

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤
日本薬局方 カルボプラチン注射液

パラプラチン[®]注射液 50mg
パラプラチン[®]注射液 150mg
パラプラチン[®]注射液 450mg

PARAPLATIN[®] INJECTION

剤形	注射液
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	パラプラチン注射液 50mg 1バイアル 5mL 中 カルボプラチン 50mg パラプラチン注射液 150mg 1バイアル 15mL 中 カルボプラチン 150mg パラプラチン注射液 450mg 1バイアル 45mL 中 カルボプラチン 450mg
一般名	和名：カルボプラチン（JAN） 洋名：Carboplatin（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：2006年7月24日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2006年12月8日（販売名変更による） 発売年月日：1990年5月25日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報部 TEL:0120-093-507 (9:00～17:30/土日祝日および当社休業日を除く) FAX:03-6705-7954 医療関係者向けホームページ URL http://www.bmshealthcare.jp

本IF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、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

®：登録商標

IF利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

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、IFと略す）の位置付け並びにIF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IF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IF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IF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-IF）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-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IF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-IF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-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・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、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IF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IF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IF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。

[IF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。
- ②IF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「IF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。

[IFの作成]

- ① IF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。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIF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、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIF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。

[IFの発行]

- ① 「IF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、「IF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IFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF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IF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、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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、IF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、IF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、IF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

IF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。IF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、IF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		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 開発の経緯	6	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	24
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	6	2. 薬理作用	24
II. 名称に関する項目		VII. 薬物動態に関する項目	
1. 販売名	8	1. 血中濃度の推移・測定法	26
2. 一般名	8	2. 薬物速度論的パラメータ	27
3. 構造式又は示性式	8	3. 吸収	27
4. 分子式及び分子量	8	4. 分布	27
5. 化学名（命名法）	8	5. 代謝	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	8	6. 排泄	29
7. CAS登録番号	8	7. トランスポーターに関する情報	29
III. 有効成分に関する項目		8. 透析等による除去率	29
1. 物理化学的性質	9	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	10	1. 警告内容とその理由	30
3. 有効成分の確認試験法	11	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	30
4. 有効成分の定量法	11	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	30
IV. 製剤に関する項目		4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	30
1. 剤形	12	5. 慎重投与内容とその理由	31
2. 製剤の組成	12	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	32
3. 注射剤の調製法	12	7. 相互作用	34
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	13	8. 副作用	35
5. 製剤の各種条件下における安定性	13	9. 高齢者への投与	44
6. 溶解後の安定性	13	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	44
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	14	11. 小児等への投与	45
8. 生物学的試験法	15	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	46
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	16	13. 過量投与	46
10. 製剤中の有効成分の定量法	16	14. 適用上の注意	47
11. 力価	16	15. その他の注意	48
12. 混入する可能性のある夾雑物	16	16. その他	48
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	16		
14. その他	16		
V. 治療に関する項目			
1. 効能又は効果	17		
2. 用法及び用量	17		
3. 臨床成績	20		

IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	49
2. 毒性試験	49
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	52
2. 有効期間又は使用期限	52
3. 貯法・保存条件	52
4. 薬剤取扱い上の注意点	52
5. 承認条件等	52
6. 包装	52
7. 容器の材質	53
8. 同一成分・同効薬	53
9. 国際誕生年月日	53
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	53
11. 薬価基準収載年月日	53
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	53
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	53
14. 再審査期間	53
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	53
16. 各種コード	54
17. 保険給付上の注意	54
XI. 文献	
1. 引用文献	55
2. その他の参考文献	60
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	67
2. 海外における臨床支援情報	67
XIII. 備考	
その他の関連資料	68

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 本剤の同種白金錯化合物であるシスプラチンは抗腫瘍効果に併せて腎毒性が強いことが知られている。本剤は、シスプラチンの抗腫瘍活性を弱めることなく、かつ腎毒性及び嘔気・嘔吐などの副作用を軽減することを目的にJohnson Matthey社が合成した300以上の化合物の中から英国のThe Institute of Cancer Researchと米国のNCI及びBristol-Myers Squibb Companyが協力し、選び出した白金錯化合物の一つである。

本剤の基礎的検討においては、P246ヒト肺癌移植腫瘍で99%の増殖抑制 (*in vivo*) を示した。また、NCIで行われた本剤とシスプラチンとの比較試験の結果は、シスプラチンに匹敵する抗腫瘍活性を有し、腎毒性及び催吐作用が極めて弱いことが確認された。

臨床試験では、1981年英国のRoyal Marsden病院で臨床第I相試験が開始され、順次各国で臨床試験が進められ、1986年カナダにおいて最初の承認が得られた。本邦においては、1985年6月から臨床第I相試験、1986年1月から臨床第II相試験、同年12月からシスプラチンとの比較試験が開始された。その結果、本剤が頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫に対し、有効な薬剤であることが確認され、1990年3月承認を取得した。

さらに「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日付、研第4号、医薬審第104号)に関する通知をふまえ、外国及び本邦の資料に基づき適応症追加の申請を行い非小細胞肺癌について2000年7月に、抗がん剤併用療法等に係る一連の通知に基づき、小児悪性固形腫瘍(神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫)について2005年9月に承認を取得した。

また、乳癌の適応について、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で医療上の必要性が高いという評価を得て、厚生労働省から発出された開発要請に基づき、2011年5月に公知申請を行った。

本申請は、検討会議にて取りまとめられた公知申請への該当性に係る報告書(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0521-5x.pdf>)に基づき、本剤のトラスツマブ(遺伝子組換え)及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用投与の乳癌に対して、2011年11月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 動物実験 (*in vivo*) における抗腫瘍活性を臨床用量で比較した場合、シスプラチンにやや劣るが腎毒性、聴器毒性及び催吐作用はシスプラチンより弱い。(P.25, 50参照)
- (2) 各種可移植性腫瘍 (*in vivo*) に対する作用は、幅広い抗腫瘍スペクトルを有する。(P.25参照)

- (3) 作用機序はDNA鎖内及び鎖間架橋の形成によりDNAの合成を阻害すると考えられる。(P.24参照)
- (4) 重大な副作用として、汎血球減少等の骨髄抑制、ショック、アナフィラキシー、間質性肺炎、急性腎不全、ファンコニー症候群、肝不全、肝機能障害、黄疸、消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍、出血性腸炎、偽膜性大腸炎、麻痺性イレウス、脳梗塞、肺梗塞、血栓・塞栓症、心筋梗塞、うっ血性心不全、溶血性尿毒症症候群、急性呼吸窮迫症候群、播種性血管内凝固症候群(DIC)、急性腭炎、難聴、白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)などがある。また、類薬の重大な副作用として、うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲、溶血性貧血などがある。(P.35～37参照)
- (5) 総症例6,218例(承認時620例及び使用成績調査5,598例)における副作用及び臨床検査値異常の発現率は86.02%であり、主なものは嘔気・嘔吐50.45%、食欲不振45.43%、全身倦怠感18.64%、脱毛18.25%、発熱5.74%、白血球減少56.42%、血小板減少42.67%、ヘモグロビン減少40.10%、赤血球減少36.14%、ヘマトクリット値減少31.65%、ALT(GPT)上昇10.15%、AST(GOT)上昇9.18%、好中球減少7.40%、BUN上昇5.05%、クレアチニン・クリアランス値低下3.57%、血清クレアチニン上昇2.57%等であった。(再審査終了時までの集計)(P.35参照)
- (6) カルボプラチンはシスプラチン投与時必要な水分負荷が不要で、シスプラチンに比較して悪心・嘔吐、腎機能障害の発現率が低く、また、聴器障害及び末梢神経障害の発現も少ない。(P.17, 18, 39～43, 59～62参照)

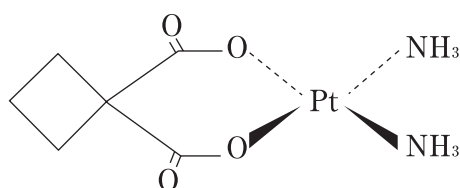
II. 名称に関する項目

1. 販売名 (1) 和名：パラプラチン[®]注射液50mg、150mg、450mg
(2) 洋名：Paraplatin[®] injection 50mg, 150mg, 450mg
(3) 名称の由来

Paraplatinの“para”は“超えた”(beyond)という意味を持つ。
すなわち、既存の白金製剤をしのぐ有用性をめざして開発された製剤であることを意味する。

2. 一般名 (1) 和名(命名法)：カルボプラチン(JAN)、日本薬局方 カルボプラチン注射液(局方名)
(2) 洋名(命名法)：Carboplatin (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



4. 分子式及び分子量

分子式：C₆H₁₂N₂O₄Pt

分子量：371.25

5. 化学名(命名法)

(1) 和名：シス-ジアンミン(1,1-シクロブタンジカルボキシラト)白金(Ⅱ)
(IUPAC)

(2) 洋名：(SP-4.2)-Diammine[cyclobutan-1, 1-dicarboxylato(2-)-O, O']platinum
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：CBDCA, JM-8

7. CAS登録番号

41575-94-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質¹⁾

(1) 外観・性状

カルボプラチンは白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解度

カルボプラチンの各種溶媒に対する溶解度を示す。

溶 媒	温度(°C)	溶解度(mg/mL)	溶 媒	温度(°C)	溶解度(mg/mL)
ジメチルスルホキシド	20	151.7	酢酸エチル	20	0.00
水	5	12.4	アセトニトリル	20	0.00
	10	13.8	アセトン	20	0.00
	20	17.1	メチルエチルケトン	20	0.00
	30	19.5	クロロホルム	20	0.00
	50	30.9	無水エーテル	20	0.00
メタノール	20	0.84	氷酢酸	20	0.45
エタノール	20	0.42	無水酢酸	20	0.00
無水エタノール	20	0.13	ジメチルホルムアミド	20	1.75

2) 各種pH溶媒に対する溶解度

該当資料なし

(3) 吸湿性

温度40°C、相対湿度75%で4週間保存したとき、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

カルボプラチンは205°C付近から徐々に着色し始め215°C付近で黒色となり分解し明確な融点は示さなかった。一方、熱分析の結果からは245°C付近に発熱ピークを伴う分解が観測され、アンモニア及び1,1-シクロブタンジカルボン酸を遊離して分解しているものと思われる。

(5) 酸塩基解離定数

カルボプラチン水溶液（1→100）100mLにつき pHを測定したところ、6.02であった。この溶液につき、酸性側は0.1N 塩酸試液で、塩基性側は希水酸化ナトリウム試液で滴定した。また、別に、水を用いて同様に試験した。カルボプラチン水溶液と水から得られた滴定曲線はほぼ一致したことから、本品は中性物質でほとんど解離していないと考えられた。

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性²⁾

(1) 安定性試験成績

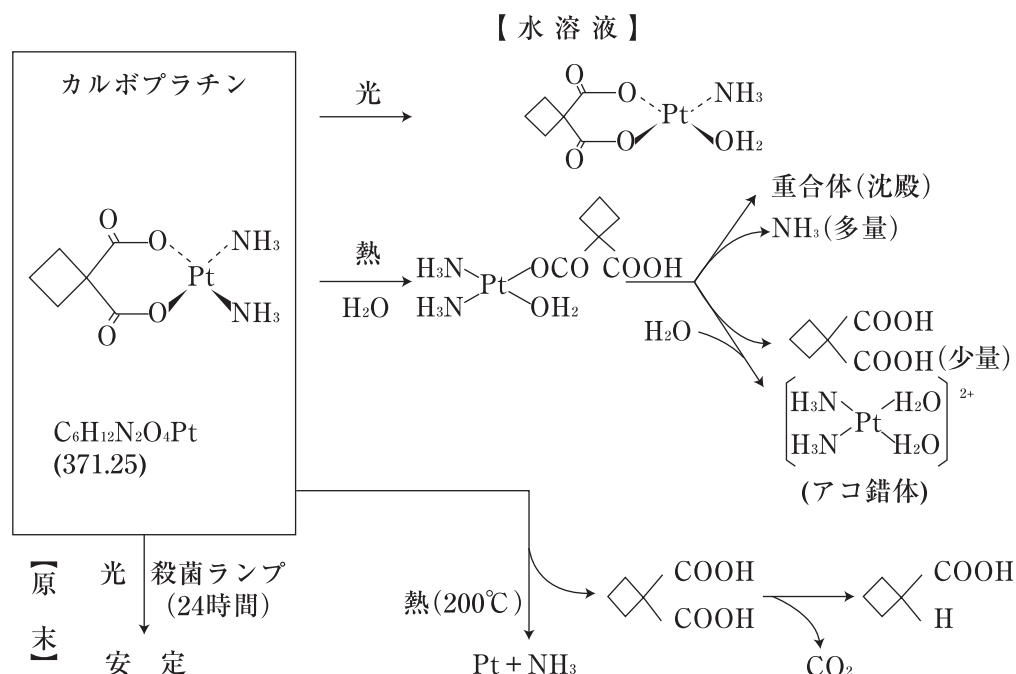
カルボプラチンの安定性試験結果は下表のとおりであり、光・熱及び湿気による苛酷試験において、若干着色などが見られる以外は変化なく安定であり、長期保存においては42カ月の安定性が確保された。

●安定性試験結果

保存条件		保存容器	保存期間	結 果
光	人工気象装置 (約 20000Lux)	ポリ塩化ビニル シートで覆った シャーレ	28 日間	外観上わずかな着色 (微黄色)を認めた
熱及び湿気	40℃, 75% RH 40℃, 90% RH 60℃, 75% RH	ろ紙で覆った ガラス瓶	8 カ月間 6 カ月間 4 カ月間	変化なし 変化なし 外観上褐変粒子を認めた
長期	室 温	密栓したガラス瓶	42 カ月間	変化なし
水溶液	pH = 8, 40℃ pH = 7, 40℃ pH = 6, 40℃ pH = 4, 40℃ pH = 2, 40℃	密栓したガラス瓶	7 日間	経時的な含量低下を認めた 変化なし 変化なし 変化なし 経時的な含量低下を認めた

