

抗悪性腫瘍剤

劇薬、
処方箋医薬品*

日本薬局方 注射用マイトマイシンC

マイトマイシン注用2mg

MITOMYCIN Injection 2mg

*注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21500AMZ00021
薬価収載	2003年 7月
販売開始	1963年12月
薬効再評価(第20次)	1982年 8月
効能追加	膀胱腫瘍: 1972年8月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

マイトマイシン注用2mgは、1瓶中に次の成分を含有する、用時溶解して用いる注射製剤である。

有効成分	日局マイトマイシンC	2mg (力価)
添加物	日局塩化ナトリウム	

2. 製剤の性状

外 観	規格pH域	浸透圧比
青紫色の粉末	5.5～8.5	約1(注射用水5mLに溶解)

1瓶を注射用水5mLで溶解したとき、塩化ナトリウム濃度は0.96%になる。

【効能・効果】

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、胃癌、結腸・直腸癌、肺癌、膵癌、肝癌、子宮頸癌、子宮体癌、乳癌、頭頸部腫瘍、膀胱腫瘍

【用法・用量】

1) 間歇投与方法

マイトマイシンCとして、通常成人1日4～6mg(力価)を週1～2回静脈内に注射する。

2) 連日投与方法

マイトマイシンCとして、通常成人1日2mg(力価)を連日静脈内に注射する。

3) 大量間歇投与方法

マイトマイシンCとして、通常成人1日10～30mg(力価)を1～3週間以上の間隔で静脈内に注射する。

4) 他の抗悪性腫瘍剤との併用

マイトマイシンCとして、通常成人1日2～4mg(力価)を週1～2回他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与する。

また、必要に応じて動脈内、髄腔内又は胸・腹腔内に通常成人1日2～10mg(力価)を適宜注入する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(注射液の調製法)

マイトマイシンC2mg(力価)当り、5mLの割合に日局注射用水を加えて溶解する。

5) 膀胱腫瘍の場合

再発予防には通常マイトマイシンCとして、1日1回あるいは隔日に4～10mg(力価)を膀胱内に注入する。

治療には通常マイトマイシンCとして、1日1回10～40mg(力価)を膀胱内に注入する。

年齢、症状により適宜増減する。

【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) 肝障害又は腎障害のある患者[副作用が強くなるおそれがある。]

- 2) 骨髄機能抑制のある患者[骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。]
- 3) 感染症を合併している患者[骨髄機能抑制により感染症が悪化するおそれがある。]
- 4) 水痘患者[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]

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なり、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) 感染症、出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
- 3) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)が発生することがあるので、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。

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
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。
ピンカアルカロイド系 抗悪性腫瘍剤 ビンデシン硫酸塩等	息切れ及び気管支痙攣が起こることがある。	作用機序は不明。

4. 副作用

再評価時の文献調査329例における主な副作用は、白血球減少130/323例(40.2%)、血小板減少75/304例(24.7%)、食欲不振58/266例(21.8%)、悪心・嘔吐41/266例(15.4%)、全身倦怠感15/266例(5.6%)、体重減少18/329例(5.5%)、出血傾向12/329例(3.6%)、貧血10/329例(3.0%)等であった。(再評価終了時)

1) 重大な副作用

- (1) 溶血性尿毒症症候群、微小血管症性溶血性貧血があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、破碎赤血球を伴う貧血・血小板減少・腎機能低下等の症状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。
- ※(2) 急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等の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。
- (3) 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血、貧血等の骨髄機能抑制があらわれることがあるので、定期的に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減量、休薬等適切な処置を行うこと。
- (4) 間質性肺炎、肺線維症(発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多を伴う)等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。

- (5) ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、癢痒感、発疹、顔面潮紅、発汗、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6) 肝動脈内投与において、**肝・胆道障害(胆嚢炎、胆管壊死、肝実質障害等)**があらわれることがあるので、造影等により薬剤の分布領域をよく確認すること。なお、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

