

薬事・食品衛生審議会  
医薬品部  
第二次  
第 二 次 部 会 第 二 次 部 会 第 二 次 部 会 第 二 次 部 会

[ 審 議 事 項 ]

- 議題1 医薬品ロタテック内用液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 医薬品イレッサ錠250の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題3 医薬品サムチレール内用懸濁液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4 リルピピリン塩酸塩を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題5 ストレプトゾシンを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題6 パゾパニブを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題7 生物学的製剤基準の一部改正について

[ 報 告 事 項 ]

- 議題1 医薬品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 医薬品ハーセプチン注射用60及び同注射用150の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医薬品サンドスタチンLAR筋注用10mg、同LAR筋注用20mg、及び同LAR筋注用30mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題4 医薬品パラプラチン注射液50mg、同注射液150mg、及び同注射液450mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題5 医薬品ジフルカン静注液50mg、同静注液100mg、同静注液200mg、ジフルカンカプセル50mg、及び同カプセル100mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題6 優先審査指定品目の審査結果について
- 議題7 医療用医薬品の承認条件の解除について
- 議題8 医療用医薬品の再審査結果について

[ そ の 他 ]

- 議題1 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において公知申請を行うことが適当と判断された適応外薬の事前評価について

平成 23 年 10 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・劇薬等
<審議品目>						
1 ロタテック内用液 (MSD㈱)	製販	承認	<u>5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン</u>	ロタウイルスによる胃腸炎の予防を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	8年	原体:劇薬 (予定) 製剤:劇薬 (予定) 生物由来製品 (予定)
2 イレッサ錠250 (アストラゼネカ㈱)	製販	一変	ゲフィチニブ	EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に効能・効果を変更する新効能医薬品	—	原体:劇薬 (済) 製剤:劇薬 (済)
3 サムチレール内用懸濁液 15% (グラクソ・スミスクライン㈱)	製販	承認	<u>アトパコン</u>	適応菌種をニューモシスチス・イロベチー、適応症をニューモシスチス肺炎、ニューモシスチス肺炎の発症抑制とする新有効成分含有医薬品	8年	原体:非該当 (予定) 製剤:非該当 (予定)
<報告品目>						
4 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 (㈱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	結腸癌における術後補助化学療法の新効能・効果について、用法・用量を変更する新用量医薬品	残余期間 (平成25年3月17日まで)	原体:毒薬 (済) 製剤:毒薬 (済)
5 ハーセプチン注射用60 同 注射用150 (中外製薬㈱)	製販 製販	一変 一変	トラスツズマブ(遺伝子組換え)	HER2 過剰発現が確認された乳癌の新効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品  【事前評価済告知申請】	—	原体:非該当 (済) 製剤:非該当 (済) 生物由来製品 (済)
6 サンドスタチンLAR筋注用10mg 同 LAR筋注用20mg 同 LAR筋注用30mg (ノバルティス ファーマ㈱)	製販 製販 製販	一変 一変 一変	オクトレオチド酢酸塩	消化管神経内分泌腫瘍の新効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品  【事前評価済告知申請】	—	原体:劇薬 (済) 製剤:劇薬 (済)

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・劇薬等
7 パラプラチン注射液50mg. 同 注射液150mg 同 注射液450mg  (プリストル・マイヤーズ㈱)	製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変	カルボプラチン	乳癌の効能・効果を追加とする 新効能・新用量医薬品  【事前評価済公知申請】	—	原体:毒薬 (済) 製剤:毒薬 (済)
8 ジフルカン静注液50mg 同 静注液100mg 同 静注液200mg ジフルカンカプセル 50mg 同 カプセル 100mg  (ファイザー㈱)	製 販 製 販 製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変 一 変 一 変	フルコナゾール	小児の用法・用量を追加及び 造血幹細胞移植患者における 深在性真菌症の予防の効能・ 効果を追加とする新効能・新 用量医薬品  【事前評価済公知申請】	—	原体:非該当 (済) 製剤:非該当 (済)

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第二部会】

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	リルピピリン塩酸塩	<p>HIV-1感染症</p> <p>※HIV感染症に対する治療では、作用機序の異なる抗HIV薬を3～4剤組み合わせて併用する抗レトロウイルス療法が標準治療とされている。しかしながら、HIVを宿主から完全に排除することは困難であり、治療を中断すればHIVが再増殖するため、抗レトロウイルス療法を開始したHIV感染症患者は生涯治療を継続する必要がある。またHIVは高頻度で変異を起こし、更に作用機序が同じ抗HIV薬では交叉耐性を示すことも多いことから、薬剤選択肢が狭まることが懸念されている。</p> <p>本剤は、HIV-1野生株及び既存の阻害剤に耐性を示す臨床分離株に対して、抗HIV活性を示す新規非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤であり、抗レトロウイルス療法における薬剤選択肢を増やすものとして期待される。</p> <p>2010年12月までの新規HIV感染者及びAIDS患者の累積報告件数は、18,447件であった。</p> <p>本剤は、米国において平成23年5月に承認され、EUにおいては平成22年9月に申請され、平成23年8月現在、審査中である。</p>	ヤンセンファーマ株式会社

2	ストレプトゾシン	<p>膵・消化管神経内分泌腫瘍</p> <p>※膵・消化管神経内分泌腫瘍は、血中ホルモン濃度が上昇することで特異的症状を呈し、悪性例での予後は不良な重篤な疾患である。本邦における膵・消化管神経内分泌腫瘍患者数は約7,299人と推計されている。</p> <p>膵・消化管神経内分泌腫瘍に対して有効な治療薬は、現在承認されていない。本剤は、米国等5ヶ国で既に承認されている。</p> <p>国内においては、第Ⅰ/Ⅱ相試験が実施中であり、本剤の開発の可能性はあると考える。</p>	ノーベルファーマ株式会社
3	パゾパニブ塩酸塩	<p>進行性悪性軟部腫瘍</p> <p>※悪性軟部腫瘍は、線維組織、脂肪組織、筋組織、血管組織などの軟部組織から全身に発生する悪性腫瘍であり、肺などへ遠隔転移しやがて死に至る重篤な疾患である。厚生労働省による平成20年患者調査より、総患者数は約3,000人と推計されている。</p> <p>本邦では、ドキソルビシンやイホスファミドが悪性軟部腫瘍に対する適応症を取得しているものの、生命予後を顕著に改善するような効果は認められていない。本剤については、国際共同第Ⅲ相臨床試験で、アントラサイクリン系薬剤を含む前治療で病勢進行が認められた悪性軟部腫瘍において、無増悪生存期間の中央値が20週(プラセボ群に対するハザード比0.82)という成績が得られており、医療上の必要性は高いと考える。</p> <p>本邦も、実施中の国際共同第Ⅲ相臨床試験に参加しており、本剤の開発の可能性はあると考える。</p>	グラクソ・スミスクライン株式会社

平成23年10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	対象となる 効能・効果	用法・用量	承認条件	承認年月日
7	バリキサ錠 450mg	田辺製薬株式会社(現、田辺三菱製薬株式会社)	バルガンシク ロピル塩酸塩	<p>下記におけるサイ トメガロウイルス 感染症</p> <p>・後天性免疫不全 症候群</p> <p>・臓器移植(造血 幹細胞移植も含 む)</p> <p>・悪性腫瘍</p> <p>(下線部:今回審 査対象となる効 能・効果)</p>	<p>【初期治療】 通常、成人にはバルガンシク ロピルとして1回900mg(450mg 錠2錠)を1日2回、食後に経口 投与する。</p> <p>【維持療法】 通常、成人にはバルガンシク ロピルとして1回900mg(450mg 錠2錠)を1日1回、食後に経口 投与する。</p>	<p>1. 治療にあたっては、薬剤に 関する科学的なデータを収集 中であること等、患者に十分な 説明を行い、インフォームド・コ ンセントを得るよう医師に対し て要請すること。</p> <p>2. 再審査期間が終了するまで の間は、原則として国内の全 投与症例を対象とした製造販 売後調査を実施し、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 時に申請添付資料として提出 すること。</p>	<p>平成16年11月5日 平成21年5月20日 (臓器移植(造血幹 細胞移植も含む)、 悪性腫瘍)</p>

平成23年10月31日 医薬品第二部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	オメガシン点滴用0.3g	Meiji Seikaファルマ(株)	ピアペナム	<p>&lt;適応菌種&gt;                      本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属(エンテロコッカス・フェシウムを除く)、モラクセラ属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、フソバクテリウム属</p> <p>&lt;適応症&gt;                      敗血症、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、子宮旁結合織炎</p>	8年	平成13年10月2日
	オメガシン点滴用0.3gバッグ					
	オメガシン皮内反应用セット			オメガシン点滴用0.3g及びオメガシン点滴用0.3gバッグの使用に際しての皮内反応試験に使用する。		
2	リレンザ	グラクソ・スミスクライン(株)	ザナミビル水和物	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療 ※小児適応	4年	平成18年2月17日
3	ノービア内用液8%	アボット ジャパン(株)	リトナビル	<p>下記疾患におけるヌクレオシド系HIV逆転写酵素阻害剤との併用療法                      ○後天性免疫不全症候群(エイズ)                      ○治療前のCD4リンパ球数500/mm<sup>3</sup>以下の症候性及び無症候性HIV感染症</p>	平成19年11月19日まで	平成10年9月25日
	ノービア・ソフトカプセル100 mg					平成11年8月25日

薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における事前評価について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の報告書に基づき、下記医薬品についての事前評価が行われ、当該品目について公知申請を行って差し支えないとされた。

記

①注射用イホマイド（一般名：イホスファミド）

予定される適応：悪性リンパ腫

②タキソール注射液（一般名：パクリタキセル）

予定される適応：血管肉腫

③タキソール注射液（一般名：パクリタキセル）

予定される適応：再発又は遠隔転移を有する食道癌

④タキソール注射液（一般名：パクリタキセル）

予定される適応：再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

⑤タキソール注射液（一般名：パクリタキセル）

予定される適応：進行又は再発の子宮頸癌

⑥タキソール注射液（一般名：パクリタキセル）

予定される適応：卵巣癌の週1回投与法の追加

⑦ピクシリン注射用（一般名：アンピシリンナトリウム）

予定される適応：小児適応の追加

※ 予定される適応は、公知申請が可能と判断されたものである。



(新聞発表用)

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) 1. <u>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}/\text{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}/\text{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。</u> 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。 (エルプラット点滴静注液 50mg、同 100mg) 1. <u>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}/\text{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}/\text{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。</u> 2. 本剤を 5%ブドウ糖注射液に注入し、250~500mL として、静脈内に点滴投与する。 (下線部は今回変更)
6	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
7	備 考	

貯法	室温保存
使用期限	容器および包装に記載

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

日本標準商品分類番号

874291

	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	21700AMX00187
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	2008年8月	
四院誕生	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に実施すること。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80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】

治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌  
結腸癌における術後補助化学療法

【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. 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。
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、250~600mL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、レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法との併用では投与期間が12サイクル、カペシタビンの併用では8サイクルを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない(投与経験がない)。
- (3) 国内臨床第I相試験において、単剤では130mg/m<sup>2</sup>(体表面積)の耐容性が認められているが<sup>2)</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>3)</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法との併用療法は、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>4)</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法との併用療法<sup>5)</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>6)</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>5)</sup> を120分かけて同時に点滴投与する。その後フルオロウラシル400mg/m <sup>2</sup> を2~4分間で急速静脈内投与し、引き続き5%ブドウ糖注射液500mL(60分)に溶解したフルオロウラシル800mg/m <sup>2</sup> を22時間かけて持続投与する。
------	---

第2日目	ホリナート 200mg/m <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分間で急速静脈内投与、引き続き5%ブドウ糖注射液 500mL(500mg)に溶解したフルオロウラシル 800mg/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>4</sup> 又は 75mg/m <sup>2</sup> * <sup>5</sup> に減量
血小板数	50,000/mm <sup>3</sup> 未満	フルオロウラシルを 20%減量(800mg/m <sup>2</sup> の急速静脈内投与及び 500mg/m <sup>2</sup> の22時間持続静注)
消化器系の有害事象(予防が治療の施行にもかかわらず発現)	Grade 3 * <sup>4</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	1,600/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」に関する効果・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) 「治療継続不能な進行・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) 「治療継続不能な進行・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) カペシタピンとの併用療法(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>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	1,600/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)

- 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。]
- 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。]
- 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、副作用が強くなるおそれがある。]
- 心疾患を有する患者  
[心疾患が増悪するおそれがある。]
- 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。]
- 水痘患者  
[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]
- 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- 小児(「小児等への投与」の項参照)

#### 2. 重要な基本的注意

- 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、咽頭嚥頭の絞扼感(咽頭嚥頭感覚異常)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、休業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、咽頭嚥頭感覚異常は、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業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。

- 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、休業、中止等の適切な処置を行うこと。

- 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、休業、中止等の適切な処置を行うこと。

- 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。

- 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>9)</sup>。

- 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

- 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。

- 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
他の抗腫瘍薬	骨髄機能抑制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。
放射線照射		

#### 4. 副作用

##### 副作用発生状況の概要<sup>9)</sup>

##### 【外国臨床試験(FOLFOX4 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)9)</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法との併用療法(FOLFOX4 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、FOLFOX4 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。

FOLFOX4 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(15 例対象)		
	化学療法未治療例(259 例対象 <sup>4)</sup> )	化学療法既治療例(150 例対象 <sup>9)</sup> )	化学療法未治療例(150 例対象 <sup>9)</sup> )
血液			
白血球減少	86% (2,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの 20%)	—	78% (2,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの 18%)
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 41.4%)	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% (5,700/mm <sup>3</sup> 未満のもの 5%)	76.1% (5,700/mm <sup>3</sup> 未満のもの 2.4%)	64% (5,700/mm <sup>3</sup> 未満のもの 4%)
消化器			
下痢	66%	58.9%	67%
悪心	71%	72.2%	85%
嘔吐	41%	54.1%	40%
食欲不振	35%	—	28%
口内炎	38%	43.6%(粘膜の炎症)	37%
便秘	32%	—	32%
腹痛	28%	—	33%

種別	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(938 例対象)		
	化学療法単独療法群 (259 例対象 <sup>注1)</sup> )	化学療法併用療法群 (209 例対象 <sup>注2)</sup> )	化学療法併用療法群 (150 例対象 <sup>注3)</sup> )
肝臓			
AST (GOT) 上昇	17%	—	47%
ALT (GPT) 上昇	8%	—	31%
総ビリルビン上昇	8%	—	13%
精神神経系			
末梢神経症状	82% (観察期に至ったもの19%)	87.9% (観察期に至ったもの79%)	74% (観察期に至ったもの7%)
その他			
疲労	70%	—	88%
脱毛	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)。

注3) 文献に記載なし。

**【外国臨床試験(FOLFOX4 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, 20)</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(FOLFOX4 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。

FOLFOX4 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。

種別	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/mm <sup>3</sup> 未満のもの41%)
ヘリドリン減少(貧血)	78%
血小板減少	77% (5万/mm <sup>3</sup> 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	20%
総ビリルビン上昇	20%
精神神経系	
末梢神経症状	92% (観察期に至ったもの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)。

**【外国臨床試験(XELOX 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 III の結腸癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験が実施された。この試験において、本剤とカペシタピンの併用療法(XELOX 法)の投与群では、投与後 28 日以内に安全性評価症例 938 例中 7 例(本治療との因果関係が否定できないもの)の死亡例が認められた。

XELOX 投与群における安全性評価症例 938 例中、認められた主な有害事象は次表のとおりであった。

種別	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(938 例対象)
血液	
白血球減少	51% (2,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの2%)
好中球減少	48% (1,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの9%)
ヘリドリン減少(貧血)	59%
血小板減少	57% (5万/mm <sup>3</sup> 未満のもの8%)
消化器	
下痢	52%
悪心	67%
嘔吐	44%
食欲不振	28%
口内炎	21%
便秘	20%
腹痛	22%

種別	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(938 例対象)
肝臓	
AST (GOT) 上昇	82%
ALT (GPT) 上昇	44%
ALP 上昇	38%
総ビリルビン上昇	35%
精神神経系	
末梢神経症状	89% (観察期に至ったもの9%)
その他	
手足麻痺	30%
疲労	35%
脱毛	4%
血中ブドウ糖上昇	39%

**【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 相臨床試験における安全性評価症例 68 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 日間休業する)における安全性評価症例 18 例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

種別	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/mm <sup>3</sup> 未満のもの0%)	42.9% (3,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの1.3%)	55.6% (2,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの0%)
好中球減少	22.2% (1,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの11.1%)	38.6% (1,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの3.5%)	33.3% (1,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの21.1%)
ヘリドリン減少(貧血)	22.2%	33.3%	22.2%
血小板減少	22.2% (5万/mm <sup>3</sup> 未満のもの0%)	50.9% (5万/mm <sup>3</sup> 未満のもの11.8%)	77.8% (5万/mm <sup>3</sup> 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	33.3%	39.5%	34.4%
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% (観察期に至ったもの0%)	100% (観察期に至ったもの0%)	100% (観察期に至ったもの0%)
その他			
疲労	11.1%	48.1%	55.6%
注射部位反応	55.6%	24.8%	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 法とベ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、カペシタピン 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 法とベバシズマブ併用療法: ベバシズマブ 7.5mg/kg、本剤 130mg/m<sup>2</sup>を第 1 日に点滴投与し、カペシタピン 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。)における安全性評価症例 64 例<sup>注1)</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 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 38 例(59.4%)、下痢 36 例(56.3%)、口内炎 35 例(54.7%)、好中球減少 33 例(51.6%)等であった。

注1) XELOX 法 6 例と XELOX 法とベ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 FOLFOX4 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 法とベ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、FOLFOX4 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%、FOLFOX4 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、FOLFOX4 法等投与時 12%、XELOX 法及び XELOX 法+BV 投与時 8%)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、歩みにくい等の感覚性の機能障害(単独投与時 頻度不明、FOLFOX4 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、痒疹、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、FOLFOX4 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、FOLFOX4 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、FOLFOX4 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、FOLFOX4 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%、FOLFOX4 法等投与時 34%、XELOX 法及び XELOX 法+BV 投与時 23%)、白血球減少(単独投与時 44%、FOLFOX4 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%、FOLFOX4 法等投与時 43%、XELOX 法及び XELOX 法+BV 投与時 52%)、貧血(ヘモグロビン減少：単独投与時 32%、FOLFOX4 法等投与時 27%、XELOX 法及び XELOX 法+BV 投与時 5%)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

血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする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、定期的に血液検査及び腎機能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。

⑥ 薬剤誘発性血小板減少症

免疫学的機序を介した血小板減少症(頻度不明)があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の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、適切な処置を行うこと。

⑦ 溶血性貧血

免疫学的機序を介したクームス試験陽性の溶血性貧血(頻度不明)があらわれることがあるので、黄疸等の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、適切な処置を行うこと。

⑧ 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%、FOLFOX4 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、FOLFOX4 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。

⑨ 血栓症

血栓症(単独投与時 頻度不明、FOLFOX4 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。

⑩ 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。

⑪ 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。

⑫ 急性腎不全

間質性腎炎(頻度不明)、尿管結核(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。

⑬ 白質脳症(可逆性後白質脳症候群を含む)

白質脳症(可逆性後白質脳症候群を含む) (頻度不明)があらわれることがあるので、歩行時のふらつき、舌のもつれ、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害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。

⑭ 高アンモニア血症

意識障害を伴う高アンモニア血症(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。

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。

器 官	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3)</sup> (59.1%)、下痢(89.4%)、便秘	腹痛	腹部膨満感、下腹部痛、腸閉塞、腸内ガス、腹水、心臓部不快感、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	尿比値異常、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	傾倒尿、尿量減少
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
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、目の痒痒感、眼球周囲痛
皮 膚			脱毛、皮下出血、顔面腫瘍症、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

種別	副作用発現頻度 <sup>注1)</sup>		
	10%以上	5~10%未満	5%未満
その他	疲労(48.9%)、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、眩暈、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投与臨床試験(88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(FOLFOX4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法との併用療法(FOLFOX4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。

種別	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
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、眩暈、めまい、頭重感
消化器	悪心 <sup>注2)</sup> (42%)、下痢、嘔吐 <sup>注3)</sup> 、口内炎	食欲不振	経膈の炎症、腹痛、便秘、放散、胃腸障害、しゃっくり、肛門周囲痛、口内乾燥、腹水、腸閉塞、盲肠炎、腹部膨満感、大腸炎、肺炎、胸部不快感、心窩部不快感、上腹部痛、下腹部痛、胃部不快感、胃痛、胃炎
腎臓			尿蛋白、血尿、クレアチニン上昇、腎機能障害、尿糖、尿に潜血、尿ウロビリノーゲン異常、蛋白尿、BUN上昇、腰部部痛
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇		ビリルビン上昇、ALP上昇、LDH上昇
血液			プロトロンビン時間延長、白血球増加
循環器			低血圧、高血圧
呼吸器			咳嗽、鼻出血、呼吸困難、咽喉炎、低酸素症、咯血、息切れ
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
皮膚			脱毛、手足症候群、潮紅、多汗、痲疹、色素沈着、口唇炎、顔面潮紅、顔面のほてり
過敏症			発疹、鼻炎、アレルギー性鼻炎、痒疹症、蕁麻疹、紅斑、気管支喘息
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

種別	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
その他		倦怠感	疲労、疼痛、発熱、体重減少、浮腫、骨痛、眩暈、腰痛、高血圧、頭痛、感染、鼻、アミラーゼ上昇、関節痛、胸痛、尿水、悪寒、アルブミン減少、カテテル関連感染、出血、筋力、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、眩暈、出血、腫瘍、コレステロール上昇、アミラーゼ上昇、耳鳴、GK(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。

種別	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(89%)、神経痛(84%)、頭痛	浮動性めまい、不眠
消化器	食欲不振(89%)、悪心(77%)、下痢(56%)、口内炎(55%)、嘔吐(42%)、便秘、腹痛、盲肠炎、しゃっくり	胃部不快感、下腹部痛、歯肉痛、歯痛、歯肉出血、上腹部痛、顔面
腎臓	蛋白尿	血尿、腰痛
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(88%)、鼻咽炎	発声障害、咽喉炎、上気道感染、鼻粘膜障害
皮膚	手足症候群(77%)、色素沈着(59%)	爪の障害、口唇炎、脱毛、爪囲炎、潮紅、皮膚乾燥
過敏症	発疹(81%)、薬物過敏症	蕁麻疹
投与部位	注射部位反応(疼痛等)	
その他	疲労(81%)、発熱	鼻汁、骨痛、体重減少、倦怠感、胸部不快感、尿水、腰痛、四肢痛

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

(1) 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>]

(2) 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

- ① 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。
- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 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。
- ⑤ 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

- ① 本剤は希釈後、できるだけ速やかに投与すること。
- ② 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、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>。
- (3) 欧州などで実施された原発癌治療切除後の Stage II 又は III の結腸癌を対象とした第 III 相臨床試験<sup>16,17</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

(1) 限外ろ過血漿中白金濃度を用いた Population Pharmacokinetics (PPK) 解析<sup>18</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。

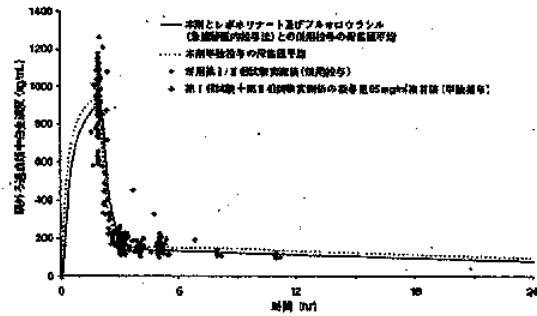
結腸・直腸癌患者 18 例(レボホリナート及びフルオロウラシルの急速静脈内投与法との併用投与)から得られた 108 時点の限外ろ過血漿中白金濃度測定値を用いて、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用の影響を検討した結果、中心コンパートメント分布容積に影響が認められた。

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薬物動態平均パラメータ

CL (L/hr/m <sup>2</sup> )	8.00+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> )	658 (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>=892(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>19</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 ≥60mL/min、40~59mL/min、20~39mL/min、<20mL/min に分類した際の、本剤単独投与時(60~180mg/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>20)</sup>	症例数	AUC (μg·hr/mL)
≥60mL/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±1.26
<20mL/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>16)</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。

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 時間後からフルオロウラシル 300mg/m<sup>2</sup>/日を 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。

