

審査報告書

平成 27 年 2 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	エルプラット点滴静注液 50mg、同点滴静注液 100mg、同点滴静注液 200mg
[一 般 名]	オキサリプラチン
[申 請 者 名]	株式会社ヤクルト本社
[申請年月日]	平成 26 年 10 月 3 日
[剤形・含量]	1 バイアル(10mL、20mL 又は 40mL)中にオキサリプラチン 50mg、100mg 又は 200mg を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 26 年 9 月 5 日付け薬食審査発 0905 第 4 号)に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号)に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 27 年 2 月 12 日

[販 売 名] エルプラット点滴静注液 50mg、同点滴静注液 100mg、同点滴静注液 200mg

[一 般 名] オキサリプラチン

[申 請 者 名] 株式会社ヤクルト本社

[申請年月日] 平成 26 年 10 月 3 日

[審 査 結 果]

平成 26 年 9 月 5 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：オキサリプラチン（切除不能進行・再発胃癌）」に関する事前評価及び提出された資料から本剤の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・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
治癒切除不能な膵癌
治癒切除不能な進行・再発の胃癌

(下線部追加)

[用法・用量] 1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び結腸癌における術後補助化学療法には A 法又は B 法を、治癒切除不能な膵癌には A 法を、治癒切除不能な進行・再発の胃癌には B 法を使用する。
なお、患者の状態により適宜減量する。
A 法：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として $85\text{mg}/\text{m}^2$ (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。
B 法：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として $130\text{mg}/\text{m}^2$ (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 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。
2. 本剤を 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。

(下線部追加)

審査報告

平成 27 年 2 月 12 日

I. 申請品目

[販 売 名]	エルプラット点滴静注液 50mg、同点滴静注液 100mg、同点滴静注液 200mg
[一 般 名]	オキサリプラチン
[申 請 者 名]	株式会社ヤクルト本社
[申請年月日]	平成 26 年 10 月 3 日
[剤形・含量]	1 バイアル(10mL、20mL 又は 40mL) 中にオキサリプラチン 50mg、100mg 又は 200mg を含有する注射剤
[申請時効能・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 治癒切除不能な膵癌 <u>治癒切除不能な進行・再発の胃癌</u>

(下線部追加)

[申請時用法・用量]	1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び結腸癌における術後補助化学療法には A 法又は B 法を、治癒切除不能な膵癌には A 法を、 <u>治癒切除不能な進行・再発の胃癌には B 法</u> を使用する。 なお、患者の状態により適宜減量する。 A 法：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として 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。 B 法：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として 130mg/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 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。 2. 本剤を 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。
------------	---

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

海外では、2000年6月から、化学療法歴及び放射線療法歴のない進行・再発の食道癌、食道胃接合部癌又は胃癌患者を対象に、エピルビシン塩酸塩（以下、「エピルビシン」）、シスプラチン及びフルオロウラシル（以下、「5-FU」）の併用投与（ECFレジメン）に対するエピルビシン、オキサリプラチン（以下、「本薬」）及び5-FUの併用投与（EOFレジメン）、エピルビシン、シスプラチン及びカペシタピンの併用投与（ECXレジメン）、並びにエピルビシン、本薬及びカペシタピンの併用投与（EOXレジメン）の有効性を比較検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験（以下、「REAL-2試験」）（N Engl J Med 2008; 358: 36-46）が実施された。欧米6カ国（米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ及びオーストラリア）のうち、オーストラリアでは、REAL-2試験を主要な試験成績として、2009年5月に、「Oxaliplatin in

combination with epirubicin and either capecitabine or fluorouracil, is indicated for the treatment of patients with advanced oesophagogastric cancer.」を効能・効果として承認された。なお、2014年6月時点において、本薬は胃癌に関する適応にて、欧米6カ国以外では韓国等の4カ国で承認されている。

本邦では、胃癌に関する本薬の開発として、①2007年4月から、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象に、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（以下、「S-1」）と本薬との併用投与（以下、「SOXレジメン」）の有効性及び安全性を検討することを目的とした国内第Ⅱ相試験、並びに②2010年1月から、化学療法未治療の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象に、S-1とシスプラチンとの併用投与（以下、「SPレジメン」）（Lancet Oncol 2008; 9: 215-21）とSOXレジメンの有効性及び安全性を比較することを目的とした国内第Ⅲ相試験（LOHP-PⅢ-01試験、以下、「胃癌SOX PⅢ試験」）が実施された。なお、本邦において、本薬は、2005年3月に「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の効能・効果にて承認されて以降、2009年8月に「結腸癌における術後補助化学療法」、2013年12月に「治癒切除不能な膵癌」の効能・効果で承認されている。

2014年7月11日に開催された「第20回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）において、以下の①～③の内容を基に、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤の併用投与の有用性は医学薬学上公知と判断可能とされ、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：オキサリプラチン（切除不能進行・再発胃癌）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。

