種類＼頻度	20%以上又は頻度不明	5％～20%未満	5％未満
筋骨格	関節痛(32.3％)，筋肉痛(28.8%)，筋力低下*	骨痛，背部痛	頸部痛，腰痛
その他	血栓症*	発熱，潮紅	胸痛，出血，注射部反応，末梢性浮腫，総蛋白減少，アルブミン減少，骨盤痛，発汗，吃逆，口渇，不正出血，無月経，注射部痛，酩酊感，高血糖，低血糖，脱水

*：頻度不明
注)投与を中止すること。
「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は，第Ⅱ相試験の安全性解析対象例(国内681例，海外1,106例)，使用成績調査(3,169例)及び市販後臨床試験(148例)の5,104例による集計

5. **高齢者への投与**
高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く骨髄抑制等があらわれやすいので，用量並びに投与間隔に留意し，頻回に臨床検査(血液検査，肝機能検査，腎機能検査等)を行うなどして注意すること。

※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女性には投与しないこと。また，妊娠する可能性のある女性には，本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[動物実験(ラット，ウサギ)において催奇形作用，胚・胎児死亡が報告されている。]
(2) パートナーが妊娠する可能性のある男性には，本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において，遺伝毒性が報告されている。]
(3) 授乳中の女性には，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。]

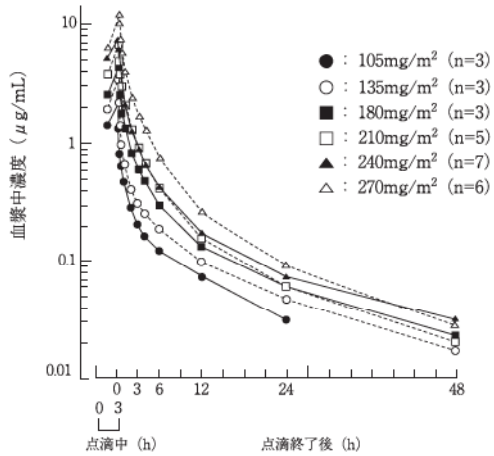
7. **小児等への投与**
低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. **適用上の注意**
(1) **調製時**
1) 本剤は５％ブドウ糖注射液及び生理食塩液を除く他の薬剤とは混注しないこと。
2) 本剤は細胞毒性を有するため，調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は，直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
3) 調製時に，注射針に塗布されているシリコーン油により不溶物を生じることがある。調製後に薬液中に不溶物がないか目視で確認すること。不溶物が認められた場合は使用しないこと。
(2) **投与経路**：必ず点滴静脈内投与とし，皮下，筋肉内には投与しないこと。
(3) **投与時**
1) 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に投与すること。また，以前に同反応を発現した注射部位とは異なる部位に本剤を再投与した場合，以前の注射部位に同反応を再発するといった，いわゆる「Recall現象」が認められたとの報告がある。
2) 本剤は，輸液に混和後，できるだけ速やかに投与すること。

9. **その他の注意**
(1) 使用成績調査において，重篤な間質性肺炎等の肺障害の発現率は，休薬期間が承認用法の３週間以上の症例では0.27％(５例/1,862例)であったが，３週間より短かった症例では1.41％(12例/852例)であった。
(2) 放射線療法に関連した照射部位の皮膚異常を発現した既往のある患者に本剤を投与した場合，同部位に同様の皮膚異常を再発するといった，いわゆる「Radiation recall現象」が認められたとの報告がある。
(3) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で，急性白血病，骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

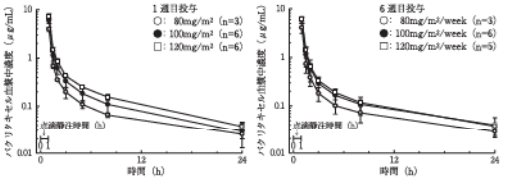
【薬物動態】

1. **血中濃度**[8),9)]
(1) 各種悪性腫瘍患者に本剤105～270mg/m²を３時間かけて点滴静注したときの血漿中濃度は２相性の消失を示し，半減期は9.9～16.0時間であった。AUC及びC_{max}は用量依存的な増加傾向を示した。血中動態は非線形性を示し，AUC及びC_{max}は投与量の増加に比例する以上の増加傾向を示した。
(注)本剤の承認されたA法の用量は210mg/m²である。



パクリタキセル３時間点滴静注時の血漿中濃度

(2) 非小細胞肺癌患者に本剤80～120mg/m²を１時間かけて点滴静注したとき，半減期は8.5～11.6時間であった。AUC及びC_{max}は用量依存的な増加傾向を示した。血中動態は非線形性を示し，AUC及びC_{max}は投与量の増加に比例する以上の増加傾向を示した。また，６週間投与においても蓄積はなく，薬物動態に変化はみられなかった。(注)本剤のB法の承認は，乳癌に100mg/m²の用量である。



パクリタキセル１時間点滴静注時の血漿中濃度

血漿中濃度パラメータ(100mg/m²投与時の平均値)

	C_{max}	AUC	$t_{1/2}$	CLT	V_{ss}
１週目投与時	5.9μg/mL	8.1μg·h/mL	8.5h	211.5mL/min/m²	50.0L/m²
６週目投与時	5.9μg/mL	8.5μg·h/mL	12.0h	208.1mL/min/m²	71.0L/m²

2. **分布**[10),11)]
ラットに^{14}C標識体を単回静注した後の組織内放射能濃度は，脳，中枢神経系を除く各臓器・組織に速やかに移行し，特に，肝臓，消化管，胸腺，腎臓，唾液腺，膵臓，肺，脾臓で高値を示した。投与後120時間後においても胸腺では比較的高濃度の放射能が検出されたが，この時点での放射能の体内残存率は１％未満であった。ヒト血清を用いて*in vitro*で蛋白結合率を測定した結果，0.1～50μg/mLの濃度範囲で88.4～90.6％であった。

3. **代謝**[12)~16)]
動物（ラット，イヌ）において本剤は主として肝臓で代謝され胆汁中へ排泄された。代謝反応としては水酸化，脱アセチル化，エピ化，加水分解が確認又は推定されたが，未変化体及び代謝物の抱合体は検出されなかった。ヒトにおける主代謝物はタキサン環6位の水酸化及び3位フェニル基の水酸化体で，これらの代謝にはP450-CYP2C8，CYP3A4等の分子種が関与していることが知られている。

4. **排泄**[8)]
各種悪性腫瘍患者に本剤105～270mg/m²を3時間かけて点滴静注したときの未変化体の尿中排泄率は，投与後75時間までで6～12%であった。（注）本剤の承認されたA法の用量は210mg/m²である。

【臨床成績】

日本国内における本剤単独3時間点滴静注のA法による臨床第Ⅱ相試験は，卵巣癌患者66例，非小細胞肺癌患者122例，乳癌患者65例，胃癌患者107例，子宮体癌23例を対象として実施された。また，1時間点滴静注のB法による臨床第Ⅱ相試験は，乳癌患者69例を対象として実施された。外国での検討として本剤単独3時間点滴静注について卵巣癌患者195例，乳癌患者471例を対象として実施された。

