

医薬品の適正使用に欠かせない  
情報です。必ずお読みください。

## 「使用上の注意」改訂のお知らせ

抗悪性腫瘍剤

# ブリプラチン<sup>®</sup>注

**BRIPLATIN<sup>®</sup> INJECTION**

(シスプラチン注射液)



販売元 **ブリistol・マイヤーズ株式会社**

製造元 **ブリistol製薬有限会社**  
東京都新宿区西新宿6-5-1

謹啓 時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品に格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、この度 抗悪性腫瘍剤 **ブリプラチン注** の「使用上の注意」を厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（平成15年10月29日付 薬食安発第1029001号）及び自主改訂により下記のとおり改訂いたしましたので、ご案内申し上げます。本剤ご使用に際しましては、この「使用上の注意」にご留意戴きますようお願い申し上げます。

敬 白

### 記

#### 1. 主な改訂内容（詳細につきましては2ページ以降をご覧ください。）

- 薬食安通知により下記のとおり追加・変更しました。
  - ① 「重大な副作用」の「心筋梗塞、うっ血性心不全」の項に「狭心症、不整脈」を追記しました。
  - ② 「その他の副作用」の項に記載されていた「抗利尿ホルモン分泌異常症候群」を「重大な副作用」の項に「抗利尿ホルモン不適合分泌症候群」として記載しました。
  - ③ 「重大な副作用」の項に「劇症肝炎、肝機能障害、黄疸」を追記しました。
  - ④ 「重大な副作用」の項に「消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔」を追記しました。
  - ⑤ 「その他の副作用」の項に記載されていた「急性膵炎」を「重大な副作用」の項に記載しました。
  - ⑥ 「重大な副作用」の項に「高血糖、糖尿病の悪化」を追記しました。
  - ⑦ 「重大な副作用」の項に「横紋筋融解症」を追記しました。
- 自主改訂により下記のとおり追加・変更しました。
  - ① 「重大な副作用」の項に記載されていた「血栓性微小血管症」を「溶血性尿毒症症候群」に名称変更しました。
  - ② 「その他の副作用」の「その他」の項に「脱水」を追記しました。
  - ③ 「その他の副作用」の項の「消化管出血」、「急性膵炎」、「心房細動」及び「抗利尿ホルモン分泌異常症候群」を削除しました。

#### 2. 改訂理由

厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（平成15年10月29日付 薬食安発第1029001号）及び自主改訂により変更いたしました。

流通在庫の関係から改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまで若干の日数が必要ですので、すでにお手元にある製品のご使用に際しましては、この『「使用上の注意」改訂のお知らせ』の内容をご参照戴きますようお願い申し上げます。

