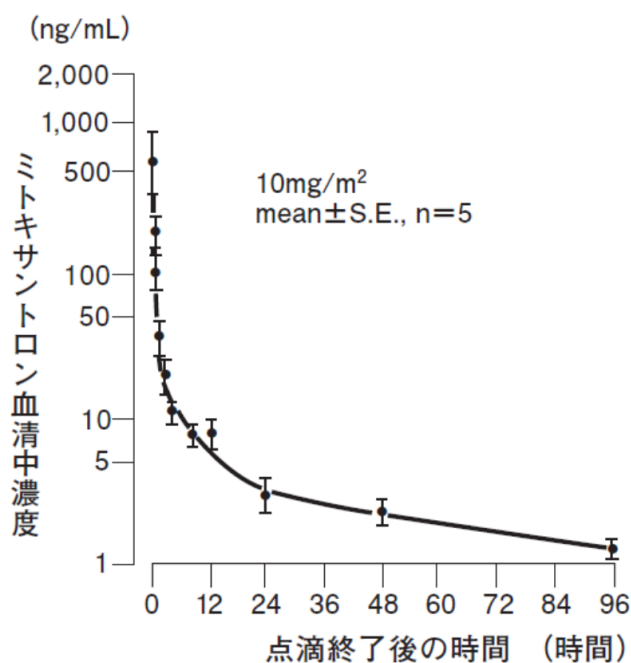
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) ヒト、単回点滴静脈内投与

ノバントロン 10mg/m² を進行性癌患者 5 例（悪性リンパ腫 3 例、乳癌 2 例）に 30 分かけて単回点滴静注投与したときの血清中ミトキサントロン濃度は点滴終了時に最高値 533ng/mL を示し、以後、図のような推移を示す¹³⁾。

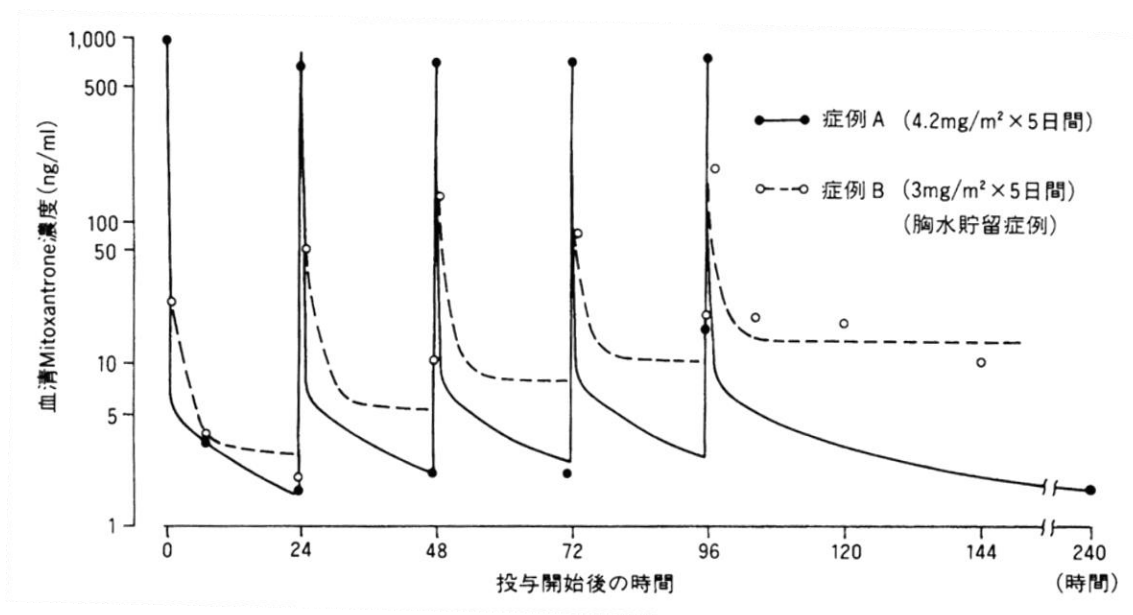
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	$T_{1/2}(\text{hr})$		
	α	β	γ
689 \pm 71.7	0.164 \pm 0.0236	1.58 \pm 0.795	83.4 \pm 55.6

各パラメータは、three compartment model で解析し、算出した。



2) ヒト、連日静脈内投与

ノバントロンを乳癌患者に 4.2mg/m² \times 5 日間（症例 A）、3mg/m² \times 5 日間（症例 B）静脈内投与したときの血中濃度の推移は図の通りである。症例 A では単回投与例とほぼ同様である。症例 B は、著明な胸水貯留を認めていた患者であり、投与後の血清中からの消失は症例 A に比べ緩徐である¹³⁾。



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 薬物間相互作用

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

ノバントロンを $10\text{mg}/\text{m}^2$ の単回点滴静脈内投与および $4.2\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $3\text{mg}/\text{m}^2$ (胸水貯留例) を急速静注にて 5 日間連日投与した時の薬物速度論的パラメータは下記の通りである¹³⁾。

Mitoxantrone 生体内動態

パラメーター (単位)	単回点滴静注	5 日間連続投与	
	平均±標準誤差	$4.2\text{mg}/\text{m}^2$	$3\text{mg}/\text{m}^2$ (胸水貯留例)
A (ng/mL)	1246 ± 473	712.6	64.4
B (ng/mL)	70.2 ± 18.0	145.0	3.74
C (ng/mL)	6.80 ± 1.68	1.39	2.99
α (hr^{-1})	4.50 ± 0.484	5.93	0.53
β (hr^{-1})	0.803 ± 0.229	0.53	0.31
γ (hr^{-1})	0.024 ± 0.0071	0.0077	0.000008

