

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領2008に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

エルプラット[®] 注射用 50mg 100mg

ELPLAT[®] FOR INJECTION 50mg

ELPLAT[®] FOR INJECTION 100mg

剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）
製剤の規制区分	毒薬 処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	エルプラット [®] 注射用50mg： 1バイアル中オキサリプラチンを50mg含有 エルプラット [®] 注射用100mg： 1バイアル中オキサリプラチンを100mg含有
一般名	和名：オキサリプラチン 洋名：Oxaliplatin
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	エルプラット [®] 注射用50mg 製造承認年月日：2008年 8月26日 薬価基準収載年月日：2008年12月18日 発売年月日：2009年 1月19日 エルプラット [®] 注射用100mg 輸入承認年月日：2005年 3月18日 薬価基準収載年月日：2005年 4月 6日 発売年月日：2005年 4月 6日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：株式会社ヤクルト本社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社ヤクルト本社 医薬学術部 くすり相談室 ☎0120-589601 FAX 03-3544-8081 （受付時間：9時～17時30分 土、日、祝日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.yakult.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2011 年 7 月改訂（第 9 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 3
2. 一般名…………… 3
3. 構造式又は示性式…………… 3
4. 分子式及び分子量…………… 4
5. 化学名（命名法）…………… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 4
7. CAS登録番号…………… 4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 6
3. 有効成分の確認試験法…………… 6
4. 有効成分の定量法…………… 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
2. 製剤の組成…………… 7
3. 注射剤の調製法…………… 7
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 8
5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8
6. 溶解後の安定性…………… 9
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 9
8. 生物学的試験法…………… 9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 9
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 10
11. 力価…………… 10
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 10
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 10
14. その他…………… 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 用法及び用量…………… 11
3. 臨床成績…………… 17

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 43
2. 薬理作用…………… 43

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	47
2. 薬物速度論的パラメータ	50
3. 吸収	51
4. 分布	51
5. 代謝	53
6. 排泄	55
7. 透析等による除去率	55

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	56
2. 禁忌内容とその理由	57
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	58
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	58
5. 慎重投与内容とその理由	58
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	60
7. 相互作用	65
8. 副作用	66
9. 高齢者への投与	89
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	90
11. 小児等への投与	90
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	90
13. 過量投与	90
14. 適用上の注意	91
15. その他の注意	92
16. その他	92

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	93
2. 毒性試験	94

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	99
2. 有効期間又は使用期限	99
3. 貯法・保存条件	99
4. 薬剤取扱い上の注意点	99
5. 承認条件等	99
6. 包装	99
7. 容器の材質	100
8. 同一成分・同効薬	100
9. 国際誕生年月日	100
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	100
11. 薬価基準収載年月日	100
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	100

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	101
14. 再審査期間	101
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	101
16. 各種コード	101
17. 保険給付上の注意	101

X I. 文献

1. 引用文献	102
2. その他の参考文献	103

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	104
2. 海外における臨床支援情報	104

X III. 備考

その他の関連資料	107
----------	-----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

オキサリプラチン（販売名：エルプラット[®]注射用 50mg・100mg、エルプラット[®]点滴静注液 50mg・100mg）は、1970年代に日本の喜谷らによって合成された新規の白金錯体系抗悪性腫瘍剤である。本剤の作用機序は他の白金錯体系抗悪性腫瘍剤と同様、DNA塩基との架橋形成によるDNA合成阻害、蛋白合成阻害と考えられている。本剤は米国国立がん研究所（NCI; National Cancer Institute）スクリーニングパネル（*in vitro*）による評価の結果、他の白金錯体系薬剤とは異なり大腸癌細胞株に対し強い抗腫瘍活性を示すことが確認された。

本剤の臨床開発は欧州で先行して行われ、1980年代にはフランスにおいて第I相臨床試験が開始された。その後、結腸・直腸癌患者を対象とした多数の臨床試験結果が報告され、ホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用において、本剤の結腸・直腸癌に対する有用性が確認された。現在では欧米において結腸・直腸癌治療の中心的薬剤の一つとなっている。

本剤はDebiopharm社（スイス）がライセンスを保有しており、欧米における開発・販売権はSanofi-Aventis社（フランス）が保有している。1997年、(株)ヤクルト本社はDebiopharm社から日本における開発権を取得し、1999年に単独投与の第I相臨床試験を開始した。さらに2001年からフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤による治療に耐性となった進行・再発結腸・直腸癌を対象とした第II相臨床試験を実施し、欧州で実施された臨床試験と同様の成績を得ることができた。

2005年3月に、本剤とレボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用において治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を効能・効果として凍結乾燥製剤であるエルプラット[®]注射用100mg製剤の輸入承認が得られた。

2007年3月に剤形追加の承認事項一部変更承認申請を行い、2008年8月に凍結乾燥製剤であるエルプラット[®]注射用50mg製剤の製造販売承認が得られた。

また、1998年10月から、海外では原発巣治癒切除後の結腸癌患者を対象にホリナートとフルオロウラシルの静脈内持続投与方法への本剤の上乗せ効果を検証することを目的とした第III相臨床試験（MOSAIC試験）が実施され、結腸癌術後補助化学療法における本剤の有効性及び安全性が確認された。

2008年8月、上記の海外臨床試験を主要な試験として、結腸癌における術後補助化学療法の効能・効果一部変更承認申請を行い、2009年8月に承認が得られた。

また、2008年8月に新剤形追加申請を行い、調製時の溶解が不要な水溶性製剤であるエルプラット[®]点滴静注液50mg及びエルプラット[®]点滴静注液100mg製剤の製造販売承認が2009年8月に得られた。

一方、本剤とカペシタビンの併用療法（XELOX法）は、進行・転移性結腸・直腸癌に対する海外第III相臨床試験において本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法（FOLFOX4法）と比較して無増悪生存期間で非劣性が示された。

国内では、進行・転移性結腸直腸癌を対象としたXELOX法及びXELOX法とベバシズマブ併用療法の第I/II相臨床試験を実施した。

上記国内外の試験成績に基づき用法・用量に関する承認事項一部変更申請を行い、2009年9月に他の抗悪性腫瘍剤との併用において本剤130mg/m²を3週間隔で静脈内点滴投与する用法・用量を追加することが承認された。

なお、凍結乾燥製剤であるエルプラット[®]注射用50mg、エルプラット[®]注射用100mg製剤は、2011年3月11日付の官報告示（厚生労働省告示第49号）をもって経過措置品目に移行した（経過措置期間：2011年4月1日～2012年3月31日）。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) エルプラット[®]は、既存の白金錯体系抗悪性腫瘍剤とは構造的に異なり、キャリアリガンドに1,2-ジアミノシクロヘキサン (DACH) を有し、脱離基にオキサレート基を有する白金錯体系抗悪性腫瘍剤である。
- (2) NCI (米国国立がん研究所) のスクリーニングパネルなどで、大腸癌株に対する効果が確認されている白金錯体系抗悪性腫瘍剤である。 (*in vitro*)
- (3) 肝代謝酵素の活性にほとんど影響を与えないため、薬物相互作用による体内動態の変動が少ないことが認められている。
- (4) エルプラット[®]投与にあたっては、大量輸液は不要である。
- (5) エルプラット[®]は、ホリナート (LV) 及びフルオロウラシル (5-FU) の静脈内持続投与方法との併用療法 (FOLFOX4 法) あるいはカペシタビンとの併用療法 (XELOX 法) 等として使用した場合、進行・再発結腸・直腸癌に対する有用性、FOLFOX4 法として使用した場合、結腸癌の術後補助化学療法に対する有用性が認められ、欧米においては標準的化学療法のひとつとして組み込まれている薬剤である。
- (6) エルプラット[®]の重大な副作用として、国内における、承認時までの単独投与臨床試験 (66 例)、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用として併用投与臨床試験 (18 例) 及び市販後の承認条件に基づく使用成績調査 (調査実施期間: 2005 年 4 月~2008 年 3 月、集計対象例数: 4,998 例)、XELOX 法及び XELOX 法とベバシズマブ併用療法 (XELOX 法+BV) での臨床試験 (64 例) の結果から、末梢神経症状 (感覚性の機能障害を含む)、咽頭喉頭感覚異常、ショック、アナフィラキシー様症状、間質性肺炎、肺線維症、血小板減少、白血球減少、好中球減少、貧血 (骨髄機能抑制)、溶血性尿毒症症候群、視野欠損、視力低下、血栓塞栓症が報告されている。なお、外国で実施された第Ⅲ相臨床試験のみで発現した有害事象、市販後の自発報告で報告された副作用及び国内では報告されていないが、外国添付文書に記載のある副作用としては、薬剤誘発性血小板減少症、溶血性貧血、視野障害、視神経炎、心室性不整脈、心筋梗塞、肝静脈閉塞症 (VOD)、急性腎不全、白質脳症 (可逆性後白質脳症症候群を含む)、高アンモニア血症が報告されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エルプラット®注射用 50mg

エルプラット®注射用 100mg

(2) 洋名

ELPLAT® FOR INJECTION 50mg

ELPLAT® FOR INJECTION 100mg

(3) 名称の由来

本剤は、*l*-diaminocyclohexyl 基を有することで、新規の薬理作用を示す白金 (Platinum) 錯体系の抗悪性腫瘍剤であることから、エルプラット® (ELPLAT) とした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

オキサリプラチン (JAN)

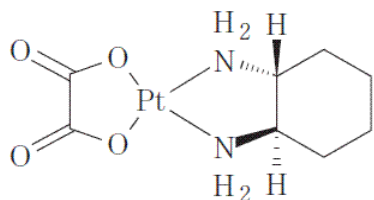
(2) 洋名 (命名法)

Oxaliplatin (JAN) 、 oxaliplatin (INN)

(3) ステム

抗腫瘍薬、白金誘導体：-platin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_8H_{14}N_2O_4Pt$

分子量 : 397.29

5. 化学名 (命名法)

(*SP-4-2*)-[(1*R*, 2*R*)-Cyclohexane-1, 2-diamine- $\kappa N, \kappa N'$][ethanedioato(2-)- $\kappa O^1, \kappa O^2$]platinum (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

(1) *cis*-[oxalato(1*R*, 2*R*-cyclohexanediamine)platinum(II)]

(2) *cis*-[oxalato(*trans*-1, 2-diaminocyclohexane)platinum(II)]

(3) *trans*-1-diaminocyclohexane-oxalatoplatinum

治験番号 : L-OHP

7. CAS 登録番号

61825-94-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解性 (測定温度：20℃)

溶 媒	オキサリプラチン1gの溶解に必要な溶媒量 (mL)	溶 解 性 (日本薬局方の表現)
水	400~500	溶けにくい
メタノール	5,000~10,000	極めて溶けにくい
エタノール (99.5)	≥10,000	ほとんど溶けない
アセトン	≥10,000	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	≥10,000	ほとんど溶けない
アセトニトリル	≥10,000	ほとんど溶けない

2) 各種 pH の緩衝液に対する溶解性 (測定温度：20℃)

pH	オキサリプラチン1gの溶解に必要な溶媒量 (mL)	溶 解 性 (日本薬局方の表現)
3	144	溶けにくい
5	144	溶けにくい
7	143	溶けにくい
9	140	溶けにくい
11	162	溶けにくい

(3) 吸湿性

吸湿性はない。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 (分解点) : 明確な融点は認められなかった。

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 測定不能 (水酸化ナトリウム及び硫酸による中和滴定法)

オキサリプラチンは解離しない化合物であると考えられた。

(6) 分配係数

$\log P = -1.6$ (水-オクタノール系、25℃)

(7) その他の主な示性値

pH : 測定不能 (中性化合物のため、水溶液中で解離しない)

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +74.5~+78.0° (乾燥後、0.250g、水、50mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 有効成分の各種条件下における安定性試験結果

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	褐色ガラス瓶	36 か月	変化なし
加速試験	40°C/75%RH	褐色ガラス瓶	12 か月	変化なし
苛酷試験	60°C/75%RH	無色ガラス瓶 (開栓)	6 か月	変化なし
	120 万 lx・h 以上	無色ガラス瓶 (開栓)	7 日間	変化なし

RH: 相対湿度

(2) 強制分解による生成物

オキサリプラチンの水溶液を酸性条件、塩基性条件及び塩化物共存条件下、加熱又は曝光状態で認められた主な分解物は、ジアクオ 1,2-ジアミノシクロヘキサン (DACH) 白金、ジクロロ DACH 白金、シュウ酸などであった。

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル法 (臭化カリウム錠剤法)

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

1) 区別

用時溶解して用いる注射剤（凍結乾燥製剤）

2) 規格及び性状

規格：エルプラット®注射用 50mg：1 バイアル中オキサリプラチン 50mg 含有する。

エルプラット®注射用 100mg：1 バイアル中オキサリプラチン 100mg 含有する。

性状：白色の塊又は粉末

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

溶解時（水）の pH：4.0～7.0

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

上記、1. 剤形を参照。

(2) 添加物

エルプラット®注射用 50mg：1 バイアル中乳糖水和物を 450mg 含有する。

エルプラット®注射用 100mg：1 バイアル中乳糖水和物を 900mg 含有する。

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

50mg：本剤 1 バイアルに 5%ブドウ糖注射液 10～25mL を注入して十分に溶解する。溶解液を 5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500mL として、静脈内に点滴投与する。

100mg：本剤 1 バイアルに 5%ブドウ糖注射液 20～50mL を注入して十分に溶解する。溶解液を 5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500mL として、静脈内に点滴投与する。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

5. 製剤の各種条件下における安定性

エルプラット®注射用 50mg は 36 か月間の長期保存試験及び 6 か月間の加速試験において安定であった。光照射による安定性試験においても、変化が認められず、安定であった。

エルプラット®注射用 50mg 製剤の安定性試験結果の概略

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	無色ガラスバイアル	36 か月	安定であった
加速試験	40℃、75%RH	無色ガラスバイアル	6 か月	変化なし
光安定性試験	光:120 万 lx・hr 200W・hr/m ²	無色ガラスバイアル	20 日	遮光試料と比較して差はなく、安定であった

RH：相対湿度

エルプラット®注射用 100mg は 36 か月間の長期保存試験及び 6 か月間の加速試験において安定であり、苛酷試験下（温度、光）においても安定であった。

エルプラット®注射用 100mg 製剤の安定性試験結果の概略

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	無色ガラスバイアル	36 か月	変化なし
加速試験	40℃、75%RH	無色ガラスバイアル	6 か月	変化なし
苛酷試験	光:120 万 lx・hr 200W・hr/m ²	無色ガラスバイアル	25 日	安定であった
	80℃	無色ガラスバイアル	6 日	安定であった

RH：相対湿度

6. 溶解後の安定性

試 験	保 存 条 件	保 存 期 間	結 果
溶 解 後 の 安 定 性 試 験	溶解液：注射用水 5%ブドウ糖注射液 濃度：5.0mg/mL 温度：5℃、30℃	48 時間	安定であった
	88 万 lx・h	—	安定であった
輸 液 中 での 安 定 性 試 験	濃度：0.2、0.5mg/mL 温度：5℃/60%RH	24 時間	安定であった
	44 万 lx・h	—	安定であった

RH: 相対湿度

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

- ・本剤は塩化物含有溶液により分解するため、生理食塩液等の塩化物を含む輸液との配合を避けること。

各種溶解液で溶解後のオキサリプラチン残存率

溶 解 液	保 存 期 間		
	6 時間	24 時間	48 時間
5%ブドウ糖注射液（大塚糖液 5%）	100.65%	99.58%	99.78%
ブドウ糖加乳酸リンゲル液（ソルラクトD）	88.38%	82.63%	79.66%
生理食塩液（生理食塩液「ヒカリ」）	84.36%	77.64%	72.45%

オキサリプラチン濃度：5mg/mL

保存容器：無色ガラスバイアル

保存条件：生理食塩液、ブドウ糖加乳酸リンゲル液又は5%ブドウ糖注射液 20mL を加えて溶かし 5mg/mL とした液を 2～8℃で 48 時間保存。

- ・その他薬剤との配合変化は、別冊「配合変化試験成績」を参照。

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸収スペクトル法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

11. 力価

該当資料なし

12. 混入する可能性のある夾雑物

製剤において認められた不純物はすべて有効成分において認められているものであり、製剤化に伴う新たな不純物は認められなかった。

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

アルミニウムとの接触により分解する可能性があるため、アルミニウムが用いられている機器（注射針等）は使用しないこと。

【「Ⅷ-14. 適用上の注意」参照】

14. その他

なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
結腸癌における術後補助化学療法

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 国内での結腸癌の術後補助化学療法に関する検討は行われていない（「臨床成績」の項参照）。
- (2) 結腸癌の術後補助化学療法においては、臨床試験の投与対象及び病期ごとの結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと（「臨床成績」の項参照）。

〔解説〕

術後補助化学療法においては、結腸癌を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（MOSAIC試験）¹⁾²⁾によりLV5FU2法に対するFOLF0X4法による有用性が示されたが、日本人での臨床試験データはない。

・【「V-3. 臨床成績 (2)臨床効果」参照】

2. 用法及び用量

(1) 承認を受けた用法及び用量

1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常成人にはオキサリプラチン 85mg/m²（体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬、又は130mg/m²（体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

結腸癌における術後補助化学療法

レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用において、通常成人にはオキサリプラチン 85mg/m²（体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

- 2) 50mg：本剤1バイアルに5%ブドウ糖注射液10～25mLを注入して十分に溶解する。溶解液を5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500mLとして、静脈内に点滴投与する。
- 100mg：本剤1バイアルに5%ブドウ糖注射液20～50mLを注入して十分に溶解する。溶解液を5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500mLとして、静脈内に点滴投与する。

(2) 用法・用量に関連する使用上の注意

1) 本剤の用法・用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤に応じて選択すること。

〔解説〕

- ・【「V-3. 臨床成績 (2) 臨床効果」参照】
- ・【「VIII-1. 警告内容とその理由」参照】

2) 結腸癌の術後補助化学療法において、投与期間が12サイクルを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない（投与経験がない）。

〔解説〕

MOSAIC 試験¹⁾²⁾において規定された投与サイクル数は 12 サイクルであった。

3) 国内臨床第 I 相試験において、単剤では130mg/m²（体表面積）の耐容性が認められているが³⁾、本剤を単剤で用いた場合は、その有用性は確立していない（「臨床成績」の項参照）⁴⁾。

〔解説〕

- ・【「V-3. 臨床成績 (4) 探索的試験」参照】
- ・【「VIII-8. 副作用 (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照】

4) 国内臨床第 I / II 相試験において、本剤は、レボホリナート及びフルオロウラシルの急速静脈内投与方法での併用療法は、耐容性が認められているが、その有用性は確立していない（「臨床成績」の項参照）⁵⁾。

〔解説〕

- ・【「V-3. 臨床成績 (2) 臨床効果」参照】
- ・【「VIII-8. 副作用 (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照】

5) 本剤の調製に際しては、配合変化に注意すること。

- ①本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混合調製しないこと。
- ②本剤は塩化物含有溶液により分解するため、生理食塩液等の塩化物を含む輸液との配合を避けること。
- ③本剤は塩基性溶液により分解するため、塩基性溶液との混和あるいは同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。
- ④本剤のような白金化合物は、アルミニウムとの接触により分解することが報告されているため、本剤の調製時あるいは投与時にアルミニウムが用いられている機器（注射針等）は使用しないこと。

〔解説〕

- ・【「IV-6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）」参照】
- ・外国の添付文書⁶⁾に基づき記載した。

6) 米国の添付文書中には、本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法^{注1)}を行う場合、以下のような投与スケジュール（FOLFOX4 法）を2週毎に行うことが推奨されるとの記載がある⁶⁾。

第1日目	別々のバッグから5%ブドウ糖注射液250～500mLに溶解した本剤85mg/m ² 及び5%ブドウ糖注射液に溶解したホリナート200mg/m ² ^{注2)} を120分かけて同時に点滴静注する。その後フルオロウラシル400mg/m ² を2～4分間で静脈内急速投与し、引き続き5%ブドウ糖注射液500mL（推奨）に溶解したフルオロウラシル600mg/m ² を22時間かけて持続静注する。
第2日目	ホリナート200mg/m ² ^{注2)} を120分かけて点滴静注し、その後フルオロウラシル400mg/m ² を2～4分間で静脈内急速投与、引き続き5%ブドウ糖注射液500mL（推奨）に溶解したフルオロウラシル600mg/m ² を22時間かけて持続静注する。

また、米国の添付文書中には、次表の減量基準、投与可能条件の記載がある。

減量基準（前回の投与後に発現した有害事象により判断する）

種類	最悪時の程度	次回投与量
好中球数	500/mm ³ 未満	本剤を65mg/m ² ^{注4)} 又は75mg/m ² ^{注5)} に減量 フルオロウラシルを20%減量 (300mg/m ² の静脈内急速投与及び500mg/m ² の22時間持続静注)
血小板数	50,000/mm ³ 未満	
消化器系の有害事象 (予防的治療の施行にもかかわらず発現)	Grade3 ^{注3)} 以上	

投与可能条件（投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期する）

種類	程度
好中球数	1,500/mm ³ 以上
血小板数	75,000/mm ³ 以上

注1) 国内において、ホリナート注射剤の「結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強」に関する効能・効果は承認されていない。

注2) レボホリナート100mg/m²に相当する。

注3) 「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合はNCI-CTC version 2.0 (1998年)。

「結腸癌における術後補助化学療法」の場合はNCI-CTC version 1 (1982年)。

注4) 「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合。

注5) 「結腸癌における術後補助化学療法」の場合。

〔解説〕

外国の添付文書⁶⁾に基づき記載した。

7) カペシタビンとの併用療法（XELOX法）を行う場合には、次の減量基準及び投与可能条件を参考にすること。

減量基準

種 類	最悪時の程度	次回投与量
前回の投与後に発現した有害事象	Grade 3 ^{注6)} 以上	1回目発現時：本剤を100mg/m ² に減量 2回目発現時：本剤を85mg/m ² に減量

注6) CTCAE version 3.0（2003年）。

投与可能条件（投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期する。）

種 類	程度
好中球数	1,500/mm ³ 以上
血小板数	75,000/mm ³ 以上

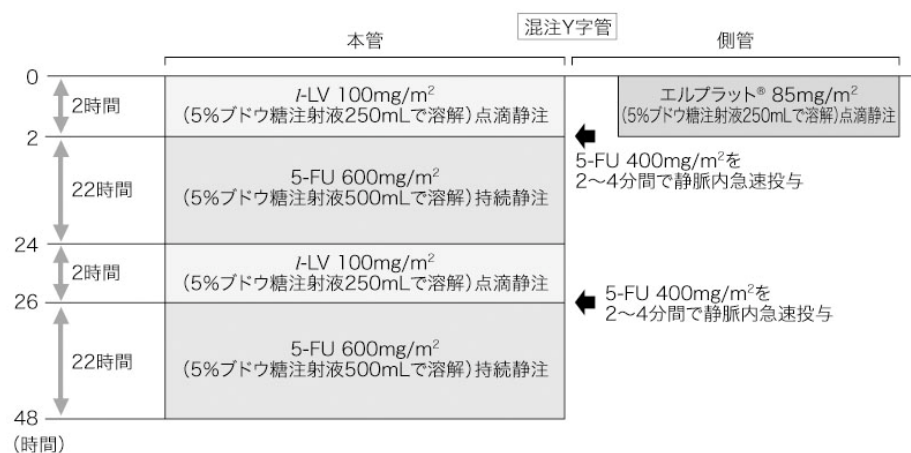
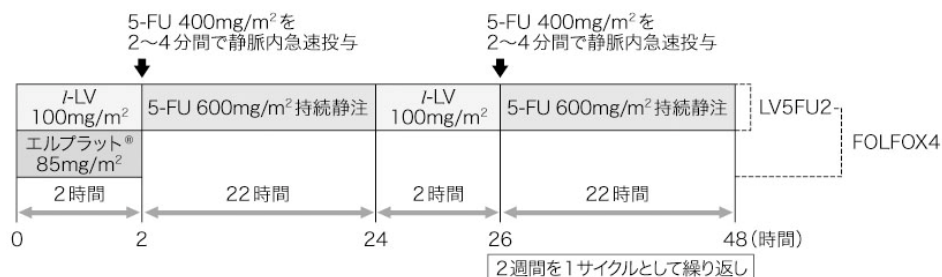
〔解説〕

臨床試験で用いた減量基準及び投与可能条件を示すことが有用と考え、記載した。

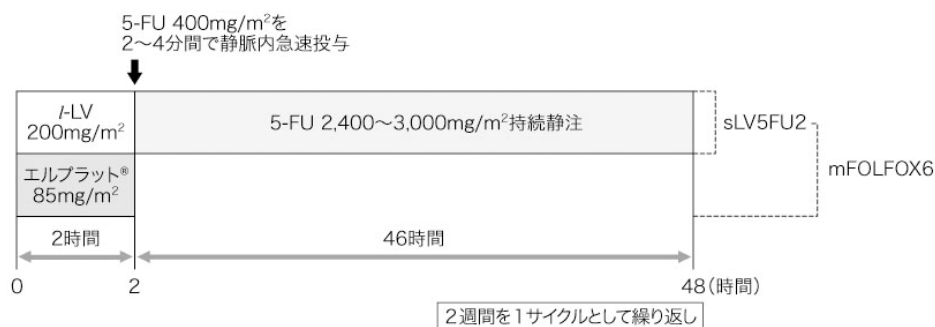
<投与例：FOLFOX 法>

エルプラット®（一般名：オキサリプラチン）の承認用量85mg/m²にレボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法を併用した投与例

FOLFOX4 法：エルプラット® 85mg/m²+LV5FU2 法



modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) 法：エルプラット® 85mg/m²+sLV5FU2 法



I-LV：レボホリナート、5-FU：フルオロウラシル

【用法・用量については、各薬剤の添付文書を参照。】

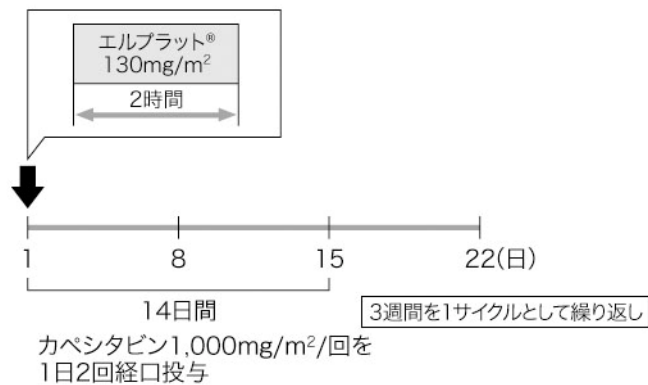
本剤投与により、悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器症状があらわれることがあるので、5-HT₃受容体拮抗剤、デキサメタゾンなどによる前処置が推奨される。

結腸癌の術後補助化学療法において、投与期間が12サイクルを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない（投与経験がない）。

<投与例：XELOX 法>

エルプラット®（一般名：オキサリプラチン）の承認用量 $130\text{mg}/\text{m}^2$ にカペシタビンを併用した投与例

XELOX 法：エルプラット® $130\text{mg}/\text{m}^2$ +カペシタビン



【用法・用量については、各薬剤の添付文書を参照。】

本剤投与により、悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器症状があらわれることがあるので、5-HT₃受容体拮抗剤、デキサメタゾンなどによる前処置が推奨される。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

進行・再発結腸・直腸癌（FOLFOX 法）の臨床データパッケージの概要

	試験名	相	試験デザイン	対象	オキサリプラチン 投与方法・投与量	主要評価 項目	資料区分 (評価時)
海外	N9741	Ⅲ	無作為化 非盲検3群	進行・再発 結腸・直腸癌 (一次治療)	FOLFOX4 0:85mg/m ² /2週 IROX 0:85mg/m ² /3週	無増悪 期間	評価
海外	EFC2962	Ⅲ	無作為化 非盲検2群	進行・再発 結腸・直腸癌 (一次治療)	FOLFOX4 0:85mg/m ² /2週	無増悪 生存期間	評価
海外	EFC4584	Ⅲ	無作為化 非盲検3群	進行・再発 結腸・直腸癌 (二次治療*1)	FOLFOX4 0:85mg/m ² /2週 オキサリプラチン単独 0:85mg/m ² /2週	抗腫瘍 効果	評価
国内	L-OHP-P I -01	I	非盲検1群	固形癌	オキサリプラチン単独 0:90mg/m ² /3週 及び 0:130mg/m ² /3週	安全性 PK	参考
国内	L-OHP-P II -01	II	非盲検1群	進行・再発 結腸・直腸癌 (二次治療*2)	オキサリプラチン単独 0:130mg/m ² /3週	奏効率	参考
国内	L-OHP-P I / II -01	I / II	非盲検1群	進行・再発 結腸・直腸癌 (一次治療)	0/5-FU/I-LV 0:85mg/m ² /2週	抗腫瘍 効果	参考