- ① 下記の点から、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬の有効性は、他の抗悪性腫瘍薬との併用下において医学薬学上公知と判断可能と考えること。
 - ▶ 海外で実施された REAL-2 試験より、治癒切除不能な進行・再発の胃癌において、シスプラチンを含む併用投与レジメンに対する本薬を含む併用投与レジメンの非劣性が示され、複数の peer-reviewed journal の総説にシスプラチンと本薬の置き換えが可能である旨が記載されていること（J Gastroenterol 2008; 43: 256-64 等）。
 - ▶ 本薬は、オーストラリアでは、進行・再発の食道癌及び胃癌に対して承認され、その他5カ国（米国、英国、ドイツ、フランス及びカナダ）においても、教科書及び診療ガイドラインに反映され、実臨床においてシスプラチンと本薬の置き換えが行われていること（National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Gastric Cancer (v.2.2013)（以下、「NCCN ガイドライン」）等）。
 - ▶ 本邦で実施された胃癌 SOX PⅢ試験より、日本人胃癌患者に対する SOX レジメンの忍容性が確認されていることに加え、SOX レジメンと SP レジメンの有効性が同程度であることが示唆され、また、カペシタビンと本薬との併用投与（以下、「XELOX レジメン」）*の使用経験が報告されていること。
- ② 海外臨床試験において認められた主な有害事象は、いずれも国内添付文書で注意喚起されている事象であり、既承認の効能・効果と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はないと考えること。
- ③ 進行・再発の結腸・直腸癌を対象に、本薬 130mg/m² を用いた SOX レジメンの有効性及び安全性を検討した国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、血小板減少症の発現が認められたことから、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者では原発巣からの出血に注意が必要であるものの、本邦において、本薬 1回 130mg/m²、3週間間隔投与は、「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」及び「結腸癌における術後補助化学療法」の効能・効果で既に承認され、本薬の日本人における一定の安全性情報が蓄積されていることを考慮すると、(i) 海外臨床試験成績等の内容を熟知し、がん化学療法に精通した医師により、適切に副作用が管理されること、及び(ii) SOX レジメンにおける本薬の投与量については、臨床現場において適切に減量・休薬・投与中止等の判断がなされるための情報を日本胃癌学会等から適切に情報提供することを前提として、日本人の治癒切除

不能な進行・再発の胃癌に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は管理可能と考えること。

*：海外の代表的な診療ガイドライン（NCCN ガイドライン等）により投与が推奨されている。

公知申請の該当性報告書に基づき、平成 26 年 9 月 5 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて、「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」に対する本薬の有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、本薬の承認事項一部変更承認申請（以下、「一変申請」）の審査時において胃癌 SOX PIII 試験の結果を慎重に評価することを前提として、公知申請の該当性報告書に示されている効能・効果及び用法・用量において、本薬の一変申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 26 年 9 月 5 日付け薬食審査発 0905 第 4 号）、及び『「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に関する質疑応答について』（平成 22 年 9 月 1 日付け厚生労働省医薬食品局総務課、審査管理課及び安全対策課事務連絡）に基づくものである。

2. 臨床に関する資料

（i）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請では、資料として、検討会議にて取り纏められた「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：オキサリプラチン（切除不能進行・再発胃癌）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）、添付文書（案）等に加えて、評価資料として公知申請の該当性報告書内で引用された国内第Ⅲ相試験（LOHP-PIII-01 試験、以下、「胃癌 SOX PIII 試験」）1 試験が提出された。評価資料として提出された胃癌 SOX PIII 試験の概略は、以下のとおりである。

国内第Ⅲ相試験（LOHP-PIII-01 試験<2010 年 1 月～ 年 月>）

化学療法歴及び放射線療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者（目標症例数：680 例）を対象に、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（以下、「S-1」）とオキサリプラチン（以下、「本薬」）の併用投与（以下、「SOX レジメン」）と、S-1 とシスプラチン（以下、「CDDP」）の併用投与（以下、「SP レジメン」）の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、国内 51 施設で実施された。

用法・用量は、SOX 群では、21 日間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本薬 100mg/m² を静脈内投与、第 1 日目の夕方から第 15 日目の朝まで S-1 を体表面積に応じて、1 回 40、50 又は 60mg^{*1} を 1 日 2 回連日経口投与することとされた。また、SP 群では、35 日間を 1 サイクルとして、第 8 日目に CDDP 60mg/m² を静脈内投与、第 1 日目の朝から第 21 日目の夕方まで S-1 を体表面積に応じて 1 回 40、50 又は 60mg^{*1} を 1 日 2 回連日経口投与することとされた。いずれの群においても、治験責任医師判定による病勢進行又は治験中止基準に合致するまで投与することとされた。

本試験に登録された 685 例（SOX 群 343 例、SP 群 342 例）のうち、選択又は除外基準からの逸脱を認めた等の患者 21 例（SOX 群 9 例、SP 群 12 例）を除く 664 例（SOX 群 334 例、SP 群 330 例）が Full Analysis Set、また、治験実施計画書からの重大な逸脱等を認めた 22 例（SOX 群 16 例、SP 群 6 例）を除外した 642 例（SOX 群 318 例、SP 群 324 例）が Per Protocol Set（以下、「PPS」）とされ、有効性の解析対象とされた。また、本試験に登録された患者のうち、治験薬が投与されなかった等の患者 12 例（SOX 群 5 例、SP 群 7 例）を除く 673 例（SOX 群 338 例、SP 群 335 例）が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、独立画像判定委員会判定（以下、「独立判定」）に基づく無増悪

生存期間（以下、「PFS」）及び全生存期間（以下、「OS」）と設定され、SOX 群の SP 群に対する①PFS のハザード比の 95%信頼区間（以下、「CI」）の上限値が 1.30^{*2}を上回らないこと、及び②OS のハザード比の 95%CI の上限値が 1.15^{*3}を上回らないことが、SOX 群が SP 群に対して非劣性を示すことの仮説とされた。なお、目標症例数を PFS に基づき設定したことから、PFS をより重要な評価項目として位置付けたため、PFS 及び OS の解析に多重性の調整は不要と判断された。

