

別紙2-6

添付文書(案)

※※2005年3月作成案(第 版, 効能追加に伴う改訂)

※2003年7月改訂(第7版, 現行添付文書)

日本標準商品分類番号

874291

貯 法：遮光・室温保存
 使用期限：2年(使用期限の年月は外箱に記載されています。)
 【取扱い上の注意】の項参照

承認番号	02AM646
薬価収載	1990年5月
販売開始	1990年5月
再審査結果	2000年9月
効能追加	年 月

※※

抗悪性腫瘍剤

毒薬、指定医薬品、処方せん医薬品
 注意-医師等の処方せん・指示により
 使用すること

パラプラチン[®]注射液

PARAPLATIN[®] INJECTION

(カルボプラチン注射液)

※※【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) 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
- (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)

【組成・性状】

	5mL	15mL	45mL
成分・含有量 (1バイアル中)	カルボプラチン 50mg	カルボプラチン 150mg	カルボプラチン 450mg
色・剤型	無色～微黄色澄明の注射液		
※ pH	5.0～7.0		
浸透圧比	約0.1 (日局生理食塩液に対する比)		

※※【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

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)

※※【用法及び用量】

1. 通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300~400mg/m²（体表面積）を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1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。
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の場合
 - (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の場合
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/m²（体表面積）を1日間点滴静注又は 400mg/m²（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の場合
硫酸ビンクリスチン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/m²（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。
3. 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。

※※<用法・用量に関連する使用上の注意>

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、腎機能が低下している患者では、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。

【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) 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制を増悪させることがある。]
 - (2) 腎障害のある患者 [腎機能が低下しているため、副作用が強くあらわれることがある。]
 - (3) 肝障害のある患者 [代謝機能等が低下しているため、副作用が強くあらわれる]

ことがある。]

- (4) 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。]
- (5) 水痘患者 [致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]
- (6) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
- (7) 小児 (「小児等への投与」の項参照)
- (8) 長期間使用している患者 [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) 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。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、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では骨髄抑制が強くあらわれることがあるので、これらの患者では初回投与量を適宜減量し、血液検査値に十分注意すること。使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
- (2) 骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射を併用する場合には、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。

※※(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。

- (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。
- (5) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (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。

※※(7) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤、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。¹⁾

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。
<u>腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤</u> 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。

4. 副作用

副作用の概要(再審査終了時までの集計)

総症例 6,218 例(承認時 620 例及び使用成績調査 5,598 例)における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 86.02%であり、主なものは嘔気・嘔吐 50.45%、食欲不振 45.43%、全身倦怠感 18.64%、脱毛 18.25%、発熱 5.74%、白血球減少 56.42%、血小板減少 42.67%、ヘモグロビン減少 40.10%、赤血球減少 36.14%、ヘマトクリット値減少 31.65%、

ALT(GPT)上昇 10.15%，AST(GOT)上昇 9.18%，好中球減少 7.40%，BUN 上昇 5.05%，
クレアチニン・クリアランス値低下 3.57%，血清クレアチニン上昇 2.57%等であった。

※※ (1) 重大な副作用

- 1) 汎血球減少 (0.1%未満) 等の骨髄抑制：汎血球減少，貧血（ヘモグロビン減少，赤血球減少，ヘマトクリット値減少），白血球減少，好中球減少，血小板減少，出血等があらわれることがあるので，末梢血液の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬，中止等適切な処置を行うこと。
- 2) 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，気管支痙攣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。
- 3) 脳梗塞 (0.1%未満)，肺梗塞(頻度不明)：脳梗塞，肺梗塞があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 4) 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ので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 5) 急性腎不全 (0.1%未満)，ファンコニー症候群(頻度不明)：急性腎不全，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。
- 6) 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。
- 7) 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。
- 8) 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。
- 9) 心筋梗塞，うっ血性心不全 (頻度不明)：心筋梗塞，うっ血性心不全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。

(2) 重大な副作用 (類薬)

