

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

アクプラ® 静注用10mg

アクプラ® 静注用50mg

アクプラ® 静注用100mg

Aqupla®

剤形	注射剤
製剤の規制区分	毒薬，処方箋医薬品（注意 - 医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	10 mg：1 瓶中 ネダプラチン 10mg 含有 50 mg：1 瓶中 ネダプラチン 50mg 含有 100 mg：1 瓶中 ネダプラチン 100mg 含有
一般名	和名：ネダプラチン 洋名：Nedaplatin
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	承認年月日：1995年6月30日 薬価基準収載：1995年8月25日 発売年月日：1995年9月12日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/

本 IF は 2017 年 5 月改訂（第 10 版，承継に伴う改訂）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，医薬品医療機器総合機構ホームページ
<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

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ホームページ（<http://www.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式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か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、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】

- ①IF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。
- ②IF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、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	18
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ..	18
2. 製品の治療学的, 製剤学的特性	1	2. 薬理作用	18
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	22
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	22
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	23
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸収	24
4. 分子式及び分子量	2	4. 分布	24
5. 化学名 (命名法)	2	5. 代謝	26
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2	6. 排泄	26
7. CAS 登録番号	2	7. トランスポーターに関する情報	27
III. 有効成分に関する項目	3	8. 透析等による除去率	27
1. 物理化学的性質	3	VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 ..	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	1. 警告内容とその理由	28
3. 有効成分の確認試験法	5	2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む) ..	28
4. 有効成分の定量法	5	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	29
IV. 製剤に関する項目	6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	29
1. 剤形	6	5. 慎重投与内容とその理由	29
2. 製剤の組成	6	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	30
3. 注射剤の調製法	6	7. 相互作用	31
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	6	8. 副作用	31
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	9. 高齢者への投与	43
6. 溶解後の安定性	8	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)	8	11. 小児等への投与	44
8. 生物学的試験法	11	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	44
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	11	13. 過量投与	44
10. 製剤中の有効成分の定量法	11	14. 適用上の注意	44
11. 力価	11	15. その他の注意	44
12. 混入する可能性のある夾雑物	11	16. その他	44
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	11	IX. 非臨床試験に関する項目	45
14. その他	11	1. 薬理試験	45
V. 治療に関する項目	12	2. 毒性試験	48
1. 効能又は効果	12	X. 管理的事項に関する項目	52
2. 用法及び用量	12	1. 規制区分	52
3. 臨床成績	12		

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	52
8. 同一成分・同効薬	52
9. 国際誕生年月日	52
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	52
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	53
17. 保険給付上の注意	53
XI. 文献	54
1. 引用文献	54
2. その他の参考文献	55
XII. 参考資料	55
1. 主な外国での発売状況	55
2. 海外における臨床支援情報	55
XIII. 備考	55
その他の関連資料	55

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、塩野義製薬研究所で創製された白金化合物ネダプラチンの注射用製剤である。

ネダプラチンは、アルコール結合を分子内に有し、生体内において加水分解され活性型アコ錯体を生成し、腫瘍細胞の DNA と結合して抗腫瘍効果を発揮する白金化合物である。

本剤は、1983 年から開始された基礎試験において、動物腫瘍及びヌードマウス移植ヒト腫瘍に対して、抗腫瘍作用を示した。本剤の第 1 相臨床試験は 1986 年から開始され、引き続き 1987 年から実施された第 2 相臨床試験において、頭頸部癌、肺小細胞癌、肺非小細胞癌、食道癌、膀胱癌、精巣（睾丸）腫瘍、卵巣癌及び子宮頸癌に対する効果が確認され、1995 年 6 月 30 日に製造承認を取得し、1995 年 9 月 12 日に販売を開始した。

1995 年 9 月 1 日から 3,107 例の使用成績調査を実施し、2001 年 9 月 28 日に再審査申請を行った結果、2007 年 3 月 23 日に薬事法第 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。

2016 年 7 月 1 日に、アクプラ静注用 10mg/50mg/100mg の販売を塩野義製薬株式会社より移管され、日医工株式会社が販売を開始した。2017 年 5 月 1 日に、本剤の製造販売承認が塩野義製薬株式会社から日医工株式会社へ承継された。

2. 製品の治療学的、製剤学的特性

- (1) 抗悪性腫瘍剤として国内で初めて開発された白金化合物である。（「I - 1. 開発の経緯」の項参照）
- (2) 腫瘍細胞の DNA 複製阻害作用により抗腫瘍作用を発揮する。〔*in vitro*〕（「VI - 2. 薬理作用」の項参照）
- (3) 血漿中において、ほとんどが蛋白非結合型（遊離型）白金化合物として存在する。（「VII - 2. 薬物速度論的パラメータ」の項参照）
- (4) 頭頸部癌、肺小細胞癌、肺非小細胞癌、食道癌、膀胱癌、精巣（睾丸）腫瘍、卵巣癌及び子宮頸癌に抗腫瘍効果を示す。（「V - 3. 臨床試験」の項参照）
- (5) 骨髄抑制作用、腎機能抑制作用等を有する薬剤であり、臨床試験において本剤に関連したと考えられる早期死亡例が認められているので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。（「VIII - 2. 禁忌内容とその理由」、 「VIII - 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）
- (6) 承認時における安全性評価対象例 597 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 569 例(95.3%)に認められた。再審査終了時における安全性評価対象例 3,091 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 2,339 例（75.67%）に認められた。（「VIII - 8. 副作用」の項参照）
- (7) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、骨髄抑制、腎不全、アダムス・ストークス発作、難聴・聴力低下、耳鳴、間質性肺炎、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）が報告されている。（「VIII - 8. 副作用」の項参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アクプラ®静注用10mg

アクプラ®静注用50mg

アクプラ®静注用100mg

(2) 洋名

Aqupla®

(3) 名称の由来

本薬が水（アクア）に溶解しやすい白金（プラチナ）化合物であることから命名された。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ネダプラチン（JAN）

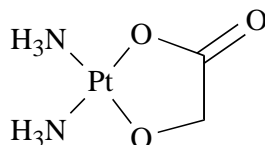
(2) 洋名（命名法）

Nedaplatin（JAN, INN）

(3) ステム

抗悪性腫瘍薬，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：C₂H₈N₂O₃Pt

分子量：303.18

5. 化学名（命名法）

cis - Diammineglycolatoplatinum（IUPAC）

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

治験成分記号：254-S

米国国立がん研究所登録番号：NSC 37510 1D

7. CAS 登録番号

95734-82-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

表Ⅲ - 1 溶解性

(測定温度 20℃)

溶媒	溶質 1g を溶かすに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方による溶解性の用語
水	66.7	やや溶けにくい
エタノール (95)	10000 以上	ほとんど溶けない
メタノール	10000 以上	ほとんど溶けない
アセトン	10000 以上	ほとんど溶けない
酢酸エチル	10000 以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10000 以上	ほとんど溶けない
クロロホルム	10000 以上	ほとんど溶けない
ヘキサン	10000 以上	ほとんど溶けない
1,4 - ジオキサン	10000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性はない。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

昇温により, 着色, 発泡等の変化を伴い分解し, 明確な融点は認められない。

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

分配比 (有機溶媒層の濃度 / 水層の濃度)

本品は pH6~12 において, 有機溶媒層にはほとんど分配しない。

表Ⅲ - 2 分配比

(測定温度: 室温)

有機溶媒	緩衝液							水
	pH 6	pH 7	pH 8	pH 9	pH 10	pH 11	pH 12	
クロロホルム	0.000	0.006	0.001	0.000	0.071	0.006	0.015	0.000
1 - オクタノール	0.027	0.003	0.006	0.012	0.021	0.040	0.070	0.018

(7) その他の主な示性値

pH 7.15 (0.6%溶液), pH 7.29 (1.0%溶液), pH 7.38 (1.4%溶液)

吸光度 E (204 nm) : 228 (水溶液: 0.02mg/mL)

モル吸光係数: $\epsilon = 6.89 \times 10^3$ (水溶液: 0.02mg/mL)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

奥田秀毅ほか：塩野義製薬製造本部内報告（1992）

(1) 苛酷試験，長期保存試験及び加速試験

1) 固体状態

試験項目：性状，確認試験，pH，純度試験，含量，分解生成物（薄層クロマトグラフィー，液体クロマトグラフィー）

表Ⅲ - 3 有効成分の安定性（固体状態）

(3 ロットの成績)

試験区分	保存条件，保存形態	保存期間	試験結果	
苛酷試験	加温保存	15℃，遮光，密栓，ガラス瓶	6 ヶ月	変化なし
		25℃，遮光，密栓，ガラス瓶	6 ヶ月	変化なし
		40℃，遮光，密栓，ガラス瓶	6 ヶ月	外観が微褐色～淡褐色となり，黒色の斑点を認めた以外は変化なし
		60℃，遮光，密栓，ガラス瓶	6 ヶ月	外観が淡褐色～褐色となり，黒色の斑点を認めた以外は変化なし
	加湿保存	5℃，75%RH，遮光，ガラス瓶	6 ヶ月	変化なし
		25℃，90%RH，遮光，ガラス瓶	6 ヶ月	外観が微灰白色～灰白色となり，黒色の斑点を認めた以外にほとんど変化なし
		40℃，75%RH，遮光，ガラス瓶	6 ヶ月	外観が灰白色～灰色となり，黒色の斑点を認めた以外にほとんど変化なし
	曝光保存	25℃，白色光 5000 Lx シャーレに入れて保存	15 日	外観が淡黄褐色となり，黒色の斑点を認めた以外に変化なし
	長期保存試験	5℃，遮光，密栓，ガラス瓶	36 ヶ月	変化なし
加速試験	25℃，75%RH，遮光，ガラス瓶	6 ヶ月	変化なし	

2) 溶液状態（濃度 10 mg/mL）

試験項目：性状，pH，純度試験，含量，分解生成物（薄層クロマトグラフィー，液体クロマトグラフィー）

表Ⅲ - 4 有効成分の安定性（液体状態）

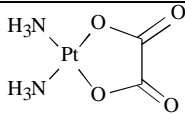
(3 ロットの成績)

試験区分	試料液	保存条件	保存期間	試験結果
苛酷試験	水溶液	25℃ 散光	48 時間	薄層クロマトグラムで異種スポットを認めた以外変化は認められなかった。
	アルカリ性溶液 (希水酸化 Na 試液)	25℃ 散光	48 時間	薄層クロマトグラムで異種スポット及び 18～19%の含量低下を認めた。
	酸性溶液 (0.1 mol/L 塩酸試液)	25℃ 散光	4 時間	溶解直後ほとんど分解し，淡黄色の沈殿を認めた。

(2) 強制分解による生成物

オキサラト体はネダプラチンの酸化生成物であり、合成工程で副反応生成物として生成するほか、苛酷条件の分解生成物としても生成する。

表Ⅲ - 5 オキサラト体に関する一般的事項

化学名	<i>cis</i> - Diammineoxalatoplatinum
化学構造式	
分子式	C ₂ H ₆ N ₂ O ₄ Pt
分子量	317.16

3. 有効成分の確認試験法

(1) 呈色反応

本品の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に *N,N* - ジメチル - *p* - ニトロソアニリンのエタノール溶液を加えて加熱するとき、液は赤橙色を呈する。

(2) 呈色沈殿反応

本品の水溶液に塩酸を加えて振り混ぜるとき、淡黄色の沈殿を生じる。

(3) 赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により測定し、本品及びネダプラチン標準品のスペクトルを比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：アセトニトリル，水混液

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

表IV - 1 組成・性状

販売名	アクプラ静注用10mg	アクプラ静注用50mg	アクプラ静注用100mg
成分・含量 (1 瓶中)	ネダプラチン 10 mg	ネダプラチン 50 mg	ネダプラチン 100 mg
添加物	デキストラン 70 10 mg	デキストラン 70 50 mg	デキストラン 70 100 mg
性状・剤形	白色～微黄白色の軽質の塊である。 (注射剤；凍結乾燥品)	白色～微黄白色の軽質の塊である。 (注射剤；凍結乾燥品)	白色～微黄白色の軽質の塊である。 (注射剤；凍結乾燥品)
pH	6.5～7.5 0.02g/mL 水溶液	6.5～7.5 0.02g/mL 水溶液	6.5～7.5 0.02g/mL 水溶液
浸透圧比*	約 0.1 0.02g/mL 水溶液	約 0.1 0.02g/mL 水溶液	約 0.1 0.02g/mL 水溶液

※：生理食塩液に対する比

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

(「剤形の区別, 外観及び性状」の項参照)

(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

(「剤形の区別, 外観及び性状」の項参照)

(2) 添加物

(「剤形の区別, 外観及び性状」の項参照)

(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

本剤投与時, 投与量に応じて 300 mL 以上の生理食塩液又は 5%キシリトール注射液に溶解する。

4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

奥田秀毅ほか：塩野義製薬製造本部部内報告（1992）

静注用 10mg/50mg/100mg 3 製剤の予備試験の結果、3 製剤について差は認められなかったため、「静注用 100mg」を用いて製剤の安定性試験を実施した。

表IV - 2 予備試験

保存条件	40℃・75%RH, 遮光					
保存状態	密封容器（ガラス瓶）					
製剤	静注用 10mg		静注用 50mg		静注用 100mg	
ロット No.	9701 - A		9601 - A		9601	
保存期間	初期値	2 ヶ月	初期値	2 ヶ月	初期値	2 ヶ月
性状	白色の軽質の塊	変化なし	微黄白色の軽質の塊	変化なし	微黄白色の軽質の塊	変化なし
含量*1 (%)	101.9	100.3	99.4	100.3	101.3	100.6
分解生成物*2	ネダブラチンの他にわずかにオキサラト体のピークを認める	変化なし	ネダブラチンの他にわずかにオキサラト体のピークを認める	変化なし	ネダブラチンの他にわずかにオキサラト体のピークを認める	変化なし

*1：表示含量に対する含量（%），測定法；液体クロマトグラフィー

*2：分解生成物の測定法；薄層クロマトグラフィー及び液体クロマトグラフィー

(1) 苛酷試験

表IV - 3 製剤の安定性試験（苛酷試験）

(3 ロットの成績)

	保存	保存条件（保存形態）	保存期間	結果
苛酷試験	加温保存	60℃, 遮光 (ガラス瓶)	6 ヶ月	性状は灰褐色に, 溶状は褐色澄明に変化した。pH は低下傾向を示し, 含量*が約 7%低下した。
	加湿保存	40℃・75%RH, 遮光, 開栓 (瓶開栓)	7 日	著明な外観変化（収縮, 黒色斑点）を認め, 含量*が約 2 ~ 3%低下し, 分解物の生成を認めた。
	曝光保存	25℃, 白色光 5000 lx (ガラス瓶)	15 日	性状は淡黄色に, 溶状は微黄褐色澄明に変化した。含量*は約 13%低下し, 分解物の生成を認めた。

*：含量の測定法；液体クロマトグラフィー

(2) 長期保存試験

25℃, 遮光, 密封容器（ガラス瓶）

表IV - 4 製剤の安定性（長期保存試験）

(3 ロットの成績)

試験項目	試験開始時	保存期間		
		12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
性状	微黄白色の軽質の塊	変化なし	変化なし	変化なし
溶状	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
pH	7.04~7.06	6.91~6.93	6.99~7.09	6.90~6.94
分解物 (%)	< 0.08	< 0.08	< 0.08	< 0.08~0.09
含量 (%) *	100.3~101.3	99.3~99.8	98.7~100.7	99.7~101.0

*：表示含量に対する含量（%），測定法；液体クロマトグラフィー

(3) 加速試験

表IV - 5 製剤の安定性 (加速試験)

(3ロットの成績)

区分	保存条件 (保存形態)	保存期間	結果
加速試験	40℃・75%RH, 遮光 (ガラス瓶)	6 ヶ月	性状は6 ヶ月間変化なく pH がわずかに低下し, 2~4%の含量*低下を認めたが, 他の項目は規格限度内であり, 長期間の安定性が推定された。

