

審査報告書

平成 23 年 10 月 14 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]	①・② オキサリプラチン
[申 請 者 名]	①・② 株式会社ヤクルト本社
[申 請 年 月 日]	①・② 平成 22 年 6 月 30 日
[剤 形 ・ 含 量]	① 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 ② 1 バイアル中にオキサリプラチンを 50mg 又は 100mg 含有する 注射用液剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 23 年 10 月 14 日

[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] ①・② オキサリプラチン

[申 請 者 名] ①・② 株式会社ヤクルト本社

[申請年月日] ①・② 平成 22 年 6 月 30 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の結腸癌における術後補助化学療法における有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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] ①・② (変更なし)
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] ① (下線部変更)

1. 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 $85\text{mg}/\text{m}^2$ (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、又は $130\text{mg}/\text{m}^2$ (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。なお、患者の状態により適宜減量する。
2. 50mg : 本剤 1 バイアルに 5%ブドウ糖注射液 10~25mL を注入して十分に溶解する。溶解液を 5%ブドウ糖注射液に注入し、250~500mL として、静脈内に点滴投与する。
100mg : 本剤 1 バイアルに 5%ブドウ糖注射液 20~50mL を注入して十分に溶解する。溶解液を 5%ブドウ糖注射液に注入し、250~500mL として、静脈内に点滴投与する。

② (下線部変更)

1. 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 $85\text{mg}/\text{m}^2$ (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、又は $130\text{mg}/\text{m}^2$ (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。なお、患者の状態により適宜減量する。
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。

審査報告 (1)

平成 23 年 9 月 6 日

I. 申請品目

[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]	①・②オキサリプラチン
[申 請 者 名]	①・②株式会社ヤクルト本社
[申請年月日]	①・②平成 22 年 6 月 30 日
[剤形・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 含有する注射用液剤
[申請時効能・効果]	①・② (変更なし) 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
[申請時用法・用量]	① (下線部追加) 1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常成人にはオキサリプラチン $85\text{mg}/\text{m}^2$ (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、又は $130\text{mg}/\text{m}^2$ (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。なお、患者の状態により適宜減量する。 結腸癌における術後補助化学療法 <u>(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。</u> <u>(2) カペシタビンとの併用において、通常成人にはオキサリプラチン $130\text{mg}/\text{m}^2$ (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。なお、患者の状態により適宜減量する。</u>

エルプラット注射用 50mg

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。

エルプラット注射用 100mg

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。

②（下線部追加）

1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常成人にはオキサリプラチン $85\text{mg}/\text{m}^2$ （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、又は $130\text{mg}/\text{m}^2$ （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。なお、患者の状態により適宜減量する。

結腸癌における術後補助化学療法

(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。

(2) カペシタビンとの併用において、通常成人にはオキサリプラチン $130\text{mg}/\text{m}^2$ （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。なお、患者の状態により適宜減量する。

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。

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

(1) 本薬の概要

エルプラット注射用 50mg、同 100mg（凍結乾燥製剤）、及びエルプラット点滴静注液 50mg、同 100mg（液剤）の有効成分であるオキサリプラチン（以下、「本薬」）は、oxalato 基と 1,2-diaminocyclohexane 基を有する白金錯体系抗悪性腫瘍剤であり、DNA と白金付加体を形成し、DNA 合成を阻害することにより細胞増殖抑制作用を発現すると考えられている。

本邦では、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」を効能・効果として承認されている。また、2009年8月には、「結腸癌における術後補助化学療法」を効能・効果に追加する承認事項一部変更承認がなされ、さらに、2009年9月には「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の効能・効果に係る用法・用量を変更する承認事項一部変更承認がなされている。

(2) 開発の経緯等

海外では、2003年4月から、スイス F. Hoffmann-La Roche, Ltd.（以下、「Roche 社」）により、Stage III（Dukes C）の結腸癌術後患者を対象として、術後補助化学療法におけるカペシタビン/オキサリプラチン併用（以下、「XELOX」）とフルオロウラシル/ホリナートカルシウム*併用（以下、「5-FU/LV」）との有効性及び安全性を比較検討する第Ⅲ相試験（NO16968試験）が実施された。

なお、2011年8月時点において、本薬は、NO16968試験に基づき、結腸癌術後患者に対する XELOX による術後補助化学療法としてオーストラリアのみで承認されている。

*: 本邦においては、ラセミ体の *dl*-LV のうち、生物活性を有する *l* 体のみを有効成分として含有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 *dl*-LV 製剤の半量とされている。*dl*-LV と *l*-LV は薬理的な違いはないことから、両者を区別せずに、便宜的に LV と記載する。

本邦では、今般、NO16968 試験に基づき、「結腸癌における術後補助化学療法」における本薬の XELOX での用法・用量を追加する承認事項一部変更承認申請がなされた。

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>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第 I / II 相試験 1 試験、及び海外で実施された第 III 相試験 2 試験の計 3 試験が提出された。

なお、国内第 I / II 相試験 (JO19380 試験) 及び海外第 III 相試験 (NO16966 試験) に関する資料については、いずれも前回申請時に既に提出され、評価されていること (「平成 21 年 8 月 21 日付審査報告書 エルプラット注射用 50mg、同 100mg、及びエルプラット点滴静注液 50mg、同 100mg」参照) から、試験の概略については、記載を省略する。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	地域	試験名	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	JO19380	I / II	進行・再発結腸・直腸癌	64*1	XELOX XELOX+BV	安全性 奏効率
	海外	NO16968	III	原発巣治癒切除後の AJCC/UICC Stage III (Dukes C) の結腸癌	1,886	XELOX 5FU/LV (Mayo Clinic レジメン) 5FU/LV (mRPMI レジメン)	DFS 安全性
		NO16966*2	III	進行・再発結腸・直腸癌	2,035	NO16966A 試験： XELOX FOLFOX4 NO16966C 試験： XELOX+P 又は BV FOLFOX4+P 又は BV	PFS 安全性

mRPMI : modified Roswell Park Memorial Institute、P : プラセボ、BV : ベバシズマブ (遺伝子組換え)

*1 : XELOX は 6 例のみに投与され、58 例は XELOX+BV が投与された。

*2 : 当初は、FOLFOX4 (本薬と 5-FU/LV の併用) と XELOX を比較する非盲検無作為化比較試験 (NO16966A 試験) であったが、試験途中で 2×2 要因部分を追加した二重盲検無作為化比較試験 (NO16966C 試験) に変更された。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(ii) 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。

<評価資料>

海外第 III 相試験 (5.3.5.1-1 : NO16968 試験 <2003 年 4 月 ~ 2009 年 4 月 >)

化学療法未治療であり、かつ原発巣治癒切除後の AJCC/UICC Stage III (Dukes C) の結腸癌患者 (目標症例数 : 1,850 例) を対象に、術後補助化学療法における XELOX と 5-FU/LV 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並行群間比較試験が、海外 29 の国又は地域、226 施設で実施された。

用法・用量は、以下のとおりとされた。なお、5-FU/LV については、Mayo Clinic レジメン又は modified Roswell Park Memorial Institute (以下、「mRPMI」) レジメンが、予め治験実施施設ごとに選択され、各施設で同じレジメンで投与された。

<XELOX>

- 3週間を1サイクルとして、本薬 130mg/m²を1日目に2時間で点滴静注し、カペシタビン（以下、「Cape」）1,000mg/m²を1日2回（2,000mg/m²/日）2週間経口投与し、1週間休薬する。これを8サイクル（24週）繰り返す。

