

(新聞発表用)

製剤：製造

1	販 売 名	動注用アイエーコール 100mg (日本化薬株式会社) 動注用コナブリ 100mg (プリストル製薬有限会社)
2	一 般 名	シスプラチン
3	申 請 者 名	日本化薬株式会社 プリストル製薬有限会社
4	成 分 ・ 分 量	動注用アイエーコール 100mg、動注用コナブリ 100mg : 1 バイアル中、シスプラチンを 100mg 含有する。
5	用 法 ・ 用 量	1. シスプラチン 100mg あたり 70mL の生理食塩液を加えて溶解し、65mg/m ² (体表面積) を肝動脈内に挿入されたカテーテルから、1日1回肝動脈内に20~40分間で投与し、4~6週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 なお、投与量は症状等により適宜減量する。 2. 本剤の投与時には腎毒性を軽減するために下記の処置を行うこと。 本剤投与前、1,000~2,000mL の適当な輸液を4時間以上かけて投与する。 本剤投与時から投与終了後、1,500~3,000mL の適当な輸液を6時間以上かけて投与する。 本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。
6	効 能 ・ 効 果	肝細胞癌
7	備 考	「添付文書(案)」を別紙として添付 本剤は、シスプラチンの肝動注用製剤である。

動注用アイエーコール 100mg

添付文書（案）

2003年12月

日本化薬株式会社

作成又は改訂年月

日本標準商品分類番号等

日本標準商品分類番号：874291

貯法：室温保存

使用期限：バイアル及び外箱に表示

【取扱い上の注意】の項参照

薬効分類

抗悪性腫瘍剤

規制区分

名称

動注用アイエーコール100mg

【警告】

本剤は、緊急時に十分に措置できる医療施設において、癌化学療法及び肝動注化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること（【禁忌】、【原則禁忌】、【慎重投与】及び【適用上の注意】の項参照）。

【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 [「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

肝障害度(Liver damage)C*等の高度に肝機能が低下した患者 [肝障害を増悪させるおそれがあるので、やむを得ず投与する場合には適宜減量又は亜区域投与等を行うこと]

*以下の2項目以上の所見を有する患者：治療効果が少ない腹水、血清ビリルビン値が3.0mg/dL超、血清アルブミン値が3.0g/dL未満、ICG R₁₅が40%超、プロトロンビン活性値が50%未満

【組成・性状】

1. 組成

動注用アイエーコール100mgは、1バイアル中に次の成分を含有する。

有効成分	シスプラチン
含有量	100 mg

2. 製剤の性状

動注用アイエーコール100mgは、黄色の粉末注射剤である。

pH	シスプラチン 1mg/mL 生理食塩液	4.5 ~ 7.0
浸透圧比	本剤 1 バイアルを生理食塩液 70mL に溶解時	約 1

(浸透圧比：生理食塩液に対する比)

【効能又は効果】

肝細胞癌

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 本剤と肝動脈塞栓療法との併用における有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用法及び用量】

1. シスプラチン 100mg あたり 70mL の生理食塩液を加えて溶解し、 $65\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を肝動脈内に挿入されたカテーテルから、1日1回肝動脈内に20~40分間で投与し、4~6週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、投与量は症状等により適宜減量する。
2. 本剤の投与時には腎毒性を軽減するために下記の処置を行うこと。
本剤投与前、1,000~2,000mL の適当な輸液を4時間以上かけて投与する。
本剤投与時から投与終了後、1,500~3,000mL の適当な輸液を6時間以上かけて投与する。
本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤を速やかに溶解するため、調製時には湯浴(約50℃)で加温した生理食塩液を加えて強く振り混ぜる。また、溶解後は速やかに投与すること(「8. 適用上の注意」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

〔肝細胞癌患者の多くは肝硬変等により代謝機能等が低下しているので、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

〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕

(8) 小児

〔「7. 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、肝機能障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（腎機能検査、血液検査、肝機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。なお、フロセミドによる強制利尿を行う場合は腎障害、聴器障害が増強されることがあるので、輸液等による水分補給を十分行うこと。

