

薬事・食品衛生審議会
医薬品第二部会
議事第二次第

[審議事項]

- 議題1 医薬品ポテリジオ点滴静注20mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品グリベック錠100mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題3 生物学的製剤基準の一部改正について

[報告事項]

- 議題1 医薬品サワシリン細粒10%、同カプセル125、同カプセル250、同錠250、パセトシン細粒10%、同カプセル125、同カプセル250、及び同錠250の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品ベプシドカプセル25mg、同カプセル50mg、ラストットSカプセル25mg、及び同Sカプセル50mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医薬品ランダ注10mg/20mL、同注25mg/50mL、同注50mg/100mL、プリプラチン注10mg、同注25mg、同注50mg、シスプラチン注10mg「日医工」、同注25mg「日医工」、同注50mg「日医工」、シスプラチン点滴静注10mg「マルコ」、同点滴静注25mg「マルコ」、同点滴静注50mg「マルコ」、プラトシン注10、同注25、及び同注50の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題4 医薬品注射用ベンジルペニシリンGカリウム20万単位及び注射用ベンジルペニシリンGカリウム100万単位の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題5 医療用医薬品の承認条件の解除について
- 議題6 医療用医薬品の再審査結果について

[その他]

- 議題1 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において公知申請を行うことが適当と判断された適応外薬の事前評価について

平成24年2月1日医薬品第二部会審議品目・報告品目一覧

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
審議	ポテリジオ点滴静注20mg	協和発酵キリン(株)	製販	承認	モガムリズマブ(遺伝子組換え)	再発又は難治性のCCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:劇薬 製剤:劇薬
審議	グリベック錠100mg	ノバルティスファーマ(株)	製販	一変	イマチニブメシル酸塩	FIP1L1-PDGFR α 陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:劇薬 製剤:劇薬
報告	サワシリン細粒10% 同 カプセル125 同 カプセル250 同 錠250 パセトシン細粒10% 同 カプセル125 同 カプセル250 同 錠250	アステラス製薬(株) 協和発酵キリン(株)	製販 製販 製販 製販	一変 一変 一変 一変	アモキシシリン水和物	ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症を効能・効果とし、小児最大投与量を変更する新用量医薬品	事前評価済告知申請	—	原体:非該当 製剤:非該当
報告	ベプシドカプセル25mg 同 カプセル50mg ラステットSカプセル25mg 同 Sカプセル50mg	ブリistol・マイヤーズ(株) 日本化薬(株)	製販 製販	一変 一変	エトポシド	がん化学療法後に増悪した卵巣癌の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	事前評価済告知申請	—	原体:劇薬 製剤:劇薬
報告	ランダ注10mg/20mL 同 注25mg/50mL 同 注50mg/100mL プリプラチン注10mg 同 注25mg 同 注50mg シスプラチン注10mg「日医工」 同 注25mg「日医工」 同 注50mg「日医工」 シスプラチン点滴静注10mg「マルコ」 同 点滴静注25mg「マルコ」 同 点滴静注50mg「マルコ」 プラトシン注10 同 注25 同 注50	日本化薬(株) ブリistol・マイヤーズ(株) 日医工(株) 日医工ファーマ(株) ファイザー(株)	製販 製販 製販 製販 製販 製販	一変 一変 一変 一変 一変 一変	シスプラチン	胆道癌の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	事前評価済告知申請	—	原体:毒薬 製剤:毒薬

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
報告	注射用ベンジルペニシリン Gカリウム20万単位 注射用ベンジルペニシリン Gカリウム100万単位	Meiji Seikaファルマ㈱	製販 製販	一変 一変	ベンジルペニシリン カリウム	梅毒の効能・効果を追加とする新投与経路・新効能・新用量医薬品	事前評価 済告知申請	—	原体:劇薬 製剤:劇薬

生物学的製剤基準の一部改正について

1 制度の概要

薬事法(昭和35年法律第145号)第42条第1項において、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設けることができるとされており、同項の規定に基づき、生物学的製剤基準(平成16年厚生労働省告示第155号)において、ワクチン及び血液製剤等の生物学的製剤について、その製法、性状、品質、貯法等に関する基準を具体的に定めている。

2 改正の概要

「インフルエンザ菌 b 型による感染症の予防」を効能・効果とする「乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン(破傷風トキソイド結合体)(品目名:アクトヒブ)」の試験方法の一部変更に伴い、生物学的製剤基準の医薬品各条の部乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン(破傷風トキソイド結合体)の条の一部を改正するもの。

3 改正の内容

医薬品各条の部乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン(破傷風トキソイド結合体)の条第3項(試験)の一部を別紙のとおり改正する。

平成24年2月1日 医薬品第二部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	パシル点滴静注液300mg	富山化学工業(株)	パズフロキサシンメシル酸塩	①② <適応菌種> パズフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属(肺炎球菌を除く)、腸球菌属、モラクセラ(プランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、バクテロイデス属、プレボテラ属 <適応症> ・外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 ・肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染 ・複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症) ・腹膜炎、腹腔内膿瘍 ・胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍 ・子宮付属器炎、子宮旁結合織炎 ③パシル点滴静注液300mg、パシル点滴静注液500mgの使用に際しての皮内反応に使用する。	8年	平成14年4月11日
	パシル点滴静注液500mg					平成14年4月22日
	パシル皮内反応液					

2	パズクロス注300	田辺三菱製薬(株)	パズフロキサシンメシル酸塩	①② <適応菌種> パズフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属(肺炎球菌を除く)、腸球菌属、モラクセラ(プランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、バクテロイデス属、プレボテラ属 <適応症> ・外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 ・肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染 ・複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症) ・腹膜炎、腹腔内膿瘍 ・胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍 ・子宮付属器炎、子宮旁結合織炎 ③パズクロス注300、パズクロス注500mgの使用に際しての皮内反応に使用する。	8年	平成14年4月11日
	パズクロス注500					平成14年4月22日
	パズクロス皮内反応用セット					

平成24年2月1日 医薬品第二部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	対象となる 効能・効果	用法・用量	承認条件	承認年月日
5	タルセバ錠25mg 同 100mg 同 150mg	中外製薬株式 会社	エルロチニブ 塩酸塩	切除不能な再発・ 進行性で、がん化 学療法施行後に 増悪した非小細胞 肺癌	通常、成人にはエルロチニブ として150mgを食事の1時間以 上前又は食後2時間以降に1 日1回経口投与する。なお、患 者の症状により適宜減量す る。	1. 製造販売後、一定数の症例 に係るデータが集積されるま での間は、全症例を対象に使 用成績調査を実施することに より、本剤使用患者の背景情 報を把握するとともに、本剤の 安全性及び有効性に関する データを早期に収集し、本剤 の適正使用に必要な措置を講 じること。 2. 本剤の投与が、肺癌の診 断、化学療法に精通し、本剤 のリスク等についても十分に 管理できる医師・医療機関・管 理薬剤師のいる薬局のもとで のみ行われるよう、製造販売 にあたって必要な措置を講じ ること。	平成19年10月19日

平成24年2月1日

薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における事前評価について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の報告書に基づき、下記医薬品についての事前評価が行われ、当該品目について公知申請を行って差し支えないとされた。

記

①バクタ配合錠ほか（一般名：スルファメトキサゾール・トリメトプリム）

予定される適応：ニューモシスチス肺炎の予防及び治療

②フラジール内服錠（一般名：メトロニダゾール）

予定される適応：嫌気性菌、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫感染症、クロストリジウム・ディフィシル関連腸炎

※ 予定される適応は、公知申請が可能と判断されたものである。

(新聞発表用)

1	販売名	①サワシリン細粒 10% ②サワシリンカプセル 125、同カプセル 250 ③サワシリン錠 250 ④パセトシン細粒 10% ⑤パセトシンカプセル 125、同カプセル 250 ⑥パセトシン錠 250
2	一般名	アモキシシリン水和物
3	申請者名	①②③アステラス製薬株式会社、④⑤⑥協和発酵キリン株式会社
4	成分・含量	①④1g 中にアモキシシリン水和物 100 mg (力価) を含有する細粒剤 ②⑤1 カプセル中にアモキシシリン水和物 125 mg (力価) 又は 250 mg (力価) を含有するカプセル剤 ③⑥1 錠中にアモキシシリン水和物 250 mg (力価) を含有する錠剤
5	用法・用量	①④サワシリン細粒 10%、パセトシン細粒 10% [ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症] <u>成人</u> ：アモキシシリン水和物として、通常 1 回 250 mg (力価) を 1 日 3～4 回経口投与する。 <u>なお、年齢、症状により適宜増減する。</u> <u>小児</u> ：アモキシシリン水和物として、通常 1 日 20～40 mg (力価) /kg を 3～4 回に分割経口投与する。 <u>なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量として最大 90 mg (力価) /kg を超えないこと。</u> [胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症] ・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合 通常、成人にはアモキシシリン水和物として 1 回 750 mg (力価)、クラリスロマイシンとして 1 回 200mg (力価) 及びランソプラゾールとして 1 回 30 mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。 なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400 mg (力価) 1 日 2 回を上限とする。 ・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合 通常、成人にはアモキシシリン水和物として 1 回 750 mg (力価)、クラリスロマイシンとして 1 回 200 mg (力価) 及びラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10 mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。 なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400 mg (力価) 1 日 2 回を上限とする。 ②③⑤⑥サワシリンカプセル 125、同カプセル 250、同錠 250、パセトシンカプセル 125、同カプセル 250、同錠 250 [ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症] <u>成人</u> ：アモキシシリン水和物として、通常 1 回 250 mg (力価) を 1 日 3～4 回経口投与する。 <u>なお、年齢、症状により適宜増減する。</u> <u>小児</u> ：アモキシシリン水和物として、通常 1 日 20～40 mg (力価) /kg を 3～4 回に分割経口投与する。 <u>なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量として最大 90 mg</u>

		<p align="center"><u>(力価) /kg を超えないこと。</u></p> <p>[ヘリコバクター・ピロリ感染症]</p> <p>・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用の場合</p> <p>通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回 750 mg (力価)、クラリスロマイシンとして1回 200 mg (力価) 及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。</p> <p>なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回 400 mg (力価) 1日2回を上限とする。</p> <p>・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合</p> <p>通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回 750 mg (力価)、メトロニダゾールとして1回 250 mg 及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。</p> <p align="right">(下線部今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>①④サワシリン細粒 10%、パセトシン細粒 10%</p> <p><適応菌種></p> <p>本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ヘリコバクター・ピロリ、梅毒トレポネーマ</p> <p><適応症></p> <p>表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、乳腺炎、骨髓炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、精巣上体炎(副睾丸炎)、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、涙嚢炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症</p> <p>②③⑤⑥サワシリンカプセル 125、同カプセル 250、同錠 250、パセトシンカプセル 125、同カプセル 250、同錠 250</p> <p><適応菌種></p> <p>本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ヘリコバクター・ピロリ、梅毒トレポネーマ</p> <p><適応症></p> <p>表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、乳腺炎、骨髓炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、精巣上体炎(副睾丸炎)、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、涙嚢炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃 MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症</p>
7	備考	添付文書(案)を別紙として添付

下線部：本申請での変更箇所を下線で示した。

** 2011年11月改訂(第19版)
* 2011年 3月改訂

日本標準商品分類番号
876131

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

合成ペニシリン製剤
日本薬局方
アモキシシリンカプセル

サワシリン[®]カプセル125

サワシリン[®]カプセル250

サワシリン[®]細粒10%

サワシリン[®]錠250

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

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

アモキシシリン水和物製剤

Sawacilin[®] Capsules125・250, Fine Granules10%,
Tablets250

貯 法： 湿気を避けて室温保存

使用期限： ケース等に表示

(カプセル・錠：製造後3年、細粒：製造後2年)

注 意：【取扱上の注意】の項参照

	カプセル125	カプセル250
承認番号	22200AMX00974	22000AMX01586
薬価収載	2011年3月	2008年6月
販売開始	2011年5月	1975年1月
再審査結果	—	2009年3月
再評価結果	—	2004年9月
効能追加	—	2010年6月

	細粒10%	錠250
承認番号	22000AMX01585	15400EIZ00930
薬価収載	2008年6月	1981年9月
販売開始	1975年1月	1981年11月
再審査結果	—	2009年3月
再評価結果	2004年9月	
効能追加	1983年3月	2010年6月

【禁 忌 (次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者
- (2) 伝染性単核症の患者 [発疹の発現頻度を高めるおそれがある。]

【原則禁忌 (次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し、過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

	有効成分	添加物
サワシリンカプセル125	1カプセル中 日局 アモキシシリン水和物 125mg (力価)	ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、赤色102号、黄色5号、青色1号
サワシリンカプセル250	1カプセル中 日局 アモキシシリン水和物 250mg (力価)	ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、赤色102号、黄色5号、青色1号
サワシリン細粒10%	1g中 日局 アモキシシリン水和物 100mg (力価)	クエン酸ナトリウム水和物 0.5mg、安息香酸ナトリウム5mg、白糖、香料、バニリン、プロピレングリコール、デキストリン、黄色5号アルミニウムレーキ
サワシリン錠250	1錠中 日局 アモキシシリン水和物 250mg (力価)	白糖、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、サッカリンナトリウム水和物、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、香料、デキストリン、黄色5号アルミニウムレーキ

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・号数・重量
サワシリンカプセル	硬カプセル剤	褐色/白色	サワシリン [®] 125(田)

125	号数	重量
	3号	約200mg

サワシリンカプセル250	剤形	色	外形・号数・重量
	硬カプセル剤	褐色/白色	サワシリン [®] 250(田)
			号数 重量
			2号 約370mg

サワシリン細粒10%	剤形	色	におい	味
	細粒	うすい だいたい色	芳香がある	甘い

サワシリン錠250	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
	錠	うすい だいたい色				250 SAW
			直径	厚さ	重量	
			約 10.0mm	約 4.7mm	約 380mg	

【効能・効果】

1. サワシリンカプセル125、サワシリンカプセル250、サワシリン錠250

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ヘリコバクター・ピロリ、梅毒トレポネーマ

〈適応症〉

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、精巣上体炎(副睾丸炎)、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、涙嚢炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織

炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃MALTリンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

2. サワシリン細粒 10%

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラリス、インフルエンザ菌、ヘリコバクター・ピロリ、梅毒トレポネーマ

〈適応症〉

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、乳腺炎、骨髓炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、涙囊炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
- (2) 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
- (3) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。

【用法・用量】

1. サワシリンカプセル 125、サワシリンカプセル 250、サワシリン錠 250

〈ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症〉

成人：アモキシシリン水和物として、通常1回250mg（力価）を1日3～4回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

小児：アモキシシリン水和物として、通常1日20～40mg（力価）/kgを3～4回に分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量として最大90mg（力価）/kgを超えないこと。

〈ヘリコバクター・ピロリ感染症〉

・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用の場合

通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750mg（力価）、クラリスロマイシンとして1回200mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及び

プロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合

通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750mg（力価）、メトロニダゾールとして1回250mg及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

2. サワシリン細粒 10%

〈ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症〉

成人：アモキシシリン水和物として、通常1回250mg（力価）を1日3～4回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する

小児：アモキシシリン水和物として、通常1日20～40mg（力価）/kgを3～4回に分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量として最大90mg（力価）/kgを超えないこと。

〈胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症〉

・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750mg（力価）、クラリスロマイシンとして1回200mg（力価）及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合

通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750mg（力価）、クラリスロマイシンとして1回200mg（力価）及びラベプラゾールナトリウムとして1回10mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

(2) 高度の腎障害のある患者では、血中濃度が持続するので、腎障害の程度に応じて投与量を減量し、投与の間隔をあけて使用すること。（「薬物動態」の項参照）

* * (3) サワシリンカプセル125、サワシリンカプセル250あるいはサワシリン錠250をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合、プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして1回30mg、オメプラゾールとして1回20mg、ラベプラゾールナトリウムとして1回10mg又はエソプラゾールとして1回20mgのいずれか1剤を選択する。

【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)セフェム系抗生物質に対し、過敏症の既往歴のある患者
- (2)本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
- (3)高度の腎障害のある患者（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉及び「薬物動態」の項参照）
- (4)経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。〕
- (5)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1)ショックがあらわれるおそれがあるので、十分な問診を行うこと。
- (2)本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

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
フルファリンカリウム	フルファリンカリウムの作用が増強されるおそれがある。	腸内細菌によるビタミンKの産生を抑制することがある。
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。

4. 副作用

〈ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症〉

総症例29,373例（カプセル、細粒）中1,888例（6.4％）に、臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主なものは、下痢・軟便595例（2.0％）、食欲不振513例（1.7％）、発疹472例（1.6％）、悪心・嘔吐367例（1.2％）等の自他覚的副作用とトランスアミナーゼ上昇14例（0.05％）等の臨床検査値の異常変動であった¹⁾。（年次報告終了時：1977年12月）

〈ヘリコバクター・ピロリ感染症〉

○胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

承認時までに行われた試験では430例中217例（50.5％）に、市販後の使用成績調査では3,491例中318例（9.1％）に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められている。また、外国で行われた試験では548例中179例（32.7％）に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められている。

（再審査結果通知：2008年3月）

・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用の場合

承認時及び市販後臨床試験では513例中273例（53.2％）に、市販後の高齢者に対する特定使用成績調査では473例中40例（8.5％）に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められている。

（再審査結果通知：2009年3月）

・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合

承認時までに国内で行われた試験では508例中205例（40.4％）に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められている。

（用法・用量追加時：2007年1月）

・アモキシシリン水和物、メトロニダゾール及びプロトンポンプインヒビター併用の場合

承認時までに国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。

（用法・用量追加時：2007年8月）

○胃MALTリンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

承認時までに国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。

（効能・効果追加時：2010年6月）

(1) 重大な副作用

- 1) ショック：ショック（0.1％未満）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等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) アナフィラキシー様症状：アナフィラキシー様症状（呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）（0.1％未満）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。
- 3) 皮膚障害：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN、0.1％未満）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群、0.1％未満）、急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、頭痛、関節痛、皮膚や粘膜の紅斑・水疱、膿疱、皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛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。
- 4) 血液障害：顆粒球減少（0.1％未満）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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 肝障害：黄疸（0.1％未満）、AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇（各0.1％未満）等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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 腎障害：急性腎不全等の重篤な腎障害（0.1％未満）

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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 7) 大腸炎：偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満)があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢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。

(2) その他の副作用

〈ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症の場合〉

	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1)}	発疹	発熱
血液	好酸球増多	
消化器	下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛	
菌交代症		口内炎、カンジダ症
ビタミン欠乏症		ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)
その他	梅毒患者において、ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応(発熱、全身倦怠感、頭痛等の発現、病変部の増悪)が起こることがある。(頻度不明)	

注)発現した場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

*** 〈ヘリコバクター・ピロリ感染症の場合〉

	5%以上	1~5%未満	1%未満
消化器	下痢(15.5%)、軟便(13.5%)、味覚異常	腹痛、腹部膨満感、口内炎、便秘、食道炎	口渇、悪心、舌炎、胃食道逆流、胸やけ、十二指腸炎、嘔吐、痔核、食欲不振
肝臓 ^{注1)}		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇	AI-P上昇、ビリルビン上昇
血液 ^{注1)}		好中球減少、好酸球増多	貧血、白血球増多、血小板減少
過敏症 ^{注2)}		発疹	そう痒
精神神経系			頭痛、しびれ感、めまい、眠気、不眠、うつ状態
その他		尿蛋白陽性、トリグリセリド上昇、総コレステロールの上昇・低下	尿糖陽性、尿酸上昇、倦怠感、熱感、動悸、発熱、QT延長、カンジダ症、浮腫、血圧上昇、霧視

発現頻度は、胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター(ランソプラゾール、オメプラゾール又はラベプラゾールナトリウム)併用除菌治療の承認までの成績に基づいている。

注1) 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。

注2) 発現した場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者には次の点に注意し、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。

- (1) 高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすい。
- (2) 高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があら

われることがある。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物試験(ラット)において、アモキシシリン水和物(500mg/kg/日)、クラリスロマイシン(160mg/kg/日)及びランソプラゾール(50mg/kg/日)を併用投与すると、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。また、ラットにアモキシシリン水和物(400mg/kg/日以上)、クラリスロマイシン(50mg/kg/日以上)及びラベプラゾールナトリウム(25mg/kg/日)を4週間併用投与した試験で、雌で栄養状態の悪化が認められている。]

- (2) 授乳婦：授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することが報告されている。] (「薬物動態」の項参照)

7. 小児等への投与

〈ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症の場合〉

低出生体重児、新生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

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

9. その他の注意

- (1) ラットにアモキシシリン水和物(2,000mg/kg/日)、ランソプラゾール(15mg/kg/日以上)を4週間併用経口投与した試験、及びイヌにアモキシシリン水和物(500mg/kg/日)、ランソプラゾール(100mg/kg/日)、クラリスロマイシン(25mg/kg/日)を4週間併用経口投与した試験で、アモキシシリン水和物を単独あるいは併用投与した動物に結晶尿が認められているが、結晶はアモキシシリン水和物が排尿後に析出したものであり、体内で析出したものではないことが確認されている。
- (2) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼気試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼気試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。

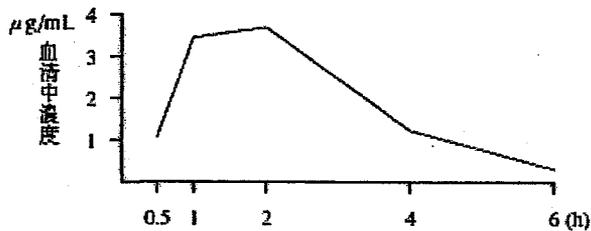
【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) アモキシシリン水和物単独投与の場合

1) カプセル 250mg (力価) を空腹時単回投与すると、3.68 $\mu\text{g/mL}$ の最高血清中濃度が得られた²⁾。

250mg (力価) 単回経口投与時の血清中濃度 (成人)



測定時間	30分	1時間	2時間	4時間	6時間
血清中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	1.06	3.44	3.68	1.23	0.32
測定症例数	46	56	56	54	54

2) 本剤 250mg (力価) を空腹時単回投与したときの最高血中濃度は腎機能正常例 (2例) の 3.5 $\mu\text{g/mL}$ に対し、慢性腎不全例 (5例) では 7.7 $\mu\text{g/mL}$ となり、半減期はそれぞれ 0.97 時間、12.6 時間であった³⁾。

(2) アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

健康成人 6 例にアモキシシリン水和物として 1 回 1,000 mg (力価)、クラリスロマイシンとして 1 回 400mg (力価) 及びランソプラゾールとして 1 回 30mg の 3 剤を同時に経口投与したとき、アモキシシリン水和物の薬物動態学的パラメータ (絶食下) は下表のとおりである。

3 剤併用時のアモキシシリン水和物の薬物動態学的パラメータ

Tmax (hr)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
1.67 \pm 0.52	10.05 \pm 1.62	1.0 \pm 0.2	29.04 \pm 7.15

Mean \pm S.D.