(2) 強制分解による生成物³⁾

カルボプラチンの原末及び水溶液中での分解反応経路



3. 有効成分の確認試験法⁴⁾

- (1) ネスラー試薬による呈色反応 (アンミン基の確認)
- (2) 塩化第一スズ試薬による沈殿反応 (白金の確認)
- (3) 日局「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、波数 $3270cm^{-1}$ 、 $2990cm^{-1}$ 、 $2950cm^{-1}$ 、 $1644cm^{-1}$ 、 $1610cm^{-1}$ 、 $1379cm^{-1}$ 及び $1347cm^{-1}$ 付近に吸収を認める。

4. 有効成分の定量法⁴⁾

液体クロマトグラフ法により定量する。

充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル ($7\mu m$)

移動相：薄めたイオン対溶液 (1→44)・アセトニトリル混液 (22：3)

検出：紫外吸光光度計 (測定波長220nm)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

製 剤	形 態	主 薬 の 含 量	性 状
パラプラチン注射液 50mg パラプラチン注射液 150mg パラプラチン注射液 450mg	注射液	1バイアル 5mL中 カルボプラチン 50mg 1バイアル15mL中 カルボプラチン150mg 1バイアル45mL中 カルボプラチン450mg	無色～ 微黄色澄明の液

(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の規格値：5.0～7.0

浸透圧比（日局生理食塩液に対する比）：約0.1

(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（5mL、15mL及び45mL）中にカルボプラチンをそれぞれ50mg、150mg及び450mg含有

(2) 添加物

該当しない

(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

(1) 調製法

本剤投与時、投与量に応じて250mL以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和する。

(2) 分割使用：不可

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^{2,5)}

光及び熱による苛酷試験において、変化がみられた。長期保存では50mg及び150mg含有の各製剤で40又は41カ月の安定性が確認されたが、450mg製剤では36カ月及び41カ月の保存でごくわずかに結晶が析出した。

●安定性試験結果

保存条件		保存期間	結 果
光	人工気象装置 (約20000Lux)	14日間	外観上の着色（暗黄緑色～暗緑色）及び沈殿物を認め、含量は経時的に低下した
	室内散光 (約600Lux)	4カ月間	
熱	30℃	8カ月間	外観上わずかな着色（微黄色）を認めた
	35℃ 40℃		外観上の着色（微黄色～淡黄色）及び含量の低下を認めた
長期	室温	40カ月間 41カ月間 36カ月間	50mg：変化なし 150mg：変化なし 450mg：わずかに結晶が析出
加速	35℃, 75% RH	10カ月間	外観上わずかな着色（微黄色）及び経時的含量の低下を認めた
	40℃, 75% RH	8カ月間	外観上わずかな着色（淡黄色）及び経時的含量の低下を認めた

6. 溶解後の安定性⁶⁾

投与時希釈液として用いる5%ブドウ糖注射液及び生理食塩液で注射用パラプラチン150mg及びパラプラチン注射液を1.0mg/mL及び2.5mg/mLの濃度に調製した溶液について、室温、遮光下の安定性試験の結果では混和後8時間までは安定であった。また、注射用パラプラチン150mgについて溶解後室温、室内散光下における安定性を検討したところ混和後8時間までは安定であった。

●注射用パラプラチン*の輸液中での安定性（室内散光下）

配合処方	回	測定項目	保存時間（時）				
			1	2	4	8	24
注射用パラプラチン／ 水15mL	1	外 観	－	－	－	－	－
		pH	5.47	5.69	6.05	6.37	6.66
		定量（残存率；％）	100	99.1	100.0	98.9	98.4
	2	外 観	－	－	－	－	－
		pH	5.55	5.70	6.05	6.34	6.60
		定量（残存率；％）	100	100.0	100.0	99.2	98.2
注射用パラプラチン／ 生・食150mL	1	外 観	－	－	－	－	－
		pH	4.963	4.99	5.14	5.34	5.83
		定量（残存率；％）	100	100.1	100.0	100.2	98.7
	2	外 観	－	－	－	－	－
		pH	4.83	4.383	5.00	5.21	5.70
		定量（残存率；％）	100	100.9	99.7	100.1	98.7
注射用パラプラチン／ 5％ブドウ糖・注150mL	1	外 観	－	－	－	－	－
		pH	4.96	4.99	5.14	5.34	5.83
		定量（残存率；％）	100	100.1	100.0	100.0	98.7
	2	外 観	－	－	－	－	－
		pH	4.83	4.84	5.00	5.21	5.70
		定量（残存率；％）	100	100.9	99.7	100.1	98.7

*：販売中止品

－：無色澄明

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）⁶⁾

各種輸液でパラプラチン注射液を1.0mg/mL及び2.5mg/mLの濃度に調製した希釈液について、室温、遮光下の配合変化を検討した結果、下表に示すアミノ酸ブドウ糖製剤であるプラスアミノを除いて8時間まではカルボプラチンの残存率の低下は認められず、外観の変化もなく、無色透明であった。本剤と輸液「プラスアミノ」で著しい配合変化が観察されたが、この配合変化の主な原因はイオウ元素を含むアミノ酸によるものと考えられた。

■パラプラチンと輸液の配合変化

(残存率%)

輸液名	製剤名	配合濃度 (mg/mL)	保 存 時 間 (時間)						
			initial	1	2	4	8	24	48
生理食塩液	パラプラチン 注 射 液	1.0	100	99.7	99.8	99.1	98.5	96.8	95.2
		2.5	100	100.0	99.7	99.3	98.6	97.6	95.8
5%ブドウ糖液	パラプラチン 注 射 液	1.0	100	99.8	99.7	100.1	99.9	100.4	100.0
		2.5	100	100.0	100.0	99.8	100.0	100.0	99.7
ソリタT3号	パラプラチン 注 射 液	1.0	100	100.7	100.2	99.7	99.5	98.0	98.3
		2.5	100	99.8	99.3	99.2	98.8	98.7	97.8
ポタコールR	パラプラチン 注 射 液	1.0	100	99.7	99.5	99.0	98.4	97.1	93.4
		2.5	100	99.5	99.4	99.0	98.8	97.2	95.4
ラクテック注	パラプラチン 注 射 液	1.0	100	99.3	98.7	98.3	96.8	95.2	93.7
		2.5	100	99.7	99.6	99.0	98.6	97.7	96.5
アクチット	パラプラチン 注 射 液	1.0	100	100.0	99.3	98.8	98.8	97.9	97.0
		2.5	100	99.4	98.9	99.1	98.4	98.4	97.8
マンニゲン	パラプラチン 注 射 液	1.0	100	99.9	100.0	99.8	99.9	99.4	98.9
		2.5	100	99.9	99.9	99.8	99.7	99.5	99.1
プラスアミノ	パラプラチン 注 射 液	1.0	100	92.5	86.8	78.1	58.2	23.6	6.7
		2.5	100	93.1	87.1	75.6	58.7	30.4	14.1

(室温、遮光保存)

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⁴⁾

- (1) 本品の表示量に従い「カルボプラチン」20mgに対応する容量をとり、薄めた塩化スズ（Ⅱ）試液（1→15）2～3滴を加えて30分間放置するとき、帯黄褐色の沈殿を生じる。
- (2) 本品の表示量に従い「カルボプラチン」10mgに対応する容量をとり、30℃以下の水浴中で減圧留去して得た残留物につき、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カルボプラチンの参照スペクトル又はカルボ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。

10. 製剤中の有効成分の定量法⁴⁾

液体クロマトグラフ法により定量する。

（「Ⅲ. 4. 有効成分の定量法」の項参照）

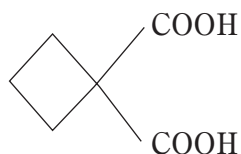
11. 力価 該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物⁷⁾

1,1-シクロブタンジカルボン酸

毒性はカルボプラチンよりも著しく弱く、カルボプラチンの生物活性にはほとんど関与していないと考えられた。

構造式：



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 該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、乳癌

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

小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）

2. 用法及び用量

- (1) 頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌の場合

通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m²（体表面積）を投与し、少なくとも4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、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

- (2) 乳癌の場合

トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m²（体表面積）を投与し、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、患者の状態により適宜減ずる。

- (3) 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

- 1) 神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

イホスファミドとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして635mg/m²（体表面積）を1日間点滴静注又は400mg/m²（体表面積）を2日間点滴静注し、少なくとも3～4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。

また、1歳未満もしくは体重10kg未満の小児に対して、投与量には十分配慮すること。

- 2) 網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

ビンクリスチン硫酸塩とエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして560mg/m²（体表面積）を1日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

ただし、36 ヶ月齢以下の患児にはカルボプラチンを18.6mg/kgとする。
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。

- (4) 本剤投与時、投与量に応じて250mL以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、30分以上かけて点滴静注する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 乳癌患者に本剤を投与する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- (2) 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、腎機能が低下している患者では、骨髄抑制、聴器障害、腎障害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。なお、腎機能の指標としてGFR（Glomerular filtration rate：糸球体ろ過値）等を考慮して、投与量を選択することが望ましい。
- (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、関連文献（「抗がん剤報告書：カルボプラチン（小児）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。

[設定理由] (1) 本剤はトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用投与において有用性があると検討会議で判断されており（公知申請への該当性に係る報告書：<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0521-5x.pdf>）、投与時には併用する各薬剤の添付文書を熟読し、安全性に十分配慮する必要があると考えられた。

(2) 腎機能が低下している小児においては、特に腎機能の指標として「GFR（糸球体ろ過値）」等を考慮して、投与量を選択することが推奨されている。本剤はCDDPと異なり殆ど尿細管からの再吸収・分泌も受けずに糸球体でろ過されて排泄される。本剤の排泄率は、GFRにより異なることは、すでに報告^{1), 2)}されている。腎機能障害がある場合、本剤のAUC（Area under the serum concentration versus time curve）が高値となり用量依存性の血液毒性を招く可能性が十分予想されるため、GFRにより本剤の投与量を決定することが行われている^{1) ~ 3)}。

1) Nemell DR et al. J Clin Oncol 11:2314-2323. 1993

2) Thomas H, et al. J Clin Oncol 18:3614-3621. 2000

3) Marina NM et al. J Clin Oncol 554-560,1993

(3) 「抗がん剤報告書：カルボプラチン（小児）」及び併用薬剤の添付文書は、それぞれインターネットの厚生労働省及び総合機構のホームページに掲載されている。

「抗がん剤報告書：カルボプラチン（小児）」：

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/05/dl/s0521-5q.pdf>

医薬用医薬品の添付文書情報：<http://www.info.pmda.go.jp>

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

●国内臨床試験成績^{8～16)}

疾患名	解析対象症例数	著効 (CR)	有効 (PR)	不変 (NC)	進行 (PD)	奏効率% (CR + PR)
頭頸部癌	67	1	13	35	18	20.9
肺小細胞癌	116	1	30	56	29	26.7
睪丸腫瘍	21	1	9	7	4	47.6
卵巣癌	50	5	14	22	9	38.0
子宮頸癌	32	2	5	16	9	21.9
悪性リンパ腫	33	2	11	20		39.4

著効 = 完全寛解、有効 = 不完全寛解、不変・進行 = 無寛解

疾患別奏効率（寛解率）は、頭頸部癌20.9%（14/67）、肺小細胞癌26.7%（31/116）、睪丸腫瘍47.6%（10/21）、卵巣癌38.0%（19/50）、子宮頸癌21.9%（7/32）、悪性リンパ腫39.4%（13/33）であった。また、頭頸部癌及び卵巣癌を対象としたシスプラチンとの比較試験でも本剤の有用性が認められている。

なお、パラプラチンはシスプラチンの臨床第Ⅱ相試験成績と比べ奏効率において統計学的に有意差は認められなかったが、シスプラチンの治療に耐えられない患者（腎機能が低下している患者、大量の水分負荷により心・循環器に障害を及ぼす患者、腎、尿路、膀胱の排尿経路に閉塞性障害を有する患者、悪心・嘔吐等の消化器症状が強くあらわれ治療に支障をきたす患者）に選択投与が可能であり、また、末梢神経障害、聴器毒性の発現率はシスプラチンより低かった。

奏効例における効果発現、PR、CRまでの日数を下表に示す。

●奏効例における効果発現、PR、CRまでの日数

疾患名	効果発現までの日数(中央値)	PRまでの日数(中央値)	CRまでの日数(中央値)
頭頸部癌	13	21	14
肺小細胞癌	9	17	42
睪丸腫瘍	17.5	21.5	51
卵巣癌	37	37	56
子宮頸癌	25	25	30
悪性リンパ腫	—	—	—

奏効例におけるPR、CRの持続期間を下表に示す。

●奏効例におけるPR、CRの持続日数

疾患名	PR持続期間（中央値）	CR持続期間（中央値）
頭頸部癌	35	42
肺小細胞癌	43	43
睪丸腫瘍	51	55
卵巣癌	49	99
子宮頸癌	59	82
悪性リンパ腫	14*	301.5**

*：不完全寛解持続日数

**：完全寛解持続日数

●海外臨床試験成績^{17～21)}

海外における非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法による奏効率及び生存期間は次のとおりである。

研究者	解析対象症例数	奏効例 (CR + PR)	奏効率 (%)	生存期間 (中央値)
Kreisman et al. ¹⁷⁾	70	11	16	6.5 ヶ月
Kramer et al. ¹⁸⁾	50	6	12	—
Bonomi et al. ¹⁹⁾	88	8	9	31.7 週

