

別紙2-7

カルボメルク注射液 1%

添付文書(案)

小児悪性固形腫瘍(神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫)

メルク・ホエイ株式会社

添付文書案(カルボメルク注射液 1% 添付文書(案))

※※200〇年 〇月改訂(第4版)

※ 2005年 7月改訂

日本標準商品番号

874291

毒薬

指定医薬品

処方せん医薬品^{注)}

抗悪性腫瘍剤

カルボメルク注射液 1%

Carbomerck

(カルボプラチン製剤)

貯 法: 遮光、室温保存

使用期限: 2年

(容器に表示の使用期限内に
使用すること)

注)注意-医師等の処方せんにより使用すること

	*50mg	150mg 450mg
承認番号	21500AMY00023	
薬価収載	2003年7月	2003年7月
販売開始	2005年7月	2003年7月
効能追加	200〇年〇月	

※※【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使用すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 重篤な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。〕
- (2) 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し、重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

(枠:赤色)

【組 成・性 状】

組成

販 売 名	カルボメルク注射液 1%		
容 量	*5mL	15mL	45mL
成分・含量 (1バイアル中)	カルボプラチン 50mg	150mg	450mg

製剤の性状

販売名	カルボメルク注射液 1%		
容量	*5mL	15mL	45mL
性状	無色澄明～微黄色澄明の液		
pH	5.5～6.5		
浸透圧比	約 0.1 (生理食塩水に対する比)		

***【効能・効果】

頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌

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(神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫)

***【用法・用量】

1. 通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300～400mg/m²(体表面積)を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

2. 小児悪性固形腫瘍(神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

(1) 神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

イホスファミドとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして 635mg/m²(体表面積)を1日間点滴静注又は 400mg/m²(体表面積)を2日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

また、1歳未満もしくは体重 10kg 未満の小児に対して、投与量には十分配慮すること。

(2) 網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

硫酸ビンクリスチンとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして 560mg/m²(体表面積)を1日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

ただし、36カ月齢以下の患児にはカルボプラチンを 18.6mg/kg とする。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

3. 本剤投与時、投与量に応じ 250mL 以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、30分以上かけて点滴静注する。

※※ 〈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、腎機能が低下している患者では、骨髄抑制、聴器障害、腎障害の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、腎機能の指標としてGFR (Glomerular filtration rate:糸球体ろ過値)等を考慮して、投与量を選択することが望ましい。

※※ 【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) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制を増悪させることがある。〕
- (2) 腎障害のある患者〔腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。〕
- (3) 肝障害のある患者〔代謝機能等が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。〕
- (4) 感染症を合併している患者〔骨髄抑制により、感染症を増悪させることがある。〕
- (5) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれるおそれがある。〕
- (6) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）
- (7) 小児（「7. 小児等への投与」の項参照）
- (8) 長期間使用している患者〔骨髄抑制等が強くあらわれ、遷延性に推移することがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、適宜臨床検査（血液検査、肝機能検査、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、休業、中止等の適切な処置を行うこと。また、前治療、特にシスプラチンの投与を受け腎機能が低下している患者では骨髄抑制が強くあらわれることがあるので、これらの患者では初回投与量を適宜減量し、血液検査値に十分注意すること。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。
- (2) 骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射を併用する場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。
- ※※ (3) 本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。
- (4) 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が起こることがあるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。急性白血病の治療の場合、末梢血液及び骨髄所見を随時検査し、投与期間を短縮又は延長すること。
- (5) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (6) 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。
- ※※ (7) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射の併用により、肝中心静脈閉塞症 (VOD) が発症したとの報告があるので、十分に注意すること。

3. 相互作用

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	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制等の副作用を有する。
※※ 腎毒性及び聴器毒性を有する 薬剤 アミノグリコシド系抗生物 質等	腎障害及び聴器障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、慎重に投与すること。	ともに腎障害及び聴器障害を有する。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) 汎血球減少等の骨髄抑制 汎血球減少、貧血(ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット値減少)、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬、中止等適切な処置を行うこと。
- 2) ショック、アナフィラキシー様症状 ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下、気管支痙攣等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ※※3) 脳梗塞、肺梗塞 脳梗塞、肺梗塞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。
- ※※4) 血栓・塞栓症 血栓・塞栓症(肺塞栓、脳血栓、その他の動脈又は静脈血栓症等)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) 急性腎不全、ファンコニー症候群 急性腎不全、ファンコニー症候群等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 麻痺性イレウス 腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等)を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。
- 7) 間質性肺炎 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

