

**抗悪性腫瘍剤**

毒薬／指定医薬品／処方せん医薬品<sup>注</sup> 注意－医師等の処方せんにより使用すること

**ブリプラチン<sup>®</sup> 注10mg**

**ブリプラチン<sup>®</sup> 注25mg**

**ブリプラチン<sup>®</sup> 注50mg**

**BRIPLATIN<sup>®</sup> INJECTION**

(シスプラチン注射液)

一般名：シスプラチン

**製品情報概要**

薬価基準収載

**【警告】**

- (1) 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- (2) 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

- (1) 重篤な腎障害のある患者〔腎障害を増悪させることがある。また、腎からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現することがある。〕
- (2) 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

「効能・効果」「用法・用量」<用法・用量に関連する使用上の注意>「警告・禁忌を含む使用上の注意」などの詳細はP.6～P.16、副作用の詳細はP.26～P.29をご覧ください。



# 目次

|                       |    |
|-----------------------|----|
| 開発の経緯及び特性             | 3  |
| 開発の経緯                 | 3  |
| ブリプラチン注の特性            | 4  |
| 組成・性状等                | 5  |
| 組成・性状                 | 5  |
| 有効成分に関する理化学的知見        | 5  |
| 効能又は効果・用法及び用量         | 6  |
| シスプラチン通常療法            | 6  |
| M-VAC療法               | 8  |
| 警告・禁忌を含む使用上の注意        | 10 |
| 警告                    | 10 |
| 禁忌                    | 10 |
| 使用上の注意                | 10 |
| 1. 慎重投与               | 10 |
| 2. 重要な基本的注意           | 11 |
| 3. 相互作用               | 11 |
| 4. 副作用                | 12 |
| 5. 高齢者への投与            | 14 |
| 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与     | 14 |
| 7. 小児等への投与            | 15 |
| 8. 適用上の注意             | 15 |
| 9. その他の注意             | 16 |
| 相互作用                  | 17 |
| 1. 毒性の重複が懸念される薬剤      | 17 |
| 2. 体内動態に影響を与える薬剤      | 17 |
| 臨床試験成績に関する事項          | 18 |
| 単剤投与試験成績              | 18 |
| 1. 泌尿器腫瘍に対する効果        | 19 |
| 2. 卵巣癌、子宮頸癌に対する効果     | 20 |
| 3. 頭頸部癌に対する効果         | 21 |
| 4. 非小細胞肺癌に対する効果       | 21 |
| 5. 食道癌に対する効果          | 22 |
| 6. 胃癌に対する効果           | 22 |
| 7. 神経芽細胞腫に対する効果       | 23 |
| 8. 小細胞肺癌に対する効果(海外データ) | 24 |
| 9. 骨肉腫に対する効果(海外データ)   | 25 |
| 副作用集計                 | 26 |
| 副作用対策                 | 30 |

|   |    |
|---|----|
| 1. 腎障害  | 30 |
| 2. 悪心・嘔吐                                      | 31 |
| 3. 聴器毒性                                       | 32 |
| 4. 血液毒性                                       | 33 |
| 5. 神経毒性                                       | 34 |
| 6. 電解質バランス                                    | 34 |
| 7. 過敏症  | 34 |
| <b>薬物動態</b>                                   | 35 |
| 血中濃度  | 35 |
| 1. 単回投与時の血中濃度の推移                              | 35 |
| 2. 5日間連続静脈内投与時の血清中濃度の推移                       | 35 |
| 組織内分布(参考：ラット)                                 | 36 |
| 蛋白結合(ヒト)                                      | 37 |
| 代謝(参考：イヌ)                                     | 37 |
| 排泄(ヒト)  | 37 |
| <b>非臨床試験に関する事項</b>                            | 38 |
| 薬効・薬理   | 38 |
| 1. 作用機序( <i>in vitro</i> )                    | 38 |
| 2. 細胞周期内進行に対する作用の検討(マウス)                      | 39 |
| 3. 作用様式の検討( <i>in vitro</i> )                 | 40 |
| 4. マウス可移植性腫瘍に対する抗腫瘍作用( <i>in vivo</i> )       | 41 |
| 5. ヒト悪性腫瘍に対する抗腫瘍作用(ヌードマウス移植、 <i>in vivo</i> ) | 42 |
| 一般薬理  | 43 |
| 毒性試験  | 43 |
| 1. 単回投与毒性試験                                   | 43 |
| 2. 反復投与毒性試験                                   | 44 |
| 3. 生殖試験                                       | 44 |
| 4. その他の特殊毒性                                   | 45 |
| <b>製剤学的事項</b>                                 | 46 |
| 製剤の各種条件下における安定性                               | 46 |
| 他剤との配合変化(物理化学的変化)                             | 47 |
| <b>取扱い上の注意事項</b>                              | 48 |
| 1. 有効期間または使用期限                                | 48 |
| 2. 貯法・保存条件                                    | 48 |
| 3. 薬剤取扱い上の注意点                                 | 48 |
| <b>包装</b>                                     | 48 |
| <b>関連情報</b>                                   | 49 |
| <b>主要文献</b>                                   | 51 |

## 開発の経緯

シスプラチンは、1845年に錯体の研究材料として合成されていましたが、その抗腫瘍効果の可能性は1965年B.Rosenbergらによって初めて示されました。彼らは、電場の細菌に対する影響を調べている時に、プラチナ電極の分解産物が*E.coli*の増殖を抑制し、フィラメントを形成させるという事実を発見しました。その後、1969年には、*E.coli*の細胞分裂阻止作用を応用し、癌細胞の分裂抑制に対する研究が行われ、マウス白血病L1210、P388をはじめ、動物腫瘍において比較的広い抗腫瘍スペクトル (*in vitro*) を有する化合物であることがわかりました。

1972年アメリカNCIの指導で臨床治験が開始されましたが、強い腎毒性のため、いったん開発が中断されました。しかし、その後シスプラチン投与時に大量の水分負荷 (hydration)、さらに利尿剤の使用によって腎障害を軽減することが可能になりました。それ以降、腎障害に加え消化器障害、聴器障害、骨髄抑制等の副作用にも細心の注意が払われながら急速に臨床治験が展開され、1978年カナダ、アメリカ等で、次いで、イギリス、フランス、ドイツで承認され、現在日本を含む世界62カ国で承認されています。

我国においても1979年より臨床治験が開始され、1983年、睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌を適応症として製造が承認されました。また、1986年に頭頸部癌、非小細胞肺癌、1988年に食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、1990年に胃癌に対する効能が承認されました。

さらに「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日付、研第4号、医薬審第104号)に関する通知に基づき、1999年12月に小細胞肺癌及び骨肉腫に対する適応症の追加承認を取得し、2004年1月に尿路上皮癌に対するM-VAC療法の追加承認を取得しました。

つづいて、抗がん剤併用療法等に係る一連の通知に基づき、2004年5月に胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)、2005年2月に悪性骨腫瘍及び子宮体癌、2005年9月に再発・難治性悪性リンパ腫及び小児悪性固形腫瘍(横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髓芽腫等)に対する適応症の追加承認を取得しました。さらに、2007年1月に悪性胸膜中皮腫に対する適応症の追加承認を取得しました。

なお、本剤の再審査期間は1983年9月21日～1989年9月20日であり、再審査結果を1991年12月12日に得ています。

「効能・効果」、「用法・用量」、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等の詳細はP.6～16、副作用の詳細はP.26～29をご参照ください。

## ブリプラチン注の特性

1. 白金錯体として、世界で初めて臨床治療に使用された抗悪性腫瘍剤です。

---

2. マウス実験腫瘍に対して、幅広い抗腫瘍スペクトルを有します (*in vitro*)。

---

3. DNA合成阻害作用を有し、殺細胞作用様式は濃度依存性速効性かつ遅効性作用群 (Type Ib) に属します (*in vitro*)。

---

4. Cell cycle phase non-specific な薬剤で、そのなかでも G<sub>1</sub> 期にもっとも感受性があります (*in vitro*)。

---

5. 総症例 8,787 例 (承認時 1,339 例及び市販後調査 7,448 例) における副作用及び臨床検査値異常の発現は 85.6% であり、主なものは嘔気・嘔吐 74.6%、食欲不振 62.2%、全身倦怠感 34.8%、脱毛 25.7%、白血球減少 36.5%、貧血 28.0%、血小板減少 17.0%、BUN 上昇 14.3%、クレアチニン・クリアランス値低下 14.1%、血清クレアチニン上昇 6.6% 等でした。  
(副作用の評価は P.12～16 及び P.26～29 をご覧ください。)

---

6. 重大な副作用として、急性腎不全、汎血球減少等の骨髄抑制、ショック・アナフィラキシー様症状、聴力低下・難聴、耳鳴、うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲、脳梗塞、一過性脳虚血発作、溶血性尿毒症症候群、心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、不整脈、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、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、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、横紋筋融解症などがあります。

「効能・効果」、「用法・用量」、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等の詳細は P.6～16、副作用の詳細は P.26～29 をご参照ください。

## 組成・性状

## 1. 組成

|              |       |        |        |      |
|--------------|-------|--------|--------|------|
| ブリプラチン注 10mg | 20mL  | 1 バイアル | シスプラチン | 10mg |
| ブリプラチン注 25mg | 50mL  | 1 バイアル |        | 25mg |
| ブリプラチン注 50mg | 100mL | 1 バイアル |        | 50mg |

添加物として塩化ナトリウム、塩酸を含有する。

## 2. 製剤の性状

|      |            |
|------|------------|
| 性状   | 無色～微黄色澄明の液 |
| pH   | 2.0 ～ 5.5  |
| 浸透圧比 | 約 1        |

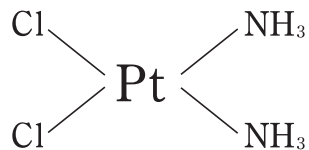
(浸透圧比：生理食塩液に対する比)

## 有効成分に関する理化学的知見

一般名：シスプラチン (Cisplatin)

化学名：(SP-4-2) -Diamminedichloroplatinum

化学構造式：



分子式：Cl<sub>2</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>Pt

分子量：300.05

性状：シスプラチンは黄色の結晶性の粉末である。

*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。

## ◇シスプラチン通常療法

### 【効能又は効果】

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

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

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

### 【用法及び用量】

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

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

頭頸部癌には、D法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりB法を選択する。

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

食道癌には、B法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりA法を選択する。

子宮頸癌には、A法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりE法を選択する。

神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌には、E法を選択する。

骨肉腫には、G法を選択する。

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

悪性胸膜中皮腫には、ペメトレキセドとの併用療法として、H法を選択する。

A法：シスプラチンとして15～20mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

B法：シスプラチンとして50～70mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

C法：シスプラチンとして25～35mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも1週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

D法：シスプラチンとして10～20mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

E法：シスプラチンとして70～90mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

F法：シスプラチンとして20mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

G法：シスプラチンとして100mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬す

る。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、A～G法の投与量は疾患、症状により適宜増減する。

H法：シスプラチンとして75mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を1日1回投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、H法の投与量は症状により適宜減量する。

## 2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

### 悪性骨腫瘍の場合

塩酸ドキシソルビシンとの併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして100mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。本剤単剤では、G法を選択する。

なお、投与量は症状により適宜減量する。

### 子宮体癌の場合

塩酸ドキシソルビシンとの併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして50mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量は症状により適宜減量する。

### 再発・難治性悪性リンパ腫の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、1日量100mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を1日間持続静注し、少なくとも20日間休薬し、これを1クールとして投与を繰り返す。または1日量25mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を4日間連続持続静注し、少なくとも17日間休薬し、これを1クールとして投与を繰り返す。

なお、投与量及び投与日数は症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

### 小児悪性固形腫瘍 (横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等) に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして60～100mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

もしくは、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして20mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

3. 本剤の投与時には腎毒性を軽減する為に下記の処置を行うこと。

#### 成人の場合

- (1) 本剤投与前、1,000～2,000mLの適当な輸液を4時間以上かけて投与する。
- (2) 本剤投与時、投与量に応じて500～1,000mLの生理食塩液またはブドウ糖－食塩液に混和し、2時間以上かけて点滴静注する。  
なお、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。
- (3) 本剤投与終了後、1,000～2,000mLの適当な輸液を4時間以上かけて投与する。
- (4) 本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。

#### 小児の場合

- (1) 本剤投与前、300～900mL/m<sup>2</sup> (体表面積) の適当な輸液を2時間以上かけて投与する。
- (2) 本剤投与時、投与量に応じて300～900mL/m<sup>2</sup> (体表面積) の生理食塩液またはブドウ糖－食塩液に混和し、2時間以上かけて点滴静注する。  
なお、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。
- (3) 本剤投与終了後、600mL/m<sup>2</sup> (体表面積) 以上の適当な輸液を3時間以上かけて投与する。
- (4) 本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。

## ◇ M-VAC療法

### 【効能又は効果】

---

尿路上皮癌

### 【用法及び用量】

---

1. メトトレキサート、硫酸ビンブラスチン及び塩酸ドキソルビシンとの併用において、通常、シスプラチンとして成人1回70mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を静注する。  
標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート30mg/m<sup>2</sup>を1日目に投与した後に、2日目に硫酸ビンブラスチン3mg/m<sup>2</sup>、塩酸ドキソルビシン30mg (力価) /m<sup>2</sup>及びシスプラチン70mg/m<sup>2</sup>を静注する。15日目及び22日目にメトトレキサート30mg/m<sup>2</sup>及び硫酸ビンブラスチン3mg/m<sup>2</sup>を静注する。  
これを1コースとし、4週毎に繰り返す。
2. シスプラチンの投与時には腎毒性を軽減するために、シスプラチン通常療法の【用法及び用量】の3.に準じた処置を行うこと。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 (BEP療法 (塩酸ブレオマイシン、エトポシド、シスプラチン併用療法)) においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- (2) 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 (VeIP療法 (硫酸ビンブラスチン、イホスファミド、シスプラチン併用療法)) においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- (3) 再発・難治性悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献 (「抗がん剤報告書：シスプラチン (悪性リンパ腫)」等) 及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- (4) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献 (「抗がん剤報告書：シスプラチン (小児悪性固形腫瘍)」等) 及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- (5) 悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドとの併用療法においては、ペメトレキセドの添付文書を熟読すること。

## 警告・禁忌を含む使用上の注意

当製品情報概要は、2007年1月改訂の製品添付文書に基づいて作成したものです。警告・禁忌を含む使用上の注意の改訂にご留意ください。

### 【警告】

- (1) 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- (2) 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 重篤な腎障害のある患者 [腎障害を増悪させることがある。また、腎からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現することがある。]
- (2) 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 腎障害のある患者 [腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。]
- (2) 肝障害のある患者 [代謝機能等が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。]
- (3) 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制を増悪させることがある。]
- (4) 聴器障害のある患者 [聴器障害を増悪させることがある。]
- (5) 感染症を合併している患者 [骨髄抑制により、感染症を増悪させることがある。]
- (6) 水痘患者 [致命的全身症状があらわれるおそれがある。]
- (7) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
- (8) 小児 (「小児等への投与」の項参照)
- (9) 長期間使用している患者 [腎障害、骨髄抑制等が強くあらわれ、遷延性に推移することがある。]

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状がほとんど全例に起こるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- (2) 急性腎不全等の腎障害、骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（腎機能検査、血液検査、肝機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなり、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には腎障害、聴器障害が増強されることがあるので、輸液等による水分補給を十分行うこと。
- (3) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (4) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること（「小児等への投与」の項参照）。
- (5) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- (6) 本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。