**【臨床成績】**

**【進行・再発結腸・直腸癌に対する臨床成績】**

**FOLFOX4 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				
				3年無増悪生存率 (主要評価項目)		5年全生存率 (副次的評価項目)	
				FOLFOX4 法 <sup>注1)</sup>	LV5FU2法 <sup>注2)</sup>	FOLFOX4 法 <sup>注1)</sup>	LV5FU2法 <sup>注2)</sup>
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌(米国) <sup>注1)</sup>	46.2% (95/210)	8.7か月	19.5か月	78.2%	72.9%	78.6%	78.0%
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌(欧州) <sup>注2)</sup>	50.0% (105/210)	8.2か月	16.2か月	72.2%	65.9%	72.9%	68.7%
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌(米国及び欧州) <sup>注3)</sup>	49.0% (304/620)	241.0日 (7.9か月)	565.0日 (18.8か月)	87.0%	84.3%	86.9%	86.8%
化学療法既治療の進行・再発結腸・直腸癌(米国) <sup>注4)</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>注5)</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、ホリナート 200mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与 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(FOLFOX4法)。  
注2) FOLFOX4法群とFOLFOX4法+プラセボ群を合わせた成績。  
注3) 本剤 85mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を第1、15日に、フルオロウラシル急速静脈内投与 400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)及びホリナート 250mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を第1、8、15日に投与し、18日間休薬する方法。  
注4) 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日間隔日経口投与することを3週毎に繰り返す(XELOX法)。  
注5) 本剤 130mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、ベバシズマブ 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日間隔日経口投与することを3週毎に繰り返す(XELOX法とベ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>注1)</sup>	84.8%(9/14)

注1) 本剤 85mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を第1、15日に、フルオロウラシル急速静脈内投与 400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)及びホリナート 250mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を第1、8、15日に投与し、18日間休薬する方法。

**XELOX 法及び XELOX 法とベ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				
				3年無増悪生存率 (主要評価項目)		5年全生存率 (副次的評価項目)	
				XELOX 法 <sup>注1)</sup>	S-FU/LV 法 <sup>注2)</sup>	XELOX 法 <sup>注1)</sup>	S-FU/LV 法 <sup>注2)</sup>
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌(米国及び欧州) <sup>注1)</sup>	47.0% (296/630)	220.0日 (7.2か月)	572.0日 (18.8か月)	71%	67%	78%	74%
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌(米国及び欧州) <sup>注2)</sup>	45.7% (160/350)	282.0日 (9.8か月)	660.0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>注3)</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日間隔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)、ベバシズマブ 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日間隔日経口投与することを3週毎に繰り返す(XELOX法とベ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>注1)</sup>	68.7%(4/6)
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌 <sup>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日間隔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)、ベバシズマブ 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日間隔日経口投与することを3週毎に繰り返す(XELOX法とベ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>注1)</sup>	8.9% (6/67)	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】**

**FOLFOX4 法**

**(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 Stage II 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>注1)</sup> LV5FU2 法 <sup>注2)</sup>	3年無増悪生存率 (主要評価項目)		5年全生存率 (副次的評価項目)	
		FOLFOX4 法 <sup>注1)</sup>	LV5FU2法 <sup>注2)</sup>	FOLFOX4 法 <sup>注1)</sup>	LV5FU2法 <sup>注2)</sup>
原発巣治療切除後の結腸癌 <sup>注3)</sup>	全例 (1,123/1,123例)	78.2%	72.9%	78.6%	78.0%
		P=0.002 <sup>注4)</sup>		P=0.046 <sup>注5)</sup>	
	Stage III (672/875例)	72.2%	65.9%	72.9%	68.7%
		P=0.0062 <sup>注6)</sup>		P=0.023 <sup>注7)</sup>	
	Stage II (451/448例)	87.0%	84.3%	86.9%	86.8%
		P=0.2286 <sup>注8)</sup>		P=0.988 <sup>注9)</sup>	

注1) 本剤 85mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を第1日に、ホリナート 200mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与 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(2サイクル)。  
注2) logrank 検定。

**XELOX 法**

**(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 Stage 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法(S-FU/LV 法)並びに本剤とカベシタピンとの併用療法(XELOX 法)の成績は次表のとおりであった。

疾患名	ITT 解析対象 (XELOX 法 <sup>注1)</sup> S-FU/LV 法 <sup>注2)</sup>	3年無増悪生存率 (主要評価項目)		5年全生存率 (副次的評価項目)	
		XELOX 法 <sup>注1)</sup>	S-FU/LV 法 <sup>注2)</sup>	XELOX 法 <sup>注1)</sup>	S-FU/LV 法 <sup>注2)</sup>
原発巣治療切除後の結腸癌 <sup>注3)</sup>	全例 (944/942例)	71%	67%	78%	74%
		P=0.0045 <sup>注4)</sup>		P=0.1486 <sup>注5)</sup>	

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日間隔日経口投与することを3週毎に繰り返す(3サイクル)。  
注2) ホリナート急速静脈内投与 200mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与 425mg/m<sup>2</sup>(体表面積)をそれぞれ第1~5日に投与することを4週毎に繰り返す、6サイクル行う。または、ホリナート静脈内点滴投与 500mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与 500mg/m<sup>2</sup>(体表面積)をそれぞれ1~6週の第1日に投与することを8週毎に繰り返す(4サイクル)。  
注3) logrank 検定。

**【薬効薬理】**

**1. 抗腫瘍効果<sup>20)29)</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。

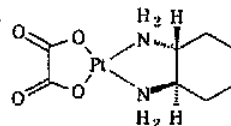
**2. 作用機序**

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 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 鎖内及び隣接の両者に白金-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-diamino-κ N, κ N] [ethanedioato(2-)-κ O, κ O] 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の 0.250g、水、



50mL、100mm)

【承認条件】

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

【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】

- 1) Shirao K, et al : Jpn J Clin Oncol 36 : 295-300, 2008.
- 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
- 6) Larzillière 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 : N 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) 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) Haller DG, et al : J Clin Oncol 29 : 1465-1471, 2011.
- 25) In vitro 薬効薬理試験 (社内資料).
- 26) 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も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  
F A X : 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	適温保存 (「取扱い上の注意」の 項参照)
使用期限	容器および外包装に記載

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

日本標準商品分類番号  
874291

	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	22100AMX02287	22100AMX02286
薬価収載	2010年4月	
販売開始	2010年6月	
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

\*注意一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】

原薬名	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	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約0.04	
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. 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

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。

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、レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用では投与期間が12サイクル、カベシタピンとの併用では8サイクルを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない(投与経験がない)。
- (3) 国内臨床第I相試験において、単剤では130mg/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との併用療法は、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>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> 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分間で急速静脈内投与し、引き続き5%ブドウ糖注射液 500mL(生理食塩液)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> 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分間で急速静脈内投与し、引き続き5%ブドウ糖注射液 500mL(生理食塩液)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 85mg/m <sup>2</sup> ※ <sup>4</sup> 又は 75mg/m <sup>2</sup> ※ <sup>4</sup> に減量
血小板数	50,000/mm <sup>3</sup> 未満	フルオロウラシルを 20%減量 (800mg/m <sup>2</sup> の急速静脈内投与及び 500mg/m <sup>2</sup> の22時間持続静注)
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>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」に関する特許・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) カペシタピンとの併用療法(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>3</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)**

- 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。]
- 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。]
- 重篤な腎機能障害のある患者**  
[腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- 心疾患を有する患者**  
[心疾患が増悪するおそれがある。]
- 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。]
- 水痘患者**  
[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]
- 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)**
- 小児(「小児等への投与」の項参照)**

**2. 重要な基本的注意**

- 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、**咽頭嗅頭敏感感(咽頭嗅頭感覚異常)**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、咽頭嗅頭感覚異常は、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。
- 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。

- 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。**
- 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、観察を十分に行い、発現する副作用に対して適切な処置を行うこと。**
- 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。**
- 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。**
- 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。**
- 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	骨髄機能抑制等が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。	併用により致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>6)</sup>**

**【外国臨床試験(FOLFOX4 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) 5)</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(FOLFOX4 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 8 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>6)</sup>において、FOLFOX4 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。FOLFOX4 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、副作用の発現割合(618 例対象)		
	化学療法未治療例(259 例対象 <sup>4) 5)</sup>	化学療法既治療例(150 例対象 <sup>4) 5)</sup>	化学療法未治療例(150 例対象 <sup>6) 7)</sup>
血液			
白血球減少	85% (2,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの 20%)	—	76% (3,000/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 65%)	70.3% (1,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの 41.8%)	78% (1,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの 46%)
ヘモグロビン減少(貧血)	27%	86.6%	81%
血小板減少	71% (5.7/mm <sup>3</sup> 未満のもの 6%)	78.1% (5.7/mm <sup>3</sup> 未満のもの 2.4%)	64% (5.7/mm <sup>3</sup> 未満のもの 4%)
消化器			
下痢	66%	53.9%	67%
悪心	71%	72.3%	65%
嘔吐	41%	54.1%	40%
食欲不振	35%	—	29%
口内炎	38%	43.6%(結腸の炎症)	37%
便秘	32%	—	32%
腹痛	29%	—	35%
肝臓			
AST (GOT) 上昇	17%	—	47%
ALT (GPT) 上昇	6%	—	31%
ビリルビン上昇	6%	—	13%
精神神経系			
末梢神経症状	82% (軽微な症例のもの 9%)	67.9% (軽微な症例のもの 18.3%)	74% (軽微な症例のもの 7%)

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(118例対象)		
	化学療法補助療法 (259例対象 <sup>注1)</sup> )	化学療法補助療法 (209例対象 <sup>注2)</sup> )	化学療法補助療法 (150例対象 <sup>注2)</sup> )
その他			
疲労	70%	—	88%
嘔吐	85%	—	19%
脱毛	88%	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) 文獻より引用した(副作用について記載)。

—: 文獻に記載なし

【外国臨床試験(FOLFOX4 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(FOLFOX4 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。

FOLFOX4 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/mm <sup>3</sup> 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/mm <sup>3</sup> 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	20%
ビリルビン上昇	20%
精神神経系	
末梢神経症状	92% (頻度不明に至ったもの12%)
その他	
疲労	44%
脱毛	80%

注1) 米国添付文書より引用した(有害事象について記載)。

【外国臨床試験(XELOX 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 III の結腸癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験が実施された。この試験において、本剤とカペシタピンとの併用療法(XELOX 法)の投与群では、投与後 28 日以内に安全性評価症例 938 例中 7 例(本治療との因果関係が否定できないもの)の死亡例が認められた。

XELOX 投与群における安全性評価症例 938 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(938例対象))
血液	
白血球減少	51% (2,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの2%)
好中球減少	46% (1,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの3%)
ヘモグロビン減少(貧血)	68%
血小板減少	67% (5万/mm <sup>3</sup> 未満のもの3%)
消化器	
下痢	82%
悪心	87%
嘔吐	44%
食欲不振	26%
口内炎	21%
便秘	20%
腹痛	22%
肝臓	
AST (GOT) 上昇	92%
ALT (GPT) 上昇	44%
ALP 上昇	38%
ビリルビン上昇	35%

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(938例対象))
精神神経系	
末梢神経症状	69% (頻度不明に至ったもの9%)
その他	
手足症候群	32%
疲労	35%
脱毛	43%
血中ブドウ糖上昇	59%

【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 相臨床試験における安全性評価症例 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)における安全性評価症例 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/mm <sup>3</sup> 未満のもの0%)	43.9% (2,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの12%)	55.6% (2,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの0%)
好中球減少	22.2% (1,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの11.1%)	38.6% (1,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの1.5%)	83.3% (1,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの12.1%)
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/mm <sup>3</sup> 未満のもの0%)	50.9% (5万/mm <sup>3</sup> 未満のもの12.1%)	77.8% (5万/mm <sup>3</sup> 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%
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% (頻度不明に至ったもの0%)	100% (頻度不明に至ったもの0%)	100% (頻度不明に至ったもの0%)
その他			
疲労	11.1%	49.1%	55.6%
薬剤過敏反応	55.6%	24.6%	77.8%
発熱	33.3%	15.8%	16.7%
総蛋白減少	83.3%	8.8%	22.2%

注1) 5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗剤の投与あり。

【承認時までの国内併用投与臨床試験(XELOX 法及び XELOX 法とベ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、カペシタピン 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 法とベバシズマブ併用療法: ベバシズマブ 7.5mg/kg、本剤 130mg/m<sup>2</sup>を第 1 日に点滴投与し、カペシタピン 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。)における安全性評価症例 64 例<sup>注1)</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 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 38 例(59.4%)、下痢 36 例(56.3%)、口内炎 35 例(54.7%)、好中球減少 33 例(51.6%)等であった。

注1) XELOX 法 6 例と XELOX 法とベ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 FOLFOX4 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 法とベ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、FOLFOX4 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%、FOLFOX4 法等投与時 46%、XELOX 法及び XELOX 法+BV 投与時 94%)、咽喉後頭の絞扼感(咽喉後頭感覚異常：単独投与時 頻度不明、FOLFOX4 法等投与時 12%、XELOX 法及び XELOX 法+BV 投与時 8%)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、FOLFOX4 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、痒疹、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、FOLFOX4 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、FOLFOX4 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、FOLFOX4 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、FOLFOX4 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%、FOLFOX4 法等投与時 34%、XELOX 法及び XELOX 法+BV 投与時 23%)、白血球減少(単独投与時 44%、FOLFOX4 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%、FOLFOX4 法等投与時 43%、XELOX 法及び XELOX 法+BV 投与時 52%)、貧血(ヘモグロビン減少：単独投与時 32%、FOLFOX4 法等投与時 27%、XELOX 法及び XELOX 法+BV 投与時 5%)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 溶血性尿毒症候群

血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症候群(単独投与時 頻度不明、FOLFOX4 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、定期的に血液検査及び腎機能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。

⑥ 薬剤誘発性血小板減少症

免疫学的機序を介した血小板減少症(頻度不明)があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の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、適切な処置を行うこと。

⑦ 溶血性貧血

免疫学的機序を介したクームス試験陽性の溶血性貧血(頻度不明)があらわれることがあるので、貧血等の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、適切な処置を行うこと。

⑧ 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%、FOLFOX4 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、FOLFOX4 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。

⑨ 血栓塞栓症

血栓塞栓症(単独投与時 頻度不明、FOLFOX4 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。

⑩ 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。

⑪ 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。

⑫ 急性腎不全

間質性腎炎(頻度不明)、尿管結石(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。

⑬ 白質脳症(可逆性後白質脳症候群を含む)

白質脳症(可逆性後白質脳症候群を含む)(頻度不明)があらわれることがあるので、歩行時のふらつき、舌のもつれ、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害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。

⑭ 高アンモニア血症

意識障害を伴う高アンモニア血症(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。

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、不随意性節取縮、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3)</sup> (69.1%)、下痢 (69.4%)、便秘	腹痛	腹部膨満感、下腹部痛、胸閉塞、腸内ガス、腹部、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	傾斜結石、尿量減少
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
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			涙液、涙道閉塞、目の異常感、目の痠痛感、眼周囲腫痛
皮膚			脱毛、皮下出血、顔面浮腫症、顔面腫脹、顔面のぼてり
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(43.6%)、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、寒戦、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投投与臨床試験(68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(FOLFOX4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法との併用療法(FOLFOX4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。

種別	有害事象、副作用の発現頻度 <sup>1)</sup>			頻度不明
	10%以上	5~10%未満	5%未満	
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、遅延、めまい、頭重感	浮動性めまい、顔面腫脹、反射欠損、神経痛、不十全筋症、失神、失調、神経過敏、不随意性筋収縮、レムリット麻痺、複視障害、脳神経麻痺、熱性痙攣、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、盲内炎、腹部膨満感、大腸炎、肺炎、腹肝不快感、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、尿管、尿沈渣異常、尿ウロビリノーゲン異常、蛋白尿、BUN上昇、肌尿酸痛	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	起病性好中球減少症、白血球分画の変動
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、咽喉炎、経絡炎、低酸素症、咳血、息切れ	上気道感染、肺障害、鼻咽炎、発声障害(喉声)
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			涙液、視覚障害、結膜炎	涙腺障害
皮膚			脱毛、手足皸癬、痒、潮紅、多汗、膿汗、色素沈着、膿汗、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、膿汗、皮下出血、皮膚剥離
過敏症			発疹、鼻炎、アレルギー性鼻炎、痒疹、蕁麻疹、紅斑、気管支炎	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、血管炎、血管炎	

種別	有害事象、副作用の発現頻度 <sup>1)</sup>			頻度不明
	10%以上	5~10%未満	5%未満	
その他		倦怠感	疲労、疼痛、発熱、体重減少、浮腫、背部痛、高血圧、筋痛、感染、昇、アミラーゼ上昇、関節痛、胸痛、脱水、悪寒、アルブミン減少、カアテル菌感染症、出血、筋力、代謝性アシドーシス、熱感、終蛋白減少、CRP上昇、胸部異常感、胸部不快感、胸部圧迫感、下投浮腫、感冒、尿道感染、尿痛、鼻汁	末梢性浮腫、代謝障害、骨痛、腫出血、腰痛、コレステロール上昇、アミラーゼ上昇、耳鳴、CK(CPE)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：4,988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法とベバシズマブ併用療法)

XELOX法及びXELOX法とベ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。

種別	副作用の発現頻度 <sup>1)</sup>	
	10%以上	10%未満
精神神経系	味覚異常(38%)、神経痛(34%)、眩暈	浮動性めまい、不眠
消化器	食欲不振(89%)、悪心(77%)、下痢(56%)、口内炎(55%)、嘔吐(42%)、便秘、腹痛、盲内炎、しゃっくり	胃部不快感、下腹部痛、盲腸炎、盲痛、盲嚢出血、上腹部痛、腹痛
腎臓	蛋白尿	血尿、膀胱炎
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%)、鼻咽炎	発声障害、咽喉炎、上気道感染、鼻粘膜障害
皮膚	手足症候群(77%)、色素沈着(69%)	爪の障害、口唇炎、脱毛、爪脱落、潮紅、皮膚乾燥
過敏症	発疹(31%)、薬物過敏症	痒疹
投与部位	注射部位反応(疼痛等)	
その他	疲労(1%)、発熱	鼻汁、背部痛、体重減少、倦怠感、胸部不快感、脱水、腹痛、四肢痛

注1) 承認時までの国内のXELOX法及びXELOX法とベ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(腎機能、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

(1) 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>2)</sup>。]

(2) 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>2)</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

- ① 本剤は 15℃以下で保存した場合、結晶を析出することがある。析出した場合は振盪するなどして、溶解させた後に使用すること。
- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 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。
- ⑤ 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。
- ⑥ 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

- ① 本剤は希釈後、できるだけ速やかに投与すること。
- ② 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>10</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、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>10</sup>。
- (3) 欧州などで実施された原発巣根治切除後の Stage II 又は III の結腸癌を対象とした第 III 相臨床試験<sup>4,10,11</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

##### (1) 限外ろ過血漿中白金濃度を用いた Population Pharmacokinetics (PPK) 解析<sup>10</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。

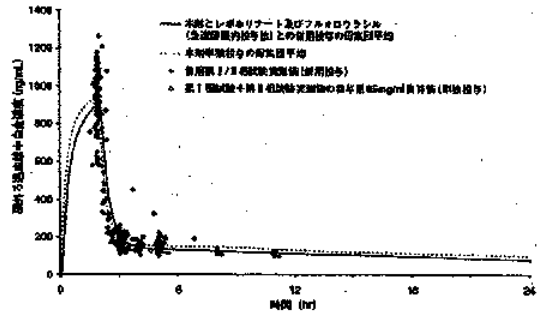
単独投与 87 例とレボホリナート及びフルオロウラシルとの併用投与 18 例を合わせた 85 例から得られた、計 784 点の限外ろ過血漿中白金濃度データについて、薬物動態パラメータに影響を及ぼしうる患者因子を組み込んだ 3 コンパートメントモデルに、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用の影響を組み込んだモデルにて

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 856)

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=3.88(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、40~59 mL/min、20~39 mL/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	投与量 <sup>18)</sup>	症例数	AUC <sup>19)</sup> (μg·hr/mL)
$\geq 60$ mL/min	130mg/m <sup>2</sup>	11	16.4±5.02
40~59 mL/min	105mg/m <sup>2</sup>	3	32.7±18.2
	80mg/m <sup>2</sup>	1	29.5
20~39 mL/min	105mg/m <sup>2</sup>	2	42.0±1.25
	80mg/m <sup>2</sup>	5	44.6±14.6
$< 20$ mL/min	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>10</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 604 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 180 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>10</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、モノアクトモノクロロ DACH 白金、ジアクト 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>2)</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 時間後からフルオロウラシル 300mg/m<sup>2</sup>/日を 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 58.8±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】**

**FOLFOX4 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>注1)</sup>	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>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>注1)</sup>	49.0% (304/620)	241.0日 (7.9か月)	566.0日 (16.6か月)
化学療法既治療の進行・再発結腸・直腸癌(米国) <sup>注2)</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>注2)</sup>	20.2% (51/252)	188.0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、ホリナート 200mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与 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(FOLFOX4法)。

注2) FOLFOX4法とFOLFOX4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>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、フルオロウラシル急速静脈内投与 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、19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>注1)</sup>	47.0% (296/630)	220.0日 (7.2か月)	572.0日 (16.8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>注2)</sup>	45.7% (180/395)	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>注2)</sup>	23.1% (58/251)	154.0日 (6.1か月)	398.0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日間隔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 180mg/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日間隔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>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>注2)</sup>	71.9%(41/57)

注1) 本剤 180mg/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日間隔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日間隔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)。

**単剤療法**

**(国内で実施された第Ⅱ相臨床試験)**

国内で実施された、本剤単剤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腫瘍薬で治療抵抗性を示した進行・再発結腸・直腸癌 <sup>注1)</sup>	8.8% (6/67)	338日 (11.1か月)

注1) 本剤 180mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を点滴投与することを8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】**

**FOLFOX4 法**

**(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 Stage II または III の結腸癌(直腸 S 状部を含む)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>注1)</sup> LV5FU2 法)	3年無増悪生存率 (主要評価項目)		5年全生存率 (副次的評価項目)	
		FOLFOX4 法 <sup>注1)</sup>	LV5FU2 法	FOLFOX4 法 <sup>注1)</sup>	LV5FU2 法
原発巣治療切除後の結腸癌 <sup>注1)</sup>	全例 (1,123/1,125例)	78.2%	72.9%	78.5%	76.0%
	Stage III (872/876例)	72.2%	65.3%	72.9%	68.7%
	Stage II (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、ホリナート 200mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与 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(2サイクル)。

注2) log-rank 検定。

**XELOX 法**

**(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 Stage III の結腸癌(直腸 S 状部を含む)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投与法(5-FU/IV 法)並びに本剤とカベシタピンとの併用療法(XELOX 法)の成績は次表のとおりであった。

疾患名	ITT 解析対象 (XELOX 法 <sup>注1)</sup> 5-FU/IV 法 <sup>注2)</sup>	3年無増悪生存率 (主要評価項目)		5年全生存率 (副次的評価項目)	
		XELOX 法 <sup>注1)</sup>	5-FU/IV 法 <sup>注2)</sup>	XELOX 法 <sup>注1)</sup>	5-FU/IV 法 <sup>注2)</sup>
原発巣治療切除後の結腸癌 <sup>注1)</sup>	全例 (944/942例)	71%	67%	73%	72%

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日間隔日経口投与することを3週毎に繰り返す(3サイクル)。

注2) ホリナート急速静脈内投与 200mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与 425mg/m<sup>2</sup>(体表面積)をそれぞれ第1~6日に投与することを4週毎に繰り返す、6サイクル行う。または、ホリナート静脈内点滴投与 600mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与 500mg/m<sup>2</sup>(体表面積)をそれぞれ1~6週の第1日に投与することを8週毎に繰り返す(4サイクル)。

注3) log-rank 検定。

**【薬効薬理】**

**1. 抗腫瘍効果<sup>20)</sup>20)**

ヒト大腸癌株 SW480、HCT116、SW620、HT-29(in vitro)並びにヌードマウス移植ヒト 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**

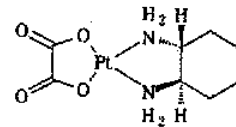
ヒトにおいてオキサリプラチンは、生体内変換体(ジクロロ 1,2-ジアミノシクロヘキサン(DACH)白金、モノアクオモノクロ DACH 白金、ジアクオ DACH 白金)を形成し、癌細胞内の DNA 鎖と共有結合することで DNA 鎖内及び鎖間の両者に白金-DNA 架橋を形成する。これらの架橋が DNA の複製及び転写を阻害する。

