
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 2008 に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

動注用アイエーコール[®]50mg

動注用アイエーコール[®]100mg

IA-call[®] 50mg・100mg

シスプラチン製剤

| | |
|---------------------------|---|
| 剤形 | 用時溶解して用いる粉末の注射剤 |
| 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 | 動注用アイエーコール 50mg、100mg は、それぞれ1バイアル中にシスプラチンとして50mg、100mg を含有する |
| 一般名 | 和名：シスプラチン (JAN) 洋名：Cisplatin (JAN, INN) |
| 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： 2005年3月14日 (50mg) 2004年1月29日 (100mg) 薬価基準収載年月日： 2005年6月10日 (50mg) 2004年6月18日 (100mg) 発売年月日： 2005年6月13日 (50mg) 2004年7月12日 (100mg) |
| 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 医薬事業本部 営業本部 医薬品情報センター TEL 0120-505-282 (フリーダイヤル) FAX 03-3237-5094 医療関係者向けホームページ http://mink.nipponkayaku.co.jp/ |

本 I F は 2014 年 8 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、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/> 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年が経過した現在、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新たなI F記載要領が策定された。

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 2008」（以下、「I F 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での I T 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008 年 9 月)

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……………8
10. 製剤中の有効成分の定量法……………8
11. 力価……………8
12. 混入する可能性のある夾雑物……………8
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報……………8
14. その他……………8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………9
2. 用法及び用量……………9
3. 臨床成績……………10

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……………12
2. 薬理作用……………12

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………18
2. 薬物速度論的パラメータ……………20
3. 吸収……………20
4. 分布……………20
5. 代謝……………24
6. 排泄……………24
7. 透析等による除去率……………25

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……………26
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……………26
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………28
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………28
5. 慎重投与内容とその理由……………28
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……………31
8. 副作用……………33
9. 高齢者への投与……………42
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………43
11. 小児等への投与……………43
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………43
13. 過量投与……………43
14. 適用上の注意……………44

| | |
|------------|----|
| 15. その他の注意 | 44 |
| 16. その他 | 44 |

IX. 非臨床試験に関する項目

| | |
|---------|----|
| 1. 薬理試験 | 45 |
| 2. 毒性試験 | 45 |

X. 管理的事項に関する項目

| | |
|--|----|
| 1. 規制区分 | 47 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 47 |
| 3. 貯法・保存条件 | 47 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 47 |
| 5. 承認条件等 | 47 |
| 6. 包装 | 47 |
| 7. 容器の材質 | 47 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 47 |
| 9. 国際誕生年月日 | 47 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 47 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 48 |
| 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 | 48 |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 | 48 |
| 14. 再審査期間 | 48 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 48 |
| 16. 各種コード | 48 |
| 17. 保険給付上の注意 | 48 |

XI. 文献

| | |
|-------------|----|
| 1. 引用文献 | 49 |
| 2. その他の参考文献 | 50 |

XII. 参考資料

| | |
|-----------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況 | 51 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 51 |

XIII. 備考

| | |
|----------|----|
| その他の関連資料 | 52 |
|----------|----|

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

肝細胞癌に対するシスプラチンの有効性については以前よりいくつかの臨床報告^{1~5)}があり、シスプラチンが肝細胞癌治療において有望な薬剤であることが示唆されていた。

一方、肝細胞癌に対する肝動注化学療法は、抗癌剤を直接に腫瘍の支配動脈に注入することによって局所の薬剤濃度を高めることにより、全身化学療法に比べより高い抗腫瘍効果を期待できる投与方法として検討されていた。しかし、市販のシスプラチン製剤はシスプラチン濃度を 0.5mg/mL に調製した点滴静注用の注射液製剤であるため、医療現場において高濃度の薬液を調製することは困難で、動注時の容量も多くなる等の問題があり、肝動注に適した剤型ではなかった。

日本化薬株式会社は、より肝動注に適したシスプラチン製剤の開発に着手し、シスプラチン原薬を微粉末化することにより生理食塩液に対する溶解速度を速め、高濃度の薬液を容易に調製可能な用時溶解型の肝動注用シスプラチン製剤（注射用 DDP-H）を開発した。本剤はシスプラチンの 25℃での生理食塩液に対する溶解度（約 1.5mg/mL）に近い濃度の薬液を比較的容易に調製することができ、医療現場において従来の静注用製剤の約 3 倍濃度の薬液を肝動注することが可能となった。

本剤の非臨床試験として、1994 年 2 月より肝動脈内投与による毒性試験を開始し、続いて薬効薬理、薬物動態などの基礎試験を開始した。薬効を裏付ける基礎試験において、ウサギの肝臓に移植した VX2 癌に対する DDP-H の肝動脈内投与の増殖抑制効果は静脈内投与よりも高かった。また、毒性試験と薬物動態試験成績においては、肝動脈内投与と静脈内投与との間に大きな差は認められなかった。

これらの経緯を踏まえ、日本化薬株式会社とブリストル製薬有限会社（現ブリストル・マイヤーズ株式会社）は注射用 DDP-H の臨床試験を共同で開始した。本剤は肝細胞癌を対象とした肝動注用製剤であり、臨床試験における癌種や投与経路の探索は不要であった。そこで、本剤の用量設定、有効性、安全性の検討を目的とした第 I-II 相試験を、肝細胞癌患者を対象に 1995 年 5 月より実施した。その結果、本剤の最大耐量（MTD）は 80mg/m²、用量制限毒性（DLT）は好中球減少であり、至適用量は 65mg/m²と推定された。1999 年 4 月より 65mg/m²の用量にて同一内容の独立した 2 つの後期第 II 相試験（A グループ及び B グループ）を各 40 症例にて実施した。その結果、奏効率は 2 試験ともに期待有効率とした 25%を上回り、合計で 33.8%（PR27/80 例）の治療成績が得られるとともに、安全性に関しても臨床使用において許容できると考えられた。

以上の結果を踏まえ、注射用 DDP-H の肝動注による肝細胞癌に対する効能・効果を取得するため、製造販売承認申請を行い、2004 年 1 月に動注用アイエーコール 100mg の製造販売承認を取得した。

2005 年 3 月に動注用アイエーコール 50mg の製造販売承認を取得した。

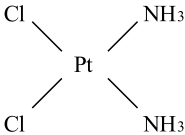
その後、薬事法第 14 条の 4 第 3 項による再審査が終了し、2012 年 6 月 29 日付にて、再審査結果が通知された。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的・ 製剤学的特性

1. 肝動脈内投与に適した微粉末化シスプラチンによる用時溶解型製剤である。
2. 肝臓に移植したウサギ VX2 癌に対し、肝動脈内投与により有意な増殖抑制効果を示した (ウサギ, *in vivo*)。 (VI. 薬効薬理に関する項目 - 2. 薬理作用参照)
3. 肝動脈内投与により肝腫瘍に対し高い分布を示した (ウサギ)。
4. 肝細胞癌に対する肝動脈内投与の第 I - II 相試験および後期第 II 相試験の結果、承認用量の 65mg/m² において 31/95 例 (32.6%) の奏効率を示した。 (V. 治療に関する項目 - 3. 臨床成績参照)
5. 後期第 II 相試験において、本治験前に他の治療が実施されていた症例に対して 14/48 例 (29.2%)、化学療法施行例に対しても 13/46 例 (28.3%) の奏効率が認められた。 (V. 治療に関する項目 - 3. 臨床成績参照)
6. 肝細胞癌患者を対象とした国内臨床試験の総症例 104 例における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 99.0% で、主なものは食欲不振 79.8%、悪心・嘔吐 76.0%、発熱 63.5%、倦怠感 26.9%、白血球減少 78.8%、好中球減少 77.2%、血小板減少 76.9%、AST (GOT) 上昇 56.7%、血色素減少 51.0%、ALT (GPT) 上昇 45.2%、血清ビリルビン値上昇 36.5%、血清アルブミン低下 31.7%、血清総蛋白減少 29.8%、LDH 上昇 27.9%、BUN 上昇 25.0%、血中クレアチニン上昇 21.2% 等でした。 [承認時]
使用成績調査の 323 例における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 41.2% であり、主なものは発熱 14.6%、悪心 9.9%、食欲不振 4.3%、肝障害 3.7%、肝機能異常 2.8%、嘔吐 2.8%、腹痛 2.5%、AST (GOT) 上昇 13.9%、ALT (GPT) 上昇 11.1%、血小板減少 7.1%、血清ビリルビン値上昇 5.9%、LDH 上昇 3.7% 等であった。 [再審査終了時] (VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 - 8. 副作用参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

| | |
|-------------------|---|
| 1. 販売名 | |
| (1) 和名 | 動注用アイエーコール [®] 50mg 動注用アイエーコール [®] 100mg |
| (2) 洋名 | IA-call [®] 50mg IA-call [®] 100mg |
| (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 | -platin: 抗悪性腫瘍剤、白金誘導体 |
| 3. 構造式又は示性式 |  |
| 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) | (<i>SP-4-2</i>)-Diamminedichloroplatinum (IUPAC) |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | DDP-H CDDP |
| 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

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 0.05 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〕

2. 有効成分の各種 条件下における 安定性

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⁶⁾

(1) 本品の水溶液（1→2000）5 mL に塩化スズ（Ⅱ）二水和物溶液（1→100）2～3 滴を加えるとき、褐色の沈殿を生じる。

(2) 本品の塩化ナトリウムの 0.01mol/L 塩酸試液溶液（9→1000）溶液（1→2000）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はシスプラチン標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はシスプラチン標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収

を認める。

(4) 本品の水溶液（1→2000）は塩化物の定性反応（1）を呈する。

4. 有効成分の定量法⁶⁾

本操作は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 25mg 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 25mL 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ィーにより試験を行い、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 を自動積分法により測定する。

$$\text{シスプラチン (Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt) の量 (mg) = } M_S \times \frac{A_T}{A_S}$$

M_S : シスプラチン標準品の秤取量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 310nm)

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ィー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及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段以上、2.0 以下である。

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 1.0% 以下である。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

- 1) 区別：用時溶解して用いる粉末の注射剤である。
- 2) 規格：動注用アイエーコール 50mg 及び動注用アイエーコール 100mg は、それぞれ 1 バイアル中にシスプラチン 50mg 及び 100mg を含有する。
- 3) 性状：黄色の粉末

(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：4.5～7.0（1 mg/mL 生理食塩液）

注）シスプラチンは中性物質であり、本品の生理食塩液溶解液の pH はシスプラチンに由来するものではない。生理食塩液の pH の規格値及び製剤の安定性を考慮し 4.5～7.0 と設定した。

浸透圧比：約 1 *（シスプラチン 100mg あたり生理食塩液 70mL に溶解）

* 生理食塩液に対する比

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

動注用アイエーコール 50mg 及び動注用アイエーコール 100mg は、1 バイアル中に次の成分を含有する。

| | 成分 | 含有量 | |
|------|--------|------|-------|
| | | 50mg | 100mg |
| 有効成分 | シスプラチン | 50mg | 100mg |

(2) 添加物

なし

(3) 電解質の濃度

該当しない

(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

シスプラチン 100mg あたり 70mL の生理食塩液を加えて溶解する。本剤を速やかに溶解するため、調製時には湯浴（約 50℃）で加温した生理食塩液を加えて強く振り混ぜる。また、溶解後は速やかに投与すること。

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

動注用アイエーコール 100mg の安定性

| 試験名 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|------|--|-----------|------|------|
| 長期保存 | 25℃、湿度60% | 褐色ガラスバイアル | 36ヵ月 | 変化なし |
| 加速 | 40℃、湿度75% | 褐色ガラスバイアル | 6ヵ月 | 変化なし |
| 苛酷 | 65℃、なりゆき湿度 | 褐色ガラスバイアル | 3ヵ月 | 変化なし |
| 光安定性 | 非遮光下、25℃、なりゆき湿度 D65ランプ*、総照度139万lx・hr 総近紫外放射エネルギー200W・h/m ² 以上 | ガラスシャーレ | 29日 | 変化なし |

*色比較・検査用 D65 蛍光ランプ 型式：FL20S、東芝ライテック

動注用アイエーコール 50mg の安定性

| 試験名 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|------|-----------|-----------|------|------|
| 長期保存 | 25℃、湿度60% | 褐色ガラスバイアル | 36ヵ月 | 変化なし |
| 加速 | 40℃、湿度75% | 褐色ガラスバイアル | 6ヵ月 | 変化なし |

