

貯法：室温保存

有効期間：3年

	10mg	50mg	100mg
承認番号	20700AMZ00529000	20700AMZ00531000	20700AMZ00533000
販売開始	1995年9月	1995年9月	1995年9月

抗悪性腫瘍剤

毒薬、処方箋医薬品^注)

注射用ネダプラチン

アクプラ[®]静注用10mgアクプラ[®]静注用50mgアクプラ[®]静注用100mgAQUPLA[®] for Intravenous Injection

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤の投与に際しては、頻回に臨床検査（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し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。本剤は強い骨髄抑制作用、腎機能抑制作用等を有する薬剤であり、臨床試験において本剤に関連したと考えられる早期死亡例が認められている。臨床試験において、本剤を投与した患者の28.5%に重篤な血小板減少が、21.1%に重篤な白血球減少が発現している。その結果、致命的な出血及び感染症等を引き起こすことがある。

1.2 本剤の投与は、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経験を持つ医師のもとで行うこと。また、慎重に患者を選択し、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増悪する。〕[9.1.1、11.1.2 参照]

2.2 重篤な腎障害のある患者〔腎障害が増悪する。〕[9.2.1 参照]

2.3 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アクプラ静注用 10mg	アクプラ静注用 50mg	アクプラ静注用 100mg
有効成分	1バイアル中 ネダプラチン 10mg	1バイアル中 ネダプラチン 50mg	1バイアル中 ネダプラチン 100mg
添加剤	デキストラン70 10mg	デキストラン70 50mg	デキストラン70 100mg

3.2 製剤の性状

販売名	アクプラ静注用 10mg	アクプラ静注用 50mg	アクプラ静注用 100mg
剤形・性状	凍結乾燥注射剤 白色～微黄白色の軽質の塊		
pH	6.5～7.5 (0.02g/mL水溶液)		
浸透圧比	約0.1 (0.02g/mL水溶液) (生理食塩液に対する比)		

4. 効能又は効果

- 頭頸部癌
- 肺小細胞癌
- 肺非小細胞癌
- 食道癌
- 膀胱癌
- 精巣（睾丸）腫瘍
- 卵巣癌
- 子宮頸癌

6. 用法及び用量

通常、成人にはネダプラチンとして1日1回80～100mg/m²（体表面積）を投与し、少なくとも4週間休業する。これを1コースとし、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。

本剤投与時、投与量に応じて300mL以上の生理食塩液又は5%キシリトール注射液に溶解し、60分以上かけて点滴静注する。

本剤投与に引き続き1,000mL以上の輸液を点滴静注する。

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制、腎機能異常等の重篤な副作用があらわれることがあるので、頻回に臨床検査（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。使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遷延性に推移することがあるため、投与は慎重に行うこと。[9.1.1、9.2、11.1.2 参照]

8.2 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

8.3 腎障害は尿量の減少時に強くあらわれる（尿量が減少すると薬剤の尿中濃度が上昇し、薬剤との接触時間も長びくので尿細管部への毒性が強められる）ので、本剤投与時には尿量確保に注意し、必要に応じて適当な輸液やD-マンニトール、フロセミド等の利尿剤を投与すること。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類薬で報告されているので、輸液等による水分補給を十分行うこと。また、経口による水分摂取が困難な場合や悪心・嘔吐、食欲不振、下痢等のある患者では特に注意すること。[11.1.3 参照]

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

8.5 難聴・聴力低下、耳鳴があらわれることがあるので、適宜聴力検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。前治療に他の白金製剤の投与を受けた患者、投与前から聴力低下、腎機能低下のある患者には特に注意すること。[11.1.5 参照]

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

骨髄抑制が増悪するおそれがある。[2.1、8.1 参照]

9.1.2 前治療、特にシスプラチンの投与を受け、骨髄機能が低下している患者

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

9.1.3 聴器障害のある患者

聴器障害が増悪するおそれがある。

9.1.4 感染症を合併している患者

本剤の骨髄抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。

9.1.5 水痘患者

致命的な全身障害があらわれることがある。

9.2 腎機能障害患者

腎障害が増悪するおそれがある。[8.1 参照]

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。[2.2 参照]

9.2.2 前治療、特にシスプラチンの投与を受け、腎機能が低下している患者

初回投与量を適宜減量し、腎機能検査値に十分注意すること。腎機能低下が強くなりあらわれることがある。

9.3 肝機能障害患者

肝障害が増悪するおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物試験でラットにおいて催奇形作用及び胎児致死作用が、ウサギにおいて胎児致死作用が報告されている。[2.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。類薬シスプラチンで母乳中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

