

「用法及び用量」の追加、「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[®]注

BRIPLATIN[®] 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「用法及び用量」が追加承認されました。また、追加承認に伴って**ブリプラチン注**の「使用上の注意」を改訂いたしましたので、ご案内申し上げます。

敬白

記

改訂の概要

■ 尿路上皮癌に対するM-VAC療法の用法及び用量が追加承認されました。

◇M-VAC療法

【効能又は効果】

尿路上皮癌

【用法及び用量】

1. メトトレキサート、硫酸ビンブラスチン及び塩酸ドキソルビシンとの併用において、通常、シスプラチンとして成人 1 回70mg/m² (体表面積) を静注する。

標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート30mg/m²を1日目に投与した後に、2日目に硫酸ビンブラスチン3mg/m²、塩酸ドキソルビシン30mg (カ価)/m²及びシスプラチン70mg/m²を静注する。15日目及び22日目にメトトレキサート30mg/m²及び硫酸ビンブラスチン3mg/m²を静注する。これを1コースとし、4週毎に繰り返す。

2. シスプラチンの投与時には腎毒性を軽減するために、シスプラチン通常療法の【用法及び用量】の2. に準じた処置を行うこと。

■ 【使用上の注意】の改訂

追加承認に伴い、「警告」を追加しました。

【警告】

M-VAC療法：M-VAC療法は毒性を有する薬剤の併用療法であるので、緊急時に十分対応できる医療施設において、癌化学療法に十分な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本療法を実施すること。また、各併用薬剤の添付文書を参照して適応患者の選択に十分注意すること。

[解 説]

●尿路上皮癌に対するM-VAC療法の承認取得の経緯

M-VAC療法〔メトトレキサート：MTX (M)、硫酸ビンブラスチン：VLB (V)、塩酸ドキソルビシン：ADM (A)、シスプラチン：CDDP (C)〕は、1980年代前半、米国のMemorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) で開発された進行性膀胱癌に対する多剤併用による化学療法です。

一般に膀胱癌においては表在性の初期のものでは外科的治療が適用され、浸潤性や転移性の場合に手術療法、放射線療法と併用して化学療法が用いられています。

1980年代中期、MSKCCの医師らはそれまでの化学療法では奏効が期待できなかった転移性膀胱癌に対し、メトトレキサート30mg/m²を1、15、22日目に投与、硫酸ビンブラスチン3mg/m²を2、15、22日目に投与、塩酸ドキソルビシン30mg (力価)/m²及びシスプラチン70mg/m²を2日目に投与し、これを1コース(クール)とし、4週間毎に繰り返す、いわゆるM-VAC療法を開発しました。この併用療法はその後の臨床試験報告でその優位性が確認され、転移性膀胱癌に対する化学療法として、国内外において標準療法の一つとなってきました。

以上の経緯に基づき、日本泌尿器科学会から、膀胱腫瘍又は膀胱癌の効能が未承認となっているメトトレキサート及び硫酸ビンブラスチンに対して、1999年2月1日付医薬審第104号通知に則り、「尿路上皮癌」の効能追加の要望が厚生労働省に提出されました。

この要望を受け、メトトレキサート、硫酸ビンブラスチン及びメトトレキサートの解毒剤であるロイコボリンに関してM-VAC療法に係る一部変更承認申請が行われました。その後、塩酸ドキソルビシン及びシスプラチンに関して用法・用量にM-VAC療法を追加する一部変更承認申請が行われ、2004年1月に承認されました。

●「警告」について

M-VAC療法では、重篤な骨髄抑制として、好中球減少、貧血、血小板減少が認められ、Dose limiting factorとなっています。また、その他の重篤な副作用として、悪心、嘔吐、下痢、口内炎等の消化器症状、肝機能障害、腎機能障害、脱毛等が報告されています。これらの毒性所見は、MTX、VLB、ADM、CDDPの副作用と類似しております。しかし、併用による毒性の増強が懸念されることから、添付文書において、【警告】の項に「M-VAC療法：M-VAC療法は毒性を有する薬剤の併用療法であるので、緊急時に十分対応できる医療施設において、癌化学療法に十分な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本療法を実施すること。また、各併用薬剤の添付文書を参照して適応患者の選択に十分注意すること。」を記載致しました。