0：オキサリプラチン、5-FU：フルオロウラシル、I-LV：レボホリナート

FOLFOX4：ホリナート及びフルオロウラシル（5-FU/LV）の静脈内持続投与方法とオキサリプラチンを併用する投与方法

IROX：イリノテカンとオキサリプラチンを併用する投与方法

*1：一次治療のIFL法又は術後補助化学療法実施中から終了後6か月以内に腫瘍が増悪又は再発した症例を対象

*2：一次治療のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤が無効あるいは不応となった症例を対象

進行・再発結腸・直腸癌（XELOX 法）の臨床データパッケージの概要

	試験名	相	試験デザイン	対象	オキサリプラチン 投与方法・投与量	主要評価 項目	資料区分
海外	N016966	III	無作為化 二重盲検4群*1	転移性 結腸・直腸癌 (一次治療)	XELOX+P XELOX+BV O:130mg/m ² /3週 FOLFOX4+P FOLFOX4+BV O:85mg/m ² /2週	無増悪 生存期間	評価
海外	N016967	III	無作為化 非盲検2群	転移性 結腸・直腸癌 (二次治療*2)	XELOX O:130mg/m ² /3週 FOLFOX4 O:85mg/m ² /2週	無増悪 生存期間	評価
海外	M66016	II	非盲検1群	進行・転移性 結腸・直腸癌 (一次治療)	XELOX O:130mg/m ² /3週	抗腫瘍 効果	評価
海外	NP18587	III	非盲検1群	転移性 結腸・直腸癌 (一次治療)	XELOX XELOX+BV O:130mg/m ² /3週	PK	評価
国内	J019380*3	I / II	非盲検1群	進行・転移性 結腸・直腸癌 (一次治療)	XELOX XELOX+BV O:130mg/m ² /3週	抗腫瘍 効果	評価

O : オキサリプラチン、P : プラセボ、BV : ベバシズマブ

XELOX : オキサリプラチンを1日目に点滴静脈内投与し、カペシタピンを1日目の夕より15日目の朝まで1日2回経口投与し1週間休薬する。

*1 : 当初はFOLFOX4法とXELOX法を比較する無作為化非盲検試験(N016966A試験)であったが、試験途中で2×2要因部分を追加した無作為化二重盲検試験(N016966C試験)に変更された。

*2 : 一次治療のイリノテカン、5-FU/LV併用療法が無効又は継続できなかつた症例。

*3 : XELOX法を6例に、XELOX+BV法を58例に対して行った。

結腸癌術後補助化学療法の臨床データパッケージの概要

	試験名	相	試験デザイン	対象	オキサリプラチン 投与方法・投与量	主要評価 項目	資料区分
海外	MOSAIC	III	無作為化 非盲検2群	原発巣治癒切除 後のStage II / III 結腸癌 (術後補助化学 療法)	FOLFOX4 0:85mg/m ² /2週 (最長12サイクル)	無病生存 期間	評価
海外	MASCOT	IV	非盲検1群	原発巣治癒切除 後のStage II / III 結腸癌 (術後補助化学 療法)	FOLFOX4 0:85mg/m ² /2週 (最長12サイクル)	安全性	評価
海外	N9741	III	無作為化 非盲検3群	進行・再発 結腸・直腸癌 (一次治療)	FOLFOX4 0:85mg/m ² /2週 IROX 0:85mg/m ² /3週	無増悪 期間	評価#
海外	EFC2962	III	無作為化 非盲検2群	進行・再発 結腸・直腸癌 (一次治療)	FOLFOX4 0:85mg/m ² /2週	無増悪 生存期間	評価#
海外	EFC4584	III	無作為化 非盲検3群	進行・再発 結腸・直腸癌 (二次治療* ¹)	FOLFOX4 0:85mg/m ² /2週 オキサリプラチン単独 0:85mg/m ² /2週	抗腫瘍 効果	評価#
国内	L-OHP-P I / II -03	I / II	非盲検1群	進行・再発 結腸・直腸癌	FOLFOX4 0:85mg/m ² /2週 (最長3サイクル)	安全性	評価
国内	J-PMS	-	使用成績 調査	進行・再発 結腸・直腸癌	FOLFOX4等 0:85mg/m ² /2週	安全性	参考

0:オキサリプラチン

FOLFOX4: ホリナート及びフルオロウラシル (5-FU/LV) の静脈内持続投与方法とオキサリプラチンを併用する投与方法

IROX: イリノテカンとオキサリプラチンを併用する投与方法

#: 安全性のみ評価

*1: 一次治療のIFL法又は術後補助化学療法実施中から終了後6か月以内に腫瘍が増悪又は再発した症例を対象

(2) 臨床効果

1) 進行・再発結腸・直腸癌に対する臨床成績

① FOLFOX4 法等

・外国で実施された第Ⅲ相臨床試験

米国及び欧州で実施された、進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした 5 つの第Ⅲ相臨床試験における本剤とホリナート（LV）及びフルオロウラシル（5-FU）の静脈内持続投与方法との併用療法（FOLFOX4 法）の臨床成績は、以下のとおりであった。

試験名	疾患名	奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
N9741	化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌（米国） ^{6)7) 注1)}	45.2% (95/210)	8.7か月	19.5か月
EFC2962	化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌（欧州） ^{8) 注1)}	50.0% (105/210)	8.2か月	16.2か月
NO16966	化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌（米国及び欧州） ^{9) 注1,2)}	49.0% (304/620)	241.0日 (7.9か月)	565.0日 (18.6か月)
EFC4584	化学療法既治療の進行・再発の結腸・直腸癌（米国） ^{6)10) 注1)}	9.9% (15/152)	4.6か月	—
NO16967	化学療法既治療の進行・再発結腸・直腸癌（米国及び欧州） ^{11) 注1)}	20.2% (51/252)	168.0日 (5.5か月)	402.0日 (13.2か月)

注 1) 本剤 85mg/m²（体表面積）を第 1 日に、ホリナート 200mg/m²（体表面積）、フルオロウラシル静脈内急速投与 400mg/m²（体表面積）、フルオロウラシル静脈内持続投与 600mg/m²（体表面積）をそれぞれ第 1、2 日に投与することを 2 週毎に繰り返す（FOLFOX4 法）。

注 2) FOLFOX4 法群と FOLFOX4 法+プラセボ群を合わせた成績。

6) 米国添付文書

7) Goldberg RM, et al : J Clin Oncol 22 : 23-30, 2004.

8) de Gramont A, et al : J Clin Oncol 18 : 2938-2947, 2000.

9) 化学療法未治療例を対象とした第Ⅲ相臨床試験（社内資料）

10) Rothenberg ML, et al : J Clin Oncol 21 : 2059-2069, 2003.

11) 化学療法既治療例を対象とした第Ⅲ相臨床試験（社内資料）

・国内で実施された併用第 I / II 相臨床試験（L-OHP-P I / II -01 試験）⁵⁾

国内で実施された併用第 I / II 相臨床試験の推奨投与量での成績は次表のとおりであった
（注：本剤とレボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内急速投与方法との併用療法
の有用性は確立していない）。

疾患名	奏効率（有効例／適格例）
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌 ^{5) 注1)}	64.3%（9/14）

注1) 本剤 85mg/m²（体表面積）を第1、15日に、フルオロウラシル静脈内急速投与 400mg/m²（体表面積）
及びレボホリナート 250mg/m²（体表面積）を第1、8、15日に投与し、13日間休薬する方法。

5) Yamada Y, et al : Jpn J Clin Oncol 36 : 218-223, 2006.

② XELOX 法及び XELOX 法とベバシズマブ併用療法

・外国で実施された第 III 相臨床試験（N016966試験⁹⁾、N016967試験¹¹⁾）

米国及び欧州で実施された、2つの第 III 相臨床試験における臨床成績は次表のとおりであ
った。

疾患名	奏効率 （有効例／適格例）	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
化学療法未治療の進行・再発結腸・ 直腸癌（米国及び欧州） ^{9) 注1,2)}	47.0% （296/630）	220.0 日 （7.2 か月）	572.0 日 （18.8 か月）
化学療法未治療の進行・再発結腸・ 直腸癌（米国及び欧州） ^{9) 注3)}	45.7% （160/350）	282.0 日 （9.3 か月）	650.0 日 （21.4 か月）
化学療法既治療の進行・再発結腸・ 直腸癌（米国及び欧州） ^{11) 注1)}	23.1% （58/251）	154 日 （5.1 か月）	393.0 日 （12.9 か月）

注1) 本剤 130mg/m²（体表面積）を第1日に点滴投与し、カペシタビン 1,000mg/m²を1日2回14日間連日
経口投与することを3週毎に繰り返す（XELOX 法）。

注2) XELOX 法群と XELOX 法+プラセボ群を合わせた成績。

注3) 本剤 130mg/m²（体表面積）、ベバシズマブ 7.5mg/kg（体重）を第1日に点滴投与し、カペシタビン
1,000mg/m²を1日2回14日間連日経口投与することを3週毎に繰り返す（XELOX 法とベバシズマブ
併用療法）。

9) 化学療法未治療例を対象とした第 III 相臨床試験（社内資料）

11) 化学療法既治療例を対象とした第 III 相臨床試験（社内資料）

・国内で実施された第I/II相臨床試験（J019380試験）¹²⁾

国内で実施された、併用第I/II相臨床試験の推奨投与量での成績は次表のとおりであった。

疾患名	奏効率（有効例／適格例）
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌 ¹²⁾ 注1)	66.7%（4/6）
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌 ¹²⁾ 注2)	71.9%（41/57）

注1) 本剤 130mg/m²（体表面積）を第1日に点滴投与し、カペシタビン 1,000mg/m²を1日2回14日間連日経口投与することを3週毎に繰り返す（XELOX法）。

注2) 本剤 130mg/m²（体表面積）、ベバシズマブ 7.5mg/kg（体重）を第1日に点滴投与し、カペシタビン 1,000mg/m²を1日2回14日間連日経口投与することを3週毎に繰り返す（XELOX法とベバシズマブ併用療法）。

12) 化学療法未治療例を対象とした第I/II相臨床試験（社内資料）

③単独療法

・国内で実施された第II相臨床試験（L-OHP-P II-01試験）⁴⁾

国内で実施された本剤 130mg/m² 3週単独療法の成績は次表のとおりであった（注：単剤投与による有用性は確立していない）。

疾患名	奏効率 （有効例／評価例）	生存期間 中央値
フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬で治療抵抗性を示した進行・再発結腸・直腸癌 ⁴⁾ 注1)	8.8%（5/57）	338日 （11.1か月）

注1) 本剤 130mg/m²（体表面積）を点滴投与することを3週毎に繰り返す。

4) Boku N, et al : Jpn J Clin Oncol 37 : 440-445, 2007.

2) 結腸癌における術後補助化学療法の実績

・ 外国で実施された第Ⅲ相臨床試験 (MOSAIC試験) ¹⁾²⁾

欧州などで実施された原発巣治癒切除後の Stage II 又は III の結腸癌 (直腸 S 状部癌を含む) を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (MOSAIC 試験) におけるホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法 (LV5FU2 法) 並びに本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法 (FOLFOX4 法) の成績は次表のとおりであった。

疾患名	ITT 解析対象 (FOLFOX4法 ^{注1)} /LV5FU2法)	3 年無病生存率		6 年全生存率	
		FOLFOX4法 ^{注1)}	LV5FU2 法	FOLFOX4法 ^{注1)}	LV5FU2 法
原発巣治癒 切除後の結 腸癌 ¹⁾²⁾	全例	78.2%	72.9%	78.5%	76.0%
	(1,123/1,123 例)	P = 0.002 ^{注2)}		P = 0.046 ^{注2)}	
	Stage III	72.2%	65.3%	72.9%	68.7%
	(672/675 例)	P = 0.0052 ^{注2)}		P = 0.023 ^{注2)}	
	Stage II	87.0%	84.3%	86.9%	86.8%
	(451/448 例)	P = 0.2286 ^{注2)}		P = 0.986 ^{注2)}	

注 1) 本剤 85mg/m² (体表面積) を第 1 日に、ホリナート 200mg/m² (体表面積)、フルオロウラシル静脈内急速投与 400mg/m² (体表面積)、フルオロウラシル静脈内持続投与 600mg/m² (体表面積) をそれぞれ第 1、2 日に投与することを 2 週毎に繰り返す。

注 2) log-rank 検定

1) André T, et al : New Engl J Med 350 : 2343-2351, 2004.

2) André T, et al : J Clin Oncol 27 : 3109-3116, 2009.

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

[進行・再発結腸・直腸癌]

国内における固形癌に対する第 I 相臨床試験 (L-OHP-P I -01試験)³⁾

試験デザイン	非盲検 1 群
対象	固形癌患者 9 例
投与方法	オキサリプラチン 90mg/m ² あるいは 130mg/m ² を 2 時間かけて点滴静注し、20 日間休薬。 21 日間を 1 サイクルとし、最大 6 サイクルまで投与を繰り返す。 90mg/m ² ：3 例、130mg/m ² ：6 例
結果	末梢神経症状は全例にみられたが、機能障害 (グレード 3) に至ったものはなかった。 グレード 3 以上の副作用は、90mg/m ² 投与群でグレード 4 の好中球減少 1 例、130mg/m ² 投与群ではグレード 3 の低ナトリウム血症 1 例、低カリウム血症 1 例であった。 本剤 90mg/m ² 及び 130mg/m ² 投与を 3 週間毎に投与する方法は、日本人において忍容可能であることが確認され、推奨用量は 130mg/m ² とされた。

3) Shirao K, et al : Jpn J Clin Oncol 36 : 295-300, 2006.

注：本剤の承認された用法・用量とは異なる。

国内における化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌に対するオキサリプラチン+フルオロウラシル静脈内急速投与+レボホリナート併用第 I / II 相臨床試験 (L-OHP-P I / II -01試験)⁵⁾

試験デザイン	非盲検 1 群
対象	化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者 18 例 第 I 相臨床試験：Level 1 (5-FU 400mg/m ²) 3 例、Level 2 (5-FU 500mg/m ²) 4 例 第 II 相臨床試験：14 例 (第 I 相臨床試験の推奨用量投与 3 例を含む)
投与方法	4 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目及び第 15 日目に 5-HT ₃ 受容体拮抗剤の投与のあと、オキサリプラチン 85mg/m ² (固定) を 2 時間かけて点滴静脈内投与。オキサリプラチンの投与終了後、I-LV 250mg/m ² (固定) を 2 時間かけて点滴静脈内投与し、I-LV 投与開始 1 時間後に 5-FU 400mg/m ² (Level 1) 又は 500mg/m ² (Level 2) を 3 分以内で緩徐に静脈内投与。第 8 日目は、I-LV を 2 時間かけて点滴静脈内投与し、さらに I-LV 投与開始 1 時間後に 5-FU を 3 分以内で緩徐に静脈内投与。 1 サイクルを 4 週間とし、原則として 2 サイクル以上投与を繰り返す。
結果	1) 安全性 最大耐用量は Level 2 (5-FU 500mg/m ²)、推奨用量は Level 1 (5-FU 400mg/m ²) とされた。用量制限毒性は、血小板減少、好中球減少であった。 2) 有効性 抗腫瘍効果 (5-FU 推奨用量 400mg/m ² における評価例：14 例対象)

症例数	CR	PR	SD	PD	NE	奏効率 (95%信頼区間)
14	0 (0%)	9 (64.3%)	5 (35.7%)	0 (0%)	0 (0%)	64.3% (9/14) (35~87)

5) Yamada Y, et al : Jpn J Clin Oncol 36 : 218-223, 2006.

注：本剤の承認された用法・用量とは異なる。

国内における化学療法未治療の進行・転移性結腸・直腸癌に対するXELOX+BV併用療法の第 I / II 相臨床試験 (J019380試験) ¹²⁾

試験デザイン	非盲検 1 群																															
対象	化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者 64 例 XELOX 法 (Step1) 6 例、XELOX+BV 法 (Step2 + Step3) 58 例																															
投与方法	<p>Step1 (XELOX法) では 6 例で登録を一時中断し、6 例の 1 サイクル終了時点で、DLT発現が 2 例以下であれば Step2 (XELOX+BV法 6 例) に移行し、3 例以上に確認された場合及び DLT発現が 2 例以下であっても休薬・減量の状況から初期安全性に問題が認められた場合は、効果安全性評価委員会にて本治験の変更・中止について検討することとした。</p> <p>Step2 から Step3 (XELOX+BV法目標 48 例集積) への移行も上記と同様とした。</p> <p>XELOX法: オキサリプラチン 130mg/m² を第 1 日目に点滴静注し、カペシタビン 2,000mg/m²/日を経口投与 (1 日 2 回、第 1 日目夕食後から 15 日目朝食後まで) を 3 週毎に繰り返す。</p> <p>XELOX+BV法: ベバシズマブ 7.5mg/kg を 30~90 分かけて第 1 日目に点滴静注後、オキサリプラチン 130mg/m² を第 1 日目に点滴静注し、カペシタビン 2,000mg/m²/日を経口投与 (1 日 2 回、第 1 日目夕食後から 15 日目朝食後まで) を 3 週毎に繰り返す。</p>																															
結果	<p>1) 安全性 XELOX法及びXELOX+BV法の日本人における忍容性に大きな問題は認められなかった。</p> <p>2) 有効性</p> <table border="1" data-bbox="422 1131 1337 1646"> <thead> <tr> <th>最良総合効果</th> <th>XELOX 法</th> <th>XELOX+BV 法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>6 例</td> <td>57 例</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>4</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>1</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>NE</td> <td>1</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>奏効例 (CR+PR)</td> <td>4</td> <td>41</td> </tr> <tr> <td>奏効率</td> <td>66.7%</td> <td>71.9%</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td>22.3~95.7</td> <td>58.5~83.0</td> </tr> </tbody> </table>		最良総合効果	XELOX 法	XELOX+BV 法		6 例	57 例	CR	0	2	PR	4	39	SD	1	9	PD	0	1	NE	1	6	奏効例 (CR+PR)	4	41	奏効率	66.7%	71.9%	95%信頼区間	22.3~95.7	58.5~83.0
最良総合効果	XELOX 法	XELOX+BV 法																														
	6 例	57 例																														
CR	0	2																														
PR	4	39																														
SD	1	9																														
PD	0	1																														
NE	1	6																														
奏効例 (CR+PR)	4	41																														
奏効率	66.7%	71.9%																														
95%信頼区間	22.3~95.7	58.5~83.0																														

12) 化学療法未治療例を対象とした第 I / II 相臨床試験 (社内資料)

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

[進行・再発結腸・直腸癌]

国内における結腸・直腸癌に対する第Ⅱ相臨床試験（L-OHP-PⅡ-01試験）⁴⁾

試験デザイン	非盲検 1 群																						
対象	フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤抵抗性進行・再発結腸・直腸癌患者 57 例																						
主な登録基準	前治療としてフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤による 1 レジメン以内の化学療法が施行され、増悪が確認された症例																						
投与方法	第 1 日目にオキサリプラチン 130mg/m ² を 2 時間かけて点滴静注し、20 日間休薬。21 日間を 1 サイクルとし、最大 6 サイクルまで投与を繰り返す。																						
主要評価項目	奏効率																						
結果	<p>1) 有効性</p> <table border="1" style="margin-left: 40px;"> <thead> <tr> <th>症例数</th> <th>CR</th> <th>PR</th> <th>SD</th> <th>PD</th> <th>NE</th> <th>奏効率 (95%信頼区間)</th> <th>疾患進行抑制率 (95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>57</td> <td>0</td> <td>5</td> <td>27</td> <td>25</td> <td>0</td> <td>8.8% (5/57) (3~19)</td> <td>56.1% (32/57) (42~69)</td> </tr> </tbody> </table> <p>2) 安全性</p> <p>末梢神経症状は全例に認められたが、機能障害に至ったものはなかった。その他の主な副作用として、食欲不振 (89.5%)、悪心 (78.9%)、嘔吐 (61.4%)、血小板減少 (50.9%)、白血球減少 (43.9%)、好中球減少 (38.6%)、下痢 (38.6%) が認められた。</p>							症例数	CR	PR	SD	PD	NE	奏効率 (95%信頼区間)	疾患進行抑制率 (95%信頼区間)	57	0	5	27	25	0	8.8% (5/57) (3~19)	56.1% (32/57) (42~69)
症例数	CR	PR	SD	PD	NE	奏効率 (95%信頼区間)	疾患進行抑制率 (95%信頼区間)																
57	0	5	27	25	0	8.8% (5/57) (3~19)	56.1% (32/57) (42~69)																

4) Boku N, et al : Jpn J Clin Oncol 37 : 440-445, 2007.

注：本剤の承認された用法・用量とは異なる。

海外における化学療法未治療例を対象としたXELOX法による第II相臨床試験（M66016試験）¹³⁾

試験デザイン	非盲検1群								
対象	化学療法未治療の進行・転移性結腸・直腸癌患者96例								
投与方法	オキサリプラチン130mg/m ² を第1日目に点滴静注し、カペシタビン2,000mg/m ² /日を経口投与（1日2回、第1日目夕食後から15日目朝食後まで）することを3週毎に繰り返す。								
主要評価項目	奏効率								
結果	<p>1)有効性</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>症例数</th> <th>CR+PR</th> <th>奏効率 (95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">96</td> <td style="text-align: center;">43</td> <td style="text-align: center;">44.8% (35~55)</td> </tr> </tbody> </table> <p>2)安全性 神経症状が85%、手足症候群が36%に認められ、Grade3-4の副作用は神経症状（17%）、下痢（16%）、悪心・嘔吐（13%）、好中球減少症（7%）、血小板減少症（4%）、貧血（1%）、高ビリルビン血症（4%）、手足症候群（3%）であった。</p>			症例数	CR+PR	奏効率 (95%信頼区間)	96	43	44.8% (35~55)
症例数	CR+PR	奏効率 (95%信頼区間)							
96	43	44.8% (35~55)							

13)Cassidy J, et al:J Clin Oncol 22: 2084-91, 2004.

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

[進行・再発結腸・直腸癌]

海外における化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌に対するFOLFOX4法の第Ⅲ相比較臨床試験 (N9741試験) ⁷⁾

試験デザイン	無作為化、非盲検3群																
対象	化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者795例																
投与方法	FOLFOX4群267例、IROX 群264例、IFL 群264例、計795例が無作為化割付された。 FOLFOX4法: オキサリプラチン85mg/m ² を第1日目に2時間点滴静注及びホリナート200mg/m ² を2時間点滴静注後、5-FU 400mg/m ² を急速静注及び5-FU 600mg/m ² を22時間持続静注をそれぞれ第1、2日目に投与する。2週毎投与を1サイクルとする。 IROX法*: オキサリプラチン 85mg/m ² を2時間点滴静注後、イリノテカン塩酸塩水和物 (CPT-11) 200mg/m ² を点滴静注する。3週毎に投与し、これを1サイクルとする。 IFL法: CPT-11 125mg/m ² を90分点滴静注及びホリナート 20mg/m ² を急速静注又は点滴静注後、5-FU 500mg/m ² を急速静注する。毎週投与し、4週投与後2週休薬の6週間を1サイクルとする。																
主要評価項目	無増悪期間 (TTP)																
副次的評価項目	奏効率、生存期間、安全性、治療中止までの期間																
結果	<p>1) 有効性 TTPの中央値はFOLFOX4群で8.7か月、IROX群で6.5か月、IFL群で6.9か月であった。IFL群に対するFOLFOX4群のTTPのハザード比 (95%信頼区間) は0.74 (0.61-0.89) で優越性が検証されたが (Log-rank検定、p=0.0014)、IFL群に対するIROX群のTTPのハザード比は1.02 (0.85- 1.23) で優越性は検証されなかった (Log-rank 検定、p > 0.50)。</p> <p>2) 安全性 FOLFOX4群におけるGrade3以上の主な有害事象を次表に示す。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Grade3以上</th> <th>FOLFOX4 (n=258)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>悪心</td> <td>6%</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>12%</td> </tr> <tr> <td>発熱性好中球減少</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>脱水</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>末梢神経症状</td> <td>18%</td> </tr> <tr> <td>好中球減少</td> <td>50%</td> </tr> </tbody> </table>	Grade3以上	FOLFOX4 (n=258)	悪心	6%	嘔吐	3%	下痢	12%	発熱性好中球減少	4%	脱水	4%	末梢神経症状	18%	好中球減少	50%
Grade3以上	FOLFOX4 (n=258)																
悪心	6%																
嘔吐	3%																
下痢	12%																
発熱性好中球減少	4%																
脱水	4%																
末梢神経症状	18%																
好中球減少	50%																

7)Goldberg RM, et al : J Clin Oncol 22 : 23-30, 2004.

*本剤の承認された用法・用量とは異なる。

海外における化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌に対するFOLFOX4の第Ⅲ相比較臨床試験 (EFC2962試験)⁸⁾

試験デザイン	無作為化、非盲検2群																																																																
対象	化学療法未治療の切除不能な進行・再発結腸・直腸癌患者420例																																																																
投与方法	FOLFOX4 群 210 例、LV5FU2 群 210 例、計 420 例が無作為化割付された。 FOLFOX4 法：オキサリプラチン 85mg/m ² を第 1 日目に 2 時間点滴静注及びホリナート 200mg/m ² を 2 時間点滴静注後、5-FU 400mg/m ² を急速静注及び 5-FU 600mg/m ² を 22 時間持続静注をそれぞれ第 1、2 日目に投与する。2 週毎投与を 1 サイクルとする。 LV5FU2 法：ホリナートとして 1 回 200mg/m ² を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。ホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m ² を急速静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 600mg/m ² を 22 時間かけて持続静脈内注射する。これを 2 日間連続して行い、2 週間毎に繰り返す。																																																																
主要評価項目	無増悪生存期間 (PFS)																																																																
副次的評価項目	奏効率、生存期間、忍容性、QOL																																																																
結果	<p>1) 有効性 PFSの中央値はFOLFOX4 群で 8.2 か月、LV5FU2 群で 6.0 か月であり、群間に有意差が認められた (Log-rank検定、p=0.0003)。</p> <p>2) 安全性 FOLFOX4群における主な副作用を次表に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">FOLFOX4 (n=209) (%)</th> </tr> <tr> <th>Grade1</th> <th>Grade2</th> <th>Grade3</th> <th>Grade4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>好中球減少</td> <td>14.3</td> <td>14.3</td> <td>29.7</td> <td>12.0</td> </tr> <tr> <td>血小板減少</td> <td>62.2</td> <td>11.5</td> <td>2.0</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>貧血</td> <td>59.8</td> <td>23.5</td> <td>3.3</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>感染</td> <td>17.7</td> <td>6.7</td> <td>1.5</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>44.0</td> <td>22.5</td> <td>5.7</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>24.0</td> <td>24.4</td> <td>4.3</td> <td>1.5</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>30.6</td> <td>16.3</td> <td>8.6</td> <td>3.3</td> </tr> <tr> <td>口内炎</td> <td>24.9</td> <td>12.9</td> <td>5.3</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>皮膚症状</td> <td>19.6</td> <td>9.1</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>脱毛</td> <td>15.8</td> <td>1.9</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>末梢神経症状</td> <td>20.6</td> <td>29.2</td> <td>18.2</td> <td>NA</td> </tr> </tbody> </table> <p>NA : not applicable</p>		FOLFOX4 (n=209) (%)				Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	好中球減少	14.3	14.3	29.7	12.0	血小板減少	62.2	11.5	2.0	0.5	貧血	59.8	23.5	3.3	0.0	感染	17.7	6.7	1.5	0.0	悪心	44.0	22.5	5.7	NA	嘔吐	24.0	24.4	4.3	1.5	下痢	30.6	16.3	8.6	3.3	口内炎	24.9	12.9	5.3	0.5	皮膚症状	19.6	9.1	0.0	0.0	脱毛	15.8	1.9	NA	NA	末梢神経症状	20.6	29.2	18.2	NA
	FOLFOX4 (n=209) (%)																																																																
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4																																																													
好中球減少	14.3	14.3	29.7	12.0																																																													
血小板減少	62.2	11.5	2.0	0.5																																																													
貧血	59.8	23.5	3.3	0.0																																																													
感染	17.7	6.7	1.5	0.0																																																													
悪心	44.0	22.5	5.7	NA																																																													
嘔吐	24.0	24.4	4.3	1.5																																																													
下痢	30.6	16.3	8.6	3.3																																																													
口内炎	24.9	12.9	5.3	0.5																																																													
皮膚症状	19.6	9.1	0.0	0.0																																																													
脱毛	15.8	1.9	NA	NA																																																													
末梢神経症状	20.6	29.2	18.2	NA																																																													

8) de Gramont A, et al : J Clin Oncol 18 : 2938-2947, 2000.