* : 含量の測定法 ; 液体クロマトグラフィー

6. 溶解後の安定性

奥田秀毅ほか : 塩野義製薬製造本部部内報告 (1992)

5%キシリトール注射液及び生理食塩液を用い, 100mg/500mL の濃度にて, 安定性試験を実施した。(25℃, 散光下)

表IV - 6 溶解後の安定性

(3ロットの成績)

輸液	試験項目	溶解直後	6 時間	24 時間	48 時間
5%キシリトール注射液	性状	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.59~6.71	6.38~6.56	5.99~6.13	5.65~5.74
	含量 (%) *	98.9~101.1	97.2~100.4	95.7~98.1	91.9~93.2
生理食塩液	性状	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.62~6.69	7.15~7.22	7.62~7.83	7.73~7.81
	含量 (%) *	98.5~101.0	95.8~97.9	93.2~95.8	90.2~92.9

* : 表示含量に対する含量 (%) , 測定法 ; 液体クロマトグラフィー

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

本資料の情報に関する注意

本資料には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており, あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり, 可否を示すものではない。

(1) 各種輸液を用い, 100mg/500mL の濃度にて, 配合変化試験を実施した。(25℃, 散光下)

表IV - 7 各種輸液との配合変化

(3ロットの成績)

販売名 [成分名等]	試験項目	配合直後	6 時間	24 時間
大塚糖液5% ^{注1)} [ブドウ糖注射液]	性状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	5.39~5.41	5.59~5.61	5.29~5.32
	含量 (%) *	100.1~100.4	96.3~97.1	78.9~80.1
20%マンニトール注射液「YD」 ^{注1)} [D-マンニトール注射液]	性状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	6.38~6.41	6.22~6.25	5.78~5.85
	含量 (%) *	101.5~102.0	99.1~99.2	92.8~94.1
リンゲル液「フソー」 ^{注1)} [リンゲル液]	性状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	6.18~6.21	7.30~7.35	7.49~7.51
	含量 (%) *	101.3~103.0	97.4~97.8	94.2~96.3
ハイ・ブレイミン注-10% ^{注1)} [高カロリー輸液用総合アミノ酸製剤]	性状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	5.65	5.63~5.65	5.60~5.61
	含量 (%) *	90.6~93.7	15.8~19.4	≒0
ハイカリック液-1号 ^{注1), 2)} [高カロリー輸液用基本液]	性状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	4.43	4.48~4.49	4.46
	含量 (%) *	73.6~81.6	25.3~26.5	5.7~6.5

* : 表示含量に対する含量 (%) , 測定法 ; 液体クロマトグラフィー

注1) アクプラ静注用 10 mg/50 mg/100 mg

使用上の注意（一部抜粋）

8. 適用上の注意

(2) 調製時

2) 本剤を点滴静注する際、アミノ酸輸液、pH5以下の酸性輸液（電解質補液、高カロリー輸液用基本液、5%果糖注射液等）を用いると分解が起こるので避けること。

注2) ハイカリック液-1号の添付文書には「末梢静脈内に点滴静注しないこと」と記載されている。

薬剤の販売名は2012年10月時点での各社添付文書を参考とした。
 使用に際しては最新の添付文書情報を確認すること。
 奥田秀毅ほか：塩野義製薬製造本部部内報告（1992）

(2) 各種輸液との配合変化

本剤 100mg 1瓶を各種輸液から分取した 10mL で溶解し、残りの輸液と配合して変化を検討した。（室温，散光下）

表IV - 8 各種輸液との配合変化

(3ロットの成績)

販売名 [成分名等]	試験項目	配合直後	3時間	6時間	24時間
イントラリポス輸液20% [ダイズ油]	外観	白色乳濁	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	7.97	7.82	7.79	7.71
	含量 (%) *	98.9	98.5	98.6	96.2
ラクテック注 [乳酸リンゲル液]	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.69	7.09	7.22	7.45
	含量 (%) *	99.6	95.4	93.7	91.4
マルトス輸液10% ^注 [マルトース水和物]	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.30	5.77	5.53	5.22
	含量 (%) *	97.1	94.9	93.4	78.9
ラクテックG輸液 [乳酸リンゲル液 (ソルビトール加)]	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.51	6.96	7.12	7.31
	含量 (%) *	98.3	93.4	91.9	85.8
ヴィーンF注 [酢酸リンゲル液]	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	7.01	7.14	7.20	7.40
	含量 (%) *	96.9	93.9	91.9	88.8
ヘスパンダー輸液 ^注 [ヒドロキシエチルデンプン 70000 配合剤]	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.03	6.47	6.67	6.95
	含量 (%) *	101.0	84.0	79.2	72.2
マックアミン輸液 ^注 [総合アミノ酸・グリセリン配合 剤]	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.75	6.75	6.75	6.78
	含量 (%) *	94.4	73.7	52.9	0.0
ソリタ-T3号輸液 ^注 [維持液]	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.16	5.35	5.45	5.60
	含量 (%) *	98.6	54.7	42.9	25.5
ソリタ-T2号輸液 ^注 [脱水補給液]	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.08	5.23	5.25	5.28
	含量 (%) *	94.3	29.1	16.7	8.7
ソリタ-T1号輸液 ^注 [開始液]	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.16	5.49	5.58	5.73
	含量 (%) *	89.9	40.2	28.9	17.3

続き

販売名 [成分名等]	試験項目	配合直後	3 時間後	6 時間後	24 時間後
ポタコールR輸液 ^注 [マルトース加乳酸リンゲル]	外観 pH 含量 (%) *	無色澄明 4.89 89.2	変化なし 5.01 9.9	変化なし 5.05 6.0	変化なし 5.04 0.8
フルクトラクト注 ^注 [維持液]	外観 pH 含量 (%) *	無色澄明 4.90 79.8	変化なし 4.90 14.2	変化なし 4.90 7.3	変化なし 5.03 3.7
アミカリック輸液 ^注 [アミノ酸・糖・電解質]	外観 pH 含量 (%) *	無色澄明 5.07	変化なし 5.14	変化なし 5.15	微黄色澄明 5.04
プラスアミノ輸液 ^注 [総合アミノ酸製剤]	外観 pH 含量 (%) *	無色澄明 4.54	変化なし 4.55	変化なし 4.57	変化なし 4.52
アミバレン輸液 ^注 [高カロリー輸液用総合アミノ酸製剤]	外観 pH 含量 (%) *	無色澄明 7.10	変化なし 7.10	変化なし 7.10	微黄色澄明 6.94
メイロン静注7% [炭酸水素ナトリウム注射液]	外観 pH 含量 (%) *	無色澄明 8.31	変化なし 8.29	変化なし 8.29	変化なし 8.22

*：表示含量に対する含量 (%)，測定法；液体クロマトグラフィー

注：アクブラ静注用 10 mg/50 mg/100 mg

使用上の注意（一部抜粋）

8. 適用上の注意

(2) 調製時

- 2) 本剤を点滴静注する際、アミノ酸輸液、pH5 以下の酸性輸液（電解質補液、高カロリー輸液用基本液、5%果糖注射液等）を用いると分解が起こるので避けること。

薬剤の販売名は 2012 年 10 月時点での各社添付文書を参考とした。
使用に際しては最新の添付文書情報を確認すること。
浅田 與ほか：塩野義製薬製造本部部内報告（1995）

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

(1) 呈色反応

本品の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に *N,N*-ジメチル-*p*-ニトロソアニリンのエタノール溶液を加えて加熱するとき、液は赤橙色を呈する。

(2) 呈色沈殿反応

本品の水溶液に塩酸を加えて振り混ぜるとき、淡黄色の沈殿を生じる。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：アセトニトリル、水混液

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

原薬合成工程中使用するグリコール酸、銀（硝酸銀）及び副反応生成物のオキサラト体の混入が予想されるが、それらの含有率は、0.05%以下、8ppm 以下及び検出限界（0.075%）前後と極めて少なかった。

グリコール酸：HOOC - CH₂OH

硝酸銀：AgNO₃

オキサラト体：（「Ⅲ - 2. 有効成分の各種条件下における安定性」の項参照）

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，肺非小細胞癌，食道癌，膀胱癌，精巣（睾丸）腫瘍，卵巣癌，子宮頸癌

2. 用法及び用量

- (1) 通常，成人にはネダプラチンとして1日1回80～100mg/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コースとし，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) 本剤投与時，投与量に応じて300mL以上の生理食塩液又は5%キシリトール注射液に溶解し，60分以上かけて点滴静注する。
- (3) 本剤の投与に引き続き1000 mL以上の輸液を点滴静注する。

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

1) 疾患別奏効率

第2相臨床試験は1回80～100mg/m²を4週間ごと点滴静注にて実施された。有効性評価対象例418例における疾患別奏効率は次のとおりである。

表V - 1 疾患別奏効率

疾患名	有効性 評価対 象例数	奏効度別例数					疾患別奏効率 ^{*6} 〔奏効（CR+PR）例数 ／有効性評価対象例数〕
		CR ^{*1}	PR ^{*2}	MR ^{*3}	NC ^{*4}	PD ^{*5}	
頭頸部癌 ^{1,2)}	90	11	27	5	30	17	42.2% (38/90)
肺小細胞癌 ³⁾	22	0	9	0	9	4	40.9% (9/22)
肺非小細胞癌 ^{3,4)}	103	1	16	4	53	29	16.5% (17/103)
食道癌 ⁵⁾	29	0	15	2	7	5	51.7% (15/29)
膀胱癌 ⁶⁾	21	2	6	2	7	4	38.1% (8/21)
精巣（睾丸）腫瘍 ⁶⁾	15	6	6	0	0	3	80.0% (12/15)
卵巣癌 ⁷⁾	59	4	18	10	21	6	37.3% (22/59)
子宮頸癌 ^{7,8)}	79	8	24	7	28	12	40.5% (32/79)

*1：complete response（著効）

*2：partial response（有効）

*3：minor response（やや有効）

*4：no change（不変）

*5：progressive disease（進行）

*6：奏効（CR+PR）例数/有効性評価対象例数×100

2) 組織型別奏効率

第2相臨床試験は1回80~100mg/m²を4週間ごと点滴静注にて実施された。

有効性評価対象例418例における組織型別奏効率は次のとおりである。

表V - 2 組織型別奏効率

疾患名	組織型	有効性 評価対 象例数	CR* ¹ (例数)	PR* ² (例数)	組織型別奏効率* ³ (%)
頭頸部癌 ^{1,2)}	扁平上皮癌	80	10	25	43.8
	腺癌	3	1	0	—
	未分化癌	3	0	2	—
	腺様嚢胞癌	3	0	0	—
	粘表皮癌	1	0	0	—
肺小細胞癌 ³⁾		22	0	9	40.9
肺非小細胞癌 ^{3,4)}	腺癌	71	1	5	8.5
	扁平上皮癌	25	0	10	40.0
	大細胞癌	5	0	0	—
	腺扁平上皮癌	2	0	1	—
食道癌 ⁵⁾	扁平上皮癌	29	0	15	51.7
膀胱癌 ⁶⁾	移行上皮癌	18	1	6	38.9
	未分化癌	2	1	0	—
	腺癌	1	0	0	—
精巣(睾丸)腫瘍 ⁶⁾	セミノーマ	2	0	1	—
	非セミノーマ	13	6	5	84.6
卵巣癌 ⁷⁾	腺癌	52	3	18	40.4
	未分化癌	2	0	0	—
	扁平上皮癌	1	0	0	—
	悪性ブレンナー腫瘍	1	1	0	—
	胎芽性癌	1	0	0	—
	肉腫	1	0	0	—
	顆粒膜細胞腫	1	0	0	—
子宮頸癌 ^{7,8)}	扁平上皮癌	66	8	22	45.5
	腺癌	10	0	2	20.0
	腺扁平上皮癌	3	0	0	—

*1 : complete response (著効)

*2 : partial response (有効)

*3 : 奏効 (CR+PR) 例数/有効性評価対象例数×100

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 単回投与による第1相臨床試験⁹⁾

各種悪性腫瘍患者 28 例に対し、本剤 1 回投与量を 10^{*}、20^{*}、40^{*}、80、100、120mg/m^{2*}へと順次増量し、単回投与時における最大許容投与量（以下、MTD と略す。）、投与量規制因子（以下、DLF と略す。）の検討を行った。また、副作用症状及び臨床検査値異常について投与量別に検討した。

①副作用症状は、悪心・嘔吐、食欲不振が主体であり、発現頻度も高く、80 mg/m²以上の投与例では Grade 3 の発現症例が 1/3 以上を占めたが、適切な処置が可能であり、全例 3 日以内に軽減又は消失した。

②臨床検査値異常としては骨髄抑制、特に血小板減少が 80mg/m² 投与時から発現頻度、Grade とも高度となり、120mg/m^{2*}量では 5 例中 2 例に Grade 4 の異常を認めた。血小板数は約 3 週間後に最低値に達し、回復に 7~10 日を要した。白血球減少、血色素減少も投与量に応じて著明となったが血小板減少より軽度であった。

③輸液等による水分補給なしで実施した。腎機能障害に関しては 120mg/m^{2*}量で BUN 上昇が 5 例中 1 例（Grade 1）に認められ、SCr 上昇は 1 例もみられなかった。

なお、120mg/m^{2*}投与の 1 例（乳癌**症例）で 20%程度の腫瘍縮小がみられた。

以上の成績から、本剤の DLF は血小板減少を主体とする骨髄抑制であり、MTD は 120g/m^{2*}と考えられた。本剤の第 2 相臨床試験実施時の 1 回投与量は、MTD (120mg/m^{2*}) から 1 段階低用量である 100mg/m²とし、特に血小板減少を主とする骨髄抑制に注意しながら 4 週間ごとに点滴静注する方法が適当であると考えられた。

2) 5 日間持続投与*による第 1 相臨床試験¹⁰⁾

各種悪性腫瘍患者 15 例に対し、本剤 5 日間持続投与量は、初回投与量を 1 日 10mg/m² (1 コース・5 日間あたり) とし、用量増加は 50、75、87.5 及び 100mg/m² (1 コース・5 日間あたり) へと設定し、MTD、DLF 及び至適投与量並びに体内動態の検討を行った。

MTD は、87.5mg/m²/120 時間 (1 日 17.5mg/m²) であり、血小板減少及び好中球減少が DLF であった。腎毒性、悪心・嘔吐、末梢神経障害等は軽度であった。血小板数及び好中球数の最低値はそれぞれ投与後 4 週間目、5 週間目に観察された。

5 日間持続投与による第 2 相臨床試験の推奨投与量は 5 日間で 75.5mg/m²(1 日 15.1 mg/m²) を 1 コースとし、それを 6 週間ごとに点滴静注することが適当と判断された。

上記の 75.5mg/m²/5 日間投与時における遊離型白金濃度 AUC は、100mg/m²/30 分の単回投与時の AUC とほぼ同じであり、単回投与法に比べて特に利点がないと判断されたので、この投与方法に基づいた第 2 相臨床試験は実施されなかった。

*：承認外用法・用量（「V - 2. 用法及び用量」の項参照）

**：承認外効能・効果（「V - 1. 効能又は効果」の項参照）

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

頭頸部癌^{1,2)}、肺小細胞癌³⁾、肺非小細胞癌^{3,4)}、食道癌⁵⁾、膀胱癌⁶⁾、精巣(睾丸)腫瘍⁶⁾、卵巣癌⁷⁾、子宮頸癌^{7,8)}等に対する腫瘍効果、安全性及び至適用法・用量について検討を行った。