本療法に際しては、各々の薬剤に設定されている諸注意事項や毒性軽減方法、支持療法等に十分留意しながら実施する必要があります。

●副作用報告のお願い

本療法が有効かつ安全に行われるためには、関係の専門家のご協力が不可欠です。警告欄に記載された注意事項を徹底していただくとともに、本療法によると思われる副作用情報につきましては、確実にご報告いただきますようご協力をお願い申し上げます。

【警告】

M-VAC療法：M-VAC療法は毒性を有する薬剤の併用療法であるので、緊急時に十分対応できる医療施設において、癌化学療法に十分な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本療法を実施すること。また、各併用薬剤の添付文書を参照して適応患者の選択に十分注意すること。

【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)

【効能又は効果・用法及び用量】

◇シスプラチン通常療法

【効能又は効果】

睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫

【用法及び用量】

1. 睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌には、A法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりC法を選択する。
卵巣癌には、B法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりA法、C法を選択する。
頭頸部癌には、D法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりB法を選択する。
非小細胞肺癌には、E法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりF法を選択する。
食道癌には、B法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりA法を選択する。
子宮頸癌には、A法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりE法を選択する。
神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌には、E法を選択する。
骨肉腫には、G法を選択する。
- A法：シスプラチンとして15～20mg/m²(体表面積)を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
- B法：シスプラチンとして50～70mg/m²(体表面積)を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
- C法：シスプラチンとして25～35mg/m²(体表面積)を1日1回投与し、少なくとも1週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
- D法：シスプラチンとして10～20mg/m²(体表面積)を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
- E法：シスプラチンとして70～90mg/m²(体表面積)を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
- F法：シスプラチンとして20mg/m²(体表面積)を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
- G法：シスプラチンとして100mg/m²(体表面積)を1日1回

投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

2. 本剤の投与時には腎毒性を軽減する為に下記の処置を行うこと。

成人の場合

- (1) 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。
- (2) 本剤投与时、投与量に応じて500～1,000mLの生理食塩液またはブドウ糖-食塩液に混和し、2時間以上かけて点滴静注する。
なお、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) 本剤投与終了後、1,000～2,000mLの適当な輸液を4時間以上かけて投与する。
- (4) 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。

小児の場合

- (1) 本剤投与前、300～900mL/m²(体表面積)の適当な輸液を2時間以上かけて投与する。
- (2) 本剤投与时、投与量に応じて300～900mL/m²(体表面積)の生理食塩液またはブドウ糖-食塩液に混和し、2時間以上かけて点滴静注する。
なお、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) 本剤投与終了後、600mL/m²(体表面積)以上の適当な輸液を3時間以上かけて投与する。
- (4) 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。

◇M-VAC療法

【効能又は効果】

尿路上皮癌

【用法及び用量】

1. メトトレキサート、硫酸ビンブラスチン及び塩酸ドキソルピシンとの併用において、通常、シスプラチンとして成人1回70mg/m²(体表面積)を静注する。
標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート30mg/m²を1日目に投与した後に、2日目に硫酸ビンブラスチン3mg/m²、塩酸ドキソルピシン30mg(力価)/m²及びシスプラチン70mg/m²を静注する。15日目及び22日目にメトトレキサート30mg/m²及び硫酸ビンブラスチン3mg/m²を静注する。これを1コースとし、4週毎に繰り返す。
2. シスプラチンの投与時には腎毒性を軽減するために、シスプラチン通常療法の【用法及び用量】の2.に準じた処置を行うこと。

【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) 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ため、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 [致命的の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。
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血中濃度が上昇すること。 (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	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
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		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/m²以上で、総投与量では300mg/m²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 ^{注1)} 、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 ^{注2)}			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、レールミツテ徴候
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP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用器具を用いないこと。
 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。
- (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/m²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。

