

抗腫瘍性抗生物質

承認番号	22000AMX00572000
薬価収載	2008年6月
販売開始	2013年1月
効能追加	2005年9月

コスメゲン<sup>®</sup> 静注用0.5mg

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

貯法：遮光、冷所保存  
 使用期間：3年  
 使用期限：外箱に表示

COSMEGEN<sup>®</sup> IV Injection 0.5mg  
 注射用アクチノマイシンD

【警告】

- 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。
- 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）】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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 <sup>®</sup> 静注用0.5mg
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（注射用水）溶解時〕
浸透圧比	約0.4〔1.1mL（注射用水）溶解時、生理食塩液に対する比〕
性状	橙赤色の粉末

【効能・効果】

- ウイルス腫瘍、絨毛上皮腫、破壊性胎状奇胎
- 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）<sup>1)</sup>

【用法・用量】

- ウイルス腫瘍、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。
- 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<sup>1)</sup>  
 (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/m<sup>2</sup>（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は、併用薬剤の添付文書も参照すること。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
  - 肝障害のある患者
  - 腎障害のある患者
  - 骨髄機能抑制のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
  - 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。〕
- 重要な基本的注意
  - 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、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関しても考慮すること。
  - 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。
  - 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
  - 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。
  - 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。
  - 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。
- 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・休業等の適切な処置を行うこと。

- 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。

※※(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、瘡瘡	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

#### 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、200μg/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. 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、急性腎障害、死亡等が報告されている。

#### 8. 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) 投与时：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。

#### 9. 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<sup>3</sup>H-標識アクチノマイシンD10、15μg/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。<sup>2)</sup>

##### 2. 排泄

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

#### 【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. ウイルス腫瘍

本剤と腎腫瘍切除術又は腎腫瘍切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。

#### 【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腹水腫、Krebs 2 腹水腫、Sarcoma 180腹水腫、Leukemia 1210、Methylcholanthrene肉腫、乳癌及び移植性ウィ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。<sup>3)~6)</sup>

##### 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。<sup>7)</sup>

##### 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。<sup>8)、9)</sup>

#### 【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

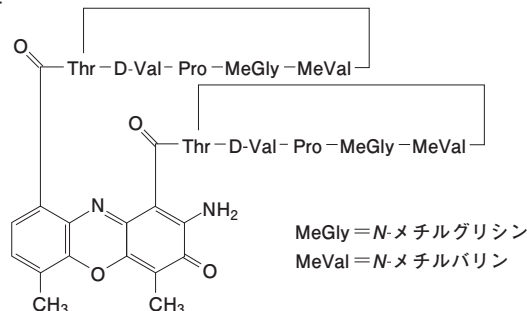
分子式：C<sub>62</sub>H<sub>86</sub>N<sub>12</sub>O<sub>16</sub>

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。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。

構造式：



#### 【包装】

1 パイアル 0.5mg（力価）：1 パイアル

#### 【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, 1956
- 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) 松本慶蔵 : J. Antibiotics Ser. B, 14(1) : 1, 1961
- 8) 高見沢裕吉 他 : 産婦人科の世界, 19(6) : 597, 1967
- 9) 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】

ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター  
〒104-0033 東京都中央区新川1-17-24  
フリーダイヤル：0120-003-140

※※ 製造販売元

**ノーベルファーマ株式会社**  
東京都中央区新川1-17-24

COS1904-14