- 1) 各種腫瘍に対して、1回 100mg/m²を4週ごと2回以上点滴静注し、頭頸部癌 42.2% (38例/90例)、肺小細胞癌 40.9% (9例/22例)、肺非小細胞癌 16.5% (17例/103例)、食道癌 51.7% (15例/29例)、膀胱癌 38.1% (8例/21例)、精巣(睾丸)腫瘍 80.0% (12例/15例)、卵巣癌 37.3% (22例/59例)、子宮頸癌 46.3% (19例/41例)とすぐれた奏効率が得られた。副作用としては血小板減少、白血球減少、血色素減少等がみられ、骨髄抑制に特に留意すべきと考えられた。主な副作用症状として、悪心・嘔吐、食欲不振が認められた。特に子宮頸癌に対し、高い奏効率(46.3%)が得られたが、反面、骨髄抑制等の副作用も少なくなく、1回 80mg/m²に減量した場合、1回 100mg/m²に比して有効性と安全性がどうなるかについて、改めて検討した。
- 2) 子宮頸癌での 80mg/m²を4週ごと2回以上点滴静注では、奏効率 34.2% (13例/38例)であり、100mg/m²投与時と比して奏効率はやや低下したが、それでもなおすぐれた奏効率と判断された。この1回 80mg/m²は例えば、高齢者や全身状態に不安のある症例に対して有用な投与方法と考えられた。

(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

該当資料なし

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）

①使用成績調査

1995年9月1日から1999年3月31日にわたり、全例調査方式による使用成績調査を実施し、555施設から3107症例を収集した。

ア. 奏効率

使用成績調査で収集した3107症例のうち、有効性評価対象例1930例（内訳：男性1,010例，女性920例，年齢；14～89歳）における疾患別奏効率は次のとおりであった。

表V - 3 使用成績調査での総合効果（奏効率）

疾患名	有効性 評価対 象例数	奏効度別例数					奏効率 ^{*6} 〔 奏効（CR+PR）例数 ／有効性評価対象例数 〕
		CR ^{*1}	PR ^{*2}	MR ^{*3}	NC ^{*4}	PD ^{*5}	
頭頸部癌	509	80	176	76	121	56	50.3%（256/509）
肺小細胞癌	66	8	22	8	13	15	45.5%（30/66）
肺非小細胞癌	413	6	80	53	169	105	20.8%（86/413）
食道癌	215	10	72	17	60	56	38.1%（82/215）
膀胱癌	40	2	15	6	11	6	42.5%（17/40）
精巣（睾丸）腫瘍	10	2	4	1	3	0	60.0%（6/10）
卵巣癌	171	12	58	16	48	37	40.9%（70/171）
子宮頸癌	506	55	203	40	126	82	51.0%（258/506）
合計	1930	175	630	217	551	357	41.7%（805/1930）

*1：complete response（著効）

*2：partial response（有効）

*3：minor response（やや有効）

*4：no change（不変）

*5：progressive disease（進行）

*6：奏効（CR+PR）例数/有効性評価対象例数×100

イ. 安全性

使用成績調査で収集した3107症例のうち、安全性評価対象例3091例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は2339例（75.67%）に認められた。

主な副作用は、悪心224例（7.25%）、嘔吐138例（4.46%）、食欲不振105例（3.40%）等の消化器症状、脱毛73例（2.36%）であった。このうち重篤な症例は、悪心8例（0.26%）、嘔吐7例（0.23%）、脱毛12例（0.39%）等であった。

主な臨床検査値の異常変動は、白血球減少1521例（49.21%）、ヘモグロビン減少729例（23.58%）、血小板減少1329例（43.00%）等の骨髄抑制であった。このうち重篤な症例は、白血球減少379例（12.26%）、血小板減少340例（11.00%）であり、本剤の投与量規制因子と考えられた。腎機能異常はBUN上昇201例（6.50%）、血清クレアチニン上昇95例（3.07%）等であり、重篤な症例は、BUN上昇18例（0.58%）等であった。また、肝機能異常はAST（GOT）上昇221例（7.15%）、ALT（GPT）上昇259例（8.38%）等であった。

（「Ⅷ - 8. 副作用」の項中の「表Ⅷ - 5 副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況」の表参照）

②市販後臨床試験

子宮頸癌¹⁾：アクブラの子宮頸癌を対象とした第3相臨床試験のための用量設定試験
—アクブラと放射線療法との同時併用—

2001年4月から2004年3月にわたり、全国8施設において実施した。放射線療法は子宮頸癌取扱い規約に示された標準治療に従って実施し、本剤は80mg/m²（レベル1）、90g/m²（レベル2）を投与した。その結果、本併用療法における本剤の最大耐量は90mg/m²、推奨用量は80mg/m²となった。

ア．奏効率：本剤投与80mg/m²での奏効率*は100%（10例/10例）であった。

*：奏効（著効+有効）例数/有効性評価対象例数×100

イ．安全性：発現した主な副作用は悪心、食欲不振等の消化器障害及び白血球減少、色素減少、血小板減少等の骨髄抑制であったが、頻度、程度共に本剤投与80mg/m²では本剤投与90mg/m²に比べて軽度であった。

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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

CDDP（シスプラチン），CBDCA（カルボプラチン）

2. 薬理作用

（1）作用部位・作用機序

1) 作用部位

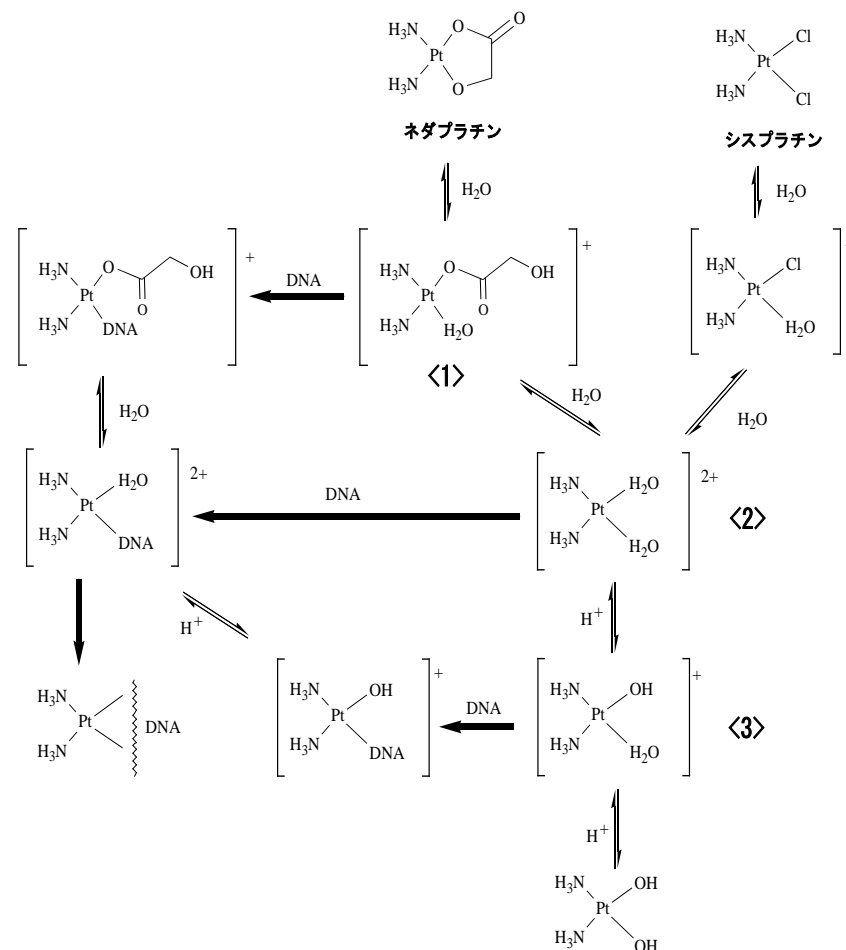
腫瘍細胞の DNA

2) 作用機序

ネダプラチンは細胞内に入った後，グリコレート配位子のアルコール性酸素と白金の結合が切れて，白金に水が付加したイオン種〈1〉を生成する。次に，一方が外れたグリコレート配位子〈1〉は，不安定になって脱離し，種々のイオン種〈2〉あるいは〈3〉に変化し，これらのイオン種が DNA と結合する。

このように本薬は CDDP と同様の経路で DNA と結合し，その結果，DNA の複製を阻害することにより抗腫瘍作用を示すと考えられる¹²⁾。

なお，本薬あるいは CDDP と DNA との反応においても，結合塩基の種類は完全に一致していることが確認されている¹³⁾。



図VI - 1 ネダプラチンとシスプラチン（CDDP）の推定水和化経路と DNA への結合

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 腫瘍細胞増殖抑制作用 (*in vitro*)

MTT法(テトラゾリウム塩染色法)により測定した50%増殖抑制濃度(IC₅₀*)は、マウス腫瘍細胞株(P388, P388/ADM, Lewis 肺癌)並びにヒト腫瘍の培養細胞株(肺大細胞癌株Lu-99, 肺扁平上皮癌株RERF-LC-AI, 白血病株CCRF-CEM及びK562)に対してはいずれも1 µg/mL以下, ヒト肺腺癌株A549に対しては1.6 µg/mL, ヒト大腸癌株HT-29に対しては3.7 µg/mL, ヒト正常肺細胞株(CCD-19Lu, WI-38)及びヒト正常羊膜細胞株(WISH, FL)に対しては6.5~12.5 µg/mLであった。ヒト大腸癌株HT-29とヒト正常細胞株のIC₅₀に差は認められなかったが, 他の腫瘍細胞株に対してはヒト正常細胞株に比較して細胞増殖を選択的に抑制する傾向がみられた^{14,15)}。

表VI-1 腫瘍細胞増殖抑制作用

細胞名	細胞株の由来	IC ₅₀ * (µg/mL)		
		ネダプラチン	CDDP	CBDCA
CCD-19Lu	ヒト正常肺細胞	8.4 ± 4.7	9.6 ± 0.40	34.9 ± 20.3
WI-38	ヒト正常肺細胞	9.8 ± 0.21	3.7 ± 0.42	26.1 ± 1.8
WISH	ヒト正常羊膜細胞	12.5 ± 2.6	3.6 ± 0.52	56.2 ± 6.3
FL	ヒト正常羊膜細胞	6.5 ± 0.40	1.6 ± 0.20	26.0 ± 3.1
P388	マウス白血病	0.12 ± 0.025	0.068 ± 0.018	1.6 ± 1.3
P388/ADM	ADM耐性マウス白血病	0.18 ± 0.075	0.13 ± 0.021	1.0 ± 0.68
Lewis	マウス肺癌	0.99 ± 0.18	0.66 ± 0.046	9.2 ± 1.7
Lu-99	ヒト肺大細胞癌	0.42 ± 0.16	0.28 ± 0.01	2.9 ± 1.1
A549	ヒト肺腺癌	1.6 ± 0.93	1.1 ± 0.38	17.4 ± 1.7
RERF-LC-AI	ヒト肺扁平上皮癌	0.82 ± 0.16	0.53 ± 0.30	8.0 ± 0.1
CCRF-CEM	ヒト急性リンパ性白血病	0.28 ± 0.12	0.20 ± 0.01	2.9 ± 0.2
K562	ヒト慢性骨髄性白血病	1.0 ± 0.0058	0.35 ± 0.025	7.1 ± 0.89
HT-29	ヒト大腸癌	3.7 ± 0.50	1.9 ± 1.1	17.9 ± 6.7

(mean ± S.D., n = 3)

* : 50% inhibitory concentration

2) 抗腫瘍作用 (マウス, ラット)

①可移植性動物腫瘍株に対する効力

マウス (DBA/2 系等) 及びラット (Wistar 系) におけるネダプラチン, CDDP 及び CBDCA の抗腫瘍作用を腫瘍移植部位, 投与方法別に検討した。マウスの白血病 (P388, L1210), B16 メラノーマ, Colon 26 結腸癌, Lewis 肺癌及びラットの Walker 256 肉腫において, 延命率 (最高 ILS%) 及び化学療法係数は次のとおりであった¹⁶⁾。

表VI - 2 動物腫瘍系におけるネダプラチン, CDDP, CBDCA の抗腫瘍作用の比較

腫瘍	移植部位	投与方法		ネダプラチン			CDDP			CBDCA		
		経路	日数	最高 ILS% ^{注1}	投与量 ^{注2} (mg/kg/日)	化学療法係数 ^{注3}	最高 ILS% ^{注1}	投与量 ^{注2} (mg/kg/日)	化学療法係数 ^{注3}	最高 ILS% ^{注1}	投与量 ^{注2} (mg/kg/日)	化学療法係数 ^{注3}
マウス腫瘍系(n=7) P388 白血病	腹腔内	静脈内	単回	96	40	5.3 (40/7.6)	68	8	5.0 (8/1.6)	44	120	2.0 (120/60)
P388 白血病	腹腔内	静脈内	連続5日	104	16	3.2 (80/25)	47	2	1.4 (10/7)	30	64	1.0 (320/320)
L1210 白血病	腹腔内	静脈内	連続5日	41	16	1.4 (80/56)	41	4	1.5 (20/13)	22	64	<1.0 (無効)
B16 メラノーマ	腹腔内	腹腔内	単回	>182	40	8.3 (40/4.8)	114	10	10.0 (10/1)	71	100	2.7 (100/37)
	腹腔内	静脈内	単回	>184	40	2.7 (40/15)	94	8	1.9 (8/4.2)	35	120	1.1 (120/105)
Colon26 結腸癌	腹腔内	腹腔内	単回	>156	40	6.8 (40/5.9)	>146	10	6.1 (10/1.65)	84	120	3.4 (120/35)
Lewis 肺癌	皮下	腹腔内	連続5日	>53	15.6	2.2 (78/35)	49	2.7	1.4 (13.5/10)	7	32	<1.0 (無効)
ラット腫瘍系(n=6) Walker256 肉腫	皮下	静脈内	連続5日	>348	4	9.8 (20/2.05)	>320	1	2.7 (5/1.85)	>348	10	6.3 (50/7.9)

注1: ILS% (increased life span% : 延命率) = [(投与群の平均生存日数 - 対照群の平均生存日数) / 対照群の平均生存日数] × 100
いずれの試験系も延命効果は無処置対照群と治療群間の差の推計学的有意水準を Student の t 検定で求めた。

注2: 最高の ILS% を得たときの投与量を mg/kg/日にて示した。

注3: 化学療法係数 = 最高の ILS% 時の総投与量 / ILS 30% 時の総投与量

②移植ヒト腫瘍株に対する効力

ヌードマウス (BALB/c - nu/nu) に移植したヒトの肺癌株 (6 株), 頭頸部癌株 (3 株), 食道癌株 (1 株) 及び子宮頸癌株 (2 株) に, LD₅₀ の 1/2 量及び 1/4 量のネダプラチン, CDDP 及び CBDCA を単回静脈内投与した。LD₅₀ の 1/2 量投与において, ネダプラチンは肺癌株 (4 株), 食道癌株 (1 株), 子宮頸癌株 (1 株) に対し, また, CDDP では肺癌株 (3 株), 食道癌株 (1 株), 子宮頸癌株 (1 株) に対して腫瘍増殖抑制作用を示した。CBDCA では肺癌株 (2 株) に腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁷⁾。

表VI - 3 ヌードマウス移植ヒト肺癌株に対する抗腫瘍作用

化合物	単回静脈内投与 投与量 (mg/kg)	相対腫瘍増殖抑制率 (%)					
		RERF - LC - AI	Lu - 61	Lu - 99	LC - 6 - JCK	Lu - 65	LC - 11 - JCK
ネダプラチン	1/2 LD ₅₀ (29.6)	78*	91*	40	76*	66*	1
	1/4 LD ₅₀ (14.8)	64*	82*	11	16	42	0
CDDP	1/2 LD ₅₀ (7.6)	51*	88*	31	37	56*	0
	1/4 LD ₅₀ (3.8)	24	72*	13	0	35	3
CBDCA	1/2 LD ₅₀ (88.2)	62*	67*	29	2	34	0
	1/4 LD ₅₀ (44.1)	8	33	0	0	12	1

* : 薬剤投与 14 日目の相対腫瘍増殖抑制率が 50% 以上あり, かつ投与群及び溶媒対照群間に Mann-Whitney の U 検定 (p < 0.01) で有意差あり。

LD₅₀ : 50% lethal dose

表VI - 4 ノードマウス移植ヒト頭頸部癌株，食道癌株及び子宮頸癌株に対する抗腫瘍作用

化合物	単回静脈内投与 投与量 (mg/kg)	相対腫瘍増殖抑制率 (%)					
		頭頸部癌株			食道癌株	子宮頸癌株	
		HNC - 3 - JCK	LJC - 1 - JCK	PNC - 1 - JCK	Es - 4	UCC - 5 - JCK	UCC - 8 - JCK
ネダプラチン	1/2 LD ₅₀ (29.6)	21	65	55	94*	33	73*
	1/4 LD ₅₀ (14.8)	26	18	37	80*	N.T.	N.T.
CDDP	1/2 LD ₅₀ (7.6)	32	66	50	86*	22	61*
	1/4 LD ₅₀ (3.8)	3	34	28	60*	N.T.	N.T.
CBDCA	1/2 LD ₅₀ (88.2)	0	32	42	44	11	48
	1/4 LD ₅₀ (44.1)	24	0	0	46	N.T.	N.T.

