

様式 7

(新聞発表用)

輸入

1	販 売 名	エルプラット注射用 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	1 バイアル中にオキサリプラチン 100mg 含有
5	用法・用量	<p>(1) レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用において、通常成人にはオキサリプラチン $85\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 13 日間休薬し、副作用の回復を待って反復投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。</p> <p>(2) 本剤 1 バイアルに 5%ブドウ糖注射液 20~50mL を注入して十分に溶解する。溶解液を 5%ブドウ糖注射液に注入し、250~500mL として、静脈内に点滴投与する。</p>
6	効能・効果	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
7	備 考	<p>輸入先国名：ベルギー・米国</p> <p>製造業者名：デビオフィーム S.A.</p> <p>本剤は抗悪性腫瘍作用を示す白金誘導体である。</p>

日本標準商品分類番号

8 7 4 2 9 1

200●年●月作成（新様式第1版）

貯 法	室温保存
使用期限	容器および外装に記載

抗悪性腫瘍剤

毒薬・指定医薬品・要指示医薬品*

エルプラット®注射用 100mg

ELPLAT® FOR INJECTION 100mg

オキサリプラチン注射用

承認番号	●●●●●●
薬価収載	200●年●月
販売開始	200●年●月
再審査結果	再審査期間中
国際誕生	1996年4月

*注意－医師等の処方せん・指示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、そう痒、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現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
有効成分	オキサリプラチン	100mg
添加物	乳 糖	900mg

2. 性 状

本剤は、白色の塊又は粉末で、用時溶解して用いる凍結乾燥製剤である。

本剤1バイアルに水 50mL を加えて穏やかに振り混ぜるとき、内容物は 30 秒以内

に完全に溶解し、その液は無色澄明でpHは4.0～7.0である。

【効能・効果】

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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

【用法・用量】

- (1) レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用において、通常成人にはオキサリプラチン $85\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬し、副作用の回復を待って反復投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。
- (2) 本剤1バイアルに5%ブドウ糖注射液20～50mLを注入して十分に溶解する。溶解液を5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500mLとして、静脈内に点滴投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤は、ホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法での併用療法 (FOLFOX4法) として使用した場合の有用性が報告されている (「重要な基本的注意」, 「臨床成績」の項参照)。^{1)～4)}
- (2) 国内臨床第I相試験において、単剤では $130\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) の耐受性が認められているが⁵⁾、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)。⁶⁾
- (3) 国内臨床第I/II相試験において、本剤は、レボホリナート及びフルオロウラシルの急速静脈内投与方法での併用療法は、耐受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)。⁷⁾
- (4) 本剤の調製に際しては、配合変化に注意すること (「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) 骨髄機能抑制のある患者
[骨髄機能抑制が増悪するおそれがある。]
- (2) 感覚異常又は知覚不全のある患者
[末梢神経症状が増悪するおそれがある。]
- (3) 重篤な腎機能障害のある患者
[腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (4) 心疾患を有する患者
[心疾患が増悪するおそれがある。]
- (5) 感染症を合併している患者
[本剤の骨髄機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。]
- (6) 水痘患者

[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]

- (7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (8) 小児（「小児等への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 手、足や口唇周囲部等の**感覚異常又は知覚不全(末梢神経症状)**が、本剤の投与直後からほとんど全例にあらわれる。また、**咽頭喉頭の絞扼感(咽頭喉頭感覚異常)**があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。患者に対しては、これらの**末梢神経症状、咽頭喉頭感覚異常**は、特に低温又は冷たいものへの曝露により誘発又は悪化すること、多くは本剤の投与毎にあらわれるが休薬により回復するものであることを十分に説明するとともに、冷たい飲み物や氷の使用を避け、低温時には皮膚を露出しないよう指導すること。
- (2) 末梢神経症状の悪化や回復遅延が認められると、手、足等がしびれて文字を書きにくい、ボタンをかけにくい、飲み込みにくい、歩きにくい等の**感覚性の機能障害**（外国では累積投与量 $850\text{mg}/\text{m}^2$ で 10%、 $1,020\text{mg}/\text{m}^2$ で 20%に認められたと報告されている）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、感覚性の機能障害があらわれた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
- (3) **骨髄機能抑制等**の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、**定期的に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)**を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
- (4) 腎障害患者では、本剤の限外ろ過血漿中白金のクリアランスが減少するが、限外ろ過血漿中白金濃度と臨床における安全性及び有効性との薬力学的関係は明確ではない。このため腎障害のある患者に本剤を投与する場合には、観察を十分にを行い、発現する副作用に対して適切な処置を行うこと。
- (5) 気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等の**重篤な過敏症状**があらわれることがあり、重篤な過敏症状は本剤を複数回投与した後に発現する場合や、本剤の投与から数時間後に発現する場合があるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに中止し適切な処置を行うこと。^{8) 9)}
- (6) **感染症、出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。
- (7) **悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状**がほとんど全例に起こるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- (8) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- (9) 米国の添付文書中には、本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法^{注1)}を行う場合、以下のような投与スケジュール（FOLFOX4 法）を2週毎に行うことが推奨されるとの記載がある。