なお、3 剤併用時の 3 剤各々の血中濃度は単独投与時の血中濃度とほぼ同様の推移を示す。

また、健康成人 7 例に 3 剤を同様の用量で同時に 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したとき、薬物動態に変化は認められていない。

(注) 「胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症」においては、アモキシシリン水和物としての承認用量は 1 回 750mg (力価) である。(「用法・用量」の項参照)

(3) アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用の場合

健康成人にアモキシシリン水和物として 1 回 750mg (力価)、クラリスロマイシンとして 1 回 400mg (力価) 及びオメプラゾールとして 1 回 20mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した場合、最終投与後のアモキシシリン水和物の血中濃度パラメータは下表のとおりである。

3 剤併用時のアモキシシリン水和物の薬物動態学的パラメータ

Tmax (hr)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
4.2 \pm 1.1	5.6878 \pm 1.7574	1.15 \pm 0.14 [※]	27.069 \pm 10.002 [※]

n=11 (※:n=3) Mean \pm S.D.

(4) アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びラベ

ラゾールナトリウム併用の場合

健康成人にアモキシシリン水和物として 1 回 750mg (力価)、クラリスロマイシンとして 1 回 400mg (力価) 及びラベプラゾールナトリウムとして 1 回 20mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した場合、最終投与後のアモキシシリン水和物の血中濃度パラメータは下表のとおりである。

ただし、投与第 1 日目及び第 7 日目は 1 日 1 回朝経口投与 (絶食下) とした (計 12 回)。

3 剤併用時のアモキシシリン水和物の薬物動態学的パラメータ

Tmax (hr)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
1.63 \pm 0.37	9.86 \pm 2.79	1.09 \pm 0.19 [※]	25.82 \pm 5.41 [※]

n=19 (※:n=16) Mean \pm S.D.

2. 乳汁中移行: 授乳婦 6 名に 500mg (力価) 単回経口投与後の乳汁中移行は投与後 2~6 時間後で trace~0.6 $\mu\text{g/mL}$ であった⁴⁾⁵⁾。

3. 代謝: ヒトの血中及び尿中には抗菌活性代謝物質を認めなかった⁶⁾。

4. 排泄: カプセル 250mg (力価)、500mg (力価) 経口投与時の尿中排泄率はそれぞれ 52.7%、46.2% であった²⁾。また、一部は胆汁中に排泄され、血清中濃度と胆汁中濃度を同時に測定した 3 例では胆汁中濃度の peak は血清中濃度に比べて明らかに高かった⁷⁾。

【臨床成績】

〈ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症〉

1,335 例の一般臨床試験 (カプセル、細粒) における成績概要は次のとおりである。また、3 種の二重盲検比較試験においても本剤の有用性が認められている⁸⁾。

疾患名	有効率		
	有効以上 (%)	やや有効以上 (%)	
皮膚感染症	表在性皮膚感染症 (毛嚢炎、膿疱疹)	23/35 (65.7)	34/35 (97.1)
	深在性皮膚感染症 (せつ、ひょう疽、蜂窩織炎等)	52/68 (76.5)	59/68 (86.8)
	リンパ管・リンパ節炎	8/9 (88.9)	8/9 (88.9)
	慢性膿皮症 (感染粉瘤、膿瘍、膿皮症、ざ瘡)	19/29 (65.5)	25/29 (86.2)
外科・整形外科領域感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	11/20 (55.0)	15/20 (75.0)
	びらん・潰瘍の二次感染	3/7 (42.9)	5/7 (71.4)
	乳腺炎	7/10 (70.0)	8/10 (80.0)
	骨髄炎	6/9 (66.7)	6/9 (66.7)
呼吸器感染症	咽頭炎	9/10 (90.0)	9/10 (90.0)
	扁桃炎	80/95 (84.2)	82/95 (86.3)
	気管支炎	34/44 (77.3)	38/44 (86.4)
	肺炎	58/68 (85.3)	61/68 (89.7)
尿路感染症	膀胱炎	215/270 (79.6)	217/270 (80.4)
	腎盂腎炎 (腎盂炎、腎盂炎)	41/63 (65.1)	43/63 (68.3)
	前立腺炎	16/19 (84.2)	16/19 (84.2)
	精巣上体炎 (副睾丸炎)	2/2 (-)	2/2 (-)
淋菌感染症	59/68 (86.8)	59/68 (86.8)	
婦人科感染症	子宮内感染	27/35 (77.1)	27/35 (77.1)
	子宮付属器炎	31/38 (81.6)	32/38 (84.2)
	子宮旁結合織炎	2/4 (-)	2/4 (-)
眼科感染症	涙囊炎	2/4 (-)	4/4 (-)
	麦粒腫	20/32 (62.5)	26/32 (81.3)
耳鼻科感染症	中耳炎	44/54 (81.5)	45/54 (83.3)

疾患名		有効率	
		有効以上 (%)	やや有効以上 (%)
歯科・ 口腔外 科領域 感染症	歯周組織炎 (歯槽骨炎、歯根膿瘍)	11/14 (78.6)	11/14 (78.6)
	歯冠周囲炎 (智歯周囲炎)	9/14 (64.3)	12/14 (85.7)
	顎炎 (顎骨周囲炎、急性 顎炎)	12/18 (66.7)	16/18 (88.9)
猩紅熱		42/43 (97.7)	43/43 (100)

〈ヘリコバクター・ピロリ感染症〉

・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした除菌の臨床試験(アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾールの3剤療法)における除菌率は下表のとおりである。

※培養法及び組織診断法の結果がいずれも陰性

胃潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率
アモキシシリン水和物 750mg (力価) クラリスロマイシン 200mg (力価) ランソプラゾール 30mg	2回/日	87.5% (84/96 例)
アモキシシリン水和物 750mg (力価) クラリスロマイシン 400mg (力価) ランソプラゾール 30mg	2回/日	89.2% (83/93 例)

除菌率は基本解析対象集団を対象とした

十二指腸潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率
アモキシシリン水和物 750mg (力価) クラリスロマイシン 200mg (力価) ランソプラゾール 30mg	2回/日	91.1% (82/90 例)
アモキシシリン水和物 750mg (力価) クラリスロマイシン 400mg (力価) ランソプラゾール 30mg	2回/日	83.7% (82/98 例)

除菌率は基本解析対象集団を対象とした

なお、米国及び英国で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験²⁾においても、同程度の成績が認められている。

注) 各薬剤の投与量、投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量と異なる。(「用法・用量」の項参照)

米国: アモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回500mg(力価)及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を1日2回、10日間又は14日間経口投与

英国: アモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回250mg(力価)及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を1日2回、7日間経口投与

・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用の場合

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の臨床試験における除菌率は下表のとおりである。

胃潰瘍・十二指腸潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率		
		胃潰瘍	十二指腸潰瘍	計
アモキシシリン水和物 750mg (力価) クラリスロマイシン 400mg (力価) オメプラゾール 20mg	2回/日	75.9% (44/58)	81.8% (45/55)	78.8% (89/113)

()内は例数

なお、海外において、活動期又は癒痕期の十二指腸潰瘍患者、活動期の胃潰瘍患者を対象とした試験²⁾においても、同程度の成績が得られている。

注) 各薬剤の投与量、投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量と異なる。(「用法・用量」の項参照)

アモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回500mg(力価)及びオメプラゾールとして1回20mgの3剤を1日2回、7日間経口投与

・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の臨床試験における除菌率は下表のとおりである。

胃潰瘍・十二指腸潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率		
		胃潰瘍	十二指腸潰瘍	計
アモキシシリン水和物 750mg (力価) クラリスロマイシン 200mg (力価) ラベプラゾールナトリウム 10mg	2回/日	87.7% (57/65)	83.3% (45/54)	85.7% (102/119)
アモキシシリン水和物 750mg (力価) クラリスロマイシン 400mg (力価) ラベプラゾールナトリウム 10mg	2回/日	89.7% (61/68)	87.8% (36/41)	89.0% (97/109)

()内は例数

なお、海外で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の胃・十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験²⁾においても、同程度の成績が得られている。

注) 各薬剤の投与量、投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量と異なる。(「用法・用量」の項参照)

アモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回500mg(力価)及びラベプラゾールナトリウムとして1回20mgの3剤を1日2回、7日間経口投与

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

(1)ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属等のグラム陽性菌、及び淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラリス、インフルエンザ菌等のグラム陰性菌に対し抗菌作用を示す。作用形式は殺菌的であり、殺菌作用はアンピシリンより強い^{9)~12)}。

(2)ヘリコバクター・ピロリに対する作用

1)殺菌的な抗菌作用を示す。

2)アモキシシリン水和物とクラリスロマイシンとの併用における抗菌力には、相乗又は相加作用が認められ、いずれの菌株においても拮抗作用は認められていない。

2. ヘリコバクター・ピロリ感染症に対するアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター¹⁾の3剤療法

(1)アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンともにランソプラゾールとの併用により、経口投与後の胃組織中濃度の上昇が認められる(ラット)。

(2)プロトンポンプインヒビターの強力な胃酸分泌抑制作用により胃内 pH を上昇させることにより、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの抗菌活性が高まると考えられる。

- 8) 日本化学療法学会雑誌 21 (8), 1973 を中心に集計
- 9) 三橋 進 他: 日本化学療法学会雑誌 21 (8) :1355, 1973 [SAW-00113]
- 10) 小酒井望 他: 日本化学療法学会雑誌 21 (8) :1359, 1973 [SAW-00133]
- 11) 中沢昭三 他: 日本化学療法学会雑誌 21 (8) :1375, 1973 [SAW-00135]
- 12) 山口恵三 他: 日本化学療法学会雑誌 37 (S-2) :97, 1989 [SAW-02506]

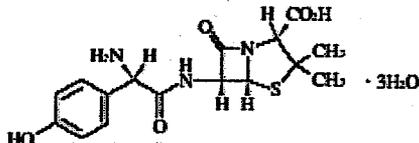
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: アモキシシリン水和物

(Amoxicillin Hydrate) 略号: AMPC

化学名: (2*S*, 5*R*, 6*R*)-6-[(2*R*)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl-amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid trihydrate

構造式:



分子式: $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$

分子量: 419.45

融点: 約195°C (分解)

性状: アモキシシリン水和物は白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。水又はメタノールに溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

アステラス製薬株式会社 営業本部D I センター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
☎0120-189-371

【取扱い上の注意】

注意: 錠剤は吸湿性のため防湿包装をしている。服用直前に錠剤を取り出すよう注意のこと。

(注: 加湿虐待条件下で錠剤の外観変化がみられる。)

【包装】

カプセル125: 100カプセル (10カプセル×10)

カプセル250: 100カプセル (10カプセル×10)、
500カプセル (10カプセル×50)

細粒10% : 100g、1g×100包

錠250 : 100錠 (10錠×10)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 厚生省薬務局: 医薬品副作用情報No. 32, 1978 [R-05135]
- 2) 松本文夫: 第21回日本化学療法学会総会シンポジウム Amoxicillin, 1973 [SAW-05134]
- 3) 楠 信男 他: 日本化学療法学会雑誌 26 (3) :311, 1978 [SAW-00744]
- 4) 古谷 博 他: 日本化学療法学会雑誌 21 (8) :1752, 1973 [SAW-00180]
- 5) 青河寛次 他: 日本化学療法学会雑誌 21 (8) :1780, 1973 [SAW-00184]
- 6) 村川武雄 他: 日本化学療法学会雑誌 21 (8) :1399, 1973 [SAW-00115]
- 7) 古沢梯二 他: 日本化学療法学会雑誌 21 (8) :1624, 1973 [SAW-00161]

製造販売

アステラス製薬株式会社

東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

SgX

SAW31119Z01

日本標準商品分類番号
876131

合成ペニシリン製剤

処方せん医薬品

パセトシン®細粒10%

PASETOCIN® Fine Granules 10%

アモキシシリン水和物散

*注意-医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	21900AMX01779
薬価収載	2008年 6月
販売開始	1975年 1月
再評価結果	2004年 9月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者
- 2) 伝染性単核症のある患者 [発疹の発現頻度を高めるおそれがある。]

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

有効成分	1g中日局アモキシシリン水和物 100mg(力価)
添加物	日局安息香酸ナトリウム、黄色5号、シリコーン樹脂、日局白糖、日局ヒドロキシプロピルセルロース香料成分として香料、バニリン、日局プロピレングリコール、日局ベンジルアルコール含有

(本剤1g中に日局白糖約850mgを含有する。)

2. 製剤の性状

外観	におい	味	識別記号
だいたい色・細粒	パイナップル臭	甘味	KH813 (分包シートに表示)

【効能・効果】

<適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ヘリコバクター・ピロリ、梅毒トレポネーマ

<適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭炎・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性性、慢性性)、精巣上体炎(副睾丸炎)、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、涙囊炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

※※【用法・用量】

【ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症】

成人: アモキシシリン水和物として、通常1回250mg(力価)を1日3~4回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

小児: アモキシシリン水和物として、通常1日20~40mg(力価)/kgを3~4回に分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量として最大90mg(力価)/kgを超えないこと。

【胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症】

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回200mg(力価)及びランソプラゾールとして1回30mg(力価)を同時に1日2回、7日間経口投与する。

ールとして1回30mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合

通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回200mg(力価)及びラベプラゾールナトリウムとして1回10mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 2) 高度の腎障害のある患者には、投与量を減らすか、投与間隔をあけて投与するなど慎重に投与すること。[「慎重投与」の項参照]

【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) セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
- 3) 高度の腎障害のある患者 [高い血中濃度が持続することがある。]
- 4) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- 5) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者 [ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。]

2. 重要な基本的注意

- 1) ショックがあらわれることがあるので、十分な問診を行うこと。
- 2) 本剤を胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる際には、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター(ランソプラゾール又はラベプラゾールナトリウム)の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意事項を必ず確認すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用が増強されるおそれがある。	腸内細菌によるビタミンKの産生を抑制することがある。
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。

4. 副作用

【ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症】

カプセル、細粒による承認時及び1977年12月までの副作用頻度調査において、19,052例中、副作用及び臨床検査値異常の発現

例は997例（発現率5.2%）で、1,245件であった。
 主な副作用は胃腸障害898件（4.7%）、発疹等の皮膚症状281件（1.5%）、口内炎・舌炎等15件（0.08%）等であった。

[胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症]
●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

承認時までに行われた試験では430例中217例（50.5%）に、市販後の使用成績調査では3,491例中318例（9.1%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。また、外国で行われた試験では548例中179例（32.7%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。（再審査終了時）

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合

承認時まで国内で行われた試験では508例中205例（40.4%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

1) 重大な副作用

- (1) ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、めまい、便意、耳鳴、発汗等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) **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）、急性汎発性発疹性膿疱症**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、頭痛、関節痛、皮膚や粘膜の紅斑・水疱、膿疱、皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛等の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。
- (3) **重篤な顆粒球減少**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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (4) **黄疸又はAST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等**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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) **急性腎不全等の重篤な腎障害**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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6) **偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎**があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢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。

2) その他の副作用

[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]

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。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	痒痒、発熱	
血液		好酸球増多	
消化器	食欲不振、下痢、悪心・嘔吐、腹痛、消化不良		
菌交代症		口内炎、カンジダ症	
ビタミン欠乏症			ビタミンK欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、ビタミンB欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）
その他		頭痛、めまい、耳鳴	梅毒患者の場合：ヤーリッシュ・ヘルクシュハイマー反応（発熱、全身倦怠感、頭痛等の発現、病変部の悪化）

※ [胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症]

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	1~5%未満	1%未満
過敏症		発疹	痒痒
精神神経系			頭痛、しびれ感、眠気、めまい、不眠、うつ状態
消化器	下痢（14.0%）、軟便（11.8%）	味覚異常、腹部膨満感、腹痛、便秘	悪心、口内炎、口渇、舌炎、胸やけ、胃食道逆流、嘔吐、食欲不振
血液*		好中球減少、好酸球増多、貧血	白血球増多、血小板減少
肝臓*		AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇、ALP上昇	ビリルビン上昇
その他		トリグリセリド上昇、尿蛋白陽性、総コレステロール上昇・低下、尿糖陽性、腫モニリア症**	尿酸上昇、倦怠感、熱感、浮腫、動悸、血圧上昇

発現頻度はランソプラゾール併用時の使用成績調査を除いた成績に基づいている。

* 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。

** 外国で行われた試験で認められている副作用。

5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、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。

- 1) 高齢者では生理機能が低下していることが多く副作用が現れやすい。
- 2) 高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、臍帯血、羊水へ移行することが報告されている。なお、動物試験（ラット）において、アモキシシリン水和物（500mg/kg/日）、クラリスロマイシン（160mg/kg/日）及びランソプラゾール（50mg/kg/日）を併用投与すると、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。また、ラットにアモキシシリン水和物（400mg/kg/日以上）、クラリスロマイシン（50mg/kg/日以上）及びラベプラゾールナトリウム（25mg/kg/日）を4週間併用投与した試験で、雌で栄養状態の悪化が認められている。〕
- 2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせることが望ましい。〔母乳中へ移行することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. その他の注意

- 1) ラットにアモキシシリン水和物（2000mg/kg/日）、ランソプラゾール（15mg/kg/日以上）を4週間併用経口投与した試験、及びマウスにアモキシシリン水和物（500mg/kg/日）、ランソプラゾール（100mg/kg/日）、クラリスロマイシン（25mg/kg/日）を4週間併用経口投与した試験で、アモキシシリン水和物を単独あるいは併用投与した動物に結晶尿が認められているが、結晶はアモキシシリン水和物が排尿後に析出したものであり、体内で析出したものではないことが確認されている。
- 2) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意

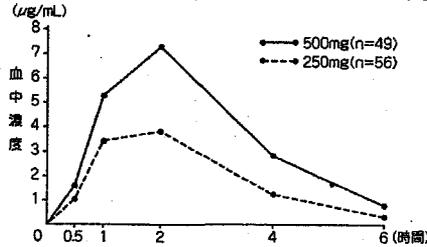
ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質の服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼吸試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週間以降の時点で実施することが望ましい。

【薬物動態】

<アモキシシリン水和物単剤投与時>

1. 吸収¹⁾

健康人にアモキシシリン水和物250mg (力価) 及び500mg (力価) を経口投与した場合の血中濃度の推移は下図のとおりである。



2. 分布

●体組織への分布 (参考: ラットでのデータ)²⁾

アモキシシリン水和物100mg/kg (力価) をラットに経口投与した場合、1時間後の体組織への分布は肝臓>腎臓>血清>脾臓>肺>心臓の順であった。

●移行性

母乳中への移行性 ³⁾⁴⁾	授乳婦にアモキシシリン水和物500mg (力価) 単回投与後の母乳中移行は投与2~6時間後でtrace~0.6 μg/mLであった。
その他の組織への移行性 ^{3)~6)}	喀痰、胆汁中、骨髄内、臍帯血、羊水へ移行する。

●蛋白結合率 (in vitro)⁷⁾

16~25% (ヒト血清)

3. 代謝²⁾

健康人5名にアモキシシリン水和物500mg (力価) を経口投与した場合、尿中代謝物としてペニシロ酸 (penicilloic acid) が24時間までに20.7%排泄された。

4. 排泄¹⁾

健康人にアモキシシリン水和物250mg (力価) 及び500mg (力価) を経口投与した場合、6時間までに未変化体が、250mg投与で52.9% (31名の平均値)、500mg (力価) 投与で46.2% (25名の平均値) 尿中に排泄された。

<クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用時>

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

健康人6名にアモキシシリン水和物として1回1000mg (力価)⁸⁾¹⁾、クラリスロマイシンとして1回400mg (力価) 及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を同時に経口投与 (絶食下) した場合、アモキシシリン水和物の薬物動態パラメータは下表のとおりである。

C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC (μg·hr/mL)
10.05±1.62	1.67±0.52	1.0±0.2	29.04±7.15

mean±S. D.

