

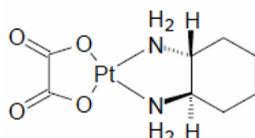
審査報告書

平成 21 年 7 月 16 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] ①エルプラット注射用50mg、同100mg
②エルプラット点滴静注液50mg、同100mg
- [一 般 名] オキサリプラチン
- [申 請 者] 株式会社ヤクルト本社
- [申請年月日] 平成20年8月29日
- [剤型・含量] ①1バイアル中にオキサリプラチンを50mg又は100mg含有する注射用凍結乾燥製剤
②1バイアル中にオキサリプラチンを50mg又は100mg含有する注射液
- [申請区分] ①医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
②医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(7) 剤型追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの)
- [化学構造]



分子式：C₈H₁₄N₂O₄Pt

分子量：397.29

化学名：(SP-4-2)-[(1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-κN, κN][ethanedioato(2-)-κO¹, κO²]platinum

- [特記事項] 優先審査
- [審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成21年7月16日作成

[販 売 名] ①エルプラット注射用 50mg、同 100mg
②エルプラット点滴静注液 50mg、同 100mg
[一 般 名] オキサリプラチン
[申 請 者] 株式会社ヤクルト本社
[申請年月日] 平成 20 年 8 月 29 日

審査結果

提出された資料から、「結腸癌における術後補助化学療法」の効能・効果に対して、有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、エルプラット注射用 50mg、同 100mg、エルプラット点滴静注液 50mg、同 100mg は、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

① [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

[用法・用量] (波線部変更)

(エルプラット注射用 50mg)

- 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 $85\text{mg}/\text{m}^2$ (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。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 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。

(エルプラット注射用 100mg)

- 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 $85\text{mg}/\text{m}^2$ (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。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 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 [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

[用法・用量]

- 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 $85\text{mg}/\text{m}^2$ (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。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 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。

審査報告 (1)

平成 21 年 6 月 12 日作成

I. 品目の概要

- ① [販売名] エルプラット注射用 50mg、同 100mg
[一般名] オキサリプラチン
[申請者] 株式会社ヤクルト本社
[申請年月日] 平成 20 年 8 月 29 日
[剤型・含量] 1 バイアル中にオキサリプラチンを 50mg 又は 100mg 含有する注射用凍結乾燥製剤
- [申請時の効能・効果] (下線部追加)
(エルプラット注射用 50mg)
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
結腸癌 (直腸 S 状部癌を含む) における術後化学補助療法
(エルプラット注射用 100mg)
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
結腸癌 (直腸 S 状部癌を含む) における術後補助化学療法
- [申請時の用法・用量] (下線部追加)
(エルプラット注射用 50mg)
- 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 $85\text{mg}/\text{m}^2$ (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 日間休薬し、副作用の回復を待って反復投与する。結腸癌 (直腸 S 状部癌を含む) の術後補助化学療法においては、これを 1 サイクルとして合計 12 サイクル繰り返す。なお、年齢、症状により適宜減量する。
 - 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。
(エルプラット注射用 100mg)
- 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 $85\text{mg}/\text{m}^2$ (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 日間休薬し、副作用の回復を待って反復投与する。結腸癌 (直腸 S 状部癌を含む) の術後補助化学療法においては、これを 1 サイクルとして合計 12 サイクル繰り返す。なお、年齢、症状により適宜減量する。
 - 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 [販売名] エルプラット点滴静注液 50mg、同 100mg
[一般名] オキサリプラチン
[申請者] 株式会社ヤクルト本社
[申請年月日] 平成 20 年 8 月 29 日
[剤型・含量] 1 バイアル中にオキサリプラチンを 50mg 又は 100mg 含有する注射液
[申請時の効能・効果]
(エルプラット点滴静注液 50mg)
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

結腸癌（直腸 S 状部癌を含む）における術後補助化学療法
（エルプラット点滴静注液 100mg）

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

結腸癌（直腸 S 状部癌を含む）の術後補助化学療法

[申請時の用法・用量]

（エルプラット点滴静注液 50mg）

(1) レボホリナートおよ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 $85\text{mg}/\text{m}^2$ （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 日間休薬し、副作用の回復を待って反復投与する。結腸癌の術後補助化学療法においては、これを 1 サイクルとして合計 12 サイクル（24 週）繰り返す。なお、年齢、症状により適宜減量する。

(2) 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。

（エルプラット点滴静注液 100mg）

(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 $85\text{mg}/\text{m}^2$ （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 日間休薬し、副作用の回復を待って反復投与する。結腸癌の術後補助化学療法においては、これを 1 サイクルとして合計 12 サイクル（24 週）繰り返す。なお、年齢、症状により適宜減量する。

(2) 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。

[特記事項] 優先審査（平成20年11月10日 薬食審査発第1110006号）

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

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

1.1 本薬の概要

オキサリプラチン（以下、本薬）は、oxalato 基と 1,2-diaminocyclohexane (DACH) 基を有する白金錯体であり、DNA と白金付加体を形成し、DNA 合成の阻害により細胞増殖抑制作用を発現すると考えられている。国内において、本薬を有効成分とする注射用凍結乾燥製剤であるエルプラット注射用 100mg 及び同 50mg（以下、凍結乾燥製剤）は、「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、それぞれ 2005 年 3 月及び 2008 年 8 月に承認されている。

1.2 開発の経緯等

本薬は、1998 年 4 月にフランスにおいて進行・再発結腸・直腸癌の一次治療として承認され、同年 10 月から、海外では原発巣切除後の結腸癌患者を対象にホリナートカルシウム（LV）とフルオロウラシル（5-FU）の静脈内持続投与方法への本薬の上乗せ効果を検証することを目的とした第Ⅲ相試験（MOSAIC 試験）が実施された。米国では、当該試験成績に基づいて承認申請がなされ、「ELOXATIN is a platinum-based drug used in combination with infusional 5-fluorouracil/leucovorin, which is indicated for: adjuvant treatment of stage III colon

cancer in patients who have undergone complete resection of the primary tumor.」の効能・効果及びLVと5-FUの静脈内持続投与方法との併用（FOLFOX4レジメン）の用法にて、2004年11月に承認された。2008年5月時点において、本薬は結腸癌における術後補助化学療法に関する効能・効果で、50の国・地域で承認されている。

今回、上記の結腸癌術後患者を対象とした海外臨床試験を主要な試験として、結腸癌に対する術後補助化学療法の効能・効果を追加する承認事項一部変更承認申請（以下、一部変更承認申請）がなされた。

また、海外では凍結乾燥製剤から溶液製剤への切替えが進んでいることを踏まえ、今般、凍結乾燥製剤の一部変更承認申請と同時に、剤型の異なるエルプラット点滴静注液50mg及び同100mg（以下、溶液製剤）の新規承認申請がなされた（「2.2 2）製剤開発、及び2.品質に関する資料〈機構における審査の概略〉」の項参照）。

2. 品質に関する資料

溶液製剤について、原薬及び製剤の品質に関する資料が提出された。なお、既承認の凍結乾燥製剤については、今回の一部変更承認申請において、品質に関する新たな資料は提出されていない。

〈提出された資料の概略〉

2.1 原薬

原薬（オキサリプラチン、原薬等登録番号：■■■■■■■■■■）は、既承認製剤で用いられている原薬と同一である。

2.2 製剤

1) 製剤及び処方

溶液製剤は、ともに注射用水1mLあたり5mgのオキサリプラチンを含有する注射剤であり、各々15mL容及び20mL容の無色ガラスバイアルにオキサリプラチンとして50mg及び100mgを含有する。

2) 製剤開発

既承認の凍結乾燥製剤は、調剤時に溶解が必要であり、医療従事者にとって調製作業が煩雑であると同時に、複数回のゴム栓の穿刺に伴うコアリングの発生があることから、今般、溶液製剤の開発が行われた。なお、溶液製剤の製造工程は既承認製剤の製造工程を基に開発された。

3) 製造方法

溶液製剤は以下の8工程により製造される。また、第■■工程及び第■■工程が重要工程として位置付けられ、■■■■■■■■■■が重要中間体とされている。

第1工程：秤量

第2工程：仕込み及び溶解

第3工程：■■■■■■■■■■

第4工程：■■■■■■■■■■

第5工程：巻き締め

第6工程：■■■■■■■■■■

第7工程：ラベル貼付及び包装

第8工程：検査、保管、出荷

4) 製剤の管理

溶液製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（紫外可視吸収スペクトル）、pH、純度試験（類縁物質、XXXXXXXXXX）、エンドトキシン、採取容量、製剤均一性（XXXXXXXXXX）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

5) 製剤の安定性

実生産スケールで製造された溶液製剤（50mg 及び 100mg）の安定性試験成績が提出された。安定性試験における試験条件は以下のとおりである。

安定性試験における保存条件

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間	
長期保存試験	25±2℃	60±5%RH	無色ガラスバイアル	24 カ月	
加速試験	40±2℃	75±5%RH	無色ガラスバイアル	6 カ月	
苛酷試験	熱	■±2℃	成り行き湿度	無色ガラスバイアル	4 週間
	光	—	—	無色ガラスバイアル	白色蛍光灯照射後、近紫外蛍光灯照射（総照度：120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m ² 以上）

長期保存試験及び加速試験の結果、50mg 及び 100mg 溶液製剤ともに、その他の類縁物質（合計）が経時的に増加（試験開始時に比べ、長期保存試験では最大XXXXXX%、加速試験では最大XXXXXX%まで増加）したものの、その他の試験項目について変化は認められなかった。

苛酷試験（熱及び光）の結果、50mg 及び 100mg 溶液製剤ともに、その他の類縁物質（合計）が経時的に増加（試験開始時に比べ、熱条件下で最大XXXXXX%、光条件下で最大XXXXXX%まで増加）したものの、その他の試験項目について変化は認められなかった。

以上の結果から、溶液製剤を無色ガラスバイアルで室温保存した時、有効期間は 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験はXXXXカ月まで継続予定である。

2.3 標準物質

オキサリプラチン標準物質は、既承認製剤である凍結乾燥製剤で使用される標準物質と同一である。

<機構における審査の概略>

機構は、提出された資料より溶液製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

1) 既承認製剤（凍結乾燥製剤）との位置付けについて

機構は、溶液製剤の承認取得後の凍結乾燥製剤の取扱いについて説明を求め、申請者は以下のとおり回答した。

溶液製剤は、凍結乾燥製剤と比べて注射針の複数回穿刺することによるコアリング等の異物混入リスクの軽減や調剤に従事する薬剤師の負担軽減を期待して開発され、欧米を中心に凍結乾燥製剤から溶液製剤への切替えが進んでいることXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXと考えている。

機構は、回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

3.1 薬理試験に関する資料

今回の承認申請において、新たな資料は提出されていない。

3.2 薬物動態試験に関する資料

今回の承認申請において、新たな資料は提出されていない。

3.3 毒性試験に関する資料

<提出された資料の概略>

今回の承認申請において、長期投与毒性試験及び局所刺激性試験のデータが評価資料として提出された。また、今般、剤型追加申請された溶液製剤では、不純物の不純物A*の規格値が安全性評価の必要な閾値を超えることから、不純物の毒性についても評価が行われた。

1) 長期投与毒性試験

ラットでは、本薬0、0.015、0.06又は0.25mg/kg/日の26週間連日静脈内投与（13週間回復群あり）での検討が行われた。本薬投与に起因した死亡動物は認められなかったが、雌では0.06mg/kg/日以上群で、雄では0.25mg/kg/日群で体重増加抑制が認められた。血液生化学的検査では、0.25mg/kg/日群でA/G比の低値が雌雄ともに認められ、総コレステロールの高値が雄に、BUNの高値が雌に認められた。剖検では0.25mg/kg/日群で腎臓の相対重量の高値と表面の粗造化が観察され、病理組織学的検査では0.06mg/kg/日以上群の腎臓で、単核細胞浸潤を伴う尿細管上皮の変性/再生性変化が認められた。また、0.25mg/kg/日群では、脾臓の濾胞辺縁帯リンパ球枯渇や投与部位（尾）の炎症性変化も認められた。なお、腎臓の器質的変化は13週間の回復期間終了時でも観察されており、回復性の悪い変化であると考えられているが、その他の変化は回復性の変化と判断されている。無毒性量は0.015mg/kg/日と判断されている。

サルでは、本薬0、0.015、0.06又は0.25mg/kg/日の39週間連日静脈内投与（13週間回復群あり）での検討が行われた。0.25mg/kg/日群では、瀕死状態となった雄2例、雌1例が切迫屠殺されており、原因としては本薬投与に起因する消化管障害に伴う栄養状態の不良に加え、骨髄障害と腎障害が重なったことによる全身状態の悪化が考えられている。0.25mg/kg/日群の生存動物では、腎障害を示唆する所見（尿中NAGの高値、腎尿細管再生、硝子円柱、遠位尿細管拡張、単核細胞浸潤等）、骨髄・リンパ系障害を示唆する所見（赤血球及び白血球数等の低値、脾臓の白脾髄萎縮、骨髄細胞密度の低下等）、消化管障害を示唆する所見（軟便、下痢）及び肝障害を示唆する所見（AST、ALTの高値等）が観察された。なお、腎臓の器質的変化は13週間の回復期間終了時でも観察されているが、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ている。無毒性量は0.06mg/kg/日と判断されている。

2) 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性試験として、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が実施されており、検討された2mg/mLまで、本薬の刺激性を示唆する所見は認められなかった。

3) 不純物の毒性試験

不純物の不純物A*を、溶液製剤の規格値（■%以下）の10倍量である約■%含む本薬の溶液（不純物A*群）又は不純物A*を含まない（検出限界未満）本薬の溶液（本薬群）それぞれ1mg/kg/日をラットに2週間反復静脈内投与し、毒性プロファイルが比較検討された。その結果、両群で見られた毒性所見は質的に同様であったものの、体重減少、尿中電解質及び尿比重の低値、白血球数及びリンパ球数の低値、脾臓重量

* 新薬承認情報提供時に置き換え

の低値、並びに脾臓の腺房細胞の単細胞壊死の発現頻度について、本薬群に比して 不純物A* 群でわずかに強い毒性が認められている。これらの結果は、規格値の10倍量の不純物A* を含む本薬を投与した際のものであることから、市販される溶液製剤(規格値■%以下)における毒性は、既承認の凍結乾燥製剤と比較して明らかな差は生じない、と申請者は推察している。

<機構における審査の概要>

機構は、今回の申請用量が、既承認用量と同一であることから、従来と同様に、血液・リンパ系造血系組織、腎臓、消化管、心臓、精巣及び肝臓への毒性について十分な注意が必要と考える。また、今般申請された投与対象患者は長期生存が望めることから、二次発がんの可能性についても注意が必要と考える。

1) 本薬のがん原性について

申請者は、「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、①本薬の遺伝毒性が明らかなこと、②本申請用法での使用期間は最長6ヶ月程度であるため、ヒトにおける長期投与にはあたらないと考えることから、今回の承認申請に際して、がん原性試験は実施していない。

機構は、①本薬のがん原性について、現状のデータからは完全に否定することができないこと、及び②投与対象が長期生存も期待できる患者層であることから、本薬ががん原性を有する可能性について添付文書等で適切に注意喚起を行うよう申請者に求めた。

申請者は、本薬のがん原性は否定できないことから、添付文書中に適切に記載し、注意喚起を行う旨を回答した。

機構は、回答を了承した。

2) 不純物の遺伝毒性について

機構は、本薬の不純物である 不純物A* について、遺伝毒性に関する検討が行われていないことから、当該不純物の遺伝毒性の有無と安全性に関する考察を求め、申請者は以下のように回答した。

不純物A* は、■を有しておらず、直接DNAとクロスリンクすることはないと考えられ、遺伝毒性を有する可能性は極めて低いと考える。また、不純物A* から生じる生体内変換体は本薬から生じる生体内変換体と同様であることが、イヌの限外ろ過血漿を用いた実験により証明された。したがって、今般剤型追加申請した溶液製剤に含有される 不純物A* による遺伝毒性に起因するリスクは無視できると考える。

機構は、回答を了承した。

4. 臨床試験に関する資料

4.1 生物薬剤学に関する資料

今回の承認申請において、新たな資料は提出されていない。

4.2 臨床薬理に関する資料

今回の承認申請において、新たな資料は提出されていない。

4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第I/II相試験1試験、海外第III相試験4試験及び海外第IV相試験1試験の計6試験が提出された。また、参考資料として、製造販売後の使用成績調査結果が提出された。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

臨床試験等の一覧

資料区分	実施地域	試験又は調査名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	LOHP-PI/II-03	I/II	進行・再発結腸・直腸癌	39	FOLFOX4	安全性
	海外	EFC3313 (MOSAIC)	III	原発巣治癒切除後の DukesB2/C 結腸癌	2,246	LV5FU2 FOLFOX4	有効性 (DFS) 安全性
		R_9262 (MASCOT)	IV	原発巣治癒切除後の DukesB2/C 結腸癌	162	FOLFOX4	安全性
		EFC2962	III	進行・再発結腸・直腸癌	420	LV5FU2 FOLFOX4	有効性 (PFS) 忍容性
		EFC7462 (N9741)	III	進行・再発結腸・直腸癌	795	IFL FOLFOX4 IROX	有効性 (TTP) 安全性
		EFC4584	III	進行・再発結腸・直腸癌	821	LV5FU2 本薬 85mg/m ² (2週間毎投与) FOLFOX4	有効性 (OS) 安全性
参考	国内	J-PMS	市販後	進行・再発結腸・直腸癌	5,119	FOLFOX4 等	安全性