海外における化学療法既治療の進行・再発結腸・直腸癌に対するFOLFOX4法の第Ⅲ相比較臨床試験（EFC4584試験） 中間解析¹⁰⁾

試験デザイン	無作為化、非盲検3群														
対象	化学療法既治療（IFL法施行後）の進行・再発結腸・直腸癌患者463例														
主な登録基準	IFL法による一次治療又は術後補助化学療法後6か月以内に進行又は再発した患者														
投与方法	<p>本試験に登録された463例のうち、4例は不適格例のため解析から除外され、FOLFOX4群152例、LV5FU2群151例、L-OHP単剤投与群156例、計459例が解析対象とされた。</p> <p>FOLFOX4法: オキサリプラチン85mg/m²を第1日目に2時間点滴静注及びホリナート200mg/m²を2時間点滴静注後、5-FU 400mg/m²を急速静注及び5-FU 600mg/m²を22時間持続静注をそれぞれ第1、2日目に投与する。2週毎投与を1サイクルとする。</p> <p>LV5FU2法: ホリナートとして1回200mg/m²を2時間かけて点滴静脈内注射する。ホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m²を急速静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして600mg/m²を22時間かけて持続静脈内注射する。これを2日間連続して行い、2週間毎に繰り返す。</p> <p>L-OHP単剤投与方法*: オキサリプラチン85mg/m²を2時間点滴静注する。2週毎投与を1サイクルとする。</p>														
主要評価項目	奏効率														
副次的評価項目	無増悪期間、腫瘍関連症状の改善、安全性														
結果	<p>1) 有効性</p> <p>奏効率は、FOLFOX4群で9.9%（15/152例）であった。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>FOLFOX4</th> <th>LV5FU2</th> <th>L-OHP単独</th> <th>P値 (FOLFOX4 vs. LV5FU2)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>奏効率 (奏効例/全例)</td> <td>9.9% (15/152)</td> <td>0% (0/151)</td> <td>1.3% (2/156)</td> <td rowspan="2"><0.0001*</td> </tr> <tr> <td>(95%信頼区間)</td> <td>(5.6~15.8)</td> <td>(0~2.5)</td> <td>(0.1~4.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">*Fisher直接確率検定</p>		FOLFOX4	LV5FU2	L-OHP単独	P値 (FOLFOX4 vs. LV5FU2)	奏効率 (奏効例/全例)	9.9% (15/152)	0% (0/151)	1.3% (2/156)	<0.0001*	(95%信頼区間)	(5.6~15.8)	(0~2.5)	(0.1~4.6)
	FOLFOX4	LV5FU2	L-OHP単独	P値 (FOLFOX4 vs. LV5FU2)											
奏効率 (奏効例/全例)	9.9% (15/152)	0% (0/151)	1.3% (2/156)	<0.0001*											
(95%信頼区間)	(5.6~15.8)	(0~2.5)	(0.1~4.6)												

2) 安全性

FOLFOX4群における主な有害事象を次表に示す。

有害事象	FOLFOX4 (n=150)			
	全Grade		Grade 3-4	
	患者数	%	患者数	%
全事象	148	99	109	73
消化器				
下痢	100	67	17	11
悪心	97	65	16	11
嘔吐	60	40	13	9
口内炎	56	37	4	3
血液				
好中球減少	110	73	66	44
貧血	121	81	3	2
血小板減少	96	64	8	5
神経				
寒冷に伴う急性末梢神経症状	79	53	5	3
蓄積性末梢神経症状	76	51	5	3
その他				
疲労	102	68	10	7
血栓塞栓イベント	13	9	12	8
手足症候群	16	11	0	0
治療開始後60日以内の死亡	7	5	-	-
疾患の進行による死亡	5	3	-	-
治療による死亡又は治療により悪化したことによる死亡	2	1	-	-

10)Rothenberg ML, et al : J Clin Oncol 21 : 2059-2069, 2003.

*本剤の承認された用法・用量とは異なる。

海外における化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌に対するXELOX法の第Ⅲ相臨床試験
(N016966試験)⁹⁾

試験デザイン	無作為化、二重盲検4群																		
対象	化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌患者 2,035例																		
投与方法	<p>XELOX法のFOLFOX4法に対するPFSの非劣性を検証する無作為化非盲検比較試験として開始され、各317例が登録された。その後、XELOX+P群、XELOX+BV群、FOLFOX4+P群、FOLFOX4+BV群の4群比較二重盲検試験に変更され、それぞれ350例、350例、351例、349例が登録された (P: プラセボ)。</p> <p>合計2,035例が無作為化割付されたが、この内1例は二度無作為化割付された (FOLFOX4+BVでは投与されず、XELOX+Pで投与された)。</p> <p>XELOX法: オキサリプラチン130mg/m²を第1日目に点滴静注し、カペシタビン2,000mg/m²/日を経口投与 (1日2回、第1日目夕食後から15日目朝食後まで) することを3週毎に繰り返す。</p> <p>XELOX+BV法: ベバシズマブ7.5mg/kgを30~90分かけて第1日目に点滴静注後、オキサリプラチン130mg/m²を第1日目に点滴静注し、カペシタビン2,000mg/m²/日を (1日2回、第1日目夕食後から15日目朝食後まで) することを3週毎に繰り返す。</p> <p>FOLFOX4法: オキサリプラチン85mg/m²を第1日目に2時間点滴静注及びホリナート200mg/m²を2時間点滴静注後、5-FU 400mg/m²を急速静注及び5-FU 600mg/m²を22時間持続静注をそれぞれ第1、2日目に投与する。2週毎投与を1サイクルとする。</p> <p>FOLFOX4+BV法: ベバシズマブ 5mg/kgを第1日目に30~90分間点滴静注し、その後オキサリプラチン85mg/m²を第1日目に2時間点滴静注及びホリナート200mg/m²を2時間点滴静注後、5-FU 400mg/m²を急速静注及び5-FU 600mg/m²を22時間持続静注をそれぞれ第1、2日目に投与する。2週毎投与を1サイクルとする。</p>																		
主要評価項目	無増悪生存期間 (PFS)																		
副次的評価項目	全生存期間、奏効率、奏効期間、治療成功期間、安全性等																		
結果	<p>1) 有効性</p> <p>XELOX 法の FOLFOX4 法に対する非劣性</p> <p>総FOLFOX4群 (FOLFOX4/FOLFOX4+P/FOLFOX4+BV) に対する総XELOX群 (XELOX/XELOX+P/XELOX+BV) のPFS (主治医評価) のハザード比は1.05、97.5%信頼区間の上限は1.18であり、あらかじめ設定した非劣性マージン1.23を下回ったことから、FOLFOX4群に対してXELOX群は非劣性であることが示された。</p> <p style="text-align: center;">FOLFOX4法に対するXELOX法の非劣性解析結果</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">比較群</th> <th style="width: 15%;">適格例</th> <th style="width: 15%;">PFS中央値*</th> <th style="width: 40%;">ハザード比 (97.5%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>総FOLFOX4投与群</td> <td>937例</td> <td>259日</td> <td rowspan="2" style="text-align: center; vertical-align: middle;">1.05 (0.94-1.18)</td> </tr> <tr> <td>総XELOX投与群</td> <td>967例</td> <td>241日</td> </tr> <tr> <td>FOLFOX4/FOLFOX4+P</td> <td>620例</td> <td>241日</td> <td rowspan="2" style="text-align: center; vertical-align: middle;">1.06 (0.92-1.22)</td> </tr> <tr> <td>XELOX/XELOX+P</td> <td>630例</td> <td>220日</td> </tr> </tbody> </table> <p>* データカットオフ日: 2006年1月31日</p>	比較群	適格例	PFS中央値*	ハザード比 (97.5%信頼区間)	総FOLFOX4投与群	937例	259日	1.05 (0.94-1.18)	総XELOX投与群	967例	241日	FOLFOX4/FOLFOX4+P	620例	241日	1.06 (0.92-1.22)	XELOX/XELOX+P	630例	220日
比較群	適格例	PFS中央値*	ハザード比 (97.5%信頼区間)																
総FOLFOX4投与群	937例	259日	1.05 (0.94-1.18)																
総XELOX投与群	967例	241日																	
FOLFOX4/FOLFOX4+P	620例	241日	1.06 (0.92-1.22)																
XELOX/XELOX+P	630例	220日																	

2) 安全性

FOLFOX4+P群335例、FOLFOX4+B群342例、XELOX+P群339例、XELOX+B群353例が安全性解析対象集団とされた。FOLFOX4+P群に99.7%、FOLFOX4+B群に99.4%、XELOX+P群に99.1%、XELOX+B群に99.4%の有害事象が認められた。

特徴的な有害事象

全Gradeの有害事象	XELOX+P	FOLFOX4+P	XELOX+B	FOLFOX4+B
安全性評価対象例数	339	335	353	342
有害事象発現例数	336(99.1%)	334(99.7%)	351(99.4%)	340(99.4%)
下痢	212(62.5%)	200(59.7%)	224(63.5%)	219(64.0%)
悪心・嘔吐	239(70.5%)	224(66.9%)	252(71.4%)	235(68.7%)
口内炎	76(22.4%)	131(39.1%)	102(28.9%)	142(41.5%)
好中球／顆粒球減少症	91(26.8%)	203(60.6%)	70(19.8%)	189(55.3%)
手足症候群	103(30.4%)	36(10.7%)	141(39.9%)	47(13.7%)
神経毒性	290(85.5%)	282(84.2%)	296(83.9%)	281(82.2%)
消化管穿孔	2(0.6%)	—	3(0.8%)	1(0.3%)
出血	75(22.1%)	100(29.9%)	82(23.2%)	130(38.0%)
動脈血栓塞栓症	4(1.2%)	6(1.8%)	9(2.5%)	8(2.3%)
静脈血栓塞栓症	21(6.2%)	43(12.8%)	34(9.6%)	58(17.0%)
高血圧	16(4.7%)	27(8.1%)	62(17.6%)	70(20.5%)
蛋白尿	11(3.2%)	19(5.7%)	14(4.0%)	21(6.1%)
創傷治癒合併症	3(0.9%)	4(1.2%)	3(0.8%)	9(2.6%)
瘻孔又は腹腔内膿瘍	3(0.9%)	—	4(1.1%)	10(2.9%)

Grade3以上の有害事象	XELOX+P	FOLFOX4+P	XELOX+B	FOLFOX4+B
安全性評価対象例数	339	335	353	342
有害事象発現例数	237(69.9%)	266(79.4%)	266(75.4%)	289(84.5%)
下痢	70(20.6%)	34(10.1%)	77(21.8%)	44(12.9%)
悪心・嘔吐	28(8.3%)	14(4.2%)	38(10.8%)	25(7.3%)
口内炎	6(1.8%)	6(1.8%)	7(2.0%)	12(3.5%)
好中球／顆粒球減少症	26(7.7%)	152(45.4%)	25(7.1%)	138(40.4%)
発熱性好中球減少症	1(0.3%)	16(4.8%)	4(1.1%)	15(4.4%)
手足症候群	19(5.6%)	4(1.2%)	42(11.9%)	6(1.8%)
神経毒性	63(18.6%)	67(20.0%)	64(18.1%)	61(17.8%)
消化管穿孔	2(0.6%)	—	3(0.8%)	1(0.3%)
出血	6(1.8%)	2(0.6%)	6(1.7%)	7(2.0%)
動脈血栓塞栓症	3(0.9%)	4(1.2%)	7(2.0%)	5(1.5%)
静脈血栓塞栓症	9(2.7%)	24(7.2%)	22(6.2%)	32(9.4%)
高血圧	4(1.2%)	4(1.2%)	16(4.5%)	12(3.5%)
蛋白尿	—	—	1(0.3%)	3(0.9%)
創傷治癒合併症	—	2(0.6%)	1(0.3%)	—
瘻孔又は腹腔内膿瘍	1(0.3%)	—	2(0.6%)	4(1.2%)

9) 化学療法未治療例を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (社内資料)

海外におけるイリノテカン併用療法の治療歴のある転移性結腸・直腸癌二次治療例に対する XELOX法の第Ⅲ相臨床試験 (N016967試験) ¹¹⁾

試験デザイン	無作為化、非盲検2群									
対象	5-FU/LVとイリノテカン併用療法の治療歴のある転移性再発結腸・直腸癌患者627例									
主な登録基準	5-FU/LVとイリノテカンを含む一次治療後6か月以内に進行し、過去にオキサリプラチンを受けていない症例									
投与方法	合計627例が無作為化割付され、FOLFOX4法を3サイクル、あるいはXELOX法を2サイクルの投与を受けなかった被験者を除いた有効性解析対象集団は、FOLFOX4群が252例、XELOX群が251例であった。 XELOX法：オキサリプラチン130mg/m ² を第1日目に点滴静注し、カペシタビン2,000mg/m ² /日を経口投与（1日2回、第1日目夕食後から15日目朝食後まで）することを3週毎に繰り返す。 FOLFOX4法：オキサリプラチン85mg/m ² を第1日目に2時間点滴静注及びホリナート200mg/m ² を2時間点滴静注後、5-FU 400mg/m ² を急速静注及び5-FU 600mg/m ² を22時間持続静注をそれぞれ第1、2日目に投与する。2週毎投与を1サイクルとする。									
主要評価項目	無増悪生存期間（PFS）									
副次的評価項目	全生存期間、奏効率、奏効期間、治療成功期間、安全性等									
結果	<p>1) 有効性</p> <p>FOLFOX4 法に対する XELOX 法の非劣性に関する成績</p> <p>PFSの非劣性解析では、ハザード比の95%信頼区間の上限は1.24であり、あらかじめ設定した非劣性マージンである1.30を下回ったため、XELOX法はFOLFOX4法に対して非劣性であることが示された（ハザード比：1.03、95%CI：0.87～1.24）。</p> <p style="text-align: center;">無増悪生存期間（PFS）の非劣性</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>FOLFOX4 群 (n=252)</th> <th>XELOX 群 (n=251)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PFS 中央値*</td> <td>168日</td> <td>154日</td> </tr> <tr> <td>ハザード比 (95%信頼区間)</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">1.03 (0.87～1.24)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*データカットオフ日：2006年8月31日</p>	項目	FOLFOX4 群 (n=252)	XELOX 群 (n=251)	PFS 中央値*	168日	154日	ハザード比 (95%信頼区間)	1.03 (0.87～1.24)	
項目	FOLFOX4 群 (n=252)	XELOX 群 (n=251)								
PFS 中央値*	168日	154日								
ハザード比 (95%信頼区間)	1.03 (0.87～1.24)									

2) 安全性

FOLFOX4群の308例とXELOX群の311例が安全性解析対象集団とされ、特徴的な有害事象は下表のとおりであった。

特徴的な有害事象

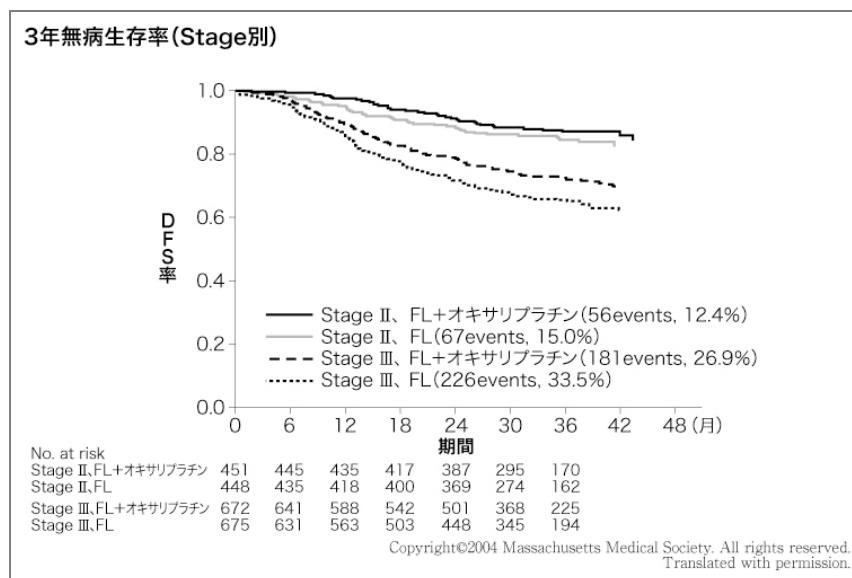
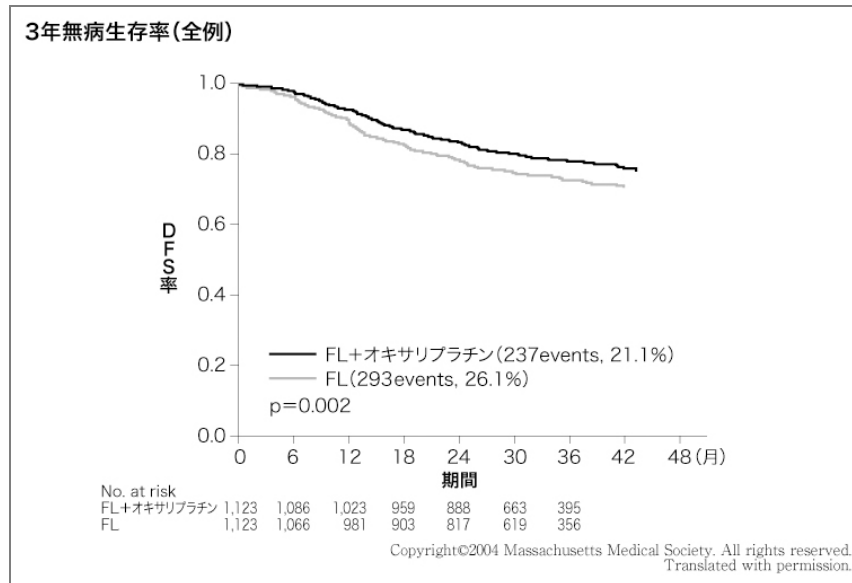
事象名		FOLFOX4		XELOX	
		n=308	(%)	n=311	(%)
下痢	Grade 1-4	150	(48.7)	177	(56.9)
	Grade 3-4	15	(4.9)	62	(19.9)
悪心・嘔吐	Grade 1-4	191	(62.0)	205	(65.9)
	Grade 3-4	15	(4.9)	17	(5.5)
口内炎	Grade 1-4	93	(30.2)	42	(13.5)
	Grade 3-4	4	(1.3)	1	(0.3)
好中球/顆粒球減少症	Grade 1-4	149	(48.4)	56	(18.0)
	Grade 3-4	108	(35.1)	14	(4.5)
発熱性好中球減少症	Grade 3-4	11	(3.6)	1	(0.3)
手足症候群	Grade 1-3	18	(5.8)	70	(22.5)
	Grade 3	2	(0.6)	11	(3.5)
神経毒性	Grade 1-4	225	(73.1)	222	(71.4)
	Grade 3-4	26	(8.4)	27	(8.7)

11) 化学療法既治療例を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (社内資料)

[術後補助化学療法]

海外における原発巣治癒切除後のstage II/Ⅲ結腸癌に対するFOLFOX4法の第Ⅲ相比較臨床試験 (MOSAIC試験) ¹⁾²⁾

試験デザイン	無作為化、非盲検 2 群																																
対象	原発巣治癒切除後の Stage II 又はⅢの結腸癌患者 2,246 例																																
主な登録基準	組織学的に確認された stage II (T3-4、N0、M0) 又は stageⅢ (any T、N1-2、M0) の結腸癌 (腫瘍下端～肛門≧15cm) で原発巣治癒切除後の患者																																
投与方法	<p>FOLFOX4 群 1,123 例、LV5FU2 群 1,123 例、計 2,246 例が無作為化割付された。</p> <p>FOLFOX4 法及び LV5FU2 法は、2 週間を 1 サイクルとして 12 サイクル投与した。</p> <p>FOLFOX4法: オキサリプラチン85mg/m²を第1日目に2時間点滴静注及びホリナート200mg/m²を2時間点滴静注後、5-FU 400mg/m²を急速静注及び5-FU 600mg/m²を22時間持続静注をそれぞれ第1、2日目に投与する。2週毎投与を1サイクルとする。</p> <p>LV5FU2法: ホリナートとして1回200mg/m²を2時間かけて点滴静脈内注射する。ホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m²を急速静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして600mg/m²を22時間かけて持続静脈内注射する。これを2日間連続して行い、2週間毎に繰り返す。</p>																																
主要評価項目	無病生存期間 (DFS)																																
副次的評価項目	生存期間 (OS)、安全性																																
結果	<p>1)有効性</p> <p>①3年DFS¹⁾</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>FOLFOX4</th> <th>LV5FU2</th> <th>ハザード比 (95%信頼区間)</th> <th>p値*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全例</td> <td>78.2%</td> <td>72.9%</td> <td>0.77</td> <td rowspan="2">0.002</td> </tr> <tr> <td>(95%信頼区間)</td> <td>(75.6~80.7)</td> <td>(70.2~75.7)</td> <td>(0.65~0.91)</td> </tr> <tr> <td>追跡期間中央値</td> <td>37.9か月</td> <td>37.8か月</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stage III</td> <td>72.2%</td> <td>65.3%</td> <td>0.76 (0.62~0.92)</td> <td>0.0052</td> </tr> <tr> <td>Stage II</td> <td>87.0%</td> <td>84.3%</td> <td>0.80 (0.56~1.15)</td> <td>0.2286</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">* Log-rank検定</p>					FOLFOX4	LV5FU2	ハザード比 (95%信頼区間)	p値*	全例	78.2%	72.9%	0.77	0.002	(95%信頼区間)	(75.6~80.7)	(70.2~75.7)	(0.65~0.91)	追跡期間中央値	37.9か月	37.8か月			Stage III	72.2%	65.3%	0.76 (0.62~0.92)	0.0052	Stage II	87.0%	84.3%	0.80 (0.56~1.15)	0.2286
	FOLFOX4	LV5FU2	ハザード比 (95%信頼区間)	p値*																													
全例	78.2%	72.9%	0.77	0.002																													
(95%信頼区間)	(75.6~80.7)	(70.2~75.7)	(0.65~0.91)																														
追跡期間中央値	37.9か月	37.8か月																															
Stage III	72.2%	65.3%	0.76 (0.62~0.92)	0.0052																													
Stage II	87.0%	84.3%	0.80 (0.56~1.15)	0.2286																													

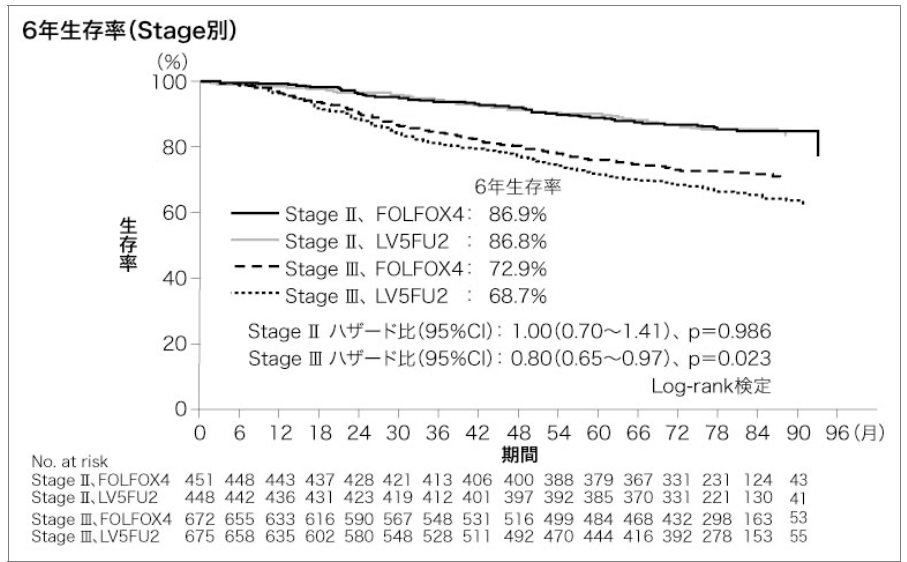
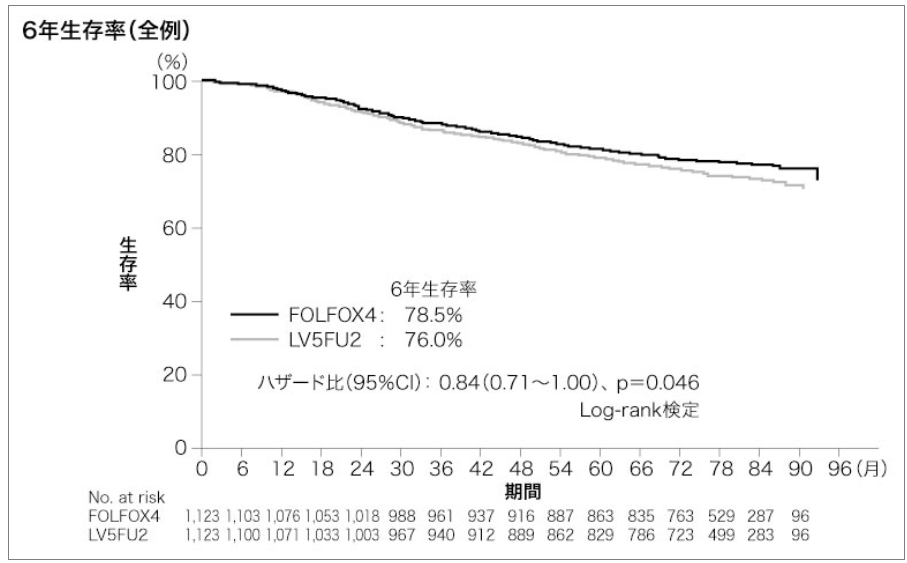


FL+オキサリプラチン : FOLFOX4、FL : LV5FU2

②6年生存率²⁾

	FOLFOX4	LV5FU2	ハザード比 (95%信頼区間)	p値*
全例	78.5%	76.0%	0.84 (0.71~1.00)	0.046
追跡期間中央値	81.9か月	81.9か月		
StageⅢ	72.9%	68.7%	0.80 (0.65~0.97)	0.023
StageⅡ	86.9%	86.8%	1.00 (0.70~1.41)	0.986
StageⅡ(再発高リスク)	85.0%	83.3%	0.91 (0.61~1.36)	0.648

* Log-rank検定



2) 安全性¹⁾

FOLFOX4群 1,108例における主な有害事象を次表に示す。

有害事象	FOLFOX4 n=1,108 (%)		
	全Grade	Grade3	Grade4
末梢神経症状	92.0	12.4	NA
好中球減少	78.9	28.8	12.3
血小板減少	77.4	1.5	0.2
貧血	75.6	0.7	0.1
悪心	73.7	4.8	0.3
下痢	56.3	8.3	2.5
嘔吐	47.2	5.3	0.5
口内炎	41.6	2.7	0.0
皮膚障害	31.5	1.4	0.6
脱毛	30.2	NA	NA
アレルギー反応	10.3	2.3	0.6
血栓症/静脈炎	5.7	1.0	0.2
発熱又は感染を伴う好中球減少	1.8	1.4	0.4

NA : not applicable

1) André T, et al : New Engl J Med 350 : 2343-2351, 2004.

2) André T, et al : J Clin Oncol 27 : 3109-3116, 2009.

3) 安全性試験

[術後補助化学療法]

海外における原発巣治癒切除後のstage II / III結腸癌に対するFOLF0X4法の安全性確認試験 (MASCOT試験)¹⁴⁾

試験デザイン	非盲検1群																																																																																																																																																																														
対象	原発巣治癒切除後のStage II 又はIIIの結腸癌患者162例																																																																																																																																																																														
主な登録基準	組織学的に確認されたDukes B2 (stage II : T3-4, N0, M0) 又はC (stage III : any T, N1-2, M0) の結腸癌 (腫瘍下端～肛門≧15cm) で原発巣治癒切除後の患者																																																																																																																																																																														
投与方法	162例が登録されたが、3例が不適格のため解析から除外され、159例が解析対象とされた。 FOLF0X4法は2週間を1サイクルとして12サイクル投与した。 FOLF0X4法: オキサリプラチン85mg/m ² を第1日目に2時間点滴静注及びホリナート200mg/m ² を2時間点滴静注後、5-FU 400mg/m ² を急速静注及び5-FU 600mg/m ² を22時間持続静注をそれぞれ第1、2日目に投与する。2週毎投与を1サイクルとする。																																																																																																																																																																														
主要評価項目	安全性																																																																																																																																																																														
結果	<p>主な有害事象を次表に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">有害事象</th> <th colspan="6">Grade 例数(%)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">全Grade</th> <th colspan="2">Grade3</th> <th colspan="2">Grade4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血小板減少</td> <td>117</td> <td>(73.6)</td> <td>1</td> <td>(0.6)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> </tr> <tr> <td>好中球減少</td> <td>140</td> <td>(88.1)</td> <td>59</td> <td>(37.1)</td> <td>24</td> <td>(15.1)</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン減少</td> <td>110</td> <td>(69.2)</td> <td>1</td> <td>(0.6)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> </tr> <tr> <td>アレルギー</td> <td>40</td> <td>(25.2)</td> <td>4</td> <td>(2.5)</td> <td>1</td> <td>(0.6)</td> </tr> <tr> <td>発熱</td> <td>23</td> <td>(14.5)</td> <td>1</td> <td>(0.6)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>94</td> <td>(59.1)</td> <td>10</td> <td>(6.3)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>134</td> <td>(84.3)</td> <td>5</td> <td>(3.1)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> </tr> <tr> <td>口内炎</td> <td>83</td> <td>(52.2)</td> <td>2</td> <td>(1.3)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>94</td> <td>(59.1)</td> <td>6</td> <td>(3.8)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> </tr> <tr> <td>ビリルビン上昇</td> <td>23</td> <td>(14.5)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> </tr> <tr> <td>肝機能検査異常NOS</td> <td>96</td> <td>(60.4)</td> <td>3</td> <td>(1.9)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> </tr> <tr> <td>血清ALP上昇</td> <td>34</td> <td>(21.4)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> </tr> <tr> <td>感染</td> <td>12</td> <td>(7.5)</td> <td>5</td> <td>(3.1)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> </tr> <tr> <td>脱毛</td> <td>78</td> <td>(49.1)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> </tr> <tr> <td>皮膚障害</td> <td>109</td> <td>(68.6)</td> <td>2</td> <td>(1.3)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>58</td> <td>(36.5)</td> <td>1</td> <td>(0.6)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> </tr> <tr> <td>体重増加</td> <td>27</td> <td>(17.0)</td> <td>1</td> <td>(0.6)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> </tr> <tr> <td>食欲不振</td> <td>66</td> <td>(41.5)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> </tr> <tr> <td>便秘</td> <td>35</td> <td>(22.0)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> </tr> <tr> <td>めまい</td> <td>24</td> <td>(15.1)</td> <td>1</td> <td>(0.6)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>18</td> <td>(11.3)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> </tr> <tr> <td>不眠</td> <td>32</td> <td>(20.1)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> </tr> <tr> <td>上気道感染</td> <td>18</td> <td>(11.3)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> </tr> </tbody> </table>	有害事象	Grade 例数(%)						全Grade		Grade3		Grade4		血小板減少	117	(73.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	好中球減少	140	(88.1)	59	(37.1)	24	(15.1)	ヘモグロビン減少	110	(69.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	アレルギー	40	(25.2)	4	(2.5)	1	(0.6)	発熱	23	(14.5)	1	(0.6)	0	(0.0)	下痢	94	(59.1)	10	(6.3)	0	(0.0)	悪心	134	(84.3)	5	(3.1)	0	(0.0)	口内炎	83	(52.2)	2	(1.3)	0	(0.0)	嘔吐	94	(59.1)	6	(3.8)	0	(0.0)	ビリルビン上昇	23	(14.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	肝機能検査異常NOS	96	(60.4)	3	(1.9)	0	(0.0)	血清ALP上昇	34	(21.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	感染	12	(7.5)	5	(3.1)	0	(0.0)	脱毛	78	(49.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	皮膚障害	109	(68.6)	2	(1.3)	0	(0.0)	疲労	58	(36.5)	1	(0.6)	0	(0.0)	体重増加	27	(17.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	食欲不振	66	(41.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	便秘	35	(22.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	めまい	24	(15.1)	1	(0.6)	0	(0.0)	頭痛	18	(11.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	不眠	32	(20.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	上気道感染	18	(11.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象	Grade 例数(%)																																																																																																																																																																														
	全Grade		Grade3		Grade4																																																																																																																																																																										
血小板減少	117	(73.6)	1	(0.6)	0	(0.0)																																																																																																																																																																									
好中球減少	140	(88.1)	59	(37.1)	24	(15.1)																																																																																																																																																																									
ヘモグロビン減少	110	(69.2)	1	(0.6)	0	(0.0)																																																																																																																																																																									
アレルギー	40	(25.2)	4	(2.5)	1	(0.6)																																																																																																																																																																									
発熱	23	(14.5)	1	(0.6)	0	(0.0)																																																																																																																																																																									
下痢	94	(59.1)	10	(6.3)	0	(0.0)																																																																																																																																																																									
悪心	134	(84.3)	5	(3.1)	0	(0.0)																																																																																																																																																																									
口内炎	83	(52.2)	2	(1.3)	0	(0.0)																																																																																																																																																																									
嘔吐	94	(59.1)	6	(3.8)	0	(0.0)																																																																																																																																																																									
ビリルビン上昇	23	(14.5)	0	(0.0)	0	(0.0)																																																																																																																																																																									
肝機能検査異常NOS	96	(60.4)	3	(1.9)	0	(0.0)																																																																																																																																																																									
血清ALP上昇	34	(21.4)	0	(0.0)	0	(0.0)																																																																																																																																																																									
感染	12	(7.5)	5	(3.1)	0	(0.0)																																																																																																																																																																									
脱毛	78	(49.1)	0	(0.0)	0	(0.0)																																																																																																																																																																									
皮膚障害	109	(68.6)	2	(1.3)	0	(0.0)																																																																																																																																																																									
疲労	58	(36.5)	1	(0.6)	0	(0.0)																																																																																																																																																																									
体重増加	27	(17.0)	1	(0.6)	0	(0.0)																																																																																																																																																																									
食欲不振	66	(41.5)	0	(0.0)	0	(0.0)																																																																																																																																																																									
便秘	35	(22.0)	0	(0.0)	0	(0.0)																																																																																																																																																																									
めまい	24	(15.1)	1	(0.6)	0	(0.0)																																																																																																																																																																									
頭痛	18	(11.3)	0	(0.0)	0	(0.0)																																																																																																																																																																									
不眠	32	(20.1)	0	(0.0)	0	(0.0)																																																																																																																																																																									
上気道感染	18	(11.3)	0	(0.0)	0	(0.0)																																																																																																																																																																									

末梢神経症状の発現状況(159例)				
末梢神経症状発現患者数(%)	Grade	All	159	(100.0)
		0	22	(13.8)
1	93	(58.5)		
2	35	(22.0)		
3	9	(5.7)		
4	0	(0.0)		

14) Lee PH, et al: Asia-Pac J Clin Oncol 5:101-110, 2009.

