

医薬品インタビューフォーム

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

抗白血病・抗悪性腫瘍抗生物質製剤

注射用ダウノルビシン塩酸塩

ダウノマイシン[®] 静注用20mg DAUNOMYCIN[®] FOR INJECTION

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中 日局ダウノルビシン塩酸塩 20mg（力価）
一般名	和名：ダウノルビシン塩酸塩（JAN） 洋名：Daunorubicin Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2007年 3月22日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007年 6月15日（販売名変更による） 販売開始年月日：1970年 8月
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元： Meiji Seika ファルマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	Meiji Seikaファルマ株式会社 くすり相談室 TEL (0120) 093-396、(03) 3273-3539 FAX (03) 3272-2438 受付時間：9時～17時 （土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/

本 IF は 2021 年 2 月改訂（第 1 版）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。

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て、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	6. 製剤の各種条件下における安定性	8
1. 開発の経緯	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	8
2. 製品の治療学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
3. 製品の製剤学的特性	1	9. 溶出性	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	10. 容器・包装	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(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	9
(1) 承認条件	2	(2) 包装	9
(2) 流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	9
6. RMPの概要	2	(4) 容器の材質	9
II. 名称に関する項目	3	11. 別途提供される資材類	9
1. 販売名	3	12. その他	10
(1) 和名	3	V. 治療に関する項目	11
(2) 洋名	3	1. 効能又は効果	11
(3) 名称の由来	3	2. 効能又は効果に関連する注意	11
2. 一般名	3	3. 用法及び用量	11
(1) 和名（命名法）	3	(1) 用法及び用量の解説	11
(2) 洋名（命名法）	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
(3) ステム（stem）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	11
3. 構造式又は示性式	3	5. 臨床成績	12
4. 分子式及び分子量	4	(1) 臨床データパッケージ	12
5. 化学名（命名法）又は本質	4	(2) 臨床薬理試験	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(3) 用量反応探索試験	12
III. 有効成分に関する項目	5	(4) 検証的試験	12
1. 物理化学的性質	5	(5) 患者・病態別試験	12
(1) 外観・性状	5	(6) 治療的使用	12
(2) 溶解性	5	(7) その他	12
(3) 吸湿性	5	VI. 薬効薬理に関する項目	14
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
(5) 酸塩基解離定数	5	2. 薬理作用	14
(6) 分配係数	5	(1) 作用部位・作用機序	14
(7) その他の主な示性値	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(3) 作用発現時間・持続時間	14
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	VII. 薬物動態に関する項目	15
IV. 製剤に関する項目	7	1. 血中濃度の推移	15
1. 剤形	7	(1) 治療上有効な血中濃度	15
(1) 剤形の区別	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	15
(2) 製剤の外観及び性状	7	(3) 中毒域	16
(3) 識別コード	7	(4) 食事・併用薬の影響	16
(4) 製剤の物性	7	2. 薬物速度論的パラメータ	17
(5) その他	7	(1) 解析方法	17
2. 製剤の組成	7	(2) 吸収速度定数	17
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添 加剤	7	(3) 消失速度定数	17
(2) 電解質等の濃度	7	(4) クリアランス	17
(3) 熱量	7	(5) 分布容積	17
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	(6) その他	17
4. 力価	8	3. 母集団（ポピュレーション）解析	18
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	(1) 解析方法	18
		(2) パラメータ変動要因	18

4. 吸収	18	2. 毒性試験	31
5. 分布	18	(1) 単回投与毒性試験	31
(1) 血液-脳関門通過性	18	(2) 反復投与毒性試験	31
(2) 血液-胎盤関門通過性	18	(3) 遺伝毒性試験	32
(3) 乳汁への移行性	18	(4) がん原性試験	33
(4) 髄液への移行性	18	(5) 生殖発生毒性試験	33
(5) その他の組織への移行性	19	(6) 局所刺激性試験	33
(6) 血漿蛋白結合率	19	(7) その他の特殊毒性	33
6. 代謝	19	X. 管理的事項に関する項目	35
(1) 代謝部位及び代謝経路	19	1. 規制区分	35
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分 子種、寄与率	20	2. 有効期間	35
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	20	3. 包装状態での貯法	35
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存 在比率	20	4. 取扱い上の注意	35
7. 排泄	20	5. 患者向け資材	35
8. トランスポーターに関する情報	21	6. 同一成分・同効薬	35
9. 透析等による除去率	22	7. 国際誕生年月日	35
10. 特定の背景を有する患者	22	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
11. その他	22	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
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	23	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	36
1. 警告内容とその理由	23	11. 再審査期間	36
2. 禁忌内容とその理由	23	12. 投薬期間制限に関する情報	36
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23	13. 各種コード	36
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	23	14. 保険給付上の注意	36
5. 重要な基本的注意とその理由	23	XI. 文献	37
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	24	1. 引用文献	37
(1) 合併症・既往歴等のある患者	24	2. その他の参考文献	37
(2) 腎機能障害患者	24	XII. 参考資料	38
(3) 肝機能障害患者	24	1. 主な外国での発売状況	38
(4) 生殖能を有する者	24	2. 海外における臨床支援情報	38
(5) 妊婦	24	XIII. 備考	40
(6) 授乳婦	24	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	40
(7) 小児等	25	(1) 粉碎	40
(8) 高齢者	25	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ の通過性	40
7. 相互作用	25	2. その他の関連資料	40
(1) 併用禁忌とその理由	25		
(2) 併用注意とその理由	25		
8. 副作用	26		
(1) 重大な副作用と初期症状	26		
(2) その他の副作用	26		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	28		
10. 過量投与	28		
11. 適用上の注意	28		
12. その他の注意	30		
(1) 臨床使用に基づく情報	30		
(2) 非臨床試験に基づく情報	30		
IX. 非臨床試験に関する項目	31		
1. 薬理試験	31		
(1) 薬効薬理試験	31		
(2) 安全性薬理試験	31		
(3) その他の薬理試験	31		

略語表

なし

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ダウノマイシン[®](注射用ダウノルビシン塩酸塩)は、1963年にFarmitalia社(イタリア)において発見された放線菌 *Streptomyces peucetius* から産生されたアントラサイクリン系抗悪性腫瘍抗生物質で、白血病に効果を示す。1970年4月に承認を取得し、同年8月に薬価基準収載され発売となった。さらに、ダウノマイシン[®]は2007年6月15日付厚生労働省告示第214号にて医療事故防止等に係る販売名変更品として、新たにダウノマイシン[®]静注用20mgの販売名で薬価基準収載され、2007年8月に発売となった。

昭和54年薬事法改正以後に再評価に指定された成分として、ダウノルビシン塩酸塩の用法・用量及び効能・効果等について再評価が実施された。1989年12月20日に医薬品再評価結果(薬発第1134号)が公表され、ダウノルビシン塩酸塩の効能・効果のうち「神経芽細胞腫等」への有効性が認められず、効能・効果からは削除となり、また、用法・用量についてはより適切な表現へと改めることとなった。