8) 溶血性尿毒症症候群 血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、定期的に血液検査(血小板、赤血球等)及び腎機能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。

9) 心筋梗塞、うっ血性心不全 心筋梗塞、うっ血性心不全があらわれることがあるので、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) 重大な副作用(類薬)

1) 聴力低下、難聴、耳鳴 シスプラチンで、高音域の聴力低下、難聴、耳鳴等があらわれることがあるので、十分な観察を行い投与すること。

2) うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲 シスプラチンで、まれにうっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲等の視覚障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止すること。

3) 溶血性貧血 シスプラチンで、クームス陽性の溶血性貧血があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止すること。

(3) その他の副作用

種類	頻度	頻度不明
	消化器	悪心・嘔吐 ^{注1)} 、食欲不振、下痢、口内炎、腹痛、便秘、口渇
	腎臓	血尿、蛋白尿、乏尿
※※	過敏症 ^{注2)}	蕁麻疹、発疹、そう痒感
	精神神経系	末梢神経障害(しびれ等)、頭痛、耳鳴、聴力低下、視力障害、眩暈、痙攣、異常感覚、味覚異常、神経過敏、不安
	肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇
※※	循環器	頻脈、心電図異常(期外収縮)、心悸亢進、 <u>血圧上昇</u>
	電解質	血清ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、マグネシウム等の異常、抗利尿ホルモン分泌異常症候群
	皮膚	脱毛、色素沈着、爪の変色、皮膚疾患
※※	その他	全身けん怠感、 <u>無力症</u> 、 <u>尿酸上昇</u> 、 <u>発熱</u> 、浮腫、疼痛、潮紅、ほてり、胸部不快感、吃逆、 <u>注射部位反応</u> (発赤、腫脹、疼痛等)

注1) 処置として制吐剤等の投与を行う。

注2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能(骨髄機能、肝機能、腎機能等)が低下しているため、用量並びに投与間隔に留意するなど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。〔動物実験(ラット)において催奇形性作用、胎児致死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。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

※※小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍、腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制、聴器障害、ファンコニー症候群等の腎障害の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、外国で、本剤を高用量で他の聴器毒性を有する薬剤との併用した場合、臨床上有意な聴力低下が小児患者に発現するとの報告がある。

8. 過量投与

本剤を高用量で投与した際に、失明を含む視覚障害があらわれたとの報告がある。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1)本剤は、イオウを含むアミノ酸（メチオニン及びシスチン）輸液中で分解が起るため、これらのアミノ酸輸液との配合を避けること。
- 2)本剤は、アルミニウムと反応して沈殿物を形成し、活性が低下するので、使用にあたってはアルミニウムを含む医療器具を用いないこと。
- 3)本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。

(2) 投与時

- 1)本剤は、生理食塩液等の無機塩類（NaCl、KCl、CaCl₂等）を含有する輸液に混和するとき、8時間以内に投与を終了すること。
- 2)静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。

(3) 保存時

本剤は、光及び熱により分解するので、直射日光や高温を避けること。

10. その他の注意

- (1)本剤は、シスプラチン投与で効果が認められなかった症例に対しては、有効性が認められていない。
- (2)本剤は、細菌及びヒトリンパ芽球細胞に対し変異原性が認められており、また、ハムスターに対する染色体異常誘起性が認められている。
- (3)ラットの慢性毒性試験（静脈内投与）により耳下腺及び乳腺の腺癌、前立腺の前癌病変が発生したとの報告がある。
- (4)本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。