6. 溶解後の安定性

溶解後の安定性試験結果は次のとおりである。

60℃、褐色ガラスバイアル

| 溶解液 | 項目 | 保存期間 (時間) | | |
|-------|--------|-----------|-------|------|
| | | 0 | 4 | 24 |
| 生理食塩液 | 性状 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 |
| | 含量 (%) | — | 100.0 | 99.3 |

本剤1バイアルを生理食塩液で溶解した液は褐色ガラスバイアル中で60℃で24時間保存したとき、開始時と比較してpH及び、類縁物質がわずかに増加したが、その他の試験項目においても変化は認められず安定であった。

7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

IV. 製剤に関する項目

| | |
|-----------------------|--|
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | <p>(1) 白金の確認 本品の水溶液（1→2000）5 mL に塩化スズ（II）二水和物溶液（1→100）2～3滴を加えるとき、褐色の沈殿を生じる。</p> <p>(2) 紫外可視吸収スペクトル 本品の塩化ナトリウムの 0.01mol/L 塩酸試液溶液（9→1000）溶液（1→2000）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はシスプラチン標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。</p> <p>(3) 赤外吸収スペクトル 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はシスプラチン標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。</p> <p>(4) 定性反応 本品の水溶液（1→2000）は塩化物の定性反応（1）を呈する。</p> |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 含量均一性試験で得られた本品 10 個のシスプラチン（ $\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$ ）の量（mg）につき、表示量に対する個々の含量を求め、その平均値を含量とする。 |
| 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 |
| 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 | 該当資料なし |
| 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

肝細胞癌

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

- (1) 本剤と肝動脈塞栓療法との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〔設定理由〕

- (1) 本剤の開発においては肝細胞癌に対する本剤単独の肝動注化学療法による有効性及び安全性を確認したのみであり、本剤を肝動脈塞栓療法との併用で用いた場合の非臨床試験及び臨床試験の検討は行っていないため設定した。
- (2) 本剤の臨床試験においては術後補助療法としての有効性及び安全性に関する検討は行っていないため設定した。

2. 用法及び用量

1. シスプラチン 100mg あたり 70mL の生理食塩液を加えて溶解し、65mg/m²（体表面積）を肝動脈内に挿入されたカテーテルから、1日1回肝動脈内に20～40分間で投与し、4～6週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は症状等により適宜減量する。
2. 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。
 - (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) 本剤投与時から投与終了後、1,500～3,000mL の適当な輸液を6時間以上かけて投与する。
 - (3) 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) 本剤を速やかに溶解するため、調製時には湯浴（約50℃）で加温した生理食塩液を加えて強く振り混ぜる。また、溶解後は速やかに投与すること。
〔VIII. 14. 適用上の注意〕の項参照
- (2) 本剤をシスプラチン 100mg あたり 70mL 未満の生理食塩液に溶解した場合、結晶が析出するおそれがある。

〔設定理由〕

本剤 100mg を 70mL の生理食塩液に溶解するときの濃度は約 1.43mg/mL であり、シスプラチンの 25℃の溶解度に近い濃度になる。このため、本剤の調製に際しては、本剤を速やかに溶解するため、湯浴で約 50℃に加温した生理食塩液を加えて強く振り混ぜること。また、薬液の温度が 25℃以下に低下すると結晶が析出する可能性があるため、本剤溶解後は速やかに投与すること（「14. 適用上の注意」の項参照）。また、本剤を 70mL 未満の生理食塩液に溶解した場合には結晶が析出するおそれがあるので、用法・用量の記載に従って溶解すること。

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

(2009年4月以降承認品目)

該当しない

(2) 臨床効果

国内における、本剤 65mg/m² (体表面積) 単独投与における臨床試験成績の概要は次のとおりである。

| 疾患名 | 症例数 | 奏効例数* | 奏効率 | 95%信頼区間 |
|------|-----|-------|-------|-------------|
| 肝細胞癌 | 95 | 31 | 32.6% | 23.4%~43.0% |

*効果判定は肝癌化学療法効果判定基準に準じて行った。

〈参考〉

後期第Ⅱ相試験における本剤の主な投与血管と抗腫瘍効果は次のとおりである。

| 投与血管 | 奏効率 |
|------------|----------------|
| 総肝動脈、固有肝動脈 | 22.7% (5/22例) |
| 右、左、中肝動脈 | 37.0% (17/46例) |
| 区域、亜区域動脈 | 44.4% (4/ 9例) |
| 不明 | 33.3% (1/ 3例) |
| 合計 | 33.8% (27/80例) |

(3) 臨床薬理試験： 忍容性試験

【国内第Ⅰ-Ⅱ相試験 第Ⅰ相段階】

肝細胞癌患者に対し DDP-H を 25, 50, 65, 80mg/m² で各 3 症例ずつ肝動脈内に投与した結果、悪心・嘔吐、食欲不振、骨髄抑制などの副作用がほぼ用量依存的に発現し、80mg/m² で Grade3 の好中球減少が 3 例中 2 例に認められたため、最大耐量 (MTD) は 80mg/m²、用量制限毒性 (DLT) は好中球減少と判断され、至適用量は 65mg/m² と推定された。

注) 本剤の肝細胞癌の治療において承認されている用法・用量は、「シスプラチン 100mg あたり 70mL の生理食塩液を加えて溶解し、65mg/m² (体表面積) を肝動脈内に挿入されたカテーテルから、1 日 1 回肝動脈内に 20~40 分間で投与し、4~6 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は症状等により適宜減量する。」である。

(4) 探索的試験：用量 反応探索試験

実施していない

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量 反応試験

実施していない

2) 比較試験

実施していない

| | |
|---|-------------------------|
| 3) 安全性試験 | 長期投与試験及び薬物依存性試験は実施していない |
| 4) 患者・病態別試験 | 実施していない |
| (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) | 該当資料なし |
| 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

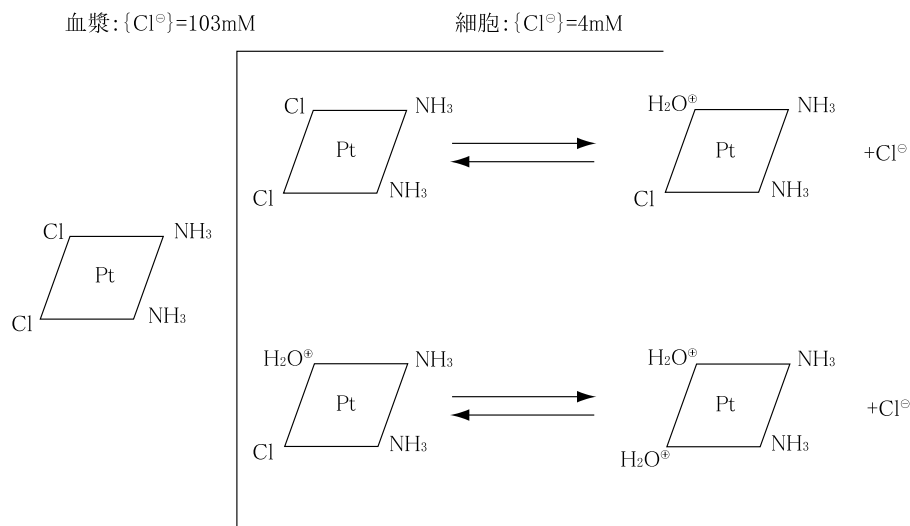
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

誘導体：カルボプラチン、ネダプラチン

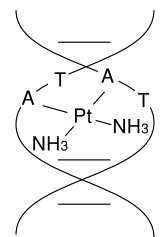
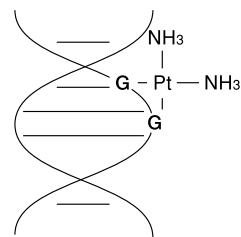
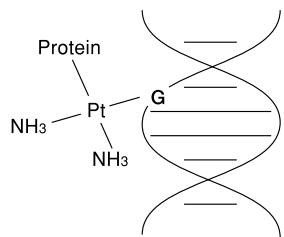
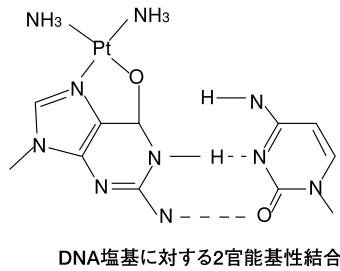
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

(1) シスプラチン分子中のシス配位した塩素イオンと白金の結合は、分子中の不安定な部分である。塩素イオン濃度の高い血漿中（103mM）では、シスプラチンは安定で電氣的に中性のままであるが、塩素イオン濃度の低い細胞内（4mM）では、塩素イオンが水分子と置き換わり、陽性に荷電したシスプラチンの水和分子種が生成される（下図）。このシスプラチン水和生成物中の水分子がさらに DNA 中のプリン塩基あるいは、ピリミジン塩基と置き換わり、その結果、シスプラチンが DNA に結合すると推定されている⁷⁾。

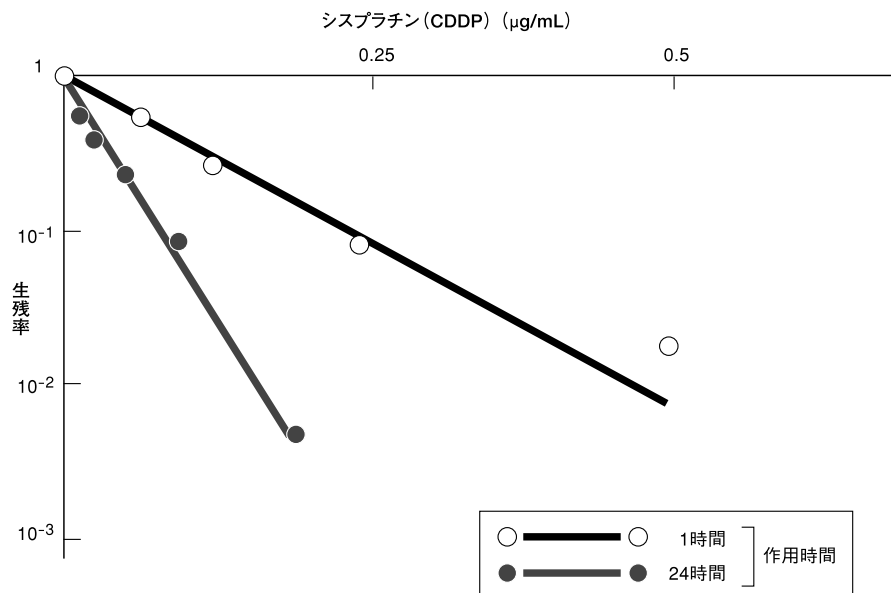


(2) シスプラチンの DNA に対する結合様式としては、図に示すように、1 個の核酸塩基に対する 2 官能基性の結合、DNA-蛋白質間の架橋、DNA 鎖内架橋、DNA 鎖間架橋などがある。これら DNA に対する障害のうち、シスプラチンが殺細胞作用を示すために重要なものは、DNA 鎖内架橋及び DNA 鎖間架橋、ないしはそのいずれかと推定されている⁷⁾。



DNAとシスプラチンの結合様式

(3) 培養したマウス白血病 P388 細胞に対して各濃度のシスプラチンを 1 時間及び 24 時間作用させ、細胞生残率を求めた。その結果は濃度依存性速効性かつ遅効性作用群 (type Ib) と考えられた⁸⁾。