**【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-κN,κN][ethanedioato(2-)-κO1,κO2] 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の 0.250g、水、50mL、100mm)



【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. 15℃以下での保存は推奨されない。

【包 装】

エルブランド点滴静注液50mg 1バイアル  
エルブランド点滴静注液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
- 6) Larzillière I, et al : Am J Gastroenterol 94 : 3887-3888, 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 : N 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) 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) Haller DG, et al : J Clin Oncol 29 : 1465-1471, 2011.
- 25) In vitro 薬効薬理試験 (社内資料).
- 26) 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も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  
銀座本拠ビル  
電 話 : 0120-589601  
F A X : 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 銀座本拠ビル

(新聞発表用)

1	販 売 名	ハーセプチン注射用 60 ハーセプチン注射用 150
2	一 般 名	トラスツズマブ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	中外製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	ハーセプチン注射用 60 : 1バイアル中にトラスツズマブ (遺伝子組換え) 60 mg を含有 ハーセプチン注射用 150 : 1バイアル中にトラスツズマブ (遺伝子組換え) 150 mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌には A 法又は B 法を使用する。 HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法には B 法を使用する。 <u>HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法には A 法又は B 法を使用する。</u> HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で B 法を使用する。 A 法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブとして初回投与時には4 mg/kg(体重)を、2回目以降は2 mg/kg を90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。 B 法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブとして初回投与時には8 mg/kg(体重)を、2回目以降は6 mg/kg を90分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。 なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。 <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加・変更)</p>
6	効 能 ・ 効 果	○ <u>HER2 過剰発現が確認された乳癌</u> ○ <u>HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌</u> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加・変更)</p>
7	備 考	本剤は、抗悪性腫瘍剤である。 添付文書案 (案) を別紙として添付。

抗HER2<sup>(H)</sup>ヒト化モノクローナル抗体

## 抗悪性腫瘍剤

# ハーセプチン<sup>®</sup>注射用60

# ハーセプチン<sup>®</sup>注射用150

## HERCEPTIN<sup>®</sup>

トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤

規制区分：生物由来製品  
処方せん医薬品<sup>(注2)</sup>

貯法：2～8℃に保存すること

使用期限：3年(外箱に表示の使用期限内に使用すること)

	注射用 60		注射用 150	
	添付希釈液あり	添付希釈液なし	添付希釈液あり	添付希釈液なし
承認番号	21600AMY00065		21300AMY00128	
薬価収載	2004年6月	2011年5月	2001年6月	2011年5月
販売開始	2004年8月	2011年6月	2001年6月	2011年6月
効能追加	2011年3月	—	2011年3月	—



## 【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。
2. 心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査(心エコー等)を行い患者の状態(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を十分に観察すること。特に以下の患者については、心機能検査(心エコー等)を頻回に行うこと(【原則禁忌】、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照)。
  - (1) アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者
  - (2) 胸部へ放射線を照射中の患者
  - (3) 心不全症状のある患者
  - (4) 冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)の患者又はその既往歴のある患者
  - (5) 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者
3. 本剤投与中又は本剤投与開始後24時間以内に多くあらわれる Infusion reaction のうち、アナフィラキシー様症状、肺障害等の重篤な副作用(気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促進症候群等)が発現し死亡に至った例が報告されている。これらの副作用は、特に安静時呼吸困難(肺転移、循環器疾患等による)のある患者又はその既往歴のある患者において重篤化しやすいので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること(【慎重投与】、「重要な基本的注意」、「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)】

次の患者については、本剤投与による有益性と危険性を慎重に評価すること。

重篤な心障害のある患者(【警告】、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照)

注1) HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2(ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称: *c-erbB-2*)

注2) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

## 【組成・性状】

販売名		ハーセプチン注射用 60	ハーセプチン注射用 150
成分・含有量 (1バイアル中)	有効成分	トラスツズマブ(遺伝子組換え) <sup>(注3)</sup> 60 mg	トラスツズマブ(遺伝子組換え) <sup>(注3)</sup> 150 mg
	添加物	トレハロース 54.48 mg、L-塩酸ヒスチジン 1.34 mg、L-ヒスチジン 0.86 mg、ポリソルベート 20 0.24 mg	トレハロース 136.2 mg、L-塩酸ヒスチジン 3.36 mg、L-ヒスチジン 2.16 mg、ポリソルベート 20 0.6 mg
性状		白色～微黄色の塊	
剤形		注射剤(バイアル)	
溶解液		日局注射用水 3.0mL	日局注射用水 7.2mL
希釈液 (添付希釈液あり製剤)		日局生理食塩液 250mL	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)		1.0(日局注射用水及び日局生理食塩液にて調製後)	
日局注射用水に溶解後の性状は下記のとおり			
pH		5.8～6.4	
浸透圧		55～70mOsm/kg	
溶状		透明又はわずかにタンパク質特有の乳白光を呈する、無色～微黄色の液である。	

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】

○HER2過剰発現が確認された乳癌

○HER2過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発の胃癌

## ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. HER2過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

2. HER2過剰発現が確認された胃癌の場合

(1) 本剤による術後補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない。

(2) 接合部領域における原発部位、組織型等に関して【臨床成績】の項の内容を熟知し、適応患者の選択を行うこと。

## 【用法・用量】

HER2過剰発現が確認された転移性乳癌にはA法又はB法を使用する。HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法にはB法を使用する。HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法にはA法又はB法を使用する。HER2過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でB法を使用する。

A法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブとして初回投与時には4mg/kg(体重)を、2回目以降は2mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。

B法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブとして初回投与時には8mg/kg(体重)を、2回目以降は6mg/kgを90分以上かけて

て3週間間隔で点滴静注する。

なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

1. HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法においては、以下の点に注意すること。
  - (1) 1年を超える投与の有効性及び安全性は確立していない。
  - (2) 術後放射線療法との併用における有効性及び安全性は確立していない。
  - (3) 本剤は【臨床成績】の項を熟知した上で投与すること。
2. HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌においては、以下の点に注意すること。
  - (1) 本剤は、他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること（【臨床成績】の項参照）。本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、選択すること。
  - (2) 併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
3. 本剤をB法にて投与する場合に、何らかの理由により予定された投与が遅れた際には、以下のとおり投与することが望ましい。
  - (1) 投与予定日より1週間以内の遅れで投与する際は、6mg/kgを投与する。
  - (2) 投与予定日より1週間を超えた後に投与する際は、改めて初回投与量の8mg/kgで投与を行う。なお、次回以降は6mg/kgを3週間間隔で投与する。
4. 本剤の投与時には、添付の日局注射用水（注射用60：3.0mL、注射用150：7.2mL）により溶解してトラスツズマブ21mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日局生理食塩液250mLに希釈し、点滴静注する。[ブドウ糖溶液と混合した場合、蛋白凝集が起こる（「適用上の注意」の項参照）。]

#### 【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) アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者[心不全等の心障害があらわれやすい。]
  - (2) 胸部へ放射線を照射中の患者[心不全等の心障害があらわれやすい。]
  - (3) 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
  - (4) 左室駆出率(LVEF)が低下している患者、コントロール不能な不整脈のある患者、临床上重大な心臓弁膜症のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
  - (5) 冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)の患者又はその既往歴のある患者[症状が悪化するおそれがある。又は心不全等の心障害があらわれやすい。]
  - (6) 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者[心不全等の心障害があらわれやすい。]
  - (7) 安静時呼吸困難(肺転移、循環器疾患等による)のある患者又はその既往歴のある患者[Infusion reactionが重篤化しやすい(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]
  - (8) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
2. 重要な基本的注意
  - (1) 心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を十分に観察し、休薬、投与再開、あるいは中止を判断すること(【原則禁忌】、「慎重投与」、「副作用」、「臨床成績」の項参照)。
  - (2) 本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reaction(症状：発熱、悪寒、悪心、嘔吐、疼痛、頭痛、咳嗽、めまい、発疹、無力症等)が約40%の患者において報告されている(HER2過剰発現が確認された転移性乳癌の承認時)。これらの症状は、通常軽度～中等度で主に本剤の初回投与時に

あらわれやすい。患者の状態を十分に観察し異常が認められた場合には、適切な処置(解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等)を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること(「重大な副作用」の項参照)。

- (3) Infusion reactionのうち、アナフィラキシー様症状、肺障害等の重篤な副作用(気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促進症候群等)が発現し死亡に至った例が報告されている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置(酸素吸入、β-アゴニスト・副腎皮質ホルモン剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。また、本剤投与中にこれらの異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。なお、このような症状があらわれた患者において再投与の可否を判断する基準は確立していない(【警告】、「重大な副作用」の項参照)。
- (4) Infusion reactionの発現回避等を目的とした前投薬(抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等)に関する有用性は確認されていない。
- (5) HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法に本剤を使用する際、及びHER2過剰発現が確認された転移性乳癌に本剤をB法にて使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ(遺伝子組換え)(HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法)」、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ(遺伝子組換え)(HER2過剰発現が確認された転移性乳癌について、3週1回投与の用法・用量の追加)」等)を熟読すること。

#### 3. 副作用

##### <HER2過剰発現が確認された転移性乳癌>

国内の承認時迄の調査18例において、副作用は14例(77.8%)に認められた。主な副作用は、発熱8例(44.4%)、嘔吐3例(16.7%)、悪寒3例(16.7%)、倦怠感3例(16.7%)等であった。

国外の臨床試験1,298例において認められた主な副作用は、発熱359例(27.7%)、悪寒359例(27.7%)、無力症257例(19.8%)、悪心252例(19.4%)、疼痛165例(12.7%)等であった。(承認時)

##### <HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法>

国内外で実施した第Ⅲ相無作為化比較試験(HERA試験)のうち本剤が投与された1,678例において、副作用が600例(35.8%)に認められた。主な副作用は、悪寒75例(4.5%)、頭痛61例(3.6%)、発熱58例(3.5%)、悪心52例(3.1%)、疲労51例(3.0%)、駆出率低下51例(3.0%)等であった。そのうち、本試験に参加した国内症例41例において、副作用が23例(56.1%)に認められ、主な副作用は悪寒6例(14.6%)、発熱5例(12.2%)、疲労5例(12.2%)、頭痛5例(12.2%)、爪の障害5例(12.2%)等であった。(効能・効果及び用法・用量追加承認時)

##### <HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌>

国内外で実施した第Ⅲ相無作為化比較試験(ToGA試験)のうち本剤が投与された294例において、副作用が283例(96.3%)に認められた。主な副作用は、悪心186例(63.3%)、好中球減少症157例(53.4%)、嘔吐129例(43.9%)、食欲不振121例(41.2%)、疲労87例(29.6%)、下痢85例(28.9%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群72例(24.5%)、口内炎66例(22.4%)等であった。そのうち、本試験に参加した国内症例51例において、副作用が50例(98.0%)に認められ、主な副作用は食欲不振43例(84.3%)、悪心41例(80.4%)、腎機能障害31例(60.8%)、好中球減少症30例(58.8%)、嘔吐29例(56.9%)、疲労29例(56.9%)、口内炎26例(51.0%)、しゃっくり20例(39.2%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群19例(37.3%)、便秘18例(35.3%)等であった。(効能・効果及び用法・用量追加承認時)

##### (1) 重大な副作用

- 1) 心障害(頻度不明)：心不全(症候：呼吸困難、起座呼吸、咳嗽等、症状・異常：S3ギャロップ、駆出率低下、末梢性浮腫等)、心原性ショック、肺浮腫、心嚢液貯留、心筋症、心膜炎、不整脈、徐脈等が報告されているので、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に依

じて必ず心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を十分に観察すること。また、アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者では本剤投与により心障害の発現頻度が上昇することが報告されているので、特に注意すること。異常が認められた場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与継続を検討し、適切な処置を行うこと。ただし、症状が重篤な場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 2) アナフィラキシー様症状(頻度不明)：低血圧、頻脈、顔面浮腫、眩暈、耳鳴、呼吸困難、喘息、喘鳴、血管浮腫、咽頭浮腫、気管支痙攣、呼吸不全、非心原性肺浮腫、胸水、低酸素症等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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと(【警告】、「重要な基本的注意」の項参照)。
- 3) 間質性肺炎・肺障害(頻度不明)：間質性肺炎、肺線維症、肺炎(アレルギー性肺炎等を含む)、急性呼吸促進症候群等の肺障害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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと(【警告】、「重要な基本的注意」の項参照)。
- 4) 白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血(以上頻度不明)：このような症状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、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 5) 肝不全、黄疸、肝炎、肝障害(以上頻度不明)：このような症状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、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 6) 腎障害(頻度不明)：腎障害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、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 7) 昏睡、脳血管障害、脳浮腫(以上頻度不明)：このような症状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、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 8) 敗血症(頻度不明)：敗血症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、投与中止等の適切な処置を行うこと。

(2) 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) HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌(国内外の臨床試験 1,316 例の集計結果)

(頻度不明は※)

	10%以上又は頻度不明	2~10%未満	2%未満
精神神経系	頭痛、運動失調※、不全麻痺※、しびれ(感)※	錯感覚、めまい、不眠症	傾眠、不安、うつ病、筋緊張亢進、ニューロパチー、思考異常
消化器	悪心、嘔吐、口内炎※、腸炎※	下痢、腹痛、食欲不振、便秘、消化不良	
循環器	高血圧※	血管拡張(潮紅、熱感、発赤)、頻脈	低血圧、動悸
呼吸器		呼吸困難、鼻炎、咳嗽、鼻出血	喘息、咽頭炎、副鼻腔炎、胸水
血液	プロトロンビン減少※		
皮膚	皮膚炎※	発疹、痒疹症、脱毛症、爪の障害	発汗、疱疹、蕁麻疹、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮膚疹
腎臓			腎機能異常
眼	流涙増加※、結膜炎※、視力障害※		
その他	無力症、疼痛、	胸痛、背部痛、	感染症、倦怠感、

	疲労※	筋肉痛、末梢性浮腫、関節痛、骨痛	浮腫、頸部痛、難聴、尿路感染症
--	-----	------------------	-----------------

- 2) HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法(HERA 試験 1,678 例の集計結果)

(頻度不明は※)

	1%以上又は頻度不明	0.2~1%未満	0.2%未満
精神神経系	頭痛	めまい、錯感覚、振戦、嗜眠、不眠症、味覚異常、不安、うつ病、回転性眩暈	
消化器	悪心、下痢、嘔吐	口内炎、腹痛、消化不良	上腹部痛、便秘、胃炎
循環器	動悸	高血圧、頻脈、熱感	リンパ浮腫
呼吸器	呼吸困難	鼻漏、鼻出血	咽喉頭疼痛、咳嗽、副鼻腔炎、気管支炎
皮膚	爪の障害、発疹、痒疹症	紅斑、瘡瘍	
腎臓			排尿困難
その他	無力症、悪寒、発熱、疲労、関節痛、筋肉痛、インフルエンザ様疾患、上気道感染(鼻炎、鼻咽頭炎、咽頭炎等)、带状疱疹※、乳房痛※、蜂巣炎※	末梢性浮腫、背部痛、筋痙攣、胸部不快感、粘膜の炎症、倦怠感、骨痛、胸痛、インフルエンザ	浮腫、筋骨格痛、膀胱炎、尿路感染症、丹毒

- 3) HER2 過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発の胃癌(TbGA 試験 294 例の集計結果)

	10%以上	2~10%未満	2%未満
精神神経系	ニューロパチー	味覚異常、浮動性めまい、不眠症、錯感覚	頭痛、嗜眠
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、口内炎、便秘	腹痛、上腹部痛	消化不良、口内乾燥、嚥下障害
循環器		高血圧	動悸、潮紅、起立性低血圧
呼吸器		しゃっくり、鼻出血	咳嗽、呼吸困難
血液		ヘモグロビン減少	
皮膚	手掌・足底発赤、知覚不全症候群	色素沈着障害、脱毛症、爪の障害、発疹、皮膚乾燥	痒疹症
肝臓			肝機能異常
腎臓		腎クレアチニン・クリアランス減少、中毒性ネフロパシー	急性腎不全
その他	疲労、無力症、粘膜の炎症、体重減少	発熱、悪寒、脱水、低カリウム血症、低ナトリウム血症、上気道感染、難聴、浮腫、末梢性浮腫、高クレアチニン血症、口腔	倦怠感、低アルブミン血症、体重増加

(3)

		カンジダ症、耳鳴、過敏症	
--	--	--------------	--

#### 4. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下しているため、特に心機能、肝・腎機能検査、血液検査を行うなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

#### 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婦人には、本剤投与により胎児に影響を及ぼす可能性があることを十分説明し、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。妊娠する可能性のある婦人には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、本剤投与終了後も最低6カ月間は避妊するよう指導すること。[本剤を投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ死亡に至った例も報告されている。動物実験(サル)において、胎盤通過(1、5、25mg/kg 反復投与)が報告されているが、胎児への影響は報告されていない。]
- (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(サル)において、乳汁への移行(25mg/kg 反復投与)が報告されている。]

#### 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。

#### 7. 適用上の注意

##### (1) 調製時

- 1) 本剤の調製時には、下記の換算式により投与に必要な抜き取り量を算出すること。

《体重あたりの換算式》

A 法:

$$\text{初回 抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 4 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$$

$$\text{2回目以降 抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 2 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$$

B 法:

$$\text{初回 抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 8 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$$

$$\text{2回目以降 抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 6 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$$

(添付文書の末尾に、抜き取り量の目安を掲載しています。)

- 2) 調製時には、日局注射用水、日局生理食塩液以外は使用しないこと。
- 3) 溶解時は静かに転倒混和し、ほぼ泡が消えるまで数分間放置する。[本剤はポリソルベートを含有しているため、泡立ちやすい。]
- 4) 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) 他剤との混注をしないこと。
- 2) 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。[本剤と5%ブドウ糖溶液を混合した場合、蛋白凝集が起こる。]
- 3) 点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注をしないこと。

#### 8. その他の注意

- (1) 本剤投与により抗トラスツズマブ抗体が出現したとの報告(921例中1例)があるが、当該症例において副作用は認められなかった。
- (2) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。
- (3) 無作為化比較試験にて、骨髄抑制を有する他の抗悪性腫瘍剤に本

剤を併用した場合、その抗悪性腫瘍剤単独と比較し発熱性好中球減少の発現率が上昇したとの報告がある。

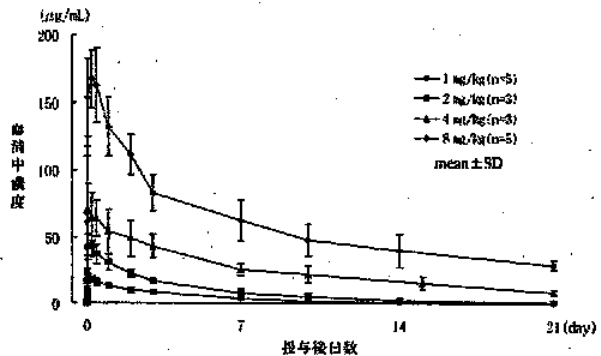
#### 【薬物動態】

##### 1. 血中濃度

###### 単回投与時<sup>1)</sup>

日本人 HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツズマブとして1~8mg/kg<sup>2)</sup>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。トラスツズマブの血清中からの消失は緩やかで、被験者毎に1-コンパートメントモデルを当てはめて算出した半減期は投与量の増加とともに延長し、投与量1mg/kg<sup>2)</sup>では2.4日、8mg/kgでは5.5日であった。Cmaxは用量比例的な増加傾向を示し、クリアランス(CL)は投与量の増加に伴って低下した。分布容積(Vd)では、投与量の増加に伴う変化は認められなかった。

図 単回投与後の血清中濃度



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 <sup>2)</sup> (mg/kg)	症例数	Cmax (µg/mL)	AUC (µg·day/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)	CL (mL/day/kg)	Vd (mL/kg)
1	5	19±2.8	66±15	2.4±0.4	16±3.8	55±7.5
2	3	43±8.5	154±16	2.6±0.7	13±1.4	49±12
4	3	72±17	544±68	5.9±1.5	7.4±1.0	63±15
8	5	177±19	1,261±330	5.5±1.5	6.8±2.4	51±6.5

mean±SD

注4) 承認された用法・用量は初回投与時4mg/kg、2回目以降2mg/kgを週1回投与(A法)及び初回投与時8mg/kg、2回目以降6mg/kgを3週間1回投与(B法)である。

##### 反復投与時<sup>2)</sup>

(1) 日本人 HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツズマブとして1~8mg/kg<sup>2)</sup>を90分間点滴静注後21日目より、週1回90分間点滴静注を繰り返したとき、初回投与後43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。

反復投与時の最低及び最高血清中濃度

投与量 <sup>2)</sup> (mg/kg)	症例数	Cmin (µg/mL)	Cmax (µg/mL)
1	4	6.72±0.869	26.7±3.18
2	2	2.14, 24.7	60.1, 64.4
4	2	74.9, 116	134, 220
8	4	200±20.6	327±41.6

1, 8mg/kg: mean±SD

(2) HER2過剰発現乳癌の術後補助化学療法において、日本人を含む患者8例にトラスツズマブとして初回投与時8mg/kg、2回目以降6mg/kgを90分間点滴静注にて3週間に1回投与した。定常状態に達したサイクル18において、モデルに依存しない解析により算出した薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

反復投与時の薬物動態パラメータ

症例	症例数	Cmin (µg/mL)	Cmax (µg/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (µg·day/mL)	CL <sub>ss</sub> (L/day)	t <sub>1/2</sub> <sup>3)</sup> (day)
日本人	3	58.5±21.6	203±19	2067±551	0.171±0.058	16.7±5.3
外国人	5	71.2±23.2	215±5	2289±297	0.188±0.027	16.3±3.8

mean±SD

注5) 最終相の半減期

反復投与時〈外国人における成績(参考)〉

外国人のHER2過剰発現乳癌患者476例(ただし3例は乳癌以外の患者)にトラスツズマブとして初回4mg/kg、2回目以降2mg/kgを週1回90分間反復点滴静注(16例は10-500mgを単回投与)したときの血清中濃度を用い、population pharmacokinetics 解析を実施した。モデル検討の結果2-コンパートメントモデルが選択され、半減期は28.5日(母集団平均、95%信頼区間: 25.5-32.8日)であった<sup>9)</sup>。

Population pharmacokinetics 解析から得られたパラメータ

Cmin <sup>註6)</sup> (µg/mL)	Cmax <sup>註6)</sup> (µg/mL)	AUC <sup>註6)</sup> (mg·day/L)	t <sub>1/2</sub> (day)	CL (L/day)
66	110	578	28.5	0.225

注6) A法で投与した際の定常状態時(約20週で到達)の予測値

外国人のHER2過剰発現乳癌患者213例に、トラスツズマブとして初回4mg/kg、2回目以降2mg/kgを週1回反復点滴静注したとき、shed 抗原(腫瘍から遊離したHER2細胞外領域)ベースライン濃度が高値である症例のトラスツズマブ最小血清中濃度は、低値を示す傾向が認められた<sup>9)</sup>。

2. 分布・排泄<sup>10)</sup>

日本人HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツズマブとして1~8mg/kg<sup>註8)</sup>を90分間点滴静注したときの分布容積は、ほぼ血漿容量に相当した。また血清クリアランスは投与量の増加に伴い低下し、体内動態は非線形性を示した。投与24時間後の未変化体の尿中排泄率は、0.01%以下であった。

(参考)動物実験の結果

1. 分布

HER2過剰発現の腫瘍を皮下移植したヌードマウスに、<sup>125</sup>I 標識トラスツズマブ(10mg/kg)を単回静脈内投与したとき、放射能の正常組織への移行性は低かった。腫瘍中の放射能は投与後24時間に最高値を示した後、正常組織に比べ高く推移し、血清中濃度とほぼ同様の濃度で漸減した<sup>9)</sup>。血清中放射能のほとんどはトラスツズマブであった<sup>9)</sup>。

妊娠サルにおいて本薬を週2回反復静脈内投与(1、5、25mg/kg/回)したとき、胎児への移行が認められた<sup>9)</sup>。

2. 排泄

マウス(ICR系)に<sup>125</sup>I 標識トラスツズマブ(10mg/kg)を単回静脈内投与したとき、投与後7日までの放射能の尿中及び糞中排泄率は雄でそれぞれ31%及び2%であり、雌でそれぞれ28%及び5%であった。

投与後76日まででは雄でそれぞれ83%及び12%であり、雌でそれぞれ65%及び29%であった<sup>10)</sup>。しかし、尿中にトラスツズマブはほとんど認められなかった<sup>9)</sup>。