第1日目	別々のバッグから 5%ブドウ糖溶液 250～500mL に溶解した本剤 85mg/m ² 及び 5%ブドウ糖溶液に溶解したホリナートカルシウム 200mg/m ² (注2) を 120 分かけて同時に点滴静注する。その後フルオロウラシル 400mg/m ² を 2～4 分間で静脈内急速投与し、引き続き 5%ブドウ糖溶液 500mL (推奨) に溶解したフルオロウラシル 600mg/m ² を 22 時間かけて持続静注する。
第2日目	ホリナートカルシウム 200mg/m ² (注2) を 120 分かけて点滴静注し、その後フルオロウラシル 400mg/m ² を 2～4 分間で静脈内急速投与、引き続き 5%ブドウ糖溶液 500mL (推奨) に溶解したフルオロウラシル 600mg/m ² を 22 時間かけて持続静注する。

また、米国の添付文書中には、次表の減量基準、投与可能条件の記載がある。

減量基準 (前回の投与後に発現した有害事象により判断する)

種類	最悪時の程度	次回投与量
好中球数	500/mm ³ 未満	本剤を 65mg/m ² に減量 フルオロウラシルを 20%減量(300mg/m ² の静脈内急速投与及び 500mg/m ² の 22 時間持続静注)
血小板数	50,000/mm ³ 未満	
消化器系の有害事象 (予防的治療の施行にもかかわらず発現)	Grade 3 (注3) 以上	

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

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

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

注2) レボホリナートカルシウム 100mg/m² に相当する。

注3) NCI-CTC version 2.0 (1998 年)

3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

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

4. 副作用

副作用発生状況の概要⁶⁾

(1) 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。^{1)～3)} 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⁴⁾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（618 例対象）		
	化学療法未治療例（米国） （259 例対象 ^{注1)} ）	化学療法未治療例（欧州） （209 例対象 ^{注2)} ）	化学療法既治療例（米国） （150 例対象 ^{注1)} ）
血液			
白血球減少	85% (2,000/mm ³ 未満のもの20%)	—	76% (2,000/mm ³ 未満のもの19%)
好中球減少	81% (1,000/mm ³ 未満のもの53%)	70.3% (1,000/mm ³ 未満のもの41.6%)	73% (1,000/mm ³ 未満のもの44%)
ヘモグロビン減少（貧血）	27%	86.6%	81%
血小板減少	71% (5 万/mm ³ 未満のもの5%)	76.1% (5 万/mm ³ 未満のもの2.4%)	64% (5 万/mm ³ 未満のもの4%)
消化器			
下痢	56%	58.9%	67%
悪心	71%	72.2%	65%
嘔吐	41%	54.1%	40%
食欲不振	35%	—	29%
口内炎	38%	43.5%（粘膜の炎症）	37%
便秘	32%	—	32%
腹痛	29%	—	33%
肝臓			
AST（GOT）上昇	17%	—	47%
ALT（GPT）上昇	6%	—	31%
総ビリルビン上昇	6%	—	13%
精神神経系			
末梢神経症状	82% (機能障害に至ったもの19%)	67.9% (機能障害に至ったもの18.2%)	74% (機能障害に至ったもの7%)
その他			
疲労	70%	—	68%
咳	35%	—	19%
脱毛	38%	17.7%	7%

