

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

抗腫瘍性抗生物質

コスメゲン[®] 静注用0.5mg

COSMEGEN[®] IV Injection 0.5mg

注射用アクチノマイシンD

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中に凍結乾燥物として日本薬局方アクチノマイシンD0.5mg(力価)を含有する。
一般名	和名：アクチノマイシンD (JAN) 洋名：Actinomycin D (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2008年3月7日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による） 発売年月日：2013年1月21日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ノーベルファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター フリーダイヤル：0120-003-140 受付時間：平日9：00～18：00（土・日・祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けWEBサイト： http://nobalpark.jp/

本IFは2019年4月改訂(第14版)の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

-日本病院薬剤師会-

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識をもつことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体での IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等が日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1.開発の経緯	1
2.製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1.販売名	2
2.一般名	2
3.構造式又は示性式	2
4.分子式及び分子量	2
5.化学名(命名法)	2
6.慣用名、別名、略号、記号番号	2
7.CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1.物理化学的性質	3
2.有効成分の各種条件下における安定性	4
3.有効成分の確認試験法	4
4.有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1.剤形	5
2.製剤の組成	5
3.注射剤の調製法	5
4.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
5.製剤の各種条件下における安定性	6
6.溶解後の安定性	6
7.他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
8.生物学的試験法	10
9.製剤中の有効成分の確認試験法	10
10.製剤中の有効成分の定量法	10
11.力価	10
12.混入する可能性のある夾雑物	10
13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10
14.その他	10
V. 治療に関する項目	11
1.効能又は効果	11
2.用法及び用量	11
3.臨床成績	12
VI. 薬効薬理に関する項目	13
1.薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
2.薬理作用	13
VII. 薬物動態に関する項目	14
1.血中濃度の推移・測定法	14

2.薬物速度論的パラメータ	14
3.吸収	15
4.分布	15
5.代謝	15
6.排泄	16
7.トランスポーターに関する情報	16
8.透析等による除去率	16
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	17
1.警告内容とその理由	17
2.禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	17
3.効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	17
4.用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	17
5.慎重投与内容とその理由	17
6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
7.相互作用	18
8.副作用	19
9.高齢者への投与	21
10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21
11.小児等への投与	21
12.臨床検査結果に及ぼす影響	21
13.過量投与	21
14.適用上の注意	21
15.その他の注意	21
16.その他	22
IX. 非臨床試験に関する項目	23
1.薬理試験	23
2.毒性試験	24
X. 管理的事項に関する項目	25
1.規制区分	25
2.有効期間又は使用期限	25
3.貯法・保存条件	25
4.薬剤取扱い上の注意点	25
5.承認条件等	25
6.包装	25
7.容器の材質	25
8.同一成分・同効薬	25
9.国際誕生年月日	25
10.製造販売承認年月日及び承認番号	26
11.薬価基準収載年月日	26
12.効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	26
13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	27
14.再審査期間	27

15.投薬期間制限医薬品に関する情報	27
16.各種コード	27
17.保険給付上の注意	27
XI. 文 献	28
1.引用文献	28
2.その他の参考文献	28
XII 参考資料	29
1.主な外国での発売状況	29
2.海外における臨床支援情報	29
XIII. 備考	30
その他の関連資料	30

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アクチノマイシンDはMerck & Co., Inc., Whitehouse Station, N. J., U. S. A.において開発された抗腫瘍性抗生物質である。本剤は *Streptomyces parvullus* によって産生されるアクチノマイシン混合物中の主成分である。

本剤は1968年12月に製造販売承認を得た。なお、医療事故防止対策に基づき、2008年6月に販売名を「コスメゲン®」から「コスメゲン® 静注用 0.5mg」に変更した。

2013年1月にコスメゲン® 静注用 0.5mg はMSD株式会社よりノーベルファーマ株式会社に製造販売承認の承継が行われた。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

悪性腫瘍の中でも、ウイルス腫瘍、絨毛上皮腫、破壊性胎状奇胎に単独あるいは放射線療法、外科的療法、他の抗悪性腫瘍剤との併用により優れた効果を示す。

また、小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍)に対しても他の抗悪性腫瘍剤との併用で優れた効果を示す。

重大な副作用として、骨髄抑制(頻度不明)、アナフィラキシー様反応(頻度不明)、肝静脈閉塞症(頻度不明)、播種性血管内凝固症候群(DIC)(頻度不明)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑(いずれも頻度不明)が認められている。

Ⅱ. 名称に関する項目

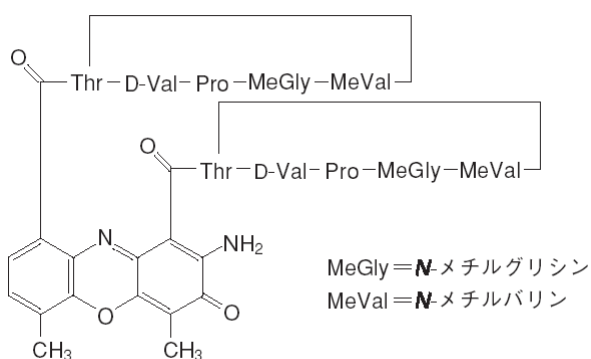
1. 販売名

- (1)和名 : コスメゲン®静注用 0.5mg
(2)洋名 : COSMEGEN® IV Injection 0.5mg
(3)名称の由来 特になし

2. 一般名

- (1)和名(命名法) : アクチノマイシン D (JAN)
(2)洋名(命名法) : Actinomycin D (JAN)
Dactinomycin (BAN,USAN,rINN)
(3)ステム : 抗生物質 (ストレプトマイセス属より産生される) ; -mycin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$