* : 薬剤投与 14 日目の相対腫瘍増殖抑制率が 50%以上あり，かつ投与群及び溶媒対照群間に Mann-Whitney の U 検定 (p < 0.01) で有意差あり。

N.T. : not tested

(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

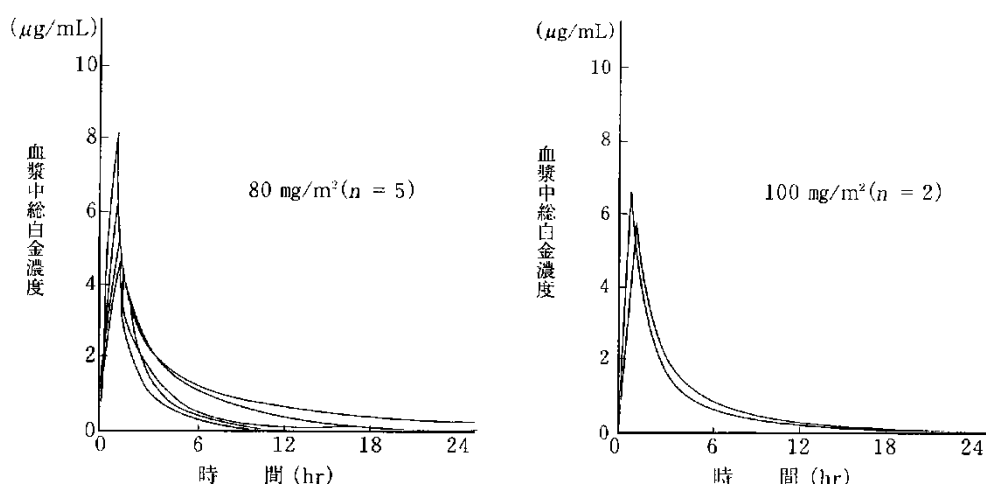
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

(「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

悪性腫瘍患者7例に注射用ネダプラチン 80mg/m²及び100mg/m²を約60分間点滴静注後、原子吸光光度法にて測定した血漿中総白金濃度は、患者間でバラツキはあるものの、点滴終了時を最高値として2相性に推移し、AUCは投与量に応じて増大した。α相の消失半減期(T_{1/2α})は約0.1~1時間、β相の消失半減期(T_{1/2β})は約2~13時間であった¹⁸⁾。



図VII - 1 80mg/m² 及び 100mg/m² 点滴静注時の血漿中総白金濃度

表VII - 1 薬物動態パラメータ

症例	投与量 (mg/m ²)	年齢 (歳)	性	C _{max} * ¹ (μg/mL)	AUC _{0-24hr} * ² (μg・hr/mL)	T _{1/2α} (hr)	T _{1/2β} (hr)	V _d (L/m ²)
1	80	33	男	8.45	15.47	0.10	1.88	1.67
2		50	女	4.95	15.05	1.01	13.13	7.62
3		77	女	5.27	28.01	0.75	7.53	7.63
4		61	男	6.51	17.94	0.26	1.89	3.71
5		66	女	5.31	20.79	0.89	4.03	7.62
6	100	68	男	5.96	31.92	0.99	5.78	8.20
7		50	女	6.72	28.08	0.79	4.82	7.45

*1: 実測値 *2: パラメータによる計算値 測定法: グラファイトファーンエス原子吸光法

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

(「VIII - 7. 相互作用」の項参照)

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない

(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

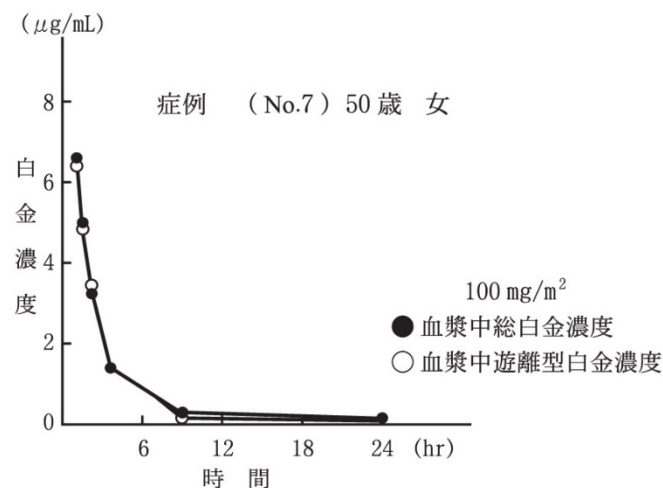
該当資料なし

(6) 分布容積

(「VII - 1 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(7) 血漿蛋白結合率

悪性腫瘍患者（「VII - 1 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項，症例 No.7）の血漿を限外ろ過法より，遊離型濃度を測定したところ，血漿中白金はほとんどが遊離型で存在していることが示された¹⁸⁾。



図VII - 2 血漿中総白金濃度及び遊離型白金濃度

表VII - 2 薬物動態パラメータ (総白金濃度, 遊離型白金濃度)

	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$AUC_{0-24\text{hr}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	$T_{1/2 \alpha}$ (hr)	$T_{1/2 \beta}$ (hr)	V_d (L/m^2)
総白金濃度	6.72	28.08	0.79	4.82	7.45
遊離型白金濃度	6.50	22.77	0.90	2.71	8.03

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

正常ラット (SD 系, 1 群雌雄各 3 例) にネダプラチン 3mg/kg を単回静脈内投与後, 原子吸光光度法にて組織内白金濃度を測定した。投与 10 分後においての脳の白金濃度は, $0.2 \pm 0.0 \mu\text{g/g}$ (雌), N.D. (雄, 検出限界以下) (mean \pm S.E.) であり, 30 分, 1 時間, 4 時間, 24 時間後のいずれも N.D. で, 脳の白金濃度は低かった¹⁹⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(「VIII - 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

<参考>

妊娠 12 日目及び 19 日目のラット (SD 系, 1 群 3 例) に, ネダプラチン 3 mg/kg 単回静脈内投与後の胎児及び母ラットの胎盤や乳腺に低濃度の白金が検出されたが, 速やかに消失した。妊娠 19 日目の胎児組織では胎児血漿にのみ白金が検出され, 他の胎児組織には検出されなかった¹⁹⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(「VIII - 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

<参考>

分娩後 11 日目の哺育中ラット (SD 系, 1 群 3 例) に 3mg/kg 単回静脈内投与後の乳汁には白金は検出されなかった¹⁹⁾。

なお, 類薬 CDDP で母乳中への移行が報告されているので, 授乳婦に投与する場合には, 授乳を中止させること。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

正常ラット (SD 系, 1 群雌雄各 3 例) にネダプラチン 3mg/kg を単回静脈内投与後の主要組織内白金濃度を原子吸光光度法にて測定した¹⁹⁾。

表VII - 3 雌雄ラットにおける組織内白金濃度

ラット	組織	組織内白金濃度 ($\mu\text{g/g}$ or $\mu\text{g/mL}$)				
		10 分	30 分	1 時間	4 時間	24 時間
雄 (n = 3)	血漿	5.0 ± 0.5	1.6 ± 0.2	0.4 ± 0.0	N.D.*	N.D.
	大脳	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	肺	3.1 ± 0.7	1.0 ± 0.1	0.5 ± 0.1	N.D.	N.D.
	肝臓	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.5 ± 0.0	0.2 ± 0.2
	腎臓	11.8 ± 2.3	5.8 ± 1.3	3.8 ± 0.3	1.4 ± 0.1	1.2 ± 0.1
	副腎	3.0 ± 1.1	1.3 ± 0.3	N.D.	N.D.	N.D.
	脂肪	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	筋肉	0.6 ± 0.1	0.3 ± 0.1	N.D.	N.D.	N.D.
	皮膚	2.1 ± 0.3	1.0 ± 0.1	0.4 ± 0.1	N.D.	N.D.
	軟骨	2.3 ± 0.5	1.0 ± 0.0	N.D.	N.D.	N.D.
	大腿骨	0.9 ± 0.2	0.5 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.2 ± 0.0
	骨髄	0.8 ± 0.1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	精巣	0.8 ± 0.1	0.4 ± 0.0	0.1 ± 0.0	N.D.	N.D.
	前立腺	0.9 ± 0.3	0.5 ± 0.1	N.D.	N.D.	N.D.
	食道	1.6 ± 0.3	0.7 ± 0.1	0.3 ± 0.1	N.D.	N.D.
	胃	1.5 ± 0.3	0.7 ± 0.1	0.3 ± 0.1	N.D.	N.D.
	大腸	1.4 ± 0.5	0.5 ± 0.1	0.2 ± 0.0	N.D.	N.D.
膀胱	23.3 ± 16.2	2.9 ± 0.1	2.0 ± 0.5	N.D.	N.D.	
雌 (n = 3)	血漿	5.3 ± 0.5	2.0 ± 0.1	0.7 ± 0.1	N.D.	N.D.
	大脳	0.2 ± 0.0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	肺	2.9 ± 0.4	1.4 ± 0.0	0.5 ± 0.0	0.4 ± 0.1	N.D.
	肝臓	1.5 ± 0.2	1.3 ± 0.0	0.8 ± 0.1	0.5 ± 0.1	N.D.
	腎臓	14.3 ± 3.2	8.9 ± 1.5	4.5 ± 0.4	2.5 ± 0.3	1.1 ± 0.1
	副腎	2.5 ± 0.2	1.5 ± 0.3	0.8 ± 0.1	1.0 ± 0.2	N.D.
	脂肪	0.8 ± 0.1	0.4 ± 0.1	N.D.	N.D.	N.D.
	筋肉	1.1 ± 0.2	0.4 ± 0.1	N.D.	N.D.	N.D.
	皮膚	2.7 ± 0.7	1.6 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.0	N.D.
	軟骨	3.1 ± 0.3	2.1 ± 0.3	N.D.	N.D.	N.D.
	大腿骨	1.0 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0	N.D.
	骨髄	0.9 ± 0.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	卵巣	2.9 ± 0.4	1.6 ± 0.7	0.5 ± 0.1	N.D.	N.D.
	子宮	3.3 ± 0.7	1.7 ± 0.3	0.6 ± 0.0	0.2 ± 0.0	N.D.
	食道	2.2 ± 0.3	2.0 ± 0.8	0.4 ± 0.0	N.D.	N.D.
	胃	1.8 ± 0.3	1.1 ± 0.2	0.4 ± 0.0	0.2 ± 0.0	N.D.
	大腸	1.0 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.3 ± 0.0	0.2 ± 0.1	N.D.
膀胱	7.9 ± 1.0	6.1 ± 4.1	2.3 ± 0.5	N.D.	N.D.	

(mean ± S.E.)

* : 検出限界以下 N.D. : not detected

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

ネダプラチンをラット(SD系,雄3例)に3mg/kg及びイヌ(ビーグル,雄3例)に2mg/kgを単回静脈内投与し,血漿中及び限外ろ液中白金濃度を原子吸光光度法により,また,血漿限外ろ液中の未変化体を液体クロマトグラフィーによって測定した。本薬は血漿中ではほとんど代謝されることなく未変化体として挙動した²⁰⁾。

(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

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

腎臓¹⁸⁾

(2) 排泄率

(「排泄速度」の項参照)

(3) 排泄速度

悪性腫瘍患者に注射用ネダプラチン80mg/m²及び100mg/m²を約60分間かけて点滴静注し,原子吸光光度法にて測定した24時間までの白金の尿中回収率は40~69%であった¹⁸⁾。

表VII - 4 患者における白金の24時間尿中回収率

症例	投与量 (mg/m ²)	年齢 (歳)	性	回収率 (%) [0 ~ 24時間]
1	80	33	男	55
2		50	女	43
3		77	女	53
4		61	男	40
5		66	女	41
6	100	68	男	41
7		50	女	69

<参考>

ラット(SD系,雌雄各3例)にネダプラチン3mg/kg単回静脈内投与したとき,24時間までに投与量の90%以上の白金が尿中に速やかに排泄され,糞中への排泄は数%以下であった。120時間までの尿中への排泄率は雄,雌それぞれ91.4%,91.9%,糞中への排泄率はそれぞれ4.6%,6.7%であった。ラット(SD系,雄3例)に3日に1回,ネダプラチン3mg/kgを計8回間欠反復静脈内投与したとき,投与ごとの白金の累積排泄率は,尿中では87~94%,糞中では4~6%とほぼ一定の割合であり,特に排泄の遅延や減少は認められなかった¹⁹⁾。

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) 本剤の投与に際しては、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。[本剤は強い骨髄抑制作用、腎機能抑制作用等を有する薬剤であり、臨床試験において本剤に関連したと考えられる早期死亡例が認められている。臨床試験において、本剤を投与した患者の28.5%に重篤な血小板減少が、21.1%に重篤な白血球減少が発現している。その結果、致命的な出血及び感染症等を引き起こすことがある。]
- (2) 本剤の投与は、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経験を持つ医師のもとで行うこと。また、慎重に患者を選択し、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ投与すること。[「禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項参照]
- (3) 本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

(解説)

臨床試験において、重篤な骨髄抑制及び腎障害が発現しており、本剤に関連したと考えられる早期死亡例〔途中死亡例（投与開始後60日以内）*〕が報告されている。その頻度は第2相臨床試験（本剤の単独投与）の全登録632例中、60日以内の生死が不明の1例を除く631例において、本剤との関連性を完全には否定できない症例が8例（1.3%）であった。

これらの副作用に適切な対応を図るため、また、患者の安全性を確保する上で、本剤の投与に際しては患者の状態を十分に把握する必要があると考えられ、以上のことから警告が設定された。

*：途中死亡例（投与開始後60日以内）；第2相臨床試験の症例選択条件の一つ「少なくとも2ヵ月以上生存可能と判断される症例」を満たさなかった投与開始後60日以内の死亡例

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〔骨髄抑制が増悪する。〕
- (2) 重篤な腎障害のある患者〔腎障害が増悪する。〕
- (3) 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
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

(解説)

(1) 本剤の投与に際しては、患者背景、投与当日の患者の状態に十分留意し、これらの重篤な合併症を有する患者に対しては、投与を避ける必要があると考えられる。

(2) 本剤の投与に際しては、患者背景、投与当日の患者の状態に十分留意し、これらの重篤な合併症を有する患者に対しては、投与を避ける必要があると考えられる。

(3) 臨床試験でショック、アナフィラキシーが発現した症例がある⁴⁾。

(4) ラット及びウサギにおいて胎児致死作用が報告されている^{21) 22)}。妊娠ラット（SD系）への単回大量静脈内投与試験では、0.75～12mg/kg投与群で生存胎児に無眼・小眼、腹壁裂、指趾及び尾の奇形等の多彩な外表奇形が認められた²³⁾。