## 3. 相互作用

### 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等         | 臨床症状・措置方法  | 機序・危険因子   |
|--------------|--|---|
| 抗悪性腫瘍剤、放射線照射 | 骨髄抑制を増強することがあるので、併用療法を行う場合は、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。  | ともに骨髄抑制作用を有する。  |
| 放射線照射        | 胸部への放射線照射の併用療法を行った場合に、重篤な皮膚炎、食道炎、嚥下障害又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。  | 機序は不明であるが、動物試験（マウス）で本剤による放射線感受性増加が認められている。                                      |
| パクリタキセル      | (1) 併用時、本剤をパクリタキセルの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をパクリタキセルの後に投与すること。<br><br>(2) 併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。 | 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。<br><br>ともに末梢神経障害を有する。 |

| 薬剤名等                                      | 臨床症状・措置方法                                       | 機序・危険因子      |
|---|---|--------------|
| アミノグリコシド系抗生物質、塩酸バンコマイシン、注射用アムホテリシンB、フロセミド | 腎障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。            | ともに腎障害を有する。  |
| 頭蓋内放射線照射                                  | 聴器障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。           | 機序は不明        |
| アミノグリコシド系抗生物質、塩酸バンコマイシン、フロセミド、ピレタニド       |   | ともに聴器障害を有する。 |
| フェニトイン(抗てんかん剤)                            | フェニトインの血漿中濃度が低下したとの報告があるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。 | 機序は不明        |

## 4. 副作用

### 概要(再審査終了時までの集計)

総症例8,787例(承認時1,339例及び市販後調査7,448例)における副作用及び臨床検査値異常の発現率は85.6%であり、主なものは嘔気・嘔吐74.6%、食欲不振62.2%、全身倦怠感34.8%、脱毛25.7%、白血球減少36.5%、貧血28.0%、血小板減少17.0%、BUN上昇14.3%、クレアチニン・クリアランス値低下14.1%、血清クレアチニン上昇6.6%等であった。

### (1) 重大な副作用

- 1) **急性腎不全**(0.1%未満)：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。その他、血尿、尿蛋白、乏尿、無尿があらわれることがある。
- 2) **汎血球減少**(0.1%未満)等の**骨髄抑制**：汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
- 3) **ショック、アナフィラキシー様症状**(0.1%未満)：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **聴力低下・難聴**(1.4%)、**耳鳴**(1.7%)：高音域の聴力低下、難聴、耳鳴があらわれることがある。また、投与量の増加に伴い聴器障害の発現頻度が高くなり、特に1日投与量では80mg/m<sup>2</sup>以上で、総投与量では300mg/m<sup>2</sup>を超えるとその傾向は顕著となるので十分な観察を行い投与すること。
- 5) **うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲**(すべて0.1%未満)：うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲等の視覚障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止すること。

- 6) **脳梗塞 (0.1%未満)、一過性脳虚血発作 (0.1%未満)** : 脳梗塞、一過性脳虚血発作があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **溶血性尿毒症症候群 (0.1%未満)** : 血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、定期的に血液検査(血小板、赤血球等)及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、不整脈 (すべて0.1%未満)** : 心筋梗塞、狭心症(異型狭心症を含む)、うっ血性心不全、不整脈(心室細動、心停止、心房細動、徐脈等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸痛、失神、息切れ、動悸、心電図異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) **溶血性貧血 (0.1%未満)** : クームス陽性の溶血性貧血があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 10) **間質性肺炎 (0.1%未満)** : 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 11) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (0.1%未満)** : 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。
- 12) **劇症肝炎 (0.1%未満)、肝機能障害 (頻度不明)、黄疸 (0.1%未満)** : 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
- 13) **消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔 (すべて0.1%未満)** : 消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
- 14) **急性膵炎 (0.1%未満)** : 急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値、血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 15) **高血糖 (0.1%未満)、糖尿病の悪化 (0.1%未満)** : 高血糖、糖尿病の悪化があらわれることがあり、昏睡、ケトアシドーシスを伴う重篤な症例も報告されているので、血糖値や尿糖に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 16) **横紋筋融解症 (0.1%未満)** : 横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## (2) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| 種類                 | 頻度 | 10%以上                          | 1～10%未満                                  | 1%未満                                |
|--------------------|----|--------------------------------|--|-------------------------------------|
| 消化器                |    | 悪心・嘔吐 <sup>注1)</sup> 、<br>食欲不振 | 下痢、口内炎                                   | イレウス、腹痛、便秘、腹部膨満感、口角炎                |
| 過敏症 <sup>注2)</sup> |    |                                |  | 発疹、ほてり                              |
| 精神神経系              |    |                                | 末梢神経障害(しびれ、麻痺等)                          | 言語障害、頭痛、味覚異常、意識障害、見当識障害、痙攣、レールミッテ徴候 |
| 肝臓                 |    |                                | AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇 | ビリルビン上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇           |
| 循環器                |    |                                |  | 動悸、頻脈、心電図異常、レイノー様症状                 |
| 電解質                |    |                                | 血清ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、マグネシウム等の異常    | テタニー様症状                             |
| 皮膚                 |    | 脱毛                             |  | 瘙痒、色素沈着、紅斑                          |
| その他                |    | 全身倦怠感                          | 発熱                                       | 眩暈、疼痛、全身浮腫、血圧低下、吃逆、高尿酸血症、胸痛、脱水      |

注1) 処置として制吐剤等の投与を行う。

注2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

## 5. 高齢者への投与

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

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験で、ラットにおいて催奇形作用、胎児致死率の増加、ウサギにおいて胎児致死率の増加が認められ、また、マウスにおいて催奇形作用、胎児致死作用が報告されている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止すること。[母乳中に移行することが報告されている。]

## 7. 小児等への投与

---

- (1) 外国で、聴器障害が高頻度に発現するとの報告があるので、小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- (2) 小児の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、併用療法に付随する副作用（消化器障害、骨髄抑制、肺障害等）の発現に十分注意し、慎重に投与すること。
- (3) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制、腎機能障害の発現に十分注意し、慎重に投与すること。また、血球貪食症候群、好酸球増多、心嚢液貯留、ファンコニー症候群、小脳出血、脳浮腫、てんかん、骨肉腫、非ホジキンリンパ腫、無月経、呼吸窮迫症候群等が発現したとの報告があるので、発現に十分注意し、慎重に投与すること。

## 8. 適用上の注意

---

### (1) 調製時

- 1) 本剤を点滴静注する際、クロールイオン濃度が低い輸液を用いる場合には、活性が低下するので必ず生理食塩液に混和すること。
- 2) 本剤を点滴静注する際、アミノ酸輸液、乳酸ナトリウムを含有する輸液を用いると分解が起こるので避けること。
- 3) 本剤は、アルミニウムと反応して沈殿物を形成し、活性が低下するので、使用にあたってアルミニウムを含む医療用器具を用いないこと。
- 4) 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。
- 5) 本剤は、細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

### (2) 投与時

- 1) 本剤は、生理食塩液又はブドウ糖－食塩液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。
- 2) 本剤は、光により分解するので直射日光を避けること。また、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。
- 3) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死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。

## 9. その他の注意

---

- (1) 小児悪性固形腫瘍において、肝芽腫に対し1歳未満又は体重10kg未満の小児等にはシスプラチンとして1日量を3mg/kgとした報告がある。<sup>75)~77)</sup>
- (2) 本剤は、細菌に対する遺伝子突然変異誘発性が認められている。
- (3) マウスに腹腔内投与した実験で、肺腺腫及び皮膚腫瘍が発生したとの報告がある。
- (4) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、急性白血病(前白血病相を伴う場合もある)、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。
- (5) 進行精巣腫瘍患者に対して本剤を総量として400mg/m<sup>2</sup>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。

下記の薬剤との併用には注意すること。

## 1. 毒性の重複が懸念される薬剤

---

### 1) 骨髄抑制

他の抗悪性腫瘍剤あるいは放射線照射治療と併用すると、ともに骨髄抑制を有するため、骨髄抑制が増強されることがあるので、併用には注意が必要です。

### 2) 腎毒性

アミノグリコシド系抗生物質、塩酸バンコマイシン、注射用アムホテリシンB、フロセミド等と併用すると、ともに腎障害を有するため、腎毒性が増強されることがあるので、併用には注意が必要です。

### 3) 聴器障害

アミノグリコシド系抗生物質、塩酸バンコマイシン、フロセミド、ピレタニドあるいは頭蓋内放射線照射治療と併用すると、ともに聴器障害の副作用を有するため、聴器障害が増強されることがあるので、併用には注意が必要です。

### 4) 末梢神経障害

パクリタキセル等と併用すると、ともに末梢神経障害を有するため、末梢神経障害が増強されることがあるので、併用には注意が必要です。

## 2. 体内動態に影響を与える薬剤

---

### 1) パクリタキセル

本剤をパクリタキセルの前に投与すると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ため、併用する場合にはパクリタキセルの後に投与することが必要です。

### 2) フェニトイン

フェニトインの血漿中濃度を低下させるとの報告があるため、併用には注意が必要です。

## 単剤投与試験成績

### 国内臨床試験成績<sup>1)~13)</sup>

国内で行われたシスプラチン単独投与の第Ⅱ相試験における疾患別奏効率は次のとおりでした。

| 疾患名     | 症例数 | 著効<br>CR | 有効<br>PR | 不変<br>NC | 進行<br>PD | 著効率 (%)<br>(CR) | 奏効率 (%)<br>(CR+PR) |
|---------|-----|----------|----------|----------|----------|-----------------|--------------------|
| 睾丸腫瘍    | 45  | 8        | 23       | 9        | 5        | 17.8            | 68.9               |
| 膀胱癌     | 51  | 4        | 23       | 19       | 5        | 7.8             | 52.9               |
| 前立腺癌    | 58  |          | 11       | 42       | 5        |                 | 19.0               |
| 腎盂・尿管腫瘍 | 11  | 1        | 3        | 6        | 1        | 9.1             | 36.4               |
| 卵巣癌     | 85  | 7        | 42       | 22       | 14       | 8.2             | 57.6               |
| 頭頸部癌    | 65  | 2        | 15       | 40       | 8        | 3.1             | 26.2               |
| 非小細胞肺癌  | 108 | 1        | 20       | 78       | 9        | 0.9             | 19.4               |
| 食道癌     | 45  |          | 10       | 21       | 14       |                 | 22.2               |
| 子宮頸癌    | 39  | 4        | 10       | 18       | 7        | 10.3            | 35.9               |
| 神経芽細胞腫  | 8   |          | 3        | 3        | 2        |                 | 37.5               |
| 胃癌      | 93  |          | 16       | 37       | 40       |                 | 17.2               |

### 海外臨床試験成績<sup>56)</sup>

海外におけるシスプラチン単独投与による臨床試験において疾患別奏効率は次のとおりでした（申請資料より：承認外の用法・用量の症例を含む）。

| 疾患名   | 症例数 | 奏効例<br>(CR+PR) | 奏効率 (%) |
|-------|-----|----------------|---------|
| 小細胞肺癌 | 64  | 14             | 21.9    |
| 骨肉腫   | 167 | 34             | 20.4    |

## 1. 泌尿器腫瘍に対する効果<sup>1),2)</sup>

睾丸腫瘍 45 例、膀胱癌 51 例、前立腺癌 58 例に対するシスプラチン単独投与の奏効率は、それぞれ 68.9% (31/45)、52.9% (27/51)、19.0% (11/58) で、組織型別及び病期別の奏効率は下記のとおりでした。

### ■ 睾丸腫瘍に対する臨床成績<sup>1),2)</sup>

| 背景因子                     |            | 解析対象例数 | 効果判定 |    | 奏効率 (%)        |
|--------------------------|------------|--------|------|----|----------------|
|                          |            |        | CR   | PR |                |
| 組織型                      | セミノーマ      | 5      | 1    | 2  | 3 / 5 (60.0)   |
|                          | 胎生期癌       | 16     | 3    | 9  | 12 / 16 (75.0) |
|                          | 奇形腫        | 3      |      | 1  | 1 / 3 (33.3)   |
|                          | 絨毛癌        | 7      |      | 5  | 5 / 7 (71.4)   |
|                          | 胎生期癌+奇形腫   | 4      | 2    | 1  | 3 / 4 (75.0)   |
|                          | 胎生期癌+セミノーマ | 8      | 2    | 4  | 6 / 8 (75.0)   |
|                          | その他混合型、その他 | 2      |      | 1  | 1 / 2 (50.0)   |
| 病期<br>(M.D.<br>Anderson) | IIa        | 1      |      | 1  | 1 / 1 (100)    |
|                          | IIb        | 3      |      | 1  | 1 / 3 (33.3)   |
|                          | IIIa       | 2      |      | 2  | 2 / 2 (100)    |
|                          | IIIb       | 39     | 8    | 19 | 27 / 39 (69.2) |
| 計                        |            | 45     | 8    | 23 | 31 / 45 (68.9) |

### ■ 膀胱癌に対する臨床成績<sup>1),2)</sup>

| 背景因子                         |    | 解析対象例数 | 効果判定 |    | 奏効率 (%)        |
|------------------------------|----|--------|------|----|----------------|
|                              |    |        | CR   | PR |                |
| 病期<br>(Jewett &<br>Marshall) | B  | 7      | 1    | 3  | 4 / 7 (57.1)   |
|                              | C  | 5      |      | 2  | 2 / 5 (40.0)   |
|                              | D  | 38     | 3    | 17 | 20 / 38 (52.6) |
|                              | 不明 | 1      |      | 1  | 1 / 1 (100)    |
| 計                            |    | 51     | 4    | 23 | 27 / 51 (52.9) |

### ■ 前立腺癌に対する臨床試験<sup>1),2)</sup>

| 背景因子             |   | 解析対象例数 | 効果判定 |    | 奏効率 (%)        |
|------------------|---|--------|------|----|----------------|
|                  |   |        | CR   | PR |                |
| 病期<br>(Whitmore) | C | 4      |      | 2  | 2 / 4 (50.0)   |
|                  | D | 54     |      | 9  | 9 / 54 (16.7)  |
| 計                |   | 58     |      | 11 | 11 / 58 (19.0) |

## 2. 卵巣癌、子宮頸癌に対する効果<sup>3),4),10)</sup>

卵巣癌85例、子宮頸癌39例に対するシスプラチン単独投与の奏効率は、それぞれ57.6% (49/85)、35.9% (14/39) で、組織型別及び病期別あるいは初発・再発別の奏効率は下記のとおりでした。

### ■卵巣癌に対する臨床成績<sup>3),4)</sup>

| 背景因子      |          | 解析対象例数 | 効果判定 |    | 奏効率 (%)        |
|-----------|----------|--------|------|----|----------------|
|           |          |        | CR   | PR |                |
| 組織型       | 漿液性嚢胞腺癌  | 58     | 6    | 31 | 37 / 58 (63.8) |
|           | ムチン性嚢胞腺癌 | 6      |      | 4  | 4 / 6 (66.7)   |
|           | 類内膜癌     | 4      | 1    | 2  | 3 / 4 (75.0)   |
|           | 類中腎癌     | 2      |      |    | 0 / 2          |
|           | 分類不能癌    | 6      |      | 3  | 3 / 6 (50.0)   |
|           | 類皮嚢胞癌    | 1      |      |    | 0 / 1          |
|           | 胎生期癌     | 3      |      |    | 0 / 3          |
|           | 腹膜偽粘液腫   | 3      |      | 1  | 1 / 3 (33.3)   |
|           | 顆粒膜細胞腫   | 1      |      | 1  | 1 / 1 (100)    |
|           | 充実性奇形腫   | 1      |      |    | 0 / 1          |
| 病期 (FIGO) | I        | 5      |      | 1  | 1 / 5 (20.0)   |
|           | II       | 13     | 1    | 7  | 8 / 13 (61.5)  |
|           | III      | 53     | 6    | 24 | 30 / 53 (56.6) |
|           | IV       | 14     |      | 10 | 10 / 14 (71.4) |
| 計         |          | 85     | 7    | 42 | 49 / 85 (57.6) |

