

ドキシル注 20mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はヤンセン ファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

ヤンセン ファーマ株式会社

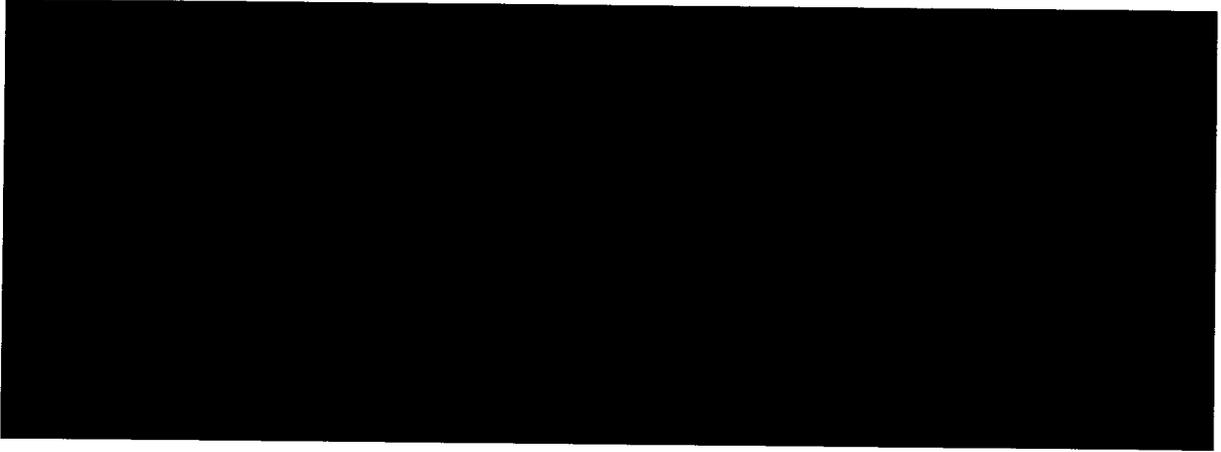
ドキシル注 20mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.4 特許状況

ヤンセン ファーマ株式会社

1.4 特許状況



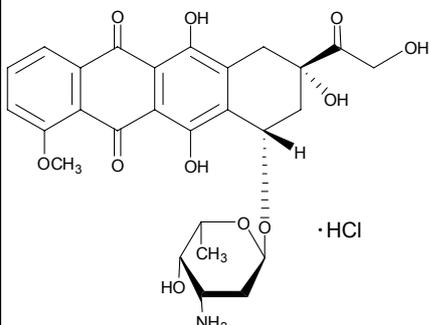
ドキシル注 20mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ヤンセン ファーマ株式会社

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
塩酸ドキシソルビシン ^a	(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(3-Amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyloxy)-2,5,12-trihydroxy-2-hydroxyacetyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrotetracene-6,11-dione monohydrochloride		主薬

a : 第 15 改正日本薬局方ではドキシソルビシン塩酸塩。本文中は旧一般名の塩酸ドキシソルビシンと示す。

略号又は略称	内容
A2780/AD	ヒト卵巣癌細胞株 A2780 由来ドキシソルビシン耐性株
ALZA 社	ALZA Corporation
ASCO	American Society of Clinical Oncology (米国癌治療会議)
CAP	シクロホスファミド+塩酸ドキシソルビシン+白金製剤併用
CI	Confidence Interval (信頼区間)
¹⁴ C-JNS002	塩酸ドキシソルビシンを ¹⁴ C-標識し、STEALTH [®] リポソームに封入した JNS002
CP	シクロホスファミド+白金製剤併用
CR	Complete Response (完全奏効)
FDA	Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics (世界産婦人科連合)
GCP	Good Clinical Practice (医薬品の臨床試験の実施に関する基準)
HEY	ヒト卵巣癌細胞株
HSPC	Hydrogenated Soy Phosphatidylcholine (水素添加大豆ホスファチジルコリン)
ITT	Intent-To-Treat
IDS	Interval Debulking Surgery
J&JPRD 社	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.
JNS002	塩酸ドキシソルビシン リポソーム注射剤
JP 社	ヤンセンファーマ株式会社
Liposome Technology 社	Liposome Technology, Inc.
MPEG	Methoxypolyethylene Glycol
MPEG-DSPE	N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphoethanolamine sodium salt (Sodium MPEG-2000-Carbonyl-DSPE)
NC	No Change (不変)
NCCN [®]	National Comprehensive Cancer Network [®]
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
PC-3	ヒト前立腺癌細胞株
PD	Progressive Disease (疾患進行)
PDQ [®]	Physician Data Query
PtFI	Platinum Free Interval (白金製剤の最終投与日から再発までの期間)
PK	Pharmacokinetics (薬物動態)
PR	Partial Response (部分奏効)
Pt-R 群	1 次化学療法施行後、PtFI が 6 ヶ月未満の被験者 (1 次化学療法に対する Best Response が PD の患者は除く) 及び 2 次化学療法施行後の被験者群

略号又は略称	内容
Pt-S 群	1 次化学療法施行後、PtFI が 6 ヶ月以上、12 ヶ月以内の被験者群
QOL	Quality of Life (生活の質)
Schering-Plough 社	Schering-Plough Corporation
SCOTROC	Scottish Randomized Trial in Ovarian Cancer
SDS	Secondary Debulking Surgery
SEQUUS 社	SEQUUS Pharmaceuticals, Inc.
SLO	Second Look Operation
SPL	STEALTH [®] Placebo Liposome (STEALTH [®] プラセボリポソーム)
TJ	パクリタキセル+カルボプラチン併用
TP	パクリタキセル+シスプラチン併用

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

塩酸ドキソルビシン（図 1.5.1-1）は各種癌の全身化学療法における多剤併用療法の中核をなす薬剤の1つである。1967年イタリアの Arcamone らにより *Streptomyces peucetius* var. *caesius* の培養液中から単離された¹⁾アントラサイクリン系抗腫瘍性抗生物質であり、その広い抗癌スペクトルから乳癌を始め、各種固形癌の治療に広く用いられている。しかし、骨髄抑制、心毒性及び口内炎等の有害事象の発現により治療を完遂できない症例もあり、いまだ多くの課題が残されている。

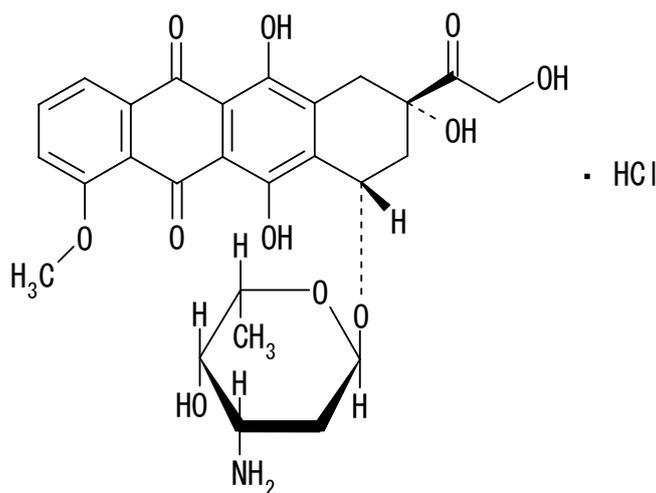


図 1.5.1-1. 塩酸ドキソルビシンの構造式

JNS002（塩酸ドキソルビシンリポソーム注射剤；以下、本剤）は、米国の Liposome Technology, Inc.（以下、Liposome Technology 社）が製剤化に成功した、STEALTH[®]リポソームに塩酸ドキソルビシンを封入した静脈内投与製剤である（図 1.5.1-2）。STEALTH[®]リポソームは *N*-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine sodium salt（以下、MPEG-DSPE；図 1.5.1-3）で覆われた脂質膜を有している。通常のリポソームは網内系細胞に異物として認識されやすい²⁾が、STEALTH[®]リポソームはその膜表面に結合している MPEG-DSPE 由来の Methoxypolyethylene Glycol（以下、MPEG）が親水性を有していることから、網内系細胞に異物として認識されにくく、リポソーム取り込みに対し抵抗性を示し、全身血流循環時間を延長する。また、STEALTH[®]リポソームの平均粒子径は 150 nm 以下であるため、透過性が異常に亢進した腫瘍内の毛細血管系を通じ、腫瘍組織の間質腔に浸入しやすくなる。本剤が腫瘍部位に蓄積した後、リポソームが徐々に分解し、その結果、周囲の腫瘍細胞にドキソルビシンを放出するものと考えられている。

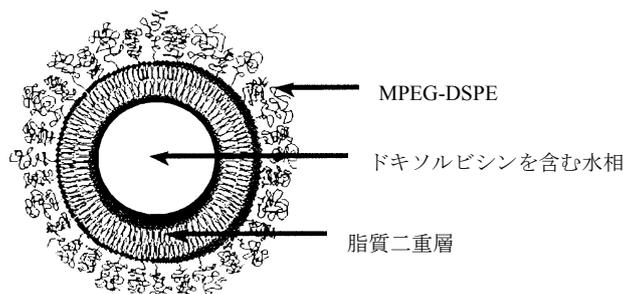


図 1.5.1-2. STEALTH[®]リポソーム

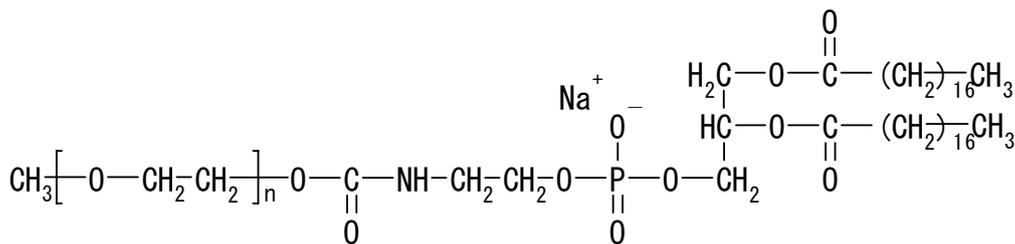


図 1.5.1-3. MPEG-DSPE の構造式

したがって、本剤は薬剤を腫瘍組織へ選択的に送達することにより腫瘍組織内濃度が上昇し、有効性が高まり、また、血漿中のリポソームに封入されていないドキシソルビシン濃度を抑えることにより骨髄抑制、脱毛及び心毒性等の有害反応を軽減することができると考えられる。

1.5.2 Müllerian carcinoma について

上皮性卵巣癌、原発性卵管癌及び腹膜癌は発生学的観点からそれらをまとめて Müllerian carcinoma と呼んでいる³⁾。

腹膜癌は臨床的には進行した癌性腹膜炎の状態で見られ、術前検査では原発巣不明であり、開腹時の肉眼所見において、腹膜内にびまん性の転移巣を認めるが、卵巣は正常大で明らかな原発巣を認めず、その他の臓器・組織にも明らかな原発巣を認めない癌と定義され^{4), 5), 6)}、研究者によっては卵巣癌と診断される患者の 15%程度が腹膜癌の定義に当てはまると報告している^{7), 8)}。2002年、Blossらは、腫瘍縮小術後の腹膜癌患者 36例に対し、シクロホスファミド+白金製剤併用療法を施行した際の有効性及び安全性を、同背景の卵巣癌患者 130例の集計結果と比較した結果を報告している⁹⁾。本報告では、シクロホスファミド+白金製剤併用療法の腹膜癌患者と卵巣癌患者に対する腫瘍縮小効果及び生存期間に関する寄与は同程度であり、結論として原発性腹膜癌も卵巣癌の臨床試験に含めて検討する方が合理的と報告している。

また、原発性卵管癌は非常に稀な婦人科癌で女性性器悪性腫瘍の 0.18 - 1.6%を占めており、卵巣癌患者と同様の治療が実施されている¹⁰⁾。

これらの知見から、近年の国際的な臨床試験では、上皮性卵巣癌、原発性卵管癌及び腹膜癌を同一疾患群とみなし、Müllerian carcinoma と呼ばれる対象群で臨床試験が行われていることから、国内第Ⅱ相試験（JNS002-JPN-02試験）は白金製剤を含む化学療法の治療歴を有する Müllerian carcinoma 患者を対象とした。なお、本剤の効能・効果を「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）」として承認事項の一部変更承認申請を行うが、その患者割合の大部分を卵巣癌、特に上皮性卵巣癌が占めていることから、1.5.3には卵巣癌の疫学及び上皮性卵巣癌の治療を記述する。

1.5.3 卵巣癌の疫学及び上皮性卵巣癌の治療の概要

1.5.3.1 国内における卵巣癌患者数の推移及び疾患の特性

悪性新生物のなかで卵巣癌により死亡する割合は 3.45%と低い。しかしながら、国内における卵巣癌患者数は年々増加傾向にあり、罹患数は 1992年の 5,406人に対し、2020年には推定で 8,922人に達すると報告されている。人口 10万人あたりの年齢調整罹患率は 1992年の 7.9人に対し、1999年には 8.9人、総患者数は 1993年の約 16,000人に対し、2002年には約 26,000人、死亡

数は1995年の3,892人に対し、2003年には4,231人と増加している（表 1.5.3.1-1）^{11), 12), 13), 14), 15), 16), 17)}。

表 1.5.3.1-1. 卵巣癌患者の全国における罹患数，年齢調整罹患率^a，総患者数及び死亡数

年	罹患数	年齢調整罹患率 ^a	総患者数	死亡数
1992年	5,406	7.9	-	-
1993年	-	7.6	約 16,000	-
1994年	6,069	8.2	-	-
1995年	-	8.0	-	3,892
1996年	6,194	7.9	約 21,000	-
1997年	-	8.4	-	4,194
1998年	6,742	8.3	-	-
1999年	7,314	8.9	約 21,000	4,076
2001年	-	-	-	4,154
2002年	-	-	約 26,000	-
2003年	-	-	-	4,231
2020年（推定）	8,922	-	-	-

- : データなし

a: 人口 10 万人あたり 基準人口は 1985 年のモデル人口

多くの患者は 50 - 75 歳に分布するが、年齢とともに罹患率の増加が見られており¹⁸⁾、年齢が危険因子としては最も重要な因子である。国内での人口 10 万人対の死亡率も 55 - 59 歳の 12.3 人から 85 - 89 歳の 22.4 人と段階的な上昇を示している¹⁵⁾。また、妊娠は卵巣癌発生率を 10% まで減少させ、年齢以外の危険因子として未妊婦、早発初経、晩期閉経が挙げられる¹⁹⁾。

卵巣悪性腫瘍は表層上皮性・間質性腫瘍、性索間質性腫瘍、胚細胞腫瘍に大別されるが、表層上皮性・間質性腫瘍が約 90% を占める。また、上皮性卵巣癌は組織学的分類上、漿液性腺癌、粘液性腺癌、類内膜腺癌及び明細胞腺癌に大別される。漿液性腺癌は上皮性卵巣癌のうち最も高頻度で、約 50% を占め、抗癌剤感受性は比較的高い。粘液性腺癌は 10 - 15% と低頻度であり、抗癌剤感受性は比較的低い。類内膜腺癌は上皮性卵巣癌の 10 - 15% を占める。明細胞腺癌は、国内では欧米に比較して高頻度で、上皮性卵巣癌の 15 - 20% を占め、白金製剤感受性が極めて低く予後が不良である¹⁸⁾。

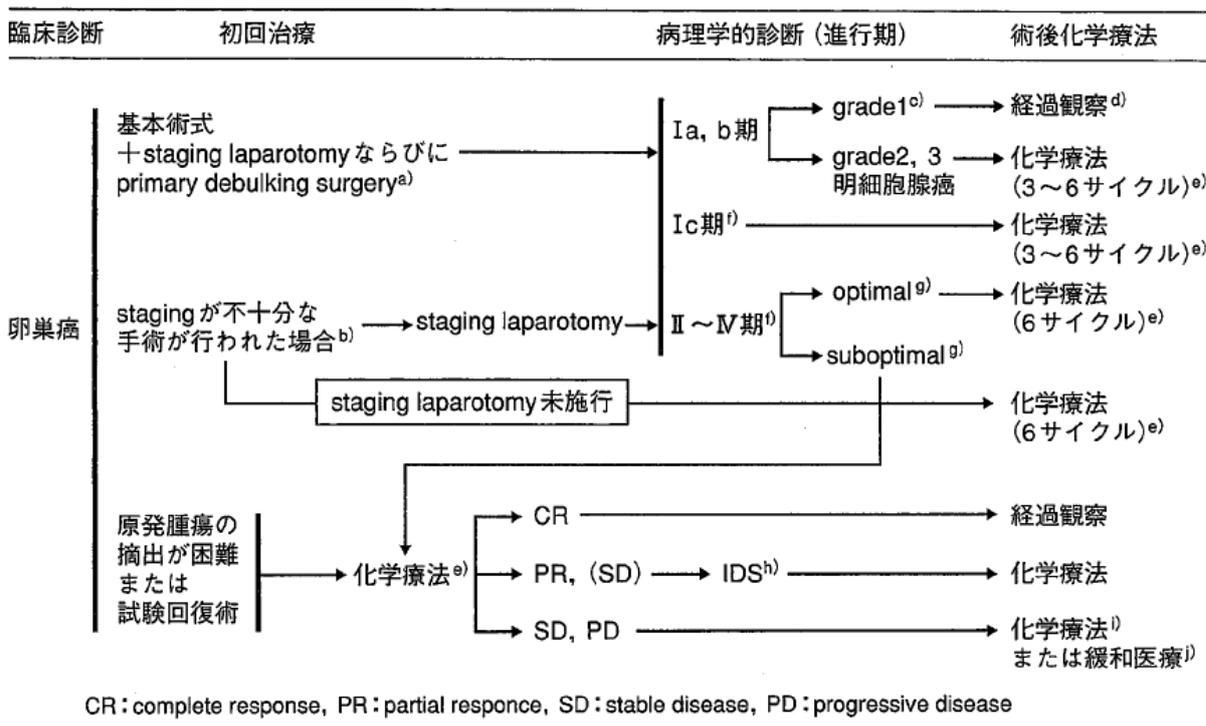
予後因子としては、正確な臨床進行期が最も予後を反映する²⁰⁾。上皮性卵巣癌の臨床進行期は surgical staging として決定され、International Federation of Gynecology and Obstetrics（以下、FIGO）分類が世界中で用いられている。Ⅲ/Ⅳ期の進行癌では、術後の残存腫瘍径は化学療法の効果を予測し、予後と相関する。すなわち、Ⅲ期癌で初回手術で残存腫瘍がない場合や、1 - 2cm 以下の残存腫瘍と、2cm 以上の腫瘍を残す場合では予後が異なる^{21), 22), 23)}。更に、高齢、組織学的に低分化度、粘液性腺癌、明細胞腺癌が予後不良因子である²⁴⁾。

1.5.3.2 上皮性卵巣癌に対する既存の治療法

上皮性卵巣癌は腹腔内に直接播種を起こし、次いでリンパ行性転移を起こす。発症当初、血行性転移は比較的小さい。大まかな上皮性卵巣癌患者の FIGO 分類は、Ⅰ期 20 - 25%、Ⅱ期 10 - 15%、Ⅲ期 40 - 45%、Ⅳ期 15% に分布する¹⁸⁾。上皮性卵巣癌の早期症状は非常に乏しく、診断時にⅢ期、Ⅳ期癌が過半数を占める。癌はまず腹膜播種にて広く腹腔内へ進展、腫瘍形成に加え、腹水貯留や癌性腹膜炎を伴いやすく、患者の主訴は腹囲の増大、膨満感、異常な下腹部痛あるいは下部背部痛と異常な活力の低下である¹⁸⁾。FIGO 分類のⅠ期といった早期の段階で診断できれば、手術療法単独又は手術療法と白金製剤を中心とする術後化学療法との組合せによる集学的な治療により、その 5 年生存率は 89.3% に達しており、良好な治療成績が得られている。しかしながら、早期の段階で発見するための十分なスクリーニング検査が確立しておらず、また、早期の

段階では自覚症状に乏しいため、約半数がⅢ期、Ⅳ期といった進行している状態で癌が発見されることが多い。進行している状態で癌が発見された場合、手術適応があれば治癒切除ができなくとも、可能な限り切除し、その後の治療は主に全身化学療法の対象となる。しかし、上皮性卵巣癌は再発・再燃を繰り返しやすいため、5年生存率がⅢ期で23.8%、Ⅳ期で11.6%と、非常に予後不良の癌であり、更なる化学療法の改良が必要と考えられている²⁵⁾。

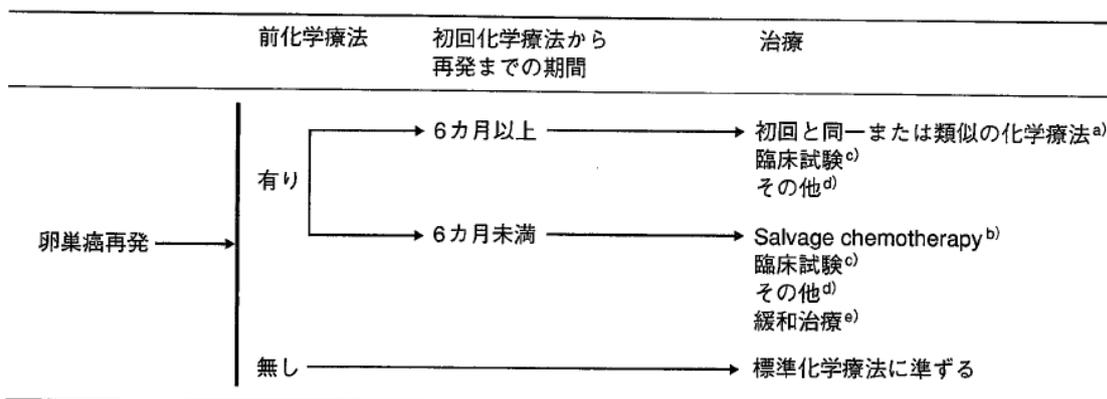
卵巣がん治療ガイドライン（2007年版）に記された、国内での上皮性卵巣癌に対する治療フローチャートを図1.5.3.2-1及び図1.5.3.2-2に示す²⁶⁾。また、同ガイドラインにおいて、再発卵巣癌の化学療法は、次のように記載されている。初回治療において白金製剤及びタキサン系薬剤の化学療法が施行された症例が対象となる。初回化学療法終了後から再発までの期間と再発癌に対する化学療法の奏効率は相関することが知られており、一般的に初回化学療法終了後から再発までの期間が6ヵ月以上の再発では白金製剤感受性、6ヵ月未満の再発および初回化学療法でPD/SDであった症例では白金製剤抵抗性と判断される。タキサン製剤についても同様に評価される。また再発癌に対する化学療法の奏効期間は初回化学療法の奏効期間を超えることはなく、化学療法の限界も認識すべきである。なお、Salvage chemotherapyとしては、パクリタキセル単剤、イリノテカン単剤、ドキシル単剤（本剤）、トポテカン単剤、ドセタキセル単剤、ゲムシタビン単剤、エトポシド単剤（経口）、イリノテカン+エトポシド（経口）、ゲムシタビン+ドキシル（本剤）が挙げられている。



- a) 早期癌では, staging の正確さを期するためだけではなく, 後療法を省略できる症例を抽出する観点からも, 系統的な腹腔内および後腹膜腔の検索を行うことが推奨される (staging laparotomy)。進行癌においては基本術式ならびに staging laparotomy に加えて腹腔内播種や転移病巣の可及的摘出を行うが, 完全摘出ができない場合でもできるだけ小病巣 (optimal disease) になるように努める (debulking surgery)。
- b) 初回手術で厳密な検索が行われていない場合には再開腹による staging laparotomy の完遂が望ましい。初回手術の所見から明らかな残存病変が疑われ suboptimal 症例と考えられる場合には, 再開腹による staging laparotomy に加え debulking surgery を追加する。再開腹が行われなかった場合には残存病変があることを想定して術後化学療法を 6 サイクル行う。初回手術時所見から Ia 期または Ib 期と考えられ, かつ病理所見が grade 1 であった場合でも, 術後化学療法を省略するためには原則として再開腹により進行期を確定する。
- c) 組織学的分化度 (grade) は腺癌成分の中に占める充実性増殖の割合によって grade 1~3 に分類される。充実性増殖の占める割合が grade 1 は 5%以下, grade 2 は 6~50%, grade 3 は 50%を超えるものとされている。しかし FIGO や WHO, GOG などから独自の分類が提唱されており, 一定の見解をみるには至っていない。なお明細胞腺癌については分化度の分類は適応されない。
- d) 目下のところ, Ia, Ib 期かつ grade 1 の症例に対しては後療法なしとして経過観察を推奨する。grade 1 だけでなく grade 2 のものでも十分に staging が行われ腫瘍が卵巣にのみ限局していた症例, すなわち Ia, Ib 期では再発のリスクが低く, 後療法を行わなくても良好な予後が得られている。
- e) 標準化学療法として, パクリタキセルとカルボプラチンの併用療法が推奨される。またドセタキセルとカルボプラチンの併用療法が神経毒性を回避する目的で施行されることがある。腹腔内化学療法の有用性について, 国内外から報告がなされ, 今後臨床試験による標準療法としての有用性の検討が行われる予定である。組織型による化学療法の感受性に差異があることが近年国内外で報告されてきており, 粘液性腺癌や明細胞腺癌ではパクリタキセルとカルボプラチン療法とは異なる治療法の必要性に関して国際的なコンセンサスが得られ, 国際的臨床試験での検証が行われている。
- f) 腹腔内細胞診が陽性的場合 [Ic (1, 2)], 自然被膜破綻 [Ic (a)] が認められる場合が Ia, Ib 期より予後不良といわれる。一方, 手術操作による被膜破綻 [Ic (b)] は予後に影響するという見解と, 影響しないとする見解があり, 一定の結論は得られていない。
- g) debulking surgery によって最大残存腫瘍径が 1 cm 未満にできた場合を optimal, それ以上の場合には suboptimal とする。
- h) CR, PR, (SD) の場合は interval debulking surgery (IDS) が考慮される場合もある。
- i) 再発卵巣癌の salvage chemotherapy に準じる。
- j) 再発卵巣癌の緩和医療に準じる。

(卵巣がん治療ガイドライン 2007 年版より一部改変)

図 1.5.3.2-1. 国内の初発上皮性卵巣癌に対する治療フローチャート



再発卵巣癌は根治が困難で、治療の目標はQOLの維持、症状の緩和を第一に考え、次に延命効果について考慮されることが多い。そこで治療の限界を十分に認識してその適応・内容を厳密に検討すべきである。再発症例で条件を満たせば、新しい治療の開発を目的とした臨床試験への積極的な参加が推奨される。

a) 薬剤感受性再発卵巣癌に対する化学療法

この群の治療目標は、延命効果である。単剤療法と多剤併用療法を比較する3件のランダム化比較試験が報告されている。推奨されるのはプラチナ製剤を含む併用化学療法である。例えば、パクリタキセルとカルボプラチンの併用（TC）療法なども選択肢の一つとなる。

b) 薬剤抵抗性卵巣癌に対する化学療法

多剤併用療法が単剤療法より勝るとい報告はなく、単剤による治療が基本となる。単剤によるいくつかのランダム化比較試験が実施されたが、薬剤選択の基本は初回治療と交差耐性のないものを選択することである。多剤併用療法は単剤治療に比較して高い奏効率が報告されているが、必ずしも延命につながるわけではないので、その毒性などを十分に認識して施行すべきである。

c) 臨床試験

現時点で再発癌治療の決め手となる薬剤はない。そのため、新規抗がん剤や分子標的薬の開発（臨床試験）が急がれる。この目的を達成するためには、患者の理解と協力が必須である。臨床試験は、科学性、倫理性が十分検討されたうえで行なわれていることを患者に十分説明したうえで、臨床試験への参加を促すことも重要である。

d) その他の治療

1) 放射線療法

再発癌に対する放射線治療は、主としてプラチナ製剤抵抗性腫瘍、または化学療法抵抗性腫瘍に対して適応される。その対象は局所再発で全身状態の良好な症例に限定される。

2) Secondary debulking (cytoreductive) surgery (SDS, SCS)

再発癌に対する腫瘍減量手術が予後を有意に改善することを証明したランダム化比較試験はない。しかし前治療から少なくとも12ヵ月以上の無病期間を有する症例で、最大残存腫瘍径を1.0cm以下に成し得る再発例で、特に単発性の場合には、予後改善に寄与するとの報告が多く、またSDS後に複数回の化学療法が予後を改善するという報告もある。しかし、salvage chemotherapyとSDSのどちらかを選択すべきかのエビデンスはなく、現状ではSDSをルーチン手技として推奨することはできない。

以上より、現時点での再発癌に対するSDSの適応は、再発時期、再発部位、大きさ、個数をFDG-PET等の画像検査を駆使して切除可能か否かを十分に評価したうえで慎重に決定する。また、SDS後の化学療法の組み合わせも予後には重要である。

e) 緩和医療

再発癌では患者のQOLの維持が優先される。特に疼痛を中心とした愁訴には積極的に対応すべきであり、近年、疼痛緩和を目的とした放射線療法の有用性が報告されている。

(卵巣がん治療ガイドライン2007年版より抜粋)

図 1.5.3.2-2. 国内の再発上皮性卵巣癌に対する治療フローチャート

1.5.3.2.1 上皮性卵巣癌に対する1次化学療法

1980年代にシスプラチンが承認されて以来、国内外ともに現在まで、白金製剤を基本とする併用化学療法が広く用いられており、白金製剤は上皮性卵巣癌治療の中心的薬剤となっている。

白金製剤を基本とする併用化学療法は、1990年代半ばまでは主にシクロホスファミド+塩酸ドキソルビシン+白金製剤併用（以下、CAP）療法、シクロホスファミド+白金製剤併用（以下、CP）療法が広く用いられていた^{27), 28)}。その後、パクリタキセルが白金製剤に抵抗性を示す上皮性卵巣癌患者や白金製剤治療後の再発上皮性卵巣癌患者に対し有効であるとの報告がなされ²⁹⁾、

また、1次化学療法としての検討により、パクリタキセル+シスプラチン併用（以下、TP）療法が推奨されていた^{30), 31)}。更にその後の検討をふまえ、1990年代後半から現在に至るまでパクリタキセル+カルボプラチン併用（以下、TJ）療法が上皮性卵巣癌患者の1次併用化学療法として、多くの研究者に支持されている³²⁾。

また、2001年 American Society of Clinical Oncology（以下、ASCO）にて Scottish Randomized Trial in Ovarian Cancer（以下、SCOTROC）よりドセタキセル+カルボプラチン併用療法とTJ療法との比較試験結果が報告され、ドセタキセルはパクリタキセルの代替薬になり得ると結論付けられている³³⁾。

卵巣癌は、初期の抗癌剤治療には反応しやすいが、ほとんどの患者は、再発・再燃を繰り返し、その後の化学療法に対する反応性が低下し、やがて原疾患に関連した症状により死に至る³⁴⁾。

1.5.3.2.2 上皮性卵巣癌に対する2次以降の化学療法

白金製剤を基本とする1次化学療法に反応を示さない場合や、寛解後に再発した場合、2次以降の治療は緩和的治療も重要な位置を占めていることから、有効性に加え忍容性の高い治療が望まれている^{27), 35), 36)}。2次化学療法として、様々な化学療法が検討され、いくつかの薬剤には有効性を示唆する報告もあるが、至適な投与順、組合せ、用法・用量等検討すべき課題が多く、2次及びそれ以降の標準的な化学療法はいまだに確立されていない³⁵⁾。

寛解後の再発の場合、2次化学療法は、白金製剤の最終投与日から再発までの期間（Platinum Free Interval；以下、PtFI）が長ければ長いほど再び白金製剤を含む化学療法に反応しやすいと考えられている^{37), 38)}。PtFIが6ヵ月以内の場合は、白金製剤に対する感受性が低いと考えられ、白金製剤を基本とする併用化学療法を再度施行しても奏効率は10%以下と報告されている^{29), 39)}。この場合は、白金製剤を含む1次化学療法に反応を示さない進行癌患者に準じた化学療法が選択される。PtFIが長い患者は、1次化学療法で用いた白金製剤を含む化学療法が選択される場合が多い。ただし、PtFIの期間により、次治療における白金製剤に対する感受性の有無を完全に予測することはできない。よって、PtFIが12ヵ月以内の患者は、1次化学療法に用いた白金製剤及びタキサン系薬剤の蓄積毒性の発現リスク、その他、患者の生活の質（Quality of Life；以下、QOL）の低下にも配慮した上で、臨床試験への登録も患者の選択肢の1つとして考慮される⁴⁰⁾。

国内の2次化学療法において卵巣癌の適応を有し、卵巣がん治療ガイドライン²⁶⁾で推奨されている白金製剤又はタキサン系薬剤以外の薬剤は、塩酸イリノテカンのみである。しかしながら、塩酸イリノテカンは20例程度のretrospective analysisが報告されているのみで、白金製剤に対する感受性を考慮した臨床試験は実施されておらず、白金製剤に感受性が低い患者集団に対する有効性は十分に評価されていない。卵巣癌の適応を有するその他の薬剤は、白金製剤後の2次化学療法としての有効性、安全性を十分に検討されているとは言い難い。本剤の有効成分である塩酸ドキシソルビシンは国内において卵巣癌の適応を有していない。また、国内において卵巣癌の適応を有しているアントラサイクリン系薬剤（塩酸エピルビシン、塩酸ピラルビシン、塩酸アクラルビシン）のうち、塩酸エピルビシン以外に、白金製剤後の2次化学療法としての有効性を示唆する報告は見当たらない。なお、塩酸エピルビシンの有効性は外国において実施した探索的検討に基づくものであり²⁸⁾、それらの検討では、国内においては未承認である高用量（90 mg/m²以上）が使用されている。

欧米において、卵巣癌の2次以降の治療薬として承認されている本剤又は白金製剤以外の薬剤はパクリタキセル、ドセタキセル、トポテカン、hexamethylmelamine、塩酸ゲムシタピン等であり、これらの薬剤の奏効率は10 - 35%程度と報告されている^{36), 41)}。なお、トポテカンは外国における一般名であり、国内での一般名は塩酸ノギテカン（商品名：ハイカムチン[®]）で小細胞肺癌の治療薬として発売されている。

卵巣癌の適応が既に取得されている米国及び英国での本剤の臨床的位置付けについて、癌についての最新情報を提供する米国国立癌研究所（National Cancer Institute）の包括的なデータベースであるPhysician Data Query（PDQ[®]）⁴¹⁾によると、1次化学療法の白金製剤に感受性が低い場合は、本剤、タキサン系薬剤、トポテカン及びゲムシタピンが治療選択肢の一つとして位置付けられて

いる。National Comprehensive Cancer Network[®] (NCCN[®]) の治療ガイドライン⁴²⁾においても、本剤、トポテカン及びゲムシタビンが再発上皮性卵巣癌の治療選択肢の一つとなっている。また、英国の National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) の治療ガイダンス⁴³⁾には白金製剤を基本とした治療にアレルギーを有し、白金製剤投与終了から12ヵ月以降の再発、並びに白金製剤投与終了から12ヵ月未満の再発又は難治性の卵巣癌治療選択肢として本剤が推奨されている。図 1.5.3.2-3 に NICE 治療ガイダンスにおける再発卵巣癌に対する推奨薬剤を示す。

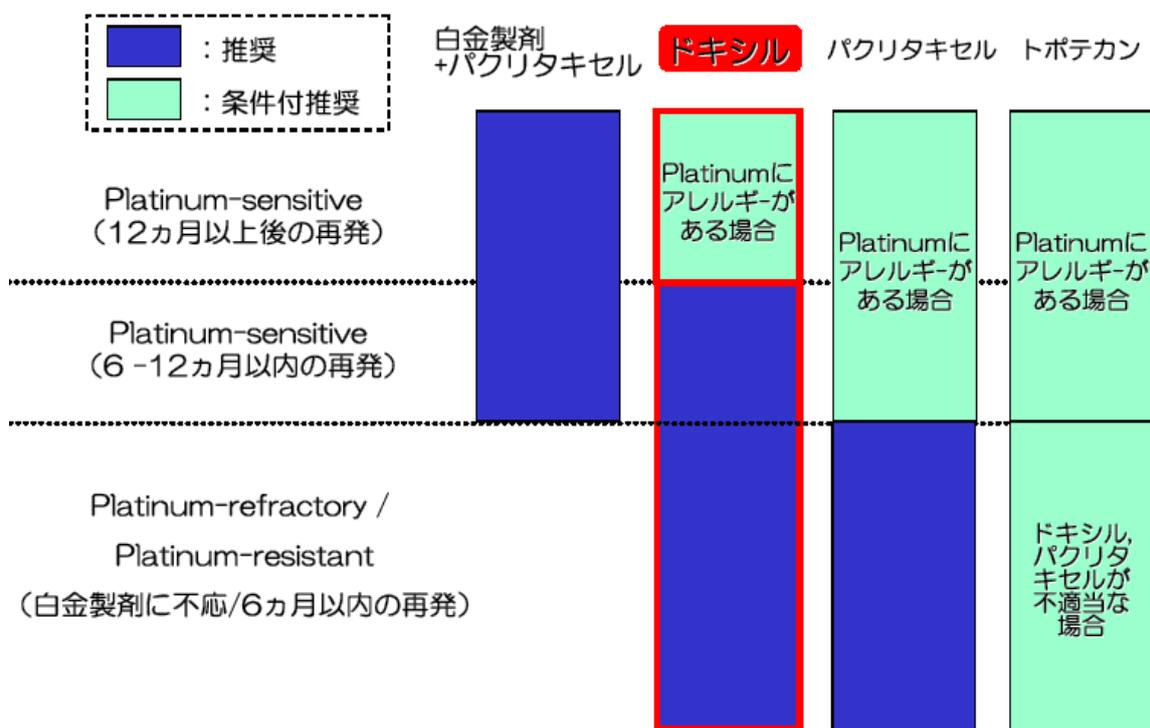


図 1.5.3.2-3. NICE 治療ガイダンスにおける再発卵巣癌に対する推奨薬剤

本邦における卵巣がん治療ガイドラインにおいて、“再発癌に対する化学療法の奏効期間は、初回化学療法の奏効期間を超えることはなく、化学療法の限界も認識すべきである。再発卵巣癌は根治が困難で、治療の目標は QOL の維持、症状の緩和を第一に考え、次に延命効果について考慮されることが多い。そこで治療の限界を十分に認識してその適応・内容を厳密に検討すべきである。”と記載されている²⁶⁾。しかしながら、本邦においては白金製剤及びタキサン系薬剤を除き、生命予後への影響が検討された治療薬剤は承認されていない。

このような現状から、国内では2次化学療法以降の上皮性卵巣癌患者に有効で、かつ忍容性に優れる新たな薬剤の登場が待ち望まれている。

1.5.4 開発の経緯

1.5.4.1 外国での開発の経緯

本剤は米国の Liposome Technology 社により製剤化され、その後の外国における各種治験は、米国の SEQUUS Pharmaceuticals, Inc. (以下、SEQUUS 社) によって実施された。なお、Liposome Technology 社は 1995 年 6 月に SEQUUS 社に社名変更し、SEQUUS 社は 1999 年 3 月に ALZA

Corporation（以下、ALZA社）と合併した。その後、ALZA社は2001年6月に米国Johnson & Johnson社の傘下企業となった。

各種固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験（30-06/30-13試験）は1992年5月から米国及びイスラエルで開始された。第Ⅱ相試験は抗腫瘍効果の検討を主目的として3試験実施された。最初に実施された白金製剤及びパクリタキセルの治療歴を有する上皮性卵巣癌患者を対象とした第Ⅱ相試験（30-22試験）は、1994年9月から米国で実施された。前化学療法を有する上皮性卵巣癌に有効性が示唆されたため、その後、白金製剤、タキサン系薬剤に難治性かつトポテカンによる化学療法が無効の上皮性卵巣癌患者を対象とした第Ⅱ相試験（30-47試験）が米国で1999年11月から、白金製剤及びタキサン系薬剤に難治性の上皮性卵巣癌患者を対象とした第Ⅱ相試験（30-47E試験）がEU諸国で1999年11月から実施された。また、白金製剤を含む1次化学療法が無効となった上皮性卵巣癌患者を対象としたトポテカンとの第Ⅲ相比較試験（30-49試験）が1997年5月から米国及びEU諸国等で実施された。白金製剤を含む1次化学療法が無効となった上皮性卵巣癌患者を対象としたパクリタキセルとの第Ⅲ相比較試験（30-57試験）が1999年11月からEU諸国で実施されたが、治験実施中に対照薬であるパクリタキセルが卵巣癌に対する1次化学療法として欧州医薬品審査庁で承認を受けたため、症例集積が難しくなり1999年11月1日に新規登録を終了した。

本剤は白金製剤及びパクリタキセルに難治性の上皮性卵巣癌に有効性が示されたことから、米国においてはSEQUUS社が申請を行い、優先審査品目として第Ⅰ相試験（30-06/30-13試験）並びに第Ⅱ相試験（30-22試験）の結果と、第Ⅱ相試験（30-47試験及び30-47E試験）の結果に基づき、1999年6月に「パクリタキセル及び白金製剤を基本とする化学療法に難治性の転移性卵巣癌」の適応で米国食品医薬品局（Food and Drug Administration；以下、FDA）から承認（accelerated approval）された。

第Ⅱ相試験（30-22試験、30-47試験及び30-47E試験）、第Ⅲ相試験（30-49試験及び30-57試験）の結果に基づき、米国では、米国Johnson & Johnson社傘下企業のJohnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.（以下、J&JPRD社）が医薬品承認事項変更申請（accelerated approvalからfull approvalへの変更）を行い、2005年1月に「白金製剤を基本とする化学療法後に進行したか、あるいは再発した卵巣癌」の適応を取得している。

EU諸国においては、1999年11月1日にSchering-Plough Corporation（以下、Schering-Plough社）がEU諸国等での本剤の販売権を取得し、第Ⅰ相試験（30-06/30-13試験）並びに第Ⅱ相試験（30-22試験、30-47試験及び30-47E試験）の結果に加え、トポテカンとの第Ⅲ相比較試験（30-49試験）の中間成績の結果に基づき、欧州医薬品審査庁から2000年10月に「白金製剤を基本とする1次化学療法が無効となった進行卵巣癌」の適応で承認を取得した。

本剤は、米国及びイスラエルにおいては、米国Johnson & Johnson社が商品名「DOXIL[®]」として、また、EU諸国及びその他の地域においては、Schering-Plough社が商品名「CAELYX[®]」として販売を行っている。2008年10月29日現在、世界75カ国で適応を取得している。外国で取得された卵巣癌に対する適応を表1.5.4.1-1.外国で取得された卵巣癌に対する用法・用量及び適応に示す。

表 1.5.4.1-1. 外国で取得された卵巣癌に対する用法・用量及び適応

承認国	用法・用量	取得された適応
米国	50 mg/m ² /4 週間隔	<p>（パクリタキセル及び白金製剤を基本とする化学療法に難治性の転移性卵巣癌。難治性とは治療中又は治療後 6 ヶ月以内の増悪と定義する（1999 年 6 月 accelerated approval 取得時）。</p> <p>白金製剤を基本とする化学療法後に進行したか、あるいは再発した卵巣癌（2005 年 1 月 full approval 取得時）</p>
EU 諸国	50 mg/m ² /4 週間隔	白金製剤を基本とする 1 次化学療法に無効となった進行卵巣癌

卵巣癌以外の適応として、併用化学療法による前治療で増悪したか、あるいはこのような化学療法が忍容不能であったエイズ関連カポジ肉腫の治療に対して 1995 年 11 月に米国で適応を取得し、世界 80 カ国^{注)}で承認を取得しているほか、心毒性発現リスクの高い転移性乳癌患者の単剤治療に対して 2003 年 1 月に EU で適応を取得し、世界 68 カ国^{注)}で承認を取得している。さらに、前化学療法が少なくとも 1 レジメン施行されている進行性多発性骨髄腫患者に対するボルテゾミブとの併用療法にて 2007 年 5 月に適応を取得し、世界 40 カ国^{注)}で承認を取得している。

1.5.4.2 国内での開発の経緯

国内においては、ALZA 社が 2001 年 6 月に米国 Johnson & Johnson 社の傘下企業となったことにより、米国 Johnson & Johnson 社の医薬品部門の日本法人であるヤンセンファーマ株式会社（以下、JP 社）が本剤の開発権を取得した。

本剤は、外国において白金製剤及びパクリタキセルに難治性の上皮性卵巣癌患者に対する 2 次化学療法以降の治療薬として有効性が証明され、更に、トポテカンとの第Ⅲ相比較試験（30-49 試験）において有意な生存期間の延長を認めると同時に、良好な忍容性が認められている。また、国内において卵巣癌の適応を有する白金製剤及びタキサン系薬剤以外の主な薬剤は、塩酸イリノテカンのみであり、2 次化学療法以降の上皮性卵巣癌患者に有効で、かつ忍容性に優れる新たな薬剤の開発が切望されていることから国内開発は急務と考え、承認取得を目的とした国内第 I 相試験（JNS002-JPN-01 試験）を計画した。

JP 社は 20 年 月 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、医薬品機構）に初回治験相談を行い、国内第 I 相試験（JNS002-JPN-01 試験）の実実施計画に対する医薬品機構からの助言を踏まえて、20 年 月 日に当該治験計画の初回届出を行い、2003 年 4 月から各種固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験（JNS002-JPN-01 試験）を実施した。国内第 I 相試験（JNS002-JPN-01 試験）の結果を受け、JP 社は 20 年 月 日に医薬品機構に医薬品後期第 II 相試験開始前相談を行い、国内第 II 相試験（JNS002-JPN-02 試験）の実実施計画に対する医薬品機構からの助言を踏まえて、2005 年 1 月から Müllerian carcinoma（上皮性卵巣癌、原発性卵管癌、腹膜癌）患者を対象とする国内第 II 相試験（JNS002-JPN-02 試験）を開始した。

症例登録状況は 20 年 月 日時点で Pt-S 群^{注1)}が 11 例、Pt-R 群^{注2)}が 63 例であり、Pt-S 群は目標症例数の 20 例に到達していない状況であったが、本治験実施期間中に Pt-S 群登録対象患

注) 2008年10月29日現在

注1) 1次化学療法施行後、PtFIが6ヵ月以上、12ヵ月以内の被験者群

者の調査を治験実施施設に対して行った結果、年間の Pt-S 群登録対象患者数は 1 施設あたり 0 - 1 人と、治験開始当初の見込みより非常に少ないことが明らかとなり、適切な治験実施期間内での症例集積は困難と判断した。更に、未承認薬使用問題検討会議からの早期申請の要望も勘案し、Pt-R 群の目標症例が集積された 20 年 月 日をもって Pt-S 群の症例登録も終了することとした。Pt-S 群の有効性評価は本治験で登録した 11 例のほかに、外国で実施された 30-49 試験の成績も用いることとした。また、今回の承認事項の一部変更承認申請においては国内第 II 相試験 (JNS002-JPN-02 試験) の主要評価項目である最良総合効果 (奏効率) がほぼ確認できたと考えられた 20 年 月 日を Data cut off date として集計を行った (その後、20 年 月 日に最終症例の追跡を終了している。試験完了時の集計結果から得られた結論は、Data cut off date から得られた結論と相違なかった)。

本剤については以下の理由により、これまでの国内外の治験成績をもって国内での承認事項の一部変更承認申請を行うこととした。

- ① 本剤は外国にて実施された治験において白金製剤を基本とする化学療法後に進行したか、あるいは再発した上皮性卵巣癌に対する有効性及び安全性が確認されており、外国で実施された第 III 相試験 (30-49 試験) において JNS002 群はトポテカン群と比較して有意な生存期間の延長 ($p=0.050$) が認められたこと。
- ② 国内第 II 相試験 (JNS002-JPN-02 試験) の Data cut off までの成績で、本剤が日本人の再発 Müllerian carcinoma (上皮性卵巣癌、原発性卵管癌、腹膜癌) に対し抗腫瘍効果を有することが示唆され、また、忍容性に問題がないことが確認されたこと。

なお、2005 年 10 月 31 日に開催された「第 6 回未承認薬使用問題検討会議」の本剤についての討議結果として、外国の治験成績及び現在進められている国内第 II 相試験 (JNS002-JPN-02 試験) 成績を基に、早期の承認申請がなされるべきであるとの結論に至り、早期の承認申請を行うよう要望を受けた。

開発の経緯を図 1.5.4.2-1 及び図 1.5.4.2-2 に示す。また、非臨床試験及び臨床試験の概略を以下に示す。

また、その他の適応としては、医薬品機構から 20 年 月の初回治験相談時にエイズ関連カポジ肉腫に対する臨床開発の検討を要望されていたことから、「1998.11.12 付医薬審第 1015 号」通知に基づき、国内で治験を行わず、外国の承認申請資料で申請を行うことを確認し、2006 年 10 月 11 日にエイズ関連カポジ肉腫に対する承認申請を行い、承認を取得している。

1.5.4.3 非臨床試験の概略

1.5.4.3.1 品質に関する試験

本剤は、1 バイアル中に 20 mg の塩酸ドキシソルビシンを含む赤色の水性懸濁注射剤であり、pH は 6.0~7.0 である。

原薬の日本薬局方ドキシソルビシン塩酸塩は、明治製菓株式会社によりマスターファイル登録 (登録番号: 218MF10960, 平成 18 年 12 月 1 日登録) されている。

本剤は、ドキシソルビシン塩酸塩を STEALTH[®] リポソームに封入し、等張化剤、緩衝剤を加え、pH 調節後ろ過滅菌し、注射液とする。なお、リポソーム基剤として添加する水素添加大豆ホスファチジルコリン (Hydrogenated Soy Phosphatidylcholine; 以下、HSPC)、MPEG-DSPE 及びコレステロール、並びに導入促進剤として使用する硫酸アンモニウムは新規添加剤に該当する。その

注²) 1 次化学療法施行後、PtFI が 6 ヶ月未満の被験者 (1 次化学療法に対する Best Response が PD の患者は除く) 及び 2 次化学療法施行後の被験者群

うち、MPEG-DSPE については Genzyme 社によりマスターファイル登録（登録名：Sodium MPEG-2000-Carbonyl-DSPE，登録番号：218MF20004，平成 18 年 11 月 10 日登録）されている。

本剤が持効性のリポソーム注射剤であることから，規格及び試験方法では，注射剤として設定する項目に加えて放出試験，リポソーム化率及び平均粒子径を設定し，品質を担保している。

本剤の安定性については，長期保存試験（5°C/50%RH）及び加速試験（30°C/65%RH）を行い，その結果より，本剤の有効期間を保存温度 2～8°C で 20 箇月と設定した。

1.5.4.3.2 薬理試験

効力を裏付ける試験として，本剤の抗腫瘍効果をマウス結腸癌細胞株 C26 の同系皮下移植モデルによって検討し，さらにヒト卵巣癌細胞株 HEY 及び A2780 由来ドキソルビシン耐性株（A2780/AD）の異種皮下移植モデルを用いて Doxil-2 又は本剤の抗腫瘍効果を塩酸ドキソルビシンと比較検討した。更に，ヒト前立腺癌 PC-3 を移植したマウスを用い本剤の有効成分であるドキソルビシンの腫瘍への分布を共焦点レーザー蛍光顕微鏡を用いて検討した。

安全性薬理試験においては，本剤及び本剤の有効成分であるドキソルビシンを含まないリポソーム[STEALTH[®]プラセボリポソーム（STEALTH[®] Placebo Liposome；以下，SPL）]の中樞神経系，心血管系及び呼吸系に対する作用をラット及びイヌを用いて検討した。また，本剤及び SPL の溶血性及び血液適合性を調べた。更に SPL のみを用いて，反復投与における心血管系への影響及びヒスタミン拮抗薬の影響を調べた。

1.5.4.3.3 動物における薬物動態試験

マウス，ラット，ウサギ及びイヌを用いた単回投与試験，ラット及びイヌを用いた反復投与試験を 1992～1994 年に実施した。分布試験において，本剤は STEALTH[®]リポソームに封入していない塩酸ドキソルビシンに比べて腫瘍選択性が高いことが示されたものの，本剤の薬効標的的部位である卵巣への分布は検討されていなかったため，¹⁴C-塩酸ドキソルビシンを STEALTH[®]リポソームに封入した製剤（¹⁴C-JNS002）を用いた分布及び排泄試験を 2006 年に実施した。

1.5.4.3.4 毒性試験

ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験，ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験，ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験，ウサギを用いた局所刺激性試験を 1992 年～1994 年に外国で実施した。モルモットを用いた抗原性試験を 2004 年に国内で実施した。遺伝毒性試験及びがん原性試験は，本剤の有効成分である塩酸ドキソルビシンが遺伝毒性及びがん原性を有することから，実施しなかった。

SPL については，本剤のラット及びイヌ反復投与毒性試験，ラット胚・胎児発生に関する試験，局所刺激性試験並びに抗原性試験において溶媒対照群として投与した。また，SPL の遺伝毒性試験を 1993 年に外国で実施した。更に，構成成分である MPEG-DSPE の単回及び反復投与毒性試験，並びに遺伝毒性試験，HSPC の単回及び反復投与毒性試験，硫酸アンモニウムの単回投与毒性試験を 2005 年～2006 年に国内で実施した。

1.5.4.4 臨床試験の概略

1.5.4.4.1 外国臨床試験

1.5.4.4.1.1 第 I 相試験（30-06/30-13 試験 参考資料 5.3.5.2.6）

SEQUUS 社が，1992 年 5 月から米国及びイスラエルで各種固形癌患者を対象とした 30-06/30-13 試験を本剤 20 - 80 mg/m² を 3 週間隔で投与するスケジュールで実施した。本剤の主な毒性は

骨髄抑制、手足症候群及び口内炎であり、50 mg/m²の3週間隔投与は減量あるいは投与延期等により忍容可能と判断された。また、卵巣癌患者に奏効例がみられた。

1.5.4.4.1.2 第Ⅱ相試験 (30-22 試験^{参考資料 5.3.5.2.4}, 30-47 試験^{参考資料 5.3.5.2.2}, 30-47E 試験^{参考資料 5.3.5.2.3})

30-06/30-13 試験の結果から、1994年9月からSEQUUS社は白金製剤及びパクリタキセルの治療歴を有し、本剤を2次以降の化学療法として使用する上皮性卵巣癌患者を対象とした第Ⅱ相試験(30-22 試験)を、本剤50 mg/m²を3週間隔で投与するスケジュールで実施した。Intent-To-Treat (以下、ITT) 集団35例中7例(20.0%)に奏効例が認められたが、主に手足症候群及び口内炎により51%の投与コースで40 mg/m²に減量され、86%の投与コースは投与間隔が4週以上に延期されたことから、それ以降の治療は50 mg/m²の4週間隔スケジュールが採用された。

30-22 試験の結果から、前化学療法を有する上皮性卵巣癌に有効性が示唆されたため、SEQUUS社は、白金製剤、タキサン系薬剤に難治性かつトポテカンによる化学療法が無効で、本剤を3次又は4次化学療法として使用する上皮性卵巣癌患者を対象とした第Ⅱ相試験(30-47 試験)を米国で19■■年■■月から、白金製剤及びタキサン系薬剤に難治性で、本剤を3次又は4次化学療法として使用する上皮性卵巣癌患者を対象とした第Ⅱ相試験(30-47E 試験)をEU諸国を中心として19■■年■■月から実施した。30-47 試験では、ITT集団122例中16例(13.1%)に奏効例が認められた。本治療から採用された「50 mg/m²/4週間隔」の用法・用量において85%の投与コースで減量の必要がなく、72%の投与コースは規定の「4週間隔」で投与が行われた。また、30-47E 試験では、ITT集団62例中4例(6.5%)に奏効例が認められ、30-47E 試験の減量及び投与延期状況は30-47 試験と同様の結果であった。

なお、30-47 試験は開始当初、30-47E 試験同様、白金製剤及びタキサン系薬剤に難治性の上皮性卵巣癌患者を対象として治療を開始した。その後、トポテカンが卵巣癌の適応でFDAから承認されたため、白金製剤、タキサン系薬剤に難治性かつトポテカンによる化学療法が無効な上皮性卵巣癌患者を対象とすることとした。

1.5.4.4.1.3 第Ⅲ相試験 (30-49 試験^{評価資料 5.3.5.1.1}, 30-57 試験^{参考資料 5.3.5.1.2})

SEQUUS社は、1997年5月から、白金製剤を含む1次化学療法が無効であり、本剤又は対照薬のトポテカンを2次化学療法として使用する上皮性卵巣癌患者を対象としたトポテカンとの第Ⅲ相比較試験(30-49 試験)を実施した。本治療の結果から、JNS002群はトポテカン群と比較して有意な生存期間の延長(p=0.050)が認められた。なお、全生存期間の中央値はJNS002群では62.7週、トポテカン群では59.7週であった。

また、SEQUUS社は19■■年■■月から、白金製剤を含む1次化学療法が無効であり、本剤又は対照薬のパクリタキセルを2次化学療法として使用する上皮性卵巣癌患者を対象としたパクリタキセルとの第Ⅲ相比較試験(30-57 試験)を実施したが、治療実施中に対照薬であるパクリタキセルが卵巣癌に対する1次化学療法として欧州医薬品審査庁で承認を受けたため、症例集積が難しくなり19■■年■■月■■日に新規登録を終了した。有効性に関しては、全生存期間解析のみ行った。本治療の結果から、JNS002群とパクリタキセル群で全生存期間に有意な差は認められなかった。

1.5.4.4.2 国内臨床試験

1.5.4.4.2.1 第Ⅰ相試験 (JNS002-JPN-01 試験^{評価資料 5.3.5.2.5})

国内ではJP社が、20■■年■■月■■日に医薬品機構に初回治験相談を行った。JNS002-JPN-01 試験の実施計画に対する医薬品機構からの助言を踏まえて、20■■年■■月■■日に当該治験計画の初回届出を行い、2003年4月から各種固形癌患者を対象としたJNS002-JPN-01 試験を開始した。外国の治験成績を参考に本剤の初回用量レベルを30mg/m²に設定し、4週間隔で投与するスケジュールで実施し、50mg/m²まで増量した。本剤の主な毒性は手足症候群及び口内炎であり、

50mg/m²の4週間隔投与は投与延期等により忍容可能と判断した。また、卵巣癌患者に奏効例が認められ、外国で実施された30-22試験の成績と比較した結果、国内と外国の卵巣癌患者における本剤投与時のドキソルビシンの血漿中動態に大きな差はなく、類似しているものと考えられた。以上の結果から、国内推奨用量としては50mg/m²/4週間隔が適切であると判断した。