^{注1)} 米国添付文書より引用した（有害事象について記載）。

^{注2)} 文献より引用した（副作用について記載）。

—：文献に記載なし

(2) 承認時までの国内臨床試験

①単独投与臨床試験

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

②併用投与臨床試験

併用第 I/II 相臨床試験（本剤 85mg/m² を第 1、15 日に、フルオロウラシル 400mg/m² ~500mg/m²（急速静脈内投与法）及びレボホリナートカルシウム 250mg/m² を第 1、8、15 日に投与し、13 日間休薬する）において、本治療との因果関係を否定できない死亡例は全投与症例 18 例中に認められていない。本剤とレボホリナート及びフルオロウラシル（急速静脈内投与法）との併用療法による安全性評価症例 18 例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

種 類	主 な 副 作 用 の 発 現 頻 度		
	第 I 相臨床試験 (単独投与) (9 例対象)	第 II 相臨床試験 (単独投与) (57 例対象)	併用第 I/II 相臨床試験 (併用療法) (18 例対象)
血 液			
白血球減少	44.4% (2,000/mm ³ 未満のもの0%)	43.9% (2,000/mm ³ 未満のもの1.8%)	55.6% (2,000/mm ³ 未満のもの0%)
好中球減少	22.2% (1,000/mm ³ 未満のもの11.1%)	38.6% (1,000/mm ³ 未満のもの3.5%)	83.3% (1,000/mm ³ 未満のもの22.2%)
ヘモグロビン減少 (貧血)	22.2%	33.3%	22.2%
血小板減少	22.2% (5 万/mm ³ 未満のもの0%)	50.9% (5 万/mm ³ 未満のもの12.3%)	77.8% (5 万/mm ³ 未満のもの11.1%)
消化器			
下痢	44.4%	38.6%	55.6%
悪心 ^{注1)}	77.8%	78.9%	77.8%
嘔吐 ^{注1)}	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% (機能障害に至ったもの0%)	100% (機能障害に至ったもの0%)	100% (機能障害に至ったもの0%)
その他			
疲 労	11.1%	49.1%	55.6%
注射部位反応	55.6%	24.6%	77.8%
発 熱	33.3%	15.8%	16.7%
総蛋白減少	33.3%	8.8%	22.2%

注1) 5-HT₃受容体拮抗剤の前処置あり

(3) 重大な副作用

副作用発現頻度は、承認時までの国内外の併用投与臨床試験（636 例）及び国内の単独投与臨床試験（66 例）の結果から記載した。なお、併用投与時の頻度は、化学療法未治療例（米国）、化学療法未治療例（欧州）及び化学療法既治療例（米国）を対象とした 3 つの第 III 相臨床試験（FOLFOX4 法での投与群）において、最も高い発現率を記載した。また、国内併用第 I/II 相試験でのみ発現し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%、併用投与時 82%）、咽頭喉頭の絞扼感（咽頭喉頭感覚異常：頻度不明）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、併用投与時 19%）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、そう痒、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等を伴うショック（頻度不明）、アナフィラキシー様症状（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

発熱、咳嗽、呼吸困難等を伴う間質性肺炎（頻度不明）、肺線維症（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、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%、併用投与時 76%）、白血球減少（単独投与時 44%、併用投与時 85%）、好中球減少（単独投与時 36%、併用投与時 81%）、貧血（ヘモグロビン減少：単独投与時 32%、併用投与時 87%）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。

⑤溶血性尿毒症症候群

溶血性尿毒症症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑥視野欠損、視野障害、視神経炎、視力低下

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

⑦血栓塞栓症

血栓塞栓症（単独投与時 頻度不明、併用投与時 9%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑧心室性不整脈、心筋梗塞