### ■子宮頸癌に対する臨床成績<sup>10)</sup>

| 背景因子  |        | 解析対象例数 | 効果判定 |    | 奏効率 (%)        |              |
|-------|--------|--------|------|----|----------------|--------------|
|       |        |        | CR   | PR |                |              |
| 組織型   | 扁平上皮癌  | 33     | 3    | 10 | 13 / 33 (39.4) |              |
|       | 腺癌     | 5      |      |    | 0 / 5          |              |
|       | 腺扁平上皮癌 | 1      | 1    |    | 1 / 1 (100)    |              |
| 初発・再発 | 初病期    | I      | —    |    | —              |              |
|       |        | II     | 2    |    | 1              | 1 / 2 (50.0) |
|       |        | III    | 8    | 1  | 3              | 4 / 8 (50.0) |
|       |        | IV     | 6    | 1  | 1              | 2 / 6 (33.3) |
|       | 再発     | 23     | 2    | 5  | 7 / 23 (30.4)  |              |
| 計     |        | 39     | 4    | 10 | 14 / 39 (35.9) |              |

### 3. 頭頸部癌に対する効果<sup>5)</sup>

頭頸部癌 65 例に対するシスプラチン単独投与の奏効率は 26.2% (17/65) で、組織型別及び原発部位別の奏効率は下記のとおりでした。

#### ■頭頸部癌に対する臨床成績<sup>5)</sup>

| 背景因子 | 解析対象例数 | 効果判定 |    | 奏効率 (%)        |                |
|------|--------|------|----|----------------|----------------|
|      |        | CR   | PR |                |                |
| 組織型  | 扁平上皮癌  | 56   | 2  | 13             | 15 / 56 (26.8) |
|      | 腺癌     | 1    |    | 1              | 1 / 1 (100)    |
|      | 腺様嚢癌   | 6    |    |                | 0 / 6          |
|      | 移行上皮癌  | 1    |    | 1              | 1 / 1 (100)    |
|      | リンパ上皮腫 | 1    |    |                | 0 / 1          |
| 原発部位 | 鼻副鼻腔   | 15   |    | 3              | 3 / 15 (20.0)  |
|      | 口腔     | 24   | 2  | 3              | 5 / 24 (20.8)  |
|      | 上咽頭    | 4    |    | 3              | 3 / 4 (75.0)   |
|      | 中咽頭    | 8    |    | 2              | 2 / 8 (25.0)   |
|      | 下咽頭    | 6    |    | 2              | 2 / 6 (33.3)   |
|      | 喉頭     | 7    |    | 2              | 2 / 7 (28.6)   |
|      | 眼窩     | 1    |    |                | 0 / 1          |
| 計    | 65     | 2    | 15 | 17 / 65 (26.2) |                |

### 4. 非小細胞肺癌に対する効果<sup>6)~8)</sup>

非小細胞肺癌 108 例に対するシスプラチン単独投与の奏効率は 19.4% (21/108) で、組織型別及び病期別の奏効率は下記のとおりでした。

#### ■非小細胞肺癌に対する臨床成績<sup>6)~8)</sup>

| 背景因子 | 解析対象例数     | 効果判定 |    | 奏効率 (%)         |                |
|------|------------|------|----|-----------------|----------------|
|      |            | CR   | PR |                 |                |
| 組織型  | 扁平上皮癌      | 39   | 1  | 8               | 9 / 39 (23.1)  |
|      | 腺癌         | 63   |    | 11              | 11 / 63 (17.5) |
|      | 大細胞癌       | 5    |    |                 | 0 / 5          |
|      | 非定型的カルチノイド | 1    |    | 1               | 1 / 1 (100)    |
| 病期   | I          | 6    | 1  | 4               | 5 / 6 (83.3)   |
|      | II         | 5    |    |                 | 0 / 5          |
|      | III        | 44   |    | 9               | 9 / 44 (20.5)  |
|      | IV         | 53   |    | 7               | 7 / 53 (13.2)  |
| 計    | 108        | 1    | 20 | 21 / 108 (19.4) |                |

## 5. 食道癌に対する効果<sup>9)</sup>

食道癌45例に対するシスプラチン単独投与の奏効率は22.2% (10/45)で、分化度別、初発・再発別及び前治療の有無別の奏効率は下記のとおりでした。なお、全例とも扁平上皮癌でした。

### ■食道癌に対する臨床成績<sup>9)</sup>

| 背景因子         |     | 解析対象例数 | 効果判定 |    | 奏効率 (%)        |
|--------------|-----|--------|------|----|----------------|
|              |     |        | CR   | PR |                |
| 扁平上皮癌<br>分化度 | 高分化 | 11     |      | 2  | 2 / 11 (18.2)  |
|              | 中分化 | 16     |      | 1  | 1 / 16 (6.3)   |
|              | 低分化 | 12     |      | 6  | 6 / 12 (50.0)  |
|              | 不明  | 6      |      | 1  | 1 / 6 (16.7)   |
| 初発・再発        | 初発  | 28     |      | 7  | 7 / 28 (25.0)  |
|              | 再発  | 17     |      | 3  | 3 / 17 (17.6)  |
| 前治療          | あり  | 26     |      | 6  | 6 / 26 (23.1)  |
|              | なし  | 19     |      | 4  | 4 / 19 (21.1)  |
| 計            |     | 45     |      | 10 | 10 / 45 (22.2) |

## 6. 胃癌に対する効果<sup>12), 13)</sup>

胃癌93例に対するシスプラチン単独投与の奏効率は17.2% (16/93)で、組織型別及び初発・再発別の奏効率は下記のとおりでした。

### ■胃癌に対する臨床試験<sup>12), 13)</sup>

| 背景因子  |         |     | 解析対象例数 | 効果判定 |    | 奏効率 (%)        |
|-------|---------|-----|--------|------|----|----------------|
|       |         |     |        | CR   | PR |                |
| 組織型   | 乳頭腺癌    |     | 3      |      | 1  | 1 / 3 (33.3)   |
|       | 高分化管状腺癌 |     | 12     |      | 4  | 4 / 12 (33.3)  |
|       | 中分化管状腺癌 |     | 23     |      | 2  | 2 / 23 (8.7)   |
|       | 低分化腺癌   |     | 40     |      | 8  | 8 / 40 (20.0)  |
|       | 膠様腺癌    |     | 3      |      | 1  | 1 / 3 (33.3)   |
|       | 印環細胞癌   |     | 7      |      |    | 0 / 7          |
|       | 未分化癌    |     | 1      |      |    | 0 / 1          |
|       | その他     |     | 4      |      |    | 0 / 4          |
| 初発・再発 | 初発      | III | 1      |      |    | 0 / 1          |
|       |         | IV  | 46     |      | 5  | 5 / 46 (10.9)  |
|       | 再発      |     | 46     |      | 11 | 11 / 46 (23.9) |
| 計     |         |     | 93     |      | 16 | 16 / 93 (17.2) |

## 7. 神経芽細胞腫に対する効果<sup>11)</sup>

神経芽細胞腫8例に対するシスプラチン単独投与の奏効率は37.5% (3/8) で、組織型別、病期別及び原発部位別の奏効率は下記のとおりでした。

### ■ 神経芽細胞腫に対する臨床成績 (単独療法)<sup>11)</sup>

| 背景因子 |       | 解析対象例数 | 効果判定 |    | 奏効率 (%)      |
|------|-------|--------|------|----|--------------|
|      |       |        | CR   | PR |              |
| 組織型  | 神経節芽腫 | 3      |      | 1  | 1 / 3 (33.3) |
|      | 神経芽腫  | 5      |      | 2  | 2 / 5 (40.0) |
| 病期   | IV    | 8      |      | 3  | 3 / 8 (37.5) |
| 原発部位 | 副腎    | 5      |      | 2  | 2 / 5 (40.0) |
|      | 後腹部   | 1      |      | 1  | 1 / 1 (100)  |
|      | 胸部    | 1      |      |    | 0 / 1        |
|      | 鼻腔    | 1      |      |    | 0 / 1        |
| 計    |       | 8      |      | 3  | 3 / 8 (37.5) |

### ■ 神経芽細胞腫に対する臨床成績 (VCAP療法)<sup>11)</sup>

| 背景因子 |       | 解析対象例数 | 効果判定 |    | 奏効率 (%)        |
|------|-------|--------|------|----|----------------|
|      |       |        | CR   | PR |                |
| 組織型  | 神経節芽腫 | 4      |      | 3  | 3 / 4 (75.0)   |
|      | 神経芽腫  | 11     | 3    | 4  | 7 / 11 (63.6)  |
|      | 不明    | 9      | 2    | 7  | 11 / 11 (100)  |
| 病期   | III   | 3      | 1    | 2  | 3 / 3 (100)    |
|      | IV    | 21     | 4    | 12 | 16 / 21 (76.2) |
| 原発部位 | 副腎    | 13     | 1    | 9  | 10 / 13 (76.9) |
|      | 後腹部   | 9      | 3    | 5  | 8 / 9 (88.9)   |
|      | 不明    | 2      | 1    |    | 1 / 2 (50.0)   |
| 計    |       | 24     | 5    | 14 | 19 / 24 (79.2) |

VCAP療法 : CPA (cyclophosphamide) 150mg/m<sup>2</sup> days 1-7  
 VCR (vincristine) 1.5mg/m<sup>2</sup> day 1  
 DXR (doxorubicin) 30mg/m<sup>2</sup> day 8  
 CDDP (cisplatin) 90mg/m<sup>2</sup> day 15  
 CPA (cyclophosphamide) 1200mg/m<sup>2</sup> day 17

## 《参考資料》

### 8. 小細胞肺癌に対する効果(海外データ)<sup>14)~28)</sup>

小細胞肺癌については「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日発出、研第4号、医薬審第104号)に関する通知をふまえ、当社が海外(ドイツ)における効能・効果の承認申請資料を厚生省に提出し、本邦でも適応症が追加されました。

前治療のある小細胞肺癌患者におけるシスプラチン単独投与の集計成績は、奏効率21.9%(14/64)、平均奏効期間3.5ヵ月でした。

この成績より、シスプラチンは小細胞肺癌の治療に用いられる他の薬剤(シクロホスファミド、エトポシド、ドキソルビシン、ビンクリスチン等)と同等に有効であると判定されました。

#### ■単剤での小細胞肺癌に対する臨床成績<sup>14)~19)</sup>

| 対象      | 例数                 | 奏効例 (奏効率%) | 平均奏効期間 |
|---------|--------------------|------------|--------|
| 小細胞肺癌患者 | 64<br>(全例とも前治療歴あり) | 14 (21.9)  | 3.5ヵ月  |

また、シスプラチンを含む多剤併用療法における成績は下記のとおりでした。

#### ■多剤併用療法による小細胞肺癌に対する臨床成績<sup>20)~28)</sup>

| 併用化学療法                                    | 例数 | CR (%) | 奏効率 (%) | 奏効期間、生存期間                           | 研究件数 |
|---|----|--------|---------|-------------------------------------|------|
| CDDP+VP-16+VCR+CPA+DXR                    | 31 | 29     | 81      | 平均生存期間：18ヵ月                         | 1    |
| CDDP+VP-16+DXR                            | 65 | 30     | 89      | CR 持続期間：3.5～19+ヵ月<br>PR 持続期間：2～11ヵ月 | 2    |
| CDDP+DXR+VCR                              | 34 | 18     | 68      | —                                   | 1    |
| CDDP+VP-16/<br>DXR+CPA+VCR<br>(連続または交替療法) | 82 | 57     | 95      | 平均生存期間：<br>LD：20ヵ月、ED：14ヵ月          | 2    |

CDDP：シスプラチン VP-16：エトポシド VCR：ビンクリスチン DXR：ドキソルビシン  
CPA：シクロホスファミド

## 《参考資料》

### 9. 骨肉腫に対する効果(海外データ)<sup>19), 29)~37)</sup>

骨肉腫については「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日発出、研第4号、医薬審第104号)に関する通知をふまえ、当社が海外(ドイツ)における効能・効果の承認申請資料を厚生省に提出し、本邦でも適応症が追加されました。

前治療のあるザルコーマ患者167例(化学療法施行歴のある患者119例を含む)におけるシスプラチン単独投与の集計成績は、奏効率20.4%(34/167)、奏効持続期間2~9ヵ月でした。

#### ■単剤での骨肉腫に対する臨床成績<sup>19), 29)~36)</sup>

| 対象      | 例数                          | 奏効例(奏効率%) | 平均奏効期間 |
|---------|-----------------------------|-----------|--------|
| ザルコーマ患者 | 167<br>(化学療法施行歴あり：<br>119例) | 34(20.4)  | 2~9ヵ月  |

また、シスプラチンを含む多剤併用療法における成績は下記のとおりでした。

#### ■多剤併用療法による骨肉腫に対する臨床成績<sup>37)</sup>

| 併用化学療法       | 例数 | 奏効率(%) | 奏効期間  | 前化学療法                         |
|--------------|----|--------|-------|-------------------------------|
| CDDP+DXR+VCR | 21 | 43     | —     | 前治療なし                         |
| CDDP+IFO     | 22 | 41     | 2~8ヵ月 | CPA+VCR+DXR+DTIC<br>に治療抵抗性の症例 |

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

## 副作用集計

総例8,787例(承認時1,339例及び市販後調査7,448例)における副作用及び臨床検査値異常の発現状況は下記のとおりでした。

### ●項目別副作用発現頻度

| 項 目               | 時 期 | 承認時迄の調査 | 使用成績調査<br>(昭和58年9月21日～<br>平成1年9月20日) | 合 計    |
|-------------------|-----|---------|--------------------------------------|--------|
| 調査施設数①            |     | 200     | 1,151                                | —      |
| 調査症例数②            |     | 1,339   | 7,448                                | 8,787  |
| 副作用発現症例数③         |     | 1,267   | 6,251                                | 7,518  |
| 副作用発現件数④          |     | 3,748   | 18,134                               | 21,882 |
| 副作用発現症例率(③/②×100) |     | 94.6%   | 83.9%                                | 85.6%  |