パラメーター (単位)	単回点滴静注	5日間連続投与	
	平均±標準誤差	4.2mg/m ²	3mg/m ² (胸水貯留例)
C _p ⁰ (ng)	1322±472	858.9	71.1
T _{1/2 α} (hr)	0.164±0.0236	0.117	1.298
T _{1/2 β} (hr)	1.58±0.795	1.317	2.273
T _{1/2 γ} (hr)	83.4±55.6	89.7	85644
K ₁₂ (hr ⁻¹)	0.925±0.213	2.862	0.0095
K ₂₁ (hr ⁻¹)	1.114±0.274	1.445	0.318
K ₁₃ (hr ⁻¹)	1.412±0.250	0.657	0.490
K ₃₁ (hr ⁻¹)	0.044±0.012	0.011	0.0215
K ₁₀ (hr ⁻¹)	1.833±0.521	1.494	0.0002
V ₁ (L/m ²)	21.3±13.5	4.9	42.2
V ₂ (L/m ²)	45.6±40.6	9.7	1.3
V ₃ (L/m ²)	1044±766	287	960
Vd _γ (L/m ²)	1650±1046	945	1004
Vd _{ss} (L/m ²)	1112±820	302	1004
AUC (ng·hr/mL)	689±71.7	575	369097
[Xu] ₀ [∞] (%dose)	5.17±1.34	8.54	11.5
Cl _t (mL/min)	326.8±50.2	173.9	0.19
Cl _r (mL/min)	16.7±5.26	14.8	0.022

血中濃度解析モデル : $C=A'e^{-\alpha t}+B'e^{-\beta t}+C'e^{-\gamma t}$

ただし、 t' は点滴終了後の時間でかつ点滴時間を T とすると

$$A'=A(1-e^{-\alpha T})/\alpha/T, B'=B(1-e^{-\beta T})/\beta/T, C'=C(1-e^{-\gamma T})/\gamma/T$$

で、 A 、 B 、 C は α 相、 β 相、 γ 相の時間0への外挿点

T_{1/2 α}、T_{1/2 β}、T_{1/2 γ} : α 相、 β 相、 γ 相の半減期

K₁₂、K₂₁、K₁₃、K₃₁、K₁₀ : コンパートメント間の移行定数

V₁、V₂、V₃ : コンパートメント1、2、3の分布容積

Vd_γ、Vd_{ss} : γ 相より算出される分布容積、定常状態の分布容積

AUC : 血中濃度曲線下面積

[Xu]₀[∞] : 尿中排泄率

Cl_t : 総体クリアランス

Cl_r : 総体クリアランス、腎クリアランス

(4) クリアランス

「VII. 2. (3) 消失速度定数」の項参照

(5) 分布容積

「VII. 2. (3) 消失速度定数」の項参照

(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

(1) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(2) 吸収部位

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性¹⁴⁾

1) ヒト腫瘍内濃度（外国データ）

¹⁴C - ミトキサントロン 12mg/m² を 3 例の腫瘍患者に投与し、生検により採取した腫瘍内濃度は 0.06～1.32/10⁶ng 細胞である。また、この腫瘍内濃度と臨床効果に相関性が認められた。

腫瘍	年齢	性別	ノバントロン 用量 (mg/m ²)	<i>in vitro</i> (clonogenic assay)	臨床 効果	投与後か ら生検ま での時間	腫瘍内濃度 (ng/10 ⁶ 細胞)
頭頸部癌	74	男	12	－	NR	6	0.06
黒色腫	25	女	12	著明な効果	NR	23	0.03
卵巣癌	67	女	12	－	MR	6	1.32

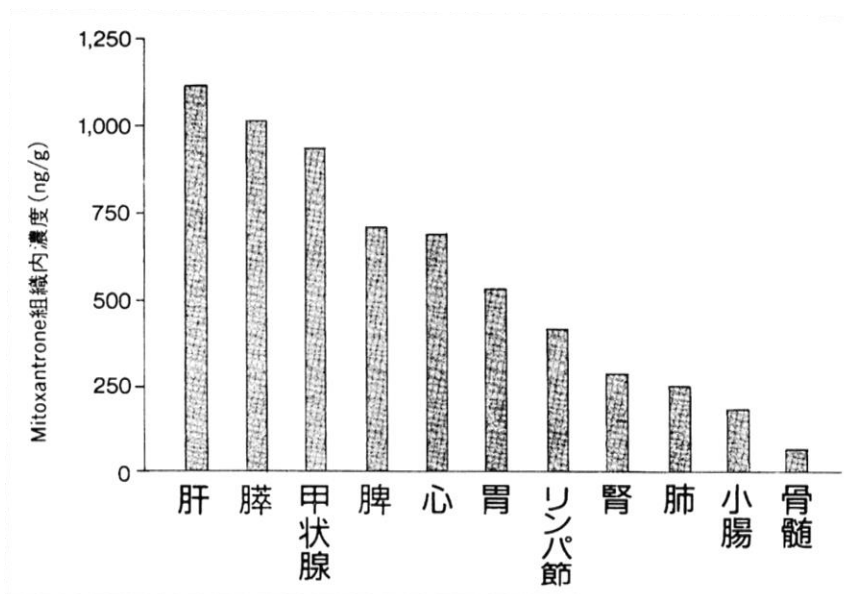
NR : No Response

MR : Minor Response

その他、ノバントロン累積総投与量 6～100mg/m² を投与し、10～272 日後に死亡した 11 症例について腫瘍内濃度を測定した結果、肝およびリンパ節の腫瘍組織に高い濃度が認められている。

2) ヒトでの組織への移行性（外国データ）

¹⁴C - ミトキサントロン 12mg/m² を静脈内投与後 35 日目に死亡した腎癌症例の臓器内濃度は下図の通りである。全臓器当りでは、肝・骨髄・心・肺・脾・腎・甲状腺に多く分布し、この 7 臓器の総組織内ミトキサントロン量は、投与量の約 15%に相当した。



(6) 血漿蛋白結合率

血漿蛋白結合率：78.3%¹⁵⁾ (*in vitro*)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主な代謝部位は肝臓と考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