各治療レジメンの用法・用量は下表のとおりである。なお、国内においては注射用 LV 製剤として、ラセミ体の LV のうち生物活性を有する *l* 体のみを有効成分とするレボホリナートカルシウム (*l*-LV) 製剤が用いられており、当該製剤の投与量は等モル量の *d* 体を含む海外 LV 製剤の半量とされている。LV と *l*-LV は薬理的な違いはないことから、特に断りのない限り *l*-LV についても便宜的に LV と記載し、投与量はホリナート相当量として記載する。また、FOLFOX4 レジメン、FOLFOX6 レジメン及び mFOLFOX6 レジメンを併せて FOLFOX レジメンと記載する。

各治療レジメンの用法・用量

レジメン	用法・用量
LV5FU2	LV (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 時間持続静注する。 2 日連続投与し、2 週毎投与を 1 サイクルとする。
FOLFOX4	LV5FU2 の Day1 に本薬 (85mg/m ²) を 2 時間点滴静注する。 2 週毎投与を 1 サイクルとする。
FOLFOX6	本薬 (100mg/m ²) 及び LV (400mg/m ²) を 2 時間点滴静注し、5-FU (400mg/m ²) を急速静注後、5-FU (2400~3000mg/m ²) を 46 時間持続静注する。 2 週毎投与を 1 サイクルとする。
mFOLFOX6	FOLFOX6 の本薬の投与量を 85mg/m ² に変更する。
IFL	イリノテカン塩酸塩 (CPT-11) (125mg/m ²) を 90 分点滴静注及び LV (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。
IROX	本薬 (85mg/m ²) を 2 時間点滴静注後、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。
5-FU/LV (RPMI)	LV (500mg/m ²) 2 時間点滴静注し、LV 開始 1 時間後に 5-FU (500mg/m ²) を急速静注する。 毎週投与し、6 週投与後 2 週休薬の 8 週間を 1 サイクルとする。
FLOX	5-FU/LV の 1、3、5 週目の LV 及び 5-FU 投与前に本薬 (85mg/m ²) を 2 時間点滴静注する。
mFU/LV	LV (200mg/m ²) を 15 分点滴静注後、5-FU (400mg/m ²) を急速静注する。 4 週毎に 5 日連日投与し、これを 1 サイクルとする。

提出された臨床試験成績の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

1) 国内第 I / II 相試験 (試験名 LOHP-PI/II-03、公表論文: 癌と化学療法 2008; 35: 255-60、実施期間 2005 年 4 月～2006 年 1 月、評価資料)

治癒切除不能の進行・再発結腸・直腸癌患者 (目標症例数 35 例以上) を対象に、FOLFOX4 レジメン (最長 3 サイクル) の安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 7 施設で実施された。

本試験に登録された 39 例全例に本薬が投与され、治験薬でなく市販品が投与された 1 例を除く 38 例が最大の解析対象集団 (full analysis set: FAS) とされ、安全性解析対象とされた。また、RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) による評価が可能であった 29 例が有効性解析対象とされた。

安全性について、投与期間中及び最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。

2) 海外第 III 相試験 (試験名 EFC3313 (MOSAIC)、公表論文: N Engl J Med 2004; 350: 2343-51、実施期間 1998 年 10 月～2001 年 1 月、評価資料)

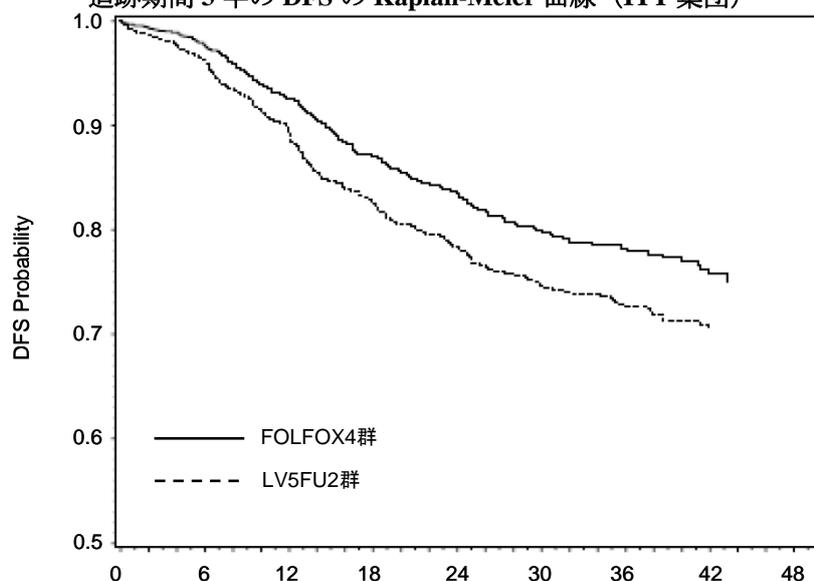
原発巣切除後の Dukes B2 (stage II : T3-4、N0、M0) 又は C (stage III : any T、N1-2、M0) の結腸癌患者 (目標症例数各群 1,100 例、計 2,200 例) を対象に、FOLFOX4 レジメンと LV5FU2 レジメンの術後補助化学療法における有効性及び安全性を比較検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 146 施設で実施された。

被験者は術後 7 週間以内にいずれかの群に割り付けられ、各群とも 12 サイクルの投与を行うこととされた。

本試験に登録された 2,246 例 (各群 1,123 例) が intention-to-treat (ITT) 集団とされ、有効性解析対象とされた。また、治験薬が投与された 2,219 例 (FOLFOX4 群 1,108 例、LV5FU2 群 1,111 例) が安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目は無病生存期間 (disease free survival: DFS、無作為割付された日から死亡又は再発のいずれか早い方の日まで) とされ、3 年追跡時の FOLFOX4 群の LV5FU2 群に対する DFS のハザード比 (95%信頼区間 (CI)) は 0.77 (0.65, 0.91) であり、FOLFOX4 群の LV5FU2 群に対する優越性が検証された (Log-rank 検定、 $p = 0.002$)。また、FOLFOX4 群及び LV5FU2 群の 3 年無病生存率 (95%CI) はそれぞれ 78.2% (75.6%, 80.7%)、72.9% (70.2%, 75.7%) であった。また、5 年追跡時の FOLFOX4 群の LV5FU2 群に対する DFS のハザード比 (95%CI) は 0.80 (0.68, 0.93) であった。

追跡期間 3 年の DFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)



	At risk 数	0	6	12	18	24	30	36	42	48
FOLFOX4群	1123	1086	1023	959	888	663	395	157		
LV5FU2群	1123	1066	981	902	817	618	356	143		

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は各群 6 例に認められた。FOLFOX4 群における死因は敗血症、好酸球性肺炎、脳出血、頭蓋内出血／敗血症／播種性血管内凝固、好中球減少性敗血症／胃腸出血、好中球減少性敗血症／血漿浸透圧上昇／膵炎が各 1 例で、LV5FU2 群における死因は突然死、動脈瘤、呼吸抑制／心停止、スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) / 粘膜炎 NOS / 下痢、発熱性好中球減少症／血小板減少症／SJS / 敗血症、治療効果増強 (Therapeutic response increased) 各 1 例であった。LV5FU2 群の動脈瘤及び治療効果増強の 2 例のみ治験薬との因果関係が否定された。

3) 海外第IV相試験 (試験名 R_9262 (MASCOT)、公表論文: Asia-Pac J Clin Oncol 2009; 5: 101-10、実施期間 2004 年 8 月～2005 年 6 月、評価資料)

原発巣切除後の Dukes B2 又は C の結腸癌患者 (目標症例数 160 例) を対象に、アジア人における結腸癌の術後補助化学療法としての FOLFOX4 レジメン (12 サイクル) の安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、日本を除くアジア各国の 17 施設で実施された。

本試験には 162 例が登録され、本薬が投与された 159 例が安全性解析対象とされた。

安全性について、投与期間中及び最終投与後 28 日以内の死亡は認められなかった。

4) 海外第III相試験 (試験名 EFC2962、公表論文: J Clin Oncol 2000; 18: 2938-47、実施期間 1995 年 8 月～1997 年 7 月、評価資料)

化学療法未施行又は術後補助化学療法のみ施行され 6 カ月以上経過した治癒切除不能の進行・再発結腸・直腸癌患者 (目標症例数各群 200 例、計 400 例) を対象に、FOLFOX4 レジメンと LV5FU2 レジメンの有効性及び安全性を比較検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 37 施設で実施された。

用法は、両群ともに腫瘍の増悪又は忍容できない毒性が認められるまで、若しくは患者が拒否するまで投与を継続することとされ、完全奏効 (Complete Response: CR) が認められた場合でも、少なくとも 12 サイクルを追加投与することとされた。

本試験に登録された 420 例 (各群 210 例) が有効性解析対象とされ、治験薬が投与された 417 例 (FOLFOX4 群 209 例、LV5FU2 群 208 例) が安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた無増悪生存期間 (progression free survival: PFS) の中央値は FOLFOX4 群で 8.2 カ月、LV5FU2 群で 6.0 カ月であり、群間に有意差が認められた (Log-rank 検定、 $p=0.0003$)。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は FOLFOX4 群で 5 例及び LV5FU2 群で 11 例に認められた。FOLFOX4 群における死因は疾患進行、顆粒球減少症／血小板減少症／出血、突然死、低血圧／腎不全、二次治療毒性各 1 例であり、LV5FU2 群における死因は疾患進行 10 例、深部静脈血栓症 1 例であった。FOLFOX4 群における顆粒球減少症／血小板減少症／出血の 1 例以外は治験薬との因果関係が否定された。

5) 海外第III相試験 (試験名 EFC7462 (N9741)、公表論文: J Clin Oncol 2004; 22: 23-30、実施期間 1999 年 5 月～2001 年 4 月、評価資料)

化学療法未施行又は術後補助化学療法のみ施行され 12 カ月以上経過した治癒切除不能の進行・再発結腸・直腸癌患者 (目標症例数各群 375 例、計 1,125 例) を対象に、FOLFOX4 レジメン又は IROX レジメンと IFL レジメンの有効性及び安全性を比較検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が海外 301 施設で実施された。

用法は、各群ともに腫瘍の増悪又は忍容できない毒性が認められるまで、若しくは患者が拒否するまで投与を継続することとされた。なお、FOLFOX4 レジメンと IROX レジメン、FOLFOX4 レジメンと IFL レジメンの比較における有意水準 (両側) は、それぞれ 2.5% とされた。

本試験に登録された 795 例 (FOLFOX4 群 267 例、IROX 群 264 例、IFL 群 264 例) が有

効性の解析対象とされ、治験薬が投与された 773 例 (FOLFOX4 群 259 例、IROX 群 258 例、IFL 群 256 例) が安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である無増悪期間 (time to progression: TTP) の中央値は FOLFOX4 群で 8.7 カ月、IROX 群で 6.5 カ月、IFL 群で 6.9 カ月であった。IFL 群に対する FOLFOX4 群の TTP のハザード比 (95%CI) 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、 $p = 0.8295$)。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は FOLFOX4 群で 8 例、IFL 群で 12 例、IROX 群で 8 例に認められた。FOLFOX4 群の死因は、疾患進行 2 例、心房細動／疾患進行、腎不全／呼吸不全／結腸癌、肝不全／不整脈、COPD 増悪／転移性結腸癌、敗血症、肺塞栓症各 1 例で、疾患進行 2 例及び COPD 増悪は治験薬との因果関係が否定された。

6) 海外第Ⅲ相試験 (試験名 EFC4584、公表論文: J Clin Oncol 2003; 21: 2059-69、実施期間 2000 年 11 月～2002 年 2 月、評価資料)

IFL レジメンによる一次治療又は術後補助化学療法後 6 カ月以内に進行又は再発した治療切除不能の進行・再発結腸・直腸癌患者 (目標症例数各群 262 例、計 786 例) を対象に、FOLFOX4 レジメン、本薬単独投与及び LV5FU2 レジメン (いずれも最長 1 年間) の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 146 施設で実施された。

本試験の主目的は、FOLFOX4 群と LV5FU2 群の全生存期間 (overall survival: OS) を比較することとされた。

本試験に登録された 821 例のうち、816 例 (FOLFOX4 群 270 例、本薬単独群 274 例、LV5FU2 群 272 例) が有効性解析対象とされ、治験薬が投与された 791 例 (FOLFOX4 群 268 例、本薬単独群 266 例、LV5FU2 群 257 例) が安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた OS の中央値 (95%CI) は、FOLFOX4 群で 9.9 カ月 (9.1 カ月, 10.5 カ月)、LV5FU2 群で 8.8 カ月 (7.3 カ月, 9.3 カ月) であり、有意差は認められなかった (Log-rank 検定、 $p = 0.13$)。なお、本薬単独群の OS の中央値 (95%CI) は 8.1 カ月 (7.2 カ月, 8.7 カ月) であった。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は FOLFOX4 群で 17 例、本薬単独群で 16 例、LV5FU2 群で 13 例に認められた。FOLFOX4 群での死因は疾患進行 11 例、肺塞栓症 2 例、心停止、肺炎／悪性新生物増悪、好中球減少性敗血症／肺炎、心肺不全各 1 例であり、本薬単独群での死因は疾患進行 11 例、心筋梗塞／心室性不整脈／間質性肺疾患、敗血症／肺炎、右下葉肺炎、肝不全、転移性結腸直腸癌各 1 例であり、LV5FU2 群での死因は疾患進行 11 例、肺炎、進行性結腸直腸癌各 1 例であった。FOLFOX4 群の疾患進行 11 例、肺塞栓症 2 例、肺炎／悪性新生物増悪、心肺不全、本薬単独群の疾患進行、転移性結腸直腸癌、肝不全及び LV5FU2 群の全事象は治験薬との因果関係が否定された。

7) 国内製造販売後使用成績調査 (調査名 J-PMS、公表論文: なし、実施期間 2005 年 4 月～2006 年 3 月、参考資料)

本薬の初回承認時に付された承認条件に基づき、国内で本薬を使用した全例 (目標症例数 1,200 例) を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討することを目的とした使用成績調査が国内 1,127 施設で実施された。

本調査には 5,119 例が登録され、うち未投与例 111 例、調査票回収不能 8 例 (医師の調査票記載拒否 5 例、医師転出 2 例、カルテ紛失 1 例)、有害事象が未評価の 1 例及び他の症例のものと思われる臨床検査伝票が貼付されていた 1 例を除く 4,998 例が安全性解析対象とされた。治療開始時は、FOLFOX4 レジメンが 1,417 例、FOLFOX6 レジメンが 81 例、mFOLFOX6 レジメンが 290 例、その他のレジメン (本薬の減量を含む) が 3,210 例であった。

安全性解析対象例における安全性について、本調査での観察期間である最終投与後 60 日以内の死亡は 682 例（13.6%）、最終投与後 30 日以内の死亡は 288 例（5.8%）に認められた。本薬との因果関係が否定できない死亡（治療関連死）は 41 例（0.8%）、うち最終投与後 30 日以内の死亡は 35 例に認められた。治療関連死 41 例の死因と考えられた副作用は骨髄抑制 24 例、間質性肺炎 5 例、心（肺）停止 4 例、多臓器不全、肺塞栓、消化管出血、肝不全、腎障害、腫瘍崩壊症候群、自殺、嚥下性肺炎各 1 例であった。

<機構における審査の概略>

1) 本薬の審査方針について

今回の承認申請において、本薬（FOLFOX4 レジメン）の結腸癌に対する術後補助化学療法としての有効性を検証することを目的に実施された海外第Ⅲ相試験（MOSAIC 試験）が評価資料として提出されたが、日本人結腸癌術後患者を対象とした臨床試験は実施されていない。

機構は、以下の検討の結果、本薬の結腸癌に対する術後補助化学療法としての有効性については、医療環境等に関する国内外の差異を踏まえて MOSAIC 試験の利用可能性を検討した上で、当該試験に基づいて評価することとした。また、安全性については、結腸癌術後患者を対象とした MOSAIC 試験及び海外第Ⅳ相試験（MASCOT 試験）、並びに進行・再発結腸・直腸癌患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（LOHP-PI/II-03 試験）及び海外第Ⅲ相試験（EFC2962 試験、EFC7462 試験及び EFC4584 試験）に加えて、国内製造販売後使用成績調査（J-PMS）を参考に、①海外試験における結腸癌術後患者と進行・再発結腸・直腸癌患者での安全性の差異、②進行・再発結腸・直腸癌患者における国内外の安全性の差異について検討した上で、日本人結腸癌術後患者における本薬の安全性を考察する方針とした。

(1) MOSAIC 試験の利用可能性について

機構は、結腸癌の診断と治療に関する医療環境の国内外の差異を考察した上で、MOSAIC 試験を本邦の承認申請において利用可能と判断した理由を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

臨床病期分類、結腸癌患者での手術、術後補助化学療法の対象患者及び治療成績、並びに術後補助化学療法レジメンについて、以下の検討を行った結果、結腸癌の術後補助化学療法の対象となる患者背景等には国内外で大きな差異を認めず、海外 MOSAIC 試験成績は、FOLFOX4 レジメンの術後補助化学療法の試験成績として、国内でも利用可能と考える。

① 臨床病期分類について

臨床病期分類として、国内では Dukes 分類及び大腸癌取扱い規約 第 7 版補訂版（金原出版株式会社、2009 年）（以下、大腸癌取扱い規約）の stage 分類が、欧米では Dukes 分類及び TNM 分類がそれぞれ用いられているが、各分類ともに腫瘍浸潤度、所属リンパ節転移及び遠隔転移に基づいて病期を判定している。MOSAIC 試験では臨床病期分類は Astler-Coller と Gastrointestinal Tumor Study Group（GITSG）によって修正された Dukes 分類が用いられ、対象患者とされた Dukes B2 及び C（C1 と C2）は、TNM 分類のそれぞれ stage II 及び III と、大腸癌取扱い規約のそれぞれ stage II 及び III と同一の患者層である。