1.5.4.4.2.2 第Ⅱ相試験（JNS002-JPN-02 試験^{評価資料 5.3.5.2.1}）

国内第Ⅰ相試験及び外国の治験の結果に基づいて、JP社は、20■■年■■月■■日に医薬品機構に医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談を行った。JNS002-JPN-02試験の実施計画に対する医薬品機構からの助言を踏まえて、2005年1月から白金製剤を含む化学療法の治療歴を有し、本剤を2次又は3次化学療法として使用するMüllerian carcinoma（上皮性卵巣癌、原発性卵管癌、腹膜癌）患者を対象とするJNS002-JPN-02試験を開始した。最良総合効果に基づく奏効例数は、有効性解析対象例73例中16例（21.9%）であった。また、各群の奏効例数は、Pt-S群で有効性解析対象例11例中3例（27.3%）、Pt-R群で有効性解析対象例62例中13例（21.0%）であった。本剤は本治験の被験者群に対し抗腫瘍効果を有することが示唆された。また、忍容性に問題がないことが確認された。

本治験の開始当初はPt-R群及びPt-S群の最小必要症例数をそれぞれ52例及び14例とし、各群とも最小必要症例数以上を収集することとして本治験全体の目標症例数を66例とし、両群併せて得られた奏効率の95%信頼区間（Confidence Interval；以下、CI）の下限が閾値奏効率である5%を超えた場合、本剤は抗腫瘍効果を有するものと判断することとしていた。しかし、20■■年■■月■■日の治験実施計画書第2版改訂において、Pt-R群及びPt-S群の最小必要症例数をそれぞれ59例及び18例、目標症例数をそれぞれ60例及び20例として本治験全体の目標症例数を80例とした。また、両群併せて得られた奏効率の95%CIの下限が閾値奏効率である5%を超えた場合、本剤は抗腫瘍効果を有するものと判断することに加え、Pt-R群において奏効率の両側90%CIの下限が閾値奏効率である5%を超えた場合、本剤はPt-R群に対し抗腫瘍効果を有するものと判断し、Pt-S群において奏効率の両側90%CIの下限が閾値奏効率である5%を超えた場合、本剤はPt-S群においても無効な薬剤ではないと判断することとした。変更した理由は、本治験開始当初は対象患者が少ない癌種であることを考慮し、片側有意水準10%として各群の最小必要症例数を設定し、両群併せた奏効率により本治験薬の抗腫瘍効果を評価するデザインとしていたが、片側有意水準5%として各群の最小必要症例数を設定することにより、本治験全体の被験者群に対する本剤の抗腫瘍効果に加え、Pt-R群及びPt-S群それぞれに対しても本剤の抗腫瘍効果を検証可能とするためである。

1.5.4.4.2.3 当該承認申請における臨床データパッケージ

今回、日本人再発Müllerian carcinoma（上皮性卵巣癌、原発性卵管癌、腹膜癌）患者における本剤の有効性、安全性及び用法・用量に関して承認事項の一部変更承認申請を可能とする情報が得られたと判断し、国内で実施した第Ⅰ相試験（JNS002-JPN-01試験）成績及び第Ⅱ相試験

（JNS002-JPN-02試験）、また、国内において実施されていない第Ⅲ相試験で、外国で実施された2試験（30-49試験、30-57試験）のうち、目標症例数を満たし、治験が完了した30-49試験成績を評価資料とした。その他、国内で実施されている第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験と類似した試験デザインである30-06/30-13試験、30-22試験、30-47試験及び30-47E試験と、目標症例数未達で治験を中止した30-57試験成績を参考資料とした。これらを併せた臨床データパッケージにより、本剤の再発卵巣癌（ミューラー管を発生起源とした卵管癌、腹膜癌を含む）に対する承認事項の一部変更承認申請を行うこととした。当該承認申請における臨床データパッケージを図

1.5.4.4.2.3-1に示す。

試験区分	国内試験	外国試験
第Ⅰ相	JNS002-JPN-01試験 ^a 評価資料 n=15	30-06/30-13試験 ^a 参考資料 n=54
第Ⅱ相	JNS002-JPN-02試験 評価資料 最終報告 n=74	30-22試験 ^a 参考資料 n=35 30-47試験 参考資料 n=122 30-47E試験 参考資料 n=62
第Ⅲ相		30-49試験 評価資料 n=474 (JNS002群;239例,トポテカン群;235例) 30-57試験 参考資料 n=216 (JNS002群;108例, パクリタキセル群;108例)



: 評価資料



: 参考資料

(n=投与例数)

a: JNS002-JPN-01 試験, 30-06/30-13 試験及び 30-22 試験は薬物動態的検討を含む

図 1.5.4.4.2.3-1. 国内の承認申請における臨床データパッケージの概要

1.5.4.4.3 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

国内で実施した治験の計画，管理及び実施に際しては，ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則，薬事法，「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」厚生省令第 28 号（平成 9 年 3 月 27 日付），「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」薬発第 430 号薬務局長通知（平成 9 年 3 月 27 日付），「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」薬審第 445 号審査課長通知／薬安第 68 号安全課長通知（平成 9 年 5 月 29 日付）及び「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)の内容」中央薬事審議会答申第 40 号（平成 9 年 3 月 13 日付）を遵守した。

外国で実施した治験は，ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則，医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）及び実施国の関連規制法規を遵守した。

1.5.4.4 進行中の治験及び今後予定される開発計画

Müllerian carcinoma（上皮性卵巣癌，原発性卵管癌，腹膜癌）については，国内及び外国で実施された治験成績，また，国内での本剤の再発治療の位置付けを勘案し，国内での患者数が限られている疾患であることも考慮しながら今後の適切な開発方針を検討する予定である。

区分	試験項目	1990 (平 2)	1991 (平 3)	1992 (平 4)	1993 (平 5)	1994 (平 6)	1995 (平 7)	1996 (平 8)	1997 (平 9)	1998 (平 10)	1999 (平 11)	2000 (平 12)	2001 (平 13)	2002 (平 14)	2003 (平 15)	2004 (平 16)	2005 (平 17)	2006 (平 18)	
品質に関する試験	規格及び試験方法																		
	安定性																		
毒性試験	単回投与毒性																		
	反復投与毒性																		
	遺伝毒性・がん原性																		
	生殖発生毒性																		
	局所刺激性																		
	その他の毒性																		
薬理試験	効力を裏付ける試験																		
	安全性薬理試験																		
薬物動態試験	単回投与試験																		
	反復投与試験																		

国内で実施した試験：◆-----◆ 外国で実施した試験：●-----●

図 1.5.4.2-1. JNS002 の開発の経緯（臨床試験を除く）

区分	試験項目	1990 (平 2)	1991 (平 3)	1992 (平 4)	1993 (平 5)	1994 (平 6)	1995 (平 7)	1996 (平 8)	1997 (平 9)	1998 (平 10)	1999 (平 11)	2000 (平 12)	2001 (平 13)	2002 (平 14)	2003 (平 15)	2004 (平 16)	2005 (平 17)	2006 (平 18)
臨床試験	第Ⅰ相																	
	第Ⅱ相																	
	第Ⅲ相																	

国内で実施した試験：◆-----◆ 外国で実施した試験：●-----● (PK)：薬物動態学的検討を含む

図 1.5.4.2-2. JNS002 の開発の経緯(臨床試験のみ)

参考文献

- 1) Arcamone F, Cassinelli G, Fantini G, Grein A, Orezzi P, Pol C, et al. Adriamycin, 14-hydroxydaunomycin, a new antitumor antibiotic from *S. peucetius* var. *caesius*. *Biotechnol Bioeng.* 1969;11:1101-10.
- 2) 松村保広. がん治療におけるDrug Delivery System. *IRYO* 2003;57(5):289-98.
- 3) 小西郁生. 婦人科病理の基礎知識としての女性性器の発生学. 図説産婦人科VIEW-25臨床病理学. メジカルビュー社; 1996. p.12-31.
- 4) Strnad CM, Grosh WW, Baxter J, Burnett LS, Jones HW 3rd, Greco FA, et al. Peritoneal carcinomatosis of unknown primary site in women: a distinctive subset of adenocarcinoma. *Ann Intern Med* 1989;111(3):213-7.
- 5) Feuer GA, Shevchuk M, Calanog A. Normal-sized ovary carcinoma syndrome. *Obstet Gynecol* 1989;73(5):786-92.
- 6) Bloss JD, Liao SY, Buller RE, Manetta A, Berman ML, McMeekin S, et al. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a case-control retrospective comparison to papillary adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1993;50:347-51.
- 7) Dalrymple JC, Bannatyne P, Russell P, Solomon HJ, Tattersall MHN, Atkinson K, et al. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a clinicopathologic study of 31 cases. *Cancer* 1989;64:110-5.
- 8) Fromm GL, Gershenson DM, Silva EG. Papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Obstet Gynecol* 1990;75(1):89-95.
- 9) Bloss JD, Brady MF, Liao SY, Rocereto T, Partridge EE, Clarke-Pearson DL. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a phase II trial of cisplatin and cyclophosphamide with comparison to a cohort with papillary serous ovarian carcinoma - a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2003;89:148-54.
- 10) Nordin AJ. Primary carcinoma of the fallopian tube: a 20-year literature review. *Obstet Gynecol Surv* 1994;49(5):349-61.
- 11) がんの統計編集委員会編. がんの統計 '97. 東京: 財団法人がん研究振興財団; 1997. p.1-72.
- 12) がんの統計編集委員会編. がんの統計 '99. 東京: 財団法人がん研究振興財団; 1999. p.1-72.
- 13) がんの統計編集委員会編. がんの統計 '01. 東京: 財団法人がん研究振興財団; 2001. p.1-76.
- 14) がんの統計編集委員会編. がんの統計 '03. 東京: 財団法人がん研究振興財団; 2003. p.1-76.
- 15) がんの統計編集委員会編. がんの統計 '05. 東京: 財団法人がん研究振興財団; 2005. p.1-76.
- 16) 大野ゆう子, 中村隆, 村田加奈子, 津熊秀明, 味木和喜子, 大島明. 日本のがん罹患の将来推計 - バイズ型ポワソン・コウホートモデルによる解析に基づく2020年までの予測 -. 大島明, 黒石哲生, 田島和雄編. がん・統計白書 - 罹患/死亡/予後 - 2004. 東京: 篠原出版新社; 2004. p.201-17.
- 17) 厚生労働省. 平成14年患者調査報告 (傷病分類編). <http://www.mhlw.go.jp/>
- 18) 卵巣癌・絨毛癌. 日本臨床腫瘍学会編. 臨床腫瘍学. Third edition. 東京: 癌と化学療法社; 2003. p.823-41.
- 19) Young RC, Perez CA, Hoskins WJ. Cancer of the ovary. In: DeVita VT, Jr., Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles & practice of oncology*. Fourth Edition. Philadelphia: J. B. Lippincott Co.; 1993. p.1226-63.
- 20) Pecorelli S, Odicino F, Maisonneuve P, Creasman W, Shepherd J, Sideri M, et al. Carcinoma of the ovary. *J Epidemiol Biostat* 1998;3(1):75-102.
- 21) Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975;42:101-4.
- 22) Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1992;47:159-66.
- 23) Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983;61(4):413-20.
- 24) Berk JS, Fu YS, Hacker NF. Ovarian cancer. in Novak's gynecology. In: Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, editors. 12th edition. Baltimore: Williams & Wilkins. 1996. p.1155-230.
- 25) Averette HE, Hoskins W, Nguyen HN, Boike G, Flessa HC, Chmiel JS, et al. National survey of ovarian carcinoma. I. A patient care evaluation study of the American College of Surgeons. *Cancer* 1993;71(4):1629-38.

- 26) 宇田川康博, 八重樫伸生. 上皮性卵巣腫瘍. 日本婦人科腫瘍学会編. 卵巣がん治療ガイドライン2007年版. 東京: 金原出版; 2007. p.13-72.
- 27) Thigpen JT. Chemotherapy for advanced ovarian cancer: overview of randomized trials. *Semin Oncol* 2000;27(3):11-6.
- 28) Vermorken JB, Harper PG, Buyse M. The role of anthracyclines in epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 1999;10:43-50.
- 29) Trope C, Kristensen G. Current status of chemotherapy in gynecologic cancer. *Semin Oncol* 1997;24(5):1-22.
- 30) McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1-6.
- 31) Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin- cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):699-708.
- 32) Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3194-200.
- 33) Vasey PA. Role of docetaxel in the treatment of newly diagnosed advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(10):136-44.
- 34) Harper P. Current clinical practices for ovarian cancers. *Semin Oncol* 2002;29(3):3-6.
- 35) Gonzalez-Martin A. Geico Group. Is combination chemotherapy superior to single-agent chemotherapy in second-line treatment?. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:185-91.
- 36) Markman M, Bookman MA. Second-line treatment of ovarian cancer. *Oncologist* 2000;5:26-35.
- 37) Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991;9(3):389-93.
- 38) Dizon DS, Hensley ML, Poynor EA, Sabbatini P, Aghajanian C, Hummer A, et al. Retrospective analysis of carboplatin and paclitaxel as initial second-line therapy for recurrent epithelial ovarian carcinoma: application toward a dynamic disease state model of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1238-47.
- 39) Bookman MA. Developmental chemotherapy and management of recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(10):149-67.
- 40) Christian MC, Trimble EL. Salvage chemotherapy for Epithelial Ovarian Carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994;55:143-50.
- 41) National Cancer Institute [homepage on the Internet]. Maryland: National Cancer Institute [update 2008 Jul 18]. Ovarian Epithelial Cancer Treatment (PDQ®): Recurrent or Persistent Ovarian Epithelial Cancer. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional/page7>.
- 42) National Comprehensive Cancer Network [homepage on the Internet]. Pennsylvania: National Comprehensive Cancer Network, Inc.; c2008[update 2008 Mar 13]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Ovarian Cancer V.1.2008 Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf.
- 43) National Institute for Health and Clinical Excellence [homepage on the Internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; c2007[update 2005 May]. Ovarian cancer (advanced) - paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and topotecan (review). Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA91>

ドキシル注 20mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ヤンセン ファーマ株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本剤は、2008年10月29日までに、世界75カ国で卵巣癌、80カ国でエイズ関連カポジ肉腫（以下、AIDS-KS）、68カ国で乳癌、40カ国で多発性骨髄腫に対して承認されており、米国及びイスラエルにおいては、Johnson & Johnson 関連会社（以下、J&J社）が商品名「DOXIL[®]」として、EU諸国を始めとするその他の地域においては Schering Plough 社（以下、SP社）が商品名「CAELYX[®]」として各々販売している。

2008年10月29日現在の海外の承認状況を、効能・効果別に表1.6-1に示した。また、米国添付文書及びその和訳を表1.6-2、表1.6-3に、英国添付文書を表1.6-4に、Company Core Data Sheet（以下、CCDS）を表1.6-5に示した。

表 1.6-1 DOXIL/CAELYX の海外承認状況 (1/3)

国名	卵巣癌	AIDS-KS	乳癌	多発性骨髄腫
アイスランド	2000年10月24日	1997年2月18日	2003年3月12日	2007年12月14日
アイルランド	2000年10月24日	1997年2月18日	2003年1月10日	2007年12月14日
アラブ首長国連邦	2002年8月19日	1998年7月19日	—	—
アルゼンチン	1999年10月1日	1998年3月12日	2003年7月17日	—
イスラエル	2000年1月30日	1998年5月1日	2003年11月10日	—
イタリア	2000年10月24日	1997年2月18日	2003年1月10日	2007年12月14日
インド	2000年11月29日	2000年3月3日	2003年5月14日	2008年8月28日
インドネシア	2004年4月1日	1999年3月5日	2004年8月3日	—
ウクライナ	2003年10月14日	2001年10月1日	2003年10月14日	—
ウルグアイ	1999年10月1日	1998年9月8日	2005年1月18日	—
英国	2000年10月24日	1997年2月18日	2003年1月10日	2007年12月14日
エクアドル	—	1998年3月23日	—	2008年1月8日
エジプト	2002年8月20日	2002年8月20日	2003年4月12日	—
エストニア	2000年10月24日	1997年2月18日	2003年1月10日	2007年12月14日
エルサルバドル	2000年11月8日	1998年2月16日	2002年11月14日	—
オーストラリア	2001年12月6日	1997年8月6日	2003年4月23日	2008年2月25日
オーストリア	2000年10月24日	1997年2月18日	2003年1月10日	2007年12月14日
オマーン	2002年9月2日	1999年4月27日	2005年4月18日	—
オランダ	2000年10月24日	1997年2月18日	2003年1月10日	2007年12月14日
カザフスタン	—	2003年11月28日	—	—
カタール	2002年6月22日	1999年1月2日	2003年5月15日	—
カナダ	2001年1月18日	1998年7月20日	2003年6月9日	—
韓国	2000年12月30日	1998年10月12日	—	—
キプロス	2000年10月24日	1997年2月18日	2003年1月10日	2007年12月14日
ギリシャ	2000年10月24日	1997年2月18日	2003年1月10日	2007年12月14日
グアテマラ	2000年10月3日	1998年4月14日	2002年11月11日	—
クウェート	—	1999年8月9日	2003年12月3日	—
コスタリカ	2004年6月8日	1999年2月16日	2003年3月21日	—
コロンビア	2000年4月7日	1998年6月1日	2003年8月19日	—
シリア	2002年2月12日	2001年10月1日	2003年4月30日	—
シンガポール	2000年3月13日	1998年11月21日	—	—
スイス	2001年11月6日	1997年12月24日	2003年5月2日	—
スウェーデン	2000年10月24日	1997年2月18日	2003年1月10日	2007年12月14日

—：未承認

2008年10月29日現在

表 1.6-1 DOXIL/CAELYX の海外承認状況 (2/3)

国名	卵巣癌	AIDS-KS	乳癌	多発性骨髄腫
スペイン	2000年10月24日	1997年2月18日	2003年1月10日	2007年12月14日
スリランカ	2004年1月26日	1998年1月26日	2004年1月26日	—
スロバキア共和国	2000年10月24日	1997年2月18日	2003年1月10日	2007年12月14日
スロベニア	2000年10月24日	1997年2月18日	2003年1月10日	2007年12月14日
セルビア	—	2003年12月31日	—	—
タイ	2000年6月1日	1999年2月4日	2003年1月17日	2008年7月7日
台湾	2001年4月27日	1998年6月11日	2003年11月4日	—
チェコ共和国	2000年10月24日	1997年2月18日	2003年1月10日	2007年12月14日
中華人民共和国	—	2002年6月3日	—	—
チリ	2000年6月10日	1998年6月28日	2003年6月2日	2007年11月6日
デンマーク	2000年10月24日	1997年2月18日	2003年1月10日	2007年12月14日
ドイツ	2000年10月24日	1997年2月18日	2003年1月10日	2007年12月14日
ドミニカ共和国	2000年10月1日	1999年12月15日	2002年11月19日	2007年6月19日
トルコ	2004年2月18日	2004年2月18日	—	—
ニカラグア	2000年8月25日	1999年8月22日	2002年12月2日	2007年8月30日
ニュージーランド	2002年7月4日	1997年5月29日	2002年10月17日	2007年10月18日
ノルウェー	2000年9月9日	1997年2月18日	2003年1月29日	—
バーレーン	2002年4月20日	1998年6月2日	—	2007年7月20日
パナマ	2000年12月7日	1998年3月19日	2002年3月15日	—
ハンガリー	2000年10月24日	1997年2月18日	2003年1月10日	2007年12月14日
バングラデシュ	—	1998年8月27日	—	—
フィリピン	2001年1月14日	1997年10月24日	2002年7月19日	2007年12月10日
フィンランド	2000年10月24日	1997年2月18日	2003年1月10日	2007年12月14日
ブラジル	2003年3月19日	1999年3月18日	2004年10月18日	—
フランス	2000年10月24日	1997年2月18日	2003年1月10日	2007年12月14日
ブルガリア	2002年1月8日	2002年1月8日	2003年6月10日	2007年12月14日
米国	1999年6月28日	1995年11月17日	—	2007年5月17日
ベトナム	2004年3月23日	1999年11月1日	2004年3月23日	—
ベネズエラ	2000年8月21日	1998年11月19日	2002年8月22日	—
ペルー	—	1999年4月20日	2000年9月26日	—
ベルギー	2000年10月24日	1997年2月18日	2003年1月10日	2007年12月14日
ポーランド	2000年10月24日	1997年2月18日	2003年1月10日	2007年12月14日
ポルトガル	2000年10月24日	1997年2月18日	2003年1月10日	2007年12月14日
香港	2000年9月12日	1998年8月14日	2004年1月19日	—
ホンジュラス	2000年8月17日	1999年4月26日	2002年11月25日	—
マカオ	2000年9月10日	—	—	—
マルタ	2000年10月24日	1997年2月18日	2003年1月10日	2007年12月14日
マレーシア	2002年2月19日	1999年10月28日	2004年7月15日	—
南アフリカ	2004年7月23日	2000年6月28日	—	—
ミャンマー	2000年2月20日	2000年2月28日	2005年5月3日	—
メキシコ	1999年6月11日	1998年4月2日	1999年6月11日	2007年10月25日
ヨルダン	2002年2月27日	2002年2月27日	2003年6月9日	—
ラトビア	2000年10月24日	1997年2月18日	2003年1月10日	2007年12月14日
リトアニア	2000年10月24日	1997年2月18日	2003年1月10日	2007年12月14日
リヒテンシュタイン	2001年11月6日	1997年12月24日	2003年5月2日	—

—：未承認

2008年10月29日現在

表 1.6-1 DOXIL/CAELYX の海外承認状況 (3/3)

国名	卵巣癌	AIDS-KS	乳癌	多発性骨髄腫
ルーマニア	2000年12月5日	1999年5月27日	2003年1月30日	2007年12月14日
ルクセンブルグ	2000年10月24日	1997年2月18日	2003年1月10日	2007年12月14日
レバノン	2002年6月18日	2000年4月14日	—	—
ロシア	2004年9月6日	—	2004年9月6日	—

—：未承認

2008年10月29日現在

表 1.6-2 米国添付文書（2008年6月改訂）

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use DOXIL safely and effectively. See full prescribing information for DOXIL.

DOXIL® (doxorubicin HCl liposome injection) for intravenous infusion
Initial U.S. Approval: 1995

WARNING: INFUSION REACTIONS, MYELOSUPPRESSION, CARDIOTOXICITY, LIVER IMPAIRMENT, SUBSTITUTION

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Myocardial damage may lead to congestive heart failure and may occur as the total cumulative dose of doxorubicin HCl approaches 550 mg/m². Cardiac toxicity may also occur at lower cumulative doses with mediastinal irradiation or concurrent cardiotoxic agents (5.1).
- Acute infusion-related reactions, sometimes reversible upon terminating or slowing infusion, occurred in up to 10% of patients. Serious and sometimes fatal allergic/anaphylactoid-like infusion reactions have been reported. Medications/emergency equipment to treat such reactions should be available for immediate use (5.2).
- Severe myelosuppression may occur (5.3)
- Reduce dosage in patients with impaired hepatic function (2.6).
- Accidental substitution of DOXIL resulted in severe side effects. Do not substitute on mg per mg basis with doxorubicin HCl (2.1).

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage, AIDS-related Kaposi's Sarcoma (1.2) 6/2008

INDICATIONS AND USAGE

DOXIL is an anthracycline topoisomerase inhibitor indicated for:

• Ovarian cancer (1.1)

After failure of platinum-based chemotherapy.

• AIDS-related Kaposi's Sarcoma (1.2)

After failure of prior systemic chemotherapy or intolerance to such therapy.

• Multiple Myeloma (1.3)

In combination with bortezomib in patients who have not previously received bortezomib and have received at least one prior therapy.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Administer DOXIL at an initial rate of 1 mg/min to minimize the risk of infusion reactions. If no infusion related reactions occur, increase rate of

infusion to complete administration over 1 hour. Do not administer as bolus injection or undiluted solution (2.1).

- **Ovarian cancer:** 50 mg/m² IV every 4 weeks for 4 courses minimum (2.2)
- **AIDS-related Kaposi's Sarcoma:** 20 mg/m² IV every 3 weeks (2.3)
- **Multiple Myeloma:** 30 mg/m² IV on day 4 following bortezomib which is administered at 1.3 mg/m² bolus on days 1, 4, 8 and 11, every 3 weeks (2.4)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Single dose vial: 20 mg/10 mL and 50 mg/30 mL (3)

CONTRAINDICATIONS

- Hypersensitivity reactions to a conventional formulation of doxorubicin HCl or the components of DOXIL (4, 5.2)
- Nursing mothers (4, 8.3)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hand-Foot Syndrome may occur. Dose modification or discontinuation may be required (5.4)
- Radiation recall reaction may occur (5.5)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (>20%) are asthenia, fatigue, fever, anorexia, nausea, vomiting, stomatitis, diarrhea, constipation, hand and foot syndrome, rash, neutropenia, thrombocytopenia and anemia (6).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS contact Ortho Biotech Products, LP at (888) 227-5624 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- DOXIL may interact with drugs known to interact with conventional formulations of Doxorubicin HCl. (7)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- DOXIL can cause fetal harm when used during pregnancy. (5.6, 8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 06/2008

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING-- INFUSION REACTIONS, MYELOSUPPRESSION, CARDIOTOXICITY, LIVER IMPAIRMENT, ACCIDENTAL SUBSTITUTION

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Ovarian Cancer
- 1.2 AIDS-Related Kaposi's Sarcoma
- 1.3 Multiple Myeloma

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Usage and Administration Precautions
- 2.2 Patients With Ovarian Cancer
- 2.3 Patients With AIDS-Related Kaposi's Sarcoma
- 2.4 Patients With Multiple Myeloma
- 2.5 Dose Modification Guidelines
- 2.6 Patients With Impaired Hepatic Function
- 2.7 Preparation for Intravenous Administration
- 2.8 Procedure for Proper Handling and Disposal

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Cardiac Toxicity
- 5.2 Infusion Reactions
- 5.3 Myelosuppression
- 5.4 Hand-Foot Syndrome (HFS)
- 5.5 Radiation Recall Reaction
- 5.6 Fetal Mortality
- 5.7 Toxicity Potentiation
- 5.8 Monitoring: Laboratory Tests

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Overall Adverse Reactions Profile
- 6.2 Adverse Reactions in Clinical Trials
- 6.3 Post Marketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NON-CLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Ovarian Cancer
- 14.2 AIDS-Related Kaposi's Sarcoma
- 14.3 Multiple Myeloma

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: INFUSION REACTIONS, MYELOSUPPRESSION, CARDIOTOXICITY, LIVER IMPAIRMENT, ACCIDENTAL SUBSTITUTION

- 1. The use of DOXIL (doxorubicin HCl liposome injection) may lead to cardiac toxicity. Myocardial damage may lead to congestive heart failure and may occur as the total cumulative dose of doxorubicin HCl approaches 550 mg/m². In a clinical study in patients with advanced breast cancer, 250 patients received DOXIL at a starting dose of 50 mg/m² every 4 weeks. At all cumulative anthracycline doses between 450-500 mg/m² or between 500-550 mg/m², the risk of cardiac toxicity for patients treated with DOXIL was 11%. Prior use of other anthracyclines or anthracenediones should be included in calculations of total cumulative dosage. Cardiac toxicity may also occur at lower cumulative doses in patients with prior mediastinal irradiation or who are receiving concurrent cyclophosphamide therapy [see *Warnings and Precautions (5.1)*].**
- 2. Acute infusion-related reactions including, but not limited to, flushing, shortness of breath, facial swelling, headache, chills, back pain, tightness in the chest or throat, and/or hypotension have occurred in up to 10% of patients treated with DOXIL. In most patients, these reactions resolve over the course of several hours to a day once the infusion is terminated. In some patients, the reaction has resolved with slowing of the infusion rate. Serious and sometimes life-threatening or fatal allergic/anaphylactoid-like infusion reactions have been reported. Medications to treat such reactions, as well as emergency equipment, should be available for immediate use. DOXIL should be administered at an initial rate of 1 mg/min to minimize the risk of infusion reactions [see *Warnings and Precautions (5.2)*].**
- 3. Severe myelosuppression may occur [see *Warnings and Precautions (5.3)*].**
- 4. Dosage should be reduced in patients with impaired hepatic function [see *Dosage and Administration (2.6)* and *Use in Specific Populations (8.6)*].**
- 5. Accidental substitution of DOXIL for doxorubicin HCl has resulted in severe side effects. DOXIL should not be substituted for doxorubicin HCl on a mg per mg basis [see *Dosage and Administration (2.1)*].**

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Ovarian Cancer

DOXIL (doxorubicin HCl liposome injection) is indicated for the treatment of patients with ovarian cancer whose disease has progressed or recurred after platinum-based chemotherapy.

1.2 AIDS-Related Kaposi's Sarcoma

DOXIL is indicated for the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma in patients after failure of prior systemic chemotherapy or intolerance to such therapy.

1.3 Multiple Myeloma

DOXIL in combination with bortezomib is indicated for the treatment of patients with multiple myeloma who have not previously received bortezomib and have received at least one prior therapy.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Usage and Administration Precautions

Liposomal encapsulation can substantially affect a drug's functional properties relative to those of the unencapsulated drug. Therefore DO NOT SUBSTITUTE one drug for the other.

Do not administer as a bolus injection or an undiluted solution. Rapid infusion may increase the risk of infusion-related reactions [*see Warnings and Precautions (5.2)*]. DOXIL must not be given by the intramuscular or subcutaneous route.

Until specific compatibility data are available, it is not recommended that DOXIL be mixed with other drugs.

DOXIL should be considered an irritant and precautions should be taken to avoid extravasation. With intravenous administration of DOXIL, extravasation may occur with or without an accompanying stinging or burning sensation, even if blood returns well on aspiration of the infusion needle. If any signs or symptoms of extravasation have occurred, the infusion should be immediately terminated and restarted in another vein. The application of ice over the site of extravasation for approximately 30 minutes may be helpful in alleviating the local reaction.

2.2 Patients With Ovarian Cancer

DOXIL (doxorubicin HCl liposome injection) should be administered intravenously at a dose of 50 mg/m² (doxorubicin HCl equivalent) at an initial rate of 1 mg/min to minimize the risk of infusion reactions. If no infusion-related adverse reactions are observed, the rate of infusion can be increased to complete administration of the drug over one hour. The patient should be dosed once every 4 weeks, for as long as the patient does not progress, shows no evidence of cardiotoxicity [*see Warnings and Precautions (5.1)*], and continues to tolerate treatment. A minimum of 4 courses is recommended because median time to response in clinical trials was 4 months. To manage adverse reactions such as hand-foot syndrome (HFS), stomatitis, or hematologic toxicity the doses may be delayed or reduced [*see Dosage and Administration (2.5)*]. Pretreatment with or concomitant use of antiemetics should be considered.

2.3 Patients With AIDS-Related Kaposi's Sarcoma

DOXIL (doxorubicin HCl liposome injection) should be administered intravenously at a dose of 20 mg/m² (doxorubicin HCl equivalent). An initial rate of 1 mg/min should be used to

minimize the risk of infusion-related reactions. If no infusion-related adverse reactions are observed, the infusion rate should be increased to complete the administration of the drug over one hour. The dose should be repeated once every three weeks, for as long as patients respond satisfactorily and tolerate treatment.

2.4 Patients With Multiple Myeloma

Bortezomib is administered at a dose of 1.3 mg/m^2 as intravenous bolus on days 1, 4, 8 and 11, every three weeks. DOXIL 30 mg/m^2 should be administered as a 1-hr intravenous infusion on day 4 following bortezomib. With the first DOXIL dose, an initial rate of 1 mg/min should be used to minimize the risk of infusion-related reactions. If no infusion-related adverse reactions are observed, the infusion rate should be increased to complete the administration of the drug over one hour. Patients may be treated for up to 8 cycles until disease progression or the occurrence of unacceptable toxicity.

2.5 Dose Modification Guidelines

DOXIL exhibits nonlinear pharmacokinetics at 50 mg/m^2 ; therefore, dose adjustments may result in a non-proportional greater change in plasma concentration and exposure to the drug [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Patients should be carefully monitored for toxicity. Adverse reactions, such as HFS, hematologic toxicities, and stomatitis may be managed by dose delays and adjustments. Following the first appearance of a Grade 2 or higher adverse reactions, the dosing should be adjusted or delayed as described in the following tables. Once the dose has been reduced, it should not be increased at a later time.

Recommended Dose Modification Guidelines

Table 1: Hand-Foot Syndrome (HFS)

Toxicity Grade	Dose Adjustment
1 (mild erythema, swelling, or desquamation not interfering with daily activities)	Redose unless patient has experienced previous Grade 3 or 4 HFS. If so, delay up to 2 weeks and decrease dose by 25%. Return to original dose interval.
2 (erythema, desquamation, or swelling interfering with, but not precluding normal physical activities; small blisters or ulcerations less than 2 cm in diameter)	Delay dosing up to 2 weeks or until resolved to Grade 0-1. If after 2 weeks there is no resolution, DOXIL should be discontinued. If resolved to Grade 0-1 within 2 weeks, and there are no prior Grade 3-4 HFS, continue treatment at previous dose and return to original dose interval. If patient experienced previous Grade 3-4 toxicity, continue treatment with a 25% dose reduction and return to original dose interval.
3 (blistering, ulceration, or swelling interfering with walking or normal daily activities; cannot wear regular clothing)	Delay dosing up to 2 weeks or until resolved to Grade 0-1. Decrease dose by 25% and return to original dose interval. If after 2 weeks there is no resolution, DOXIL should be discontinued.
4 (diffuse or local process causing infectious complications, or a bed ridden state or hospitalization)	Delay dosing up to 2 weeks or until resolved to Grade 0-1. Decrease dose by 25% and return to original dose interval. If after 2 weeks there is no resolution, DOXIL should be discontinued.

Table 2: Hematological Toxicity

Grade	ANC	Platelets	Modification
1	1,500 – 1,900	75,000 - 150,000	Resume treatment with no dose reduction
2	1,000 - <1,500	50,000 - <75,000	Wait until ANC \geq 1,500 and platelets \geq 75,000; redose with no dose reduction
3	500 – 999	25,000 - <50,000	Wait until ANC \geq 1,500 and platelets \geq 75,000; redose with no dose reduction
4	<500	<25,000	Wait until ANC \geq 1,500 and platelets \geq 75,000; redose at 25% dose reduction or continue full dose with cytokine support

Table 3: Stomatitis

Toxicity Grade	Dose Adjustment
1 (painless ulcers, erythema, or mild soreness)	Redose unless patient has experienced previous Grade 3 or 4 toxicity. If so, delay up to 2 weeks and decrease dose by 25%. Return to original dose interval.
2 (painful erythema, edema, or ulcers, but can eat)	Delay dosing up to 2 weeks or until resolved to Grade 0-1. If after 2 weeks there is no resolution, DOXIL should be discontinued. If resolved to Grade 0-1 within 2 weeks and there was no prior Grade 3-4 stomatitis, continue treatment at previous dose and return to original dose interval. If patient experienced previous Grade 3-4 toxicity, continue treatment with a 25% dose reduction and return to original dose interval.
3 (painful erythema, edema, or ulcers, and cannot eat)	Delay dosing up to 2 weeks or until resolved to Grade 0-1. Decrease dose by 25% and return to original dose interval. If after 2 weeks there is no resolution, DOXIL should be discontinued.
4 (requires parenteral or enteral support)	Delay dosing up to 2 weeks or until resolved to Grade 0-1. Decrease dose by 25% and return to DOXIL original dose interval. If after 2 weeks there is no resolution, DOXIL should be discontinued.

Multiple Myeloma

For patients treated with DOXIL in combination with bortezomib who experience hand-foot syndrome or stomatitis, the DOXIL dose should be modified as described in Tables 1 and 3 above. Table 4 describes dosage adjustments for DOXIL and bortezomib combination therapy. For bortezomib dosing and dosage adjustments, see manufacturer's prescribing information.

Table 4: Dosage adjustments for DOXIL + bortezomib combination therapy

Patient status	DOXIL	bortezomib
Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ and ANC $< 1,000/\text{mm}^3$	Do not dose this cycle if before Day 4; if after Day 4, reduce next dose by 25%.	Reduce next dose by 25%
On any day of drug administration after Day 1 of each cycle: Platelet count $< 25,000/\text{mm}^3$ Hemoglobin $< 8\text{g/dL}$ ANC $< 500/\text{mm}^3$	Do not dose this cycle if before Day 4; if after Day 4 reduce next dose by 25% in the following cycles if bortezomib is reduced for hematologic toxicity.	Do not dose; if 2 or more doses are not given in a cycle, reduce dose by 25% in following cycles.
Grade 3 or 4 non-hematologic drug related toxicity	Do not dose until recovered to Grade < 2 and reduce dose by 25% for all subsequent doses.	Do not dose until recovered to Grade < 2 and reduce dose by 25% for all subsequent doses.
Neuropathic pain or peripheral neuropathy	No dosage adjustments.	See bortezomib manufacturer's prescribing information for dosage adjustments in patients with neuropathic pain.

2.6 Patients With Impaired Hepatic Function

Limited clinical experience exists in treating patients with hepatic impairment with DOXIL. Based on experience with doxorubicin HCl, it is recommended that the DOXIL dosage be reduced if the bilirubin is elevated as follows: serum bilirubin 1.2 to 3.0 mg/dL - give $\frac{1}{2}$ normal dose; serum bilirubin > 3 mg/dL - give $\frac{1}{4}$ normal dose.

No information, including dosage adjustments, is available for patients with multiple myeloma with hepatic impairment.

2.7 Preparation for Intravenous Administration

Each 10-mL vial contains 20 mg doxorubicin HCl at a concentration of 2 mg/mL.

Each 30-mL vial contains 50 mg doxorubicin HCl at a concentration of 2 mg/mL.

DOXIL doses up to 90 mg must be diluted in 250 mL of 5% Dextrose Injection, USP prior to administration. Doses exceeding 90 mg should be diluted in 500 mL of 5% Dextrose Injection, USP prior to administration. Aseptic technique must be strictly observed since no preservative or bacteriostatic agent is present in DOXIL. Diluted DOXIL should be refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) and administered within 24 hours.

Do not use with in-line filters.

Do not mix with other drugs.

Do not use with any diluent other than 5% Dextrose Injection.

Do not use any bacteriostatic agent, such as benzyl alcohol.

DOXIL is not a clear solution but a translucent, red liposomal dispersion.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Do not use if a precipitate or foreign matter is present.

Rapid flushing of the infusion line should be avoided.

2.8 Procedure for Proper Handling and Disposal

Caution should be exercised in the handling and preparation of DOXIL.

The use of gloves is required.

If DOXIL comes into contact with skin or mucosa, immediately wash thoroughly with soap and water.

DOXIL should be considered an irritant and precautions should be taken to avoid extravasation. With intravenous administration of DOXIL, extravasation may occur with or without an accompanying stinging or burning sensation, even if blood returns well on aspiration of the infusion needle. If any signs or symptoms of extravasation have occurred, the infusion should be immediately terminated and restarted in another vein. **DOXIL must not be given by the intramuscular or subcutaneous route.**

DOXIL should be handled and disposed of in a manner consistent with other anticancer drugs. Several guidelines on this subject exist [*see References (15)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 20 mg/10 mL single use vial
- 50 mg/30 mL single use vial

4 CONTRAINDICATIONS

DOXIL (doxorubicin HCl liposome injection) is contraindicated in patients who have a history of hypersensitivity reactions to a conventional formulation of doxorubicin HCl or the components of DOXIL [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

DOXIL is contraindicated in nursing mothers [*see Use in Specific Populations (8.3)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Cardiac Toxicity

Special attention must be given to the risk of myocardial damage from cumulative doses of doxorubicin HCl. Acute left ventricular failure may occur with doxorubicin, particularly in patients who have received a total cumulative dosage of doxorubicin exceeding the currently recommended limit of 550 mg/m². Lower (400 mg/m²) doses appear to cause heart failure in patients who have received radiotherapy to the mediastinal area or concomitant therapy with other potentially cardiotoxic agents such as cyclophosphamide.

Prior use of other anthracyclines or anthracenodiones should be included in calculations of total cumulative dosage. Congestive heart failure or cardiomyopathy may be encountered after discontinuation of anthracycline therapy. Patients with a history of cardiovascular disease should be administered DOXIL only when the potential benefit of treatment outweighs the risk.

Cardiac function should be carefully monitored in patients treated with DOXIL. The most definitive test for anthracycline myocardial injury is endomyocardial biopsy. Other methods, such as echocardiography or multigated radionuclide scans, have been used to monitor cardiac function during anthracycline therapy. Any of these methods should be employed to monitor potential cardiac toxicity in patients treated with DOXIL. If these test results indicate possible cardiac injury associated with DOXIL therapy, the benefit of continued therapy must be carefully weighed against the risk of myocardial injury.

In a clinical study in patients with advanced breast cancer, 250 patients received DOXIL at starting dose of 50 mg/m² every 4 weeks. At all cumulative anthracycline doses between 450-500 mg/m², or between 500-550 mg/m², the risk of cardiac toxicity for patients treated with DOXIL was 11%. In this study, cardiotoxicity was defined as a decrease of >20% from baseline if the resting left ventricular ejection fraction (LVEF) remained in the normal range, or a decrease of >10% if the resting LVEF became abnormal (less than the institutional lower limit of normal). The data on left ventricular ejection fraction (LVEF) defined cardiotoxicity and congestive heart failure (CHF) are in the table below.

Table 5: Number of Patients With Advanced Breast Cancer

	DOXIL (n=250)
Patients who Developed Cardiotoxicity (LVEF Defined)	10
Cardiotoxicity (With Signs & Symptoms of CHF)	0
Cardiotoxicity (no Signs & Symptoms of CHF)	10
Patients With Signs and Symptoms of CHF Only	2

In the randomized multiple myeloma study, the incidence of heart failure events (ventricular dysfunction, cardiac failure, right ventricular failure, congestive cardiac failure, chronic cardiac

failure, acute pulmonary edema and pulmonary edema) was similar in the DOXIL+bortezomib group and the bortezomib monotherapy group, 3% in each group. LVEF decrease was defined as an absolute decrease of $\geq 15\%$ over baseline or a $\geq 5\%$ decrease below the institutional lower limit of normal. Based on this definition, 25 patients in the bortezomib arm (8%) and 42 patients in the DOXIL + bortezomib arm (13%) experienced a reduction in LVEF.

5.2 Infusion Reactions

Acute infusion-related reactions were reported in 7.1% of patients treated with DOXIL in the randomized ovarian cancer study. These reactions were characterized by one or more of the following symptoms: flushing, shortness of breath, facial swelling, headache, chills, chest pain, back pain, tightness in the chest and throat, fever, tachycardia, pruritus, rash, cyanosis, syncope, bronchospasm, asthma, apnea, and hypotension. In most patients, these reactions resolve over the course of several hours to a day once the infusion is terminated. In some patients, the reaction resolved when the rate of infusion was slowed. In this study, two patients treated with DOXIL (0.8%) discontinued due to infusion-related reactions. In clinical studies, six patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma (0.9%) and 13 (1.7%) solid tumor patients discontinued DOXIL therapy because of infusion-related reactions.

Serious and sometimes life-threatening or fatal allergic/anaphylactoid-like infusion reactions have been reported. Medications to treat such reactions, as well as emergency equipment, should be available for immediate use.

The majority of infusion-related events occurred during the first infusion. Similar reactions have not been reported with conventional doxorubicin and they presumably represent a reaction to the DOXIL liposomes or one of its surface components.

The initial rate of infusion should be 1 mg/min to help minimize the risk of infusion reactions [*see Dosage and Administration (2)*].

5.3 Myelosuppression

Because of the potential for bone marrow suppression, careful hematologic monitoring is required during use of DOXIL, including white blood cell, neutrophil, platelet counts, and Hgb/Hct. With the recommended dosage schedule, leukopenia is usually transient. Hematologic toxicity may require dose reduction or delay or suspension of DOXIL therapy. Persistent severe myelosuppression may result in superinfection, neutropenic fever, or hemorrhage. Development of sepsis in the setting of neutropenia has resulted in discontinuation of treatment and, in rare cases, death.

DOXIL may potentiate the toxicity of other anticancer therapies. In particular, hematologic toxicity may be more severe when DOXIL is administered in combination with other agents that cause bone marrow suppression.

In patients with relapsed ovarian cancer, myelosuppression was generally moderate and reversible. In the three single-arm studies, anemia was the most common hematologic adverse reaction (52.6%), followed by leukopenia (WBC < 4,000 mm³; 42.2%), thrombocytopenia (24.2%), and neutropenia (ANC <1,000; 19.0%). In the randomized study, anemia was the most common hematologic adverse reaction (40.2%), followed by leukopenia (WBC <4,000 mm³; 36.8%), neutropenia (ANC <1,000; 35.1%), and thrombocytopenia (13.0%) [*see Adverse Reactions (6.2)*].

In patients with relapsed ovarian cancer, 4.6% received G-CSF (or GM-CSF) to support their blood counts [*see Dosage and Administrations (2.5)*].

For patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma who often present with baseline myelosuppression due to such factors as their HIV disease or concomitant medications, myelosuppression appears to be the dose-limiting adverse reaction at the recommended dose of 20 mg/m² [*see Adverse Reactions (6.2)*]. Leukopenia is the most common adverse reaction experienced in this population; anemia and thrombocytopenia can also be expected. Sepsis occurred in 5% of patients; for 0.7% of patients the event was considered possibly or probably related to DOXIL. Eleven patients (1.6%) discontinued study because of bone marrow suppression or neutropenia.

Table 10 presents data on myelosuppression in patients with multiple myeloma receiving DOXIL and bortezomib in combination [*see Adverse Reactions (6.2)*].

5.4 Hand-Foot Syndrome (HFS)

In the randomized ovarian cancer study, 50.6% of patients treated with DOXIL at 50 mg/m² every 4 weeks experienced HFS (developed palmar-plantar skin eruptions characterized by swelling, pain, erythema and, for some patients, desquamation of the skin on the hands and the feet), with 23.8% of the patients reporting HFS Grade 3 or 4 events. Ten subjects (4.2%) discontinued treatment due to HFS or other skin toxicity. HFS toxicity grades are described above [*see definitions of HFS grades in Dosage and Administration (2.5)*].

Among 705 patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma treated with DOXIL at 20 mg/m² every 2 weeks, 24 (3.4%) developed HFS, with 3 (0.9%) discontinuing.

In the randomized multiple myeloma study, 19% of patients treated with DOXIL at 30 mg/m² every three weeks experienced HFS.

HFS was generally observed after 2 or 3 cycles of treatment but may occur earlier. In most patients the reaction is mild and resolves in one to two weeks so that prolonged delay of therapy need not occur. However, dose modification may be required to manage HFS [see *Dosage and Administration (2.5)*]. The reaction can be severe and debilitating in some patients and may require discontinuation of treatment.

5.5 Radiation Recall Reaction

Recall reaction has occurred with DOXIL administration after radiotherapy.

5.6 Fetal Mortality

Pregnancy Category D

DOXIL can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. If DOXIL is to be used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant during therapy, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. If pregnancy occurs in the first few months following treatment with DOXIL, the prolonged half-life of the drug must be considered. Women of childbearing potential should be advised to avoid pregnancy during treatment with Doxil. [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

5.7 Toxicity Potentiation

The doxorubicin in DOXIL may potentiate the toxicity of other anticancer therapies. Exacerbation of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis and enhancement of the hepatotoxicity of 6-mercaptopurine have been reported with the conventional formulation of doxorubicin HCl. Radiation-induced toxicity to the myocardium, mucosae, skin, and liver have been reported to be increased by the administration of doxorubicin HCl.

5.8 Monitoring: Laboratory Tests

Complete blood counts, including platelet counts, should be obtained frequently and at a minimum prior to each dose of DOXIL [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Overall Adverse Reactions Profile

The following adverse reactions are discussed in more detail in other sections of the labeling.

- Cardiac Toxicity [see *Warnings and Precautions (5.1)*]
- Infusion reactions [see *Warnings and Precautions (5.2)*]
- Myelosuppression [see *Warnings and Precautions (5.3)*]

- Hand-Foot syndrome [*see Warnings and Precautions (5.4)*]

The most common adverse reactions observed with DOXIL are asthenia, fatigue, fever, nausea, stomatitis, vomiting, diarrhea, constipation, anorexia, hand-foot syndrome, rash and neutropenia, thrombocytopenia and anemia.

The most common serious adverse reactions observed with DOXIL are described in Section 6.2.

The safety data described below reflect exposure to DOXIL in 1310 patients including: 239 patients with ovarian cancer, 753 patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma and 318 patients with multiple myeloma [*see Adverse Reactions in Clinical Trials (6.2)*].

6.2 Adverse Reactions in Clinical Trials

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, the adverse reaction rates observed cannot be directly compared to rates on other clinical trials and may not reflect the rates observed in clinical practice.

The following tables present adverse reactions from clinical trials of DOXIL in ovarian cancer and AIDS-Related Kaposi's sarcoma.

Patients With Ovarian Cancer

The safety data described below are from 239 patients with ovarian cancer treated with DOXIL (doxorubicin HCl liposome injection) at 50 mg/m² once every 4 weeks for a minimum of 4 courses in a randomized, multicenter, open-label study. In this study, patients received DOXIL for a median number of 98.0 days (range 1-785 days). The population studied was 27-87 years of age, 91% Caucasian, 6% Black and 3% Hispanic and other.

Table 6 presents the hematologic adverse reactions from the randomized study of DOXIL compared to topotecan.

Table 6: Ovarian Cancer Randomized Study Hematology Data Reported in Patients With Ovarian Cancer

	DOXIL Patients (n = 239)	Topotecan Patients (n = 235)
Neutropenia		
500 - <1000/mm ³	19 (7.9%)	33 (14.0%)
<500/mm ³	10 (4.2%)	146 (62.1%)
Anemia		
6.5 - <8 g/dL	13 (5.4%)	59 (25.1%)
< 6.5 g/dL	1 (0.4%)	10 (4.3%)
Thrombocytopenia		
10,000 - <50,000/mm ³	3 (1.3%)	40 (17.0%)
<10,000/mm ³	0 (0.0%)	40 (17.0%)

Table 7 presents a comparative profile of the non-hematologic adverse reactions from the randomized study of DOXIL compared to topotecan.

Table 7: Ovarian Cancer Randomized Study

Non-Hematologic Adverse Reaction 10% or Greater	DOXIL (%) treated (n = 239)		Topotecan (%) treated (n = 235)	
	All grades	Grades 3-4	All grades	Grades 3-4
<i>Body as a Whole</i>				
Asthenia	40.2	7.1	51.5	8.1
Fever	21.3	0.8	30.6	5.5
Mucous Membrane Disorder	14.2	3.8	3.4	0
Back Pain	11.7	1.7	10.2	0.9
Infection	11.7	2.1	6.4	0.9
Headache	10.5	0.8	14.9	0
<i>Digestive</i>				
Nausea	46.0	5.4	63.0	8.1
Stomatitis	41.4	8.3	15.3	0.4
Vomiting	32.6	7.9	43.8	9.8
Diarrhea	20.9	2.5	34.9	4.2
Anorexia	20.1	2.5	21.7	1.3
Dyspepsia	12.1	0.8	14.0	0
<i>Nervous</i>				
Dizziness	4.2	0	10.2	0
<i>Respiratory</i>				
Pharyngitis	15.9	0	17.9	0.4
Dyspnea	15.1	4.1	23.4	4.3
Cough increased	9.6	0	11.5	0
<i>Skin and Appendages</i>				
Hand-foot syndrome	50.6	23.8	0.9	0
Rash	28.5	4.2	12.3	0.4
Alopecia	19.2	N/A	52.3	N/A

The following additional adverse reactions (not in table) were observed in patients with ovarian cancer with doses administered every four weeks.

Incidence 1% to 10%

Cardiovascular: vasodilation, tachycardia, deep thrombophlebitis, hypotension, cardiac arrest.

Digestive: oral moniliasis, mouth ulceration, esophagitis, dysphagia, rectal bleeding, ileus.

Hemic and Lymphatic: ecchymosis.

Metabolic and Nutritional: dehydration, weight loss, hyperbilirubinemia, hypokalemia, hypercalcemia, hyponatremia.

Nervous: somnolence, dizziness, depression.

Respiratory: rhinitis, pneumonia, sinusitis, epistaxis.

Skin and Appendages: pruritus, skin discoloration, vesiculobullous rash, maculopapular rash, exfoliative dermatitis, herpes zoster, dry skin, herpes simplex, fungal dermatitis, furunculosis, acne.

Special Senses: conjunctivitis, taste perversion, dry eyes.

Urinary: urinary tract infection, hematuria, vaginal moniliasis.

Patients With AIDS-Related Kaposi's Sarcoma

The safety data below is based on the experience reported in 753 patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma enrolled in four studies. The median age of the population was 38.7 years (range 24-70 years), which was 99% male, 1% female, 88% Caucasian, 6% Hispanic, 4% Black, and 2% Asian/other/unknown. The majority of patients were treated with 20 mg/m² of DOXIL every two to three weeks. The median time on study was 127 days and ranged from 1 to 811 days. The median cumulative dose was 120 mg/m² and ranged from 3.3 to 798.6 mg/m². Twenty-six patients (3.0%) received cumulative doses of greater than 450 mg/m².

Of these 753 patients, 61.2% were considered poor risk for KS tumor burden, 91.5% poor for immune system, and 46.9% for systemic illness; 36.2% were poor risk for all three categories. Patients' median CD4 count was 21.0 cells/mm³, with 50.8% of patients having less than 50 cells/mm³. The mean absolute neutrophil count at study entry was approximately 3,000 cells/mm³.

Patients received a variety of potentially myelotoxic drugs in combination with DOXIL. Of the 693 patients with concomitant medication information, 58.7% were on one or more antiretroviral medications; 34.9% patients were on zidovudine (AZT), 20.8% on didanosine (ddI), 16.5% on zalcitabine (ddC), and 9.5% on stavudine (D4T). A total of 85.1% patients were

on PCP prophylaxis, most (54.4%) on sulfamethoxazole/trimethoprim. Eighty-five percent of patients were receiving antifungal medications, primarily fluconazole (75.8%). Seventy-two percent of patients were receiving antivirals, 56.3% acyclovir, 29% ganciclovir, and 16% foscarnet. In addition, 47.8% patients received colony-stimulating factors (sargramostim/filgrastim) sometime during their course of treatment.

Adverse reactions led to discontinuation of treatment in 5% of patients with AIDS related Kaposi's sarcoma. Those that did so included bone marrow suppression, cardiac adverse reactions, infusion-related reactions, toxoplasmosis, HFS, pneumonia, cough/dyspnea, fatigue, optic neuritis, progression of a non-KS tumor, allergy to penicillin, and unspecified reasons.

Table 8: Hematology Data Reported in Patients With AIDS-Related Kaposi's Sarcoma

	Patients With Refractory or Intolerant AIDS-Related Kaposi's Sarcoma (n = 74)		Total Patients With AIDS-Related Kaposi's Sarcoma (n = 720)	
Neutropenia				
< 1000/mm ³	34	(45.9%)	352	(48.9%)
< 500/mm ³	8	(10.8%)	96	(13.3%)
Anemia				
< 10 g/dL	43	(58.1%)	399	(55.4%)
< 8 g/dL	12	(16.2%)	131	(18.2%)
Thrombocytopenia				
< 150,000/mm ³	45	(60.8%)	439	(60.9%)
< 25,000/mm ³	1	(1.4%)	30	(4.2%)

Table 9: Probably and Possibly Drug-Related Non-Hematologic Adverse Reactions Reported in ≥ 5% of Patients With AIDS-Related Kaposi's Sarcoma

Adverse Reactions	Patients With Refractory or Intolerant AIDS-Related Kaposi's Sarcoma (n = 77)		Total Patients With AIDS-Related Kaposi's Sarcoma (n = 705)	
Nausea	14	(18.2%)	119	(16.9%)
Asthenia	5	(6.5%)	70	(9.9%)
Fever	6	(7.8%)	64	(9.1%)
Alopecia	7	(9.1%)	63	(8.9%)
Alkaline Phosphatase Increase	1	(1.3%)	55	(7.8%)
Vomiting	6	(7.8%)	55	(7.8%)
Diarrhea	4	(5.2%)	55	(7.8%)
Stomatitis	4	(5.2%)	48	(6.8%)
Oral Moniliasis	1	(1.3%)	39	(5.5%)

The following additional (not in table) adverse reactions were observed in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma.

Incidence 1% to 5%

Body as a Whole: headache, back pain, infection, allergic reaction, chills.

Cardiovascular: chest pain, hypotension, tachycardia.

Cutaneous: herpes simplex, rash, itching.

Digestive: mouth ulceration, anorexia, dysphagia.

Metabolic and Nutritional: SGPT increase, weight loss, hyperbilirubinemia.

Other: dyspnea, pneumonia, dizziness, somnolence.

Incidence Less Than 1%

Body As A Whole: sepsis, moniliasis, cryptococcosis.

Cardiovascular: thrombophlebitis, cardiomyopathy, palpitation, bundle branch block, congestive heart failure, heart arrest, thrombosis, ventricular arrhythmia.

Digestive: hepatitis.

Metabolic and Nutritional Disorders: dehydration

Respiratory: cough increase, pharyngitis.

Skin and Appendages: maculopapular rash, herpes zoster.

Special Senses: taste perversion, conjunctivitis.

Patients With Multiple Myeloma

The safety data below are from 318 patients treated with DOXIL (30 mg/m² as a 1-hr i.v. infusion) administered on day 4 following bortezomib (1.3 mg/m² i.v. bolus on days 1, 4, 8 and 11) every three weeks, in a randomized, open-label, multicenter study. In this study, patients in the DOXIL + bortezomib combination group were treated for a median number of 138 days (range 21-410 days). The population was 28-85 years of age, 58% male, 42% female, 90% Caucasian, 6% Black, and 4% Asian and other. Table 10 lists adverse reactions reported in 10% or more of patients treated with DOXIL in combination with bortezomib for multiple myeloma.

Table 10. Frequency of treatment emergent adverse reactions reported in ≥10% patients treated for multiple myeloma with DOXIL in combination with bortezomib, by Severity, Body System, and MedDRA Terminology.

Adverse Reaction	DOXIL + bortezomib (n=318)			Bortezomib (n=318)		
	Any (%)	Grade 3	Grade 4	Any (%)	Grade 3	Grade 4
Blood and lymphatic system disorders						
Neutropenia	36	22	10	22	11	5
Thrombocytopenia	33	11	13	28	9	8
Anemia	25	7	2	21	8	2
General disorders and administration site conditions						
Fatigue	36	6	1	28	3	0
Pyrexia	31	1	0	22	1	0
Asthenia	22	6	0	18	4	0
Gastrointestinal disorders						
Nausea	48	3	0	40	1	0
Diarrhea	46	7	0	39	5	0
Vomiting	32	4	0	22	1	0

Continued

Adverse Reaction	DOXIL + bortezomib (n=318)			Bortezomib (n=318)		
	Any (%)	Grade 3	Grade 4	Any (%)	Grade 3	Grade 4
Constipation	31	1	0	31	1	0
Mucositis/Stomatitis	20	2	0	5	<1	0
Abdominal pain	11	1	0	8	1	0
Infections and infestations						
Herpes zoster	11	2	0	9	2	0
Herpes simplex	10	0	0	6	1	0
Investigations						
Weight decreased	12	0	0	4	0	0
Metabolism and Nutritional disorders						
Anorexia	19	2	0	14	<1	0
Nervous system disorders						
Peripheral Neuropathy*	42	7	<1	45	10	1
Neuralgia	17	3	0	20	4	1
Paresthesia/dysesthesia	13	<1	0	10	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
Cough	18	0	0	12	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders						
Rash**	22	1	0	18	1	0
Hand-foot syndrome	19	6	0	<1	0	0

*Peripheral neuropathy includes the following adverse reactions: peripheral sensory neuropathy, neuropathy peripheral, polyneuropathy, peripheral motor neuropathy, and neuropathy NOS.