■新旧対照表

改訂後	改訂前	備考
<p><b>【重大な副作用】</b> 7) <u>溶血性尿毒症症候群(0.1%未満)：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ので, 定期的に血液検査(血小板, 赤血球等)及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</u></p>	<p><b>【重大な副作用】</b> 7) <u>血栓性微小血管症(0.1%未満)：血栓性微小血管症があらわれることがあるので, 異常が認められた場合には投与を中止すること。</u></p>	「血栓性微小血管症」をより一般的な名称である「溶血性尿毒症症候群」に記載を改め、症状や検査について具体的に記載しました。
<p><b>【重大な副作用】</b> 8) <u>心筋梗塞, 狭心症, うっ血性心不全, 不整脈(すべて0.1%未満)：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, 観察を十分に行い, 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。</u></p>	<p><b>【重大な副作用】</b> 8) <u>心筋梗塞(0.1%未満), うっ血性心不全(0.1%未満)：心筋梗塞, うっ血性心不全があらわれることがあるので, 異常が認められた場合には投与を中止すること。</u></p>	自発報告に基づき追加記載しました。 重大な副作用の項に「心房細動」を記載したため、その他の副作用の項の記載を削除しました。
<p><b>【その他の副作用】</b> <u>循環器(1%未満)：動悸, 頻脈, 心房細動, (削除)心電図異常, レイノー様症状</u></p>	<p><b>【その他の副作用】</b> <u>循環器(1%未満)：動悸, 頻脈, 心房細動, 心電図異常, レイノー様症状</u></p>	
<p><b>【重大な副作用】</b> 11) <u>抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(0.1%未満)：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。</u></p>	<p><b>【その他の副作用】</b> <u>電解質(1%未満)：テタニー様症状, 抗利尿ホルモン分泌異常症候群</u></p>	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群は痙攣や意識障害を伴うことが多く、治療期間の延長や入院期間の延長を伴う重篤な副作用であるため、重大な副作用の項に移動しました。
<p><b>【その他の副作用】</b> <u>電解質(1%未満)：テタニー様症状, 抗利尿ホルモン分泌異常症候群(削除)</u></p>		
<p><b>【重大な副作用】</b> 12) <u>劇症肝炎(0.1%未満), 肝機能障害(頻度不明), 黄疸(0.1%未満)：劇症肝炎, 肝機能障害, 黄疸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減量, 休薬, 中止等の適切な処置を行うこと。</u></p>	<p><b>【その他の副作用】</b> <u>肝臓(1~10%未満)：AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, Al-P上昇, LDH上昇 肝臓(1%未満)：ビリルビン上昇, γ-GTP上昇</u></p>	自発報告に基づき追加記載しました。
<p><b>【重大な副作用】</b> 13) <u>消化管出血, 消化性潰瘍, 消化管穿孔(すべて0.1%未満)：消化管出血, 消化性潰瘍, 消化管穿孔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減量, 休薬, 中止等の適切な処置を行うこと。</u></p>	<p><b>【その他の副作用】</b> <u>消化器(1%未満)：イレウス, 腹痛, 便秘, 腹部膨満感, 消化管出血, 口角炎, 急性膵炎</u></p>	自発報告に基づき追加記載しました。
<p><b>【重大な副作用】</b> 14) <u>急性膵炎(0.1%未満)：急性膵炎があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 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。</u></p>		急性膵炎は治療期間の延長や入院期間の延長を伴う重篤な副作用のため重大な副作用の項に移動しました。
<p><b>【その他の副作用】</b> <u>消化器(1%未満)：イレウス, 腹痛, 便秘, 腹部膨満感, 消化管出血, (削除)口角炎, 急性膵炎(削除)</u></p>		重大な副作用の項に「消化管出血」「急性膵炎」を記載したため、その他の副作用の項の記載を削除しました。

改訂後	改訂前	備考
<b>【重大な副作用】</b> 15) <b>高血糖(0.1%未満), 糖尿病の悪化(0.1%未満)</b> : 高血糖, 糖尿病の悪化があらわれることがあり, 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ので, 血糖値や尿糖に注意するなど観察を十分に行い, 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。		自発報告に基づき追加記載しました。
<b>【重大な副作用】</b> 16) <b>横紋筋融解症(0.1%未満)</b> : 横紋筋融解症があらわれることがあるので, CK(CPK)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。		自発報告に基づき追加記載しました。
<b>【その他の副作用】</b> <b>その他(1%未満)</b> : 眩暈, 疼痛, 全身浮腫, 血圧低下, 吃逆, 高尿酸血症, 胸痛, 脱水	<b>【その他の副作用】</b> <b>その他(1%未満)</b> : 眩暈, 疼痛, 全身浮腫, 血圧低下, 吃逆, 高尿酸血症, 胸痛	海外での報告例に基づき追加記載しました。

