

薬事・食品衛生審議会  
医薬品第二部会  
議事次第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品サーバリックスの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品プレベナー水性懸濁皮下注の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 医薬品ラスリテック点滴静注用1.5mg及び同点滴静注用7.5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題4 医薬品オゼックス細粒小児用15%の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題5 医薬品ベネフィクス静注用250、同静注用500、同静注用1000及び同静注用2000の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題6 生物学的製剤基準の一部改正について

3. 報告事項

- 議題1 医薬品ゼローダ錠300並びにアバチン点滴静注用100mg/4mL及び同点滴静注用400mg/16mL並びにエルプラット注射用50mg、同注射用100mg、同点滴静注液50mg及び同点滴静注液100mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 希少疾病用医薬品の指定の解除について
- 議題3 医療用医薬品の承認条件の解除について

4 その他

- 議題1 バンコマイシン塩酸塩の錠剤について

5 閉会

平成 21 年 8 月 31 日医薬品第二部会審議品目・報告品目

販 売 名 ( 会 社 名 )	製造・輸 入・製販 別	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬
<審議品目>						
1 サーバリックス (グラクソ・スミスクライン(株))	製 販	承 認	<u>ヒトパピローマウイル ス16型及び18型ウイル ス様粒子(遺伝子組換え)</u>	ヒトパピローマウイルス(HPV) 16型及び18型に起因する子宮 頸癌(扁平上皮細胞癌、腺癌)及 びその前駆病変(子宮頸部上皮内 腫瘍(CIN)2及び3)の予防 を効能・効果とする新有効成分含 有医薬品  【優先審査】	8年	原体:劇薬 製剤:劇薬 (予定)
2 プレベナー水性懸濁皮下注 (ワイス(株))	製 販	承 認	<u>肺炎球菌莢膜ポリサ ッカライド (血清型4、6B、9V、 14、18C、19F及び23F )-CRM<sub>197</sub>結合体</u>	肺炎球菌(血清型4、6B、9V、 14、18C、19F及び23F) による侵襲性感染症の予防を効 能・効果とする新有効成分含有医 薬品  【優先審査】	8年	原体:劇薬 製剤:劇薬 (予定)
3 ラスリテック点滴静注用1.5mg 同 点滴静注用7.5mg (サノフィ・アベンティス(株))	製 販 製 販	承 認 承 認	<u>ラスプリカーゼ(遺伝子 組換え)</u>	がん化学療法に伴う高尿酸血症を 効能・効果とする新有効成分含有 医薬品	8年	原体:劇薬 製剤:劇薬 (予定)
4 オゼックス細粒小児用15% (富山化学工業(株))	製 販	承 認	<u>トスフロキサシントシ ル酸塩水和物</u>	トスフロキサシンに感性的肺炎球 菌(ペニシリン耐性肺炎球菌を含 む)、モラクセラ(ブランハメラ)・ カタラーリス、炭疽菌、コレラ菌、 インフルエンザ菌を適応菌種と し、肺炎、コレラ、中耳炎、炭疽 を適応症とする小児に係る効能・ 効果を追加とする新効能・新劑 型・新用量医薬品	4年	原体、製剤と もに毒薬、劇 薬に該当しな い (予定)
5 ベネフィクス静注用250 同 静注用500 同 静注用1000 同 静注用2000 (ワイス(株))	製 販 製 販 製 販 製 販	承 認 承 認 承 認 承 認	<u>ノナコグアルファ(遺伝 子組換え)</u>	血友病B(先天性血液凝固第IX因 子欠乏)患者における出血傾向の 抑制を効能・効果とする新有効成 分含有医薬品  【希少疾病用医薬品】	10年	原体、製剤と もに毒薬、劇 薬に該当しな い (予定)
<報告品目>						
6 ゼローダ錠300 (中外製薬(株))	製 販	一 変	カペシタビン	治癒切除不能な進行・再発の結 腸・直腸癌に対する他の抗癌剤と の併用療法(XELOX+BV療 法)の効能・効果および用法・用 量を追加とする新効能・新用量医 薬品	残 余 期 間 (平成23 年4月15 日まで)	原体:劇薬 製剤:劇薬 (指定済み)
アバスチン点滴静注用100mg/4mL 同 点滴静注用400mg/16mL (中外製薬(株))	製 販 製 販	一 変 一 変	<u>ベバシズマブ(遺伝子組 換え)</u>		残 余 期 間 (平成27 年4月17 日まで)	原体:劇薬 製剤:劇薬 (指定済み)
エルブラット注射用50mg 同 注射用100mg 同 点滴静注液50mg 同 点滴静注液100mg (株)ヤクルト本社)	製 販 製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変 一 変	オキサリプラチン		残 余 期 間 (平成25 年3月17 日まで)	原体:毒薬 製剤:毒薬 (指定済み)

1	販 売 名	ゼローダ錠 300																												
2	一 般 名	カペシタビン																												
3	申 請 者 名	中外製薬株式会社																												
4	成 分 ・ 分 量	1錠中にカペシタビン 300 mg を含有する。																												
5	用 法 ・ 用 量	<p>手術不能又は再発乳癌には A 法又は B 法を使用する。結腸癌における術後補助化学療法には B 法を使用し、<u>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で C 法を使用する。</u></p> <p>A 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、21 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体表面積</th> <th>1 回用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.31m<sup>2</sup>未満</td> <td>900 mg</td> </tr> <tr> <td>1.31m<sup>2</sup>以上 1.64m<sup>2</sup>未満</td> <td>1,200 mg</td> </tr> <tr> <td>1.64m<sup>2</sup>以上</td> <td>1,500 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>B 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体表面積</th> <th>1 回用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.33m<sup>2</sup>未満</td> <td>1,500 mg</td> </tr> <tr> <td>1.33m<sup>2</sup>以上 1.57m<sup>2</sup>未満</td> <td>1,800 mg</td> </tr> <tr> <td>1.57m<sup>2</sup>以上 1.81m<sup>2</sup>未満</td> <td>2,100 mg</td> </tr> <tr> <td>1.81m<sup>2</sup>以上</td> <td>2,400 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>C 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体表面積</th> <th>1 回用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.36m<sup>2</sup>未満</td> <td>1,200 mg</td> </tr> <tr> <td>1.36m<sup>2</sup>以上 1.66m<sup>2</sup>未満</td> <td>1,500 mg</td> </tr> <tr> <td>1.66m<sup>2</sup>以上 1.96m<sup>2</sup>未満</td> <td>1,800 mg</td> </tr> <tr> <td>1.96m<sup>2</sup>以上</td> <td>2,100 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>(下線部は今回追加, 変更)</p>	体表面積	1 回用量	1.31m <sup>2</sup> 未満	900 mg	1.31m <sup>2</sup> 以上 1.64m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg	1.64m <sup>2</sup> 以上	1,500 mg	体表面積	1 回用量	1.33m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg	1.33m <sup>2</sup> 以上 1.57m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg	1.57m <sup>2</sup> 以上 1.81m <sup>2</sup> 未満	2,100 mg	1.81m <sup>2</sup> 以上	2,400 mg	体表面積	1 回用量	1.36m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg	1.36m <sup>2</sup> 以上 1.66m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg	1.66m <sup>2</sup> 以上 1.96m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg	1.96m <sup>2</sup> 以上	2,100 mg
体表面積	1 回用量																													
1.31m <sup>2</sup> 未満	900 mg																													
1.31m <sup>2</sup> 以上 1.64m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg																													
1.64m <sup>2</sup> 以上	1,500 mg																													
体表面積	1 回用量																													
1.33m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg																													
1.33m <sup>2</sup> 以上 1.57m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg																													
1.57m <sup>2</sup> 以上 1.81m <sup>2</sup> 未満	2,100 mg																													
1.81m <sup>2</sup> 以上	2,400 mg																													
体表面積	1 回用量																													
1.36m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg																													
1.36m <sup>2</sup> 以上 1.66m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg																													
1.66m <sup>2</sup> 以上 1.96m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg																													
1.96m <sup>2</sup> 以上	2,100 mg																													
6	効 能 ・ 効 果	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 手術不能又は再発乳癌</li> <li>○ 結腸癌における術後補助化学療法</li> <li>○ <u>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</u></li> </ul> <p>(下線部は今回追加)</p>																												

## 添付文書 (案)

規制区分：劇薬
処方せん医薬品 <sup>(注1)</sup>
貯法：室温保存、吸湿注意
使用期限：3年（外箱に表示の使用期限内に使用すること）

抗悪性腫瘍剤  
**ゼロダ錠300**  
**XELODA**  
 カベシタピン錠

日本標準商品分類番号  
874223

承認番号	21500AMZ00400
薬価収載	2003年6月
販売開始	2003年6月
効能追加	2007年12月



ロシュグループ

## 【警告】

- 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと（「相互作用」の項参照）。
- 本剤とワルファリンカリウムとの併用により、血液凝固能検査値異常、出血が発現し死亡に至った例も報告されている。これらの副作用は、本剤とワルファリンカリウムの併用開始数日後から本剤投与中止後1ヶ月以内の期間に発現しているため、併用する場合には血液凝固能検査を定期的に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと（「相互作用」、「薬物動態」の項参照）。

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 本剤の成分又はフルオロウラルシルに対し過敏症の既往歴のある患者
- テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者（「相互作用」の項参照）
- 重篤な腎障害のある患者（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

## 【組成・性状】

販売名	ゼロダ錠300	
成分 (1錠中)	有効成分・含有量	カベシタピン 300mg
	添加物	無水乳糖、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、酸化チタン
色・剤形	白色フィルムコート錠	
識別コード	NR450	
外形	平面	側面
長さ	径	約 13.4mm
短径	径	約 7.1mm
厚さ	径	約 4.8mm
平均重量	径	約 385mg

注1) 注意・医師等の処方せんにより使用すること

## 【効能・効果】

- 手術不能又は再発乳癌
- 結腸癌における術後補助化学療法
- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

## &lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;

- 手術不能又は再発乳癌に対して
  - 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
  - 単剤投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を増悪若しくは再発例に限る。
  - 併用療法に関して、初回化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 結腸癌における術後補助化学療法に対して
 

Dukes C 以外の結腸癌における術後補助化学療法での、本剤の有効性及び安全性は確立していない。また、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（【臨床成績】の項参照）。

## 【用法・用量】

手術不能又は再発乳癌には A 法又は B 法を使用する。結腸癌における術後補助化学療法には B 法を使用し、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で C 法を使用する。

A 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、21 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。

体表面積	1 回用量
1.31m <sup>2</sup> 未満	900 mg
1.31m <sup>2</sup> 以上 1.64m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg
1.64m <sup>2</sup> 以上	1,500 mg

B 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コース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。

体表面積	1 回用量
1.33m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg
1.33m <sup>2</sup> 以上 1.57m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg
1.57m <sup>2</sup> 以上 1.81m <sup>2</sup> 未満	2,100 mg
1.81m <sup>2</sup> 以上	2,400 mg

C 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コース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。

体表面積	1 回用量
1.36m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg
1.36m <sup>2</sup> 以上 1.66m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg
1.66m <sup>2</sup> 以上 1.96m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg
1.96m <sup>2</sup> 以上	2,100 mg

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. B 法について

(1) B 法において副作用が発現した場合には、以下の規定を参考にして休薬・減量を行うこと。

休薬・減量の規定

NCIによる毒性のGrade判定 <sup>注1)</sup>	治療期間中の処置	治療再開時の投与量
Grade1	休薬・減量不要	減量不要
Grade2 初回発現 2回目発現 3回目発現 4回目発現	Grade0-1に軽快するまで休薬 Grade0-1に軽快するまで休薬 Grade0-1に軽快するまで休薬 投与中止・再投与不可	減量不要 減量段階1 減量段階2 —
Grade3 初回発現 2回目発現 3回目発現	Grade0-1に軽快するまで休薬 Grade0-1に軽快するまで休薬 投与中止・再投与不可	減量段階1 減量段階2 —
Grade4 初回発現	投与中止・再投与不可 あるいは治療継続が患者にとって望ましいと判定された場合は、Grade0-1に軽快するまで投与中断	減量段階2

上記の休薬・減量の規定に応じて減量を行う際、次の用量を参考にすること。

減量時の投与量

体表面積	1回用量	
	減量段階1	減量段階2
1.13m <sup>2</sup> 未満	900 mg	600 mg
1.13m <sup>2</sup> 以上1.21m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg	
1.21m <sup>2</sup> 以上1.45m <sup>2</sup> 未満		1,500 mg
1.45m <sup>2</sup> 以上1.69m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg	
1.69m <sup>2</sup> 以上1.77m <sup>2</sup> 未満		
1.77m <sup>2</sup> 以上		

(2) 一旦減量した後は増量は行わないこと。

(3) 結腸癌における術後補助化学療法に関しては、投与期間が 8 コースを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない。

2. C 法について

(1) C 法において副作用が発現した場合には、休薬・減量を行うこと。休薬・減量の規定は B 法の規定を参考にし、減量を行う際は次の用量を参考にすること。

減量時の投与量

体表面積	1回用量	
	減量段階1	減量段階2
1.41m <sup>2</sup> 未満	900 mg	600 mg
1.41m <sup>2</sup> 以上1.51m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg	
1.51m <sup>2</sup> 以上1.81m <sup>2</sup> 未満		1,500 mg
1.81m <sup>2</sup> 以上2.11m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg	
2.11m <sup>2</sup> 以上		

(2) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌において、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。

(3) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対して、本剤を含むがん化学療法を実施する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

注2) B 法による国内臨床試験においては NCI-CTC (Ver. 2.0) により Grade を判定した。手足症候群は以下の判定基準に従った。また、C 法による国内臨床試験においては手足症候群も含めて NCI-CTCAE (Ver. 3.0) により Grade を判定した。

手足症候群の判定基準

Grade	臨床領域	機能領域
1	しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ感、チクチク感、無痛性腫脹、無痛性紅斑	日常生活に制限を受けることはな
2	腫脹を伴う有痛性皮膚紅斑	日常生活に制限を受ける症状
3	湿性潰瘍、潰瘍、水疱、強い痛み	日常生活を遂行できない症状

該当する症状の Grade が両基準（臨床領域、機能領域）で一致しない場合は、より適切と判断できる Grade を採用する

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎障害のある患者[副作用が重症化又は発現率が上昇するおそれがある(「重要な基本的注意」、【薬物動態】の項参照)。]
- (2) 肝障害のある患者
- (3) 冠動脈疾患の既往歴のある患者[心障害があらわれるおそれがある。]
- (4) 骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増強するおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- (5) 消化管潰瘍又は出血のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本剤の投与を行う場合は、少なくとも 7 日以上の間隔をあけること(「相互作用」の項参照)。
- (2) 本剤投与中は定期的(特に投与初期は頻回)に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (3) 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
- (4) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性別に対する影響を考慮すること。

3. 相互作用

本剤が肝チトクローム P450(CYP2C9)の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下する可能性があるため、CYP2C9 で代謝を受ける薬剤と併用する場合に併用薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (ティーエスワン)	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるため、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後 7 日以内は本剤を投与しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム	併用開始数日後から本剤投与中止後 1 ヶ月以内の期間に血液凝固能検査値異常、出血の発現が報告されている。定期的に血液凝固能検査(プロトロンビン時間、INR 等)を行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。	本剤が肝チトクローム P450(CYP2C9)の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下している可能性が考えられている。
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が上昇したとの報告があるため、フェニトインの血中濃度の変化に注意すること。	本剤が肝チトクローム P450(CYP2C9)の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下している可能性が考えられている。

4. 副作用

＜単剤療法における副作用発現状況の概要＞

承認時迄の調査 298 例において、副作用は 277 例(93.0%)に認められた。主な副作用は、手足症候群 176 例(59.1%)、悪心 99 例(33.2%)、食欲不振 91 例(30.5%)、赤血球数減少 78 例(26.2%)、下痢 76 例

(25.5%)、白血球数減少 74 例(24.8%)、血中ビリルビン増加 72 例(24.2%)、口内炎 67 例(22.5%)、リンパ球数減少 64 例(21.5%)等であった。(効能・効果、用法・用量追加を含む承認時)

＜他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における副作用発現状況の概要＞承認時迄の調査 64 例<sup>注5)</sup>において、副作用は 64 例(100%)に認められた。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパシー 60 例(93.8%)、食欲不振 57 例(89.1%)、疲労 52 例(81.3%)、悪心 49 例(76.6%)、手足症候群 49 例(76.6%)、色素沈着障害 38 例(59.4%)、下痢 36 例(56.3%)、口内炎 35 例(54.7%)、好中球数減少 33 例(51.6%)等であった。(効能・効果、用法・用量追加時)

注3) XELOX療法(本剤とオキサリプラチン併用) 6例と XELOX+BV療法(XELOX療法とベパシズマブ併用) 58例を集計した。

(1) 重大な副作用

- 1) 脱水症状(頻度不明<sup>注5)</sup>)：激しい下痢(初期症状：腹痛、頻回の軟便等)があらわれ脱水症状まで至ることがあるので観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し補液、電解質投与等の適切な処置を行うこと。
- 2) 手足症候群(Hand-foot syndrome)(頻度不明<sup>注5)</sup>)：手掌及び足底に湿性落屑、皮膚潰瘍、水疱、疼痛、知覚不全、有痛性紅斑、腫脹等の手足症候群があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 3) 心障害(頻度不明<sup>注5)</sup>)：心筋梗塞、狭心症、律動異常、心停止、心不全、突然死、心電図異常(心房性不整脈、心房細動、心室性期外収縮等)等の心障害があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 4) 肝障害、黄疸(頻度不明<sup>注5)</sup>)：肝機能検査値異常、黄疸を伴う肝障害があらわれ、肝不全に至った症例も報告されているので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、肝機能検査値異常を伴わない黄疸があらわれることが報告されている。
- 5) 腎障害(頻度不明<sup>注5)</sup>)：腎機能検査値異常を伴う腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 骨髄抑制(頻度不明<sup>注5)</sup>)：汎血球減少、顆粒球減少等の骨髄抑制が、また、骨髄抑制の持続により易感染症、敗血症等があらわれることがあるので定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 7) 口内炎(頻度不明<sup>注5)</sup>)：口内炎(粘膜炎、粘膜潰瘍、口腔内潰瘍等)があらわれることがあるので観察を十分に行い、有痛性の紅斑、口内潰瘍、舌潰瘍等が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 8) 間質性肺炎(頻度不明<sup>注5)</sup>)：間質性肺炎(初期症状：咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、胸部 X線等の検査を行い、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

注4) 国外の臨床試験又は自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

(2) 重大な副作用(類薬)(頻度不明)

類似化合物(ドキシフルリジン等)で次のような副作用が報告されている。

- 1) 重篤な腸炎：出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等(初期症状：腹痛、頻回の軟便、下痢等)があらわれることがあるので観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 重篤な精神神経系障害(白質脳症等)：健忘、歩行障害、知覚障害、錐体外路症状、口のもつれ、舌のもつれ、意識障害、麻痺、

尿失禁、指耐力低下、構音障害等があらわれることがある。また、上記の症状が白質脳症等の初期症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

- 3) 溶血性貧血：溶血性貧血があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。

1) 単剤療法における報告

	頻度不明 <sup>注5)</sup>	10%以上 <sup>注5)</sup>	10%未満 <sup>注5)</sup>
精神神経系	嗜眠、錯乱、脳症、失調、構音障害、平衡障害、協調運動異常、不眠症、うつ病、錯覚		味覚異常、頭痛、浮動性めまい
消化器	消化不良、鼓腸、食道炎、十二指腸炎、大腸炎、胃腸出血、胃炎、口内乾燥、軟便、口渇、胃不快感	悪心(33.2%)、食欲不振(30.5%)、嘔吐	便秘、腹痛、上腹部痛、口唇炎
循環器	胸痛、下肢浮腫、心筋症、心筋虚血、頻脈		
呼吸器	呼吸困難		咳嗽
血液	貧血	赤血球数減少(26.2%)、白血球数減少(24.8%)、リンパ球数減少(21.5%)、ヘモグロビン減少	ヘマトクリット減少、血小板数減少、単球数増加、プロトロンビン時間延長、好中球数減少
皮膚	爪の異常(爪甲離床症、脆弱爪、爪変色、爪ジストロフィー等)、紅斑性皮疹、皮膚亀裂、光線過敏、放射線照射リコール症候群、皮膚乾燥、剥脱性皮膚炎、皮膚落屑、そう痒症、皮膚炎	色素沈着障害	発疹、脱毛症
眼	眼障害(結膜炎、角膜炎、眼刺激等)、流涙増加		
肝臓・腎臓	肝機能異常、血中クレアチニン増加	血中ビリルビン増加(24.2%)、AST(GOT)増加、LDH増加、ALT(GPT)増加、Al-P増加	尿沈渣陽性、蛋白尿、BUN増加、尿中ブドウ糖陽性
その他	無力症、脱力、四肢痛、電解質異常、胸痛、筋痛	倦怠感、体重減少、発熱、血中ブドウ糖増加	鼻咽頭炎、体重増加、疲労、背部痛、血中アルブミン減少、関節痛、血圧上昇