サルにおいて本薬を週2回反復静脈内投与(25mg/kg/回)したとき、わずかに乳汁中への移行が認められた<sup>11)</sup>。

【臨床成績】

1. HER2過剰発現が確認された転移性乳癌

国内第I相臨床試験における評価対象症例18例の成績概要は以下のとおりであった<sup>12)</sup>。

HER2過剰発現乳癌患者に対する抗腫瘍効果

投与量 <sup>註9)</sup>	CR	PR	MR	NC	PD	NE	計
1 mg/kg	—	—	—	1	4	1	6
2 mg/kg			1		2		3
4 mg/kg	—	1	—	—	2	—	3
8 mg/kg	1	—	2	1	1	1	6
計	2(11.1)		3	2	9	2	18

NE: Not Evaluate

症例数(%)

上記18例における本剤の投与期間は1~10週(中央値:10週)であった。

また、高齢者(65歳以上)への投与は行われなかった。

〈外国人における成績〉

国外における臨床試験成績概要は以下のとおりであった。

HER2過剰発現乳癌患者に対する抗腫瘍効果

試験相	投与方法	症例数	抗腫瘍効果
第II相	単回投与 <sup>註9)</sup>	43	5(11.6)
	シスプラチン併用 <sup>註9)</sup>	37	9(24.3)
第III相	アントラサイクリン+シクロホスファミド(AC)併用 パクリタキセル併用 <sup>註9)</sup>	143 92	80(55.9) 38(41.3)
	単回投与 <sup>註9)</sup>	207	34(16.4)
その他の臨床試験	用量別単回投与 <sup>註7)</sup>		
	初回4 mg/kg、維持量2 mg/kg	33	7(21.2)
	初回8 mg/kg、維持量4 mg/kg <sup>註9)</sup>	29	8(27.5)
	既存の癌治療 <sup>註7)</sup> 併用 <sup>註9)</sup>	155	22(14.2)
	標準的癌化学療法併用 <sup>註9)</sup>	154	5(3.2)

症例数(%)

注7)放射線療法、化学療法、免疫療法及びホルモン療法

第III相試験において、本剤の投与期間は、化学療法併用群で1~131週(中央値:36週)、本剤単回投与群で1~181週(中央値:17週)であった。対象症例のうち、高齢者(65歳以上)は化学療法併用群で35例、本剤単回投与群で30例であった。病勢進行までの期間について本剤+化学療法併用群と化学療法単回群とを比較すると、中央値は、AC併用群9.08カ月、パクリタキセル併用群6.87カ月であり、それぞれ化学療法単回群の場合の6.48カ月、2.89カ月に比べ延長が認められた。さらにHER2過剰発現の程度別に病勢進行までの期間を比較すると、パクリタキセルとの併用において3+群7.1カ月、2+群5.3カ月、本剤単回投与において3+群3.3カ月、2+群1.9カ月と、いずれも3+群の方が2+群に比べ延長が認められた。

2. HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法

〈国際共同臨床試験(HERA試験)における成績〉

中間解析結果<sup>註8)</sup>: HER2 過剰発現の手術可能乳癌患者で、手術、全体的な術前又は術後補助化学療法及び放射線療法(適応となる場合)を完了した患者を対象<sup>註8)</sup>とし、本剤を初回8mg/kg(体重)、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で1年間投与した群と、本剤を投与しない対照群とで有効性を比較した。なお、本剤投与群においては、定期的なLVEF評価に基づき、本剤の投与継続あるいは中止が判断された。

観察期間中央値12カ月時点で中間解析が実施され、本剤1年投与群は対照群に比べて、無病生存に関するイベント<sup>註8)</sup>発現率が有意に改善された。なお、本試験における国内からの登録被験者の同時点の解析におけるイベント発現率は、1年投与群7.3%(3/41)、対照群13.0%(6/46)であった。

注8) HERA試験では、非転移性で根治的手術が可能であった原発性乳癌患者を対象とした。なお、腋窩リンパ節転移陰性で腫瘍径1cm以下の患者、化学療法が適応されない患者は対象外であった。

	症例数	イベント <sup>註8)</sup> 発現例数(発現率)	ハザード比	P値
対照群	1693	219(12.9%)	0.54	<0.0001
1年投与群	1693	127(7.5%)		

注9) 乳癌の再発(部位を問わない)、対側乳癌、乳癌以外の二次癌(皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌を除く)の発症、死亡(死因は問わない)

3. HER2過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発の胃癌

〈国際共同臨床試験(ToGA試験)における成績〉<sup>註1)</sup>

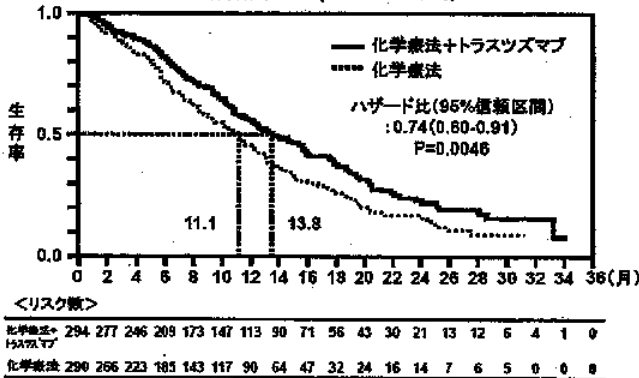
HER2 過剰発現(IHC法3+又はFISH法陽性)の進行・再発の胃又は胃食道接合部腺癌患者(化学療法未治療)584例を対象に、化学療法(カベシタピン+シスプラチン又はフルオロウラシル+シスプラチン)と化学療法+本剤を比較する第III相臨床試験を実施した。本剤は初回8mg/kg(体重)、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で、化学療法中止後も病勢進行が認められるまで同一の用法・用量で投与を継続した。化学療法は、カベシタピン1000mg/m<sup>2</sup>の1日2回14日間経口投与又はフルオロウラシル800mg/m<sup>2</sup>の5日間持続静脈内投与<sup>註10)</sup>とシスプラチン80mg/m<sup>2</sup>の静脈内投与を3週間間隔で行った。目標イベント数の75%時点の中間解析において、化学療法+本剤は化学療法単独に比べて、主要評価項目である全生存期間において有意な延長が認められた。なお、化学療法の内訳は584例中、カベシ

タビン+シスプラチンが 511 例、フルオロウラシル+シスプラチンが 73 例であった。国内では、全例 (101 例) においてカペシタビン+シスプラチンが使用された。

注10) フルオロウラシルの他の抗悪性腫瘍剤との併用における国内承認用法・用量：フルオロウラシルとして、通常成人 1 日 5~10mg/kg を他の抗悪性腫瘍剤と併用し、単独で使用する場合は方法に準じ、又は間歇的に週 1~2 回用いる。

単独で使用する場合は：フルオロウラシルとして、通常成人 1 日 5~15mg/kg を最初の 5 日間連日 1 日 1 回静脈内に注射又は点滴静注する。以後 5~7.5mg/kg を隔日に 1 日 1 回静脈内に注射又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



【薬効薬理】

ヒト癌遺伝子 HER2/neu (c-erbB-2) の遺伝子産物である HER2 蛋白は、ヒト上皮増殖因子受容体ファミリーに属する増殖因子受容体であり、その細胞質側にチロシンキナーゼ活性領域を有する分子量約 185kDa の膜貫通型蛋白質である<sup>21)</sup>。ヒト乳癌細胞において、HER2 の高発現が認められているものもある<sup>22)</sup>。HER2 遺伝子を導入し HER2 蛋白が高発現したヒト乳癌細胞 MCF7 では、親株に比べ腫瘍増殖速度の亢進が観察されている<sup>23)</sup>。

1. 抗腫瘍効果<sup>24, 25, 26, 27)</sup>

HER2 高発現のヌードマウス可移植性ヒト乳癌 (MCF7-HER2、BT-474 (細胞当たりの HER2 レセプター数=1.0×10<sup>6</sup>))、ヒト胃癌 (NCI-N87) 及び卵巣癌 (CAOV3-HER2)<sup>28)</sup> に対し抗腫瘍効果が認められた。また、NCI-N87 において、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。

MCF-7-HER2、CAOV3-HER2 に対しては総投与量 3~100mg/kg (3 回投与) の範囲で、NCI-N87 に対しては総投与量 70~280mg/kg (6 回投与) の範囲で用量依存的に増殖抑制効果を示した。一方、BT-474 に対しては、1 日投与量 0.1~30mg/kg (8~10 回投与) の範囲で用量依存的に増殖抑制効果を示し、1mg/kg 以上の高用量投与群では腫瘍の完全退縮も観察された。

注11) 承認された効能・効果は、HER2 過剰発現が確認された乳癌及び HER2 過剰発現が確認された治療不能な進行・再発の胃癌である。

2. 作用機序<sup>23, 25, 29)</sup>

本薬は HER2 に特異的に結合した後、NK 細胞、単球を作用細胞とした抗体依存性細胞障害作用 (ADCC) により抗腫瘍効果を発揮する。ヒト Interleukin-2 で処理したヒト末梢血単核球を作用細胞として、Na<sup>251</sup>CrO<sub>4</sub> で予めラベルした下記の標的細胞を作用細胞：標的細胞=25:1、12.5:1、6.25:1、3.13:1 の比率で混合し、0.1 µg/mL のトラスツズマブを添加し、4 時間培養した (37℃、5%CO<sub>2</sub>)。chrome release assay により ADCC 活性を測定した。

- ヒト乳癌上皮細胞 184A1 株 (HER2 発現レベル<sup>21)</sup>=0.3)
- ヒト乳癌細胞 MCF7 株 (HER2 発現レベル=1.2)
- ヒト大腸癌細胞 COLO201 株<sup>21)</sup> (HER2 発現レベル=8.3)
- ヒト胃癌細胞 MKN7 株 (HER2 発現レベル=16.7)
- ヒト乳癌細胞 SK-BR-3 株 (HER2 発現レベル=33.0)

注12) ヒト乳癌上皮細胞 184 株の HER2 発現レベルを 1.0 としたときの相対値

その結果、いずれの作用細胞：標的細胞比率においても、細胞障害活性と HER2 発現レベルの間には高い相関が認められ (作用細胞：標的細胞=25:1、12.5:1、6.25:1、3.13:1 の時、それぞれ R<sup>2</sup>=0.93、0.92、0.87、0.66)、トラスツズマブは HER2 高発現細胞に、より強い細胞障害活性を発揮することが示された。

また、ヒト乳癌細胞 SK-BR-3 (HER2 高レベル発現株 (細胞当たりの HER2 レセプター数=9.0×10<sup>6</sup>)) 及び MCF7 (HER2 低レベル発現株 (細胞当たりの HER2 レセプター数=2.2×10<sup>6</sup>)) を本薬 150 µg/mL の存在、非存在下で 1 日あるいは 5 日間培養した後、細胞の HER2 数を求めたところ、いずれの細胞でも HER2 のレベルが低下した。この結果より、HER2 分子数を低下させることにより細胞増殖シグナルが低減し、その結果本薬が直接的に細胞増殖を抑制するとの機序も考えられる。

ただし、HER2 低発現の腫瘍株 (MCF7) では、*in vitro* の試験において、トラスツズマブ惹起の ADCC 活性は極めて微弱であり、また、直接的な細胞増殖抑制作用 (トラスツズマブのマウス親抗体である 4D5 を用いて行われた) は認められなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トラスツズマブ (遺伝子組換え)

(Trastuzumab (Genetical Recombination)) (JAN)

構造式：アミノ酸 214 個の軽鎖 2 分子とアミノ酸 449 個の重鎖 2 分子からなる糖たん白質

分子式：軽鎖 (C<sub>209</sub>H<sub>160</sub>N<sub>27</sub>O<sub>35</sub>S<sub>6</sub>)

重鎖 (C<sub>422</sub>H<sub>357</sub>N<sub>53</sub>O<sub>73</sub>S<sub>16</sub>)

分子量：148,000

【取扱い上の注意】

添付希釈液あり製剤を使用する場合、投与時に、患者の体温低下を避けるために、本剤及び添付の溶解液、希釈液は冷蔵庫より取り出し、数分間室温に放置したのち使用すること。

【承認条件】

承認時 (HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌)

本適応に対する本剤の国内における臨床の有効性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

【包装】

(添付希釈液なし)

- ハーセプチン注射用 60：1 パイアル  
日局注射用水 1 アンプル (3.0mL) 添付
- ハーセプチン注射用 150：1 パイアル  
日局注射用水 1 アンプル (7.2mL) 添付

(添付希釈液あり)

- ハーセプチン注射用 60：1 パイアル  
日局注射用水 1 アンプル (3.0mL) 及び  
日局生理食塩液 1 バッグ (250mL) 添付
- ハーセプチン注射用 150：1 パイアル  
日局注射用水 1 アンプル (7.2mL) 及び  
日局生理食塩液 1 バッグ (250mL) 添付

【主要文献】

- 社内資料：薬物動態<国内第 I 相試験-単回投与時の血中濃度>
- 社内資料：薬物動態<国内第 I 相試験-反復投与時の血中濃度>
- 社内資料：薬物動態<HERA 試験における PK サブスタディー-中間解析結果>
- Bruno, R., et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 56 : 361, 2005
- 社内資料：薬物動態<海外第 III 相試験-反復投与>
- 社内資料：薬物動態<国内第 I 相試験-排泄>



- 7) 社内資料：薬物動態＜動物実験－組織内分布＞
- 8) 社内資料：薬物動態＜動物実験－代謝物＞
- 9) 社内資料：薬物動態＜動物実験－胎児移行＞
- 10) 社内資料：薬物動態＜動物実験－尿糞中排泄＞
- 11) 社内資料：薬物動態＜動物実験－乳汁中移行＞
- 12) 社内資料：臨床成績＜国内第Ⅰ相試験＞
- 13) 社内資料：臨床成績＜海外第Ⅱ相試験－単独投与＞
- 14) 社内資料：臨床成績＜海外第Ⅱ相試験－シスプラチン併用＞
- 15) 社内資料：臨床成績＜海外第Ⅲ相試験－化学療法併用＞
- 16) 社内資料：臨床成績＜海外第Ⅲ相試験－単独投与＞
- 17) 社内資料：臨床成績＜その他の海外臨床試験－用量別単独投与＞
- 18) 社内資料：臨床成績＜その他の海外臨床試験－既存の薬治療併用＞
- 19) 社内資料：臨床成績＜その他の海外臨床試験－標準的癌化学療法併用＞
- 20) 社内資料：臨床成績＜HERA 試験－中間解析結果＞
- 21) 社内資料：臨床成績＜ToGA 試験＞
- 22) Coussens,L.,et al. : Science 230 : 1132,1985
- 23) Lewis,GD.,et al. : Cancer Immunol.Immunother. 37 : 255, 1993
- 24) Pietras,R.J.,et al. : Oncogene 17 : 2235,1998
- 25) Baselga,J.,et al. : \*Cancer Res. 58 : 2825,1998
- 26) 社内資料：抗腫瘍効果＜ヒト胃癌xenograftモデルにおける抗腫瘍効果の検討＞
- 27) Fujimoto-Ouchi,K.,et al. : Cancer Chemother.Pharmacol. 59 : 795,2007
- 28) 社内資料：作用機作＜抗体依存性細胞障害作用(ADCC)＞
- 29) 社内資料：作用機作＜HER2受容体数抑制作用＞

【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

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

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

(参考)

溶解後バイアルからの抜き取り量(mL)の目安

体重(kg)	A 法		B 法	
	初回(mL)	2回目以降(mL)	初回(mL)	2回目以降(mL)
35	6.7	3.3	13.3	10.0
40	7.6	3.8	15.2	11.4
45	8.6	4.3	17.1	12.9
50	9.5	4.8	19.0	14.3
55	10.5	5.2	21.0	15.7
60	11.4	5.7	22.9	17.1
65	12.4	6.2	24.8	18.6
70	13.3	6.7	26.7	20.0
75	14.3	7.1	28.6	21.4

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

(新聞発表用)

1	販 売 名	サンドスタチン LAR 筋注用 10mg サンドスタチン LAR 筋注用 20mg サンドスタチン LAR 筋注用 30mg
2	一 般 名	オクトレオチド酢酸塩
3	申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1バイアル中： オクトレオチド酢酸塩11.2mg (オクトレオチドとして10mg)、22.4mg (オクトレオチドとして20mg)、33.6mg (オクトレオチドとして30mg) を含む。
5	用 法 ・ 用 量	1. <u>消化管ホルモン産生腫瘍</u> 通常、成人にはオクトレオチドとして20mgを4週毎に3ヵ月間、殿部筋肉内に注射する。その後は症状により10mg、20mg又は30mgを4週毎に投与する。ただし、初回投与後2週間は薬物濃度が十分な濃度に達しないことから、本剤投与前に投与していた同一用量のオクトレオチド酢酸塩注射液を併用する。 2. <u>消化管神経内分泌腫瘍</u> <u>通常、成人にはオクトレオチドとして30mgを4週毎に、殿部筋肉内に注射する。なお、患者の状態により適宜減量すること。</u> 3. <u>先端巨大症・下垂体性巨人症</u> 通常、成人にはオクトレオチドとして20mgを4週毎に3ヵ月間、殿部筋肉内に注射する。その後は病態に応じて10mg、20mg又は30mgを4週毎に投与するが、30mg投与で効果が不十分な場合に限り40mgまで増量できる。 (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	1. 下記疾患に伴う諸症状の改善 消化管ホルモン産生腫瘍 (VIP 産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍) 2. <u>消化管神経内分泌腫瘍</u> 3. <u>下記疾患における成長ホルモン、ソマトメジン-C 分泌過剰状態及び諸症状の改善</u> 先端巨大症・下垂体性巨人症 (外科的処置、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合) (下線部は今回追加)
7	備 考	本剤は、ソマトスタチンアナログの徐放性製剤であり、消化管神経内分泌腫瘍に関する効能追加について申請したものである。 添付文書 (案) を別紙として添付

下線部：変更又は追記点

持続性ソマトスタチンアナログ  
マイクロスフェア型徐放性製剤

創薬、処方せん医薬品

(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

貯法：

遮光し、2～8℃に保存

使用期限：

包装に表示の使用期限内  
に使用することサンドスタチン<sup>®</sup>LAR<sup>®</sup>筋注用10mgサンドスタチン<sup>®</sup>LAR<sup>®</sup>筋注用20mgサンドスタチン<sup>®</sup>LAR<sup>®</sup>筋注用30mgSandostatin<sup>®</sup>LAR<sup>®</sup> for i.m. injection

オクトレオチド酢酸塩徐放性製剤

日本標準商品分類番号 872499

承認番号	10mg：21600AMY00077000 20mg：21600AMY00078000 30mg：21600AMY00079000
薬価収載	2004年6月
販売開始	2004年6月
国際誕生	1987年12月


**NOVARTIS**

(1)消化管ホルモン産生腫瘍及び先端巨大症・下垂体性巨人症

1)オクトレオチド酢酸塩注射液により有効性及び忍容性が確認されている患者に投与すること。

2)現在オクトレオチド酢酸塩注射液が投与されていない患者に本剤を投与する場合には、オクトレオチド酢酸塩注射液を2週間以上投与し、有効性及び忍容性を確認した上で本剤を投与すること。

(2)下垂体性巨人症については、脳性巨人症や染色体異常など他の原因による高身長例を鑑別し、下垂体性病変に由来するものであることを十分に確認すること。

## 【用法及び用量】

## 1. 消化管ホルモン産生腫瘍

通常、成人にはオクトレオチドとして20mgを4週毎に3ヵ月間、殿部筋肉内に注射する。その後は症状により10mg、20mg又は30mgを4週毎に投与する。ただし、初回投与後2週間は薬物濃度が十分な濃度に達しないことから、本剤投与前に投与していた同一用量のオクトレオチド酢酸塩注射液を併用する。

## 2. 消化管神経内分泌腫瘍

通常、成人にはオクトレオチドとして30mgを4週毎に、殿部筋肉内に注射する。なお、患者の状態により適宜減量すること。

## 3. 先端巨大症・下垂体性巨人症

通常、成人にはオクトレオチドとして20mgを4週毎に3ヵ月間、殿部筋肉内に注射する。その後は病態に応じて10mg、20mg又は30mgを4週毎に投与するが、30mg投与で効果が不十分な場合に限り40mgまで増量できる。

## ＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

## (1)消化管ホルモン産生腫瘍

本剤投与中に症状が悪化した場合は、オクトレオチド酢酸塩注射液を併用することが望ましい。

## (2)先端巨大症・下垂体性巨人症

1)用量は、成長ホルモン濃度、インスリン様成長因子-I/ソマトメジン-C濃度及び臨床症状により10mg単位で適宜増減できる。

2)40mgの投与にあたっては、20mgずつを異なる2箇所に注射する。

## 【使用上の注意】

## 1. 重要な基本的注意

(1)成長ホルモン産生下垂体腺腫は進展することがあり、これに伴い視野狭窄などの重篤な症状を生じることがあるので患者の状態を十分観察すること。腫瘍の進

【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

## 【組成・性状】

本剤は専用分散液にて用時懸濁して用いる注射剤であり、それぞれ下記の成分・分量を含有する。

成分・含量 <sup>注1)</sup>	1バイアル中、オクトレオチド酢酸塩 11.2mg (オクトレオチドとして10mg)
添加物 <sup>注1)</sup>	乳酸・グリコール酸共重合体 (11.9) グルコースエステル 188.8mg D-マンニトール 41.0mg
性状	白色～帯黄白色の粉末
pH <sup>注2)</sup>	5.6～7.6
浸透圧比 <sup>注3)</sup>	約0.6 (生理食塩液に対する比)
成分・含量 <sup>注1)</sup>	1バイアル中、オクトレオチド酢酸塩 22.4mg (オクトレオチドとして20mg)
添加物 <sup>注1)</sup>	乳酸・グリコール酸共重合体 (11.9) グルコースエステル 377.6mg D-マンニトール 81.9mg
性状	白色～帯黄白色の粉末
pH <sup>注2)</sup>	5.4～7.4
浸透圧比 <sup>注3)</sup>	約1.1 (生理食塩液に対する比)
成分・含量 <sup>注1)</sup>	1バイアル中、オクトレオチド酢酸塩 33.6mg (オクトレオチドとして30mg)
添加物 <sup>注1)</sup>	乳酸・グリコール酸共重合体 (11.9) グルコースエステル 566.4mg D-マンニトール 122.9mg
性状	白色～帯黄白色の粉末
pH <sup>注2)</sup>	5.3～7.3
浸透圧比 <sup>注3)</sup>	約1.5 (生理食塩液に対する比)

注1) 本剤の実際の充填量は表示量より過量で、表示量を注射するに足りる量である。

注2) 本剤1バイアルを専用分散液2mLで懸濁後

注3) 本剤1バイアルを専用分散液2mLで懸濁後の濾液

なお、本剤には専用分散液2mL (1アンプル) が添付されており、注射用水及び添加物としてカルメロースナトリウム10mg、D-マンニトール12mgを含有する。

## 【効能又は効果】

## 1. 下記疾患に伴う諸症状の改善

消化管ホルモン産生腫瘍 (VIP産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍)

## 2. 消化管神経内分泌腫瘍

## 3. 下記疾患における成長ホルモン、ソマトメジン-C分泌過剰状態及び諸症状の改善

先端巨大症・下垂体性巨人症 (外科的処置、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合)

## ＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

\*登録商標

腫が認められた場合は、他の治療法への切り替え等適切な処置を行うこと。

- (2)本剤の投与中はインスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスの変化による一過性の低又は高血糖を伴うことがあるので、投与開始時及び低又は高血糖のために投与量を変更する場合は患者を十分に観察すること。
- (3)先端巨大症・下垂体性巨人症では、成長ホルモン及びインスリン様成長因子-I/ソマトメジン-Cを定期的に測定することが望ましい。
- (4)長期投与により胆石が形成されたとの報告があるので、本剤の投与前及び投与中は、定期的に(6~12ヵ月毎に)超音波・X線による胆嚢及び胆管検査を受けることが望ましい。
- (5)消化管神経内分泌腫瘍に対し使用する場合には、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
- (6)消化管神経内分泌腫瘍に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:オクトレオチド酢酸塩(カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍)」等)を熟読すること。

## 2. 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
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が低下することがある。	本剤がシクロスポリンの吸収を阻害するため。
インスリン製剤	血糖降下作用の増強による低血糖症状、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は、血糖値その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。
プロモクリプチン	プロモクリプチンのAUCが上昇したとの報告がある。	機序は不明である。

