2021年４月改訂（第19版）

日本標準商品分類番号
８７４２９１

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
シスプラチン製剤

ランダ®注 10mg/20mL
ランダ®注 25mg/50mL
ランダ®注 50mg/100mL

Randa® Injection
10mg/20mL・25mg/50mL・50mg/100mL

剤形	注射剤（溶液）
製剤の規制区分	毒薬、処方箋医薬品[注] 注）注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ランダ注 10mg/ 20mL：シスプラチン 10mg を含有 ランダ注 25mg/ 50mL：シスプラチン 25mg を含有 ランダ注 50mg/100mL：シスプラチン 50mg を含有
一般名	和名：シスプラチン 洋名：Cisplatin
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2008年８月11日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年12月19日（販売名変更による） 販売開始年月日：1984年３月17日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：日本化薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社　医薬品情報センター TEL 0120-505-282（フリーダイヤル）FAX 050-3730-9238 日本化薬　医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本ＩＦは 2021 年４月改訂の添付文書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。

医薬品インタビューフォーム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，IF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IFの位置付け，IF記載様式，IF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IF記載要領の改訂を行ってきた．

IF記載要領 2008 以降，IF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IFが速やかに提供されることとなった．最新版のIF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IF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IFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，IF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．IFとは

IF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．

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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IFの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたIFは，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．

IF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．IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・提供するが，IFの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ，IFの利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IFが改訂されるまでの間は，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，IF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

IF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．IF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IF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，IF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. 開発の経緯 ･････････････････････････････････ 1
2. 製品の治療学的特性･････････････････････････ 2
3. 製品の製剤学的特性･････････････････････････ 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性･･････････････ 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項･････････ 3
6. ＲＭＰの概要 ･････････････････････････････ 3

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名 ･･････････････････････････････････････ 4
2. 一般名 ･･････････････････････････････････････ 4
3. 構造式又は示性式･･････････････････････････ 4
4. 分子式及び分子量･･････････････････････････ 4
5. 化学名（命名法）又は本質･･････････････････ 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号･････････････ 4

Ⅲ．有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 ･･････････････････････････ 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性･･････････ 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法･････････････ 6

Ⅳ．製剤に関する項目

1. 剤形 ･････････････････････････････････････ 7
2. 製剤の組成 ･･････････････････････････････ 7
3. 添付溶解液の組成及び容量･････････････････ 7
4. 力価 ･････････････････････････････････････ 7
5. 混入する可能性のある夾雑物･･･････････････ 7
6. 製剤の各種条件下における安定性･･････････････ 8
7. 調製法及び溶解後の安定性･････････････････ 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）･･････････ 9
9. 溶出性 ･･････････････････････････････････ 9
10. 容器・包装 ･････････････････････････････ 9
11. 別途提供される資材類･････････････････････ 9
12. その他 ･･････････････････････････････････ 9

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果･････････････････････････････ 10
2. 効能又は効果に関連する注意･･････････････････ 10
3. 用法及び用量･････････････････････････････ 10
4. 用法及び用量に関連する注意･･････････････････ 14
5. 臨床成績･････････････････････････････････ 14

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群･･････ 34
2. 薬理作用･････････････････････････････････ 34

Ⅶ．薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移･･････････････････････････ 39
2. 薬物速度論的パラメータ･･････････････････････ 39
3. 母集団（ポピュレーション）解析･･････････････ 40
4. 吸収･････････････････････････････････････ 40
5. 分布･････････････････････････････････････ 40
6. 代謝･････････････････････････････････････ 42
7. 排泄･････････････････････････････････････ 43
8. トランスポーターに関する情報･･････････････ 43
9. 透析等による除去率･･････････････････････ 43
10. 特定の背景を有する患者･･････････････････ 43
11. その他･･････････････････････････････････ 43

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･･････････････････････ 44
2. 禁忌内容とその理由･･････････････････････ 44
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由･･････ 44
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由･･････ 44
5. 重要な基本的注意とその理由･･････････････ 45
6. 特定の背景を有する患者に関する注意･･････････ 46
7. 相互作用･････････････････････････････････ 48
8. 副作用･･･････････････････････････････････ 50
9. 臨床検査結果に及ぼす影響･･････････････････ 57
10. 過量投与･･･････････････････････････････ 58
11. 適用上の注意･･･････････････････････････ 58
12. その他の注意･･･････････････････････････ 58

IX. 非臨床試験に関する項目
1. 薬理試験 ･････････････････････････････････ 59
2. 毒性試験 ･････････････････････････････････ 59

X. 管理的事項に関する項目
1. 規制区分 ･････････････････････････････････ 62
2. 有効期間 ･････････････････････････････････ 62
3. 包装状態での貯法 ･････････････････････････ 62
4. 取扱い上の注意 ･･･････････････････････････ 62
5. 患者向け資材 ･････････････････････････････ 62
6. 同一成分・同効薬 ･････････････････････････ 62
7. 国際誕生年月日 ･･･････････････････････････ 62
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･･････････････････････ 62
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･･････････････････････････ 62
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 ････････････････････････････････････ 63
11. 再審査期間 ･･････････････････････････････ 63
12. 投薬期間制限に関する情報･････････････････ 63
13. 各種コード ･･････････････････････････････ 63
14. 保険給付上の注意･････････････････････････ 64

XI. 文献
1. 引用文献･････････････････････････････････ 65
2. その他の参考文献･････････････････････････ 66

XII. 参考資料
1. 主な外国での発売状況･････････････････････ 67
2. 海外における臨床支援情報･････････････････ 67

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･･････････････････････････ 68
2. その他の関連資料･････････････････････････ 68

略語一覧

CDDP	Cis- diamminedichloroplatinum	シスプラチン
CPA	Cyclophosphamide	シクロホスファミド水和物
CR	Complete response	完全奏効
DTIC	Dacarbazine	ダカルバジン
DXR	Doxorubicin	ドキソルビシン塩酸塩
ETP	Etoposide	エトポシド
5-FU	5-Fluorouracil	5-フルオロウラシル
GEM	Gemcitabine	ゲムシタビン塩酸塩
IC_{50}	Half maximal(50%) inhibitory concentration	50%阻害する薬剤作用濃度
IFM	Ifosfamide	イホスファミド
LD_{50}	Lethal Dose 50%	50%致死量
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MDS	Myelodysplastic syndromes	骨髄異形成症候群
PCA	Passive cutaneous anaphylaxis	パッシブ クタナス アナフィラキシー
PR	Partial response	部分奏効
SIADH	Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
VCR	Vincristine	ビンクリスチン塩酸塩

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

1965年、米国ミシガン州立大学の細菌学者Barnett Rosenbergらは、細菌の増殖に対する電場の影響について検討している際、大腸菌が分裂せず、通常の300倍もの長さのフィラメントを形成することを発見した。この原因を探索したところ、実験に用いた白金電極から電解質溶液中に溶出した白金化合物によるものであることを確認した。その後、これら白金化合物が増殖の速い癌細胞の細胞分裂をも阻害することを期待し、マウス腫瘍Sarcoma 180を用いてこれを検討したところ、cis- di-amminedichloroplatinum（以下、CDDPと略）が最も有望な抗腫瘍化合物として選び出された。

1970年初期から米国国立がん研究所の指導下に臨床研究が開始され、抗腫瘍効果もさることながら、強い腎毒性が指摘され、以後腎毒性の軽減に様々な投与方法が検討された。投与時に大量の水分負荷並びに利尿剤の併用により、腎毒性が軽減ないし予防できることが見いだされ、1978年カナダ国、米国及びイタリア国において製造許可された。

本邦では、当社とブリストル・マイヤーズ㈱の２社がそれぞれ独自に1978年から基礎実験を開始した。

また1979年からは両者でそれぞれ臨床第Ⅰ相試験を開始し、欧米での報告と同様の腎障害、骨髄抑制及び胃腸系障害などの副作用が確認された。

次いで欧米の臨床成績を参考に尿路性器悪性腫瘍を対象疾患として、1979年７月に両社協議調整した実施要綱に基づき第Ⅱ相試験が開始され、更に、第Ⅲ相試験において、本剤の併用療法における有用性が確認された。

1983年９月21日に医療用医薬品として製造販売承認（効能効果：睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌）された。

その後、1986年８月29日に頭頸部癌、非小細胞肺癌に対して、効能・効果の追加承認を得た。

更に、1988年５月31日に食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫について効能・効果が追加承認され、1990年６月４日には胃癌に対して効能・効果が追加承認された。

1991年12月12日には薬事法第14条第２項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

また、小細胞肺癌、骨肉腫について、1999年12月21日に効能・効果が追加承認され、2004年１月30日には尿路上皮癌に対するM-VAC療法の用法・用量が追加承認された。

さらに、2004年５月31日には胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、2005年２月14日には悪性骨腫瘍、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、2005年９月15日には、再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等）、2007年１月４日には、悪性胸膜中皮腫に対する効能・効果が追加承認された。

その後、2000年９月19日付医薬発第935号厚生省医薬安全局長（当時）通知「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき販売名に含量を表示することとし、2008年８月11日に「ランダ注10mg/20mL」、「同25mg/50mL」、「同50mg/100mL」として承認された。

2012年２月22日には、胆道癌に対する効能・効果が追加承認された。
2018年１月に「少量かつ短時間の補液法（ショートハイドレーション法）」に係る内容が追加された。

２．製品の治療学的特性

(1) 製品の特徴及び有用性

１）尿路性器悪性腫瘍（睾丸腫瘍、膀胱癌、前立腺癌、腎盂・尿管腫瘍、尿路上皮癌）、卵巣癌、子宮頸癌、消化器腫瘍（食道癌、胃癌）、肺癌（非小細胞肺癌、小細胞肺癌）、頭頸部癌、神経芽細胞腫、骨肉腫、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、悪性骨腫瘍、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等）、悪性胸膜中皮腫、胆道癌の効能・効果を有する。
（「Ⅴ．治療に関する項目」の「1．効能又は効果」を参照）

２）過去に標準的な化学療法又はホルモン療法が行われ無効であった癌種に対しても効果が認められた。
（「Ⅴ．治療に関する項目」の「5．臨床成績」を参照）

(2) 薬理学的特徴

１）DNA合成阻害作用を有する。(DNA鎖に結合し、架橋を形成する。)
（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の「2．(1)作用部位・作用機序」を参照）

２）殺細胞作用は濃度依存性を示す。
（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の「2．(1)作用部位・作用機序」を参照）

３）細胞周期のどの相に対しても作用する。
（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の「2．(1)作用部位・作用機序」を参照）

４）細胞周期内進行のG_2期をブロックする。
（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の「2．(2)薬効を裏付ける試験成績」を参照）

５）実験腫瘍に対して幅広い抗腫瘍スペクトラムを有する。
（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の「2．(2)薬効を裏付ける試験成績」を参照）

６）他の多くの抗がん剤との併用で相乗効果を示す。
（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の「2．(2)薬効を裏付ける試験成績」を参照）

７）他の抗がん剤との交叉耐性がほとんどない。
（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の「2．(2)薬効を裏付ける試験成績」を参照）

８）血中濃度曲線は２相性を示し数日かけて尿中に排出される。
（「Ⅶ．薬物動態に関する項目」の「1．(2)臨床試験で確認された血中濃度」、「7．排泄」を参照）

９）正常動物においては、脳にほとんど分布しない。
（「Ⅶ．薬物動態に関する項目」の「5．(1)血液－脳関門通過性」を参照）

(3) 安全性の特徴

総症例8,787例（承認時1,339例、市販後調査7,448例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は85.6%であり、主なものは嘔気・嘔吐74.6%、食欲不振62.2%、全身倦怠感34.8%、脱毛25.7%、白血球減少36.5%、貧血28.0%、

血小板減少17.0%、BUN上昇14.3%、クレアチニン・クリアランス値低下14.1%、血清クレアチニン上昇6.6%等であった。〔再審査終了時〕
また、重大な副作用として、急性腎障害、骨髄抑制、ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（0.1%未満）、聴力低下・難聴（2.8%）、耳鳴（3.3%）、うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲、脳梗塞、一過性脳虚血発作、溶血性尿毒症症候群、心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、不整脈、溶血性貧血、間質性肺炎、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、劇症肝炎、肝機能障害（頻度不明）、黄疸（0.1%未満）、消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔、急性膵炎、高血糖、糖尿病の悪化、横紋筋融解症、白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）、静脈血栓塞栓症（頻度不明）が報告されている。
（「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「8．副作用」を参照）

３．製品の製剤学的特性

室温で安定な注射液である。
（「Ⅳ．製剤に関する項目」の「6．製剤の各種条件下における安定性」を参照）

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材、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材	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	—

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

ランダ®注 10mg/ 20mL
ランダ®注 25mg/ 50mL
ランダ®注 50mg/100mL

（2）洋名

Randa® Injection 10mg/ 20mL
Randa® Injection 25mg/ 50mL
Randa® Injection 50mg/100mL

（3）名称の由来

特になし

２．一般名

（1）和名（命名法）

シスプラチン（JAN）

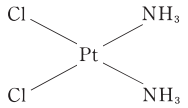
（2）洋名（命名法）

Cisplatin（JAN、INN）

（3）ステム（ｓｔｅｍ）

抗悪性腫瘍剤(白金誘導体)：-platin

３．構造式又は示性式



白金原子を中心に塩素原子とアンモニア分子が平面に対して cis 位に配位した錯体である。

４．分子式及び分子量

分子式：$Cl_2H_6N_2Pt$
分子量：300.05

５．化学名（命名法）又は本質

シスージアンミンジクロロ白金
(*SP*-4-2)-Diamminedichloroplatinum
「IUPAC 命名法による」

６．慣用名、別名、略号、記号番号

CDDP、DDP
NK-801

Ⅲ. 有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（1）外観・性状

黄色の結晶性の粉末

（2）溶解性

N, *N*－ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、水に溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

溶解度：

水（１mL）	1mg
N, *N*－ジメチルホルムアミド（１mL）	19mg

（3）吸湿性

25℃、50℃の各相対湿度（32%、43%、52%、64%、76%、85%、93%、100%）における吸湿重量増加率を計算した結果、相対湿度100%においてさえも、ほとんど吸湿性は認められなかった。

（4）融点（分解点）、沸点、凝固点

250℃付近から黒化が起こる。

（5）酸塩基解離定数

0.9%塩化ナトリウム溶液中では、中性物質でイオン性を示さず、酸解離定数pKaは存在しない。

（6）分配係数

該当資料なし

（7）その他の主な示性値

吸光度：(紫外部吸収スペクトル)：Max.299～302nm, Min.244～250nm
〔本品 0.05g に塩化ナトリウムの 0.01N塩酸溶液（0.9→100）を加えて溶かし 100mL とする〕

２．有効成分の各種条件下における安定性[1)]

保存条件	保存形態	保存期間	結果
室温	５mL白色アンプル密封	37 箇月	規格内
37℃	５mL白色アンプル密封	3 箇月	規格内
37℃　75%RH	５mL白色アンプル開放	3 箇月	規格内
50℃	５mL白色アンプル密封	6 週	規格内
50℃　74%RH	５mL白色アンプル開放	6 週	規格内
白色蛍光灯下 1000Lux	５mL白色アンプル	30 日	規格内
自然光下	５mL白色アンプル	30 日	規格内

試験項目：性状、確認試験、純度試験、乾燥減量、含量

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) 本品の水溶液（１→2000）５mL に塩化第一スズ溶液（１→100）２～３滴を加えるとき、黄褐色の沈殿を生じる。

(2) 本品の水溶液（１→2000）５mL にネスラー試液２～３滴を加えるとき、黄褐色の沈殿を生じる。

(3) 本品 0.05ｇに、塩化ナトリウムの 0.01Ｎ塩酸溶液（0.9→100）を加えて溶かし、100mL とする。この液につき、吸収スペクトルを測定するとき、波長 299～302nm に吸収の極大を、244～250nm に吸収の極小を示す。

(4) 本品の水溶液（１→2000）は、塩化物の定性反応を呈する。

定量法

液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

１．剤形

（1）剤形の区別

注射剤（溶液）

（2）製剤の外観及び性状

無色～微黄色澄明の注射液でにおいはない。

（3）識別コード

該当しない

（4）製剤の物性

pH：2.0～5.5
安定な pH 域：6.89 以下の酸性側
浸透圧比：約１（生理食塩液に対する比）
比重：1.006～1.007（製剤濃度 0.5mg/mL）

