

▼パラプラチン注射液 [注]

【重要度】★★★ 【一般製剤名】カルボプラチン (U) Carboplatin (CBDCa) 【分類】抗悪性腫瘍剤 [白金製剤]

【単位】▼50mg/V [5mL]・▼150mg/V [15mL]・▼450mg/V [45mL]

【常用量】1回 300~400mg/m² [詳細は添付文書参照]

【用法】点滴静注

【透析患者への投与方法】Calvert式: 推奨投与量=AUC×(GFR+25)を用いて計算(目標AUCは別に参照)し、GFRはHD後投与ならゼロに設定し、非HD日に投与して12~24hr後にHDを行う(Janus N, et al: Ann Oncol 21:1395-403, 2010) HD除去性は経時的に変化するので、HD前投与は合理的ではないと思われる(5)

【その他の報告】腎機能の廃絶したESRD患者ではCLが18mL/min程度であり、Calvert式による腎外CLの25よりも小さい値をとる(Motzer RJ, et al: Cancer Chemother Pharmacol 27: 234-8, 1990)

230mg/m²を点滴後2hr後に4hr透析を施行(関根秀明, 他: 日化療誌 51: 138-43, 2003)

AUC 6mg/mL・minを目標に投与設計し、重篤な副作用を避けるために投与24hr後にHDを施行する(Nephron 66: 157-61, 1994)

265mg/m², 300mg/m²の投与30分後にHD施行した(Anticancer Res 16: 533-5, 1996)

25%に減量(3)

分布相は3hr程度(平池美香子, 他: TDM研究 28: s204, 2011)

点滴終了1時間後にHDを実施するとカルバート式に適合しやすくなる(Hiraike M, et al: Cancer Chemother Pharmacol 69: 845-8, 2012) 50%に減量(17)

日本人のHD患者[2症例]での非腎CLは非アジア人に比べて小さい(Oguri T, et al: Cancer Chemother Pharmacol 66: 813-7, 2010)

カルバート式でGFR=0とするのは、投与から12~18hr後にHDを実施する場合に適合する(Guddati AK, et al: Med Oncol 31: 848, 2014)

115mg/m²を点滴し終了90分後からHDを施行することで安全に適用できた症例(Fong MK, et al: Pharmacotherapy 34: e9-13, 2014)

【PD】25%に減量(17)

【保存期CKD患者への投与方法】カルバートの式: 投与量(mg/body)=AUC目標値×(GFR+25)によって算出する。目標AUCは以前に他の抗がん剤が用いられていず、本剤を初回投与するときにはAUC 7mg/mL・minを目標に投与設計し、繰り返し投与の時にはAUC4~5mg/mL・minを目標に投与設計する(5)ただし、Calvert式の定数25は日本人には大きすぎ過量投与になる可能性(下方智也, 安藤雄一: 臨床薬理 42: S209, 2011)があり、血清Creの評価法の違いにも配慮すべきである(5)

【その他の報告】Ccr>50mL/min: 常用量, Ccr 10~50mL/min: 75%に減量, Ccr<10mL/min: 50%に減量(10)

GFR 10~50mL/min: 50%に減量, GFR<10mL/min: 25%に減量(3)

GFR>50mL/min: 常用量, GFR 10~50mL/min: 50%に減量, GFR<10mL/min: 25%に減量(12,17)

腎機能評価には血清CreではなくできればGFRもしくはCcrを実測すべき(Ando Y, et al: Nagoya J Med Sci 76: 1-9, 2014)

【特徴】シスプラチンと同等の抗腫瘍活性を有し、腎毒性や嘔気、嘔吐などの副作用が比較的軽く、また聴毒性・神経障害も少ない白金錯化合物。作用機序はシスプラチンと同様DNA合成阻害。シスプラチンよりも化学的に安定だが、血小板減少の発症率が高い(Cancer Treatment Review 21: 33-64, 1995)。シスプラチンに匹敵する抗腫瘍活性を持ち、腎毒性および嘔吐作用が極めて弱いため、水分負荷を行わず投与できる。投与量規制因子は骨髄抑制。エトポシド、シクロホスファミドなどと併用される。

【主な副作用・毒性】悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、全身倦怠感、発熱、浮腫、骨髄抑制、肝機能障害、腎機能障害、アナフィラキシー、脳梗塞、麻痺性イレウス、HUS、心筋梗塞、うっ血性心不全など

【安全性に関する情報】嘔吐頻度から中等度嘔吐性(MEC: 30~90%)に分類されるが、AUC 5以上の場合には高頻度嘔吐性(HEC: 90%以上)となる

【モニターすべき項目】聴覚、腎機能、血清Ca・Mg・K、CBC、神経機能

【Cmax】170~500mg/m²を30分静注時のCmaxは39μg/mL(13)