- 1) 聴力低下，難聴，耳鳴：シスプラチンで，高音域の聴力低下，難聴，耳鳴等があらわれることがあるので，十分な観察を行い投与すること。
- 2) うっ血乳頭，球後視神経炎，皮質盲：シスプラチンで，まれにうっ血乳頭，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。
- 3) 溶血性貧血：シスプラチンで，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。

※※(3) その他の副作用

種類 \ 頻度	10%以上又は 頻度不明	1～10%未満	1%未満
消化器	悪心・嘔吐 ^{注1)} 、 食欲不振	下痢、口内炎、腹痛、便秘	口渇
腎臓		血尿、蛋白尿	乏尿
過敏症 ^{注2)}	蕁麻疹	発疹	・痒感
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
肝臓	ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇、Al-P 上昇、 ビリルビン上昇、LDH 上昇、 γ-GTP 上昇	
循環器			頻脈、心電図異常(期 外収縮)、心悸亢進、 <u>血圧上昇</u>
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		色素沈着、爪の変色、 皮膚疾患
その他	全身倦怠感、 <u>無力症</u> 、 <u>尿酸上昇</u>	発熱、浮腫	疼痛、潮紅、ほてり、 胸部不快感、吃逆、 <u>注射部位反応(発赤、 腫脹、疼痛等)</u>

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（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) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

※※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。なお、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。

8. 過量投与

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。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 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）輸液中で分解が起るため、これらのアミノ酸輸液との配合を避けること。
- 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。
- 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。

(2) 投与时

- 1) 本剤は、生理食塩液等の無機塩類（NaCl, KCl, CaCl₂等）を含有する輸液に混和するとき、8時間以内に投与を終了すること。
- 2) 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慎重に投与すること。

(3) 保存時

本剤は、光及び熱により分解するので、直射日光や高温を避けること。

10. その他の注意

- (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。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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。

【薬物動態】^{2)~4)}

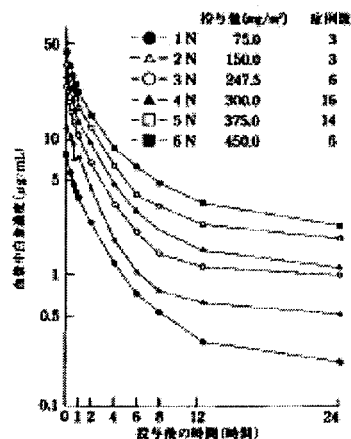
1. 血中濃度

癌患者にパラプラチンをカルボプラチンとして 75~450mg/m² 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。

（注）本剤の承認された用量は300~400mg/m²である。

2. 排泄

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時間に57~82%が排泄された。



カルボプラチン投与後の血漿中白金濃度

【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績^{5)~15)}

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	67	1	13	35	18	20.9
肺小細胞癌	116	1	30	56	29	26.7
睾丸腫瘍	21	1	9	7	4	47.6
卵巣癌	50	5	14	22	9	38.0
子宮頸癌	32	2	5	16	9	21.9
悪性リンパ腫	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シスプラチンとの比較試験でも本剤の有用性が認められている。

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わ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。

2. 海外臨床試験成績^{16)~20)}

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. ¹⁶⁾	70	11	16	6.5 カ月
Kramer et al. ¹⁷⁾	50	6	12	—
Bonomi et al. ¹⁸⁾	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 ¹⁹⁾	102	16	16	27 週
カルボプラチン+パクリタキセル ²⁰⁾	190	43	23	233 日

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用^{21)~27)}

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。

2. 作用機序^{28)~30)}

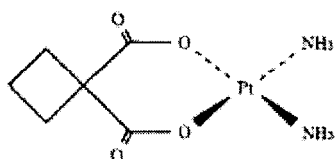
癌細胞内の DNA 鎖と結合し、DNA 合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害するものと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

※一般名：カルボプラチン (Carboplatin)

※化学名：*cis*-Diammine (1,1-cyclobutanedicarboxylato) platinum(II)

