

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤
シスプラチン製剤

動注用アイエーコール®50mg

動注用アイエーコール®100mg

IA-call® for Intra-arterial Injection 50mg・100mg

剤 形	注射剤（粉末、用時溶解）
製 剤 の 規 制 区 分	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
規 格 ・ 含 量	動注用アイエーコール 50mg： 1バイアル中にシスプラチンとして 50mg を含有 動注用アイエーコール 100mg： 1バイアル中にシスプラチンとして 100mg を含有
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・販売開始年月日	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） 販 売 開 始 年 月 日：2005年6月13日（50mg） 2004年7月12日（100mg）
製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：日本化薬株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282（フリーダイヤル）FAX 050-3730-9238 日本化薬 医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本 I F は 2021 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020 年 4 月改訂)

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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第3小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領 2008 以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	11

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18
2. 薬理作用	18

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	24
2. 薬物速度論的パラメータ	25
3. 母集団（ポピュレーション）解析	26
4. 吸収	26
5. 分布	26
6. 代謝	30
7. 排泄	31
8. トランスポーターに関する情報	31
9. 透析等による除去率	31
10. 特定の背景を有する患者	31
11. その他	31

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	32
2. 禁忌内容とその理由	32
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	33
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	33
5. 重要な基本的注意とその理由	33
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	34
7. 相互作用	38
8. 副作用	41
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	48
10. 過量投与	48
11. 適用上の注意	49
12. その他の注意	50

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 51
2. 毒性試験 51

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 53
2. 有効期間 53
3. 包装状態での貯法 53
4. 取扱い上の注意 53
5. 患者向け資材 53
6. 同一成分・同効薬 53
7. 国際誕生年月日 53
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載
年月日、販売開始年月日 53
9. 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
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 53
11. 再審査期間 54
12. 投薬期間制限に関する情報 54
13. 各種コード 54
14. 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 57

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 58
2. 海外における臨床支援情報 58

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
あたっての参考情報 59
2. その他の関連資料 59

略語一覧

ACNU	Nimustine hydrochloride	ニムスチン塩酸塩
AUC _{0-t}	Area under the serum concentration-time curve from the start of dosing to the time of last sampling	投与後 0 から最終測定時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BWC	Body weight change	投与直前からの体重変化率
CDDP	<i>Cis</i> -diamminedichloroplatinum	シスプラチン
CED	Clinically equivalent dose	臨床治療相当量
Cmax	Maximum concentration	最高血中濃度
CR	Complete response	著効
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
DDP-H	—	注射用 DDP-H(注射剤)、または微粉末化シスプラチンを試験に使用した場合の名称
DXR	Doxorubicin hydrochloride	ドキソルビシン塩酸塩
EPI	Epirubicin hydrochloride	エピルビシン塩酸塩
5-FU	5-Fluorouracil	フルオロウラシル
IC ₅₀	Half maximal (50%) inhibitory concentration	50%増殖抑制濃度
ICG	Indocyanine green	インドシアニングリーン
ICG R15	ICG retention test after 15 min	ICG 試験 15 分停滞率
MDS	Myelodysplastic syndromes	骨髄異形成症候群
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NCS	Neocarzinostatin	ネオカルチノスタチン
N. D.	Not detected	定量限界未満
NT	Not tested	未実施
PDR	Physician's Desk Reference	米国の医薬品情報集
PR	Partial response	有効
SIADH	Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
T _{1/2}	Elimination half life	全血又は血漿中濃度の半減期
T _{1/2α}	Elimination half life at distribution phase	全血又は血漿中濃度の分布相 (α相) の半減期
T _{1/2β}	Elimination half life at terminal phase	全血又は血漿中濃度の消失相 (β相) の半減期

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、抗癌剤を腫瘍の支配動脈に直接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・マイヤーズスクイブ株式会社）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。

323 例の使用成績の調査を実施し、2012 年 6 月 29 日付にて、薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- (1) 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」の「2. 薬理作用」を参照)
- (2) 静脈内投与より肝動脈内投与の方が肝腫瘍に対し高い分布を示した (ウサギ)。
(「VII. 薬物動態に関する項目」の「5. (5) その他の組織への移行性」を参照)
- (3) 肝細胞癌に対する肝動脈内投与の第 I - II 相試験及び後期第 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」の「5. (3) 用量反応探索試験」を参照)
- (4) 後期第 II 相試験において、本試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」の「5. (3) 用量反応探索試験」を参照)
- (5) 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 上昇 56.7%、血色素減少 51.0%、ALT 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〕
(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「8. (2) その他の副作用」を参照)
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 上昇 13.9%、ALT 上昇 11.2%、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」の「8. (2) その他の副作用」を参照)
また、重大な副作用として、急性腎障害、骨髄抑制、血小板減少、ショック、アナフィラキシー、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝・胆道障害 (頻度不明)、心筋梗塞 (1.1%)、狭心症、うっ血性心不全 (頻度不明)、不整脈 (1.1%)、肺結核 (1.1%)、聴覚障害 (4.2%)、乳頭浮腫、球後視神経炎、皮質盲、脳梗塞、溶血性尿毒症症候群、溶血性貧血、間質性肺炎、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔、急性膵炎、高血糖、糖尿病の悪化、横紋筋融解症 (頻度不明) が報告されている。
(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「8. (1) 重大な副作用と初期症状」を参照)

3. 製品の製剤学的特性 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。
(「IV. 製剤に関する項目」の「1. 剤形」を参照)

4. 適正使用に関して
周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	——
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	——
最適使用推進ガイドライン	無	——
保険適用上の留意事項通知	無	——

5. 承認条件及び流通・
使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

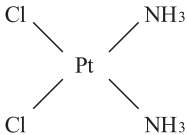
(2) 流通・使用上の
制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

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® for Intra-arterial Injection 50mg IA-call® for Intra-arterial Injection 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（s t e m）	-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：Cl ₂ H ₆ N ₂ Pt 分子量：300.05
5. 化学名（命名法） 又は本質	(SP-4-2)-Diamminedichloroplatinum（IUPAC）
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	DDP-H CDDP

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

黄色の結晶性の粉末

(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⁶⁾

保存条件	保存形態	保存期間	結果
室温	5 mL 白色アンプル 密封	37 箇月	規格内
37℃	5 mL 白色アンプル 密封	3 箇月	規格内
37℃ 75%RH	5 mL 白色アンプル 開放	3 箇月	規格内
50℃	5 mL 白色アンプル 密封	6 週	規格内
50℃ 74%RH	5 mL 白色アンプル 開放	6 週	規格内
白色蛍光灯下 1000Lux	5 mL 白色アンプル	30 日	規格内
自然光下	5 mL 白色アンプル	30 日	規格内

試験項目：性状、確認試験、純度試験、乾燥減量、含量

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法、定量法⁷⁾

確認試験法

- (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。

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

用時溶解して用いる粉末注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

黄色の粉末

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：4.5～7.0（1mg/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

比重：1.00742（シスプラチン 100mg あたり生理食塩液 70mL に溶解）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	動注用アイエーコール50mg	動注用アイエーコール100mg
有効成分 （1 バイアル中）	シスプラチン50mg	シスプラチン100mg

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 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

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性⁸⁾

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
長期保存試験		25℃ 湿度60%	褐色ガラス バイアル	36ヵ月	純度試験：N. D. ^{*1} 他の項目は規格内
加速試験		40℃ 湿度75%	褐色ガラス バイアル	6ヵ月	純度試験：N. D. ^{*1} 他の項目は規格内
苛酷試験	温度	65℃ なりゆき湿度	褐色ガラス バイアル	3ヵ月	純度試験：N. D. ^{*1} 他の項目は規格内
	光	非遮光下、25℃ なりゆき湿度 D65ランプ ^{*2} 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	純度試験：N. D. ^{*1} 他の項目は規格内

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験（類縁物質）^{*3}、含量等

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
長期保存試験		25℃ 湿度60%	褐色ガラス バイアル	36ヵ月	純度試験：N. D. ^{*1} 他の項目は規格内
加速試験		40℃ 湿度75%	褐色ガラス バイアル	6ヵ月	純度試験：N. D. ^{*1} 他の項目は規格内