<症例紹介(狭心症)>

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用 経過及び処置										
	性・年齢	使用理由 [合併症]												
1	女 40歳代	非小細胞肺癌	120mg 1日	<b>『狭心症』</b> 投与開始日  投与6日後	非小細胞肺癌(T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> , Stage IIIb)に対して本剤120mg及び酒石酸ビノレルビン37mgの併用投与開始。 意識消失発作30秒程度、痙攣発作10秒程度認めた。 ECG(12誘導)にてV <sub>2-6</sub> 、I、II誘導で今まで認められていなかったST上昇を認めた。(Q波: mirror imageなし) 採血(CK、LDH、GOT)、心エコー上特に問題なく、冠攣縮性狭心症と考えられた。 狭心症発作の既往はなく、抗癌剤による副作用も否定できないと考えられた。 <処置> 冠攣縮性狭心症の予防 塩酸ジルチアゼム30mg×2錠/日 硝酸イソソルビド 貼付剤1枚/日 アスピリン81mg+ダイアルミネート33mg 1錠/日  臨床検査値 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>7日前</th> <th>6日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LDH (IU/L)</td> <td>261</td> <td>207</td> </tr> <tr> <td>GOT (IU/L)</td> <td>14</td> <td>16</td> </tr> </tbody> </table>		7日前	6日後	LDH (IU/L)	261	207	GOT (IU/L)	14	16
	7日前	6日後												
LDH (IU/L)	261	207												
GOT (IU/L)	14	16												
併用薬: 酒石酸ビノレルビン、デキサメタゾン、塩酸アザセトロン、メトクロプラミド、フロセミド、レノグラスチム														

<症例紹介（不整脈・抗利尿ホルモン不適合分泌症候群）>

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用			
	性・ 年齢	使用理由 [合併症]		経過及び処置			
2	男 80歳代	喉頭癌 IV期	80mg 1日	『不整脈、心停止』 投与3日後 午前2時30分 全身倦怠感、冷汗、不整脈を認めた。 午前3時10分 心停止、呼吸停止。 午前4時20分まで心臓マッサージ（気道確保）等蘇生処置 をする。蘇生するも自発呼吸はなく、以後死亡時まで人工 呼吸器で呼吸管理する。頭部CTは問題なし。 死亡時まで塩酸ドパミン30~60mL/h使用。肺炎、腎障害、 肝障害を併発し、フロセミド、スルバクタムナトリウム・ セフォペラゾンナトリウム、グリチルリチン・グリシン・ システイン配合剤等を使用する。 エピネフリン：3mg/日 ノルエピネフリン：8mg/日 投与15日後 多臓器不全により死亡			
				臨床検査値			
			8日前	2日後	3日後	9日後	14日後
		GOT (KU)	36	39	289	228	180
		GPT (KU)	27	48	278	153	51
		LDH (WU)	199	231	793	1470	894
		BUN (mg/dL)	21	17	39	78	92
		心拍数	70	70	110	105	80
		血圧 (mmHg)	162/72	126/60	131/74	104/49	77/36
併用薬：フルオロウラシル、塩酸オンダンセトロン、ファモチジン、ホスホマイシンナトリウム、D-マンニトール、フロセミド、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム							
3	女 70歳代	肺癌 Ⅲb期	60mg 1日	『抗利尿ホルモン不適合分泌症候群』 投与1日後 Na 132mEq/L。 投与3日後 午前10時30分 意識レベル低下、失禁、呼名反応なし。 瞳孔rtφ5.5mm>ltφ5mm。 頭部CT低ナトリウム血症によると思われるedema、脳溝の 消失。 Na 111mEq/L、Cl 70mEq/L。 細胞外液補充。Na 200mEq/Lの負荷。水分制限500mL/日ス タート。 レニン低下、アルドステロン不変、ADH不変。Posm< Uosm。 尿中Na、K、Cl正常。尿中17-OHCS、17-KS正常。 投与4日後 Na 115mEq/L。尿量2200mL（やや褐色尿）、CK 319に上昇 投与6日後 Na 123mEq/L。瞳孔rt=lt φ3mm。会話可能。 投与7日後 Na 126mEq/L。level clear。経口摂取可能。 投与8日後 Na 127mEq/L。 投与13日後 Na 130mEq/L。level clear。			
				併用薬：硫酸ビンデシン、マイトマイシンC、塩酸グラニセトロン			