注5) A法若しくはB法で実施した国内臨床試験の集計

2) 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における報告

	頻度不明 <sup>注5)</sup>	10%以上 <sup>注5)</sup>	10%未満 <sup>注5)</sup>
精神神経系	不眠症、錯覚、異常感覚、嗜眠、感覚鈍麻	神経毒性(末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー等)(93.8%)、味覚異常(39.1%)、神経痛(34.4%)、頭痛	浮動性めまい
消化器	消化不良	食欲不振(89.1%)、悪心(76.6%)、嘔吐(42.2%)、便秘、腹痛、歯肉炎	口唇炎、胃不快感、下腹部痛、歯周病、歯痛、歯肉出血、上腹部痛、歯齦
呼吸器	呼吸困難	鼻出血(37.5%)、しやっこり	鼻漏、発声障害、鼻粘膜障害

血液		好中球数減少 (51.6%)、血小板数減少、白血球数減少	ヘモグロビン減少
皮膚	皮膚乾燥	色素沈着障害 (59.4%)、発疹	爪の障害、脱毛症、爪囲炎、毒麻疹
肝臓・腎臓		蛋白尿、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、血中ビリルビン増加	血尿、膀胱炎
その他	四肢痛、無力症、温度変化不耐症、低カリウム血症、頸痛	疲労(81.3%)、注射部位反応(疼痛等)、高血圧、発熱、上気道感染(鼻咽頭炎等)、薬物過敏症	背部痛、倦怠感、体重減少、胸部不快感、潮紅、殿部痛

注6) C法で実施した国内臨床試験(XELOX療法6例とXELOX+BV療法58例)の集計

### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[特に80歳以上の高齢者において、重症の下痢、嘔気、嘔吐等の発現率が上昇したとの報告がある。]

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 動物実験で胚致死作用及び催奇形作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[マウスにおいて、早期胚死亡、脳室拡張、骨格変異の増加、化骨遅延(198mg/kg/日以上 反復投与)、サルにおいて、流産、胚死亡(90mg/kg/日以上 反復投与)が報告されている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。[動物実験(マウス)において、乳汁への移行(198mg/kg 単回投与)が報告されている。]

### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

### 8. 過量投与

本剤の過量投与により、嘔気、嘔吐、下痢、粘膜炎、消化管刺激・出血、骨髄抑制等があらわれることがある。このような場合には、症状に応じて一般的な対症療法を行うこと。

### 9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

### 10. その他の注意

- (1) フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用(口内炎、下痢、血液障害、神経障害等)が発現するとの報告がある。
- (2) 外国において、肺塞栓が発現したとの報告がある。

## 【薬物動態】

### 1. 吸収

#### (1) A法で投与した場合の血中濃度<sup>1)</sup>

固形癌患者12名にカベシタピン829mg/m<sup>2</sup>を、食後に単回経口投与したとき、カベシタピン、5'-DFCR、5'-DFUR及び5-FUは、投与後1.1~1.3時間でC<sub>max</sub>に到達し、半減期0.4~0.8時間で減少した。5-FUのAUCは、5'-DFURの約1/20であった。

A法で投与した場合の薬物動態パラメータの比較(n=12)

化合物	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
カベシタピン	1.1±0.7	4.85±3.74	4.77±2.51	0.42±0.70
5'-DFCR	1.3±0.7	5.35±3.04	9.63±4.25	0.79±0.19
5'-DFUR	1.3±0.7	4.33±2.09	6.96±1.66	0.67±0.11
5-FU	1.3±0.7	0.25±0.18	0.39±0.20	0.69±0.17

mean±SD

また固形癌患者16名に251~1,255mg/m<sup>2</sup>の投与量で、カベシタピン及び各代謝物のC<sub>max</sub>、AUCは投与量に比例して増加し、初回投与後のカベシタピン及び各代謝物の体内動態は線形性を示すことが示唆された。

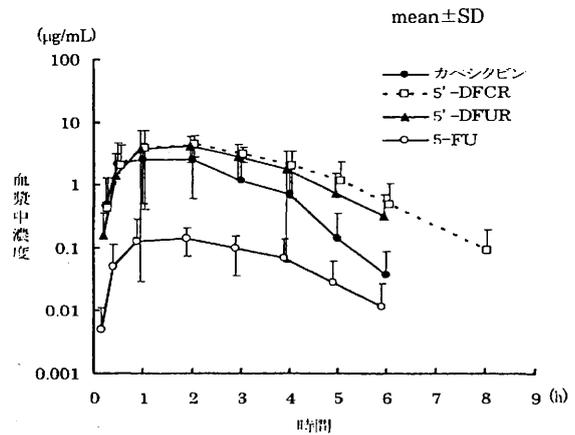
注7) 承認された用法・用量は体表面積にあわせてA法では1回900~1,500mgを、B法では1回1,500~2,400mgを、C法では1回1,200~2,100mgを1日2回である。

#### (2) B法で投与した場合の血中濃度<sup>2)</sup>

結腸・直腸癌患者20名にカベシタピン1,250mg/m<sup>2</sup>を、食後1日2回連日経口投与したときの投与1日目<sup>3)</sup>のカベシタピン、5'-DFCR、5'-DFUR及び5-FUの血漿中濃度は、投与後1.7~2.3時間でC<sub>max</sub>に到達し、半減期0.55~0.81時間で減少した。投与1日目の5-FUのAUCは、5'-DFURの約1/30であった。投与14日目の薬物動態パラメータは5-FUを除き、初回投与後の値とほぼ同様であった。

注8) 投与1日目は1,250mg/m<sup>2</sup>を朝食後に1日1回経口投与した。

図 カベシタピン1,250mg/m<sup>2</sup> 経口投与1日目の血漿中濃度推移(n=20)



B法で投与した場合の薬物動態パラメータの比較

化合物	C <sub>max</sub> (µg/mL)		AUC <sub>0-11</sub> (µg·h/mL)		n	
	1日目	14日目	1日目	14日目	1日目	14日目
カベシタピン	4.80±1.75	4.19±2.55	6.91±2.40	6.11±1.92	20	19
5'-DFCR	5.95±2.50	5.20±1.90	15.1±1.31	14.1±4.58	20	19
5'-DFUR	6.02±2.49	6.59±2.83	12.8±3.74	13.0±3.31	20	19
5-FU	0.22±0.12	0.38±0.21	0.15±0.18	0.71±0.23	20	19

mean±SD

#### (3) 腎機能障害を伴う固形癌患者の薬物動態(外国人における成績)<sup>4)</sup>

固形癌患者27名の腎機能をクレアチニン・クリアランスによって、正常(>80mL/分)、腎機能障害軽度(51~80mL/分)、中等度(30~50mL/分)及び高度(<30mL/分)に分類し、カベシタピン1,255mg/m<sup>2</sup>を経口投与した際のカベシタピンとその代謝物のAUCは以下のとおりであった。

腎機能障害度別のカベシタピン及び代謝物のAUC(µg·h/mL)

化合物	クレアチニン・クリアランス(mL/分)			
	>80 n=6	51-80 n=8	30-50 n=6	<30 n=4
カベシタピン	6.24±2.06	5.98±3.06	7.88±4.32	7.79±4.43
5'-DFCR	11.6±4.12	12.4±2.25	13.5±7.18	12.0±2.09
5'-DFUR	13.7±2.62	13.8±3.57	19.4±7.16	23.4±5.38
5-FU	0.87±0.45	0.57±0.17	0.78±0.27	1.07±0.43
FBAL	39.6±14.6	42.6±12.8	73.5±28.2	142±53.2

mean±SD

### 2. 分布(参考 動物実験の結果)

#### (1) 組織内移行性

マウス及びサルに<sup>14</sup>C標識カベシタピンをそれぞれ198mg/kg及び

54mg/kgの用量で単回経口投与したとき、放射能は速やかに吸収された後、体内に広く分布したが、投与後24時間までにそのほとんどが体内より消失した。本薬の吸収、代謝、排泄に關する消化管、肝臓、腎臓における放射能は高かったが、放射能の脳への移行は低かった。<sup>13)</sup> 妊娠マウスに<sup>14</sup>C 標識カベシタピン(198mg/kg)を単回経口投与したとき、放射能の胎児への移行が認められた。<sup>14)</sup>

## (2) 腫瘍選択的 5-FU の生成<sup>15)</sup>

ヒト結腸癌 HCT116、CXF280 及び COLO205 株(カベシタピン感受性)担癌ヌードマウスに本薬(経口投与)、ドキシフルリジン(5'-DFUR、経口投与)及び5-FU(腹腔内投与)を等毒性用量(長期投与時の最大耐量)投与し、経時的に腫瘍組織、筋肉及び血漿中の5-FU量を測定した。本薬投与マウスで腫瘍組織に選択的に高濃度の5-FUが検出された。腫瘍組織5-FU AUCは筋肉及び血漿中の5-FU AUCに比べ本薬投与でそれぞれ22倍及び114~209倍、5'-DFUR投与でそれぞれ6倍及び21~34倍高い値を示した。一方、5-FU投与では、5-FUは腫瘍組織ばかりでなく筋肉及び血漿中にも同様に分布した。本薬投与マウスの腫瘍組織5-FU AUCは5'-DFUR及び5-FU投与マウス腫瘍組織5-FU AUCに比べ、それぞれ3.6~4.3倍及び16~35倍高い値を示した。

## 3. 代謝<sup>16)</sup>

カベシタピンはカルボキシルエステラーゼにより5'-DFURに代謝され、さらにシチジンデアミナーゼにより5'-DFURへ変換される。5'-DFURはピリミジンスクレオシドホスホリラーゼ(PyNPase)(ヒトの場合チミジンホスホリラーゼ、げっ歯類の場合ウリジンホスホリラーゼが関与)により5-FUに変換される。

## 4. 排泄

結腸・直腸癌患者20名にカベシタピン1,250mg/m<sup>2</sup>を経口投与したとき、投与後24時間までに投与量の69~80%に相当する量が尿中へ排泄された。このうち未変化体の尿中排泄率は約3%と低値を示し、FBALは約50%を示した。<sup>2)</sup>

## (外国人における成績)<sup>17)</sup>

固形癌患者6名に<sup>14</sup>Cで標識したカベシタピン水溶液2,000mgを食後単回経口投与したとき、7日目までの尿中累積排泄率は投与量の96%に相当し、投与量のほとんどが尿中に排泄された。尿中排泄は、大部分(平均84%)が投与後12時間以内に排泄され、約144時間で完了した。尿中で認められたカベシタピンの代謝物は5'-DFUR、5'-DFUR、5-FU、FUH<sub>2</sub>、FUPA及びFBALであり、また血漿中に認められた代謝物は5'-DFUR、5'-DFUR、5-FU、FUH<sub>2</sub>及びFBALであった。血漿中及び尿中における総放射能と各化合物の合計がほぼ同様であったことから、血漿中及び尿中に未知代謝物が存在する可能性は低いことが示唆された。

## 5. 相互作用

ヒト肝ミクロソーム画分を用いてカベシタピン、5'-DFUR、5'-DFUR、5-FU及びFBALの薬物代謝酵素系(CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4)への影響を*in vitro*で検討した。その結果、カベシタピンは日本人において推定される血中非結合型薬物濃度(約0.007mM、2.5μg/mL)の14倍に相当する濃度(0.1mM、約36μg/mL)では阻害は認められなかったが、280倍に相当する高濃度(2mM、約700μg/mL)においてCYP2C9、CYP2E1を50%近く阻害した。一方、代謝物については薬物代謝酵素系への直接的な阻害は認められなかった。<sup>18,19)</sup>

## (1) ワルファリン(外国人における成績)<sup>20)</sup>

固形癌患者4名にカベシタピン2,500mg/m<sup>2</sup>/日を食後1日2回、2週間経口投与、1週間休薬を1コースとした間欠投与を3コース行う前後でそれぞれワルファリンナトリウム20mgを経口投与した。カベシタピン投与前と比較して投与後におけるS-ワルファリン(光学異性体のS体)のAUCは57%、INRは91%増加した。

## (2) 制酸剤との相互作用(外国人における成績)<sup>21)</sup>

固形癌患者12名にカベシタピン1,250mg/m<sup>2</sup>を食後水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウムを含む制酸剤と併用投与したとき、カベシタピン及び5'-DFURのC<sub>max</sub>は単独投与時と比較して約20%上昇したものの、その他の代謝物に影響は認められなかった。

## 【臨床成績】

### 1. A法における臨床成績

- (1) 進行・再発乳癌を対象とした前期第2相臨床試験<sup>14)</sup>  
前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌患者22例に対する奏効率は45.5%(10/22)であった。
- (2) 進行・再発乳癌を対象とした後期第2相臨床試験<sup>15)</sup>  
前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌患者46例に対する奏効率は28.3%(13/46)であった。
- (3) ドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした後期第2相臨床試験<sup>16)</sup>  
ドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者55例に対する奏効率は20.0%(11/55)であった。

### 2. B法における臨床成績

#### (日本人における成績)

- (1) タキサキセル無効の乳癌を対象とした第2相臨床試験<sup>17)</sup>  
パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者32例に対する奏効率は21.9%(7/32)であった。

#### (外国人における成績)

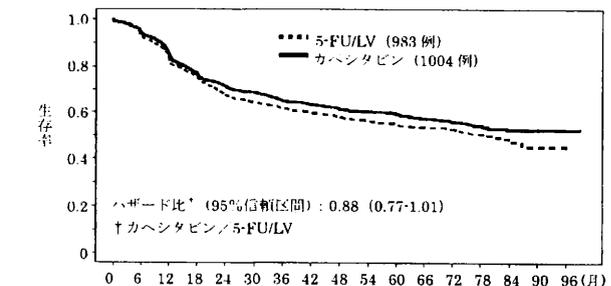
- (1) パクリタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした第2相臨床試験<sup>18)</sup>  
パクリタキセル無効の進行・再発乳癌患者135例に対する奏効率は20.0%(27/135)であった。
- (2) パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした第2相臨床試験<sup>19)</sup>  
パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者69例に対する奏効率は24.6%(17/69)であった。

### (3) Dukes Cの結腸癌を対象とした術後補助化学療法の第3相臨床試験<sup>20,21)</sup>

外科的切除が実施されたDukes Cの結腸癌患者(1,987例)を対象に、フルオロウラシル・ホリナート療法(5-FU/LV療法、Mayoレジメン<sup>22)</sup>)又は本剤を単独投与する第3相臨床試験を実施した。その結果、無病生存期間、無再発生存期間、全生存期間において、本剤の5-FU/LV療法に対する非劣性が確認された。

**注9)** 本試験における5-FU/LV療法は国内で承認されているレボホリナート・フルオロウラシル療法及びレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法の用法・用量とは異なる。

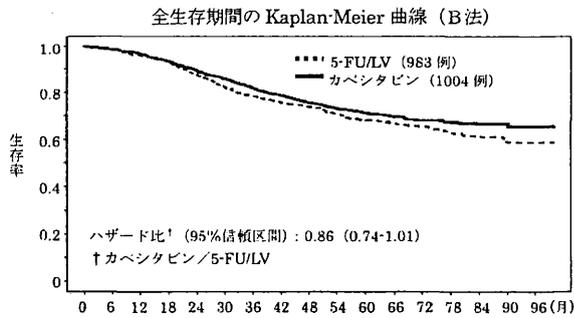
無病生存期間のKaplan-Meier曲線 (B法)



<リスク数>

5-FU/LV	983	902	801	720	640	596	562	522	492	453	378	301	227	136	73	10	2	
カベシタピン	1004	928	836	748	696	658	609	574	532	497	432	374	328	228	137	66	8	3

カットオフ日: 2007年6月4日



<リスク数>  
 5-FU/LV 983 964 934 903 850 795 753 724 700 659 614 550 417 258 165 46 26  
 カベシタピン 1004 983 964 929 888 849 808 769 735 702 665 581 434 280 174 55 36  
 カットオフ日 : 2007年6月4日

### 3. C法における臨床成績

#### (日本人における成績)

##### (1) 進行・転移性結腸・直腸癌を対象とした第1/2相臨床試験<sup>23)</sup>

進行・転移性結腸・直腸癌患者に対する XELOX 療法 (本剤とオキサリプラチン併用) の奏効率は 66.7% (4/6) であり、XELOX+BV 療法 (XELOX 療法とベバシズマブ併用) の奏効率は 71.9% (41/57) であった。また、XELOX+BV 療法の無増悪生存期間 (PFS) の中央値は 336.0 日 (95%信頼区間 : 293-380 日) であった。

#### (外国人における成績)

##### (1) 転移性結腸・直腸癌を対象とした第3相臨床試験<sup>24)</sup>

転移性結腸・直腸癌患者 2,035 例を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナート療法 (FOLFOX4 療法)、FOLFOX4 療法+プラセボ (P)、FOLFOX4 +ベバシズマブ (BV) 療法、XELOX 療法、XELOX 療法+P、XELOX +BV 療法を行う第3相臨床試験を実施した。無増悪生存期間 (PFS) を主要評価項目、全生存期間 (OS) を副次的評価項目とした。その結果、FOLFOX4 療法に対する XELOX 療法の非劣性が主要解析及び副次的解析で認められた。

#### FOLFOX4 療法に対する XELOX 療法の非劣性解析結果

主要解析			
評価項目 <sup>注10)</sup>	FOLFOX4/FOLFOX4+P/FOLFOX4+BV (N=937)	XELOX/XELOX+P/XELOX+BV (N=967)	ハザード比 (97.5%CI)
	中央値 (日)	中央値 (日)	
PFS	259.0	241.0	1.05 (0.94; 1.18)
OS	594.0 <sup>注11)</sup>	600.0	1.00 (0.88; 1.13)

副次的解析			
評価項目 <sup>注10)</sup>	FOLFOX4/FOLFOX4+P (N=620)	XELOX/XELOX+P (N=630)	ハザード比 (97.5%CI)
	中央値 (日)	中央値 (日)	
PFS	211.0	220.0	1.06 (0.92; 1.22)
OS	565.0 <sup>注12)</sup>	572.0	1.01 (0.87; 1.17)

注 10) PFS カットオフ日 : 2006年1月31日, OS カットオフ日 : 2007年1月31日

注 11) 解析対象集団の例数は 939 例

注 12) 解析対象集団の例数は 622 例

また、化学療法 (FOLFOX4+P/XELOX+P) に対する化学療法+BV 療法の優越性が主要解析で認められ、XELOX 療法に対する XELOX +BV 療法の優越性が副次的解析で認められた。

#### 化学療法に対する化学療法+BV 療法及び XELOX 療法に対する XELOX+BV 療法の優越性解析結果

主要解析			
評価項目 <sup>注10)</sup>	FOLFOX4+P/XELOX+P (N=701)	FOLFOX4+BV/XELOX+BV (N=699)	ハザード比 P値
	中央値 (日)	中央値 (日)	
PFS	244.0	285.0	0.83 P=0.0023
OS	606.0	646.0	0.89 P=0.0769

副次的解析			
評価項目 <sup>注10)</sup>	XELOX+P (N=350)	XELOX+BV (N=350)	ハザード比 P値
	中央値 (日)	中央値 (日)	
PFS	225.0	282.0	0.77 P=0.0026
OS	584.0	650.0	0.84 P=0.0698