## 3. 副作用

先端巨大症・下垂体性巨人症については、国内臨床試験では総症例22例中20例(90.9%)に副作用が認められ、主なものは注射部位硬結5例(22.7%)、注射部位疼痛、血中ブドウ糖増加各4例(18.2%)、胆石症、胆管拡張、腎嚢胞各3例(13.6%)であった。また海外臨床試験では総症例261例中172例(65.9%)に副作用が認められ、主なものは下痢88例(33.7%)、腹痛63例(24.1%)、鼓腸放屁62例(23.8%)、注射部位疼痛37例(14.2%)、胆石症32例(12.3%)であった。消化管ホルモン産生腫瘍については、国内臨床試験では総症例2例に対し、注射部位硬結及び胆石症が1例ずつ認められた。また海外臨床試験では総症例92例中43例(46.7%)に副作用が認められ、主なものは胆石症

11例(12.0%)、便秘9例(9.8%)、鼓腸放屁8例(8.7%)、腹痛7例(7.6%)、嘔気5例(5.4%)であった。

なお、下痢、腹痛及び嘔気等の消化器症状は、その多くが本剤投与後1ヵ月以内に認められたものであった。  
(承認時までの調査)

### (1)重大な副作用(頻度不明)

- 1)アナフィラキシー様症状:オクトレオチド酢酸塩製剤を投与した場合、血圧低下、呼吸困難、気管支痙攣等のアナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、皮疹、そう痒、蕁麻疹、発疹を伴う末梢性の浮腫等があらわれた場合には適切な処置を行うこと。また、その後の投与は行わないこと。
- 2)徐脈:オクトレオチド酢酸塩製剤を投与した場合、重篤な徐脈を起こすことがあるので、観察を十分に行い、徐脈が認められた場合には必要に応じて適切な処置を行うこと。また、徐脈が認められた場合、β-遮断剤、カルシウム拮抗剤等の徐脈作用を有する薬剤又は水分や電解質を補正する薬剤を投与している患者では、必要に応じてこれらの用量を調節すること。

### (2)その他の副作用

#### 1)国内臨床試験及びその他

	頻度不明 <sup>注1)</sup>	5%以上	0.1%~5%未満
過敏症	そう痒、発赤	—	発疹
内分泌障害	甲状腺機能低下症、甲状腺機能障害(甲状腺刺激ホルモン(TSH)減少、総サイロキシン(T <sub>4</sub> )減少及び遊離T <sub>4</sub> 減少等)	—	—
代謝及び栄養障害	LDH上昇、低血糖 <sup>注2)</sup> 、ALP上昇、耐糖能異常 <sup>注2)</sup> 、脱水	高血糖 <sup>注2)</sup>	—
神経系障害	めまい	—	頭痛
呼吸器障害	呼吸困難	—	—
胃腸障害	肺炎、胃部不快感、下痢、腹痛、白色便、嘔吐、食欲不振	—	便秘、嘔気、鼓腸放屁、腹部膨満
肝胆道系障害	肝機能異常、ビリルビン上昇、γ-GTP上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	胆石症、胆管拡張	—
皮膚及び皮下組織障害	脱毛	—	—
腎及び尿路障害	—	腎嚢胞	—
全身障害	けん怠感	—	疲労感
注射部位	発赤、刺痛、灼熱感、刺激感、発疹、腫脹	疼痛、硬結	—

注1): サンドスタチン皮下注用の使用上の注意及び本剤の海外添付文書に記載されているが、国内臨床試験では観察されなかったため頻度不明とした。

注2): 「1. 重要な基本的注意(2)」の項参照

2)海外臨床試験

	5%以上	1%~5%未満	1%未満
過敏症	—	そう痒	—
胃腸障害	下痢、鼓腸、放屁、腹痛、便秘、嘔気	白色便、嘔吐	食欲不振
肝胆道系障害	胆石症	—	γ-GTP上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇
代謝及び栄養障害	—	—	低血糖、高血糖、ALP上昇
全身障害	—	疲労感、けん怠感	—
神経系障害	—	頭痛	—
注射部位	疼痛	—	腫脹
その他	—	脱毛	—

#### 4. 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ので減量するなど注意すること。

#### 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婦人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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2)授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず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)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

#### 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(使用経験が少ない)。

#### 7. 過量投与

海外において、悪性腫瘍患者に本剤90mgを4週毎に2回、2週毎に4回又は1週毎に6回投与した臨床試験で、副作用として消化管障害(下痢、腹痛等)及び注射部位反応(疼痛、炎症等)が認められたが、重篤なものはない。また、海外において、オクトレオチド酢酸塩注射液(皮下注用)をオクトレオチドとして1.0mg単回静脈内投与したところ、心拍数の一時的な低下、顔面潮紅、腹部痙直、下痢、空腹感、嘔気がみられたとの報告がある。このような症状が認められた場合には、必要に応じ対症療法を行うこと。

#### 8. 適用上の注意

##### (1)投与経路

筋肉内のみ投与し、静脈内には投与しないこと。

##### (2)投与方法

- 1)注射筒は5mLのルアーロック式注射筒を用いること。(通常の注射筒を用いた場合、注射針が外れる可能性がある。)
- 2)注射針は19又は20ゲージを用いること。
- 3)筋肉内注射にあたっては下記の点に注意すること。
  - ①注射部位は腰部の左右外側上部とし、三角筋等の筋には投与しないこと。
  - ②繰り返し投与にあたっては左右交互に注射し、同一部位への投与は3ヵ月間は行わないこと。

③神経走行部位及び血管内への投与を避けること。

④注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

⑤注射部位に疼痛、硬結をみることもある。

⑥注射部位をもまないように患者に指示すること。

#### (3)専用分散液のアンブルカット時

本剤の専用分散液はワンポイントカットアンブルであるが、アンブルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

#### (4)調製方法

- 1)用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。
- 2)懸濁液の粒子が沈降している場合は、泡立てない程度に揺り動かして粒子をよく再懸濁させて使用すること。

#### 9. その他の注意

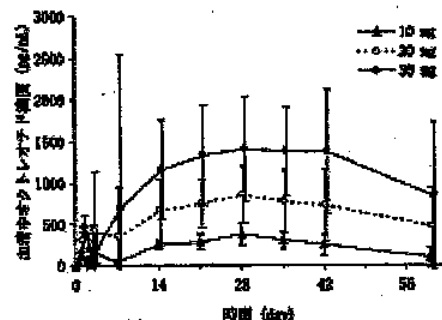
- (1)海外においてオクトレオチド酢酸塩注射液により消化管ホルモン産生腫瘍の症状が管理されていた患者で症状管理が不可能になり、急激に症状が再発したとの報告がある。
- (2)オクトレオチド酢酸塩製剤を反復投与した患者に、抗オクトレオチド抗体が出現することがある。なお、抗体に起因すると考えられる特異的な副作用は認められていない。
- (3)本剤により脂肪の吸収が低下する可能性がある。〔海外においてオクトレオチド酢酸塩注射液の投与中に糞中の脂肪が増加したとの報告がある。〕
- (4)海外においてオクトレオチド酢酸塩注射液を投与された患者で、血清ビタミンB<sub>12</sub>の低下、シリングテストでの異常値がみられたとの報告がある。

#### 【薬物動態】

##### 1. 単回投与

##### 先端巨大症・下垂体性巨人症<sup>1,2)</sup>

外国人の先端巨大症患者にサンドスタチンLAR10mg、20mg及び30mgを単回筋肉内投与した時の血清中オクトレオチド濃度は、投与後25~34日にC<sub>max</sub>に到達し、C<sub>max</sub>の80%濃度を超える期間(Dur<sub>>80%C<sub>max</sub></sub>)は17~19日間であった。C<sub>max</sub>及び投与後60日までの血清中濃度-時間曲線下面積(AUC<sub>0-60day</sub>)はほぼ投与量に比例して増加した。また、日本人の先端巨大症・下垂体性巨人症患者にサンドスタチンLAR20mg及び30mgを単回筋肉内投与した時の薬物動態パラメータ(下表)の比較から、日本人と外国人の薬物動態に大きな差は認められなかった。



外国人の先端巨大症患者にサンドスタチンLAR10mg、20mg及び30mgを単回筋内投与した時の血清中オクトレオチド濃度推移

(10mg: n=11, 20mg: n=33, 30mg: n=23, 平均値±標準偏差)

日本人及び外国人の先端巨大症・下垂体性巨人症患者にサンドスタチンLAR10mg、20mgまたは30mgを単回筋内投与した時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	サンドスタチンLAR				
	10mg		20mg		30mg
	外国人 n=11	外国人・日本人 n=33	日本人 n=9	外国人 n=23	日本人 n=8
tmax (day)	25±15	26±13	33.3±10.4	34±17	20.1±10.9
Cmax (pg/mL)	447±219	1,158±628	1,033±630	2,138±1,572	1,973±1,301
AUC <sup>0-24</sup> (ng·h/mL)	3074±97	877±394	767±435	1,549±686	1,419±836
Dur <sub>&gt;95% Cmax</sub> (day)	17.9±11.2	17.3±10.2	15.6±7.7 <sup>※2</sup>	19.2±8.9	12.7±10.6

※1: 外国人ではAUC<sub>0-60day</sub>, 日本人ではAUC<sub>0-56day</sub>, ※2: n=8

## 2. 反復投与

### (1)先端巨大症・下垂体性巨人症患者<sup>1)</sup>

先端巨大症・下垂体性巨人症患者にサンドスタチンLAR20mgを4週毎に24週反復筋内投与した時には、投与2回目以降に定常状態となり、トラフ値は最低で1,147pg/mL、最高で1,643pg/mL、累積係数は最低で1.63、最高で1.97となった。

### (2)悪性カルチノイド症候群患者(外国人データ)<sup>3)</sup>

悪性カルチノイド症候群患者を対象にサンドスタチンLARの10mg、20mg及び30mgを4週毎に24週反復筋内投与した時の最終投与4週後の血清中オクトレオチド濃度(トラフ値)はそれぞれ1,155.1pg/mL、2,546.4pg/mL及び4,171.7pg/mLと投与量に比例して増加し、10mg投与では3回目、20mg及び30mg投与では2回目投与以降に定常状態に達したと考えられた。

## 3. 分布・代謝・排泄<sup>4~7)</sup>

全身循環血液中に移行したオクトレオチドは、サンドスタチン皮下注用筋内投与時の薬物動態特性に従う。外国人の健康成人にサンドスタチン皮下注用を単回筋内投与した場合、分布容積及び全身クリアランスはそれぞれ約0.27L/kg及び160mL/分であった。血漿蛋白結合率は約65%で、血球にはほとんど結合しない。外国人の健康成人にサンドスタチン皮下注用50μgを単回皮下投与した場合、投与後8時間までの未変化体の累積尿中排泄率は約32%であった。

<参考>胆管挿管ラットへの筋内及び皮下投与では、約20%が尿中に、約75%が胆汁中に主に未変化体として排泄される。

## 【臨床試験】

### 1. 国内臨床試験

#### (1)先端巨大症・下垂体性巨人症における第III相試験<sup>8)</sup>

サンドスタチン皮下注用の投与により有効性及び忍容性が確認されている先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした第III相試験において、本剤10~30mgを7回反復投与した。下表に示すとおり、血清成長ホルモン(以下GH)濃度はサンドスタチン皮下注用の反復投与時と同程度に抑制された。

観察時点		血清GH濃度 (ng/mL) (n=18)		
		平均値±標準偏差	中央値	(最小値, 最大値)
サンドスタチン皮下注用	4時間平均値 <sup>9)</sup>	2.88±1.90	2.67	(0.32, 8.20)
	3時間平均値 <sup>9)</sup>	2.14±1.25	2.05	(0.34, 4.92)

反復皮下投与 <sup>※1</sup>				
本剤投与前	2時間平均値 <sup>※4</sup>	14.17±14.73	12.43	(2.63, 66.49)
本剤7回反復投与28日後	2時間平均値 <sup>※4</sup>	2.97±1.95	2.72	(0.46, 7.45)

※1: サンドスタチン皮下注用を投与すると、血清GH濃度は投与前に比べて投与1時間後から4時間後にかけてほぼ一定の低値(底値)となる推移を示す。

※2: サンドスタチン皮下注用の投与前直前値を含めて、投与4時間後までの1時間毎の測定値の平均

※3: サンドスタチン皮下注用の投与前直前値を除いて、投与1時間後から4時間後までの1時間毎の測定値の平均

※4: 本剤投与2時間前から投与前まで、1時間毎の測定値の平均

#### (2)消化管ホルモン産生腫瘍における臨床第II相試験<sup>9)</sup>

サンドスタチン皮下注用の投与により有効性及び忍容性が確認されているカルチノイド腫瘍患者2例に本剤20mgを6回反復投与した結果、カルチノイド腫瘍に伴う臨床症状はサンドスタチン皮下注用の投与時とほぼ同程度に維持された。

## 2. 海外臨床試験

### (1)先端巨大症における臨床試験

#### 1)第II相試験<sup>10)</sup>

サンドスタチン皮下注用の投与により有効性及び忍容性が確認されている先端巨大症患者を対象とした単回投与試験(93例)において、血清GH濃度は本剤10mg、20mg及び30mg投与によりサンドスタチン皮下注用の投与時と同程度に抑制された。

引き続き本剤を10mgから60mgの範囲で、血清GH濃度等により10mg単位で用量調節しながら通算28回まで反復投与した結果、血清GH濃度はサンドスタチン皮下注用投与時の4.7ng/mLに対して、3.2ng/mLに抑制され、90例中48例(53.3%)で2.5ng/mL未満まで抑制された。血清IGF-I濃度も86例中51例(59.3%)で正常化(500ng/mL未満)した。また、先端巨大症に伴う頭痛、発汗等の臨床症状を発現している例数も本剤投与前より減少した。なお、本試験で本剤40mgから60mgの用量が投与された25例において、血清GH濃度等による用量調節の結果、最終用量は20mgが1例、30mgが21例、40mgが3例であった。

#### 2)第III相試験<sup>11)</sup>

サンドスタチン皮下注用の投与により有効性及び忍容性が確認されている先端巨大症患者を対象として、本剤20mgを3回投与後、10~30mgを9回反復投与した結果、血清GH濃度は128例中89例(69.5%)で2.5ng/mL未満に抑制された。血清IGF-I濃度の正常化率は、サンドスタチン皮下注用の投与時の63.3%(81/128例)に対して、本剤反復投与後では66.4%(85/128例)であった。先端巨大症に伴う臨床症状に対する効果はサンドスタチン皮下注用の投与時とほぼ同程度であった。

#### (2)消化管ホルモン産生腫瘍における第III相試験<sup>12)</sup>

サンドスタチン皮下注用の投与により有効性及び忍容性が確認されている悪性カルチノイド症候群患者93例に対し、本剤10mg、20mg、30mg及びサンドスタチン皮下注用を24週間投与した。本剤投与群ではサンドスタチン皮下注用を追加投与しなかった症例を奏効例とし、サンドスタチン皮下注用投与群では増量しなかつ

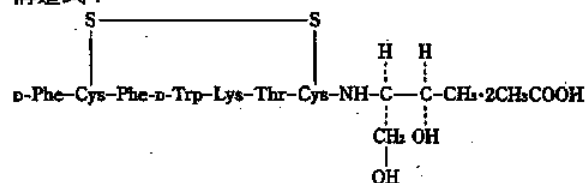
た症例を奏効例とした際の奏効率は、本剤投与群とサンドスタチン皮下注用投与群でほぼ同程度であった。また、各群とも悪性カルチノイド腫瘍に伴う臨床症状に対する効果はほぼ同程度であった。引き続き行われた長期投与試験において、悪性カルチノイド症候群患者78例に本剤20mgを4週毎に4回、続けて30mgを4週毎に9回反復投与したところ、悪性カルチノイド腫瘍に伴う臨床症状に対する効果は持続し、また24時間尿中5-HIAA排泄量は持続的に抑制された。

### 【薬効薬理】

1. 本剤はVIP産生腫瘍患者において血中VIP濃度を低下させる。<sup>13,14)</sup>
2. 本剤はカルチノイド症候群の患者において、セロトニンの主要代謝物である5-HIAAの尿中排泄量を低下させる。<sup>15)</sup>
3. 本剤はガストリン産生腫瘍患者において血中ガストリン濃度を低下させる。<sup>16)</sup>
4. 本剤は先端巨大症患者の下垂体腺腫細胞からのGH放出を抑制する (*in vivo*<sup>17)</sup>、*in vitro*<sup>18)</sup>)。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名： オクトレオチド酢酸塩 (Octreotide Acetate)  
 化学名： (-)-D-Phenylalanyl-L-cysteinyl-L-phenylalanyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-L-cysteinamide cyclic (2→7) disulfide diacetate  
 分子式： C<sub>49</sub>H<sub>66</sub>N<sub>10</sub>O<sub>10</sub>S<sub>2</sub> · 2CH<sub>3</sub>COOH  
 分子量： 1139.34  
 性状： 白色～微黄白色の粉末で、わずかに酢酸臭がある。水に極めて溶けやすく、メタノール、酢酸(100)、エタノール(95)又は1-ブタノールに溶けやすく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品の水溶液(1→100)のpHは5.0～7.0である。吸湿性である。

### 【包装】

- サンドスタチンLAR筋注用10mg 1バイアル 専用分散液 (2mLアンプル) 添付  
 サンドスタチンLAR筋注用20mg 1バイアル 専用分散液 (2mLアンプル) 添付  
 サンドスタチンLAR筋注用30mg 1バイアル 専用分散液 (2mLアンプル) 添付

### 【主要文献】

- 1) 社内資料：先端巨大症・下垂体性巨人症患者における薬物動態成績 [SASU00012]
- 2) 社内資料：外国人の先端巨大症・下垂体性巨人症患者における薬物動態成績 [SASU00013]
- 3) 社内資料：外国人の悪性カルチノイド症候群患者における薬物動態成績 [SASU00014]
- 4) 社内資料：外国人健康成人における薬物動態パラメータ [SASU00015]
- 5) 社内資料：ヒトにおける血漿蛋白結合及び血球移行性 [SASU00017]
- 6) 社内資料：外国人健康成人における尿中排泄率 [SASU00016]
- 7) 社内資料：胆管挿管ラットにおける放射能及び未変化体の排泄 [SASU00018]
- 8) 社内資料：末端肥大症・下垂体性巨人症患者を対象とした国内第I/II相試験 [SASU00019]
- 9) 社内資料：消化管ホルモン産生腫瘍患者を対象とした国内第II相試験 [SASU00020]
- 10) 社内資料：先端巨大症患者を対象とした海外第II相試験 [SASU00021]
- 11) 社内資料：先端巨大症患者を対象とした海外第III相試験 [SASU00022]
- 12) 社内資料：悪性カルチノイド症候群を対象とした海外第III相試験 [SASU00023]
- 13) 前田征洋ほか：日本内科学会雑誌77(1),86,1988 [SASJ00074]
- 14) 吉岡光明ほか：日本内科学会雑誌77(8),1276,1988 [SASJ00079]
- 15) Kvoles, L.K. et al. : New Engl.J.Med.315(11),663,1986 [SASM0155A]
- 16) 福島英生ほか：日本内分泌学会雑誌64(8),666,1988 [SASJ00095]
- 17) 島津 章ほか：日本内分泌学会雑誌65(7),640,1989 [SASJ00164]
- 18) Lamberts, S.W.J. et al. : Clin.Endocr.27(1),11,1987 [SASM00288]

### 【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下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト  
 〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

製造販売  
 ノバルティス ファーマ株式会社  
 東京都港区西麻布4-17-30

(新聞発表用)

1	販売名	パラプラチン注射液 50mg、同 150mg、同 450mg
2	一般名	カルボプラチン
3	申請者名	プリストル・マイヤーズ株式会社
4	成分・含量	1 パイアル中にカルボプラチン 50mg、150mg、又は 450mg を含有する。
5	用法・用量	<p>1. <u>頭頸部癌、肺小細胞癌、辜丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌の場合</u> 通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300~400mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。</p> <p>2. <u>乳癌の場合</u> <u>トラスツズマブ (遺伝子組換え) 及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300~400mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。</u></p> <p>3. <u>小児悪性固形腫瘍 (神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫) に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</u> (1) <u>神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</u> イホスファミドとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして 635mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を1日間点滴静注又は 400mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を2日間点滴静注し、少なくとも3~4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。 また、1歳未満もしくは体重 10kg 未満の小児に対して、投与量には十分配慮すること。</p> <p>(2) <u>網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</u> <u>ピンクリスチン硫酸塩とエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして 560mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を1日間点滴静注し、少なくとも3~4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。</u> ただし、36 ヶ月齢以下の患児にはカルボプラチンを 18.6mg/kg とする。 なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。</p> <p>4. 本剤投与時、投与量に応じて 250mL 以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、30分以上かけて点滴静注する。</p> <p>(下線部追加・変更)</p>
6	効能・効果	<p>頭頸部癌、肺小細胞癌、辜丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、<u>乳癌</u> 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 小児悪性固形腫瘍 (神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫)</p> <p>(下線部追加)</p>
7	備考	本剤は、白金化合物の抗悪性腫瘍剤である。 添付文書 (案) を別紙として添付



添付文書(案)

※※2011年●月改訂(第15版)  
 ※2011年3月改訂

日本標準商品分類番号
874291

貯法：遮光・室温保存  
 使用期限：2年(使用期限の年月は外箱に記載されています。)  
 【取扱上の注意】の項参照

	注射液 50mg	注射液 150mg	注射液 450mg
承認番号	21800AMX10584	21800AMX10583	21800AMX10588
薬価収載	2006年12月	2006年12月	2006年12月
販売開始	1990年5月	1990年5月	1990年5月
※※効能追加	2011年●月		
再審査結果	2000年9月		

抗悪性腫瘍剤

毒薬、処方せん医薬品  
 注意-医師等の処方せんにより使用する  
 こと

**パラプラチン®注射液50mg**  
**パラプラチン®注射液150mg**  
**パラプラチン®注射液450mg**  
**PARAPLATIN® INJECTION**  
 (カルボプラチン注射液)

【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) 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 重篤な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。〕
- (2) 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し、重篤な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バイアル中	注射液 50mg	注射液 150mg	注射液 450mg
分量	5mL	15mL	45mL
成分・含有量	カルボプラチン 50mg	150mg	450mg
色・剤型	無色～微黄色澄明の注射液		
pH	5.0～7.0		
浸透圧比	約0.1(日局生理食塩液に対する比)		

※※【効能又は効果】

頭頸部癌、肺小細胞癌、嚔丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、乳癌  
 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法  
 小児悪性固形腫瘍(神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中樞

神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫)

※※【用法及び用量】

1. 頭頸部癌、肺小細胞癌、嚔丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌の場合

通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

2. 乳癌の場合

トラスツズマブ(遺伝子組換え)及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減する。

3. 小児悪性固形腫瘍(神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

- (1) 神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

イホスファミドとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして635mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日間点滴静注又は400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を2日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減する。

また、1歳未満もしくは体重10kg未満の小児に対して、投与量には十分配慮すること。

- (2) 網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

ビンクリスチン硫酸塩とエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして560mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日間点滴静注し、少なくとも3～

4週間休業する。これを1クールとし、投与を繰り返す。  
ただし、36ヵ月齢以下の患児にはカルボプラチンを18.8mg/kgとする。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

4. 本剤投与時、投与量に応じて250mL以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、30分以上かけて点滴静注する。

※※<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 乳癌患者に本剤を投与する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。  
(2) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、腎機能が低下している患者では、骨髄抑制、聴器障害、腎障害の発現に特に注意し、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。なお、腎機能の指標としてGFR(Glomerular filtration rate:糸球体ろ過値)等を考慮して、投与量を選択することが望ましい。  
(3) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献(「抗がん剤報告書:カルボプラチン(小児)」等)及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。

【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) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制を増悪させることがある。〕
  - (2) 腎障害のある患者〔腎機能が低下しているため、副作用が強くなる可能性がある。〕
  - (3) 肝障害のある患者〔代謝機能等が低下しているため、副作用が強くなる可能性がある。〕
  - (4) 感染症を合併している患者〔骨髄抑制により、感染症を増悪させることがある。〕
  - (5) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれるおそれがある。〕
  - (6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
  - (7) 小児(「小児等への投与」の項参照)
  - (8) 長期間使用している患者〔骨髄抑制等が強くなり、遅延性に推移することがある。〕
2. 重要な基本的注意
- (1) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、適宜臨床検査(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、休業、中止等の適切な処置を行うこと。また、前治療、特にシスプラチンの投与を受け腎機能が低下している患者では骨髄抑制が強くなり、遅延性に推移することがあるので、これらの患者では初回投与量を適宜減量し、血液検査値に十分注意すること。使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遅延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
  - (2) 骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射を併用する場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。
  - (3) 本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。
  - (4) 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が起こることがあるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
  - (5) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
  - (6) 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。

