

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

日本薬局方 オキサリプラチン注射液

エルプラット[®]点滴静注液50mg
エルプラット[®]点滴静注液100mg
エルプラット[®]点滴静注液200mgELPLAT[®] I.V. INFUSION SOLUTION 50mgELPLAT[®] I.V. INFUSION SOLUTION 100mgELPLAT[®] I.V. INFUSION SOLUTION 200mg

| | | | |
|-----------------------|--|--|------------------------------------|
| 剤形 | 注射剤 | | |
| 製剤の規制区分 | 毒薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること） | | |
| 規格・含量 | エルプラット [®] 点滴静注液50mg： 1バイアル中（10mL）日局 オキサリプラチンを50mg含有 エルプラット [®] 点滴静注液100mg： 1バイアル中（20mL）日局 オキサリプラチンを100mg含有 エルプラット [®] 点滴静注液200mg： 1バイアル中（40mL）日局 オキサリプラチンを200mg含有 | | |
| 一般名 | 和名：オキサリプラチン（JAN） 洋名：Oxaliplatin（JAN）、oxaliplatin（INN） | | |
| 製造販売承認年月日 | | エルプラット [®] 点滴静注液 50mg、100mg | エルプラット [®] 点滴静注液 200mg |
| 薬価基準収載 ・販売開始年月日 | 製造販売承認年月日 | 2009年 8月20日 | 2012年 8月22日 |
| | 薬価基準収載年月日 | 2010年 4月23日 | 2012年11月30日 |
| | 販売開始年月日 | 2010年 6月18日 | 2013年 2月14日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：高田製薬株式会社 | | |
| 医薬情報担当者の連絡先 | | | |
| 問い合わせ窓口 | 高田製薬株式会社 医療関係者向けホームページ | TEL 0120-989-813 FAX 048-838-2121 https://www.takata-seiyaku.co.jp/medical/ | |

本IFは2025年9月改訂（第6版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

また、専用アプリ「添文ナビ[®]」（[®]：登録商標）で以下のGS1バーコードを読み取ることで同様の情報を閲覧できます。

(01)04987120125560

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 3
3. 製品の製剤学的特性 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性 4
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 4
6. RMPの概要 4

II. 名称に関する項目

1. 販売名 5
2. 一般名 5
3. 構造式又は示性式 5
4. 分子式及び分子量 6
5. 化学名（命名法）又は本質 6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 6

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性 8
3. 有効成分の確認試験法、定量法 8

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 9
2. 製剤の組成 9
3. 添付溶解液の組成及び容量 9
4. 力価 9
5. 混入する可能性のある夾雑物 10
6. 製剤の各種条件下における安定性 10
7. 調製法及び溶解後の安定性 10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 11
9. 溶出性 11
10. 容器・包装 11
11. 別途提供される資材類 12
12. その他 12

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 13
2. 効能又は効果に関連する注意 13
3. 用法及び用量 14
4. 用法及び用量に関連する注意 20
5. 臨床成績 25

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 76
2. 薬理作用 76

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 81
2. 薬物速度論的パラメータ 81
3. 母集団（ポピュレーション）解析 82
4. 吸収 84
5. 分布 84
6. 代謝 87

| | |
|-------------------|----|
| 7. 排泄 | 88 |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 88 |
| 9. 透析等による除去率 | 88 |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 89 |
| 11. その他 | 89 |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| | |
|-----------------------|-----|
| 1. 警告内容とその理由 | 90 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 91 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 92 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 92 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 92 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 96 |
| 7. 相互作用 | 99 |
| 8. 副作用 | 100 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 114 |
| 10. 過量投与 | 114 |
| 11. 適用上の注意 | 114 |
| 12. その他の注意 | 115 |

IX. 非臨床試験に関する項目

| | |
|---------|-----|
| 1. 薬理試験 | 116 |
| 2. 毒性試験 | 117 |

X. 管理的事項に関する項目

| | |
|--------------------------------------|-----|
| 1. 規制区分 | 122 |
| 2. 有効期間 | 122 |
| 3. 包装状態での貯法 | 122 |
| 4. 取扱い上の注意 | 122 |
| 5. 患者向け資材 | 122 |
| 6. 同一成分・同効薬 | 123 |
| 7. 国際誕生年月日 | 123 |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準記載年月日、販売開始年月日 | 123 |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 123 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 125 |
| 11. 再審査期間 | 126 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 126 |
| 13. 各種コード | 126 |
| 14. 保険給付上の注意 | 126 |

XI. 文献

| | |
|-------------|-----|
| 1. 引用文献 | 127 |
| 2. その他の参考文献 | 129 |

XII. 参考資料

| | |
|-----------------|-----|
| 1. 主な外国での発売状況 | 130 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 132 |

XIII 備考

| | |
|---------------------------------|-----|
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 | 136 |
| 2. その他の関連資料 | 136 |

略語表

| | |
|------------|--|
| AUC | 血中濃度－時間曲線下面積 |
| Cmax | 最高血中濃度 |
| CR | 完全奏効 |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| DFS | 無病生存期間 |
| DLT | 用量制限毒性 |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| FOLFIRINOX | オキサリプラチンとイリノテカン、ホリナート（レボホリナート）及び5-FUとの併用療法 |
| FOLFOX | オキサリプラチンとホリナート（レボホリナート）及び5-FUの静脈内持続投与方法との併用療法 |
| 5-FU | フルオロウラシル |
| MST | 生存期間中央値 |
| NCI-CTC | National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria |
| NE | 評価不能 |
| OS | 全生存期間 |
| PD | 進行 |
| PFS | 無増悪生存期間 |
| PR | 部分奏効 |
| PS | Performance Status |
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors |
| RFS | 無再発生存期間 |
| S-1 | テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 |
| SD | 安定 |
| SOX | オキサリプラチンとS-1との併用療法 |
| Tmax | 最高血中濃度到達時間 |
| TTP | 無増悪期間 |
| t1/2 | （消失）半減期 |
| XELOX | CAPOX、CapeOX オキサリプラチンとカペシタビンとの併用療法 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

(1) 開発から承認までの経緯

オキサリプラチン（販売名：エルプラット点滴静注液50mg・100mg・200mg）は、1970年代に日本の喜谷らによって合成された新規の白金錯体系抗悪性腫瘍剤である。本剤の作用機序は他の白金錯体系抗悪性腫瘍剤と同様、DNA塩基との架橋形成によるDNA合成阻害と考えられている。本剤は米国国立がん研究所（NCI; National Cancer Institute）スクリーニングパネル（*in vitro*）による評価の結果、他の白金錯体系薬剤とは異なり大腸癌細胞株に対し強い抗腫瘍活性を示すことが確認された。

本剤の臨床開発は欧州で先行して行われ、1980年代にはフランスにおいて第I相臨床試験が開始された。その後、結腸・直腸癌患者を対象とした多数の臨床試験結果が報告され、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、本剤の結腸・直腸癌に対する有用性が確認された。現在では欧米において結腸・直腸癌治療の中心的薬剤の一つとなっている。

本剤はDebiopharm社（スイス）がライセンスを保有しており、欧米における開発・販売権はSanofi社（フランス）が保有している。1997年、(株)ヤクルト本社はDebiopharm社から日本における開発権を取得し、1999年に単独投与の第I相臨床試験を開始した。さらに2001年からフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤による治療に耐性となった進行・再発結腸・直腸癌を対象とした第II相臨床試験を実施し、欧州で実施された臨床試験と同様の成績を得ることができた。

2005年3月に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において治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を効能又は効果として、凍結乾燥製剤であるエルプラット注射用100mg製剤の輸入承認が得られた。次いで、2008年8月にエルプラット注射用50mg製剤の製造販売承認が得られた。

2009年8月に調製時の溶解が不要な水溶性製剤であるエルプラット点滴静注液50mg及びエルプラット点滴静注液100mg製剤の製造販売承認が得られた。これに伴い、エルプラット注射用50mg及びエルプラット注射用100mgは、2011年3月11日付官報告示（厚生労働省告示第49号）をもって経過措置品目に移行した（2012年3月末薬価削除）。また、2012年8月にはエルプラット点滴静注液200mg製剤の製造販売承認が得られた。

(2) 承認後の経緯

1) 結腸癌における術後補助療法（FOLFOX法）

海外では、1998年10月から、原発巣切除後の結腸癌患者を対象にホリナートとフルオロウラシルの静脈内持続投与方法への本剤の上乗せ効果を検証することを目的とした第III相臨床試験（MOSAIC試験）が実施され、結腸癌術後補助化学療法における本剤の有効性及び安全性が確認された。

上記の海外臨床試験を主要な試験として結腸癌における術後補助化学療法の効能又は効果に関する承認事項一部変更承認申請を行い、2009年8月に承認が得られた。

2) 治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

本剤とカペシタビンの併用療法（XELOX法）は、海外で2003年7月から、進行・転移性結腸・直腸癌に対する第III相臨床試験（N016966試験及びN016967試験）が実施され、本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法（FOLFOX法）と比較して無増悪生存期間で非劣性が示された。国内では、2006年1月より、中外製薬(株)及び(株)ヤクルト本社が、進行・転移性結腸・直腸癌を対象としたXELOX法及びXELOX法とベバシズマブ併用療法の第I/II相臨床試験（J019380試験）を実施し、欧州で実施された試験と同等以上の成績が得られた。

上記国内外の試験成績に基づき、用法及び用量に関する承認事項一部変更申請を行い、2009年9月に治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を効能又は効果として、他の抗悪性腫瘍剤との併用において本剤を静脈内点滴投与する用法及び用量を追加する承認が得られた。

3) 結腸癌における術後補助療法 (XELOX法)

海外では、Roche社 (スイス) により、2003年4月から、原発巣治癒切除後の結腸癌患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (N016968試験) が実施され、ホリナートとフルオロウラシル併用療法に対するXELOX法の優越性が示された。この結果に基づき、用法及び用量に関する承認事項一部変更承認を行い、2011年11月に結腸癌における術後補助化学療法を効能又は効果として、他の抗悪性腫瘍剤との併用において本剤を静脈内点滴投与する用法及び用量を追加する承認が得られた。

4) 治癒切除不能な膵癌

海外では、2005年1月から、本剤とホリナート、イリノテカン及びフルオロウラシルとの併用療法 (FOLFIRINOX法) について、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌に対する海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (ACCORD11試験) が実施され、ゲムシタビン (GEM) 単独投与に対するFOLFIRINOX法の優越性が示された。国内においては、2011年6月より(株)ヤクルト本社が、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌に対する第Ⅱ相臨床試験 (LOHP-PⅡ-05試験) を実施し、本剤の有効性及び安全性が確認された。

これら国内外の臨床試験を主要な試験として、効能又は効果及び用法及び用量に関する承認事項一部変更承認申請を行い、2013年12月、治癒切除不能な膵癌を効能又は効果として、他の抗悪性腫瘍剤との併用において本剤を静脈内点滴投与する用法及び用量の承認が得られた。

5) 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

2014年7月11日に開催された「第20回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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する有用性は医学薬学上公知と判断され、2015年3月に治癒切除不能な進行・再発の胃癌を効能又は効果として、他の抗悪性腫瘍剤との併用において本剤を静脈内点滴投与する用法及び用量の承認が得られた (詳細は「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: オキサリプラチン (切除不能進行・再発胃癌)」等を参照)。

* : 公知申請 : 医薬品の有効性及び安全性が医学薬学上公知であるとして、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく行う承認申請

6) 胃癌における術後補助療法 (XELOX法)

海外では、Roche社及びSanofi社により、2006年6月から、原発巣治癒切除後の胃癌患者を対象としたXELOX法に関する第Ⅲ相試験 (CLASSIC試験) が実施された。国内では、2012年7月より中外製薬(株)及び(株)ヤクルト本社が、原発巣治癒切除後の胃癌患者を対象としたXELOX法に関する第Ⅱ相試験 (J-CLASSIC-PⅡ試験) を実施した。

これら試験の成績から「胃癌における術後補助化学療法」に対してXELOX法の有用性が示されたことから、「胃癌における術後補助化学療法」の効能又は効果の追加を目的に、承認事項一部変更承認申請を行い、既承認の効能又は効果である「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」と併せて、2015年11月に「胃癌」の効能又は効果の承認が得られた。

7) 小腸癌

2018年3月23日に開催された「第34回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、小腸癌に対する有用性は医学薬学上公知と判断され、2018年9月に小腸癌を効能又は効果として、他の抗悪性腫瘍剤との併用において本剤を静脈内点滴投与する用法及び用量の承認が得られた (詳細は「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: オキサリプラチン (小腸癌)」等を参照)。

8) 治癒切除不能な進行・再発の胃癌 (FOLFOX法)

2022年8月31日に開催された「第52回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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対するFOLFOX法の有用性は医学薬学上公知と判断され、2023年3月に治癒切除不能な進行・再発の胃癌を効能又は効果として、他の抗悪性腫瘍剤との併用において本剤を静脈内点滴投与するA法の用法及び用量を追加する承認*が得られた(詳細は「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：オキサリプラチン(治癒切除不能な進行・再発の胃癌)」等を参照)。

*：承認時に、電子添文中の効能又は効果等の「術後補助化学療法」の記載を「術後補助療法」に変更した。

(3) 再審査結果

8年間の再審査期間を経て、2018年3月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た(「効能又は効果」、「用法及び用量」に変更なし)。

(4) 販売移管・承継

2024年4月に㈱ヤクルト本社から高田製薬㈱に販売が移管された。

2025年4月に㈱ヤクルト本社から高田製薬㈱に製造販売承認が承継された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、結腸癌における術後補助療法、治癒切除不能な痔瘻、胃癌及び小腸癌の効能又は効果を有する。 【「V-1. 効能又は効果」参照】
- (2) 重大な副作用として、末梢神経症状、ショック、アナフィラキシー、間質性肺炎、肺線維症、骨髄機能抑制、溶血性尿毒症症候群、薬剤誘発性血小板減少症、溶血性貧血、視野欠損、視野障害、視神経炎、視力低下、血栓塞栓症、心室性不整脈、心筋梗塞、肝静脈閉塞症、急性腎障害、白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)、高アンモニア血症、横紋筋融解症、難聴、感染症、肝機能障害があらわれることがある。 【「VIII-8. 副作用」参照】
- (3) 他の抗悪性腫瘍剤と併用する。 【「V-2. 用法及び用量」参照】
- (4) エルプラット投与にあたって、大量輸液は不要である。

3. 製品の製剤学的特性

- (1) エルプラットは、既存の白金錯体系抗悪性腫瘍剤とは構造的に異なり、キャリアリガンドに1,2-ジアミノシクロヘキサン(DACH)を有し、脱離基にオキサレート基を有する白金錯体系抗悪性腫瘍剤である。 【「II-3. 構造式又は示性式」参照】
- (2) CYP1A2、CYP2A6、CYP3A4、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19及びCYP2D6の酵素活性はわずかな阻害しか受けない。 【「VII-6. 代謝」参照】

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先等 |
|--------------------------|----|---|
| RMP | 無 | |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資料 | 無 | |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 | |
| 保険適用上の留意事項通知 | 有 | 「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正について」（厚生労働省保険局医療課長通知保医発第 0406001 号（平成 17 年 4 月 6 日付）【「X-14. 保険給付上の注意」参照】 |

- ・ 公知申請により「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」に対する「効能又は効果」及び「用法及び用量」が 2015 年 3 月に承認された。
- ・ 公知申請により「小腸癌」に対する「効能又は効果」及び「用法及び用量」が 2018 年 9 月に承認された。
- ・ 公知申請により「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」に対する A 法の「用法及び用量」が 2023 年 3 月に承認された。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エルプラット点滴静注液 50mg

エルプラット点滴静注液 100mg

エルプラット点滴静注液 200mg

(2) 洋名

ELPLAT I. V. INFUSION SOLUTION 50mg

ELPLAT I. V. INFUSION SOLUTION 100mg

ELPLAT I. V. INFUSION SOLUTION 200mg

(3) 名称の由来

本剤は、*l*-diaminocyclohexyl 基を有することで、新規の薬理作用を示す白金 (Platinum) 錯体系の抗悪性腫瘍剤であることから、エルプラット (ELPLAT) とした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

オキサリプラチン (JAN)

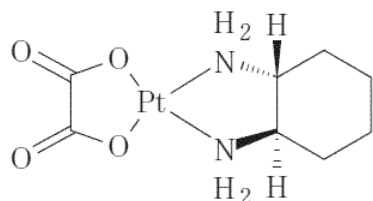
(2) 洋名 (命名法)

Oxaliplatin (JAN)、oxaliplatin (INN)

(3) ステム (stem)

抗腫瘍薬、白金誘導体: -platin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_8H_{14}N_2O_4Pt$

分子量 : 397.29

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

(1) *cis*-[oxalato(1*R*, 2*R*-cyclohexanediamine)platinum(II)]

(2) *cis*-[oxalato(*trans*-1, 2-diaminocyclohexane)platinum(II)]

(3) *trans*-1-diaminocyclohexane-oxalatoplatinum

治験番号 : L-OHP

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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。

1) 各種溶媒に対する溶解性（測定温度：20℃）

| 溶媒 | オキサリプラチン1gの溶解に必要な溶媒量（mL） | 溶解性 （日本薬局方の表現） |
|-------------|--------------------------|-------------------|
| 水 | 400～500 | 溶けにくい |
| メタノール | 5,000～10,000 | 極めて溶けにくい |
| エタノール（99.5） | ≥10,000 | ほとんど溶けない |
| アセトン | ≥10,000 | ほとんど溶けない |
| ジエチルエーテル | ≥10,000 | ほとんど溶けない |
| アセトニトリル | ≥10,000 | ほとんど溶けない |

2) 各種 pH の緩衝液に対する溶解性（測定温度：20℃）

| pH | オキサリプラチン1gの溶解に必要な溶媒量（mL） | 溶解性 （日本薬局方の表現） |
|----|--------------------------|-------------------|
| 3 | 144 | 溶けにくい |
| 5 | 144 | 溶けにくい |
| 7 | 143 | 溶けにくい |
| 9 | 140 | 溶けにくい |
| 11 | 162 | 溶けにくい |

(3) 吸湿性

吸湿性はない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点（分解点）：明確な融点は認められなかった。

(5) 酸塩基解離定数

pKa：測定不能（水酸化ナトリウム及び硫酸による中和滴定法）

オキサリプラチンは解離しない化合物であると考えられた。

(6) 分配係数

logP=-1.6（水-オクタノール系、25℃）

(7) その他の主な示性値

pH：測定不能（中性化合物のため、水溶液中で解離しない）

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+74.5～+78.0°（乾燥物に換算したもの 0.25g、水、50mL、100mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 有効成分の各種条件下における安定性試験結果

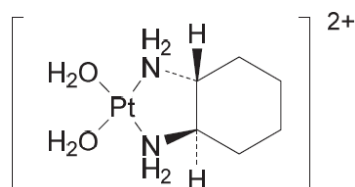
| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|---------------|-------------|-------|------|
| 長期保存試験 | 25°C/60%RH | 褐色ガラス瓶 | 36 か月 | 変化なし |
| 加速試験 | 40°C/75%RH | 褐色ガラス瓶 | 12 か月 | 変化なし |
| 苛酷試験 | 60°C/75%RH | 無色ガラス瓶 (開栓) | 6 か月 | 変化なし |
| | 120 万 1x・h 以上 | 無色ガラス瓶 (開栓) | 7 日間 | 変化なし |

RH: 相対湿度

(2) 強制分解による生成物

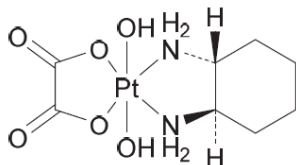
オキサリプラチンの水溶液を酸性条件、塩基性条件及び塩化物共存条件下、加熱又は曝光状態で認められた主な分解物は次の3種であった。

分解物①: ジアクオ 1, 2-ジアミノシクロヘキサン (DACH) 白金



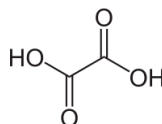
(*SP-4-2*)-Diaqua[(1*R*, 2*R*)-cyclohexane-1, 2-diamine- $\kappa N, \kappa N$]platinum
(日局「オキサリプラチン」類縁物質 B に相当)

分解物②:



(*OC-6-33*)-[(1*R*, 2*R*)-Cyclohexane-1, 2-diamine- $\kappa N, \kappa N$][ethanedioato(2-)- $\kappa O, \kappa O$]dihydroxyplatinum
(日局「オキサリプラチン」類縁物質 C に相当)

分解物③: シュウ酸



3. 有効成分の確認試験法、定量法

日局「オキサリプラチン」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（溶液）

(2) 製剤の外観及び性状

無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：4.0～7.0

浸透圧比：約0.04（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| 販売名 | エルプラット 点滴静注液50mg | エルプラット 点滴静注液100mg | エルプラット 点滴静注液200mg |
|------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 有効成分 | 1バイアル（10mL）中 日局 オキサリプラチン 50mg | 1バイアル（20mL）中 日局 オキサリプラチン 100mg | 1バイアル（40mL）中 日局 オキサリプラチン 200mg |

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

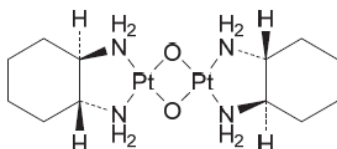
5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤の安定性試験において認められた主な夾雑物（分解物）は、次の3種であった。

分解物①：【「Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性 (2) 強制分解による生成物」参照】

分解物③：【「Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性 (2) 強制分解による生成物」参照】

分解物④：



(*SP-4-2*)-Di- μ -oxobis[(1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine- $\kappa N, \kappa N$]diplatinum
(日局「オキサリプラチン注射液」類縁物質 IA に相当)

6. 製剤の各種条件下における安定性

エルプラット点滴静注液 50mg、100mg 及び 200mg 製剤は、長期保存試験では 36 か月保存期間で規格の範囲内であった。また、6 か月間の加速試験及び苛酷試験条件下（光・温度）においても規格の範囲内であった。

エルプラット点滴静注液 50mg、100mg、200mg 製剤の安定性試験結果の概略

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|--|-----------|-------|-----|
| 長期保存試験 | 25℃、60%RH | 無色ガラスバイアル | 36 か月 | 規格内 |
| 加速試験 | 40℃、75%RH | 無色ガラスバイアル | 6 か月 | 規格内 |
| 苛酷試験 | 光：120 万 lx・hr +200W・hr/m ² | 無色ガラスバイアル | 20 日 | 規格内 |
| | 温度：60℃ | 無色ガラスバイアル | 4 週間 | 規格内 |

RH：相対湿度

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

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。

【「Ⅷ-11. 適用上の注意」参照】

溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

- ・本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混合調製しないこと。
- ・本剤は塩化物含有溶液により分解するため、生理食塩液等の塩化物を含む輸液との配合を避けること。
- ・本剤は塩基性溶液により分解するため、塩基性溶液との混和は行わないこと。

【「Ⅷ-11. 適用上の注意」参照】

・各種輸液製剤に配合後のオキサリプラチン残存率

オキサリプラチン濃度：0.5mg/mL

保存条件：エルプラット点滴静注液 50mg 及びエルプラット点滴静注液 100mg を 5%ブドウ糖注射液、ブドウ糖加乳酸リンゲル液又は生理食塩液に混合し、各輸液製剤の容器中で、室温、室内散光下で保存。

| 輸液製剤 | 保存期間 | | |
|---------------------------|---------|---------|--------|
| | 3 時間 | 6 時間 | 24 時間 |
| 5%ブドウ糖注射液（大塚糖液 5%） | 100.34% | 100.31% | 99.48% |
| ブドウ糖加乳酸リンゲル液（ソリター-T3 号輸液） | 95.98% | 95.06% | 87.55% |
| ブドウ糖加乳酸リンゲル液（ソルデム 3A 輸液） | 95.87% | 89.89% | 87.48% |
| 生理食塩液（テルモ生食） | 84.62% | 80.37% | — |

—：測定せず

- ・その他薬剤との配合変化は、別資料「配合変化表」を参照。

【「XⅢ-2. その他の関連資料」参照】

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

アルミニウムとの接触により分解する可能性があるため、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。

【「Ⅷ-11. 適用上の注意」参照】

(2) 包装

エルプラット点滴静注液 50mg：1 バイアル
エルプラット点滴静注液 100mg：1 バイアル
エルプラット点滴静注液 200mg：1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

| | |
|-----------|---------------------|
| 無色ガラスバイアル | バイアル：ホウケイ酸ガラス |
| | ゴム栓：ブロモブチルゴム |
| | キャップ：アルミニウム、ポリプロピレン |

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 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療法
- 治癒切除不能な膵癌
- 胃癌
- 小腸癌

2. 効能又は効果に関連する注意

<結腸癌における術後補助療法>

- 5.1 国内での術後補助療法に関する検討は行われていない。[17.1.12、17.1.13参照]
- 5.2 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。[17.1.12、17.1.13参照]

[解説]

- ・ 術後補助療法においては、結腸癌を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（MOSAIC 試験）¹⁾²⁾により LV5FU2 法に対する FOLFOX4 法による優越性が示され、さらに、N016968 試験³⁾により 5-FU/LV 法に対する XELOX 法の優越性も示された。ただし、国内において、結腸癌における術後補助療法に対する本剤の有効性を検討する目的の臨床試験は実施されていない。
- ・ MOSAIC 試験のサブグループ解析結果等を考慮すると、stageⅡの患者に FOLFOX 法を術後補助療法として選択する場合には、個々の患者での再発リスク等を検討した上でリスク・ベネフィットのバランスを十分考慮して患者選択を行う必要がある。
- ・ 【「V-5. 臨床成績 (4) 検証的試験」参照】

<治癒切除不能な膵癌>

- 5.3 患者の病期、全身状態、UGT1A1^{註)}遺伝子多型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
[17.1.14、17.1.15参照]
注) イリノテカン塩酸塩水和物の活性代謝物（SN-38）の主な代謝酵素の一分子種である。
- 5.4 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

[解説]

- ・ 膵癌に対する海外無作為化第Ⅱ/Ⅲ相比較試験（ACCORD11試験）の結果より、ゲムシタビン単独投与に対するFOLFIRINOX法の優越性が証明された。また、国内の第Ⅱ相臨床試験（LOHP-PⅡ-05試験）の結果、日本人の膵癌患者に対してもFOLFIRINOX法の有効性及び安全性が確認された。これらの臨床試験ではECOG PS 0及び1の患者が対象であり、LOHP-PⅡ-05試験においては、2つのUGT1A1遺伝子多型（UGT1A1*6、UGT1A1*28）のいずれかをホモ接合体又はいずれもヘテロ接合体として持つ患者は除外されていた。
- ・ 膵癌承認の根拠となった臨床試験に術後補助療法の症例は含まれておらず、術後補助療法におけるFOLFIRINOX法の有効性及び安全性は確認されていない。
- ・ 【「V-5. 臨床成績 (3) 用量反応探索試験」参照】
- ・ 【「V-5. 臨床成績 (4) 検証的試験」参照】

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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療法及び胃癌にはA法又はB法を、治癒切除不能な膵癌及び小腸癌にはA法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。

A法:他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして85mg/m²(体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

B法:他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして130mg/m²(体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

[解説]

