

再審査報告書

平成 30 年 2 月 8 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① エルプラット点滴静注液 50 mg ② エルプラット点滴静注液 100 mg ③ エルプラット点滴静注液 200 mg
有 効 成 分 名	オキサリプラチン
申 請 者 名	株式会社ヤクルト本社
承 認 の 効 能 ・ 効 果 *1	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 結腸癌における術後補助化学療法 治癒切除不能な膵癌 胃癌
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び結腸癌における術後補助化学療法には A 法又は B 法を、治癒切除不能な膵癌には A 法を、胃癌には B 法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。 A 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして 85 mg/m ² (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 13 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。 B 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして 130 mg/m ² (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。 2. 本剤を 5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500 mL とし、静脈内に点滴投与する。
承認年月日*2	①② 平成 21 年 8 月 20 日 ③ 平成 24 年 8 月 22 日
再 審 査 期 間 *3	①② 平成 21 年 8 月 20 日～平成 25 年 3 月 17 日 ③ 平成 24 年 8 月 22 日～平成 25 年 3 月 17 日
備 考	*1：再審査申請後、平成 25 年 12 月 20 日に「治癒切除不能な膵癌」、及び平成 27 年 3 月 20 日に「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」がそれぞれ製造販売承認事項一部変更承認された。その後、平成 27 年 11 月 20 日に「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」から「胃癌」へ製造販売承認事項一部変更承認された。 *2：凍結乾燥製剤であるエルプラット注射用 100 mg 及びエルプラット注射用 50 mg は、それぞれ平成 17 年 3 月 18 日及び平成 20 年 8 月 26 日に製造販売承認された。その後、水溶液製剤であるエルプラット点滴静注液 50 mg 及びエルプラット点滴静注液 100 mg が平成 21 年 8 月 20 日に製造販売承認され、エルプラット注射用 50 mg 及びエルプラット注射用 100 mg は平成 24 年 11 月 28 日に承認整理届が提出された。 *3：エルプラット注射用 100 mg の再審査期間は 8 年（平成 17 年 3 月 18 日～平成 25 年 3 月 17 日）であった。

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査等全般について

使用成績調査は、エルプラット注射用 50 mg、エルプラット注射用 100 mg、エルプラット点滴静注液 50 mg、エルプラット点滴静注液 100 mg 及びエルプラット点滴静注液 200 mg（以下、「本剤」）について、承認条件*に基づき、使用実態下における本剤の副作用の発現状況及び安全性・有効性に関する問題点を把握することを目的に、平成 17 年 4 月 6 日（発売開始日）から平成 18 年 3 月 31 日までに 5,119 例の症例が集積された。この調査結果は、平成 21 年 8 月に製造販売承認事項一部変更承認（以下、「一変承認」）及び点滴静注液の剤型追加承認を取得した際に参考資料として提出された。

特定使用成績調査として、2 つの調査が実施された。ひとつは、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、カペシタビン及び本剤の併用（以下、「XELOX」）並びに XELOX 及びベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下、「BV」）の併用（以下、「XELOX+BV」）の使用実態下における安全性及び有効性を調査することを目的とした特定使用成績調査（以下、「ELP09SR130 調査」）が平成 22 年 1 月から平成 23 年 7 月まで実施され、安全性解析対象例 366 例が集積された。ひとつは、原発巣の治癒切除が行われた結腸癌で術後補助化学療法を行う患者を対象に、FOLFOX の安全性等を把握することを目的とした特定使用成績調査（以下、「ELP09SR 調査」）が平成 21 年 10 月から平成 26 年 3 月まで実施され、安全性解析対象例 1,388 例が集積された。

製造販売後臨床試験として、承認条件*に基づき、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、レボホリナートカルシウム（以下、「I-LV」）、フルオロウラシル（以下、「5-FU」）の静脈内持続投与及び本剤の併用（以下、「FOLFOX4」）投与の日本人での至適用法・用量を検討することを目的とした国内 I / II 相試験（以下、「LOHP-PI/II-03 試験」）が平成 17 年 4 月から平成 18 年 3 月まで実施され、安全性解析対象例 38 例が集積された。この試験結果は、平成 21 年 8 月に一変承認及び点滴静注液の剤型追加承認を取得した際に、評価資料として提出された。

また、承認時の指示事項**に基づき、化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFOX4 投与に対する XELOX 投与の非劣性を検証すること及び化学療法（XELOX 又は FOLFOX4）に対するベバシズマブ（遺伝子組換え）BV の上乗せ効果を検証することを目的とした海外第 III 相試験（以下、「NO16966 試験」）、化学療法既治療の進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、XELOX と FOLFOX4 の有効性及び安全性を比較検討することを目的とした海外第 III 相試験（以下、「NO16967 試験」）、並びに化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、XELOX 投与と XELOX+BV 投与の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした国内第 I / II 相試験（以下、「JO19380 試験」）が実施され、平成 21 年 9 月に一変承認を取得した際に、当該試験成績は評価資料として提出された。

*承認条件：

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

**指示事項：

適正な群を設定した本剤の併用療法についての臨床第 III 相試験を実施すること。実施の検討にあたっては、本剤とレボホリナート及びフルオロウラシルの静

脈内持続投与方法との併用療法群と、これに新規薬剤を上乗せした群、及び本剤と経口フッ化ピリミジン系薬剤の併用療法群を比較する臨床第Ⅲ相試験(3群比較)の実施の可能性を検討すること。

2. 使用成績調査

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、本剤の承認条件に基づき、本剤の使用実態下における安全性及び有効性を調査することを目的とした使用成績調査(以下、「本調査」)が平成17年4月から平成20年3月までに、全国1,202施設で実施された。本調査の目標症例数は1,200例、観察期間は本剤最終投与後60日以内と設定された。