- (7) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射の併用により、肝中心静脈閉塞症(VOD)が発症したとの報告があるので、十分注意すること。<sup>1)</sup>

※※(8) 乳癌に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:カルボプラチン(乳癌)」等)を熟読すること。

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
放射線照射	(1) 骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。 (2) 胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺炎を発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。	ともに骨髄抑制等の副作用を有する。  機序は不明であるが、動物実験(マウス)で本剤による放射線感受性増加が認められている。
抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制等の副作用を有する。
腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤 アミノグリコシド系抗生物質等	腎障害及び聴器障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、慎重に投与すること。	ともに腎障害及び聴器障害を有する。

4. 副作用

副作用の概要(再審査終了時までの集計)

総症例6,218例(承認時620例及び使用成績調査5,598例)における副作用及び臨床検査値異常の発現率は86.02%であり、主なものは嘔気・嘔吐50.45%、食欲不振45.43%、全身倦怠感18.64%、脱毛18.25%、発熱5.74%、白血球減少56.42%、血小板減少42.67%、ヘモグロビン減少40.10%、赤血球減少36.14%、ヘマトクリット値減少31.65%、ALT(GPT)上昇10.15%、AST(GOT)上昇9.18%、好中球減少7.40%、BUN上昇5.05%、クレアチニン・クリアランス値低下3.57%、血清クレアチニン上昇2.57%等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 汎血球減少(0.1%未満)等の骨髄抑制:汎血球減少、貧血(ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット値減少)、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、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(0.1%未満):ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、

チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下、気管支痙攣等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。なお、本剤の投与回数を重ねると、ショック、アナフィラキシー様症状の発現頻度が高くなる傾向もみられる（その他の注意参照）。

- 3) 間質性肺炎 (0.1%) : 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎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、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) 急性腎不全 (0.1%未満)、ファンコニー症候群 (頻度不明) : 急性腎不全、ファンコニー症候群等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス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。
- 5) 肝不全、肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明) : 肝不全、肝機能障害、黄疸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し、適切な処置を行うこと。
- 6) 消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍 (いずれも頻度不明) : 消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍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) 出血性腸炎、偽膜性大腸炎 (頻度不明) : 出血性腸炎、偽膜性大腸炎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。
- 8) 麻痺性イレウス (0.1%未満) : 腸管麻痺 (食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等) を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。
- 9) 脳梗塞 (0.1%未満)、肺梗塞 (頻度不明) : 脳梗塞、肺梗塞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。
- 10) 血栓・塞栓症 (頻度不明) : 血栓・塞栓症 (肺塞栓、脳血栓、その他の動脈又は静脈血栓症等) 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、適切な処置を行うこと。
- 11) 心筋梗塞、うっ血性心不全 (頻度不明) : 心筋梗塞、うっ血性心不全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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 12) 溶血性尿毒症症候群 (頻度不明) : 血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、定期的に血液検査 (血小板、赤血球等) 及び腎機能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。
- 13) 急性呼吸窮迫症候群 (頻度不明) : 急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部 X 線異常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。

- 14) 播種性血管内凝固症候群 (DIC) (頻度不明) : 播種性血管内凝固症候群 (DIC) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査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。
- 15) 急性肺炎 (頻度不明) : 急性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値、血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 16) 難聴 (0.1%未満) : 難聴、耳鳴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するなど、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用 (類薬)

- 1) うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲 : シスプラチンで、まれにうっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲等の視覚障害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投与を中止すること。
- 2) 溶血性貧血 : シスプラチンで、クームス陽性の溶血性貧血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投与を中止すること。

※ (3) その他の副作用

種類	頻度	10%以上又は頻度不明	1~10%未満	1%未満
消化器		悪心・嘔吐 <sup>注1)</sup> 、食欲不振	下痢、口内炎、腹痛、便秘	口渇
腎臓			血尿、蛋白尿	乏尿
過敏症 <sup>注2)</sup>		蕁麻疹*	発疹	痒痒感
精神神経系			末梢神経障害 (しびれ等)、頭痛	耳鳴、聴力低下、視力障害、眩暈、痙攣、異常感覚、味覚異常、神経過敏、不安、不眠
肝臓		ALT(GPT) 上昇	AST(GOT) 上昇、ALP 上昇、ビリルビン上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇	
循環器				心電図異常 (期外収縮)、心悸亢進、血圧上昇、血圧低下、不整脈 (頻脈、徐脈、心房細動、心房粗動、房室ブロック)

種類	頻度	10%以上又は頻度不明	1~10%未満	1%未満
電解質			血清ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、マグネシウム等の異常	抗利尿ホルモン分泌異常症候群
皮膚	脱毛			色素沈着、爪の変色、皮膚疾患
その他	全身倦怠感、無力症*、尿酸上昇*、悪寒*、脱水*、体重減少*、アルブミン低下*、呼吸困難*	発熱、浮腫		疼痛、潮紅、ほてり、胸部不快感、吃逆、注射部位反応(発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結等)、低蛋白血症

\*：頻度不明

注1：処置として制吐剤等の投与を行う。

注2：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。

#### 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

- (1) 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）において催奇形性作用、胎児致死作用が報告されている。〕
- (2) 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。〕

#### 7. 小児等への投与

小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制、聴覚障害、ファンコニー症候群等の腎障害の発現に特に注意し、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。なお、外国で、本剤を高用量で他の聴覚毒性を有する薬剤と併用した場合、臨床上有意な聴力低下が小児患者に発現するとの報告がある。

#### 8. 過量投与

本剤を高用量で投与した際に、失明を含む視覚障害があらわれたとの報告がある。

#### 9. 適用上の注意

##### (1) 調製時

- 1) 本剤は、イオウを含むアミノ酸（メチオニン及びシステイン）輸液中で分解が起るため、これらのアミノ酸輸液との配合を避けること。
- 2) 本剤は、アルミニウムと反応して沈殿物を形成し、活性が低下するので、使用にあたってはアルミニウムを含む医療器具を用いないこと。
- 3) 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫

瘍剤とは混注しないこと。

- 4) 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。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

##### (2) 投与時

- 1) 本剤は、生理食塩液等の無機塩類（NaCl、KCl、CaCl<sub>2</sub>等）を含有する輸液に混和するときは、8時間以内に投与を終了すること。

- ※ 2) 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・壊死等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。

##### (3) 保存時

本剤は、光及び熱により分解するので、直射日光や高温を避けること。

#### 10. その他の注意

- (1) 本剤は、シスプラチン投与で効果が認められなかった症例に対しては、有効性が認められていない。
- (2) 本剤は、細菌及びヒトリンパ球細胞に対し変異原性が認められており、また、ハムスターに対する染色体異常誘起性が認められている。
- (3) ラットの慢性毒性試験（静脈内投与）により耳下腺及び乳腺の腺癌、前立腺の前癌病変が発生したとの報告がある。
- (4) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。
- (5) 本剤の投与回数を重ねると、ショック、アナフィラキシー様症状の発現頻度が高くなる傾向がみられ、特に白金製剤の投与回数が8回を超えるとその傾向は顕著となるとの報告がある。

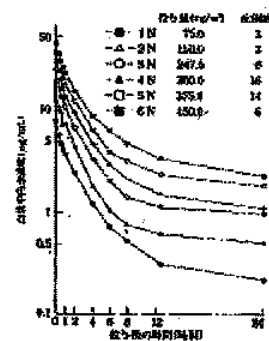
#### 【薬物動態】<sup>2)~4)</sup>

##### 1. 血中濃度

癌患者にパラプラチンをカルボプラチンとして 75~450mg/m<sup>2</sup> を1回点滴静注したときの血中濃度の推移は3相性の減衰曲線を示し、α相の半減期は0.16~0.32時間、β相は1.29~1.69時間、γ相は22~32時間であり、大部分のカルボプラチンは投与後速やかに、また、時間の経過とともに緩慢に血中より消失した。（注）本剤の承認された用量は300~400mg/m<sup>2</sup>である。

##### 2. 排泄

本剤の癌患者における尿中排泄は、投与後比較的速く、投与後24時間に57~82%が排泄された。



カルボプラチン投与後の血漿中白金濃度

【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績<sup>5)~15)</sup>

疾患名	解析対象 症例数	有効 (CR)	有効 (PR)	不変 (NC)	進行 (PD)	奏効率 (CR+PR)
頭頸部癌	67	1	13	35	18	20.9
肺小細胞癌	116	1	30	56	29	26.7
卵巣癌	21	1	9	7	4	47.6
卵巣癌	50	5	14	22	9	38.0
子宮頸癌	32	2	5	16	9	21.9
悪性リンパ腫	33	2	11	20	39.4	

\*1) 有効=完全寛解, 有効=不完全寛解, 不変=進行=無寛解

疾患別奏効率(寛解率)は、頭頸部癌 20.9% (14/67), 肺小細胞癌 26.7% (31/116), 卵巣癌 47.6% (10/21), 卵巣癌 38.0% (19/50), 子宮頸癌 21.9% (7/32), 悪性リンパ腫 39.4% (13/33) であった。また、頭頸部癌及び卵巣癌を対象としたシスプラチンとの比較試験でも本剤の有効性が認められている。

なお、パラプラチンはシスプラチンの臨床第II相試験成績と比べ奏効率において統計学的に有意差は認められなかったが、シスプラチンの治療に耐えられない患者(腎機能が低下している患者, 大量の水分負荷により心・循環器に障害を及ぼす患者, 腎, 尿路, 膀胱の排尿経路に閉塞性障害を有する患者, 悪心・嘔吐等の消化器症状が強くあられ治療に支障をきたす患者)に選択投与が可能であり, また, 末梢神経障害, 聴器毒性の発現率はシスプラチンより低かった。

2. 海外臨床試験成績<sup>16)~20)</sup>

海外における非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法による奏効率及び生存期間は次のとおりである。

研究者	解析対象 症例数	奏効例 (CR+PR)	奏効率 (%)	生存 期間 (中央 値)
Kreisman et al. <sup>16)</sup>	70	11	16	6.5カ 月
Kramer et al. <sup>17)</sup>	50	6	12	—
Bonomi et al. <sup>18)</sup>	88	8	9	31.7 週

また, 近年, 非小細胞肺癌に対して本剤を含む併用化学療法が汎用されており, これら併用化学療法における奏効率及び生存期間は次のとおりである。

併用療法	解析対象 症例数	奏効例 (CR+PR)	奏効率 (%)	生存 期間 (中央 値)
カルボプラチン+エトポシド <sup>19)</sup>	102	16	16	27週
カルボプラチン+パクリタキセル <sup>20)</sup>	190	43	23	233日

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用<sup>21)~27)</sup>

マウスのL1210白血病, P388白血病, B16メラノーマ, colon26結腸癌, MS076卵巣癌, Lewis肺癌に対して抗腫瘍作用が認められた。シスプラチン耐性卵巣癌細胞株KFr及びTYK-mu(R)細胞に対しカルボプラチンは交叉耐性を示したが, その程度はシスプラチンの1/2又は1/4であった。

2. 作用機序<sup>28)~30)</sup>

癌細胞内のDNA鎖と結合し, DNA合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害するものと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: カルボプラチン (Carboplatin)

化学名: *cis*-Diammine (1,1-cyclobutanedicarboxylato) platinum(II)

構造式:



分子式: C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt

分子量: 371.25

性状: カルボプラチンは白色の結晶又は結晶性の粉末である。水にやや溶けにくく, エタノール(95)に極めて溶けにくく, 無水エーテルにはほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

1. 本剤は輸液と混和した後, できるだけ速やかに使用すること。
2. 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
3. 冷蔵庫保存では, 結晶が析出することがある。(溶液のみ)

【包装】

- パラプラチン注射液 50mg : 5mL (カルボプラチン 50mg 含有) 1 バイアル
- パラプラチン注射液 150mg : 15mL (カルボプラチン 150mg 含有) 1 バイアル
- パラプラチン注射液 450mg : 45mL (カルボプラチン 450mg 含有) 1 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) F. Pein, et al.: J. Clin. Oncol., 12(5), 931(1994)
- 2) 木村福代他: Oncologia, 21(4), 88(1988)
- 3) 藤原恵一他: 癌と化学療法, 15(6), 1943(1988)
- 4) 佐々木康綱他: Chemotherapy, 37(3), 280(1989)
- 5) 犬山征夫他: 癌と化学療法, 15(7), 2131(1988)
- 6) カルボプラチン研究会肺癌部会: 癌と化学療法, 15(7), 2139(1988)
- 7) 小松彦太郎他: 癌と化学療法, 15(8), 2313(1988)
- 8) T. Tamura, et al.: Jpn. J. Clin. Oncol., 18(1), 27(1988)
- 9) カルボプラチン研究会肺癌部会: 癌と化学療法, 15(9), 2781(1988)
- 10) 新島端夫他: 癌と化学療法, 15(8), 2305(1988)
- 11) 加藤 俊他: 癌と化学療法, 15(8), 2291(1988)
- 12) 野田起一郎他: 癌と化学療法, 15(11), 3067(1988)
- 13) 内藤和行他: 癌と化学療法, 15(7), 2145(1988)
- 14) 犬山征夫他: 耳鼻と臨床, 34(6), 1511(1988)
- 15) 加藤 俊他: 癌と化学療法, 15(8), 2297(1988)
- 16) H.Kreisman, et al.: Carboplatin or iproplatin in advanced non-small cell lung cancer: A Cancer and Leukemia Group B Study, Cancer Treat. Rep., 71, 1049 (1987)
- 17) B.S.Kramer, et al.: Randomized phase II evaluation of iproplatin (CHIP) and carboplatin (CBDCA) in lung cancer, Am. J. Clin. Oncol., 11, 643 (1988)
- 18) P.D.Bonomi, et al.: Combination chemotherapy versus single agents followed by combination chemotherapy in stage IV non-small-cell lung cancer: A study of the Eastern Cooperative Oncology Group, J. Clin. Oncol., 7, 1602 (1989)
- 19) J.Klastersky, et al.: J. Clin. Oncol., 8 (9), 1556 (1990)
- 20) 社内資料
- 21) W. C. Rose, et al.: Cancer Treat. Revi., 12 (Suppl. A), 1(1985)
- 22) K. R. Harrap, et al.: Cisplatin, Current Status and New Developments. A. W. Prestayko, et al. ed., Academic Press, 193(1980)
- 23) W. T. Brader, et al.: Cisplatin, Current Status and New Developments. A. W. Prestayko, et al. ed., Academic Press, 171(1980)
- 24) W. C. Rose, et al.: Cancer Treat. Rep., 66(1), 135(1982)

- 25) F. H. Lee, et al. : Cancer Treat. Revi., 10,39(1983)
- 26) 善積 昇他 : Human Cell, 1 (3),301(1988)
- 27) 菊池義公他 : 癌と化学療法,15(10),2895(1988)
- 28) 吉谷徳夫他 : 日本産科婦人科学会雑誌,41(1), 7 (1989)
- 29) K. C. Micetich, et al. : Cancer Res., 45(9),4043(1985)
- 30) R. J. Knox, et al. : Cancer Res., 46(4),1972(1986)

文献請求先

ブリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部  
(住所) 東京都新宿区西新宿 6-5-1  
(TEL) 0120-093-507

●登録商標



製薬  
株式会社

ブリストル・マイヤーズ株式会社  
東京都新宿区西新宿6-5-1

1	販売名	①ジフルカン静注液 50mg ②ジフルカン静注液 100mg ③ジフルカン静注液 200mg ④ジフルカンカプセル 50mg ⑤ジフルカンカプセル 100mg
2	一般名	フルコナゾール (fluconazole)
3	申請者名	ファイザー株式会社
4	成分・含量	①～③1 バイアル中にフルコナゾール 50mg, 100mg 又は 200mg を含有する注射剤, ④～⑤1 カプセル中にフルコナゾール 50mg 又は 100mg を含有するカプセル剤
5	用法・用量	①②③ <u>成人</u> カンジダ症：通常，成人にはフルコナゾールとして 50～100mg を 1 日 1 回静脈内に投与する。 クリプトコッカス症：通常，成人にはフルコナゾールとして 50～200mg を 1 日 1 回静脈内に投与する。 なお，重症又は難治性真菌感染症の場合には，1 日量として 400mg まで増量できる。 <u>造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：成人には，フルコナゾールとして 400mg を 1 日 1 回静脈内に投与する。</u> <u>小児</u> カンジダ症：通常，小児にはフルコナゾールとして 3mg/kg を 1 日 1 回静脈内に投与する。 クリプトコッカス症：通常，小児にはフルコナゾールとして 3～6mg/kg を 1 日 1 回静脈内に投与する。 なお，重症又は難治性真菌感染症の場合には，1 日量として 12mg/kg まで増量できる。 <u>造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：小児には，フルコナゾールとして 12mg/kg を 1 日 1 回静脈内に投与する。なお，患者の状態に応じて適宜減量する。</u>  ただし，1 日量として 400mg を超えないこと。  <u>新生児</u> 生後 14 日までの新生児には，フルコナゾールとして小児と同じ用量を 72 時間毎に投与する。 生後 15 日以降の新生児には，フルコナゾールとして小児と同じ用量を 48 時間毎に投与する。  (下線部追加)

<p>用法・用量 (続き)</p>	<p>④⑤</p> <p>成人 カンジダ症：通常，成人にはフルコナゾールとして50～100mgを1日1回経口投与する。 クリプトコッカス症：通常，成人にはフルコナゾールとして50～200mgを1日1回経口投与する。 なお，重症又は難治性真菌感染症の場合には，1日量として400mgまで増量できる。 <u>造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：成人には，フルコナゾールとして400mgを1日1回経口投与する。</u></p> <p>小児 カンジダ症：通常，小児にはフルコナゾールとして3mg/kgを1日1回経口投与する。 クリプトコッカス症：通常，小児にはフルコナゾールとして3～6mg/kgを1日1回経口投与する。 なお，重症又は難治性真菌感染症の場合には，1日量として12mg/kgまで増量できる。 <u>造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：小児には，フルコナゾールとして12mg/kgを1日1回経口投与する。なお，患者の状態に応じて適宜減量する。</u></p> <p><u>ただし，1日量として400mgを超えないこと。</u></p> <p>新生児 生後14日までの新生児には，フルコナゾールとして小児と同じ用量を72時間毎に投与する。 生後15日以降の新生児には，フルコナゾールとして小児と同じ用量を48時間毎に投与する。</p> <p>(下線部追加)</p>
<p>6 効能・効果</p>	<p>①②③④⑤</p> <p>カンジダ属及びクリプトコッカス属による下記感染症 真菌血症，呼吸器真菌症，消化管真菌症，尿路真菌症，真菌髄膜炎 <u>造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防</u></p> <p>(下線部追加)</p>
<p>7 備考</p>	<p>添付文書(案)は別紙として添付</p>



2011年×月改定(第7版)  
2010年8月改定

深在性真菌症治療剤  
処方せん医薬品<sup>※</sup>

日本標準商品分類番号  
87629

ジフルカン<sup>®</sup>静注液 50 mg  
ジフルカン<sup>®</sup>静注液 100 mg  
ジフルカン<sup>®</sup>静注液 200 mg

Diflucan<sup>®</sup> Intravenous Solution 50mg, 100mg, 200mg

フルコナゾール静注液

貯法: 室温保存  
使用期限: 3年(最終年月をラベル・外箱等に記載)

注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

	50 mg	100 mg	200 mg
承認番号	21800AMX10370	21800AMX10371	21800AMX10372
薬価収載	2006年6月		
販売開始	2006年7月	2006年9月	2006年9月
効能追加	2011年×月		
国際誕生	1988年3月		

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 次の薬剤を投与中の患者: トリアゾラム, エルゴタミン, ジヒドロエルゴタミン, キニジン, ピモジド〔相互作用〕の項参照
- (2) 本剤に対して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患者〔妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与〕の項参照

【組成・性状】

1. 組成

1バイアル中:

販売名	ジフルカン静注液 50mg	ジフルカン静注液 100mg	ジフルカン静注液 200mg
容量	50 mL	50 mL	100 mL
有効成分	フルコナゾール 50 mg	フルコナゾール 100 mg	フルコナゾール 200 mg
添加物		等張化剤	

2. 性状

本剤は無色澄明のバイアル入りの水性注射液で, pH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH	5.0~7.0
浸透圧比 <sup>*</sup>	約1

※ 生理食塩液に対する比

【効能・効果】

カンジダ菌及びクリプトコッカス属による下記感染症  
真菌血症, 呼吸器真菌症, 消化管真菌症, 尿路真菌症, 真菌髄膜炎

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

【用法・用量】

成人

カンジダ症: 通常, 成人にはフルコナゾールとして50~100 mgを1日1回静脈内に投与する。

クリプトコッカス症: 通常, 成人にはフルコナゾールとして50~200 mgを1日1回静脈内に投与する。

なお, 重症又は難治性真菌感染症の場合には, 1日量として400

mgまで増量できる。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防: 成人には, フルコナゾールとして400 mgを1日1回静脈内に投与する。

小児

カンジダ症: 通常, 小児にはフルコナゾールとして3 mg/kgを1日1回静脈内に投与する。

クリプトコッカス症: 通常, 小児にはフルコナゾールとして3~6 mg/kgを1日1回静脈内に投与する。

なお, 重症又は難治性真菌感染症の場合には, 1日量として12 mg/kgまで増量できる。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防: 小児には, フルコナゾールとして12 mg/kgを1日1回静脈内に投与する。

なお, 患者の状態に応じて適宜減量する。

ただし, 1日量として400 mgを超えないこと。

新生児

生後14日までの新生児には, フルコナゾールとして小児と同じ用量を72時間毎に投与する。

生後15日以降の新生児には, フルコナゾールとして小児と同じ用量を48時間毎に投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防:

- (1) 好中球減少症が予想される数日前から投与を開始することが望ましい。
- (2) 好中球数が $1000/\text{mm}^3$ を超えてから7日間投与することが望ましい。

【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) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) 腎障害のある患者〔血中濃度が持続するので, 投与量を減ずるか, 投与間隔をあけて使用すること(「薬物動態」の項参照)。〕
- (3) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させることがある。〕
- (4) 心疾患又は電解質異常のある患者〔心室頻拍(torsades de pointesを含む), QT延長, 心室細動, 房室ブロック, 徐脈等があらわれることがある(「重大な副作用」の項参照)。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 腎障害のある患者に投与する場合は、投与前にクレアチニン・クリアランス試験を行い、投与量及び投与間隔に十分注意すること。〔「薬物動態」の項参照〕
- (2) 本剤の投与に際しては適宜、血液検査、腎機能・肝機能検査、血中電解質検査等を行うことが望ましい。
- (3) 本剤の投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。

3. 相互作用

本剤は、チトクロームP450 2C9, 2C19及び3A4を阻害する。

(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
トリアゾラム (ハルシオン等)	トリアゾラムの代謝遅滞による血中濃度の上昇、作用の増強及び作用時間延長の報告がある <sup>1)</sup> 。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
エルゴタミン (カフェルゴット等) ジヒドロエルゴタミン (ジヒデルゴット等)	アゾール系抗真菌剤等のCYP3A4を阻害する薬剤とエルゴタミンとの併用により、エルゴタミンの血中濃度が上昇し、血管収縮等の副作用を起こすおそれがある。	
キニジン (硫酸キニジン) ピモジド (オーラップ)	これらの薬剤の血中濃度が上昇することにより、QT延長、torsades de pointesを発現するおそれがある。	