#### 副作用の種類

#### 副作用の種類別発現症例 [件数率 (%)]

| 副作用の種類                 | 承認時迄の調査     | 使用成績調査<br>(昭和58年9月21日～<br>平成1年9月20日) | 合 計         |
|------------------------|-------------|--------------------------------------|-------------|
| <b>&lt;胃腸系障害&gt;</b>   |             |                                      |             |
| 嘔気・嘔吐                  | 1,142(85.3) | 5,417(72.7)                          | 6,559(74.6) |
| 食欲不振                   | 999(74.6)   | 4,463(59.9)                          | 5,462(62.2) |
| 下痢                     | 100(7.5)    | 422(5.7)                             | 522(5.9)    |
| 口内炎                    | 25(1.9)     | 191(2.6)                             | 217(2.5)    |
| 便秘                     |             | 71(1.0)                              | 71(0.8)     |
| 胸やけ                    |             | 7(0.09)                              | 7(0.08)     |
| 腹痛                     | 7(0.5)      | 36(0.5)                              | 43(0.5)     |
| イレウス                   | 3(0.2)      | 15(0.2)                              | 18(0.2)     |
| 口唇腫脹・口唇炎               |             | 8(0.1)                               | 8(0.09)     |
| アミラーゼ上昇                |             | 2(0.03)                              | 2(0.02)     |
| 消化管出血                  |             | 8(0.1)                               | 8(0.09)     |
| 吃逆                     | 19(1.4)     | 17(0.2)                              | 36(0.4)     |
| 腹部膨満                   |             | 3(0.04)                              | 3(0.03)     |
| 舌炎                     |             | 1(0.01)                              | 1(0.01)     |
| 耳下腺腫大                  |             | 1(0.01)                              | 1(0.01)     |
| <b>&lt;全身障害&gt;</b>    |             |                                      |             |
| 全身倦怠感                  | 562(42.0)   | 2,493(33.5)                          | 3,055(34.8) |
| 発熱                     | 63(4.7)     | 48(0.6)                              | 111(1.3)    |
| ほてり                    |             | 25(0.3)                              | 25(0.3)     |
| 胸痛                     | 2(0.1)      | 10(0.1)                              | 12(0.1)     |
| 疼痛                     | 3(0.2)      | 17(0.2)                              | 20(0.2)     |
| 浮腫                     | 6(0.4)      | 36(0.5)                              | 42(0.5)     |
| 悪寒                     | 1(0.1)      |                                      | 1(0.01)     |
| 体重減少                   | 46(3.4)     | 7(0.09)                              | 53(0.6)     |
| アナフィラキシー               | 1(0.1)      |                                      | 1(0.01)     |
| ショック                   |             | 3(0.04)                              | 3(0.03)     |
| 下肢脱力感                  |             | 1(0.01)                              | 1(0.01)     |
| <b>&lt;皮膚付属器障害&gt;</b> |             |                                      |             |
| 脱毛                     | 327(24.4)   | 1,935(26.0)                          | 2,262(25.7) |
| 発疹                     | 26(1.9)     | 28(0.4)                              | 54(0.6)     |
| 爪色変化                   | 1(0.07)     | 3(0.04)                              | 4(0.05)     |
| 皮膚肥厚・硬化                | 4(0.3)      | 2(0.03)                              | 6(0.07)     |
| 帯状疱疹                   | 2(0.1)      | 1(0.01)                              | 3(0.03)     |
| 色素沈着                   | 10(0.7)     | 5(0.07)                              | 15(0.2)     |
| 発汗・冷汗                  |             | 5(0.07)                              | 5(0.06)     |
| 癢痒                     | 2(0.1)      | 5(0.07)                              | 7(0.08)     |
| 皮膚障害                   | 2(0.1)      | 12(0.2)                              | 14(0.2)     |

| 副作用の種類               | 時 期 | 承認時迄の調査   | 使用成績調査<br>(昭和58年9月21日～<br>平成1年9月20日) | 合 計          |
|----------------------|-----|-----------|--------------------------------------|--------------|
| <b>&lt;神経系障害&gt;</b> |     |           |                                      |              |
| 嘔声                   |     |           | 2( 0.03)                             | 2( 0.02)     |
| 不随意運動                |     |           | 2( 0.03)                             | 2( 0.02)     |
| 感覚異常                 |     |           | 1( 0.01)                             | 1( 0.01)     |
| 頸部牽引感                |     |           | 1( 0.01)                             | 1( 0.01)     |
| 対麻痺                  |     |           | 1( 0.01)                             | 1( 0.01)     |
| テタニー                 |     |           | 1( 0.01)                             | 1( 0.01)     |
| 不穩                   |     |           | 1( 0.01)                             | 1( 0.01)     |
| 末梢神経障害               |     | 39( 2.9 ) | 100( 1.5 )                           | 149( 1.7 )   |
| 頭痛・頭重感               |     | 18( 1.3 ) | 50( 0.7 )                            | 68( 0.8 )    |
| めまい                  |     | 9( 0.7 )  | 13( 0.2 )                            | 22( 0.3 )    |
| 意識障害                 |     |           | 8( 0.1 )                             | 8( 0.09)     |
| 視力異常                 |     | 1( 0.07)  | 7( 0.09)                             | 8( 0.09)     |
| 錐体外路症状               |     |           | 2( 0.03)                             | 2( 0.02)     |
| 言語障害                 |     |           | 9( 0.1 )                             | 9( 0.10)     |
| 不眠                   |     |           | 4( 0.05)                             | 4( 0.05)     |
| 傾眠                   |     | 1( 0.07)  | 1( 0.01)                             | 2( 0.02)     |
| 神経過敏                 |     | 1( 0.07)  | 2( 0.03)                             | 3( 0.03)     |
| 精神障害                 |     |           | 11( 0.1 )                            | 11( 0.1 )    |
| 痙攣                   |     | 1( 0.07)  | 13( 0.2 )                            | 14( 0.2 )    |
| 後弓反射                 |     | 1( 0.07)  |                                      | 1( 0.01)     |
| <b>&lt;聴覚障害&gt;</b>  |     |           |                                      |              |
| 耳鳴                   |     | 44( 3.3 ) | 103( 1.4 )                           | 147( 1.7 )   |
| 聴力異常                 |     | 37( 2.8 ) | 83( 1.1 )                            | 120( 1.4 )   |
| <b>&lt;その他&gt;</b>   |     |           |                                      |              |
| 感染                   |     | 3( 0.2 )  | 86( 1.2 )                            | 89( 1.0 )    |
| 出血傾向                 |     | 2( 0.1 )  | 47( 0.6 )                            | 49( 0.6 )    |
| 汎血球減少                |     |           | 4( 0.05)                             | 4( 0.05)     |
| 造血器障害                |     |           | 1,652(22.2 )                         | 1,652(18.8 ) |
| 筋肉痛                  |     | 5( 0.4 )  | 4( 0.05)                             | 9( 0.10)     |
| 関節痛                  |     |           | 7( 0.09)                             | 7( 0.08)     |
| 血管痛・静脈炎              |     | 7( 0.5 )  | 5( 0.07)                             | 12( 0.1 )    |
| 静脈血栓                 |     |           | 1( 0.01)                             | 1( 0.01)     |
| 血圧上昇                 |     |           | 2( 0.03)                             | 2( 0.02)     |
| 血圧低下                 |     | 2( 0.1 )  | 3( 0.04)                             | 5( 0.06)     |
| 起立性低血圧               |     |           | 1( 0.01)                             | 1( 0.01)     |
| 心障害                  |     | 1( 0.07)  | 38( 0.5 )                            | 39( 0.4 )    |
| 肺障害                  |     | 15( 1.1 ) | 28( 0.4 )                            | 43( 0.5 )    |
| 顔面蒼白                 |     |           | 1( 0.01)                             | 1( 0.01)     |
| 咽頭痛                  |     | 1( 0.07)  | 4( 0.05)                             | 5( 0.06)     |
| くしゃみ                 |     |           | 1( 0.01)                             | 1( 0.01)     |
| 咽頭水腫                 |     |           | 1( 0.01)                             | 1( 0.01)     |
| 鼻閉                   |     |           | 2( 0.03)                             | 2( 0.02)     |
| 肝不全                  |     |           | 4( 0.05)                             | 4( 0.05)     |
| 黄疸                   |     | 1( 0.07)  |                                      | 1( 0.01)     |
| 肝障害                  |     |           | 55( 0.7 )                            | 55( 0.6 )    |
| 肝腫大                  |     |           | 1( 0.01)                             | 1( 0.01)     |
| 腎機能障害                |     |           | 407( 5.5 )                           | 407( 4.6 )   |
| 急性腎不全                |     |           | 7( 0.09)                             | 7( 0.08)     |
| 血尿                   |     |           | 2( 0.03)                             | 2( 0.02)     |
| 尿蛋白増加                |     |           | 2( 0.03)                             | 2( 0.02)     |

| 副作用の種類    | 時 期 | 承認時迄の調査    | 使用成績調査<br>(昭和 58 年 9 月 21 日～<br>平成 1 年 9 月 20 日) | 合 計        |
|-----------|-----|------------|--|------------|
| 尿検査異常     |     |            | 1 ( 0.01 )                                       | 1 ( 0.01 ) |
| 排尿障害      |     |            | 10 ( 0.1 )                                       | 10 ( 0.1 ) |
| 頻尿        |     |            | 3 ( 0.04 )                                       | 3 ( 0.03 ) |
| 無尿・乏尿     |     | 2 ( 0.1 )  | 8 ( 0.1 )  | 10 ( 0.1 ) |
| 尿崩症       |     |            | 1 ( 0.01 )                                       | 1 ( 0.01 ) |
| 代謝性アシドーシス |     |            | 1 ( 0.01 )                                       | 1 ( 0.01 ) |
| 口渇        |     |            | 4 ( 0.05 )                                       | 4 ( 0.05 ) |
| 水中毒       |     | 1 ( 0.07 ) |  | 1 ( 0.01 ) |
| 無精子症      |     | 1 ( 0.07 ) |  | 1 ( 0.01 ) |
| 味覚異常      |     |            | 3 ( 0.04 )                                       | 3 ( 0.03 ) |
| Mg 上昇     |     |            | 1 ( 0.01 )                                       | 1 ( 0.01 ) |
| K 低下      |     |            | 4 ( 0.05 )                                       | 4 ( 0.05 ) |
| Na 低下     |     |            | 3 ( 0.04 )                                       | 3 ( 0.03 ) |
| Ca 低下     |     |            | 3 ( 0.04 )                                       | 3 ( 0.03 ) |
| 電解質異常     |     |            | 1 ( 0.01 )                                       | 1 ( 0.01 ) |
| 低クロール血症   |     |            | 1 ( 0.01 )                                       | 1 ( 0.01 ) |
| 脱水症       |     |            | 1 ( 0.01 )                                       | 1 ( 0.01 ) |
| 不正性器出血    |     |            | 1 ( 0.01 )                                       | 1 ( 0.01 ) |

(社内集計資料)

●臨床検査値異常一覧

| 臨床検査値異常の種類                    | 時 期 | 承認時迄の調査         | 使用成績調査<br>(昭和 58 年 9 月 21 日～<br>平成 1 年 9 月 20 日) | 合 計               |
|-------------------------------|-----|-----------------|--|-------------------|
| <b>&lt; 骨髄機能抑制 &gt;</b>       |     |                 |  |                   |
| 貧血<br>(赤血球減少又は Hb 減少)         |     | 409/1,326(30.8) | 1,339/4,918(27.2)                                | 1,748/6,244(28.0) |
| 白血球減少                         |     | 528/1,321(40.0) | 1,748/4,914(35.6)                                | 2,276/6,235(36.5) |
| リンパ球減少                        |     | 20/158(12.7)    | 265/1,643(16.1)                                  | 285/1,801(15.8)   |
| 血小板減少                         |     | 244/1,254(19.5) | 790/4,840(16.3)                                  | 1,034/6,094(17.0) |
| 血沈異常                          |     | 1/22(4.5)       | 193/712(27.1)                                    | 194/734(26.4)     |
| ヘマトクリット値異常                    |     | 21/97(21.6)     | 58/2,620(2.2)                                    | 79/2,717(2.9)     |
| <b>&lt; 腎機能障害 &gt;</b>        |     |                 |  |                   |
| BUN 上昇                        |     | 250/1,306(19.1) | 632/4,863(13.0)                                  | 882/6,169(14.3)   |
| 血清クレアチニン上昇                    |     | 107/1,292(8.3)  | 296/4,848(6.1)                                   | 403/6,140(6.6)    |
| Ccr 低下                        |     | 248/652(38.0)   | 355/3,634(9.8)                                   | 603/4,286(14.1)   |
| FE <sub>Na</sub> 異常           |     | 1/1(100)        |  | 1/1(100)          |
| PSP 低下                        |     | 19/54(35.2)     | 4/2,620(0.2)                                     | 23/2,674(0.9)     |
| β <sub>2</sub> -microglobulin |     | 1/19(5.3)       |  | 1/19(5.3)         |
| 血清 Na 異常                      |     | 52/1,209(4.3)   | 261/4,833(5.4)                                   | 313/6,042(5.2)    |
| 血清 K 異常                       |     | 95/1,210(7.9)   | 382/4,829(7.9)                                   | 477/6,039(7.9)    |
| 血清 Cl 異常                      |     | 64/1,206(5.3)   | 270/4,790(5.6)                                   | 334/5,996(5.6)    |
| 血清 Ca 異常                      |     | 16/670(2.4)     | 135/4,085(3.3)                                   | 151/4,755(3.2)    |
| 血清 Mg 異常                      |     | 12/104(11.5)    | 31/2,860(1.1)                                    | 43/2,964(1.5)     |
| 血清 Fe 異常                      |     | 2/20(10.0)      |  | 2/20(10.0)        |
| 尿酸                            |     |                 | 1/2,620(0.04)                                    | 1/2,620(0.04)     |
| <b>&lt; 肝機能障害 &gt;</b>        |     |                 |  |                   |
| GOT 上昇                        |     | 116/1,297(8.9)  | 462/4,863(9.5)                                   | 578/6,160(9.4)    |
| GPT 上昇                        |     | 103/1,294(8.0)  | 503/4,864(10.3)                                  | 606/6,158(9.8)    |
| 総ビリルビン上昇                      |     |                 | 7/2,620(0.3)                                     | 7/2,620(0.3)      |
| γ-GTP 上昇                      |     |                 | 3/2,620(0.1)                                     | 3/2,620(0.11)     |
| Al-P 上昇                       |     | 53/1,267(4.2)   | 307/4,767(6.4)                                   | 360/6,034(6.0)    |
| LDH 上昇                        |     | 30/647(4.6)     | 26/2,620(1.0)                                    | 56/3,267(1.7)     |

| 時 期<br>臨床検査値異常の種類    | 承認時迄の調査         | 使用成績調査<br>(昭和 58 年 9 月 21 日～<br>平成 1 年 9 月 20 日) | 合 計              |
|----------------------|-----------------|--|------------------|
| <その他>                |                 |  |                  |
| 総蛋白異常                | 38/1,159( 3.3 ) | 18/2,620( 0.7 )                                  | 56/3,779( 1.5 )  |
| A/G 異常               | 14/633( 2.2 )   | 2/2,620( 0.08)                                   | 16/3,253( 0.5 )  |
| オーディオグラム上の異常         | 9/69(13.0 )     |  | 9/69(13.0 )      |
| 尿蛋白                  | 39/371(10.5 )   | 187/4,098( 4.6 )                                 | 226/4,469( 5.1 ) |
| 血尿                   | 22/358( 6.1 )   | 54/1,387( 3.9 )                                  | 79/1,745( 4.4 )  |
| 尿糖                   | 1/1(100 )       | 1/2,620( 0.04)                                   | 2/2,621( 0.08)   |
| PaO <sub>2</sub> 低下  | 3/47( 6.4 )     | 2/2,620( 0.08)                                   | 5/2,667( 0.2 )   |
| PaCO <sub>2</sub> 上昇 |                 | 1/2,620( 0.04)                                   | 1/2,620( 0.04)   |
| DLco 低下              | 9/47(19.1 )     |  | 9/47(19.1 )      |
| CPK 異常               | 1/1(100 )       | 11/2,620( 0.4 )                                  | 12/2,621( 0.5 )  |
| CRP 異常               | 1/1(100 )       | 1/2,620( 0.04)                                   | 2/2,621( 0.08)   |
| FDP 異常               | 1/1(100 )       | 1/2,620( 0.04)                                   | 2/2,621( 0.08)   |
| TTT 上昇               | 1/86( 1.2 )     |  | 1/86( 1.2 )      |
| ZTT 上昇               | 0/112( 0 )      | 1/2,620( 0.04)                                   | 1/2,732( 0.04)   |
| TTT/ZTT              |                 | 2/2,620( 0.08)                                   | 2/2,620( 0.08)   |
| アミラーゼ異常              | 2/52( 3.8 )     |  | 2/52( 3.8 )      |
| NNAG                 |                 | 5/2,620( 0.2 )                                   | 5/2,620( 0.2 )   |
| NSK                  |                 | 4/2,620( 0.2 )                                   | 4/2,620( 0.2 )   |
| CR                   |                 | 2/2,620( 0.08)                                   | 2/2,620( 0.08)   |
| GFR                  |                 | 2/2,620( 0.08)                                   | 2/2,620( 0.08)   |
| LAP                  |                 | 2/2,620( 0.08)                                   | 2/2,620( 0.08)   |
| PAM                  |                 | 2/2,620( 0.08)                                   | 2/2,620( 0.08)   |
| PBC                  |                 | 2/2,620( 0.08)                                   | 2/2,620( 0.08)   |
| EKG                  |                 | 1/2,620( 0.04)                                   | 1/2,620( 0.04)   |
| HGB                  |                 | 1/2,620( 0.04)                                   | 1/2,620( 0.04)   |
| pH                   |                 | 1/2,620( 0.04)                                   | 1/2,620( 0.04)   |
| TCH                  |                 | 1/2,620( 0.04)                                   | 1/2,620( 0.04)   |
| 尿量                   |                 | 3/2,620( 0.1 )                                   | 3/2,620( 0.11)   |

(社内集計資料)