急性白血病の治療として、本薬を用いる併用レジメンは、国内外の教科書及び診療ガイドラインにおいて推奨され、標準的な治療の一つとして確立されているが、国内における既承認の用量は、国内外の診療ガイドライン等で記載されている用量と比較して低用量になっている。外国承認内容、欧米等の教科書及び国内外の診療ガイドライン等を調査したところ、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、成人患者及び小児患者に対して本薬を既承認よりも高用量で投与することの有効性は、医学・薬学上公知であると考えられた。そこで他の抗悪性腫瘍剤との併用における用法・用量の一部変更について公知申請^{注)}を行い、2021年2月24日に追加承認された。

注) 公知申請：医薬品(効能追加など)の承認申請において、当該医薬品の有効性や安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部あるいは一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度。

2. 製品の治療学的特性

- 1) 急性白血病に対して寛解導入効果を示す。(11頁参照)
- 2) 本剤を含む多剤併用療法は効果が認められている。(11頁参照)
- 3) 重大な副作用として、心筋障害、心不全、骨髄抑制、ショック、ネフローゼ症候群があらわれることがある。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照)

3. 製品の製剤学的特性

- 1) 製剤の暴露防止と泡立ちにくさを考慮し、バイアル内圧(陰圧)の最適化を図っており、キャップには「陰圧注意」と表示している。(9頁参照)
- 2) バイアルが落下した際の破瓶及び内容物飛散のリスク低減のため、バイアル全体をプラスチックフィルムで覆うシュリンク包装としている。(9頁参照)

3)破瓶リスク低減のため、バイアルに樹脂製の台座を装着している。(9 頁参照)

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材、 最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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

(2021年2月24日現在)

本剤は、他の抗悪性腫瘍剤との併用における用法・用量の一部変更について公知申請を行い、2021年2月24日に追加承認された。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(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

ダウノマイシン®静注用 20mg

(2) 洋名

DAUNOMYCIN® 20mg FOR INJECTION

(以下、®を省略する。)

(3) 名称の由来

Daunorubicin + -mycin

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ダウノルビシン塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Daunorubicin Hydrochloride (JAN)

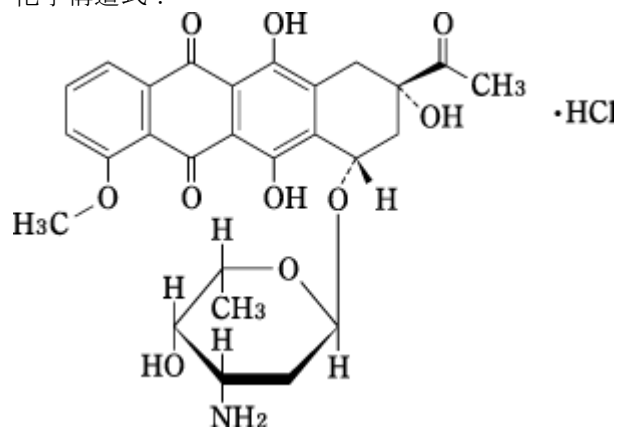
daunorubicin (遊離塩基、INN)

(3) ステム (stem)

antineoplastics, daunorubicin derivatives : -rubicin¹⁾

3. 構造式又は示性式

化学構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{27}H_{29}NO_{10} \cdot HCl$

分子量：563.98

5. 化学名（命名法）又は本質

化学名：

(2*S*, 4*S*)-2-Acetyl-4-(3-amino-2, 3, 6-trideoxy- α -L-*lyxo*-hexopyranosyloxy)-2, 5, 12-trihydroxy-7-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydrotetracene-6, 11-dione monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：DNR、DM

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

性状：ダウノルピシン塩酸塩は、赤色の粉末である。

(2) 溶解性

水又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくい。

(3) 吸湿性

吸湿性あり

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：181～186℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa：10.3²⁾

(6) 分配係数

分配係数：(log₁₀ 1-オクタノール層/水層、20±5℃)

pH2.0	pH4.0	pH6.0	pH8.0
-2.3	-1.8	-1.3	0.23

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+250～+275°（乾燥物に換算したもの 15 mg、メタノール、10 mL、100 mm）

比吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ （495 nm）：210～250（乾燥物に換算して 10 mg、メタノール、500 mL、10 mm）

pH：本品 0.15 g を水 30 mL に溶かした液の pH は 4.5～6.0 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ダウノルピシン塩酸塩を 25℃、24 箇月保存したところ、力価、pH、外観、溶解色ともに変化を認めず安定であった。

また、37℃及び 45℃で各 3 箇月間保存したところ、力価、pH、外観、溶解色ともに何ら変化を認めず安定であった。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：(日局ダウノルビシン塩酸塩の確認試験による)³⁾

- 1) 紫外可視吸光度測定法
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法 (塩化カリウム錠剤法)
- 3) 塩化物の定性反応 (2)

定量法：(日局ダウノルビシン塩酸塩の定量法による)³⁾

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	性状	pH	浸透圧比 (日局生理食塩液対比)
ダウノマイシン静注用 20mg	赤色の塊又は粉末（凍結乾燥品）	5.0～6.5 [5mg（力価）/mL 溶液]	約 1 [20mg（力価）/10mL 日局生理食塩液]

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH 及び浸透圧比については「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照。

(5) その他

製剤の暴露防止と泡立ちにくさを考慮し、バイアル内圧は陰圧となっている。

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	有効成分（1 バイアル中）	添加剤（1 バイアル中）
ダウノマイシン静注用 20mg	日局ダウノルビシン塩酸塩 20mg（力価）	D-マンニトール 100mg

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(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

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

キャップに「陰圧注意」と表示している。

封栓条件（常圧1気圧）：約0.6気圧

バイアル破瓶及び内容物飛散リスク低減のため、シュリンク包装としている。

破瓶リスク低減のため、バイアルに樹脂製台座を装着している。



※撮影には薬剤の充填されていないバイアルを使用している。

(2) 包装

1 バイアル

(3) 予備容量

通針時にバイアル内に自然吸引される溶解液量：約4mL

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス

ゴム栓カバー（キャップ）：金属

ゴム栓：ゴム

キャップ：ポリプロピレン

ラベル：ポリプロピレン

外装フィルム：ポリエチレンテレフタレート

瓶底樹脂：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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）

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、成人はダウノルビシン塩酸塩として1日量体重1kg当たり0.4～1.0mg（力価）を、小児はダウノルビシン塩酸塩として1日量体重1kg当たり1.0mg（力価）を連日あるいは隔日に3～5回静脈内又は点滴静注し、約1週間の観察期間をおき、投与を反復する。

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人はダウノルビシン塩酸塩として1日25～60mg（力価）/m²（体表面積）を2～5回、小児はダウノルビシン塩酸塩として1日25～45mg（力価）/m²（体表面積）を2～4回、連日あるいは1～6日間をあけて静脈内投与し、骨髄機能が回復するまで休薬する。この方法を1コースとし、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

他の抗悪性腫瘍剤との併用

国内外の診療ガイドラインの引用文献等では、本薬の成人の用法用量は1日量25～60mg/m²を2～5回とされていたこと、フランス及び英国の承認1日量の上限が60mg/m²であること、並びに米国の承認1日量の下限が25mg/m²（小児）であることから、成人における1日量は25～60mg/m²、1コースは2～5回と設定した。本薬の小児の用法用量は、本邦における小児患者に対する使用実績の範囲とし、1日量は25mg/m²～45mg/m²、1コースは2～4回と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