(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	プロトロンビン時間の延長 <sup>2)</sup> 及び出血傾向 (挫傷、鼻出血、消化管出血、血尿、下血等)の報告がある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 2C9を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
フェニトイン イブプロフェン	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある <sup>4)</sup> 。	
セレコキシブ	セレコキシブの血中濃度が上昇することがある。本剤を使用中の患者にはセレコキシブの投与を低用量から開始すること。	
ロサルタン	ロサルタンの血中濃度上昇、及び活性代謝物であるカルボン酸体の血中濃度減少の報告がある <sup>6)</sup> 。	本剤はロサルタンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 2C9を阻害するので、併用により活性代謝物であるカルボン酸体の血中濃度が減少することがある。
HMG-CoA還元酵素阻害薬 フルバスタテン	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある <sup>7-9)</sup> 。	本剤はフルバスタテンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 2C9を阻害するので、併用によりフルバスタテンの血中濃度が上昇することがある。
アトルバスタテン シンバスタテン等		本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4を阻害するので、併用によりこれらの薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバマゼピン	カルバマゼピンの血中濃度が上昇し、悪心・嘔吐、めまい、複視等が発現したとの報告がある <sup>10)11)</sup> 。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
ミダゾラム エブレノン	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある <sup>12)13)</sup> 。	
カルシウム拮抗薬 ニフェジピン等 ピンカアルカロイド系 抗悪性腫瘍薬 ピンクリン ビンブラステン エリスロマイシン	これらの薬剤の血中濃度上昇のおそれがある <sup>14)</sup> 。	
タクロリムス水和物 <sup>15)</sup> シクロスポリン <sup>16)</sup>	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある。また、併用により腎障害の報告がある。	
リファブチン	リファブチンの血中濃度・時間曲線下面積 (AUC) 上昇の報告があり、リファブチンの作用が増強するおそれがある <sup>17)</sup> 。	
リトナビル サキナビル オキシコドン	これらの薬剤の血中濃度・時間曲線下面積 (AUC) 上昇の報告がある <sup>18)</sup> 。	
フェンタニル	フェンタニルの血中濃度上昇のおそれがある <sup>19)</sup> 。	本剤はフェンタニルの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4を阻害するので、併用によりフェンタニルの代謝が遅れることがある。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度上昇の報告がある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 2C9を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
経口避妊薬	エチニルエストラジオール <sup>20)</sup> 、レボノルゲステルの血中濃度上昇の報告がある。	
スルホニル尿素系血糖降下薬 (クロルプロパミド、グリベンクラミド、トルブタミド等)	スルホニル尿素系血糖降下薬の血中濃度上昇の報告がある <sup>21)</sup> 。また、併用により低血糖の報告がある。	
ナテグリニド	ナテグリニドの血中濃度・時間曲線下面積 (AUC) 上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある <sup>22)</sup> 。	

薬剤名等	臨床症状・検査方法	機序・危険因子
トレチノイン	中枢神経系の副作用が出現するおそれがある <sup>29)</sup> 。	
ジアゼパム	ジアゼパムの血中濃度・時間曲線下面積(AUC)上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある <sup>29)</sup> 。	本剤はジアゼパムの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4及び2C19を阻害するので、併用によりジアゼパムの代謝が遅れることがある。
シクロホスファミド	ビリルビンの上昇、クレアチニンの上昇の報告がある <sup>29)</sup> 。	本剤はシクロホスファミドの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4及び2C9を阻害するので、併用によりシクロホスファミドの血中濃度が上昇することがある。
アミトリプチリン ノルトリプチリン	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある <sup>29-30)</sup> 。	本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害するので、これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
ジドブジン	ジドブジンの血中濃度上昇の報告がある <sup>30)</sup> 。	
リファンピシン	本剤の血中濃度の低下及び血中濃度半減期の減少の報告がある <sup>31)</sup> 。	リファンピシンは代謝酵素であるチトクロームP450を誘導する。その結果、本剤の肝代謝が増加すると考えられる。
三酸化ヒ素	QT延長、心室頻拍(torsades de pointesを含む)を起こすおそれがある。	本剤及び三酸化ヒ素は、いずれもQT延長、心室頻拍(torsades de pointesを含む)を起こすことがある。

#### 4. 副作用<sup>29)</sup>

開発時及び承認後6年間(平成元年3月31日～平成7年3月30日)の調査(再審査終了時)において、2,473例中279例(11.28%)に副作用又は臨床検査値異常が認められた。

副作用の主なものは、発熱(0.20%)、嘔気(0.16%)、食欲不振(0.16%)、発疹(0.12%)等であった。臨床検査値異常の主なものは、ALT(GPT)上昇(3.92%)、AST(GOT)上昇(3.68%)、ALP上昇(2.55%)、BUN上昇(1.74%)等であった。

##### (1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明<sup>29)</sup>): ショック、アナフィラキシー様症状(血管浮腫、顔面浮腫、そう痒等)を起こすことがあるので、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。
- 2) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明<sup>29)</sup>)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.04%): 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、このような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。
- 3) 血液障害(頻度不明<sup>29)</sup>): 無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少、白血球減少、貧血等の重篤な血液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し、適切な処置を行うこと。
- 4) 急性腎不全(頻度不明<sup>29)</sup>): 急性腎不全等の重篤な腎障害が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。

- 5) 肝障害(頻度不明<sup>29)</sup>): 黄疸、肝炎、胆汁うっ滞性肝炎、肝硬死、肝不全等の肝障害が報告されており、これらの症例のうち死亡に至った例も報告されている。これらの発症と1日投与量、治療期間、患者の性別・年齢との関連性は明らかではない。本剤による肝障害は通常、投与中止により回復している。投与にあたっては、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) 意識障害(頻度不明<sup>29)</sup>): 錯乱、見当識障害等の意識障害があらわれることがあるので、このような症状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。
- 7) 痙攣(頻度不明<sup>29)</sup>): 痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状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。
- 8) 高カリウム血症(頻度不明<sup>29)</sup>): 高カリウム血症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投与を中止し、電解質補正等の適切な処置を行うこと。
- 9) 心室頻拍、QT延長、不整脈(頻度不明<sup>29)</sup>): 心室頻拍(torsades de pointesを含む)、QT延長、心室細動、房室ブロック、徐脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図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。
- 10) 間質性肺炎(頻度不明<sup>29)</sup>): 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 11) 偽膜性大腸炎(頻度不明<sup>29)</sup>): 偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎(初期症状: 発熱、腹痛、頻回の下痢)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。

注: 自発報告のため頻度不明

##### (2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>29)</sup>
肝臓	AST(GOT), ALT(GPT), ALP, LDH, ビリルビンの上昇		黄疸	
皮膚		発疹 <sup>29)</sup>		剥脱性皮膚炎
消化器		嘔気, 食欲不振	下痢, 腹痛, 嘔吐	口渇, しゃっくり, 腹部不快感, 消化不良, 鼓腸

	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
				放屁
精神・神経系				頭痛、手指のこわばり、めまい、傾眠、振戦
腎臓	BUNの上昇	クレアチニンの上昇	乏尿	
代謝異常		低カリウム血症		高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高血糖
血液		好酸球増多、発熱 <sup>注2)</sup>	好中球減少	
その他			浮腫、脱毛、倦怠感	熱感、血管痛、味覚倒錯

注1)：自発報告のため頻度不明。

注2)：発現した場合には、投与を中止すること。

### 5. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄される（「薬物動態」の項参照）が、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量ならびに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 催奇形性を疑う症例報告があるので<sup>35,36)</sup>、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。
- 母乳中に移行することが認められているので<sup>37)</sup>、授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。

### 7. 小児等への投与

新生児においては、腎機能が未熟なため血中濃度半減期が延長することから、投与間隔に留意すること（「薬物動態」の項参照）。

### 8. 過量投与

症状：

- 外国の癌患者での過量投与（フルコナゾール 1200～2000 mg/日、経口投与）の症例報告では、フルコナゾール 1600 mg/日投与例において、肝機能検査値上昇がみられた。また、2000 mg/日投与例において、中枢神経系障害（錯乱、嗜眠、見当識障害、不眠、悪夢、幻覚）、多形性紅斑、悪心・嘔吐、肝機能検査値上昇等がみられたとの報告がある<sup>38)</sup>。
- フルコナゾール 8200 mg 経口摂取後、幻覚、妄想行動の症状があらわれ、48時間の経過観察が行われた結果、症状は回復したとの報告がある（自発企図例）。

処置：

- (1)、(2)とも対症療法を行う。フルコナゾールは、大部分が腎から排泄される。3時間の血液透析により、約50%が血清より除去される。

### 9. 適用上の注意

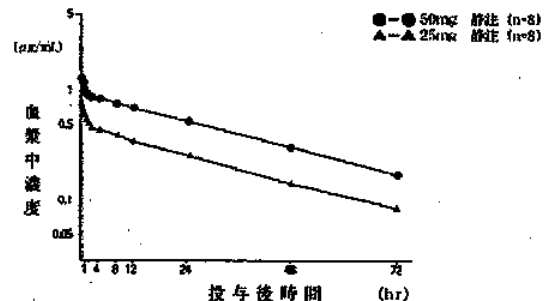
- 調製時：本剤は生理食塩液に溶解してあるため、注射用アムホテリシン B と併用すると白濁を生ずるので混注を避けること。
- 投与速度：静注する場合は、1分間に10 mLを超えない速度で投与することが望ましい。

### 【薬物動態】

#### 1. 血中濃度

##### (1) 健康成人

健康成人に本剤 25 mg 又は 50 mg を単回静脈内投与した場合、血漿中濃度は用量に比例し、それぞれ 0.76 µg/mL、1.33 µg/mL であり（投与後 6 分の値）、血漿中濃度半減期はいずれの用量でも約 30 時間であった<sup>37)</sup>。また、健康成人に本剤 25 mg 又は 50 mg を 1 日 1 回 7 日間静脈内投与したときの血漿中濃度は、初回投与時の約 2 倍であったと報告している<sup>38)</sup>（参考）。



##### (2) 小児患者（外国人データ）<sup>39)</sup>

小児患者にフルコナゾールを 2～8 mg/kg を経口（ドライシロップ）又は静脈内（静注液）投与したところ、小児におけるクリアランスは、成人のクリアランスの約 2 倍高い値であった。

年齢（症例数）	用量 <sup>注1)</sup>	半減期（時間）	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)
早産児	反復静注	73.6 (1日目)	271 (1日目)
生後 24 時間以内	6 mg/kg	53.2 (7日目)	490 (7日目)
(n=4~11) <sup>注2)</sup>	(3日間隔)	46.6 (13日目)	360 (13日目)
11日~11ヵ月 (n=9)	単回静注 3 mg/kg	23	110
9ヵ月~13歳 (n=14)	単回経口 2 mg/kg	25.0	24.7
9ヵ月~13歳 (n=14)	単回経口 8 mg/kg	19.5	363
5~15歳 (n=4)	反復静注 2 mg/kg	17.4 <sup>注3)</sup>	67.4 <sup>注3)</sup>
5~15歳 (n=5)	反復静注 4 mg/kg	15.2 <sup>注3)</sup>	139 <sup>注3)</sup>
5~15歳 (n=7)	反復静注 8 mg/kg	17.6 <sup>注3)</sup>	197 <sup>注3)</sup>
平均年齢 7 歳 (n=11)	反復経口 3 mg/kg	15.5 <sup>注4)</sup>	41.6 <sup>注4)</sup>

注1) 剤型：静注は静注液、経口はドライシロップ

注2) 半減期 (1日目：n=7, 7日目：n=9, 13日目：n=4)

AUC<sub>0-∞</sub> (1日目：n=11, 7日目：n=10, 13日目：n=4)

注3) 最終投与日の値

注4) 1日目の値

## 2. 尿中排泄

本剤25 mg又は50 mgを健康成人に単回静脈内投与したとき、尿中フルコナゾール濃度は用量に対応して増加し、いずれの用量においても投与5日目までの未変化体の尿中排泄率は投与量のほぼ70%であった<sup>37)</sup>。

## 3. 組織内移行

本剤の静脈内投与により患者の髄液中への良好な移行が認められた<sup>40)</sup>。  
Fouldsらは<sup>41)</sup>、髄液中のフルコナゾール濃度は血漿中濃度の52~62%であったと報告している(参考)。

## 4. 代謝

本剤100 mgをヒトに投与(経口)した場合、尿中代謝物として1, 2, 4-トリアゾールがわずかに認められた。投与量の約77%がフルコナゾール未変化体として尿中に排泄された<sup>42)</sup>。

## 5. 蛋白結合率

本剤のヒト血漿蛋白に対する結合率は、類似化合物に比較して低く、約10%であった<sup>43)</sup>。

## 6. 腎障害患者に対する用量調節の目安<sup>44)</sup>

腎障害患者に投与する場合は、下表に示すクレアチニン・クリアランス値を参考に用量を調節する。

クレアチニン・クリアランス (mL/min)	用量の目安
>50	通常用量
≤50 (透析患者を除く)	半量
透析患者	透析終了後に通常用量

## 【臨床成績】

### 1. 臨床効果<sup>40,45-48)</sup>

(1)カンジダ症、クリプトコッカス症  
開発時の臨床試験ではフルコナゾールを各種深在性真菌症に静脈内投与し、優れた臨床効果が得られた。

#### 疾患別臨床効果

菌種	疾患名	有効例/症例
カンジダ属	カンジダ血症	10/14
	カンジダ肺・気管支炎	11/13
	カンジダ尿症	5/6
	カンジダ食道・消化管炎	1/2
	その他	3/3
	合計	30/38 (78.9%)
クリプトコッカス属	クリプトコッカス髄膜炎	2/3
	肺クリプトコッカス症	1/1
	合計	3/4

(有効例=著効+有効)

### (2) 予防 (外国臨床試験)<sup>49)</sup>

骨髄移植患者 357 例を対象に無作為化二重盲検比較臨床試験において、フルコナゾール(カプセル又は静注液)として400 mgを1日1回経口又は静脈内投与した群では予防不成功例<sup>50)</sup>105/179例(58.7%)、プラセボ投与群では予防不成功例 123/177例(69.5%)であった。

注: 予防不成功例: 全身性感染症確定 (proven) 及び全身性感染疑い (suspected) を予防投与の不成功とした。

### 2. 真菌学的効果<sup>40,45-48)</sup>

*Candida* 属では、*C.albicans* 83.3% (10/12), *C.parapsilosis* 100% (5/5), *C.tropicalis* 75.0% (3/4), その他 78.6% (11/14) で、*Candida* 属全体の消失率は 82.9% (29/35) であった。

*Cryptococcus neoformans* 3株では、減少2株、不変1株であった。

## 【薬効薬理】

### 1. 抗真菌作用

- (1) フルコナゾールは、カンジダ属及びクリプトコッカス属に対し *in vitro* 抗真菌活性を示す<sup>50)</sup>。
- (2) カンジダ属及びクリプトコッカス属の病原真菌を用いたマウス感染防御実験において、フルコナゾールは従来のイミダゾール系抗真菌剤よりも強い効果を示した<sup>51,52)</sup>。

### 2. 作用機序

フルコナゾールは真菌細胞において、膜成分のエルゴステロール生合成を抑制することにより抗真菌作用を示す。また、真菌の酵母型発育相及び菌糸型発育相のいずれに対しても発育抑制を示す。フルコナゾールのエルゴステロール生合成阻害作用は真菌に選択的で、ラット肝細胞でのステロール生合成に対する影響は少ない<sup>53)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: フルコナゾール (fluconazole)

略号: FLCZ

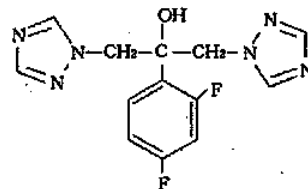
化学名: 2,4-difluoro- $\alpha,\alpha$ -bis (1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl) benzyl alcohol

分子式:  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$

分子量: 306.27

融点: 137~141°C

構造式:



性状: フルコナゾールは、白色~微黄白色の結晶性の粉末である。

メタノール、氷酢酸又はエタノールに溶けやすく、無水酢酸にやや溶けやすく、ジクロルメタンにやや溶けにくく、水に溶けにくく、エーテルに極めて溶けにくい。

## 【包装】

ジフルカン静注液 50 mg : 5 バイアル

ジフルカン静注液 100 mg : 5 バイアル

ジフルカン静注液 200 mg : 5 バイアル

## 【主要文献】

- 1) 社内資料: チトクローム P450 分子種に対する阻害作用 (*in vitro*) [L20031001134]
- 2) 林昌洋ほか: 皮膚科の臨床 38(8 Suppl.36): 1171, 1996 [L19961111412]

- 3) Crussell-Porter, L. L. et al. : Arch Intern Med 153 (1) : 102, 1993 [L19961009409]
- 4) Howitt, K. M. et al. : Med J Aust 151(10) : 603, 1989 [L19961021407]
- 5) Hynninen, V. V. et al. : Antimicrob Agents Chemother 50 (6) : 1967, 2006 [L20060606012]
- 6) Kaukonen, K. M. et al. : Eur J Clin Pharmacol 53(6) : 445, 1998 [L19980513002]
- 7) Kantola, T. et al. : Eur J Clin Pharmacol 56(3) : 225, 2000 [L20000808039]
- 8) Kahri, J. et al. : Eur J Clin Pharmacol 60(12) : 905, 2005 [L20050506025]
- 9) Shaikat, A. et al. : Ann Pharmacother 37(7-8) : 1032, 2003 [L20031009063]
- 10) Finch, C. K. et al. : South Med J 95(9) : 1099, 2002 [L20021022062]
- 11) Ulivefii, M. et al. : J Neurol 251(5) : 622, 2004 [L20040721064]
- 12) Ahonen, J. et al. : Acta Anaesthesiol Scand 43(5) : 509, 1999 [L19990604002]
- 13) Cook, C. S. et al. : Xenobiotica 34(3) : 215, 2004 [L20040517049]
- 14) Kremens, B. et al. : Br J Clin Pharmacol 47(6) : 707, 1999 [L19990618007]
- 15) Manez, R. et al. : Transplantation 57(10) : 1521, 1994 [L19961021403]
- 16) Lopez-Gil, J. A. : Ann Pharmacother 27(4) : 427, 1993 [L19961009411]
- 17) Trapnell, C. B. et al. : Ann Intern Med 124(6) : 573, 1996 [L19971020086]
- 18) Koks, C. H. W. et al. : Br J Clin Pharmacol 51(6) : 631, 2001 [L20010723057]
- 19) Saari, T. I. et al. : Eur J Clin Pharmacol 64(1) : 25, 2008 [L20080117022]
- 20) Sinofsky, F. E. et al. : Am J Obstet Gynecol 178(2) : 300, 1998 [L19980414012]
- 21) Fournier, J. P. et al. : Therapie 47(5) : 446, 1992 [L19961021205]
- 22) Niemi, M. et al. : Clin Pharmacol Ther 74(1) : 25, 2003 [L20030814021]
- 23) Vanier, K. L. et al. : J Pediatr Hematol Oncol 25(5) : 403, 2003 [L20030609005]
- 24) Saari, T. I. et al. : Eur J Clin Pharmacol 63(10) : 941, 2007 [L20071002034]
- 25) Marr, K. A. et al. : Blood 103(4) : 1557, 2004 [L20040406082]
- 26) Duggal, H. S. : Gen Hosp Psychiatry 25(4) : 297, 2003 [L20030917100]
- 27) Robinson, R. F. et al. : Ann Pharmacother 34(12) : 1406, 2000 [L20010116006]
- 28) Newberry, D. L. et al. : Clin Infect Dis 24(2) : 270, 1997 [L19970715056]
- 29) Gannon, R. H. et al. : Ann Pharmacother 26(11) : 1456, 1992 [L20100726071]
- 30) Sahai, J. et al. : J Infect Dis 169(5) : 1103, 1994 [L19961009112]
- 31) Coker, R. J. et al. : BMJ 301(6755) : 818, 1990 [L19970528033]
- 32) 厚生省医薬安全局 : 医薬品研究 29(12) : 924, 1998 [L19990830005]
- 33) Pursley, T. J. et al. : Clin Infect Dis 22(2) : 336, 1996 [L19961120106]
- 34) Aleck, K. A. et al. : Am J Med Genet 72(3) : 253, 1997 [L19971208052]
- 35) Force, R. W. : Pediatr Infect Dis J 14(3) : 235, 1995 [L19970403009]
- 36) Anaissie, E. et al. : J Infect Dis 172(2) : 599, 1995 [L19961118316]
- 37) 柴孝也ほか : Jpn J Antibiot 42(1) : 17, 1989 [L19961007208]
- 38) 社内資料 : 連日静注投与の安全性及び体内動態試験 [L20031127299]
- 39) 社内資料 : 小児薬物動態
- 40) 池本 秀雄ほか : Jpn J Antibiot 42(1) : 63, 1989 [L19961008406]
- 41) Foulds, G. et al. : J Clin Pharmacol 28(4) : 363, 1988 [L19961009215]
- 42) 社内資料 : 代謝経路 [L20031105193]
- 43) 社内資料 : 蛋白結合率 [L20031105195]
- 44) Berl, T. et al. : J Am Soc Nephrol 6(2) : 242, 1995 [L19961108515]
- 45) 丸田啓郎ほか : Jpn J Antibiot 42(1) : 117, 1989 [L19970407037]
- 46) 外山圭助ほか : Jpn J Antibiot 42(1) : 47, 1989 [L19961128204]
- 47) 李永浩ほか : Jpn J Antibiot 42(1) : 138, 1989 [L19970407010]
- 48) 仁藤博 : Jpn J Antibiot 42(1) : 171, 1989 [L19961008201]
- 49) 社内資料 : 骨髄移植患者を対象とした感染症予防の比較試験
- 50) 山口英世ほか : Jpn J Antibiot 42(1) : 1, 1989 [L19961008311]
- 51) 川崎賢二ほか : Jpn J Antibiot 44(5) : 552, 1991 [L19961008303]
- 52) Troke, P. F. et al. : J Antimicrob Chemother 19(5) : 663, 1987 [L19970407002]
- 53) 森田達也ほか : 真菌と真菌症 27(3) : 190, 1986 [L19970407003]

#### 【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。  
 ファイザー株式会社 製品情報センター  
 〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7  
 学術情報ダイヤル 0120-664-467  
 FAX 03-3379-3053

#### 【製造販売】

ファイザー株式会社  
 東京都渋谷区代々木3-22-7

深在性真菌症治療剤  
処方せん医薬品<sup>※</sup>

日本標準品分類番号  
87629

ジフルカン<sup>®</sup>カプセル 50 mg  
ジフルカン<sup>®</sup>カプセル 100 mg

Diflucan<sup>®</sup> Capsules

フルコナゾールカプセル

貯法：室温保存  
使用期限：5年（最終年月を外箱等に記載）  
注）注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

	50mg	100mg
承認番号	(01AM)200	(01AM)201
薬価収載	1989年5月	
販売開始	1989年6月	
再審査結果	1998年3月	
効能追加	2011年×月	
国産薬生	1988年3月	

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 次の薬剤を投与中の患者：トリアゾラム、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、キニジン、ピモジド〔相互作用〕の項参照
- 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- 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〕の項参照

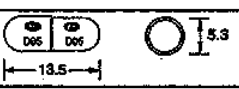

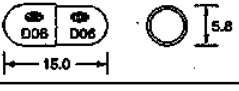

【組成・性状】

1. 組成

1カプセル中：

販売名	ジフルカンカプセル 50mg	ジフルカンカプセル 100mg
有効成分	フルコナゾール 50 mg	フルコナゾール 100 mg
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム (カプセル本体) 酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム (カプセル本体) 酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム、赤色 102 号、黄色 5 号

2. 性状

販売名	外形 (mm)	識別コード	色調等
ジフルカンカプセル 50mg	 13.5	 D05	キャップ：白色 ボディ：白色 4号硬カプセル
ジフルカンカプセル 100mg	 15.0	 D06	キャップ：だいたい色 ボディ：だいたい色 3号硬カプセル

【効能・効果】

カンジダ属及びクリプトコッカス属による下記感染症  
真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

【用法・用量】

成人

カンジダ症：通常、成人にはフルコナゾールとして50～100 mgを1日1回経口投与する。

クリプトコッカス症：通常、成人にはフルコナゾールとして50～200 mgを1日1回経口投与する。

なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、1日量として400 mgまで増量できる。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：成人には、フルコナゾールとして400 mgを1日1回経口投与する。

小児

カンジダ症：通常、小児にはフルコナゾールとして3 mg/kgを1日1回経口投与する。

クリプトコッカス症：通常、小児にはフルコナゾールとして3～6

mg/kgを1日1回経口投与する。

なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、1日量として12 mg/kgまで増量できる。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：小児には、フルコナゾールとして12 mg/kgを1日1回経口投与する。

なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

ただし、1日量として400 mgを超えないこと。

新生児

生後14日までの新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を72時間毎に投与する。

生後15日以降の新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を48時間毎に投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：

- 好中球数減少症が予想される数日前から投与を開始することが望ましい。
- 好中球数が1000/mm<sup>3</sup>を超えてから7日間投与することが望ましい。

【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）

- 薬物過敏症の既往歴のある患者
- 腎障害のある患者〔血中濃度が持続するので、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること（「薬物動態」の項参照）。〕
- 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させることがある。〕
- 心疾患又は電解質異常のある患者〔心室頻拍（torsades de pointesを含む）、QT延長、心室細動、房室ブロック、徐脈等があらわれることがある（「重大な副作用」の項参照）。〕