- ・本剤を5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500mLとすること。
- ・【Ⅷ-11. 適用上の注意】参照】

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

【Ⅰ-1. 開発の経緯】参照】

【Ⅴ-5. 臨床成績 (1)臨床データパッケージ】参照】

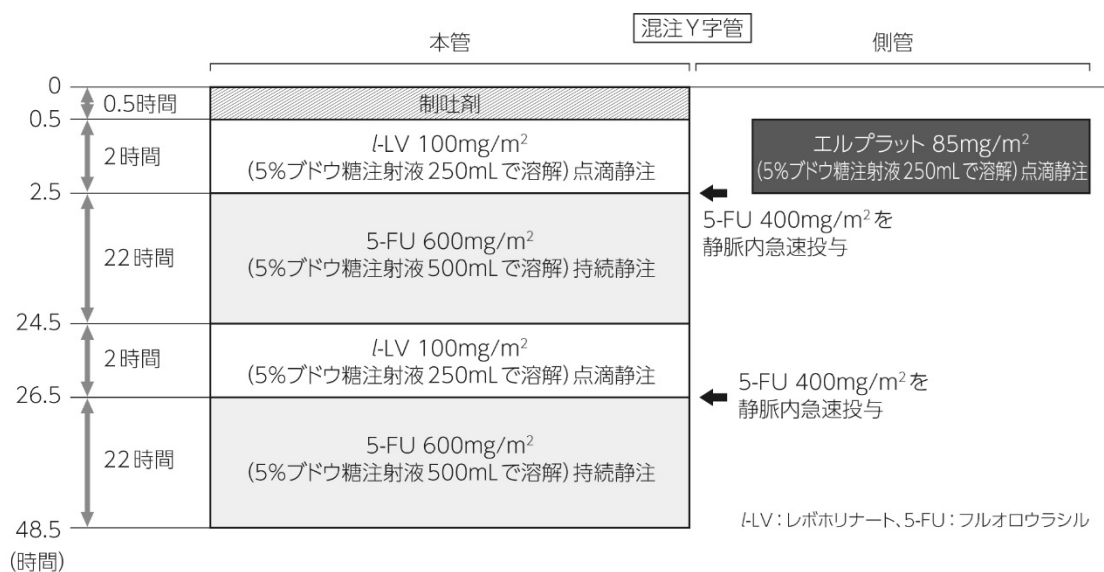
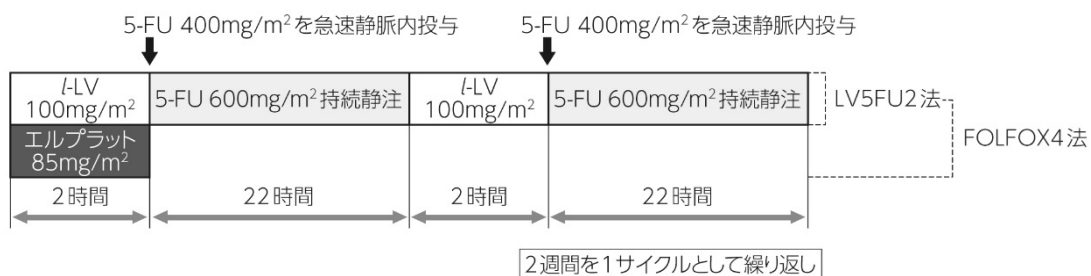
<治癒切除不能な進行・再発胃癌における推奨用量について>⁴⁾

胃癌にはB法130mg/m²/3週が承認されたが、SOX法において臨床試験で実施された用量は100mg/m²/3週である⁵⁾⁶⁾。本剤130mg/m²/3週(B法:承認用量)で投与する場合は、血小板減少及び出血イベントに注意し、早めに減量するなど慎重に実施すること。

(国内における結腸・直腸癌SOX PI/II試験では、本剤130mg/m²/3週によるSOX法にて実施し、当該レジメンの忍容性は認められたが、血小板減少の遷延による中止により、本剤及びS-1の投薬強度の低下が認められた。そこで、胃癌に対するSOX試験では安全性(血小板減少及び出血リスクの低減)とS-1の投薬強度を維持することを重視し、本剤100mg/m²/3週を開始用量として設定された。)⁶⁾⁷⁾

<投与スケジュール>

FOLF4法：エルプラット85mg/m²+LV5FU2法

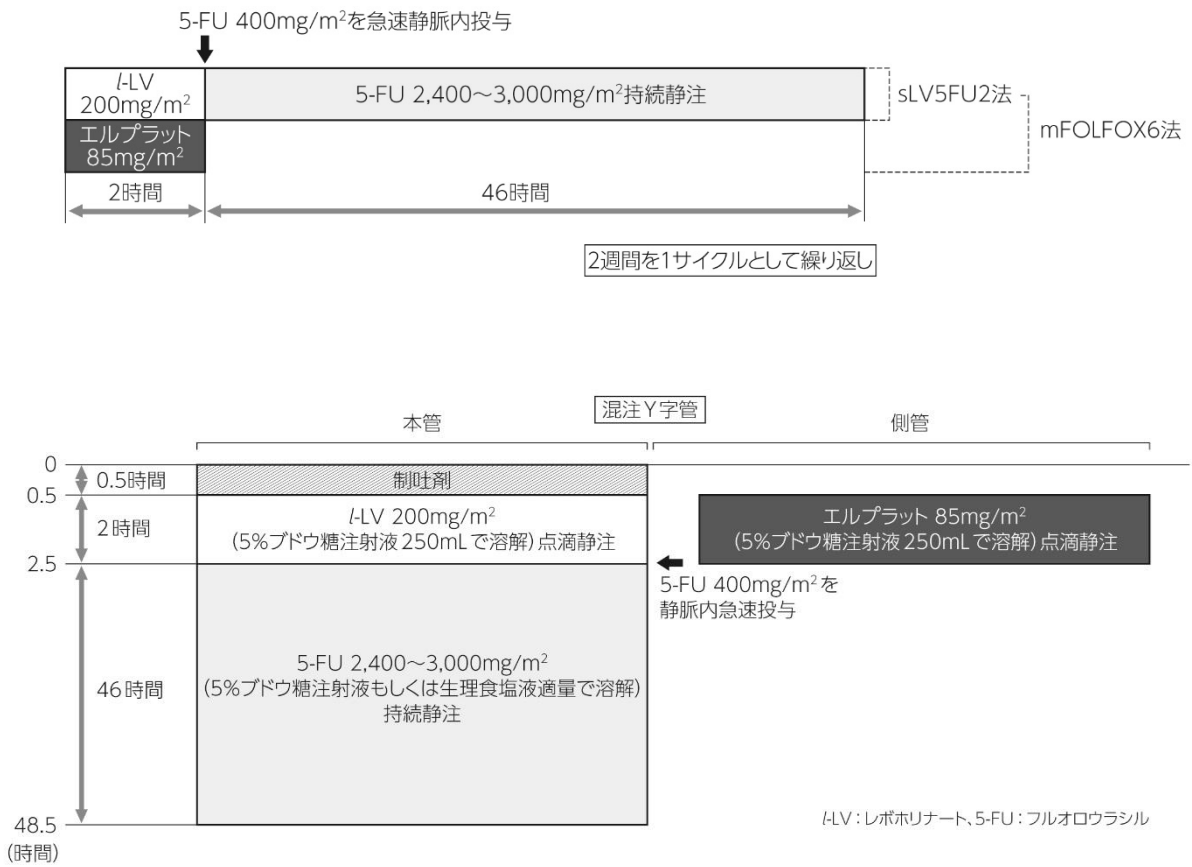


制吐剤の予防投与

本剤投与により、悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器症状があらわれることがあるので、制吐剤（5-HT₃受容体拮抗剤、デキサメタゾンなど）による前処置を推奨。

<投与スケジュール>

mFOLFOX6法：エルプラット85mg/m²+sLV5FU2法

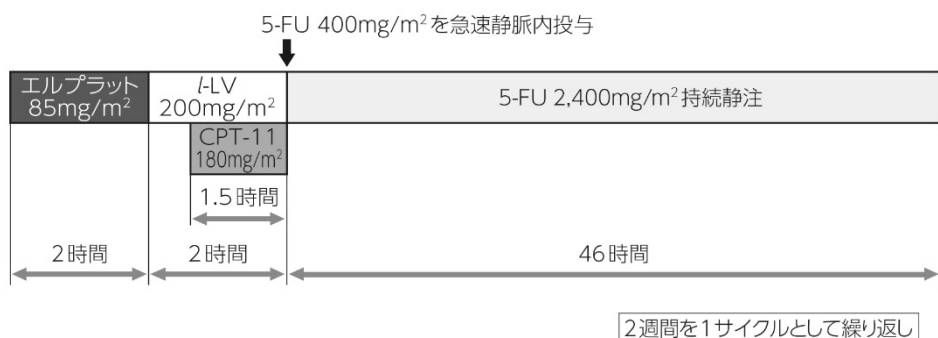


制吐剤の予防投与

本剤投与により、悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器症状があらわれることがあるので、制吐剤（5-HT₃受容体拮抗剤、デキサメタゾンなど）による前処置を推奨。

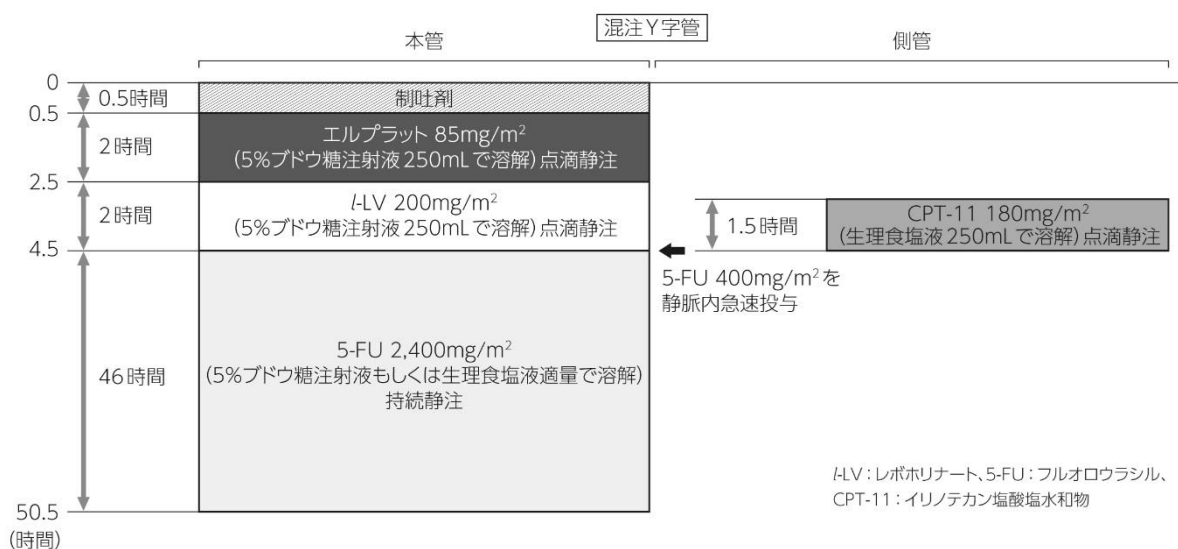
<投与スケジュール>

FOLFIRINOX法：エルプラット85mg/m²+イリノテカン+レボホリナート+フルオロウラシル



FOLFIRINOX療法における各薬剤の初回投与量

| エルプラット | CPT-11 | l-LV | 5-FU (急速静注) | 5-FU (持続静注) |
|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------|
| 85mg/m ² | 180mg/m ² | 200mg/m ² | 400mg/m ² | 2,400mg/m ² |

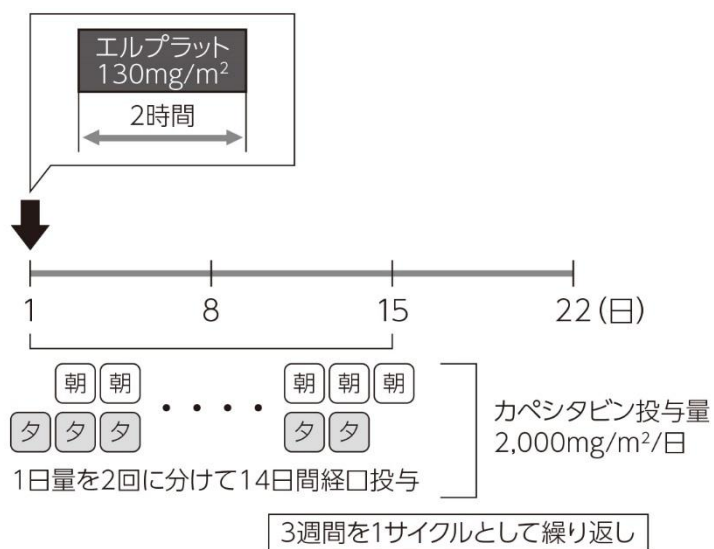


制吐剤の予防投与

本剤投与により、悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器症状があらわれることがあるので、制吐剤（5-HT₃受容体拮抗剤、デキサメタゾン、選択的NK₁受容体拮抗剤など）による前処置を推奨。

<投与スケジュール>

XELOX法：エルプラット130mg/m²+カペシタビン

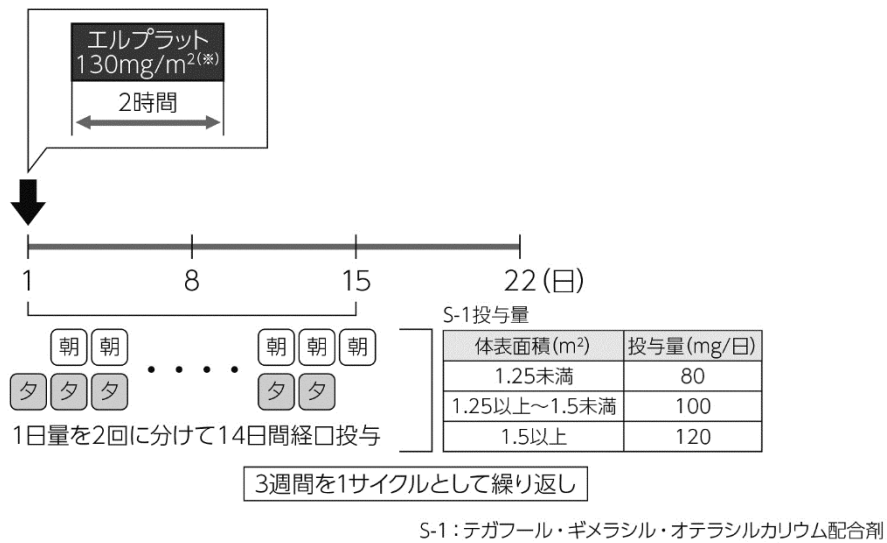


制吐剤の予防投与

本剤投与により、悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器症状があらわれることがあるので、制吐剤（5-HT₃受容体拮抗剤、デキサメタゾンなど）による前処置を推奨。

<投与スケジュール>

SOX法：エルプラット130mg/m² (※) +S-1



<※治癒切除不能な進行・再発胃癌における推奨用量について>⁴⁾

胃癌にはB法130mg/m²/3週が承認されたが、SOX法において臨床試験で実施された用量は100mg/m²/3週である⁵⁾⁶⁾。
本剤130mg/m²/3週 (B法：承認用量) で投与する場合は、血小板減少及び出血イベントに注意し、早めに減量するなど慎重に実施すること。

(国内における結腸・直腸癌SOX PI/II 試験では、本剤130mg/m²/3週によるSOX法にて実施し、当該レジメンの忍容性は認められたが、血小板減少の遷延による中止により、本剤及びS-1の投薬強度の低下が認められた。そこで、胃癌に対するSOX試験では安全性(血小板減少及び出血リスクの低減)とS-1の投薬強度を維持することを重視し、本剤100mg/m²/3週を開始用量として設定された。)⁶⁾⁷⁾

制吐剤の予防投与

本剤投与により、悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器症状があらわれることがあるので、制吐剤(5-HT₃受容体拮抗剤、デキサメタゾンなど)による前処置を推奨。

4. 用法及び用量に関連する注意

<効能共通>

7.1 本剤の用法及び用量は、「17. 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。[17. 1. 3-17. 1. 16参照]

[解説]

- ・【「V-5. 臨床成績」参照】
- ・【「VIII-1. 警告内容とその理由」参照】

<効能共通>

7.2 国内臨床第I相試験において、単剤では130mg/m²（体表面積）の耐受性が認められているが⁸⁾、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⁹⁾。[17. 1. 2参照]

[解説]

- ・【「V-5. 臨床成績 (2) 臨床薬理試験」参照】

<効能共通>

7.3 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¹⁰⁾。[17. 1. 1参照]

[解説]

- ・【「V-5. 臨床成績 (2) 臨床薬理試験」参照】

<効能共通>

7.4 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¹⁾。

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

また、米国の添付文書中には、次表の投与可能条件、減量基準の記載がある。

2サイクル目以降の投与可能条件（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 |

減量基準（前回の投与後に発現した有害事象により判断する）

| 種 類 | 最悪時の程度 | 次回投与量 |
|----------------------------------|---------------------------|---|
| 好中球数 | 500/mm ³ 未満 | 本剤を65mg/m ² ^{注5)} 又は75mg/m ² ^{注6)} に減量 フルオロウラシルを20%減量 (300mg/m ² の急速静脈内投与及び500mg/m ² の22時間持続静注) |
| 発熱性好中球減少症 ^{注3)} | — | |
| 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) | Grade3 ^{注4)} 以上 | |

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

注2) レボホリナート100mg/m²に相当する。

注3) 発熱性好中球減少症が発現した場合は、次回投与量に従い減量する。

注4) 「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合はNCI-CTC version 2.0（1998年）。
「結腸癌における術後補助療法」の場合はNCI-CTC version 1（1982年）。

注5) 「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合。

注6) 「結腸癌における術後補助療法」の場合。

[解説]

海外の添付文書¹⁾に基づき記載した。

＜効能共通＞

7.5 カペシタビンとの併用療法（XELOX法）を行う場合には、次の投与可能条件及び減量基準を参考にすること。

2サイクル目以降の投与可能条件（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 |

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 | Grade3 ^{注7)} 以上 | 1回目発現時：本剤を100mg/m ² に減量 2回目発現時：本剤を85mg/m ² に減量 |

注7) CTCAE version 3.0 (2003年)。

〔解説〕

臨床試験で用いた2サイクル目以降の投与可能条件及び減量基準・投与量を示した。

＜結腸癌における術後補助療法＞

7.6 レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用では投与期間が12サイクル、カペシタビンとの併用では8サイクルを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない（投与経験がない）。

〔解説〕

MOSAIC 試験¹⁾²⁾において規定された最大投与サイクル数は、FOLFOX4 法 12 サイクルであり、N016968 試験³⁾においては XELOX 法 8 サイクルであった。

<治癒切除不能な肺癌>

7.7 イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート、フルオロウラシルとの併用療法 (FOLFIRINOX 法) を行う場合には、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にすること。

2サイクル目以降の投与可能条件 (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とともに、「減量基準」及び「減量時の投与量」を参考に、投与再開時に減量すること。)

| 種 類 | 程 度 |
|------|---------------------------|
| 好中球数 | 1,500/mm ³ 以上 |
| 血小板数 | 75,000/mm ³ 以上 |

減量基準

前回の投与後にいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当する毎に、以下の減量方法に従って、投与レベルを1レベル減量する (「減量時の投与量」を参考にすること)。また、いずれかの程度に該当する好中球減少又は血小板減少が発現した場合は、以降のフルオロウラシル急速静脈内投与を中止する。

| 副作用 ^{注8)} | 程 度 | 減量方法 |
|--------------------|--|--|
| 好中球減少 | 以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2サイクル目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 500/mm ³ 未満が7日以上持続 3) 感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm ³ 未満 4) 発熱性好中球減少症 | イリノテカン塩酸塩水和物を優先的に減量する。 ただし、イリノテカン塩酸塩水和物の投与レベルが本剤より低い場合は、イリノテカン塩酸塩水和物と同じレベルになるまで本剤を減量する。 |
| | 発熱 (38℃以上) を伴う | |
| 下痢 | Grade3 ^{注9)} 以上 | フルオロウラシル持続静注を減量する。 |
| 血小板減少 | 以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2サイクル目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 50,000/mm ³ 未満 | 本剤を優先的に減量する。 ただし、本剤の投与レベルがイリノテカン塩酸塩水和物より低い場合は、本剤と同じレベルになるまでイリノテカン塩酸塩水和物を減量する。 |
| | | |
| 総ビリルビン上昇 | 2.0mg/dL超3.0mg/dL以下 | イリノテカン塩酸塩水和物を120mg/m ² に減量する。 |
| | 3.0mg/dL超 | イリノテカン塩酸塩水和物を90mg/m ² に減量する。 |
| 粘膜炎 | Grade3 ^{注9)} 以上 | フルオロウラシル持続静注を減量する。 |
| 手足症候群 | | |

注8) 複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用すること。

注9) CTCAE version 4.0 (2009年)。

減量時の投与量（本剤85mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²、フルオロウラシル持続静注2,400mg/m²で投与を開始した場合）

| 投与レベル | 本剤 | イリノテカン塩酸塩水和物 | フルオロウラシル持続静注 |
|-------|---------------------|----------------------|------------------------|
| -1 | 65mg/m ² | 150mg/m ² | 1,800mg/m ² |
| -2 | 50mg/m ² | 120mg/m ² | 1,200mg/m ² |
| -3 | 中止 | 中止 | 中止 |

〔解説〕

ACCORD11 試験及び LOHP-P II-05 試験における休薬・減量・投与中止基準を参考に、2 サイクル目以降の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を設定した。

<胃癌における術後補助療法>

7.8 A法を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

〔解説〕

第52回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、A法が胃癌の術後補助療法に用いられることがないよう注意喚起する必要があると判断されたことから設定した。

<胃癌における術後補助療法>

7.9 カペシタビンとの併用では8サイクルを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない（投与経験がない）。

〔解説〕

CLASSIC 試験及び J-CLASSIC-P II 試験は、最長8サイクルとして実施されたことから設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

国内申請時に評価資料及び参考資料として用いた臨床試験の概要一覧を以下に示す。

① 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌（FOLFOX 法）

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌への適応は、海外の第Ⅲ相臨床試験成績を参考資料とし、国内の臨床試験成績を評価資料として申請した。しかし、審査において海外の第Ⅲ相臨床試験をはじめとした海外データが評価され承認された。承認の際に審査された臨床試験の一覧を次表に示す。

| | 試験名 | 相 | 試験デザイン | 対象 | オキサリプラチン 投与方法・投与量 | 主要評価 項目 | 資料区分 (評価時) |
|----|-------------------|--------|---------------|-----------------------------|---|------------|---------------|
| 海外 | N9741 | Ⅲ | 無作為化 非盲検3群 | 進行・再発 結腸・直腸癌 (一次治療) | FOLFOX4 O:85mg/m ² /2週 IROX O:85mg/m ² /3週 | TTP | 評価 |
| 海外 | EFC2962 | Ⅲ | 無作為化 非盲検2群 | 進行・再発 結腸・直腸癌 (一次治療) | FOLFOX4 O:85mg/m ² /2週 | PFS | 評価 |
| 海外 | EFC4584 | Ⅲ | 無作為化 非盲検3群 | 進行・再発 結腸・直腸癌 (二次治療*1) | FOLFOX4 O:85mg/m ² /2週 オキサリプラチン単独 O:85mg/m ² /2週 | 抗腫瘍効果 | 評価 |
| 国内 | LOHP-P I -01 | I | 非盲検単群 | 固形癌 | オキサリプラチン単独 O:90mg/m ² /3週 及び O:130mg/m ² /3週 | 安全性 PK | 参考 |
| 国内 | LOHP-P II -01 | II | 非盲検単群 | 進行・再発 結腸・直腸癌 (二次治療*2) | オキサリプラチン単独 O:130mg/m ² /3週 | 抗腫瘍効果 | 参考 |
| 国内 | LOHP-P I / II -01 | I / II | 非盲検単群 | 進行・再発 結腸・直腸癌 (一次治療) | O/5-FU/I-LV O:85mg/m ² /2週 | 抗腫瘍効果 | 参考 |

O:オキサリプラチン、5-FU:フルオロウラシル、I-LV:レボホリナート

FOLFOX4: ホリナート及びフルオロウラシル (5-FU/LV) の静脈内持続投与方法とオキサリプラチンを併用する投与方法

IROX: イリノテカンとオキサリプラチンを併用する投与方法

*1: 一次治療のIFL法又は術後補助化学療法実施中から終了後6か月以内に腫瘍が増悪又は再発した症例を対象

*2: 一次治療のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤が無効あるいは不応となった症例を対象

② 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌（XELOX 法）

本剤とカペシタビンとの併用療法（XELOX法）は、海外臨床試験成績及び国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験成績を評価資料として承認された。承認の際に審査された臨床試験の一覧を次表に示す。

| | 試験名 | 相 | 試験デザイン | 対象 | オキサリプラチン 投与方法・投与量 | 主要評価 項目 | 資料区分 |
|----|-----------------------|-----|------------------------------|--|---|--------------|------|
| 海外 | N016966 | Ⅲ | 無作為化 二重盲検4群 ^{*1} | 転移性 結腸・直腸癌 (一次治療) | XELOX+P XELOX+B O:130mg/m ² /3週 FOLFOX4+P FOLFOX4+B O:85mg/m ² /2週 | PFS | 評価 |
| 海外 | N016967 | Ⅲ | 無作為化 非盲検2群 | 転移性 結腸・直腸癌 (二次治療 ^{*2}) | XELOX O:130mg/m ² /3週 FOLFOX4 O:85mg/m ² /2週 | PFS | 評価 |
| 海外 | M66016 | Ⅱ | 非盲検単群 | 進行・転移性 結腸・直腸癌 (一次治療) | XELOX O:130mg/m ² /3週 | 抗腫瘍効果 | 評価 |
| 海外 | NP18587 | Ⅲ | 非盲検単群 | 転移性 結腸・直腸癌 (一次治療) | XELOX XELOX+B O:130mg/m ² /3週 | PK | 評価 |
| 国内 | J019380 ^{*3} | Ⅰ/Ⅱ | 非盲検単群 | 進行・転移性 結腸・直腸癌 (一次治療) | XELOX XELOX+B O:130mg/m ² /3週 | 抗腫瘍効果 安全性 | 評価 |

O:オキサリプラチン、P:プラセボ、B:ベバシズマブ

XELOX:オキサリプラチンを1日目に点滴静脈内投与し、カペシタビンを1日目の夕より15日目の朝まで1日2回経口投与し1週間休薬する。

*1:当初はFOLFOX4法とXELOX法を比較する無作為化非盲検試験(N016966A試験)であったが、試験途中で2×2要因部分を追加した無作為化二重盲検試験(N016966C試験)に変更された。