<5-FU/LV>

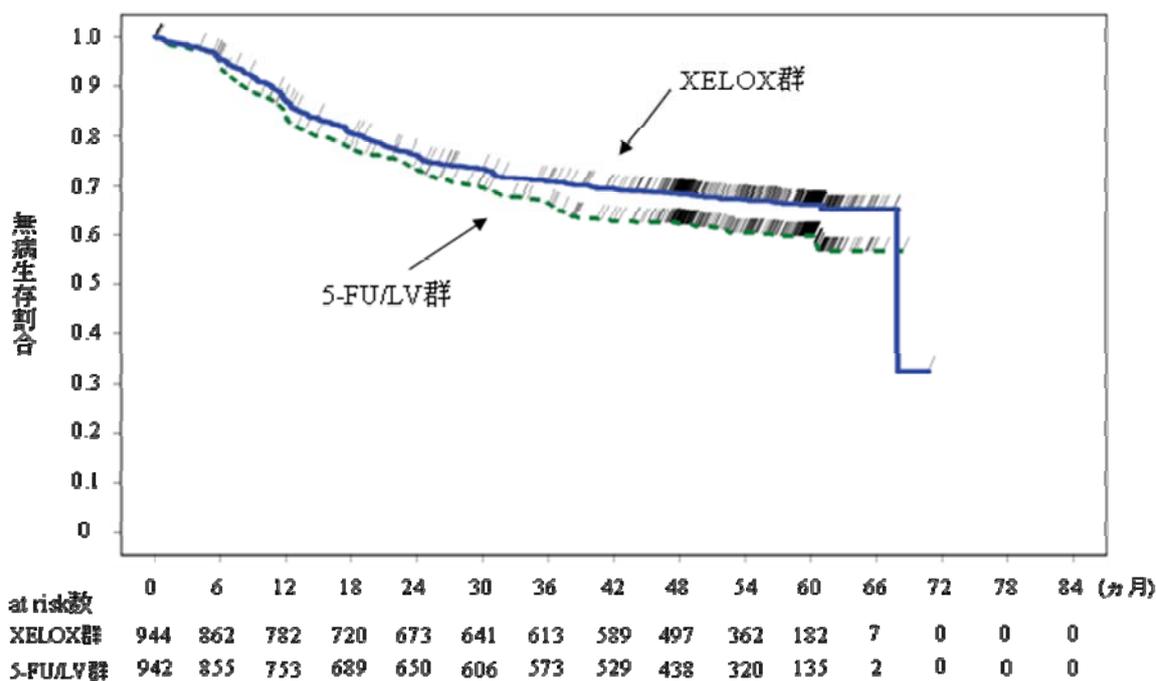
- Mayo Clinic レジメン：4週間を1サイクルとして、LV 20mg/m²を1日目に急速静脈内投与（以下、「急速静注」）するとともに、1日目から5日目に5-FU 425mg/m²を1日1回急速静注し、その後23日間休薬する。これを6サイクル（24週）繰り返す。
- mRPMI レジメン：8週間を1サイクルとして、LV 500mg/m²を1日目に2時間かけて点滴静注するとともに、1、8、15、22、29及び36日目に5-FU 500mg/m²を急速静注する。これを4サイクル（32週）繰り返す。

本試験に登録された1,886例（XELOX群944例、5-FU/LV群942例（Mayo Clinicレジメン664例、mRPMIレジメン278例））がintention-to-treat（以下、「ITT」）集団とされ、有効性解析対象とされた。また、治験薬が1回以上投与された1,864例（XELOX群938例、5-FU/LV群926例（Mayo Clinicレジメン657例、mRPMIレジメン269例））が安全性解析対象とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目は、無病生存期間（Disease free survival、以下、「DFS」：無作為化された日から死亡、再発又は新たな結腸・直腸癌の発症のいずれか早い日まで）とされ、5-FU/LV群に対するXELOX群の優越性が検証された。各群のDFSの最終解析結果及びKaplan-Meier曲線は下表及び下図のとおりであった。

DFSの最終解析結果（ITT集団、2009年4月30日データカットオフ）		
	XELOX群	5-FU/LV群
症例数	944	942
死亡又は再発数（%）	295（31.3）	353（37.5）
ハザード比 [95%信頼区間]	0.80 [0.69, 0.93]	
p値*	0.0045	
3年無病生存率（%） [95%信頼区間]	71 [68, 74]	67 [63, 70]

*：log-rank検定



DFSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2009年4月30日データカットオフ)

安全性について、投与期間中及び投与終了後28日以内の死亡は、XELOX群13/938例(1.4%)、5-FU/LV群8/926例(0.9%) (Mayo Clinicレジメン3/657例(0.5%)、mRPMIレジメン5/269例(1.9%))が報告された。死因は、XELOX群では原疾患の増悪3例、肺炎2例、気管支肺炎、心停止、低血圧、血液量減少性ショック、腸管虚血、敗血症、敗血症性ショック、上部消化管出血各1例、Mayo Clinicレジメンでは肺炎、好中球減少性敗血症、肺水腫各1例、mRPMIレジメンではクロストリジウム感染、出血性脳梗塞、心筋虚血、好中球減少性大腸炎、敗血症症候群各1例であった。このうち、XELOX群の肺炎2例、低血圧、血液量減少性ショック、腸管虚血、敗血症、敗血症性ショック各1例、Mayo Clinicレジメンの肺炎、好中球減少性敗血症各1例、mRPMIレジメンのクロストリジウム感染、心筋虚血、好中球減少性大腸炎、敗血症症候群各1例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

今般の承認事項一部変更承認申請において、日本人結腸癌術後患者を対象として XELOX の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は提出されていない。

機構は、評価資料のうち、申請用法・用量における本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な試験は、原発巣切除後の AJCC/UICC Stage III (Dukes C) 結腸癌患者を対象に、術後補助化学療法における XELOX の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験 (NO16968 試験) と判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人結腸癌術後患者に対する術後補助化学療法における XELOX の有効性については、①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いること、②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していることから、国内外における医療環境の差異が本薬の治療効果に対して影響を及ぼすことはないと考え (「平成 21 年 7 月 16 日付審査報告書 エルプラット注射用 50mg、同 100mg、及びエルプラット点滴静注液 50mg、同 100mg」参照)、NO16968 試験成績を基に一定の評価をすることは可能と判断した。一方、

日本人結腸癌術後患者に対する術後補助化学療法における XELOX の安全性については、結腸癌術後患者を対象とした NO16968 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 (JO19380 試験) 及び海外第 III 相試験 (NO16966 試験) を基に、①海外における結腸癌術後患者と進行・再発結腸・直腸癌患者での安全性の差異、及び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、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。

(2) 有効性について

機構は、NO16968 試験について、以下に示す検討を行った結果、Stage III (Dukes C) の結腸癌患者に対する術後補助化学療法における XELOX の有効性は示されたと判断した。

1) 対照群の設定について

NO16968 試験の対照群として、5-FU/LV の急速静注である Mayo Clinic レジメン及び mRPMI レジメンが設定され、2つのレジメンを併合して解析することが計画された。

機構は、NO16968 試験における対照群の設定の適切性について、及び2つのレジメンを併合して解析することの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

NO16968 試験の計画当初、①結腸癌術後患者に対する標準的な術後補助化学療法は、5-FU/LV の急速静注であったこと、及び②5-FU/LV の急速静注レジメンの一つである Mayo Clinic レジメンは、再発及び生存に関して、手術単独に対する優越性が示されていたこと (J Clin Oncol 1997; 15: 246-50) から、Mayo Clinic レジメンを対照群として設定した。しかしながら、ドイツ規制当局 (BfArM) との協議を踏まえ、以下に示す点を考慮した結果、mRPMI レジメンを対照群として選択可能とした。なお、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration、以下、「FDA」) からは、FOLFOX4 等を設定するよう提案されたが、NO16968 試験計画時点において、FOLFOX4 等の有用性は明らかになっていなかったことから、設定しなかった。

- NO16968 試験の計画時点において、標準的に用いる 5-FU/LV のレジメンは国又は施設によって異なっていたこと。
- DFS 及び OS に関して、mRPMI レジメンの 5-FU/Methyl-CCNU/vincristine レジメンに対する優越性が示されていたこと (J Clin Oncol 1993; 11: 1879-87)。
- Mayo Clinic レジメンの 24 週間投与と mRPMI レジメンの 32 週間投与は、DFS 及び OS に関して同等の治療成績であることが学会で報告されていたこと。

以上より、対照群の設定として、5-FU/LV の急速静注である Mayo Clinic レジメン及び mRPMI レジメンを設定したことは、試験計画時点においては適切であったと考える。

また、両レジメンを併合して解析することについては、両レジメンによる有効性の差異はないと考えること、NO16968 試験における両レジメンの投与期間は異なるものの、腫瘍に対する評価は同じスケジュール (無作為化後 4 年間は 6 カ月ごと、その後は 1 年ごと) で実施されたことも踏まえると、両レジメンを併合して有効性解析を行うとしたことは適切であったと考える。

機構は、以下のように考える。

本試験において 5-FU/LV の急速静注 (Mayo Clinic レジメン及び mRPMI レジメン) を対照群として設定したことの適切性については、試験実施当時の状況等を踏まえ、申請者の説明を了承した。