**Rash includes the following adverse reactions: rash, rash erythematous, rash macular, rash maculo-papular, rash pruritic, exfoliative rash, and rash generalized.

6.3 Post Marketing Experience

The following additional adverse reactions have been identified during post approval use of DOXIL. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: rare cases of muscle spasms.

Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders: rare cases of pulmonary embolism (in some cases fatal).

Hematologic disorders: Secondary acute myelogenous leukemia with and without fatal outcome has been reported in patients whose treatment included DOXIL.

Skin and subcutaneous tissue disorders: rare cases of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis have been reported.

7 DRUG INTERACTIONS

No formal drug interaction studies have been conducted with DOXIL. DOXIL may interact with drugs known to interact with the conventional formulation of doxorubicin HCl.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category D [*see Warnings and Precautions (5.6)*].

DOXIL is embryotoxic at doses of 1 mg/kg/day in rats and is embryotoxic and abortifacient at 0.5 mg/kg/day in rabbits (both doses are about one-eighth the 50 mg/m² human dose on a mg/m² basis). Embryotoxicity was characterized by increased embryo-fetal deaths and reduced live litter sizes.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs, including anthracyclines, are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from DOXIL, mothers should discontinue nursing prior to taking this drug.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of DOXIL in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the patients treated with DOXIL in the randomized ovarian cancer study, 34.7% (n=83) were 65 years of age or older while 7.9% (n=19) were 75 years of age or older. Of the 318 patients treated with DOXIL in combination with bortezomib for multiple myeloma, 37% were 65 years of age or older and 8% were 75 years of age or older. No overall differences in safety or efficacy were observed between these patients and younger patients.

8.6 Hepatic Impairment

The pharmacokinetics of DOXIL has not been adequately evaluated in patients with hepatic impairment. Doxorubicin is eliminated in large part by the liver. Thus, DOXIL dosage should be reduced in patients with impaired hepatic function [*see Dosage and Administration (2.6)*].

Prior to DOXIL administration, evaluation of hepatic function is recommended using conventional clinical laboratory tests such as SGOT, SGPT, alkaline phosphatase, and bilirubin [*see Dosage and Administration (2.6)*].

10 OVERDOSAGE

Acute overdosage with doxorubicin HCl causes increases in mucositis, leucopenia, and thrombocytopenia.

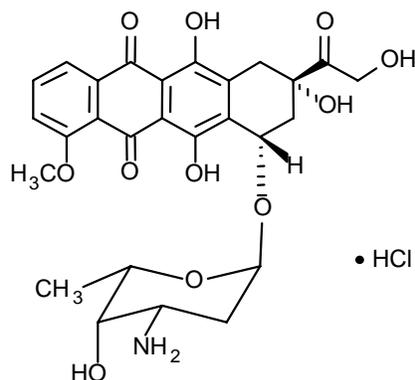
Treatment of acute overdosage consists of treatment of the severely myelosuppressed patient with hospitalization, antibiotics, platelet and granulocyte transfusions, and symptomatic treatment of mucositis.

11 DESCRIPTION

DOXIL (doxorubicin HCl liposome injection) is doxorubicin hydrochloride (HCl) encapsulated in STEALTH[®] liposomes for intravenous administration.

Doxorubicin is an anthracycline topoisomerase inhibitor isolated from *Streptomyces peucetius* var. *caesius*.

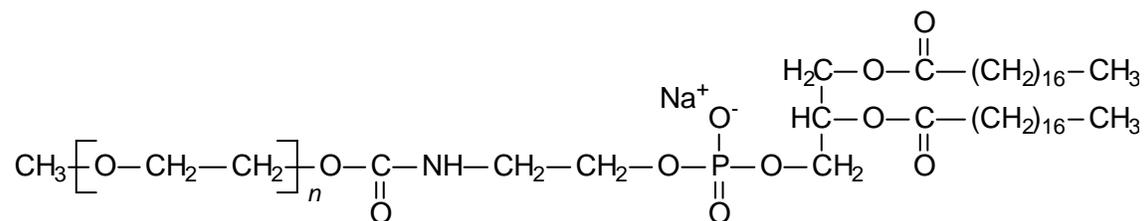
Doxorubicin HCl, which is the established name for (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-8-glycolyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-5,12-naphthacenedione hydrochloride, has the following structure:



The molecular formula of the drug is C₂₇ H₂₉ NO₁₁·HCl; its molecular weight is 579.99.

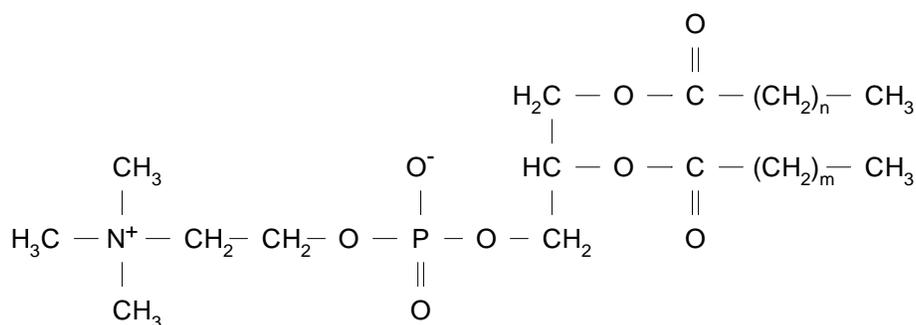
DOXIL is provided as a sterile, translucent, red liposomal dispersion in 10-mL or 30-mL glass, single use vials. Each vial contains 20 mg or 50 mg doxorubicin HCl at a concentration of 2 mg/mL and a pH of 6.5. The STEALTH[®] liposome carriers are composed of N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine sodium salt (MPEG-DSPE), 3.19 mg/mL; fully hydrogenated soy phosphatidylcholine (HSPC), 9.58 mg/mL; and cholesterol, 3.19 mg/mL. Each mL also contains ammonium sulfate, approximately 2 mg; histidine as a buffer; hydrochloric acid and/or sodium hydroxide for pH control; and sucrose to maintain isotonicity. Greater than 90% of the drug is encapsulated in the STEALTH[®] liposomes.

MPEG-DSPE has the following structural formula:



n = ca. 45

HSPC has the following structural formula:



m, n = 14 or 16

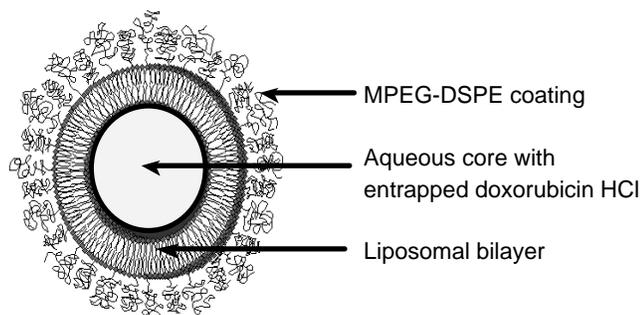
12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The active ingredient of DOXIL is doxorubicin HCl. The mechanism of action of doxorubicin HCl is thought to be related to its ability to bind DNA and inhibit nucleic acid synthesis. Cell structure studies have demonstrated rapid cell penetration and perinuclear chromatin binding, rapid inhibition of mitotic activity and nucleic acid synthesis, and induction of mutagenesis and chromosomal aberrations.

DOXIL is doxorubicin HCl encapsulated in long-circulating STEALTH[®] liposomes. Liposomes are microscopic vesicles composed of a phospholipid bilayer that are capable of encapsulating active drugs. The STEALTH[®] liposomes of DOXIL are formulated with surface-bound methoxypolyethylene glycol (MPEG), a process often referred to as pegylation, to protect liposomes from detection by the mononuclear phagocyte system (MPS) and to increase blood circulation time.

Representation of a STEALTH[®] liposome:



STEALTH[®] liposomes have a half-life of approximately 55 hours in humans. They are stable in blood, and direct measurement of liposomal doxorubicin shows that at least 90% of the drug (the assay used cannot quantify less than 5-10% free doxorubicin) remains liposome-encapsulated during circulation.

It is hypothesized that because of their small size (ca. 100 nm) and persistence in the circulation, the pegylated DOXIL liposomes are able to penetrate the altered and often compromised vasculature of tumors. This hypothesis is supported by studies using colloidal gold-containing STEALTH[®] liposomes, which can be visualized microscopically. Evidence of penetration of STEALTH[®] liposomes from blood vessels and their entry and accumulation in tumors has been seen in mice with C-26 colon carcinoma tumors and in transgenic mice with Kaposi's sarcoma-like lesions. Once the STEALTH[®] liposomes distribute to the tissue compartment, the encapsulated doxorubicin HCl becomes available. The exact mechanism of release is not understood.

12.3 Pharmacokinetics

The plasma pharmacokinetics of DOXIL were evaluated in 42 patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma (KS) who received single doses of 10 or 20 mg/m² administered by a 30-minute infusion. Twenty-three of these patients received single doses of both 10 and 20 mg/m² with a 3-week wash-out period between doses. The pharmacokinetic parameter values of DOXIL, given for total doxorubicin (mostly liposomally bound), are presented in Table 11.

Table 11: Pharmacokinetic Parameters of DOXIL in Patients With AIDS-Related Kaposi's Sarcoma

Parameter (units)	Dose	
	10 mg/m ²	20 mg/m ²
Peak Plasma Concentration (µg/mL)	4.12 ± 0.215	8.34 ± 0.49
Plasma Clearance (L/h/m ²)	0.056 ± 0.01	0.041 ± 0.004
Steady State Volume of Distribution (L/m ²)	2.83 ± 0.145	2.72 ± 0.120
AUC (µg/mL•h)	277 ± 32.9	590 ± 58.7
First Phase (λ ₁) Half-Life (h)	4.7 ± 1.1	5.2 ± 1.4
Second Phase (λ ₁) Half-Life (h)	52.3 ± 5.6	55.0 ± 4.8

N = 23
Mean ± Standard Error

DOXIL displayed linear pharmacokinetics over the range of 10 to 20 mg/m². Disposition occurred in two phases after DOXIL administration, with a relatively short first phase (≈ 5 hours) and a prolonged second phase (≈ 55 hours) that accounted for the majority of the area under the curve (AUC).

The pharmacokinetics of DOXIL at a 50 mg/m² dose is reported to be nonlinear. At this dose, the elimination half-life of DOXIL is expected to be longer and the clearance lower compared to a 20 mg/m² dose. The exposure (AUC) is thus expected to be more than proportional at a 50 mg/m² dose when compared with the lower doses.

Distribution:

In contrast to the pharmacokinetics of doxorubicin, which displays a large volume of distribution, ranging from 700 to 1100 L/m², the small steady state volume of distribution of DOXIL shows that DOXIL is confined mostly to the vascular fluid volume. Plasma protein binding of DOXIL has not been determined; the plasma protein binding of doxorubicin is approximately 70%.

Metabolism:

Doxorubicinol, the major metabolite of doxorubicin, was detected at very low levels (range: of 0.8 to 26.2 ng/mL) in the plasma of patients who received 10 or 20 mg/m² DOXIL.

Excretion:

The plasma clearance of DOXIL was slow, with a mean clearance value of 0.041 L/h/m² at a dose of 20 mg/m². This is in contrast to doxorubicin, which displays a plasma clearance value ranging from 24 to 35 L/h/m².

Because of its slower clearance, the AUC of DOXIL, primarily representing the circulation of liposome-encapsulated doxorubicin, is approximately two to three orders of magnitude larger than the AUC for a similar dose of conventional doxorubicin HCl as reported in the literature.

Special Populations:

The pharmacokinetics of DOXIL have not been separately evaluated in women, in members of different ethnic groups, or in individuals with renal or hepatic insufficiency.

Drug-Drug Interactions:

Drug-drug interactions between DOXIL and other drugs, including antiviral agents, have not been adequately evaluated in patients with ovarian cancer, AIDS-related Kaposi's sarcoma or multiple myeloma.

Tissue Distribution in Patients with Kaposi's Sarcoma:

Kaposi's sarcoma lesions and normal skin biopsies were obtained at 48 and 96 hours post infusion of 20 mg/m² DOXIL in 11 patients. The concentration of DOXIL in KS lesions was a median of 19 (range, 3-53) times higher than in normal skin at 48 hours post treatment; however, this was not corrected for likely differences in blood content between KS lesions and normal skin. The corrected ratio may lie between 1 and 22 times. Thus, higher concentrations of DOXIL are delivered to KS lesions than to normal skin.

13 NON-CLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility

Although no studies have been conducted with DOXIL, doxorubicin HCl and related compounds have been shown to have mutagenic and carcinogenic properties when tested in experimental models.

STEALTH[®] liposomes without drug were negative when tested in Ames, mouse lymphoma and chromosomal aberration assays *in vitro*, and mammalian micronucleus assay *in vivo*.

The possible adverse effects on fertility in males and females in humans or experimental animals have not been adequately evaluated. However, DOXIL resulted in mild to moderate ovarian and testicular atrophy in mice after a single dose of 36 mg/kg (about twice the 50 mg/m² human dose on a mg/m² basis). Decreased testicular weights and hypospermia were present in rats after repeat doses \geq 0.25 mg/kg/day (about one thirtieth the 50 mg/m² human dose on a mg/m² basis), and diffuse degeneration of the seminiferous tubules and a marked decrease in spermatogenesis were observed in dogs after repeat doses of 1 mg/kg/day (about one half the 50 mg/m² human dose on a mg/m² basis).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Ovarian Cancer

DOXIL (doxorubicin HCl liposome injection) was studied in three open-label, single-arm, clinical studies of 176 patients with metastatic ovarian cancer. One hundred forty-five (145) of these patients were refractory to both paclitaxel- and platinum-based chemotherapy regimens.

Refractory ovarian cancer is defined as disease progression while on treatment, or relapse within 6 months of completing treatment. Patients in these studies received DOXIL at 50 mg/m² infused over one hour every 3 or 4 weeks for 3-6 cycles or longer in the absence of dose-limiting toxicity or progression of disease.

The baseline demographics and clinical characteristics of the patients with refractory ovarian cancer are provided in **Table 12** below.

Table 12: Patient Demographics for Patients With Refractory Ovarian Cancer From Single Arm Ovarian Cancer Studies

	Study 1 (U.S.) (n = 27)	Study 2 (U.S.) (n = 82)	Study 3 (non-U.S.) (n = 36)
Age at Diagnosis (Years)			
Median	64	61.5	51.5
Range	46 – 75	34 – 85	22 – 80
Drug-Free Interval (Months)			
Median	1.8	1.7	2.6
Range	0.5 – 15.6	0.6 – 7.0	0.7 – 15.2
Sum of Lesions at Baseline (cm ²)			
Median	25	18.3	32.4
Range	1.2 – 230.0	1.3 – 285.0	0.3 – 114.0
FIGO Staging			
I	1 (3.7%)	3 (3.7%)	4 (11.1%)
II	3 (11.1%)	3 (3.7%)	1 (2.8%)
III	15 (55.6%)	60 (73.2%)	24 (66.7%)
IV	8 (29.6%)	16 (19.5%)	6 (16.7%)
Not Specified	—	—	1 (2.8%)
CA-125 at Baseline			
Median	123.5	199.0	1004.5
Range	20 – 14,012	7 – 46,594	20 – 12,089
Number of Prior Chemotherapy Regimens			
1	7 (25.9%)	13 (15.9%)	9 (25.0%)
2	11 (40.7%)	44 (53.7%)	19 (52.8%)
3	6 (22.2%)	25 (30.5%)	8 (22.8%)
4	3 (11.1%)	—	—

The primary efficacy parameter was response rate for the population of patients refractory to both paclitaxel- and a platinum-containing regimen. Assessment of response was based on Southwest Oncology Group (SWOG) criteria, and required confirmation four weeks after the initial observation. Secondary efficacy parameters were time to response, duration of response, and time to progression.

The response rates for the individual single arm studies are given in **Table 13** below.

Table 13: Response Rates in Patients With Refractory Ovarian Cancer From Single Arm Ovarian Cancer Studies

	Study 1 (U.S.)	Study 2 (U.S.)	Study 3 (non-U.S.)
Response Rate	22.2% (6/27)	17.1% (14/82)	0% (0/36)
95% Confidence Interval	8.6% - 42.3%	9.7% - 27.0%	0.0% - 9.7%

When the data from the single arm studies are combined, the response rate for all patients refractory to paclitaxel and platinum agents was 13.8% (20/145) (95% CI 8.1% to 19.3%). The median time to progression was 15.9 weeks, the median time to response was 17.6 weeks, and the duration of response was 39.4 weeks.

DOXIL (doxorubicin HCl liposome injection) was also studied in a randomized, multicenter, open-label, study in 474 patients with epithelial ovarian cancer after platinum-based chemotherapy. Patients in this study received an initial dose of either DOXIL 50 mg/m² infused over one hour every 4 weeks or topotecan 1.5 mg/m² infused daily for 5 consecutive days every 3 weeks. Patients were stratified according to platinum sensitivity and the presence of bulky disease (presence of tumor mass greater than 5 cm in size). Platinum sensitivity is defined by response to initial platinum-based therapy and a progression-free interval of greater than 6 months off treatment. The primary efficacy endpoint for this study was time to progression (TTP). Other efficacy endpoints included overall survival and objective response rate.

The baseline patient demographic and clinical characteristics are provided in **Table 14** below.

Table 14: Ovarian Cancer Randomized Study Baseline Demographic and Clinical Characteristics

	DOXIL (n = 239)	Topotecan (n = 235)
Age at Diagnosis (Years)		
Median	60.0	60.0
Range	27 – 87	25 – 85
Drug-Free Interval (Months)		
Median	7.0	6.7
Range	0.9 – 82.1	0.5 – 109.6
FIGO Staging		
I	11 (4.6%)	15 (6.4%)
II	13 (5.4%)	8 (3.4%)
III	175 (73.2%)	164 (69.8%)
IV	40 (16.7%)	48 (20.4%)
Platinum Sensitivity		
Sensitive	109 (45.6%)	110 (46.8%)
Refractory	130 (54.4%)	125 (53.2%)
Bulky Disease		
Present	108 (45.2%)	105 (44.7%)
Absent	131 (54.8%)	130 (55.3%)

Study results are provided in **Table 15**.

There was no statistically significant difference in TTP between the two treatment arms.

Table 15: Results of Efficacy Analyses^a

	Protocol Defined ITT Population	
	DOXIL (n = 239)	Topotecan (n = 235)
TTP (Protocol Specified Primary Endpoint)		
Median (Months) ^b	4.1	4.2
p-value ^c	0.617	
Hazard Ratio ^d	0.955	
95% CI for Hazard Ratio	(0.762, 1.196)	
Overall Survival		
Median (Months) ^b	14.4	13.7
p-value*	0.05	
Hazard Ratio ^d	0.822	
95% CI for Hazard Ratio	(0.676, 1.000)	
Response Rate		
Overall Response n (%)	47 (19.7)	40 (17.0)
Complete Response n (%)	9 (3.8)	11 (4.7)
Partial Response n (%)	38 (15.9)	29 (12.3)
Median Duration of Response (Months) ^b	6.9	5.9

^a Analysis based on investigators' strata for protocol defined ITT population.

^b Kaplan-Meier estimates.

^c p-value is based on the stratified log-rank test.

^d Hazard ratio is based on Cox proportional-hazard model with the treatment as single independent variable. A hazard ratio less than 1 indicates an advantage for DOXIL.

* p-value not adjusted for multiple comparisons.

14.2 AIDS-Related Kaposi's Sarcoma

DOXIL was studied in an open-label, single-arm, multicenter study utilizing DOXIL at 20 mg/m² by intravenous infusion every three weeks, generally until progression or intolerance occurred. In an interim analysis, the treatment history of 383 patients was reviewed, and a cohort of 77 patients was retrospectively identified as having disease progression on prior systemic combination chemotherapy (at least 2 cycles of a regimen containing at least two of three treatments: bleomycin, vincristine or vinblastine, or doxorubicin) or as being intolerant to such therapy. Forty-nine of the 77 (64%) patients had received prior doxorubicin HCl.

These 77 patients were predominantly Caucasian, homosexual males with a median CD4 count of 10 cells/mm³. Their age ranged from 24 to 54 years, with a mean age of 38 years. Using the ACTG staging criteria, 78% of the patients were at poor risk for tumor burden, 96% at poor risk for immune system, and 58% at poor risk for systemic illness at baseline. Their mean Karnofsky status score was 74%. All 77 patients had cutaneous or subcutaneous lesions, 40% also had oral lesions, 26% pulmonary lesions, and 14% of patients had lesions of the stomach/intestine.

The majority of these patients had disease progression on prior systemic combination chemotherapy.

The median time on study for these 77 patients was 155 days and ranged from 1 to 456 days. The median cumulative dose was 154 mg/m² and ranged from 20 to 620 mg/m².

Two analyses of tumor response were used to evaluate the effectiveness of DOXIL: one analysis based on investigator assessment of changes in lesions over the entire body, and one analysis based on changes in indicator lesions.

Investigator Assessment

Investigator response was based on modified ACTG criteria. Partial response was defined as no new lesions, sites of disease, or worsening edema; flattening of ≥50% of previously raised lesions or area of indicator lesions decreasing by ≥50%; and response lasting at least 21 days with no prior progression.

Indicator Lesion Assessment

A retrospectively defined analysis was conducted based on assessment of the response of up to five prospectively identified representative indicator lesions. A partial response was defined as flattening of ≥50% of previously raised indicator lesions, or >50% decrease in the area of indicator lesions and lasting at least 21 days with no prior progression.

Only patients with adequate documentation of baseline status and follow-up assessments were considered evaluable for response. Patients who received concomitant KS treatment during study, who completed local radiotherapy to sites encompassing one or more of the indicator lesions within two months of study entry, who had less than four indicator lesions, or who had less than three raised indicator lesions at baseline (the latter applies solely to indicator lesion assessment) were considered nonevaluable for response. Of the 77 patients who had disease progression on prior systemic combination chemotherapy or who were intolerant to such therapy, 34 were evaluable for investigator assessment and 42 were evaluable for indicator lesion assessment.

Table 16: Response in Patients with Refractory^a AIDS-related Kaposi's Sarcoma

Investigator Assessment	All Evaluable Patients (n = 34)	Evaluable Patients Who Received Prior Doxorubicin (n = 20)
Response ^b		
Partial (PR)	27%	30%
Stable	29%	40%
Progression	44%	30%
Duration of PR (Days)		
Median	73	89
Range	42+ - 210+	42+ - 210+
Time to PR (Days)		
Median	43	53
Range	15 - 133	15 - 109
Indicator Lesion Assessment	All Evaluable Patients (n = 42)	Evaluable Patients Who Received Prior Doxorubicin (n = 23)
Response ^b		
Partial (PR)	48%	52%
Stable	26%	30%
Progression	26%	17%
Duration of PR (Days)		
Median	71	79
Range	22+ - 210+	35 - 210+
Time to PR (Days)		
Median	22	48
Range	15 - 109	15 - 109

^a Patients with disease that progressed on prior combination chemotherapy or who were intolerant to such therapy.

^b There were no complete responses in this population.

Retrospective efficacy analyses were performed on two studies that had subsets of patients who received single agent DOXIL and who were on stable antiretroviral therapy for at least 60 days prior to enrollment and at least until a response was demonstrated. In one cooperative group trial that was closed early due to slow accrual, 7 of 17 patients (40%) on stable antiretroviral therapy had a durable response. The median duration was not reached but was longer than 11.6 months. In another trial, 4 of 11 patients (40%) on stable antiretroviral therapy demonstrated durable responses.

14.3 Multiple Myeloma

The safety and efficacy of DOXIL in combination with bortezomib in the treatment of multiple myeloma were evaluated in a randomized, open label, international multicenter study. This study included 646 patients who have not previously received bortezomib and whose disease progressed during or after at least one prior therapy. Patients were randomized (1:1 ratio)

to receive either DOXIL (30 mg/m² as a 1-hr i.v. infusion) administered on day 4 following bortezomib (1.3 mg/m² i.v. bolus on days 1, 4, 8 and 11) or bortezomib alone (1.3 mg/m² i.v. bolus on days 1, 4, 8 and 11). Treatment was administered every 3 weeks. Patients were treated for up to 8 cycles until disease progression or the occurrence of unacceptable toxicity. Patients who maintained a response were allowed to receive further treatment. The median number of cycles in each treatment arm was 5 (range 1-18). The baseline demographics and clinical characteristics of the patients with multiple myeloma are provided in **Table 17** below.

Table 17 Summary of Baseline Patient and Disease Characteristics

Patient Characteristics	DOXIL + bortezomib n=324	bortezomib n=322
Median age in years (range)	61 (28, 85)	62 (34, 88)
% Male/female	58 / 42	54 / 46
% Caucasian/Black/other	90 / 6 / 4	94 / 4 / 2%
Disease Characteristics		
% with IgG/IgA/Light chain	57 / 27 / 12	62 / 24 / 11
% β_2 -microglobulin group		
≤ 2.5 mg/L	14	14
> 2.5 mg/L and ≤ 5.5 mg/L	56	55
> 5.5 mg/L	30	31
Serum M-protein (g/dL): Median (Range)	2.5 (0-10.0)	2.7 (0-10.0)
Urine M-protein (mg/24 hours): Median (Range)	107 (0-24883)	66 (0-39657)
Median Months Since Diagnosis	35.2	37.5
% Prior Therapy		
One	34	34
More than one	66	66
Prior Systemic Therapies for Multiple Myeloma		
Corticosteroid (%)	99	>99
Anthracyclines	68	67
Alkylating agent (%)	92	90
Thalidomide/lenalidomide (%)	40	43
Stem cell transplantation (%)	57	54

The primary endpoint in this study was time to progression (TTP). TTP was defined as the time from randomization to the first occurrence of progressive disease or death due to progressive disease. The combination arm demonstrated significant improvement in TTP. As the prespecified primary objective was achieved at the interim analysis, patients in the bortezomib monotherapy group were then allowed to receive the DOXIL + bortezomib combination. Survival continued to be followed after the interim analysis and survival data are not mature at this time. Efficacy results are as shown in **Table 18 and Figure 1**.

Table 18 Efficacy of DOXIL in combination with bortezomib in the treatment of patients with multiple myeloma

Endpoint	DOXIL + bortezomib n=324	Bortezomib n=322
Time to Progression^a		
Progression or death due to progression (n)	99	150
Censored (n)	225	172
Median in days (months)	282 (9.3)	197 (6.5)
95% CI	250;338	170;217
Hazard ratio ^b (95% CI)		0.55 (0.43, 0.71)
p-value ^c		<0.0001
Response (n)^d		
% Complete Response (CR)	5	3
% Partial Response (PR)	43	40
% CR + PR	48	43
p-value ^e		0.251
Median Duration of Response (months)		
(95% CI)	10.2 (10.2;12.9)	7.0 (5.9;8.3)

^a Kaplan Meier estimate.

^b Hazard ratio based on stratified Cox proportional hazards regression. A hazard ratio < 1 indicates an advantage for DOXIL+bortezomib.

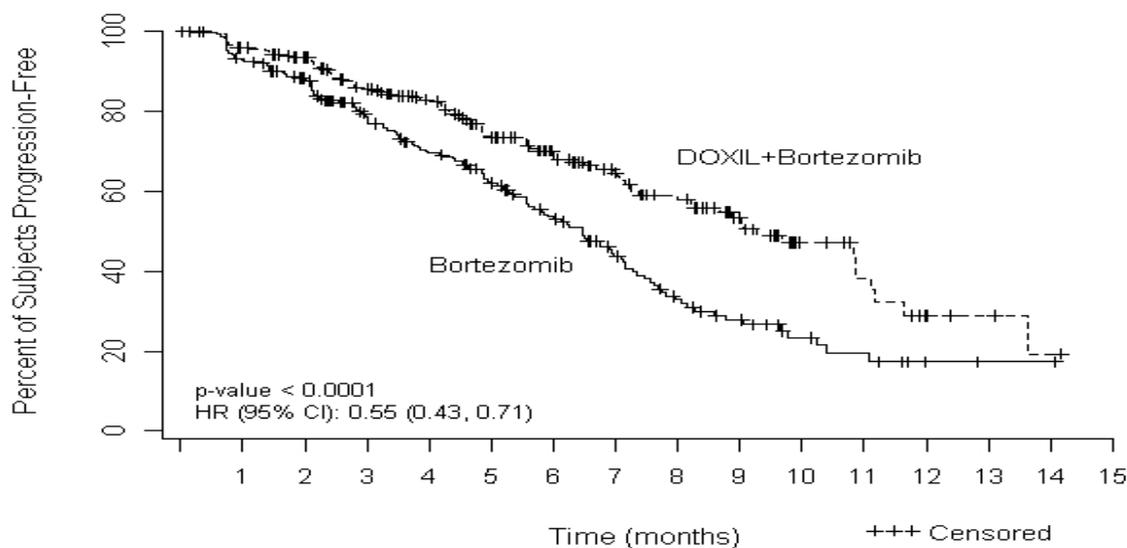
^c Stratified log-rank test.

^d RR as per EBMT criteria.

^e Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for the stratification factors.

Time to progression outcomes were consistent with the overall result across most subgroups defined by patient demographic and baseline characteristics. There were too few Blacks or Asian patients to adequately assess differences in effects for the race subgroup.

Figure 1- Time to Progression Kaplan-Meier Curve



Number of Subjects at Risk		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
DOXIL+Bortezomib	324	301	269	201	170	127	97	70	56	38	19	13	6	4	2	0
Bortezomib	322	290	253	189	150	112	84	56	35	25	14	9	2	1	1	0

15 REFERENCES

1. NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999. http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html
3. NIH [2002]. 1999 recommendations for the safe handling of cytotoxic drugs. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, NIH Publication No. 92-2621.
4. American Society of Health-System Pharmacists. (2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs.
5. Polovich, M., White, J. M., & Kelleher, L.O. (eds.) 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd. ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

DOXIL (doxorubicin HCl liposome injection) is supplied as a sterile, translucent, red liposomal dispersion in 10-mL or 30-mL glass, single use vials.

Each 10-mL vial contains 20 mg doxorubicin HCl at a concentration of 2 mg/mL.

Each 30-mL vial contains 50 mg doxorubicin HCl at a concentration of 2 mg/mL.

Refrigerate unopened vials of DOXIL at 2°-8°C (36°-46°F). Avoid freezing. Prolonged freezing may adversely affect liposomal drug products; however, short-term freezing (less than 1 month) does not appear to have a deleterious effect on DOXIL.

The following packages of six individually cartoned vials are available:

Table 19

mg in vial	fill volume	vial size	NDC #s
20 mg vial	10-mL	10-mL	17314-9600-1
50 mg vial	25-mL	30-mL	17314-9600-2

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Patients and patients' caregivers should be informed of the expected adverse effects of DOXIL, particularly hand-foot syndrome, stomatitis, and neutropenia and related complications of neutropenic fever, infection, and sepsis.

Hand-Foot Syndrome (HFS): Patients who experience tingling or burning, redness, flaking, bothersome swelling, small blisters, or small sores on the palms of their hands or soles of their feet (symptoms of Hand-Foot Syndrome) should notify their physician.

Stomatitis: Patients who experience painful redness, swelling, or sores in the mouth (symptoms of stomatitis) should notify their physician.

Fever and Neutropenia: Patients who develop a fever of 100.5°F or higher should notify their physician.

Nausea, vomiting, tiredness, weakness, rash, or mild hair loss: Patients who develop any of these symptoms should notify their physician.

Following its administration, DOXIL may impart a reddish-orange color to the urine and other body fluids. This nontoxic reaction is due to the color of the product and will dissipate as the drug is eliminated from the body.

Manufactured by:

Ben Venue Laboratories, Inc.

Bedford, OH 44146

Distributed by:

Ortho Biotech Products, LP Raritan, NJ 08869-0670

{Package Eng.: To Add OBI Logo Here}



alza An ALZA STEALTH®

Technology Product

STEALTH® and DOXIL® are registered trademarks of ALZA Corporation.

表 1.6-3 米国添付文書（2008 年 6 月改訂）和訳

処方情報の概要

本概要には、DOXIL の安全かつ有効な使用に必要な情報の全てが含まれているわけではない。DOXIL に関する全処方情報を参照のこと。

DOXIL® (ドキシソルピシン塩酸塩 リポソーム注射剤) 静脈内投与専用 米国で初回承認:1995年

警告: INFUSION REACTIONS, 骨髄抑制, 心毒性, 肝機能障害, 代用 本警告欄の全情報は、全処方情報参照のこと。

- ドキシソルピシン塩酸塩の累積総投与量が 550 mg/m² に近づくると心筋障害が発現し、これが原因でうっ血性心不全に至ることがある。また、既に縦隔に放射線照射が行なわれている患者、又は心毒性を示す薬剤を併用している患者においては、より低い累積投与量で心毒性が発現することがある (5.1)。
- 10%以下の患者に、投与中止又は注入速度を遅くすることで消失する急性の注入関連反応が認められる。重篤で、時に生命を脅かす致命的なアレルギー/アナフィラキシー様反応が報告されているので、Infusion reaction が発現した場合に備え、治療のための薬剤と救急装置をすぐに使用できるように準備しておくこと (5.2)。
- 重度の骨髄抑制が発現することがある (5.3)。
- 肝機能障害を有する患者では減量を考慮すること (2.6)。
- DOXIL の誤った代用により重度の副作用が発現している。ドキシソルピシン塩酸塩と同用量 (mg) で代用しないこと (2.1)。

最近の主な変更

適応症・効能効果, エイズ関連カポジ肉腫 (1.2) 2008年6月

適応症・効能効果

DOXIL は、下記疾患を適応症とする Anthracycline 系トポイソメラーゼ阻害薬である。

- 卵巣癌 (1.1)
白金製剤を基本とする化学療法が無効であった卵巣癌患者。
- エイズ関連カポジ肉腫 (1.2)
以前の全身化学療法が無効又はこのような療法に忍容不能であったエイズ関連カポジ肉腫患者。
- 多発性骨髄腫 (1.3)
以前に bortezomib 投与を受けていない患者で1回以上の前投与を受けている患者に対する bortezomib との併用投与。

用法・用量

Infusion reaction 発現の危険性を最小限にするため、DOXIL は初速

1 mg/min で投与すること。Infusion に関連する有害事象が認められない場合には、1時間で投与が終了するよう注入速度を速める。ボラス注射又は原液のまま投与しないこと (2.1)。

- 卵巣癌患者: DOXIL 50 mg/m² を4週ごとに最低4コース、静脈内投与する (2.2)。
- エイズ関連カポジ肉腫患者: DOXIL 20 mg/m² を3週ごとに静脈内投与する (2.3)。
- 多発性骨髄腫患者: 第1, 4, 8及び11日に bortezomib 1.3 mg/m² をボラス投与した後、その第4日から DOXIL 30 mg/m² を3週ごとに静脈内投与する (2.4)。

剤形及び強度

単回投与用バイアル: 20 mg/10 mL 及び 50 mg/30 mL (3)

禁忌

- 従来のドキシソルピシン塩酸塩製剤、又は DOXIL の成分に対して過敏症反応の既往を有する患者 (4, 5.2)。
- 授乳婦 (4, 8.3)。

警告及び使用上の注意

- 手足症候群を生じることがある。用量調整又は投与中止を要することがある (5.4)。
- 放射線照射リコール反応を生じることがある (5.5)。

有害反応

最も一般的な有害反応 (>20%) は、無力症、疲労、発熱、食欲不振、悪心、嘔吐、口内炎、下痢、便秘、手足症候群、発疹、好中球減少症、血小板減少症及び貧血である (6)。

疑わしい有害反応を報告する場合、Ortho Biotech Products, LP (888) 227-5624 若しくは FDA 1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch に連絡すること。

相互作用

- ドキシソルピシン塩酸塩製剤と相互作用を示すことが知られている薬剤は、DOXIL とも相互作用を示す可能性がある (7)。

特定集団への使用

- DOXIL は妊娠女性に投与した場合、胎児の生命に影響を与える可能性がある (5.6, 8.1)

患者向け情報は 17 を参照のこと。

改訂: 2008年6月

全処方情報: 目次

警告—INFUSION REACTIONS, 骨髄抑制, 心毒性, 肝機能障害, 誤った代用

1. 適応症・効能効果

- 1.1 卵巣癌
- 1.2 エイズ関連カポジ肉腫
- 1.3 多発性骨髄腫

2. 用法・用量

- 2.1 使用上の注意
- 2.2 卵巣癌患者
- 2.3 エイズ関連カポジ肉腫患者
- 2.4 多発性骨髄腫患者
- 2.5 用量変更ガイドライン
- 2.6 肝機能障害患者
- 2.7 静脈内投与のための調製
- 2.8 適切な取り扱い及び処分の方法

3. 剤形及び強度

4. 禁忌

5. 警告及び使用上の注意

- 5.1 心毒性
- 5.2 Infusion Reactions
- 5.3 骨髄抑制
- 5.4 手足症候群 (HFS)
- 5.5 放射線照射リコール反応
- 5.6 胎児死亡率
- 5.7 毒性の増強
- 5.8 モニタリング: 臨床検査

6. 有害反応

- 6.1 有害反応の全プロファイル
- 6.2 臨床試験における有害反応
- 6.3 市販後調査報告

7. 相互作用

8. 特定集団への使用

- 8.1 妊娠
- 8.3 授乳婦
- 8.4 小児に対する投与
- 8.5 高齢者に対する投与
- 8.6 肝機能障害患者に対する投与

10. 過量投与

11. 性状

12. 臨床薬理

- 12.1 作用機序
- 12.3 薬物動態

13. 非臨床毒性

- 13.1 がん原性、遺伝毒性及び生殖機能障害

14. 臨床試験

- 14.1 卵巣癌
- 14.2 エイズ関連カポジ肉腫
- 14.3 多発性骨髄腫

15. 参考文献

16. 供給元/貯法及び取り扱い

17. 患者向け情報

* 全処方情報の省略した章・節は記載せず。

警告: INFUSION REACTIONS, 骨髄抑制, 心毒性, 肝機能障害, 誤った代用

1. DOXIL (ドキシソルピシン塩酸塩 リポソーム注射剤) の使用によって心毒性が発現することがある。ドキシソルピシン塩酸塩の累積総投与量が 550 mg/m^2 に近づくと心筋障害が発現し、これが原因でうっ血性心不全に至ることがある。進行性乳癌患者を対象とした臨床試験において、250 例の被験者に開始用量 50 mg/m^2 で 4 週ごとに DOXIL を投与した。全ての Anthracycline 系薬剤の累積投与量 $450 \sim 500 \text{ mg/m}^2$ 又は $500 \sim 550 \text{ mg/m}^2$ における DOXIL 処置被験者の心毒性リスクは 11%であった。総累積投与量の計算には、他の Anthracycline 系又は Anthracenedione 系薬剤の過去の使用量を含めるべきである。また、既に縦隔に放射線照射が行なわれている患者、又は Cyclophosphamide を併用している患者においては、より低い累積投与量で心毒性が発現することがある [「警告及び使用上の注意」の項 (5.1) 参照]。
2. DOXIL を投与した 10%以下の被験者に、潮紅、息切れ、顔面腫張、頭痛、悪寒、背部痛、胸部絞扼感、咽頭絞扼感、低血圧等、急性の Infusion 関連反応が認められている。これらの症状は、ほとんどの被験者においては、投与中止後数時間から 1 日で消失する。また注入速度を遅くすることでこの症状が消失する被験者も認められている。なお、重篤で、時に生命を脅かす致命的なアレルギー/アナフィラキシー様反応が報告されているので、Infusion reaction が発現した場合に備え、治療のための薬剤と救急装置をすぐに使用できるように準備しておくこと。また、Infusion reaction の危険性を最小限にするため、DOXIL は初速 1 mg/min で投与すること [「警告及び使用上の注意」の項 (5.2) 参照]。
3. 重度の骨髄抑制が発現することがある [「警告及び使用上の注意」の項 (5.3) 参照]。
4. 肝機能障害を有する患者では減量を考慮すること [「用法・用量」の項 (2.6) 及び「特定集団への使用」の項 (8.6) 参照]。
5. DOXIL をドキシソルピシン塩酸塩と誤って使用することにより、重度の副作用が発現している。ドキルピシン塩酸塩と同用量 (mg) で代用しないこと [「用量・用法」の項 (2.1) 参照]。

1 適応症・効能効果

1.1 卵巣癌

白金製剤を基本とする化学療法後に進行したか、あるいは再発した卵巣癌患者。

1.2 エイズ関連カポジ肉腫

全身化学療法による前治療が無効であったか、あるいはこのような療法に忍容不能であったエイズ関連カポジ肉腫患者。

1.3 多発性骨髄腫

以前に bortezomib 投与を受けたことがなく、少なくとも 1 回、前治療を受けた多発性骨髄腫患者で DOXIL と bortezomib を併用投与する場合。

2 用法・用量

2.1 使用上の注意

リポソームカプセル内への封入は、非カプセル剤に比し薬剤の機能特性に大きな影響を与える可能性がある。したがって、他の薬剤と代用しないこと。

ボラス注射又は原液のまま投与しないこと。急速な注入により infusion reaction の毒性発現の危険性が高まる可能性がある [「警告及び使用上の注意」の項 (5.2) 参照]。DOXIL は筋肉内又は皮下経路で投与してはならない。

配合変化に関するデータが得られるまで、DOXIL を他の薬剤と混合しないこと。

DOXIL は刺激物質とみなし、管外遊出を避けるように注意すること。DOXIL の静脈内投与では、注入針の吸引で血液が十分に戻る場合であっても、刺痛又は灼熱感の有無に関わらず、管外遊出が生じるおそれがある。管外遊出の徴候/症状が生じた場合は、注入をただちに中止し、別の静脈で再開すること。管外遊出部位に氷を約 30 分間当てることにより、局所反応を緩和できる場合がある。

2.2 卵巣癌患者

Infusion reaction 発現の危険性を最小限にするため、DOXIL (ドキソルビシン塩酸塩のリポソーム注射剤) 50 mg/m^2 を初速 1 mg/min で静脈内投与する。Infusion に関連する有害事象が認められない場合には、1 時間で投与が終了するよう注入速度を速めてもよい。患者の病勢が進行せず、心毒性の徴候を示さず [「警告及び使用上の注意」の項 (5.1) 参照]、かつ忍容可能である場合には、4 週ごとに投与を行なうこと。臨床試験において、腫瘍縮小効果 (PR) が認められるまでの期間の中央値は 4 ヶ月であったため、最低 4 コースの投与が望ましい。手足症候群 (HFS)、口内炎、血液毒性などの有害事象を管理するため、休薬時間を延長したり、減量したりしてもよい [「用量・用法」の項 (2.5) 参照]。また、制吐剤の前投与、あるいは併用を考慮すること。

2.3 エイズ関連カポジ肉腫患者

DOXIL (ドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤) は用量 20 mg/m^2 (ドキソルビシン塩酸塩等量) で静脈内投与すること。Infusion reaction の危険性を最小限にするため、DOXIL は初速 1 mg/min で投与する。Infusion に関連する有害事象が認められない場合には、1 時間で投与が終了するよう注入速度を速めること。患者に効果が認められ、かつ忍容可能である場合は、3 週ごとに反復投与すること。

2.4 多発性骨髄腫患者

bortezomib は 3 週ごとに、第 1, 4, 8 及び 11 日に用量 1.3 mg/m^2 で静脈内ボラス投与する。第 4 日、bortezomib 投与後に、DOXIL 30 mg/m^2 を 1 時間で静脈内投与する。infusion に関連する有害事象の危険性を最小限にするため、DOXIL は初速 1 mg/min で投与すること。Infusion に関連する有害事象が認められない場合には、1 時間で投与が終了するよう注入速度を速めること。患者に疾患増悪または忍容不能な毒性が発現するまで、8 サイクルまで投与可能である。

2.5 用量変更ガイドライン

DOXIL は 50 mg/m^2 において非線形の薬物動態を示すため、用量の調節により血漿中濃度及び AUC が比例以上に大きく変化する可能性がある [「臨床薬理」の項 (12.3) 参照]。

患者の毒性に関しては、注意深く観察すること。手足症候群、血液毒性及び口内炎等の有害事象は、休薬期間の延長、あるいは用量の調節によって管理可能である。Grade 2 以上の有害事象が最初に発現した際、下表に示した方法に従って用量調整、休薬期間の調整を行なうこと。また、一旦減量した場合は、その後の増量を避けること。

推奨される用量変更ガイドライン

表 1: 手足症候群 (HFS)

Grade	対処 (用量の変更)
1. (日常の活動を妨げない軽度の紅斑, 腫張又は落屑)	患者が以前に Grade3/4 の HFS を経験していない場合は投与を再開する。以前に Grade3/4 の HFS を経験している患者は, 最長 2 週間休薬期間を延長し, 用量を 25%減量して従来の投与間隔に戻す。
2. (正常な身体活動を妨げるが, 不可能にはしない軽度の紅斑, 落屑又は腫脹。直径が 2 cm 未満の小さな疱疹又は潰瘍)	最長 2 週間又は Grade0~1 に軽快するまで休薬期間を延長する。2 週間たっても軽快しない場合は, DOXIL の投与を中止する。2 週間以内に Grade0~1 に軽快するとともに, 以前に Grade3~4 の HFS を経験していない場合, 従前の用量で治療を継続し, 従来の投与間隔に戻す。以前に Grade3~4 の HFS を経験している患者は, 用量を 25%減量して治療を継続し, 従来の投与間隔に戻す。
3. (歩行又は正常な日常活動を妨げる疱疹, 潰瘍又は腫脹。普段の衣服を着ることができない)	最長 2 週間又は Grade0~1 に軽快するまで休薬期間を延長する。用量を 25%減量し, 従来の投与間隔に戻す。2 週間たっても軽快しない場合は, DOXIL の投与を中止する。
4. (感染性合併症の原因となるびまん性又は局所性の過程, あるいは寝たきり状態又は入院)	最長 2 週間又は Grade0~1 に軽快するまで休薬期間を延長する。用量を 25%減量し, 従来の投与間隔に戻す。2 週間たっても軽快しない場合, DOXIL の投与を中止する。

表 2: 血液毒性

Grade	ANC (好中球)	血小板	対処 (用量の変更)
1	1500 – 1,900	75,000 – 150,000	減量せずに投与を再開する。
2	1,000 – <15,00	50,000 – <75,000	好中球 \geq 1,500, 血小板 \geq 75,000 となるまで休薬し, 回復後, 減量せず投与を再開する。
3	500 – 999	25,000 – <50,000	好中球 \geq 1,500, 血小板 \geq 75,000 となるまで休薬し, 回復後, 減量せず投与を再開する。
4	<500	<25,000	好中球 \geq 1,500, 血小板 \geq 75,000 となるまで休薬し, 回復後 25%減量して投与を再開するか, あるいはサイトカインを併用して減量せず同一用量で投与を再開する。

表 3: 口内炎

Grade	対処 (用量の変更)
1 (無痛の潰瘍, 紅斑あるいは軽度の痛み)	患者が以前に Grade3/4 の口内炎を経験していない場合は投与を再開する。以前に Grade 3/4 の口内炎を経験している患者は, 最長 2 週間休薬期間を延長し, 用量を 25%減量して従来の投与間隔に戻す。
2 (痛みのある紅斑, 浮腫又は潰瘍。食事はできる)	最長 2 週間又は Grade0~1 に軽快するまで休薬期間を延長する。2 週間たっても軽快しない場合は, DOXIL の投与を中止する。2 週間以内に Grade0~1 に軽快するとともに, 以前に Grade3~4 の口内炎を経験していない場合, 従前の用量で治療を継続し, 従来の投与間隔に戻す。以前に Grade3~4 の口内炎を経験している患者は, 用量を 25%減量して治療を継続し, 従来の投与間隔に戻す。
3 (痛みのある紅斑, 浮腫又は潰瘍。食事ができない)	最長 2 週間又は Grade0~1 に軽快するまで休薬期間を延長する。用量を 25%減量し, 従来の投与間隔に戻す。2 週間たっても軽快しない場合は, DOXIL の投与を中止する。
4 (非経口又は経腸栄養法を必要とする)	最長 2 週間又は Grade0~1 に軽快するまで休薬期間を延長する。用量を 25%減量し, 従来の投与間隔に戻す。2 週間たっても軽快しない場合は, DOXIL の投与を中止する。

多発性骨髄腫

bortezomib と DOXIL を併用投与した患者で, 手足症候群又は口内炎を認めた場合, DOXIL 投与を上記の表 1 及び 3 に従って変更すること。DOXIL 及び bortezomib 併用投与の用量変更を表 4 に示す。Bortezomib 用量及び用量変更については, 製造元の処方情報を参照のこと。

表 4: DOXIL+bortezomib 併用投与の用量変更

患者の状態	DOXIL	Bortezomib
発熱 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 及び $\text{ANC} < 1,000/\text{mm}^3$	第 4 日前はこのサイクルの投与を行わないこと。第 4 日以後は, 次回用量を 25%減量すること。	次回用量を 25%減量すること。
各サイクルの第 1 日後の薬剤投与のいずれかの日 血小板数 $< 25,000/\text{mm}^3$ ヘモグロビン $< 8 \text{ g/dL}$ $\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$	第 4 日前はこのサイクルの投与を行わないこと。第 4 日以後は, 血液毒性のため bortezomib を減量した場合, その後のサイクルの次回用量を 25%減量すること。	投与しないこと。1 サイクルで 2 回以上の投与を行わない場合, それ以降のサイクルの用量を 25%減量すること。
グレード 3 又は 4 の非血液学的薬剤関連毒性	Grade < 2 に回復するまで投与せず, それ以降の投与は全て 25%減量すること。	Grade < 2 になるまで投与せず, それ以降の投与は全て 25%減量すること。
神経障害性疼痛又は末梢神経障害	用量変更なし。	神経障害性疼痛を有する患者の用量変更は, bortezomib の製造元の処方情報を参照のこと。

2.6 肝機能障害患者

肝機能障害患者に対する DOXIL の使用経験は限定されている。ドキソルビシン塩酸塩の経験に基づき、ビリルビン値が以下のように上昇した場合は、DOXIL を減量することが推奨される。血清ビリルビンが 1.2~3.0 mg/dL の場合: 通常量の 1/2, >3 mg/dL の場合: 通常量の 1/4

多発性骨髄腫患者に対する用量調整などの情報は入手できていない。

2.7 静脈内投与のための調製

10 mL バイアルはドキソルビシン塩酸塩を 2 mg/mL の濃度で 20 mg 含有する。

30 mL バイアルはドキソルビシン塩酸塩を 2 mg/mL の濃度で 50 mg 含有する。

投与量が 90 mg までの場合、投与に先立ち、適量の DOXIL を 5%ブドウ糖注射剤 (USP) 250 mL で希釈する。投与量が 90 mg を超える場合、投与に先立ち、適量の DOXIL を 5%ブドウ糖注射剤 (USP) 500 mL で希釈する。DOXIL には保存剤又は静菌剤が含まれていないため、無菌操作を厳守すること。希釈後の DOXIL は 2~8°C で冷蔵し、24 時間以内に投与すること。

インラインフィルターとは一緒に使用しないこと。

他の薬剤とは混合しないこと。

5%ブドウ糖注射剤以外の希釈剤とは一緒に使用しないこと。

ベンジルアルコールなどの静菌剤を使用しないこと。

DOXIL は澄明な液ではなく、半透明で赤色のリポソーム分散液である。

溶液及び容器が原因で確認できない場合を除き、投与に先立ち、常に粒子状物質及び変色がないかどうか目視検査を行い、沈殿物又は異物がある場合には使用しないこと。

注入ラインの急速な洗い流しは避けること。

2.8 適切な取り扱い及び処分の方法

DOXIL の取り扱い及び調製は慎重に行なうこと。

手袋を使用すること。

DOXIL が皮膚又は粘膜に触れた場合は、すぐに石鹸と流水でよく洗うこと。

DOXIL は刺激物質とみなし、管外遊出を避けるように注意すること。DOXIL の静脈内投与では、注入針の吸引で血液が十分に戻る場合であっても、刺痛又は灼熱感の有無に関わらず、管外遊出が生じるおそれがある。管外遊出の徴候/症状が生じた場合は、注入をただちに中止し、別の静脈で再開すること。DOXIL は筋肉内又は皮下経路で投与してはならない。

DOXIL は他の抗癌剤と同様な方法で取り扱い、廃棄すること。左記に関してはいくつかのガイドラインがある [「参考文献」の項 (15) 参照]。

3. 剤形及び強度

- 20 mg/10 mL 使い切りバイアル
- 50 mg/30 mL 使い切りバイアル

4. 禁忌

DOXIL（ドキシソルビシン塩酸塩 リポソーム注射剤）は、従来のドキシソルビシン塩酸塩製剤、又は DOXIL の成分に対して過敏症反応の既往を有する患者には禁忌である [「警告及び使用上の注意」の項 (5.2) 参照]。

また、授乳婦には禁忌である [「特定集団への使用」の項 (8.3) 参照]。

5. 警告及び使用上の注意

5.1 心毒性

ドキシソルビシン塩酸塩の累積投与量に関連する心筋障害に特に注意すること。特に、ドキシソルビシンの総累積投与量が現在推奨されている最大量である 550 mg/m^2 を超える患者では、急性左室不全が発現する可能性がある。また、既に縦隔に放射線照射が行なわれている患者、cyclophosphamide 等の他の潜在的に心毒性をもつ薬剤を併用している患者においては、より低い累積投与量 (400 mg/m^2) で心不全が発現することがある。

総累積投与量の算定には、他の Anthracycline 系薬剤又は anthracenedione 系薬剤の前治療の総投与量を含めること。Anthracycline 系薬剤の投与中止後にうっ血性心不全又は心筋症が発現することがあり、心血管系疾患の既往歴を有する患者に対しては、DOXIL の治療上の有益性が危険性を上回る場合のみ投与すること。

DOXIL を投与する患者では、心機能を慎重にモニタリングすること。Anthracycline 系薬剤の心筋損傷の最も正確な検査法は、心内膜心筋生検である。Anthracycline 系薬剤治療中の心機能のモニタリングには、他に心エコー法やマルチゲート放射性核種スキャンなどの方法が用いられており、DOXIL 投与患者の潜在的な心毒性をモニタリングする際も、これらの方法のいずれかを用いること。これらの検査結果より、本剤に関連する心臓損傷の可能性が示唆される場合は、治療を継続する利益が心筋損傷の危険性を上回るかどうか、慎重に検討すること。

進行性乳癌患者を対象とした臨床試験において、250 例の被験者に開始用量 50 mg/m^2 で 4 週ごとに DOXIL を投与した。全ての Anthracycline 系薬剤の累積投与量 $450 \sim 500 \text{ mg/m}^2$ 又は $500 \sim 550 \text{ mg/m}^2$ における DOXIL 処置被験者の心毒性リスクは 11%であった。この試験において、心毒性とは、安静時左室駆出率 (LVEF) が正常範囲に留まっている場合には、投与開始前時点から 20% を超える低下、あるいは安静時 LVEF が異常 (施設内正常範囲下限を下回る) となった場合には、投与開始前時点から 10% を超える低下として、定義した。左室駆出率 (LVEF) によって規定される心毒性及びうっ血性心不全 (CHF) に関するデータを表 5 に示す。

表 5: 進行性乳癌被験者

	DOXIL (n=250)
心毒性発現被験者 (LVEF 規定)	10
心毒性 (CHF の徴候及び症状あり)	0
心毒性 (CHF の徴候及び症状なし)	10
CHF の徴候及び症状のみの被験者	2

多発性骨髄腫に関する無作為化試験では、心不全イベント (心室不全, 心不全, 右室不全, うっ血性心不全, 慢性心不全, 急性肺浮腫及び肺浮腫) の発現率は DOXIL+bortezomib 投与群と bortezomib 単独投与群との間で同様に 3%であった。LVEF 低下は、ベースラインから >15% の絶対的低下又は施設内正常範囲下限から $\geq 5\%$ 低下として、定義した。上記定義により、

bortezomib 投与群の被験者 25 名 (8%) 及び DOXIL+bortezomib 群の被験者 42 名 (13%) に LVEF 低下を認めた。

5.2 Infusion Reactions

無作為化卵巣癌試験において DOXIL を投与した被験者の 7.1% で、急性 Infusion reaction が報告されている。これらの反応は、潮紅、息切れ、顔面腫脹、頭痛、悪寒、胸部痛、背部痛、胸部絞扼感、咽頭絞扼感、発熱、頻脈、そう痒症、発疹、チアノーゼ、失神、気管支痙攣、喘息、無呼吸、低血圧などの単独又は複合発現により特徴付けられる。これらの反応は、ほとんどの被験者において投与中止で数時間から 1 日で消失し、また、注入速度を遅くすることで消失する被験者も認められている。この試験において、DOXIL 投与を受けた被験者 2 例 (0.8%) が Infusion reaction のために DOXIL の投与を中止した。臨床試験において、エイズ関連カポジ肉腫被験者 6 例 (0.9%) 及び固形癌被験者 13 例 (1.7%) が Infusion reaction のために DOXIL の投与を中止した。

なお、重篤で生命を脅かす若しくは致命的なアレルギー/アナフィラキシー様反応が報告されているので、このような投与時における Infusion reaction が発現した場合に備え、治療のための薬剤と救急装置をすぐに使用できるように準備しておくこと。

Infusion reaction 関連事象の多くは初回投与時に現れる。同様の反応は、従来のドキソルビシン塩酸塩では報告されていない。恐らく、DOXIL リポソーム又はその表面成分の 1 つに対する反応であろう。

また、投与時における Infusion reaction の危険性を最小限にするため、DOXIL は初速 1 mg/min で投与すること [「用法・用量」の項 (2) 参照]。

5.3 骨髄抑制

骨髄抑制が発現する可能性があるため、DOXIL 使用中の全ての患者は、白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値等、血液学的検査値を慎重にモニタリングする必要がある。推奨投与スケジュールにおいて白血球減少症は通常一過性であるが、血液毒性発現時、減量あるいは休薬期間の延長、中断が必要となることがある。重度の骨髄抑制が持続すると重複感染、好中球減少性発熱、又は出血をきたすおそれがあり、また好中球減少症の発現時の敗血症による投与中止、及び、まれに死に至った症例も報告されている。

