

# 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2018（2019年更新版）に準拠して作成

## 抗悪性腫瘍剤

日本薬局方 カルボプラチン注射液

**パラプラチン<sup>®</sup>注射液50mg**

**パラプラチン<sup>®</sup>注射液150mg**

**パラプラチン<sup>®</sup>注射液450mg**

**PARAPLATIN<sup>®</sup> INJECTION**

剤形	注射液
製剤の規制区分	毒薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	パラプラチン注射液50mg 1バイアル 5mL中 カルボプラチン 50mg パラプラチン注射液150mg 1バイアル15mL中 カルボプラチン150mg パラプラチン注射液450mg 1バイアル45mL中 カルボプラチン450mg
一般名	和名：カルボプラチン（JAN） 洋名：Carboplatin（JAN, INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2006年 7月24日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2006年12月 8日（販売名変更による） 販売開始年月日：1990年 5月25日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：チェプラファーム株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	チェプラファーム株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL：0120-772-073 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.cheplapharm.jp/">https://www.cheplapharm.jp/</a>

本 I F は2024年7月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

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

# I F利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

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

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

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

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

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

# 目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	23
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	23
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	23
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	23
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	23
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	25
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	28
1. 販売名	3	8. 副作用	29
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	36
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	37
5. 化学名（命名法）又は本質	3	12. その他の注意	38
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	IX. 非臨床試験に関する項目	39
III. 有効成分に関する項目	4	1. 薬理試験	39
1. 物理化学的性質	4	2. 毒性試験	39
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	41
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 規制区分	41
IV. 製剤に関する項目	6	2. 有効期間	41
1. 剤形	6	3. 包装状態での貯法	41
2. 製剤の組成	6	4. 取扱い上の注意	41
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	5. 患者向け資材	41
4. 力価	6	6. 同一成分・同効薬	41
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	7. 国際誕生年月日	42
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	42
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	42
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	42
9. 溶出性	9	11. 再審査期間	42
10. 容器・包装	9	12. 投薬期間制限に関する情報	42
11. 別途提供される資材類	10	13. 各種コード	42
12. その他	10	14. 保険給付上の注意	42
V. 治療に関する項目	11	XI. 文献	43
1. 効能又は効果	11	1. 引用文献	43
2. 効能又は効果に関連する注意	11	2. その他の参考文献	47
3. 用法及び用量	11	XII. 参考資料	51
4. 用法及び用量に関連する注意	12	1. 主な外国での発売状況	51
5. 臨床成績	13	2. 海外における臨床支援情報	53
VI. 薬効薬理に関する項目	17	XIII. 備考	55
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	55
2. 薬理作用	17	2. その他の関連資料	55
VII. 薬物動態に関する項目	19		
1. 血中濃度の推移	19		
2. 薬物速度論的パラメータ	20		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	20		
4. 吸収	20		
5. 分布	20		
6. 代謝	21		
7. 排泄	22		
8. トランスポーターに関する情報	22		
9. 透析等による除去率	22		
10. 特定の背景を有する患者	22		
11. その他	22		

## 略語表

略語	英語	日本語
ADM	adriamycin	アドリアマイシン
AUC	area under the serum concentration versus time curve	血中濃度時間曲線下面積
AUC <sub>∞</sub>	area under the serum concentration versus time curve zero to infinity	投与 0 時間から無限大時間まで外挿した血中濃度時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen	尿素窒素
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
Ccr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CHAC <sub>1</sub>	CBDCA 350mg/m <sup>2</sup> , ADM, CPA, HXM	カルボプラチン 350mg/m <sup>2</sup> , アドリアマイシン, シクロホスファミド, ヘキサメチルメラミン
CHAP <sub>5</sub>	CDDP 100mg/m <sup>2</sup> , ADM, CPA, HXM	シスプラチン 100mg/m <sup>2</sup> , アドリアマイシン, シクロホスファミド, ヘキサメチルメラミン
C <sub>max</sub>	maximum concentration	最高濃度
CPA	cyclophosphamide	シクロホスファミド
CR	complete response	著効=完全寛解
DIC	disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固症候群
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
FDP	fibrin degradation product	フィブリン分解産物
5-FU	fluorouracil	フルオロウラシル
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー形成刺激因子
GFR	glomerular filtration rate	糸球体ろ過値
HPFC	hemolytic plaque forming cell	溶血プラーク形成細胞
5-HT	5-hydroxytryptamine	セロトニン
HXM	hexamethylmelamine	ヘキサメチルメラミン
i.m.	intramuscular injection	筋肉内注射
i.v.	intravenous injection	静脈注射
LD <sub>50</sub>	50% lethal dose	50%致死量
MDS	myelodysplastic syndromes	骨髄異形成症候群

略語	英語	日本語
MMC	mitomycin C	マイトマイシン C
NC	no change	不変＝無寛解
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
N.D.	not detected	未検出
N.S.	not significant	有意ではない
PD	progressive disease	進行＝無寛解
p.o.	per OS	経口投与
PR	partial response	有効＝不完全寛解
Scr	serum creatinine	血清クレアチニン
USP-DI	United States Pharmacopeia-Dispensing Information	米国薬局方の調剤に関する情報
VCR	vincristine	ビンクリスチン
VDS	vindesine	ビンデシン
VOD	veno-occlusive disease	肝中心静脈閉塞症
WHO	World Health Organization	世界保健機関

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

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

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

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

使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2000 年 9 月に「薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない」との再審査結果を得た。

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

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

本申請は、検討会議にて取りまとめられた公知申請への該当性に係る報告書 (<https://www.pmda.go.jp/files/000147862.pdf>)に基づき、本剤のトラスツズマブ(遺伝子組換え)及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用投与の乳癌に対して、2011 年 11 月に承認を取得した。

2023 年 5 月、クリニジェン株式会社が製造販売承認を承継した。

その後、子宮体癌の適応について、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で医療上の必要性が高いという評価を得て、厚生労働省から発出された開発要請に基づき、2024 年 2 月に公知申請<sup>注)</sup>を行った。

本申請は、検討会議にて取りまとめられた公知申請への該当性に係る報告書 (<https://www.pmda.go.jp/files/000266811.pdf>)に基づき、本剤の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の子宮体癌に対して、2024 年 6 月に承認を取得した。

2024 年 7 月、本邦における製造販売承認がクリニジェン株式会社からチェブラファーム株式会社へ承継された。

注) 公知申請：医薬品(効能追加など)の承認申請において、当該医薬品の有効性及び安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度。

## 2. 製品の治療学的特性

(1) 動物実験 (*in vivo*) における抗腫瘍活性を臨床用量で比較した場合、シスプラチンにやや劣るが腎毒性、聴器毒性及び催吐作用はシスプラチンより弱い。

(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」、「IX. 2. (7) その他の特殊毒性」参照)

(2) 各種可移植性腫瘍 (*in vivo*) に対する作用は、幅広い抗腫瘍スペクトルを有する。

(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」参照)

(3) 作用機序は DNA 鎖内及び鎖間架橋の形成により DNA の合成を阻害すると考えられる。

(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」参照)

(4) 重大な副作用として、骨髄抑制、ショック、アナフィラキシー、間質性肺炎、急性腎障害、ファンコニー症候群、肝不全、肝機能障害、黄疸、消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍、出血性腸炎、偽膜性大腸炎、麻痺性イレウス、脳梗塞、肺梗塞、血栓・塞栓症、心筋梗塞、うっ血性心不全、溶血性尿毒症症候群、急性呼吸窮迫症候群、播種性血管内凝固症候群（DIC）、急性膵炎、難聴、白質脳症（可逆性後白質脳症候群を含む）、腫瘍崩壊症候群、うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲、溶血性貧血がある。

（「VIII. 8. 副作用」参照）

(5) カルボプラチンはシスプラチン投与時必要な水分負荷が不要で、シスプラチンに比較して悪心・嘔吐、腎機能障害の発現率が低く、また、聴器障害及び末梢神経障害の発現も少ない。

（「V. 3. 用法及び用量」、「V. 5. (4) 検証的試験」、「XIII. 2. その他の関連資料」参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

乳癌の適応拡大について、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で医療上の必要性が高いという評価を得て、厚生労働省から発出された開発要請に基づき、2011年5月に公知申請を行い、本剤のトラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用投与の乳癌に対して、2011年11月に承認を取得した。

子宮体癌の適応拡大について、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で医療上の必要性が高いという評価を得て、厚生労働省から発出された開発要請に基づき、2024年2月に公知申請を行い、本剤の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の子宮体癌に対して、2024年6月に承認を取得した。

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

該当しない

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

パラプラチン®注射液 50mg、150mg、450mg

#### (2) 洋名

PARAPLATIN® INJECTION

#### (3) 名称の由来

Paraplatin の“para”は“超えた”(beyond) という意味を持つ。

すなわち、既存の白金製剤をしのぐ有用性をめざして開発された製剤であることを意味する。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

カルボプラチン (JAN)、日本薬局方 カルボプラチン注射液 (局方名)

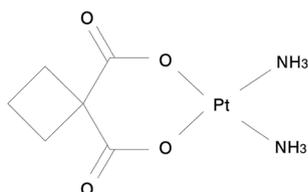
#### (2) 洋名 (命名法)

Carboplatin (JAN, INN)

#### (3) ステム

抗悪性腫瘍剤 (白金誘導体) : -platin

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt

分子量 : 371.25

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

(*SP-4-2*)-Diammine [cyclobutan-1,1-dicarboxylato (2-)-*O,O'*]platinum (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : CBDCA, JM-8