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験（類縁物質）^{*3}、含量等

*1 検出せず

*2 色比較・検査用 D65 蛍光ランプ型式：FL20S、東芝ライテック

*3 純度試験には規格が設定されていない。

7. 調製法及び溶解後の安定性⁸⁾

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。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「11. 適用上の注意」を参照すること。

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

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当資料なし
9. 溶出性	該当しない
10. 容器・包装	
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	該当しない
(2) 包装	〈動注用アイエーコール 50mg〉 1 バイアル 〈動注用アイエーコール 100mg〉 1 バイアル
(3) 予備容量	肩部まで 動注用アイエーコール 50mg : 72.0 mL 動注用アイエーコール 100mg : 116.2 mL
(4) 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
11. 別途提供される資材類	該当しない
12. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠⁹⁾

4. 用法及び用量に関連する注意

4. 効能又は効果

肝細胞癌

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 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。

【解説】

- 5.1 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。
- 5.2 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。

6. 用法及び用量

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。

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。

- ・本剤投与前、1,000～2,000mL の適当な輸液を4時間以上かけて投与する。
- ・本剤投与時から投与終了後、1,500～3,000mL の適当な輸液を6時間以上かけて投与する。
- ・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。

【解説】

国内第Ⅰ－Ⅱ相試験 第Ⅰ相段階において、肝細胞癌患者に対し本剤を25, 50, 65, 80mg/m²の投与量レベルで各3症例に肝動脈内投与を行った。悪心・嘔吐、食欲不振、骨髄抑制などの副作用はほぼ用量依存的に発現した。また、血漿中の薬物濃度も投与量に依存して増加し、50mg/m²以上の投与量で有効例（2CR/3）が認められた。用量制限毒性（DLT）は好中球減少であり、本剤の最大耐量（MTD）は80mg/m²、至適投与量は65mg/m²と推定された。

50mg/m²以上の投与量でも本剤の有効性が期待できることから、65mg/m²を基本として患者の症状等により適宜減量することが妥当であると考えられた。

「V. 治療に関する項目」の「5. (3) 用量反応探索試験」を参照すること。

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

「5. (3) 用量反応探索試験」の国内第Ⅰ-Ⅱ相試験、第Ⅰ相段階を参照

(3) 用量反応探索試験

【第Ⅰ-Ⅱ相試験】⁹⁾

目的	肝細胞癌を対象にアイエーコール単独の肝動注療法における安全性、至適用量、有効性及び薬物体内動態を検討する。
試験デザイン	1) 第Ⅰ相段階（増量試験） アイエーコール 25mg/m ² 、50mg/m ² 、65mg/m ² 及び80mg/m ² を3～6週間毎に1回肝動注し、2コース実施した。 2) 前期第Ⅱ相段階（至適投与量での症例追加） 増量試験により推定された至適投与量にて症例を追加し、その投与量での有効性及び安全性を検討する。
対象症例	切除不能肝細胞癌
対象症例数	25mg/m ² 3例、50mg/m ² 3例、65mg/m ² 15例（第Ⅰ相段階3例、前期第Ⅱ相段階12例）、80mg/m ² 3例 計24例
投与方法	注射用アイエーコール単独の肝動注療法。Seldinger法により選択的に肝動脈内にカテーテルを挿入後本剤を2mL/分で注入し、3～4週間休薬する。これを1コースとし、原則として2回実施する。本剤投与前後に腎障害の軽減を目的に、適当な輸液500～2,000mLの点滴静注による水分負荷を行った。
評価項目	安全性、至適用量、有効性、薬物体内動態
判定基準	1) 有効性 有効性は抗腫瘍効果で判定し、肝癌化学療法効果判定基準、ならびに肝臓治療直接効果判定基準に従い判定した。 ①肝癌化学療法効果判定基準 CT等の画像診断で腫瘍縮小率が4週間以上持続した場合、奏効率を以下のように判定した。 ・CR：腫瘍縮小率100% ・PR：腫瘍縮小率50%以上100%未満 ・NC：腫瘍縮小率50%未満～25%未満の増大 ・PD：25%以上の増大又は新病変の出現 ②肝臓治療直接効果判定基準 CT等の画像診断で本剤投与後の最大腫瘍縮小効果、最大腫瘍壊死効果、随伴病巣治療効果及び新病巣の有無で総合評価をCR、PR、MR、NC、PDと判定する。壊死効果及び腫瘍縮小率の基準は以下のように判定した。 ・CR：壊死効果又は腫瘍縮小率100% ・PR：壊死効果又は腫瘍縮小率50%以上100%未満 ・MR：壊死効果又は腫瘍縮小率25%以上～0%未満 ・NC：壊死効果又は腫瘍縮小率25%未満 ・PD：壊死効果にかかわらず、25%以上の増大又は新病変の出現 2) 安全性 有害事象の程度は、日本癌治療学会・固形がん化学療法効果増強の判定基準別表「副作用の記載様式」に準じた。記載方法のない項目の程度については次の基準に準じた。 0：無、1：軽度、2：中程度、3：高度、4：重篤な副作用
結果	第Ⅰ相段階（増量試験）での安全性の検討の結果、本用法での最大耐量は80mg/m ² 、用量制限毒性は好中球減少と判断された。本剤の至適用量は最大耐量の1レベル下の投与量である65mg/m ² と推定した。

V. 治療に関する項目

1) 有効性 65mg/m ² を投与した15例において、肝癌化学療法効果判定基準による奏効率は26.7% (95%信頼区間：7.8%～55.1%)であり、肝癌治療直接効果判定基準による奏効率は46.7% (95%信頼区間：21.3%～73.4%)であった。
2) 安全性 65mg/m ² を投与した15例の自他覚症状に関する主な副作用は、食欲不振(80.0%)、悪心・嘔吐(66.7%)、発熱(53.3%)であった。主な臨床検査値異常は好中球減少(86.7%)、血小板減少(80.0%)、白血球減少(73.3%)、血色素減少(66.7%)、赤血球減少(66.7%)等の骨髓障害を高頻度に認めた。Grade 3以上は血小板減少(53.3%)、好中球減少(26.7%)等であり、Grade 4の臨床検査値異常は血小板減少が2例、好中球減少が1例に認められた。

65mg/m²での抗腫瘍効果（肝癌化学療法効果判定基準）

試験段階	症例数	CR	PR	NC	PD	NE	奏効率 (CR+PR) (95%信頼区間)
増量試験	3		2	1			66.7% (9.4%～99.2%)
症例追加	12		2	10			16.7% (2.1%～48.4%)
合計	15		4	11			26.7% (7.8%～55.1%)

65mg/m²での抗腫瘍効果（肝癌治療直接効果判定基準）

試験段階	症例数	CR	PR	MR	NC	PD	NE	奏効率 (CR+PR) (95%信頼区間)
増量試験	3		3					100.0% (29.2%～100.0%)
症例追加	12		4	3	5			33.3% (9.9%～65.1%)
合計	15		7	3	5			46.7% (21.3%～73.4%)

【後期第Ⅱ相試験】¹⁰⁾

目的	肝細胞癌を対象にアイエーコール単独の肝動注療法における有効性、安全性を検討する。
試験デザイン	単剤によるオープン試験。 同一プロトコールによる独立した2試験（A及びBグループ）
対象症例	切除不能肝細胞癌
対象症例数	Aグループ40例、Bグループ40例 計80例
投与方法	Seldinger法により選択的に肝動脈内にカテーテルを挿入後、本剤を65mg/m ² を20～40minで注入し、4週間休薬する。これを1コースとし、投与中止基準に抵触しない限り2コースを実施する。なお、効果が期待できる症例は、臨床検査値が反復投与可能の目安を満たしていることを確認し、3コース以上の反復投与を行った。本剤投与前後に腎障害の軽減を目的として、適当な輸液500～2,000mLの点滴静注による水分負荷を行った。反復投与中の本剤の減量又は増量は行わなかった。
評価項目	有効性 主要評価項目（抗腫瘍効果）、副次評価項目（効果発現時期と持続期間）、安全性