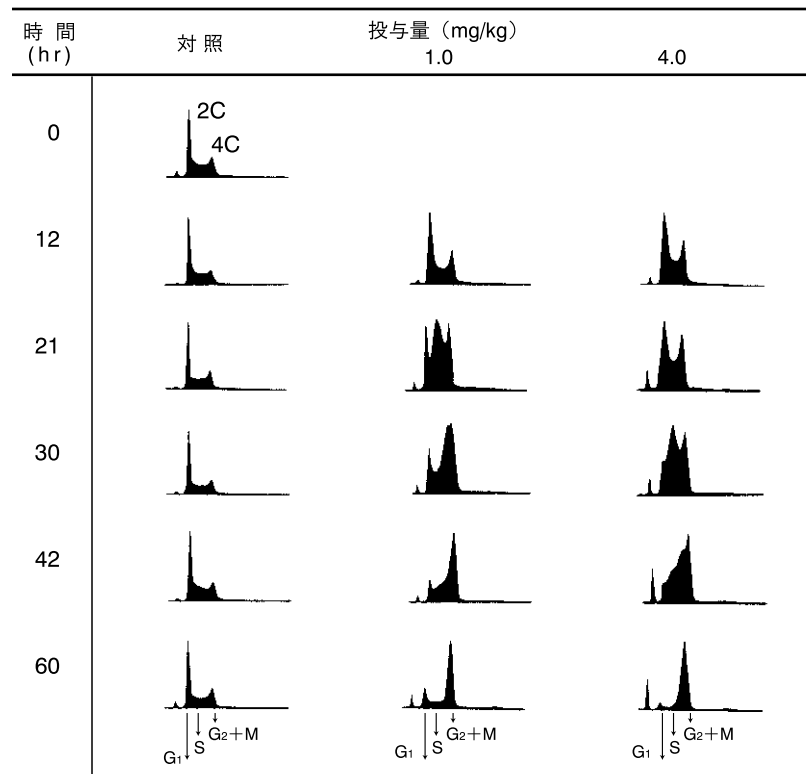
(4) Ehrlich 癌細胞をマウスの腹腔内に移植し、その 3 日後に生理食塩液 (対照) 及び CDDP (1.4mg/kg) を腹腔内に投与した。

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

VI. 薬効薬理に関する項目

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⁹⁾。



(2) 薬効を裏付ける 試験成績

1) 培養ヒト肝細胞癌及び培養ウサギ扁平上皮癌 VX2 に対する作用

DDP-Hの培養ヒト肝細胞癌及び培養ウサギ扁平上皮癌 VX2 に対する増殖抑制作用を、臨床において肝癌に適応を有する制癌剤と比較した。

方法

5株の培養ヒト肝細胞癌または培養ウサギ扁平上皮癌 VX2 を96穴プレートに播種し、1日前培養し、各濃度の各薬剤を添加して3日間処理した。各細胞をメチレンブルーで染色し、660nmにおける吸光度を測定した。各薬剤濃度における吸光度より増殖抑制率を求め、50%増殖抑制濃度 (IC₅₀: µg/mL) を算出した。対照薬には、塩酸ドキソルビシン (DXR)、塩酸エピルビシン (EPI)、フルオロウラシル (5-FU)、塩酸ニムスチン (ACNU) 及びジノスタチン スチマラマーの薬効成分であるNCSを用いた。

成績

培養ヒト肝細胞癌5株に対するDDP-HのIC₅₀値は0.21~3.6µg/mLであった。IC₅₀

VI. 薬効薬理に関する項目

値から各薬剤の増殖抑制作用を比較すると、DDP-HはDXR及びEPIより弱く、5-FU及びNCSと同程度で、ACNUより強かった。

培養ウサギ扁平上皮癌 VX2 に対する DDP-H の IC_{50} 値は 1.4 μ g/mL で、DXR、EPI、5-FU 及び ACNU の IC_{50} 値は、それぞれ 0.053、0.045、2.6 及び 51 μ g/mL であり、培養ウサギ扁平上皮癌 VX2 に対する各薬剤の感受性は、培養ヒト肝細胞癌 5 株に対する感受性と同程度であった。

培養癌細胞に対する DDP-H 及び各種抗癌剤の IC_{50} 値

| 細胞名 | IC_{50} (μ g/mL) | | | | | |
|-------------|-------------------------|-------|-------|------|------|------|
| | DDP-H | DXR | EPI | 5-FU | ACNU | NCS |
| HuH6 clone5 | 0.21 | 0.023 | 0.022 | 0.18 | 44 | 0.33 |
| HLF | 0.80 | 0.021 | 0.021 | 0.20 | 62 | 0.38 |
| HLE | 0.82 | 0.012 | 0.012 | 0.12 | 97 | 0.38 |
| PLC/PRF/5 | 3.6 | 0.33 | 0.40 | 0.11 | >100 | >10 |
| HuH-7 | 0.72 | 0.23 | 0.21 | 3.6 | >200 | NT |
| 平均 | 1.2 | 0.12 | 0.13 | 0.84 | >101 | >2.8 |
| VX2 | 1.4 | 0.053 | 0.045 | 2.6 | 51 | NT |

NT：未実施

平均：試験を実施したヒト肝細胞癌株の平均値

2) ノードマウス肝移植ヒト肝細胞癌に対する抗腫瘍効果

ノードマウスの肝臓に移植したヒト肝細胞癌 PLC/PRF/5 及び HuH-7 に対する DDP-H の効果を検討し、DXR の効果と比較した。

方法

麻酔下でノードマウスの肝臓にヒト肝細胞癌 PLC/PRF/5 又は HuH-7 の約 1.5mm 角の腫瘍塊を移植した。腫瘍移植 7 日目に DDP-H 又は DXR の単回静脈内投与を行い、移植後 28 日又は 21 日目に腫瘍を取り出して腫瘍重量 (mg) を測定した。各群の腫瘍重量から対照群 (生理食塩液投与) に対する増殖抑制率を求めた。

成績

ノードマウス肝移植ヒト肝細胞癌 PLC/PRF/5 及び HuH-7 に対して DDP-H の臨床治療相当量 (CED) 7mg/kg 単回静脈内投与群の腫瘍重量は、2 株ともに対照群に対して統計学的に有意であり、それぞれ 50.7、95.5% の増殖抑制率を示した。一方 DXR の 12mg/kg (CED) 単回静脈内投与群の PLC/PRF/5 における腫瘍重量は対照群に対して有意であり、増殖抑制率は 57.3% で DDP-H と同等であったが、HuH-7 に対しては有意差は無く、増殖抑制率は 39.6% であった。したがって、「抗癌剤の新評価システム」に準じて両薬剤の効果を判定すると、CED において、DDP-H 投与では 2 株ともに有効で、DXR 投与では 1 株に有効であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

ヌードマウス肝移植ヒト肝細胞癌 PLC/PRF/5 に対する抗腫瘍効果

| 薬剤 | 投与量 (mg/kg) | 平均腫瘍重量 (mg) | 増殖抑制率 (%) | 効果判定 | 毒性死数 | 平均体重変化率 (%) |
|-------|-------------|---------------|-----------|------|------|-----------------------|
| 対照群 | 0 | 103±85.4 | 0 | — | 0/10 | -0.60±3.8 |
| DDP-H | 10 | 11.7±15.2*** | 88.6 | 有効 | 1/10 | -21±3.7 |
| | 7 | 50.9±36.5*,NS | 50.7 | 有効 | 0/10 | -12±6.0 ^{NS} |
| DXR | 12 | 44.2±29.1* | 57.3 | 有効 | 0/10 | -10±5.6 |
| | 10 | 55.2±55.5 | 46.6 | 無効 | 0/10 | -7.9±3.7 |

平均腫瘍重量：投与後 21 日目 毒性死数：投与後 21 日間での毒性死数/1 群の匹数

平均体重変化率：(投与後 7 日目の体重-投与直前の体重) / 投与直前の体重×100

*** : p<0.001, * : p<0.05 (対照群に対する Dunnett の多重検定)

NS : not significant (DXR12mg/kg 投与群との Student の t 検定)

効果判定：増殖抑制率が 50%より高く、検定で有意 (p<0.05) であった場合、有効と判定した。

ヌードマウス肝移植ヒト肝細胞癌 HuH-7 に対する抗腫瘍効果

| 薬剤 | 投与量 (mg/kg) | 平均腫瘍重量 (mg) | 増殖抑制率 (%) | 効果判定 | 毒性死数 | 平均体重変化率 (%) |
|-------|-------------|--------------|-----------|------|------|------------------------|
| 対照群 | 0 | 191±175 | 0 | — | 0/10 | -7.9±2.2 |
| DDP-H | 10 | 1.89±1.82*** | 99.0 | 有効 | 2/10 | -24±4.9 |
| | 7 | 8.67±4.77*** | 95.5 | 有効 | 0/10 | -9.7±4.0 ^{##} |
| DXR | 12 | 115±85.4 | 39.6 | 無効 | 0/10 | -18±5.5 |
| | 10 | 94.0±79.8 | 50.8 | 無効 | 0/10 | -14±5.5 |

平均腫瘍重量：投与後 14 日目 毒性死数：投与後 14 日間での毒性死数/1 群の匹数

平均体重変化率：(投与後 7 日目の体重-投与直前の体重) / 投与直前の体重×100

*** : p<0.001 (対照群に対する Dunnett の多重検定)

: p<0.01 (DXR12mg/kg 投与群との Student の t 検定)

効果判定：増殖抑制率が 50%より高く、検定で有意 (p<0.05) であった場合、有効と判定した。

3) ウサギ肝移植腫瘍 VX2 癌に対する DDP-H 肝動脈内投与の抗腫瘍効果

ウサギの肝臓に移植した VX2 癌に対する DDP-H の肝動脈内投与の効果を耳静脈内投与と比較した。

方法

麻酔下でウサギを開腹し、肝臓左葉皮膜下に VX2 癌の約 1.5mm 角の腫瘍塊を移植した。14 日後に開腹して腫瘍の長径 (Lmm) 及び短径 (Wmm) を測定した後、薬剤を投与した。投与後 7 日目に再び開腹し、腫瘍の長径及び短径を測定した。腫瘍体積を $L \times W^2 \times 1/2$ より求め、投与直前の腫瘍体積に対する投与後 7 日目の腫瘍体積の比 (相対腫瘍体積) を計算した。各群の相対腫瘍体積から対照群に対する増殖抑制率を求めた。

成績

生理食塩液を肝動脈内投与した対照群の VX2 癌の体積は 7 日間で 2.89 倍に増加したのに対して、DDP-H を肝動脈内投与した 3.5mg/kg 及び 1.75mg/kg 投与群の腫瘍体積はそれぞれ 1.05 倍及び 1.43 倍の増加であった。対照群と比較した増殖抑制率はそれぞれ 63.9% 及び 50.5% で、対照群と比較し統計的に有意な抗腫瘍効果を示した（それぞれ、 $p=0.014$ 及び 0.043 ）。

耳静脈内 3.5mg/kg 投与群の増殖抑制率は 33.2% で、肝動脈内 3.5mg/kg 投与群の 63.9% より小さかったが両群間に有意差はなかった（ $p=0.17$ ）。体重減少率は肝動脈内 3.5mg/kg 投与群及び 1.75mg/kg 投与群において、それぞれ 6.3% 及び 4.3% であった。耳静脈内 3.5mg/kg 投与群の体重減少率は 20.2% であった。

このように、DDP-H の肝動脈内投与は肝臓移植 VX2 癌に対し抗腫瘍効果を示し、静脈内投与に比べ高い増殖抑制率を示した。

VX2 癌を肝移植したウサギに DDP-H を投与した時の抗腫瘍効果

| 投与量(mg/kg) | 投与ルート | n | 相対腫瘍体積 平均±SD | 増殖抑制率(%) | BWC(%) |
|------------|-------|---|-----------------|----------|---------|
| 0 | 肝動脈内 | 4 | 2.89±0.192 | 0.0 | +0.3 |
| 3.5 | 肝動脈内 | 4 | 1.05±0.136* | 63.9 | -6.3 |
| 1.75 | 肝動脈内 | 4 | 1.43±1.30* | 50.5 | -4.3 |
| 3.5 | 耳静脈内 | 5 | 1.93±1.80 | 33.2 | -20.2** |

BWC : Body weight change (投与日の体重に対する投与後 7 日目の体重変化率)

* : $p<0.05$ 対照群 (生理食塩液肝動脈内投与) に対する Dunnett の多重検定

** : $p<0.01$ 肝動脈内 3.5mg/kg 投与群に対する t 検定

(3) 作用発現時間・
持続時間

該当資料なし

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

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

12 症例の肝細胞癌患者に DDP-H (25~80mg/m²) を肝動脈内投与したときの血漿中 total 及び free 濃度 (シスプラチン換算) を測定した。

1) 1 コース時の血漿中 total 及び free 濃度

12 症例について血漿中 total 濃度 (シスプラチン換算) を測定したところ、投与終了後二相性をもって消失し、 $t_{1/2\alpha}$ は 0.47~0.86 時間、 $t_{1/2\beta}$ は 79.26~228.81 時間であった。投与後 0.5 時間の血漿中 total 濃度 $C_{0.5hr}$ 及び投与後 96 時間までの AUC_{0-96hr} は投与量に依存して増加した。 $t_{1/2\alpha}$ は、各投与群の平均が 0.47~0.86 時間であり、いずれの投与量においても同程度の半減期を示した。 $t_{1/2\beta}$ も 25mg/m² 投与群の 1 例が 513.55 時間と長い半減期を示したが、これ以外の症例では 80~95 時間 (各投与量群の平均値) で、投与量に依存せず同程度の半減期であった。血漿中 free 濃度 (シスプラチン換算) は、投与終了後半減期 0.51~0.66 時間の一相性で速やかに消失した。投与後 0.5 時間の血漿中 free 濃度及び投与後 2 時間までの AUC_{0-2hr} は投与量に依存して増加した。