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

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増悪するおそれがある。（「警告内容とその理由」の項参照）〕
- (2) 腎障害のある患者〔腎障害が増悪するおそれがある。（「警告内容とその理由」の項参照）〕
- (3) 肝障害のある患者〔肝障害が増悪するおそれがある。〕
- (4) 聴器障害のある患者〔聴器障害が増悪するおそれがある。〕
- (5) 感染症を合併している患者〔本剤の骨髄抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。〕
- (6) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれることがある。〕
- (7) 高齢者〔骨髄抑制が増悪するおそれがある。（「高齢者への投与」の項参照）〕

（解説）

(1) ～ (5)

臨床試験において、これらの患者に強い副作用の発現及び合併症の増悪が観察されたこと並びに類薬における記載を勘案して設定した。

(6) 抗悪性腫瘍剤に共通の注意事項として設定した。

(7) 高齢者においては腎機能低下を伴う患者が多いと考えられ、排泄が遅れることから骨髄抑制が増悪するおそれがあるため設定した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) **骨髄抑制、腎機能異常等の重篤な副作用**があらわれることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬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、骨髄機能、腎機能が低下している患者では骨髄抑制、腎機能低下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、腎機能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) **感染症、出血傾向の発現又は増悪**に十分注意すること。
- (3) **腎障害**は尿量の減少時に強くあらわれる（尿量が減少すると薬剤の尿中濃度が上昇し、薬剤との接触時間も長びくので尿細管部への毒性が強められる）ので、本剤投与時には尿量確保に注意し、必要に応じて適当な輸液やD-マンニトール、フロセミド等の利尿剤を投与すること。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類薬で報告されているので、輸液等による水分補給を十分行うこと。また、経口による水分摂取が困難な場合や悪心・嘔吐、食欲不振、下痢等のある患者では特に注意すること。
- (4) 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- (5) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- (6) 本剤の臨床試験（全投与例 632 例）において、突然死（2 例）及びアダムス・ストークス発作を起こして死亡した症例（1 例）が報告されている。突然死の 1 例は基礎疾患として存在した高血圧による心不全が、他の 1 例は既往の心筋梗塞に由来する冠動脈梗塞、あるいは脳転移巣からの出血が、また、アダムス・ストークス発作の 1 例は投与前心電図において ST 低下の所見があり、本剤投与による食欲不振、貧血が今回発作の誘因と想定されているが、いずれも剖検所見はなく、本剤との関連は明らかでない。

（解説）

- (1) 第 2 相臨床試験（本剤の単独投与）で重篤（Grade 3, 4）な血小板減少（28.5%）等の骨髄抑制及び血清クレアチニン上昇（0.4%）、クレアチニンクリアランス低下（5.7%）等の腎機能異常が発現している。患者の安全性を確保する上で、投与に際しては、患者の状態、副作用の程度を十分考慮し、異常を認めた場合、減量、休薬等の処置が必要である。また、反復投与により強く発現し、回復遅延した例も認められたことから設定した。
- (2) 本剤の骨髄抑制作用により、感染症、出血傾向が発現又は増悪するおそれがあるため設定した。
- (3) 動物試験で本剤の腎毒性は乏水、乏尿時に強く発現し、水負荷により著しく軽減することが認められていることから設定した。
- (4) 第 2 相臨床試験で悪心・嘔吐が 397 例／530 例（74.9%）、食欲不振 369 例／530 例（69.6%）の高頻度に発現しているため設定した。

- (5) 抗悪性腫瘍剤に共通の重要な基本的注意として設定した。動物試験で、イヌにおいて精子形成低下²⁴⁾、また、ラット及びウサギにおいて胎児致死作用^{21)、22)}が報告されている。
- (6) 臨床試験で途中死亡例として報告されていることから設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当記載事項なし

(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
他の抗悪性腫瘍剤 (アルキル化剤, 代謝拮抗剤, 抗生物質, アルカロイド等) 放射線照射	骨髄抑制が増強されることがあるので, 異常が認められた場合には減量, 休薬等 の適切な処置を行うこと。	機序は不明 共に骨髄抑制作用を有 する。
アミノグリコシド系抗生物質	腎障害及び聴器障害が増強されることが あるので, 異常が認められた場合には休 薬するなど適切な処置を行うこと。	機序は不明 共に腎毒性及び聴器毒 性を有する。
バンコマイシン塩酸塩	腎障害及び聴器障害が増強されることが あるので, 異常が認められた場合には休 薬するなど適切な処置を行うこと。	機序は不明 共に腎毒性及び聴器毒 性を有する。

(解説)

本剤と同様の副作用がみられる薬剤との併用は副作用が増強されることが考えられ、類薬における記載を勘案して設定した。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時における安全性評価対象例 597 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 569 例 (95.3%) に認められた。

再審査終了時における安全性評価対象例 3091 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 2339 例 (75.67%) に認められた。

主な副作用は、悪心 224 例 (7.25%)、嘔吐 138 例 (4.46%)、食欲不振 105 例 (3.40%) 等の消化器症状、脱毛 73 例 (2.36%) であった。このうち重篤な症例は、悪心 8 例 (0.26%)、嘔吐 7 例 (0.23%)、脱毛 12 例 (0.39%) 等であった。

主な臨床検査値の異常変動は、白血球減少 1521 例 (49.21%)、ヘモグロビン減少 729 例 (23.58%)、血小板減少 1329 例 (43.00%) 等の骨髄抑制であった。このうち重篤な症例は、白血球減少 379 例 (12.26%)、血小板減少 340 例 (11.00%) であり、本剤の投与量規制因子と考えられた。腎機能異常は BUN 上昇 201 例 (6.50%)、血清クレアチニン上昇 95 例 (3.07%) 等であり、重篤な症例は、BUN 上昇 18 例 (0.58%) 等であった。また、肝機能異常は AST (GOT) 上昇 221 例 (7.15%)、ALT (GPT) 上昇 259 例 (8.38%) 等であった。

(副作用の発現頻度は承認時、再審査終了時の成績に基づく。)

続き

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **ショック，アナフィラキシー（1～5%未満）**：ショック，アナフィラキシー（潮紅，呼吸困難，悪寒，血圧低下）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。
- 2) **骨髄抑制：汎血球減少（1～5%未満）**，貧血，白血球減少，好中球減少，血小板減少，出血傾向（0.1～1%未満）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，投与間隔の延長，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。
- 3) **腎不全（0.1～1%未満）**：腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与継続の可否について慎重に検討すること。
- 4) **アダムス・ストークス発作**：アダムス・ストークス発作を起こして死亡した症例が報告されている。〔「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照〕
- 5) **難聴・聴力低下（1～5%未満）**，**耳鳴（0.1～1%未満）**：難聴，高音域の聴力低下，耳鳴等があらわれることがあるので，適宜聴力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休薬するなど適切な処置を行うこと。前治療に他の白金製剤の投与を受けた患者，投与前から聴力低下，腎機能低下のある患者には特に注意すること。
- 6) **間質性肺炎（0.1%未満）**：発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 7) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（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，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

種類\頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
精神神経系		頭痛，めまい，手足のしびれ等の末梢神経障害，味覚異常	痙攣
腎臓	BUN 上昇，クレアチニン上昇	クレアチニンクリアランス低下， β_2 ミクログロブリン上昇，血尿，蛋白尿，乏尿，尿酸上昇	代謝性アシドーシス，NAG 上昇
消化器	悪心・嘔吐，食欲不振	下痢，イレウス，腹痛，便秘，口内炎	
循環器		心電図異常（頻脈，ST 低下）	心筋障害
呼吸器		呼吸困難	
泌尿器			排尿痛，排尿障害
過敏症		アレルギー反応（膨疹，発赤），発疹	
肝臓	AST (GOT) 上昇，ALT (GPT) 上昇，LDH 上昇，Al-P 上昇	ビリルビン上昇，血清総蛋白減少，血清アルブミン低下	
電解質	ナトリウム，カリウム，クロール等の電解質異常		
その他		脱毛，全身倦怠感，発熱，浮腫，皮膚潮紅，単純疱疹，白血球増多（一過性）	静脈炎，胸痛

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 第2相臨床試験

①副作用の発現状況

ア. 承認時まで実施された第2相臨床試験における安全性評価対象例 530 例中、副作用は 453 例 (85.5%) に認められた。

主な副作用は、悪心・嘔吐 397 例 (74.9%)、食欲不振 369 例 (69.6%)、下痢 30 例 (5.7%) 等の消化器症状、脱毛 52 例 (9.8%)、聴力障害 39 例 (7.4%) であった。このうち Grade^注 3~4 の副作用は、悪心・嘔吐 98 例 (18.5%)、食欲不振 93 例 (17.5%) 等であった^{1-8,25)}。

注：Grade；日本癌治療学会「副作用の記載様式（案）」1986 年による。

表Ⅷ - 1 副作用の発現状況

副作用の種類	発現例数	Grade 別発現例数				grade 別発現率 (%)		
		1	2	3	4	1, 2	3, 4	1~4
消化器								
悪心・嘔吐	397	118	181	98	—	56.4	18.5	74.9
食欲不振	369	113	163	93	—	52.1	17.5	69.6
下痢	30	19	9	2		5.3	0.4	5.7
口内炎	4	3	1			0.8		0.8
精神・神経								
聴力障害	39	27	10	1	1	7.0	0.4	7.4
頭痛	18	12	5	1	—	3.2	0.2	3.4
末梢神経障害	8	5	3			1.5		1.5
めまい	2	1	1	—	—	0.4		0.4
皮膚								
脱毛	52	35	17			9.8		9.8
発疹	2	1	1		—	0.4		0.4
単純疱疹	2		2			0.4		0.4
その他								
全身倦怠感	25	13	8	4		4.0	0.8	4.7
発熱	24	18	6		—	4.5		4.5
乏尿	4	1	2	1		0.6	0.2	0.8
静脈炎	2	2				0.4		0.4
膀胱出血	2	2				0.4		0.4
その他*	25	10	12	1	2	4.2	0.6	4.7

*：1 例のみ発現した副作用と Grade

アナフィラキシーショック (Grade 4) [以下、Grade 値のみ記す]、アナフィラキシー (4)、口内痛 (1)、腰痛 (1)、排尿痛 (1)、顔面の疼痛 (2)、顔面の潮紅 (2)、呼吸困難 (2)、痙攣 (2)、排尿障害 (1)、四肢浮腫 (1)、代謝性アシドーシス (2)、胸内苦悶感 (2)、肺炎 (2)、下腹部痛 (2)、消化管出血 (吐血・下血) (3)、鼻出血 (1)、眼球出血 (1)、視力障害 (2)、心筋障害 (1)、三叉神経痛 (2)、皮膚潮紅 (2)、心電図異常 (洞性頻脈, ST 低下) (1)、アレルギー反応 (1)、上室性頻脈 (2)

表Ⅷ - 3 臨床検査値の異常変動の Grade 別発現状況

臨床検査値 の異常変動	評価対象 例数	発現 例数	発現率 (%)	Grade 別発現例数				Grade 別発現率 (%)			
				1	2	3	4	1	2	3	4
血液											
白血球減少	530	370	69.8	94	164	91	21	17.7	30.9	17.2	4.0
血小板減少	530	297	56.0	79	67	69	82	14.9	12.6	13.0	15.5
血色素減少	530	324	61.1	103	132	78	11	19.4	24.9	14.7	2.1
赤血球減少	467	197	42.2	—	—	—	—				
ヘマトクリット値減少	466	190	40.8	—	—	—	—				
肝臓											
AST (GOT) 上昇	529	63	11.9	48	14	1		9.1	2.6	0.2	
ALT (GPT) 上昇	529	65	12.3	47	17	1		8.9	3.2	0.2	
Al - P 上昇	521	11	2.1	10	1			1.9	0.2		
LDH 上昇	529	5	0.9	—	—	—	—				
血清総蛋白減少	520	3	0.6	—	—	—	—				
ビリルビン上昇	514	2	0.4	1	1			0.2	0.2		
腎臓											
BUN 上昇	528	60	11.4	40	13	2	5	7.6	2.5	0.4	0.9
血清クレアチニン上昇	528	46	8.7	32	12		2	6.1	2.3		0.4
クレアチニンクリアランス低下	262	66	25.2	19	32	15		7.3	12.2	5.7	
血中 β_2 ミクログロブリン増加	124	7	5.7	—	—	—	—				
血中尿酸上昇	408	6	1.5	—	—	—	—				
血清電解質											
血清カリウム上昇	525	3	0.6	—	—	—	—				
血清カリウム低下	525	2	0.4	—	—	—	—				
血清ナトリウム低下	525	1	0.2	—	—	—	—				
血清クロール低下	525	1	0.2	—	—	—	—				
尿											
尿蛋白	326	2	0.6	1	1			0.3	0.3		

その他の臨床検査値の異常変動：血清アルブミン低下，尿中の NAG (*N*-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ) 上昇及び尿中 β_2 ミクログロブリン増加がそれぞれ 2 例，低ナトリウム血症，コリンエステラーゼ低下，網赤血球減少及び AG 比異常がそれぞれ 1 例

イ．白血球減少，血小板減少等の骨髄抑制や AST (GOT) ・ALT (GPT) 上昇，BUN 上昇，血清クレアチニン上昇等の発現日（中央値）は第 1 コース時の投与後 7~17 日であり，症例によっては更に遅延して異常が発現し，第 2 コース時もほぼ同様であった^{1-8,25)}。

2) 承認時及び再審査終了時における臨床検査値の異常変動を含む副作用の発現状況

承認時における安全性評価対象例 597 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 569 例 (95.3%) に認められた。

再審査終了時における安全性評価対象例 3091 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 2339 例 (75.67%) に認められた。

主な副作用は、悪心 224 例 (7.25%)、嘔吐 138 例 (4.46%)、食欲不振 105 例 (3.40%) 等の消化器症状、脱毛 73 例 (2.36%) であった。このうち重篤な症例は、悪心 8 例 (0.26%)、嘔吐 7 例 (0.23%)、脱毛 12 例 (0.39%) 等であった。

主な臨床検査値の異常変動は、白血球減少 1521 例 (49.21%)、ヘモグロビン減少 729 例 (23.58%)、血小板減少 1329 例 (43.00%) 等の骨髓抑制であった。このうち重篤な症例は、白血球減少 379 例 (12.26%)、血小板減少 340 例 (11.00%) であり、本剤の投与量規制因子と考えられた。腎機能異常は BUN 上昇 201 例 (6.50%)、血清クレアチニン上昇 95 例 (3.07%) 等であり、重篤な症例は、BUN 上昇 18 例 (0.58%) 等であった。また、肝機能異常は AST (GOT) 上昇 221 例 (7.15%)、ALT (GPT) 上昇 259 例 (8.38%) 等であった。

表Ⅷ - 5 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現状況

対象 \ 時期	承認時までの状況*2	使用成績調査の累計 (1995.9.1~1999.3.31)	合計
調査施設数*1	151	554	705
安全性評価対象例数	597	3,091	3,688
副作用発現例数	569	2,339	2,908
副作用発現件数	3,297	8,454	11,751
副作用発現率	95.31%	75.67%	78.85%

副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	88 (14.74)	97 (3.14)	185 (5.02)
光線過敏性反応	—	1 (0.03)	1 (0.03)
湿疹	—	2 (0.06)	2 (0.05)
蕁麻疹	—	2 (0.06)	2 (0.05)
水疱	—	1 (0.03)	1 (0.03)
そう痒 (症)	—	1 (0.03)	1 (0.03)
脱毛 (症)	85 (14.24)	73 (2.36)	158 (4.28)
発疹	3 (0.50)	17 (0.55)	20 (0.54)
色素沈着	—	1 (0.03)	1 (0.03)
皮下出血	—	1 (0.03)	1 (0.03)
筋・骨格系障害	1 (0.17)	3 (0.10)	4 (0.11)
関節痛	—	1 (0.03)	1 (0.03)
筋 (肉) 痛	—	2 (0.06)	2 (0.05)
腰痛	1 (0.17)	—	1 (0.03)