1. **国内臨床試験成績**[17)~26)]
日本国内における本剤単独3時間点滴静注のA法による第Ⅱ相試験において適格例に対する奏効率は，卵巣癌26.6%（17/64），非小細胞肺癌35.0%（42/120），乳癌33.9%（21/62），胃癌23.4%（25/107），子宮体癌30.4%（7/23）であった。本剤単独1時間点滴静注のB法による第Ⅱ相試験において，有効性評価対象例に対する奏効率は，乳癌44.9%（31/69）であった。

2. **海外臨床試験成績**[27),28)]
海外における本剤単独3時間点滴静注の3週間隔投与（用量175mg/m²又は135mg/m²）による第Ⅱ相試験において全症例に対する奏効率は，卵巣癌14.9%（29/195），乳癌24.6%（116/471）であった。（注）本剤の承認されたA法の用量は210mg/m²である。

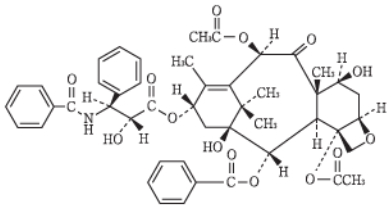
【薬効薬理】

1. **抗腫瘍作用**[29)~37)]
マウス可移植性ヒト卵巣癌（A2780），非小細胞肺癌（LX-1，L2987，H2981），乳癌（MCF-7，MX-1），胃癌（MKN-1，MKN-45，MKN-74，St-4），子宮体癌（EC-1-JCK）に対し，腫瘍退縮効果あるいは腫瘍増殖抑制効果が認められている。
*in vitro*の試験で，シスプラチン（CDDP）感受性ヒト卵巣癌培養細胞KF1とそのCDDP耐性株KFrbに対し，腫瘍増殖抑制効果が認められている。
また，CDDP耐性株（A2780卵巣癌）での検討において，パクリタキセルは交叉耐性を示さなかった。

2. **作用機序**[38)~42)]
微小管蛋白重合を促進することにより微小管の安定化・過剰形成を引き起こし，紡錘体の機能を障害することにより細胞分裂を阻害して抗腫瘍活性を発揮する。
また，パクリタキセル処理培養癌細胞（HeLa細胞）を用いて染色体の動態を検討したところ，経時的にG2＋M期細胞の増加とG1期細胞の減少が認められ，薬剤添加18及び27時間後にはほとんどの細胞がG2＋M期であり，4倍体の染色体を示した。この結果より，パクリタキセルは細胞周期をG2＋M期でブロックすると考えられた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：パクリタキセル（Paclitaxel）
化学名：(−)-(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,7*S*,8*S*,10*R*,13*S*)-4,10-Diacetoxy-2-benzoyloxy-5,20-epoxy-1,7-dihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl (2*R*,3*S*)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate
構造式：



分子式：$C_{47}H_{51}NO_{14}$
分子量：853.91
融　点：220～223℃
性　状：パクリタキセルは白色～微黄白色の粉末である。ベンジルアルコールに溶けやすく，アセトニトリル又はメタノールにやや溶けやすく，エタノール（99.5）に溶けにくく，水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. 調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は，直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

【包　装】

タキソール注射液30mg：5mL（パクリタキセル30mg含有）1バイアル
タキソール注射液100mg：16.7mL（パクリタキセル100mg含有）1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

1）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書：パクリタキセル（頭頸部癌）
2）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書：パクリタキセル（食道癌）
3）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書：パクリタキセル（血管肉腫）
4）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書：パクリタキセル（子宮頸癌）
5）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書：パクリタキセル（卵巣癌の週1回投与の用法・用量の追加）
6）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書：パクリタキセル（再発又は難治性の胚細胞腫瘍）
7）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書：パクリタキセル（胃癌に対する週1回投与の用法・用量追加）
8）T. Tamura, et al.：Jpn. J. Cancer Res., **86**, 1203（1995）
9）西條 長宏：社内資料（2006）
10）間瀬 英志 他：基礎と臨床, **28**（3）, 695（1994）
11）中名生 宏 他：基礎と臨床, **28**（3）, 707（1994）
12）J. W. Harris, et al.：Cancer Research, **54**, 5543（1994）
13）D. S. Sonnichsen, et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther., **275**, 566（1995）
14）R. C. Gaver, et al.：社内資料（1994）
15）R. Mayol, et al.：社内資料（1994）
16）R. C. Gaver, et al.：社内資料（1993）
17）野田起一郎 他：癌と化学療法, **23**（3）, 317（1996）
18）古瀬 清行 他：新薬と臨牀, **46**（5）, 487（1997）
19）I. Sekine, et al.：Clin. Cancer Res., **2**, 941（1996）
20）伊藤 良則 他：新薬と臨牀, **46**（5）, 476（1997）
21）田口 鐵男：社内資料（1999）
22）大津　敦：社内資料（2000）
23）坂田　優：社内資料（2000）
24）野澤 志朗：社内資料（2003）
25）福岡 正博：社内資料（2005）
26）田島 知郎：社内資料（2005）
27）E. Eisenhauer, et al.：社内資料（1992）
28）D. M. Namer, et al.：社内資料（1994）
29）W. C. Rose：Anticancer Drugs, **3**, 311（1992）
30）T. Yamori, et al.：Jpn. J. Cancer Res., **88**, 1205（1997）
31）T. Kubota, et al.：J. Surg. Oncol., **64**, 115（1997）
32）吉崎　陽 他：日本癌治療学会誌, **30**（5）, 730（1995）
33）吉崎　陽 他：産婦人科治療, **69**（2）, 234（1994）
34）C. R. Fairchild：社内資料（1992）
35）C. R. Fairchild：社内資料（1993）
36）矢守 隆夫 他：社内資料（2000）
37）吉村ますみ：社内資料（2002）
38）P. B. Schiff, et al.：Biochemistry, **20**（11）, 3247（1981）

39）L. Wilson, et al.：Biochemistry, **24**（19）, 5254（1985）
40）N. Kumar：J. Biol. Chem., **256**（20）, 10435（1981）
41）J. Parness, et al.：J. Cell Biol., **91**, 479（1981）
42）P. B. Schiff, et al.：Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **77**（3）, 1561（1980）

※※文献請求先
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報グループ
（住所）東京都新宿区西新宿６－５－１
（TEL）0120-093-507

Ⓡ：登録商標

製造販売元
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

360625
エーザイ株式会社

※※2019年 7月改訂(製造販売元社名変更、他)〈第7版〉
※2018年 9月改訂(効能・効果追加、他)
貯　　法:2～8℃に保存
使用期限:包装に表示の期限内に使用すること

IG

日本標準商品分類番号
874223

抗悪性腫瘍剤

劇薬、
処方箋医薬品*

5-FU注250mg
5-FU注1000mg

5-FU Injection
フルオロウラシル注射液

*注意－医師等の処方箋により使用すること

	250mg注	1000mg注
承認番号	22500AMX00515	22300AMX00065
薬価収載	2013年 6月	2011年 6月
販売開始	2013年 6月	2011年 6月
再評価結果	2014年 4月	
※効能追加	治癒切除不能な膵癌:2013年12月 小腸癌:2018年 9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) メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法:
メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法は本剤の細胞毒性を増強する療法であり、これらの療法に関連したと考えられる死亡例が認められている。これらの療法は高度の危険性を伴うので、投与中及び投与後の一定期間は患者を医師の監督下に置くこと。
なお、本療法の開始にあたっては、各薬剤の添付文書を熟読のこと。
3) 頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合に重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性があるため、放射線照射とがん化学療法の併用治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。[「重要な基本的注意」の項参照]
4) テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと。[「相互作用」の項参照]