*2:一次治療のイリノテカン、5-FU/LV併用療法が無効又は継続できなかった症例。

*3:XELOX法を6例に、XELOX+B法を58例に対して行った。

③ 結腸癌における術後補助療法（FOLFOX 法）

結腸癌における術後補助化学療法への適応は、海外の第Ⅲ相及び第Ⅳ相臨床試験成績、国内の臨床試験成績を評価資料として承認された。承認の際に審査された臨床試験の一覧を次表に示す。

| | 試験名 | 相 | 試験デザイン | 対象 | オキサリプラチン 投与方法・投与量 | 主要評価 項目 | 資料区分 |
|----|--------------|-----|---------------|--|---|--------------------------|------------------|
| 海外 | MOSAIC | Ⅲ | 無作為化 非盲検2群 | 原発巣治癒切除 後のStageⅡ/Ⅲ 結腸癌 (術後補助化学 療法) | FOLFOX4 0:85mg/m ² /2週 (最長12サイクル) | DFS | 評価 |
| 海外 | MASCOT | Ⅳ | 非盲検単群 | 原発巣治癒切除 後のStageⅡ/Ⅲ 結腸癌 (術後補助化学 療法) | FOLFOX4 0:85mg/m ² /2週 (最長12サイクル) | 安全性 (有害事象の 発現頻度など) | 評価 |
| 海外 | N9741 | Ⅲ | 無作為化 非盲検3群 | 進行・再発 結腸・直腸癌 (一次治療) | FOLFOX4 0:85mg/m ² /2週 IROX 0:85mg/m ² /3週 | TTP | 評価* ¹ |
| 海外 | EFC2962 | Ⅲ | 無作為化 非盲検2群 | 進行・再発 結腸・直腸癌 (一次治療) | FOLFOX4 0:85mg/m ² /2週 | PFS | 評価* ¹ |
| 海外 | EFC4584 | Ⅲ | 無作為化 非盲検3群 | 進行・再発 結腸・直腸癌 (二次治療* ²) | FOLFOX4 0:85mg/m ² /2週 オキサリプラチン単独 0:85mg/m ² /2週 | 抗腫瘍効果 | 評価* ¹ |
| 国内 | LOHP-PⅠ/Ⅱ-03 | Ⅰ/Ⅱ | 非盲検単群 | 進行・再発 結腸・直腸癌 | FOLFOX4 0:85mg/m ² /2週 (最長3サイクル) | 安全性 | 評価 |
| 国内 | J-PMS | - | 使用成績調査 | 進行・再発 結腸・直腸癌 | FOLFOX4等 0:85mg/m ² /2週 | 安全性 | 参考 |

0:オキサリプラチン

FOLFOX4: ホリナート（レボホリナート）及びフルオロウラシル（5-FU/LV）の静脈内持続投与方法とオキサリプラチンを併用する投与方法

IROX: イリノテカンとオキサリプラチンを併用する投与方法

*¹: 安全性のみ評価

*²: 一次治療のIFL法又は術後補助化学療法実施中から終了後6か月以内に腫瘍が増悪又は再発した症例を対象

④ 結腸癌における術後補助療法（XELOX 法）

本剤とカペシタビンとの併用療法（XELOX 法）の結腸癌における術後補助化学療法への適応は、海外第Ⅲ相臨床試験成績及び国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験成績を評価資料として承認された。承認の際に審査された臨床試験の一覧を次表に示す。

| | 試験名 | 相 | 試験デザイン | 対象 | オキサリプラチン 投与方法・投与量 | 主要評価 項目 | 資料区分 |
|----|-----------------------|-----|------------------------------|--|---|--------------|------------------|
| 海外 | N016968 | Ⅲ | 無作為化 非盲検2群 | 原発巣治癒切除 後のStageⅢ 結腸癌 (術後補助化学 療法) | XELOX 0 : 130mg/m ² /3週 (最長8サイクル) | DFS | 評価 |
| 海外 | N016966 | Ⅲ | 無作為化 二重盲検4群 ^{*1} | 転移性 結腸・直腸癌 (一次治療) | XELOX+P XELOX+BV 0 : 130mg/m ² /3週 FOLFOX4+P FOLFOX4+BV 0 : 85mg/m ² /2週 | PFS | 評価 ^{*2} |
| 国内 | J019380 ^{*3} | Ⅰ/Ⅱ | 非盲検単群 | 進行・転移性 結腸・直腸癌 (一次治療) | XELOX XELOX+BV 0 : 130mg/m ² /3週 | 抗腫瘍効果 安全性 | 評価 ^{*2} |

0 : オキサリプラチン、P : プラセボ、BV : ベバシズマブ

XELOX : カペシタビンとオキサリプラチンを併用する投与方法

FOLFOX4 : ホリナート及びフルオロウラシル (5-FU/LV) の静脈内持続投与方法とオキサリプラチンを併用する投与方法

*1 : 当初はFOLFOX4法とXELOX法を比較する無作為化非盲検試験 (N016966A試験) であったが、試験途中で2×2要因部分を追加した無作為化二重盲検試験 (N016966C試験) に変更された。

*2 : 安全性のみ評価

*3 : XELOX法を6例に、XELOX+BV法を58例に対して行った。

⑤ 治癒切除不能な膵癌（FOLFIRINOX 法）

治癒切除不能な膵癌への適応は、海外の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績及び国内第Ⅱ相臨床試験成績を評価資料として承認された。承認の際に審査された臨床試験の一覧を次表に示す。

| | 試験名 | 相 | 試験デザイン | 対象 | FOLFIRINOX 投与方法・投与量 | 主要評価 項目 | 資料区分 |
|----|------------|-----|---------------|--------------------------|---|--------------|------|
| 海外 | ACCORD11 | Ⅱ/Ⅲ | 無作為化 非盲検2群 | 遠隔転移を有 する膵癌 (一次治療) | FOLFIRINOX O : 85mg/m ² /2週 I : 180mg/m ² /2週 L : 400mg/m ² /2週 Fb : 400mg/m ² /2週 Fc : 2400mg/m ² /2週 | 抗腫瘍効果 /OS | 評価 |
| 国内 | LOHP-PⅡ-05 | Ⅱ | 非盲検 単群 | 遠隔転移を有 する膵癌 (一次治療) | FOLFIRINOX O : 85mg/m ² /2週 I : 180mg/m ² /2週 I-LV : 200mg/m ² /2週 Fb : 400mg/m ² /2週 Fc : 2400mg/m ² /2週 | 抗腫瘍効果 | 評価 |

O : オキサリプラチン、I : イリノテカン、L : ホリナート、I-LV : レボホリナート、Fb : フルオロウラシルの急速
静脈内投与、Fc : フルオロウラシルの 46 時間持続静注

FOLFIRINOX : イリノテカン、ホリナート（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オキサ
リプラチンを併用する投与方法

⑥ 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

治癒切除不能な進行・再発の胃癌への適応は公知申請に基づくものであり、海外の第Ⅲ相試験であるREAL-2試験の結果が主要なエビデンスとして評価され、本剤の胃癌に対する用法及び用量はREAL-2試験で用いられた130mg/m²/3週（B法）とされた。また、SOX法については本剤100mg/m²/3週を開始用量とした国内第Ⅲ相試験（LOHP-PⅢ-01試験）も評価資料とされた。

（詳細は「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：オキサリプラチン（切除不能進行・再発胃癌）¹²⁾」等を参照）。

12) 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：オキサリプラチン（切除不能進行・再発胃癌）

URL : https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/okisari140905_4.pdf

(2025年3月アクセス)

| | 試験名 | 相 | 試験デザイン | 対象 | 投与方法・投与量 | 主要評価項目 | 資料区分 |
|----|------------|---|-------------------|---------------------------------------|--|-----------|------|
| 海外 | REAL-2 | Ⅲ | 無作為化 2×2デザイン | 進行・再発食道 癌、食道胃接 合部癌、胃癌 (一次治療) | ECF, ECX EOF, EOX 0 : 130mg/m ² /3週 EPI : 50mg/m ² CDDP : 60mg/m ² 5-FU : 200mg/m ² Cap : 1, 250mg/m ² /日 | OS | 評価*1 |
| 国内 | LOHP-PⅢ-01 | Ⅲ | 無作為化非盲検 並行群間比較 | 進行・再発胃癌 (一次治療) | SP CDDP : 60mg/m ² S-1 : 80-120mg/日 SOX 0 : 100mg/m ² /3週*2 S-1 : 80-120mg/日 | PFS OS | 評価 |

0 : オキサリプラチン、S-1 : テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤

EPI : エピルビシン、CDDP : シスプラチン、5-FU : フルオロウラシル、Cap : カペシタビン

ECF : エピルビシン、シスプラチン及びフルオロウラシルとの併用投与

ECX : エピルビシン、シスプラチン及びカペシタビンとの併用投与

EOF : エピルビシン、オキサリプラチン及びフルオロウラシルとの併用投与

EOX : エピルビシン、オキサリプラチン及びカペシタビンとの併用投与

SP : CDDPとS-1を併用する投与方法

SOX : S-1とオキサリプラチンを併用する投与方法

*1 : 公表論文に基づく評価

*2 : LOHP-PⅢ-01試験において、本剤の開始用量は100mg/m²と設定されており、胃癌に対する承認用量（B法）と異なる。

⑦ 治癒切除不能な進行・再発の胃癌（FOLFOX 法）

該当しない（本剤は公知申請に基づき、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して A 法の用法及び用量を取得した医薬品である。詳細は「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：オキサリプラチン（治癒切除不能な進行・再発の胃癌）¹³⁾」等を参照すること。）

13) 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：オキサリプラチン（治癒切除不能な進行・再発の胃癌）

URL : <https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001004599.pdf> (2025 年 3 月アクセス)

⑧ 胃癌における術後補助療法

胃癌における術後補助化学療法への適応は、海外で実施された第Ⅲ相臨床試験成績及び国内で実施された第Ⅱ相臨床試験成績を評価資料として承認された。承認の際に審査された臨床試験の一覧を次表に示す。

| | 試験名 | 相 | 試験デザイン | 対象 | 投与方法・投与量 | 主要評価項目 | 資料区分 |
|----|--------------|---|---------------|-----------------------------------|--|------------|------|
| 海外 | CLASSIC | Ⅲ | 無作為化 非盲検2群 | 原発巣治癒切除後のStageⅡ/Ⅲ胃癌 (術後補助化学療法) | XELOX 24週間 0:130mg/m ² /3週 (最長8サイクル) | DFS | 評価 |
| 国内 | J-CLASSIC-PⅡ | Ⅱ | 非盲検 単群 | 原発巣治癒切除後のStageⅡ/Ⅲ胃癌 (術後補助化学療法) | XELOX 24週間 0:130mg/m ² /3週 (最長8サイクル) | 相対用量 強度 | 評価 |

0：オキサリプラチン

XELOX：カペシタビンとオキサリプラチンを併用する投与方法

⑨ 小腸癌

該当しない（本剤は公知申請に基づき、小腸癌の効能又は効果を取得した医薬品である。詳細は「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：オキサリプラチン（小腸癌）¹⁴⁾」等を参照すること。）

14) 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：オキサリプラチン（小腸癌）

URL：<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000204774.pdf>

(2025年3月アクセス)

(2) 臨床薬理試験

【進行・再発の結腸・直腸癌】

1) 固形癌に対する第 I 相臨床試験（国内、LOHP-P I -01試験）⁸⁾

| | |
|--------|---|
| 試験デザイン | 非盲検単群 |
| 対象 | 固形癌患者 9 例 |
| 投与方法 | オキサリプラチン 90mg/m ² あるいは130mg/m ² を2時間かけて点滴静注し、20日間休薬。 21日間を1サイクルとし、最大6サイクルまで投与を繰り返す ^{注)} 。 90mg/m ² : 3例、130mg/m ² : 6例 注) 本剤の承認された用法及び用量とは異なる |
| 結果 | 末梢神経症状は全例にみられたが、機能障害（グレード3）に至ったものはなかった。グレード3以上の副作用は、90mg/m ² 投与群でグレード4の好中球減少1例、130mg/m ² 投与群ではグレード3の低ナトリウム血症1例、低カリウム血症1例であった。 本剤 90mg/m ² 及び 130mg/m ² 投与を3週間毎に投与する方法は、日本人において忍容可能であることが確認され、推奨用量は130mg/m ² とされた。 |

2) 化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌に対するオキサリプラチン+フルオロウラシル静脈内急速投与+レボホリナート併用投与の第 I / II 相臨床試験（国内、LOHP-P I / II -01試験）¹⁰⁾

| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | 非盲検単群 |
| 対象 | 化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者18例 第 I 相臨床試験 : Level 1 (5-FU 400mg/m ²) 3例、Level 2 (5-FU 500mg/m ²) 4例 第 II 相臨床試験 : 14例 (第 I 相臨床試験の推奨用量投与3例を含む) |
| 投与方法 | 4週間を1サイクルとして、第1日目及び第15日目に5-HT ₃ 受容体拮抗剤の投与のあと、オキサリプラチン85mg/m ² (固定) を2時間かけて点滴静脈内投与。オキサリプラチンの投与終了後、I-LV 250mg/m ² (固定) を2時間かけて点滴静脈内投与し、I-LV投与開始1時間後に5-FU 400mg/m ² (Level 1) 又は500mg/m ² (Level 2) を3分以内で緩徐に静脈内投与。第8日目は、I-LVを2時間かけて点滴静脈内投与し、さらにI-LV投与開始1時間後に5-FUを3分以内で緩徐に静脈内投与 ^{注)} 。 1サイクルを4週間とし、原則として2サイクル以上投与を繰り返す。 注) 本剤の承認された用法及び用量とは異なる |
| 結果 | 1) 安全性 最大耐用量はLevel 2 (5-FU 500mg/m ²)、推奨用量はLevel 1 (5-FU 400mg/m ²) とされた。DLTは、血小板減少、好中球減少であった。 安全性評価症例18例中18例(100.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、末梢神経症状18例(100.0%)、食欲不振17例(94.4%)、好中球減少15例(83.3%)、血小板減少14例(77.8%)、悪心14例(77.8%)、注射部位反応14例(77.8%)、嘔吐12例(66.7%)、ALT上昇11例(61.1%)、白血球減少10例(55.6%)、下痢10例(55.6%)、AST上昇10例(55.6%)、疲労8例(44.4%)であった。 2) 有効性 抗腫瘍効果 (5-FU 推奨用量 400mg/m ² における評価例 : 14例対象) |

| 症例数 | CR | PR | SD | PD | NE | 奏効率 (95%信頼区間) |
|-----|-----------|--------------|--------------|-----------|-----------|-------------------------|
| 14 | 0 (0%) | 9 (64.3%) | 5 (35.7%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 64.3% (9/14) (35~87) |

RECISTによる判定

2) 有効性

| 最良総合効果 | XELOX 法 | XELOX+BV 法 |
|-------------|-----------|------------|
| | 6 例 | 57 例 |
| CR | 0 | 2 |
| PR | 4 | 39 |
| SD | 1 | 9 |
| PD | 0 | 1 |
| NE | 1 | 6 |
| 奏効例 (CR+PR) | 4 | 41 |
| 奏効率 | 66.7% | 71.9% |
| 95%信頼区間 | 22.3~95.7 | 58.5~83.0 |

RECIST による判定

(3) 用量反応探索試験

【進行・再発の結腸・直腸癌】

1) 結腸・直腸癌に対する第Ⅱ相臨床試験（国内、LOHP-PⅡ-01試験）⁹⁾¹⁷⁾

| 試験デザイン | 非盲検単群 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|--|--------------|----|----|----|-----------------------|--------------------------|-----|----|----|----|----|----|------------------|----------------------|----|---|---|----|----|---|-----------------------|--------------------------|--|------------|--------------|------|--|--|----|-----------|---------|-------|-----------|----------|--------------|--|--|----|-----------|---------|------|--|--|-------|-----------|-------|-------|-----------|----------|-------|-----------|---------|----------|--|--|------|-----------|---------|-------|--|--|----------|----------|-------|
| 対象 | フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤抵抗性進行・再発結腸・直腸癌患者 57 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な登録基準 | 前治療としてフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤による 1 レジメン以内の化学療法が施行され、増悪が確認された症例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与方法 | 第 1 日目にオキサリプラチン 130mg/m ² を 2 時間かけて点滴静注し、20 日間休薬。21 日間を 1 サイクルとし、最大 6 サイクルまで投与を繰り返す ^{注)} 。 注) 本剤の承認された用法及び用量とは異なる | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | 奏効率 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>1) 有効性</p> <p>① 奏効率</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>症例数</th> <th>CR</th> <th>PR</th> <th>SD</th> <th>PD</th> <th>NE</th> <th>奏効率 (95%信頼区間)</th> <th>疾患進行抑制率 (95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>57</td> <td>0</td> <td>5</td> <td>27</td> <td>25</td> <td>0</td> <td>8.8% (5/57) (3~19)</td> <td>56.1% (32/57) (42~69)</td> </tr> </tbody> </table> <p>RECIST による判定</p> <p>② OS MST は 338 日 (11.1 か月) であった。</p> <p>2) 安全性 主な副作用を次表に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>全Grade (%)</th> <th>Grade3以上 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>胃腸障害</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>45 (78.9)</td> <td>4 (7.0)</td> </tr> <tr> <td>嘔吐NOS</td> <td>35 (61.4)</td> <td>6 (10.5)</td> </tr> <tr> <td>全身障害及び投与局所様態</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>28 (49.1)</td> <td>1 (1.8)</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>AST増加</td> <td>28 (49.1)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>血小板減少</td> <td>29 (50.9)</td> <td>7 (12.3)</td> </tr> <tr> <td>白血球減少</td> <td>25 (43.9)</td> <td>1 (1.8)</td> </tr> <tr> <td>代謝及び栄養障害</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>食欲不振</td> <td>51 (89.5)</td> <td>4 (7.0)</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>神経症状—感覚性</td> <td>57 (100)</td> <td>0 (0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Grade : NCI-CTC version 2.0 (末梢神経症状のみ DEB-NTC)</p> | | | | | | | 症例数 | CR | PR | SD | PD | NE | 奏効率 (95%信頼区間) | 疾患進行抑制率 (95%信頼区間) | 57 | 0 | 5 | 27 | 25 | 0 | 8.8% (5/57) (3~19) | 56.1% (32/57) (42~69) | | 全Grade (%) | Grade3以上 (%) | 胃腸障害 | | | 悪心 | 45 (78.9) | 4 (7.0) | 嘔吐NOS | 35 (61.4) | 6 (10.5) | 全身障害及び投与局所様態 | | | 疲労 | 28 (49.1) | 1 (1.8) | 臨床検査 | | | AST増加 | 28 (49.1) | 0 (0) | 血小板減少 | 29 (50.9) | 7 (12.3) | 白血球減少 | 25 (43.9) | 1 (1.8) | 代謝及び栄養障害 | | | 食欲不振 | 51 (89.5) | 4 (7.0) | 神経系障害 | | | 神経症状—感覚性 | 57 (100) | 0 (0) |
| 症例数 | CR | PR | SD | PD | NE | 奏効率 (95%信頼区間) | 疾患進行抑制率 (95%信頼区間) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 57 | 0 | 5 | 27 | 25 | 0 | 8.8% (5/57) (3~19) | 56.1% (32/57) (42~69) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 全Grade (%) | Grade3以上 (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 胃腸障害 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 悪心 | 45 (78.9) | 4 (7.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 嘔吐NOS | 35 (61.4) | 6 (10.5) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 全身障害及び投与局所様態 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 疲労 | 28 (49.1) | 1 (1.8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 臨床検査 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AST増加 | 28 (49.1) | 0 (0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血小板減少 | 29 (50.9) | 7 (12.3) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 白血球減少 | 25 (43.9) | 1 (1.8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 代謝及び栄養障害 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 食欲不振 | 51 (89.5) | 4 (7.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 神経系障害 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 神経症状—感覚性 | 57 (100) | 0 (0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

2) 化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌に対するXELOX法の第Ⅱ相臨床試験
(海外、M66016試験)¹⁸⁾

| 試験デザイン | 非盲検単群 | | | | | | | |
|--------|--|------------------|--|-----|-------|------------------|----|----|
| 対象 | 化学療法未治療の進行・転移性結腸・直腸癌患者96例 | | | | | | | |
| 投与方法 | オキサリプラチン130mg/m ² を第1日目に点滴静注し、カペシタビン2,000mg/m ² /日を経口投与（1日2回、第1日目夕食後から15日目朝食後まで）することを3週毎に繰り返す。 | | | | | | | |
| 主要評価項目 | 奏効率 | | | | | | | |
| 結果 | 1) 有効性 | | | | | | | |
| | <table border="1" style="margin-left: 40px;"> <thead> <tr> <th>症例数</th> <th>CR+PR</th> <th>奏効率 (95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>96</td> <td>43</td> <td>44.8% (35~55)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="margin-left: 40px;">RECISTによる判定</p> | | | 症例数 | CR+PR | 奏効率 (95%信頼区間) | 96 | 43 |
| 症例数 | CR+PR | 奏効率 (95%信頼区間) | | | | | | |
| 96 | 43 | 44.8% (35~55) | | | | | | |
| | 2) 安全性 神経症状が85%、手足症候群が36%に認められ、Grade3-4の副作用は神経症状（17%）、下痢（16%）、悪心・嘔吐（13%）、好中球減少症（7%）、血小板減少症（4%）、貧血（1%）、高ビリルビン血症（4%）、手足症候群（3%）であった。 | | | | | | | |

【治癒切除不能な膵癌】

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌に対する第Ⅱ相臨床試験（国内、LOHP-PⅡ-05試験）¹⁹⁾²⁰⁾

| 試験デザイン | 非盲検単群 | | | | | | | | | | | | | | |
|---------|---|---------------|---------------|---------------|-------------|------------------------------|----|------------------|----|-----------|---------------|---------------|---------------|-------------|------------------------------|
| 対象 | 化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌の患者 36 例 | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な登録基準 | 化学療法未治療で腺癌又は腺扁平上皮癌であることが病理学的に確認された膵癌患者 | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与方法 | FOLFIRINOX法： オキサリプラチン85mg/m ² を2時間かけて点滴静注後、I-LV 200mg/m ² を2時間かけて点滴静注。それと並行してイリノテカン180mg/m ² を90分かけて点滴静注後、5-FU 400mg/m ² を急速静脈内投与し、5-FU 2,400mg/m ² を46時間かけて静脈内持続投与。これを2週毎に繰り返す。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | 抗腫瘍効果（奏効率） | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次的評価項目 | PFS、OS、安全性 | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>1) 有効性</p> <p>最終症例の登録から6か月（24週）経過した時点でのカットオフデータによる中間解析の結果、奏効率は38.9%（95%CI：23.1～56.5）であった。</p> <p style="text-align: center;">抗腫瘍効果</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>N</th> <th>CR</th> <th>PR</th> <th>SD</th> <th>PD</th> <th>NE</th> <th>奏効率 (95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>36</td> <td>0 (0%)</td> <td>14 (38.9%)</td> <td>11 (30.6%)</td> <td>10 (27.8%)</td> <td>1 (2.8%)</td> <td>38.9% (14/36) (23.1～56.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>RECIST ver. 1.0 (最終症例の登録後6か月（24週）でのカットオフデータ)</p> | N | CR | PR | SD | PD | NE | 奏効率 (95%信頼区間) | 36 | 0 (0%) | 14 (38.9%) | 11 (30.6%) | 10 (27.8%) | 1 (2.8%) | 38.9% (14/36) (23.1～56.5) |
| N | CR | PR | SD | PD | NE | 奏効率 (95%信頼区間) | | | | | | | | | |
| 36 | 0 (0%) | 14 (38.9%) | 11 (30.6%) | 10 (27.8%) | 1 (2.8%) | 38.9% (14/36) (23.1～56.5) | | | | | | | | | |

2) 安全性

副作用は 36 例全例に発現し、Grade3 以上の副作用は 30 例 (83.3%) に発現した。最終サイクル投与開始後 28 日以内の死亡例は認められなかった。

主な副作用を次表に示す。

| | Grade | | | | | 計 | % |
|-----------------------|-------|----|----|----|---|----|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | | |
| 敗血症 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 5.6 |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | | | | |
| 貧血 | 17 | 10 | 4 | 0 | 0 | 31 | 86.1 |
| 発熱性好中球減少症 | 0 | 0 | 8 | 0 | 0 | 8 | 22.2 |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | | |
| 食欲減退 | 13 | 14 | 4 | 0 | 0 | 31 | 86.1 |
| 神経系障害 | | | | | | | |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 23 | 4 | 0 | 0 | 0 | 27 | 75.0 |
| 味覚異常 | 15 | 2 | 0 | 0 | 0 | 17 | 47.2 |
| 胃腸障害 | | | | | | | |
| 悪心 | 15 | 14 | 3 | 0 | 0 | 32 | 88.9 |
| 下痢 | 18 | 9 | 3 | 0 | 0 | 30 | 83.3 |
| 便秘 | 12 | 5 | 0 | 0 | 0 | 17 | 47.2 |
| 口内炎 | 16 | 3 | 0 | 0 | 0 | 19 | 52.8 |
| 腸炎 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 5.6 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | | |
| 脱毛症 | 21 | 3 | 0 | 0 | 0 | 24 | 66.7 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | | |
| 倦怠感 | 9 | 7 | 0 | 0 | 0 | 16 | 44.4 |
| 疲労 | 8 | 7 | 0 | 0 | 0 | 15 | 41.7 |
| 臨床検査 | | | | | | | |
| 好中球数減少 | 2 | 4 | 11 | 17 | 0 | 34 | 94.4 |
| 白血球数減少 | 5 | 12 | 14 | 2 | 0 | 33 | 91.7 |
| 血小板数減少 | 21 | 7 | 4 | 0 | 0 | 32 | 88.9 |
| C-反応性蛋白増加 | 12 | 10 | 2 | 0 | 0 | 24 | 66.7 |
| リンパ球数減少 | 5 | 11 | 7 | 1 | 0 | 24 | 66.7 |
| 血中アルブミン減少 | 15 | 6 | 2 | 0 | 0 | 23 | 63.9 |
| 体重減少 | 15 | 6 | 0 | 0 | 0 | 21 | 58.3 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 16 | 2 | 2 | 0 | 0 | 20 | 55.6 |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 14 | 3 | 3 | 0 | 0 | 20 | 55.6 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 14 | 2 | 0 | 0 | 0 | 16 | 44.4 |
| 血中ナトリウム減少 | 11 | 0 | 4 | 0 | 0 | 15 | 41.7 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 9 | 3 | 2 | 0 | 0 | 14 | 38.9 |
| 血中カリウム減少 | 7 | 0 | 2 | 0 | 0 | 9 | 25.0 |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 2 | 3 | 0 | 0 | 5 | 13.9 |

Grade : CTCAE version 4.0

(最終症例の登録後 6 か月 (24 週) でのカットオフデータ)