他の抗悪性腫瘍剤との併用の場合、本剤の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

解説：他の抗悪性腫瘍剤との併用における用法・用量の一部変更に伴い追加した。

本薬は国内外のガイドライン等で推奨されている治療方法で適切に使用する必要があることから設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

本剤は2009年4月より前の承認品目である。

また、2021年2月に公知申請に基づき、用法・用量が一部変更（追加）となった。

(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

該当資料なし

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

該当しない

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

国内臨床試験^{6~11)}

急性白血病患者における寛解率は46.6%（41/88例）であった。

投与群別では、本剤単独群37.0%（10/27例）、副腎皮質ホルモン併用群37.8%（14/37例）、他抗白血病・悪性腫瘍剤併用群70.8%（17/24例）であった。

副作用調査された総症例302例で報告された副作用の種類は33種類、症状累計521件であった。

その主なものは、消化管障害97件32.12%、一般的全身症状（発熱、悪寒、倦怠感、胸内苦悶等）79件26.16%、皮膚障害（脱毛、発疹等）60件19.87%、心臓障害（心不全、頻脈）11件3.64%、血管障害（血管炎、血管痛等）13件4.30%、血液障害（白血球減少、赤血球減少、血小板減少等）212件70.20%、骨髄組織障害21件6.95%、肝障害16件5.30%、腎障害7件2.32%、その他5件1.66%であった。（副作用頻度調査終了時）

承認時の効果判定基準は次のとおりである。

急性白血病効果判定基準（木村喜代次ほか、1958）¹²⁾

	第 1 度	点数	第 2 度	点数	第 3 度	点数
骨髄所見	1) 白血病細胞 10%以下に減少 2) 赤芽球系細胞 15%以上に増加 3) 顆粒球系及び巨核球系の正常化	20 20 10	1) 白血病細胞治療前値の 2/3 以下に減少 2) 赤芽球系細胞 5%以上に増加 3) 顆粒球系及び巨核球系の改善	10 10 5	改善のない場合及び改善度第 2 度以下	0 0 0
血液所見	1) 白血病細胞消失あるいはほとんど消失 2) 血色素値 70%以上へ増加 3) 血小板数 10 万以上へ増加	10 10 10	1) 白血病細胞治療前値の 1/2 以下に減少 2) 血色素値 50%以上へ増加 3) 血小板数 3 万以上へ増加	5 5 5	同上	0
他覚所見	1) 白血病症状の消失 （肝腫、脾腫、リンパ腺腫のある時はその消失） 2) 出血傾向のある時はその消失	10	1) 白血病症状の改善 （肝腫、脾腫、リンパ腺腫のある時はその縮小） 2) 出血傾向のある時はその改善	5	同上	0
自覚所見	著明な改善（ほとんど消失） たとえば発熱、食欲不振、神経痛様疼痛	10	改善	5	同上	0

80 点以上：完全寛解 40 点～79 点：不完全寛解 39 点以下：無効

< 参考 >

従来わが国で使用されてきた JALSG（Japan Adult Leukemia Study Group：日本成人白血病治療共同研究グループ）の規準は以下のとおりである。

急性白血病の完全寛解規準と評価項目（JALSG の規準）¹³⁾

1. 完全寛解	: 骨髄の芽球 5%未満、アウエル小体を有する細胞なし。ただし、ATRA で導入された M3 の場合は分葉核球にアウエル小体があってもよい。骨髄に正常赤芽球系・顆粒球系・巨核球を認める。末梢血に芽球なし。好中球 1,000/ μ l 以上、血小板 10 万/ μ l 以上。髄外白血病なし。 これらが最低 4 週間持続すること。ただし、次の化学療法の影響により、末梢血所見が以上の基準を満足しなくなる場合は、必ずしも 4 週間持続しなくてもよいが、4 週間以内に骨髄の芽球 5%以上ないしは末梢血に芽球が出現する場合は完全寛解としない。
2. 血液学的寛解	: 骨髄・末梢血所見ともに、上記完全寛解基準を満たすも、髄外白血病が存在する。
3. 再発	: CR に導入後骨髄芽球 10%以上ないしは末梢血に芽球出現。
4. 髄外再発	: 血液学的寛解中の髄外白血病のみの再発。
5. 生存期間 (Overall survival)	: 治療開始日（トライアルの場合は登録日）よりあらゆる原因による死亡までの期間。
6. 無病生存期間 (Disease-free survival)	: 完全寛解到達日より 1 回も再発することなく生存している期間。
7. 無イベント生存期間 (Event-free survival)	: 全例で非寛解、初回再発、死亡をイベントと見なした治療開始日（トライアルの場合は登録日）からの生存期間。
8. 寛解期間	: 完全寛解到達日より再発までの期間

ATRA：オールトランス型レチノイン酸、CR：完全寛解

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¹⁴⁾

ドキソルビシン塩酸塩、アクリルビシン塩酸塩、エピルビシン塩酸塩、イダルビシン塩酸塩、ピラルビシン塩酸塩、アムルビシン塩酸塩

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

細胞の核酸合成過程に作用し直接 DNA と結合しその結合部位は purine 及び pyrimidine 環上にあると考えられ、このため DNA 合成と DNA 依存 RNA 合成反応を阻害する^{15~17)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

in vivo 抗腫瘍作用

1) ダウノマイシンは、L1210 白血病の担癌マウスに対し延命効果を示し、また、Methotrexate、6-Mercaptopurine 及び 5-Fluorouracil 耐性株にも効果を示した⁷⁾。

2) ダウノマイシンは、吉田肉腫の担癌ラットに対し延命効果を示し、また、Cyclophosphamide、Nitromine、Thiotepa、6-Mercaptopurine、5-Fluorouracil、Mitomycin C 及び Chromomycin A3 耐性株にも効果を示した^{7), 18)}。