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2) テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者[「相互作用」の項参照]

【組　成・性　状】

1. 組成

5-FU注250mg、5-FU注1000mgは、1瓶中に次の成分を含有する。

品　名		5-FU注250mg	5-FU注1000mg
容量(1瓶中)		5mL	20mL
有効成分	日局フルオロウラシル	250mg	1000mg
添加物	トロメタモール	423.5mg	1694mg

2. 製剤の性状

品　名	外　観	規格pH域	浸透圧比
5-FU注250mg	無色～微黄色の澄明な注射液	8.2～8.6	約4
5-FU注1000mg			

※【効　能・効　果】

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解
胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、膵癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌
ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要である。
食道癌、肺癌、頭頸部腫瘍

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
頭頸部癌
レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法
結腸・直腸癌、小腸癌、治癒切除不能な膵癌

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

治癒切除不能な膵癌に対して、レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法を実施する場合、以下の点に注意すること。
1. 患者の病期、全身状態、*UGT1A1**遺伝子多型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
2. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

*イリノテカン塩酸塩水和物の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素の一分子種である。

【用　法・用　量】

1. 単独で使用する場合

1) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5～15mg/kgを最初の5日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。以後5～7.5mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
2) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5～15mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
3) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5mg/kgを10～20日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
4) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日10～20mg/kgを週1回静脈内に注射又は点滴静注する。

また、必要に応じて動脈内に通常、成人には1日5mg/kgを適宜注射する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用する場合

フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5～10mg/kgを他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用し、1の方法に準じ、又は間歇的に週1～2回用いる。

3. 頭頸部癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして1日1000mg/m^2(体表面積)までを、4～5日間連日で持続点滴する。投与を繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。
なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

エーザイ株式会社

4. 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

1) 通常、成人にはレボホリナートとして1回100mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m² (体表面積) を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして600mg/m² (体表面積) を22時間かけて持続静注する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。

2) 通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして2600mg/m² (体表面積) を24時間持続静注する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。

3) 通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m² (体表面積) を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2400～3000mg/m² (体表面積) を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

※ 5. 小腸癌及び治癒切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m² (体表面積) を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2400mg/m² (体表面積) を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合 (特に同時併用する場合) に、重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性があるため、本剤の適切な減量を検討すること。[「重要な基本的注意」の項参照]
2. オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナートとの併用療法 (FOLFIRINOX法) を行う場合には、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にすること。

2クール目以降の投与可能条件

(投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期するとともに、「減量基準」及び「減量時の投与量」を参考に、投与再開時に減量すること。)

種　類	程　度
好中球数	1,500/mm³ 以上
血小板数	75,000/mm³ 以上

減量基準

前回の投与後にいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当する毎に、以下の減量方法に従って、投与レベルを1レベル減量する (「減量時の投与量」を参考にすること)。また、いずれかの程度に該当する好中球減少又は血小板減少が発現した場合は、以降の本剤急速静脈内投与を中止する。

副作用[注1)]	程 度	減量方法
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合: 1)2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2)500/mm³未満が7日以上持続 3)感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm³未満 4)発熱性好中球減少症	イリノテカン塩酸塩水和物を優先的に減量する。 ただし、イリノテカン塩酸塩水和物の投与レベルがオキサリプラチンより低い場合は、イリノテカン塩酸塩水和物と同じレベルになるまでオキサリプラチンを減量する。
下痢	発熱(38℃以上)を伴う	
	グレード3[注2)]以上	本剤持続静注を減量する。
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合: 1)2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2)50,000/mm³未満	オキサリプラチンを優先的に減量する。 ただし、オキサリプラチンの投与レベルがイリノテカン塩酸塩水和物より低い場合は、オキサリプラチンと同じレベルになるまでイリノテカン塩酸塩水和物を減量する。
総ビリルビン上昇	2.0mg/dL超3.0mg/dL以下	イリノテカン塩酸塩水和物を 120mg/m² に減量する。
	3.0mg/dL超	イリノテカン塩酸塩水和物を 90mg/m² に減量する。
粘膜炎 手足症候群	グレード3[注2)]以上	本剤持続静注を減量する。

注1) 複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用すること。

注2) CTCAE version 4.0。

減量時の投与量

(オキサリプラチン85mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²、本剤持続静注2,400mg/m²で投与を開始した場合)

投与レベル	オキサリプラチン	イリノテカン塩酸塩水和物	本剤持続静注
- 1	65mg/m²	150mg/m²	1,800mg/m²
- 2	50mg/m²	120mg/m²	1,200mg/m²
- 3	中止	中止	中止

【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。]
2) 肝障害又は腎障害のある患者[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
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) 心疾患又はその既往歴のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
5) 消化管潰瘍又は出血のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
6) 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、激しい下痢等**の重篤な副作用が起こることがあるので、**定期的 (特に投与初期は頻回) 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。
特に、本剤の効果を増強する薬剤を併用した療法 (メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法等) を実施する場合には、致命的な経過をたどることがあるので各薬剤の添付文書を熟読すること。
2) 重篤な腸炎等により**脱水症状**があらわれた場合には、補液等の適切な処置を行うこと。
3) **感染症・出血傾向**の発現又は悪化に十分注意すること。
4) 頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合 (特に同時併用する場合) に、重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性がある。放射線照射野内の皮膚炎・皮膚の線維化・口内炎、経口摂取量低下、血液毒性、唾液減少等が、放射線照射単独の場合と比較して高度となることが知られているので、血液毒性出現時の感染対策、長期の栄養管理、疼痛コントロール、放射線照射時の粘膜浮腫により気道狭窄

が増悪した場合の管理等について十分な注意、対応を行うこと。
5) テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本剤の投与を行う場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること。[「相互作用」の項参照]
6) 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。
7) 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。
※8) 小腸癌に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:フルオロウラシル(小腸癌)」等)を熟読すること。

3. 相互作用

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(ティーエスワン)	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本剤を投与しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

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
フェニトイン	構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。	機序は不明であるが、フェニトインの血中濃度を上昇させる。
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤	重篤な骨髄抑制等の副作用が発現するおそれがある。	本剤との併用により、トリフルリジンのDNA取り込みが増加する可能性がある。 チピラシル塩酸塩がチミジンホスホリラーゼを阻害することにより、本剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある。
他の抗悪性腫瘍剤放射線照射	骨髄機能抑制、消化管障害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。

4. 副作用

承認時及び1970年2月までの副作用頻度調査において、1,936例中、主な副作用は食欲不振295件(15.2%)、下痢・軟便239件(12.3%)、全身倦怠感172件(8.9%)、悪心・嘔吐159件(8.2%)、白血球減少153件(7.9%)、口内炎129件(6.7%)、色素沈着92件(4.8%)、脱毛74件(3.8%)等であった。