DOXIL は他の抗癌剤療法の毒性を強化するおそれがある。特に、骨髄抑制を有する他の薬剤と DOXIL を併用した場合には、血液毒性が増強されるおそれがある。

再発性卵巣癌被験者において認められた骨髄抑制は、ほとんどの場合可逆的かつ中程度であった。3 つの単独投与試験で認められた血液学的有害事象のうち、最も高頻度に認められた事象は貧血 (52.6%) であり、その他、白血球減少症 [WBC < 4,000 mm³] (42.2%)、血小板減少症 (24.2%)、好中球減少症 [ANC < 1,000] (19.0%) が認められた。無作為化試験で認められた血液学的有害事象のうち、最も高頻度に認められた事象は貧血 (40.2%) であり、その他、白血球減少症 [WBC < 4,000 mm³] (36.8%)、好中球減少症 [ANC < 1,000] (35.1%)、血小板減少症 (13.0%) が認められた [「有害事象」の項 (6.2) 参照]。

また、再発性卵巣癌患者の 4.6% が血球数を補うために G-CSF (あるいは GM-CSF) の投与を受けた [「用法・用量」の項 (2.5) 参照]。

エイズ関連カポジ肉腫被験者では、HIV 感染や併用薬などの因子により、投与開始前から骨髄

抑制が認められることが多く、骨髄抑制が推奨用量である「20 mg/m²」で用量制限毒性であると考えられる [「有害事象」の項 (6.2) 参照]。エイズ関連カポジ肉腫被験者に最も多く認められる有害事象は白血球減少症であり、貧血及び血小板減少症についても同様にその発現が予測される。また敗血症は5%の被験者に認められ、0.7%の被験者は「possibly (関連があるかもしれない)」又は「probably related (おそらく関連あり)」と判定された。なお、11例 (1.6%) が骨髄抑制又は好中球減少症のために試験を中止した。

DOXIL 及び bortezomib 併用投与を受けた多発性骨髄腫患者の骨髄抑制に関するデータを表 10 に示す [「有害事象」の項 (6.2) 参照]。

5.4 手足症候群 (HFS)

卵巣癌の無作為化試験において4週ごとに50 mg/m²のDOXIL投与を受けた被験者の50.6%にHFS (腫脹, 疼痛, 紅斑, また一部の被験者では手足の皮膚の落屑を特徴とする手掌・足底の皮疹) が認められ, うち23.8%がGrade 3/4であった。10例 (4.2%) の被験者がHFS又は他の皮膚毒性のために投与を中止した。HFS毒性のGradeは上記の通りである [「用法・用量」の項 (2.5) のHFS Gradeの定義参照]。

DOXIL 20 mg/m²を2週ごとに投与したエイズ関連カポジ肉腫被験者705例のうち24例 (3.4%) にHFSが発現し, 3例 (0.9%) が投与を中止した。

多発性骨髄腫の無作為化試験では, DOXIL 30 mg/m²を3週ごとに投与した被験者の19%にHFSが発現した。

HFSは殆どの場合2~3サイクル後に発現するが, 早期に発現することもある。ほとんどの被験者のHFSは軽度であり, 1~2週間以内に消失するため, 治療を長期間遅延させる必要はない。ただし, HFSコントロールのため用量の変更が求められることもある [「用量・用法」の項 (2.5) 参照]。一部の患者において, HFSは重度になり, 体力を消耗させることになる可能性があり, 投与中止を要することもある。

5.5 放射線照射リコール反応

放射線治療後に, DOXIL投与によるリコール反応が生じた。

5.6 胎児死亡率

妊娠カテゴリーD

DOXILは妊娠女性に投与した場合, 胎児の生命に影響を与える可能性がある。妊娠女性を対象とした適切で十分管理された比較試験は行われておらず, DOXILを妊娠中に使用する場合, あるいは使用中に妊娠した場合には, 胎児に影響が及ぶ可能性があることを患者に伝えること。また, DOXIL投与後の最初の数ヶ月以内に妊娠した場合は, 薬剤の半減期が長いことを考慮しなければならない。妊娠可能な女性にはDOXIL投与中, 避妊をするよう忠告すること [「特定集団への使用」の項 (8.1) 参照]。

5.7 毒性の増強

DOXIL中のドキソルビシンは, 他の抗癌剤の毒性を増強するおそれがある。従来のドキソルビシン塩酸塩製剤において, Cyclophosphamideにより誘発される出血性膀胱炎の増悪, 及び6-Mercaptopurineの肝毒性の増強が報告されている。また, 放射線により誘発された心筋, 粘膜, 皮膚及び肝臓に対する毒性が, ドキソルビシン塩酸塩投与により増強されたとの報告もなされている。

5.8 モニタリング: 臨床検査

血小板数を含む全血球算定を頻回に行い、DOXIL の各投与前には必ず行うこと [「警告及び使用上の注意」の項 (5.3) 参照]。

6. 有害反応

6.1 全有害反応プロファイル

本ラベルの別の項で詳細に下記有害反応について述べる。

- 心毒性 [「警告及び使用上の注意」の項 (5.1) 参照]
- Infusion reactions [「警告及び使用上の注意」の項 (5.2) 参照]
- 骨髄抑制 [「警告及び使用上の注意」の項 (5.3) 参照]
- 手足症候群 [「警告及び使用上の注意」の項 (5.4) 参照]

DOXIL 投与に認められる最も一般的な有害反応は、貧血、疲労、発熱、悪心、口内炎、嘔吐、下痢、便秘、食欲不振、手足症候群、発疹及び好中球減少症、血小板減少症並びに貧血である。

DOXIL 投与に認められる最も一般的な重篤反応を 6.2 項に記載する。

DOXIL 投与患者 1,310 名の安全性データの内訳は、卵巣癌患者 239 名、エイズ関連カポジ肉腫患者 753 名及び多発性骨髄腫患者 318 名である [「臨床試験における有害反応」の項 (6.2) 参照]。

6.2 臨床試験における有害反応

臨床試験は広範な各種条件下で実施されるため、そこで認められる有害反応を直接、他の臨床試験での発現率と比較することはできず、臨床現場で認められる発現率を反映しない可能性がある。

DOXIL 臨床試験で卵巣癌及びエイズ関連カポジ肉腫患者に認められた有害反応を下表に示す。

卵巣癌患者

無作為化多施設共同オープン試験で DOXIL (ドキシソルビシン塩酸塩 リポソーム注射剤) 50 mg/m² の 4 週ごとの投与を最低 4 コース受けた卵巣癌患者 239 例から得た安全性データは下記の通りである。本試験で患者は DOXIL 投与を中央値 98.0 日間受けた (範囲:1~785 日)。試験対象集団被験者の年齢は 27~87 歳、白色人種 91%、黒色人種 6%、ヒスパニック系及びその他 3%であった。

Topotecan を対照とした DOXIL 無作為化試験から報告された血液学的有害反応を表 6 に示す。

表 6: 卵巣癌被験者を対象とした無作為化試験で報告された有害反応: 血液学的検査

	DOXIL (n=239)	Topotecan (n=235)
好中球減少症		
500 - <1000/mm ³	19 (7.9%)	33 (14.0%)
<500/mm ³	10 (4.2%)	146 (62.1%)
貧血		
6.5 - <8 g/dL	13 (5.4%)	59 (25.1%)
< 6.5 g/dL	1 (0.4%)	10 (4.3%)
血小板減少症		
10,000 - <50,000/mm ³	3 (1.3%)	40 (17.0%)
<10,000/mm ³	0 (0.0%)	40 (17.0%)

次に Topotecan を対照とした DOXIL 無作為化試験から報告された非血液学的有害反応を表 7 に示す。

表 7: 卵巣癌被験者を対象とした無作為化試験で報告された有害反応: 非血液学的検査

発現率 10%以上の 非血液学的有害反応	DOXIL (%) (n=239)		Topotecan (%) (n=235)	
	全 Grade	Grade 3~4	全 Grade	Grade 3~4
全身障害				
無力症	40.2	7.1	51.5	8.1
発熱	21.3	0.8	30.6	5.5
粘膜障害	14.2	3.8	3.4	0
背部痛	11.7	1.7	10.2	0.9
感染	11.7	2.1	6.4	0.9
頭痛	10.5	0.8	14.9	0
消化器系				
悪心	46.0	5.4	63.0	8.1
口内炎	41.4	8.3	15.3	0.4
嘔吐	32.6	7.9	43.8	9.8
下痢	20.9	2.5	34.9	4.2
食欲不振	20.1	2.5	21.7	1.3
消化不良	12.1	0.8	14.0	0
神経系				
浮動性めまい	4.2	0	10.2	0
呼吸器系				
咽頭炎	15.9	0	17.9	0.4
呼吸困難	15.1	4.1	23.4	4.3
咳嗽増加	9.6	0	11.5	0
皮膚・付属器				
手足症候群	50.6	23.8	0.9	0
発疹	28.5	4.2	12.3	0.4
脱毛症	19.2	N/A	52.3	N/A

4 週ごとで投与された卵巣癌被験者において、以下の有害反応（表に示されていない）が追加報告された。

発現率 1%~10%

心血管系: 血管拡張, 頻脈, 深部血栓性静脈炎, 低血圧, 心停止

消化器系: 口腔モニリア症, 口腔内潰瘍形成, 食道炎, 嚥下障害, 直腸出血, イレウス

血液及びリンパ系: 斑状出血

代謝・栄養障害: 脱水, 体重減少, 高ビリルビン血症, 低カリウム血症, 高カルシウム血症, 低ナトリウム血症

神経系: 傾眠, 浮動性めまい, うつ病

呼吸器系: 鼻炎, 肺炎, 副鼻腔炎, 鼻出血

皮膚・付属器: そう痒症, 皮膚変色, 小水疱水疱性皮疹, 斑状丘疹状皮疹, 剥脱性皮膚炎, 帯状疱疹, 皮膚乾燥, 単純ヘルペス, 真菌性皮膚炎, せつ腫症, 坐瘡

特殊感覚: 結膜炎, 味覚倒錯, 眼乾燥

尿器生殖系: 尿路感染, 血尿, 膣モニリア症

エイズ関連カポジ肉腫患者

エイズ関連カポジ肉腫患者における安全性データは、DOXILの投与を受けた4試験、計753例より得られている。上記集団の年齢中央値は38.7歳（範囲:24~70歳）、男性99%、女性1%、白色人種88%、ヒスパニック系6%、黒色人種4%及びアジア系/その他/不明2%であった。大多数の被験者に対して20 mg/m²のDOXILが2~3週ごとで投与され、投与期間の中央値は127日（範囲:1~811日）、累積投与量の中央値は120 mg/m²（範囲:3.3~798.6 mg/m²）であった。また、26例（3.0%）の被験者においては、450 mg/m²を超える累積投与量であった。

ACTGの病期分類基準では、上記被験者753例中、全腫瘍量に関する分類で61.2%の被験者に高い危険性が認められ、免疫系疾患による分類で91.5%、全身性疾患に関する分類で46.9%に高い危険度がそれぞれ認められた。また、上記3分類の全てに該当する被験者は、36.2%であった。各被験者におけるCD4数の中央値は21.0個/mm³であり、また、被験者の50.8%は50個/mm³未満であった。登録時の好中球数の平均値は約3,000個/mm³であった。

登録された被験者に対し、DOXILとの併用により骨髄毒性が発現する可能性のある薬剤が使用された。併用薬に関する情報を有する693例の被験者のうち、58.7%に1種類以上の抗レトロウイルス薬が投与された（Zidovudine（AZT）:34.9%、Didanosine（ddI）:20.8%、Zalcitabine（ddC）:16.5%、Stavudine（D4T）:9.5%）。85.1%の被験者にPCP予防薬が投与され、その多く（54.4%）は、Sulfamethoxazole/Trimethoprimであった。また85%の被験者に抗真菌剤（主としてFluconazole:75.8%）、72%の被験者に抗ウイルス薬（Acyclovir:56.3%、Granciclovir:29%、Foscarnet:16%）がそれぞれ投与された。なお、47.8%の被験者に対し、治療期間中にコロニー刺激因子（Sargramostim/Filgrastim）が投与された。

エイズ関連カポジ肉腫被験者の5%が、有害反応のため投与中止に至った。中止に至った有害事象は、骨髄抑制、心血管系の有害反応、Infusion reaction、トキシプラスマ症、手足症候群（HFS）、肺炎、咳嗽・呼吸困難、疲労、視神経炎、非カポジ肉腫の増悪、ペニシリンに対するアレルギー、及び不明の理由であった。

表 8: エイズ関連カポジ肉腫被験者で報告された有害反応: 血液学的検査

	前治療に対して難治性であったか、 忍容不能であったエイズ関連 カポジ肉腫被験者 (n=74)		エイズ関連 カポジ肉腫被験者合計 (n=720)	
好中球減少症				
<1000/mm ³	34	(45.9%)	352	(48.9%)
<500/mm ³	8	(10.8%)	96	(13.3%)
貧血				
<10 g/dL	43	(58.1%)	399	(55.4%)
<8 g/dL	12	(16.2%)	131	(18.2%)
血小板減少症				
<150,000/mm ³	45	(60.8%)	439	(60.9%)
<25,000/mm ³	1	(1.4%)	30	(4.2%)

表 9: エイズ関連カポジ肉腫被験者で報告された因果関係が否定できない非血液学的有害反応: (発現頻度 $\geq 5\%$)

有害反応	前治療に対して難治性であったか、 忍容不能であったエイズ関連 カポジ肉腫被験者 (n=77)		エイズ関連 カポジ肉腫被験者合計 (n=705)	
悪心	14	(18.2%)	119	(16.9%)
無力症	5	(6.5%)	70	(9.9%)
発熱	6	(7.8%)	64	(9.1%)
脱毛症	7	(9.1%)	63	(8.9%)
アルカリホスファターゼ増加	1	(1.3%)	55	(7.8%)
嘔吐	6	(7.8%)	55	(7.8%)
下痢	4	(5.2%)	55	(7.8%)
口内炎	4	(5.2%)	48	(6.8%)
口腔モリニア症	1	(1.3%)	39	(5.5%)

エイズ関連カポジ肉腫被験者において、以下の（表に示されていない）有害反応が追加報告された。

発現率 1%~5%

全身障害: 頭痛, 背部痛, 感染, アレルギー反応, 悪寒

心血管系: 胸痛, 低血圧, 頻脈

皮膚反応: 単純ヘルペス, 発疹, そう痒

消化器系: 口腔潰瘍形成, 食欲不振, 嚥下障害

代謝・栄養障害: 血清 GPT 増加, 体重減少, 高ビリルビン血症

その他: 呼吸困難, 肺炎, 浮動性めまい, 傾眠

発現率 1%未満

全身障害: 敗血症, モリニア症, クリプトコッカス症

心血管系: 血栓性静脈炎, 心筋症, 動悸, 脚ブロック, うっ血性心不全, 心停止, 血栓症, 心室性不整脈

消化器系: 肝炎

代謝・栄養障害: 脱水

呼吸器系: 咳嗽増加, 咽頭炎

皮膚・付属器: 斑状丘疹状皮疹, 帯状疱疹

特殊感覚: 味覚倒錯, 結膜炎

多発性骨髄腫患者

多発性骨髄腫患者における安全性データは、無作為化オープン多施設試験で、第 4 日の bortezomib (第 1, 4, 8 及び 11 日に 1.3 mg/m^2 静脈内ボラス投与) 投与後に 3 週ごとの DOXIL

投与（30 mg/m²を1時間かけて静脈内注入）を受けた被験者 318 例より得られている。上記試験では、DOXIL+bortezomib 併用群被験者は、中央値 138 日の投与を受けた（範囲: 21~410 日）。上記集団被験者の年齢は 28~85 歳で、男性 58%、女性 42%、白色人種 90%、黒色人種 6%及び、アジア系/その他 4%であった。多発性骨髄腫に対する DOXIL 及び bortezomib 併用投与被験者の 10%以上から報告された有害反応を表 10 に示す。

表 10: DOXIL 及び bortezomib 併用投与を受けた多発性骨髄腫被験者≥10%から報告された治療を要した有害反応の発現率（重症度、器官別大分類及び MedDRA 用語による）

有害反応	DOXIL+bortezomib (n=318)			Bortezomib (n=318)		
	全 Grade (%)	Grade 3	Grade 4	全 Grade (%)	Grade 3	Grade 4
血液及びリンパ系						
好中球減少症	36	22	10	22	11	5
血小板減少症	33	11	13	28	9	8
貧血	25	7	2	21	8	2
全身障害及び投与局所様態						
疲労	36	6	1	28	3	0
発熱	31	1	0	22	1	0
無力症	22	6	0	18	4	0
胃腸障害						
悪心	48	3	0	40	1	0
下痢	46	7	0	39	5	0
嘔吐	32	4	0	22	1	0
便秘	31	1	0	31	1	0
粘膜炎/口内炎	20	2	0	5	<1	0
胃痛	11	1	0	8	1	0
感染症および寄生虫症						
带状疱疹	11	2	0	9	2	0
単純ヘルペス	10	0	0	6	1	0
臨床検査						
体重減少	12	0	0	4	0	0
代謝及び栄養障害						
食欲不振	19	2	0	14	<1	0
神経系障害						
末梢神経障害*	42	7	<1	45	10	1
神経痛	17	3	0	20	4	1
錯感覚/感覚異常	13	<1	0	10	0	0
呼吸器系・胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	18	0	0	12	0	0
皮膚及び皮下組織障害						
発疹**	22	1	0	18	1	0
手足症候群	19	6	0	<1	0	0

* 末梢神経障害には次の有害反応が含まれる：末梢感覚神経障害，末梢神経障害，多発性神経障害，末梢運動神経障害及び特定不能の神経障害である。

** 発疹には次の有害反応が含まれる：皮疹，紅斑性皮疹，丘疹状皮疹，斑状丘疹状皮疹，掻痒性皮疹，剥脱性皮疹及び全身性皮疹である。

6.3 市販後調査報告

DOXIL の承認後の使用期間に以下の有害反応が報告された。上記反応は不定数の集団から任意に報告されたものであるため、発現率の推定又は薬剤曝露との因果関係の確立が必ずしも可能ではない。

筋骨格系及び結合組織障害: まれに筋痙攣

呼吸器系, 胸郭及び縦隔障害: まれに肺塞栓症 (一部例で致命的)

血液系疾患: DOXIL を含む治療を受けた患者に致命的な転帰を得た又は得ない二次的な急性骨髄性白血病が報告された。

皮膚及び皮下組織障害: まれに多形性紅斑, スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮剥離症が報告された。

7. 相互作用

DOXIL の相互作用試験は実施されていない。ドキソルビシン塩酸塩製剤と相互作用を示すことが知られている薬剤は、DOXIL とも相互作用を示す可能性がある。

8. 特定集団への使用

8.1 妊娠

妊娠カテゴリーD [「警告及び使用上の注意」の項 (5.6) 参照]

DOXIL はラットを用いた毒性試験において 1 mg/kg/day の投与で胚毒性が認められ、またウサギを用いた試験においては、0.5 mg/kg/day の投与で胚毒性及び堕胎作用が認められた (用いた用量はともに、mg/m² 換算でヒトの推奨用量 50 mg/m² の約 1/8 である)。胚毒性は、胚・胎児死亡の増加、ならびに生存同腹児数の減少を特徴とした。

8.3 授乳婦

本剤がヒトの乳汁中に移行するかどうかは明らかにされていない。Anthracycline 系薬剤を含め、多くの薬剤はヒトの乳汁中に移行することが知られているが、DOXIL もまた同様に乳汁中に移行し、乳児に重篤な有害反応を引き起こすおそれがあるため、授乳婦は本剤を使用する前に授乳を中止すること。

8.4 小児に対する投与

DOXIL の小児への安全性及び有効性は確立していない。

8.5 高齢者に対する投与

無作為化試験で DOXIL 治療を受けた卵巣癌患者のうち 34.7% (n=83) は 65 歳以上、7.9% (n=19) は 75 歳以上であった。DOXIL 及び bortezomib の併用投与を受けた多発性骨髄腫患者 318 例のうち 37% は 65 歳以上、8% は 75 歳以上であった。これらの被験者と若い被験者との間に安全性、有効性に関する総合的な違いは認められなかった。

8.6 肝障害

肝障害患者における DOXIL の薬物動態は十分に評価されていない。ドキソルビシンは大部分が肝臓で代謝・排泄される。したがって、肝機能障害を有する患者では減量を考慮すること [「用法・用量」の項 (2.6) 参照]。

また、DOXIL の投与に先立ち、血清 GOT, 血清 GPT, アルカリホスファターゼ, ビリルビンなどの検査を実施し、肝機能の評価することが望ましい [「用法・用量」の項 (2.6) 参照]。

10. 過量投与

ドキソルビシン塩酸塩を急激に過量投与すると、粘膜炎、白血球減少症、ならびに血小板減少症の発現頻度が高まる。

過量投与に対する処置は、重度の骨髄抑制を発現した被験者と同様の治療を行い、患者を入院させ、抗生物質、血小板及びG-CSF製剤の投与を行なうとともに、粘膜炎に対する対症療法を行なう。

11. 性状

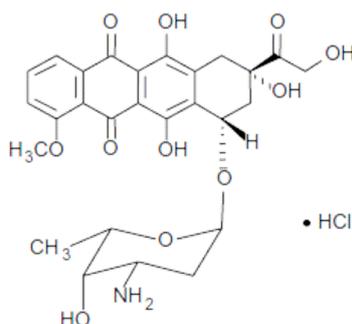
DOXIL（ドキソルビシン塩酸塩 リポソーム注射剤）は、STEALTH®リポソームに封入されたドキソルビシン塩酸塩の静脈内投与製剤である。

ドキソルビシンは、*Streptomyces peucetius* var. *caesius* から分離された Anthracycline 系トポイソメラーゼ阻害薬である。

ドキソルビシン塩酸塩の化学名:

(8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-8-glycolyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-5,12-naphthacenedione hydrochloride

構造式:

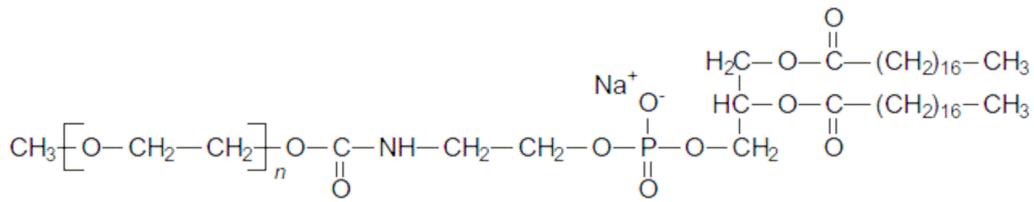


ドキソルビシン塩酸塩の分子式は、 $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$ 、分子量は 579.99 である。

DOXIL は 10 mL 又は 30 mL の使い切りガラスバイアルであり、無菌、半透明、赤色のリポソーム分散液として供給されている。各バイアルは、20 mg 又は 50 mg のドキソルビシン塩酸塩を濃度 2 mg/mL、pH 6.5 で含有する。STEALTH®リポソーム担体は、N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine sodium salt (MPEG-DSPE, 3.19 mg/mL)、完全に

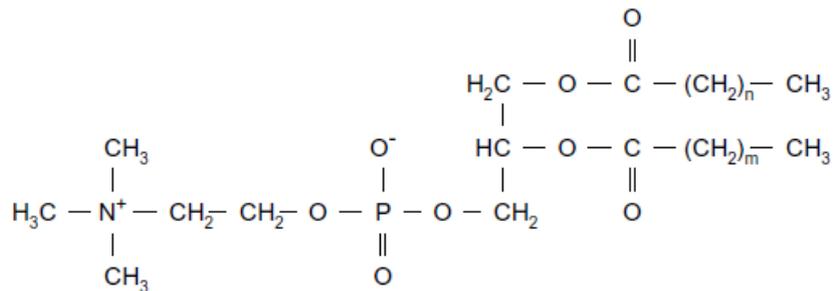
水素化した水素添加大豆リン脂質 (HSPC, 9.58 mg/mL)、コレステロール (3.19 mg/mL) で構成されている。さらに DOXIL 1mL 中に、硫酸アンモニウム (約 2 mg)、緩衝剤としてヒスチジン、pH 調整剤として塩酸及び/又は水酸化ナトリウム、等張化剤として白糖が含まれる。90%を超えるドキソルビシン塩酸塩は、STEALTH®リポソームに封入されている。

MPEG-DSPE は次の構造式を有している：



n=ca.45

また、HSPC は次の構造式を有している：



m,n=14 又は 16

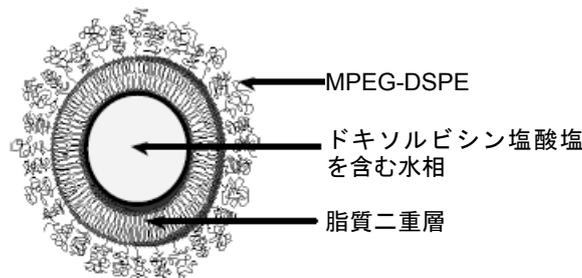
12. 臨床薬理

12.1 作用機序

DOXIL の有効成分はドキソルビシン塩酸塩である。ドキソルビシン塩酸塩の作用機序は、DNA との結合及び核酸の合成阻害に関連するものであると考えられている。細胞構造学的研究において、ドキソルビシン塩酸塩は迅速に細胞内に浸透し、核周辺部のクロマチンと結合、有糸分裂及び核酸合成を阻害することにより、突然変異及び染色体異常を誘導することが明らかにされている。

DOXIL は体内循環時間の長い STEALTH[®]リポソームに封入されたドキソルビシン塩酸塩である。また、リポソームは薬剤を封入することの可能なリン脂質二重層からなる微細な小胞であり、STEALTH[®]リポソームの表面は、メトキシポリエチレングリコール (methoxypolyethylene glycol: MPEG) でコーティングされている (Pegylation と呼ばれることが多い)。このことで単核食細胞系 (mononuclear phagocyte system: MPS) による取り込みからリポソームを保護し、血中循環時間が長くなるよう設計されている。

STEALTH[®]リポソームの模式図：



STEALTH[®]リポソームのヒトでの半減期は、約 55 時間である。血液中では安定であり、血中のドキソルビシン濃度を直接測定すると、ドキソルビシンの 90%以上がリポソームに封入された状態で検出される（使用した試験法では 5~10%を占める遊離型ドキソルビシンは定量できない）。

ポリエチレングリコール（PEG）で覆われた DOXIL の直径は小さく（約 100 nm）、体内循環中に長時間留まる性質があるため、変質及びよく損傷する腫瘍内の血管系に浸透することができるとの仮説が立てられている。この仮説は、顕微鏡（可視）下で金コロイドを封入した STEALTH[®]リポソームを用いた試験によって裏付けられており、また STEALTH[®]リポソームの血管からの浸透、及び腫瘍細胞内の蓄積に関する根拠は、マウス結腸癌細胞株 C26 移植マウス及びカポジ肉腫様病変を有する遺伝子組み換えマウスを用いて実証されたものである。STEALTH[®]リポソームが組織コンパートメントに分布されると、製剤中からドキソルビシン塩酸塩が放出されるが、その放出機構は明らかにされていない。

12.3 薬物動態

エイズ関連カポジ肉腫（Kaposi's Sarcoma: KS）患者 42 例を対象に、10 又は 20 mg/m²の DOXIL を 30 分間静脈内単回投与した際の血漿中薬物動態に関する検討を行なった。42 例中 23 例の被験者においては 3 週間の wash out 期間が設定され、10 及び 20 mg/m²の DOXIL が単回投与された。DOXIL の薬物動態パラメータは、総ドキソルビシン量（ほとんどがリポソームに結合）から算定した。DOXIL の薬物動態パラメータを表 11 に示す。

表 11: エイズ関連カポジ肉腫被験者における DOXIL の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	用量	
	10 mg/m ²	20 mg/m ²
最高血漿中濃度（µg/mL）	4.12 ± 0.215	8.34 ± 0.49
血漿クリアランス（L/h/m ² ）	0.056 ± 0.01	0.041 ± 0.004
定常状態分布容積（L/m ² ）	2.83 ± 0.145	2.72 ± 0.120
AUC（µg/mL・h）	277 ± 32.9	590 ± 58.7
第 1 相（λ ₁ ）半減期（h）	4.7 ± 1.1	5.2 ± 1.4
第 2 相（λ ₂ ）半減期（h）	52.3 ± 5.6	55.0 ± 4.8

N=23

平均値±標準誤差

DOXIL は、10~20 mg/m²の用量範囲において、線形性の薬物動態を示した。DOXIL の薬物動態は 2 相性を示し、比較的短い（約 5 時間）第 1 相と、それに引き続く長い（約 55 時間）第 2 相からなる。このうち第 2 相は、血漿薬物濃度曲線下面積（area under the curve; AUC）のほとんどを占めるものであった。

また 50 mg/m²投与時の DOXIL の薬物動態は、非線形性の薬物動態を示したと報告されている。この用量における DOXIL の消失半減期は、20 mg/m²投与時に比し長く、クリアランスは低いと予想される。このことから、50 mg/m²投与時の AUC は、低用量投与時の AUC に比し比例以上に大きな値を示すことが予想される。

分布:

ドキソルビシンは 700~1,100 L/m²と大きな分布容積を示すのに対し、DOXIL の定常状態における分布容積は小さく、このことは DOXIL のほとんどが血液循環中に存在していることを示唆している。なお血漿蛋白結合率は測定されていない（ドキソルビシンの血漿蛋白結合率は約 70%）。

代謝:

DOXIL を 10 又は 20 mg/m² 投与した被験者の血漿中より、ドキソルビシンの主要代謝物であるドキソルビシノールが微量 (0.8~26.2 ng/mL) 検出された。

排泄:

DOXIL の血漿クリアランスは遅く、20 mg/m² 投与時の平均クリアランス値は 0.041 L/h/m² であった。これは、24~35 L/h/m² の血漿クリアランス値を示すドキソルビシンとは対照的である。

DOXIL はドキソルビシンに比しクリアランスが遅いため、DOXIL の AUC (主としてリポソームに封入された状態のドキソルビシン) は、文献に報告されているように、同一用量のドキソルビシン塩酸塩の AUC に比し、数 10~数 100 倍大きい値を示す。

特定集団:

女性、異なる人種、腎又は肝機能異常を有する患者に対する DOXIL の薬物動態については、それぞれ評価はされていない。

相互作用:

卵巣癌、エイズ関連カポジ肉腫又は多発性骨髄腫患者において、抗ウイルス薬を含め DOXIL と他剤との薬物相互作用は十分に評価されていない。

カポジ肉腫被験者における組織内分布:

カポジ肉腫患者 11 例を対象に、DOXIL 20 mg/m² を静脈内投与し、投与後 48 時間、96 時間における腫瘍組織及び正常皮膚組織を採取した。その結果、48 時間後の腫瘍組織における DOXIL 濃度は、正常皮膚組織に比し中央値にて 19 倍 (範囲: 3~53 倍) であった (但し、この DOXIL 濃度は腫瘍組織と正常皮膚組織に含まれる血液量の差は補正しておらず、補正後の比は 1~22 倍となる可能性がある)。このように DOXIL は、正常皮膚組織に比し腫瘍組織に、より高濃度のドキソルビシンを移行させる。

13. 非臨床毒性

13.1 がん原性、遺伝毒性及び生殖機能障害

DOXIL を用いた試験は行われていないものの、ドキソルビシン塩酸塩ならびにその関連化合物は、実験モデルを用いた場合に遺伝毒性及びがん原性を有することが示されている。

薬剤未封入の STEALTH[®]リポソームは、*in vitro* での Ames 試験、マウスリンフォーマ試験及び染色体異常試験、ならびに *in vivo* での哺乳動物の小核試験において陰性であった。

ヒト又は実験動物の雄及び雌の生殖能に対する本剤の影響については、十分に評価されていない。しかしながら、マウスにおいて DOXIL 36 mg/kg (mg/m² 換算でヒトにおける推奨用量 50 mg/m² の約 2 倍) の単回投与で軽度~中等度の卵巣及び精巣の萎縮が認められている。ラットにおいては 0.25 mg/kg/day (mg/m² 換算でヒト推奨用量 50 mg/m² の約 1/30) 以上の反復投与後に精巣重量の減少及び精子数減少が、また、イヌにおいては、1 mg/kg/day (mg/m² 換算でヒト推奨用量 50 mg/m² の約 1/2) の反復投与後にびまん性の精細管変性及び顕著な精子形成の低下が、それぞれ認められている。

14. 臨床試験

14.1 卵巣癌

転移性卵巣癌患者を対象に DOXIL 単剤投与のオープン試験が 3 試験行われ、176 例の被験者が

登録された。このうちの 145 例は、Paclitaxel 及び白金製剤を基本とする化学療法に難治性（治療中に増悪又は治療後 6 ヶ月以内に再発）であった。登録被験者に対し、DOXIL 50 mg/m² を 1 時間かけて静脈内投与にて 3 又は 4 週ごとに 3~6 サイクル投与し、用量制限毒性又は病勢の進行が認められない場合には、それ以上のサイクルの投与を行なった。

投与開始前の被験者背景及び臨床学的特徴を以下の表 12 に示す。

表 12: 単独投与難治性卵巣癌試験の被験者背景及び臨床学的特徴

	Study 1 (U.S.) (n = 27)	Study 2 (U.S.) (n = 82)	Study 3 (non-U.S.) (n = 36)
診断時年齢 (歳)			
中央値	64	61.5	51.5
範囲	46 – 75	34 – 85	22 – 80
無治療期間 (月)			
中央値	1.8	1.7	2.6
範囲	0.5 – 15.6	0.6 – 7.0	0.7 – 15.2
投与開始前病変面積 (cm ²)			
中央値	25	18.3	32.4
範囲	1.2 – 230.0	1.3 – 285.0	0.3 – 114.0
FIGO 分類			
I	1 (3.7%)	3 (3.7%)	4 (11.1%)
II	3 (11.1%)	3 (3.7%)	1 (2.8%)
III	15 (55.6%)	60 (73.2%)	24 (66.7%)
IV	8 (29.6%)	16 (19.5%)	6 (16.7%)
未分類	—	—	1 (2.8%)
投与開始前の CA-125			
中央値	123.5	199.0	1004.5
範囲	20 – 14,012	7 – 46,594	20 – 12,089
前化学療法のレジメン数			
1	7 (25.9%)	13 (15.9%)	9 (25.0%)
2	11 (40.7%)	44 (53.7%)	19 (52.8%)
3	6 (22.2%)	25 (30.5%)	8 (22.8%)
4	3 (11.1%)	—	—

主要評価項目は、Paclitaxel 及び白金製剤を基本としたレジメンに対して難治性の被験者集団における奏効率とした。有効性の評価は SWOG (Southwest Oncology Group) の基準に基づいて行なわれ、投与開始 4 週間後に評価を行なった。副次評価項目は奏効までの期間、奏効期間、TTP (Time to Progression) とした。

以下の表 13 にそれぞれの単独投与試験の奏効率を示す。

表 13: 難治性卵巣癌被験者に対する単独投与試験の奏効率

	Study 1 (U.S.)	Study 2 (U.S.)	Study 3 (non-U.S.)
奏効率	22.2% (6/27)	17.1% (14/82)	0% (0/36)
95%信頼区間	8.6% - 42.3%	9.7% - 27.0%	0.0% - 9.7%

3つの単独投与試験を集計した結果、Paclitaxel及び白金製剤に難治性を示す卵巣癌被験者に対する奏効率は、13.8% (20/145) (95%信頼区間: 8.1%~19.3%)であった。TTPの中央値は15.9週間、奏効までの期間の中央値は17.6週間、また、奏効期間の中央値は39.4週間であった。

白金製剤を基本とする化学療法を受けた後の上皮性卵巣癌患者474例を対象としたDOXILの無作為化多施設オープン試験も行われた。この試験に登録された被験者に初回投与として、DOXIL 50 mg/m²を1時間かけて静脈内投与にて4週ごとに投与するか、topotecan 1.5 mg/m²を5日間連続点滴静注にて3週ごとに投与した。白金製剤に対する感受性及び塊状病変の存在(大きさ5 cm以上の腫瘍の存在)に従って被験者を層別した。白金製剤に対する感受性は、白金製剤を基本とする初期療法に対する反応及び6ヵ月を超える無治療無進行期間により規定した。この試験の主要評価項目は、TTP (Time to Progression)であった。その他の評価項目には、全生存期間や客観的奏効率が含まれていた。

投与開始前の被験者背景及び臨床学的特徴を以下の表14に示す。

表 14: 卵巣癌無作為化試験の投与開始前の被験者背景及び臨床学的特徴

	DOXIL (n = 239)	Topotecan (n = 235)
診断時年齢 (歳)		
中央値	60.0	60.0
範囲	27 – 87	25 – 85
無治療期間 (月)		
中央値	7.0	6.7
範囲	0.9 – 82.1	0.5 – 109.6
FIGO 分類		
I	11 (4.6%)	15 (6.4%)
II	13 (5.4%)	8 (3.4%)
III	175 (73.2%)	164 (69.8%)
IV	40 (16.7%)	48 (20.4%)
白金製剤感受性		
感受性	109 (45.6%)	110 (46.8%)
難治性	130 (54.4%)	125 (53.2%)
塊状病変		
あり	108 (45.2%)	105 (44.7%)
なし	131 (54.8%)	130 (55.3%)

試験結果を表15に示す。

2つの治療群間に、TTPの統計学的有意差は認められなかった。

表 15: 有効性解析結果^a

	プロトコールで規定された ITT 解析対象集団	
	DOXIL (n = 239)	Topotecan (n = 235)
TTP (プロトコールで規定された主要評価項目)		
中央値 (月) ^b	4.1	4.2
p 値 ^c		0.617
ハザード比 ^d		0.955
ハザード比の 95%信頼区間		(0.762, 1.196)
総生存期間		
中央値 (月) ^b	14.4	13.7
p 値*		0.05
ハザード比 ^d		0.822
ハザード比の 95%信頼区間		(0.676, 1.000)
奏効率		
全奏効例数 (%)	47 (19.7)	40 (17.0)
完全奏効例数 (%)	9 (3.8)	11 (4.7)
部分奏効例数 (%)	38 (15.9)	29 (12.3)
奏効期間中央値 (月) ^b	6.9	5.9

a. プロトコールで規定された ITT 解析対象集団の治験責任医師による層別に基づく解析

b. Kaplan-Meier 推定値

c. 層化ログランク検定に基づく p 値

d. 治療を単一の独立変数とする Cox 比例ハザードモデルに基づくハザード比。ハザード比 1 未満は DOXIL の方が優れていることを意味する。

* 多重比較に関して調整していない p 値

14.2 エイズ関連カポジ肉腫

エイズ関連カポジ肉腫患者を対象に多施設オープン試験が実施され、DOXIL 20 mg/m² (単剤) が 3 週ごとで、病勢の進行又は忍容不能となるまで静脈内投与された。中間検討において、383 例の前治療歴が評価され、併用化学療法の前治療 (bleomycin, vincristine 又は vinblastine, ドキソルビシンの 3 つの薬剤のうち、少なくとも 2 剤以上を含む治療を 2 サイクル以上) 施行後に増悪したか、あるいはこの療法に忍容不能であったと retrospective に判定された被験者は 77 例であった。なお、このうち 49 例 (64%) は、ドキソルビシン塩酸塩の前治療歴を有していた。

77 例の被験者のうち、ほとんどは白人の同性愛男性であり、CD4 数の中央値は 10 個/mm³ であった。年齢は 24~54 歳であり、平均年齢は 38 歳であった。ACTG (AIDS Clinical Trial Group) の病期分類基準では、投与開始前の全腫瘍量に関する分類で 78%の被験者に高い危険度が認められ、同様に免疫疾患による分類では 96%、全身性疾患に関する分類では 58%の被験者に、それぞれ高い危険度が認められた。Karnofsky スコアの平均値は 74%であり、また全例が皮膚ならびに皮下病変を有していた他、被験者の 40%に口腔内病変、26%に肺病変、14%に胃/腸管病変が認められた。

ほとんどの被験者は、併用化学療法による前治療で増悪していた。

77 例の試験参加期間の中央値は 155 日であり、その範囲は 1~456 日であった。累積投与量の中央値は 154 mg/m² であり、範囲は 20~620 mg/m² であった。

DOXIL の有効性の評価は、治験責任医師による全身の病変状態の評価、ならびに指標病変の変化に基づく評価が用いられた。

治験責任医師による評価

治験責任医師による評価は、改良した ACTG の基準に基づき行なった。PR (Partial response) は、新しい病変、疾患部位又は浮腫の悪化がなく、隆起していた病変の 50%以上が平坦化するか、あるいは指標病変の面積が 50%以上減少し、進行することなく、21 日以上持続するものと規定された。

指標病変の評価

代表的な病変を 5 つ特定し、それらを指標病変として retrospective な検討が行なわれた。PR は、隆起していた病変の 50%以上が平坦化するか、あるいは指標病変の面積が 50%以上減少し、進行することなく、21 日以上持続するものと規定された。

投与開始前及びその後の病変の資料を有する症例のみ、評価可能症例と判断された。また、試験期間中に他のカポジ肉腫に対する治療を受けた症例、試験参加の 2 ヶ月以内に 1 個以上の指標病変を含む部位に放射線療法を受けた症例、病変数が 3 個以下の症例、又は投与開始前時点で隆起した指標病変が 2 個以下の症例については、評価不能症例と判断された (病変数の規定は、「指標病変の評価」にのみ適用)。併用化学療法による前治療で増悪したか、あるいは忍容不能であると判断された 77 例のうち、治験責任医師による評価では 34 例、また指標病変の評価では 42 例がそれぞれ評価可能と判断された。

表 16: 難治性^aエイズ関連カポジ肉腫被験者における有効性

治験責任医師による評価	全評価可能例 (n=34)	前治療としてドキシソルピシン 投与を受けた評価可能例 (n=20)
効果 ^b		
PR	27%	30%
SD	29%	40%
PD	44%	30%
PR 期間 (日)		
中央値	73	89
範囲	42+ - 210+	42+ - 210+
PR までの期間 (日)		
中央値	43	53
範囲	15 - 133	15 - 109
指標病変による評価	全評価可能例 (n=42)	前治療としてドキシソルピシン 投与を受けた評価可能例 (n=23)
効果 ^b		
PR	48%	52%
SD	26%	30%
PD	26%	17%
PR 期間 (日)		
中央値	71	79
範囲	22+ - 210+	35 - 210+
PR までの期間 (日)		
中央値	22	48
範囲	15 - 109	15 - 109

- a. 併用化学療法による前治療で増悪したか、あるいはこのような併用化学療法に忍容不能であると判断された症例
b. この被験者集団において、CR は認められなかった。

DOXIL 単独投与を受け、登録前 60 日以上及び 1 回以上の奏効を認めるまで抗レトロウイルス療法を受けていた患者のサブセットに対する 2 試験について、retrospective な有効性解析を実施し

た。有効性結果を得るのに時間を要したため早期に終了した共同臨床試験では、抗レトロウイルス基礎療法を受けた患者 17 名中 7 名 (40%) が長期奏効を示した。奏効期間は中央値に達しなかったが、11.6 ヶ月を超えた。別の試験では抗レトロウイルス基礎療法を受けた患者 11 名中 4 名 (40%) が長期奏効を示した。

14.3 多発性骨髄腫

多発性骨髄腫治療における DOXIL 及び bortezomib 併用投与の安全性及び有効性を、無作為化オープンラベル多国間多施設試験で評価した。本試験には、過去に bortezomib 投与を受けたことのない、1 回以上の前治療中又はその後に疾患増悪を認めた患者 646 名を対象とした。第 4 日、bortezomib (第 1, 4, 8 及び 11 日に 1.3 mg/m² 静脈内ボラス投与) 投与後に DOXIL 投与 (1 時間かけて 30 mg/m² の静脈内投与), 又は bortezomib 単独投与 (第 1, 4, 8 及び 11 日に 1.3 mg/m² 静脈内ボラス投与) のいずれかの群に無作為化割付 (1:1) した。投与を 3 週ごとに行なった。被験者は疾患増悪したか又は忍容不能の毒性が発現するまで最長 8 サイクルの投与を受けた。効果が持続した被験者に対してはさらに投与を続けた。各投与群のサイクル数の中央値は 5 であった (範囲: 1~18)。多発性骨髄腫被験者の投与可視前の被験者背景及び臨床学的特徴を以下の表 17 に示す。

表 17: 多発性骨髄腫被験者の投与開始前の背景及び臨床学的特徴

被験者の特徴	DOXIL+bortezomib n=324	Bortezomib n=322
年齢 (歳) 中央値 (範囲)	61 (28, 85)	62 (34, 88)
%男女比	58 / 42	54 / 46
%白色人種/黒色人種/その他	90 / 6 / 4	94 / 4 / 2%
疾患の特徴		
%IgG/IgA/軽鎖	57 / 27 / 12	62 / 24 / 11
%β2-ミクログロブリン群		
≤2.5 mg/L	14	14
>2.5 mg/L 及び ≤5.5 mg/L	56	55
>5.5 mg/L	30	31
血清 M 蛋白 (g/dL) : 中央値 (範囲)	2.5 (0-10.0)	2.7 (0-10.0)
尿中 M 蛋白 (mg/24 時間) : 中央値 (範囲)	107 (0-24883)	66 (0-39657)
診断以降の期間 (月) 中央値	35.2	37.5
%前治療		
1 回	34	34
1 回以上	66	66
多発性骨髄腫に対する以前の全身化学療法		
コルチコステロイド (%)	99	>99
Anthracyclines	68	67
アルキル化剤 (%)	92	90
Thalidomide/lenalidomide (%)	40	43
幹細胞移植 (%)	57	54

本試験の主要評価項目は、TTP (Time to Progression) であった。TTP は、無作為化から進行性疾患の初回発症又は進行性疾患による死亡までの期間と定義された。併用群では TTP の有意な改善が認められた。事前に規定された主要目標は中間検討時に達成され、bortezomib 単独群被験者はその時点で、DOXIL+bortezomib 併用投与可能となった。中間検討後、生存例のフォローアップを継続したが、現時点で生存例データは期日に達していない。有効性解析結果を表 18 及び図 1 に示す。

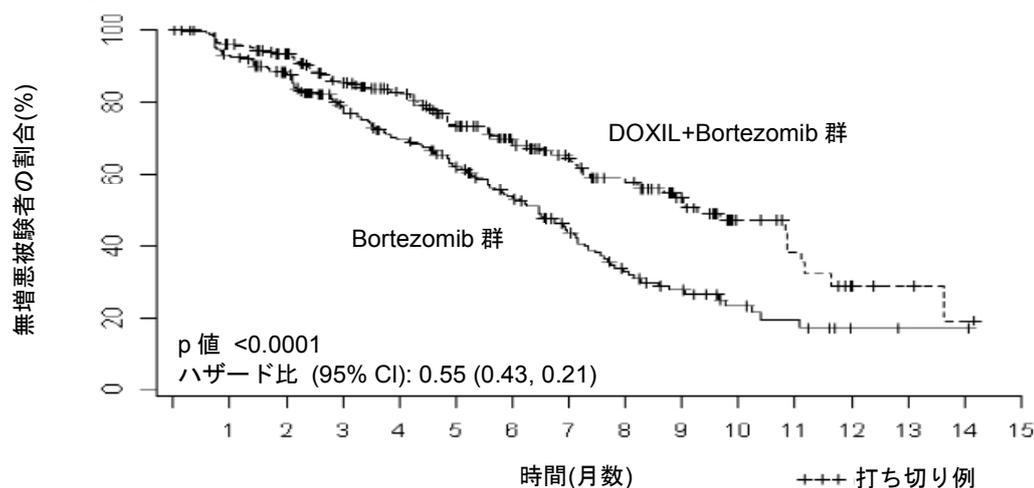
表 18 多発性骨髄腫被験者に対する DOXIL 及び bortezomib 併用投与の有効性

評価項目	DOXIL + bortezomib n=324	Bortezomib n=322
Time to Progression^a		
増悪又は増悪による死亡	99	150
打ち切り例 (n)	225	172
日数中央値 (月)	282 (9.3)	197 (6.5)
95%信頼区間	250;338	170;217
ハザード比 ^b		0.55
(95%信頼区間)		(0.43, 0.71)
p 値 ^c		<0.0001
奏効例 (n)^d		
%完全奏効 (CR)	5	3
%部分奏効 (PR)	43	40
%完全奏効 (CR) +部分奏効 (PR)	48	43
p 値 ^e		0.251
奏効期間中央値 (月)		
(95%信頼区間)	10.2 (10.2;12.9)	7.0 (5.9;8.3)

- a. カプラン・マイヤー推定値
- b. 層化コックス比例ハザードモデルに基づくハザード比。ハザード比 1 未満は DOXIL+bortezomib 投与の方が優れていることを示す。
- c. 層化ログランク検定
- d. EBMT 基準による RR
- e. 層化因子について調整したコクラン・マンテル・ヘンツェル検定

増悪までの期間の結果は、患者背景及び投与開始前の臨床学的特徴により規定したサブグループ大半の全体結果と一致した。黒色人種及びアジア系の患者数がごく少数であったため、人種サブグループ間の効果の差は十分に評価できなかった。

図 1 Time to Progression カプラン・マイヤー曲線



リスクを有する被験者数

DOXIL+Bortezomib	324	301	269	201	170	127	97	70	56	38	19	13	6	4	2	0
Bortezomib	322	290	253	189	150	112	84	58	35	25	14	9	2	1	1	0

15. 参考文献

1. NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999. http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html
3. NIH [2002]. 1999 recommendations for the safe handling of cytotoxic drugs. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, NIH Publication No. 92-2621.
4. American Society of Health-System Pharmacists. (2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs.
5. Polovich, M., White, J. M., & Kelleher, L.O. (eds.) 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd. ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

16. 供給元/貯法及び取り扱い

DOXIL (ドキシソルビシン塩酸塩 リポソーム注射剤) は 10 mL 又は 30 mL の使いきりガラスバイアルであり、無菌、半透明、赤色のリポソーム分散液として供給されている。

10 mL バイアルはドキシソルビシン塩酸塩を 2 mg/mL 濃度で 20 mg 含有する。

30 mL バイアルはドキシソルビシン塩酸塩を 2 mg/mL 濃度で 50 mg 含有する。

DOXIL の未開封のバイアルは凍結を避けて 2~8°C で冷蔵すること。長期間の凍結はリポソーム製剤に悪影響を及ぼす可能性があるが、短期間の凍結 (1 ヶ月未満) は DOXIL に悪影響を及ぼさないとされる。

下記のようなバイアル充填品の個別箱詰製品 6 個を入れた包装単位で提供している。

表 19

バイアルの用量 (mg)	充填量	バイアルサイズ	NDC 番号
20 mg バイアル	10-mL	10-mL	17314-9600-1
50 mg バイアル	25-mL	30-mL	17314-9600-2

17. 患者向け情報

患者及びその介護者には、DOXIL の予想される副作用、特に手足症候群、口内炎、ならびに好中球減少症及び好中球減少性発熱、感染、敗血症といった関連する合併症の情報を伝えること。

手足症候群 (HSF) : 手掌/足底にピリピリ感、灼熱感、発赤、皮膚の剥離、腫脹、小水疱、小さな潰瘍（手足症候群の症状）等の症状をきたした患者は医師に伝えること。

口内炎: 口内に痛みのある発赤、腫脹又は潰瘍（口内炎の症状）の症状をきたした患者は医師に伝えること。

発熱及び好中球減少症: 38°C 以上の発熱をきたした患者は医師に伝えること。

嘔気、嘔吐、疲労、脱力、発疹又は軽度の毛髪脱落: これらの症状のいずれかをきたした患者は医師に伝えること。

DOXIL を投与すると、尿や他の体液が赤みを帯びた橙色になることがある。この非毒性反応は本製剤の色によるものであり、本剤が体内から排泄されると消失する。

製造元:

Ben Venue Laboratories, Inc.

Bedford, OH 44146 (オハイオ州)

販売元

Ortho Biotech Products, LP Raritan, NJ 08869-0670 (ニュージャージー州)

{Package Eng.: To ADD OBI Logo Here}



An ALZA STEALTH®

製品技術

STEALTH®及びDOXILはALZA社の登録商標である。

表 1.6-4 英国添付文書（2007 年 12 月改訂）

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Caelyx 2 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One ml of Caelyx contains 2 mg doxorubicin hydrochloride in a pegylated liposomal formulation.

Caelyx, a liposome formulation, is doxorubicin hydrochloride encapsulated in liposomes with surface-bound methoxypolyethylene glycol (MPEG). This process is known as pegylation and protects liposomes from detection by the mononuclear phagocyte system (MPS), which increases blood circulation time.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion

The suspension is sterile, translucent and red.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Caelyx is indicated:

- As monotherapy for patients with metastatic breast cancer, where there is an increased cardiac risk.
- For treatment of advanced ovarian cancer in women who have failed a first-line platinum-based chemotherapy regimen.
- In combination with bortezomib for the treatment of progressive multiple myeloma in patients who have received at least one prior therapy and who have already undergone or are unsuitable for bone marrow transplant.
- For treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma (KS) in patients with low CD₄ counts (< 200 CD₄ lymphocytes/mm³) and extensive mucocutaneous or visceral disease. Caelyx may be used as first-line systemic chemotherapy, or as second line chemotherapy in AIDS-KS patients with disease that has progressed with, or in patients intolerant to, prior combination systemic chemotherapy comprising at least two of the following agents: a vinca alkaloid, bleomycin and standard doxorubicin (or other anthracycline).

4.2 Posology and method of administration

Caelyx should only be administered under the supervision of a qualified oncologist specialised in the administration of cytotoxic agents.

Caelyx exhibits unique pharmacokinetic properties and must not be used interchangeably with other formulations of doxorubicin hydrochloride.

Breast cancer/Ovarian cancer:

Caelyx is administered intravenously at a dose of 50 mg/m² once every 4 weeks for as long as the disease does not progress and the patient continues to tolerate treatment.

Multiple Myeloma: Caelyx is administered at 30 mg/m² on day 4 of the bortezomib 3 week regimen as a 1 hour infusion administered immediately after the bortezomib infusion. The bortezomib regimen

consists of 1.3 mg/m² on days 1, 4, 8, and 11 every 3 weeks. The dose should be repeated as long as patients respond satisfactorily and tolerate treatment. Day 4 dosing of both medicinal products may be delayed up to 48 hours as medically necessary. Doses of bortezomib should be at least 72 hours apart.

For doses < 90 mg: dilute Caelyx in 250 ml 5 % (50 mg/ml) glucose solution for infusion.

For doses ≥ 90 mg: dilute Caelyx in 500 ml 5 % (50 mg/ml) glucose solution for infusion.

To minimize the risk of infusion reactions, the initial dose is administered at a rate no greater than 1 mg/minute. If no infusion reaction is observed, subsequent Caelyx infusions may be administered over a 60-minute period.

In those patients who experience an infusion reaction, the method of infusion should be modified as follows:

5 % of the total dose should be infused slowly over the first 15 minutes. If tolerated without reaction, the infusion rate may then be doubled for the next 15 minutes. If tolerated, the infusion may then be completed over the next hour for a total infusion time of 90 minutes.

AIDS-related KS:

Caelyx is administered intravenously at 20 mg/m² every two-to-three weeks. Avoid intervals shorter than 10 days as medicinal product accumulation and increased toxicity cannot be ruled out. Treatment of patients for two-to-three months is recommended to achieve a therapeutic response. Continue treatment as needed to maintain a therapeutic response.

The dose of Caelyx is diluted in 250 ml 5 % (50 mg/ml) glucose solution for infusion and administered by intravenous infusion over 30 minutes.

For all patients:

If the patient experiences early symptoms or signs of infusion reaction (see sections 4.4 and 4.8), immediately discontinue the infusion, give appropriate premedications (antihistamine and/or short acting corticosteroid) and restart at a slower rate.

Do not administer Caelyx as a bolus injection or undiluted solution. It is recommended that the Caelyx infusion line be connected through the side port of an intravenous infusion of 5 % (50 mg/ml) glucose to achieve further dilution and minimise the risk of thrombosis and extravasation. The infusion may be given through a peripheral vein. Do not use with in-line filters. Caelyx must not be given by the intramuscular or subcutaneous route (see section 6.6).

To manage adverse events such as palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE), stomatitis or haematological toxicity, the dose may be reduced or delayed. Guidelines for Caelyx dose modification secondary to these adverse effects are provided in the tables below. The toxicity grading in these tables is based on the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

The tables for PPE (Table 1) and stomatitis (Table 2) provide the schedule followed for dose modification in clinical trials in the treatment of breast or ovarian cancer (modification of the recommended 4 week treatment cycle); if these toxicities occur in patients with AIDS related KS, the recommended 2 to 3 week treatment cycle can be modified in a similar manner.

The table for haematological toxicity (Table 3) provides the schedule followed for dose modification in clinical trials in the treatment of patients with breast or ovarian cancer only. Dose modification in patients with AIDS-KS is addressed in 4.8.

Guidelines For Caelyx Dose Modification

Table 1. PALMAR – PLANTAR ERYTHRODYSESTHESIA			
	Week After Prior Caelyx Dose		
Toxicity Grade At Current Assessment	Week 4	Week 5	Week 6
Grade 1 (mild erythema, swelling, or desquamation not interfering with daily activities)	Redose unless patient has experienced a previous Grade 3 or 4 skin toxicity, in which case wait an additional week	Redose unless patient has experienced a previous Grade 3 or 4 skin toxicity, in which case wait an additional week	Decrease dose by 25 %; return to 4 week interval
Grade 2 (erythema, desquamation, or swelling interfering with, but not precluding normal physical activities; small blisters or ulcerations less than 2 cm in diameter)	Wait an additional week	Wait an additional week	Decrease dose by 25 %; return to 4 week interval
Grade 3 (blistering, ulceration, or swelling interfering with walking or normal daily activities; cannot wear regular clothing)	Wait an additional week	Wait an additional week	Withdraw patient
Grade 4 (diffuse or local process causing infectious complications, or a bedridden state or hospitalization)	Wait an additional week	Wait an additional week	Withdraw patient

Table 2. STOMATITIS			
	Week after Prior Caelyx Dose		
Toxicity Grade At Current Assessment	4	5	6
Grade 1 (painless ulcers, erythema, or mild soreness)	Redose unless patient has experienced a previous Grade 3 or 4 stomatitis in which case wait an additional week	Redose unless patient has experienced a previous Grade 3 or 4 stomatitis in which case wait an additional week	Decrease dose by 25 %; return to 4 week interval or withdraw patient per physician's assessment
Grade 2 (painful erythema, oedema, or ulcers, but can eat)	Wait an additional week	Wait an additional week	Decrease dose by 25 %; return to 4 week interval or withdraw patient per physician's assessment
Grade 3 (painful erythema, edema, or ulcers, but cannot eat)	Wait an additional week	Wait an additional week	Withdraw patient
Grade 4 (requires parenteral or enteral support)	Wait an additional week	Wait an additional week	Withdraw patient

Table 3. HAEMATOLOGICAL TOXICITY (ANC OR PLATELETS) – MANAGEMENT OF PATIENTS WITH BREAST OR OVARIAN CANCER			
GRADE	ANC	PLATELETS	MODIFICATION
Grade 1	1,500 – 1,900	75,000 – 150,000	Resume treatment with no dose reduction.
Grade 2	1,000 – < 1,500	50,000 – < 75,000	Wait until ANC ≥ 1,500 and platelets ≥ 75,000; redose with no dose reduction.
Grade 3	500 – < 1,000	25,000 – < 50,000	Wait until ANC ≥ 1,500 and platelets ≥ 75,000; redose with no dose reduction.
Grade 4	< 500	< 25,000	Wait until ANC ≥ 1,500 and platelets ≥ 75,000; decrease dose by 25 % or continue full dose with growth factor support.