2-1. 安全性

登録された5,119例のうち、未投与例111例及び医師の都合により調査票の収集が不能であった8例を除く5,000例の調査票が収集された。調査票が収集された5,000例のうち、評価不能と判断された2例(有害事象が未評価であった1例及び他の症例と思われる臨床検査伝票が貼付されていた1例)を除外した4,998例が安全性解析対象とされた。なお、本剤治療開始時の投与レジメンは、FOLFOX4法3,607例、FOLFOX6法1,094例、その他のFOLFOX法227例、その他70例であった。

本剤との因果関係が否定できない有害事象(以下、「副作用」)の発現率は、86.3%(4,312/4,998例)であった。認められた副作用のうち、発現率が5%以上の事象は、白血球数減少48.9%(2,445/4,998例)、末梢神経症状45.5%(2,275/4,998例)、好中球数減少42.7%(2,133/4,998例)、悪心42.0%(2,098/4,998例)、血小板数減少34.1%(1,705/4,998例)、ヘモグロビン減少27.6%(1,380/4,998例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(以下、「AST」)増加21.5%(1,075/4,998例)、嘔吐21.3%(1,066/4,998例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(以下、「ALT」)増加16.2%(808/4,998例)、下痢14.1%(704/4,998例)、口内炎12.1%(605/4,998例)、咽喉頭知覚不全12.0%(602/4,998例)、食欲不振9.5%(476/4,998例)及び倦怠感5.2%(259/4,998例)であった。

重篤な副作用は、1,962例に認められた。認められた重篤な副作用のうち、発現率が1%以上の事象は、好中球数減少27.6%(1,380/4,998例)、白血球数減少18.5%(924/4,998例)、ヘモグロビン減少6.1%(307/4,998例)、血小板数減少5.1%(254/4,998例)、アナフィラキシー2.0%(100/4,998例)、悪心1.8%(91/4,998例)、末梢神経症状1.4%(71/4,998例)、嘔吐1.2%(60/4,998例)及び呼吸困難1.0%(51/4,998例)であった。また、本剤との因果関係が否定できない死亡例は41例であり、その内訳は、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、自殺及び嚥下性肺炎各1例であった。

安全性に影響を及ぼす因子として、性別、入院区分、体表面積、年齢、臨床診断名、初発又は再発、治療開始時のPerformance Status(以下、「PS」)、原発巣の有無、転移巣の有無、転移臓器数、転移臓器、合併症(心疾患、肺疾患、腎疾患、肝疾患及びその他の合併症)の有無、体腔液の有無、既往歴の有無、アレルギー素因又は薬物過敏症素因の有無、化学療法の有無、レジメン数、レジメン内容、前治療としての手術の有無、前治療としての放射線治療の有無及び投与前臨床検査値が検討された(有意水準:両側5%、検定方法: χ^2 検定)。その結果、副作用発現率に統計学的に有意差が認められたのは、性別、入院区分、治療開始時のPS、合併症(肝疾患)の有無、合併症(その他)の有無、体腔液の有無、既往歴の有無、アレルギー素因又は薬物過敏症素因の有無、レジメン数、前治療としての手術の有無、投与前臨床検査値(白血球数)、投与前臨床検査値(好中球数)、投与前臨床検査値(総ビリルビン値(以下、「T-Bil」))及び投与前臨床検査値(アルカリフォスファターゼ(以下、「ALP」))であった。

本調査の重点調査項目については、血液系障害、消化器系障害、神経系障害、腎機能障害、心循環器系障害、肝機能障害等の副作用の発現状況の把握及び腎機能障害患者での副作用の発現状況の把握が設定された。副作用及び重篤な副作用の発現状況は、血液系障害 61.9% (3,096/4,998 例) 及び 34.6% (1,730/4,998 例)、消化器系障害 51.6% (2,580/4,998 例) 及び 2.5% (124/4,998 例)、神経系障害 47.5% (2,373/4,998 例) 及び 1.5% (76/4,998 例)、肝機能障害 22.8% (1,138/4,998 例) 及び 0.4% (21/4,998 例)、腎機能障害 4.5% (226/4,998 例) 及び 0.3% (16/4,998 例)、並びに心循環器系障害 0.6% (31/4,998 例) 及び 0.04% (2/4,998 例) であった。

申請者は、本調査結果を基に、本剤の安全性について、以下のように説明した。

重点調査項目に設定した項目を含め、本調査において認められた主な副作用は、いずれも承認時まで発現が認められており、新たな注意喚起が必要な事象はなかった。また、他の製造販売後調査等を含め主な死因とされた骨髄抑制及び間質性肺炎についても、既に添付文書で注意喚起されている。安全性に影響を及ぼす因子別の副作用発現率を検討した結果、統計学的に有意差が認められた因子が副作用の発現に影響を及ぼす要因についても検討したが、安全性に重大な影響を及ぼす新たな因子は特定されなかった。また、腎機能障害の有無による副作用の発現状況に明確な差異は認められなかった。以上より、現時点で本調査結果に基づく新たな注意喚起等の追加の安全対策を講じる必要性はないと考えた。

2-2. 有効性

安全性解析対象症例 4,998 例から治療効果判定不能 602 例を除いた 4,396 例が有効性解析対象とされた。

本調査では、有効性の評価項目として、本剤治療期間中の治療効果が評価された。治療効果は、「効果あり (PR 以上)」、「不変」、「効果なし」及び「判定不能」の 4 段階に分類され、主治医によって判定された。本調査における治療効果は、「効果あり (PR 以上)」は 20.8% (913/4,396 例) であり、未治療例における「効果あり (PR 以上)」は 43.6% (261/599 例)、既治療例における「効果あり (PR 以上)」は 17.2% (652/3,797 例) であった。