また、近年、非小細胞肺癌に対して本剤を含む併用化学療法が汎用されており、これら併用化学療法における奏効率及び生存期間は次のとおりである。

併用療法	解析対象症例数	奏効例 (CR + PR)	奏効率 (%)	生存期間 (中央値)
カルボプラチン+エトポシド ²⁰⁾	102	16	16	27 週
カルボプラチン+パクリタキセル ²¹⁾	190	43	23	233 日

(3) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験²²⁾

単回試験：第 I 相試験として種々の悪性腫瘍患者54例を対象に75mg/m² (1 N) から投与を開始し、450mg/m² (6 N) まで増量した。その結果、DLTは血小板減少と白血球減少であった。その他の副作用としては消化器症状が主であり肝機能異常、腎機能異常なども認めたがいずれも可逆的で、重篤な症例はなかった。

反復試験：反復投与による第 I 相試験は実施していない。

2) 薬力学的試験

該当資料なし

3) QT/QTc評価試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

従来使用されている薬物との比較臨床試験データ^{23, 24)}

シスプラチンを対照薬とし、併用療法における第Ⅲ相試験で併用療法が確立されており、かつ薬効評価が十分可能と考えられた頭頸部癌²³⁾と卵巣癌²⁴⁾を対象疾患として施行した。

臨床試験の方法は無作為化比較試験とし、頭頸部癌では病期Ⅲ期・Ⅳ期別に、卵巣癌では先行化学療法の有無別にパラプラチン投与群とシスプラチン投与群とに割り付けた。

検討した内容について両剤間で有意差は認められなかった。

重篤な副作用については該当資料なし。

[頭頸部癌比較試験²³⁾]

A群：パラプラチン400mg/m² + ペプロマイシン25mg/body (5mg/body × 5日)

B群：シスプラチン50mg/m² + ペプロマイシン25mg/body (5mg/body × 5日)

病期	投与薬剤群	奏効例数/評価例数	奏効率 (%)	検定 (U-test)
Ⅲ	A	11/20	55.0	N.S.
	B	5/15	33.3	
Ⅳ	A	4/25	16.0	N.S.
	B	8/23	34.8	
合計	A	15/45	33.3	N.S.
	B	13/38	34.2	

病期別奏効率に両薬剤間で有意差は認められなかった。

[**卵巣癌比較試験²⁴⁾**]

A群：パラプラチン250mg/m² + シクロホスファミド500mg/m² (100mg/m² × 5日) + ドキソルビシン35mg/m²

B群：シスプラチン50mg/m² + シクロホスファミド500mg/m² (100mg/m² × 5日) + ドキソルビシン35mg/m²

前化学療法	投与薬剤群	奏効例数/評価例数	奏効率 (%)	検定 (U-test)
無	A	6/15	40.0	N.S.
	B	7/13	53.8	
有	A	2/8	25.0	N.S.
	B	1/6	16.7	
合計	A	8/23	34.8	N.S.
	B	8/19	42.1	

前化学療法の有無別奏効率に両薬剤間で有意差は認められなかった。

注) 本剤の卵巣癌に対する承認された用法及び用量は「カルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m² (体表面積) を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。」である。また、ドキソルビシンの承認された効能・効果は「右記諸症の自覚的及び他覚的症狀の緩解：悪性リンパ腫 (細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病)、肺癌、消化器癌 (胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等)、乳癌、膀胱腫瘍、骨肉腫。右記の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法：乳癌 (手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)、子宮体癌 (術後化学療法、転移・再発時化学療法)、悪性骨・軟部腫瘍、悪性骨腫瘍、多発性骨髄腫、小児悪性固形腫瘍 (ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等)」である。

3) 安全性試験

該当資料なし

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)

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

シスプラチン（一般名）

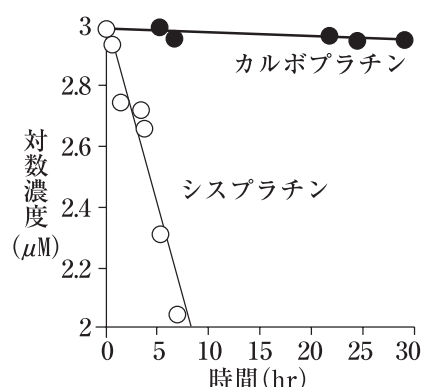
2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序 (*in vitro*)^{25~27)}

カルボプラチンの作用機序はシスプラチンとほぼ同様と考えられている。すなわち、カルボプラチンは、構造上シスプラチンとは脱離配位子のみが異なり、活性化反応においては、シスプラチンと類似の変換 (aquation) をすると考えられている。Knoxらの報告²⁶⁾によると、その大要は、カルボプラチンは1,1-シクロブタンジカルボン酸配位子の一方がOH₂に変換されることにより活性化され、DNAと反応、結合し、次いで、一方がはずれた1,1-シクロブタンジカルボン酸基は不安定となり脱離し、その脱離部が同様に活性化され、更にDNAと結合し、反応を終了する。

Micetichらの報告²⁷⁾によると、カルボプラチン-DNAとの結合の形成は、DNA蛋白との結合並びにDNA鎖間架橋であり、カルボプラチンにより引き起こされているDNA障害のタイプはシスプラチンと同じであることも確認されている。

1) 活性化反応速度 (*in vitro*)²⁶⁾

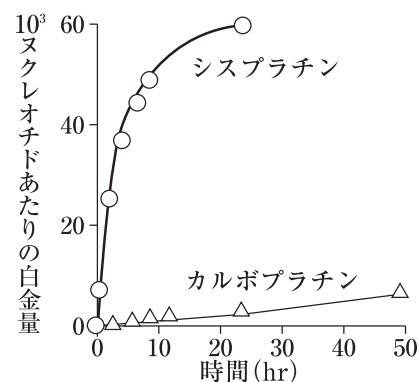
カルボプラチンは非常に脱離しやすい2つの塩素基をもつシスプラチンとは違い、安定な1,1-シクロブタンジカルボン酸の2官能基性キレート配位子を有するため、活性化反応 (aquation) に関し、反応速度はシスプラチンの1/112倍であった。



カルボプラチン及びシスプラチンの水和反応 (aquation) 速度

2) DNAへの結合速度 (*in vitro*)²⁷⁾

カルボプラチンはDNAへの結合速度においても、活性化反応速度と同様の差異が認められ、aquationが両薬剤のDNAとの反応における律速段階になっていることを支持した。



単離仔牛DNA (2mg/mL) へのカルボプラチン及びシスプラチンの結合

(2) 薬効を裏付ける試験成績^{28～35)}

1) 培養癌細胞に対する増殖阻害作用 (*in vitro*)²⁸⁾

カルボプラチンは本試験で用いた3種のヒト癌細胞（上咽頭癌KB、大腸癌Moser、大腸癌RCA）及び3種のマウス癌細胞（大腸癌C26、肺癌M109、メラノーマB16-F10）に対して、増殖阻害効果はシスプラチンの1/6～1/26倍であった。

2) 培養癌細胞増殖動態に及ぼす作用 (*in vitro*)²⁹⁾

カルボプラチンは濃度依存的かつ時間依存的に殺細胞効果を示し、細胞回転をG₂ + M期でブロックした。

3) 可移植性腫瘍に対する抗腫瘍作用（マウス）³⁰⁾

カルボプラチンは本試験で用いた7腫瘍系で、M109肺癌を除き、L1210白血病、P388白血病、B16メラノーマ、Lewis肺癌、Colon26大腸癌及びM5076卵巣癌に対し、腹腔内投与で有効な抗腫瘍効果を示した。

4) ノードマウス移植ヒト悪性腫瘍に対する抗腫瘍作用（マウス）^{31～35)}

カルボプラチンは泌尿生殖器系悪性腫瘍のうち、類内膜癌を除く卵巣癌、膀胱癌、前立腺癌及び非セミノーマ睾丸腫瘍に対し有効な抗腫瘍効果を発揮した。また、胃癌、結腸癌に対しても、優れた抗腫瘍効果が認められた。

(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

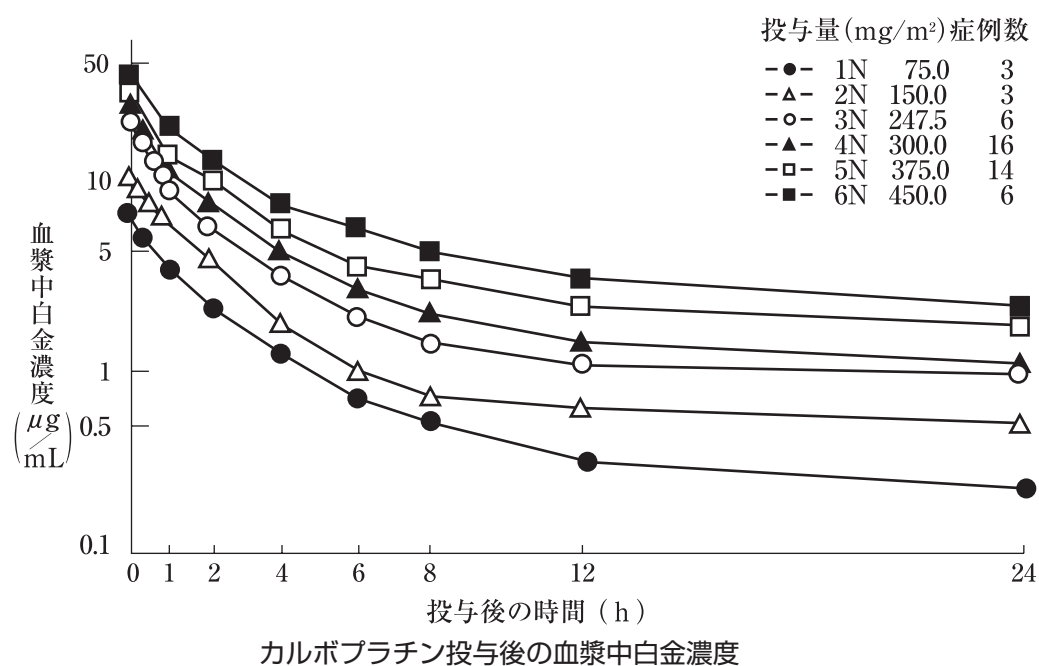
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度²²⁾

癌患者にパラプラチン75～450mg/m²を1回点滴静注したときの血中濃度は3相性の減衰曲線を示し、 α 相の半減期は0.16～0.32時間、 β 相は1.29～1.69時間、 γ 相は22～32時間であり、大部分のカルボプラチンは投与後速やかに、また、時間の経過とともに緩慢に血中より消失した。



●薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/m ²)	症例数	半減期 (h)			Cmax (μg/mL)	AUC [∞] (μg·h/mL)
		α 相	β 相	γ 相		
75	3	0.22	1.69	22.02	9.06	27.18
150	3	0.32	1.29	30.48	14.09	55.11
247.5	6	0.27	1.50	25.36	25.85	92.71
300	16	0.30	1.46	31.59	36.11	128.01
375	14	0.21	1.61	32.34	37.85	194.12
450	6	0.16	1.59	25.30	55.39	224.41

注) 本剤の承認された用法及び用量は「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」を参照のこと。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当しない

(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

該当しない

2. 薬物速度論的パラメータ³⁶⁾

(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 (*in vitro*)³⁶⁾

ヒト血漿について、カルボプラチン濃度を20及び5 μ g/mLに調整し、37°Cでインキュベートし、白金とカルボプラチンを測定したところ、50%結合には29～37時間を要した。

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

社内データによると、本剤をラットに投与した場合、乳汁中の未変化カルボプラチンは投与後1時間では検出されたが、6時間以降は検出限界となった。本剤は、投与後数時間は未変化体として乳汁中に分泌されることが示されている。

(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³⁷⁾

婦人科悪性腫瘍患者12例にカルボプラチンを静脈内投与後、1、3又は7日後の手術時除去された組織中の白金濃度を調べた。組織内濃度はいずれの臓器でも1～2 µg/g以上の高い濃度を示し、子宮腔部、頸部では良性部分の方が悪性部分よりも高かったのに対し、他の骨盤内臓器、卵巣、卵管、大網などでは良性部分、悪性部分による差はみられなかった。

また、投与後の日数経過による推移をみた場合、リンパ節を除き全般的にやや漸減する傾向が示された。

●婦人科組織内及び血漿中白金濃度

症例番号	疾患名	投与後日数(日) カルボプラチン	婦人科組織内濃度 (µg/g·wet weight)																検討例数	血漿中濃度 (µg/mL)
			子宮腔部		子宮頸部		卵 巢			リンパ節		子宮内膜	子宮筋	卵 管		大 網				
			良性	悪性	良性	悪性	良性	悪性表層	悪性深層	良性	悪性	良性	良性	良性	悪性	良性	悪性			
1	子宮頸癌Ⅱ期	1		2.16	3.30		2.57			0.373			2.10	2.02					10	1.30
2	子宮頸癌Ⅰ期	1	4.67			0.82	3.21			N.D.		1.28	2.63	2.01						
3	子宮頸癌Ⅰ期	1	1.10	1.09	2.65		1.17					1.83	0.75	3.42						
4	子宮頸癌Ⅱ期	1				1.50	3.82			0.761	1.69	1.76	3.28	3.23						
	平均値		2.89	1.63	2.98	1.16	2.69			0.57	1.69	1.62	2.19	2.67						
5	子宮頸癌Ⅱ期	3	2.46	1.84	4.87		3.25			0.327		2.00	1.20	2.48				6	0.78	
6	子宮頸癌Ⅰ期	3	4.65		4.24		1.15			N.D.		1.38	1.25	0.84						
7	卵巣癌Ⅲ期	3	3.32		1.37			3.19	2.71				3.78	2.77		2.13	3.29			
8	卵巣癌	3	3.93		4.27			2.44	1.55				3.29	1.77	1.75		2.05			
	平均値		3.59	1.84	3.69		2.20	2.82	2.13	0.33		1.69	2.38	1.96	1.75	2.13	2.67			
9	子宮頸癌Ⅰb期	7	1.96		3.36	1.45	2.05			N.D.			2.92	1.98				3	0.51	
10	子宮頸癌Ⅱb期	7	1.60		1.86		1.29			0.577	0.937	N.D.	1.54	1.40						
11	子宮頸癌Ⅱ期	7	2.27	1.01	3.61		2.25			1.45	0.845		2.26	1.87						
12	子宮頸癌Ⅱ期	7		0.49	2.66		1.74			0.682	0.772	1.10	1.52	0.95						
	平均値		1.94	0.75	2.85	1.45	1.83			0.90	0.85	1.10	2.06	1.55						