（5）その他

該当資料なし

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	ランダ注 10mg/20mL	ランダ注 25mg/50mL	ランダ注 50mg/100mL
有効成分 （1 バイアル中）	シスプラチン 10mg	シスプラチン 25mg	シスプラチン 50mg
添加剤	塩化ナトリウム、pH 調節剤		

（2）電解質等の濃度

塩化ナトリウム 0.9%を含有する。（Na：154mEq/L）

（3）熱量

該当しない

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

アンミントリクロロ白金酸アンモニウム（トリクロル体：NH_4［$Pt(NH_3)Cl_3$］）
シスプラチンに比べて極めて毒性が低いことが、分解物の毒性試験で示されている。
なお、トリクロル体の含量規格値は３％以下である。

６．製剤の各種条件下における安定性[2)]

試験	規格	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	10mg	室温	褐色バイアル/ゴム栓/アルミキャップ/紙箱	37 箇月	全ての試験項目が規格内であった。
	25mg				
	50mg				
加速試験	10mg	37℃	褐色バイアル/ゴム栓/アルミキャップ/紙箱	９箇月	類縁物質の増加が認められ規格外となったが、他の試験項目は規格内であった。
	25mg				
	50mg				
苛酷試験（温度）	10mg	50℃	褐色バイアル/ゴム栓/アルミキャップ/紙箱	３箇月	類縁物質の増加が認められ規格外となったが、他の試験項目は規格内であった。
	25mg				
	50mg				
苛酷試験（光）	10mg	白色蛍光灯下	褐色バイアル/ゴム栓/アルミキャップ	２箇月	類縁物質の増加が認められ規格外となったが、他の試験項目は規格内であった。
	25mg				
	50mg				
	10mg	自然光下	褐色バイアル/ゴム栓/アルミキャップ	15 日	類縁物質の増加、pH の上昇、含量の低下が認められ規格外となったが、他の試験項目は規格内であった。
	25mg				類縁物質の増加、含量の低下が認められ規格外となったが、他の試験項目は規格内であった。
	50mg				類縁物質の増加、含量の低下が認められ規格外となったが、他の試験項目は規格内であった。

評価項目：性状、確認試験、純度試験、pH、不溶性異物、無菌、発熱性物質、含量

７．調製法及び溶解後の安定性

調製法

成人の場合：本剤投与時、投与量に応じて 500～1,000mL の生理食塩液又はブドウ糖－食塩液に混和する。

小児の場合：本剤投与時、投与量に応じて 300～900mL/m^2（体表面積）の生理食塩液又はブドウ糖－食塩液に混和する。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「11. 適用上の注意」の項を参照）

溶解後の安定性

「XⅢ. 備考 ランダ注（シスプラチン注射液）配合安定性試験結果」の項を参照

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）	「XⅢ．備考 ランダ注（シスプラチン注射液）配合安定性試験結果」の項を参照
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	〈ランダ注 10mg/ 20mL〉 20mL［1 バイアル］ 〈ランダ注 25mg/ 50mL〉 50mL［1 バイアル］ 〈ランダ注 50mg/100mL〉 100mL［1 バイアル］
（3）予備容量	バイアル容量 ランダ注 50 mg/100 mL：100 mL ランダ注 25 mg/50 mL：　50 mL ランダ注 10 mg/20 mL：　20 mL
（4）容器の材質	バイアル：ガラス（褐色） ゴム栓：ブチルゴム キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム
11．別途提供される資材類	該当しない
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

4. 効能又は効果

〇シスプラチン通常療法

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

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

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

〇M-VAC 療法

尿路上皮癌

２．効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈シスプラチン通常療法〉

胆道癌での本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈シスプラチン通常療法〉

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

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

頭頸部癌には、Ｄ法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりＢ法を選択する。

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

食道癌には、Ｂ法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりＡ法を選択する。

子宮頸癌には、Ａ法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりＥ法を選択する。

神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌には、Ｅ法を選択する。

骨肉腫には、Ｇ法を選択する。

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

悪性胸膜中皮腫には、ペメトレキセドとの併用療法として、Ｈ法を選択する。

胆道癌には、ゲムシタビン塩酸塩との併用療法として、Ｉ法を選択する。

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

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

Ｃ法：シスプラチンとして 25～35mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 1 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

Ｄ法：シスプラチンとして 10～20mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

Ｅ法：シスプラチンとして 70～90mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

Ｆ法：シスプラチンとして 20mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

Ｇ法：シスプラチンとして 100mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

なお、Ａ～Ｇ法の投与量は疾患、症状により適宜増減する。

Ｈ法：シスプラチンとして 75mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

なお、Ｈ法の投与量は症状により適宜減量する。

Ｉ法：シスプラチンとして 25mg/m²（体表面積）を 60 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。

なお、Ｉ法の投与量は患者の状態により適宜減量する。

(2) 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

悪性骨腫瘍の場合

ドキソルビシン塩酸塩との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして 100mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。本剤単剤では、Ｇ法を選択する。

なお、投与量は症状により適宜減量する。

子宮体癌の場合

ドキソルビシン塩酸塩との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして 50mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量は症状により適宜減量する。

再発・難治性悪性リンパ腫の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、1 日量 100mg/m²（体表面積）を 1 日間持続静注し、少なくとも 20 日間休薬し、これを 1 クールとして投与を繰り返す。または 1 日量 25mg/m²（体表面積）を 4 日間連続持続静注し、少なくとも 17 日間休薬し、これを 1 クールとして投与を繰り返す。

なお、投与量及び投与日数は症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

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

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

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

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

〈M-VAC 療法〉

(3) メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩及びドキソルビシン塩酸塩との併用において、通常、シスプラチンとして成人 1 回 70mg/m^2（体表面積）を静注する。標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート 30mg/m^2 を 1 日目に投与した後に、2 日目にビンブラスチン硫酸塩 3mg/m^2、ドキソルビシン塩酸塩 30mg（力価）/m^2 及びシスプラチン 70mg/m^2 を静注する。15 日目及び 22 日目にメトトレキサート 30mg/m^2 及びビンブラスチン硫酸塩 3mg/m^2 を静注する。これを 1 コースとし、4 週毎に繰り返す。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

第Ⅰ相試験で得られた結果及び諸外国の投与量を参考として用量反応探索試験が行われた。

1．睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌 [3～7]

尿路性器悪性腫瘍患者 377 例（有効性解析対象症例：283 例、安全性解析対象症例：349 例）を対象に、①法（本剤 1 回 10～20mg/m^2 の 1 日 1 回、5 日間連続投与を 3 週毎に行う）、②法（本剤 1 回 50～100mg/m^2 の週 1 回投与を 3 週間毎に行う）、③法（本剤 1 回 15～30mg/m^2 を毎週 1 回投与する）の 3 方法で本剤を投与した結果、薬効及び副作用の両面から各投与法の至適投与量は、①法では 15～20mg/m^2、②法では 50～70mg/m^2、③法では 25～35mg/m^2 と考えられた。

2．頭頸部癌 [8, 9]

頭頸部癌患者 88 例（有効性解析対象症例：66 例、安全性解析対象症例：69 例）を対象に、①法（本剤 1 回 10mg/m^2 の 1 日 1 回、5 日連続投与を 3 週毎に行う）、②法（本剤 1 回 50mg/m^2 の投与を 3 週間毎に行う）の 2 方法で本剤を投与した結果、薬効及び副作用の両面から各投与法の至適投与量は、①法では 15～20mg/m^2、②法では 50～70mg/m^2 と考えられた。

3．非小細胞肺癌 [8, 10, 11]

非小細胞肺癌患者 115 例（有効性解析対象症例数：108 例、安全性解析対象症例数：112 例）を対象に、①法（本剤 1 回 10～20mg/m^2 の 1 日 1 回、5 日連続投与を 3 ～ 4 週毎に行う）、B 法（本剤 1 回 50～100mg/m^2 の投与を 3 ～ 4 週間毎に行う）の 2 方法で本剤を投与した結果、薬効及び副作用の両面から各投与法の至適投与量は、①法では 20mg/m^2、②法では 70～90mg/m^2 と考えられた。

４．食道癌[12,13]

食道癌患者 78 例（有効性解析対象症例：47 例、安全性解析対象症例：56 例）を対象に、①法（本剤１回 10～20mg/m^2 の１日１回、５日連続投与を３～４週毎に行う）、②法（本剤１回 50～100mg/m^2 の投与を３～４週間毎に行う）の２方法で本剤を投与した結果、薬効及び副作用の両面から各投与法の至適投与量は、①法では 15～20mg/m^2、②法では 50～70mg/m^2 と考えられた。

５．子宮頸癌[12]

子宮頸癌患者 62 例（有効性解析対象症例：39 例、安全性解析対象症例：39 例）を対象に、①法（本剤１回 10～20mg/m^2 の１日１回、５日連続投与を３～４週間毎に行う）、②法（本剤１回 50～100mg/m^2 の投与を３～４週間毎に行う）の２方法で本剤を投与した結果、薬効及び副作用の両面から各投与法の至適投与量は、①法では 15～20mg/m^2、②法では 70～90mg/m^2 と考えられた。

６．神経芽細胞腫[12]

神経芽細胞腫を中心とした組織型が明らかな小児悪性腫瘍患者 63 例（通行解析対象症例：48 例、安全性解析対象症例：56 例）を対象に、①法（本剤 50mg/m^2 を１日１回２日連続、３週毎に行う）、②法（大量間歇投与法：本剤 90mg/m^2 を週１回、３週毎に投与する）、③法（VCAP 療法：CPA/VCR/ADM/CDDP）、④その他のシスプラチン併用療法の４方法で本剤を投与した結果、薬効及び副作用、外国及び成人での用法・用量の面から、至適投与量は②法の１回 70～90 mg/m^2 と考えられた。

７．胃癌[14,15,16]

胃癌患者 127 例（有効性解析対象症例：93 例、安全性解析対象症例：97 例）を対象に、１回 70～100mg/m^2 を３～４週毎に行う方法で投与した結果、薬効及び副作用の両面から至適投与量は、１回 70～90mg/m^2 と考えられた。

下記疾患については以下の理由にて承認を取得した。

1) 小細胞肺癌、骨肉腫、尿路上皮癌に対する M-VAC 療法
「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に関する通知に基づき、承認取得

2) 胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)、悪性骨腫瘍及び子宮体癌、再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍(横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等)
抗がん剤併用療法等に係る一連の通知に基づき、承認取得

3) 胆道癌
文献情報等に基づく公知申請に基づく承認取得

(「Ⅴ．治療に関する項目」の「5. (3) 用量反応探索試験」を参照)

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

〈シスプラチン通常療法〉

7.1 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。

成人の場合

・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、投与量に応じて 500～1,000mL の生理食塩液又はブドウ糖-食塩液に混和し、2 時間以上かけて点滴静注する。なお、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。

・本剤投与終了後、1,000～2,000mL の適当な輸液を 4 時間以上かけて投与する。

・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。

なお、上記の処置よりも少量かつ短時間の補液法（ショートハイドレーション法）については、最新の「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン」等[17,18]を参考にし、ショートハイドレーション法が適用可能と考えられる患者にのみ実施すること。

小児の場合

・本剤投与前、300～900mL/m^2（体表面積）の適当な輸液を 2 時間以上かけて投与する。

・本剤投与時、投与量に応じて 300～900mL/m^2（体表面積）の生理食塩液又はブドウ糖-食塩液に混和し、2 時間以上かけて点滴静注する。なお、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。

・本剤投与終了後、600mL/m^2（体表面積）以上の適当な輸液を 3 時間以上かけて投与する。

・本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。

〈M-VAC 療法〉

7.2 本剤の投与時には腎毒性を軽減するために、7.1 項に準じた処置を行うこと。

５．臨床成績

（1）臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

米国における許可用量（単回投与法：50mg/m^{2}及び５日連投法：20mg/m^2）を目標に第Ⅰ相試験が実施された。

癌患者 89 例に対して、本剤を初回投与量３～８mg/m^{2}とし、単回投与で 64mg/m^2、５日間連投法で 30mg/m^2/日×５日まで増量可能とした。主な副作用は嘔気・嘔吐とそれに伴う食欲不振、倦怠感であり、これらの消化器症状は、単回投与では 50～60mg/m^{2}の投与においても耐えられたが、５日間連投法では 25～30mg/m^2 の投与において強く発現し、以後の反復投与実施は困難と考えられた。他にクレアチニンクリアランスの低下が認められ、白血球減少、血小板減少、貧血が反復投与例に多く見られた。以上の成績より、各種臨床試験検査を十分に行い、慎重に投与を行うことにより、単回投与法で 50mg/m^2、５日間連投法で 15～20mg/m^2/日×５日間の投与量は実施可能と判断された[19]。

(3) 用量反応探索試験

１．第Ⅱ相試験[5～9]

（対象疾患：睾丸腫瘍、膀胱癌、前立腺癌、腎腫瘍、腎盂・尿管腫瘍、卵巣癌、他）

目的	睾丸腫瘍、膀胱癌、前立腺癌、卵巣癌等を対象疾患として治験薬の有効性（奏効率、生存期間）、安全性を検討する。
対象疾患	睾丸腫瘍、膀胱癌、前立腺癌、腎腫瘍、腎盂・尿管腫瘍、卵巣癌、他
評価項目	奏効率、生存期間、安全性
効果判定基準	厚生省班研究報告「固形がん化学療法直接効果判定基準」
投与方法	・シスプラチン 10～20mg/m^2 を１日１回、５日連続投与し、３週毎に繰り返す（原則３コース以上） ・シスプラチン 50～100mg/m^{2}を週１回投与し、３週毎に繰り返す（原則３コース以上） ・シスプラチン 15～30mg/m^{2}を週１回投与（原則 10 回以上）
有効性解析対象症例数	睾丸腫瘍：45 例、膀胱癌：51 例、前立腺癌：58 例、腎腫瘍：21 例、腎盂・尿管腫瘍：11 例、卵巣癌：85 例、他 計 283 例
安全性解析対象症例数	睾丸腫瘍：55 例、膀胱癌：69 例、前立腺癌：63 例、腎腫瘍：25 例、腎盂・尿管腫瘍：18 例、卵巣癌：106 例、他 計 349 例

疾患別奏効率

疾患名	解析対象症例数	効果判定				解析対象症例数に対するCR+PR率（%）
		CR	PR	NC	PD	
睾丸腫瘍	45	8	23	9	5	31/45 (68.9)
膀胱癌	51	4	23	19	5	27/51 (52.9)
前立腺癌	58		11	42	5	11/58 (19.0)
腎腫瘍*	21		1	12	8	1/21 (4.8)
腎盂・尿管腫瘍	11	1	3	6	1	4/11 (36.4)
陰茎癌*	1				1	0/1
尿道腫瘍*	2			2		0/2
卵巣癌	85	7	42	22	14	49/85 (57.6)
子宮頸癌	2			2		0/2
子宮体癌	1		1			1/1
卵管癌*	1			1		0/1
クルケンベルグ腫瘍*	5		2	3		2/5

＊ 承認外の疾患であるが、本試験に組み入れられているため記載する。

安全性

副作用症状	発現例数（発現率%）	検査項目	異常発現例数（発現率%）
悪心・嘔気	310 (88.8)	貧血（赤血球減少又はHb減少）	97/344 (28.2)
嘔吐	273 (78.2)	白血球減少	108/341 (31.7)
食欲不振	262 (75.1)	血小板減少	65/311 (20.9)
下痢	30 (8.6)	BUN上昇	56/338 (16.6)
口内炎	2 (0.6)	血清クレアチニン上昇	30/334 (9.0)
発熱	3 (0.9)	クレアチニンクリアランス低下	59/180 (32.8)
全身倦怠感	124 (35.5)	血清Na異常	5/331 (1.5)
爪色変化	1 (0.3)	血清K異常	16/331 (4.8)
末梢神経症状	3 (0.9)	血清Cl異常	10/331 (3.0)
脱毛	10 (2.9)	AST（GOT）上昇	22/339 (6.5)
薬疹	3 (0.9)	ALT（GPT）上昇	18/335 (5.4)
眩暈	3 (0.9)	Al-P 上昇	4/329 (1.2)
耳鳴	19 (5.4)		
聴力異常	13 (3.7)		
悪感	1 (0.3)		
血管痛	1 (0.3)		
顔面浮腫	1 (0.3)		
皮膚紅潮	4 (1.1)		
胃部痛	2 (0.6)		