承認時に提出された国内試験は、本剤の単独投与又は本剤と 5-FU の急速静注及び I-LV の併用投与であったのに対して、本調査では投与方法が異なることから、承認時の有効性との比較として海外第Ⅲ相試験 (J Clin Oncol 2004; 22: 23-30、J Clin Oncol 2000; 18: 2938-47 及び J Clin Oncol 2003; 21: 2059-69) の結果と比較した。未治療例を対象とした 2 つの海外第Ⅲ相試験の奏効率は 45.2% (95/210 例) 及び 50.0% (105/210 例) であり、既治療例を対象とした海外第Ⅲ相試験では、9.9% (15/152 例) であった。海外第Ⅲ相試験では Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (以下、「RECIST」) や判定委員会評価等の客観的評価基準を用いたものであるのに対し、本調査では主治医による判定である点で評価方法に違いはあるものの、未治療例及び既治療例の奏効率に大きな差異は認められなかった。以上より、申請者は本調査結果に基づく本剤の有効性に係る新たな対応は不要と考えると説明した。

2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者として、高齢者 (65 歳以上)、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者における安全性が検討された。なお、本調査において、小児 (15 歳未満) 及び妊産婦は登録されなかった。

高齢者の副作用発現率 (87.3% (1,838/2,106 例)) は、非高齢者 (85.5% (2,474/2,892 例)) と比較して有意差は認められなかった。腎機能障害の有無¹⁾ 別での副作用発現率は、腎機能障害あり及びなしでそれぞれ 87.0% (849/976 例) 及び 86.1% (3,400/3,949 例) であり、副

¹⁾ 本剤投与開始時のクレアチニンクリアランス値 (以下、「CrCL」) が 60 mL/min 未満の症例を腎機能障害あり、CrCL が 60 mL/min 以上の症例を腎機能障害なしと定義した。

作用発現率に統計学的な有意差は認められなかった。肝機能障害の有無²⁾別での副作用発現率は、肝機能障害あり及びなしでそれぞれ 82.0% (292/356 例) 及び 86.6% (3,885/4,484 例) であり、副作用発現率に有意差が認められたが、正常値群の発現頻度が高かったため、それ以上の検討は行わなかった。

以上より、申請者は特別な背景を有する患者集団に対して新たな対応は不要と考えると説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、申請者の説明を了承した。

3. 特定使用成績調査

3-1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、XELOX 及び XELOX+BV の使用実態下における安全性及び有効性を調査することを目的とした特定使用成績調査（以下、「ELP09SR130 調査」）が平成 22 年 1 月から平成 23 年 7 月までに、全国 148 施設で実施された。ELP09SR130 調査の目標症例数は 350 例、観察期間は 12 カ月間と設定された。

3-1-1. 安全性

登録された 392 例のうち、XELOX 又は XELOX+BV 未実施であった 11 例、医師の都合により調査票の収集が不能であった 7 例及び本剤の投与歴が有った 1 例を除く 373 例で調査票が収集された。調査票が収集された 373 例のうち、7 例（登録以前の投与開始例及び各薬剤の投与歴有例）を除外した 366 例が安全性解析対象とされた。

副作用発現率は、82.8% (303/366 例) であった。発現率が 5%以上の事象は、末梢神経症状 56.0% (205/366 例)、手足症候群 21.6% (79/366 例)、好中球数減少 15.3% (56/366 例)、血小板数減少 14.5% (53/366 例)、下痢 14.2% (52/366 例)、白血球数減少 12.8% (47/366 例)、悪心 12.6% (46/366 例)、食欲不振 11.5% (42/366 例)、倦怠感 9.0% (33/366 例) 及び AST 増加 6.6% (24/366 例) であった。

重篤な副作用の発現率は、21.0% (77/366 例) であった。発現率が 1%以上の事象は、末梢神経症状 8.5% (31/366 例)、血小板数減少 2.7% (10/366 例)、食欲不振 2.2% (8/366 例) 及び下痢 1.4% (5/366 例) であった。本剤との因果関係が否定されなかった死亡例は 2 例であり、報告された副作用の内訳は消化管出血及び間質性肺炎各 1 例であった。

なお、安全性解析対象除外症例 7 例において副作用が認められ、その主な内訳は末梢神経症状 4 例、手足症候群、下痢及びアレルギー反応各 2 例であった。

安全性に影響を及ぼす患者背景因子として、性別、年齢、身長、体重、体表面積、診療区分、治療開始時の PS、使用理由、治療ステージ、原発巣の有無、転移巣の有無、体腔液の有無、合併症の有無、合併症（肝疾患）の有無、合併症（腎疾患）の有無、放射線治療（骨盤内）の有無、前治療薬（抗がん剤）の有無が検討された（有意水準：両側 5%、検定方法： χ^2 検定）。その結果、副作用発現率に統計学的に有意差が認められたのは、合併症の有無であった。

ELP09SR130 調査の重点調査項目については、末梢神経症状、好中球数減少及び手足症候群が設定された。末梢神経症状は 56.0% (205/366 例) に認められ、このうち重篤な副作用の発現は 8.5% (31/366 例) であり、すべて機能障害を伴う Grade 3 であった。その転帰は回復/軽快 26 例、未回復 4 例及び後遺症 1 例であり、後遺症の詳細は足先のしびれの遷延であった。好中球数減少は 15.3% (56/366 例) に認められ、このうち重篤な副作用は 0.3% (1/366 例) であり、その転帰は回復であった。Grade 3 の発現は 4.4% (16/366 例) であり、その転

²⁾ 本剤投与開始時の AST、ALT 又は T-Bil が、AST>100 IU/L、ALT>100 IU/L 又は T-Bil>1.5 mg/dL のいずれか 1 つでも該当する症例を肝機能障害ありと定義した。

帰はいずれも回復/軽快であった。手足症候群は 21.6% (79/366 例) に認められ、重篤な副作用は認められなかった。Grade 3 の発現は 1.6% (6/366 例) であり、その転帰はいずれも回復/軽快であった。Grade 4 の発現は、末梢神経症状、好中球数減少及び手足症候群いずれの事象においても認められなかった。