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

再審査期間中である（2005年3月18日～2013年3月17日）。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

【「X-5. 承認条件等」参照】

①使用成績調査¹⁵⁾

調査実施期間：2005年4月6日～2008年3月31日

結果：

- ・5,119例が登録され、安全性評価は4,998例を対象に、有効性評価は4,396例を対象に行った。治療開始時の投与レジメンは、FOLFOX4法が72.2%で、投与サイクルの中央値は6.0サイクルであった。
- ・治療効果については主治医判定の結果、「効果あり（PR以上）」が20.8%、「不変」が38.1%、「効果なし」が41.1%であった。前化学療法有無別の比較では、初回治療例は、「効果あり（PR以上）」が43.6%と、既治療例の17.2%に比べ、高い有効率を示した。レジメンの違いでは治療効果に大きな違いはみられなかった。
- ・副作用発現頻度は85.95%で、Grade3以上は42.02%であった。投与レジメンによる副作用の発現に違いはみられなかった。
発現頻度の高かった副作用は「臨床検査値異常」が65.39%と最も高く、次いで「胃腸障害」が52.68%、「神経系障害」が48.18%、「全身障害及び投与局所様態」が13.29%であった。Grade3以上の副作用も同様に「臨床検査値異常」が35.65%と最も高く、次いで「胃腸障害」が7.02%、「神経系障害」が1.74%であった。
- ・重点調査項目としては、血液系障害が61.59%と最も高く、次いで消化器系障害が51.35%、神経系障害が47.49%、肝機能障害が22.54%、腎機能障害が3.93%、心循環器系障害が0.62%であった。Grade3以上の副作用の発現頻度については、血液系障害が34.50%と最も高く、次いで消化器系障害が6.59%、肝機能障害が1.56%、神経系障害が1.44%、腎機能障害が0.14%、心循環器系障害が0.04%であった。

副作用発現頻度の詳細は「VIII-8-(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照。

② 国内における治癒切除不能の進行・再発結腸・直腸癌に対するFOLF0X4法の安全性確認試験 (L-OHP-P I / II -03試験)¹⁶⁾

目的：治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、本剤とレボホリナー
ト及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法との併用療法の日本人での至適用法・用
量を検討する試験を実施する。

登録期間：2005年4月～2006年1月

結果：

本試験は最長3サイクルまで調査した。解析対象例は38例が集積され、そのうち3サ
イクル完遂できたのは34例(89.5%)であった。中止した4例の中止理由は、有害事
象が3例、患者拒否が1例であった。有害事象以外による延期も9例認めたが、8例は
患者都合によるものであった。

解析対象症例	完全完遂*	延期	減量	投与途中での中止	点滴時間の延長
38	18 (47.4%)	17 (44.7%)	7 (18.4%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)
延期理由の内訳		サイクル1	サイクル2	サイクル3	延期理由#計
好中球減少 \geq グレード2		0	6	6	12
血小板減少 \geq グレード2		0	1	3	4
口内炎 \geq グレード2		0	1	0	1
その他の有害事象		0	0	1 [†]	1
その他(有害事象以外)		0	4	5	9
減量理由の内訳		サイクル1	サイクル2	サイクル3	減量理由計
好中球減少グレード4		0	1	4	5
その他の有害事象		0	2 [‡]	0	2

* 3サイクルの治療で中止、延期、減量、投与途中での中止及び点滴時間の延長を行わなかった症例

重複あり、[†] ALT増加：1例、[‡] ALT増加：1例、食欲不振及びNa減少：1例

有効性評価が可能であった29例のうち、5例(17.2%)に奏効が認められた。前化学療
法歴がない症例(5例)における奏効例は2例(40%)であった。

結論：

FOLF0X4法は、必要に応じ投与延期、減量することで少なくとも3サイクルまでは安全
に実施可能であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

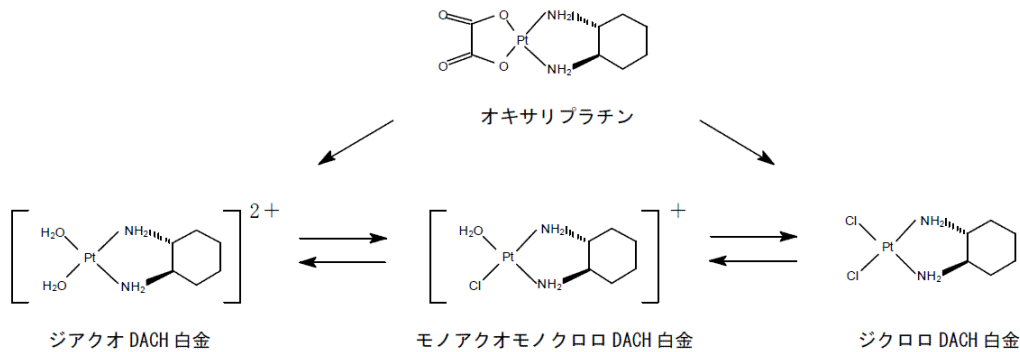
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

白金錯体系化合物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

オキサリプラチンは、モノアクオモノクロロ 1,2-ジアミノシクロヘキサン (DACH) 白金やジアクオ DACH 白金等の生体内変換体を形成し、腫瘍細胞内の DNA 鎖と共有結合することにより DNA 鎖内及び鎖間の両者に白金-DNA 架橋を形成する。これらの架橋が DNA の複製及び転写を阻害し、細胞増殖抑制作用を発現すると考えられている。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

ヒト大腸癌株 (SW480、HCT116、SW620、HT-29) 及びヌードマウス移植可ヒト HT-29 大腸癌細胞株において、強い抗腫瘍効果が認められた。

1) *In vitro*における細胞増殖抑制作用¹⁷⁾

4 種のヒト大腸癌細胞株 (SW480、HCT116、SW620、HT-29) を用いて、オキサリプラチン、シスプラチン (CDDP) 及びカルボプラチン (CBDCA) について細胞増殖抑制作用 (IC₅₀ 値) を算出した。

その結果、オキサリプラチンはいずれの細胞株においても 3 剤の中で最も低い IC₅₀ 値を示し、HCT116 に対し最も感受性が高かった。

ヒト大腸癌細胞株に対する白金系抗悪性腫瘍剤の細胞増殖抑制作用 (IC₅₀)

細胞株	IC ₅₀ (μM) ^{a)}			相対活性 ^{b)}	
	オキサリプラチン	CDDP	CBDCA	CDDP/ オキサリプラチン	CBDCA/ オキサリプラチン
SW480	13.8	16.3	>99.5	1.18	>7.20
HCT116	1.36	19.2	>100	14.1	>73.3
SW620	3.80	10.9	>100	2.88	>26.3
HT-29	15.7	43.7	>100	2.78	>6.36

a) 独立した 3 回の実験の平均値 b) IC₅₀ の比

2) *In vivo* 腫瘍増殖抑制作用¹⁸⁾

ヌードマウス移植可ヒト HT-29 大腸癌細胞株に対するオキサリプラチン、フルオロウラシル (5-FU) 及びシスプラチン (CDDP) の腫瘍増殖抑制作用を検討した。

その結果、オキサリプラチン総投与量 0.74 及び 1.1mg/mouse の腫瘍増殖阻止率はそれぞれ 27.8 及び 35.0%で、対照群と比較して有意 (それぞれ $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$) な腫瘍増殖抑制作用が認められた。

一方、5-FU 4.9mg/mouse の腫瘍増殖阻止率は 52.2%であった ($p < 0.001$)。また、シスプラチン 0.32 及び 0.48mg/mouse の腫瘍増殖阻止率はそれぞれ 33.4 及び 37.2%であった ($p < 0.05$)。

よって、オキサリプラチンはヒト大腸癌細胞株に対して腫瘍増殖抑制作用を示すものと考えられた。

HT-29 に対する各種抗悪性腫瘍剤の腫瘍増殖抑制作用

薬 剤	総投与量 (mg/mouse)	平均腫瘍重量 (g、平均値±SD)	腫瘍増殖阻止率 (%)
オキサリプラチン	0.22	1.59±0.33	-7.8
	0.33	1.20±0.40	19.0
	0.49	1.17±0.29	21.0
	0.74	1.07±0.40*	27.8
	1.1	0.96±0.22**	35.0
5-FU	1.5	1.47±0.42	0.3
	2.2	1.17±0.27	20.7
	3.3	1.08±0.21	27.1
	4.9	0.71±0.22***	52.2
CDDP	0.21	1.47±0.38	0.7
	0.32	0.98±0.32*	33.4
	0.48	0.93±0.26*	37.2
	0.72	0.31±0.12 ^{a)}	79.2 ^{a)}
対照	-	1.48±0.22	-

n=6/群

腫瘍増殖阻止率 (%) = (1 - 被験物質群又は陽性対照物質群の平均腫瘍重量 / 対照群の平均腫瘍重量) × 100

* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$

(対照群との比較、初期腫瘍体積を共変量として調整した平均値を用いた Dunnett's test)

a) 6 匹中 3 匹のマウスが死亡したため統計検定から除外した。(n=3)

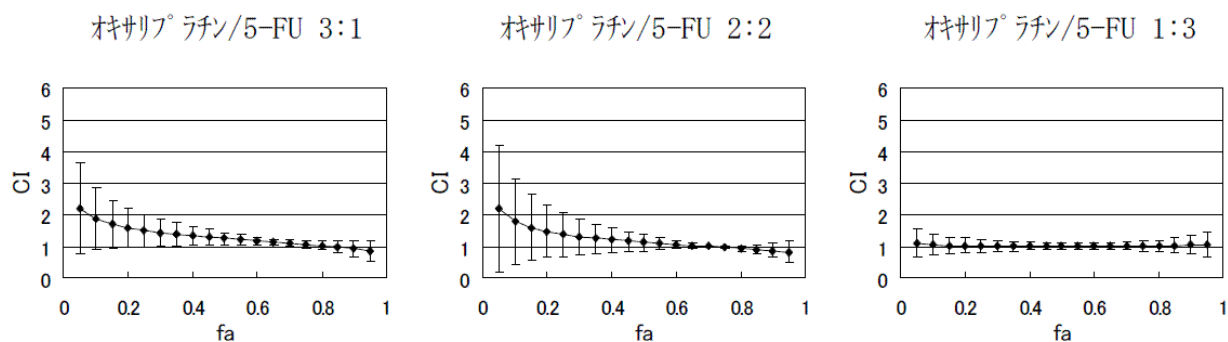
3) フルオロウラシル (5-FU) との併用効果 (*in vitro*)¹⁹⁾

ヒト大腸癌細胞株 HT-29 に対する細胞増殖抑制効果

オキサリプラチンと5-FU の *in vitro*における併用効果について、ヒト大腸癌細胞株HT-29を用いて検討した。単剤での50%細胞増殖抑制濃度を基準濃度として、濃度比3:1、2:2、1:3でヒト大腸癌細胞株HT-29に同時添加し、72時間培養後の細胞増殖抑制率から combination index (CI) を求めて併用効果を解析した。

その結果、相互排他モデルにおいてオキサリプラチンと5-FUの基準濃度比3:1、2:2で、細胞増殖抑制率75%以上の高効果域では相加作用 (CI 0.84~1.07) が、中効果域ではほぼ相加作用 (CI 1.00~1.44) が、細胞増殖抑制率25%以下の低効果域では拮抗作用 (CI 1.39~2.21) が認められた。また、基準濃度比1:3のすべての効果域では相加作用 (CI 1.01~1.10) が認められた。

相互排他モデルによる 5-FU との併用効果



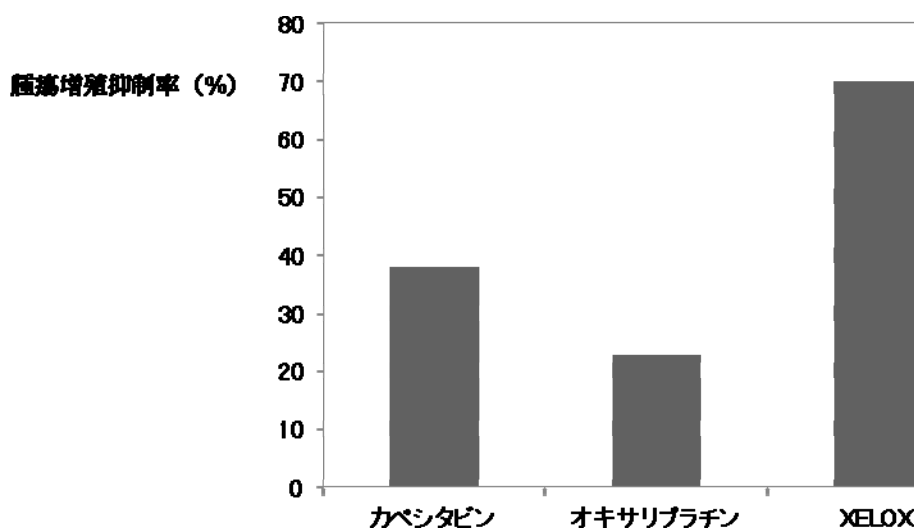
CI < 1 : 相乗作用、CI = 1 : 相加作用、CI > 1 : 拮抗作用

fa : 細胞増殖抑制率

4) カペシタビンとの併用効果 (*In vivo* 腫瘍増殖抑制作用) ²⁰⁾

ヌードマウス可移植ヒト大腸癌細胞株 COL-16-JCK に対するオキサリプラチン (5mg/kg)、カペシタビン単剤 (180mg/kg/日、14日間連日経口投与) 及び XELOX 併用による抗腫瘍活性を投与 36 日目の腫瘍増殖抑制率で検討した。

その結果、カペシタビン及びオキサリプラチン単独投与による腫瘍増殖抑制率は、それぞれ 38%及び 23%であったが、カペシタビンにオキサリプラチンを併用することにより腫瘍増殖抑制率は 70%に増強した。



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

肝転移のない 65 歳未満の男性患者（想定 CrCL=100mL/min）に 85mg/m² で本剤とレボホリナート（I-LV）及びフルオロウラシル（5-FU）を併用した場合、限外ろ過血漿中白金濃度における Tmax は 2.0 時間と算出された（「VII-1-(6)」参照）。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

オキサリプラチンは、生体内で非酵素的反応により種々の変換体となる。変換体を個別に測定することは困難であるので、薬物動態の検討では、白金濃度を測定対象とし、白金の測定法としては誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS 法）を用いた。

1) カペタビン併用（J019380 試験）における薬物動態²¹⁾

XELOX及びXELOX+BV療法（オキサリプラチン130mg/m²投与）における限外ろ過血漿中白金濃度及び血漿中総白金濃度は下表のとおりであった。

XELOX及びXELOX+BV療法における薬物動態

測定対象	パラメータ	XELOX (n=5)	XELOX+BV (n=6)
限外ろ過血漿中白金	Cmax (ng/mL)	1,638±194	1,678±296
	AUC _{0-t} (ng・h/mL)	25,770±5,686	26,124±4,390
血漿中総白金	Cmax (ng/mL)	3,288±537	3,608±849
	AUC _{0-t} (ng・h/mL)	304,703±61,414	303,626±50,103

平均値±標準偏差

2) 腎機能障害を有する外国成人癌患者の薬物動態²²⁾

腎機能障害を有する固形癌患者 29 例をクレアチニンクリアランス（CrCL）を指標に 4 群（A 群：≥60mL/min、B 群：40～59mL/min、C 群：20～39mL/min、D 群：<20mL/min）に分類し、オキサリプラチン 60～130mg/m² を投与した。

その結果、対照群（A 群）と比較して、いずれの腎機能障害群（B～D 群）においても AUC 上昇及びクリアランス（CL）低下が認められた。

腎機能障害を有する外国成人癌患者の薬物動態における第 1 サイクルの限外ろ過血漿中白金の薬物動態パラメータ

群	CrCL	投与量 ^{注)}	例数	C _{max}	AUC _{0→∞}	V _{ss}	CL	尿中排泄
				($\mu\text{g/mL}$)	($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	(L/m ²)	(L/h/m ²)	0~24 時間 (%)
				平均±S. D.	平均±S. D.	平均±S. D.	平均±S. D.	平均±S. D.
A	≥60mL/min	130mg/m ²	11	1.31±0.19	16.4±5.02	361±184	4.20±1.25	36.6±6.74
B	40~59mL/min	105mg/m ²	3	0.841±0.562	32.7±16.2	224±133	1.80±0.73	19.9±17.8*
		130mg/m ²	6	1.31±0.51	39.7±11.5	136±58	1.74±0.60	24.2±7.2 [†]
C	20~39mL/min	80mg/m ²	1	0.634±0.302*	29.5	100	1.33	18.1±15.3 [‡]
		105mg/m ²	2	1.45±0.23	42.0±1.25	99±12	1.22±0.14	15.6±9.9
		130mg/m ²	5	1.39±0.58	44.6±14.6	144±59	1.61±0.71	19.0±4.3 [‡]
D	<20mL/min	60mg/m ²	1	0.716	32.2	135	0.91	7.13

注) 本剤の承認された 1 回用量は 85mg/m² (体表面積) 又は 130 mg/m² (体表面積) である。

* n=2 † n=7 ‡ n=3

CrCL: クレアチニンクリアランス、C_{max}: 最高濃度、AUC: 濃度-時間曲線下面積、V_{ss}: 定常状態の分布容積、CL: クリアランス、S. D.: 標準偏差

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

1) 日本人におけるオキサリプラチンの母集団薬物動態解析 (Population Pharmacokinetic Analysis)²³⁾

①国内第 I 相及び第 II 相臨床試験において、限外ろ過血漿中白金濃度の得られた結腸・直腸癌患者 67 例 (第 I 相: 9 例、第 II 相: 58 例)、計 626 点のデータを統合し、NONMEM 解析により日本人におけるオキサリプラチンの Population pharmacokinetic parameters (PPK: 母集団パラメータ) を算出し、薬物動態パラメータに影響を及ぼしうる患者側因子を検討した (3 コンパートメントモデル)。その結果、クリアランスは、クレアチニンクリアランス (CrCL、mL/min) と相関を示した。

②本剤とレボホリナート及びフルオロウラシルの急速静脈内投与方法との併用に関する国内第 I / II 相臨床試験において、限外ろ過血漿中白金濃度の得られた結腸・直腸癌患者 18 例、計 108 点のデータを用い、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用の影響を検討した。その結果、中心コンパートメント分布容積に影響が認められた。

③国内で実施した3つの臨床試験より得られた限外ろ過血漿中白金濃度(85例、計734点)を統合し、薬物動態パラメータに影響を及ぼしうる患者因子を組み込んだモデル(3コンパートメント)に、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用の影響を組み込んだモデルにて解析した。結果は次のとおりであった。

限外ろ過血漿中白金濃度の母集団平均パラメータ

CL (L/h/m ²)	3.00+0.00827×CrCL
肝転移のある場合	1.13×CL
女性の場合	1.09×CL
V ₁ (L/m ²)	7.70
65歳以上の場合	1.22×V ₁
レボホリナート(I-LV)及びフルオロウラシル(5-FU)を併用した場合	1.26×V ₁
V _{ss} (L/m ²)	656 (5-FU/I-LV併用の場合 658)

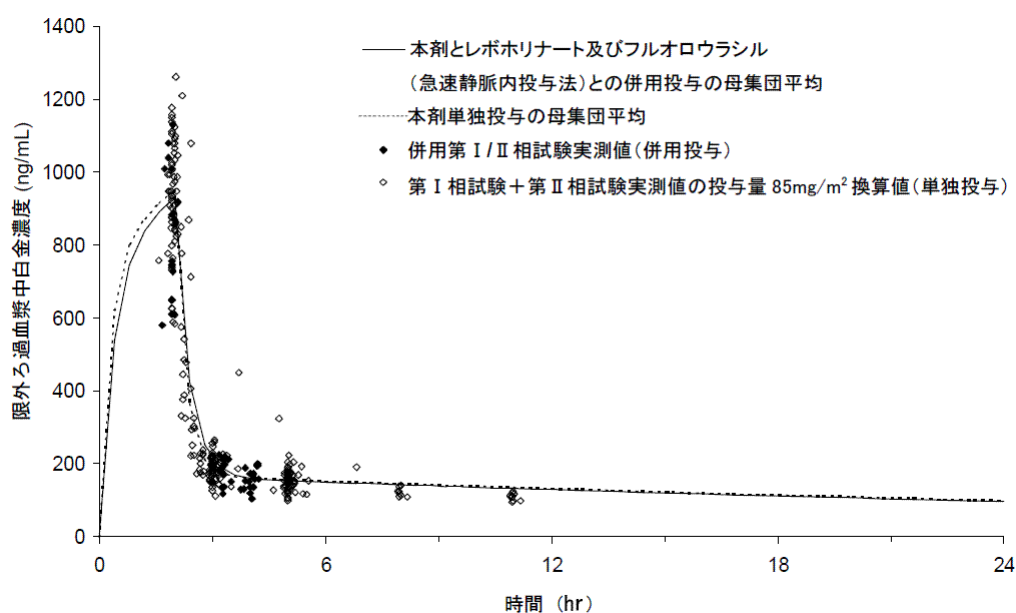
CL: クリアランス、V₁: 中心コンパートメント分布容積、V_{ss}: 定常状態の分布容積

例えば、肝転移のない65歳未満の男性患者(想定CrCL=100mL/min)に85mg/m²で本剤とレボホリナート(I-LV)及びフルオロウラシル(5-FU)を併用した場合、限外ろ過血漿中白金濃度の薬物動態パラメータは、以下のように算出される。

限外ろ過血漿中白金濃度の薬物動態パラメータの例(男性、肝転移なし、65歳未満の場合)

t _{1/2} α (h)	t _{1/2} β (h)	t _{1/2} γ (h)	CL (L/h/m ²)	V ₁ (L/m ²)	V _{ss} (L/m ²)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC (μg·h/mL)
0.26	27.6	392	3.83	9.7	658	2.0	931	10.9

t_{1/2}: 消失半減期、CL: クリアランス、V₁: 中心コンパートメント分布容積、V_{ss}: 定常状態の分布容積、T_{max}: 最高濃度到達時間、C_{max}: 最高濃度、AUC: 濃度-時間曲線下面積



2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

国内第 I 相、第 II 相及び併用第 I / II 相臨床試験において、限外ろ過血漿中白金濃度は 3 コンパートメントモデルを用いた（「VII-1-(6)」参照）。

(2) 吸収速度定数

静脈内投与のため該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

静脈内投与のため該当資料なし

(4) 消失速度定数

【「VII-1. 血中濃度の推移・測定法」参照】

(5) クリアランス

【「VII-1. 血中濃度の推移・測定法」参照】

(6) 分布容積

【「VII-1. 血中濃度の推移・測定法」参照】

(7) 血漿蛋白結合率²⁴⁾

オキサリプラチンとラット、ウサギ及びヒト血漿蛋白並びに精製蛋白〔ヒト血清アルブミン（HSA）、 γ -グロブリン及び α_1 -酸性糖蛋白（ α_1 -AGP）〕との蛋白結合性を限外ろ過法により検討した。また、蛋白結合の不可逆結合率についても検討した。

ラット、ウサギ及びヒト血漿蛋白結合率は添加濃度に依存せず、それぞれ約 86~90%、約 86~88%、約 87~94%であった。HSA との結合率は約 92~98%であった。一方、 γ -グロブリンとの結合率は約 66~92%で、オキサリプラチン高濃度存在下では、結合率の低下がみられた。 α_1 -AGP とはほとんど結合しなかった。

ラット、ウサギ及びヒト血漿蛋白並びに HSA、 γ -グロブリン及び α_1 -AGP との蛋白結合に対する不可逆結合率はそれぞれ 84.2%、86.5%、90.2%、94.5%、84.5%、-9.4%であった。以上の結果から、オキサリプラチン（白金）と α_1 -AGP 以外の蛋白質との蛋白結合率は高く、その結合は不可逆的であると推察された。

オキサリプラチンの蛋白結合率と不可逆性

試料	オキサリプラチン濃度 (μ g/mL)	結合率 (%) ^{a)}	不可逆結合率 (%) ^{a)}
ラット血漿	0.25、1、5、10、50、100	85.8~89.5	84.2
ウサギ血漿		86.3~88.4	86.5
ヒト血漿		87.2~94.0	90.2
HSA		92.3~97.7	94.5
ヒト γ -グロブリン		66.0~92.1	84.5
ヒト α_1 -AGP		-8.3~4.9	-9.4

a) 3 回の濃度測定結果の平均値より算出した。

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

ヒト該当資料なし

<参考>ラットにおける胎児移行性²⁵⁾

妊娠 13 及び 19 日目のラットに ¹⁴C-オキサリプラチン 7mg/kg を単回静脈内投与し胎児への移行性を検討した。その結果、投与後 48 時間までの胎児中放射能濃度は、いずれも母動物の血漿中濃度より低かった。よって、本剤の胎児への移行性は低いことが示唆された。

(3) 乳汁への移行性

ヒト該当資料なし

<参考>ラットにおける乳汁移行性²⁵⁾

分娩後 11 日目の授乳中ラットに ¹⁴C-オキサリプラチン 7mg/kg を単回静脈内投与し乳汁への移行性を検討した。その結果、投与後 72 時間までの乳汁中放射能濃度は母体の血漿中濃度より低かった。よって本剤の乳汁中への放射能の移行は低いことが示唆された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

赤血球への移行性³⁾

国内第 I 相臨床試験において、2 サイクル以上投与された患者 (90mg/m² 3 例、130mg/m² 3 例) を用い、血球中白金濃度の推移を検討した。その結果、血球中白金濃度は、2 サイクル目の投与終了直前及び投与 3 週間後が 1 サイクル目と比較して有意に高値を示した。