<症例紹介（抗利尿ホルモン不適合分泌症候群・肝機能障害）>

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 [合併症]		経過及び処置
4	女 60歳代	肺癌	108mg 1日	<p>『抗利尿ホルモン不適合分泌症候群』</p> <p>投与開始日 CDDP+VDS併用化学療法1コース目開始。同日嘔気等の症状認めず。</p> <p>投与1日後 早朝より、嘔気出現したため、化学療法による消化器毒性と考え、制吐剤（塩酸アザセトロン、メトクロプラミド）投与するも、午後になり嘔吐出現。さらに塩酸アザセトロン1A追加するも、嘔気改善せず。</p> <p>投与2日後 深夜より、嘔気さらに増強し、午前中に全身倦怠感、めまい出現。その時、血液データ上、低ナトリウム血症（Na 122）認め、血中、尿中浸透圧の結果からもSIADHを考えた。午後1時より上肢に振戦出現し始め、意識障害も徐々に出現。午後7時頃さらに、振戦増強し、その際Na 115まで低下、生食補液及びフロセミドによる利尿を認めた。</p> <p>投与3日後 早朝には意識障害、振戦などの症状改善（Na 123）、生食500mLに補正用10%NaCl 3A加えたものを2本補液し、尿量4000mL/日以上となった。</p> <p>投与4日後 症状改善し、Na 129まで回復。塩酸デメチルクロルテトラサイクリン900mg/日の内服開始とした。また、補液を維持液に切り替えた（1500mL/日）。</p> <p>投与8日後 嘔気等の症状なく、食事摂取量も十分なため、補液中止。</p> <p>投与9日後 塩酸デメチルクロクテトラサイクリン内服中止。</p> <p>投与14日後 低ナトリウム血症改善（Na 137）。</p> <p>投与10ヵ月後 原疾患進展による腫瘍死。</p>
				併用薬：硫酸ビンデシン、デキサメタゾン、塩酸アザセトロン、D-マンニトール、メトクロプラミド、塩酸ロキサチジンアセタート、プロチゾラム、レバミピド
5	女 50歳代	肺癌Ⅳ期	110mg 110mg 120mg 各1日	<p>『肝機能障害』</p> <p>投与開始日 肺癌に対し、通常量でドセタキセル水和物+シスプラチンを使用。</p> <p>投与1日後 症状は全くないが、定期の血液検査でGOT 545、GPT 539と上昇。経過観察とする。</p> <p>投与10日後 GOT 24、GPT 48と低下。この間症状もなく治療せず。</p> <p>投与27日後 ドセタキセル水和物の可能性もあったが、再度同じメニューで化学療法を行う。</p> <p>投与31日後 同様に無症状ながらGOT 62、GPT 216と上昇。</p> <p>投与38日後 GOT 20、GPT 32と正常化。</p> <p>投与58日後 3クール目として酒石酸ビノレルビン+シスプラチンを選択。通常量で施行。</p> <p>投与59日後 GOT 415、GPT 444と上昇。これまでに共通する薬剤はシスプラチンであり、シスプラチンによる肝障害ではないかと推測。グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤（6日間）、肝底護剤を使用。</p> <p>投与67日後 GOT 23、GPT 44と低下しており、酒石酸ビノレルビンを投与したが、肝機能検査値の上昇はなかった。</p>
				併用薬：ドセタキセル水和物、酒石酸ビノレルビン