申請者は、ELP09SR130 調査結果を基に、本剤の安全性について、以下のように説明した。

ELP09SR130 調査において認められた発現率が 5%以上の副作用は、承認時までの国内第 I/II 相試験 (JO19380 試験) と比較して ELP09SR130 調査で発現率が低かった。発現率が 1%以上の重篤な副作用について、末梢神経症状、血小板数減少及び食欲不振は、承認時までの臨床試験と比較して ELP09SR130 調査で発現率が高かった。末梢神経症状について、ELP09SR130 調査では Grade 3 以上の事象は重篤と判断しており、Grade 3 以上の末梢神経症状は承認時までの臨床試験と比較して、ELP09SR130 調査で発現率が低かった。血小板数減少及び食欲不振については、既に添付文書で注意喚起されている。重点調査項目に設定した項目については、承認時までの試験における副作用と比較して、副作用の発現傾向に明確な差異は認められなかった。安全性に影響を及ぼす因子別の副作用発現率を検討した結果、統計学的に有意差が認められた因子は合併症の有無であったが、さらに合併症の器官別大分類別に検討を行ったところ関連する副作用の発現や合併症増悪への影響は認められなかった。以上より、ELP09SR130 調査結果に基づき現時点で新たな注意喚起等の追加の安全対策を講じる必要性はないと考えた。

3-1-2. 有効性

安全性解析対象症例 366 例から原発巣及び転移巣のいずれの病巣もなかった 20 例並びに初回サイクルに他の抗がん剤を併用した 1 例を除いた 345 例が有効性解析対象とされた。

ELP09SR130 調査では、有効性の評価項目として、主治医判定に基づく Clinical Benefit 率、観察期間終了時の症例転帰及び病勢増悪の有無が評価された。主治医判定に基づく Clinical Benefit 率は、「有」、「無」及び「判定不能」の 3 段階に分類され、ELP09SR130 調査における主治医判定に基づく Clinical Benefit は、「判定不能」37 例を除外した 308 例に対し 83.8% (258/308 例) であった。観察期間終了時の症例転帰については、XELOX 又は XELOX+BV 開始日を起点とし、あらゆる原因による死亡イベントとして算出したが、中央値は算出できなかった。病勢増悪の有無については、XELOX 又は XELOX+BV 開始日を起点とし、病勢の増悪又はあらゆる原因による死亡をイベントとして算出した結果、中央値は 360 日であった。

主治医判定による Clinical Benefit 率は、RECIST や判定委員会評価等の客観的評価基準を用いたものではなく主治医の主観的判断によるものであることから、承認時までの臨床試験との直接比較は行わなかった。病勢増悪の有無については、承認時までの臨床試験 (NO16966 試験及び NO16967 試験) における無増悪生存期間中央値はそれぞれ 241 日及び 154 日であった。以上より、ELP09SR130 調査を基に、本剤の有効性に係る新たな対応は不要と考えた。

3-1-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者として、高齢者 (65 歳以上)、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者及び長期使用した患者における安全性が検討された。なお、ELP09SR130 調査において、小児 (15 歳未満) 及び妊産婦は登録されなかった。

高齢者の副作用発現率 (80.3% (151/188 例)) は、非高齢者 (85.4% (152/178 例)) と比較して有意差は認められなかった。腎機能障害の合併症の有無別の副作用発現率は、合併症あり及びなしでそれぞれ 77.8% (7/9 例) 及び 82.9% (296/357 例) であり、副作用発現率に統計学的な有意差は認められなかった。肝機能障害の合併症の有無別の副作用発現率は、合

併症あり及び合併症なしでそれぞれ 100% (12/12 例) 及び 82.2% (291/354 例) であり、副作用発現率に統計学的な有意差は認められなかった。本剤の総投与期間別の副作用発現率は、総投与期間 365 日未満及び 365 日以上でそれぞれ 82.5% (293/355 例) 及び 90.9% (10/11 例) であり、副作用発現率に統計学的な有意差は認められなかった。

以上より、特別な背景を有する患者集団に対して新たな対応は不要と考えた。

機構は、申請者の説明を了承した。

3-2. 結腸癌における術後補助化学療法を行う患者を対象とした特定使用成績調査

原発巣の治癒切除が行われた結腸癌で術後補助化学療法を行う患者を対象に、FOLFOX の安全性等を把握することを目的とした特定使用成績調査（以下、「ELP09SR 調査」）が平成 21 年 10 月から平成 26 年 3 月までに、全国 198 施設で実施された。ELP09SR 調査の目標症例数は 1,200 例、治療期間中の観察期間*は治療レジメンの最終サイクルの治療開始日から 30 日後まで、治療終了後の追跡期間は最長で治療終了後 18 カ月までと設定された。

*：本剤の投与が中止された後も I-LV 及び 5-FU の投与が継続される場合は調査の観察対象とした。

3-2-1. 安全性

登録された 1,508 例のうち、未投与例 10 例、調査対象外であった 9 例及び重複登録されていた 2 例を除く 1,487 例で調査票が収集された。調査票が収集された 1,487 例のうち、99 例（連続調査方式から逸脱した 5 例、再調査不能であった 1 例及び調査対象外であった 93 例）を除外した 1,388 例が安全性解析対象とされた。

副作用発現率は、93.8% (1,302/1,388 例) であった。発現率が 5% 以上の事象は、末梢神経症状 79.5% (1,104/1,388 例)、好中球数減少 44.0% (611/1,388 例)、悪心 21.6% (300/1,388 例)、白血球数減少 21.0% (292/1,388 例)、血小板数減少 19.7% (274/1,388 例)、食欲不振 18.2% (252/1,388 例)、口内炎 13.2% (183/1,388 例)、倦怠感 13.0% (180/1,388 例)、アレルギー反応 12.9% (179/1,388 例)、下痢 10.2% (141/1,388 例)、味覚異常 7.1% (98/1,388 例)、AST 増加 6.6% (91/1,388 例)、脱毛症 6.1% (84/1,388 例)、ALT 増加 5.9% (82/1,388 例) 及び嘔吐 5.5% (76/1,388 例) であった。