なお、3剤併用時の3剤各々の血中濃度は単剤投与時の血中濃度とほぼ同様の推移を示す。

また、健康人7名に3剤を同様の用量で同時に1日2回7日間反復経口投与したとき、薬物動態に変化は認められていない。

注1) アモキシシリン水和物としての承認用量は1回750mg (力価) であり、承認用量と異なる (「用法・用量」の項参照)。

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合

健康人にアモキシシリン水和物として1回750mg (力価)、クラリスロマイシンとして1回400mg (力価) 及びラベプラゾールナトリウムとして1回20mgを1日2回7日間反復経口投与した場合、アモキシシリン水和物の薬物動態パラメータは下表のとおりである。ただし、投与第1日目及び第7日目は1日1回朝経口投与 (絶食下) とした (計12回)。

C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0~12} (μg·hr/mL)
9.86±2.79	1.63±0.37	1.09±0.19*	25.82±5.41*

n=19, mean±S. D., *: n=16

【臨床成績】

[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]

1,335例の一般臨床試験 (カプセル、細粒) における成績概要は次のとおりである。また、3種の二重盲検比較試験においても本剤の有用性が認められている。⁸⁾

疾患名	有効率	
	有効以上 (%)	やや有効以上 (%)
表在性皮膚感染症 [毛のう炎、膿痂疹]	23/35 (65.7)	34/35 (97.1)
深在性皮膚感染症 [疔、よう、蜂窩織炎、瘰癧、耳瘻、鼻瘻]	52/68 (76.5)	59/68 (86.8)
リンパ管・リンパ節炎 [リンパ節炎]	8/9 (88.9)	8/9 (88.9)
慢性膿皮症 [膿皮症、痤瘡、膿瘍、感染粉瘤]	19/29 (65.5)	25/29 (86.2)
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 [創傷および手術後の二次感染]	11/20 (55.0)	15/20 (75.0)
びらん・潰瘍の二次感染 [褥瘡]	3/7 (42.9)	5/7 (71.4)
乳腺炎	7/10 (70.0)	8/10 (80.0)
骨髄炎	6/9 (66.7)	6/9 (66.7)
咽頭・喉頭炎 [咽頭炎]	9/10 (90.0)	9/10 (90.0)
扁桃炎	80/95 (84.2)	82/95 (86.3)
急性気管支炎、慢性呼吸器病変の二次感染 [気管支炎]	34/44 (77.3)	38/44 (86.4)
肺炎	58/68 (85.3)	61/68 (89.7)
膀胱炎	215/270 (79.6)	217/270 (80.4)
腎盂腎炎 [腎盂炎、腎炎]	41/63 (65.1)	43/63 (68.3)
前立腺炎 (急性性、慢性性)	16/19 (84.2)	16/19 (84.2)
精巣上体炎 (副睾丸炎)	2/2 (-)	2/2 (-)
淋菌感染症 [淋炎]	59/68 (86.8)	59/68 (86.8)
子宮内感染	27/35 (77.1)	27/35 (77.1)
子宮付属器炎	31/38 (81.6)	32/38 (84.2)
子宮旁結合織炎	2/4 (-)	2/4 (-)
涙囊炎	2/4 (-)	4/4 (-)
麦粒腫	20/32 (62.5)	26/32 (81.3)
中耳炎	44/54 (81.5)	45/54 (83.3)
歯周組織炎 (歯齦膿瘍、歯槽骨炎)	11/14 (78.6)	11/14 (78.6)
歯冠周囲炎 (智歯周囲炎)	9/14 (64.3)	12/14 (85.7)
顎炎 (急性顎炎、顎骨周囲炎)	12/18 (66.7)	16/18 (88.9)
猩紅熱	42/43 (97.7)	43/43 (100)

[胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染]

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍・十二指腸潰瘍の患者を対象とした除菌の臨床試験における除菌率は下表のとおりである。

*培養法及び組織診断法の結果がいずれも陰性

胃潰瘍・十二指腸潰瘍における除菌率 (7日間経口投与)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率	
		胃潰瘍	十二指腸潰瘍
アモキシシリン水和物 750mg (力価)	2回/日	87.5% (84/96)	91.1% (82/90)
クラリスロマイシン 200mg (力価)			
ランソプラゾール 30mg			
アモキシシリン水和物 750mg (力価)	2回/日	89.2% (83/93)	83.7% (82/98)
クラリスロマイシン 400mg (力価)			
ランソプラゾール 30mg			

除菌率は基本解析対象集団を対象とした。() 内は例数。なお、米国及び英国で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験⁸⁾²⁾においても、同程度の成績が認められている。

注2) 各薬剤の投与量、投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量と異なる (「用法・用量」の項参照)。

米国: アモキシシリン水和物として1回1000mg (力価)、クラリスロマイシンとして1回500mg (力価) 及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を1日2回、10日間又は14日間経口投与
英国: アモキシシリン水和物として1回1000mg (力価)、クラリスロマイシンとして1回250mg (力価) 及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を1日2回、7日間経口投与

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍・十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の臨床試験における除菌率は下表のとおりである。

[バラ]100g

胃潰瘍・十二指腸潰瘍における除菌率 (7日間経口投与)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率	
		胃潰瘍	十二指腸潰瘍
アモキシシリン水和物 750mg (力価) クラリスロマイシン 200mg (力価) ラベプラゾールナトリウム 10mg	2回/日	87.7% (57/65)	83.3% (45/54)
アモキシシリン水和物 750mg (力価) クラリスロマイシン 400mg (力価) ラベプラゾールナトリウム 10mg	2回/日	89.7% (61/68)	87.8% (36/41)

()内は例数。

なお、海外で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の胃・十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験⁸⁾においても、同程度の成績が得られている。

注3) 各薬剤の投与量、及び投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量とは異なる(「用法・用量」の項参照)。
アモキシシリン水和物として1回1000mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回500mg(力価)及びラベプラゾールナトリウムとして1回20mgの3剤を1日2回、7日間経口投与

【薬効薬理】

1. 抗菌作用^{9)~11)}

- グラム陽性菌及びグラム陰性菌に広い抗菌作用を示し、特にブドウ球菌属、レンサ球菌属、大腸菌、インフルエンザ菌等に強い抗菌力を示す。また、抗レボネーマ作用も認められている。
- 作用は殺菌的であり、殺菌作用はアンピシリン水和物より強い。
- ヘリコバクター・ピロリに対する作用
 - 殺菌的な抗菌作用を示す。
 - アモキシシリン水和物とクラリスロマイシンとの併用における抗菌力には、相乗又は相加作用が認められ、いずれの菌株においても拮抗作用は認められていない。

2. 作用機序

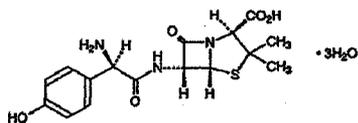
細菌の細胞壁の合成を阻害する。

3. 胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症に対するアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビターの3剤療法

- アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンともにランソプラゾールとの併用により、経口投与後の胃組織中濃度の上昇が認められる(ラット)。
- プロトンポンプインヒビターの強力な胃酸分泌抑制作用により胃内pHを上昇させることにより、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの抗菌活性が高まると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: アモキシシリン水和物 Amoxicillin Hydrate
 化学名: (2S,5R,6R)-6-[(2R)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetylamino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid trihydrate
 略名: AMPC
 分子式: C₁₆H₁₉N₃O₅S · 3H₂O = 419.45
 化学構造式:



性状: 白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
 溶解性: 水又はメタノールに溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。

【包装】

[分包] 1g×500包

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- Miki F.: an International Symposium on Amoxicillin (London 1973)
- 村川武雄, 他: Chemotherapy, 21, (8), 1399, (1973)
- 青河寛次, 他: Chemotherapy, 21, (8), 1780, (1973)
- 古谷 博, 他: Chemotherapy, 21, (8), 1752, (1973)
- 金沢 裕, 他: Chemotherapy, 21, (8), 1482, (1973)
- 近藤 茂, 他: Chemotherapy, 21, (8), 1638, (1973)
- 佐藤 清, 他: Chemotherapy, 21, (8), 1383, (1973)
- Chemotherapy, 21, (8), (1973)を中心に集計
- 中沢昭三, 他: Chemotherapy, 21, (8), 1375, (1973)
- 小野田洋一, 他: Jpn. J. Antibiotics, 30, (9), 744, (1977)
- 渡辺邦友, 他: Chemotherapy, 21, (8), 1369, (1973)

〈文献請求No.〉

- 001-996
000-222
013-106
013-075
000-192
000-190
000-224
000-225
000-151
000-208

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室
 〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1
 電話 03 (3282) 0069 ファクシムル 0120-850-150
 FAX 03 (3282) 0102
 受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日を除く)

製造販売元(輸入元)

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1

製造元

シグマ ファーマスーティカルズ
 (オーストラリア) Pty Ltd

※※2012年●月改訂(用法・用量追加、下線部分)(第17版)

※2011年11月改訂

貯法: 室温保存(湿気を避けること。)

使用期限: 包装に表示の期限内に使用すること

合成ペニシリン製剤

処方せん医薬品*

日本薬局方 アモキシシリンカプセル

パセトシン®カプセル125 パセトシン®カプセル250

PASETOCIN® Capsules

*注意-医師等の処方せんにより使用すること

日本標準商品分類番号

876131

	125mgカプセル	250mgカプセル
承認番号	21900AMX01777	21900AMX01778
薬価収載	2008年 6月	2008年 6月
販売開始	1975年 1月	1975年 1月
再審査結果	2009年 3月	
再評価結果	2004年 9月	
効能追加	梅毒: 1979年 9月	
	ヘリコバクター・ピロリ感染症: 2000年 9月	

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者
- 2) 伝染性単核症のある患者 [発疹の発現頻度を高めるおそれがある。]

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

品名	パセトシンカプセル125	パセトシンカプセル250
有効成分	1カプセル中 日局アモキシシリン水和物 125mg(力価)	1カプセル中 日局アモキシシリン水和物 250mg(力価)
添加物	日局ステアリン酸マグネシウム、カプセル本体に青色1号、日局ラウリル硫酸ナトリウム、日局酸化チタン、日局ゼラチン含有	

2. 製剤の性状

品名	色・号数	識別記号
パセトシンカプセル125	キャップ淡青色、ボディ白色の3号硬カプセル	KH806 (カプセル、PTPシートに表示)
パセトシンカプセル250	キャップ淡青色、ボディ白色の2号硬カプセル	KH807 (カプセル、PTPシートに表示)

【効能・効果】

<適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ヘリコバクター・ピロリ、梅毒トレポネーマ

<適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、精巣上体炎(副睾丸炎)、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、涙嚢炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃MALTリンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

(効能・効果に関連する使用上の注意)

- 1) 進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
- 2) 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例

にのみ除菌治療を行うこと。

- 3) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。

※※【用法・用量】

【ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症】

成人: アモキシシリン水和物として、通常1回250mg(力価)を1日3~4回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

小児: アモキシシリン水和物として、通常1日20~40mg(力価)/kgを3~4回に分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量として最大90mg(力価)/kgを超えないこと。

【ヘリコバクター・ピロリ感染症】

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用の場合

通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回200mg(力価)及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合

通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750mg(力価)、メトロニダゾールとして1回250mg及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

(用法・用量に関連する使用上の注意)

- 1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 2) 高度の腎障害のある患者には、投与量を減らすか、投与間隔をあけて投与するなど慎重に投与すること。【「慎重投与」の項参照】

※3) 本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合、プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして1回30mg、オメプラゾールとして1回20mg、ラベプラゾールナトリウムとして1回10mg又はエソメプラゾールとして1回20mgのいずれか1剤を選択する。

【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) セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
- 3) 高度の腎障害のある患者 [高い血中濃度が持続することがある。]
- 4) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- 5) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者 [ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。]

2. 重要な基本的注意

- 1) ショックがあらわれることがあるので、十分な問診を行うこと。
- 2) 本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意事項を必ず確認すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用が増強されるおそれがある。	腸内細菌によるビタミンKの産生を抑制することがある。
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。

4. 副作用

[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]

カプセル、細粒による承認時及び1977年12月までの副作用頻度調査において、19,052例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は997例(発現率5.2%)で、1,245件であった。主な副作用は胃腸障害898件(4.7%)、発疹等の皮膚症状281件(1.5%)、口内炎・舌炎等15件(0.08%)等であった。

[ヘリコバクター・ピロリ感染症]

○胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合
承認時までに行われた試験では430例中217例(50.5%)に、市販後の使用成績調査では3,491例中318例(9.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。また、外国で行われた試験では548例中179例(32.7%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。(再審査終了時)

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用の場合
承認時及び市販後臨床試験では513例中273例(53.2%)に、市販後の高齢者に対する特定使用成績調査では473例中40例(8.5%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。(再審査終了時)

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合
承認時まで国内で行われた試験では508例中205例(40.4%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

●アモキシシリン水和物、メトロニダゾール及びプロトンポンプインヒビター併用の場合
承認時まで国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。

○胃MALTリンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症
承認時まで国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。

1) 重大な副作用

- (1) ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、めまい、便意、耳鳴、発汗等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) 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)、急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、頭痛、関節痛、皮膚や粘膜の紅斑・水疱、膿疱、皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛等の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。

- (3) 重篤な顆粒球減少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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (4) 黄疸又はAST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等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投与を中止し、適切な処置を行

うこと。

- (5) 急性腎不全等の重篤な腎障害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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6) 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢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。

2) その他の副作用

[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]

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。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	痒疹、発熱	
血液		好酸球増多	
消化器	食欲不振、下痢、悪心・嘔吐、腹痛、消化不良		
菌交代症		口内炎、カンジダ症	
ビタミン欠乏症			ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)
その他		頭痛、めまい、耳鳴	梅毒患者の場合: ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応(発熱、全身倦怠感、頭痛等の発現、病変部の悪化)

[ヘリコバクター・ピロリ感染症]

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	1~5%未満	1%未満
過敏症		発疹	痒疹
精神神経系			頭痛、しびれ感、めまい、眠気、不眠、うつ状態
消化器	下痢(15.5%)、軟便(13.5%)、味覚異常	腹痛、腹部膨満感、口内炎、便秘、食道炎	口渇、悪心、舌炎、胃食道逆流、胸やけ、十二指腸炎、嘔吐、痔核、食欲不振
血液*		好中球減少、好酸球増多	貧血、白血球増多、血小板減少
肝臓*		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇	Al-P上昇、ビリルビン上昇
その他		尿蛋白陽性、トリグリセリド上昇、総コレステロール上昇・低下	尿糖陽性、尿酸上昇、倦怠感、熱感、動悸、発熱、QT延長、カンジダ症、浮腫、血圧上昇、霧視

※ 発現頻度は、胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター(ランソプラゾール、オメプラゾール又はラベプラゾールナトリウム)併用除菌治療の承認時までの成績に基づいている。

*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。

5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、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。

- 1) 高齢者では生理機能が低下していることが多く副作用が現れやすい。
- 2) 高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、臍帯血、羊水へ移行することが報告されている。なお、動物試験(ラット)において、アモキシシリン水和物(500mg/kg/日)、クラリスロマイシン(160mg/kg/日)及びランソプラゾール(50mg/kg/日)を併用投与すると、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。また、ラットにアモキシシリン水和物(400mg/kg/日以上)、クラリスロマイシン(50mg/kg/日以上)及びラベプラゾールナトリウム(25mg/kg/日)を4週間併用投与した試験で、雌で栄養状態の悪化が認められている。]

2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせることが望ましい。[母乳中へ移行することが報告されている。] (「薬物動態」の項参照)

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生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

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

9. その他の注意

1) ラットにアモキシシリン水和物(2000mg/kg/日)、ランソプラゾール(15mg/kg/日以上)を4週間併用経口投与した試験、及びマウスにアモキシシリン水和物(500mg/kg/日)、ランソプラゾール(100mg/kg/日)、クラリスロマイシン(25mg/kg/日)を4週間併用経口投与した試験で、アモキシシリン水和物を単独あるいは併用投与した動物に結晶尿が認められているが、結晶はアモキシシリン水和物が排尿後に析出したものであり、体内で析出したものではないことが確認されている。

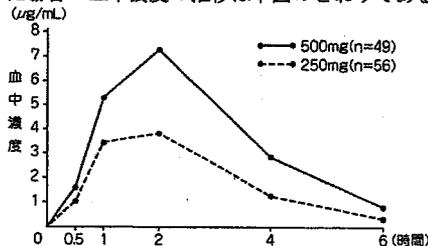
2) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意
ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼吸試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週間以降の時点で実施することが望ましい。

【薬物動態】

<アモキシシリン水和物単剤投与時>

1. 吸収¹⁾

健康人にアモキシシリン水和物250mg(力価)及び500mg(力価)を経口投与した場合の血中濃度の推移は下図のとおりである。



2. 分布

●体組織への分布(参考:ラットでのデータ)²⁾

アモキシシリン水和物100mg/kg(力価)をラットに経口投与した場合、1時間後の体組織への分布は肝臓>腎臓>血清>脾臓>肺>

心臓の順であった。

●移行性

母乳中への移行性 ³⁾ 4)	授乳婦にアモキシシリン水和物500mg(力価)単回投与後の母乳中移行は投与2~6時間後でtrace~0.6µg/mLであった。
その他の組織への移行性 ³⁾ ~6)	喀痰、胆汁中、骨髄内、臍帯血、羊水へ移行する。

●蛋白結合率(in vitro)⁷⁾

16~25%(ヒト血清)

3. 代謝⁸⁾

健康人5名にアモキシシリン水和物500mg(力価)を経口投与した場合、尿中代謝物としてペニシロ酸(penicilloic acid)が24時間までに20.7%排泄された。

4. 排泄⁹⁾

健康人にアモキシシリン水和物250mg(力価)及び500mg(力価)を経口投与した場合、6時間までに未変化体が、250mg投与で52.9%(31名の平均値)、500mg(力価)投与で46.2%(25名の平均値)尿中に排泄された。

<クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用時>

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

健康人6名にアモキシシリン水和物として1回1000mg(力価)^{※1)}、クラリスロマイシンとして1回400mg(力価)及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を同時に経口投与(絶食下)した場合、アモキシシリン水和物の薬物動態パラメータは下表のとおりである。

Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	AUC (µg·hr/mL)
10.05±1.62	1.67±0.52	1.0±0.2	29.04±7.15

mean±S.D.

なお、3剤併用時の3剤各々の血中濃度は単独投与時の血中濃度とほぼ同様の推移を示す。

また、健康人7名に3剤を同様の用量で同時に1日2回7日間反復経口投与したとき、薬物動態に変化は認められていない。

注1)アモキシシリン水和物としての承認用量は1回750mg(力価)であり、承認用量と異なる(「用法・用量」の項参照)。

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用の場合

健康人にアモキシシリン水和物として1回750mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回400mg(力価)及びオメプラゾールとして1回20mgの3剤を同時に1日2回7日間反復経口投与した場合、最終投与後のアモキシシリン水和物の薬物動態パラメータは下表のとおりである。

Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)
5.6878 ± 1.7574	4.2±1.1	1.15±0.14*	27.069±10.002*

n=11, mean±S.D., *: n=3

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合

健康人にアモキシシリン水和物として1回750mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回400mg(力価)及びラベプラゾールナトリウムとして1回20mgを1日2回7日間反復経口投与した場合、アモキシシリン水和物の薬物動態パラメータは下表のとおりである。ただし、投与第1日目及び第7日目は1日1回朝経口投与(絶食下)とした(計12回)。

Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	AUC ₀₋₁₂ (µg·hr/mL)
9.86±2.79	1.63±0.37	1.09±0.19*	25.82±5.41*

n=19, mean±S.D., *: n=16

【臨床成績】

[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]

1,335例の一般臨床試験(カプセル、細粒)における成績概要は次のとおりである。また、3種の二重盲検比較試験においても本剤の有効性が認められている。^{※)}

疾患名	有効率	
	有効以上(%)	やや有効以上(%)
表在性皮膚感染症(毛のう炎、膿痂疹)	23/35(65.7)	34/35(97.1)
深在性皮膚感染症(疔、よう、蜂窩織炎、癰疽、耳瘻、鼻瘻)	52/68(76.5)	59/68(86.8)
リンパ管・リンパ節炎[リンパ節炎]	8/9(88.9)	8/9(88.9)

慢性膿皮症〔膿皮症、痲疹、膿瘍、感染粉瘤〕	19/29(65.5)	25/29(86.2)
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染〔創傷および手術後の二次感染〕	11/20(55.0)	15/20(75.0)
びらん・潰瘍の二次感染〔褥瘡〕	3/7(42.9)	5/7(71.4)
乳腺炎	7/10(70.0)	8/10(80.0)
骨髄炎	6/9(66.7)	6/9(66.7)
咽頭・喉頭炎〔咽頭炎〕	9/10(90.0)	9/10(90.0)
扁桃炎	80/95(84.2)	82/95(86.3)
急性気管支炎、慢性呼吸器病変の二次感染〔気管支炎〕	34/44(77.3)	38/44(86.4)
肺炎	58/68(85.3)	61/68(89.7)
膀胱炎	215/270(79.6)	217/270(80.4)
腎盂腎炎〔腎盂腎炎、腎盂炎〕	41/63(65.1)	43/63(68.3)
前立腺炎〔急性症、慢性症〕	16/19(84.2)	16/19(84.2)
精巣上体炎〔副辜丸炎〕	2/2(-)	2/2(-)
淋菌感染症〔淋疾〕	59/68(86.8)	59/68(86.8)
子宮内感染	27/35(77.1)	27/35(77.1)
子宮付属器炎	31/38(81.6)	32/38(84.2)
子宮旁結合織炎	2/4(-)	2/4(-)
涙囊炎	2/4(-)	4/4(-)
麦粒腫	20/32(62.5)	26/32(81.3)
中耳炎	44/54(81.5)	45/54(83.3)
歯周組織炎〔歯齦膿瘍、歯槽骨炎〕	11/14(78.6)	11/14(78.6)
歯冠周炎〔智歯周囲炎〕	9/14(64.3)	12/14(85.7)
顎炎〔急性顎炎、顎骨周囲炎〕	12/18(66.7)	16/18(88.9)
猩紅熱	42/43(97.7)	43/43(100)

【ヘリコバクター・ピロリ感染症】

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍・十二指腸潰瘍の患者を対象とした除菌の臨床試験における除菌率は下表のとおりである。

*培養法及び組織診断法の結果がいずれも陰性

胃潰瘍・十二指腸潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率	
		胃潰瘍	十二指腸潰瘍
アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン 200mg(力価) ランソプラゾール 30mg	2回/日	87.5% (84/96)	91.1% (82/90)
アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン 400mg(力価) ランソプラゾール 30mg	2回/日	89.2% (83/93)	83.7% (82/98)

除菌率は基本解析対象集団を対象とした。()内は例数。

なお、米国及び英国で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験²²⁾においても、同程度の成績が認められている。

注2)各薬剤の投与量、投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量と異なる(「用法・用量」の項参照)。

米国:アモキシシリン水和物として1回1000mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回500mg(力価)及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を1日2回、10日間又は14日間経口投与
英国:アモキシシリン水和物として1回1000mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回250mg(力価)及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を1日2回、7日間経口投与

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用の場合

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍・十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の臨床試験における除菌率は下表のとおりである。

胃潰瘍・十二指腸潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率	
		胃潰瘍	十二指腸潰瘍
アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン 400mg(力価) オメプラゾール 20mg	2回/日	75.9% (44/58)	81.8% (45/55)

()内は例数。

なお、海外において、活動期又は癒癒期の十二指腸潰瘍患者、活動期の

胃潰瘍患者を対象とした試験²³⁾においても、同程度の成績が得られている。

注3)各薬剤の投与量、投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量と異なる(「用法・用量」の項参照)。

アモキシシリン水和物として1回1000mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回500mg(力価)及びオメプラゾールとして1回20mgの3剤を1日2回、7日間経口投与

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍・十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の市販後臨床試験における除菌率は下表のとおりである。

胃潰瘍・十二指腸潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率	
		胃潰瘍	十二指腸潰瘍
アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン 200mg(力価) オメプラゾール 20mg	2回/日	86.3% (63/73)	75.7% (53/70)
アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン 400mg(力価) オメプラゾール 20mg	2回/日	77.1% (54/70)	82.7% (62/75)

()内は例数。

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍・十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の臨床試験における除菌率は下表のとおりである。

胃潰瘍・十二指腸潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率	
		胃潰瘍	十二指腸潰瘍
アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン 200mg(力価) ラベプラゾールナトリウム 10mg	2回/日	87.7% (57/65)	83.3% (45/54)
アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン 400mg(力価) ラベプラゾールナトリウム 10mg	2回/日	89.7% (61/68)	87.8% (36/41)

()内は例数。

なお、海外で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の胃・十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験²⁴⁾においても、同程度の成績が得られている。

注4)各薬剤の投与量、投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量とは異なる(「用法・用量」の項参照)。

アモキシシリン水和物として1回1000mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回500mg(力価)及びラベプラゾールナトリウムとして1回20mgの3剤を1日2回、7日間経口投与

【薬効薬理】

1. 抗菌作用^{25)~27)}

1)グラム陽性菌及びグラム陰性菌に広い抗菌作用を示し、特にブドウ球菌属、レンサ球菌属、大腸菌、インフルエンザ菌等に強い抗菌力を示す。また、抗トレポネマ作用も認められている。