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⁷⁾

主代謝物1,1-シクロブタンジカルボン酸の毒性はカルボプラチンよりも著しく弱く、カルボプラチンの生物活性にほとんど関与していないと考えられる。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

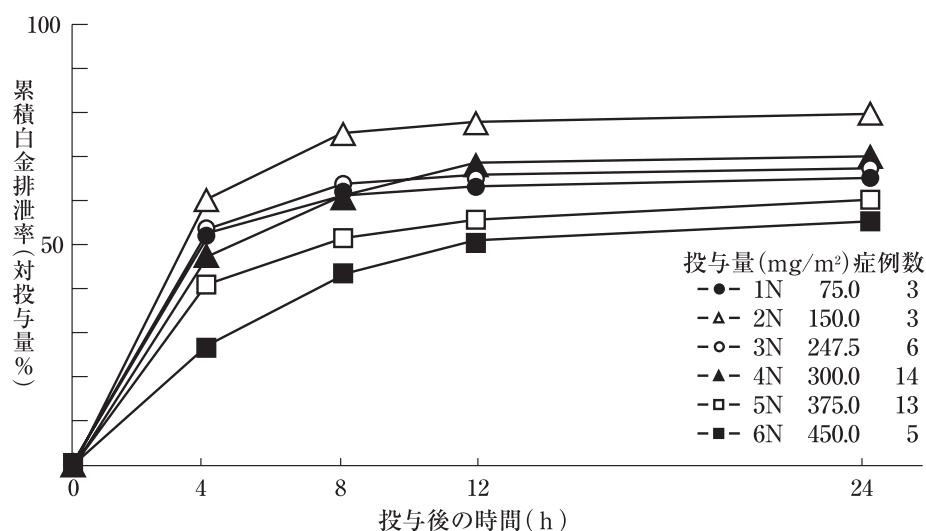
6. 排泄²²⁾

(1) 排泄部位及び経路

主たる排泄経路は尿中である。

(2) 排泄率

癌患者にパラプラチン75～450mg/m²を1回点滴静注したときの白金の尿中排泄を検討したところ、投与後24時間までの累計排泄率は57～82%であった。



カルボプラチン投与後の尿中白金排泄

注) 本剤の承認された用法及び用量は「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」を参照のこと。

(3) 排泄速度

「(2) 排泄率」の項参照

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。

[設定理由] 該当資料なし

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) 重篤な骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。]
- (2) 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し、重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

- [解説] (1) 本剤の用量規制因子が骨髄抑制であるため、重篤な骨髄抑制のある患者に投与した場合更に悪化する可能性がある。
- (2) 以前過敏症を発現した患者は、再投与により再び過敏症を起こす可能性が高い。また他の白金製剤で過敏症を起こした場合、同じ白金製剤である本剤でも起こす可能性がある。
 - (3) 本剤は動物実験において催奇形作用等が報告されており、胎児への安全性が確立していない。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

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

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制を増悪させることがある。]
- (2) 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。]
- (3) 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。]
- (4) 感染症を合併している患者 [骨髄抑制により、感染症を増悪させることがある。]
- (5) 水痘患者 [致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (7) 小児（「小児等への投与」の項参照）
- (8) 長期間使用している患者 [骨髄抑制等が強くあらわれ、遷延性に推移することがある。]

[設定理由] (1) 本剤の用量規制因子が骨髄抑制であるため、骨髄抑制のある患者に投与する場合、骨髄抑制がさらに悪化する可能性がある。

- (2) 腎障害のある患者においては、本剤が腎排泄の薬剤であることより排泄が遅延し、骨髄抑制が腎正常患者より強く出る可能性がある。

USP-DIでCcrによる投与量の目安があるが、おおまかであり明確な目安がないのが現状である。

●臨床検査値と腎機能障害度

Ccr	障害度
71mL/min 以上	正常
51-70mL/min	軽度障害
31-50mL/min	中等度障害
30mL/min 以下	高度障害

臨床検査法提要 改訂第29版より

- (3) 肝障害のある患者は代謝機能等が低下しているため、正常な患者より副作用が強く発現する可能性がある。
- (4) 本剤の用量規制因子が骨髄抑制であるため、感染症を合併している患者に投与する場合、本剤により発現した骨髄抑制により、感染症がさらに増悪する可能性がある。このような患者へ投与する場合、減量等の処置が必要な場合も考えられる。

また、副作用の発現に十分注意し、臨床検査値等の観察も必要である。

- (5) 他の抗悪性腫瘍剤にも記載されている項目であるが、水痘患者に本剤を投与することにより骨髄抑制や体力低下等が生じ免疫能が低下すると重篤な症状に増悪する可能性がある。
- (6) 「5. 高齢者への投与」の項参照
- (7) 「7. 小児等への投与」の項参照
- (8) 長期間使用すると骨髄機能が慢性的に障害を受け回復が遅延する可能性がある。そのため、頻回に臨床検査を行い、異常を認めた場合は、減量、休薬、中止等の処置が必要である。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、適宜臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。また、前治療、特にシスプラチンの投与を受け腎機能が低下している患者では骨髄抑制が強くあらわれることがあるので、これらの患者では初回投与量を適宜減量し、血液検査値に十分注意すること。使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
- (2) 骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射を併用する場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。
- (3) 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。
- (4) 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が起こることがあるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- (5) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意を行うこと。
- (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。
- (7) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射の併用により、肝中心静脈閉塞症（VOD）が発症したとの報告があるので、十分注意すること。
- (8) 乳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：カルボプラチン（乳癌）」等）を熟読すること。

[設定理由] (1) [発現状況]

本剤の用量規制因子は骨髄抑制である。また、血小板減少が白血球減少よりやや先行して発現し、高度となる傾向がある。

国内第Ⅱ相試験のうちGrade別副作用の記載のある頭頸部癌、肺小細胞癌、非小細胞肺癌、泌尿器癌、卵巣癌、悪性リンパ腫のデータを集計するとGrade3,4の臨床検査値異常の発現頻度は、白血球減少13.6%、血小板減少22.3%、血色素低下14.4%であった。

[対処方法]

カルボプラチンは次の薬物動態学的特徴から骨髄抑制を予測し、安全で有効な投与量を算出することが可能であり幾つかの報告がある。

いずれの計算式が最も理想的であるかについては賛否があるが、カルバートの計算式³⁸⁾が明解でしかも臨床データとも良く合致しているようである。

カルボプラチンの薬物動態学的特徴

1. カルボプラチンの主たる排泄経路は尿中であり、排泄量は糸球体濾過値 (GFR) に相関する。
2. 蛋白非結合型カルボプラチンの全身クリアランスは主にGFRによって決定される。
3. 蛋白非結合型カルボプラチンの血中濃度時間曲線下面積 (AUC) と血小板減少には正の相関がある。

カルボプラチンの投与量算出式

◆カルバートの計算式

$$[\text{投与量 (mg/body)} = \text{目標 AUC 値} \times (\text{GFR} + 25)]$$

※GFR(糸球体濾過率)の算出例

Ccr法

24時間クレアチニン・クリアランス値で代用する方法…… $\text{GFR} = \text{Ccr (mL/min)} \times \frac{\text{体表面積}}{1.73^*}$

* 1.48/体表面積でCcrを補正している施設では1.48

Scr (Jelliffe) 法

血清クレアチニン、年齢から算出する方法…… $\text{GFR} = \frac{98 - 0.8 \times (\text{年齢} - 20)}{\text{Scr (mg/dL)}} \times \frac{\text{体表面積}}{1.73}$

* 女性は上記値に0.9を掛ける

Scr (Cockcroft-Gault) 法

血清クレアチニン、年齢と体重から算出する方法…… $\text{GFR} = (140 - \text{年齢}) \times \frac{\text{体重 (kg)}}{72} \times \frac{1}{\text{Scr (mg/dL)}}$

* 女性は上記値に0.85を掛ける

GFR + 25はカルボプラチンの全身クリアランスを表現したものの
 目標 AUC 値の設定：前治療・併用薬の有無を考慮する

前治療	治療内容	AUC 目標値
なし	カルボプラチン単剤	7
	カルボプラチンを含む併用療法	4.5
あり	カルボプラチン単剤	5
	カルボプラチンを含む併用療法	4

(注) 患者の状態に合わせて適宜増減
 承認用法・用量は、1日1回300～400mg / m² (体表面積) である。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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
放射線照射	(1) 骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制等の副作用を有する。
	(2) 胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や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。
抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制等の副作用を有する。
腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤 アミノグリコシド系 抗生物質等	腎障害及び聴器障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、慎重に投与すること。	ともに腎障害及び聴器障害を有する。

[設定理由] 該当資料なし

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用の概要（再審査終了時までの集計）

総症例6,218例（承認時620例及び使用成績調査5,598例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は86.02%であり、主なものは嘔気・嘔吐50.45%、食欲不振45.43%、全身倦怠感18.64%、脱毛18.25%、発熱5.74%、白血球減少56.42%、血小板減少42.67%、ヘモグロビン減少40.10%、赤血球減少36.14%、ヘマトクリット値減少31.65%、ALT（GPT）上昇10.15%、AST（GOT）上昇9.18%、好中球減少7.40%、BUN上昇5.05%、クレアチニン・クリアランス値低下3.57%、血清クレアチニン上昇2.57%等であった。

[解説] 再審査終了時までに認められた副作用については、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用（4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示した。

(2) 重大な副作用と初期症状

1) 重大な副作用

- (1) **汎血球減少（0.1%未満）等の骨髄抑制**：汎血球減少、貧血（ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット値減少）、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬、中止等適切な処置を行うこと。
- (2) **ショック、アナフィラキシー（0.1%未満）**：ショック、アナフィラキシー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、気管支痙攣等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
なお、本剤の投与回数を重ねると、ショック、アナフィラキシーの発現頻度が高くなる傾向もみられる（その他の注意参照）。
- (3) **間質性肺炎（0.1%）**：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。
- (4) **急性腎障害（0.1%未満）、ファンコニー症候群（頻度不明）**：急性腎障害、ファンコニー症候群等があらわれることがあるので、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には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- (5) **肝不全、肝機能障害、黄疸**（いずれも頻度不明）：肝不全、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6) **消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍**（いずれも頻度不明）：消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍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。
- (7) **出血性腸炎、偽膜性大腸炎**（頻度不明）：出血性腸炎、偽膜性大腸炎等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等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。
- (8) **麻痺性イレウス**（0.1%未満）：腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。
- (9) **脳梗塞**（0.1%未満）、**肺梗塞**（頻度不明）：脳梗塞、肺梗塞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。
- (10) **血栓・塞栓症**（頻度不明）：血栓・塞栓症（肺塞栓、脳血栓、その他の動脈又は静脈血栓症等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (11) **心筋梗塞、うっ血性心不全**（頻度不明）：心筋梗塞、うっ血性心不全があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (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。
- (13) **急性呼吸窮迫症候群**（頻度不明）：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線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。
- (14) **播種性血管内凝固症候群（DIC）**（頻度不明）：播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、

血清FDP値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- (15) **急性膵炎**（頻度不明）：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値、血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止すること。
- (16) **難聴**（0.1%未満）：難聴、耳鳴等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、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) **腫瘍崩壊症候群**（頻度不明）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、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投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

2) 重大な副作用（類薬）

- (1) **うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲**：シスプラチンで、まれにうっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲等の視覚障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- (2) **溶血性貧血**：シスプラチンで、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。

[解説] 該当資料なし

(3) その他の副作用

その他の副作用			
頻度 種類	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、腹痛、便秘	口渇
腎臓		血尿、蛋白尿	乏尿
過敏症 ^{注2)}	蕁麻疹*	発疹	痒痒感
精神神経系		末梢神経障害（しびれ 等）、頭痛	耳鳴、聴力低下、視力障 害、眩暈、痙攣、異常感 覚、味覚異常、神経過敏、 不安、不眠
肝臓	ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇、ALP 上昇、ビリルビン上昇、 LDH上昇、 γ -GTP上昇	
循環器			心電図異常（期外収縮）、 心悸亢進、血圧上昇、血 圧低下、不整脈（頻脈、 徐脈、心房細動、心房粗 動、房室ブロック）
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	抗利尿ホルモン分泌異 常症候群
皮膚	脱毛		色素沈着、爪の変色、皮 膚疾患
その他	全身倦怠感、無力症*、 尿酸上昇*、悪寒*、脱 水*、体重減少*、アルブ ミン低下*、呼吸困難*	発熱、浮腫	疼痛、潮紅、ほてり、胸 部不快感、吃逆、注射部 位反応（発赤、腫脹、疼 痛、壊死、硬結等）、低蛋 白血症