【胃癌における術後補助療法】

治癒切除後の胃癌に対するXELOX法の第Ⅱ相臨床試験（国内、J-CLASSIC-PⅡ試験）²¹⁾

| 試験デザイン | 非盲検単群 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|---|------------------------------|------------------|------------|--------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------|----|-----------|------------------|------------|------|-----|----|----|----|----|----|--|----------|--------|--------------------|------------------|------------------|------------------|------------------------|------------------------------|
| 対象 | StageⅡ、Ⅲの胃癌治癒切除後患者100例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な登録基準 | D2リンパ節郭清が施行され、R0と診断されたStageⅡ、Ⅲ*胃癌患者 *胃癌取り扱い規約（JCGC）第14版による分類 ただし、病理学的にT1、T3N0、T4bN+と診断された患者を除く | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与方法 | XELOX法： オキサリプラチン 130mg/m ² を2時間かけて第1日目に点滴静注し、カペシタビン 2,000mg/m ² /日を経口投与（1日2回、第1日目夕食後から15日目朝食後まで） することを3週毎に繰り返す。3週を1サイクルとして8サイクル施行。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | 相対用量強度 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次的評価項目 | 治療完遂率、1年無病生存率（DFS率）、安全性 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>1)安全性</p> <p>①相対用量強度（主要評価項目） Dose Intensityの平均値は、オキサリプラチンが73.4%（95%CI:68.4~78.4%）、カペシタビンが67.2%（95%CI:61.9~72.5%）であり、設定したDose Intensityの平均値の閾値（オキサリプラチン69.4%、カペシタビン63.4%）を両薬剤とも上回った。</p> <table border="1" style="width:100%; text-align:center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>オキサリプラチン</th> <th>カペシタビン</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>相対用量強度平均値 (95%CI)</td> <td>73.4% (68.4-78.4)</td> <td>67.2% (61.9-72.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>②治療完遂率（副次的評価項目） XELOX法の治療完遂率は、76.0%（76/100例）であった。 未完遂例（24例）の中止理由</p> <table border="1" style="width:100%; text-align:center;"> <thead> <tr> <th>有害事象/ 併発疾患</th> <th>死亡</th> <th>効果 不十分</th> <th>治療拒否/ 協力を得られず</th> <th>患者 来院せず</th> <th>医師判断</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10例</td> <td>1例</td> <td>5例</td> <td>5例</td> <td>1例</td> <td>2例</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align:center;">投与状況</p> <table border="1" style="width:100%; text-align:center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>オキサリプラチン</th> <th>カペシタビン</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与サイクル数中央値 (範囲)</td> <td>8.0サイクル (1-8)</td> <td>8.0サイクル (1-8)</td> </tr> <tr> <td>累積投与量中央値 (範囲)</td> <td>1,281mg (167-1,920)</td> <td>256,950mg (5,400-403,200)</td> </tr> </tbody> </table> | | | オキサリプラチン | カペシタビン | 相対用量強度平均値 (95%CI) | 73.4% (68.4-78.4) | 67.2% (61.9-72.5) | 有害事象/ 併発疾患 | 死亡 | 効果 不十分 | 治療拒否/ 協力を得られず | 患者 来院せず | 医師判断 | 10例 | 1例 | 5例 | 5例 | 1例 | 2例 | | オキサリプラチン | カペシタビン | 投与サイクル数中央値 (範囲) | 8.0サイクル (1-8) | 8.0サイクル (1-8) | 累積投与量中央値 (範囲) | 1,281mg (167-1,920) | 256,950mg (5,400-403,200) |
| | オキサリプラチン | カペシタビン | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 相対用量強度平均値 (95%CI) | 73.4% (68.4-78.4) | 67.2% (61.9-72.5) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 有害事象/ 併発疾患 | 死亡 | 効果 不十分 | 治療拒否/ 協力を得られず | 患者 来院せず | 医師判断 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10例 | 1例 | 5例 | 5例 | 1例 | 2例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | オキサリプラチン | カペシタビン | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与サイクル数中央値 (範囲) | 8.0サイクル (1-8) | 8.0サイクル (1-8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 累積投与量中央値 (範囲) | 1,281mg (167-1,920) | 256,950mg (5,400-403,200) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|--|---|
| | <p>③安全性の要約</p> <p>発現率10%以上の因果関係が否定できない有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー (94.0%)、悪心 (87.0%)、好中球数減少 (76.0%)、食欲減退 (66.0%)、下痢 (64.0%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (48.0%)、注入部位疼痛 (44.0%)、血小板数減少、疲労 (各43.0%)、嘔吐 (40.0%)、白血球数減少 (31.0%)、倦怠感、味覚異常 (各28.0%)、口内炎 (26.0%)、肝機能異常 (21.0%)、便秘 (19.0%)、体重減少 (14.0%)、色素沈着障害、末梢性浮腫 (各12.0%)、薬物過敏症 (11.0%) であった。</p> <p>また、本治療との因果関係が否定できない死亡例が1例に認められた (腸間膜動脈血栓症1例)。</p> <p>2)有効性</p> <p>1年DFS率 (副次的評価項目)</p> <p>XELOX法の1年DFS率は86% (95%CI : 77~91%) であった。</p> |
|--|---|

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

【進行・再発の結腸・直腸癌】

① 化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌に対する FOLFFOX4 法の第Ⅲ相比較臨床試験 (海外、N9741 試験)¹¹⁾²²⁾

| | |
|---------|--|
| 試験デザイン | 無作為化、非盲検3群 |
| 対象 | 化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者795例 |
| 投与方法 | FOLFFOX4群267例、IROX 群264例、IFL 群264例、計795例が無作為化割付された。 FOLFFOX4法：オキサリプラチン85mg/m ² を第1日目に2時間点滴静注し、ホリナート200mg/m ² を2時間点滴静注後に5-FU 400mg/m ² を急速静注及び5-FU 600mg/m ² を22時間持続静注をそれぞれ第1、2日目に投与する。2週毎投与を1サイクルとする。 IROX法 ^{注)} ：オキサリプラチン 85mg/m ² を2時間点滴静注後、イリノテカン200mg/m ² を点滴静注する。3週毎に投与し、これを1サイクルとする。 IFL法：イリノテカン125mg/m ² を90分点滴静注及びホリナート 20mg/m ² を急速静注又は点滴静注後、5-FU 500mg/m ² を急速静注する。毎週投与し、4週投与後2週休薬の6週間を1サイクルとする。 注) 本剤の承認された用法及び用量とは異なる |
| 主要評価項目 | TTP |
| 副次的評価項目 | 奏効率、OS、安全性、治療中止までの期間 |
| 結果 | 1) 有効性 ①TTP TTPの中央値はFOLFFOX4群で8.7か月、IROX群で6.5か月、IFL群で6.9か月であった。IFL群に対するFOLFFOX4群のTTPのハザード比(95%信頼区間)は0.74(0.61-0.89)で優越性が検証されたが(Log-rank検定、p=0.0014)、IFL群に対するIROX群のTTPのハザード比は1.02(0.85-1.23)で優越性は検証されなかった(Log-rank検定、p>0.50)。 ②奏効率 奏効率はFOLFFOX4群で45.2%(95/210例)、IROX群で34.4%(74/215例)、IFL群で32.5%(69/212例)であった(WHO criteriaによる判定)。 ③OS MSTはFOLFFOX4群で19.5か月、IROX群で17.4か月、IFL群で15.0か月であった。 2) 安全性 FOLFFOX4群において、安全性評価症例259例に認められた主な有害事象は、白血球減少221例(85%)、末梢神経症状213例(82%)、好中球減少210例(81%)、悪心184例(71%)、血小板減少183例(71%)、疲労182例(70%)、下痢145例(56%)、嘔吐106例(41%)であった。 |

② 化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌に対するFOLFOX4法の第Ⅲ相比較臨床試験
(海外、EFC2962試験)²³⁾

| 試験デザイン | 無作為化、非盲検2群 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------|---|--------|---------------------|--------|--|--|--------|--------|--------|--------|-------|------|------|------|------|-------|------|------|-----|-----|----|------|------|-----|-----|----|------|------|-----|----|----|------|------|-----|-----|----|------|------|-----|-----|-----|------|------|-----|-----|--------|------|------|------|----|
| 対象 | 化学療法未治療の切除不能な進行・再発結腸・直腸癌患者420例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与方法 | FOLFOX4 群 210 例、LV5FU2 群 210 例、計 420 例が無作為化割付された。 FOLFOX4 法：オキサリプラチン 85mg/m ² を第 1 日目に 2 時間点滴静注し、ホリナート 200mg/m ² を 2 時間点滴静注後に 5-FU 400mg/m ² を急速静注及び 5-FU 600mg/m ² を 22 時間持続静注をそれぞれ第 1、2 日目に投与する。2 週毎投与を 1 サイクルとする。 LV5FU2 法：ホリナートとして 1 回 200mg/m ² を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。ホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m ² を急速静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 600mg/m ² を 22 時間かけて持続静脈内注射する。これを 2 日間連続して行い、2 週間毎に繰り返す。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | PFS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次的評価項目 | 奏効率、OS、忍容性、QOL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>1) 有効性</p> <p>①PFS PFS の中央値は FOLFOX4 群で 8.2 か月、LV5FU2 群で 6.0 か月であり、群間に有意差が認められた (Log-rank 検定、p=0.0003)。</p> <p>②奏効率 奏効率は FOLFOX4 群で 50.0% (105/210 例)、LV5FU2 群で 21.9% (46/210 例) であった (WHO criteria による判定)。</p> <p>③OS MST は FOLFOX4 群で 16.2 か月、LV5FU2 群で 14.7 か月であった。</p> <p>2) 安全性 FOLFOX4 群における主な副作用を次表に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">副作用名</th> <th colspan="4">FOLFOX4 (n=209) (%)</th> </tr> <tr> <th>Grade1</th> <th>Grade2</th> <th>Grade3</th> <th>Grade4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>好中球減少</td> <td>14.3</td> <td>14.3</td> <td>29.7</td> <td>12.0</td> </tr> <tr> <td>血小板減少</td> <td>62.2</td> <td>11.5</td> <td>2.0</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>貧血</td> <td>59.8</td> <td>23.5</td> <td>3.3</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>44.0</td> <td>22.5</td> <td>5.7</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>24.0</td> <td>24.4</td> <td>4.3</td> <td>1.5</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>30.6</td> <td>16.3</td> <td>8.6</td> <td>3.3</td> </tr> <tr> <td>口内炎</td> <td>24.9</td> <td>12.9</td> <td>5.3</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>末梢神経症状</td> <td>20.6</td> <td>29.2</td> <td>18.2</td> <td>NA</td> </tr> </tbody> </table> <p>NA : not applicable Grade : NCI-CTC version 1</p> | 副作用名 | FOLFOX4 (n=209) (%) | | | | Grade1 | Grade2 | Grade3 | Grade4 | 好中球減少 | 14.3 | 14.3 | 29.7 | 12.0 | 血小板減少 | 62.2 | 11.5 | 2.0 | 0.5 | 貧血 | 59.8 | 23.5 | 3.3 | 0.0 | 悪心 | 44.0 | 22.5 | 5.7 | NA | 嘔吐 | 24.0 | 24.4 | 4.3 | 1.5 | 下痢 | 30.6 | 16.3 | 8.6 | 3.3 | 口内炎 | 24.9 | 12.9 | 5.3 | 0.5 | 末梢神経症状 | 20.6 | 29.2 | 18.2 | NA |
| 副作用名 | FOLFOX4 (n=209) (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Grade1 | Grade2 | Grade3 | Grade4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 好中球減少 | 14.3 | 14.3 | 29.7 | 12.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血小板減少 | 62.2 | 11.5 | 2.0 | 0.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 貧血 | 59.8 | 23.5 | 3.3 | 0.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 悪心 | 44.0 | 22.5 | 5.7 | NA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 嘔吐 | 24.0 | 24.4 | 4.3 | 1.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 下痢 | 30.6 | 16.3 | 8.6 | 3.3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 口内炎 | 24.9 | 12.9 | 5.3 | 0.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 末梢神経症状 | 20.6 | 29.2 | 18.2 | NA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

③ 化学療法既治療の進行・再発結腸・直腸癌に対するFOLF0X4法の第Ⅲ相比較臨床試験
(海外、EFC4584試験)²⁴⁾

| 試験デザイン | 無作為化、非盲検3群 | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|---|---------------|-----------------|----------------------------|---------|----------------------------|-----------------|------------------|---------------|-----------------|----------|-----------|------------|---------|-----------|
| 対象 | 化学療法既治療（IFL法施行後）の進行・再発結腸・直腸癌患者463例 | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な登録基準 | IFL法による一次治療又は術後補助化学療法後6か月以内に進行又は再発した患者 | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与方法 | <p>本試験に登録された463例のうち、4例は不適格例のため解析から除外され、FOLF0X4群152例、LV5FU2群151例、L-OHP単剤投与群156例、計459例が解析対象とされた。</p> <p>FOLF0X4法：オキサリプラチン85mg/m²を第1日目に2時間点滴静注し、ホリナート200mg/m²を2時間点滴静注後に5-FU 400mg/m²を急速静注及び5-FU 600mg/m²を22時間持続静注をそれぞれ第1、2日目に投与する。2週毎投与を1サイクルとする。</p> <p>LV5FU2法：ホリナートとして1回200mg/m²を2時間かけて点滴静脈内注射する。ホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m²を急速静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして600mg/m²を22時間かけて持続静脈内注射する。これを2日間連続して行い、2週間毎に繰り返す。</p> <p>L-OHP単剤投与方法^{注)}：オキサリプラチン85mg/m²を2時間点滴静注する。2週毎投与を1サイクルとする。</p> <p>注) 本剤の承認された用法及び用量とは異なる</p> | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | 奏効率 | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次的評価項目 | TTP、腫瘍関連症状の改善、安全性 | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>1) 有効性</p> <p>① 奏効率 奏効率はFOLF0X4群で9.9%（15/152例）であった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FOLF0X4</th> <th>LV5FU2</th> <th>L-OHP単独</th> <th>p値 (FOLF0X4 vs. LV5FU2)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>奏効率 (奏効例/全例)</td> <td>9.9% (15/152)</td> <td>0% (0/151)</td> <td>1.3% (2/156)</td> <td rowspan="2"><0.0001*</td> </tr> <tr> <td>(95%信頼区間)</td> <td>(5.6~15.8)</td> <td>(0~2.5)</td> <td>(0.1~4.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>RECISTによる判定 * : Fisher直接確率検定</p> <p>② TTP TTPの中央値はFOLF0X4群で4.6か月、LV5FU2群で2.7か月、L-OHP単独群で1.6か月であった。</p> <p>2) 安全性 FOLF0X4群において、安全性評価症例150例に認められた主な有害事象は、ヘモグロビン減少（貧血）121例（81%）、白血球減少114例（76%）、末梢神経症状111例（74%）、好中球減少110例（73%）、疲労102例（68%）、下痢100例（67%）、悪心97例（65%）、血小板減少96例（64%）、AST上昇71例（47%）、嘔吐60例（40%）であった。</p> | | FOLF0X4 | LV5FU2 | L-OHP単独 | p値 (FOLF0X4 vs. LV5FU2) | 奏効率 (奏効例/全例) | 9.9% (15/152) | 0% (0/151) | 1.3% (2/156) | <0.0001* | (95%信頼区間) | (5.6~15.8) | (0~2.5) | (0.1~4.6) |
| | FOLF0X4 | LV5FU2 | L-OHP単独 | p値 (FOLF0X4 vs. LV5FU2) | | | | | | | | | | | |
| 奏効率 (奏効例/全例) | 9.9% (15/152) | 0% (0/151) | 1.3% (2/156) | <0.0001* | | | | | | | | | | | |
| (95%信頼区間) | (5.6~15.8) | (0~2.5) | (0.1~4.6) | | | | | | | | | | | | |

④ 化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌に対するXELOX法の第Ⅲ相臨床試験
(海外、N016966試験)²⁵⁾

| 試験デザイン | 無作為化、二重盲検4群 | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|---|-------------------|---------|-------------------|---------------------|------|------------------|-------------------|------|---------------------------|------|------------------|-----------------------|------|
| 対象 | 化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌患者 2,035例 | | | | | | | | | | | | | |
| 投与方法 | <p>XELOX法のFOLFOX4法に対するPFSの非劣性を検証する無作為化非盲検比較試験として開始され、各317例が登録された。その後、XELOX+P群、XELOX+ベバシズマブ (BV) 群、FOLFOX4+P群、FOLFOX4+BV群の4群比較二重盲検試験に変更され、それぞれ350例、350例、351例、349例が登録された (P: プラセボ)。</p> <p>合計2,035例が無作為化割付されたが、この内1例は二度無作為化割付された (FOLFOX4+BVでは投与されず、XELOX+Pで投与された)。</p> <p>XELOX法: オキサリプラチン130mg/m²を第1日目に点滴静注し、カペシタビン2,000mg/m²/日を経口投与 (1日2回、第1日目夕食後から15日目朝食後まで) することを3週毎に繰り返す。</p> <p>XELOX+BV法: ベバシズマブ7.5mg/kgを30~90分かけて第1日目に点滴静注後、オキサリプラチン130mg/m²を第1日目に点滴静注し、カペシタビン2,000mg/m²/日を (1日2回、第1日目夕食後から15日目朝食後まで) することを3週毎に繰り返す。</p> <p>FOLFOX4法: オキサリプラチン85mg/m²を第1日目に2時間点滴静注し、ホリナート200mg/m²を2時間点滴静注後に5-FU 400mg/m²を急速静注及び5-FU 600mg/m²を22時間持続静注をそれぞれ第1、2日目に投与する。2週毎投与を1サイクルとする。</p> <p>FOLFOX4+BV法: ベバシズマブ 5mg/kgを第1日目に30~90分間点滴静注し、その後オキサリプラチン85mg/m²を第1日目に2時間点滴静注し、ホリナート200mg/m²を2時間点滴静注後に5-FU 400mg/m²を急速静注及び5-FU 600mg/m²を22時間持続静注をそれぞれ第1、2日目に投与する。2週毎投与を1サイクルとする。</p> | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | PFS | | | | | | | | | | | | | |
| 副次的評価項目 | OS、奏効率、奏効期間、治療成功期間、安全性等 | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>1) 有効性</p> <p>XELOX 法の FOLFOX4 法に対する非劣性</p> <p>①PFS</p> <p>総FOLFOX4群 (FOLFOX4/FOLFOX4+P/FOLFOX4+BV) に対する総XELOX群 (XELOX/XELOX+P/XELOX+BV) のPFS (主治医評価) のハザード比は1.05、97.5%信頼区間の上限は1.18であり、あらかじめ設定した非劣性マージン1.23を下回ったことから、FOLFOX4群に対してXELOX群は非劣性であることが示された。</p> <p style="text-align: center;">FOLFOX4法に対するXELOX法の非劣性解析結果</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>比較群</th> <th>PFS中央値*</th> <th>ハザード比 (97.5%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>総FOLFOX4投与群 (n=937)</td> <td>259日</td> <td rowspan="2">1.05 (0.94-1.18)</td> </tr> <tr> <td>総XELOX投与群 (n=967)</td> <td>241日</td> </tr> <tr> <td>FOLFOX4/FOLFOX4+P (n=620)</td> <td>241日</td> <td rowspan="2">1.06 (0.92-1.22)</td> </tr> <tr> <td>XELOX/XELOX+P (n=630)</td> <td>220日</td> </tr> </tbody> </table> <p>*: データカットオフ日 2006年1月31日</p> | 比較群 | PFS中央値* | ハザード比 (97.5%信頼区間) | 総FOLFOX4投与群 (n=937) | 259日 | 1.05 (0.94-1.18) | 総XELOX投与群 (n=967) | 241日 | FOLFOX4/FOLFOX4+P (n=620) | 241日 | 1.06 (0.92-1.22) | XELOX/XELOX+P (n=630) | 220日 |
| 比較群 | PFS中央値* | ハザード比 (97.5%信頼区間) | | | | | | | | | | | | |
| 総FOLFOX4投与群 (n=937) | 259日 | 1.05 (0.94-1.18) | | | | | | | | | | | | |
| 総XELOX投与群 (n=967) | 241日 | | | | | | | | | | | | | |
| FOLFOX4/FOLFOX4+P (n=620) | 241日 | 1.06 (0.92-1.22) | | | | | | | | | | | | |
| XELOX/XELOX+P (n=630) | 220日 | | | | | | | | | | | | | |

②OS

| 比較群 | MST* |
|---------------------------|------|
| 総FOLFOX4投与群 (n=939) | 594日 |
| 総XELOX投与群 (n=967) | 600日 |
| FOLFOX4/FOLFOX4+P (n=622) | 565日 |
| XELOX/XELOX+P (n=630) | 572日 |

*：データカットオフ日 2007年1月31日

③奏効率

| 比較群 | 奏効率 |
|---------------------------|-------|
| 総FOLFOX4投与群 (n=937) | 49.4% |
| 総XELOX投与群 (n=967) | 46.4% |
| FOLFOX4/FOLFOX4+P (n=620) | 49.0% |
| XELOX/XELOX+P (n=630) | 47.0% |

RECISTによる判定

2) 安全性

主な有害事象を次表に示す。

主な有害事象 (全Grade)

| | XELOX/XELOX+P (n=655) | FOLFOX4/ FOLFOX4+P (n=649) | XELOX+BV (n=353) | FOLFOX4+BV (n=341) |
|------------|--------------------------|----------------------------------|---------------------|-----------------------|
| 下痢 | 429 (65.5%) | 393 (60.6%) | 224 (63.5%) | 218 (63.9%) |
| 悪心・嘔吐 | 464 (70.8%) | 452 (69.6%) | 252 (71.4%) | 235 (68.9%) |
| 口内炎 | 140 (21.4%) | 242 (37.3%) | 102 (28.9%) | 142 (41.6%) |
| 好中球/顆粒球減少症 | 180 (27.5%) | 380 (58.6%) | 70 (19.8%) | 188 (55.1%) |
| 神経毒性 | 534 (81.5%) | 516 (79.5%) | 296 (83.9%) | 280 (82.1%) |

Grade：CTCAE version 3.0

データカットオフ日：2006年1月31日

主な有害事象 (Grade3以上)

| | XELOX/XELOX+P (n=655) | FOLFOX4/ FOLFOX4+P (n=649) | XELOX+BV (n=353) | FOLFOX4+BV (n=341) |
|------------|--------------------------|----------------------------------|---------------------|-----------------------|
| 下痢 | 132 (20.2%) | 73 (11.2%) | 77 (21.8%) | 44 (12.9%) |
| 悪心・嘔吐 | 51 (7.8%) | 46 (7.1%) | 38 (10.8%) | 25 (7.3%) |
| 好中球/顆粒球減少症 | 46 (7.0%) | 284 (43.8%) | 25 (7.1%) | 137 (40.2%) |
| 手足症候群 | 40 (6.1%) | 8 (1.2%) | 42 (11.9%) | 7 (2.1%) |
| 神経毒性 | 114 (17.4%) | 107 (16.5%) | 64 (18.1%) | 61 (17.9%) |
| 静脈血栓塞栓症 | 25 (3.8%) | 41 (6.3%) | 22 (6.2%) | 32 (9.4%) |

Grade：CTCAE version 3.0

データカットオフ日：2006年1月31日

⑤ イリノテカン併用療法の治療歴のある転移性結腸・直腸癌二次治療例に対するXELOX法の第Ⅲ相比較臨床試験（海外、N016967試験）²⁶⁾

| 試験デザイン | 無作為化、非盲検2群 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|--|-----------------|-------------------|-----------------|----------|------|------|--------------------|---------------------|--|----|-------------------|-----------------|------|------|------|----|-------------------|-----------------|-----|-------|-------|
| 対象 | 5-FU/LVとイリノテカン併用療法の治療歴のある転移性再発結腸・直腸癌患者627例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な登録基準 | 5-FU/LVとイリノテカンを含む一次治療後6か月以内に進行し、過去にオキサリプラチンを受けていない症例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与方法 | <p>合計627例が無作為化割付され、FOLFOX4法を3サイクル、あるいはXELOX法を2サイクルの投与を受けなかった被験者を除いた有効性解析対象集団は、FOLFOX4群が252例、XELOX群が251例であった。</p> <p>XELOX法：オキサリプラチン130mg/m²を第1日目に点滴静注し、カペシタビン2,000mg/m²/日を経口投与（1日2回、第1日目夕食後から15日目朝食後まで）することを3週毎に繰り返す。</p> <p>FOLFOX4法：オキサリプラチン85mg/m²を第1日目に2時間点滴静注し、ホリナート200mg/m²を2時間点滴静注後に5-FU 400mg/m²を急速静注及び5-FU 600mg/m²を22時間持続静注をそれぞれ第1、2日目に投与する。2週毎投与を1サイクルとする。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | PFS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次的評価項目 | OS、奏効率、奏効期間、治療成功期間、安全性等 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>1) 有効性</p> <p>FOLFOX4 法に対する XELOX 法の非劣性に関する成績</p> <p>①PFS</p> <p>PFS の非劣性解析では、ハザード比の95%信頼区間の上限は1.24であり、あらかじめ設定した非劣性マージンである1.30を下回ったため、XELOX法はFOLFOX4法に対して非劣性であることが示された（ハザード比：1.03、95%CI：0.87～1.24）。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <caption>PFSの非劣性</caption> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>FOLFOX4 群 (n=252)</th> <th>XELOX 群 (n=251)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PFS 中央値*</td> <td>168日</td> <td>154日</td> </tr> <tr> <td>ハザード比 (95%信頼区間)</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">1.03 (0.87～1.24)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*：データカットオフ日 2006年8月31日</p> <p>②OS</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>FOLFOX4 群 (n=252)</th> <th>XELOX 群 (n=252)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MST*</td> <td>402日</td> <td>393日</td> </tr> </tbody> </table> <p>*：データカットオフ日 2007年2月28日</p> <p>③奏効率</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>FOLFOX4 群 (n=252)</th> <th>XELOX 群 (n=251)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>奏効率</td> <td>20.2%</td> <td>23.1%</td> </tr> </tbody> </table> <p>RECISTによる判定</p> | 項目 | FOLFOX4 群 (n=252) | XELOX 群 (n=251) | PFS 中央値* | 168日 | 154日 | ハザード比 (95%信頼区間) | 1.03 (0.87～1.24) | | 項目 | FOLFOX4 群 (n=252) | XELOX 群 (n=252) | MST* | 402日 | 393日 | 項目 | FOLFOX4 群 (n=252) | XELOX 群 (n=251) | 奏効率 | 20.2% | 23.1% |
| 項目 | FOLFOX4 群 (n=252) | XELOX 群 (n=251) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PFS 中央値* | 168日 | 154日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ハザード比 (95%信頼区間) | 1.03 (0.87～1.24) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 項目 | FOLFOX4 群 (n=252) | XELOX 群 (n=252) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MST* | 402日 | 393日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 項目 | FOLFOX4 群 (n=252) | XELOX 群 (n=251) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 奏効率 | 20.2% | 23.1% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

2) 安全性

主な有害事象を次表に示す。

主な有害事象

| 有害事象名 | | FOLFOX4 | | XELOX | |
|------------|-----------|---------|--------|-------|--------|
| | | n=308 | (%) | n=311 | (%) |
| 下痢 | Grade 1-4 | 150 | (48.7) | 177 | (56.9) |
| | Grade 3-4 | 15 | (4.9) | 62 | (19.9) |
| 悪心・嘔吐 | Grade 1-4 | 191 | (62.0) | 205 | (65.9) |
| | Grade 3-4 | 15 | (4.9) | 17 | (5.5) |
| 好中球/顆粒球減少症 | Grade 1-4 | 149 | (48.4) | 56 | (18.0) |
| | Grade 3-4 | 108 | (35.1) | 14 | (4.5) |
| 神経毒性 | Grade 1-4 | 225 | (73.1) | 222 | (71.4) |
| | Grade 3-4 | 26 | (8.4) | 27 | (8.7) |