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

⑨肝静脈閉塞症

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

(4) 重大な副作用（類薬）

急性腎不全

シスプラチン等で、急性腎不全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、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) 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 ^{注1)}		
	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 ^{注2)} (78.8%)、嘔吐 ^{注2)} (59.1%)、下痢 (39.4%)、便秘	腹痛	腹部膨満感、下腹部痛、腸閉塞、腸内ガス、腹水、心窩部不快感、胃部不快感、胃重圧感、胃痛、胃炎、しゃっくり、口内炎、歯の異常
腎臓	尿沈渣異常、蛋白尿	クレアチニン上昇、BUN上昇、尿ウロビリノーゲン異常、尿糖	側腹部痛、尿量減少
肝臓	AST (GOT) 上昇 (42.4%)、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇		
血液			白血球増加、血小板増加、血小板減少性紫斑病
循環器			血圧低下、血圧上昇、上室性不整脈
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、息切れ
電解質	血清ナトリウム、カリウムの異常	血清カルシウム、カルシウムの異常	
眼			流涙、涙道閉塞、眼の異常感、眼のそう痒感、眼球周囲痛
皮膚			脱毛、皮下出血、顔面そう痒症、顔面潮紅、顔面のほてり
過敏症		発疹	
投与部位	注射部位反応		血管痛、血管炎、注射部位血管外漏出
その他	疲労 (43.9%)、発熱、アルブミン減少、CRP 上昇、総蛋白減少		胸部異常感、胸部不快感、胸部圧迫感、胸痛、下肢異常感、下肢浮腫、悪寒、戦慄、感冒、尿路感染、腰痛、下腿痛、体重減少、鼻汁

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

注2) 処置として制吐剤等の投与を行う。

②併用投与時

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

種類	有害事象、副作用の発現頻度 ^{注1)}			頻度不明 ^{注4)}
	10%以上 ^{注2)}	5～10%未満 ^{注2)}	5%未満 ^{注3)}	
精神神経系	頭痛、味覚異常、不眠症、浮動性めまい、深部腱反射欠損 ^{注5)}	不安、神経痛、不全失語症、うつ病	回転性眩暈、失神、失調、神経過敏、傾眠、不随意性筋収縮、レルミット徴候	構語障害、脳神経麻痺、線維束攣縮、難聴
消化器	悪心（72%）、下痢（69%）、嘔吐（54%）、粘膜の炎症（44%）、口内炎（38%）、食欲不振（35%）、腹痛（33%）、便秘（32%）、消化不良	鼓腸、胃腸障害、しゃっくり、胃食道逆流性疾患	直腸出血、肛門周囲痛、口内乾燥、腹水、メレナ、直腸炎、腸閉塞、歯肉炎、しぶり腹、腹部膨満	大腸炎、膵炎、腹部不快感、心窩部不快感、上腹部痛
腎臓		頻尿、排尿困難、血尿	クレアチニン上昇 ^{注6)} 、尿失禁	腎機能障害、尿糖、尿沈渣異常、尿ウロビリノーゲン異常、蛋白尿、BUN上昇
肝臓	AST（GOT）上昇（47%）、ALT（GPT）上昇（31%）、ビリルビン上昇、ALP上昇			LDH上昇
血液		発熱性好中球減少症	プロトロンビン時間延長	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
呼吸器	咳嗽（35%）、鼻出血、上気道感染、呼吸困難	咽頭炎	肺障害、低酸素症、喀血	鼻咽頭炎
電解質	血清カリウムの異常	血清ナトリウム、カルシウムの異常		血清クロールの異常
眼		流涙増加、視覚障害、涙器障害	結膜炎	
皮膚	脱毛症（38%）、手足症候群、潮紅、多汗、皮膚障害	皮膚乾燥	爪の障害、色素変化、紫斑	寝汗、色素沈着、口唇炎
過敏症	発疹、鼻炎、アレルギー性鼻炎	そう痒症	蕁麻疹、紅斑性皮疹	紅斑、血管浮腫、気管支痙攣、結膜炎、鼻炎
投与部位	注射部位反応			注射部位血管外漏出
その他	疲労（70%）、疼痛、発熱、体重減少、末梢性浮腫、浮腫、背部痛、高血糖、筋痛、感染、関節痛	胸痛、脱水、口内乾燥、悪寒、アルブミン減少	代謝障害、カテーテル関連感染、骨痛、出血、筋脱力、腫出血	代謝性アシドーシス、熱感、総蛋白減少、悪寒、CRP上昇

注1) 頻度不明以外の項目については、外国で実施された第Ⅲ相臨床試験（FOLFOX4法での投与群：618例）の結果により記載した。発現頻度は、化学療法未治療例（米国）、化学療法未治療例（欧州）及び化学療法既治療例（米国）を対象とした3つの第Ⅲ相臨床試験において、最も高い発現率で分類した。発現率が30%以上の症状には発現率を記載した。