該当資料なし

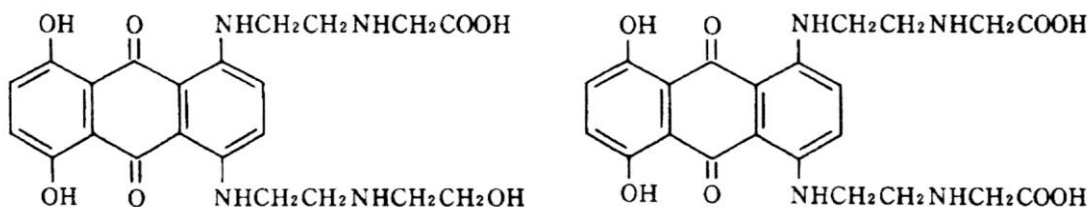
(3) 初回通過効果の有無及びその割合

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

ミトキサントロンはヒトにおいて、側鎖の OH 基が酸化を受け、モノカルボン酸及びジカルボン酸に代謝される。血漿中代謝物と尿中代謝物は同一である¹⁶⁾。

ただし、いずれも抗腫瘍活性は認められていない¹⁷⁾ (外国人データ)。



7. 排泄

血清中濃度測定と同時に測定した尿中のミトキサントロンの排泄量は、点滴終了後 96 時間までの累積尿中排泄率で、投与量の 5.17% (5 例の平均) である¹³⁾。

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

該当資料なし

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

設定されていない

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 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。]

(解説)

2.1 本剤の心毒性のリスクファクターに心疾患の合併及びその既往が知られている。

2.2 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

(解説)

2.2 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者に再投与した場合、重篤な過敏症が再発する可能性が非常に高いことが知られている。

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

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」の項参照

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 骨髄機能抑制、心筋障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、以下の点に注意すること。[9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2 参照]

8.1.1 緊急時に十分処置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。

(解説)

8.1 一般的に投与後 7～14 日に最低となり、通常 21～28 日で回復する。投与時は末梢血検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

8.1.1 患者の安全確保を第一に考え、治療に伴い想定される死亡等の重篤な副作用の発生を可能な限り未然に防ぐための適正使用の確保が重要であることから記載している。

8.1.2 頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。心電図等による心機能検査は、原則としてコース（通常3～4週）ごとに実施することが望ましい。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。

(解説)

8.1.2 骨髄機能抑制、心筋障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、本剤投与中は頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

8.1.3 従前にアントラサイクリン系薬剤を使用した症例では、本剤の投与量の多少にかかわらず心筋障害を起こすことがあるので、心機能検査を頻回に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること¹⁾。

(解説)

8.1.3 アントラサイクリン系薬剤のドキソルビジン前投与例では、本剤の総投与量が100mg/m²を超える場合に、うっ血性心不全（CHF）の発現率が高くなると報告されている¹⁾。

8.2 従前にアントラサイクリン系薬剤を使用していない症例では、本剤の総投与量が160mg/m²、及び従前にアントラサイクリン系薬剤を使用した症例では、本剤の総投与量が100mg/m²を超える場合にうっ血性心不全等の重篤な心障害を起こすことがある。[9.1.4、11.1.1 参照]

(解説)

8.2 アントラサイクリン系薬剤のドキソルビジン前投与のない症例では、本剤の総投与量が160mg/m²を超える場合に、うっ血性心不全（CHF）の発現率が高くなると報告されている¹⁾。

8.3 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.2 参照]

(解説)

8.3 骨髄機能抑制が著しい場合には感染症、出血傾向の増悪に十分な注意が必要である。

8.4 免疫機能が抑制された患者への生ワクチン接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、本剤投与中に生ワクチンを接種しないこと。

(解説)

8.4 海外において、ステロイド剤により免疫機能が抑制された患者に生ワクチンを接種しワクチン由来の感染が誘発されたとの報告があることから、免疫機能が抑制された患者に関する一般的な注意として記載した。

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. 特定の背景を有する患者に関する注意

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

骨髄機能抑制を増悪させるおそれがある。[8.1、11.1.2 参照]

(解説)

9.1.1 「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項、8.1、8.2を参照

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄機能抑制により感染を増悪させるおそれがある。[8.1、8.3、11.1.2 参照]

(解説)

9.1.2 「Ⅷ. 5. 重要な基本的とその理由」の項、8.3を参照

9.1.3 水痘患者

致命的な全身障害があらわれるおそれがある。

(解説)

9.1.3 抗悪性腫瘍剤に共通の記載である。

9.1.4 従前にアントラサイクリン系薬剤を使用した患者

[8.1、8.2、11.1.1 参照]

(解説)

9.1.4 アントラサイクリン系薬剤のドキソルビジンを前投与した例では、本剤の総投与量が100mg/m²を超える場合に、うっ血性心不全（CHF）の発現率が高くなると報告されていることから注意が必要である。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

(解説)

9.2 腎機能障害のある患者では、本剤の不活化や排泄が遅延する可能性がある。また、本剤の毒性によってこれらの症状が増悪することもある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

(解説)

9.3 肝機能障害のある患者では、本剤の不活化や排泄が遅延する可能性がある。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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。

(解説)

9.4 「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(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が望ましい。アントラサイクリン系の抗悪性腫瘍剤（ドキソルビシン塩酸塩、ダウノルビシン塩酸塩等）の動物試験で催奇形作用が報告されている。

(解説)

9.5 「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ヒトで乳汁中への移行が報告されている。

(解説)

9.6 ヒトで乳汁中への移行が報告されていることから、授乳を避けること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。腎機能等生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすい。

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. 相互作用		
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
投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射潜在的に心毒性を有する他の抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	心筋障害が増強されることがある。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強されることがある。急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生することがある。	副作用が相互に増強される。

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 うっ血性心不全、心筋障害、心筋梗塞（いずれも頻度不明）

[8.1、8.2、9.1.4 参照]

(解説)

11.1.1 「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

11.1.2 骨髄抑制、汎血球減少（いずれも頻度不明）

貧血（頻度不明）、白血球減少（92.3%）、血小板減少（56.1%）、出血（2.1%）等があらわれることがある。[8.1、9.1.1、9.1.2 参照]

(解説)

11.1.2 「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

11.1.3 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、労作時息切れ、呼吸困難等の異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査等を実施し、間質性肺炎が疑われる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。

(解説)

11.1.3 「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

11.1.4 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

11.1.4 本剤投与後にショックを呈した症例が報告されている。観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状が現れた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明
心臓		心電図異常、頻脈		不整脈、心悸亢進
過敏症		発疹		紅斑
肝臓	ALT 上昇 (32.0%)、AST 上昇 (24.6%)、ビリルビン上昇、ALP 上昇等の肝機能検査値異常			黄疸
腎臓	BUN 上昇	蛋白尿	血尿、クレアチニン上昇	
消化器	食欲不振 (49.7%)、悪心・嘔吐 (44.5%)、口内炎 (20.6%)、下痢			腹痛、消化管出血
皮膚	脱毛 (21.1%)			
精神神経系				倦怠感、頭痛
投与部位			静脈炎	血管痛
その他		発熱	感染症	味覚異常、鼻出血