Grade : CTCAE version 3.0

データカットオフ日 : 2006年8月31日

【結腸癌における術後補助療法】

① 原発巣治癒切除後のStage II / III結腸癌に対するFOLFOX4法の第Ⅲ相比較臨床試験
(海外、MOSAIC試験)¹⁾²⁾²⁷⁾

| 試験デザイン | 無作為化、非盲検 2 群 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|---|-------------|---------------------|-------|--|--|---------|--------|--------------------|-----|----|-------|-------|------|-------|-----------|-------------|-------------|-------------|---------|--------|--------|--|--|-----------|-------|-------|---------------------|--|----------|-------|-------|---------------------|--|--|---------|--------|--------------------|-----|----|-------|-------|---------------------|-------|---------|--------|--------|--|--|-----------|-------|-------|---------------------|--|----------|-------|-------|---------------------|--|-------------------|-------|-------|---------------------|--|
| 対象 | 原発巣治癒切除後の Stage II 又は III の結腸癌患者 2, 246 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な登録基準 | 組織学的に確認された Stage II (T3-4、N0、M0) 又は Stage III (any T、N1-2、M0) の結腸癌 (腫瘍下端～肛門≥15cm) で原発巣治癒切除後の患者 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与方法 | <p>FOLFOX4 群 1, 123 例、LV5FU2 群 1, 123 例、計 2, 246 例が無作為化割付された。</p> <p>FOLFOX4 法及び LV5FU2 法は、2 週間を 1 サイクルとして 12 サイクル投与した。</p> <p>FOLFOX4法: オキサリプラチン85mg/m²を第1日目に2時間点滴静注し、ホリナート200mg/m²を2時間点滴静注後に5-FU 400mg/m²を急速静注及び5-FU 600mg/m²を22時間持続静注をそれぞれ第1、2日目に投与する。2週毎投与を1サイクルとする。</p> <p>LV5FU2法: ホリナートとして1回200mg/m²を2時間かけて点滴静脈内注射する。ホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m²を急速静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして600mg/m²を22時間かけて持続静脈内注射する。これを2日間連続して行い、2週間毎に繰り返す。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | DFS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次的評価項目 | OS、安全性 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>1) 有効性</p> <p>①3年DFS率</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FOLFOX4</th> <th>LV5FU2</th> <th>ハザード比 (95%信頼区間)</th> <th>p値*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全例</td> <td>78.2%</td> <td>72.9%</td> <td>0.77</td> <td rowspan="2">0.002</td> </tr> <tr> <td>(95%信頼区間)</td> <td>(75.6~80.7)</td> <td>(70.2~75.7)</td> <td>(0.65~0.91)</td> </tr> <tr> <td>追跡期間中央値</td> <td>37.9か月</td> <td>37.8か月</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stage III</td> <td>72.2%</td> <td>65.3%</td> <td>0.76 (0.62~0.92)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stage II</td> <td>87.0%</td> <td>84.3%</td> <td>0.80 (0.56~1.15)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">*: Log-rank検定</p> <p>②6年OS率</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FOLFOX4</th> <th>LV5FU2</th> <th>ハザード比 (95%信頼区間)</th> <th>p値*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全例</td> <td>78.5%</td> <td>76.0%</td> <td>0.84 (0.71~1.00)</td> <td>0.046</td> </tr> <tr> <td>追跡期間中央値</td> <td>81.9か月</td> <td>81.9か月</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stage III</td> <td>72.9%</td> <td>68.7%</td> <td>0.80 (0.65~0.97)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stage II</td> <td>86.9%</td> <td>86.8%</td> <td>1.00 (0.70~1.41)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stage II (再発高リスク)</td> <td>85.0%</td> <td>83.3%</td> <td>0.91 (0.61~1.36)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">*: Log-rank検定</p> | | | | | | FOLFOX4 | LV5FU2 | ハザード比 (95%信頼区間) | p値* | 全例 | 78.2% | 72.9% | 0.77 | 0.002 | (95%信頼区間) | (75.6~80.7) | (70.2~75.7) | (0.65~0.91) | 追跡期間中央値 | 37.9か月 | 37.8か月 | | | Stage III | 72.2% | 65.3% | 0.76 (0.62~0.92) | | Stage II | 87.0% | 84.3% | 0.80 (0.56~1.15) | | | FOLFOX4 | LV5FU2 | ハザード比 (95%信頼区間) | p値* | 全例 | 78.5% | 76.0% | 0.84 (0.71~1.00) | 0.046 | 追跡期間中央値 | 81.9か月 | 81.9か月 | | | Stage III | 72.9% | 68.7% | 0.80 (0.65~0.97) | | Stage II | 86.9% | 86.8% | 1.00 (0.70~1.41) | | Stage II (再発高リスク) | 85.0% | 83.3% | 0.91 (0.61~1.36) | |
| | FOLFOX4 | LV5FU2 | ハザード比 (95%信頼区間) | p値* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 全例 | 78.2% | 72.9% | 0.77 | 0.002 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (95%信頼区間) | (75.6~80.7) | (70.2~75.7) | (0.65~0.91) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 追跡期間中央値 | 37.9か月 | 37.8か月 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Stage III | 72.2% | 65.3% | 0.76 (0.62~0.92) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Stage II | 87.0% | 84.3% | 0.80 (0.56~1.15) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | FOLFOX4 | LV5FU2 | ハザード比 (95%信頼区間) | p値* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 全例 | 78.5% | 76.0% | 0.84 (0.71~1.00) | 0.046 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 追跡期間中央値 | 81.9か月 | 81.9か月 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Stage III | 72.9% | 68.7% | 0.80 (0.65~0.97) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Stage II | 86.9% | 86.8% | 1.00 (0.70~1.41) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Stage II (再発高リスク) | 85.0% | 83.3% | 0.91 (0.61~1.36) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

2) 安全性

主な有害事象を次表に示す。

| 有害事象名 | FOLFOX4 n=1,108 (%) | | LV5FU2 n=1,111 (%) | |
|---------------|---------------------|------------|--------------------|----------|
| | 全Grade | Grade3以上 | 全Grade | Grade3以上 |
| 末梢性感覚神経障害 | 1,019 (92.0) | 137 (12.4) | 173 (15.6) | 2 (0.2) |
| 顆粒球減少症 | 874 (78.9) | 455 (41.1) | 443 (39.9) | 52 (4.7) |
| 血小板減少症 | 858 (77.4) | 19 (1.7) | 211 (19.0) | 4 (0.4) |
| 貧血 | 838 (75.6) | 9 (0.8) | 743 (66.9) | 3 (0.3) |
| 悪心 | 817 (73.7) | 56 (5.1) | 679 (61.1) | 20 (1.8) |
| 肝酵素上昇 | 629 (56.8) | 21 (1.9) | 379 (34.1) | 11 (1.0) |
| 下痢 | 624 (56.3) | 120 (10.8) | 538 (48.4) | 74 (6.7) |
| 嘔吐 | 523 (47.2) | 65 (5.9) | 267 (24.0) | 15 (1.4) |
| 疲労 | 482 (43.5) | 40 (3.6) | 427 (38.4) | 14 (1.3) |
| アルカリホスファターゼ増加 | 467 (42.1) | 2 (0.2) | 222 (20.0) | 1 (0.1) |
| 口内炎 | 461 (41.6) | 30 (2.7) | 440 (39.6) | 24 (2.2) |

Grade: NCI-CTC version 1

② 原発巣治癒切除後のStageⅢ結腸癌に対するXELOX法の第Ⅲ相臨床試験
 (海外、N016968試験) ³⁾²⁸⁾

| 試験デザイン | 無作為化、非盲検 2 群 | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|--|-------------|-------|---------|-----|-----|-----|---------|-------------|-------------|-----------------|------------------|--|------|--------|--|
| 対象 | 原発巣治癒切除後の StageⅢ の結腸癌患者 1,886 例 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な登録基準 | 組織学的に確認された StageⅢ (T1-4/N1-2/M0) 結腸癌治癒切除後の患者 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与方法 | <p>合計 1,886 例が XELOX 群又は 5-FU/LV 群 (Mayo Clinic レジメン又は Roswell Park レジメン) に無作為化割付けされ、ITT 集団は XELOX 群が 944 例、5-FU/LV 群が 942 例 (Mayo Clinic 664 例、Roswell Park 278 例) であった。</p> <p>XELOX 群: オキサリプラチン 130mg/m² を第 1 日目に点滴静注し、カペシタビン 2,000mg/m²/日を経口投与 (1 日 2 回、第 1 日目夕食後から 15 日目朝食後まで) を 3 週毎に繰り返す、計 8 サイクル (24 週)。</p> <p>5-FU/LV 群: 5-FU/LV 法は、Mayo Clinic レジメン又は Roswell Park レジメンが選択された。</p> <p>Mayo Clinic レジメン: LV 20mg/m² 急速静脈内投与 (以下、急速静注) + 5-FU 425mg/m² 急速静注を day1~5 に投与し、4 週を 1 サイクルとして 6 サイクル (24 週)。</p> <p>Roswell Park レジメン: LV 500mg/m² 2 時間静脈内投与 + 5-FU 500mg/m² 急速静注を 1~6 週の day1 に投与し、8 週を 1 サイクルとして 4 サイクル (32 週)。</p> | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | DFS | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次的評価項目 | RFS、OS、安全性 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>1) 有効性</p> <p>① DFS</p> <p>5-FU/LV 法に対する XELOX 法の優越性が示され、3 年、4 年及び 5 年追跡時の DFS 率は、5-FU/LV 群 (67%、62%、60%) に比べ XELOX 群 (71%、68%、66%) で高いことが示された。</p> <p>追跡期間中央値: 55.0 か月</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>XELOX</th> <th>5-FU/LV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例数</td> <td>944</td> <td>942</td> </tr> <tr> <td>死亡又は再発数</td> <td>295 (31.3%)</td> <td>353 (37.5%)</td> </tr> <tr> <td>ハザード比 (95%信頼区間)</td> <td colspan="2">0.80 (0.69~0.93)</td> </tr> <tr> <td>p 値*</td> <td colspan="2">0.0045</td> </tr> </tbody> </table> <p>* : Log-rank 検定 (データカットオフ日: 2009 年 4 月 30 日)</p> | | XELOX | 5-FU/LV | 症例数 | 944 | 942 | 死亡又は再発数 | 295 (31.3%) | 353 (37.5%) | ハザード比 (95%信頼区間) | 0.80 (0.69~0.93) | | p 値* | 0.0045 | |
| | XELOX | 5-FU/LV | | | | | | | | | | | | | | |
| 症例数 | 944 | 942 | | | | | | | | | | | | | | |
| 死亡又は再発数 | 295 (31.3%) | 353 (37.5%) | | | | | | | | | | | | | | |
| ハザード比 (95%信頼区間) | 0.80 (0.69~0.93) | | | | | | | | | | | | | | | |
| p 値* | 0.0045 | | | | | | | | | | | | | | | |

②RFS

3年、4年及び5年RFS率は、XELOX群でそれぞれ72.1%、69.7%、67.8%、5-FU/LV群でそれぞれ67.5%、63.3%、60.9%であった。

追跡期間中央値：55.0か月

| | XELOX | 5-FU/LV |
|-----------------|------------------|-------------|
| 症例数 | 944 | 942 |
| 死亡又は再発数 | 278 (29.4%) | 340 (36.1%) |
| ハザード比 (95%信頼区間) | 0.78 (0.67~0.92) | |

(データカットオフ日：2009年4月30日)

③OS

5年OS率は、XELOX群で77.6%、5-FU/LV群で74.2%であった。

追跡期間中央値：57.0か月

| | XELOX | 5-FU/LV |
|-----------------|------------------|-------------|
| 症例数 | 944 | 942 |
| 死亡数 | 197 (20.9%) | 225 (23.9%) |
| ハザード比 (95%信頼区間) | 0.87 (0.72~1.05) | |

(データカットオフ日：2009年4月30日)

2) 安全性

主な有害事象を次表に示す。

| 有害事象名 | XELOX群 (938例) | | 5-FU/LV群 | | | |
|--------------|------------------|-----------|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------|
| | | | Mayo Clinicレジメン (657例) | | Roswell Parkレジメン (269例) | |
| | Grade1以上 | Grade3以上 | Grade1以上 | Grade3以上 | Grade1以上 | Grade3以上 |
| 有害事象発現例数 | 926 (99%) | 562 (60%) | 622 (95%) | 341 (52%) | 262 (97%) | 151 (56%) |
| 白血球減少 | 482 (51%) | 16 (2%) | 289 (44%) | 42 (6%) | 95 (35%) | 7 (3%) |
| 好中球減少 | 429 (46%) | 84 (9%) | 367 (56%) | 181 (28%) | 67 (25%) | 15 (6%) |
| ヘモグロビン減少(貧血) | 645 (69%) | 14 (1%) | 395 (60%) | 14 (2%) | 205 (76%) | 2 (0.7%) |
| 血小板減少 | 538 (57%) | 51 (5%) | 112 (17%) | 2 (0.3%) | 56 (21%) | 1 (0.4%) |
| 下痢 | 577 (62%) | 182 (19%) | 449 (68%) | 110 (17%) | 219 (81%) | 80 (30%) |
| 悪心 | 625 (67%) | 49 (5%) | 350 (53%) | 19 (3%) | 190 (71%) | 23 (9%) |
| 嘔吐 | 415 (44%) | 58 (6%) | 142 (22%) | 16 (2%) | 103 (38%) | 15 (6%) |
| 口内炎 | 195 (21%) | 6 (0.6%) | 419 (64%) | 82 (12%) | 57 (21%) | 0 (0%) |
| 腹痛 | 204 (22%) | 26 (3%) | 118 (18%) | 13 (2%) | 92 (34%) | 15 (6%) |
| AST(GOT)上昇 | 581 (62%) | 12 (1%) | 170 (26%) | 5 (0.8%) | 74 (28%) | 0 (0%) |
| ALT(GPT)上昇 | 411 (44%) | 11 (1%) | 206 (31%) | 7 (1%) | 93 (35%) | 3 (1%) |
| 末梢神経症状 | 649 (69%) | 82 (9%) | 28 (4%) | 0 (0%) | 32 (12%) | 0 (0%) |
| 手足症候群 | 278 (30%) | 51 (5%) | 56 (9%) | 3 (0.5%) | 42 (16%) | 3 (1%) |
| 疲労 | 332 (35%) | 34 (4%) | 148 (23%) | 11 (2%) | 170 (63%) | 11 (4%) |
| 血中ブドウ糖上昇 | 556 (59%) | 54 (6%) | 324 (49%) | 12 (2%) | 207 (77%) | 18 (7%) |

Grade : NCI-CTC version 3.0

(データカットオフ日 : 2009年4月30日)

【治癒切除不能な膵癌】

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌に対するFOLFIRINOX法の第Ⅱ/Ⅲ相臨床比較試験
(海外、ACCORD11試験)²⁹⁾³⁰⁾

| 試験デザイン | 無作為化、非盲検 2 群 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|--|--------------------|-------------------------|--------------------|-----|---------|--------|-----------------|------------------|--|----|-------------------------|--------------------|-----|---------|--------|-----------------|------------------|--|
| 対象 | 化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌の患者 342 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な登録基準 | 化学療法未治療で腺癌又は腺扁平上皮癌であることが病理学的に確認された膵癌患者 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与方法 | 合計 342 例が登録され、FOLFIRINOX 群 171 例、ゲムシタビン群 171 例に無作為化割付された。 FOLFIRINOX群： オキサリプラチン85mg/m ² を2時間かけて点滴静注後、LV 400mg/m ² を2時間かけて点滴静注。それと並行してイリノテカン180mg/m ² を90分かけて点滴静注後、5-FU 400mg/m ² を急速静脈内投与し、5-FU 2, 400mg/m ² を46時間かけて静脈内持続投与。これを2週毎に繰り返す。 ゲムシタビン群： ゲムシタビン1, 000mg/m ² を30分かけて点滴静注、週1回投与を7週連続し、8週目は休薬する。その後は、週1回投与を3週連続し4週目は休薬、これを1クールとして4週毎に繰り返す。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | 第Ⅱ相：抗腫瘍効果、第Ⅲ相：OS | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次評価項目 | 第Ⅱ相：安全性 第Ⅲ相：PFS、奏効率、安全性、Quality of life (QOL) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | 1) 有効性 (第Ⅲ相) 中間解析において、OS中央値 (MST) は、ゲムシタビン群6.9か月に対してFOLFIRINOX群10.5か月 (ハザード比:0.62, 95%CI:0.47~0.82, Log-rank検定 P<0.001) であった。 OS (中間解析) <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>FOLFIRINOX 群 (n=127)</th> <th>ゲムシタビン群 (n=128)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MST</td> <td>10.5 か月</td> <td>6.9 か月</td> </tr> <tr> <td>ハザード比 (95%信頼区間)</td> <td colspan="2">0.62 (0.47~0.82)</td> </tr> </tbody> </table> 最終解析 (データカットオフ日: 2010年4月16日) においても、MSTは、ゲムシタビン群6.8か月に対してFOLFIRINOX群11.1か月 (ハザード比:0.57, 95%CI:0.45~0.73, Log-rank検定 P<0.001) と有意な延長が示された。PFSの中央値は、ゲムシタビン群3.3か月に対してFOLFIRINOX群6.4か月 (ハザード比:0.47, 95%CI:0.37~0.59) であった。 OS (最終解析) <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>FOLFIRINOX 群 (n=171)</th> <th>ゲムシタビン群 (n=171)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MST</td> <td>11.1 か月</td> <td>6.8 か月</td> </tr> <tr> <td>ハザード比 (95%信頼区間)</td> <td colspan="2">0.57 (0.45~0.73)</td> </tr> </tbody> </table> (データカットオフ日: 2010年4月16日) | 項目 | FOLFIRINOX 群 (n=127) | ゲムシタビン群 (n=128) | MST | 10.5 か月 | 6.9 か月 | ハザード比 (95%信頼区間) | 0.62 (0.47~0.82) | | 項目 | FOLFIRINOX 群 (n=171) | ゲムシタビン群 (n=171) | MST | 11.1 か月 | 6.8 か月 | ハザード比 (95%信頼区間) | 0.57 (0.45~0.73) | |
| 項目 | FOLFIRINOX 群 (n=127) | ゲムシタビン群 (n=128) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MST | 10.5 か月 | 6.9 か月 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ハザード比 (95%信頼区間) | 0.62 (0.47~0.82) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 項目 | FOLFIRINOX 群 (n=171) | ゲムシタビン群 (n=171) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MST | 11.1 か月 | 6.8 か月 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ハザード比 (95%信頼区間) | 0.57 (0.45~0.73) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| PFS | | |
|-----------------|-------------------------|--------------------|
| 項目 | FOLFIRINOX 群 (n=171) | ゲムシタビン群 (n=171) |
| PFS 中央値 | 6.4 か月 | 3.3 か月 |
| ハザード比 (95%信頼区間) | 0.47 (0.37~0.59) | |

(データカットオフ日：2010年4月16日) 奏効率は、FOLFIRINOX群で31.6% (95%CI:24.7~39.1)、ゲムシタビン群で9.4% (95%CI:5.4~14.7) であった。

| 抗腫瘍効果 | | |
|------------------|--------------------------|------------------------|
| | FOLFIRINOX 群 | ゲムシタビン群 |
| | n=171 (%) | n=171 (%) |
| CR | 1 (0.6) | 0 (0.0) |
| PR | 53 (31.0) | 16 (9.4) |
| SD | 66 (38.6) | 71 (41.5) |
| PD | 26 (15.2) | 59 (34.5) |
| NE | 25 (14.6) | 25 (14.6) |
| 奏効率 (95%信頼区間) | 54 (31.6) (24.7~39.1) | 16 (9.4) (5.4~14.7) |

RECIST ver. 1.0

(データカットオフ日：2010年4月16日)

2) 安全性 (第Ⅲ相)

本治療との因果関係を否定できない死亡例が FOLFIRINOX 群で 1 例、ゲムシタビン群で 1 例に認められた。主な有害事象を次表に示す。

主な有害事象 (全 Grade)

| | FOLFIRINOX群 (%) | ゲムシタビン群 (%) |
|------------------|-----------------|----------------|
| 全有害事象 | 166/166 (100) | 169/169 (100) |
| 血液及びリンパ系障害 | | |
| 貧血 | 150/166 (90.4) | 161/168 (95.8) |
| 胃腸障害 | | |
| 悪心 | 132/166 (79.5) | 116/169 (68.6) |
| 下痢 | 121/165 (73.3) | 66/169 (39.1) |
| 嘔吐 | 102/166 (61.4) | 82/169 (48.5) |
| 便秘 | 75/166 (45.2) | 99/169 (58.6) |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | |
| 疲労 | 144/165 (87.3) | 145/169 (85.8) |
| 臨床検査 | | |
| 血中ALP増加 | 137/165 (83.0) | 129/167 (77.2) |
| 好中球数減少 | 131/164 (79.9) | 102/167 (61.1) |
| 血小板数減少 | 124/165 (75.2) | 108/168 (64.3) |
| ALT増加 | 107/165 (64.8) | 148/168 (88.1) |
| AST増加 | 106/164 (64.6) | 133/168 (79.2) |
| γ-GTP増加 | 139/166 (83.7) | 145/169 (85.8) |
| 代謝及び栄養障害 | | |
| 体重変動 | 90/166 (54.2) | 65/169 (38.5) |
| 食欲減退 | 81/166 (48.8) | 70/169 (41.4) |
| 神経系障害 | | |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 117/166 (70.5) | 5/169 (3.0) |

Grade : CTCAE version 3.0

主な有害事象 (Grade3以上)

| | FOLFIRINOX群 (%) | ゲムシタビン群 (%) |
|------------------|-----------------|----------------|
| 全有害事象 | 153/166 (92.2) | 141/169 (83.4) |
| 血液及びリンパ系障害 | | |
| 貧血 | 13/166 (7.8) | 10/168 (6.0) |
| 胃腸障害 | | |
| 悪心 | 20/166 (12.0) | 10/169 (5.9) |
| 下痢 | 21/165 (12.7) | 3/169 (1.8) |
| 嘔吐 | 24/166 (14.5) | 14/169 (8.3) |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | |
| 疲労 | 39/165 (23.6) | 30/169 (17.8) |
| 臨床検査 | | |
| 血中ALP増加 | 30/165 (18.2) | 24/167 (14.4) |
| 好中球数減少 | 75/164 (45.7) | 35/167 (21.0) |
| 血小板数減少 | 15/165 (9.1) | 6/168 (3.6) |
| ALT増加 | 12/165 (7.3) | 35/168 (20.8) |
| AST増加 | 10/164 (6.1) | 18/168 (10.7) |
| 血中ビリルビン増加 | 13/165 (7.9) | 21/168 (12.5) |
| γ-GTP増加 | 73/166 (44.0) | 86/169 (50.9) |
| 神経系障害 | | |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 15/166 (9.0) | 0 |
| 血管障害 | | |
| 静脈炎 | 11/166 (6.6) | 7/169 (4.1) |

Grade : CTCAE version 3.0

3) QOL

治療開始6か月時点で、FOLFIRINOX群では31%の患者で、ゲムシタビン群では66%の患者でQOLスコアの減少（10ポイント以上）が見られた（ハザード比:0.47, 95%CI:0.30~0.70）。

【治癒切除不能な進行・再発の胃癌】

- ① 化学療法歴及び放射線療法歴のない進行・再発の食道癌、食道胃接合部癌又は胃癌患者を対象とした第Ⅲ相試験（海外、REAL-2 試験）³¹⁾

| 試験デザイン | 無作為化、2×2デザイン | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|--|-----------------|-------|--|-------|--------------|-----------|--------|-----------------|---------|--------|--|------------|----|----|------|------------------|------|-------|------|------------------|------|-------|------|------------------|------|-------|------|------------------|------|-------|
| 対象 | 化学療法歴及び放射線療法歴のない進行・再発の食道癌、食道胃接合部癌又は胃癌患者 1,002例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 目的 | 対象患者を下記4群に無作為化割付し、シスプラチン併用投与群（シスプラチン群：ECF群+ECX群）に対するオキサリプラチン併用投与群（オキサリプラチン群：EOF群+EOX群）の非劣性を検討した。 ECF群：エピルビシン、シスプラチン及びフルオロウラシルとの併用投与 ECX群：エピルビシン、シスプラチン及びカペシタビンとの併用投与 EOF群：エピルビシン、オキサリプラチン及びフルオロウラシルとの併用投与 EOX群：エピルビシン、オキサリプラチン及びカペシタビンとの併用投与 また、各群の有効性及び安全性を検討した。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・年齢18歳以上の症例 ・進行・再発の食道癌、食道胃接合部癌又は胃癌であることが組織学的に確認されている症例 ・ECOG PSが0～2である症例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与方法 | 全治療群において3週を1サイクルとし、投与期間は最大8サイクルとした。各サイクルの第1日目に、エピルビシン50mg/m ² を点滴静注（全治療群）、シスプラチン60mg/m ² を点滴静注（ECF群、ECX群）、オキサリプラチン130mg/m ² を2時間かけて点滴静注（EOF群、EOX群）した。また、フルオロウラシル200mg/m ² を連日静注（ECF群、EOF群）、カペシタビン625mg/m ² を1日2回連日経口投与（ECX群、EOX群）した。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | OS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次的評価項目 | 無増悪生存期間（PFS）、奏効率、安全性、Quality of life（QOL） | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 症例数 | 登録例数：1,002例（ECF群263例、ECX群250例、EOF群245例、EOX群244例） 安全性解析対象例数：920例（ECF群234例、ECX群234例、EOF群225例、EOX群227例） | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>1) 有効性</p> <p>シスプラチン群に対するオキサリプラチン群のOS中央値のハザード比の95%CIの上限値が、あらかじめ設定した非劣性マージン1.23を下回ったため、シスプラチン群に対するオキサリプラチン群の非劣性が示された（ハザード比：0.92、95%CI 0.80～1.10）。</p> <p style="text-align: center;">OSの非劣性</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>OS中央値</th> <th>ハザード比（95%CI）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>オキサリプラチン群</td> <td>10.4か月</td> <td rowspan="2">0.92（0.80～1.10）</td> </tr> <tr> <td>シスプラチン群</td> <td>10.0か月</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">抗腫瘍効果</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>奏効率（95%CI）</th> <th>CR</th> <th>PR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ECF群</td> <td>40.7%（34.5～46.8）</td> <td>4.1%</td> <td>36.6%</td> </tr> <tr> <td>ECX群</td> <td>46.4%（40.0～52.8）</td> <td>4.2%</td> <td>42.2%</td> </tr> <tr> <td>EOF群</td> <td>42.4%（36.1～48.8）</td> <td>2.6%</td> <td>39.8%</td> </tr> <tr> <td>EOX群</td> <td>47.9%（41.5～54.3）</td> <td>3.9%</td> <td>44.0%</td> </tr> </tbody> </table> | | | | OS中央値 | ハザード比（95%CI） | オキサリプラチン群 | 10.4か月 | 0.92（0.80～1.10） | シスプラチン群 | 10.0か月 | | 奏効率（95%CI） | CR | PR | ECF群 | 40.7%（34.5～46.8） | 4.1% | 36.6% | ECX群 | 46.4%（40.0～52.8） | 4.2% | 42.2% | EOF群 | 42.4%（36.1～48.8） | 2.6% | 39.8% | EOX群 | 47.9%（41.5～54.3） | 3.9% | 44.0% |
| | OS中央値 | ハザード比（95%CI） | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| オキサリプラチン群 | 10.4か月 | 0.92（0.80～1.10） | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| シスプラチン群 | 10.0か月 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 奏効率（95%CI） | CR | PR | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ECF群 | 40.7%（34.5～46.8） | 4.1% | 36.6% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ECX群 | 46.4%（40.0～52.8） | 4.2% | 42.2% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EOF群 | 42.4%（36.1～48.8） | 2.6% | 39.8% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EOX群 | 47.9%（41.5～54.3） | 3.9% | 44.0% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