1 サイクルと 2 サイクルの血球中白金濃度の比較

	時間 \ 投与量 (mg/m ²)	投与量 (mg/m ²)						検定 Paired t-test
		90	90	90	130	130	130	
血球中 白金濃度 (ng/mL)	1 サイクル 投与終了直前	1,320	877	1,140	1,320	1,460	1,880	P=0.0114
	2 サイクル 投与終了直前	1,290	1,410	1,580	1,690	1,820	2,610	
	1 サイクル 投与 3 週間後	445	591	415	563	691	565	P=0.0001
	2 サイクル 投与 3 週間後	691	781	754	874	1,040	939	

<参考>ラット単回投与時における組織内分布²⁶⁾

雄性ラット（各 n=3）に ¹⁴C-オキサリプラチン 7mg/kg を単回投与し、投与後の腫瘍組織分布を測定した。

各組織内の放射能濃度は皮膚、脳及び赤血球を除き投与後 15 分が最も高く、腎で最も高かった。その後、放射能濃度は徐々に低下したが、各組織の半減期 ($t_{1/2}$) は 130 時間以上と血漿の $t_{1/2}$ (約 36 時間) より長く、血漿に比べ消失は遅かった。

なお、血液、赤血球、及び脾臓では、投与後 504 時間においても高い放射能濃度が認められた。

雄性ラットに ¹⁴C-オキサリプラチン 7mg/kg を単回投与したときの組織内放射能濃度

組	織	組織内放射能濃度 (ng - eq./mL or g)					
		15 分	30 分	4 時間	24 時間	168 時間	504 時間
血	漿	4776.9	2399.8	1483.7	521.4	48.0	N. D.
血	液	9776.0	8112.1	8096.1	6682.1	5862.0	3478.2
赤	血球	14950.2	14647.9	14743.8	15174.0	14574.1	7133.4
	脳	283.5	160.2	148.0	371.9	75.6	59.4
下	垂体	4265.6	3785.9	2758.1	2259.3	622.9	388.7
眼	球	1664.8	1235.7	898.8	536.3	264.3	209.1
ハ	ーダ腺	3031.9	2204.8	1876.6	1231.9	336.5	222.7
甲	状腺	4801.0	4639.9	3936.0	2750.9	678.5	509.3
心	臓	2530.8	1983.1	1732.3	1281.3	488.5	303.9
	肺	5758.5	4709.8	4012.2	2451.7	1083.3	607.8
肝	臓	5356.8	4095.3	2862.8	1839.8	413.6	241.5
脾	臓	7472.3	6389.9	5329.9	4689.1	2434.4	2180.6
膵	臓	5059.1	3947.3	3141.9	1889.3	562.5	236.7
腎	臓	29639.4	15680.5	10517.7	5816.1	1850.2	697.6
副	腎	2930.0	2176.2	1972.5	1230.8	469.0	286.9
	胃	5210.6	3980.7	3578.8	2017.1	666.4	346.1
小	腸	7513.9	6979.9	4918.2	1552.6	344.0	193.1
大	腸	5970.9	3669.0	3228.2	1513.0	438.0	309.2
白	色脂肪	1215.8	720.1	617.9	532.9	90.4	72.1
褐	色脂肪	5058.3	4117.1	3080.5	1816.7	668.8	276.9
腸	間膜リンパ節	5683.6	3706.0	3165.0	2316.5	570.4	157.9
前	立腺	3466.5	1679.7	2554.4	931.2	273.2	224.6
精	巢	1406.4	827.4	576.3	426.1	162.1	113.8
精	巢上体	3077.7	2063.3	1759.1	1134.6	293.7	172.6
大	腿筋	2586.7	2330.8	2154.4	1773.3	482.8	247.8
皮	膚	7510.8	7660.9	5939.0	3577.0	1578.6	687.0
骨	髄	7597.6	6491.9	5095.3	3357.3	682.0	313.6

N. D. : not detected. 値は 3 匹の平均値を示す。

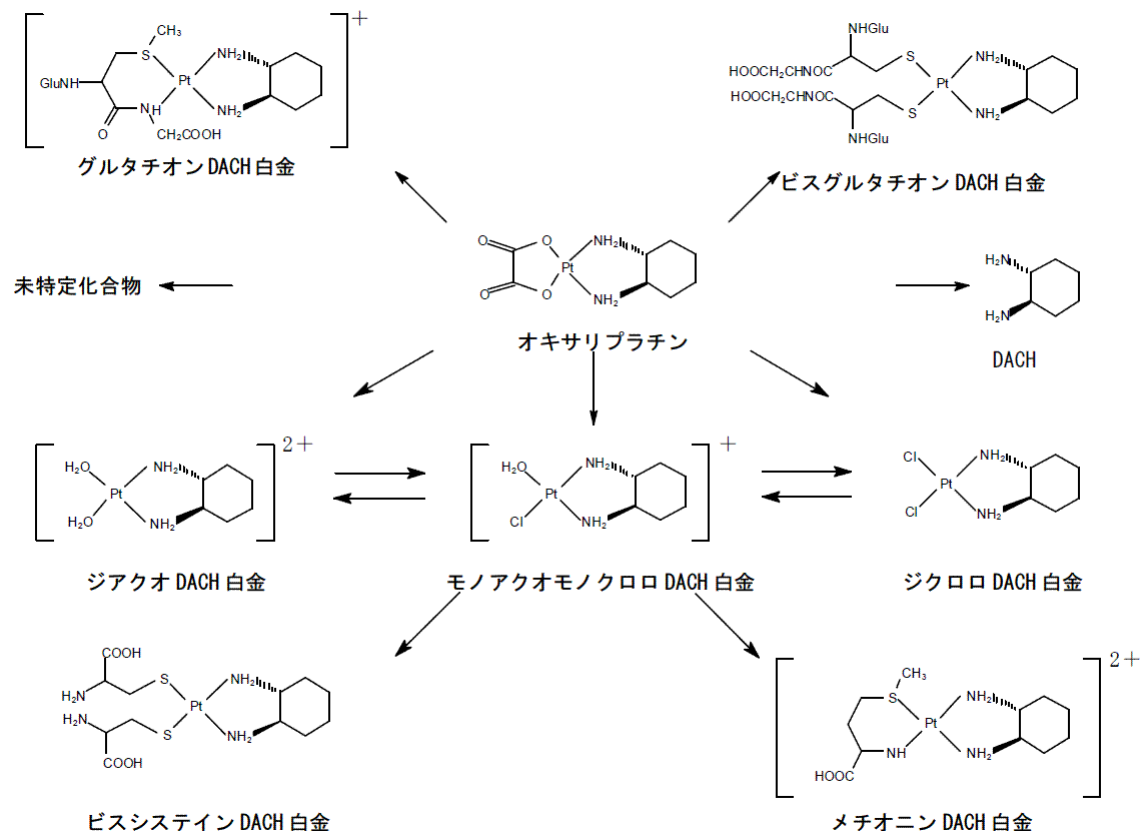
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{27) 28)}

生体内におけるオキサリプラチンの活性体変換は、非酵素的な物理化学的過程を経て起こる（生体内変換）。

ヒトにおいてオキサリプラチンの血漿中の主要な生体内変換体は、ジクロロ 1,2-ジアミノシクロヘキサン（DACH）白金、モノアクオモノクロロ DACH 白金及びジアクオ DACH 白金であった。

ヒト血漿及び尿中のオキサリプラチンの生体内変換体



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種²⁹⁾

ヒト肝ミクロソームを用いて、オキサリプラチンの各 CYP 分子種に対する影響について検討した。

CYP1A2、CYP2A6、CYP3A4、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 の酵素活性はわずかな阻害しか受けなかった。CYP2E1 は、阻害を受けなかった。

ヒト肝ミクロソームにおけるチトクロム P450 (CYP) 酵素活性に対する
オキサリプラチンの影響

分子種	残存活性 (%)	
	オキサリプラチン濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	
	25	250
CYP1A2	92.6	86.6
CYP2A6	88.5	90.2
CYP3A4	98.1	94.0
CYP2B6	78.7	78.2
CYP2C9	100.8	87.4
CYP2C19	100.0	91.3
CYP2D6	78.6	98.8
CYP2E1	108.0	102.9

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

静脈内投与のため該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

尿中排泄³⁾

固形癌患者 6 例にオキサリプラチン $130\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 時間単回静脈内投与した際の投与 24 時間後までの尿中排泄率は、全白金量の $33.9 \pm 8.8\%$ (平均±標準偏差) であった。

<参考>外国人²⁸⁾

外国で消化器癌患者 5 例にオキサリプラチン $130\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 時間点滴静脈内投与し、48 時間後にフルオロウラシル (5-FU) $300\text{mg}/\text{m}^2$ を 12 週間点滴静脈内投与した際の投与後 120 時間までの尿中排泄率及び糞中排泄率は、それぞれ全白金量の $53.8 \pm 9.1\%$ 及び $2.1 \pm 1.9\%$ (いずれも平均±標準偏差) であった。

7. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

〔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。

〔解説〕

- ・本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法との併用療法（FOLFOX4法）など他の抗悪性腫瘍剤との併用により、グレード3以上の好中球減少、下痢などの副作用の発現頻度・重篤度が増加する。好中球減少は、肺炎、敗血症などの細菌感染を併発し、死亡に至る例もある。また、下痢は、それに伴う電解質異常や血圧低下、感染の併発などで死亡に至る転帰をとる例があることから注意が必要である。
- ・【「VIII-5. 慎重投与内容とその理由」参照】
- ・【「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」参照】

〔警告〕

2. 本剤投与後数分以内の発疹、痒疹、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等を伴うショック、アナフィラキシー様反応が報告されているので、患者の状態を十分に観察し、過敏症状（気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等）が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。また、回復後は本剤を再投与しないこと（「重要な基本的注意」の項参照）。

〔解説〕

- ・重大な副作用としてショック及びアナフィラキシー様反応が報告されており、アレルギー防止目的の前処置を行っていても、再投与により再発する例も報告されている。
- ・ほとんどの場合、本剤投与中又は投与直後に発現している。
- ・本剤が繰り返し投与できていた患者でも、突然発現する場合がある。
- ・【「VIII-2. 禁忌内容とその理由」参照】
- ・【「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(5)」参照】

〔警告〕

3. 本剤はレボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法等との併用の場合に有用性が認められており、用法・用量を遵守すること。また、本併用療法において致死的な転帰に至る重篤な副作用があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

〔解説〕

- ・【「V-2. 用法及び用量」参照】
- ・【「VIII-8. 副作用 (1) 副作用の概要」参照】

2. 禁忌内容とその理由

〔禁忌 (次の患者には投与しないこと)〕

- (1) 機能障害を伴う重度の感覚異常又は知覚不全のある患者
〔末梢神経症状が増悪するおそれがある。〕

〔解説〕

- ・本剤の用量制限毒性である。
- ・承認時まで国内で実施した本剤単独による第II相臨床試験において、本剤投与前から存在した末梢神経症状 (間歇的な手指のしびれ) が増悪し、機能障害に至った1例の報告がある。
- ・【「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」参照】

〔禁忌 (次の患者には投与しないこと)〕

- (2) 本剤の成分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

〔解説〕

- ・他の白金錯体系抗悪性腫瘍剤 (シスプラチン、カルボプラチンなど) に対する既往のある患者において、本剤でもアレルギーを呈したとの報告がある。
- ・【「VIII-1. 警告内容とその理由」参照】
- ・【「VIII-8. 副作用 (1) 副作用の概要」参照】

〔禁忌 (次の患者には投与しないこと)〕

- (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)

〔解説〕

- ・非臨床試験 (ラット) において、着床期胚に対する致死作用及び胎児の発育遅滞が報告されている (【「IX-2. 毒性試験 (3) 生殖発生毒性試験」参照】)。
- ・【「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」参照】

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 骨髄機能抑制のある患者

〔骨髄機能抑制が増悪するおそれがある。〕

〔解説〕

- ・本剤単独投与では骨髄抑制は比較的弱いとされているが、ホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法（FOLFOX4 法）など他の抗悪性腫瘍剤との併用により、発現頻度、重篤度が増す。
- ・【「VIII-1. 警告内容とその理由」参照】
- ・【「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」参照】

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(2) 感覚異常又は知覚不全のある患者

〔末梢神経症状が増悪するおそれがある。〕

〔解説〕

- ・本剤による末梢神経症状は、通常、可逆的であり、日常生活には支障を来さない場合が多いが、症状がある場合には、治療の延期や減量等の対応が必要となる。
- ・【「VIII-2. 禁忌内容とその理由」参照】
- ・【「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」参照】
- ・【「VIII-8. 副作用(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照】

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(3) 重篤な腎機能障害のある患者

〔腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕

〔解説〕

- ・本剤は腎排泄型の薬剤である。
- ・腎機能が低下した患者では、本剤のクリアランスが低下することが報告されている（【「VII-1. 血中濃度の推移・測定法」参照】）。
- ・現時点では、腎機能低下症例に対する本剤の適正な減量基準は確立されていない。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(4) 心疾患を有する患者

[心疾患が増悪するおそれがある。]

[解説]

- ・非臨床試験で心筋壊死やQT/QTc延長が認められている（【Ⅸ-1. 薬理試験】参照）。
- ・本剤との因果関係は不明であるが、外国において、心筋梗塞、狭心症、急性心不全、房室ブロック、心室細動、心室頻拍などの心血管系障害が報告されている。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(5) 感染症を合併している患者

[本剤の骨髄機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。]

[解説]

- ・【Ⅷ-1. 警告内容とその理由】参照
- ・【Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法】参照

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(6) 水痘患者

[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]

[解説]

- ・抗悪性腫瘍剤に共通の注意事項として記載した。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

[解説]

- ・【Ⅷ-9. 高齢者への投与】参照

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(8) 小児（「小児等への投与」の項参照）

[解説]

- ・【Ⅷ-11. 小児等への投与】参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 手、足や口唇周囲部等の**感覚異常又は知覚不全（末梢神経症状）**が、本剤の投与直後からほとんど全例にあらわれる。また、**咽頭喉頭の絞扼感（咽頭喉頭感覚異常）**があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。患者に対しては、これらの**末梢神経症状、咽頭喉頭感覚異常**は、特に低温又は冷たいものへの曝露により誘発又は悪化すること、多くは本剤の投与毎にあらわれるが休薬により回復する場合が多いことを十分に説明するとともに、冷たい飲み物や氷の使用を避け、低温時には皮膚を露出しないよう指導すること。

〔解説〕

(1) 末梢神経症状について

- ・本剤の用量制限毒性である。ホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用による影響はほとんどないと考えられている。
- ・国内で実施した臨床試験では、末梢神経症状の評価は、症状の発現期間の長さで分類する DEB-NTC (Neurotoxicity Criteria of DEBIOPHARM) のグレードを用いた（【Ⅷ-8. 副作用 (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧】参照）。
- ・承認時までに国内で実施した臨床試験では、全例に観察された。
- ・本剤による末梢神経症状は、通常、可逆的であり、致命的なものではないが、治療が長期になるに従い本剤の累積投与量が増大すると、回復が遅延し、化学療法中止・終了後数年を経過しても末梢神経症状が残る場合もある。
- ・本剤の末梢神経症状は、2つのタイプ（急性、持続性）に分類される。
 - ①本剤投与直後から 1～2 日以内に生じ、14 日以内に回復する急性の感覚症状を呈し、日常生活には支障を来さないもの。
 - ②14 日以上持続し、進行性の感覚障害、感覚鈍麻、体性知覚の消失などを伴い、日常生活に支障を来す持続性のもの（【Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置 (2)】参照）。
- ・症状の種類としては、しびれ、刺すような痛み、疼痛、感覚不全、感覚異常などで、症状が生じる範囲は四肢遠位、大腿、臀部、上肢、眼、顎、喉、口、歯肉、口唇、舌などで、四肢及び末梢領域全体におよび、顎の疼痛を伴う萎縮や、構音障害、眼球の痛みという形で生じることもある（【Ⅷ-8. 副作用 (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧】参照）。
- ・症状は、寒冷（飲食物、あるいは氷などの物体を含む）との接触により誘発又は増悪する。
- ・がん化学療法における支持療法として、口内炎予防あるいは口内炎による疼痛緩和目的で氷片を口腔内に含むことがあるが、本剤を用いた化学療法を行う場合には、この処置を避ける必要がある。

(2) 咽喉頭の感覚異常について

- ・外国で実施された臨床試験では、本剤投与直後に約1～2%で認められている。
- ・本症状は、呼吸困難、嚥下困難、胸部圧迫感などとして自覚される。この他に、顎の痙攣、舌感覚異常、構語障害、胸の圧迫感などの自覚症状が認められることもある。他覚的な呼吸障害（チアノーゼや低酸素症）、あるいは気管支痙攣（上気道及び下気道の喘鳴）などは伴わない。
- ・本症状は、投与時間を延長させることにより、発現頻度が低下するといわれている。

重要な基本的注意

- (2) 末梢神経症状の悪化や回復遅延が認められると、手、足等がしびれて文字を書きにくい、ボタンをかけにくい、飲み込みにくい、歩きにくい等の**感覚性の機能障害**（外国では累積投与量850mg/m²で10%、1,020mg/m²で20%に認められたと報告されている）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、感覚性の機能障害があらわれた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。

〔解説〕

- ・【「Ⅷ-8-(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照】

重要な基本的注意

- (3) **骨髄機能抑制等**の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、定期的に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）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。

〔解説〕

- ・【「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」参照】
- ・【「Ⅷ-8. 副作用」参照】

重要な基本的注意

- (4) 腎障害患者では、本剤の限外ろ過血漿中白金のクリアランスが減少するが、限外ろ過血漿中白金濃度と臨床における安全性及び有効性との薬力学的関係は明確ではない。このため腎障害のある患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行い、発現する副作用に対して適切な処置を行うこと。

〔解説〕

- ・【「Ⅷ-1. 血中濃度の推移・測定法」参照】
- ・【「Ⅷ-5. 慎重投与内容とその理由」参照】

重要な基本的注意

- (5) 気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等の**重篤な過敏症状**があらわれることがあり、重篤な過敏症状は本剤を複数回投与した後に発現する場合や、本剤の投与から数時間後に発現する場合があるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに中止し適切な処置を行うこと³⁰⁾³¹⁾。

〔解説〕

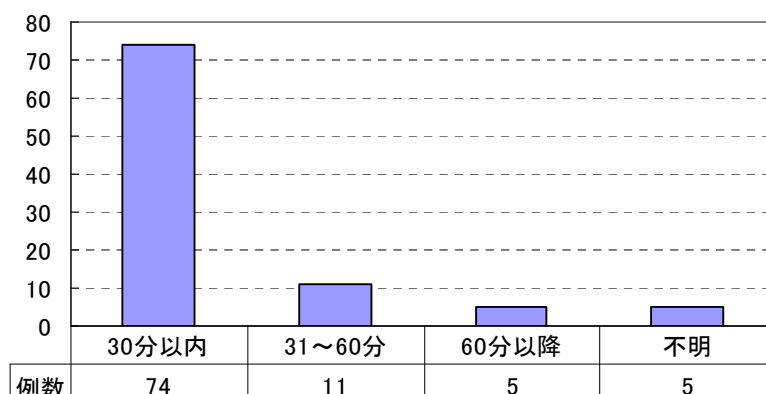
- ・【「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」参照】
- ・【「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」参照】

＜参考＞アナフィラキシー発現までの時間並びに発現サイクル数について

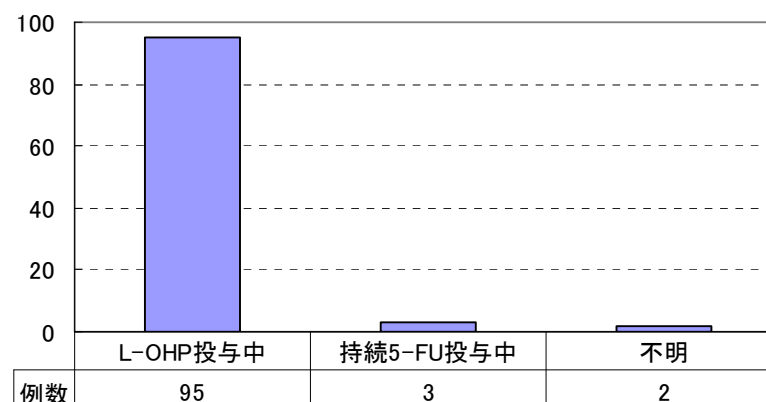
(1) 国内症例における本剤投与開始からアナフィラキシー発現までの時間¹⁵⁾

使用成績調査（調査実施期間：2005年4月6日から2008年3月31日）の4,998例を対象に、アナフィラキシー発現100例について集計した。アナフィラキシーは、ほとんどの症例（95例）で本剤投与中に発現していた。しかし、持続5-FU投与中に発現していた症例も3例あり、不明は2例であった。

本剤投与中の発現時期は、投与開始後30分以内の症例が74例と大部分を占めていた。アナフィラキシーの発現は、投与中、特に投与開始後30分以内に発現するリスクが高いと考えられたが、30分以降に発現していた症例も16例認められた。



治療中のアナフィラキシー発現時期



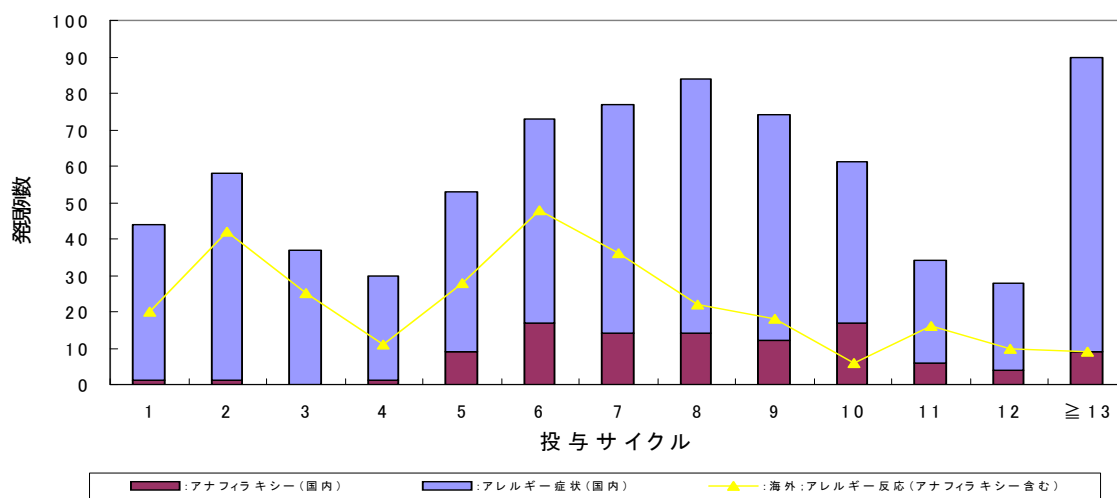
L-OHP投与中のアナフィラキシー発現時期

(2) アレルギー症状の発現サイクルについて

海外における発現サイクルは、1999年6月から2004年5月までにライセンス元の Debiopharm 社から入手した情報から、アナフィラキシーあるいはアレルギーに関する報告（計433例）を抽出し、発現サイクルを確認できた291例について、発現サイクルを集計した。

国内における発現サイクルは、使用成績調査（調査実施期間：2005年4月6日から2008年3月31日）の4,998例を対象に、アナフィラキシー（100例）及びアレルギー症状（445例）についてそれぞれ集計した。

アレルギー症状発現サイクルの中央値（最小値－最大値）は、国内7サイクル（1－27）、海外6サイクル（1－21）で、国内及び海外で同様の傾向を示していた。



重要な基本的注意

(6) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

〔解説〕

・【「Ⅷ-5. 慎重投与内容とその理由」参照】

重要な基本的注意

(7) 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。

〔解説〕

- ・本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法（FOLFOX4 法）との併用により発現頻度、重篤度が増加する傾向がある。
- ・悪心及び嘔吐は、5-HT₃受容体拮抗剤やステロイドなどの使用により大部分の症例で対応可能である。

<参考>悪心及び嘔吐に対する National Comprehensive cancer network (NCCN) ガイドライン

National Comprehensive cancer network (NCCN : <http://www.nccn.org/>) のガイドラインでは、抗悪性腫瘍剤を悪心及び嘔吐の発現リスクに応じて最も弱いレベル1から最も強いレベル5に分類し、それに応じた処置の指針が示されている。

本剤による嘔吐のリスクはレベル3に分類され、その発現頻度は30～60%とされている。本ガイドラインでは、本剤のようにレベル3の嘔吐毒性を有する薬剤は、毎回の抗悪性腫瘍剤投与前にデキサメタゾン及び5-HT₃受容体拮抗剤を投与し、抗悪性腫瘍剤投与後2～4日はデキサメタゾンあるいは5-HT₃受容体拮抗剤あるいはメトクロプラミドを投与するよう推奨されている。

重要な基本的注意

(8) 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。

〔解説〕

・他の白金錯体系抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）の添付文書を参考に記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない。

(2) 併用注意とその理由

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
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等を増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて減量するか又は投与間隔を延長する。	併用により殺細胞作用が増強される。

〔解説〕

- ・本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法（FOLFOX4法）との併用により、副作用の発現頻度、重篤度が増す傾向がある。
- ・一般に2剤以上の抗悪性腫瘍剤の併用療法や抗悪性腫瘍剤と放射線療法の併用療法においては、相加・相乗効果により副作用が増強することが知られている。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用発生状況の概要 ²¹⁾³⁰⁾³²⁾

【外国臨床試験 (FOLFOX4 法)】

米国では、化学療法未治療例及び化学療法既治療例の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験が実施された ⁶⁾⁷⁾¹⁰⁾。これらの試験において、本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法 (FOLFOX4 法) の投与群では、投与後 30 日以内に化学療法未治療例では全投与症例 259 例中 8 例 (本治療との因果関係の有無を問わないものも含む)、化学療法既治療例では全投与症例 150 例中 3 例 (本治療との因果関係が否定できないもの) の死亡例がそれぞれ認められた。また、欧州における化学療法未治療の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験 ⁸⁾ において、FOLFOX4 投与群では本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例 209 例中 1 例に認められた。

FOLFOX4 投与群における安全性評価症例 618 例中、認められた主な有害事象、副作用は次表のとおりであった。

種 類	第Ⅲ相臨床試験における主な有害事象、副作用の発現頻度 (618 例対象)		
	化学療法未治療例 (米国) (259 例対象 ^{注1)})	化学療法未治療例 (欧州) (209 例対象 ^{注2)})	化学療法既治療例 (米国) (150 例対象 ^{注1)})
血液			
白血球減少	85% (2,000/mm ³ 未満のもの20%)	—	76% (2,000/mm ³ 未満のもの19%)
好中球減少	81% (1,000/mm ³ 未満のもの53%)	70.3% (1,000/mm ³ 未満のもの41.6%)	73% (1,000/mm ³ 未満のもの44%)
ヘモグロビン減少 (貧血)	27%	86.6%	81%
血小板減少	71% (5万/mm ³ 未満のもの5%)	76.1% (5万/mm ³ 未満のもの2.4%)	64% (5万/mm ³ 未満のもの4%)
消化器			
下痢	56%	58.9%	67%
悪心	71%	72.2%	65%
嘔吐	41%	54.1%	40%
食欲不振	35%	—	29%
口内炎	38%	43.5% (粘膜の炎症)	37%
便秘	32%	—	32%
腹痛	29%	—	33%
肝臓			
AST (GOT) 上昇	17%	—	47%
ALT (GPT) 上昇	6%	—	31%
総ビリルビン上昇	6%	—	13%
精神神経系			
末梢神経症状	82% (機能障害に至ったもの19%)	67.9% (機能障害に至ったもの18.2%)	74% (機能障害に至ったもの7%)
その他			
疲労	70%	—	68%
咳	35%	—	19%
脱毛	38%	17.7%	7%

注1) 米国添付文書より引用した (有害事象について記載)。

注2) 文献より引用した (副作用について記載)。

—: 文献に記載なし

【外国臨床試験（FOLF0X4法 術後補助化学療法）】

欧州などでは、原発巣治癒切除後の Stage II 又は III の結腸癌を対象とした第 III 相臨床試験が実施された^{1) 2) 6)}。この試験において、本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法 (FOLF0X4 法) の投与群では、投与後 28 日以内に安全性評価症例 1, 108 例中 6 例 (本治療との因果関係の有無を問わない) の死亡例が認められた。

FOLF0X4 投与群における安全性評価症例 1, 108 例中、認められた主な有害事象は次表のとおりであった。

種 類	第 III 相臨床試験（術後補助化学療法、欧州など）における 主な有害事象の発現頻度（1, 108 例対象 ^{注1)} ）
血液 好中球減少	79% (1, 000/mm ³ 未満のもの41%)
ヘモグロビン減少（貧血） 血小板減少	76% 77% (5万/mm ³ 未満のもの2%)
消化器 下痢 悪心 嘔吐 食欲不振 口内炎 便秘 腹痛	56% 74% 47% 13% 42% 22% 18%
肝臓 AST (GOT) 上昇 ALT (GPT) 上昇 ALP 上昇 総ビリルビン上昇	57% (トランスアミナーゼ上昇として) 42% 20%
精神神経系 末梢神経症状	92% (機能障害に至ったもの12%)
その他 疲労 脱毛	44% 30%

注1) 米国添付文書より引用した（有害事象について記載）。

【承認時までの国内単独投与臨床試験】

単独投与による第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験における安全性評価症例 66 例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