For multiple myeloma patients treated with Caelyx in combination with bortezomib who experience PPE or stomatitis, the Caelyx dose should be modified as described in Table 1 and 2 above respectively. Table 4, below provides the schedule followed for other dose modifications in the clinical trial in the treatment of patients with multiple myeloma receiving Caelyx and bortezomib combination therapy. For more detailed information on bortezomib dosing and dosage adjustments, see the SPC for bortezomib.

Table 4. DOSAGE ADJUSTMENTS FOR CAELYX + BORTEZOMIB COMBINATION THERAPY - PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA		
Patient Status	Caelyx	Bortezomib
Fever ≥ 38°C and ANC < 1,000/mm ³	Do not dose this cycle if before Day 4; if after Day 4, reduce next dose by 25 %.	Reduce next dose by 25 %.
On any day of medicine administration after Day 1 of each cycle: Platelet count < 25,000/mm ³ Hemoglobin < 8 g/dl ANC < 500/mm ³	Do not dose this cycle if before Day 4; if after Day 4 reduce next dose by 25 % in the following cycles if bortezomib is reduced for hematologic toxicity.*	Do not dose; if 2 or more doses are not given in a cycle, reduce dose by 25 % in following cycles.
Grade 3 or 4 non-hematologic medicine related toxicity	Do not dose until recovered to Grade < 2 and reduce dose by 25 % for all subsequent doses.	Do not dose until recovered to Grade < 2 and reduce dose by 25 % for all subsequent doses.
Neuropathic pain or peripheral neuropathy	No dosage adjustments.	See the SPC for bortezomib.

*for more information on bortezomib dosing and dosage adjustment, see the SPC for bortezomib

Patients with impaired hepatic function: Caelyx pharmacokinetics determined in a small number of patients with elevated total bilirubin levels do not differ from patients with normal total bilirubin; however, until further experience is gained, the Caelyx dosage in patients with impaired hepatic function should be reduced based on the experience from the breast and ovarian clinical trial programs as follows: at initiation of therapy, if the bilirubin is between 1.2 - 3.0 mg/dl, the first dose is reduced by 25 %. If the bilirubin is > 3.0 mg/dl, the first dose is reduced by 50 %. If the patient tolerates the first dose without an increase in serum bilirubin or liver enzymes, the dose for cycle 2 can be increased to the next dose level, i.e., if reduced by 25 % for the first dose, increase to full dose for cycle 2; if reduced by 50 % for the first dose, increase to 75 % of full dose for cycle 2. The dosage can be increased to full dose for subsequent cycles if tolerated. Caelyx can be administered to patients with liver metastases with concurrent elevation of bilirubin and liver enzymes up to 4 x the upper limit of

the normal range. Prior to Caelyx administration, evaluate hepatic function using conventional clinical laboratory tests such as ALT/AST, alkaline phosphatase, and bilirubin.

Patients with impaired renal function: As doxorubicin is metabolised by the liver and excreted in the bile, dose modification should not be required. Population pharmacokinetic data (in the range of creatinine clearance tested of 30 - 156 ml/min) demonstrate that Caelyx clearance is not influenced by renal function. No pharmacokinetic data are available in patients with creatinine clearance of less than 30 ml/min.

AIDS-KS patients with splenectomy: As there is no experience with Caelyx in patients who have had splenectomy, treatment with Caelyx is not recommended.

Paediatric patients: The experience in children is limited. Caelyx is not recommended in patients below 18 years of age.

Elderly patients: Population based analysis demonstrates that age across the range tested (21 – 75 years) does not significantly alter the pharmacokinetics of Caelyx.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Caelyx must not be used to treat AIDS-KS that may be treated effectively with local therapy or systemic alpha-interferon.

4.4 Special warnings and precautions for use

Cardiac toxicity: It is recommended that all patients receiving Caelyx routinely undergo frequent ECG monitoring. Transient ECG changes such as T-wave flattening, S-T segment depression and benign arrhythmias are not considered mandatory indications for the suspension of Caelyx therapy. However, reduction of the QRS complex is considered more indicative of cardiac toxicity. If this change occurs, the most definitive test for anthracycline myocardial injury, i.e., endomyocardial biopsy, must be considered.

More specific methods for the evaluation and monitoring of cardiac functions as compared to ECG are a measurement of left ventricular ejection fraction by echocardiography or preferably by Multigated Angiography (MUGA). These methods must be applied routinely before the initiation of Caelyx therapy and repeated periodically during treatment. The evaluation of left ventricular function is considered to be mandatory before each additional administration of Caelyx that exceeds a lifetime cumulative anthracycline dose of 450 mg/m².

The evaluation tests and methods mentioned above concerning the monitoring of cardiac performance during anthracycline therapy are to be employed in the following order: ECG monitoring, measurement of left ventricular ejection fraction, endomyocardial biopsy. If a test result indicates possible cardiac injury associated with Caelyx therapy, the benefit of continued therapy must be carefully weighed against the risk of myocardial injury.

In patients with cardiac disease requiring treatment, administer Caelyx only when the benefit outweighs the risk to the patient.

Exercise caution in patients with impaired cardiac function who receive Caelyx.

Whenever cardiomyopathy is suspected, i.e., the left ventricular ejection fraction has substantially decreased relative to pre-treatment values and/or left ventricular ejection fraction is lower than a prognostically relevant value (e.g. < 45 %), endomyocardial biopsy may be considered and the benefit of continued therapy must be carefully evaluated against the risk of developing irreversible cardiac damage.

Congestive heart failure due to cardiomyopathy may occur suddenly, without prior ECG changes and may also be encountered several weeks after discontinuation of therapy.

Caution must be observed in patients who have received other anthracyclines. The total dose of doxorubicin hydrochloride must also take into account any previous (or concomitant) therapy with cardiotoxic compounds such as other anthracyclines/anthraquinones or e.g. 5-fluorouracil. Cardiac toxicity also may occur at cumulative anthracycline doses lower than 450 mg/m² in patients with prior mediastinal irradiation or in those receiving concurrent cyclophosphamide therapy.

The cardiac safety profile for the dosing schedule recommended for both breast and ovarian cancer (50 mg/m²) is similar to the 20 mg/m² profile in patients with AIDS-KS (see section 4.8).

Myelosuppression: Many patients treated with Caelyx have baseline myelosuppression due to such factors as their pre-existing HIV disease or numerous concomitant or previous medications, or tumours involving bone marrow. In the pivotal trial in patients with ovarian cancer treated at a dose of 50 mg/m², myelosuppression was generally mild to moderate, reversible, and was not associated with episodes of neutropaenic infection or sepsis. Moreover, in a controlled clinical trial of Caelyx vs. topotecan, the incidence of treatment related sepsis was substantially less in the Caelyx-treated ovarian cancer patients as compared to the topotecan treatment group. A similar low incidence of myelosuppression was seen in patients with metastatic breast cancer receiving Caelyx in a first-line clinical trial. In contrast to the experience in patients with breast cancer or ovarian cancer, myelosuppression appears to be the dose-limiting adverse event in patients with AIDS-KS (see section 4.8). Because of the potential for bone marrow suppression, periodic blood counts must be performed frequently during the course of Caelyx therapy, and at a minimum, prior to each dose of Caelyx.

Persistent severe myelosuppression, may result in superinfection or haemorrhage.

In controlled clinical studies in patients with AIDS-KS against a bleomycin/vincristine regimen, opportunistic infections were apparently more frequent during treatment with Caelyx. Patients and doctors must be aware of this higher incidence and take action as appropriate.

As with other DNA-damaging antineoplastic agents, secondary acute myeloid leukemias and myelodysplasias have been reported in patients having received combined treatment with doxorubicin. Therefore, any patient treated with doxorubicin should be kept under haematological supervision.

Given the difference in pharmacokinetic profiles and dosing schedules, Caelyx should not be used interchangeably with other formulations of doxorubicin hydrochloride.

Infusion-associated reactions: Serious and sometimes life-threatening infusion reactions, which are characterised by allergic-like or anaphylactoid-like reactions, with symptoms including asthma, flushing, urticarial rash, chest pain, fever, hypertension, tachycardia, pruritus, sweating, shortness of breath, facial oedema, chills, back pain, tightness in the chest and throat and/or hypotension may occur within minutes of starting the infusion of Caelyx. Very rarely, convulsions also have been observed in relation to infusion reactions (see section 4.8). Temporarily stopping the infusion usually resolves these symptoms without further therapy. However, medications to treat these symptoms (e.g., antihistamines, corticosteroids, adrenaline, and anticonvulsants), as well as emergency equipment should be available for immediate use. In most patients treatment can be resumed after all symptoms have resolved, without recurrence. Infusion reactions rarely recur after the first treatment cycle. To minimise the risk of infusion reactions, the initial dose should be administered at a rate no greater than 1 mg/minute (see section 4.2).

Diabetic patients: Please note that each vial of Caelyx contains sucrose and the dose is administered in 5 % (50 mg/ml) glucose solution for infusion.

For common adverse events which required dose modification or discontinuation see section 4.8.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No formal medicinal product interaction studies have been performed with Caelyx, although phase II combination trials with conventional chemotherapy agents have been conducted in patients with gynaecological malignancies. Exercise caution in the concomitant use of medicinal products known to interact with standard doxorubicin hydrochloride. Caelyx, like other doxorubicin hydrochloride preparations, may potentiate the toxicity of other anti-cancer therapies. During clinical trials in patients with solid tumours (including breast and ovarian cancer) who have received concomitant cyclophosphamide or taxanes, no new additive toxicities were noted. In patients with AIDS, exacerbation of cyclophosphamide-induced haemorrhagic cystitis and enhancement of the hepatotoxicity of 6-mercaptopurine have been reported with standard doxorubicin hydrochloride. Caution must be exercised when giving any other cytotoxic agents, especially myelotoxic agents, at the same time.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy: Doxorubicin hydrochloride is suspected to cause serious birth defects when administered during pregnancy. Therefore, Caelyx should not be used during pregnancy unless clearly necessary. Women of child-bearing potential must be advised to avoid pregnancy while they or their male partner are receiving Caelyx and in the six months following discontinuation of Caelyx therapy (see section 5.3).

Lactation: It is not known whether Caelyx is excreted in human milk. Because many medicinal products, including anthracyclines, are excreted in human milk, and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants, therefore mothers must discontinue nursing prior to beginning Caelyx treatment. Health experts recommend that HIV infected women do not breast-feed their infants under any circumstances in order to avoid transmission of HIV.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Caelyx has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, in clinical studies to date, dizziness and somnolence were associated infrequently (< 5 %) with the administration of Caelyx. Patients who suffer from these effects must avoid driving and operating machinery.

4.8 Undesirable effects

The most common undesirable effect reported in breast/ovarian clinical trials (50 mg/m² every 4 weeks) was palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE). The overall incidence of PPE reported was 44.0 % - 46.1 %. These effects were mostly mild, with severe (Grade III) cases reported in 17 % - 19.5 %. The reported incidence of life-threatening (Grade IV) cases was < 1 %. PPE infrequently resulted in permanent treatment discontinuation (3.7 % - 7.0 %). PPE is characterised by painful, macular reddening skin eruptions. In patients experiencing this event, it is generally seen after two or three cycles of treatment. Improvement usually occurs in one - two weeks, and in some cases, may take up to 4 weeks or longer for complete resolution. Pyridoxine at a dose of 50 - 150 mg per day and corticosteroids have been used for the prophylaxis and treatment of PPE, however, these therapies have not been evaluated in phase III trials. Other strategies to prevent and treat PPE, which may be initiated for 4 to 7 days after treatment with Caelyx include keeping hands and feet cool, by exposing them to cool water (soaks, baths, or swimming), avoiding excessive heat/hot water and keeping them unrestricted (no socks, gloves, or shoes that are tight fitting). PPE appears to be primarily related to the dose schedule and can be reduced by extending the dose interval 1 - 2 weeks (see section 4.2). However, this reaction can be severe and debilitating in some patients and may require discontinuation of treatment. Stomatitis/mucositis and nausea were also commonly reported in breast/ovarian cancer patient populations, whereas the AIDS-KS Program (20 mg/m² every 2 weeks), myelosuppression (mostly leukopaenia) was the most common side effect (see AIDS-KS). PPE was reported in 16 % of multiple myeloma patients treated with Caelyx plus bortezomib combination therapy. Grade 3 PPE was reported in 5 % of patients. No grade 4 PPE was reported. The most frequently reported

(medicine-related treatment-emergent) adverse events in combination therapy (Caelyx + bortezomib) were nausea (40 %), diarrhoea (35 %), neutropaenia (33 %), thrombocytopaenia (29 %), vomiting (28 %), fatigue (27 %), and constipation (22 %).

Breast cancer program: 509 patients with advanced breast cancer who had not received prior chemotherapy for metastatic disease were treated with Caelyx (n=254) at a dose of 50 mg/m² every 4 weeks, or doxorubicin (n=255) at a dose of 60 mg/m² every 3 weeks, in a phase III clinical trial (I97-328). The following common adverse events were reported more often with doxorubicin than with Caelyx: nausea (53 % vs. 37 %; Grade III/IV 5 % vs. 3 %), vomiting (31 % vs. 19 %; Grade III/IV 4 % vs. less than 1 %), any alopecia (66 % vs. 20 %), pronounced alopecia (54 % vs. 7 %), and neutropaenia (10 % vs. 4 %; Grade III/IV 8 % vs. 2 %). Mucositis (23 % vs. 13 %; Grade III/IV 4 % vs. 2 %), and stomatitis (22 % vs. 15 %; Grade III/IV 5 % vs. 2 %) were reported more commonly with Caelyx than with doxorubicin. The average duration of the most common severe (Grade III/IV) events for both groups was 30 days or less. See Table 5 for complete listing of undesirable effects reported in Caelyx-treated patients.

The incidence of life threatening (Grade IV) haematologic effects was < 1.0 % and sepsis was reported in 1 % of patients. Growth factor support or transfusion support was necessary in 5.1 % and 5.5 % of patients, respectively (see section 4.2).

Clinically significant laboratory abnormalities (Grades III and IV) in this group was low with elevated total bilirubin, AST and ALT reported in 2.4 %, 1.6 % and < 1 % of patients respectively. No clinically significant increases in serum creatinine were reported.

Table 5. Treatment Related Undesirable Effects Reported in Breast Cancer Clinical Trials (50 mg/m² every 4 weeks) (Caelyx-treated patients)

by Severity, MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Very Common (≥ 1/10); Common (≥ 1/100, < 1/10); Uncommon (≥ 1/1,000, < 1/100)

CIOMS III

AE by body system	Breast Cancer All Severities n=254 (≥ 5 %)	Breast Cancer Grades III/IV n=254 (≥ 5 %)	Breast Cancer n=404 (1-5 %) not previously reported in clinical trials
Infections and infestations Common	Pharyngitis		Folliculitis, fungal infection, cold sores (non-herpetic), upper respiratory tract infection
Uncommon		Pharyngitis	
Blood and lymphatic system disorders Common	Leukopaenia, anaemia, neutropaenia, thrombocytopenia	Leukopaenia, anaemia	Thrombocythemia
Uncommon		Neutropaenia	
Metabolism and nutrition disorders Very Common	Anorexia		
Common		Anorexia	
Nervous system disorders Common	Paresthesia	Paresthesia	Peripheral neuropathy
Uncommon	Somnolence		
Eye Disorders Common			Lacrimation, blurred vision
Cardiac disorders Common			Ventricular arrhythmia
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Common			Epistaxis

Gastrointestinal disorders Very Common	Nausea, stomatitis, vomiting		
Common	Abdominal pain, constipation, diarrhoea, dyspepsia, mouth ulceration	Abdominal pain, diarrhoea, nausea, stomatitis	Oral pain
Uncommon		Mouth ulceration, constipation, Vomiting	
Skin and subcutaneous tissue disorders Very Common	PPE*, alopecia, rash	PPE*	
Common	Dry skin, skin discolouration, pigmentation abnormal, erythema	Rash	Bullous eruption, dermatitis, erythematous rash, nail disorder, scaly skin
Uncommon		Pigmentation abnormal, erythema	
Musculoskeletal and connective tissue disorders Common			Leg cramps, bone pain, musculoskeletal pain
Reproductive system and breast disorders Common			Breast pain
General disorders and administration site conditions Very Common	Asthenia, fatigue, mucositis NOS		
Common	Weakness, fever, pain	Asthenia, mucositis NOS	Oedema, leg oedema.
Uncommon		Fatigue, weakness, pain	

* palmar-plantar erythrodysesthesia (Hand- foot syndrome).

Ovarian cancer program: 512 patients with ovarian cancer (a subset of 876 solid tumour patients) were treated with Caelyx at a dose of 50 mg/m² in clinical trials. See Table 6 for undesirable effects reported in Caelyx-treated patients.

<p>Table 6 Treatment Related Undesirable Effects Reported in Ovarian Cancer Clinical Trials (50 mg/m² every 4 weeks) (Caelyx-treated patients) by Severity, MedDRA System Organ Class and Preferred Term Very Common (≥ 1/10); Common (≥ 1/100, < 1/10); Uncommon (≥ 1/1,000, < 1/100)</p> <p>CIOMS III</p>
--

AE by body system	Ovarian Cancer All Severities n=512 (≥ 5 %)	Ovarian Cancer Grades III/IV n=512 (≥ 5 %)	Ovarian Cancer n=512 (1-5%)
Infections and infestations Common	Pharyngitis		Infection, oral moniliasis, herpes zoster, urinary tract infection
Uncommon		Pharyngitis	
Blood and lymphatic system disorders Very Common	Leukopaenia, anaemia, neutropaenia, thrombocytopaenia	Neutropaenia	
Common		Leukopaenia, anaemia, thrombocytopaenia	Hypochromic anaemia
Immune system disorders Common			Allergic reaction
Metabolism and nutrition disorders Very Common	Anorexia		
Common			Dehydration, cachexia
Uncommon		Anorexia	
Psychiatric disorders Common			Anxiety, depression, insomnia
Nervous system disorders Common	Paresthesia, somnolence		Headache, dizziness, neuropathy, hypertonia
Uncommon		Paresthesia, somnolence	
Eye disorders Common			Conjunctivitis
Cardiac disorders Common			Cardiovascular disorder
Vascular disorders Common			Vasodilatation

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Common			Dyspnoea, increased cough
Gastrointestinal disorders Very Common	Constipation, diarrhoea, nausea, stomatitis, vomiting		
Common	Abdominal pain, dyspepsia, mouth ulceration	Nausea, stomatitis, vomiting, abdominal pain, diarrhoea	Mouth ulceration, esophagitis, nausea and vomiting, gastritis, dysphagia, dry mouth, flatulence, gingivitis, taste perversion
Uncommon		Constipation, dyspepsia, mouth ulceration	
Skin and subcutaneous tissue disorders Very Common	PPE*, alopecia, rash	PPE*	
Common	Dry skin, skin discolouration	Alopecia, rash	Vesiculobullous rash, pruritus, exfoliative dermatitis, skin disorder, maculopapular rash, sweating, acne, skin ulcer
Musculoskeletal and connective tissue disorders Common			Back pain, myalgia
Renal and urinary disorders Common			Dysuria
Reproductive system and breast disorders Common			Vaginitis
General disorders and administration site conditions Very Common	Asthenia, mucous membrane disorder		
Common	Fever, pain	Asthenia, mucous membrane disorder, pain	Chills, chest pain, malaise, peripheral oedema
Uncommon		Fever	

Investigations Common			Weight loss
---------------------------------	--	--	-------------

* palmar-plantar erythrodysesthesia (Hand- foot syndrome).

Myelosuppression was mostly mild or moderate and manageable. Sepsis related to leukopaenia was observed infrequently (< 1 %). Growth factor support was required infrequently (< 5 %) and transfusion support was required in approximately 15 % of patients (see section 4.2).

In a subset of 410 patients with ovarian cancer, clinically significant laboratory abnormalities occurring in clinical trials with Caelyx included increases in total bilirubin (usually in patients with liver metastases) (5 %) and serum creatinine levels (5 %). Increases in AST were less frequently (< 1 %) reported.

Solid tumour patients: in a larger cohort of 929 patients with solid tumours (including breast cancer and ovarian cancer) predominantly treated at a dose of 50 mg/m² every 4 weeks, the safety profile and incidence of adverse effects are comparable to those of the patients treated in the pivotal breast cancer and ovarian cancer trials.

Multiple Myeloma program: Of 646 patients with multiple myeloma who have received at least 1 prior therapy, 318 patients were treated with combination therapy of Caelyx 30 mg/m² as a one hour intravenous infusion administered on day 4 following bortezomib which is administered at 1.3 mg/m² on days 1, 4, 8, and 11, every three weeks or with bortezomib monotherapy in a phase III clinical trial. See Table 7 for adverse effects reported in ≥ 5 % patients treated with combination therapy of Caelyx plus bortezomib.

Neutropaenia, thrombocytopaenia, and anaemia were the most frequently reported hematologic events reported with both combination therapy of Caelyx plus bortezomib and bortezomib monotherapy. The incidence of grade 3 and 4 neutropaenia was higher in the combination therapy group than in the monotherapy group (28 % vs. 14 %). The incidence of grade 3 and 4 thrombocytopaenia was higher in the combination therapy group than in the monotherapy group (22 % vs. 14 %). The incidence of anaemia was similar in both treatment groups (7 % vs. 5 %).

Stomatitis was reported more frequently in the combination therapy group (16 %) than in the monotherapy group (3 %), and most cases were grade 2 or less in severity. Grade 3 stomatitis was reported in 2 % of patients in the combination therapy group. No grade 4 stomatitis was reported.

Nausea and vomiting were reported more frequently in the combination therapy group (40 % and 28 %) than in the monotherapy group (32 % and 15 %) and were mostly grade 1 and 2 in severity.

Treatment discontinuation of one or both agents due to adverse events was seen in 38 % of patients. Common adverse events which led to treatment discontinuation of bortezomib and Caelyx included PPE, neuralgia, peripheral neuropathy, peripheral sensory neuropathy, thrombocytopaenia, decreased ejection fraction, and fatigue.

Table 7. Treatment Related Undesirable Effects Reported in Multiple Myeloma Clinical Trial (Caelyx 30 mg/m² in combination with bortezomib every 3 weeks) by Severity, MedDRA System Organ Class and Preferred Term Very Common (≥ 1/10); Common (≥ 1/100, < 1/10); Uncommon (≥ 1/1,000, < 1/100) CIOMS III			
AE by body system	All Severities n=318 (≥ 5 %)	Grades III/IV** n=318 (≥ 5 %)	All Severities n=318 (1-5 %)

Infections and infestations Common	Herpes simplex, herpes zoster	Herpes zoster	Pneumonia, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, oral candidiasis
Blood and lymphatic system disorders Very Common Common	Anaemia, neutropaenia, thrombocytopaenia Leukopaenia	Neutropaenia, thrombocytopaenia Anaemia, leukopaenia	Febrile neutropaenia, lymphopaenia
Metabolism and Nutrition disorders Very Common Common Uncommon	Anorexia Decreased appetite	Anorexia Decreased appetite	Dehydration, hypokalaemia, hyperkalaemia, hypomagnesaemia, hyponatraemia, hypocalcaemia
Psychiatric disorders Common	Insomnia		Anxiety
Nervous system disorders Very Common Common Uncommon	Peripheral sensory neuropathy, neuralgia, headache Neuropathy peripheral, neuropathy, paraesthesia, polyneuropathy, dizziness, dysgeusia	Neuralgia, peripheral neuropathy, neuropathy Headache, peripheral sensory neuropathy, paraesthesia, dizziness	Lethargy, hypoaesthesia, syncope, dysaesthesia
Eye disorders Common			Conjunctivitis
Vascular disorders Common			Hypotension, orthostatic hypotension, flushing, hypertension, phlebitis

Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders Common	Dyspnoea		Cough, epistaxis exertional dyspnoea
Uncommon		Dyspnoea	
Gastrointestinal disorders Very Common	Nausea, diarrhoea, vomiting, constipation, stomatitis		
Common	Abdominal pain, dyspepsia	Nausea, diarrhoea, vomiting, stomatitis	Upper abdominal pain, mouth ulceration, dry mouth, dysphagia, aphthous stomatitis
Uncommon		Constipation, abdominal pain, dyspepsia	
Skin and subcutaneous tissue disorders Very Common	PPE*, rash		
Common	Dry skin	PPE*	Pruritus, papular rash, allergic dermatitis, erythema, skin hyperpigmentation, petechiae, alopecia, medicne eruption
Uncommon		Rash	
Musculoskeletal and connective tissue disorders Common	Pain in extremity		Arthralgia, myalgia, muscle spasms, muscular weakness, musculoskeletal pain, musculoskeletal chest pain
Reproductive system and breast disorders Common			Scrotal erythema
General disorders and administration site conditions Very Common	Asthenia, fatigue, pyrexia		
Common		Asthenia, fatigue	Peripheral oedema, chills, influenza-like illness, malaise, hyperthermia
Uncommon		Pyrexia	

Investigations Common	Weight decreased		Aspartate aminotransferase increased, ejection fraction decreased, blood creatinine increased, alanine aminotransferase increased
---------------------------------	------------------	--	---

* Palmar-plantar erythrodysesthesia (Hand-foot syndrome).

** Grade 3/4 adverse events are based on the adverse event terms of all severities with an overall incidence $\geq 5\%$ (see adverse events listed in first column).

AIDS-KS program : Clinical studies on AIDS-KS patients treated at 20 mg/m² with Caelyx show that myelosuppression was the most frequent undesirable effect considered related to Caelyx occurring very commonly (in approximately one-half of the patients).

Leukopaenia is the most frequent undesirable effect experienced with Caelyx in this population; neutropaenia, anaemia and thrombocytopaenia have been observed. These effects may occur early on in treatment. Haematological toxicity may require dose reduction or suspension or delay of therapy. Temporarily suspend Caelyx treatment in patients when the ANC count is $< 1,000/\text{mm}^3$ and/or the platelet count is $< 50,000/\text{mm}^3$. G-CSF (or GM-CSF) may be given as concomitant therapy to support the blood count when the ANC count is $< 1,000/\text{mm}^3$ in subsequent cycles. The haematological toxicity for ovarian cancer patients is less severe than in the AIDS-KS setting (see section for ovarian cancer patients above).

Respiratory undesirable effects commonly occurred in clinical studies of Caelyx and may be related to opportunistic infections in the AIDS population. Opportunistic infections (OI's) are observed in KS patients after administration with Caelyx, and are frequently observed in patients with HIV-induced immunodeficiency. The most frequently observed OI's in clinical studies were candidiasis, cytomegalovirus, herpes simplex, *Pneumocystis carinii* pneumonia, and mycobacterium avium complex.

Undesirable effects observed in patients with AIDS-KS according to CIOMS III frequency categories (Very common ($> 1/10$); Common ($> 1/100, < 1/10$); Uncommon ($> 1/1,000, < 1/100$)) were as follows:

Infections and infestations:

Common: oral moniliasis

Blood and lymphatic system disorders:

Very common: neutropaenia, anaemia, leukopaenia

Common: thrombocytopaenia

Metabolism and nutrition disorders:

Common: anorexia

Psychiatric disorders:

Uncommon: confusion

Nervous system disorders:

Common: dizziness

Uncommon: paresthesia

Eye disorders:

Common: retinitis

Vascular disorders:

Common: vasodilatation

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:

Common: dyspnoea

Gastrointestinal disorders:

Very common: nausea

Common: diarrhoea, stomatitis, vomiting, mouth ulceration, abdominal pain, glossitis, constipation, nausea and vomiting

Skin and subcutaneous tissue disorders:

Common: alopecia, rash

Uncommon: palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE)

General disorders and administration site conditions:

Common: asthenia, fever, infusion-associated acute reactions

Investigations:

Common: weight loss.

Other less frequently (< 5 %) observed undesirable effects included hypersensitivity reactions including anaphylactic reactions. Following marketing, bullous eruption has been reported rarely in this population.

Clinically significant laboratory abnormalities frequently (≥ 5 %) occurred including increases in alkaline phosphatase; AST and bilirubin which were believed to be related to the underlying disease and not Caelyx. Reduction in haemoglobin and platelets were less frequently (< 5 %) reported. Sepsis related to leukopaenia was rarely (< 1 %) observed. Some of these abnormalities may have been related to the underlying HIV infection and not Caelyx.

All patients: 100 out of 929 patients (10.8 %) with solid tumours were described as having an infusion-associated reaction during treatment with Caelyx as defined by the following Costart terms: allergic reaction, anaphylactoid reaction, asthma, face oedema, hypotension, vasodilatation, urticaria, back pain, chest pain, chills, fever, hypertension, tachycardia, dyspepsia, nausea, dizziness, dyspnoea, pharyngitis, rash, pruritus, sweating, injection site reaction and medicinal product interaction. Permanent treatment discontinuation was infrequently reported at 2 %. A similar incidence of infusion reactions (12.4 %) and treatment discontinuation (1.5 %) was observed in the breast cancer program. In patients with multiple myeloma receiving Caelyx plus bortezomib, infusion-associated reactions have been reported at a rate of 3 %. In patients with AIDS-KS, infusion-associated reactions, were characterised by flushing, shortness of breath, facial oedema, headache, chills, back pain, tightness in the chest and throat and/or hypotension and can be expected at the rate of 5 % to 10 %. Very rarely, convulsions have been observed in relation to infusion reactions. In all patients, infusion associated reactions occurred primarily during the first infusion. Temporarily stopping the infusion usually resolves these symptoms without further therapy. In nearly all patients, Caelyx treatment can be resumed after all symptoms have resolved without recurrence. Infusion reactions rarely recur after the first treatment cycle with Caelyx (see section 4.2).

Myelosuppression associated with anaemia, thrombocytopaenia, leukopaenia, and rarely febrile neutropaenia, has been reported in Caelyx -treated patients.

Stomatitis has been reported in patients receiving continuous infusions of conventional doxorubicin hydrochloride and was frequently reported in patients receiving Caelyx. It did not interfere with patients completing therapy and no dosage adjustments are generally required, unless stomatitis is affecting a patient's ability to eat. In this case, the dose interval may be extended by 1 - 2 weeks or the dose reduced (see section 4.2).

An increased incidence of congestive heart failure is associated with doxorubicin therapy at cumulative lifetime doses > 450 mg/m² or at lower doses for patients with cardiac risk factors. Endomyocardial biopsies on nine of ten AIDS-KS patients receiving cumulative doses of Caelyx greater than 460 mg/m² indicate no evidence of anthracycline-induced cardiomyopathy. The recommended dose of Caelyx for AIDS-KS patients is 20 mg/m² every two-to-three weeks. The cumulative dose at which cardiotoxicity would become a concern for these AIDS-KS patients (> 400 mg/m²) would require more than 20 courses of Caelyx therapy over 40 to 60 weeks.

In addition, endomyocardial biopsies were performed in 8 solid tumour patients with cumulative anthracycline doses of 509 mg/m² – 1,680 mg/m². The range of Billingham cardiotoxicity scores was grades 0 - 1.5. These grading scores are consistent with no or mild cardiac toxicity.

In the pivotal phase III trial versus doxorubicin, 58/509 (11.4 %) randomized subjects (10 treated with Caelyx at a dose of 50 mg/m²/every 4 weeks versus 48 treated with doxorubicin at a dose of 60 mg/m²/every 3 weeks) met the protocol-defined criteria for cardiac toxicity during treatment and/or follow-up. Cardiac toxicity was defined as a decrease of 20 points or greater from baseline if the resting LVEF remained in the normal range or a decrease of 10 points or greater if the LVEF became abnormal (less than the lower limit for normal). None of the 10 Caelyx subjects who had cardiac toxicity by LVEF criteria developed signs and symptoms of CHF. In contrast, 10 of 48 doxorubicin subjects who had cardiac toxicity by LVEF criteria also developed signs and symptoms of CHF.

In patients with solid tumours, including a subset of patients with breast and ovarian cancers, treated at a dose of 50 mg/m²/cycle with lifetime cumulative anthracycline doses up to 1,532 mg/m², the incidence of clinically significant cardiac dysfunction was low. Of the 418 patients treated with Caelyx 50 mg/m²/cycle, and having a baseline measurement of left ventricular ejection fraction (LVEF) and at least one follow-up measurement assessed by MUGA scan, 88 patients had a cumulative anthracycline dose of > 400 mg/m², an exposure level associated with an increased risk of cardiovascular toxicity with conventional doxorubicin. Only 13 of these 88 patients (15 %) had at least one clinically significant change in their LVEF, defined as an LVEF value less than 45 % or a decrease of at least 20 points from baseline. Furthermore, only 1 patient (cumulative anthracycline dose of 944 mg/m²), discontinued study treatment because of clinical symptoms of congestive heart failure.

As with other DNA-damaging antineoplastic agents, secondary acute myeloid leukemias and myelodysplasias have been reported in patients having received combined treatment with doxorubicin. Therefore, any patient treated with doxorubicin should be kept under haematological supervision.

Although local necrosis following extravasation has been reported very rarely, Caelyx is considered to be an irritant. Animal studies indicate that administration of doxorubicin hydrochloride as a liposomal formulation reduces the potential for extravasation injury. If any signs or symptoms of extravasation occur (e.g., stinging, erythema) terminate the infusion immediately and restart in another vein. The application of ice over the site of extravasation for approximately 30 minutes may be helpful in alleviating the local reaction. Caelyx must not be given by the intramuscular or subcutaneous route.

Recall of skin reaction due to prior radiotherapy has rarely occurred with Caelyx administration.

Following the marketing of Caelyx, serious skin conditions including erythema multiforme, Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis have been reported very rarely.

In patients treated with Caelyx, cases of venous thromboembolism, including thrombophlebitis, venous thrombosis and pulmonary embolism have been seen uncommonly. However, because patients with cancer are at increased risk for thromboembolic disease, a causal relationship cannot be determined.

4.9 Overdose

Acute overdosing with doxorubicin hydrochloride worsens the toxic effects of mucositis, leukopaenia and thrombocytopenia. Treatment of acute overdose of the severely myelosuppressed patient consists of hospitalisation, antibiotics, platelet and granulocyte transfusions and symptomatic treatment of mucositis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Cytotoxic agents (anthracyclines and related substances), ATC code: L01DB.

The active ingredient of Caelyx is doxorubicin hydrochloride, a cytotoxic anthracycline antibiotic obtained from *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. The exact mechanism of the antitumour activity of doxorubicin is not known. It is generally believed that inhibition of DNA, RNA and protein synthesis is responsible for the majority of the cytotoxic effects. This is probably the result of intercalation of the anthracycline between adjacent base pairs of the DNA double helix thus preventing their unwinding for replication.

A phase III randomized study of Caelyx versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer was completed in 509 patients. The protocol-specified objective of demonstrating non-inferiority between Caelyx and doxorubicin was met, the hazard ratio (HR) for progression-free survival (PFS) was 1.00 (95 % CI for HR=0.82 - 1.22). The treatment HR for PFS when adjusted for prognostic variables was consistent with PFS for the ITT population.

The primary analysis of cardiac toxicity showed the risk of developing a cardiac event as a function of cumulative anthracycline dose was significantly lower with Caelyx than with doxorubicin (HR=3.16, $p < 0.001$). At cumulative doses greater than 450 mg/m² there were no cardiac events with Caelyx.

A phase III comparative study of Caelyx versus topotecan in patients with epithelial ovarian cancer following the failure of first-line, platinum based chemotherapy was completed in 474 patients. There was a benefit in overall survival (OS) for Caelyx-treated patients over topotecan-treated patients as indicated by a hazard ratio (HR) of 1.216 (95 % CI; 1.000, 1.478), $p=0.050$. The survival rates at 1, 2 and 3 years were 56.3 %, 34.7 % and 20.2 % respectively on Caelyx, compared to 54.0 %, 23.6 % and 13.2 % on topotecan.

For the sub-group of patients with platinum-sensitive disease the difference was greater: HR of 1.432 (95 % CI; 1.066, 1.923), $p=0.017$. The survival rates at 1, 2 and 3 years were 74.1 %, 51.2 % and 28.4 % respectively on Caelyx, compared to 66.2 %, 31.0 % and 17.5 % on topotecan.

The treatments were similar in the sub-group of patients with platinum refractory disease: HR of 1.069 (95 % CI; 0.823, 1.387), $p=0.618$. The survival rates at 1, 2 and 3 years were 41.5 %, 21.1 % and 13.8 % respectively on Caelyx, compared to 43.2 %, 17.2 % and 9.5 % on topotecan.

A phase III randomized, parallel-group, open-label, multicentre study comparing the safety and efficacy of Caelyx plus bortezomib combination therapy with bortezomib monotherapy in patients with multiple myeloma who have received at least 1 prior therapy and who did not progress while receiving anthracycline-based therapy, was conducted in 646 patients. There was a significant improvement in the primary endpoint of time to progression (TTP) for patients treated with combination therapy of Caelyx plus bortezomib compared to patients treated with bortezomib monotherapy as indicated by a risk reduction (RR) of 35 % (95 % CI; 21-47 %), $p < 0.0001$, based on 407 TTP events. The median TTP was 6.9 months for the bortezomib monotherapy patients compared with 8.9 months for the Caelyx plus bortezomib combination therapy patients. A protocol-defined interim analysis (based on 249 TTP events) triggered early study termination for efficacy. This interim analysis showed a TTP risk reduction of 45 % (95 % CI; 29-57 %), $p < 0.0001$. The median TTP was 6.5 months for the bortezomib monotherapy patients compared with 9.3 months for the Caelyx plus

bortezomib combination therapy patients. These results, though not mature, constituted the protocol defined final analysis.

5.2 Pharmacokinetic properties

Caelyx is a long-circulating pegylated liposomal formulation of doxorubicin hydrochloride. Pegylated liposomes contain surface-grafted segments of the hydrophilic polymer methoxypolyethylene glycol (MPEG). These linear MPEG groups extend from the liposome surface creating a protective coating that reduces interactions between the lipid bilayer membrane and the plasma components. This allows the Caelyx liposomes to circulate for prolonged periods in the blood stream. Pegylated liposomes are small enough (average diameter of approximately 100 nm) to pass intact (extravasate) through defective blood vessels supplying tumours. Evidence of penetration of pegylated liposomes from blood vessels and their entry and accumulation in tumours has been seen in mice with C-26 colon carcinoma tumours and in transgenic mice with KS-like lesions. The pegylated liposomes also have a low permeability lipid matrix and internal aqueous buffer system that combine to keep doxorubicin hydrochloride encapsulated during liposome residence time in circulation.

The plasma pharmacokinetics of Caelyx in humans differ significantly from those reported in the literature for standard doxorubicin hydrochloride preparations. At lower doses (10 mg/m² – 20 mg/m²) Caelyx displayed linear pharmacokinetics. Over the dose range of 10 mg/m² – 60 mg/m² Caelyx displayed non-linear pharmacokinetics. Standard doxorubicin hydrochloride displays extensive tissue distribution (volume of distribution: 700 to 1,100 l/m²) and a rapid elimination clearance (24 to 73 l/h/m²). In contrast, the pharmacokinetic profile of Caelyx indicates that Caelyx is confined mostly to the vascular fluid volume and that the clearance of doxorubicin from the blood is dependent upon the liposomal carrier. Doxorubicin becomes available after the liposomes are extravasated and enter the tissue compartment.

At equivalent doses, the plasma concentration and AUC values of Caelyx which represent mostly pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride (containing 90 % to 95 % of the measured doxorubicin) are significantly higher than those achieved with standard doxorubicin hydrochloride preparations.

Caelyx should not be used interchangeably with other formulations of doxorubicin hydrochloride.

Population pharmacokinetics

The pharmacokinetics of Caelyx was evaluated in 120 patients from 10 different clinical trials using the population pharmacokinetic approach. The pharmacokinetics of Caelyx over the dose range of 10 mg/m² to 60 mg/m² was best described by a two compartment non-linear model with zero order input and Michaelis-Menten elimination. The mean intrinsic clearance of Caelyx was 0.030 l/h/m² (range 0.008 to 0.152 l/h/m²) and the mean central volume of distribution was 1.93 l/m² (range 0.96 – 3.85 l/m²) approximating the plasma volume. The apparent half-life ranged from 24 – 231 hours, with a mean of 73.9 hours.

Breast cancer patients

The pharmacokinetics of Caelyx determined in 18 patients with breast carcinoma were similar to the pharmacokinetics determined in the larger population of 120 patients with various cancers. The mean intrinsic clearance was 0.016 l/h/m² (range 0.008 - 0.027 l/h/m²), the mean central volume of distribution was 1.46 l/m² (range 1.10 - 1.64 l/m²). The mean apparent half-life was 71.5 hours (range 45.2 - 98.5 hours).

Ovarian cancer patients

The pharmacokinetics of Caelyx determined in 11 patients with ovarian carcinoma were similar to the pharmacokinetics determined in the larger population of 120 patients with various cancers. The mean intrinsic clearance was 0.021 l/h/m² (range 0.009 – 0.041 l/h/m²), the mean central volume of distribution was 1.95 l/m² (range 1.67 – 2.40 l/m²). The mean apparent half-life was 75.0 hours (range 36.1 – 125 hours).

AIDS-KS patients

The plasma pharmacokinetics of Caelyx were evaluated in 23 patients with KS who received single doses of 20 mg/m² administered by a 30-minute infusion. The pharmacokinetic parameters of Caelyx (primarily representing pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and low levels of unencapsulated doxorubicin hydrochloride) observed after the 20 mg/m² doses are presented in Table 8.

Table 8. Pharmacokinetic Parameters in Caelyx-Treated AIDS-KS Patients

	Mean ± Standard Error
Parameter	20 mg/m ² (n=23)
Maximum Plasma Concentration* (µg/ml)	8.34 ± 0.49
Plasma Clearance (l/h/m ²)	0.041 ± 0.004
Volume of Distribution (l/m ²)	2.72 ± 0.120
AUC (µg/ml·h)	590.00 ± 58.7
λ ₁ half-life (hours)	5.2 ± 1.4
λ ₂ half-life (hours)	55.0 ± 4.8

*Measured at the end of a 30-minute infusion

5.3 Preclinical safety data

In repeat dose studies conducted in animals, the toxicity profile of Caelyx appears very similar to that reported in humans who receive long-term infusions of standard doxorubicin hydrochloride. With Caelyx, the encapsulation of doxorubicin hydrochloride in pegylated liposomes results in these effects having a differing strength, as follows.

Cardiotoxicity: Studies in rabbits have shown that the cardiotoxicity of Caelyx is reduced compared with conventional doxorubicin hydrochloride preparations.

Dermal toxicity: In studies performed after the repeated administration of Caelyx to rats and dogs, serious dermal inflammations and ulcer formations were observed at clinically relevant dosages. In the study in dogs, the occurrence and severity of these lesions was reduced by lowering the dose or prolonging the intervals between doses. Similar dermal lesions, which are described as palmar-plantar erythrodysesthesia were also observed in patients after long-term intravenous infusion (see section 4.8).

Anaphylactoid response: During repeat dose toxicology studies in dogs, an acute response characterised by hypotension, pale mucous membranes, salivation, emesis and periods of hyperactivity followed by hypoactivity and lethargy was observed following administration of pegylated liposomes (placebo). A similar, but less severe response was also noted in dogs treated with Caelyx and standard doxorubicin.

The hypotensive response was reduced in magnitude by pretreatment with antihistamines. However, the response was not life-threatening and the dogs recovered quickly upon discontinuation of treatment.

Local toxicity: Subcutaneous tolerance studies indicate that Caelyx, as against standard doxorubicin hydrochloride, causes slighter local irritation or damage to the tissue after a possible extravasation.

Mutagenicity and carcinogenicity: Although no studies have been conducted with Caelyx, doxorubicin hydrochloride, the pharmacologically active ingredient of Caelyx, is mutagenic and carcinogenic. Pegylated placebo liposomes are neither mutagenic nor genotoxic.

Reproductive toxicity: Caelyx resulted in mild to moderate ovarian and testicular atrophy in mice after a single dose of 36 mg/kg. Decreased testicular weights and hypospermia were present in rats after repeat doses ≥ 0.25 mg/kg/day and diffuse degeneration of the seminiferous tubules and a marked decrease in spermatogenesis were observed in dogs after repeat doses of 1 mg/kg/day (see section 4.6).

Nephrotoxicity: A study has shown that Caelyx at a single intravenous dose of over twice the clinical dose produces renal toxicity in monkeys. Renal toxicity has been observed with even lower single doses of doxorubicin HCl in rats and rabbits. Since an evaluation of the post-marketing safety database for Caelyx in patients has not suggested a significant nephrotoxicity liability of Caelyx, these findings in monkeys may not have relevance to patient risk assessment.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)phospho]oxy]ethylcarbamoyl)- ω -methoxypoly(oxyethylen)-40 sodium salt (MPEG-DSPE)
fully hydrogenated soy phosphatidylcholine (HSPC)
cholesterol
ammonium sulphate
sucrose
histidine
water for injections
hydrochloric acid
sodium hydroxide

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

20 months

After dilution:

- Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 2°C to 8°C.
- From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and should not be longer than 24 hours at 2°C to 8°C.
- Partially used vials must be discarded.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).
Do not freeze.

For storage conditions of the diluted medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Type I glass vials, each with a siliconised grey bromobutyl stopper, and an aluminium seal, with a deliverable volume of 10 ml (20 mg) or 25 ml (50 mg).
Caelyx is supplied as a single pack or packs of ten vials.
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Do not use material that shows evidence of precipitation or any other particulate matter.

Caution must be exercised in handling Caelyx solution. The use of gloves is required. If Caelyx comes into contact with skin or mucosa, wash immediately and thoroughly with soap and water. Caelyx must be handled and disposed of in a manner consistent with that of other anticancer medicinal products in accordance with local requirements.

Determine the dose of Caelyx to be administered (based upon the recommended dose and the patient's body surface area). Take the appropriate volume of Caelyx up into a sterile syringe. Aseptic technique must be strictly observed since no preservative or bacteriostatic agent is present in Caelyx. The appropriate dose of Caelyx must be diluted in 5 % (50 mg/ml) glucose solution for infusion prior to administration. For doses < 90 mg, dilute Caelyx in 250 ml, and for doses ≥ 90 mg, dilute Caelyx in 500 ml. This can be infused over 60 or 90 minutes as detailed in 4.2.

The use of any diluent other than 5 % (50 mg/ml) glucose solution for infusion, or the presence of any bacteriostatic agent such as benzyl alcohol may cause precipitation of Caelyx.

It is recommended that the Caelyx infusion line be connected through the side port of an intravenous infusion of 5 % (50 mg/ml) glucose. Infusion may be given through a peripheral vein. Do not use with in-line filters.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

SP Europe
Rue de Stalle 73
B – 1180 Bruxelles
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/96/011/001
EU/1/96/011/002
EU/1/96/011/003
EU/1/96/011/004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorization: 21 June 1996
Date of last renewal: 19 May 2006

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

ANNEX II

- A. MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDER
RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION**

A. MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

SP Labo N.V., Industriepark 30, 2220, Heist-op-den-Berg, Belgium

B. CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• **CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE IMPOSED ON THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Medicinal product subject to restricted medical prescription (See Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

• **CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Not applicable.

• **OTHER CONDITIONS**

Pharmacovigilance system

The MAH must ensure that the system of Pharmacovigilance, as described in version dated June 2007 presented in Module 1.8.1. of the Marketing Authorisation Application, is in place and functioning before and whilst the product is on the Market.

Risk Management Plan

The MAH commits to performing the studies and additional pharmacovigilance activities detailed in the Pharmacovigilance Plan, as agreed in version dated 01 June 2007 of the Risk Management Plan (RMP) presented in Module 1.8.2. of the Marketing Authorisation Application and any subsequent updates of the RMP agreed by the CHMP.

As per the CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, the updated RMP should be submitted at the same time as the next Periodic Safety Update Report (PSUR).

In addition, an updated RMP should be submitted:

- When new information is received that may impact on the current Safety Specification, Pharmacovigilance Plan or risk minimisation activities
- Within 60 days of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached
- At the request of the EMEA

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CAELYX CARTON 20 mg/10 ml – 1 vial
CAELYX CARTON 20 mg/10 ml – 10 vials

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Caelyx 2 mg/ml concentrate for solution for infusion
Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One ml of Caelyx contains 2 mg pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)phosphooxy]ethylcarbamoyl)- ω -methoxypoly(oxyethylen)-40 sodium salt, fully hydrogenated soy phosphatidylcholine, cholesterol, ammonium sulphate, sucrose, histidine, water for injections, hydrochloric acid and sodium hydroxide.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

1 vial
10 vials
20 mg/10 ml

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intravenous use, following dilution in 5 % (50 mg/ml) glucose solution for infusion.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

DO NOT USE INTERCHANGEABLY WITH OTHER FORMULATIONS OF DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Partially used vials should be discarded.

Caelyx should be handled and disposed of in a manner consistent with that of other cytotoxic medicinal products.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Marketing Authorisation Holder:
SP Europe
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/96/011/001 (1 vial)
EU/1/96/011/002 (10 vials)

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Caelyx 20 mg/10 ml

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CAELYX CARTON 50 mg/25 ml – 1 vial
CAELYX CARTON 50 mg/25 ml – 10 vials

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Caelyx 2 mg/ml concentrate for solution for infusion
Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One ml of Caelyx contains 2 mg pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)phosphooxy]ethylcarbamoyl)- ω -methoxypoly(oxyethylen)-40 sodium salt, fully hydrogenated soy phosphatidylcholine, cholesterol, ammonium sulphate, sucrose, histidine, water for injections, hydrochloric acid and sodium hydroxide.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

1 vial
10 vials
50 mg/25 ml

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intravenous use, following dilution in 5 % (50 mg/ml) glucose solution for infusion.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

DO NOT USE INTERCHANGEABLY WITH OTHER FORMULATIONS OF DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Partially used vials should be discarded.

Caelyx should be handled and disposed of in a manner consistent with that of other cytotoxic medicinal products.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Marketing Authorisation Holder:
SP Europe
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/96/011/003 (1 vial)
EU/1/96/011/004 (10 vials)

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Caelyx 50 mg/25 ml

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

CAELYX LABEL 20 mg/10 ml

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Caelyx 2 mg/ml concentrate for solution for infusion
Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride

Intravenous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Batch

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

20 mg/10 ml

6. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

CAELYX LABEL 50 mg/25 ml

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Caelyx 2 mg/ml concentrate for solution for infusion
Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride

Intravenous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Batch

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

50 mg/25 ml

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

Caelyx 2 mg/ml concentrate for solution for infusion

Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.
- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

In this leaflet:

1. What Caelyx is and what it is used for
2. Before you use Caelyx
3. How to use Caelyx
4. Possible side effects
5. How to store Caelyx
6. Further information

1. WHAT CAELYX IS AND WHAT IT IS USED FOR

Caelyx is an antitumour agent.

Caelyx is used to treat cancer of the breast in patients at risk for heart problems. Caelyx is also used to treat cancer of the ovary. It is used to kill cancer cells, shrink the size of the tumour, delay the growth of the tumour, and extend your survival.

Caelyx is also used in combination with another medicine, bortezomib, to treat multiple myeloma, a cancer of the blood in patients who have received at least 1 prior therapy.

Caelyx is also used to produce an improvement in your Kaposi's sarcoma including flattening, lightening and even shrinkage of the cancer. Other symptoms of Kaposi's sarcoma, such as swelling around the tumour, may also improve or disappear.

Caelyx contains a medicine which is able to interact with cells in such a way as to selectively kill cancer cells. The doxorubicin hydrochloride in Caelyx is enclosed in tiny spheres called pegylated liposomes which help to deliver the medicinal product from the blood stream to the cancerous tissue rather than healthy normal tissue.

2. BEFORE YOU USE CAELYX

Do not use Caelyx

- if you are allergic (hypersensitive) to doxorubicin hydrochloride or any of the other ingredients of Caelyx.

Take special care with Caelyx

- if you are receiving any treatment for heart disease or liver disease;
- if you are diabetic, because Caelyx contains sugar which may require an adjustment to the treatment of your diabetes;
- if you have Kaposi's sarcoma and have had your spleen removed.

Taking other medicines

Please tell your doctor or pharmacist

- if you are taking or have recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription,
- about any other cancer treatments you are on or have been taking, as particular care needs to be taken with treatments which reduce the number of white blood cells, as this may cause further reduction in the number of white blood cells. If you are unsure about what treatments you have received or any illnesses you have had, discuss these with your doctor.

Pregnancy and breast-feeding

Ask your doctor or pharmacist for advice before taking any medicine.

Because the active ingredient doxorubicin hydrochloride in Caelyx may cause birth defects, it is important to tell your doctor if you think you are pregnant. Avoid becoming pregnant while you or your partner are taking Caelyx and in the six months following discontinuation of Caelyx treatment.

Because doxorubicin hydrochloride may be harmful to nursing infants, women must discontinue breast-feeding before starting treatment with Caelyx. Health experts recommend that HIV infected women do not breast-feed their infants under any circumstances in order to avoid transmission of HIV.

Driving and using machines

Do not drive or use any tools or machines if you feel tired or sleepy from treatment with Caelyx.

3. HOW TO USE CAELYX

Caelyx is a unique formulation. It must not be used interchangeably with other formulations of doxorubicin hydrochloride.

Caelyx will be given to you by your doctor in a drip (infusion) into a vein. Depending on the dose and indication, this may take from 30 minutes to more than one hour (i.e., 90 minutes).

If you are being treated for breast cancer or ovarian cancer, Caelyx will be administered at a dose of 50 mg per square metre of your body surface area (based on your height and weight). The dose is repeated every 4 weeks for as long as the disease does not progress and you are able to tolerate the treatment.

If you are being treated for multiple myeloma, and have already received at least 1 prior therapy, Caelyx will be administered at a dose of 30 mg per square metre of your body surface area (based on your height and weight) as a 1 hour intravenous infusion on Day 4 of the bortezomib 3 week regimen immediately after the bortezomib infusion. The dose is repeated as long as you respond satisfactorily and tolerate treatment.

If you are being treated for Kaposi's sarcoma, Caelyx will be administered at a dose of 20 mg per square metre of your body surface area (based on your height and weight). The dose is repeated every 2 to 3 weeks for 2 - 3 months, then as often as necessary to maintain an improvement in your condition.

If you use more Caelyx than you should

Acute overdosing worsens side effects like sores in the mouth or decreases the number of white blood cells and platelets in the blood. Treatment will include administration of antibiotics, platelet cell transfusions, use of factors which stimulate production of white blood cells and symptomatic treatment of mouth sores.

If you have any further questions on the use of this product, ask your doctor or pharmacist.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, Caelyx can cause side effects, although not everybody gets them.

During the infusion of Caelyx, the following reactions may occur: flushing of the face, shortness of breath, headache, chills, back pain, tightness in the chest and/or throat, sore throat, low or increase in blood pressure, rapid heart beat, puffing of the face, fever, dizziness, nausea, indigestion, itching, rash and sweating. In very rare cases, seizures (convulsions) have occurred. Stinging or swelling of the skin at the site of injection may also occur. If the drip stings or hurts while you are receiving a dose of Caelyx, tell your doctor immediately.

Contact your doctor immediately if:

- you get reddening painful skin on your hands and feet,
- you get painful reddening of the skin and/or blisters on the body or in the mouth,
- you get heart problems,
- you get mouth sores,
- you develop a fever or any other sign of an infection,
- you get sudden shortness of breath or sharp chest pain that may worsen with deep breathing or coughing,
- you get swelling, warmth, or tenderness in the soft tissues of your leg, sometimes with pain which gets worse when you stand or walk.

Between infusions, the following may occur:

- redness, swelling and sores on the palms of your hands and feet. These effects have been seen frequently, and are sometimes severe. In severe cases, these effects may interfere with certain daily activities, and may last for 4 weeks or longer before resolving completely. The doctor may wish to delay the start and/or reduce the dose of the next treatment (see Strategies to prevent and treat hand-foot syndrome, below);
- pain or sores in mouth or throat, nausea, vomiting, stomach pains, diarrhoea, constipation, oral thrush (a fungal infection in the mouth), sores in nose, bleeding from your nose, cold sores, loss of appetite, weight loss and tongue inflammation;
- decrease in the number of white blood cells, which can increase the chances of infections. Anaemia (reduction in red blood cells) may cause tiredness, and decreased platelets in the blood may increase the risk of bleeding. In rare cases, having low white blood cells may lead to severe infection. Laboratory values related to the function of the liver may either increase or decrease while on Caelyx. It is because of the potential changes in your blood cells that you will have regular blood tests. From a clinical study in patients with AIDS-KS comparing Caelyx against another treatment (bleomycin/vincristine), there may be a higher chance of some infections with Caelyx. However, in contrast to the experience with patients with AIDS-KS, when Caelyx was compared to a standard treatment for advanced ovarian cancer (topotecan), the risk of infections was substantially lower in the Caelyx-treated patients. The risk of low blood counts and infections was similarly low in breast cancer studies. Some of these effects may be related to your disease and not to Caelyx;
- general feeling of tiredness, sleepiness, confusion, dizziness, weakness, bone pain, breast pain, muscle pain, leg cramps or swelling, general swelling, inflammation of the retina (the light-detecting membrane of the eye), increased tear production, blurred vision, feeling of pins and needles or pain in hands and feet;
- hair loss, inflammation of hair follicles, scaly skin, inflammation or rash, abnormal skin pigmentation (colouring), and nail disorder ;
- heart problems, e.g., irregular heart beat, enlarged blood vessels;
- fever, increased temperature or any other sign of infection which may be related to your disease;
- respiratory problems, i.e., difficulty in breathing or coughing which may be linked to infections you have caught as a result of your disease;
- if you have previously had skin reactions, i.e., pain, redness and dryness of skin, during treatment with radiotherapy, this may also happen with Caelyx.

Other side effects that may occur with a combination of Caelyx and bortezomib include:

- joint pain, decreased or abnormal sensation to stimulation, inflammation of the cornea, redness of the eye, redness of the scrotum.

When Caelyx is used alone, some of these effects are less likely to occur, and some have not occurred at all.

If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

Strategies to prevent and treat hand-foot syndrome:

Every day for 4-7 days beginning immediately after you have received Caelyx:

- soak hands and/or feet in basins of cold water when possible (e.g. while watching television, reading, or listening to the radio);
- keep hands and feet uncovered (no gloves, socks, etc.);
- stay in cool places;
- take cool baths during hot weather;
- avoid vigorous exercise that might cause trauma to the feet (e.g. jogging);
- avoid exposure of skin to very hot water (e.g. jacuzzis, saunas);
- avoid tight fitting footwear or high-heeled shoes.