判定基準	有効性 抗腫瘍効果は、肝癌化学療法効果判定基準に従い判定した。サブグループ解析として前治療別、前化学療法別及び投与血管別の抗腫瘍効果を集計した。 肝癌化学療法効果判定基準 CT等の画像診断で腫瘍縮小率が4週間以上持続した場合、奏効率を以下のように判定した。 - CR：腫瘍縮小率 100% - PR：腫瘍縮小率 50%以上 100%未満 - NC：腫瘍縮小率 50%未満～25%未満の増大 - PD：25%以上の増大又は新病変の出現 安全性 有害事象の程度（Grade）は、日本癌治療学会薬物有害反応判定基準、及び判定委員会承認を得た本試験独自の臨床検査値のGrading基準に従った。その他、記載のない項目の程度については次の基準に準じた。 0：無、1：軽度、2：中程度、3：高度、4：重篤
結果	有効性 Aグループ 40 例、Bグループ 40 例（計 80 例）を有効性解析対象とし、判定委員会での効果判定に従い有効性を評価した。 表 1～4 を参照 安全性 後期第Ⅱ相試験 80 例における主な自他覚症状と臨床検査値異常について、本剤投与日から最異常値発現までの期間及び最異常値発現日から回復するまでの期間を検討した。 表 5～8 を参照

表 1. 抗腫瘍効果〔肝癌化学療法効果判定基準〕

試験名	症例数	CR	PR	NC	PD	NE	奏効率（CR+PR） （95%信頼区間）
後期第Ⅱ相試験（A）	40		12	18	6	4*1	12/40（30.0%） （16.6%～46.5%）
後期第Ⅱ相試験（B）	40		15	19	5	1*2	15/40（37.5%） （22.7%～54.2%）
合計	80		27	37	11	5	27/80（33.8%） （23.6%～45.2%）

*1：PD ではないが、NC 状態の 4 週間以上の持続を確認できなかった症例

*2：早期死亡のため抗腫瘍効果を評価できなかった症例

表 2. 前治療別抗腫瘍効果

	症例数	CR	PR	NC	PD	NE	奏効率
全症例	80	0	27	37	11	5	27/80（33.8%）
前治療なし	32	0	13	14	3	2	13/32（40.6%）
前治療あり	48	0	14	23	8	3	14/48（29.2%）
治療内容	化学療法*	46	0	13	22	8	13/46（28.3%）
	TAE	35	0	10	16	7	10/35（28.6%）
	PEIT	17	0	6	6	3	6/17（35.3%）
	手術	9	0	3	3	2	3/9
	放射線	1	0	0	1	0	0/1
	その他**	3	0	1	1	1	1/3

* 化学療法：TACE として化学療法剤（抗がん剤）が用いられた症例を含む。

** その他：YAG Laser 治療（2 例）、MCT；Microwave coagulation therapy（1 例）

V. 治療に関する項目

表 3. 前化学療法別抗腫瘍効果

抗癌剤	症例数	CR	PR	NC	PD	NE	奏効率
塩酸エピルビシン	36	0	9	16	8	3	9/36 (25.0%)
ジノスタチンスチマラマー	9	0	3	5	1	0	3/9
マイトマイシンC	9	0	3	4	2	0	3/9
塩酸ドキソルビシン	5	0	2	3	0	0	2/5
シスプラチン	3	0	1	2	0	0	1/3
カルボプラチン	2	0	1	1	0	0	1/2
フルオロウラシル	1	0	0	1	0	0	0/1
テガフル・ウラシル	1	0	0	1	0	0	0/1
不明	3	0	1	2	0	0	1/3

表 4. 投与血管別抗腫瘍効果

投与血管	症例数	奏効率
総肝動脈、固有肝動脈	22	5/22 (22.7%)
右、左、中肝動脈	46	17/46 (37.0%)
区域、亜区域動脈	9	4/9
不明	3	1/3

表 5. 自他覚症状

自他覚症状	コース	解析例数	Grade				計	最異常値	最異常値までの日数	n	最異常値から回復するまでの日数
			1	2	3	4		中央値(範囲)	中央値(範囲)		中央値(範囲)
悪心・嘔吐	1	80	31	22	4	0	57	1.0(1-3)	1.0(0-21)	57	3.0(1-36)
	2	59	20	16	2	0	38	1.0(1-3)	1.0(0-4)	38	3.5(1-34)
	3	4	1	2	0	0	3	2.0(1-2)	0.0(0-0)	3	2.0(2-3)
	計	143	52	40	6	0	98	1.0(1-3)	1.0(0-21)	98	3.0(1-36)
食欲不振	1	80	22	27	12	0	61	2.0(1-3)	1.0(0-5)	61	6.0(1-59)
	2	59	21	18	7	0	46	2.0(1-3)	1.0(0-4)	44	5.0(1-50)
	3	4	1	2	1	0	4	2.0(1-3)	1.0(0-1)	4	3.0(2-16)
	計	143	44	47	20	0	111	2.0(1-3)	1.0(0-5)	109	5.0(1-59)
発熱	1	80	32	18	0	0	50	1.0(1-2)	1.0(0-34)	47	4.0(1-41)
	2	59	23	10	0	0	33	1.0(1-2)	0.0(0-12)	33	3.0(1-37)
	3	4	3	1	0	0	4	1.0(1-2)	0.0(0-1)	4	2.5(2-3)
	計	143	58	29	0	0	87	1.0(1-2)	1.0(0-34)	84	3.0(1-41)
全身倦怠(感)	1	80	18	4	0	0	22	1.0(1-2)	2.0(0-18)	22	5.5(1-29)
	2	59	13	3	0	0	16	1.0(1-2)	1.0(0-23)	15	7.0(1-33)
	3	4	0	1	0	0	1	2.0(2-2)	1.0(1-1)	1	6.0(6-6)
	計	143	31	8	0	0	39	1.0(1-2)	1.0(0-23)	38	6.0(1-33)

表 6. 血液検査項目

検査項目	コース	解析例数	Grade				計	最異常値 中央値(範囲)	最異常値 までの日数 中央値(範囲)	n	最異常値から回復 するまでの日数 中央値(範囲)
			1	2	3	4					
血色素減少 (g/dL)	1	80	13	10	1	0	24	10.0(7.5-10.9)	25.5(2-48)	11	4.0(1-37)
	2	59	13	10	0	0	23	10.2(8.0-10.9)	16.0(2-50)	18	11.5(2-85)
	3	4	1	2	0	0	3	9.9(9.3-10.5)	6.0(1-8)	3	26.0(8-43)
	計	143	27	22	1	0	50	10.0(7.5-10.9)	19.0(1-50)	32	7.5(1-85)
白血球減少(症) (/mm ³)	1	80	19	31	1	0	51	2800(1500-3950)	25.0(3-42)	29	8.0(0-98)
	2	59	18	28	1	0	47	2800(1600-3900)	8.0(0-61)	39	15.0(1-115)
	3	4	1	3	0	0	4	2815(2300-3000)	19.0(6-23)	3	21.0(14-29)
	計	143	38	62	2	0	102	2800(1500-3950)	21.0(0-61)	71	13.0(0-115)
好中球減少 (/mm ³)	1	73	18	25	7	0	50	1370(705-1972)	25.0(4-42)	30	7.5(0-33)
	2	56	17	16	7	1	41	1434(399-1949)	21.0(1-39)	33	14.0(1-64)
	3	4	0	3	0	0	3	1403(1265-1476)	20.0(6-23)	3	8.0(7-14)
	計	133	35	44	14	1	94	1376(399-1972)	23.5(1-42)	66	9.0(0-64)
血小板減少(症) (×10 ⁴ /mm ³)	1	80	13	22	13	3	51	6.5(1.7-9.8)	25.0(1-47)	25	8.0(0-30)
	2	59	14	13	15	0	42	6.3(3.0-9.9)	21.5(1-89)	36	14.0(1-259)
	3	4	1	0	1	0	2	5.7(3.9-7.5)	14.5(1-28)	1	7.0(7-7)
	計	143	28	35	29	3	95	6.5(1.7-9.9)	23.0(1-89)	62	11.0(0-259)