(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) 発熱が高頻度に起こるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。

(5) 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。

〔「7. 小児等への投与」の項参照〕

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

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	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。
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。 (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。 ともに末梢神経障害を 有する。
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	腎障害が増強されること 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 ともに聴覚障害を有す る。
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		
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

肝細胞癌患者を対象とした国内臨床試験の総症例104例における副作用及び臨床検査値異常の発現率は99.0%であり、主なものは食欲不振79.8%、悪心・嘔吐76.0%、発熱63.5%、倦怠感26.9%、白血球数減少78.8%、好中球数減少77.2%、血小板数減少76.9%、AST(GOT)上昇56.7%、血色素減少51.0%、ALT(GPT)上昇45.2%、血清ビリルビン上昇36.5%、血清アルブミン低下31.7%、血清総蛋白減少29.8%、LDH上昇27.9%、BUN上昇25.0%、血中クレアチニン上昇21.2%等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 急性腎不全(頻度不明)：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれるおそれがあるので、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) 汎血球減少症(頻度不明)等の骨髄抑制：汎血球減少症、貧血、白血球数減少、好中球数減少、血小板数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) 劇症肝炎(頻度不明)、肝機能障害(1%未満)、黄疸(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、LDH、 γ -GTP、血清ビリルビン値上昇等を伴う重篤な肝機能障害、劇症肝炎、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。その他、血清アルブミン、血清総蛋白、ICG値等に異常があらわれることがある。また、本剤の反復投与等により胆汁うっ滞があらわれるおそれがある。
- 4) 心筋梗塞(1%未満)、狭心症(頻度不明)、うっ血性心不全(頻度不明)、不整脈(頻度不明)：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。
- 5) 肺結核(1%未満)：肺結核等の重大な感染症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は投与を中止すること。
- 6) 聴覚障害(3.8%)：高音域の聴力低下、難聴、耳鳴等があらわれることがある。また、シスプラチン静注時においては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/m²以上で、総投与量では300mg/m²を超えるとその傾向は顕著となることが知られているので十分な観察を行い投与すること。
- 7) ショック、アナフィラキシー反応(頻度不明)：ショック、アナフィラキシー反応を

- 起こすおそれがあるので、観察を十分に行い、顔面浮腫、気管支痙攣、チアノーゼ、呼吸困難、胸痛、血圧低下等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 乳頭浮腫(頻度不明)、球後視神経炎(頻度不明)、皮質盲(頻度不明)：乳頭浮腫、球後視神経炎、皮質盲等の視覚障害があらわれるおそれがあるので、異常が認められた場合は投与を中止すること。
 - 9) 脳梗塞(頻度不明)：脳梗塞があらわれるおそれがあるので、異常が認められた場合は投与を中止すること。
 - 10) 溶血性尿毒症症候群(頻度不明)：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれるおそれがあるので、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。
 - 11) 溶血性貧血(頻度不明)：クームス試験陽性の溶血性貧血があらわれるおそれがあるので、異常が認められた場合には投与を中止すること。
 - 12) 間質性肺炎(頻度不明)：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれるおそれがあるので、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。
 - 13) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(頻度不明)：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれるおそれがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。
 - 14) 消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔(すべて頻度不明)：消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔があらわれるおそれがあるので、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。
 - 15) 急性膵炎(頻度不明)：急性膵炎があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値、血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止すること。
 - 16) 高血糖(頻度不明)、糖尿病の悪化(頻度不明)：高血糖、糖尿病の悪化があらわれるおそれがあり、シスプラチン静注時においては昏睡、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。
 - 17) 横紋筋融解症(頻度不明)：横紋筋融解症があらわれるおそれがあるので、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。

