

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

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

シスプラチン製剤

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

剤 形	注射剤
製 剤 の 規 制 区 分	毒薬、処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)
規 格 ・ 含 量	1バイアル20mL, 50mL 及び 100mL 中にそれぞれ シスプラチン10mg, 25mg 及び 50mg を含有
一 般 名	和名：シスプラチン 洋名：Cisplatin
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2008年8月11日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年12月19日 発 売 年 月 日：1984年3月17日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：日本化薬株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282（フリーダイヤル）FAX 050-3730-9328 日本化薬 医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本 I F は 2018 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）の位置付け並びにI F記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてI F記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてI F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I Fを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I Fは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I Fを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【I Fの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②I F記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【I Fの作成】

- ①I Fは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI Fの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「I F記載要領 2013」と略す）により作成されたI Fは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【I Fの発行】

- ①「I F記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「I F記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはI Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のI Fについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013年4月改訂）

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 3
2. 一般名…………… 3
3. 構造式又は示性式…………… 3
4. 分子式及び分子量…………… 3
5. 化学名（命名法）…………… 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 3
7. CAS登録番号…………… 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 4
3. 有効成分の確認試験法…………… 4
4. 有効成分の定量法…………… 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
3. 注射剤の調製法…………… 6
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 7
5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
6. 溶解後の安定性…………… 7
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 7
8. 生物学的試験法…………… 7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 7
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 7
11. 力価…………… 7
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 7
14. その他…………… 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 8
2. 用法及び用量…………… 9
3. 臨床成績…………… 12

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 20
2. 薬理作用…………… 20

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 25
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 26
3. 吸収…………… 27
4. 分布…………… 27
5. 代謝…………… 27
6. 排泄…………… 28
7. トランスポーターに関する情報…………… 28
8. 透析等による除去率…………… 28

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由…………… 29
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）…………… 29
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 29
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 29
5. 慎重投与内容とその理由…………… 29
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 30
7. 相互作用…………… 30
8. 副作用…………… 32
9. 高齢者への投与…………… 40
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与…………… 40
11. 小児等への投与…………… 40
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 40
13. 過量投与…………… 40
14. 適用上の注意…………… 41

15. その他の注意	41	XI. 文献	
16. その他	41	1. 引用文献	48
		2. その他の参考文献	49
IX. 非臨床試験に関する項目		XII. 参考資料	
1. 薬理試験	42	1. 主な外国での発売状況	50
2. 毒性試験	42	2. 海外における臨床支援情報	50
X. 管理的事項に関する項目		XIII. 備考	
1. 規制区分	45	その他の関連資料	51
2. 有効期間又は使用期限	45		
3. 貯法・保存条件	45		
4. 薬剤取扱い上の注意点	45		
5. 承認条件等	45		
6. 包装	45		
7. 容器の材質	45		
8. 同一成分・同効薬	45		
9. 国際誕生年月日	45		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	45		
11. 薬価基準収載年月日	46		
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	46		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	47		
14. 再審査期間	47		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	47		
16. 各種コード	47		
17. 保険給付上の注意	47		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1965年、米国ミシガン州立大学の細菌学者 Barnett Rosenberg らは、細菌の増殖に対する電場の影響について検討している際、大腸菌が分裂せず、通常の300倍もの長さのフィラメントを形成することを発見した。この原因を探索したところ、実験に用いた白金電極から電解質溶液中に溶出した白金化合物によるものであることを確認した。その後、これら白金化合物が増殖の速い癌細胞の細胞分裂をも阻害することを期待し、マウス腫瘍 Sarcoma 180 を用いてこれを検討したところ、cis-diamminedichloroplatinum（以下、CDDP と略）が最も有望な抗腫瘍化合物として選出された。

1970年初期から米国国立がん研究所の指導下に臨床研究が開始され、抗腫瘍効果もさることながら、強い腎毒性が指摘され、以後腎毒性の軽減に様々な投与方法が検討された。投与時に大量の水分負荷並びに利尿剤の併用により、腎毒性が軽減ないし予防できることが見いだされ、1978年カナダ国、米国及びイタリア国において製造許可された。

本邦では、当社とブリストル・マイヤーズ(株)の2社がそれぞれ独自に1978年から基礎実験を開始した。

また1979年からは両者でそれぞれ臨床第Ⅰ相試験を開始し、欧米での報告と同様の腎障害、骨髄抑制及び胃腸系障害などの副作用が確認された。

次いで欧米の臨床成績を参考に尿路器悪性腫瘍を対象疾患として、1979年7月に両社協議調整した実施要綱に基づき第Ⅱ相試験が開始され、更に、第Ⅲ相試験において、本剤の併用療法における有用性が確認された。

1983年9月21日に医療用医薬品として製造販売承認（効能効果：辜丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌）された。

その後、1986年8月29日に頭頸部癌、非小細胞肺癌に対して、効能・効果の追加承認を得た。

更に、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫について1988年5月31日に効能・効果が追加承認され、胃癌については1990年6月4日に効能・効果が追加承認された。

また、小細胞肺癌、骨肉腫について、1999年12月21日に効能・効果が追加承認された。

加えて、2004年1月30日には尿路上皮癌に対するM-VAC療法の用法・用量が追加承認された。

2004年5月31日には胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）に対する効能・効果が追加承認された。

2005年2月14日には悪性骨腫瘍、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）に対する効能・効果が追加承認された。

2005年9月15日には、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）に対する効能・効果が追加承認された。

2007年1月4日には、悪性胸膜中皮腫に対する効能・効果が追加承認された。

その後、2000年9月19日付医薬発第935号厚生省医薬安全局長（当時）通知「医

I. 概要に関する項目

療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき販売名に含量を表示することとし、2008年8月11日に「ランダ注10mg/20mL」、「同25mg/50mL」、「同50mg/100mL」として承認された。

2012年2月22日には、胆道癌に対する効能・効果が追加承認された。

2018年1月に「少量かつ短時間の補液法（ショートハイドレーション法）」に係る内容が追加された。

2. 製品の治療学的・ 製剤学的特性

(1) 製品の特徴及び有用性

- 1) 尿路性器悪性腫瘍（辜丸腫瘍、膀胱癌、前立腺癌、腎盂・尿管腫瘍、尿路上皮癌）、卵巣癌、子宮頸癌、消化器腫瘍（食道癌、胃癌）、肺癌（非小細胞肺癌、小細胞肺癌）、頭頸部癌、神経芽細胞腫、骨肉腫、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、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）、悪性胸膜中皮腫、胆道癌の効能・効果を有する。（8 ページ参照）
- 2) 過去に標準的な化学療法又はホルモン療法が行われ無効であった癌種に対しても効果が認められた。（15 ページ参照）
- 3) 室温で安定な注射液である。（7 ページ参照）

(2) 薬理学的特徴

- 1) DNA 合成阻害作用を有する。（DNA 鎖に結合し、架橋を形成する。）（20 ページ参照）
- 2) 殺細胞作用は濃度依存性を示す。（20 ページ参照）
- 3) 細胞周期のどの相に対しても作用する。（21 ページ参照）
- 4) 細胞周期内進行のG₂期をブロックする。（22 ページ参照）
- 5) 実験腫瘍に対して幅広い抗腫瘍スペクトラムを有する。（23 ページ参照）
- 6) 他の多くの抗がん剤との併用で相乗効果を示す。（23 ページ参照）
- 7) 他の抗がん剤との交叉耐性がほとんどない。（24 ページ参照）
- 8) 血中濃度曲線は2相性を示し数日かけて尿中に排出される。（25、28 ページ参照）
- 9) 正常動物においては、脳にほとんど分布しない。（27 ページ参照）
- 10) 血中において、血漿蛋白と結合する。（26 ページ参照）

(3) 安全性の特徴

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〕（32、33、34、35、36、37、38、39 ページ参照）

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ランダ®注 10mg/ 20mL

ランダ®注 25mg/ 50mL

ランダ®注 50mg/100mL

(2) 洋名

Randa® Inj. 10mg/ 20mL

Randa® Inj. 25mg/ 50mL

Randa® Inj. 50mg/100mL

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

シスプラチン (JAN)

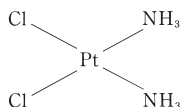
(2) 洋名 (命名法)

Cisplatin (JAN, INN)

(3) ステム

抗悪性腫瘍剤(白金誘導体) : -platin

3. 構造式又は示性式



白金原子を中心に塩素原子とアンモニア分子が平面に対して cis 位に配位した錯体である。

4. 分子式及び分子量

分子式 : $\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$

分子量 : 300.05

5. 化学名 (命名法)

シス-ジアミンジクロロ白金

(SP-4-2)-Diamminedichloroplatinum

「IUPAC 命名法による」

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CDDP、DDP

NK-801

7. CAS 登録番号

15663-27-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

シスプラチンは黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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。

溶解度：

水 (1 mL)	1mg
<i>N, N</i> -ジメチルホルムアミド (1 mL)	19mg

(3) 吸湿性

25℃、50℃の各相対湿度 (32%、43%、52%、64%、76%、85%、93%、100%) における吸湿重量増加率を計算した結果、相対湿度 100%においてさえも、ほとんど吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、 沸点、凝固点¹⁾

250℃付近から黒化が起こる。

(5) 酸塩基解離定数

0.9%塩化ナトリウム溶液中では、中性物質でイオン性を示さず、酸解離定数 pKa は存在しない。

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

吸光度：(紫外部吸収スペクトル)：Max. 299～302nm, Min. 244～250nm

[本品 0.05g に塩化ナトリウムの 0.01N塩酸溶液 (0.9→100) を加えて溶かし 100mL とする]

2. 有効成分の各種 条件下における 安定性²⁾

本品の原末は、室温密封 37 ヶ月、37℃密封 3 ヶ月、50℃密封 6 週の保存条件において安定であり、また、50℃74%RH 開放 6 週、白色蛍光灯下 1000 ルクス 30 日、自然直射光下 30 日の保存条件で湿度及び光による影響は認められない。

3. 有効成分の確認 試験法

- (1) 本品の水溶液 (1→2000) 5 mL に塩化第一スズ溶液 (1→100) 2～3 滴を加えるとき、黄褐色の沈殿を生じる。
- (2) 本品の水溶液 (1→2000) 5 mL にネスラー試液 2～3 滴を加えるとき、黄褐色の沈殿を生じる。
- (3) 本品 0.05 g に、塩化ナトリウムの 0.01N塩酸溶液 (0.9→100) を加えて溶かし、100mL とする。この液につき、吸収スペクトルを測定するとき、波長 299～302nm に吸収の極大を、244～250nm に吸収の極小を示す。
- (4) 本品の水溶液 (1→2000) は、塩化物の定性反応を呈する。

4. 有効成分の定量法

本操作は光を避け、遮光した容器を用いて行う。本品及びシスプラチン標準品を乾燥し、その約 0.1 g ずつを精密に量り、それぞれを *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶かし、正確に 100mL とし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 40 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの液のシスプラチンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

シスプラチン ($H_6Cl_2N_2Pt$) の量 (mg)

$$= \text{シスプラチン標準品の量 (mg)} \times \frac{A_T}{A_S}$$

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210nm）

カラム：内径 4.6mm、長さ 25cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ用アミノプロピルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：酢酸エチル/メタノール/水/*N,N*-ジメチルホルムアミド混液
(25 : 16 : 5 : 5)

流量：シスプラチンの保持時間が約 4 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 40 μ L につき、上記の条件で操作するとき、シスプラチンのピークの理論段数は、3000 段以上である。

システムの再現性：標準溶液 40 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、シスプラチンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

- 1) 室温で安定な注射剤（注射液製剤）である。
2) 本品 1 バイアル（20mL、50mL、100mL）中

	規格	成分名	分量		
			20mL	50mL	100mL
安定剤	日局	シスプラチン	10mg	25mg	50mg
pH 調節剤	日局	塩化ナトリウム	180mg	450mg	900mg
溶剤	日局	塩酸	適量	適量	適量
注射用水でそれぞれ全量とする					

- 3) 本剤は無色～微黄色澄明の注射液でにおいはない。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH : 2.0～5.5
安定な pH 域 : 6.89 以下の酸性側
浸透圧比 : 約 1

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 バイアル 20mL、50mL 及び 100mL 中にそれぞれシスプラチン 10mg、25mg 及び 50mg を含有する。

(2) 添加物

塩化ナトリウム、塩酸

(3) 電解質の濃度

塩化ナトリウム 0.9%を含有する。(Na : 154mEq/L)

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

成人の場合 : 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－食塩液に混和する。

小児の場合 : 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－食塩液に混和する。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	該当しない
5. 製剤の各種条件下における安定性	本剤は、 1) 室温 37 ヶ月の保存条件で含量に変化を認めず安定である。 2) 37°C 9 ヶ月、50°C 3 ヶ月の加速保存条件により、含量の低下、pH の変化が認められた。 3) 冷蔵庫保存では結晶が析出することがある。
6. 溶解後の安定性	「XIII. 備考 ランダ注（シスプラチン注射液）配合安定性試験結果」の項を参照
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	「XIII. 備考 ランダ注（シスプラチン注射液）配合安定性試験結果」の項を参照
8. 生物学的試験法	該当しない
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	「III. 有効成分に関する項目 3. 有効成分の確認試験法」に準ずる。
10. 製剤中の有効成分の定量法	「III. 有効成分に関する項目 4. 有効成分の定量法」に準ずる。
11. 力価	該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物	アンミニトリクロロ白金酸アンモニウム（トリクロロ体： $\text{NH}_4 [\text{Pt}(\text{NH}_3)\text{Cl}_3]$ ） シスプラチンに比べて極めて毒性が低いことが、分解物の毒性試験で示されている。 なお、トリクロロ体の含量規格値は3%以下である。
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	該当しない
14. その他	該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

