―― 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。――

平成 23 年 2 月

# 使用上の注意改訂のお知らせ

抗悪性腫瘍剤

毒薬，処方せん医薬品 **シスプラチン注 10mg「日医工」**

毒薬，処方せん医薬品 **シスプラチン注 25mg「日医工」**

毒薬，処方せん医薬品 **シスプラチン注 50mg「日医工」**

シスプラチン注射液

製造販売元 日 医 工 株 式 会 社
富山市総曲輪 1 丁目 6 番 2

この度上記製品につきまして「使用上の注意」の一部を改訂（下線部分）いたしましたので，お知らせ申し上げます。

なお，改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数が必要ですので，今後のご使用に際しましては下記内容をご高覧くださいますようお願い申し上げます。

＜改訂内容＞ （＿＿＿＿：事務連絡，- - - - - - - -：自主改訂）

<table>
<tr><th>改 訂 後</th><th>現 行</th></tr>
<tr><td>
4. 副作用<br>
本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。<br>
（1） 重大な副作用（頻度不明）<br>
1）～16）：現行どおり<br>
17）白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）<br>
白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）があらわれることがあるので，歩行時のふらつき，舌のもつれ，痙攣，頭痛，錯乱，視覚障害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。<br>
（2） その他の副作用<br>
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。
<table>
<tr><th></th><th>頻 度 不 明</th></tr>
<tr><td colspan="2">（現行どおり）</td></tr>
<tr><td>そ の 他</td><td>全身倦怠感，注射部位反応（発赤，腫脹，疼痛，壊死，硬結等），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</td></tr>
</table>
</td><td>
4. 副作用<br>
本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。<br>
（1） 重大な副作用（頻度不明）<br>
1）～16）：略<br>
← 記載なし<br>
（2） その他の副作用<br>
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。
<table>
<tr><th></th><th>頻 度 不 明</th></tr>
<tr><td colspan="2">（略）</td></tr>
<tr><td>そ の 他</td><td>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</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

| 改　訂　後 | 現　　行 |
| --- | --- |
| 8. 適用上の注意<br>（1）：現行どおり<br>（2）**投与時**<br>1）～2）：現行どおり<br>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・壊死等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。 | 8. 適用上の注意<br>（1）：略<br>（2）**投与時**<br>1）～2）：略<br>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。 |

＊ 改訂内容につきましては DSU No.197（2011 年 3 月発行）に掲載の予定です。

＜改訂理由＞

・海外のシスプラチン製剤の添付文書の記載に合わせ，「重大な副作用」の項に「白質脳症」を追記いたしました。
・海外のシスプラチン製剤の添付文書の記載に合わせ，「その他の副作用」の項に「注射部位反応」を追記いたしました。これに伴い，適用上の注意の項を一部記載整備いたしました。

＜改訂後の「使用上の注意」及び「適用上の注意」全文＞

【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）

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
1. 胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（BEP 療法（ブレオマイシン塩酸塩，エトポシド，シスプラチン併用療法））においては，併用薬剤の添付文書を熟読すること。
2. 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（VeIP 療法（ビンブラスチン硫酸塩，イホスファミド，シスプラチン併用療法））においては，併用薬剤の添付文書を熟読すること。
3. 再発・難治性悪性リンパ腫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：シスプラチン（悪性リンパ腫）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。
4. 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：シスプラチン（小児悪性固形腫瘍）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。
5. 悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドとの併用療法においては，ペメトレキセド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）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。

(6) 本剤の投与にあたってはG－CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。

**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<br>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。 |
| 放射線照射 | 胸部への放射線照射の併用療法を行った場合に，重篤な皮膚炎，食道炎，嚥下障害又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用療法を行う場合には，患者の状態を観察しながら，肺陰影等が出現した場合には，本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し，適切な処置を行うこと。 | 機序は不明であるが，動物試験（マウス）で本剤による放射線感受性増加が認められている。 |
| 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。 |
| | (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。 | 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<br>バンコマイシン塩酸塩<br>注射用アムホテリシンB<br>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<br>バンコマイシン塩酸塩<br>フロセミド<br>ピレタニド | | ともに聴覚障害を有する。 |
| 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**

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) **重大な副作用**（頻度不明）

1) **急性腎不全**

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，頻回に臨床検査を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。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**

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，耳鳴**

高音域の聴力低下，難聴，耳鳴等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／g以上で，総投与量では300mg／g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**

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は投与を中止すること。

6) **脳梗塞，一過性脳虚血発作**

脳梗塞，一過性脳虚血発作があらわれることがあるので，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。

7) **溶血性尿毒症症候群**

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**

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**

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**

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**

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，肝機能障害，黄疸**

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**

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**

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，糖尿病の悪化**

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**

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。

17) **白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）**

白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）があらわれることがあるので，歩行時のふらつき，舌のもつれ，痙攣，頭痛，錯乱，視覚障害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。

| | 頻　度　不　明 |
|---|---|
| **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，レールミッテ徴候 |
| **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，そう痒，色素沈着，紅斑 |
| **そ　の　他** | 全身倦怠感，注射部位反応（発赤，腫脹，疼痛，壊死，硬結等），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）が低下しているので，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，授乳を中止させること。［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**

(1) 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。

(2) 小児の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては，併用療法に付随する副作用（消化器障害，骨髄抑制，肺障害等）の発現に十分注意し，慎重に投与すること。

(3) 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，骨髄抑制，腎機能障害の発現に十分注意し，慎重に投与すること。また，血球貪食症候群，好酸球増多，心嚢液貯留，ファンコニー症候群，小脳出血，脳浮腫，てんかん，骨肉腫，非ホジキンリンパ腫，無月経，呼吸窮迫症候群等が発現したとの報告があるので，発現に十分注意し，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と混和すること。

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。

5) 本剤は，細胞毒性を有するため，調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合には，直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

(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・壊死等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) 小児悪性固形腫瘍において，肝芽腫に対し 1 歳未満又は体重 10kg 未満の小児等にはシスプラチンとして 1 日量を 3mg／kg とした報告がある。

(2) 本剤は，細菌に対する遺伝子突然変異誘発性が認められている。

(3) 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。

(4) 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。

(5) 進行精巣腫瘍患者に対して本剤を総量として 400mg／g 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。

＿＿＿：厚生労働省医薬食品局安全対策課平成 23 年 2 月 15 日付事務連絡による改訂，- - - - - -：自主改訂