構造式：



分子式：C₆H₁₂N₂O₄Pt

分子量：371.25

※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。水にやや溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくく、無水エーテルにはほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

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。(溶液のみ)

【包装】

パラプラチン注射液	5mL (カルボプラチン 50mg 含有)	1 バイアル
	15mL (カルボプラチン 150mg 含有)	1 バイアル
	45mL (カルボプラチン 450mg 含有)	1 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

※※主要文献

- 1) F. Pein, et al.: J. Clin. Oncol., 12(5), 931(1994)
- 2) 木村禧代二他：Oncologia, 21(4), 88(1988)

- 3) 藤原恵一他：癌と化学療法,15(6), 1943(1988)
- 4) 佐々木康綱他：Chemotherapy, 37(3), 280(1989)
- 5) 犬山征夫他：癌と化学療法, 15(7), 2131(1988)
- 6) カルボプラチン研究会肺癌部会：癌と化学療法, 15(7), 2139(1988)
- 7) 小松彦太郎他：癌と化学療法, 15(8), 2313(1988)
- 8) T. Tamura, et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., 18(1), 27(1988)
- 9) カルボプラチン研究会肺癌部会：癌と化学療法, 15(9), 2781(1988)
- 10) 新島端夫他：癌と化学療法, 15(8), 2305(1988)
- 11) 加藤 俊他：癌と化学療法, 15(8), 2291(1988)
- 12) 野田起一郎他：癌と化学療法,15(11),3067(1988)
- 13) 内藤和行他：癌と化学療法,15(7),2145(1988)
- 14) 犬山征夫他：耳鼻と臨床,34(6),1511(1988)
- 15) 加藤 俊他：癌と化学療法,15(8),2297(1988)
- 16) H.Kreisman, et al. : Carboplatin or iproplatin in advanced non-small cell lung cancer : A Cancer and Leukemia Group B Study, Cancer Treat. Rep., 71, 1049 (1987)
- 17) B.S.Kramer, et al. : Randomized phase II evaluation of iproplatin (CHIP) and carboplatin (CBDCA) in lung cancer, Am. J. Clin. Oncol., 11, 643 (1988)
- 18) 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., 7, 1602 (1989)
- 19) J.Klastersky, et al. : J. Clin. Oncol., 8 (9), 1556 (1990)
- 20) 社内資料
- 21) W. C. Rose, et al. : Cancer Treat. Revi., 12 (Suppl. A) ,1(1985)
- 22) K. R. Harrap, et al. : Cisplatin, Current Status and New Developments. A. W. Prestayko, et al. ed., Academic Press, 193(1980)
- 23) W. T. Brader, et al. : Cisplatin, Current Status and New Developments. A. W. Prestayko, et al. ed., Academic Press, 171(1980)
- 24) W. C. Rose, et al. : Cancer Treat. Rep., 66(1),135(1982)
- 25) F. H. Lee, et al. : Cancer Treat. Revi., 10,39(1983)
- 26) 善積 昇他：Human Cell, 1 (3),301(1988)
- 27) 菊池義公他：癌と化学療法,15(10),2895(1988)
- 28) 吉谷徳夫他：日本産科婦人科学会雑誌,41(1), 7 (1989)
- 29) K. C. Micetich, et al. : Cancer Res., 45(9),4043(1985)
- 30) R. J. Knox, et al. : Cancer Res., 46(4),1972(1986)

文献請求先

ブリストル・マイヤーズ株式会社 学術情報支援室

(住所) 東京都新宿区西新宿 6-5-1

(TEL) 03-5323-8346

®:登録商標



発売元 **ブリストル・マイヤーズ株式会社**
 製造販売元 **ブリストル製薬有限会社**
 東京都新宿区西新宿5-5-1

添付文書(案)

※※2005年3月作成案(第 版, 効能追加に伴う改訂)

※2003年7月改訂(第7版, 現行添付文書)