2) 2 コース時の血漿中 total 及び free 濃度

6 症例 (50~80mg/m²) について、2 コース時の血漿中 total 濃度 (シスプラチン換算) を測定したところ、投与後 0.5 時間の血漿中 total 濃度 $C_{0.5hr}$ は各投与量群において 1 コース時と同程度であった。2 コース時の AUC_{0-96hr} は、1 コース時のそれらに比較して 1.1~1.4 倍であった。

2 コース時の血漿中 free 濃度 (シスプラチン換算) における $C_{0.5hr}$ 及び AUC_{0-96hr} は 1 コース時と同じであった。

注) 本剤の肝細胞癌の治療において承認されている用法・用量は、「シスプラチン 100mg あたり 70mL の生理食塩液を加えて溶解し、65mg/m² (体表面積) を肝動脈内に挿入されたカテーテルから、1 日 1 回肝動脈内に 20~40 分間で投与し、4~6 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は症状等により適宜減量する。」である。

3) 肝動脈内投与と静脈内投与の薬物動態パラメータの比較

DDP-H を $65\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) で3例に肝動脈内投与したときの薬物動態は、従来の静脈内投与に比較して、血漿中 total 濃度 (投与終了時あるいは C_{max}) 推移は概ね同じであった。また、初回承認時のデータとの比較から、投与終了後の血漿中 total 濃度の半減期はいずれの投与経路においてもほぼ同じと考えられ、肝動脈内投与及び静脈内投与における体内動態に著明な差はないものと考えられた。

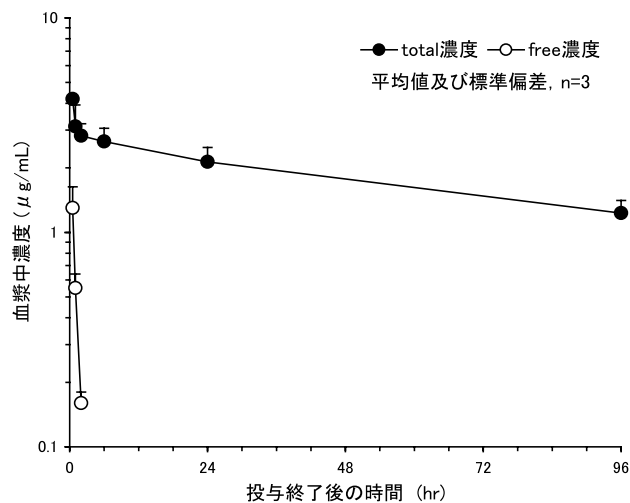
薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差, n=3)

| | $C_{0.5\text{hr}}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | $t_{1/2\alpha}$ (hr) | $t_{1/2\beta}$ (hr) | AUC_{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$) |
|-------|--|----------------------------|---------------------|--|
| total | 4.19 ± 0.02 | 0.47 ± 0.11 | 85.03 ± 9.40 | $182.04 \pm 28.25^{\text{b)}$ |
| free | 1.30 ± 0.33 | $0.51 \pm 0.09^{\text{a)}$ | | $1.56 \pm 0.26^{\text{c)}$ |

a) $t_{1/2}$ を示す。

b) 投与開始から終了後 96 時間までの AUC を示す。

c) 投与開始から投与終了後 2 時間までの AUC を示す。



DDP-H $65\text{mg}/\text{m}^2$ 肝動注投与後の血漿中濃度

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

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) コンパートメントモデル | 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 | <p>該当資料なし</p> <p>〈参考〉</p> <p>37℃にてヒト血漿 1 mL にシスプラチン 200μg を添加したのち、限外ろ過により経時的にシスプラチンを蛋白結合型及び非結合型に分画したところ、ろ液中のシスプラチン量は直線的に減少し、その結合率は 24 時間の時点で 98%であった。</p> <p>24 時間持続点滴静注（80mg/body）で、蛋白非結合型白金化合物の濃度は、投与終了時にピークに達し、血中総白金濃度のおよそ 1/10 であり、投与終了後 2 時間で測定限界まで低下した¹⁰⁾。</p> |
| 3. 吸収 | 該当資料なし |
| 4. 分布 | |
| (1) 血液－脳関門通過性 | 該当資料なし |
| (2) 血液－胎盤関門通過性 | 該当資料なし |
| (3) 乳汁への移行性 | 該当資料なし |
| (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

該当資料なし

〈参考1〉 正常ラットにおける組織及び臓器内濃度

雄性ラットに DDP-H を 1.75mg/kg の投与量で肝動脈内投与し、投与後 96 時間までの 28 組織及び臓器内 total 濃度について検討した。ほとんどの組織は最初の測定時間である投与後 30 分に最高濃度を示した。投与後 2 時間に最高濃度を示した組織は、腎臓、副腎、軟骨、脾臓及び胸腺であり、投与後 8 時間に最高濃度を示した組織は膵臓及び食道であった。いずれの測定時間においても大脳、小脳、下垂体、白色脂肪及び骨髄は定量限界未満であった。

組織からの消失は、同時に実施した静脈内投与と同様にほとんどの組織で血漿より緩慢であった。血球移行率は両投与経路でほぼ同じであった。両投与経路による組織内濃度を比較すると、各組織の最高濃度、最高濃度到達時間などにおいてわずかな差はみられるものの、本薬の血球移行率を含む体内分布において投与経路による違いはみられなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

非絶食下の雄性ラットにおける DDP-H 1.75mg/kg 単回肝動脈内投与後の組織及び臓器内 total 濃度

| 組織名 | 組織及び臓器内 total 濃度 (µg/g 又は mL) | | | | |
|-------|-------------------------------|---------------------|---------------------|------------|------------|
| | 30 分 | 2 時間 | 8 時間 | 24 時間 | 96 時間 |
| 血 漿 | 1.37±0.22 (1.00) | 0.35± 0.02 (1.00) | 0.18±0.15 (1.00) | N. D. | N. D. |
| 血 液 | 1.91±0.41 (1.39) | 0.93± 0.34 (2.66) | 1.06±0.24 (5.89) | 0.94±0.25 | 0.60±0.19 |
| 大 脳 | N. D. | N. D. | N. D. | N. D. | N. D. |
| 小 脳 | N. D. | N. D. | N. D. | N. D. | N. D. |
| 下 垂 体 | N. D. | N. D. | N. D. | N. D. | N. D. |
| 眼 球 | 0.86±0.10 (0.63) | 0.63± 0.17 (1.80) | 0.36±0.32 (2.00) | 0.35±0.33 | N. D. |
| 甲 状 腺 | 4.22±1.27 (3.08) | N. D. | 3.64±0.69 (20.22) | N. D. | 3.07±0.45 |
| 顎 下 腺 | 1.17±0.15 (0.85) | 0.94± 0.05 (2.69) | 0.84±0.05 (4.67) | 0.79±0.03 | 0.56±0.08 |
| 胸 腺 | 0.59±0.04 (0.43) | 0.70± 0.16 (2.00) | 0.61±0.06 (3.39) | 0.50±0.03 | 0.37±0.05 |
| 心 臓 | 0.54±0.06 (0.39) | 0.24± 0.22 (0.69) | 0.29±0.02 (1.61) | 0.17±0.15 | N. D. |
| 肺 | 1.98±0.57 (1.45) | 1.06± 0.18 (3.03) | 1.05±0.10 (5.83) | 1.10±0.49 | 0.59±0.04 |
| 肝 臓 | 3.04±0.27 (2.22) | 3.00± 1.38 (8.57) | 2.83±0.48 (15.72) | 2.38±0.31 | 1.52±0.23 |
| 腎 臓 | 22.43±3.31 (16.37) | 32.78±14.31 (93.66) | 19.64±1.32 (109.11) | 19.22±2.84 | 12.01±2.54 |
| 副 腎 | 2.12±0.36 (1.55) | 2.29± 0.48 (6.54) | 1.57±0.18 (8.72) | 1.02±0.12 | 1.17±0.15 |
| 脾 臓 | 0.89±0.05 (0.65) | 0.96± 0.11 (2.74) | 0.77±0.15 (4.28) | 0.68±0.01 | 0.72±0.04 |
| 膵 臓 | 0.94±0.31 (0.69) | 1.01± 0.16 (2.89) | 1.39±0.55 (7.72) | 0.72±0.09 | 0.57±0.16 |
| 白色脂肪 | N. D. | N. D. | N. D. | N. D. | N. D. |
| 骨 格 筋 | 0.40±0.02 (0.29) | 0.32± 0.06 (0.91) | 0.33±0.12 (1.83) | 0.17±0.14 | N. D. |
| 皮 膚 | 2.69±1.23 (1.96) | 2.20± 0.66 (6.29) | 2.68±1.09 (14.89) | 1.69±0.07 | 1.24±0.23 |
| 大 腿 骨 | 2.48±0.59 (1.81) | 2.16± 0.55 (6.17) | 1.75±0.07 (9.72) | 1.42±0.03 | 1.22±0.05 |
| 軟 骨 | 2.01±0.24 (1.47) | 2.16± 1.09 (6.17) | 1.45±0.31 (8.06) | 1.67±0.78 | 1.09±0.45 |
| 骨 髄 | N. D. | N. D. | N. D. | N. D. | N. D. |
| 食 道 | 0.82±0.11 (0.60) | 0.85± 0.20 (2.43) | 1.30±0.84 (7.22) | 0.88±0.41 | 0.46±0.07 |
| 胃 | 1.36±0.25 (0.99) | 1.00± 0.12 (2.86) | 1.03±0.16 (5.72) | 0.71±0.25 | 0.32±0.04 |
| 小 腸 | 1.01±0.10 (0.74) | 0.75± 0.17 (2.14) | 0.88±0.02 (4.89) | 0.49±0.10 | 0.30±0.04 |
| 大 腸 | 1.78±0.53 (1.30) | 1.40± 0.16 (4.00) | 1.06±0.35 (5.89) | 0.88±0.09 | 0.57±0.14 |
| 膀 胱 | 11.59±2.74 (8.46) | 1.93± 0.36 (5.51) | 1.68±0.32 (9.33) | 1.28±0.18 | 1.02±0.10 |
| ハーダー腺 | 0.54±0.16 (0.39) | 0.50± 0.11 (1.43) | 0.42±0.08 (2.33) | 0.41±0.04 | N. D. |