また、両レジメンを併合した群 (5-FU/LV 群) と XELOX 群との比較を主要解析と設定したことの適切性については、本試験は Mayo Clinic レジメンと mRPMI レジメンの有効性の比較を目的としておらず、また、試験成績に基づき両レジメンの有効性を評価することは困難であることも踏まえ、機構は、Mayo Clinic レジメン、mRPMI レジメン等の 5-FU 投与

方法による有効性は同様であること（J Clin Oncol 2007; 25: 3732-8、J Clin Oncol 2005; 23: 8671-8）を確認し、申請者の説明を了承した。

2) 有効性の主要評価項目の設定について

NO16968 試験では、主要評価項目として DFS が設定された。

機構は、以下のように考える。

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、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、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）。したがって、術後補助化学療法の真の評価項目は OS ではあると考えるものの、本疾患領域での臨床試験の計画段階においては、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、副次評価項目である OS の成績についても確認する必要があると考える。

3) 有効性の評価結果について

試験計画時に設定された目標イベント数（682 件）が集積されると見積もられた日にデータカットオフが行われたものの、実際にデータベース固定時点で確定されたイベント数は 648 件であり、目標イベント数には達していなかった。

機構は、NO16968 試験における XELOX の有効性の評価結果について、以下のように考える。

NO16968 試験の主要評価項目である DFS の最終解析結果（648 イベント）について、XELOX 群の 5-FU/LV 群に対する優越性が示されたこと（「2. (i) <提出された資料の概略><評価資料>海外第Ⅲ相試験」の項参照）に加えて、670 件のイベント時点における DFS の追加解析結果（下表）が最終解析結果と同様であったことも確認し、StageⅢ（Dukes C）の結腸癌術後患者に対する術後補助化学療法としての XELOX の有効性は示されたと判断した。

DFS の追加解析結果（ITT 集団、20 年 月 日データカットオフ）		
	XELOX 群	5-FU/LV 群
症例数	944	942
死亡又は再発数（%）	307 (32.5)	363 (38.5)
ハザード比 [95%信頼区間]	0.81 [0.70, 0.94]	
p 値*	0.0064	
3 年無病生存率（%） [95%信頼区間]	71 [68, 74]	67 [63, 70]

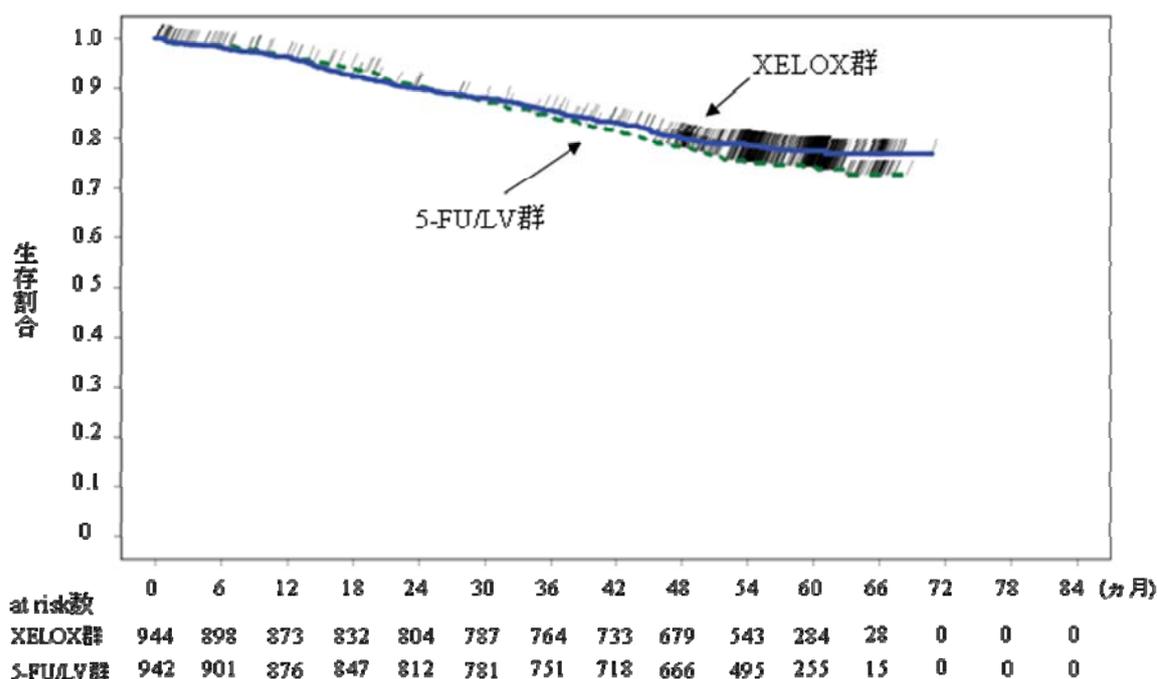
* : log-rank 検定

なお、NO16968 試験の副次評価項目の一つである OS の最終解析結果は、下表及び下図のとおりであり、明確に結論付けることは困難であるものの、5-FU/LV 群と比較して、XELOX 群で OS が短縮する傾向は認められないと考える。

OSの最終解析結果 (ITT 集団、2009年4月30日データカットオフ)

	XELOX 群	5-FU/LV 群
症例数	944	942
死亡数 (%)	197 (20.9)	225 (23.9)
中央値 (カ月) [95%信頼区間]	- [-, -]	- [-, -]
ハザード比 [95%信頼区間]	0.87 [0.72, 1.05]	
p 値*	0.1486	
3年生存率 (%) [95%信頼区間]	86 [83, 88]	84 [82, 87]
4年生存率 (%) [95%信頼区間]	80 [77, 83]	78 [76, 81]
5年生存率 (%) [95%信頼区間]	78 [75, 80]	74 [71, 77]

* : log-rank 検定



OSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2009年4月30日データカットオフ)

(3) 安全性について (有害事象については、「(ii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下の検討を行った結果、結腸癌術後患者に対する術後補助化学療法としての XELOX の安全性について、既承認である進行・再発結腸・直腸癌患者に対する XELOX の安全性と比較して、特に注意すべき新たな有害事象の発現は認められていないと判断した。

機構は、XELOX の使用にあたって、本薬を含む併用投与時又は Cape 単独投与時に認められる有害事象の発現に注意する必要があるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の減量や休薬等の適切な対応がなされるのであれば、XELOX は忍容可能であると判断した。

日本人結腸癌術後患者に対する術後補助化学療法における XELOX の安全性について

本承認申請において、日本人結腸癌術後患者を対象とした安全性データは含まれていない。しかし、申請者は、下記の 1) 及び 2) における検討結果を基に、日本人結腸癌術後患者に対する術後補助化学療法における XELOX の安全性については、日本人進行・再発結腸・直腸癌患者に対する XELOX の安全性プロファイルから類推可能であり、日本人結腸癌

術後患者の術後補助化学療法においても XELOX は忍容可能である、と説明している。

1) 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異同について：

結腸癌術後患者を対象とした NO16968 試験及び進行・再発結腸・直腸癌患者を対象とした NO16966 試験の結果（下表）を基に、両対象患者間での XELOX の安全性プロファイルの異同について検討した。

その結果、XELOX に特徴的な有害事象のうち、いずれかの対象患者で 30% 以上に発現した有害事象は、神経毒性、下痢、悪心、嘔吐及び手足症候群であり、発現割合に大きな差異は認められなかった。貧血については、結腸癌術後患者と比較して、進行・再発結腸・直腸癌患者で発現割合が高かったものの、その他の有害事象の発現割合については、大きな差異は認められなかった。死亡及び重篤な有害事象の発現割合については、結腸癌術後患者で低い傾向が認められた。なお、結腸癌術後患者と進行・再発結腸・直腸癌患者における本薬及び Cape の曝露量は同様であった。

また、5% 以上に発現した Grade 3/4 の臨床検査値異常については、結腸癌術後患者（938 例）では、好中球/顆粒球数減少 94 例（10.0%）、好中球数減少 84 例（9.0%）、カリウム低下 60 例（6.4%）、空腹時血糖上昇 54 例（5.8%）、血小板数減少 51 例（5.4%）であり、進行・再発結腸・直腸癌患者（655 例）では、カリウム低下 69 例（10.5%）、好中球/顆粒球数減少 58 例（8.9%）、好中球数減少 58 例（8.9%）、血小板数減少 54 例（8.2%）、空腹時血糖上昇 45 例（6.9%）であり、大きな差異は認められなかった。