注2) 有害事象の発現頻度で分類した。

注3) 副作用の発現頻度で分類した。

注4) 国内併用第Ⅰ/Ⅱ相試験でのみ発現し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有害事象を含めて記載した。

注5) 深部腱反射欠損のみ副作用の発現率で分類した。

注6) クレアチニン上昇のみ有害事象の発現率で分類した。

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。¹⁰⁾

(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。¹¹⁾

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、血小板減少等の骨髓機能抑制、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注しないこと。
- 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) 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髓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されている。¹²⁾

(2) 単回静脈内投与によるサル安全性薬理試験なら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。¹³⁾

【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¹⁴⁾

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

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

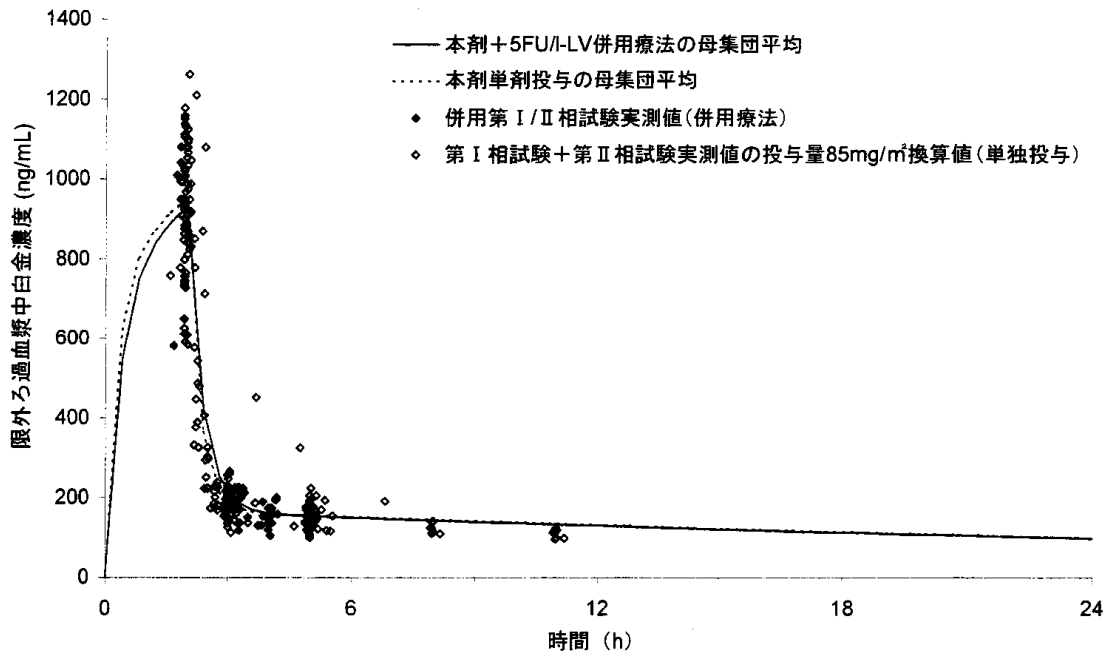
単独投与 67 例とレボホリナート及びフルオロウラシルとの併用投与 18 例を合わせた 85 例から得られた、計 734 点の限外ろ過血漿中白金濃度データについて、薬物動態パラメータに影響を及ぼしうる患者因子を組み込んだ 3 コンパートメントモデルに、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用の影響を組み込んだモデルにて解析した結果は次表のとおりであった。

限外ろ過血漿中白金の母集団平均パラメータ

CL (L/m ² /hr)	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 ₁ (L/m ²)	7.70
65 歳以上の場合	1.22×V ₁
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 ₁
V _{ss} (L/m ²)	656 (レボホリナート及びフルオロウラシル併用の場合 658)

CL：クリアランス、V₁：中心コンパートメント分布容積、V_{ss}：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/m² 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/m²)、V₁=9.7 (L/m²)、V_{ss}=658 (L/m²)、t_{1/2 α}=0.26 (hr)、t_{1/2 β}=27.6 (hr)、t_{1/2 γ}=392 (hr)、T_{max}=2.0 (hr)、C_{max}=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) ¹⁵⁾