1) 重大な副作用

(1) 激しい下痢があらわれ、**脱水症状**まで至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。
(2) **出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢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) **汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少等の骨髄機能抑制**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。
(4) **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、発疹、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。
(5) **白質脳症**(初期症状:歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、舌のもつれ等)、また、錐体外路症状、言語障害、運動失調、眼振、意識障害、痙攣、顔面麻痺、見当識障害、四肢末端のしびれ感、せん妄、記憶力低下、自発性低下、尿失禁等の精神神経症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
(6) **うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症**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。
※(7) **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、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。
なお、腎障害の知られている抗悪性腫瘍剤(シスプラチン、メトトレキサート等)との併用時には特に注意すること。
(8) **間質性肺炎**があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
(9) AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTPの上昇等を伴う**肝機能障害**や**黄疸**があらわれ、**肝不全**まで至ることがあるので、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。
(10) **消化管潰瘍、重症な口内炎**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、適切な処置を行うこと。
(11) **急性膵炎**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ上昇等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。
(12) **意識障害を伴う高アンモニア血症**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。
(13) 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。
(14) **手足症候群**(手掌・足蹠の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏等)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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
(15) **嗅覚障害**(長期投与症例に多い)があらわれ、**嗅覚脱失**まで至ることがあるので、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。
(16) 類薬(テガフール製剤)で**劇症肝炎等の重篤な肝障害、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、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)、溶血性貧血**があらわれることが報告されているので、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

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。
なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器*	食欲不振、下痢、悪心・嘔吐	味覚異常、口渇、腹部膨満感、腹痛、下血	便秘	口角炎、舌炎、胸やけ
肝　臓				AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇等の肝機能検査値異常

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
腎　臓		蛋白尿		BUN上昇、クレアチニン値上昇、クレアチニン・クリアランス低下
精神神経系	倦怠感			めまい、末梢神経障害（しびれ、知覚異常等）
皮　膚**		色素沈着、脱毛、浮腫、びらん、水疱、瘙痒感、紅潮		爪の異常、光線過敏症
過敏症		**発疹**		
循環器				心電図異常（ST上昇、T逆転、不整脈等）、胸痛、胸内苦悶
眼				流涙、結膜炎
動脈内投与時				**カテーテル先端付近の動脈壁の変性、血栓形成**
その他		発熱、頭痛		糖尿、低カルシウム血症、耐糖能異常

*　潰瘍又は出血が疑われる場合には投与を中止すること。
**動脈内投与により、注入側の皮膚にこれらの症状が強くあらわれることがある。

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、消化器障害（激しい下痢、口内炎等）、皮膚障害、精神神経系の副作用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
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（ラット、マウス）で多指症、口蓋裂等の催奇形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。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

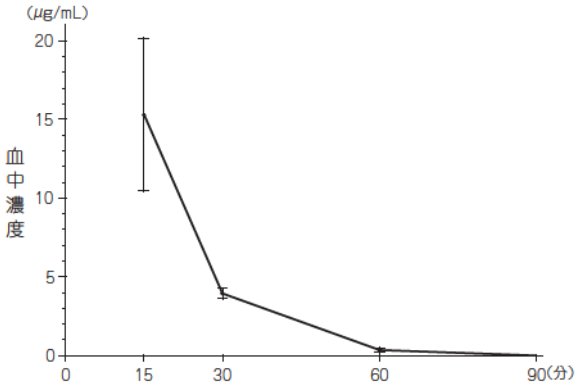
7. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。[「重要な基本的注意」の項6) 7) 参照]

8. 適用上の注意
投与時
1) 静脈内投与により、血管痛、静脈炎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。
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に投与すること。
3) 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。また、同領域にしびれ、麻痺等の神経障害があらわれることがある。これら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。
4) 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。

9. その他の注意
1) フルオロウラシル系薬剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、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。
2) フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD）欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用（口内炎、下痢、血液障害、神経障害等）が発現するとの報告がある。

【薬　物　動　態】

1. 血中濃度[1)]
癌患者5名に5-FU 500mg/bodyをone shot静注後の平均血中濃度は、15分で15.3、30分で3.9、60分で0.35μg/mLと推移し、投与後90分には検出限界以下になった。



（参考：5-FU持続静注時の血中濃度）[2)]
5-FU 60mg/kgを1500mLの電解質輸液で希釈し、48時間かけて末梢静脈より持続点滴静注した場合、点滴投与中の5-FU血中濃度は約6時間で定常状態（約0.6μg/mL）に達し、その後持続的に推移した。

薬物動態パラメータ（参考：オーストラリアでの試験成績）[3)]

パラメータ / 投与量	半減期(min) $T_{1/2\alpha}$	半減期(min) $T_{1/2\beta}$	CL (mL/min)	Vd (L/kg)
9～16mg/kg	2.1±0.5	18.9±2.2	776.8±91.3	0.38±0.1

mean±S.D.

2. 分布
● **体組織への分布**（参考：米国での試験成績）[4)]
癌患者に5-FU-2-^{14}C 15mg/kgを静脈内投与した場合、4～5時間後の放射比活性は腫瘍、小腸粘膜で高く、次いで肝臓、リンパ節に高い分布を示した。

● **蛋白結合率**（平衡透析法）

添加濃度（μg/mL）	1	10	25
血漿蛋白結合率（%）	7.5	10.3	9.0

3. 代謝（参考：米国での試験成績）[4)]
癌患者に5-FU-2-^{14}C 15mg/kgを静脈内投与した場合の尿中代謝物は投与後45分以内では未変化体の比率が91.5%と高かったが、経時的にα-fluoro-β-ureidopropionic acid及び尿素の比率が増加した。

4. 排泄（参考：米国での試験成績）[4)]
癌患者に5-FU-2-^{14}C 15mg/kgを静脈内投与後24時間以内に放射能は呼気中にCO_2として57%、尿中に18%排泄された。

【臨　床　成　績】

1. 医薬品再評価資料，1982年[5)-12)]
全国32施設における単独使用例と併用使用例別の臨床成績の概要は次のとおりである。なお、有効率は日本癌治療学会判定基準の「軽快」、Karnofsky判定基準の「1-A」以上、あるいは各部門判定基準の「やや有効」以上を有効として算定した。

[静脈内投与]

対象疾患	有効率（単独使用例）	有効率（併用使用例）
胃　癌	27.3%（41/150）	37.8%（202/535）
肝　癌	22.2%（ 2/ 9）	40.9%（ 36/ 88）
結腸・直腸癌	41.9%（13/ 31）	49.3%（ 36/ 73）
乳　癌	35.1%（13/ 37）	58.7%（ 37/ 63）
膵　癌	21.1%（ 4/ 19）	23.1%（ 3/ 13）
子宮癌（頸癌、体癌）	—	57.1%（ 24/ 42）
卵巣癌	100.0%（ 1/ 1）	56.0%（ 28/ 50）
食道癌	33.3%（ 2/ 6）*	12.5%（ 2/ 16）
肺　癌	9.1%（ 1/ 11）*	25.8%（ 89/345）
頭頸部腫瘍	40.0%（ 2/ 5）*	78.1%（ 25/ 32）