分子量 : 1255.42

5. 化学名(命名法)

Specific stereoisomer of *N,N'*-[(2-amino-4,6-dimethyl-3-oxo-3*H*-phenoxazine-1,9-diyl)-bis(carbonylimino(2-hydroxy-propylidene)carbonyliminoisobutylidenecarbonyl-1,2-pyrrolidinediyl-carbonyl(methylimino)methylenecarbonyl)]-bis[*N*-methyl-L-valine]dilactone (INN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名 : 特になし
略号 : ACT-D、ACD
治験番号 : 特になし

7. CAS 登録番号

50-76-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

橙赤色の粉末である。

(2) 溶解性

(20±5℃)

溶媒	1gを溶かすのに必要な溶媒量	溶解性
アセトン	約9mL	溶けやすい
アセトニトリル	約50mL	やや溶けにくい
メタノール	約50mL	やや溶けにくい
エタノール(99.5)	約900mL	溶けにくい
水	1000mL以上 10000mL未満	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	10000mL以上	不溶

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：241.5～243° C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ -292°～317° (乾燥後、10mg、メタノール、10mL、100mm)

吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (445nm) 約207 (メタノール溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
遮光、室温	2カ月間	バイアル瓶に入れ、密封。	力価に変化は見られなかった。
遮光、37°	2カ月間	バイアル瓶に入れ、密封。	力価に変化は見られなかった。
白色蛍光灯下 50cm(1160ルクス) 室温	7日間	秤量瓶に入れ、ふたをとって、放置	残存力価は1日後：91.4%、2日後：85.0%となり、7日後では64.8%となった。

3. 有効成分の確認試験法

(1)日局「紫外可視吸光度測定法（極大吸収波長：445nm）」による

(2)薄層クロマトグラフィーにより確認する。

展開溶媒：1-ブタノール/水/メタノール混液（4：2：1）

薄層版：薄層クロマトグラフィー用シリカゲル（蛍光剤入り）

判定：展開した薄層版に紫外線（主波長 254nm）を照射するとき、試料溶液と標準溶液から得たスポットの Rf 値は等しい(Rf 値約 0.6)

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより試験を行う。

充填剤：液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル

移動相：0.02mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム試液/アセトニトリル混液（25：23）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形の区別： 粉末注射剤（凍結乾燥）

規 格：1 バイアル中に凍結乾燥物として日本薬局方アクチノマイシン D 0.5mg（力価）を含有する注射剤である。

性 状：本剤は橙赤色の粉末で、用時溶解して用いる注射用製剤である。アセトンに溶けやすく、アセトニトリル又はメタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

溶解時の pH：5.5～7.5 [0.5mg（力価）/1.1mL（注射用水）]

浸透圧比：約 0.4 [0.5mg（力価）/1.1mL（注射用水）、生理食塩液に対する比]

粘度：該当しない

比重：該当しない

安定な pH 域：5.5～7.5 [0.5mg（力価）/1.1mL（注射用水）]

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 バイアル中に凍結乾燥物として日本薬局方アクチノマイシン D 0.5mg（力価）を含有する注射剤である。

(2) 添加物

添加物として D-マンニトール 20.0mg を含有する。

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

- ・ 本剤 1 バイアルにつき 1.1mL の注射用水（保存剤を含まないもの）を加え、溶解する。この溶解液は、1mL 中にアクチノマイシン D を約 0.5mg 含有する。1.1 mL の生理食塩液では完全に溶解せず白濁するので、必ず注射用水で溶解すること。
- ・ 必ず用時調製し、使用されなかった薬液は廃棄すること。

(解説)

注射剤は使用に際して容器から注射器に吸引計量して使用する。使用量を正確にするため（容器や注射器に付着するロスを考慮）、注射剤は表示量より過量の実用量を容器内に充てんしている。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	試験結果
冷暗所	48ヶ月	外観、力価とも変化なし。
室温、遮光※	2ヶ月	力価変化なし。(外観については評価していない)
37°C、遮光※	2ヶ月	力価変化なし。(外観については評価していない)

※ 本品の褐色バイアルによる遮光環境にて保存。

(参考)

本剤を褐色バイアルから取り出し、ビーカー保存での室温、白色蛍光灯下(1160ルクス)で7日間保存した際、残存力価は1日後で88.9%に低下し、7日後では62.6%となった

6. 溶解後の安定性

試験条件		結果
溶解液	保存条件	
0.1Mリン酸カリウム緩衝液 (pH5.0)	5°C、遮光、7日間	力価に変化なし
	室温、遮光、7日間	力価に変化なし
0.1Mリン酸カリウム緩衝液 (pH8.0)	5°C、遮光、7日間	力価に変化なし
	室温、遮光、7日間	力価に変化なし
0.1Mリン酸カリウム緩衝液 (pH8.5)	5°C、遮光、7日間	力価に変化なし
	室温、遮光、7日間	5日で力価低下(85.2%)
0.1Mリン酸カリウム緩衝液 (pH9.0)	5°C、遮光、7日間	力価に変化なし
	室温、遮光、7日間	1日で力価低下(88.3%)
蒸留水	白色蛍光灯下(1160ルクス)、 室温、バイアル瓶密封	3日で力価低下(89.3%)

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

[コスメゲン® pH変動試験結果]¹⁾

pH 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

濃色	← 0.12	0.75 →	変色
	2.2	6.2	11.95

主な配合変化

[配合変化表(No. 1)]