データは3匹の動物の平均値±標準偏差で示した。N. D. は定量限界未満。

() 内の数値は血漿中濃度を1としたときの各濃度の倍率を示す。

VII. 薬物動態に関する項目

非絶食下の雄性ラットにおける DDP-H 1.75mg/kg 単回肝動脈内投与後の組織内分布率

| 組織名 | 分 布 率 (%) | | | | |
|-----------|---------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| | 30 分 | 2 時間 | 8 時間 | 24 時間 | 96 時間 |
| 血 液 | 6.92 ± 1.48 | 3.32 ± 1.16 | 3.89 ± 0.85 | 3.38 ± 0.99 | 2.22 ± 0.74 |
| 大 脳 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 小 脳 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 下 垂 体 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 眼 球 | 0.03 ± 0.01 | 0.03 ± 0.01 | 0.02 ± 0.02 | 0.02 ± 0.02 | 0.00 |
| ハ ー ダ ー 腺 | 0.02 ± 0.01 | 0.02 ± 0.01 | 0.02 ± 0.00 | 0.02 ± 0.00 | 0.00 |
| 甲 状 腺 | 0.01 ± 0.01 | 0.00 | 0.01 ± 0.00 | 0.00 | 0.01 ± 0.00 |
| 顎 下 腺 | 0.09 ± 0.01 | 0.08 ± 0.01 | 0.07 ± 0.01 | 0.07 ± 0.01 | 0.05 ± 0.01 |
| 胸 腺 | 0.08 ± 0.01 | 0.06 ± 0.01 | 0.06 ± 0.01 | 0.05 ± 0.01 | 0.03 ± 0.01 |
| 心 臓 | 0.09 ± 0.01 | 0.04 ± 0.04 | 0.05 ± 0.01 | 0.03 ± 0.03 | 0.00 |
| 肺 | 0.41 ± 0.13 | 0.21 ± 0.04 | 0.21 ± 0.03 | 0.22 ± 0.10 | 0.12 ± 0.01 |
| 肝 臓 | 6.96 ± 0.52 | 6.25 ± 2.56 | 5.82 ± 0.76 | 5.31 ± 0.80 | 3.70 ± 0.85 |
| 腎 臓 | 9.84 ± 1.63 | 13.33 ± 5.98 | 8.78 ± 0.91 | 8.45 ± 0.79 | 5.67 ± 1.47 |
| 副 腎 | 0.02 ± 0.01 | 0.02 ± 0.00 | 0.01 ± 0.01 | 0.01 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 |
| 脾 臓 | 0.10 ± 0.01 | 0.10 ± 0.02 | 0.08 ± 0.02 | 0.08 ± 0.01 | 0.09 ± 0.01 |
| 膵 臓 | 0.11 ± 0.03 | 0.16 ± 0.05 | 0.15 ± 0.05 | 0.10 ± 0.03 | 0.08 ± 0.02 |
| 白色脂肪 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 骨 格 筋 | 8.98 ± 0.35 | 7.11 ± 1.25 | 7.57 ± 3.04 | 3.68 ± 3.18 | 0.00 |
| 皮 膚 | 33.45 ± 15.51 | 26.98 ± 7.59 | 33.71 ± 13.32 | 20.77 ± 1.27 | 15.75 ± 2.78 |

データは3匹の平均値±標準偏差で示した。

血液、白色脂肪、骨格筋及び皮膚は、それぞれ体重の6.4、5.0、40.0及び22.0%とした。

〈参考2〉担癌ウサギにおける腫瘍中濃度

雌性担癌ウサギ（ウサギ扁平上皮癌 VX2 を肝臓に移植）に DDP-H を 1.75mg/kg の投与量で単回肝動注及び静脈内投与し、投与後 5 分、1 及び 24 時間における肝臓の正常部位と腫瘍部位の total 濃度について検討した。単回肝動脈内及び静脈内投与後の肝臓（正常部位）の濃度は投与後 1 時間にそれぞれ 8.67 及び 5.55µg/g の最高濃度を示し、24 時間後には同じ 3.67µg/g になった。単回肝動脈内及び静脈内投与後の腫瘍中濃度は、投与後 5 分にそれぞれ 8.68 及び 0.67µg/g、1 時間後にそれぞれ 4.10 及び 1.53 µg/g を示し、24 時間後にはそれぞれ 4.96 及び 1.13µg/g になった。肝臓の正常部位の濃度は、静脈内投与よりも肝動脈内投与の方が高く、また、どちらも投与後 1 時間で最高濃度となったことから投与された DDP-H は一時肝臓に分布すると推察された。肝臓の腫瘍中濃度は、静脈内投与よりも肝動脈内投与の方が高かったことから、肝動脈内投与は従来の静脈内投与よりも有効な投与方法と考えられる。

VII. 薬物動態に関する項目

雌性担癌ウサギに DDP-H を 1.75mg/kg で単回肝動脈又は静脈内投与したときの血漿、血液、肝臓（正常部位）及び腫瘍中 total 濃度

| | 時間 | total 濃度 (µg/mL 又はg) | |
|--------------|------|----------------------|------------|
| | | 肝動脈内投与 | 静脈内投与 |
| 血漿 | 5分 | 7.94±1.86 | 9.25±1.15 |
| | 1時間 | 3.28±0.24 | 3.42±0.29 |
| | 24時間 | 1.75±0.09 | 1.86±0.02 |
| 血液 | 5分 | 9.66±2.43 | 12.16±3.42 |
| | 1時間 | 2.74±0.73 | 2.09±0.39 |
| | 24時間 | 0.80±0.18 | 0.72±0.13 |
| 肝臓 (正常部位) | 5分 | 7.00±0.45 | 2.67±0.33 |
| | 1時間 | 8.67±0.44 | 5.55±0.45 |
| | 24時間 | 3.67±1.10 | 3.67±0.37 |
| 腫瘍 | 5分 | 8.68±10.25 (13.0) | 0.67±0.58 |
| | 1時間 | 4.10± 1.54 (2.7) | 1.53±0.04 |
| | 24時間 | 4.96± 2.20 (4.4) | 1.13±0.28 |

データは3匹の平均値±標準偏差で示した。()内は静脈内投与を1としたときの比率。

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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

| | |
|--------------|---|
| (2) 排泄率 | 該当資料なし 〈参考〉 ^{10, 11, 12)} シスプラチンを癌患者に点滴静注したときの尿中排泄は緩慢であり、その排泄率は投与後 24 時間で 15.6~51.3%、投与後 5 日目では排泄率の高い例において 45~75%であった。 |
| (3) 排泄速度 | 該当資料なし 〈参考〉 イヌに DDP-H を 0.625、1.25 及び 2.5mg/kg で単回動脈内投与したところ、投与後 1 日で 20.1%~30.4%、7 日で 31.5%~43.2% (累積) が尿中に排泄された。糞中排泄率は投与後 1 日で 1.7%~2.9%、7 日で 4.7%~4.9%であった。これらの結果からイヌにおける主排泄経路は尿である。 |
| 7. 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】

本剤は、緊急時に十分に措置できる医療施設において、癌化学療法及び肝動注化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、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。

〔「禁忌」、「原則禁忌」、「慎重投与」及び「適用上の注意」の項参照〕

〔設定理由〕

シスプラチンは各種臓器癌に対して抗腫瘍効果を示すと同時に、高頻度に悪心・嘔吐、食欲不振、骨髄障害、肝機能障害、腎機能障害等の副作用を示す。患者の状態等によっては重篤な副作用を引き起こすおそれのある抗悪性腫瘍剤であるため、重篤な副作用に対して十分に措置できる医療施設において使用されるべき薬剤である。

肝細胞癌患者に対する本剤肝動注による臨床試験は他癌種の患者に対するシスプラチン静注時と同様な副作用が認められ、発熱、骨髄障害、肝機能障害は他癌種の患者に対するシスプラチン静注時に比べ高率に発現した。このため、本剤の肝動注化学療法を実施する際には、抗悪性腫瘍剤としてのシスプラチンの特性のみならず、肝硬変等の肝細胞癌特有の患者背景、肝動注による肝臓への薬剤分布量の増大、あるいは動注手技等の影響を十分に考慮することが必要である。

また、肝動注化学療法を実施する際には、血管造影検査等により腫瘍の存在部位と血行動態を正確に把握した上で、標的部位に対して適切な薬剤分布が得られるよう投与する必要がある¹³⁾。これらが適切な手技により実施されない場合には、効果が得られないばかりでなく、他臓器への薬剤の流入等により重大な合併症を引き起こす可能性や、動注前後のカテーテル手技等により血管や臓器を損傷する可能性がある。本剤の臨床試験でも、本剤の消化管への流入によると思われる十二指腸潰瘍や、血管造影検査時のガイドワイヤー操作に起因する膵炎／腎不全／後腹膜血腫を発症した事例が認められている。

このため、本剤の使用にあたっては、「禁忌」、「原則禁忌」、「慎重投与」及び「適用上の注意」の項を参照の上、十分な措置ができる医療施設において、癌化学療法及び肝動注化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、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。

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〕

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

[設定理由]

- (1) シスプラチン静注製剤と同様に設定した。腎機能障害はシスプラチンの主要な副作用であり、重篤な腎障害のある患者に本剤を投与すると更に腎障害を増悪させたり、シスプラチンの腎からの排泄が遅れ、急性腎不全等の重篤な副作用が発現することがあるので、このような患者には本剤を投与しないこと。
- (2) シスプラチン静注製剤と同様に設定した。シスプラチン及び他の白金錯体化合物に対して重篤な過敏症の既往歴がある患者では、ショック、アナフィラキシー様症状等の重篤な副作用を起こすおそれがあるので、本剤を投与しないこと。
- (3) シスプラチン静注製剤と同様に設定した。動物実験(ウサギ、ラット、マウス)において催奇形作用、胎児致死率の増加等が報告されているため、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(「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の解説参照)。

【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)

肝障害度(Liver damage) C^{注1)}等の高度に肝機能が低下した患者

[肝障害を増悪させるおそれがあるので、やむを得ず投与する場合には適宜減量又は亜区域投与等を行うこと。]

注1) 以下の2項目以上の所見を有する患者:

治療効果が少ない腹水、血清ビリルビン値が3.0mg/dL超、血清アルブミン値が3.0g/dL未滿、ICG R₁₅が40%超、プロトロンビン活性値が50%未滿¹⁴⁾

[設定理由]

肝細胞癌患者の多くは慢性肝炎や肝硬変等による肝機能低下を伴っているため、肝動注化学療法の実施にあたっては患者の肝予備能を十分に考慮する必要がある。特に、極めて肝機能が低下した患者では化学療法による肝機能の増悪が予後に悪影響を及ぼす可能性があるため、肝障害度(liver damage) Cに該当するような患者は一般に肝動注化学療法の適応外とされている¹⁵⁾。本剤の臨床試験では肝障害度Cの患者は対象外としていたため具体的な安全性情報は無いが、このような高度肝機能低下例では肝障害が増悪し肝不全等の重篤な副作用を引き起こすおそれもあるため、原則的に本剤を投与しないこと。また、このような高度肝機能低下例に対してやむを得ず本剤を投与する必要がある場合には、肝予備能低下を最小限にするため適宜減量又は亜区域投与による投与範囲の限定等の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

肝障害度 (liver damage)¹⁴⁾

臨床所見、血液生化学所見により、3度に分類する。

各項目別に重症度を求め、そのうち2項目以上が該当した肝障害度をとる。

| 項目 \ 肝障害度 | A | B | C |
|-------------------------|-------|---------|---------|
| 腹水 | ない | 治療効果あり | 治療効果少ない |
| 血清ビリルビン値 (mg/dL) | 2.0未満 | 2.0~3.0 | 3.0超 |
| 血清アルブミン値 (g/dL) | 3.5超 | 3.0~3.5 | 3.0未満 |
| ICG R ₁₅ (%) | 15未満 | 15~40 | 40超 |
| プロトロンビン活性値 (%) | 80超 | 50~80 | 50未満 |

注1：2項目以上の項目に該当した肝障害度が2カ所に生じる場合には高い方の肝障害度をとる。たとえば、肝障害度Bが3項目、肝障害度Cが2項目の場合には肝障害度Cとする。

注2：肝障害度A、B、Cはそれぞれ原発性肝癌取扱い規約（第3版）の呼称である臨床病期Ⅰ、Ⅱ、Ⅲに該当する。

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」を参照すること。

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」を参照すること。

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
[肝細胞癌患者の多くは肝硬変等により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) 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
[「9. 高齢者への投与」の項参照]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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。〕

〔設定理由〕

(1) 用量依存性かつ蓄積性の腎不全はシスプラチンの主要な副作用であり、本剤の臨床試験においてもシスプラチン静注時と同様な頻度で腎機能異常が認められているため、シスプラチン静注製剤と同様に設定した。腎機能の低下した患者に本剤を投与すると更に腎障害が悪化し急性腎不全等の重篤な副作用があらわれるおそれがあるので、腎障害のある患者に対しては投与を延期するか投与量を減量するなどの慎重な投与が必要である。

(2) 肝細胞癌患者の多くは背景疾患である慢性肝炎や肝硬変等に伴い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。本剤の臨床試験においては他臓器癌の患者に対する静注に比べ肝機能障害や骨髄障害等の副作用が高頻度に発現していた。また、肝動注化学療法では肝臓での薬物濃度が高まるため、肝障害のある患者に本剤を投与すると更に肝障害が悪化し、劇症肝炎、黄疸などの重大な副作用があらわれるおそれがある。特に肝障害度C等の高度に肝機能が低下した患者には投与しないことを原則とし、やむを得ず投与する場合には適宜減量、亜区域投与等の適切な処置を行うこと（「原則禁忌」の解説参照）。