【代謝】水溶液中で加水分解されDNAと反応する活性体となる(加水分解速度はシスプラチンよりも遅い)(U)主代謝物に活性はない(1)

【排泄】尿中未変化体(Pt)排泄率57~82%[24hrまで](1)77%(13)50~75%(12)71%[24hrまで, Ccr60mL/min以上](U)フリーPtとして60~68%(原子吸光)が尿中排泄され、未変化体として32%(HPLC)が腎から排泄される(Cancer Treat Rev 21: 33-64, 1995)

【CL】75mL/min(10)1.5mL/min/kg(13)日本人の非腎CLは16mL/min(Ando Y, et al: Nagoya J Med Sci 76: 1-9, 2014)

【透析患者のCL】18.2~18.7mL/min(Cancer Chemother Pharmacol 27: 234-8, 1990)2症例で16.1と16.5mL/min(Oguri T, et al: Cancer Chemother Pharmacol 66: 813-7, 2010)

【t1/2】α相1hr, β相2~3hr(10)α相1.1~2hr, β相2.6~5.9hr(U)α相0.16~0.32hr, β相1.29~1.69hr, γ相22~32hr(1)6hr(12)2hr(13)腎不全では18時間に延長(Clin Pharmacokinetics 33: 161-83, 1997)総Pt、遊離型Ptはともに腎障害者で8~9倍に延長するがHD中のt1/2は2~3倍(J Clin Pharmacol 35: 1003-7, 1995)非透析時18.3~32hr, 透析時2~3hr(Cancer Chemother Pharmacol 27: 234-8, 1990)

【蛋白結合率】15~85%で用量依存的・時間依存的に変化する(10)50%結合には29~37時間を要する(1)非常に低いカルボプラチン由来のプラチナは血漿蛋白と不可逆的に結合するため、半減期は最低5日と排泄は遅延する(U)24%(11)15~24%(12)

【Vd】0.26L/kg(10)0.24L/kg(13)0.23~0.28L/kg(12)α相は3hr程度存在(平池美香子, 他: TDM研究 28: S204, 2011)

【MW】371.25

【透析性】資料なし(1)透析膜の透過性は良い(Nephrol Dial Transplant 12: 137-40, 1997) PD では除去されないが HD では除去される (Br J Cancer 73: 776-80, 1996) ほとんどのプラチナは正常腎機能者と同様なパターンで HD によって除去される (Anticancer Res 16: 533-5, 1996) 3回の HD で総 Pt, 遊離型 Pt はそれぞれ 5.6%, 9.3%のみ (J Clin Pharmacol 35: 1003-7,1995) 限外濾過可能なカルボプラチンの透析効率¹は 84%と高い (Nephron 66: 157-61,1994) 蛋白結合率は時間とともに上昇するので、点滴後早期の HD は有効である (Hiraike M, et al: Cancer Chemother Pharmacol 69: 845-8, 2012) 100mg/m² 投与後 24 時間後に HD を施行し AUC は 4.9~6.2mg/mL・min になった (Cancer Chemother Pharmacol 27: 234-8,1990) 150mg/body を投与終了 2hr 後より 4hr の HD を施行し、HD 後除去率は高いが、非 HD 時の消失は遅い (松田圭一郎, 他: 日病薬誌 46:1105-9, 2010)

【TDM のポイント】 卵巣癌ではカルボプラチンの AUC が 5~9mg/mL・min で最大効果を表し、AUC-最大反応曲線がプラトーになる。精巣腫瘍では AUC が 5~6mg/mL・min 以下では十分な効果なし (Clin Pharmacokinet 33: 161-83, 1997) 血小板減少症の程度はカルボプラチンの AUC に相関する (Cancer Treatment Review 21: 33-64,1995) Calvert 式は Jaffe 法により測定された Scr により算出されている。酵素法は Jaffe 法に比べて 20~30%低い (正確) ので、投与量が過量になる可能性がある。酵素法で測定された Scr に 0.2 を加えて Ccr を算出する方法も提案されている (Ando Y, et al: Nagoya J Med Sci 76: 1-9, 2014)

【相互作用】 アミノグリコシド系抗生物質との併用で、腎障害・聴器障害が増強されるおそれ (1)

【主な臨床報告】 透析患者に投与した報告 (Nephrol Dial Transplant 12: 137-40,1997, Br J Cancer 73: 776-80, 1996)

【備考】 重篤な骨髄抑制のある患者には禁忌、イオウを含むアミノ酸との混合を避ける。アルミニウムを含む医療器具を用いない。生理食塩水などの無機塩類を含有する輸液に混注するときは 8 時間以内に投与を終了する (1)

【更新日】 20231003

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院ではいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。