■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時まで	効能追加時	使用成績調査	合計
調査施設数	84	7	249	340*
調査症例数	431	37	1278	1746
副作用発現症例数	428	37	717	1182
副作用発現件数	2449	187	2067	4703
副作用発現症例率 (%)	99.3	100	56.1	67.7

副作用の種類		副作用の発現件数 (%)			
心臓	心電図異常	26 (6.03)	0	4 (0.31)	30 (1.72)
	頻脈	27 (6.26)	0	2 (0.16)	29 (1.66)
	うっ血性心不全	0	0	6 (0.47)	6 (0.34)
	うっ血性心不全	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	心不全	0	0	5 (0.39)	5 (0.29)
	不整脈	0	0	2 (0.16)	2 (0.11)
	心機能不全	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	血液	白血球減少 (症)	398 (92.34)**	37 (100.0)**	517 (40.45)
血小板減少 (症)		242 (56.15)	23 (62.16)	300 (23.47)	565 (32.36)
血色素減少		288 (66.82)	23 (62.16)	148 (11.58)	459 (26.29)
顆粒球減少***		240 (55.68)	34 (91.89)	2 (0.16)	276 (15.81)
貧血		0	0	114 (8.92)	114 (6.53)
赤血球障害		0	0	95 (7.43)	95 (5.44)
好中球減少 (症)		-	-	83 (6.49)	83 (4.75)
ヘマトクリット値減少		0	0	17 (1.33)	17 (0.97)
出血		9 (2.09)	1 (2.70)	2 (0.16)	12 (0.69)
出血傾向		9 (2.09)	1 (2.70)	0	10 (0.57)
皮下出血		0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
歯肉出血		0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
呼吸器障害	肺炎	0	0	2 (0.16)	2 (0.11)
	呼吸器	1 (0.23)	0	0	1 (0.06)
過敏症	発疹	31 (7.19)	0	2 (0.16)	33 (1.89)
	皮膚症状	31 (7.19)	0	0	31 (1.78)
	発疹	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	紫斑性発疹	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
肝臓	血清 GPT 上昇	138 (32.02)	16 (43.24)	56 (4.38)	210 (12.03)
	血清 GOT 上昇	106 (24.59)	16 (43.24)	45 (3.52)	167 (9.56)
	血清 ALP 上昇	63 (14.62)	6 (16.22)	22 (1.72)	91 (5.21)
	血清ビリルビン上昇	69 (16.01)	10 (27.03)	15 (1.17)	94 (5.38)
	黄疸	0	0	4 (0.31)	4 (0.23)
	血清 LDH 上昇	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	肝機能悪化	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
腎臓	BUN の上昇	49 (11.37)	1 (2.70)	4 (0.31)	54 (3.09)
	血清クレアチニンの上昇	11 (2.55)	0	2 (0.16)	13 (0.74)
	蛋白尿	33 (7.66)	1 (2.70)	0	34 (1.95)
	血尿	19 (4.41)	0	3 (0.23)	22 (1.26)
	腎機能悪化	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	腎機能障害	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)

副作用の種類		副作用の発現件数 (%)			
消化器	悪心・嘔気・嘔吐	192 (44.55)	3 (8.11)	274 (21.44)	469 (26.86)
	食欲不振	214 (49.65)	11 (29.73)	106 (8.29)	331 (18.96)
	口腔 (口腔内潰瘍・口内炎・潰瘍性口内炎)	89 (20.65)	0	32 (2.50)	121 (6.93)
	下痢	72 (16.71)	1 (2.70)	10 (0.73)	83 (4.75)
	腹痛	0	0	3 (0.23)	3 (0.17)
	歯肉炎	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	腸管麻痺	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	舌炎	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	皮膚	脱毛 (症)	91 (21.11)	0	31 (6.34)
色素沈着		0	0	2 (0.16)	2 (0.11)
精神神経系	全身けん怠感	0	1 (2.70)	23 (1.80)	24 (1.37)
	頭痛	0	1 (2.70)	1 (0.08)	2 (0.11)
注射部位	静脈炎	6 (1.39)	0	1 (0.08)	7 (0.40)
	血管痛	0	0	3 (0.23)	3 (0.17)
その他	発熱	28 (6.50)	2 (5.41)	58 (4.54)	88 (5.04)
	感染症	2 (0.46)	0	7 (0.55)	9 (0.52)
	感染誘発	2 (0.46)	0	4 (0.31)	6 (0.34)
	敗血症	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	真菌感染症	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	誘発感染症	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	疼痛	5 (1.16)	0	0	5 (0.29)
	電解質異常	0	0	2 (0.16)	2 (0.11)
	胸部不快感	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	浮腫	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	下肢浮腫	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	腹水	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	血清総蛋白減少	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	高カリウム血症	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	低カリウム血症	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	味覚異常	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)
	潮紅 (フラッシング)	0	0	1 (0.08)	1 (0.06)

(1998年集計) 使用成績調査期間：1987.10.2～1993.10.1

*：承認時までの調査、効能追加時調査及び使用成績調査における施設数を累計した。

**：好中球減少 (症) を含む。

***：無顆粒球症を含む。

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

<参考>

ノバントロンの特異的な解毒剤は知られていない。

重篤な腎不全の症例については、過量投与になりやすいため慎重投与となっているが、本剤は広範囲の組織に分布するので、腹膜透析、血液透析により治療効果及び毒性は軽減しにくい。

米国では、本剤 140～180mg/m² 単回投与したとき白血球減少による感染症の併発のため死亡した報告がある。誤って過量投与し骨髄抑制が持続する場合には、輸血、抗菌剤等の処置が必要である。

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 溶解時の pH の高い薬剤及びβ-ラクタム環を有する抗生物質と配合した場合、沈殿を生ずることがあるので、これらの薬剤との混注を避けること¹⁸⁾。また、ヘパリンと結合することが報告されているので、ヘパリンとの混注時に沈殿を生じる可能性が否定できないため、ヘパリンとの混注を避けること。