② 結腸癌患者での手術、術後補助化学療法の対象患者及び治療成績について

結腸癌に対する手術に関して、米国国立がん研究所（National Cancer Institute: NCI）が作成した診療ガイドライン（J Natl Cancer Inst 2001; 93: 583-96）では、stage III の結腸癌のリンパ節郭清は「origin of primary feeding vessel」まで、腸管切除は腫瘍縁から 5cm 以上とされているが、日本の大腸癌治療ガイドライン 医師用 2005 年版（大腸癌研究会編、金原出版株式会社、2005 年）（以下、国内大腸癌治療ガイドライン）では、リンパ節郭清は主幹動脈根部まで、腸管切除は腫瘍縁から 10cm とされている。結腸癌に対する手術手法について、

国内外で多少の差異があるものの、治療成績に及ぼす影響はわずかであろうとの推測が報告されている（癌と化学療法 2006; 33: 307-12）。また、術後補助化学療法の対象患者については、国内外で大きな差異はない。

国内における stage II 及び III の結腸癌の 5 年生存率はそれぞれ 83.6% 及び 71.3% (国内大腸癌治療ガイドライン) であり、米国における結腸癌の 5 年生存率 (stage II : 82.5%, stage III : 59.5% (J Natl Cancer Inst 2004; 96: 1420-5)) に比べて stage III はやや良好であるが、国内外で結腸癌の治療成績に大きな差異はないと考える。

③ 術後補助化学療法レジメンについて

海外では、FOLFOX4 レジメン、5-FU/LV 急速静注療法、カペシタビンが術後補助化学療法として推奨されている (NCCN ガイドライン 2009 年 ver.2 及び米国 NCI の Physician Data Query (NCI-PDQ))。国内では、5-FU/LV 急速静注療法、カペシタビンが術後補助化学療法として実施可能であり、FOLFOX4 レジメンが結腸癌の術後補助化学療法について未承認であることを除くと、術後補助化学療法レジメンについて、国内外で大きな差異はないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内外の結腸癌の 5 年生存率について、申請者が提示した調査結果は、調査方法の差異及びその調査結果への影響の有無、並びに術後補助化学療法の内容等が不明確であり、厳密に比較・考察することは困難と考える。しかしながら、国内外における結腸癌の手術及び術後補助化学療法の対象患者、並びに術後補助化学療法は類似しており、手術手法はリンパ節郭清及び腸管切除の範囲が異なるものの、リンパ節郭清及び腸管切除を行う方針は共通である。結腸癌の診断と治療に関する医療環境は、国内外で完全に同一とまでは言えないが、本薬の治療効果について明確に影響するものはないと判断し、日本人結腸癌患者における FOLFOX4 レジメンの術後補助化学療法での有効性は、海外 MOSAIC 試験の結果に基づいて評価可能と判断した。

2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、stage II/III の結腸癌に対する術後補助化学療法において、本薬の有効性が示されたと判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(1) 有効性の主要評価項目の設定について

MOSAIC 試験では、主要評価項目として DFS が設定された。

機構は、結腸癌術後患者を対象とした 18 件の臨床試験の統合解析 (20,898 例) の結果から、結腸癌術後補助化学療法における臨床試験の評価項目について、DFS は、「marginally significant DFS improvements may not translate into significant OS benefits」と注意されているものの、2 年又は 3 年の観察期間を経た DFS の結果で、5 年 OS の良好な予測ができ、適切な評価項目であるとされている (J Clin Oncol 2005; 23: 8664-70、J Clin Oncol 2007; 25: 4569-74) ことから、本疾患領域での臨床試験の計画段階においては、術後補助化学療法の真の評価項目は OS ではあるものの、DFS を主要評価項目としたことは差し支えないと判断した。ただし、長期観察における OS の成績を確認することは重要であると考えられる。

(2) 対照群の設定について

機構は、MOSAIC 試験において LV5FU2 レジメンが対照群として選択された経緯について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

■ 時には、5-FU と LV を併用した治療法が結腸癌の術後補助化学療法における標準治療として確立されていたが、結腸癌術後患者を対象とした LV5FU2 レジメ

ンと mFU/LV レジメンとの比較試験 (J Clin Oncol 2003; 21: 2896-903、J Clin Oncol 2007; 25: 3732-8) が実施中であり、投与方法に関しては、コンセンサスが得られていなかった。しかし、進行・再発結腸・直腸癌患者では、LV5FU2 レジメンが急速静注療法である mFU/LV レジメンと比較して PFS を有意に延長し、毒性が軽度であることが示されていたため (J Clin Oncol 1997; 15: 808-15)、MOSAIC 試験では LV5FU2 レジメンが対照群として設定された。

機構は、以下のように考える。

結腸癌の術後補助化学療法において、5-FU/LV 急速静注療法が標準治療の一つとして行われ、LV5FU2 レジメンは一般的に行われないと理解しており、MOSAIC 試験計画時においても、5-FU/LV 急速静注療法が対照群としてより適切であったと考える。しかしながら、以下の理由等より、MOSAIC 試験の対照群として、LV5FU2 レジメンを選択したことは許容できると判断した。

- ・ 国内外の臨床腫瘍医が参考の一つとする国際的な教科書 (Cancer Principle and Practice of Oncology 8th edition) には、5-FU と LV の併用療法が結腸癌の術後補助化学療法に対する標準治療の一つであり、mFU/LV レジメンと LV5FU2 レジメンでの比較試験成績、進行・再発結腸・直腸癌に対する LV5FU2 レジメンの有用性等から、結腸癌の術後補助化学療法において、LV5FU2 レジメンは 5-FU/LV 急速静注療法に対する優越性が検証されていないものの、許容できる旨が記載されていること。
- ・ MOSAIC 試験計画時に 5-FU/LV 急速静注療法についても至適投与法は十分定まっていなかったこと。
- ・ 進行・再発結腸・直腸癌において mFU/LV レジメンに対する LV5FU2 レジメンの有用性が報告されており (J Clin Oncol 1997; 15: 808-15)、術後補助化学療法でも LV5FU2 レジメンの有効性を期待した点は理解可能であること。

(3) 有効性の評価結果について

機構は、MOSAIC 試験の主要評価項目である DFS について、FOLFOX4 群の LV5FU2 群に対する優越性が示されたことから、stage II/III の結腸癌の術後補助化学療法としての FOLFOX4 レジメンの有効性は示されたと判断した。

また、当該試験の OS に関して、6年間追跡時の6年生存率は FOLFOX4 群で 78.5%、LV5FU2 群で 76.0%、FOLFOX4 群の LV5FU2 群に対するハザード比 (95%CI) は 0.84 (0.71, 1.00) であり、OS についても本薬の有効性を支持する結果であることを確認した。

3) 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、stage II/III の結腸癌術後患者に対する補助化学療法としての FOLFOX4 レジメンの安全性については、既承認である進行・再発結腸・直腸癌患者と同様、神経毒性、骨髄毒性、消化器毒性及びアレルギー反応について特に注意が必要と考えるが、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師による適切な管理下では、忍容可能であると判断した。また、国内において、進行・再発結腸・直腸癌患者に対する FOLFOX4 レジメンの使用経験は蓄積されつつあるが、結腸癌術後補助化学療法としての使用経験は少ないため、製造販売後調査によって、本薬の安全性情報を収集する必要があると考える(「7) 製造販売後の検討事項について」の項参照)。

(1) 結腸癌術後患者における FOLFOX4 レジメンの安全性について

機構は、国内における結腸癌術後患者に対する FOLFOX4 レジメンの安全性について、海外臨床試験成績及び国内外の進行・再発結腸・直腸癌における情報に基づいて、以下のとおり検討した。

① 海外における結腸癌術後患者と進行・再発結腸・直腸癌患者との安全性プロファイルの比較

結腸癌術後患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（MOSAIC 試験）と、進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（EFC2962 試験、EFC7462 試験及び EFC4584 試験）における安全性は、下表のとおりである。

結腸癌術後患者における安全性（MOSAIC 試験）

	FOLFOX4 群(例(%)) n = 1,108	LV5FU2 群(例(%)) n = 1,111
年齢（中央値）	61	60
投与サイクル数（中央値）	12	12
全有害事象	1,105 (99.7)	1,099 (98.9)
Grade 3/4 の有害事象	770 (69.5)	343 (30.9)
重篤な有害事象	252 (22.7)	162 (14.6)
有害事象による投与中止	160 (14.4)	61 (5.5)
最終投与後 28 日以内の死亡	6 (0.5)	6 (0.5)

進行・再発結腸・直腸癌患者における安全性

	EFC2962 試験(例(%))		EFC7462 試験(例(%))			EFC4584 試験(例(%))		
	FOLFOX4 群 n = 209	LV5FU2 群 n = 208	FOLFOX4 群 n = 259	IFL 群 n = 256	IROX 群 n = 258	FOLFOX4 群 n = 268	LV5FU2 群 n = 257	本薬単独群 n = 266
年齢（中央値）	63	63	61	61	61	59	59	59
投与サイクル数（中央値）	12	11	10	4	7	7	3	4
全有害事象	ND	ND	257(99.2)	250(97.7)	256(99.2)	267(99.6)	251(97.7)	265(99.6)
Grade 3/4 の有害事象	ND	ND	219(84.6)	195(76.2)	200(77.5)	218(81.3)	113(44.0)	122(45.9)
重篤な有害事象	75(35.9)	62(29.8)	42(16.2)	59(23.0)	50(19.4)	103(38.4)	75(29.2)	66(24.8)
有害事象による投与中止	30(14.3)	10(4.8)	70(27.0)	22(8.6)	51(19.8)	64(23.9)	41(16.0)	38(14.3)
最終投与後 30 日以内の死亡	5(2.4)	11(5.3)	8(3.1)	12(4.7)	8(3.1)	17(6.3)	13(5.1)	16(6.0)

ND : No Data

申請者は、海外臨床試験における結腸癌術後患者と進行・再発結腸・直腸癌患者に対する FOLFOX4 レジメンの安全性の差異について、以下のように説明している。

欧米で行われた、結腸癌術後患者を対象とした MOSAIC 試験と進行・再発結腸・直腸癌患者を対象とした第Ⅲ相試験（EFC2962 試験、EFC7462 試験及び EFC4584 試験）の比較では、投与サイクル数の中央値は、試験間で異なるものの、MOSAIC 試験と進行・再発結腸・直腸癌の初回化学療法患者を対象とした 2 試験（EFC2962 試験及び EFC7462 試験）では同様であった。重篤な有害事象の発現率は、MOSAIC 試験と進行・再発結腸・直腸癌患者を対象とした 3 試験との間で大きな差は認められなかった。

MOSAIC 試験において、FOLFOX4 群で最も多く見られた有害事象は末梢性感覚神経障害であり、次いで好中球減少症及び血小板減少症であった。また、LV5FU2 群に比べて FOLFOX4 群で多く見られた Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症、末梢性感覚神経障害、嘔吐、下痢、悪心及び感染であった。これらの有害事象は EFC2962 試験においても、LV5FU2 群より FOLFOX4 群で高い割合で認められており、その発現率は MOSAIC 試験と同程度であった。また、MOSAIC 試験と、対照群の異なる 2 試験（EFC7462 試験及び EFC4584 試験）における FOLFOX4 群との比較でも、発現した有害事象及び発現率に大きな差は認められなかった。

機構は、結腸癌術後患者と進行・再発結腸・直腸癌患者における FOLFOX4 レジメンの安全性について、投与サイクル数、観察期間及び死亡割合（疾患進行や二次治療毒性による死亡は進行・再発結腸・直腸癌患者のみで認められている）の違いが認められるものの、発現した有害事象とその発現率は結腸癌術後患者と進行・再発結腸・直腸癌患者とで著しく異なるものではないと考える。

② 進行・再発結腸・直腸癌における国内外の安全性の比較

機構は、進行・再発結腸・直腸癌における FOLFOX4 レジメンの国内外の安全性プロファイルの異同について比較・考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

進行・再発結腸・直腸癌を対象とした海外第Ⅲ相試験（EFC2962 試験、EFC7462 試験及び EFC4584 試験）、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（LOHP-PI/II-03 試験）及び国内製造販売後使用成績調査（J-PMS）で認められた FOLFOX4 レジメンの主な有害事象は以下のとおりである。なお、有害事象は各試験で異なる用語集が使用されたため、Grade 及び頻度を比較するにあたり、読み替えが行われた上で分類されている。

進行・再発結腸・直腸癌における主な有害事象発現例数 (%) (3 サイクルまで) *1

	J-PMS n = 1,356		LOHP-PI/II-03 n = 38		EFC2962 n = 209		EFC7462 n = 259		EFC4584 n = 268	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
末梢性感覚神経障害	502 (37.0)	2 (0.1)	30 (78.9)	0	131 (62.7)	1 (0.5)	162 (62.5)	4 (1.5)	161 (60.1)	2 (0.7)
好中球減少	608 (44.8)	391 (28.8)	24 (63.2)	16 (42.1)	86 (41.1)	32 (15.3)	160 (61.8)	68 (26.3)	93 (34.7)	66 (24.6)
貧血	370 (27.3)	61 (4.5)	14 (36.8)	0	134 (64.1)	2 (1.0)	48 (18.5)	2 (0.8)	32 (11.9)	9 (3.4)
血小板減少	402 (29.6)	46 (3.4)	18 (47.4)	1 (2.6)	71 (34.0)	1 (0.5)	99 (38.2)	2 (0.8)	14 (5.2)	4 (1.5)
嘔気	552 (40.7)	61 (4.5)	21 (55.3)	2 (5.3)	120 (57.4)	5 (2.4)	149 (57.5)	11 (4.2)	158 (59.0)	16 (6.0)
嘔吐	270 (19.9)	35 (2.6)	11 (28.9)	0	78 (37.3)	6 (2.9)	73 (28.2)	8 (3.1)	89 (33.2)	16 (6.0)
下痢	177 (13.1)	15 (1.1)	16 (42.1)	0	81 (38.8)	14 (6.7)	125 (48.3)	18 (6.9)	138 (51.5)	19 (7.1)
口内炎	120 (8.8)	6 (0.4)	8 (21.1)	0	57 (27.3)	6 (2.9)	64 (24.7)	0	35 (13.1)	3 (1.1)
皮疹	15 (1.1)	1 (0.1)	0	0	3 (1.4)	0	12 (4.6)	0	23 (8.6)	0
アレルギー反応	3 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	7 (2.7)	0	3 (1.1)	0
間質性肺炎	2 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0

*1 海外臨床試験において発現率が 25%以上及び注意すべき有害事象（アレルギー症状、間質性肺炎）

進行・再発結腸・直腸癌における主な有害事象発現例数 (%) (全サイクル) *1

	J-PMS n = 1,356		EFC2962 n = 209		EFC7462 n = 259		EFC4584 n = 268	
	全 Grade	Grade 3,4	全 Grade	Grade 3,4	全 Grade	Grade 3,4	全 Grade	Grade 3,4
末梢性感覚神経障害	704 (51.9)	27 (2.0)	173 (82.8)	39 (18.7)	207 (79.9)	47 (18.1)	201 (75.0)	25 (9.3)
好中球減少	768 (56.6)	517 (38.1)	155 (74.2)	93 (44.5)	216 (83.4)	144 (55.6)	155 (57.8)	124 (46.3)
貧血	487 (35.9)	103 (7.6)	159 (76.1)	7 (3.3)	70 (27.0)	7 (2.7)	53 (19.8)	13 (4.9)
血小板減少	578 (42.6)	96 (7.1)	142 (67.9)	5 (2.4)	185 (71.4)	12 (4.6)	44 (16.4)	13 (4.9)
嘔気	639 (47.1)	80 (5.9)	151 (72.2)	12 (5.7)	184 (71.0)	16 (6.2)	181 (67.5)	26 (9.7)
嘔吐	350 (25.8)	45 (3.3)	113 (54.1)	12 (5.7)	106 (40.9)	9 (3.5)	118 (44.0)	23 (8.6)
下痢	231 (17.0)	22 (1.6)	123 (58.9)	25 (12.0)	172 (66.4)	36 (13.9)	174 (64.9)	30 (11.2)
口内炎	181 (13.3)	9 (0.7)	92 (44.0)	12 (5.7)	99 (38.2)	0	61 (22.8)	5 (1.9)
皮疹	46 (3.4)	2 (0.1)	6 (2.9)	0	34 (13.1)	2 (0.8)	42 (15.7)	0
アレルギー反応	54 (4.0)	12 (0.9)	15 (7.2)	4 (1.9)	32 (12.4)	4 (1.5)	17 (6.3)	3 (1.1)
間質性肺炎	5 (0.4)	4 (0.3)	0	0	10 (3.9)	6 (2.3)	0	0

*1 海外臨床試験において発現率が 25%以上及び注意すべき有害事象（アレルギー症状、間質性肺炎）

国内 LOHP-PI/II-03 試験の最大投与サイクルである 3 サイクル目までの比較では、海外 3 試験に比べて国内試験では、全 Grade の末梢性感覚神経障害及び血小板減少、並びに Grade 3 以上の好中球減少の発現率は高い傾向にあり、Grade 3 以上の下痢の発現率は低い傾向にあった。また、国内 J-PMS と海外臨床試験の全サイクルでの比較では、海外 3 試験に比べて J-PMS では、Grade 3 以上の貧血及び血小板減少症の発現率が高い傾向にあり、Grade 3 以上の末梢性感覚神経障害、好中球減少症、嘔吐、下痢及びアレルギー反応の発現率は低い傾向が見られた。以上より、進行・再発結腸・直腸癌に対する FOLFOX4 レジメンの有害事象の発現率に国内外で多少の差は認められるものの、これらの差は大きなものではないと考える。