2) 安全性

主な有害事象を次表に示す。

治験薬と関連のある主な有害事象

| 有害事象名 | ECF群 (n=234) | | ECX群 (n=234) | | EOF群 (n=225) | | EOX群 (n=227) | |
|-----------|--------------|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------|
| | 全Grade (%) | Grade 3-4 (%) | 全Grade (%) | Grade 3-4 (%) | 全Grade (%) | Grade 3-4 (%) | 全Grade (%) | Grade 3-4 (%) |
| 貧血 | 78.4 | 13.1 | 79.5 | 10.5 | 65.8 | 6.5 | 64.2 | 8.6 |
| 血小板減少症 | 14.5 | 4.7 | 17.0 | 4.8 | 13.4 | 4.3 | 21.1 | 5.2 |
| 好中球減少症 | 73.6 | 41.7 | 85.6 | 51.1 | 68.4 | 29.9 | 62.9 | 27.6 |
| 発熱性好中球減少症 | 13.2 | 9.3 | 10.5 | 6.7 | 11.5 | 8.5 | 9.8 | 7.8 |
| 下痢 | 39.3 | 2.6 | 41.9 | 5.1 | 62.7 | 10.7 | 61.7 | 11.9 |
| 口内炎 | 50.9 | 1.3 | 39.3 | 1.7 | 44.4 | 4.4 | 38.1 | 2.2 |
| 手足症候群 | 29.8 | 4.3 | 45.9 | 10.3 | 28.9 | 2.7 | 39.3 | 3.1 |
| 悪心・嘔吐 | 79.1 | 10.2 | 82.1 | 7.7 | 83.1 | 13.8 | 78.9 | 11.4 |
| 末梢神経障害 | 30.0 | 0.4 | 36.3 | 1.7 | 79.6 | 8.4 | 83.7 | 4.4 |
| 嗜眠 | 89.7 | 16.6 | 92.7 | 15.5 | 90.2 | 12.9 | 96.1 | 24.9 |
| 脱毛 | 81.5 | 44.2 | 82.5 | 47.4 | 75.4 | 27.7 | 74.2 | 28.8 |
| 血栓塞栓症 | 16.9 | NA | 13.3 | NA | 7.7 | NA | 7.5 | NA |

NA : not applicable

Grade : NCI-CTC version 2.0

② 化学療法未治療の進行・再発胃癌に対する S-1/CDDP 療法と S-1/L-OHP 療法の無作為化比較第Ⅲ相臨床試験（国内、LOHP-PⅢ-01 試験）⁴⁾⁵⁾

| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | 非盲検、無作為化、並行群間比較 |
| 対象 | 化学療法未治療の進行・再発胃癌 |
| 目的 | S-1/シスプラチン（CDDP）療法（SPレジメン）を対照群（SP群）とした、S-1/オキサリプラチン（L-OHP）療法（SOXレジメン）（SOX群）のPFSにおける非劣性の検証、及びOSについての効果の相対的な大きさについての検討 |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・胃癌であることが組織診又は細胞診により確認されている症例 ・治癒切除不能な進行・再発症例 ・ECOG PSが0～2である症例 ・化学療法剤、免疫療法剤又は放射線療法（骨転移に対する局所照射は除く）による前治療のない症例 |
| 投与方法 | <p>SP群：シスプラチン60mg/m²を第8日目に点滴静注、S-1 80～120mg/日を第1～21日目に1日2回経口投与し、5週を1サイクルとした。</p> <p>SOX群：オキサリプラチン100mg/m²^注を第1日目に2時間かけて点滴静注、S-1 80～120mg/日を第1～15日目に1日2回経口投与し、3週を1サイクルとした。</p> <p>注）本試験において本剤の開始用量は100mg/m²と設定されており、胃癌に対する承認用量（B法）と異なる。</p> |
| 主要評価項目 | PFS、OS |
| 症例数 | <p>登録例数：685例（SP群 342例、SOX群 343例）</p> <p>安全性解析対象例数：673例（SP群 335例、SOX群 338例）</p> |
| 結果 | <p>1) 有効性</p> <p>本試験の有効性の結果については、PFSのハザード比の95%CIの上限値が予め設定された非劣性マージンを下回ったものの、当該非劣性マージンは、SOX群に期待されるPFSの成績（6.5か月）を基準に設定されており*1、SOXレジメンがS-1単独投与よりも有効であることが担保できない可能性があること、及びOSのハザード比の95%CIの上限値は事前に設定した非劣性マージン1.15*2を上回ったことから、SPレジメンに対するSOXレジメンの非劣性は示されていないと考えられた。</p> <p>*1:非劣性マージンは実対照薬の有する効果を基に決定するとされている。適切な非劣性マージンとしては、本試験のSP群に対するSOX群の非劣性限界を5か月（SPIRITS試験におけるSP群のPFS中央値：6.0か月とS-1単独投与群のPFS中央値：4.0か月の中間点）と設定した場合、非劣性マージンはSP群のPFS中央値：6.0か月とSOX群の非劣性限界：5.0か月の比として、1.20とすること等が考えられる。しかし、本試験では比の算出過程において非劣性限界：5か月と本試験で期待されるSOX群のPFS中央値6.5か月（胃癌SOX PⅡ試験の成績⁶⁾）の比（1.3）としていた。</p> <p>*2：SPIRITS試験のS-1単独投与に対するSPレジメンのハザード比0.77に基づき、S-1に対するSPレジメンの効果の50%以上を保持するための値として、非劣性マージン：1.15が設定されていた。</p> |

PFSの解析結果及びOSの解析結果について以下に示す。

PFSの解析結果 (PPS*1、独立判定、2012年6月1日データカットオフ)

| | SOX群 | SP群 |
|------------------|----------------------|----------------------|
| 例数 | 318 | 324 |
| イベント数 (%) | 260 (81.8) | 249 (76.9) |
| 中央値 [95%CI] (日) | 166.0 [133.0, 172.0] | 165.0 [129.0, 173.0] |
| ハザード比 [95%CI] *2 | 1.004 [0.840, 1.199] | |

*1: PPS: Per protocol set (治験実施計画書に適合した対象集団)

*2: 層別因子 (PS (0、1又は2)、胃癌の状態 (切除不能、再発 (術後補助化学療法歴あり)、再発 (術後補助化学療法歴なし))) により調節したCox回帰モデル

OSの解析結果 (PPS、2013年4月16日データカットオフ)

| | SOX群 | SP群 |
|------------------|----------------------|----------------------|
| 例数 | 317*1 | 324 |
| 死亡数 (%) | 249 (78.5) | 259 (79.9) |
| 中央値 [95%CI] (日) | 430.0 [395.0, 480.0] | 400.0 [368.0, 459.0] |
| ハザード比 [95%CI] *2 | 0.969 [0.812, 1.157] | |

*1: PFSの解析対象集団318例のうち、PFS解析のためのデータベースをロックした後に、SOX群で選択基準違反 (原発性肺癌であったことが判明した) と判定された1例が除外され、OSの解析対象集団は317例となった。

*2: 層別因子 (PS (0、1又は2)、胃癌の状態 (切除不能、再発 (術後補助化学療法歴あり)、再発 (術後補助化学療法歴なし))) により調節したCox回帰モデル

2) 安全性

主な有害事象を次表に示す。

治験薬と関連のある有害事象

| 有害事象名 | SOX群 (n=338) | | SP群 (n=335) | |
|-----------|--------------|---------------|-------------|---------------|
| | 全Grade (%) | Grade 3以上 (%) | 全Grade (%) | Grade 3以上 (%) |
| 血液学的事象 | | | | |
| 白血球減少症 | 205 (60.7%) | 14 (4.1%) | 248 (74.0%) | 65 (19.4%) |
| 好中球減少症 | 233 (68.9%) | 66 (19.5%) | 266 (79.4%) | 140 (41.8%) |
| 貧血 | 187 (55.3%) | 51 (15.1%) | 247 (73.7%) | 109 (32.5%) |
| 血小板減少症 | 265 (78.4%) | 34 (10.1%) | 232 (69.3%) | 35 (10.4%) |
| 非血液学的事象 | | | | |
| 発熱性好中球減少症 | 3 (0.9%) | 3 (0.9%) | 23 (6.9%) | 23 (6.9%) |
| 総ビリルビン増加 | 131 (38.8%) | 9 (2.7%) | 80 (23.9%) | 4 (1.2%) |
| AST増加 | 205 (60.7%) | 10 (3.0%) | 77 (23.0%) | 4 (1.2%) |
| ALT増加 | 136 (40.2%) | 10 (3.0%) | 80 (23.9%) | 3 (0.9%) |
| クレアチニン増加 | 30 (8.9%) | 1 (0.3%) | 132 (39.4%) | 6 (1.8%) |
| 低ナトリウム血症 | 74 (21.9%) | 15 (4.4%) | 154 (46.0%) | 45 (13.4%) |
| 下痢 | 163 (48.2%) | 19 (5.6%) | 196 (58.5%) | 25 (7.5%) |
| 悪心 | 208 (61.5%) | 13 (3.8%) | 231 (69.0%) | 13 (3.9%) |
| 嘔吐 | 118 (34.9%) | 2 (0.6%) | 119 (35.5%) | 5 (1.5%) |
| 口内炎 | 109 (32.2%) | 5 (1.5%) | 138 (41.2%) | 4 (1.2%) |
| 食欲不振 | 252 (74.6%) | 52 (15.4%) | 271 (80.9%) | 62 (18.5%) |
| 疲労 | 195 (57.7%) | 22 (6.5%) | 203 (60.6%) | 29 (8.7%) |
| 末梢神経障害 | 289 (85.5%) | 16 (4.7%) | 79 (23.6%) | 0 (0%) |

Grade: CTCAE version 3.0

<参考>

LOHP-PⅢ-01試験における副作用発現状況

| 器官別大分類* | 基本語* | SOX群 | | | | | 計 | % |
|------------------------------|-------------|------|-----|-----|----|---|-----|-------|
| | | グレード | | | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | |
| 全副作用 | | 13 | 111 | 177 | 33 | 4 | 338 | 100.0 |
| 感染症及び寄生虫症 | | 27 | 13 | 7 | 0 | 2 | 49 | 14.5 |
| | 鼻咽頭炎 | 16 | 2 | 0 | 0 | 0 | 18 | 5.3 |
| | 肺炎 | 1 | 2 | 3 | 0 | 0 | 6 | 1.8 |
| | 感染 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 5 | 1.5 |
| | 尿路感染 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1.2 |
| | 気管支炎 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 食道カンジダ症 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 足部白癬 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 感染性腸炎 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 口腔ヘルペス | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 敗血症 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0.6 |
| | 口腔カンジダ症 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 副鼻腔炎 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 医療機器関連感染 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 気管支肺炎 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 中耳炎 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 敗血症性ショック | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 上気道感染 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 好中球減少性感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0.3 |
| | カンジダ症 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 消化管感染 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 肺膿瘍 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 股部白癬 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 筋膿瘍 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 皮膚カンジダ | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 注入部位感染 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | クリプトコッカス性肺炎 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| 良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びボリープを含む） | | 5 | 3 | 2 | 1 | 1 | 12 | 3.6 |
| | 癌疼痛 | 5 | 4 | 0 | 0 | 0 | 9 | 2.7 |
| | 腫瘍出血 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 3 | 0.9 |
| | 腫瘍穿孔 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| 血液及びリンパ系障害 | | 1 | 0 | 5 | 1 | 1 | 8 | 2.4 |
| | 発熱性好中球減少症 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 播種性血管内凝固 | 0 | 0 | 3 | 1 | 1 | 5 | 1.5 |
| | 脾腫 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| 免疫系障害 | | 9 | 4 | 3 | 0 | 0 | 16 | 4.7 |
| | 過敏症 | 9 | 4 | 3 | 0 | 0 | 16 | 4.7 |
| 代謝及び栄養障害 | | 125 | 74 | 51 | 2 | 0 | 252 | 74.6 |
| | 食欲減退 | 128 | 72 | 51 | 1 | 0 | 252 | 74.6 |
| | 脱水 | 3 | 6 | 5 | 1 | 0 | 15 | 4.4 |
| | 栄養障害 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 痛風 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | ビタミン欠乏症 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| 精神障害 | | 20 | 5 | 2 | 1 | 0 | 28 | 8.3 |
| | 不眠症 | 15 | 1 | 0 | 0 | 0 | 16 | 4.7 |
| | 失見当識 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 5 | 1.5 |
| | 不安 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 譫妄 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 気分動揺 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | うつ病 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 抑うつ気分 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 不快気分 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 気分変調性障害 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 神経症 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |

LOHP-PⅢ-01試験における副作用発現状況（続き）

| 器官別大分類* | 基本語* | SOX群 | | | | | 計 | % |
|---------|--------------|------|----|----|---|---|-----|------|
| | | グレード | | | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | |
| 神経系障害 | | 212 | 71 | 19 | 2 | 1 | 305 | 90.2 |
| | 末梢性感覚ニューロパチー | 212 | 61 | 16 | 0 | 0 | 289 | 85.5 |
| | 味覚異常 | 108 | 11 | 0 | 0 | 0 | 119 | 35.2 |
| | 浮動性めまい | 31 | 6 | 0 | 0 | 0 | 37 | 10.9 |
| | 頭痛 | 9 | 1 | 0 | 0 | 0 | 10 | 3.0 |
| | 傾眠 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 嗅覚錯誤 | 10 | 1 | 0 | 0 | 0 | 11 | 3.3 |
| | 意識レベルの低下 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 体位性めまい | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 感覚鈍麻 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 1.5 |
| | 意識消失 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 振戦 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 1.8 |
| | 失神 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 4 | 1.2 |
| | 失神寸前の状態 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 末梢性運動ニューロパチー | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 脳梗塞 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 3 | 0.9 |
| | 味覚減退 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 構音障害 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 運動障害 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 視野欠損 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 自律神経失調 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 小脳性運動失調 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | コリン作動性症候群 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 構語障害 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 頭部不快感 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 記憶障害 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 脳神経障害 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0.3 |
| 眼障害 | | 62 | 12 | 1 | 0 | 0 | 75 | 22.2 |
| | 流涙増加 | 44 | 4 | 0 | 0 | 0 | 48 | 14.2 |
| | 眼脂 | 13 | 2 | 0 | 0 | 0 | 15 | 4.4 |
| | 霧視 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 1.8 |
| | 結膜炎 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 6 | 1.8 |
| | 白内障 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 眼球乾燥 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 硝子体浮遊物 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | アレルギー性結膜炎 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 視力低下 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 眼痛 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 眼そう痒症 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 角膜炎 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 乾性角結膜炎 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 後天性涙道狭窄 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 眼の異常感 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 角膜びらん | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 眼出血 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 緑内障 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 高眼圧症 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 点状角膜炎 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | ブドウ膜炎 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 視力障害 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 涙道の炎症 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| 耳及び迷路障害 | | 9 | 1 | 0 | 0 | 0 | 10 | 3.0 |
| | 耳鳴 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 1.8 |
| | 回転性めまい | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 耳不快感 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 耳管開放 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 頭位性回転性めまい | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |

LOHP-PⅢ-01試験における副作用発現状況（続き）

| 器官別大分類* | 基本語* | SOX群 | | | | | | 計 | % |
|--------------|---------------|------|----|---|---|---|-----|------|---|
| | | グレード | | | | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | | |
| 心臓障害 | | 5 | 2 | 1 | 0 | 1 | 9 | 2.7 | |
| | 頻脈 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 5 | 1.5 | |
| | 動悸 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | |
| | 徐脈 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 | |
| | 心房細動 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0.3 | |
| | 心房粗動 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0.3 | |
| | 上室性期外収縮 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | |
| | アダムス・ストークス症候群 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | |
| | 第二度房室ブロック | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | |
| | 心筋症 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | |
| | 期外収縮 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | |
| | 心室細動 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | |
| | 心室性頻脈性不整脈 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | |
| 血管障害 | | 129 | 19 | 7 | 4 | 0 | 159 | 47.0 | |
| | 高血圧 | 41 | 8 | 2 | 0 | 0 | 51 | 15.1 | |
| | 血管障害 | 101 | 3 | 0 | 0 | 0 | 104 | 30.8 | |
| | 低血圧 | 7 | 2 | 2 | 3 | 0 | 14 | 4.1 | |
| | 血管炎 | 13 | 3 | 0 | 0 | 0 | 16 | 4.7 | |
| | 潮紅 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 | |
| | 静脈炎 | 2 | 4 | 0 | 0 | 0 | 6 | 1.8 | |
| | 起立性低血圧 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.9 | |
| | 血栓症 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | |
| | 末梢冷感 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | |
| | ほてり | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | |
| | 出血性ショック | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0.3 | |
| | 深部静脈血栓症 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0.6 | |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | 101 | 9 | 5 | 1 | 0 | 116 | 34.3 | |
| | しゃっくり | 30 | 5 | 0 | 0 | 0 | 35 | 10.4 | |
| | 鼻出血 | 27 | 0 | 0 | 0 | 0 | 27 | 8.0 | |
| | 咳嗽 | 10 | 1 | 0 | 0 | 0 | 11 | 3.3 | |
| | 呼吸困難 | 3 | 0 | 1 | 1 | 0 | 5 | 1.5 | |
| | 鼻漏 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 | 3.6 | |
| | 口腔咽頭痛 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 2.4 | |
| | 発声障害 | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 | 3.3 | |
| | 湿性咳嗽 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 | 5 | 1.5 | |
| | 上気道の炎症 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 | |
| | 胸水 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 5 | 1.5 | |
| | 低酸素症 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | |
| | 口腔咽頭不快感 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 2.4 | |
| | 咽喉絞扼感 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 6 | 1.8 | |
| | 無気肺 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.9 | |
| | アレルギー性鼻炎 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 | |
| | 喀血 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | |
| | 喘鳴 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | |
| | 鼻痛 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | |
| | 嚥下性肺炎 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | |
| | 肺塞栓症 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | |
| | 呼吸性アルカローシス | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 | |
| | 痰貯留 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | |
| | 誤嚥 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | |
| | 間質性肺疾患 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | |
| | 鼻閉 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | |
| | 気胸 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | |
| | 肺動脈血栓症 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | |
| | 鼻粘膜障害 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | |

LOHP-PⅢ-01試験における副作用発現状況（続き）

| 器官別大分類* | 基本語* | SOX群 | | | | | 計 | % |
|---------|---------|------|----|----|---|---|-----|------|
| | | グレード | | | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | |
| 胃腸障害 | | 169 | 93 | 40 | 1 | 0 | 303 | 89.6 |
| | 悪心 | 152 | 43 | 13 | 0 | 0 | 208 | 61.5 |
| | 下痢 | 116 | 28 | 18 | 1 | 0 | 163 | 48.2 |
| | 便秘 | 77 | 27 | 3 | 0 | 0 | 107 | 31.7 |
| | 嘔吐 | 87 | 29 | 2 | 0 | 0 | 118 | 34.9 |
| | 口内炎 | 93 | 11 | 5 | 0 | 0 | 109 | 32.2 |
| | 腹部膨満 | 4 | 5 | 0 | 0 | 0 | 9 | 2.7 |
| | 口唇炎 | 19 | 2 | 2 | 0 | 0 | 23 | 6.8 |
| | 腹痛 | 18 | 4 | 0 | 0 | 0 | 22 | 6.5 |
| | 腹部不快感 | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 | 2.7 |
| | 齲歯 | 4 | 2 | 0 | 0 | 0 | 6 | 1.8 |
| | おくび | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 1.5 |
| | 消化不良 | 6 | 2 | 0 | 0 | 0 | 8 | 2.4 |
| | 痔核 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 上腹部痛 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 2.4 |
| | 腸炎 | 2 | 2 | 5 | 0 | 0 | 9 | 2.7 |
| | 腹水 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 口内乾燥 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 嚥下障害 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 5 | 1.5 |
| | 歯肉炎 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 歯周炎 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1.2 |
| | 胃腸管閉塞 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 下腹部痛 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 肛門周囲痛 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | メレナ | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 便失禁 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 腸閉塞 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 逆流性食道炎 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 口の感覚鈍麻 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 裂肛 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 口腔内出血 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 胃出血 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 歯肉出血 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 舌炎 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 鼓腸 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 歯周病 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 直腸出血 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 肛門出血 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 消化管壊死 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 血便排泄 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 回腸炎 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 食道痛 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 直腸炎 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 口唇のひび割れ | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 腸壁気腫症 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 門脈ガス血症 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 弛緩歯 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| 肝胆道系障害 | | 5 | 1 | 0 | 0 | 1 | 7 | 2.1 |
| | 肝障害 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 肝機能異常 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 脂肪肝 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 肝不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0.3 |

LOHP-PⅢ-01試験における副作用発現状況（続き）

| 器官別大分類* | 基本語* | SOX群 | | | | | 計 | % |
|--------------|----------------|------|----|---|---|---|-----|------|
| | | グレード | | | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | 172 | 36 | 2 | 0 | 0 | 210 | 62.1 |
| | 色素沈着障害 | 129 | 3 | 0 | 0 | 0 | 132 | 39.1 |
| | 発疹 | 27 | 21 | 1 | 0 | 0 | 49 | 14.5 |
| | 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 44 | 1 | 0 | 0 | 0 | 45 | 13.3 |
| | 皮膚乾燥 | 19 | 5 | 0 | 0 | 0 | 24 | 7.1 |
| | 脱毛症 | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 | 15 | 4.4 |
| | そう痒症 | 23 | 5 | 0 | 0 | 0 | 28 | 8.3 |
| | 爪の障害 | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 | 3.3 |
| | 紅斑 | 9 | 1 | 0 | 0 | 0 | 10 | 3.0 |
| | 湿疹 | 8 | 3 | 0 | 0 | 0 | 11 | 3.3 |
| | 褥瘡性潰瘍 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 皮下出血 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1.2 |
| | 多汗症 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 接触性皮膚炎 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 皮膚剥脱 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1.2 |
| | 皮脂欠乏性湿疹 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 皮膚炎 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 紫斑 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 水疱 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 皮膚嚢腫 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 過角化 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 爪変色 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 皮膚びらん | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | ざ瘡 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | アレルギー性皮膚炎 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 黒子 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 眼窩周囲浮腫 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 乾癬 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 斑状皮疹 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | ひび・あかぎれ | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 皮膚障害 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 皮膚亀裂 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 皮膚反応 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 逆むけ | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 皮膚浮腫 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | 25 | 4 | 1 | 0 | 0 | 30 | 8.9 |
| | 背部痛 | 6 | 3 | 1 | 0 | 0 | 10 | 3.0 |
| | 四肢痛 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1.2 |
| | 関節痛 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 筋骨格痛 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 筋肉痛 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 1.5 |
| | 筋痙縮 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 筋骨格硬直 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 筋力低下 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 四肢不快感 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 側腹部痛 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 関節腫脹 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 関節硬直 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 顎関節症候群 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 筋肉疲労 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| 腎及び尿路障害 | | 15 | 1 | 1 | 0 | 1 | 18 | 5.3 |
| | 頻尿 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 血尿 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1.2 |
| | 尿失禁 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 排尿困難 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 尿異常 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 緊張性膀胱 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 腎不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0.3 |
| | 急性腎不全 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 排尿異常 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 夜間頻尿 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |

LOHP-PⅢ-01試験における副作用発現状況（続き）

| 器官別大分類* | 基本語* | SOX群 | | | | | 計 | % |
|--------------|-----------------------|------|-----|-----|----|---|-----|------|
| | | グレード | | | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | |
| 生殖系及び乳房障害 | | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1.2 |
| | 良性前立腺肥大症 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 精巣上体炎 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 不規則月経 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| 全身障害及び投与局所様態 | | 165 | 81 | 29 | 0 | 1 | 276 | 81.7 |
| | 疲労 | 112 | 61 | 22 | 0 | 0 | 195 | 57.7 |
| | 発熱 | 45 | 15 | 2 | 0 | 0 | 62 | 18.3 |
| | 倦怠感 | 33 | 9 | 6 | 0 | 0 | 48 | 14.2 |
| | 末梢性浮腫 | 22 | 5 | 1 | 0 | 0 | 28 | 8.3 |
| | 浮腫 | 16 | 2 | 0 | 0 | 0 | 18 | 5.3 |
| | 注射部位反応 | 59 | 3 | 0 | 0 | 0 | 62 | 18.3 |
| | 低体温 | 0 | 6 | 0 | 0 | 0 | 6 | 1.8 |
| | 注入部位血管外漏出 | 5 | 3 | 0 | 0 | 0 | 8 | 2.4 |
| | 顔面浮腫 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 注射部位疼痛 | 13 | 0 | 0 | 0 | 0 | 13 | 3.8 |
| | 口渇 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 2.1 |
| | 悪寒 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 1.8 |
| | 疼痛 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 限局性浮腫 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 胸痛 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 注入部位紅斑 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1.2 |
| | 注入部位腫脹 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 異物感 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 穿刺部位疼痛 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1.2 |
| | 無力症 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 粘膜の炎症 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 異常感 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 多臓器不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0.3 |
| | 注入部位出血 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 投与部位反応 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 注入部位知覚消失 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| 臨床検査 | | 25 | 124 | 149 | 34 | 0 | 332 | 98.2 |
| | 血小板数減少 | 134 | 97 | 29 | 5 | 0 | 265 | 78.4 |
| | 好中球数減少 | 57 | 110 | 62 | 4 | 0 | 233 | 68.9 |
| | ヘモグロビン減少 | 53 | 83 | 36 | 15 | 0 | 187 | 55.3 |
| | 白血球数減少 | 79 | 112 | 11 | 3 | 0 | 205 | 60.7 |
| | リンパ球数減少 | 57 | 80 | 41 | 10 | 0 | 188 | 55.6 |
| | 血中アルブミン減少 | 54 | 81 | 14 | 0 | 0 | 149 | 44.1 |
| | 体重減少 | 82 | 71 | 13 | 0 | 0 | 166 | 49.1 |
| | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 166 | 29 | 8 | 2 | 0 | 205 | 60.7 |
| | 血中ブドウ糖増加 | 26 | 22 | 3 | 0 | 0 | 51 | 15.1 |
| | 血中ナトリウム減少 | 59 | 0 | 15 | 0 | 0 | 74 | 21.9 |
| | 血中尿素増加 | 74 | 4 | 0 | 1 | 0 | 79 | 23.4 |
| | 総蛋白減少 | 81 | 17 | 2 | 0 | 0 | 100 | 29.6 |
| | 血中乳酸脱水素酵素増加 | 116 | 2 | 1 | 0 | 0 | 119 | 35.2 |
| | 血中ビリルビン増加 | 72 | 50 | 9 | 0 | 0 | 131 | 38.8 |
| | アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 111 | 15 | 9 | 1 | 0 | 136 | 40.2 |
| | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 105 | 9 | 4 | 0 | 0 | 118 | 34.9 |
| | 血中カリウム増加 | 34 | 12 | 3 | 0 | 0 | 49 | 14.5 |
| | 血中カリウム減少 | 40 | 0 | 15 | 2 | 0 | 57 | 16.9 |
| | 血中クレアチニン増加 | 20 | 9 | 1 | 0 | 0 | 30 | 8.9 |
| | 体重増加 | 13 | 6 | 3 | 0 | 0 | 22 | 6.5 |
| | 血中カルシウム減少 | 25 | 8 | 0 | 0 | 0 | 33 | 9.8 |
| | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 41 | 9 | 7 | 0 | 0 | 57 | 16.9 |
| | C-反応性蛋白増加 | 37 | 10 | 1 | 0 | 0 | 48 | 14.2 |
| | 白血球数増加 | 21 | 0 | 1 | 0 | 0 | 22 | 6.5 |
| | 血中アミラーゼ増加 | 19 | 9 | 9 | 1 | 0 | 38 | 11.2 |
| | 好中球百分率増加 | 13 | 0 | 0 | 0 | 0 | 13 | 3.8 |
| | 血中クロール減少 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 3.0 |
| | 血中尿酸増加 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 3.0 |
| | 尿中蛋白陽性 | 9 | 5 | 0 | 0 | 0 | 14 | 4.1 |
| | 血中コリンエステラーゼ減少 | 17 | 3 | 0 | 0 | 0 | 20 | 5.9 |
| | 血中ブドウ糖減少 | 4 | 2 | 0 | 0 | 0 | 6 | 1.8 |