【承認時までの国内併用投与臨床試験（本剤とレボホリナート及びフルオロウラシル（急速静脈内投与法）との併用療法）】

併用第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（本剤 85mg/m²を第 1、15 日に、フルオロウラシル 400mg/m²～500mg/m²（急速静脈内投与法）及びレボホリナート 250mg/m²を第 1、8、15 日に投与し、13 日間休薬する）における安全性評価症例 18 例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

種 類	主な副作用の発現頻度		
	第Ⅰ相臨床試験 （単独投与） （9 例対象）	第Ⅱ相臨床試験 （単独投与） （57 例対象）	併用第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 （併用療法） （18 例対象）
血液			
白血球減少	44.4% (2,000/mm ³ 未満のもの0%)	43.9% (2,000/mm ³ 未満のもの1.8%)	55.6% (2,000/mm ³ 未満のもの0%)
好中球減少	22.2% (1,000/mm ³ 未満のもの11.1%)	38.6% (1,000/mm ³ 未満のもの3.5%)	83.3% (1,000/mm ³ 未満のもの22.2%)
ヘモグロビン減少（貧血）	22.2%	33.3%	22.2%
血小板減少	22.2% (5万/mm ³ 未満のもの0%)	50.9% (5万/mm ³ 未満のもの12.3%)	77.8% (5万/mm ³ 未満のもの11.1%)
消化器			
下痢	44.4%	38.6%	55.6%
悪心 ^{注1)}	77.8%	78.9%	77.8%
嘔吐 ^{注1)}	44.4%	61.4%	66.7%
食欲不振	88.9%	89.5%	94.4%
肝臓			
AST(GOT)上昇	0%	49.1%	55.6%
ALT(GPT)上昇	11.1%	31.6%	61.1%
ALP上昇	0%	28.1%	27.8%
精神神経系			
末梢神経症状	100% (機能障害に至ったもの0%)	100% (機能障害に至ったもの0%)	100% (機能障害に至ったもの0%)
その他			
疲労	11.1%	49.1%	55.6%
注射部位反応	55.6%	24.6%	77.8%
発熱	33.3%	15.8%	16.7%
総蛋白減少	33.3%	8.8%	22.2%

注1) 5-HT₃受容体拮抗剤の前処置あり。

【承認時までの国内併用投与臨床試験 (XELOX法及びXELOX法とベバシズマブ併用療法)】¹²⁾

第 I / II 相臨床試験 (XELOX 法: 本剤 130mg/m² を第 1 日に点滴投与し、カペシタビン 1,000mg/m² を 1 日 2 回 14 日間連日経口投与し、3 週間を 1 サイクルとする。XELOX 法とベバシズマブ併用療法: ベバシズマブ 7.5mg/kg、本剤 130mg/m² を第 1 日に点滴投与し、カペシタビン 1,000mg/m² を 1 日 2 回 14 日間連日経口投与し、3 週間を 1 サイクルとする。) における安全性評価症例 64 例^{注 1)} 中、認められた主な副作用は、末梢神経症状 60 例 (93.8%)、食欲不振 57 例 (89.1%)、疲労 52 例 (81.3%)、悪心 49 例 (76.6%)、手足症候群 49 例 (76.6%)、色素沈着 38 例 (59.4%)、下痢 36 例 (56.3%)、口内炎 35 例 (54.7%)、好中球減少 33 例 (51.6%) 等であった。

注 1) XELOX 法 6 例と XELOX 法とベバシズマブ併用療法 58 例を集計した。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

副作用発現頻度は、承認時までの国内の単独投与臨床試験（66例）、国内のFOLFOX4法等での併用投与臨床試験（18例）及び市販後の承認条件に基づく使用成績調査（調査実施期間：平成17年4月～平成20年3月、集計対象例数：4,998例）、国内のXELOX法及びXELOX法とベバシズマブ併用療法（XELOX法+BV）での臨床試験（64例）の結果から記載した。なお、FOLFOX4法等での外国で実施された第Ⅲ相臨床試験のみで発現した有害事象、市販後の自発報告で報告された副作用及び国内では報告されていないが外国添付文書に記載のある副作用は、頻度不明として記載した。

〔解説〕

副作用発現頻度の詳細については、「Ⅷ-8. 副作用(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示した。

①末梢神経症状

手、足や口唇周囲部の感覚異常又は知覚不全（末梢神経症状：単独投与時 100%、FOLFOX4法等投与時 46%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時 94%）、咽頭喉頭の絞扼感（咽頭喉頭感覚異常：単独投与時 頻度不明、FOLFOX4法等投与時 12%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時 8%）があらわれるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

末梢神経症状の悪化や回復遅延が認められると、手、足等がしびれて文字を書きにくい、ボタンをかけにくい、飲み込みにくい、歩きにくい等の感覚性の機能障害（単独投与時 頻度不明、FOLFOX4法等投与時 1.3%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時 頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、感覚性の機能障害があらわれた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。

〔解説〕

- ・【Ⅷ-6. 重要な基本的注意(1)(2)】参照】

②ショック、アナフィラキシー様症状

発疹、瘙痒、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等を伴うショック（単独投与時 頻度不明、FOLFOX4等投与時 0.9%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時 頻度不明）、アナフィラキシー様症状（単独投与時 頻度不明、FOLFOX4法等投与時 1.2%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時 頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、過敏症状（気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等）が認められた場合には、投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。

〔解説〕

- ・【Ⅷ-1. 警告 2.】参照】

③間質性肺炎、肺線維症

間質性肺炎（単独投与時 頻度不明、FOLFOX4 法等投与時 0.2%、XELOX 法及び XELOX 法+BV 投与時 頻度不明）、肺線維症（単独投与時 頻度不明、FOLFOX4 法等投与時 0.1%、XELOX 法及び XELOX 法+BV 投与時 頻度不明）があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、胸部 X 線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

〔解説〕

本剤投与後の間質性肺炎、肺臓炎、肺線維症（以下、「間質性肺炎等」）は、発現頻度は低いものの報告があり、間質性肺炎等の発現時に認められた主な臨床症状は、呼吸困難・呼吸不全、発熱、咳嗽、疲労・全身倦怠感等が多く認められた。間質性肺炎等の発現を早期に発見するために、これら臨床症状の有無を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、胸部X線、CT検査等の胸部画像検査、KL-6、SP-D、SP-Aなどのマーカーを含めた臨床検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与（重症例ではステロイドパルス療法）等の適切な処置を速やかに行うこと。

④骨髓機能抑制

汎血球減少（頻度不明）、血小板減少（単独投与時 47%、FOLFOX4 法等投与時 34%、XELOX 法及び XELOX 法+BV 投与 23%）、白血球減少（単独投与時 44%、FOLFOX4 法等投与時 49%、XELOX 法及び XELOX 法+BV 投与時 14%）、好中球減少（単独投与時 36%、FOLFOX4 法等投与時 43%、XELOX 法及び XELOX 法+BV 投与時 52%）、貧血（ヘモグロビン減少：単独投与時 32%、FOLFOX4 法等投与時 27%、XELOX 法及び XELOX 法+BV 投与時 5%）があらわれることがあるので、定期的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。

〔解説〕

・【Ⅷ-6. 重要な基本的注意(3)】参照】

⑤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（単独投与時 頻度不明、FOLFOX4 法等投与時 0.02%、XELOX 法及び XELOX 法+BV 投与時 頻度不明）があらわれることがあるので、定期的に血液検査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。

〔解説〕

海外の添付文書⁶⁾に記載されており、国内においても使用成績調査4,998例中1例に溶血性尿毒症症候群が報告されている。溶血性尿毒症症候群は腎糸球体及び小動脈中にフィブリン様の物質を生じ、腎不全を生ずる症候群であるが、同時に血小板数の低下、微小血管症性溶血性貧血（MHA:microangiopathic hemolytic anemia）を呈する。また、本剤の類薬であるシスプラチン等の添付文書記載状況にあわせて、主徴並びに定期的な検査（血液検査及び腎機能検査）の施行について追記した。

⑥薬剤誘発性血小板減少症

免疫学的機序を介した血小板減少症（頻度不明）があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の症状を十分に観察し、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。

〔解説〕

海外の添付文書⁶⁾³³⁾に記載されており、国内においても報告されている。

⑦溶血性貧血

免疫学的機序を介したクームス試験陽性の溶血性貧血（頻度不明）があらわれることがあるので、黄疸等の症状を十分に観察し、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。

〔解説〕

海外の添付文書⁶⁾³³⁾に記載されており、国内においても報告されている。

⑧視野欠損、視野障害、視神経炎、視力低下

視野欠損（単独投与時 1.5%、FOLFOX4 法等投与時 0.02%、XELOX 法及び XELOX 法+BV 投与時 頻度不明）、視野障害（頻度不明）、視神経炎（頻度不明）、視力低下（単独投与時 頻度不明、FOLFOX4 法等投与時 0.02%、XELOX 法及び XELOX 法+BV 投与時 頻度不明）等の視覚障害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、適切な処置を行うこと。

〔解説〕

海外の添付文書⁶⁾に記載されており、国内においても視野欠損や視力低下が報告されている。

⑨血栓塞栓症

血栓塞栓症（単独投与時 頻度不明、FOLFOX4 法等投与時 頻度不明^{注1)}、XELOX 法及び XELOX 法+BV 投与時 3%）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、適切な処置を行うこと。

注1) 化学療法既治療例を対象とした米国の第Ⅲ相臨床試験においては9%であった。

〔解説〕

海外の添付文書⁶⁾に記載されており、国内臨床試験においても報告されている。

⑩心室性不整脈、心筋梗塞

心室性不整脈（頻度不明）、心筋梗塞（頻度不明）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、適切な処置を行うこと。

〔解説〕

- ・【「Ⅷ-5. 慎重投与内容とその理由 (4) 心疾患を有する患者」参照】
- ・【「Ⅷ-15. その他の注意 (2)」参照】

⑪肝静脈閉塞症

肝静脈閉塞症（VOD：頻度不明）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。

〔解説〕

海外の添付文書⁶⁾において、類洞変性、類洞周囲線維症などとともに肝静脈閉塞症が記載されている。肝静脈閉塞症（VOD：Veno-Occlusive Disease of the liver）は、肝臓の微小静脈の閉塞とその周囲の肝細胞の壊死をきたす疾患で、黄疸、有痛性肝腫大、腹水あるいは原因不明の体重増加を主徴とし、最も初期の症状は、肝腫と肝の圧痛及び体重増加とされている。化学療法や放射線による肝内細静脈や類洞の内皮細胞障害に伴って凝固系の活性化が起こり、血栓性静脈閉塞をきたすと考えられている。現在適切な治療法、予防法は確立されていない。

⑫急性腎不全

間質性腎炎（頻度不明）、尿細管壊死（頻度不明）等により、急性腎不全（頻度不明）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、腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン値等）に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。

〔解説〕

国内において、重篤な副作用として、腎不全・急性腎不全、腎障害、尿閉、クレアチニン増加、BUN増加が報告されている。腎障害の原因は不明だが、同時期に敗血症性ショック等の重症感染症、DIC、原病に伴う水腎症、脱水、心不全等を認めた腎前性腎不全が疑われる症例が多い。また、米国において、急性尿細管壊死、急性間質性腎炎等の腎実質病変の症例報告に基づき、添付文書⁶⁾に「腎障害:急性腎不全に至る急性尿細管間質性腎炎」が追記された（2007年1月）。

⑬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）（頻度不明）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。

〔解説〕

国内において報告されており、本剤の類薬であるシスプラチン等の添付文書記載状況も考慮し、追記した。

⑭高アンモニア血症

意識障害を伴う高アンモニア血症（頻度不明）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、適切な処置を行うこと。

〔解説〕

国内において報告されている。

(3) その他の副作用

①単独投与時

次表の副作用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、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種 類	副作用発現頻度 ^{注1)}		
	10%以上	5~10%未満	5%未満
精 神 神 経 系	頭痛	味覚異常	めまい、頭重感、不随意性筋収縮、足指のしびれ感、不眠
消 化 器	食欲不振(89.4%)、悪心 ^{注2)} (78.8%)、嘔吐 ^{注2)} (59.1%)、下痢(39.4%)、便秘	腹痛	腹部膨満感、下腹部痛、腸閉塞、腸内ガス、腹水、心窩部不快感、胃部不快感、胃重圧感、胃痛、胃炎、しゃっくり、口内炎、歯の異常
腎 臓	尿沈渣異常、蛋白尿	クレアチニン上昇、BUN 上昇、尿ウロビリノーゲン異常、尿糖	側腹部痛、尿量減少
肝 臓	AST(GOT)上昇(42.4%)、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇		
血 液 循 環 器			白血球増加、血小板増加
呼 吸 器			血圧低下、血圧上昇、上室性不整脈
電 解 質	血清ナトリウム、カリウムの異常	血清クロール、カルシウムの異常	呼吸困難、咳嗽、息切れ
眼			流涙、涙道閉塞、眼の異常感、眼の痒痒感、眼球周囲痛
皮 膚			脱毛、皮下出血、顔面痒痒症、顔面潮紅、顔面のほてり
過 敏 症		発疹	
投 与 部 位	注射部位反応		血管痛、血管炎、注射部位血管外漏出
そ の 他	疲労(43.9%)、発熱、アルブミン減少、CRP 上昇、総蛋白減少		胸部異常感、胸部不快感、胸部圧迫感、胸痛、下肢異常感、下肢浮腫、悪寒、戦慄、感冒、尿路感染、腰痛、下腿痛、体重減少、鼻汁

注1) 承認時までの国内単独投与臨床試験(66例)の結果により記載した。発現率が30%以上の症状には発現率を記載した。

注2) 処置として制吐剤等の投与を行う。

②併用投与時（FOLF0X4 法等）

本剤とレボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法との併用療法(FOLF0X4 法等) の場合、あるいは本剤とレボホリナート及びフルオロウラシルの急速静脈内投与法との併用療法の場合において、次表の有害事象、副作用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、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種 類	有害事象、副作用発現頻度 ^{注1)}			
	10%以上	5~10% 未満	5%未満	頻度不明
精神神経系			頭痛、味覚異常、不眠、不安、うつ病、回転性眩暈、傾眠、難聴、めまい、頭重感	浮動性めまい、深部腱反射欠損、神経痛、不全失語症、失神、失調、神経過敏、不随意性筋収縮、レルミット徴候、構語障害、脳神経麻痺、線維束攣縮、筋骨格硬直（硬直、こわばり）、振戦
消化器	悪心 ^{注2)} (42%)、下痢、嘔吐 ^{注2)} 、口内炎	食欲不振	粘膜の炎症、腹痛、便秘、鼓腸、胃腸障害、しゃっくり、肛門周囲痛、口内乾燥、腹水、腸閉塞、歯肉炎、腹部膨満感、大腸炎、膵炎、腹部不快感、心窩部不快感、上腹部痛、下腹部痛、胃部不快感、胃痛、胃炎	消化不良、胃食道逆流性疾患、直腸出血、メレナ、直腸炎、しぶり腹
腎 臓			頻尿、血尿、クレアチニン上昇、腎機能障害、尿糖、尿沈渣異常、尿ウロビリノーゲン異常、蛋白尿、BUN 上昇、側腹部痛	排尿困難、尿失禁
肝 臓	AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇		ビリルビン上昇、ALP 上昇、LDH 上昇	γ-GTP 上昇
血 液			プロトロンビン時間延長、白血球増加	発熱性好中球減少症、白血球分画の変動
循環器			低血圧、高血圧	頻脈、ほてり、血管障害、動悸
呼吸器			咳嗽、鼻出血、呼吸困難、咽頭炎、低酸素症、喀血、息切れ	上気道感染、肺障害、鼻咽頭炎、発声障害（嗄声）
電 解 質			血清カリウムの異常、血清ナトリウムの異常、血清カルシウムの異常、血清クロールの異常	
眼			流涙、視覚障害、結膜炎	涙器障害
皮 膚			脱毛、手足症候群、潮紅、多汗、寝汗、色素沈着、口唇炎、顔面潮紅、顔面のほてり	皮膚障害、皮膚乾燥、爪の障害、色素変化、紫斑、皮下出血、皮膚剥脱
過 敏 症			発疹、鼻炎、アレルギー性鼻炎、痒痒症、蕁麻疹、紅斑、気管支痙攣	紅斑性皮疹、血管浮腫

種類	有害事象、副作用発現頻度 ^{注1)}			
	10%以上	5~10%未満	5%未満	頻度不明
投与部位			注射部位反応、注射部位血管外漏出、血管痛、血管炎	
その他		倦怠感	疲労、疼痛、発熱、体重減少、浮腫、背部痛、高血糖、筋痛、感染、関節痛、胸痛、脱水、悪寒、アルブミン減少、カテーテル関連感染、出血、筋脱力、代謝性アシドーシス、熱感、総蛋白減少、CRP 上昇、胸部異常感、胸部不快感、胸部圧迫感、下肢浮腫、感冒、尿路感染、腰痛、鼻汁	末梢性浮腫、代謝障害、骨痛、腔出血、戦慄、コレステロール上昇、アミラーゼ上昇、耳鳴、CK (CPK) 上昇

注1) 発現頻度は、承認時までの国内の併用投与臨床試験（18例）及び市販後の承認条件に基づく使用成績調査（調査実施期間：平成17年4月～平成20年3月、集計対象例数：4,998例）の結果により記載した。なお、外国で実施された第Ⅲ相臨床試験のみで発現した有害事象、市販後の自発報告で報告された副作用及び国内では報告されていないが外国添付文書に記載のある副作用は、頻度不明として記載した。

発現率が30%以上の症状には発現率を記載した。

注2) 処置として制吐剤等の投与を行う。

③併用投与時（XELOX 法及び XELOX 法とベバシズマブ併用療法）

XELOX 法及び XELOX 法とベバシズマブ併用療法の場合において、次表の副作用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、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	副作用の発現頻度 ^{注1)}	
	10%以上	10%未満
精神神経系	味覚異常(39%)、神経痛(34%)、頭痛	浮動性めまい、不眠
消化器	食欲不振(89%)、悪心(77%)、下痢(56%)、口内炎(55%)、嘔吐(42%)、便秘、腹痛、歯肉炎、しゃっくり	胃部不快感、下腹部痛、歯周病、歯痛、歯肉出血、上腹部痛、齲歯
腎臓	蛋白尿	血尿、膀胱炎
肝臓	AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、ビリルビン上昇	
循環器	高血圧	
呼吸器	鼻出血(38%)、鼻咽頭炎	発声障害、咽頭炎、上気道感染、鼻粘膜障害
皮膚	手足症候群(77%)、色素沈着(59%)	爪の障害、口唇炎、脱毛、爪囲炎、潮紅、皮膚乾燥
過敏症	発疹(31%)、薬物過敏症	蕁麻疹
投与部位	注射部位反応(疼痛等)	
その他	疲労(81%)、発熱	鼻汁、背部痛、体重減少、倦怠感、胸部不快感、脱水、殿部痛、四肢痛

注1) 承認時までの国内のXELOX法及びXELOX法とベバシズマブ併用療法での臨床試験¹⁴⁾（64例）の結果により記載した。発現率が30%以上の症状には発現率を記載した。

〔解説〕

J019380試験成績に基づき記載した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 末梢神経症状

① 国内で実施された本剤単独による第Ⅱ相臨床試験

本試験では、末梢神経症状の評価には、症状の発現期間の長さでグレードを分類する DEB-NTC (Neurotoxicity Criteria of DEBIOPHARM) を用いた。

DEB-NTC			
グレード			
0	1	2	3
症状なし。	末梢神経症状*1の発現。但し、7日未満で消失。	7日以上持続する末梢神経症状*1。但し、機能障害はない。	機能障害*2の発現。

*1：指先、口唇・頬・咽頭・咽喉部のしびれ感、咽頭部の絞扼感とそれに関連する呼吸困難感や嚥下困難感などの末梢感覚あるいは知覚の異常。これらの症状は冷たいものに接触することによって発現・増強されることがある。なお、症状は一般的に無処置で消失・改善する。

*2：手先がしびれてボタン掛けが全くできない、足先がしびれて歩行できない、喉がしびれて飲食ができないなど。

ア. 症状及び部位別発現率

DEB-NTC では、症状の内容による分類はされていない。よって、国内第Ⅱ相臨床試験では、末梢神経症状を以下に示した5種類に分類し、検討した。

末梢神経症状の症状

- ・ものに触れた時などの末梢感覚異常、違和感
(冷たいものを飲んだり、冷たいものに触れる等により生じる、一過性の知覚不全や感覚異常)
- ・痛みを伴わない平常時の末梢感覚異常、違和感
(冷たいものに触れる等しなくても生じる、持続的な知覚不全や感覚異常)
- ・痛みを伴う平常時の末梢感覚異常、違和感
- ・咽喉頭の異常感覚 (絞扼感及び呼吸困難など)
- ・機能障害 (DEB-NTC のグレード3：書く、ボタンをかける、飲み込む、歩行困難など)

その結果、「ものに触れた時などの末梢感覚異常、違和感」は全例 57 例 (100%) に認められた。「痛みを伴わない平常時の末梢感覚異常、違和感」及び「痛みを伴う平常時の末梢感覚異常、違和感」は、それぞれ 35 例 (61%) 及び 19 例 (33%) で認められた。

「機能障害」及び「咽喉頭の異常感覚 (絞扼感及び呼吸困難など)」の発現は認められなかった。

症状別発現率

DEB-NTC*	グレード*			発現率 (発現例数)
	1	2	3	
ものに触れた時などの末梢感覚異常、違和感	21% (12/57)	79% (45/57)	—	100% (57/57)
痛みを伴わない平常時の末梢感覚異常、違和感	26% (15/57)	35% (20/57)	—	61% (35/57)
痛みを伴う平常時の末梢感覚異常、違和感	23% (13/57)	11% (6/57)	—	33% (19/57)
機能障害（書く、ボタンをかける、飲み込む、歩行困難など）	—	—	0% (0/57)	0% (0/57)
咽喉頭の異常感覚（絞扼感及び呼吸困難など）	軽度	中等度	高度	0% (0/57)
	0% (0/57)	0% (0/57)	0% (0/57)	

*グレード1：発現期間が7日未満、グレード2：発現期間が7日以上、グレード3：機能障害

部位別発現状況（評価サイクル数：223サイクル）

症状	発現部位					全体の発現率
	手	足	口唇、舌及び周囲、顔面	咽喉頭	その他*	
ものに触れた時などの末梢感覚異常、違和感	96% (214/223)	37% (83/223)	34% (75/223)	41% (91/223)	3% (7/223)	98% (218/223)
痛みを伴わない平常時の末梢感覚異常、違和感	38% (85/223)	14% (31/223)	7% (16/223)	6% (13/223)	1% (3/223)	40% (89/223)
痛みを伴う平常時の末梢感覚異常、違和感	16% (35/223)	0.4% (1/223)	1% (3/223)	1% (3/223)	0% (0/223)	16% (36/223)

*：耳、耳下腺、顎、鼻腔、筋肉

イ. サイクル別発現率と持続期間

・ものに触れた時などの末梢感覚異常、違和感

初回投与直後より、ほぼ全例、全サイクルで発現を認めた。概して、数日以内に消失するが、投与を繰り返すことによって持続期間が延長する傾向が見られた。

サイクル	発現例数	グレード*			発現率	症状持続期間（日） 中央値（最小値－最大値）
		1	2	3		
1	55	58% (33/57)	39% (22/57)	—	96% (55/57)	6.0 (1－18)
2	54	45% (25/55)	53% (29/55)	—	98% (54/55)	7.0 (0－27)
3	39	38% (15/39)	62% (24/39)	—	100% (39/39)	9.0 (1－122)
4	32	32% (11/34)	62% (21/34)	—	94% (32/34)	9.5 (3－21)
5	27	26% (7/27)	74% (20/27)	—	100% (27/27)	12.0 (4－51)
6	11	0% (0/11)	100% (11/11)	—	100% (11/11)	13.0 (7－22)

*グレード1：発現期間が7日未満、グレード2：発現期間が7日以上、グレード3：機能障害

・痛みを伴わない平常時の末梢感覚異常、違和感

初回投与後より見られ、投与を繰り返すことにより発現頻度の増加や持続期間の延長が見られた。

サイクル	発現例数	グレード*			発現率	症状持続期間（日） 中央値（最小値－最大値）
		1	2	3		
1	16	23% (13/57)	5% (3/57)	—	28% (16/57)	3.5 (1－16)
2	23	33% (18/55)	9% (5/55)	—	42% (23/55)	4.0 (1－22)
3	14	31% (12/39)	5% (2/39)	—	36% (14/39)	4.0 (1－14)
4	12	21% (7/34)	15% (5/34)	—	35% (12/34)	7.0 (2－14)
5	16	19% (5/27)	41% (11/27)	—	59% (16/27)	9.5 (2－23)
6	8	27% (3/11)	46% (5/11)	—	73% (8/11)	19.0 (2－24)

*グレード1：発現期間が7日未満、グレード2：発現期間が7日以上、グレード3：機能障害

・痛みを伴う平常時の末梢感覚異常、違和感

各サイクルで発現したが、繰り返し投与による持続期間の延長は見られなかった。

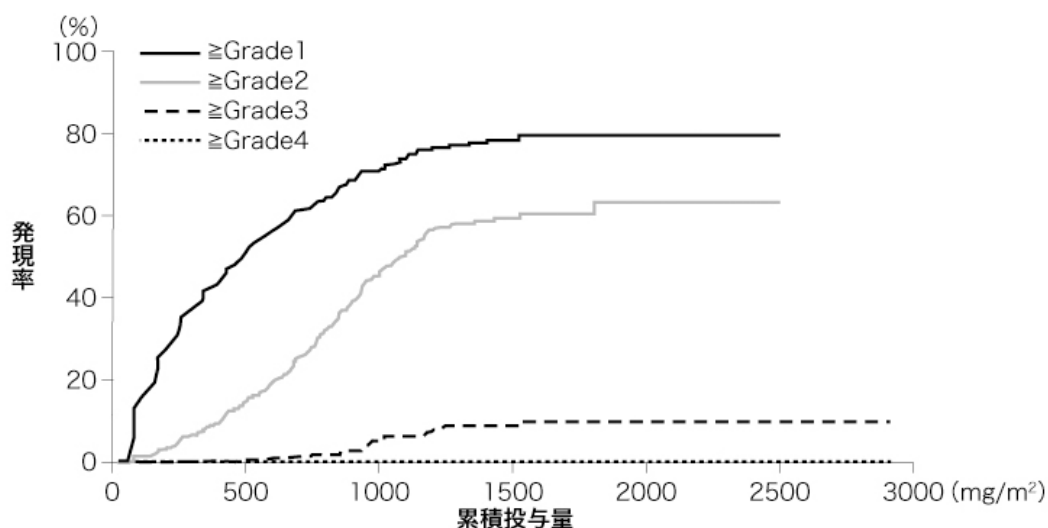
サイクル	発現例数	グレード*			発現率	症状持続期間（日） 中央値（最小値－最大値）
		1	2	3		
1	4	5% (3/57)	2% (1/57)	—	7% (4/57)	3.0 (1－9)
2	10	15% (8/55)	4% (2/55)	—	18% (10/55)	3.5 (1－9)
3	6	15% (6/39)	0% (0/39)	—	15% (6/39)	2.5 (1－6)
4	4	9% (3/34)	3% (1/34)	—	12% (4/34)	3.5 (1－11)
5	8	19% (5/27)	11% (3/27)	—	30% (8/27)	5.5 (1－17)
6	4	27% (3/11)	9% (1/11)	—	36% (4/11)	4.5 (4－15)

*グレード1：発現期間が7日未満、グレード2：発現期間が7日以上、グレード3：機能障害

② 使用成績調査¹⁵⁾

国内市販後に実施された使用成績調査において認められた末梢神経症状 2,274 例について、グレード別の累積発現率を以下に図示した。本剤の累積投与量が 850mg/m² の場合の累積発現率は、グレード 1 以上は 60.1%、グレード 2 以上は 35.3%、グレード 3 以上は 2.3% であった。本剤の累積投与量が増加するに伴い、グレード 3 以上の末梢神経症状の累積発現率が増える傾向が認められた。

●本剤の累積投与量による末梢神経症状の累積発現率



＜参考＞欧州で実施された第Ⅲ相臨床試験⁸⁾

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する FOLFOX4 法による欧州での第Ⅲ相臨床試験において、末梢神経症状は 68% の患者（安全性評価例数：209 例）に発現し、そのうちグレード 3 以上の患者は 18%（34 例）であった。本試験において発現していた末梢神経症状は、以下のとおりであった。

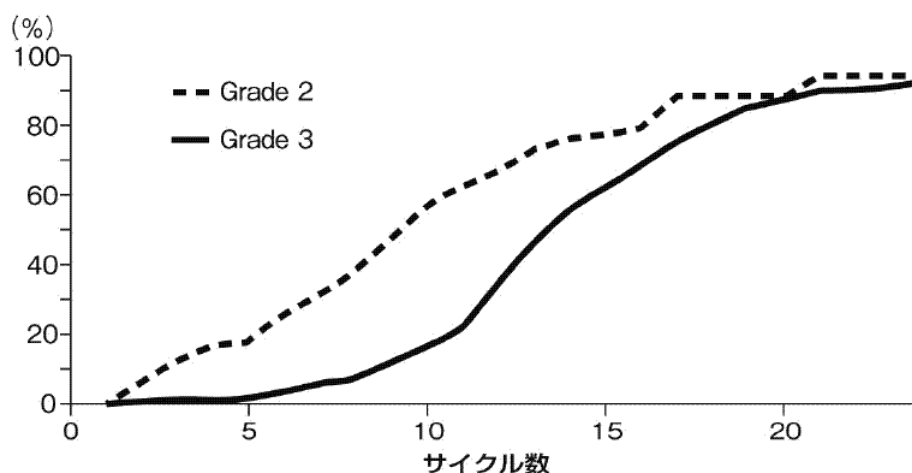
末梢神経症状*	発現率	(発現例数)
冷感を伴う感覚異常	68%	(141/209)
痛みを伴わない感覚異常	65%	(136/209)
痛みを伴う感覚異常	11%	(22/209)
機能障害	16%	(34/209)
咽喉頭の感覚異常	23%	(47/209)
(うち、咽頭痙攣様症候群)	1%	(2/209)
痙攣	6%	(12/209)
深部腱反射欠損	12%	(24/209)
レルミット徴候	3%	(7/209)