以上より、結腸癌術後患者で認められた、術後補助化学療法としての XELOX の安全性プロファイルは、進行・再発結腸・直腸癌患者でこれまでに報告されている安全性プロファイルと同様であり、新たに懸念される事象はないと考える。

**結腸癌術後患者（NO16968 試験）及び進行・再発結腸・直腸癌患者（NO16966 試験）
における XELOX に特徴的な有害事象**

	NO16968 試験		NO16966 試験	
		XELOX 群 (938 例)	XELOX/XELOX+P 群 (655 例)	
投与期間の中央値（日）		163.0	162.0	
併用サイクル数の中央値		8.0	7.0	
累積投与量の中央値（mg）	本薬	1,594.0	1,515.0	
	Cape	333,450.0	323,150.0	
相対用量強度の中央値	本薬	0.84	0.84	
	Cape	0.78	0.75	
投与サイクルの開始時期の遅延がみられた症例数	本薬（%）	510 (54.4)	393 (60.0)	
	Cape（%）	520 (55.4)	402 (61.6)	
休薬した症例数	本薬（%）	0	0	
	Cape（%）	133 (14.2)	98 (15.3)	
減量に至った症例数	本薬（%）	331 (35.3)	257 (39.2)	
	Cape（%）	280 (29.9)	190 (29.1)	
有害事象発現例数（%）		926 (98.7)	649 (99.1)	
Grade 3/4 の有害事象発現例数（%）		562 (59.9)	468 (71.5)	
重篤な有害事象発現例数（%）		208 (22.2)	237 (36.2)	
有害事象による投与中止例数（%）		201 (21.4)	170 (26.0)	
最終投与後 28 日以内の死亡（%）		13 (1.4)	37 (5.6)	

P：プラセボ

**結腸癌術後患者（NO16968 試験）及び進行・再発結腸・直腸癌患者（NO16966 試験）
における XELOX に特徴的な有害事象**

事象名 ^{*1}	NO16968 試験		NO16966 試験	
	XELOX 群 (938 例)		XELOX/XELOX+P 群 (655 例)	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
胃腸障害	824 (87.8)	277 (29.5)	606 (92.5)	214 (32.7)
器官別 血液及びリンパ系障害	375 (40.0)	130 (13.9)	312 (47.6)	104 (15.9)
大分類 心臓障害	36 (3.8)	14 (1.5)	27 (4.1)	6 (0.9)
感染症及び寄生虫症	241 (25.7)	28 (3.0)	211 (32.2)	46 (7.0)
下痢	577 (61.5)	182 (19.4)	430 (65.6)	132 (20.2)
悪心	625 (66.6)	49 (5.2)	407 (62.1)	30 (4.6)
嘔吐	415 (44.2)	58 (6.2)	280 (42.7)	34 (5.2)
口内炎	195 (20.8)	6 (0.6)	140 (21.4)	8 (1.2)
好中球/顆粒球減少症	262 (27.9)	83 (8.8)	181 (27.6)	46 (7.0)
手足症候群	278 (29.6)	51 (5.4) ^{*2}	198 (30.2)	40 (6.1) ^{*2}
神経毒性	731 (77.9)	111 (11.8)	535 (81.7)	116 (17.7)
貧血	65 (6.9)	5 (0.5)	95 (14.5)	11 (1.7)
血小板減少症	171 (18.2)	47 (5.0)	151 (23.1)	48 (7.3)
皮疹	95 (10.1)	4 (0.4)	62 (9.5)	4 (0.6)
アレルギー反応	25 (2.7)	14 (1.5)	18 (2.7)	6 (0.9)
間質性肺炎	1 (0.1)	0	2 (0.3)	0

P：プラセボ

*1：申請者は MedDRA Preferred Term をグループ化して集計し、化学療法に特徴的な有害事象を定義した。
 なお、NO16968 試験では CTCAE Ver. 3.0 及び MedDRA Ver. 12.0、NO16966 試験では CTCAE Ver. 3.0 及び MedDRA Ver. 9.0 が用いられていたが、MedDRA の version の違いは特徴的な有害事象の評価に大き

く影響しないと申請者は判断し、version の統一はされていない。

*2：Grade 3 のみが規定されている。

2) 進行・再発結腸・直腸癌患者における国内外の安全性プロファイルの異同について：

進行・再発結腸・直腸癌における XELOX の国内外の安全性プロファイルについて、国内 JO19380 試験及び海外 NO16966 試験成績を基に検討した結果、JO19380 試験では、NO16966 試験と比較して、全 Grade では悪心・嘔吐、口内炎、好中球/顆粒球減少症、手足症候群、及び神経毒性の発現割合が高かったが、重篤な有害事象及び副作用、Grade 3/4 及び Grade 4 の有害事象、並びに有害事象による投与中止の発現割合は低かった。なお、曝露状況には、大きな差異は認められなかった。

また、進行・再発結腸・直腸癌患者を対象とした国内 JO19380 試験及び海外 NO16966 試験、並びに結腸癌術後患者を対象とした海外 NO16968 試験における XELOX の投与サイクル数及び投与期間は、投与サイクル数の規定の有無に係わらず、すべての試験間で同様であった（下表）。

	例数	投与サイクル数		投与期間（日） ^{*2}	
		中央値	範囲	中央値	範囲
JO19380 ^{*1} （XELOX）	6	8.5	1-17	196.5	15-426
－本薬として		7.0	1-17		
NO16966（XELOX/XELOX+P）	655	7.0	1-18	162.0	1-477
－本薬として		7.0	1-16		
NO16968（XELOX）	938	8.0	1-9	163.0	1-275
－本薬として		8.0	1-9		

P：プラセボ

*1：2007年4月30日カットオフデータ（観察期間中央値：199.5日）

*2：初回投与から最終投与までの期間、上段：XELOX の投与サイクル数及び投与期間（本薬投与中止後に Cape が継続されたサイクルを含む）、下段：本薬が投与されたサイクル数

機構は、以下のように考える。

日本人結腸癌術後患者に対する術後補助化学療法における XELOX の安全性について、上記 1) 及び 2) における検討結果を踏まえ、日本人進行・再発結腸・直腸癌患者に対する XELOX の安全性プロファイルから類推可能であるとする申請者の説明は、①異なる試験間での比較であること、②日本人進行・再発結腸・直腸癌患者における安全性情報は限られていること、並びに③国内 JO19380 試験及び海外 NO16966 試験との比較により、一部の有害事象の発現割合に日本人と外国人との間で差異が認められていることから、適切ではないと考える。

しかしながら、①日本人進行・再発結腸・直腸癌患者においても XELOX は忍容可能であると考え（「平成 21 年 8 月 21 日付審査報告書 エルプラット注射用 50mg、同 100mg、及びエルプラット点滴静注液 50mg、同 100mg」参照）、及び②海外 NO16968 試験において結腸癌術後患者に対して施行された XELOX の投与サイクル数は、国内外で実施された進行・再発結腸・直腸癌患者を対象とした臨床試験において施行された XELOX のサイクル数と同様であったことから、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師の下で本薬を用いた治療が実施され、適切に処置・管理される場合には、日本人結腸癌術後患者に対する術後補助化学療法においても、XELOX は忍容可能であると判断した。

(4) 臨床的位置付けについて

機構は、最近の国内外の各種診療ガイドライン及び教科書における、StageⅢ (Dukes C) の結腸癌術後患者に対する術後補助化学療法における XELOX の記載内容については、以下のとおりであることを確認した。

<診療ガイドライン>

- 米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Colon Cancer (v.3.2011) では、①StageⅢの結腸癌術後患者に対する術後補助化学療法として、FOLFOX が推奨されること、及び②その他の選択肢として FLOX、XELOX、Cape、又は 5-FU/LV があること、が記載されている。
- 本邦の「大腸癌治療ガイドライン 医師用 2010 年版大腸癌研究会編」(金原出版株式会社、2010 年) では、①R0 切除(完全切除)が行われた StageⅢの結腸・直腸癌術後患者に対する術後補助化学療法として、5-FU/LV、UFT/LV、Cape、又は FOLFOX (FOLFOX4 若しくは mFOLFOX6) が推奨されること、②欧米では、FOLFOX が標準治療に位置付けられていること、及び③欧米で XELOX の有用性が報告されているものの、本邦では未承認であること、が記載されている。