*参考値（他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要なため）

［動脈内投与］

対象疾患	有効率
胃　癌	50.0%（ 11/ 22）
肝　癌	52.7%（ 29/ 55）
乳　癌	81.0%（ 17/ 21）
肺　癌	72.7%（ 8/ 11）
頭頸部腫瘍	75.0%（ 18/ 24）

2. 膵癌を対象としたFOLFIRINOX併用療法

〈海外臨床試験〉[13)、14)]

欧州で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌に対する第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験におけるFOLFIRINOX法群（1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m²、ホリナート400mg/m²[注1)]、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²を点滴静注し、引き続き本剤400mg/m²を急速静脈内投与、本剤2400mg/m²を46時間かけて持続静注）とゲムシタビン塩酸塩（GEM）単独投与群（GEM1000mg/m²の週1回点滴投与を7週連続し、8週目は休薬する。その後は、週1回点滴投与を3週連続し、4週目は休薬として、これを4週毎に繰り返す）の中間解析時の成績は次表のとおりであった。対象患者はECOG[注2)] Performance status0及び1であった。登録において2つの遺伝子多型（*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*）に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数（1,500/mm³以上）、総ビリルビン値（施設基準値上限の1.5倍以下）等が設定された。

疾患名	投与群	例数（ITT）	生存期間（主要評価項目）	
			中央値（月）	ハザード比 P値[注3)]
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	FOLFIRINOX法	127	10.5	0.62 P<0.001
	GEM単独投与	128	6.9	

注1）ホリナート400mg/m²はレボホリナート200mg/m²に相当する。
注2）Eastern Cooperative Oncology Group。
注3）log-rank検定。

〈国内臨床試験〉

国内で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌に対する第Ⅱ相臨床試験におけるFOLFIRINOX法（1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m²、レボホリナート200mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²を点滴静注し、引き続き本剤400mg/m²を急速静脈内投与、本剤2400mg/m²を46時間かけて持続静注）の成績は、次表のとおりであった。対象患者はECOG[注1)] Performance status 0及び1であった。2つの遺伝子多型（*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*）について、いずれかをホモ接合体（*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*）又はいずれもヘテロ接合体（*UGT1A1*6/*28*）としてもつ患者は除外された。また、1クール目の投与可能条件として、好中球数（2,000/mm³以上）、総ビリルビン値（施設基準値上限以下）等が設定された。

疾患名	奏効率（有効例／適格例）
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	38.9%（14／36）

注1）Eastern Cooperative Oncology Group。

【薬　効　薬　理】

1. 抗腫瘍性（マウス移植腫瘍でのデータ）[15)]

NCI（National Cancer Institute,米国）抗癌剤スクリーニングモデルのいずれに対してもやや有効以上の抗腫瘍性を示した。

実験腫瘍		投与経路	抗腫瘍効果		
			T/C（%）	効果	効果判定基準
腹水型腫瘍	Leukemia L1210（白血病）	腹腔内	180	2+	T/C≧125%
	Leukemia P388（白血病）	腹腔内	220	2+	≧120
	Melanoma B16（メラノーマ）	腹腔内	140	+	≧125
	Lewis Lung carcinoma（肺癌）	静脈内	150	+	≧140
	Colon 26（大腸癌）	腹腔内	200	2+	≧130
固形腫瘍	Colon 38（大腸癌）	皮下	0	3+	≦42
	CD8F₁（乳癌）	皮下	0	3+	≦42

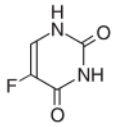
効果：+：やや有効／2+：有効／3+：著効
T/C：腹水型腫瘍：生存日数の対control比／固形腫瘍：腫瘍重量の対control比

2. 作用機序[16)、17)]

5-FUの抗腫瘍効果は主としてDNAの合成阻害に基づくと考えられており、腫瘍細胞内に取り込まれた5-FUがウラシルと同じ経路で代謝を受けて生じるF-deoxy UMPがチミジル酸合成酵素上で、deoxy UMPと拮抗してチミジル酸の合成を抑制することにより、DNAの合成が阻害されると考えられている。
他方、5-FUはウラシルと同じくRNAにも組み込まれてF-RNAを生成することや、リボソームRNAの形成を阻害することも知られており、これらのことも本剤の抗腫瘍効果発現に関与すると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フルオロウラシル　Fluorouracil
化学名：5-Fluorouracil
略　名：5-FU
分子式：$C_4H_3FN_2O_2$＝130.08
化学構造式：



性　状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。
溶解性：*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール（95）に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
融　点：約282℃（分解）
分配係数：$\log P'_{OCT}$＝−1.00
［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】

5-FU注250mg　：10瓶
5-FU注1000mg：5瓶

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉　　**〈文献請求No.〉**

1）菊地金男，他：癌と化学療法，**6**，(3)，559，(1979)　002-488
2）小池明彦，他：癌と化学療法，**17**，(7)，1309，(1990)　010-193
3）Christophidis N., et al.：Clinical Pharmacokinetics, **3**，(4)，330，(1978)　001-423
4）Chaudhuri N. K., et al.：Biochem. Pharmacol., **1**，(4)，328，(1959)　003-010
5）菊地金男，他：癌の臨床，**13**，(9)，670，(1967)　002-084
6）木村禧代二：癌の臨床，**14**，(3)，184，(1968)　005-019
7）坂部　孝，他：日大医誌，**29**，352，(1970)　005-005
8）古江　尚，他：癌の臨床，**16**，(9)，896，(1970)　005-006
9）田口鐵男，他：癌の臨床，**19**，(2)，105，(1973)　002-356
10）斉藤達雄，他：最新医学，**28**，(5)，903，(1973)　005-020
11）三浦　健，他：癌と化学療法，**1**，(4)，595，(1974)　001-637
12）太田和雄，他：治療，**56**，(5)，888，(1974)　003-269
13）Conroy T., et al.：N. Engl. J. Med., **364**，(19)，1817，(2011)　023-609
14）社内資料：膵癌FOLFIRINOX法に関する海外臨床試験
15）Goldin A., et al.：Eur. J. Cancer, **17**，(2)，129，(1981)　011-814
16）Hartmann K. U., et al.：J. Biol. Chem., **236**，(11)，3006，(1961)　001-465
17）Spiegelman S., et al.：Cancer, **45**，(5 Suppl)，1129，(1980)　003-261

※※〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒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

＊2021年4月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤
シスプラチン製剤

貯法：室温保存
有効期間：3年

ランダ®注 10mg/20mL
ランダ®注 25mg/50mL
ランダ®注 50mg/100mL

Randa® Injection
10mg/20mL・25mg/50mL・50mg/100mL

	10mg/20mL	25mg/50mL	50mg/100mL
承認番号	22000AMX01851	22000AMX01852	22000AMX01853
販売開始	1984年3月		

毒薬、処方箋医薬品注）
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。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 重篤な腎障害のある患者［腎障害を増悪させることがある。また、腎からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現することがある。］［9.2.1 参照］