続き

対象 \ 時期	承認時までの状況*2	使用成績調査の累計 (1995.9.1~1999.3.31)	合計
副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率 (%)		
中枢・末梢神経系障害	34 (5.70)	32 (1.04)	66 (1.79)
肩こり	—	1 (0.03)	1 (0.03)
痙攣	1 (0.17)	1 (0.03)	2 (0.05)
意識障害	—	1 (0.03)	1 (0.03)
ニューロパシー	—	1 (0.03)	1 (0.03)
振戦	—	1 (0.03)	1 (0.03)
頭痛	18 (3.02)	16 (0.52)	34 (0.92)
口唇しびれ (感)	—	1 (0.03)	1 (0.03)
手足のしびれ (感)	—	4 (0.13)	4 (0.11)
顔面神経麻痺	—	1 (0.03)	1 (0.03)
めまい	2 (0.34)	3 (0.10)	5 (0.14)
三叉神経痛	1 (0.17)	—	1 (0.03)
末梢神経障害	14 (2.35)	5 (0.16)	19 (0.52)
末梢性運動障害	—	1 (0.03)	1 (0.03)
自律神経系障害	—	3 (0.10)	3 (0.08)
意識喪失	—	3 (0.10)	3 (0.08)
視覚障害	1 (0.17)	—	1 (0.03)
視力障害	1 (0.17)	—	1 (0.03)
聴覚・前庭障害	46 (7.71)	35 (1.13)	81 (2.20)
耳鳴	—	9 (0.29)	9 (0.24)
難聴	—	12 (0.39)	12 (0.33)
聴力低下	46 (7.71)	15 (0.49)	61 (1.65)
その他の特殊感覚障害	—	4 (0.13)	4 (0.11)
味覚異常	—	4 (0.13)	4 (0.11)
嗅覚障害	—	1 (0.03)	1 (0.03)
精神障害	—	1 (0.03)	1 (0.03)
幻覚	—	1 (0.03)	1 (0.03)
消化管障害	501 (83.92)	343 (11.10)	844 (22.89)
消化管出血	1 (0.17)	—	1 (0.03)
咽頭出血	—	1 (0.03)	1 (0.03)
嚥下障害	—	1 (0.03)	1 (0.03)
嘔気	451 (75.54)	224 (7.25)	675 (18.30)
嘔吐	— ^注	138 (4.46)	138 ^注 (3.74)
偽膜性大腸炎	—	1 (0.03)	1 (0.03)
下痢	43 (7.20)	22 (0.71)	65 (1.76)
口内炎	11 (1.84)	16 (0.52)	27 (0.73)
しゃっくり	—	3 (0.10)	3 (0.08)
出血性十二指腸潰瘍	—	1 (0.03)	1 (0.03)
食欲不振	426 (71.36)	105 (3.40)	531 (14.40)
腸管閉塞	—	1 (0.03)	1 (0.03)
腹痛	1 (0.17)	12 (0.39)	13 (0.35)
便秘	2 (0.34)	10 (0.32)	12 (0.33)
腹部膨満	—	1 (0.03)	1 (0.03)
麻痺性イレウス	—	4 (0.13)	4 (0.11)
下血	—	1 (0.03)	1 (0.03)
腸管麻痺	—	1 (0.03)	1 (0.03)
消化管障害	—	2 (0.06)	2 (0.05)
血性下痢	—	1 (0.03)	1 (0.03)

続き

対象 \ 時期	承認時までの状況*2	使用成績調査の累計 (1995.9.1~1999.3.31)	合計
副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率 (%)		
肝臓・胆管系障害	97 (16.25)	472 (15.27)	569 (15.43)
肝炎	—	1 (0.03)	1 (0.03)
肝機能異常	—	163 (5.27)	163 (4.42)
肝不全	—	1 (0.03)	1 (0.03)
AST (GOT) 上昇	75 (12.56)	221 (7.15)	296 (8.03)
ALT (GPT) 上昇	82 (13.74)	259 (8.38)	341 (9.25)
ビリルビン血症	3 (0.50)	5 (0.16)	8 (0.22)
ウロビリノーゲン陽性	—	1 (0.03)	1 (0.03)
血清トランスアミナーゼ上昇	—	1 (0.03)	1 (0.03)
LAP 上昇	—	2 (0.06)	2 (0.05)
γ - GPT 上昇	—	7 (0.23)	7 (0.19)
代謝・栄養障害	45 (7.54)	560 (18.12)	605 (16.40)
代謝性アシドーシス	1 (0.17)	—	1 (0.03)
アルカリフォスファターゼ上昇	17 (2.85)	158 (5.11)	175 (4.75)
AG 比異常	1 (0.17)	—	1 (0.03)
LDH 上昇	12 (2.01)	177 (5.73)	189 (5.12)
クレアチンフォスフォキナーゼ上昇	—	1 (0.03)	1 (0.03)
高カリウム血症	6 (1.01)	102 (3.30)	108 (2.93)
高カルシウム血症	—	11 (0.36)	11 (0.30)
高血糖	—	1 (0.03)	1 (0.03)
高ナトリウム血症	—	4 (0.13)	4 (0.11)
血中尿酸上昇	6 (1.01)	3 (0.10)	9 (0.24)
低カリウム血症	3 (0.50)	69 (2.23)	72 (1.95)
低カルシウム血症	—	42 (1.36)	42 (1.14)
低クロール血症	3 (0.50)	134 (4.34)	137 (3.71)
低蛋白血症	9 (1.51)	2 (0.06)	11 (0.30)
低ナトリウム血症	7 (1.17)	132 (4.27)	139 (3.77)
電解質異常	—	53 (1.71)	53 (1.44)
血清アルブミン低下	8 (1.34)	4 (0.13)	12 (0.33)
コリンエステラーゼ低下	1 (0.17)	—	1 (0.03)
高クロール血症	1 (0.17)	8 (0.26)	9 (0.24)
酵素異常	—	18 (0.58)	18 (0.49)
内分泌障害	—	1 (0.03)	1 (0.03)
耳下腺炎	—	1 (0.03)	1 (0.03)
心・血管障害 (一般)	1 (0.17)	5 (0.16)	6 (0.16)
心電図異常	1 (0.17)	—	1 (0.03)
循環不全	—	2 (0.06)	2 (0.05)
心不全	—	1 (0.03)	1 (0.03)
低血圧	—	2 (0.06)	2 (0.05)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	1 (0.17)	4 (0.13)	5 (0.14)
狭心症	—	1 (0.03)	1 (0.03)
心筋梗塞	—	2 (0.06)	2 (0.05)
心筋障害	1 (0.17)	—	1 (0.03)
心膜滲出液	—	1 (0.03)	1 (0.03)

続き

対象 \ 時期	承認時までの状況*2	使用成績調査の累計 (1995.9.1~1999.3.31)	合計
副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率 (%)		
心拍数・心リズム障害	2 (0.34)	4 (0.13)	6 (0.16)
房室ブロック	—	1 (0.03)	1 (0.03)
上室性頻脈	1 (0.17)	—	1 (0.03)
徐脈	—	1 (0.03)	1 (0.03)
動悸	—	1 (0.03)	1 (0.03)
心房細動	—	1 (0.03)	1 (0.03)
不整脈	1 (0.17)	—	1 (0.03)
洞不全症候群	—	1 (0.03)	1 (0.03)
血管（心臓外）障害	5 (0.84)	5 (0.16)	10 (0.27)
静脈炎	3 (0.50)	—	3 (0.08)
潮紅（フラッシング）	1 (0.17)	4 (0.13)	5 (0.14)
脳梗塞	—	1 (0.03)	1 (0.03)
眼球出血	1 (0.17)	—	1 (0.03)
呼吸器系障害	8 (1.34)	16 (0.52)	24 (0.65)
咽頭痛	—	2 (0.06)	2 (0.05)
喀血	—	1 (0.03)	1 (0.03)
胸水	—	2 (0.06)	2 (0.05)
呼吸困難	1 (0.17)	1 (0.03)	2 (0.05)
呼吸障害	5 (0.84)	—	5 (0.14)
呼吸不全	—	1 (0.03)	1 (0.03)
肺炎	1 (0.17)	2 (0.06)	3 (0.08)
肺水腫	—	1 (0.03)	1 (0.03)
鼻出血	1 (0.17)	2 (0.06)	3 (0.08)
横隔膜上昇	—	1 (0.03)	1 (0.03)
間質性肺炎	—	2 (0.06)	2 (0.05)
気管炎	—	1 (0.03)	1 (0.03)
赤血球障害	387 (64.82)	1299 (42.03)	1686 (45.72)
赤血球増加症	—	2 (0.06)	2 (0.05)
汎血球減少（症）	—	45 (1.46)	45 (1.22)
貧血	—	489 (15.82)	489 (13.26)
赤血球減少	239 (40.03)	663 (21.45)	902 (24.46)
ヘマトクリット値減少	231 (38.69)	4 (0.13)	235 (6.37)
ヘモグロビン減少	373 (62.48)	729 (23.58)	1102 (29.88)
網赤血球減少	1 (0.17)	1 (0.03)	2 (0.05)
白血球・網内系障害	427 (71.52)	1623 (52.51)	2050 (55.59)
顆粒球減少（症）	—	7 (0.23)	7 (0.19)
好中球減少	36 (6.03)	526 (17.02)	562 (15.24)
単球増多（症）	—	1 (0.03)	1 (0.03)
白血球減少（症）	425 (71.19)	1521 (49.21)	1946 (52.77)
白血球増多（症）	—	58 (1.88)	58 (1.57)
好中球増多（症）	—	48 (1.55)	48 (1.30)
リンパ球減少	—	1 (0.03)	1 (0.03)
リンパ球異常	16 (2.68)	1 (0.03)	17 (0.46)
白血球分画異常	—	38 (1.23)	38 (1.03)
血小板・出血凝血障害	324 (54.27)	1340 (43.35)	1664 (45.12)
血小板増加	—	15 (0.49)	15 (0.41)
血小板減少（症）	324 (54.27)	1329 (43.00)	1653 (44.82)
出血傾向	—	3 (0.10)	3 (0.08)
血清 FDP 増加	—	1 (0.03)	1 (0.03)

続き

対象 \ 時期	承認時までの状況*2	使用成績調査の累計 (1995.9.1~1999.3.31)	合計
副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率 (%)		
泌尿器系障害	147 (24.62)	417 (13.49)	564 (15.29)
血中クレアチニン上昇	50 (8.38)	95 (3.07)	145 (3.93)
急性腎不全	—	1 (0.03)	1 (0.03)
クレアチンクリアランス低下	76 (12.73)	15 (0.49)	91 (2.47)
血尿	2 (0.34)	3 (0.10)	5 (0.14)
出血性膀胱炎	—	1 (0.03)	1 (0.03)
腎盂腎炎	—	1 (0.03)	1 (0.03)
腎機能異常	—	67 (2.17)	67 (1.82)
腎不全	—	5 (0.16)	5 (0.14)
蛋白尿	6 (1.01)	104 (3.36)	110 (2.98)
尿失禁	—	1 (0.03)	1 (0.03)
排尿痛	1 (0.17)	2 (0.06)	3 (0.08)
排尿障害	1 (0.17)	—	1 (0.03)
残尿感	—	1 (0.03)	1 (0.03)
BUN 上昇	69 (11.56)	201 (6.50)	270 (7.32)
乏尿	4 (0.67)	2 (0.06)	6 (0.16)
尿中β ₂ ミクログロブリン上昇	2 (0.34)	—	2 (0.05)
NAG 上昇	2 (0.34)	1 (0.03)	3 (0.08)
血清β ₂ ミクログロブリン上昇	7 (1.17)	—	7 (0.19)
BUN 低下	—	17 (0.55)	17 (0.46)
血中クレアチニン低下	—	5 (0.16)	5 (0.14)
頻尿	—	1 (0.03)	1 (0.03)
一般の全身障害	67 (11.22)	89 (2.88)	156 (4.23)
アナフィラキシー・ショック	1 (0.17)	8 (0.26)	9 (0.24)
アナフィラキシー反応	1 (0.17)	12 (0.39)	13 (0.35)
アレルギー反応	3 (0.50)	—	3 (0.08)
悪寒	—	3 (0.10)	3 (0.08)
顔面浮腫	—	3 (0.10)	3 (0.08)
胸痛	1 (0.17)	2 (0.06)	3 (0.08)
体重増加	—	1 (0.03)	1 (0.03)
疼痛	1 (0.17)	—	1 (0.03)
発熱	37 (6.20)	28 (0.91)	65 (1.76)
倦怠 (感)	25 (4.19)	27 (0.87)	52 (1.41)
浮腫	1 (0.17)	2 (0.06)	3 (0.08)
ほてり	1 (0.17)	10 (0.32)	11 (0.30)
CRP 上昇	—	2 (0.06)	2 (0.05)
骨痛	—	1 (0.03)	1 (0.03)
適用部位障害	—	2 (0.06)	2 (0.05)
注射部反応	—	1 (0.03)	1 (0.03)
フレグモナーネ (蜂巢炎, 蜂窩織炎)	—	1 (0.03)	1 (0.03)
抵抗機構障害	2 (0.34)	4 (0.13)	6 (0.16)
带状疱疹	—	3 (0.10)	3 (0.08)
単純疱疹	2 (0.34)	—	2 (0.05)
敗血症	—	1 (0.03)	1 (0.03)

*1: 調査施設数は診療科別数を示す。

*2: 承認時までの状況欄には、副作用症状、臨床検査値異常を含む。

注: 承認時は「嘔気」と「嘔吐」をあわせて1件とカウントしていた。承認時の「嘔気・嘔吐」は合計欄では「嘔気」にのみカウントした。

(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

1) 第2相臨床試験

第2相臨床試験における安全性評価対象例530例について，性，年齢，PS (Performance Status)，前化学療法の有無，合併症の有無別に，主な副作用症状及び臨床検査値の異常変動の発現率を検討した。

性別では悪心・嘔吐，食欲不振，脱毛，白血球減少，血色素減少の発現率が女性例で高く，BUN上昇，血清クレアチニン上昇が男性例で高かった。

年齢別では60歳以上例で白血球減少，血小板減少，血色素減少の発現率が高く，60歳未満例でAST (GOT)・ALT (GPT) 上昇の発現率が高い傾向が認められた。

PSのGrade別では0~1の低リスク例で骨髄抑制と腎機能異常の発現率が低く，前化学療法の有無別では，なし例で骨髄抑制の発現率が低く，また，合併症の有無別では，なし例で腎機能異常の発現率が低い傾向が認められた^{1-8,25)}。

表Ⅷ - 6 背景因子別副作用の発現状況 (第2相臨床試験)