副作用解析対象症例数：349 例

臨床検査値異常：臨床検査の測定実施例数ごとの発現率を示す。

２．第Ⅱ相試験[10～13)]

（対象疾患：頭頸部癌、非小細胞肺癌、他）

目的	頭頸部癌、非小細胞肺癌と診断された症例等を対象とし、治験薬の有効性（奏効率、生存期間）、安全性を検討する。
対象疾患	頭頸部癌、非小細胞肺癌、他
評価項目	奏効率、生存期間、安全性
効果判定基準	（頭頸部癌） 日本頭頸部腫瘍学会「頭頸部がん治療効果判定基準」 （非小細胞肺癌） 日本肺癌学会「原発性ならびに転移性肺腫瘍の肺所見に対する化学療法及び放射線療法の腫瘍効果判定基準」
投与方法	（頭頸部癌） ・シスプラチン 10mg/m^{2}を１日１回、５日連続投与、３週毎に繰り返す（原則２コース） ・シスプラチン 50mg/m^{2}を１回投与し、３週毎に繰り返す（原則２コース） （非小細胞肺癌） ・シスプラチン 10～20mg/m^{2}を１日１回、５日連続投与、３～４週毎に繰り返す（原則２コース） ・シスプラチン 50～100mg/m^{2}を１回投与し、３～４週毎に繰り返す（原則２コース）
有効性解析対象症例数	頭頸部癌：66 例、非小細胞肺癌：108 例、他　計 181 例
安全性解析対象症例数	頭頸部癌：69 例、非小細胞肺癌：112 例、他　計 188 例

疾患別奏効率

疾患名	解析対象症例数	効果判定				解析対象症例数に対する CR+PR 率（%）	50%生存期間
		CR	PR	NC	PD		
頭頸部癌	66	2	15	41	8	17/66 (25.8)	全症例　243 日 CR+PR 例 567 日
大唾液腺癌*	6		2	4		2/6	—
甲状腺癌*	1			1		0/1	—
非小細胞肺癌	108	1	20	78	9	21/108 (19.4)	全症例　248 日 CR+PR 例 565.5 日

＊ 承認外の疾患であるが、本試験に組み入れられているため記載する。

安全性

副作用症状	発現例数 (発現率%)	検査項目	異常発現例数 (発現率%)
悪心・嘔気	146 (77.7)	貧血 (赤血球減少又は Hb 減少)	79/188 (42.0)
嘔吐	122 (64.9)	白血球減少	47/188 (25.0)
食欲不振	125 (66.5)	血小板減少	25/173 (14.5)
下痢	14 (7.4)	BUN 上昇	50/188 (26.6)
発熱	11 (5.9)	血清クレアチニン上昇	14/185 (7.6)
全身倦怠感	80 (42.6)	クレアチニンクリアランス低下	48/142 (33.8)
末梢神経症状	4 (2.1)	血清 Na 低下	14/166 (8.4)
脱毛	4 (2.1)	血清 K 低下	23/166 (13.9)
薬疹	3 (1.6)	血清 Cl 低下	12/166 (7.2)
耳鳴	3 (1.6)	血清 Ca 低下	3/117 (2.6)
聴力異常	2 (1.1)	血清 Fe 低下	2/20 (10.0)
眩暈	1 (0.5)	AST (GOT) 上昇	15/187 (8.0)
瘙痒感	1 (0.5)	ALT (GPT) 上昇	15/188 (8.0)
体重低下	1 (0.5)	Al-P 上昇	14/182 (7.7)
血圧低下	1 (0.5)	LDH 上昇	13/184 (7.1)
乏尿	2 (1.1)	総蛋白低下	19/175 (10.9)
腹痛	1 (0.5)	A/G 低下	4/137 (2.9)
		ZTT 上昇	1/86 (1.2)
		Audiogram 上の異常	4/43 (9.3)
		尿蛋白	13/158 (8.2)
		血尿	8/145 (5.5)

副作用解析対象症例数：188 例

臨床検査値異常：臨床検査の測定実施例数ごとの発現率を示す。

３．第Ⅱ相試験[14,15]

（対象疾患：食道癌、子宮頸癌、子宮体癌）

目的	病理組織学的に食道癌及び子宮頸癌及び子宮体癌と診断された症例を対象として有効性（奏効率、生存期間）、安全性を検討する。
対象疾患	病理組織学的に診断された食道癌（扁平上皮癌）、子宮頸癌及び子宮体癌、他
評価項目	奏効率、生存期間、安全性
効果判定基準	（食道癌） 食道疾患研究会「食道がん化学療法および放射線治療の直接効果判定基準」 （子宮頸癌/子宮体癌） 日本癌治療学会「子宮頸がんおよび体がん化学療法直接効果判定基準」
投与方法	・シスプラチン 10～20mg/m^{2}を１日１回５日連続投与し、３～４週毎に繰り返す（原則２コース以上） ・シスプラチン 50～100mg/m^{2}を１回投与し、３～４週毎に繰り返す（原則２コース以上）
有効性解析対象症例数	食道癌：47 例、子宮頸癌：39 例、子宮体癌：４例　計 90 例
安全性解析対象症例数	食道癌：56 例、子宮頸癌：39 例、子宮体癌：４例　計 99 例

疾患別奏効率

疾患名	解析対象症例数	効果判定					解析対象症例数に対する CR+PR 率（%）	50%生存期間
		CR	PR	NC	PD	不明		
食道癌	47		10	21	14	2	10/47 (21.3)	142 日
子宮頸癌	39	4	10	18	7		14/39 (35.9)	346 日
子宮体癌	4	1	2		1		3/4	―

安全性

副作用症状	発現例数 (発現率%)	検査項目	異常発現例数 (発現率%)
悪心・嘔気・嘔吐	68 (68.7)	貧血（赤血球減少又はHb減少）	39/99 (39.4)
食欲不振	70 (70.7)	白血球減少	37/99 (37.4)
下痢	6 (6.1)	リンパ球異常	8/68 (11.8)
発熱	8 (8.1)	血小板減少	19/92 (20.7)
全身倦怠感	56 (56.6)	BUN上昇	29/98 (29.6)
脱毛	8 (8.1)	血清クレアチニン上昇	17/96 (17.7)
耳鳴	1 (1.0)	クレアチニンクリアランス低下	30/43 (69.8)
聴力異常	4 (4.0)	フェノールスルホンフタレイン低下	12/32 (37.5)
頭痛	3 (3.0)	血清Na異常	4/95 (4.2)
疼痛	1 (1.0)	血清K異常	17/95 (17.9)
頬部発赤	1 (1.0)	血清Cl異常	12/94 (12.8)
手拳発赤	1 (1.0)	血清Ca異常	6/65 (9.2)
皮膚障害	2 (2.0)	血清Mg異常	1/3 (33.3)
帯状疱疹	1 (1.0)	AST (GOT) 上昇	12/99 (12.1)
		ALT (GPT) 上昇	10/99 (10.1)
		Al-P上昇	6/96 (6.3)
		LDH上昇	4/99 (4.0)
		総蛋白異常	7/95 (7.4)
		A/G異常	5/60 (8.3)
		Audiogram上の異常	1/11 (9.1)
		尿蛋白	14/80 (17.5)
		血尿	11/80 (13.8)

副作用解析対象症例数：99例

臨床検査値異常：臨床検査の測定実施例数ごとの発現率を示す。

４．第Ⅱ相試験[14)]

（対象疾患：神経芽細胞腫、他）

目的	神経芽細胞腫を中心とした組織型が明らかな小児悪性腫瘍を対象疾患として、有効性（奏効率、生存期間）、安全性を検討する。
対象疾患	組織型が明らかな神経芽細胞腫等の小児悪性腫瘍
評価項目	奏効率、生存期間、安全性
効果判定基準	厚生省班研究報告「固形がん化学療法直接効果判定基準」
投与方法	・２日間連続投与法：シスプラチン 50mg/m^2 を１日１回２日連続、３週毎投与 ・大量間歇投与法：シスプラチン 90mg/m^2 を週１回、３週毎に投与 ・VCAP 療法 ・その他のシスプラチン併用療法
有効性解析対象症例数	シスプラチン単独療法：14 例、VCAP 療法：27 例、その他のシスプラチン併用療法：７例　計 48 例
安全性解析対象症例数	シスプラチン単独療法：15 例、VCAP 療法：31 例、その他のシスプラチン併用療法：10 例　計 56 例

＊VCAP 療法：CPA/VCR/ADM/CDDP
CPA：シクロフォスファミド、VCR：ビンクリスチン、ADM：アドリアマイシン
CDDP：シスプラチン

疾患別奏効率

治療法	疾患名	解析対象症例数	効果判定				解析対象症例数に対する CR+PR 率（%）	50%生存期間
			CR	PR	NC	PD		
単独療法	神経芽細胞腫	8		3	3	2	3/8	260.5 日
	網膜芽腫*	2		1	1		1/2	
	脳腫瘍*	2		2			2/2	
	横紋筋肉腫*	1			1		0/1	
	胎児性癌*	1				1	0/1	
	計	14		6	5	3	6/14(42.9)	
VCAP 療法	神経芽細胞腫	24	5	14	4	1	19/24 (79.2)	446 日
	ウイルムス腫瘍*	1			1		0/1	
	膵癌*	1			1		0/1	
	悪性リンパ腫	1				1	0/1	
	計	27	5	14	6	2	19/27(70.4)	
その他の併用療法	神経芽細胞腫	4		1	2	1	1/4	
	脳腫瘍*	1	1				1/1	
	悪性リンパ腫	1				1	0/1	
	悪性 schwann 腫*	1		1			1/1	
	計	7	1	2	2	2	3/7	

＊ 承認外の疾患

安全性

副作用症状	異常発現例数（発現率%）		
	単独療法	VCAP 療法	その他の併用療法
悪心・嘔吐	10（66.7）	27(87.1)	10(100.0)
食欲不振	5（33.3）	6(19.4)	2（20.0）
下痢		3（9.7）	2（20.0）
腹痛		1（3.2）	
全身倦怠感	3（20.0）	2（6.5）	
発熱		3（9.7）	2（20.0）
出血傾向		1（3.2）	
血圧低下	1　(6.7)		
痙攣	1　(6.7)		
水中毒	1　(6.7)		
浮腫		1（3.2）	
眠気		1（3.2）	
聴力障害		1（3.2）	
難聴		1（3.2）	
耳鳴		1(10.0)	
脱毛	2（13.3）	6(19.4)	

副作用解析対象症例数：シスプラチン単剤療法 15 例、
VCAP 療法 31 例、その他併用療法 10 例

検査項目	異常発現例数（発現率%）		
	単独療法	VCAP 療法	その他の併用療法
赤血球減少	2/15 (13.3)	5/31 (16.1)	
Hb 減少	3/14 (21.4)	6/31 (19.4)	1/10 (10.0)
白血球減少	3/14 (21.4)	16/31 (51.6)	2/10 (20.0)
血小板減少	3/15 (20.0)	7/31 (22.6)	2/10 (20.0)
血沈異常		1/17 (5.9)	
BUN 上昇	1/15 (6.7)	1/31 (3.2)	3/10 (30.0)
血清クレアチニン上昇	1/15 (6.7)		1/10 (10.0)
クレアチニンクリアランス低下	5/7 (71.4)	2/9 (22.2)	2/3 (66.7)
FENa 異常	1/1(100.0)		
β2-マイクログロブリン			1/1 (100.0)
フェノールスルホンフタレイン低下			1/2 (50.0)
血清 Na 異常	2/15 (13.3)	1/29 (3.4)	1/10 (10.0)
血清 K 異常			1/10 (10.0)
血清 Cl 異常	1/15 (6.7)	1/28 (3.6)	
血清 Ca 異常			1/9 (11.1)
血清 Mg 異常	2/12 (16.7)	3/19 (15.8)	1/3 (33.3)
蛋白尿	1/15 (6.7)	2/28 (2.1)	3/10 (30.0)
血尿			1/10 (10.0)
尿糖			1/1 (100.0)
AST(GOT)上昇	3/15 (20.0)	8/31 (25.8)	3/10 (30.0)
ALT(GPT)上昇	3/15 (20.0)	5/31 (16.1)	3/10 (30.0)
ALP 上昇		1/30 (3.3)	
LDH 上昇		1/31 (3.2)	1/10 (10.0)
総蛋白減少	1/12 (8.3)		
CPK 異常		1/1(100.0)	
CRP 異常		1/1(100.0)	
FDP 異常		1/1(100.0)	
Audiogram 上の異常	1/2 (50.0)	2/8 (25.0)	
アミラーゼ上昇		1/1(100.0)	

(臨床検査の測定実施例数ごとの発現率を示す)

５．第Ⅱ相試験（対象疾患：胃癌）[16～18)]

目的	病理組織学的に胃癌と診断された症例を対象とし、治験薬の有効性（奏効率、生存期間）、安全性を検討する。
対象疾患	病理組織学的に胃癌と診断された症例
評価項目	奏効率、生存期間、安全性
効果判定基準	日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」
投与方法	シスプラチン 70～100mg/m^2 を１回投与し、３～４週毎に繰り返す（原則２コース以上）
有効性解析対象症例数	胃癌：93 例
安全性解析対象症例数	胃癌：97 例

奏効率

疾患名	解析対象症例数	効果判定					解析対象症例数に対する CR+PR 率（%）	50%生存期間
		CR	PR	MR	NC	PD		
胃癌	93		16	5	32	40	16/93 (17.2)	147 日

安全性

副作用症状	発現例数（発現率%）
悪心・嘔吐	70 (72.2)
食欲不振	70 (72.2)
下痢	11 (11.3)
全身倦怠感	33 (34.0)
発熱	8 (8.2)
頭痛	1 (1.0)
浮腫	1 (1.0)
胸痛	1 (1.0)
疼痛	1 (1.0)
聴力異常	2 (2.1)
耳鳴	1 (1.0)
脱毛	3 (3.1)
末梢神経障害	2 (2.1)
視力異常	1 (1.0)

検査項目	異常発現例数（発現率%）
貧血（赤血球減少又はHb減少）	25/97
白血球減少	28/97
ヘマトクリット値異常	21/97
リンパ球異常	12/90
血小板減少	20/96
BUN上昇	29/97
血清クレアチニン上昇	15/97
クレアチニンクリアランス低下	26/53
フェノールスルホンフタレイン低下	6/16
血清Na異常	7/96
血清K異常	6/96
血清Cl異常	5/95
血清Ca異常	3/74
血清Mg異常	4/20
AST（GOT）上昇	4/97
ALT（GPT）上昇	5/97
Al-P上昇	7/97
アミラーゼ異常	1/51
LDH上昇	9/97
総蛋白異常	6/97
A/G異常	5/76
Audiogram上の異常	1
尿蛋白	6/80
血尿	2/80

(臨床検査の測定実施例数ごとの発現率を示す)

以降の疾患については「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に関する通知、抗がん剤併用療法等に係る一連の通知及び文献情報等に基づく公知申請により効能・効果を取得した。

1．小細胞肺癌[20)]

「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」（平成 11 年２月１日発、研第４号、医薬審第 104 号）に関する通知を踏まえ、海外（ドイツ）における効能・効果の承認申請資料により、1999 年 12 月に効能・効果が追加された。

【単独療法の治療成績】

前治療を受けた小細胞肺癌患者を対象として、第Ⅱ相試験が実施された。シスプラチン 50mg/m^2 又は 75-120mg/m^2 を投与された 64 例において有効性の解析が実施され、奏効率 21.9%（14/64 例）、平均奏効期間 3.5 ヵ月が認められた。

癌種	患者数	前化学療法施行例	奏効例 CR+PR（%）	平均奏効期間
小細胞肺癌	64	集中的な併用化学療法施行例（64 例）	14（21.9）	3.5 ヵ月

【シスプラチンとの併用化学療法の治療成績】

小細胞肺癌 212 例を対象として、シスプラチンを含む多剤併用療法が検討された。CDDP/ETP/VCR/CPA/DXR 併用療法 80.6%（25/31 例）、CDDP/ETP/DXR 併用療法 89.2%（58/65 例）及び CDDP/DXR/VCR 併用療法 67.6%（23/34 例）の奏効率が認められた。