薬品名	容量	容器	直後		30分後		4時間後		24時間後	
			pH	力価	pH	力価	pH	力価	pH	力価
1. ブドウ糖(5%)	250mL	透明	5.20	100%	5.20	92%	5.20	89%	5.30	81%
		遮光	5.20	100%	5.20	96%	5.20	93%	5.30	89%
2. 生理食塩液	250mL	透明	6.10	100%	6.10	96%	6.10	96%	6.20	92%
		遮光	6.10	100%	6.10	96%	6.10	96%	6.20	92%
3. リンゲル液	250mL	透明	6.20	100%	6.20	96%	6.20	96%	6.20	92%
		遮光	6.20	100%	6.20	96%	6.20	96%	6.20	92%

コスメゲン®静注用 0.5mg は 0.5mg を 2mL の注射用蒸留水に溶解。

容量比は本剤 1mL に対する各薬品の容量である。

[コスメゲン®配合変化表(No. 2)]

[試験条件]

各液剤の外観、pH およびコスメゲン®静注用 0.5mg の配合比は次の通りである。

なお、コスメゲン®静注用 0.5mg は 0.5mg(力価)/2mL 濃度のものを用いる（橙色、澄明、pH6.10）。

○デカドロン®注 4mg/mL 無色澄明、8.02

1) デカドロン®注 1mL + コスメゲン®静注用 0.5mg 2mL

2) デカドロン®注 1mL + コスメゲン®静注用 0.5mg 2mL (遮光)

3) デカドロン®注 0.25mL + コスメゲン®静注用 0.5mg 0.5mL + 生理食塩液 500mL

4) デカドロン®注 0.25mL + コスメゲン®静注用 0.5mg 0.5mL + 生理食塩液 500mL (遮光)

○5-FU 注 250 協和 250mg/5mL 無色澄明、8.30

1) 5-FU 注 250 協和 2.5mL + コスメゲン®静注用 0.5mg 1mL

2) 5-FU 注 250 協和 2.5mL + コスメゲン®静注用 0.5mg 1mL (遮光)

3) 5-FU 注 250 協和 1.25mL + コスメゲン®静注用 0.5mg 0.5mL + 生理食塩液 500mL

4) 5-FU 注 250 協和 1.25mL + コスメゲン®静注用 0.5mg 0.5mL + 生理食塩液 500mL (遮光)

○オンコビン®^{a)} 注射用 1mg 1mg/ 希釈液 10mL 無色澄明、5.50

1) オンコビン®^{a)} 注射用 1mg 2.5mL + コスメゲン®静注用 0.5mg 0.5mL

2) オンコビン®^{a)} 注射用 1mg 2.5mL + コスメゲン®静注用 0.5mg 0.5mL (遮光)

3) オンコビン®^{a)} 注射用 1mg 2.5mL + コスメゲン®静注用 0.5mg 0.5mL + 生理食塩液 500mL

4) オンコビン®^{a)} 注射用 1mg 2.5mL + コスメゲン®静注用 0.5mg 0.5mL + 生理食塩液 500mL (遮光)

○マイトマイシン注用 2mg 2mg/ 注射用蒸留水 10mL 淡紫色澄明、6.13

1) マイトマイシン注用 2mg 2.5mL + コスメゲン®静注用 0.5mg 0.5mL

2) マイトマイシン注用 2mg 2.5mL + コスメゲン®静注用 0.5mg 0.5mL (遮光)

3) マイトマイシン注用 2mg 2.5mL + コスメゲン®静注用 0.5mg 0.5mL + 生理食塩液 500mL

4) マイトマイシン注用 2mg 2.5mL + コスメゲン®静注用 0.5mg 0.5mL + 生理食塩液 500mL (遮光)

○注射用メソトレキセート^{®a)} 5mg 5mg/ 注射用蒸留水 2mL 黄色微濁、8.47

1)注射用メソトレキセート^{®a)} 5mg 1mL+コスメゲン[®]静注用 0.5mg 1mL

2)注射用メソトレキセート^{®a)} 5mg 1mL+コスメゲン[®]静注用 0.5mg 1mL (遮光)

3)注射用メソトレキセート^{®a)} 5mg 0.5mL+コスメゲン[®]静注用 0.5mg 0.5mL+生理食塩液 500mL

4)注射用メソトレキセート^{®a)} 5mg 0.5mL+コスメゲン[®]静注用 0.5mg 0.5mL+生理食塩液 500mL (遮光)

○アリナミン^{®a)}F5注 5mg/mL 無色澄明、3.50

1)アリナミン^{®a)}F5注 1mL+コスメゲン[®]静注用 0.5mg 2mL

2)アリナミン^{®a)}F5注 1mL+コスメゲン[®]静注用 0.5mg 2mL (遮光)

3)アリナミン^{®a)}F5注 0.25mL+コスメゲン[®]静注用 0.5mg 0.5mL+生理食塩液 500mL

4)アリナミン^{®a)}F5注 0.25mL+コスメゲン[®]静注用 0.5mg 0.5mL+生理食塩液 500mL (遮光)

5)アリナミン^{®a)}F5注 2mL+コスメゲン[®]静注用 0.5mg 2mL

6)アリナミン^{®a)}F5注 2mL+コスメゲン[®]静注用 0.5mg 2mL (遮光)

7)アリナミン^{®a)}F5注 0.5mL+コスメゲン[®]静注用 0.5mg 0.5mL+生理食塩液 500mL

8)アリナミン^{®a)}F5注 0.5mL+コスメゲン[®]静注用 0.5mg 0.5mL+生理食塩液 500mL (遮光)

®a) : 登録商標

[試験結果]