日本標準商品分類番号

874291

貯 法：遮光・室温保存
 使用期限：3年(使用期限の年月は外箱に記載されています。)
 【取扱い上の注意】の項参照

承認番号	02AMY68
薬価収載	1990年5月
販売開始	1990年5月
再審査結果	2000年9月
効能追加	年 月

※※

抗悪性腫瘍剤

毒薬、指定医薬品、処方せん医薬品
 注意-医師等の処方せん・指示により
 使用すること

注射用 **パラプラチン** 150 mg

PARAPLATIN FOR INJECTION

(注射用カルボプラチン)

※※【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) 本剤の成分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
- (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)

【組成・性状】

販売名	注射用パラプラチン150mg
成分・含有量 (1バイアル中)	カルボプラチン 150mg
添加物	D-マンニトール150mgを含有
色・剤型	用時溶解して用いる白色の粉末で水溶性の凍結乾燥製剤
pH	5.0~6.5 (150mg/15mL水溶液)

浸透圧比：

溶解液	濃度	浸透圧比*
日局注射用水	150mg/15mL	約0.3
日局生理食塩液	150mg/15mL	約1
日局5%ブドウ糖注射液	150mg/15mL	約1

*日局生理食塩液に対する比

※※【効能又は効果】

頭頸部癌，肺小細胞癌，睪丸腫瘍，卵巣癌，子宮頸癌，悪性リンパ腫，非小細胞肺癌
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）

※※【用法及び用量】

1. 通常，成人にはカルボプラチンとして，1日1回 300～400mg/m²（体表面積）を投
与し，少なくとも4週間休薬する。これを1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。

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
の併用療法の場合

（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の場合

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/m²（体表面積）を1日間点
滴静注又は 400mg/m²（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の場合

硫酸ビクリスチン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/m²（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。

3. 本剤投与時，ブドウ糖注射液，注射用水又は生理食塩液約15mLに溶解し，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。

※※<用法・用量に関連する使用上の注意>

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、腎機能が低下している患者では、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。

【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) 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制を増悪させることがある。]
- (2) 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。]
- (3) 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。]
- (4) 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。]
- (5) 水痘患者 [致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]
- (6) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
- (7) 小児 (「小児等への投与」の項参照)
- (8) 長期間使用している患者 [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) 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。異常が認められた場合には、減量、休業、中止等の適切な処置を行うこと。また、前治療、特にシスプラチンの投与を受け腎機能が低下している患者では骨髄抑制が強くあらわれることがあるので、これらの患者では初回投与量を適宜減量し、血液検査値に十分注意すること。使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
- (2) 骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射を併用する場合には、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。

※※(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。

- (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。
- (5) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (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。

※※(7) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤、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。¹⁾

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。
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。

4. 副作用

副作用の概要（再審査終了時までの集計）

総症例 6,218 例（承認時 620 例及び使用成績調査 5,598 例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 86.02%であり、主なものは嘔気・嘔吐 50.45%，食欲不振 45.43%，全身倦怠感 18.64%，脱毛 18.25%，発熱 5.74%，白血球減少 56.42%，血小板減少 42.67%，ヘモグロビン減少 40.10%，赤血球減少 36.14%，ヘマトクリット値減少 31.65%，ALT(GPT)上昇 10.15%，AST(GOT)上昇 9.18%，好中球減少 7.40%，BUN 上昇 5.05%，クレアチニン・クリアランス値低下 3.57%，血清クレアチニン上昇 2.57%等であった。

※※（1）重大な副作用

- 1) 汎血球減少（0.1%未満）等の骨髄抑制：汎血球減少，貧血（ヘモグロビン減少，赤血球減少，ヘマトクリット値減少），白血球減少，好中球減少，血小板減少，出血等があらわれることがあるので，末梢血液の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬，中止等適切な処置を行うこと。
- 2) 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，気管支痙攣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。
- 3) 脳梗塞（0.1%未満），肺梗塞（頻度不明）：脳梗塞，肺梗塞があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 4) 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ので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 5) 急性腎不全（0.1%未満），ファンコニー症候群（頻度不明）：急性腎不全，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。
- 6) 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。
- 7) 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。