また、CDDP/ETP と DXR/CPA/VCR との連続療法又は交替療法で実施した場合には、小細胞肺癌に対する奏効率は 95.1%（78/82 例）となり、より有効性が高まることが示された。

併用化学療法	研究件数	患者数	奏効例 CR+PR（%）	奏効期間 生存期間
CDDP/ETP/VCR/CPA/DXR	1	31	25（80.6）	平均生存期間 18 ヵ月
CDDP/ETP/DXR	2	65	58（89.2）	CR：3.5～19＋ヵ月 PR：2～11 ヵ月
CDDP/DXR/VCR	1	34	23（67.6）	
CDDP/ETP と DXR/CPA/VCR との 連続療法又は交替療法	2	82	78（95.1）	平均生存期間 LD：20 ヵ月 ED：14 ヵ月

CDDP：シスプラチン、ETP：エトポシド、DXR：ドキソルビシン塩酸塩
CPA：シクロホスファミド水和物、VCR：ビンクリスチン塩酸塩

２．骨肉腫[20)]

「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」（平成 11 年２月１日発、研第４号、医薬審第 104 号）に関する通知を踏まえ、海外（ドイツ）における効能・効果の承認申請資料により、1999 年 12 月に効能・効果が追加された。

【シスプラチン単独療法の治療成績】

前治療を受けた骨肉腫患者（骨軟部腫瘍を含む）を対象として、第Ⅱ相試験が実施された。シスプラチン 100mg/m^2 又は（50mg/m^2 又は 75～120mg/m^2）が投与された 167 例において有効性の解析が実施され、奏効率 20.4%（34/167 例）が認められた。

癌種	患者数	前化学療法施行例	奏効例 CR+PR（%）	奏効期間
骨肉腫	167	併用化学療法 施行例（119 例）	34（20.4）	2～9 ヵ月

【シスプラチンとの併用化学療法の治療成績】

初回治療として、CDDP 20mg/m^2/DXR 60mg/m^2/VCR １～２mg/m^2 の併用療法を実施し、42.9%（9/21 例）の奏効率が認められた。

また、CPA/VCR/DXR/DTIC 併用療法に対して治療無効となった骨肉種（骨軟部腫瘍を含む）22 例対象として、シスプラチン 20mg/m^2 と IFM 40mg/kg との併用療法を実施した。奏効率 40.9%（９/22 例）が認められ、奏効期間の持続は２～８ヵ月だった。

併用化学療法	患者数	前化学療法施行例	奏効例 CR+PR（%）	奏効期間
CDDP/DXR/VCR	21	なし（初回治療）	10（47.6）	
CDDP/IFM	22	CPA/VCR/DXR/DTIC に対して治療無効例	9（40.9）	2～8 ヵ月

CDDP：シスプラチン、IFM：イホスファミド、DXR：ドキソルビシン塩酸塩
VCR：ビンクリスチン塩酸塩、DTIC：ダカルバジン

３．尿路上皮癌（M-VAC）[21]

尿路上皮癌治療において、1985 年に Memorial Sloan-Kettering Cancer Center のグループにより M-VAC 療法（メトトレキサート、ビンブラスチン、ドキソルビシン塩酸塩、シスプラチン併用療法）が開発、紹介されて以降（J Urol. 133(3)：403-407. 1985.）、検討が進められ、他の多剤併用療法（CISCA 療法：シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン、シスプラチン）に比べ奏効率及び奏効期間に優れていた（J Clin Oncol. 8(6)：1050-1055. 1990.）こと等から国内外で標準的治療として位置付けられてきた。

本邦においては、シスプラチン及びドキソルビシン塩酸塩は尿路上皮癌の効能・効果が承認されていたが、メトトレキサート及びビンブラスチンが承認されていなかったことから、日本泌尿器科学会から厚生労働省に対し「メトトレキサート、ビンブラスチン（M-VAC 療法）の尿路上皮癌に対する適応拡大」の要望書が提出され、2004 年１月に承認された。

４．胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）（BEP 療法）[22]

性腺原発（精巣、卵巣）及び、性腺外原発の胚細胞腫瘍に対するシスプラチン、エトポシド及びブレオマイシン塩酸塩を含む標準的な抗癌剤併用化学療法（BEP 療法）の有用性は既に海外において十分に検証されてきた。BEP 療法は、国際的に評価された複数の教科書やガイドラインに標準的なレジメンとして記載されており、また、国際的に信頼できる学術雑誌に相当数の使用実績が確認されている。また、本邦においても BEP 療法は既に適応外使用されており、関係学会から関係する要望書が提出されていた。

以上の経緯より、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）に対する BEP 療法は医学薬学上公知であると判断され、ブレオマイシン塩酸塩に関し承認して差し支えないと判断された。その上で、シスプラチン、エトポシドの両薬剤においては製造承認審査が必要であるとの判断により、製造承認申請がなされた。

審査の結果、申請された効能・効果及び用法・用量を追加承認して差し支えないと判断され、2004 年５月に承認された。

５．胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）（VeIP 療法）[23]

VeIP 療法（ビンブラスチン、イホスファミド及びシスプラチン併用療法）及び、VIP 療法（エトポシド、イホスファミド及びシスプラチン併用療法）の両治療レジメンは、国際的に評価された教科書に精巣腫瘍及び胚細胞腫瘍に化学療法を施行する際の標準的な救済療法のレジメンとして記載されていた（Cancer-Principles & Practice of Oncology 6th ed, Holland-Frei Cancer Medicine)。また、診療ガイドラインとして米国立がん研究所（National Cancer Institute）の PDQ Treatment Health Professionals に VIP 療法又は VeIP 療法を、胚細胞腫瘍に対する救済療法の第一選択として記載されていた。本邦においても、国内の抗がん剤適正使用のガイドライン（案）において、進行性精巣腫瘍の救済化学療法の選択は VIP 療法及び VeIP 療法であると記載されていた。

イホスファミド、ビンブラスチンの VeIP 療法を目的とした承認事項一部変更承認申請がなされた。VelP 療法に対するシスプラチンの申請は医学薬学上公知であるものとして、新たに試験を実施することなく申請が行われた。

審査の結果、申請された効能・効果及び用法・用量のもとで追加承認して差し支えないと判断され、2004 年 5 月に承認された。

６．悪性骨腫瘍（他の抗悪性腫瘍剤との併用療法として）[24]

骨肉腫に対して単剤で 20%以上の奏効率が報告されている抗がん剤はメトトレキサート（超大量メトトレキサート療法)、ドキソルビシン塩酸塩、シスプラチン、イホスファミドの４剤に過ぎなかった。

骨肉腫に対する化学療法として、大量メトトレキサート療法とドキソルビシンを中心にした化学療法と比較して、シスプラチン、ドキソルビシン併用化学療法は同等の奏効性を有しており（J Clin Oncol. 10(10)：1579-1591. 1992.、Lancet. 350(9082)：911-917. 1997.、J Clin Oncol. 6(2)：329-337. 1988.)、骨肉腫治療研究の随伴研究として行なわれた骨悪性線維性組織球腫に対する第Ⅱ相臨床試験の結果においても、骨肉腫以外の高悪性骨腫瘍、特に骨悪性線維性組織球腫に対する補助化学療法として有用性が確認された（J Chemother. 9(4)：293-299. 1997.、J Clin Oncol. 17(10)：3260-3269. 1999.)。シスプラチン単剤、シスプラチンとドキソルビシン塩酸塩との併用療法は、小児、若年者、成人の広い年齢層の悪性骨腫瘍患者に対して有効な化学療法として、国内外で汎用され、毒性についての情報集積は十分であり、化学療法に十分な知識・経験を持つ医師であれば、本剤とドキソルビシン併用療法で発生する骨髄抑制及び悪心･嘔吐、腎毒性に対する安全性は担保できると考えられた。

以上の結果より、本剤とドキソルビシン併用の悪性骨腫瘍に対する効能・効果及び用法・用量が 2005 年２月に承認された。

７．子宮体癌（AP 療法）[25)]

子宮体癌治療の主役は手術療法であり、進行 Ⅰ～Ⅱ期の子宮体癌の５年生存率は手術のみでも 85％以上が得られる（1979～1996 年 国立がんセンター中央病院）。化学療法の対象となるのは、進行・再発症例（手術不能なⅢ期以上の進行癌や再発期の癌）であるが、再発例がかなり少ないため、大規模な臨床試験のデータは、国内はもとより、海外でもそれほど多くはない。

子宮体癌に対する単剤での化学療法の奏効率で 20％を越えているのは、シスプラチン（CDDP）、カルボプラチン（CBDCA）、ドキソルビシン（ADM）、エピルビシン（EPI）、フルオロウラシル（5-FU）、パクリタキセル（TXL）の６剤のみであり、併用化学療法は、CAP 療法（CPA+ADM+CDDP）で 31～56%、AP 療法（ADM+CDDP）で 33～81％、CA 療法（CPA+ADM）で 31～46％と単剤に比較して良好な成績が得られている。

2002 年に AP 療法（ADM 60mg/m^2、CDDP 50mg/m^2）と TAP（Paclitaxel 160mg/m^2, day２、ADM 45mg/m^2, day１、CDDP 50mg/m^2, day１）の比較試験の結果が報告された（GOG177）。266 名が登録され、奏効率は AP 群 33％、TAP 群 57％と TAP 療法が優り、１年生存率でも AP 群 50％、TAP 群 59％と TAP 療法が AP 療法より有意（p=0.024）に優っていたが、TAP 療法の毒性が AP 療法よりも強かったため、TAP 療法が標準治療と結論されるには至らなかった（Proc Am Soc Clin Oncol. 807. 2002.）。

以上の結果から、現時点での子宮体癌に対する標準的化学療法は AP 療法であると考えられることより、本剤と ADR 併用の子宮体癌に対する効能・効果及び用法・用量が 2005 年２月に承認された。

８．再発・難治性悪性リンパ腫[26)]

再発 Aggressive NHL に対する Salvage regimen※には、EPOCH、DHAP、ESHAP、CEPP-B、MINE、IMVP-16 があるが、使用頻度の高いレジメンは DHAP、ESHAP である。各レジメンでの奏効率は 60～70％ほどであり、PR 未満の症例に対しては、再度の救援化学療法が必要となる。

我が国ではシスプラチンが未承認であることから、EPOCH もしくは、CHASE 療法が救援化学療法として多く実施されているが、これらのレジメンで救援に失敗したときには、DHAP、ESHAP などのシスプラチンを含むレジメンが必要となる。

以上により、再発・難治性悪性リンパ腫に対し本剤と他抗悪性腫瘍剤の併用の効能・効果及び用法・用量が 2005 年９月に承認された。

※Salvage regimen は以下の通り。
EPOCH（エトポシド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、プレドニゾロン）
DHAP（デキサメタゾン、シタラビン、シスプラチン）
ESHAP（エトポシド、メチルプレドニゾロン、シタラビン、シスプラチン）
CEPP-B（シクロホスファミド、エトポシド、プロカルバジン、プレドニゾロン、ブレオマイシン）
MINE（ミトキサントロン、イホスファミド、エトポシド、メスナ）
IMVP-16（イホスファミド、ミトキサントロン、VP-16（エトポシド））
CHASE（シクロホスファミド、シタラビン、エトポシド、デキサメタゾン）

９．小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発性悪性腫瘍、髄芽腫等）[22)]

本剤は、ほとんど全ての小児悪性固形腫瘍に対する第一ないし第二選択の併用療法に含まれる薬剤であり、小児悪性固形腫瘍に対して早急な適応取得が望まれる薬剤の一つであった。

小児悪性固形腫瘍において、科学的に議論しうるデータが収集可能な肝芽腫その他肝原発性悪性腫瘍、横紋筋肉腫、髄芽腫及び神経芽腫について文献収集を行い、本剤を用いた併用療法の科学的妥当性を示すデータが提出された。これらの根拠から、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、横紋筋肉腫、髄芽腫、神経芽腫等の小児悪性固形腫瘍に対して、本剤を含む併用化学療法の効能・効果及び用法・用量が 2005 年９月に承認された。

10. 悪性胸膜中皮腫[27)]

海外で行われた、ペメトレキセドとシスプラチンとの併用とシスプラチン単独投与を比較した第Ⅲ相臨床試験（H3E-MC-JMCH 試験）の結果に基づき、ペメトレキセドはシスプラチンとの併用で 2004 年２月、悪性胸膜中皮腫の治療薬として世界で初めて米国で承認された。その後、EU、カナダ、オーストラリア及びアジア諸国を含む 70 以上の国又は地域において承認されている。

日本においてもペメトレキセドとシスプラチンの併用で悪性胸膜中皮腫患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験（H3E-JE-ME01 試験）が開始された。推奨投与方法は、21 日を１コースとして第１日目に、ペメトレキセド 500mg/m^2 及び本剤 75mg/m^2 投与とされた。これまでに得られた国内外の臨床試験成績より、ペメトレキセドとシスプラチン併用の日本人での悪性胸膜中皮腫における有効性及び安全性に関し一定の評価ができると考え、製造販売承認申請が行われた。その結果、ペメトレキセドとシスプラチンの併用は悪性胸膜中皮腫に対する効能・効果及び用法・用量において追加承認して差し支えないと判断され、2007 年１月に承認された。

11. 胆道癌[28)]

シスプラチンとゲムシタビン塩酸塩との併用投与の有効性を検討した海外第Ⅱ相試験（ABC-01 試験）（Br J Cancer. 101(4)：621-627. 2009.）、海外第Ⅲ相試験（ABC-02 試験）（N Engl J Med. 362(14)：1273-1281. 2010.）、及び国内第Ⅱ相試験（Br J Cancer. 103(4)：469-474. 2010.）の成績より、胆道癌患者に対するシスプラチンとゲムシタビン塩酸塩の併用投与の有効性は国内外ともに示されてきた。また、国内外の教科書、ガイドライン等でも、切除不能又は転移性の胆道癌患者に対する一次治療の標準的治療として本剤とゲムシタビンの併用投与が推奨されていた。

本邦においては、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて医学薬学上公知と判断可能と考えられたことから、胆道癌に対するシスプラチン通常療法として 2011 年８月に効能追加が申請され、審査の結果、2012 年２月に承認された。

(4) 検証的試験

1)有効性検証試験　該当資料なし

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	「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　8. 副作用」の項を参照
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	該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

シスプラチンは白金原子を含む錯体の無機化合物の抗悪性腫瘍剤である。
誘導体：カルボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、ミリプラチン水和物
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

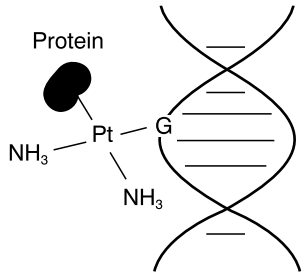
２．薬理作用

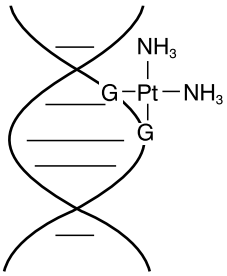
(1) 作用部位・作用機序

(1) 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[29]。
その結合様式は下図に示す３つの様式が考えられ、そのうちｂ又はｃの如く DNA 鎖の塩基と結合し、架橋を形成するとき細胞致死作用が最も強いと考えられる。

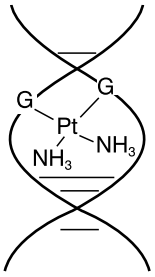
CDDP の DNA 結合様式

ａ．１つの DNA 塩基と蛋白との結合　　ｂ．１本の DNA 鎖の２つの塩基に結合





ｃ．２本の DNA 鎖のそれぞれの塩基に結合



(2) 殺細胞作用は濃度依存性及び時間依存性である（*in vitro*）[30]。
培養したエールリッヒ癌細胞に対して CDDP 又は他の抗癌剤を２時間及び 48 時間作用させ、癌細胞増殖を 50%阻害する薬剤作用濃度（IC_{50}）を求めた。
結果は次ページの表のとおりで、CDDP の殺細胞作用は濃度依存性であり、かつ、作用時間の延長によっても増大する。