14.1.2 希釈方法

- (1) 静脈内投与の場合、本剤の必要量を通常、注射用蒸留水、生理食塩液又は5%ブドウ糖液 20mL 以上で希釈する。
- (2) 点滴静脈内投与の場合、本剤の必要量を通常、生理食塩液又は5%ブドウ糖液 100mL 以上で希釈する。なお、注射用蒸留水で希釈した場合は低張となるので使用しないこと。
- (3) 希釈した注射液は調製後 24 時間以内に使用すること。
- (4) 分割使用する場合には、4 週間以内に使い終えること¹⁹⁾。

14.1.3 本剤及び希釈液が皮膚などに付着しないよう慎重に取り扱うこと。

14.2 薬剤投与時の注意

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

14.2.2 静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、皮膚が青色に変色したり、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。

14.2.3 本剤が目や皮膚に付着した場合には直ちに水道水で洗い流すこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の投与により皮膚や強膜が一過性に青色を呈したり、尿が青～緑色になることがある。

15.1.2 免疫機能が抑制された患者にワクチンを接種した場合、抗体反応の欠如が報告されている。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床使用に基づく情報

15.2.1 ラットに静脈内投与した試験で、発癌性の可能性が示唆されたという報告がある。

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

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

<参考>

一般薬理²⁰⁾

ミトキサントロンの一般薬理作用について、中枢神経系、呼吸・循環器系、平滑筋・自律神経系、消化器系、糖代謝、脂質代謝、免疫、コラーゲン合成阻害作用等を検討した結果、臨床用量付近の濃度では、わずかにコラーゲン合成阻害作用を示すのみである。

主な試験成績を以下に示す。

試験項目	試験方法	動物	成績の概要
中枢神経系	行動の変化、中枢神経症状、自律神経症状及び投与後3日間の死亡状況を観察	ICR マウス	40mg/kg 投与により、自発運動活性の低下と立毛が観察されたが、0.4、4、10mg/kg の投与では著明な変化は認められなかった。いずれの用量とも死亡例は観察されなかった。
	中枢神経症状、自律神経症状、毒性症状及び投与24時間後の死亡状況を観察	Wistar ラット	25mg/kg 投与により運動活性の低下、円背位の発現、筋弛緩が認められたが死亡例はなかった。50mg/kg ではさらに呼吸抑制と歩行失調が認められたが死亡例はなかった。100mg/kg ではさらに探索行動の減少、呼吸困難、同側屈筋反射の消失、チアノーゼが認められ2例とも7時間以内に死亡した。200mg/kg では100mg/kg 投与時と同様の症状が認められ、2例とも3時間以内に死亡した。
呼吸・循環器系	呼吸に及ぼす影響 血圧、大腸動脈血流量	イヌ	10mg/kg 投与により、血圧下降(約30mmHg) 大腿動脈血流量(約7mL/min) と心拍数(約20beats/min) の減少、心電図T波の平低化とQRS振幅の抑制、呼吸頻度の増加及び呼吸振幅の抑制が観察されたが、心電図は5分以内で、また、血圧などの他パラメータも約20分で回復した。0.4及び4mg/kg では著明な影響は認められなかった。また、いずれの用量とも溶血作用は認められなかった。
平滑筋・自律神経系	平滑筋・自律神経系に及ぼす影響 摘出回腸に	Hartley モルモット	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁴ g/mL で一過性の収縮とわずかな自動運動の振幅の減少が観察されたが洗浄後回復した。10 ⁻⁸ g/mL では自動運動に変化は認められなかった。10 ⁻⁴ g/mL でアセチルコリン、ヒスタミン及びBaCl ₂ による収縮が有意に抑制されたが10 ⁻⁸ 及び10 ⁻⁶ g/mL では有意な影響は認められなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性

LD₅₀ (mg/kg)

投与経路 \ 種	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
静脈内	11.3	9.7	4.8	5.2
腹腔内	16.5	19.7	8.0	11.7
皮下	19.7	22.3	5.5 - 7.7	6.7

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

ラット、イヌ、サルにおける主なミトキサントロンの影響は造血器及び胃・腸管に対するもので、脱毛は認められなかった。ラットでは心及び腎に対しても本薬の影響がみられた。

ラット、イヌ、サルの連続投与試験における最大耐薬量はそれぞれ 0.1、0.05 以下、0.05mg/kg/日量、イヌの臨床用法試験では 0.05mg/kg 量であった。イヌにおいて認められた変化は、臨床用法試験の方が連続投与試験におけるよりも軽度であった。

ラット、イヌ、サルともに主な死亡原因は、骨髄及びリンパ組織の抑制と考えられる。また、イヌ、サルでは胃腸障害又は諸臓器組織の出血も死亡原因に係わったと考えられる。

組織学的変化又は臨床検査異常所見が認められた最小の用量（総投与量）は、血液学的検査での変化がみられたおよそ 0.2~1.0mg/kg 量であった。

2) 慢性毒性

ミトキサントロンの 0.03、0.3、0.6、0.9mg/kg/回を 3 週間ごとに 1 回の割合で 12 カ月間（合計 18 回投与）にわたり、ラットに静脈内投与した試験では、0.3mg/kg 以上の投与群に全身状態の悪化に伴う死亡例、骨髄細胞の減少、胸腺・脾・リンパ節のリンパ球減少、肝細胞腫大、慢性腎症などの所見及び死亡例では心筋炎がみられている。0.03mg/kg 群では雄の一部に慢性腎症がみられているが雌では特記すべき所見はみられていない。

(3) 遺伝毒性試験

変異原性試験

細菌を用いた Ames 試験では陽性であるが、ラットを用いた優性致死試験では陰性である。

(4) がん原性試験

発癌性

マウス、ラットに対して、3 週ごとに 1 回、25 カ月にわたって静脈内投与した試験で、マウスには発癌性は認められていないが、ラットでは WHO の判定基準で軽度の発癌性の可能性が示唆されている。

(5) 生殖発生毒性試験

ミトキサントロンを雌雄ラットの交配前～妊娠初期（3.3、10、30 μ g/kg/日）、妊娠ラットの胎児器官形成期（50、100、200 μ g/kg/日）、周産期～授乳期（25、50、100 μ g/kg/日）に静脈内投与した試験では、器官形成期投与の大量群で胎児体重及び出生児体重の低下、周産期～授乳期の大量群で出生児体重の低下がみられているが、その他の所見（受胎能、妊娠の維持、分娩、哺育、胎児の催奇形性、児獣の行動・生殖能力）では特記すべき異常はみられていない。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