## 副作用対策

### 1. 腎障害<sup>38)~41)</sup>

腎毒性はシスプラチンのdose-limiting toxicityであり、投与にあたっては十分な水分負荷 (hydration) が必要です。

**【発現機序】** シスプラチンは主に近位尿細管細胞を障害する。

その機序としては、他の重金属による障害に類似し、尿細管細胞内のSH基を有する蛋白と蛋白非結合型シスプラチンが結合することによりリソゾーム酵素の細胞内流出を招き、細胞壊死を引き起こす機序が考えられる。その他、糸球体への障害、尿細管再吸収時の障害等も指摘されている。

**【発現状況】** 本剤の総投与症例8,787例 (承認時1,339例及び市販後調査7,448例) における腎機能障害は、BUN上昇14.3%、クレアチニン・クリアランス値低下14.1%、血清クレアチニン上昇6.6%等であった。

米国で行われた初期phase II試験では、水分負荷 (hydration) を行わない場合には高率に腎障害が発現し、投与量の増加とともに発現率も上昇することが報告されている。また、腎機能の低下は通常軽度から中等度で可逆的とされているが、大量投与時や長期間にわたって投与した場合には発現頻度の増加とともに、重篤な障害や非可逆的な障害も発現する。

なお、hydrationを行っても急性腎不全を発現した報告もある。

**【対処方法】** 1. Hydration 及び利尿剤との併用

腎組織内でのシスプラチン濃度を低下させ、毒性を軽減することを目的にhydration及び強制利尿を行う。Chiutenらは、十分なhydrationと利尿剤を併用し、1コースあたり50~75mg/m<sup>2</sup>の投与量で腎障害について検討し、総投与量が300~700mg/m<sup>2</sup>までは腎機能障害の発現頻度は低いと報告している。

なお、フロセミドによる強制利尿を行う場合には腎障害、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に行うことが必要である。

→ Hydrationの方法については、P.8の用法及び用量の項参照

2. 腎機能検査

クレアチニン・クリアランス、BUN、血清クレアチニン等の腎機能検査を定期的に検査することが必要である。特にクレアチニン・クリアランスはシスプラチン投与前と投与後4週間までは、少なくとも週2回測定することが望ましい。また最近ではβ<sub>2</sub>-microglobulin、NAG、ERPF (Effective Renal Plasma Flow) 等の腎機能検査が検討されている。

【注意事項】● 腎機能障害を有する患者には慎重に投与し、特に次のような患者には投与しないことが望ましい。

BUN 20mg/100mL 以上  
血清クレアチニン 1.2mg/100mL 以上  
クレアチニン・クリアランス 70mL/min 以下

- 腎毒性のある薬剤と併用すると腎毒性が増強される可能性がある。
  - ・ アミノグリコシド系抗生物質との併用では急性腎不全が発現しているので注意を要する。
  - ・ 塩酸バンコマイシン、注射用アムホテリシンB、フロセミドとの併用は、副作用が増強する可能性がある。
  - ・ 腎障害性のある抗癌剤（イホスファミド、メトトレキサート等）と併用する場合、排泄が遅延し、副作用が増強する可能性がある。

## 2. 悪心・嘔吐<sup>42)</sup>

シスプラチンは催吐性の強い薬剤です。

悪心・嘔吐等の消化器障害が原因となり、脱水、電解質バランスの異常、体重減少等の諸症状をきたすことがあるので、十分な管理が必要です。

悪心・嘔吐は高頻度に見られ、シスプラチン投与後1～2時間で発現し、24時間以上持続することがあります。また、悪心、食欲不振等の症状は1週間程度持続することがあります。

【発現機序】 延髄外側網様体に位置する嘔吐中枢が刺激されて発現する。発現する経路としては、消化管粘膜に存在する腸クロム親和性細胞から放出されるセロトニンが迷走神経末端の5-HT<sub>3</sub>受容体に結合し、その刺激がCTZ (chemoreceptor trigger zone) を介して、もしくは直接嘔吐中枢へ伝達される。  
なお、感覚、精神的因子によって誘発される予測性嘔吐は大脳皮質を介する経路による。

【発現状況】 本剤の総投与症例8,787例（承認時1,339例及び市販後調査7,448例）における嘔気・嘔吐の発現率は74.6%であった。

【対処方法】 シスプラチンによる悪心・嘔吐は、その発現頻度は高くかつ重篤な場合も多く、急性および遅延性に発現することが認められています。悪心・嘔吐はQOLの低下を招くだけでなく、治療の継続に影響を与える重要な副作用です。近年は新規制吐剤の

研究が盛んに行われ、5HT3受容体拮抗剤などの有望な薬剤が開発されており、多くの臨床試験によってその有用性が検証されています。米国では、これらの試験結果をもとにASCO ; American Society of Clinical Oncology (米国臨床腫瘍学会)によって悪心・嘔吐対策のガイドラインが策定されています。シスプラチンの悪心・嘔吐を予防するためには、このようなガイドラインに沿った悪心・嘔吐の対処が推奨されます。

### 3. 聴器毒性

---

シスプラチンでは聴覚器系障害が特徴的な副作用の一つです。

**【発現機序】** 主な原因は蝸牛の外側有毛細胞の障害と考えられ、次のような特徴がある。

1. 総投与量が300mg/m<sup>2</sup>以上になると発現頻度が高くなる。
2. 初期には耳鳴、耳閉塞感があり、聴力低下は数週間後となる場合がある。高音域(8000Hz付近)の聴力低下が特徴的であるが、投与量の増加とともに障害される音域も広がる。
3. 軽度なものは軽快するが、非可逆的な障害となることも少なくない。まれに聴器障害として前庭機能障害の報告もある。

**【発現状況】** 本剤の総投与症例8,787例(承認時1,339例及び市販後調査7,448例)における聴覚障害は、耳鳴1.7%(147例)、聴力異常1.4%(120例)であった。

**【対処方法】** 非可逆的となり、治療が困難となることが少なくないので、障害の徴候があらわれたら、薬剤の投与を中止するか否かを考慮すべきである。

また、障害が軽度な場合は投与中止で改善する可能性もあるので、定期的な聴力検査(オーディオグラム)を行い、障害の早期診断が重要である。

さらに、アミノグリコシド系抗生物質、塩酸バンコマイシン、フロセミド、ピレタニド等聴器毒性が増強される可能性のある薬剤の併用を避けるべきである。

なお、小児や高齢者、腎機能低下症例では重篤となる可能性があるため、特に注意が必要である。

なお、予防法としては、シスプラチンの解毒を目的としたものが考えられており、腎障害の予防法と同様な方法(投与時の水分負荷やホスホマイシンの投与)が用いられる。

## 4. 血液毒性<sup>43)</sup>

シスプラチンの骨髄抑制作用は一般にアルキル化剤等より弱く臨床的に問題になることは少ないとされてきましたが、この毒性がdose-limiting toxicityとなった例も報告されているので、注意が必要です。

特に血小板減少については、腎毒性とともにdose-limiting toxicityとする報告もあります。さらに蓄積性であることも示唆されていることから注意すべき毒性の1つです。

骨髄障害の発現率は投与量に依存して上昇し、2～3週間で最低値に達し、その後約2週間で回復します。

また、他の抗悪性腫瘍剤を同時に併用すると骨髄毒性が増強されます(「相互作用」の項参照)。

さらに、以前に放射線照射やアルキル化剤等他の抗悪性腫瘍剤の投与を受けている場合には重篤な骨髄障害の発現率が高くなります。

パクリタキセルとの併用時、シスプラチンをパクリタキセルの前に投与した場合、パクリタキセルの血中濃度が上昇し、骨髄抑制が増強するおそれがあるので、シスプラチンをパクリタキセルの後に投与する必要があります(相互作用の項参照)。

なお、国外においてシスプラチンによる溶血性貧血の報告があります。

**【発現状況】** 本剤の総投与症例8,787例(承認時1,339例及び市販後調査7,448例)における骨髄機能抑制は、貧血(赤血球減少又はヘモグロビン減少)28.0%(1,748例)、白血球減少36.5%(2,276例)、リンパ球減少15.8%(285例)、血小板減少26.4%(194例)であった。

### 【対処方法】 1. 白血球減少

白血球減少には、G-CSFなどの投与で顆粒球減少に対応が可能であるが、白血球減少時には感染症を早期に発見し、発熱があれば感染症を疑い、速やかに抗生物質の投与を開始する。

### 2. 血小板減少

血小板減少に対する対策としては、血小板輸血がもっとも確実な方法である。

化学療法による血小板減少では20,000/ $\mu$ L以下が対象となり、粘膜障害がある時には50,000/ $\mu$ L以上を保持することが望ましい。

日赤濃縮血小板血漿10単位の輸血で $2\sim 4 \times 10^4$ / $\mu$ Lの血小板が増加するとされている。

### 3. 貧血

赤血球輸血が行われる。ヘモグロビン $< 6$ g/dLが輸血の適応となるが、 $6\sim 8$ g/dLであっても、安静等で避けることが不可能であれば輸血を行う。

## 5. 神経毒性

---

神経組織はあまり再生のさかんに行われる組織ではないため、障害は不可逆的となる可能性が高いと考えられています。

発現の機序は明らかではありませんが、総投与量が増すとともに発現頻度が高くなる傾向があり、高用量投与や長期間投与では、末梢神経障害がシスプラチンのdose-limiting toxicityとなりえます。

シスプラチンの末梢神経障害は数週間～数ヵ月で発現し、症状が軽度なものは長期間のうちに回復しますが、不可逆的となることも少なくありません。多くの報告によると総投与量が300～400mg/m<sup>2</sup>を超えると、末梢神経障害の発現頻度が高くなると考えられます。

**【発現状況】** 症状として下肢優位に振動感覚異常（しびれ等）が出現するが、位置覚、表在覚の障害は比較的軽度で、運動神経は無傷のことが多い。

まれに自律神経障害（起立性低血圧）、レールミッテ徴候の報告がある。

また、末梢性の視覚障害としては視神経炎、球後神経炎の報告がある。

**【対処方法】** 神経組織の障害に有効な治療法は、現在のところ、ほとんどないため、できるだけ予防に努め、徴候があらわれたら、直ちに薬剤の投与を中止すべきである。

## 6. 電解質バランス

---

血液中の電解質のバランスが崩れると重篤な症状を発現し、致死的な転帰をとる可能性もあります。

シスプラチンでは腎尿細管障害に関連して低Mg血症や低Ca血症が生じ、全身痙攣（テタニー様症状）が発現したとの報告があります。

また、腫瘍崩壊症候群等でも電解質異常を発現する場合があります。

**【対処方法】** 血中電解質の検査を頻回に行い、徴候があらわれたら、ただちに低下した電解質を補う等適切な処置が必要である。

## 7. 過敏症

---

アナフィラキシー様反応、薬疹等の過敏症状があらわれることがあります。多くの場合、シスプラチン静脈内投与開始から数分以内に発現しますが、投与終了してから24時間後に顔面紅潮等の症状が発現する例もあります。

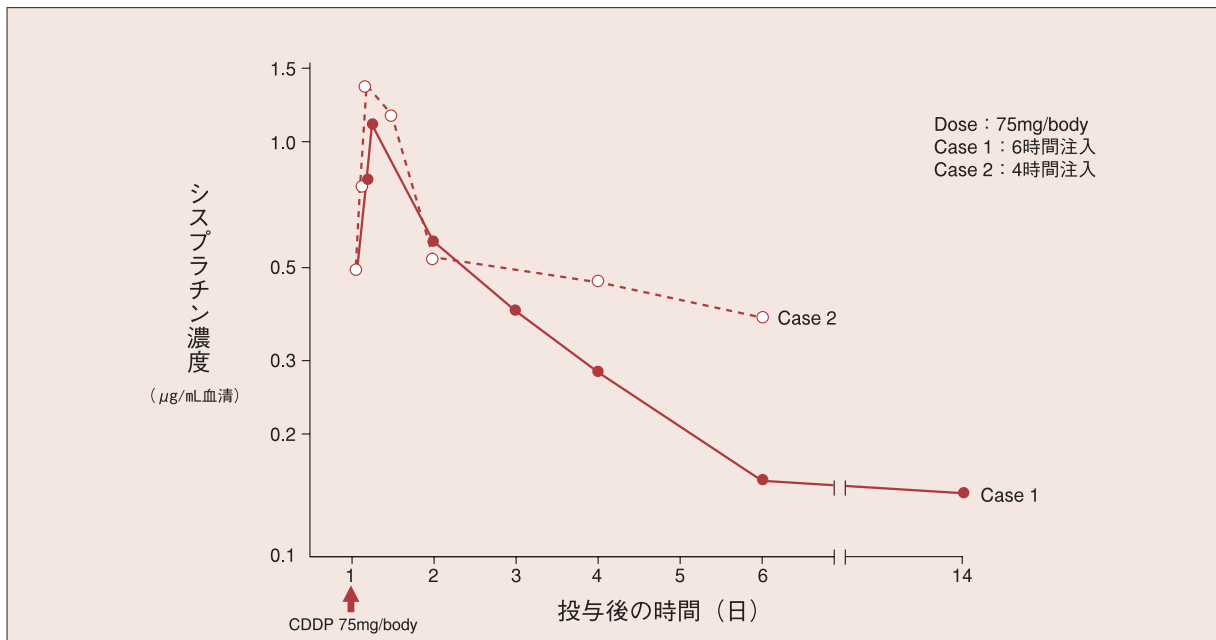
**【発現状況】** 本剤の総投与症例8,787例（承認時1,339例及び市販後調査7,448例）において、アナフィラキシー1例、ショック3例が報告されている。

**【対処方法】** 薬剤の投与を直ちに中止し、気道の確保、人工呼吸、エピネフリンや抗ヒスタミン剤の投与等の適切な処置が必要である。

血中濃度

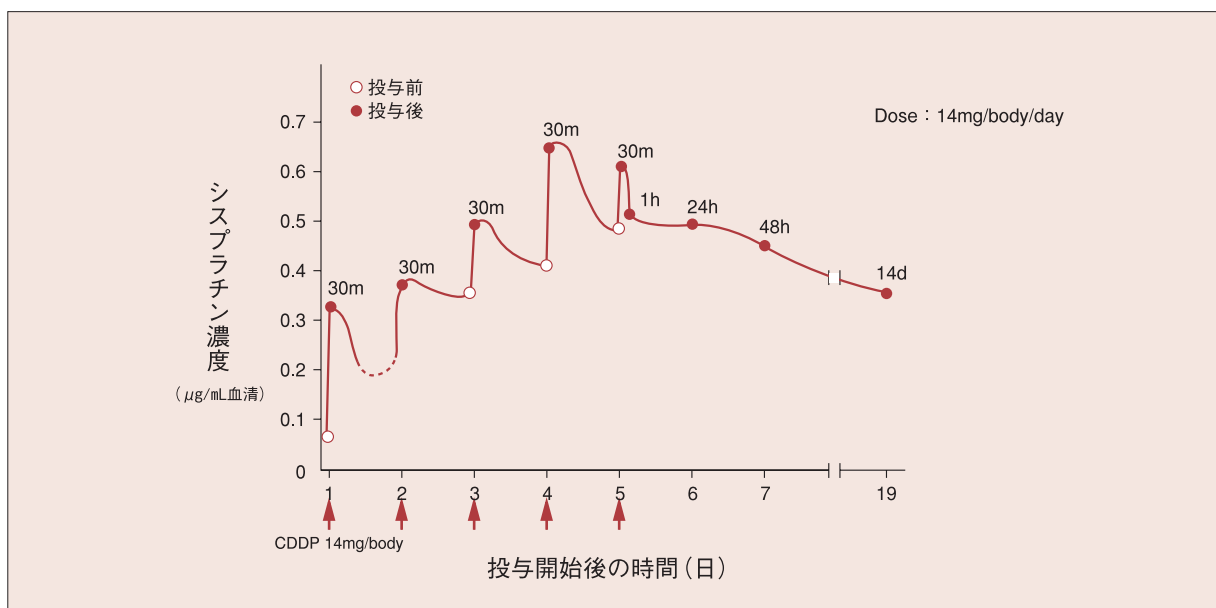
1. 単回投与時の血中濃度の推移<sup>44)</sup>

癌患者での点滴静注後の血中濃度の推移は、2相性の減衰曲線を示し、そのβ相の半減期は100時間前後と長く、投与後14日目の血中においても白金化合物が検出されました。