◇シスプラチン通常療法

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

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

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

◇M-VAC 療法

尿路上皮癌

2. 用法及び用量

◇シスプラチン通常療法

1. 睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌には、A法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりC法を選択する。

卵巣癌には、B法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりA法、C法を選択する。

頭頸部癌には、D法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりB法を選択する。

非小細胞肺癌には、E法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりF法を選択する。

食道癌には、B法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりA法を選択する。

子宮頸癌には、A法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりE法を選択する。

神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌には、E法を選択する。

骨肉腫には、G法を選択する。

胚細胞腫瘍には、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法として、F法を選択する。

悪性胸膜中皮腫には、ペメトレキセドとの併用療法として、H法を選択する。

胆道癌には、ゲムシタビン塩酸塩との併用療法として、I法を選択する。

A法：シスプラチンとして $15\sim 20\text{mg}/\text{m}^2$ （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。

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 $100\text{mg}/\text{m}^2$ (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 $50\text{mg}/\text{m}^2$ (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、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 $60\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ (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ずる。

(用法・用量に関連する使用上の注意)

(1) 本剤の投与時には腎毒性を軽減するために下記の処置を行うこと。

成人の場合

- 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。

なお、上記の処置よりも少量かつ短時間の補液法（ショートハイドレーション法）については、最新の「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン」等^{1) 2)}を参考にし、ショートハイドレーション法が適用可能と考えられる患者にのみ実施すること。

小児の場合

- 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。
- (2) 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。
 - (3) 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。
 - (4) 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。
 - (5) 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。
 - (6) 悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキシドとの併用療法においては、ペメトレキシドの添付文書を熟読すること。

V. 治療に関する項目

◇M-VAC 療法

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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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・用量に関連する使用上の注意〉の(1)に準じた処置を行うこと。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

なお、本剤は下記疾患については以下の理由にて効能・効果を取得した医薬品である。

- 1) 小細胞肺癌、骨肉腫、尿路上皮癌に対する M-VAC 療法：
「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に関する通知に基づき、承認取得
- 2) 胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)、悪性骨腫瘍及び子宮体癌、再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍(横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等)：抗がん剤併用療法等に係る一連の通知に基づき、承認取得
- 3) 胆道癌：文献情報等に基づく公知申請に基づく承認取得

(2) 臨床効果

(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^{3~12)}。

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	3/8例
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規準」

(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^{13~28)}。(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)

- (3) ペメトレキセドとの併用療法における臨床試験成績の概要は次のとおりである。悪性胸膜中皮腫患者を対象に国内で実施した併用投与第 I / II 相試験において、推奨投与量 (21 日を 1 コースとして第 1 日目に、ペメトレキセド 500mg/m² 及び本剤 75mg/m² 投与) を投与した。

腫瘍別	奏効率
悪性胸膜中皮腫	36.8% (7 / 19)

- (4) ゲムシタビン塩酸塩との併用療法における臨床試験成績の概要は次のとおりである²⁹⁾。

要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

化学療法歴のない切除不能な進行又は転移性胆道癌患者に対する本薬の有効性は、GEM との併用下で 25mg/m² の 1 及び 8 日目の静脈内投与を 3 週間 (21 日) 毎に繰り返す用法・用量において、国内外の臨床試験で検討されている。各試験の成績の概略は以下のとおりである。

- ・海外第 II 相試験 (ABC-01 試験) では、主要評価項目である 6 ヶ月 PFS 率は、GEM 単独群で 45.5% (95%信頼区間 (CI) : [30.5, 59.3%])、本薬と GEM 併用群で 57.1% (95%CI : [41.0, 70.3%]) であり、奏効率はそれぞれ 22.6% (7/31 例) 及び 27.8% (10/36 例) であった (Br J Cancer 2009 ; 101 : 621-7)。
 - ・海外第 III 相試験 (ABC-02 試験) では、主要評価項目である生存期間の中央値 (MST) は GEM 単独群で 8.1 ヶ月 (95%CI : [7.1, 8.7 ヶ月])、本薬と GEM 併用群で 11.7 ヶ月 (95%CI : [9.5, 14.3 ヶ月]) であった (ハザード比 0.64 (95%CI : [0.52, 0.80])、p<0.001) (N Engl J Med 2010 ; 362 : 1273-81)。
 - ・国内第 II 相試験では、主要評価項目である 1 年生存率は GEM 単独群で 31.0% (95%CI : [17.0, 44.9%])、本薬と GEM 併用群で 39.0% (95%CI : [23.7, 54.4%]) であった。また、GEM 単独群及び本薬と GEM 併用群それぞれにおいて、奏効率は 11.9% 及び 19.5% であった (Br J Cancer 2010 ; 103 : 469-74)。
- 以上のとおり、胆道癌患者に対する本薬と GEM の併用投与の有効性は国内外ともに示されていると考える。

V. 治療に関する項目

一方、GEM との併用以外の本薬を含む投与レジメンの有効性について、5-FU、カペシタビン等との併用での報告がいくつかあるものの、第Ⅱ相試験での検討が殆どであり有効性が検証されたものはなく、また、国内外の教科書、ガイドライン等の記載内容からも、ABC-02 試験成績に基づき、切除不能又は転移性の胆道癌患者に対する一次治療の標準的治療として本薬と GEM との併用投与が推奨されていると考える。

以上より、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議は、切除不能又は転移性の胆道癌患者に対する本薬の有効性は、GEM との併用下において認知されているものと考ええる。

〈参考〉

「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」

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/d1/s0521-5af.pdf>

V. 治療に関する項目

〈参考〉 前治療薬剤別奏効率

第Ⅱ相試験で対象となった症例は、ほとんどが過去に標準的な化学療法又はホルモン療法が行われ無効であった症例であり、これらの症例に対しても下表に示す如く効果が認められた。

前治療薬剤別奏効率

前治療薬剤		例数	25	50	75	100(%)
胃癌	アルキル化剤	10	30.0		70.0	
	メソトレキサート	8	CR: 2/8例 CR+PR: 6/8例			
	アクチノマイシン	21	9.5		66.7	
	ブレオマイシン	16	6.3		56.3	
	VAB	4	CR+PR: 1/4例			
膀胱癌	アルキル化剤	14	7.0		57.1	
	5-フルオロウラシル	26	11.5		57.7	
	アドリアマイシン	8	CR: 1/8例 CR+PR: 7/8例			
	マイトマイシンC	13	15.4		61.5	
	ブレオマイシン	3	CR+PR: 1/3例			
前立腺癌	ホルモン剤	42			23.8	
	5-フルオロウラシル	10			40.0	
卵巣癌	アルキル化剤	29			13.8	
	5-フルオロウラシル	35	2.9		25.7	
	マイトマイシンC	34	5.9		47.1	
	クロモマイシン	11			27.3	
	FAM	8	CR: 1/8例 CR+PR: 2/8例			
	FAMT	11			27.0	

(つづく)

V. 治療に関する項目

(つづき)

前治療薬剤		例数	25	50	75	100(%)
頭 頸 部 癌	5-フルオロウラシル	24		25.0		
	メソトレキサート	11		9.1	18.2	
	ブレオマイシン	12		8.3	16.7	
	ペブロマイシン	12		25.0		
非 小 細 胞 肺 癌	メソトレキサート	6	CR+PR: 3/6例			
	アドリアマイシン	7	CR+PR: 2/7例			
	アルキル化剤	6	CR+PR: 1/6例			
	テガフル	6	CR+PR: 1/6例			
食 道 癌	ブレオマイシン	11		18.2		
	テガフル	7	CR+PR: 3/7例			
子 宮 頸 癌	5-フルオロウラシル	4	CR+PR: 1/4例			
	テガフル	4	CR+PR: 1/4例			
	ペブロマイシン	3	CR+PR: 1/3例			
胃 癌	マイトマイシンC	24		20.8		
	UFT	15		20.0		
	テガフル	16		12.5		
	5-フルオロウラシル	16		25.0		

VAB: ビンブラスチン、アクチノマイシン、ブレオマイシン
 FAM: 5-フルオロウラシル、シクロホスファミド、マイトマイシンC
 FAMT: 5-フルオロウラシル、シクロホスファミド、マイトマイシンC、クロモマイシン
 UFT: テガフル・ウラシル

CR PR

(3) 臨床薬理試験

癌患者 89 例に対して、本剤を初回投与量 3～8 mg/m² とし、単回投与で 64mg/m²、5 日間連投法で 30mg/m²/日×5 日まで増量可能とした結果、各種臨床試験検査を十分にを行い、慎重に投与を行うことにより、単回投与法で 50mg/m²、5 日間連投法で 15～20mg/m²/日×5 日間の投与量は実施可能と判断された。

注) 本剤の承認された用法・用量については、「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項を参照のこと。

(4) 探索的試験

第 I 相試験で得られた結果及び諸外国の投与量を参考として用量反応探索試験が行われた。

本項目上の A 法、B 法及び C 法については、用量反応探索試験において設定された投与方法別患者群を意味しており、承認用法・用量上の A 法、B 法及び C 法とは関係しない。承認された用法・用量については、「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項を参照のこと。

1. 辜丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌

尿路性器悪性腫瘍患者 377 例を対象に、A 法（本剤 1 回 7～36mg/m² の 1 日 1 回、5 日間連続投与を 3 週毎に行う）、B 法（本剤 1 回 30～100mg/m² の週 1 回投与を 3 週間毎に行う）、C 法（本剤 1 回 9～61mg/m² を毎週 1 回投与する）の 3 方法で本剤を投与した結果、薬効及び副作用の両面から各投与方法の至適投与量は、A 法では 15～20mg/m²、B 法では 50～70mg/m²、C 法では 25～35mg/m² と考えられた。

2. 頭頸部癌

頭頸部癌患者 95 例を対象に、A 法（本剤 1 回 6～21mg/m² の 1 日 1 回、5 日間連続投与を 3 週毎に行う）、B 法（本剤 1 回 35～83mg/m² の投与を 3 週間毎に行う）の 2 方法で本剤を投与した結果、薬効及び副作用の両面から各投与方法の至適投与量は、A 法では 15～20mg/m²、B 法では 50～70mg/m² と考えられた。

3. 非小細胞肺癌

非小細胞肺癌患者 115 例を対象に、A 法（本剤 1 回 9～30mg/m² の 1 日 1 回、5 日間連続投与を 3～4 週毎に行う）、B 法（本剤 1 回 44～112mg/m² の投与を 3～4 週間毎に行う）の 2 方法で本剤を投与した結果、薬効及び副作用の両面から各投与方法の至適投与量は、A 法では 20mg/m²、B 法では 70～90mg/m² と考えられた。

4. 食道癌

食道癌患者 78 例を対象に、A 法（本剤 1 回 10～20mg/m² の 1 日 1 回、5 日間連続投与を 3～4 週毎に行う）、B 法（本剤 1 回 37～104mg/m² の投与を 3～4 週間毎に行う）の 2 方法で本剤を投与した結果、薬効及び副作用の両面から各投与方法の至適投与量は、A 法では 15～20mg/m²、B 法では 50～70mg/m² と考えられた。

5. 子宮頸癌

子宮頸癌患者 70 例を対象に、A 法（本剤 1 回 10～23mg/m² の 1 日 1 回、5 日間連続投与を 3～4 週間毎に行う）、B 法（本剤 1 回 50～98mg/m² の投与を 3～4 週間毎に行う）の 2 方法で本剤を投与した結果、薬効及び副作用の両面から各投与方法の至適投与量は、A 法では 15～20mg/m²、B 法では 70～90mg/m² と考えられた。

6. 神経芽細胞腫

小児領域の神経芽細胞腫患者 63 例（単独療法 18 例、併用療法 45 例）を対象に、A 法（本剤 45～51mg/m² の 1 日 1 回、2 日間連続投与を 3 週間毎に行う）、B 法（本剤 65～96mg/m² の投与を週 1 回、3 週間毎に行う）の 2 方法で本剤を投与した結果、薬効及び副作用、外国及び成人での用法・用量の面から至適投与量は、

V. 治療に関する項目

B法の1回70~90mg/m²と考えられた。

7. 胃癌

胃癌患者127例を対象に、1回51~106mg/m²を3~4週毎に行う方法で投与した結果、薬効及び副作用の両面から至適投与量は、1回70~90mg/m²と考えられた。

8. 小細胞肺癌

ドイツにおける小細胞肺癌に対する単独療法では、CDDP50mg/m²または75~120mg/m²が投与された結果、22% (14/64例)の奏効率が認められた。このことより、1回投与量は70~90mg/m²が適当であり、併せて非小細胞肺癌に対する標準的用法・用量と同一とすることが適切であると考えられた。