背景因子	性		年齢 (歳)		PS		前化学療法		合併症	
	男性	女性	~59	60~	0~1	2~3**	あり	なし	あり	なし
副作用症状 発現例数*	206/264 (78.0)	247/266 (92.9)	205/243 (84.4)	248/287 (86.4)	314/355 (88.5)	139/175 (79.4)	220/265 (83.0)	233/265 (87.9)	117/137 (85.4)	336/393 (85.5)
消化器										
悪心・嘔吐	173/264 (65.5)	224/266 (84.2)	187/243 (77.0)	210/287 (73.2)	277/355 (78.0)	120/175 (68.6)	199/265 (75.1)	198/265 (74.7)	99/137 (72.3)	298/393 (75.8)
食欲不振	164/264 (62.1)	205/266 (77.1)	172/243 (70.8)	197/287 (68.6)	261/355 (73.5)	108/175 (61.7)	179/265 (67.5)	190/265 (71.7)	98/137 (71.5)	271/393 (69.0)
下痢	16/264 (6.1)	14/266 (5.3)	9/243 (3.7)	21/287 (7.3)	19/355 (5.4)	11/175 (6.3)	11/265 (4.2)	19/265 (7.2)	11/137 (8.0)	19/393 (4.8)
その他										
脱毛	16/264 (6.1)	36/266 (13.5)	23/243 (9.5)	29/287 (10.1)	34/355 (9.6)	18/175 (10.3)	23/265 (8.7)	29/265 (10.9)	10/137 (7.3)	42/393 (10.7)
聴力障害	19/264 (7.2)	20/266 (7.5)	16/243 (6.6)	23/287 (8.0)	28/355 (7.9)	11/175 (6.3)	16/265 (6.0)	23/265 (8.7)	12/137 (8.8)	27/393 (6.9)
全身倦怠感	13/264 (4.9)	12/266 (4.5)	8/243 (3.3)	17/287 (5.9)	15/355 (4.2)	10/175 (5.7)	10/265 (3.8)	15/265 (5.7)	10/137 (7.3)	15/393 (3.8)
発熱	15/264 (5.7)	9/266 (3.4)	10/243 (4.1)	14/287 (4.9)	18/355 (5.1)	6/175 (3.4)	9/265 (3.4)	15/265 (5.7)	8/137 (5.8)	16/393 (4.1)
頭痛	8/264 (3.0)	10/266 (3.8)	8/243 (3.3)	10/287 (3.5)	12/355 (3.4)	6/175 (3.4)	9/265 (3.4)	9/265 (3.4)	7/137 (5.1)	11/393 (2.8)

* : 副作用症状の発現例数/安全性評価対象例数 (発現率%)

** : 骨移転によるPS4の2例を含む

表Ⅷ - 7 背景因子別臨床検査値の異常変動の発現状況 (第2相臨床試験)

背景因子	性		年齢 (歳)		PS		前化学療法		合併症	
	男性	女性	~59	60~	0~1	2~3**	あり	なし	あり	なし
臨床検査値の 異常変動発現例数*	216/264 (81.8)	243/266 (91.4)	204/243 (84.0)	255/287 (88.9)	304/355 (85.6)	155/175 (88.6)	229/265 (86.4)	230/265 (86.8)	119/137 (86.9)	340/393 (86.5)
血液										
白血球減少	162/264 (61.4)	208/266 (78.2)	156/243 (64.2)	214/287 (74.6)	244/355 (68.7)	126/175 (72.0)	193/265 (72.8)	177/265 (66.8)	98/137 (71.5)	272/393 (69.2)
血小板減少	145/264 (54.9)	152/266 (57.1)	121/243 (49.8)	176/287 (61.3)	186/355 (52.4)	111/175 (63.4)	169/265 (63.8)	128/265 (48.3)	83/137 (60.6)	214/393 (54.5)
血色素減少	131/264 (49.6)	193/266 (72.6)	135/243 (55.6)	189/287 (65.9)	210/355 (59.2)	114/175 (65.1)	171/265 (64.5)	153/265 (57.7)	84/137 (61.3)	240/393 (61.1)
その他										
AST (GOT) 上昇	30/264 (11.4)	33/265 (12.5)	32/242 (13.2)	31/287 (10.8)	42/354 (11.9)	21/175 (12.0)	24/264 (9.1)	39/265 (14.7)	19/137 (13.9)	44/392 (11.2)
ALT (GPT) 上昇	36/264 (13.6)	29/265 (10.9)	43/242 (17.8)	22/287 (7.7)	47/354 (13.3)	18/175 (10.3)	25/264 (9.5)	40/265 (15.1)	16/137 (11.7)	49/392 (12.5)
BUN 上昇	38/264 (14.4)	22/264 (8.3)	30/241 (12.4)	30/287 (10.5)	34/353 (9.6)	26/175 (14.9)	36/263 (13.7)	24/265 (9.1)	24/137 (17.5)	36/391 (9.2)
血清クレアチニン 上昇	29/264 (11.0)	17/264 (6.4)	19/241 (7.9)	27/287 (9.4)	24/353 (6.8)	22/175 (12.6)	25/263 (9.5)	21/265 (7.9)	19/137 (13.9)	27/391 (6.9)
クレアチニンクリ アランス低下	30/126 (23.8)	36/136 (26.5)	30/122 (24.6)	36/140 (25.7)	44/187 (23.5)	22/75 (29)	29/132 (22.0)	37/130 (28.5)	25/75 (33)	41/187 (21.9)

* : 臨床検査値の異常変動の発現例数/臨床検査実施例数 (発現率%)

** : 骨移転によるPS4の2例を含む

2) 使用成績調査

表Ⅷ - 8 背景別の副作用発現頻度 (使用成績調査)

項目	カテゴリー区分	安全性評価 対象例数	副作用 発現例数	副作用 発現率 (%)	p 値	
全症例		3091	2339	75.67		
患者 背景 要因	性	男	1524	1089	71.46	p1 = 0.0001*
		女	1567	1250	79.77	
	年齢層	小児 (15 歳未満)	1	1	—	p2 = 0.0401* p1 = 0.0371* (「成人」と「高齢者」)
		成人 (15~65 歳未満)	1977	1472	74.46	
		高齢者 (65 歳以上)	1113	866	77.81	
	合併症の 有無	あり	803	650	80.95	p1 < 0.0001*
		なし 未記載	2285 3	1688 1	73.87 —	
アレルギー 一歴の有 無	あり	115	97	84.35	p1 = 0.0275*	
	なし 未記載	2938 4	2214 1	75.36 —		
	不明	34	27	79.41		
先行抗癌 剤の有無	あり	1008	797	79.07	p1 = 0.0022*	
	なし	2083	1542	74.03		
治療 要因	併用薬の 有無	あり	2751	2139	77.75	p1 < 0.0001*
		なし	340	200	58.82	
	併用抗癌 剤の有無	あり	2197	1760	80.11	p1 < 0.0001*
		なし	894	579	64.77	
併用療法 の有無	あり	810	659	81.36	p1 < 0.0001*	
	なし 未記載	2279 2	1679 1	73.67 —		

* : p<0.05 で各カテゴリー間の副作用発現率に有意差があることを示す。

p1; χ^2 検定 p2; Cochran-Armitage の傾向性検定

塩野義製薬社内資料 (2005)

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1) **禁忌** : 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には投与しないこと。
- 2) **重大な副作用** : (1~5%未満) ショック, アナフィラキシー (潮紅, 呼吸困難, 悪寒, 血圧低下) 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。
- 3) **その他の副作用** : (0.1~5%未満) 過敏症 (アレルギー反応 (膨疹, 発赤), 発疹) があらわれることがある。

9. 高齢者への投与

- (1) 本剤は, 主として腎臓から排泄される。一般に高齢者では腎機能が低下しており, 排泄が遅れることから, 骨髄抑制の発現に注意し, 異常が認められた場合は, 回復を十分に確認してから投与を行うなど, 投与間隔に留意すること。
- (2) 高齢者に対しては 1 日 1 回 80 mg/m² (体表面積) から投与を開始することが望ましい。
- (3) 本剤の承認時において, 65 歳以上の高齢者 194 例中, 白血球減少は 153 例 (78.9%), 血小板減少は 117 例 (60.3%), ヘモグロビン減少は 130 例 (67.0%) に認められている。本剤の再審査終了時において, 65 歳以上の高齢者 1113 例中, 白血球減少は 560 例 (50.31%), 血小板減少は 525 例 (47.17%), ヘモグロビン減少は 257 例 (23.09%) に認められている。

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物試験でラットにおいて催奇形作用及び胎児致死作用が，ウサギにおいて胎児致死作用が報告されている。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること。〔類薬シスプラチンで母乳中への移行が報告されている。〕

(解説)

- (1) ラット及びウサギにおいて胎児致死作用が報告されている^{21,22)}。
妊娠ラット (SD 系) への単回大量静脈内投与試験では，0.75～12mg/kg 投与群で生存胎児に無眼・小眼，腹壁裂，指趾及び尾の異常等の多彩な外表異常が認められた²³⁾。

11. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）〕

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし

13. 過量投与

該当記載事項なし

14. 適用上の注意

- (1) **調製方法**：溶解後はできるだけ速やかに投与すること。
- (2) **調製時**
 - 1) 本剤は，錯化合物であるので，他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。
 - 2) 本剤を点滴静注する際，アミノ酸輸液，pH5 以下の酸性輸液（電解質補液，高カロリー輸液用基本液，5%果糖注射液等）を用いると分解が起こるので避けること。
 - 3) 本剤は，アルミニウムと反応して沈殿物を形成し，活性が低下するので，使用にあたってアルミニウムを含む医療器具を用いないこと。
 - 4) 本剤は，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。
- (3) **投与時**：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・壊死を起こすことがあるので，薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

15. その他の注意

- (1) 細菌を用いる復帰突然変異試験において，また，ヒトリンパ球培養細胞及びマウス骨髄細胞を用いる染色体異常試験において，いずれも陽性の結果が報告されている。
- (2) ラットの慢性毒性試験（週 1 回 6 ヶ月間間欠静脈内投与）で雌に乳腺癌の発生が報告されている。

16. その他

該当記載事項なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

表IX - 1 一般薬理 (1)

試験項目	動物種, 性, 数	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	引用文献
1. 一般症状及び粗大行動	マウス (ddY系) 雄 n = 4	静脈内	1.5 ~ 50	5 mg/kg 投与まではほとんど影響されないが, 15mg/kg から鎮静, 体重減少等があらわれ始め, 50mg/kg 投与では投与 2 日目以降一般状態は日を追って悪化し, 投与後 7 ~ 8 日に死亡	26)
	イヌ (ビーグル) 雌雄 n = 16	静脈内	0.5 ~ 10 (単回) 0.8, 1.6 (間欠反復 13 週間)	1 ~ 10 mg/kg で嘔吐及び摂餌量減少, 嘔吐はメトクロプラミドにより抑制, 10 mg/kg で死亡例あり 0.8, 1.6 mg/kg で嘔吐及び摂餌量減少, 嘔吐はメトクロプラミドにより抑制, 0.8, 1.6 mg/kg で死亡例あり	
2. 自発運動量 3. 回転棒試験 4. 懸垂試験 5. 立ち直り反射 6. 麻酔増強作用 7. 痙攣誘発作用 8. 鎮痛作用	マウス (ddY系) n = 6 ~ 10	静脈内	2.5 ~ 15 15 7.5, 15 7.5, 15 7.5, 15 7.5, 15	いずれも影響なし	
9. 体温	ウサギ (日本白色種) n = 6	静脈内	10	影響なし	
10. 条件反応	ラット (Wistar系) 雌雄 n = 9	静脈内	5	影響なし	
11. ポリグラフ イー解析 1) 脳波 2) 体温 3) 呼吸数 4) 心拍数 5) 血圧	イヌ (ビーグル) 雌雄 n = 16	静脈内	0.5 ~ 10 (単回) 0.8, 1.6 (間欠反復 13 週間)	1) 単回 2.5 mg/kg, 反復 1.6 mg/kg で一過性徐波, また単回 2.5 mg/kg 以上で覚醒期の増加傾向 2) 影響なし 3) 単回 2.5 mg/kg, 反復 1.6 mg/kg で増加傾向 4) 単回 1 ~ 10 mg/kg, 反復 1.6 mg/kg で増加 5) 単回 2.5 mg/kg, 反復 1.6 mg/kg で 1/3 例から 2/3 例に下降	
12. 脊髄反射 13. 神経・筋接合部	ラット (Wistar系) 雌 n = 5 ~ 7	静脈内	5	いずれも影響なし	

表IX - 1 一般薬理 (2)

	試験項目	動物種, 性, 数	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	引用文献
呼吸・循環器系に対する作用	14. 呼吸数, 呼吸流量, 心拍数, 心電図, 血圧及び血流量	カニクイザル <i>n</i> = 1 ~ 2	静脈内	10	影響なし	26)
	15. 摘出心臓	モルモット (Hartley系) 雄 <i>n</i> = 4	<i>In vitro</i>	50 ~ 1000 µg	影響なし	
	16. VS* による血圧, 徐脈反応	ネコ <i>n</i> = 3	静脈内	10	影響なし	
	17. SPS** による瞬膜収縮反応		静脈内	10	影響なし	
18. NA, Ach, Hist*** による血圧反応	静脈内		10	影響なし		
19. 瞳孔径	ウサギ (日本白色種) <i>n</i> = 6	静脈内	10	影響なし		
自律・平滑筋に対する作用	20. 生体位気管の Hist 収縮反応	モルモット (Hartley系) 雄 <i>n</i> = 4 ~ 6	静脈内	5	影響なし	
	21. 摘出回腸の抗収縮作用		<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ mol/L	影響なし	
	22. 摘出輸精管の NA 収縮反応		<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ mol/L	影響なし	
	23. 小腸内炭素末輸送能	マウス (ddY系) <i>n</i> = 10	静脈内	7.5, 15	影響なし	
	24. 摘出大動脈の 静止張力, KCl, NA 収縮反応	ウサギ (NZW種) <i>n</i> = 3 ~ 5	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ mol/L	影響なし	
	25. 生体位胃・回腸の自動運動		静脈内	15	影響なし	
	26. 摘出回腸の自動運動		<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ mol/L	影響なし	
	27. 摘出子宮の自動運動		<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ mol/L	影響なし	
28. 生体位子宮の自動運動	ラット (Wistar系) <i>n</i> = 4 ~ 6	静脈内	5	影響なし		
消化器系に対する作用	29. 唾液分泌	ラット (Wistar系) <i>n</i> = 8	静脈内	1.5	影響なし	
	30. 胃液分泌		静脈内	1.5	5 mg/kg で pH の高値	
	31. 胆汁分泌		静脈内	1.5	影響なし	

* : VS [vagal stimulation (迷走神経電気刺激)]

** : SPS [sympathetic preganglionic stimulation (交感神経節節前線維電気刺激)]

*** : NA (nor-adrenaline), Ach (acetylcholine), Hist (histamine)

表IX - 1 一般薬理 (3)

試験項目	動物種、性、数	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	引用文献
血液に対する作用	32. 血液凝固作用 ラット (Wistar 系) 雄 n = 8	静脈内	1.5	影響なし	26)
	33. 溶血作用 ウサギ (NZW 種) n = 3	<i>in vitro</i>	5 mg/mL	影響なし	
腎機能に対する作用	34. 食塩液負荷 5 時間尿 尿量, 尿浸透圧, 電解質 及びクレアチニン排泄量 ラット (Wistar 系) n = 8	腹腔内	0.6, 3	影響なし	27)
	35. 6 日間連続腹腔内投与 24 時間尿 1) 尿量, 尿浸透圧 2) 体重, 電解質排泄 3) BUN, 血漿クレアチニン 及び浸透圧 4) クレアチニンクリアランス (6 日目) ラット (Wistar 系) n = 8	腹腔内	0.6, 3 (反復投与 6 日間)	1) 影響なし 2) 3 mg/kg で体重の低下と Na, K, Cl の減少 3) 影響なし 4) 影響なし	
	36. 単回静脈内投与 (臨床製剤組成との比較) イヌ (ビーグル) 雌 n = 6	静脈内	2 (同重量のデキストラン 70 含む)	両群とも軽度のクレアチニンクリアランスの減少, 解剖時に BUN 上昇あり ただし, 両群間に著しい差を認めず	
	37. 正常ラット腎切片生理機能: PAH* 取り込み, 糖新生, ATP 含量, 細胞内 K ⁺ 濃度 ラット (SD 系) 雄 n = 1	<i>in vitro</i>	4, 10 mol/L	影響なし	28)
	38. 腎 5/6 部分切除 (PNX) によるラットの腎機能 1) 体重, 尿量, 電解質排泄 2) BUN, 血漿クレアチニン 3) ネダプラチンの排泄 ラット (Wistar 系) 雄 n = 10	静脈内	5, 10	1) 本薬による減少あり 2) 本薬による増大なし 3) PNX による本薬の排泄遅延, AUC の増大, クリアランス低下あり	29)
	39. 絶水及び水負荷による腎機能への影響 ラット (Wistar 系) 雄 n = 8	静脈内	20	絶水により死亡例が 3/8 から 6/8 例に増加した。加水 (水負荷) により全例が生じた。正常ラット及び絶水でみられた尿細管病変は加水では認められず	30)