<症例紹介（劇症肝炎・消化性潰瘍/消化管穿孔）>

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	使用理由 [合併症]		経過及び処置	
6	男 70歳代	食道癌 [肝機能障害(原因不明)]	17mg□ 5日間	<p>『劇症肝炎』</p> <p>投与24日前 入院時 GOT 53、GPT 61と軽度の肝機能障害を認めた。 投与3日前 助骨痛に対してロキソプロフェンナトリウム180mg/日×15日間連続投与。</p> <p>投与開始日 放射線化学療法開始直前のデータでは、GOT 182、GPT 187と肝障害を認めた。 食道癌（T<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>、StageⅢ）に対して本剤17mg×5日間連続及びフルオロウラシル1125mg×5日間連続並びに放射線照射（部位：頸部、胸部、腹部；総線量：21Gy）11日間連続治療開始。</p> <p>投与終了3日後 GOT 1720、GPT 1540と肝機能障害の増悪を認めた。 投与終了7日後 肝性脳症（Ⅱ度）が出現、プロトロンビン時間：18%と低下し劇症肝炎と診断。 血漿交換を施行（6日間連日）。 投与終了12日後 永眠。</p>	
臨床検査値					
		検査日	投与前	投与後	
検査項目			24日前	8日後	12日後 16日後
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )			9500	7100	6900 5000
プロトロンビン時間			76		18 26
GOT (IU/L)			53	1720	984 42
GPT (IU/L)			61	1540	1149 59
LDH (IU/L)			371	1241	1085 450
総ビリルビン (mg/dL)			0.6	3.9	11.6 8.5
BUN (mg/dL)			15	34	30 26
CRP			3.8	6.9	3.8
併用薬：フルオロウラシル、ロキソプロフェンナトリウム、ニフェジピン、塩酸アモスラロール					
7	男 50歳代	肺癌	150mg 115mg 各1日	<p>『十二指腸潰瘍穿孔』</p> <p>投与開始日 右肺癌に対し、放射線化学併用療法を開始。 投与28日後 第2コース開始 投与30日後 午前3時50分 突然の腹痛あり。精査にて十二指腸潰瘍穿孔と判明し、緊急手術となる。開腹し、ドレナージ及び穿孔部の閉鎖術、大網充填術を行った。 投与49日後 術後の経過は良好で、5分粥が摂取可能となる。</p>	
併用薬：硫酸ビンデシン、マイトマイシンC、ベタメタゾン、ジクロフェナクナトリウム、ロラゼパム、塩酸オンダンセトロン					

<症例紹介（急性膵炎）>

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用						
	性・ 年齢	使用理由 [合併症]		経過及び処置						
8	男 60歳代	胃癌、 肺癌 [潰瘍性大 腸炎]	50mg 2日間 総投与量 100mg	『急性膵炎』 投与終了5日後  投与終了6日後  投与終了34日後	午前10時廊下歩行中、突然転倒。激しい嘔吐、腹痛を訴えた。発汗、チアノーゼ著明で脈拍の触知も不可能であった。緊急で頭部CT等を行うも異常は認められなかったが、血液検査にてアミラーゼ 2232と異常高値がみられた。直ちに絶食後、内服をすべて中止し、膵炎治療を開始した。また、午後より血尿が出現し、尿量 135mL/12時間と急性腎不全に移行した。これに対し、利尿剤、塩酸ドパミンを使用した。  アミラーゼ値は以後下降に転じ、腹部症状も軽減。また、1000mL/日以上利尿を維持し得た。以後、保存的治療の維持にて順調に経過。  ほぼ正常化し、自覚症状の消失をみた。					
臨床検査値										
				投与前	5日後	6日後	7日後	8日後	12日後	34日後
				453	530	463	409	395	408	378
				14	16.7	14.8	13.3	12.6	12.9	11.8
				7000	9700	19400	14600	11600	6000	12400
				21.7		17.2	13.4	14.3	15.1	31.3
				20		65	53	44	22	
				6		18	19	15	13	
				121	2232	969	390	251	364	140
				20		57	57	53	26	19
				0.87		3.61	4.92	4.69	2.59	1.20
併用薬：テガフル・ウラシル										