#### (2) イリノテカン・フルオロウラシル・ホリナート療法の治療歴がある転移性結腸・直腸癌を対象とした第3相臨床試験<sup>24)</sup>

イリノテカン・フルオロウラシル・ホリナート療法の治療歴がある転移性結腸・直腸癌患者 627 例を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナート療法 (FOLFOX4 療法) と XELOX 療法を比較する第3相臨床試験を実施した。無増悪生存期間 (PFS) を主要評価項目、全生存期間 (OS) を副次的評価項目とした。その結果、FOLFOX4 療法に対する XELOX 療法の非劣性が認められた。

#### FOLFOX4 療法に対する XELOX 療法の非劣性解析結果

評価項目 <sup>注10)</sup>	FOLFOX4 (N=252)	XELOX (N=251)	ハザード比 (95%CI)
	中央値 (日)	中央値 (日)	
PFS	168.0	154.0	1.03 (0.87; 1.24)
OS	102.0	393.0 <sup>注13)</sup>	1.05 (0.88; 1.27)

注 13) PFS カットオフ日 : 2006年8月31日, OS カットオフ日 : 2007年2月28日

注 14) 解析対象集団の例数は 252 例

### 【薬効薬理】

#### 1. 抗腫瘍効果<sup>25)26)</sup>

可移植性ヒト乳癌 (ZR-75-1, MCF-7, MAXF401, MX-1) 及びヒト結腸癌 (CXF280, HCT116, LoVo, COLO205) 担癌ヌードマウスに対して抗腫瘍効果が認められた。また、他の抗悪性腫瘍剤との併用により、抗腫瘍効果の増強が認められた。

#### 2. 作用機序<sup>27)28)</sup>

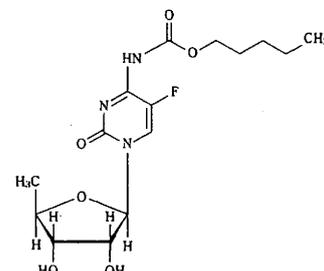
本薬は消化管より未変化体のまま吸収され、肝臓でカルボキシルエステラーゼにより 5'-DFCR に代謝される。次に主として肝臓や腫瘍組織に存在するシチジンデアミナーゼにより 5'-DFUR に変換される。更に、腫瘍組織に高レベルで存在するチミジンホスホリラーゼにより活性体である 5-FU に変換され抗腫瘍効果を発揮する。5-FU は FdUMP に代謝され、チミジル酸合成酵素及び 5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸と不活性複合体を形成する。その結果チミジル酸合成を抑制することにより、DNA 合成を阻害する。また、5-FU は FUTP に代謝され、UTP の代わりに RNA に取り込まれて F-RNA を生成し、リボソーム RNA 及びメッセンジャー-RNA の機能を障害すると考えられている。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 : カベシタピン (Capecitabine) (JAN)

化学名 : (+)-pentyl 1-(5-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidinecarbamate

#### 構造式 :



分子式 : C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

分子量 : 359.35

性状：白色の粉末、メタノールに極めて溶けやすく、ベンジルアルコール又はエタノール(99.5)に溶けやすく、水にやや溶けにくい。

融点：約120℃(分解)

#### 【承認条件】

本薬のドキシフルリジンに対する臨床的位置付けを含め、本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした適切な市販後臨床試験を国内で実施すること。

#### 【包装】

ゼログ錠300：14錠(PTP)×10シート

ゼログ錠300：14錠(PTP)×4シート

#### 【主要文献】

- 1) 社内資料：血中濃度
- 2) Hyodo, I., et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., 36 : 410, 2006
- 3) 社内資料：腎機能障害を伴う固形癌患者の薬物動態
- 4) 社内資料：組織内移行性(マウス)
- 5) 社内資料：組織内移行性(サル)
- 6) 社内資料：胎児移行(マウス)
- 7) 社内資料：腫瘍選択的5-FUの生成、カペシタビンの耐性機構
- 8) 社内資料：代謝
- 9) Judson, I.R., et al. : Investigational New Drugs, 17 : 49, 1999
- 10) 社内資料：相互作用(代謝酵素)
- 11) 社内資料：相互作用(代謝酵素)
- 12) Camidge, R., et al. : J. Clin. Oncol., 23 : 4719, 2005
- 13) Reigner, B., et al. : Cancer Chemother Pharmacol., 43 : 309, 1999
- 14) Saeki, T., et al. : Breast Cancer, 13 : 49, 2006
- 15) 社内資料：進行・再発乳癌を対象とした後期第2相臨床試験
- 16) 社内資料：ドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした後期第2相臨床試験
- 17) 社内資料：タキサン系薬剤無効の乳癌を対象とした第2相臨床試験
- 18) Blum, J.L., et al. : J. Clin. Oncol., 17 : 485, 1999
- 19) 社内資料：ハクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした第2相臨床試験
- 20) Twelves, C., et al. : N Engl J Med., 352 : 2696, 2005
- 21) 社内資料：Dukes Cの結腸癌を対象とした術後補助化学療法第3相臨床試験
- 22) 社内資料：進行・転移性結腸・直腸癌を対象とした第1/2相臨床試験
- 23) 社内資料：転移性結腸・直腸癌を対象とした第3相臨床試験
- 24) 社内資料：イリノテカン・フルオロウラシル・ホリナート療法の治療歴がある転移性結腸・直腸癌を対象とした第3相臨床試験
- 25) 社内資料：抗腫瘍効果
- 26) 社内資料：ヒト大腸癌 xenograft モデルにおける抗腫瘍効果の検討
- 27) 社内資料：作用部位・作用機序
- 28) Pinedo, H.M., et al. : J. Clin. Oncol., 6 : 1653, 1988

#### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求下さい。

中外製薬株式会社 医薬情報センター

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

<http://www.chugai-pharm.co.jp>

製造販売元



中外製薬株式会社  
東京都中央区日本橋室町2-1-1

ロシュグループ

(報道発表用)

1	販 売 名	アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL アバスチン点滴静注用 400 mg/16 mL
2	一 般 名	ベバシズマブ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	中外製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL (1 バイアル中にベバシズマブ (遺伝子組換え) 100 mg 含有) アバスチン点滴静注用 400 mg/16 mL (1 バイアル中にベバシズマブ (遺伝子組換え) 400 mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブとして1回 5 mg/kg (体重) 又は 10 mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。 <u>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブとして1回 7.5 mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。</u> (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

添付文書（案）

XXXX年XX月（用法・用量の変更に係る改訂）  
2009年6月改訂（第5版 薬事法改正に伴う改訂）

日本標準商品分類番号

874291

	点滴静注用 100mg/4mL	点滴静注用 400mg/16mL
承認番号	21900AMX00910	21900AMX00921
薬価収載	2007年6月	2007年6月
販売開始	2007年6月	2007年6月
国際誕生	2004年2月	

規制区分：生物由来製品  
劇薬  
処方せん医薬品<sup>※2</sup>  
貯法：遮光、2～8℃保存  
使用期限：2年（外箱、ラベルに表示の使用期限内に使用すること）

抗悪性腫瘍剤／  
抗VEGF<sup>※1</sup>ヒト化モノクローナル抗体

**アバスタチン**点滴静注用100mg/4mL

**アバスタチン**点滴静注用400mg/16mL

**AVASTIN**<sup>®</sup>

ベバシズマブ(遺伝子組換え)注



ロシュグループ

## 【警告】

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。本剤の投与中に、消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。
3. 創傷治癒遅延による合併症（創し開、術後出血等）があらわれることがある。
  - (1) 手術後の患者に本剤を投与する場合は、術創の状態を確認し、投与の可否を検討すること。大きな手術の術創が治癒していない場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、本剤を投与しないこと（「慎重投与」の項参照）。
  - (2) 本剤の投与中に創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
  - (3) 本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。
4. 本剤の投与により腫瘍関連出血のリスクが高まる可能性がある。脳転移を有する患者に本剤を投与した場合、脳出血があらわれるおそれがある。本剤の投与中に重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと（【原則禁忌】、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。
5. 脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。
6. 高血圧性脳症又は高血圧性クリーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。
7. 可逆性後白質脳症候群があらわれることがある。可逆性後白質脳症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

脳転移を有する患者（【警告】、「重要な基本的注意」の項参照）

## 【組成・性状】

販売名		アバスタチン 点滴静注用 100mg/4mL	アバスタチン 点滴静注用 400mg/16mL
成分・含有量 (1バイアル中)	有効成分	4mL中 ベバシズマブ(遺伝子組換え) <sup>※3</sup> 100mg	16mL中 ベバシズマブ(遺伝子組換え) <sup>※3</sup> 400mg
	添加物	トレハロース240mg、リン酸二水素ナトリウム一水和物23.2mg、無水リン酸一水素ナトリウム4.8mg、ポリソルベート20 1.6mg	トレハロース960mg、リン酸二水素ナトリウム一水和物92.8mg、無水リン酸一水素ナトリウム19.2mg、ポリソルベート20 6.4mg
剤形		注射剤（バイアル）	
性状		澄明～わずかに蛋白質特有の乳白光を呈する、無色～微褐色の液	
pH		5.9～6.3	
浸透圧比		約1（日局生理食塩液に対する比）	

注3）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタの胃組織由来成分（ペプトン）を使用している。

## 【効能・効果】【用法・用量】

効能・効果	用法・用量
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、成人にはベバシズマブとして1回5 mg/kg（体重）又は10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブとして1回7.5 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

## （効能・効果に関連する使用上の注意）

- (1) 術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。
- (2) 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

注1）VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor（血管内皮増殖因子）  
注2）注意—医師等の処方せんにより使用すること

### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤は、フツ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、選択すること。
- (2) 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- (3) 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- (4) 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及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。
- (5) 注射液の調製法及び点滴時間
  - 1) 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約100mLとする。初回投与時は90分かけて点滴静注する（「適用上の注意」の項参照）。
  - 2) 初回投与の忍容性が良好であれば、2回目の投与は60分間で行って良い。2回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は30分間投与とすることができる。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 消化管など腹腔内の炎症を合併している患者〔消化管穿孔があらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕
- (2) 大きな手術の術創が治癒していない患者〔創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕
- (3) 先天性出血素因、凝固系異常のある患者〔出血があらわれるおそれがある。〕
- (4) 抗凝固剤を投与している患者〔出血があらわれるおそれがある。〕
- (5) 血栓塞栓症の既往のある患者〔心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症などがあらわれるおそれがある。〕
- (6) 高血圧症の患者〔高血圧が悪化するおそれがある。〕
- (7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (8) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」、「その他の注意」の項参照）

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) ショック、アナフィラキシー様症状、infusion reaction があらわれることがあるので、観察を十分に行い、過敏症状が認められた場合は、本剤の投与を中止し、薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等）等の適切な処置をすること。
- (2) 創傷治癒遅延による合併症があらわれることがある。臨床試験において大きな手術後28日間経過していない患者に本剤を投与した経験はない。本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。本剤の最終投与から手術までの適切な間隔は明らかになっていないが、投与開始時期については、本剤の半減期を考慮すること（「重大な副作用」、「薬物動態」の項参照）。
- (3) 高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は血圧を定期的に測定し、適切な処置を行うこと。なお、高血圧の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている（「重大な副作用」の項参照）。
- (4) 蛋白尿があらわれることがあるので、投与期間中は尿蛋白を定期的に検査することが望ましい。なお、高血圧症の患者に本剤を投与すると、蛋白尿の発現率が上昇することがある。また、蛋白尿の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている（「重大な副作用」の項参照）。

- (5) 海外臨床試験において、脳転移を有する肝細胞癌患者で重篤な脳出血を認めた例が報告されている。脳転移を疑う症状がなく、本剤を含むがん化学療法が開始された患者においても、慎重に患者を観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。

#### 3. 副作用

国内の臨床試験において認められた主な副作用を以下に示す。

○本剤とカベシタピン・オキサリプラチン療法（XELOX療法）との併用投与を行った58例に認められた副作用は、58例（100.0%）848件であった。主な副作用は末梢性感覚ニューロパシー54例（93.1%）、食欲不振52例（89.7%）、疲労48例（82.8%）、手足症候群45例（77.6%）、悪心43例（74.1%）等であった（用法・用量追加申請時）。

○本剤とオキサリプラチン・フルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法（FOLFOX4療法）との併用投与を行った64例に認められた副作用は、64例（100.0%）1353件であった。主な副作用は、食欲不振60例（93.8%）、好中球数減少60例（93.8%）、白血球数減少56例（87.5%）、悪心55例（85.9%）、口内炎44例（68.8%）、血小板数減少43例（67.2%）、下痢42例（65.6%）、鼻出血40例（62.5%）及び神経毒性39例（60.9%）等であった。（第2回安全性定期報告時）

○本剤とフルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法（5-FU/I-LV療法）との併用投与を行った18例に認められた副作用は、18例（100.0%）203件であった。主な副作用は、悪心10例（55.6%）、鼻出血9例（50.0%）、下痢9例（50.0%）、高血圧7例（38.9%）、食欲不振7例（38.9%）、嘔吐7例（38.9%）、好中球数減少7例（38.9%）、白血球数減少7例（38.9%）及び口内炎6例（33.3%）等であった。

なお、本剤を単独で単回投与した18例に認められた副作用は、14例（77.8%）29件であった。主な副作用は、高血圧3例（16.7%）、腹痛2例（11.1%）、白血球数減少2例（11.1%）、プロトロンビン時間延長2例（11.1%）、血小板数減少2例（11.1%）及び頭痛2例（11.1%）等であった。（第2回安全性定期報告時）

#### (1) 重大な副作用（頻度不明<sup>注4)</sup>）

##### 1) ショック、アナフィラキシー様症状

ショック、アナフィラキシー様症状・infusion reaction（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

##### 2) 消化管穿孔

消化管穿孔又は消化管瘻があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。重篤な消化管穿孔が再発するおそれがあるため、本剤を再投与しないこと。

##### 3) 創傷治癒遅延

創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、創傷治癒遅延による創し開及び術後出血等の合併症があらわれることがある。創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

##### 4) 出血

腫瘍転移部を含む腫瘍関連出血（消化管出血（吐血、下血）、肺出血（咯血）、脳出血）及び粘膜出血（鼻出血、歯肉出血、陰出血）があらわれることがあり、腫瘍関連

出血においては死亡に至る例が報告されている。重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような出血があらわれた患者では、重篤な出血が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。

### 5) 血栓塞栓症

脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血栓塞栓症、及び深部静脈血栓症、肺塞栓症等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、動脈血栓塞栓症があらわれた患者では、再発時に死亡に至る可能性もあるので、本剤を再投与しないこと。

### 6) 高血圧性脳症、高血圧性クリーゼ

コントロール不能の高血圧、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼがあらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼが再発するおそれがあるので、このような患者には本剤を再投与しないこと。

### 7) 可逆性後白質脳症症候群

可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲等）があらわれることがあり、高血圧を伴う例と伴わない例が報告されている。観察を十分に行い、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。

### 8) ネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の蛋白尿等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 9) 好中球減少症

骨髄毒性を有する化学療法に本剤を併用することにより、高度の好中球減少症、発熱性好中球減少症、好中球減少症を伴う感染症の発現頻度が高まることがあり、死亡に至る例が報告されている。高度の好中球減少が認められた患者では観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

### 10) うっ血性心不全

うっ血性心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注4) 海外臨床試験の有害事象及び自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

### (2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

○国内臨床試験で認められた副作用

	10%以上	5~10%未満	5%未満
精神神経系	神経毒性（末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー等）、味覚異常、頭痛、神経痛	浮動性めまい	臭覚錯誤、咽頭知覚不全
消化器	食欲不振、悪心、下痢、口内炎、嘔吐、腹痛、便秘、口唇炎、歯肉炎	歯痛、消化不良	胃不快感、肛門出血、逆流性食道炎、真菌、菌の脱落、歯周炎、歯周病

泌尿器	尿蛋白陽性		BUN増加、血中クレアチニン増加、尿中血陽性
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、血中ビリルビン増加	LDH増加	γ-GTP増加
血液・凝固	白血球数減少、血小板数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少		INR増加、白血球数増加、好中球数増加、プロトロンビン時間延長、単球百分率増加
心・血管系	高血圧		QT間隔延長
皮膚	手足症候群、色素沈着、脱毛症、発疹	爪の障害、そう痒症、紅斑	蕁麻疹、皮膚剥脱、皮膚乾燥、爪囲炎
筋・骨格		背部痛	関節痛、肩痛、四肢痛、側腹部痛、殿部痛
呼吸器	しゃっくり、鼻漏	発声障害、咽頭喉頭痛	咳嗽
眼			流涙増加、霧視
その他	疲労・けん怠感、上気道感染（鼻咽頭炎等）、体重減少、発熱、無力症、血中コレステロール増加、注射部位反応（疼痛等）A1-P上昇	血中アルブミン減少、CRP上昇、血中リン減少、総蛋白減少、脱水、血中ナトリウム減少	潮紅、末梢性浮腫、ほてり、胸痛、胸部不快感、処置後出血、膀胱炎、感染性腸炎、肺炎、耳不快感、血中尿酸増加、血中クロール減少、血中ナトリウム増加

○海外臨床試験において、本剤投与群における発現率が対照群と比べてGrade3以上で2%以上高かった事象、Gradeに係らず10%以上高かった事象

	Grade3以上かつ2%以上の差	すべてのGradeかつ10%以上の差*1
精神神経系	失神、傾眠、頭痛、感覚神経障害等	味覚異常
消化器	腹痛、下痢、胃腸障害、胃腸炎、腸閉塞、イレウス、悪心、嘔吐	食欲不振、便秘、口内炎、直腸出血
泌尿器	尿蛋白陽性	
心・血管系	高血圧、上室性頻脈	
呼吸器	呼吸困難、低酸素症、肺高血圧症*2	鼻炎
血液・凝固	白血球数減少、貧血、血小板数減少等	プロトロンビン時間延長、INR増加
皮膚	手足症候群	皮膚乾燥、皮膚変色、剥脱性皮膚炎
眼		眼障害
その他	無力症、疼痛、敗血症、膿瘍、低カリウム血症、尿路感染、疲労、脱水、低ナトリウム血症、血糖上昇、感染、鼻中隔穿孔*2	血中リン減少、A1-P上昇、発熱

\*1 「Grade3以上かつ2%以上の差」に記載のある事象は除いた

\*2 市販後の自発報告によるため、頻度不明

### 4. 高齢者への投与

海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で本剤投与による脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が認められた。高齢者では、重大な副作用があらわれやすいため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること（「重大な副作用」の項参照）。

## 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠する可能性がある患者は、本剤投与中、適切な避妊法を用いることが望ましい。また、本剤投与終了後も最低6カ月間は避妊法を用いることが望ましい〔本剤をウサギ（器官形成期）に投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた〕（「その他の注意」の項参照）。
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。また、本剤投与終了後も最低6カ月間は授乳しないことが望ましい〔ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤は乳児の成長に影響を及ぼす可能性がある〕（「その他の注意」の項参照）。

## 6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験はない）（「その他の注意」の項参照）。

## 7. 過量投与

ヒトで検討された最高用量である20mg/kg（静脈内投与）において、重度の片頭痛が認められた。

## 8. 適用上の注意

### (1) 調製時

- 1) 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約100mLとする。

《必要抜き取り量計算式》

$$\text{抜き取り量 (mL)} = \text{体重 (kg)} \times \frac{1 \text{ 回投与量 (mg/kg)}}{25 \text{ (mg/mL)}}$$

1回投与量	必要抜き取り量 (mL) 計算式
5mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.2 (mL/kg)
7.5mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.3 (mL/kg)
10mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.4 (mL/kg)

- 2) 日局生理食塩液以外は使用しないこと。
- 3) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

### (2) 投与時

- 1) 本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、ベバシズマブの力価の減弱が生じるおそれがあるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。
- 2) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと（【用法・用量】の項参照）。

## 9. その他の注意

- (1) ウサギの胚・胎児試験（10～100mg/kgを器官形成期投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められた。
- (2) 若齢カニクイザルでは本剤の反復投与（2～50mg/kg、週1回又は週2回投与）により、長骨成長板で骨端軟骨異形成が認められた。

