

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 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、各併用薬剤の電子添文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。
- 1.2 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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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。〕[9.1.2 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1 バイアル中 日本薬局方 アクチノマイシンD 0.5mg
添加剤	D-マンニトール 20.0mg

3.2 製剤の性状

外観	橙赤色の粉末（凍結乾燥製剤）
pH	5.5～7.5（注射用水 1.1mL で溶解）
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約 0.4（注射用水 1.1mL で 溶解）

4. 効能又は効果

- ウイルス腫瘍、絨毛上皮腫、破壊性胞状奇胎
○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）

6. 用法及び用量

- 〈ウイルス腫瘍、絨毛上皮腫、破壊性胞状奇胎〉
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。
〈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〉
(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。

7. 用法及び用量に関連する注意

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、併用薬剤の電子添文も参照すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 骨髓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関しても考慮すること。[9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 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。
- 8.3 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 骨髓機能抑制のある患者
[8.1、11.1.1 参照]
 - 9.1.2 感染症を合併している患者（水痘又は帯状疱疹の患者を除く）
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。[2.2、8.3 参照]
- 9.2 腎機能障害患者
腎機能障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
- 9.3 肝機能障害患者
肝機能障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
- 9.4 生殖能を有する者
 - 9.4.1 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。[15.2.1 参照]
 - * 9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 7 ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2.3 参照]
 - * 9.4.3 男性には、本剤投与中及び最終投与後 4 ヶ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.3 参照]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（ラット）で、妊娠 9 日目にアクチノマイシン D 150、200 μ g/kg を 1 回腹腔内投与した際に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。[9.4.2 参照]
- 9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。
- 9.7 小児等
副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

10. 相互作用

10.2 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。
	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、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。	機序不明

11. 副作用

次の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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。[8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 アナフィラキシー、呼吸困難（いずれも頻度不明）

11.1.3 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。

11.1.4 播種性血管内凝固症候群（DIC）（頻度不明）

11.1.5 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）

11.2 その他の副作用

	10% 以上	1～10% 未満	1% 未満	頻度不明
血液	白血球減少、血小板減少	出血	貧血	網状赤血球減少、血球貪食症候群
肝臓		肝障害（AST 上昇、ALT 上昇等）	黄疸	腹水
腎臓				BUN 上昇
消化器	悪心・嘔吐（56.0%）、食欲不振（51.5%）、口内炎	腹部膨満感、下痢、口唇炎、腹痛		嚥下困難、消化性潰瘍、食道炎 結核、イレウス、便秘、腸炎
皮膚	脱毛、色素沈着	発疹、皮膚炎		発赤、痒疹
精神神経系	神経過敏	不安感、頭痛、頭重、倦怠感	手足のしびれ、痙攣	嗜眠、めまい
その他		鼻出血	発熱、血痰、血便、咽頭炎、眼瞼浮腫	不快感、胸水、視神経症、筋肉痛、胸部圧迫感

13. 過量投与

13.1 症状

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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 必ず用時調製し、使用されなかった薬液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は静脈内投与にのみ使用すること。

14.2.2 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。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。[9.4.1 参照]

15.2.2 動物実験（ラット、腹腔内投与）で、腹腔に間葉性腫瘍が発生したとの報告がある。

* 15.2.3 ハムスター細胞及びヒト細胞を用いた染色体異常試験で、遺伝毒性が報告されている^{1),2)}。[9.4.2、9.4.3 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

成人悪性黒色腫患者3例に³H-標識アクチノマイシンD 10、15μg/kgを静注した場合の血中半減期は、約36時間であった³⁾（外国人データ）。

16.4 代謝

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³⁾（外国人データ）。

16.5 排泄

成人悪性黒色腫患者1例にアクチノマイシンD 10μg/kgを静注したところ、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³⁾（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈ウイルス腫瘍〉

17.1.1 国内一般臨床試験

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。

〈絨毛上皮腫、破壊性胎状奇胎〉

17.1.2 国内一般臨床試験

本剤単独で治療を行った結果、95.5%（21/22例）の有効率を得た。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。

18. 薬効薬理

18.1 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^{4),5)}。

18.2 抗腫瘍作用

動物実験（マウス、ラット等）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^{6)~9)}。

18.3 HeLa細胞に対する作用

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¹⁰⁾（*in vitro*）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

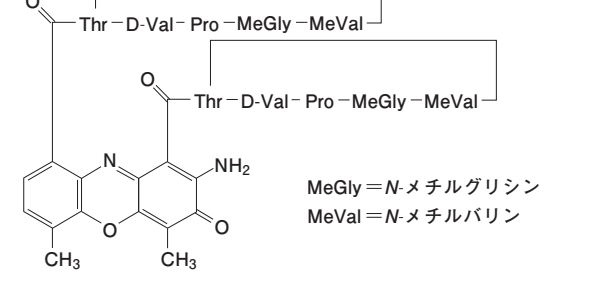
一般名：アクチノマイシンD（Actinomycin D）

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

分子式：C₆₂H₈₆N₁₂O₁₆

分子量：1255.42

構造式：



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。

融点：241.5～243℃（分解）

22. 包装

0.5mg [1バイアル]

***23. 主要文献**

- 1) Benedict, W. F. , et al. Cancer Res. 1977 ; 37 : 2202-8
- 2) Ostertag, W. , et al. Exp. Cell Res. 1965 ; 39 : 296-301
- 3) Tattersall MHN, et al. Clin Pharmacol Ther. 1975 ; 17(6) : 701-8
- 4) 高見沢裕吉, 他 : 産婦人科の世界. 1967 ; 19(6) : 597-604
- 5) Sobell HM, et al. J Mol Biol. 1972 ; 68(1) : 21-34
- 6) Sugiura K, et al. Ann N Y Acad Sci. 1956 ; 63(5) : 962-76
- 7) Sugiura K, Ann N Y Acad Sci. 1960 ; 89 : 368-72
- 8) DiPaolo JA, et al. Cancer Res. 1957 ; 17(11) : 1127-34
- 9) DiPaolo JA, Ann N Y Acad Sci. 1960 ; 89 : 408-20
- 10) 松本慶蔵, J Antibiotics Ser B. 1961 ; 14(1) : 1-14

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 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 - 1 7 - 2 4