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 $\geq 60\text{mL/min}$ 、 $40\sim 59\text{mL/min}$ 、 $20\sim 39\text{mL/min}$ 、 $< 20\text{mL/min}$ に分類した際の、本剤単剤投与時 ($60\sim 130\text{mg/m}^2$) 限外ろ過血漿中白金の AUC は次表のとおりであった。

クレアチンクリアランス別の本剤単剤投与時限外ろ過血漿中白金の AUC

クレアチンクリアランス	投与量 ^{注)}	症例数	AUC* ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
$\geq 60\text{mL/min}$	130mg/m^2	11	16.4 ± 5.02
$40\sim 59\text{mL/min}$	105mg/m^2	3	32.7 ± 16.2
	130mg/m^2	6	39.7 ± 11.5
$20\sim 39\text{mL/min}$	80mg/m^2	1	29.5
	105mg/m^2	2	42.0 ± 1.25
	130mg/m^2	5	44.6 ± 14.6
$< 20\text{mL/min}$	60mg/m^2	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^2 (体表面積) である (「用法・用量」の項参照)。

2. 分布

参考 (動物実験) ¹⁶⁾

ラットに ^{14}C -標識体 $7\text{mg}/2\text{MBq/kg}$ 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 $T_{1/2}$ は 130 時間以上であり、いずれも血漿の $T_{1/2}$ (約 36 時間) より長かった。

3. 代謝（生体内変換）¹⁷⁾

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/m² 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。⁵⁾

外国人の消化器癌患者 5 例に本剤 130mg/m² を 2 時間点滴投与し、48 時間後に 5-FU 300mg/m² 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。¹⁸⁾

【臨床成績】

米国及び欧州で実施された 3 つの第Ⅲ相臨床試験における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	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） ^{1), 2)}	45.2% (95/210)	8.7 カ月	19.5 カ月
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌（欧州） ⁴⁾	50.0% (105/210)	8.2 カ月	16.2 カ月
化学療法既治療の進行・再発結腸・直腸癌（米国） ^{1), 3)}	9.9% (15/152)	4.6 カ月	—

国内で実施された第Ⅱ相臨床試験における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 ⁶⁾	8.8% (5/57)	338 日

国内で実施された併用第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験の推奨投与量（本剤 85mg/m² を第 1、15 日に、フルオロウラシル 400mg/m²（静脈内急速投与）及びレボホリナートカルシウム 250mg/m² を第 1、8、15 日に投与し、13 日間休薬する）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 ⁷⁾	64.3% (9/14)

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果^{19), 20)}

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

2. 作用機序

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

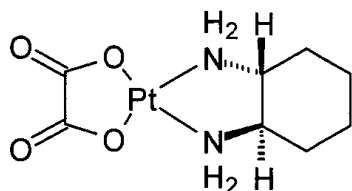
【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：オキサリプラチン (JAN)

Oxaliplatin

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

構造式：



分子式：C₈H₁₄N₂O₄Pt

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]_D²⁰：+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】

エルプラット®注射用 100mg 1 バイアル

【主要文献】

- 1) 米国添付文書
- 2) Goldberg RM, et al : *J Clin Oncol* **22** : 22-30, 2004.
- 3) Rothenberg ML, et al : *J Clin Oncol* **21** : 2059-2069, 2003.
- 4) de Gramont A, et al : *J Clin Oncol* **18** : 2938-2947, 2000.
- 5) 社内資料
- 6) 社内資料
- 7) 社内資料
- 8) 審査報告書
- 9) Larzilliere I, et al : *Am J Gastroenterol* **94** : 3387-3388, 1999.
- 10) 社内資料
- 11) 社内資料
- 12) 社内資料
- 13) 社内資料
- 14) 社内資料
- 15) Takimoto CH, et al : *J Clin Oncol* **21** : 2664-2672, 2003.
- 16) 社内資料
- 17) Graham MA, et al : *Clin Cancer Res* **6** : 1205-1218, 2000.
- 18) 社内資料
- 19) 社内資料
- 20) 社内資料

【文献請求先】

株式会社ヤクルト本社 薬制情報部 医薬品部
〒104-0061 東京都中央区銀座 7-16-21 銀座木挽ビル

【製造業者又は輸入販売業者の氏名又は名称及び住所】

製造発売元 株式会社ヤクルト本社
〒105-8660 東京都港区東新橋 1 丁目 1 番 19 号