2.2 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ランダ注 10mg/20mL	ランダ注 25mg/50mL	ランダ注 50mg/100mL
有効成分（1バイアル中）	シスプラチン 10mg	シスプラチン 25mg	シスプラチン 50mg
添加剤	塩化ナトリウム、pH調節剤		

3.2 製剤の性状

販売名	ランダ注 10mg/20mL	ランダ注 25mg/50mL	ランダ注 50mg/100mL
性状	無色～微黄色澄明の注射剤		
pH	2.0～5.5		
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）		

4. 効能・効果

○シスプラチン通常療法

睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、悪性胸膜中皮腫、胆道癌

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

悪性骨腫瘍、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等）

○M-VAC療法

尿路上皮癌

5. 効能・効果に関連する注意

〈シスプラチン通常療法〉

胆道癌での本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法・用量

〈シスプラチン通常療法〉

(1) 睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌には、A法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりC法を選択する。
卵巣癌には、B法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりA法、C法を選択する。
頭頸部癌には、D法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりB法を選択する。
非小細胞肺癌には、E法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりF法を選択する。
食道癌には、B法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりA法を選択する。
子宮頸癌には、A法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりE法を選択する。
神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌には、E法を選択する。
骨肉腫には、G法を選択する。
胚細胞腫瘍には、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法として、F法を選択する。
悪性胸膜中皮腫には、ペメトレキセドとの併用療法として、H法を選択する。
胆道癌には、ゲムシタビン塩酸塩との併用療法として、I法を選択する。

A法：シスプラチンとして15～20mg/m²（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

B法：シスプラチンとして50～70mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

C法：シスプラチンとして25～35mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも1週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

D法：シスプラチンとして10～20mg/m²（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

E法：シスプラチンとして70～90mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

F法：シスプラチンとして20mg/m²（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

G法：シスプラチンとして100mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、A～G法の投与量は疾患、症状により適宜増減する。

H法：シスプラチンとして75mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、H法の投与量は症状により適宜減量する。

I法：シスプラチンとして25mg/m²（体表面積）を60分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。

なお、I法の投与量は患者の状態により適宜減量する。

(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の場合

エーザイ株式会社

悪性骨腫瘍の場合
ドキソルビシン塩酸塩との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして100mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。本剤単剤では、G法を選択する。
なお、投与量は症状により適宜減量する。
子宮体癌の場合
ドキソルビシン塩酸塩との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして50mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、投与量は症状により適宜減量する。
再発・難治性悪性リンパ腫の場合
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、1日量100mg/m²（体表面積）を1日間持続静注し、少なくとも20日間休薬し、これを1クールとして投与を繰り返す。または1日量25mg/m²（体表面積）を4日間連続持続静注し、少なくとも17日間休薬し、これを1クールとして投与を繰り返す。
なお、投与量及び投与日数は症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。
小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして60～100mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
もしくは、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして20mg/m²（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2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。

〈M-VAC療法〉

(3) メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩及びドキソルビシン塩酸塩との併用において、通常、シスプラチンとして成人1回70mg/m²（体表面積）を静注する。標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート30mg/m²を1日目に投与した後に、2日目にビンブラスチン硫酸塩3mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩30mg（力価）/m²及びシスプラチン70mg/m²を静注する。15日目及び22日目にメトトレキサート30mg/m²及びビンブラスチン硫酸塩3mg/m²を静注する。これを1コースとし、4週毎に繰り返す。

7. 用法・用量に関連する注意

〈シスプラチン通常療法〉

7.1 本剤の投与時には腎毒性を軽減するために下記の処置を行うこと。
成人の場合
・本剤投与前、1,000～2,000mLの適当な輸液を4時間以上かけて投与する。
・本剤投与時、投与量に応じて500～1,000mLの生理食塩液又はブドウ糖-食塩液に混和し、2時間以上かけて点滴静注する。なお、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。
・本剤投与終了後、1,000～2,000mLの適当な輸液を4時間以上かけて投与する。
・本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。
なお、上記の処置よりも少量かつ短時間の補液法（ショートハイドレーション法）については、最新の「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン」等[1,2]を参考にし、ショートハイドレーション法が適用可能と考えられる患者にのみ実施すること。
小児の場合
・本剤投与前、300～900mL/m²（体表面積）の適当な輸液を2時間以上かけて投与する。
・本剤投与時、投与量に応じて300～900mL/m²（体表面積）の生理食塩液又はブドウ糖-食塩液に混和し、2時間以上かけて点滴静注する。なお、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。
・本剤投与終了後、600mL/m²（体表面積）以上の適当な輸液を3時間以上かけて投与する。
・本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。

〈M-VAC療法〉

7.2 本剤の投与時には腎毒性を軽減するために、7.1項に準じた処置を行うこと。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状がほとんど全例に起こるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
8.2 腎障害、骨髄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（腎機能検査、血液検査、肝機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。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、フロセミドによる強制利尿を行う場合は腎障害、聴器障害が増強されることがあるので、輸液等による水分補給を十分行うこと。[11.1.1、11.1.2、11.1.7、11.1.12 参照]
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。
8.4 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。
8.5 投与量の増加に伴い聴器障害の発現頻度が高くなり、特に1日投与量では80mg/m²以上で、総投与量では300mg/m²を超えるとその傾向は顕著となるので十分な観察を行い投与すること。[11.1.4 参照]
8.6 高血糖、糖尿病の悪化があらわれることがあるので、血糖値や尿糖に注意するなど観察を十分に行うこと。[11.1.15 参照]

〈シスプラチン通常療法〉

8.7 胆道癌に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：シスプラチン（胆道癌）」等）を熟読すること。
8.8 再発・難治性悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献（「抗がん剤報告書：シスプラチン（悪性リンパ腫）」等）を熟読すること。
8.9 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、関連文献（「抗がん剤報告書：シスプラチン（小児悪性固形腫瘍）」等）を熟読すること。

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 骨髄抑制のある患者
骨髄抑制を増悪させることがある。

9.1.2 聴器障害のある患者
聴器障害を増悪させることがある。

9.1.3 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。

9.1.4 水痘患者
致命的全身症状があらわれるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者
投与しないこと。[2.1 参照]

9.2.2 腎障害のある患者（重篤な腎障害のある患者を除く）
副作用が強くあらわれることがある。

9.3 肝機能障害患者
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。

9.4 生殖能を有する者

＊9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[9.5 参照]

＊9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[15.2.1 参照]

9.4.3 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。[15.1.3 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。妊娠中に本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用された患者で、児の奇形及び胎児毒性[3]が報告されている。また、動物実験で、ラットにおいて催奇形性、胎児致死率の増加、ウサギにおいて胎児致死率の増加が認められ、マウスにおいて催奇形性、胎児致死作用が報告されている。[2.3、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

9.7.1 副作用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。外国で、聴器障害が高頻度に発現するとの報告がある。

9.7.2 小児の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、併用療法に付随する消化器障害、骨髄抑制、肺障害等の発現に十分注意し、慎重に投与すること。

9.7.3 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、骨髄抑制、腎機能障害の発現に十分注意し、慎重に投与すること。また、血球貪食症候群、好酸球増多、心嚢液貯留、ファンコニー症候群、小脳出血、脳浮腫、てんかん、骨肉腫、非ホジキンリンパ腫、無月経、呼吸窮迫症候群等が発現したとの報告があるので、発現に十分注意し、慎重に投与すること。