【有効成分に関する理化学的知見】

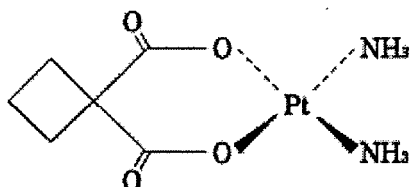
一般名：カルボプラチン (Carboplatin)

化学名：cis-diammine (1,1-cyclobutanedicarboxylato) platinum (II)

分子式：C₆H₁₂N₂O₄Pt

分子量：371.25

構造式：



性状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は水にやや溶けやすく、エタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

1. 本剤は輸液と混和した後、できるだけ速やかに使用すること。
2. 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
3. 冷蔵庫保存では結晶が析出することがある。

* 【包 装】

5mL×1 バイアル

15mL×1 バイアル

45mL×1 バイアル

** 【主要文献】

1) F. Pein, et al.: J. Clin. Oncol., 12(5), 931 (1994)

** 【文献請求先】

メルク・ホエイ株式会社 開発部 安全管理課
〒541-0053 大阪市中央区本町2丁目6番8号

** 【学術情報に関するお問い合わせ先】

メルク・ホエイ株式会社 マーケティング部 医薬情報課
東京 0120-32-5218 大阪 0120-06-6720
(9:00~18:00/土日祝日を除く)

※※ 製造販売元
MERCK メルク・ホエイ株式会社
大阪市中央区本町2丁目6番8号

添付文書（案）

* 2005年7月作成案（第 版、効能追加に伴う改訂）
2005年7月作成（新様式第1版、現行添付文書）

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤

毒薬、指定医薬品、処方せん医薬品^注

カルボプラチン注射液 1%「ヘキサル」

Carboplatin Injection 1% [HEXAL]

〈カルボプラチン製剤〉

貯 法：遮光・室温保存

使用期限：包装に表示

承認番号	21700AMY00100000
薬価収載	2005年7月
販売開始	2005年7月
* 効能追加	年月

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

***【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使用すること。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 重篤な骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。]
- (2) 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し、重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

販 売 名	カルボプラチン注射液 1%「ヘキサル」		
成分・含量 (1バイアル中)	カルボプラチン 50mg	カルボプラチン 150mg	カルボプラチン 450mg
色・形 状	無色～微黄色澄明の注射液		
容 量	5mL	15mL	45mL
pH	5.0～7.0		

浸透圧比 (日局生理食塩液に対する 比)	約0.1
----------------------------	------

* 【効能又は効果】

頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌

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（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）

* 【用法及び用量】

1. 通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300~400mg/m²（体表面積）を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

2. 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

(1) 神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

イホスファミドとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして 635mg/m²（体表面積）を1日間点滴静注又は400mg/m²（体表面積）を2日間点滴静注し、少なくとも3~4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

また、1歳未満もしくは体重10kg未満の小児に対して、投与量には十分配慮すること。

(2) 網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

硫酸ビンクリスチンとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして 560mg/m²（体表面積）を1日間点滴静注し、少なくとも3~4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

ただし、36ヵ月齢以下の患児にはカルボプラチンを 18.6mg/kg とする。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

3. 本剤投与時、投与量に応じて250mL以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、30分以上かけて点滴静注する。

* <用法及び用量に関連する使用上の注意>

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、腎機能が低下してい

る患者では、骨髄抑制、聴器障害、腎障害の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、腎機能の指標としてGFR (Glomerular filtration rate:糸球体ろ過値)等を考慮して、投与量を選択することが望ましい。

【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) 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制を増悪させることがある。]
- (2) 腎障害のある患者 [腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。]
- (3) 肝障害のある患者 [代謝機能等が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。]
- (4) 感染症を合併している患者 [骨髄抑制により、感染症を増悪させることがある。]
- (5) 水痘患者 [致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (7) 小児（「小児等への投与」の項参照）
- (8) 長期間使用している患者 [骨髄抑制等が強くあらわれ、遷延性に推移することがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、適宜臨床検査（血液検査、肝機能検査、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、中止等の適切な処置を行うこと。また、前治療、特にシスプラチンの投与を受け腎機能が低下している患者では骨髄抑制が強くあらわれることがあるので、これらの患者では初回投与量を適宜減量し、血液検査値に十分注意すること。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。
- (2) 骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射を併用する場合には、患者の状態を観察しながら、**減量するなど用量に注意すること。**
- * (3) 本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。
- (4) 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が起こることがあるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- (5) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (6) 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。
- * (7) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射の併用により、肝中心静脈閉塞症(VOD)が発症したとの報告があるので、十分注意すること。)¹⁾