<教科書>

- 国内外の臨床腫瘍医が参考にする臨床腫瘍学の国際的な教科書である DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA) では、結腸癌術後患者に対する術後補助化学療法として、FOLFOX、FLOX 又は XELOX は有用であり、服薬方法の遵守が可能な患者に対しては、XELOX は妥当な選択肢であること、が記載されている。

申請者は、StageⅢ (Dukes C) の結腸癌に対する術後補助化学療法における XELOX の臨床的位置付け、及び XELOX と他の術後補助化学療法との使い分けについて、以下のように説明している。

XELOX (海外 NO16968 試験) 及び FOLFOX4 (N Engl J Med 2004; 350: 2343-51) の有効性の結果から、結腸癌術後患者に対する術後補助化学療法としては、XELOX 又は FOLFOX4 が第一選択として推奨されると考える。

また、術後補助化学療法で認められる特徴的な副作用としては、XELOX 及び Cape では手足症候群、XELOX 及び FOLFOX4 では末梢神経障害、FOLFOX4 及び 5-FU/LV では好中球減少症等の血液毒性が挙げられ、投与する薬剤の違いにより、安全性プロファイルが異なる。また、XELOX は、中心静脈ポートの留置が不要であり、3 週間に 1 回の通院で投与可能となることから、利便性の観点から、患者及び医師の負担が軽減すると考える。一方、XELOX は、Cape の服薬方法を遵守できない患者においては、適切な治療効果が得られない可能性もあり、注意が必要と考える。以上から、本薬を含む併用レジメンである XELOX と FOLFOX4 の使い分けについては、安全性プロファイルや患者の状態・希望を勘案して、適切な治療法を選択することが望ましいと考える。

機構は、以下のように考える。

XELOX は、StageⅢ (Dukes C) の結腸癌に対する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と判断した。また、XELOX と他の術後補助化学療法との使い分けについては、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師が、再発リスク等の個々の患者の状態、各治療法の臨床試験成績等を総合的に勘案し、個々に選択されるものとする。

(5) 効能・効果について

機構は、「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」及び「(4) 臨床的位置付けについて」の項における検討の結果、本承認申請において、XELOXの有効性、安全性及び臨床的位置付けが認められた適応は、結腸癌術後患者における術後補助化学療法であると判断した。また、本薬は、「結腸癌における術後補助化学療法」を効能・効果として既承認であることから、本薬の効能・効果、及び効能・効果に関連する使用上の注意の項に設定されている「(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。」を変更する必要はないと判断した。

(6) 用法・用量について

今般の承認事項一部変更承認申請における本薬の申請用法・用量は、「カペシタビンとの併用において、通常成人にはオキサリプラチン $130\text{mg}/\text{m}^2$ (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。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。

機構は、①海外NO16968試験における本薬の用法・用量と同一であること、及び②進行・再発結腸・直腸癌患者に対する本薬(XELOX)の用法・用量と同一であることから、結腸癌術後患者に対する術後補助化学療法(XELOX)における本薬の用法・用量として、申請内容を設定することは可能と考える。ただし、本薬は、 $85\text{mg}/\text{m}^2$ を5-FU/LVと2週間間隔で併用投与する用法・用量(FOLFOX4)で既に承認されており、今般申請された用法・用量(XELOX)は、FOLFOX4と同様、フツ化ピリミジン系薬剤との併用にて用いられること、及び「進行・再発結腸・直腸癌患者」に設定されている投与スケジュールと同一であること等を踏まえ、大腸癌領域の専門医が使用する前提であれば、「進行・再発結腸・直腸癌患者」と同様に、用法・用量において併用薬剤を限定することなく、本薬の用法・用量を以下のように設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項においては、既に設定されている「(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。」、及び術後補助化学療法において、Cape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が確立していない(投与経験はない)旨を注意喚起することが適切であると判断した。

<用法・用量>

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 $85\text{mg}/\text{m}^2$ (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、又は $130\text{mg}/\text{m}^2$ (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。なお、患者の状態により適宜減量する。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、今般の承認取得後の製造販売後調査について、以下のように説明している。

日本人結腸癌術後患者に対して術後補助化学療法としてXELOXを施行した場合には、現時点では、下記①及び②の懸念が否定できないと考える。

- ① 悪心・嘔吐、口内炎、好中球/顆粒球減少症、手足症候群及び神経毒性が、外国人患者と比較して、日本人患者で高頻度に発現する。
- ② 進行・再発結腸・直腸癌患者と結腸癌術後患者の違いが、XELOXの安全性プロファイルに影響を及ぼす。

①については進行・再発結腸・直腸癌患者を対象としたXELOXの製造販売後調査(調査期間:2010年1月~2011年7月)、②については結腸癌術後患者を対象とした術後補助化学療法におけるFOLFOX4の製造販売後調査(調査期間:2009年10月~20██年██月)において検討

することも可能であるが、現時点において、当該製造販売後調査結果は得られていない。また、本承認取得後、結腸癌術後患者に対して、術後補助化学療法としてXELOXが施行される患者数が、既承認であるFOLFOX4の施行患者数を上回る可能性がある。

以上より、上記①及び②の懸念事項については速やかに検討し、医療現場へ適切に情報提供していく必要があると考え、日本人結腸癌患者に対して、術後補助化学療法としてXELOXを施行した場合の安全性の把握を目的とした製造販売後調査（以下、「本調査」）を、中央登録方式かつ連続調査方式にて実施する必要があると考える。

海外と比較して発現割合が高い可能性がある悪心・嘔吐、口内炎、好中球/顆粒球減少症、手足症候群及び神経毒性の発現割合の把握を目的として、発現割合1%の副作用を95%以上の確率で少なくとも1例収集可能となる解析対象症例数は300例であることから、解析除外例も考慮し、本調査の調査登録予定症例数は350例とした。登録期間は1年、観察期間は最終症例登録の6カ月後まで（登録開始後最長1年6カ月）とし、本調査の実施期間中は、年1回中間解析を実施し、結果については速やかに医療現場へ情報提供する予定である。

機構は、以下のように考える。

下記の理由から、製造販売後には、日本人結腸癌術後患者に対して術後補助化学療法としてXELOXを使用した症例を含む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意義はあると判断した。

- 進行・再発結腸・直腸癌に対するXELOXの承認審査において、日本人患者に対するXELOXの投与経験が限られていたために製造販売後調査が実施されている（「平成21年8月21日付審査報告書 エルプラット注射用50mg、同100mg、及びエルプラット点滴静注液50mg、同100mg」参照）が、現時点で当該調査結果は得られていないこと。
- 本承認申請において、日本人結腸癌術後患者に対する術後補助化学療法におけるXELOXの安全性は検討されていないため、日本人患者におけるXELOX使用時の安全性情報としては、進行・再発結腸・直腸癌に対するXELOXの承認審査時までの情報と同様の状況であると考えられること。

なお、製造販売後調査における調査項目、調査期間、調査方法及び症例数等については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

（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。

海外第Ⅲ相試験（NO16968 試験）

有害事象はXELOX群の926/938例（98.7%）、5-FU/LV群の884/926（95.5%）（Mayo Clinic レジメン 622/657例（94.7%）、mRPMI レジメン 262/269例（97.4%））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XELOX群の920/938例（98.1%）、5-FU/LV群の872/926（94.2%）（Mayo Clinic レジメン 610/657例（92.8%）、mRPMI レジメン 262/269例（97.4%））に認められた。いずれかの群で発現割合が5%以上の有害事象は下表のとおりであった。

NO16968 試験における有害事象 (5%以上)