9. 骨肉腫

ドイツにおける骨肉腫(骨軟部肉腫を含む)に対するCDDP単独療法では、20% (34/167例)の奏効率が認められた。CDDPの1回投与量としては主として100mg/m²が用いられ、120mg/m²以上の用量が投与された症例は少なかった。このことより、1回投与量は100mg/m²が適当であると考えられた。

10. 胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)、尿路上皮癌

平成11年2月1日付研第4号厚生省健康政策局研究開発振興課長、医薬審第104号厚生省医薬安全局審査管理課長通知を受け、海外の文献情報を基に承認を取得したため、用量反応探索試験を実施していない。

11. 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)

厚生労働省の「抗がん剤併用療法に関する検討会」が海外のエビデンスを収集・検討して作成した抗がん剤報告書に基づき承認を取得したため、用量反応探索試験を実施していない。

12. 悪性胸膜中皮腫

化学療法治療歴のない悪性胸膜中皮腫患者13例を対象に、21日を1コースとして第1日目にペメトレキセド500mg/m²及び本剤60~75mg/m²を投与する方法で投与し、推奨投与量はペメトレキセド500mg/m²+本剤75mg/m²と決定された。

13. 胆道癌

海外第Ⅲ相試験(ABC-02試験)及び国内第Ⅱ相試験の結果、並びに教科書やガイドラインの記載内容から、胆道癌患者に対する用法・用量として、ABC-02試験で用いられた用法・用量(I法)を設定することが適当と考えられた²⁹⁾。

(5) 検証的試験

- 1) 無作為化並行用量反応試験
- 2) 比較試験
- 3) 安全性試験
- 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用	
1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)	「Ⅶ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. 副作用」の項を参照
2) 承認条件として実施 予定の内容又は実施した試験の概要	該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

CDDP は白金原子を含む錯体の無機化合物の抗悪性腫瘍剤である。

誘導体：カルボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン

2. 薬理作用

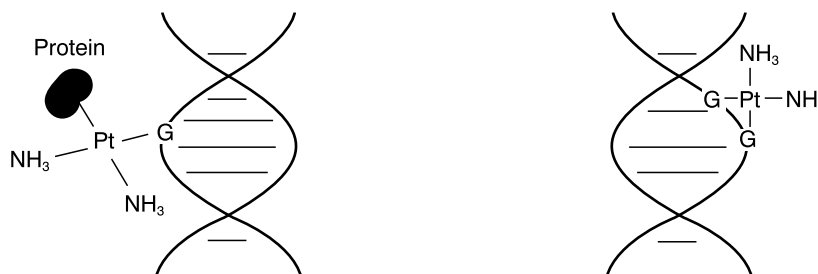
(1) 作用部位・作用機序

(1) 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³⁰⁾。

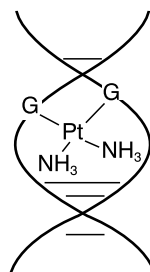
その結合様式は下図に示す3つの様式が考えられ、そのうちb又はcの如く DNA 鎖の塩基と結合し、架橋を形成するとき細胞致死作用が最も強いと考えられる。

CDDP の DNA 結合様式

a. 1つの DNA 塩基と蛋白との結合 b. 1本の DNA 鎖の2つの塩基に結合



c. 2本の DNA 鎖のそれぞれの塩基に結合



(2) 殺細胞作用は濃度依存性及び時間依存性である (*in vitro*)³¹⁾。

培養したエールリッヒ癌細胞に対して CDDP 又は他の抗癌剤を2時間及び48時間作用させ、癌細胞増殖を50%阻害する薬剤作用濃度 (IC_{50}) を求めた。

結果は次ページの表のとおりで、CDDP の殺細胞作用は濃度依存性であり、かつ、作用時間の延長によっても増大する。

VI. 薬効薬理に関する項目

エールリッヒ癌初代培養細胞に対する CDDP 及び各種抗癌剤の増殖阻害活性

薬 剤	作用時間 (時間)	IC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	IC ₅₀ の比 (2時間/48時間)	type
CDDP	2	0.25	7.1	I b
	48	0.035		
ネオカルチノスタチン	2	0.058	0.87	I a
	48	0.067		
ブレオマイシン	2	33.0	5.6	I b
	48	5.9		
ペプロマイシン	2	23.0	3.8	I b
	48	6.1		
アドリアマイシン	2	1.6	9.4	I b
	48	0.17		
マイトマイシンC	2	34.0	15.5	I b
	48	2.2		
5-フルオロウラシル	2	2.5	34.7	II a
	48	0.072		
シトシンアラビノシド	2	1.3	118.2	II b
	48	0.011		

type I a : 濃度依存性速効性作用群

type I b : 濃度依存性速効性かつ遅効性作用群

type II a : 制限付時間依存性作用群

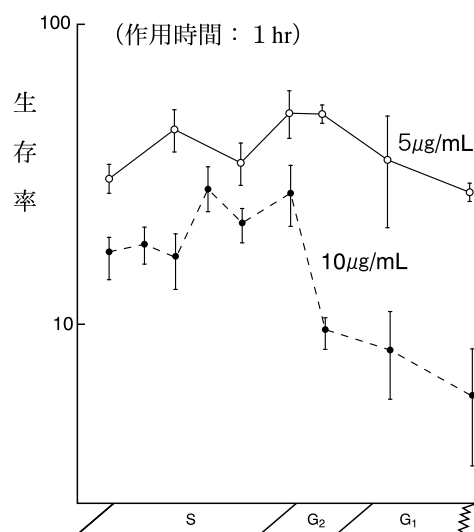
type II b : 時間依存性作用群

(日本化薬総合研究所)

(3) 殺細胞作用は細胞周期相に対して非特異的である (*in vitro*)³²⁾。

同調培養したヒトリンフォーマ細胞 (T cell) の各相に対する殺細胞作用を検討した結果、下図の如く高用量の場合G₁期にある細胞は相対的に感受性が高いが、一般的には細胞周期に対して非特異的な殺細胞作用を有するものと考えられる。

細胞周期各期に対するCDDPの殺細胞効果



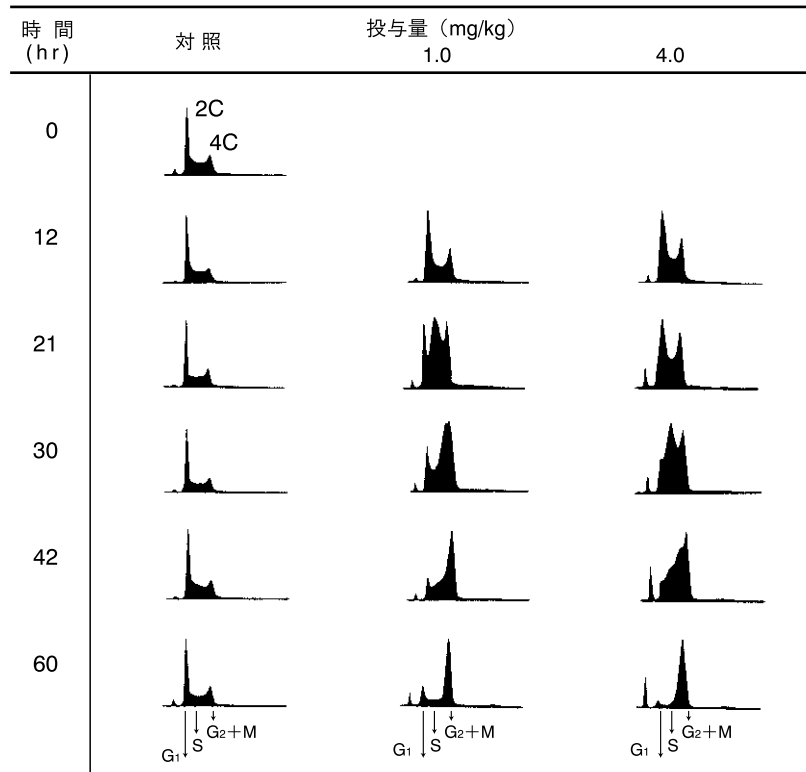
VI. 薬効薬理に関する項目

(4) 細胞周期内進行のG₂期をブロックする (*in vivo*)³³⁾。

エールリッヒ癌細胞をマウスの腹腔内に移植し、その3日後に生理食塩液（対照）及びCDDP（1.4mg/kg）を腹腔内に投与した。

経時的に腹水癌細胞を採取して、flow cytometryにより解析した結果、下図の如くDNA分布パターンが著明に変動した。CDDP投与後、6時間以降にS期、G₂+M期の細胞数が増加し、次いで12時間後にG₁期ないしG₁-S境界に細胞蓄積が認められた。この部分同調化された細胞集団は、延長したS期を進行した後G₂+M期に蓄積された。

このDNA分布パターンの変動は、CDDPが投与初期においてS期の延長とG₂期のブロックを、時間経過とともに更にG₁期ないしG₁-S境界でのブロックを惹起することによるものと考えられる。



[日本化薬総合研究所]

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績

(1) 抗腫瘍スペクトラムが広い (*in vivo*)³¹⁾。

CDDP は各種可移植系腫瘍に対して腹腔内投与により、優れた抗腫瘍作用を示した。

マウス可移植腫瘍に対する CDDP の抗腫瘍作用

腫瘍系 (移植部位)	至適投与量 (mg/kg)	投与スケジュール (移植日を day0 とする)	効果 (T/C %)
L1210 白血病 (ip)	2.0	day1-9 (ip)	194*
L1210 白血病 (ip)	8.0	day1-9 (po)	110*
P388 白血病 (ip)	2.0	day1-9 (ip)	250*
エールリッヒ癌 (ip)	1.2	day0-9 (ip)	255*
B16 メラノーマ (ip)	1.2	day0-9 (ip)	144*
エールリッヒ癌 (sc)	4.0	day1-3 (ip)	22**
WHT 扁平上皮癌 (sc)	1.5	day1-7 (ip)	62**
Colon38 大腸癌 (sc)	8.0	day2, 9 (ip)	9**

*T/C : (処置群平均生存日数/対照群平均生存日数) × 100

**T/C : (処置群平均腫瘍重量/対照群平均腫瘍重量) × 100 (日本化薬総合研究所)

(2) 他の抗癌剤との併用で相乗効果を示す (*in vivo*, *in vitro*)³⁴⁾。

Schabel らは種々の抗癌剤との併用効果を、マウス白血病 L1210 などを用いて検討し、そのほとんどに優れた相乗効果の得られることを報告している。

CDDP と他抗癌剤との併用効果

併用薬剤	実験系	評価
シクロホスファミド	ザルコーマ 180	相乗的か相加的
シクロホスファミド	細網肉腫	相乗的
シクロホスファミド	FANFT 誘発膀胱癌	相乗的
シクロホスファミド	DMBA 誘発乳癌	相乗的
シクロホスファミド	L1210 白血病	相乗的
イホスファミド	L1210 白血病	相乗的
DTIC	L1210 白血病	相乗的
シトシンアラビノシド	L1210 白血病	相乗的
ヒドロキシウレア	L1210 白血病	やや相加的以上
5-フルオロウラシル	L1210 白血病	相乗的
メソトレキサート	L1210 白血病	相乗的
ブレオマイシン	B16 メラノーマ	相乗的
アドリアマイシン	ザルコーマ 180	相乗的
ビンクリスチン	L1210 白血病	相乗的
ビンブラスチン	L1210 白血病	相乗的
シクロホスファミド+アドリアマイシン	L1210 白血病	相乗的
シクロホスファミド+シトシンアラビノシド	L1210 白血病	相乗的
シクロホスファミド+メソトレキサート	L1210 白血病	相乗的

[Kettering-Mayer Laboratory, Southern Research Institute]

VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 他の抗癌剤との交叉耐性がほとんどない (*in vivo*)³⁴⁾。

CDDP の交叉耐性

種々の抗癌剤に耐性の L1210 白血病及び P388 白血病株は、メルファラン耐性株を除き、CDDP に対して交叉耐性を示さなかった。

L1210 及び P388 抗癌剤耐性株に対する CDDP 又は他の抗癌剤の抗腫瘍作用

薬 剤 名	対照	シクロホスファミド 耐性	メルファラン 耐性	BCNU 耐性	シスプラチン 耐性
[L1210]					
CDDP	4	4	0	5	0
シクロホスファミド	6	0	4	6	5
メルファラン	6	4	2	6	5
BCNU	> 6	> 6	6	2	0
[P388]					
CDDP	6	6	0	—	0
シクロホスファミド	> 6	0~2	7	—	—
メルファラン	> 6	> 6	1	—	—
BCNU	> 6	> 6	7	—	—

P388 抗癌剤耐性株に対する CDDP 及び他の抗癌剤の抗腫瘍作用

薬 剤 名	投与スケジュール	対照	ビンクリスチン 耐性	アドリアマイシン 耐性	アクチノマイシンD 耐性
CDDP	1/日×5	6	4	6	6
ビンクリスチン	1/4日×3	> 6	0	0	0
アドリアマイシン	単回	> 6	4	2	5
アクチノマイシンD	単回	5	3	1	2

*表中の数字は薬剤投与前に比較して薬剤投与後に生細胞数が $1/10^n$ に減少したときの n を示す。すなわち 4 は 1 万分の 1、6 は 100 万分の 1 に生細胞数が減少したことを示す。
[Kettering-Mayer Laboratory, Southern Research Institute]