薬品名	試験条件	直 後		4 時間後		24 時間後		
		外観	pH	外観	pH	外観	pH	Assay
デカドロン [®] 注	1	黄褐・微濁	8.16	黄褐・微濁	8.05	黄褐・沈殿(橙)	7.62	(84.6%)
	2	黄褐・微濁	8.16	黄褐・微濁	8.09	黄褐・沈殿(橙)	7.77	(91.7%)
	3	微黄・澄明	6.45	微黄・澄明	6.41	微黄・澄明	6.25	-
	4	微黄・澄明	6.45	微黄・澄明	6.45	微黄・澄明	6.30	-
5-FU 注 250 協和	1	黄・澄明	8.33	黄・澄明	8.33	黄・澄明	8.33	(96.3%)
	2	黄・澄明	8.33	黄・澄明	8.33	黄・澄明	8.33	(98.5%)
	3	微黄・澄明	8.28	微黄・澄明	8.28	微黄・澄明	8.28	-
	4	微黄・澄明	8.28	微黄・澄明	8.28	微黄・澄明	8.28	-
オンコビン ^{®a)} 注射用 1mg	1	淡黄・澄明	5.69	淡黄・澄明	5.80	淡黄・澄明	5.80	(96.5%)
	2	淡黄・澄明	5.69	淡黄・澄明	5.63	淡黄・澄明	5.63	(99.3%)
	3	微黄・澄明	5.64	微黄・澄明	5.64	微黄・澄明	5.64	-
	4	微黄・澄明	5.64	微黄・澄明	5.64	微黄・澄明	5.64	-
マイトマイシン注用 2mg	1	淡黄・澄明	6.30	淡黄・澄明	6.30	淡黄・澄明	6.38	(97.9%)
	2	淡黄・澄明	6.30	淡黄・澄明	6.30	淡黄・澄明	6.47	(99.8%)
	3	微黄・澄明	5.61	微黄・澄明	5.70	微黄・澄明	5.80	-
	4	微黄・澄明	5.61	微黄・澄明	5.70	微黄・澄明	5.70	-
注射用メソトレキセー ト ^{®a)} 5mg	1	黄褐・微濁	8.42	黄褐・微濁	8.32	黄褐・微濁	8.09	-
	2	黄褐・微濁	8.42	黄褐・微濁	8.32	黄褐・微濁	7.97	-
	3	微黄・澄明	5.75	微黄・澄明	5.75	微黄・澄明	5.69	-
	4	微黄・澄明	5.75	微黄・澄明	5.75	微黄・澄明	5.82	-
アリナミン ^{®a)} F 5 注	1	黄褐・澄明	3.70	黄褐・微濁	3.63	黄褐・沈殿(赤)	3.63	(48.1%)
	2	黄褐・澄明	3.70	黄褐・微濁	3.63	黄褐・沈殿(赤)	3.63	(84.0%)
	3	微黄・澄明	5.20	微黄・澄明	5.20	微黄・澄明	5.18	-
	4	微黄・澄明	5.20	微黄・澄明	5.20	微黄・澄明	5.16	-
	5	黄・澄明	3.64	黄・微濁	3.60	黄・沈殿(赤)	3.60	(45.6%)
	6	黄・澄明	3.64	黄・微濁	3.60	黄・沈殿(赤)	3.60	(89.3%)
	7	微黄・澄明	5.08	微黄・澄明	5.08	微黄・澄明	5.08	-
	8	微黄・澄明	5.08	微黄・澄明	5.08	微黄・澄明	5.08	-

Assay : ()内は経時後の検体をよく振り混ぜたものについて行った値であり、参考データとして考えることが望ましい。また、-は測定不能を示す。

®a) : 登録商標

8. 生物学的試験法

本剤の力価は円筒平板法にて、試験菌 *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用い、力価を測定する。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 日局「紫外可視吸光度測定法（極大吸収波長：445nm）」による
（有効成分の確認試験法参照）
- (2) 薄層クロマトグラフィー（有効成分の確認試験法参照）

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー（有効成分の定量法参照）

11. 力価

アクチノマイシン D ($C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$) としての量を重量（力価）で示す。

減圧下(0.67kPa以下)、常温で3時間乾燥したアクチノマイシン D 標準 ($C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$) の 1mg が 1mg(力価)に対応する。

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

褐色のガラス製バイアル

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

1. ウイルムス腫瘍、絨毛上皮腫、破壊性胞状奇胎
2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍)²⁾

2. 用法及び用量

(1) 用法・用量

1. ウイルムス腫瘍、絨毛上皮腫、破壊性胞状奇胎に対する一般的な投与法は次の通りである。
成人：通常1日量体重1kg当り0.010mg(10 μ g)5日間の静脈内注射を1クールとする。
小児：通常1日量体重1kg当り0.015mg(15 μ g)5日間の静脈内注射を1クールとする。
休薬期間は通常2週間であるが、前回の投与によって中毒症状があらわれた場合は、中毒症状が消失するまで休薬する。

2. 小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合²⁾

(1) 1回投与法

他の抗悪性腫瘍剤との併用における用法・用量は、1日1回1.25~1.35mg/m²(体重30kg以上:1日最大投与量2.3mg)または0.045mg/kg(体重30kg未満)を静注または点滴静注とする。

(2) 分割投与法

他の悪性腫瘍剤との併用における用法・用量は、1日1回0.015mg/kg(1日最大投与量0.5mg)を静注または点滴静注、5日間連続投与とする。

休薬期間は通常2週間であるが、前回の投与によって中毒症状があらわれた場合は、中毒症状が消失するまで休薬する。年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量を行う。

<調製法>

- ・ 本剤1バイアルにつき1.1mLの注射用水(保存剤を含まないもの)を加え、溶解する。この溶解液は、1mL中にアクチノマイシンDを約0.5mg含有する。1.1mLの生理食塩液では完全に溶解せず白濁するので、必ず注射用水で溶解すること。
- ・ 必ず用時調製し、使用されなかった薬液は廃棄すること。