CAS 登録番号 : 41575-94-4

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質<sup>1)</sup>

##### (1) 外観・性状

カルボプラチンは白色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

###### 1) 各種溶媒に対する溶解度

水にやや溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

カルボプラチンの各種溶媒に対する溶解度を示す。

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

###### 2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

該当資料なし

##### (3) 吸湿性

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

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

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

##### (5) 酸塩基解離定数

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

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性<sup>2)</sup>

### (1) 安定性試験成績

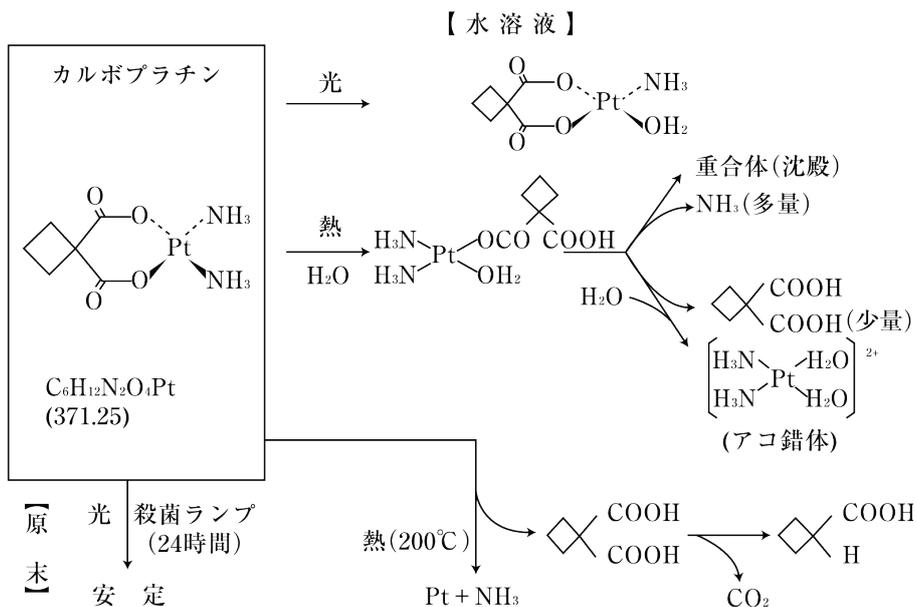
カルボプラチンの安定性試験結果は下表のとおりであり、光・熱及び湿気による苛酷試験において、若干着色などが見られる以外は変化なく、長期保存においては42ヵ月の安定性が確保された。

#### ●安定性試験結果

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

### (2) 強制分解による生成物<sup>3)</sup>

カルボプラチンの原末及び水溶液中での分解反応経路



## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験※：

- (1) 白金の沈殿反応：帯黄褐色の沈殿を生じる。
- (2) 赤外吸収スペクトル (KBr 法)：両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。  
波数 3270cm<sup>-1</sup>, 2990cm<sup>-1</sup>, 2960cm<sup>-1</sup>, 1645cm<sup>-1</sup>, 1610cm<sup>-1</sup>, 1381cm<sup>-1</sup> 及び 1348cm<sup>-1</sup> 付近に吸収を認める。

定量法※：

HPLC 法

※日本薬局方「カルボプラチン注射液」参照のこと。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射液（溶液）

(2) 製剤の外観及び性状

無色～微黄色澄明の注射液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.0～7.0

浸透圧比：約 0.1（日局生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販 売 名		パラプラチン注射液 50mg	パラプラチン注射液 150mg	パラプラチン注射液 450mg
成 分		1 バイアル中の分量		
		5mL	15mL	45mL
有効成分	カルボプラチン	50mg	150mg	450mg

(2) 電解質の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

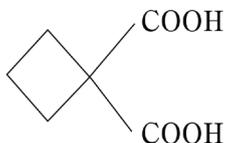
該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物<sup>4)</sup>

### 1, 1-シクロブタンジカルボン酸

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

構造式：



## 6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>2,5)</sup>

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

### ●安定性試験結果

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

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

### 注射剤の調製法

#### (1) 調製法

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

(「XIII. 2. その他の関連資料」参照)

#### (2) 分割使用

不可

(「VIII. 11. 適用上の注意」参照)

溶解後の安定性<sup>6)</sup>

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

●注射用パラプラチン\*の輸液中での安定性（室内散光下）

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

\*：販売中止品

—：無色澄明

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）<sup>6)</sup>

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

### ■パラプラチンと輸液の配合変化

(残存率%)

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

\*：販売中止品

(室温、遮光保存)

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈パラプラチン注射液 50mg〉

5mL [1 バイアル]

〈パラプラチン注射液 150mg〉

15mL [1 バイアル]

〈パラプラチン注射液 450mg〉

45mL [1 バイアル]

**(3) 予備容量**

該当資料なし

**(4) 容器の材質**

本体：透明ガラスバイアル

ゴム栓：灰色ブチルゴム

キャップ：フリップオフキャップ（プラスチック、アルミニウム）

**11. 別途提供される資材類**

該当資料なし

**12. その他**

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- 頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、乳癌、子宮体癌
- 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法  
小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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

通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

〈乳癌〉

トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。

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

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

イホスファミドとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして635mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日間点滴静注又は400mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を2日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

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

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

(2) 網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

ビンクリスチン硫酸塩とエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして560mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

ただし、36ヵ月齢以下の患児にはカルボプラチンを18.6mg/kgとする。

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

〈子宮体癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回AUC5～6mg・min/mL相当量を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。

〈効能共通〉

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

## (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

### 〈乳癌〉

海外試験の報告、教科書やガイドラインの記載内容から、本剤は乳癌に対して、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用で、AUC 6 の 3 週間 1 回投与とされている。既承認用法及び用量は何れも  $\text{mg}/\text{m}^2$  表記であるが、日常診療では AUC 表記での用量が汎用されていることから、本剤の用法及び用量として、「AUC 6 の 3 週間 1 回投与」の設定とすることについて検討を行った結果、以下に示す理由から、「 $300\sim 400\text{mg}/\text{m}^2$  の 3 週間 1 回投与」との設定とすることが適当と判断した。

- ・既承認用法及び用量は何れも  $\text{mg}/\text{m}^2$  表記であるが、日常診療では AUC 表記での用量が汎用されていると考える。しかし、AUC に基づく投与量を算出するために必要となる GFR の数値を正確に算出する方法としてコンセンサスが得られた方法がない等、当該パラメータを用量の設定に必須なものとして用法及び用量中に記載することは適当でないと思われる。
- ・本剤の有用性を示す海外試験の報告で用いられていた AUC 6 での用量設定は、本邦で実施した製造販売後特別調査（AUC 値に基づく投与における安全性と有効性を確認するために実施された調査）において、15 例の情報ではあるが、ほとんどが既承認の用量の範囲内（1 回  $300\sim 400\text{mg}/\text{m}^2$ ）に収まっていたことから、用法及び用量の設定としては、既承認用量である 1 回  $300\sim 400\text{mg}/\text{m}^2$  での設定とすることが適当であると考ええる。

なお、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用投与時には併用する各薬剤の添付文書を熟読し、安全性に十分配慮する必要があると考えられた。

### 〈子宮体癌〉

子宮体癌におけるカルボプラチンとパクリタキセルとの併用投与及びカルボプラチンとドセタキセルとの併用投与の臨床的有用性は、公表論文及び診療ガイドライン・教科書等への記載状況から医学薬学上公知であると考え、及び国内外の診療ガイドラインにおいて子宮体癌に対するカルボプラチンの用量として AUC  $5\sim 6\text{mg} \cdot \text{min}/\text{mL}$  相当量が推奨されており、公表論文等に基づき日本人子宮体癌患者における当該用量での使用が確認されたことを踏まえ、子宮体癌に対する臨床試験における設定のとおり用量を AUC  $5\sim 6\text{mg} \cdot \text{min}/\text{mL}$  相当量とした用法及び用量を設定することが適切と判断した。

## 4. 用法及び用量に関連する注意

### 7. 用法及び用量に関連する注意

#### 〈子宮体癌〉

AUC 目標値及び腎機能に基づく本剤の投与量については、関連する学会の最新のガイドライン等を参考に設定すること。

(解説)

注意喚起が必要と考え設定した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

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

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

該当しない

〈乳癌〉

該当しない（本剤は公知申請に基づき、乳癌の効能効果を取得した医薬品である）

〈子宮体癌〉

該当しない（本剤は公知申請に基づき、子宮体癌の効能効果を取得した医薬品である）

### (2) 臨床薬理試験

#### 忍容性試験<sup>7)</sup>

単回試験：第 I 相試験として種々の悪性腫瘍患者 54 例を対象に 75mg/m<sup>2</sup> (1 N) から投与を開始し、450mg/m<sup>2</sup> (6 N) まで増量した。その結果、DLT は血小板減少と白血球減少であった。その他の副作用としては消化器症状が主であり肝機能異常、腎機能異常なども認めたがいずれも可逆的で、重篤な症例はなかった。

反復試験：反復投与による第 I 相試験は実施していない。

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### 従来使用されている薬物との比較臨床試験データ<sup>8,9)</sup>

シスプラチンを対照薬とし、併用療法における第 III 相試験で併用療法が確立されており、かつ薬効評価が十分可能と考えられた頭頸部癌<sup>8)</sup>と卵巣癌<sup>9)</sup>を対象疾患として施行した。

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

検討した内容について両剤間で有意差は認められなかった。

重篤な副作用については該当資料なし。

##### [頭頸部癌比較試験<sup>8)</sup>]

A 群：パラプラチン 400mg/m<sup>2</sup>+ペプロマイシン 25mg/body (5mg/body×5 日)

B 群：シスプラチン 50mg/m<sup>2</sup>+ペプロマイシン 25mg/body (5mg/body×5 日)

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

病期別奏効率に両薬剤間で有意差は認められなかった。

[**卵巣癌比較試験<sup>9)</sup>**]

A 群：パラプラチン 250mg/m<sup>2</sup>+シクロホスファミド 500mg/m<sup>2</sup> (100mg/m<sup>2</sup>×5 日) +ドキシソルビシン 35mg/m<sup>2</sup>

B 群：シスプラチン 50mg/m<sup>2</sup>+シクロホスファミド 500mg/m<sup>2</sup> (100mg/m<sup>2</sup>×5 日) +ドキシソルビシン 35mg/m<sup>2</sup>