(3) 作用発現時間・
持続時間

該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

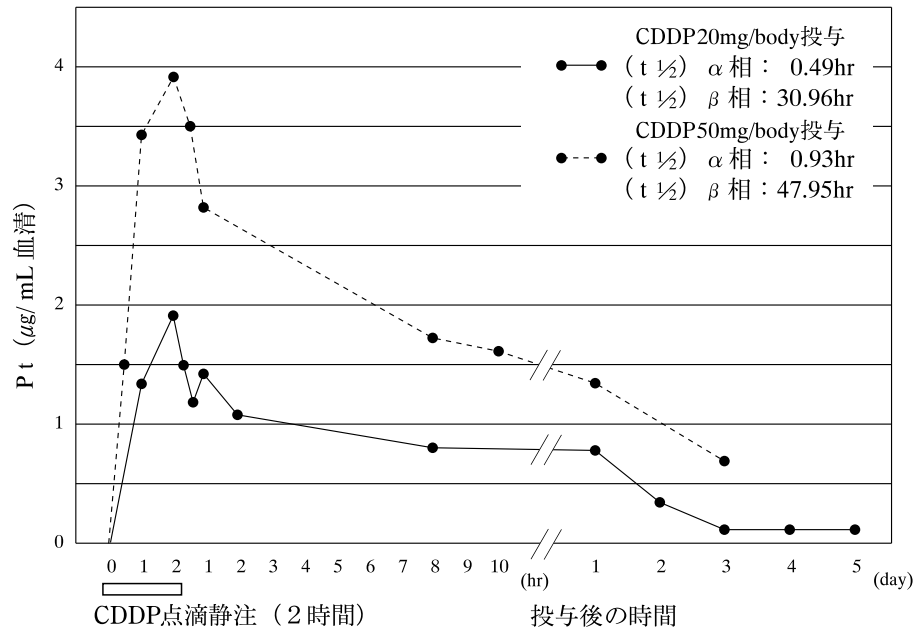
(2) 最高血中濃度到達時間

投与直後

(3) 臨床試験で確認された血中濃度³⁵⁾

婦人科癌の患者に、CDDP20mg/body 及び 50mg/body を単回点滴静注（2時間）した時の血清中濃度を測定すると、血清中濃度は投与終了時に最高値に達し、20mg/body 投与で 2 µg/mL, 50mg/body 投与で 4 µg/mL を示し、その後 2 相性の減衰曲線を示した。

CDDP単回投与時の血清中濃度（ヒト、20mg/body、50mg/body iv）



(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

食事の影響については該当しない。

併用薬の影響については、「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと。

VII. 薬物動態に関する項目

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

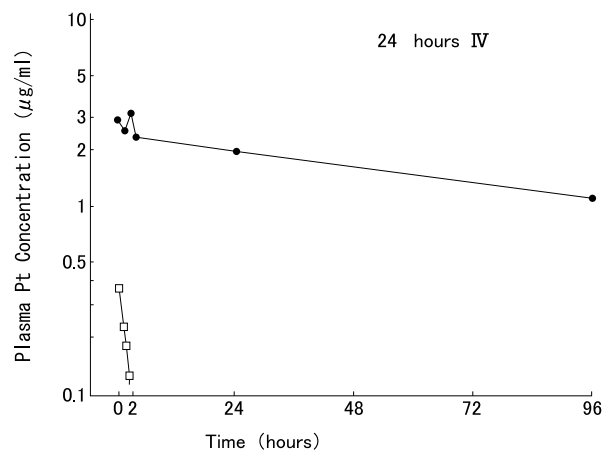
該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

頭頸部癌患者に CDDP（80 mg/body）を 24 時間持続投与（i. v.）した時の血中非蛋白結合 Platinum（Pt）濃度は総 Pt 濃度の 10%以下で、約 90%は血中蛋白と結合していた。非結合 Pt 濃度は投与終了後、急速に低下し 2 時間後には測定限界（0.1 μ g/mL）まで低下した³⁶⁾。



24 時間持続投与（CDDP 80 mg/body i. v.）後の血中 Platinum 濃度（代表例）

●：総 Pt 濃度 □：非蛋白結合 Pt 濃度 Time：投与終了よりの時間

3. 吸収	該当資料なし
4. 分布	該当資料なし
(1) 血液-脳関門通過性	動物実験 (ラット) ³⁷⁾ CDDP を正常ラットに単回投与及び連続投与することにより脳への分布がほとんど認められなかったことから、本剤は血液脳関門を通過しないものと考えられる。
(2) 血液-胎盤関門通過性	動物実験 (ラット) ³⁷⁾ CDDP を妊娠 20 日目のラットに投与したときの胎仔への移行は、投与量の約 0.5% であった。 また、羊水中濃度は測定限界以下であったが、胎盤での濃度は血漿中濃度を上回り、24 時間後においても、その濃度を維持していることから、胎盤において胎仔への CDDP の移行を阻止しているものと推察される。
(3) 乳汁への移行性	母乳中へ移行することが報告されている ³⁸⁾ 。
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	該当資料 ³⁷⁾
5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	該当資料なし
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	該当しない
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	活性はみられない。
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

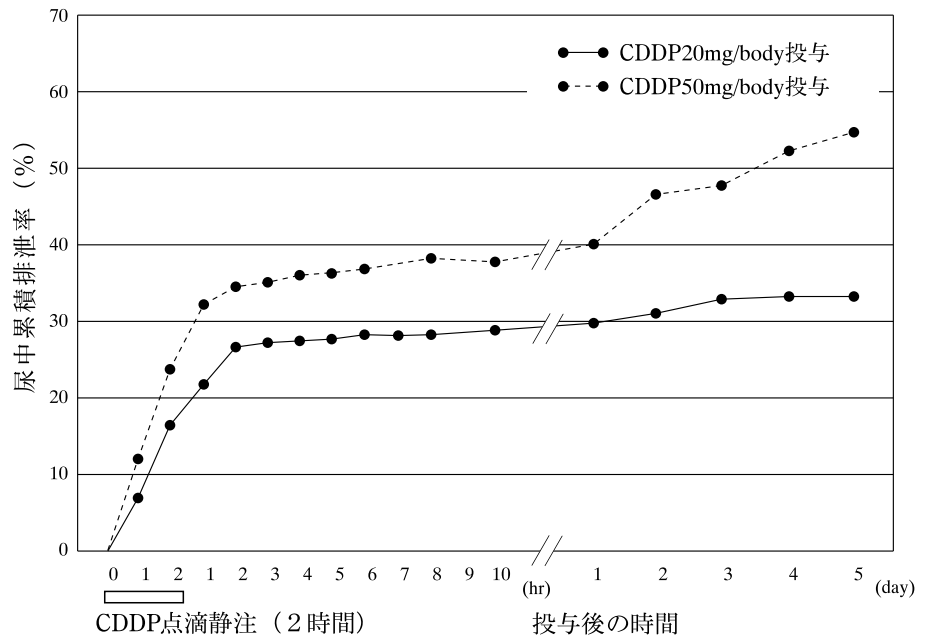
(1) 排泄部位及び経路

尿中排泄

(2) 排泄率³⁵⁾

婦人科癌の患者に、CDDP20mg/body 及び 50mg/body を単回点滴静注（2時間）した時の尿中累積排泄率を測定すると投与後 24 時間では 20mg/body 投与で約 30%、50mg/body 投与では約 40%であり、投与後 5 日目までのそれぞれの累積排泄率は約 33%、約 55%であった。

CDDP単回投与時の尿中累積排泄率（ヒト、20mg/body、50mg/body iv）



(3) 排泄速度

「VII. 薬物動態に関する項目 6. 排泄 (2) 排泄率」の項を参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

【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。

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

【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
[「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」の項を参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項を参照

5. 慎重投与内容とその理由

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。]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (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
[「9. 高齢者への投与」の項参照]
- (8) 小児
[「11. 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。]

6. 重要な基本的注意 とその理由及び処 置方法

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、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。
[「11. 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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 併用注意とその理由

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。	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。
	(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。	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		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は慎重に投与すること。	機序は不明

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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〕

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) **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** (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** (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。
- 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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) その他の副作用

(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
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		掻痒、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）、 血圧上昇*	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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までの調査と市販後の使用成績調査に分け、表1に記載した。

- 1) 悪心・嘔気、嘔吐及び食欲不振が高率に認められた。これらの副作用は投与開始直後から始まり、長い例で投与後2～3日持続するが、その後回復し可逆的であった。
- 2) 聴力異常はオーディオグラム上の高音域(4,000～8,000Hz)における聴力低下であり、一般に軽度であった。

表1 副作用の種類と発現率

時期 対象	承認時迄の調査	市販後調査の累計	合計
調査症例数	1,339	7,448	8,787
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
胃腸系障害			
嘔気・嘔吐	1,142 (85.3)	5,417 (72.7)	6,559 (74.6)
食欲不振	999 (74.6)	4,463 (59.9)	5,462 (62.2)
下痢	100 (7.5)	422 (5.7)	522 (5.9)
口内炎	26 (1.9)	191 (2.6)	217 (2.5)
便秘	—	71 (1.0)	71 (0.8)
胸やけ	—	7 (0.09)	7 (0.08)
腹痛	7 (0.5)	36 (0.5)	43 (0.5)
イレウス	3 (0.2)	15 (0.2)	18 (0.2)
口唇腫脹・口唇炎	—	8 (0.1)	8 (0.09)
消化管出血	—	8 (0.1)	8 (0.09)
吃逆	19 (1.4)	17 (0.2)	36 (0.4)
腹部膨満	—	3 (0.04)	3 (0.03)
舌炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
耳下腺腫大	—	1 (0.01)	1 (0.01)
アミラーゼ上昇	—	2 (0.03)	2 (0.02)
全身障害			
全身倦怠感	562 (42.0)	2,493 (33.5)	3,055 (34.8)
発熱	63 (4.7)	48 (0.6)	111 (1.3)
ほてり	—	25 (0.3)	25 (0.3)
胸痛	2 (0.1)	10 (0.1)	12 (0.1)
疼痛	3 (0.2)	17 (0.2)	20 (0.2)
浮腫	6 (0.4)	36 (0.5)	42 (0.5)
悪寒	1 (0.07)	—	1 (0.01)
体重減少	46 (3.4)	7 (0.09)	53 (0.6)
アナフィラキシー	1 (0.07)	—	1 (0.01)
ショック	—	3 (0.04)	3 (0.03)
下肢脱力感	—	1 (0.01)	1 (0.01)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時迄の調査	市販後調査の累計	合計
皮膚付属器障害			
脱 毛	327 (24.4)	1,935 (26.0)	2,262 (25.7)
発 疹	26 (1.9)	28 (0.4)	54 (0.6)
爪色変化	1 (0.07)	3 (0.04)	4 (0.05)
皮膚肥厚・硬化	4 (0.3)	2 (0.03)	6 (0.07)
帯状疱疹	2 (0.1)	1 (0.01)	3 (0.03)
色素沈着	10 (0.7)	5 (0.07)	15 (0.2)
発汗・冷汗	—	5 (0.07)	5 (0.06)
瘙 痒	2 (0.1)	5 (0.07)	7 (0.08)
皮膚障害	2 (0.1)	12 (0.2)	14 (0.2)
神経系障害			
嘔 声	—	2 (0.03)	2 (0.02)
不随意運動	—	2 (0.03)	2 (0.02)
感覚異常	—	1 (0.01)	1 (0.01)
頸部牽引感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
対麻痺	—	1 (0.01)	1 (0.01)
テタニー	—	1 (0.01)	1 (0.01)
不 穩	—	1 (0.01)	1 (0.01)
末梢神経障害	39 (2.9)	110 (1.5)	149 (1.7)
頭痛・頭重感	18 (1.3)	50 (0.7)	68 (0.8)
眩暈	9 (0.7)	13 (0.2)	22 (0.3)
意識障害	—	8 (0.1)	8 (0.09)
視力異常	1 (0.07)	7 (0.09)	8 (0.09)
錐体外路症状	—	2 (0.03)	2 (0.02)
言語障害	—	9 (0.1)	9 (0.1)
不 眠	—	4 (0.05)	4 (0.05)
傾 眠	1 (0.07)	1 (0.01)	2 (0.02)
神経過敏	1 (0.07)	2 (0.03)	3 (0.03)
精神障害	—	11 (0.1)	11 (0.1)
痙 攣	1 (0.07)	13 (0.2)	14 (0.2)
後弓反射	1 (0.07)	—	1 (0.01)
聴覚障害			
耳 鳴	44 (3.3)	103 (1.4)	147 (1.7)
聴力異常	37 (2.8)	83 (1.1)	120 (1.4)
その他			
感 染	3 (0.2)	86 (1.2)	89 (1.0)
出血傾向	2 (0.1)	47 (0.6)	49 (0.6)
汎血球減少	—	4 (0.05)	4 (0.05)
造血器障害	—	1,652 (22.2)	1,652 (18.8)
筋肉痛	5 (0.4)	4 (0.05)	9 (0.1)
関節痛	—	7 (0.09)	7 (0.08)
血管痛・静脈炎	7 (0.5)	5 (0.07)	12 (0.1)
静脈血栓	—	1 (0.01)	1 (0.01)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時迄の調査	市販後調査の累計	合計
その他			
血圧上昇	—	2 (0.03)	2 (0.02)
血圧低下	2 (0.1)	3 (0.04)	5 (0.06)
起立性低血圧	—	1 (0.01)	1 (0.01)
心障害	1 (0.07)	38 (0.5)	39 (0.4)
肺障害	15 (1.1)	28 (0.4)	43 (0.5)
顔面蒼白	—	1 (0.01)	1 (0.01)
咽頭痛	1 (0.07)	4 (0.05)	5 (0.06)
くしゃみ	—	1 (0.01)	1 (0.01)
咽頭水腫	—	1 (0.01)	1 (0.01)
鼻 閉	—	2 (0.03)	2 (0.02)
肝不全	—	4 (0.05)	4 (0.05)
黄 疸	1 (0.07)	—	1 (0.01)
肝障害	—	55 (0.7)	55 (0.6)
肝腫大	—	1 (0.01)	1 (0.01)
腎機能障害	—	407 (5.5)	407 (4.6)
急性腎不全	—	7 (0.09)	7 (0.08)
血 尿	—	2 (0.03)	2 (0.02)
尿蛋白増加	—	2 (0.03)	2 (0.02)
尿検査異常	—	1 (0.01)	1 (0.01)
排尿障害	—	10 (0.1)	10 (0.1)
頻 尿	—	3 (0.04)	3 (0.03)
無尿・乏尿	2 (0.1)	8 (0.1)	10 (0.1)
尿崩症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
代謝性アシドーシス	—	1 (0.01)	1 (0.01)
口 渇	—	4 (0.05)	4 (0.05)
水中毒	1 (0.07)	—	1 (0.01)
無精子症	1 (0.07)	—	1 (0.01)
味覚異常	—	3 (0.04)	3 (0.03)
Mg 上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
K 低下	—	4 (0.05)	4 (0.05)
Na 低下	—	3 (0.04)	3 (0.03)
Ca 低下	—	3 (0.04)	3 (0.03)
電解質異常	—	1 (0.01)	1 (0.01)
低クロール血症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
脱水症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
不正性器出血	—	1 (0.01)	1 (0.01)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) 臨床検査値異常発現状況

