

項目	発現例数 (%)	投与前値 [μL]* 中央値 (範囲)	最低値 [μL]* 中央値 (範囲)	最低値までの 期間 [日] 中央値 (範囲)	最低値からの 回復期間** [日] 中央値 (範囲)
好中球減少	128 (62.7)	4060 (1872~21182)	1202.2 (49~1989)	19 (3~31)	7 (1~24)
血小板減少	42 (20.6)	22.7万 (10.0万~51.8万)	7万 (1.2万~9.9万)	14 (7~50)	7 (2~13)
ヘモグロビン減少	126 (61.8)	11.7 (9.0~15.0)	9.55 (6.3~10.9)	20 (5~48)	7 (1~65)

\* : 「ヘモグロビン減少」での単位は (g/dL)  
\*\* : 回復は各副作用において、日本癌治療学会の「副作用様式」グレード0又は投与前値のいずれか低い値に回復したとき  
これらの副作用で最低値に至るまでの日数は14~20日 (中央値) であり、回復までの期間はいずれも7日 (中央値) であった。

◇ 肺癌

1. 症状緩和効果 (Clinical Benefit Response) 及び生存期間\*  
本邦における本剤単独投与による肺癌の化学療法初回治療例に対する第 I 相試験 (レベル2の第1コースのみ週1回7週連続投与) において、疼痛、鎮痛剤の使用量及びKarnofsky Performance Status (KPS) を総合的に評価する症状緩和効果を用いて検討を行った結果、症状緩和効果における評価対象例での有効率は28.6% (2/7例) であった<sup>9)</sup>。  
外国における本剤単独投与による肺癌の5-FU無効例に対する第 II 相試験及び化学療法初回治療例に対する第 III 相試験において (いずれも第1コースのみ週1回最長7週連続投与)、評価対象例での症状緩和効果における有効率及び生存期間は下表のとおりであった<sup>10) 9)</sup>。

試験	症状緩和効果における有効率 <sup>9)</sup>	生存期間 中央値	6ヵ月生存率	9ヵ月生存率	1年生存率
第 II 相試験 (n=63)	27.0% (17/63)	3.85ヵ月	31%	15%	4%
第 III 相試験 (n=63)	23.8% (15/63)	5.7ヵ月	46%	24%	18%

注) 海外での症状緩和効果 (Clinical Benefit Response) は、疼痛、鎮痛剤の使用量、Karnofsky Performance Status (KPS) 及び体重を総合的に評価する評価方法である。

2. 外来への移行\*

本邦での第 I 相試験 (レベル2の第1コースのみ週1回7週連続投与) において、第1コースの投与で忍容性に問題の認められない患者においては、第2コース以降は外来での投与も可としていたが、第1コースのみで試験を中止又は終了した4例を除く7例全例で入院から外来へ移行することができた。

\*: 本剤の承認用法・用量は、ゲムシタピンとして1回1000mg/m<sup>2</sup>週1回投与を3週連続し、4週目は休業する。これを1コースとして投与を繰り返す。

◇ 胆道癌

腫瘍縮小効果及び生存期間  
本剤単独投与による局所進行又は遠隔転移がある胆道癌の化学療法初回治療例に対する第 II 相試験において、適格例での奏効率及び生存期間は以下のとおりであった<sup>9)</sup>。

試験	奏効率 (例数)	生存期間 中央値	1年 生存率
第 II 相試験 (n=40)	17.5% (7/40) 内訳 初発例 1/23 (乳頭癌 0/0、胆嚢癌 1/18、肝外胆管癌 0/5) 術後再発例 6/17 (乳頭癌 3/6、胆嚢癌 2/4、肝外胆管癌 1/7)	7.6ヵ月	25.0%

注) 腫瘍縮小効果は固形がん化学療法直接効果判定基準に従って判定した。

【薬効薬理】\*

1. 抗腫瘍効果

ゲムシタピン (dFdC) は第1継代ヒト非小細胞肺癌細胞並びに他の様々なマウス及びヒトの腫瘍細胞に対して濃度及び時間依存的な<sup>11), 12)</sup> 殺細胞作用を示した<sup>10) 13)</sup>。dFdCは、異種移植ヒト肺癌モデル (CALU-6肺癌細胞など) 及び他の様々な腫瘍モデルに対してもスケジュール依存的に<sup>14)</sup> 抗腫瘍効果を示した<sup>15), 16) 17)</sup>。すなわち、3~4日に1回の投与により非致死量で優れた抗腫瘍効果がみられるのに対して、1日1回の投与においては毒性が強く抗腫瘍効果は認められなかった。この異種移植ヒト腫瘍モデルにおいては、従来の抗癌剤には低感受性であることが知られているヒト肺癌細胞 (H-74及びCPH SCLC54B) にも有効性がみられた<sup>18), 19)</sup>。また、ヒト肺癌細胞 (MIA PaCa-2及びPANC-1)<sup>20)</sup> やヒト胆道癌細胞 (TGBC2TKB及びHuCC1) においても腫瘍増殖抑制効果が認められた。