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

前化学療法の有無別奏効率に両薬剤間で有意差は認められなかった。

注) 本剤の卵巣癌に対する承認された用法及び用量は「通常、成人にはカルボプラチンとして、1 日 1 回 300~400mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を投与し、少なくとも 4 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。」である。また、ドキシソルビシン塩酸塩通常療法の承認された効能又は効果は「下記諸症の自覚的及び他覚的症状の緩解 悪性リンパ腫 肺癌 消化器癌 (胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等) 乳癌 膀胱腫瘍 骨肉腫 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 乳癌 (手術可能例における術前、あるいは術後化学療法) 子宮体癌 (術後化学療法、転移・再発時化学療法) 悪性骨・軟部腫瘍 悪性骨腫瘍 多発性骨髄腫 小児悪性固形腫瘍 (ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等)」である。

2) **安全性試験**

該当資料なし

(5) **患者・病態別試験**

該当資料なし

(6) **治療的使用**

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) **その他**

1) **国内臨床試験成績**

臨床第Ⅱ相試験 (本剤単独療法) による疾患別奏効率 (寛解率) は次のとおりである。

疾患名	解析対象症例数	著効 (CR)	有効 (PR)	不変 (NC)	進行 (PD)	奏効率% (CR+PR)
頭頸部癌 <sup>10)</sup>	67	1	13	35	18	20.9
肺小細胞癌 <sup>11~14)</sup>	116	1	30	56	29	26.7
睾丸腫瘍 <sup>15)</sup>	21	1	9	7	4	47.6
卵巣癌 <sup>16)</sup>	50	5	14	22	9	38.0
子宮頸癌 <sup>17)</sup>	32	2	5	16	9	21.9
悪性リンパ腫 <sup>18)</sup>	33	2	11	20		39.4

\*) 著効=完全寛解、有効=不完全寛解、不変・進行=無寛解

疾患別奏効率（寛解率）は、頭頸部癌 20.9%（14/67）、肺小細胞癌 26.7%（31/116）、睾丸腫瘍 47.6%（10/21）、卵巣癌 38.0%（19/50）、子宮頸癌 21.9%（7/32）、悪性リンパ腫 39.4%（13/33）であった。また、頭頸部癌及び卵巣癌を対象とした本剤を含む併用化学療法とシスプラチンを含む併用化学療法との臨床第Ⅲ相比較試験でも本剤の有用性が認められている<sup>8,9)</sup>。

臨床第Ⅱ相試験及び臨床第Ⅲ相試験の安全性評価症例 620 例（承認外の「効能又は効果」に対する臨床試験の 223 例を含む）において報告された副作用及び臨床検査値異常の発現率は 88.7%であり、主なものは悪心・嘔吐 49.2%、食欲不振 40.0%、全身倦怠感 19.7%、発熱 4.2%、血小板減少 49.7%、白血球減少 49.5%、ヘモグロビン減少 37.4%、赤血球減少 20.7%、ヘマトクリット値減少 14.5%、AST 上昇 9.7%、ALT 上昇 9.5%、BUN 上昇 4.0%、クレアチニン・クリアランス低下 2.7%、血中クレアチニン上昇 2.3%等であった。

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

奏効例における効果発現、PR、CR までの日数を下表に示す。

●奏効例における効果発現、PR、CR までの日数

疾患名	効果発現までの日数（中央値）	PR までの日数（中央値）	CR までの日数（中央値）
頭頸部癌 <sup>10)</sup>	13	21	14
肺小細胞癌 <sup>11~14)</sup>	9	17	42
睾丸腫瘍 <sup>15)</sup>	17.5	21.5	51
卵巣癌 <sup>16)</sup>	37	37	56
子宮頸癌 <sup>17)</sup>	25	25	30
悪性リンパ腫 <sup>18)</sup>	—	—	—

奏効例における PR、CR の持続期間を下表に示す。

●奏効例における PR、CR の持続日数

疾患名	PR 持続期間（中央値）	CR 持続期間（中央値）
頭頸部癌 <sup>10)</sup>	35	42
肺小細胞癌 <sup>11~14)</sup>	43	43
睾丸腫瘍 <sup>15)</sup>	51	55
卵巣癌 <sup>16)</sup>	49	99
子宮頸癌 <sup>17)</sup>	59	82
悪性リンパ腫 <sup>18)</sup>	14*	301.5**

\*：不完全寛解持続日数

\*\*：完全寛解持続日数

2) 海外臨床試験成績

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

研究者	解析対象症例数	奏効例 (CR+PR)	奏効率 (%)	生存期間 (中央値)
Kreisman et al. <sup>19)</sup>	70	11	16	6.5 ヲ月
Kramer et al. <sup>20)</sup>	50	6	12	—
Bonomi et al. <sup>21)</sup>	88	8	9	31.7 週

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

併用療法	解析対象 症例数	奏効例 (CR+PR)	奏効率 (%)	生存期間 (中央値)
カルボプラチン+エトポシド <sup>22)</sup>	102	16	16	27 週
カルボプラチン+パクリタキセル <sup>23)</sup>	190	43	23	233 日

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

シスプラチン（一般名）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### ・作用機序

癌細胞内の DNA 鎖と結合し、DNA 合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害するものと考えられている<sup>25~27)</sup>。

##### ・ *in vitro*<sup>25~27)</sup>

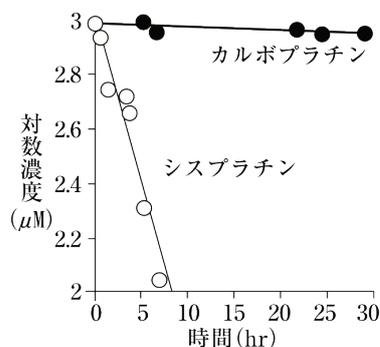
カルボプラチンの作用機序はシスプラチンとほぼ同様と考えられている。

すなわち、カルボプラチンは、構造上シスプラチンとは脱離配位子のみが異なり、活性化反応においては、シスプラチンと類似の変換（aquation）をすると考えられている。Knox らの報告<sup>25)</sup>によると、その大要は、カルボプラチンは 1,1-シクロブタンジカルボン酸配位子の一方が OH<sub>2</sub> に変換されることにより活性化され、DNA と反応、結合し、次いで、一方がはずれた 1,1-シクロブタンジカルボン酸基は不安定となり脱離し、その脱離部が同様に活性化され、更に DNA と結合し、反応を終了する。

Micetich らの報告<sup>26)</sup>によると、カルボプラチン-DNA との結合の形成は、DNA 蛋白との結合並びに DNA 鎖間架橋であり、カルボプラチンにより引き起こされている DNA 障害のタイプはシスプラチンと同じであることも確認されている。

#### 1) 活性化反応速度 (*in vitro*)<sup>25)</sup>

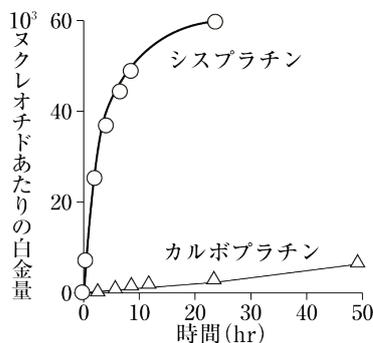
カルボプラチンは非常に脱離しやすい 2 つの塩素基をもつシスプラチンとは違い、安定な 1,1-シクロブタンジカルボン酸の 2 官能基性キレート配位子を有するため、活性化反応（aquation）に関し、反応速度はシスプラチンの 1/112 倍であった。



カルボプラチン及びシスプラチンの水和反応（aquation）速度

## 2) DNA への結合速度 (*in vitro*)<sup>26)</sup>

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



単離仔牛 DNA (2mg/mL) へのカルボプラチン及びシスプラチンの結合

## (2) 薬効を裏付ける試験成績<sup>28~41)</sup>

### 1) 培養癌細胞に対する増殖阻害作用 (*in vitro*)<sup>28)</sup>

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

### 2) 培養癌細胞増殖動態に及ぼす作用 (*in vitro*)<sup>29)</sup>

カルボプラチンは濃度依存的かつ時間依存的に殺細胞効果を示し、細胞回転をG<sub>2</sub>+M期でブロックした。

### 3) 抗腫瘍作用<sup>30~35)</sup>

マウスのL1210白血病、P388白血病、B16メラノーマ、colon26結腸癌、M5076卵巣癌、Lewis肺癌に対して抗腫瘍作用が認められた。シスプラチン耐性卵巣癌細胞株KFr及びTYK-nu(R)細胞に対しカルボプラチンは交叉耐性を示したが、その程度はシスプラチンの1/2又は1/4であった。

#### i) 可移植性腫瘍に対する抗腫瘍作用 (マウス)<sup>36)</sup>

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

#### ii) ノードマウス移植ヒト悪性腫瘍に対する抗腫瘍作用 (マウス)<sup>37~41)</sup>

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

## (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

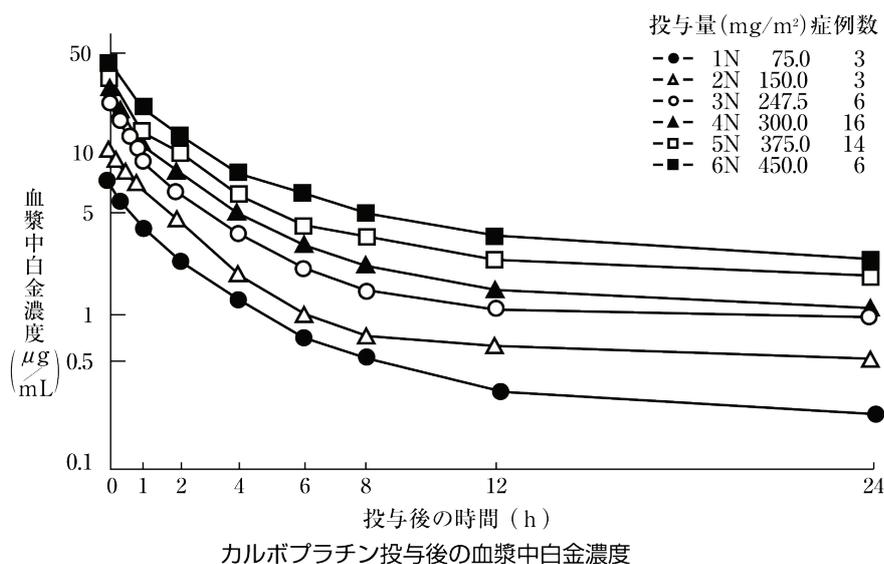
### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>7, 42, 43)</sup>

