

貯法：室温保存  
有効期間：3年

抗悪性腫瘍剤  
シスプラチン製剤

日本標準商品分類番号  
874291

# 動注用 アイエーコール<sup>®</sup>50mg 動注用 アイエーコール<sup>®</sup>100mg

IA-call<sup>®</sup> for Intra-arterial Injection 50mg・100mg

毒薬、処方箋医薬品<sup>注</sup>

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

	50mg	100mg
承認番号	21700AMZ00557	21600AMZ00029
販売開始	2005年6月	2004年7月

## 1. 警告

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

## 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. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	動注用アイエーコール 50mg	動注用アイエーコール 100mg
有効成分 (1バイアル中)	シスプラチン50mg	シスプラチン100mg

### 3.2 製剤の性状

販売名	動注用アイエーコール 50mg	動注用アイエーコール 100mg
性状	黄色の粉末注射剤	
pH	4.5～7.0 (シスプラチン100mgあたり生理食塩液100mLに溶解)	
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比) (シスプラチン100mgあたり生理食塩液70mLに溶解)	

## 4. 効能・効果

### 肝細胞癌

## 5. 効能・効果に関連する注意

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

## 6. 用法・用量

シスプラチン100mgあたり70mLの生理食塩液を加えて溶解し、65mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を肝動脈内に挿入されたカテーテルから、1日1回肝動脈内に20～40分間で投与し、4～6週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。  
なお、投与量は症状等により適宜減量する。  
本剤の投与時には腎毒性を軽減するために下記の処置を行うこと。

- ・本剤投与前、1,000～2,000mLの適当な輸液を4時間以上かけて投与する。
- ・本剤投与時から投与終了後、1,500～3,000mLの適当な輸液を6時間以上かけて投与する。
- ・本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。

## 8. 重要な基本的注意

- 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、肝機能障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（腎機能検査、血液検査、肝機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。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。〔11.1.1～11.1.3、11.1.5、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 発熱が高頻度にかかるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- 8.5 本剤を複数回投与した後にショック、アナフィラキシーが発現する場合もあるので、毎回観察を十分に行うこと。〔11.1.4 参照〕
- 8.6 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<sup>2</sup>以上で、総投与量では300mg/m<sup>2</sup>を超えるとその傾向は顕著となることが知られているので十分な観察を行い投与すること。〔11.1.9 参照〕
- 8.7 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。〔11.1.18 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。
- 9.2 腎機能障害患者
  - 9.2.1 重篤な腎障害がある患者  
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。

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 高度の肝機能障害（肝障害度（Liver damage）C<sup>注</sup>等）のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。やむを得ず投与する場合には適宜減量又は亜区域投与等を行うこと。肝障害を増悪させるおそれがある。

注）以下の2項目以上の所見を有する患者：

治療効果が少ない腹水、血清ビリルビン値が3.0mg/dL超、血清アルブミン値が3.0g/dL未満、ICG R15が40%超、プロトロンビン活性値が50%未満

#### 9.3.2 肝機能障害のある患者（高度の肝機能障害のある患者を除く）

肝細胞癌患者の多くは肝硬変等により代謝機能等が低下しているため、副作用が強くなる可能性がある。

### 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。[15.1.2 参照]

### \*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。妊娠中にシスプラチン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<sup>1)</sup>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]

### 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。

### 9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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

### 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。

## 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 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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	聴器障害が増強されることがある。	機序不明 聴覚障害を有する。
ビレタニド		
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

## 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 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すること。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（頻度不明）、白血球減少（77.9%）、好中球減少（78.3%）、血小板減少（76.8%）等があらわれることがある。[8.2 参照]

#### 11.1.3 血小板減少（頻度不明）

本剤投与1～4日後に急激な血小板減少があらわれることがある。[8.2 参照]

#### 11.1.4 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

顔面浮腫、気管支痙攣、チアノーゼ、呼吸困難、胸痛、血圧低下等の症状があらわれた場合には投与を中止すること。[8.5 参照]

#### 11.1.5 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（すべて頻度不明）

AST、ALT、Al-P、LDH、γ-GTP、血清ビリルビン値上昇等を伴う重篤な劇症肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。その他、血清アルブミン、血清総蛋白、ICG値等に異常があらわれることがある。また、本剤の反復投与等により胆汁うっ滞があらわれるおそれがある。[8.2 参照]