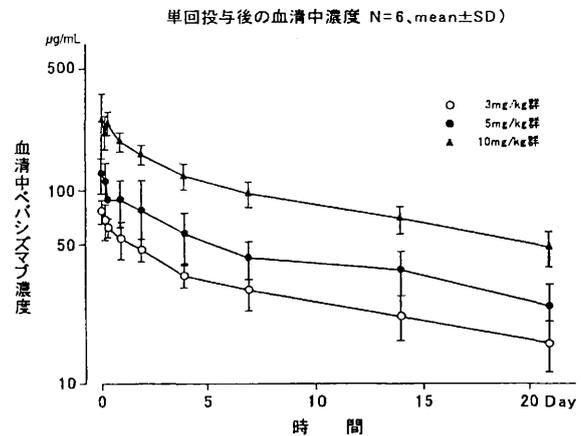
## 【薬物動態】

〈日本人における成績〉

### 1. 血中濃度

#### (1) 単回投与<sup>1)</sup>

結腸・直腸癌患者18例にベバシズマブ3、5又は10mg/kgを90分間点滴静注したときの血清中濃度は以下のとおりであった。ベバシズマブの血清中からの消失は緩やかで、AUCは投与量に比例して増加した。



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	AUC (µg·day/mL)	Vd (mL/kg)	CL (mL/day/kg)	t <sub>1/2</sub> (day)
3	852.3±237.4	62.50±11.10	3.80±1.20	12.33±4.52
5	1387.2±426.9	73.47±18.34	3.94±1.34	13.40±2.82
10	2810.9±344.8	60.26±8.93	3.61±0.48	11.68±1.74

N=6, mean±SD

※本剤の承認用量は1回5mg/kg、7.5mg/kg及び10mg/kgである（【用法・用量】の項参照）。

### (2) 反復投与<sup>2)</sup>

結腸・直腸癌患者18例にベバシズマブ3、5又は10mg/kgを点滴静注後、21日目よりフルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法（5-FU/7-LV療法）との併用により2週間隔で点滴静注を繰り返したとき、初回投与後105日目における最低及び最高血清中濃度は以下のとおりであった。

反復投与後の血清中濃度

投与量 (mg/kg)	例数	C <sub>min</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)
3	5	44.78±14.81	120.12±31.62
5	4	66.18±24.40	152.75±23.80
10	6	160.67±44.56	404.00±47.91*

\*: N=5, mean±SD

※本剤の承認用量は1回5mg/kg、7.5mg/kg及び10mg/kgである（【用法・用量】の項参照）。

〈外国人における成績（参考）〉

### 1. 血中濃度

491例の患者に1～20mg/kgの用量のベバシズマブを1週間隔、2週間隔、若しくは3週間隔で点滴静注したときの血清中濃度を用い、母集団薬物動態解析を実施した。2-コンパートメントモデルで解析したときの男性のクリアランスは0.262L/day、女性は0.207L/dayであった。また、中心コンパートメントの分布容積については、男性は3.25L、女性は2.66Lであった。

（参考 動物実験の結果）

### 1. 分布<sup>3)</sup>

ウサギに<sup>125</sup>I標識ベバシズマブを単回静脈内投与したところ、いずれの組織においても特異的な取り込みは認められず、本剤の分布はほぼ血漿に限られていた。

### 2. 排泄<sup>4)</sup>

ウサギに<sup>125</sup>I標識ベバシズマブを単回静脈内投与したところ、投与48時間後の尿中に未変化体は検出されなかった。

## 【臨床成績】<sup>5,6)</sup>

### 1. 国内臨床試験の成績<sup>7-9)</sup>

○第I/II相試験（J019380試験）

未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者を対象に、カペシタビン・オキサリプラチン療法（XELOX療法）と本剤1回7.5mg/kg併用投与（21日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与）による第I/II相試験を実施した。委員会判定の結果、有効性解析対象集団57例中41例がPR以上、奏効率は71.9%であった。また、無増悪生存期間の中央値は336.0日（95%信頼区間：293-380日）であった。

○安全性確認試験（J018158試験）

進行・再発結腸・直腸癌を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法（FOLFOX4療法）と本剤の併用投与による安全性確認試験を、未治療例<sup>(注5)</sup>には本剤5mg/kg、既治療例<sup>(注6)</sup>には10mg/kgの用量（14日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与）により実施した。RECISTに基づく標的病変を有する評価対象例57例（5mg/kg：34例、10mg/kg：23例）は全例SD以上で、奏効率は未治療例で79.4%（95%信頼区間 62.1-91.3、PR 27/34例）、既治療例で47.8%（95%信頼区間 26.8-69.4、PR 11/23例）であった（主治医評価）。

注5）未治療例：初発進行病巣又は再発巣（術後補助療法終了後6カ月以上経過して確認されたもの）に対する化学療法を受けていない患者

注6）既治療例：先行化学療法において病勢進行・再発の認められた患者

○第I相試験（J018157試験）

既治療又は未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者18例を対象としたフルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法（5-FU/I-LV療法）と本剤1回3、5又は10mg/kg併用投与（14日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与終了直後に本剤を投与）による第I相試験を実施した。奏効率は16.7%（PR 3/18例）で、5mg/kgでは6例全例がSD、10mg/kgでは6例中2例がPR、4例がSDであった。

※本剤の承認用量は1回5mg/kg、7.5mg/kg及び10mg/kgである（【用法・用量】の項参照）。

2. 海外臨床試験の成績

○未治療例を対象とした第III相無作為化比較試験（N016966試験）<sup>(10)</sup>

未治療の転移性結腸・直腸癌患者において、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法（FOLFOX4療法）又はカペシタビン・オキサリプラチン療法（XELOX療法）に本剤又はプラセボを投与する2×2要因の二重盲検比較試験を実施した。本剤の用量は、FOLFOX4療法との併用では5mg/kg（14日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与に先立ち本剤を投与）、XELOX療法との併用では7.5mg/kg（21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与に先立ち本剤を投与）とした。その結果、主要解析において、本剤併用群ではこれらのFOLFOX4療法又はXELOX療法の化学療法のみを受けた場合に比べ、有意な無増悪生存期間の延長が認められた。副次的解析のFOLFOX4療法+本剤群とFOLFOX4療法+プラセボ群の比較では有意な差は認められなかったが、XELOX療法+本剤群とXELOX療法+プラセボ群の比較では有意な無増悪生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目である全生存期間については、化学療法に本剤を併用することにより延長傾向が認められた。

N016966試験の有効性（優越性検定）に関する成績

投与群	無増悪生存期間 <sup>(注7)</sup>		生存期間 <sup>(注8)</sup>	
	中央値（月）	ハザード比 P値	中央値（月）	ハザード比 P値
化学療法 <sup>(注9)</sup> +プラセボ群 (n=701)	8.02	HR=0.83 P=0.0023	19.91	HR=0.89 P=0.0769
化学療法 <sup>(注9)</sup> +アバスタチン群 (n=699)	9.36		21.22	
XELOX療法+プラセボ群 (n=350)	7.39	HR=0.77 P=0.0026	19.19	HR=0.84 P=0.0698
XELOX療法+アバスタチン群 (n=350)	9.26		21.36	
FOLFOX4療法+プラセボ群 (n=351)	8.57	HR=0.89 P=0.1871	20.34	HR=0.94 P=0.4937
FOLFOX4療法+アバスタチン群 (n=349)	9.40		21.16	

注7）カットオフ日：2006年1月31日、主治医評価による無増悪生存期間

注8）カットオフ日：2007年1月31日

注9）化学療法：FOLFOX4療法又はXELOX療法

○既治療例を対象とした第III相無作為化比較試験（E3200試験）<sup>(11)</sup>

イリノテカン塩酸塩及びフルオロウラシルの治療が無効となった進行又は転移性の結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFOX4療法群を対照とし、FOLFOX4療法に本剤10mg/kg（14日を1サイクルとし、第1日目に他剤に先立ち本剤を投与）を併用したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群においては、FOLFOX4療法群に比べ有意な生存期間及び無増悪生存期間の延長と高い奏効率が認められた。

E3200試験の有効性に関する成績

投与群	奏効率(%) (有効例)	無増悪生存期間 中央値(月)	生存期間 中央値(月)
FOLFOX4療法群(n=292)	8.6 (25)	4.5	10.8
FOLFOX4療法+ アバスタチン群(n=293)	22.2 (65)	7.5	13.0
ハザード比	-	0.518	0.751
P値	P<0.0001	P<0.0001	P=0.0012

○未治療例を対象とした第III相二重盲検無作為化比較試験（AVF2107g試験）<sup>(12)</sup>

未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、イリノテカン塩酸塩・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法（IFL療法）を対照群とし、IFL療法に本剤5mg/kg（14日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）又はプラセボを併用投与した。その結果、本剤併用群ではIFL療法単独に比べ有意な生存期間及び無増悪生存期間の延長が認められた。

AVF2107g試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間 中央値(月)	生存期間 中央値(月)
IFL療法+プラセボ群(n=411)	6.28	15.80
IFL療法+アバスタチン群(n=402)	10.58	20.37
ハザード比	0.577	0.714
P値	P<0.0001	P<0.0001

○未治療例を対象とした第II相二重盲検無作為化比較試験（AVF2192g試験）<sup>(13)</sup>

イリノテカン塩酸塩の治療に不適と考えられる未治療の転

移行性結腸・直腸癌患者を対象に、フルオロウラシル・ホリナー  
ートカルシウム療法（5-FU/LV療法）を対照群とし、5-FU/LV  
療法に本剤5mg/kgを併用投与（14日を1サイクルとし、第1  
日目に他剤投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検  
討した。その結果、本剤併用群では、5-FU/LV療法単独に比  
べ有意な無増悪生存期間の延長が認められた。

AVF2192g試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間 中央値(月)	生存期間 中央値(月)
5-FU/LV療法+プラセボ群 (n=105)	5.52	13.24
5-FU/LV療法+アバスチン群 (n=104)	9.17	16.56
ハザード比	0.496	0.766
P値	P=0.0002	P=0.0942

未治療の転移性結腸・直腸癌を対象とした5-FU/LV療法に  
本剤を併用した、上記試験を含む3試験の併合解析が行わ  
れ、本剤併用群において、対照群に比し生存期間、無増悪  
生存期間に有意な延長が認められたとの報告がある<sup>11)</sup>。

○上記の海外臨床試験において発現した重大な有害事象を以下  
の表に示す。

試験番号	N016966		E3200 <sup>*)</sup>		AVF2107g	AVF2192g
	FOLFOLX療法 + アバスチン	XELOX療法 + アバスチン	FOLFOLX療法 + アバスチン	アバスチン 単独	IFL療法 + アバスチン	5-FU/LV療法 + アバスチン
アバスチン投与量	5mg/kg	7.5mg/kg	10mg/kg	10mg/kg	5mg/kg	5mg/kg
安全性評価対象例数	341	353	287	234	392	100
消化管穿孔	1 (0.3%)	3 (0.8%)	5 (1.7%)	4 (1.7%)	8 (2.0%)	2 (2.0%)
術後出血・創傷治癒 遅延による合併症	9 (2.6%)	3 (0.8%)	0	0	5/60 <sup>*)</sup> (8.3%)	5/15 <sup>*)</sup> (33.3%) <sup>*)</sup>
高血圧						
Grade4	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	0
Grade3	10 (2.9%)	14 (4.0%)	15 (5.2%)	17 (7.3%)	48 (12.2%)	15 (15.0%)
蛋白尿						
Grade4	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Grade3	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	3 (0.8%)	1 (1.0%)
動脈血栓塞栓症						
Grade5	--	--	0	1 (0.4%)	--	--
Grade4	5 (1.5%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	10 (2.6%)	4 (4.0%)
Grade3	0	5 (1.4%)	2 (0.7%)	0	3 (0.8%)	5 (5.0%)
静脈血栓塞栓症						
Grade5	--	--	0	0	--	--
Grade4	7 (2.1%)	7 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	15 (3.8%)	3 (3.0%)
Grade3	26 (7.6%)	15 (4.2%)	9 (3.1%)	0	45 (11.5%)	5 (5.0%)
出血						
Grade5	--	--	1 (0.3%)	1 (0.4%)	--	--
Grade4	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	3 (0.8%)	2 (2.0%)
Grade3	5 (1.5%)	5 (1.4%)	9 (3.1%)	6 (2.6%)	10 (2.6%)	3 (3.0%)
うつ血性心不全 <sup>*)</sup>						
Grade5	--	--	0	0	--	--
Grade4	8 (2.3%)	6 (1.7%)	0	0	0	0
Grade3	2 (0.6%)	8 (2.3%)	0	0	4 (1.0%)	2 (2.0%)

N016966試験、E3200試験についてはCTCAE Ver. 3.0、その他の試験  
はNCI-CTC Ver. 2.0を用い、上記分類に該当する事象の集計を示し  
た。

\*1 副作用

\*2 本剤投与中に手術を実施した患者に対する発現率

\*3 消化管穿孔を併発した2例を含む

\*4 N016966試験については、心臓障害（一般）を示す。

## 【薬効薬理】

ベバシズマブは、ヒト血管内皮増殖因子（VEGF）に対する遺伝  
子組換え型ヒト化モノクローナル抗体である。VEGFは、血管内  
皮細胞の細胞分裂促進・生存を制御するとともに血管透過性の  
亢進に關与するサイトカインであり、種々の癌細胞において発  
現が亢進している。<sup>15, 16)</sup>

### 1. 抗腫瘍効果<sup>17, 18)</sup>

ヒト癌細胞株をヌードマウスに移植し、ベバシズマブ又は親  
抗体（マウス抗体）であるA4.6.1抗体を投与することにより、  
大腸癌（COLO205、HM7、LSLiM6）、乳癌（MDA-MB-435）、卵巣  
癌（SKOV-3）、前立腺癌（DU145）等広範な癌腫に対し抗腫瘍  
活性を認めた。また、ヒト大腸癌（HM7）、前立腺癌（DU145）  
を用いた実験的癌転移モデルにおいて、各々肝臓、肺への転  
移を抑制した。化学療法あるいは放射線療法にベバシズマブ  
又は親抗体を併用することにより、抗腫瘍効果の増強作用を  
示した。

### 2. 作用機序<sup>19, 20)</sup>

ベバシズマブは、ヒトVEGFと特異的に結合することにより、  
VEGFと血管内皮細胞上に発現しているVEGF受容体との結合  
を阻害する。ベバシズマブはVEGFの生物活性を阻止すること  
により、腫瘍組織での血管新生を抑制し、腫瘍の増殖を阻害  
する。また、VEGFにより亢進した血管透過性を低下させ、腫  
瘍組織で亢進した間質圧を低減する。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名： ベバシズマブ（遺伝子組換え）

(Bevacizumab (Genetical Recombination)) (JAN)

構造式： アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸453個の重鎖  
2分子からなる糖たん白質

分子式： 軽鎖（1—214残基）(C<sub>1024</sub>H<sub>1591</sub>N<sub>273</sub>O<sub>338</sub>S<sub>6</sub>)

重鎖（1—453残基）(C<sub>2235</sub>H<sub>3413</sub>N<sub>585</sub>O<sub>678</sub>S<sub>16</sub>)

分子量： 約149,000

## 【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、  
一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を  
対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背  
景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関する  
データを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずる  
こと。

## 【包 装】

アバスチン点滴静注用100mg/4mL：1バイアル

アバスチン点滴静注用400mg/16mL：1バイアル

## 【主要文献】

- 社内資料：国内第I相試験（J018157試験）単回投与時の薬物動態
- 社内資料：国内第I相試験（J018157試験）反復投与時の薬物動態
- 社内資料：薬物動態試験（分布：ウサギ分布試験）
- 社内資料：薬物動態試験（排泄：ウサギ試験）
- 審査報告書
- 社内資料：アバスチン点滴静注用適正使用ガイド
- 社内資料：国内第I/II相試験（J019380試験）
- 社内資料：国内安全性確認試験（J018158試験）
- 社内資料：国内第I相試験（J018157試験）
- 社内資料：海外第III相比較試験（N016966試験）
- 社内資料：海外第III相比較試験（E3200試験）
- 社内資料：海外第III相比較試験（AVF2107g試験）
- 社内資料：海外第II相比較試験（AVF2192g試験）
- Kabbinavar FF, et al. : J Clin Oncol;23, 3706(2005)
- Ferrara N, et al. : Nat Med ; 9, 669(2003)

- 16) Ferrara N, et al.: Endocr Rev : 18, 4(1997)  
17) Gerber H-P, et al.: Cancer Res : 65, 671(2005)  
18) 社内資料: ヒト大腸癌xenograftモデルにおける抗腫瘍効果の検討  
19) Presta LG, et al.: Cancer Res : 57, 4593(1997)  
20) Willett CG, et al.: Nat Med : 10, 145(2004)

**【文献請求先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター  
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1  
TEL : 0120-189706  
FAX : 0120-189705  
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

製造販売元



**中外製薬株式会社**  
東京都中央区日本橋室町2-1-1

 ロシユ グループ

84006160

様式 7

(報道発表用)

1	販 売 名	エルプラット注射用 50mg エルプラット注射用 100mg エルプラット点滴静注液 50mg エルプラット点滴静注液 100mg
2	一 般 名	オキサリプラチン
3	申 請 者 名	株式会社ヤクルト本社
4	成 分 ・ 分 量	(エルプラット注射用 50mg、エルプラット点滴静注液 50mg) 1 バイアル中にオキサリプラチン 50mg 含有 (エルプラット注射用 100mg、エルプラット点滴静注液 100mg) 1 バイアル中にオキサリプラチン 100mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	(エルプラット注射用 50mg、同 100mg) <b>1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</b> 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 $85 \text{ mg/m}^2$ (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 $130 \text{ mg/m}^2$ (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。 <b>結腸癌における術後補助化学療法</b> 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 $85 \text{ mg/m}^2$ (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。 <b>2. 50mg</b> : 本剤 1 バイアルに 5%ブドウ糖注射液 10~25 mL 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、250~500 mL として、静脈内に点滴投与する。 <b>100mg</b> : 本剤 1 バイアルに 5%ブドウ糖注射液 20~50 mL 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、250~500 mL として、静脈内に点滴投与する。

		<p>(エルプラット点滴静注液 50mg、同 100mg)</p> <p>1. <u>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</u></p> <p>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 <math>85 \text{ mg/m}^2</math> (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 <math>130 \text{ mg/m}^2</math> (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。</p> <p><u>結腸癌における術後補助化学療法</u></p> <p>レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用において、通常成人にはオキサリプラチン <math>85 \text{ mg/m}^2</math> (体表面積) を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>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。</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</p> <p>結腸癌における術後補助化学療法</p>

貯法	室温保存
使用期限	容器および外装に記載

抗悪性腫瘍剤

毒薬・処方せん医薬品\*

**エルプラット®注射用50mg**  
**エルプラット®注射用100mg**  
 オキサリプラチン注射用

	エルプラット注射用50mg	エルプラット注射用100mg
承認番号	22000AMX01877	21700AMY00137
薬価収載	2008年12月	2005年4月
販売開始	2009年1月	2005年4月
再審査結果	再審査期間中	
効能追加	2009年8月	
国際誕生	1996年4月	

**ELPLAT® FOR INJECTION 50mg**  
**ELPLAT® FOR INJECTION 100mg**

\*注意—医師等の処方せんにより使用すること

※※〔警告〕

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤投与後数分以内の発疹、痒疹、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等を伴うショック、アナフィラキシー様反応が報告されているので、患者の状態を十分に観察し、過敏症状(気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等)が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。また、回復後は本剤を再投与しないこと(「重要な基本的注意」の項参照)。
3. 本剤はレボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法等との併用の場合に有用性が認められており、用法・用量を遵守すること。また、本併用療法において致死的な転帰に至る重篤な副作用があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

- (1) 機能障害を伴う重度の感覚異常又は知覚不全のある患者[末梢神経症状が増悪するおそれがある。]
- (2) 本剤の成分又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

〔組成・性状〕

1. 組成

成分	1バイアル中	
	エルプラット注射用50mg	エルプラット注射用100mg
有効成分	オキサリプラチン 50mg	100mg
添加物	乳糖水和物 450mg	900mg