- 8) 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。
- 9) 心筋梗塞，うっ血性心不全（頻度不明）：心筋梗塞，うっ血性心不全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。

(2) 重大な副作用（類薬）

- 1) 聴力低下，難聴，耳鳴：シスプラチンで，高音域の聴力低下，難聴，耳鳴等があらわれることがあるので，十分な観察を行い投与すること。
- 2) うっ血乳頭，球後視神経炎，皮質盲：シスプラチンで，まれにうっ血乳頭，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。
- 3) 溶血性貧血：シスプラチンで，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。

※※(3) その他の副作用

種類 \ 頻度	10%以上又は頻度不明	1～10%未満	1%未満
消化器	悪心・嘔吐 ^{注1)} ，食欲不振	下痢，口内炎，腹痛，便秘	口渇
腎臓		血尿，蛋白尿	乏尿
過敏症 ^{注2)}	蕁麻疹	発疹	・痒感
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
肝臓	ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇，Al-P 上昇，ビリルビン上昇，LDH 上昇，γ-GTP 上昇	
循環器			頻脈，心電図異常（期外収縮），心悸亢進， <u>血圧上昇</u>
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		色素沈着，爪の変色，皮膚疾患
その他	全身倦怠感，無力症，尿酸上昇	発熱，浮腫	疼痛，潮紅，ほてり，胸部不快感，吃逆， <u>注射部位反応（発赤，腫脹，疼痛等）</u>

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（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) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

※※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。なお、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。

8. 過量投与

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。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 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）輸液中で分解が起るため、これらのアミノ酸輸液との配合を避けること。
- 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。
- 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。

(2) 投与时

- 1) 本剤は、生理食塩液等の無機塩類（NaCl, KCl, CaCl₂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。
- 2) 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慎重に投与すること。

(3) 保存時

本剤は、光及び熱により分解するので、直射日光や高温を避けること。

10. その他の注意

- (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。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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。

【薬物動態】^{2)~4)}

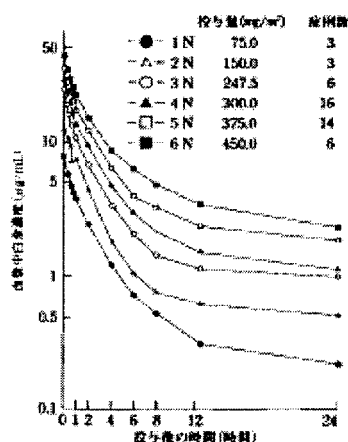
1. 血中濃度

癌患者にパラプラチンをカルボプラチンとして 75~450mg/m² 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。

(注) 本剤の承認された用量は300~400mg/m²である。

2. 排泄

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時間に57~82%が排泄された。



カルボプラチン投与後の血漿中白金濃度

【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績^{5)~15)}

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	67	1	13	35	18	20.9
肺小細胞癌	116	1	30	56	29	26.7
辜丸腫瘍	21	1	9	7	4	47.6
卵巣癌	50	5	14	22	9	38.0
子宮頸癌	32	2	5	16	9	21.9
悪性リンパ腫	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), 辜丸腫瘍 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シスプラチンとの比較試験でも本剤の有用性が認められている。

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わ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。

2. 海外臨床試験成績^{16)~20)}

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. ¹⁶⁾	70	11	16	6.5 カ月
Kramer et al. ¹⁷⁾	50	6	12	—
Bonomi et al. ¹⁸⁾	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 ¹⁹⁾	102	16	16	27 週
カルボプラチン+パクリタキセル ²⁰⁾	190	43	23	233 日

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用^{21)~27)}

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。

2. 作用機序^{28)~30)}

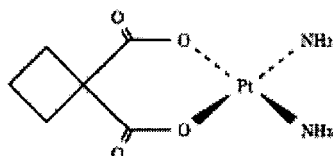
癌細胞内の DNA 鎖と結合し、DNA 合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害するものと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