2. 5日間連続静脈内投与時の血清中濃度の推移<sup>45)</sup>

連続投与時の血清中濃度は、投与回数の増加とともに上昇し、5日目投与終了後の推移は、1時間で急激に低下し、その後も漸減しました。さらに最終投与後14日目においてもシスプラチンが血清中に検出されたことより、シスプラチンの体内における蓄積が示唆されました。

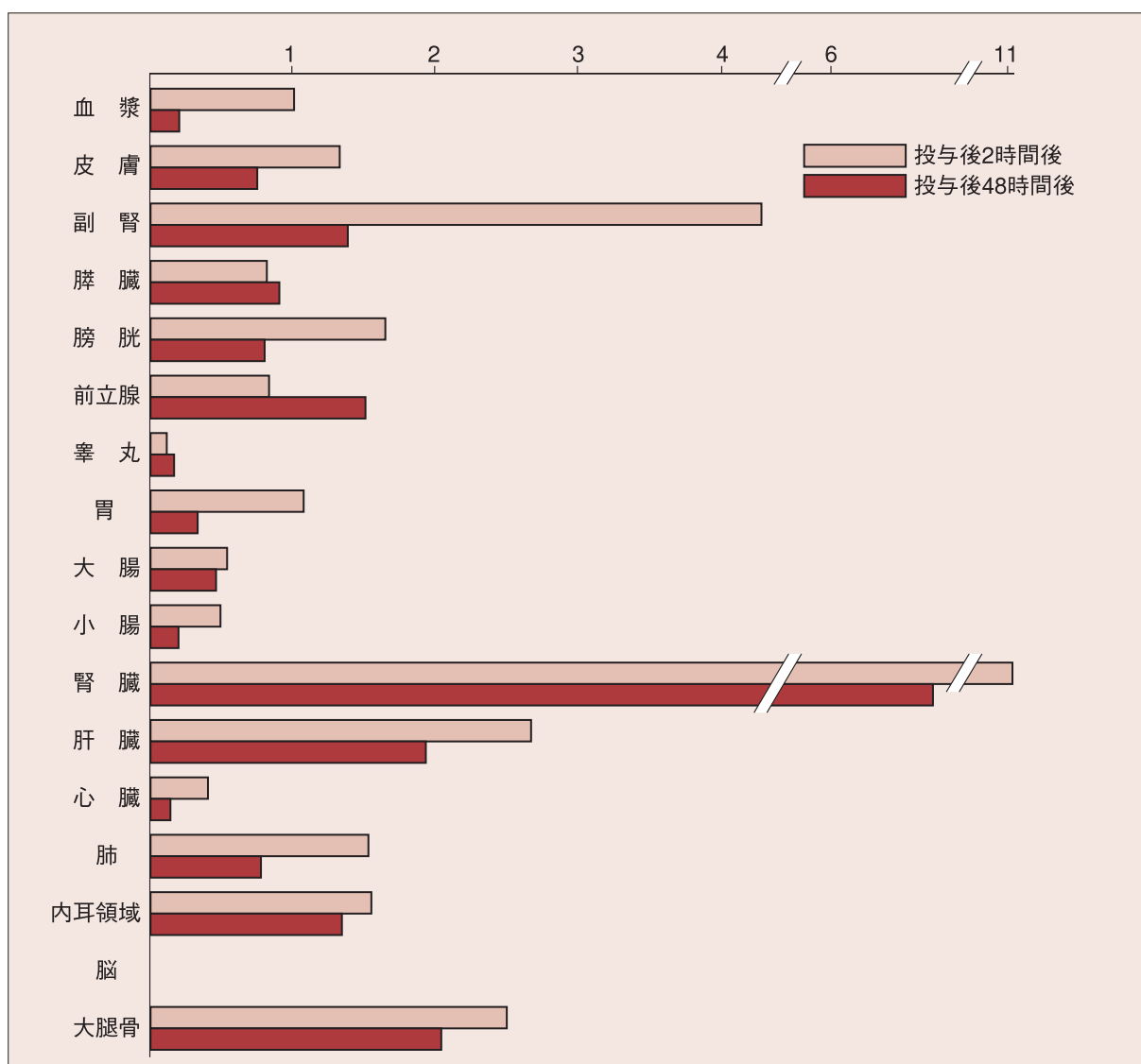


## 組織内分布 (参考：ラット)<sup>46), 47)</sup>

ドンリュウ系ラット (♂) にシスプラチン 2mg/kg を静脈内投与し、2時間後に各組織、臓器内濃度を測定した結果、腎臓>副腎>肝臓>膀胱>肺の順でした。血漿中濃度が経時的に減少したのに反し、各組織においてはその減少は少なく、投与48時間後において、ほとんどの臓器が血漿中濃度より高い値を維持しました。

脳にシスプラチンはほとんど認められず、血液-脳関門を通過しないことが示唆されました。外国において放射性シスプラチン (<sup>195m</sup>PT) を用いたヒトの研究では、腎、肝、小腸に高い取り込みを示すことが報告されています。

■ シスプラチンのラットにおける臓器内濃度 (μg/g) : 2mg/kg, iv



## 蛋白結合(ヒト)<sup>46), 48), 49)</sup>

37°Cにてヒト血漿 1mL にシスプラチン 200 $\mu$ g を添加した後、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%でした。

また、シスプラチン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ました。

なお、血漿蛋白と結合したシスプラチンは*in vitro*、*in vivo*の検討で、シスプラチンに比べてきわめて毒性が低いとの報告があります。

## 代謝(参考: イヌ)<sup>46)</sup>

イヌにシスプラチン 1mg/kg を静脈内投与した後の8時間尿について、クロマトグラフィーによる抽出精製操作を行った結果、分子量1,000以下の代謝物3種の存在が認められました。高速液体クロマトグラフィー及びFast Atom Bombardment-Mass Spectrometry (FAB-MS) を用い、それら代謝物の同定を試みましたが、同定することはできませんでした。

## 排泄(ヒト)<sup>47)</sup>

シスプラチンの癌患者における尿中排泄は非常に緩慢で、投与後24時間の尿中回収率は、単回投与群で17~21%、5日間連日投与群で約27%でした。

| 投与法  |                      | 累積尿中回収率(%) |      |      |      |      |
|------|----------------------|------------|------|------|------|------|
|      |                      | 1日         | 2日   | 3日   | 4日   | 5日   |
| 単回投与 | 75mg/body<br>(4時間注入) | 17.2       | 20.0 | 23.2 | 25.7 | 27.9 |
|      | 75mg/body<br>(6時間注入) | 21.2       | 23.7 | 25.5 | 27.4 | —    |
| 連日投与 | 14mg/body/日<br>5日間   | 17.0       | 20.2 | 20.4 | 26.3 | 27.3 |

## 薬効・薬理

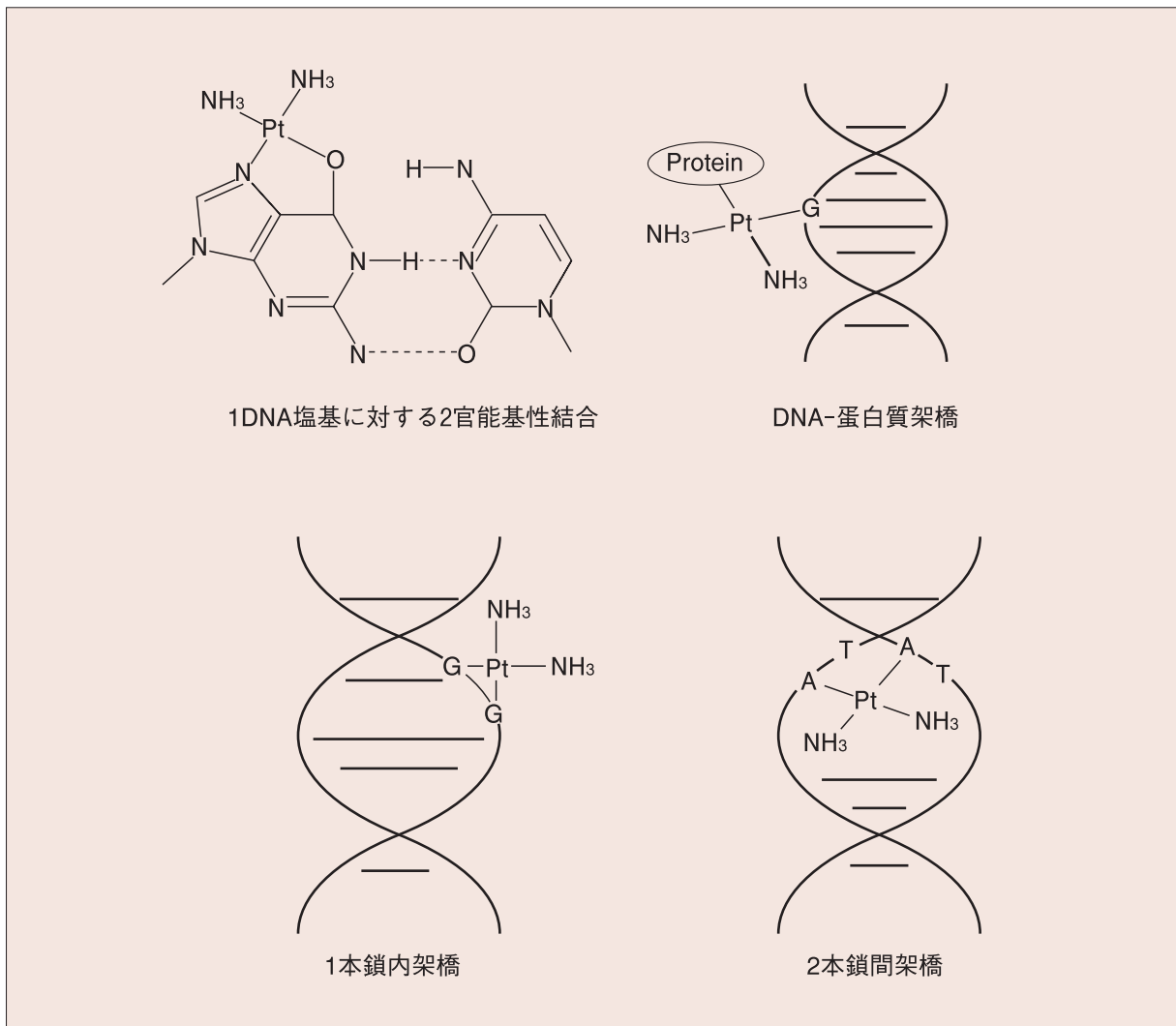
### 1. 作用機序 (*in vitro*)<sup>50)~52)</sup>

HeLa細胞において、シスプラチンの細胞内標的はDNAであることが、また動物腫瘍を用いた実験で、シスプラチンによりDNAが合成阻害されることが認められています。

このDNA合成阻害による抗腫瘍作用はアルキル化剤と同様にDNAと結合することによって考えられています。

シスプラチンとDNAの結合様式はいくつか考えられますが、生物学的に重要な結合様式としては、鎖間架橋及び鎖内架橋、又はそのいずれかと推定されています。

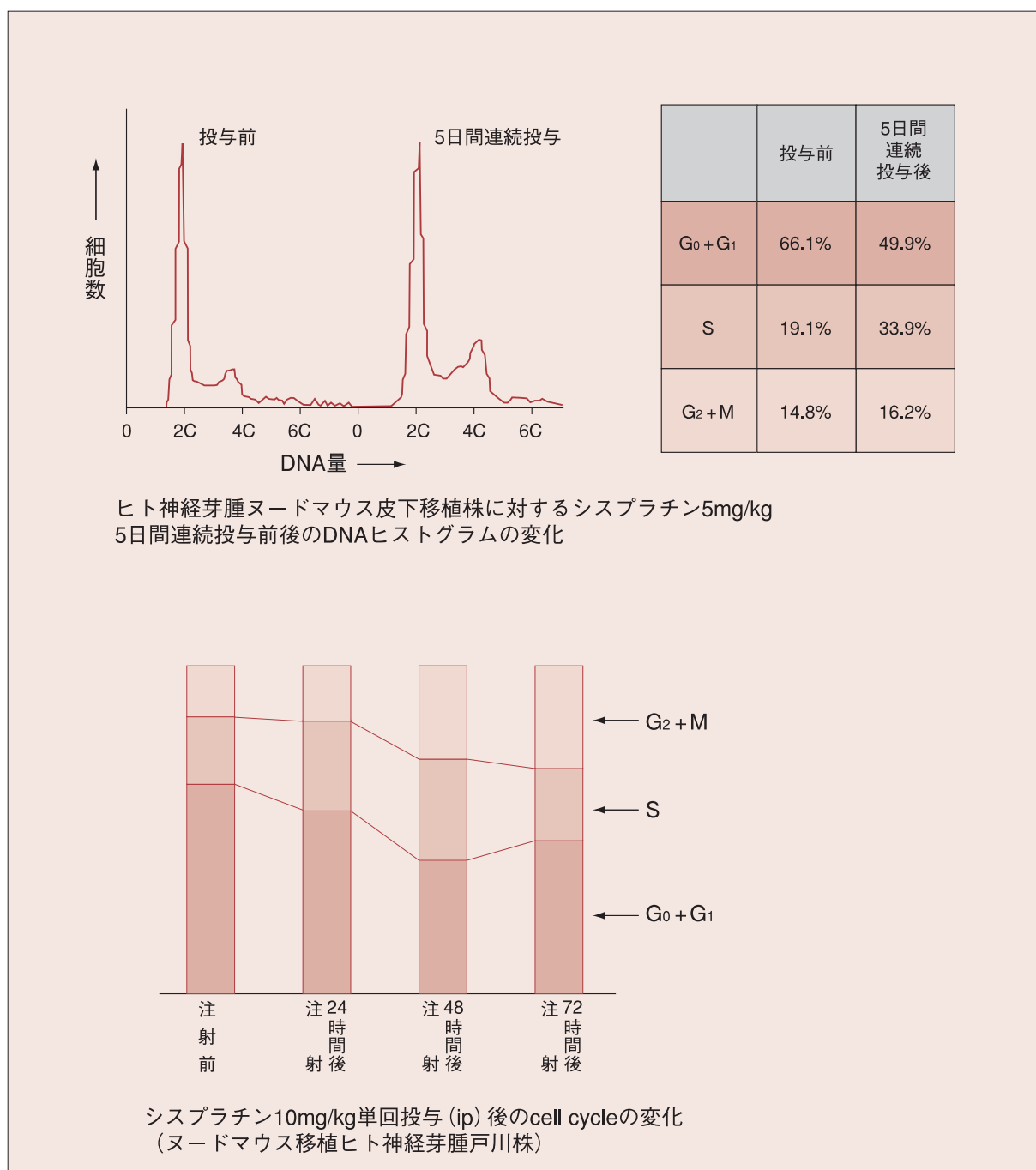
#### ■ DNAとシスプラチンの結合様式



## 2. 細胞周期内進行に対する作用の検討(マウス)<sup>53)</sup>

ヌードマウス移植ヒト神経芽細胞腫におけるシスプラチン5mg/kg 5日間連続投与(ip)後6日目のDNAヒストグラム及び10mg/kg単回投与(ip)後の細胞周期の変化は下図に示すとおりで、シスプラチン5mg/kg 5日間連続投与によりS期は19.1%から33.9%と倍増し、G<sub>2</sub>+M期も14.8%から16.2%と増加しました。

10mg/kg単回投与後24時間では、S期細胞は増加し、48時間後には31.6%に達しました。G<sub>2</sub>+M期の細胞は漸増し、72時間後に最高の33%を示し、この時のS期細胞は21.6%にまで低下していました。