SOC PT	XELOX 群 : 例 (%) (938例)		5-FU/LV 群 : 例 (%) (926例)			
	全 Grade	Grade3以上	Mayo Clinic レジメン (657例)		mRPMI レジメン (269例)	
			全 Grade	Grade3以上	全 Grade	Grade3以上
全有害事象	926 (99)	562 (60)	622 (95)	341 (52)	262 (97)	151 (56)
胃腸障害						
下痢	577 (62)	182 (19)	449 (68)	110 (17)	219 (81)	80 (30)
悪心	625 (67)	49 (5)	350 (53)	19 (3)	190 (71)	23 (9)
口内炎	195 (21)	6 (<1)	419 (64)	82 (12)	57 (21)	0
嘔吐	415 (44)	58 (6)	142 (22)	16 (2)	103 (38)	15 (6)
腹痛	204 (22)	26 (3)	118 (18)	13 (2)	92 (34)	15 (6)
便秘	187 (20)	5 (<1)	82 (12)	2 (<1)	48 (18)	2 (<1)
消化不良	87 (9)	1 (<1)	38 (6)	0	37 (14)	0
上腹部痛	77 (8)	5 (<1)	44 (7)	2 (<1)	21 (8)	1 (<1)
鼓腸	47 (5)	0	21 (3)	1 (<1)	29 (11)	0
口内乾燥	26 (3)	0	23 (4)	0	14 (5)	1 (<1)
神経系障害						
錯感覚	339 (36)	31 (3)	16 (2)	0	10 (4)	0
末梢性ニューロパチー	279 (30)	31 (3)	8 (1)	0	12 (4)	0
味覚異常	126 (13)	0	86 (13)	0	40 (15)	1 (<1)
頭痛	103 (11)	4 (<1)	46 (7)	1 (<1)	31 (12)	0
浮動性めまい	99 (11)	3 (<1)	34 (5)	2 (<1)	34 (13)	0
末梢性感覚ニューロパチー	152 (16)	20 (2)	4 (<1)	0	11 (4)	0
異常感覚	104 (11)	7 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
嗜眠	52 (6)	4 (<1)	46 (7)	5 (<1)	3 (1)	1 (<1)
感覚鈍麻	59 (6)	3 (<1)	2 (<1)	0	7 (3)	0
全身障害および投与局所様態						
疲労	332 (35)	34 (4)	148 (23)	11 (2)	170 (63)	11 (4)
無力症	167 (18)	30 (3)	91 (14)	10 (2)	44 (16)	3 (1)
発熱	108 (12)	5 (<1)	60 (9)	3 (<1)	43 (16)	3 (1)
温度変化不耐症	104 (11)	3 (<1)	0	0	1 (<1)	0
末梢性浮腫	51 (5)	0	22 (3)	2 (<1)	29 (11)	0
悪寒	29 (3)	2 (<1)	9 (1)	0	16 (6)	0
皮膚および皮下組織障害						
手足症候群	278 (30)	51 (5)	56 (9)	3 (<1)	42 (16)	3 (1)
脱毛	40 (4)		159 (24)		25 (9)	
発疹	84 (9)	4 (<1)	65 (10)	1 (<1)	41 (15)	0
皮膚乾燥	45 (5)	1 (<1)	41 (6)	0	44 (16)	0
そう痒症	21 (2)	1 (<1)	20 (3)	0	17 (6)	0
血液およびリンパ系障害						
好中球減少症	260 (28)	82 (9)	232 (35)	136 (21)	36 (13)	11 (4)
血小板減少症	167 (18)	45 (5)	2 (<1)	1 (<1)	4 (1)	1 (<1)
貧血	64 (7)	5 (<1)	32 (5)	6 (<1)	36 (13)	1 (<1)
発熱性好中球減少症	4 (<1)	4 (<1)	36 (5)	36 (5)	3 (1)	3 (1)
代謝および栄養障害						
食欲不振	240 (26)	23 (2)	101 (15)	5 (<1)	77 (29)	12 (4)
脱水	68 (7)	37 (4)	24 (4)	8 (1)	33 (12)	19 (7)
低カリウム血症	58 (6)	32 (3)	20 (3)	9 (1)	33 (12)	15 (6)
食欲減退	27 (3)	0	16 (2)	1 (<1)	15 (6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	47 (5)	0	15 (2)	0	35 (13)	1 (<1)
口腔咽頭痛	38 (4)	0	39 (6)	0	20 (7)	0
呼吸困難	63 (7)	8 (<1)	15 (2)	0	16 (6)	2 (<1)
鼻出血	40 (4)	0	24 (4)	0	30 (11)	0
咽頭知覚不全	93 (10)	16 (2)	0	0	0	0
鼻漏	24 (3)	0	16 (2)	0	20 (7)	0
筋骨格系および結合組織障害						
四肢痛	117 (12)	6 (<1)	17 (3)	0	21 (8)	1 (<1)
関節痛	41 (4)	2 (<1)	22 (3)	2 (<1)	26 (10)	0
背部痛	46 (5)	2 (<1)	14 (2)	0	25 (9)	0
顎痛	55 (6)	2 (<1)	1 (<1)	0	0	0

SOC PT	XELOX 群：例 (%)		5-FU/LV 群：例 (%) (926例)			
	(938例)		Mayo Clinic レジメン (657例)		mRPMI レジメン (269例)	
	全 Grade	Grade3以上	全 Grade	Grade3以上	全 Grade	Grade3以上
精神障害						
不眠症	78 (8)	0	49 (7)	0	38 (14)	0
不安	49 (5)	3 (<1)	22 (3)	0	31 (12)	0
うつ病	35 (4)	4 (<1)	14 (2)	3 (<1)	24 (9)	0
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	32 (3)	0	20 (3)	0	15 (6)	0
上気道感染	29 (3)	1 (<1)	13 (2)	0	18 (7)	0
尿路感染	22 (2)	3 (<1)	14 (2)	0	20 (7)	5 (2)
眼障害						
流涙増加	45 (5)	0	53 (8)	0	49 (18)	0

重篤な有害事象は XELOX 群の 208/938 例 (22.2%)、Mayo Clinic レジメンの 134/657 例 (20.4%)、mRPMI レジメンの 88/269 例 (32.7%) に認められた。XELOX 群における重篤な有害事象 (発現割合 1%以上) の内訳は、下痢 55 例 (5.9%)、脱水 24 例 (2.6%)、嘔吐 15 例 (1.6%)、腹痛 13 例 (1.4%)、発熱 12 例 (1.3%) であった。このうち下痢 53 例、脱水 20 例、嘔吐 14 例、腹痛 7 例、発熱 7 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。Mayo Clinic レジメンにおける重篤な有害事象 (発現割合 1%以上) の内訳は、下痢 39 例 (5.9%)、発熱性好中球減少症 31 例 (4.7%)、口内炎 22 例 (3.3%)、好中球減少症 8 例 (1.2%) であった。このうち、下痢 39 例、発熱性好中球減少症 31 例、口内炎 21 例、好中球減少症 8 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。mRPMI レジメンにおける重篤な有害事象 (発現割合 1%以上) の内訳は、下痢 24 例 (8.9%)、脱水 10 例 (3.7%)、肺塞栓症 5 例 (1.9%)、イレウス 4 例 (1.5%)、発熱、嘔吐、腹痛、小腸閉塞、深部静脈血栓症、胆石症各 3 例 (1.1%) であった。このうち、下痢 24 例、脱水 10 例、イレウス 4 例、発熱 3 例、嘔吐 2 例、腹痛 2 例、深部静脈血栓症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は XELOX 群の 201/938 例 (21.4%)、Mayo Clinic レジメンの 51/657 例 (7.8%)、mRPMI レジメンの 31/269 例 (11.5%) に認められた。XELOX 群における投与中止に至った有害事象 (発現割合 1%以上) の内訳は、下痢 38 例 (4.1%)、嘔吐 25 例 (2.7%)、好中球減少症 22 例 (2.3%)、悪心、血小板減少症各 19 例 (2.0%)、手足症候群 14 例 (1.5%)、脱水 10 例 (1.1%) であった。このうち、下痢 37 例、嘔吐 24 例、好中球減少症 22 例、悪心、血小板減少症各 18 例、手足症候群 14 例、脱水 10 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。Mayo Clinic レジメンにおける投与中止に至った有害事象 (発現割合 1%以上) の内訳は、下痢 15 例 (2.3%)、口内炎 10 例 (1.5%)、発熱性好中球減少症、好中球減少症各 7 例 (1.1%) であった。このうち、下痢 15 例、口内炎 10 例、発熱性好中球減少症、好中球減少症 6 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。mRPMI レジメンにおける投与中止に至った有害事象 (発現割合 1%以上) の内訳は、下痢 14 例 (5.2%)、嘔吐、悪心各 4 例 (1.5%)、腹痛、手足症候群各 3 例 (1.1%) であり、これらの事象は全て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 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適合性書面調査を実施し、その結果、海外で実施された臨床試験を含め特に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。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、結腸癌術後患者に対する本薬とカペシタビンの併用投与 (XELOX) による術後補助化学療法の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性