(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

単回投与

白血病成人患者10例に本剤40mgを生理食塩液40mLに溶解し3分間で静注したときの血中濃度は、図1、2、表1のとおりであった¹⁹⁾。

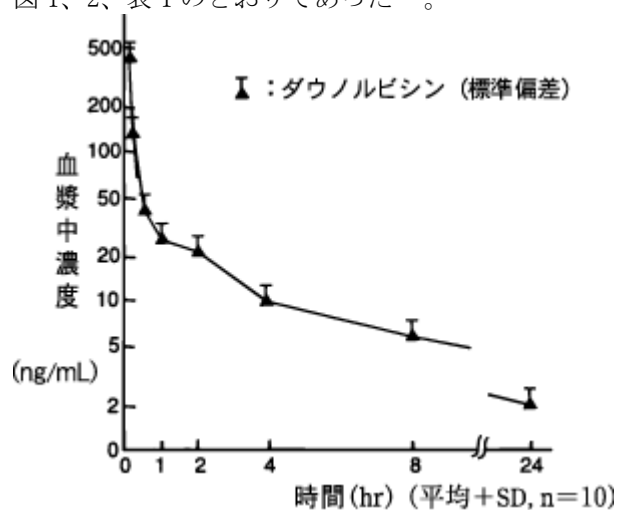


図1 血漿中濃度

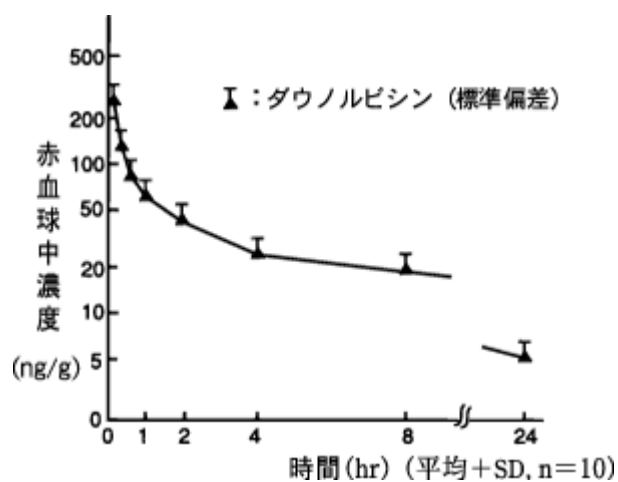


図2 赤血球中濃度

表 1 未変化体の薬物動態パラメータ

	血漿中	赤血球中
投与 5 分後の血中濃度 (ng/mL)	228.00±204.00	237.00±111.00
T _{1/2} α (hr)	0.0351±0.0157	0.0738±0.0714
T _{1/2} β (hr)	1.82±2.01	2.86±2.86
T _{1/2} γ (hr)	15.8±8.4	97.3±210.8

(平均±SD, n=10)

	時 間	血漿中濃度 (ng/mL)	赤血球中濃度 (ng/g)
DNR	0min.	0.512 ± 0.818	2.30 ± 4.34
	5min.	228.00 ± 204.00	237.00 ± 111.00
	10min.	74.10 ± 58.20	129.00 ± 103.00
	30min.	38.20 ± 23.10	71.10 ± 34.50
	60min.	25.10 ± 12.00	54.70 ± 22.50
	2hr.	20.00 ± 15.80	40.00 ± 19.50
	4hr.	9.11 ± 4.07	25.50 ± 15.40
	8hr.	5.34 ± 2.45	19.00 ± 18.00
	24hr.	1.75 ± 0.73	5.07 ± 3.56
DNR-OL	0min.	0.451 ± 0.613	2.80 ± 6.86
	5min.	96.50 ± 62.90	205.00 ± 115.00
	10min.	55.40 ± 28.50	73.20 ± 27.70
	30min.	33.40 ± 15.00	41.70 ± 10.00
	60min.	33.30 ± 15.10	40.20 ± 13.60
	2hr.	41.40 ± 27.20	38.30 ± 12.30
	4hr.	34.90 ± 16.40	37.10 ± 12.70
	8hr.	31.20 ± 15.80	37.30 ± 14.00
	24hr.	16.40 ± 5.10	19.80 ± 8.40
Other	0min.	3.87 ± 5.30	15.70 ± 22.00
	5min.	23.30 ± 28.50	34.90 ± 33.00
	10min.	12.10 ± 13.00	27.10 ± 35.50
	30min.	6.47 ± 6.84	18.20 ± 24.60
	60min.	5.10 ± 5.44	17.10 ± 22.10
	2hr.	7.63 ± 10.53	14.70 ± 18.90
	4hr.	5.28 ± 6.04	14.10 ± 19.00
	8hr.	6.75 ± 8.88	11.10 ± 14.20
	24hr.	4.24 ± 4.19	15.60 ± 20.60
Total	0min.	4.83 ± 5.15	20.80 ± 31.00
	5min.	348.00 ± 2.79	477.00 ± 219.00
	10min.	142.00 ± 89.60	222.00 ± 136.00
	30min.	78.00 ± 43.40	131.00 ± 55.00
	60min.	63.50 ± 30.90	112.00 ± 46.00
	2hr.	69.00 ± 52.40	93.00 ± 42.90
	4hr.	49.30 ± 23.80	76.60 ± 35.90
	8hr.	43.30 ± 22.10	67.50 ± 32.40
	24hr.	22.40 ± 8.42	40.40 ± 26.40

(平均±SD, n=10)

DNR-OL:Daunorubicinol

Aldoketoreductase によって側鎖が水酸化された DNR の主要代謝物

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

3-コンパートメントオープンモデルを用い、Damping-Gaus-Newton 法による最小二乗法により算出した。

(2) 吸収速度定数

該当しない（点滴静注で用いるため）

(3) 消失速度定数

白血病成人患者にダウノルビシン40mgを静注したときの消失速度定数¹⁹⁾

	k_{12} (L/hr)	k_{21} (L/hr)	k_{13} (L/hr)	k_{31} (L/hr)	k_{el} (L/hr)
血漿中	12.3±3.5	1.83±0.84	4.34±3.14	0.125±0.082	4.83±2.79
赤血球中	10.3±6.9	1.85±0.82	2.86±3.68	0.123±0.129	3.44±5.66

(平均±SD, n=10)

(4) クリアランス

白血病成人患者にダウノルビシン 40mg を静注したときの全身クリアランス¹⁹⁾

血漿中：177±59 (L/hr・Body)

赤血球中：68.9±36.1 (L/hr・Body)

(5) 分布容積

白血病成人患者にダウノルビシン40 mgを静注したときの分布容積¹⁹⁾

		V_1	V_2	V_3	Vd
血漿中	(L/body)	89.3±115.8	484±407	1650±1270	2220±1380
	(L/kg)	1.52±1.92	8.48±7.63	28.2±20.2	38.1±23.1
赤血球中	(L/body)	84.6±63.4	325±304	2010±2580	2420±2730
	(L/kg)	1.32±1.06	3.93±1.47	30.1±49.8	35.3±50.1

(平均±SD, n=10)

(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) 吸収：ラット²⁰⁾

静脈内投与されたダウノルビシン（DNR）は親和性臓器内に移行するとただちに大部分が胆汁中へ、一部は尿中へ排泄され、48時間以内に投与量のほとんどは生体外へ出るが、胆汁中に移行したDNRは再度腸管から吸収され血液中に戻る、いわゆる enterohepatic circulation（腸管循環）を示し、DNR再吸収率は8時間値で約60%に達する。

(2) バイオアベイラビリティ：該当しない（点滴静注で用いるため）

[参考] 白血病成人患者にダウノルビシン 40mg を静注したときの AUC¹⁹⁾

	AUC _{0-inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)
血漿中	0.255 ± 0.098	0.214 ± 0.093
赤血球中	1.03 ± 1.20	0.462 ± 0.214

(平均±SD, n=10)

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

該当資料なし

(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

ラット²¹⁾

ダウノルビシン (DNR) は、静注によって投与されるが、長時間にわたって肺、その他の臓器に高濃度に分布し、血液及び尿中濃度は比較的低い。ラットに ³H-DNR 4mg/kg 静注するときの移行は、30 分後には肺、腎、心、十二指腸、脾、肝、リンパ節、骨格筋、睾丸、血液、脳の間で、肺には血液中の約 100 倍量を認め、時間とともに減少し、多くの臓器では 96 時間後に最初の約 1/100 量になるが、骨髄中濃度は 24 時間後に最高値を示した。

³H-DNR 4mg/kg 静脈内投与後の臓器内移行 (ラット)