機構は、進行・再発結腸・直腸癌に対する FOLFOX4 レジメンの国内外の安全性について、以下のように考える。

国内 LOHP-PI/II-03 試験と海外 3 試験の比較において、国内外の試験間で観察頻度や検査間隔の差異があるため、各有害事象の発現割合について厳密な比較はできないと考える。また、J-PMS と海外 3 試験の比較についても、製造販売後調査と臨床試験との比較・考察には限界があり、参考情報に留まると考える。しかしながら、①各有害事象の発現割合に多少の差はあるものの、発現した有害事象のプロファイルは類似していたこと、②重篤な有害事象及び中止・死亡例の発現状況 (LOHP-PI/II-03 試験における重篤な有害事象は 2/38 例 (5.3%)、有害事象による投与中止は 3/38 例 (7.9%)、最終投与後 30 日以内の死亡は 0 例、J-PMS における重篤な有害事象は 352/1417 例 (24.8%)、有害事象による投与中止は 231/1417 例 (16.3%)、最終投与後 30 日以内の死亡は 61/1417 例 (4.3%)) は、海外試験と大きく異なるものではなかったこと等より、現時点において、進行・再発結腸・直腸癌患者に対する FOLFOX4 レジメン施行時に認められる有害事象に特段注意すべき国内外差はないと考える。

なお、機構は、MOSAIC 試験 (欧米) 及び MASCOT 試験 (アジア) の結果から、両試験で投与サイクル数に差はなく、結腸癌術後患者に対する FOLFOX4 レジメンの安全性プロファイルが実施地域及び人種によって明らかに異なる傾向は認められていないことを確認した。

上記①及び②に記載した、異なる対象患者及び国内外での安全性比較の検討を踏まえ、機構は、国内の結腸癌術後患者に対する FOLFOX4 レジメンの安全性は、結腸癌の術後補助化学療法に関する海外臨床試験成績及び国内外の進行・再発結腸・直腸癌患者における安全性情報から類推可能であり、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師のもとで本薬を用いた治療が実施され、適切に処置・管理された場合には、国内の結腸癌術後患者においても FOLFOX4 レジメンは忍容可能であると判断した。

(2) 投与サイクル及び累積投与量別の安全性

結腸癌の術後補助化学療法としての FOLFOX4 レジメンは、MOSAIC 試験成績に基づき 12 サイクル施行されると考えられる。一方、進行・再発結腸・直腸癌患者に対する海外 3 試験 (EFC2962 試験、EFC7462 試験及び EFC4584 試験) の投与サイクル数の中央値はそれぞれ 12、10、7 サイクルであり、J-PMS における投与サイクル数の中央値は 7 サイクルであった。術後補助化学療法においては、進行・再発結腸・直腸癌への投与に比べて投与期間が長期に及び、これに伴い累積投与量も多くなる可能性がある。

申請者は、結腸癌の術後補助化学療法として FOLFOX4 レジメンが施行される際に留意すべき有害事象について、以下のように説明している。

MOSAIC 試験及び MASCOT 試験における主な有害事象 (末梢性感覚神経障害、好中球減少症、貧血、血小板減少症、悪心、嘔吐、下痢、口内炎、皮疹、アレルギー反応及び間質性肺炎) の発現状況を投与サイクル別に検討した。その結果、投与サイクル数の増加に従って発現率が上昇する傾向が認められた事象は、末梢性感覚神経障害、血小板減少症及び好中球減少症であった。また、アレルギー反応及び間質性肺炎は、発現率は高くないものの、それぞれ 6 サイクル以降及び 8 サイクル以降で発現し易い傾向が認められた。

機構は、上記の投与サイクル別の有害事象発現状況を踏まえ、更に以下の検討を行った。

① 末梢性感覚神経障害について

申請者は、FOLFOX4 レジメン施行時の結腸癌術後患者において最も多く認められる有害事象である末梢性感覚神経障害について、以下のように説明している。

MOSAIC 試験における全 Grade 及び Grade 3 の末梢性感覚神経障害の発現率はそれぞれ

92.0%及び12.4%であった（下表）。

治療期間中の末梢性感覚神経障害の Grade 別の発現例数 (%) (MOSAIC 試験)

	FOLFOX4 群 n = 1,108	LV5FU2 群 n = 1,111
全 Grade	1,019 (92.0)	173 (15.6)
Grade 1	533 (48.1)	152 (13.7)
Grade 2	349 (31.5)	19 (1.7)
Grade 3	137 (12.4)	2 (0.2)

また、MOSAIC 試験において、本薬の累積投与量別の末梢性感覚神経障害の発現状況は下表のとおりであった。

末梢性感覚神経障害初回発現時の本薬の累積投与量 (mg/m²) (MOSAIC 試験 ; FOLFOX4 群)

	n	全 Grade	Grade 2 以上	Grade 3
末梢性感覚神経障害の発現例数 (%)		1,019 (92.1)	486 (43.9)	137 (12.4)
≤255 (3 サイクル)	1,108	751 (73.7)	68 (14.0)	8 (5.8)
>255-510 (6 サイクル)	1,033	187 (18.4)	114 (23.5)	35 (25.5)
>510-765 (9 サイクル)	900	51 (5.0)	133 (27.4)	36 (26.3)
>765-≥1020 ^{*1} (12 サイクル)	859	30 (2.9)	171 (35.2)	58 (42.3)
累積投与量中央値 (mg/m ²)		170	650	735
投与サイクル数 (中央値)		2	8	9

*1 ベースライン時の BSA に基づく計算により、141 名が >1,020 mg/m² の投与を受けた

末梢性感覚神経障害が初めて発現したときの本薬の累積投与量及び投与サイクル数(ともに中央値)は、Grade 2 以上が 650mg/m² 及び 8 サイクル、Grade 3 が 735mg/m² 及び 9 サイクルであり、また本薬の累積投与量の増加に伴い、末梢性感覚神経障害の発現率及び Grade は上昇した。

なお、進行・再発結腸・直腸癌患者の国内外の臨床試験でも（「(1) 結腸癌術後患者における FOLFOX4 レジメンの安全性について」の項参照）、末梢性感覚神経障害の発現率に一部差はあるものの、本薬の累積投与量の増加に伴い、末梢性感覚神経障害の発現率及び程度が増加する傾向は同様であった。

MOSAIC 試験の FOLFOX4 群で、治療期間中に Grade 2 又は 3 の末梢性感覚神経障害を発現した患者は、いずれも治療期間終了とともに回復する傾向が認められており、治療期間中に Grade 3 の末梢性感覚神経障害を認めた 137 例のうち、最終投与後 28 日目までに 23 例 (16.8%) が回復し、62 例 (45.3%) が Grade 1 又は 2 に軽快していた。一方、上記 137 例のうち、試験終了後 12 カ月で 5 例 (3.6%)、18 カ月で 3 例 (2.2%) は Grade 3 が持続しており、治療期間中に Grade 2 の末梢性感覚神経障害を認めた 349 例においても、試験終了後 12 カ月及び 18 カ月の時点でそれぞれ 30 例 (8.6%) 及び 17 例 (4.9%) に Grade 2 以上の症状が持続していた。本薬が投与された全被験者のうち、試験終了後 12 カ月及び 18 カ月まで Grade 3 の末梢性感覚神経障害が持続 (Grade 3 への増悪を含む) していたのは、それぞれ、11 例 (1.0%)、5 例 (0.5%) であった。

機構は、末梢性感覚神経障害の発現率及び Grade は累積投与量の増加に伴い上昇していること、及び当該事象は治療中止後も増悪又は持続する例が認められていることから、投与期間中は患者観察を十分に行う必要があると考える。また、進行・再発結腸・直腸癌患者と同様に、機能障害を伴う末梢性感覚神経障害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が必要であると考えられる。

② 好中球減少症及び血小板減少症について

申請者は、本薬投与による好中球減少症及び血小板減少症について、以下のように説明し

ている。

MOSAIC 試験及び MASCOT 試験において、Grade 1 以上の好中球減少症の発現率は、サイクル数の増加に従って上昇する傾向が見られたが、Grade 3 以上の好中球減少症は、いずれの試験も 10%前後であり、サイクル数が増加しても発現率に変化は見られなかった。また、Grade 1 以上の血小板減少症の発現率も、サイクル数に従い上昇する傾向が見られたが、Grade 3 以上ではサイクル数に応じた発現率の変化は見られなかった。一方、J-PMS において、Grade 1 以上の血小板減少症の発現率は、サイクル数の増加に従い上昇する傾向が認められたが、好中球減少症及び Grade 3 以上の血小板減少症は、サイクル数増加と発現率に関連を認めなかった。

機構は、好中球減少症及び血小板減少症について、サイクル数とともに発現率が上昇する傾向はあるものの、MOSAIC 試験及び MASCOT 試験と同様に、各サイクルは開始基準（好中球 $>1,500/\text{mm}^3$ 、血小板 $>100,000/\text{mm}^3$ 、MASCOT 試験：好中球 $>1,000/\text{mm}^3$ 、血小板 $>75,000/\text{mm}^3$ ）を満たしたことを確認して投与を行うことで、忍容可能な事象であると考えられる。しかしながら、MOSAIC 試験の FOLFOX4 群では、好中球減少症に関連する感染が 20 例（1.8%）に認められ、死亡例も報告されており、また重篤例は投与開始初期のサイクルからも発現している。したがって、結腸癌術後患者においても進行・再発結腸・直腸癌患者と同様に、投与期間中は定期的に臨床検査を行い、患者の状態を十分確認した上で投与を行うと同時に、重篤な感染や出血等の有害事象の発現に注意する必要があると考える。

③ アレルギー反応について

申請者は、本薬のアレルギー反応について、以下のように説明している。

MOSAIC 試験において、アレルギー及びアレルギー反応は FOLFOX4 群 115 例（10.4%）、LV5FU2 群 21 例（1.9%）であり、FOLFOX4 群で多く認められた。Grade 3 以上のアレルギー反応は、FOLFOX4 群 33 例（3.0%）、LV5FU2 群 2 例（0.2%）であり、FOLFOX4 群が多かった。また、アレルギー関連事象は、FOLFOX4 群で 28 例（2.5%）（紅斑性皮疹 11 例、発疹 10 例、気管支痙攣 4 例、アレルギー性胞隔炎、毛孔性皮疹、蕁麻疹各 1 例）、LV5FU2 群では 25 例（2.3%）（紅斑性皮疹 13 例、発疹 7 例、気管支痙攣 5 例）で認められた。FOLFOX4 群では、20 例がアレルギー反応に関連する重篤な有害事象として報告され、このうち 7 例では本薬及び 5-FU を中止し、8 例は本薬のみ中止した。本薬及び 5-FU を中止した 5/7 例は 8 サイクル以降にアレルギー反応が発現した。

MASCOT 試験においては、全 Grade のアレルギー反応は 40/159 例（25.2%）と MOSAIC 試験に比べて発現率は高かったものの、Grade 3 及び Grade 4 は 5/159 例（3.1%）であり MOSAIC 試験と同様であった。一方、進行・再発結腸・直腸癌の欧米人（EFC2962 試験、EFC7462 試験、EFC4584 試験：それぞれ 15/209（7.2%）、32/259（12.4%）、17/268（6.3%））及び日本人（LOHP-PI/II-03 試験、J-PMS：それぞれ 0、54/1356（4.0%））でのアレルギー反応の発現率は MOSAIC 試験と同様であった。アジア人においてアレルギー反応は多く発現する可能性はあるが、日本人では欧米人と差はないと推察される。

機構は、FOLFOX4 レジメンにおけるアレルギー反応について、本薬は毒性試験において軽度の抗原性が示唆されていること（「平成 17 年 1 月 11 日付審査報告書 エルプラット注射用 100mg」）及び LV5FU2 レジメンに対してアレルギー反応の発現率が高いことより、結腸癌術後患者においても、進行・再発結腸・直腸癌患者と同様に注意する必要があると考える。重篤なアレルギー反応（アナフィラキシーショック等）が 8 サイクル以降にも発現していることより、すべての投与サイクルにおいてアレルギー反応が生じる可能性を認識し、十分な対応が可能な状況下で治療が行われる必要があるとともに、アレルギー反応を認めた患者に対しては、本薬の投与回避、抗アレルギー薬の前投与等の適切な対応を講じることが必要と考える。

④ 間質性肺疾患について

申請者は、MOSAIC 試験において、間質性肺炎は 8 サイクル以降に発現した旨を説明している。

機構は、間質性肺炎に加え、肺臓炎、呼吸困難等の関連事象も含めた解析において、投与サイクル及び累積投与量別の発現状況を確認した。その結果、間質性肺疾患関連事象の投与サイクル別の発現率は、MOSAIC 試験 Grade 1 以上 0.6~1.9%、Grade 3 以上 0~0.3%、MASCOT 試験 Grade 1 以上 0.6~4.5%、Grade 3 以上 0%であり、12 サイクル全般にわたって発現していた。累積投与量別の検討でも同様の結果であり、投与サイクル及び累積投与量が増加することにより、発現が増加する傾向は認められなかった。また J-PMS における発現率も同様に検討したところ、Grade 1 以上 0.7~2.0%、Grade 3 以上 0~1.0%とサイクル数に関係なく全般にわたって発現しており、MOSAIC 試験及び MASCOT 試験の結果と大きく異なる傾向は認められなかった。したがって、本薬の投与量にかかわらず、間質性肺疾患関連事象に注意が必要であると考ええる。

なお、上記①~④の各事象の他、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、肝酵素上昇は全 Grade 629 例 (56.8%)、アルカリホスファターゼ上昇は全 Grade 467 例 (42.1%) と高頻度に発現することが報告されている。

機構は、Grade 3 以上の当該事象は両群で同様の発現率であり (FOLFOX4 群、LV5FU2 群：肝酵素上昇 21 例 (1.9%)、11 例 (1.0%)、アルカリホスファターゼ上昇 2 例 (0.2%)、1 例 (0.1%))、進行・再発結腸・直腸癌患者においても報告されていることから、忍容可能であると考ええるものの、注意すべき有害事象と考える。

4) 臨床的位置付けについて

機構は、以下の検討の結果、FOLFOX4 レジメンは、国内でも MOSAIC 試験で対象とされた stage II/III の結腸癌及び腹膜反転部より上部の直腸癌の術後補助化学療法における治療選択肢の一つとして位置付けられるものであると判断した。なお、stage II の患者に対して FOLFOX4 レジメンを術後補助化学療法として選択する場合には、再発リスク等を検討した上で、リスク・ベネフィットのバランスを十分考慮して患者選択を行う必要があると考ええる。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

申請者は、FOLFOX4 レジメンの位置付けについて、MOSAIC 試験における stage 別治療効果及び直腸癌に対する効果の面から、以下のように説明している。

① Stage 別治療効果について

MOSAIC 試験における追跡期間が 3 年、5 年の DFS、追跡期間 6 年の OS に関する stage 別の結果は、下表のとおりである。

	追跡期間 3 年の DFS			
	Stage II		Stage III	
	FOLFOX4 群	LV5FU2 群	FOLFOX4 群	LV5FU2 群
症例数	451	448	672	675
3 年無病生存率 [95% CI]	87.0 [83.6, 90.3]	84.3 [80.6, 87.9]	72.2 [68.6, 75.8]	65.3 [61.6, 69.1]
ハザード比 [95% CI]	0.80 [0.56, 1.15]		0.76 [0.62, 0.92]	
p 値 (Log-rank 検定)	0.2286		0.0052	

追跡期間 5 年の DFS

	Stage II		Stage III	
	FOLFOX4 群	LV5FU2 群	FOLFOX4 群	LV5FU2 群
症例数	451	448	672	675
5 年無病生存率 [95% CI]	83.7 [80.2, 87.1]	79.9 [76.2, 83.7]	66.4 [62.7, 70.0]	58.9 [55.2, 62.7]
ハザード比 [95% CI]	0.84 [0.62, 1.14]		0.78 [0.65, 0.93]	
p 値 (Log-rank 検定)	0.258		0.005	

追跡期間 6 年の OS

	Stage II		Stage III	
	FOLFOX4 群	LV5FU2 群	FOLFOX4 群	LV5FU2 群
症例数	451	448	672	675
6 年生存率 [95% CI]	86.9 [83.8, 90.1]	86.8 [83.6, 90.0]	72.9 [69.4, 76.3]	68.7 [65.1, 72.2]
ハザード比 [95% CI]	1.00 [0.70, 1.41]		0.80 [0.65, 0.97]	
p 値 (Log-rank 検定)	0.986		0.023	

Stage III の患者では、FOLFOX4 群と LV5FU2 群の 3 年及び 5 年追跡時の DFS に有意差が認められたため、FOLFOX4 レジメンの術後補助化学療法が推奨されると考える。一方、stage II の患者では、有意差が示されておらず、stage II のすべての患者には推奨できないと考える。しかしながら、stage II の患者のうち、TNM 分類の T4 や腸閉塞、腫瘍穿孔等を有する高リスク患者については、5 年無病生存率が FOLFOX4 群 (286 例) で 82.1%、LV5FU2 群 (290 例) で 74.9%、ハザード比 (95%CI) が 0.74 (0.52, 1.06) と、FOLFOX4 群で良好な傾向であったことから、高リスク stage II 患者 (T4、腫瘍穿孔、腸閉塞、未分化癌、血管浸潤、検査リンパ節数 10 未満のうち、一つ以上該当している stage II 患者) に対しては、医療現場が FOLFOX4 レジメンの必要性を判断するべきである、と申請者は考える。

②直腸癌に対する効果について

MOSAIC 試験で対象とされた病変部位は結腸と表記されているものの、選択基準では「腫瘍が腹膜反転部より上部にある患者」と規定されており、大腸癌取扱い規約における直腸 S 状部と上部直腸の一部も該当していた。

結腸癌において LV5FU2 レジメンに対する優越性が示された FOLFOX4 レジメンは、結腸癌に準じた術後補助化学療法が行われている国内の直腸癌患者に対しても有効性が期待できる、と申請者は考える。