* : PAH ; p-aminohippurate

(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

表IX - 2 急性毒性試験

動物種	性	n	(LD ₅₀ , mg/kg)
			投与経路 静脈内 (95%信頼区間)
マウス ³¹⁾ (ICR系)	雄	30	44.1 (39.5-49.4)
	雌	30	50.2 (44.6-59.6)
ラット ²⁴⁾ (SD系)	雄	40	30.3 (29.0-31.9)
	雌	40	31.5 (28.6-47.2)

(2) 反復投与毒性試験

表IX - 3 亜急性毒性試験

動物種, 性, 数	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)	試験成績
ラット ³²⁾ (SD系) 雌雄 n = 16	1ヵ月	静脈内	0.06, 0.18, 0.54, 1.62	0.18	0.54 mg/kg : 骨髄細胞数の減少 1.62 mg/kg : 骨髄細胞数の減少, 体重減少, 造血器及び消化管粘膜の障害, 腎障害
イヌ ³³⁾ (ビーグル) 雌雄 n = 3 ~ 6	28日	静脈内	0.0625, 0.125, 0.25, 0.5	0.0625	0.125 mg/kg 以上 : 造血器, 消化管及び精巣の障害 0.5 mg/kg : 致死量, 死亡例; 骨髄低形成による貧血と諸器官・組織における出血, リンパ組織の萎縮及び肝細胞・膵外分泌腺・唾液腺の萎縮

表IX - 4 慢性毒性試験

動物種, 性, 数	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/週)	最大無影響量 (mg/kg/週)	試験成績
ラット ³⁴⁾ (SD系) 雌雄 n = 30	6ヵ月	静脈内 (間欠)	0.2, 0.6, 1.8	0.6*	1.8mg/kg : 軽度の貧血, 血小板減少及び腎障害, 雌; 乳腺癌の発生 (投与量に比例)
イヌ ³⁵⁾ (ビーグル) 雌雄 n = 4 ~ 6	6ヵ月	静脈内 (間欠)	0.1, 0.2, 0.4	0.1	0.2mg/kg : 軽度の血小板減少 0.4mg/kg : 軽度の血小板減少, 精子形成低下, 腎尿管の小範囲の萎縮

* : 造血器及び腎臓での変化を指標とした場合の最大無影響量

(3) 生殖発生毒性試験

表IX - 5 生殖・発生毒性

試験項目	動物種, 性, 数	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	試験成績
妊娠前及び妊娠初期 ³⁶⁾	ラット (SD系) 雌雄 n = 24	静脈内	0.06, 0.18, 0.54	雄動物: 0.18 mg/kg 以上; 体重増加抑制, 脾臓重量減少, 精子形成不全 (ごく少数例), 0.54 mg/kg; 摂餌量減少, 肺重量増加 雌動物: 0.54 mg/kg; 体重増加抑制, 摂餌量減少, 腎重量の増加 胎児: 0.18 mg/kg 以上; 着床後死亡率増加, 0.54 mg/kg; 生存児数減少, 体重減少, 尿管蛇行 (出現率やや高値), 骨化遅延
胎児の器官形成期	ラット ²¹⁾ (SD系) 雌 n = 23	静脈内	0.06, 0.18, 0.54	母動物: 0.54 mg/kg; 体重増加抑制 胎児: 0.18 mg/kg 以上; 骨化遅延, 0.54 mg/kg; 胎児体重・胎盤重量減少出生児
	ウサギ ²²⁾ (JW種) 雌 n = 15	経口	0.0625, 0.125, 0.25, 0.5	母動物: 0.25 mg/kg 以上; 体重増加抑制, 摂餌量低下, 0.5 mg/kg: 15 例中 3 例流産 胎児: 0.5 mg/kg; 生存性低下, 体重減少
周産期及び授乳期 ³⁷⁾	ラット (SD系) 雌 n = 24	静脈内	0.06, 0.18, 0.54	母動物: 0.54 mg/kg; 体重増加抑制, 摂餌量減少, 脾臓・卵巣重量減少 出生児: 0.54 mg/kg; 体重低下 (哺育期間中)

最大無影響量

妊娠前及び妊娠初期投与試験

雌雄動物の一般毒性・生殖能: 0.06 mg/kg/日, 胚・胎児; 0.06 mg/kg/日

胎児の器官形成期投与試験

ラット: 母動物の一般毒性; 0.18 mg/kg/日, 妊娠維持・分娩・哺育; 0.54 mg/kg/日

胎児の発育; 0.06 mg/kg/日, 生存性・催奇形性; 0.54 mg/kg/日

出生児の体重; 0.18 mg/kg/日, その他項目; 0.54 mg/kg/日

ウサギ: 母動物の一般毒性: 0.125 mg/kg/日, 妊娠維持: 0.25 mg/kg/日

胎児の発育・生存性: 0.25 mg/kg/日, 催奇形性: 0.5mg/kg/日

周産期及び授乳期投与試験

母動物の一般毒性: 0.18 mg/kg/日, 生殖能: 0.54 mg/kg/日

出生児の体重: 0.18 mg/kg/日, その他項目: 0.54 mg/kg/日

(参考: 催奇形性の特徴)

妊娠ラット (SD系) への単回大量静脈内投与試験では, 0.75 ~ 12 mg/kg 投与群で生存胎児に無眼・小眼, 腹壁裂, 指趾及び尾の異常等の多彩な外表異常が認められた²³⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性 (*in vitro*)

ネズミチフス菌 (TA100, TA1535, TA98, TA1537) 及び大腸菌 (WP2*uvrA*) を用いる復帰突然変異試験において, TA100, TA98 の 2 菌株が変異原性陽性を示した³⁸⁾。ヒトリンパ球培養細胞及びマウス (ICR 系) 骨髄細胞を用いる染色体異常試験においても, 変異原性は陽性であった³⁹⁾。

2) がん原性 (ラット)

雌ラット (SD 系) にネダプラチンを週 1 回 0.2, 0.6 及び 1.8 mg/kg, 6 ヶ月間の間欠静脈内投与では, いずれの用量でも乳腺癌を発生した。このことから本薬のがん原性が示唆された³⁴⁾。

3) 抗原性 (マウス, モルモット)

マウス (C3H/He 系及び C57BL/6 系, 1 群各 10 例) 及びモルモット (Hartley 系, 1 群 5 ~ 10 例) に本薬単独又は FCA とのエマルジョンを腹腔内又は筋肉内投与して, PCA 及び ELISA 法により試験を行い, モルモットでは能動アナフィラキシー反応も検討した。マウスにおける抗体産生は認められなかった。モルモットにおける ELISA 法で, 本薬単独投与群及び FCA とのエマルジョン投与群各 1 例の血清に弱い抗体活性がみられたが, 能動アナフィラキシー反応や PCA の結果が陰性であったことから, 本薬の抗原性は極めて弱いものと考えられた。また, 製剤に添加されるデキストラン 70 についても同様の試験を行ったが, 抗原性は認められなかった⁴⁰⁾。

4) 局所刺激性 (ウサギ)

ウサギ (NZW 種) の耳介静脈内にネダプラチン 0.01% 及び 0.03% 溶液を 1 日 1 回 3.3 mL/kg, 5 日間連続投与したところ, 両濃度で投与局所に発赤, 硬結が観察され, 0.03% 溶液では血栓も形成された。本薬の 0.01% 溶液の血管局所刺激性は, 生理食塩液, 5% キシリトール注射液あるいは 0.01% CDDP 溶液と同程度であった⁴¹⁾。

5) その他の毒性

① 聴器毒性 (モルモット)

モルモット (Hartley 系, 1 群雌 8 例) にネダプラチン 0.5 mg/kg/日, 28 日間連続腹腔内投与した群では一般状態及びオーディオメーターによる聴覚検査に異常はみられなかった。1.5 mg/kg/日, 28 日間連続腹腔内投与群の生存した全例及び 10.5 mg/kg/週, 4 週間の間欠腹腔内投与群の 8 例中 7 例で耳介反射消失と外有毛細胞消失がみられた。内有毛細胞はどの投与群においても正常であった⁴²⁾。

②腎毒性

表IX - 6 腎臓への影響

試験項目		動物種, 性, 数	投与経路	投与量 (mg/kg/回)	試験成績	引用文献
腎毒性	腎皮質切片	ラット (SD系) 雄 n = 1	<i>in vitro</i>	4, 10 mmol	p-aminohippurate (PAH), 糖産生, K 及び ATP 濃度: 影響なし	28)
	BUN 及び血漿中クレアチニンの測定	ラット (SD系) 雄 n = 1	静脈内 (単回)	10, 20	20 mg/kg: BUN 及び血漿中クレアチニンの上昇	
食塩液負荷 5 時間尿への影響		ラット (Wistar系) n = 8	静脈内 (単回)	1, 5	溶媒に含まれる dextran 70 による尿量, 電解質排泄量・クレアチニン排泄量の減少のため, 腎機能への影響を評価することが困難であった	27)
			腹腔内 (単回)	0.6, 3	尿量, 電解質排泄量及びクレアチニン量: 影響なし	
腎機能への影響		ラット (Wistar系) n = 8	腹腔内 (連続)	0.6, 3	3 mg/kg: 電解質排泄量 (Na, K, Cl) の減少	27)
		イヌ (ビーグル) 雌 n = 6	静脈内 (単回)	2	尿中クレアチニン排泄量, クレアチニンクリアランスの減少	
		ラット (SD系) 雄 n = 1	静脈内 (単回)	10, 20	20 mg/kg: BUN 及び血漿中クレアチニンの上昇	28)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤	アクブラ静注用 10mg アクブラ静注用 50mg アクブラ静注用 100mg	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）
有効成分	ネダプラチン	毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示（使用期間 3 年；安定性試験より）

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

（「規制区分」，「貯法・保存条件」の項参照）

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

くすりのしおり：有

（「VIII - 14. 適用上の注意」の項参照）

(3) 調剤時の留意点について

（「VIII - 14. 適用上の注意」の項参照）

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

アクブラ静注用 10mg：1 瓶

アクブラ静注用 50mg：1 瓶

アクブラ静注用 100mg：1 瓶

7. 容器の材質

褐色ガラスバイアル，ブチルゴム栓

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：シスプラチン，カルボプラチン

9. 国際誕生年月日

1995 年 6 月 30 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

表 X - 1 承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
アクブラ静注用 10mg	1995 年 6 月 30 日	20700AMZ00529000
アクブラ静注用 50mg	1995 年 6 月 30 日	20700AMZ00531000
アクブラ静注用 100mg	1995 年 6 月 30 日	20700AMZ00533000

11. 薬価基準収載年月日

1995年 8月 25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

該当しない

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

(「再審査期間」の項参照)

14. 再審査期間

再審査期間：1995年6月30日～2001年6月29日

再審査結果公表年月日：2007年3月23日

薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果を得た。

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

表X - 2 各種コード

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算 コード	HOT (9桁) コード
アクブラ静注用10mg	4291405F1025	640407072	109249302
アクブラ静注用50mg	4291405F2021	640407073	109250902
アクブラ静注用100mg	4291405F3028	640407074	109251602

17. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 犬山征夫ほか：癌と化学療法, 1992, **19** (6), 863
- 2) 犬山征夫ほか：癌と化学療法, 1992, **19** (6), 871
- 3) 古瀬清行ほか：癌と化学療法, 1992, **19** (6), 879
- 4) Fukuda, M. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 1990, **26**, 393
- 5) 田口鐵男ほか：癌と化学療法, 1992, **19** (4), 483
- 6) Akaza, H. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 1992, **31**, 187
- 7) 加藤 俊ほか：癌と化学療法, 1992, **19** (5), 695
- 8) 野田起一郎ほか：癌と化学療法, 1992, **19** (6), 885
- 9) 太田和雄ほか：癌と化学療法, 1992, **19** (6), 855
- 10) Sasaki, Y. et al. : Cancer Res., 1991, **51** (5), 1472
- 11) 波多江正紀ほか：癌と化学療法, 2005, **32** (4), 473
- 12) 戸谷徹志ほか：社内資料（ネダプラチンの作用機序；ヌクレオシドとの反応性について, 1992)
- 13) 小原 収ほか：社内資料（白金化合物と核酸の反応特異性に関する検討, 1993)
- 14) 和田 透ほか：社内資料〔細胞増殖抑制試験 (*in vitro*) , 1992〕
- 15) 和田 透ほか：社内資料〔各種細胞に対するネダプラチン, シスプラチン及びカルボプラチンの細胞増殖抑制試験 (*in vitro*) , 1993〕
- 16) 白取 治ほか：社内資料〔各種細胞に対するネダプラチン, シスプラチン及びカルボプラチンの抗腫瘍作用（マウス, ラット）, 1992〕
- 17) 笠井久司ほか：社内資料〔ヒト腫瘍株に対する抗腫瘍増殖抑制作用（マウス）, 1993〕
- 18) 尾熊隆嘉ほか：社内資料（癌患者における点滴静注時の白金の体内動態, 1992)
- 19) 菅野浩一ほか：医薬品研究, 1991, **22** (2), 231
- 20) 溝尻顕爾ほか：社内資料〔未変化体の血中動態（ラット, イヌ）, 1992〕
- 21) 原 勝巳ほか：医薬品研究, 1990, **21** (6), 1233
- 22) 長谷川靖彦ほか：医薬品研究, 1990, **21** (6), 1215
- 23) Muranaka, R. et al. : Cong. Anom., 1995, **35**, 73
- 24) 村岡義博ほか：医薬品研究, 1990, **21** (4), 703
- 25) 小山博記ほか：癌と化学療法, 1992, **19** (7), 1049
- 26) 吉村弘二ほか：医薬品研究, 1991, **22** (1), 77
- 27) 中村益久ほか：医薬品研究, 1991, **22** (4), 612
- 28) Kameyama, Y. et al. : Toxicol. Lett., 1990, **52**, 15
- 29) 中村益久ほか：医薬品研究, 1992, **23** (2), 167
- 30) 中村益久ほか：社内資料（水負荷及び絶水ラットにおける腎機能への影響, 1992)
- 31) 村岡義博ほか：社内資料〔静脈内投与時の急性毒性試験（マウス）, 1992〕
- 32) 村岡義博ほか：医薬品研究, 1990, **21** (4), 803
- 33) 村岡義博ほか：医薬品研究, 1990, **21** (4), 867
- 34) 村岡義博ほか：医薬品研究, 1991, **22** (6), 1038

- 35) 村岡義博ほか：医薬品研究, 1991, **22** (6), 1020
- 36) 駒井義生ほか：医薬品研究, 1991, **22** (4), 714
- 37) 駒井義生ほか：医薬品研究, 1991, **22** (4), 732
- 38) 西本洋司ほか：医薬品研究, 1991, **22** (5), 812
- 39) 高瀬史朗ほか：医薬品研究, 1991, **22** (5), 821
- 40) 末武和己ほか：医薬品研究, 1992, **23** (3), 241
- 41) 村岡義博ほか：社内資料〔血管刺激性試験（ウサギ）, 1992〕
- 42) 村岡義博ほか：社内資料〔28 日間反復腹腔内投与による聴器毒性試験（モルモット）, 1990〕

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

その他の関連資料

なし