心毒性

①ミトキサントロン塩酸塩の心毒性

骨髄抑制を指標とするミトキサントロン塩酸塩の最大耐薬量をイヌ（1回/3週、30週間）、サル（1回/3週、44週間）に静脈内投与した試験では、可逆的な心筋の小胞性拡張等の変化がみられているが、ECG（electrocardiogram）、血圧の変化や進行性の心筋症はみられていない。

②ドキシソルビシン塩酸塩前処置によるミトキサントロン塩酸塩投与の心毒性

イヌにドキシソルビシン塩酸塩を3週間隔で4回（1回：1.64mg/kg）投与し、心筋病変を誘発させ、これを次の3群に分けドキシソルビシン塩酸塩前処置による本剤投与の心毒性について検討した。

[I群]：7週間の休薬期間においてミトキサントロン塩酸塩の0.25mg/kg量を3週間隔で6回投与した。

[II群]：7週間の休薬期間においてドキシソルビシン塩酸塩の1.64mg/kg量を3週間隔で6回投与した。

[III群]：19週間の休薬期間においてミトキサントロン塩酸塩の0.25mg/kg量を3週間隔で6回投与した。

[I群]では誘発された心病変は本剤投与期間中、一時的に増強を示したが、本剤投与終了15週間後では軽減し回復傾向を示した。[III群]では明らかな増強あるいは軽減は認められなかった。[II群]では心病変は明らかに増強し、血圧の低下やQRS電位低下などの心電図の変化を示した。

上記の結果より、ドキシソルビシン塩酸塩前処置動物に本剤またはドキシソルビシン塩酸塩を追加投与した場合、前処置にて誘発された心病変への影響は、本剤の方がドキシソルビシン塩酸塩のそれより軽度である。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ノバントロン注 10mg・20mg

劇薬

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：ミトキサントロン塩酸塩

劇薬

2. 有効期間

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

20. 取り扱い上の注意

本剤及び希釈液は他の注射液と区分して保管すること。

5. 患者向け資材

(1) 患者向医薬品ガイド：なし

(2) くすりのしおり：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分：該当なし

同 効 薬：アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤ほか各種抗悪性腫瘍剤

7. 国際誕生年月日

不明

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	承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ノバントロン注 20mg	2001年8月24日	21300AMY00386000	2001年9月7日	2001年9月7日
ノバントロン注 (旧販売名、20mg製剤)	1987年10月2日	16200AMY00313000	1987年11月25日	1987年12月10日
ノバントロン注 10mg	1993年2月16日	20500AMY00051000	1993年6月4日	1993年11月24日

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

1989年6月1日

効能又は効果追加

「肝細胞癌」

用法及び用量追加

「通常、成人にはミトキサントロンとして1日1回6~12mg/m²（本剤3~6mL/m²）を、3~4週間隔で静脈内にゆっくり投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」

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：1998年3月12日

再審査結果：薬事法第14錠第2項各号のいずれにも該当しない。

（「区分3 承認拒否事由のいずれにも該当しない」）

11. 再審査期間

6年：1987年10月2日~1993年10月1日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬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 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算 処理システム 用コード
ノバントロン注 10mg	4291402A2020	4291402A2020	109243101	644290005
ノバントロン注 20mg	4291402A1032	4291402A1032	109242401	640454032

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Smith,J.F.ed.Pharmanual,a comprehensive guide tothe therapeutic use of Novantrone.
Chicago:PharmaLibri;1984
- 2) 田口鐵男他:癌と化学療法.1986,13:2820-
- 3) 木村郁郎他 : 癌と化学療法.1986,13:2813-
- 4) Johnson,R.K.:Cancer Treat.Rep.1979;63(3):425-439(PMID:427824)
- 5) Osherooff,N.et al.:dvances Pharmacol.1994;29B:105-126(PMID: 8996604)
- 6) Wallace,R.E.et al.:Cancer Res.1979;39(5):1570-1574(PMID:427798)
- 7) Goldin,A.et al.:Cancer Treat.Rev.1980;7(4):167-176(PMID:7214373)
- 8) Durr,F.E.et al.:Am.Soc.Microbiology.1980:1595-1596
- 9) Kimler,B.F.et al.:Cancer Res.1982;42(9):3631-3636(PMID:7105035)
- 10) Fujimoto,S.et al.:Cancer Chemother.Pharmacol.1982;8(2):157-162(PMID:7105379)
- 11) 佐藤 博 : 癌と化学療法.1982;9(1):26-30
- 12) 奥田博明他 : 化学療法の領域.1988;4(9):133-137
- 13) 小川一誠他 : 癌と化学療法.1986;13(10):3028-3033
- 14) Alberts, D. S. et al.:Cancer Res.1985;45(4):1879-1884(PMID:3978648)
- 15) 社内資料 : CL 232,315の蛋白結合
- 16) Ehninger,G.et al.:Cancer Treat.Rep.1986;70(12):1373-1378(PMID:3791250)
- 17) Chiccarelli,F.S.et al.:Cancer Res.1986;46(9):4858-4861(PMID:3731132)
- 18) 幸保文治他 : 医薬ジャーナル.1987;23(9):1879-1891
- 19) 社内資料 : 安定性試験
- 20) Lu K.et al.:Cancer Chemother. Pharmacol.1984;13(1):63-66(PMID:6733844)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「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する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(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

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については、表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

<ノバントロン注(旧販売名、20mg 製剤)の配合変化試験>

(1) ノバントロン注の配合変化

試験方法

- ①輸液（電解質輸液、栄養輸液）、抗悪性腫瘍剤、抗生物質製剤、その他計 42 品目と、ノバントロン注の配合変化について検討した。
- ②輸液との配合試験では、ノバントロン注 1 バイアルを各輸液と混合した。
輸液以外の注射剤については、本剤 1 バイアルを各薬剤と混合し、3 剤配合の場合には、まず輸液に本剤を加えた後に他の注射剤を加えた。
- ③室温（ $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ）にて、混合直後、1、3、6 及び 24 時間後の外観変化を観察し、同時に pH、ミトキサントロン塩酸塩の残存量を測定した。