機構は、国内外の診療ガイドライン等に基づき、以下の点を確認した。

- 結腸癌の術後補助化学療法について、NCCN ガイドラインでは、stage III 及び再発高リスク因子を有する stage II に対して、FOLFOX レジメン、カペシタビン又は 5-FU/LV 併用療法が推奨されているが、再発高リスク因子のない stage II に対しては、再発リスクと術後補助化学療法の有効性を勘案して、カペシタビン又は 5-FU/LV 併用療法の実施を考慮すべきであると記載されている。
- 国内外の臨床腫瘍医が参考の一つとする腫瘍学の国際的な教科書 (Cancer: Principle and Practice of Oncology 8th edition) でも、stage III に対しては術後補助化学療法が推奨されている一方、stage II に対しては治療のリスク・ベネフィットのバランスを考慮した上で対象を決定する必要がある旨が、また推奨される治療法としては 5-FU/LV 併用療法、UFT/LV レジメン、カペシタビン、FOLFOX レジメンが記載されている。
- 国内大腸癌治療ガイドラインでは、stage III 及び再発高リスク stage II 結腸癌患者が術後補助化学療法の対象となるとされている。

- ・ 結腸と直腸の境界について、大腸癌取扱い規約で直腸 S 状部と規定される部分は、解剖学的には S 状結腸であり、海外においても colon（結腸）に分類されている。
- ・ Stage II/III の直腸癌患者に対しては、欧米では術前化学放射線療法及び全直腸間膜切除（total mesorectal excision: TME）が施行されているが、国内では、術前化学放射線療法は積極的に行われておらず、TME に側方骨盤リンパ節郭清を加えた手術後に、結腸癌に準じた術後補助化学療法が行われており（国内大腸癌治療ガイドライン、癌と化学療法 2006; 33: 307-12）、stage II/III の直腸癌に対する治療方法が国内外で異なる。

以上より、機構は、術後補助化学療法における FOLFOX4 レジメンの位置付けについて、以下のように考える。

MOSAIC 試験では、FOLFOX4 レジメンの LV5FU2 レジメンに対する優越性が検証されていることから、FOLFOX4 レジメンは、当該試験で対象とされた stage II/III の結腸癌及び腹膜反転部より上部の直腸癌に対する術後補助化学療法として有用であり、5-FU/LV 急速静注療法、カペシタビンとともに、治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。また、術後補助化学療法において、FOLFOX4 レジメンと 5-FU/LV 急速静注療法又はカペシタビンとを直接比較した成績は得られていないため、再発リスク等の個々の患者状態、各治療法の臨床試験成績等を基に、化学療法に精通した医師が治療を選択することが適切であると考えられる。特に、stage II の患者に術後補助化学療法として FOLFOX4 レジメンを選択する際には、各患者の再発リスク等を検討し、MOSAIC 試験のサブグループ解析結果も参考として、当該レジメンのリスク・ベネフィットのバランスを十分考慮する必要があると考える。

5) 効能・効果について

今回の一部変更承認申請では、効能・効果に「結腸癌（直腸 S 状部癌を含む）における術後補助化学療法」（機構注：申請時には効能・効果の表記が各申請品目で異なっていたが、審査中に申請内容を上記に統一する旨が回答された。）を追加する内容が設定されている。機構は、以下の理由により、本薬の効能・効果を

治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
結腸癌における術後補助化学療法

と設定することが適切であると判断した（下線部今回追加）。

- ・ MOSAIC 試験により、術後補助化学療法における本薬の有効性及び安全性が示されたこと。
- ・ MOSAIC 試験の対象患者集団は、大腸癌取扱い規約で規定するところの結腸、直腸 S 状部及び上部直腸に腫瘍が存在した患者であるものの、①一般的に直腸として表現される部分の治療切除可能な癌に対する治療体系は国内外で異なること、②直腸 S 状部は解剖学的に結腸に分類され、国内外の一般的な治療体系上も結腸として取り扱われていること（大腸癌取扱い規約）、③国内大腸癌治療ガイドラインでは、術後補助化学療法の対象として、海外試験結果に基づき stage III 及び再発高リスク stage II 結腸癌患者が推奨されていること、④MOSAIC 試験と同様の患者層を対象とした臨床試験成績に基づいて承認申請され、術後補助化学療法の治療選択肢の一つとなっているカペシタビンの効能・効果（結腸癌における術後補助化学療法）を踏まえると、「（直腸 S 状部癌を含む）」を効能・効果に特記する必要性は低いと考えること。

また、国内では術後補助化学療法における有効性及び安全性は検討されていないこと、及び術後補助化学療法の有効性が検証された投与対象及び試験結果を理解した上で患者選択を行うことが必要であると考えことから、効能・効果に関連する使用上の注意として、「国内での術後補助化学療法に関する検討は行われていない。」及び「術後補助化学療法においては、臨床試験における投与対象及び stage ごとの結果を熟知し、本薬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。」の旨を記載し、注意喚起する必要があると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

6) 用法・用量について

申請用法・用量は、「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との併用において、通常成人にはオキサリプラチン $85\text{mg}/\text{m}^2$ (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 日間休薬し、副作用の回復を待って反復投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。結腸癌 (直腸 S 状部癌を含む) の術後補助化学療法においては、これを 1 サイクルとして合計 12 サイクル繰り返す。」(機構注：申請時には用法・用量の表記が各申請品目で異なっていたが、審査中に申請内容を上記に統一する旨が回答された。) と設定されていた。

機構は、術後補助化学療法に対する本薬の用法・用量は、当該療法での本薬の有効性が示された MOSAIC 試験を基に設定することが適切であると考え。また、溶液製剤の用法・用量では、凍結乾燥製剤に準じて、調製方法を明記すべきと考える。したがって、本薬の用法・用量は、以下の内容を設定すべきと判断した。

投与方法 (凍結乾燥製剤及び溶液製剤共通)

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 $85\text{mg}/\text{m}^2$ (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。なお、患者の状態により適宜減量する。

製剤の調製方法

(凍結乾燥製剤：既承認内容と同一)

(溶液製剤)

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。

また、MOSAIC 試験で規定された用量調節基準及び最大投与コース数について、適切に情報提供及び注意喚起すべきと考え、用法・用量に関連する使用上の注意として、「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)」の旨及び MOSAIC 試験における用量調節基準を追加することが適切であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(1) 本薬の減量及び中止基準等について

MOSAIC 試験では、本薬及び 5-FU の用量調節基準は下表のとおり規定されていた。なお、投与開始基準として、好中球 $1,500/\text{mm}^3$ 以上、血小板 $100,000/\text{mm}^3$ 以上、その他の毒性が Grade 1 (下痢及び口内炎は Grade 0) まで回復していることが設定され、当該基準を満たすまで投与は延期された。

MOSAIC 試験における用量調節基準

用量調節基準		5-FU 急速静注 400×2 (mg/m ²)	5-FU 持続静注 600×2 (mg/m ²)	本薬 85 (mg/m ²)
好中球減少、血小板減少	Grade 3/4	300×2	500×2	75
下痢、口内炎	Grade 3	300×2	500×2	減量なし
	Grade 4	300×2	500×2	75
皮膚毒性	Grade 3/4	300×2	500×2	減量なし
嘔気・嘔吐	Grade 4	制吐剤の使用によっても Grade 4 の場合は中止		
アレルギー反応	Grade 3/4	中止		
心毒性	Grade 2 以上	中止		
脳症	全 Grade	中止		
その他の毒性	Grade 3	300×2	500×2	75
	Grade 4	中止		

末梢性感覚神経障害が発現した場合の本薬の用量調節基準

用量調節基準	持続期間		
	7 日以内	8 日以上 14 日未満	14 日以上
寒冷刺激に伴う異常感覚	減量なし	減量なし	減量なし
異常感覚	減量なし	減量なし	回復まで中止、 75mg/m ² にて再開
痛み又は機能障害を伴う異常感覚	減量なし	75mg/m ²	中止

申請者は、MOSAIC 試験における用量調節基準の設定経緯について以下のように説明している。

当該試験の計画時には、本薬の減量時の用量は、進行・再発結腸・直腸癌と同様に 65mg/m² と設定されていた。しかし、①進行・再発結腸・直腸癌患者を対象とした EFC2962 試験の結果から、血液毒性及び消化器毒性は主に併用薬である 5-FU に起因する毒性であり可逆性であると考えられたこと、②MOSAIC 試験の対象患者は進行・再発結腸・直腸癌患者と比較して全身状態が良好であることが予想されたこと、③試験計画者である医学専門家が本薬の用量強度を可能な限り高く維持することが望ましいと考えたことから、試験途中（症例登録前）に上表のとおり 75mg/m² に変更された。なお、米国添付文書では、本薬の減量時の用量として、結腸癌の術後補助化学療法では 75mg/m²、進行・再発結腸・直腸癌では 65mg/m² が推奨されている。

申請者は、上記の経緯等を踏まえ、米国添付文書と同様に、国内の添付文書において、進行・再発結腸・直腸癌に対する用量調節基準に加え、結腸癌の術後補助化学療法患者に対する用量調節基準を新たに設定する旨を説明している。

機構は、用法・用量に関連する使用上の注意の項には、結腸癌の術後補助化学療法施行時の用量調節基準として、上表の MOSAIC 試験における設定内容を追加することが適切であると判断した。しかし、効能・効果毎に減量幅が異なることで医療現場が混乱することのないよう、適正使用のための資材も活用し、的確な情報提供及び注意喚起を行う必要があると考える。また、投与開始基準について、MOSAIC 試験では血小板 100,000/mm³ 以上の回復を確認した上で投与が行われていたが、米国添付文書では血小板 75,000/mm³ 以上まで投与が延期されるよう記載されており、血小板 75,000/mm³ 以上を投与開始基準とした MASCOT 試験でも重篤な出血性事象等は報告されていないことから、進行・再発結腸・直腸癌と同様に、術後補助化学療法における血小板数の投与開始基準も 75,000/mm³ 以上と設定することが適切であると考える。

(2) 注射剤の調製法等について

既承認製剤であるエルプラット注射用 50mg では、既承認用法・用量に、「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。」が、また同 100mg でも「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。」がそれぞれ設定されている。

また、今回申請された溶液製剤であるエルプラット点滴静注用 50mg 及び同 100mg の申請用法・用量では、既承認製剤と同様に、調製方法に関連する事項として、「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。」が設定されている（機構注：申請時には、溶液製剤であるにもかかわらず溶解する旨も記載されていたが、審査中に上記のとおり修正する旨が回答された。）。

機構は、溶液製剤であるエルプラット点滴静注用 50mg、同 100mg でも、既承認製剤と同様に、調製方法に関する上記の内容を用法・用量として設定することが適切であると判断した。

7) 製造販売後の検討事項について

(1) 製造販売後調査について

製造販売後調査について、申請者は以下のように説明した。

術後 7 週間以内に FOLFOX レジメンによる術後補助化学療法を開始する結腸癌（直腸 S 状部癌を含む）の患者を対象に、日本人での当該レジメンの安全性を把握するため、特に、機能障害を伴う末梢性感覚神経障害（Grade 3）、アレルギー反応、間質性肺炎（肺線維症、肺臓炎含む）を重点調査項目とした副作用の発現状況、治療中止の理由及び FOLFOX レジメンの 12 サイクルの治療完遂率について、登録期間最長 2 年、調査期間最長 4 年（末梢性感覚神経障害（Grade 3）の回復性を投与終了後 18 カ月まで評価予定）とした、中央登録方式の調査を行う。調査予定例数は、重点調査項目のうち、進行・再発結腸・直腸癌を対象とした国内製造販売後使用成績調査（J-PMS）において最も発現率の低かった間質性肺炎（13/4,998 例、0.26%）が本調査でも同程度に発現すると仮定し、当該事象を 95%の確率で少なくとも 1 例収集すること及び解析除外例も考慮し、1,200 例とした。

機構は、国内において本薬の結腸癌術後補助化学療法での安全性は検討されていないことから、製造販売後には、専門施設での連続登録方式による一定例数の使用成績調査を実施し、当該安全性情報を適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。また、治療中止理由及び 12 サイクルの治療完遂率に加え、対象患者背景（病変部位、臨床病期等）、選択された本薬の用法・用量（レジメン）、減量・休薬した症例の割合とその理由等、本薬を適正使用の上で有益と考えられる情報も併せて収集し、国内での術後補助化学療法における本薬使用時の問題点の把握・抽出及び海外 MOSAIC 試験との比較・考察が可能となるよう、調査計画を検討すべきと考える。さらに、調査期間は最長 4 年と設定されているが、投与終了後の長期追跡結果が全て得られる前にも、速やかに調査結果を収集及び解析し、医療現場へ情報提供すべきと考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(2) 製造販売後臨床試験について

申請者は、術後補助化学療法に関する本薬の製造販売後臨床試験は予定していない。

機構は、進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした J-PMS における FOLFOX4 レジメンの投与例は登録例数 5,119 例中 1,417 例とされており、医療現場では FOLFOX4 レジメン以外の投与法（本薬の減量を含む）が多くなされている状況であることを確認した。また、FOLFOX4 レジメン以外の本薬を含む併用レジメンについては、以下のように教科書の記載

を確認した。

mFOLFOX6 レジメンについては、国内外の医師が日常診療の参考としている NCCN ガイドライン 2009 年 ver.2 では治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び術後補助化学療法の標準治療の一つに位置付けられており、臨床腫瘍学の国際的な教科書（Cancer: Principle and Practice of Oncology 8th edition）においても、「FOLFOX4 レジメンが日常診療で使用されることは稀であり、その簡便性及び NCI による術後補助化学療法の試験に基づいて、mFOLFOX6 レジメンが日常的に使用されている。」と記載されている。また、FLOX レジメンについては、治癒切除後の結腸癌患者を対象とした NSABP-C-07 試験で検討され、当該教科書では治療選択肢として許容されると記載されている。

機構は、本薬の FOLFOX4 レジメン以外の投与方法については、現時点では有効性が十分検証されているとは言えないものの、国際的な教科書や海外診療ガイドラインに記載されており、また、J-PMS の結果からも進行・再発の結腸・直腸癌に対して国内医療現場で広く使用されている現状が示されていることから、術後補助化学療法においてもレジメンとして使用される可能性が高いと考える。したがって、術後補助化学療法に関連する製造販売後調査では、FOLFOX4 レジメン以外の投与方法についても広く情報を収集・分析し（「(1) 製造販売後調査について」の項参照）、さらに医療現場からの要望等も踏まえ、進行・再発の結腸・直腸癌及び術後補助化学療法での国内における FOLFOX4 レジメン以外の本薬の投与方法の臨床開発の必要性を検討することが望ましいと考える。

4.4 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「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料」の項に記載したが、評価資料及び参考資料として提出された臨床試験における死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

1) 海外第Ⅲ相試験（MOSAIC 試験）

FOLFOX4 群において、本薬が投与された 1,108 例が安全性解析対象集団とされ、1,105 例（99.7%）に有害事象が認められた。発現率が 10%以上であった有害事象は以下のとおりであった。

発現率 10%以上の有害事象（MOSAIC 試験）

有害事象名 (WHO 基本語)	発現例数 (%)			
	FOLFOX4 群、n = 1,108		LV5FU2 群、n = 1,111	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢性感覚神経障害	1,019 (92.0)	137 (12.4)	173 (15.6)	2 (0.2)
顆粒球減少症	874 (78.9)	455 (41.1)	443 (39.9)	52 (4.7)
血小板減少症	858 (77.4)	19 (1.7)	211 (19.0)	4 (0.4)
貧血	838 (75.6)	9 (0.8)	743 (66.9)	3 (0.3)
悪心	817 (73.7)	56 (5.1)	679 (61.1)	20 (1.8)
肝酵素上昇	629 (56.8)	21 (1.9)	379 (34.1)	11 (1.0)
下痢	624 (56.3)	120 (10.8)	538 (48.4)	74 (6.7)
嘔吐	523 (47.2)	65 (5.9)	267 (24.0)	15 (1.4)
疲労	482 (43.5)	40 (3.6)	427 (38.4)	14 (1.3)
アルカリホスファターゼ増加	467 (42.1)	2 (0.2)	222 (20.0)	1 (0.1)
口内炎	461 (41.6)	30 (2.7)	440 (39.6)	24 (2.2)
皮膚障害	349 (31.5)	23 (2.1)	394 (35.5)	27 (2.4)
脱毛症	335 (30.2)	-	312 (28.1)	-
発熱	303 (27.3)	11 (1.0)	135 (12.2)	6 (0.5)

感染	279 (25.2)	45 (4.1)	277 (24.9)	32 (2.9)
便秘	239 (21.6)	5 (0.5)	207 (18.6)	4 (0.4)
ビリルビン血症	221 (19.9)	47 (4.2)	221 (19.9)	53 (4.8)
腹痛	201 (18.1)	11 (1.0)	193 (17.4)	17 (1.5)
鼻出血	174 (15.7)	1 (0.1)	135 (12.2)	0 (0.0)
食欲不振	147 (13.3)	11 (1.0)	84 (7.6)	3 (0.3)
味覚倒錯	128 (11.6)	4 (0.4)	89 (8.0)	0
注射部位反応	123 (11.1)	35 (3.2)	116 (10.4)	36 (3.2)
アレルギー反応	114 (10.3)	33 (3.0)	21 (1.9)	2 (0.2)
体重増加	114 (10.3)	4 (0.4)	115 (10.4)	3 (0.3)
結膜炎	104 (9.4)	5 (0.5)	170 (15.3)	5 (0.5)
流涙異常	46 (4.2)	1 (0.1)	133 (12.0)	2 (0.2)

重篤な有害事象は FOLFOX4 群 252 例 (22.7%) 及び LV5FU2 群 162 例 (14.6%) に認められた。その内訳 (発現率 1%以上) は、FOLFOX4 群では、注射部位反応が 48 例 (4.3%)、下痢が 36 例 (3.2%)、発熱が 27 例 (2.4%)、アレルギー反応が 20 例 (1.8%)、嘔吐が 19 例 (1.7%)、肺炎が 15 例 (1.4%)、悪心が 13 例 (1.2%)、好中球減少性敗血症が 12 例 (1.1%) であり、LV5FU2 群では、注射部位反応が 45 例 (4.1%)、下痢が 11 例 (1.0%)、悪性新生物増悪が 11 例 (1.0%) であった。なお、MOSAIC 試験では、重篤な有害事象と本薬との因果関係は集計されていない。