2)作用は殺菌的であり、殺菌作用はアンピシリン水和物より強い。

3)ヘリコバクター・ピロリに対する作用

(1)殺菌的な抗菌作用を示す。

(2)アモキシシリン水和物とクラリスロマイシンとの併用における抗菌力には、相乗又は相加作用が認められ、いずれの菌株においても拮抗作用は認められていない。

2. 作用機序

細菌の細胞壁の合成を阻害する。

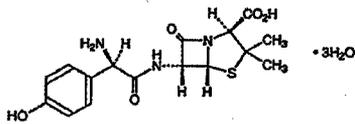
3. ヘリコバクター・ピロリ感染症に対するアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビターの3剤療法

1)アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンともにランソプラゾールとの併用により、経口投与後の胃組織中濃度の上昇が認められる(ラット)。

2)プロトンポンプインヒビターの強力な胃酸分泌抑制作用により胃内pHを上昇させることにより、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの抗菌活性が高まると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アモキシシリン水和物 Amoxicillin Hydrate
 化学名：(2*S*, 5*R*, 6*R*)-6-[(2*R*)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl) acetyl amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3. 2. 0] heptane-2-carboxylic acid trihydrate
 略名：AMPC
 分子式：C₁₆H₁₉N₅O₅S · 3H₂O=419.45
 化学構造式：



性状：白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
 溶解性：水又はメタノールに溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。

【包装】

パセトシンカプセル125：[PTP] 100カプセル(10カプセル×10)、
 パセトシンカプセル250：[PTP] 100カプセル(10カプセル×10)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉	〈文献請求No.〉
1) Miki F.: an International Symposium on Amoxycillin (London 1973)	001-996
2) 村川武雄, 他: Chemotherapy, 21, (8), 1399, (1973)	000-222
3) 青河寛次, 他: Chemotherapy, 21, (8), 1780, (1973)	013-106
4) 古谷 博, 他: Chemotherapy, 21, (8), 1752, (1973)	013-075
5) 金沢 裕, 他: Chemotherapy, 21, (8), 1482, (1973)	000-192
6) 近藤 茂, 他: Chemotherapy, 21, (8), 1638, (1973)	000-190
7) 佐藤 清, 他: Chemotherapy, 21, (8), 1383, (1973)	000-224
8) Chemotherapy, 21, (8), (1973)を中心に集計	
9) 中沢昭三, 他: Chemotherapy, 21, (8), 1375, (1973)	000-225
10) 小野田洋一, 他: Jpn. J. Antibiotics, 30, (9), 744, (1977)	000-151
11) 渡辺邦友, 他: Chemotherapy, 21, (8), 1369, (1973)	000-208

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室
 〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1
 電話 03 (3282) 0069 7リナ*代# 0120-850-150
 FAX 03 (3282) 0102
 受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日を除く)

製造販売元(輸入元)
協和発酵キリン株式会社
 東京都千代田区大手町1-6-1

※2012年●月改訂(用法・用量追加、下線部分)(第16版)

※2011年11月改訂

貯法: 室温保存(湿気を避けること。)

使用期限: 包装に表示の期限内に使用すること

合成ペニシリン製剤

処方せん医薬品

日本標準商品分類番号

878131

パセトシン®錠250

承認番号	15400EMZ00952
薬価収載	1981年 8月
販売開始	1981年 9月
再審査結果	2009年 3月
再評価結果	2004年 9月
効能追加	ヘリコバクター・ピロリ 感染症: 2000年9月

PASETOCIN® Tablets 250

アモキシシリン水和物錠

*注意-医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者
- 2) 伝染性単核症のある患者 [発疹の発現頻度を高めるおそれがある。]

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

有効成分	1錠中日局アモキシシリン水和物250mg(力価)
添加物	黄色5号アルミニウムレーキ、エチルセルロース、日局カルナウパロウ、日局カルメロースカルシウム、グリセリン脂肪酸エステル、日局軽質無水ケイ酸、日局結晶セルロース、日局酸化チタン、日局ステアリン酸マグネシウム、日局トウモロコシデンプン、日局ヒプロメロース(置換度タイプ: 2910)

2. 製剤の性状

直径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)	表面	裏面	側面	色調 剤皮	識別 記号
10.1	5.2	0.35				淡橙色 フィルム コート イン グ錠	KH816 (錠剤本体、 PTPシート に表示)

【効能・効果】

<適応菌種>

本剤に感性的ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ヘリコバクター・ピロリ、梅毒トレポネーマ

<適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、精巣上体炎(副睾丸炎)、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、涙囊炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃MALTリンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 1) 進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
- 2) 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。

3) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。

※※【用法・用量】

【ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症】

成人: アモキシシリン水和物として、通常1回250mg(力価)を1日3~4回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

小児: アモキシシリン水和物として、通常1日20~40mg(力価)/kgを3~4回に分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量として最大90mg(力価)/kgを超えないこと。

【ヘリコバクター・ピロリ感染症】

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用の場合

通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回200mg(力価)及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合

通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750mg(力価)、メトロニダゾールとして1回250mg及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

2) 高度の腎障害のある患者には、投与量を減らすか、投与間隔をあけて投与するなど慎重に投与すること。[「慎重投与」の項参照]

※3) 本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合、プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして1回30mg、オメプラゾールとして1回20mg、ラベプラゾールナトリウムとして1回10mg又はエソメプラゾールとして1回20mgのいずれか1剤を選択する。

【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) セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
- 3) 高度の腎障害のある患者 [高い血中濃度が持続することがある。]
- 4) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- 5) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者 [ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。]

2. 重要な基本的注意

- 1) ショックがあらわれることがあるので、十分な問診を行う

こと。

- 2) 本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意事項を必ず確認すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用が増強されるおそれがある。	腸内細菌によるビタミンKの産生を抑制することがある。
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。

4. 副作用

[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]

カプセル、細粒による承認時及び1977年12月までの副作用頻度調査において、19,052例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は997例(発現率5.2%)で、1,245件であった。主な副作用は胃腸障害898件(4.7%)、発疹等の皮膚症状281件(1.5%)、口内炎・舌炎等15件(0.08%)等であった。

[ヘリコバクター・ピロリ感染症]

○胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

承認時までに国内で行われた試験では430例中217例(50.5%)に、市販後の使用成績調査では3,491例中318例(9.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。また、外国で行われた試験では548例中179例(32.7%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。(再審査終了時)

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用の場合

承認時及び市販後臨床試験では513例中273例(53.2%)に、市販後の高齢者に対する特定使用成績調査では473例中40例(8.5%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。(再審査終了時)

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合

承認時までに国内で行われた試験では508例中205例(40.4%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

●アモキシシリン水和物、メトロンイダゾール及びプロトンポンプインヒビター併用の場合

承認時までに国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。

○胃MALTリンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

承認時までに国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。

1) 重大な副作用

- (1) ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、めまい、便意、耳鳴、発汗等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) 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)、急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、頭痛、関節痛、皮膚や粘膜の紅斑・水疱、膿疱、皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛等の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。

- (3) 重篤な顆粒球減少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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- (4) 黄疸又はAST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- (5) 急性腎不全等の重篤な腎障害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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- (6) 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢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。

2) その他の副作用

[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]

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。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	痒疹、発熱	
血液		好酸球増多	
消化器	食欲不振、下痢、悪心・嘔吐、腹痛、消化不良		
菌交代症		口内炎、カンジダ症	
ビタミン欠乏症			ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)
その他		頭痛、めまい、耳鳴	梅毒患者の場合：ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応(発熱、全身倦怠感、頭痛等の発現、病変部の悪化)

[ヘリコバクター・ピロリ感染症]

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	1~5%未満	1%未満
過敏症		発疹	痒疹
精神神経系			頭痛、しびれ感、めまい、眠気、不眠、うつ状態
消化器	下痢(15.5%)、軟便(13.5%)、味覚異常	腹痛、腹部膨満感、口内炎、便秘、食道炎	口渇、悪心、舌炎、胃食道逆流、胸やけ、十二指腸炎、嘔吐、痔核、食欲不振
血液*		好中球減少、好酸球増多	貧血、白血球増多、血小板減少
肝臓*		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇	Al-P上昇、ビリルビン上昇
その他		尿蛋白陽性、トリグリセリド上昇、総コレステロール上昇・低下	尿糖陽性、尿酸上昇、陽性感、熱感、動悸、発熱、QT延長、カンジダ症、浮腫、血圧上昇、霧視

* 発現頻度は、胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター(ランソプラゾール、オメプラゾール又はラベプラゾールナトリウム)併用除菌治療の承認時までの成績に基づいている。

* 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。

5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、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。

- 1) 高齢者では生理機能が低下していることが多く副作用が現れやすい。
- 2) 高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、臍帯血、羊水へ移行することが報告されている。なお、動物試験（ラット）において、アモキシシリン水和物（500mg/kg/日）、クラリスロマイシン（160mg/kg/日）及びランソプラゾール（50mg/kg/日）を併用投与すると、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。また、ラットにアモキシシリン水和物（400mg/kg/日以上）、クラリスロマイシン（50mg/kg/日以上）及びラベプラゾールナトリウム（25mg/kg/日）を4週間併用投与した試験で、雌で栄養状態の悪化が認められている。]
- 2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせることが望ましい。[母乳中へ移行することが報告されている。]（「薬物動態」の項参照）

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生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

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

9. その他の注意

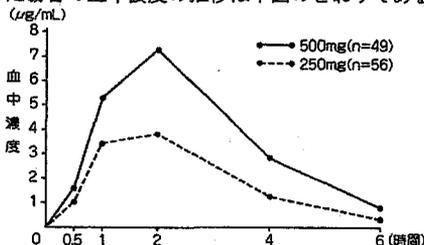
- 1) ラットにアモキシシリン水和物（2000mg/kg/日）、ランソプラゾール（15mg/kg/日以上）を4週間併用経口投与した試験、及びイスにアモキシシリン水和物（500mg/kg/日）、ランソプラゾール（100mg/kg/日）、クラリスロマイシン（25mg/kg/日）を4週間併用経口投与した試験で、アモキシシリン水和物を単独あるいは併用投与した動物に結晶尿が認められているが、結晶はアモキシシリン水和物が排尿後に析出したものであり、体内で析出したものではないことが確認されている。
- 2) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意
ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼吸試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週間以降の時点で実施することが望ましい。

【薬物動態】

<アモキシシリン水和物単剤投与時>

1. 吸収¹⁾

健常人にアモキシシリン水和物250mg（力価）及び500mg（力価）を経口投与した場合の血中濃度の推移は下図のとおりである。



2. 分布

●体組織への分布（参考：ラットでのデータ）²⁾

アモキシシリン水和物100mg/kg（力価）をラットに経口投与した場合、1時間後の体組織への分布は肝臓>腎臓>血清>脾臓>肺>

心臓の順であった。

●移行性

母乳中への移行性 ³⁾	授乳婦にアモキシシリン水和物500mg（力価）単回投与後の母乳中移行は投与2～6時間後でtrace～0.6µg/mLであった。
その他の組織への移行性 ³⁾⁻⁴⁾	喀痰、胆汁中、骨髄内、臍帯血、羊水へ移行する。

●蛋白結合率 (in vitro)⁵⁾

16～25%（ヒト血清）

3. 代謝⁶⁾

健常人5名にアモキシシリン水和物500mg（力価）を経口投与した場合、尿中代謝物としてペニシロ酸 (penicilloic acid) が24時間までに20.7%排泄された。

4. 排泄⁷⁾

健常人にアモキシシリン水和物250mg（力価）及び500mg（力価）を経口投与した場合、6時間までに未変化体が、250mg投与で52.9%（31名の平均値）、500mg（力価）投与で46.2%（25名の平均値）尿中に排泄された。

<クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用時>

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

健常人6名にアモキシシリン水和物として1回1000mg（力価）⁸⁾、クラリスロマイシンとして1回400mg（力価）及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を同時に経口投与（絶食下）した場合、アモキシシリン水和物の薬物動態パラメータは下表のとおりである。

Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	AUC (µg·hr/mL)
10.05±1.62	1.67±0.52	1.0±0.2	29.04±7.15

mean±S.D.

なお、3剤併用時の3剤各々の血中濃度は単独投与時の血中濃度とほぼ同様の推移を示す。

また、健常人7名に3剤を同様の用量で同時に1日2回7日間反復経口投与したとき、薬物動態に変化は認められていない。

注1) アモキシシリン水和物としての承認用量は1回750mg（力価）であり、承認用量と異なる（「用法・用量」の項参照）。

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用の場合

健常人にアモキシシリン水和物として1回750mg（力価）、クラリスロマイシンとして1回400mg（力価）及びオメプラゾールとして1回20mgの3剤を同時に1日2回7日間反復経口投与した場合、最終投与後のアモキシシリン水和物の薬物動態パラメータは下表のとおりである。

Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)
5.6878 ±1.7574	4.2±1.1	1.15±0.14*	27.069±10.002*

n=11, mean±S.D., *: n=3

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合

健常人にアモキシシリン水和物として1回750mg（力価）、クラリスロマイシンとして1回400mg（力価）及びラベプラゾールナトリウムとして1回20mgを1日2回7日間反復経口投与した場合、アモキシシリン水和物の薬物動態パラメータは下表のとおりである。ただし、投与第1日目及び第7日目は1日1回朝経口投与（絶食下）とした（計12回）。

Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	AUC ₀₋₁₂ (µg·hr/mL)
9.86±2.79	1.63±0.37	1.09±0.19*	25.82±5.41*

n=19, mean±S.D., *: n=16

【臨床成績】

〔ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症〕

1,335例の一般臨床試験（カプセル、細粒）における成績概要は次のとおりである。また、3種の二重盲検比較試験においても本剤の有用性が認められている。⁹⁾

疾患名	有効率	
	有効以上 (%)	やや有効以上 (%)
表在性皮膚感染症 [毛のう炎、膿瘡疹]	23/35 (65.7)	34/35 (97.1)

深在性皮膚感染症〔瘡、よう、蜂窩織炎、癩、耳瘻、鼻瘻〕	52/68(76.5)	59/68(86.8)
リンパ管・リンパ節炎〔リンパ節炎〕	8/9(88.9)	8/9(88.9)
慢性膿皮症〔膿皮症、痤瘡、膿瘍、感染粉瘤〕	19/29(65.5)	25/29(86.2)
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染〔創傷および手術後の二次感染〕	11/20(55.0)	15/20(75.0)
びらん・潰瘍の二次感染〔褥瘡〕	3/7(42.9)	5/7(71.4)
乳腺炎	7/10(70.0)	8/10(80.0)
骨髓炎	6/9(66.7)	6/9(66.7)
咽喉・喉頭炎〔咽喉炎〕	9/10(90.0)	9/10(90.0)
扁桃炎	80/95(84.2)	82/95(86.3)
急性気管支炎、慢性呼吸器病変の二次感染〔気管支炎〕	34/44(77.3)	38/44(86.4)
肺炎	58/68(85.3)	61/68(89.7)
膀胱炎	215/270(79.6)	217/270(80.4)
腎盂腎炎〔腎盂炎、腎炎〕	41/63(65.1)	43/63(68.3)
前立腺炎〔急性症、慢性症〕	16/19(84.2)	16/19(84.2)
精巣上体炎〔副睾丸炎〕	2/2(-)	2/2(-)
淋菌感染症〔淋疾〕	59/68(86.8)	59/68(86.8)
子宮内感染	27/35(77.1)	27/35(77.1)
子宮付属器炎	31/38(81.6)	32/38(84.2)
子宮旁結合織炎	2/4(-)	2/4(-)
涙囊炎	2/4(-)	4/4(-)
麦粒腫	20/32(62.5)	26/32(81.3)
中耳炎	44/54(81.5)	45/54(83.3)
歯周組織炎〔歯齦膿瘍、歯槽骨炎〕	11/14(78.6)	11/14(78.6)
歯冠周囲炎〔智歯周囲炎〕	9/14(64.3)	12/14(85.7)
顎炎〔急性顎炎、顎骨周囲炎〕	12/18(66.7)	16/18(88.9)
猩紅熱	42/43(97.7)	43/43(100)

【ヘリコバクター・ピロリ感染症】

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍・十二指腸潰瘍の患者を対象とした除菌の臨床試験における除菌率は下表のとおりである。

*培養法及び組織診断法の結果がいずれも陰性

胃潰瘍・十二指腸潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率	
		胃潰瘍	十二指腸潰瘍
アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン 200mg(力価) ランソプラゾール 30mg	2回/日	87.5% (84/96)	91.1% (82/90)
アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン 400mg(力価) ランソプラゾール 30mg	2回/日	89.2% (83/93)	83.7% (82/98)

除菌率は基本解析対象集団を対象とした。()内は例数。

なお、米国及び英国で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験²⁾においても、同程度の成績が認められている。

注2)各薬剤の投与量、投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量と異なる(「用法・用量」の項参照)。

米国:アモキシシリン水和物として1回1000mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回500mg(力価)及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を1日2回、10日間又は14日間経口投与

英国:アモキシシリン水和物として1回1000mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回250mg(力価)及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を1日2回、7日間経口投与

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用の場合

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍・十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の臨床試験における除菌率は下表のとおりである。

胃潰瘍・十二指腸潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率	
		胃潰瘍	十二指腸潰瘍
アモキシシリン水和物	2回/日	75.9%	81.8%

750mg(力価) クラリスロマイシン 400mg(力価) オメプラゾール 20mg	(44/58)	(45/55)
---	---------	---------

()内は例数。

なお、海外において、活動期又は癒後期の十二指腸潰瘍患者、活動期の胃潰瘍患者を対象とした試験³⁾においても、同程度の成績が得られている。

注3)各薬剤の投与量、投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量と異なる(「用法・用量」の項参照)。

アモキシシリン水和物として1回1000mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回500mg(力価)及びオメプラゾールとして1回20mgの3剤を1日2回、7日間経口投与

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍・十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の市販後臨床試験における除菌率は下表のとおりである。

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率	
		胃潰瘍	十二指腸潰瘍
アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン 200mg(力価) オメプラゾール 20mg	2回/日	86.3% (63/73)	75.7% (63/70)
アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン 400mg(力価) オメプラゾール 20mg	2回/日	77.1% (54/70)	82.7% (62/75)

()内は例数。

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍・十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の臨床試験における除菌率は下表のとおりである。

胃潰瘍・十二指腸潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率	
		胃潰瘍	十二指腸潰瘍
アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン 200mg(力価) ラベプラゾールナトリウム 10mg	2回/日	87.7% (67/65)	83.3% (45/54)
アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン 400mg(力価) ラベプラゾールナトリウム 10mg	2回/日	89.7% (61/68)	87.8% (36/41)

()内は例数。

なお、海外で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の胃・十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験⁴⁾においても、同程度の成績が得られている。

注4)各薬剤の投与量、投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量とは異なる(「用法・用量」の項参照)。

アモキシシリン水和物として1回1000mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回500mg(力価)及びラベプラゾールナトリウムとして1回20mgの3剤を1日2回、7日間経口投与

【薬効薬理】

1. 抗菌作用^{9)~11)}

1)グラム陽性菌及びグラム陰性菌に広い抗菌作用を示し、特にブドウ球菌属、レンサ球菌属、大腸菌、インフルエンザ菌等に強い抗菌力を示す。また、抗トレポネマ作用も認められている。

2)作用は殺菌的であり、殺菌作用はアンピシリン水和物より強い。

3)ヘリコバクター・ピロリに対する作用

(1)殺菌的な抗菌作用を示す。

(2)アモキシシリン水和物とクラリスロマイシンとの併用における抗菌力には、相乗又は相加作用が認められ、いずれの菌株においても拮抗作用は認められていない。

2. 作用機序

細菌の細胞壁の合成を阻害する。

3. ヘリコバクター・ピロリ感染症に対するアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビターの3剤療法

- 1) アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンともにランソプラゾールとの併用により、経口投与後の胃組織中濃度の上昇が認められる(ラット)。
- 2) プロトンポンプインヒビターの強力な胃酸分泌抑制作用により胃内pHを上昇させることにより、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの抗菌活性が高まると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

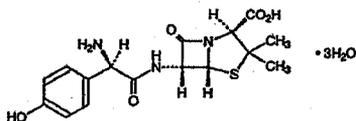
一般名：アモキシシリン水和物 Amoxicillin Hydrate

化学名：(2*S*, 5*R*, 6*R*) -6-[(2*R*)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl) acetyl amino] -3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3. 2. 0] heptane-2-carboxylic acid trihydrate

略名：AMPC

分子式：C₁₆H₁₉N₃O₅S · 3H₂O=419.45

化学構造式：



性状：白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

溶解性：水又はメタノールに溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。

【包装】

パセトシン錠250：[PTP] 100錠(10錠×10)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Miki F. : an International Symposium on Amoxycillin (London 1973)
- 2) 村川武雄, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1399, (1973)
- 3) 青河寛次, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1780, (1973)
- 4) 古谷 博, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1752, (1973)
- 5) 金沢 裕, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1482, (1973)
- 6) 近藤 茂, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1638, (1973)
- 7) 佐藤 清, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1383, (1973)
- 8) Chemotherapy, 21, (8), (1973)を中心に集計
- 9) 中沢昭三, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1375, (1973)
- 10) 小野田洋一, 他 : Jpn. J. Antibiotics, 30, (9), 744, (1977)
- 11) 渡辺邦友, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1369, (1973)

〈文献請求No.〉

001-996
000-222
013-106
013-075
000-192
000-190
000-224
000-225
000-151
000-208

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

電話 03 (3282) 0069 ファクシマール 0120-850-150

FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日を除く)

製造販売元(輸入元)

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1

(新聞発表用)

1	販売名	①ベプシドカプセル25mg、同50mg ②ラステットSカプセル25mg、同50mg
2	一般名	エトポシド
3	申請者名	① Bristol-Myers 株式会社 ② 日本化薬株式会社
4	成分・含量	1カプセル中にエトポシド25mg又は50mgを含有するカプセル剤
5	用法・用量	1. 肺小細胞癌 エトポシドとして、通常成人1日175～200mgを5日間連続経口投与し、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、投与量は疾患、症状により適宜増減する。 2. 悪性リンパ腫 患者の状態に応じA法又はB法を選択する。 A法：エトポシドとして、通常成人1日175～200mgを5日間連続経口投与し、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、投与量は疾患、症状により適宜増減する。 B法：エトポシドとして、通常成人1日50mgを21日間連続経口投与し、1～2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。 3. 子宮頸癌 エトポシドとして、通常成人1日50mgを21日間連続経口投与し、1～2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 なお、投与量は疾患、症状により適宜減量する。 4. <u>がん化学療法後に増悪した卵巣癌</u> <u>エトポシドとして、通常成人1日50mg/m²を21日間連続経口投与し、1週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。</u> <u>なお、患者の状態により適宜減量する。</u> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
6	効能・効果	肺小細胞癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌、 <u>がん化学療法後に増悪した卵巣癌</u> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
7	備考	本剤は、抗悪性腫瘍化合物であるエトポシドのカプセル剤である。 添付文書(案)を別紙として添付