<用法・用量に関する使用上の注意>

小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、併用薬剤の添付文書も参考すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)

該当しない

(2) 臨床効果

国内で実施された一般臨床試験において、本剤の承認適応症に対して投与され効果判定が行われた症例における臨床成績の概要は次のとおりである。

1. ウイルムス腫瘍

本剤と腎腫瘍剔除術又は腎腫瘍剔除術及び放射線照射療法による治療を行った結果、81.0%(17/21例)の有効率を得た。

2. 絨毛性腫瘍

破壊性胞状奇胎及び絨毛上皮腫に対して本剤単独で治療を行った結果、95.5%(21/22例)の有効率を、また本剤とメトトレキサート等の併用で治療を行った結果、72.1%(31/43例)の有効率を得た。

(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗悪性腫瘍性抗生物質

アクチノマイシン D 類

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{3) 4) 10)}

アクチノマイシン D の作用機序はいまだ明らかにされていないが、本剤が、DNA の Guanine と結合し、複合体をつくり、そのため DNA 依存性の RNA polymerase による DNA の転写反応が阻害され、RNA 生成が抑制されることにあると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗腫瘍作用^{5)~8)}

マウス、ラット等の動物を用いた実験で、アクチノマイシン D は吉田肉腫、Ehrlich 腹水癌、Krebs2 腹水癌、Sarcoma180 腹水癌、Leukemia 1210、Methylcholanthrene 肉腫、乳癌及び移植性ウィルムス腫瘍等に対して抗腫瘍効果を有することが認められている。

2) HeLa 細胞に対する作用⁹⁾

HeLa 細胞を用いた実験で、アクチノマイシン D は HeLa 細胞に対して核毒として作用し、細胞変性効果を示すことが認められている。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

外国人のデータ

1) 成人悪性黒色腫 3 症例に ^3H -標識アクチノマイシン D10、 $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ を静注した場合の血中半減期は、約 36 時間であった¹¹⁾。

2) 小児患者 31 例にアクチノマイシン D をボラス静脈内投与 ($0.70 \sim 1.50 \text{mg}/\text{m}^2$) し、薬物動態学のデータ分析は 3-コンパートメントモデルを用い、血漿濃度を液体クロマトグラフィー質量分析によって測定された。

最高血漿中濃度 (C_{max}) の中央値は、投与後に 15 分で観察され、

$25.1 \text{ng}/\text{mL}$ ($3.2 \sim 99.2 \text{ng}/\text{mL}$) であった。6 時間までサンプリングされた 16 人の患者の暴露量の中央値 ($\text{AUC}_{0-6\text{h}}$) は、 $2.67 \text{mg}/\text{L} \cdot \text{min}$ ($1.12 \sim 4.90 \text{mg}/\text{L} \cdot \text{min}$) であった¹²⁾。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

通過しない（外国人のデータ）¹¹⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

成人悪性黒色腫患者 2 例に ³H-標識アクチノマイシン D15 μ g/kg を 1 回静注したところ、3 時間後の髄液中濃度は 90cpm/mL と 100cpm/mL であった（外国人のデータ）¹¹⁾。

(5) その他の組織への移行性

（外国人のデータ）

悪性黒色腫患者 2 例に ³H-標識アクチノマイシン D15 μ g/kg を 1 回静注した際の組織移行

組織または分泌液	n	組織または分泌液中濃度	投与終了後 採取時間	引用文献
腹 水	1	333cpm/mL	24hr.	13)
骨 髄	1	5,600cpm/gm	3hr.	13)
腫瘍(悪性黒色腫)	1	3,600cpm/gm	3hr.	13)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

アクチノマイシン D は生体内においてほとんど代謝されない（外国人のデータ）¹¹⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

腎臓、肝臓（外国人のデータ）¹³⁾

(2) 排泄率¹¹⁾

アクチノマイシン D を静注 ($15 \mu\text{g}/\text{kg}$ 5 日間) した症例における投与後 9 日間の尿中及び糞中回収率は、それぞれ 20%、14% であった（外国人のデータ）。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

- (1) 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- (2) 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児の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。

(解説)

本剤を含むがん化学療法を実施中の患者では副作用の増強が懸念されることから、患者の状態が急変する可能性がある。本療法を実施する際に、特に必要な「実施する施設・医師」「適応患者の選択」「治療開始前における患者又は家族に対する説明・同意」について、注意喚起することとした。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 水痘又は帯状疱疹の患者〔致命的全身障害があらわれることがある。〕

(解説)

本剤の成分に対し過敏症の発現のおそれがあるため。

アクチノマイシン D は他の抗癌剤と同様に免疫機能を抑制するので、ウイルス等が増殖し致命的全身障害があらわれるおそれがあるため。

抗悪性腫瘍剤を投与した小児悪性腫瘍患者で帯状疱疹が発現し、致命的な転帰に至った報告があるため。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝障害のある患者
- (2) 腎障害のある患者
- (3) 骨髄機能抑制のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (4) 感染症を合併している患者〔免疫機能を抑制するので、感染症を増悪させるおそれがある。〕

(解説)

アクチノマイシン D は他の抗癌剤と同様に免疫機能を抑制するので、ウイルス・細菌等が増殖し感染症を重篤化するおそれがあるため。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）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、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。なお、本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤等の適切な使用についても考慮すること。
- (2) 本剤投与によって免疫抑制が起こることがあるので、本剤による治療中は生ワクチンの接種は行わないこと。
- (3) 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (4) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (5) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- (6) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤・放射線照射を併用した患者に、二次性悪性腫瘍（白血病を含む）があらわれることがあるので注意すること。また、本剤の投与終了後も長期的に十分な観察を行う必要がある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