中止に至った有害事象は FOLFOX4 群 160 例 (14.4%)、LV5FU2 群 61 例 (5.5%) に認められた。有害事象または死亡により中止に至った症例 (FOLFOX4 群 166 例、LV5FU2 群 65 例) の最終サイクルにみられた Grade 3 以上の有害事象のうち、1%以上の症例に認められた事象は、FOLFOX4 群では、顆粒球減少症が 34 例 (3.1%)、下痢が 15 例 (1.4%)、アレルギー反応が 14 例 (1.3%)、感染が 14 例 (1.3%) であったが、LV5FU2 群ではみられていない。なお、MOSAIC 試験では、中止に至った有害事象と本薬との因果関係は集計されていない。

2) 海外第IV相試験 (MASCOT 試験)

本薬が投与された 159 例が安全性解析対象集団とされ、158 例 (99.4%) に有害事象が認められた。発現率が 10%以上であった有害事象は以下のとおりであった。

発現率 10%以上の有害事象 (MASCOT 試験)

有害事象名 (WHO基本語)	発現例数 (%)	
	FOLFOX4群、n = 159	
	全Grade	Grade 3以上
好中球数減少	140 (88.1)	83 (52.2)
神経学的症状	132 (83.0)	7 (4.4)
悪心	134 (84.3)	5 (3.1)
血小板数減少	117 (73.6)	1 (0.6)
ヘモグロビン減少	110 (69.2)	1 (0.6)
皮膚障害	109 (68.6)	2 (1.3)
トランスアミナーゼ上昇	96 (60.4)	3 (1.9)
下痢	94 (59.1)	10 (6.3)
嘔吐	94 (59.1)	6 (3.8)
口内炎	83 (52.2)	2 (1.3)
脱毛症	78 (49.1)	-

食欲不振	65 (40.9)	0
疲労	58 (36.5)	1 (0.6)
過敏症	40 (25.2)	5 (3.1)
便秘	35 (22.0)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	34 (21.4)	0
不眠症	32 (20.1)	0
体重増加	27 (17.0)	1 (0.6)
浮動性めまい	24 (15.1)	1 (0.6)
発熱	23 (14.5)	1 (0.6)
血中ビリルビン増加	23 (14.5)	0
頭痛	18 (11.3)	0
上気道感染	18 (11.3)	0
しゃっくり	18 (11.3)	0
腹痛	18 (11.3)	3 (1.9)
消化不良	16 (10.1)	0

重篤な有害事象は21例(13.2%)に25件認められた。その内訳はアレルギーが4例(2.5%)、好中球数減少が4例(2.5%)、イレウスが3例(1.9%)などであった(MASCOT試験では、その他10例の重篤な有害事象の内訳は集計されていない)。25件の重篤な有害事象のうち10件(40.0%)は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の中止に至った有害事象は9例(5.7%)に認められた。なお、MASCOT試験では、中止に至った有害事象の内訳ならびに本薬との因果関係は集計されていない。

3) 国内第I/II相試験 (LOHP-PI/II-03 試験)

本薬が投与された38例が安全性解析対象集団とされ、全38例(100.0%)に有害事象が認められた。発現率が10%以上であった有害事象は以下のとおりであった。

発現率10%以上の有害事象 (LOHP-PI/II-03 試験)

有害事象名 (MedDRA 基本語)	発現例数 (%)	
	FOLFOX4 群、n = 38	
	全 Grade	Grade 3 以上
末梢性感覚神経障害	30 (78.9)	0
白血球数減少	29 (76.3)	8 (21.1)
疲労	27 (71.1)	0
食欲不振	25 (65.8)	2 (5.3)
単球百分率増加	24 (63.2)	0
好中球数減少	24 (63.2)	16 (42.1)
悪心	21 (55.3)	2 (5.3)
血小板数減	18 (47.4)	1 (2.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (47.4)	1 (2.6)
総蛋白減少	16 (42.1)	0
下痢	16 (42.1)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	16 (42.1)	2 (5.3)
血中ブドウ糖増加	14 (36.8)	0
リンパ球数減少	14 (36.8)	2 (5.3)
ヘモグロビン減少	14 (36.8)	0
血中ビリルビン増加	12 (31.6)	1 (2.6)
嘔吐	11 (28.9)	0

好塩基球百分率増加	10 (26.3)	0
便秘	9 (23.7)	0
脱毛症	9 (23.7)	-
血中乳酸脱水素酵素増加	9 (23.7)	0
C-反応性蛋白増加	9 (23.7)	0
血中カルシウム減少*	8 (22.2)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8 (21.1)	0
口内炎	8 (21.1)	0
血中アルブミン減少	8 (21.1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (21.1)	0
活動状態低下	8 (21.1)	0
尿中ブドウ糖陽性	7 (18.4)	0
単球百分率減少	7 (18.4)	0
好酸球百分率増加	7 (18.4)	0
血中ナトリウム減少	7 (18.4)	1 (2.6)
血中カリウム増加	7 (18.4)	0
尿中血陽性	6 (15.8)	0
注射部位反応	6 (15.8)	0
好酸球百分率減少	6 (15.8)	0
血中尿素増加	6 (15.8)	0
鼻咽頭炎	5 (13.2)	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	5 (13.2)	0
血中カリウム減少	5 (13.2)	0
血中カルシウム増加*	4 (11.1)	0
尿中ウロビリリン陽性	4 (10.5)	0
頭痛	4 (10.5)	0
潮紅	4 (10.5)	0
注射部位血管外漏出	4 (10.5)	0
咽頭知覚不全	4 (10.5)	0
リンパ球百分率増加	4 (10.5)	0

*n = 36

重篤な有害事象は2例(5.3%)に認められた。その内訳はイレウスが1例(2.6%)、胆石症が1例(2.6%)であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の中止に至った有害事象は3例(7.9%)に認められた。その内訳は、血小板減少症 Grade 2 が1例(2.9%)、胆石症 Grade 2 が1例(2.9%)、好中球数減少 Grade 4 が1例(2.9%)であった。なお、LOHP-PI/II-03 試験では、中止に至った有害事象と本薬との因果関係は集計されていない。

4) 海外第Ⅲ相試験 (EFC2962 試験)

本試験では、特に注目する事象が CRF に明記されており、総括報告書において当該事象のみ因果関係を問わず集計され、他の事象については因果関係が否定できない事象(副作用)が集計されたことから、両群で有害事象を発現した患者数は総括報告書には記載されていない。FOLFOX4 群については、他の試験との比較のため、再解析が実施され、全209例(100.0%)に有害事象が認められていたことがデータベースから確認されたが、LV5FU2 群の再解析はなされていない。総括報告書に記載されている発現率が10%以上の有害事象(特に注目する事象)及び副作用(他の事象)を以下に示す。

発現率 10%以上の有害事象（特に注目する事象；EFC2962 試験）

有害事象名 (WHO 基本語)	発現例数 (%)			
	LV5FU2 群、n = 208		FOLFOX4 群、n = 209	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
貧血	169 (81.3)	5 (2.4)	181 (86.6)	7 (3.3)
血小板減少症	61 (29.3)	1 (0.5)	159 (76.1)	5 (2.4)
悪心	111 (53.4)	3 (1.4)	151 (72.2)	12 (5.7)
好中球減少症	63 (30.3)	11 (5.3)	147 (70.3)	87 (41.6)
白血球減少症	48 (23.1)	5 (2.4)	145 (69.4)	19 (9.1)
末梢性感覚神経障害	25 (12.0)	0	142 (67.9)	38 (18.2)
下痢	91 (43.8)	11 (5.3)	123 (58.9)	25 (12.0)
嘔吐	61 (29.3)	4 (1.9)	113 (54.1)	12 (5.7)
口内炎	74 (35.6)	3 (1.4)	91 (43.5)	12 (5.7)
Fever without infection	31 (14.9)	0	69 (33.0)	0
皮膚毒性	65 (31.3)	1 (0.5)	60 (28.7)	0
感染	48 (23.1)	3 (1.4)	54 (25.8)	3 (1.4)
脱毛症	39 (18.8)	-	37 (17.7)	-
Hemorrhage (clinical)	27 (13.0)	1 (0.5)	24 (11.5)	0

発現率 10%以上の副作用*¹（他の事象；EFC2962 試験）

有害事象名 (WHO 基本語)	発現例数 (%)			
	LV5FU2 群、n = 208		FOLFOX4 群、n = 209	
	全 Grade	重症* ²	全 Grade	重症* ²
無力症* ³	44 (21.2)	4 (1.9)	63 (30.1)	10 (4.8)
便秘	11 (5.3)	0 (0.0)	25 (12.0)	1 (0.5)
結膜炎	22 (10.6)	3 (1.4)	12 (5.7)	0

*1 治療薬と関連性の否定できない (probable または possible に該当) 有害事象

*2NCI グレードで Grade 3 以上または重症

*3 基本語の無力症及び疲労を含む

重篤な有害事象は、FOLFOX4 群では 75 例 (35.9%)、LV5FU2 群では 62 例 (29.8%) に認められた。その内訳 (発現率 2%以上) は、FOLFOX4 群では、下痢が 10 例 (4.8%)、発熱が 8 例 (3.8%)、アレルギー反応が 5 例 (2.4%)、感染が 5 例 (2.4%) であり、LV5FU2 群では、腸管閉塞が 10 例 (4.8%)、状態悪化が 7 例 (3.4%)、悪性新生物増悪が 6 例 (2.9%)、埋込み合併症が 6 例 (2.9%) であった。このうち、いずれかの治験薬と因果関係が否定できない重篤な有害事象 (発現率 1%以上) は、FOLFOX4 群では、下痢が 9 例 (4.3%)、アレルギー反応が 4 例 (1.9%)、無力症が 2 例 (1.0%)、発熱が 2 例 (1.0%)、嘔吐が 2 例 (1.0%)、感染が 2 例 (1.0%) であり、LV5FU2 群では、下痢が 3 例 (1.4%)、顆粒球減少症が 2 例 (1.0%) であった。

いずれかの治験薬の中止に至った有害事象は、FOLFOX4 群では 30 例 (14.4%)、LV5FU2 群では 10 例 (4.8%) に認められた。有害事象 (特に注目する事象) により中止に至った症例のうち、最終サイクルにみられた Grade 2 以上の有害事象の内訳 (発現率 1%以上) は、FOLFOX4 群では、Neurosensory が 10 例 (4.8%)、好中球減少症が 6 例 (2.9%)、嘔吐が 4 例 (1.9%)、下痢が 4 例 (1.9%)、貧血が 3 例 (1.4%)、白血球減少症が 3 例 (1.4%)、発熱が 3 例 (1.4%)、血小板減少症が 2 例 (1.0%)、悪心が 2 例 (1.0%)、口内炎が 2 例 (1.0%)、皮膚が 2 例 (1.0%)、Neuromotor が 2 例 (1.0%) であり、LV5FU2 群では、白血球減少症が 3 例 (1.4%)、貧血が 2 例 (1.0%)、好中球減少症が 2 例 (1.0%)、血小板減少症が 2 例

(1.0%)、悪心が2例(1.0%)、皮膚が2例(1.0%)であった。なお、EFC2962試験では、中止に至った有害事象と本薬との因果関係は集計されていない。

5) 海外第Ⅲ相試験 (EFC7462 試験)

FOLFOX4 群において、本薬が投与された 259 例が安全性解析対象集団とされ、257 例 (99.2%) に有害事象が認められた。発現率が 10%以上であった有害事象は以下のとおりであった。

発現率 10%以上の有害事象 (EFC7462 試験)

有害事象名 (WHO基本語)	発現例数 (%)					
	IFL群、n = 256		FOLFOX4群、n = 259		IROX群、n = 258	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
白血球減少症	214 (83.6)	59 (23.0)	224 (86.5)	51 (19.7)	202 (78.3)	65 (25.2)
好中球減少症	205 (80.1)	118 (46.1)	213 (82.2)	140 (54.1)	188 (72.9)	100 (38.8)
末梢性感覚神経障害	40 (15.6)	6 (2.3)	200 (77.2)	46 (17.8)	161 (62.4)	17 (6.6)
血小板減少症	67 (26.2)	7 (2.7)	185 (71.4)	12 (4.6)	116 (45.0)	11 (4.3)
悪心	172 (67.2)	37 (14.5)	184 (71.0)	16 (6.2)	214 (82.9)	50 (19.4)
疲労	149 (58.2)	27 (10.5)	182 (70.3)	17 (6.6)	171 (66.3)	41 (15.9)
下痢－結腸瘻造設なし	167 (65.2)	73 (28.5)	145 (56.0)	30 (11.6)	197 (76.4)	64 (24.8)
嘔吐	111 (43.4)	34 (13.3)	106 (40.9)	9 (3.5)	165 (64.0)	59 (22.9)
咽喉頭知覚不全	3 (1.2)	0	99 (38.2)	4 (1.5)	73 (28.3)	2 (0.8)
脱毛症	113 (44.1)	-	97 (37.5)	-	173 (67.1)	-
口内炎	64 (25.0)	2 (0.8)	97 (37.5)	0	50 (19.4)	1 (0.4)
食欲不振	64 (25.0)	11 (4.3)	91 (35.1)	4 (1.5)	70 (27.1)	12 (4.7)
咳嗽	64 (25.0)	5 (2.0)	91 (35.1)	2 (0.8)	44 (17.1)	1 (0.4)
便秘	69 (27.0)	6 (2.3)	82 (31.7)	11 (4.2)	53 (20.5)	4 (1.6)
腹痛	79 (30.9)	18 (7.0)	76 (29.3)	20 (7.7)	100 (38.8)	25 (9.7)
貧血	72 (28.1)	11 (4.3)	70 (27.0)	7 (2.7)	65 (25.2)	8 (3.1)
呼吸困難	35 (13.7)	8 (3.1)	47 (18.1)	17 (6.6)	29 (11.2)	6 (2.3)
血清 GOT	5 (2.0)	1 (0.4)	45 (17.4)	3 (1.2)	29 (11.2)	3 (1.2)
アルカリホスファターゼ	18 (7.0)	0	42 (16.2)	0	42 (16.3)	6 (2.3)
Fever-noANC	22 (8.6)	1 (0.4)	42 (16.2)	2 (0.8)	22 (8.5)	0
浮腫	33 (12.9)	1 (0.4)	38 (14.7)	0	26 (10.1)	2 (0.8)
Taste	15 (5.9)	0	36 (13.9)	0	21 (8.1)	1 (0.4)
高血糖	27 (10.5)	8 (3.1)	35 (13.5)	6 (2.3)	32 (12.4)	7 (2.7)
筋痛	14 (5.5)	0	35 (13.5)	4 (1.5)	23 (8.9)	5 (1.9)
頭痛	14 (5.5)	1 (0.4)	34 (13.1)	1 (0.4)	23 (8.9)	1 (0.4)
下痢－結腸瘻造設あり	40 (15.6)	20 (7.8)	33 (12.7)	6 (2.3)	41 (15.9)	8 (3.1)
不眠症	23 (9.0)	0	33 (12.7)	0	27 (10.5)	0
過敏症	12 (4.7)	0	32 (12.4)	4 (1.5)	15 (5.8)	2 (0.8)
Neuro-sensory	6 (2.3)	0	31 (12.0)	2 (0.8)	23 (8.9)	2 (0.8)
消化不良	18 (7.0)	0	30 (11.6)	0	14 (5.4)	1 (0.4)
低カリウム血症	17 (6.6)	9 (3.5)	29 (11.2)	9 (3.5)	15 (5.8)	5 (1.9)
発疹	9 (3.5)	0	29 (11.2)	1 (0.4)	19 (7.4)	2 (0.8)
体重減少	23 (9.0)	1 (0.4)	29 (11.2)	0	28 (10.9)	1 (0.4)
鼻出血	5 (2.0)	0	27 (10.4)	0	4 (1.6)	1 (0.4)
脱水	41 (16.0)	28 (10.9)	23 (8.9)	13 (5.0)	37 (14.3)	20 (7.8)
浮動性めまい	16 (6.3)	0	21 (8.1)	1 (0.4)	26 (10.1)	2 (0.8)
Infection-ANC	30 (11.7)	30 (11.7)	20 (7.7)	20 (7.7)	23 (8.9)	23 (8.9)
発汗	14 (5.5)	-	14 (5.4)	-	32 (12.4)	-
発熱性好中球減少症	38 (14.8)	38 (14.8)	11 (4.2)	11 (4.2)	31 (12.0)	30 (11.6)

重篤な有害事象は、FOLFOX4 群では 42 例 (16.2%)、IFL 群では 59 例 (23.0%)、IROX 群では 50 例 (19.4%) に認められた。その内訳 (発現率 2%以上) は、FOLFOX4 群では、脱水が 7 例 (2.7%)、呼吸困難が 7 例 (2.7%)、腹痛が 7 例 (2.7%)、血栓症が 6 例 (2.3%) であり、IFL 群では、下痢-結腸瘻造設なしが 28 例 (10.9%)、脱水が 19 例 (7.4%)、嘔吐が 16 例 (6.3%)、悪心が 15 例 (5.9%)、イレウスが 9 例 (3.5%)、Constitutional symptoms が 8 例 (3.1%)、腹痛が 7 例 (2.7%)、発熱性好中球減少症が 7 例 (2.7%)、感染-ANC が 7 例 (2.7%)、血栓症が 6 例 (2.3%)、好中球減少症が 6 例 (2.3%)、不整脈-上室性頻脈が 6 例 (2.3%) であり、IROX 群では、下痢-結腸瘻造設なしが 18 例 (7.0%)、脱水が 14 例 (5.4%)、悪心が 11 例 (4.3%)、発熱性好中球減少症が 9 例 (3.5%)、腹痛が 8 例 (3.1%)、好中球減少症が 7 例 (2.7%)、Gastrointestinal NOS が 6 例 (2.3%)、イレウスが 6 例 (2.3%)、感染-ANC が 6 例 (2.3%) であった。なお、EFC7462 試験では、重篤な有害事象と本薬との因果関係は集計されていない。