表 7. 肝機能検査項目

検査項目	コース	解析例数	Grade				計	最異常値 中央値(範囲)	最異常値 までの日数 中央値(範囲)	n	最異常値から回復 するまでの日数 中央値(範囲)
			1	2	3	4					
血清総蛋白減少 (g/dL)	1	80	17	5	0	0	22	6.13(5.50-6.45)	12.5(1-35)	16	8.5(3-33)
	2	59	8	4	0	0	12	6.30(5.80-6.80)	7.0(1-19)	11	7.0(5-64)
	3	4	1	0	0	0	1	6.10(6.10-6.10)	6.0(6-6)	1	7.0(7-7)
	計	143	26	9	0	0	35	6.20(5.50-6.80)	10.0(1-35)	28	7.0(3-64)
血清アルブミン低下 (g/dL)	1	80	8	15	1	0	24	2.90(1.80-3.70)	7.0(1-32)	17	7.0(1-54)
	2	59	7	13	0	0	20	2.90(2.64-3.70)	8.0(1-33)	15	8.0(3-99)
	3	4	0	3	0	0	3	2.80(2.70-2.90)	6.0(1-6)	3	8.0(7-29)
	計	143	15	31	1	0	47	2.90(1.80-3.70)	7.0(1-33)	35	7.0(1-99)
血清ビリルビン上昇 (mg/dL)	1	80	0	20	6	0	26	1.70(1.12-12.38)	3.5(1-80)	19	4.0(2-34)
	2	59	0	16	3	0	19	1.60(1.01-3.50)	2.0(1-14)	18	6.5(3-110)
	3	4	0	0	0	0	0	—	—	0	—
	計	143	0	36	9	0	45	1.70(1.01-12.38)	2.0(1-80)	37	5.0(2-110)
AST(GOT)上昇 (U/L)	1	80	2	19	18	2	41	165(47.0-3180.0)	3.0(1-39)	34	4.5(0-28)
	2	59	1	14	9	0	24	147(45.0-889.0)	5.0(1-211)	21	7.0(3-123)
	3	4	0	0	0	0	0	—	—	0	—
	計	143	3	33	27	2	65	150(45.0-3180.0)	3.0(1-211)	55	5.0(0-123)
ALT(GPT)上昇 (U/L)	1	80	6	19	8	1	34	151(49.0-1458.0)	3.0(1-33)	29	8.0(2-42)
	2	59	5	16	0	0	21	110(49.0-203.9)	3.0(1-43)	20	7.0(2-123)
	3	4	1	0	0	0	1	44(44.0-44.0)	6.0(6-6)	1	7.0(7-7)
	計	143	12	35	8	1	56	133(44.0-1458.0)	3.0(1-43)	50	7.0(2-123)
LDH上昇 (U/L)	1	80	18	3	0	0	21	515(223.0-1717.0)	4.0(1-39)	16	6.0(1-35)
	2	59	12	0	0	0	12	486(240.0-687.0)	10.5(1-101)	9	7.0(3-248)
	3	4	1	0	0	0	1	298(298.0-298.0)	53.0(53-53)	1	31.0(31-31)
	計	143	31	3	0	0	34	505.5(223.0-1717.0)	6.5(1-101)	26	6.5(1-248)

表 8. 腎機能検査項目

検査項目	コース	解析例数	Grade				計	最異常値 中央値(範囲)	最異常値 までの日数 中央値(範囲)	n	最異常値から回復 するまでの日数 中央値(範囲)
			1	2	3	4					
BUN上昇 (mg/dL)	1	80	6	3	1	1	11	33.1(26.7-168.0)	13.0(1-26)	10	6.0(1-8)
	2	59	10	2	0	0	12	29.4(25.2-54.4)	6.5(1-30)	11	7.0(2-38)
	3	4	0	0	0	0	0	—	—	0	—
	計	143	16	5	1	1	23	31.9(25.2-168.0)	9.0(1-30)	21	7.0(1-38)
血中クレアチニン上昇 (mg/dL)	1	80	7	6	1	1	15	1.39(1.14-8.30)	10.0(3-34)	11	15.0(2-56)
	2	59	9	1	0	0	10	1.51(1.10-1.90)	7.0(2-30)	9	10.0(1-38)
	3	4	0	0	0	0	0	—	—	0	—
	計	143	16	7	1	1	25	1.42(1.10-8.30)	9.0(2-34)	20	11.0(1-56)

V. 治療に関する項目

【65mg/m² 投与例における有効性及び安全性】

第Ⅰ－Ⅱ相試験で 65mg/m² を投与された症例（15 例）及び第Ⅱ相試験の症例（80 例）の肝細胞癌患者 95 例を対象にした本剤の有効性及び安全性の結果を以下に示す。肝癌化学療法効果判定基準による奏効率は 32.6%（31/95 例）であった。

主な自他覚症状（発現率≧10%）は、食欲不振 82.1%（78/95 例）、悪心・嘔吐 76.8%（73/95 例）、下痢 13.7%（13/95 例）、便秘 13.7%（13/95 例）等の消化器障害及び発熱 66.3%（63/95 例）、全身倦怠感 29.5%（28/95 例）、頭痛 10.5%（10/95 例）等の一般的全身症状であった。また、高頻度に認められた臨床検査値異常（発現率≧30%）は血液検査の好中球減少 78.3%（72/92 例）、白血球減少 77.9%（74/95 例）、血小板減少症 76.8%（73/95 例）、赤血球減少 66.7%（10/15 例）、血色素減少 49.5%（47/95 例）、肝機能検査の GOT 上昇 61.1%（58/95 例）、GPT 上昇 48.4%（46/95 例）、血清ビリルビン上昇 37.9%（36/95 例）、血清アルブミン低下 34.7%（33/95 例）、血清総蛋白減少 31.6%（30/95 例）等であった。

65mg/m² 投与例における抗腫瘍効果（肝癌化学療法効果判定基準）

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。

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) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

一般使用成績調査

目的	「肝細胞癌」と診断された症例を対象として、日常診療科に使用された本剤の安全性、有効性、その他の適正使用情報を把握する。
対象疾患	肝細胞癌
調査方法	中央登録方式
症例数	安全性集積対象症例 323 例、有効性集積対象症例 296 例（評価不能 3 例）
調査期間	2005 年 12 月 12 日～2007 年 10 月 31 日

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要 (7) その他	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="474 268 684 784"> 主な調査結果 </td> <td data-bbox="684 268 1457 784"> 安全性 本調査で収集された副作用は 133 例に 368 件であり、副作用発現率は 41.18% (133/323 例) であった。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%、血小板減少 7.12%等であった。 重篤とされた症例数は 10 例あり、19 件の副作用が発現した。副作用発現率は 3.10% (10/323 例) であり、主な副作用は血小板減少 (血小板減少症 2 例を含む) 2.17% (7/323 例)、発熱 0.31% (1/323 例) 等であった。 (詳細については「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「8. (2) その他の副作用」を参照) 有効性* CR 率 : 13.3%、奏効率 : 45.7% *CT 画像から判断できず評価不能とされた 3 例を除く </td> </tr> </table> 該当しない 該当資料なし	主な調査結果	安全性 本調査で収集された副作用は 133 例に 368 件であり、副作用発現率は 41.18% (133/323 例) であった。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%、血小板減少 7.12%等であった。 重篤とされた症例数は 10 例あり、19 件の副作用が発現した。副作用発現率は 3.10% (10/323 例) であり、主な副作用は血小板減少 (血小板減少症 2 例を含む) 2.17% (7/323 例)、発熱 0.31% (1/323 例) 等であった。 (詳細については「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「8. (2) その他の副作用」を参照) 有効性* CR 率 : 13.3%、奏効率 : 45.7% *CT 画像から判断できず評価不能とされた 3 例を除く
主な調査結果	安全性 本調査で収集された副作用は 133 例に 368 件であり、副作用発現率は 41.18% (133/323 例) であった。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%、血小板減少 7.12%等であった。 重篤とされた症例数は 10 例あり、19 件の副作用が発現した。副作用発現率は 3.10% (10/323 例) であり、主な副作用は血小板減少 (血小板減少症 2 例を含む) 2.17% (7/323 例)、発熱 0.31% (1/323 例) 等であった。 (詳細については「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「8. (2) その他の副作用」を参照) 有効性* CR 率 : 13.3%、奏効率 : 45.7% *CT 画像から判断できず評価不能とされた 3 例を除く		