添付文書(案)

※2012年〇月改訂(第11版)
2010年1月改訂

日本標準商品分類番号
87424

貯法：室温保存，吸湿注意
使用期限：3年(使用期限の年月は外箱に記載されています。)

	50mg	25mg
承認番号	21900AMX00930	21900AMX00929
薬価収載	2007年12月	2007年12月
販売開始	1994年7月	1994年7月
効能追加	2012年〇月	2012年〇月

抗悪性腫瘍剤

創薬、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

ベプシドカプセル 50mg

ベプシドカプセル 25mg

VEPESID Capsules

(エトポシドカプセル)

※【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。

【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) 本剤に対する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）

【組成・性状】

1. 組成

ベプシドカプセル50mg、ベプシドカプセル25mg は1カプセル中、それぞれエトポシド50mg、25mg を含有する。添加剤としてマクロゴール、ポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース及び無水クエン酸、カプセル本体にゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリソルベート80を含有する。

2. 製剤の性状

本剤は、白色の帯により接着された薄いだいだい色の硬カプセル剤で、内容液は淡黄白色澄明の粘性の液である。

製剤	形状	サイズ	重さ(g)	識別コード
ベプシドカプセル 50mg		2号カプセル	0.45	BMS305
ベプシドカプセル 25mg		4号カプセル	0.23	BMS304

※【効能又は効果】

肺小細胞癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌

※<効能・効果に関連する使用上の注意>

卵巣癌に対して本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

※【用法及び用量】

1. 肺小細胞癌
エトポシドとして、通常成人1日175~200mgを5日間連続経口投与し、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、投与量は疾患、症状により適宜増減する。
2. 悪性リンパ腫
患者の状態に応じA法又はB法を選択する。
A法：エトポシドとして、通常成人1日175~200mgを5日間連続経口投与し、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、投与量は疾患、症状により適宜増減する。
B法：エトポシドとして、通常成人1日50mgを21日間連続経口投与し、1~2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。
3. 子宮頸癌
エトポシドとして、通常成人1日50mgを21日間連続経口投与し、1~2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、投与量は疾患、症状により適宜減量する。
4. がん化学療法後に増悪した卵巣癌
エトポシドとして、通常成人1日50mg/m²を21日間連続経口投与し、1週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。

【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) 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) 肝障害のある患者〔代謝機能等が低下しているため、副作用が強くあらわれることがある。〕

- (3) 腎障害のある患者〔腎機能が低下しているため、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〔致命的な全身症状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) 本剤の投与により骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、以下の点に注意すること。
 - 1) 緊急時に十分処置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。
 なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。
 - 2) 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、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。骨髄抑制は用量依存的に発現する副作用であり、用量規制因子である。白血球減少の最低値は一般に、5日間投与〔肺小細胞癌及び悪性リンパ腫（A法）〕においては投与開始日より約2～3週間後¹⁾に、21日間投与〔悪性リンパ腫（B法）及び子宮頸癌〕においては投与開始日より約3週間後²⁾にあらわれる。
 - 3) 化学療法を繰り返す場合には、副作用からの十分な回復を考慮し、肺小細胞癌及び悪性リンパ腫（A法）においては少なくとも3週間の休薬、悪性リンパ腫（B法）及び子宮頸癌においては少なくとも1～2週間の休薬を行うこと。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。
 - 4) 他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射を併用する場合には、骨髄抑制等の副作用が増悪することがあるので、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。
- (2) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3) 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。
- (4) 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（「9. その他の注意」の項の(1)参照）。
- (5) 手術あるいは放射線治療の補助化学療法として用いた場合、その有効性・安全性は確立していない。
- (6) 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ので、十分に注意すること。^{3)~5)}

※ (7) 卵巣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：エトボシド（卵巣癌）」等）を熟読すること。

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	骨髄抑制等を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。	ともに骨髄抑制作用を有する。

4. 副作用

<概要>

1) 5日間連続投与（承認時から再審査終了時及び剤形追加承認時）

総症例 1,648 例（承認時 375 例及び市販後調査 1,273 例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は75.9%であり、主なものは白血球減少48.2%、貧血（赤血球減少及びヘモグロビン減少）30.9%、血小板減少20.3%、脱毛32.6%、食欲不振28.0%、嘔気20.7%、嘔吐9.7%、倦怠感9.4%、口内炎5.8%であった。

2) 21日間連続投与（承認時）

総症例181例における副作用及び臨床検査値異常の発現率は96.7%であり、主なものは白血球減少75.1%、ヘモグロビン減少65.7%、血小板減少14.9%、脱毛59.1%、食欲不振51.4%、悪心・嘔吐42.0%、倦怠感30.9%、口内炎13.8%等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 汎血球減少（0.2%）等の骨髄抑制：汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血、貧血等があらわれることがあるので、頻回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減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
- 2) 間質性肺炎（0.2%）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多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。

(2) その他の副作用

頻度種類	10%以上	1～10%未満	1%未満
肝臓		AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, ビリルビン上昇, γ-GTP 上昇, Al-P 上昇, LDH 上昇	
腎臓		BUN 上昇, クレアチニン上昇	尿蛋白
消化器	悪心・嘔吐, 食欲不振	口内炎, 下痢, 腹痛, 便秘	
過敏症		発疹	

皮膚	脱毛		紅斑, そう痒, 色素沈着
精神神経系		頭痛	しびれ, 一過性皮質盲
循環器			心電図異常, 不整脈, 頻脈, 血圧低下
電解質			ナトリウム異常, クロール異常, カリウム異常, カルシウム異常
その他	倦怠感	発熱, 血清総蛋白減少	顔面潮紅, 浮腫, 味覚異常

注: 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)が低下しており, 本剤の投与で骨髄抑制等の副作用が高頻度に発現しているため, 頻回に臨床検査を行い, 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・ウサギ)で催奇形性, 胎児毒性が認められている。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔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

小児に対する安全性は確立していないので, 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。なお, 子宮頸癌では小児に対する使用経験はない。

8. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること(PTPシートの罅隙により, 硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し, 更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。

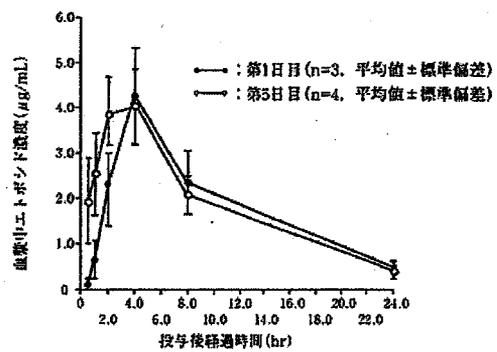
9. その他の注意

- (1) 動物実験(イヌ・ラット)で精巣の萎縮, 精子形成障害が発現し, 投与後約1カ月の休薬において回復性は認められなかった。これらの毒性については, 別の動物実験で投与後2又は3カ月の休薬において回復又は回復傾向が認められている。
- (2) 細菌での修復試験, 復帰変異試験, マウスの小核試験において変異原性が認められている。

【薬物動態】^{2), 9)}

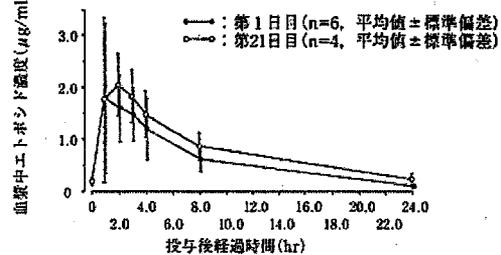
1. 癌患者に本剤1日1回150mgを5日間経口投与したところ, 1日目と5日目の血中濃度の推移に差はなく, 蓄積傾向は認められなかった。

1日目と5日目の血中濃度推移



2. 癌患者に本剤1日1回50mgを21日間経口投与したところ, 1日目と21日目の血中濃度の推移に差はなく, 蓄積傾向は認められなかった。

1日目と21日目の血中濃度推移



【臨床成績】^{9)~20)}

1. 肺小細胞癌
単独投与の試験における奏効率は25.0% (33/132)であった。また, 併用療法の試験における奏効率は23.1% (3/13)であった。
2. 悪性リンパ腫
単独投与の試験のA法(5日間投与)における奏効率は44.3% (43/97), B法(21日間投与)における奏効率は53.0% (44/83)であった。また, 併用療法の試験のA法(5日間投与)における奏効率は81.8% (9/11)であった。
3. 子宮頸癌
単独投与の試験(21日間投与)における奏効率は23.5% (23/98)であった。また, 子宮頸癌における病理組織別奏効率は, 扁平上皮癌では27.1% (23/85)であったが, 腺癌8例(うち未治療例1例)及び腺扁平上皮癌5例(うち未治療例はなし)では奏効率はなかった。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用^{21)~23)}
マウス可移植性ルイス肺癌に対して抗腫瘍作用が認められた。
ヌードマウスの可移植性ヒト悪性リンパ腫 (Case2及びCase6), ヒト肺癌 (LX-1, Lu-134, N231, Lu-24, Lu-61), ヌードマウス皮下移植ヒト子宮頸癌 (HeLa S3, TCO-1) 及びヌードマウス子宮移植ヒト子宮頸癌 (HeLa S3) に対して増殖抑制効果を示した。
2. 作用機序^{24)~27)}
細胞周期のS期後半からG₂期にある細胞に対して殺

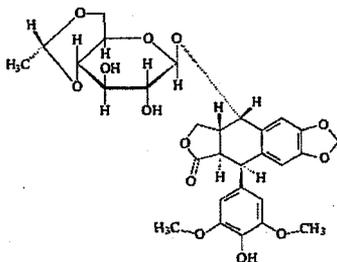
細胞作用を示し、その機序は、DNA に対する直接作用ではなく、DNA 構造変換を行う酵素トポイソメラーゼ II の活性を阻害するなどが考えられる。また、この殺細胞作用は作用濃度と作用時間の双方に依存して増強する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エトポシド (Etoposide)

化学名：

(5*R*,5*aR*,8*aR*,9*S*)-9-[[4,6-*O*-(1*R*)-Ethylidene-β-D-glucopyranosyl]oxy]-5-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-5,8,8*a*,9-tetrahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-6(5*aH*)-one
構造式：



分子式：C₂₉H₃₂O₁₃

分子量：588.56

性状：エトポシドは、白色の結晶又は結晶性の粉末である。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：約 260°C (分解)

【承認条件】

子宮頸癌に対する国内における本剤の臨床的有効性及び安全性を確認するため、国内での適切な臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

【包装】

ベプシドカプセル 50mg : 20 カプセル

ベプシドカプセル 25mg : 40 カプセル

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) 小川一誠ほか：癌と化学療法,10(11),2403(1983)
- 2) 野田起一郎ほか：癌と化学療法,21(10),1633(1994)
- 3) Ratain,M.J.et al. : Blood,70(5),1412(1987)
- 4) Pui,C.H.et al. : New Eng.J.Med.,325(24),1682(1991)
- 5) Pedersen-Bjergaard,J.et al. : Lancet,338(10),359(1991)
- 6) Sugita,K.et al. : Am.J.Ped.Hema.Oncol.,15(1),99(1993)
- 7) 黒田浩明ほか：小児外科,27(10),1246(1995)
- 8) 平林一美ほか：日小児血液会誌,9,223(1995)
- 9) 朴 勤植ほか：基礎と臨床,26(3),1136(1992)
- 10) 吉田 喬ほか：癌と化学療法,21(16),2793(1994)
- 11) 仁井谷久暢ほか：癌と化学療法,19(4),561(1992)
- 12) 木村禰代二ほか：癌と化学療法,12(10),2011(1985)
- 13) 古瀬清行ほか：癌と化学療法,12(12),2352(1985)
- 14) 松井祐佐公ほか：癌と化学療法,12(9),1801(1985)
- 15) 本間 威ほか：癌と化学療法,12(2),309(1985)
- 16) 木村禰代二ほか：癌と化学療法,13(3),496(1986)
- 17) 小西一郎ほか：癌と化学療法,12(7),1482(1985)

- 18) 三比和美ほか：癌と化学療法,12(2),314(1985)
- 19) 野田起一郎ほか：癌と化学療法,25(13),2061(1998)
- 20) 池田正典ほか：癌と化学療法,25(14),2249(1998)
- 21) 森田真寿行ほか：日薬理誌,87(1),53(1986)
- 22) 岡本一也ほか：薬理と臨床,5(12),2175(1995)
- 23) 松本小百合ほか：癌と化学療法,26(9),1313(1999)
- 24) Izumi,Y.et al. : Acta Haematol.Jpn.,48,1371(1985)
- 25) Wozniak,A.J.et al. : Cancer Research, 43,120(1983)
- 26) Krishan,A.et al. : J.Cell.Biology,66,521(1975)
- 27) Chen,G.L.et al. : J.Biol.Chem.,259(21),13560(1984)

文献請求先

ブリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部
(住所) 東京都新宿区西新宿 6-5-1
(TEL) 0120-093-507

◎登録商標



製薬
販売元

ブリストル・マイヤーズ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

※※2012年〇月改訂 14
 ※2009年8月改訂 13

抗悪性腫瘍剤

ラストット®Sカプセル25mg
 ラステット®Sカプセル50mg

Lastet® S Cap. 25・50mg
 エトボシド製剤

日本標準商品分類番号	
8 7 4 2 4	

※<規制区分>
 劇薬、処方せん医薬品*
 <貯法>
 室温保存、吸湿注意
 <使用期限>
 3年(外箱に表示)

承認番号	25mg	21800AMX10308
	50mg	21800AMX10208
薬価収載	2006年6月	
販売開始	1994年3月	
再審査結果	1995年3月	
※※ 効能追加	2012年〇月	

*注意・医師等の処方せんにより使用すること

※※【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。

※※【用法・用量】

- 肺小細胞癌
 エトボシドとして、通常成人1日175~200mgを5日間連続経口投与し、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、投与量は疾患、症状により適宜増減する。
- 悪性リンパ腫
 患者の状態に応じA法又はB法を選択する。
 A法：エトボシドとして、通常成人1日175~200mgを5日間連続経口投与し、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、投与量は疾患、症状により適宜増減する。
 B法：エトボシドとして、通常成人1日50mgを21日間連続経口投与し、1~2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
 なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。
- 子宮頸癌
 エトボシドとして、通常成人1日50mgを21日間連続経口投与し、1~2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は疾患、症状により適宜減量する。
- がん化学療法後に増悪した卵巣癌
 エトボシドとして、通常成人1日50mg/m²を21日間連続経口投与し、1週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
 なお、患者の状態により適宜減量する。

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

- 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。]
- 本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 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]

【組成・性状】

1. 組成

ラストット S カプセル25mg及びラストット S カプセル50mgは、1カプセル中にそれぞれ次の成分を含有する。

	成分	含有量	
		Sカプセル25mg	Sカプセル50mg
有効成分	エトボシド	25mg	50mg
添加物	マクロゴール、ポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、クエン酸(カプセル本体) ラウリル硫酸Na、ポリソルベート80		

2. 製剤の性状

ラストット S カプセル25mg及びラストット S カプセル50mgは、白色の帯により接着された薄いだいだ色の硬カプセル剤で、内容液は淡黄白色澄明の粘性の液である。

	識別コード	外形	重量(g)
ラストット S カプセル25mg	NK7014	④	0.23
ラストット S カプセル50mg	NK7015	②	0.45

※※【効能・効果】

肺小細胞癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌

※※<効能・効果に関連する使用上の注意>

卵巣癌に対して本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

【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)
 - 骨髄抑制のある患者
 [骨髄抑制を増悪させることがある。]
 - 肝障害のある患者
 [代謝機能等が低下しているため、副作用が強くあらわれることがある。]
 - 腎障害のある患者
 [腎機能が低下しているため、副作用が強くあらわれることがある。]
 - 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。]
 - 水痘患者
 [致命的の全身症状があらわれるおそれがある。]
 - 高齢者
 [「5. 高齢者への投与」の項参照]
 - 小児
 [「7. 小児等への投与」の項参照]
 - 長期間使用している患者
 [骨髄抑制等が強くあらわれ、遅延性に推移することがある。]

※※2. 重要な基本的注意

- 本剤の投与により骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、

以下の点に注意すること。

- 1) 緊急時に十分処置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。
なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。
- 2) 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、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。骨髄抑制は用量依存的に発現する副作用であり、用量規制因子である。白血球減少の最低値は一般に、5日間投与〔肺小細胞癌及び悪性リンパ腫（A法）〕においては投与開始日より約2～3週間後¹⁾に、21日間投与〔悪性リンパ腫（B法）及び子宮頸癌〕においては投与開始日より約3週間後²⁾にあらわれる。
- 3) 化学療法を繰り返す場合には、副作用からの十分な回復を考慮し、肺小細胞癌及び悪性リンパ腫（A法）においては少なくとも3週間の休薬、悪性リンパ腫（B法）及び子宮頸癌においては少なくとも1～2週間の休薬を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、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。
- 4) 他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射を併用する場合には、骨髄抑制等の副作用が増悪することがあるので、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。
- (2) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3) 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。
- (4) 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。
〔「9.その他の注意」の項の(1)参照〕
- (5) 手術あるいは放射線治療の補助化学療法として用いた場合、その有効性・安全性は確立していない。
- (6) 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ので、十分に注意すること。
3～8)
- (7) 卵巣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：エトボシド（卵巣癌）」等）を熟読すること。

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	骨髄抑制等を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。	ともに骨髄抑制作用を有する。

4. 副作用

<概要>

1) 5日間連続投与

総症例1,648例（承認時375例、市販後調査1,273例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は75.9%であり、主なものは白血球減少48.2%、貧血（赤血球減少及びヘモグロビン減少）30.9%、血小板減少20.3%、脱毛32.6%、食欲不振28.0%、嘔気20.7%、嘔吐9.7%、倦怠感9.4%、口内炎5.8%等であった。〔再審査終了時及び剤型追加承認時〕

2) 21日間連続投与

総症例181例における副作用及び臨床検査値異常の発現率は96.7%であり、主なものは白血球減少75.1%、ヘモグロビン減少65.7%、血小板減少14.9%、脱毛59.1%、食欲不振51.4%、悪心・嘔吐42.0%、倦怠感30.9%、口内炎13.8%等であった。〔承認時〕

(1) 重大な副作用

- 1) 汎血球減少（0.2%）等の骨髄抑制：汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血、貧血等があらわれることがあるので、頻回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減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
- 2) 間質性肺炎（0.2%）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多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。

(2) その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇	
腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇	尿蛋白
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	口内炎、下痢、腹痛、便秘	
過敏症 [※]		発疹	
皮膚	脱毛		紅斑、癢疹、色素沈着
精神神経系		頭痛	しびれ、一過性皮質盲
循環器			心電図異常、不整脈、頻脈、血圧低下
電解質			ナトリウム異常、クロール異常、カリウム異常、カルシウム異常
その他	倦怠感	発熱、血清総蛋白減少	顔面潮紅、浮腫、味覚異常

注) 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）が低下しており、本剤の投与で骨髄抑制等の副作用が高頻度に発現しているため、頻回に臨床検査を行い、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・ウサギ）で催奇形性、胎児毒性が認められている。〕

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。

〔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

小児に対する安全性は確立していないので、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。なお、子宮頸癌では小児に対する使用経験はない。

8. 適用上の注意

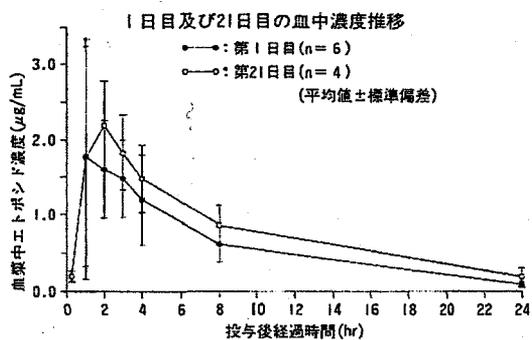
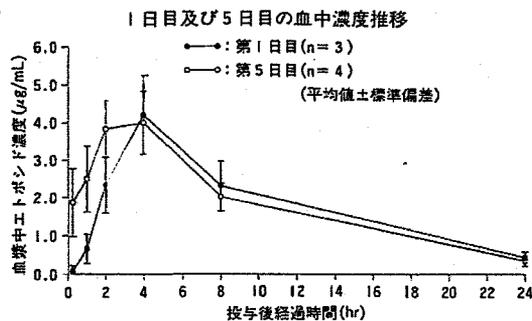
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

9. その他の注意

- (1) 動物実験(イヌ・ラット)で精巣の萎縮、精子形成障害が発現し、投与後約1ヵ月の休薬において回復性は認められなかった。これらの毒性については、別の動物実験で投与後2又は3ヵ月の休薬において回復又は回復傾向が認められている。
- (2) 細菌での修復試験、復帰変異試験、マウスの小核試験において変異原性が認められている。

【薬物動態】

- 1. 本剤の癌患者への5日間連日経口投与(1日150mg/body)において1日目と5日目の血中濃度の推移に差はなく、蓄積傾向は認められなかった。⁹⁾
- 2. 本剤の癌患者への21日間連日経口投与(1日50mg/body)において1日目と21日目の血中濃度の推移に差はなく、蓄積傾向は認められなかった。²⁾



【臨床成績】^{9~18)}

本剤における臨床試験成績の概要は次のとおりである。

腫瘍	投与方法		奏効率
	単独投与	他剤併用	
肺小細胞癌	単独投与	5日間投与	25.0% (33/132)
	他剤併用	5日間投与	23.1% (3/13)
悪性リンパ腫	単独投与	5日間投与	44.3% (43/97)
	他剤併用	5日間投与	81.8% (9/11)
	単独投与	21日間投与	53.0% (44/83)
子宮頸癌*)	単独投与	21日間投与	23.5% (23/98)

*) 子宮頸癌における病理組織別奏効率は、扁平上皮癌では27.1%(23/85)であったが、腺癌8例(うち未治療例1例)及び腺扁平上皮癌5例(うち未治療例はなし)では奏効例はなかった。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果^{19~21)}

マウスLewis肺癌に対して抗腫瘍作用が認められた。ヌードマウス移植性ヒト悪性リンパ腫 (Case2 及び Case6)、ヒト肺癌 (LX-1、Lu-134、N231、IU-24、Lu-61)、ヌードマウス皮下移植ヒト子宮頸癌 (Hela S3、TCO-1) 及びヌードマウス子宮移植ヒト子宮頸癌 (Hela S3) に対して増殖抑制効果を示した。

2. 作用機序

エトポシドはTopo-IIによるDNA切断作用を阻害した。培養癌細胞 (HeLa S3) の細胞周期進行はエトポシドの1時間接触では30 µg/mL以上で、また48時間接触では1 µg/mL以上でG₂/M期に停止した。また、エトポシドはS期及びG₂/M期の細胞に対して高い感受性を示した。また、この殺細胞作用は作用濃度と作用時間の双方に依存して増強する。