癌患者にパラプラチンをカルボプラチンとして 75~450mg/m<sup>2</sup><sup>注)</sup> を 1 回点滴静注したときの血中濃度の推移は 3 相性の減衰曲線を示し、α 相の半減期は 0.16~0.32 時間、β 相は 1.29~1.69 時間、γ 相は 22~32 時間であり、大部分のカルボプラチンは投与後速やかに、また、時間の経過とともに緩慢に血中より消失した。



#### ●薬物動態学的パラメータ

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

注) 本剤の承認された用量は300~400mg/m<sup>2</sup>である。

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当しない

### (2) パラメータ変動要因

該当しない

## 4. 吸収

該当資料なし

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

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

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性<sup>42)</sup>

婦人科悪性腫瘍患者 12 例にカルボプラチンを静脈内投与後、1、3 又は 7 日後の手術時除去された組織中の白金濃度を調べた。組織内濃度はいずれの臓器でも 1~2 $\mu\text{g/g}$  以上の高い濃度を示し、子宮腔部、頸部では良性部分の方が悪性部分よりも高かったのに対し、他の骨盤内臓器、卵巣、卵管、大網などでは良性部分、悪性部分による差はみられなかった。また、投与後の日数経過による推移をみた場合、リンパ節を除き全般的にやや漸減する傾向が示された。

●婦人科組織内及び血漿中白金濃度

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

(6) 血漿蛋白結合率<sup>44)</sup>

ヒト血漿について、カルボプラチン濃度を 20 及び 5 $\mu\text{g/mL}$  に調整し、37 $^{\circ}\text{C}$  でインキュベートし、白金とカルボプラチンを測定したところ、50%結合には 29~37 時間を要した (*in vitro*)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

#### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率<sup>4)</sup>

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

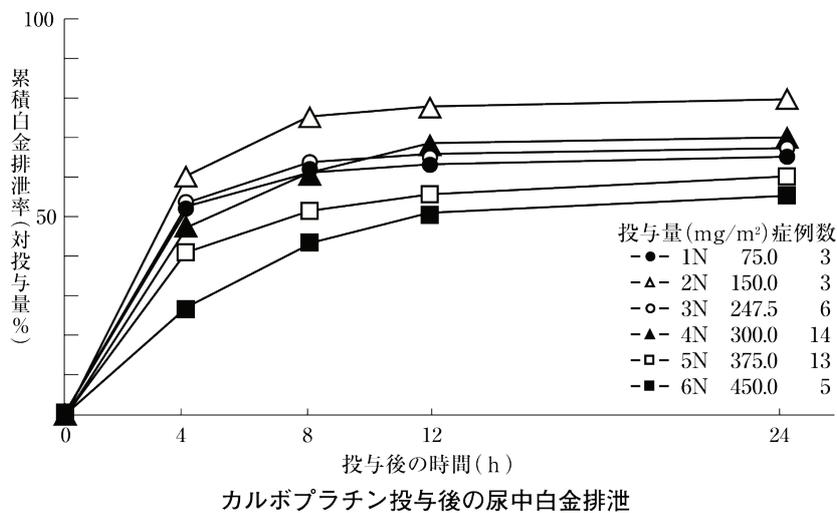
### 7. 排泄<sup>7, 42)</sup>

#### (1) 排泄部位及び経路

主たる排泄経路は尿中である。

#### (2) 排泄率

癌患者にパラプラチンをカルボプラチンとして 75~450mg/m<sup>2</sup>(<sup>注)</sup>) を 1 回点滴静注したときの白金の尿中排泄を検討したところ、本剤の癌患者における尿中排泄は、投与後比較的速く、投与後 24 時間までの累計排泄率は 57~82%であった。



注) 本剤の承認された用量は 300~400mg/m<sup>2</sup>である。

### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

### 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

- 1.1 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。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。
- 1.2 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。

（解説）

該当資料なし

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤な骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。]
- 2.2 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し、重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

（解説）

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

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、適宜臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。[9.1.1-9.1.2、11.1.1、11.1.4-11.1.5、11.1.12 参照]

8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.18 参照]

8.3 本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。

8.4 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が起こることがあるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。

8.5 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

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

8.6 関連文献（「抗がん剤報告書：カルボプラチン（小児）」等）を熟読すること。

〈乳癌〉

8.7 関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：カルボプラチン（乳癌）」等）を熟読すること。

〈子宮体癌〉

8.8 関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：カルボプラチン（子宮体癌）」等）を熟読すること。

（解説）

#### 8.1 [発現状況]

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

国内第Ⅱ相試験のうち Grade 別副作用の記載のある頭頸部癌、肺小細胞癌、非小細胞肺癌、泌尿器癌、卵巣癌、悪性リンパ腫のデータを集計すると Grade 3, 4 の臨床検査値異常の発現頻度は、白血球減少 13.6%、血小板減少 22.3%、血色素低下 14.4%であった。

#### [対処方法]

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

いずれの計算式が最も理想的であるかについては賛否があるが、カルバートの計算式<sup>45)</sup>が明解でしかも臨床データとも良く合致しているようである。

#### カルボプラチンの薬物動態学的特徴

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

#### カルボプラチンの投与量算出式

◆カルバートの計算式

[投与量(mg/body) = 目標 AUC 値 × (GFR + 25)]

※GFR(糸球体濾過率)の算出例

Ccr法

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

\* 1.48/体表面積でCcrを補正している施設では1.48

Scr(Jelliffe)法

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

\* 女性は上記値に0.9を掛ける

Scr(Cockcroft-Gault)法

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

\* 女性は上記値に0.85を掛ける

GFR+25 はカルボプラチンの全身クリアランスを表現したものの

目標 AUC 値の設定：前治療・併用薬の有無を考慮する

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

(注) 患者の状態に合わせて適宜増減

承認された用法及び用量は、1日1回 300~400mg/m<sup>2</sup> (体表面積) である。

長期間使用すると骨髄機能が慢性的に障害を受け回復が遅延する可能性がある。そのため、頻回に臨床検査を行い、異常を認めた場合は、減量、休薬、中止等の処置が必要である。

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

「抗がん剤報告書：カルボプラチン（小児）」:

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

医療用医薬品の添付文書情報：<https://www.pmda.go.jp>

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制を増悪させることがある。[8.1、11.1.1 参照]

##### 9.1.2 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。[8.1、11.1.1 参照]

##### 9.1.3 水痘患者

致命的な全身障害があらわれるおそれがある。

(解説)

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

9.1.2 本剤の用量規制因子が骨髄抑制であるため、感染症を合併している患者に投与する場合、本剤により発現した骨髄抑制により、感染症がさらに増悪する可能性がある。このような患者へ投与する場合、減量等の処置が必要な場合も考えられる。

また、副作用の発現に十分注意し、臨床検査値等の観察も必要である。

9.1.3 他の抗悪性腫瘍剤にも記載されている項目であるが、水痘患者に本剤を投与することにより骨髄抑制や体力低下等が生じ免疫能が低下すると重篤な症状に増悪する可能性がある。

## (2) 腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

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。

#### 9.2.1 前治療、特にシスプラチンの投与を受け腎機能が低下している患者

初回投与量を適宜減量し、血液検査値に十分注意すること。骨髄抑制が強くあらわれることがある。

#### 9.2.2 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、腎機能が低下している患者

骨髄抑制、聴器障害、腎障害の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、腎機能の指標として GFR（Glomerular filtration rate：糸球体ろ過値）等を考慮して、投与量を選択することが望ましい。

(解説)

9.2 腎機能障害患者においては、本剤が腎排泄の薬剤であることより排泄が遅延し、骨髄抑制が腎正常患者より強く出る可能性がある。

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

#### ●臨床検査値と腎機能障害度

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

臨床検査法提要 改訂第 29 版より

9.2.2 腎機能が低下している小児においては、特に腎機能の指標として「GFR（糸球体ろ過値）」等を考慮して、投与量を選択することが推奨されている。本剤は CDDP と異なり殆ど尿細管からの再吸収・分泌も受けずに糸球体でろ過されて排泄される。

本剤の排泄率は、GFR により異なることは、すでに報告<sup>46,47)</sup>されている。腎機能障害がある場合、本剤の AUC (Area under the serum concentration versus time curve) が高値となり用量依存性の血液毒性を招く可能性が十分予想されるため、GFR により本剤の投与量を決定することが行われている<sup>46~48)</sup>。

## (3) 肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

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。

(解説)

肝機能障害患者は代謝機能等が低下しているため、正常な患者より副作用が強く発現する可能性がある。

#### (4) 生殖能を有する者

##### 9.4 生殖能を有する者

- 9.4.1 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。
- 9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[9.5 参照]
- 9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。

(解説)

9.4.2、9.4.3 女性及び男性患者に対して避妊を推奨する注意喚起が CCDS（企業中核データシート）に記載されており、細菌を用いた復帰突然変異試験や哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験ならびにマウスを用いた小核試験における遺伝毒性の報告もあることから、妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対して適切な避妊の指導を行うよう追記し、注意喚起することとした。（「IX. 2. (3) 遺伝毒性試験」参照）

<参考>

##### ・避妊期間について

男性における化学療法終了後の精子損傷や染色体構造異常がみられなくなるまでの期間に関して統一した見解は得られておらず、複数の文献報告において化学療法終了後の避妊が推奨されているが、その期間は、精子形成の1サイクルに該当する3ヵ月以上とするものから数サイクルに相当する1年以上とするものまであり<sup>49~52)</sup>、CCDSでは本剤投与終了から精子形成2サイクルに該当する6ヵ月以上の避妊を推奨している。一方、女性においては、卵母細胞が完全に成熟して妊娠可能となるまで6ヵ月間を要するといわれており<sup>53)</sup>、男性同様に、CCDSにおいて本剤投与終了から6ヵ月以上の避妊を推奨している。