9.8.1 骨髄抑制の発現に注意し、異常が認められた場合は、回復を十分に確認してから投与を行うなど、投与間隔に留意すること。本剤は、主として腎臓から排泄される。一般に腎機能が低下しており、排泄が遅れる。

9.8.2 1日1回80mg/m²（体表面積）から投与を開始することが望ましい。

9.8.3 本剤の承認時において、65歳以上の高齢者194例中、白血球減少は153例（78.9%）、血小板減少は117例（60.3%）、ヘモグロビン減少は130例（67.0%）に認められている。本剤の再審査終了時において、65歳以上の高齢者1113例中、白血球減少は560例（50.31%）、血小板減少は525例（47.17%）、ヘモグロビン減少は257例（23.09%）に認められている。

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
他の抗悪性腫瘍剤 アルキル化剤 代謝拮抗剤 抗生物質 アルカロイド等 放射線照射	骨髄抑制が増強されること があるので、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	機序は不明 共に骨髄抑制作用 を有する。
アミノグリコシド 系抗生物質	腎障害及び聴器障害が増強 されることがあるので、異 常が認められた場合には休 薬するなど適切な処置を行 うこと。	機序は不明 共に腎毒性及び聴 器毒性を有する。
バンコマイシン塩 酸塩		

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（1～5%未満）

ショック、アナフィラキシー（潮紅、呼吸困難、悪寒、血圧低下）等があらわれることがある。

11.1.2 骨髄抑制

汎血球減少（1～5%未満）、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血傾向（0.1～1%未満）等があらわれることがある。[2.1、8.1 参照]

11.1.3 腎不全（0.1～1%未満）

重篤な腎障害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、投与継続の可否について慎重に検討すること。[8.3 参照]

11.1.4 アダムス・ストークス発作

アダムス・ストークス発作を起こして死亡した症例が報告されている。[15.1 参照]

11.1.5 難聴・聴力低下（1～5%未満）、耳鳴（0.1～1%未満）

難聴、高音域の聴力低下、耳鳴等があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.6 間質性肺炎（0.1%未満）

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

11.1.7 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（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、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、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
精神神経系		頭痛、めまい、手足のしびれ等の末梢神経障害、味覚異常	痙攣
腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇	クレアチニンクリアランス低下、 β_2 ミクログロブリン上昇、血尿、蛋白尿、乏尿、尿酸上昇	代謝性アシドーシス、NAG上昇
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	下痢、イレウス、腹痛、便秘、口内炎	
循環器		心電図異常（頻脈、ST低下）	心筋障害
呼吸器		呼吸困難	
泌尿器			排尿痛、排尿障害
過敏症		アレルギー反応（膨疹、発赤）、発疹	
肝臓	AST上昇、ALT上昇、LDH上昇、Al-P上昇	ビリルビン上昇、血清総蛋白減少、血清アルブミン低下	
電解質	ナトリウム、カリウム、クロール等の電解質異常		
その他		脱毛、全身倦怠感、発熱、浮腫、皮膚潮紅、単純疱疹、白血球増多（一過性）	静脈炎、胸痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 本剤を点滴静注する際、アミノ酸輸液、pH5以下の酸性輸液（電解質補液、高カロリー輸液用基本液、5%果糖注射液等）を用いると分解が起こるので避けること。

14.1.3 本剤は、アルミニウムと反応して沈殿物を形成し、活性が低下するので、使用にあたってアルミニウムを含む医療器具を用いないこと。[14.2.1 参照]

14.1.4 溶解後は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 使用にあたってアルミニウムを含む医療器具を用いないこと。[14.1.3 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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤の臨床試験（全投与例632例）において、突然死（2例）及びアダムス・ストークス発作を起こして死亡した症例（1例）が報告されている。突然死の1例は基礎疾患として存在した高血圧による心不全が、他の1例は既往の心筋梗塞に由来する冠動脈梗塞、あるいは脳転移からの出血が、また、アダムス・ストークス発作の1例は投与前心電図においてST低下の所見があり、本剤投与による食欲不振、貧血が今回発作の誘因と想定されているが、いずれも剖検所見はなく、本剤との関連は明らかでない。[11.1.4 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 細菌を用いる復帰突然変異試験において、また、ヒトリンパ球培養細胞及びマウス骨髄細胞を用いる染色体異常試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。

15.2.2 ラットの慢性毒性試験（週1回6ヵ月間間欠静脈内投与）で雌に乳腺癌の発生が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