3. 相互作用

***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、	骨髄抑制等の副作用が増強することがあ	ともに骨髄抑制等の副作

放射線照射	るので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	用を有する。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<u>腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤</u> アミノグリコシド系抗生物質等	腎障害及び聴器障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、慎重に投与すること。	ともに腎障害及び聴器障害を有する。

4. 副作用

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) 汎血球減少等の骨髄抑制：汎血球減少、貧血（ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット値減少）、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬、中止等適切な処置を行うこと。
- *2) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下、気管支痙攣等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- *3) 脳梗塞、肺梗塞：脳梗塞、肺梗塞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。
- *4) 血栓・塞栓症：血栓・塞栓症（肺塞栓、脳血栓、その他の動脈又は静脈血栓症等）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) 急性腎不全、ファンコニー症候群：急性腎不全、ファンコニー症候群等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に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。
- 6) 麻痺性イレウス：腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。
- 7) 間質性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 8) 溶血性尿毒症症候群：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血小板、赤血球等）及び腎機能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。
- 9) 心筋梗塞、うっ血性心不全：心筋梗塞、うっ血性心不全があらわれることがあるので、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) 重大な副作用（類薬）（頻度不明）

- 1) 聴力低下、難聴、耳鳴：シスプラチンで、高音域の聴力低下、難聴、耳鳴等があらわれることがあるので、十分な観察を行い投与すること。
- 2) うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲：シスプラチンで、まれにうっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲等の視覚障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 3) 溶血性貧血：シスプラチンで、クームス陽性の溶血性貧血があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止すること。

* (3) その他の副作用

種 類	頻度不明
消 化 器	悪心・嘔吐 ^{注1)} 、食欲不振、下痢、口内炎、腹痛、便秘、口渇
腎 臓	血尿、蛋白尿、乏尿
過 敏 症 ^{注2)}	蕁麻疹、発疹、そう痒感
精神神経系	末梢神経障害（しびれ等）、頭痛、耳鳴、聴力低下、視力障害、眩暈、痙攣、異常感覚、味覚異常、神経過敏、不安
肝 臓	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、Al-P 上昇、ビリルビン上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇
循 環 器	頻脈、心電図異常（期外収縮）、心悸亢進、 <u>血圧上昇</u>
電 解 質	血清ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、マグネシウム等の異常、抗利尿ホルモン分泌異常症候群
皮 膚	脱毛、色素沈着、爪の変色、皮膚疾患
そ の 他	全身けん怠感、無力症、尿酸上昇、発熱、浮腫、疼痛、潮紅、ほてり、胸部不快感、吃逆、注射部位反応（発赤、腫脹、疼痛等）

注 1) 処置として制吐剤等の投与を行う。

注 2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること

5. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能（骨髄機能、肝機能、腎機能等）が低下しているため、用量並びに投与間隔に留意するなど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。〔動物実験（ラット）において催奇形性作用、胎児致死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。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

* 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法におい

ては、骨髄抑制、聴器障害、ファンコニー症候群等の腎障害の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、外国で、本剤を高用量で他の聴器毒性を有する薬剤と併用した場合、臨床上有意な聴力低下が小児患者に発現するとの報告がある。

8. 過量投与

本剤を高用量で投与した際に、失明を含む視覚障害があらわれたとの報告がある。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤は、イオウを含むアミノ酸（メチオニン及びシスチン）輸液中で分解が起こるため、これらのアミノ酸輸液との配合を避けること。
- 2) 本剤は、アルミニウムと反応して沈殿物を形成し、活性が低下するので、使用にあたってはアルミニウムを含む医療器具を用いないこと。
- 3) 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。