#### (5) 妊婦

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）において催奇形性作用、胎児致死作用が報告されている。[2.3、9.4.2 参照]

(解説)

「VIII. 6. (4) 生殖能を有する者」、「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」参照

#### (6) 授乳婦

##### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

(解説)

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

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

- 9.7.1 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制、聴器障害、ファンコニー症候群等の腎障害の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- 9.7.2 外国で、本剤を高用量で他の聴器毒性を有する薬剤と併用した場合、臨床上有意な聴力低下が小児患者に発現するとの報告がある。

#### (解説)

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

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

「抗がん剤報告書：カルボプラチン（小児）」：<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/05/dl/s0521-5q.pdf> 参照

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

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

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

#### (解説)

該当資料なし

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制等の副作用を有する。
	胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。	機序は不明であるが、動物試験（マウス）で本剤による放射線感受性増加が認められている。
	本剤と放射線照射の併用により、肝中心静脈閉塞症（VOD）が発症したとの報告があるので、十分注意すること <sup>54)</sup> 。	機序不明
抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制等の副作用を有する。
	本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により、肝中心静脈閉塞症（VOD）が発症したとの報告があるので、十分注意すること <sup>54)</sup> 。	機序不明
腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤 アミノグリコシド系 抗生物質等	腎障害及び聴器障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、慎重に投与すること。	ともに腎障害及び聴器障害を有する。

(解説)

該当資料なし

8. 副作用

<p>11. 副作用</p> <p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>
--

(1) 重大な副作用と初期症状

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 骨髄抑制</p> <p>汎血球減少（0.1%未満）、貧血（ヘモグロビン減少（40.1%）、赤血球減少（36.1%）、ヘマトクリット値減少（31.7%））、白血球減少（56.4%）、好中球減少（7.4%）、血小板減少（42.7%）、出血（0.1%未満）等があらわれることがある。[8.1、9.1.1-9.1.2 参照]</p> <p>11.1.2 ショック、アナフィラキシー（0.1%未満）</p> <p>チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下、気管支痙攣等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤の投与回数を重ねると、ショック、アナフィラキシーの発現頻度が高くなる傾向もみられる。[15.1.3 参照]</p>
--

### 11.1.3 間質性肺炎 (0.1%)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

### 11.1.4 急性腎障害 (0.1%未満)、ファンコニー症候群 (頻度不明)

急性腎障害、ファンコニー症候群等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1 参照]

### 11.1.5 肝不全、肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明)

[8.1 参照]

### 11.1.6 消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍 (いずれも頻度不明)

### 11.1.7 出血性腸炎、偽膜性大腸炎 (頻度不明)

出血性腸炎、偽膜性大腸炎等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 11.1.8 麻痺性イレウス (0.1%未満)

腸管麻痺 (食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等) を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。

### 11.1.9 脳梗塞 (0.1%未満)、肺梗塞 (頻度不明)

### 11.1.10 血栓・塞栓症 (頻度不明)

血栓・塞栓症 (肺塞栓、脳血栓、その他の動脈又は静脈血栓症等) があらわれることがある。

### 11.1.11 心筋梗塞、うっ血性心不全 (頻度不明)

### 11.1.12 溶血性尿毒症症候群 (頻度不明)

血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがある。[8.1 参照]

### 11.1.13 急性呼吸窮迫症候群 (頻度不明)

急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部 X 線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 11.1.14 播種性血管内凝固症候群 (DIC) (頻度不明)

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

### 11.1.15 急性膵炎 (頻度不明)

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

### 11.1.16 難聴 (0.1%未満)

難聴、耳鳴等があらわれることがある。

### 11.1.17 白質脳症 (可逆性後白質脳症症候群を含む) (頻度不明)

歩行時のふらつき、舌のもつれ、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 11.1.18 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明)

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.2 参照]

### 11.1.19 うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲 (頻度不明)

うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲等の視覚障害があらわれることがある。

### 11.1.20 溶血性貧血 (頻度不明)

クームス陽性の溶血性貧血があらわれることがある。

(解説)

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

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心・嘔吐 <sup>注1)</sup> (50.5%)、食欲不振 (45.4%)	下痢、口内炎、腹痛、便秘	口渇	
腎臓		血尿、蛋白尿	乏尿	
過敏症 <sup>注2)</sup>		発疹	瘙痒感	蕁麻疹
精神神経系		末梢神経障害(しびれ等)、頭痛	耳鳴、聴力低下、視力障害、眩暈、痙攣、異常感覚、味覚異常、神経過敏、不安、不眠	
肝臓	ALT 上昇 (10.2%)	AST 上昇、Al-P 上昇、ビリルビン上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇		
循環器			心電図異常(期外収縮)、心悸亢進、血圧上昇、血圧低下、不整脈(頻脈、徐脈、心房細動、心房粗動、房室ブロック)	
電解質		血清ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、マグネシウム等の異常	抗利尿ホルモン分泌異常症候群	
皮膚	脱毛 (18.3%)		色素沈着、爪の変色、皮膚疾患	
その他	全身倦怠感 (18.6%)	発熱、浮腫	疼痛、潮紅、ほてり、胸部不快感、吃逆、注射部位反応(発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結等)、低蛋白血症	無力症、尿酸上昇、悪寒、脱水、体重減少、アルブミン低下、呼吸困難

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。  
 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、承認時までの国内臨床試験 620 例に製造販売後の使用成績調査 5,598 例を含めた総症例 6,218 例による

(解説)

該当資料なし

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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

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

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

項 目	時 期		使用成績調査		合 計	
	承認時迄の調査		〔平成2年3月30日〕 〔～平成6年3月29日〕			
好中球減少			460	(8.22)	460	(7.40)
単球減少			2	(0.04)	2	(0.03)
好酸球増多(症)			14	(0.25)	14	(0.23)
単球増多(症)			8	(0.14)	8	(0.13)
白血球減少(症)	307	(49.52)	3201	(57.18)	3508	(56.42)
白血球増多(症)	1	(0.16)	1	(0.02)	2	(0.03)
好中球増多			9	(0.16)	9	(0.14)
無顆粒球症			2	(0.04)	2	(0.03)
リンパ球減少			33	(0.59)	33	(0.53)
リンパ球増多(症)			19	(0.34)	19	(0.31)
顆粒球増多(症)			1	(0.02)	1	(0.02)
白血球分画異常	12	(1.94)	220	(3.93)	232	(3.73)
<b>血小板・出血凝血障害</b>			<b>2357</b>	<b>(42.10)</b>		
胃腸出血			1	(0.02)	1	(0.02)
消化管出血			2	(0.04)	2	(0.03)
血痰			2	(0.04)	2	(0.03)
血小板減少(症)	308	(49.68)	2345	(41.89)	2653	(42.67)
口内出血			3	(0.05)	3	(0.05)
子宮出血			1	(0.02)	1	(0.02)
歯肉出血	2	(0.32)	4	(0.07)	6	(0.10)
紫斑(病)			6	(0.11)	6	(0.10)
点状出血			2	(0.04)	2	(0.03)
出血性発疹			1	(0.02)	1	(0.02)
出血			1	(0.02)	1	(0.02)
出血傾向	1	(0.16)	83	(1.48)	84	(1.35)
線維素溶解現象亢進			1	(0.02)	1	(0.02)
膣出血			1	(0.02)	1	(0.02)
吐血			2	(0.04)	2	(0.03)
肺出血			2	(0.04)	2	(0.03)
汎血球減少(症)			2	(0.04)	2	(0.03)
鼻出血			9	(0.16)	9	(0.14)
プロトロンビン減少			1	(0.02)	1	(0.02)
下血			11	(0.20)	11	(0.18)
血便			1	(0.02)	1	(0.02)
眼底出血			1	(0.02)	1	(0.02)
皮下出血			5	(0.09)	5	(0.08)
皮下出血斑			7	(0.13)	7	(0.11)
<b>泌尿器系障害</b>			<b>546</b>	<b>(9.75)</b>		
膀胱出血			2	(0.04)	2	(0.03)
血中クレアチニン上昇	14	(2.26)	146	(2.61)	160	(2.57)
急性腎不全			1	(0.02)	1	(0.02)
クレアチニン・クリアランス低下	17	(2.74)	205	(3.66)	222	(3.57)
血尿	1	(0.16)	103	(1.84)	104	(1.67)
腎機能異常			5	(0.09)	5	(0.08)
腎不全			2	(0.04)	2	(0.03)
蛋白尿	3	(0.48)	100	(1.79)	103	(1.66)
BUN 上昇	25	(4.03)	289	(5.16)	314	(5.05)
尿量減少			2	(0.04)	2	(0.03)
尿沈渣異常	3	(0.48)			3	(0.05)
β <sub>2</sub> -マイクログロブリン異常	1	(0.16)			1	(0.02)
<b>女性生殖(器)障害</b>			<b>1</b>	<b>(0.02)</b>		
陰門糜爛			1	(0.02)	1	(0.02)

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

◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

腫瘍型及び剤形の別により副作用の発現に差は認められなかった。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

本剤を高用量で投与した際に、失明を含む視覚障害があらわれたとの報告がある。

(解説)

海外の報告<sup>55)</sup>で、腎障害あるいは高血圧症を有する患者にカルバート式に基づき AUC=12 に設定して投与したところ皮質盲が2例発現した。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤は、イオウを含むアミノ酸（メチオニン及びシスチン）輸液中で分解が起こるため、これらのアミノ酸輸液との配合を避けること。
- 14.1.2 本剤は、アルミニウムと反応して沈殿物を形成し、活性が低下するので、使用にあたってはアルミニウムを含む医療器具を用いないこと。[14.2.1 参照]
- 14.1.3 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。
- 14.1.4 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
- 14.1.5 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。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 使用にあたってはアルミニウムを含む医療器具を用いないこと。[14.1.2 参照]
- 14.2.2 本剤は、生理食塩液等の無機塩類（NaCl、KCl、CaCl<sub>2</sub> 等）を含有する輸液に混和するときは、8 時間以内に投与を終了すること。
- 14.2.3 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・壊死等を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

(解説)