※一般名：カルボプラチン (Carboplatin)

※化学名：cis-Diammine (1,1-cyclobutanedicarboxylato) platinum(II)

構造式：



分子式：C₆H₁₂N₂O₄Pt

分子量：371.25

※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。水にやや溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくく、無水エーテルにはほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

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。(溶液のみ)

【包装】

注射用パラプラチン 150mg 150mg 1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

※※主要文献

- 1) F. Pein, et al.: J. Clin. Oncol., 12(5), 931(1994)
- 2) 木村禧代二他: Oncologia, 21(4), 88(1988)
- 3) 藤原恵一他: 癌と化学療法, 15(6), 1943(1988)
- 4) 佐々木康綱他: Chemotherapy, 37(3), 280(1989)
- 5) 犬山征夫他: 癌と化学療法, 15(7), 2131(1988)
- 6) カルボプラチン研究会肺癌部会: 癌と化学療法, 15(7), 2139(1988)
- 7) 小松彦太郎他: 癌と化学療法, 15(8), 2313(1988)
- 8) T. Tamura, et al.: Jpn. J. Clin. Oncol., 18(1), 27(1988)
- 9) カルボプラチン研究会肺癌部会: 癌と化学療法, 15(9), 2781(1988)
- 10) 新島端夫他: 癌と化学療法, 15(8), 2305(1988)
- 11) 加藤 俊他: 癌と化学療法, 15(8), 2291(1988)
- 12) 野田起一郎他: 癌と化学療法, 15(11), 3067(1988)
- 13) 内藤和行他: 癌と化学療法, 15(7), 2145(1988)
- 14) 犬山征夫他: 耳鼻と臨床, 34(6), 1511(1988)
- 15) 加藤 俊他: 癌と化学療法, 15(8), 2297(1988)
- 16) H. Kreisman, et al.: Carboplatin or iproplatin in advanced non-small cell lung cancer: A Cancer and Leukemia Group B Study, Cancer Treat. Rep., 71, 1049 (1987)
- 17) B.S. Kramer, et al.: Randomized phase II evaluation of iproplatin (CHIP) and carboplatin (CBDCA) in lung cancer, Am. J. Clin. Oncol., 11, 643 (1988)
- 18) 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., 7, 1602 (1989)
- 19) J. Klastersky, et al.: J. Clin. Oncol., 8 (9), 1556 (1990)
- 20) 社内資料
- 21) W. C. Rose, et al.: Cancer Treat. Revi., 12 (Suppl. A), 1(1985)
- 22) K. R. Harrap, et al.: Cisplatin, Current Status and New Developments. A. W. Prestayko, et al. ed., Academic Press, 193(1980)
- 23) W. T. Brader, et al.: Cisplatin, Current Status and New Developments. A. W. Prestayko, et al. ed., Academic Press, 171(1980)
- 24) W. C. Rose, et al.: Cancer Treat. Rep., 66(1), 135(1982)
- 25) F. H. Lee, et al.: Cancer Treat. Revi., 10, 39(1983)
- 26) 善積 昇他: Human Cell, 1 (3), 301(1988)
- 27) 菊池義公他: 癌と化学療法, 15(10), 2895(1988)
- 28) 吉谷徳夫他: 日本産科婦人科学会雑誌, 41(1), 7 (1989)
- 29) K. C. Micetich, et al.: Cancer Res., 45(9), 4043(1985)
- 30) R. J. Knox, et al.: Cancer Res., 46(4), 1972(1986)

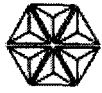
文献請求先

ブリストル・マイヤーズ株式会社 学術情報支援室

(住所) 東京都新宿区西新宿 6-5-1

(TEL) 03-5323-8346

®:登録商標



発売元 **ブリストル・マイヤーズ株式会社**

製造販売元 **ブリストル製薬有限公司**
東京都新宿区西新宿6-5-1