Pyridoxine (Vitamin B6):

- Vitamin B6 is available without prescription.
- Take 50-150 mg daily beginning at the first signs of redness or tingling.

5. HOW TO STORE CAELYX

Keep out of the reach and sight of children.

Store in a refrigerator (2°C – 8°C). Do not freeze.

After dilution:

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 2°C to 8°C. From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and should not be longer than 24 hours at 2°C to 8°C. Partially used vials must be discarded.

Do not use Caelyx after the expiry date which is stated on the label and carton.

Do not use Caelyx if you notice that it shows evidence of precipitation or any other particulate matter.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

6. FURTHER INFORMATION

What Caelyx contains

- The active substance is doxorubicin hydrochloride. One ml of Caelyx contains 2 mg of doxorubicin hydrochloride in a pegylated liposomal formulation.
- The other ingredients are α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)phospho]oxyethyl)carbamoyl)- ω -methoxypoly(oxyethylen)-40 sodium salt (MPEG-DSPE), fully hydrogenated soy phosphatidylcholine (HSPC), cholesterol, ammonium sulphate, sucrose, histidine, water for injections, hydrochloric acid and sodium hydroxide.

Caelyx concentrate for solution for infusion: vials which provide 10 ml (20 mg) or 25 ml (50 mg).

What Caelyx looks like and contents of the pack

The solution for infusion is sterile, translucent and red. Caelyx is available in glass vials as a single pack or packs of ten vials.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder: SP Europe, Rue de Stalle 73, B-1180 Bruxelles, Belgium.

Manufacturer: SP Labo N.V., Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Belgium.

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssebroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21, Băneasa
Center, et. 7, sector 1
RO-013682 București

Tel. + 40 21 233 35 30

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

This leaflet was last approved on

Detailed information on this medicine is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

The following information is intended for medical or healthcare professionals only (see section 3):

Caution must be exercised in handling Caelyx solution. The use of gloves is required. If Caelyx comes into contact with skin or mucosa, wash immediately and thoroughly with soap and water. Caelyx must be handled and disposed of in a manner consistent with that of other anticancer medicinal products.

Determine the dose of Caelyx to be administered (based upon the recommended dose and the patient's body surface area). Take the appropriate volume of Caelyx up into a sterile syringe. Aseptic technique must be strictly observed since no preservative or bacteriostatic agent is present in Caelyx. The appropriate dose of Caelyx must be diluted in 5 % (50 mg/ml) glucose solution for infusion prior to administration. For doses < 90 mg, dilute Caelyx in 250 ml, and for doses ≥ 90 mg, dilute Caelyx in 500 ml.

To minimize the risk of infusion reactions, the initial dose is administered at a rate no greater than 1 mg/minute. If no infusion reaction is observed, subsequent Caelyx infusions may be administered over a 60-minute period.

In the breast cancer trial program, modification of the infusion was permitted for those patients experiencing an infusion reaction as follows: 5 % of the total dose was infused slowly over the first 15 minutes. If tolerated without reaction, the infusion rate was doubled for the next 15 minutes. If tolerated, the infusion was completed over the next hour for a total infusion time of 90 minutes.

If the patient experiences early symptoms or signs of infusion reaction, immediately discontinue the infusion, give appropriate premedications (antihistamine and/or short acting corticosteroid) and restart at a slower rate.

The use of any diluent other than 5 % (50 mg/ml) glucose solution for infusion, or the presence of any bacteriostatic agent such as benzyl alcohol may cause precipitation of Caelyx.

It is recommended that the Caelyx infusion line be connected through the side port of an intravenous infusion of 5 % (50 mg/ml) glucose. Infusion may be given through a peripheral vein. Do not use with in-line filters.

表 1.6-5 企業中核データシート (CCDS)
(20■■年■■月改訂)

Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.

COMPANY CORE DATA SHEET

DOXIL[®]/CAELYX[®]

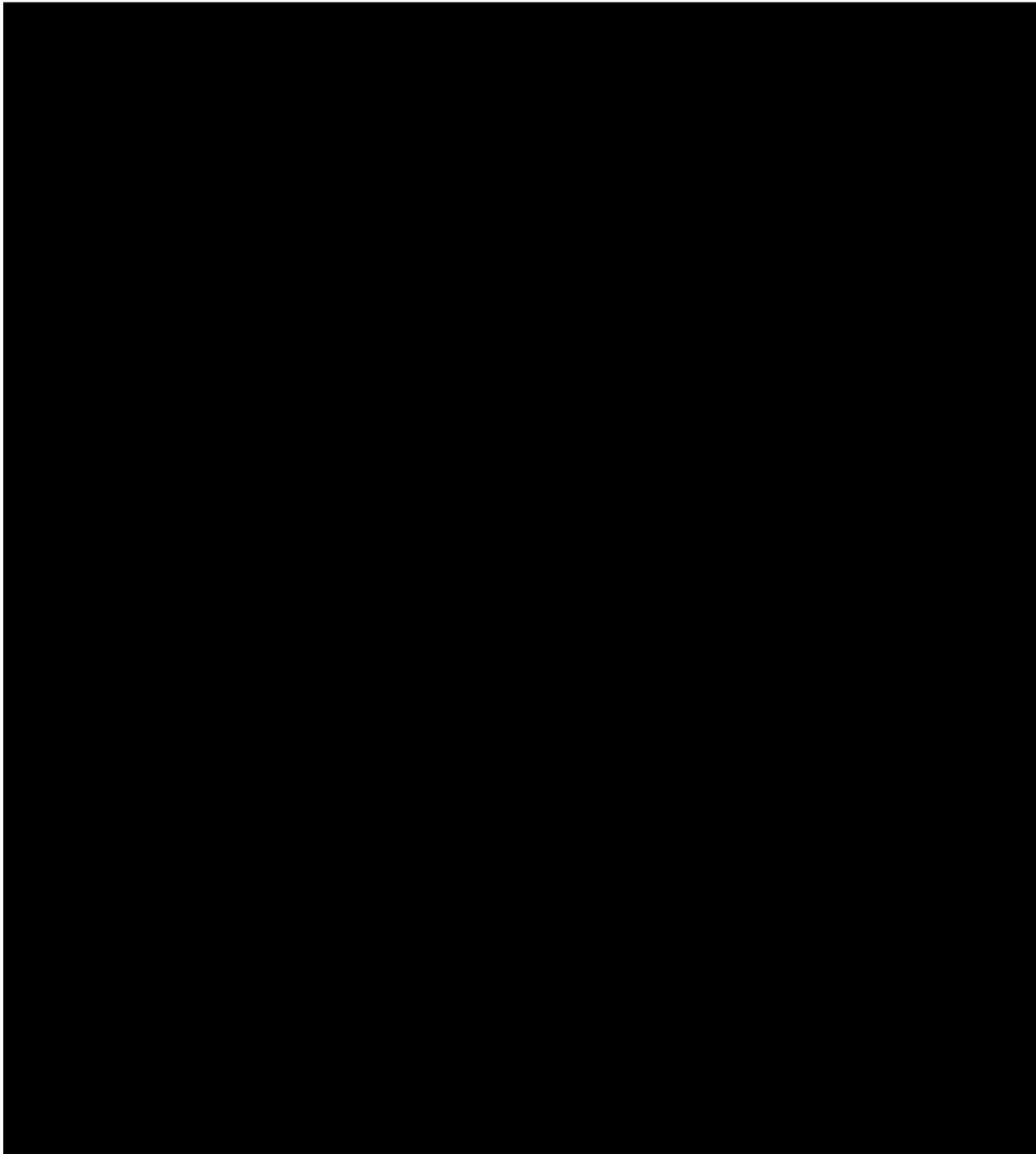
Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride

JED_DEV00 \ 0900fde98022458f \ 3.0 \ 2008-11-12 10:55

██████████ 20 ██████████

Confidentiality Statement

The information in this document contains trade secrets and commercial information that are privileged or confidential and may not be disclosed unless such disclosure is required by applicable law or regulations. In any event, persons to whom the information is disclosed must be informed that the information is *privileged* or *confidential* and may not be further disclosed by them. These restrictions on disclosure will apply equally to *all* future information supplied to you which is indicated as *privileged* or *confidential*.



JEDI_DEV00 \ 0900fde98022458f \ 3.0 \ 2008-11-12 10:55

ドキシル注 20mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

ヤンセン ファーマ株式会社

現在国内で使用されている主な同種同効品一覧を以下に示す。

販売名	ドキシル注 20mg		
用法・用量 (続き)	次コース開始基準		
	<手足症候群>		
	投与開始時の Grade	投与の開始	用量の変更
	1 疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化又は皮膚炎(例:紅斑)	投与を継続する。	当該コースにて Grade 3 の本事象を経験している場合は、用量を 25% 減量する。
	2 機能障害のない皮膚の変化(例:角層剥離、水疱、出血、腫脹)又は疼痛	Grade 0~1 に軽快するまで最大 4 週間延期する。 4 週間延期しても Grade 1 まで軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。	
	3 潰瘍性皮膚炎又は疼痛による機能障害を伴う皮膚の変化	Grade 0~1 に軽快するまで最大 4 週間延期する。 (投与開始予定日から 2 週間延期した時点で Grade 2 へ軽快しない場合、本剤の投与を中止する。) 4 週間延期しても Grade 1 まで軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。	
	<口内炎>		
	投与開始時の Grade	投与の開始	用量の変更
	1 粘膜の紅斑	投与を継続する。	当該コースにて Grade 3 以上の本事象を経験している場合は、用量を 25% 減量する。
	2 斑状潰瘍又は偽膜	Grade 0~1 に軽快するまで最大 4 週間延期する。 4 週間延期しても Grade 1 まで軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。	
	3 融合した潰瘍又は偽膜；わずかな外傷で出血	Grade 0~1 に軽快するまで最大 4 週間延期する。 (投与開始予定日から 2 週間延期した時点で Grade 2 へ軽快しない場合、本剤の投与を中止する。)	
	4 組織の壊死；顕著な自然出血；生命を脅かす	4 週間延期しても Grade 1 まで軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。	
	<白血球、好中球、血小板>		
	投与開始時の Grade	投与の開始	用量の変更
	白血球 (mm ³) 好中球 (mm ³) 血小板 (mm ³)		
1 <施設基準値> 3,000 < < < 1,500 < < < -1,000	1 <施設基準値> 1,500 < < < -500	1 <施設基準値> 75,000 < < < 50,000 < < < -25,000	
2 < < < 3,000 < < < -2,000	2 < < < 1,500 < < < -1,000	2 < < < 75,000 < < < 50,000	
3 < < < 2,000 < < < -1,000	3 < < < 1,000 < < < -500	3 < < < 50,000 < < < 25,000	
4 < < < 1,000	4 ^{注)} < < < 500	4 < < < 25,000	
注) Grade 4 に該当する場合、サイトカイン (G-CSF 等) の併用を検討すること。			

JED1_DEV001_0900fde980226625\1.13\2008-11-18 18:21

販売名	ドキシル注 20mg
用法・用量 (続き)	<p><その他の副作用> 重度の副作用 (Grade 3 以上) が発現した場合、Grade 0~2 に軽快するまで最大 2 週間延期し、用量を 25%減量する (ただし、疲労、悪心、嘔吐、食欲不振、血中 K 減少、血中 Na 減少、リンパ球数減少、infusion reaction に関しては、Grade 0~2 に軽快するまで最大 2 週間延期し、同一用量にて投与を継続する)。</p> <p>5) 肝機能障害のある患者に対する本剤の治療経験は限られている。従来のドキシルピシン塩酸塩製剤での経験に基づき、血清ビリルビン値が次のように上昇した場合は、本剤を減量することが望ましい。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血清ビリルビン値が 1.2~3.0mg/dL の場合は、通常量の 1/2 ・血清ビリルビン値が 3.0mg/dL を超える場合は、通常量の 1/4
使用上の注意	<p>【警告】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 従来のドキシルピシン塩酸塩製剤の代替として本剤を投与しないこと。 [「重要な基本的注意」の項参照] 2) 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、卵巣癌患者に対する本剤の投与は、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。 3) ドキシルピシン塩酸塩が有する心毒性に注意すること。ドキシルピシン塩酸塩の総投与量が 500mg/m²を超えると、心筋障害によるうっ血性心不全が生じる可能性がある。ドキシルピシン塩酸塩の総投与量については、他のアントラサイクリン系薬剤や関連化合物による前治療又は併用を考慮すること。また、縦隔に放射線療法を受けた患者又はシクロホスファミドなどの心毒性のある薬剤を併用している患者では、より低い総投与量 (400mg/m²) で心毒性が発現する可能性があるので注意すること。本剤投与開始前、及び本剤投与中は頻回に心機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。 [「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照] 4) 心血管系疾患又はその既往歴のある患者には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。 [「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照] 5) 重度の骨髄抑制が生じることがあるため、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。 [「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]

販売名	ドキシル注 20mg
使用上の注意 (続き)	<p>6) ほてり、潮紅、呼吸困難、胸部不快感、熱感、悪心等を含む急性の infusion reaction が認められている。これらの症状は、多くの患者で投与中止又は終了後、数時間から1日で軽快し、また、投与速度の減速により軽快することもある。一部の患者では、重篤で致死的なアレルギー様又はアナフィラキシー様の infusion reaction が報告されている。緊急時に十分な対応のできるよう治療薬と救急装置を準備した上で投与を開始し、infusion reaction 発現の危険性を最小限にするため投与速度は 1mg/分を超えないこと。このような infusion reaction が生じた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]</p>
	<p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 従来のドキシルピシン塩酸塩製剤又は本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</p> <p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 心血管系疾患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(「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。〕 2) 骨髄抑制のある患者(エイズ関連カポジ肉腫患者では HIV や併用薬等により、また、再発卵巣癌患者では前治療等の影響により、本剤の投与開始前から骨髄抑制が認められる場合がある。)[骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。(「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。] 3) 肝機能障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照)。] 4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照] 5) 大豆アレルギーのある患者〔本剤の添加物に大豆由来の成分が含まれている。] <p>2. 重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤はドキシルピシン塩酸塩をリポソームに封入した製剤であることから、本剤の有効性、安全性、薬物動態等は従来のドキシルピシン塩酸塩製剤と異なる。本剤を従来のドキシルピシン塩酸塩製剤の代替として使用しないこと。また、本剤を従来のドキシルピシン塩酸塩製剤と同様の用法・用量で投与しないこと。 2) ドキシルピシン塩酸塩が有する心毒性に注意し、本剤投与開始前、及び本剤投与中は頻回に、心機能検査(心電図、心エコー、放射性核種スキャン、心内膜心筋生検等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止すること。[「警告」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照] 3) 骨髄抑制が生じた結果、感染症、発熱性好中球減少症又は出血が起こることがあるので、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。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、他の骨髄抑制作用を有する薬剤との併用により、骨髄抑制が増強される可能性がある。[「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照] 4) 急性の infusion reaction (ほてり、潮紅、胸部不快感、呼吸困難、悪心、熱感、背部痛、頰脈、そう痒症、鼻漏、腹痛、動悸、血圧上昇、顔面腫脹、頭痛、悪寒、胸痛、咽喉絞扼感、発熱、発疹、チアノーゼ、失神、気管支痙攣、喘息、無呼吸、低血圧等を特徴とする)があらわれることがある。これらの症状は、投与中止又は終了後、数時間から1日で軽快することが多く、また、投与速度の減速により軽快することもある。一方、重篤で致死的なアレルギー様又はアナフィラキシー様の infusion reaction があらわれることがあるので、緊急時に十分な対応のできるよう治療薬と救急装置を準備した上で投与を開始し、infusion reaction 発現の危険性を最小限にするため投与速度は 1mg/分を超えないこと。このような infusion reaction が生じた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「警告」、「重大な副作用」の項参照]

JED_DEV001_0900fde980226625\1.13\2008-11-18 18:21

販売名	ドキシル注 20mg			
使用上の注意 (続き)	<p>(3) infusion reaction (18.9%) : 一部の患者では重篤で致死的なアレルギー様又はアナフィラキシー様の infusion reaction があらわれることがあるので、投与中は患者の状態を慎重に観察し、このような infusion reaction が生じた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「警告」、「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(4) 手足症候群 (78.4%) : 腫脹、疼痛、紅斑、手足の皮膚の落屑を特徴とする手掌・足底の皮疹があらわれることがあるので、このような症状があらわ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。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]</p> <p>(5) 口内炎 (77.0%) : 口内炎があらわれることがあるので、本剤投与時には頻回に観察を行い、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。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]</p> <p>(6) 肺塞栓症 (頻度不明^{注3)}) : 致死的な肺塞栓症がまれに報告されているので、患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわ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。</p> <p>注1) 発現頻度は、国内臨床試験における頻度を示す。</p> <p>注2) 国内臨床試験では認められなかったため、外国臨床試験における頻度を示す。</p> <p>注3) 自発報告のため、頻度不明。</p> <p>2)その他の副作用 再発卵巣癌：国内臨床第II相試験 (n=74) ^{注1)}</p>			
		30%以上	5%~30%未満	5%未満
	感染症および寄生虫症		毛包炎、鼻咽頭炎	上気道感染、外耳炎、口腔感染、体部白癬、膀胱炎、ウイルス性肝炎、帯状疱疹、ヘルペス性口内炎、感染、インフルエンザ、咽頭炎、皮膚感染、足部白癬、尿路感染、創傷感染、咽喉頭炎
	血液およびリンパ系障害			発熱性好中球減少症
	免疫系障害			季節性アレルギー、過敏症
	代謝および栄養障害	食欲不振		高カリウム血症、耐糖能障害
	精神障害			不眠症
	神経系障害		頭痛、味覚異常、末梢性感覚ニューロパシー	嗅覚錯誤、浮動性めまい、感覚鈍麻、片頭痛
	眼障害			眼の障害、白内障、結膜炎、眼乾燥、眼脂、角膜炎、流涙増加、硝子体浮遊物
	耳および迷路障害			耳痛、耳鳴
心臓障害			第一度房室ブロック、動悸、洞性頻脈、大動脈弁閉鎖不全症、左脚ブロック、洞性不整脈、上室性期外収縮、心室肥大	
血管障害		高血圧	起立性低血圧、潮紅、深部静脈血栓症	

JEDI_DEV00\0900fde980226625\1.13\2008-11-18 18:21

販売名	ドキシル注 20mg			■
使用上の注意 (続き)		30%以上	5%~30%未満	5%未満
	呼吸器、 胸部および 縦隔障害		咽喉頭疼痛、 咳嗽	咽頭不快感、 鼻漏、咽頭の 炎症、鼻出 血、咯血、間 質性肺疾患、 肺臓炎
	胃腸障害	悪心	便秘、下痢、 嘔吐、消化不 良、上腹部 痛、痔核	腹部膨満、腹 痛、胃不快 感、口唇炎、 嚥下障害、肛 門周囲痛、口 唇びらん、腹 部不快感、歯 肉腫脹、歯肉 炎、歯周病、 小腸閉塞、舌 変色、歯痛
	肝胆道系障 害			高ビリルビン 血症
	皮膚および 皮下組織障 害	発疹	脱毛症、色素 沈着障害	爪の障害、紅 斑、そう痒 症、多汗症、 過角化、点状 出血
	筋骨格系お よび結合組 織障害		背部痛	四肢痛、肩部 痛、側腹部 痛、筋痛、筋 骨格硬直、関 節痛
	腎および尿 路障害		蛋白尿	頻尿、尿道障 害、尿道痛
	生殖系およ び乳房障害			性器発疹、陰 部そう痒症、 女性外陰部潰 瘍
	全身障害お よび投与局 所様態	疲労	倦怠感、発 熱、胸痛	注射部位反 応、胸部不快 感、悪寒、熱 感、低体温、 インフルエン ザ様疾患
	臨床検査	リンパ球数 減少、単球 百分率増 加、血中ア ルブミン減 少、LDH 増加、単球 百分率減 少、好中球 百分率増 加、好酸球 百分率減 少、リンパ 球百分率増 加、体重減 少	好塩基球百分 率増加、 AST(GOT)増 加、ALT(GPT) 増加、総蛋白 減少、 γ -GTP 増加、ALP増 加、CK(CPK)減 少、血中Na減 少、単球数減 少、血中尿素 増加、血小板 数増加、血中 尿素減少、血 中Cl減少、血 中K減少、好 酸球百分率増 加、血中K増 加、CK(CPK)増 加、白血球数 増加、血中ビ リルビン増 加、尿中蛋白 陽性、血中ク レアチニン増 加、血中Cl増 加、血中クレ アチニン減 少、単球数増 加、血中Na増 加、血中ビリ ルビン減少、 好塩基球百分 率減少	駆出率減少、 リンパ球数増 加、AST(GOT) 減少、LDH減 少、血圧上 昇、心電図ST 部分下降、好 酸球数増加、 γ -GTP減少、 尿中ブドウ糖 陽性、ヘマト クリット減 少、心拍数増 加、平均赤血 球ヘモグロビ ン濃度減少、 好中球数増 加、尿pH上 昇、総蛋白増 加、心電図ST 部分下降、心 電図PQ間隔延 長、尿中ケト ン体陽性、心 電図ST-T変化
傷害、中毒 および処置 合併症			凍瘡、熱傷	
注1) 重大な副作用以外の事象を記載した。				

JEDI_DEV00 \ 0900fde980226625 \ 1.13 \ 2008-11-18 18:21

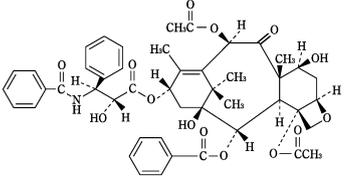
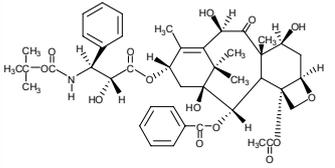
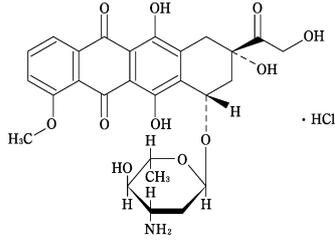
販売名	ドキシル注 20mg				
使用上の注意 (続き)	3) 外国臨床試験及び外国市販後自発報告 ①再発卵巣癌：外国臨床第 III 相試験 (n=239) 外国で行われた再発卵巣癌を対象とした臨床試験では、239 例中、血液学的検査での異常として好中球減少症 (1,000/mm ³ 未満) 29 例 (12.1%)、貧血 (ヘモグロビン 8g/dL 未満) 14 例 (5.9%)、血小板減少症 (50,000/mm ³ 未満) 3 例 (1.3%) が認められた。有害事象 (本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象) の情報は 239 例から得られ、222 例 (92.9%) に副作用が認められた。主な有害事象は、手足症候群 121 例 (50.6%)、口内炎 99 例 (41.4%)、悪心 110 例 (46.0%)、無力症 96 例 (40.2%) であった。				以下余白
		10%以上 ¹⁾	1~10%未満	頻度不明 ²⁾	
	全身	無力症、腹痛、発熱、疼痛、粘膜障害、背部痛、感染、頭痛			
	心臓血管		血管拡張術、頻脈、深部血栓性静脈炎、低血圧、蒼白、心停止		
	皮膚・付属器	手足症候群、発疹、脱毛症	そう痒症、皮膚変色、小水疱水疱性皮疹、斑状丘疹状皮疹、剥脱性皮膚炎、帯状疱疹、発汗、皮膚乾燥、単純ヘルペス、真菌性皮膚炎、せつ腫症、さ瘡		
	消化器	悪心、口内炎、嘔吐、便秘、下痢、食欲不振、消化不良、腸管閉塞	口腔モニリア症、口腔内潰瘍形成、口内乾燥、歯肉炎、食道炎、嚥下障害、鼓腸、直腸出血、イレウス、腹部腫脹、腹水		
	血液及びリンパ		斑状出血		
	代謝・栄養	末梢性浮腫	脱水、体重減少、高ビリルビン血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、浮腫、悪液質、高血糖、低ナトリウム血症		
	筋骨格		筋痛、関節痛、病的骨折	筋痙攣	
	神経	錯感覚	傾眠、浮動性めまい、うつ病、不眠症、不安、錯乱、ニューロパシー、筋緊張亢進、激越、神経痛、末梢神経炎、回転性めまい		
呼吸器	咽頭炎、呼吸困難	咳嗽増加、鼻炎、肺炎、胸水、副鼻腔炎、無呼吸、鼻出血			
特殊感覚		結膜炎、味覚倒錯、眼乾燥、耳痛			
泌尿生殖		尿路感染、排尿困難、白帯下、頻尿、膀胱炎、血尿、尿失禁、尿意切迫、腫モニリア症、膣出血、骨盤痛			
				以下余白	

JEDI_DEV00 \ 0900fde980226625 \ 1.13 \ 2008-11-18 18:21

販売名	ドキシル注 20mg				
使用上の注意 (続き)	注 1) 有害事象を示す。また、血液学的検査関連の有害事象を除く。 注 2) 自発報告のため、頻度不明。 ②エイズ関連カポジ肉腫 ^{注3)} 外国で行われたエイズ関連カポジ肉腫を対象とした 4 臨床試験では、720 例中、血液学的検査での異常として血小板減少症 439 例 (61.0%)、貧血 399 例 (55.4%)、好中球減少症 352 例 (48.9%) が認められた。 有害事象 (本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象) の情報は 705 例から得られ、83%に副作用が認められた。主な副作用 (血液学的検査関連の副作用を除く) は、悪心 119 例 (16.9%)、無力症 70 例 (9.9%)、低色素性貧血 69 例 (9.8%)、発熱 64 例 (9.1%)、脱毛症 63 例 (8.9%)、Al-P 増加、嘔吐、下痢各 55 例 (7.8%)、口内炎 48 例 (6.8%)、口腔モニリア症 39 例 (5.5%) であった。			-以下余白-	-以下余白-
		5%以上 ^{注4)}	1%~5%未満	1%未満	
	全身	無力症、発熱	頭痛、背部痛、感	顔面浮腫、蜂巣炎、敗血症、膿瘍、放射線損傷、インフルエンザ症候群、モニリア症、低体温、注射部位出血、注射部位疼痛、クリプトコカス症、腹水	
	心臓血管		胸痛、低血圧、頻脈	血栓性静脈炎、心筋症、心嚢液貯留、出血、動悸、失神、脚ブロック、うっ血性心不全、心拡大、心停止、片頭痛、血栓症、心室性不整脈	
	皮膚・付属器	脱毛症	単純ヘルペス、発疹、そう痒	斑状丘疹状皮疹、皮膚潰瘍、皮膚変色、帯状疱疹、剥脱性皮膚炎、皮膚モニリア症、多形紅斑、結節性紅斑、せつ腫症、乾癬、膿疱性皮膚炎、皮膚壊死、尋麻疹、小水疱水疱性皮膚炎	
	消化器	悪心、嘔吐、下痢、口内炎、口腔モニリア症	口腔内潰瘍形成、舌炎、便秘、アフタ性口内炎、食欲不振、嚥下障害、腹痛	消化不良、胆汁うっ滞性黄疸、胃炎、歯肉炎、潰瘍性直腸炎、大腸炎、食道潰瘍、食道炎、胃腸出血、肝不全、口腔内白斑症、脾炎、潰瘍性口内炎、肝炎、肝脾腫大、食欲亢進、黄疸、硬化性胆管炎、しぶり、宿便	
	内分泌			糖尿病	
	血液及リンパ	低色素性貧血	溶血、プロトロンビン時間延長	好酸球増加症、リンパ節症、リンパ管炎、リンパ浮腫、点状出血、トロンボプラスチン減少	
	代謝・栄養	Al-P増加	ALT(GPT)増加、体重減少、低カルシウム血症、高ビリルビン血症、高血糖	LDH 増加、高ナトリウム血症、クレアチニン増加、BUN 増加、脱水、浮腫、高カルシウム血症、高カリウム血症、高脂血症、高尿酸血症、低血糖、低カリウム血症、低脂血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、低蛋白血症、ケトーシス、体重増加	
	筋骨格			筋痛、関節痛、骨痛、筋炎	
神経			錯感覚、不眠症、末梢神経炎、うつ病、ニューロパシー、不安、痙攣、筋緊張低下、急性脳症候群、錯乱、片麻痺、筋緊張亢進、運動低下、回転性めまい		
呼吸器			胸水、喘息、気管支炎、咳嗽増加、過換気、咽頭炎、気胸、鼻炎、副鼻腔炎		

販売名	ドキシル注 20mg			■■■■■	■■■■■
使用上の注意 (続き)	5%以上 ^{注4)}	1%~5% 未満	1%未満	-以下余白-	-以下余白-
	特殊感 覚		中耳炎、味覚倒錯、 視覚異常、盲、結膜 炎、眼痛、視神経 炎、耳鳴、視野欠損		
	泌尿生 殖		血尿、龟头炎、膀胱 炎、排尿困難、性器 浮腫、糖尿、腎不全		
	その他	呼吸困難、 アルブミン 尿、肺炎、 網膜炎、情 動不安定、 浮動性めま い、傾眠			
	注3) 外国で行われた4臨床試験の成績に基づき記載した。				
	注4) 血液学的検査関連の副作用を除く。				
	5. 高齢者への投与 高齢者では特に心毒性、骨髄抑制があらわれやすい。また、肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがある。用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。				
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔動物実験(ラット、ウサギ)で胎児毒性及び流産誘発作用が報告されている。〕 2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕				
	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。				
	8. 過量投与 徴候、症状： ドキソルピシン塩酸塩の短期間での過量投与により粘膜炎、白血球数減少及び血小板数減少の頻度が増加することがある。 処置： 血小板及び顆粒球の輸血、抗菌剤投与等、適切な処置を行うとともに、粘膜炎に対する対症療法を行うこと。				
	9. 適用上の注意 1) 投与経路 静脈内のみ投与すること。皮下、筋肉内投与は行わないこと。 2) 調製時 本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋を使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。 3) 投与時 (1)本剤のバイアルは1回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。また、希釈後は2~8℃で保存し、24時間以内に投与すること。 (2)刺痛感又は灼熱感が生じることがあるため、血管外漏出を避けるよう注意すること。血管外漏出の徴候あるいは症状が生じた場合には、投与を直ちに中止し、別の静脈で再開すること。なお、漏出部位を冷やすことで、症状が緩和される場合がある。 (3)本剤投与の際は、インラインフィルターを使用しないこと。また、投与ラインの急速なフラッシュは避けること。				
	10. その他の注意 1) 動物実験でドキソルピシン塩酸塩及び関連化合物は遺伝毒性及び発癌性を有することが示されている。 2) ラットに反復静脈内投与した実験で、1mg/kg投与群において精巣小型化及び精巣内精子数減少が認められ、イヌに反復静脈内投与した実験で、0.25~1mg/kg投与群において精巣重量減少、精細管変性及び精子未形成が認められた。 3) ドキソルピシン塩酸塩の有する色により、尿が赤色となることがある。				
添付文書の 作成年月	-			■■■■■	■■■■■

JED_DEV00\0900fde980226625\1.13\2008-11-18 18:21

販売名	██████████	██████████	██████████
一般名称	バクリタキセル	ドセタキセル水和物	エビルピシン塩酸塩
会社名 (製造販売元)	██████████		
承認年月	██████████		
再審査年月	██████████		
再評価年月	██████████		
規制区分	██████████		
化学構造式			
剤型・含量	██████████		
効能・効果	██████████		
用法・用量	██████████		

販売名	
用法・用量 (続き)	

JEDI_DEV00\0900fde980226625\1.13\2008-11-18 18:21

販売名	
使用上の注意	

販売名	
使用上の注意 (続き)	

JEDI_DEV00\0900fde980226625\1.13\2008-11-18 18:21

販売名	
使用上の注意 (続き)	

販売名		
使用上の注意 (続き)		

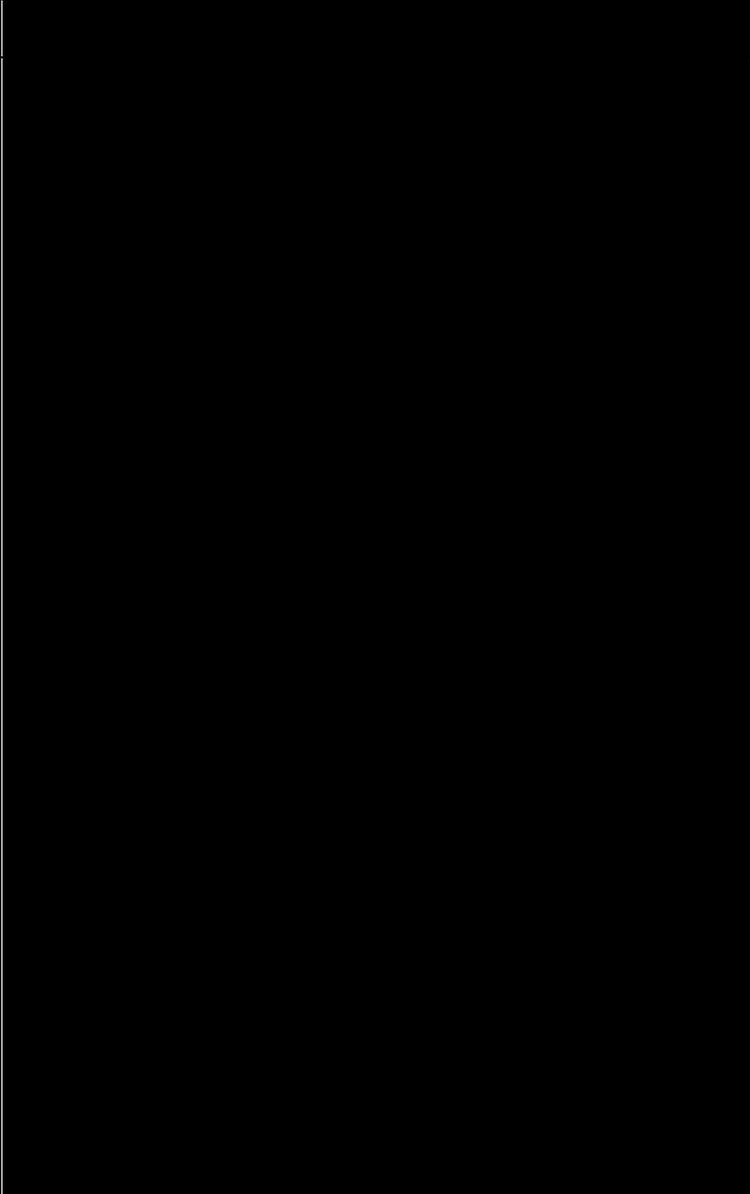
JEDI_DEV00 \ 0900fde980226625 \ 1.13 \ 2008-11-18 18:21

販売名		[REDACTED]
使用上の注意 (続き)	[REDACTED]	-以下余白-

販売名		[REDACTED]
使用上の注意 (続き)	[REDACTED]	-以下余白-

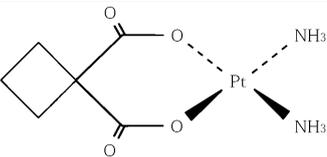
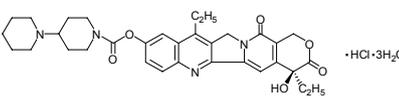
JEDI_DEV00 \ 0900fde980226625 \ 1.13 \ 2008-11-18 18:21

販売名		[Redacted]
使用上の注意 (続き)	[Redacted]	-以下余白-

販売名		
使用上の注意 (続き)		-以下余白-
		-以下余白-

JEDI_DEV00 \ 0900fde980226625 \ 1.13 \ 2008-11-18 18:21

販売名	■■■■■ ■■■■■		■■■■■ ■■■■■
使用上の注意 (続き)			
添付文書の 作成年月	■■■■■		■■■■■

販売名	██████████ ██████████	██████████ ██████████
一般名称	カルボプラチン	イリノテカン塩酸塩水和物
会社名 (製造販売元)	██████████	
承認年月		
再審査年月		
再評価年月		
規制区分		
化学構造式		
剤型・含量	██████████	
効能・効果		
用法・用量		

JEDI_DEV00 \ 0900fde980226625 \ 1.13 \ 2008-11-18 18:21

販売名	
使用上の注意	

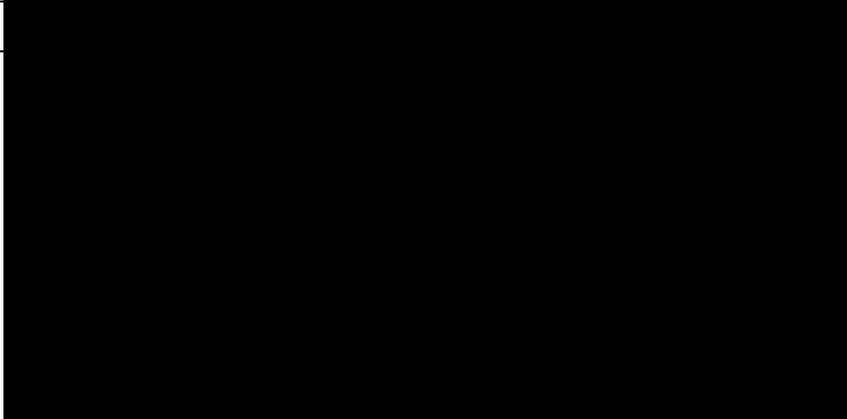
販売名	
使用上の注意 (続き)	

JEDI_DEV00\0900fde980226625\1.13\2008-11-18 18:21

販売名	
使用上の注意 (続き)	

販売名	
使用上の注意 (続き)	

JEDI_DEV00\0900fde980226625\1.13\2008-11-18 18:21

販売名	
使用上の注意 (続き)	

販売名	[Redacted]	[Redacted]
使用上の注意 (続き)	-以下余白-	[Redacted]

JEDI_DEV00 \ 0900fde980226625 \ 1.13 \ 2008-11-18 18:21

販売名	[REDACTED]	[REDACTED]
使用上の注意 (続き)	-以下余白-	[REDACTED]

ドキシル注 20mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.8 添付文書（案）

ヤンセン ファーマ株式会社

貯 法: 2~8°C(凍結を避けること)
 使用期限: 20ヵ月(包装に表示の使用期限内に使用すること)

日本標準商品分類番号
874235

抗悪性腫瘍剤

劇薬
 指定医薬品
 処方せん医薬品*

ドキシル[®]注 20mg(案)

再発卵巣癌の効能追加に伴う変更箇所

DOXIL[®] Injection

ドキシルピシン塩酸塩 リポソーム注射剤

* 注意一医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	21900AMX00001000
薬価収載	2007年1月
販売開始	2007年2月
国際誕生	1995年11月

【警告】

- 従来のドキシルピシン塩酸塩製剤の代替として本剤を投与しないこと。[「重要な基本的注意」の項参照]
- 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、卵巣癌患者に対する本剤の投与は、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。
- ドキシルピシン塩酸塩が有する毒性に注意すること。ドキシルピシン塩酸塩の総投与量が 500mg/m² を超えると、心筋障害によるうっ血性心不全が生じる可能性がある。ドキシルピシン塩酸塩の総投与量については、他のアントラサイクリン系薬剤や関連化合物による前治療又は併用を考慮すること。また、縦隔に放射線療法を受けた患者又はシクロホスファミドなどの毒性のある薬剤を併用している患者では、より低い総投与量 (400mg/m²) で毒性が発現する可能性があるため注意すること。本剤投与開始前、及び本剤投与中は頻回に心機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
- 心血管系疾患又はその既往歴のある患者には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
- 重度の骨髄抑制が生じることがあるため、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。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
- ほてり、潮紅、呼吸困難、胸部不快感、熱感、悪心等を含む急性の infusion reaction が認められている。これらの症状は、多くの患者で投与中止又は終了後、数時間から1日で軽快し、また、投与速度の減速により軽快することもある。一部の患者では、重篤で致死的なアレルギー様又はアナフィラキシー様の infusion reaction が報告されている。緊急時に十分な対応のできるよう治療薬と救急装置を準備した上で投与を開始し、infusion reaction 発現の危険性を最小限にするため投与速度は 1mg/分を超えないこと。このような infusion reaction が生じた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

従来のドキシルピシン塩酸塩製剤又は本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

本剤は、ドキシルピシン塩酸塩を MPEG-DSPE 修飾リポソームに封入した静脈内投与製剤である。

販売名	ドキシル注 20mg	
成分・含量	1バイアル 10mL 中ドキシルピシン塩酸塩 20mg 含有	
添加物 (1バイアル中)	HSPC ^{注1)}	95.8mg
	MPEG-DSPE ^{注2)}	31.9mg
	コレステロール	31.9mg
	硫酸アンモニウム	20mg
	L-ヒスチジン	15.5mg
	精製白糖	940mg
	pH調整剤	適量
色・性状	赤色の懸濁液	
pH	6.0~7.0	

注1) Hydrogenated Soy Phosphatidylcholine (水素添加大豆ホスファチジルコリン)

注2) N-(Carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine sodium salt

【効能・効果】

- 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)
- エイズ関連カポジ肉腫

【用法・用量】

- 再発卵巣癌
ドキシルピシン塩酸塩として1日1回50mg/m²を1mg/分の速度で静脈内投与し、その後4週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。
- エイズ関連カポジ肉腫
ドキシルピシン塩酸塩として1日1回20mg/m²を1mg/分の速度で静脈内投与し、その後2~3週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- エイズ関連カポジ肉腫患者においては、本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤は、5%ブドウ糖注射液で希釈すること。希釈方法については、本剤の投与量に合わせ、以下の a)、b) いずれかの方法で行うこと。
 - 本剤の投与量が 90mg 未満の場合
5%ブドウ糖注射液 250mL で希釈する
 - 本剤の投与量が 90mg 以上の場合
5%ブドウ糖注射液 500mL で希釈する
 急速な投与により infusion reaction 発現の危険性が高くなるおそれがあるため、急速静脈内投与又は希釈しない溶液での投与は行わないこと。
- 他の薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。
- 手足症候群 (手掌・足底発赤知覚不全症候群)、口内炎、骨髄抑制などの副作用は減量又は投与間隔の調節によって管理できる可能性がある。Grade 2以上の有害事象が初めて発現した後、下表の方法に従って投与量、投与間隔を調節すること。減量を行った場合は、有害事象が軽快しても減量前の投与量に戻さないこと。

次コース開始基準

<手足症候群>

投与開始時のGrade	投与の開始	用量の変更
1 疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化又は皮膚炎 (例: 紅斑)	投与を継続する。	
2 機能障害のない皮膚の変化 (例: 角層剥離、水疱、出血、腫脹) 又は疼痛	Grade 0~1に軽快するまで最大4週間延期する。 4週間延期してもGrade 1まで軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。	当該コースにてGrade 3の本事象を経験している場合は、用量を25%減量する。
3 潰瘍性皮膚炎又は疼痛による機能障害を伴う皮膚の変化	Grade 0~1に軽快するまで最大4週間延期する。 (投与開始予定日から2週間延期した時点でGrade 2へ軽快しない場合、本剤の投与を中止する。) 4週間延期してもGrade 1まで軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。	

<口内炎>

投与開始時のGrade	投与の開始	用量の変更
1 粘膜の紅斑	投与を継続する。	当該コースにて Grade 3 以上の本事象を経験している場合は、用量を25%減量する。
2 斑状潰瘍又は偽膜	Grade 0~1に軽快するまで最大4週間延期する。 4週間延期してもGrade 1まで軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。	
3 融合した潰瘍又は偽膜； わずかな外傷で出血	Grade 0~1に軽快するまで最大4週間延期する。 (投与開始予定日から2週間延期した時点でGrade 2へ軽快しない場合、本剤の投与を中止する。)	
4 組織の壊死； 顕著な自然出血； 生命を脅かす	4週間延期してもGrade 1まで軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。	

<白血球、好中球、血小板>

投与開始時の Grade			投与の開始	用量の変更
白血球(/mm ³)	好中球(/mm ³)	血小板(/mm ³)		
1 ＜施設基準値 -3,000	1 ＜施設基準値 -1,500	1 ＜施設基準値 -75,000	投与を継続する。	当該コースにて、以下の事象が発現した場合、用量を25%減量する。 ・7日間以上継続するGrade 4の白血球減少(1,000/mm ³ 未満)もしくは好中球減少(500/mm ³ 未満) ・38.0℃以上の発熱を伴うGrade 3以上の好中球減少(1,000/mm ³ 未満) ・Grade 4の血小板減少(25,000/mm ³ 未満)
2 ＜3,000 -2,000	2 ＜1,500 -1,000	2 ＜75,000 -50,000	Grade 0~1に軽快するまで最大2週間延期する。	
3 ＜2,000 -1,000	3 ＜1,000 -500	3 ＜50,000 -25,000	2週間延期してもGrade 1まで軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。	
4 ＜1,000	4注) ＜500	4 ＜25,000		

注) Grade 4に該当する場合、サイトカイン(G-CSF等)の併用を検討すること。

<その他の副作用>

重度の副作用(Grade 3以上)が発現した場合、Grade 0~2に軽快するまで最大2週間延期し、用量を25%減量する(ただし、疲労、悪心、嘔吐、食欲不振、血中K減少、血中Na減少、リンパ球数減少、infusion reaction(に関しては、Grade 0~2に軽快するまで最大2週間延期し、同一用量にて投与を継続する)。

- 5) 肝機能障害のある患者に対する本剤の治療経験は限られている。従来のドキシソルピシン塩酸塩製剤での経験に基づき、血清ビリルビン値が次のように上昇した場合は、本剤を減量することが望ましい。
- ・血清ビリルビン値が1.2~3.0mg/dLの場合は、通常量の1/2
 - ・血清ビリルビン値が3.0mg/dLを超える場合は、通常量の1/4

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 心血管系疾患又はその既往歴のある患者〔筋障害があらわれることがある(「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。〕
- 2) 骨髄抑制のある患者(エイズ関連カポジ肉腫患者ではHIVや併用薬等により、また、再発卵巣癌患者では前治療等の影響により、本剤の投与開始前から骨髄抑制が認められる場合がある。)[骨髄機能をより強く抑制するおそれがある(「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]
- 3) 肝機能障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照)。]
- 4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 5) 大豆アレルギーのある患者〔本剤の添加物に大豆由来の成分が含まれている。]

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤はドキシソルピシン塩酸塩をリポソームに封入した製剤であることから、本剤の有効性、安全性、薬物動態等は従来のドキシソルピシン塩酸塩製剤と異なる。本剤を従来のドキシソルピシン塩酸塩製剤の代替として使用しないこと。また、本剤を従来のドキシソルピシン塩酸塩製剤と同様の用法・用量で投与しないこと。
- 2) ドキシソルピシン塩酸塩が有する心毒性に注意し、本剤投与開始前、及び本剤投与中は頻回、心機能検査(心電図、心エコー、放射性核種スキャン、心内膜心筋生検等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止すること。〔「警告」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕
- 3) 骨髄抑制が生じた結果、感染症、発熱性好中球減少症又は出血が起こることがあるので、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。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、他の骨髄抑制作

用を有する薬剤との併用により、骨髄抑制が増強される可能性がある。〔「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕

- 4) 急性の infusion reaction (ほてり、潮紅、胸部不快感、呼吸困難、悪心、熱感、背部痛、頻脈、そう痒症、鼻漏、腹痛、動悸、血圧上昇、顔面腫脹、頭痛、悪寒、胸痛、咽喉絞扼感、発熱、発疹、チアノーゼ、失神、気管支痙攣、喘息、無呼吸、低血圧等の特徴とする)があらわれることがある。これらの症状は、投与中止又は終了後、数時間から1日で軽快することが多く、また、投与速度の減速により軽快することもある。一方、重篤で致死的なアレルギー様又はアナフィラキシー様の infusion reaction があらわれることがあるので、緊急時に十分な対応のできるよう治療薬と救急装置を準備した上で投与を開始し、infusion reaction 発現の危険性を最小限にするため投与速度は1mg/分を超えないこと。このような infusion reaction が生じた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔「警告」、「重大な副作用」の項参照〕
- 5) 本剤の投与開始にあたっては、肝機能検査を行うことが望ましい。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照〕
- 6) 本剤を含め、トポソメラーゼ II 阻害剤を投与した患者で、二次性急性骨髄性白血病が報告されている。
- 7) 本剤の投与に際しては、アレルギー歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
- 8) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性別に対する影響を考慮すること。〔「その他の注意」の項参照〕

3. 相互作用

本剤は、従来のドキシソルピシン塩酸塩製剤で相互作用が知られている薬剤と相互作用を示す可能性がある。

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
本剤投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射 潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	心筋障害が増強されるおそれがある。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄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。
放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。 本剤の投与で、放射線照射の前治療に起因する皮膚反応が再発することがある。	

4. 副作用

国内で行われた再発卵巣癌(ミューラー管を発生起源とした卵管癌、腹膜癌を含む)を対象とした臨床試験では、74例中、副作用(臨床検査値異常を含む)は74例(100%)に認められた。主な副作用は、白血球数減少69例(93.2%)、好中球数減少69例(93.2%)、リンパ球数減少66例(89.2%)、ヘモグロビン減少63例(85.1%)、手足症候群58例(78.4%)、赤血球数減少56例(75.7%)、口内炎57例(77.0%)、血小板数減少45例(60.8%)、悪心45例(60.8%)、食欲不振37例(50.0%)、血中アルブミン減少36例(48.6%)、血中LDH増加38例(51.4%)、発疹37例(50.0%)、疲労34例(45.9%)、体重減少24例(32.4%)であった。(承認時)

1) 重大な副作用注1)

- (1) 心筋障害(うっ血性心不全1%未満注2)：心筋症、うっ血性心不全があらわれることがあるので、本剤投与時には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。特に、ドキシソルピシン塩酸塩の総投与量が500mg/m²を超えると急性左室不全が生じる可能性があることに注意すること。〔「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕
- (2) 骨髄抑制(白血球数減少93.2%、好中球数減少93.2%、血小板数減少60.8%、ヘモグロビン減少85.1%、赤血球数減少75.7%)：白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、貧血(ヘモグロビン減少、赤血球数減少)があらわれることがある。また、骨髄抑制が生じた結果、感染症、発熱性好中球

減少症又は出血が起こることがあるので、本剤投与時には頻回に血液検査を行うなど観察を十分にいき、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。
 [「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照]

(3) **infusion reaction (18.9%)** : 一部の患者では重篤で致死的なアレルギー様又はアナフィラキシー様の infusion reaction があらわれることがあるので、投与中は患者の状態を慎重に観察し、このような infusion reaction が生じた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「警告」、「重要な基本的注意」の項参照]

(4) **手足症候群 (78.4%)** : 腫脹、疼痛、紅斑、手足の皮膚の落屑を特徴とする手掌・足底の皮疹があらわれることがあるので、このような症状があらわ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。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]

(5) **口内炎 (77.0%)** : 口内炎があらわれることがあるので、本剤投与時には頻回に観察を行い、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。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]

(6) **肺塞栓症 (頻度不明^{注3)})** : 致死的な肺塞栓症がまれに報告されているので、患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわ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。

注1) 発現頻度は、国内臨床試験における頻度を示す。
 注2) 国内臨床試験では認められなかったため、外国臨床試験における頻度を示す。
 注3) 自発報告のため、頻度不明。

2) その他の副作用

再発卵巣癌：国内臨床第II相試験 (n=74) ^{注1)}

	30%以上	5%~30%未満	5%未満
感染症および寄生虫症		毛包炎、鼻咽頭炎	上気道感染、外耳炎、口腔感染、体部白癬、膀胱炎、ウイルス性肝炎、带状疱疹、ヘルペス性口内炎、感染、インフルエンザ、咽頭炎、皮膚感染、足部白癬、尿路感染、創傷感染、咽頭炎
血液およびリンパ系障害			発熱性好中球減少症
免疫系障害			季節性アレルギー、過敏症
代謝および栄養障害	食欲不振		高カリウム血症、耐糖能障害
精神障害			不眠症
神経系障害		頭痛、味覚異常、末梢性感覚ニューロパシー	嗅覚錯乱、浮動性めまい、感覚鈍麻、片頭痛
眼障害			眼の障害、白内障、結膜炎、眼乾燥、眼脂、角膜炎、涙液増加、硝子体浮遊物
耳および迷路障害			耳痛、耳鳴
心臓障害			第一度房室ブロック、動悸、洞性頻脈、大動脈弁閉鎖不全症、左脚ブロック、洞性不整脈、上室性期外収縮、心室肥大
血管障害		高血圧	起立性低血圧、潮紅、深部静脈血栓症
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咽喉頭疼痛、咳嗽	咽喉不快感、鼻漏、咽喉の炎症、鼻出血、咯血、間質性肺疾患、肺炎
胃腸障害	悪心	便秘、下痢、嘔吐、消化不良、上腹部痛、痔核	腹部膨満、腹痛、胃不快感、口唇炎、嚥下障害、肛門周囲痛、口唇びらん、腹部不快感、歯肉腫脹、歯肉炎、歯周病、小腸閉塞、舌変色、歯痛
肝胆道系障害			高ビリルビン血症
皮膚および皮下組織障害	発疹	脱毛症、色素沈着障害	爪の障害、紅斑、そう痒症、多汗症、過角化、点状出血
筋骨格系および結合組織障害		背部痛	四肢痛、肩痛、側腰部痛、筋骨、筋骨格硬直、関節痛
腎および尿路障害		蛋白尿	頻尿、尿道障害、尿道痛
生殖器および乳房障害			性器発疹、陰部そう痒症、女性外陰部潰瘍
全身障害および投与局所様態	疲労	倦怠感、発熱、胸痛	注射部位反応、胸部不快感、悪寒、熱感、低体温、インフルエンザ様疾患

	30%以上	5%~30%未満	5%未満
臨床検査	リンパ球数減少、単球百分率増加、血中アルブミン減少、LDH増加、単球百分率減少、好中球百分率増加、好酸球百分率減少、リンパ球百分率増加、体重減少	好塩基球百分率増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、総蛋白減少、γ-GTP増加、Al-P増加、CK(CPK)減少、血中Na減少、単球数減少、血中尿素増加、血小板数増加、血中尿素減少、血中Cl減少、血中K減少、好酸球百分率増加、血中K増加、CK(CPK)増加、白血球数増加、血中ビリルビン増加、尿中蛋白陽性、血中クレアチニン増加、血中Cl増加、血中クレアチニン減少、単球数増加、血中Na増加、血中ビリルビン減少、好塩基球百分率減少	駆出率減少、リンパ球数増加、AST(GOT)減少、LDH減少、血圧上昇、心電図ST部分下降、好酸球数増加、γ-GTP減少、尿中ブドウ糖陽性、ヘマトクリット減少、心拍数増加、平均赤血球ヘモグロビン濃度減少、好中球数増加、尿pH上昇、総蛋白増加、心電図ST-T部分下降、心電図PQ間隔延長、尿中ケトン体陽性、心電図ST-T変化
傷害、中毒および処置合併症			凍瘡、熱傷

注1) 重大な副作用以外の事象を記載した。

3) 外国臨床試験及び外国市販後自発報告

①再発卵巣癌：外国臨床第III相試験 (n=239)

外国で行われた再発卵巣癌を対象とした臨床試験では、239例中、血液学的検査での異常として好中球減少症 (1,000/mm³未満) 29例 (12.1%)、貧血 (ヘモグロビン 8g/dL 未満) 14例 (5.9%)、血小板減少症 (50,000/mm³未満) 3例 (1.3%) が認められた。有害事象 (本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象) の情報は 239例から得られ、222例 (92.9%) に副作用が認められた。主な有害事象は、手足症候群 121例 (50.6%)、口内炎 99例 (41.4%)、悪心 110例 (46.0%)、無力症 96例 (40.2%) であった。

	10%以上 ^{注1)}	1~10%未満	頻度不明 ^{注2)}
全身	無力症、腹痛、発熱、疼痛、粘膜障害、背部痛、感染、頭痛		
心臓血管		血管拡張術、頻脈、深部血栓性静脈炎、低血圧、蒼白、心停止	
皮膚・付属器	手足症候群、発疹、脱毛症	そう痒症、皮膚変色、小水疱水疱性皮疹、斑状丘疹状皮疹、剥脱性皮膚炎、帯状疱疹、発汗、皮膚乾燥、単純ヘルペス、真菌性皮膚炎、せつ腫症、ざ瘡	
消化器	悪心、口内炎、嘔吐、便秘、下痢、食欲不振、消化不良、腸管閉塞	口腔モニリア症、口腔内潰瘍形成、口内乾燥、歯肉炎、食道炎、嚥下障害、鼓腸、直腸出血、イレウス、腹部腫脹、腹水	
血液及びリンパ		斑状出血	
代謝・栄養	末梢性浮腫	脱水、体重減少、高ビリルビン血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、浮腫、悪液質、高血糖、低ナトリウム血症	
筋骨格		筋痛、関節痛、病的骨折	筋痙攣
神経	錯覚	傾眠、浮動性めまい、うつ病、不眠症、不安、錯乱、ニューロパシー、筋緊張亢進、激越、神経痛、末梢神経炎、回転性めまい	
呼吸器	咽喉炎、呼吸困難	咳嗽増加、鼻炎、肺炎、胸水、副鼻腔炎、無呼吸、鼻出血	
特殊感覚		結膜炎、味覚錯乱、眼乾燥、耳痛	
泌尿生殖		尿路感染、排尿困難、白帯下、頻尿、膀胱炎、血尿、尿失禁、尿意切迫、腫モニリア症、陰道出血、骨盤痛	

注1) 有害事象を示す。また、血液学的検査関連の有害事象を除く。
 注2) 自発報告のため、頻度不明。

②エイズ関連カポジ肉腫^{注3)}

外国で行われたエイズ関連カポジ肉腫を対象とした4臨床試験では、720例中、血液学的検査での異常として血小板減少症 439例 (61.0%)、貧血 399例 (55.4%)、好中球減少症 352例 (48.9%) が認められた。有害事象 (本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象) の情報は 705例から得られ、83%に副作用が認められた。主な副作用 (血液学的検査関連の副作用を除く) は、悪心 119例 (16.9%)、無力症 70例 (9.9%)、低色素性貧血 69例 (9.8%)、発熱 64例 (9.1%)、脱毛症 63例 (8.9%)、Al-P増加、嘔吐、下痢各 55例 (7.8%)、口内炎 48例 (6.8%)、口腔モニリア症 39例 (5.5%) であった。

	5%以上 ^{注1)}	1%~5%未満	1%未満
全身	無力症、発熱	頭痛、背部痛、感染、アレルギー一反応、悪寒	顔面浮腫、蜂巣炎、敗血症、膿瘍、放射線損傷、インフルエンザ症候群、モニリア症、低体温、注射部位出血、注射部位疼痛、クリプトコッカス症、腹水
心臓血管		胸痛、低血圧、頻脈	血栓性静脈炎、心筋症、心嚢液貯留、出血、動悸、失神、脚ブロック、うつ血性心不全、心拡大、心停止、片頭痛、血栓症、心室不整脈