*：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。

[解説] 該当資料なし

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

項目	時 期	承認時迄の調査	使用成績調査 (平成2年3月30日 ~平成6年3月29日)	合 計
調査施設数		113	1226	
調査症例数		620	5598	6218
副作用発現症例数		550	4799	5349
副作用発現件数		2089	24821	26910
副作用発現症例率		88.71%	85.73%	86.02%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (%)			
皮膚・皮膚付属器障害			1165 (20.81)	
紅斑性発疹			1 (0.02)	1 (0.02)
紅斑			2 (0.04)	2 (0.03)
紅斑性皮膚疹			1 (0.02)	1 (0.02)
紅皮症			1 (0.02)	1 (0.02)
湿疹			1 (0.02)	1 (0.02)
掻痒感			3 (0.05)	3 (0.05)
脱毛	5 (0.81)		1130 (20.19)	1135 (18.25)
爪変色			1 (0.02)	1 (0.02)
発疹	6 (0.97)		60 (1.07)	66 (1.06)
皮膚炎			1 (0.02)	1 (0.02)
皮膚疾患			23 (0.41)	23 (0.37)
色素沈着			3 (0.05)	3 (0.05)
皮膚の腫脹			1 (0.02)	1 (0.02)
筋・骨格系障害			1 (0.02)	
関節痛			1 (0.02)	1 (0.02)
中枢・末梢神経系障害			187 (3.34)	
平衡障害			1 (0.02)	1 (0.02)
眼球挙上			1 (0.02)	1 (0.02)
眼振			1 (0.02)	1 (0.02)
指がつっぱる			1 (0.02)	1 (0.02)
てんかん様発作			1 (0.02)	1 (0.02)
強直発作			1 (0.02)	1 (0.02)
眩暈	1 (0.16)		1 (0.02)	2 (0.03)
言語障害			1 (0.02)	1 (0.02)
異常感覚			1 (0.02)	1 (0.02)
蟻走感			1 (0.02)	1 (0.02)
口周感覚異常			1 (0.02)	1 (0.02)
四肢感覚異常			1 (0.02)	1 (0.02)
神経痛			1 (0.02)	1 (0.02)
振戦			1 (0.02)	1 (0.02)
手指振戦			1 (0.02)	1 (0.02)
ふるえ			1 (0.02)	1 (0.02)
頭痛	3 (0.48)		136 (2.43)	139 (2.24)
下肢しびれ (感)			3 (0.05)	3 (0.05)
口唇しびれ (感)			2 (0.04)	2 (0.03)
しびれ (感)			2 (0.04)	2 (0.03)
四肢しびれ (感)	4 (0.65)		3 (0.05)	7 (0.11)
手指しびれ (感)			11 (0.20)	11 (0.18)
手足のしびれ (感)			6 (0.11)	6 (0.10)
めまい			5 (0.09)	5 (0.08)
立ちくらみ			2 (0.04)	2 (0.03)
ふらつき			1 (0.02)	1 (0.02)
末梢神経障害			26 (0.46)	26 (0.42)

項 目	時 期	承認時迄の調査	使用成績調査 (平成2年3月30日 ~平成6年3月29日)	合 計
代謝・栄養障害			475 (8.49)	
AI-P上昇		12 (1.94)	236 (4.22)	248 (3.99)
LDH上昇		11 (1.77)	253 (4.52)	264 (4.25)
血清カリウム上昇			35 (0.63)	35 (0.56)
血糖値上昇			2 (0.04)	2 (0.03)
血中ナトリウム上昇			1 (0.02)	1 (0.02)
血中尿酸上昇		1 (0.16)	2 (0.04)	3 (0.05)
血清カリウム低下			32 (0.57)	32 (0.51)
血清カルシウム低下			4 (0.07)	4 (0.06)
血清クロール低下			14 (0.25)	14 (0.23)
血清総蛋白減少		6 (0.97)	3 (0.05)	9 (0.14)
AG比異常		4 (0.65)		4 (0.06)
血中ナトリウム低下			39 (0.70)	39 (0.63)
血清マグネシウム低下			3 (0.05)	3 (0.05)
電解質異常		13 (2.10)	41 (0.73)	54 (0.87)
尿糖		1 (0.16)	1 (0.02)	2 (0.03)
内分泌障害			4 (0.07)	
男性乳房痛			1 (0.02)	1 (0.02)
ADH分泌不適合症候群			3 (0.05)	3 (0.05)
心・血管障害 (一般)			6 (0.11)	
心電図異常		1 (0.16)	1 (0.02)	2 (0.03)
ST低下			1 (0.02)	1 (0.02)
ショック (状態)			1 (0.02)	1 (0.02)
急性心不全			2 (0.04)	2 (0.03)
血圧低下			1 (0.02)	1 (0.02)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害			1 (0.02)	
心筋梗塞			1 (0.02)	1 (0.02)
心拍数・心リズム障害			9 (0.16)	
心室性期外収縮			1 (0.02)	1 (0.02)
上室性頻脈			2 (0.04)	2 (0.03)
心悸亢進			1 (0.02)	1 (0.02)
動悸		1 (0.16)	2 (0.04)	3 (0.05)
心房細動			1 (0.02)	1 (0.02)
頻脈			1 (0.02)	1 (0.02)
不整脈			1 (0.02)	1 (0.02)
血管 (心臓外) 障害			12 (0.21)	
顔面発赤			1 (0.02)	1 (0.02)
発赤			6 (0.11)	6 (0.10)
脳梗塞			5 (0.09)	5 (0.08)
呼吸器系障害			4 (0.07)	
呼吸困難			4 (0.07)	4 (0.06)
咽頭不快感		1 (0.16)		1 (0.02)
赤血球障害			2407 (43.00)	
骨髓抑制			2 (0.04)	2 (0.03)
貧血			8 (0.14)	8 (0.13)
赤血球減少		128 (20.65)	2119 (37.85)	2247 (36.14)
ヘマトクリット値減少		90 (14.52)	1878 (33.55)	1968 (31.65)
ヘモグロビン減少		232 (37.42)	2261 (40.39)	2493 (40.10)
網赤血球減少		2 (0.32)		2 (0.03)
白血球・網内系障害			3256 (58.16)	
顆粒球減少 (症)			48 (0.86)	48 (0.77)
好酸球減少			2 (0.04)	2 (0.03)

時 期	承認時迄の調査	使用成績調査 (平成2年3月30日 ~平成6年3月29日)	合 計
自律神経系障害		1 (0.02)	
発汗		1 (0.02)	1 (0.02)
視覚障害		1 (0.02)	
眼痛		1 (0.02)	1 (0.02)
聴覚・前庭障害		8 (0.14)	
耳鳴		5 (0.09)	5 (0.08)
耳閉感		1 (0.02)	1 (0.02)
感音難聴		1 (0.02)	1 (0.02)
聴力低下		2 (0.04)	2 (0.03)
その他の特殊感覚障害		8 (0.14)	
嗅覚変化		1 (0.02)	1 (0.02)
無嗅覚		1 (0.02)	1 (0.02)
味覚喪失		1 (0.02)	1 (0.02)
味覚低下		1 (0.02)	1 (0.02)
苦味		1 (0.02)	1 (0.02)
味覚異常	1 (0.16)	2 (0.04)	3 (0.05)
味覚変化		1 (0.02)	1 (0.02)
精神障害		9 (0.16)	
いらいら感		3 (0.05)	3 (0.05)
興奮		2 (0.04)	2 (0.03)
不安		2 (0.04)	2 (0.03)
精神的不安定症状		1 (0.02)	1 (0.02)
不隠		1 (0.02)	1 (0.02)
不眠(症)		3 (0.05)	3 (0.05)
うつ状態	1 (0.16)		1 (0.02)
消化管障害		3386 (60.49)	
胃潰瘍		2 (0.04)	2 (0.03)
イレウス		1 (0.02)	1 (0.02)
悪心・嘔吐	305 (49.19)	2832 (50.59)	3137 (50.45)
口角炎		1 (0.02)	1 (0.02)
下痢	24 (3.87)	183 (3.27)	207 (3.33)
口内炎	2 (0.32)	259 (4.63)	261 (4.20)
口内疼痛		2 (0.04)	2 (0.03)
口渇		2 (0.04)	2 (0.03)
しゃっくり	1 (0.16)	4 (0.07)	5 (0.08)
胃重感		1 (0.02)	1 (0.02)
食欲不振	248 (40.00)	2577 (46.03)	2825 (45.43)
舌炎	2 (0.32)	1 (0.02)	3 (0.05)
舌潰瘍形成		1 (0.02)	1 (0.02)
耳下腺腫大		1 (0.02)	1 (0.02)
腸管穿孔		1 (0.02)	1 (0.02)
腹痛	6 (0.97)	131 (2.34)	137 (2.20)
胃不快感		1 (0.02)	1 (0.02)
便秘	2 (0.32)	94 (1.68)	96 (1.54)
出血性腸炎		1 (0.02)	1 (0.02)
肝臓・胆管系障害		714 (12.75)	
肝機能障害		2 (0.04)	2 (0.03)
肝不全		1 (0.02)	1 (0.02)
GOT上昇	60 (9.68)	511 (9.13)	571 (9.18)
GPT上昇	59 (9.52)	572 (10.22)	631 (10.15)
ビリルビン値上昇	4 (0.65)	96 (1.71)	100 (1.61)
γ-GTP上昇	1 (0.16)	226 (4.04)	227 (3.65)

項 目	時 期	承認時迄の調査	使用成績調査 (平成2年3月30日 ~平成6年3月29日)	合 計
	好中球減少			460 (8.22)
単球減少			2 (0.04)	2 (0.03)
好酸球增多 (症)			14 (0.25)	14 (0.23)
単球增多 (症)			8 (0.14)	8 (0.13)
白血球減少 (症)		307 (49.52)	3201 (57.18)	3508 (56.42)
白血球增多 (症)		1 (0.16)	1 (0.02)	2 (0.03)
好中球增多			9 (0.16)	9 (0.14)
無顆粒球症			2 (0.04)	2 (0.03)
リンパ球減少			33 (0.59)	33 (0.53)
リンパ球增多 (症)			19 (0.34)	19 (0.31)
顆粒球增多 (症)			1 (0.02)	1 (0.02)
白血球分画異常		12 (1.94)	220 (3.93)	232 (3.73)
血小板・出血凝血障害			2357 (42.10)	
胃腸出血			1 (0.02)	1 (0.02)
消化管出血			2 (0.04)	2 (0.03)
血痰			2 (0.04)	2 (0.03)
血小板減少 (症)		308 (49.68)	2345 (41.89)	2653 (42.67)
口内出血			3 (0.05)	3 (0.05)
子宮出血			1 (0.02)	1 (0.02)
歯肉出血		2 (0.32)	4 (0.07)	6 (0.10)
紫斑 (病)			6 (0.11)	6 (0.10)
点状出血			2 (0.04)	2 (0.03)
出血性発疹			1 (0.02)	1 (0.02)
出血			1 (0.02)	1 (0.02)
出血傾向		1 (0.16)	83 (1.48)	84 (1.35)
線維素溶解現象亢進			1 (0.02)	1 (0.02)
膣出血			1 (0.02)	1 (0.02)
吐血			2 (0.04)	2 (0.03)
肺出血			2 (0.04)	2 (0.03)
汎血球減少 (症)			2 (0.04)	2 (0.03)
鼻出血			9 (0.16)	9 (0.14)
プロトロンビン減少			1 (0.02)	1 (0.02)
下血			11 (0.20)	11 (0.18)
血便			1 (0.02)	1 (0.02)
眼底出血			1 (0.02)	1 (0.02)
皮下出血			5 (0.09)	5 (0.08)
皮下出血斑			7 (0.13)	7 (0.11)
泌尿器系障害			546 (9.75)	
膀胱出血			2 (0.04)	2 (0.03)
血中クレアチニン上昇		14 (2.26)	146 (2.61)	160 (2.57)
急性腎不全			1 (0.02)	1 (0.02)
クレアチニン・クリアランス低下		17 (2.74)	205 (3.66)	222 (3.57)
血尿		1 (0.16)	103 (1.84)	104 (1.67)
腎機能異常			5 (0.09)	5 (0.08)
腎不全			2 (0.04)	2 (0.03)
蛋白尿		3 (0.48)	100 (1.79)	103 (1.66)
BUN上昇		25 (4.03)	289 (5.16)	314 (5.05)
尿量減少			2 (0.04)	2 (0.03)
尿沈渣異常		3 (0.48)		3 (0.05)
β_2 -マイクログロブリン異常		1 (0.16)		1 (0.02)
女性生殖 (器) 障害			1 (0.02)	
陰門糜爛			1 (0.02)	1 (0.02)

項 目	時 期		合 計
	承認時迄の調査	使用成績調査 (平成2年3月30日 ~平成6年3月29日)	
新生物 (腫瘍)		1 (0.02)	
急性白血病		1 (0.02)	1 (0.02)
一般的全身障害		1258 (22.47)	
アナフィラキシー・ショック		2 (0.04)	2 (0.03)
過敏症状		21 (0.38)	21 (0.34)
胸痛	1 (0.16)	1 (0.02)	1 (0.02)
胸部不快感		2 (0.04)	3 (0.05)
前胸部痛		1 (0.02)	1 (0.02)
疼痛		2 (0.04)	2 (0.03)
下肢痛		1 (0.02)	1 (0.02)
ピリピリ感		2 (0.04)	2 (0.03)
皮膚疼痛		2 (0.04)	2 (0.03)
発熱	26 (4.19)	331 (5.91)	357 (5.74)
全身倦怠 (感)	122 (19.68)	1037 (18.52)	1159 (18.64)
腹水		1 (0.02)	1 (0.02)
浮腫	6 (0.97)	86 (1.54)	92 (1.48)
ほてり		1 (0.02)	1 (0.02)
顔面潮紅		3 (0.05)	3 (0.05)
灼熱感		1 (0.02)	1 (0.02)
熱感	1 (0.16)		1 (0.02)
CRP陽性		1 (0.02)	1 (0.02)
適用部位障害		1 (0.02)	
注射部疼痛		1 (0.02)	1 (0.02)
抵抗機構障害		8 (0.14)	
帯状疱疹		7 (0.13)	7 (0.11)
鵝口瘡		1 (0.02)	1 (0.02)