【有効成分に関する理化学的知見】

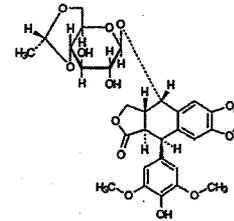
一般名：エトポシド (Etoposide)

化学名：(5*R*,5*aR*,8*aR*,9*S*)-9-{[4,6-*O*-(1*R*)-Ethylidene-β-D-glucopyranosyl]oxy}-5-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-5,8,8*a*,9-tetrahydrofuro [3',4':6,7]naphtho [2,3-*d*] [1,3] dioxol-6 (5*aH*)-one

分子式：C₂₉H₃₂O₁₃

分子量：588.56

構造式：



性状：エトポシドは、白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

【承認条件】

子宮頸癌に対する国内における本剤の臨床的有効性及び安全性を確認するため、国内での適切な臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

【包装】

ラストレット S カプセル 25mg：40 カプセル、100 カプセル
ラストレット S カプセル 50mg：20 カプセル

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 小川一誠他：癌と化学療法, 10, 2403 (1983)
- 2) 野田起一郎他：癌と化学療法, 21, 1633 (1994)
- 3) Mark J.Ratain et al : Blood 70, 1412 (1987)
- 4) Ching-Hon Pui et al : The New England J.of Medicine 325, 1682 (1991)
- 5) Jens Pedersen-Bjergaard : The Lancet 338, 359 (1991)
- 6) Kenichi Sugita et al : The American J.of Pediatric Hematology/Oncology 15, 99 (1993)
- 7) 黒田浩明他：小児外科, 27, 1246 (1995)
- 8) 平林一美他：日小児血液会誌, 9, 223 (1995)
- 9) 朴勤植他：基礎と臨床, 26, 1136 (1992)
- 10) 吉田喬他：癌と化学療法, 21, 2793 (1994)

ラストット S カプセル 25mg・50mg

- 11) 仁井谷久暢他：癌と化学療法, 19, 561 (1992)
- 12) 木村禎代二他：癌と化学療法, 12, 2011 (1985)
- 13) 古瀬清行他：癌と化学療法, 12, 2352 (1985)
- 14) 松井祐佐公他：癌と化学療法, 12, 1801 (1985)
- 15) 木村禎代二他：癌と化学療法, 13, 496 (1986)
- 16) 小西一郎他：癌と化学療法, 12, 1482 (1985)
- 17) 野田起一郎他：癌と化学療法, 25, 2061 (1998)
- 18) 池田正典他：癌と化学療法, 25, 2249 (1998)
- 19) 岡本一也他：癌と化学療法, 12, 2331 (1985)
- 20) 岡本一也他：薬理と臨床, 5, 2175 (1995)
- 21) 松本小百合他：癌と化学療法, 26, 1313 (1999)

〈文献請求先〉

日本化薬株式会社 医薬事業本部
営業本部 学術情報部 医薬品情報センター
(住所) 〒102-8172 東京都千代田区富士見一丁目11番2号
(TEL) 0120-505-282 (フリーダイヤル)
03-3237-5051

® 登録商標

製造販売元  **日本化薬株式会社**
東京都千代田区富士見一丁目11番2号

(新聞発表用)

1	販 売 名	① ランダ注 10mg/20mL、同 25mg/50mL、同 50mg/100mL ② プリプラチン注 10mg、同 25mg、同 50mg ③ シスプラチン注 10mg「日医工」、同 25mg「日医工」、 同 50mg「日医工」 ④ シスプラチン点滴静注 10mg「マルコ」、同 25mg「マルコ」、 同 50mg「マルコ」 ⑤ プラトシン注 10、同 25、同 50
2	一般名	シスプラチン
3	申 請 者 名	① 日本化薬株式会社 ② プリストル・マイヤーズ株式会社 ③ 日医工株式会社 ④ 日医工ファーマ株式会社 ⑤ ファイザー株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 パイアル中にシスプラチン 10mg、25mg、又は 50mg を含有する 注射剤
5	用 法 ・ 用 量	◇シスプラチン通常療法 1. <u>胆道癌には、ゲムシタピン塩酸塩との併用療法として、I 法を選択する。</u> <u>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。</u> <u>なお、I 法の投与量は患者の状態により適宜減量する。</u> (下線部追加；用法・用量の追加・変更部分のみ抜粋)
6	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、 <u>胆道癌</u> 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、髓芽腫等) ◇M-VAC 療法 尿路上皮癌 (下線部追加)
7	備 考	添付文書(案)を別紙として添付 本剤は、抗悪性腫瘍白金化合物であるシスプラチンの静注用製剤であり、今回、胆道癌に関する効能・効果及び用法・用量の追加について申請した。

※※2012年〇月改訂 29

※2011年2月改訂 28

抗悪性腫瘍剤

日本標準商品分類番号

8 7 4 2 9 1

〈規制区分〉
毒薬、処方せん医薬品*
〈貯法〉
遮光、室温保存
〈使用期限〉
3年（バイアル及び外箱に表示）
〈取扱い上の注意〉
【取扱い上の注意】の項参照

ランダ注 10mg/20mL
ランダ注 25mg/50mL
ランダ注 50mg/100mL

Randa® Inj. 10mg/20mL・25mg/50mL・50mg/100mL

シスプラチン製剤

承認番号	10mg/20mL	22000AMX01851
	25mg/50mL	22000AMX01852
	50mg/100mL	22000AMX01853
薬価収載	2008年12月	
販売開始	1984年3月	
再審査結果	1991年12月	
※※ 効能追加	2012年〇月	

*注意-医師等の処方せんにより使用すること

【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）

- 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。〕
- 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
- 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〕

【組成・性状】

1. 組成

ランダ注 10mg/20mL、ランダ注 25mg/50mL 及びランダ注 50mg/100mL は、1 バイアル中にそれぞれ次の成分を含有する。

	成分	含有量		
		20mL	50mL	100mL
有効成分	シスプラチン	10mg	25mg	50mg
添加物	塩化 Na、pH 調整剤			

2. 製剤の性状

ランダ注 10mg/20mL、ランダ注 25mg/50mL 及びランダ注 50mg/100mL は、無色～微黄色澄明の注射剤ではない。

pH	2.0～5.5
浸透圧比	約 1

（浸透圧比：生理食塩液に対する比）

《効能・効果及び用法・用量》

◇シスプラチン通常療法

※※【効能・効果】

辜丸腫瘍、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、髓芽腫等）

※※（効能・効果に関連する使用上の注意）

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。

※※【用法・用量】

- 辜丸腫瘍、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、ゲムシタピ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

けて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休業する。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
悪性骨腫瘍の場合

ドキシソルピ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週間休業する。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

ドキシソルピ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週間休業する。

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日間休業し、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日間休業し、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する。

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週間休業する。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週間休業する。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する。

3. 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

- (1) 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。
- (2) 本剤投与时、投与量に応じて500～1,000mLの生理食塩液又はブドウ糖一食塩液に混和し、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。
- (3) 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。
- (4) 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。

小児の場合

- (1) 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。
- (2) 本剤投与时、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一食塩液に混和し、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。
- (3) 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。
- (4) 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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 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（BEP療法（ブレオマイシン塩酸塩、エトポシド、シスプラチン併用療法））においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- (2) 再発又は難治性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（VeIP療法（ビンブラスチン硫酸塩、イホスファミド、シスプラチン併用療法））においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- (3) 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）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- (4) 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）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- (5) 悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキサドとの併用療法においては、ペメトレキサドの添付文書を熟読すること。

◇M-VAC療法

【効能・効果】

尿路上皮癌

【用法・用量】

1. メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩及びドキシソルピ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、ドキシソルピシン塩酸塩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。
2. シスプラチンの投与時には腎毒性を軽減するために、シスプラチン通常療法の【用法・用量】の3. に準じた処置を行うこと。

【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) 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。]
 - (2) 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。]
 - (3) 骨髄抑制のある患者
[骨髄抑制を増悪させることがある。]
 - (4) 聴器障害のある患者
[聴器障害を増悪させることがある。]
 - (5) 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。]
 - (6) 水痘患者
[致命的の全身症状があらわれるおそれがある。]
 - (7) 高齢者
[「5. 高齢者への投与」の項参照]
 - (8) 小児
[「7. 小児等への投与」の項参照]
 - (9) 長期間使用している患者
[腎障害、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) 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。

- (2) 急性腎不全等の腎障害、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。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、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。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。
- (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。
[「7. 小児等への投与」の項参照]
- (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。
- (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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミノグリコシド系抗生物質 バンコマイシン 塩酸塩 注射用アムホテリシンB フロセミド	腎障害が増強されることがあるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	ともに腎障害を有する。
頭蓋内放射線照射	聴器障害が増強されることがあるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	機序は不明 ともに聴覚障害を有する。
アミノグリコシド系抗生物質 バンコマイシン 塩酸塩 フロセミド ピレタニド	フェニトインの血漿中濃度が低下したとの報告があるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	機序は不明

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	骨髄抑制を増強することがあるので、併用療法を行う場合は、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。	ともに骨髄抑制作用を有する。
放射線照射	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。併用療法を行う場合には、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し、適切な処置を行うこと。	機序は不明であるが、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	(1)併用時、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。併用療法を行う場合には、本剤をパクリタキセルの後に投与すること。 (2)併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	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。 ともに末梢神経障害を有する。

4. 副作用

<概要>

総症例 8,787 例 (承認時 1,339 例、市販後調査 7,448 例)における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 85.6%であり、主なものは嘔気・嘔吐 74.6%、食欲不振 62.2%、全身倦怠感 34.8%、脱毛 25.7%、白血球減少 36.5%、貧血 28.0%、血小板減少 17.0%、BUN 上昇 14.3%、クレアチニン・クリアランス値低下 14.1%、血清クレアチニン上昇 6.6%等であった。
[再審査終了時]

※ (1) 重大な副作用

- 急性腎不全 (0.1%未満) : 急性腎不全等の重篤な腎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など、患者の状態を十分に観察すること。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。
- 汎血球減少 (0.1%未満) 等の骨髄抑制 : 汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等があらわれることがあるので、頻回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減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
- ショック、アナフィラキシー様症状 (0.1%未満) : 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。
- 聴力低下・難聴 (1.4%)、耳鳴 (1.7%) : 高音域の聴力低下、難聴、耳鳴等があらわれることがある。また、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。
- うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲 (すべて 0.1%未満) : 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は投与を中止すること。
- 脳梗塞 (0.1%未満)、一過性脳虚血発作 (0.1%未満) : 脳梗塞、一過性脳虚血発作があらわれることがあるので、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。
- 溶血性尿毒症症候群 (0.1%未満) : 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。

- 8) 心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、不整脈(すべて0.1%未満):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、観察を十分に行い、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。
- 9) 溶血性貧血(0.1%未満):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。
- 10) 間質性肺炎(0.1%未満):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。
- 11) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(0.1%未満):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。
- 12) 劇症肝炎(0.1%未満)、肝機能障害(頻度不明)、黄疸(0.1%未満):劇症肝炎、肝機能障害、黄疸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、中止等の適切な処置を行うこと。
- 13) 消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔(すべて0.1%未満):消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔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、中止等の適切な処置を行うこと。
- 14) 急性膵炎(0.1%未満):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、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。
- 15) 高血糖(0.1%未満)、糖尿病の悪化(0.1%未満):高血糖、糖尿病の悪化があらわれることがあり、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ので、血糖値や尿糖に注意する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するなど適切な処置を行うこと。
- 16) 横紋筋融解症(0.1%未満):横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK(CPK)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。
- 17) 白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)(頻度不明):白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)があらわれることがあるので、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。

※(2) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	10%以上 又は頻度不明	1~10%未満	1%未満
消化器	悪心・嘔吐 ^{注1)} 、 食欲不振	下痢、口内炎	イレウス、腹痛、 便秘、腹部膨満感、 口角炎
過敏症 ^{注2)}			発疹、ほてり

	10%以上 又は頻度不明	1~10%未満	1%未満
精神神経系		末梢神経障害 (しびれ、麻痺等)	言語障害、頭痛、 味覚異常、意識障害、 見当識障害、痙攣、 レールミツテ徴候
肝臓		AST(GOT)上昇、 ALT(GPT)上昇、 ALP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、 レイノ一様症状
電解質		血清ナトリウム、 カリウム、クロール、 カルシウム、リン、 マグネシウム等の異常	テタニー様症状
皮膚	脱毛		痒痒、色素沈着、 紅斑
その他	全身倦怠感、 注射部位反応* (発赤、腫脹、 疼痛、壊死、 硬結等)	発熱	眩暈、疼痛、 全身浮腫、 血圧低下、 吃逆、 高尿酸血症、 胸痛、 脱水

*:頻度不明

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。

[動物実験で、ラットにおいて催奇形作用、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、また、マウスにおいて催奇形作用、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。

[母乳中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

(1) 外国で、聴器障害が高頻度に発現するとの報告があるため、小児に投与する場合には、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。

(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副作用(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。

(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ため、発現に十分注意し、慎重に投与すること。

※8. 適用上の注意

(1) 調製時

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。

- 2) 本剤を点滴静注する際、アミノ酸輸液、乳酸ナトリウムを含有する輸液を用いると分解が起こるので避けること。
- 3) 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器具を用いないこと。
- 4) 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。
- 5) 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。

(2) 投与時

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 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。

9. その他の注意

- (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。¹⁻³⁾
- (2) 本剤は、細菌に対する遺伝子突然変異誘発性が認められている。
- (3) 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。
- (4) 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)、骨髓異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。
- (5) 進行精巣腫瘍患者に対して本剤を総量として400mg/m²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。

【薬物動態】⁴⁻⁶⁾

1. 血中濃度

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。

2. 尿中排泄

本剤の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。

【臨床成績】

- (1) 国内における、本剤単独投与による臨床試験成績の概要は次のとおりである。⁷⁻¹⁶⁾

腫瘍別	奏効率*
辜丸腫瘍	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)

* 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。

- (2) 外国における、本剤単独投与による臨床試験成績の概要

は次のとおりである。(承認外の用法・用量の症例も含む)

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

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果¹⁷⁻²³⁾

in vitro: ヒト膀胱癌由来培養細胞株KK-47及びエールリツ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。

in vivo: ノードマウス移植ヒト悪性腫瘍(辜丸腫瘍、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。マウスのエールリツヒ癌(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。

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。

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。

2. 作用機序²⁴⁾

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。

【有効成分に関する理化学的知見】

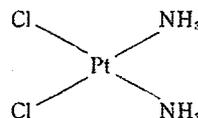
一般名: シスプラチン(Cisplatin)

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

分子式: Cl₂H₂N₂Pt

分子量: 300.05

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。

【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】

10mg/20mL : 1バイアル

25mg/50mL : 1バイアル

50mg/100mL : 1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Ortega, J.A. et al. : J. Clin. Oncol., 18, 2665(2000)
- 2) Douglass, E.C. et al. : J. Clin. Oncol., 11, 96(1993)
- 3) Katzenstein, H.M. et al. : J. Clin. Oncol., 20, 2789(2002)
- 4) 岩崎武輝他: 医学のあゆみ, 121, 963(1982)
- 5) 澤田益臣他: 癌と化学療法, 9, 55(1982)
- 6) 堀内正敏他: 癌と化学療法, 9, 632(1982)
- 7) 新島端夫他: 癌と化学療法, 9, 46(1982)
- 8) 川井博他: 癌と化学療法, 9, 433(1982)
- 9) 加藤俊他: 癌と化学療法, 9, 694(1982)
- 10) 細川勉他: 日本癌治療学会誌, 17, 31(1982)
- 11) 犬山征夫他: 癌と化学療法, 13, 232(1986)
- 12) 福岡正博他: 癌と化学療法, 12, PART-I, 471(1985)
- 13) 松岡緑郎他: 癌と化学療法, 12, 1407(1985)
- 14) 石引久弥他: 癌と化学療法, 16, 3185(1989)
- 15) 杉町圭蔵他: 癌と化学療法, 16, PART-I, 341(1989)
- 16) 西平哲郎他: 癌と化学療法, 13, 2939(1986)

ランダ注10mg/20mL・25mg/50mL・50mg/100mL

- 17) 高橋克俊他：癌と化学療法,9,624(1982)
- 18) 澤田益臣他：日産婦誌,33,519(1981)
- 19) 岡田謙一郎他：泌尿紀要,25,993(1979)
- 20) 由井康雄：日泌誌,70,28(1979)
- 21) 中島均：日泌誌,70,849(1979)
- 22) 長谷川嘉成他：癌と化学療法,7,621(1980)
- 23) 宮川美栄子他：癌と化学療法,9,258(1982)
- 24) Zwelling,L.A. et al. : Cancer Treat.Rep.,63,1439(1979)

〈文献請求先〉

日本化薬株式会社 医薬事業本部
営業本部・学術情報部 医薬品情報センター
(住所) 〒102-8172 東京都千代田区富士見一丁目11番2号
(TEL) 0120-505-282 (フリーダイヤル)
03-3237-5051

® 登録商標

製造販売元  **日本化薬株式会社**
東京都千代田区富士見一丁目11番2号

H⁺-2-OH

添付文書(案)

※2012年●月作成案
2011年2月改訂(現行添付文書)

日本標準商品分類番号
874291

貯 法：遮光・室温保存
使用期限：3年(使用期限の年月は外箱に記載されています。)
【取扱い上の注意】の項参照

	10mg/20mL	25mg/50mL	50mg/100mL
承認番号	21900AMX01258	21900AMX01259	21900AMX01260
薬価収載	2007年12月	2007年12月	2007年12月
販売開始	1984年3月	1984年3月	1984年3月
再審査結果	1991年12月		
効能追加	●年 ●月		

毒薬、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

抗悪性腫瘍剤

ブリプラチン注 10mg
ブリプラチン注 25mg
ブリプラチン注 50mg
(シスプラチン注射液)

【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)】

- 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。]
- 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
- 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】

1. 組成

販売名	ブリプラチン注 10mg	ブリプラチン注 25mg	ブリプラチン注 50mg
1パイアル中の分量	20mL	50mL	100mL
有効成分シスプラチンの含量	10mg	25mg	50mg
添加剤	塩化ナトリウム、塩酸		

2. 製剤の性状

性状	無色～微黄色澄明の液
pH	2.0～5.5
浸透圧比	約1

(浸透圧比：生理食塩液に対する比)

【効能又は効果・用法及び用量】

◇シスプラチン通常療法

※【効能又は効果】

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、髓芽腫等)

※(効能・効果に関連する使用上の注意)

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。

※【用法及び用量】

- 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、ベ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、ゲムシタピ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

悪性骨腫瘍の場合

ドキシ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

ドキシ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。

3. 本剤の投与時には腎毒性を軽減する為に下記の処置を行うこと。

成人の場合

- (1) 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。
- (2) 本剤投与時、投与量に応じて500~1,000mLの生理食塩液またはブドウ糖-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。
- (3) 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。
- (4) 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。

小児の場合

- (1) 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。
- (2) 本剤投与時、投与量に応じて300~900mL/m²（体表面積）の生理食塩液またはブドウ糖-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。
- (3) 本剤投与終了後、600mL/m²（体表面積）以上の適当な輸液を2時間以上かけて投与する。
- (4) 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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 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(BEP療法(ブレオマイシン塩酸塩、エトポシド、シスプラチン併用療法))においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- (2) 再発又は難治性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(VeIP療法(ビンブラスチン硫酸塩、イホスファミド、シスプラチン併用療法))においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- (3) 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)及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- (4) 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)及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- (5) 悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドとの併用療法においては、ペメトレキセドの添付文書を熟読すること。

◇M-VAC療法

【効能又は効果】

尿路上皮癌

【用法及び用量】

1. メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩及びドキシ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、ドキシソルビシン塩酸塩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。

- シスプラチンの投与時には腎毒性を軽減するために、シスプラチン通常療法の【用法及び用量】の 3. に準じた処置を行うこと。

【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)
 - 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。]
 - 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。]
 - 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制を増悪させることがある。]
 - 聴器障害のある患者 [聴器障害を増悪させることがある。]
 - 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。]
 - 水痘患者 [致命的全身症状があらわれるおそれがある。]
 - 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
 - 小児 (「小児等への投与」の項参照)
 - 長期間使用している患者 [腎障害、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。]
 - 重要な基本的注意
 - 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。
 - 急性腎不全等の腎障害、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。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、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には腎障害、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。
 - 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 (「小児等への投与」の項参照)。
 - 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。
- ※(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。

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	骨髄抑制を増強することがあるので、併用療法を行う場合は、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。	ともに骨髄抑制作用を有する。
放射線照射	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	機序は不明であるが、動物試験 (マウス) で本剤による

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	現したとの報告がある。併用療法を行う場合には、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し、適切な処置を行うこと。	放射線感受性増加が認められている。
パクリタキセル	(1)併用時、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。併用療法を行う場合には、本剤をパクリタキセルの後に投与すること。 (2)併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	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。 ともに末梢神経障害を有する。
アミノグリコシド系抗生物質、バンコマイシン塩酸塩、注射用アムホテリシン B、フロセミド	腎障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	ともに腎障害を有する。
頭蓋内放射線照射 アミノグリコシド系抗生物質、バンコマイシン塩酸塩、フロセミド、ピレタニド	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は慎重に投与すること。	機序は不明 ともに聴器障害を有する。
フェニトイン (抗てんかん剤)	フェニトインの血漿中濃度が低下したとの報告があるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	機序は不明

4. 副作用

概要 (再審査終了時までの集計)

総症例 8,787 例 (承認時 1,339 例及び市販後調査 7,448 例) における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 85.6% であり、主なものは嘔気・嘔吐 74.6%、食欲不振 62.2%、全身倦怠感 34.8%、脱毛 25.7%、白血球減少 36.5%、貧血 28.0%、血小板減少 17.0%、BUN 上昇 14.3%、クレアチニン・クリアランス値低下 14.1%、血清クレアチニン上昇 6.6% 等であった。

(1) 重大な副作用

- 急性腎不全 (0.1% 未満) : 急性腎不全等の重篤な腎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など、患者の状態を十分に観察すること。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。