は許容可能と考える。本薬とカペシタビンの併用投与（XELOX）は、結腸癌の術後補助化学療法における新たな治療の選択肢を提供するものであり、適正な使用がされれば臨床的意義があると考え。また機構は、製造販売後の検討事項等については、専門協議において更に議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 10 月 14 日

I. 申請品目

[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]	①・② オキサリプラチン
[申請者名]	①・② 株式会社ヤクルト本社
[申請年月日]	①・② 平成22年6月30日

II. 審査内容

専門協議及びその後の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。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 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

提出された海外第Ⅲ相試験（NO16968 試験）において、StageⅢ（Dukes C）の結腸癌術後患者に対する術後補助化学療法としてのカペシタビン（Cape）/オキサリプラチン併用（以下、「XELOX」）の有効性及び安全性が、フルオロウラシル/ホリナートカルシウム併用（以下、「5-FU/LV」）の急速静注（Mayo Clinic レジメン及び mRPMI レジメンを併合した群）を対照として検討された。

機構は、NO16968 試験の結果を基に、StageⅢ（Dukes C）の結腸癌術後補助化学療法としての XELOX の有効性は示されたと判断した。

なお、機構は、NO16968 試験における対照群（Mayo Clinic レジメン及び mRPMI レジメン）のレジメン別の有効性の結果は、下表のとおりであったことを確認した。

対照群における DFS の最終解析結果（ITT 集団、2009 年 4 月 30 日データカットオフ）		
	Mayo Clinic レジメン	mRPMI レジメン
症例数	664	278
死亡又は再発数 (%)	262 (39.5)	91 (32.7)
ハザード比 [95%信頼区間]	0.84 [0.66, 1.07]	
p 値*	0.1585	
3 年無病生存率 (%) [95%信頼区間]	65 [61, 69]	70 [64, 76]

* : log-rank 検定

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

- NO16968 試験では、検出力が検証試験として許容されている下限である 80% に設定されていたため、目標イベント数（682 イベント）を満たしていない最終解析結果（648 イベント）及び追加解析結果（670 イベント）に加えて、目標イベント数に達した結果も確認する必要がある。
- NO16968 試験の全生存期間（以下、「OS」）については今後も情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。
- NO16968 試験では StageⅢ（Dukes C）の結腸癌術後患者が対象とされたが、本邦の日常診療においては、高リスクの StageⅡ の結腸癌術後患者に対しても術後補助化学療法が積極的に行われていると考えられることから、StageⅠ 及びⅡ の結腸癌術後患者に対する術後補助化学療法としての XELOX の有効性についても確認することが望ましい。

- NO16968 試験において術後補助化学療法としての XELOX の有効性が示されたと判断できるものの、治療法の選択にあたっては3年無病生存率（以下、「DFS」）率では4%の改善に留まっていること（XELOX 群 71%、5-FU/LV 群 67%）に留意する必要がある。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、NO16968 試験における DFS の追加解析結果（統計解析計画書で規定された解析結果）を確認したところ、下表のとおりであり、目標イベント数（682 イベント）を超えた時点（699 イベント）においても、最終解析結果（648 イベント、審査報告（1）「II.2.（i）＜評価資料＞海外第Ⅲ相試験」の項参照）及び DFS の追加解析結果（670 イベント、審査報告（1）「II.2.（i）＜審査の概略＞（2）3）有効性の評価結果について」の項参照）と同様であることを確認した。

DFS の追加解析結果（ITT 集団、20 年 月 日データカットオフ）		
	XELOX 群	5-FU/LV 群
症例数	944	942
死亡又は再発数（%）	320（33.9）	379（40.2）
ハザード比 [95%信頼区間]	0.80 [0.69, 0.93]	
p 値*	0.0038	
3年無病生存率（%） [95%信頼区間]	71 [68, 74]	67 [63, 70]

* : log-rank 検定

また、機構は、専門協議での議論を踏まえ、①NO16968 試験における最新の OS の結果、並びに②Stage I 及び II の結腸癌術後患者に対する術後補助化学療法としての XELOX の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①について、NO16968 試験における OS の追加解析結果は、下表のとおりであった。

OS の追加解析結果（ITT 集団、20 年 月 日データカットオフ）		
	XELOX 群	5-FU/LV 群
症例数	944	942
死亡数（%）	242（25.6）	286（30.4）
ハザード比 [95%信頼区間]	0.83 [0.70, 0.99]	
p 値*	0.0367	
5年生存率（%） [95%信頼区間]	77 [74, 80]	74 [71, 77]

* : log-rank 検定

②について、現時点において、Stage I 及び II の結腸癌術後患者に対する術後補助化学療法としての XELOX の有効性に関するデータは得られていない。なお、米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Colon Cancer (v.1.2012) において、再発リスクが高い Stage II 結腸癌術後患者に対しても XELOX が選択肢の一つとして推奨されているものの、根拠となったデータは、Stage III (Dukes C) の結腸癌術後患者を対象に行われた NO16968 試験成績である。

機構は、上記の検討を踏まえ、以下のように考える。

OS や3年 DFS 率の結果を含めた NO16968 試験成績については、添付文書等により情報提供するとともに、OS に関する新たな情報が得られた場合には、医療現場に速やかに情報提供する必要があると考える。

また、結腸癌術後補助化学療法として既承認の FOLFOX4 では、Stage II 又は III の結腸癌術後患者を対象として有効性が検証された。一方、XELOX では、Stage III (Dukes C) の結腸癌術後患者のみを対象として有効性が検証されていることから、NO16968 試験の対象については、添付文書等により適切に情報提供する必要があると考える。

以上より、機構は、上記の点について適切に周知するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(2) 安全性について

機構は、提出された試験の結果から、結腸癌術後患者に対する術後補助化学療法としての XELOX の安全性について、既承認の進行・再発結腸・直腸癌患者に対する XELOX 使用時の安全性と比較して、特に注意すべき新たな有害事象の発現は認められていないと判断した。

機構は、結腸癌術後患者に対する術後補助化学療法として XELOX を使用するにあたっては、本薬を含む併用化学療法施行時又は Cape 単独投与時に認められる有害事象の発現に注意する必要があるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の減量や休薬等の適切な対応がなされるのであれば、XELOX は忍容可能であると判断した。

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

- 末梢神経障害、手足症候群等の有害事象は、XELOX 投与時に発現する既知の有害事象であるものの、進行・再発結腸・直腸癌患者とは異なり、根治的な状況で XELOX が使用される結腸癌術後患者においては、当該事象の遷延がより問題となることが懸念されることから、注意喚起する必要があると考える。
- 本薬は医療現場で既に使用されているものの、本薬投与による血管痛の発現に留意する必要がある。本薬投与により血管痛が発現した場合の対処法、及び必要に応じて中心静脈ポートの留置を勧める必要があることについては、医療現場に改めて情報提供及び注意喚起することが望ましい。

機構は、以下のように考える。

審査報告 (1) における「(3) 安全性について」の項での検討から、末梢神経障害、手足症候群等の遷延、及び血管痛については、現行添付文書において適切に注意喚起されていると考えるものの、専門協議での議論も踏まえると、医療現場への情報提供及び注意喚起が、引き続き徹底されることが重要であると考ええる。

また、進行・再発結腸・直腸癌患者又は結腸癌術後患者を対象として、現在、実施中の製造販売後調査（審査報告 (1) 「II.2. (i) <審査の概略> (7) 製造販売後の検討事項について」の項参照）の結果から、当該事象を含めて新たな注意喚起が必要な状況が認められた場合には、適切に情報提供する必要があると考える。

以上より、機構は、上記について申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) における「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項での検討を踏まえ、XELOX は、Stage III (Dukes C) の結腸癌に対する他の術後補助化学療法と同様に治療選択肢の一つとして位置付けられ、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師により、再発リスク等の個々の患者の状態、各治療法の臨床試験成績等を総合的に勘案し、個々の患者に応じて選択されるレジメンの一つとして位置付けられるものと判断した。また、本薬は、「結腸癌における術後補助化学療法」を効能・効果として既承認であることから、本薬の効能・効果、及び効能・効果に関連する使用上の注意の項に既に設定されている「(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。」を変更する必要はないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)における「(6) 用法・用量について」の項での検討を踏まえ、結腸・直腸癌領域の専門医が使用する前提であれば、「進行・再発結腸・直腸癌患者」の用法・用量と同様に、術後補助化学療法としての用法・用量においても併用薬剤を限定することなく、本薬の用法・用量を以下のように設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項においては、既に設定されている「(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た選択すること。」、及び術後補助療法としての使用において、Cape 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が確立していない(投与経験はない)旨を注意喚起することが適切であると判断した。