エールリッヒ癌初代培養細胞に対するCDDP及び各種抗癌剤の増殖阻害活性

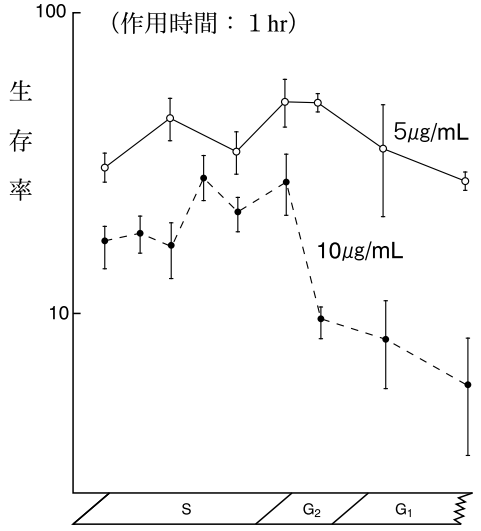
薬　　剤	作用時間 (時間)	IC_{50} (μg/mL)	IC_{50}の比 (２時間／48時間)	type
ＣＤＤＰ	2 48	0.25 0.035	7.1	Ⅰｂ
ネオカルチノスタチン	2 48	0.058 0.067	0.87	Ⅰａ
ブレオマイシン	2 48	33.0 5.9	5.6	Ⅰｂ
ペプロマイシン	2 48	23.0 6.1	3.8	Ⅰｂ
アドリアマイシン	2 48	1.6 0.17	9.4	Ⅰｂ
マイトマイシンＣ	2 48	34.0 2.2	15.5	Ⅰｂ
５－フルオロウラシル	2 48	2.5 0.072	34.7	Ⅱａ
シトシンアラビノシド	2 48	1.3 0.011	118.2	Ⅱｂ

type Ⅰａ：濃度依存性速効性作用群
type Ⅰｂ：濃度依存性速効性かつ遅効性作用群
type Ⅱａ：制限付時間依存性作用群
type Ⅱｂ：時間依存性作用群　　（日本化薬総合研究所）

(3) 殺細胞作用は細胞周期相に対して非特異的である（*in vitro*）[31]。

同調培養したヒトリンフォーマ細胞（T cell）の各相に対する殺細胞作用を検討した結果、下図の如く高用量の場合G_1期にある細胞は相対的に感受性が高いが、一般的には細胞周期に対して非特異的な殺細胞作用を有するものと考えられる。

細胞周期各期に対するCDDPの殺細胞効果

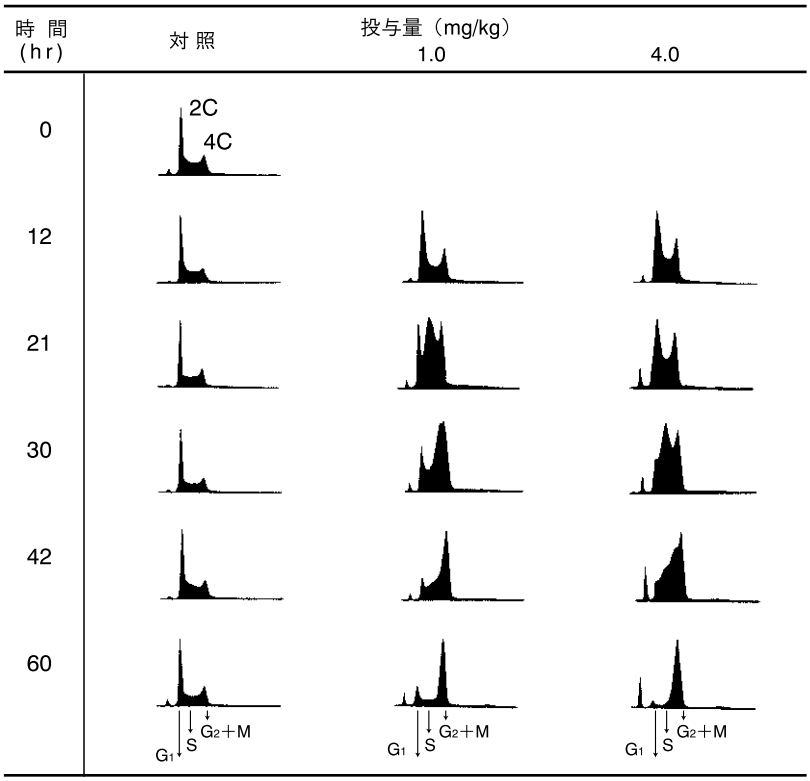


(4) 細胞周期内進行のG_2期をブロックする（*in vivo*）[32]。

エールリッヒ癌細胞をマウスの腹腔内に移植し、その３日後に生理食塩液（対照）及びCDDP（1.4mg/kg）を腹腔内に投与した。

経時的に腹水癌細胞を採取して、flow cytometryにより解析した結果、下図の如くDNA分布パターンが著明に変動した。CDDP投与後、６時間以降にＳ期、G_2＋M期の細胞数が増加し、次いで12時間後にG_1期ないしG_1-Ｓ境界に細胞蓄積が認められた。この部分同調化された細胞集団は、延長したＳ期を進行した後G_2＋M期に蓄積された。

このDNA分布パターンの変動は、CDDPが投与初期においてＳ期の延長とG_2期のブロックを、時間経過とともに更にG_1期ないしG_1-Ｓ境界でのブロックを惹起することによるものと考えられる。



［日本化薬総合研究所］

(2) 薬効を裏付ける試験成績

(1) 抗腫瘍スペクトラム（*in vivo*）[30]。

CDDP は各種可移植系腫瘍に対して腹腔内投与により、優れた抗腫瘍作用を示した。

マウス可移植腫瘍に対する CDDP の抗腫瘍作用

腫瘍系（移植部位）	至適投与量 (mg/kg)	投与スケジュール (移植日を day0 とする)	効　果 (T/C %)
L1210 白血病（ip）	2.0	day1-9（ip）	194*
L1210 白血病（ip）	8.0	day1-9（po）	110*
P388 白血病（ip）	2.0	day1-9（ip）	250*
エールリッヒ癌（ip）	1.2	day0-9（ip）	255*
B16 メラノーマ（ip）	1.2	day0-9（ip）	144*
エールリッヒ癌（sc）	4.0	day1-3（ip）	22**
WHT 扁平上皮癌（sc）	1.5	day1-7（ip）	62**
Colon38 大腸癌（sc）	8.0	day2,9（ip）	9**

＊T/C：(処置群平均生存日数/対照群平均生存日数) ×100

＊＊T/C：(処置群平均腫瘍重量/対照群平均腫瘍重量) ×100（日本化薬総合研究所）

(2) 他の抗癌剤との併用で相乗効果を示す（*in vivo, in vitro*）[33]。

Schabel らは種々の抗癌剤との併用効果を、マウス白血病Ｌ1210 などを用いて検討し、そのほとんどに優れた相乗効果の得られることを報告している。

CDDP と他抗癌剤との併用効果

併　用　薬　剤	実　験　系	評　価
シクロホスファミド	ザルコーマ 180	相乗的か相加的
シクロホスファミド	細網肉腫	相乗的
シクロホスファミド	FANFT 誘発膀胱癌	相乗的
シクロホスファミド	DMBA 誘発乳癌	相乗的
シクロホスファミド	L1210 白血病	相乗的
イホスファミド	L1210 白血病	相乗的
DTIC	L1210 白血病	相乗的
シトシンアラビノシド	L1210 白血病	相乗的
ヒドロキシウレア	L1210 白血病	やや相加的以上
５－フルオロウラシル	L1210 白血病	相乗的
メソトレキサート	L1210 白血病	相乗的
ブレオマイシン	B16 メラノーマ	相乗的
アドリアマイシン	ザルコーマ 180	相乗的
ビンクリスチン	L1210 白血病	相乗的
ビンブラスチン	L1210 白血病	相乗的
シクロホスファミド＋アドリアマイシン	L1210 白血病	相乗的
シクロホスファミド＋シトシンアラビノシド	L1210 白血病	相乗的
シクロホスファミド＋メトトレキサート	L1210 白血病	相乗的

〔Kettering-Mayer Laboratory, Southern Research Institute〕

(3) 他の抗癌剤との交叉耐性（*in vivo*）[33]。

CDDP の交叉耐性

種々の抗癌剤に耐性のＬ1210 白血病及びＰ388 白血病株は、メルファラン耐性株を除き、CDDP に対して交叉耐性を示さなかった。

L1210 及び P388 抗癌剤耐性株に対する CDDP 又は他の抗癌剤の抗腫瘍作用

薬　剤　名	対照	シクロホスファミド耐性	メルファラン耐性	BCNU 耐性	シスプラチン耐性
〔L1210〕					
CDDP	4	4	0	5	0
シクロホスファミド	6	0	4	6	5
メルファラン	6	4	2	6	5
BCNU	＞6	＞6	6	2	0
〔P388〕					
CDDP	6	6	0	－	0
シクロホスファミド	＞6	0～2	7	－	－
メルファラン	＞6	＞6	1	－	－
BCNU	＞6	＞6	7	－	－

P388 抗癌剤耐性株に対する CDDP 及び他の抗癌剤の抗腫瘍作用

薬　剤　名	投与スケジュール	対照	ビンクリスチン耐性	アドリアマイシン耐性	アクチノマイシンD耐性
CDDP	1/日×5	6	4	6	6
ビンクリスチン	1/4 日×3	＞6	0	0	0
アドリアマイシン	単回	＞6	4	2	5
アクチノマイシンD	単回	5	3	1	2

＊表中の数字は薬剤投与前に比較して薬剤投与後に生細胞数が $1/10^n$ に減少したときのｎを示す。すなわち４は１万分の１、６は 100 万分の１に生細胞数が減少したことを示す。〔Kettering-Mayer Laboratory, Southern Research Institute〕

(3) 作用発現時間・持続時間

該当しない

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

１．血中濃度の推移

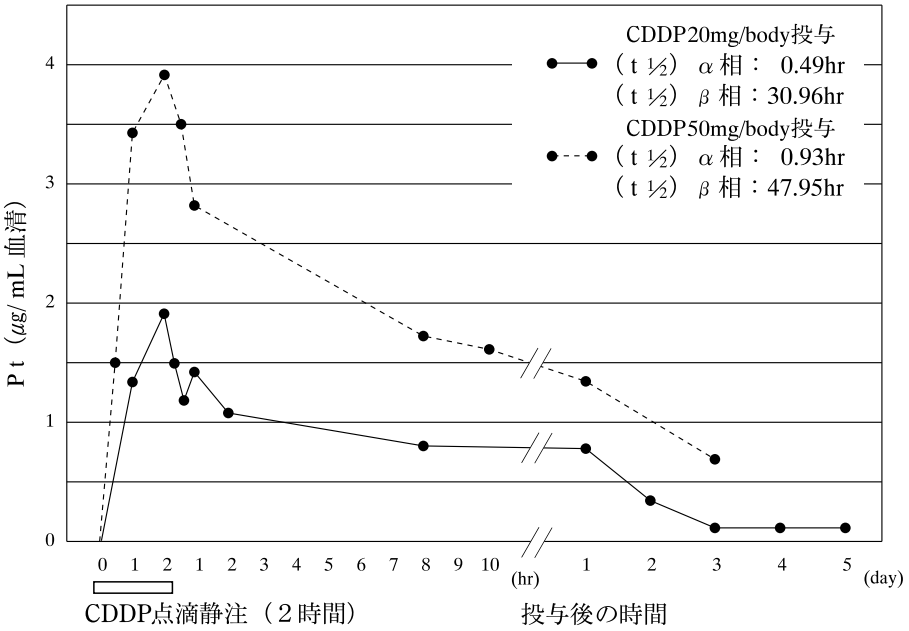
（1）治療上有効な血中濃度

該当資料なし

（2）臨床試験で確認された血中濃度[34)]

婦人科癌の患者に、CDDP20mg/body 及び 50mg/body を単回点滴静注（２時間）した時の血清中濃度を測定すると、血清中濃度は投与終了時に最高値に達し、20mg/body 投与で２μg/mL，50mg/body 投与で４μg/mL を示し、その後２相性の減衰曲線を示した。

CDDP単回投与時の血清中濃度（ヒト、20mg/body、50mg/body iv）



（3）中毒域

該当資料なし

（4）食事・併用薬の影響

食事の影響については該当しない。
併用薬の影響については、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　７．相互作用」の項を参照のこと。

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	該当資料なし
(2) パラメータ変動要因	該当資料なし
４．吸収	該当しない
５．分布	
(1) 血液－脳関門通過性	該当資料なし ＜動物実験（ラット）＞[35] CDDP を正常ラットに単回投与及び連続投与することにより脳への分布がほとんど認められなかったことから、本剤は血液脳関門を通過しないものと考えられる。
(2) 血液－胎盤関門通過性	該当資料なし ＜動物実験（ラット）＞[35] CDDP を妊娠 20 日目のラットに投与したときの胎仔への移行は、投与量の約 0.5%であった。 また、羊水中濃度は測定限界以下であったが、胎盤での濃度は血漿中濃度を上回り、24 時間後においても、その濃度を維持していることから、胎盤において胎仔への CDDP の移行を阻止しているものと推察される。
(3) 乳汁への移行性	母乳中へ移行することが報告されている[36]。
(4) 髄液への移行性	該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜動物実験（ラット）＞[35)]

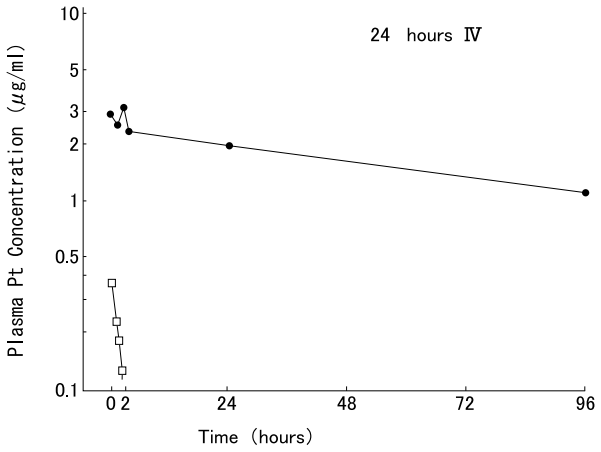
正常雄性ラット（n＝３）並びに妊娠ラット（n＝３）の静脈内に２mg/kg のシスプラチンを１回投与したときの組織・臓器内濃度を測定した。シスプラチンは、投与 30 分後では腎臓、膀胱、肝臓、大腿骨、副腎及び小腸内容物中で血漿中よりも高い濃度を示し、膀胱、前立腺、卵巣にシスプラチンの高い濃度が認められたが、睾丸では低濃度しか検出されなかった。

シスプラチン単回投与時の組織、臓器内濃度（ラット、２mg/kg iv）

組織・臓器		シスプラチン（μg/g or μg/mL）						
		時　間						
		0.5	1	2	4	24	48	168
正常雄性ラット	血　漿	2.11	0.85	0.99	0.58	0.45	0.18	＜0.15
	皮　膚	1.11	1.14	1.31	1.75	2.09	0.74	0.38
	副　腎	3.18	1.83	4.27	1.42	3.41	1.38	1.44
	膀　胱	11.69	4.20	1.63	1.90	1.55	0.80	0.95
	前立腺	1.66	0.49	0.82	1.61	0.79	1.50	0.76
	睾　丸	0.20	0.08	0.11	0.09	0.10	0.16	0.09
	胃	1.90	0.81	1.06	1.03	0.67	0.33	0.25
	腎　臓	14.13	7.78	11.03	5.73	7.23	6.70	2.76
	肝　臓	3.87	2.70	2.67	2.45	2.18	1.93	1.08
	軟　骨	0.89	1.17	0.98	1.32	1.80	5.44	1.40
	肺　臓	0.94	1.26	1.53	0.89	0.69	0.76	0.41
	食　道	0.81	0.69	1.84	1.66	2.19	2.28	1.23
	脳	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	大腿骨	3.27	2.22	2.50	2.61	2.02	2.04	1.65
	小腸内容物	3.02	6.13	5.53	1.40	0.38	0.08	＜0.1
妊娠ラット	血　漿	0.60	0.57	0.59	0.13	＜0.15		
	卵　巣	0.79	0.94	1.35	1.55	0.72		
	子　宮	1.48	1.22	0.94	1.17	0.91		
	胎　児	0.14	0.11	0.14	0.07	0.04		
	胎　盤	0.97	0.88	0.54	0.48	1.20		