2. 性状

本剤は、白色の塊又は粉末で、用時溶解して用いる凍結乾燥製剤である。  
 本剤の50mg製剤1バイアルに水25mL又は100mg製剤1バイアルに水50mLを加えて穏やかに振り混ぜるとき、内容物は30秒以内に完全に溶解し、その液は無色澄明でpHは4.0~7.0である。

※〔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

※※〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

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

※※〔用法・用量〕

1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

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

結腸癌における術後補助化学療法

レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用において、通常成人にはオキサリプラチン85mg/m<sup>2</sup>(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。

※※〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

- (1) 本剤の用法・用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤に応じて選択すること。
- (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/m<sup>2</sup>(体表面積)の耐容性が認められているが<sup>1)</sup>、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)<sup>2)</sup>。
- (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)<sup>3)</sup>。
- (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<sup>1)</sup>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<sup>4)</sup>。

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 <sup>2</sup> 及び5%ブドウ糖注射液に溶解したホリナート200mg/m <sup>2</sup> <sup>2)</sup> 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 <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> を22時間かけて持続静注する。
第2日目	ホリナート200mg/m <sup>2</sup> <sup>2)</sup> を120分かけて点滴静注し、その後フルオロウラシル400mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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 <sup>3</sup> 未満	本剤を65mg/m <sup>2</sup> <sup>注1)</sup> 又は75mg/m <sup>2</sup> <sup>注3)</sup> に減量 フルオロウラシルを20%減量(300mg/m <sup>2</sup> の静脈内急速投与及び500mg/m <sup>2</sup> の22時間持続静注)
血小板数	50,000/mm <sup>3</sup> 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 <sup>注3)</sup> 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 <sup>3</sup> 以上
血小板数	75,000/mm <sup>3</sup> 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/m<sup>2</sup>に相当する。

注3)「治療切除不能な進行・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)「治療切除不能な進行・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こと。

減量基準

種類	最悪時の程度	次回投与量
前回の投与後に発現した有害事象	Grade 3 <sup>注6)</sup> 以上	1回目発現時：本剤を100mg/m <sup>2</sup> に減量 2回目発現時：本剤を85mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>3</sup> 以上
血小板数	75,000/mm <sup>3</sup> 以上

### 〔使用上の注意〕

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 骨髄機能抑制のある患者  
[骨髄機能抑制が増悪するおそれがある。]
- (2) 感覚異常又は知覚不全のある患者  
[末梢神経症状が増悪するおそれがある。]
- (3) 重篤な腎機能障害のある患者  
[腎機能が低下しているため、副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (4) 心疾患を有する患者  
[心疾患が増悪するおそれがある。]
- (5) 感染症を合併している患者  
[本剤の骨髄機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。]
- (6) 水腫患者  
[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]
- (7) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (8) 小児(「小児等への投与」の項参照)

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 手、足や口唇周囲部等の感覚異常又は知覚不全(末梢神経症状)が、本剤の投与直後からほとんど全例にあらわれる。また、咽頭喉頭の絞扼感(咽頭喉頭感覚異常)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。患者に対しては、これらの末梢神経症状、咽頭喉頭感覚異常は、特に低温又は冷たいものへの曝露により誘発又は悪化すること、多くは本剤の投与毎にあらわれるが休薬により回復する機会が多いことを十分に説明するとともに、冷たい飲み物や氷の使用を避け、低温時には皮膚を露出しないよう指導すること。
- (2) 末梢神経症状の悪化や回復遅延が認められると、手、足等がしびれて文字を書きにくい、ボタンをかけにくい、飲み込みにくい、歩きにくい等の感覚性の機能障害(外国では累積投与量850mg/m<sup>2</sup>で10%、1,020mg/m<sup>2</sup>で20%に認められたと報

告されている)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、感覚性の機能障害があらわれた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。

- (3) 骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、定期的に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
- (4) 腎障害患者では、本剤の限外ろ過血漿中白金のクリアランスが減少するが、限外ろ過血漿中白金濃度と臨床における安全性及び有効性との薬力学的関係は明確ではない。このため腎障害のある患者に本剤を投与する場合には、観察を十分にを行い、発現する副作用に対して適切な処置を行うこと。
- (5) 気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等の重篤な過敏症状があらわれることがあり、重篤な過敏症状は本剤を複数回投与した後に発現する場合や、本剤の投与から数時間後に発現する場合があるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに中止し適切な処置を行うこと<sup>5)6)</sup>。
- (6) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (7) 悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状がほとんど全例に起こるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- (8) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

#### 3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

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

#### 4. 副作用

※副作用発生状況の概要<sup>5)</sup>

【外国臨床試験(FOLFOX 4法)】

米国では、化学療法未治療例及び化学療法既治療例の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験が実施された<sup>4)7)8)</sup>。これらの試験において、本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法(FOLFOX 4法)の投与群では、投与後30日以内に化学療法未治療例では全投与症例259例中8例(本治療との因果関係の有無を問わないものも含む)、化学療法既治療例では全投与症例150例中3例(本治療との因果関係が否定できないもの)の死亡例がそれぞれ認められた。また、欧州における化学療法未治療の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験<sup>9)</sup>において、FOLFOX 4投与群では本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例209例中1例に認められた。

FOLFOX 4投与群における安全性評価症例618例中、認められた主な有害事象、副作用は次表のとおりであった。

種類	第Ⅲ相臨床試験における主な有害事象、副作用の発現頻度(618例対象)		
	化学療法未治療例(米国) (259例対象 <sup>注1)</sup> )	化学療法未治療例(欧州) (209例対象 <sup>注2)</sup> )	化学療法既治療例(米国) (150例対象 <sup>注1)</sup> )
血液			
白血球減少	85% (2,100/mm <sup>3</sup> 未満のもの20%)	—	76% (2,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの19%)
好中球減少	81% (1,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの53%)	70.3% (1,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの41.6%)	73% (1,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの44%)
ヘモグロビン減少(貧血)	27%	86.6%	81%
血小板減少	71% (5万/mm <sup>3</sup> 未満のもの5%)	76.1% (5万/mm <sup>3</sup> 未満のもの2.4%)	64% (5万/mm <sup>3</sup> 未満のもの4%)
消化器			
下痢	56%	58.9%	67%
悪心	71%	72.2%	65%
嘔吐	41%	54.1%	40%
食欲不振	35%	—	29%
口内炎	38%	43.5%(粘膜の炎症)	37%
便秘	32%	—	32%
腹痛	29%	—	33%
肝臓			
AST(GOT)上昇	17%	—	47%
ALT(GPT)上昇	6%	—	31%
総ビリルビン上昇	6%	—	13%

種 類	第Ⅲ相臨床試験における主な有害事象、副作用の発現頻度(618例対象)		
	化学療法未治療例(米国) (259例対象 <sup>注1)</sup> )	化学療法未治療例(欧州) (209例対象 <sup>注2)</sup> )	化学療法既治療例(米国) (150例対象 <sup>注1)</sup> )
精神神経系 末梢神経症状	82% (機能障害に至ったもの19%)	67.9% (機能障害に至ったもの18.2%)	74% (機能障害に至ったもの7%)
その他			
疲労	70%	—	68%
咳	35%	—	19%
脱毛	38%	17.7%	7%

注1) 米国添付文書より引用した(有害事象について記載)。  
注2) 文献より引用した(副作用について記載)。  
—: 文献に記載なし

※【外国臨床試験(FOLFOX 4法 術後補助化学療法)】

欧州などでは、原発巣治療切除後のStage II又はIIIの結腸癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験が実施された<sup>4)10)11)</sup>。この試験において、本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法(FOLFOX 4法)の投与群では、投与後28日以内に安全性評価症例1,108例中6例(本治療との因果関係の有無を問わない)の死亡例が認められた。

FOLFOX 4投与群における安全性評価症例1,108例中、認められた主な有害事象は次表のとおりであった。

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

注1) 米国添付文書より引用した(有害事象について記載)。

【承認時までの国内単独投与臨床試験】

単独投与による第I相及び第II相臨床試験において、本剤との因果関係を否定できない死亡例は全投与症例68例中に認められていない。本剤単独投与による安全性評価症例66例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

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

併用第I/II相臨床試験(本剤85mg/m<sup>2</sup>を第1、15日に、フルオロウラシル400mg/m<sup>2</sup>~500mg/m<sup>2</sup>(急速静脈内投与方法)及びレボホリナート250mg/m<sup>2</sup>を第1、8、15日に投与し、13日間休薬する)において、本治療との因果関係を否定できない死亡例は全投与症例18例中に認められていない。本剤とレボホリナート及びフルオロウラシル(急速静脈内投与方法)との併用療法による安全性評価症例18例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

種 類	主な副作用の発現頻度		
	第I相臨床試験 (単独投与) (9例対象)	第II相臨床試験 (単独投与) (57例対象)	併用第I/II相臨床試験 (併用療法) (18例対象)
血液			
白血球減少	44.4% (2,000/ $\mu$ l未満のもの0%)	43.9% (2,000/ $\mu$ l未満のもの18%)	55.6% (2,000/ $\mu$ l未満のもの0%)
好中球減少	22.2% (1,000/ $\mu$ l未満のもの11.1%)	38.6% (1,000/ $\mu$ l未満のもの35.5%)	83.3% (1,000/ $\mu$ l未満のもの22.2%)
ヘモグロビン減少(貧血)	22.2%	33.3%	22.2%
血小板減少	22.2% (5万/ $\mu$ l未満のもの0%)	50.9% (5万/ $\mu$ l未満のもの12.3%)	77.8% (5万/ $\mu$ l未満のもの11.1%)
消化器			
下痢	44.4%	38.6%	55.6%
悪心 <sup>注1)</sup>	77.8%	78.9%	77.8%
嘔吐 <sup>注1)</sup>	44.4%	61.4%	66.7%
食欲不振	88.9%	89.5%	94.4%

種 類	主な副作用の発現頻度		
	第I相臨床試験 (単独投与) (9例対象)	第II相臨床試験 (単独投与) (57例対象)	併用第I/II相臨床試験 (併用療法) (18例対象)
肝臓			
AST(GOT)上昇	0%	49.1%	55.6%
ALT(GPT)上昇	11.1%	31.6%	61.1%
ALP上昇	0%	28.1%	27.8%
精神神経系 末梢神経症状	100% (機能障害に至ったもの0%)	100% (機能障害に至ったもの0%)	100% (機能障害に至ったもの0%)
その他			
疲労	11.1%	49.1%	55.6%
注射部位反応	55.6%	24.6%	77.8%
発熱	33.3%	15.8%	16.7%
総蛋白減少	33.3%	8.8%	22.2%

注1) 5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤の前処置あり

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

第I/II相臨床試験(XELOX法:本剤130mg/m<sup>2</sup>を第1日に点滴投与し、カベシタピン1,000mg/m<sup>2</sup>を1日2回14日間連日経口投与し、3週間を1サイクルとする。XELOX法とペバシズマブ併用療法:ペバシズマブ7.5mg/kg、本剤130mg/m<sup>2</sup>を第1日に点滴投与し、カベシタピン1,000mg/m<sup>2</sup>を1日2回14日間連日経口投与し、3週間を1サイクルとする。)において、本治療との因果関係を否定できない死亡例は全投与症例64例中に認められていない。安全性評価症例64例<sup>注2)</sup>中、認められた主な副作用は、末梢神経症状60例(93.8%)、食欲不振55例(85.9%)、疲労52例(81.3%)、悪心49例(76.6%)、手足症候群48例(75.0%)、下痢36例(56.3%)、色素沈着36例(56.3%)、口内炎33例(51.6%)、好中球減少32例(50.0%)等であった。

注2) XELOX法6例とXELOX法とペバシズマブ併用療法58例を集計した。

※※(1) 重大な副作用

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

① 末梢神経症状

手、足や口唇周囲部の感覚異常又は知覚不全(末梢神経症状:単独投与時100%、FOLFOX 4法等投与時46%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時94%)、咽頭喉頭の絞扼感(咽頭喉頭感覚異常:単独投与時 頻度不明、FOLFOX 4法等投与時12%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時6%)があらわれるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

末梢神経症状の悪化や回復遅延が認められると、手、足等がしびれて文字を書きにくい、ボタンをかけにくい、飲み込みにくい、歩きにくい等の感覚性の機能障害(単独投与時 頻度不明、FOLFOX 4法等投与時1.3%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時 頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、感覚性の機能障害があらわれた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。

② ショック、アナフィラキシー様症状

発疹、痒痒、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等を伴うショック(単独投与時 頻度不明、FOLFOX 4法等投与時0.9%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時 頻度不明)、アナフィラキシー様症状(単独投与時 頻度不明、FOLFOX 4法等投与時1.2%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時 頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、過敏症状(気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等)が認められた場合には、投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。

③ 間質性肺炎、肺線維症

間質性肺炎(単独投与時 頻度不明、FOLFOX 4法等投与時0.2%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時 頻度不明)、肺線維症(単独投与時 頻度不明、FOLFOX 4法等投与時

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

④ 骨髄機能抑制

汎血球減少(頻度不明)、血小板減少(単独投与時47%、FOLFOX 4法等投与時34%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時20%)、白血球減少(単独投与時44%、FOLFOX 4法等投与時49%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時14%)、好中球減少(単独投与時36%、FOLFOX 4法等投与時43%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時50%)、貧血(ヘモグロビン減少：単独投与時32%、FOLFOX 4法等投与時27%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時3%)があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。

⑤ 溶血性尿毒症症候群

溶血性尿毒症症候群(単独投与時 頻度不明、FOLFOX 4法等投与時0.02%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時 頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑥ 視野欠損、視野障害、視神経炎、視力低下

視野欠損(単独投与時1.5%、FOLFOX 4法等投与時0.02%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時 頻度不明)、視野障害(頻度不明)、視神経炎(頻度不明)、視力低下(単独投与時 頻度不明、FOLFOX 4法等投与時0.02%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時 頻度不明)等の視覚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑦ 血栓塞栓症

血栓塞栓症(単独投与時 頻度不明、FOLFOX 4法等投与時 頻度不明<sup>※1)</sup>、XELOX法及びXELOX法+BV投与時3%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑧ 心室性不整脈、心筋梗塞

心室性不整脈(頻度不明)、心筋梗塞(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑨ 肝静脈閉塞症

肝静脈閉塞症(VOD：頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

⑩ 急性腎不全

間質性腎炎(頻度不明)、尿細管壊死(頻度不明)等により、急性腎不全(頻度不明)等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腎機能検査値(BUN、血清クレアチニン値等)に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

※※(2) その他の副作用

① 単独投与時

次表の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	副作用発現頻度 <sup>※1)</sup>		
	10%以上	5~10%未満	5%未満
精神神経系	頭痛	味覚異常	めまい、頭重感、不随意性筋収縮、足指のしびれ感、不眠
消化器	食欲不振(89.4%)、悪心 <sup>※2)</sup> (78.8%)、嘔吐 <sup>※2)</sup> (59.1%)、下痢(39.4%)、便秘	腹痛	腹部膨満感、下腹部痛、腸閉塞、腸内ガス、腹水、心窩部不快感、胃部不快感、胃重圧感、胃痛、胃炎、しゃっくり、口内炎、歯の異常
腎臓	尿沈渣異常、蛋白尿	クレアチニン上昇、BUN上昇、尿ウロビリノーゲン異常、尿糖	側腹部痛、尿量減少

種類	副作用発現頻度 <sup>※1)</sup>		
	10%以上	5~10%未満	5%未満
肝臓	AST(GOT)上昇(42.4%)、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇		
血液			白血球増加、血小板増加、血小板減少性紫斑病
循環器			血圧低下、血圧上昇、上室性不整脈
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、息切れ
電解質	血清ナトリウム、カリウムの異常	血清クロール、カルシウムの異常	
眼			流涙、涙道閉塞、眼の異常感、眼の痒痒感、眼球周囲痛
皮膚			脱毛、皮下出血、顔面痒痒症、顔面潮紅、顔面のほてり
過敏症		発疹	
投与部位	注射部位反応		血管痛、血管炎、注射部位血管外漏出
その他	疲労(43.9%)、発熱、アルブミン減少、CRP上昇、総蛋白減少		胸部異常感、胸部不快感、胸部圧迫感、胸痛、下肢異常感、下肢浮腫、悪寒、戦慄、感冒、尿路感染、腰痛、下腿痛、体重減少、鼻汁

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

注2)処置として制吐剤等の投与を行う。

② 併用投与時(FOLFOX 4法等)

本剤とレボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法(FOLFOX 4法等)の場合、あるいは本剤とレボホリナート及びフルオロウラシルの急速静脈内投与方法との併用療法の場合において、次表の有害事象、副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	有害事象、副作用の発現頻度 <sup>※1)</sup>			
	10%以上	5~10%未満	5%未満	頻度不明
精神神経系			頭痛、味覚異常、不眠、不安、うつ病、回転性眩暈、傾眠、難聴、めまい、頭重感	浮動性めまい、深部腱反射欠損、神経痛、不全失語症、失神、失調、神経過敏、不随意性筋収縮、レルミット徴候、構語障害、脳神経麻痺、線維束攣縮、筋骨格硬直(硬直、こわばり)、振戦
消化器	悪心 <sup>※2)</sup> (42%)、下痢、嘔吐 <sup>※2)</sup> 、口内炎	食欲不振	粘膜の炎症、腹痛、便秘、鼓腸、胃腸障害、しゃっくり、肛門周囲痛、口内乾燥、腹水、腸閉塞、歯肉炎、腹部膨満感、大腸炎、脾炎、腹部不快感、心窩部不快感、上腹部痛、下腹部痛、胃部不快感、胃痛、胃炎	消化不良、胃食道逆流性疾患、直腸出血、メレナ、直腸炎、しぶり腹
腎臓			頻尿、血尿、クレアチニン上昇、腎機能障害、尿糖、尿沈渣異常、尿ウロビリノーゲン異常、蛋白尿、BUN上昇、側腹部痛	排尿困難、尿失禁
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇		ビリルビン上昇、ALP上昇、LDH上昇	γ-GTP上昇
血液			プロトロンビン時間延長、白血球増加	発熱性好中球減少症、白血球分画の変動、血小板減少性紫斑病
循環器			低血圧、高血圧	頻脈、ほてり、血管障害、動悸
呼吸器			咳嗽、鼻出血、呼吸困難、咽頭炎、低酸素症、咯血、息切れ	上気道感染、肺障害、鼻咽頭炎、発声障害(嗄声)

種類	有害事象、副作用の発現頻度 <sup>注1)</sup>			
	10%以上	5~10%未満	5%未満	頻度不明
電解質			血清カリウムの異常、血清ナトリウムの異常、血清カルシウムの異常、血清クロールの異常	
眼			流涙、視覚障害、結膜炎	涙器障害
皮膚			脱毛、手足症候群、潮紅、多汗、寝汗、色素沈着、口唇炎、顔面潮紅、顔面のほてり	皮膚障害、皮膚乾燥、爪の障害、色素変化、紫斑、皮下出血、皮膚剥脱
過敏症			発疹、鼻炎、アレルギー性鼻炎、痒痒症、蕁麻疹、紅斑、気管支痙攣	紅斑性皮疹、血管浮腫
投与部位			注射部位反応、注射部位血管外漏出、血管痛、血管炎	
その他		倦怠感	疲労、疼痛、発熱、体重減少、浮腫、背部痛、高血糖、筋痛、感染、関節痛、胸痛、脱水、悪寒、アルブミン減少、カテーテル関連感染、出血、筋脱力、代謝性アシドーシス、熱感、総蛋白減少、CRP上昇、胸部異常感、胸部不快感、胸部圧迫感、下肢浮腫、感冒、尿路感染、腰痛、鼻汁	末梢性浮腫、代謝障害、骨痛、腔出血、戦慄、コレステロール上昇、アミラーゼ上昇、耳鳴、CK(CPK)上昇

注1) 発現頻度は、承認時までの国内の併用投与臨床試験(18例)及び市販後の承認条件に基づく使用成績調査(調査実施期間：平成17年4月～平成20年3月、集計対象例数：4,998例)の結果により記載した。