本剤の臨床試験では肝障害度Cに該当する患者は対象から除外しており、後期第Ⅱ相試験80例における主な副作用の層別集計では、肝障害度AとBの患者における発現率に明らかな差異は認められていないが、本剤の使用にあたっては患者の肝予備能を十分に考慮し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(3) シスプラチン静注製剤と同様に設定した。骨髄抑制のある患者に本剤を投与すると骨髄障害を増悪させ汎血球減少等の重大な副作用があらわれるおそれがある。特に、肝細胞癌では門脈圧亢進に伴う脾機能の亢進等のために白血球数や血小板数等の少ない患者が多いため、本剤の使用にあたっては頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、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。

(4) シスプラチン静注製剤と同様に設定した。シスプラチンは聴覚障害の副作用を有するため、聴器障害のある患者に本剤を投与すると聴器障害を増悪させることがあるため慎重に投与すること。

(5) シスプラチン静注製剤と同様に設定した。本剤の臨床試験においては結核の既往が疑われる1例で肺結核が報告されている（「重大な副作用8」の項参照）。感染症を合併する患者に本剤を投与すると、骨髄抑制に伴う免疫機能の低下等により感染症を増悪させることがあるため、患者の合併症及び既往歴に留意して観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止すること。

(6) シスプラチン静注製剤と同様に、他の抗悪性腫瘍剤の添付文書等を参考に設定した。水痘患者に本剤を投与すると致命的全身症状があらわれるおそれがあるた

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

め、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止すること。

- (7) シスプラチン静注製剤と同様に設定した。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（「9. 高齢者への投与」の項参照）。
- (8) シスプラチン静注製剤と同様に設定した。本剤の臨床試験では小児等に対する使用経験はないため、本剤肝動注の安全性は確立されていない。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（「11. 小児等への投与」の項参照）。
- (9) シスプラチン静注製剤と同様に設定した。本剤の臨床試験においては原則2コースの投与としたため、長期間の使用における本剤肝動注の安全性データは十分ではない。本剤を長期間使用している患者では、腎障害、骨髄抑制等が強くあらわれ遷延性に推移したり、重大な副作用があらわれるおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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、肝機能障害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) 発熱が高頻度に起こるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- (5) 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]
- (6) 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。

[設定理由]

- (1) 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状はシスプラチンの主要な副作用であり、本剤の国内臨床試験においても、総症例 104 例のうち悪心・嘔吐が 76.0%、食欲不振が 79.8%と静注の場合とほぼ同頻度に認められているため、シスプラチン静注製剤と同様に設定した。

- (2) 骨髄抑制、肝機能障害、腎障害は本剤肝動注時の主要な副作用であり、肝細胞癌患者を対象とした国内臨床試験の総症例 104 例における臨床検査値異常の発現率は白血球数減少 78.8%、好中球数減少 77.2%、血小板数減少 76.9%、AST(GOT) 上昇 56.7%、血色素減少 51.0%、ALT(GPT) 上昇 45.2%、血清ビリルビン値上昇 36.5%、血清アルブミン低下 31.7%、血清総蛋白減少 29.8%、LDH 上昇 27.9%、BUN 上昇 25.0%、血中クレアチニン上昇 21.2%等であった。患者の状態等により急性腎不全、汎血球減少、肝不全等の重篤な副作用が起こるおそれがあるため、本剤の使用にあたっては腎機能検査、血液検査、肝機能検査等の臨床検査を頻回に行い、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。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、フロセミドとの併用は日常臨床の場で用いられている方法であるが、十分な水分補給を行わないと相互作用により腎障害や聴器障害が増強される可能性があるため注意すること^{16,17)} (「7. 相互作用」の項参照)。
- (3) シスプラチン静注製剤と同様に設定した。本剤の臨床試験においては結核の既往が疑われる 1 例で肺結核が報告されている (「重大な副作用 8」) の項参照)。本剤の投与により感染症、出血傾向が発現又は増悪する可能性があるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止すること。
- (4) 本剤肝動注による臨床試験 104 例における発熱の発現率は 63.5%であった。肝動注では静注に比べ発熱が高頻度に認められるため、必要に応じて解熱剤等の適切な処置を行うこと。
- (5) シスプラチン静注製剤と同様に設定した。本剤の臨床試験では小児等に対する使用経験はなく、安全性は確認されていない (「11. 小児等への投与」の項参照)。小児に投与する必要がある場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (6) シスプラチン静注製剤と同様に設定した。本剤の臨床試験では小児等に対する使用経験はないが、小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

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。 |
| 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。 |
| フェントイン | フェン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 |

[設定理由]

シスプラチン静注製剤の添付文書に相互作用の記載があり、本剤にも同様な相互作用のおそれがあることから併用注意として設定した。

(1) 抗悪性腫瘍剤、放射線照射：抗悪性腫瘍剤や放射線照射はともに骨髄抑制作用を有することから、本剤と併用した場合には骨髄抑制を増強することがある。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。

(2) パクリタキセル：パクリタキセルは肝細胞癌の効能・効果はないが、シスプラチン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の報告^{18,19)}があり、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ため設定した。また、ともに末梢神経障害を有するため、併用により末梢神経障害が増強するおそれがあるため設定した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (3) 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：アミノグリコシド系抗生物質との併用により腎障害が増強されることがある。バンコマイシン塩酸塩、注射用アムホテリシン B の「使用上の注意」に腎障害の記載があり、フロセミドの腎障害が文献報告¹⁶⁾されているため設定した。
- (4) 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：外国でシスプラチン投与前または投与中の頭蓋内放射線照射により聴器障害を増強するとの報告^{20,21)}があるため設定した。また、アミノグリコシド系抗生物質の聴器障害が文献報告²²⁾されており、バンコマイシン塩酸塩、フロセミド、ピレタニドの「使用上の注意」に聴器障害の記載があるため設定した。
- (5) フェニトイン：外国でフェニトインの血漿中濃度が低下したとの報告²³⁾があり、国内でも併用される可能性があるため設定した。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

<概要>

肝細胞癌患者を対象とした国内臨床試験の総症例 104 例における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 99.0% であり、主なものは食欲不振 79.8%、悪心・嘔吐 76.0%、発熱 63.5%、倦怠感 26.9%、白血球減少 78.8%、好中球減少 77.2%、血小板減少 76.9%、AST (GOT) 上昇 56.7%、血色素減少 51.0%、ALT (GPT) 上昇 45.2%、血清ビリルビン値上昇 36.5%、血清アルブミン低下 31.7%、血清総蛋白減少 29.8%、LDH 上昇 27.9%、BUN 上昇 25.0%、血中クレアチニン上昇 21.2% 等であった。〔承認時〕

使用成績調査の 323 例における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 41.2% であり、主なものは発熱 14.6%、悪心 9.9%、食欲不振 4.3%、肝障害 3.7%、肝機能異常 2.8%、嘔吐 2.8%、腹痛 2.5%、AST (GOT) 上昇 13.9%、ALT (GPT) 上昇 11.1%、血小板減少 7.1%、血清ビリルビン値上昇 5.9%、LDH 上昇 3.7% 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** (頻度不明)：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、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 (頻度不明)、貧血 (1%未満)、白血球減少 (20.8%)、好中球減少 (18.7%)、血小板減少 (23.2%) 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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 3) **血小板減少** (1.4%) : 本剤投与1～4日後に急激な血小板減少があらわれることがあるので、本剤投与後は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適切な処置を行うこと。
- 4) **ショック、アナフィラキシー** (頻度不明) : ショック、アナフィラキシーを起こすおそれがあり、本剤を複数回投与した後に発現する場合もあるので、毎回観察を十分に行い、顔面浮腫、気管支痙攣、チアノーゼ、呼吸困難、胸痛、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。
- 5) **劇症肝炎** (頻度不明)、**肝機能障害** (35.4%)、**黄疸** (1%未満) : AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH、 γ -GTP、血清ビリルビン値上昇等を伴う重篤な肝機能障害、劇症肝炎、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。その他、血清アルブミン、血清総蛋白、ICG 値等に異常があらわれることがある。また、本剤の反復投与等により胆汁うっ滞があらわれるおそれがある。
- 6) **肝・胆道障害** (1%未満) : 胆嚢炎、胆汁性嚢胞、肝膿瘍等の肝・胆道障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 7) **心筋梗塞** (1%未満)、**狭心症** (頻度不明)、**うっ血性心不全** (頻度不明)、**不整脈** (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。
- 8) **肺結核** (1%未満) : 肺結核等の重大な感染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は投与を中止すること。
- 9) **聴覚障害** (1%未満) : 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、シスプラチン静注時においては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ことが知られているので十分な観察を行い投与すること。
- 10) **乳頭浮腫、球後視神経炎、皮質盲** (すべて頻度不明) : 乳頭浮腫、球後視神経炎、皮質盲等の視覚障害があらわれるおそれがあるため、異常が認められた場合は投与を中止すること。
- 11) **脳梗塞** (頻度不明) : 脳梗塞があらわれるおそれがあるため、異常が認められた場合は投与を中止すること。
- 12) **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おそれがあるため、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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 13) **溶血性貧血** (頻度不明) : クームス試験陽性の溶血性貧血があらわれるおそれがあるので、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 14) **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おそれがあるので、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。
- 15) **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) があらわれるおそれがあるので、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。
- 16) **消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔** (すべて頻度不明) : 消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔があらわれるおそれがあるので、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。
- 17) **急性膵炎** (頻度不明) : 急性膵炎があらわれるおそれがあるので、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。
- 18) **高血糖 (1%未満)、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おそれがあり、シスプラチン静注時においては昏睡、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。
- 19) **横紋筋融解症** (頻度不明) : 横紋筋融解症があらわれるおそれがあるので、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。

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 | 10%未満 | 頻度不明 ^{注2)} |
|--------------------|---------------------------|--|--|
| 消化器 | 食欲不振、悪心・嘔吐 ^{注3)} | 下痢、便秘、上腹部痛、口内炎、腹痛、胃不快感、腹部不快感、腹部膨満、しゃっくり、十二指腸潰瘍 | 麻痺性イレウス、口唇炎 |
| 全身症状 | 発熱 | 倦怠感、頭痛、腹水 | |
| 過敏症 ^{注4)} | | 発疹 | ほてり、発赤 |
| 皮膚 | | 脱毛症、掻痒症 | 色素沈着障害 |
| 筋・骨格系 | | 背部痛 | |
| 精神神経系 | | 不眠症、浮動性めまい、血圧上昇、味覚異常、失見当識 | 末梢神経障害（感覚減退、麻痺等）、表出性言語障害、意識レベルの低下、痙攣、レルミット徴候 |
| 呼吸器 | | 鼻咽頭炎、咽頭炎、鼻出血、呼吸困難 | |
| 循環器 | | | 動悸、頻脈、心電図異常、レイノー現象、血圧低下 |
| 電解質 | | 血中ナトリウム異常、血中カリウム異常、血中塩化物異常 | 血中カルシウム異常、血中リン酸塩異常、血中マグネシウム異常、テタニー |
| 泌尿器 | | 尿中蛋白陽性、尿糖陽性 | 高尿酸血症 |
| 線溶系 | | フィブリン分解産物増加、プロトロンビン量増加 | |
| その他 | | 総蛋白減少 | 疼痛、全身浮腫、胸痛、脱水 |

注2) シスプラチン静注製剤で認められている副作用等。

注3) 処置として制吐剤等の投与を行う。

注4) 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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

DDP-H 臨床第 I - II 相試験、後期第 II 相試験 (A、B グループ) において本剤が投与された計 104 例 (承認時迄の状況) と使用成績調査において本剤が投与された計 101 例について、副作用及び臨床検査値異常を集計した (表 1、表 2、表 3)。

承認時までにおける副作用発現状況

承認時までの 104 例における主な自他覚症状 (発現率 \geq 10%) とその発現率は、食欲不振 79.8%、悪心・嘔吐 76.0%、下痢 12.5%、便秘 12.5%等の消化器障害、及び発熱 63.5%、全身倦怠感 26.9%、頭痛 10.6%等の一般的全身症状であった。臨床検査値異常 (発現率 \geq 30%) は、血液検査の好中球減少 77.2%、白血球減少 78.8%、血小板減少 76.9%、赤血球減少 70.8%、血色素減少 51.0%、肝機能検査の AST (GOT) 上昇 56.7%、ALT (GPT) 上昇 45.2%、血清ビリルビン上昇 36.5%、血清アルブミン低下 31.7%、血清総蛋白減少 29.8%等であった。他に腎機能検査の BUN 上昇 25.0%、血中クレアチニン上昇 21.2%、電解質検査の血清ナトリウム低下 19.2%、尿検査の尿蛋白増加 21.8%等が認められた。