	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注1)}
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐 ^{注2)} 、下痢、便秘	上腹部痛、口内炎、腹痛、胃不快感、腹部不快感、腹部膨満、しゃっくり、十二指腸潰瘍	麻痺性イレウス、口唇炎
全身症状	発熱、倦怠感、頭痛	腹水	
過敏症 ^{注3)}		発疹	ほてり
皮膚		脱毛症	そう痒症、色素沈着
筋・骨格系		背部痛	
精神神経系		不眠症、浮動性めまい、血圧上昇、味覚異常、失見当識	末梢神経障害(感覚減退、麻痺等)、表出性言語障害、意識レベルの低下、痙攣、レルミット徴候
呼吸器		鼻咽頭炎、咽頭炎、鼻出血、呼吸困難	
循環器			動悸、頻脈、心電図異常、レイノー現象、血圧低下
電解質	血中ナトリウム異常、血中カリウム異常	血中塩化物異常	血中カルシウム異常、血中リン酸塩異常、血中マグネシウム異常、テタニー
泌尿器	尿中蛋白陽性、尿糖陽性		高尿酸血症
線溶系	フィブリン分解産物増加	プロトロンビン量増加	
その他			疼痛、全身浮腫、胸痛、脱水

注1) シスプラチン静注製剤で認められている副作用等。

注2) 処置として制吐剤等の投与を行う。

注3) 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)が低下しているので、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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、授乳を中止させること。

[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

小児等に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。

シスプラチン静注製剤において、外国で、聴器障害が高頻度に発現するとの報告があるので、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。

8. 適用上の注意

(1) 調製時

1) 本剤を溶解する際、クロールイオン濃度が低い溶媒を用いる場合には、活性が低下するので必ず生理食塩液に溶解すること。

また、本剤を速やかに溶解するため湯浴（約 50℃）で加温した生理食塩液を加えて強く振り混ぜる。なお、目視で完全に溶解したことを確認すること。

2) 本剤を溶解する際、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) 本剤の溶解液は、アルミニウムと反応して沈殿物を形成し、活性が低下するので、使用にあたってアルミニウムを含む医療用器具を用いないこと。

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。

(2) 投与時

1) 本剤は、生理食塩液で溶解後、できるだけ速やかに投与すること。（参考：本剤を 50℃で溶解後 20℃で保存した実験において、6 時間後までは結晶析出を認めなかったが、24 時間後に結晶の析出を認めた。また、20℃未満の保存ではさらに短時間で結晶析出の可能性がある。）

2) 本剤は、溶解後光により分解するので直射日光を避けること。

3) 肝動脈内投与に際し、標的とする部位以外へ薬液が流入すると、胃・十二指腸潰瘍等が起こることがあるので、慎重に投与すること。また、カテーテル手技等により血管や臓器を損傷する可能性があるため、十分に注意すること。

9. その他の注意

(1) 本剤は、細菌に対する遺伝子突然変異誘起性が認められている。

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

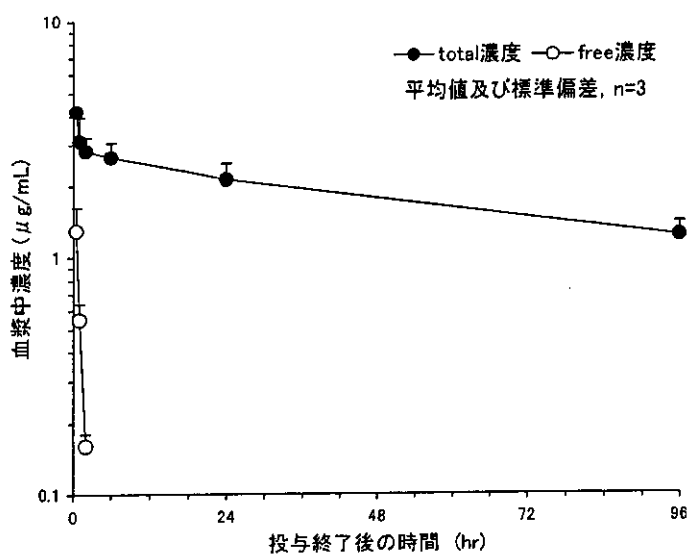
(3) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。

(4) 進行精巣腫瘍患者に対して本剤を総量として $400\text{mg}/\text{m}^2$ 以上で治療した場合には、精子濃度の回復は認められなかったとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