(6) 血漿蛋白結合率

頭頸部癌患者にCDDP（80 mg/body）を24時間持続投与(i.v.)した時の血中非蛋白結合Platinum（Pt）濃度は総Pt濃度の10%以下で、約90%は血中蛋白と結合していた。非結合Pt濃度は投与終了後、急速に低下し2時間後には測定限界（0.1μg/mL）まで低下した[37]。



24時間持続投与（CDDP 80 mg/body　i.v.）後の血中Platinum濃度（代表例）
●：総Pt濃度　□：非蛋白結合Pt濃度　Time：投与終了よりの時間

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

該当しない

(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

活性はみられない。

７．排泄

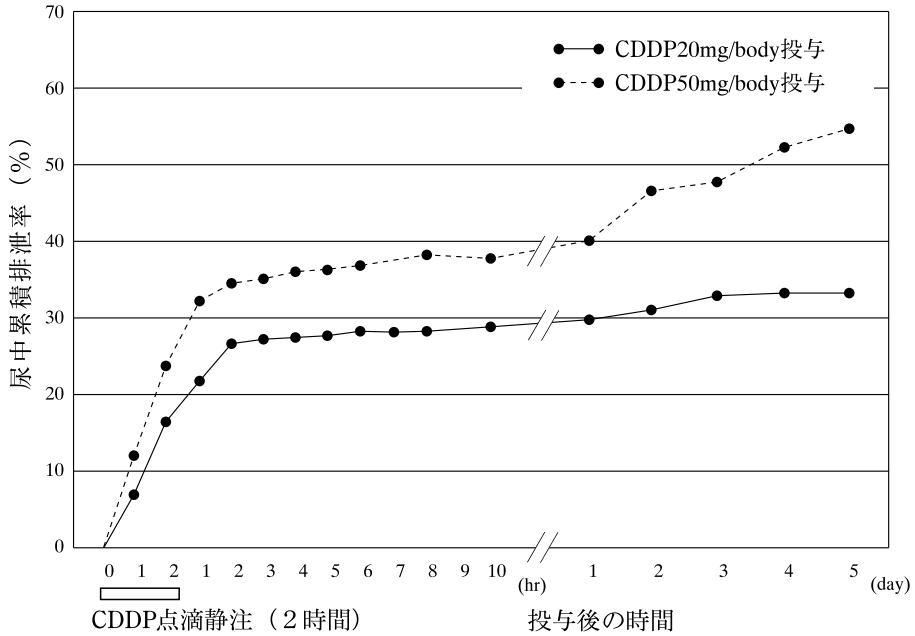
排泄部位及び経路

主に腎から排泄される。（尿中排泄）

排泄率[34)]

婦人科癌の患者に、CDDP20mg/body 及び 50mg/body を単回点滴静注（２時間）した時の尿中累積排泄率を測定すると投与後 24 時間では 20mg/body 投与で約 30%、50mg/body 投与では約 40%であり、投与後５日目までのそれぞれの累積排泄率は約 33%、約 55%であった。

CDDP単回投与時の尿中累積排泄率（ヒト、20mg/body、50mg/body iv）



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。

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。］［9.2.1 参照］

2.2 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

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の「2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の「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 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。

8.2 腎障害、骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（腎機能検査、血液検査、肝機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。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。[11.1.1、11.1.2、11.1.7、11.1.12 参照]

8.3 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

8.4 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。

8.5 投与量の増加に伴い聴器障害の発現頻度が高くなり、特に 1 日投与量では 80mg/m^2 以上で、総投与量では 300mg/m^2 を超えるとその傾向は顕著となるので十分な観察を行い投与すること。[11.1.4 参照]

8.6 高血糖、糖尿病の悪化があらわれることがあるので、血糖値や尿糖に注意するなど観察を十分に行うこと。[11.1.15 参照]

〈シスプラチン通常療法〉

8.7 胆道癌に本剤を使用する際には、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：シスプラチン（胆道癌）」等）を熟読すること。

8.8 再発・難治性悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献（「抗がん剤報告書：シスプラチン（悪性リンパ腫）」等）を熟読すること。

8.9 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献（「抗がん剤報告書：シスプラチン（小児悪性固形腫瘍）」等）を熟読すること。

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.特定の背景を有する患者に関する注意

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。

9.1.2 聴器障害のある患者

聴器障害を増悪させることがある。

9.1.3 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。

9.1.4 水痘患者

致命的全身症状があらわれるおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。[2.1 参照]

9.2.2 腎障害のある患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

副作用が強くあらわれることがある。

(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。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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]

9.4.2 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。[15.2.1 参照]

9.4.3 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。[15.1.3 参照]

【解説】

9.4.1　女性の卵母細胞が完全に成熟して妊娠可能となるまで６ヵ月間を要すると報告されている[38)]。本剤投与終了後の避妊期間として、最後の投与日から少なくとも 14 ヵ月間を目安とすること。なお、避妊期間については、FDA のガイダンス（Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations）を参考に算出した（女性：５×薬剤の半減期＋６ヵ月）。

〈参考〉海外の添付文書における避妊期間

・米国：投与中及び投与終了後は 14 ヵ月間の避妊を推奨している。

・欧州：投与中及び投与終了後は６ヵ月間の避妊を推奨している。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6.（5）妊婦」を参照。

9.4.2 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ヵ月以上から数サイクルに相当する１年以上まで報告されている[39～41]。本剤投与終了後の避妊期間として、最後の投与日から少なくとも 11 ヵ月間を目安とすること。なお、避妊期間については、FDA のガイダンス（Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations）を参考に算出した（男性：５×薬剤の半減期＋３ヵ月）。

〈参考〉海外の添付文書における避妊期間

・米国：投与中及び投与終了後は 11 ヵ月間の避妊を推奨している。

・欧州：投与中及び投与終了後は６ヵ月間の避妊を推奨している。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「12.（2）非臨床試験に基づく情報」を参照。

9.4.3 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「12.（1）臨床使用に基づく情報」を参照。

（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。妊娠中に本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用された患者で、児の奇形及び胎児毒性[42]が報告されている。また、動物実験で、ラットにおいて催奇形性、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、マウスにおいて催奇形性、胎児致死作用が報告されている。[2.3、9.4.1 参照]

（6）授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中に移行することが報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 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。外国で、聴器障害が高頻度に発現するとの報告がある。

9.7.2 小児の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、併用療法に付随する消化器障害、骨髄抑制、肺障害等の発現に十分注意し、慎重に投与すること。

9.7.3 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制、腎機能障害の発現に十分注意し、慎重に投与すること。また、血球貪食症候群、好酸球増多、心嚢液貯留、ファンコニー症候群、小脳出血、脳浮腫、てんかん、骨肉腫、非ホジキンリンパ腫、無月経、呼吸窮迫症候群等が発現したとの報告があるので、発現に十分注意し、慎重に投与すること。

(8) 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。

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. 相互作用

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
抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制を増強することがある。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。	骨髄抑制作用を有する。
放射線照射	骨髄抑制を増強することがある。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。	骨髄抑制作用を有する。
	胸部への放射線照射の併用療法を行った場合に、重篤な皮膚炎、食道炎、嚥下障害又は肺臓炎が発現したとの報告がある。患者の状態を観察しながら、肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止すること。	機序不明 動物試験（マウス）で本剤による放射線感受性増加が認められている。
パクリタキセル	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。本剤をパクリタキセルの後に投与すること。	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。
	末梢神経障害が増強するおそれがある。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。	末梢神経障害を有する。
アミノグリコシド系抗生物質 ストレプトマイシン ゲンタマイシン アミカシン　　等 バンコマイシン フロセミド	腎障害及び聴器障害が増強されることがある。	腎障害及び聴覚障害を有する。
アムホテリシンB（注射剤）	腎障害が増強されることがある。	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。	機序不明
ピレタニド		聴覚障害を有する。
フェニトイン	フェニトインの血漿中濃度が低下したとの報告がある。	機序不明

８．副作用

11. 副作用

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。

（1）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 **急性腎障害**（頻度不明）

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。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。[8.2 参照]

11.1.2 **骨髄抑制**

汎血球減少（頻度不明）、貧血（30.8%）、白血球減少（40.0%）、好中球減少（頻度不明）、血小板減少（19.5%）等があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.3 **ショック**（頻度不明）、**アナフィラキシー**（0.1%未満）

チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 **聴力低下・難聴**（2.8%）、**耳鳴**（3.3%）

高音域の聴力低下、難聴、耳鳴等があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.5 **うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲**（すべて頻度不明）

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。

11.1.6 **脳梗塞**（頻度不明）、**一過性脳虚血発作**（頻度不明）

11.1.7 **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。[8.2 参照]

11.1.8 **心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、不整脈**（すべて頻度不明）

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、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。

11.1.9 **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。

11.1.10 **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ことがある。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。

11.1.11 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）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。

11.1.12 劇症肝炎（頻度不明）、**肝機能障害**（頻度不明）、**黄疸**（0.1%未満）［8.2参照］

11.1.13 消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔（すべて頻度不明）

11.1.14 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。

11.1.15 高血糖（頻度不明）、**糖尿病の悪化**（頻度不明）
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。［8.6参照］

11.1.16 横紋筋融解症（頻度不明）
CK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。

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 静脈血栓塞栓症（頻度不明）
肺塞栓症、深部静脈血栓症等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

(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・嘔吐注)(85.3%)、食欲不振(74.6%)	下痢、口内炎	イレウス、腹痛	便秘、腹部膨満感、口角炎
過敏症		発疹		ほてり
精神神経系		末梢神経障害（しびれ、麻痺等)、頭痛	痙攣	言語障害、味覚異常、意識障害、見当識障害、レールミッテ徴候
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇		ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇
循環器				動悸、頻脈、心電図異常、レイノー様症状
電解質		血清ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、マグネシウム等の異常		テタニー様症状、血清リン異常
皮膚	脱毛（24.4%)		そう痒、色素沈着	紅斑
その他	全身倦怠感(42.0%)	発熱、吃逆	眩暈、疼痛、全身浮腫、血圧低下、胸痛	注射部位反応（発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結等)、血圧上昇、高尿酸血症、脱水

注）処置として制吐剤等の投与を行う。

副作用の発現頻度は承認外の効能・効果及び用法・用量の症例を含む。

【解説】

過敏症：薬疹等の過敏症状があらわれることがあるので慎重に投与すること。症状があらわれた場合には、投与を中止し、エピネフリン、コルチコステロイド、抗ヒスタミン剤などにより適切な処置を行うこと。

◆副作用頻度一覧表等

承認時までの調査と市販後の使用成績調査に分け、表１に記載した。

１）悪心・嘔気、嘔吐及び食欲不振が高率に認められた。これらの副作用は投与開始直後から始まり、長い例で投与後２～３日持続するが、その後回復し可逆的であった。

２）聴力異常はオーディオグラム上の高音域（4,000～8,000Hz）における聴力低下であり、一般に軽度であった。

表１　副作用の種類と発現率

対象＼時期	承認時迄の調査	市販後調査の累計	合計
調査症例数	1,339	7,448	8,787

副作用の種類	副作用発現件数（%）		
胃腸系障害			
嘔気・嘔吐	1,142 (85.3)	5,417 (72.7)	6,559 (74.6)
食欲不振	999 (74.6)	4,463 (59.9)	5,462 (62.2)
下　痢	100 (7.5)	422 (5.7)	522 (5.9)
口内炎	26 (1.9)	191 (2.6)	217 (2.5)
便　秘	－	71 (1.0)	71 (0.8)
胸やけ	－	7 (0.09)	7 (0.08)
腹　痛	7 (0.5)	36 (0.5)	43 (0.5)
イレウス	3 (0.2)	15 (0.2)	18 (0.2)
口唇腫脹・口唇炎	－	8 (0.1)	8 (0.09)
消化管出血	－	8 (0.1)	8 (0.09)
吃　逆	19 (1.4)	17 (0.2)	36 (0.4)
腹部膨満	－	3 (0.04)	3 (0.03)
舌　炎	－	1 (0.01)	1 (0.01)
耳下腺腫大	－	1 (0.01)	1 (0.01)
アミラーゼ上昇	－	2 (0.03)	2 (0.02)
全身障害			
全身倦怠感	562 (42.0)	2,493 (33.5)	3,055 (34.8)
発　熱	63 (4.7)	48 (0.6)	111 (1.3)
ほてり	－	25 (0.3)	25 (0.3)
胸　痛	2 (0.1)	10 (0.1)	12 (0.1)
疼　痛	3 (0.2)	17 (0.2)	20 (0.2)
浮　腫	6 (0.4)	36 (0.5)	42 (0.5)
悪　寒	1 (0.07)	－	1 (0.01)
体重減少	46 (3.4)	7 (0.09)	53 (0.6)
アナフィラキシーショック	1 (0.07)	－	1 (0.01)
	－	3 (0.04)	3 (0.03)
下肢脱力感	－	1 (0.01)	1 (0.01)

副作用の種類	副作用発現件数（%）		
	承認時迄の調査	市販後調査の累計	合計
皮膚付属器障害			
脱　毛	327 (24.4)	1,935 (26.0)	2,262 (25.7)
発　疹	26 (1.9)	28 (0.4)	54 (0.6)
爪色変化	1 (0.07)	3 (0.04)	4 (0.05)
皮膚肥厚・硬化	4 (0.3)	2 (0.03)	6 (0.07)
帯状疱疹	2 (0.1)	1 (0.01)	3 (0.03)
色素沈着	10 (0.7)	5 (0.07)	15 (0.2)
発汗・冷汗	－	5 (0.07)	5 (0.06)
瘙　痒	2 (0.1)	5 (0.07)	7 (0.08)
皮膚障害	2 (0.1)	12 (0.2)	14 (0.2)
神経系障害			
嗄　声	－	2 (0.03)	2 (0.02)
不随意運動	－	2 (0.03)	2 (0.02)
感覚異常	－	1 (0.01)	1 (0.01)
頸部牽引感	－	1 (0.01)	1 (0.01)
対麻痺	－	1 (0.01)	1 (0.01)
テタニー	－	1 (0.01)	1 (0.01)
不　穏	－	1 (0.01)	1 (0.01)
末梢神経障害	39 (2.9)	110 (1.5)	149 (1.7)
頭痛・頭重感	18 (1.3)	50 (0.7)	68 (0.8)
眩暈	9 (0.7)	13 (0.2)	22 (0.3)
意識障害	－	8 (0.1)	8 (0.09)
視力異常	1 (0.07)	7 (0.09)	8 (0.09)
錐体外路症状	－	2 (0.03)	2 (0.02)
言語障害	－	9 (0.1)	9 (0.1)
不　眠	－	4 (0.05)	4 (0.05)
傾　眠	1 (0.07)	1 (0.01)	2 (0.02)
神経過敏	1 (0.07)	2 (0.03)	3 (0.03)
精神障害	－	11 (0.1)	11 (0.1)
痙　攣	1 (0.07)	13 (0.2)	14 (0.2)
後弓反射	1 (0.07)	－	1 (0.01)
聴覚障害			
耳　鳴	44 (3.3)	103 (1.4)	147 (1.7)
聴力異常	37 (2.8)	83 (1.1)	120 (1.4)
その他			
感　染	3 (0.2)	86 (1.2)	89 (1.0)
出血傾向	2 (0.1)	47 (0.6)	49 (0.6)
汎血球減少	－	4 (0.05)	4 (0.05)
造血器障害	－	1,652 (22.2)	1,652 (18.8)
筋肉痛	5 (0.4)	4 (0.05)	9 (0.1)
関節痛	－	7 (0.09)	7 (0.08)
血管痛・静脈炎	7 (0.5)	5 (0.07)	12 (0.1)
静脈血栓	－	1 (0.01)	1 (0.01)