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
腎 臓		蛋白尿	血尿、浮腫、高血圧
肝 臓			肝障害
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐	口内炎	下痢、便秘、腹部不快感
過敏症		発疹	
※ 泌尿器(膀胱時)	膀胱炎、血尿		尿意切迫、排尿困難、頻尿、膀胱刺激症状、膀胱の萎縮
その他	倦怠感	脱毛	発熱

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、特に骨髄機能抑制があらわれやすく遷延化するおそれがあり、また腎障害があらわれやすいので、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

- 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(マウス)で発育抑制、口蓋裂、矮小尾、小顎症、欠趾症等の催奇形作用が認められている。]
- 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

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[「重要な基本的注意」の項4)5)参照]

8. 適用上の注意

1) 投与時

- 静脈内投与により血管痛、静脈炎、血栓を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。
- 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。
- 動脈内投与により、動脈支配領域に疼痛、発赤、紅斑、水疱、びらん、潰瘍等の皮膚障害があらわれ、皮膚・筋壊死にまで至ることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 肝動脈内投与において、標的とする部位以外の動脈への流入により胃・十二指腸潰瘍、出血、穿孔等を起こすことがあるので、造影等によりカテーテルの先端位置、薬剤の分布領域をよく確認し、カテーテルの逸脱・移動、注入速度等に随時注意すること。なお、このような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。

2) 調製方法

pHの低い溶解液を使用する場合には力価の低下を来すおそれがあるので、溶解後速やかに使用することが望ましい。また、pHの低い注射剤との配合は避けることが望ましい。

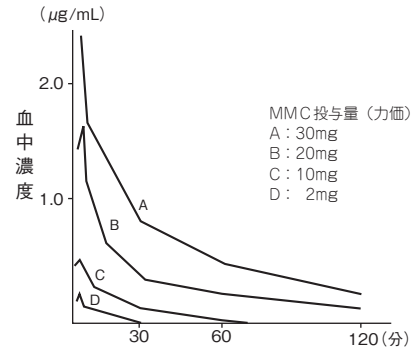
9. その他の注意

マウスに皮下投与した実験及びラットに腹腔内、静脈内投与した実験で各種の腫瘍が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

癌患者にマイトマイシンC(MMC) 2~30mg/bodyをone shot静注して得られた血中濃度は下図のとおりである。



薬物動態パラメータ¹⁾

投与量	半減期(min)		AUC _{0~∞} (μg/mL·min)
	T _{1/2α}	T _{1/2β}	
10mg/body	1.3	32.9	10.0
20mg/body	4.7	41.2	42.8
30mg/body	5.2	50.2	98.9

(参考:米国内での試験成績)²⁾

投与量 (mg/m ²)	n	CL (mL/min/m ²)	V ₁ (L/m ²)	V ₂ (L/m ²)
6~8	9	314.7	9.0	23.0
10	9	320.8	9.6	32.2
15~20	12	355.6	10.1	23.6

2. 分布

● 体組織への分布 (参考:マウスでのデータ)¹⁾

担癌マウスにMMC 8mg/kgを静脈内投与5分後の主要組織内濃度を測定したところ、肺>皮膚>腎臓>筋肉>心臓>小腸>脾臓>腫瘍>胃>肝臓の順での分布が認められた。

● 蛋白結合率(平衡透析法)

添加濃度(μg/mL)	0.1	1.0	10.0
血漿蛋白結合率(%)	12.8	9.4	8.4

3. 代謝 (参考:米国内でのin vitroデータ)³⁾

主として肝臓で代謝され、還元型(OH体)を経て活性化、若しくは不活性化されると推定されている。

4. 排泄⁴⁾

癌患者にMMC10~30mg/bodyをone shot静注後4時間までに尿中へ排泄された未変化体は4.3~8.8%であった。

【臨床成績】^{5)~7)}

国内49施設で行われた臨床成績の概要は次のとおりである。

効果判定可能症例は2,680例で、有効率は39.1% (1,049/2,680)であった(Karnofskyの効果判定基準で1-A以上、癌治療学会効果判定基準で軽快、及びそれに準ずる症例を有効と算定した)。