	F 値 (移行指数)					
	30 分	120 分	8 時間	24 時間	48 時間	96 時間
肺	5.21	1.77	0.976	0.314	0.178	0.054
腎	4.13	1.39	0.727	0.306	0.149	0.041
心	2.19	0.928	0.410	0.135	0.052	0.010
十二指腸	2.03	0.781	0.529	0.295	0.113	0.010
脾	1.80	1.12	1.87	0.893	0.301	0.052
肝	1.57	0.524	0.432	0.186	0.099	0.028
リンパ節	0.510	0.396	0.753	0.504	0.301	0.054
骨格筋	0.430	0.294	0.298	0.114	0.043	0.007
睾丸	0.075	0.041	0.046	0.052	0.060	0.041
脳	0.015	0.018	0.022	0.012	0.005	0.003
血液	0.059	0.051	0.027	0.026	0.021	0.010
血漿	0.053	0.041	0.026	0.018	0.013	—

(6) 血漿蛋白結合率

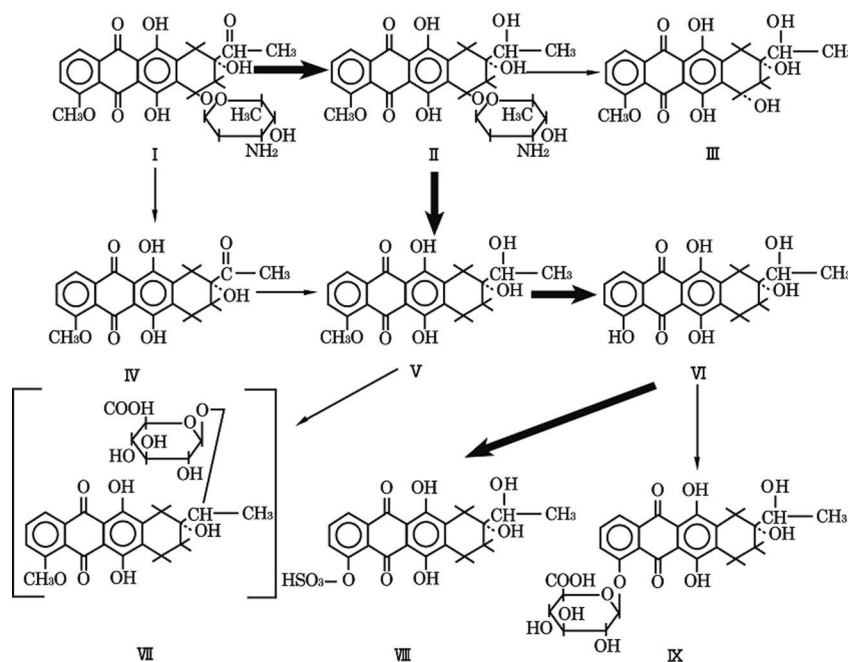
該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

速やか (1 時間以内) に肝で代謝され、活性代謝物ダウノルビシノールになり、さらに肝で代謝される¹⁹⁾。

Daunorubicin metabolites in human urine



Proposed Pathway for human daunorubicin metabolism. I. daunorubicin (D1) : II. daunorubicinol (D2) : III. daunorubicinol aglycone (D3) : IV. deoxydaunorubicinol aglycone : V. deoxydaunorubicinol aglycone : VI. demethyl deoxydaunorubicinol aglycone : VII. deoxydaunorubicinol aglycone-13-O-β-glucuronide : VIII. demethyl deoxydaunorubicinol aglycone-4-O-sulfate : IX. demethyl deoxydaunorubicinol aglycone-4-O-β-glucuronide.

(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
 ダウノルビシノール (DNR13-OH) : 活性あり
 アグリコン型 : 非活性

7. 排泄

排泄部位 : 尿中及び糞便中 (推定)

排泄率¹⁹⁾ :

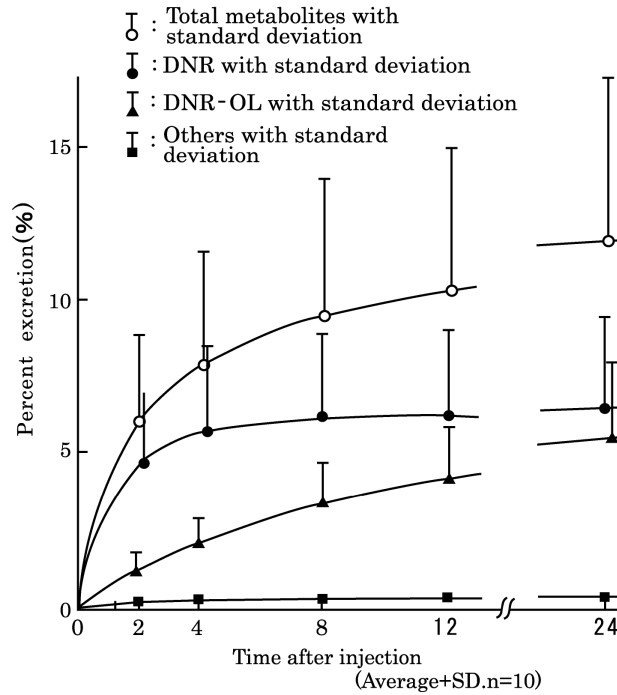
白血病成人患者 10 例に本剤 40mg を投与したとき、24 時間までの尿中総排泄率は、 $11.8 \pm 5.1\%$ で、そのうちダウノルビシンは $6.33 \pm 2.93\%$ 、ダウノルビシノールは $5.30 \pm 2.48\%$ であった。

排泄速度¹⁹⁾ :

尿中への排泄は、主にダウノルビシ (DNR) 及びダウノルビシノール (DNR-OL) の型で排泄された。

最初の 4 時間までは、主として DNR の型で排泄されたが、それ以後は DNR-OL の比率が高くなった。

24 時間総排泄率は DNR が $6.33 \pm 2.93\%$ 、DNR-OL が $5.30 \pm 2.48\%$ であり、DNR の比率が大きくなっていった。



Cumulative percent excretions of daunorubicin and its metabolites in the urine of patients with leukemia after intravenous injection (40 mg/body)

	時間	累積尿中排泄率(%)
DNR	0hr.	0.00 ± 0.00
	2hr.	4.68 ± 2.43
	4hr.	5.68 ± 2.78
	8hr.	6.03 ± 2.85
	12hr.	6.08 ± 2.85
	24hr.	6.33 ± 2.93
DNR-OL	0hr.	0.00 ± 0.00
	2hr.	1.11 ± 0.50
	4hr.	1.97 ± 0.88
	8hr.	3.15 ± 1.45
	12hr.	4.00 ± 1.78
	24hr.	5.30 ± 2.48
Others	0hr.	0.00 ± 0.00
	2hr.	0.146 ± 0.087
	4hr.	0.200 ± 0.098
	8hr.	0.236 ± 0.102
	24hr.	0.273 ± 0.113
Total	0hr.	0.00 ± 0.00
	2hr.	5.93 ± 2.93
	4hr.	7.85 ± 3.68
	8hr.	9.43 ± 4.30
	12hr.	10.3 ± 4.6
	24hr.	11.8 ± 5.1

(平均±SD, n=10)

DNR-OL : Daunorubicinol

Aldoketoreductase によって側鎖が水酸化された DNR の主要代謝物

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

該当しない

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

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・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症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