(2) 輸液中での各種注射剤との配合変化

試験方法

- ①ノバントロン注の配合変化試験で外観変化のみられた 13 品目の注射剤について、各種輸液中での配合変化を検討した。
- ②各種輸液 500mL のそれぞれに、ノバントロン注 1 バイアルを加えて混合し、ついで 13 品目の注射剤のそれぞれ 1 バイアルまたは 1 アンプルを加えて混合した。
- ③室温（ $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ）にて、混合直後、1、3、6 及び 24 時間後の外観変化を観察し、同時に pH、ミトキサントロン塩酸塩の残存量を測定した。

(3) 結果および測定

試験成績を表に示す。

ミトキサントロン塩酸塩注射液の配合変化は、ミトキサントロン塩酸塩の溶解度の低下に基づく混合直後の沈殿が主体であると思われる。配合直後に沈殿を生じた薬剤は、主に pH 6 以上の薬剤及びβ-ラクタム環を有する抗生物質である。

注) 商品名、会社名は 1987 年時点での名称である。

◎ : 配合後 24 時間で外観及び力価低下を認めない。

○ : 配合後 24 時間で外観変化を認めない。

○n : 配合後 n 時間で 10%以上の力価低下を認める。

△n : 配合後 n 時間で外観変化を認める。

× : 配合直後から 1 時間以内に混濁、沈殿または力価低下を認める。

ノバントロン注(旧販売名、20mg 製剤)の配合変化

分類	商品名	配合変化							判定
		pH	外観			残存率			
		直後	直後	3 時間後	24 時間後	直後	3 時間後	24 時間後	
溶解剤	大塚蒸留水 20mL	3.63	—	—	—	100	101.0	98.4	◎
	大塚蒸留水 200mL	4.17	—	—	—	100	—	99.0	◎
糖類剤	大塚糖液 5% 20mL	3.61	—	—	—	100	99.3	96.3	◎
	光糖液 5% 200mL	4.10	—	—	—	100	—	99.6	◎
	クリニット注 5% 500mL	4.35	—	—	—	100	98.7	99.2	◎
	クリニット注 10% 500mL	4.41	—	—	—	100	99.2	98.7	◎
	クリニット注 10% 20mL	3.65	—	—	—	100	99.7	99.5	◎
	クリニット注 20% 20mL	3.62	—	—	—	100	100.3	97.7	◎
	クリニット注 50% 20mL	3.58	—	—	—	100	100.1	96.8	◎
血液代用剤	マルトスー10 500mL	4.23	—	—	—	100	—	98.7	◎
	生食液「小林」 20mL	3.63	—	—	—	100	99.8	99.4	◎
	大塚生食注 200mL	4.21	—	—	—	100	—	98.3	◎
	ソリタ-T3号 500mL	5.06	—	—	—	100	—	98.7	◎
	KN 補液 3B 500mL	5.41	—	—	—	100	—	100.3	◎
	フィジオゾール 3号 500mL	4.53	—	—	—	100	—	101.3	◎
	ポタコール R 500mL	4.84	—	—	—	100	—	98.4	◎
ヴィーン D 注 500mL	5.19	—	—	—	100	—	98.7	◎	
たん白 アミノ酸 製剤	EL-3号 500mL	5.36	—	—	—	100	—	97.9	◎
	アクチット注 500mL	5.39	—	—	—	100	—	98.2	◎
抗悪性腫瘍剤	プラスアミノ 500mL	4.50	—	—	—	100	—	97.8	◎
	5-FU 協和 250mg/5mL 2A	8.31	—	—	—	100	—	100.2	◎
	5-FU 協和 250mg/5mL 2A/D.W.20mL	8.30	—	—	—	100	—	100.5	◎
	5-FU 協和 250mg/5mL 2A/D.W.150mL	8.31	—	—	—	100	99.6	94.9	◎
	5-FU 協和 250mg/5mL 2A/sal.20mL	8.30	—	—	—	100	—	101.0	◎
	5-FU 協和 250mg/5mL 2A/sal.150mL	8.28	—	—	—	100	—	101.8	◎
	5-FU 協和 250mg/5mL 2A/G 20mL	8.30	—	—	—	100	—	99.1	◎
	5-FU 協和 250mg/5mL 2A/G 150mL	8.26	—	—	—	100	—	101.5	◎
	注射用サンラビン 250mg/D.W.25mL	4.72	—	—	沈殿	100	—	101.0	△24
	注射用サンラビン 250mg/D.W.25mL/D.W.150mL	4.69	—	—	—	100	—	100.4	◎
	キロサイド注 60mg/3mL 2A	5.09	—	—	—	100	—	98.8	◎
	キロサイド注 60mg/3mL 2A/sal.20mL	5.13	—	—	—	100	—	100.3	◎
	キロサイド注 60mg/3mL 2A/sal.150mL	5.11	—	—	—	100	—	100.0	◎
	キロサイド注 60mg/3mL 2A/G 20mL	5.07	—	—	—	100	—	98.4	◎
	キロサイド注 60mg/3mL 2A/G 150mL	5.07	—	—	—	100	—	98.5	◎