なお、外国で実施された第Ⅲ相臨床試験のみで発現した有害事象、市販後の自発報告で報告された副作用及び国内では報告されていないが外国添付文書に記載のある副作用は、頻度不明として記載した。

発現率が30%以上の症状には発現率を記載した。

注2) 処置として制吐剤等の投与を行う。

### ③ 併用投与時(XELOX法及びXELOX法とペバシズマブ併用療法)

XELOX法及びXELOX法とペバシズマブ併用療法の場合において、次表の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	副作用の発現頻度 <sup>注1)</sup>	
	10%以上	10%未満
精神神経系	味覚異常(39%)、神経痛、頭痛	浮動性めまい、不眠
消化器	食欲不振(86%)、悪心(77%)、下痢(56%)、口内炎(52%)、嘔吐(41%)、便秘、腹痛、歯肉炎、しゃっくり	胃部不快感、下腹部痛、歯周病、歯痛、歯肉出血、上腹部痛
腎臓	蛋白尿	
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	ビリルビン上昇
循環器	高血圧	
呼吸器	鼻出血(36%)、鼻咽頭炎	発声障害、咽頭炎、上気道感染、鼻粘膜障害
皮膚	手足症候群(75%)、色素沈着(56%)	爪の障害、脱毛、爪囲炎、口唇炎、潮紅、皮膚乾燥
過敏症	発疹、薬物過敏症	
投与部位	注射部位反応(疼痛等)	
その他	疲労(81%)、発熱	体重減少、倦怠感、背部痛、胸部不快感、脱水、四肢痛、鼻汁

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

## 5. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能(骨髄機能、肝機能、腎機能等)が低下しているため、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。  
[動物実験(ラット)において着床期胚に対する致死作用及び胎児の発育遅滞が報告されている<sup>12)</sup>。]
- 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている<sup>13)</sup>。]

## 7. 小児等への投与

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

## 8. 過量投与

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

## 9. 適用上の注意

### (1) 調製時

- 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚、眼、粘膜に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

### (2) 投与経路

本剤は必ず希釈した後、点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

### (3) 投与時

- 本剤は希釈後、できるだけ速やかに投与すること。
- 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

## 10. その他の注意

- ※(1) 本剤のがん原性試験は実施していないが、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、いずれも陽性の結果が報告<sup>14)</sup>されており、がん原性を有する可能性がある。
- (2) 単回静脈内投与によるサル安全性薬理試験並びに毒性試験において、0.1mg/kg以上の用量で、投与後QTc延長や心筋壊死が観察されたとの報告がある<sup>15)</sup>。
- ※(3) 欧州などで実施された原発巣治療切除後のStage II又はⅢの結腸癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験<sup>4)</sup>(10)(11)において、肝酵素上昇が本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法(FOLFOX 4法)の投与群で57%(629/1,108例)、ホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法(LV 5 FU 2法)の投与群で34%(379/1,111例)、アルカリホスファターゼ上昇がFOLFOX 4投与群で42%(467/1,108例)、LV 5 FU 2投与群で20%(222/1,111例)と、いずれもFOLFOX 4投与群で高頻度に発現することが報告されている。

## 〔薬物動態〕

### 1. 血中濃度

- 限外ろ過血漿中白金濃度を用いたPopulation Pharmacokinetics (PPK)解析<sup>16)</sup>

結腸・直腸癌患者67例(単独投与)から得られた626時点の限外ろ過血漿中白金濃度測定値を用いて、薬物動態パラメータに影響を及ぼしうる患者側因子を検討した。限外ろ過血漿中白金濃度を3コンパートメントモデルにて解析した結果、そのクリアランスは、クレアチニンクリアランス(CrCL、mL/min)と相関を示した。

結腸・直腸癌患者18例(レボホリナート及びフルオロウラシルの急速静脈内投与方法との併用投与)から得られた108時点の限外ろ過血漿中白金濃度測定値を用いて、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用の影響を検討した結果、中心コンパートメント分布容積に影響が認められた。

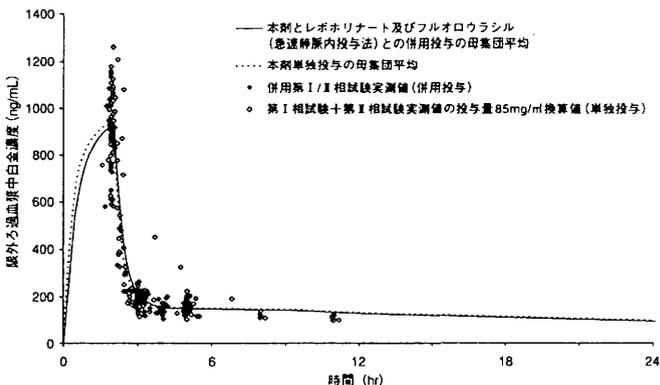
単独投与67例とレボホリナート及びフルオロウラシルとの併用投与18例を合わせた85例から得られた、計734点の限外ろ過血漿中白金濃度データについて、薬物動態パラメータに影響を及ぼす患者因子を組み込んだ3コンパートメントモデルに、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用の影響を組み込んだモデルにて解析した結果は次表のとおりであった。

限外ろ過血漿中白金の母集団平均パラメータ

CL(L/hr/m <sup>2</sup> )	3.00+0.00827×CrCL
肝転移のある場合	1.13×CL
女性の場合	1.09×CL
V <sub>1</sub> (L/m <sup>2</sup> )	7.70
65歳以上の場合	1.22×V <sub>1</sub>
レボホリナート及びフルオロウラシルを併用した場合	1.26×V <sub>1</sub>
V <sub>ss</sub> (L/m <sup>2</sup> )	656(レボホリナート及びフルオロウラシル併用の場合 658)

CL: クリアランス、V<sub>1</sub>: 中心コンパートメント分布容積、V<sub>ss</sub>: 定常状態の分布容積

例えば、肝転移のない65歳未満の男性患者(想定CrCL=100mL/min)に85mg/m<sup>2</sup>で本剤とレボホリナート及びフルオロウラシルを併用した場合、限外ろ過血漿中白金の薬物動態パラメータはCL=3.83(L/hr/m<sup>2</sup>)、V<sub>1</sub>=9.7(L/m<sup>2</sup>)、V<sub>ss</sub>=658(L/m<sup>2</sup>)、t<sub>1/2α</sub>=0.26(hr)、t<sub>1/2β</sub>=27.6(hr)、t<sub>1/2γ</sub>=392(hr)、T<sub>max</sub>=2.0(hr)、C<sub>max</sub>=931(ng/mL)、AUC=10.9(μg・hr/mL)と算出される。



## (2) 腎機能障害を有する成人癌患者の薬物動態試験 (外国人における成績)<sup>17)</sup>

成人癌患者29例の腎機能を、クレアチンクリアランスを指標として $\geq 60$ mL/min、40~59mL/min、20~39mL/min、 $< 20$ mL/minに分類した際の、本剤単独投与時(60~130mg/m<sup>2</sup>)限外ろ過血漿中白金のAUCは次表のとおりであった。

クレアチンクリアランス別の本剤単独投与時限外ろ過血漿中白金のAUC

クレアチンクリアランス	投与量 <sup>1)</sup>	症例数	AUC*(μg・hr/mL)
$\geq 60$ mL/min	130mg/m <sup>2</sup>	11	16.4±5.02
40~59mL/min	105mg/m <sup>2</sup>	3	32.7±16.2
	130mg/m <sup>2</sup>	6	39.7±11.5
20~39mL/min	80mg/m <sup>2</sup>	1	29.5
	105mg/m <sup>2</sup>	2	42.0±1.25
$< 20$ mL/min	130mg/m <sup>2</sup>	5	44.6±14.6
	60mg/m <sup>2</sup>	1	32.2

\*平均±標準偏差

注)本剤の承認された1回用量は、85mg/m<sup>2</sup>(体表面積)又は130mg/m<sup>2</sup>(体表面積)である(「用法・用量」の項参照)。

## 2. 分布

### 参考(動物実験)<sup>18)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C-標識体7mg/2MBq/kgを単回静脈内投与し、投与後504時間まで経時的に組織内放射能濃度を測定した。投与後15分では腎の放射能濃度が最も高かった。各組織のT<sub>1/2</sub>は130時間以上であり、いずれも血漿のT<sub>1/2</sub>(約36時間)より長かった。

## 3. 代謝(生体内変換)<sup>19)</sup>

生体内におけるオキサリプラチンの活性体変換は非酵素的な物理化学的過程を経て起こる(生体内変換)。ヒトにおいてオキサリプラチンの血漿中主生体内変換体はジクロロ1,2-ジアミノシクロヘキサン(DACH)白金、モノアクオモノクロロDACH白金、ジアクオDACH白金であった。

## 4. 排泄

日本人の固形癌患者6例に本剤130mg/m<sup>2</sup>を2時間点滴投与した際の投与後24時間までの尿中排泄率は、全白金量33.9±8.8%(平均±標準偏差)であった<sup>1)</sup>。

外国人の消化器癌患者5例に本剤130mg/m<sup>2</sup>を2時間点滴投与し、48時間後にフルオロウラシル300mg/m<sup>2</sup>を12週間点滴静注した際の投与後120時間までの尿中排泄率及び糞中排泄率は、それぞれ全白金量の53.8±9.1%及び2.1±1.9%(いずれも平均±標準偏差)であった<sup>20)</sup>。

### ※※[臨床成績]

#### [進行・再発結腸・直腸癌に対する臨床成績]

##### FOLFOX 4法等

##### (外国で実施された第Ⅲ相臨床試験)

米国及び欧州で実施された5つの第Ⅲ相臨床試験における臨床成績は次表のとおりであった。

疾患名	奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌(米国) <sup>1)</sup> 注1)	45.2% (95/210)	8.7か月	19.5か月
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌(欧州) <sup>2)</sup> 注1)	50.0% (105/210)	8.2か月	16.2か月
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌(米国及び欧州) <sup>2)</sup> 注1, 2)	49.0% (304/620)	241.0日 (7.9か月)	565.0日 (18.6か月)
化学療法既治療の進行・再発結腸・直腸癌(米国) <sup>1)</sup> 注1)	9.9% (15/152)	4.6か月	-
化学療法既治療の進行・再発結腸・直腸癌(米国及び欧州) <sup>2)</sup> 注1)	20.2% (51/252)	168.0日 (5.5か月)	402.0日 (13.2か月)

注1)本剤85mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を第1日に、レボホリナート100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、フルオロウラシル静脈内急速投与400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、フルオロウラシル静脈内持続投与600mg/m<sup>2</sup>(体表面積)をそれぞれ第1、2日に投与することを2週毎に繰り返す(FOLFOX 4法)。

注2)FOLFOX 4法群とFOLFOX 4法+プラセボ群を合わせた成績

##### (国内で実施された第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験)

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

疾患名	奏効率(有効例/適格例)
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌 <sup>3)</sup> 注1)	64.3%(9/14)

注1)本剤85mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を第1、15日に、フルオロウラシル静脈内急速投与400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)及びレボホリナート250mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を第1、8、15日に投与し、13日間休薬する方法

##### XELOX法及びXELOX法とペバシズマブ併用療法

##### (外国で実施された第Ⅲ相臨床試験)

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

疾患名	奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌(米国及び欧州) <sup>2)</sup> 注1, 2)	47.0% (296/630)	220.0日 (7.2か月)	572.0日 (18.8か月)
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌(米国及び欧州) <sup>2)</sup> 注3)	45.7% (160/350)	282.0日 (9.3か月)	650.0日 (21.4か月)
化学療法既治療の進行・再発結腸・直腸癌(米国及び欧州) <sup>2)</sup> 注1)	23.1% (58/251)	154.0日 (5.1か月)	393.0日 (12.9か月)

注1)本剤130mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を第1日に点滴投与し、カベシタピン1,000mg/m<sup>2</sup>を1日2回14日間連日経口投与することを3週毎に繰り返す(XELOX法)。

注2)XELOX法群とXELOX法+プラセボ群を合わせた成績

注3)本剤130mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、ペバシズマブ7.5mg/kg(体重)を第1日に点滴投与し、カベシタピン1,000mg/m<sup>2</sup>を1日2回14日間連日経口投与することを3週毎に繰り返す(XELOX法とペバシズマブ併用療法)。

**〔国内で実施された第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験〕**

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

疾患名	奏効率(有効例/適格例)
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌 <sup>23)①②)</sup>	66.7% (4/6)
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌 <sup>23)①②)</sup>	71.9% (41/57)

注1)本剤130mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を第1日に点滴投与し、カベシタピン1,000mg/m<sup>2</sup>を1日2回14日間連日経口投与することを3週毎に繰り返す(XELOX法)。

注2)本剤130mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、ペバシズマブ7.5mg/kg(体重)を第1日に点滴投与し、カベシタピン1,000mg/m<sup>2</sup>を1日2回14日間連日経口投与することを3週毎に繰り返す(XELOX法とペバシズマブ併用療法)。

**単独療法**

**〔国内で実施された第Ⅱ相臨床試験〕**

国内で実施された、本剤単独療法の成績は次表のとおりであった。

疾患名	奏効率(有効例/適格例)	生存期間中央値
フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬で治療抵抗性を示した進行・再発結腸・直腸癌 <sup>23)③④)</sup>	8.8% (5/57)	338日 (11.1か月)

注1)本剤130mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を点滴投与することを3週毎に繰り返す。

**〔結腸癌における術後補助化学療法の臨床成績〕**

**〔外国で実施された第Ⅲ相臨床試験〕**

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

疾患名	ITT解析対象(FOLFOX4法 <sup>⑤⑥)</sup> /LV5FU2法)	3年無病生存率		6年全生存率	
		FOLFOX4法 <sup>⑤⑥)</sup>	LV5FU2法	FOLFOX4法 <sup>⑤⑥)</sup>	LV5FU2法
原発巣治療切除後の結腸癌 <sup>10)①③)</sup>	全例(1,123/1,123例)	78.2%	72.9%	78.5%	76.0%
	StageⅢ(672/675例)	72.2%	65.3%	72.9%	68.7%
	StageⅡ(451/448例)	87.0%	84.3%	86.9%	86.8%

注1)本剤85mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を第1日に、レボホリナート100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、フルオロウラシル静脈内急速投与400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、フルオロウラシル静脈内持続投与600mg/m<sup>2</sup>(体表面積)をそれぞれ第1、2日に投与することを2週毎に繰り返す。

注2)log-rank検定

**〔薬効薬理〕**

**1. 抗腫瘍効果<sup>24)25)</sup>**

ヒト大腸癌株SW480、HCT116、SW620、HT-29(*in vitro*)並びにヌードマウス移植可ヒトHT-29大腸癌株において、強い抗腫瘍効果が認められた。

**2. 作用機序**

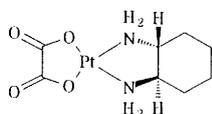
ヒトにおいてオキサリプラチンは、生体内変換体(ジクロロ1,2-ジアミノシクロヘキサン(DACH)白金、モノアクオモノクロロDACH白金、ジアクオDACH白金)を形成し、癌細胞内のDNA鎖と共有結合することでDNA鎖内及び鎖間の両者に白金-DNA架橋を形成する。これらの架橋がDNAの複製及び転写を阻害する。

**〔有効成分に関する理化学的見聞〕**

一般的名称: オキサリプラチン (JAN) Oxaliplatin

化学名: (SP-4-2)-[(1R,2R)-Cyclohexane-1,2-diamine-κN,κN'] [ethanedioato(2-)-κO<sup>1</sup>,κO<sup>2</sup>]platinum

構造式:



分子式: C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt

分子量: 397.29

性状: 白色の結晶性の粉末である。

水に溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

旋光度: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +74.5~+78.0° (乾燥物に換算したも0.250g/水、50mL、100mm)

**〔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。

**〔包装〕**

**エルブラッド<sup>®</sup>注射用50mg** 1バイアル  
**エルブラッド<sup>®</sup>注射用100mg** 1バイアル

**※※〔主要文献〕**

- Shirao K, et al: *Jpn J Clin Oncol* 36: 295-300, 2006.
- Boku N, et al: *Jpn J Clin Oncol* 37: 440-445, 2007.
- Yamada Y, et al: *Jpn J Clin Oncol* 36: 218-223, 2006.
- 米国添付文書
- 審査報告書(2005年1月11日)
- Larzilliere I, et al: *Am J Gastroenterol* 94: 3387-3388, 1999.
- Goldberg RM, et al: *J Clin Oncol* 22: 23-30, 2004.
- Rothenberg ML, et al: *J Clin Oncol* 21: 2059-2069, 2003.
- de Gramont A, et al: *J Clin Oncol* 18: 2938-2947, 2000.
- André T, et al: *New Engl J Med* 350: 2343-2351, 2004.
- André T, et al: *J Clin Oncol* 27: 3109-3116, 2009.
- 生殖毒性試験(社内資料)。
- ラット乳汁移行試験(社内資料)。
- 遺伝毒性試験(社内資料)。
- サル心毒性に関する試験(社内資料)。
- Takimoto CH, et al: *J Clin Oncol* 21: 2664-2672, 2003.
- ラット組織分布試験(社内資料)。
- Graham MA, et al: *Clin Cancer Res* 6: 1205-1218, 2000.
- 腎機能障害を有する外国成人癌患者を対象とした臨床薬理試験(社内資料)。
- 化学療法未治療例を対象とした第Ⅲ相臨床試験(社内資料)。
- 化学療法既治療例を対象とした第Ⅲ相臨床試験(社内資料)。
- 化学療法未治療例を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(社内資料)。
- In vitro* 薬効薬理試験(社内資料)。
- In vivo* 薬効薬理試験(社内資料)。

**〔文献請求先〕**

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求下さい。  
 株式会社ヤクルト本社 医薬安全性情報部  
 医薬学術部 くすり相談室  
 〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21  
 銀座木挽ビル  
 電話: 0120-589601  
 FAX: 03-3544-8081

製造販売元 **株式会社ヤクルト本社**

〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21 銀座木挽ビル

貯法	室温保存
使用期限	容器および外装に記載

抗悪性腫瘍剤

毒薬・処方せん医薬品\*

**エルプラット®点滴静注液50mg**  
**エルプラット®点滴静注液100mg**  
オキサリプラチン点滴静注液

	エルプラット 点滴静注液50mg	エルプラット 点滴静注液100mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
再審査結果	再審査期間中	
国際誕生	1996年4月	

**ELPLAT® I.V. INFUSION SOLUTION 50mg**  
**ELPLAT® I.V. INFUSION SOLUTION 100mg**

\*注意—医師等の処方せんにより使用すること

〔警告〕

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤投与後数分以内の発疹、痒疹、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等を伴うショック、アナフィラキシー様反応が報告されているので、患者の状態を十分に観察し、過敏症状(気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等)が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。また、回復後は本剤を再投与しないこと(「重要な基本的注意」の項参照)。
3. 本剤はレボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法等との併用の場合に有用性が認められており、用法・用量を遵守すること。また、本併用療法において致死的な転帰に至る重篤な副作用があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

〔禁忌 (次の患者には投与しないこと)〕

- (1) 機能障害を伴う重度の感覚異常又は知覚不全のある患者  
[末梢神経症状が増悪するおそれがある。]
- (2) 本剤の成分又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

〔組成・性状〕

販売名	エルプラット点滴静注液50mg	エルプラット点滴静注液100mg
1バイアル中 オキサリプラチン含量	50mg/10mL	100mg/20mL
pH	4.0~7.0	
性状(外観)	無色澄明の液	

〔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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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

〔用法・用量〕

1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

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

結腸癌における術後補助化学療法

レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用において、通常成人にはオキサリプラチン85mg/m<sup>2</sup>(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) 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、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/m<sup>2</sup>(体表面積)の耐容性が認められているが<sup>1)</sup>、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)<sup>2)</sup>。
- (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)<sup>3)</sup>。
- (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<sup>4)</sup>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<sup>4)</sup>。