(2) 投与時

- 1) 本剤は、生理食塩液等の無機塩類（NaCl、KCl、CaCl₂等）を含有する輸液に混和するとき、8時間以内に投与を終了すること。
- 2) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。

(3) 保存時

本剤は、光及び熱により分解するので、直射日光や高温を避けること。

10. その他の注意

- (1) 本剤は、シスプラチン投与で効果が認められなかった症例に対しては、有効性が認められていない。
- (2) 本剤は、細菌及びヒトリンパ芽球細胞に対し変異原性が認められており、また、ハムスターに対する染色体異常誘起性が認められている。
- (3) ラットの慢性毒性試験（静脈内投与）により耳下腺及び乳腺の腺癌、前立腺の前癌病変が発生したとの報告がある。
- (4) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：カルボプラチン（Carboplatin）

化学名：cis-Diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato)-platinum(II)

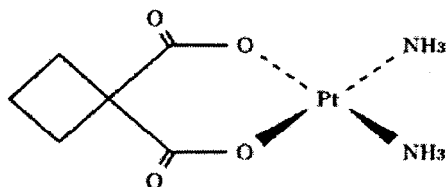
分子式：C₆H₁₂N₂O₄Pt

分子量：371.25

性状：無色の結晶性の粉末である。

水にやや溶けにくく、アセトン又はエタノール（95）に極めて溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

構造式：



【取扱い上の注意】

- (1) 本剤は輸液と混和した後、できるだけ速やかに使用すること。
- (2) 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
- (3) 冷蔵庫保存では、結晶が析出することがある。

【包装】

カルボプラチン注射液 1% 「ヘキサール」 [50mg/ 5mL] : 1 バイアル
カルボプラチン注射液 1% 「ヘキサール」 [150mg/15mL] : 1 バイアル
カルボプラチン注射液 1% 「ヘキサール」 [450mg/45mL] : 1 バイアル

【主要文献】

*1) F.Pein, et al. : J. Clin. Oncol., 12(5), 931 (1994)

【文献請求先】

日本ヘキサール株式会社
マーケティングサイエンティフィックサービスグループ
〒999-3102 山形県上山市新金谷 827-7
TEL (023) 673-1857 FAX (023) 673-1780



製造販売

日本ヘキサール株式会社

山形県上山市新金谷 827-7

ホームページ <http://www.hexal.co.jp>

承認番号	43AN 輸-369
薬価収載	1970年6月
販売開始	1969年2月

抗腫瘍性抗生物質

コスメゲン®

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品：注意—医師等の処方せん
により使用すること

貯法：しゃ光、冷所保存
使用期間：3年
使用期限：外箱に表示

Cosmegen®
注射用アクチノマイシンD

※※ **【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。

※※ **【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。〕

【組成・性状】

販売名	コスメゲン®
剤形	バイアル
有効成分の名称	日本薬局方 アクチノマイシンD
含量	0.5mg(力価)
添加物	D-マンニトール20.0mg
PH	5.5~7.5 [1.1mL(注射用蒸留水)溶解時]
浸透圧比	約0.4 [1.1mL(注射用蒸留水)溶解時、生理食塩液に対する比]
性状	橙黄色の粉末

【効能・効果】

1. ウイルムス腫瘍、絨毛上皮腫、破壊性胎状奇胎
- ※※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(ユース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)¹⁾

【用法・用量】

- ※※1. ウイルムス腫瘍、絨毛上皮腫、破壊性胎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(10μg)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(15μg)5日間の静脈内注射を1クールとする。
休業期間は通常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業する。
- ※※2. 小児悪性固形腫瘍(ユース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¹⁾
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。
休業期間は通常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業する。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の注射用蒸留水(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。
- ・必ず用時調製し、使用されなかった薬液は廃棄すること。

【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) 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。〕

※※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・休業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なり、遅延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
- (2) 本剤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) 本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。