#### 14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 配合変化試験により、イオウ元素を含む L-メチオニン及び L-シスチン溶液中において不安定であるため、これらのアミノ酸を含む輸液と配合してはならない。
- 14.1.2 溶液中にアルミニウムが溶出している場合には、反応を起こす可能性があるが、本剤投与の際に用いる医療器具（注射針等）にアルミニウムを含むものはほとんど使用されていない。
- 14.1.3 錯化合物は通常不安定な物質であるため、他の抗悪性腫瘍剤と反応を起こす可能性がある。  
例：社内データによると、5-FU と配合した場合、24 時間後の本剤の残存率は、約 70% と低下が認められている。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 「VIII. 11. 適用上の注意」14.1.2 の解説参照
- 14.2.2 各種輸液と本剤との安定試験では、プラスアミノを除いては安定であった。雑菌混入等の問題もあるので、用時溶解が原則であるが、安定性試験において生食では 8 時間までは安定であったため無機塩類を含有する輸液に混和する場合には 8 時間以内に投与を終了するように記載している。なお、5%ブドウ糖液では 48 時間まで安定であった。
- 14.2.3 本剤の皮膚障害は、ADM、MMC などの抗癌抗生物質、VCR、VDS などの植物アルカロイドより弱いとされるが、ウサギにおいて 5 日間静脈外、皮下投与で壊死がみられたため注意が必要である。また、この項は静脈内投与の抗悪性腫瘍剤のほとんどに記載がある。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 本剤は、シスプラチン投与で効果が認められなかった症例に対しては、有効性が認められていない。
- 15.1.2 本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。
- 15.1.3 本剤の投与回数を重ねると、ショック、アナフィラキシーの発現頻度が高くなる傾向がみられ、特に白金製剤の投与回数が8回を超えるとその傾向は顕著となるとの報告がある。[11.1.2 参照]

(解説)

該当資料なし

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 本剤は、細菌及びヒトリンパ芽球細胞に対し変異原性が認められており、また、ハムスターに対する染色体異常誘起性が認められている。
- 15.2.2 ラットの慢性毒性試験（静脈内投与）により耳下腺及び乳腺の腺癌、前立腺の前癌病変が発生したとの報告がある。

(解説)

該当資料なし

## 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>56)</sup>

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

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>57~59)</sup>

動物		投与経路			(LD <sub>50</sub> ・mg/kg)
		静脈内	皮下	経口	
マウス (CDF1系8週齢)	♂	156	—	—	観察期間 マウス 28日 (Probit法) ラット 28日 (Thompson and Weil法) イヌ 10日
	♀	143	—	—	
ラット (SD系6週齢)	♂	75	72	384	
	♀	87	91	343	
イヌ (ビーグル)	♂	>31.2	—	—	
	♀				

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>60~63)</sup>

ラット及びビヌにおける亜急性毒性試験成績のまとめ

動物種	ラット	イヌ
投与期間及び投与方法	5日間の連日静脈内投与を3週毎に3回繰り返す。	5日間の連日静脈内投与を4週毎に3回繰り返す。
主たる毒性所見	貧血、汎血球減少、諸器官の出血、骨髄抑制	タール便、汎血球減少、諸器官の出血、骨髄抑制
最大無影響量 (○で囲む)	⑮ 45, 90mg/kg/3週×3回	③.75 15, 30mg/kg/4週×3回

ラット及びビヌにおける慢性毒性試験成績のまとめ

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

(3) 遺伝毒性試験<sup>64~66)</sup>

*Salmonella typhimurium* TA92 及び TA94 を用いた復帰変異試験<sup>64)</sup>、ヒト培養細胞を用いた遺伝子変異試験<sup>65)</sup>、げっ歯類を用いた染色体異常試験<sup>66)</sup>等において変異原性が認められた。

(4) がん原性試験<sup>67)</sup>

*in vitro* 細胞形質転換試験において発がん作用が示唆された。

(5) 生殖発生毒性試験<sup>68~71)</sup>

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

ウサギの胎児器官形成期投与試験において、4mg/kg で母動物に流産の誘起、体重減少が認められた。

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

(6) 局所刺激性試験<sup>72)</sup>

ウサギによる局所刺激試験において局所刺激性が認められた。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性<sup>73)</sup>

モルモット及びマウスによる抗原性試験において抗原性は認められなかった。

2) 骨髄抑制<sup>59~62)</sup>

イヌでの 15.6~31.2mg/kg 投与及びラットでの 50 及び 120mg/kg 投与において血小板減少及び白血球減少が認められ、シスプラチンと比較して、血小板減少が顕著であった。

3) 腎毒性<sup>74, 75)</sup>

ラットでの 40mg/kg 投与及びイヌでの 12mg/kg 投与においてそれぞれ腎尿細管の一部に軽度の空胞化と軽度の変性が認められたが、シスプラチンの 8~12 倍のモル数を要し、毒性はシスプラチンより低かった。

4) 聴器毒性<sup>76~78)</sup>

モルモットにおいて 50mg/kg 投与で極軽度の蝸牛障害が認められた。

5) 神経障害<sup>79)</sup>

ラットの末梢神経への影響は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：パラプラチン注射液 50mg 毒薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
パラプラチン注射液 150mg 毒薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
パラプラチン注射液 450mg 毒薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：カルボプラチン 毒薬

### 2. 有効期間

24 箇月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

20.1 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、外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 冷蔵庫保存では、結晶が析出することがある。

(解説)

20.1 安定試験で光及び熱において変化がみられ、またバイアルが透明であるので直射日光や高温を避けて保存する。  
〔IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性〕参照

薬局での取り扱い上の留意点について

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

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり  
くすりのしおり：なし

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：カルボプラチン点滴静注液「NK」、等  
同効薬：該当しない

**7. 国際誕生年月日**

1986年1月23日（カナダ）

**8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日**

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 パラプラチン注射液	1990年3月30日 (製造輸入承認年月日)	(02AM) 0646	1990年5月25日 (経過措置期間終了時期: 2007年8月31日)	1990年5月25日
販売名変更 パラプラチン注射液 50mg	2006年7月24日	21800AMX10584	2006年12月8日	〃
パラプラチン注射液 150mg	〃	21800AMX10583	〃	〃
パラプラチン注射液 450mg	〃	21800AMX10588	〃	〃

**9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容**

効能・効果追加：2000年7月27日 非小細胞肺癌

効能・効果、用法・用量追加：2005年9月15日 小児悪性固形腫瘍

効能・効果、用法・用量追加：2011年11月25日 乳癌

効能・効果、用法・用量追加：2024年6月24日 子宮体癌

**10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

再審査結果公表年月日：2000年9月28日

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

**11. 再審査期間**

6年間（1990年3月30日～1996年3月29日）

**12. 投薬期間制限に関する情報**

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

**13. 各種コード**

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
パラプラチン注射液 50mg	4291403A1088	4291403A1088	109244803	620004732
パラプラチン注射液 150mg	4291403A2084	4291403A2084	109245503	620004733
パラプラチン注射液 450mg	4291403A3080	4291403A3080	109246203	620004734

**14. 保険給付上の注意**

該当しない

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) 石川清康 他：カルボプラチンの物理的・化学的性質：社内資料
- 2) 石川清康 他：カルボプラチン，注射用カルボプラチン及びカルボプラチン注射液の安定性試験：社内資料
- 3) 石川清康 他：カルボプラチン苛酷条件下での分解および分解物の固定：社内資料
- 4) 門田利人 他：CBDCA のマウス及びラットにおける急性毒性：社内資料
- 5) 石川清康 他：カルボプラチン，注射用カルボプラチン及びカルボプラチン注射液の長期安定性試験（追加）：社内資料
- 6) 大屋彰利 他：カルボプラチンの安定性：化学療法の領域. 1990; 6 (10) : 2186-2191
- 7) 木村禧代二 他：Carboplatin の第 I 相試験：Oncologia. 1988; 21 (4) : 88-94
- 8) 犬山征夫 他：頭頸部進行扁平上皮癌に対する Carboplatin+PEP 療法と CDDP+PEP 療法の無作為化比較試験：耳鼻と臨床. 1988; 34 (6) : 1511-1519
- 9) 加藤 俊 他：卵巣癌に対する Carboplatin の第 III 相試験：癌と化学療法. 1988; 15 (8) : 2297-2304 (PMID : 3044276)
- 10) 犬山征夫 他：頭頸部癌に対する Carboplatin の Phase II Study：癌と化学療法. 1988; 15 (7) : 2131-2138 (PMID : 3293536)
- 11) 木村禧代二 他：カルボプラチン (Carboplatin) の肺癌に対する共同第 II 相試験成績：癌と化学療法. 1988; 15 (7) : 2139-2144 (PMID : 2840036)
- 12) 小松彦太郎 他：小細胞肺癌に対する Carboplatin の Phase II Study：癌と化学療法. 1988; 15 (8) : 2313-2318 (PMID : 2841905)
- 13) T. Tamura, et al. : Phase II Study of Carboplatin in Small Cell Lung Cancer : Jpn. J. Clin. Oncol. 1988; 18 (1) : 27-32 (PMID : 2832635)
- 14) 木村禧代二 他：カルボプラチン (CARBOPLATIN) 注射液による肺癌に対する共同第 II 相試験成績：癌と化学療法. 1988; 15 (9) : 2781-2785 (PMID : 2843133)
- 15) 新島端夫 他：Carboplatin の尿路性器悪性腫瘍に対する Phase II Study：癌と化学療法. 1988; 15 (8) : 2305-2311 (PMID : 3044277)
- 16) 加藤 俊 他：卵巣癌に対する Carboplatin の第 II 相試験：癌と化学療法. 1988; 15 (8) : 2291-2296 (PMID : 3044275)
- 17) 野田起一郎 他：子宮頸癌に対する Carboplatin の Phase II Study：癌と化学療法. 1988; 15 (11) : 3067-3072 (PMID : 3056277)
- 18) 内藤和行 他：Carboplatin の悪性リンパ腫に対する臨床第 II 相試験：癌と化学療法. 1988; 15 (7) : 2145-2151 (PMID : 3293537)
- 19) H. Kreisman, et al. : Carboplatin or iproplatin in advanced non-small cell lung cancer : A Cancer and Leukemia Group B Study : Cancer Treat. Rep. 1987; 71 (11) : 1049-1053 (PMID : 2824045)
- 20) B. S. Kramer, et al. : Randomized phase II evaluation of iproplatin (CHIP) and carboplatin (CBDCA) in lung cancer : Am. J. Clin. Oncol. 1988; 11 (6) : 643-645 (PMID : 2847524)
- 21) P. D. Bonomi, et al. : Combination chemotherapy versus single agents followed by combination chemotherapy in stage IV non-small-cell lung cancer : A study of the Eastern Cooperative Oncology Group : J. Clin. Oncol. 1989; 7 (11) : 1602-1613 (PMID : 2553879)
- 22) J. Klastersky, et al. : A Randomized Study Comparing Cisplatin or Carboplatin With Etoposide in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer : European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861 : J. Clin. Oncol. 1990; 8 (9) : 1556-1562 (PMID : 2167953)
- 23) C. P. Belani, et al. : Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic nonsmall cell lung cancer : Ann. Oncol. 2005; 16 (7) : 1069-1075 (PMID : 15860487)
- 24) 吉谷徳夫 他：日本産科婦人科学会雑誌. 1989; 41 (1) : 7-14