- *1：体表面積 1.25m²未満の場合は 1 回 40mg、体表面積 1.25m²以上～1.5m²未満の場合は 1 回 50mg、体表面積 1.5m²以上の場合は 1 回 60mg をそれぞれ投与。
- *2：SPIRITS 試験（Lancet Oncol 2008; 9: 215-21）の S-1 単剤投与時の PFS 中央値（4.0 カ月）と SP 群の PFS 中央値（6.0 カ月）の中間点である 5.0 カ月に対して、SOX 群の PFS 中央値を 6.5 カ月と仮定し、その比に基づき非劣性マージンが 1.30 と設定された。
- *3：試験開始時において、SPIRITS 試験の S-1 単剤投与時の OS 中央値（11.0 カ月）と SP 群の OS 中央値（13.0 カ月）の中間点である 12.0 カ月に対して、SOX 群の OS 中央値を 15.5 カ月と仮定し、その比に基づき非劣性マージンが 1.292 と設定されていたが、OS の評価方法を変更したことから治験実施計画書が改訂（■■■年■月■日付け）され、SPIRITS 試験の S-1 単剤投与に対する SP レジメンのハザード比 0.77 に基づき、S-1 に対する SP レジメンの効果の 50%以上を保持するための値として、非劣性マージンが 1.15 に変更された。

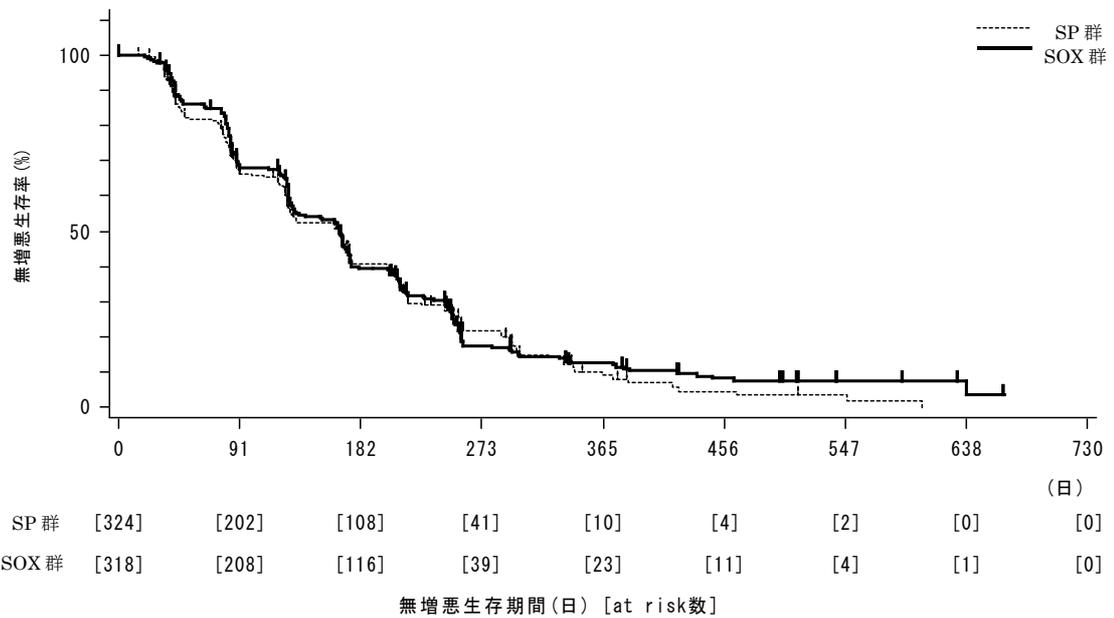
本試験では、PFS のイベント数が 456 件となった時点で、PFS の解析を行い、最終登録された患者の割付け日から 2 年後の転帰調査が終了した時点で最終解析を実施する計画であったが、独立判定に基づく PFS の解析に必要なイベント数を確保することが困難であることが懸念されたため、治験実施計画書が改訂（■■■年■月■日付け）され、目標症例数が 600 例から 680 例に変更された。

有効性について、PFS 及び OS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、下表及び下図のとおりであった。

PFS の解析結果（PPS、独立判定、2012 年 6 月 1 日データカットオフ）

	SOX 群	SP 群
例数	318	324
イベント数 (%)	260 (81.8)	249 (76.9)
中央値 [95%CI] (日)	166.0 [133.0, 172.0]	165.0 [129.0, 173.0]
ハザード比 [95%CI] *	1.004 [0.840, 1.199]	

*：層別因子（Performance Status（以下、「PS」）（0、1 又は 2）、胃癌の状態（切除不能、再発（術後補助化学療法歴あり）、再発（術後補助化学療法歴なし））により調節した Cox 回帰モデル