承認時までの調査と市販後の使用成績調査に分け、表2に記載した。

- 1) BUN、血清クレアチニンの上昇とクレアチニン・クリアランス値の低下で示される腎機能障害が比較的高頻度に認められた。
- 2) 貧血（赤血球、ヘモグロビン値低下）、白血球、血小板などの減少で示される骨髄障害が比較的高頻度に認められた。

表2 臨床検査値異常発現状況

臨床検査値異常の種類	臨床検査値異常発現件数 (%)		
	承認時迄の調査	市販後調査の累計	合計
骨髄機能抑制			
貧血（赤血球減少又はHb減少）	409/1,326 (30.8)	1,339/4,918 (27.2)	1,748/6,244 (28.0)
白血球減少	528/1,321 (40.0)	1,748/4,914 (35.6)	2,276/6,235 (36.5)
リンパ球減少	20/158 (12.7)	265/1,643 (16.1)	285/1,801 (15.8)
血小板減少	244/1,254 (19.5)	790/4,840 (16.3)	1,034/6,094 (17.0)
血沈異常	1/22 (4.5)	193/712 (27.1)	194/734 (26.4)
ヘマトクリット値異常	21/97 (21.6)	58/2,620 (2.2)	79/2,717 (2.9)
腎機能障害			
BUN 上昇	250/1,306 (19.1)	632/4,863 (13.0)	882/6,169 (14.3)
血清クレアチニン上昇	107/1,292 (8.3)	296/4,848 (6.1)	403/6,140 (6.6)
Ccr 低下	248/652 (38.0)	355/3,634 (9.8)	603/4,286 (14.1)
FENa 異常	1/1 (100.0)	—	1/1 (100.0)
PSP 低下	19/54 (35.2)	4/2,620 (0.2)	23/2,674 (0.9)
β_2 -microglobulin	1/19 (5.3)	—	1/19 (5.3)
血清Na 異常	52/1,209 (4.3)	261/4,833 (5.4)	313/6,042 (5.2)
血清K 異常	95/1,210 (7.9)	382/4,829 (7.9)	477/6,039 (7.9)
血清Cl 異常	64/1,206 (5.3)	270/4,790 (5.6)	334/5,996 (5.6)
血清Ca 異常	16/670 (2.4)	135/4,085 (3.3)	151/4,755 (3.2)
血清Mg 異常	12/104 (11.5)	31/2,860 (1.1)	43/2,964 (1.5)
血清Fe 異常	2/20 (10.0)	—	2/20 (10.0)
尿酸	—	1/2,620 (0.04)	1/2,620 (0.04)
肝機能障害			
AST (GOT) 上昇	116/1,297 (8.9)	462/4,863 (9.5)	578/6,160 (9.4)
ALT (GPT) 上昇	103/1,294 (8.0)	503/4,864 (10.3)	606/6,158 (9.8)
総ビリルビン	—	7/2,620 (0.3)	7/2,620 (0.3)
γ -GTP	—	3/2,620 (0.1)	3/2,620 (0.1)
Al-P 上昇	53/1,267 (4.2)	307/4,767 (6.4)	360/6,034 (6.0)
LDH 上昇	30/647 (4.6)	26/2,620 (1.0)	56/3,267 (1.7)
その他			
総蛋白異常	38/1,159 (3.3)	18/2,620 (0.7)	56/3,779 (1.5)
A/G 異常	14/633 (2.2)	2/2,620 (0.08)	16/3,253 (0.5)
Audiogram 上の異常	9/69 (13.0)	—	9/69 (13.0)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

臨床検査値異常の種類	臨床検査値異常発現件数 (%)		
	承認時迄の調査	市販後調査の累計	合計
その他			
尿蛋白	39/371 (10.5)	187/4,098 (4.6)	226/4,469 (5.1)
血 尿	22/358 (6.1)	54/1,387 (3.9)	76/1,745 (4.4)
尿 糖	1/ 1 (100.0)	1/2,620 (0.04)	2/2,621 (0.08)
PaO ₂ 低下	3/ 47 (6.4)	2/2,620 (0.08)	5/2,667 (0.2)
PaCO ₂	—	1/2,620 (0.04)	1/2,620 (0.04)
DLco 低下	9/ 47 (19.1)	—	9/ 47 (19.1)
CPK 異常	1/ 1 (100.0)	11/2,620 (0.4)	12/2,621 (0.5)
CRP 異常	1/ 1 (100.0)	1/2,620 (0.04)	2/2,621 (0.08)
FDP 異常	1/ 1 (100.0)	1/2,620 (0.04)	2/2,621 (0.08)
TTT 上昇	1/ 86 (1.2)	—	1/ 86 (1.2)
ZTT 上昇	—	1/2,620 (0.04)	1/2,620 (0.04)
TTT/ZTT	—	2/2,620 (0.08)	2/2,620 (0.08)
アミラーゼ上昇	2/ 52 (3.8)	—	2/ 52 (3.8)
NNAG	—	5/2,620 (0.2)	5/2,620 (0.2)
NSK	—	4/2,620 (0.2)	4/2,620 (0.2)
CR	—	2/2,620 (0.08)	2/2,620 (0.08)
GFR	—	2/2,620 (0.08)	2/2,620 (0.08)
LAP	—	2/2,620 (0.08)	2/2,620 (0.08)
PAM	—	2/2,620 (0.08)	2/2,620 (0.08)
PBC	—	2/2,620 (0.08)	2/2,620 (0.08)
EKG	—	1/2,620 (0.04)	1/2,620 (0.04)
HGB	—	1/2,620 (0.04)	1/2,620 (0.04)
pH	—	1/2,620 (0.04)	1/2,620 (0.04)
TCH	—	1/2,620 (0.04)	1/2,620 (0.04)
尿 量	—	3/2,620 (0.1)	3/2,620 (0.1)

(4) 小児(神経芽細胞腫)の場合

単独使用例 15 例における副作用の種類及び発現率は表 3 のとおりである。悪心・嘔吐が最も高率に認められ、次いで食欲不振、全身倦怠感などの順であった。

表 3 副作用の種類及び発現率

副作用症状	発現率 (%)	副作用症状	発現率 (%)
悪心・嘔吐	66.7	痙 攣	6.7
食 欲 不 振	33.3	水 中 毒	6.7
全身倦怠感	20.0	脱 毛	13.3
血 圧 低 下	6.7		

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

薬疹等の過敏症状があらわれることがあるので慎重に投与すること。症状があらわれた場合には、投与を中止し、エピネフリン、コルチコステロイド、抗ヒスタミン剤などにより適切な処置を行うこと。

9. 高齢者への投与

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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。]

11. 小児等への投与

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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

過量投与時の拮抗剤：チオ硫酸ナトリウム

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

14. 適用上の注意

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。

15. その他の注意

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。^{39~41)}
- (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。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験^{42, 43)}

- (1) 薬効薬理試験
(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)
- (2) 副次的薬理試験
- (3) 安全性薬理試験
- (4) その他の薬理試験

該当資料なし

シスプラチンの一般薬理作用について検討した結果、シスプラチンは臨床用量の約10倍量、あるいは動物実験における抗腫瘍活性を示す用量では、中枢神経系（マウス、ネコ、ウサギ）、運動知覚神経系（ネコ、ラット、トノサマガエル、モルモット）及び心臓血管系（ラット、イヌ、モルモット、ウサギ）に対し何ら作用を示さなかった。また、腎機能（イヌ、ラット）及び血管（ラット）に対しても作用を示さなかった。毛細血管透過性（ラット）に対しては軽度な抑制作用を示した。一方、高用量、すなわち、LD₅₀ 値及びその半分の用量では、胃液分泌量低下（ラット）、尿量及び電解質排泄量の増加作用（イヌ、ラット）が認められた。

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性（中毒症状と死因、最大無作用量）^{44, 45)}

- (1) 単回投与毒性（LD₅₀mg/kg）（観察期間14日）

動物 投与経路	マウス（ICR系）		ラット（SD系）	
	雄	雌	雄	雌
静脈内	17.1	15.2	8.5	8.8
腹腔内	17.7	17.4	8.3	8.3
皮下	17.4	16.5	8.9	8.1
経口	36.9	32.7	34.3	36.6

マウス及びラットの LD₅₀ 値は各投与経路において性差は認められなかった。また、静脈内、腹腔内及び皮下投与では経路間の差異はみられなかったが、種差としてラットにおいてマウスの約2倍の毒性を示した。経口投与では種差はなく他の経路に比べてマウスで約1/2、ラットで1/4の低毒性を示した。

- (2) 単回投与毒性症状

雌雄マウス及びラットの各投与経路に共通して、立毛、被毛の粗剛、軟便又は下痢（一部鮮血混入）、尿失禁、振戦、抑うつなどが用量対応性を示して経日的に認められ、末期的には消瘦衰弱し、貧血、呼吸抑制がみられ、投与後1日目から9日目までに死亡した。

- (3) イヌに1.25～5mg/kg 静脈内投与では、5mg/kg が致死量であり、2.5mg/kg 以下では著明な毒性は認められていない。
- (4) イヌに5mg/kg 静注した場合と、点滴静注した場合の比較では、特に点滴静注の方に腎毒性の軽減が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性（回復試験）^{46, 47)}

SD系ラット（1ヵ月連日投与＋1ヵ月回復）2.7～648 μ g/kg 腹腔内投与試験では、最大無作用量が雌雄とも8.0 μ g/kgと推定された。イヌ（1ヵ月連日投与＋1ヵ月回復）50～400 μ g/kg 静脈内投与試験では、最大無作用量が雌雄ともに50 μ g/kgと推定された。

標的臓器は腎、骨髄、脾、消化器、リンパ系組織、精巣などである。

反復投与毒性（最大無作用量・最大安全量）^{48, 49)}

SD系ラット（6ヵ月連日投与＋1ヵ月回復）0.5～128 μ g/kg 腹腔内投与試験では、最大無作用量が雌雄とも8.0 μ g/kgと推定された。イヌ（6ヵ月連日投与＋1ヵ月回復）8～125 μ g/kg 静脈内投与試験では、最大無作用量が雌雄ともに8.0 μ g/kgと推定された。標的臓器は、腎、骨髄、消化管、精巣、胸腺などであり、ラットにおいて軽微の心臓への障害が認められた。