副作用の種類	副作用発現件数（%）		
	承認時迄の調査	市販後調査の累計	合計
その他			
血圧上昇	－	2 (0.03)	2 (0.02)
血圧低下	2 (0.1)	3 (0.04)	5 (0.06)
起立性低血圧	－	1 (0.01)	1 (0.01)
心障害	1 (0.07)	38 (0.5)	39 (0.4)
肺障害	15 (1.1)	28 (0.4)	43 (0.5)
顔面蒼白	－	1 (0.01)	1 (0.01)
咽頭痛	1 (0.07)	4 (0.05)	5 (0.06)
くしゃみ	－	1 (0.01)	1 (0.01)
咽頭水腫	－	1 (0.01)	1 (0.01)
鼻　閉	－	2 (0.03)	2 (0.02)
肝不全	－	4 (0.05)	4 (0.05)
黄　疸	1 (0.07)	－	1 (0.01)
肝障害	－	55 (0.7)	55 (0.6)
肝腫大	－	1 (0.01)	1 (0.01)
腎機能障害	－	407 (5.5)	407 (4.6)
急性腎不全	－	7 (0.09)	7 (0.08)
血　尿	－	2 (0.03)	2 (0.02)
尿蛋白増加	－	2 (0.03)	2 (0.02)
尿検査異常	－	1 (0.01)	1 (0.01)
排尿障害	－	10 (0.1)	10 (0.1)
頻　尿	－	3 (0.04)	3 (0.03)
無尿・乏尿	2 (0.1)	8 (0.1)	10 (0.1)
尿崩症	－	1 (0.01)	1 (0.01)
代謝性アシドーシス	－	1 (0.01)	1 (0.01)
口　渇	－	4 (0.05)	4 (0.05)
水中毒	1 (0.07)	－	1 (0.01)
無精子症	1 (0.07)	－	1 (0.01)
味覚異常	－	3 (0.04)	3 (0.03)
Mg 上昇	－	1 (0.01)	1 (0.01)
K 低下	－	4 (0.05)	4 (0.05)
Na 低下	－	3 (0.04)	3 (0.03)
Ca 低下	－	3 (0.04)	3 (0.03)
電解質異常	－	1 (0.01)	1 (0.01)
低クロール血症	－	1 (0.01)	1 (0.01)
脱水症	－	1 (0.01)	1 (0.01)
不正性器出血	－	1 (0.01)	1 (0.01)

臨床検査値異常発現状況

承認時までの調査と市販後の使用成績調査に分け、表２に記載した。

１）BUN、血清クレアチニンの上昇とクレアチニン・クリアランス値の低下で示される腎機能障害が比較的高頻度に認められた。

２）貧血（赤血球、ヘモグロビン値低下)、白血球、血小板などの減少で示される骨髄障害が比較的高頻度に認められた。

表２　臨床検査値異常発現状況

臨床検査値異常の種類	臨床検査値異常発現件数（%）		
	承認時迄の調査	市販後調査の累計	合計
骨髄機能抑制			
貧血（赤血球減少又はHb減少)	409/1,326 (30.8)	1,339/4,918 (27.2)	1,748/6,244 (28.0)
白血球減少	528/1,321 (40.0)	1,748/4,914 (35.6)	2,276/6,235 (36.5)
リンパ球減少	20/ 158 (12.7)	265/1,643 (16.1)	285/1,801 (15.8)
血小板減少	244/1,254 (19.5)	790/4,840 (16.3)	1,034/6,094 (17.0)
血沈異常	1/ 22 (4.5)	193/ 712 (27.1)	194/ 734 (26.4)
ヘマトクリット値異常	21/ 97 (21.6)	58/2,620 (2.2)	79/2,717 (2.9)
腎機能障害			
BUN上昇	250/1,306 (19.1)	632/4,863 (13.0)	882/6,169 (14.3)
血清クレアチニン上昇	107/1,292 (8.3)	296/4,848 (6.1)	403/6,140 (6.6)
Ccr低下	248/ 652 (38.0)	355/3,634 (9.8)	603/4,286 (14.1)
FENa異常	1/ 1 (100.0)	－	1/ 1 (100.0)
PSP低下	19/ 54 (35.2)	4/2,620 (0.2)	23/2,674 (0.9)
β_2-microgloburin	1/ 19 (5.3)	－	1/ 19 (5.3)
血清Na異常	52/1,209 (4.3)	261/4,833 (5.4)	313/6,042 (5.2)
血清K異常	95/1,210 (7.9)	382/4,829 (7.9)	477/6,039 (7.9)
血清Cl異常	64/1,206 (5.3)	270/4,790 (5.6)	334/5,996 (5.6)
血清Ca異常	16/ 670 (2.4)	135/4,085 (3.3)	151/4,755 (3.2)
血清Mg異常	12/ 104 (11.5)	31/2,860 (1.1)	43/2,964 (1.5)
血清Fe異常	2/ 20 (10.0)	－	2/ 20 (10.0)
尿　酸	－	1/2,620 (0.04)	1/2,620 (0.04)
肝機能障害			
AST（GOT）上昇	116/1,297 (8.9)	462/4,863 (9.5)	578/6,160 (9.4)
ALT（GPT）上昇	103/1,294 (8.0)	503/4,864 (10.3)	606/6,158 (9.8)
総ビリルビン	－	7/2,620 (0.3)	7/2,620 (0.3)
γ-GTP	－	3/2,620 (0.1)	3/2,620 (0.1)
Al-P上昇	53/1,267 (4.2)	307/4,767 (6.4)	360/6,034 (6.0)
LDH上昇	30/ 647 (4.6)	26/2,620 (1.0)	56/3,267 (1.7)
その他			
総蛋白異常	38/1,159 (3.3)	18/2,620 (0.7)	56/3,779 (1.5)
A/G異常	14/ 633 (2.2)	2/2,620 (0.08)	16/3,253 (0.5)
Audiogram上の異常	9/ 69 (13.0)	－	9/ 69 (13.0)

臨床検査値異常の種類	臨床検査値異常発現件数（%）		
	承認時迄の調査	市販後調査の累計	合計
その他			
尿蛋白	39/ 371 (10.5)	187/4,098 (4.6)	226/4,469 (5.1)
血　尿	22/ 358 (6.1)	54/1,387 (3.9)	76/1,745 (4.4)
尿　糖	1/ 1 (100.0)	1/2,620 (0.04)	2/2,621 (0.08)
PaO_2低下	3/ 47 (6.4)	2/2,620 (0.08)	5/2,667 (0.2)
$PaCO_2$	－	1/2,620 (0.04)	1/2,620 (0.04)
DLco 低下	9/ 47 (19.1)	－	9/ 47 (19.1)
CPK 異常	1/ 1 (100.0)	11/2,620 (0.4)	12/2,621 (0.5)
CRP 異常	1/ 1 (100.0)	1/2,620 (0.04)	2/2,621 (0.08)
FDP 異常	1/ 1 (100.0)	1/2,620 (0.04)	2/2,621 (0.08)
TTT 上昇	1/ 86 (1.2)	－	1/ 86 (1.2)
ZTT 上昇	－	1/2,620 (0.04)	1/2,620 (0.04)
TTT/ZTT	－	2/2,620 (0.08)	2/2,620 (0.08)
アミラーゼ上昇	2/ 52 (3.8)	－	2/ 52 (3.8)
NNAG	－	5/2,620 (0.2)	5/2,620 (0.2)
NSK	－	4/2,620 (0.2)	4/2,620 (0.2)
CR	－	2/2,620 (0.08)	2/2,620 (0.08)
GFR	－	2/2,620 (0.08)	2/2,620 (0.08)
LAP	－	2/2,620 (0.08)	2/2,620 (0.08)
PAM	－	2/2,620 (0.08)	2/2,620 (0.08)
PBC	－	2/2,620 (0.08)	2/2,620 (0.08)
EKG	－	1/2,620 (0.04)	1/2,620 (0.04)
HGB	－	1/2,620 (0.04)	1/2,620 (0.04)
pH	－	1/2,620 (0.04)	1/2,620 (0.04)
TCH	－	1/2,620 (0.04)	1/2,620 (0.04)
尿　量	－	3/2,620 (0.1)	3/2,620 (0.1)

小児（神経芽細胞腫）の場合

単独使用例 15 例における副作用の種類及び発現率は表３のとおりである。悪心・嘔吐が最も高率に認められ、次いで食欲不振、全身倦怠感などの順であった。

表３　副作用の種類及び発現率

副作用症状	発現率（%）	副作用症状	発現率（%）
悪心・嘔吐	66.7	痙　　攣	6.7
食欲不振	33.3	水　中　毒	6.7
全身倦怠感	20.0	脱　　毛	13.3
血圧低下	6.7		

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

設定されていない
過量投与時の拮抗剤：チオ硫酸ナトリウム

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 本剤を点滴静注する際、クロールイオン濃度が低い輸液を用いる場合には、活性が低下するので必ず生理食塩液と混和すること。

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、使用にあたってアルミニウムを含む医療用器具を用いないこと。[14.2.3 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には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

14.1.5 本剤は、生理食塩液又はブドウ糖-食塩液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は、光により分解するので直射日光を避けること。また、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。[20.1 参照]

14.2.2 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。

14.2.3 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。[14.1.2 参照]

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 小児悪性固形腫瘍において、肝芽腫に対し 1 歳未満又は体重 10kg 未満の小児等にはシスプラチンとして 1 日量を 3mg/kg とした報告がある[43～45]。

15.1.2 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。

15.1.3 進行精巣腫瘍患者に対して本剤を総量として 400mg/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。[9.4.3 参照]

(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、細菌を用いた復帰突然変異試験、ラットを用いた小核試験及びマウスを用いた染色体異常試験において、遺伝毒性が報告されている。[9.4.2 参照]

15.2.2 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。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

１．薬理試験[46,47]

（1）薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」を参照すること。

（2）安全性薬理試験

シスプラチンの一般薬理作用について検討した緒果、シスプラチンは臨床用量の約10倍量、あるいは動物実験における抗腫瘍活性を示す用量では、中枢神経系（マウス、ネコ、ウサギ）、運動知覚神経系（ネコ、ラット、トノサマガエル、モルモット）及び心臓血管系（ラット、イヌ、モルモット、ウサギ）に対し何ら作用を示さなかった。また、腎機能（イヌ、ラット）及び血管（ラット）に対しても作用を示さなかった。毛細血管透過性（ラット）に対しては軽度な抑制作用を示した。一方、高用量、すなわち、LD_{50} 値及びその半分の用量では、胃液分泌量低下（ラット）、尿量及び電解質排泄量の増加作用（イヌ、ラット）が認められた。

（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

単回投与毒性（中毒症状と死因、最大無作用量）[48,49]

(1) 単回投与毒性（LD_{50} mg/kg）　　（観察期間 14 日）

動物 ＼ 投与経路	マウス（ICR系）		ラット（SD系）	
	雄	雌	雄	雌
静　脈　内	17.1	15.2	8.5	8.8
腹　腔　内	17.7	17.4	8.3	8.3
皮　　下	17.4	16.5	8.9	8.1
経　　口	36.9	32.7	34.3	36.6

マウス及びラットの LD_{50} 値は各投与経路において性差は認められなかった。また、静脈内、腹腔内及び皮下投与では経路間の差異はみられなかったが、種差としてラットにおいてマウスの約２倍の毒性を示した。経口投与では種差はなく他の経路に比べてマウスで約 1/2～1/3，ラットで 1/3～1/4 の低毒性を示した。

(2) 単回投与毒性症状

雌雄マウス及びラットの各投与経路に共通して、立毛、被毛の粗剛、軟便又は下痢（一部鮮血混入）、尿失禁、振戦、抑うつなどが用量対応性を示して経日的に認められ、末期的には削痩衰弱し、貧血、呼吸抑制がみられ、投与後１日目から９日目までに死亡した。

(3) イヌに 1.25～５mg/kg 静脈内投与では、５mg/kg が致死量であり、2.5mg/kg 以下では著明な毒性は認められていない。

(4) イヌに５mg/kg 静注した場合と、点滴静注（大量の水分とともに長時間持続投与）した場合の比較では、特に点滴静注の方に腎毒性の軽減が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性（回復試験）[50,51]

SD 系ラット（１ヵ月連日投与＋１ヵ月回復）2.7～648μg/kg 腹腔内投与試験では、最大無作用量が雌雄とも 8.0μg/kg と推定された。イヌ（１ヵ月連日投与＋１ヵ月回復）50～400μg/kg 静脈内投与試験では、最大無作用量が雌雄ともに 50μg/kg と推定された。

標的臓器は腎、骨髄、リンパ系組織、精巣などである。

反復投与毒性（最大無作用量・最大安全量）[52,53]

SD 系ラット（６ヵ月連日投与＋１ヵ月回復）0.5～128μg/kg 腹腔内投与試験では、最大無作用量が雌雄とも 8μg/kg と推定された。主な毒性標的臓器は腎、骨髄及び心臓であり、心臓の病理学的所見は心筋繊維の変性と左室内膜側及び心尖部の繊維化であった。イヌ（６ヵ月連日投与＋１ヵ月回復）８～125μg/kg 静脈内投与試験では、最大無作用量が雌雄ともに 8μg/kg と推定された。標的臓器は、腎、骨髄、消化管、精巣、胸腺などであった。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝子変異原性

Salmonella typhimurium TA100 及び TA98 に対し変異原性を示した[54,55]。また、CDDP を投与したラットの尿も変異原性を示した[54]。

(4) がん原性試験

がん原性[56]

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現したとの報告がある。

(5) 生殖発生毒性試験

胎仔試験

本剤の生殖に及ぼす影響を調べるため以下の実験を行った。[57]

＜ラット＞

妊娠前及び妊娠初期投与試験（セグメントⅠ）

本剤 0.003～0.12mg/kg/day を静脈内又は 0.03125～0.25mg/kg/day を腹腔内に連続投与

胎仔の器官形成期投与試験（セグメントⅡ）

本剤 0.06～0.375mg/kg/day を静脈内又は 0.03125～0.5mg/kg/day を腹腔内に連続投与

周産期及び授乳期投与試験（セグメントⅢ）

本剤 0.06～0.54mg/kg/day を静脈内又は 0.03125～0.5mg/kg/day を腹腔内に連続投与

＜ウサギ＞

胎仔の器官形成期投与試験（セグメントⅡ）

シスプラチン 0.075～0.3mg/kg/day を静脈内又は 0.03125～0.125mg/kg/day を腹腔内に連続投与した。

以上の試験の結果、胎仔の骨格変異の増加、死胚率の上昇、発育抑制または出生仔の生存率の低下、死亡仔数の増加、次世代（F2）の出生率の減少などが認められたが、催奇形性は認められなかった。

（6）局所刺激性試験 [54]

眼粘膜刺激性試験……ウサギの眼の結膜のう内へのCDDP（0.5mg/mL及び2.0mg/mL）の点眼実験では、各濃度とも結膜及び瞬膜に軽度から中等度の充血と軽度の眼脂が見られたが、いずれも48時間後には回復した。また、病理組織学的観察においても著変は認められなかった。

血管外漏洩試験……ウサギ耳静脈を用いてCDDP(0.5mg/mLとToyomycin(0.05mg/mL)の比較実験では、CDDP群は表面の痂皮形成、軽度の紅斑及び充血が発現するのみで、Toyomycinで見られた腫脹、発熱、壊死巣形成などの重篤な障害性は認められなかった。

（7）その他の特殊毒性

1）溶血性等 [46]

雌雄ラットを使用した実験で溶血性並びに抗凝血作用は認められなかった。

2）聴器毒性 [58]

モルモット及びサルにおいて、内耳の蝸牛への障害（外有毛細胞の欠損）が認められている。

3）抗原性試験 [54]

各種抗原性試験の結果からCDDPは抗原性陰性と判定された。

試　験　項　目	CDDP	人血清アルブミン
自動感作法によるアナフィラキシー・ショック	－	＋
受動感作法によるアナフィラキシー・ショック	－	＋
シュルツ・デール反応	－	＋
PCA（パッシブ クタナス アナフィラキシー）反応	－	＋
*in vitro*抗体確認試験　寒天ゲル内沈降反応	－	＋
抗原感作タンニン酸赤血球凝集反応	－	＋
Landsteiner-Draize法	±	未実施