<症例紹介（高血糖）>

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用																																																																					
	性・ 年齢	使用理由 [合併症]		経過及び処置																																																																					
9	男 60歳代	肺小細胞癌 [糖尿病]	80mg 2日間	<p>『高血糖』</p> <p>1コース目 投与開始日 肺小細胞癌再発（T<sub>3</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub> Stage IIIa）に対し、本剤80mg及び塩酸イリノテカン80mg（1回/週投与3日、投与開始日、7日後、14日後）の化学療法開始。</p> <p>投与14日後 特に急性の副作用認めず。しかし骨髄抑制はあり、PLT 12万以下が続き2コース目を延期した。</p> <p>開始33日後 (2コース目) 本剤80mg及び塩酸イリノテカン80mg（1回/週投与3日、投与開始日、7日後、14日後）の化学療法開始。</p> <p>投与34日後 血糖502mg/dLの著明な高血糖出現。 42単位/日インスリン強化療法にて血糖は安定し、低下を認めた。</p> <p>投与35日後 腎機能障害発現。</p> <p>投与39日後 治療前のインスリン量に戻った（12単位）。</p>																																																																					
臨床検査値																																																																									
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">検査項目</th> <th>検査日</th> <th colspan="2">1コース</th> <th colspan="2">2コース</th> </tr> <tr> <th></th> <th>投与前 4日前</th> <th>3日後</th> <th>33日後</th> <th>2日後</th> <th>3日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>赤血球数 (×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>)</td> <td></td> <td>322</td> <td>339</td> <td>289</td> <td>318</td> <td>323</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン量 (g/dL)</td> <td></td> <td>11.5</td> <td>11.7</td> <td>9.8</td> <td>11.0</td> <td>10.9</td> </tr> <tr> <td>白血球数 (/mm<sup>3</sup>)</td> <td></td> <td>7900</td> <td>8600</td> <td>3000</td> <td>4800</td> <td>4200</td> </tr> <tr> <td>血小板数 (×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>)</td> <td></td> <td>26</td> <td>24</td> <td>12</td> <td>15</td> <td></td> </tr> <tr> <td>BUN (mg/dL)</td> <td></td> <td>22</td> <td>28</td> <td>20</td> <td>22</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>血清クレアチニン (mg/dL)</td> <td></td> <td>1.3</td> <td>1.4</td> <td>1.1</td> <td>1.7</td> <td>1.7</td> </tr> <tr> <td>クレアチニン・クリアランス (mL/min)</td> <td></td> <td>60</td> <td></td> <td>56</td> <td></td> <td>53</td> </tr> <tr> <td>血糖 (空腹時)</td> <td></td> <td>148</td> <td>182</td> <td>164</td> <td>322</td> <td>129</td> </tr> </tbody> </table>						検査項目	検査日	1コース		2コース			投与前 4日前	3日後	33日後	2日後	3日後	赤血球数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		322	339	289	318	323	ヘモグロビン量 (g/dL)		11.5	11.7	9.8	11.0	10.9	白血球数 (/mm <sup>3</sup> )		7900	8600	3000	4800	4200	血小板数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		26	24	12	15		BUN (mg/dL)		22	28	20	22	39	血清クレアチニン (mg/dL)		1.3	1.4	1.1	1.7	1.7	クレアチニン・クリアランス (mL/min)		60		56		53	血糖 (空腹時)		148	182	164	322	129
検査項目	検査日	1コース		2コース																																																																					
		投与前 4日前	3日後	33日後	2日後	3日後																																																																			
赤血球数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		322	339	289	318	323																																																																			
ヘモグロビン量 (g/dL)		11.5	11.7	9.8	11.0	10.9																																																																			
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )		7900	8600	3000	4800	4200																																																																			
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		26	24	12	15																																																																				
BUN (mg/dL)		22	28	20	22	39																																																																			
血清クレアチニン (mg/dL)		1.3	1.4	1.1	1.7	1.7																																																																			
クレアチニン・クリアランス (mL/min)		60		56		53																																																																			