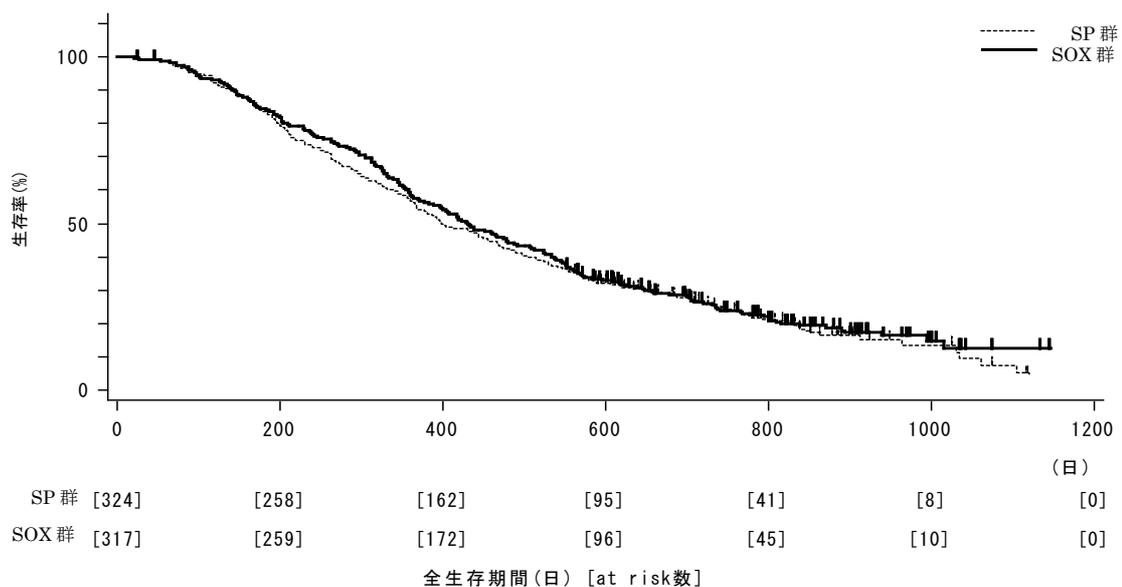


PFS の Kaplan-Meier 曲線 (PPS、独立判定、2012 年 6 月 1 日データカットオフ)

OS の解析結果 (PPS、2013 年 4 月 16 日データカットオフ)

	SOX 群	SP 群
例数	317*1	324
死亡数 (%)	249 (78.5)	259 (79.9)
中央値 [95%CI] (日)	430.0 [395.0, 480.0]	400.0 [368.0, 459.0]
ハザード比 [95%CI] *2	0.969 [0.812, 1.157]	

*1 : PFS の解析対象集団 318 例のうち、PFS 解析のためのデータベースをロックした後に、SOX 群で選択基準違反 (原発性肺癌であったことが判明した) と判定された 1 例が除外され、OS の解析対象集団は 317 例となった。*2 : 層別因子 (PS (0, 1 又は 2)、胃癌の状態 (切除不能、再発 (術後補助化学療法歴あり)、再発 (術後補助化学療法歴なし))) により調節した Cox 回帰モデル



OS の Kaplan-Meier 曲線 (PPS、2013 年 4 月 16 日データカットオフ)

安全性について、治験薬の投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は、SOX 群で 18 例、SP 群で 21 例に認められた。病勢進行による死亡（SOX 群 12 例、SP 群 11 例）を除く死因は、SOX 群では脳出血、肺炎球菌性肺炎、好中球減少性感染/肝不全/腎不全、腫瘍出血、敗血症/播種性血管内凝固/脳梗塞/多臓器不全及び心房細動/心房粗動各 1 例、SP 群では死亡 2 例、大動脈解離、胃腸出血、敗血症、心筋虚血、消化管穿孔、突然死、ブドウ球菌性胃腸炎/播種性血管内凝固及び心筋梗塞各 1 例であり、このうち、SOX 群の好中球減少性感染/肝不全/腎不全、腫瘍出血、敗血症/播種性血管内凝固/脳梗塞/多臓器不全及び心房細動/心房粗動各 1 例、SP 群の胃腸出血、敗血症、心筋虚血、消化管穿孔、死亡、突然死、ブドウ球菌性胃腸炎/播種性血管内凝固及び心筋梗塞各 1 例は治療薬との因果関係が否定されなかった。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書、胃癌 SOX PIII 試験成績等を踏まえ、用法・用量、添付文書（案）及び製造販売後の留意点について、更に追記・修正すべき点の検討を行った。

(2) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、以下のように設定されていた。

- 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として 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。
- 本薬を 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。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を申請どおり設定することは可能と判断した。

1) 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

化学療法歴及び放射線療法歴のない進行・再発の食道癌、食道胃接合部癌又は胃癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（以下、「REAL-2 試験」）の結果を基に、当該患者においてシスプラチン 60mg/m²、3 週間間隔投与と本薬 130mg/m²、3 週間間隔投与との非劣性が示されており、当該試験成績を基にオーストラリアでは本薬が治癒切除不能な進行・再発の胃癌に関する効能・効果で承認されている。さらに、海外の診療ガイドライン（米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Gastric Cancer (v2.2013)、Gastric Cancer:ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guideline (Ann Oncol 2013; 24: vi57-63) 等）において、シスプラチンと本薬の置き換えが可能である旨が記載されており、本薬 130mg/m²とエピルビシン及び 5-FU 又はカペシタビンの併用投与 (N Engl J Med 2008; 358: 36-46)、並びに本薬 130mg/m²とカペシタビンの併用投与（以下、「XELOX レジメン」）(Eur J Cancer 2012; 48: 518-26) が推奨されていることから、申請用法・用量を本薬 130mg/m²の 3 週間間隔投与と設定した。なお、2014 年 7 月 11 日に開催された「第 20 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、当該用法・用量を設定することが適切であると判断されている。

また、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、複数のレジメンが推奨されていることから、添付文書の重要な基本的注意の項において、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対して本薬を投与する際には、関連文献（医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：オキサリプラチン（切除不能進行・再発胃癌）等）

を熟読する旨を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) SOX レジメンについて

機構は、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する SOX レジメンの臨床的有用性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

胃癌 SOX PIII 試験の結果から、SP レジメンに対する SOX レジメンの非劣性は示されなかったものの、下記の点を考慮すると、SOX レジメンは化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する治療選択肢の一つとして臨床的に意義があると考ええる。

