

DRAFT (ITERATION 3)

BAXTER CONFIDENTIAL - INTERNAL USE ONLY		
Part Number: 07-19-00-5135	Date: 24-AUG-2022	Proofread No.: 01
Designer: GSB	Page: 6 of 6	
Colour Reference:	BLACK	PMS 032

本剤投与時の血漿中ドキソルビシンの薬物動態は、10~20mg/m²の範囲で線形性を示した。本剤投与後の血漿中ドキソルビシン濃度は2相性の消失を示し、 α 相半減期($t_{1/2\alpha}$)が約5時間、 β 相半減期($t_{1/2\beta}$)が約55時間であった。

2. 分布⁶⁾

ドキソルビシン塩酸塩投与時の分布容積(700~1,100L/m²)と比較して、本剤投与時の血漿中ドキソルビシンの分布容積(V_{ss})は約3L/m²と小さく、本剤のほとんどが血液中に存在していることが示唆された。本剤の血漿蛋白結合率は測定されていないが、ドキソルビシンの血漿蛋白結合率は約70%である。

患者11例において、本剤20mg/m²投与48及び96時間後に病変部位及び正常部位の皮膚を採取し、ドキソルビシン濃度を測定した結果、投与48時間後では病変部位のドキソルビシン濃度は正常部位に比べて中央値で19倍(範囲: 3~53倍)高値であった。しかし、この濃度は病変部位と正常部位に含まれる血液含量の差について補正しておらず、補正された比は1~22倍であると推測された。以上より、正常部位に比べて病変部位に高濃度のドキソルビシンが分布することが示唆された。

3. 代謝⁶⁾

本剤10又は20mg/m²を投与したとき、ドキソルビシンの主代謝物であるドキソルビシノールが低濃度で血漿中に認められた(範囲: 0.8~26.2ng/mL)。

4. 排泄⁶⁾

本剤20mg/m²投与時の全身クリアランス(CL)は0.041L/hr/m²であり、ドキソルビシン塩酸塩投与時のCL(24~35L/hr/m²)と比較して小さい。

【臨床成績】

<卵巣癌⁷⁾>

再発卵巣癌(ミューラー管を発生起源とした卵管癌、腹膜癌を含む)を対象に、本剤50mg/m²を4週ごとに静脈内投与した国内臨床第II相試験における有効性は以下のとおりであった。

卵巣癌患者における有効性(n=73)

奏効率	
完全奏効(CR) + 部分奏効(PR)	21.9% (16例)
奏効率の95%信頼区間	13.1-33.1%

白金製剤を含む化学療法の治療歴を有する再発卵巣癌を対象に本剤50mg/m²又はノギテカン塩酸塩1.5mg/m²(国内未承認)を4週ごと静脈内投与した外国臨床第III相臨床試験において、有効性について以下の探索的な情報が得られている。

全生存期間の中央値は本剤群(239例)62.7週、ノギテカン塩酸塩群(235例)59.7週、HRは1.216(95%信頼区間: [1.000, 1.478])であり、本剤群において全生存期間の延長傾向が示唆された。このうち、白金製剤を含む一次化学療法中に疾患進行がみられた患者、SDであった患者、又は治療終了後6ヵ月以内に疾患が再発した患者のサブグループでは全生存期間の中央値は本剤群(130例)38.3週、ノギテカン塩酸塩1.5mg/m²群(125例)42.1週、HRは1.069(95%信頼区間: [0.823, 1.387])であった。

<エイズ関連カポジ肉腫: 外国臨床試験成績⁸⁾>

エイズ関連カポジ肉腫を対象に、本剤20mg/m²を2週又は3週ごとに静脈内投与したオープン多施設共同試験において得られた有効性は以下のとおりであった。

エイズ関連カポジ肉腫患者における有効性

	未治療例 ^{注1)} (n=214)	既治療例 ^{注2)} (n=35)	合計 (n=249)
奏効割合	54.7%	42.9%	53.0%
臨床的完全奏効(CCR)	3.3%	2.9%	3.2%
部分奏効(PR)	51.4%	40.0%	49.8%
安定(SD)	44.9%	57.1%	46.6%
進行(PD)	0.5%	0%	0.4%
奏効までの期間(中央値)	42日	44日	43日
奏効持続期間(中央値)	126日	119日	119日

注1) 未治療例: 全身化学療法による前治療なし
注2) 既治療例: 全身化学療法による前治療あり

【薬効薬理】

1. 薬理作用

- 本剤は卵巣癌細胞株を移植した担癌マウスにおいて腫瘍の増大を抑制した^{9)、10)}。
- 本剤はエイズ関連カポジ肉腫患者から分離した初代培養カポジ肉腫細胞に対して増殖抑制作用を示した¹¹⁾。

2. 作用機序^{12)、13)、14)}

本剤の有効成分であるドキソルビシン塩酸塩は、細胞の2本鎖DNAを架橋することによって、DNA合成とRNA合成反応を阻害し、更にトポイソメラーゼII阻害作用により、DNA鎖を切断することによって抗腫瘍作用を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

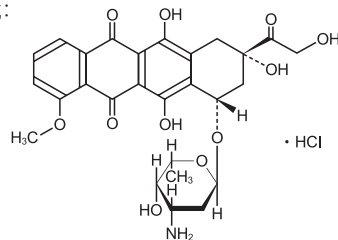
一般名: ドキソルビシン塩酸塩 Doxorubicin Hydrochloride (JAN)、Doxorubicin (INN)

化学名: (2S,4S)-4-(3-Amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxohexopyranosyloxy)-2,5,12-trihydroxy-2-hydroxyacetyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrotetracene-6,11-dione monohydrochloride

分子式: C₂₇H₂₉NO₁₁ · HCl

分子量: 579.98

化学構造式:



性状: 赤だい色の結晶性の粉末

溶解性: 水にやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

【包装】

ドキシル注20mg: 1バイアル(10mL)

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- Dearlove, G. E., : ドキシル注の生殖発生毒性試験(社内資料)
- Holliday, D. E., : ドキシル注の生殖発生毒性試験(社内資料)
- Kiorpes, A. L., : ドキシル注の反復投与毒性試験(社内資料)
- Sullivan, T. M., : ドキシル注の反復投与毒性試験(社内資料)
- Fujisaka, Y., et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., **36**, 768, 2006
- 米国添付文書
- Katsumata, N., et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., **38**, 777, 2008
- ドキシル注のエイズ関連カポジ肉腫患者に対する臨床試験(社内資料)
- Minko, T., et al. : ドキシル注の卵巣癌異種移植モデルでの増殖抑制作用(社内資料)
- Vaage, J., et al. : Cancer, **72**, 3671, 1993
- Stürzl, M., et al. : Res. Virol., **145**, 261, 1994
- Di Marco, A., : Cancer Chemother. Rep., **3**, 6, 91, 1975
- 根岸嗣治, 他 : 薬学雑誌, **93**, 1498, 1973
- Potmesil, M., et al. : Cancer Res., **48**, 3537, 1988

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求ください。

※富士製薬工業株式会社 富山工場 学術情報課
〒939-3515 富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地
電話 0120-956-792
FAX 076-478-0336

※販売
富士製薬工業株式会社
富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地

※製造販売元
バクスター株式会社
東京都中央区晴海一丁目8番10号

Baxter

0719005135