LOHP-PⅢ-01試験における副作用発現状況（続き）

| 器官別大分類* | 基本語* | SOX群 | | | | | 計 | % |
|---------|--------------------|------|---|---|---|---|----|-----|
| | | グレード | | | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | |
| | 血中クロール増加 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 2.4 |
| | 血中カルシウム増加 | 10 | 0 | 0 | 2 | 0 | 12 | 3.6 |
| | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 6 | 4 | 2 | 1 | 0 | 13 | 3.8 |
| | 血中ナトリウム増加 | 6 | 2 | 0 | 0 | 0 | 8 | 2.4 |
| | 血中トリグリセリド増加 | 6 | 1 | 0 | 0 | 0 | 7 | 2.1 |
| | 単球百分率増加 | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 | 15 | 4.4 |
| | INR増加 | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 | 2.7 |
| | リンパ球百分率増加 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 2.1 |
| | 糸球体濾過率減少 | 3 | 4 | 1 | 0 | 0 | 8 | 2.4 |
| | 血中コレステロール増加 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 4 | 1.2 |
| | 尿中血陽性 | 6 | 1 | 0 | 0 | 0 | 7 | 2.1 |
| | 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1.2 |
| | 血小板数増加 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 1.5 |
| | 抱合ビリルビン増加 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 6 | 1.8 |
| | フィブリンDダイマー増加 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1.2 |
| | フィブリン分解産物増加 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 平均赤血球容積増加 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 血中クレアチンホスホキナーゼ減少 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 平均赤血球ヘモグロビン増加 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 血中リン減少 | 1 | 2 | 1 | 2 | 0 | 6 | 1.8 |
| | 尿中ブドウ糖陽性 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 尿中ケトン体陽性 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1.2 |
| | 活性化部分トロンボプラスチン時間短縮 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | プロトロンビン量減少 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 血中アミラーゼ減少 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 血中マグネシウム減少 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | プロトロンビン時間延長 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 好酸球百分率減少 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 単球百分率減少 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 体温低下 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 酸素飽和度低下 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 好酸球百分率増加 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 血中フィブリノゲン増加 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 平均赤血球ヘモグロビン濃度増加 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 好塩基球百分率増加 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 血中コレステロール減少 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 血中フィブリノゲン減少 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 血中尿酸減少 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 赤血球分布幅増加 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 尿量減少 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 血中铁減少 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | グリコヘモグロビン増加 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 尿中ウロビリルン陽性 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 心拍数増加 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | 赤血球数増加 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | プレアルブミン減少 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 血小板分布幅増加 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.9 |
| | 血中铁増加 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 心拍数減少 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 高比重リポ蛋白減少 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 低比重リポ蛋白減少 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 脳性ナトリウム利尿ペプチド増加 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.6 |
| | アルブミン・グロブリン比減少 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 心電図QT延長 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 平均赤血球ヘモグロビン減少 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 好中球中毒性顆粒存在 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 尿中アミラーゼ増加 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 尿中カリウム増加 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 心機能検査異常 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 変形赤血球陽性 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |

LOHP-PⅢ-01試験における副作用発現状況（続き）

| 器官別大分類* | 基本語* | SOX群 | | | | | 計 | % |
|--------------|---------|------|---|---|---|---|----|-----|
| | | グレード | | | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | |
| 傷害、中毒及び処置合併症 | | 14 | 2 | 1 | 0 | 0 | 17 | 5.0 |
| | 転倒 | 10 | 0 | 1 | 0 | 0 | 11 | 3.3 |
| | 挫傷 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 1.5 |
| | 擦過傷 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1.2 |
| | 創傷 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 関節捻挫 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 脊椎圧迫骨折 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 処置による疼痛 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 硬膜下血腫 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 皮下血腫 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 坐骨骨折 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| | 肋骨骨折 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |

*:MedDRA/J ver13.0

【胃癌における術後補助療法】

治癒切除後の胃癌患者を対象としたXELOX法の第Ⅲ相臨床試験（海外、CLASSIC試験）³²⁾³³⁾

| 試験デザイン | 非盲検、無作為化、並行群間比較 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|--|-------------------|-------------------|--|-----------|-------------------|-------------------|--------|------|-------------|------------------|-------|------|-------------|--|-----------|------------------|-------------------|--------|------|-------------|------------------|-------|------|-------------|
| 対象 | 原発巣治癒切除後のStageⅡ、Ⅲの胃癌患者1,035例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 目的 | 原発巣治癒切除後のStageⅡ、Ⅲの胃癌患者1,035例を対象に、オキサリプラチンとカペシタビンの併用療法であるXELOX法の、胃癌における術後補助化学療法としての有効性及び安全性を検討した。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・年齢18歳以上の症例 ・転移性のないAJCC/UICC（第6版）のStageⅡ、ⅢAあるいはⅢBの胃癌であることが組織学的に確認されている症例 ・D2リンパ節郭清を受け癌の遺残がない胃癌症例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与方法 | <p>原発巣治癒切除後にXELOX法を併用した群（XELOX群）と、術後経過観察のみとした群（経過観察群）に無作為化割付された。</p> <p>XELOX群：オキサリプラチン 130mg/m²（体表面積）を第1日目に点滴静注し、カペシタビン 1,000mg/m²を1日2回14日間連日経口投与することを3週毎に繰り返した（最大8サイクル）。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | DFS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次評価項目 | OS、安全性 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 症例数 | <p>登録例数：1,035例（XELOX群：520例、経過観察群：515例）</p> <p>安全性解析対象例数：974例（XELOX群：496例、経過観察群：478例）</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>1) 有効性</p> <p>① 中間解析（2010年9月24日データカットオフ）</p> <p>経過観察群に対するXELOX群の3年DFS率のハザード比（95%CI）は0.56（0.44-0.72、P<0.0001、Wald検定）であり、XELOX群で統計学的に有意なDFSの延長が認められた。</p> <p style="text-align: center;">3年DFS率</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>ITT解析対象例数</th> <th>3年DFS率 (95%CI)</th> <th>ハザード比* (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>XELOX群</td> <td>520例</td> <td>74% (69-79)</td> <td rowspan="2">0.56 (0.44-0.72)</td> </tr> <tr> <td>経過観察群</td> <td>515例</td> <td>59% (53-64)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*国及び病期分類を層別因子、年齢、性別及びリンパ節転移の程度を共変量とした層別多変量Cox比例ハザードモデル</p> <p>経過観察群に対するXELOX群の3年OS率のハザード比（95%CI）は0.72（0.52-1.00）であった。</p> <p style="text-align: center;">3年OS率</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>ITT解析対象例数</th> <th>3年OS率 (95%CI)</th> <th>ハザード比* (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>XELOX群</td> <td>520例</td> <td>83% (79-87)</td> <td rowspan="2">0.72 (0.52-1.00)</td> </tr> <tr> <td>経過観察群</td> <td>515例</td> <td>78% (74-83)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*国及び病期分類を層別因子、年齢、性別及びリンパ節転移の程度を共変量とした層別多変量Cox比例ハザードモデル</p> | | | | ITT解析対象例数 | 3年DFS率 (95%CI) | ハザード比* (95%CI) | XELOX群 | 520例 | 74% (69-79) | 0.56 (0.44-0.72) | 経過観察群 | 515例 | 59% (53-64) | | ITT解析対象例数 | 3年OS率 (95%CI) | ハザード比* (95%CI) | XELOX群 | 520例 | 83% (79-87) | 0.72 (0.52-1.00) | 経過観察群 | 515例 | 78% (74-83) |
| | ITT解析対象例数 | 3年DFS率 (95%CI) | ハザード比* (95%CI) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| XELOX群 | 520例 | 74% (69-79) | 0.56 (0.44-0.72) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 経過観察群 | 515例 | 59% (53-64) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ITT解析対象例数 | 3年OS率 (95%CI) | ハザード比* (95%CI) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| XELOX群 | 520例 | 83% (79-87) | 0.72 (0.52-1.00) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 経過観察群 | 515例 | 78% (74-83) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

②最終解析（2012年11月22日データカットオフ）

無病生存の解析より、XELOX群で139/520例（27%）、経過観察群で203/515例（39%）に再発、新規胃癌の発生又は死亡が報告された。5年DFS率（95%CI）はXELOX群で68%（63-73）、経過観察群で53%（47-58）であり、経過観察群に対するXELOX群のハザード比（95%CI）は0.58（0.47-0.72）であった。

5年DFS率

| | ITT解析対象例数 | 5年DFS率 (95%CI) | ハザード比* (95%CI) |
|--------|-----------|-------------------|-------------------|
| XELOX群 | 520例 | 68% (63-73) | 0.58 (0.47-0.72) |
| 経過観察群 | 515例 | 53% (47-58) | |

*国及び病期分類を層別因子、年齢、性別及びリンパ節転移の程度を共変量とした層別多変量Cox比例ハザードモデル

最終解析時において、XELOX群で103/520例（20%）、経過観察群で141/515例（27%）の死亡が報告された。5年OS率（95%CI）はXELOX群で78%（74-82）、経過観察群で69%（64-73）であり、経過観察群に対するXELOX群のハザード比（95%CI）は0.66（0.51-0.85）であった。

5年OS率

| | ITT解析対象例数 | 5年OS率 (95%CI) | ハザード比* (95%CI) |
|--------|-----------|------------------|-------------------|
| XELOX群 | 520例 | 78% (74-82) | 0.66 (0.51-0.85) |
| 経過観察群 | 515例 | 69% (64-73) | |

*国及び病期分類を層別因子、年齢、性別及びリンパ節転移の程度を共変量とした層別多変量Cox比例ハザードモデル

2)安全性（中間解析：2010年9月24日データカットオフ）

Grade 3-4の有害事象がXELOX群で279/496例（56%）、経過観察群で30/478例（6%）に認められた。XELOX群における主な有害事象は悪心（326例）、好中球減少症（300例）及び食欲減退（294例）であった。

10%以上に発現した有害事象

| 有害事象名 | XELOX群 (n=496) | | 経過観察群 (n=478) | |
|-------------------|----------------|---------------|---------------|---------------|
| | 全Grade (%) | Grade 3-4 (%) | 全Grade (%) | Grade 3-4 (%) |
| 1つ以上の有害事象がみられた患者数 | 490 (99) | 279 (56) | 253 (53) | 30 (6) |
| 悪心 | 326 (66) | 39 (8) | 20 (4) | 0 (0) |
| 好中球減少症 | 300 (60) | 107 (22) | 4 (<1) | 1 (<1) |
| 食欲減退 | 294 (59) | 23 (5) | 18 (4) | 1 (<1) |
| 末梢性ニューロパチー | 277 (56) | 12 (2) | 0 (0) | 0 (0) |
| 下痢 | 236 (48) | 9 (2) | 52 (11) | 1 (<1) |
| 嘔吐 | 191 (39) | 37 (7) | 16 (3) | 0 (0) |
| 疲労 | 156 (31) | 23 (5) | 11 (2) | 0 (0) |
| 血小板減少症 | 130 (26) | 40 (8) | 0 (0) | 0 (0) |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 93 (19) | 5 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 無力症 | 87 (18) | 10 (2) | 5 (1) | 0 (0) |
| 腹痛 | 85 (17) | 8 (2) | 42 (9) | 2 (<1) |
| 便秘 | 63 (13) | 1 (<1) | 17 (4) | 0 (0) |
| 浮動性めまい | 64 (13) | 3 (<1) | 25 (5) | 0 (0) |
| 口内炎 | 59 (12) | 3 (<1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 体重減少 | 59 (12) | 1 (<1) | 13 (3) | 2 (<1) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 50 (10) | 3 (<1) | 0 (0) | 0 (0) |

Grade : CTCAE version 3.0

2) 安全性試験

【結腸癌における術後補助療法】

原発巣治癒切除後のStage II / III結腸癌に対するFOLF0X4法の安全性確認試験

(海外、MASCOT試験)³⁴⁾

| 試験デザイン | 非盲検単群 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|--|--------|--------|---------|--------|--------|--------------|--|--|--|--------|--|--------|--|--------|--|-------|-----|--------|---|-------|---|-------|-------|-----|--------|----|--------|----|--------|----------|-----|--------|---|-------|---|-------|-------|----|--------|---|-------|---|-------|----|----|--------|---|-------|---|-------|----|----|--------|----|-------|---|-------|----|-----|--------|---|-------|---|-------|-----|----|--------|---|-------|---|-------|----|----|--------|---|-------|---|-------|---------|----|--------|---|-------|---|-------|------------|----|--------|---|-------|---|-------|---------|----|--------|---|-------|---|-------|----|----|-------|---|-------|---|-------|----|----|--------|---|-------|---|-------|------|-----|--------|---|-------|---|-------|----|----|--------|---|-------|---|-------|------|----|--------|---|-------|---|-------|------|----|--------|---|-------|---|-------|----|----|--------|---|-------|---|-------|-----|----|--------|---|-------|---|-------|----|----|--------|---|-------|---|-------|----|----|--------|---|-------|---|-------|-------|----|--------|---|-------|---|-------|-----------------|-------|-----|-----|---------|--|---|---|----|--------|--|---|---|----|--------|--|---|---|----|--------|--|---|---|---|-------|--|---|---|---|-------|
| 対象 | 原発巣治癒切除後のStage II 又は III の結腸癌患者162例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な登録基準 | 組織学的に確認されたDukes B2 (Stage II : T3-4、N0、M0) 又はC (Stage III : any T、N1-2、M0) の結腸癌 (腫瘍下端～肛門≧15cm) で原発巣治癒切除後の患者 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与方法 | 162例が登録されたが、3例が不適格のため解析から除外され、159例が解析対象とされた。 FOLF0X4法は2週間を1サイクルとして12サイクル投与した。 FOLF0X4法: オキサリプラチン 85mg/m ² を第1日目に2時間点滴静注し、ホリナート200mg/m ² を2時間点滴静注後に5-FU 400mg/m ² を急速静注及び5-FU 600mg/m ² を22時間持続静注をそれぞれ第1、2日目に投与する。2週毎投与を1サイクルとする。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | 安全性 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>主な有害事象を次表に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">有害事象名</th> <th colspan="4">Grade 例数 (%)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">全Grade</th> <th colspan="2">Grade3</th> <th colspan="2">Grade4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>血小板減少</td><td>117</td><td>(73.6)</td><td>1</td><td>(0.6)</td><td>0</td><td>(0.0)</td></tr> <tr><td>好中球減少</td><td>140</td><td>(88.1)</td><td>59</td><td>(37.1)</td><td>24</td><td>(15.1)</td></tr> <tr><td>ヘモグロビン減少</td><td>110</td><td>(69.2)</td><td>1</td><td>(0.6)</td><td>0</td><td>(0.0)</td></tr> <tr><td>アレルギー</td><td>40</td><td>(25.2)</td><td>4</td><td>(2.5)</td><td>1</td><td>(0.6)</td></tr> <tr><td>発熱</td><td>23</td><td>(14.5)</td><td>1</td><td>(0.6)</td><td>0</td><td>(0.0)</td></tr> <tr><td>下痢</td><td>94</td><td>(59.1)</td><td>10</td><td>(6.3)</td><td>0</td><td>(0.0)</td></tr> <tr><td>悪心</td><td>134</td><td>(84.3)</td><td>5</td><td>(3.1)</td><td>0</td><td>(0.0)</td></tr> <tr><td>口内炎</td><td>83</td><td>(52.2)</td><td>2</td><td>(1.3)</td><td>0</td><td>(0.0)</td></tr> <tr><td>嘔吐</td><td>94</td><td>(59.1)</td><td>6</td><td>(3.8)</td><td>0</td><td>(0.0)</td></tr> <tr><td>ビリルビン上昇</td><td>23</td><td>(14.5)</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>0</td><td>(0.0)</td></tr> <tr><td>肝機能検査異常NOS</td><td>96</td><td>(60.4)</td><td>3</td><td>(1.9)</td><td>0</td><td>(0.0)</td></tr> <tr><td>血清ALP上昇</td><td>34</td><td>(21.4)</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>0</td><td>(0.0)</td></tr> <tr><td>感染</td><td>12</td><td>(7.5)</td><td>5</td><td>(3.1)</td><td>0</td><td>(0.0)</td></tr> <tr><td>脱毛</td><td>78</td><td>(49.1)</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>0</td><td>(0.0)</td></tr> <tr><td>皮膚障害</td><td>109</td><td>(68.6)</td><td>2</td><td>(1.3)</td><td>0</td><td>(0.0)</td></tr> <tr><td>疲労</td><td>58</td><td>(36.5)</td><td>1</td><td>(0.6)</td><td>0</td><td>(0.0)</td></tr> <tr><td>体重増加</td><td>27</td><td>(17.0)</td><td>1</td><td>(0.6)</td><td>0</td><td>(0.0)</td></tr> <tr><td>食欲不振</td><td>66</td><td>(41.5)</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>0</td><td>(0.0)</td></tr> <tr><td>便秘</td><td>35</td><td>(22.0)</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>0</td><td>(0.0)</td></tr> <tr><td>めまい</td><td>24</td><td>(15.1)</td><td>1</td><td>(0.6)</td><td>0</td><td>(0.0)</td></tr> <tr><td>頭痛</td><td>18</td><td>(11.3)</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>0</td><td>(0.0)</td></tr> <tr><td>不眠</td><td>32</td><td>(20.1)</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>0</td><td>(0.0)</td></tr> <tr><td>上気道感染</td><td>18</td><td>(11.3)</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>0</td><td>(0.0)</td></tr> </tbody> </table> <p>Grade : NCI-CTC version 2.0</p> <p>末梢神経症状の発現状況 (159例)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>末梢神経症状発現患者数 (%)</th> <th>Grade</th> <th>All</th> <th>159</th> <th>(100.0)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td></td><td>0</td><td>0</td><td>22</td><td>(13.8)</td></tr> <tr><td></td><td>1</td><td>1</td><td>93</td><td>(58.5)</td></tr> <tr><td></td><td>2</td><td>2</td><td>35</td><td>(22.0)</td></tr> <tr><td></td><td>3</td><td>3</td><td>9</td><td>(5.7)</td></tr> <tr><td></td><td>4</td><td>4</td><td>0</td><td>(0.0)</td></tr> </tbody> </table> <p>Grade : NCI-CTC version 2.0</p> | | | | | 有害事象名 | Grade 例数 (%) | | | | 全Grade | | Grade3 | | Grade4 | | 血小板減少 | 117 | (73.6) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 好中球減少 | 140 | (88.1) | 59 | (37.1) | 24 | (15.1) | ヘモグロビン減少 | 110 | (69.2) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | アレルギー | 40 | (25.2) | 4 | (2.5) | 1 | (0.6) | 発熱 | 23 | (14.5) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 下痢 | 94 | (59.1) | 10 | (6.3) | 0 | (0.0) | 悪心 | 134 | (84.3) | 5 | (3.1) | 0 | (0.0) | 口内炎 | 83 | (52.2) | 2 | (1.3) | 0 | (0.0) | 嘔吐 | 94 | (59.1) | 6 | (3.8) | 0 | (0.0) | ビリルビン上昇 | 23 | (14.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 肝機能検査異常NOS | 96 | (60.4) | 3 | (1.9) | 0 | (0.0) | 血清ALP上昇 | 34 | (21.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 感染 | 12 | (7.5) | 5 | (3.1) | 0 | (0.0) | 脱毛 | 78 | (49.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 皮膚障害 | 109 | (68.6) | 2 | (1.3) | 0 | (0.0) | 疲労 | 58 | (36.5) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 体重増加 | 27 | (17.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 食欲不振 | 66 | (41.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 便秘 | 35 | (22.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | めまい | 24 | (15.1) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 頭痛 | 18 | (11.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 不眠 | 32 | (20.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 上気道感染 | 18 | (11.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 末梢神経症状発現患者数 (%) | Grade | All | 159 | (100.0) | | 0 | 0 | 22 | (13.8) | | 1 | 1 | 93 | (58.5) | | 2 | 2 | 35 | (22.0) | | 3 | 3 | 9 | (5.7) | | 4 | 4 | 0 | (0.0) |
| 有害事象名 | Grade 例数 (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 全Grade | | Grade3 | | Grade4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血小板減少 | 117 | (73.6) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 好中球減少 | 140 | (88.1) | 59 | (37.1) | 24 | (15.1) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ヘモグロビン減少 | 110 | (69.2) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| アレルギー | 40 | (25.2) | 4 | (2.5) | 1 | (0.6) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 発熱 | 23 | (14.5) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 下痢 | 94 | (59.1) | 10 | (6.3) | 0 | (0.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 悪心 | 134 | (84.3) | 5 | (3.1) | 0 | (0.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 口内炎 | 83 | (52.2) | 2 | (1.3) | 0 | (0.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 嘔吐 | 94 | (59.1) | 6 | (3.8) | 0 | (0.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ビリルビン上昇 | 23 | (14.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝機能検査異常NOS | 96 | (60.4) | 3 | (1.9) | 0 | (0.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血清ALP上昇 | 34 | (21.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 感染 | 12 | (7.5) | 5 | (3.1) | 0 | (0.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 脱毛 | 78 | (49.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 皮膚障害 | 109 | (68.6) | 2 | (1.3) | 0 | (0.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 疲労 | 58 | (36.5) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 体重増加 | 27 | (17.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 食欲不振 | 66 | (41.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 便秘 | 35 | (22.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| めまい | 24 | (15.1) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 頭痛 | 18 | (11.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 不眠 | 32 | (20.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 上気道感染 | 18 | (11.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 末梢神経症状発現患者数 (%) | Grade | All | 159 | (100.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 0 | 0 | 22 | (13.8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1 | 1 | 93 | (58.5) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 2 | 2 | 35 | (22.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 3 | 3 | 9 | (5.7) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 4 | 4 | 0 | (0.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

① 使用成績調査（ELP05R）

承認条件に基づき、市販後の一定期間の全投与症例を対象に、使用実態下での安全性及び有効性に関する情報の把握を目的として実施した。

調査期間：2005年4月6日～2008年3月31日

結 果：

5,119例が登録され、安全性評価症例を4,998例、有効性評価症例を4,396例とした。

投与サイクル数中央値は6.0サイクルで、治療開始時の投与レジメンはFOLFOX4法が72.2%であった。

副作用発現率は86.27%で、発現率が10%以上の事象は、「臨床検査」の白血球数減少(48.92%)、好中球数減少(42.68%)、血小板数減少(34.11%)、ヘモグロビン減少(27.61%)、AST増加(21.51%)、ALT増加(16.17%)、「神経系障害」の末梢神経症状(45.52%)、咽喉頭知覚不全(12.04%)、「胃腸障害」の悪心(41.98%)、嘔吐(21.33%)、下痢(14.09%)、口内炎(12.10%)であった。

治療効果は、主治医の判断により「効果あり(PR以上)」が20.8%、「不変」が38.2%、「効果なし」が41.1%と評価された。

② 特定使用成績調査（ELP09SR130）

治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対し、XELOX法及びXELOX+ベバシズマブ法（XELOX(+BV)法）に関する国内使用実態下での有害事象の発現状況を調査するとともに、各薬剤の投与状況を把握し、本併用療法で障害となる安全性上の懸念がないことを確認することを目的として実施した。

調査期間：2010年1月1日～2011年7月31日

結 果：

392例が登録され、安全性評価症例を366例、有効性評価症例を345例とした。

XELOX(+BV)法としての投与サイクル数中央値は8.00サイクル、本剤の投与サイクル数中央値は6.00サイクルであった。

副作用は303例(82.78%)に認められた。発現した主な副作用(発現率5%以上)は、末梢神経症状205例(56.01%)、手足症候群79例(21.58%)、好中球数減少56例(15.30%)、血小板数減少53例(14.48%)、下痢52例(14.20%)、白血球数減少47例(12.84%)、悪心46例(12.56%)、食欲不振42例(11.47%)、倦怠感33例(9.01%)、AST増加24例(6.55%)であった。

主治医判定によるClinical Benefit率は、83.76%(258/308例)であった。

③ 製造販売後臨床試験（LOHP-P I / II-03試験）³⁵⁾

治癒切除不能の進行・再発結腸・直腸癌に対するFOLF0X4法の安全性確認試験

承認条件に基づき、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、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の日本人での至適用法及び用量を検討する安全性確認試験（GCP省令*準拠）を実施した。

*：医薬品の臨床試験実施基準に関する省令

登録期間：2005年4月～2006年1月

結果：

本試験は最長3サイクルまで調査した。解析対象例は38例が集積され、そのうち3サイクル完遂できたのは34例（89.5%）であった。中止した4例の中止理由は、有害事象が3例、患者拒否が1例であった。有害事象以外による延期も9例認めたが、8例は患者都合によるものであった。