(医薬品再評価資料,1982年)

本剤単独使用例の有効率は39.4% (488/1,239)で、癌種別には下表のとおりである。

疾患名	有効率(有効例/症例)
胃 癌	29.7% (131/441)
結腸・直腸癌	34.4% (11/ 32)
肺 癌	36.7% (87/237)
肝 癌	29.4% (5/ 17)
子宮癌	67.2% (90/134)
乳 癌	50.0% (18/ 36)
頭頸部腫瘍	40.0% (8/ 20)
膀胱腫瘍	76.9% (40/ 52)
慢性白血病	95.0% (19/ 20)

また、他治療との併用例の有効率は38.9% (561/1,441)であった。なお、注入経路別の有効率は静脈内投与例35.8% (867/2,419)、動脈内投与例66.5% (129/194)、膀胱内注入等の局所注入例79.1% (53/67)であった。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍性⁸⁾⁹⁾

マウス、ラット移植癌にMMC1～2mg/kgを腹腔内投与して検討した実験で、MMCは広い抗癌スペクトラムを示し、Ehrlich carcinoma, Sarcoma 180, Leukemia P388, 吉田肉腫等に対して強い抗腫瘍効果を発揮した。

2. 作用機序¹⁰⁾¹¹⁾

腫瘍細胞のDNAと結合し、二重鎖DNAへの架橋形成を介してDNAの複製を阻害し抗腫瘍効果を示すと考えられている。なお、DNA合成前期(G₁)後半からDNA合成期(S)前半の細胞は本剤に高い感受性を示すことが確認されている。

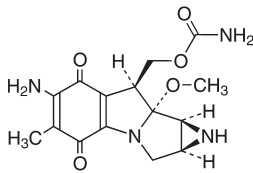
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：マイトマイシンC Mitomycin C

化学名：(1a*S*, 8*S*, 8a*R*, 8b*S*)-6-Amino-4,7-dioxo-8a-methoxy-5-methyl-1,1a, 2, 8, 8a, 8b-hexahydroazirino [2',3':3,4] pyrrolo [1,2-*a*] indol-8-ylmethyl carbamate

分子式：C₁₅H₁₈N₄O₅=334.33

化学構造式：



性状：青紫色の結晶又は結晶性の粉末である。

溶解性：N, N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、水又はメタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

安定性：結晶の状態では常温で安定である。

水溶液の状態ではpHによる影響を受けやすく、pH8.0では安定であるが、pH7.0以下ではpH値が低くなるにつれて、その安定性が低下する。

分配係数：logP_{oct} = -0.53

測定法：フラスコシェイキング法
n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液

【包装】

マイトマイシン注用2mg：10瓶

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉	〈文献請求No.〉
1) 藤田 浩：癌と化学療法, 9 , 1362, (1982)	002-768
2) Hazel G. A., et al.: Cancer Treat. Rep., 67 , 805, (1983)	003-563
3) Szybalski W., et al.: Fed. Proc., 23 , 946, (1964)	012-077
4) 藤田 浩, 他：癌の臨床(別刷—癌と化学療法), 80 , (1966)	001-705
5) 武正勇造, 他：診断と治療, 57 , 1832, (1969)	005-004
6) 坂部 孝, 他：日大医学会誌, 29 , 352, (1970)	005-005
7) 古江 尚, 他：癌の臨床, 16 , 896, (1970)	005-006
8) Sugjura K.: Cancer Res., 19 , 438, (1959)	005-000
9) Kanamori H., et al.: J. Antibiotics, Ser. A., 10 , 120, (1957)	005-001
10) Iyer V. N., et al.: Proc. N. A. S., 50 , 355, (1963)	002-767
11) Ohara H., et al.: GANN, 63 , 317, (1972)	003-940

※※〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

協和キリン株式会社 <すり相談窓口>

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2

電話 0120-850-150

受付時間 9:00～17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

※※ 製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

IG