〔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
抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがあるので、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。	いずれも骨髄機能抑制等の副作用の強い薬剤及び治療法であるため、併用により増強されると考えられる。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

治験及び市販後調査結果

総症例 329 症例についての調査において、食欲不振 186 件 (56.5%)、悪心・嘔吐 166 件 (50.5%)、口内炎 114 件 (34.7%) 等の消化器症状、白血球減少症 85 件 (25.8%)、血小板減少症 85 件 (25.8%) 等の血液異常、脱毛 111 件 (33.7%)、色素沈着 53 件 (16.1%) 等の皮膚症状、全身倦怠感 55 件 (16.7%)、神経過敏 25 件 (7.6%) 等の症状が多く認められた。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

次のような副作用があらわれることがあるので、患者の状態を十分に把握し、症状があらわれた場合には、投与中止、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

- 1) **骨髄抑制** (頻度不明) : 再生不良性貧血、無顆粒球症、汎血球減少症、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血があらわれることがある。また、骨髄機能が抑制された結果、感染症 (敗血症等)、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **アナフィラキシー** (頻度不明)、**呼吸困難** (0.1~5%未満)
- 3) **肝静脈閉塞症** (頻度不明) : 血管内凝固、多臓器不全、肝腫大、腹水等を伴う重篤な肝障害があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
- 4) **播種性血管内凝固症候群 (DIC)** (頻度不明) : 播種性血管内凝固症候群 (DIC) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)**、**皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)**、**多形紅斑** (いずれも頻度不明) : 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

次のような症状又は異常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。

種類/ 頻度	頻度不明	10%以上	1~10%未満	1%未満
血液	網状赤血球減少 血球貪食症候群	白血球減少、 血小板減少	出血、貧血	
肝臓	腹水		肝障害 (AST (GOT) 上昇、 ALT (GPT) 上昇等)	黄疸
腎臓	BUN 上昇			
消化器	嚥下困難、消化性潰瘍、 食道炎 粘液便、イレウス、 便秘	食欲不振、悪心・嘔 吐、口唇炎、口内炎	下痢、腹痛、腹部膨満感、 腸炎	
皮膚	発赤、痤瘡	脱毛、色素沈着	発疹、皮膚炎	
精神神 経系	嗜眠	倦怠感	神経過敏、頭痛、頭重、 めまい、不安感	手足のしびれ、 痙攣
その他	不快感、胸水、視神経 症		鼻出血、筋肉痛、発熱、 血痰、血便、咽頭炎、眼 瞼浮腫	胸部圧迫感

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

対象		時期	承認時までの調査	承認時以降の調査 (昭和48年7月31日まで)	計
調査施設数			29 施設	43 施設	72 施設
調査症例数			132 症例	197 症例	329 症例
副作用の種類			副作用発現症例数(%)	副作用発現症例数(%)	副作用発現症例数(%)
肝臓・腎臓	肝障害		8 (6.0)	10 (5.1)	18 (5.5)
	黄疸		1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
	腎障害		2 (1.5)		2 (0.6)
口腔	口唇炎		2 (1.5)	33 (16.7)	35 (10.6)
	口内炎		39 (29.5)	75 (38.1)	114 (34.7)
	潰瘍性口内炎		1 (0.7)	10 (5.1)	11 (3.3)
	咽頭炎		1 (0.7)	6 (3.0)	7 (2.1)
胃腸	食欲不振		68 (51.5)	118 (59.9)	186 (56.5)
	悪心・嘔吐		74 (56.0)	92 (46.7)	166 (50.5)
	下痢		4 (3.0)	27 (13.7)	31 (9.4)
	腹痛		2 (1.4)	10 (5.1)	12 (3.6)
	鼓腸		6 (4.5)	3 (1.5)	9 (2.7)
	腸炎			4 (2.0)	4 (1.2)
	消化器症状			51 (25.9)	51 (15.5)
血液	貧血		1 (0.7)	20 (10.2)	21 (6.4)
	白血球減少症		35 (26.5)	50 (25.4)	85 (25.8)
	顆粒球減少症			16 (7.7)	16 (4.9)
	血小板減少症		34 (25.7)	51 (25.9)	85 (25.8)
	出血傾向		11 (8.3)	15 (7.6)	26 (7.9)
	紫斑			5 (2.5)	5 (1.5)
	好酸球增多症			1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚	脱毛		52 (39.3)	59 (29.9)	111 (33.7)
	発疹		13 (9.8)	17 (8.6)	30 (9.1)
	色素沈着		31 (23.4)	22 (11.2)	53 (16.1)
	皮膚炎		4 (3.0)	9 (4.5)	13 (4.0)
	そう痒		1 (0.7)	5 (2.5)	6 (1.8)
	皮膚潰瘍			1 (0.5)	1 (0.3)
精神神経系	神経過敏		25 (18.9)		25 (7.6)
	不安感		13 (9.8)	3 (1.5)	16 (4.9)
	頭痛・頭重		3 (2.2)	14 (7.1)	17 (5.2)
	めまい			7 (3.6)	7 (2.1)
	手足のしびれ		1 (0.7)	2 (1.0)	3 (0.9)
	けいれん		1 (0.7)		1 (0.3)
	筋強直・振戦			1 (0.5)	1 (0.3)
過敏症	呼吸困難			5 (2.5)	5 (1.5)
その他	全身倦怠感		3 (2.2)	52 (26.4)	55 (16.7)
	筋肉痛			4 (2.0)	4 (1.2)
	発熱		1 (0.7)	12 (6.1)	13 (4.0)
	鼻出血		6 (4.5)	11 (5.6)	17 (5.2)
	血痰		1 (0.7)	4 (2.0)	5 (1.5)
	血便		1 (0.7)	7 (3.5)	8 (2.4)
	胸部圧迫感			3 (1.5)	3 (0.9)
	眼瞼浮腫		1 (0.7)	3 (1.5)	4 (1.2)
	浮腫			1 (0.5)	1 (0.3)
	粘膜刺激症状		1 (0.7)	7 (3.5)	8 (2.4)
	霧視			1 (0.5)	1 (0.3)
	視野狭窄		1 (0.7)		1 (0.3)
	足指化膿		1 (0.7)		1 (0.3)
	血管炎			1 (0.5)	1 (0.3)
	脱水症			1 (0.5)	1 (0.3)
	気管支炎症状			1 (0.5)	1 (0.3)
	その他			14 (7.1)	14 (4.3)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(1) 重大な副作用