### 3. 作用様式の検討 (*in vitro*)<sup>54)</sup>

マウス腹腔内より採取した Ehrlich 癌細胞を、シスプラチンあるいは各種抗癌剤を含む10%新生仔牛血清添加MEM培地中において37℃にて2時間または48時間培養、50%増殖阻害に要する薬剤濃度 (IC<sub>50</sub>) 及び2時間、48時間における IC<sub>50</sub> の比は下記のとおりでした。

シスプラチンの IC<sub>50</sub> の比は7.1、Type Ia の NCS では0.87、Type Ib の BLM、PEP、DXR、MMC においては、それぞれ5.6、3.8、9.4、15.5でした。

また、Type IIa の 5-FU、Type IIb の Are-C においては、それぞれ34.7、118.2という値を示し、これらの数値の相互比較から、シスプラチンの殺細胞作用様式は、濃度依存性速効性かつ遅効性作用群 (Type Ib) に属すると考えられました。

#### ■ Ehrlich 癌初代培養細胞に対するシスプラチン及び各種抗癌剤の増殖阻害活性

| 薬 剤   | 作用時間<br>(時間) | IC <sub>50</sub><br>( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) | IC <sub>50</sub> の比<br>(2時間/48時間) |
|-------|--------------|---|-----------------------------------|
| CDDP  | 2            | 0.25  | 7.1                               |
|       | 48           | 0.035   |                                   |
| NCS   | 2            | 0.058   | 0.87                              |
|       | 48           | 0.067   |                                   |
| BLM   | 2            | 33.0  | 5.6                               |
|       | 48           | 5.9   |                                   |
| PEP   | 2            | 23.0  | 3.8                               |
|       | 48           | 6.1   |                                   |
| DXR   | 2            | 1.6   | 9.4                               |
|       | 48           | 0.17  |                                   |
| MMC   | 2            | 34.0  | 15.5                              |
|       | 48           | 2.2   |                                   |
| 5-FU  | 2            | 2.5   | 34.7                              |
|       | 48           | 0.072   |                                   |
| Ara-C | 2            | 1.3   | 118.2                             |
|       | 48           | 0.011   |                                   |

\* CDDP、BLM、PEP、5-FU、Ara-C の IC<sub>50</sub> は  $\mu\text{g}$  重量/mL、  
NCS、DXR、MMC の IC<sub>50</sub> は  $\mu\text{g}$  力価/mL である。

CDDP : シスプラチン、NCS : ネオカルチノスタチン、BLM : プレオマイシン、  
PEP : ペプロマイシン、DXR : ドキソルビシン、MMC : マイトマイシン C、  
5-FU : フルオロウラシル、Ara-C : シタラビン

#### 4. マウス可移植性腫瘍に対する抗腫瘍作用 (*in vivo*)<sup>54)~56)</sup>

シスプラチンは、Ehrlich癌(腹水型、固型)、サルコーマ180(腹水型、固型)、P388白血病をはじめ各種マウス可移植性腫瘍に対して優れた抗腫瘍効果を示し、その広い抗腫瘍スペクトラムが認められました。

##### ■マウス可移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果

| 腫瘍系                 | 宿主                      | 抗腫瘍効果                          |
|---------------------|-------------------------|--------------------------------|
| Ehrlich腹水癌          | ddy ♂                   | % ILS* = 199%                  |
| Ehrlich癌            | ddy ♂                   | 腫瘍増殖阻害度 = 100%<br>毒性死亡率 = 8/10 |
| サルコーマ180(腹水)        | ddy ♂                   | % ILS* = 214%                  |
| サルコーマ180(固型)        | ddy ♂                   | 腫瘍増殖阻害度 = 100%<br>毒性死亡率 = 8/10 |
| L1210白血病            | BDF <sup>1</sup> /SLC ♂ | T/C** > 194%                   |
| P388白血病             | BDF <sup>1</sup> /SLC ♂ | T/C** > 250%                   |
| B16メラノーマ            | BDF <sup>1</sup> /SLC ♂ | T/C** > 144%                   |
| Colon38大腸癌          | BDF <sup>1</sup> /SLC ♂ | 腫瘍増殖阻害度 = 91%<br>毒性死亡率 = 0/10  |
| WHT扁平上皮癌            | WHT/Ht ♀                | 腫瘍増殖阻害度 = 100%<br>毒性死亡率 = 1/7  |
| Lu-130小細胞肺癌         | SCID ♂                  | 担癌動物数 / 接種動物数 = 3/10           |
| KOS1-3、OST<br>ヒト骨肉腫 | ICR ♀                   | 治療開始後生存日数の有意な延長                |

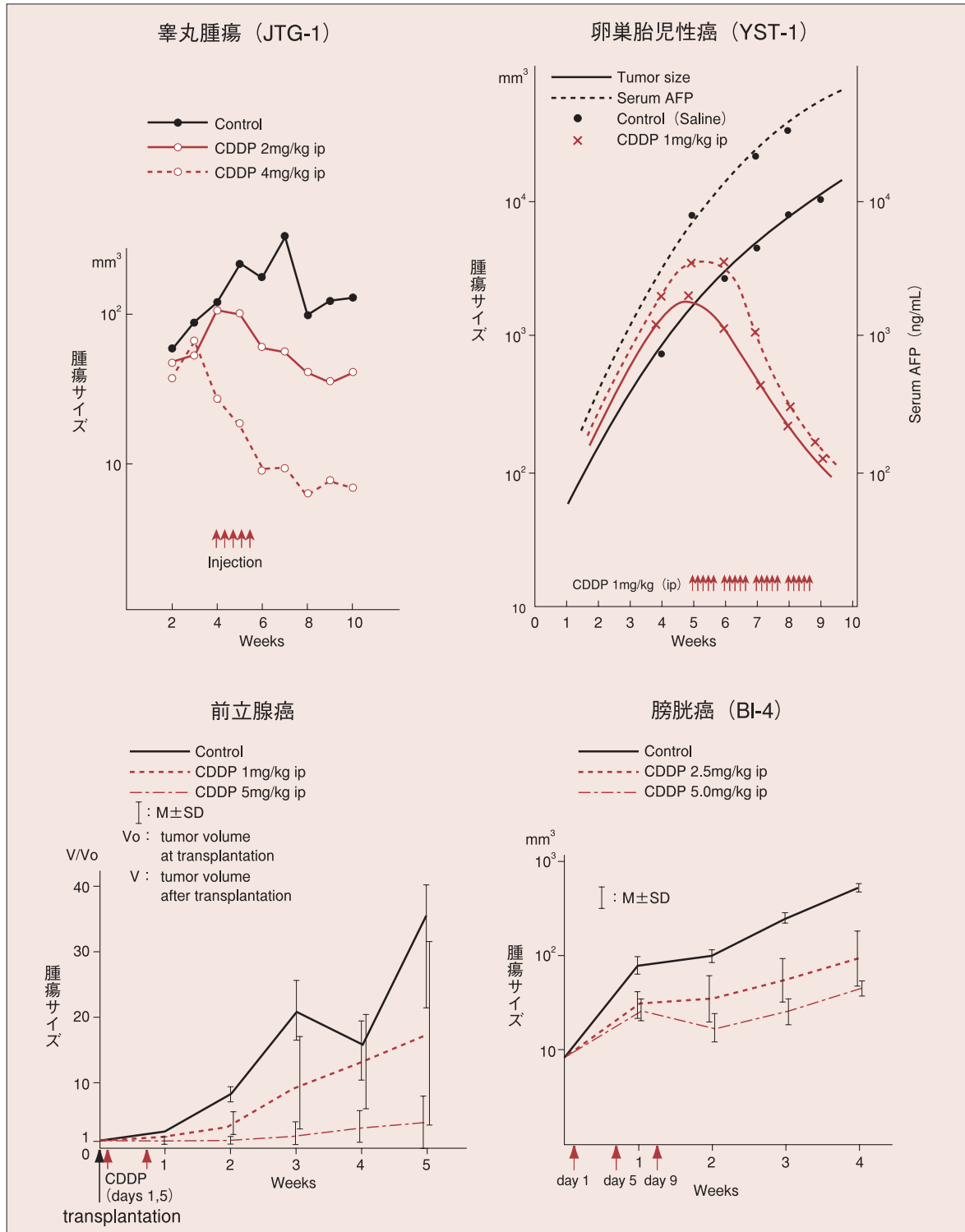
\*% ILS : [(処置群平均生存日数 - 対照群平均生存日数) / 対照群平均生存日数] × 100

\*\*T/C : (処置群平均生存日数 / 対照群平均生存日数) × 100

## 5. ヒト悪性腫瘍に対する抗腫瘍作用 (ヌードマウス移植、*in vivo*)<sup>57)~60)</sup>

シスプラチンは、睾丸腫瘍、卵巣胎児性癌、前立腺癌、膀胱癌等のヌードマウス移植ヒト悪性腫瘍に著明な腫瘍縮小効果を示しました。また卵巣癌において、血清 $\alpha$ -フェトプロテイン (AFP) 量も、腫瘍増殖曲線の変化と対応して明らかな低下を示しました。

### ■シスプラチンの抗腫瘍作用



## 一般薬理<sup>61), 62)</sup>

シスプラチンは、動物実験で抗腫瘍活性を示す用量(1～3mg/kg)では中枢神経系、運動知覚神経系及び心臓血管系に対しなんら作用を示しませんでした。また、腎機能及び血液に対しても作用を示さず、毛細血管透過性に対し軽度な抑制作用を示したに過ぎませんでした。

一方、高用量、すなわちラットのLD<sub>50</sub>値に相当する量(7.5mg/kg ip)及びその半量の用量では、胃液分泌量低下、尿量及び電解質排泄量増加作用が認められましたが、それ以外には特に認むべき作用はありませんでした。

## 毒性試験

### 1. 単回投与毒性試験<sup>64)</sup>

雌雄のマウス、ラットともに各投与経路に共通して、消瘦、貧血、下痢が経日的に認められ、末期的には呼吸抑制、振戦及び間代性痙攣が観察されました。

#### ■ LD<sub>50</sub> (mg/kg)

| 動物               | 投与経路 |      |      |      |      |      |
|------------------|------|------|------|------|------|------|
|                  |      | 静脈内  | 腹腔内  | 皮下   | 経口   | 筋肉内  |
| マウス<br>(ICR系5週齢) | ♂    | 17.6 | 14.6 | 16.9 | 52.6 | 20.0 |
|                  | ♀    | 15.8 | 15.9 | 17.1 | 57.8 | 17.9 |
| ラット<br>(SD系5週齢)  | ♂    | 9.3  | 8.5  | 8.8  | 25.8 | 9.8  |
|                  | ♀    | 10.1 | 9.2  | 8.7  | 28.5 | 9.2  |

観察期間：30日(プロビット法)

## 2. 反復投与毒性試験<sup>64), 66)</sup>

| 投与対象                                      | 投与量・投与期間   | 投与試験   |
|---|--|--|
| ラット<br>(CRJ-CD系、<br>♂♀：5週齢)<br>1群、♂♀、各15匹 | 2.7、8.0、24.0、72.0、<br>216.0、648.0μg/kg (ip)、<br>35日間 | シスプラチン648.0μg/kg投与群において、消瘦と衰弱による死亡率が雄6/15例、雌2/15例にみられ、臨床検査所見として赤血球数及びヘモグロビン量、白血球数の減少、BUN、クレアチニン値の上昇、尿比重の減少、尿糖の出現などが認められた。病理組織学的には、腎臓の尿細管上皮の変性・脱落及び間質の水腫、骨髄細胞の形成不全、小腸粘膜の変性・萎縮、リンパ系組織の萎縮、性腺の萎縮、心臓の心筋の萎縮・変性が認められ、35日間休薬後も残存した。216.0μg/kg以下の投与群では、骨髄及び腎臓における異常所見が用量に相関して認められたが、死亡例はなかった。 |
| ラット<br>(CRJ-CD系、<br>♂♀：5週齢)<br>1群、♂♀、各20匹 | 0.5、2.0、8.0、32.0、<br>128.0μg/kg (ip)、<br>182日間       | 128.0μg/kg投与群では、主に骨髄と腎において、上記試験と同じ症状が観察された。320μg/kg以下の投与群では、用量に対応して白血球数の減少が認められたが、著明な変化ではなく、回復性を示した。   |
| ビーグル犬<br>(♂♀：6～7ヵ月齢)<br>1群、♂♀、<br>各3～5頭   | 8、20、50、125μg/kg<br>(iv)、182日間                       | 125μg/kg投与群では食欲不振、嘔吐、貧血傾向、脱水症状が認められ、雄1/5例、雌2/5例が死亡した。さらに臨床検査及び病理組織学的検査においては、主に腎(BUN、クレアチニンの上昇、尿細管上皮の変性)、骨髄(白血球・好中球・血小板の減少、骨髄細胞の形成不全)、消化管(小腸粘膜の障害、大腸のびらん又は潰瘍)、リンパ系組織(胸腺の萎縮)、精巣・前立腺(精巣・前立腺の萎縮、精子形成能の低下)の障害が認められた。他の投与群においては、20μg/kg以上の投与群で軽微な骨髄障害(造血能の低下)が観察された。                       |

## 3. 生殖試験<sup>67), 68)</sup>

| 投与対象   | 投与量・投与期間  | 投与試験  |
|--|---|---|
| 妊娠前・妊娠初期投与試験<br>ラット(CRJ-CD系、<br>♂：6週齢、♀：9週齢)       | 31.25、62.5、125、<br>250μg/kg/day (ip)<br>投与期間：交配前、<br>交配期間、妊娠初期      | 250μg/kg投与群で胎仔胸椎体の変異が認められた以外、繁殖能一般ならびに胎仔の発生、分化に影響はみられなかった。  |
| 器官形成投与試験<br>ラット(CRJ-CD系、<br>♀：12週齢)<br>1群10匹       | 1.0、2.0mg/kg(iv)<br>投与期間：妊娠6、7、<br>8、9及び10日のい<br>ずれか1日              | 2.0mg/kg投与群では、投与の妊娠日齢にかかわらず胎仔致死作用がみられた。また、1.0、2.0mg/kg投与群では、妊娠6及び7日投与にほぼ集中して、外表異常(臍帯ヘルニア、小顎症又は無顎症、及びこれらに合併した心臓逸所、欠指、内反足)、内臓異常(水頭症、無眼球症又は小眼球症、及びこれらに合併した片側性腎不形成や口蓋形成不全)、骨格異常(胸骨核不相称、胸骨分裂、肋骨癒合、胸椎体又は椎弓の癒合、下顎骨の欠損又は短小、欠指、脊柱や胸部を中心とした強度の複合奇形)が用量に依存して認められた。 |
| ウサギ<br>(Nibs-JW系、<br>♀：7ヵ月齢)<br>1群10羽              | 31.25、62.5、<br>125μg/kg/day(iv)<br>投与期間：妊娠6日か<br>ら18日までの13日間        | 125μg/kg投与群の一部の母体に死亡及び早産が認められ、胎仔死亡率の上昇も認められたが、胎仔に対する発育抑制及び催奇形作用は認められなかった。   |
| 周産期・授乳期投与試験<br>ラット(CRJ-CD系、<br>♀：11～12週間)<br>1群20匹 | 31.25、62.5、125、<br>250、500μg/kg/day(ip)<br>投与期間：妊娠17日<br>から分娩後20日まで | 250μg/kg以上の投与群で探索行動の軽度減少がみられ、500μg/kg投与群では出生仔死亡率の増加が認められたが、他にはいずれの投与群においても異常は認められなかった。  |

## 4. その他の特殊毒性<sup>71)~74)</sup>

---

### 1) 聴器毒性

シスプラチンはモルモット、サルのいずれにも蝸牛障害性の聴力障害を誘起するが、形態的には蝸牛ラセン器における外有毛細胞の障害が著明であった。

### 2) 神経毒性

シスプラチン4~5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を8~10日間隔で5回投与したラットにおいて、低頻度(0.5~1%)であるが、電子顕微鏡的に有髄線維軸索内の細線維の集合が観察された。