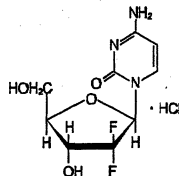
2. 作用機序

ゲムシタピン (dFdC) は細胞内で代謝されて活性型のヌクレオチドであるリン酸化物 (dFdCDP) 及び三リン酸化物 (dFdCTP) となり<sup>21)</sup>、これらがDNA合成を直接的及び間接的に阻害することにより殺細胞作用を示す<sup>22)</sup>。直接的には、dFdCTPがデオキシシチジン三リン酸 (dCTP) と競合しながら<sup>23)</sup> DNAポリメラーゼによりDNA鎖に取り込まれた後、細胞死 (アポトーシス) を誘発する<sup>24)</sup>。また、dFdCDPはリボヌクレオチドレダクターゼを阻害することにより<sup>25), 26)</sup>、細胞内のdCTP濃度を低下させるため、間接的にDNA合成阻害が増強される。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: 塩酸ゲムシタピン (JAN)  
gemcitabine hydrochloride

略号: GEM  
化学名: (+)-2'-deoxy-2', 2'-difluorocytidine monohydrochloride  
分子式: C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·HCl  
分子量: 299.66  
構造式:



性状: 白色~微黄白色の結晶性の粉末である。  
水にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール及びエーテルにはほとんど溶けない。  
融点: 約237°C (分解)

【承認条件】

肺癌に対する本剤の国内における臨床的有効性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

【包装】

注射剤200mg: 1バイアル  
注射剤1g : 1バイアル

【主要文献及び文献請求先】\*

- 1) 福岡正博 他: 癌と化学療法, 23, 1825 (1996)
- 2) 横山晶 他: 癌と化学療法, 23, 1681 (1996)
- 3) 田口鐵男 他: 癌と化学療法, 23, 1011 (1996)
- 4) 福岡正博 他: 癌と化学療法, 23, 1813 (1996)
- 5) Esumi, Y. et al.: Xenobiotica, 24, 957 (1994)
- 6) Okada, S. et al.: Japanese Journal of Clinical Oncology, 31(1), 7 (2001)
- 7) Rothenberg, M. L. et al.: Annals of Oncology, 7, 347 (1996)
- 8) Burris, H. A. et al.: Journal of Clinical Oncology, 15, 2403 (1997)
- 9) Okusaka, T. et al.: Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 57, 647 (2006)
- 10) Von Hoff, D. D. et al.: Anti-Cancer Drugs, 3, 143 (1992)
- 11) Peters, G. J. et al.: Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII, Part A, 57 (1991)
- 12) Bhalla, K. et al.: Gynecologic Oncology, 45, 32 (1992)
- 13) Momparler, R. L. et al.: Anti-Cancer Drugs, 2, 49 (1991)
- 14) Weber, G. et al.: Biochemical and Biophysical Research Communications, 184(2), 551 (1992)
- 15) Rockwell, S. et al.: Oncology Research, 4, 151 (1992)
- 16) Hertel, L. W. et al.: Cancer Research, 50, 4417 (1990)
- 17) Plunkett, W. et al.: Cancer Research, 50, 3675 (1990)
- 18) Braakhuis, B. J. M. et al.: Cancer Research, 51, 211 (1991)
- 19) Kristjansen, P. E. G. et al.: Annals Oncology, 4, 157 (1993)
- 20) 藤田昌英 他: 癌と化学療法, 21(4), 517 (1994)
- 21) Peters, G. J. et al.: Seminars in Oncology, 22(4), Suppl II, 72 (1995)
- 22) Schultz, R. M. et al.: Oncology Research, 5, 223 (1993)
- 23) Plunkett, W. et al.: Cancer Research, 48, 4024 (1988)
- 24) Plunkett, W. et al.: Cancer Research, 51, 6110 (1991)
- 25) Plunkett, W. et al.: Seminars in Oncology, 22(4), Suppl II, 19 (1995)
- 26) Plunkett, W. et al.: Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII, Part A, 125 (1991)
- 27) Plunkett, W. et al.: Molecular Pharmacology, 38, 567 (1990)

日本イーライリリー株式会社  
〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号  
**Lilly Answers** リリーアンサーズ  
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口  
**0120-360-605** (医療関係者向け)  
受付時間: 月~金 8:45~17:30

Ⓔ登録商標

製造販売元  
**日本イーライリリー株式会社**  
神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

※※2006年1月改訂(第10版)  
 ※2005年11月改訂(第9版)

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
効能追加	2005年9月
再審査結果	2000年9月

## 抗悪性腫瘍剤

# 注射用パラプラチン<sup>®</sup>150mg

PARAPLATIN<sup>®</sup> FOR INJECTION

(注射用カルボプラチン)

毒薬、指定医薬品、処方せん医薬品  
 注意一医師等の処方せんにより  
 使用すること

### 【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剤
pH	5.0~7.0 (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、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/m<sup>2</sup>(体表面積)を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。
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/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日間点滴静注又は400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を2日間点滴静注し、少なくとも3~4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。  
 なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。  
 また、1歳未満もしくは体重10kg未満の小児に対して、投与量には十分配慮すること。
  - (2) 網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合  
 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/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日間点滴静注し、少なくとも3~4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。  
 ただし、36ヵ月齢以下の患児にはカルボプラチンを18.6mg/kgとする。  
 なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。
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〉

- (1) 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。
- (2) 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：カルボプラチン(小児)」等)及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。

### 【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、副作用が強くなる可能性がある。〕
  - (3) 肝障害のある患者〔代謝機能等が低下しているため、副作用が強くなる可能性がある。〕
  - (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)