- 25) R. J. Knox, et al. : Mechanism of Cytotoxicity of Anticancer Platinum Drugs : Evidence That cis-Diamminedichloroplatinum (II) and cis-Diammine (1,1-cyclobutanedicarboxylato) platinum (II) Differ Only in the Kinetics of Their Interaction with DNA : *Cancer Res.* 1986; 46 (4) : 1972-1979 (PMID : 3512077)
- 26) K. C. Micetich, et al. : A Comparative Study of the Cytotoxicity and DNA damaging Effects of cis-(Diammino) (1,1-cyclobutanedicarboxylato) platinum (II) and cis-Diamminedichloroplatinum (II) on L1210 Cells : *Cancer Res.* 1985; 45 (9) : 4043-4047 (PMID : 3896476)
- 27) M. G. Brattain, et al. : Mechanism of Action of Carboplatin : 社内資料 (NDA 提出資料)
- 28) J. J. Catino, et al. : In Vitro Cytotoxicity of Carboplatin : 社内資料 (NDA 提出資料)
- 29) 善積 昇 他 : ヒト卵巣癌培養細胞に対する Carboplatin および Cisplatin の細胞増殖動態に及ぼす効果 : *Human Cell.* 1988; 1 (3) : 301-307 (PMID : 2979207)
- 30) W. C. Rose, et al. : Preclinical antitumor and toxicologic profile of carboplatin : *Cancer Treat. Rev.* 1985; 12 (Suppl. A) : 1-19 (PMID : 3910215)
- 31) K. R. Harrap, et al. : Cisplatin, Current Status and New Developments. A. W. Prestayko, et al. ed., Academic Press, 1980; 193-212
- 32) W. T. Brader, et al. : Cisplatin, Current Status and New Developments. A. W. Prestayko, et al. ed., Academic Press, 1980; 171-182
- 33) W. C. Rose, et al. : Antitumor activity and toxicity of cisplatin analogs : *Cancer Treat. Rep.* 1982; 66 (1) : 135-146 (PMID : 7198010)
- 34) F. H. Lee, et al. : New platinum complexes in clinical trials : *Cancer Treat. Rev.* 1983; 10 (1) : 39-51 (PMID : 6342774)
- 35) 菊池義公 他 : シスプラチン耐性卵巣癌細胞のシスプラチン取り込み抑制 : 癌と化学療法. 1988; 15 (10) : 2895-2898 (PMID : 3178239)
- 36) W. C. Rose, et al. : In Vivo Antitumor Activities of Carboplatin : 社内資料 (NDA 提出資料)
- 37) 澤田益臣 他 : ノードマウス移植ヒト卵巣癌に対するプラチナ化合物の抗腫瘍効果 : 癌と化学療法. 1987; 14 (3) : 693-698 (PMID : 3548596)
- 38) 下山 豊 他 : ノードマウス可移植性ヒト癌株に対する Cisplatin と Carboplatin の抗腫瘍効果—胃癌株を中心として— : 癌と化学療法. 1987; 14 (9) : 2682-2687 (PMID : 3307633)
- 39) 長谷川潤 他 : ノードマウス移植ヒト膀胱癌, 前立腺癌に対する Carboplatin, Iproplatin の抗腫瘍効果 : 癌と化学療法. 1987; 14 (12) : 3279-3283 (PMID : 3318705)
- 40) 橋村孝幸 他 : 睾丸腫瘍に対する JM-8 (Cisplatin アナログ) の in vitro、in vivo における抗腫瘍効果の検討 : 癌と化学療法. 1985; 12 (5) : 1137-1142 (PMID : 3888118)
- 41) 田中寿一 他 : ノードマウス可移植性ヒト扁平上皮癌に対する Carboplatin と Peplomycin の併用に関する基礎的検討 : 癌と化学療法. 1988; 15 (3) : 541-543 (PMID : 2450525)
- 42) 藤原恵一 他 : カルボプラチンの薬理動態および婦人科臓器内濃度分布 : 癌と化学療法. 1988; 15 (6) : 1943-1948 (PMID : 3289504)
- 43) 佐々木康綱 他 : *Chemotherapy.* 1989; 37 (3) : 280-284
- 44) 石川清康 他 : カルボプラチンのラットにおける吸収, 排泄, 分布及び代謝 : 社内資料
- 45) A. H. Calvert, et al. : Carboplatin Dosage : Prospective Evaluation of a Simple Formula Based on Renal Function : *J. Clin. Oncol.* 1989; 7 (11) : 1748-1756 (PMID : 2681557)
- 46) D. R. Newell, et al. : Carboplatin pharmacokinetics in children: the development of a pediatric dosing formula. The United Kingdom Children's Cancer Study Group : *J. Clin. Oncol.* 1993; 11 (12) : 2314-2323 (PMID : 8246021)
- 47) H. Thomas, et al. : Prospective validation of renal function-based carboplatin dosing in children with cancer: A United Kingdom Children's Cancer Study Group Trial : *J. Clin. Oncol.* 2000; 18 (21) : 3614-3621 (PMID : 11054434)
- 48) N. M. Marina, et al. : Phase I study of escalating targeted doses of carboplatin combined with ifosfamide and etoposide in children with relapsed solid tumors : *J. Clin. Oncol.* 1993; 11 (3) : 554-560 (PMID : 8445431)
- 49) A. K. Nangia, et al. : Clinical guidelines for sperm cryopreservation in cancer patients : *Fertil. Steril.* 2013; 100 (5) : 1203-1209 (PMID : 24182555)

- 50) A. J. Wyrobek, et al. : Relative susceptibilities of male germ cells to genetic defects induced by cancer chemotherapies : J. Natl. Cancer Inst. Monogr. 2005; 34 : 31-35 (PMID : 15784819)
- 51) I. D. Morris : Sperm DNA damage and cancer treatment : Int. J. Androl. 2002; 25 (5) : 255-261 (PMID : 12270021)
- 52) P. M. Petersen, et al. : Gonadal function in men with testicular cancer: biological and clinical aspects : APMIS. 1998; 106 (1) : 24-36 (PMID : 9524559)
- 53) H. Roness, et al. : Prevention of chemotherapy induced ovarian damage: possible roles for hormonal and nonhormonal attenuating agents : Hum. Reprod. Update. 2014; 20 (5) : 759-774 (PMID : 24833728)
- 54) F. Pein, et al. : Etoposide and carboplatin : a highly effective combination in relapsed or refractory Wilms' tumor - a phase II study by the French Society of Pediatric Oncology : J. Clin. Oncol. 1994; 12 (5) : 931-936 (PMID : 8164044)
- 55) M. E. O'Brien, et al. : Blindness associated with High-dose Carboplatin : Lancet. 1992; 339 (8792) : 558 (PMID : 1346911)
- 56) 後藤 新 他 : Carboplatin の一般薬理作用 : 医薬品研究. 1989; 20 (1) : 18-41
- 57) 門田利人 他 : 抗悪性腫瘍薬 Carboplatin のラットにおける急性毒性 : 社内資料
- 58) J. T. F. Liao, et al. : Preclinical Toxicologic Evaluation of Diammine [1,1-cyclobutanedicarboxylato (2-) 0, 0']-(sp-4-2) platinum (NSC-241, 240) Given Intravenously to Mice : 社内資料 (NDA 提出資料)
- 59) M. P. Hacker, et al. : An Abbreviated Toxicologic Evaluation of Three Platinum Containing Compounds. NSC-119, 875, NCS-241, 240, NSC-271, 674 in Dogs : 社内資料 (NDA 提出資料)
- 60) T. J. Davidson, et al. : JM-8 (CBDCA), Multiple-Dose, Multiple-Course Intravenous Toxicity Study in Rats : 社内資料 (NDA 提出資料)
- 61) T. J. Davidson, et al. : JM-8 (CBDCA), Multiple-Dose, Intravenous Toxicity Study in Dogs : 社内資料 (NDA 提出資料)
- 62) 落合忍仁 他 : Carboplatin のラットにおける 6 カ月間静脈内投与慢性毒性試験 : 基礎と臨床. 1988; 22 (11) : 3318-3338
- 63) 舟橋紀男 他 : Carboplatin のビーグル犬における 6 カ月間静脈内投与慢性毒性試験 : 基礎と臨床. 1988; 22 (11) : 3340-3372
- 64) D. Litz, et al. : AMES Assay on JM-8 : 社内資料 (NDA 提出資料)
- 65) B. W. Penman : Gene-Locus Mutation Assay : 社内資料 (NDA 提出資料)
- 66) D. Litz, et al. : In Vivo Cytogenetic Assay on JM-8 : 社内資料 (NDA 提出資料)
- 67) D. Litz, et al. : In Vivo Cell Transformation Assay on JM-8 : 社内資料 (NDA 提出資料)
- 68) 甲斐修一 他 : 抗悪性腫瘍薬 Carboplatin の生殖に及ぼす影響 (第 1 報) - ラットにおける妊娠前及び妊娠初期静脈内投与試験 - : J. Toxicol. Sci. 13 (Suppl. II). 1988 : 23-34 (PMID : 3054129)
- 69) 甲斐修一 他 : 抗悪性腫瘍薬 Carboplatin の生殖に及ぼす影響 (第 2 報) - ラットにおける胎仔の器官形成期静脈内投与試験 - : J. Toxicol. Sci. 13 (Suppl. II). 1988 : 35-61 (PMID : 3054130)
- 70) H. C. Hawkins : A Segment II Reproduction Toxicity Study in Rabbits with BMY26575 (JM-8), Carboplatin : 社内資料 (NDA 提出資料)
- 71) 甲斐修一 他 : 抗悪性腫瘍薬 Carboplatin の生殖に及ぼす影響 (第 3 報) - ラットにおける周産期及び授乳期静脈内投与試験 - : J. Toxicol. Sci. 1988; 13 (Suppl. II) : 63-81 (PMID : 3054131)
- 72) 河野茂生 他 : カルボプラチンのウサギ耳介静脈周辺部に及ぼす影響 : 社内資料
- 73) 河野茂生 他 : 抗悪性腫瘍薬 Carboplatin のモルモット及びマウスにおける抗原性試験 : J. Toxicol. Sci. 1988; 13 (Suppl. II) : 1-21 (PMID : 3054128)
- 74) B. S. Levine, et al. : Nephrotoxic Potential of cis-Diamminedichloroplatinum and Four Analogs in Male Fischer 344 Rats : J. Natl. Cancer Inst. 1981; 67 (1) : 201-206 (PMID : 6942191)
- 75) 鈴木和雄 他 : Carboplatin 臓器障害に関する実験的研究 - Cisplatin との比較 : 癌と化学療法. 1988; 15 (7) : 2153-2158 (PMID : 3293538)
- 76) V. G. Schweitzer, et al. : Ototoxicity of Cisplatin vs. Platinum Analogs CBDCA (JM-8) and CHIP (JM-9) : Otolaryngol. Head Neck Surg. 1986; 94 (4) : 458-470 (PMID : 3086808)