VI. 薬効薬理に関する項目

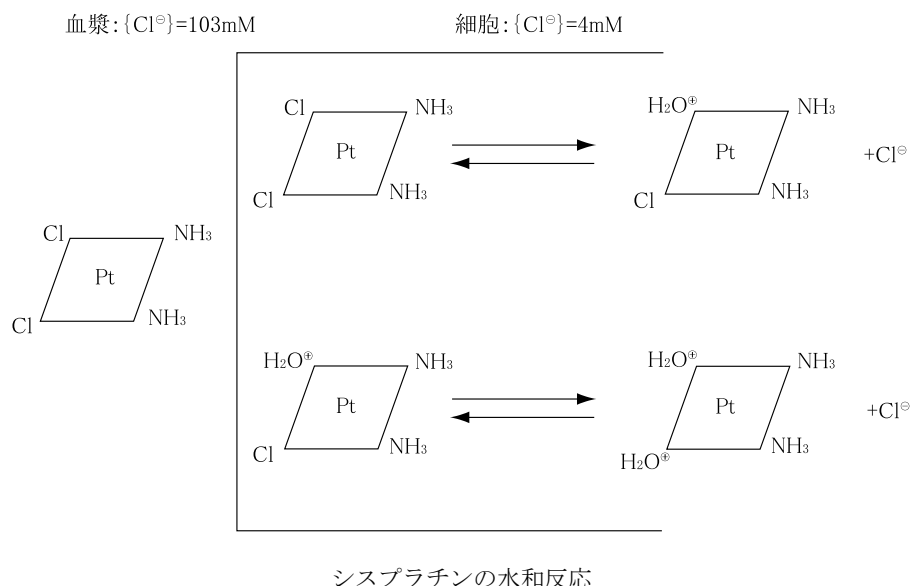
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

2. 薬理作用

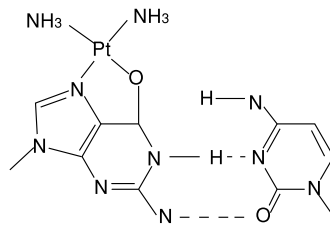
(1) 作用部位・作用機序

誘導体：カルボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、ミリプラチン水和物
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

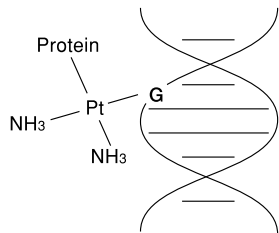
(1) シスプラチン分子中のシス配位した塩素イオンと白金の結合は、分子中の不安定な部分である。塩素イオン濃度の高い血漿中（103mM）では、シスプラチンは安定で電氣的に中性のままであるが、塩素イオン濃度の低い細胞内（4mM）では、塩素イオンが水分子と置き換わり、陽性に荷電したシスプラチンの水和分子種が生成される（下図）。このシスプラチン水和生成物中の水分子がさらに DNA 中のプリン塩基あるいは、ピリミジン塩基と置き換わり、その結果、シスプラチンが DNA に結合すると推定されている¹¹⁾。



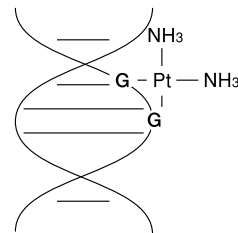
(2) シスプラチンの DNA に対する結合様式としては、図に示すように、1 個の核酸塩基に対する 2 官能基性の結合、DNA-蛋白質間の架橋、DNA 鎖内架橋、DNA 鎖間架橋などがある。これら DNA に対する障害のうち、シスプラチンが殺細胞作用を示すために重要なものは、DNA 鎖内架橋及び DNA 鎖間架橋、ないしはそのいずれかと推定されている¹¹⁾。



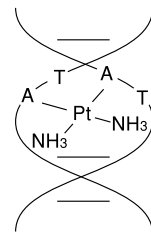
DNA塩基に対する2官能基性結合



DNA-蛋白質架橋



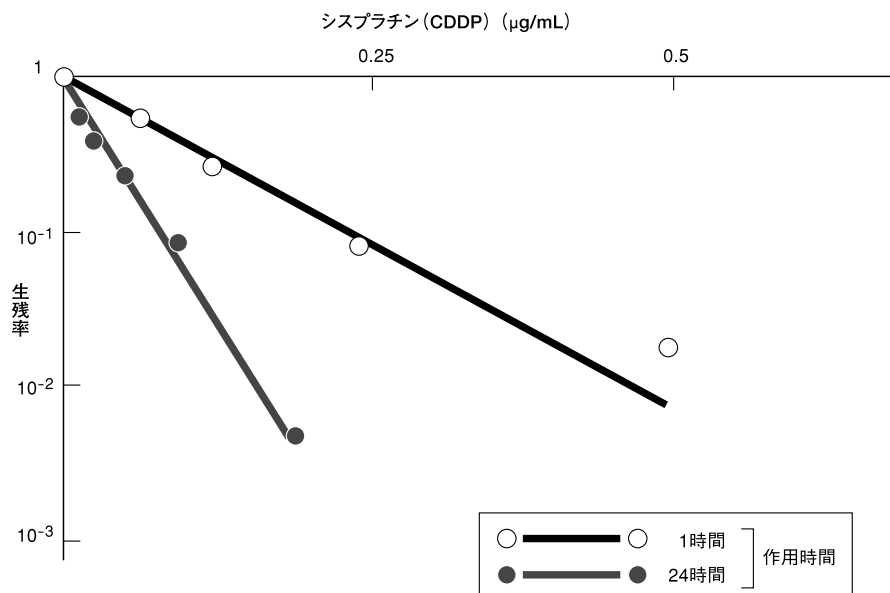
鎖内架橋



鎖間架橋

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¹²⁾。

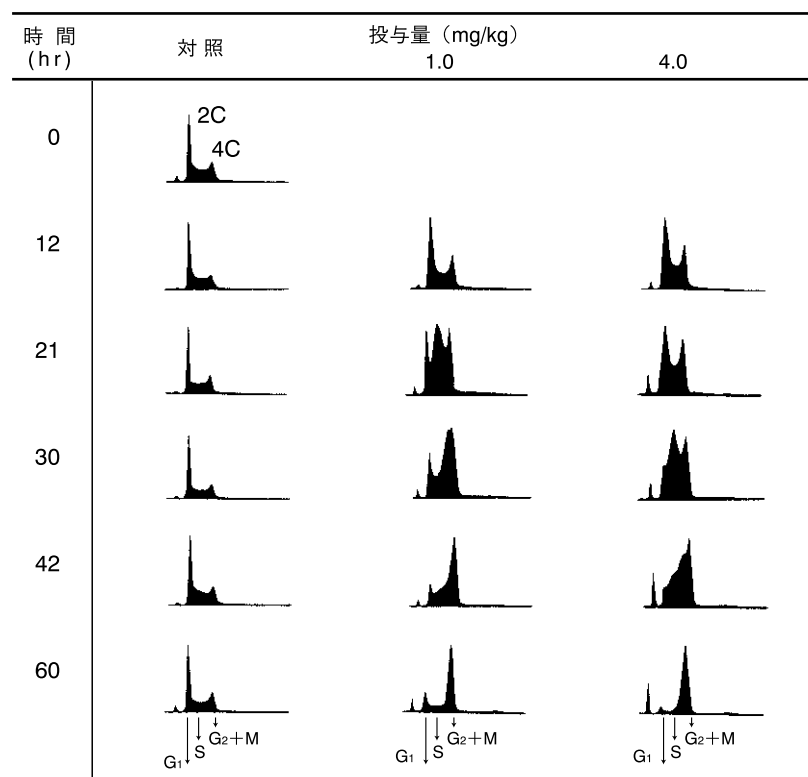


VI. 薬効薬理に関する項目

- (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¹³⁾。



(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¹⁴⁾

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、ドキソルビシン塩酸塩 (DXR)、エピルビシン塩酸塩 (EPI)、フルオロウラシル (5-FU)、ニムスチン塩酸塩 (ACNU) 及びジノスタチン スチマラマー (SMANCS) の薬効成分であるネオカルチノスタチン (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 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 IC₅₀ 値は 1.4µg/mL で、DXR、EPI、5-FU 及び ACNU の IC₅₀ 値は、それぞれ 0.053、0.045、2.6 及び 51µg/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 IC₅₀ 値