9.8 高齢者

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。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。

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	骨髄抑制を増強することがある。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。	骨髄抑制作用を有する。
放射線照射	骨髄抑制を増強することがある。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。	骨髄抑制作用を有する。
	胸部への放射線照射の併用療法を行った場合に、重篤な皮膚炎、食道炎、嚥下障害又は肺臓炎が発現したとの報告がある。患者の状態を観察しながら、肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止すること。	機序不明 動物試験（マウス）で本剤による放射線感受性増加が認められている。
パクリタキセル	本剤をパクリタキセルの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。本剤をパクリタキセルの後に投与すること。	本剤をパクリタキセルの前に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。
	末梢神経障害が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	末梢神経障害を有する。
アミノグリコシド系抗生物質 ストレプトマイシン ゲンタマイシン アミカシン　等 バンコマイシン フロセミド	腎障害及び聴器障害が増強されることがある。	腎障害及び聴覚障害を有する。
アムホテリシンB（注射剤）	腎障害が増強されることがある。	腎障害を有する。
頭蓋内放射線照射	聴器障害が増強することがある。	機序不明
ピレタニド		聴覚障害を有する。
フェニトイン	フェニトインの血漿中濃度が低下したとの報告がある。	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 **急性腎障害**（頻度不明）

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。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。その他、血尿、尿蛋白、乏尿、無尿があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.2 **骨髄抑制**

汎血球減少（頻度不明）、貧血（30.8%）、白血球減少（40.0%）、好中球減少（頻度不明）、血小板減少（19.5%）等があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.3 **ショック**（頻度不明）、**アナフィラキシー**（0.1%未満）

チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下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。

11.1.4 **聴力低下・難聴**（2.8%）、**耳鳴**（3.3%）

高音域の聴力低下、難聴、耳鳴等があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.5 **うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲**（すべて頻度不明）

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。

11.1.6 **脳梗塞**（頻度不明）、**一過性脳虚血発作**（頻度不明）

11.1.7 **溶血性尿毒症症候群**（頻度不明）

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。[8.2 参照]

11.1.8 **心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、不整脈**（すべて頻度不明）

心筋梗塞、狭心症（異型狭心症を含む）、うっ血性心不全、不整脈（心室細動、心停止、心房細動、徐脈等）があらわれることがあるので、胸痛、失神、息切れ、動悸、心電図異常等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。

11.1.9 **溶血性貧血**（頻度不明）

クームス陽性の溶血性貧血があらわれることがある。

11.1.10 **間質性肺炎**（頻度不明）

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。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。

11.1.11 **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群**（頻度不明）

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）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、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。

11.1.12 劇症肝炎（頻度不明）、**肝機能障害**（頻度不明）、**黄疸**（0.1%未満）［8.2 参照］

11.1.13 消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔（すべて頻度不明）

11.1.14 急性膵炎（頻度不明）
血清アミラーゼ値、血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止すること。

11.1.15 高血糖（頻度不明）、**糖尿病の悪化**（頻度不明）
昏睡、ケトアシドーシスを伴う重篤な症例も報告されている。［8.6 参照］

11.1.16 横紋筋融解症（頻度不明）
CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等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。

11.1.17 白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）（頻度不明）
歩行時のふらつき、舌のもつれ、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害等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。

11.1.18 静脈血栓塞栓症（頻度不明）
肺塞栓症、深部静脈血栓症等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心・嘔吐[注)]（85.3%）、食欲不振（74.6%）	下痢、口内炎	イレウス、腹痛	便秘、腹部膨満感、口角炎
過敏症		発疹		ほてり
精神神経系		末梢神経障害（しびれ、麻痺等）、頭痛	痙攣	言語障害、味覚異常、意識障害、見当識障害、レールミッテ徴候
肝臓		AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、LDH上昇		ビリルビン上昇、γ-GTP上昇
循環器				動悸、頻脈、心電図異常、レイノー様症状
電解質		血清ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、マグネシウム等の異常		テタニー様症状、血清リン異常
皮膚	脱毛（24.4%）		そう痒、色素沈着	紅斑
その他	全身倦怠感（42.0%）	発熱、吃逆	眩暈、疼痛、全身浮腫、血圧低下、胸痛	注射部位反応（発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結等）、血圧上昇、高尿酸血症、脱水

注）処置として制吐剤等の投与を行う。
副作用の発現頻度は承認外の効能・効果及び用法・用量の症例を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤を点滴静注する際、クロールイオン濃度が低い輸液を用いる場合には、活性が低下するので必ず生理食塩液と混和すること。

14.1.2 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、使用にあたってアルミニウムを含む医療用器具を用いないこと。［14.2.3 参照］

14.1.3 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。

14.1.4 本剤は、細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

14.1.5 本剤は、生理食塩液又はブドウ糖-食塩液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は、光により分解するので直射日光を避けること。また、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。［20.1 参照］

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・壊死等を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

14.2.3 使用にあたってアルミニウムを含む医療用器具を用いないこと。［14.1.2 参照］

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 小児悪性固形腫瘍において、肝芽腫に対し1歳未満又は体重10kg未満の小児等にはシスプラチンとして1日量を3mg/kgとした報告がある[4～6]。

15.1.2 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、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。

15.1.3 進行精巣腫瘍患者に対して本剤を総量として400mg/m^{2}以上で治療した場合には、精子濃度の回復は認められなかったとの報告がある。［9.4.3 参照］

15.2 非臨床試験に基づく情報

＊**15.2.1** 本剤は、細菌を用いた復帰突然変異試験、ラットを用いた小核試験及びマウスを用いた染色体異常試験において、遺伝毒性が報告されている。［9.4.2 参照］

15.2.2 マウスに腹腔内投与した実験で、肺腺腫及び皮膚腫瘍が発生したとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

癌患者での点滴静注後の血中濃度の推移は、二相性の減衰曲線を示し、そのβ相の半減期は100時間前後と長く、投与後14日目の血中においても白金化合物が検出された[7～9]。

16.5 排泄

主に腎から排泄される。癌患者における尿中排泄は、非常に緩慢であった。その排泄率は、投与後24時間では15.6～51.3%で、投与後5日目でも排泄率の高い例において45～75%であった[7～9]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

本剤単独投与による臨床試験において疾患別奏効率は次のとおりである。効果判定は厚生省班研究報告「固形がん化学療法直接効果判定基準」（小山、斎藤両班）に準じて行った[10～19]。

腫瘍別	奏効率[注)]
睾丸腫瘍	68.9%（31/45）
膀胱癌	52.9%（27/51）
腎盂・尿管腫瘍	36.4%（4/11）
前立腺癌	19.0%（11/58）
卵巣癌	57.6%（49/85）
頭頸部癌	25.8%（17/66）
非小細胞肺癌	19.4%（21/108）
食道癌	21.3%（10/47）
子宮頸癌	35.9%（14/39）
神経芽細胞腫	37.5%（3/8）
胃癌	17.2%（16/93）