(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

腫瘍型及び剤形の別により副作用の発現に差は認められなかった。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌 (次の患者には投与しないこと。)

本剤又は他の白金を含む薬剤に対し、重篤な過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用

ショック、アナフィラキシー (0.1%未満) : ショック、アナフィラキシー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、気管支痙攣等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

なお、本剤の投与回数を重ねると、ショック、アナフィラキシーの発現頻度が高くなる傾向もみられる (その他の注意参照)。

過敏症が発現した場合、原因と推察される薬剤の投与を中止する必要がある。特に重篤なアナフィラキシー（ショックを含む）の場合は速やかに、気道の確保、人工呼吸、エピネフリンや抗ヒスタミン剤の投与等の適切な処置が必要である。

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能（骨髄機能、肝機能、腎機能等）が低下しているため、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

[設定理由] 該当資料なし

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[動物実験（ラット）において催奇形性作用、胎児致死作用が報告されている。]
- (2) パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。]
- (3) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。]

[設定理由] (1)、(2) 女性及び男性患者に対して避妊を推奨する注意喚起がCCDS（企業中核データシート）に記載されており、細菌を用いた復帰突然変異試験や哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験ならびにマウスを用いた小核試験における遺伝毒性の報告もあることから、妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対して適切な避妊の指導を行うよう追記し、注意喚起することとした。

<参考>

・避妊期間について

男性における化学療法終了後の精子損傷や染色体構造異常がみられなくなるまでの期間に関して統一した見解は得られておら

ず、複数の文献報告において化学療法終了後の避妊が推奨されているが、その期間は、精子形成の1サイクルに該当する3ヵ月以上とするものから数サイクルに相当する1年以上とするものまであり^{39~42)}、CCDSでは本剤投与終了から精子形成2サイクルに該当する6ヵ月以上の避妊を推奨している。

一方、女性においては、卵母細胞が完全に成熟して妊娠可能となるまで6ヵ月間を要するといわれており⁴³⁾、男性同様に、CCDSにおいて本剤投与終了から6ヵ月以上の避妊を推奨している。

- (3) 社内データによると、本剤をラットに投与した場合、乳汁中の未変化カルボプラチンは投与後1時間では検出されたが、6時間以降は検出限界となった。本剤は、投与後数時間は未変化体として乳汁中に分泌されることが示されている。このことより、投与期間中は授乳を中止させなければならない。

11. 小児等への投与

7. 小児等への投与

小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）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、聴器障害、ファンコニー症候群等の腎障害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。なお、外国で、本剤を高用量で他の聴器毒性を有する薬剤と併用した場合、臨床上有意な聴力低下が小児患者に発現するとの報告がある。

[設定理由] 追加承認となった小児悪性固形腫瘍の関連文献（「抗がん剤報告書：カルボプラチン（小児）」）及び米国添付文書等で記載されている内容との整合性を図るために追記した。

- ・本剤は腎障害と聴器障害を来たしうること、本剤を併用療法で使用する場合には骨髄抑制やその他の副作用が増強される可能性があること、さらには小児では諸臓器の機能が成人と異なり、薬物代謝も成人と異なることが多く、成人とは異なる反応があらわれる可能性があることから、本剤の使用においてはがん化学療法に十分な知識と経験を有する医師（小児医）が慎重に投与する必要がある。

「抗がん剤報告書：カルボプラチン（小児）」：

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/05/dl/s0521-5q.pdf> 参照

- ・米国添付文書に、小児に対し本剤を推奨用量より高い投与量で他の聴器毒性を有する薬剤と併用し、聴力低下が発現したという報告の記載がある。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

「8. (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項（P. 39～43）参照

13. 過量投与

8. 過量投与

本剤を高用量で投与した際に、失明を含む視覚障害があらわれたとの報告がある。

[解説] 海外の報告⁴⁴⁾で、腎障害あるいは高血圧症を有する患者にカルバート式に基づき $AUC = 12$ に設定して投与したところ皮質盲が2例発現した。

14. 適用上の注意

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤は、イオウを含むアミノ酸（メチオニン及びシスチン）輸液中で分解が起こるため、これらのアミノ酸輸液との配合を避けること。
- 2) 本剤は、アルミニウムと反応して沈殿物を形成し、活性が低下するので、使用にあたってはアルミニウムを含む医療器具を用いないこと。
- 3) 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。
- 4) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、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、生理食塩液等の無機塩類（NaCl、KCl、CaCl₂等）を含有する輸液に混和するときは、8時間以内に投与を終了すること。
- 2) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死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。

(3) 保存時

本剤は、光及び熱により分解するので、直射日光や高温を避けること。

[解説] (1) 調製時

- 1) 配合変化試験により、イオウ元素を含むL-メチオニン及びL-シスチン溶液中において不安定であるため、これらのアミノ酸を含む輸液と配合してはならない。
- 2) 溶液中にアルミニウムが溶出している場合には、反応を起こす可能性があるが、本剤投与の際に用いる医療器具（注射針等）にアルミニウムを含むものはほとんど使用されていない。
- 3) 錯化合物は通常不安定な物質であるため、他の抗悪性腫瘍剤と反応を起こす可能性がある。

例：社内データによると、5-FUと配合した場合、24時間後の本剤の残存率は、約70%と低下が認められている。

(2) 投与時

- 1) 各種輸液と本剤との安定試験では、プラスアミノを除いては安定であった。雑菌混入等の問題もあるので、用時溶解が原則であるが、安定性試験において生食では8時間までは安定であったため無機塩類を含有する輸液に混和する場合には8時間以内

に投与を終了するように記載している。なお、5%ブドウ糖液では48時間まで安定であった。

2) 本剤の皮膚障害は、ADM、MMCなどの抗癌抗生物質、VCR、VDSなどの植物アルカロイドより弱いとされるが、ウサギにおいて5日間静脈外、皮下投与で壊死がみられたため注意が必要である。また、この項は静脈内投与の抗悪性腫瘍剤のほとんどに記載がある。

(3) 保存時

安定試験で光及び熱において変化がみられ、またバイアルが透明であるので直射日光や高温を避けて保存する。

15. その他の注意

10. その他の注意

- (1) 本剤は、シスプラチン投与で効果が認められなかった症例に対しては、有効性が認められていない。
- (2) 本剤は、細菌及びヒトリンパ芽球細胞に対して変異原性が認められており、また、ハムスターに対する染色体異常誘起性が認められている。
- (3) ラットの慢性毒性試験（静脈内投与）により耳下腺及び乳腺の腺癌、前立腺の前癌病変が発生したとの報告がある。
- (4) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。
- (5) 本剤の投与回数を重ねると、ショック、アナフィラキシーの発現頻度が高くなる傾向がみられ、特に白金製剤の投与回数が8回を超えるとその傾向は顕著となるとの報告がある。

[設定理由] 該当資料なし

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⁴⁵⁾ (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

一般薬理作用の試験成績における最高用量投与時に、催吐作用（フェレット）、血糖値上昇（ラット）、脾のHPFC産生の抑制（マウス）が認められた。上記の作用以外に中枢神経系、自律神経系、呼吸・循環器系、末梢神経系等に対して問題となる作用は認められなかった。

(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^{46～48)}

(LD₅₀・mg/kg)

動物		投与経路		
		静脈内	皮下	経口
マウス (CDF1系8週齢)	♂	156	—	—
	♀	143	—	—
ラット (SD系6週齢)	♂	75	72	384
	♀	87	91	343
イヌ (ビーグル)	♂	> 31.2	—	—
	♀	> 31.2	—	—

観察期間

マウス 28日 (Probit法)

ラット 28日 (Thompson and Weil法)

イヌ 10日

(2) 反復投与毒性試験^{49～52)}

ラット及びイヌにおける亜急性毒性試験成績のまとめ

動物種	ラット	イヌ
投与期間及び投与方法	5日間の連日静脈内投与を3週毎に3回繰り返す。	5日間の連日静脈内投与を4週毎に3回繰り返す。
主たる毒性所見	貧血、汎血球減少、諸器官の出血、骨髄抑制	タール便、汎血球減少、諸器官の出血、骨髄抑制
最大無影響量 (○で囲む)	⑮45, 90mg/kg/ 3週×3回	③75, 15, 30mg/kg/ 4週×3回

ラット及びイヌにおける慢性毒性試験成績のまとめ

動物種	ラット	イヌ
投与期間及び投与方法	4週毎に1回の静脈内投与を7回繰り返す。	
主たる毒性所見	貧血、切歯の折損、汎血球減少、諸器官の出血、骨髄抑制、腎臓・消化管等の病変、低・中用量で耳下腺癌・乳腺の乳頭状腺癌・前立腺の前癌病変	汎血球減少、精巣萎縮、骨髄抑制、腎臓の病変
最大無影響量(○で囲む)	⑤, 15.8, 50mg/kg/ 4週×7回	②, 6.3, 20mg/kg/ 4週×7回

(3) 生殖発生毒性試験^{53～56)}

ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験において、2mg/kg以上の投与で、発生初期の胚・胎児死亡率が上昇し、4mg/kg群で生存胎児数の減少が認められた。ラットの胎児器官形成期投与試験において、4mg/kgで胎児の胎盤重量の低値、胸骨・仙尾椎の骨化遅延を伴う発育抑制、出生児の出生率の低下、摂餌量の減少を伴う体重増加抑制、脳重量の減少が認められた。ウサギの胎児器官形成期投与試験において、4mg/kgで母動物に流産の誘起、体重減少が認められた。

ラットの周産期及び授乳期投与試験において、4mg/kgで出生児の甲状腺・副腎・生殖器重量の減少が認められた。

(4) その他の特殊毒性

- 1) 抗原性⁵⁷⁾ : モルモット及びマウスによる抗原性試験において抗原性は認められなかった。
- 2) 変異原性^{58～60)} : *Salmonella typhimurium* TA92及びTA94を用いた復帰変異試験⁵⁸⁾、ヒト培養細胞を用いた遺伝子変異試験⁵⁹⁾、げっ歯類を用いた染色体異常試験⁶⁰⁾等において変異原性が認められた。
- 3) がん原性⁶¹⁾ : *in vitro*細胞形質転換試験において発がん作用が示唆された。
- 4) 局所刺激性⁶²⁾ : ウサギによる局所刺激試験において局所刺激性が認められた。

- 5) 骨髄抑制^{48~51)} : イヌでの15.6 ~ 31.2mg/kg投与及びラットでの50及び120mg/kg投与において血小板減少及び白血球減少が認められ、シスプラチンと比較して、血小板減少が顕著であった。
- 6) 腎毒性^{63,64)} : ラットでの40mg/kg投与及びイヌでの12mg/kg投与においてそれぞれ腎尿細管の一部に軽度の空胞化と軽度の変性が認められたが、シスプラチンの8 ~ 12倍のモル数を要し、毒性はシスプラチンより低かった。
- 7) 聴器毒性^{65~67)} : モルモットにおいて50mg/kg投与で極軽度の蝸牛障害が認められた。
- 8) 神経障害⁶⁸⁾ : ラットの末梢神経への影響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：パラプラチン注射液 50mg 毒薬、処方箋医薬品
 パラプラチン注射液 150mg 毒薬、処方箋医薬品
 パラプラチン注射液 150mg 毒薬、処方箋医薬品
 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
 有効成分：カルボプラチン 毒薬

2. 有効期間又は使用期限
 使用期限 2年

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
 - 1) 本剤は輸液と混和した後、できるだけ速やかに使用すること。
 - 2) 包装開封後もバイアル箱に入れて保存すること。
 - 3) 冷蔵庫保存では、結晶が析出することがある（溶液のみ）。
 - 4) 薬剤を調製する場所を指定し、それ以外の場所では作業をしないようにすること。
 - 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は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
 - 6) 薬剤が作業台又は床にこぼれたときは、布又は紙で拭き取り、所定の廃棄物容器に入れ焼却すること。

 - (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）
 該当資料なし

 - (3) 調剤時の留意点について
 該当しない

5. 承認条件等 該当しない

6. 包装 パラプラチン注射液 50mg： 5mL (カルボプラチン 50mg含有) 1バイアル
 パラプラチン注射液 150mg： 15mL (カルボプラチン150mg含有) 1バイアル
 パラプラチン注射液450mg： 45mL (カルボプラチン450mg含有) 1バイアル

7. 容器の材質 無色透明のガラスバイアル

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：カルボプラチン点滴静注液「NK」（日本化薬）

9. 国際誕生年月日

1986年1月23日（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 2006年7月24日（販売名変更による）

承認番号 パラプラチン注射液 50mg：21800AMX10584

パラプラチン注射液 150mg：21800AMX10583

パラプラチン注射液 450mg：21800AMX10588

注：パラプラチン注射液（旧販売名） 製造輸入承認年月日 1990年3月30日

11. 薬価基準収載年月日

2006年12月8日（販売名変更による）

注：パラプラチン注射液（旧販売名）：1990年5月25日

経過措置期間終了時期：2007年8月31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

効能・効果追加：2000年7月27日 非小細胞肺癌

効能・効果、用法・用量追加：2005年9月15日 小児悪性固形腫瘍

効能・効果、用法・用量追加：2011年11月25日 乳癌

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

(1) 再審査結果公表年月日：2000年9月28日

(2) 再審査結果の内容：「薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない」
ことが確認された。

14. 再審査期間 6年間（1990年3月30日～1996年3月29日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、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
パラプラチン注射液50mg	109244801	4291403A1088	620004732
パラプラチン注射液150mg	109245501	4291403A2084	620004733
パラプラチン注射液450mg	109246201	4291403A3080	620004734