	5%以上 ^{注3)}	1%~5%未満	1%未満
皮膚・付属器	脱毛症	単純ヘルペス、発疹、そう痒	斑状丘疹状皮膚疹、皮膚潰瘍、皮膚変色、帯状疱疹、剥脱性皮膚炎、皮膚モニリア症、多形紅斑、結節性紅斑、せつ腫症、乾癬、膿疱性皮膚疹、皮膚壊死、蕁麻疹、小水疱水疱性皮膚疹
消化器	悪心、嘔吐、下痢、口内炎、口腔モニリア症	口腔内潰瘍形成、舌炎、便秘、アフタ性口内炎、食欲不振、嚥下障害、腹痛	消化不良、胆汁うっ滞性黄疸、胃炎、菌膜炎、潰瘍性直腸炎、大腸炎、食道潰瘍、食道炎、胃腸出血、肝不全、口腔内白斑症、痔炎、潰瘍性口内炎、肝炎、肝脾腫大、食欲亢進、黄疸、硬化性胆管炎、しぶり、宿便
内分泌			糖尿病
血液及びリンパ	低色素性貧血	溶血、プロトロンビン時間延長	好酸球増加症、リンパ節症、リンパ管炎、リンパ浮腫、点状出血、トロンボプラスチン減少
代謝・栄養	AI-P 増加	ALT(GPT)増加、体重減少、低カルシウム血症、高ビリルビン血症、高血糖	LDH 増加、高ナトリウム血症、クレアチニン増加、BUN 増加、脱水、浮腫、高カルシウム血症、高カリウム血症、高脂血症、高尿酸血症、低血糖、低カリウム血症、低脂血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、低蛋白血症、ケトシス、体重増加
筋骨格			筋痛、関節痛、骨痛、筋炎
神経			錯感覚、不眠症、末梢神経炎、うつ病、ニューロパシー、不安、痙攣、筋緊張低下、急性脳症候群、錯乱、片麻痺、筋緊張亢進、運動低下、回転性めまい
呼吸器			胸水、喘息、気管支炎、咳嗽増加、過換気、咽頭炎、気胸、鼻炎、副鼻腔炎
特殊感覚			中耳炎、味覚倒錯、視覚異常、盲、結膜炎、眼痛、視神経炎、耳鳴、視野欠損
泌尿生殖			血尿、亀頭炎、膀胱炎、排尿困難、性器浮腫、糖尿、腎不全
その他		呼吸困難、アルブミン尿、肺炎、網膜炎、情動不安定、浮動性めまい、傾眠	

注3) 外国で行われた4臨床試験の成績に基づき記載した。

注4) 血液学的検査関連の副作用を除く。

5. 高齢者への投与

高齢者では特に心毒性、骨髄抑制があらわれやすい。また、肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがある。用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験(ラット¹⁾、ウサギ²⁾で胎児毒性及び流産誘発作用が報告されている。]

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

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候、症状：

ドキソルビシン塩酸塩の短期間での過量投与により粘膜炎、白血球数減少及び血小板数減少の頻度が増加することがある。

処置：

血小板及び顆粒球の輸血、抗菌剤投与等、適切な処置を行うとともに、粘膜炎に対する対症療法を行うこと。

9. 適用上の注意

1) 投与経路

静脈内のみ投与すること。皮下、筋肉内投与は行わないこと。

2) 調製時

本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋を使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。

3) 投与時

(1)本剤のバイアルは1回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。また、希釈後は2~8℃で保存し、24時間以内に投与すること。

(2)刺痛感又は灼熱感が生じることがあるため、血管外漏出を避けるよう注意すること。血管外漏出の徴候あるいは症状が生じた場合には、投与を直ちに中止し、別の静脈で再開すること。なお、漏出部位を冷やすことで、症状が緩和される場合がある。

(3)本剤投与の際は、インラインフィルターを使用しないこと。また、投与ラインの急速なフラッシュは避けること。

10. その他の注意

1) 動物実験でドキソルビシン塩酸塩及び関連化合物は遺伝毒性及び発癌性を有することが示されている。

2) ラットに反復静脈内投与した実験で、1mg/kg 投与群において

精巣小型化及び精巣内精子数減少が認められ³⁾、イヌに反復静脈内投与した実験で、0.25~1mg/kg 投与群において精巣重量減少、精細管変性及び精子未形成が認められた⁴⁾。

3) ドキソルビシン塩酸塩の有する色により、尿が赤色となることがある。

【薬物動態】

<各種固形癌患者>

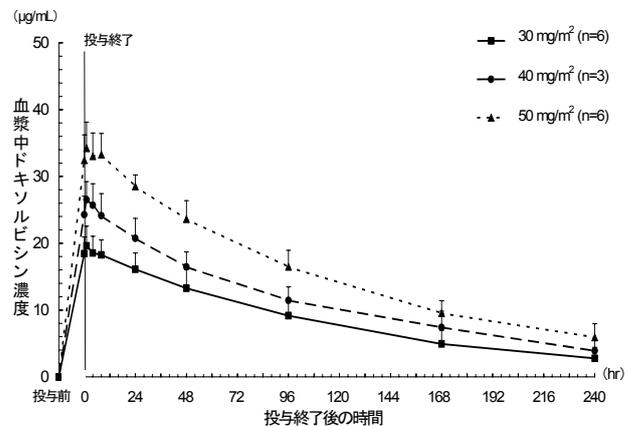
血漿中濃度⁵⁾

卵巣癌患者6例を含む各種固形癌患者15例を対象に、本剤30、40及び50mg/m²を4週ごとに静脈内投与したとき、血漿中ドキソルビシン濃度推移は同用量範囲において線形性を示した。また、コース間における血漿中ドキソルビシンの蓄積は認められなかった。

固形癌患者における本剤投与時の血漿中ドキソルビシンの薬物動態パラメータ

用量(mg/m ²)	30	40	50
例数	6	3	6
C _{max} (µg/mL)	19.3±2.5	25.6±2.9	34.1±3.3
AUC(µg·hr/mL)	2513±784	3228±790	4663±1062
t _{1/2} (hr)	89.5±24.0	86.3±14.7	95.3±25.3
CL(L/hr/m ²)	0.013±0.005	0.013±0.004	0.011±0.002
V _d (L/m ²)	1.57±0.19	1.57±0.17	1.47±0.13

1-コンパートメントモデル解析、平均値±標準偏差



固形癌患者における本剤投与時の血漿中ドキソルビシン濃度推移(平均値±標準偏差)

<外国人エイズ関連カポジ肉腫患者>

1. 血漿中濃度⁶⁾

患者23例において、クロスオーバー法により3週間の休業期間を設け、本剤10又は20mg/m²を30分間かけてそれぞれ単回静脈内投与したときの血漿中ドキソルビシンの薬物動態パラメータ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本剤投与時の血漿中ドキソルビシンの薬物動態パラメータ

パラメータ(単位)	用量	
	10 mg/m ²	20 mg/m ²
C _{max} (µg/mL)	4.12 ± 0.215	8.34 ± 0.49
CL(L/hr/m ²)	0.056 ± 0.01	0.041 ± 0.004
V _{ss} (L/m ²)	2.83 ± 0.145	2.72 ± 0.120
AUC(µg·hr/mL)	277 ± 32.9	590 ± 58.7
t _{1/2α} (hr)	4.7 ± 1.1	5.2 ± 1.4
t _{1/2β} (hr)	52.3 ± 5.6	55.0 ± 4.8

n=23、平均値±標準偏差

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_{1/2α})が約5時間、β相半減期(t_{1/2β})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: 0.8~26.2 ng/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】**<再発卵巣癌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。

再発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%
最良総合効果	
完全奏効 (CR)	2.7% (2 例)
部分奏効 (PR)	19.2% (14 例)
安定 (SD)	38.4% (28 例)
進行 (PD)	37.0% (27 例)
評価不能 (NE)	2.7% (2 例)

<エイズ関連カポジ肉腫: 外国臨床試験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**

1) 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)}。

2) 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。

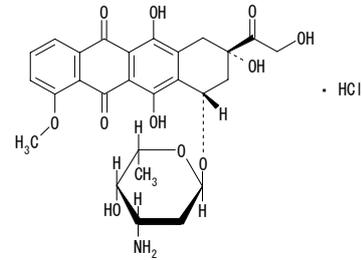
【有効成分に関する理化学的知見】

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-lyxo-hexopyranosyloxy)-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: 赤だいた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。

【承認条件】*

国内での治験症例がないことから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、可能な限り全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

*エイズ関連カポジ肉腫の承認に伴う承認条件

【包装】

ドキシル注 20mg: 1 パイアル (10mL)

【主要文献及び文献請求先】**<主要文献>**

- 1) Dearlove, G. E., : ドキシル注の生殖発生毒性試験 (社内資料)
- 2) Holliday, D. E., : ドキシル注の生殖発生毒性試験 (社内資料)
- 3) Kiorpes, A. L., : ドキシル注の反復投与毒性試験 (社内資料)
- 4) Sullivan, T. M., : ドキシル注の反復投与毒性試験 (社内資料)
- 5) Fujisaka, Y., et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., **36**, 768, 2006
- 6) 米国添付文書
- 7) Katsumata, N., et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., **38**, 777, 2008
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) Vaage, J., et al. : Cancer, **72**, 3671, 1993
- 11) Stürzl, M., et al. : Res. Virol., **145**, 261, 1994
- 12) Di Marco, A., : Cancer Chemother. Rep., **3**, 6, 91, 1975
- 13) 根岸嗣治, 他 : 薬学雑誌, **93**, 1498, 1973
- 14) 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も下記にご請求ください。

ヤンセン ファーマ株式会社 コールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-23-6299

FAX 03-4411-5031

受付時間 9:00~18:00 (土・日・祝日を除く)



製造販売元

ヤンセン ファーマ株式会社

東京都千代田区西神田3-5-2

目次

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	9
1.8.1.1 効能・効果（案）.....	9
1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠.....	9
1.8.1.2.1 JNS002-JPN-02 試験の概要.....	9
1.8.1.2.2 30-49 試験の概要.....	9
1.8.1.2.3 両試験を通しての再発卵巣癌に対する抗腫瘍効果.....	10
1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	12
1.8.2.1 用法・用量（案）.....	12
1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠.....	12
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	16

1.8 添付文書（案）

ドキソルビシン塩酸塩 リポソーム注射剤（以下、本剤）は、米国及びイスラエルにおいては、Johnson & Johnson 関連会社が商品名「DOXIL[®]」として、また、EU 諸国及びその他の地域においては、Schering-Plough 社が商品名「CAELYX[®]」として販売を行っている。表 1.8-1. に外国で取得された卵巣癌に対する用法・用量及び適応を示す。

表 1.8-1. 外国で取得された卵巣癌に対する用法・用量及び適応

承認国	用法・用量	取得された適応
米国	50 mg/m ² /4 週間隔	<p>パクリタキセル及び白金製剤を基本とする化学療法に難治性の転移性卵巣癌。難治性とは治療中又は治療後 6 ヶ月以内の増悪と定義する（1999 年 6 月 accelerated approval 取得時）。</p> <p>白金製剤を基本とする化学療法後に進行したか、あるいは再発した卵巣癌（2005 年 1 月 full approval 取得時）</p>
EU 諸国	50 mg/m ² /4 週間隔	白金製剤を基本とする 1 次化学療法に無効となった進行卵巣癌

国内においては、2006 年 10 月 11 日に効能・効果としてエイズ関連カポジ肉腫に対する承認申請を行い、承認を取得している。本申請における再発卵巣癌（ミューラー管を発生起源とした卵管癌、腹膜癌を含む。以下、再発卵巣癌。）を効能・効果とした添付文書（案）は主として、本剤の非臨床試験の成績、国内及び外国で実施された臨床試験の成績、国内におけるエイズ関連カポジ肉腫を適応症とした添付文書（以下、AIDS-KS 添付文書）、米国添付文書（2008 年 6 月改訂版）、EU 添付文書（2007 年 12 月 14 日更新の Product Information）、企業中核データシート（20 年 月改訂版。以下、CCDS）、本剤と同一成分を有するドキソルビシン塩酸塩製剤（アドリアシン[®]注；同種品、第 7 版 2005 年 9 月改訂）の国内添付文書、並びに本剤と同一添加物を含む注射用アムホテリシン B リポソーム製剤（アムビゾーム点滴静注用 50mg、第 1 版 2006 年 4 月作成）の国内添付文書に基づき設定した。なお、本添付文書（案）では、AIDS-KS 添付文書からの変更箇所について、下記の通り記載した。

■：再発卵巣癌の効能追加に伴う変更箇所

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

1) 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）

2) エイズ関連カポジ肉腫

1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

再発卵巣癌患者を対象とした本剤の有効性評価は、国内臨床第Ⅱ相試験（JNS002-JPN-02 試験）及び外国臨床第Ⅲ相試験（30-49 試験）に基づいて行った。

1.8.1.2.1 JNS002-JPN-02 試験の概要

国内臨床第Ⅱ相試験の本治験は、白金製剤を含む化学療法の治療歴^aを有する Müllerian carcinoma（上皮性卵巣癌，原発性卵管癌，腹膜癌）患者を対象とした多施設共同，非ランダム化，非盲検試験であり，本剤 50 mg/m² を 4 週間隔にて静脈内投与した際の有効性（奏効率等）及び安全性の検討を目的とした。近年の国際的な臨床試験では，発生学的観点から上皮性卵巣癌，原発性卵管癌及び腹膜癌を同一疾患群とみなし¹⁾，Müllerian carcinoma と呼ばれる対象群で臨床試験が行われている。そのため，本治験でも，Müllerian carcinoma 患者を対象として試験を実施した。なお，その妥当性については，20■年■月■日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構にて行った第Ⅱ相試験開始前相談にて確認されている。

本治験には，組織学的に卵巣癌，卵管癌若しくは腹膜癌の確定診断を受けた 74 例（Platinum sensitive 群^b：11 例，Platinum resistant 群^c：63 例）が登録され，全ての被験者に治験薬が投与された。74 例のうち，1 例（Platinum resistant 群）に事後不適格事項（前治療として既に 3 レジメン施行されていた）が判明したため，有効性解析対象例（Full Analysis Set，以下 FAS）から除外した。FAS での奏効率[奏効例数]〔両側 95%信頼区間（Confidence interval，以下 CI）〕は 21.9% [16/73 例]（13.1 - 33.1%）であり，各被験者群の奏効率[奏効例数]〔両側 95%CI〕は，Platinum sensitive 群で 27.3%[3/11 例]（6.0 - 61.0%），Platinum resistant 群で 21.0%[13/62 例]（11.7 - 33.2%）であった。

^a 1 次若しくは 2 次化学療法の治療歴を有する患者を対象とした。

^b 1 次化学療法として白金製剤を含む化学療法が施行され，白金製剤の投与終了後，6 ヶ月以上 12 ヶ月以内に増悪し，本治験に登録された被験者。

^c 1 次化学療法として白金製剤を含む化学療法が施行され，白金製剤の投与終了後 6 ヶ月未満に増悪するか，1 次化学療法施行中に増悪し，本治験に登録された被験者〔初回の白金製剤を含む化学療法に対する Best response が進行（Progressive Disease，以下 PD）の患者は除く〕。または，本剤を 3 次化学療法の治療として使用する被験者。

1.8.1.2.2 30-49 試験の概要

外国臨床第Ⅲ相試験の本治験は，白金製剤を基本とした 1 次化学療法の治療歴を有する上皮性卵巣癌の患者を対象に，本剤及び塩酸トポテカン（以下，トポテカン）の有効性及び安全性を比較した多施設共同，ランダム化，非盲検，比較試験である。長期フォローアップ解析として，被験者の 90% が死亡又は追跡不能となった時点で全生存期間（Overall survival，以下 OS）及び無増悪生存期間に関して本剤とトポテカンの比較を行う。本剤 50 mg/m²（1 時間の点滴静脈内投与）を 4 週間隔で投与し，トポテカン 1.5 mg/m²（30 分間の点滴静脈内投与）の 5 日間連続投与を 3 週間隔で投与した。

本治験には組織学的に上皮性卵巣癌と診断された 481 例が登録され，本剤投与群（以下，JNS002 群）240 例，トポテカン群 241 例にランダムに割り付けられた。このうち JNS002 群 1 例，トポテカン群 6 例は治験薬投与が行われなかったため，Intent-to-treat 集団（以下，ITT 集団）（用量を問わず最低 1 回の治験薬投与が行われた被験者）は，JNS002 群 239 例，トポテカン群

235 例の合計 474 例であった。JNS002 群及びトポテカン群間で被験者の人口統計学的特性は同様であった。すべての被験者は、標準的な白金製剤を基本とした 1 次化学療法を受けていた。

JNS002 群の OS (ITT 集団) はトポテカン群を上回り、ハザード比 (Hazard ratio, 以下 HR) は 1.216 (95%CI : 1.000 - 1.478) であった。OS の中央値は JNS002 群では 62.7 週、トポテカン群では 59.7 週であった。また、生存率の群間差は 2 年及び 3 年生存率でも維持されていた。また、JNS002 群における Platinum sensitive 群^aの OS (ITT 集団) は、トポテカン群を上回り、HR は 1.432 (95%CI : 1.066 - 1.923) であった。OS の中央値は、JNS002 群 107.9 週、トポテカン群 70.1 週であった。また、JNS002 群及びトポテカン群における Platinum refractory 群^bの OS (ITT 集団) は同様であり、HR は 1.069 (95%CI ; 0.823 - 1.387) であった。OS の中央値は、JNS002 群 38.3 週、トポテカン群 42.1 週であった。Platinum sensitive 群及び Platinum refractory 群の OS 結果を表 1.8.1.2.2-1. に示す。

ITT 集団における本剤の奏効率[奏効例数] (両側 95%CI) は 19.7%[47/239 例] (14.6 - 24.7%) であった。また、各被験者群の本剤の奏効率[奏効例数] (両側 95%CI) は、Platinum sensitive 群で 29.4%[32/109 例] (20.8 - 37.9%)、Platinum refractory 群で 11.5%[15/130 例] (6.0 - 17.0%) であった。

^a 白金製剤を基本とした 1 次療法に奏効が認められ、かつ治療終了後の無病期間が 6 ヶ月を超えた被験者

^b 治療期間中に疾患進行がみられた被験者、白金製剤を基本とした 1 次療法に安定 (Stable disease, 以下 SD) であった被験者、あるいは治療終了後 6 ヶ月以内に疾患が再発した被験者

表 1.8.1.2.2-1. 30-49 試験における OS

	Platinum sensitive 群		Platinum refractory 群	
	JNS002 群 n = 109	トポテカン群 n = 110	JNS002 群 n = 130	トポテカン群 n = 125
OS(日) ^a	755.3 (48.3 - 1808.1) ^b	490.7 (11.2 - 1729.7) ^b	268.1 (11.9 - 1777.3) ^c	294.7 (11.2 - 1675.1) ^c
観察打ち切り率(%)	22.0	10.9	12.3	7.2

^a 中央値(範囲)を表示

^b P 値 : 0.017, HR (95 % CI) : 1.432 (1.066 - 1.923), ^c P 値 : 0.618, HR (95 % CI) : 1.069 (0.823 - 1.387)

1.8.1.2.3 両試験を通しての再発卵巣癌に対する抗腫瘍効果

表 1.8.1.2.3-1. に、白金製剤に感受性が高い患者集団として JNS002-JPN-02 試験における Platinum sensitive 群、及び 30-49 試験における Platinum sensitive 群で得られた抗腫瘍効果を示す。JNS002-JPN-02 試験における Platinum sensitive 群については、集積症例が 11 例と限られた結果であったが、十分な症例数が集積された 30-49 試験と同等の奏効率 (JNS002-JPN-02 試験 : 27.3 %, 30-49 試験 : 29.4 %) が得られており、日本人においても当該患者集団において抗腫瘍効果が期待できると考えられる。

表 1.8.1.2.3-1. 抗腫瘍効果 (白金製剤に感受性が高い患者集団)

	JNS002-JPN-02 試験	30-49 試験	
	n = 11	JNS002 群 n = 109	トポテカン群 n = 110
奏効率 n (%)	3 (27.3)	32 (29.4)	31 (28.2)
奏効率の 95 % CI	6.0 - 61.0	20.8 - 37.9	19.8 - 36.6
CR	0	8 (7.3)	9 (8.2)
PR	3 (27.3)	24 (22.0)	22 (20.0)
疾患進行抑制例 n (%) ^a	6 (54.5)	80 (73.4)	84 (76.4)
CR 未確定例 ^b	- ^c	0	2 (1.8)
PR 未確定例 ^b	- ^c	8 (7.3)	9 (8.2)
SD	3 (27.3)	40 (36.7)	42 (38.2)
PD	4 (36.4)	24 (22.0)	19 (17.3)
NE	1 (9.1)	5 (4.6)	7 (6.4)

CR : 完全奏効, PR : 部分奏効, SD : 安定, PD : 進行, NE : 評価不能

^a 抗腫瘍効果が CR, PR, CR 未確定例, PR 未確定例, SD のいずれかに該当する被験者の割合

^b 治験実施計画書で規定されている CR 若しくは PR の確定期間が確認されていない症例

^c 未集計若しくは未解析

また、表 1.8.1.2.3-2 に、白金製剤に感受性が低い患者集団（JNS002-JPN-02 試験：Platinum resistant 群，30-49 試験：Platinum refractory 群）における両試験で得られた抗腫瘍効果を示す。両試験ともに十分な症例数が集積され、かつ同等の奏効率（JNS002-JPN-02 試験：21.0%，30-49 試験：11.5%）が得られており、日本人においても当該患者集団において抗腫瘍効果が期待できると考えられる。

表 1.8.1.2.3-2. 抗腫瘍効果（白金製剤に感受性が低い患者集団）

	JNS002-JPN-02 試験	30-49 試験	
	n = 62	JNS002 群 n = 130	トポテカン群 n = 125
奏効率 n (%)	13 (21.0)	15 (11.5)	9 (7.2)
奏効率の 95 % CI	11.7 - 33.2	6.0 - 17.0	2.7 - 11.7
CR	2 (3.2)	1 (0.8)	2 (1.6)
PR	11 (17.7)	14 (10.8)	7 (5.6)
疾患進行抑制例 n (%) ^a	38 (61.3)	56 (43.1)	72 (57.6)
CR 未確定例 ^b	- ^c	1 (0.8)	1 (0.8)
PR 未確定例 ^b	- ^c	3 (2.3)	9 (7.2)
SD	25 (40.3)	37 (28.5)	53 (42.4)
PD	23 (37.1)	58 (44.6)	38 (30.4)
NE	1 (1.6)	16 (12.3)	15 (12.0)

CR：完全奏効，PR：部分奏効，SD：安定，PD：進行，NE：評価不能

^a抗腫瘍効果が CR，PR，CR 未確定例，PR 未確定例，SD のいずれかに該当する被験者の割合

^b治験実施計画書で規定されている CR 若しくは PR の確定期間が確認されていない症例

^c未集計若しくは未解析

以上より、「白金製剤に感受性が高い患者集団」及び「白金製剤に感受性が低い患者集団」，両集団に対する有効性が確認されたことから，本剤は Müllerian carcinoma に有効な薬剤であると判断し，効能・効果（案）を「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）」と設定した。

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

1) 再発卵巣癌

ドキシソルビシン塩酸塩として1日1回50mg/m²を1mg/分の速度で静脈内投与し、その後4週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

2) エイズ関連カポジ肉腫

ドキシソルビシン塩酸塩として1日1回20mg/m²を1mg/分の速度で静脈内投与し、その後2～3週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

本剤の国内推奨用法・用量は、JNS002-JPN-01 試験及び JNS002-JPN-02 試験成績に基づき設定した。また、外国臨床試験成績及び欧米で承認された卵巣癌患者に対する用法・用量である「ドキシソルビシン塩酸塩として1日1回50mg/m²を1mg/分の速度で静脈内投与し、その後4週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。」も参考にした。

JNS002-JPN-01 試験は、各種固形癌患者における本剤の安全性を評価し、30 mg/m² - 60 mg/m² を4週間隔で点滴静脈内投与（流速：1mg/分）した場合の日本人における最大耐量（Maximum tolerated dose, 以下MTD）を推定し、国内臨床第II相試験における推奨用量を決定することを目的とした。JNS002-JPN-01 試験における初回投与量の設定に際しては、外国臨床試験成績のほか、「抗悪性腫瘍薬の第I相試験のガイドライン」²⁾で示されている、外国においてすでに信頼できる臨床成績が示されている治験薬の取扱い（国外の他の人種で推定されたMTD又は最大許容量の1/2量以上に設定することができる。）を参考とした。外国臨床第I相試験（30-06/30-13試験）において、MTDは未決定であったが、50 mg/m²を3週間隔の投与が減量・投与間隔の調整（延長）により忍容可能であり、また、70 mg/m²以上の用量は重度の毒性（手足症候群、口内炎及び骨髄抑制）が高頻度に発現したことから忍容し難いとの結論が得られている。以上を考慮し、JNS002-JPN-01 試験における初回投与量は30 mg/m²と設定した。また、JNS002-JPN-01 試験における投与スケジュールの設定に際しては、3週間隔の投与スケジュールで実施された外国臨床第II相試験（30-22試験）において、有害事象（主に手足症候群及び口内炎）による投与延期が多く認められたこと、その後の主要な外国臨床第II相試験（30-47試験及び30-47E試験等）では4週間隔スケジュールで有用性が検討され、外国において4週間隔スケジュールの用法が承認されていること等を考慮し、投与スケジュールを4週間隔と設定した。

JNS002-JPN-01 試験は卵巣癌6例、非小細胞肺癌6例、乳癌1例、食道癌1例及び胸腺癌1例の計15例が登録され、その全例がMTD解析対象例とされた。MTD並びに国内推奨用量を検討するための用量規制毒性（Dose Limiting Toxicity, 以下DLT）の概要及び詳細をそれぞれ表1.8.2.2-1.及び表1.8.2.2-2.に示す。

表 1.8.2.2-1. DLT の概要

項目	投与群		
	30 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²
被験者数：n	6	3	6
DLT発現例数：n	1	0	0
下痢	D0103	-	-
感染	D0103	-	-
低酸素症	D0103	-	-

表 1.8.2.2-2. DLTの詳細（症例 D0103）

DLT (MedDRA/J 基本語)	Grade	発現 コース	対症療法	関連性	転帰	重篤度	発現 時期 ^a	発現 期間 ^b
下痢	3	1	あり	多分あり	回復	非重篤	5	11
感染	3	1	あり	可能性あり	軽快	重篤	8	30+
低酸素症	3	1	あり	可能性あり	未回復	重篤	8	30+

^a初回投与日から発現日までの日数^b発現日から回復日までの日数

+:追跡終了時に継続（転帰「回復」以外）

治験実施計画書の規定に基づく DLT の発現は 30 mg/m² 投与群の 1 例（登録番号：D0103）に認められ、下痢、感染及び低酸素症の 3 件（いずれも Grade 3）であった。40 mg/m² 投与群及び 50 mg/m² 投与群では、いずれにおいても DLT の発現は認められなかった。50 mg/m² 投与群では 2～3 コース以降の反復投与により発現又は増悪する有害事象（特に皮膚毒性）に起因する投与延期が高頻度に認められたため、医学専門家及び効果安全性評価委員会の提言に従い、外国推奨用量を超える用量レベル 4（60 mg/m²）への移行は行わなかった。20 年 月 日に開催した「効果安全性評価委員会」にて中間集計結果（Data cut off date：20 年 月 日）を検討した結果、30 - 50 mg/m²/4 週間隔の 1 コース投与及び繰り返し投与は忍容可能と判断された。したがって、国内推奨用量としては忍容性が確認された最大量である 50 mg/m² とし、毒性の発現状況により投与間隔の調整（延期）及び減量も可能とすることが妥当と医学専門家及び効果安全性評価委員会より提言された。以上の結果に加え、薬物動態が 30 - 50 mg/m² の範囲で線形性を示し、増量により有害事象（特に血液毒性）の増悪が予想できること及び用量レベル 1（30 mg/m²）の卵巣癌患者に抗腫瘍効果が確認されたことを総合的に判断し、国内臨床第 II 相試験における推奨用量としては忍容性が確認された最も高用量レベルである 50 mg/m²/4 週間隔が適切であると判断した。なお、予定投与量に対する比率（中央値）は、用量レベル 1（30 mg/m²）、用量レベル 2（40 mg/m²）、用量レベル 3（50 mg/m²）で、それぞれ 0.90、0.93、0.76 と全用量レベルで良好であったが、有害事象による投与延期がより高頻度に認められた用量レベル 3（50 mg/m²）で若干低い結果であった。JNS002-JPN-01 試験における投与期間及び投与量の概要を表 1.8.2.2-3 に示す。また、Infusion reaction（注入に伴う反応）は、15 例中 4 例に初回投与コースで認められたが、投与中断又は投与速度の調整を要した事象ではなかった。

JNS002-JPN-01 試験結果に基づき、JNS002-JPN-02 試験において、再発卵巣癌患者に対し本剤 50 mg/m² を 4 週間隔で点滴静脈内投与（流速：1mg/分）した際の有効性及び安全性が検討された。有効性に関しては、奏効率〔完全奏効（Complete response, 以下 CR）若しくは部分奏効（Partial response, 以下 PR）〕が 21.9%（16 例/73 例）、疾患進行抑制率（抗腫瘍効果が CR, PR, CR 未確定例, PR 未確定例, SD のいずれかに該当する被験者の割合）が 60.3%（44 例/73 例）、無増悪期間（Time to progression, 以下 TTP）が 166.0 日（14 日-358 日）であり、当該用法・用量における再発卵巣癌患者への有効性が確認された。安全性に関して、JNS002-JPN-02 試験で未知重篤な事象の発現はなく、また、国内臨床第 I 相試験で懸念された反復投与により発現又は増悪する有害事象、並びに発現頻度の高かった手足症候群、口内炎及び骨髄抑制については、有害事象発現状況にあわせ投与量の減量、投与間隔の調整（延期）を行うことにより対処可能な、可逆的な事象であった。また、Infusion reaction（注入に伴う反応）は、74 例中 14 例に発現し、すべて 1 コースで発現したが、同日又は翌日までに回復が確認された。なお、Infusion reaction（注入に伴う反応）の重篤な事象はなく、1 例が Grade 2 を示し治験中止となったが、他の 13 例はすべて Grade 1 と軽度な事象であった。13 例中、2 例は Infusion reaction（注入に伴う反応）以外の有害事象又は疾患進行により治験を中止したが、他の 11 例は 2 コース以降本剤の投与を継続しても Infusion reaction（注入に伴う反応）の再発は認められなかった。なお、74 例において 334 コースが投与された結果、予定投与量（50 mg/m² を 4 週間隔）に対する比率は 0.83 と高値であり、安全性の観点からも当該用法・用量の妥当性が確認された。JNS002-JPN-02 試験における投与期間及び投与量の概要を表 1.8.2.2-3 に示す。

表 1.8.2.2-3. 投与期間及び投与量の概要

項目	JNS002-JPN-01 試験			JNS002-JPN-02 試験
	30 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	50 mg/m ²
被験者数 : n	6	3	6	74
総投与コース数	29	6	32	334
平均値 (標準偏差)	4.8 (5.31)	2.0 (1.73)	5.3 (3.01)	4.5(2.9)
中央値 (最小値-最大値)	3.5 (1-15)	1.0 (1-4)	5.0 (2-9)	4.0(1-10)
累積投与量 (mg/m ²)				
平均値 (標準偏差)	145.0 (159.45)	80.0 (69.38)	266.7 (150.59)	213.74(139.49)
中央値 (最小値-最大値)	104.7 (29.9-450.5)	40.0 (39.9-160.1)	250.0 (99.8-449.7)	194.48(0.3-509.2)
治験期間 (日) ^a				
平均値 (標準偏差)	156.5 (184.45)	62.7 (58.32)	195.3 (118.20)	146.4(98.1)
中央値 (最小値-最大値)	102.0 (32-519)	30.0 (28-130)	189.5 (74-341)	130.5(8-379)
Dose Intensity (mg/m ² / 4weeks) ^b				
平均値 (標準偏差)	26.3 (3.21)	37.3 (2.72)	39.4 (4.47)	41.75(7.59)
中央値 (最小値-最大値)	27.1 (20.9-29.2)	37.3 (34.5-39.9)	38.1 (36.3-48.3)	41.58(1.2-63.6)
Dose Intensity (mg/m ² / 1week) ^c				
平均値 (標準偏差)	6.6 (0.80)	9.3 (0.68)	9.8 (1.12)	10.44(1.90)
中央値 (最小値-最大値)	6.8 (5.2-7.3)	9.3 (8.6-10.0)	9.5 (9.1-12.1)	10.39(0.3-15.9)
予定投与量に対する比率 ^d				
平均値 (標準偏差)	0.88 (0.107)	0.93 (0.068)	0.79 (0.089)	0.83(0.15)
中央値 (最小値-最大値)	0.90 (0.70-0.97)	0.93 (0.86-1.00)	0.76 (0.73-0.97)	0.83(0.0-1.3)

^a 治験期間 (日) = 初回投与日～治験完了(中止)日

^b Dose Intensity (mg/m² / 4weeks) = (累積投与量 / 治験期間) × 28days

^c Dose Intensity (mg/m² / 1week) = (累積投与量 / 治験期間) × 7days

^d 予定投与量に対する比率 = Dose Intensity (mg/m² / 4weeks) / 各用量レベルの 1 コースあたりの予定投与量

JNS002-JPN-01 試験において、本剤の薬物動態を検討するため、血漿中 Doxorubicin 及び Doxorubicinol 濃度を測定した。薬物動態学的検討の結果、Doxorubicin の血漿中動態は 1-コンパートメントモデルに最も良く適合し、30 - 50 mg/m² の用量範囲において線形であることが確認された。また、2 コース目の投与終了時に対する 1 コース目投与終了時の血漿中 Doxorubicin 濃度の比 (蓄積率) は、いずれの用量レベルにおいても約 1 であり、30 - 50 mg/m² を 4 週間隔で点滴静脈内投与した時のコース間における蓄積性はないものと考えられた。一方、血漿中 Doxorubicinol 濃度は、血漿中 Doxorubicin 濃度に比し低く、同一用量レベル内の被験者間のばらつきが大きく、用量間でも一定の傾向は見られなかった。また、2 コース目の投与終了時における血漿中 Doxorubicinol 濃度は、そのほとんどが定量下限未満であったことより、蓄積はないものと考えられた。更に、JNS002-JPN-01 試験で得られた卵巣癌患者に対する薬物動態成績と、外国臨床第 II 相試験 (30-22 試験) において得られた卵巣癌患者に対する薬物動態成績を比較検討した結果、国内と外国の卵巣癌患者における本剤投与時の Doxorubicin の血漿中動態に大きな差はなく、類似しているものと考えられた。表 1.8.2.2-4. に両治験から得られた薬物動態パラメータを示す。当該解析結果は、50 mg/m²/4 週間隔の投与スケジュールの妥当性、並びに欧米において承認されている卵巣癌患者に対する用法・用量との整合性を裏付ける重要なデータであると考えられる。

表 1.8.2.2-4. JNS002-JPN-01 試験と 30-22 試験において、卵巣癌患者に本剤 30, 40 又は 50 mg/m² を点滴静注したときの血漿中 Doxorubicin の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

薬物動態パラメータ	JNS002-JPN-01 試験(n=6)	30-22 試験(n=8)	t検定 (p 値)
C _{max} (µg/mL) ^a	32.625 ± 2.146	30.368 ± 6.356	0.3737
AUC (µg·hr/mL) ^a	4294.8 ± 1437.1	4205.5 ± 1927.1	0.9225
t _{1/2} (hr)	90.58 ± 30.18	93.31 ± 32.34	0.8739
CL (mL/hr/m ²)	12.87 ± 4.76	14.87 ± 8.13	0.5751
V _c (L/m ²)	1.532 ± 0.100	1.698 ± 0.329	0.2114

^a投与量 50 mg/m² として正規化

以上より、再発卵巣癌患者に対する国内推奨用法・用量は「ドキシソルビシン塩酸塩として1日1回 50 mg/m²を1 mg/分の速度で静脈内投与し、その後4週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、年齢、症状により適宜減量する。」と設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

以下に使用上の注意（案）を示すとともに、その設定根拠を記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p style="text-align: center;">【警告】</p> <p>1) 従来のドキソルビシン塩酸塩製剤の代替として本剤を投与しないこと。[「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>2) 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、<u>卵巣癌患者に対する本剤の投与は、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。</u></p> <p>3) ドキソルビシン塩酸塩が有する心毒性に注意すること。ドキソルビシン塩酸塩の総投与量が 500mg/m² を超えると、心筋障害によるうっ血性心不全が生じる可能性がある。ドキソルビシン塩酸塩の総投与量については、他のアントラサイクリン系薬剤や関連化合物による前治療又は併用を考慮すること。また、縦隔に放射線療法を受けた患者又はシクロホスファミドなどの心毒性のある薬剤を併用している患者では、より低い総投与量（400mg/m²）で心毒性が発現する可能性があるため注意すること。本剤投与開始前、及び本剤投与中は頻回に心機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]</p> <p>4) 心血管系疾患又はその既往歴のある患者には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]</p> <p>5) 重度の骨髄抑制が生じることがあるため、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。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]</p> <p>6) <u>ほてり、潮紅、呼吸困難、胸部不快感、熱感、悪心等</u>を含む急性の infusion reaction が認められている。これらの症状は、多くの患者で投与中止又は終了後、数時間から1日で軽快し、また、投与速度の減速により軽快することもある。一部の患者では、重篤で致死的なアレルギー様又はアナフィラキシー様の infusion reaction が報告されている。緊急時に十分な対応のできるよう治療薬と救急装置を準備した上で投与を開始し、infusion reaction 発現の危険性を最小限にするため投与速度は 1mg/分を超えないこと。このような infusion reaction が生じた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]</p>	<p>1)米国添付文書の「Box warnings」に準じ設定した。</p> <p>2) 米国添付文書の「Box warnings」に準じ設定した。なお、文面はアドリアシン®注添付文書を参考とした。</p> <p>3), 4)本剤の有効成分であるドキソルビシン塩酸塩は累積投与量に伴う心毒性が発現することが知られており、注意を喚起する必要があると考えられたため設定した。米国添付文書「Box warnings」、「Warnings」に準じ設定した。なお、アドリアシン®注添付文書を参考に、心毒性に対して注意が必要なドキソルビシン塩酸塩総投与量を 500 mg/m² に設定した。また、患者の安全確保を重視し、心機能検査にて異常が認められた場合の対応を「投与を中止」とした。</p> <p>5)重度の骨髄抑制については、本剤投与時に観察された副作用であり、注意を喚起する必要があると考えられたため設定した。なお、米国添付文書「Box warnings」、「Warnings」にも同様に記載されている。</p> <p>6)infusion reaction については、本剤投与時に観察された副作用であり 〔JNS002-JPN-02 試験にて集計された MedDRA/J 基本語「注入に伴う反応」と同義。同治験では、18.9%（14例/74例）の発現率〕、かつ重篤な転帰に至る可能性がある副作用であることから、米国添付文書「Box warnings」、「Warnings」に準じ設定した。なお、JNS002-JPN-02 試験で認められた infusion reaction の付随症状に関して、複数例で認められた症状を当該警告欄に記載した。JNS002-JPN-02 試験の治験実施計画</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
	書を参考に、重篤若しくは致死的な infusion reaction に関しては、「このような infusion reaction が生じた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと」の規定を設定した。
<p align="center">【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>従来のドキソルビシン塩酸塩製剤又は本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</p>	米国添付文書「Contraindications」及びアドリアシン [®] 注添付文書に準じ設定した。
<p align="center">《用法・用量に関連する使用上の注意》</p> <p>1) エイズ関連カポジ肉腫患者においては、本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した場合の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>2) <u>本剤は、5%ブドウ糖注射液で希釈すること。希釈方法については、本剤の投与量に合わせ、以下の a)、b) いずれかの方法で行うこと。</u></p> <p style="margin-left: 20px;">a) <u>本剤の投与量が 90mg 未満の場合</u> 5%ブドウ糖注射液 250mL で希釈する</p> <p style="margin-left: 20px;">b) <u>本剤の投与量が 90mg 以上の場合</u> 5%ブドウ糖注射液 500mL で希釈する</p> <p>急速な投与により infusion reaction 発現の危険性が高くなるおそれがあるため、急速静脈内投与又は希釈しない溶液での投与は行わないこと。</p> <p>3) 他の薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。</p> <p>4) 手足症候群（手掌・足底発赤知覚不全症候群）、口内炎、骨髄抑制などの副作用は減量又は投与間隔の調節によって管理できる可能性がある。Grade 2 以上の有害事象が初めて発現した後、下表の方法に従って投与量、投与間隔を調節すること。減量を行った場合は、有害事象が軽快しても減量前の投与量に戻さないこと。</p>	<p>1) エイズ関連カポジ肉腫患者において、他剤と併用した場合の本剤の有効性及び安全性の成績はないことから、その旨を注意喚起するため設定した。</p> <p>2) JNS002-JPN-02 試験方法に準じ設定した。また、米国添付文書「Dosage and Administration」の記載に準じ設定した。</p> <p>3) 他剤との配合変化の可能性を考慮して本剤単体での投与とするよう設定した。米国添付文書「Dosage and Administration」の記載に準じ設定した。</p> <p>4), 5) JNS002-JPN-02 試験では、米国添付文書や先行して実施した国内外の臨床試験計画及び臨床試験成績を参考に、次コース開始基準、減量基準を設定し治験を実施した。その結果、100.0% (74例/74例)の被験者に副作用が認められたが、35.1% (26例/74例)で減量、66.2% (49例/74例)で投与間隔の調整（延期）を行うことにより、多くの被験者では治験を継続することが可能であり、副作用により治験を中止した被験者は21.6% (16例/74例)のみであった。また、投与間隔の調整（延期）若しくは減量したにもかかわらず、中止を要した被験者は12.2% (9例/74例)であり、当該治験実施計画書で設定した次コース</p>

使用上の注意（案）			設定根拠
次コース開始基準			<p>開始基準，減量基準により，本剤の有害事象はおおむね管理可能であった。投与間隔の調整（延期），減量を要した主な副作用若しくは本剤の特徴的な副作用である手足症候群（手掌・足底発赤知覚不全症候群），口内炎，好中球数減少，白血球数減少及び血小板数減少等を適切に管理するため，JNS002-JPN-02 試験で設定した次コース開始基準，減量基準を，添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意に反映させた。また，JNS002-JPN-02 試験の治験実施計画書において，保険適応範囲内を参考として，G-CSF 製剤を投与可能と設定していた。その結果，43.2%（32例/74例）でG-CSF 製剤の投与が実施されたため，少なくとも重度な好中球数減少（Grade 4）が認められたときには，G-CSF 製剤の使用を検討するよう記載した。</p> <p>なお，<その他の副作用>の減量基準に関しても JNS002-JPN-02 試験の治験実施計画書から引用した。infusion reaction に関しては投与速度との関連が強い有害事象として報告されており³⁾，減量による毒性軽減が期待できないことから，基準から除外した。また，肝機能障害のある患者に対する治療経験は限られている。本剤投与前に肝機能検査の実施を推奨した上で，肝機能障害による減量規定については，既承認の「エイズ関連カポジ肉腫」の添付文書のままの記載とした。</p>
<手足症候群>			
投与開始時の Grade	投与の開始	用量の変更	
1 疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化又は皮膚炎（例：紅斑）	投与を継続する。	当該コースにてGrade 3以上の本事象を経験している場合は、用量を25%減量する。	
2 機能障害のない皮膚の変化（例：角層剥離、水疱、出血、腫脹）又は疼痛	Grade 0～1 に軽快するまで最大4週間延期する。4週間延期してもGrade 1まで軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。		
3 潰瘍性皮膚炎又は疼痛による機能障害を伴う皮膚の変化	Grade 0～1 に軽快するまで最大4週間延期する。（投与開始予定日から2週間延期した時点でGrade 2へ軽快しない場合、本剤の投与を中止する。）4週間延期してもGrade 1まで軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。		
<口内炎>			
投与開始時の Grade	投与の開始	用量の変更	
1 粘膜の紅斑	投与を継続する。	当該コースにてGrade 3以上の本事象を経験している場合は、用量を25%減量する。	
2 斑状潰瘍又は偽膜	Grade 0～1 に軽快するまで最大4週間延期する。4週間延期してもGrade 1まで軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。		
3 融合した潰瘍又は偽膜；わずかな外傷で出血	Grade 0～1 に軽快するまで最大4週間延期する。（投与開始予定日から2週間延期した時点でGrade 2へ軽快しない場合、本剤の投与を中止する。）		
4 組織の壊死；顕著な自然出血；生命を脅かす	4週間延期してもGrade 1まで軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。		

使用上の注意（案）				設定根拠																												
<p><白血球、好中球、血小板></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">投与開始時の Grade</th> <th rowspan="2">投与の開始</th> <th rowspan="2">用量の変更</th> </tr> <tr> <th>白血球 (/mm³)</th> <th>好中球 (/mm³)</th> <th>血小板 (/mm³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 <施設基準値 -3,000</td> <td>1 <施設基準値 -1,500</td> <td>1 <施設基準値 -75,000</td> <td>投与を継続する。</td> <td>当該コースにて、以下の事象が発現した場合、用量を25%減量する。 ・ 7日間以上継続するGrade 4の白血球数減少(1,000/mm³未満)もしくは好中球数減少(500/mm³未満) ・ 38.0°C以上の発熱を伴う Grade 3以上の好中球数減少(1,000/mm³未満) ・ Grade 4の血小板数減少(25,000/mm³未満)</td> </tr> <tr> <td>2 <3,000 -2,000</td> <td>2 <1,500 -1,000</td> <td>2 <75,000 -50,000</td> <td>Grade 0~1に軽快するまで最大2週間延期する。</td> <td></td> </tr> <tr> <td>3 <2,000 -1,000</td> <td>3 <1,000 -500</td> <td>3 <50,000 -25,000</td> <td>2週間延期してもGrade 1まで軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4 <1,000</td> <td>4注) <500</td> <td>4 <25,000</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				投与開始時の Grade			投与の開始	用量の変更	白血球 (/mm ³)	好中球 (/mm ³)	血小板 (/mm ³)	1 <施設基準値 -3,000	1 <施設基準値 -1,500	1 <施設基準値 -75,000	投与を継続する。	当該コースにて、以下の事象が発現した場合、用量を25%減量する。 ・ 7日間以上継続するGrade 4の白血球数減少(1,000/mm ³ 未満)もしくは好中球数減少(500/mm ³ 未満) ・ 38.0°C以上の発熱を伴う Grade 3以上の好中球数減少(1,000/mm ³ 未満) ・ Grade 4の血小板数減少(25,000/mm ³ 未満)	2 <3,000 -2,000	2 <1,500 -1,000	2 <75,000 -50,000	Grade 0~1に軽快するまで最大2週間延期する。		3 <2,000 -1,000	3 <1,000 -500	3 <50,000 -25,000	2週間延期してもGrade 1まで軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。		4 <1,000	4 注) <500	4 <25,000			
投与開始時の Grade			投与の開始	用量の変更																												
白血球 (/mm ³)	好中球 (/mm ³)	血小板 (/mm ³)																														
1 <施設基準値 -3,000	1 <施設基準値 -1,500	1 <施設基準値 -75,000	投与を継続する。	当該コースにて、以下の事象が発現した場合、用量を25%減量する。 ・ 7日間以上継続するGrade 4の白血球数減少(1,000/mm ³ 未満)もしくは好中球数減少(500/mm ³ 未満) ・ 38.0°C以上の発熱を伴う Grade 3以上の好中球数減少(1,000/mm ³ 未満) ・ Grade 4の血小板数減少(25,000/mm ³ 未満)																												
2 <3,000 -2,000	2 <1,500 -1,000	2 <75,000 -50,000	Grade 0~1に軽快するまで最大2週間延期する。																													
3 <2,000 -1,000	3 <1,000 -500	3 <50,000 -25,000	2週間延期してもGrade 1まで軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。																													
4 <1,000	4 注) <500	4 <25,000																														
<p>注) Grade 4に該当する場合、サイトカイン（G-CSF等）の併用を検討すること。</p>																																
<p><その他の副作用></p> <p>重度の副作用（Grade 3以上）が発現した場合、Grade 0~2に軽快するまで最大2週間延期し、用量を25%減量する（ただし、疲労、悪心、嘔吐、食欲不振、血中K減少、血中Na減少、リンパ球数減少、infusion reactionに関しては、Grade 0~2に軽快するまで最大2週間延期し、同一用量にて投与を継続する）。</p>																																
<p>5) 肝機能障害のある患者に対する本剤の治療経験は限られている。従来のドキソルビシン塩酸塩製剤での経験に基づき、血清ビリルビン値が次のように上昇した場合は、本剤を減量することが望ましい。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血清ビリルビン値が 1.2~3.0mg/dL の場合は、通常量の 1/2 ・ 血清ビリルビン値が 3.0mg/dL を超える場合は、通常量の 1/4 																																
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>1) 心血管系疾患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（「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。〕</p>				<p>1)本剤の有効成分であるドキソルビシン塩酸塩は累積投与量に伴う心毒性が発現することが知られているため、患者背景として心血管系疾患又はその既往歴のある患者には、注意を喚起する必要があると考えられたため設定した。米国添付文書「Box</p>																												

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>2) 骨髄抑制のある患者（エイズ関連カポジ肉腫患者では HIV や併用薬等により、<u>また、再発卵巣癌患者では前治療等の影響により、本剤の投与開始前から骨髄抑制が認められる場合がある。</u>）〔骨髄機能をより強く抑制するおそれがある（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。〕</p> <p>3) 肝機能障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「<u>重要な基本的注意</u>」の項参照）。〕</p> <p>4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>5) 大豆アレルギーのある患者〔本剤の添加物に大豆由来の成分が含まれている。〕</p>	<p>warnings」、「Warnings」及びアドリアシン[®]注添付文書に準じ設定した。</p> <p>2) 本剤投与時に骨髄抑制が観察されているため、患者背景として骨髄抑制のある患者には、注意を喚起する必要があると考えられたため設定した。米国添付文書「Box warnings」、「Warnings」、 「Precautions」及びアドリアシン[®]注添付文書に準じ設定した。</p> <p>3) 本剤の有効成分であるドキシソルピシン塩酸塩は主に肝代謝であることから、患者背景として肝機能障害のある患者には、注意を喚起する必要があると考えられたため設定した。米国添付文書「Box warnings」、 「Warnings」、 「Dosage and Administration」及びアドリアシン[®]注添付文書に準じ設定した。</p> <p>4) 「高齢者への投与」の項参照。</p> <p>5) 本剤の添加物として、水素添加大豆ホスファチジルコリンを含有することから、アレルギーに関連する項目として、アムビゾーム点滴静注用 50mg 添付文書に準じ設定した。</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1) 本剤はドキシソルピシン塩酸塩をリポソームに封入した製剤であることから、本剤の有効性、安全性、薬物動態等は従来のドキシソルピシン塩酸塩製剤と異なる。本剤を従来のドキシソルピシン塩酸塩製剤の代替として使用しないこと。また、本剤を従来のドキシソルピシン塩酸塩製剤と同様の用法・用量で投与しないこと。</p> <p>2) ドキシソルピシン塩酸塩が有する心毒性に注意し、本剤投与開始前、及び本剤投与中は頻回に、心機能検査（心電図、心エコー、放射性核種スキャン、心内膜心筋生検等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止すること。〔「警告」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>3) 骨髄抑制が生じた結果、感染症、発熱性好中球減少症又は出血が起こることがあるので、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。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、他の骨髄抑制作用を有する薬剤との併用により、骨髄抑制が増強される可能性がある。〔「警告」、「用</p>	<p>1) 米国添付文書「Box warnings」、 「Description」に準じ設定した。</p> <p>2) 本剤の有効成分であるドキシソルピシン塩酸塩は累積投与量に伴う心毒性が発現することが知られており、注意を喚起する必要があると考えられたため設定した。米国添付文書「Box warnings」、「Warnings」及びアドリアシン[®]注添付文書に準じ設定した。また、患者の安全確保を重視し、心機能検査にて異常が認められた場合の対応を「投与を中止」とした。</p> <p>3) 重度の骨髄抑制については、本剤投与時に観察された副作用であり、注意を喚起する必要があると考えられたため設定した。米国添付文書「Box warnings」、「Warnings」及び</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照]</p> <p>4) 急性の infusion reaction (ほてり、潮紅、胸部不快感、呼吸困難、悪心、熱感、背部痛、頻脈、そう痒症、鼻漏、腹痛、動悸、血圧上昇、顔面腫脹、頭痛、悪寒、胸痛、咽喉絞扼感、発熱、発疹、チアノーゼ、失神、気管支痙攣、喘息、無呼吸、低血圧等を特徴とする) があらわれることがある。これらの症状は、投与中止又は終了後、数時間から1日で軽快することが多く、また、投与速度の減速により軽快することもある。一方、重篤で致死的なアレルギー様又はアナフィラキシー様の infusion reaction があらわれることがあるので、緊急時に十分な対応のできるよう治療薬と救急装置を準備した上で投与を開始し、infusion reaction 発現の危険性を最小限にするため投与速度は1mg/分を超えないこと。このような infusion reaction が生じた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「警告」、「重大な副作用」の項参照]</p> <p>5) 本剤の投与開始にあたっては、肝機能検査を行うことが望ましい。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照]</p> <p>6) 本剤を含め、トポイソメラーゼⅡ阻害剤を投与した患者で、二次性急性骨髄性白血病が報告されている。</p> <p>7) 本剤の投与に際しては、アレルギー歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。</p> <p>8) 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。[「その他の注意」の項参照]</p>	<p>アドリアシン[®]注添付文書に準じ設定した。なお、米国添付文書における「superinfection」については、「重複感染」に限定する必要は無いと判断し「感染症」と訳した。</p> <p>4) infusion reaction については、本剤投与時に観察された副作用であり [JNS002-JPN-02 試験にて集計された MedDRA/J 基本語「注入に伴う反応」と同義。同治験では、18.9% (14例/74例)の発現率]、かつ重篤な転帰に至る可能性がある副作用であることから、米国添付文書「Box warnings」、「Warnings」に準じ設定した。なお、米国添付文書に記載されている症状、並びに JNS002-JPN-02 試験で認められた infusion reaction の付随症状をすべて記載した。なお、JNS002-JPN-02 試験の治験実施計画書を参考に、重篤で致死的な infusion reaction に関しては、「このような infusion reaction が生じた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと」の規定を設定した。</p> <p>5) 本剤は肝機能代謝を受けることから、肝機能障害のある患者に投与した場合、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。そのため、本剤投与前に肝機能検査の実施を推奨した。</p> <p>6) 米国添付文書「Warnings」に準じ設定した。</p> <p>7) 本剤はリポソーム化製剤であり、添加物として水素添加大豆ホスファチジルコリン等を含んでいることから、アムビゾーム点滴静注用 50 mg 添付文書に準じ設定した。</p> <p>8) 本剤の有効成分であるドキシソルピシン塩酸塩の生殖発生毒性を考慮し、アドリアシン[®]注添付文書に準じ設定した。</p>

<p>3. 相互作用 本剤は、従来のドキソルビシン塩酸塩製剤で相互作用が知られている薬剤と相互作用を示す可能性がある。 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射 潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等</td> <td>心筋障害が増強されるおそれがある。</td> <td>心筋に対する蓄積毒性が増強される。</td> </tr> <tr> <td>他の抗悪性腫瘍剤</td> <td>骨髄抑制等の副作用が増強することがある。</td> <td rowspan="2">副作用が相互に増強される。</td> </tr> <tr> <td>放射線照射</td> <td>骨髄抑制等の副作用が増強することがある。 本剤の投与で、放射線照射の前治療に起因する皮膚反応が再発することがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	本剤投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射 潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	心筋障害が増強されるおそれがある。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。	他の抗悪性腫瘍剤	骨髄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。	放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。 本剤の投与で、放射線照射の前治療に起因する皮膚反応が再発することがある。	<p>従来のドキソルビシン塩酸塩製剤で相互作用が知られている薬剤について、本剤においても相互作用を示す可能性があるため、設定した。米国添付文書「Box warnings」, 「Warnings」, 「Precautions」及びアドリアシン[®]注添付文書に準じ設定した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子										
本剤投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射 潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	心筋障害が増強されるおそれがある。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。										
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄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。										
放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。 本剤の投与で、放射線照射の前治療に起因する皮膚反応が再発することがある。											
<p>4. 副作用 <u>国内で行われた再発卵巣癌（ミューラー管を発生起源とした卵管癌、腹膜癌を含む）を対象とした臨床試験では、74例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は74例（100%）に認められた。主な副作用は、白血球数減少69例（93.2%）、好中球数減少69例（93.2%）、リンパ球数減少66例（89.2%）、ヘモグロビン減少63例（85.1%）、手足症候群58例（78.4%）、赤血球数減少56例（75.7%）、口内炎57例（77.0%）、血小板数減少45例（60.8%）、悪心45例（60.8%）、食欲不振37例（50.0%）、血中アルブミン減少36例（48.6%）、血中LDH増加38例（51.4%）、発疹37例（50.0%）、疲労34例（45.9%）、体重減少24例（32.4%）であった。（承認時）</u></p> <p>1) 重大な副作用^{注1)}</p> <p>(1) 心筋障害（うっ血性心不全1%未満^{注2)}）：心筋症、うっ血性心不全があらわれることがあるので、本剤投与時には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。特に、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量が500mg/m²を超えると急性左室不全が生じる可能性があるため注意すること。〔「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(2) 骨髄抑制（白血球数減少93.2%、好中球数減少93.2%、血小板数減少60.8%、ヘモグロビン減少85.1%、赤血球数減少75.7%）：白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、貧血（ヘモグロビン減少、赤血球数減少）</p>	<p>承認時の国内臨床成績については、JNS002-JPN-02試験結果に基づき記載した。なお、副作用発現率は治療薬との因果関係が「関連なし」と判断されたものを除き、「ほぼ確実」、「可能性大」、「可能性小」、「多分なし」と判定された有害事象を集計した。</p> <p>1) JNS002-JPN-02試験及び30-49試験の結果を基に、米国添付文書「Box warnings」, 「Warnings」, 「Post Marketing Experience」並びにアドリアシン[®]注添付文書の記載に準じ、生命を脅かす副作用、投与中止、減量や投与延期を要する副作用について注意を喚起するため設定した。なお、骨髄抑制、infusion reaction、手足症候群、口内炎の発現頻度については、JNS002-JPN-02試験結果に基づき記載し、うっ血性心不全については、エイズ関連カポジ</p>											

<p>があらわれることがある。また、骨髄抑制が生じた結果、感染症、発熱性好中球減少症又は出血が起こることがあるので、本剤投与時には頻回に血液検査を行うなど観察を十分にいき、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。[「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(3) infusion reaction (18.9%) : 一部の患者では重篤で致死的なアレルギー様又はアナフィラキシー様の infusion reaction があらわれることがあるので、投与中は患者の状態を慎重に観察し、このような infusion reaction が生じた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「警告」、「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(4) 手足症候群 (78.4%) : 腫脹、疼痛、紅斑、手足の皮膚の落屑を特徴とする手掌・足底の皮疹があらわれることがあるので、このような症状があらわ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。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]</p> <p>(5) 口内炎 (77.0%) : 口内炎があらわれることがあるので、本剤投与時には頻回に観察を行い、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。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]</p> <p>(6) 肺塞栓症 (頻度不明^{注3)}) : 致死的な肺塞栓症がまれに報告されているので、患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわ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。</p> <p>注 1) 発現頻度は、国内臨床試験における頻度を示す。 注 2) 国内臨床試験では認められなかったため、外国臨床試験における頻度を示す。 注 3) 自発報告のため、頻度不明。</p>	<p>肉腫患者における外国臨床試験成績に基づき記載した。肺塞栓症については、米国添付文書「Post Marketing Experience」に準じ記載しており、発現頻度は不明とした。</p>
---	--