(3) 生殖発生毒性試験

胎仔試験

SD系ラットを用い腹腔内投与において0.5mg/kg 群で出生仔の死亡率増加、骨格変異の増加が認められた⁵⁰⁾。

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

- (1) 遺伝子変異原性
Salmonella typhimurium TA100 及び TA98 に対し変異原性を示した^{51,52)}。また、CDDP を投与したラットの尿も変異原性を示した⁵¹⁾。
- (2) がん原性
 マウスに腹腔内投与した実験で肺腺腫及び皮膚腫瘍が認められた⁵³⁾。
- (3) 溶血性等⁴²⁾
 雌雄ラットを使用した実験で溶血性並びに抗凝血作用は認められなかった。
- (4) 局所刺激性⁵¹⁾
 眼粘膜刺激性試験……ウサギの眼の結膜のう内への CDDP (0.5mg/mL 及び 2.0mg/mL) の点眼実験では著変は認められなかった。
 血管外漏洩試験……ウサギ耳静脈を用いて CDDP (0.5mg/mL と Toyomycin (0.05mg/mL) の比較実験では、CDDP 群は軽度の紅斑及び充血が発現するのみで、Toyomycin と比較し局所毒性が明らかに弱いことが認められた。
- (5) 聴器毒性⁵⁴⁾
 モルモット及びサルにおいて、内耳の蝸牛への障害 (外有毛細胞の欠損) が認められている。
- (6) 抗原性試験⁵¹⁾
 各種抗原性試験の結果から CDDP は抗原性陰性と判定される。

試 験 項 目	CDDP	人血清アルブミン
自動感作法によるアナフィラキシー・ショック	—	+
受動感作法によるアナフィラキシー・ショック	—	+
シュルツ・デール反応	—	+
PCA (パッシブ クタナス アナフィラキシー) 反応	—	+
<i>in vitro</i> 抗体確認試験 寒天ゲル内沈降反応	—	+
抗原感作タンニン酸赤血球凝集反応	—	+
Landsteiner-Draize 法	±	未実施

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：毒薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること 有効成分：シスプラチン 毒薬
2. 有効期間又は使用期限	3年（バイアル及び外箱に表示）
3. 貯法・保存条件	遮光、室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項を参照
(2) 薬剤交付時の取扱いについて （患者等に留意すべき必須事項等）	患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り
(3) 調剤時の留意点について	「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項を参照
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	10mg/ 20mL：1 バイアル 25mg/ 50mL：1 バイアル 50mg/100mL：1 バイアル
7. 容器の材質	バイアル：ガラス（褐色） ゴム栓：ブチルゴム キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム
8. 同一成分・同効薬	(1) 同一成分薬 ブリプラチン注（シスプラチン） (2) 同 効 薬 カルボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン
9. 国際誕生年月日	1978年9月（カナダ）
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	〈製造販売承認年月日〉 2008年8月11日 ランダ注 10mg/20mL・25mg/50mL・50mg/100mL

X. 管理的事項に関する項目

	<p>〈承認番号〉</p> <p>ランダ注 10mg/20mL 22000AMX01851</p> <p>ランダ注 25mg/50mL 22000AMX01852</p> <p>ランダ注 50mg/100mL 22000AMX01853</p> <p>〈参考〉</p> <p>旧販売名：ランダ注</p> <p>製造販売承認年月日：1983年9月21日</p> <p>承認番号：(58AM)第596号</p>
11. 薬価基準収載年月日	2008年12月19日
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	<p>(1) 効能・効果追加</p> <p>1986年8月29日 頭頸部癌、非小細胞肺癌</p> <p>1988年5月31日 食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫</p> <p>1990年6月4日 胃癌</p> <p>1999年12月21日 小細胞肺癌、骨肉腫</p> <p>2004年5月31日 胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)</p> <p>2005年2月14日 悪性骨腫瘍、子宮体癌(術後化学療法、転移・再発時化学療法)</p> <p>2005年9月15日 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)</p> <p>2007年1月4日 悪性胸膜中皮腫</p> <p>2012年2月22日 胆道癌</p> <p>(2) 用法・用量追加</p> <p>「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項を参照</p> <p>1986年8月29日 頭頸部癌、非小細胞肺癌に対するD法、E法、F法</p> <p>1999年12月21日 小細胞肺癌、骨肉腫に対するG法</p> <p>2004年1月30日 尿路上皮癌に対するM-VAC療法</p> <p>2004年5月31日 胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)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(F法)</p> <p>2005年2月14日 悪性骨腫瘍に対するドキソルビシン塩酸塩との併用療法及び単剤でのG法</p> <p>2005年2月14日 子宮体癌(術後化学療法、転移・再発時化学療法)に対するドキソルビシン塩酸塩との併用療法</p> <p>2005年9月15日 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</p> <p>2005年9月15日 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</p> <p>2007年1月4日 悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドとの併用療法(H法)</p> <p>2012年2月22日 胆道癌に対するゲムシタビン塩酸塩との併用療法(I法)</p>

(3) 用法・用量に関する使用上の注意追加
 「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項を参照
 2018年1月10日 「少量かつ短時間補液療法（ショートハイドレーション法）」
 に係る内容が追加されました

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

1991年12月12日 （再審査結果公表年月日）
 薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

14. 再審査期間

1983年9月21日～1989年9月20日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT(13桁)コード	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
ランダ注 10mg/20mL	1092318010102	4291401A1097	620008946
ランダ注 25mg/50mL	1092356010102	4291401A2093	620008947
ランダ注 50mg/100mL	1092394010102	4291401A3090	620008948

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 中山勇弥 未発表 (シスプラチンの物理化学)
- 2) 二宮 宏 未発表 (ランダ注の原末及び安全性について)
- 3) 新島端夫ほか 癌と化学療法 9 (1), 46-54, 1982.
- 4) 川井 博ほか 癌と化学療法 9 (3), 433-442, 1982.
- 5) 加藤 俊ほか 癌と化学療法 9 (4), 694-701, 1982.
- 6) 細川 勉ほか 日本癌治療学会誌 17 (1), 31-40, 1982.
- 7) 犬山征夫ほか 癌と化学療法 13 (2), 232-238, 1986.
- 8) 福岡正博ほか 癌と化学療法 12 (3), 471-478, 1985.
- 9) 松岡緑郎ほか 癌と化学療法 12 (7), 1407-1412, 1985.
- 10) 石引久弥ほか 癌と化学療法 16 (9), 3185-3193, 1989.
- 11) 杉町圭蔵ほか 癌と化学療法 16 (3), 341-347, 1989.
- 12) 西平哲郎ほか 癌と化学療法 13 (10), 2939-2946, 1986.
- 13) Gavalli, F. et al. : Eur. J. Cancer 16, 617-621, 1980.
- 14) De Jager, R. et al. : Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 363, C-174, 1980.
- 15) De Jager, R. et al. : Cancer Treat. Rep. 64, 1341-1346, 1980.
- 16) Greco, F.A. et al. : Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 28, 112, 1979.
- 17) Rosenfelt, F.P. et al. : Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 449, C-513, 1980.
- 18) Seeber, S. et al. : Cisplatin, S. Karger, 45-50. 1980
- 19) Thigpen, J.T. et al. : Cisplatin, Academic Press, 411-421. 1980.
- 20) Baum, E.S. et al. : Cancer Treat. Rep. 63, 1621-1627, 1979.
- 21) Bramwell, V.H.C. et al. : Eur. J. Cancer 15, 1511-1513, 1979.
- 22) Catane, R. et al. : Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 115, 460, 1977.
- 23) Freeman, A.I. et al. : Cancer Treat. Rep. 63, 1615-1620, 1979.
- 24) Karakousis, C.P. et al. : Cancer Treat. Rep. 63, 2071-2075, 1979.
- 25) Ochs, J.J. et al. : Cancer Treat. Rep. 62, 239-245, 1978.
- 26) Patt, Y.Z. et al. : Cisplatin, Academic Press, 495-509. 1980.
- 27) Rosen, G. et al. : Cisplatin, Academic Press, 465-475. 1980.
- 28) Samson, M.K. et al. : Cancer Treat. Rep. 63, 2027-2029, 1979.
- 29) 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 14-17
- 30) Zwelling, L.A. et al. : Cancer Treat. Rep. 63, 1439-1444, 1979.
- 31) 高橋克俊ほか 癌と化学療法 9 (4), 624-631, 1982.
- 32) B. Drewinko. et al. : Cancer Research 33 (12), 3091-3095, 1973.
- 33) 柳沢宗利ほか 癌と化学療法 10(5), 1299-1307, 1983.
- 34) F.M. Schabel, Jr. et al. : Cancer Treat. Rep. 63 (9-10), 1459-1473, 1979.
- 35) 澤田益臣ほか 産婦人科の実際 32 (13), 2117-2122, 1983.
- 36) 堀内正敏ほか 癌と化学療法 9 (4), 632-637, 1982
- 37) 入江毅ほか 医薬品研究 14 (3) , 384-410, 1983
- 38) E.G.E. De Vries et al. : Lancet 4, 497, 1989.

- 39) Ortega, J.A. et al. : J. Clin. Oncol. 18, 2665-2675, 2000.
- 40) Douglass, E.C. et al. : J. Clin. Oncol. 11, 96-99, 1993.
- 41) Katzenstein, H.M. et al. : J. Clin. Oncol. 20, 2789-2797, 2002.
- 42) 古田康彦ほか 応用薬理 23 (4), 517-528, 1982.
- 43) 穴吹一広ほか 薬理と治療 10 (2), 733-755, 1982.
- 44) 伊藤公一ほか 基礎と臨床 15 (12), 5669-5686, 1981.
- 45) 穴吹一広ほか 薬理と治療 10 (2), 723-731, 1982.
- 46) 坪崎正寿ほか 基礎と臨床 15 (12), 5687-5718, 1981.
- 47) 永田次雄ほか 応用薬理 23 (2), 191-216, 1982.
- 48) 坪崎正寿ほか 基礎と臨床 15 (12), 5719-5751, 1981.
- 49) 永田次雄ほか 応用薬理 3 (23), 311-364, 1982.
- 50) 永岡隆晴ほか 基礎と臨床 15 (12), 5769-5781, 1981.
- 51) 榊原常泰ほか 基礎と臨床 15 (12), 5752-5767, 1981.
- 52) 朴 勺 ほか 泌尿紀要 26 (7), 813-817, 1980.
- 53) W.R. Leopold. et al. : Cancer Res. 39 (3), 913-918, 1979.
- 54) 村上嘉彦ほか 耳鼻咽喉科展望 23 (5), 521-526, 1980.

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

おもな発売国での承認年月及び効能・効果は下表のとおりである。

国名	承認年月	承認済の効能・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	肺癌		食道癌	子宮癌		神経芽細胞腫	絨毛癌	悪性黒色腫	骨肉腫	扁平上皮癌	甲状腺癌	胃癌	リンパ腫
							小細胞	非小細胞			子宮頸癌	子宮体癌								
米国	1978. 12	○	○			○														
英国	1979. 2	○	○			○		○	○		○									
ドイツ	1981. 9	○	○			○	○	○	○	○	○	○				○				
オーストラリア	1994. 3	○	○			○	○													
カナダ	1983. 7	○	○			○														
日本	1983. 9	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○			○	○

剤形は、いずれも注射剤。

2005年12月現在

おもな販売名は PLATINOL[®]-AQ(米国、カナダ)、PLATINEX[®]-LOSUNG(ドイツ)など。

なお、本邦における効能・効果は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)、悪性胸膜中皮腫、胆道癌
以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

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

(本邦の適応症は2018年3月現在)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

ランダ注（シスプラチン注射液）配合安定性試験結果

シスプラチンの輸液中及び注射用水中の安定性の検討を以下の方法で行った。

1. 試料 ランダ注 10mg/20mL Lot No. 253320
2. 輸液 1 ボトルまたは1 バッグ、高カロリー輸液（基本液とアミノ酸輸液を混合したもの）
3. 室温 23±2℃
4. 蛍光灯下約 500Lux
5. 測定時間

輸液 : 混合直後、3 時間、6 時間、24 時間

高カロリー輸液 : 混合直後、1 時間、3 時間、6 時間

輸液中におけるランダ注の安定性

分類	品名 (2018年2月現在の品名) 容量 Lot No.	外観 pH	時間 項目	ランダ注（日本化薬）10mg/20mL No. 253320 pH3.68			
				0h	3h	6h	24h
糖 類 剤	5%キシリット注 (キシリット注5%) 500mL 4K97G	無色澄明 5.94	外観	無色澄明	—	—	
			pH	5.73	5.81	5.92	
			含量 (%)	100 (95.8)	85.0	78.8	
	5%ブドウ糖注射液 (日本薬局方 ブドウ糖注射液 大塚糖液5%) 500mL 4J72G	無色澄明 4.55	外観	無色澄明	—	—	
			pH	4.65	4.65	4.69	
			含量 (%)	100 (97.0)	85.0	76.3	
	10%ブドウ糖注射液 (日本薬局方 ブドウ糖注射液 大塚糖液10%) 500mL 3G83G	無色澄明 4.11	外観	無色澄明	—	—	
			pH	4.42	4.46	4.47	
			含量 (%)	100 (103.1)	82.6	74.7	
	マルトス-10 (マルトス輸液10%) 500mL 5B73N	無色澄明 5.10	外観	無色澄明	—	—	
			pH	5.35	5.44	6.22	
			含量 (%)	100 (102.6)	83.2	78.2	
環 そ 器 官 他 の 薬 循	20%マンニトール注射液 (20%マンニトール注射液 「YD」) 100mg/500mL 03754	無色澄明 6.08	外観	無色澄明	— 結晶折出	— 結晶折出	
			pH	5.97	5.97	6.07	
			含量 (%)	100 (101)	77.5	72.2	
血 液 代 用 剤	生理食塩液 (日本薬局方 生理食塩液 大塚生食注) 500mL K5C77	無色澄明 6.19	外観	無色澄明	—	—	
			pH	6.15	6.18	6.21	6.25
			含量 (%)	100 (100.0)	97.6	94.1	90.8
	KN 補液 1 A (KN 1 号輸液) 500mL M5G73	無色澄明 4.93	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	5.38	5.60	6.03	6.17
			含量 (%)	100 (101.8)	97.4	93.8	91.4
	KN 補液 3 B (KN 3 号輸液) 500mL 4E87S	無色澄明 5.45	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	5.44	5.43	5.44	5.43
			含量 (%)	100 (99.9)	97.7	91.6	87.6