- REAL-2 試験において、シスプラチンに対する本薬の有効性の非劣性が示されていること。
- 胃癌 SOX PIII 試験の有効性の結果から、SOX レジメンが SP レジメンに対して明確に劣る結果は得られていないこと。
- 胃癌 SOX PIII 試験の安全性の結果から、SP レジメンと比較して SOX レジメンにおいて、末梢性感覚ニューロパチー、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加等の発現率の増加が認められたものの、いずれの有害事象も既承認の効能・効果において既に注意喚起されており、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、本薬の安全性プロファイルについて十分理解した上で、有害事象の観察や管理、本薬の投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると考えられること。
- 腎機能障害等によりシスプラチンの投与が困難な患者に対して、本薬は治療選択肢の一つとなると考えられること。

また、機構は、評価資料として提出された胃癌 SOX PIII 試験における本薬の開始用量は $100\text{mg}/\text{m}^2$ と設定されており、申請用法・用量と異なっていることから、SOX レジメンにおける本薬の推奨用量及び当該推奨用量に関する注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の理由から、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する SOX レジメンで推奨される本薬の用量は $100\text{mg}/\text{m}^2$ であると考ええる。また、当該用量は、本薬の申請用量と異なることから、添付文書の重要な基本的注意の項において、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対して本薬の投与を行う際には、公知申請の該当性報告書等を熟読する旨を注意喚起する予定である。

- 治癒切除不能な結腸・直腸癌を対象に SOX レジメンの有効性等を検討することを目的として実施された国内第 I / II 相試験の結果、本薬 $130\text{mg}/\text{m}^2$ を用いた SOX レジメンにより血小板減少症が多く発現したため、原発巣からの出血を懸念して、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象に実施された国内第 II 相試験（以下、「胃癌 SOX PII 試験」）では、SOX レジメンの本薬の用量を $100\text{mg}/\text{m}^2$ に設定したこと。
- 胃癌 SOX PII 試験（54 例）及び胃癌 SOX PIII 試験（338 例）において、日本人患者に対する本薬 $100\text{mg}/\text{m}^2$ を用いた SOX レジメンの忍容性が確認されていること。

機構は、以下のように考える。

胃癌 SOX PIII 試験の有効性の結果について、PFS のハザード比の 95%CI の上限値が予め設定された非劣性マージンを下回ったものの、当該非劣性マージンは、SOX 群に期待される PFS の成績（6.5 カ月）を基準に設定されており、SOX レジメンが S-1 単独投与よりも有効であることを担保できない可能性があること、及び OS のハザード比の 95%CI の上限値は事前に規定した非劣性マージン 1.15 を上回ったことから、SP レジメンに対する SOX レジメンの非劣性は示されていないと考える。しかしながら、上記の申請者の説明については

理解可能であり、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する SOX レジメンには一定の臨床的意義があり、当該患者に対する本薬の用法・用量から SOX レジメンを除外する必要性は低いと判断した。

また、SOX レジメンにおける本薬の推奨用量及び当該推奨用量に関する注意喚起については、申請者の説明を概ね了承した。ただし、胃癌 SOX PIII 試験における SOX レジメンの用法・用量の設定根拠、及び用量調節を含む本薬の用法・用量については、資材等により適切に注意喚起するとともに、申請者が関連学会に協力を依頼し、関連学会とともに本薬の適正使用を促す注意喚起を引き続き行う必要があると考える。

(3) 添付文書 (案) について

機構は、以下に示す検討の結果、提出された添付文書 (案) について、用法・用量」の項 (「(2) 用法・用量について」の項参照) に加えて、効能・効果に関連する使用上の注意及び副作用の項についても改訂する必要があると判断した。

1) 効能・効果に関連する使用上の注意の項について

申請者は、術後補助化学療法における本薬の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、当該内容について効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 副作用の項について

機構は、既承認の効能・効果と比較して治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して本薬を投与した際に新たに認められた有害事象、及び当該事象に対する注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

胃癌 SOX PIII 試験の SOX 群において認められた有害事象を、既承認の効能・効果を対象とした臨床試験^{*1} 及び製造販売後調査^{*2} で認められた有害事象と比較した。

既承認の効能・効果の患者を対象とした臨床試験及び製造販売後調査と比較して、胃癌 SOX PIII 試験の SOX 群で、新たに認められた本薬との因果関係が否定されなかった Grade 3 以上の有害事象は、多臓器不全/酸素飽和度低下/脳神経障害、腸壁気腫症、門脈ガス血症、アダムス・ストークス症候群/消化管壊死、腫瘍穿孔及び白内障各 1 例であった。当該事象の発現例は、いずれも 1 例のみであり、当該事象は疾患進行又は併存疾患の関与により発現した可能性も考えられることから、現時点において、当該事象の発現について新たな注意喚起を行う必要性は低いと考えるが、当該事象も含めた安全性情報については、引き続き通常の安全監視体制にて情報収集を行う予定である。

*1: 臨床試験は、以下の 5 つの試験である。①化学療法歴のない進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、本薬、フルオロウラシル (以下、「5-FU」) 及びレボホリナートカルシウム (以下、「I-LV」) との併用投与の有効性及び安全性を検討した国内第 I / II 相試験 (bolusFOL 試験 (Jpn J Clin Oncol 2006; 36: 218-23))、②治癒切除不能の進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、本薬、5-FU 及び I-LV との併用投与 (FOLFOX4 レジメン) の安全性を検討した国内第 I / II 相試験 (FOLFOX4 試験 (癌と化学療法 2008; 35: 255-60))、③進行・転移性の結腸・直腸癌患者を対象に、本薬、カペシタビン及びベバシズマブ (遺伝子組換え) (以下、「ベバシズマブ」) との併用投与の有効性及び安全性を検討した国内第 I / II 相試験 (XELOX+BV 試験 (Jpn J Clin Oncol 2010; 40: 913-20))、④化学療法歴のない遠隔転移を有する肺癌患者を対象に、本薬、5-FU、I-LV 及びイリノテカン塩酸塩との併用投与 (FOLFIRINOX レジメン) の有効性及び安全性を検討した国内第 II 相試験 (FOLFIRINOX 試験 (Cancer Sci 2014; 105: 1321-6))、⑤化学療法歴のない進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、本薬、5-FU、I-LV 及びベバシズマブとの併用投与の有効性及び安全性を検討した国内第 II 相試験 (CR0801 試験 (Jpn J Clin Oncol 2013; 43: 1080-6))。