使用成績調査時における副作用発現状況

(全例) 本調査で収集された副作用は 133 例に 368 件あり、副作用発現率は 41.18% (133/323 例) であった。承認時までの副作用発現率は 99.0% (添付文書に記載) であり、本調査では承認時の副作用発現率を上回ることにはなかった。主な副作用は発熱 14.55%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 13.93%、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加 11.15%、悪心 9.91%、血小板数減少 7.12%等であった。

(承認外除外) 本調査で収集された 101 例における副作用は 38 例に 81 件あり、副作用発現率は 37.62% (38/81 例) であった。承認時までの副作用発現率は 99.0% (添付文書に記載) であり、本調査では承認時の副作用発現率を上回ることにはなかった。主な副作用は悪心 11.88%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 9.90%、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加 8.91%、血小板数減少 7.92%、白血球数減少 4.95%等であった。

注) 本剤の肝細胞癌の治療において承認されている用法・用量は、「シスプラチン 100mg あたり 70mL の生理食塩液を加えて溶解し、65mg/m² (体表面積) を肝動脈内に挿入されたカテーテルから、1 日 1 回肝動脈内に 20~40 分間で投与し、4~6 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は症状等により適宜減量する。」である。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

表 1 副作用発現状況

| 時 期 | 承認時迄の状況 | 使用成績調査の 累計 | 使用成績調査の 累計 (承認外除外) |
|------------|-------------------|------------------|--------------------------|
| 調査施設数 | 26 | 68 ^{*2} | 42 |
| 調査症例数 | 104 ^{*1} | 323 | 101 |
| 副作用等の発現症例数 | 103 | 133 | 38 |
| 副作用等の発現件数 | 1144 | 368 | 81 |
| 副作用等の発現症例率 | 99.04% | 41.18% | 37.62% |

*1 : 25mg/m² 3 例、50mg/m² 3 例、65mg/m² 95 例、80mg/m² 3 例。

*2 : 1 施設で回収症例すべてが除外例であったため調査施設数から除いた。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

表2 副作用の一覧と発現率

| 副作用の種類 | 発現症例(件数)率(%) | | |
|--------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| | 承認時迄 | 使用成績調査 | 使用成績調査 (承認外除外) |
| 感染症および寄生虫症 | 6 (5.77) | 2 (0.62) | — |
| *気管支炎 | 1 (0.96) | — | — |
| *感染 | 1 (0.96) | — | — |
| 鼻咽頭炎 | 3 (2.88) | — | — |
| 咽頭炎 | 2 (1.92) | — | — |
| 肺結核 | 1 (0.96) | — | — |
| *敗血症 | — | 1 (0.31) | — |
| *尿路感染 | — | 1 (0.31) | — |
| 血液およびリンパ系障害 | — | 6 (1.86) | 1 (0.99) |
| 貧血 | — | 2 (0.62) | 1 (0.99) |
| *播種性血管内凝固 | — | 1 (0.31) | — |
| *特発性血小板減少性紫斑病 | — | 1 (0.31) | — |
| 血小板減少症 | — | 2 (0.62) | — |
| 代謝および栄養障害 | 83 (79.81) | 19 (5.88) | 6 (5.94) |
| 食欲不振 | 83 (79.81) | 14 (4.33) | 4 (3.96) |
| 高血糖 | — | 1 (0.31) | — |
| 低アルブミン血症 | — | 3 (0.93) | 1 (0.99) |
| 食欲減退 | — | 1 (0.31) | 1 (0.99) |
| 精神障害 | 3 (2.88) | 1 (0.31) | — |
| 失見当識 | 1 (0.96) | — | — |
| 不眠症 | 3 (2.88) | — | — |
| *ストレス | — | 1 (0.31) | — |
| 神経系障害 | 17 (16.35) | 2 (0.62) | — |
| 浮動性めまい | 4 (3.85) | — | — |
| 味覚異常 | 3 (2.88) | — | — |
| 頭部不快感 | 1 (0.96) | — | — |
| 頭痛 | 11 (10.58) | — | — |
| *肝性脳症 | — | 2 (0.62) | — |
| 振戦 | 1 (0.96) | — | — |
| 耳および迷路障害 | 4 (3.85) | — | — |
| 聴覚障害 | 3 (2.88) | — | — |
| 聴力低下 | 1 (0.96) | — | — |
| 心臓障害 | 2 (1.92) | 1 (0.31) | 1 (0.99) |
| 不整脈 | 1 (0.96) | — | — |
| 心房頻脈 | — | 1 (0.31) | 1 (0.99) |
| 心筋梗塞 | 1 (0.96) | — | — |
| 血管障害 | 1 (0.96) | 1 (0.31) | — |
| 高血圧 | 1 (0.96) | 1 (0.31) | — |

*使用上の注意から予測できない副作用

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

| 副作用の種類 | 発現症例(件数)率(%) | | |
|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 承認時迄 | 使用成績調査 | 使用成績調査 (承認外除外) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 7 (6.73) | 2 (0.62) | — |
| 息詰まり感 | 1 (0.96) | — | — |
| *咳嗽 | 1 (0.96) | 2 (0.62) | — |
| 鼻出血 | 2 (1.92) | — | — |
| しゃっくり | 4 (3.85) | — | — |
| 胃腸障害 | 88 (84.62) | 46 (14.24) | 15 (14.85) |
| 腹部不快感 | 5 (4.81) | 1 (0.31) | — |
| 腹部膨満 | 5 (4.81) | 1 (0.31) | — |
| 腹痛 | 7 (6.73) | 8 (2.48) | — |
| 下腹部痛 | 1 (0.96) | — | — |
| 上腹部痛 | 19 (18.27) | — | — |
| 腹水 | 2 (1.92) | 1 (0.31) | — |
| 便秘 | 13 (12.50) | 1 (0.31) | 1 (0.99) |
| 下痢 | 13 (12.50) | 1 (0.31) | — |
| 十二指腸潰瘍 | 2 (1.92) | — | — |
| 消化不良 | 1 (0.96) | 1 (0.31) | 1 (0.99) |
| *胃炎 | 1 (0.96) | — | — |
| 悪心 | 38 (36.54) | 32 (9.91) | 12 (11.88) |
| *食道静脈瘤出血 | — | 1 (0.31) | 1 (0.99) |
| 口腔内不快感 | 1 (0.96) | — | — |
| 胃不快感 | 7 (6.73) | — | — |
| 口内炎 | 7 (6.73) | — | — |
| 嘔吐 | 41 (39.42) | 9 (2.79) | 2 (1.98) |
| 心窩部不快感 | 1 (0.96) | — | — |
| 胃粘膜病変 | — | 1 (0.31) | 1 (0.99) |
| 肝胆道系障害 | — | 24 (7.43) | 2 (1.98) |
| *胆管炎 | — | 1 (0.31) | — |
| *肝萎縮 | — | 1 (0.31) | — |
| 肝機能異常 | — | 9 (2.79) | 1 (0.99) |
| 高ビリルビン血症 | — | 1 (0.31) | — |
| 黄疸 | — | 1 (0.31) | — |
| 肝障害 | — | 12 (3.72) | 1 (0.99) |
| *胆管拡張 | — | 1 (0.31) | — |
| 皮膚および皮下組織障害 | 9 (8.65) | 1 (0.31) | — |
| 脱毛症 | 6 (5.77) | — | — |
| *皮下出血 | 1 (0.96) | — | — |
| そう痒症 | 1 (0.96) | 1 (0.31) | — |
| 発疹 | 2 (1.92) | — | — |

*使用上の注意から予測できない副作用

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

| 副作用の種類 | 発現症例 (件数) 率 (%) | | |
|---------------|-----------------|------------|-------------------|
| | 承認時迄 | 使用成績調査 | 使用成績調査 (承認外除外) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (2.88) | — | — |
| 背部痛 | 3 (2.88) | — | — |
| 腎および尿路障害 | — | 3 (0.93) | 1 (0.99) |
| 腎機能障害 | — | 3 (0.93) | 1 (0.99) |
| 全身障害および投与局所様態 | 75 (72.12) | 50 (15.48) | 7 (6.93) |
| *胸部不快感 | 1 (0.96) | — | — |
| *顔面浮腫 | 1 (0.96) | — | — |
| 倦怠感 | 28 (26.92) | 3 (0.93) | 3 (2.97) |
| 末梢性浮腫 | 1 (0.96) | — | — |
| 発熱 | 66 (63.46) | 47 (14.55) | 4 (3.96) |
| *口渇 | 1 (0.96) | — | — |

*使用上の注意から予測できない副作用

表3 臨床検査値異常の一覧と発現率

| 副作用の種類 | 発現症例 (件数) 率 (%) | | |
|-----------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| | 承認時迄 | 使用成績調査 | 使用成績調査 (承認外除外) |
| 臨床検査 | 103 (99.04) | 76 (23.53) | 21 (20.79) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 47 (45.19) | 36 (11.15) | 9 (8.91) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 59 (56.73) | 45 (13.93) | 10 (9.90) |
| 血中アルブミン減少 | 33 (31.73) | 7 (2.17) | 1 (0.99) |
| 血中ビリルビン増加 | 38 (36.54) | 19 (5.88) | 2 (1.98) |
| 血中クロール減少 | 1 (0.96) | — | — |
| 血中クレアチニン増加 | 22 (21.15) | — | — |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 29 (27.88) | 12 (3.72) | — |
| 血中カリウム減少 | 13 (12.50) | — | — |
| 血中カリウム増加 | 11 (10.58) | — | — |
| 血圧低下 | 1 (0.96) | — | — |
| 血圧上昇 | 2 (1.92) | — | — |
| 血中ナトリウム減少 | 20 (19.23) | — | — |
| 血中ナトリウム増加 | 1 (0.96) | — | — |
| 血中尿素増加 | 26 (25.00) | 4 (1.24) | 2 (1.98) |
| 腎クレアチニン・クリアランス減少 | 2 (1.92) | — | — |
| *好酸球数増加 | 1 (0.96) | — | — |
| フィブリン分解産物増加 | 13 (12.50) | — | — |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 15 (14.42) | 3 (0.93) | 1 (0.99) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 15 (14.42) | — | — |
| ヘモグロビン減少 | 53 (50.96) | 5 (1.55) | 1 (0.99) |
| 肝機能検査異常 | 1 (0.96) | 1 (0.31) | — |

*使用上の注意から予測できない副作用

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

| 副作用の種類 | 発現症例(件数)率(%) | | |
|-----------------|--------------|-----------|-------------------|
| | 承認時迄 | 使用成績調査 | 使用成績調査 (承認外除外) |
| リンパ球数減少 | 3 (2.88) | — | — |
| *リンパ球数増加 | 1 (0.96) | — | — |
| 好中球数減少 | 78 (75.00) | 2 (0.62) | 2 (1.98) |
| *好中球数増加 | — | 9 (2.79) | — |
| 血小板数減少 | 80 (76.92) | 23 (7.12) | 8 (7.92) |
| 総蛋白減少 | 31 (29.81) | 6 (1.86) | 1 (0.99) |
| *総蛋白増加 | 7 (6.73) | — | — |
| *プロトロンビン量減少 | — | 5 (1.55) | — |
| プロトロンビン量増加 | 1 (0.96) | — | — |
| 赤血球数減少 | 17 (16.35) | — | — |
| 白血球数減少 | 82 (78.85) | 7 (2.17) | 5 (4.95) |
| *白血球数増加 | 2 (1.92) | 8 (2.48) | 2 (1.98) |
| 尿中蛋白陽性 | 22 (21.15) | — | — |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 11 (10.58) | 4 (1.24) | 1 (0.99) |
| 肝酵素上昇 | — | 1 (0.31) | — |
| 潜血陽性 | 1 (0.96) | — | — |

*使用上の注意から予測できない副作用

(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

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- (1) 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には投与しないこと。
- (2) ショック、アナフィラキシーを起こすおそれがあり、本剤を複数回投与した後に発現する場合もあるので、毎回観察を十分に行い、顔面浮腫、気管支痙攣、チアノーゼ、呼吸困難、胸痛、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。
- (3) 過敏症があらわれた場合には投与を中止すること。

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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) 小児等に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。
- (2) シスプラチン静注製剤において、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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当資料なし