細胞名	IC ₅₀ (µg/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¹⁵⁾

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

VI. 薬効薬理に関する項目

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

ヌ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。

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¹⁶⁾

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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 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¹⁷⁾

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¹⁸⁾

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_{0-2hr} は 1 コース時とほぼ同程度であった。

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¹⁹⁾

肝細胞患者 3 例に DDP-H を $65\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を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。

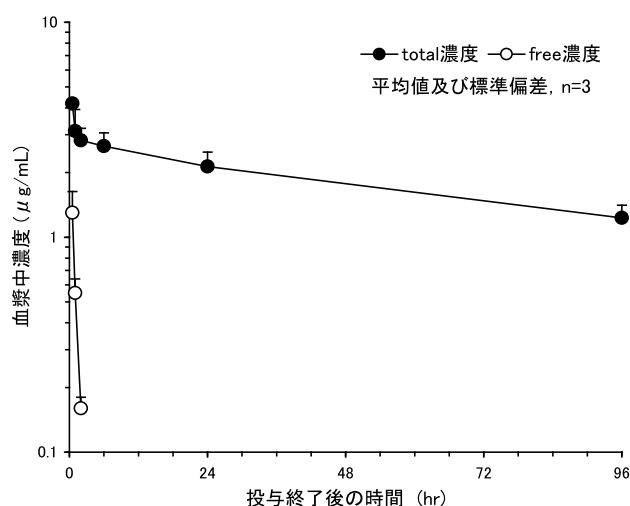
薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差, $n=3$)

	$C_{0.5\text{hr}}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$t_{1/2\alpha}$ (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) 投与開始から投与終了後 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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	該当資料なし
(5) 分布容積	該当資料なし
(6) その他	該当資料なし
3. 母集団（ポピュレーション）解析	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) パラメータ変動要因	該当資料なし
4. 吸収	該当資料なし
5. 分布	
(1) 血液－脳関門 通過性	該当資料なし 〈参考〉 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 時間までの組織及び臓器内 total 濃度について検討したが、いずれの測定時間においても大脳、小脳は定量限界未満であった。 「5. (5) その他の組織への移行性」を参照
(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 〈参考〉 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 時間までの組織及び臓器内 total 濃度について検討したが、いずれの測定時間においても骨髄は定量限界未満であった。 「5. (5) その他の組織への移行性」を参照

(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²⁰⁾

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膀胱及び食道であった。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²⁰⁾

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脈内及び静脈内投与し、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 で単回肝動脈内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。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

〈参考〉

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。

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²¹⁾。

6. 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 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	該当資料なし
7. 排泄	(1) 排泄部位及び経路 主に腎から排泄される。 (2) 排泄率 該当資料なし 〈参考〉^{21, 22, 23)} 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%（累積）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。
8. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
9. 透析等による除去率	該当資料なし
10. 特定の背景を有する患者	該当資料なし
11. その他	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

1. 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。

【解説】

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腫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²⁴⁾。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、「2. 禁忌内容とその理由」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11. 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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤な腎障害のある患者〔腎障害を増悪させることがある。また、腎からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現することがある。〕[9.2.1 参照]
- 2.2 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

【解説】

2.1 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、急性腎障害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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

- 2.2 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。
- 2.3 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女性には投与しないこと（「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の解説参照）。

「V. 治療に関する項目」の「2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状がほとんど全例に起こるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- 8.2 腎障害、骨髄抑制、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。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。なお、フロセミドによる強制利尿を行う場合は腎障害、聴器障害が増強されることがあるので、輸液等による水分補給を十分行うこと。[11. 1. 1-11. 1. 3、11. 1. 5、11. 1. 12 参照]
- 8.3 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- 8.4 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。
- 8.5 本剤を複数回投与した後にショック、アナフィラキシーが発現する場合もあるので、毎回観察を十分に行うこと。[11. 1. 4 参照]
- 8.6 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 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 以上で、総投与量では $300\text{mg}/\text{m}^2$ を超えるとその傾向は顕著となること知られているので十分な観察を行い投与すること。[11. 1. 9 参照]
- 8.7 高血糖、糖尿病の悪化があらわれることがあるので、血糖値や尿糖に注意するなど観察を十分に行うこと。[11. 1. 18 参照]

【解説】

- 8.1 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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 8.2 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 上昇 56.7%、血色素減少 51.0%、ALT 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障害、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^{25, 26)} (「7. 相互作用」の項参照)。
- 8.3 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 11.1.8」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。
- 8.4 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制を増悪させることがある。

9.1.2 聴器障害のある患者

聴器障害を増悪させることがある。

9.1.3 感染症を合併している患者

骨髄抑制により、感染症を増悪させることがある。

9.1.4 水痘患者

致命的全身症状があらわれるおそれがある。

【解説】

- 9.1.1 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。

- 9.1.2 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。
- 9.1.3 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 11.1.8」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。
- 9.1.4 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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害がある患者

投与しないこと。[2.1 参照]

9.2.2 腎障害のある患者(重篤な腎障害のある患者を除く)

副作用が強くあらわれることがある。

【解説】

- 9.2.1 「2. 禁忌内容とその理由」を参照すること。
- 9.2.2 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障害等の重篤な副作用があらわれるおそれがあるため、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。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度の肝機能障害(肝障害度(Liver damage) C^注)等のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。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。肝障害を増悪させるおそれがある。

注) 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未満、ICG R15が40%超、プロトロンビン活性値が50%未満

9.3.2 肝機能障害のある患者(高度の肝機能障害のある患者を除く)

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

【解説】

9.3.1 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²⁷⁾。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。

肝障害度 (liver damage)²⁸⁾

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ヵ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り扱い規約（第3版）の呼称である臨床病期Ⅰ、Ⅱ、Ⅲに該当する。

9.3.2 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。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。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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

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

9.4.3 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。[15.1.2 参照]

【解説】

9.4.1 女性の卵母細胞が完全に成熟して妊娠可能となるまで6ヵ月間を要すると報告されている²⁹⁾。本剤投与終了後の避妊期間として、最後の投与日から少なくとも14ヵ月間を目安とすること。なお、避妊期間については、FDAのガイダンス (Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations) を参考に算出した (女性: $5 \times$ 薬剤の半減期 + 6ヵ月)。

〈参考〉海外の添付文書における避妊期間

- ・米国: 投与中及び投与終了後は14ヵ月間の避妊を推奨している。
- ・欧州: 投与中及び投与終了後は6ヵ月間の避妊を推奨している。

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「6. (5) 妊婦」を参照。

9.4.2 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ヵ月以上から数サイクルに相当する1年以上まで報告されている^{30~32)}。本剤投与終了後の避妊期間として、最後の投与日から少なくとも11ヵ月間を目安とすること。なお、避妊期間については、FDAのガイダンス (Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations) を参考に算出した (男性: $5 \times$ 薬剤の半減期 + 3ヵ月)。