次のような副作用があらわれることがあるので、患者の状態を十分に把握し、症状があらわれた場合には、投与中止、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

2) アナフィラキシー（頻度不明）、呼吸困難（0.1～5%未満）

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 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。〔動物実験において、妊娠9日目ラットにアクチノマイシンD 150、200 μ g/kg を1回腹腔内投与した試験において、胎児に脳水腫を主とする神経系の異常がみられており、胎児死亡率も対照群に比べて有意に高いことが示されている。〕

(2) 本剤投与中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。〕

11. 小児等への投与

重要な基本的注意

(4) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

(5) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

過量投与により、消化管潰瘍等の粘膜炎、表皮剥脱・表皮融解等の皮膚障害、重篤な骨髄抑制、肝静脈閉塞症、急性腎不全、急性腎障害、死亡等が報告されている。

14. 適用上の注意

(1) 投与経路：静脈内注射にのみ使用すること。

(2) 投与時：静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。

15. その他の注意

(1)動物実験（ラット、腹腔内投与）で精子形成の抑制を認めたとの報告がある。

(2)ラットに腹腔内投与した実験で、腹腔に間葉性腫瘍が発生したとの報告がある。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当しない

(3) 安全性薬理試験

実験項目(使用動物)	作用	最小作用量
中枢神経系 Barbiturate 睡眠 (マウス) 脳波 (ウサギ)	軽度延長傾向 徐波傾向	0.5mg/kg 0.2mg/kg
循環系 心電図及び呼吸(ウサギ)	投与 24 時間後 心電図変化 心拍数減少 呼吸数増加	0.5mg/kg
体温 (ウサギ)	投与 24 時間後 体温下降	0.5mg/kg
利尿作用 (ラット)	尿中 Na ⁺ 、Cl ⁻ 排泄量増大、 K ⁺ 排泄量減少	0.5mg/kg
(マウス)	排尿量減少	0.5mg/kg
胃液分泌 (ラット)	胃液分泌減少 遊離塩酸減少 総酸度減少 ペプシン減少	0.5mg/kg

・ 血液凝固

血液凝固過程に対し影響を及ぼさない。

・ 平滑筋

平滑筋に対し何ら作用を有さず又平滑筋に対する諸薬物反応に対しても影響を及ぼさない。

・ 骨格筋

骨格筋弛緩作用を有さない。

・ 局所麻酔作用

局所適用部位に麻酔作用を有さない。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

(LD₅₀、mg/kg)

動物種 投与経路	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
静脈内	1.16	1.40	1.05	0.95
皮下	1.15	1.45	0.98	0.92
腹腔内	1.02	1.30	0.29	0.34
経口	16.6	20.0	-	-

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験¹⁴⁾

ラットに本剤 15、22、32、46、66、96、140、220 μ g/kg/日を 5~6 回腹腔内及び静脈内に連続投与後 2 週間観察を行った結果では、各投与群とも投与期間内における体重増加率の抑制と飼料摂取量の減退が観察され、特に 46 μ g 投与群以上において著明であった。また、96 μ g/kg/日投与群以上において致死がみられ、140、220 μ g/kg/日投与群では 5 匹中 3~5 匹が致死している。

血液学的検査では腹腔内投与において 140 μ g/kg/日投与群に血色素量上昇、46、140 μ g/kg/日投与群に好中球増多およびリンパ球減少がみられた。静脈内投与では 220 μ g/kg/日投与群に血色素量上昇、66、220 μ g/kg/日投与群に好中球増多、リンパ球減少がみられた。尿検査には各投与群とも異常はみられていない。

生化学的検査では 22、66、96 μ g/kg/日投与群に有意のアルカリホスファターゼ下降を認めた以外は変化がみられなかった。病理組織学的検査では、臓器重量において 96 μ g/kg/日投与群(腹腔内)で胸腺および脾臓重量に著明な減少がみられ、140 μ g/kg/日投与群(腹腔内)および 220 μ g/kg/日投与群(静脈内)に胸腺の萎縮および核破砕像ならびに脾臓の濾胞萎縮などの退行性変化がみられた。

2) 慢性毒性

ラットに 10、20、40、80 μ g/kg/日を 12 週間(1 週 6 日間)腹腔内投与した試験において、各群とも体重増加率抑制、好中球増多、リンパ球減少が認められた。また、40 μ g/kg/日以上以上の投与群では自発運動低下、腹部膨満がみられ、病理学的には、20 μ g/kg/日以上以上の投与群で腹膜炎、肝臓の水腫が認められた。なお、40 μ g/kg/日以上以上の投与群に致死例が観察されたが、これは腹腔内投与の場合、併発する腹膜炎により、増強されて現われると考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験