解説：他の抗悪性腫瘍剤との併用における用法・用量の一部変更に伴い追加した。

一部変更となった用法・用量は、既承認用法・用量と比較して高用量であり、患者の安全確保及び適正使用の観点から設定した。

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ことがある。〕

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：2.1 本剤は心筋障害(心電図異常、頻脈、不整脈および胸痛等)さらには、心不全が現れることがあり、心疾患の合併症を有する患者では、ない患者に比べて、心電図異常の発現率が高い²²⁾。

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」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 骨髄機能抑制、心筋障害等の重篤な副作用が起こることがあるので頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。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。[9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.4 参照]

8.2 本剤の総投与量が 25mg/kg を超えると、重篤な心筋障害を起こすことが多くなるので十分に注意すること。[9.1.4、11.1.1 参照]

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。

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

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]

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、11.1.2 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。

9.1.4 他のアントラサイクリン系の抗悪性腫瘍剤投与後の患者

[8.1、8.2、11.1.1 参照]

(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。

(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。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2.2 参照]

9.4.3 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。

(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。動物実験（マウス）で催奇形性が報告されている。[9.4.1 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤は乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[15.2.2 参照]

(7) 小児等

9.7 小児等

副作用の発現に特に注意すること。

(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。本剤は主として肝臓で代謝されるが、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。

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
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おそれがある。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。

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 心筋障害（0.1～5%未満）、心不全（0.1%未満）

[8.1、8.2、9.1.4 参照]

11.1.2 骨髄抑制（5%以上）

貧血、顆粒球減少、血小板減少、出血傾向等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.1、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.3 ショック（0.1%未満）

11.1.4 ネフローゼ症候群（0.1%未満）

[8.1 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満
心 臓	心電図異常、頻脈等	—
過 敏 症	発熱、発疹等	—
肝 臓	AST、ALT、Al-P 上昇、黄疸等	—
腎 臓	—	BUN 上昇、蛋白尿等
消化器	潰瘍性口内炎、食欲不振、悪心・嘔吐等	—
皮 膚	脱毛等	—
精神神経系	倦怠感、頭痛、眩暈等	—
そ の 他	悪寒、呼吸困難	—

◆副作用頻度一覧表

対 象	時 期		承認時以降の調査	
	承認時迄の調査		(1970.4.16～1974.7.31)	
調 査 施 設 数	11		74	
調 査 症 例 数	121		181	
副 作 用 発 現 件 数	158		363	
副 作 用 の 種 類	件 数	発 現 率 (%)	件 数	発 現 率 (%)
皮膚・皮膚付属器障害				
発 疹	8	6.61	2	1.10
脱 毛	19	15.70	29	16.02
筋・骨格系障害				

筋肉痛			1	0.55
消化管障害				
嘔気・嘔吐	22	18.18	29	16.02
食欲不振	4	3.30	25	13.81
下痢	1	0.83	2	1.10
腹痛			1	0.55
腸管壊死			1	0.55
潰瘍性口内炎			2	1.10
口腔内潰瘍			10	5.52
肝臓・胆管系障害				
肝障害	5	4.13	11	6.08
心・血管障害（一般）				
心不全			5	2.76
心拍数・心リズム障害				
頻脈			6	3.31
血管（心臓外）障害				
血管炎	3	2.48	2	1.10
血管痛	3	2.48	3	1.66
閉塞性静脈炎			1	0.55
呼吸器系障害				
呼吸困難	1	0.83	2	1.10
肺膿瘍	1	0.83		
赤血球障害				
赤血球減少	1	0.83	15	8.29
貧血	3	2.48	15	8.29
白血球・網内系障害				
白血球減少	31	25.62	66	36.42
血小板・出血凝血障害				
血小板減少	14	11.57	45	24.86
出血傾向	9	7.44	13	7.18
骨髓低形成			21	11.60
血栓症			1	0.55
泌尿器系障害				
腎障害			4	2.21
蛋白尿	1	0.83	1	0.55
膀胱炎	1	0.83		
一般的全身障害				

発熱・悪寒	23	19.01	27	14.92
倦怠感	4	3.30	12	6.63
胸内苦悶	1	0.83	3	1.66
頭痛	3	2.48	6	3.31
適用部位障害				
蜂窩織炎			2	1.10

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 使用に際しては、1バイアル 20mg(力価) に 10mL の日局生理食塩液を加え軽く振盪して完全に溶かしてから静脈内注射する。

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慎重に投与すること。

<参考>

静脈炎の予防法と対処法²³⁾

静脈炎・血管痛は、血管刺激性を持つ抗がん剤と患者の状態（血管・血液の pH、薬剤刺激への反応、痛みの感受性）が相互作用し起こる。

予防法としては、太く血流の良い血管の選択や、投与速度管理をしっかり行うこと、薬剤の濃度や pH の調整などが挙げられる。また対処法は、静脈炎出現後の冷罨法（炎症の鎮静目的）などが挙げられる。

漏出時の処置方法

ステロイドの投与（図、表参照）²⁴⁾

- ① 漏出が生じた場合：直ちに投与を中止する。可能であれば抜針せずに同じ針で漏出した薬剤をできるだけ吸引する。抜針後できるだけすみやかに漏出部位にステロイド（表）を局所皮下注射する。漏出量に応じ投与量を増減し広範囲に投与する。たとえ症状がなくても漏出の疑いが多少なりともあれば、少なくとも 1 時間以内にステロイド局所投与を試みる。感染予防に抗生物質を投与する。
- ② 漏出より時間的経過を経た場合：漏出に気付かず長時間放置し、紅斑・水疱などを形成した場合は、十分量のステロイド局所注射を 2～3 回反復投与又は重症時は内服（セレスタミン®：抗ヒスタミン薬とステロイド薬の合剤、6錠/日 分3 数日間）を併用する。必要に応じて消炎鎮痛剤を内服使用する。硬結が生じた場合は、ステロイド処置又は治癒が期待しが

たい場合には手術を行う。潰瘍・壊死が生じた場合は、2次感染を予防し、ステロイド局所注射と抗生物質含有軟膏治療で経過観察し、1～2週間継続で症状が軽快しないときは手術を行う。深い潰瘍で血管や筋肉が露出した場合は抗潰瘍剤外用の使用ないし手術を行う。

図 局所皮下注射と局所外用処置

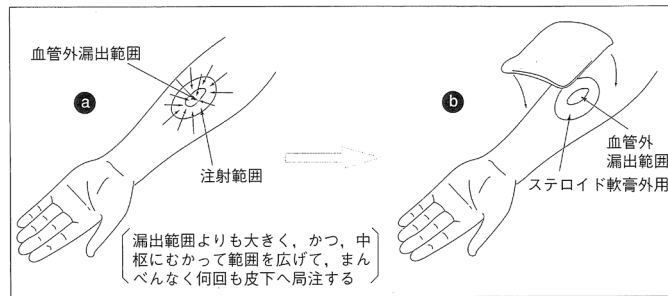


表 抗がん剤漏出時の対応処置

①局所皮下注射	a) ソル・コーテフ® またはリンデロン® b) 生理食塩液 c) 1～2%塩酸プロカイン または塩酸リドカイン (疼痛のある場合のみ)	100～200mg 4～8 mg 適当量 適当量	総量 5～10mL くらいに調整
②局所外用処置	d) ステロイド軟膏外用 (デルモベート®軟膏など)	1日2回施行	