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 石川清康 ほか：カルボプラチンの物理的・化学的性質：社内資料
- 2) 石川清康 ほか：カルボプラチン，注射用カルボプラチン及びカルボプラチン注射液の安定性試験：社内資料
- 3) 石川清康 ほか：カルボプラチン苛酷条件下での分解および分解物の固定：社内資料
- 4) 石川清康 ほか：カルボプラチン，注射用カルボプラチン及びカルボプラチン注射液の規格及び試験方法：社内資料
- 5) 石川清康 ほか：カルボプラチン，注射用カルボプラチン及びカルボプラチン注射液の長期安定性試験（追加）：社内資料
- 6) 大屋彰利 ほか：カルボプラチンの安定性：化学療法の領域6（10）：2186～2191, 1990（G90-3680）
- 7) 門田利人 ほか：CBDCAのマウス及びラットにおける急性毒性：社内資料
- 8) 犬山征夫 ほか：頭頸部癌に対するCarboplatinのPhase II Study：癌と化学療法15（7）：2131～2138, 1988（G88-1494）
- 9) カルボプラチン研究会肺癌部会：カルボプラチン（Carboplatin）の肺癌に対する共同第II相試験成績：癌と化学療法15（7），2139～2144, 1988（G88-1495）
- 10) 小松彦太郎ほか：小細胞肺癌に対するCarboplatinのPhase II Study：癌と化学療法15（8）：2313～2318, 1988（G88-1587）
- 11) 田村友秀ほか：Phase II Study of Carboplatin in Small Cell Lung Cancer：Jpn. J. Clin. Oncol. 18, 27～32, 1988（G88-1392）
- 12) カルボプラチン研究会肺癌部会：カルボプラチン（CARBOPLATIN）注射液による肺癌に対する共同第II相試験成績：癌と化学療法15（9），2781～2785, 1988（G88-1775）
- 13) 新島端夫ほか：Carboplatinの尿路性器悪性腫瘍に対するPhase II Study：癌と化学療法15（8）：2305～2311, 1988（G88-1586）
- 14) 加藤 俊ほか：卵巣癌に対するCarboplatinの第II相試験：癌と化学療法15（8）：2291～2296, 1988（G88-1584）
- 15) 野田起一郎 ほか：子宮頸癌に対するCarboplatinのPhase II Study：癌と化学療法15（11）：3067～3072, 1988（G88-2034）
- 16) 内藤和行ほか：Carboplatinの悪性リンパ腫に対する臨床第II相試験：癌と化学療法15（7）：2145～2151, 1988（G88-1496）
- 17) H. Kreisman, et al.：Carboplatin or iproplatin in advanced non-small cell lung cancer：A Cancer and Leukemia Group B Study：Cancer Treat. Rep. 71, 1049～1052, 1987（G87-1180）
- 18) B. S. Kramer, et al.：Randomized phase II evaluation of iproplatin（CHIP）

- and carboplatin (CBDCA) in lung cancer : Am. J. Clin. Oncol. 11, 643 ~ 645, 1988 (G88-2874)
- 19) P. D. Bonomi, et al. : Combination chemotherapy versus single agents followed by combination chemotherapy in stage IV non-small-cell lung cancer : A study of the Eastern Cooperative Oncology Group : J. Clin. Oncol. 7, 1602 ~ 1613, 1989 (G89-2496)
 - 20) J. Klastersky, et al. : A Randomized Study Comparing Cisplatin or Carboplatin With Etoposide in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer : European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861 : J. Clin. Oncol. 8 (9) , 1556 ~ 1562, 1990 (G90-2751)
 - 21) C. P. Belani, et al. : Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer : Ann. Oncol. 16 (7), 1069 ~ 1075, 2005
 - 22) 木村 禧代二 ほか : Carboplatinの第 I 相試験 : Oncologia 21 (4) : 88 ~ 94, 1988 (G88-1506)
 - 23) 犬山征夫ほか : 頭頸部進行扁平上皮癌に対する Carboplatin + PEP療法と CDDP + PEP療法の無作為化比較試験 : 耳鼻と臨床 34 (6) : 1511 ~ 1519, 1988 (G88-2380)
 - 24) 加藤 俊ほか : 卵巣癌に対する Carboplatinの第Ⅲ相試験 : 癌と化学療法 15 (8) : 2297 ~ 2304, 1988 (G88-1585)
 - 25) Brattain, M. G. et al. : Mechanism of Action of Carboplatin : 社内資料 〈NDA 提出資料〉
 - 26) Knox, R. J. et al. : Mechanism of Cytotoxicity of Anticancer Platinum Drugs : Evidence That cis-Diamminedichloroplatinum (II) and cis-Diammine (1,1-cyclobutanedicarboxylato) platinum (II) Differ Only in the Kinetics of Their Interaction with DNA : Cancer Res. 46 : 1972 ~ 1979, 1986 (G86-0642)
 - 27) Micetich, K. C. et al. : A Comparative Study of the Cytotoxicity and DNA damaging Effects of cis- (Diammino) (1,1-cyclobutanedicarboxylato) platinum (II) and cis-Diamminedichloroplatinum (II) on L1210 Cells: Cancer Res. 45: 4043 ~ 4047, 1985 (G85-0985)
 - 28) Catino, J.J. et al. : In Vitro Cytotoxicity of Carboplatin : 社内資料 〈NDA 提出資料〉
 - 29) 善積 昇ほか : ヒト卵巣癌培養細胞に対する Carboplatin および Cisplatin

- の細胞増殖動態に及ぼす効果：Human Cell 1 (3)：301～307, 1988 (G88-2615)
- 30) Rose, W. C. et al. : In Vivo Antitumor Activities of Carboplatin : 社内資料
〈NDA 提出資料〉
- 31) 澤田益臣ほか：ヌードマウス移植ヒト卵巣癌に対するプラチナ化合物の抗腫瘍効果：癌と化学療法14 (3)：693～698, 1987 (G87-0380)
- 32) 下山 豊ほか：ヌードマウス可移植性ヒト癌株に対するCisplatinとCarboplatinの抗腫瘍効果－胃癌株を中心として－：癌と化学療法14 (9)：2682～2687, 1987 (G87-0512)
- 33) 長谷川潤ほか：ヌードマウス移植ヒト膀胱癌, 前立腺癌に対するCarboplatin, Iproplatinの抗腫瘍効果：癌と化学療法14 (12)：3279～3283, 1987 (G87-0947)
- 34) 橋村孝幸ほか：睪丸腫瘍に対するJM-8 (Cisplatinアナログ) のin vitro, in vivoにおける抗腫瘍効果の検討：癌と化学療法12 (5)：1137～1142, 1985 (G85-0952)
- 35) 田中寿一ほか：ヌードマウス可移植性ヒト扁平上皮癌に対するCarboplatinとPeplomycinの併用に関する基礎的検討：癌と化学療法15 (3)：541～543, 1988 (G88-1069)
- 36) 石川清康ほか：カルボプラチンのラットにおける吸収, 排泄, 分布及び代謝：社内資料
- 37) 藤原恵一ほか：カルボプラチンの薬理動態および婦人科臓器内濃度分布：癌と化学療法15 (6)：1943～1948, 1988 (G88-1323)
- 38) Calvert, A.H. et al. : Carboplatin Dosage : Prospective Evaluation of a Simple Formula Based on Renal Function : J. Clin. Oncol. 7 (11)：1748～1756, 1989 (G89-2507)
- 39) Nangia A. K. et al. : Clinical guidelines for sperm cryopreservation in cancer patients : Fertil Steril. 100 (5)：1203～1209, 2013 (GB3-1531)
- 40) Wyrobek A. J. et al. : Relative susceptibilities of male germ cells to genetic defects induced by cancer chemotherapies : J. Natl. Cancer Inst. Monogr. 34 : 31～35, 2005 (GA5-2509)
- 41) Morris I. D. : Sperm DNA damage and cancer treatment : Int. J. Androl. 25 (5)：255～261, 2002 (GA2-2250)
- 42) Petersen P. M. et al. : Gonadal function in men with testicular cancer: biological and clinical aspects : APMIS. 106 (1)：24～36, 1998 (G98-1725)

- 43) Roness H. et al. : Prevention of chemotherapy induced ovarian damage: possible roles for hormonal and nonhormonal attenuating agents : Hum. Reprod. Update. 20 (5) : 759 ~ 774, 2014 (GB4-1544)
- 44) O' Brien, M.E. et al. : Blindness associated with High-dose Carboplatin : Lancet 339 (8792) : 558, 1992 (G92-0132)
- 45) 後藤 新ほか : Carboplatin の一般薬理作用 : 医薬品研究 20 (1) : 18 ~ 41, 1989 (G89-1054)
- 46) 門田利人ほか : 抗悪性腫瘍薬 Carboplatin のラットにおける急性毒性 : 社内資料
- 47) Liao, J. T. F. et al. : Preclinical Toxicologic Evaluation of Diammine [1,1-cyclobutanedicarboxylato (2-) 0, 0']- (sp-4-2) platinum (NSC-241, 240) Given Intravenously to Mice : 社内資料〈NDA 提出資料〉
- 48) Hacker, M. P. et al. : An Abbreviated Toxicologic Evaluation of Three Platinum Containing Compounds. NSC-119, 875, NCS-241, 240, NSC-271, 674 in Dogs : 社内資料 〈NDA 提出資料〉
- 49) Davidson, T. J. et al. : JM-8 (CBDCA) , Multiple-Dose, Multiple-Course Intravenous Toxicity Study in Rats : 社内資料 〈NDA 提出資料〉
- 50) Davidson, T. J. et al. : JM-8 (CBDCA) , Multiple-Dose, Intravenous Toxicity Study in Dogs : 社内資料 〈NDA 提出資料〉
- 51) 落合忍仁ほか : Carboplatin のラットにおける 6 カ月間静脈内投与慢性毒性試験 : 基礎と臨床 22 (11) : 3318 ~ 3338, 1988 (G88-1596)
- 52) 舟橋紀男ほか : Carboplatin のビーグル犬における 6 カ月間静脈内投与慢性毒性試験 : 基礎と臨床 22 (11) : 3340 ~ 3372, 1988 (G88-1595)
- 53) 甲斐修一ほか : 抗悪性腫瘍薬 Carboplatin の生殖に及ぼす影響 (第 1 報) - ラットにおける妊娠前及び妊娠初期静脈内投与試験 - : J. Toxicol. Sci. 13 (Suppl. II) : 23 ~ 34, 1988 (G88-2323)
- 54) 甲斐修一ほか : 抗悪性腫瘍薬 Carboplatin の生殖に及ぼす影響 (第 2 報) - ラットにおける胎仔の器官形成期静脈内投与試験 - : J. Toxicol. Sci. 13 (Suppl. II) : 35 ~ 61, 1988 (G88-2326)
- 55) Hawkins, H. C. : A Segment II Reproduction Toxicity Study in Rabbits with BMY26575 (JM-8) , Carboplatin : 社内資料 〈NDA 提出資料〉
- 56) 甲斐修一ほか : 抗悪性腫瘍薬 Carboplatin の生殖に及ぼす影響 (第 3 報) - ラットにおける周産期及び授乳期静脈内投与試験 - : J. Toxicol. Sci. 13 (Suppl. II) : 63 ~ 81, 1988 (G88-2325)

- 57) 河野茂生ほか：抗悪性腫瘍薬 Carboplatin のモルモット及びマウスにおける抗原性試験：J. Toxicol. Sci. 13 (Suppl. II)：1～21, 1988 (G88-2324)
- 58) Litz, D. et al.：AMES Assay on JM-8：社内資料〈NDA 提出資料〉
- 59) Penman, B. W.：Gene-Locus Mutation Assay：社内資料〈NDA 提出資料〉
- 60) Litz, D. et al.：In Vivo Cytogenetic Assay on JM-8：社内資料〈NDA 提出資料〉
- 61) Litz, D. et al.：In Vivo Cell Transformation Assay on JM-8:社内資料〈NDA 提出資料〉
- 62) 河野茂生ほか：カルボプラチンのウサギ耳介静脈周辺部に及ぼす影響：社内資料
- 63) Levine, B. S. et al.：Nephrotoxic Potential of cis-Diamminedichloroplatinum and Four Analogs in Male Fischer 344 Rats：J. Natl. Cancer Inst.67 (1)：201～206, 1981 (G81-0775)
- 64) 鈴木和雄ほか：Carboplatin 臓器障害に関する実験的研究－Cisplatin との比較：癌と化学療法 15 (7)：2153～2158, 1988 (G88-1497)
- 65) Schweitzer, V. G. et al.：Ototoxicity of Cisplatin vs. Platinum Analogs CBDCA (JM-8) and CHIP (JM-9)：Otolaryngol. Head Neck Surg. 94：458～470, 1986 (G86-0782)
- 66) 齊藤武久 ほか：カルボプラチンのモルモットにおける聴器毒性：Auris Nasus Larynx 16：13～21, 1989 (G89-2415)
- 67) Schweitzer, V. G. et al.：Vestibular Morphological Analysis of the Effects of Cisplatin vs. Platinum Analogs, CBDCA (JM-8) and CHIP (JM-9)：Laryngoscope 96:959～974, 1986 (G86-0564)
- 68) 近沢弘隆ほか：カルボプラチンのラット坐骨神経に対する影響の光顕及び電顕写真により定量的検討－6 カ月間静脈内投与慢性毒性試験追補－：社内資料
- 69) F. Pein, et al.：J. Clin. Oncol., 12 (5) , 931 (1994)

2. その他の参考文献 副作用とその対策について 造血器障害

副作用	臨床症状及び対処法
<ul style="list-style-type: none"> ●パラプラチンの投与規制因子は血小板減少症を主とする造血器障害であり、投与約3週間後に最低値を示し、回復までに約1～2週間を要します。 ●一般的に過去に放射線療法やアルキル化剤療法を受けていた患者では、造血器障害が強く現れる傾向がみられます。 ●また、他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射との併用により、造血器障害等の副作用が増強されることがあります。 ●パラプラチンは主に腎より排泄されるので、腎機能が低下している患者では、造血器障害が強く現れることがあります。 	<ul style="list-style-type: none"> ●投与前及び投与後は適宜、血液検査をおこなってください。 ●感染症、出血、貧血の発現又は増悪には十分注意してください。 ●造血器障害の徴候、たとえば下記のような症状が現れた場合は、血小板輸血などの輸血、あるいは、抗生物質の投与など、適切な処置をおこなってください。 また、完全に症状が回復するまで、パラプラチン治療は延期してください。 ・打撲傷ができやすい、歯ぐきからの出血、外傷の治癒が遅い、排泄物に血が混じる。 ・発熱、風邪が長引いて治りにくい、排尿痛や頻尿、外傷の炎症化や感染 ・疲労、嗜眠、呼吸困難 ●腎機能が低下している患者では、初回投与量を適宜減量し、血液検査値に十分注意してください。

パラプラチン投与による白血球減少及び血小板減少(木村ら、1988)

パラプラチン投与による白血球数減少と回復までの日数中央値(範囲)					
投与量 mg/m ²	評価対象患者数	減少症例数*	最低値中央値 (×10 ³ /mm ³)	最低値までの日数中央値	回復までの日数中央値
300	13	5	3.7(2.6-3.9)	13(4-24)	5(1-7)
375	12	9	2.5(1.0-3.6)	21(6-32)	11(4-21)

*白血球数が4×10³/mm³以下になった症例を減少症例とした。

木村禮代二 ほか:Oncologia. 21(4):88, 1988.