X. 管理的事項に関する項目

1．規制区分

製剤：毒薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：シスプラチン　毒薬

2．有効期間

３年

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 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。[14.2.1 参照]

20.2 冷蔵庫保存では結晶が析出することがある。

5．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

6．同一成分・同効薬

(1)同一成分薬：ブリプラチン注等

(2)同効薬：カルボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン

7．国際誕生年月日

1978 年９月（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

ランダ注 10mg/20mL・25mg/50mL・50mg/100mL

履歴	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 ランダ注	1983年9月21日	(58AM)第596号	1984年3月17日	1984年3月17日
販売名変更	2008年8月11日	—	2008年12月19日	—
ランダ注10mg/20mL		22000AMX01851		
ランダ注25mg/50mL		22000AMX01852		
ランダ注50mg/100mL		22000AMX01853		

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

(1) 効能・効果追加

1986年８月29日　頭頸部癌、非小細胞肺癌

1988年５月31日　食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫

1990年６月４日　胃癌

1999年12月21日　小細胞肺癌、骨肉腫

2004年５月31日　胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)

2005年２月14日　悪性骨腫瘍、子宮体癌(術後化学療法、転移・再発時化学療法)

2005年９月15日　再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍(横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等)

2007年１月４日　悪性胸膜中皮腫

2012年２月22日　胆道癌

(2) 用法・用量追加

1986年８月29日　頭頸部癌、非小細胞肺癌に対するＤ法、Ｅ法、Ｆ法

1999年12月21日　小細胞肺癌、骨肉腫に対するＧ法

2004年１月30日　尿路上皮癌に対するM-VAC療法

2004年５月31日　胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（Ｆ法）

2005年２月14日　悪性骨腫瘍に対するドキソルビシン塩酸塩との併用療法及び単剤でのＧ法

2005年２月14日　子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）に対するドキソルビシン塩酸塩との併用療法

2005年９月15日　再発・難治性悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

2005年９月15日　小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

2007年１月４日　悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドとの併用療法（H法）

2012年２月22日　胆道癌に対するゲムシタビン塩酸塩との併用療法（Ｉ法）

（「Ⅴ．治療に関する項目」の「3．用法・用量」の項を参照）

(3) 用法・用量に関する注意追加

2018年１月10日　「少量かつ短時間補液療法（ショートハイドレーション法）」に係る内容が追加されました

（「Ⅴ．治療に関する項目」の「4．用法及び用量に関連する注意」の項を参照）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

1991年12月12日　（再審査結果公表年月日）

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第２項第３号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

11. 再審査期間

1983 年９月 21 日～1989 年９月 20 日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）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（13 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ランダ注 10mg/20mL	4291401A1097	4291401A1097	1092318010102	620008946
ランダ注 25mg/50mL	4291401A2093	4291401A2093	1092356010102	620008947
ランダ注 50mg/100mL	4291401A3090	4291401A3090	1092394010102	620008948

14. 保険給付上の注意	該当しない

XI．文献

1．引用文献

1) 社内資料：安定性に関する資料（1983.09.21 承認　申請資料概要 ハ-1.1）
2) 社内資料：安定性に関する資料（1983.09.21 承認　申請資料概要 ハ-1.2）
3) 社内資料：臨床試験に関する資料（1983.09.21 承認　申請資料概要 ト-2）
4) 新島端夫 他：癌と化学療法. 9（1）：46-54. 1982.
5) 川井博 他：癌と化学療法. 9（3）：433-442. 1982.
6) 加藤俊 他：癌と化学療法. 9（4）：694-701. 1982.
7) 細川勉 他：Jpn. Soc. Cancer Ther. 17（1）：31-40 1982.
8) 社内資料：臨床試験に関する資料（1986.08.29 承認　申請資料概要 ト-1）
9) 犬山征夫 他：癌と化学療法. 13（2）：232-238. 1986.
10) 福岡正博 他：癌と化学療法. 12（3） PART-1：471-478. 1985.
11) 松岡緑郎 他：癌と化学療法. 12（7）：1407-1412. 1985.
12) 社内資料：臨床試験に関する資料（1988.05.31 承認　申請資料概要 ト-1､2）
13) 西平哲郎 他：癌と化学療法. 13（10）：2939-2946. 1986.
14) 社内資料：臨床試験に関する資料（1990.06.04 承認　申請資料概要 ト-1）
15) 石引久弥 他：癌と化学療法. 16（9）：3185-3193. 1989.
16) 杉町圭蔵 他：癌と化学療法. 16（3） PART-1：341-347. 1989.
17) 日本腎臓学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会、日本腎臓病薬物療法学会：がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン
18) 日本肺癌学会、日本臨床腫瘍学会：シスプラチン投与におけるショートハイドレーション法の手引き
19) 社内資料：第Ⅰ相試験（1983.09.21 承認　申請資料概要 ト-1）
20) 社内資料：臨床試験に関する資料（1999.12.21 承認　申請資料概要 ト-1､2）
21) 審査報告書：尿路上皮癌（M-VAC）
22) 審査報告書：胚細胞腫瘍（精巣腫瘍，卵巣腫瘍，性腺外腫瘍）（BEP 療法）
23) 審査報告書：胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）（VeIP 療法）
24) 抗がん剤報告書：悪性骨腫瘍（他の抗悪性腫瘍剤との併用療法として）
25) 抗がん剤報告書：子宮体癌（AP 療法）
26) 抗がん剤報告書：再発・難治性悪性リンパ腫
27) 審査報告書：悪性胸膜中皮腫
28) 審査報告書：胆道癌
29) Zwelling LA, et al.：Cancer Treat Rep. 1979；63：1439-1444（PMID:387221）
30) 高橋克俊ほか：癌と化学療法 1982；9：624-631
31) B Drewinko, et al.：Cancer Research 1973；33：3091-3095（PMID: 4760525）
32) 柳沢宗利ほか：癌と化学療法 1983；10：1299-1307
33) FM Schabel Jr, et al.：Cancer Treat Rep. 1979；63：1459-1473（PMID:291480）
34) 澤田益臣ほか：産婦人科の実際 1983；32：2117-2122
35) 入江毅ほか：医薬品研究 1983；14：384-410
36) EGE De Vries, et al.：Lancet 1989；4：497
37) 堀内正敏ほか：癌と化学療法 1982；9：632-637
38) Hadassa Roness, et al.：Human Reproduction Update. 2014；20：759-774（PMID:24833728）
39) Andrew J, et al.：J Nal Cancer Inst Monogr. 2005；34：31-35（PMID:15784819）
40) Ian D Morris.：Int J Androl. 2002；25：255-261（PMID:12270021）
41) P M Petersen, et al.：APMIS 1998；106：24-36（PMID:9524559）
42) 西村一記ほか：日本周産期・新生児医学会雑誌 2015；50：1322-1326
43) Ortega JA, et al.：J Clin Oncol. 2000；18：2665-2675（PMID:10894865）
44) Douglass EC, et al.：J Clin Oncol. 1993；11：96-99（PMID:8380296）

45) Katzenstein HM, et al.：J Clin Oncol. 2002；20：2789-2797 (PMID:12065555)
46) 古田康彦ほか：応用薬理 1982；23：517-528
47) 穴吹一広ほか：薬理と治療 1982；10：733-755
48) 伊藤公一ほか：基礎と臨床 1981；15：5669-5686
49) 穴吹一広ほか：薬理と治療 1982；10：723-731
50) 坪崎正寿ほか：基礎と臨床 1981；15：5687-5718
51) 永田次雄ほか：応用薬理 1982；23：191-216
52) 坪崎正寿ほか：基礎と臨床 1981；15：5719-5751
53) 永田次雄ほか：応用薬理 1982；3：311-364
54) 榊原常泰ほか：基礎と臨床 1981；15：5752-5767
55) 朴 勺 ほか：泌尿紀要 1980；26：813-817
56) WR Leopold, et al.：Cancer Res. 1979；39：913-918 (PMID:427778)
57) 永岡隆晴ほか：基礎と臨床 1981；15：5769-5781
58) 村上嘉彦ほか：耳鼻咽喉科展望 1980；23：521-526

２．その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国　名	承認されている効能・効果											
	睾丸腫瘍	膀胱癌	卵巣癌	頭頸部癌	小細胞	非小細胞	食道癌	子宮頸癌	悪性胸膜中皮腫	胆道癌	脳腫瘍	胚細胞腫
米　国	○	○	○									
英　国	○	○	○	○	○	○		○				
カナダ	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
オーストラリア		○	○	○								○

2021 年２月現在

なお、本邦における効能・効果は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

○シスプラチン通常療法

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

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

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

○M-VAC 療法

尿路上皮癌

(本邦の適応症は 2021 年４月現在)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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) 粉砕	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	**ランダ注（シスプラチン注射液）配合安定性試験結果** シスプラチンの輸液中及び注射用水中の安定性の検討を以下の方法で行った。 １．試料　ランダ注　10mg/20mL　Lot No.253320 ２．輸液　１ボトルまたは１バッグ、高カロリー輸液（基本液とアミノ酸輸液を混合したもの） ３．室温　23±２℃ ４．蛍光灯下約 500Lux ５．測定時間 輸液：混合直後、３時間、６時間、24 時間 高カロリー輸液：混合直後、１時間、３時間、６時間

輸液中におけるランダ注の安定性

分類	品名 (2021年1月現在の品名) 容量 Lot No.	外観 pH	時間 項目	ランダ注（日本化薬）10mg/20mL No.253320 pH3.68			
				0h	3h	6h	24h
糖類剤	５％キシリット注 (キリット注５％) 500mL 4K97G	無色澄明 5.94	外観	無色澄明	—	—	
			pH	5.73	5.81	5.92	
			含量（%）	100（95.8）	85.0	78.8	
	５％ブドウ糖注射液 (日本薬局方　ブドウ糖注射液　大塚糖液５％)500mL 4J72G	無色澄明 4.55	外観	無色澄明	—	—	
			pH	4.65	4.65	4.69	
			含量（%）	100（97.0）	85.0	76.3	
	10%ブドウ糖注射液 (日本薬局方　ブドウ糖注射液　大塚糖液10%)500mL 3G83G	無色澄明 4.11	外観	無色澄明	—	—	
			pH	4.42	4.46	4.47	
			含量（%）	100（103.1）	82.6	74.7	
	マルトス-10 (マルトス輸液10%) 500mL 5B73N	無色澄明 5.10	外観	無色澄明	—	—	
			pH	5.35	5.44	6.22	
			含量（%）	100（102.6）	83.2	78.2	
環器その他の官用の薬循	20%マンニットール注射液 (20%マンニットール注射液「YD」) 100mg/500mL 03754	無色澄明 6.08	外観	無色澄明		— 結晶析出	— 結晶析出
			pH	5.97		5.97	6.07
			含量（%）	100（101）		77.5	72.2
血液代用剤	生理食塩液 (日本薬局方　生理食塩液　大塚生食注)　500mL K5C77	無色澄明 6.19	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	6.15	6.18	6.21	6.25
			含量（%）	100（100.0）	97.6	94.1	90.8
	KN補液１A (KN１号輸液)　500mL M5G73	無色澄明 4.93	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	5.38	5.60	6.03	6.17
			含量（%）	100（101.8）	97.4	93.8	91.4
	KN補液３B (KN３号輸液)　500mL 4E87S	無色澄明 5.45	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	5.44	5.43	5.44	5.43
			含量（%）	100（99.9）	97.7	91.6	87.6

含量0hの（　）内の数字は表示量に対する%

分類	品名 (2021年1月現在の品名) 容量 Lot No.	外観 pH	時間 項目	ランダ注（日本化薬）10mg/20mL No.253320 pH3.68			
				0h	3h	6h	24h
血液代用剤	ソリタ-T１号 (ソリタ-T１号輸液)500mL 20201	無色澄明 5.18	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	5.18	5.15	5.13	5.06
			含量（%）	100（101.7）	93.8	90.4	90.1
	ソリタ-T３号 (ソリタ-T３号輸液)500mL 30855	無色澄明 5.12	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	5.09	5.07	5.08	4.97
			含量（%）	100（101.2）	93.8	91.5	83.4
	ソリタ-T３号G (ソリタ-T３号G輸液)500mL B5001	無色澄明 5.10	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	5.09	5.07	5.07	5.08
			含量（%）	100（97.0）	92.6	91.6	82.8
	デキストラン糖注 (低分子デキストラン糖注) 500mL 5F89G	無色澄明 4.63	外観	無色澄明	—	—	
			pH	4.87	4.99	5.03	
			含量（%）	100（98.2）	84.1	75.7	
	デノサリン１ (デノサリン１輸液)500mL 950710JA	無色澄明 4.86	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	5.74	5.72	5.73	6.13
			含量（%）	100（99.7）	97.3	96.7	94.2
	ハルトマン液-ミドリ (ハルトマン輸液「NP」) 500mL WO 07	無色澄明 6.81	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	6.84	6.78	6.77	6.63
			含量（%）	100（94.8）	100.9	97.0	87.2
	ハルトマン液pH:８-ミドリ (ハルトマン輸液pH８「NP」) 500mL XG 17	無色澄明 7.84	外観	無色澄明	—	—	
			pH	7.82	7.79	7.76	
			含量（%）	100（97.5）	87.2	78.7	
	フィジオ70 (フィジオ70輸液)500mL XI 18	無色澄明 5.03	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	5.03	5.06	5.06	5.17
			含量（%）	100（94.7）	95.2	93.5	84.7
	フィジオゾール・３号 (フィジオゾール３号輸液) 500mL 154A4B	無色澄明 4.85	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	4.85	4.86	4.86	4.68
			含量（%）	100（105.0）	92.2	92.0	87.5
	フルクトラクト注 500mL 3J87N	無色澄明 4.83	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	4.80	4.79	4.81	4.80
			含量（%）	100（106.3）	90.9	89.6	86.4
	ポタコールR (ポタコールR輸液) 500mL 5D70N	無色澄明 4.89	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	4.88	4.86	4.82	5.01
			含量（%）	100（99.8）	99.4	97.0	90.8
	ラクテック注 500mL 5B97N	無色澄明 6.50	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	6.46	6.46	6.48	6.67
			含量（%）	100（99.2）	95.4	94.2	85.9
	ラクテックG注 (ラクテックG輸液) 500mL 5D88N	無色澄明 6.60	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	6.60	6.57	6.60	6.61
			含量（%）	100（100.1）	99.4	97.1	89.3

含量0hの（　）内の数字は表示量に対する%

分類	品名 (2021年1月現在の品名) 容量 Lot No.	外観 pH	時間 項目	ランダ注（日本化薬）10mg/20mL No.253320 pH3.68			
				0h	1h	3h	6h
アミノ酸輸液	アミカリック (アミカリック輸液)500mL 931223MS	微黄色澄明 4.50	外観	微黄色澄明	—	—	—
			pH	4.52	4.51	4.49	4.39
			含量（%）	100（97.7）	45.0	8.4	0
高カロリー輸液	ハイカリック液２号700mL 931129HD	無色澄明 4.28	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	4.76	4.72	4.64	4.61
			含量（%）	100（92.7）	61.0	4.4	0
	ピーエヌツイン２号 (ピーエヌツイン２号輸液) 1,100mL 5B02A	無色澄明 4.85	外観	無色澄明	—	—	—
			pH	4.85	4.85	4.79	4.77
			含量（%）	100（101.8）	60.7	4.7	0

含量0hの（　）内の数字は表示量に対する%

注射用水中におけるランダ注の安定性

分類	品名 (2021年1月現在の品名) 容量 Lot No.	外観 pH	時間 項目	ランダ注（日本化薬）10mg/20mL No.253320 pH3.68				
				0h	1h	3h	6h	24h
溶解剤	注射用水 (日本薬局方　注射用水) 500mL 9502TC	無色澄明 6.52	外観	無色澄明	—	—	—	—
			pH	6.09	6.63	6.77	6.92	7.06
			含量（%）	100（99.2）	90.6	87.9	78.1	67.1

含量0hの（　）内の数字は表示量に対する%

引用文献　医薬ジャーナル Vol.32, No.3, 863-876, 1996.

※品名については引用文献に記載された品名を表しています。

日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

文献請求 No.	RAN-10-B

2021 年 4 月作成
日本化薬 医療関係者向け情報サイト
https://mink.nipponkayaku.co.jp/