*2: 製造販売後調査は、以下の 3 つの調査である。①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本薬の使用成績調査 (ELP05R)、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 XELOX レジメン及び XELOX レジメン+ペバシズマブの特定使用成績調査 (ELP09SR130)、③結腸癌患者を対象とした術後補助化学療法としての本薬、5-FU 及び I-LV との併用投与の特定使用成績調査 (ELP09SR)。

機構は、申請者の説明を概ね了承した。ただし、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者のみに認められた本薬との因果関係が否定されなかった Grade 3 以上の有害事象の発現状況については、添付文書により適切に情報提供する必要があると判断した。

(4) 製造販売後における留意点について

機構は、提出された資料より、公知申請の該当性報告書の記載と同様に、申請効能・効果及び用法・用量での安全性について、既承認の効能・効果における安全性プロファイルと比較して治癒切除不能な進行・再発の胃癌で新たに注意すべき有害事象の発現は認められておらず、既承認の効能・効果の患者と同様に、がん化学療法に十分な知識と経験をもつ医師によって、本薬の安全性プロファイル等が十分に理解された上で、患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、本薬の使用については管理可能と考える。したがって、現時点では、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした製造販売後調査又は製造販売後臨床試験を承認取得後直ちに行う必要性は低いと考えており、通常的安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が見出された場合には、速やかに適切な製造販売後調査又は製造販売後臨床試験を実施することで差し支えないと判断した。

(5) 専門協議における議論について

上記の「(2) 2) SOX レジメンについて」の項について、専門協議では、胃癌 SOX PIII 試験計画において、PFS 及び OS の解析結果に基づき、どのような結論を導くのかを明確に規定すべきであった旨の意見が出されたものの、以下の意見も出された上で、機構の判断は専門委員により支持された。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

- REAL-2試験の結果に基づき、臨床的には進行・再発の胃癌患者に対して本薬はCDDPの置き換えとなると認識されていると考える。

(ii) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(i) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

国内第Ⅲ相試験 (胃癌 SOX PIII 試験)

有害事象は、SOX 群で 338/338 例 (100%)、SP 群で 335/335 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は SOX 群で 338/338 例 (100%)、SP 群で 335/335 例 (100%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.13.0)	例数 (%)			
	SOX 群 338 例		SP 群 335 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	338 (100)	244 (72.2)	335 (100)	269 (80.3)
臨床検査				
血小板数減少	268 (79.3)	37 (10.9)	234 (69.9)	35 (10.4)
好中球数減少	234 (69.2)	67 (19.8)	267 (79.7)	140 (41.8)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.13.0)	例数 (%)			
	SOX 群 338 例		SP 群 335 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ヘモグロビン減少	209 (61.8)	59 (17.5)	265 (79.1)	122 (36.4)
白血球数減少	208 (61.5)	15 (4.4)	248 (74.0)	65 (19.4)
リンパ球数減少	212 (62.7)	61 (18.0)	215 (64.2)	73 (21.8)
血中アルブミン減少	209 (61.8)	19 (5.6)	203 (60.6)	27 (8.1)
体重減少	195 (57.7)	15 (4.4)	212 (63.3)	23 (6.9)
AST 増加	239 (70.7)	19 (5.6)	111 (33.1)	10 (3.0)
血中ブドウ糖増加	158 (46.7)	22 (6.5)	187 (55.8)	34 (10.1)
血中ナトリウム減少	128 (37.9)	25 (7.4)	205 (61.2)	53 (15.8)
血中尿素増加	122 (36.1)	3 (0.9)	207 (61.8)	2 (0.6)
総タンパク減少	147 (43.5)	2 (0.6)	180 (53.7)	4 (1.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	163 (48.2)	2 (0.6)	145 (43.3)	1 (0.3)
血中ビリルビン増加	162 (47.9)	20 (5.9)	113 (33.7)	10 (3.0)
ALT 増加	159 (47.0)	14 (4.1)	106 (31.6)	6 (1.8)
血中 ALP 増加	160 (47.3)	7 (2.1)	104 (31.0)	11 (3.3)
血中カリウム増加	97 (28.7)	6 (1.8)	125 (37.3)	13 (3.9)
血中カリウム減少	95 (28.1)	21 (6.2)	119 (35.5)	36 (10.7)
血中クレアチニン増加	54 (16.0)	6 (1.8)	153 (45.7)	6 (1.8)
体重増加	83 (24.6)	10 (3.0)	113 (33.7)	7 (2.1)
血中カルシウム減少	64 (18.9)	0	117 (34.9)	1 (0.3)
γ-GTP 増加	85 (25.1)	15 (4.4)	74 (22.1)	17 (5.1)
C-反応性タンパク増加	81 (24.0)	2 (0.6)	75 (22.4)	3 (0.9)
白血球数増加	47 (13.9)	1 (0.3)	88 (26.3)	1 (0.3)
血中アミラーゼ増加	62 (18.3)	14 (4.1)	44 (13.1)	14 (4.2)
好中球百分率増加	29 (8.6)	0	42 (12.5)	0
血中クロール減少	17 (5.0)	0	49 (14.6)	0
胃腸障害				
悪心	224 (66.3)	16 (4.7)	240 (71.6)	14 (4.2)
下痢	180 (53.3)	20 (5.9)	204 (60.9)	26 (7.8)
便秘	141 (41.7)	3 (0.9)	175 (52.2)	3 (0.9)
嘔吐	146 (43.2)	5 (1.5)	140 (41.8)	8 (2.4)
口内炎	110 (32.5)	5 (1.5)	140 (41.8)	4 (1.2)
腹部膨満	32 (9.5)	0	42 (12.5)	5 (1.5)
口唇炎	25 (7.4)	2 (0.6)	40 (11.9)	0
全身障害及び投与局所様態				
疲労	206 (60.9)	27 (8.0)	214 (63.9)	34 (10.1)
発熱	105 (31.1)	7 (2.1)	112 (33.4)	5 (1.5)
倦怠感	51 (15.1)	7 (2.1)	64 (19.1)	14 (4.2)
末梢性浮腫	48 (14.2)	1 (0.3)	58 (17.3)	3 (0.9)
浮腫	28 (8.3)	0	76 (22.7)	1 (0.3)
注射部位反応	67 (19.8)	0	6 (1.8)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	271 (80.2)	65 (19.2)	284 (84.8)	77 (23.0)
脱水	27 (8.0)	15 (4.4)	43 (12.8)	13 (3.9)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	289 (85.5)	16 (4.7)	83 (24.8)	2 (0.6)
味覚異常	119 (35.2)	0	134 (40.0)	0
浮動性めまい	47 (13.9)	1 (0.3)	68 (20.3)	4 (1.2)
頭痛	25 (7.4)	0	34 (10.1)	0
皮膚及び皮下組織障害				
色素沈着障害	132 (39.1)	0	137 (40.9)	0
発疹	55 (16.3)	1 (0.3)	68 (20.3)	2 (0.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	45 (13.3)	0	54 (16.1)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.13.0)	例数 (%)			
	SOX 群 338 例		SP 群 335 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚乾燥	27 (8.0)	0	41 (12.2)	0
脱毛症	15 (4.4)	0	43 (12.8)	0
そう痒症	34 (10.1)	0	21 (6.3)	0
血管障害				
高血圧	117 (34.6)	3 (0.9)	129 (38.5)	0
血管障害	106 (31.4)	0	8 (2.4)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
しゃっくり	46 (13.6)	1 (0.3)	105 (31.3)	0
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	56 (16.6)	0	73 (21.8)	0
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)				
癌疼痛	91 (26.9)	10 (3.0)	110 (32.8)	13 (3.9)
眼障害				
流涙増加	48 (14.2)	0	59 (17.6)	1 (0.3)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	34 (10.1)	3 (0.9)	33 (9.9)	1 (0.3)
精神障害				
不眠症	40 (11.8)	0	37 (11.0)	0