注：症状が寛解しないときは①を連日投与する。また漏出量が大量の場合はステロイド内服を併用する。なお、②は原則として症状が消失するまで行う。その他、鎮痛剤、抗炎症剤を適宜投与する。

解毒中和剤使用

ジメチルスルフォキシドを漏出部に塗布する^{25), 26)}。重炭酸ナトリウムは、それ自身に起炎症性があるため使用されなくなった。

漏出部位の冷罨法

漏出後48時間上肢挙上、安静にして1日4回15分間の冷罨（氷冷）²⁷⁾を行う。但し、本法の臨床効果は十分に解明されていないため、国内ではステロイドによる処置が汎用されている。

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

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

15.1.2 本剤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

15.2.1 ラットに静脈内投与した実験で、乳腺腫瘍、腎腫瘍が、マウスに皮下投与した実験で局所の腫瘍が発生したとの報告がある。

15.2.2 細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類細胞を用いた *in vitro* 小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。^{28~30)} [9.4.2、9.6 参照]

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³¹⁾

ダウノマイシンは、呼吸興奮もしくは抑制、血圧下降、心運動抑制、末梢血管拡張、筋肉麻痺を来すがほとんど一過性であり、これらの作用は中枢もしくは自律神経系を介することなく筋肉自体に直接侵襲することによって生じると推定される。しかし、これらの作用は過量に投与された場合のほかは、ほとんど発現しないものと推定される。

(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^{32, 33)}

ダウノマイシンのLD₅₀

(mg/kg)

投与経路		静注	腹腔内注	皮下注	経口
動物種					
マウス	♂	16.7~22.1	3.08~4.21	28.8~40.1	205~289
	♀	23.0~29.9	3.05~4.25	32.2~40.4	272~342
ラット	♂	16.0~22.3	14.3~19.0	33.2~59.6	336~715
	♀	14.3~21.4	14.3~19.0	50.0~79.4	290~714

(Litchfield-Wilcoxon 法)

(2) 反復投与毒性試験

雑種イヌ3ないし4頭を1群とし、0.5、1、2 mg/kg/day 静脈内注射した。投薬の間隔は臨床用法にしたがい、4日間連続投与後10日間休薬し、これを1クールとして3クール実施し観察した。

同一投薬量レベルでは総体的に投与中一般状態が悪化しても休薬期間中には回復し、クールを重ねるにつれて耐薬性が高まる傾向を示している。このような事実は血液検査の上からも確認されている。

ダウノマイシンのイヌ亜急性毒性

投与量 (mg/kg)	投与 期間	死亡率 推移	一般状態	血液・ 尿所見	病理所見
0.5	1クール	0/4	食欲減退、沈うつ状態、軟便	著変なし	肝：細胞の萎縮、空胞化、壊死、脂肪化、胆汁うっ滞、偽小葉化、濃縮核出現、クッペル星細胞、リンパ球浸潤。 腎：皮質部繊維増生、糸球体または係蹄の繊維化ないし硝子様変性、リンパ球浸潤。 脾：リンパ濾胞縮小、赤脾柱迂曲、結合繊維増生。
	2クール	0/4	上記症状が軽度となる。		
	3クール	0/4	異常なし		
1	1クール	2/4	食欲減退、沈うつ状態、下痢又は血便があるが休薬期間に回復に向かう。体重減少傾向。	GPT と BUN 値が徐々に減少する傾向を認める。	肺のうっ血、出血、リンパ球浸潤、肺胞壁肥厚など強度。 上記の肝、腎、脾の病変が更に著明。
	2クール	2/4	上記症状が軽度となる。体重は減少傾向。		
	3クール	2/4	軟便のほか異常所見はないが、体重は減少傾向にある。		
2	1クール	4/4	食欲皆無となり、黒色水様便、血便を排泄し死に至る。		
	2クール				
	3クール				

ダウノマイシンのラット6箇月慢性毒性の総括

投与量 (mg/kg)	死亡率	一般状態	血液所見	病理所見
0.02	1/10	2～3日目より軽度軟便、目脂排出。	Hb 増加 Cl 減少	肝細胞の退行変性及び組織反応、間質性腎炎
0.1	2/10	161日目、168日目に体重減少、のち回復、2～3日目より軟便又は下痢、目脂、立毛汚染、るいそうがみられたが軽度。	R. B. C、Hb 増加 glucose 減少	肝細胞の退行変性及び組織反応がより顕著となる。 間質性腎炎より著明。
0.5	10/10	56日以降体重減少し、摂餌量減少した。 上記外観所見はさらに著明となる。		
1	10/10	42日以降に体重減少し、摂餌量は減少した。 上記外観所見はさらに著明となる。		
2	10/10	7日目以降に体重減少し、摂餌量減少した。 上記外観所見はさらに悪化した。		

総体的には一般状態の観察から 0.02 及び 0.1 mg/kg の両群が比較的良好な耐薬性を示した。

(3) 遺伝毒性試験

「Ⅷ. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験³⁴⁾

妊娠7～12日目までの6日間0.1～2.5 mg/kgにて1日1回腹腔内投与し、母獣及び胎仔ならびに新生仔に及ぼす影響をプラセボ投与と比較検討した。その結果、0.1及び0.5 mg/kgでは特記すべき著変を認めなかったが(0.5 mg/kgで1例の外形異常あり)、1.0 mg/kgでは妊娠マウス、胎仔、新生仔に体重減少が認められた。また1.5及び2.0 mg/kgではそれらに加え哺乳率の減少が認められ、さらに2.5 mg/kgでは妊娠マウス18例中14例に斃死を認めた。

ダウノマイシンのマウス胎仔、新生仔に及ぼす影響

項目	区分	placebo	0.1 mg/kg	0.5 mg/kg	1.0 mg/kg	1.5 mg/kg	2.0 mg/kg	2.5 mg/kg
胎仔試験	妊娠マウス死亡率	0/20	0/20	0/22	0/20	0/25	0/31	14/18
	妊娠マウス体重	—	—	—	末期減少	後期減少	後期減少	減少
	外形異常	0/153	0/155	1/146	0/160	0/149	0/138	0/29
	生仔体重	—	—	—	減少	—	—	減少
	骨格異常	8/153	12/155	13/146	6/160	4/149	20/138	0/29
	骨発育度	—	遅延傾向	—	遅延傾向	—	遅延傾向	遅延傾向
新生仔試験	妊娠マウス体重	—	—	—	末期やや減少	後期減少	後期減少	
	新生仔体重	—	減少	増加	減少著明	減少著明	減少著明	
	哺乳率	—	—	—	—	減少	減少	
	臓器重量	—	—	—	脾減少	脾減少	脾減少	

(6) 局所刺激性試験³¹⁾

ダウノマイシンの1～0.002%液(溶媒:生理食塩液)をウサギ背部皮下又は皮内にそれぞれ0.1mL投与した。皮下投与では各濃度とも著明な変化は認められなかったが、皮内投与では0.02%濃度で軽度の、0.2%及び1%濃度では発赤をともなった浮腫を認め、5日間持続した。剖検では0.02%以下の濃度では異常がみられなかったが、0.2%及び1%で壊死が認められた。