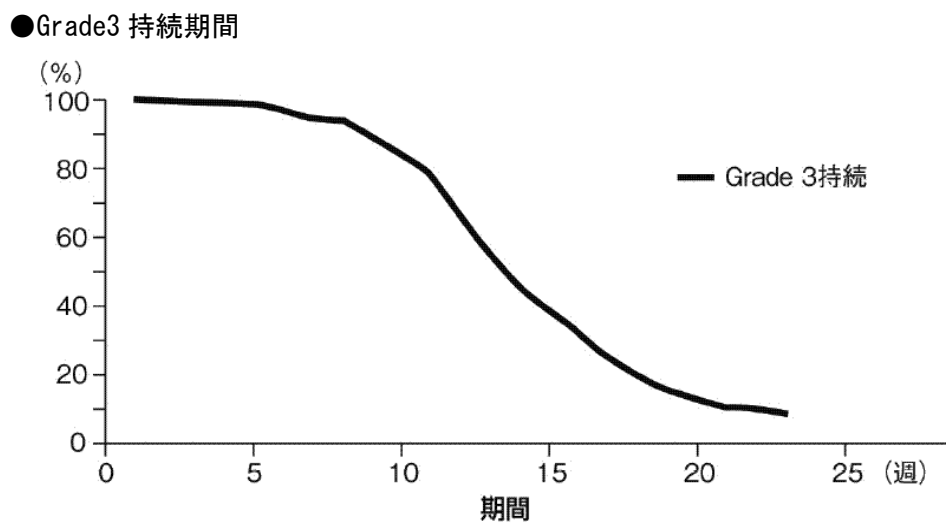
*末梢神経症状の評価には NCI-CTC を用いた。

同試験において、オキサリプラチンを投与された患者での末梢神経症状の発現頻度と発現サイクル数の関係は、グレード 2 の末梢神経症状では、3 サイクル後に 10%、8 サイクル後に 25%、10 サイクル後に 50%であった。グレード 3 の末梢神経症状では、9 サイクル後に 10%、12 サイクル後に 25%、14 サイクル後に 50%であった。

また、グレード 3 の感覚異常が発現した患者 34 例のうち、回復可能であった患者は 25 例（74%）であった。これらの患者の回復までの期間の中央値は 13 週間だった。

●サイクル数による末梢神経症状の発現率





2) 市販後の使用成績調査で発現した副作用¹⁵⁾ (1/6)

器官別大 分類 (pSOC)	副作用名 (LLT)	評価 例数	グレード				グレード1 以上*1	グレード3 以上
			1	2	3	4		
臨床検査	ヘモグロビン減少	4,994	504	517	238	65	1,324 (26.5%)	303 (6.1%)
	血小板減少	4,994	936	528	227	8	1,699 (34.0%)	235 (4.7%)
	白血球減少	4,994	362	1,183	807	89	2,442 (48.9%)	896 (17.9%)
	好中球数減少	4,966	226	532	818	550	2,132 (42.9%)	1,368 (27.5%)
	[発熱：有]		10	30	71	137	250 (5.0%)	208 (4.2%)
	[発熱：無]		216	501	747	413	1,880 (37.9%)	1,160 (23.4%)
	白血球増加	4,998	0	2	0	0	8 (0.16%)	0 (0.00%)
	好中球数増加	4,998	0	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	リンパ球数減少	4,998	1	17	7	0	25 (0.50%)	7 (0.14%)
	赤血球数減少	4,998	2	0	0	0	3 (0.06%)	0 (0.00%)
	ヘマトクリット減少	4,998	1	0	0	0	3 (0.06%)	0 (0.00%)
	総蛋白減少	4,998	1	0	0	0	2 (0.04%)	0 (0.00%)
	アルブミン減少	4,998	23	7	1	0	31 (0.62%)	1 (0.02%)
	AST増加	4,992	781	222	51	9	1,063 (21.3%)	60 (1.2%)
	ALT増加	4,991	594	158	38	5	795 (15.9%)	43 (0.86%)
	ALP増加	4,998	29	7	3	0	39 (0.78%)	3 (0.10%)
	GGTP増加	4,998	15	6	7	0	28 (0.56%)	7 (0.14%)
	LDH増加	4,998	5	1	0	0	12 (0.24%)	0 (0.00%)
	ビリルビン増加	4,998	47	8	4	1	60 (1.2%)	5 (0.10%)
	BUN増加	4,998	4	0	1	0	15 (0.30%)	1 (0.02%)
	クレアチニン増加	4,992	150	39	5	2	196 (3.9%)	7 (0.14%)
	BUN減少	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	総コレステロール増加	4,998	11	2	1	0	14 (0.28%)	1 (0.02%)
	トリグリセリド増加	4,998	4	0	0	0	4 (0.08%)	0 (0.00%)
	アミラーゼ増加	4,998	10	0	1	1	12 (0.24%)	2 (0.04%)
	血糖増加	4,998	5	3	1	2	11 (0.22%)	3 (0.06%)
	ナトリウム減少	4,998	13	0	4	1	18 (0.36%)	5 (0.10%)
	ナトリウム増加	4,998	8	0	0	0	8 (0.16%)	0 (0.00%)
	カリウム増加	4,998	6	6	3	0	15 (0.30%)	3 (0.06%)
	カリウム減少	4,998	4	0	2	0	6 (0.12%)	2 (0.04%)
	カルシウム減少	4,998	7	0	0	0	7 (0.14%)	0 (0.00%)
	クロール値増加	4,998	2	0	0	0	3 (0.06%)	0 (0.00%)
	クロール値減少	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	CRP増加	4,998	2	1	0	0	10 (0.20%)	0 (0.00%)
	クレアチンキナーゼ増加	4,998	4	0	1	0	5 (0.10%)	1 (0.02%)
	尿中電解質減少	4,998	0	0	1	0	1 (0.02%)	1 (0.02%)
	APTT延長	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	プロトロンビン時間延長	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	神経伝導検査異常	4,998	0	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	血圧低下	4,998	5	2	4	0	12 (0.24%)	4 (0.08%)
血圧上昇	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)	
体温上昇	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)	
体重減少	4,998	4	2	1	0	7 (0.14%)	1 (0.02%)	

*1：グレード不明も含む

市販後の使用成績調査で発現した副作用(2/6)

器官別大 分類 (pSOC)	副作用名 (PT)	評価 例数	グレード				グレード1 以上*1	グレード3 以上
			1	2	3	4		
胃腸障害	悪心	4,995	1,216	640	235	0	2,091 (41.9%)	235 (4.7%)
	嘔吐	4,995	522	414	113	9	1,058 (21.2%)	122 (2.4%)
	下痢	4,995	412	219	55	2	688 (13.8%)	57 (1.1%)
	口内炎	4,995	373	199	23	1	596 (11.9%)	24 (0.48%)
	便秘	4,998	51	37	4	0	92 (1.8%)	4 (0.08%)
	しゃっくり	4,998	52	17	2	0	71 (1.4%)	2 (0.04%)
	腹痛	4,998	28	12	1	1	42 (0.84%)	2 (0.04%)
	胃腸出血	4,998	3	3	5	2	13 (0.26%)	7 (0.14%)
	上腹部痛	4,998	12	0	1	0	13 (0.26%)	1 (0.02%)
	腹部膨満	4,998	4	4	0	0	8 (0.16%)	0 (0.00%)
	イレウス	4,998	0	4	2	1	7 (0.14%)	3 (0.06%)
	腸管閉塞	4,998	2	0	2	2	6 (0.12%)	4 (0.08%)
	胃不快感	4,998	5	0	0	0	5 (0.10%)	0 (0.00%)
	胃潰瘍	4,998	0	2	2	0	4 (0.08%)	2 (0.04%)
	下腹部痛	4,998	1	2	1	0	4 (0.08%)	1 (0.02%)
	口唇炎	4,998	4	0	0	0	4 (0.08%)	0 (0.00%)
	消化不良	4,998	2	1	0	0	3 (0.06%)	0 (0.00%)
	大腸炎	4,998	0	0	2	0	2 (0.04%)	2 (0.04%)
	肛門狭窄	4,998	2	0	0	0	2 (0.04%)	0 (0.00%)
	腹水	4,998	0	2	0	0	2 (0.04%)	0 (0.00%)
	舌炎	4,998	2	0	0	0	2 (0.04%)	0 (0.00%)
	肛門周囲痛	4,998	1	1	0	0	2 (0.04%)	0 (0.00%)
	出血性腸炎	4,998	0	0	0	1	1 (0.02%)	1 (0.02%)
	出血性胃潰瘍	4,998	0	0	0	1	1 (0.02%)	1 (0.02%)
	大腸穿孔	4,998	0	0	0	1	1 (0.02%)	1 (0.02%)
	腹膜炎	4,998	0	0	1	0	1 (0.02%)	1 (0.02%)
	食道障害	4,998	0	0	0	1	1 (0.02%)	1 (0.02%)
	腹部不快感	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	吻合部潰瘍	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	唾液欠乏	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	腸雑音異常	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	口内乾燥	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	おくび	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	鼓腸	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	胃炎	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	胃腸障害	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	歯肉出血	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	歯肉腫脹	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	歯肉炎	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	血便排泄	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	痔核	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	回腸潰瘍	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	膝炎	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	唾液腺痛	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	舌腫脹	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	痔出血	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)

*1: グレード不明も含む

市販後の使用成績調査で発現した副作用 (3/6)

器官別大 分類 (pSOC)	副作用名 (PT)	評価 例数	グレード				グレード1 以上*1	グレード3 以上
			1	2	3	4		
神経系	末梢神経症状	4,995	1,381	830	63	0	2,274 (45.5%)	63 (1.3%)
障害	咽頭喉頭感覚異常	4,995	500	92	10	0	602 (12.1%)	10 (0.20%)
	味覚異常	4,998	99	28	0	1	128 (2.6%)	1 (0.02%)
	浮動性めまい	4,998	26	8	0	1	35 (0.70%)	1 (0.02%)
	頭痛	4,998	26	1	1	0	28 (0.56%)	1 (0.02%)
	意識レベルの低下	4,998	1	1	3	1	6 (0.12%)	4 (0.08%)
	意識消失	4,998	2	0	2	0	4 (0.08%)	2 (0.04%)
	口の感覚鈍麻	4,998	3	0	0	1	4 (0.08%)	1 (0.02%)
	嗅覚錯誤	4,998	4	0	0	0	4 (0.08%)	0 (0.00%)
	傾眠	4,998	3	1	0	0	4 (0.08%)	0 (0.00%)
	振戦	4,998	2	1	0	0	3 (0.06%)	0 (0.00%)
	脳梗塞	4,998	0	1	1	0	2 (0.04%)	1 (0.02%)
	灼熱感	4,998	2	0	0	0	2 (0.04%)	0 (0.00%)
	顔面神経麻痺	4,998	0	2	0	0	2 (0.04%)	0 (0.00%)
	昏睡	4,998	0	0	1	0	1 (0.02%)	1 (0.02%)
	肝性脳症	4,998	0	0	1	0	1 (0.02%)	1 (0.02%)
	パーキンソニズム	4,998	0	0	1	0	1 (0.02%)	1 (0.02%)
	くも膜下出血	4,998	0	0	0	1	1 (0.02%)	1 (0.02%)
	脳出血	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	体位性めまい	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	構語障害	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	てんかん	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	半盲	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	感覚鈍麻	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	記憶障害	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	錯感覚	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	視野欠損	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	肋間神経痛	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	顔面感覚鈍麻	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
全身障害 及び 投与局所 様態	倦怠感	4,998	164	69	25	0	259 (5.2%)	25 (0.50%)
	疲労	4,998	136	68	10	0	214 (4.3%)	10 (0.20%)
	発熱	4,998	148	42	1	3	194 (3.9%)	4 (0.08%)
	浮腫	4,998	10	2	2	0	14 (0.28%)	2 (0.04%)
	顔面浮腫	4,998	11	2	0	0	14 (0.28%)	0 (0.00%)
	胸部不快感	4,998	9	1	1	0	11 (0.22%)	1 (0.02%)
	末梢性浮腫	4,998	10	0	0	0	10 (0.20%)	0 (0.00%)
	悪寒	4,998	9	0	0	0	9 (0.18%)	0 (0.00%)
	注射部位反応	4,998	6	1	0	0	7 (0.14%)	0 (0.00%)
	胸痛	4,998	3	3	0	0	6 (0.12%)	0 (0.00%)
	異常感	4,998	4	0	0	0	5 (0.10%)	0 (0.00%)
	注射部位血管外漏出	4,998	2	3	0	0	5 (0.10%)	0 (0.00%)
	活動状態低下	4,998	0	2	0	0	3 (0.06%)	0 (0.00%)
	冷感	4,998	1	0	1	0	2 (0.04%)	1 (0.02%)
	無力症	4,998	2	0	0	0	2 (0.04%)	0 (0.00%)
	注射部位疼痛	4,998	2	0	0	0	2 (0.04%)	0 (0.00%)
	嗜眠	4,998	1	1	0	0	2 (0.04%)	0 (0.00%)
	粘膜の炎症	4,998	2	0	0	0	2 (0.04%)	0 (0.00%)
	口渇	4,998	1	1	0	0	2 (0.04%)	0 (0.00%)
	顔面痛	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	熱感	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	低体温	4,998	0	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	疼痛	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)

*1: グレード不明も含む

市販後の使用成績調査で発現した副作用 (4/6)

器官別大 分類 (pSOC)	副作用名 (PT)	評価 例数	グレード				グレード1 以上*1	グレード3 以上
			1	2	3	4		
代謝 及び	食欲不振	4,998	264	158	50	2	474 (9.5%)	52 (1.0%)
栄養障害	脱水	4,998	1	1	7	0	9 (0.18%)	7 (0.14%)
	高アンモニア血症	4,998	0	2	1	0	3 (0.06%)	1 (0.02%)
	低蛋白血症	4,998	1	0	0	0	2 (0.04%)	0 (0.00%)
	アシドーシス	4,998	0	0	0	1	1 (0.02%)	1 (0.02%)
皮膚 及び	脱毛症	4,998	108	16	1	0	125 (2.5%)	1 (0.02%)
皮下組織 障害	発疹	4,998	87	28	5	0	121 (2.4%)	5 (0.10%)
	そう痒症	4,998	55	9	0	0	64 (1.3%)	0 (0.00%)
	紅斑	4,998	29	11	0	0	40 (0.80%)	0 (0.00%)
	蕁麻疹	4,998	15	17	0	0	32 (0.64%)	0 (0.00%)
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	4,998	25	5	0	0	30 (0.60%)	0 (0.00%)
	色素沈着障害	4,998	27	2	0	0	29 (0.58%)	0 (0.00%)
	湿疹	4,998	3	5	0	0	8 (0.16%)	0 (0.00%)
	多汗症	4,998	5	1	1	0	7 (0.14%)	1 (0.02%)
	爪の障害	4,998	3	1	1	0	5 (0.10%)	1 (0.02%)
	皮膚剥脱	4,998	4	1	0	0	5 (0.10%)	0 (0.00%)
	顔面腫脹	4,998	4	0	0	0	4 (0.08%)	0 (0.00%)
	冷汗	4,998	2	1	0	0	3 (0.06%)	0 (0.00%)
	薬疹	4,998	2	1	0	0	3 (0.06%)	0 (0.00%)
	皮膚反応	4,998	2	0	0	0	2 (0.04%)	0 (0.00%)
	皮膚炎	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	アレルギー性皮膚炎	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	アトピー性皮膚炎	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	皮膚疼痛	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	痒疹	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	皮膚障害	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
免疫系 障害	過敏症	4,998	43	38	8	0	89 (1.8%)	8 (0.16%)
	アナフィラキシー様反応	4,998	9	20	15	6	50 (1.0%)	21 (0.42%)
	アナフィラキシーショック	4,998	2	10	17	12	42 (0.84%)	29 (0.58%)
	アナフィラキシー反応	4,998	1	4	3	0	8 (0.16%)	3 (0.06%)
	薬物過敏症	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
呼吸器、 胸郭 及び	呼吸困難	4,995	39	30	43	21	133 (2.7%)	64 (1.3%)
縦隔障害	咳嗽	4,998	12	2	0	0	14 (0.28%)	0 (0.00%)
	鼻出血	4,998	10	0	0	0	10 (0.20%)	0 (0.00%)
	間質性肺炎	4,998	2	1	2	4	9 (0.18%)	6 (0.12%)
	発声障害	4,998	3	1	0	0	4 (0.08%)	0 (0.00%)
	喀血	4,998	3	1	0	0	4 (0.08%)	0 (0.00%)
	咽喉頭疼痛	4,998	2	2	0	0	4 (0.08%)	0 (0.00%)
	低酸素症	4,998	0	1	1	1	3 (0.06%)	2 (0.04%)
	肺線維症	4,998	1	1	1	0	3 (0.06%)	1 (0.02%)
	肺塞栓症	4,998	0	0	1	1	2 (0.04%)	2 (0.04%)
	気胸	4,998	0	1	1	0	2 (0.04%)	1 (0.02%)
	鼻漏	4,998	2	0	0	0	2 (0.04%)	0 (0.00%)
	上気道性喘鳴	4,998	2	0	0	0	2 (0.04%)	0 (0.00%)
	急性呼吸不全	4,998	0	0	0	1	1 (0.02%)	1 (0.02%)
	気管支痙攣	4,998	0	0	1	0	1 (0.02%)	1 (0.02%)
	喉頭浮腫	4,998	0	0	0	1	1 (0.02%)	1 (0.02%)
	胸水	4,998	0	0	1	0	1 (0.02%)	1 (0.02%)
	肺臓炎	4,998	0	0	0	1	1 (0.02%)	1 (0.02%)
	肺梗塞	4,998	0	0	1	0	1 (0.02%)	1 (0.02%)
	喘息	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	アレルギー性鼻炎	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)

*1: グレード不明も含む

市販後の使用成績調査で発現した副作用 (5/6)

器官別大 分類 (pSOC)	副作用名 (PT)	評価 例数	グレード				グレード1 以上*1	グレード3 以上
			1	2	3	4		
血管障害	潮紅	4,998	49	2	0	0	52 (1.0%)	0 (0.00%)
	血管炎	4,998	16	12	1	0	29 (0.58%)	1 (0.02%)
	血管障害	4,998	21	4	0	0	25 (0.50%)	0 (0.00%)
	静脈炎	4,998	7	5	0	0	12 (0.24%)	0 (0.00%)
	高血圧	4,998	2	3	1	0	6 (0.12%)	1 (0.02%)
	ほてり	4,998	5	1	0	0	6 (0.12%)	0 (0.00%)
	低血圧	4,998	2	1	2	0	5 (0.10%)	2 (0.04%)
	末梢冷感	4,998	2	1	0	0	3 (0.06%)	0 (0.00%)
	ショック	4,998	0	0	1	1	2 (0.04%)	2 (0.04%)
	深部静脈血栓症	4,998	0	1	1	0	2 (0.04%)	1 (0.02%)
	骨盤静脈血栓症	4,998	0	0	1	0	1 (0.02%)	1 (0.02%)
	出血	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
塞栓症	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)	
感染症 及び 寄生虫症	肺炎	4,998	1	6	3	5	15 (0.30%)	8 (0.16%)
	感染	4,998	1	1	3	1	7 (0.14%)	4 (0.08%)
	鼻咽頭炎	4,998	5	1	0	0	6 (0.12%)	0 (0.00%)
	尿路感染	4,998	0	2	3	0	5 (0.10%)	3 (0.06%)
	帯状疱疹	4,998	3	1	0	0	4 (0.08%)	0 (0.00%)
	敗血症	4,998	0	1	2	0	3 (0.06%)	0 (0.00%)
	ヘルペスウイルス感染	4,998	1	1	0	0	2 (0.04%)	0 (0.00%)
	咽頭炎	4,998	1	1	0	0	2 (0.04%)	0 (0.00%)
	細菌性胃腸炎	4,998	1	1	0	0	2 (0.04%)	0 (0.00%)
	カンジダ症	4,998	0	0	0	1	1 (0.02%)	1 (0.02%)
	肺膿瘍	4,998	0	0	1	0	1 (0.02%)	1 (0.02%)
	敗血症性ショック	4,998	0	0	0	1	1 (0.02%)	1 (0.02%)
	頸部膿瘍	4,998	0	0	1	0	1 (0.02%)	1 (0.02%)
	ブドウ球菌感染	4,998	0	0	0	1	1 (0.02%)	1 (0.02%)
	好中球減少性感染	4,998	0	0	1	0	1 (0.02%)	1 (0.02%)
	腹壁膿瘍	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	カテーテル関連感染	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	爪白癬	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	食道カンジダ症	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	口腔カンジダ症	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	耳下腺炎	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	鼻炎	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	注射部位蜂巣炎	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	咽喉頭炎	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
心臓障害	不整脈	4,995	19	9	2	0	31 (0.62%)	2 (0.04%)
	動悸	4,998	8	0	0	0	8 (0.16%)	0 (0.00%)
	心停止	4,998	0	0	0	2	2 (0.04%)	2 (0.04%)
	心肺停止	4,998	0	0	0	2	2 (0.04%)	2 (0.04%)
	徐脈	4,998	1	1	0	0	2 (0.04%)	0 (0.00%)
	急性心不全	4,998	0	0	0	1	1 (0.02%)	1 (0.02%)
	狭心症	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	心不全	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	僧帽弁閉鎖不全症	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	心膜炎	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
筋骨格系 及び 結合組織 障害	関節痛	4,998	5	2	0	0	7 (0.14%)	0 (0.00%)
	背部痛	4,998	2	5	0	0	7 (0.14%)	0 (0.00%)
	四肢痛	4,998	1	3	0	0	4 (0.08%)	0 (0.00%)
	筋力低下	4,998	1	1	1	0	3 (0.06%)	1 (0.02%)
	筋骨格硬直	4,998	2	0	0	0	2 (0.04%)	0 (0.00%)
	骨痛	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	側腹部痛	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	筋痛	4,998	0	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	関節リウマチ	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	肩部痛	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	開口障害	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	筋緊張	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

市販後の使用成績調査で発現した副作用 (6/6)

器官別大 分類 (pSOC)	副作用名 (PT)	評価 例数	グレード				グレード1 以上*1	グレード3 以上
			1	2	3	4		
眼障害	流涙増加	4,998	4	2	1	0	7 (0.14%)	1 (0.02%)
	視覚障害	4,998	3	1	0	0	4 (0.08%)	0 (0.00%)
	眼瞼炎	4,998	2	0	0	0	2 (0.04%)	0 (0.00%)
	結膜炎	4,998	2	0	0	0	2 (0.04%)	0 (0.00%)
	眼充血	4,998	2	0	0	0	2 (0.04%)	0 (0.00%)
	硝子体浮遊物	4,998	1	1	0	0	2 (0.04%)	0 (0.00%)
	複視	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	眼瞼紅斑	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	眼痛	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	羞明	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	光視症	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	霧視	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	視力低下	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	眼球障害	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
腎及び 尿路障害	血尿	4,998	1	4	1	0	6 (0.12%)	1 (0.02%)
頻尿	4,998	2	1	0	0	3 (0.06%)	0 (0.00%)	
腎不全	4,998	0	0	1	1	2 (0.04%)	2 (0.04%)	
尿閉	4,998	0	1	0	1	2 (0.04%)	1 (0.02%)	
腎機能障害	4,998	0	1	0	1	2 (0.04%)	1 (0.02%)	
出血性膀胱炎	4,998	0	0	1	0	1 (0.02%)	1 (0.02%)	
急性腎不全	4,998	0	0	1	0	1 (0.02%)	1 (0.02%)	
多尿	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)	
尿道痛	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)	
精神障害	不眠症	4,998	11	0	0	0	11 (0.22%)	0 (0.00%)
	うつ病	4,998	1	1	0	0	2 (0.04%)	0 (0.00%)
	精神障害	4,998	0	0	1	0	1 (0.02%)	1 (0.02%)
	不安	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	不快気分	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	幻覚	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
	落ち着きのなさ	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
耳及び 迷路障害	耳鳴	4,998	4	1	0	0	6 (0.12%)	0 (0.00%)
ろう	4,998	2	1	0	0	4 (0.08%)	0 (0.00%)	
回転性めまい	4,998	1	1	0	0	2 (0.04%)	0 (0.00%)	
血液 及び リンパ系 障害	播種性血管内凝固	4,998	0	0	5	0	5 (0.10%)	5 (0.10%)
発熱性好中球減少症	4,998	0	0	1	0	1 (0.02%)	1 (0.02%)	
溶血性尿毒症症候群	4,998	0	0	0	1	1 (0.02%)	1 (0.02%)	
ヘパト・シェンライン紫斑病	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)	
肝胆道系 障害	胆嚢炎	4,998	1	0	0	1	2 (0.04%)	1 (0.02%)
肝不全	4,998	1	0	0	1	2 (0.04%)	1 (0.02%)	
脂肪肝	4,998	0	0	1	0	1 (0.02%)	1 (0.02%)	
胆管炎	4,998	0	1	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)	
生殖系 及び 乳房障害	陰嚢痛	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)
外陰腫不快感	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)	
性器出血	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)	
障害、中毒 及び処置合 併症	処置後出血	4,998	2	0	0	0	2 (0.04%)	0 (0.00%)
擦過傷	4,998	1	0	0	0	1 (0.02%)	0 (0.00%)	
良性、悪性 及び詳細不 明の新生物 (嚢胞及び ポリープを含 む)	腫瘍崩壊症候群	4,998	0	0	0	1	1 (0.02%)	1 (0.02%)

*1: グレード不明も含む

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

〔警告〕

2. 本剤投与後数分以内の発疹、痒疹、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等を伴うショック、アナフィラキシー様反応が報告されているので、患者の状態を十分に観察し、過敏症状（気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等）が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。また、回復後は本剤を再投与しないこと（「重要な基本的注意」の項参照）。

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

(2) 本剤の成分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

重要な基本的注意

(5) 気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等の**重篤な過敏症状**があらわれることがあり、重篤な過敏症状は本剤を複数回投与した後に発現する場合や、本剤の投与から数時間後に発現する場合があるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに中止し適切な処置を行うこと³⁰⁾³¹⁾。

重大な副作用

②ショック、アナフィラキシー様症状

発疹、痒疹、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等を伴うショック（単独投与時 頻度不明、FOLFOX4 法投与時 0.9%、XELOX 法及び XELOX 法+BV 投与時 頻度不明）、アナフィラキシー様症状（単独投与時 頻度不明、FOLFOX4 法等投与時 1.2%、XELOX 法及び XELOX 法+BV 投与時 頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、過敏症状（気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等）が認められた場合には、投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。

9. 高齢者への投与

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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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（ラット）において着床期胚に対する致死作用及び胎児の発育遅滞が報告されている³⁴⁾³⁵⁾³⁶⁾。]

[解説]

- ・【「IX-2. 毒性試験 (3) 生殖発生毒性試験」参照】
- ・【「VIII-2. 禁忌内容とその理由」参照】

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている²⁵⁾。]

[解説]

- ・【「VII-4. 分布 (3) 乳汁への移行性」参照】

11. 小児等への投与

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

添付文書に記載になし。特に定められていない。

13. 過量投与

過量投与

本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。過量投与時に予期される主な症状は、血小板減少等の骨髄機能抑制、末梢神経症状、悪心、嘔吐、下痢等である。過量投与が行われた場合には症状に応じた支持療法を行うこと。

[解説]

- ・外国の添付文書⁶⁾に基づき記載した。

14. 適用上の注意

適用上の注意

(1) 調製時

- ①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、眼、粘膜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本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混合調製しないこと。
- ③本剤は塩化物含有溶液により分解するため、生理食塩液等の塩化物を含む輸液との配合を避けること。
- ④本剤は塩基性溶液により分解するため、塩基性溶液との混和あるいは同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。
- ⑤本剤のような白金化合物は、アルミニウムとの接触により分解することが報告されているため、本剤の調製時あるいは投与時にアルミニウムが用いられている機器（注射針等）は使用しないこと。

〔解説〕

- ・【「IV-7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）」参照】
- ・【「V-2. 用法及び用量」参照】

適用上の注意

(2) 投与経路

本剤は必ず希釈した後、点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

〔解説〕

- ・皮下、筋肉内投与の経験がなく、有効性及び安全性の検討がなされていない。

適用上の注意

(3) 投与時

- ①本剤は希釈後、できるだけ速やかに投与すること。
- ②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。

〔解説〕

- ・本剤は無菌製剤であることから、希釈後、できるだけ速やかに投与すること。

15. その他の注意

その他の注意

- (1) 本剤のがん原性試験は実施していないが、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、いずれも陽性の結果が報告^{37) 38) 39)}されており、がん原性を有する可能性がある。

[解説]

- ・【IX-2. 毒性試験 (4) その他の特殊毒性】参照
- ・「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインについて」(平成 11 年 11 月 1 日付医薬審第 1607 号)に基づき、がん原性試験は実施していないが、本剤のがん原性は否定できないことから記載した。