### 3) 局所刺激性

シスプラチンのウサギ眼粘膜に対する刺激性は軽度~中等度の充血と軽度の眼脂がみられた程度であった。また血管外局所障害性は痂皮形成及び軽微な紅斑又は充血がみられたにすぎなかった。

### 4) 変異原性

シスプラチンは*Salmonella typhimurium* TA100及びTA98に対し変異原性を示した。また、シスプラチンを投与したラット尿についても変異原性が認められた。

### 5) がん原性

シスプラチンはA/Jaxマウス及びCD-1マウスに対し、がん原性を示した。

### 6) 抗原性

シスプラチンの抗原性の有無を検討するために、モルモット及びウサギを用いて各種試験を行ったところ、アナフィラキシーショック試験及びSchults-Dale反応、PCA法、寒天ゲル内沈降反応、赤血球凝集反応では、いずれも抗原性を示さなかった。

## 製剤の各種条件下における安定性

本剤の密封容器（褐色バイアル）保存での安定性は次のとおりでした。

| 保存条件 |                        | 保存期間 | 結 果                                 |
|------|------------------------|------|-------------------------------------|
| 光    | 人工気象装置<br>(約30,000lux) | 7日   | 含量の経時的低下及びトリクロル体の増加を認めず。その他の項目は変化なし |
|      | 室内蛍光灯<br>(約600lux)     | 3ヵ月  |                                     |
| 熱    | 遮光下40℃                 | 6ヵ月  | 含量の経時的低下及びトリクロル体の増加を認めず。その他の項目は変化なし |
| 長期   | 遮光下4～60℃               | 37ヵ月 | 変化なし                                |
|      | 遮光下、室温                 |      |                                     |

(社内資料)

## 他剤との配合変化(物理化学的变化)

ブリプラチン注10mLを各種輸液100mLに混合したときの遮光下における室温及び37℃での安定性試験結果は下記のとおりでした。

5%ブドウ糖液及びソルビトール加乳酸リンゲル液とソリタ T3号で経時的な含量の低下が認められた理由は、それぞれ塩化ナトリウム(あるいはクロールイオン)を含まないこと、及び乳酸を含有することと考えられます。

また、ブリプラチン注投与時希釈液として用いる輸液(生理食塩液、ブドウ糖-食塩液)500mLにブリプラチン注50mLを混合した時の非遮光下(蛍光灯300~500lux)、室温での安定性試験においては、配合直後から6時間までは安定でしたが、ブリプラチン注は光に対し不安定であるため、溶解後は直射日光を避け、点滴時間が長時間(6時間を超える)に及ぶ場合には遮光して投与する必要があります。

### ■遮光下における各種溶液への溶解後の安定性(残存率%)

|                | 温度  | 保存期間(時間) |       |       |      |       |       |
|----------------|-----|----------|-------|-------|------|-------|-------|
|                |     | 0        | 1     | 3     | 6    | 12    | 24    |
| 生理食塩液          | 室温  | 100      | 99.3  | 99.9  | 99.6 | 100.3 | 100.3 |
|                | 37℃ | 100      | 99.3  | 99.1  | 99.2 | 100.2 | 100.3 |
| ブドウ糖-食塩液       | 室温  | 100      | 100.0 | 100.7 | 99.5 | 100.0 | 99.3  |
|                | 37℃ | 100      | —     | 100.0 | 99.3 | 100.0 | 99.7  |
| ソルビトール加乳酸リンゲル液 | 室温  | 100      | 99.4  | 99.4  | 97.6 | 96.7  | 95.9  |
| ソリタ T3号        | 室温  | 100      | 97.2  | 95.2  | 94.8 | 94.5  | 93.6  |
| 5%ブドウ糖液        | 室温  | 100      | 94.9  | 90.2  | 88.2 | 87.0  | 86.8  |

(社内資料)

### ■非遮光下における各種溶液への溶解後の安定性(残存率%)

|          | 温度 | 保存期間(時間) |      |      |      |      |
|----------|----|----------|------|------|------|------|
|          |    | 0        | 3    | 6    | 12   | 24   |
| 生理食塩液    | 室温 | 100      | 99.5 | 99.3 | 96.9 | 97.0 |
| ブドウ糖-食塩液 | 室温 | 100      | 99.2 | 97.6 | 97.3 | 97.1 |

(社内資料)

また、シスプラチンは各種アミノ酸と反応して水溶液中で反応するため、アミノ酸輸液との混和は不適當です。

さらに、シスプラチンはアルミニウムと反応して沈殿物を形成して活性が低下するので、使用にあたっては、アルミニウムを含む医療用器具を用いないでください。

(使用上の注意「8. 適用上の注意」の項参照)

### 1. 有効期間または使用期限

---

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

使用期限の年月は外箱に記載されています。

### 2. 貯法・保存条件

---

遮光・室温保存

1. 本剤は輸液と混和した後、できるだけ速やかに使用すること。
2. 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
3. 冷蔵庫保存では結晶が析出することがある。

### 3. 薬剤取扱い上の注意点

---

- (1) 薬剤を調製する場所を指定し、それ以外の場所では作業をしないようにすること。
- (2) 薬剤を取扱うときは、直接皮膚に触れないよう注意すること（防護手袋、保護メガネ、マスク等）。
- (3) 薬剤が作業台又は床にこぼれたときは、布または紙で拭き取り、所定の廃棄物容器に入れ焼却すること。



## 包装

ブリプラチン注 10mg：20mL（シスプラチン 10mg 含有）1 バイアル

ブリプラチン注 25mg：50mL（シスプラチン 25mg 含有）1 バイアル

ブリプラチン注 50mg：100mL（シスプラチン 50mg 含有）1 バイアル

**1. 国際誕生年月**

1978年9月(カナダ)

**2. 製造・輸入承認年月日及び製造番号**

(1) 製造承認年月日：1983年9月21日

(2) 承認番号：ブリプラチン注10mg：21900AMX01258

ブリプラチン注25mg：21900AMX01259

ブリプラチン注50mg：21900AMX01260

**3. 薬価基準収載年月日**

2007年12月

**4. 販売開始年月**

1984年3月

**5. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月及びその内容**
**効能・効果追加**

1986年8月 頭頸部癌、非小細胞肺癌

1988年5月 食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫

1990年6月 胃癌

1999年12月 小細胞肺癌、骨肉腫

2004年5月 胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)

2005年2月 悪性骨腫瘍、子宮体癌

2005年9月 再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍(横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髓芽腫等)

2007年1月 悪性胸膜中皮腫

**用法・用量追加**

1986年8月 頭頸部癌及び非小細胞肺癌の効能・効果追加に伴い、D法(10～20mg/m<sup>2</sup>、day 1～day 5)、E法(70～90mg/m<sup>2</sup>、day 1)及びF法(20mg/m<sup>2</sup>、day 1～day 5)が追加承認された。

1999年12月 小細胞肺癌及び骨肉腫の効能・効果追加に伴い、G法(100mg/m<sup>2</sup>、day 1)が追加承認された。

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

2004年5月 胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)の効能・効果追加に伴い、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法にお

いて、F法の選択が承認された。

2005年2月 悪性骨腫瘍の効能・効果追加に伴い、塩酸ドキソルビシンとの併用療法または単剤において、G法が追加承認された。

子宮体癌の効能・効果追加に伴い、塩酸ドキソルビシンとの併用において、1日1回50mg/m<sup>2</sup>が追加承認された。

2005年9月 再発・難治性悪性リンパ腫の効能・効果追加に伴い、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、100mg/m<sup>2</sup>、1日間持続静注(少なくとも20日間休薬)および25mg/m<sup>2</sup>、4日間連続持続静注(少なくとも17日間休薬)が追加承認された。

小児悪性固形腫瘍(横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髓芽腫等)の効能・効果追加に伴い、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、1日1回60~100mg/m<sup>2</sup>(少なくとも3週間休薬)もしくは、1日1回20mg/m<sup>2</sup>、5日間連続投与(少なくとも2週間休薬)が追加承認された。

2007年1月 悪性胸膜中皮腫の効能・効果追加に伴い、ペメトレキセドとの併用療法において、1日1回75mg/m<sup>2</sup>(少なくとも20日間休薬)が追加承認された。

## 6. 再審査結果公表年月日及びその内容

(1) 再審査結果公表年月日：1991年12月12日

(2) 再審査結果の内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない  
(承認内容に同じ)

## 7. 再審査期間

6年間(1983年9月21日～1989年9月20日、終了)

## 8. その他

承認時の条件：なし

長期投与医薬品に関する情報：該当せず

## 国内臨床試験成績

- 1) 川井 博 他 : 癌と化学療法, 9(3), 433, 1982 (G82-0830)
- 2) 新島端夫 他 : 癌と化学療法, 9(1), 46, 1982 (G82-0570)
- 3) 細川 勉 他 : 日癌治, 17(1), 31, 1982 (G82-0771)
- 4) 加藤 俊 他 : 癌と化学療法, 9(4), 694, 1982 (G82-0764)
- 5) 犬山征夫 他 : 癌と化学療法, 13(2), 232, 1986 (G86-0718)
- 6) 福岡正博 他 : 癌と化学療法, 12(3), 471, 1985 (G85-0969)
- 7) 松岡緑郎 他 : 癌と化学療法, 12(7), 1407, 1985 (G85-0849)
- 8) 平井三郎 他 : 未発表
- 9) 西平哲朗 他 : 癌と化学療法, 13(10), 2939, 1986 (G86-0651)
- 10) 野田起一郎 他 : 癌と化学療法, 14(4), 1129, 1987 (G87-0849)
- 11) 菅沼 靖 他 : 癌と化学療法, 14(11), 3083, 1987 (G87-0900)
- 12) 石引久弥 他 : 癌と化学療法, 16(9), 3185, 1989 (G89-2357)
- 13) 杉町圭蔵 他 : 癌と化学療法, 16(3), 341, 1989 (G89-1079)

## 海外臨床試験成績 (小細胞肺癌、骨肉腫効能追加申請資料)

- 14) Europ J Cancer, 16:617, 1980
- 15) Proc ASCO, 16, #C-174 (p363), 1980
- 16) Cancer Treat Rep, 64:1341, 1980
- 17) Proc AACR, 70, #112 (p28), 1979
- 18) Proc ASCO, 16, #C-513 (p449), 1980
- 19) Symposium am, 16:45, 1979
- 20) Proc. AACR, 71, #523 (p131), 1980
- 21) Proc. ASCO, 16, #C-514 (p449), 1980
- 22) Cancer, 50:652, 1982
- 23) Proc. ESMO, 6, #103 (p26), 1980
- 24) Proc. ASCO, 15, #C-214 (p343), 1979
- 25) Proc, ASCO, 16, #C-525 (p452), 1980
- 26) Proc. 2nd World Conference on Lung Cancer: 162, 1980
- 27) Proc. ASCO, 14, #C-182, 1978
- 28) Cancer Theat Rep, 63: 1593, 1979
- 29) Cancer Treat Rep, 63: 1621, 1979
- 30) Europ J Cancer, 15: 1511, 1979
- 31) Proc AACR, 68, #460 (p115), 1977
- 32) Cancer Treat Rep, 63: 1615, 1979
- 33) Cancer Treat Rep, 63: 2071, 1979
- 34) Cancer Treat Rep, 62: 239, 1978
- 35) Cancer Treat Rep, 63: 2027, 1979
- 36) Cisplatin-Current Status and New Development (Academic Press, Inc.): 411, 1980
- 37) Dtsch Med Wschr, 106: 1181, 1979

## 副作用対策

- 38) Toxicology Letters, 46 (1, 3) :163, 1989 (G89-2123)
- 39) 泌尿紀要, 31 (2) :207, 1985 (G85-0448)
- 40) 日癌治誌, 24:1229, 1988 (G89-2172)
- 41) Chiuten, D et al.:Cancer, 52 (2) :211, 1983 (G84-0064)
- 42) Kris, M. G. et al.:J Clin Oncol, 24(18):2932, 2006 (GA6-0544)
- 43) Hill, J M et al.:Cancer Chemother Rep, 59:647, 1975 (G80-0530)

## 薬物動態

- 44) 三木 誠 他 : 未発表
- 45) 澤田益臣 他 : 癌と化学療法, 9(1) :55, 1982 (G82-0632)
- 46) 入江 毅 他 : 未発表
- 47) Smith, PHS et al.:J Nucl Med, 15(5) :349, 1974 (G80-0569)
- 48) 堀内正敏 他 : 癌と化学療法, 9(4) :632, 1982 (G82-0591)
- 49) Takahashi, K et al.:Jpn J Cancer Res, 76:68, 1985 (G85-0561)

## 非臨床試験

- 50) Roberts, J J et al.:Biochem Pharmacol, 23, 1345, 1974 (G80-0542)
- 51) Rozenzweig, M et al.:Ann Int Med, 86(6), 803, 1977 (G80-0543)
- 52) Leonard, A et al.:Cancer Treat Rep, 63 (9-10), 1439, 1979 (G80-0544)
- 53) 土田嘉昭 他 : 小児外科, 13 (4), 517, 1981 (G81-0786)
- 54) 高橋克俊 他 : 癌と化学療法, 9(4), 624, 1982 (G82-0633)
- 55) 長谷川嘉成 他 : 癌と化学療法, 7(4), 621, 1980 (G80-0545)
- 56) 効能追加承認申請資料 : ドイツ Expert report
- 57) 柳沢宗利 他 : 癌と化学療法, 10(5), 1299, 1983 (G83-0791)
- 58) 澤田益臣 他 : 日本産科婦人科学会雑誌, 33 (4), 519, 1981 (G81-0584)
- 59) 中島 均 他 : 日本泌尿器科学会雑誌, 70 (8), 849, 1979 (G80-0547)
- 60) 由井康雄 他 : 日本泌尿器科学会雑誌, 70 (1), 28, 1979 (G80-0546)
- 61) 古田康彦 他 : 応用薬理, 23 (4), 517, 1982 (G82-0896)
- 62) 穴吹一広 他 : 薬理と治療, 10 (2), 733, 1982 (G82-0909)
- 63) 穴吹一広 他 : 薬理と治療, 10 (2), 723, 1982 (G82-0897)
- 64) 坪崎正寿 他 : 基礎と臨床, 15 (12), 5687, 1981 (G81-0725)
- 65) 坪崎正寿 他 : 基礎と臨床, 15 (12), 5719, 1981 (G81-0726)
- 66) 永田次雄 他 : 応用薬理, 23 (3), 311, 1982 (G82-0836)
- 67) 穴吹一広 他 : 薬理と治療, 10 (2), 659, 1982 (G82-0837)
- 68) 香田 繁 他 : 未発表
- 69) 穴吹一広 他 : 薬理と治療, 10 (2), 695, 1982 (G82-0838)
- 70) 穴吹一広 他 : 薬理と治療, 10 (2), 703, 1982 (G82-0839)
- 71) 村上嘉彦 他 : 耳鼻咽喉科展望, 23 (5), 521, 1980 (G82-0608)
- 72) 大西晃生 他 : 医学のあゆみ, 120 (11), 1044, 1982 (G82-0608)
- 73) 榊原常泰 他 : 基礎と臨床, 15 (12), 5752, 1981 (G81-0727)
- 74) Leopold, W R et al.:Cancer Research, 39 (3), 913, 1979 (G80-0550)

#### その他の注意

- 75) Ortega, J. A. et al.:J. Clin. Oncol., 18,2665 (2000)
- 76) Douglass, E. C. et al.:J. Clin. Oncol., 11,96 (1993)
- 77) Katzenstein, H. M. et al.:J. Clin. Oncol., 20,2789 (2002)

資料請求先

---

東京都新宿区西新宿6-5-1  
 Bristol・マイヤーズ株式会社  
 医療情報サービス部  
 TEL. 0120-093-507



製造  
販売元

Bristol・マイヤーズ株式会社