悪性腫瘍患者7例に注射用ネダプラチン80mg/m²及び100mg/m²を約60分間点滴静注後、原子吸光度法にて測定した血漿中総白金濃度は、患者間でバラッキはあるものの、点滴終了時を最高値として2相性に推移し、AUCは投与量に応じて増大した。 α 相の消失半減期（ $T_{1/2\alpha}$ ）は約0.1～1時間、 β 相の消失半減期（ $T_{1/2\beta}$ ）は約2～13時間であった¹⁾。

表1 薬物動態パラメータ

症例	投与量 (mg/m ²)	年齢 (歳)	性	Cmax (μg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (μg·hr/mL)	T _{1/2α} (hr)	T _{1/2β} (hr)
1	80	33	男	8.45	15.47	0.10	1.88
2		50	女	4.95	15.05	1.01	13.13
3		77	女	5.27	28.01	0.75	7.53
4		61	男	6.51	17.94	0.26	1.89
5	100	66	女	5.31	20.79	0.89	4.03
6		68	男	5.96	31.92	0.99	5.78
7		50	女	6.72	28.08	0.79	4.82

悪性腫瘍患者（表1の症例No.7）の血漿を限外ろ過法により、遊離型濃度を測定したところ、血漿中白金はほとんどが遊離型で存在していることが示された¹⁾。

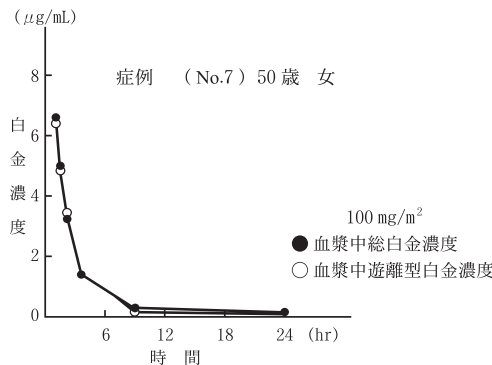


図1 血漿中総白金濃度及び遊離型白金濃度

表2 薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (μg·hr/mL)	T _{1/2α} (hr)	T _{1/2β} (hr)
総白金濃度	6.72	28.08	0.79	4.82
遊離型白金濃度	6.50	22.77	0.90	2.71

16.3 分布

ラットにネダプラチン3mg/kgを単回静脈内投与後の主要組織内白金濃度は、投与後10分に排泄経路である腎臓及び膀胱では血漿より高濃度を示したが、その他の組織では血漿より低かった。また、各組織からの白金の消失は血漿よりやや遅く、投与24時間後においても雄ラットの肝臓、腎臓、大腿骨及び雌ラットの腎臓で検出された。

16.4 代謝

ネダプラチンはラット、イスではほとんど代謝されることなく血漿中では未変化体として挙動した。

16.5 排泄

悪性腫瘍患者に注射用ネダプラチン80mg/m²及び100mg/m²を約60分間点滴静注し、原子吸光度法にて測定した24時間までの白金の尿中回収率は40～69%であった¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

承認時までに実施された第2相臨床試験での有効性評価対象例418例における疾患別奏効率は下表のとおりであった^{2) 9)}。

表3 臨床成績

疾患名	奏効 (CR+PR) 例数/有効性評価対象例数	奏効率 (%)
頭頸部癌 ^{2), 3)}	(11+27) /90	42.2
肺小細胞癌 ⁴⁾	(0+9) /22	40.9
肺非小細胞癌 ^{4), 9)}	(1+16) /103	16.5
食道癌 ⁵⁾	(0+15) /29	51.7
膀胱癌 ⁶⁾	(2+6) /21	38.1
精巣(睾丸)腫瘍 ⁶⁾	(6+6) /15	80.0
卵巣癌 ⁷⁾	(4+18) /59	37.3
子宮頸癌 ^{7), 8)}	(8+24) /79	40.5

CR: complete response (著効)

PR: partial response (有効)

承認時における安全性評価対象例597例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は569例(95.3%)に認められた。

再審査終了時における安全性評価対象例3091例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は2339例(75.67%)に認められた。

主な副作用は、悪心224例(7.25%)、嘔吐138例(4.46%)、食欲不振105例(3.40%)等の消化器症状、脱毛73例(2.36%)であった。このうち重篤な症例は、悪心8例(0.26%)、嘔吐7例(0.23%)、脱毛12例(0.39%)等であった。