使用上の注意（案）				設定根拠
2) その他の副作用				2) JNS002-JPN-02 試験結果に基づき、重大な副作用以外の事象を記載した。
再発卵巣癌：国内臨床第Ⅱ相試験（n=74） ^{注1)}				
	30%以上	5%～30%未満	5%未満	
感染症および寄生虫症		毛包炎、鼻咽頭炎	上気道感染、外耳炎、口腔感染、体部白癬、膀胱炎、ウイルス性肝炎、带状疱疹、ヘルペス性口内炎、感染、インフルエンザ、咽頭炎、皮膚感染、足部白癬、尿路感染、創傷感染、咽喉頭炎	
血液およびリンパ系障害			発熱性好中球減少症	
免疫系障害			季節性アレルギー、過敏症	
代謝および栄養障害	食欲不振		高カリウム血症、耐糖能障害	
精神障害			不眠症	
神経系障害		頭痛、味覚異常、末梢性感覚ニューロパシー	嗅覚錯誤、浮動性めまい、感覚鈍麻、片頭痛	
眼障害			眼の障害、白内障、結膜炎、眼乾燥、眼脂、角膜炎、流涙増加、硝子体浮遊物	
耳および迷路障害			耳痛、耳鳴	
心臓障害			第一度房室ブロック、動悸、洞性頻脈、大動脈弁閉鎖不全症、左脚ブロック、洞性不整脈、上室性期外収縮、心室肥大	
血管障害		高血圧	起立性低血圧、潮紅、深部静脈血栓症	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咽喉頭疼痛、咳嗽	咽頭不快感、鼻漏、咽頭の炎症、鼻出血、喀血、間質性肺疾患、肺臓炎	
胃腸障害	悪心	便秘、下痢、嘔吐、消化不良、上腹部痛、痔核	腹部膨満、腹痛、胃不快感、口唇炎、嚥下障害、肛門周囲痛、口唇びらん、腹部不快感、歯肉腫脹、歯肉炎、歯周病、小腸閉塞、舌変色、歯痛	
肝胆道系障害			高ビリルビン血症	
皮膚および皮下組織障害	発疹	脱毛症、色素沈着障害	爪の障害、紅斑、そう痒症、多汗症、過角化、点状出血	

筋骨格系 および結 合組織障 害		背部痛	四肢痛、肩部痛、側腹部痛、 筋痛、筋骨格硬直、関節痛	
腎および 尿路障害		蛋白尿	頻尿、尿道障害、尿道痛	
生殖系お よび乳房 障害			性器発疹、陰部そう痒症、女 性外陰部潰瘍	
全身障害 および投 与局所様 態	疲労	倦怠感、発熱、胸痛	注射部位反応、胸部不快感、 悪寒、熱感、低体温、インフ ルエンザ様疾患	
臨床検査	リンパ球数 減少、単球 百分率増 加、血中アル ブミン減 少、LDH 増 加、単球百 分率減少、 好中球百分 率増加、好 酸球百分率 減少、リン パ球百分率 増加、体重 減少	好塩基球百分率増加、 AST(GOT)増加、 ALT(GPT)増加、総蛋白減 少、 γ -GTP 増加、Al-P 増加、CK(CPK)減少、血 中 Na 減少、単球数減少、 血中尿素増加、血小板数 増加、血中尿素減少、血 中 Cl 減少、血中 K 減少、 好酸球百分率増加、血中 K 増加、CK(CPK)増加、白 血球数増加、血中ビリル ビン増加、尿中蛋白陽 性、血中クレアチニン増 加、血中 Cl 増加、血中ク レアチニン減少、単球数 増加、血中 Na 増加、血中 ビリルビン減少、好塩基 球百分率減少	駆出率減少、リンパ球数増 加、AST(GOT)減少、LDH 減 少、血圧上昇、心電図 S T 部 分下降、好酸球数増加、 γ - GTP 減少、尿中ブドウ糖陽 性、ヘマトクリット減少、心 拍数増加、平均赤血球ヘモグ ロビン濃度減少、好中球数増 加、尿 pH 上昇、総蛋白増加、 心電図 ST-T 部分下降、心電 図 PQ 間隔延長、尿中ケトン 体陽性、心電図 ST-T 変化	
傷害、中 毒および 処置合併 症			凍瘡、熱傷	

注 1) 重大な副作用以外の事象を記載した。

3) 外国臨床試験及び外国市販後自発報告

①再発卵巣癌：外国臨床第Ⅲ相試験 (n=239)

外国で行われた再発卵巣癌を対象とした臨床試験では、239 例中、血液学的検査での異常として好中球減少症 (1,000/mm³未満) 29 例 (12.1%)、貧血 (ヘモグロビン 8g/dL 未満) 14 例 (5.9%)、血小板減少症 (50,000/mm³未満) 3 例 (1.3%) が認められた。有害事象 (本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象) の情報は 239 例から得られ、222 例 (92.9%) に副作用が認められた。主な有害事象は、手足症候群 121 例 (50.6%)、口内炎 99 例 (41.4%)、悪心 110 例 (46.0%)、無力症 96 例 (40.2%) であった。

	10%以上 ^{注1)}	1~10%未満	頻度不明 ^{注2)}
全身	無力症、腹痛、発熱、疼痛、粘膜障害、背部痛、感染、頭痛		

3) ①, ②
米国添付文書
「Adverse
Reactions」,
「Post
Marketing
Experience」に
準じ、外国で
報告されてい
る卵巣癌患
者、エイズ関
連カポジ肉腫
患者に対する
副作用を記載
した。副作用

JEDI_DEV00 \ 0900fde980224a64 \ 7.0 \ 2008-11-13 16:39

心臓血管		血管拡張術、頻脈、深部血栓性静脈炎、低血圧、蒼白、心停止		は治験薬との因果関係が「関連あり」, 「不明」又は因果関係の判定が報告されなかったすべての有害事象とした。 なお、血液毒性(好中球減少症、貧血、血小板減少症)については、米国添付文書にて治験薬との因果関係にかかわらず血液学的検査異常として集計されているため、当該集計結果を記載した。また、非血液毒性については、副作用の頻度別に表中に示した。ただし、卵巣癌患者に高頻度に認められた事象(①の表中10%以上)に関しては、米国添付文書にて有害事象として集計されているため、当該集計結果を記載した。
皮膚・付属器	手足症候群、発疹、脱毛症	そう痒症、皮膚変色、小水疱水疱性皮疹、斑状丘疹状皮疹、剥脱性皮膚炎、帯状疱疹、発汗、皮膚乾燥、単純ヘルペス、真菌性皮膚炎、せつ腫症、ざ瘡		
消化器	悪心、口内炎、嘔吐、便秘、下痢、食欲不振、消化不良、腸管閉塞	口腔モニリア症、口腔内潰瘍形成、口内乾燥、歯肉炎、食道炎、嚥下障害、鼓腸、直腸出血、イレウス、腹部腫脹、腹水		
血液及びリンパ		斑状出血		
代謝・栄養	末梢性浮腫	脱水、体重減少、高ビリルビン血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、浮腫、悪液質、高血糖、低ナトリウム血症		
筋骨格		筋痛、関節痛、病的骨折	筋痙攣	
神経	錯感覚	傾眠、浮動性めまい、うつ病、不眠症、不安、錯乱、ニューロパシー、筋緊張亢進、激越、神経痛、末梢神経炎、回転性めまい		
呼吸器	咽頭炎、呼吸困難	咳嗽増加、鼻炎、肺炎、胸水、副鼻腔炎、無呼吸、鼻出血		
特殊感覚		結膜炎、味覚倒錯、眼乾燥、耳痛		
泌尿生殖		尿路感染、排尿困難、白帯下、頻尿、膀胱炎、血尿、尿失禁、尿意切迫、膣モニリア症、膣出血、骨盤痛		

注 1) 有害事象を示す。また、血液学的検査関連の有害事象を除く。
 注 2) 自発報告のため、頻度不明。

②エイズ関連カポジ肉腫^{注3)}

外国で行われたエイズ関連カポジ肉腫を対象とした4臨床試験では、720例中、血液学的検査での異常として血小板減少症439例(61.0%)、貧血399例(55.4%)、好中球減少症352例(48.9%)が認められた。有害事象(本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象)の情報は705例から得られ、83%に副作用が認められた。主な副作用(血液学的検査関連の副作用を除く)は、悪心119例(16.9%)、無力症70例(9.9%)、低色素性貧血69例(9.8%)、発熱64例(9.1%)、脱毛症63例(8.9%)、Al-P増加、嘔吐、下痢各55例(7.8%)、口内炎48例(6.8%)、口腔モニリア症39例(5.5%)であった。

	5%以上 ^{注4)}	1%~5%未満	1%未満
全身	無力症、発熱	頭痛、背部痛、感染、アレルギー反応、悪寒	顔面浮腫、蜂巣炎、敗血症、膿瘍、放射線損傷、インフルエンザ症候群、モニリア症、低体温、注射部位出血、注射部位疼痛、クリプトコッカス症、腹水
心臓血管		胸痛、低血圧、頻脈	血栓性静脈炎、心筋症、心嚢液貯留、出血、動悸、失神、脚ブロック、 <u>うっ血性心不全</u> 、心拡大、心停止、片頭痛、血栓症、心室性不整脈
皮膚・付属器	脱毛症	単純ヘルペス、発疹、そう痒	斑状丘疹状皮疹、皮膚潰瘍、皮膚変色、帯状疱疹、剥脱性皮膚炎、皮膚モニリア症、多形紅斑、結節性紅斑、せつ腫症、乾癬、

			膿疱性皮疹、皮膚壊死、蕁麻疹、小水疱水疱性皮疹	
消化器	悪心、嘔吐、下痢、口内炎、口腔モニリア症	口腔内潰瘍形成、舌炎、便秘、アフタ性口内炎、食欲不振、嚥下障害、腹痛	消化不良、胆汁うっ滞性黄疸、胃炎、歯肉炎、潰瘍性直腸炎、大腸炎、食道潰瘍、食道炎、胃腸出血、肝不全、口腔内白斑症、脾炎、潰瘍性口内炎、肝炎、肝脾腫大、食欲亢進、黄疸、硬化性胆管炎、しぶり、宿便	
内分泌			糖尿病	
血液及びリンパ	低色素性貧血	溶血、プロトロンビン時間延長	好酸球増加症、リンパ節症、リンパ管炎、リンパ浮腫、点状出血、トロンボプラスチン減少	
代謝・栄養	Al-P 増加	ALT(GPT)増加、体重減少、低カルシウム血症、高ビリルビン血症、高血糖	LDH 増加、高ナトリウム血症、クレアチニン増加、BUN 増加、脱水、浮腫、高カルシウム血症、高カリウム血症、高脂血症、高尿酸血症、低血糖、低カリウム血症、低脂血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、低蛋白血症、ケトーシス、体重増加	
筋骨格			筋痛、関節痛、骨痛、筋炎	
神経			錯感覚、不眠症、末梢神経炎、うつ病、ニューロパシー、不安、痙攣、筋緊張低下、急性脳症候群、錯乱、片麻痺、筋緊張亢進、運動低下、回転性めまい	
呼吸器			胸水、喘息、気管支炎、咳嗽増加、過換気、咽頭炎、気胸、鼻炎、副鼻腔炎	
特殊感覚			中耳炎、味覚倒錯、視覚異常、盲、結膜炎、眼痛、視神経炎、耳鳴、視野欠損	
泌尿生殖			血尿、亀頭炎、膀胱炎、排尿困難、性器浮腫、糖尿、腎不全	
その他		呼吸困難、アルブミン尿、肺炎、網膜炎、情動不安定、浮動性めまい、傾眠		

注 3) 外国で行われた 4 臨床試験の成績に基づき記載した。
注 4) 血液学的検査関連の副作用を除く。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>5. 高齢者への投与 高齢者では特に心毒性、骨髄抑制があらわれやすい。また、肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがある。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。</p>	<p>米国添付文書「Precautions」に記載されている通り、外国臨床第Ⅲ相試験（30-49 試験及び 30-57 試験）において、65 歳以上若しくは 65 歳より若い患者で安全性及び有効性に違いがないことが報告されているが、一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、アドリアシン[®]注添付文書に準じ設定した。</p>
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔動物実験（ラット、ウサギ）で胎児毒性及び流産誘発作用が報告されている。〕</p> <p>2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p>	<p>1)動物実験で胎児毒性及び流産誘発作用が報告されているため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本剤の使用を、注意を喚起する必要があると考えられたため、米国添付文書「Warnings」に準じ設定した。</p> <p>2)授乳中の本剤の安全性は確認されていないため、米国添付文書「Contraindications」, 「Precautions」に準じ設定した。</p>
<p>7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。</p>	<p>小児等を対象とした本剤の安全性は確認されていないため、米国添付文書「Precautions」に準じ設定した。</p>
<p>8. 過量投与 徴候、症状： ドキソルビシン塩酸塩の短期間での過量投与により粘膜炎、白血球数減少及び血小板数減少の頻度が増加することがある。 処置： 血小板及び顆粒球の輸血、抗菌剤投与等、適切な処置を行うとともに、粘膜炎に対する対症療法を行うこと。</p>	<p>米国添付文書「Overdosage」に準じ設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>9. 適用上の注意</p> <p>1) 投与経路 静脈内にのみ投与すること。皮下、筋肉内投与は行わないこと。</p> <p>2) 調製時 本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋を使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹼でよく洗うこと。</p> <p>3) 投与时 (1)本剤のバイアルは1回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。また、希釈後は2～8℃で保存し、24時間以内に投与すること。 (2)刺痛感又は灼熱感が生じることがあるため、血管外漏出を避けるよう注意すること。血管外漏出の徴候あるいは症状が生じた場合には、投与を直ちに中止し、別の静脈で再開すること。なお、漏出部位を冷やすことで、症状が緩和される場合がある。 (3)本剤投与の際は、インラインフィルターを使用しないこと。また、投与ラインの急速なフラッシュは避けること。</p>	<p>1)米国添付文書「Dosage and administration」に準じ設定した。</p> <p>2)米国添付文書「Dosage and administration」に準じ設定した。</p> <p>3) (1)米国添付文書「Dosage and administration」に準じ設定した。 (2)米国添付文書「Warnings」, 「Dosage and administration」に準じ設定した。 (3)米国添付文書「Dosage and administration」に準じ設定した。</p>
<p>10. その他の注意</p> <p>1) 動物実験でドキソルビシン塩酸塩及び関連化合物は遺伝毒性及び発癌性を有することが示されている。</p> <p>2) ラットに反復静脈内投与した実験で、1mg/kg 投与群において精巣小型化及び精巣内精子数減少が認められ、イヌに反復静脈内投与した実験で、0.25～1mg/kg 投与群において精巣重量減少、精細管変性及び精子未形成が認められた。</p> <p>3) ドキソルビシン塩酸塩の有する色により、尿が赤色となることがある。</p>	<p>1)M2.6.6.4, M2.6.6.5 に準じ記載した。また、米国添付文書では「Warnings」にて注意喚起されている。</p> <p>2)米国添付文書「Warnings」に準じ設定した。</p> <p>3)アドリアシン[®]注添付文書に準じ設定した。</p>

参考文献

- 1) 小西郁生. 婦人科病理の基礎知識としての女性性器の発生学. 図説産婦人科 VIEW-25 臨床病理学. メジカルビュー社; 1996. p.12-31.
- 2) 下山正徳, 大橋靖雄, 西條長宏, 島田安博, 鶴尾隆, 吉田茂昭, ほか. 抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験のガイドライン. 薬理と治療 1998;26(4):441-54.
- 3) Chanan-Khan A, Szebeni J, Savay S, Liebes L, Rafique NM, Alving CR, et al. Complement activation following first exposure to pegylated liposomal doxorubicin (Doxil): possible role in hypersensitivity reactions. Ann Oncol 2003;14:1430-7.

ドキシル注 20mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

ヤンセン ファーマ株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

(1) 国内の一般的名称 (JAN)

本剤の国内での一般的名称は、第15改正日本薬局方にて、以下のとおり改正された。

JAN： (日本名) ドキソルビシン塩酸塩

(英名) Doxorubicin Hydrochloride

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

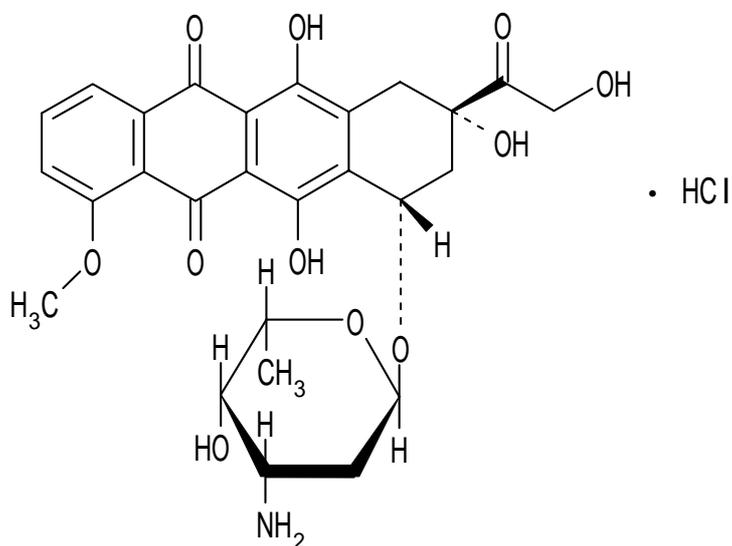
(2) 国際的一般的名称 (INN)

doxorubicin は、WHO Chronicle に、Recommended International Nonproprietary Names (r-INN)として記載されている (WHO Chronicle, Vol.25, Rec.INN List 11)。

r-INN： (英名) doxorubicin

化学名： (英名) (1*S*,3*S*)-3-glycoloyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-methoxy-6,11-dioxo-1-naphthacenyloxy 3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-*lyxo*-hexopyranoside

(3) 構造式



ドキシル注 20mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

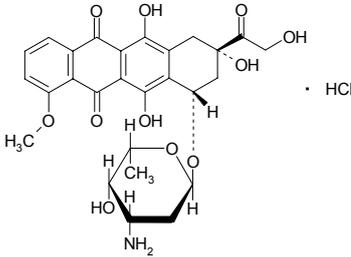
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料の まとめ

ヤンセン ファーマ株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査に係る内容について、【現行】内容と併せて本申請に係る【追加】内容を次頁以降に示す。

【現行】

化学名・別名	(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(3-Amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyloxy)-2-hydroxyacetyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,5,12-trihydroxy-7-methoxynaphthacene-6,11-dione (ドキシソルピシン, その塩類及びその製剤)																																
構造式																																	
効能・効果	エイズ関連カポジ肉腫																																
用法・用量	ドキシソルピシン塩酸塩として20mg/m ² を1mg/分速度で静脈内投与する。これを1コースとして2~3週ごとに投与する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。																																
劇薬等の指定	製剤：劇薬，指定医薬品，処方せん医薬品																																
市販名及び有効成分・分量	製剤：ドキシル注 20mg (1バイアル 10mL 中にドキシソルピシン塩酸塩 20mg 含有)																																
毒性	<p>【単回投与毒性】</p> <p>概略の致死量 (mg/kg) , 静脈内投与</p> <table border="1"> <tr> <td>ラット</td> <td>♂</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>♂</td> <td>> 2.1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>♀</td> <td>2.1</td> </tr> </table> <p>【反復投与毒性】</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間, 投与経路</th> <th>性別</th> <th>投与量</th> <th>最大耐量若しくは無毒性量</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>5週間 (3日おきに13回投与) 静脈内投与, 4週間休薬</td> <td>♂, ♀</td> <td>0, 0.25, 1.0, 1.5 mg/kg/回</td> <td>最大耐量 : ♂; 1.0 mg/kg/回 ♀; 0.25 mg/kg/回</td> <td>1.0 mg/kg 投与群 : 切迫例 (♀: 1)。 生存例 : 痂皮, びらん, 腫脹, 鱗状皮膚, 脱毛, 粗毛, 接触過敏。体重増加量及び摂餌量減少。胸腺・精巣の小型化, 胸腺リンパ球枯渇及び精巣内精子数減少, 胸骨・大腿骨及び脊椎椎骨に骨髄細胞減少。 回復群 : 心筋の空胞化/変性, 脊髄及び坐骨神経の軸索変性。 1.5 mg/kg 投与群 : 死亡/切迫例 (♂: 7, ♀: 2)。 生存例 : 痂皮, びらん, 腫脹, 鱗状皮膚, 脱毛, 粗毛, 接触過敏。体重増加量及び摂餌量減少。</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>28週間 (3週おきに10回投与), 静脈内投与, 4週間休薬</td> <td>♂, ♀</td> <td>0, 0.25, 0.75, 1.0 mg/kg/回</td> <td>最大耐量 : ♂♀ ; > 1.0 mg/kg/回</td> <td>全投薬群 : 精巣重量の減少, 精細管変性, 精巣上体の精子未形成。 0.75 及び 1.0 mg/kg 投与群 : 体重増加量及び摂餌量の減少傾向。脱毛/紅斑及び潰瘍。</td> </tr> </tbody> </table>						ラット	♂	8	イヌ	♂	> 2.1		♀	2.1	動物種	投与期間, 投与経路	性別	投与量	最大耐量若しくは無毒性量	主な所見	ラット	5週間 (3日おきに13回投与) 静脈内投与, 4週間休薬	♂, ♀	0, 0.25, 1.0, 1.5 mg/kg/回	最大耐量 : ♂; 1.0 mg/kg/回 ♀; 0.25 mg/kg/回	1.0 mg/kg 投与群 : 切迫例 (♀: 1)。 生存例 : 痂皮, びらん, 腫脹, 鱗状皮膚, 脱毛, 粗毛, 接触過敏。体重増加量及び摂餌量減少。胸腺・精巣の小型化, 胸腺リンパ球枯渇及び精巣内精子数減少, 胸骨・大腿骨及び脊椎椎骨に骨髄細胞減少。 回復群 : 心筋の空胞化/変性, 脊髄及び坐骨神経の軸索変性。 1.5 mg/kg 投与群 : 死亡/切迫例 (♂: 7, ♀: 2)。 生存例 : 痂皮, びらん, 腫脹, 鱗状皮膚, 脱毛, 粗毛, 接触過敏。体重増加量及び摂餌量減少。	イヌ	28週間 (3週おきに10回投与), 静脈内投与, 4週間休薬	♂, ♀	0, 0.25, 0.75, 1.0 mg/kg/回	最大耐量 : ♂♀ ; > 1.0 mg/kg/回	全投薬群 : 精巣重量の減少, 精細管変性, 精巣上体の精子未形成。 0.75 及び 1.0 mg/kg 投与群 : 体重増加量及び摂餌量の減少傾向。脱毛/紅斑及び潰瘍。
ラット	♂	8																															
イヌ	♂	> 2.1																															
	♀	2.1																															
動物種	投与期間, 投与経路	性別	投与量	最大耐量若しくは無毒性量	主な所見																												
ラット	5週間 (3日おきに13回投与) 静脈内投与, 4週間休薬	♂, ♀	0, 0.25, 1.0, 1.5 mg/kg/回	最大耐量 : ♂; 1.0 mg/kg/回 ♀; 0.25 mg/kg/回	1.0 mg/kg 投与群 : 切迫例 (♀: 1)。 生存例 : 痂皮, びらん, 腫脹, 鱗状皮膚, 脱毛, 粗毛, 接触過敏。体重増加量及び摂餌量減少。胸腺・精巣の小型化, 胸腺リンパ球枯渇及び精巣内精子数減少, 胸骨・大腿骨及び脊椎椎骨に骨髄細胞減少。 回復群 : 心筋の空胞化/変性, 脊髄及び坐骨神経の軸索変性。 1.5 mg/kg 投与群 : 死亡/切迫例 (♂: 7, ♀: 2)。 生存例 : 痂皮, びらん, 腫脹, 鱗状皮膚, 脱毛, 粗毛, 接触過敏。体重増加量及び摂餌量減少。																												
イヌ	28週間 (3週おきに10回投与), 静脈内投与, 4週間休薬	♂, ♀	0, 0.25, 0.75, 1.0 mg/kg/回	最大耐量 : ♂♀ ; > 1.0 mg/kg/回	全投薬群 : 精巣重量の減少, 精細管変性, 精巣上体の精子未形成。 0.75 及び 1.0 mg/kg 投与群 : 体重増加量及び摂餌量の減少傾向。脱毛/紅斑及び潰瘍。																												

副作用	<u>副作用発現率 83%</u>			
	<u>血液関連を除く副作用の種類</u>	例数	<u>血液学的検査の異常</u>	例数
		(705 例中)		(720 例中)
	悪心	119	血小板減少症	439
	無力症	70	貧血	399
	低色素性貧血	69	好中球減少症	352
	発熱	64		
	脱毛症	63		
	アルカリホスファターゼ増加	55		
	嘔吐	55		
下痢	55			
口内炎	48			
口腔モニリア症	39			
会社	ヤンセン ファーマ株式会社		製剤：輸入	

【追加】

化学名・別名																																											
構造式																																											
効能・効果	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）																																										
用法・用量	ドキシソルピシン塩酸塩として1日1回50mg/m ² を1mg/分の速度で静脈内投与し，その後4週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。 なお，年齢，症状により適宜減量する。																																										
劇薬等の指定																																											
市販名及び有効成分・分量																																											
毒性																																											
副作用	<p>副作用発現率 100.0% (74/74例)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類（臨床検査値の異常を除く）</th> <th>件数</th> <th>臨床検査値の異常</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>口内炎</td> <td>155</td> <td>好中球数減少</td> <td>262</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>106</td> <td>白血球数減少</td> <td>258</td> </tr> <tr> <td>食欲不振</td> <td>81</td> <td>単球百分率増加</td> <td>220</td> </tr> <tr> <td>手掌・足底発赤知覚不全症候群</td> <td>79</td> <td>リンパ球数減少</td> <td>195</td> </tr> <tr> <td>発疹</td> <td>65</td> <td>ヘモグロビン減少</td> <td>142</td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>61</td> <td>血小板数減少</td> <td>124</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>好中球百分率増加</td> <td>114</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>赤血球数減少</td> <td>109</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>好酸球百分率減少</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">国内第Ⅱ相試験（JNS002-JPN-02試験）最終報告</p>			副作用の種類（臨床検査値の異常を除く）	件数	臨床検査値の異常	件数	口内炎	155	好中球数減少	262	悪心	106	白血球数減少	258	食欲不振	81	単球百分率増加	220	手掌・足底発赤知覚不全症候群	79	リンパ球数減少	195	発疹	65	ヘモグロビン減少	142	疲労	61	血小板数減少	124			好中球百分率増加	114			赤血球数減少	109			好酸球百分率減少	100
副作用の種類（臨床検査値の異常を除く）	件数	臨床検査値の異常	件数																																								
口内炎	155	好中球数減少	262																																								
悪心	106	白血球数減少	258																																								
食欲不振	81	単球百分率増加	220																																								
手掌・足底発赤知覚不全症候群	79	リンパ球数減少	195																																								
発疹	65	ヘモグロビン減少	142																																								
疲労	61	血小板数減少	124																																								
		好中球百分率増加	114																																								
		赤血球数減少	109																																								
		好酸球百分率減少	100																																								
会社																																											

ドキシル注 20mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に 関する情報

1.12 添付資料一覧

ヤンセン ファーマ株式会社

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.1 第3部（モジュール3）目次							
3.2 データ又は報告書							
3.2.S	第3部 品質に関する文書 3.2.S 原薬	ヤンセン ファーマ株式会 社	-	-	国内	社内資料	評価資料
3.2.P	第3部 品質に関する文書 3.2.P 製剤	ALZA Corporation	19■■■ ~ 20■■■	ALZA Corporation	海外	社内資料	評価資料
3.2.A	第3部 品質に関する文書 3.2.A その他	ヤンセン ファーマ株式会 社	-	-	国内	社内資料	評価資料
3.2.R	各極の要求資料 (該当資料なし)	-	-	-	-	-	-
3.3 参考文献							
3.3	参考文献 (該当資料なし)	-	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.1 第4部 (モジュール4) 目次							
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1.1	Effect of treatment frequency on the toxicity and efficacy of Doxil [®] (STEALTH [®] liposomal doxorubicin HCl) injection in the mouse colon carcinoma C26 tumor model	■■■■■	~ 19■■.■■	■■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-93-22)	参考資料
4.2.1.1.2	Therapy of human ovarian carcinoma xenografts using doxorubicin encapsulated in sterically stabilized liposomes	Vaage J	~ 1993.07	Roswell Park Cancer Institute	海外	Cancer 1993;72:3671-5	参考資料
4.2.1.1.3	Antitumor activity of STEALTH [®] liposomal doxorubicin on A2780/AD human ovarian carcinoma xenografts in athymic nu/nu mice	■■■■■	20■■.■■ ~ 20■■.■■	■■■■■	海外	社内資料 (BIO-06-B007-2520A)	評価資料
4.2.1.1.4	Tissue distribution and therapeutic effect of intravenous free or encapsulated liposomal doxorubicin on human prostate carcinoma xenografts	Vaage J	~ 1993.10	Roswell Park Cancer Institute	海外	Cancer 1994;73:1478-84	参考資料
4.2.1.1.5	Effect of particle size on the efficacy of liposomal doxorubicin in the mouse colon carcinoma C26 tumor model	■■■■■	~ 19■■.■■	■■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-94-12)	参考資料
4.2.1.1.6	Comparison of the therapeutic effects of Doxil Lot■■■■ and Doxil Lot■■■■ in the mouse colon carcinoma C26	■■■■■	~ 19■■.■■	■■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-93-17)	参考資料
4.2.1.1.7	Comparison of the therapeutic effects of Doxil Lot■■■■ and Doxil Lot■■■■ in the mouse mammary carcinoma model	■■■■■	~ 19■■.■■	■■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-93-13)	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1.8	Comparison of the antitumor activity of epirubicin hydrochloride and doxorubicin hydrochloride encapsulated in long circulating liposomes incorporating a polyethylene glycol-derivatized phospholipid against the mouse C26 colon carcinoma	■■■■■	~ 19■■.■■	■■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-91-03)	参考資料
4.2.1.1.9	Doxorubicin therapy of mouse colon carcinoma C26	■■■■■	~ 19■■.■■	■■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-93-11)	参考資料
4.2.1.1.10	Doxorubicin therapy of primary mouse mammary carcinomas	■■■■■	~ 19■■.■■	■■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-92-03)	参考資料
4.2.1.1.11	Doxorubicin therapy to prevent the development of metastases from mouse mammary carcinomas	■■■■■	~ 19■■.■■	■■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-93-12)	参考資料
4.2.1.1.12	Antitumor activity of STEALTH® liposomal doxorubicin hydrochloride injection in the murine P388 lymphocytic leukemia model	■■■■■	~ 19■■.■■	■■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-91-02)	参考資料
4.2.1.1.13	Arrest of human lung tumor xenograft growth in severe combined immunodeficient mice using doxorubicin encapsulated in sterically stabilized liposomes	■■■■■	~ 19■■.■■	■■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-93-16)	参考資料
4.2.1.2 副次的薬理試験							
	該当資料なし						
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3.1	JNS-002のラットにおける中枢神経系に対する安全性薬理試験	■■■■■	20■■.■■ ~ 20■■.■■	■■■■■	国内	社内資料 (■■■77-45)	評価資料

9

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.3.2	JNS-002の覚醒下イヌにおける心血管及び呼吸系に対する安全性薬理試験	■■■■	20■■.■■ ~ 20■■.■■	■■■■ ■■■■	国内	社内資料 (■■■■77-44)	評価資料
4.2.1.3.3	「JNS-002の覚醒下イヌにおける心血管及び呼吸系に対する安全性薬理試験」(試験番号:■■■■77-44)における血漿中薬物濃度測定	■■■■	20■■.■■ ~ 20■■.■■	■■■■ ■■■■	国内	社内資料 (■■■■77-44)	評価資料
4.2.1.3.4	Hemolytic potential and blood compatibility of Doxil TM (STEALTH [®] liposomal doxorubicin hydrochloride injection)	■■■■	19■■.■■ ~ 19■■.■■	■■■■ ■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-92-15)	評価資料
4.2.1.3.5	Neurobehavioral evaluation of Doxil [®] placebo injection in Sprague-Dawley rats	■■■■	19■■.■■ ~ 19■■.■■	■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-93-25)	評価資料
4.2.1.3.6	Cardiovascular evaluation of Doxil TM placebo liposomes in beagle dogs receiving multiple intravenous doses	■■■■	19■■.■■ ~ 19■■.■■	■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-94-10)	評価資料
4.2.1.3.7	Pilot cardiovascular evaluation study of Doxil [®] STEALTH [®] placebo liposomes in dogs	■■■■	~ 19■■.■■	■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-94-14)	参考資料
4.2.1.3.8	<i>In vitro</i> hemolytic activity of Doxil [®] (STEALTH [®] liposomal doxorubicin HCl) injection containing increased concentrations of lysophosphatidylcholine	■■■■	~ 19■■.■■	Liposome Technology, Inc.	海外	社内資料 (LTI-30-94-08)	参考資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
4.2.1.4.1	Preclinical <i>in vivo</i> activity of a combination gemcitabine/liposomal doxorubicin against cisplatin-resistant human ovarian cancer (A2780/CDDP)	Gallo D	~ 2004.12	Catholic University of the Sacred Heart	海外	Int J Gynecol Cancer 2006;16:222-30	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1.1	Fluorometric determination of doxorubicin in animal plasma	■■■■	~ 19■■.■■	Liposome Technology, Inc.	海外	社内資料(LTI-30-ADVR-93-17)	評価資料
4.2.2.1.2	Validation of an assay for the measurement of doxorubicin and doxorubicinol in rat plasma, urine, and feces by high-performance liquid chromatography	■■■■	~ 19■■.■■	■■■■	海外	社内資料(LTI-30-MV-92-14)	評価資料
4.2.2.1.3	Validation of an assay for the measurement of doxorubicin and doxorubicinol in dog plasma by high-performance liquid chromatography	■■■■	~ 19■■.■■	■■■■	海外	社内資料(LTI-30-MV-94-05)	評価資料
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2.1	Plasma pharmacokinetics of Doxil [®] (STEALTH [®] liposomal doxorubicin HCl) injection and Doxil [®] injection formulation variants in rats after a single dose	■■■■	19■■.■■ ~ 19■■.■■	Liposome Technology, Inc.	海外	社内資料(LTI-30-94-15)	評価資料
4.2.2.2.2	Comparison of plasma pharmacokinetics of Doxil-■■ and Doxil-250 after a single intravenous injection in rats	■■■■	19■■.■■ ~ 19■■.■■	Liposome Technology, Inc.	海外	社内資料(LTI-30-93-06)	評価資料
4.2.2.2.3	Comparison of plasma pharmacokinetics of Doxil-250/■■ and Doxil-250/Histidine after a single intravenous injection in rats	■■■■	19■■.■■ ~ 19■■.■■	Liposome Technology, Inc.	海外	社内資料(LTI-30-92-14)	評価資料
4.2.2.2.4	Plasma pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin in rats after a single intravenous dose of Doxil [®] (STEALTH [®] liposomal doxorubicin HCl) injection	■■■■	19■■.■■ ~ 19■■.■■	Liposome Technology, Inc.	海外	社内資料(LTI-30-93-23)	評価資料

8

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.3.3	Plasma pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin in rats after a single intravenous dose of Doxil [®] (STEALTH [®] liposomal doxorubicin HCl) injection	■■■■■	19■■■ ~ 19■■■	Liposome Technology, Inc.	海外	社内資料(LTI-30-93-23) 4.2.2.2.4と同じ	評価資料
4.2.2.3.4	Plasma kinetics, tissue distribution and mass balance of ¹⁴ C-doxorubicin in male and female Sprague-Dawley rats after single intravenous dose administration of ¹⁴ C-doxorubicin HCl and of ¹⁴ C-Doxil [®] , doxorubicin HCl liposome injection, at 1 mg eq./kg	■■■■■	20■■■ ~ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	社内資料(FK5903)	評価資料
4.2.2.3.5	Plasma pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin in rats after multiple intravenous doses of Doxil [®] (STEALTH [®] liposomal doxorubicin HCl) injection	■■■■■	19■■■ ~ 19■■■	Liposome Technology, Inc.	海外	社内資料(LTI-30-93-24) 4.2.2.2.8と同じ	評価資料
4.2.2.3.6	Doxorubicin concentration in skin and plasma after multiple doses of Doxil [®] in dogs	■■■■■	19■■■ ~ 19■■■	Liposome Technology, Inc.	海外	社内資料(LTI-30-94-18)	評価資料
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4.1	Plasma pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin in rats after a single intravenous dose of Doxil [®] (STEALTH [®] liposomal doxorubicin HCl) injection	■■■■■	19■■■ ~ 19■■■	Liposome Technology, Inc.	海外	社内資料(LTI-30-93-23) 4.2.2.2.4と同じ	評価資料
4.2.2.4.2	Plasma pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin in rats after multiple intravenous doses of Doxil [®] (STEALTH [®] liposomal doxorubicin HCl) injection	■■■■■	19■■■ ~ 19■■■	Liposome Technology, Inc.	海外	社内資料(LTI-30-93-24) 4.2.2.2.8と同じ	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.4.3	Doxorubicin concentration in skin and plasma after multiple doses of Doxil [®] in dogs	■■■■■	19■■■ ~ 19■■■	Liposome Technology, Inc.	海外	社内資料(LTI-30-94-18) 4.2.2.3.6と同じ	評価資料
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.5.1	Plasma pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin in rats after a single intravenous dose of Doxil [®] (STEALTH [®] liposomal doxorubicin HCl) injection	■■■■■	19■■■ ~ 19■■■	Liposome Technology, Inc.	海外	社内資料(LTI-30-93-23) 4.2.2.2.4と同じ	評価資料
4.2.2.5.2	Plasma kinetics, tissue distribution and mass balance of ¹⁴ C-doxorubicin in male and female Sprague-Dawley rats after single intravenous dose administration of ¹⁴ C-doxorubicin HCl and of ¹⁴ C-Doxil [®] , doxorubicin HCl liposome injection, at 1 mg eq./kg	■■■■■	20■■■ ~ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	社内資料(FK5903) 4.2.2.3.4と同じ	評価資料
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用							
	該当資料なし						
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
	該当資料なし						
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1.1	Single dose toxicity screening study in mice (Mark I, Mark II & Mark IIe process products)	■■■■■	~ 19■■■	Liposome Technology, Inc.	海外	社内資料 (LTI-30-TM-92-01)	参考資料
4.2.3.1.2	Single dose toxicity study of Mark I, II, IIe Doxil TM process products in mice	■■■■■	~ 19■■■	Liposome Technology, Inc.	海外	社内資料 (LTI-30-TM-92-02)	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.1.3	Single dose toxicity screening study in mice (Mark I and Mark III-EXT)	■■■■■	~ 19■■.■■	Liposome Technology, Inc.	海外	社内資料 (LTI-30-92-02)	参考資料
4.2.3.1.4	Single dose toxicity study of Doxil™ in mice	■■■■■	19■■.■■ ~ 19■■.■■	■■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-92-12)	参考資料
4.2.3.1.5	Acute and delayed toxicity of a single intravenous dose of Doxil® (STEALTH® liposomal doxorubicin HCl) injection in male mice	■■■■■	~ 19■■.■■	Liposome Technology, Inc.	海外	社内資料 (LTI-30-92-10)	参考資料
4.2.3.1.6	Pilot acute toxicity study in mice treated with Doxil® prepared with ■■■ mM or 250 mM ammonium sulfate	■■■■■	~ 19■■.■■	Liposome Technology, Inc.	海外	社内資料 (LTI-30-92-05)	参考資料
4.2.3.1.7	Pilot acute toxicity studies in rats with Doxil-■■■ and Doxil-250	■■■■■	~ 19■■.■■	Liposome Technology, Inc.	海外	社内資料 (LTI-30-92-09)	参考資料
4.2.3.1.8	Single dose pharmacokinetic and toxicity study of Doxil-■■■ and Doxil-250 in rats	■■■■■	19■■.■■ ~ 19■■.■■	■■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-92-11)	評価資料
4.2.3.1.9	Preclinical toxicology study of doxorubicin hydrochloride, STEALTH liposomal doxorubicin hydrochloride injection, and placebo liposomes administered intravenously to beagle dogs by a X1 schedule	■■■■■	19■■.■■ ~ 19■■.■■	■■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-91-05)	参考資料
4.2.3.1.10	Single dose intravenous toxicity study of Doxil in the beagle dog	■■■■■	19■■.■■ ~ 19■■.■■	■■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-92-04)	参考資料
4.2.3.1.11	Single dose intravenous toxicity and pharmacokinetic study of Doxil™ (STEALTH® liposomal doxorubicin hydrochloride injection) ■■■ and 250 in dogs	■■■■■	19■■.■■ ~ 19■■.■■	■■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-92-13)	評価資料

13

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2.1	Pilot repeat dose ranging study of Doxil in rats	■■■■■	19■■■ ~ 19■■■	■■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-92-08)	参考資料
4.2.3.2.2	Multiple dose intravenous toxicity study of Doxil TM (STEALTH [®] liposomal doxorubicin hydrochloride injection) in rats	■■■■■	19■■■ ~ 19■■■	■■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-92-17)	参考資料
4.2.3.2.3	Intravenous multiple dose toxicity and pharmacokinetic study of Doxil TM (STEALTH [®] liposomal doxorubicin hydrochloride injection) in rats	■■■■■	19■■■ ~ 19■■■	■■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-93-08)	評価資料
4.2.3.2.4	5-Week pilot intravenous toxicity study of Doxil TM (STEALTH [®] liposomal doxorubicin hydrochloride injection) in dogs	■■■■■	19■■■ ~ 19■■■	■■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-92-07)	参考資料
4.2.3.2.5	Four-week intravenous tolerance study of Doxil TM -■■■ and Doxil TM -250 in male beagle dogs	■■■■■	19■■■ ~ 19■■■	■■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-93-04)	参考資料
4.2.3.2.6	Pilot study: intravenous toxicity of Doxil TM (STEALTH [®] liposomal doxorubicin hydrochloride injection) and doxorubicin hydrochloride in dogs	■■■■■	19■■■ ~ 19■■■	■■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-92-16)	参考資料
4.2.3.2.7	Multiple-dose intravenous toxicity study of DOX-SL TM in beagle dogs	■■■■■	19■■■ ~ 19■■■	■■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-94-07)	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
	該当資料なし						
4.2.3.4 がん原性試験							
	該当資料なし						
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
	該当資料なし						
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.5.2.1	Developmental toxicity (embryo-fetal toxicity and teratogenic potential) study of Doxil [®] (STEALTH [®] liposomal doxorubicin HC1) injection administered intravenously to CrI:CD [®] BR VAF/Plus [®] presumed pregnant rats		19■■■ ~ 19■■■		海外	社内資料 (LTI-30-94-13)	評価資料
4.2.3.5.2.2	Dosage-range developmental toxicity (embryo-fetal toxicity and teratogenic potential) study of Doxil [®] (STEALTH [®] liposomal doxorubicin HC1) injection administered intravenously to New Zealand White rabbits		19■■■ ~ 19■■■		海外	社内資料 (LTI-30-94-06)	評価資料
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
該当資料なし							
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
該当資料なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験							
4.2.3.6.1	Acute intravenous tolerance study of Doxil TM (STEALTH [®] liposomal doxorubicin hydrochloride injection) in rabbits		19■■■ ~ 19■■■		海外	社内資料 (LTI-30-93-03)	評価資料
4.2.3.6.2	Acute subcutaneous tolerance study of Doxil TM (STEALTH [®] liposomal doxorubicin hydrochloride injection) in rabbits		19■■■ ~ 19■■■		海外	社内資料 (LTI-30-93-02)	評価資料
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
4.2.3.7.1.1	JNS-002 のモルモットを用いた抗原性試験		20■■■ ~ 20■■■		国内	社内資料 (■■■77-49)	評価資料
4.2.3.7.1.2	JNS-002 のモルモットを用いた抗原性試験 (追加試験)		20■■■ ~ 20■■■		国内	社内資料 (■■■77-21)	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
4.2.3.7.3.1	Effect of peak dosage and dose frequency on dermal lesion development and myelosuppression in beagle dogs following intravenous administration of Doxil™	■■■■■	19■■■ ~ 19■■■	■■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-95-08)	参考資料
4.2.3.7.3.2	Cardiotoxicity study of DOX-SL™ in rabbits	■■■■■	19■■■ ~ 19■■■	■■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-94-28)	参考資料
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7.1.1	Acute toxicity of methoxy-polyethylene glycol distearoylphosphatidyl ethanolamine (MPEG-DSPE) micelles in mice	■■■■■	~19■■■	Liposome Technology, Inc.	海外	社内資料 (LTI-30-93-29)	参考資料
4.2.3.7.7.1.2	Methoxy-polyethylene glycol distearoyl phosphatidyl ethanolamineのラットを用いた単回静脈内投与毒性試験	■■■■■	20■■■ ~ 20■■■	■■■■■	国内	社内資料 (■■050148)	参考資料
4.2.3.7.7.1.3	Acute intravenous toxicity test of "LIPOID S PC-3" in rats	■■■■■	19■■■ ~ 19■■■	■■■■■	海外	社内資料 (10-04-1156/00-94)	参考資料
4.2.3.7.7.1.4	水素添加大豆レシチンのラットを用いた単回静脈内投与毒性試験	■■■■■	20■■■ ~ 20■■■	■■■■■	国内	社内資料 (■■041502)	参考資料
4.2.3.7.7.1.5	硫酸アンモニウムのラットを用いた単回静脈内投与毒性試験	■■■■■	20■■■ ~ 20■■■	■■■■■	国内	社内資料 (■■041496)	参考資料
4.2.3.7.7.2.1	Methoxy-polyethylene glycol distearoyl phosphatidyl ethanolamineのラットを用いた2週間反復静脈内投与毒性試験	■■■■■	20■■■ ~ 20■■■	■■■■■	国内	社内資料 (■■050149)	参考資料
4.2.3.7.7.2.2	水素添加大豆レシチンのラットを用いた2週間反復静脈内投与毒性試験	■■■■■	20■■■ ~ 20■■■	■■■■■	国内	社内資料 (■■041503)	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.7.7.3.1	Mutagenicity test on STEALTH [®] liposome placebo in the salmonella/mammalian-microsome reverse mutation assay (Ames test)	■■■■■	19■■■ ~ 19■■■	■■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-93-19)	評価資料
4.2.3.7.7.3.2	Mutagenicity test of STEALTH [®] liposome placebo in the L5178Y TK ^{+/-} mouse lymphoma forward mutation assay	■■■■■	19■■■ ~ 19■■■	■■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-93-20)	評価資料
4.2.3.7.7.3.3	Induction of chromosomal aberrations in Chinese hamster ovary (CHO) cells by STEALTH [®] liposome placebo	■■■■■	19■■■ ~ 19■■■	■■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-93-21)	評価資料
4.2.3.7.7.3.4	<i>In vivo</i> mammalian micronucleus assay with STEALTH [®] liposome placebo	■■■■■	19■■■ ~ 19■■■	■■■■■	海外	社内資料 (LTI-30-93-18)	評価資料
4.2.3.7.7.3.5	Methoxy-polyethylene glycol distearoyl phosphatidyl ethanolamine (MPEG-DSPE)の細菌を用いる復帰突然変異試験	■■■■■	20■■■ ~ 20■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■	国内	社内資料 (■■050150)	参考資料
4.2.3.7.7.3.6	Methoxy-polyethylene glycol distearoyl phosphatidyl ethanolamine (MPEG-DSPE)のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	■■■■■	20■■■ ~ 20■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■	国内	社内資料 (■■050151)	参考資料
4.3 参考文献							
	該当資料なし						

17

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.1 第5部（モジュール5）目次							
5.2 全臨床試験一覧表							
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4.1	ヒト血漿中ドキシソルビシン及びドキシソルビシノールの濃度測定法のバリデーション	■■■■■	20■■■～20■■■	■■■■■	国内	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：A128	評価資料
5.3.1.4.2	ヒト血漿中ドキシソルビシン及びドキシソルビシノールの濃度測定法のバリデーション（2）	■■■■■	20■■■～20■■■	■■■■■	国内	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：A166	評価資料
5.3.1.4.3	Validation Report. Analytical method for the HPLC determination of doxorubicin and doxorubicinol in human plasma	■■■■■ et al	～19■■■	■■■■■	海外	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：SPI-30-CLMV-■■■-01	参考資料
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.3.2.1	JNS002 の各種固形癌患者を対象とした臨床第 I 相試験	■■■■■	2003.4.~ 20■■■	■■■■■	国内	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：JNS002-JPN-01試験 ※5.3.5.2.5と同一	評価資料
5.3.3.2.2	Maximal Tolerated Dose and Pharmacokinetics of DOXIL® (STEALTH® Liposomal Doxorubicin HCl) in Patients with Cancer: A Phase I Clinical Study	■■■■■	1992.5~ 19■■■	Hadassah Hospital, University of Southern California	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：30-06/30-13試験 ※5.3.5.2.6と同一	参考資料
5.3.3.2.3	Pharmacokinetics and Response to DOXIL® (STEALTH® Liposomal Doxorubicin HCl) in Patients with Recurrent of Persistent Epithelial Ovarian Cancer After Initial Therapy with Platinum and Paclitaxel-based Regimens	■■■■■	1994.9.~ 19■■■	■■■■■	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：30-22試験 ※5.3.5.2.4と同一	参考資料
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.3.5 ポピュレーション PK試験報告書							
5.3.3.5.1	Population pharmacokinetic analysis of DOXIL® / CAELYX® in patients with AIDS- Kaposi's sarcoma or solid tumors	■■■■■	19■■■	ALZA Corporation	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 NDA 50-718	参考資料
5.3.3.5.2	Doxil pharmacokinetics - an update on dose - proportionality	■■■■■	20■■■	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.	海外	ヤンセン ファーマ社内資料	参考資料
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書							

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1	A Phase 3, Randomized, Open-Label, Comparative Study of DOXIL [®] /CAELYX [®] versus Topotecan HCl in Patients With Epithelial Ovarian Carcinoma Following Failure of First-Line, Platinum-Based Chemotherapy	■■■■■	1997.5.~ 20■■■■■	104 sites in the USA, Canada, Israel, and Europe	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：30-49試験	評価資料
5.3.5.1.2	A Phase III, Randomized, Open-Label, Comparative Study of CAELYX [®] Versus Paclitaxel HCl in Patients With Epithelial Ovarian Carcinoma Following Failure of First-Line, Platinum-Based Chemotherapy	■■■■■	19■■■■■ 20■■■■■	33 sites in Europe	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：30-57試験	参考資料
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	JNS002の白金製剤を含む化学療法の治療歴を有するMüllerian carcinoma（上皮性卵巣癌，原発性卵管癌，腹膜癌）患者を対象とした臨床第Ⅱ相試験 [中間報告]	■■■■■	2005.1.■■■■■ 実施中	■■■■■ ■■■■■ 他 計31医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：JNS002-JPN-02試験	評価資料
5.3.5.2.2	A Noncomparative, Multicenter Study of DOXIL [®] /CAELYX [®] in the Treatment of Patients with Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma	■■■■■	19■■■■■ 19■■■■■	24 sites in the USA	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：30-47試験	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.2.3	A Noncomparative, Multicenter Study of CAELYX [®] /DOXIL [®] in the Treatment of Patients with Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma	■■■■■	19■■■ 19■■■	14 sites in Europe	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：30-47E試験	参考資料
5.3.5.2.4	Pharmacokinetics and Response to DOXIL [®] (STEALTH [®] Liposomal Doxorubicin HCl) in Patients with Recurrent of Persistent Epithelial Ovarian Cancer After Initial Therapy with Platinum and Paclitaxel-based Regimens	■■■■■	1994.9.■■■ 19■■■	■■■■■	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：30-22試験	参考資料
5.3.5.2.5	JNS002 の各種固形癌患者を対象とした臨床第 I 相試験	■■■■■	2003.4.■■■ 20■■■	■■■■■	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：JNS002- JPN-01試験	評価資料
5.3.5.2.6	Maximal Tolerated Dose and Pharmacokinetics of DOXIL [®] (STEALTH [®] Liposomal Doxorubicin HCl) in Patients with Cancer: A Phase I Clinical Study	■■■■■	1992.5~ 19■■■	Hadassah Hospital, University of Southern California	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：30-06/30-13 試験	参考資料
5.3.5.2.7	JNS002の白金製剤を含む化学療法の治療歴を有するMüllerian carcinoma（上皮性卵巣癌，原発性卵管癌，腹膜癌）患者を対象とした臨床第II相試験 [最終報告書]	■■■■■	2005.1.■■■ 20■■■	■■■■■ ■■■■■ 他 計31医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：JNS002- JPN-02試験	評価資料
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
	該当資料なし						
5.3.5.4 その他の試験報告書							
5.3.5.4.1	A Phase 3, Randomized, Open-Label, Comparative Study of DOXIL [®] /CAELYX [®] Versus Topotecan HCl in Patients With Epithelial Ovarian Carcinoma Following Failure of First-Line, Platinum-Based Chemotherapy -Additional Analyses of Platinum Sensitive Patients with 6-12 Months Drug Free Interval DOXIL/CAELYX Group-	■■■■■	1997.5.20 ~ ■■■■	104 sites in the USA, Canada, Israel, and Europe	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：30-49試験	参考資料
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE (ADE) SUBMISSION November ■■■, 1995 to ■■■■, 19■■■	—	1995.11.19 ~ ■■■■	—	海外	ヤンセン ファーマ社内資料	参考資料
5.3.6.2	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE (ADE) SUBMISSION ■■■■, 19■■■ to ■■■■, 19■■■	—	19■■■ ~ ■■■■	—	海外	ヤンセン ファーマ社内資料	参考資料
5.3.6.3	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE (ADE) SUBMISSION ■■■■, 19■■■ to ■■■■, 19■■■	—	19■■■ ~ ■■■■	—	海外	ヤンセン ファーマ社内資料	参考資料
5.3.6.4	SAFETY SUMMARY ■■■■, 19■■■ to ■■■■, 19■■■	—	19■■■ ~ ■■■■	—	海外	ヤンセン ファーマ社内資料	参考資料
5.3.6.5	SAFETY SUMMARY ■■■■, 19■■■ to ■■■■, 19■■■	—	19■■■ ~ ■■■■	—	海外	ヤンセン ファーマ社内資料	参考資料
5.3.6.6	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT FOR : Caelyx [®] (liposomal doxorubicin HCl) ■■■■, 19■■■ to ■■■■, 19■■■	—	19■■■ ~ ■■■■	—	海外	ヤンセン ファーマ社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.6.7	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT FOR : Caelyx [®] (liposomal doxorubicin HCl) ■■■■, 19■■ to ■■■■, 19■■	—	19■■■■~ 19■■■■	—	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料	参考資料
5.3.6.8	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT FOR : Caelyx [®] (liposomal doxorubicin) ■■■■, 19■■ to ■■■■, 19■■	—	19■■■■~ 19■■■■	—	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料	参考資料
5.3.6.9	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT FOR : CAELYX [®] (PEGYLATED LIPOSOMAL DOXORUBICIN) FOR INFUSION ■■■■, 19■■ to ■■■■, 20■■	—	19■■■■~ 20■■■■	—	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料	参考資料
5.3.6.10	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT FOR : CAELYX [®] (pegylated liposomal doxorubicin) for Infusion ■■■■, 20■■ to ■■■■, 20■■	—	20■■■■~ 20■■■■	—	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料	参考資料
5.3.6.11	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride Caelyx [®] /Doxil [®] injection ■■■■, 20■■ to ■■■■, 20■■	—	20■■■■~ 20■■■■	—	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料	参考資料
5.3.6.12	DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE Core Report: Medically Confirmed (Serious and Nonserious Unlisted) Adverse Reactions ■■■■, 19■■ to ■■■■, 20■■	—	19■■■■~ 20■■■■	—	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.6.13	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride ██████████, 20██ to ██████████, 20██	—	20██.██.██~ 20██.██.██~	—	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料	参考資料
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	—	1997.5.██~ 20██.██.██~	104 sites in the USA, Canada, Israel, and Europe	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：30-49試験	評価資料
5.3.7.2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	—	1997.5.██~ 20██.██.██~	104 sites in the USA, Canada, Israel, and Europe	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：30-49試験	評価資料
5.3.7.3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—	1997.5.██~ 20██.██.██~	104 sites in the USA, Canada, Israel, and Europe	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：30-49試験	評価資料
5.3.7.4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	—	1997.5.██~ 20██.██.██~	104 sites in the USA, Canada, Israel, and Europe	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：30-49試験	評価資料
5.3.7.5	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	—	2005.1.██~ 20██.██.██~	██████████ ██████████ ██████████ 他 計31医療機 関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：JNS002- JPN-02試験 [最終報告 書]	評価資料
5.3.7.6	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	—	2005.1.██~ 20██.██.██~	██████████ ██████████ ██████████ 他 計31医療機 関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：JNS002- JPN-02試験 [最終報告 書]	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.7.7	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—	2005.1.20～ 20■■■■	■■■■ ■■■■ ■■■■ 他 計31医療機関	国内	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：JNS002-JPN-02試験 [最終報告書]	評価資料
5.3.7.8	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	—	2005.1.20～ 20■■■■	■■■■ ■■■■ ■■■■ 他 計31医療機関	国内	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：JNS002-JPN-02試験 [最終報告書]	評価資料
5.3.7.9	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	—	2003.4.20～ 20■■■■	■■■■ ■■■■	国内	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：JNS002-JPN-01試験	評価資料
5.3.7.10	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	—	2003.4.20～ 20■■■■	■■■■ ■■■■	国内	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：JNS002-JPN-01試験	評価資料
5.3.7.11	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—	2003.4.20～ 20■■■■	■■■■ ■■■■	国内	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：JNS002-JPN-01試験	評価資料
5.3.7.12	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	—	2003.4.20～ 20■■■■	■■■■ ■■■■	国内	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：JNS002-JPN-01試験	評価資料
5.4 参考文献							
5.4.1	JNS002の初回治験相談記録 (平成■■年■■月■■日医機治発第■■号)	—	—	—	—	社内資料	参考資料
5.4.2	JNS002の医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談記録 (平成■■年■■月■■日薬機審長発第■■号)	—	—	—	—	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.3	参考文献一覧	—	—	—	—	参考文献一覧表及び 参考文献を添付	参考資料