重篤な副作用の発現率は、15.6% (217/1,388 例) であった。発現率が 1% 以上の事象は、好中球数減少 6.1% (84/1,388 例)、末梢神経症状 5.3% (74/1,388 例) 及び血小板数減少 1.4% (19/1,388 例) であった。本剤との因果関係が否定されなかった死亡例は 2 例であり、報告された副作用の内訳は原因不明の突然死及び心不全各 1 例であった。

なお、安全性解析対象除外症例 93 例において副作用が認められ、発現例数が 5 例以上の事象は、末梢神経症状 74 例、好中球数減少 47 例、血小板数減少 24 例、白血球数減少 18 例、悪心 17 例、口内炎 14 例、食欲不振 12 例、アレルギー反応 10 例、下痢 9 例、倦怠感及び AST 増加各 8 例、ALT 増加 6 例、ヘモグロビン減少、味覚異常及び脱毛症各 5 例であった。

安全性に影響を及ぼす患者背景因子として、性別、年齢、治療開始時の PS、病期分類、壁深達度、合併症、アレルギー歴、喫煙歴、放射線治療及び化学療法が検討された（有意水準：両側 5%、検定方法： χ^2 検定）。その結果、副作用発現率に統計学的に有意差が認められたのは、性別及び合併症の有無であった。

ELP09SR 調査の重点調査項目については、Grade 3 の末梢神経症状、アレルギー反応（特にアナフィラキシー）及び間質性肺炎が設定された。Grade 3 以上の末梢神経症状は 5.2% (72/1,388 例) に認められた。治療開始日から Grade 3 以上の末梢神経症状が発現するまでの期間については、安全性解析対象では中央値 144.5 日、FOLFOX 群では中央値 146.5 日、FOLFOX 以外の群では中央値 24.0 日であった。Grade 3 以上の末梢神経症状の転帰について

は、回復が 54.2% (39/72 例) 及び未回復が 45.8% (33/72 例) であった。Grade 3 以上の末梢神経症状の最悪日から回復までの 50%点推定値は 589 日であった。アレルギー反応を含む免疫系障害は 12.9% (179/1,388 例) に認められ、アナフィラキシーは 0.1% (2/1,388 例) に認められた。間質性肺炎は 0.3% (4/1,388 例) に認められ、すべての症例は重篤と判断された。間質性肺炎の転帰については、回復が 2 例、軽快及び未回復が各 1 例であった。未回復の 1 例は、治療を行ったものの再燃を繰り返し、未回復のまま多臓器不全にて死亡した。

申請者は、ELP09SR 調査結果を基に、本剤の安全性について、以下のように説明した。

ELP09SR 調査において認められた発現率が 5%以上の副作用及び 1%以上の重篤な副作用は、いずれも現行の添付文書に記載されているものであった。重点調査項目に設定した末梢神経症状及びアレルギー反応は、結腸癌における術後補助化学療法の一変承認時の評価資料である海外第Ⅲ相試験 (EFC3313 試験) 又は 2.使用成績調査における副作用と比較して、ELP09SR 調査で発現率が高かったが、末梢神経症状は本剤の累積投与量、アレルギー反応は本剤の投与回数に依存し、発現率が増加したものと考えられた。安全性に影響を及ぼす因子別の副作用発現率を検討した結果、統計学的に有意差が認められた性別及び合併症が副作用の発現に影響を及ぼす要因についても検討したが、安全性に重大な影響を及ぼす新たな因子は特定されなかった。

以上より、現時点で ELP09SR 調査結果に基づく新たな注意喚起等の追加の安全対策を講じる必要性はないと考えた。

3-2-2. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者として、安全性解析対象 1,388 例のうち FOLFOX 施行例 1,262 例について、高齢者 (65 歳以上)、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者における安全性が検討された。なお、ELP09SR 調査において、小児 (15 歳未満) 及び妊産婦は登録されなかった。

高齢者の副作用発現率は 94.1% (539/573 例) であり、非高齢者の副作用発現率 94.0% (648/689 例) と比較して有意差は認められなかった。腎機能障害の有無¹⁾別の副作用発現率は、腎機能障害あり及びなしでそれぞれ 93.9% (170/181 例) 及び 94.1% (1,009/1,072 例) であり、副作用発現率に有意差は認められなかった。肝機能障害の有無²⁾別の副作用発現率は、肝機能障害あり及びなしでそれぞれ 100% (9/9 例) 及び 94.0% (1,169/1,243 例) であり、副作用発現率に有意差は認められなかった。

以上より、特別な背景を有する患者集団に対して新たな対応は不要と考える、と申請者は説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 製造販売後臨床試験

化学療法未治療の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、mFOLFOX^{6*} 及び BV の併用 (以下、「mFOLFOX6+BV」) の有効性及び安全性を検討することを目的とした製造販売後臨床試験 (以下、「CR0801 試験」) が平成 20 年 12 月から平成 24 年 8 月までに 15 施設で実施された。目標症例数は 65 例と設定された。

*: 本剤 (85 mg/m²) 及び l-LV (200 mg/m²) を 2 時間点滴静注し、5-FU (400 mg/m²) を急速静注後、5-FU (2400 mg/m²) を 46 時間持続静注する。2 週間投与を 1 サイクルとする。

4-1. 有効性

CR0801 試験には、70 例が登録され、未投与例 2 例を除いた 68 例を最大の解析対象集団 (FAS) として有効性の検討が行われた。抗腫瘍効果は RECIST に従って判定され、主要評価項目として奏効率及び副次評価項目として無増悪生存期間、全生存期間等が設定された。奏効率は 51.5% (35/68 例)、無増悪生存期間及び全生存期間の推定期間中央値は、それぞれ