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 <sup>2</sup> 及び5%ブドウ糖注射液に溶解したホリナート200mg/m <sup>2</sup> <sup>2)</sup> 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 <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> を22時間かけて持続静注する。
第2日目	ホリナート200mg/m <sup>2</sup> <sup>2)</sup> を120分かけて点滴静注し、その後フルオロウラシル400mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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 <sup>3</sup> 未満	本剤を65mg/m <sup>2</sup> <sup>注4)</sup> 又は75mg/m <sup>2</sup> <sup>注5)</sup> に減量 フルオロウラシルを20%減量(300mg/m <sup>2</sup> の静脈内急速投与及び500mg/m <sup>2</sup> の22時間持続静注)
血小板数	50,000/mm <sup>3</sup> 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 <sup>注3)</sup> 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 <sup>3</sup> 以上
血小板数	75,000/mm <sup>3</sup> 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/m<sup>2</sup>に相当する。

注3)「治療切除不能な進行・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)「治療切除不能な進行・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。

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

減量基準

種類	最悪時の程度	次回投与量
前回の投与後に発現した有害事象	Grade 3 <sup>注6)</sup> 以上	1回目発現時:本剤を100mg/m <sup>2</sup> に減量 2回目発現時:本剤を85mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>3</sup> 以上
血小板数	75,000/mm <sup>3</sup> 以上

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 骨髄機能抑制のある患者  
[骨髄機能抑制が増悪するおそれがある。]
- (2) 感覚異常又は知覚不全のある患者  
[末梢神経症状が増悪するおそれがある。]
- (3) 重篤な腎機能障害のある患者  
[腎機能が低下しているため、副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (4) 心疾患を有する患者  
[心疾患が増悪するおそれがある。]
- (5) 感染症を合併している患者  
[本剤の骨髄機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。]
- (6) 水痘患者  
[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]
- (7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (8) 小児（「小児等への投与」の項参照）

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 手、足や口唇周囲部等の感覚異常又は知覚不全(末梢神経症状)が、本剤の投与直後からほとんど全例にあらわれる。また、咽頭喉頭の絞扼感(咽頭喉頭感覚異常)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。患者に対しては、これらの末梢神経症状、咽頭喉頭感覚異常は、特に低温又は冷たいものへの曝露により誘発又は悪化すること、多くは本剤の投与毎にあらわれるが休薬により回復する場合が多いことを十分に説明するとともに、冷たい飲み物や氷の使用を避け、低温時には皮膚を露出しないよう指導すること。
- (2) 末梢神経症状の悪化や回復遅延が認められると、手、足等がしびれて文字を書きにくい、ボタンをかけにくい、飲み込みにくい、歩きにくい等の感覚性の機能障害(外国では累積投与量850mg/m<sup>2</sup>で10%、1,020mg/m<sup>2</sup>で20%に認められたと報

告されている)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、感覚性の機能障害があらわれた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。

- (3) 骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、定期的に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
- (4) 腎障害患者では、本剤の限外ろ過血漿中白金のクリアランスが減少するが、限外ろ過血漿中白金濃度と臨床における安全性及び有効性との薬力学的関係は明確ではない。このため腎障害のある患者に本剤を投与する場合には、観察を十分にを行い、発現する副作用に対して適切な処置を行うこと。
- (5) 気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等の重篤な過敏症状があらわれることがあり、重篤な過敏症状は本剤を複数回投与した後に発現する場合や、本剤の投与から数時間後に発現する場合があるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに中止し適切な処置を行うこと<sup>5)6)</sup>。
- (6) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (7) 悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状がほとんど全例に起こるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- (8) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

#### 3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

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

#### 4. 副作用

副作用発生状況の概要<sup>5)</sup>

【外国臨床試験(FOLFOX 4法)】

米国では、化学療法未治療例及び化学療法既治療例の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験が実施された<sup>4)7)8)</sup>。これらの試験において、本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法(FOLFOX 4法)の投与群では、投与後30日以内に化学療法未治療例では全投与症例259例中8例(本治療との因果関係の有無を問わないものも含む)、化学療法既治療例では全投与症例150例中3例(本治療との因果関係が否定できないもの)の死亡例がそれぞれ認められた。また、欧州における化学療法未治療の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験<sup>9)</sup>において、FOLFOX 4投与群では本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例209例中1例に認められた。

FOLFOX 4投与群における安全性評価症例618例中、認められた主な有害事象、副作用は次表のとおりであった。

種類	第Ⅲ相臨床試験における主な有害事象、副作用の発現頻度(618例対象)		
	化学療法未治療例(米国) (259例対象 <sup>注1)</sup> )	化学療法未治療例(欧州) (209例対象 <sup>注2)</sup> )	化学療法既治療例(米国) (150例対象 <sup>注1)</sup> )
血液			
白血球減少	85% (2,100/mm <sup>3</sup> 未満のもの20%)	—	76% (2,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの19%)
好中球減少	81% (1,100/mm <sup>3</sup> 未満のもの53%)	70.3% (1,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの41.6%)	73% (1,100/mm <sup>3</sup> 未満のもの44%)
ヘモグロビン減少(貧血)	27%	86.6%	81%
血小板減少	71% (5万/mm <sup>3</sup> 未満のもの5%)	76.1% (5万/mm <sup>3</sup> 未満のもの2.4%)	64% (5万/mm <sup>3</sup> 未満のもの4%)
消化器			
下痢	56%	58.9%	67%
悪心	71%	72.2%	65%
嘔吐	41%	54.1%	40%
食欲不振	35%	—	29%
口内炎	38%	43.5%(粘膜炎)	37%
便秘	32%	—	32%
腹痛	29%	—	33%
肝臓			
AST(GOT)上昇	17%	—	47%
ALT(GPT)上昇	6%	—	31%
総ビリルビン上昇	6%	—	13%

種 類	第Ⅲ相臨床試験における主な有害事象、副作用の発現頻度(618例対象)		
	化学療法未治療例(米国) (259例対象 <sup>注1)</sup> )	化学療法未治療例(欧州) (209例対象 <sup>注2)</sup> )	化学療法既治療例(米国) (150例対象 <sup>注1)</sup> )
精神神経系 末梢神経症状	82% (機能障害に至ったもの19%)	67.9% (機能障害に至ったもの18.2%)	74% (機能障害に至ったもの7%)
その他			
疲労	70%	—	68%
咳	35%	—	19%
脱毛	38%	17.7%	7%

注1)米国添付文書より引用した(有害事象について記載)。

注2)文献より引用した(副作用について記載)。

—:文献に記載なし

### 【外国臨床試験(FOLFOX 4法 術後補助化学療法)】

欧州などでは、原発巣治療切除後のStage II又はIIIの結腸癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験が実施された<sup>4)10)11)</sup>。この試験において、本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法(FOLFOX 4法)の投与群では、投与後28日以内に安全性評価症例1,108例中6例(本治療との因果関係の有無を問わない)の死亡例が認められた。

FOLFOX 4投与群における安全性評価症例1,108例中、認められた主な有害事象は次表のとおりであった。

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

注1)米国添付文書より引用した(有害事象について記載)。

### 【承認時までの国内単独投与臨床試験】

単独投与による第I相及び第II相臨床試験において、本剤との因果関係を否定できない死亡例は全投与症例68例中に認められていない。本剤単独投与による安全性評価症例66例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

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

併用第I/II相臨床試験(本剤85mg/m<sup>2</sup>を第1、15日に、フルオロウラシル400mg/m<sup>2</sup>~500mg/m<sup>2</sup>(急速静脈内投与方法)及びレボホリナート250mg/m<sup>2</sup>を第1、8、15日に投与し、13日間休薬する)において、本治療との因果関係を否定できない死亡例は全投与症例18例中に認められていない。本剤とレボホリナート及びフルオロウラシル(急速静脈内投与方法)との併用療法による安全性評価症例18例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

種 類	主な副作用の発現頻度		
	第I相臨床試験 (単独投与) (9例対象)	第II相臨床試験 (単独投与) (57例対象)	併用第I/II相臨床試験 (併用療法) (18例対象)
血液			
白血球減少	44.4% (2,000/ $\mu$ l未満のもの0%)	43.9% (2,000/ $\mu$ l未満のもの18%)	55.6% (2,000/ $\mu$ l未満のもの0%)
好中球減少	22.2% (1,000/ $\mu$ l未満のもの11.1%)	38.6% (1,000/ $\mu$ l未満のもの3.5%)	83.3% (1,000/ $\mu$ l未満のもの22.2%)
ヘモグロビン減少(貧血)	22.2%	33.3%	22.2%
血小板減少	22.2% (5万/ $\mu$ l未満のもの0%)	50.9% (5万/ $\mu$ l未満のもの12.3%)	77.8% (5万/ $\mu$ l未満のもの11.1%)
消化器			
下痢	44.4%	38.6%	55.6%
悪心 <sup>注1)</sup>	77.8%	78.9%	77.8%
嘔吐 <sup>注1)</sup>	44.4%	61.4%	66.7%
食欲不振	88.9%	89.5%	94.4%

種 類	主な副作用の発現頻度		
	第I相臨床試験 (単独投与) (9例対象)	第II相臨床試験 (単独投与) (57例対象)	併用第I/II相臨床試験 (併用療法) (18例対象)
肝臓			
AST(GOT)上昇	0%	49.1%	55.6%
ALT(GPT)上昇	11.1%	31.6%	61.1%
ALP上昇	0%	28.1%	27.8%
精神神経系			
末梢神経症状	100% (機能障害に至ったもの0%)	100% (機能障害に至ったもの0%)	100% (機能障害に至ったもの0%)
その他			
疲労	11.1%	49.1%	55.6%
注射部位反応	55.6%	24.6%	77.8%
発熱	33.3%	15.8%	16.7%
総蛋白減少	33.3%	8.8%	22.2%

注1)5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗剤の前処置あり

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

第I/II相臨床試験(XELOX法:本剤130mg/m<sup>2</sup>を第1日に点滴投与し、カベシタピン1,000mg/m<sup>2</sup>を1日2回14日間連日経口投与し、3週間を1サイクルとする。XELOX法とペバシズマブ併用療法:ペバシズマブ7.5mg/kg、本剤130mg/m<sup>2</sup>を第1日に点滴投与し、カベシタピン1,000mg/m<sup>2</sup>を1日2回14日間連日経口投与し、3週間を1サイクルとする。)において、本治療との因果関係を否定できない死亡例は全投与症例64例中に認められていない。安全性評価症例64例<sup>注2)</sup>中、認められた主な副作用は、末梢神経症状60例(93.8%)、食欲不振55例(85.9%)、疲労52例(81.3%)、悪心49例(76.6%)、手足症候群48例(75.0%)、下痢36例(56.3%)、色素沈着36例(56.3%)、口内炎33例(51.6%)、好中球減少32例(50.0%)等であった。

注2)XELOX法6例とXELOX法とペバシズマブ併用療法58例を集計した。

### (1) 重大な副作用

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

#### ① 末梢神経症状

手、足や口唇周囲部の感覚異常又は知覚不全(末梢神経症状:単独投与時100%、FOLFOX 4法等投与時46%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時94%)、咽頭喉頭の絞扼感(咽頭喉頭感覚異常:単独投与時 頻度不明、FOLFOX 4法等投与時12%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時6%)があらわれるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

末梢神経症状の悪化や回復遅延が認められると、手、足等がしびれて文字を書きにくい、ボタンをかけにくい、飲み込みにくい、歩きにくい等の感覚性の機能障害(単独投与時 頻度不明、FOLFOX 4法等投与時1.3%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時 頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、感覚性の機能障害があらわれた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。

#### ② ショック、アナフィラキシー様症状

発疹、痒痒、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等を伴うショック(単独投与時 頻度不明、FOLFOX 4法等投与時0.9%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時 頻度不明)、アナフィラキシー様症状(単独投与時 頻度不明、FOLFOX 4法等投与時1.2%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時 頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、過敏症状(気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等)が認められた場合には、投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。

#### ③ 間質性肺炎、肺線維症

間質性肺炎(単独投与時 頻度不明、FOLFOX 4法等投与時0.2%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時 頻度不明)、肺線維症(単独投与時 頻度不明、FOLFOX 4法等投与時

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

④ 骨髄機能抑制

汎血球減少(頻度不明)、血小板減少(単独投与時47%、FOLFOX 4法等投与時34%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時20%)、白血球減少(単独投与時44%、FOLFOX 4法等投与時49%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時14%)、好中球減少(単独投与時36%、FOLFOX 4法等投与時43%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時50%)、貧血(ヘモグロビン減少:単独投与時32%、FOLFOX 4法等投与時27%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時3%)があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休業、中止等の適切な処置を行うこと。

⑤ 溶血性尿毒症候群

溶血性尿毒症候群(単独投与時 頻度不明、FOLFOX 4法等投与時0.02%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時 頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑥ 視野欠損、視野障害、視神経炎、視力低下

視野欠損(単独投与時1.5%、FOLFOX 4法等投与時0.02%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時 頻度不明)、視野障害(頻度不明)、視神経炎(頻度不明)、視力低下(単独投与時 頻度不明、FOLFOX 4法等投与時0.02%、XELOX法及びXELOX法+BV投与時 頻度不明)等の視覚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑦ 血栓塞栓症

血栓塞栓症(単独投与時 頻度不明、FOLFOX 4法等投与時 頻度不明<sup>注1)</sup>、XELOX法及びXELOX法+BV投与時3%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑧ 心室性不整脈、心筋梗塞

心室性不整脈(頻度不明)、心筋梗塞(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑨ 肝静脈閉塞症

肝静脈閉塞症(VOD:頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

⑩ 急性腎不全

間質性腎炎(頻度不明)、尿細管壊死(頻度不明)等により、急性腎不全(頻度不明)等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腎機能検査値(BUN、血清クレアチニン値等)に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

(2) その他の副作用

① 単独投与時

次表の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	副作用発現頻度 <sup>注1)</sup>		
	10%以上	5~10%未満	5%未満
精神神経系	頭痛	味覚異常	めまい、頭重感、不随意性筋収縮、足指のしびれ感、不眠
消化器	食欲不振(89.4%)、悪心 <sup>注2)</sup> (78.8%)、嘔吐 <sup>注2)</sup> (59.1%)、下痢(39.4%)、便秘	腹痛	腹部膨満感、下腹部痛、腸閉塞、腸内ガス、腹水、心窩部不快感、胃部不快感、胃重圧感、胃痛、胃炎、しゃっくり、口内炎、歯の異常
腎臓	尿沈渣異常、蛋白尿	クレアチニン上昇、BUN上昇、尿ウロビリノーゲン異常、尿糖	側腹部痛、尿量減少

種類	副作用発現頻度 <sup>注1)</sup>		
	10%以上	5~10%未満	5%未満
肝臓	AST(GOT)上昇(42.4%)、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇		
血液			白血球増加、血小板増加、血小板減少性紫斑病
循環器			血圧低下、血圧上昇、上室性不整脈
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、息切れ
電解質	血清ナトリウム、カリウムの異常	血清クロール、カルシウムの異常	
眼			流涙、涙道閉塞、眼の異常感、眼の痒痒感、眼球周囲痛
皮膚			脱毛、皮下出血、顔面掻痒症、顔面潮紅、顔面のほてり
過敏症		発疹	
投与部位	注射部位反応		血管痛、血管炎、注射部位血管外漏出
その他	疲労(43.9%)、発熱、アルブミン減少、CRP上昇、総蛋白減少		胸部異常感、胸部不快感、胸部圧迫感、胸痛、下肢異常感、下肢浮腫、悪寒、戦慄、感冒、尿路感染、腰痛、下腿痛、体重減少、鼻汁

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

注2)処置として制吐剤等の投与を行う。

② 併用投与時(FOLFOX 4法等)

本剤とレボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法(FOLFOX 4法等)の場合、あるいは本剤とレボホリナート及びフルオロウラシルの急速静脈内投与方法との併用療法の場合において、次表の有害事象、副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	有害事象、副作用の発現頻度 <sup>注1)</sup>			
	10%以上	5~10%未満	5%未満	頻度不明
精神神経系			頭痛、味覚異常、不眠、不安、うつ病、回転性眩暈、傾眠、難聴、めまい、頭重感	浮動性めまい、深部腱反射欠損、神経痛、不全失語症、失神、失調、神経過敏、不随意性筋収縮、レルミット徴候、構語障害、脳神経麻痺、線維束攣縮、筋骨格硬直(硬直、こわばり)、振戦
消化器	悪心 <sup>注2)</sup> (42%)、下痢、嘔吐 <sup>注2)</sup> 、口内炎	食欲不振	粘膜の炎症、腹痛、便秘、鼓腸、胃腸障害、しゃっくり、肛門周囲痛、口内乾燥、腹水、腸閉塞、歯肉炎、腹部膨満感、大腸炎、脾炎、腹部不快感、心窩部不快感、上腹部痛、下腹部痛、胃部不快感、胃痛、胃炎	消化不良、胃食道逆流性疾患、直腸出血、メレナ、直腸炎、しぶり腹
腎臓			頻尿、血尿、クレアチニン上昇、腎機能障害、尿糖、尿沈渣異常、尿ウロビリノーゲン異常、蛋白尿、BUN上昇、側腹部痛	排尿困難、尿失禁
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇		ビリルビン上昇、ALP上昇、LDH上昇	γ-GTP上昇
血液			プロトロンビン時間延長、白血球増加	発熱性好中球減少症、白血球分画の変動、血小板減少性紫斑病
循環器			低血圧、高血圧	頸脈、ほてり、血管障害、動悸
呼吸器			咳嗽、鼻出血、呼吸困難、咽頭炎、低酸素症、咯血、息切れ	上気道感染、肺障害、鼻咽頭炎、発声障害(嚙声)

種類	有害事象、副作用の発現頻度 <sup>(注1)</sup>			
	10%以上	5~10%未満	5%未満	頻度不明
電解質			血清カリウムの異常、血清ナトリウムの異常、血清カルシウムの異常、血清クロールの異常	
眼			流涙、視覚障害、結膜炎	涙器障害
皮膚			脱毛、手足症候群、潮紅、多汗、寝汗、色素沈着、口唇炎、顔面潮紅、顔面のほてり	皮膚障害、皮膚乾燥、爪の障害、色素変化、紫斑、皮下出血、皮膚剥脱
過敏症			発疹、鼻炎、アレルギー性鼻炎、痒痒症、蕁麻疹、紅斑、気管支痙攣	紅斑性皮疹、血管浮腫
投与部位			注射部位反応、注射部位血管外漏出、血管痛、血管炎	
その他		倦怠感	疲労、疼痛、発熱、体重減少、浮腫、背部痛、高血糖、筋痛、感染、関節痛、胸痛、脱水、悪寒、アルブミン減少、カテーテル関連感染、出血、筋脱力、代謝性アシドーシス、熱感、総蛋白減少、CRP上昇、胸部異常感、胸部不快感、胸部圧迫感、下肢浮腫、感冒、尿路感染、腰痛、鼻汁	末梢性浮腫、代謝障害、骨痛、陰出血、戦慄、コレステロール上昇、アミラーゼ上昇、耳鳴、CK(CPK)上昇

注1)発現頻度は、承認時までの国内の併用投与臨床試験(18例)及び市販後の承認条件に基づく使用成績調査(調査実施期間：平成17年4月~平成20年3月、集計対象例数：4,998例)の結果により記載した。

なお、外国で実施された第Ⅲ相臨床試験のみで発現した有害事象、市販後の自発報告で報告された副作用及び国内では報告されていないが外国添付文書に記載のある副作用は、頻度不明として記載した。

発現率が30%以上の症状には発現率を記載した。

注2)処置として制吐剤等の投与を行う。

### ③ 併用投与時(XELOX法及びXELOX法とペバシズマブ併用療法)

XELOX法及びXELOX法とペバシズマブ併用療法の場合において、次表の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	副作用の発現頻度 <sup>(注1)</sup>	
	10%以上	10%未満
精神神経系	味覚異常(39%)、神経痛、頭痛	浮動性めまい、不眠
消化器	食欲不振(86%)、悪心(77%)、下痢(56%)、口内炎(52%)、嘔吐(41%)、便秘、腹痛、歯肉炎、しゃっくり	胃部不快感、下腹部痛、歯周病、歯痛、歯肉出血、上腹部痛
腎臓	蛋白尿	
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	ビリルビン上昇
循環器	高血圧	
呼吸器	鼻出血(36%)、鼻咽頭炎	発声障害、咽頭炎、上気道感染、鼻粘膜障害
皮膚	手足症候群(75%)、色素沈着(56%)	爪の障害、脱毛、爪囲炎、口唇炎、潮紅、皮膚乾燥
過敏症	発疹、薬物過敏症	
投与部位	注射部位反応(疼痛等)	
その他	疲労(81%)、発熱	体重減少、倦怠感、背部痛、胸部不快感、脱水、四肢痛、鼻汁