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ、 γ -GTP： γ -グルタミルトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、SOX群で104/338例 (30.8%)、SP群で130/335例 (38.8%) に認められた。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、SOX群で食欲減退35例 (10.4%)、下痢10例 (3.0%)、悪心8例 (2.4%)、嘔吐7例 (2.1%)、播種性血管内凝固6例 (1.8%)、脱水、胃腸出血、水腎症及びヘモグロビン減少各5例 (1.5%)、癌疼痛、腫瘍出血、腸炎、胃腸管閉塞及び発熱各4例 (1.2%)、肺炎、発熱性好中球減少症、腸閉塞、胆管炎及び血小板数減少各3例 (0.9%)、胸水、イレウス、胆汁うっ滞性黄疸、胆管炎、胆管結石、腎機能障害、急性腎不全、疲労、多臓器不全、AST増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加、脊椎圧迫骨折及び硬膜下血腫各2例 (0.6%) であり、SP群で食欲減退34例 (10.1%)、発熱性好中球減少症15例 (4.5%)、下痢11例 (3.3%)、好中球数減少及びヘモグロビン減少各10例 (3.0%)、血小板数減少8例 (2.4%)、嘔吐、胃腸出血、腎機能障害、発熱及び白血球数減少各7例 (2.1%)、脱水、疲労及び血中クレアチニン増加各6例 (1.8%)、悪心5例 (1.5%)、肺炎、癌疼痛及び胃狭窄各4例 (1.2%)、感染、意識レベルの低下、腸炎、胃腸管狭窄、胆汁うっ滞性黄疸及び血中ナトリウム減少各3例 (0.9%)、敗血症、髄膜転移、播種性血管内凝固、末梢性運動ニューロパチー、脳梗塞、痙攣、低血圧、イレウス、吐血、腸閉塞、消化管穿孔、麻痺性イレウス、倦怠感、浮腫、死亡及び血中カリウム減少各2例 (0.6%) であった。このうち、SOX群の食欲減退24例、下痢10例、悪心6例、嘔吐5例、腸炎4例、肺炎、腫瘍出血、発熱性好中球減少症及びヘモグロビン減少各3例、播種性血管内凝固、発熱、血小板数減少、AST増加及びALT増加各2例、脱水、胸水、腸閉塞、急性腎不全、疲労、多臓器不全及び脊椎圧迫骨折各1例、SP群の食欲減退23例、発熱性好中球減少症15例、下痢11例、好中球数減少及びヘモグロビン減少各10例、血小板数減少8例、腎機能障害及び白血球数減少各7例、発熱及び血中クレアチニン増加各5例、肺炎、脱水及び疲労各4例、感染、意識レベルの低下、悪心、嘔吐、胃腸出血、腸炎及び血中ナトリウム減少各3例、敗血症、痙攣、低血圧、胃腸管狭窄、麻痺性イレウス、倦怠感、浮腫及び血中カリウム減少各2例、播種性血管内凝固、脳梗塞、イレウス、腸閉塞、消化管穿孔及び死亡各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、SOX群で17/343例(5.0%)、SP群で30/342例(8.8%)に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、SOX群で血小板数減少6例(1.7%)、発熱性好中球減少症、痙攣、意識変容状態、脳出血、好中球数減少、腸炎、腫瘍出血、うつ病、食欲減退、ALT増加、腸閉塞及びPS低下各1例(0.3%)であり、SP群で血中クレアチニン増加7例(2.0%)、腎機能障害4例(1.2%)、好中球数減少3例(0.9%)、血小板数減少2例(0.6%)、下痢、白質脳症、胃腸出血、肺炎、痙攣、抑うつ症状、薬疹、食欲減退、疲労、体重減少、敗血症、落ち着きのなさ、突然死、発疹、薬物過敏症、脳梗塞及び失見当識各1例(0.3%)であった。このうち、SOX群の血小板数減少6例、発熱性好中球減少症、好中球数減少、腸炎、腫瘍出血、うつ病、食欲減退及びPS低下各1例、SP群の血中クレアチニン増加5例、腎機能障害及び好中球数減少各3例、血小板数減少2例、下痢、白質脳症、胃腸出血、肺炎、痙攣、薬疹、食欲減退、疲労、体重減少、敗血症、落ち着きのなさ、突然死、発疹、薬物過敏症、脳梗塞及び失見当識各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(化学療法未治療の進行・再発胃癌に対する S-1/CDDP 療法と S-1/L-OHP 療法の無作為化比較第Ⅲ相臨床試験 治験総括報告書最終報告書(計画書番号: LOHP-PIII-01))に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