#### 11.1.6 肝・胆道障害（頻度不明）

胆嚢炎、胆汁性嚢胞、肝膿瘍等の肝・胆道障害があらわれることがある。

#### 11.1.7 心筋梗塞（1.1%）、狭心症（頻度不明）、うっ血性心不全（頻度不明）、不整脈（1.1%）

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。

#### 11.1.8 肺結核（1.1%）

肺結核等の重大な感染症があらわれることがある。

#### 11.1.9 聴覚障害（4.2%）

高音域の聴力低下、難聴、耳鳴等があらわれることがある。[8.6 参照]

#### 11.1.10 乳頭浮腫、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。

#### 11.1.11 脳梗塞（頻度不明）

#### 11.1.12 溶血性尿毒症症候群（頻度不明）

血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれるおそれがある。[8.2 参照]

#### 11.1.13 溶血性貧血（頻度不明）

クームス試験陽性の溶血性貧血があらわれるおそれがある。

### 11.1.14 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれるおそれがある。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。

### 11.1.15 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（頻度不明）

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれるおそれがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。

### 11.1.16 消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔（すべて頻度不明）

### 11.1.17 急性膀胱炎（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。

### 11.1.18 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。[8.7 参照]

### 11.1.19 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。

## 11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
消化器	食欲不振 (79.8%)、悪心・嘔吐 <sup>注2)</sup> (76.0%)、下痢、便秘	上腹部痛、口内炎、腹痛、胃不快感、腹部不快感、腹部膨満、しゃっくり、十二指腸潰瘍	麻痺性イレウス、口角炎
全身症状	発熱 (63.5%)、倦怠感 (26.9%)、頭痛	腹水	
過敏症		発疹	ほてり、発赤
皮膚		脱毛症	色素沈着障害、そう痒症
筋・骨格系		背部痛	
精神神経系		不眠症、浮動性めまい、血圧上昇、味覚異常、失見当識	末梢神経障害 (感覚減退、麻痺等)、表出性言語障害、意識レベルの低下、痙攣、レルミット徴候
呼吸器		鼻咽頭炎、咽頭炎、鼻出血、呼吸困難	
循環器			動悸、頻脈、心電図異常、レイノー現象、血圧低下
電解質	血中ナトリウム異常 (20.2%)、血中カリウム異常 (23.1%)	血中塩化物異常	血中カルシウム異常、血中リン酸塩異常、血中マグネシウム異常、テタニー
泌尿器	尿中蛋白陽性 (21.8%)、尿糖陽性		高尿酸血症
線溶系	フィブリン分解産物増加	プロトロンビン量増加	
その他	総蛋白減少 (29.8%)		疼痛、全身浮腫、胸痛、脱水

注1) シスプラチン静注製剤で認められている副作用等。

注2) 処置として制吐剤等の投与を行う。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤を溶解する際、クロールイオン濃度が低い溶媒を用いる場合には、活性が低下するので必ず生理食塩液に溶解すること。また、本剤を速やかに溶解するため湯浴（約50℃）で加温した生理食塩液を加えて強く振り混ぜる。なお、目視で完全に溶解したことを確認すること。

14.1.2 本剤をシスプラチン100mgあたり70mL未満の生理食塩液に溶解した場合、結晶が析出するおそれがある。

14.1.3 本剤の溶解液は、アルミニウムと反応して沈殿物を形成し、活性が低下するので、使用にあたってアルミニウムを含む医療用器具を用いないこと。[14.2.3 参照]

14.1.4 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。

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

### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は、溶解後光により分解するので直射日光を避けること。

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

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。[14.1.3 参照]

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 シスプラチン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。

15.1.2 進行精巣腫瘍患者に対してシスプラチンを総量として400mg/m<sup>2</sup>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]

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

\* 15.2.1 シスプラチンは、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]