2. 重要な基本的注意

- 腎障害のある患者に投与する場合は、投与前にクレアチニン・クリアランス試験を行い、投与量及び投与間隔に十分注意すること〔「薬物動態」の項参照〕。
- 本剤の投与に際しては適宜、血液検査、腎機能・肝機能検査、血中電解質検査等を行うことが望ましい。
- 本剤の投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。

3. 相互作用

本剤は、テトクロームP450 2C9、2C19及び3A4を阻害する<sup>1)</sup>。

(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
トリアゾラム (ハルシオン等)	トリアゾラムの代謝遅滞による血中濃度の上昇、作用の増強及び作用時間延長の報告がある <sup>2)</sup> 。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるテトクロームP450 3A4を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
エルゴタミン (カフェルゴット等) ジヒドロエルゴタミン (ジヒデルゴット等)	アゾール系抗真菌剤等のCYP 3A4を阻害する薬剤とエルゴタミンとの併用により、エルゴタミンの血中濃度が上昇し、血管収縮等の副作用	

キニジジン(硫酸キニジン) ピモジド(オーラップ)	を起すおそれがある。 これらの薬剤の血中濃度が上昇することにより、QT延長、torsades de pointesを発現するおそれがある。	
------------------------------	--	--

(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	プロトロンビン時間の延長 <sup>2)</sup> 及び出血傾向(挫傷、鼻出血、消化管出血、血尿、下血等)の報告がある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 2C9を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
フェニトイン イブプロフェン	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある <sup>14)</sup> 。	
セレコキシブ	セレコキシブの血中濃度が上昇することがある。 本剤を使用中の患者にはセレコキシブの投与を低用量から開始すること。	
ロサルタン	ロサルタンの血中濃度上昇、及び活性代謝物であるカルボン酸体の血中濃度減少の報告がある <sup>9)</sup> 。	本剤はロサルタンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 2C9を阻害するので、併用により活性代謝物であるカルボン酸体の血中濃度が減少することがある。
HMG-CoA還元酵素阻害薬 フルバスタチン	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある <sup>7-9)</sup> 。	本剤はフルバスタチンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 2C9を阻害するので、併用によりフルバスタチンの血中濃度が上昇することがある。
アトルバスタチン シンバスタチン等		本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
カルバマゼピン	カルバマゼピンの血中濃度が上昇し、悪心・嘔吐、めまい、複視等が発現したとの報告がある <sup>10,11)</sup> 。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
ミダゾラム エブレノン	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある <sup>12,13)</sup> 。	
カルシウム拮抗薬 ニフェジピン等 ピンカアルカロイド系 抗悪性腫瘍薬 ビンクリスチン ビンブラスチン エリスロマイシン	これらの薬剤の血中濃度上昇のおそれがある <sup>14)</sup> 。	
タクロリムス水和物 <sup>15)</sup> 、 シクロスポリン <sup>16)</sup>	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある。 また、併用により腎障害の報告がある。	
リファブチン	リファブチンの血中濃度・時間曲線下面積(AUC)上昇の報告があり、リファブチンの作用が増強するおそれがある <sup>17)</sup> 。	
リトナビル サキナビル	これらの薬剤の血中濃度・時間曲線下面積	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オキシシドン	(AUC) 上昇の報告がある <sup>18)</sup> 。	
フェンタニル	フェンタニルの血中濃度上昇のおそれがある <sup>19)</sup> 。	本剤はフェンタニルの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4を阻害するので、併用によりフェンタニルの代謝が遅れることがある。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度上昇の報告がある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
経口避妊薬	エチニルエストラジオール <sup>20)</sup> 、レボノルゲストレルの血中濃度上昇の報告がある。	
スルホニル尿素系血糖降下薬(クロロプロパミド、グリベングラミド、トルブタミド等)	スルホニル尿素系血糖降下薬の血中濃度上昇の報告がある <sup>21)</sup> 。 また、併用により低血糖の報告がある。	
ナテグリニド	ナテグリニドの血中濃度・時間曲線下面積(AUC) 上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある <sup>22)</sup> 。	
トレチノイン	中枢神経系の副作用が発現するおそれがある <sup>23)</sup> 。	
ジアゼパム	ジアゼパムの血中濃度・時間曲線下面積(AUC) 上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある <sup>24)</sup> 。	本剤はジアゼパムの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4及び2C19を阻害するので、併用によりジアゼパムの代謝が遅れることがある。
シクロホスファミド	ビリルビンの上昇、クレアチニンの上昇の報告がある <sup>25)</sup> 。	本剤はシクロホスファミドの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4及び2C9を阻害するので、併用によりシクロホスファミドの血中濃度が上昇することがある。
アミトリプチリン ノルトリプチリン	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある <sup>26-28)</sup> 。	本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害するので、これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
ジドブジン	ジドブジンの血中濃度上昇の報告がある <sup>29)</sup> 。	
リファンピシン	本剤の血中濃度の低下及び血中濃度半減期の減少の報告がある <sup>31)</sup> 。	リファンピシンは代謝酵素であるチトクロームP450を誘導する。その結果、本剤の肝代謝が増加すると考えられる。
三酸化ヒ素	QT延長、心室頻拍(torsades de pointesを含む)を起すおそれがある。	本剤及び三酸化ヒ素は、いずれもQT延長、心室頻拍(torsades de pointesを含む)を起すことがある。

4. 副作用<sup>32)</sup>

開発時及び承認後6年間(平成元年3月31日～平成7年3月30日)の調査(再審査終了時)において、989例中63例(6.37%)に副作用又は臨床検査値異常が認められた。  
副作用の主なもの、嘔気(0.30%)、下痢(0.30%)、発疹(0.20%)、頭痛(0.20%)、浮腫(0.20%)等であった。  
臨床検査値異常の主なもの、ALT(GPT)上昇(1.52%)、AST(GOT)上昇(1.21%)、Al-P上昇(1.01%)等であった。

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明<sup>33)</sup>): ショック、アナフィラキシー様症状(血管浮腫、顔面浮腫、そう痒等)を起すことがあるので、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。



- 2) **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN), 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明<sup>註1)</sup>)** : 中毒性表皮壊死融解症, 皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので, このような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。
- 3) **血液障害 (頻度不明<sup>註1)</sup>)** : 無顆粒球症, 汎血球減少症, 血小板減少, 白血球減少, 貧血等の重篤な血液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し, 適切な処置を行うこと。
- 4) **急性腎不全 (頻度不明<sup>註1)</sup>)** : 急性腎不全等の重篤な腎障害が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。
- 5) **肝障害 (頻度不明<sup>註1)</sup>)** : 黄疸, 肝炎, 胆汁うっ滞性肝炎, 肝壊死, 肝不全等の肝障害が報告されており, これらの症例のうち死亡に至った例も報告されている。これらの発症と1日投与量, 治療期間, 患者の性別・年齢との関連性は明らかではない。本剤による肝障害は通常, 投与中止により回復している。投与にあたっては, 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) **意識障害 (頻度不明<sup>註1)</sup>)** : 錯乱, 見当識障害等の意識障害があらわれることがあるので, このような症状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。
- 7) **痙攣 (頻度不明<sup>註1)</sup>)** : 痙攣等の神経障害があらわれることがあるので, このような症状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。
- 8) **高カリウム血症 (頻度不明<sup>註1)</sup>)** : 高カリウム血症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投与を中止し, 電解質補正等の適切な処置を行うこと。
- 9) **心室頻拍, QT 延長, 不整脈 (頻度不明<sup>註1)</sup>)** : 心室頻拍 (torsades de pointes を含む), QT 延長, 心室細動, 房室ブロック, 徐脈等があらわれることがあるので, 定期的に心電図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。
- 10) **間質性肺炎 (頻度不明<sup>註1)</sup>)** : 間質性肺炎があらわれることがあるので, 発熱, 咳嗽, 呼吸困難, 肺音の異常 (捻髪音) 等が認められた場合には, 速やかに胸部 X 線等の検査を実施し, 本剤の投与を中止するとともに, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 11) **偽膜性大腸炎 (頻度不明<sup>註1)</sup>)** : 偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎 (初期症状: 発熱, 腹痛, 頻回の下痢) 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。

注: 自発報告のため頻度不明

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には, 必要に応じ, 減量, 投与中止等の適切な処置を行うこと。

	1%以上	0.1~1%未満	頻度不明 <sup>註1)</sup>
肝臓	AST (GOT), ALT (GPT), ALPの上昇	LDH, ビルルビンの上昇	黄疸
皮膚		発疹 <sup>註2)</sup>	剥脱性皮膚炎
消化器		嘔気, シゃっくり, 食欲不振, 下痢, 腹部不快感, 腹痛	口渇, 嘔吐, 消化不良, 鼓腸, 便秘
精神・神経系		頭痛, 手指のこわばり	めまい, 傾眠, 振戦
腎臓		BUN, クレアチニンの上昇, 乏尿	
代謝異常		低カリウム血症	高コレステロール血症, 高トリグリセリド血症, 高血糖
血液		好酸球増多, 好中球減少	
その他		浮腫, 発熱 <sup>註2)</sup> , 倦怠感	熱感, 脱毛, 味覚倒錯

注1) : 自発報告のため頻度不明。

注2) : 発現した場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄される(「薬物動態」の項参照)が, 高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので, 用量ならびに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 催奇形性を疑う症例報告があるので<sup>33,34)</sup>, 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。
- (2) 母乳中に移行することが認められているので<sup>35)</sup>, 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。

7. 小児等への投与

新生児においては, 腎機能が未熟なため血中濃度半減期が延長することから, 投与間隔に留意すること(「薬物動態」の項参照)。

8. 過量投与

症状:

- (1) 外国の癌患者での過量投与(フルコナゾール 1200~2000 mg/日, 経口投与)の症例報告では, フルコナゾール 1600 mg/日投与例において, 肝機能検査値上昇がみられた。また, 2000 mg/日投与例において, 中枢神経系障害(錯乱, 嗜眠, 見当識障害, 不眠, 悪夢, 幻覚), 多形性紅斑, 悪心・嘔吐, 肝機能検査値上昇等がみられたとの報告がある<sup>36)</sup>。
- (2) フルコナゾール 8200 mg 経口摂取後, 幻覚, 妄想行動の症状があらわれ, 48 時間の経過観察が行われた結果, 症状は回復したとの報告がある(自殺企図例)。

処置:

- (1), (2) とも対症療法を行う。フルコナゾールは, 大部分が腎から排泄される。3 時間の血液透析により, 約 50% が血清より除去される。

9. 適用上の注意

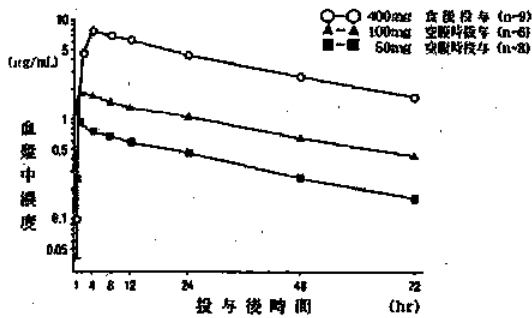
薬剤交付時: PIP 包装の薬剤は PIP シートから取り出して服用するよう指導すること(PIP シートの脆軟により, 鋭角部が食道粘膜へ刺入し, 更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

健康成人に本剤 50 mg, 100 mg 又は 400 mg を単回経口投与した場合の平均血漿中濃度の推移は図に示したとおりで, 用量に比例した血漿中濃度が得られ, 最高血漿中濃度 (Cmax) はそれぞれ 0.92, 1.88 及び 7.95 µg/mL であった。最高血漿中濃度到達時間 (Tmax) は, 空腹時投与で 1.4~1.7 時間であり, 血漿中濃度半減期はいずれの用量でも約 30 時間であった<sup>37,38)</sup>。本剤は消化管からの吸収に優れ, AUC は静脈内投与時の場合と近似していた<sup>37)</sup>。また, 成人患者 2 例に本剤 400 mg を 1 日 1 回 31 日間経口投与したときの血清中濃度は投与 5 日目まで経日的に上昇し, 初回投与時の約 3 倍に達したが, 以降は定常状態となることが認められている<sup>39)</sup>。



(2)小児患者 (外国人データ) <sup>40)</sup>

小児患者にフルコナゾールを 2~8 mg/kg を経口 (ドライシロップ) 又は静脈内 (静注液) に投与したところ、小児におけるクリアランスは、成人のクリアランスの約2倍高い値であった。

年齢 (症例数)	用量 <sup>注1)</sup>	半減期 (時間)	AUC <sub>0-24</sub> (μg·h/mL)
早産児 生後 24 時間以内 (n=4~11) <sup>注2)</sup>	反復静注 6 mg/kg (3 日間隔)	73.6 (1 日目) 53.2 (7 日目) 45.6 (13 日目)	271 (1 日目) 490 (7 日目) 360 (13 日目)
11 日~11 ヵ月 (n=9)	単回静注 3 mg/kg	23	110
9 ヵ月~13 歳 (n=14)	単回経口 2 mg/kg	25.0	94.7
9 ヵ月~13 歳 (n=14)	単回経口 8 mg/kg	19.5	363
5~15 歳 (n=4)	反復静注 2 mg/kg	17.4 <sup>注3)</sup>	67.4 <sup>注3)</sup>
5~15 歳 (n=5)	反復静注 4 mg/kg	15.2 <sup>注3)</sup>	139 <sup>注3)</sup>
5~15 歳 (n=7)	反復静注 8 mg/kg	17.6 <sup>注3)</sup>	197 <sup>注3)</sup>
平均年齢 7 歳 (n=11)	反復経口 3 mg/kg	15.5 <sup>注4)</sup>	41.6 <sup>注4)</sup>

注1) 剤型：静注は静注液，経口はドライシロップ  
 注2) 半減期 (1 日目：n=7, 7 日目：n=9, 13 日目：n=4)  
 AUC<sub>0-24</sub> (1 日目：n=11, 7 日目：n=10, 13 日目：n=4)  
 注3) 最終投与日の値  
 注4) 1 日目の値

2. 尿中排泄

健康成人に本剤 50, 100, 400 mg を単回経口投与したときの尿中フルコナゾール最高濃度は、それぞれ 12.4, 38.7, 83.2 μg/mL (投与後 8 時間以内) に達した。また、投与 5 日目までの未変化体の尿中排泄率はいずれの用量においても約 70% であった<sup>37,38)</sup>。

3. 組織内移行 <sup>41~43)</sup>

本剤の経口投与により患者の喀痰中、肺組織中、髄液中への良好な移行が認められた。髄液中のフルコナゾール濃度は血漿中濃度の 60~80% であった。

4. 代謝

本剤 100 mg をヒトに経口投与した場合、尿中代謝物として 1, 2, 4-トリアゾールがわずかに認められた。投与量の約 77% がフルコナゾール未変化体として尿中に排泄された<sup>44)</sup>。

5. 蛋白結合率

本剤のヒト血漿蛋白に対する結合率は、類似化合物に比較して低く、約 10% であった<sup>45)</sup>。

6. 腎障害患者に対する用量調節の目安 <sup>46)</sup>

腎障害患者に投与する場合は、下表に示すクレアチニン・クリアランス値を参考に用量を調節する。

クレアチニン・クリアランス (mL/min)	用量の目安
>50	通常用量
≤50 (透析患者を除く)	半量
透析患者	透析終了後に通常用量

【臨床成績】

1. 臨床効果 <sup>43,47~49)</sup>

(1)カンジダ症、クリプトコッカス症

開発時の臨床試験ではフルコナゾールを各種深在性真菌症に経口投与し、優れた臨床効果が得られた。

菌種	疾患名	有効例/症例
カンジダ属	カンジダ血症	4/4
	カンジダ肺・気管支炎	2/2
	カンジダ尿症	7/7
	カンジダ食道・消化管炎	12/12
	その他	1/1
	合計	26/26 (100.0%)
クリプトコッカス属	クリプトコッカス髄膜炎	2/3
	肺クリプトコッカス症	6/9
	合計	8/12 (66.7%)

(有効例=審効+有効)

(2)予防 (外国臨床試験) <sup>50)</sup>

骨髄移植患者 357 例を対象に無作為化二重盲検比較臨床試験において、フルコナゾール (カプセル又は静注液) として 400 mg を 1 日 1 回経口又は静脈内投与した群では予防不成功例<sup>51)</sup> 105/179 例 (58.7%)、プラセボ投与群では予防不成功例 123/177 例 (69.5%) であった。

注：予防不成功例：全身性感染症確定 (proven) 及び全身性感染症疑い (suspected) を予防投与の不成功とした。

2. 真菌学的効果 <sup>43,47~49)</sup>

*Candida* 属では、*C. albicans* 18 株、*C. tropicalis* 4 株は全例消失し、*Candida* 属全体の消失率は 95.7% (22/23) であった。  
*Cryptococcus neoformans* 5 株は全て消失した。

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用

- フルコナゾールは、カンジダ属及びクリプトコッカス属に対し *in vitro* 抗真菌活性を示す<sup>51)</sup>。
- カンジダ属及びクリプトコッカス属の病原真菌を用いたマウス感染防御実験において、フルコナゾールは従来のイミダゾール系抗真菌剤よりも強い効果を示した<sup>52,53)</sup>。

2. 作用機序

フルコナゾールは真菌細胞において、膜成分のエルゴステロール合成を抑制することにより抗真菌作用を示す。また、真菌の酵母型発育相及び菌糸型発育相のいずれに対しても発育抑制を示す。フルコナゾールのエルゴステロール合成阻害作用は真菌に選択的で、ラット肝細胞でのステロール合成に対する影響は少ない<sup>54)</sup>。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フルコナゾール (fluconazole)

略号：FLCZ

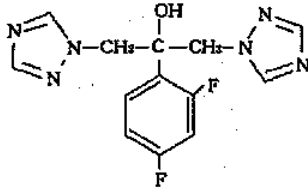
化学名：2,4-difluoro- $\alpha,\alpha$ -bis (1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl) benzyl alcohol

分子式：C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O

分子量：306.27

融点: 137~141°C

構造式:



性状: フルコナゾールは、白色~微黄白色の結晶性の粉末である。メタノール、氷酢酸又はエタノールに溶けやすく、無水酢酸にやや溶けやすく、ジクロロメタンにやや溶けにくく、水に溶けにくく、エーテルに極めて溶けにくい。

### 【包装】

ジフルカンカプセル 50 mg : 50 カプセル (PTP)  
ジフルカンカプセル 100 mg : 50 カプセル (PTP)

### 【主要文献】

- 1) 社内資料: チトクローム P450 分子種に対する阻害作用 (*in vitro*) [L20031001134]
- 2) 林昌洋ほか: 皮膚科の臨床 38(8 Suppl36) : 1171, 1996 [L19961111412]
- 3) Crussell-Porter, L. L. et al. : Arch Intern Med 153(1) : 102, 1993 [L19961009409]
- 4) Howitt, K. M. et al. : Med J Aust 151(10) : 603, 1989 [L19961021407]
- 5) Hynninen, V. V. et al. : Antimicrob Agents Chemother 50(6) : 1967, 2006 [L20060606012]
- 6) Kaukonen, K. M. et al. : Eur J Clin Pharmacol 53(6) : 445, 1998 [L19980513002]
- 7) Kantola, T. et al. : Eur J Clin Pharmacol 56(3) : 225, 2000 [L20000808039]
- 8) Kahri, J. et al. : Eur J Clin Pharmacol 60(12) : 905, 2005 [L20050506025]
- 9) Shaikat, A. et al. : Ann Pharmacother 37(7-8) : 1032, 2003 [L20031009063]
- 10) Finch, C. K. et al. : South Med J 95(9) : 1099, 2002 [L20021022062]
- 11) Ulivelli, M. et al. : J Neurol 251(5) : 622, 2004 [L20040721064]
- 12) Ahonen, J. et al. : Acta Anaesthesiol Scand 43(5) : 509, 1999 [L19990604002]
- 13) Cook, C. S. et al. : Xenobiotica 34(3) : 215, 2004 [L20040517049]
- 14) Kremens, B. et al. : Br J Clin Pharmacol 47(6) : 707, 1999 [L19990618007]
- 15) Manez, R. et al. : Transplantation 57(10) : 1521, 1994 [L19961021403]
- 16) Lopez-Gil, J. A. : Ann Pharmacother 27(4) : 427, 1993 [L19961009411]
- 17) Trapnell, C. B. et al. : Ann Intern Med 124(6) : 573, 1996 [L19971020086]
- 18) Koks, C. H. W. et al. : Br J Clin Pharmacol 51(6) : 631, 2001 [L20010723057]
- 19) Saari, T. I. et al. : Eur J Clin Pharmacol 64(1) : 25, 2008 [L20080117022]
- 20) Sinofsky, F. E. et al. : Am J Obstet Gynecol 178(2) : 300, 1998 [L19980414012]
- 21) Fournier, J. P. et al. : Therapie 47(5) : 446, 1992 [L19961021205]
- 22) Niemi, M. et al. : Clin Pharmacol Ther 74(1) : 25, 2003 [L20030814021]
- 23) Vanier, K. L. et al. : J Pediatr Hematol Oncol 25(5) : 403, 2003 [L20030609005]
- 24) Saari, T. I. et al. : Eur J Clin Pharmacol 63(10) : 941, 2007

- 25) Marr, K. A. et al. : Blood 103(4) : 1557, 2004 [L20071002034]
- 26) Duggal, H. S. : Gen Hosp Psychiatry 25(4) : 297, 2003 [L20040406082]
- 27) Robinson, R. F. et al. : Ann Pharmacother 34(12) : 1406, 2000 [L20030917100]
- 28) Newberry, D. L. et al. : Clin Infect Dis 24(2) : 270, 1997 [L20010116006]
- 29) Gammon, R. H. et al. : Ann Pharmacother 26(11) : 1456, 1992 [L19970715056]
- 30) Sahai, J. et al. : J Infect Dis 169(5) : 1103, 1994 [L20100726071]
- 31) Coker, R. J. et al. : BMJ 301(6755) : 818, 1990 [L19961009112]
- 32) 厚生省医薬安全局: 医薬品研究 29(12) : 924, 1998 [L19970528033]
- 33) Pursley, T. J. et al. : Clin Infect Dis 22(2) : 336, 1996 [L19990830005]
- 34) Aleck, K. A. et al. : Am J Med Genet 72(3) : 253, 1997 [L19961120106]
- 35) Force, R. W. : Pediatr Infect Dis J 14(3) : 235, 1995 [L19971208052]
- 36) Anaissie, E. et al. : J Infect Dis 172(2) : 599, 1995 [L19970403009]
- 37) 柴幸也ほか: Jpn J Antibiot 42(1) : 17, 1989 [L19961118316]
- 38) 社内資料: 経口投与時の安全性及び体内動態試験 [L19961007208]
- 39) 中島道郎: Jpn J Antibiot 42(1) : 127, 1989 [L20031105196]
- 40) 社内資料: 小児薬物動態 [L19961118206]
- 41) 岡慎一ほか: Jpn J Antibiot 42(1) : 31, 1989 [L19961007304]
- 42) 松島敏春ほか: Jpn J Antibiot 42(1) : 153, 1989 [L19970407006]
- 43) 池本秀雄ほか: Jpn J Antibiot 42(1) : 63, 1989 [L19961008406]
- 44) 社内資料: 代謝経路 [L20031105193]
- 45) 社内資料: 蛋白結合率 [L20031105195]
- 46) Berl, T. et al. : J Am Soc Nephrol 6(2) : 242, 1995 [L19961108515]
- 47) 李永浩ほか: Jpn J Antibiot 42(1) : 138, 1989 [L19970407010]
- 48) 荒井祥二朗ほか: Jpn J Antibiot 42(1) : 165, 1989 [L19970407012]
- 49) 仁藤博: Jpn J Antibiot 42(1) : 171, 1989 [L19961008201]
- 50) 社内資料: 骨髄移植患者を対象とした感染症予防の比較試験 [L19961008311]
- 51) 山口英世ほか: Jpn J Antibiot 42(1) : 1, 1989 [L19961008311]
- 52) 川崎賢二ほか: Jpn J Antibiot 44(5) : 552, 1991 [L19961008303]
- 53) Troke, P. F. et al. : J Antimicrob Chemother 19(5) : 663, 1987 [L19970407002]
- 54) 森田達也ほか: 真菌と真菌症 27(3) : 190, 1986 [L19970407003]

### 【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。

ファイザー株式会社 製品情報センター  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7  
学術情報ダイヤル 0120-664-467  
FAX 03-3379-3053

### 【製造販売】

ファイザー株式会社  
東京都渋谷区代々木 3-22-7