<用法・用量> (下線部追加)

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

専門協議において、専門委員から以下の意見が出され、機構の判断は専門委員により支持された。

- 既承認の「進行・再発結腸・直腸癌患者」と同様、本薬を含む新たな併用レジメンの今後の開発の可能性も踏まえ、術後補助療法としての本薬の用法・用量を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又はCape との併用に限定する必要はない。

以上より、機構は、専門協議での議論を踏まえ、上記のとおり用法・用量を設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項においては以下の旨を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<用法・用量に関連する使用上の注意> (下線部追加)

- 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方法との併用では投与期間が12サイクル、カペシタビンとの併用では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)。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、日本人結腸癌術後患者に対して術後補助化学療法としてXELOXを施行した場合の安全性を速やかに検討し、医療現場へ適切に情報提供していく必要があると考え、中央登録方式かつ連続調査方式での使用成績調査(以下、「本調査」)の実施を予定している。本調査では、進行・再発結腸・直腸癌患者を対象として実施中のXELOXの使用成績調査(以下、「進行・再発結腸・直腸癌の調査」)で設定された重点調査項目を参考に、海外と比較して発現割合が高い可能性がある悪心・嘔吐、口内炎、好中球/顆粒球減少症、手足症候群及び神経毒性の発現割合の把握を目的として、予定登録症例数350例、登録期間1年、観察期間は最終症例登録の6カ月後まで(登録開始後最長1年6カ月)とすることを計画している。

機構は、審査報告(1)における「(7) 製造販売後の検討事項について」の項での検討を踏まえ、製造販売後に本調査を実施し、日本人結腸癌術後患者に対して術後補助化学療法としてXELOXを使用した際の安全性情報を、迅速に医療現場に提供する意義はあると判断

した。

また、機構は、本調査の計画内容については、以下のように判断した。

- 申請者が症例数の設定根拠として提示した悪心・嘔吐、口内炎、好中球/顆粒球減少症、手足症候群及び神経毒性については、外国人と比較して日本人で発現割合が高い可能性があることを考慮すると、調査項目として設定する意義がある。
- 最終症例登録の6カ月後まで（登録開始後最長1年6カ月）と計画されている観察期間については、海外 NO16968 試験における投与期間（8サイクルまで）を考慮し、8サイクルまでとすることが適切である。
- 予定登録症例数については、申請者が症例数の設定根拠として提示した各調査項目の発現割合を踏まえ、より少数例とし、より速やかに情報を収集及び提供することが適切である。

専門協議において、専門委員からは、上記の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 進行・再発結腸・直腸癌に対する XELOX の使用時と比較して、術後補助化学療法としての使用時に懸念すべき点は、既知の有害事象である末梢神経障害等の遷延であると考えられる。しかしながら、申請者が作成した、安全性情報を速やかに収集することを目的とした使用成績調査では、当該情報を収集することは困難であると考えられる。
- 進行・再発結腸・直腸癌の XELOX に関する製造販売後調査が実施中であることを考慮すると、当該調査結果等を踏まえ、本調査の内容又は実施の要否を検討することが望ましい。
- 進行・再発結腸・直腸癌患者とは異なり、結腸癌術後患者に対しては、根治的な状況で XELOX が使用されることから、結腸癌術後患者における安全性情報、特に、安全性プロファイル（発現割合等）の民族差については、精度の高い情報を収集する必要がある。したがって、がん薬物療法の専門医が在籍するがん拠点病院等に限定して本調査を実施することも一案と考える。
- 術後補助化学療法として XELOX が使用可能になると、XELOX の使用患者数が急激に増加し、未知の有害事象が認められる可能性があることから、未知の有害事象が発現した場合の情報収集の方策について再確認する必要がある。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

製造販売後において日本人結腸癌術後患者を対象とした本調査を実施し、当該患者における XELOX の安全性情報を迅速に医療現場に提供することに意義はあると考える。一方、①進行・再発結腸・直腸癌に対する XELOX を対象とした製造販売後調査、及び②結腸癌術後患者を対象とした術後補助化学療法における本薬（FOLFOX4）の製造販売後調査が、現在、実施中であり、これら2つの製造販売後調査により、日本人結腸癌術後患者に対して XELOX を使用する際の安全性について推定可能な情報が、今後、得られるものと考えられる。また、進行・再発結腸・直腸癌の調査の最終結果については、20██年██月までに得られる予定であることを考慮すると、申請者は実施中の調査結果を速やかに取り纏め、日本人結腸癌術後患者を対象とした本調査の内容（実施施設を含む）とその実施の要否を最終的に決定することが適切であると考えられることから、承認取得後直ちに本調査を開始する必要性は高くないと判断した。

以上より、機構は、実施中の調査結果が得られた際には、直ちに当該調査結果を公表するとともに、計画中的本調査の内容又は実施の要否について速やかに検討し、検討結果を機構に報告するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

また、機構は、専門協議での議論を踏まえ、製造販売後において、術後補助化学療法として XELOX を使用した際に未知の有害事象等の、新たな安全性に関する情報を入手した場

合には、遅滞なく情報収集を行い、必要な安全対策を速やかに行うよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(6) その他

専門協議において、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旨の意見が出された。

機構は、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求め、申請者は以下のように回答した。

直腸癌術後患者を対象とした術後補助化学療法における本薬の臨床開発については、直腸癌の術後補助化学療法における標準的な治療が確立しておらず、実施可能性の観点から現時点では困難であると考えるが、今後も実施可能性について検討する。また、直腸癌術後患者に対する術後補助化学療法としての本薬の情報を収集するとともに、医師主導治験の実施や高度医療評価制度の申請に関する医師からの協力依頼等があれば協力したい。

機構は、申請者の回答を了承した。

III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
12	2	XELOX に特徴的な有害事象	XELOX の安全性プロファイル
18	下 12	発熱性好中球減少症、好中球減少症 6 例は	発熱性好中球減少症 7 例、好中球減少症 6 例は

IV. 総合評価

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、用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬の再審査期間は平成 25 年 3 月 17 日（残余期間）までとすることが適当であると判断する。

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

[効能・効果] ①・②（変更なし）

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
結腸癌における術後補助化学療法

[効能・効果に関連する使用上の注意] ①・②（変更なし）

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

[用法・用量]

① (取消線削除)

1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常成人にはオキサリプラチン $85\text{mg}/\text{m}^2$ (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、又は $130\text{mg}/\text{m}^2$ (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。なお、患者の状態により適宜減量する。

結腸癌における術後補助化学療法

~~レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法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 $85\text{mg}/\text{m}^2$ (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。~~

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

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

② (取消線削除)

1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常成人にはオキサリプラチン $85\text{mg}/\text{m}^2$ (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、又は $130\text{mg}/\text{m}^2$ (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。なお、患者の状態により適宜減量する。

結腸癌における術後補助化学療法

~~レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法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 $85\text{mg}/\text{m}^2$ (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。~~

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。

[用法・用量に関連する使用上の注意] ①・② (取消線削除、下線部追加)

(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方法との併用では投与期間が12サイクル、カペシタビンとの併用では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 $130\text{mg}/\text{m}^2$ (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 (「臨床成績」の項参照)。

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

(5) 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。

③ 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⁴⁾。

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 分間で急速静脈内急速投与、引き続き 5%ブドウ糖注射液 500mL（推奨）に溶解したフルオロウラシル 600mg/m ² を 22 時間かけて持続静注する。

また、米国の添付文書中には、次表の減量基準、投与可能条件の記載がある。

減量基準（前回の投与後に発現した有害事象により判断する）

種類	最悪時の程度	次回投与量
好中球数	500/mm ³ 未満	本剤を 65mg/m ² ^{注4)} 又は 75mg/m ² ^{注5)} に減量
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	フルオロウラシルを 20% 減量（300mg/m ² の急速静脈内急速投与及び 500mg/m ² の 22 時間持続静注）

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

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

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

注 2) レボホリナート 100mg/m² に相当する。

注 3) 「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合は NCI-CTC version 2.0（1998 年）。「結腸癌における術後補助化学療法」の場合は NCI-CTC version 1（1982 年）。

注 4) 「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合。

注 5) 「結腸癌における術後補助化学療法」の場合。

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

減量基準

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

注 6) CTCAE version 3.0（2003 年）

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

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