いずれかの治験薬の中止に至った有害事象は、FOLFOX4 群では 70 例 (27.0%)、IFL 群では 22 例 (8.6%)、IROX 群では 51 例 (19.8%) に認められた。有害事象により中止に至った症例の最終サイクルにみられた最悪グレードの有害事象を、器官別大分類ごとにまとめた場合の内訳 (発現率 2%以上) は、FOLFOX4 群では、Hematology が 35 例 (13.5%)、Neurology が 24 例 (9.3%)、Gastrointestinal が 11 例 (4.2%)、Pulmonary が 9 例 (3.5%)、Dermatology/skin が 8 例 (3.1%)、感染/発熱性好中球減少症が 7 例 (2.7%) であり、IFL 群では Gastrointestinal が 14 例 (5.5%)、Hematology が 11 例 (4.3%)、感染/発熱性好中球減少症が 6 例 (2.3%) であり、IROX 群では、Hematology が 27 例 (10.5%)、Gastrointestinal が 19 例 (7.4%)、Constitutional symptoms が 7 例 (2.7%)、Neurology が 7 例 (2.7%) であった。なお、EFC7462 試験では、中止に至った有害事象と本薬との因果関係は集計されていない。

6) 海外第Ⅲ相試験 (EFC4584 試験)

FOLFOX4 群において、本薬が投与された 268 例が安全性解析対象集団とされ、267 例 (99.6%) に有害事象が認められた。発現率が 10%以上であった有害事象は以下のとおりであった。

発現率 10%以上の有害事象 (EFC4584 試験)

有害事象名 (WHO基本語)	発現例数 (%)					
	LV5FU2群、n = 257		本薬単独群、n = 266		FOLFOX4群、n = 268	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
疲労	147 (57.2)	16 (6.2)	156 (58.6)	26 (9.8)	201 (75.0)	28 (10.4)
悪心	135 (52.5)	4 (1.6)	155 (58.3)	11 (4.1)	181 (67.5)	26 (9.7)
下痢	108 (42.0)	4 (1.6)	106 (39.8)	9 (3.4)	174 (64.9)	30 (11.2)
感覚障害	4 (1.6)	0	154 (57.9)	10 (3.8)	154 (57.5)	11 (4.1)
末梢性感覚神経障害	34 (13.2)	0	130 (48.9)	5 (1.9)	144 (53.7)	19 (7.1)
顆粒球減少症	24 (9.3)	8 (3.1)	2 (0.8)	0	138 (51.5)	110 (41.0)
嘔吐	70 (27.2)	6 (2.3)	100 (37.6)	14 (5.3)	119 (44.4)	23 (8.6)
腹痛	84 (32.7)	12 (4.7)	86 (32.3)	16 (6.0)	93 (34.7)	11 (4.1)
食欲不振	56 (21.8)	5 (1.9)	67 (25.2)	4 (1.5)	89 (33.2)	9 (3.4)
便秘	61 (23.7)	2 (0.8)	86 (32.3)	4 (1.5)	87 (32.5)	3 (1.1)
発熱	49 (19.1)	2 (0.8)	52 (19.5)	3 (1.1)	83 (31.0)	0
口内炎	57 (22.2)	3 (1.2)	22 (8.3)	0	76 (28.4)	5 (1.9)
貧血	28 (10.9)	5 (1.9)	19 (7.1)	3 (1.1)	54 (20.1)	13 (4.9)
呼吸困難	33 (12.8)	4 (1.6)	35 (13.2)	11 (4.1)	53 (19.8)	9 (3.4)
咳嗽	33 (12.8)	0	27 (10.2)	1 (0.4)	50 (18.7)	6 (2.2)
不眠症	12 (4.7)	0	25 (9.4)	1 (0.4)	44 (16.4)	0

背部痛	44 (17.1)	10 (3.9)	30 (11.3)	1 (0.4)	43 (16.0)	4 (1.5)
疼痛	30 (11.7)	7 (2.7)	35 (13.2)	9 (3.4)	43 (16.0)	5 (1.9)
頭痛	26 (10.1)	2 (0.8)	38 (14.3)	0	42 (15.7)	1 (0.4)
血小板減少症	0	0	12 (4.5)	2 (0.8)	40 (14.9)	12 (4.5)
浮動性めまい	22 (8.6)	1 (0.4)	19 (7.1)	1 (0.4)	39 (14.6)	2 (0.7)
発疹	14 (5.4)	0	11 (4.1)	0	37 (13.8)	0
鼻炎	19 (7.4)	0	17 (6.4)	0	36 (13.4)	0
消化不良	24 (9.3)	0	18 (6.8)	0	35 (13.1)	0
注射部位反応	18 (7.0)	2 (0.8)	18 (6.8)	0	35 (13.1)	9 (3.4)
悪性新生物増悪	33 (12.8)	33 (12.8)	26 (9.8)	25 (9.4)	34 (12.7)	32 (11.9)
味覚倒錯	9 (3.5)	0	7 (2.6)	0	33 (12.3)	0
上気道感染	22 (8.6)	0	18 (6.8)	0	33 (12.3)	2 (0.7)
鼻出血	8 (3.1)	0	8 (3.0)	0	30 (11.2)	0
悪寒	14 (5.4)	0	18 (6.8)	0	30 (11.2)	0
咽頭炎	17 (6.6)	0	5 (1.9)	0	28 (10.4)	0
関節痛	29 (11.3)	7 (2.7)	22 (8.3)	1 (0.4)	28 (10.4)	2 (0.7)
皮膚剥脱	27 (10.5)	2 (0.8)	4 (1.5)	0	23 (8.6)	3 (1.1)

重篤な有害事象は、FOLFOX4 群では 103 例 (38.4%)、LV5FU2 群では 75 例 (29.2%)、本薬単独群では 66 例 (24.8%) に認められた。その内訳 (発現率 2%以上) は、FOLFOX4 群では、悪性新生物増悪が 33 例 (12.3%)、腸管閉塞 12 例 (4.5%)、発熱性好中球減少症が 10 例 (3.7%)、嘔吐が 9 例 (3.4%)、脱水が 8 例 (3.0%)、下痢が 8 例 (3.0%)、注射部位反応が 7 例 (2.6%) であり、LV5FU2 群では、悪性新生物増悪が 33 例 (12.8%) であり、本薬単独群では、悪性新生物増悪が 26 例 (9.8%)、腸管閉塞 9 例 (3.4%)、脱水が 7 例 (2.6%) であった。なお、EFC4584 試験では、重篤な有害事象と本薬との因果関係は集計されていない。

いずれかの治験薬の中止に至った有害事象 (疾患進行を含む) は、FOLFOX4 群では 64 例 (23.9%)、LV5FU2 群では 41 例 (16.0%)、本薬単独群では 38 例 (14.3%) に認められた。その内訳 (発現率 1%以上) は、FOLFOX4 群では、悪性新生物増悪が 26 例 (9.7%)、末梢性感覚神経障害が 10 例 (3.7%)、腸管閉塞が 6 例 (2.2%)、疲労が 5 例 (1.9%)、アレルギー反応が 4 例 (1.5%)、下痢が 3 例 (1.1%)、肺炎が 3 例 (1.1%)、顆粒球減少症が 3 例 (1.1%) であり、LV5FU2 群では、悪性新生物増悪が 21 例 (8.2%)、腸管閉塞が 3 例 (1.2%)、背部痛が 3 例 (1.2%) であり、本薬単独群では、悪性新生物増悪が 17 例 (6.4%)、腸管閉塞が 4 例 (1.5%)、肝不全が 3 例 (1.1%) であった。このうち、いずれかの治験薬と因果関係が否定できない中止に至った有害事象 (発現率 0.5%以上) は、FOLFOX4 群では、末梢性感覚神経障害が 10 例 (3.7%)、アレルギー反応が 4 例 (1.5%)、疲労が 3 例 (1.1%)、顆粒球減少症が 3 例 (1.1%)、下痢が 2 例 (0.7%)、感覚障害が 2 例 (0.7%) であり、LV5FU2 群では該当する有害事象はなく、本薬単独群では、疲労が 2 例 (0.8%)、肺炎が 2 例 (0.8%) であった。

III. 資料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が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された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に対してGCP実地調査が実施された。

その結果、一部の治験実施医療機関において、被験者からの同意取得に際し補足的な説明を行った治験協力者の記名捺印又は署名及び日付が記載されていなかったこと、治験薬の管理に関する手順書に従った適切な治験薬管理が行なわれていなかったこと、及び治験実施計画書からの逸脱（検査・観察の未実施等）が認められた。治験依頼者において、被験薬に関する重要な情報が適切な時期に治験責任医師及び医療機関の長へ報告されていなかったこと、上記の同意取得に関し適切なモニタリングが実施されたとは言い難い状況であったこと等が認められたが、大きな問題は認められなかったことから、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。

総合評価

以上の検討から、機構は本薬の有効性及び安全性は認められ、承認可能と判断しており、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、それを踏まえて、効能・効果、用法・用量の設定について最終的に判断したい。

- ・ 審査方針について
- ・ 有効性について
- ・ 安全性について
- ・ 臨床的位置付けについて
- ・ 効能・効果について
- ・ 用法・用量について
- ・ 製造販売後の検討課題について

審査報告 (2)

平成 21 年 7 月 16 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	エルプラット注射用 50mg、同 100mg エルプラット点滴静注液 50mg、同 100mg
[一 般 名]	オキサリプラチン
[申 請 者]	株式会社ヤクルト本社
[申請年月日]	平成 20 年 8 月 29 日

II. 審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告（1）をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号「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」4（(2)を除く）又は 5（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 有効性について

申請効能・効果である「結腸癌（直腸 S 状部癌を含む）における術後補助化学療法」に対する本薬（FOLFOX4 レジメン）の有効性を検討する目的の、日本人患者を対象とした臨床試験は実施されていないが、機構は、結腸癌の診断と治療に関する医療環境は国内外で完全に同一ではないものの、本薬の治療効果に明確に影響するものはないと判断し、日本人結腸癌患者における FOLFOX4 レジメンの術後補助化学療法での有効性について、stage II/III の結腸癌術後患者を対象とした海外第 III 相試験（MOSAIC 試験）の結果に基づいて評価可能と判断した。

審査報告（1）「4.3 2）有効性について」の項に記載したように、MOSAIC 試験の主要評価項目とされた無病生存期間（disease free survival: DFS）について、FOLFOX4 群の LV5FU2 群に対する優越性が検証されており、また、全生存期間（overall survival: OS）に関しても本薬の有効性を支持する結果であったことから、機構は、本薬を術後補助化学療法として用いた場合の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

専門委員より、異なる調査結果の比較ではあるものの、stage III の結腸癌では国内外の 5 年生存率に約 10% の差があり、国内外の手術成績に差異がないとの申請者の説明には疑問が残るが、国内でも手術成績には施設間差があり、本薬により恩恵を受ける日本人患者集団は存在すると考える、との意見も示された。

機構は、国内外の 5 年生存率については、調査方法の差異及びその調査結果への影響の有無、並びに術後補助化学療法の内容等が不明確であり、厳密に比較・考察することは困難であると考えている（「審査報告（1）4.3 1）本薬の審査方針について」の項参照）。また、現時点までに得られている情報からは国内外での医療環境の違いが、MOSAIC 試験成績で示された本薬の治療効果に明確に影響を及ぼすものではないと考えており、当該試験成績の国内での利用を妨げる特段の問題はないと判断した。

2) 安全性について

機構は、結腸癌術後患者を対象とした MOSAIC 試験及び海外第 IV 相試験（MASCOT 試験）、並びに進行・再発結腸・直腸癌患者を対象とした国内第 I/II 相試験（LOHP-PI/II-03 試験）及び海外第 III 相試験（EFC2962 試験、EFC7462 試験及び EFC4584 試験）に加えて、国内製造販売後使用成績調査（J-PMS）を参考に、日本人結腸癌術後患者における本薬の安全性を

検討した。

その結果、機構は、stage II/IIIの結腸癌術後患者に対する補助化学療法としてのFOLFOX4レジメンの安全性については、既承認である進行・再発結腸・直腸癌患者における安全性情報から類推可能であり、神経毒性、骨髄毒性、消化器毒性及びアレルギー反応に特に注意が必要であると判断し、また化学療法に十分な経験と知識を有する医師による適切な管理下では、忍容可能であると判断した。さらに、これらの毒性については進行・再発結腸・直腸癌においても発現しており、既に添付文書にてJ-PMSの結果も反映され注意喚起されていることから、MOSAIC試験での発現頻度も情報提供し、引き続き注意喚起を行うことが適切であると考え。ただし、国内において、進行・再発結腸・直腸癌患者に対するFOLFOX4レジメンの使用経験は蓄積されつつあるものの、結腸癌術後補助化学療法としての安全性情報は極めて少ないため、製造販売後調査で本薬の安全性情報を収集する必要があると考える。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。なお、専門委員からは、MOSAIC試験において、神経毒性のうち、末梢性感覚神経障害とは別に、味覚障害が10%以上報告されていることから、当該事象を明記して注意喚起することが望ましいとの意見が出された。

機構は、味覚障害に関する更なる注意喚起の必要性について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

MOSAIC試験のFOLFOX4群では味覚異常(11.6%、128/1,108例)の発現頻度はLV5FU2群(8.0%、89/1,111例)と同程度であった。一方、進行・再発結腸・直腸癌を対象とした国内製造販売後使用成績調査(J-PMS)では、味覚障害は2.6%(128/4,998例)であり、MOSAIC試験のFOLFOX4群と比較して低頻度であった。現在の添付文書「(2) その他の副作用」において、併用投与時(FOLFOX4法等)における発現頻度5%未満の事象として味覚異常を記載しており、現時点では更なる注意喚起は不要と考えるが、今般の申請効能・効果の投与対象が長期生存を期待できる患者であることも踏まえ、当該事象については製造販売後の情報収集に努め、同様の事象報告が集積された場合には、更なる注意喚起の必要性を検討したいと考える。

機構は、MOSAIC試験とJ-PMSにおける発現頻度については、両者の情報収集体制が明らかに異なることから厳密な比較は困難であると考え、現行の注意喚起に加え、製造販売後に収集される情報に基づいて更なる注意喚起の要否を検討する旨の回答を了承した。

なお、申請者は、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(全Grade)は629/1,108例(56.8%)、アルカリホスファターゼ上昇(全Grade)は467/1,108例(42.1%)と高頻度に発現していることを踏まえ、当該事象について添付文書で情報提供及び注意喚起する旨を回答し、機構はこれを了承した。

3) 臨床的位置付けについて

機構は、FOLFOX4レジメンは、国内でもMOSAIC試験で対象とされたstage II/IIIの結腸癌及び腹膜反転部より上部の直腸癌の術後補助化学療法における治療選択肢の一つとして位置付けられるものであると判断した。なお、MOSAIC試験のサブグループ解析結果等を考慮すると、stage IIの患者にFOLFOX4レジメンを術後補助化学療法として選択する場合には、個々の患者での再発リスク等を検討した上で、リスク・ベネフィットのバランスを十分考慮して患者選択を行う必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は支持された。

機構は、添付文書の臨床成績の項にMOSAIC試験の病期ごとの結果も情報提供するよう

指示し、申請者はこれを了承した。

4) 効能・効果について

今回の一部変更承認申請では、効能・効果に「結腸癌（直腸 S 状部癌を含む）における術後補助化学療法」を追加する内容が設定されていた。

MOSAIC 試験の対象患者集団は、大腸癌取扱い規約で規定するところの結腸、直腸 S 状部及び上部直腸に腫瘍が存在した患者であるものの、機構は、審査報告 (1)「4.3.5) 効能・効果について」の項で検討した理由から、「(直腸 S 状部癌を含む)」を効能・効果に特記する必要性は低いと判断し、本薬の効能・効果を以下のように設定（下線部今回追加）することが適切であると判断した。

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

また、国内では術後補助化学療法における有効性及び安全性は検討されていないこと、及び術後補助化学療法の有効性が検証された投与対象及び試験結果を理解した上で患者選択を行う必要があると考えることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、下記の内容を注意喚起する必要があると考えた。

- ・ 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こと。
- ・ 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、本薬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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項として、上記の内容を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

また、専門委員から以下の意見も出された。

- ・ 国内では結腸癌の術後補助化学療法に関する検討が行われていない旨に加え、(海外に比べて手術成績が良い可能性のある)日本人結腸癌患者での術後補助化学療法に関する有効性は明確でない旨の注意喚起も考慮すべきである。
- ・ 直腸癌の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立されていない旨を明記することも検討する必要がある。

機構は、本薬の術後補助化学療法における国内での有効性及び安全性は検討されていないものの、MOSAIC 試験成績の国内での利用は可能と判断しており（「1) 有効性について」の項参照）、国内での術後補助化学療法に関する検討は行われていないことに加えて、国内での術後補助化学療法に関する有効性が明確でない旨を更に注意喚起する必要性は低いと考える。また、MOSAIC 試験に基づく本薬の適応対象については、効能・効果を「結腸癌における術後補助化学療法」と設定し、かつ当該試験の対象患者を添付文書の臨床成績の項等により情報提供することで明確に示されると考えており、直腸癌に対する術後補助化学療法での使用に対する注意喚起は特段必要ないと判断した。