れ 12.6 カ月及び 28.5 カ月であった。

申請者は、CR0801 試験結果を基に、本剤の有効性について以下のように説明した。

主要評価項目である奏効率は 51.5% (95%信頼区間 39.0~63.8%) であり、95%信頼区間下限は、症例数設定条件である閾値奏効率 35%を上回った。当該試験の奏効率は、本剤の承認時に承認申請資料に添付された海外第Ⅲ相試験 (J Clin Oncol 2004; 22: 23-30 及び J Clin Oncol 2000; 18: 2938-47) の結果 (45~50%) や当該試験計画時の海外臨床試験 (J Clin Oncol 2008; 26: 2013-9 及び J Clin Oncol 2008; 26: 3523-9) の結果 (38~52%) と大きな違いが見られなかった。また、副次評価項目である無増悪生存期間及び全生存期間においても、海外における一次治療の臨床試験 (J Clin Oncol 2008; 26: 2013-9 及び J Clin Oncol 2008; 26: 3523-9) の結果と比較して同等の結果が得られており、化学療法未治療の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する mFOLFOX6+BV の良好な有効性が示された。以上より、CR0801 試験を基に、本剤の有効性に係る新たな対応は不要と考えた。

4-2. 安全性

CR0801 試験には、70 例が登録され、未投与例 2 例を除いた 68 例を安全性解析対象として安全性の検討が行われた。なお、因果関係の評価は、本剤について行った。

副作用の発現率は、98.5% (67/68 例) であった。発現率が 10%以上の事象は、末梢神経症状 97.1% (66/68 例)、好中球数減少 85.3% (58/68 例)、悪心 77.9% (53/68 例)、白血球数減少 73.5% (50/68 例)、倦怠感 69.1% (47/68 例)、食欲不振 67.6% (46/68 例)、鼻出血 48.5% (33/68 例)、口内炎 47.1% (32/68 例)、AST 増加 41.2% (28/68 例)、嘔吐及び高血圧各 38.2% (26/68 例)、下痢 36.8% (25/68 例)、便秘 33.8% (23/68 例)、脱毛症、色素沈着及び ALT 増加各 32.4% (22/68 例)、発熱及びヘモグロビン減少各 26.5% (18/68 例)、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び味覚異常各 22.1% (15/68 例)、アレルギー反応及び尿蛋白増加各 20.6% (14/68 例)、ビリルビン増加及び ALP 増加各 19.1% (13/68 例)、そう痒症 16.2% (11/68 例)、蛋白尿 13.2% (9/68 例)、頭痛 11.8% (8/68 例)、血小板数減少、しゃっくり及び不眠症各 10.3% (7/68 例) であった。

重篤な副作用の発現率は、38.2% (26/68 例) であった。発現率が 3%以上の事象は、末梢神経症状 14.7% (10/68 例)、好中球数減少 7.4% (5/68 例)、悪心 5.9% (4/68 例)、嘔吐及び食欲不振各 4.4% (3/68 例) であった。本剤との因果関係が否定されない死亡例は認められなかった。

申請者は、CR0801 試験を基に、本剤の安全性について以下のとおり説明した。

CR0801 試験で認められた発現率が 10%以上の副作用及び 3%以上の重篤な副作用は、いずれも現行の添付文書に記載されているものであり、安全性上の新たな懸念は見出されなかった。以上より、CR0801 試験結果を基に、現時点で新たな注意喚起等の追加の安全対策を講じる必要性はないと考えた。

機構は、CR0801 試験結果に基づき、本剤の有効性及び安全性に関する申請者の説明を了承した。

5. 製造販売後臨床試験

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する FOLFOX4 療法の日本人での至適用法・用量の検討を目的とした安全性確認試験 (LOHP-P I/II-03 試験) が平成 17 年 4 月から平成 18 年 3 月までに 6 施設で実施された。目標症例数は 35 例以上と設定された。

5-1. 安全性

LOHP-P I/II-03 試験には、39 例が登録され、治験薬ではなく市販品が投与された 1 例を除

いた 38 例を安全性解析対象として安全性の検討が行われた。

安全性解析対象とした 38 例のうち、3 サイクル投与実施例は 34 例であり、減量も延期もせずに完遂した症例は 18 例であった。認められた Grade 3 以上の副作用のうち、発現率が 5%以上の事象は、好中球数減少 42.1% (16/38 例)、白血球数減少 21.1% (8/38 例)、悪心及び食欲不振各 5.3% (2/38 例) であった。末梢神経症状は 78.9% (30/38 例) に認められたが、Grade 3 以上は認められなかった。また、重篤な副作用及び治療関連死は認められなかった。

申請者は、LOHP-P I/II-03 試験を基に、本剤の安全性について以下のとおり説明した。

LOHP-P I/II-03 試験の結果、FOLFOX4 療法の用法・用量は、少なくとも 3 サイクルまでは、国内においても安全に使用できることを確認した。

機構は、LOHP-P I/II-03 試験結果に基づき、本剤の安全性に関する申請者の説明を了承した。

6. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構へ報告された重篤な副作用は、3,818 例 6,474 件（使用成績調査 1,962 例 3,570 件、ELP09SR130 調査 81 例 101 件、ELP09SR 調査 232 例 280 件、CR0801 試験 26 例 38 件、自発報告 1,517 例 2,485 件）であった。うち、使用上の注意から予測できない（以下、「未知の」）副作用は 349 例 427 件であった。また、死亡に至った副作用は 200 例 365 件であり、うち、未知の副作用は 80 例 103 件であった。死亡に至った未知の副作用のうち 3 件以上認められた事象は、肺炎 7 件、播種性血管内凝固症候群（以下、「DIC」）6 件、敗血症、心停止及び心肺停止各 5 件、死亡、肝不全及び急性呼吸窮迫症候群各 4 件、呼吸不全及び心不全各 3 件であった。