含量0hの()内の数字は表示量に対する%

XIII. 備考

分類	品名 (2018年2月現在の品名) 容量 Lot No.	外観 pH	時間 項目	ランダ注 (日本化薬) 10mg/20mL No. 253320 pH3.68			
				0h	3h	6h	24h
血液 代用 剤	ソリタ-T1号 (ソリタ-T1号輸液) 500mL 20201	無色澄明 5.18	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	5.18	5.15	5.13	5.06
			含量 (%)	100 (101.7)	93.8	90.4	90.1
	ソリタ-T3号 (ソリタ-T3号輸液) 500mL 30855	無色澄明 5.12	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	5.09	5.07	5.08	4.97
			含量 (%)	100 (101.2)	93.8	91.5	83.4
	ソリタ-T3号G (ソリタ-T3号G輸液) 500mL B5001	無色澄明 5.10	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	5.09	5.07	5.07	5.08
			含量 (%)	100 (97.0)	92.6	91.6	82.8
	デキストラン糖注 (低分子デキストラン糖注) 500mL 5F89G	無色澄明 4.63	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	4.87	4.99	5.03	—
			含量 (%)	100 (98.2)	84.1	75.7	—
	デノサリン1 (デノサリン1輸液) 500mL 950710JA	無色澄明 4.86	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	5.74	5.72	5.73	6.13
			含量 (%)	100 (99.7)	97.3	96.7	94.2
	ハルトマン液-ミドリ (ハルトマン輸液「NP」) 500mL WO 07	無色澄明 6.81	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	6.84	6.78	6.77	6.63
			含量 (%)	100 (94.8)	100.9	97.0	87.2
	ハルトマン液 pH: 8-ミドリ (ハルトマン輸液 pH8 「NP」) 500mL XG 17	無色澄明 7.84	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	7.82	7.79	7.76	—
			含量 (%)	100 (97.5)	87.2	78.7	—
	フィジオ70 (フィジオ70輸液) 500mL XI 18	無色澄明 5.03	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	5.03	5.06	5.06	5.17
			含量 (%)	100 (94.7)	95.2	93.5	84.7
	フィジオゾール・3号 (フィジオゾール3号輸液) 500mL 154A4B	無色澄明 4.85	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	4.85	4.86	4.86	4.68
			含量 (%)	100 (105.0)	92.2	92.0	87.5
	フルクトラクト注 500mL 3J87N	無色澄明 4.83	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	4.80	4.79	4.81	4.80
			含量 (%)	100 (106.3)	90.9	89.6	86.4
	ポタコールR (ポタコールR輸液) 500mL 5D70N	無色澄明 4.89	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	4.88	4.86	4.82	5.01
			含量 (%)	100 (99.8)	99.4	97.0	90.8
	ラクテック注 500mL 5B97N	無色澄明 6.50	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	6.46	6.46	6.48	6.67
			含量 (%)	100 (99.2)	95.4	94.2	85.9
ラクテックG注 (ラクテックG輸液) 500mL 5D88N	無色澄明 6.60	外観	無色澄明	—	—	—	
		pH	6.60	6.57	6.60	6.61	
		含量 (%)	100 (100.1)	99.4	97.1	89.3	

含量0hの()内の数字は表示量に対する%

分類	品名 (2018年2月現在の品名) 容量 Lot No.	外観 pH	時間 項目	ランダ注 (日本化薬) 10mg/20mL No. 253320 pH3.68			
				0h	1h	3h	6h
アミノ酸輸液	アミカリック (アミカリック輸液) 500mL 931223MS	微黄色澄明 4.50	外観	微黄色澄明	—	—	—
			pH	4.52	4.51	4.49	4.39
			含量 (%)	100 (97.7)	45.0	8.4	0
高カロリー輸液	ハイカリック液2号 700mL 931129HD	無色澄明 4.28	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	4.76	4.72	4.64	4.61
			含量 (%)	100 (92.7)	61.0	4.4	0
	ピーエヌツイン2号 (ピーエヌツイン2号輸液) 1,100mL 5B02A	無色澄明 4.85	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	4.85	4.85	4.79	4.77
			含量 (%)	100 (101.8)	60.7	4.7	0

含量0hの()内の数字は表示量に対する%

注射用水中におけるランダ注の安定性

分類	品名 (2018年2月現在の品名) 容量 Lot No.	外観 pH	時間 項目	ランダ注 (日本化薬) 10mg/20mL No. 253320 pH3.68				
				0h	1h	3h	6h	24h
溶解剤	注射用水 (日本薬局方 注射用水) 500mL 9502TC	無色澄明 6.52	外観	無色澄明	—	—	—	—
			pH	6.09	6.63	6.77	6.92	7.06
			含量 (%)	100 (99.2)	90.6	87.9	78.1	67.1

含量0hの()内の数字は表示量に対する%

引用文献 医薬ジャーナル Vol.32, No.3, 863-876, 1996.

※品名については引用文献に記載された品名を表しています。

公知申請

海外試験

(1) 小細胞肺癌

1) 単独療法の治療成績

前治療を受けた小細胞肺癌患者を対象に、シスプラチンの有効性を検討することを目的として第II相試験が実施された。本試験では、シスプラチン50mg/m²又は75-120mg/m²を投与された64例において有効性の解析が実施された。その結果、21.9% (14/64例) の奏効率が認められ、平均奏効期間の持続は3.5ヵ月であった。

癌種	患者数	前化学療法施行例	奏効例 CR + PR (%)	平均奏効期間
小細胞肺癌	64	集中的な併用化学療法施行例 (64例)	14 (21.9)	3.5ヵ月

2) シスプラチンとの併用化学療法の治療成績

シスプラチンを含む多剤併用療法が小細胞肺癌212例において検討された結果、CDDP/ETP/VCR/CPA/DXR併用療法において80.6% (25/31例)、CDDP/ETP/DXR併用療法において89.2% (58/65例) 及びCDDP/DXR/VCR併用療法において67.6% (23/34例) の奏効率がそれぞれ認められた。シスプラチンを含む併用化学療法は現在使用されている他の併用化学療法と同等又はそれ以上であることが示された。また、CDDP/ETPとDXR/CPA/VCRとの連続療法又は交替療法で実施した場合には、小細胞肺癌に対する奏効率は95.1% (78/82例) となり、より有効性が高まることが示された。

併用化学療法	研究件数	患者数	奏効例 CR + PR (%)	奏効期間 生存期間
CDDP/ETP/VCR/CPA/DXR	1	31	25 (80.6)	平均生存期間 18ヵ月
CDDP/ETP/DXR	2	65	58 (89.2)	CR:3.5~19ヵ月 PR:2~11ヵ月
CDDP/DXR/VCR	1	34	23 (67.6)	
CDDP/ETP と DXR/CPA/VCR との 連続療法又は交替療法	2	82	78 (95.1)	平均生存期間 LD:20ヵ月 ED:14ヵ月

CDDP：シスプラチン、ETP：エトポシド、DXR：ドキソルビシン、CPA：シクロホスファミド、VCR：ビンクリスチン

小細胞肺癌については「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」(平成11年2月1日発、研第4号、医薬審第104号)に関する通知を踏まえ、日本化薬株式会社が海外(ドイツ)における効能・効果の承認申請資料を厚生省に提出し、本邦でも効能・効果が追加された。

引用文献 承認審査資料：臨床試験に関する資料(対象疾患：小細胞肺癌、骨肉腫)

(2) 骨肉腫

1) シスプラチン単独療法の治療成績

前治療を受けた骨肉腫患者（骨軟部腫瘍を含む）を対象に、シスプラチンの有効性の検討を目的として第 II 相試験が実施された。本試験では、シスプラチン 100mg/m² 又は（50mg/m² 又は 75～120mg/m²）が投与された 167 例において有効性の解析が実施された。その結果、20.4%（34/167 例）の奏効率が認められた。

癌種	患者数	前化学療法施行例	奏効例 CR + PR (%)	奏効期間
骨肉腫	167	併用化学療法施行例 (119 例)	34 (20.4)	2～9 ヶ月

2) シスプラチンとの併用化学療法の治療成績

初回治療としてのCDDP20mg/m²/DXR60mg/m²/VCR1～2mg/m²の併用療法においては、42.9%（9/21例）の奏効率が認められた。また、CPA/VCR/DXR/DTIC併用療法に対して、治療無効となった骨肉腫（骨軟部腫瘍を含む）22例において、シスプラチン20mg/m²とIFM 40mg/kgとの併用療法により40.9%（9/22例）の奏効率が認められ、奏効期間の持続は2～8 ヶ月でした。

併用化学療法	患者数	前化学療法施行例	奏効例 CR + PR (%)	奏効期間
CDDP/DXR/VCR	21	なし（初回治療）	10 (47.6)	
CDDP/IFM	22	CPA/VCR/DXR/DTIC に 対して治療無効例	9 (40.9)	2～8 ヶ月

CDDP：シスプラチン、IFM：イホスファミド、DXR：ドキソルビシン、VCR：ビンクリスチン、DTIC：ダカルバジン

骨肉腫については「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」（平成11年2月1日発、研第4号、医薬審第104号）に関する通知を踏まえ、日本化薬株式会社が海外（ドイツ）における効能・効果の承認申請資料を厚生省に提出し、本邦でも効能・効果が追加された。

引用文献 承認審査資料：臨床試験に関する資料（対象疾患：小細胞肺癌，骨肉腫）

(3) 尿路上皮癌（M-VAC）

「審査報告書」より抜粋

提出された資料及び審査結果の概略

尿路上皮癌治療において、1985年にMemorial Sloan-Kettering Cancer CenterのグループによりM-VAC療法（メトトレキサート、ビンブラスチン、ドキソルビシン、シスプラチン併用療法）が開発、紹介されて以降（J Urol. 133(3) : 403-407. 1985.）、検討が進められ、他の多剤併用療法（CISCA療法：シクロホスファミド、ドキソルビシン、シスプラチン）に比べ奏効率及び奏効期間に優れていた（J Clin Oncol. 8(6) : 1050-1055. 1990.）こと等から国内外で標準的治療として位置付けられてきた。

本邦においては、シスプラチン及びドキソルビシンは尿路上皮癌の効能・効果が承認されていたが、メトトレキサート及びビンブラスチンが承認されていなかったことから、日本泌尿器科学会から厚生労働省に対し「メトトレキサート、ビンブラスチン（M-VAC療法）の尿路上皮癌に対する適応拡大」の要望書が提出された。その

申請にあたり、尿路上皮癌に対するメトトレキサート、ビンブラスチン、ドキシソルビシン及びシスプラチンの併用療法（M-VAC療法）の有効性、安全性が医学薬学上の公知であることを示す資料が提出された。

その結果、提出された申請内容について、添付文書によるM-VAC療法実施上の注意喚起（警告）及び適正使用に関する情報提供が市販後に適切に実施され、使用者がこれを遵守するのであれば、尿路上皮癌に対する効能・効果および用法・用量を追加承認して差し支えないと判断され、2004年1月に承認された。

引用文献 審査報告書：尿路上皮癌（M-VAC）

(4) 胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）（BEP療法）

「審査報告書」より抜粋

提出された資料及び審査結果の概略

性腺原発（精巣、卵巣）及び、性腺外原発の胚細胞腫瘍に対するシスプラチン、エトポシド及び塩酸ブレオマイシンを含む標準的な抗癌剤併用化学療法（BEP療法）の有効性は既に海外において十分に検証されてきた。BEP療法は、国際的に評価された複数の教科書やガイドラインに標準的なレジメンとして記載されており、また、国際的に信頼できる学術雑誌に相当数の使用実績が確認されている。また、本邦においてもBEP療法は既に適応外使用されており、関係学会から関係する要望書が提出されていた。

以上の経緯より、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）に対するBEP療法は医学薬学上公知であると判断され、塩酸ブレオマイシンに関し承認して差し支えないと判断された。その上で、併用療法を構成するシスプラチン、エトポシドの両薬剤においても製造承認審査が必要であるとの判断のもと、製造承認申請がなされた。

審査の結果、添付文書による胚細胞腫瘍へのBEP療法を含む標準的な抗癌剤併用療法の実施に関する注意喚起が、警告欄、用法・用量欄及び、用法・用量に関連する使用上の注意欄において実施され、使用者がこれを遵守するのであれば、申請された効能・効果及び用法・用量を追加承認して差し支えないと判断され、2004年5月に承認された。