- 2) 汎血球減少(0.1%未満)等の骨髄抑制:汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等があらわれることがあるので、頻り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減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
- 3) ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満):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。
- 4) 聴力低下・難聴(1.4%), 耳鳴(1.7%):高音域の聴力低下、難聴、耳鳴があらわれることがある。また、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。
- 5) うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲(すべて0.1%未満):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。
- 6) 脳梗塞(0.1%未満)、一過性脳虚血発作(0.1%未満):脳梗塞、一過性脳虚血発作があらわれることがあるので、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。
- 7) 溶血性尿毒症症候群(0.1%未満):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。
- 8) 心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、不整脈(すべて0.1%未満):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、観察を十分に行い、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。
- 9) 溶血性貧血(0.1%未満):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。
- 10) 間質性肺炎(0.1%未満):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。
- 11) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(0.1%未満):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。
- 12) 劇症肝炎(0.1%未満)、肝機能障害(頻度不明)、黄疸(0.1%未満):劇症肝炎、肝機能障害、黄疸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、中止等の適切な処置を行うこと。
- 13) 消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔(すべて0.1%未満):消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔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、中止等の適切な処置を行うこと。
- 14) 急性膵炎(0.1%未満):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、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。

- 15) 高血糖(0.1%未満)、糖尿病の悪化(0.1%未満):高血糖、糖尿病の悪化があらわれることがあり、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ので、血糖値や尿糖に注意する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するなど適切な処置を行うこと。
- 16) 横紋筋融解症(0.1%未満):横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK (CPK) 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。
- 17) 白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)(頻度不明):白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)があらわれることがあるので、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。

(2) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	頻度	10%以上又は頻度不明	1~10%未満	1%未満
消化器		悪心・嘔吐注1)、食欲不振	下痢、口内炎	イレウス、腹痛、便秘、腹部膨満感、口角炎
過敏症注2)				発疹、ほてり
精神神経系			末梢神経障害(しびれ、麻痺等)	言語障害、頭痛、味覚異常、意識障害、見当識障害、痙攣、レールミッチェ徴候
肝臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP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、リン、マグネシウム等の異常	テタニー様症状
皮膚		脱毛		搔痒、色素沈着、紅斑
その他		全身倦怠感、注射部位反応*(発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結等)	発熱	眩暈、疼痛、全身浮腫、血圧低下、吃逆、高尿酸血症、胸痛、脱水

* : 頻度不明

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。[動物実験で、ラットにおいて催奇形作用、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、また、マウスにおいて催奇形作用、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、授乳を中止すること。[母乳中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

- (1) 外国で、聴器障害が高頻度に発現するとの報告があるので、小児に投与する場合には、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。
- (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副作用(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。
- (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。

8. 適用上の注意

(1) 調製時

- 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に混和すること。
- 2) 本剤を点滴静注する際、アミノ酸輸液、乳酸ナトリウムを含有する輸液を用いると分解が起こるので避けること。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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。

(2) 投与時

- 1) 本剤は、生理食塩液又はブドウ糖一食塩液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。
- 2) 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。
- 3) 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。

9. その他の注意

- (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。^{1~3)}
- (2) 本剤は、細菌に対する遺伝子突然変異誘発性が認められている。

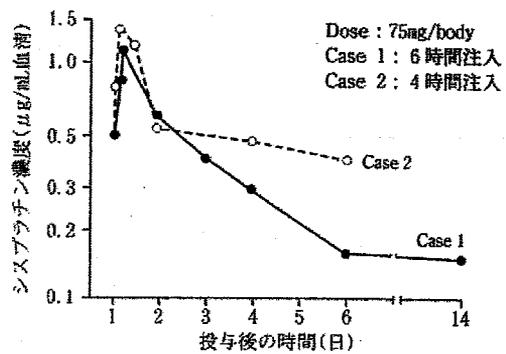
- (3) マウスに腹腔内投与した実験で、肺腺腫及び皮膚腫瘍が発生したとの報告がある。
- (4) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、急性白血病(前白血病相を伴う場合もある)、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。
- (5) 進行精巣腫瘍患者に対して本剤を総量として400mg/m²以上で治療した場合には、精子濃度の回復は認められなかったとの報告がある。

【薬物動態】

血中濃度及び排泄^{4)~6)}

- 1. 癌患者での点滴静注後の血中濃度の推移は、2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。
- 2. 本剤の癌患者における尿中排泄は、非常に緩慢であった。投与後24時間の尿中回収率は、単回投与群で17~21%、5日間連日投与群で約27%であった。

単回投与における血中濃度の推移⁶⁾



【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績^{7)~19)}

日本国内における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。

疾患名	症例数	著効 CR	有効 PR	不変 NC	進行 PD	著効率 (%) (CR)	奏効率 (%) (CR+PR)
鞏丸腫瘍	45	8	23	9	5	17.8	68.9
膀胱癌	51	4	23	19	5	7.8	52.9
前立腺癌	58		11	42	5		19.0
腎盂・尿管腫瘍	11	1	3	6	1	9.1	36.4
卵巣癌	85	7	42	22	14	8.2	57.6
頭頸部癌	65	2	15	40	8	3.1	26.2
非小細胞肺癌	108	1	20	78	9	0.9	19.4
食道癌	45		10	21	14		22.2
子宮頸癌	39	4	10	18	7	10.3	35.9
神経芽細胞腫	8		3	3	2		37.5
胃癌	93		16	37	40		17.2

* 固形がん化学療法直接効果判定基準(小山・斉藤両班)に準じた。

2. 海外臨床試験成績²⁰⁾

海外における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(承認外の用法・用量の症例を含む)。

疾患名	症例数	奏効例 (CR+PR)	奏効率 (%)

小細胞肺癌	64	14	21.9
骨肉腫	167	34	20.4

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用^{21)~23)}

マウスのエーリツヒ癌(腹水, 固型), サルコーマ180(腹水, 固型), L1210 及び P388 白血病, B16 メラノーマ, colon38 大腸癌, WHT 扁平上皮癌等に対して抗腫瘍作用が認められた。

2. 作用機序^{21),22),24)}

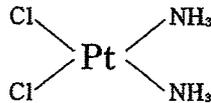
癌細胞内の DNA 鎖と結合し, DNA 合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害するものと考えられている。殺細胞効果は, 濃度依存性である。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: シスプラチン(Cisplatin)

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

構造式:



分子式: $\text{Cl}_2\text{H}_4\text{N}_2\text{Pt}$

分子量: 300.05

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。

【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】

- プリプラチン注 10mg: 20mL(シスプラチン 10mg 含有)
1 バイアル
- プリプラチン注 25mg: 50mL(シスプラチン 25mg 含有)
1 バイアル
- プリプラチン注 50mg: 100mL(シスプラチン 50mg 含有)
1 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) J. A. Ortega, et al.: J Clin. Oncol., 18(14), 2665(2000)
- 2) E. C. Douglass, et al.: J Clin. Oncol., 11(1), 96(1993)
- 3) H. M. Katzenstein, et al.: J Clin. Oncol., 20(12), 2789(2002)
- 4) 岩崎武輝他: 医学のあゆみ, 121(11), 963(1982)
- 5) 澤田益臣他: 癌と化学療法, 9(1), 55(1982)
- 6) 三木 誠 他: 未発表
- 7) 川井 博 他: 癌と化学療法, 9(3), 433(1982)
- 8) 新島端夫他: 癌と化学療法, 9(1), 46(1982)
- 9) 細川 勉 他: 日癌治, 17(1), 31(1982)
- 10) 加藤 俊 他: 癌と化学療法, 9(4), 694(1982)
- 11) 犬山征夫他: 癌と化学療法, 13(2), 232(1986)
- 12) 福岡正博他: 癌と化学療法, 12(3), 471(1985)
- 13) 松岡緑郎他: 癌と化学療法, 12(7), 1407(1985)
- 14) 平井三郎他: 未発表
- 15) 西平哲朗他: 癌と化学療法, 13(10), 2939(1986)
- 16) 野田起一郎他: 癌と化学療法, 14(4), 1129(1987)
- 17) 菅沼 靖 他: 癌と化学療法, 14(11), 3083(1987)
- 18) 石引久弥他: 癌と化学療法, 16(9), 3185(1989)
- 19) 杉町圭蔵他: 癌と化学療法, 16(3), 341(1989)
- 20) 社内資料
- 21) 久住治男他: 未発表

- 22) 高橋克俊他: 癌と化学療法, 9(4), 624(1982)
- 23) 長谷川嘉成他: 癌と化学療法, 7(4), 621(1980)
- 24) L. A. Zwelling, et al.: Cancer Treat. Rep., 63(9-10), 1439(1979)

文献請求先

プリストル・マイヤーズ株式会社

メディカル情報部

(住所) 東京都新宿区西新宿 6-5-1

(TEL) 0120-093-507

©登録商標



プリ
ストル
マイヤ
ーズ

株式会社
東京 新宿区西新宿 6-5-1

貯 法：室温保存，遮光保存
 使用期限：外箱等に表示の使用期限内に使用すること
 規制区分：毒薬，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）

	10mg	25mg	50mg
承認番号	21800AMZ10126000	21800AMZ10127000	21800AMZ10128000
薬価収載	2006年7月	2006年7月	2006年7月
販売開始	2006年7月	2006年7月	2006年7月
** 効能追加	201●年●月	201●年●月	201●年●月

抗悪性腫瘍剤

シスプラチン注 10mg 「日医工」
 シスプラチン注 25mg 「日医工」
 シスプラチン注 50mg 「日医工」

Cisplatin
 シスプラチン注射液

【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. 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。〕
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
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】

1. 組成

本剤は 1 バイアル中にそれぞれ次の成分・分量を含有する。

販売名	シスプラチン注 10mg 「日医工」	シスプラチン注 25mg 「日医工」	シスプラチン注 50mg 「日医工」
容量	20mL	50mL	100mL
有効成分	シスプラチン 10mg	シスプラチン 25mg	シスプラチン 50mg
添加物	等張化剤，pH調節剤		

2. 製剤の性状

性状	無色～微黄色澄明の液
pH	2.0～5.5
浸透圧比	0.8～1.2（生理食塩液に対する比）

【効能・効果】 【用法・用量】

◇シスプラチン通常療法

**【効能・効果】

辜丸腫瘍，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，髓芽腫等）

**<効能・効果に関連する使用上の注意>

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。

**【用法・用量】

1. 辜丸腫瘍，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，ゲムシタピ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 $50\sim 70\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $25\sim 35\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $10\sim 20\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $70\sim 90\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $20\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $100\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $75\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $25\text{mg}/\text{m}^2$ （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

悪性骨腫瘍の場合

ドキシソルピ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 $100\text{mg}/\text{m}^2$ （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

ドキシソルピ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 $50\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $100\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $25\text{mg}/\text{m}^2$ （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する。

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 $60\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $20\text{mg}/\text{m}^2$ （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する。

3. 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

- (1) 本剤投与前、 $1,000\sim 2,000\text{mL}$ の適当な輸液を4時間以上かけて投与する。
- (2) 本剤投与時、投与量に応じて $500\sim 1,000\text{mL}$ 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。
- (3) 本剤投与終了後、 $1,000\sim 2,000\text{mL}$ の適当な輸液を4時間以上かけて投与する。
- (4) 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。

小児の場合

- (1) 本剤投与前、 $300\sim 900\text{mL}/\text{m}^2$ （体表面積）の適当な輸液を2時間以上かけて投与する。
- (2) 本剤投与時、投与量に応じて $300\sim 900\text{mL}/\text{m}^2$ （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。
- (3) 本剤投与終了後、 $600\text{mL}/\text{m}^2$ （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。
- (4) 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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 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（BEP療法（プレオマイシン塩酸塩、エトポシド、シスプラチン併用療法））においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
2. 再発又は難治性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（VeIP療法（ピンラスチン硫酸塩、イホスファミド、シスプラチン併用療法））においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
3. 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）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。
4. 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）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。
5. 悪性胸腺中皮腫に対するペメトレキセドとの併用療法においては、ペメトレキセドの添付文書を熟読すること。

◇M-VAC療法

【効能・効果】

尿路上皮癌

【用法・用量】

1. メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩及びドキシソルピ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、ドキシソルピシン塩酸塩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。
2. シスプラチンの投与時には腎毒性を軽減するために、シスプラチン通常療法の【用法・用量】の3. に準じた処置を行うこと。

【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) 腎障害のある患者〔腎機能が低下しているので、副作用が強くなる可能性がある。〕
- (2) 肝障害のある患者〔代謝機能等が低下しているので、副作用が強くなる可能性がある。〕
- (3) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制を増悪させることがある。〕
- (4) 聴器障害のある患者〔聴器障害を増悪させることがある。〕
- (5) 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。〕
- (6) 水痘患者〔致命的全身症状があらわれるおそれがある。〕
- (7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (8) 小児（「小児等への投与」の項参照）
- (9) 長期間使用している患者〔腎障害、骨髄抑制等が強くなるおそれあり、遷延性に推移することがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (2) 急性腎不全等の腎障害、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。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、使用が長期間にわたると副作用が強くなるおそれあり、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、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。
- (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。（「小児等への投与」の項参照）
- (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。

** (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。

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	骨髄抑制を増強することがあるので、併用療法を行う場合は、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。	ともに骨髄抑制作用を有する。
放射線照射	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、嚥下障害又は肺炎が発現したとの報告がある。併用療法を行う場合には、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し、適切な処置を行うこと。	機序は不明であるが、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	(1) 併用時、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。併用療法を行う場合には、本剤をパクリタキセルの後に投与すること。 (2) 併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	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。 ともに末梢神経障害を有する。
アミノグリコシド系 抗生物質 バンコマイシン塩酸塩 注射用アムホテリシンB フロセミド	腎障害が増強されることがあるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	ともに腎障害を有する。
頭蓋内放射線照射	聴器障害が増強されることがあるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	機序は不明 ともに聴覚障害を有する。
アミノグリコシド系 抗生物質 バンコマイシン塩酸塩 フロセミド ピレタニド		
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ため、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	機序は不明

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) 急性腎不全

急性腎不全等の重篤な腎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など、患者の状態を十分に観察すること。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。

- 2) 汎血球減少等の骨髄抑制
汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等があらわれることがあるので、頻回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減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
- 3) 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。
- 4) 聴力低下・難聴、耳鳴
高音域の聴力低下、難聴、耳鳴等があらわれることがある。また、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。
- 5) うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲
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は投与を中止すること。
- 6) 脳梗塞、一過性脳虚血発作
脳梗塞、一過性脳虚血発作があらわれることがあるので、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。
- 7) 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。
- 8) 心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、不整脈
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、観察を十分に行い、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。
- 9) 溶血性貧血
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。
- 10) 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。
- 11) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
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。
- 12) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸

劇症肝炎、肝機能障害、黄疸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、中止等の適切な処置を行うこと。

- 13) 消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔
消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔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、中止等の適切な処置を行うこと。
- 14) 急性膵炎
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、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。
- 15) 高血糖、糖尿病の悪化
高血糖、糖尿病の悪化があらわれることがあり、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ので、血糖値や尿糖に注意する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するなど適切な処置を行うこと。
- 16) 横紋筋融解症
横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK (CPK) 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。
- 17) 白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）
白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）があらわれることがあるので、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。
- (2) その他の副作用
次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
消化器	悪心・嘔吐 ^{注1)} 、食欲不振、下痢、口内炎、イレウス、腹痛、便秘、腹部膨満感、口角炎
過敏症 ^{注2)}	発疹、ほてり
精神神経系	末梢神経障害（しびれ、麻痺等）、言語障害、頭痛、味覚異常、意識障害、見当識障害、痙攣、レールミッテ徴候
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、A1-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、リン、マグネシウム等の異常、テタニー様症状
皮膚	脱毛、そう痒、色素沈着、紅斑
その他	全身倦怠感、注射部位反応（発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結等）、発熱、眩暈、疼痛、全身浮腫、血圧低下、吃逆、高尿酸血症、胸痛、脱水

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。〔動物実験で、ラットにおいて催奇形作用、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、また、マウスにおいて催奇形作用、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。〔母乳中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

- (1) 外国で、聴器障害が高頻度に発現するとの報告があるので、小児に投与する場合には、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。
- (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副作用（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。
- (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。

8. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤を点滴静注する際、クローリ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。
- 2) 本剤を点滴静注する際、アミノ酸輸液、乳酸ナトリウムを含有する輸液を用いると分解が起こるので避けること。
- 3) 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器具を用いないこと。
- 4) 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。
- 5) 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。

(2) 投与時

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 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。

9. その他の注意

- (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。
- (2) 本剤は、細菌に対する遺伝子突然変異誘発性が認められている。
- (3) 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。
- (4) 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。

- (5) 進行精巣腫瘍患者に対して本剤を総量として400mg/m²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。

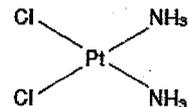
【薬効薬理】

シスプラチンは細胞内で構造中の塩素がはずれて活性分子種が生成される。これが核酸塩基（グアニンやアデニン）に共有結合し、DNA鎖内あるいはDNA鎖間に架橋を形成する。また、DNAと蛋白質の複合体も形成される可能性がある。これらの結果、DNAの合成・複製や翻訳が阻害されて細胞分裂が抑制される。マウス実験腫瘍に対して幅広い抗腫瘍スペクトルを有しており、殺細胞作用の様式は、Type Ib群（濃度依存性速効性かつ遅効性作用群）に属する。作用は細胞周期特異的ではないが、G1期の感受性が最も高いとされている。¹⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：シスプラチン (Cisplatin)

化学名：(SP-4-2)-Diamminedichloroplatinum



分子式：Cl₂H₆N₂Pt

分子量：300.05

性状：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。

【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。
4. 安定性試験
本品について加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）を行った結果、シスプラチン注10mg「日医工」、シスプラチン注25mg「日医工」及びシスプラチン注50mg「日医工」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。²⁾

【包装】

シスプラチン注10mg「日医工」

20mL×1バイアル

シスプラチン注25mg「日医工」

50mL×1バイアル

シスプラチン注50mg「日医工」

100mL×1バイアル

【主要文献】

- 1) 第十五改正日本薬局方解説書 C-1658, 廣川書店, 東京 (2006)
- 2) 日医工株式会社 社内資料：安定性試験

【文献請求先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

日医工株式会社 お客様サポートセンター
〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21
TEL (0120) 517-215
Fax (076) 442-8948

製造販売元

日医工株式会社

富山市総曲輪1丁目6番21

貯法	室温・遮光保存
使用期限	容器および外箱に記載

	シスプラチン点滴 静注 10mg「マルコ」	シスプラチン点滴 静注 25mg「マルコ」	シスプラチン点滴 静注 50mg「マルコ」
承認番号	22100AMX01616	22100AMX01617	22100AMX01618
薬価収載	2009年9月		
販売開始	1994年11月		
効能追加	201●年●月		

※※

抗悪性腫瘍剤

毒薬・処方せん医薬品*

シスプラチン点滴静注 10mg「マルコ」
シスプラチン点滴静注 25mg「マルコ」
シスプラチン点滴静注 50mg「マルコ」
シスプラチン点滴静注

CISPLATIN for I. V. infusion 10mg「MARUKO」
CISPLATIN for I. V. infusion 25mg「MARUKO」
CISPLATIN for I. V. infusion 50mg「MARUKO」

*注意-医師等の処方せんにより使用すること

【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)】

- 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。]
- 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
- 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】

1バイアル中 シスプラチン含量	pH	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	外観
10mg/20mL	2.0~ 5.5	約1	無色~微 黄色澄明 の注射液
25mg/50mL			
50mg/100mL			

添加物として等張化剤(塩化Na)、pH調節剤(塩酸)を含有する。

【効能・効果、用法・用量】

◇シスプラチン通常療法

※※【効能・効果】

辜丸腫瘍、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、髓芽腫等)

※※<効能・効果に関連する使用上の注意>

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。

※※【用法・用量】

- 辜丸腫瘍、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、ゲムシタピ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週間休業する。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

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する。

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、髓芽腫等）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する。

3. 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

(1) 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。

(2) 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。

(3) 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。

(4) 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。

小児の場合

(1) 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。

(2) 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。

(3) 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。

(4) 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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(1) 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（BEP療法（ブレオマイシン塩酸塩、エトポシド、シスプラチン併用療法））においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。

(2) 再発又は難治性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（VeIP療法（ビンブラスチン硫酸塩、イホスファミド、シスプラチン併用療法））においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。

(3) 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）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。

(4) 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）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。

(5) 悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドとの併用療法においては、ペメトレキセドの添付文書を熟読すること。

◇M-VAC療法

【効能・効果】

尿路上皮癌

【用法・用量】

1. メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩及びドキ

ソルピ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、ドキシソルピシン塩酸塩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。

2. シスプラチンの投与時には腎毒性を軽減するために、シスプラチン通常療法の〔用法・用量〕の3. に準じた処置を行うこと。

〔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) 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。〕
- (2) 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。〕
- (3) 骨髄抑制のある患者
〔骨髄抑制を増悪させることがある。〕
- (4) 聴器障害のある患者
〔聴器障害を増悪させることがある。〕
- (5) 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。〕
- (6) 水痘患者
〔致命的全身症状があらわれるおそれがある。〕
- (7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (8) 小児（「小児等への投与」の項参照）
- (9) 長期間使用している患者
〔腎障害、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) 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。
- (2) 急性腎不全等の腎障害、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。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、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。
- (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（「小児等への投与」の項参照）。
- (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。
- (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。

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	骨髄抑制を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。	ともに骨髄抑制作用を有する。
放射線照射	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。併用療法を行う場合には、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し、適切な処置を行うこと。	機序は不明であるが、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	(1) 併用時、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。併用療法を行う場合には、本剤をパクリタキセルの後に投与すること。 (2) 併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	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。 ともに末梢神経障害を有する。
アミノグリコシド系抗生物質、バンコマイシン塩酸塩、注射用アムホテリシンB、フロセミド	腎障害が増強されることがあるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	ともに腎障害を有する。
頭蓋内放射線照射	聴器障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合には慎重に投与すること。	機序は不明
アミノグリコシド系抗生物質、バンコマイシン塩酸塩、フロセミド、ピレタニド	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ので、併用療法を行う場合には慎重に投与すること。	機序は不明

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 急性腎不全

急性腎不全等の重篤な腎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など、患者の状態を十分に観察すること。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。

② 汎血球減少等の骨髓抑制

汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等があらわれることがあるので、頻回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減量、休業、中止等の適切な処置を行うこと。

③ 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。

④ 聴力低下・難聴、耳鳴

高音域の聴力低下、難聴、耳鳴等があらわれることがある。また、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。

⑤ うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲

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は投与を中止すること。

⑥ 脳梗塞、一過性脳虚血発作

脳梗塞、一過性脳虚血発作があらわれることがあるので、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。

⑦ 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。

⑧ 心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、不整脈

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、観察を十分に行い、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。

⑨ 溶血性貧血

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。

⑩ 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。

⑪ 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群

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。

⑫ 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸

劇症肝炎、肝機能障害、黄疸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、休業、中止等の適切な処置を行うこと。

⑬ 消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔

消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔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、休業、中止等の適切な処置を行うこと。

⑭ 急性膵炎

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、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。

⑮ 高血糖、糖尿病の悪化

高血糖、糖尿病の悪化があらわれることがあり、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ので、血糖値や尿糖に注意する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するなど適切な処置を行うこと。