〈参考〉PDRのシスプラチン(静注製剤)の項には下記の記載がある。

シスプラチンの不注意な過量投与には注意すること。

急激な過量投与により、腎不全、肝不全、難聴、眼障害(網膜剥離も含む)、重篤な骨髄抑制、重篤な悪心・嘔吐、神経炎等が発現する可能性がある。また過量投与により死亡する可能性もある。シスプラチンの過量投与に対する解毒剤は設定されていない。シスプラチンは急速にしかも高率に蛋白質と結合するので、たとえ過量投与してから4時間後までに血液透析を開始したとしても、それほど効果は期待できない。従って過量投与のないように管理すべきである。

*PDR: Physician's Desk Reference (米国の医薬品情報集)

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) 本剤を溶解する際、クロールイオン濃度が低い溶媒を用いる場合には、活性が低下するので必ず生理食塩液に溶解すること。
また、本剤を速やかに溶解するため湯浴（約 50℃）で加温した生理食塩液を加えて強く振り混ぜる。なお、目視で完全に溶解したことを確認すること。
- 2) 本剤を溶解する際、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) 本剤の溶解液は、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。

(2) 投与時

- 1) 本剤は、生理食塩液で溶解後、できるだけ速やかに投与すること。（参考：本剤を 50℃で溶解後 20℃で保存した実験において、6 時間後までは結晶析出を認めなかったが、24 時間後に結晶の析出を認めた。また、20℃未満の保存ではさらに短時間で結晶析出の可能性がある。）
- 2) 本剤は、溶解後光により分解するので直射日光を避けること。
- 3) 肝動脈内投与に際し、標的とする部位以外へ薬液が流入すると、胃・十二指腸潰瘍等が起こることがあるので、慎重に投与すること。また、カテーテル手技等により血管や臓器を損傷する可能性があるため、十分に注意すること。

15. その他の注意

その他の注意

- (1) シスプラチンは、細菌に対する遺伝子突然変異誘発性が認められている。
- (2) マウスに腹腔内投与した実験で、肺腺腫及び皮膚腫瘍が発生したとの報告がある。
- (3) シスプラチン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。
- (4) 進行精巣腫瘍患者に対してシスプラチンを総量として 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

(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

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

1) ラット単回肝動脈内投与毒性試験

ラットに DDP-H の 2.4 及び 4.8mg/kg を単回肝動脈内投与し、発現する毒性について 21 日間観察した結果、排便減少、不規則性呼吸、体重及び摂餌・水量の減少を示し、投与後 7 日までに 2.4 及び 4.8mg/kg 投与群で 1/10 及び 6/10 例の死亡が認められた。生存例及び死亡例ともに毒性学的影響が腎臓、骨髄及び肝臓に認められ、死因は腎臓障害と考えられた。これらの所見は同時に実施された静脈内投与群にも同様に認められ、肝動脈内投与に特異的な毒性はなかった。

2) イヌ単回肝動脈内投与毒性試験

6～11 ヶ月齢の雄性ビーグル犬に、DDP-H の 0.625、1.25 及び 2.5mg/kg を単回肝動脈内投与し、14 日間観察により発現する毒性を検討した結果、嘔吐、下痢、白血球数、網状赤血球の減少、BUN の軽度な増加、腎臓の近位尿細管の好塩基性化、骨髄の造血細胞の減少が認められ、骨髄及び腎臓に毒性学的影響が認められた。更に 1.25mg/kg 群の 1 例及び 2.5mg/kg 群の 2 例に自発運動低下、口腔粘膜淡黄色化等の状態悪化が見られ、うち 2.5mg/kg 群の 1 例が投与後 13 日に死亡した。死因は DDP-H の肝臓への影響に、強い術後炎症の影響が加わったことで肝障害が強く発現したものと考えられた。これらの影響は同時に実施した静脈内投与群と同程度であった。

3) その他の毒性：肝硬変ラットを用いた単回投与毒性試験

本薬剤の適応となる患者の多くが肝硬変を有していることから、四塩化炭素誘発性肝硬変ラットを用いて、DDP-H を肝動脈内あるいは尾静脈内に単回投与し、発現する毒性を正常ラットと比較することにより、肝硬変を併存した場合の本薬剤の毒性の変化について検討した。その結果、肝硬変ラットと正常ラットの間に毒性学的に有意な差異は認められなかったことから、肝硬変の併存により DDP-H の毒性が増悪されることはないと考えられた。

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

7ヶ月齢の雄性ビーグル犬に DDP-H の 0.625、1.25 及び 2.5mg/kg/回を肝動脈内に 1 回投与後 20 日間休薬の投与スケジュールを 4 コース実施し、発現する毒性について検討した結果、嘔吐、体重及び摂餌量の減少、白血球数、血小板数及び網状赤血球数の減少、AST (GOT)、ALT (GPT) の軽度増加、BUN、Cr の増加がいずれも投与後一過性に認められ、腎臓で硝子円柱、近位尿細管の拡張及び好塩基性化、精巢の精上皮細胞の減少、骨髄の造血細胞の減少が認められた。更に血清 Al-P、 γ -GTP、T-Bil、T-Chol の増加、胆嚢、総胆管の胆汁貯留を伴う拡張、肝臓で偽胆管の増殖など肝外胆汁うっ滞を伴った肝胆管系障害を示す個体も認められた。以上のように、イヌの肝動脈内に DDP-H を 4 回間歇投与した結果、腎臓、骨髄、精巢及び肝臓に毒性学的影響が認められた。肝胆管系障害以外の所見は、同時に実施した静脈内投与群にも同様に認められ、トキシコキネティクスに関しても、両投与経路の C_{max} 、 AUC_{0-t} に顕著な差は見られなかった。肝胆系障害は既承認静注製剤のイヌの単回及び反復静脈内投与毒性試験においても報告されていることから、肝動脈内投与による特異的な毒性ではないが、高濃度の DDP-H に最初に曝露され、かつ、繰り返し投与されたことで肝臓への影響が強く発現した可能性が考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

局所刺激性

投与部位である肝動脈に対する影響を、ラット及びイヌの肝動脈内投与毒性試験の中で病理組織学的に検討した結果、いずれにも DDP-H による変化は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

| | |
|------------------------------|---|
| 1. 規制区分 | 製剤：動注用アイエーコール 50mg 動注用アイエーコール 100mg 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 | 室温保存 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | |
| (1) 薬局での取り扱いについて | 本剤は生理食塩液に溶解した後、できるだけ速やかに使用すること。 |
| (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等） | 該当しない |
| 5. 承認条件等 | 該当しない |
| 6. 包装 | 50mg：1バイアル 100mg：1バイアル |
| 7. 容器の材質 | バイアル：ガラス 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 | 同一成分薬：ランダ注、ブリプラチン注 同効薬：エピルビシン塩酸塩 |
| 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 | (1) 製造販売承認年月日 2005年3月14日（50mg） 2004年1月29日（100mg） (2) 承認番号 21700AMZ00557（50mg） 21600AMZ00029（100mg） |

X. 管理的事項に関する項目

11. 薬価基準収載年月日
2005年6月10日 (50mg)
2004年6月18日 (100mg)
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
該当しない
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
再審査結果公表年月日：2012年6月29日
再審査結果：薬事法第14条第2項第3号イからハまで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
4年間 2004年1月29日～2008年1月28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(9桁)番号 | 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 |
|---------------------|-----------|-----------------------|-----------|
| 動注用アイエーコー ル50mg | 116650701 | 4291401D2022 | 620002591 |
| 動注用アイエーコー ル100mg | 116251601 | 4291401D1026 | 620001919 |
17. 保険給付上の注意
本製剤の使用上の注意に「本剤は、緊急時に十分に措置できる医療施設において、癌化学療法及び肝動注化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、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」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Nagahama, H. et al. : Predictive factors for tumor response to systemic chemotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 27 (5) : 321-4, 1997
- 2) 市田隆文ほか : 肝腫瘍に対する CDDP (シスプラチン) 大量動注 one shot 療法の検討 *日本消化器病学会雑誌* 79 (9) : 1800, 1982
- 3) Kajanti, M. et al. : Regional intra-arterial infusion of cisplatin in primary hepatocellular carcinoma. A phase II study. *Cancer* 58 : 2386-8, 1986
- 4) Onohara, S. et al. : Intra-arterial *cis*-platinum infusion with sodium thiosulfate protection and angiotensin II induced hypertension for treatment of hepatocellular carcinoma. *Acta Radiologica* 29 : 197-202, 1988
- 5) Abe, R. et al. : 'Two-route chemotherapy' using intra-arterial cisplatin and intravenous sodium thiosulfate, its neutralizing agent, for hepatic malignancies. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 24 (10) : 1671-4, 1988
- 6) 第16改正日本薬局方解説書 C-1891-1897
- 7) Zwelling, L. A. et al. : Mechanism of action of *cis*-dichlorodiammineplatinum (II) *Cancer Treat. Rep.* 63 (9-10) : 1439-44, 1979
- 8) 高橋克俊ほか : Etoposide のマウス白血病 P388 細胞に対する殺細胞作用様式 癌と化学療法 12 (11) : 2190-2195, 1985
- 9) 高橋克俊ほか : *Cis*-dichlorodiammineplatinum (II) の抗腫瘍効果および細胞周期内進行に及ぼす作用 癌と化学療法 9 (4) : 624-31, 1982
- 10) 堀内正敏ほか : *Cis*-dichlorodiammineplatinum (II) の体内動態 癌と化学療法 9 (4) : 632-7, 1982
- 11) 岩崎武輝ほか : ヒト卵巣胎児性癌への *cis*-dichlorodiammineplatinum 使用時の血中および尿中白金濃度の動態 *医学のあゆみ* 121 (11) : 963-5, 1982
- 12) 澤田益臣ほか : *Cis*-platinum diammine dichloride の生体内動態について 癌と化学療法 9 (1) : 55-65, 1982
- 13) 荒井保明 : IVR における肝動注化学療法の基本手技 *臨床放射線* 38 (12) : 1497-1508, 1993
- 14) 原発性肝癌取扱い規約 (第4版). 日本肝癌研究会 編, p.11 2000
- 15) 山下竜也, 金子周一 : 肝動脈内注入療法 *肝臓* 43 (6) : 258-265, 2002
- 16) Pera M. F. et al. : Effects of mannitol or furosemide diuresis on the nephrotoxicity and physiological disposition of *cis*-dichlorodiammineplatinum-(II) in rats. *Cancer Res.* 39 (4) : 1269-1278, 1979
- 17) Reddel R. R., et al. : Ototoxicity in patients receiving cisplatin : importance of dose and method of drug administration. *Cancer Treat. Rep.* 66 (1) : 19-23, 1982
- 18) Rowinsky E. K., et al. : Sequences of taxol and cisplatin : a phase I and pharmacologic study. *J. Clin. Oncol.* 9 (9) : 1692-1703, 1991
- 19) Gordon A. N., et al. : Phase I dose escalation of paclitaxel in patients with

- advanced ovarian cancer receiving cisplatin : rapid development of neurotoxicity is dose-limiting. *J. Clin. Oncol.* 15 (5) : 1965-1973, 1997
- 20) Walker D.A., et al. : Enhanced cis-platinum ototoxicity in children with brain tumours who have received simultaneous or prior cranial irradiation. *Med. Pediatr. Oncol.* 17 (1) : 48-52, 1989
- 21) Maiese K., et al. : Intra-arterial cisplatin-associated optic and otic toxicity. *Arch. Neurol.* 49 (1) : 83-86, 1992
- 22) Schweitzer V.G., et al. : Ototoxic and nephrotoxic effects of combined treatment with cis-diamminedichloroplatinum and kanamycin in the guinea pig. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 92 (1) : 38-49, 1984
- 23) Grossman S.A., et al. : Decreased phenytoin levels in patients receiving chemotherapy. *Am. J. Med.* 87 (5) : 505-510, 1989

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

該当しない（2004年6月現在、海外で肝細胞癌に適応を認可した国及び動注用製剤を発売している国はない）

2. 海外における臨床支援情報

妊婦における海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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。]

| | 分類 |
|---|-------------|
| FDA : Pregnancy Category | D (2011年8月) |
| オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) | D (2012年4月) |

FDA : Pregnancy Category

D : There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類 : (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

XIII. 備考

その他の関連資料



| | |
|----------|--------|
| 文献請求 No. | IAC-10 |
|----------|--------|

日本化薬医薬品情報
<http://mink.nipponkayaku.co.jp/>

2014年8月作成
IAC-10-DAI-201408-8-1-00