- 77) 齊藤武久 他：カルボプラチンのモルモットにおける聴器毒性：Auris Nasus Larynx. 1989; 16 (1) : 13-21 (PMID : 2475098)
- 78) V. G. Schweitzer, et al. : Vestibular Morphological Analysis of the Effects of Cisplatin vs. Platinum Analogs, CBDCA (JM-8) and CHIP (JM-9) : Laryngoscope. 1986; 96 (9 Pt 1) : 959-974 (PMID : 3528727)
- 79) 近沢弘隆 他：カルボプラチンのラット坐骨神経に対する影響の光顕及び電顕写真により定量的検討ー6 カ月間静脈内投与慢性毒性試験追補ー：社内資料

## 2. その他の参考文献

### 副作用とその対策について

#### 造血器障害

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

#### パラプラチン投与による白血球減少及び血小板減少（木村ら、1988）

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

\*白血球数が4×10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>以下になった症例を減少症例とした。 木村禧代二 他：Oncologia. 1988；21（4）：88-94.

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

\*\*血小板数が10×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>以下になった症例を減少症例とした。

## 腎障害

### 副作用

- 腎障害として、クレアチニン・クリアランス異常が、また、ときに BUN、血清クレアチニン等の異常があらわれることがあります。
- アミノグリコシド系抗生物質との併用により腎障害が増強されることがあります。

### 臨床症状及び対処法

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

### 参考

USP DI\*では、腎機能に応じて初回投与量の減量が記載されています。

#### 腎機能に応じた初回投与量の設定

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

\* USP DI : United States Pharmacopeia, Dispensing Information

## 悪心・嘔吐

### 副作用

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

### 臨床症状及び対処法

- 投与当日に 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗剤を投与してください。外来患者には制吐剤（経口または坐剤）を必要に応じ処方してください。
- 嘔吐を誘発するような不快な臭いは避けてください。
- 飲物、特に発泡性の飲物は嘔吐を抑えますので、すすめてください。
- 悪心に対しては、トーストやビスケット、脂肪の少ない食事をとるなど、食事指導をおこなってください。

### 参考

moderate risk group に対する制吐剤の予防的投与

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

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



### 3. パラプラチンとシスプラチンの聴器毒性発現率の比較

[パラプラチン 400mg/m<sup>2</sup>とシスプラチン 100mg/m<sup>2</sup> (水分負荷、利尿剤投与) の randomized study による聴器毒性の比較]  
 海外でのパラプラチン 400mg/m<sup>2</sup>とシスプラチン 100mg/m<sup>2</sup> (水分負荷、利尿剤投与) を用いた randomized study<sup>1,3,4)</sup> によれば、パラプラチンによる聴器毒性は、シスプラチンに比べ軽度であった。なお、海外では耳鳴等の臨床的聴器毒性やオージオグラム異常が報告されています<sup>5)</sup>。

#### ■パラプラチンとシスプラチンの聴器毒性発現率の比較

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

### 4. パラプラチンとシスプラチンの神経毒性発現率の比較

[パラプラチン 400mg/m<sup>2</sup>とシスプラチン 100mg/m<sup>2</sup> (水分負荷、利尿剤投与) の randomized study による神経毒性の比較]  
 海外でのパラプラチン 400mg/m<sup>2</sup>とシスプラチン 100mg/m<sup>2</sup> (水分負荷、利尿剤投与) を用いた randomized study<sup>1,4,6)</sup> によれば、パラプラチンによる神経毒性は、シスプラチンに比べ軽度であった。

#### ■パラプラチンとシスプラチンの神経毒性発現率の比較

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

\*CHAC<sub>1</sub>: CBDC350mg/m<sup>2</sup>, ADM, CPA, HXM vs CHAP<sub>5</sub>: CDDP100mg/m<sup>2</sup>, ADM, CPA, HXM

- 1) Adams, M., et al. : Acta Oncol. 1989 ; 28 (1) : 57-60
- 3) Pecorelli, S., et al. : ASCO. 1988 ; 7 : A525
- 4) Wiltshaw, E., et al. : Cancer Treat Rev. 1985 ; 12 (Suppl. A) : 67~71
- 5) 大屋彰利, 他 : 化学療法の領域. 1990 ; 6 (10) : 2186~2191
- 6) van der Burg, M. E. L., et al. : ECCO. 1987 ; 4 : A786

### 5. パラプラチンとシスプラチンの骨髄機能抑制発現率の比較

[パラプラチン 400mg/m<sup>2</sup>とシスプラチン 100mg/m<sup>2</sup> (水分負担、利尿剤投与) の randomized study による骨髄機能抑制の比較]  
 海外でのパラプラチン 400mg/m<sup>2</sup>とシスプラチン 100mg/m<sup>2</sup> (水分負荷、利尿剤投与) を用いた randomized study<sup>1~4)</sup> によれば、パラプラチンによる血小板減少発現率および白血球減少発現率は、シスプラチンに比べいずれも高度であった。

#### ■パラプラチンとシスプラチンの骨髄機能抑制発現率の比較

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

\*両群に 5-FU 1,000mg/m<sup>2</sup> day2-6 併用

- 1) Adams, M., et al. : Acta Oncol. 1989 ; 28 (1) : 57-60
- 2) de Andrés, L., et al. : ECCO. 1987 ; 4 : A956
- 3) Pecorelli, S., et al. : ASCO. 1988 ; 7 : A525
- 4) Wiltshaw, E., et al. : Cancer Treat Rev. 1985 ; 12 (Suppl. A) : 67-71

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

おもな発売国での承認年月及び効能又は効果は下表のとおりである。

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

○：承認の効能又は効果を示す

2005年12月現在

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 4. 効能又は効果

- 頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、乳癌、子宮体癌
- 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法  
小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）

#### 6. 用法及び用量

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

通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

〈乳癌〉

トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。

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

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

イホスファミドとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして  $635\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を1日間点滴静注又は  $400\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を2日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

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

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

(2) 網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

ビンクリスチン硫酸塩とエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして  $560\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を1日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

ただし、36ヵ月齢以下の患児にはカルボプラチンを  $18.6\text{mg}/\text{kg}$  とする。

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

〈子宮体癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回  $\text{AUC}_{5\sim6}\text{mg}\cdot\text{min}/\text{mL}$  相当量を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。

〈効能共通〉

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

## 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における電子添文の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.4 生殖能を有する者

- 9.4.1 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。
- 9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[9.5 参照]
- 9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）において催奇形性作用、胎児致死作用が報告されている。[2.3、9.4.2 参照]

#### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

#### ・FDA（米国添付文書の記載）

Pregnancy Category : D（2024年2月時点）

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

#### WARNINGS

Paraplatin® injection may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Carboplatin has been shown to be embryotoxic and teratogenic in rats. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while receiving this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant.

#### Nursing Mothers

It is not known whether carboplatin is excreted in human milk. Because there is a possibility of toxicity in nursing infants secondary to Paraplatin® treatment of the mother, it is recommended that breast-feeding be discontinued if the mother is treated with Paraplatin® injection.

#### ・オーストラリア分類

Use in pregnancy（Category D）（2024年2月時点）

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

小児等に関する記載

本邦における電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

#### 9.7 小児等

9.7.1 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制、聴器障害、ファンコニー症候群等の腎障害の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

9.7.2 外国で、本剤を高用量で他の聴器毒性を有する薬剤と併用した場合、臨床上有意な聴力低下が小児患者に発現するとの報告がある。

・米国の添付文書

#### WARNINGS

Carboplatin has limited nephrotoxic potential, but concomitant treatment with aminoglycosides has resulted in increased renal and/or audiological toxicity, and caution must be exercised when a patient receives both drugs. Clinically significant hearing loss has been reported to occur in pediatric patients when carboplatin was administered at higher than recommended doses in combination with other ototoxic agents.

#### Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

## **XⅢ. 備考**

### **1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報**

#### **(1) 粉碎**

該当しない

#### **(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性**

該当しない

### **2. その他の関連資料**

該当資料なし