未知の重篤な副作用のうち、3 件以上集積された副作用は、消化管穿孔 43 件、肺炎 37 件、DIC 36 件、意識障害 28 件、脳梗塞 15 件、敗血症 14 件、心停止 12 件、心不全及び急性呼吸窮迫症候群各 10 件、胃潰瘍、脳出血及び痙攣各 9 件、肝不全及び膿瘍各 8 件、消化管出血及び狭心症各 7 件、突然死、呼吸不全および脳症各 6 件、気胸 5 件、食道炎、十二指腸潰瘍、壊死性筋膜炎及び腫瘍崩壊症候群各 4 件、ギラン・バレー症候群、胆管炎、好酸球性肺炎、胆嚢炎、全身状態低下、偽膜性腸炎及び重症型薬疹各 3 件であった。

再審査期間終了後から平成 29 年 10 月 11 日までに機構に報告された未知の重篤な副作用は 139 例 167 件であり、うち 3 件以上集積された副作用は、DIC 12 件、消化管穿孔 6 件、腫瘍崩壊症候群、肝性脳症、肺胞出血及び肝硬変各 4 件、消化管出血、胃出血及び急性心不全各 3 件であった。

なお、再審査期間中及び再審査期間終了後から平成 29 年 10 月 11 日までに感染症報告はなかった。

申請者は、上記の副作用報告について、以下のように説明している。

未知の重篤な副作用のうち、肺炎及び敗血症については、骨髄抑制による二次的な重症感染症である場合が多いこと、使用上の注意「重要な基本的注意」の項に「感染症の発現又は増悪に十分注意すること」と記載していることから、現時点では使用上の注意への追記は不要と判断した。DIC については、感染症に併発した場合等、本剤以外の要因が否定できない症例が多いため、現時点では使用上の注意への追記は不要と判断した。好酸球性肺炎については、当該事象が分類される間質性肺炎について既に使用上の注意「重大な副作用」の項で注意喚起していることから使用上の注意の改訂は不要と判断した。

その他の未知の重篤な副作用については、現在のところ本剤が直接引き起こしたと考えられる報告はなく、使用上の注意への追記は不要と判断したが、今後も注視し要因等を調査していく。

また、非重篤も含めて 6 件以上集積された未知の副作用のうち、脾腫については、原因は

本剤による肝類洞障害により門脈圧亢進が起こり、脾臓体積が増大、血小板減少が起こると報告されている。肝静脈閉塞症の発現に関しては、使用上の注意「重大な副作用」の項で注意喚起しているが、新たに肝類洞障害により門脈圧亢進が起こり、脾腫により血小板減少が起こることに関する注意を追記する必要があると判断し、平成 25 年 12 月に添付文書の改訂を行った。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

7. 相互作用

再審査期間中に機構に報告された相互作用に関する報告は 3 件（研究報告 2 件、定期的安全性最新報告（以下、「PSUR」）を情報源とする 1 件）であった。研究報告の 2 件は、XELOX にセツキシマブ（遺伝子組換え）を併用した際の下痢、悪心、嘔吐及び嗜眠の相対リスクの増大に関する報告、並びに FOLFOX と低用量ワルファリンを併用した際の INR の増大に関する報告であった。PSUR の 1 件は、外国症例で発症した左室不全及び脱髄性多発神経炎について、カペシタビンとの相互作用を疑う報告であった。

再審査期間終了後から平成 29 年 10 月 11 日までに機構に報告された相互作用に関する報告は、措置報告の 2 件であった。平成 27 年 9 月 25 日に Company Core Data Sheet（以下、「CCDS」）の「7 相互作用」の項の改訂が、平成 28 年 1 月 29 日に欧州製品概要（以下、「SmPC」）の「4.5 他の医薬品との相互作用およびその他の形式の相互作用」の項の改訂が報告された。報告の概要は、いずれも、「QT 間隔延長を引き起こすことが知られている他の医薬品とオキサリプラチンを併用する場合の注意」及び「横紋筋融解症との関連が知られている他の医薬品とオキサリプラチンを併用する場合の注意」であった。

申請者は、上記の相互作用に関する報告について、以下のように説明している。XELOX療法にセツキシマブ（遺伝子組換え）を併用した際の相互作用、及び本剤とカペシタビンとの相互作用を疑う報告については、添付文書の使用上の注意「相互作用」の項で既に注意喚起を行っている内容であり、現時点では添付文書の改訂等は不要と判断した。FOLFOX療法と低用量ワルファリンを併用した際の報告については、機序は不明であり、また、他に報告はなく情報が少ないことから、現時点では添付文書の改訂等は不要と判断し、引き続き同様の報告に注視し、更なる情報が収集された時点で改めて評価を行う。また、再審査期間終了後に報告した措置報告2件については、現時点では、他の医薬品と本剤との相互作用に関連する薬理作用及び副作用増強を示す情報が十分に収集できていないことから、当該報告を踏まえた新たな安全対策は不要と判断し、今後も国内発現状況に十分留意しながら継続的に安全性情報を収集し評価を行う。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

8. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、仏国にて 1996 年 4 月に承認されて以降、平成 29 年 10 月時点において、103 の国又は地域で承認されている。

再審査期間中に機構へ報告された外国措置報告は 7 件（製造・出荷の一時停止 1 件、自主回収 1 件、米国の添付文書改訂 3 件、SmPC 改訂 1 件及び臨床試験登録一時中断 1 件）であった。米国の添付文書改訂の内訳は、腎障害に係る注意喚起の追記に関する報告、呼吸器系障害及び視覚障害に係る注意喚起（「呼吸器系障害：肺線維症および他の間質性肺疾患」の後に「（時に致死性）」及び「視覚障害：視力低下、視野障害、視神経炎」の後に「および一過性視力消失（治療中止後に可逆的）」）の追記に関する報告並びに可逆性後白質脳症症候群

に係る注意喚起の追記に関する報告であった。SmPC改訂は、可逆性後白質脳症候群に係る注意喚起の追記に関する報告であった。

再審査期間終了後から平成29年10月11日までに報告された外国措置報告は8件であり、CCDS改訂4件、SmPC改訂3件、及び米国の添付文書改訂1件であった。

申請者は、上記の措置報告について、以下のように説明している。

再審査期間中に報告された措置報告のうち、製造・出荷の一時停止及び自主回収については、いずれもオキサリプラチンの製造工場の1つである製造所の製造品に関する措置であり、日本では当該製品は出荷・流通していないため、国内の措置はとられていない。