パラプラチン投与による血小板数減少と回復までの日数中央値(範囲)					
投与量 mg/m ²	評価対象患者数	減少症例数**	最低値中央値 (×10 ⁴ /mm ³)	最低値までの日数中央値	回復までの日数中央値
300	13	4	7.9(4.0-9.4)	21(17-28)	4(2-10)
375	12	8	7.1(1.2-9.0)	18(13-21)	8(7-14)

**血小板数が10×10⁴/mm³以下になった症例を減少症例とした。

腎障害

副作用

- 腎障害として、クレアチニン・クリアランス異常が、また、ときにBUN、血清クレアチニン等の異常があらわれることがあります。
- 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ります。

臨床症状及び対処法

- 腎障害に対する有効な治療法は、ほとんど確立されていないため、できる限り予防につとめる。
- 腎障害のある患者では、用量減量し、休薬期間中の血算を慎重に監視するのが望ましい。

参考

USP DI*では、腎機能に応じて初回投与量の減量が記載されています。

腎機能に応じた初回投与量の設定

クレアチニン・クリアランス値 (mL/min)	初回投与量 (mg/m ²)
≥60	360
41-59	250
16-40	200

* USP DI:United States Pharmacopeia,Dispensing Information

悪心・嘔吐

副作用

- 投与6時間後くらいから、軽度又は中等度の悪心・嘔吐がみられることがあります。通常12～24時間以内に消失しますが、以前にシスプラチン療法を受けていた患者では、この副作用がより高頻度にみられる傾向があります。
- 消化器系の副作用により治療翌日に退院できなくなるようなことはほとんどなく、通常、外来でも管理可能です。

臨床症状及び対処法

- 投与当日に5-HT₃受容体拮抗剤を投与してください。外来患者には制吐剤（経口または坐剤）を必要に応じ処方してください。
- 嘔吐を誘発するような不快な臭いは避けてください。
- 飲物、特に発泡性の飲物は嘔吐を抑えますので、すすめてください。
- 悪心に対しては、トーストやビスケット、脂肪の少ない食事をとるなど、食事指導をおこなってください。

参考

moderate risk groupに対する制吐剤の予防的投与

5-HT ₃ 受容体拮抗剤	day 1
デキサメタゾン 20mg	経口または静注 1日1回 day 1
デキサメタゾン 4～12mg または5-HT ₃ 受容体拮抗剤	day 2～4

国立がんセンター内科レジデント：がん診療レジデントマニュアル 第4版 P330 医学書院, 2007.

毒性比較試験（海外データ）

1.パラプラチンとシスプラチンの腎毒性発現率の比較

[パラプラチン400mg/m²とシスプラチン100mg/m²(水分負荷、利尿剤投与)のrandomized studyによる腎毒性の比較]

海外でのパラプラチン400mg/m²とシスプラチン100mg/m²(水分負荷、利尿剤投与)を用いた randomized study¹⁻⁴⁾によれば、パラプラチンによる腎毒性は、シスプラチンに比べ軽度であった。

■パラプラチンとシスプラチンの腎毒性発現率の比較

報 告 者	パラプラチン	シスプラチン	程 度
Adams ¹⁾ (1989)	2.5%	67.5%	SCr:(1.26~5.0)×治療前SCr
de Andrés ²⁾ (1987)*	0	17	WHO Grade 1以上
Pecorelli ³⁾ (1988)	1	7	SCr>1.5mg/dL
Wiltshaw ⁴⁾ (1985)	8	45	EDTAクリアランス低下:40%以上

*両群に5-FU 1,000mg/m² day2-6併用

1) Adams, M., et al.: Acta Oncologica. 28:57, 1989.(G89-2060)

2) de Andrés, L., et al.: ECCO. 4:A956, 1987.(G87-1675)

3) Pecorelli, S., et al.: ASCO. 7:A525, 1988.(G88-2653)

4) Wiltshaw, E., et al.: Cancer Treatment Review. 12(Suppl. A):67~71, 1985.(G86-0113)

2.パラプラチンとシスプラチンの悪心・嘔吐の比較

[パラプラチン400mg/m²とシスプラチン100mg/m²(水分負荷、利尿剤投与)のrandomized studyによる悪心・嘔吐の比較]

Adams¹⁾らの卵巣癌患者を対象としたパラプラチン400mg/m²とシスプラチン100mg/m²(水分負荷、利尿剤投与)を用いたrandomized studyによれば、パラプラチンによる嘔吐回数、嘔吐持続時間、遅延性嘔気の持続日数の各中央値は、シスプラチンに比べいずれも軽度であった。

■嘔吐回数の比較

薬 剤	症例数	制吐処置*	嘔吐回数/クール
シスプラチン	15	A	16
パラプラチン	20	A	2**
シスプラチン	15	B	4

■嘔吐持続時間の比較

薬 剤	症例数	制吐処置*	持続時間中央値(時間)
シスプラチン	15	A	12
パラプラチン	20	A	1**

■遅延性嘔気の持続日数の比較

薬 剤	症例数	制吐処置*	持続日数(日)
シスプラチン	15	A	3
パラプラチン	20	A	0**
シスプラチン	15	B	3

*制吐処置[A]: メチルプレドニゾン 500mg i.v. 投与时、その後3時間後に250mg
 ロラゼパム 1~2mg p.o. 2回/日
 プロクロルペラジン 12.5mg i.m. (必要時に4時間毎)
 [B]: メチルプレドニゾン 500mg i.v. 投与时、その後3時間後に250mg
 メクロプラミド 60mg i.v. 0, 3, 6, 9時間後

**p<0.0001 (vs シスプラチン、Mann-Whitney U-test)

1) Adams, M., et al.: Acta Oncologica. 28 : 57, 1989. (G89-2060)

3.パラプラチンとシスプラチンの聴器毒性発現率の比較

[パラプラチン400mg/m²とシスプラチン100mg/m²(水分負荷、利尿剤投与)のrandomized study]による聴器毒性の比較

海外でのパラプラチン400mg/m²とシスプラチン100mg/m²(水分負荷、利尿剤投与)を用いた randomized study^{1, 3, 4)}によれば、パラプラチンによる聴器毒性は、シスプラチンに比べ軽度であった。なお、海外では耳鳴等の臨床的聴器毒性やオーディオグラム異常が報告されています⁵⁾。

■パラプラチンとシスプラチンの聴器毒性発現率の比較

報告者	パラプラチン	シスプラチン	程度
Adams ¹⁾ (1989)	0%	45%	オーディオグラム異常
Pecorelli ³⁾ (1988)	0	6	臨床症状(耳鳴等)
Wiltshaw ⁴⁾ (1985)	0	7	臨床症状(耳鳴等)

4.パラプラチンとシスプラチンの神経毒性発現率の比較

[パラプラチン400mg/m²とシスプラチン100mg/m²(水分負荷、利尿剤投与)のrandomized study]による神経毒性の比較

海外でのパラプラチン400mg/m²とシスプラチン100mg/m²(水分負荷、利尿剤投与)を用いた randomized study^{1, 4, 6)}によれば、パラプラチンによる神経毒性は、シスプラチンに比べ軽度であった。

■パラプラチンとシスプラチンの神経毒性発現率の比較

報告者	パラプラチン	シスプラチン	程度
Adams ¹⁾ (1989)	0%	23%	WHO Grade 2~3以上
Wiltshaw ⁴⁾ (1985)	0	35	WHO Grade 2~3以上
van der Burg ⁶⁾ (1987)*	16	51	WHO Grade 2~3以上

*CHAC₁ : CBDCA350mg/m², ADM, CPA, HXM vs CHAP₅ : CDDP100mg/m², ADM, CPA, HXM

1) Adams, M., et al. : Acta Oncologica. 28 : 57, 1989. (G89-2060)

3) Pecorelli, S., et al. : ASCO. 7 : A525, 1988. (G88-2653)

4) Wiltshaw, E., et al. : Cancer Treatment Review. 12 (Suppl. A) : 67~71, 1985. (G86-0113)

5) 大屋彰利, ほか : 化学療法の領域6 (10) : 2186~2191, 1990. (G90-3680)

6) van der Burg, M. E. L., et al. : ECCO. 4 : A786, 1987. (G87-1688)

5.パラプラチンとシスプラチンの骨髄機能抑制発現率の比較

[パラプラチン400mg/m²とシスプラチン100mg/m²(水分負担、利尿剤投与)の randomized studyによる骨髄機能抑制の比較]

海外でのパラプラチン400mg/m²とシスプラチン100mg/m²(水分負荷、利尿剤投与)を用いた randomized study^{1~4)}によれば、パラプラチンによる血小板減少発現率および白血球減少発現率は、シスプラチンに比べいずれも高度であった。

■パラプラチンとシスプラチンの骨髄機能抑制発現率の比較

報 告 者	血小板減少発現率(%) (10×10 ⁴ mm ³ 以下)		白血球減少発現率(%) (3,000/mm ³ 以下)	
	パラプラチン	シスプラチン	パラプラチン	シスプラチン
Adams ¹⁾ (1989)	32.5%	0%	15%	5%
de Andrés ²⁾ (1987)*	22	5	22	5
Pecorelli ³⁾ (1988)	39	16	27	1
Wiltshaw ⁴⁾ (1985)	37	0	7.6	1.7

*両群に5-FU 1,000mg/m² day2-6併用

1) Adams, M., et al.: Acta Oncologica. 28: 57, 1989. (G89-2060)

2) de Andrés, L., et al.: ECCO. 4: A956, 1987. (G87-1675)

3) Pecorelli, S., et al.: ASCO. 7: A525, 1988. (G88-2653)

4) Wiltshaw, E., et al.: Cancer Treatment Review. 12(Suppl. A): 67~71, 1985. (G86-0113)

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および効能・効果は下表のとおりである。

国名	承認年月	効能・効果								
		卵巣癌	頭頸部癌	睾丸腫瘍	膀胱癌	小細胞肺癌	非小細胞肺癌	子宮頸癌	悪性リンパ腫	小児悪性固形腫瘍
カナダ	1986.1.	○								
英国	1986.3.	○				○				
スイス	1986.5.	○				○				
ベルギー	1987.1.	○	○							
フランス	1987.3.	○	○			○				
ニュージーランド	1987.3.	○				○				
スウェーデン	1987.5.	○				○				
ドイツ	1988.6.	○	○			○		○		
ノルウェー	1988.12.	○				○				
オランダ	1989.2.	○								
米国	1989.3.	○								
イタリア	1989.5.	○				○				
デンマーク	1989.6.	○	○			○				
ギリシャ	1989.11.	○				○				
南アフリカ	1990.1.	○								
オーストリア	1990.11.	○	○			○	○	○		
フィンランド	1992.12.	○	○		○	○	○			
日本	1990.3.	○	○	○		○	○	○	○	○

○：承認の効能・効果を示す

2005年12月現在

2. 海外における臨床支援情報

FDA Pregnancy Category : D (2010年11月)

オーストラリア分類 : D (2010年11月)

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とおりであり、FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[動物実験(ラット)において催奇形性作用、胎児致死作用が報告されている。]
- (2) パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。]
- (3) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

XIII. 備考

その他の関連資料

注射液の溶解・調製法

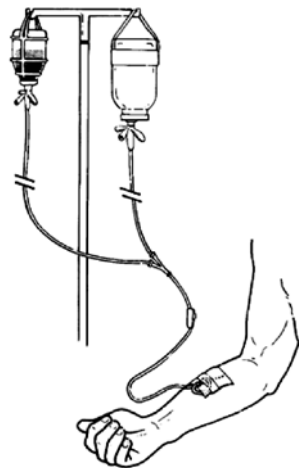
パラプラチン注射液

- [1バイアル 5mL中
カルボプラチン 50mg含有]
- [1バイアル15mL中
カルボプラチン 150mg含有]
- [1バイアル45mL中
カルボプラチン 450mg含有]

投与量に応じて250mL以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和します。

45mLバイアルびん(カルボプラチン450mg含有)の場合は、点滴に使用できます。

(下図参照)



製造販売元： **ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社**

資料請求先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報部

〒163-1328 東京都新宿区西新宿6-5-1 新宿アイランドタワー

フリーダイヤル 0120-093-507