〈参考〉海外の添付文書における避妊期間

- ・米国: 投与中及び投与終了後は11ヵ月間の避妊を推奨している。
- ・欧州: 投与中及び投与終了後は6ヵ月間の避妊を推奨している。

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「12. (2) 非臨床試験に基づく情報」を参照。

9.4.3 「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「12. (1) 臨床使用に基づく情報」を参照。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠中にシスプラチンと他の抗悪性腫瘍剤を併用された患者で、児の奇形及び胎児毒性³³⁾が報告されている。また、動物実験で、ラットにおいて催奇形性、胎児致死率の増加、ウサギにおいて胎児致死率の増加が認められ、マウスにおいて催奇形性、胎児致死作用が報告されている。[2.3、9.4.1 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中に移行することが報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 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。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。

【解説】

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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

【解説】

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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄抑制を増強することがある。患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	骨髄抑制作用を有する。
パクリタキセル	本剤をパクリタキセルの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。本剤をパクリタキセルの後に投与すること。	本剤をパクリタキセルの前に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。
	末梢神経障害が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	末梢神経障害を有する。
アミノグリコシド系 抗生物質 ストレプトマイシン ゲンタマイシン アミカシン 等 バンコマイシン フロセミド	腎障害及び聴覚障害が増強されることがある。	腎障害及び聴覚障害を有する。
アムホテリシンB (注射剤)	腎障害が増強されることがある。	腎障害を有する。
頭蓋内放射線照射	聴器障害が増強することがある。	機序不明
ビレタニド		聴覚障害を有する。
フェニトイン	フェニトインの血漿中濃度が低下したとの報告がある。	機序不明

【解説】

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^{34, 35)}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、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²⁵⁾されているため設定した。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³⁶⁾されており、バンコマイシン塩酸塩、フロセミドの「使用上の注意」に聴器障害の記載があるため設定した。
- (4) アムホテリシン B (注射用) : 併用により腎障害が増強されることがある。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るため設定した。
- (5) 頭蓋内放射線照射、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^{37, 38)}があるため設定した。また、ピレタニドの「使用上の注意」に聴器障害の記載があったため設定した。
- (6) 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³⁹⁾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) 重大な副作用と初期症状

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 急性腎障害（頻度不明）

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に異常が認められた場合は投与を中止すること。その他、血尿、尿蛋白、乏尿、無尿があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.2 骨髄抑制

汎血球減少（頻度不明）、貧血（頻度不明）、白血球減少（77.9%）、好中球減少（78.3%）、血小板減少（76.8%）等があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.3 血小板減少（頻度不明）

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。[8.2 参照]

11.1.4 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

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すること。[8.5 参照]

11.1.5 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（すべて頻度不明）

AST、ALT、Al-P、LDH、 γ -GTP、血清ビリルビン値上昇等を伴う重篤な劇症肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。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。[8.2 参照]

11.1.6 肝・胆道障害（頻度不明）

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。

11.1.7 心筋梗塞（1.1%）、狭心症（頻度不明）、うっ血性心不全（頻度不明）、不整脈（1.1%）

心筋梗塞、狭心症（異型狭心症を含む）、うっ血性心不全、不整脈（心室細動、心停止、心房細動、徐脈等）があらわれることがあるので、胸痛、失神、息切れ、動悸、心電図異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.8 肺結核（1.1%）

肺結核等の重大な感染症があらわれることがある。

11.1.9 聴覚障害（4.2%）

高音域の聴力低下、難聴、耳鳴等があらわれることがある。[8.6 参照]

11.1.10 乳頭浮腫、球後視神経炎、皮質盲（すべて頻度不明）

うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲等の視覚障害があらわれることがある。

11.1.11 脳梗塞（頻度不明）

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11.1.12 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。[8.2 参照]

11.1.13 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。

11.1.14 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。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.15 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。

11.1.16 消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔（すべて頻度不明）

11.1.17 急性膵炎（頻度不明）

血清アミラーゼ値、血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止すること。

11.1.18 高血糖（頻度不明）、糖尿病の悪化（頻度不明）

昏睡、ケトアシドーシスを伴う重篤な症例も報告されている。[8.7 参照]

11.1.19 横紋筋融解症（頻度不明）

CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注1)}
消化器	食欲不振 (79.8%)、悪心・嘔吐 ^{注2)} (76.0%)、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、口角炎
全身症状	発熱 (63.5%)、倦怠感 (26.9%)、頭痛	腹水	
過敏症		発疹	ほてり、発赤
皮膚		脱毛症	色素沈着障害、そう痒症
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 (20.2%)、血中カリウム異常 (23.1%)	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 (21.8%)、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 (29.8%)		疼痛、全身浮腫、胸痛、脱水

注 1) シスプラチン静注製剤で認められている副作用等。

注 2) 処置として制吐剤等の投与を行う。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆副作用頻度一覧表等

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 上昇 56.7%、ALT 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%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%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 週間休業する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は症状等により適宜減量する。」である。

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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

〈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)

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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。

14.1.3 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。
[14.2.3 参照]

14.1.4 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。

14.1.5 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。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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 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場合があるため、十分に注意すること。

14.2.3 使用にあたってアルミニウムを含む医療用器具を用いないこと。[14.1.3 参照]

【解説】

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。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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

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

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

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

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」を参照すること。

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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⁴⁰⁾

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⁴¹⁾

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⁴²⁾

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⁴³⁾

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、ALT 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、精巣の精上皮細胞の減少、骨髓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、骨髓、精巣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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(参考) シスプラチンの変異原性試験

Salmonella typhimurium TA100 及び TA98 に対し変異原性を示した^{44, 45)}。また、シスプラチンを投与したラットの尿も変異原性を示した⁴⁴⁾。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(参考) シスプラチンのがん原性

マウスに腹腔内投与した実験で肺腺腫及び皮膚腫瘍が認められたとの報告がある⁴⁶⁾。

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(参考) シスプラチンの生殖発生毒性試験

ラット及びウサギを用いた試験の結果、胎仔の骨格変異の増加、死胚率の上昇、発育抑制または出生仔の生存率の低下、死亡仔数の増加、次世代 (F2) の出生率の減少などが認められたが、催奇形性は認められなかった⁴⁷⁾。

(6) 局所刺激性試験

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^{40~43)}。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

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	3 年															
3. 包装状態での貯法	室温保存															
4. 取扱い上の注意	設定されていない															
5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：なし くすりのしおり：あり 患者用資材：あり アイエーコール [®] （シスプラチン）を使った肝動注化学療法を受けられる方へ															
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：ランダ注、ブリプラチン注等 同効薬：エピルビシン塩酸塩															
7. 国際誕生年月日	1978 年 9 月（カナダ）															
8. 製造販売承認年月日 及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販 売開始年月日	動注用アイエーコール 50mg・100 mg <table><tr><th>販売名</th><th>製造販売承認 年月日</th><th>承認番号</th><th>薬価基準収載 年月日</th><th>販売開始年月日</th></tr><tr><td>動注用アイエー コール 50mg</td><td>2005 年 3 月 14 日</td><td>21700AMZ00557</td><td>2005 年 6 月 10 日</td><td>2005 年 6 月 13 日</td></tr><tr><td>動注用アイエー コール 100mg</td><td>2004 年 1 月 29 日</td><td>21600AMZ00029</td><td>2004 年 6 月 18 日</td><td>2004 年 7 月 12 日</td></tr></table>	販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日	動注用アイエー コール 50mg	2005 年 3 月 14 日	21700AMZ00557	2005 年 6 月 10 日	2005 年 6 月 13 日	動注用アイエー コール 100mg	2004 年 1 月 29 日	21600AMZ00029	2004 年 6 月 18 日	2004 年 7 月 12 日
販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日												
動注用アイエー コール 50mg	2005 年 3 月 14 日	21700AMZ00557	2005 年 6 月 10 日	2005 年 6 月 13 日												
動注用アイエー コール 100mg	2004 年 1 月 29 日	21600AMZ00029	2004 年 6 月 18 日	2004 年 7 月 12 日												
9. 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															
10. 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：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）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。															