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

## 5. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能(骨髄機能、肝機能、腎機能等)が低下しているため、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット)において着床期胚に対する致死作用及び胎児の発育遅滞が報告されている<sup>(12)</sup>。]
- 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている<sup>(13)</sup>。]

## 7. 小児等への投与

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

## 8. 過量投与

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

## 9. 適用上の注意

### (1) 調製時

- 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。
- 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚、眼、粘膜に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

### (2) 投与経路

本剤は必ず希釈した後、点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

### (3) 投与時

- 本剤は希釈後、できるだけ速やかに投与すること。
- 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

## 10. その他の注意

- 本剤のがん原性試験は実施していないが、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、いずれも陽性の結果が報告<sup>(14)</sup>されており、がん原性を有する可能性がある。
- 単回静脈内投与によるサル安全性薬理試験並びに毒性試験において、9.1mg/kg以上の用量で、投与後QTc延長や心筋壊死が観察されたとの報告がある<sup>(15)</sup>。
- 欧州などで実施された原発巣治療切除後のStageⅡ又はⅢの結腸癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験<sup>(4)(10)(11)</sup>において、肝酵素上昇が本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法との併用療法(FOLFOX4法)の投与群で57%(629/1,108例)、ホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法(LV5FU2法)の投与群で34%(379/1,111例)、アルカリホスファターゼ上昇がFOLFOX4投与群で42%(467/1,108例)、LV5FU2投与群で20%(222/1,111例)と、いずれもFOLFOX4投与群で高頻度に発現することが報告されている。

## [薬物動態]

### 1. 血中濃度

- 限外る過血漿中白金濃度を用いたPopulation Pharmacokinetics(PPK)解析<sup>(16)</sup>

結腸・直腸癌患者67例(単独投与)から得られた626時点の限外る過血漿中白金濃度測定値を用いて、薬物動態パラメータに影響を及ぼしうる患者側因子を検討した。限外る過血漿中白金濃度を3コンパートメントモデルにて解析した結果、そのクリアランスは、クレアチニンクリアランス(CrCL、mL/min)と相関を示した。

結腸・直腸癌患者18例(レボホリナート及びフルオロウラシルの急速静脈内投与方法との併用投与)から得られた108時点の限外ろ過血漿中白金濃度測定値を用いて、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用の影響を検討した結果、中心コンパートメント分布容積に影響が認められた。

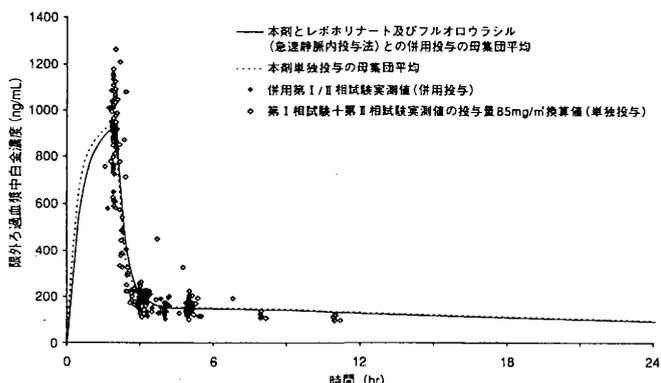
単独投与67例とレボホリナート及びフルオロウラシルとの併用投与18例を合わせた85例から得られた、計734点の限外ろ過血漿中白金濃度データについて、薬物動態パラメータに影響を及ぼしうる患者因子を組み込んだ3コンパートメントモデルに、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用の影響を組み込んだモデルにて解析した結果は次表のとおりであった。

限外ろ過血漿中白金の母集団平均パラメータ

CL(L/hr/m <sup>2</sup> )	3.00+0.00827×CrCL
肝転移のある場合	1.13×CL
女性の場合	1.09×CL
V <sub>1</sub> (L/m <sup>2</sup> )	7.70
65歳以上の場合	1.22×V <sub>1</sub>
レボホリナート及びフルオロウラシルを併用した場合	1.26×V <sub>1</sub>
V <sub>ss</sub> (L/m <sup>2</sup> )	656(レボホリナート及びフルオロウラシル併用の場合 658)

CL: クリアランス、V<sub>1</sub>: 中心コンパートメント分布容積、V<sub>ss</sub>: 定常状態の分布容積

例えば、肝転移のない65歳未満の男性患者(想定CrCL=100mL/min)に85mg/m<sup>2</sup>で本剤とレボホリナート及びフルオロウラシルを併用した場合、限外ろ過血漿中白金の薬物動態パラメータはCL=3.83(L/hr/m<sup>2</sup>)、V<sub>1</sub>=9.7(L/m<sup>2</sup>)、V<sub>ss</sub>=658(L/m<sup>2</sup>)、t<sub>1/2α</sub>=0.26(hr)、t<sub>1/2β</sub>=27.6(hr)、t<sub>1/2γ</sub>=392(hr)、T<sub>max</sub>=2.0(hr)、C<sub>max</sub>=931(ng/mL)、AUC=10.9(μg・hr/mL)と算出される。



## (2) 腎機能障害を有する成人癌患者の薬物動態試験 (外国人における成績)<sup>17)</sup>

成人癌患者29例の腎機能を、クレアチニンクリアランスを指標として $\geq 60$ mL/min、40~59mL/min、20~39mL/min、 $< 20$ mL/minに分類した際の、本剤単独投与時(60~130mg/m<sup>2</sup>)限外ろ過血漿中白金のAUCは次表のとおりであった。

クレアチニンクリアランス	投与量 <sup>1)</sup>	症例数	AUC*(μg・hr/mL)
$\geq 60$ mL/min	130mg/m <sup>2</sup>	11	16.4±5.02
40~59mL/min	105mg/m <sup>2</sup>	3	32.7±16.2
	130mg/m <sup>2</sup>	6	39.7±11.5
20~39mL/min	80mg/m <sup>2</sup>	1	29.5
	105mg/m <sup>2</sup>	2	42.0±1.25
$< 20$ mL/min	130mg/m <sup>2</sup>	5	44.6±14.6
	60mg/m <sup>2</sup>	1	32.2

\*平均±標準偏差

注)本剤の承認された1回用量は、85mg/m<sup>2</sup>(体表面積)又は130mg/m<sup>2</sup>(体表面積)である(「用法・用量」の項参照)。

## 2. 分布

### 参考(動物実験)<sup>18)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C-標識体7mg/2MBq/kgを単回静脈内投与し、投与後504時間まで経時的に組織内放射能濃度を測定した。投与後15分では腎の放射能濃度が最も高かった。各組織のT<sub>1/2</sub>は130時間以上であり、いずれも血漿のT<sub>1/2</sub>(約36時間)より長かった。

## 3. 代謝(生体内変換)<sup>19)</sup>

生体内におけるオキサリプラチンの活性体変換は非酵素的な物理化学的過程を経て起こる(生体内変換)。ヒトにおいてオキサリプラチンの血漿中主生体内変換体はジクロロ1,2-ジアミノシクロヘキサン(DACH)白金、モノアクオモノクロロDACH白金、ジアクオDACH白金であった。

## 4. 排泄

日本人の固形癌患者6例に本剤130mg/m<sup>2</sup>を2時間点滴投与した際の投与後24時間までの尿中排泄率は、全白金量33.9±8.8%(平均±標準偏差)であった<sup>1)</sup>。

外国人の消化器癌患者5例に本剤130mg/m<sup>2</sup>を2時間点滴投与し、48時間後にフルオロウラシル300mg/m<sup>2</sup>を12週間点滴投与した際の投与後120時間までの尿中排泄率及び糞中排泄率は、それぞれ全白金量の53.8±9.1%及び2.1±1.9%(いずれも平均±標準偏差)であった<sup>20)</sup>。

## 〔臨床成績〕

### 〔進行・再発結腸・直腸癌に対する臨床成績〕

#### FOLFOX 4法等

#### (外国で実施された第Ⅲ相臨床試験)

米国及び欧州で実施された5つの第Ⅲ相臨床試験における臨床成績は次表のとおりであった。

疾患名	奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌(米国) <sup>1)</sup> 7)注1)	45.2% (95/210)	8.7か月	19.5か月
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌(欧州) <sup>9)注1)</sup>	50.0% (105/210)	8.2か月	16.2か月
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌(米国及び欧州) <sup>21)注1, 2)</sup>	49.0% (304/620)	241.0日 (7.9か月)	565.0日 (18.6か月)
化学療法既治療の進行・再発結腸・直腸癌(米国) <sup>4) 8)注1)</sup>	9.9% (15/152)	4.6か月	—
化学療法既治療の進行・再発結腸・直腸癌(米国及び欧州) <sup>22)注1)</sup>	20.2% (51/252)	168.0日 (5.5か月)	402.0日 (13.2か月)

注1)本剤85mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を第1日に、レボホリナート100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、フルオロウラシル静脈内急速投与400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、フルオロウラシル静脈内持続投与600mg/m<sup>2</sup>(体表面積)をそれぞれ第1、2日に投与することを2週毎に繰り返す(FOLFOX 4法)。

注2)FOLFOX 4法群とFOLFOX 4法+プラセボ群を合わせた成績

#### (国内で実施された第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験)

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

疾患名	奏効率(有効例/適格例)
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌 <sup>3)注1)</sup>	64.3%(9/14)

注1)本剤85mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を第1、15日に、フルオロウラシル静脈内急速投与400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)及びレボホリナート250mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を第1、8、15日に投与し、13日間休薬する方法

#### XELOX法及びXELOX法とペバシズマブ併用療法

#### (外国で実施された第Ⅲ相臨床試験)

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

疾患名	奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌(米国及び欧州) <sup>21)注1, 2)</sup>	47.0% (296/630)	220.0日 (7.2か月)	572.0日 (18.8か月)
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌(米国及び欧州) <sup>21)注3)</sup>	45.7% (160/350)	282.0日 (9.3か月)	650.0日 (21.4か月)
化学療法既治療の進行・再発結腸・直腸癌(米国及び欧州) <sup>22)注1)</sup>	23.1% (58/251)	154.0日 (5.1か月)	393.0日 (12.9か月)

注1)本剤130mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を第1日に点滴投与し、カベシタピン1,000mg/m<sup>2</sup>を1日2回14日間連日経口投与することを3週毎に繰り返す(XELOX法)。

注2)XELOX法群とXELOX法+プラセボ群を合わせた成績

注3)本剤130mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、ペバシズマブ7.5mg/kg(体重)を第1日に点滴投与し、カベシタピン1,000mg/m<sup>2</sup>を1日2回14日間連日経口投与することを3週毎に繰り返す(XELOX法とペバシズマブ併用療法)。

**〔国内で実施された第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験〕**

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

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

注1)本剤130mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を第1日に点滴投与し、カベシタピン1,000mg/m<sup>2</sup>を1日2回14日間連日経口投与することを3週毎に繰り返す(XELOX法)。

注2)本剤130mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、ペバシズマブ7.5mg/kg(体重)を第1日に点滴投与し、カベシタピン1,000mg/m<sup>2</sup>を1日2回14日間連日経口投与することを3週毎に繰り返す(XELOX法とペバシズマブ併用療法)。

**単独療法**

**〔国内で実施された第Ⅱ相臨床試験〕**

国内で実施された、本剤単独療法の成績は次表のとおりであった。

疾患名	奏効率(有効例/適格例)	生存期間中央値
フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬で治療抵抗性を示した進行・再発結腸・直腸癌 <sup>(2)(注1)</sup>	8.8% (5/57)	338日 (11.1か月)

注1)本剤130mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を点滴投与することを3週毎に繰り返す。

**〔結腸癌における術後補助化学療法の臨床成績〕**

**〔外国で実施された第Ⅲ相臨床試験〕**

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

疾患名	ITT解析対象(FOLFOX4法 <sup>(a)</sup> /LV5FU2法)	3年無病生存率		6年全生存率	
		FOLFOX4法 <sup>(a)</sup>	LV5FU2法	FOLFOX4法 <sup>(a)</sup>	LV5FU2法
原発巣治療切除後の結腸癌 <sup>(10)(11)</sup>	全例(1,123/1,123例)	78.2%	72.9%	78.5%	76.0%
		P=0.002 <sup>(注2)</sup>		P=0.046 <sup>(注2)</sup>	
	StageⅢ(672/675例)	72.2%	65.3%	72.9%	68.7%
		P=0.0052 <sup>(注2)</sup>		P=0.023 <sup>(注2)</sup>	
	StageⅡ(451/448例)	87.0%	84.3%	86.9%	86.8%
		P=0.2286 <sup>(注2)</sup>		P=0.986 <sup>(注2)</sup>	

注1)本剤85mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を第1日に、レボホリナート100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、フルオロウラシル静脈内急速投与400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、フルオロウラシル静脈内持続投与600mg/m<sup>2</sup>(体表面積)をそれぞれ第1、2日に投与することを2週毎に繰り返す。

注2)log-rank検定

**〔薬効薬理〕**

**1. 抗腫瘍効果<sup>(2)(25)</sup>**

ヒト大腸癌株SW480、HCT116、SW620、HT-29(*in vitro*)並びにヌードマウス移植可ヒトHT-29大腸癌株において、強い抗腫瘍効果が認められた。

**2. 作用機序**

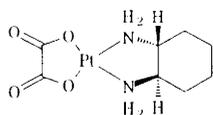
ヒトにおいてオキサリプラチンは、生体内変換体(ジクロロ1,2-ジアミノシクロヘキサン(DACH)白金、モノアクオモノクロロDACH白金、ジアクオDACH白金)を形成し、癌細胞内のDNA鎖と共有結合することでDNA鎖内及び鎖間の両者に白金-DNA架橋を形成する。これらの架橋がDNAの複製及び転写を阻害する。

**〔有効成分に関する理化学的知見〕**

一般的名称：オキサリプラチン(JAN)Oxaliplatin

化学名：(SP-4-2)-[(1R,2R)-Cyclohexane-1,2-diamine- $\kappa$  N,  $\kappa$  N'] [ethanedioato(2-)- $\kappa$  O<sup>1</sup>,  $\kappa$  O<sup>2</sup>]platinum

構造式：



分子式：C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt

分子量：397.29

性状：白色の結晶性の粉末である。

水に溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

旋光度：[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>：+74.5~+78.0°(乾燥物に換算したものの0.250g、水、50mL、100nm)

**〔取扱い上の注意〕**

1. 薬液が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。
2. 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
3. 凍結しないように注意すること。

**〔包装〕**

**エルブラッド<sup>®</sup>点滴静注液50mg** 1バイアル  
**エルブラッド<sup>®</sup>点滴静注液100mg** 1バイアル

**〔主要文献〕**

- 1) Shirao K, et al : *Jpn J Clin Oncol* **36** : 295-300, 2006.
- 2) Boku N, et al : *Jpn J Clin Oncol* **37** : 440-445, 2007.
- 3) Yamada Y, et al : *Jpn J Clin Oncol* **36** : 218-223, 2006.
- 4) 米国添付文書
- 5) 審査報告書(2005年1月11日)
- 6) Larzilliere I, et al : *Am J Gastroenterol* **94** : 3387-3388, 1999.
- 7) Goldberg RM, et al : *J Clin Oncol* **22** : 23-30, 2004.
- 8) Rothenberg ML, et al : *J Clin Oncol* **21** : 2059-2069, 2003.
- 9) de Gramont A, et al : *J Clin Oncol* **18** : 2938-2947, 2000.
- 10) André T, et al : *New Engl J Med* **350** : 2343-2351, 2004.
- 11) André T, et al : *J Clin Oncol* **27** : 3109-3116, 2009.
- 12) 生殖毒性試験(社内資料)。
- 13) ラット乳汁移行試験(社内資料)。
- 14) 遺伝毒性試験(社内資料)。
- 15) サル心毒性に関する試験(社内資料)。
- 16) 薬物動態(母集団薬物動態解析)(社内資料)。
- 17) Takimoto CH, et al : *J Clin Oncol* **21** : 2664-2672, 2003.
- 18) ラット組織分布試験(社内資料)。
- 19) Graham MA, et al : *Clin Cancer Res* **6** : 1205-1218, 2000.
- 20) 腎機能障害を有する外国成人癌患者を対象とした臨床薬理試験(社内資料)。
- 21) 化学療法未治療例を対象とした第Ⅲ相臨床試験(社内資料)。
- 22) 化学療法既治療例を対象とした第Ⅲ相臨床試験(社内資料)。
- 23) 化学療法未治療例を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(社内資料)。
- 24) *In vitro* 薬効薬理試験(社内資料)。
- 25) *In vivo* 薬効薬理試験(社内資料)。

**〔文献請求先〕**

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求下さい。  
 株式会社ヤクルト本社 医薬安全性情報部

医薬学術部 くすり相談室  
 〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21  
 銀座木挽ビル  
 電話：0120-589601  
 FAX：03-3544-8081

製造販売元 **株式会社ヤクルト本社**

〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21 銀座木挽ビル

## 生物学的製剤基準の一部改正について

### 1 制度の概要

薬事法（昭和 3 5 年法律第 1 4 5 号）第 4 2 条第 1 項において、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設けることができるとされており、同条第 1 項の規定に基づき、生物学的製剤基準（平成 1 6 年厚生労働省告示第 1 5 5 号）において、ワクチン及び血液製剤等の生物学的製剤について、その製法、性状、品質、貯法等に関する基準を具体的に定めている。

### 2 改正の概要

今般、薬事・食品衛生審議会において、「ヒトパピローマウイルス（HPV）16 型及び 18 型感染に起因する子宮頸癌（扁平上皮細胞癌、腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）2 及び 3）の予防」を効能・効果とする「沈降 2 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）」及び「肺炎球菌（血清型 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F 及び 23F）による侵襲性感染症の予防」を効能・効果とする組換え「沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）」の承認の可否等について審議することとなり、併せて当該ワクチンの品質確保の観点から、当該ワクチンに係る基準を生物学的再剤基準に追加すべく、当該基準を一部改正するもの。

### 3 改正の内容

医薬品各条の部に「組換え沈降 2 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）」及び「沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）」の条を追加する。

### 4 その他

薬事・食品衛生審議会の審議、答申を踏まえ、パブリックコメントの上、基準を改正する。

希少疾病用医薬品の指定の取り消しについて

【医薬品第二部会】

No.	指定番号	医薬品の名称	効能又は効果	製造販売元	指定日	承認日
1	(8薬)第86号	デノシンカプセル250 (ガンシクロビル)	<p>下記疾患における注射用ガンシクロビル等による初期治療で安定しているサイトメガロウイルス網膜炎の維持療法： ・後天性免疫不全症候群(エイズ)</p> <p>下記疾患におけるサイトメガロウイルス網膜炎の発症抑制： ・CD4リンパ球数 <math>100/\text{mm}^3</math> 以下の進行したHIV感染症</p> <p>※同じ効能・効果をもつバリキサ錠(経口吸収性を高めたプロドラッグであるバルガンシクロビル経口製剤)が国内で承認されたことに伴い、本剤の承認整理が行われた。 ※指定の取消は、製造販売業者の届出に基づくもの。</p>	田辺三菱製薬株式会社	平成8年4月1日	平成9年7月25日

平成21年8月31日 医薬品第二部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	効能・効果	用法・用量	承認条件	承認年月日
3	アイセントレス錠400mg	萬有製薬株式会社	ラルテグラビルカリウム	HIV感染症	通常、成人にはラルテグラビルとして400mgを1日2回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。なお、投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤については、我が国において薬物動態試験が実施されることから、の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること</li> <li>2. 我が国における薬物動態試験については、進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。また、海外において現在実施中又は計画中の臨床試験についても、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること</li> <li>3. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした市販後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む。）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること</li> </ol>	平成20年6月24日