その他の注意

- (2) 単回静脈内投与によるサル安全性薬理試験並びに毒性試験において、9.1mg/kg 以上の用量で、投与後 QTc 延長や心筋壊死が観察されたとの報告がある^{40) 41)}。

[解説]

- ・【IX-1. 薬理試験】参照
- ・【VIII-5. 慎重投与内容とその理由】参照

その他の注意

- (3) 欧州などで実施された原発巣治癒切除後の Stage II 又は III の結腸癌を対象とした第 III 相臨床試験¹⁾²⁾⁶⁾において、肝酵素上昇が本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法 (FOLFOX4 法) の投与群で 57% (629/1,108 例)、ホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法 (LV5FU2 法) の投与群で 34% (379/1,111 例)、アルカリホスファターゼ上昇が FOLFOX4 投与群で 42% (467/1,108 例)、LV5FU2 投与群で 20% (222/1,111 例) と、いずれも FOLFOX4 投与群で高頻度に発現することが報告されている。

[解説]

結腸癌術後補助化学療法における海外第 III 相臨床試験 (MOSAIC 試験) において、LV5FU2 群に比べて FOLFOX4 群で多く認められた有害事象のうち、肝酵素上昇とアルカリホスファターゼ上昇は高頻度に発現したことから注意喚起した。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験^{40) 42) ~44)}

オキサリプラチンの安全性薬理試験を、臨床投与経路である静脈内投与及び *in vitro* で検討した。

オキサリプラチンの一般薬理作用（その1）

試験項目	動物種/系統 (n)	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績		
中枢神経系	一般症状及び行動観察に及ぼす影響	ラット (6)	静脈内	7、10、14	<ul style="list-style-type: none"> 7mg/kg 及び 14mg/kg で投与後 30 分に腹位及び流涎が認められた。 10mg/kg で投与後 30 分に腹位を認めた。 14mg/kg で投与後 2 時間に半眼状態が認められた。 	
	体温に及ぼす影響	カニクイザル (4)	静脈内	9.1	<ul style="list-style-type: none"> 全例に嘔吐及び食欲不振が観察された。 血便、粘液便、下痢及び軟便等が散発的に認められた。 うずくまり状態が観察された（2例）。 全例に自発運動量の低下が認められた。 	
		ラット (6)	静脈内	7、10、14	<ul style="list-style-type: none"> 影響なし。 	
	握力に及ぼす影響	ラット (6)	静脈内	7、10、14	<ul style="list-style-type: none"> 影響なし。 	
	糞排泄に及ぼす影響				<ul style="list-style-type: none"> 14mg/kg で投与後 8 時間までの脱糞数がわずかに増加。 	
尿量に及ぼす影響				<ul style="list-style-type: none"> 影響なし。 		
心血管系	血圧に及ぼす影響	カニクイザル (4)	静脈内	9.1	<ul style="list-style-type: none"> 収縮期血圧高値。 拡張期血圧に変化なし。 	
					心拍数に及ぼす影響	<ul style="list-style-type: none"> 心拍数低値。
					心電図に及ぼす影響	<ul style="list-style-type: none"> 投与 336 時間後に ST 降下（1/4 例）が認められた。 投与 24 及び 336 時間後に QT 間隔延長が認められた。 投与 168 及び 336 時間後に QTc 延長が認められた。 PR 間隔及び QRS 時間に影響なし。
	カリウム電流に及ぼす影響	HERG 導入 CHO-K1 細胞 ^{a)}	<i>in vitro</i>	14.2、18.5、24.1 ^{b)}	<ul style="list-style-type: none"> 影響なし。 	

a) human ether-a-go-go related gene (HERG) 導入チャイニーズハムスター卵巣由来 CHO-K1 細胞

b) $\mu\text{mol/L}$

オキサリプラチンの一般薬理作用（その2）

試験項目		動物種／系統 (n)	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
呼吸器系	呼吸数に及ぼす影響	カニクイザル (4)	静脈内	9.1	・影響なし。
	血液ガス分析に及ぼす影響	カニクイザル (4)	静脈内	9.1	・動脈血 pH、動脈血酸素分圧、動脈血炭酸ガス分圧及びヘモグロビン酸素飽和度いずれも影響なし。
	赤血球変形能に及ぼす影響	カニクイザル (4)	静脈内	7	・投与後 30 分のチャンネルアレイ通過時間に影響なし。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

1) ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験⁴⁵⁾

5 週齢の雌雄（1 群雌雄各 5 例）ラットにオキサリプラチン 8、11、14、18 及び 24mg/kg を単回静脈内投与した。その結果、18mg/kg で投与 10 日後に 1 例（雄）、24mg/kg で投与 10、11 あるいは 12 日後に 5 例（雄：2 例、雌：3 例）の死亡がみられた。毒性変化として自発運動の減少、皮膚の蒼白化、体温低下及び体重減少が認められた。死因は消化管出血と推察された。

よって、オキサリプラチンの概略の致死量は、雄で 18mg/kg、雌で 24mg/kg と考えられた。

2) サルを用いた単回静脈内投与毒性試験⁴¹⁾

雄性カニクイザル（1 群各 2 例）にオキサリプラチン 2.7 及び 5.4mg/kg を 2mL/min (bolus) で、あるいは 5.4、7.0、9.1 及び 11.8mg/kg を 2 時間でそれぞれ単回静脈内投与した。

その結果、9.1mg/kg (infusion) で投与 8 日後に 1 例、11.8mg/kg (infusion) で投与 7 日後に 1 例の死亡がみられた。毒性変化として消化管障害、血液・リンパ-造血系組織障害、肝障害、腎障害等が認められた。死因は消化管障害によるものと推察された。

よって、オキサリプラチンの概略の致死量は 9.1mg/kg (infusion) と考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット反復静脈内投与毒性

① 4 週間毒性試験⁴⁶⁾

5 週齢の雌雄ラット（1 群雌雄各 15 例）にオキサリプラチン 0.06、0.25 及び 1.0mg/kg を連日 4 週間静脈内投与した。その結果、死亡例はみられなかった。

0.25mg/kg 以上では血液・リンパ-造血系組織への影響が示唆された。1.0mg/kg ではさらに体重増加抑制、摂餌量・摂水量の減少が認められたほか、腎臓への影響も示唆された。投与局所に刺激性の変化は認められなかった。

よって、無毒性量は雌雄ともに 0.06mg/kg/日と考えられた。

②13週間毒性試験⁴⁷⁾

5週齢の雌雄ラット（1群雌雄各15例）にオキサリプラチン0.015、0.06及び0.25mg/kgを連日13週間静脈内投与した。その結果、死亡例はみられなかった。

0.25mg/kgで脾臓の濾胞辺縁帯リンパ球枯渇、再生尿細管を含む尿細管間質性腎炎等が認められたほか、副腎と投与部位（尾）に所見がみられた。0.06mg/kgでは投与部位（尾）で血管周囲の壊死が認められた。

よって、無毒性量は雌雄ともに0.015mg/kg/日と考えられた。

③26週間毒性試験³²⁾

雌雄ラット（1群雌雄各15例）にオキサリプラチン0.015、0.06及び0.25mg/kg/日を連日26週間静脈内投与した（13週間回復群あり）。その結果、死亡例はみられなかった。

0.06mg/kg/日以上で体重増加抑制、尿細管上皮の変性/再生性変化がみられた。

0.25mg/kg/日でA/G比の低下、総コレステロールとBUNの高値、腎臓や脾臓への影響もみられた他、投与部位（尾）の炎症がみられた。腎臓の器質の変化は13週間回復期間終了時も観察された。

無毒性量は0.015mg/kg/日と考えられた。

2) サル反復静脈内投与毒性

①2週間毒性試験⁴⁸⁾

雄性カニクイザル（1群各2例）でオキサリプラチンの連日投与（0.06、0.25、1.0mg/kg）と週1回間歇投与（0.42、1.75、7.0mg/kg）の比較を行った。

ア. 連日投与

1.0mg/kgで、軟便・下痢等が発現した。また、尿検査及び血液学的検査等に異常が認められたが、死亡例はみられなかった。

イ. 週1回間歇投与

7.0mg/kgで、初回投与7日後に1例が死亡し、1例を切迫屠殺した。よって、雄性サルの単回静脈内投与における概略の致死量は7.0mg/kgと考えられた。

②4週間毒性試験⁴⁹⁾

雌雄カニクイザル（1群雌雄各5例）にオキサリプラチン0.06、0.25及び1.0mg/kgを連日4週間静脈内投与した。その結果、1.0mg/kgで3例（いずれも雄）が死亡し、1例（雌）を切迫屠殺した。

主な症状は、口腔粘膜の蒼白化、軟便・下痢、自発運動・体重・摂餌量の減少、体温低下及び消瘦であった。死因は消化管障害と推察された。

生存例では0.25mg/kg以上で、軟便・下痢及び自発運動・体重・摂餌量の減少が認められた。尿検査では腎臓への影響、血液学的検査では血液・リンパ系造血系組織への影響、血液生化学的検査では腎臓及び肝臓への影響が示唆された。病理組織学的検査では消化管及び心臓への影響もみられた。

1.0mg/kgではさらに消瘦及び副腎・精巣への影響もみられた。投与部位への影響はみられなかった。

よって、無毒性量は雌雄ともに0.06mg/kg/日と考えられた。

③13週間毒性試験⁵⁰⁾

雌雄カニクイザル（1群雌雄各4例）にオキサリプラチン0.015、0.06及び0.25mg/kgを連日13週間静脈内投与した。その結果、死亡例はみられなかった。0.25mg/kgで体重減少と腎臓の尿細管の再生が認められた。よって、無毒性量は雌雄ともに0.06mg/kg/日と考えられた。

④39週間毒性試験³²⁾

雌雄カニクイザルにオキサリプラチン0.0015、0.06（1群各4例）及び0.25mg/kg/日（1群各6例）を連日39週間静脈内投与した（13週間回復群あり）。その結果、0.25mg/kg/日で3例（雄：2例、雌：1例）を切迫屠殺した。死因は、消化管障害に伴う栄養状態の不良、骨髄障害と腎障害による全身状態の悪化が推察された。生存例では、0.25mg/kg/日群で、腎障害、骨髄・リンパ系障害、消化管障害及び肝障害を示唆する所見がみられた。腎臓の器質的変化は13週間回復期間終了時も観察されたが、再生性の変化であったことから回復期にあるものと判断された。無毒性量は0.06mg/kg/日と考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験³⁴⁾

雌雄ラットにオキサリプラチン0.06、0.25及び1.0mg/kgを交配前（雄4週間、雌2週間）、交配期間中を通して雄では雌の剖検終了まで投与を続けた。雌では妊娠6日まで連日静脈内投与し、妊娠15日に剖検した。その結果、1.0mg/kgで雄の4例が投与51～65日後に死亡した。

1.0mg/kgの雌雄では体重及び摂餌量の減少が認められ、雄の精子検査で異常は認められなかったが、精巣重量の低値が認められた。雌では性周期、交尾率及び受胎率に異常はみられなかったが、交尾成立までの平均日数の延長が認められた。また、平均黄体数に対照群と差はみられなかったが、平均着床痕数の低値及び平均死亡胚数・平均着床後胚損失率の高値が認められた。

よって、親動物の一般毒性学的無毒性量と生殖機能に関する無毒性量並びに初期胚発生に関する無毒性量は、ともに0.25mg/kg/日と考えられた。

2) 胎児器官形成期

①ラット胎児器官形成期投与試験³⁵⁾

妊娠6～17日のラットにオキサリプラチン0.06、0.25及び1.0mg/kgを連日静脈内投与した。死亡例はみられなかった。

1.0mg/kgで雌雄胎児の体重の低値、骨化胸骨分節数・仙尾椎数の低値が認められ、発育遅滞が示唆された。催奇形性は認められなかった。

妊娠動物の一般毒性学的無毒性量及び胚・胎児発生に関する無毒性量は、ともに0.25mg/kg/日と考えられた。なお、妊娠動物の生殖機能に関する無毒性量は1.0mg/kg/日と推察された。その結果、死亡例はみられなかった。

②ウサギ胎児器官形成期投与試験⁵¹⁾

妊娠 6～18 日のウサギにオキサリプラチン 0.06、0.25 及び 1.0mg/kg を連日静脈内投与した。死亡例はみられなかった。妊娠動物及び胎・胎児発生に関する影響はみられず、無毒性量はともに 1.0mg/kg/日と推察された。

③ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験³⁶⁾

妊娠 6 日～分娩後 21 日のラットにオキサリプラチン 0.06、0.25 及び 1.0mg/kg を連日静脈内投与した。母動物に対する毒性量である 1.0mg/kg/日において F₁ 動物の体重の低値と眼瞼開裂の若干の遅れがみられた。F₁ 動物の生殖能及び F₂ 出生児への影響はみられなかった。妊娠・授乳期の雌動物の一般毒性学的無毒性量並びに受胎産物及び出生児の発生に関する無毒性量は、ともに 0.25mg/kg/日と考えられた。なお、雌動物の生殖機能に関する無毒性量は 1.0mg/kg/日と推察された。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌 5 菌株を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞（チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞株）を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験を実施した。その結果、遺伝子突然変異誘発性、染色体異常（構造異常）誘発性及び小核誘発性が認められた。

①復帰突然変異試験³⁷⁾

Salmonella typhimurium の 5 菌株（TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA102）を用いて、オキサリプラチンの遺伝子突然変異誘発性について検討した。その結果、TA102 では代謝活性化系の存在下及び非存在下ともに陰性対照の 2 倍以上、かつ用量依存性の復帰変異コロニー数の増加が認められた。TA98 では代謝活性化系の存在下で 15 µg/plate 付近で陰性対照の 2 倍以上の復帰変異コロニー数の増加が認められたが、菌株に対する生育阻害では用量依存性の増加を認めなかった。その他の菌株（TA100、TA1535 及び TA1537）では陰性対照の 2 倍以上、かつ用量依存性の復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

よって、オキサリプラチンは DNA にクロスリンクすることにより遺伝子突然変異誘発性を示すと推察された。

②染色体異常試験³⁸⁾

チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞株 CHL/IU 細胞を用いて、オキサリプラチンの *in vitro* 染色体異常試験を行った。

その結果、代謝活性系の非存在下（1.1 µg/mL 以上）及び存在下（3.3 µg/mL 以上）のいずれにおいても、陰性対照群と比較して、構造異常を有する細胞の出現頻度の増加が認められた。また、用量依存性もみられた。

よって、オキサリプラチンは代謝活性化系の非存在下及び存在下ともに CHL/IU 細胞に対して染色体異常（構造異常）誘発性を示すと推察された。

③小核試験³⁹⁾

雄性マウス（各 6 例）にオキサリプラチン 1.25、2.5、5.0 及び 10mg/kg を 1 日 1 回、連続 2 日間（24 時間間隔）腹腔内投与し、最終投与 24 時間後に大腿骨髄細胞を採取し、個体あたり 2,000 個の多染性赤血球中の小核を有する多染性赤血球の出現率及び全赤血球に対する多染性赤血球の割合について検討した。

その結果、小核を有する多染性赤血球の出現頻度は、オキサリプラチン 1.25mg/kg 以上で用量依存性の増加を示し、陰性対照群と比較して増加が認められた。死亡例及び一般状態に異常はみられなかった。

よって、オキサリプラチンはマウス骨髄細胞に対して小核誘発性を示すと推察された。

2) 抗原性試験⁵²⁾⁵³⁾

モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー試験及び 4 時間受身皮内アナフィラキシー試験によって、抗原性について検討した。その結果、オキサリプラチンはモルモットにおける能動的全身性アナフィラキシー試験では反応を誘発しなかったが、4 時間受身皮内アナフィラキシー試験では、6mg/kg 皮下投与及び 12mg/kg 静脈内投与で陽性反応（抗体価 2 倍）が認められた。

よって、オキサリプラチンは軽度の抗原性を有すると考えられた。

3) 局所刺激性試験^{46)~50)}

投与部位の病理組織学的検査の結果によって、局所刺激性について評価した。

ラット 13 週間毒性試験では、0.06 と 0.25mg/kg の少数例で投与部位（尾）に血管周囲の壊死が認められた。しかし、この変化は、より高用量（1.0mg/kg）のオキサリプラチンを投与したラット 4 週間毒性試験、サルを用いた 4 週間及び 13 週間毒性試験では認められなかった。

ウサギを用いた血管刺激性試験及び筋肉局所刺激性試験では、検討された 2mg/mL まで本剤の刺激性を示唆する所見はみられなかった。

よって、オキサリプラチンの投与局所への刺激性はほとんどないと推察された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：毒薬・処方せん医薬品^{注)}

注)：注意－医師等の処方せんにより使用すること

有効成分：毒薬・処方せん医薬品^{注)}

注)：注意－医師等の処方せんにより使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく/容器及び外装に記載）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

- ・薬液が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹼及び多量の流水で洗い流すこと。
- ・「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」を参照すること
- ・「くすりのしおり」を参照。

<http://www.yakult.co.jp/ph/products/detail.php?product=2#0> 参照)

5. 承認条件等

- (1) 市販後の一定期間は、投与症例について全例を登録して、本剤の安全性及び有効性を検討できるような使用成績調査を行うこと。調査にあたっては、血液系障害、消化器系障害、神経系障害、腎機能障害、心循環器系障害等の有害事象並びに症例の転帰を把握する適切な措置を講じ、集積された結果については定期的に報告するとともに、公表すること。
- (2) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした臨床試験により、本剤とレボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法に関して、日本人での至適用法・用量の更なる検討を行うこと。

6. 包装

エルプラット[®] 注射用 50mg : 1バイアル

エルプラット[®] 注射用 100mg : 1バイアル

7. 容器の材質

無色ガラスバイアル	バイアル：ホウケイ酸ガラス
	ゴム栓：クロロブチルゴム
	キャップ：アルミニウム、ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：エルプラット®点滴静注液 50mg・100mg

同効薬：イリノテカン塩酸塩、フルオロウラシル、テガフル・ウラシル、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム、カペシタビン、ベバシズマブ、セツキシマブ等

9. 国際誕生年月日

1996年4月12日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

エルプラット®注射用 50mg：2008年8月26日 22000AMX01877000

エルプラット®注射用 100mg：2005年3月18日 21700AMY00137000

11. 薬価基準収載年月日

エルプラット®注射用 50mg：2008年12月18日（2012年3月31日：経過措置期間終了）

エルプラット®注射用 100mg：2005年4月6日（2012年3月31日：経過措置期間終了）

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

一部変更年月日：2009年8月20日（下線部分変更・追加）

効能・効果	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 <u>結腸癌における術後補助化学療法</u>
用法・用量	1) レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用において、通常成人にはオキサリプラチン 85mg/m ² （体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。 なお、 <u>患者の状態</u> により適宜減量する。

一部変更年月日：2009年9月18日（下線部分変更・追加）

用法・用量	1) <u>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</u> <u>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常成人にはオキサリプラチン85mg/m²（体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬、又は130 mg/m²（体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患</u>
-------	--

X. 管理的事項に関する項目

	<p>者の状態により適宜減量する。</p> <p><u>結腸癌における術後補助化学療法</u></p> <p>レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用において、通常成人にはオキサリプラチン85mg/m²（体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>
--	---

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査期間中

14. 再審査期間

8年（2005年3月18日～2013年3月17日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投与期間に上限が定められている医薬品に該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
エルプラット [®] 注射用 50mg	1188301010101	4291410D2021	620008572
エルプラット [®] 注射用 100mg	1166316010101	4291410D1025	620002490

17. 保険給付上の注意

本製剤の使用上の注意に「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」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。

厚生労働省保険局医療課長通知保医発第 0406001 号（平成 17 年 4 月 6 日付）

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) André T, et al : New Engl J Med 350 : 2343-2351, 2004.
- 2) André T, et al : J Clin Oncol 27 : 3109-3116, 2009.
- 3) Shirao K, et al : Jpn J Clin Oncol 36 : 295-300, 2006.
- 4) Boku N, et al : Jpn J Clin Oncol 37 : 440-445, 2007.
- 5) Yamada Y, et al : Jpn J Clin Oncol 36 : 218-223, 2006.
- 6) 米国添付文書
- 7) Goldberg RM, et al : J Clin Oncol 22 : 23-30, 2004.
- 8) de Gramont A, et al : J Clin Oncol 18 : 2938-2947, 2000.
- 9) 化学療法未治療例を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (社内資料)
- 10) Rothenberg ML, et al : J Clin Oncol 21 : 2059-2069, 2003.
- 11) 化学療法既治療例を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (社内資料)
- 12) 化学療法未治療例を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (社内資料)
- 13) Cassidy J, et al : J Clin Oncol 22 : 2084-2091, 2004.
- 14) Lee PH, et al : Asia-Pac J Clin Oncol 5:101-110, 2009.
- 15) 使用成績調査最終集計結果 (社内資料)
- 16) 末永光邦 他 : 癌と化学療法 35 : 255-260, 2008.
- 17) In vitro 細胞増殖抑制作用試験 (社内資料)
- 18) In vivo 腫瘍増殖抑制作用試験 (社内資料)
- 19) フルオロウラシルとの併用効果 (In vitro) (社内資料)
- 20) Yanagisawa M, et al : Oncol Rep 22 : 241-247, 2009.
- 21) 審査報告書 (2009年8月21日)
- 22) Takimoto CH, et al : J Clin Oncol 21 : 2664-2672, 2003.
- 23) 薬物動態 (母集団薬物動態解析) (社内資料)
- 24) 血漿蛋白結合に関する in vitro 試験 (社内資料)
- 25) ラットにおける胎児移行性と乳汁移行性試験 (社内資料)
- 26) ラット単回投与時における組織内分布試験 (社内資料)
- 27) Graham MA, et al : Clin Cancer Res 6 : 1205-1218, 2000.
- 28) 外国成人癌患者を対象とした臨床薬理試験 (社内資料)
- 29) 肝薬物代謝酵素に関する in vitro 試験 (社内資料)
- 30) 審査報告書 (2005年1月11日)
- 31) Larzilliere I, et al : Am J Gastroenterol 94 : 3387-3388, 1999.
- 32) 審査報告書 (2009年7月16日)
- 33) 欧州添付文書
- 34) ラット受胎能および着床までの初期発生に関する生殖毒性試験 (社内資料)
- 35) ラット胎児器官形成期投与生殖毒性試験 (社内資料)
- 36) ラット出生前および出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験 (社内資料)
- 37) 復帰突然変異試験 (社内資料)
- 38) 染色体異常試験 (社内資料)
- 39) 小核試験 (社内資料)
- 40) サルにおける心血管および呼吸系に対する安全性薬理試験 (社内資料)

- 41) サルを用いた単回静脈内投与毒性試験 (社内資料)
- 42) ラットにおける中枢神経系に対する安全性薬理試験 (社内資料)
- 43) HERG 導入 CHO-K1 細胞のカリウム電流に対する作用 (社内資料)
- 44) サルにおける赤血球変形能に対する安全性薬理試験 (社内資料)
- 45) ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験 (社内資料)
- 46) ラット 4 週間反復静脈内投与毒性試験 (社内資料)
- 47) ラット 13 週間反復静脈内投与毒性試験 (社内資料)
- 48) サル 2 週間静脈内投与毒性試験 (社内資料)
- 49) サル 4 週間反復静脈内投与毒性試験 (社内資料)
- 50) サル 13 週間反復静脈内投与毒性試験 (社内資料)
- 51) ウサギ胎児器官形成期投与生殖毒性試験 (社内資料)
- 52) モルモット抗原性予備試験 (用量設定試験) (社内資料)
- 53) モルモット抗原性試験 (社内資料)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2009年10月現在において、液剤製剤は95の国・地域で承認されている。適応癌腫は、結腸・直腸癌のみである国がほとんどであるが、韓国においては胃癌及び膀胱癌、台湾及びメキシコにおいては胃癌も承認されている（本邦における承認状況とは異なる）。

欧州主要国及び米国での本剤の用法・用量は、ホリナート及びフルオロウラシルとの併用で、本剤 85mg/m²を2週間ごとに投与することになっており、単剤での適応はない。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦において、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌である。使用上の注意の記載は下記のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

[禁忌（次の患者には投与しないこと）]

(3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[使用上の注意] 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（ラット）において着床期胚に対する致死作用及び胎児の発育遅滞が報告されている³⁴⁾³⁵⁾³⁶⁾。]

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている²⁵⁾。]

	分類
FDA分類 Pregnancy Category	D (2009年3月13日米国添付文書)
オーストラリア分類 An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	D (2006年6月)

参考：分類の概要

FDA：Pregnancy Category

D：There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from Investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

D：Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage.

These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児に関する海外情報

本邦における使用上の注意の記載は下記のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

〔使用上の注意〕 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

出典	記載内容
米国の添付文書 ELOXATIN SANOFI AVENTIS (2009年3月13日)	<p>Pediatric Use :</p> <p>The effectiveness of oxaliplatin in children has not been established. Oxaliplatin has been tested in 2 Phase I and 2 Phase II trials in 159 patients ages 7 months to 22 years with solid tumors (see below) and no significant activity observed.</p> <p>In a Phase I/II study, oxaliplatin was administered as a 2-hour intravenous infusion on days 1, 8 and 15 every 4 weeks (1 cycle), for a maximum of 6 cycles, to 43 patients with refractory or relapsed malignant solid tumors, mainly neuroblastoma and osteosarcoma. Twenty eight pediatric patients in the Phase I study received oxaliplatin at 6 dose levels starting at 40 mg/m² with escalation to 110 mg/m². The dose limiting toxicity (DLT) was sensory neuropathy at the 110 mg/m² dose. Fifteen patients received oxaliplatin at a dose of 90 mg/m² intravenous in the Phase II portion of the study. At this dose, paresthesia (60%, G3/4: 7%), fever (40%, G3/4: 7%) and thrombocytopenia (40%, G3/4: 27%) were the main adverse reactions. No responses were observed.</p> <p>In a second Phase I study, oxaliplatin was administered to 26 pediatric patients as a 2-hour intravenous infusion on day 1 every 3 weeks (1 cycle) at 5 dose levels starting at 100 mg/m² with escalation to 160 mg/m², for a maximum of 6 cycles. In a separate cohort, oxaliplatin 85 mg/m² was administered on day 1 every 2 weeks, for a maximum of 9 doses. Patients had metastatic or unresectable solid tumors mainly neuroblastoma and ganglioneuroblastoma. No responses were observed. The DLT was sensory neuropathy at the 160 mg/m² dose. Based on these studies, oxaliplatin 130 mg/m² as a 2-hour intravenous infusion on day 1 every 3 weeks (1 cycle) was used in subsequent Phase II studies. A dose of 85 mg/m² on day 1 every 2 weeks was also found to be tolerable.</p> <p>In one Phase II study, 43 pediatric patients with recurrent or refractory embryonal CNS tumors received oxaliplatin 130 mg/m² every 3 weeks for a maximum of 12 months in absence of progressive disease or unacceptable toxicity. In patients < 10 kg the oxaliplatin dose used was 4.3 mg/kg. The most common adverse reactions reported were leukopenia (67%, G3/4: 12%), anemia (65%, G3/4: 5%), thrombocytopenia (65%, G3/4: 26%), vomiting (65%, G3/4: 7%), neutropenia (58%, G3/4: 16%) and sensory neuropathy (40%, G3/4: 5%). One partial response was observed.</p>

	<p>In a second Phase II study, 47 pediatric patients with recurrent solid tumors, including Ewing sarcoma or peripheral PNET, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma and neuroblastoma, received oxaliplatin 130 mg/m² every 3 weeks for a maximum of 12 months or 17 cycles. In patients ≤ 12 months old the oxaliplatin dose used was 4.3 mg/kg. The most common adverse reactions reported were sensory neuropathy (53%, G3/4: 15%), thrombocytopenia (40%, G3/4: 26%), anemia (40%, G3/4: 15%), vomiting (32%, G3/4: 0%), nausea (30%, G3/4: 2%) and AST increased (26%, G3/4: 4%). No responses were observed.</p> <p>The pharmacokinetic parameters of ultrafiltrable platinum have been evaluated in 105 pediatric patients during the first cycle. The mean clearance in pediatric patients estimated by the population pharmacokinetic analysis was 4.7 L/h. The inter-patient variability of platinum clearance in pediatric cancer patients was 41%. Mean platinum pharmacokinetic parameters in ultrafiltrate were C_{max} of 0.75 ± 0.24 mcg/mL, AUC₀₋₄₈ of 7.52 ± 5.07 mcg·h/mL and AUC_{inf} of 8.83 ± 1.57 mcg·h/mL at 85 mg/m² of oxaliplatin and C_{max} of 1.10 ± 0.43 mcg/mL, AUC₀₋₄₈ of 9.74 ± 2.52 mcg·h/mL and AUC_{inf} of 17.3 ± 5.34 mcg·h/mL at 130 mg/m² of oxaliplatin.</p>
<p>英国のSPC Eloxatin 5mg/ml concentrate for solution for infusion sanofi-aventis (2009年11月19日)</p>	<p>Paediatric patients: There is no relevant indication for use of oxaliplatin in children. The effectiveness of oxaliplatin single agent in the paediatric populations with solid tumors has not been established (see section 5.1).</p>

XIII. 備考

その他の関連資料

【連絡先】

株式会社ヤクルト本社

医薬学術部 くすり相談室 〒104-0061 東京都中央区銀座 7-16-21 銀座木挽ビル



:0120-589601

FAX:03(3544)8081

製造販売元 **株式会社ヤクルト本社**

〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21 銀座木挽ビル