⑯ 横紋筋融解症

横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK (CPK) 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。

⑰ 白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）

白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）があらわれることがあるので、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。

(2) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種 類	副作用発現頻度	
	頻度不明	
消 化 器	悪心・嘔吐 ^{注1)} 、食欲不振、下痢、口内炎、イレウス、腹痛、便秘、腹部膨満感、口角炎	
過 敏 症 ^{注2)}	発疹、ほてり	
精 神 神 経 系	末梢神経障害（しびれ、麻痺等）、言語障害、頭痛、味覚異常、意識障害、見当識障害、痙攣、レールミッテ徴候	
肝 臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、AI-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、リン、マグネシウム等の異常、テタニー様症状	
皮 膚	脱毛、そう痒、色素沈着、紅斑	
そ の 他	全身倦怠感、発熱、眩暈、疼痛、全身浮腫、血圧低下、吃逆、高尿酸血症、胸痛、脱水、注射部位反応（発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結等）	

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。〔動物実験で、ラットにおいて催奇形作用、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、また、マウスにおいて催奇形作用、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。〔母乳中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

- (1) 外国で、聴器障害が高頻度に発現するとの報告があるので、小児に投与する場合には、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。
- (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副作用（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。
- (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、血球食食症候群、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。

8. 適用上の注意

(1) 調製時

- 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。
- ② 本剤を点滴静注する際、アミノ酸輸液、乳酸ナトリウムを含有する輸液を用いると分解が起こるので避けること。
- ③ 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。
- ④ 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。
- ⑤ 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。

(2) 投与時

- ① 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。
- ② 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。
- ③ 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。

9. その他の注意

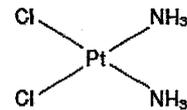
- (1) 小児悪性固形腫瘍において、肝芽腫に対し1歳未満又は体重10kg未満の小児等にはシスプラチンとして1日量を3mg/kgとした報告がある^{1)~3)}。
- (2) 本剤は、細菌に対する遺伝子突然変異誘発性が認められている。
- (3) マウスに腹腔内投与した実験で、肺腺腫及び皮膚腫瘍が発生したとの報告がある。
- (4) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。

(5) 進行精巣腫瘍患者に対して本剤を総量として400mg/m²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。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：シスプラチン (Cisplatin)

化学名：(SP-4-2)-Diamminedichloroplatinum



分子式：C₁₂H₆N₂Pt

分子量：300.05

性状：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。

〔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を開始すること。
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。
4. 安定性試験⁴⁾
最終包装製品を用いた加速試験(40℃、6か月)の結果、本剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

〔包装〕

シスプラチン点滴静注10mg「マルコ」 20mL 1バイアル
シスプラチン点滴静注25mg「マルコ」 50mL 1バイアル
シスプラチン点滴静注50mg「マルコ」 100mL 1バイアル

〔主要文献〕

- 1) Ortega J A, et al : *J Clin Oncol* 18 : 2665-2675, 2000.
- 2) Douglass E C, et al : *J Clin Oncol* 11 : 96-99, 1993.
- 3) Katzenstein H M, et al : *J Clin Oncol* 20 : 2789-2797, 2002.
- 4) 日医工ファーマ：安定性試験（社内資料）。

〔文献請求先〕

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。
株式会社ヤクルト本社 医薬安全性情報部
医薬学術部 くすり相談室
〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21 銀座木挽ビル
電話：0120-589601
FAX：03-3544-8081

発売元

株式会社ヤクルト本社

〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21 銀座木挽ビル

製造販売元

日医工ファーマ株式会社

添付文書(案)

〇年〇月改訂(第 版)

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤

毒薬、処方せん医薬品^㉞

プラトシン注10 プラトシン注25 プラトシン注50

Platinosin[®] Injection 10・25・50
シスプラチン注射液

	10	25	50
承認番号	03AM輸-0333	03AM輸-0335	03AM輸-0334
薬価収載	1992年7月	1992年7月	1992年7月
販売開始	1993年3月	1993年3月	1993年3月
効能追加	2007年1月	2007年1月	2007年1月
国際誕生	1979年11月		

貯 法：遮光、室温保存
使用期限：3年(最終年月をラベル・外箱等に記載)
(取扱以上の注意参照)

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実施すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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。〕
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
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】

1. 組成

1)バイアル中：

成分	販売名	プラトシン注10	プラトシン注25	プラトシン注50		
	容量	20mL	50mL	100mL		
有効成分	日局 シスプラチン	10mg	日局 シスプラチン	25mg	日局 シスプラチン	50mg
添加物	日局 塩化ナトリウム	pH調節剤	日局 塩化ナトリウム	pH調節剤	日局 塩化ナトリウム	pH調節剤

2. 性状

本剤は微黄色澄明の液で、その溶液のpH及び浸透圧比は次のとおりである。

	プラトシン注10	プラトシン注25	プラトシン注50
pH	3.2~5.5		
浸透圧比	約1(生理食塩液対比)		

【効能・効果及び用法・用量】

◇シスプラチン通常療法

【効能・効果】

辜丸腫瘍、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、髓芽腫等)

【効能・効果に関連する使用上の注意】

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。

【用法・用量】

1. 辜丸腫瘍、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、ゲムシタピ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

悪性骨腫瘍の場合

ドキシソルピ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

ドキシソルピ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する。

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する。

3. 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

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 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。

小児の場合

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 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（BEP療法（ブレオマイシン塩酸塩、エトポシド、シスプラチン併用療法））においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
2. 再発又は難治性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（VeIP療法（ビンブラスチン硫酸塩、イホスファミド、シスプラチン併用療法））においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
3. 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）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。
4. 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）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。
5. 悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドとの併用療法においては、ペメトレキセドの添付文書を熟読すること。

◇M-VAC療法

【効能・効果】

尿路上皮癌

【用法・用量】

1. メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩及びドキシソルピ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、ドキシソルピシン塩酸塩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。
2. シスプラチンの投与時には腎毒性を軽減するために、シスプラチン通常療法の【用法・用量】の3.に準じた処置を行うこと。

【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) 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。〕
 - (2) 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おそれがある。〕
 - (3) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制を増悪させるおそれがある。〕
 - (4) 聴器障害のある患者〔聴器障害を増悪させるおそれがある。〕
 - (5) 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おそれがある。〕
 - (6) 水痘患者〔致命的全身症状があらわれるおそれがある。〕
 - (7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
 - (8) 小児〔「小児等への投与」の項参照〕
 - (9) 長期間使用している患者〔腎障害、骨髄抑制等が強くあらわれ、遅延性に推移することがある。〕
2. 重要な基本的注意
 - (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。
 - (2) 急性腎不全等の腎障害、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。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、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、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。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。
 - (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。[「小児等への投与」の項参照]
- (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。
- (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。

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	骨髄抑制を増強することがあるので、併用療法を行う場合は、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。	ともに骨髄抑制作用を有する。
放射線照射	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、嚥下障害又は肺炎が出現したとの報告がある。併用療法を行う場合には、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し、適切な処置を行うこと。	機序は不明であるが、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	併用時、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。併用療法を行う場合には、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。
	併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	ともに末梢神経障害を有する。
アミノグリコシド系抗生物質 バンコマイシン塩酸塩 注射用アムホテリシンB フロセמיד	腎障害が増強することがあるので、併用する場合は慎重に投与すること。	ともに腎障害を有する。
頭蓋内放射線照射	聴器障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	機序不明
アミノグリコシド系抗生物質 バンコマイシン塩酸塩 フロセמיד ビレタニド		ともに聴器障害を有する。
フェニトイン（抗てんかん剤）	フェニトインの血漿中濃度が低下したとの報告があるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	機序不明

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

- 急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全等の重篤な腎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など、患者の状態を十分に観察すること。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。その他、血尿、尿蛋白、乏尿、無尿があらわれることがある。
- 汎血球減少等の骨髄抑制（頻度不明）：汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等があらわれることがあるので、頻回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減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
- ショック（頻度不明）、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：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。
- 聴力低下（頻度不明）、難聴（頻度不明）、耳鳴（頻度不明）：高音域の聴力低下、難聴、耳鳴等があらわれることがある。また、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。

- うっ血乳頭（頻度不明）、球後視神経炎（頻度不明）、皮質盲（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ので、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 脳梗塞（頻度不明）、一過性脳虚血発作（頻度不明）：脳梗塞、一過性脳虚血発作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。
- 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。
- 心筋梗塞（頻度不明）、狭心症（頻度不明）、うっ血性心不全（頻度不明）、不整脈（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、観察を十分に行い、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。
- 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ので、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 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。
- 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。
- 劇症肝炎（頻度不明）、肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）：劇症肝炎、肝機能障害、黄疸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、中止等の適切な処置を行うこと。
- 消化管出血（頻度不明）、消化性潰瘍（頻度不明）、消化管穿孔（頻度不明）：消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔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、中止等の適切な処置を行うこと。
- 急性膵炎（頻度不明）：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、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。
- 高血糖（頻度不明）、糖尿病の悪化（頻度不明）：高血糖、糖尿病の悪化があらわれることがあり、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ので、血糖値や尿糖に注意する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するなど適切な処置を行うこと。
- 横紋筋融解症（頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK（CPK）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。
- 白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）（頻度不明）：白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）があらわれることがあるので、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。

(2) その他の副作用

	頻度不明
消化器	悪心・嘔吐 ¹⁾ 、食欲不振、下痢、口内炎、イレウス、腹痛、便秘、腹部膨満感、口角炎
過敏症 ²⁾	発疹、ほてり
精神神経系	末梢神経障害（しびれ、麻痺等）、言語障害、頭痛、味覚異常、意識障害、見当識障害、痙攣、レールミツテ徴候
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇
循環器	心電図異常、レイノー様症状、動悸、頻脈
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、テタニー様症状
皮膚	脱毛、そう痒、色素沈着、紅斑
その他	全身倦怠感、発熱、眩暈、疼痛、全身浮腫、血圧低下、吃逆、高尿酸血症、胸痛、脱水、注射部位反応（発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結等）

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

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。〔動物実験で、ラットにおいて、催奇形作用、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、また、マウスにおいて、催奇形作用、胎児致死作用が報告されている。〕

(2) 授乳婦

授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔母乳中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

(1) 小児に投与する場合には、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。〕

(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副作用（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。

(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、血球食食症候群、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。

8. 適用上の注意

(1) 調製時

- 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。
- 2) 本剤を点滴静注する際、アミノ酸輸液、乳酸ナトリウムを含有する輸液を用いると分解が起こるので避けること。
- 3) 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器具を用いないこと。
- 4) 本剤は、錯化合物であるため、他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。
- 5) 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。

(2) 投与時

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 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。

9. その他の注意

- (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。1-3)
- (2) 本剤は、細菌に対する遺伝子突然変異誘発性が認められている。
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 進行精巣腫瘍患者に対して本剤を総量として400mg/m²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。

【薬効薬理】

作用機序⁴⁾

シスプラチンは、癌細胞内のDNAと結合することにより、DNA合成と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。

【有効成分に関する理化学的知見】

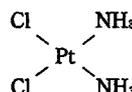
一般名：シスプラチン (Cisplatin)

化学名：(SP-4-2)-Diamminedichloroplatinum

分子式：Cl₂H₂N₂Pt

分子量：300.05

構造式：



性状：本品は黄色の結晶性の粉末である。

本品は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。

【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。
4. 安定性試験
最終包装製品を用いた加速試験（40℃、6ヵ月）を行った結果、本剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包装】

プラトシン注10：1バイアル

プラトシン注25：1バイアル

プラトシン注50：1バイアル

【主要文献】

- 1) Ortega J A, et al. J Clin Oncol 2000; 18: 2665-75. [L20100908180]
- 2) Douglass E C, et al. J Clin Oncol 1993; 11: 96-9. [L20100908179]
- 3) Katzenstein H M, et al. J Clin Oncol 2002; 20: 2789-97. [L49990132926]
- 4) Zwelling LA, et al. Cancer Treatment Reports 1979; 63: 1439-44. [L20030529136]

【文献請求先】

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

【製造販売】

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木3-22-7

(新聞発表用)

1	販売名	注射用ペニシリンGカリウム 20万単位 注射用ペニシリンGカリウム 100万単位
2	一般名	ベンジルペニシリンカリウム
3	申請者名	Meiji Seika ファルマ株式会社
4	成分・含量	注射用ペニシリンGカリウム 20万単位 (1バイアル中 ベンジルペニシリンカリウム 20万単位 含有) 注射用ペニシリンGカリウム 100万単位 (1バイアル中 ベンジルペニシリンカリウム 100万単位 含有)
5	用法・用量	<p><化膿性髄膜炎・感染性心内膜炎・梅毒を除く感染症> 通常、成人には、<u>ベンジルペニシリンとして1回30～60万単位を1日2～4回筋肉内注射する。</u> なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p><化膿性髄膜炎> 通常、成人には、<u>ベンジルペニシリンとして1回400万単位を1日6回、点滴静注する。</u> なお、年齢、症状により適宜減量する。</p> <p><感染性心内膜炎> 通常、成人には、<u>ベンジルペニシリンとして1回400万単位を1日6回、点滴静注する。</u> なお、年齢、症状により適宜増減するが、<u>1回500万単位、1日3000万単位を超えないこと。</u></p> <p><梅毒> 通常、成人には、<u>ベンジルペニシリンとして1回300～400万単位を1日6回、点滴静注する。</u> なお、年齢、症状により適宜減量する。</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p><適応菌種> ベンジルペニシリンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、髄膜炎菌、ジフテリア菌、炭疽菌、放線菌、破傷風菌、ガス壊疽菌群、回帰熱ボレリア、ウイルス病レプトスピラ、鼠咬症スピリルム、梅毒トレポネーマ</p> <p><適応症> 敗血症、感染性心内膜炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、乳腺炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、淋菌感染症、化膿性髄膜炎、中耳炎、副鼻腔炎、猩紅熱、炭疽、ジフテリア(抗毒素併用)、鼠咬症、破傷風(抗毒素併用)、ガス壊疽(抗毒素併用)、放線菌症、回帰熱、ウイルス病、<u>梅毒</u> (下線部は今回追加)</p>
7	備考	添付文書(案)を別紙として添付 本剤はペニシリン系抗生物質製剤であり、今回、梅毒の適応追加、高用量の追加について申請した。

貯法	室温保存
使用期限	バイアル及び外箱 に最終年月表示

ペニシリン系抗生物質製剤
処方せん医薬品[※]

日本薬局方 注射用ベンジルペニシリンカリウム

注射用ペニシリンGカリウム20万単位
PENICILLIN G POTASSIUM 200,000 UNITS FOR INJECTION

注射用ペニシリンGカリウム100万単位
PENICILLIN G POTASSIUM 1,000,000 UNITS FOR INJECTION

承認番号	20：21400AMZ00177000 100：21500AMY00147000
薬価収載	20：2002年7月 100：2003年10月
販売開始	20：2002年10月 100：2004年1月
再評価結果	2004年9月
効能追加	年月

禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分によるショックの既往歴のある患者

原則禁忌 (次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

(1) 組成

注射用ペニシリンGカリウム20万単位又は注射用ペニシリンGカリウム100万単位は、1バイアル中にそれぞれ下記の成分を含有する。

有効成分	注射用ペニシリンG カリウム20万単位	注射用ペニシリンG カリウム100万単位
ベンジルペニシリンカリウム	20万単位	100万単位

(2) 製剤の性状

形状	色
結晶又は結晶性の粉末	白色

pH

5.0~7.5	1.0×10 ⁶ 単位/10mL (水)
---------	---------------------------------

浸透圧比

約1	10万単位/mL (日局注射用水)
----	-------------------

(浸透圧比：日局生理食塩液対比)

【効能・効果】

<適応菌種>

ベンジルペニシリンに感性的ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、髄膜炎菌、ジフテリア菌、炭疽菌、放線菌、破傷風菌、ガス壊疽菌群、回帰熱ボレリア、ワイル病レプトスピラ、鼠咬症スピリルム、梅毒トレポネーマ

<適応症>

敗血症、感染性心内膜炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、乳腺炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、淋菌感染症、化膿性髄膜炎、中耳炎、副鼻腔炎、猩紅熱、炭疽、ジフテリア(抗毒素併用)、鼠咬症、破傷風(抗毒素併用)、ガス壊疽(抗毒素併用)、放線菌症、回帰熱、ワイル病、梅毒

【用法・用量】

<化膿性髄膜炎・感染性心内膜炎・梅毒を除く感染症>

通常、成人には、ベンジルペニシリンとして1回30~60万単位を1日2~4回筋肉内注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

<化膿性髄膜炎>

通常、成人には、ベンジルペニシリンとして1回400万単位を1日6回、点滴静注する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

<感染性心内膜炎>

通常、成人には、ベンジルペニシリンとして1回400万単位を1日6回、点滴静注する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1回500万単位、1日3000万単位を超えないこと。

<梅毒>

通常、成人には、ベンジルペニシリンとして1回300~400万単位を1日6回、点滴静注する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

<注射液の調製法>

溶解には通常、日局生理食塩液又は日局注射用水を使用する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 高度の腎障害のある患者には、投与量・投与間隔の適切な調節をするなど慎重に投与すること。(「慎重投与」の項参照)
- 化膿性髄膜炎、感染性心内膜炎、梅毒への適用については、国内外の各種ガイドライン等、最新の情報を参考にして投与すること。
- 小児に対する用法・用量は確立していないので、小児に投与する場合は、国内外の各種ガイドライン等を参考にして、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。(「小児等への投与」の項参照)

【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)

- セフェム系抗生物質に対し、過敏症の既往歴のある患者
- 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
- 高度の腎障害のある患者 [血中濃度が持続するので、投与量を減るか、投与間隔をあけて使用すること。]
- 心疾患のある患者 [血中のカリウム濃度の上昇により、循環器系に影響を及ぼすおそれがある。(「重要な基本的注意」の項参照)]

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

(2) 重要な基本的注意

1) 本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。

- ①事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
- ②投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
- ③投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

2) 本剤は100万単位中に59.8mg (1.53mEq) のカリウムを含有するため、点滴静注する場合には、患者の腎機能や血清電解質及び心電図の変化に注意すること。また、高カリウム血症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。

(3) 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。(再審査対象外)

1) 重大な副作用 (頻度不明)

- ①ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴等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溶血性貧血、無顆粒球症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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ③急性腎不全等の重篤な腎障害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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ④痙攣等の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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ⑤偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢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) 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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ⑦出血性膀胱炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、頻尿、排尿痛、血尿、残尿感等の膀胱炎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) その他の副作用

下記副作用があらわれることがあるので、このような異常が認められた場合には、症状に応じ、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
過敏症	発熱、発疹、蕁麻疹
血液	好酸球増多、顆粒球減少、血小板減少、貧血
肝臓	AST (GOT) 上昇
投与部位	血管痛、静脈炎
その他	梅毒患者における、ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応 (発熱、全身倦怠感、頭痛等の発現、病変部の増悪)

(4) 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

(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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- 2) 本剤投与中は、授乳を中止させることが望ましい。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

(6) 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 (国内における使用経験が少ない)。

(7) 適用上の注意

1) 筋肉内注射時

筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に注意すること。

- ①同一部位への反復注射は行わないこと。また、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には特に注意すること。
- ②神経走行部位を避けるよう注意すること。
- ③注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合には、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- ④注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

2) 静脈内注射時

静脈内投与により、血管痛、血栓又は静脈炎を起こすことがあるので、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。

【薬物動態】

【参考】

(1) 血中濃度¹⁾

健康成人 (n=24) にペニシリンGナトリウム40万単位を筋肉内投与した場合、血中濃度のピークは15分後にあり、その平均値は5.73単位/mLを示し、以後漸減し、3時間後には0.25単位/mLを認めた。

(2) 排泄¹⁾

健康成人 (n=21) にペニシリンGナトリウム40万単位を筋肉内投与した場合、投与後3時間までの平均尿中排泄率は49.3%であった。

(3) 組織内移行²⁾

ウサギに2万単位/kgを筋注した場合、1時間後の各臓器への移行は腎>胆汁>血液>子宮・卵巣>副腎>骨髄>肺>肝の順に高値を示した。

【薬効薬理】

(1) *in vitro* 抗菌作用^{3~5)}

ベンジルペニシリンは、グラム陽性菌及びグラム陰性球菌にすぐれた抗菌作用を示した。

被験菌	最小発育阻止濃度 (μg/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	0.03
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.03
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC12344	≤0.008
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC10813	0.015
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCCBAA-255	0.015
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC49619	0.25
<i>Neisseria meningitidis</i> ATCC13077	0.015
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<0.008

(2)作用機序^①

ベンジルペニシリンの作用機序は細菌細胞壁のペプチドグリカン合成阻害であり、生育中の菌に対して殺菌的に作用する。耐性ブドウ球菌などの産生するペニシリナーゼにより容易に不活化される。

【有効成分に関する理化学的知見】

性状：ベンジルペニシリンカリウムは白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は水に極めて溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくい。

一般名：ベンジルペニシリンカリウム

Benzylpenicillin Potassium

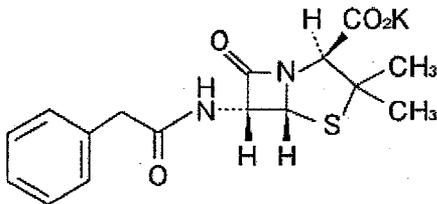
略号：PCG

化学名：Monopotassium (2*S*, 5*R*, 6*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[(phenylacetyl) amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0] heptane-2-carboxylate

分子式：C₁₆H₁₇KN₂O₄S

分子量：372.48

構造式：



分配係数：(log₁₀ 1-オクタノール層/水層、20±5℃)

pH2.0	pH4.0	pH6.0
2.6	0.83	-0.68

【取扱い上の注意】

本剤溶解後は速やかに使用すること。

【包装】

注射用ペニシリンGカリウム 20万単位

1バイアル中 20万単位含有 10バイアル

注射用ペニシリンGカリウム 100万単位

1バイアル中 100万単位含有 10バイアル

【主要文献】

- 1) Holland, S.M., *et al.* : Antibiot. Chemother., 10 (1) : 25, 1960
- 2) 斉藤達郎ほか : J. Antibiot., 4 (9) : 537, 1951
- 3) Gourevitch, G.A., *et al.* : Antibiot. Annu., 1959-1960 : 111, 1960
- 4) 山田恵子ほか : 日本化学療法学会雑誌, 57(S-1) : 1, 2009
- 5) Williamson, G.M., *et al.* : Lancet, (7182) : 847, 1961
- 6) 第十六改正日本薬局方解説書 : C-4546, 2011

【文献請求先】

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16

〈製品情報問い合わせ先〉

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
電話 (03) 3273-3539 FAX (03) 3272-2438

製造販売元
(輸入)

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2-4-16