主な臨床検査値の異常変動は、白血球減少1521例(49.21%)、ヘモグロビン減少729例(23.58%)、血小板減少1329例(43.00%)等の骨髄抑制であった。このうち重篤な症例は、白血球減少379例(12.26%)、血小板減少340例(11.00%)であり、本剤の投与量規制因子と考えられた。腎機能異常はBUN上昇201例(6.50%)、血清クレアチニン上昇95例(3.07%)等であり、重篤な症例は、BUN上昇18例(0.58%)等であった。

また、肝機能異常はAST上昇221例(7.15%)、ALT上昇259例(8.38%)等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ネダプラチンは細胞内に入った後、グリコレート配位子のアルコール性酸素と白金の結合が切れて、白金に水が付加したイオン種(活性種、すなわちアコ錯体)を生成する。次に、一方が外れたグリコレート配位子は不安定になって脱離し、種々のイオン種に変化し、これらのイオン種がDNAと結合する。このように本薬はシスプラチンと同様の経路でDNAと結合し、その結果、DNAの複製を阻害することにより抗腫瘍作用を示すと考えられる。

なお、本薬あるいはシスプラチンとDNAとの反応においても、結合塩基の種類は完全に一致していることが確認されている¹⁰⁾。

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 マウス腫瘍細胞株(Lewis肺癌)並びにヒト腫瘍の培養細胞株(肺大細胞癌株Lu-99、肺扁平上皮癌株RERF-LC-A1)に対する50%増殖抑制濃度はいずれも1μg/mL以下、ヒト肺腺癌株A549に対しては1.6μg/mL、ヒト正常肺及び羊膜の細胞株各2株に対しては6.5～12.5μg/mLであった。(in vitro)

18.2.2 可移植性動物腫瘍株に対する最高ILS%^{注1)}及び化学療法係数^{注2)}は、下表のとおりであった。(in vivo)

表4 可移植性動物腫瘍株に対する効力

動物	腫瘍(移植部位)	投与方法、経路	最高ILS% ^{注1)}	化学療法係数 ^{注2)}
マウス	Lewis肺癌(皮下)	連続5日、腹腔内	>53	2.2 (78/35)

注1) ILS% (increased life span%: 延命率) = [(投与群の平均生存日数 - 対照群の平均生存日数) / 対照群の平均生存日数] × 100

注2) 化学療法係数 = 最高ILS%時の総投与量 / ILS30%時の総投与量

18.2.3 スードマウス(BALB/c-nu/nu)に移植したヒトの肺癌株(6株)、頭頸部癌株(3株)、食道癌株(1株)、子宮頸癌株(2株)に、LD₅₀の1/2量(29.6mg/kg)を単回静脈内投与した場合に、肺癌株(4株)、食道癌株(1株)、子宮頸癌株(1株)に対して腫瘍増殖抑制作用を示した。(in vivo)

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: ネダプラチン (Nedaplatin)

化学名: *cis*-Diammineglycolatoplatinum

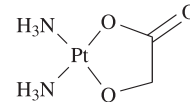
分子式: C₂H₈N₂O₃Pt

分子量: 303.18

性状: 白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

水にやや溶けにくく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

化学構造式:



融点: 昇温により、着色、発泡等の変化を伴い分解し、明確な融点は認められない。分配係数: 0.006 [pH7、クロロホルム/緩衝液]

20. 取扱い上の注意

光及び熱により分解するので、高温を避け外箱開封後は直射日光を避けること。

22. 包装

〈アクブラ静注用10mg〉

1バイアル

〈アクブラ静注用50mg〉

1バイアル

〈アクブラ静注用100mg〉

1バイアル

23. 主要文献

- 社内資料: 癌患者における点滴静注時の白金の体内動態
- 大山征夫 他: 癌と化学療法. 1992; 19 (6): 863-869
- 大山征夫 他: 癌と化学療法. 1992; 19 (6): 871-877
- 古瀬清行 他: 癌と化学療法. 1992; 19 (6): 879-884
- 田口鐵男 他: 癌と化学療法. 1992; 19 (4): 483-488
- Akaza H, et al: Cancer Chemother. Pharmacol. 1992; 31: 187-192
- 加藤俊 他: 癌と化学療法. 1992; 19 (5): 695-701
- 野田起一郎 他: 癌と化学療法. 1992; 19 (6): 885-892
- Fukuda M, et al: Cancer Chemother. Pharmacol. 1990; 26: 393-396
- 社内資料: 白金化合物と核酸の反応特性に関する検討

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日医工株式会社 お客様サポートセンター
〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21
TEL (0120) 517-215
FAX (076) 442-8948

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **日医工株式会社**
NICHIKO 富山市総曲輪1丁目6番21