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間

4年間 2004年1月29日～2008年1月28日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算 処理システム 用コード
動注用アイエーコ ール50mg	4291401D2022	4291401D2022	116650701	620002591
動注用アイエーコ ール100mg	4291401D1026	4291401D1026	116251601	620001919

14. 保険給付上の注意

該当しない

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. 1997 ; 27 (5) : 321-324 (PMID: 9390209)
- 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 1982 ; 79 (9) : 1800
- 3) Kajanti M, et al. : Regional intra-arterial infusion of cisplatin in primary hepatocellular carcinoma. A phase II study. Cancer 1986 ; 58 (11) : 2386-2388 (PMID: 3021314)
- 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 1988 ; 29 (2) : 197-202 (PMID: 2833919)
- 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. 1988 ; 24 (10) : 1671-1674 (PMID: 2850191)
- 6) 社内資料：原薬の安定性に関する資料 (1983. 09. 21 承認 ランダ注申請資料概要 ハ-1)
- 7) 第 16 改正日本薬局方解説書 C-1891-1897
- 8) 社内資料：安定性試験 (2004. 01. 29 承認 申請資料概要 ハ. 3.)
- 9) 第 I - II 相試験 (2004. 01. 29 承認、申請資料概要 ト. 1.)
- 10) 後期第 II 相試験 (2004. 01. 29 承認、申請資料概要 ト. 2.)
- 11) Zwelling LA, et al. : Mechanism of action of cis-dichlorodiammineplatinum (II) Cancer Treat Rep. 1979 ; 63 (9-10) : 1439-1444, (PMID: 387221)
- 12) 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 1985 ; 12 (11) : 2190-2195
- 13) 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 1982 ; 9 (4) : 624-631
- 14) 社内申請資料：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 (2004. 01. 29 承認、申請資料概要 ホ. 1. (1))
- 15) 社内資料 ノードマウス肝移植ヒト肝細胞癌に対する抗腫瘍効果 (2004. 01. 29 承認、申請資料概要 ホ. 1. (2))
- 16) 社内資料 ウサギ肝移植 VX2 癌に対する DDP-H 肝動脈内投与の抗腫瘍効果 (2004. 01. 29 承認、申請資料概要 ホ. 1. (3))
- 17) 社内資料 ヒトにおける成績 (第 I - II 相試験) (2004. 01. 29 承認、申請資料概要 ヘ. 3. (1))
- 18) 社内資料：ヒトにおける成績 (第 I - II 相試験) (2004. 01. 29 承認、申請資料概要 ヘ. 3. (2))
- 19) 社内資料：ヒトにおける成績 (第 I - II 相試験) (2004. 01. 29 承認、申請資料概要 ヘ. 3. (3))

- 20) 社内資料：動物における成績（2004.01.29 承認、申請資料概要 へ.2. (2)）
- 21) 堀内正敏ほか：Cis-dichlorodiammineplatinum (II) の体内動態
癌と化学療法 1982 ; 9 (4) : 632-637
- 22) 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 1982 ; 121 (11) : 963-965
- 23) 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 1982 ; 9 (1) : 55-65
- 24) 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 1993;38 (12) :
1497-1508
- 25) Pera MF, et al. : Effects of mannitol or furosemide diuresis on the ne-
phrotoxicity and physiological disposition of cis-dichlorodiammineplati-
num-(II) in rats. Cancer Res. 1979 ; 39 (4) : 1269-1278 (PMID: 421210)
- 26) Reddel RR, et al. : Ototoxicity in patients receiving cisplatin: impor-
tance of dose and method of drug administration. Cancer Treat. Rep.
1982 ; 66 (1) : 19-23 (PMID: 7198012)
- 27) 山下竜也, 金子周一：肝動脈内注入療法 肝臓 2002 ; 43 (6) : 258-265
- 28) 原発性肝癌取扱い規約（第4版）. 日本肝癌研究会 編, 2000 ; p. 11
- 29) Hadassa Roness, et al. : Prevention of Chemotherapy-induced ovarian
damage: possible roles for hormonal and non-hormonal attenuating
agents Hum. Reprod. Update. 2014 ; 20 (5) : 759-774 (PMID: 24833728)
- 30) Andrew J, et al. : Relative susceptibilities of male germ cells to ge-
netic defect induced by cancer chemotherapies. J. Natl. Cancer Inst.
Monogr. 2005 ; 34 : 31-35 (PMID: 15784819)
- 31) Ian D Morris : Sperm DNA damage and cancer treatment Int. J. Androl.
2002 ; 25 (5) : 255-261 (PMID: 12270021)
- 32) P M Petersen, et al. : Gonadal function in men with testicular cancer:
biological and clinical aspects APMIS 1998 ; 106 (1) : 24-36 (PMID:
9524559)
- 33) 西村一記ほか：日本周産期・新生児医学会雑誌 2015 ; 50 : 1322-1326
- 34) Rowinsky EK, et al. : Sequences of taxol and cisplatin: a phase I and
pharmacologic study. J. Clin. Oncol. 1991 ; 9 (9) : 1692-1703 (PMID:
1678780)
- 35) Gordon AN, 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. 1997 ; 15 (5) : 1965-1973
(PMID: 9164208)
- 36) Schweitzer VG, et al. : Ototoxic and nephrotoxic effects of combined
treatment with cis-diamminedichloroplatinum and kanamycin in the

- guinea pig. Otolaryngol Head Neck Surg. 1984 ; 92 (1) : 38-49 (PMID: 6422414)
- 37) Walker DA, et al. : Enhanced cis-platinum ototoxicity in children with brain tumours who have received simultaneous or prior cranial irradiation. Med. Pediatr. Oncol. 1989 ; 17 (1) : 48-52 (PMID: 2913475)
- 38) Maiese K, et al. : Intra-arterial cisplatin-associated optic and otic toxicity. Arch. Neurol. 1992 ; 49 (1) : 83-86 (PMID: 1728268)
- 39) Grossman SA, et al. : Decreased phenytoin levels in patients receiving chemotherapy. Am. J. Med. 1989 ; 87 (5) : 505-510 (PMID: 2683764)
- 40) 社内資料：ラットを用いた肝動脈及び静脈内投与による毒性比較試験 (2004. 01. 29 承認、申請資料概要 ニ. 1. (1))
- 41) 社内資料：イヌを用いた肝動脈及び静脈内投与による毒性比較試験 (2004. 01. 29 承認、申請資料概要 ニ. 1. (2))
- 42) 社内資料：肝硬変及び正常ラットを用いた単回投与毒性比較試験 (2004. 01. 29 承認、申請資料概要 ニ. 3. (1))
- 43) 社内資料：イヌを用いた肝動脈及び静脈内間歇投与による毒性比較試験 (2004. 01. 29 承認、申請資料概要 ニ. 2. (1))
- 44) 榊原常泰ほか：基礎と臨床 1981 ; 15 : 5752-5767
- 45) 朴 勺 ほか：泌尿紀要 1980 ; 26 : 813-817
- 46) WR Leopold, et al. : Cancer Res. 1979 ; 39 : 913-918 (PMID:427778)
- 47) 永岡隆晴 他：基礎と臨床 15 (12) : 5769-5781. 1981

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（2021年3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「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

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

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

9.4.3 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。[15.1.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠中にシスプラチンと他の抗悪性腫瘍剤を併用された患者で、児の奇形及び胎児毒性²⁴⁾が報告されている。また、動物実験で、ラットにおいて催奇形性、胎児致死率の増加、ウサギにおいて胎児致死率の増加が認められ、マウスにおいて催奇形性、胎児致死作用が報告されている。[2.3、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中に移行することが報告されている。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D (2020年9月)

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

1. 調剤・服薬支援に 際して臨床判断を 行うにあたっての 参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び 経管投与チューブ の通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし



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

2021 年 4 月作成

日本化薬 医療関係者向け情報サイト

<https://mink.nipponkayaku.co.jp/>