分類	商品名	配合変化							判定
		pH	外観			残存率			
		直後	直後	3時間後	24時間後	直後	3時間後	24時間後	
抗悪性腫瘍剤	フトラフル注 400mg/10mL/sal.300mL	9.80	—	—	沈殿	100	101.1	88.5	△24
	フトラフル注 400mg/10mL/G 300mL	9.71	—	—	沈殿	100	97.0	89.8	△24
	注射用メソトレキセート 50mg/D.W.2mL	5.47	沈殿	沈殿	沈殿	100	—	—	×
アルキル化剤	注射用エンドキサン 500mg/D.W.25mL 2V	3.74	—	—	—	100	99.9	96.2	◎
	注射用エンドキサン 500mg/D.W.25mL 2V/D.W.100mL	3.98	—	—	—	100	99.4	93.6	◎
抗腫瘍性植物成分製剤	オンコピン 1mg/sol.5mL 2V	3.51	—	—	—	100	98.1	99.1	◎
	オンコピン 1mg/sol.5mL 2V/D.W.20mL	3.70	—	—	—	100	98.7	103.7	◎
	オンコピン 1mg/sol.5mL 2V/D.W.150mL	4.05	—	—	—	100	97.3	99.7	◎
	オンコピン 1mg/sol.5mL 2V/sal.20mL	4.05	—	—	—	100	101.1	97.7	◎
	オンコピン 1mg/sol.5mL 2V/sal.150mL	4.05	—	—	—	100	101.1	97.7	◎
	オンコピン 1mg/sol.5mL 2V/G 20mL	3.66	—	—	—	100	101.5	97.0	◎
	オンコピン 1mg/sol.5mL 2V/G 150mL	3.96	—	—	—	100	99.9	97.3	◎
	エクザール 10mg/D.W.10mL	3.54	—	—	—	100	98.2	98.6	◎
	エクザール 10mg/sal.10mL	3.52	—	—	—	100	100.3	101.7	◎
抗腫瘍性抗生物質製剤	ブレオ 5mg/sal.5mL	3.46	—	—	—	100	100.0	99.2	◎
	ブレオ 5mg/G 5mL	3.51	—	—	—	100	100.7	101.1	◎
	ブレオ 15mg/sal.5mL	3.56	—	—	—	100	102.0	102.0	◎
	ブレオ 15mg/G 5mL	3.54	—	—	—	100	98.2	97.2	◎
	ブレオ 30mg/sal. 5mL	3.64	—	—	—	100	100.9	101.3	◎
	ブレオ 30mg/G 5mL	3.65	—	—	—	100	100.2	101.7	◎
	マイトマイシン協和 S 2mg/D.W.5mL	3.46	—	—	—	100	99.9	99.2	◎
	アドリアシン注 10mg/D.W.5mL	3.45	—	—	—	100	103.9	99.6	◎
	アドリアシン注 10mg/sal.5mL	3.42	—	—	—	100	99.0	101.6	◎
セフェム系抗生物質製剤	パンスポリン静注用 0.25g/D.W.3mL	5.85	—	—	沈殿	100	100.4	69.9	△6
	パンスポリン静注用 0.25g/sal.3mL	6.20	—	—	沈殿	100	98.3	69.6	△6
	パンスポリン静注用 0.5g/D.W.3mL	6.26	—	—	沈殿	100	96.7	55.7	△6
	パンスポリン静注用 0.5g/sal.3mL	6.44	—	—	沈殿	100	97.2	50.6	△6
	パンスポリン静注用 1g/D.W.5mL	6.47	—	—	沈殿	100	97.2	60.7	△24
	パンスポリン静注用 1g/sal.5mL	6.38	—	—	沈殿	100	99.1	75.9	△24
	ベストコール静注用 0.5g/D.W.3mL	6.83	沈殿	沈殿	沈殿	100	—	—	×
	ベストコール静注用 0.5g/sal.3mL	6.91	沈殿	沈殿	沈殿	100	—	—	×
	ベストコール静注用 0.5g/G 3mL	6.90	沈殿	沈殿	沈殿	100	—	—	×
	ベストコール静注用 1g/D.W.5mL	7.06	沈殿	沈殿	沈殿	100	—	—	×
	ベストコール静注用 1g/sal.5mL	6.95	沈殿	沈殿	沈殿	100	—	—	×
	ベストコール静注用 1g/G 5mL	6.90	沈殿	沈殿	沈殿	100	—	—	×
テトラサイクリン系抗生物質製剤	点滴静注用ミノマイシン 100mg/D.W.5mL	2.66	—	—	—	100	100.2	101.6	◎
副腎ホルモン剤	水溶性プレドニン 50mg/sol.5mL	5.34	沈殿	沈殿	沈殿	100	—	—	×
	水溶性プレドニン 50mg/sol.5mL/D.W.5mL	5.37	沈殿	沈殿	沈殿	100	—	—	×
	水溶性プレドニン 50mg/sol.5mL/D.W.150mL	5.53	—	—	—	100	103.8	101.8	◎
	リンデロン注 20mg/5mL	6.46	沈殿	沈殿	沈殿	100	—	—	×
	ソル・コーテフ 100mg/sol.2mL	5.69	沈殿	沈殿	沈殿	100	—	—	×
解毒剤	タチオン注射用 100mg/sol.2mL	4.44	—	—	—	100	100.1	96.3	◎
	タチオン注射用 200mg/sol.3mL	4.65	—	—	—	100	99.8	92.3	◎
利尿剤	ラシックス注 20mg/2mL	4.01	沈殿	沈殿	沈殿	100	—	—	×
ビタミンC	ピタシミン注射液 500mg/2mL	5.80	—	—	沈殿	100	99.0	95.4	△24
その他	ウログラフィン 76%/20mL	4.60	沈殿	沈殿	沈殿	100	—	—	×
	MDS コーワ注 300mg/5mL	3.90	沈殿	沈殿	沈殿	100	—	—	×
	プリンペラン注射液 10mg/2mL	3.32	—	—	—	100	100.0	99.8	◎

輸液中での各種注射剤との配合変化

商品名 (容量)	KN補液 3B(500mL)	フィジオゾール 3号(500mL)	ポタコールR (500mL)	ソリタ T3号 (500mL)	プラスアミノ (500mL)
Control	◎	◎	◎	◎	◎
注射用サンラビン 250mg/25mL	◎	◎	◎	◎	◎
フトラフル注 400mg/10mL	○6	○6	○6	○6	◎
注射用メソトレキセート 50mg/2mL	×	×	◎	△6	◎
パンスポリン静注用 1g/5mL	△3	×	△6	△24	◎
注射用ペンブリチン 1g/20mL	×	×	△6	△3	×
ベストコール静注用 1g/6mL	×	×	×	×	×
水溶性プレドニン 50mg/5mL	◎	◎	◎	◎	◎
リンデロン注 20mg/5mL	◎	◎	◎	◎	◎
ソル・コーテフ 100mg/2mL	◎	◎	◎	◎	◎
MDS コーワ注 300mg/5mL	×	×	×	×	×
ラシックス注 20mg/2mL	◎	◎	◎	◎	◎
ビタシミン注射液 500mg/2mL	◎	◎	◎	◎	◎