(7) その他の特殊毒性

抗原抗体反応³¹⁾

Freund の complete adjuvant を加え、0.1 mg/rabbit の割合で週 2 回ウサギの皮下に注射しその血清の抗原抗体反応を寒天内沈降反応法によって検討したが、8 週間後においても何ら抗原抗体反応の発現は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ダウノマイシン静注用 20mg

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ダウノルビシン塩酸塩

毒薬

(但し、1 バイアル中ダウノルビシンとして 20mg 以下を含有するものは劇薬である。)

2. 有効期間

有効期間：2 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：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：イダルビシン塩酸塩、アクリルビシン塩酸塩、エピルビシン塩酸塩、ピラルビシン塩酸塩

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	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ダウノマイシン 静注用 20mg	2007 年 3 月 22 日	21900AMX00756000	2007 年 6 月 15 日	2007 年 8 月
ダウノマイシン (旧販売名)	1970 年 4 月 16 日	(45AM 輸)第 94 号	1970 年 8 月 1 日	1970 年 8 月

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

2021年2月24日：他の抗悪性腫瘍剤との併用における用法・用量の一部変更（追加）
追加された用法・用量

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人はダウノルビシン塩酸塩として1日25～60mg（力価）/m²（体表面積）を2～5回、小児はダウノルビシン塩酸塩として1日25～45mg（力価）/m²（体表面積）を2～4回、連日あるいは1～6日間をあけて静脈内投与し、骨髄機能が回復するまで休薬する。この方法を1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価：1989年12月20日（薬発第1134号）

11. 再審査期間

該当しない

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
ダウノマイシン 静注用 20mg	4235401D1035	4235401D1035	109169401	620005176

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) The use of stems in the selection of international nonproprietary names (INN) for pharmaceutical substances 2018 (Stem Book 2018)
- 2) 堀岡正義ほか監修：薬剤投与情報 United States Pharmacopeia Dispensing Information 1985 医薬品情報 Drug Information for the Health Care Provider P. 242、1985、同朋舎出版
- 3) 第十七改正日本薬局方解説書（廣川書店）
- 4) 財団法人 日本抗生物質学術協議会編：抗菌性物質医薬品ハンドブック 2000 P. I-113 - 114、2000（株式会社 じほう）
- 5) pH 変動試験（社内資料）
- 6) 伊藤健次郎ほか：診断と治療 57(12)：2275-2284、1969
- 7) 太田和雄ほか：薬物療法 2(9)：1323-1332、1969
- 8) 伊勢 泰ほか：小児科診療 32(12)：1617-1623、1969
- 9) 正岡 徹ほか：診断と治療 58(5)：861-865、1970
- 10) 木村禧代二ほか：診療 22(4)：805-813、1969
- 11) 山田一正ほか：診断と治療 44(4)：566-577、1969
- 12) 木村喜代次ほか：内科 2(2)：262、1958
- 13) 日本血液学会、日本リンパ網内系学会編：造血器腫瘍取扱い規約 2010年3月【第1版】（金原出版）
- 14) 薬剤分類情報閲覧システム<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2021/02/22 アクセス)
- 15) Rusconi, A., et al. : Biochimica et Biophysica Acta, 123(3) : 627-630, 1966 (PMID:5971447)
- 16) Di Marco, A., et al. : J. Cell Biology, 27(3) : 545-550, 1965 (PMID:5885429)
- 17) Calendi, E., et al. : Biochimica et Biophysica Acta, 103 : 25-49, 1965 (PMID:14336441)
- 18) Di Marco, A., et al. : Tumori, 49 : 203-217, 1963
- 19) 小川浩司ほか：Chemotherapy, 35(5) : 398-410, 1987
- 20) 医薬品の吸収・代謝・排泄に関する薬物動力学的研究（第1報） Daunomycin の吸収・代謝・排泄について（社内資料）
- 21) Rusconi, A., et al. : Cancer Chemotherapy Reports, 52(3) : 331-335, 1968 (PMID:5670717)
- 22) 中野眞汎監修：医薬品の使用禁忌とその理由（改訂4版） P. 300、1998（医薬ジャーナル社）
- 23) 安齋良子：ナーシングケア Q&A 50 : 187-188, 2014
- 24) 山本明史：臨床腫瘍プラクティス 6(2) : 216-225, 2010
- 25) Rudolph, R. and Larson, D.L. : J. Clin. Oncol., 5(7) : 1116-1126, 1987 (PMID:3298560)
- 26) Mullin, S., et al. : Hospital Pharm, 35 : 57-74, 2000
- 27) Larson, D.L. : Plast Reconstr Surg, 75 : 397-405, 1985
- 28) McCann, J., et al. : Proc. Natl. Acad. Sci., USA. 72 (12) : 5135-5139, 1975
- 29) Watanabe, K., et al. : Mutat. Res., 412 (1) : 17-31, 1998
- 30) Le Fevre, AC., et al. : Mutat. Res., 619 (1-2) : 16-29, 2007
- 31) ダウノマイシンの一般薬理に関する研究（社内資料）
- 32) ダウノマイシンの急性毒性試験 1. マウスの急性毒性（社内資料）
- 33) ダウノマイシンの急性毒性試験 2. ラットの急性毒性（社内資料）
- 34) ダウノマイシンの催奇形試験 1. マウス胎仔、新生仔に及ぼす影響（社内資料）

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2019年2月現在

販売名	会社名	国名
DAUNORUBICIN HYDROCHLORIDE	TEVA	米国
Daunorubicin	Zentiva	英国
Cèrubidine	Sanofi	フランス、カナダ、スウェーデン、ポルトガル、ベルギー他
DAUNOBLASTINA	Pfizer	ドイツ、ハンガリー、イタリア、南アフリカ、スペイン他
DAUNORUBICIN INJECTION	Pfizer	オーストラリア

2. 海外における臨床支援情報

妊婦等に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における添付文書「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2.2 参照]

9.4.3 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。

9.5 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。動物実験（マウス）で催奇形性が報告されている。[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤は乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[15.2.2 参照]

	分類
FDA の分類: Pregnancy Category	D (2012年12月)
オーストラリアの分類: The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	D (2020年9月)

参考：分類の概要

FDA の分類:Pregnancy Category

D: There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類: The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「9.7 小児等」の記載は以下の通りであり、米国の添付文書及び英国のSmPCとは異なる。

9.7 小児等

副作用の発現に特に注意すること。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2012年12月)	Special Populations Pediatric Patients Although appropriate studies with daunorubicin hydrochloride have not been performed in the pediatric population, cardiotoxicity may be more frequent and occur at lower cumulative doses in children.
英国のSmPC (2020年3月)	Paediatric population: Daunorubicin dosage for children (over 2 years) is usually calculated based on the body surface area and adjusted to meet the individual requirements of each patient, on the basis of clinical response and the patients' haematological status. Courses may be repeated after 3 to 6 weeks. Current specialised protocols and guidelines should be consulted for appropriate treatment regimen. For children over 2 years the maximal cumulative dose is 300 mg/m ² . For children under 2 years of age (or below 0.5m ² body surface area), the maximum cumulative dose is 10mg/kg.

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

MEMO

製造販売元
Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFDM002507