血糖 (空腹時)		148	182	164	322	129																																																																			
併用薬：塩酸イリノテカン、塩酸グラニセトロン、フロセミド、D-マンニトール																																																																									
10	女 50歳代	直腸癌再発 IV期	10mg 3日間 5mg 4日間 3mg 18日間 2mg 25日間	<p>『耐糖能異常』</p> <p>投与21日前 著明な食欲不振、全身倦怠感のため当科入院。精査の結果、直腸癌局所再発と診断。</p> <p>投与開始日 症状が安定したため、シスプラチン10mg/日、フルオロウラシル250mg/日を開始。</p> <p>投与1日後～ 全身倦怠感増悪。 シスプラチン5mgに減量、フルオロウラシルを1000mgに増量。 酢酸プレドニゾロン20mg/日、塩酸モルヒネ100mg/日を投与。 嘔気が強く投与中止。</p> <p>投与14日後 シスプラチン3mg/日、フルオロウラシル500mg/日で投与再開。</p> <p>投与31日後 耐糖能異常発現。</p> <p>投与33日後 血糖が640mg/dLと急上昇。電解質異常、尿量増加、脱水、全身倦怠感の増悪を認める。シスプラチン、フルオロウラシル、酢酸プレドニゾロン、高カロリー輸液の投与を中止し、電解質補正により改善した。</p>																																																																					
臨床検査値																																																																									
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>16日前</th> <th>3日後</th> <th>27日後</th> <th>35日後</th> <th>62日後</th> <th>98日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>赤血球数 (×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>)</td> <td>359</td> <td>318</td> <td>422</td> <td>382</td> <td>277</td> <td>348</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン量 (g/dL)</td> <td>10.0</td> <td>8.4</td> <td>11.8</td> <td>10.7</td> <td>8.6</td> <td>11.0</td> </tr> <tr> <td>白血球数 (/mm<sup>3</sup>)</td> <td>6800</td> <td>6510</td> <td>4390</td> <td>3390</td> <td>3080</td> <td>4930</td> </tr> <tr> <td>血小板数 (×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>)</td> <td>53.3</td> <td>49.9</td> <td>17.5</td> <td>22.4</td> <td>31.4</td> <td>17.7</td> </tr> <tr> <td>BUN (mg/dL)</td> <td>15.8</td> <td>18.1</td> <td>21.1</td> <td>9.2</td> <td>3.2</td> <td>11.6</td> </tr> <tr> <td>血清クレアチニン (mg/dL)</td> <td>0.68</td> <td>0.97</td> <td>0.44</td> <td>0.43</td> <td>0.41</td> <td>0.53</td> </tr> <tr> <td>血糖</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>640</td> <td>190</td> <td>128</td> </tr> <tr> <td>尿糖</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>3+</td> <td></td> <td>1+</td> </tr> </tbody> </table>							16日前	3日後	27日後	35日後	62日後	98日後	赤血球数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	359	318	422	382	277	348	ヘモグロビン量 (g/dL)	10.0	8.4	11.8	10.7	8.6	11.0	白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	6800	6510	4390	3390	3080	4930	血小板数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	53.3	49.9	17.5	22.4	31.4	17.7	BUN (mg/dL)	15.8	18.1	21.1	9.2	3.2	11.6	血清クレアチニン (mg/dL)	0.68	0.97	0.44	0.43	0.41	0.53	血糖				640	190	128	尿糖				3+		1+					
	16日前	3日後	27日後	35日後	62日後	98日後																																																																			
赤血球数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	359	318	422	382	277	348																																																																			
ヘモグロビン量 (g/dL)	10.0	8.4	11.8	10.7	8.6	11.0																																																																			
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	6800	6510	4390	3390	3080	4930																																																																			
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	53.3	49.9	17.5	22.4	31.4	17.7																																																																			
BUN (mg/dL)	15.8	18.1	21.1	9.2	3.2	11.6																																																																			
血清クレアチニン (mg/dL)	0.68	0.97	0.44	0.43	0.41	0.53																																																																			
血糖				640	190	128																																																																			
尿糖				3+		1+																																																																			
併用薬：フルオロウラシル、酢酸プレドニゾロン、高カロリー輸液																																																																									