再審査期間中に報告された米国添付文書改訂又はSmPC改訂のうち、腎障害については、平成19年4月に添付文書を改訂し、「重大な副作用」の項で注意喚起を行っている。呼吸器系障害及び視覚障害については、国内における薬剤別の間質性肺炎等の発現状況を見ると、間質性肺炎発現症例中の間質性肺炎による死亡例の比率は低くないが、間質性肺炎等の発現率は、致死的な間質性肺炎等が発現する旨の記載のある他の抗悪性腫瘍剤に比較し高くはない。このことから致死的な間質性肺炎等が発現する旨の記載は行わないこととした。また、一過性視力喪失に関しては国内における報告例はないことから追記は行わず、同様な関連情報を収集し注視することとした。可逆性後白質脳症候群については、平成23年7月に添付文書を改訂し、「重大な副作用」の項で可逆性後白質脳症候群に係る注意喚起を行っている。

臨床試験登録一時中断については、外国臨床試験で原病以外の理由による死亡が報告されたことより登録が一時中断されたことから、使用上の注意等の記載を改訂する必要性を検討したが、当該試験と独立するData and Safety Monitoring Boardにより当該試験への登録の継続について問題ないと判断され新規症例登録が再開されたことから、添付文書改訂等の新たな対応はとらず、当該試験の情報に注視することとした。

また、再審査期間終了後から平成29年10月11日までに報告された措置報告については、CCDS改訂の内訳については、使用上の注意の項への「敗血症」及び「溶血性尿毒症候群」の追記等に関する報告、使用上の注意の項への「発熱性好中球減少」の追記等に関する報告、副作用の項への「DIC（致命的な転帰を含む）」の追記等に関する報告、並びに副作用の項への「低カルシウム血症」の追記に関する報告であった。SmPC改訂の内訳については、特別警告及び使用上の注意の項への重度かつ持続的な骨髄抑制のある患者に対する注意の追記等に関する報告、特別警告及び使用上の注意の項への発熱性好中球減少症（減量調整）の追記等に関する報告、並びに好ましくない作用の項への「低カルシウム血症」の追記等であった。米国の添付文書改訂の内訳については、用量調整に関する推奨の項等への「発熱性好中球減少症」に関する記載の追記等であった。申請者は、発熱性好中球減少症（減量調整）については、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項の減量基準に「発熱性好中球減少症」を追記し、その他については、添付文書において注意喚起済みか、国内での収集症例が少ないなどから、継続的に安全性情報を収集することとした。

以上の内容から、現時点で、当該報告に基づく新たな対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

9. 研究報告

再審査期間中に機構へ報告された研究報告は44件であり、安全性に影響を及ぼす背景因子に関する報告24件、本剤を術前化学療法として使用した際の安全性に関する報告7件、特別な背景を有する患者への投与に関する報告6件、二次癌に関する報告2件、相互作用に関する報告2件及びその他3件であった。

再審査期間終了後から平成29年10月11日までに報告された研究報告は17件であり、

いずれも安全性に関するもので有効性に関するものではなかった。

申請者は、再審査期間中に報告された上記の措置報告について、以下のように説明している。

安全性に影響を及ぼす背景因子に関する報告 24 件については、いずれの報告も検討対象症例は少なく、現時点では添付文書改訂等の新たな対応は必要ないと判断した。

本剤を術前化学療法として使用した際の安全性に関する報告 7 件については、肝臓における類洞拡張、類洞閉塞症候群、類洞閉塞あるいは類洞拡張の肉眼的所見、出血性小葉中心性壊死、複数の血管損傷病変の有意な増加等に関する報告であり、添付文書の重大な副作用の項に記載のある肝静脈閉塞症に関連する病理所見の可能性が考えられることから、現時点では添付文書改訂等の新たな対応は必要ないと判断した。

特別な背景を有する患者への投与に関する報告 6 件は、いずれの報告も検討対象症例は少なく、現時点では添付文書改訂等の新たな対応は必要ないと判断した。

二次癌に関する報告 2 件については、当該報告のみで確定的なことは言えず、現時点では、添付文書改訂等の新たな対応は必要ないと判断した。なお、本剤ががん原性を有する可能性があることは、添付文書の「その他の注意」の項に記載されている。

相互作用に関する報告 2 件については、いずれの報告も検討対象症例は少なく、現時点では添付文書改訂等の新たな対応は必要ないと判断した。

その他 3 件の報告については、肝類洞障害の結果として起こる門脈圧亢進症の代理マーカーとしての脾臓肥大に関する報告 1 件、肝毒性による脾腫のリスク因子としての APR スコアに関する報告 1 件、血小板減少と脾腫の相関に関する報告 1 件であったが、いずれの報告も検討対象症例は少なく、現時点では添付文書改訂等の新たな対応は必要ないと判断した。

また、再審査期間終了後から平成 29 年 10 月 11 日までに報告された研究報告については、検討対象症例が少ないなど、各研究結果のみでは確定的なことは言えないと考えられることから、現時点では新たな対応はとらないが、今後も同様の報告を注視する。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

10. 承認条件

本剤は、以下の承認条件が付された（「平成 17 年 1 月 11 日付け審査報告書 エルプラット注射用 100mg」参照）。

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

申請者は、承認条件①については、本調査を実施し、上記有害事象の重点調査を実施し、集計された結果を定期的に報告し、公表した。承認条件②については、LOHP-PI/II-03 試験を実施し、「結腸癌における術後補助化学療法」の効能・効果を追加する一変承認申請の際に、試験成績を評価資料として提出済みである（「平成 21 年 7 月 16 日付け審査報告書 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」参照）。

申請者は、これらの結果及び経緯から承認条件への対応はされていると説明した。
機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上