肝細胞癌患者に本剤を $65\text{mg}/\text{m}^2$ で肝動注したとき、投与終了後の血漿中 total 濃度(シスプラチン換算)は二相性の消失を示し、 α 相及び β 相の半減期はそれぞれ 0.47 及び 85.03 時間であった。血漿中 free 濃度(シスプラチン換算)は一相性で、0.51 時間の半減期で速やかに消失した。



薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差, n=3)

	$C_{0.5\text{hr}}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$t_{1/2\alpha}$ (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	AUC_{0-1} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
total	4.19 ± 0.02	0.47 ± 0.11	85.03 ± 9.40	$182.04 \pm 28.25^{\text{b)}$
free	1.30 ± 0.33	$0.51 \pm 0.09^{\text{a)}$		$1.56 \pm 0.26^{\text{c)}$

a) $t_{1/2}$ を示す。

b) 投与開始から終了後 96 時間までの AUC を示す。

c) 投与開始から投与終了後 2 時間までの AUC を示す。

2. 尿中排泄 (参考データ)²⁻⁴⁾

本剤の癌患者に点滴静注したときの尿中排泄は緩慢であり、その排泄率は、投与後 24 時間で 15.6~51.3%、投与後 5 日目では排泄率の高い例において 45~75%であった。

【臨床成績】

国内における、本剤 65mg/m² 単独投与における臨床試験成績の概要は次の通りである。⁵⁻⁷⁾

腫瘍	奏効率*
肝細胞癌	32.6% (31/95)

*効果判定は肝癌化学療法効果判定基準に準じて行った。

<参考>

後期第Ⅱ相試験^{6,7)}における本剤の主な投与血管と抗腫瘍効果は次の通りである。

投与血管	奏効率
総肝動脈、固有肝動脈	22.7% (5/22)
右、左、中肝動脈	37.0% (17/46)
区域、亜区域動脈	44.4% (4/9)
不明	33.3% (1/3)
合計	33.8% (27/80)

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果⁸⁾

in vitro: 本剤は5株のヒト肝癌培養細胞に対し、0.21~3.6 µg/mL の IC₅₀ 値を示した。

in vivo: ヌードマウスの肝臓に移植したヒト肝癌 PLC/PRF/5 及び HuH-7 に対して本剤 7 mg/kg の単回静脈内投与によって抗腫瘍作用が認められた。その効果は、ドキソルピシン 12 mg/kg の単回静脈内投与と同等以上であった。

ウサギの肝臓に移植した VX2 腫瘍に対して、本剤の単回肝動脈内投与において、50% 以上の増殖抑制効果を示した。本剤の肝動脈内投与した群の増殖抑制率は耳静脈内投与した群より高かった。

2. 作用機序⁹⁾

癌細胞内の DNA 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。

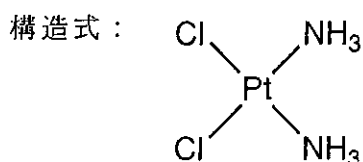
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：シスプラチン (Cisplatin)

化学名：cis-diamminedichloroplatinum

分子式：Cl₂H₆N₂Pt

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、水又は塩化ナトリウム溶液
(9 → 1000)に溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

(1) 本剤は生理食塩液に溶解した後、できるだけ速やかに使用すること。

【包装】

動注用アイエーコール 100mg： 100mg 1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) 社内資料
- 2) 岩崎武輝他：医学のあゆみ, 121, 963(1982)
- 3) 澤田益臣他：癌と化学療法, 9, 55(1982)
- 4) 堀内正敏他：癌と化学療法, 9, 632(1982)
- 5) 社内資料
- 6) 社内資料
- 7) 社内資料
- 8) 社内資料
- 9) Zwelling, L. A., et al. : Cancer Treat. Rep., 63, 1439(1979)

文献請求先

日本化薬株式会社 医薬事業本部 営業本部 学術部
(住所) 〒102-8172 東京都千代田区富士見一丁目 11 番 2 号
(TEL) 03-3237-5051

製造販売元

日本化薬株式会社
東京都千代田区富士見一丁目 11 番 2 号