# ブリプラチン注「使用上の注意」(改訂後全文)

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (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。〕
- (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
- (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)

## 【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) 腎障害のある患者〔腎機能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。〕
- (2) 肝障害のある患者〔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。〕
- (3) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制を増悪させることがある。〕
- (4) 聴器障害のある患者〔聴器障害を増悪させることがある。〕
- (5) 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。〕
- (6) 水痘患者〔致命的全身症状があらわれるおそれがある。〕
- (7) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (8) 小児(「小児等への投与」の項参照)
- (9) 長期間使用している患者〔腎障害、骨髄抑制等が強くあらわれ、遷延性に推移することがある。〕

### 2. 重要な基本的注意

- (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。
- (2) 急性腎不全等の腎障害、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。異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。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には腎障害、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。
- (3) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (4) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること(「小児等への投与」の項参照)。
- (5) 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。

### 3. 相互作用

#### 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ので、併用療法を行う場合は、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。	ともに骨髄抑制作用を有する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
パクリタキセル	(1)併用時、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。併用療法を行う場合には、本剤をパクリタキセルの後に投与すること。 (2)併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、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。	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。 ともに末梢神経障害を有する。
アミノグリコシド系抗生物質、塩酸バンコマイシン、注射用アムホテリシンB、フロセミド	腎障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	ともに腎障害を有する。
頭蓋内放射線照射 アミノグリコシド系抗生物質、塩酸バンコマイシン、フロセミド、ピレタニド	聴器障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	機序は不明 ともに聴器障害を有する。
フェニトイン(抗てんかん剤)	フェニトインの血漿中濃度が低下したとの報告があるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	機序は不明

### 4. 副作用

#### 概要(再審査終了時までの集計)

総症例8,787例(承認時1,339例及び市販後調査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。

#### (1) 重大な副作用

- 1) 急性腎不全(0.1%未満)：急性腎不全等の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、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。
- 2) 汎血球減少(0.1%未満)等の骨髄抑制：汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
- 3) ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満)：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、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。
- 4) 聴力低下・難聴(1.4%)、耳鳴(1.7%)：高音域の聴力低下、難聴、耳鳴があらわれることがある。また、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ので十分

な観察を行い投与すること。

5) うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲(すべて0.1%未満)：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ので、異常が認められた場合には投与を中止すること。

6) 脳梗塞(0.1%未満)：脳梗塞があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止すること。

※※7) 溶血性尿毒症症候群(0.1%未満)：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ので、定期的に血液検査(血小板、赤血球等)及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※※8) 心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、不整脈(すべて0.1%未満)：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、観察を十分に行い、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。

9) 溶血性貧血(0.1%未満)：クームス陽性の溶血性貧血があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止すること。

10) 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) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(0.1%未満)：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。

※※12) 劇症肝炎(0.1%未満)、肝機能障害(頻度不明)、黄疸(0.1%未満)：劇症肝炎、肝機能障害、黄疸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減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。

※※13) 消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔(すべて0.1%未満)：消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔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減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。

※※14) 急性膵炎(0.1%未満)：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

※※15) 高血糖(0.1%未満)、糖尿病の悪化(0.1%未満)：高血糖、糖尿病の悪化があらわれることがあり、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ので、血糖値や尿糖に注意するなど観察を十分に行い、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。

※※16) 横紋筋融解症(0.1%未満)：横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK(CPK)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。

※※(2) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	頻度	10%以上	1～10%未満	1%未満
消化器		悪心・嘔吐 <sup>注1)</sup> 、食欲不振	下痢、口内炎	イレウス、腹痛、便秘、腹部膨満感、口角炎
過敏症 <sup>注2)</sup>				発疹、ほてり
精神神経系			末梢神経障害(しびれ、麻痺等)	言語障害、頭痛、味覚異常、意識障害、見当識障害、痙攣、レールミッチェ徴候
肝臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)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、リン、マグネシウム等の異常	テタニー様症状
皮膚		脱毛		痒痒、色素沈着
その他		全身倦怠感	発熱	眩暈、疼痛、全身浮腫、血圧低下、吃逆、高尿酸血症、胸痛、脱水

注1) 処置として制吐剤等の投与を行う。

注2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能(骨髄機能、肝機能、腎機能等)が低下しているため、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験で、ラットにおいて催奇形作用、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、また、マウスにおいて催奇形作用、胎児致死作用が報告されている。〕

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止すること。〔母乳中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

外国で、聴器障害が高頻度に発現するとの報告があるので、小児に投与する場合には、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。

8. 適用上の注意

(1) 調製時

- 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に混和すること。
- 2) 本剤を点滴静注する際、アミノ酸輸液、乳酸ナトリウムを含有する輸液を用いると分解が起こるので避けること。
- 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。
- 4) 本剤は、錯化合物であるため、他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。

(2) 投与時

- 1) 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。

- 2) 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。
- 3) 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。

#### 9. その他の注意

- (1) 本剤は、細菌に対する突然変異誘起性が認められている。

- (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。
- (3) 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。
- (4) 進行精巣腫瘍患者に対して本剤を総量として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。