注）承認外の用法・用量の症例も含む

主な副作用は、悪心・嘔吐80.7%（604/748例）、食欲不振71.1%（532/748例）、全身倦怠感39.6%（296/748例）で認められた。また主な臨床検査値異常は、クレアチニン・クリアランス値低下39.5%（168/425例）、貧血（赤血球・ヘモグロビンの低下）32.7%（243/743例）、白血球減少30.2%（223/739例）であった。

17.1.2 海外臨床試験

本剤単独投与による臨床試験において疾患別奏効率は次のとおりである。

腫瘍別	奏効率注)
小細胞肺癌	21.9%（14/64）
骨肉腫	20.4%（34/167）

注）承認外の用法・用量の症例も含む

18．薬効薬理

18.1 作用機序

癌細胞内のDNAと結合し、DNA合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害するものと考えられている[20]。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *in vitro*

ヒト膀胱癌由来培養細胞株KK-47及びエールリッヒ腹水癌初代培養細胞に対し、抗腫瘍効果が認められ、その殺細胞作用様式は濃度依存性であった[21]。

18.2.2 *in vivo*

(1) ヌードマウス移植ヒト悪性腫瘍（睾丸腫瘍、卵巣胎児性癌、前立腺癌、膀胱癌、胃癌）に対する抗腫瘍作用が認められた。マウスのエールリッヒ癌（腹水・固型）、ザルコーマ180（腹水・固型）、L1210又はP388白血病、B16メラノーマ、colon38大腸癌、WHT扁平上皮癌に対する抗腫瘍作用が認められた[21～26]。

(2) ラット腹水肝癌、AH33、AH130、AH272、AH44、AH66及びウサギVX7癌に対する抗腫瘍作用が認められた[26]。

(3) BBN誘発ラット膀胱癌に対し、マイトマイシンC、シクロホスファミド水和物より強い抗腫瘍作用が認められた[27]。

19．有効成分に関する理化学的知見

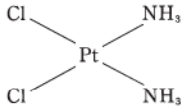
一般的名称：シスプラチン（Cisplatin）

化学名：(*SP*-4-2)-Diamminedichloroplatinum

分子式：$Cl_2H_6N_2Pt$

分子量：300.05

化学構造式：



性　状：シスプラチンは、黄色の結晶性の粉末である。*N*,*N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、水に溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

20．取扱い上の注意

20.1 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。［14.2.1 参照］

20.2 冷蔵庫保存では結晶が析出することがある。

22．包装

〈ランダ注10mg/20mL〉

20mL［1バイアル］

〈ランダ注25mg/50mL〉

50mL［1バイアル］

〈ランダ注50mg/100mL〉

100mL［1バイアル］

＊23．主要文献

1) 日本腎臓学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会、日本腎臓病薬物療法学会：がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン
2) 日本肺癌学会、日本臨床腫瘍学会：シスプラチン投与におけるショートハイドレーション法の手引き
3) 西村一記ほか：日本周産期・新生児医学会雑誌 2015；50：1322-1326
4) Ortega JA, et al.：J Clin Oncol. 2000；18：2665-2675
5) Douglass EC, et al.：J Clin Oncol. 1993；11：96-99
6) Katzenstein HM, et al.：J Clin Oncol. 2002；20：2789-2797
7) 岩崎武輝ほか：医学のあゆみ 1982；121：963-965
8) 澤田益臣ほか：癌と化学療法 1982；9：55-65
9) 堀内正敏ほか：癌と化学療法 1982；9：632-637
10) 新島端夫ほか：癌と化学療法 1982；9：46-54
11) 川井博ほか：癌と化学療法 1982；9：433-442
12) 加藤俊ほか：癌と化学療法 1982；9：694-701
13) 細川勉ほか：日本癌治療学会誌 1982；17：31-40
14) 犬山征夫ほか：癌と化学療法 1986；13：232-238
15) 福岡正博ほか：癌と化学療法 1985；12：471-478
16) 松岡緑郎ほか：癌と化学療法 1985；12：1407-1412
17) 石引久弥ほか：癌と化学療法 1989；16：3185-3193
18) 杉町圭蔵ほか：癌と化学療法 1989；16：341-347
19) 西平哲郎ほか：癌と化学療法 1986；13：2939-2946
20) Zwelling LA, et al.：Cancer Treat Rep. 1979；63：1439-1444
21) 高橋克俊ほか：癌と化学療法 1982；9：624-631
22) 澤田益臣ほか：日本産科婦人科学会雑誌 1981；33：519-524
23) 岡田謙一郎ほか：泌尿器科紀要 1979；25：993-1007
24) 由井康雄：日本泌尿器科学会雑誌 1979；70：28-45
25) 中島均：日本泌尿器科学会雑誌 1979；70：849-866
26) 長谷川嘉成ほか：癌と化学療法 1980；7：621-630
27) 宮川美栄子ほか：癌と化学療法 1982；9：258-262

24．文献請求先及び問い合わせ先

日本化薬株式会社　医薬品情報センター
〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号
TEL.0120-505-282（フリーダイヤル）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

® 登録商標

※※2019年 7月改訂(製造販売元社名変更、他)〈第10版〉
※2019年 5月改訂
貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

IG

日本標準商品分類番号
874231

抗悪性腫瘍剤

毒薬、
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10mg

MITOMYCIN Injection 10mg

*注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21500AMZ00022
薬価収載	2003年7月
販売開始	1990年7月
薬効再評価(第20次：2mg製剤)	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10mg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	10mg(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25mLに溶解)

1瓶を注射用水25mL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[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
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) **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。
ビ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、破砕赤血球を伴う貧血・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、瘙痒感、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（膀注時）	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

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（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。]
2) 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

(1) 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。
(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) 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。
(4) 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。

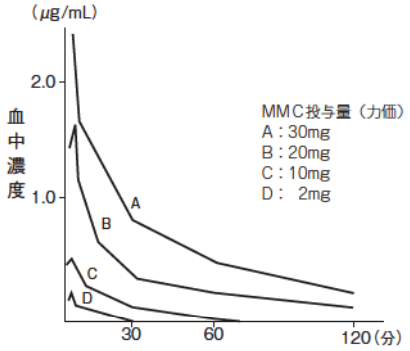
9. その他の注意

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)]

パラメータ / 投与量	半減期(min) $T_{1/2}\alpha$	半減期(min) $T_{1/2}\beta$	$AUC_{0\sim\infty}$ (μg/mL·min)
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：米国での試験成績）[2)]

投与量 (mg/m²)	n	CL (mL/min/m²)	V_1 (L/m²)	V_2 (L/m²)
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(G_1)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。

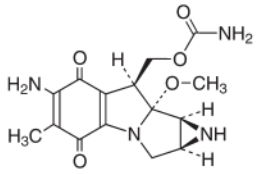
【有効成分に関する理化学的知見】

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：$C_{15}H_{18}N_4O_5$=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：$\log P'_{OCT}=-0.53$
[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10mg：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) Sugiura 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　くすり相談窓口
〒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

※※2019年 7月改訂(製造販売元社名変更、他)〈第10版〉
※2019年 5月改訂
貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

IG

日本標準商品分類番号
874231

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 [副作用が強くあらわれるおそれがある。]
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) **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。
ビ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、破砕赤血球を伴う貧血・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。