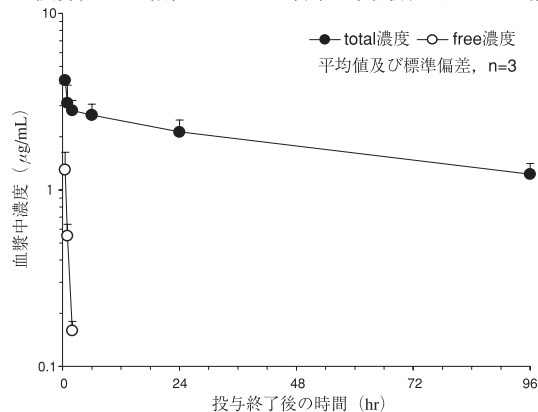
15.2.2 マウスに腹腔内投与した実験で、肺腺腫及び皮膚腫瘍が発生したとの報告がある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

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



薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差、n=3）

	C <sub>0.5hr</sub> (μg/mL)	t <sub>1/2 α</sub> (hr)	t <sub>1/2 β</sub> (hr)	AUC <sub>0-t</sub> (μg·hr/mL)
total	4.19±0.02	0.47±0.11	85.03±9.40	182.04±28.25 <sup>注2)</sup>
free	1.30±0.33	0.51±0.09 <sup>注1)</sup>		1.56±0.26 <sup>注3)</sup>

注1) t<sub>1/2</sub>を示す。

注2) 投与開始から終了後96時間までのAUCを示す。

注3) 投与開始から投与終了後2時間までのAUCを示す。

## 16.5 排泄

主に腎から排泄される。癌患者に点滴静注したときの尿中排泄は緩慢であり、その排泄率は、投与後24時間で15.6～51.3%、投与後5日目では排泄率の高い例において45～75%であった<sup>2-4)</sup>。

## 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

肝細胞癌患者95例を対象に本剤65mg/m<sup>2</sup>を肝動注し、本剤の有効性及び安全性を検討した。

肝癌化学療法効果判定基準による奏効率は32.6% (31/95例)であった<sup>5,6)</sup>。

主な副作用は、食欲不振82.1% (78/95例)、悪心・嘔吐76.8% (73/95例)、発熱66.3% (63/95例)等の自他覚症状と好中球減少症78.3% (72/92例)、白血球減少症77.9% (74/95例)、血小板減少症76.8% (73/95例)等の臨床検査値異常であった<sup>5,7)</sup>。

〈参考〉

本剤の主な投与血管と抗腫瘍効果は次のとおりである。

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

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

癌細胞の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<sup>8)</sup>。

### 18.2 抗腫瘍効果

#### 18.2.1 *in vitro*

本剤は5株のヒト肝癌培養細胞に対し、0.21～3.6 μg/mLのIC<sub>50</sub>値を示した。

#### 18.2.2 *in vivo*

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

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

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

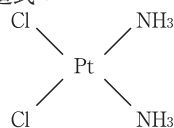
一般的名称：シスプラチン (Cisplatin)

化学名：(SP-4-2)-Diamminedichloroplatinum

分子式：Cl<sub>2</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>Pt

分子量：300.05

化学構造式：



性状：シスプラチンは、黄色の結晶性の粉末である。  
N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、水に溶けにくく、エタノール (99.5) にほとんど溶けない。

## 22. 包装

〈動注用アイエーコール50mg〉

1バイアル

〈動注用アイエーコール100mg〉

1バイアル

## \*23. 主要文献

- 1) 西村一記ほか：日本周産期・新生児医学会雑誌 2015；50：1322-1326
- 2) 岩崎武輝ほか：医学のあゆみ 1982；121：963-965
- 3) 澤田益臣ほか：癌と化学療法 1982；9：55-65
- 4) 堀内正敏ほか：癌と化学療法 1982；9：632-637
- 5) 前期第Ⅱ相試験における有効性及び安全性 (2004.01.29承認、申請資料概要ト.1.(2).3))
- 6) 後期第Ⅱ相試験における有効性 (2004.01.29承認、申請資料概要ト.2.(2).2))
- 7) 後期第Ⅱ相試験における安全性 (2004.01.29承認、申請資料概要ト.2.(2).3))
- 8) Zwelling LA, et al. : Cancer Treat Rep. 1979；63：1439-1444

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本化薬株式会社 医薬品情報センター  
〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号  
TEL.0120-505-282 (フリーダイヤル)

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

 **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