妊娠 9 日目ラットにアクチノマイシン D 150、200 μ g/kg を 1 回腹腔内投与した試験において、胎児に脳水腫を主とする神経系の異常がみられており、胎児死亡率も対照群に比べて有意に高いことが示されている。

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期間：3年（使用期限は外箱に表示）

3. 貯法・保存条件

遮光、冷所保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

すべての廃棄物は、廃棄物処理法に基づいて適正に処理しなければならない。

（注意事項）

眼、皮膚および衣類に触れないようにして下さい。口に入れないでください。粉じんを吸入しないこと。容器を閉めて保管して下さい。換気が十分な場所でのみ使用して下さい。妊娠中は暴露を避けて下さい。取扱い後は、十分に洗浄して下さい。

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

1バイアル 0.5mg（力価）：1バイアル

7. 容器の材質

褐色のガラス製バイアル

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：マイトマイシンC、ブレオマイシン塩酸塩 等

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2008年3月7日

承認番号：22000AMX00572000

製品名の変更前の内容については、11. 薬価基準収載年月日を参照

11. 薬価基準収載年月日

2008年6月20日

○製品名の変更：

2008年、旧名コスメゲン[®]において「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」の4項「医療用医薬品の販売名の取扱いについて」〔平成16年6月2日付け厚生労働省医薬食品局長通知（薬食発第0602009号）〕の通知に基づき製品名をコスメゲン[®]静注用0.5mgへ変更した。次表に旧名コスメゲン[®]の承認番号、承認日、薬価基準収載日、発売日等を記載した。

	コスメゲン [®]
製造販売承認番号	14300AMY00369000
製造販売承認日	1968年12月16日
薬価基準収載日	1970年6月1日
発売日	1969年2月10日
薬価基準収載医薬品コード	4233400D1028
経過措置期間終了	2009年3月31日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能追加年月日：2005年9月15日

効能・効果追加内容：

2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍)

用法・用量追加内容：

2. 小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合²⁾

(1) 1回投与方法

他の抗悪性腫瘍剤との併用における用法・用量は、1日1回1.25～1.35mg/m²(体重30kg以上:1日最大投与量2.3mg)または0.045mg/kg(体重30kg未満)を静注または点滴静注とする。

(2) 分割投与方法

他の抗悪性腫瘍剤との併用における用法・用量は、1日1回0.015mg/kg(1日最大投与量0.5mg)を静注または点滴静注、5日間連続投与とする。

休薬期間は通常2週間であるが、前回の投与によって中毒症状があらわれた場合は、中毒症状が消失するまで休薬する。

年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量を行う。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	HOT(9桁)番号	レセプト電算コード
コスメゲン®静注用 0.5mg	4233400D1036	1091601020101	620007299

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文 献

1. 引用文献

- 1) 「注射剤の配合変化」富士プリント出版部 p. 1923, 2002
- 2) 抗がん剤報告書：アクチノマイシン D(小児)(薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会平成 17 年 1 月 21 日)
- 3) 「抗生物質大要 化学と生物活性 第 4 版」(田中信男、中村昭四郎、著)東京大学出版会 p. 329, 1992
- 4) 高見沢裕吉、他：産婦人科の世界 19：597, 1967
- 5) Sugiura, K., et al. : Ann. N. Y. Acad. Sci. 63 : 962, 1955
- 6) Sugiura, K. : Ann. N. Y. Acad. Sci. 89 : 368, 1960
- 7) Dipaola, J. A., et al. : Cancer Res. 17 : 1127, 1957
- 8) Dipaola, J. A. : Ann. N. Y. Acad. Sci. 89:408, 1960
- 9) 松本慶蔵：J. Antibiot. Ser. B. 14 : 1, 1961
- 10) Sobell, H. M. et al. : J. Mol. Biol. 68 : 21, 1972
- 11) Tattersall, M. H. N., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 17(6) : 701, 1975
- 12) Veal, G. J., et al. : Clin. Cancer Res. 11(16) : 5893-5899, 2005
- 13) Bleyer, W. A., et al. : Pediatr. Clin. North. Am. 32(3) : 557, 1985
- 14) 坂上米次：月刊薬事 11(7) : 1069, 1969

2. その他の参考文献

なし

XII 参考資料

1. 主な外国での発売状況

COSMEGEN :

アルゼンチン、イギリス、アメリカ、オーストラリア、オーストリア、ブラジル、アイルランド、ニュージーランド、エジプト、サウジアラビア、ブルガリア、香港、フィリピン、台湾、アラブ首長国連邦、バーレーン、イラク、ジャマイカ、イラン、クウェート、シリア等

LYOVAC COSMEGEN : ルクセンブルク、タイ

COSMEGEN LYOVAC : アイルランド

(INDEX NOMINUM - Dactinomycin Revision Date: 20120208)

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報(FDA)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、FDA Pregnancy Categoryとは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦への投与」

(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。〔動物実験において、妊娠9日目ラットにアクチノマイシンD 150、200 μ g/kg を1回腹腔内投与した試験において、胎児に脳水腫を主とする神経系の異常がみられており、胎児死亡率も対照群に比べて有意に高いことが示されている。〕

(2)本剤投与中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。〕

	分類	
FDA : Pregnancy Category	D	米国の添付文書 2009年9月

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

D : There is positive evidence of human fetal risk, but the benefits from use in pregnant women may be acceptable despite the risk (e.g., if the drug is needed in a life-threatening situation or for a serious disease for which safer drugs cannot be used or are ineffective).

XⅢ. 備考

その他の関連資料

なし