5) 用法・用量について

機構は、術後補助化学療法に対する本薬の用法・用量は、当該療法での本薬の有効性が示された MOSAIC 試験を基に、以下のように設定することが適切であると考える。また、溶液製剤の用法・用量では、凍結乾燥製剤に準じて、調製方法を明記するべきと考える。したがって、本薬の用法・用量は、以下の内容を設定すべきと判断した。

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 $85\text{mg}/\text{m}^2$ (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。なお、患者の状態により適宜減量する。

(溶液製剤)

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。

また、MOSAIC 試験で規定された用量調節基準及び最大投与サイクル数について、情報提供及び注意喚起すべきと考え、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「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)」の旨、及び MOSAIC 試験における用量調節基準を記載することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、上記の内容を追加するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

なお、既承認効能・効果である「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に対する用法・用量は「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との併用において、通常成人にはオキサリプラチン $85\text{mg}/\text{m}^2$ (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 日間休薬し、副作用の回復を待って反復投与する。なお、患者の年齢、症状により適宜減量する。」であるが、①1 サイクルの内容をより明確にすることが適切であると考え、②減量は患者の状態を総合的に判断して行われること、③術後補助化学療法における本薬の用法・用量と本質的に同一であることから、結腸癌の術後補助化学療法に対する上記用法・用量と同一内容に合わせて記載整備することが適切であると判断した。

また、機構は、減量基準における好中球数の規定が MOSAIC 試験 ($1,000/\text{mm}^3$) と米国添付文書 ($500/\text{mm}^3$) で異なる理由を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

米国で進行・再発結腸・直腸癌の承認時に、申請資料とされた臨床試験 (EFC4584 試験) の減量基準 (好中球数 $500/\text{mm}^3$ 、血小板数 $50,000/\text{mm}^3$) が採用された。添付文書における減量基準が MOSAIC 試験と異なる理由の詳細は不明であるが、結腸癌の術後補助化学療法の対象は進行・再発結腸・直腸癌患者より全般的に全身状態が良好であると想定される治癒切除後の患者であるため、「結腸癌の術後補助化学療法」の適応追加時には、減量基準及び投与可能条件は変更されず、「進行・再発結腸・直腸癌」と同じ投与可能条件及び減量基準が採用されたと推察され、国内においても同様の情報提供を行うこととした。

機構は、MOSAIC 試験において 66.8%の症例で本薬が減量して投与されているものの、減量理由が調査されておらず、減量基準における好中球数の違いが安全性に及ぼす影響を評価することは困難であると考え。しかしながら、①術後補助化学療法患者における安全性は、進行・再発結腸・直腸癌患者と大きく異なること、②投与可能条件についても添付文書上で情報提供されていることから、術後補助化学療法における減量基準の好中球数を $500/\text{mm}^3$ と設定することは可能であると考え。ただし、MOSAIC 試験における投与可能条件及び減量基準については、情報提供用資材等により情報提供すべきと考える。

6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、結腸癌における術後補助化学療法の適応取得後には、FOLFOX レジメン施行時の副作用発現状況、治療中止理由及び当該レジメンの 12 サイクル治療完遂率を検討し、当該レジメンの日本人での安全性を把握するための特定使用成績調査 [目標症例数：1,200 例、登録期間 2 年、調査期間最長 4 年 (末梢性感覚神経障害の回復性を投与終了後 18 カ月

まで評価予定)] を行う旨を説明していた。また、重点調査項目として、機能障害を伴う末梢性感覚神経障害 (Grade 3)、アレルギー反応、間質性肺炎 (肺線維症、肺臓炎含む) が設定されていた。

機構は、国内において本薬の結腸癌術後補助化学療法での安全性は検討されていないことから、製造販売後には、専門施設等での連続調査方式による一定例数の使用成績調査を実施し、当該安全性情報を迅速かつ適切に医療現場に情報提供する必要があると判断した。また、申請者の提示した調査項目に加え、①対象患者背景 (病変部位、臨床病期等)、②選択された本薬の用法・用量 (レジメン)、③減量・休薬した症例の割合とその理由等、本薬を適正使用する上で有益と考えられる情報も併せて収集し、国内での術後補助化学療法における本薬使用時の問題点の把握・抽出及び海外 MOSAIC 試験との比較・考察が可能となるよう、調査計画を検討すべきと考えた。さらに、調査期間は最長 4 年と設定されていたが、投与終了後の長期追跡結果が全て得られる前にも、速やかに調査結果を収集及び解析し、医療現場へ情報提供すべきと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。なお、専門委員からは以下の意見が出された。

- ・ 製造販売後調査は必要であるが、減量・休薬等の情報は進行・再発結腸・直腸癌と同様の管理で対応可能と考えるため、情報収集する必要性は低いと考える。
- ・ 結腸癌の術後補助化学療法においては、進行・再発結腸・直腸癌患者に対する投与に比べ累積投与量が増える可能性があることから、術後補助化学療法における安全性評価を製造販売後に行う必要がある。
- ・ 術後補助化学療法の対象患者では、5 年以上の長期生存例も多く認められるため、神経障害を中心とした長期追跡時の安全性情報を収集すべきである。
- ・ 末梢性感覚神経障害及び本薬に対するアレルギーに対して、適切な対応がなされているかについても調査する必要がある。
- ・ 減量・休薬例の割合に加え、減量、投与間隔の延長及び投与コース数の減少が過度になされていないかも調査する必要がある。
- ・ 患者背景として、手術術式及び郭清度の情報も収集すべきである。

機構は、専門協議での検討を踏まえ、以下のように考える。

減量・休薬については、術後補助化学療法と進行・再発結腸・直腸癌に対する管理方法は同様と考えるものの、結腸癌術後患者に対する国内での検討はなされていないこと、進行・再発結腸・直腸癌を対象とした J-PMS において FOLFOX4 レジメンが用法・用量どおりに開始されなかった症例が 2,190/3,607 例 (60.7%) 報告されていること等より、国内の結腸癌術後補助化学療法における減量・休薬等の情報を収集することは重要であると考ええる。また、国内外で手術成績に差異がある可能性が専門委員より指摘されており、対象患者背景 (病変部位、臨床病期) に加えて、術式、郭清度等についても検討できるよう、調査項目に含める必要があると考える。

神経毒性の評価については、提示された製造販売後調査計画 (調査期間最長 4 年、末梢性感覚神経障害の回復性を投与終了後 18 カ月まで評価予定) にて、一定の評価は可能であると考ええるが、調査結果によっては、さらに観察期間を延長した調査の必要性を検討する必要があると考える。なお、観察期間が長期に及ぶ場合には、医療機関側の負担も考慮し、症例報告書の様式等について工夫する必要があると考える。

機構は、専門協議での上記の議論及び検討内容を踏まえて、製造販売後の調査計画を再考するように指示し、申請者は以下のように回答した。

製造販売後調査は、がん治療の専門施設等を対象とした連続調査方式で実施する。また、①患者背景については、病変部位、臨床病期の他、術式及び郭清度等の情報、②選択された

本薬の用法・用量（レジメン）、③本薬の減量・休薬の有無、その理由及び内容の詳細、④治療終了後30日時点で未回復の重篤又はGrade 3以上の副作用の回復性（長期追跡時の安全性情報）、⑤末梢性感覚神経障害及び本薬によるアレルギーに対する前処置の有無、当該事象発現時の処置内容等についても情報を収集する。なお、観察期間終了時点で未回復の重篤又はGrade 3以上の副作用については、回復が認められるまで追跡（治療終了後最長18ヵ月間）を行うが、治療終了後30日時点で収集可能な情報は速やかに情報を収集する。収集された情報に基づいて定期的に中間解析を実施し、その結果について、情報提供用資料の配布、学会又は申請者のホームページ等を通じ、医療現場へ速やかに情報提供を行う。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、専門委員より、①国内の医療現場では、mFOLFOX6等のFOLFOX4以外のレジメンが日常的に用いられる可能性があり、FOLFOX4以外のレジメンの安全性についても申請前に臨床試験で検討しておくことが望ましかった旨、②国内における術後補助化学療法での有効性についても、情報収集することは重要である旨の意見が出された。

機構は、結腸癌の術後補助化学療法に対するFOLFOX4以外のレジメンに関する本薬の国内臨床開発の必要性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

国内の臨床現場では、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との併用については、FOLFOX4以外の投与方法として、FOLFOX6レジメン、mFOLFOX6レジメン等が用いられているが、いずれも承認範囲内であり、更なる臨床開発の必要性はないと考える。ただし、結腸癌の術後補助化学療法に対する国内臨床試験成績が得られていないことから、stage III結腸癌に対する[]レジメンと[]を比較する第III相試験（臨床研究）を、[]することを検討中である。

機構は、以下のように考える。

現時点ではFOLFOX4レジメン以外の投与方法に関する有効性及び安全性が十分報告されておらず、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、FOLFOX4法としての有用性が報告されている旨のみが情報提供されていることから、承認範囲内であるため臨床開発が不要であるという申請者の説明は適正使用の観点から適切でないとする。mFOLFOX6等のFOLFOX4以外のレジメンが用いられることが想定されるため、日本人患者での当該レジメンの忍容性及び安全性は臨床試験にて検討されることが望ましかったと考える。したがって、少なくとも結腸癌の術後補助化学療法に関連する製造販売後調査では、FOLFOX4レジメン以外に実施されたレジメンについても安全性等の情報を収集し、新たに得られた情報を速やかに医療現場に情報提供するとともに、更なる臨床開発の必要性を検討すべきと考える。また、申請者が[]検討中の、国内での結腸癌の術後補助化学療法に関する臨床研究についても、有用な知見になると考えられることから、当該研究が実施され、有効性及び安全性に関する結果が得られた際には、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

さらに、専門委員より、国内の医療現場では、本薬は直腸癌の術後補助化学療法における使用がより求められていると思われるため、当該使用方法に関する臨床開発が望まれる、との意見が出された。

機構は、直腸癌に対する国内外の治療体系の違いを踏まえた上で、直腸癌の術後補助化学療法に関する本薬の国内臨床開発の必要性について見解を示すよう求め、申請者は以下のように回答した。

Stage IIIの直腸癌に対して、欧米では手術に加え術前化学放射線療法の実施が一般的である一方、国内では直腸癌の手術成績が欧米よりも良好であると考えられることから、標準的治療は手術単独とされている。しかし、国内臨床試験（NSAS-CC01試験）において、テガフル・ウラシル配合剤（UFT）の術後補助化学療法が手術単独に比べ5年全生存率を有意に改善したことから、UFTによる術後補助化学療法が行われる場合もあり、また術前化学

放射線療法に関する検討も実施中であるため、今後の臨床試験成績によっては、国内の stage III の直腸癌治療としては、手術単独、手術＋術後補助化学療法、術前化学放射線療法＋手術＋術後補助化学療法等が施行される可能性がある。

国内の直腸癌治療の今後の推移や本薬が必要とされる直腸癌患者層を見極めた上で、適切な対照群を設定して比較試験を実施することが重要と考えており、現時点では国内外の臨床研究の情報収集に努め、今後、医学専門家とも相談し、本薬の直腸癌に対する術後補助化学療法の臨床開発の可能性を検討する予定である。

機構は、直腸癌の術後補助化学療法における本薬の臨床開発の必要性については、製造販売後調査で得られる対象患者の情報等に加え、医療現場における開発要望も踏まえて、今後積極的に検討していく必要があると考える。

7) 本薬の臨床開発について

本薬の初回審査時点（平成 17 年 1 月）で、申請者より、MOSAIC 試験成績が提出されていたが、当該審査時点では、OS において FOLFOX4 レジメンが 5-FU/LV を上回るデータが得られていなかったこと等から、機構は「本薬の術後補助化学療法での有用性を評価する目的の臨床試験の実施を市販後に検討する」旨を申請者に指示していた（「平成 17 年 1 月 11 日付審査報告書 エルプラット注射用 100mg」参照）。

一方、申請者は、本薬の術後補助化学療法の開発に関して、国内でも術後補助化学療法の標準治療を確立することは臨床的に極めて重要であることから、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）が実施中の第Ⅲ相比較試験の進行状況を参考に、臨床開発を進める旨を回答していた。

しかしながら、今般の申請効能・効果「結腸癌（直腸 S 状部癌を含む）における術後補助化学療法」に対する本薬の有効性を検討する目的の国内臨床試験は実施されていない。

上記のような経緯を踏まえ、本薬の術後補助化学療法における臨床開発について、専門委員より以下の意見が出された。

- ・ 初回承認申請時に、術後補助化学療法における国内での有用性を検討する旨を回答していたにもかかわらず、当該検討がなされずに申請された点は、申請者の開発姿勢として問題がある。
- ・ MOSAIC 試験の結果が明らかになった後に、臨床現場で同じ比較試験を行うことが困難であった点は理解できるが、申請者は、適切な時期に医学専門家への相談や治験相談を利用して助言を受け、日本人結腸癌術後患者を対象とした適切な国内治験を早期に実施できるよう検討すべきであった。
- ・ 日本人結腸癌術後患者を対象としたランダム化第Ⅱ相比較試験等を実施し、本薬の有効性及び安全性を検討することは可能であったと考える。

機構は、①前回の審査終了後に、結腸癌術後補助化学療法における臨床試験の評価項目について、MOSAIC 試験の主要評価項目である DFS は適切な評価項目であると報告されたこと（J Clin Oncol 2005; 23: 8664-70、J Clin Oncol 2007; 25: 4569-74）、②MOSAIC 試験の長期追跡時の OS データは本薬（FOLFOX4 レジメン）の有効性を支持する結果であったこと、③国際的な教科書等では、当該試験に基づいて FOLFOX4 レジメンが結腸癌の術後補助化学療法の治療選択肢として既に記載されていることも踏まえ、当該試験の国内での利用可能性を検討し、日本人結腸癌患者における本薬の術後補助化学療法での有効性を MOSAIC 試験の結果に基づいて評価可能と判断した。

ただし、上記の初回承認申請時の審査経緯を踏まえ、本薬の結腸癌の術後補助化学療法に関する国内臨床開発について、より速やかに行うことが可能であったと考える。

8) 承認申請書の不備等について

今般の承認申請においては、申請効能・効果及び用法・用量について、凍結乾燥製剤と溶液製剤間及び容れ目違い製剤間で不整合が認められたが、承認申請後の機構からの指摘・照会によって、当該項目について製剤間で異なる表記とした特段の理由はなく、社内での確認不足に起因した誤記等である旨が発覚した。本申請については優先審査が希望されたにもかかわらず、申請内容さえも的確に把握及び確認がなされていない社内体制には極めて重大な問題があり、申請者としての責務が果たされておらず、審査の進捗に著しく影響を及ぼしかねない重大な問題点と考える。今後の承認申請にあたっては、承認申請書を含めた申請に関わる全ての資料について、社内での品質管理・品質保証が徹底され、同様の問題・対応を繰り返さないよう、業務手順書を含めた社内体制を可及的速やかに再考し、再発予防のための方策を具体的かつ詳細に検討し、社内体制を整備する必要があると考える。

Ⅲ. 総合評価

機構は、提出された申請内容について、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、本申請品目については、下記の効能・効果及び用法・用量の（凍結乾燥製剤については、既承認内容からの追加・変更箇所を下線・取消し線を付す。）もとで承認して差し支えないと判断した。なお、凍結乾燥製剤の再審査期間は平成 25 年 3 月 17 日まで（残余期間）とし、溶液製剤の再審査期間も凍結乾燥製剤と同様、平成 25 年 3 月 17 日までとする。

[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

[用法・用量]（下線部追加、取消し線部削除）

（エルプラット注射用 50mg、同 100mg）

- 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 $85\text{mg}/\text{m}^2$ （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。し、副作用の回復を待って反復投与する。なお、患者の状態年齢、症状により適宜減量する。
- 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。

（エルプラット点滴静注液 50mg、同 100mg）

- 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 $85\text{mg}/\text{m}^2$ （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。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 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。

[効能・効果に関連する使用上の注意]（下線部追加、取消し線部削除）

再発予防を目的とした術後補助化学療法において、本剤を含む化学療法の有効性及び安全性は確認されていない。

(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。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

(エルプラット注射用 50mg、同 100mg) (下線部追加)

- (1) 本剤は、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での併用療法 (FOLFOX4 法) として使用した場合の有用性が報告されている。
- (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用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 $130\text{mg}/\text{m}^2$ (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、耐容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 $85\text{mg}/\text{m}^2$ 及び 5%ブドウ糖注射液に溶解したホリナート $200\text{mg}/\text{m}^2$ ^{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 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $600\text{mg}/\text{m}^2$ を 22 時間かけて持続静注する。
第 2 日目	ホリナート $200\text{mg}/\text{m}^2$ ^{注2)} を 120 分かけて点滴静注し、その後フルオロウラシル $400\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $600\text{mg}/\text{m}^2$ 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	$500/\text{mm}^3$ 未満	本剤を $65\text{mg}/\text{m}^2$ ^{注4)} 又は $75\text{mg}/\text{m}^2$ ^{注5)} に減量 フルオロウラシルを 20%減量 ($300\text{mg}/\text{m}^2$ の静 脈内急速投与及び $500\text{mg}/\text{m}^2$ の 22 時間持続静 注)
血小板数	$50,000/\text{mm}^3$ 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	

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 100 mg/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。

(エルプラット点滴静注液 50mg、同 100mg)

- (1) 本剤は、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での併用療法 (FOLFOX4 法) として使用した場合の有用性が報告されている。
- (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)。
- (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、耐容性が認められているが、その有用性は確立していない。
- (5) 調製前に本剤の変色及びバイアル内に異物が含まれていないか各バイアルを目視検査すること。変色の見られるもの又は異物が混入しているものは使用しないこと。
- (6) 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。
- (7) 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 週間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 65 mg/m ² ^{注4)} 又は 75 mg/m ² ^{注5)} に減量 フルオロウラシルを 20%減量 (300 mg/m ² の静 脈内急速投与及び 500 mg/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	

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 100 mg/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。