引用文献 審査報告書：胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）（BEP療法）

(5) 胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）（VeIP療法）

「審査報告書」より抜粋

提出された資料及び審査結果の概略

VeIP療法（ビンブラスチン、イホスファミド及びシスプラチン併用療法）及び、VIP療法（エトポシド、イホスファミド及びシスプラチン併用療法）の両治療レジメンは、国際的に評価された教科書に精巣腫瘍及び胚細胞腫瘍に化学療法を施行する際の標準的な救済療法のレジメンとして記載されていた（Cancer-Principles & Practice of Oncology 6th ed, Holland-Frei Cancer Medicine）。また、診療ガイドラインとして米国立がん研究所（National Cancer Institute）のPDQ Treatment Health ProfessionalsにVIP療法又はVeIP療法が、胚細胞腫瘍に対する救済療法の第一選択として記載されていた。本邦においても、国内の抗がん剤適正使用のガイドライン（案）において、進行性精巣腫瘍の救済化学療法の選択はVIP療法及びVeIP

療法であると記載されていた。

イホスファミドのVeIP療法を目的とした承認一部変更申請がなされたことを踏まえ、ビンブラスチンがVeIP療法で用いられる抗悪性腫瘍剤の一つであることから、ビンブラスチンの承認事項一部変更承認申請がなされた。VeIP療法に対するシスプラチンの申請は医学薬学上公知であるものとして、新たに試験を実施することなく申請が行われたものである。

審査の結果、添付文書による胚細胞腫瘍への本剤を含む標準的な抗癌剤併用療法の実施に関する注意喚起（警告）、並びに効能・効果及び用法・用量に関連する使用上の注意喚起が実施されることにより、使用者がこれを遵守するのであれば、申請された効能・効果及び用法・用量のもとで追加承認して差し支えないと判断され、2004年5月に承認された。

引用文献 審査報告書：胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）（VeIP療法）

(6) 悪性骨腫瘍【他の抗悪性腫瘍剤との併用療法として】

「抗がん剤報告書」より抜粋

提出された資料及び審査結果の概略

悪性骨腫瘍は比較的まれな腫瘍である。癌の骨転移や悪性リンパ腫や骨髄腫などの血液疾患を除いた原発性骨腫瘍は、米国では年間2,100例が発生し、骨肉腫40%、軟骨肉腫20%、ユーイング肉腫12%、その他、線維肉腫、悪性線維性組織球腫の順に発生している。日本では年間400～500例が新たに発生していると推測されている。骨肉腫に対して単剤で20%以上の奏効率が報告されている抗がん剤はメトトレキサート（超大量メトトレキサート療法）、ドキソルビシン、シスプラチン、イホスファミドの4剤に過ぎなかった。

骨肉腫に対する化学療法として、大量メトトレキサート療法とドキソルビシンを中心とした化学療法と比較して、シスプラチン、ドキソルビシン併用化学療法は同等の奏効性を有しており（J Clin Oncol. 10(10) : 1579-1591. 1992.、Lancet. 350(9082) : 911-917. 1997.、J Clin Oncol. 6(2) : 329-337. 1988.）、骨肉腫

治療研究の随伴研究として行なわれた骨悪性線維性組織球腫に対する第Ⅱ相臨床試験の結果においても、骨肉腫以外の高悪性骨腫瘍、特に骨悪性線維性組織球腫に対する補助化学療法として有用性が確認された（J Chemother. 9(4) : 293-299. 1997.、J Clin Oncol. 17(10) : 3260-3269. 1999.）。シスプラチン単剤、シスプラチンとドキソルビシンとの併用療法は、小児、若年者、成人の広い年齢層の悪性骨腫瘍患者に対して有効な化学療法として、国内外で汎用され、毒性についての情報集積は十分であり、化学療法に十分な知識・経験を持つ医師であれば、本剤とドキソルビシン併用療法で発生する骨髄抑制及び悪心・嘔吐、腎毒性に対する安全性は担保できると考えられた。

以上の結果より、本剤とドキソルビシン併用の悪性骨腫瘍に対する効能・効果及び用法・用量が2005年2月に承認された。

引用文献 抗がん剤報告書：悪性骨腫瘍（他の抗悪性腫瘍剤との併用療法として）

(7) 子宮体癌 (AP療法)

「抗がん剤報告書」より抜粋

提出された資料及び審査結果の概略

子宮体癌治療の主役は手術療法であり、進行I~II期の子宮体癌の5年生存率は手術のみでも85%以上が得られる(1979~1996年 国立がんセンター中央病院)。化学療法の対象となるのは、進行・再発症例(手術不能なIII期以上の進行癌や再発期の癌)であるが、再発例がかなり少ないため、大規模な臨床試験のデータは、国内はもとより、海外でもそれほど多くはない。

子宮体癌に対する単剤での化学療法の奏効率で20%を越えているのは、シスプラチン(CDDP)、カルボプラチン(CBDCA)、ドキシソルピシン(ADM)、エピルビシン(EPI)、フルオロウラシル(5-FU)、パクリタキセル(TXL)の6剤のみである。

併用化学療法は、単剤に比較して良好な成績が得られている。CAP療法

(CPA+ADM+CDDP)で31~56%、AP療法(ADM+CDDP)で33~81%、CA療法(CPA+ADM)で31~46%の奏効率が認められている。2002年にAP療法(ADM 60mg/m², CDDP 50mg/m²)とTAP(Paclitaxel 160mg/m², day 2, ADM45mg/m², day 1, CDDP 50mg/m², day 1)の比較試験の結果が報告された(GOG177)。266名が登録され、奏効率はAP群33%、TAP群57%とTAP療法が優り、1年生存率でもAP群50%、TAP群59%とTAP療法がAP療法より有意(p=0.024)に優っていたが、TAP療法の毒性がAP療法よりも強かったため、TAP療法が標準治療と結論されるには至らなかった(Proc Am Soc Clin Oncol. 807. 2002.)。以上の結果から、現時点での子宮体癌に対する標準的化学療法はAP療法であると考えられることより、本剤とADR併用の子宮体癌に対する効能・効果及び用法・用量が2005年2月に承認された。

引用文献 抗がん剤報告書：子宮体癌 (AP療法)

(8) 再発・難治性悪性リンパ腫

「抗がん剤報告書」より抜粋

提出された資料及び審査結果の概略

再発Aggressive NHLに対するSalvage regimen[※](EPOCH, DHAP, ESHAP, CEPP-B, MINE, IMVP-16)間での無作為化比較試験の報告はない。各治療法間の優劣はつけがたいが、Parma studyで使用されたことから、論文掲載でも使用頻度の高いレジメンはDHAP、ESHAPである。各レジメンでの奏効率は60~70%ほどであり、PR未満の症例に対しては、再度の救援化学療法が必要となることから、シスプラチンを含む救援化学療法が実施できない場合には、重要な代表的治療法が使用できないこととなる。我が国ではシスプラチンが未承認であることから、EPOCHもしくは、CHASE療法が救援化学療法として多く実施されている。しかし、これらのレジメンで救援に失敗したときには、DHAP、ESHAPなどのシスプラチンを含むレジメンが必要となる。再発時に救援化学療法のみで治療するか、救援化学療法に奏効した後に大量化学療法を追加するかは無作為化比較試験で採用された救援化学療法がDHAP療法であったため、DHAP療法は代表的な救援化学療法であるといえる(Semin Oncol. 31(suppl. 2): 12-16. 2004.)。

以上のことより、再発・難治性悪性リンパ腫に対し本剤と他抗悪性腫瘍剤の併用の効能・効果及び用法・用量が2005年9月に承認された。

※ Salvage regimenは以下の通り。

EPOCH (エトポシド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、プレドニゾロン)
 DHAP (デキサメタゾン、シタラビン、シスプラチン)
 ESHAP (エトポシド、メチルプレドニゾロン、シタラビン、シスプラチン)
 CEPP-B (シクロホスファミド、エトポシド、プロカルバジン、プレドニゾロン、ブレオマイシン)
 MINE (ミトキサントロン、イホスファミド、エトポシド、メスナ)
 IMVP-16 (イホスファミド、ミトキサントロン、VP-16 (エトポシド))
 CHASE (シクロホスファミド、シタラビン、エトポシド、デキサメタゾン)

引用文献 抗がん剤報告書：再発・難治性悪性リンパ腫

(9) 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性悪性腫瘍、髄芽腫等）

「抗がん剤報告書」より抜粋

提出された資料及び審査結果の概略

本邦における精度の高い全国レベルの小児がん統計は存在しないが、小児がん患者のほとんどは小児慢性特定疾患治療研究事業に登録されていると推定されるため、同研究事業の統計から疫学データの概略を知ることができる。同研究事業の統計データの概略は国立成育医療センターのインターネットホームページからアクセス可能で、その中から平成12年度における小児悪性腫瘍新規診断症例を抽出すると、急性白血病（1017人）、脳（脊髄）腫瘍（669人）、神経芽腫（431人）、悪性リンパ腫（231人）、網膜芽細胞腫（137人）、骨肉腫（111人）、Ewing肉腫（28人）、横紋筋肉腫（98人）、Wilms腫瘍（60人）、肝芽腫（60人）、卵巣悪性腫瘍（26人）、悪性組織球症（33人）、甲状腺癌（27人）、睾丸腫瘍（21人）である。

本剤は、ほとんど全ての小児悪性固形腫瘍に対する第一ないし第二選択の併用療法に含まれる薬剤であり、小児悪性固形腫瘍に対して早急な適応取得が望まれる薬剤の一つであった。小児悪性固形腫瘍において、科学的に議論しうるデータが収集可能な肝芽腫その他肝原発性悪性腫瘍、横紋筋肉腫、髄芽腫及び神経芽腫について文献収集を行い、本剤を用いた併用療法の科学的妥当性を示すデータを提出した。

これらの根拠から、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、横紋筋肉腫、髄芽腫、神経芽腫等の小児悪性固形腫瘍に対して、本剤を含む併用化学療法の効能・効果及び用法・用量が2005年9月に承認された。

引用文献 審査報告書：胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）（BEP療法）

(10) 悪性胸膜中皮腫

「審査報告書」より抜粋

提出された資料及び審査結果の概略

悪性胸膜中皮腫は胸膜表面を覆う中皮やその下の結合組織の未分化な間葉細胞に由来する腫瘍であり、生存期間中央値は臨床病期Ⅰ～Ⅱ期の患者で16ヵ月程度、Ⅲ～Ⅳ期では5ヵ月程度と予後不良な疾患である（国立がんセンター2006）。本疾患の病変はその大半が広範囲に分布することから、外科手術療法、放射線療法の適応は難しく、有用な全身化学療法が求められている。しかし、日本では悪性胸膜中皮腫に対する効能・効果を有する薬剤がなく、臨床の間では経験的に肺癌治療に準じたシスプラチンの単独療法又はシスプラチンベースの併用療法が試みられているものの、いずれも十分な効果が証明されているとはいえない。

海外で行われた、ペメトレキセドとシスプラチンとの併用とシスプラチン単独投与を比較した第Ⅲ相臨床試験（H3E-MC-JMCH試験）の結果に基づき、ペメトレキセドはシスプラチンとの併用で2004年2月、悪性胸膜中皮腫の治療薬として世界で初めて米国で承認された。その後、EU、カナダ、オーストラリア及びアジア諸国を含む70以上の国又は地域において承認されている。

これらの状況から、日本においてもペメトレキセドとシスプラチンの併用で悪性胸膜中皮腫患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験（H3E-JE-ME01試験）が開始された。これまでに得られた国内外の臨床試験成績より、ペメトレキセドとシスプラチンの併用の日本人での悪性胸膜中皮腫における有効性及び安全性に関し一定の評価ができると考え、製造販売承認申請を行うことになった。

その結果、ペメトレキセドとシスプラチンの併用は悪性胸膜中皮腫に対する効能・効果及び用法・用量において追加承認して差し支えないと判断され、2007年1月に承認された。

引用文献 審査報告書：悪性胸膜中皮腫

(11) 胆道癌

「審査報告書」より抜粋

提出された資料及び審査結果の概略

シスプラチンとゲムシタビンの併用投与の有効性を検討した海外第Ⅱ相試験

（ABC-01 試験）（Br J Cancer. 101(4) : 621-627. 2009.）、海外第Ⅲ相試験（ABC-02 試験）（N Engl J Med. 362(14) : 1273-1281. 2010.）、及び国内第Ⅱ相試験（Br J Cancer. 103(4) : 469-474. 2010.）の成績より、胆道癌患者に対するシスプラチンとゲムシタビンの併用投与の有効性は国内外ともに示されてきた。また、国内外の教科書、ガイドライン等の記載内容からも、上記海外第Ⅲ相試験成績に基づき、切除不能又は転移性の胆道癌患者に対する一次治療の標準的治療としてシスプラチンとゲムシタビンの併用投与が推奨されていた。

本邦においては、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて医学薬学上公知と判断可能と考えられたことから、胆道癌に対するシスプラチン通常療法として2011年8月に効能追加が申請された。

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書等が資料として提出された。

審査の結果、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、効能追加を承認して差し支えないと判断され、2012年2月に承認された。

引用文献 審査報告書：胆道癌

〈参考〉

「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」

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0521-5af.pdf>



文献請求 No.	RAN-10
----------	--------

日本化薬 医療関係者向け情報サイト
<https://mink.nipponkayaku.co.jp/>

2018年4月作成
RAN-10-DAI-201804-10-1-00