平成26年9月5日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書: オキサリプラチン(切除不能進行・再発胃癌)」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、申請効能・効果及び用法・用量を以下のように記載整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] (下線部追加)

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
治癒切除不能な膵癌
治癒切除不能な進行・再発の胃癌

[用法・用量] (下線部追加)

1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び結腸癌における術後補助化学療法には A 法又は B 法を、治癒切除不能な膵癌には A 法を、治癒切除不能な進行・再発の胃癌には B 法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。
A 法: 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として $85\text{mg}/\text{m}^2$ (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。

- B法：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として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。
2. 本剤を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。

[警告]（変更なし）

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤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。
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。

[禁忌]（変更なし）

- (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。〕
- (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
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[効能・効果に関連する使用上の注意]（下線部追加）

- (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。
- (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。
- (3) 治癒切除不能な膵癌の場合、患者の病期、全身状態、*UGT1A1*^注 遺伝子多型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、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。
注）イリノテカン塩酸塩水和物の活性代謝物（SN-38）の主な代謝酵素の一分子種である。
- (4) 治癒切除不能な膵癌に対して、本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- (5) 治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して、本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する使用上の注意]（変更なし）

- (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。
- (2) 結腸癌の術後補助化学療法において、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では投与期間が12サイクル、カペシタピンとの併用では8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）。
- (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、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。

- (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、耐受性が認められているが、その有用性は確立していない。
- (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。
- (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。

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分間で急速静脈内投与し、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分間で急速静脈内投与、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、次表の投与可能条件、減量基準の記載がある。

2 サイクル目以降の投与可能条件

（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

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 の急速静脈内投与及び 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)	Grade 3 ^{注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。

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

2 サイクル目以降の投与可能条件

(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

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)。

- (8) イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート、フルオロウラシルとの併用療法 (FOLFIRINOX法) を行う場合には、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にすること。

2 サイクル目以降の投与可能条件

(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とともに、「減量基準」及び「減量時の投与量」を参考に、投与再開時に減量すること。)

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

減量基準

前回の投与後にいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当する毎に、以下の減量方法に従って、投与レベルを1レベル減量する(「減量時の投与量」を参考にすること)。また、いずれかの程度に該当する好中球減少又は血小板減少が発現した場合は、以降のフルオロウラシル急速静脈内投与を中止する。

副作用 ^{注7)}	程度	減量方法
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2 サイクル目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 500/mm ³ 未満が7日以上持続 3) 感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm ³ 未満 4) 発熱性好中球減少症	イリノテカン塩酸塩水和物を優先的に減量する。 ただし、イリノテカン塩酸塩水和物の投与レベルが本剤より低い場合は、イリノテカン塩酸塩水和物と同じレベルになるまで本剤を減量する。
	発熱 (38℃以上) を伴う	
下痢	Grade 3 ^{注8)} 以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2 サイクル目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 50,000/mm ³ 未満	本剤を優先的に減量する。 ただし、本剤の投与レベルがイリノテカン塩酸塩水和物より低い場合は、本剤と同じレベルになるまでイリノテカン塩酸塩水和物を減量する。
	2.0mg/dL 超 3.0mg/dL 以下	
総ビリルビン上昇	3.0mg/dL 超	イリノテカン塩酸塩水和物を 120mg/m ² に減量する。
		イリノテカン塩酸塩水和物を 90mg/m ² に減量する。
粘膜炎	Grade 3 ^{注8)} 以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。
手足症候群		

注7) 複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用すること。

注8) CTCAE version 4.0 (2009年)。

減量時の投与量

(本剤85mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²、フルオロウラシル持続静注2,400mg/m²で投与を開始した場合)

投与レベル	本剤	イリノテカン塩酸塩水和物	フルオロウラシル持続静注
-1	65mg/m ²	150mg/m ²	1,800mg/m ²
-2	50mg/m ²	120mg/m ²	1,200mg/m ²
-3	中止	中止	中止