3. 相互作用

【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。

※※4. 副作用

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。

(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。

- 再生不良性貧血、無顆粒球症、汎血球減少症等の骨髄抑制(いずれも頻度不明): 重篤な血液障害があらわれることがあるので、頻回に臨床検査を行うこと。
- アナフィラキシー様反応(頻度不明)、呼吸困難(0.1~5%未満)
- 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。
- 二次性悪性腫瘍(白血病を含む)(頻度不明): 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。
- 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。

(2) 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、発疹	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		鼻出血、筋肉痛、発熱、血痰、血便、咽頭炎、眼瞼浮腫	胸部圧迫感

5. 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 μg/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。〕

6. 小児等への投与

「重要な基本的注意」の項参照のこと。

7. 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。

8. 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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

外国人のデータによれば、悪性黒色腫3症例に³H-標識アクチノマイシン D 10、15 μg/kg を静注した場合の血中半減期は、約36時間であった。

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。²⁾

2. 排泄

外国人のデータによれば、アクチノマイシン D 15 μg/kg を静注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。²⁾

【臨床成績】

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

本剤と腎腫瘍切除術または腎腫瘍剝除術及び放射線照射療法による治療を行なった結果、81.0% (17/21 例) の有効率を得た。

2. 絨毛性腫瘍

破壊性胎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、また本剤とメソトレキセ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。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用

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、Krebs 2 腹水癌、Sarcoma 180 腹水癌、Leukemia 1210、Methylcholanthrene 肉腫、乳癌及び移植性ウイル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。^{3)~7)}

2. HeLa 細胞に対する作用

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。⁸⁾

3. 作用機序

本剤が DNA と結合することで、RNA polymerase による DNA の転写反応が抑制されると考えられている。^{9)、10)}

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: アクチノマイシン D (Actinomycin D)

化学名: Specific stereoisomer of *N,N'*-[(2-amino-4,6-dimethyl-3-oxo-3*H*-phenoxazine-1,9-diyl)-bis(carbonylimino(2-hydroxypropylidene)carbonyliminoisobutylidene)carbonyl-1,2-pyrrolidinediyl-carbonyl(methylimino)methylenecarbonyl]-bis[*N*-methyl-L-valine]dilactone

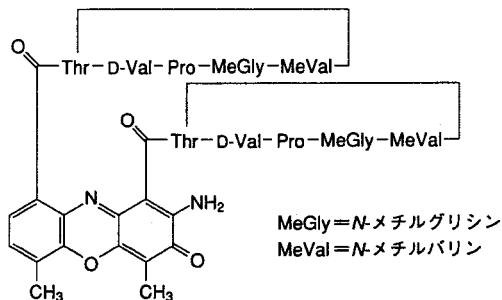
分子式: C₆₂H₈₆N₁₂O₁₆

分子量: 1255.42

融点: 241.5~243℃(分解)

性状: だいたい赤色~赤色の結晶性の粉末である。メタノール、エタノール (95) 又はアセトンに溶けやすく、水又はジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

構造式：



【包装】

1バイアル 0.5mg (力価) : 1バイアル

【主要文献】

- ※※1) 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)
- 2) Tattersall, M. H. N. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 17(6) : 701, 1975
 - 3) Sugiura, K. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 63 : 962, 1955
 - 4) Sugiura, K. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 89 : 368, 1960
 - 5) DiPaolo, J. A. et al. : Cancer Res., 17 : 1127, 1957
 - 6) DiPaolo, J. A. et al. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 89 : 408, 1960
 - 7) 万有製薬社内資料
 - 8) 松本慶蔵 : J. Antibiotics Ser. B, 14(1) : 1, 1961
 - 9) 高見沢裕吉 他 : 産婦人科の世界, 19(6) : 597, 1967
 - 10) Sobell, H. M. et al. : J. Mol. Biol., 68 : 21, 1972

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

万有製薬株式会社 情報サービスセンター
〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2-2-3
医師、病院薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-961
保険薬局薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-962
<受付時間>9:00~18:00 (土日祝日・当社休日を除く)



製造販売元 萬有製薬株式会社

〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2-2-3 電話 03(5203)8111

© Trademark of Merck & Co., Inc.
Whitehouse Station, N. J., U. S. A.