完遂率

| 解析対象 症例 | 完全完遂* | 延期 | 減量 | 投与途中 での中止 | 点滴時間 の延長 |
|--------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|---------------------|
| 38 | 18 (47.4%) | 17 (44.7%) | 7 (18.4%) | 1 (2.6%) | 0 (0.0%) |
| 延期理由の内訳 | | サイクル1 | サイクル2 | サイクル3 | 延期理由 [#] 計 |
| 好中球減少 \geq グレード2 | | 0 | 6 | 6 | 12 |
| 血小板減少 \geq グレード2 | | 0 | 1 | 3 | 4 |
| 口内炎 \geq グレード2 | | 0 | 1 | 0 | 1 |
| その他の有害事象 | | 0 | 0 | 1 [†] | 1 |
| その他（有害事象以外） | | 0 | 4 | 5 | 9 |
| 減量理由の内訳 | | サイクル1 | サイクル2 | サイクル3 | 減量理由計 |
| 好中球減少グレード4 | | 0 | 1 | 4 | 5 |
| その他の有害事象 | | 0 | 2 [‡] | 0 | 2 |

*：3サイクルの治療で中止、延期、減量、投与途中での中止及び点滴時間の延長を行わなかった症例

#：重複あり、†：ALT増加1例、‡：ALT増加1例、食欲不振及びNa減少1例

有効性評価が可能であった29例のうち、5例（17.2%）に奏効が認められた。前化学療法歴がない症例（5例）における奏効例は2例（40%）であった。

④ 製造販売後臨床試験（CR0801試験）³⁶⁾

化学療法未治療の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対するmFOLF0X6+ベバシズマブ併用療法の有効性及び安全性について検討することを目的として実施した。

調査期間：2008年12月9日～2012年8月9日

結果：

70例が登録され、未投与例2例を除く68例が有効性及び安全性解析対象例とされた。本試験は最大24サイクルまで設定され、治療施行サイクル数の中央値は13.5サイクルであった。奏効率は51.5%（95%CI:39.0-63.8）、病勢コントロール率は98.5%（95%CI:92.1-100.0）であった。PFS中央値は12.6か月（95%CI:10.4-14.5）、MSTは28.5か月（95%CI:23.1-n. a.）であった。

グレード3及び4の主な有害事象は、好中球減少（35.3%）、末梢神経症状（16.2%）、高血圧（16.2%）であった。全ての有害事象は管理及び忍容可能であり、また、治療関連死は認められなかった。

⑤ 特定使用成績調査 (ELP09SR)

結腸癌における術後補助化学療法としての FOLFOX 法について、使用実態下での安全性等を把握することを目的として実施した。

実施期間：2009年10月1日～2014年3月31日

結 果：

1,508例が登録され、安全性評価症例を1,388例とした。

FOLFOX 法施行例（本剤中止後の LV5FU2 法での治療を含む）の治療サイクル数の中央値は12サイクル、治療完遂率は65.5%（826/1,262例）であった。また、本剤が投与された回数の中央値は11サイクル、12回投与が実施された症例（13回を含む）は585例（46.4%）であった。

副作用発現例数（%）は1,302例（93.80%）であった。副作用（発現率5%以上）の種類別の内訳は、「神経系障害」の末梢神経症状1,104例（79.54%）、味覚異常98例（7.06%）、「臨床検査」の好中球数減少611例（44.02%）、白血球数減少292例（21.04%）、血小板数減少274例（19.74%）、AST増加91例（6.56%）、ALT増加82例（5.91%）、「胃腸障害」の悪心300例（21.61%）、口内炎183例（13.18%）、下痢141例（10.16%）、嘔吐76例（5.48%）、「代謝および栄養障害」の食欲不振252例（18.16%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」の倦怠感180例（12.97%）、「免疫系障害」のアレルギー反応179例（12.90%）、「皮膚および皮下組織障害」の脱毛症84例（6.05%）であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

エルプラット注射用の承認条件に基づき、使用成績調査及びFOLFOX4法の安全性確認試験を実施した。

【「V-5-(6)-1)-①使用成績調査 (ELP05R)、③製造販売後臨床試験 (LOHP-P I / II-03試験)」参照】

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

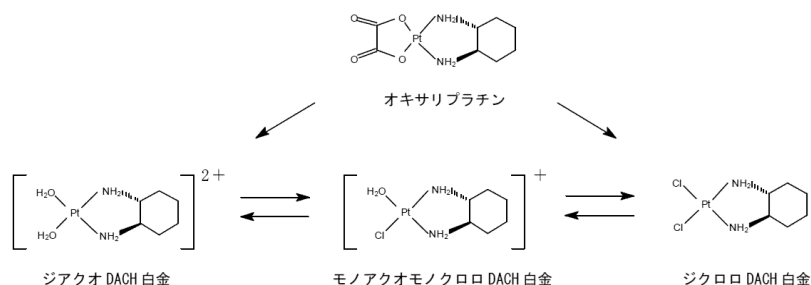
白金錯体系化合物

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

オキサリプラチンは、モノアquoモノクロロ 1,2-ジアミノシクロヘキサン (DACH) 白金やジアquo DACH 白金等の生体内変換体を形成し、腫瘍細胞内の DNA 鎖と共有結合することにより 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し、細胞増殖抑制作用を発現すると考えられている。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

ヒト大腸癌細胞株 (SW480、HCT116、SW620、HT-29)、ヒト膵癌細胞株 (PANC-1、MIA PaCa-2、SW1990)、ヒト胃癌細胞株 (AGS、MKN1、MKN74、MKN45、NCI-N87) 並びにヌードマウス移植可ヒト大腸癌細胞株 HT-29 及びヒト胃癌細胞株 MKN45 において、抗腫瘍効果が認められた。

1) *In vitro*における細胞増殖抑制作用

ヒト大腸癌細胞株³⁷⁾

4 種のヒト大腸癌細胞株 (SW480、HCT116、SW620、HT-29) を用いて IC₅₀ 値を算出し、細胞増殖抑制作用を検討した。

その結果、オキサリプラチンはいずれの細胞株においても細胞増殖抑制作用を示した。

ヒト大腸癌細胞株に対する白金系抗悪性腫瘍剤の細胞増殖抑制作用 (IC₅₀)

| 細胞株 | IC ₅₀ (μmol/L) ^{a)} | | | 相対活性 ^{b)} | |
|--------|---|------|--------|--------------------|--------------------|
| | オキサリプラチン | CDDP | CBDCA | CDDP/ オキサリプラチン | CBDCA/ オキサリプラチン |
| SW480 | 13.8 | 16.3 | > 99.5 | 1.18 | > 7.20 |
| HCT116 | 1.36 | 19.2 | > 100 | 14.1 | > 73.3 |
| SW620 | 3.80 | 10.9 | > 100 | 2.88 | > 26.3 |
| HT-29 | 15.7 | 43.7 | > 100 | 2.78 | > 6.36 |

a) 独立した 3 回の実験の平均値 b) IC₅₀ の比

IC₅₀: 薬剤未処理群に比して細胞数を 50% 抑制する濃度

ヒト膵癌細胞株³⁷⁾

ヒト膵癌細胞株（3種）に対するオキサリプラチンの細胞増殖抑制作用について、平面培養した各細胞株に、種々の濃度のオキサリプラチンを48時間曝露した後の細胞生存数を測定し、GI₅₀値を算出した。

その結果、オキサリプラチンは、いずれの細胞株に対しても濃度依存的な細胞増殖抑制作用を示した。

ヒト膵癌細胞株に対する細胞増殖抑制作用 (GI₅₀)

| 細胞株 | オキサリプラチン GI ₅₀ (μmol/L) ^{a)} |
|------------|---|
| PANC-1 | 10.1 ± 2.3 |
| MIA PaCa-2 | 4.44 ± 0.92 |
| SW1990 | 3.06 ± 1.25 |

a) 独立した3回の実験の平均値±SD

GI₅₀：薬剤未処理群に比して細胞増殖を50%抑制する濃度

ヒト胃癌細胞株³⁷⁾

5種類のヒト胃癌細胞株（AGS、MKN1、MKN74、MKN45、NCI-N87）に対するオキサリプラチンのGI₅₀値を算出した結果、平均GI₅₀の平均値±標準誤差（MKN74は個別値）は下表のとおり、いずれの細胞株に対しても細胞増殖抑制作用を示した。

ヒト胃癌細胞株に対する細胞増殖抑制作用 (GI₅₀)

| 細胞株 | オキサリプラチン 平均GI ₅₀ (μmol/L) ^{a)} |
|---------|---|
| AGS | 5.34±2.53 |
| MKN1 | 9.67±4.84 |
| MKN74 | 76.1, 61.5 |
| MKN45 | 2.69±1.09 |
| NCI-N87 | 2.60±0.94 |

a) 独立した3回の実験の平均値（MKN74を除く）

GI₅₀：薬剤未処理群に比して細胞増殖を50%抑制する濃度

2) *In vivo*における腫瘍増殖抑制作用

ヒト大腸癌細胞株³⁸⁾

ヌードマウス移植可ヒト大腸癌細胞株HT-29に対するオキサリプラチンの腫瘍増殖抑制作用を検討した。

その結果、オキサリプラチン総投与量 0.74 及び 1.1mg/mouse の腫瘍増殖阻止率はそれぞれ 27.8 及び 35.0%であり、HT-29 に対する腫瘍増殖抑制作用が認められた。

HT-29 に対する各種抗悪性腫瘍剤の腫瘍増殖抑制作用

| 薬剤 | 総投与量 (mg/mouse) | 平均腫瘍重量 (g、平均値±SD) | 腫瘍増殖阻止率 (%) |
|----------|--------------------|----------------------|----------------|
| オキサリプラチン | 0.22 | 1.59±0.33 | -7.8 |
| | 0.33 | 1.20±0.40 | 19.0 |
| | 0.49 | 1.17±0.29 | 21.0 |
| | 0.74 | 1.07±0.40 | 27.8 |
| | 1.1 | 0.96±0.22 | 35.0 |
| 5-FU | 1.5 | 1.47±0.42 | 0.3 |
| | 2.2 | 1.17±0.27 | 20.7 |
| | 3.3 | 1.08±0.21 | 27.1 |
| | 4.9 | 0.71±0.22 | 52.2 |
| CDDP | 0.21 | 1.47±0.38 | 0.7 |
| | 0.32 | 0.98±0.32 | 33.4 |
| | 0.48 | 0.93±0.26 | 37.2 |
| | 0.72 | 0.31±0.12 | 79.2 |
| 対照 | - | 1.48±0.22 | - |

n=6/群

腫瘍増殖阻止率 (%) = (1 - (被験物質群又は陽性対照物質群の平均腫瘍重量 / 対照群の平均腫瘍重量)) × 100

ヒト胃癌細胞株³⁸⁾

ヒト胃癌細胞株 MKN45 のヌードマウス皮下移植モデルを用いて、*in vivo*におけるオキサリプラチンの腫瘍増殖抑制作用を検討した。

その結果、各群の腫瘍増殖阻止率は-8.7~31.9%であり、オキサリプラチン 13.3mg/kg/day 投与群では対照群と比較して有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた。

よって、オキサリプラチンはヒト胃癌細胞株に対して腫瘍増殖抑制作用を示すものと考えられた。

ヒト胃癌細胞株 MKN45 に対するオキサリプラチンの効果と腫瘍増殖阻止率

| 群 | 投与量 (mg/kg/day) | 群内動物数 | 腫瘍重量 (g) | 腫瘍増殖阻止率 (%) |
|----------|--------------------|-------|--------------|----------------|
| 対照 | 0 | 5 | 0.668±0.188 | - |
| オキサリプラチン | 1.7 | 5 | 0.666±0.101 | 0.3 |
| オキサリプラチン | 3.3 | 5 | 0.726±0.093 | -8.7 |
| オキサリプラチン | 6.7 | 5 | 0.577±0.078 | 13.6 |
| オキサリプラチン | 13.3 | 5 | 0.455±0.025* | 31.9 |

腫瘍増殖阻止率 (%) = (1 - (各被験物質群の平均腫瘍重量/対照群の平均腫瘍重量)) × 100

腫瘍重量各値は平均値±標準偏差

* : 対照群に対して有意 (P<0.01 ; Dunnett 型多重比較検定)

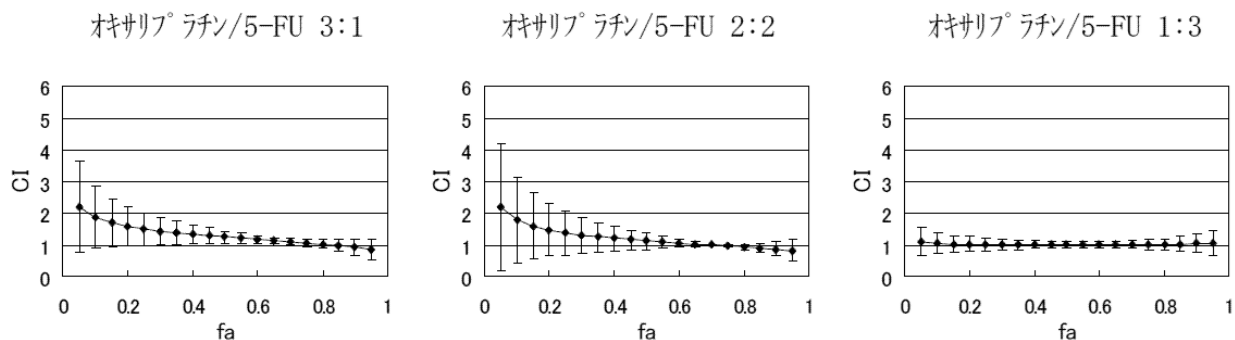
3) 5-FU との併用効果 (*in vitro*)³⁹⁾

ヒト大腸癌細胞株に対する細胞増殖抑制効果

オキサリプラチンと5-FU の *in vitro*における併用効果について、ヒト大腸癌細胞株HT-29を用いて検討した。単剤での50%細胞増殖抑制濃度を基準濃度として、濃度比3:1、2:2、1:3でヒト大腸癌細胞株HT-29に同時添加し、72時間培養後の細胞増殖抑制率からcombination index (CI) を求めて併用効果を解析した。

その結果、相互排他モデルにおいてオキサリプラチンと5-FUの基準濃度比3:1、2:2で、細胞増殖抑制率75%以上の高効果域では相加作用 (CI 0.84~1.07) が、中効果域ではほぼ相加作用 (CI 1.00~1.44) が、細胞増殖抑制率25%以下の低効果域では拮抗作用 (CI 1.39~2.21) が認められた。また、基準濃度比1:3のすべての効果域では相加作用 (CI 1.01~1.10) が認められた。

相互排他モデルによる 5-FU との併用効果



CI < 1 : 相乗作用、CI = 1 : 相加作用、CI > 1 : 拮抗作用

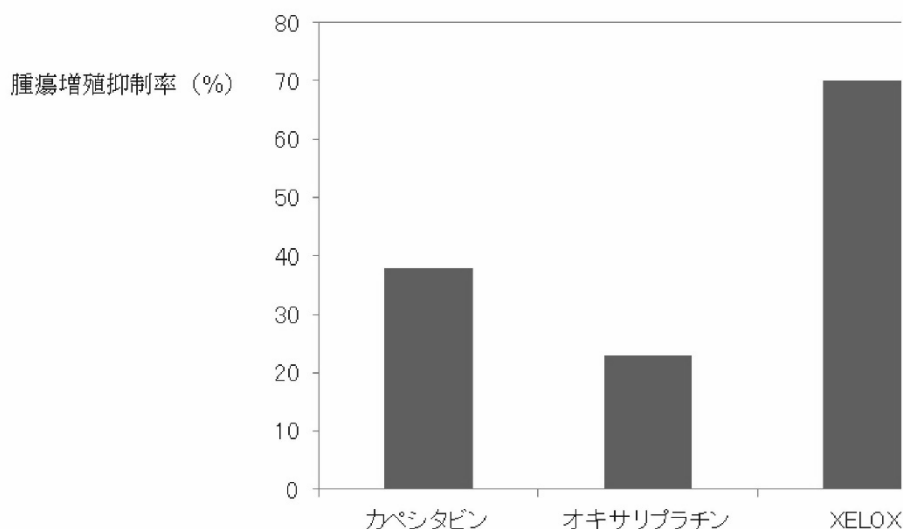
fa : 細胞増殖抑制率

4) カペシタビンとの併用効果 (*in vivo*)

ヒト大腸癌細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用⁴⁰⁾

ヌードマウス可移植ヒト大腸癌細胞株 COL-16-JCK に対するオキサリプラチン (5mg/kg)、カペシタビン単剤 (180mg/kg/日、14日間連日経口投与) 及び XELOX 併用による抗腫瘍活性を投与 36 日目の腫瘍増殖抑制率で検討した。

その結果、カペシタビン及びオキサリプラチン単剤投与による腫瘍増殖抑制率は、それぞれ 38% 及び 23% であったが、カペシタビンにオキサリプラチンを併用することにより腫瘍増殖抑制率は 70% に増強した。



ヒト胃癌由来腫瘍株に対する腫瘍増殖抑制作用⁴¹⁾

ヒト胃癌由来 GXF97 腫瘍株の腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおいて、カペシタビンとオキサリプラチンの併用投与により、カペシタビン又はオキサリプラチン単剤投与時と比較して腫瘍増殖抑制作用が増強したとの報告がある。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

オキサリプラチンは、生体内で非酵素的反応により種々の変換体となる。変換体を個別に測定することは困難であるので、薬物動態の検討では、白金濃度を測定対象とし、白金の測定法としては誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS法）を用いた。

1) カペシタビン併用（J019380試験）における薬物動態⁴²⁾

XELOX及びXELOX+ベバシズマブ（BV）法（オキサリプラチン130mg/m²投与）における限外ろ過血漿中白金濃度及び血漿中総白金濃度は下表のとおりであった。

XELOX及びXELOX+BV法における薬物動態

| 測定対象 | パラメータ | XELOX (n=5) | XELOX+BV (n=6) |
|-----------|------------------------------|----------------|----------------|
| 限外ろ過血漿中白金 | C _{max} (ng/mL) | 1,638±194 | 1,678±296 |
| | AUC _{0-t} (ng・h/mL) | 25,770±5,686 | 26,124±4,390 |
| 血漿中総白金 | C _{max} (ng/mL) | 3,288±537 | 3,608±849 |
| | AUC _{0-t} (ng・h/mL) | 304,703±61,414 | 303,626±50,103 |

平均値±標準偏差

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

国内第I相、第II相及び併用第I/II相臨床試験において、限外ろ過血漿中白金濃度は3コンパートメントモデルを用いた（【VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析】参照）。

(2) 吸収速度定数

静脈内投与のため該当資料なし

(3) 消失速度定数

【VII-1. 血中濃度の推移】参照

(4) クリアランス

【VII-1. 血中濃度の推移】参照

(5) 分布容積

【「Ⅶ-1. 血中濃度の推移」参照】

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

下記、(2)パラメータ変動要因を参照。

(2) パラメータ変動要因

1) 日本人におけるオキサリプラチンの母集団薬物動態解析 (Population Pharmacokinetic Analysis)⁴³⁾

①国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験において、限外ろ過血漿中白金濃度の得られた結腸・直腸癌患者 67 例（第Ⅰ相：9 例、第Ⅱ相：58 例）、計 626 点のデータを統合し、NONMEM 解析により日本人におけるオキサリプラチンの Population pharmacokinetic parameters (PPK：母集団パラメータ) を算出し、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 (3 コンパートメントモデル)。その結果、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。

②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に関する国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験において、限外ろ過血漿中白金濃度の得られた結腸・直腸癌患者 18 例、計 108 点のデータを用い、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。その結果、中心コンパートメント分布容積に影響が認められた。

③国内で実施した3つの臨床試験より得られた限外ろ過血漿中白金濃度（85例、計734点）を統合し、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モデル（3コンパートメント）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。結果は次のとおりであった。

限外ろ過血漿中白金濃度の母集団平均パラメータ

| | |
|--|---------------------------|
| CL (L/h/m ²) | 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 (I-LV) 及びフルオロウラシル (5-FU) を併用した場合 | 1.26×V ₁ |
| V _{ss} (L/m ²) | 656 (5-FU/I-LV 併用の場合 658) |

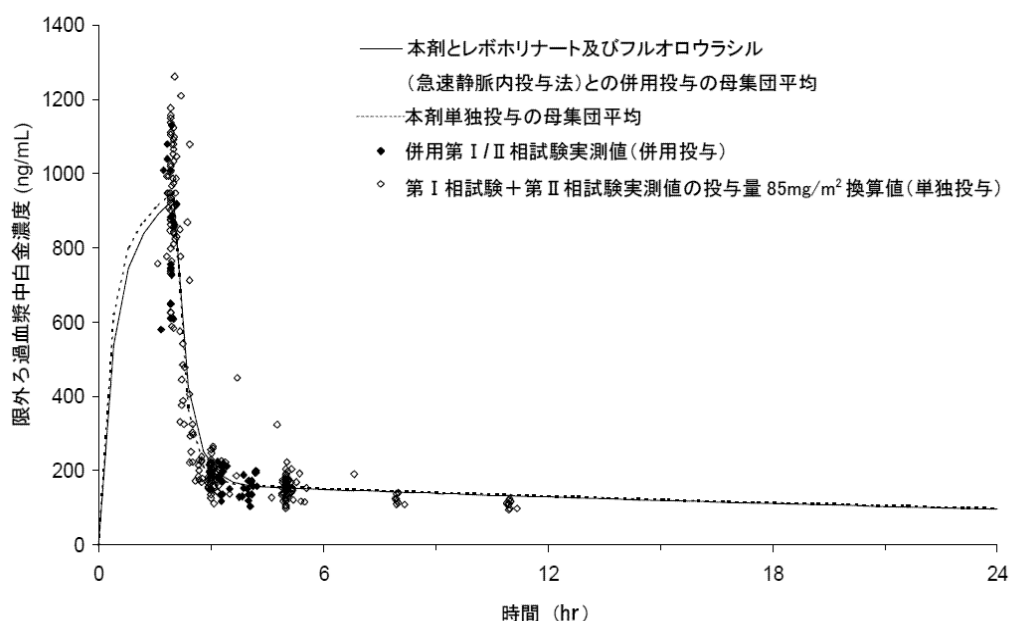
CL：クリアランス、V₁：中心コンパートメント分布容積、V_{ss}：定常状態の分布容積

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 (I-LV) 及びフルオロウラシル (5-FU) を併用した場合、限外ろ過血漿中白金濃度の薬物動態パラメータは、以下のように算出される。

限外ろ過血漿中白金濃度の薬物動態パラメータの例（男性、肝転移なし、65歳未満の場合）

| t _{1/2} α (h) | t _{1/2} β (h) | t _{1/2} γ (h) | CL (L/h/m ²) | V ₁ (L/m ²) | V _{ss} (L/m ²) | T _{max} (h) | C _{max} (ng/mL) | AUC (μg·h/mL) |
|------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|--------------------------|---------------|
| 0.26 | 27.6 | 392 | 3.83 | 9.7 | 658 | 2.0 | 931 | 10.9 |

t_{1/2}：消失半減期、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、T_{max}：最高濃度到達時間、C_{max}：最高濃度、AUC：濃度-時間曲線下面積



4. 吸収

静脈内投与のため該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

ヒト該当資料なし

<参考>ラットにおける胎児移行性⁴⁴⁾

妊娠 13 及び 19 日目のラットに ¹⁴C-オキサリプラチン 7mg/kg を単回静脈内投与し胎児への移行性を検討した。その結果、投与後 48 時間までの胎児中放射能濃度は、いずれも母動物の血漿中濃度より低かった。よって、本剤の胎児への移行性は低いことが示唆された。

(3) 乳汁への移行性

ヒト該当資料なし

<参考>ラットにおける乳汁移行性⁴⁵⁾

分娩後 11 日目の授乳中ラットに ¹⁴C-オキサリプラチン 7mg/kg を単回静脈内投与し乳汁への移行性を検討した。その結果、投与後 72 時間までの乳汁中放射能濃度は母体の血漿中濃度より低かった。よって本剤の乳汁中への放射能の移行は低いことが示唆された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

赤血球への移行性⁸⁾

国内第 I 相臨床試験において、2 サイクル以上投与された患者 (90mg/m² 3 例、130mg/m² 3 例) を用い、血球中白金濃度の推移を検討した。その結果、血球中白金濃度は、2 サイクル目の投与終了直前及び投与 3 週間後が 1 サイクル目と比較して有意に高値を示した。

1 サイクルと 2 サイクルの血球中白金濃度の比較

| | 時間 | 投与量 (mg/m ²) | | | | | | 検定 Paired t- test |
|-----------------------------|--------------------|--------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------------|
| | | 90 | 90 | 90 | 130 | 130 | 130 | |
| 血 球 中 白 金 濃 度 (ng/mL) | 1 サイクル 投与終了直前 | 1,320 | 877 | 1,140 | 1,320 | 1,460 | 1,880 | P=0.0114 |
| | 2 サイクル 投与終了直前 | 1,290 | 1,410 | 1,580 | 1,690 | 1,820 | 2,610 | |
| | 1 サイクル 投与 3 週間後 | 445 | 591 | 415 | 563 | 691 | 565 | P=0.0001 |
| | 2 サイクル 投与 3 週間後 | 691 | 781 | 754 | 874 | 1,040 | 939 | |

<参考>ラット単回投与時における組織内分布⁴⁶⁾

雄性ラット（各 n=3）に ¹⁴C-オキサリプラチン 7mg/kg を単回投与し、投与後の腫瘍組織分布を測定した。

各組織内の放射能濃度は皮膚、脳及び赤血球を除き投与後 15分が最も高く、腎で最も高かった。その後、放射能濃度は徐々に低下したが、各組織の半減期（ $t_{1/2}$ ）は 130 時間以上と血漿の $t_{1/2}$ （約 36 時間）より長く、血漿に比べ消失は遅かった。

なお、血液、赤血球、及び脾臓では、投与後 504 時間においても高い放射能濃度が認められた。

雄性ラットに ¹⁴C-オキサリプラチン 7mg/kg を単回投与したときの組織内放射能濃度

| 組織 | 組織内放射能濃度 (ng - eq./mL or g) | | | | | |
|---------|-----------------------------|---------|---------|---------|---------|--------|
| | 15 分 | 30 分 | 4 時間 | 24 時間 | 168 時間 | 504 時間 |
| 血漿 | 4776.9 | 2399.8 | 1483.7 | 521.4 | 48.0 | N. D. |
| 血液 | 9776.0 | 8112.1 | 8096.1 | 6682.1 | 5862.0 | 3478.2 |
| 赤血球 | 14950.2 | 14647.9 | 14743.8 | 15174.0 | 14574.1 | 7133.4 |
| 脳 | 283.5 | 160.2 | 148.0 | 371.9 | 75.6 | 59.4 |
| 下垂体 | 4265.6 | 3785.9 | 2758.1 | 2259.3 | 622.9 | 388.7 |
| 眼球 | 1664.8 | 1235.7 | 898.8 | 536.3 | 264.3 | 209.1 |
| ハーダー腺 | 3031.9 | 2204.8 | 1876.6 | 1231.9 | 336.5 | 222.7 |
| 甲状腺 | 4801.0 | 4639.9 | 3936.0 | 2750.9 | 678.5 | 509.3 |
| 心臓 | 2530.8 | 1983.1 | 1732.3 | 1281.3 | 488.5 | 303.9 |
| 肺 | 5758.5 | 4709.8 | 4012.2 | 2451.7 | 1083.3 | 607.8 |
| 肝臓 | 5356.8 | 4095.3 | 2862.8 | 1839.8 | 413.6 | 241.5 |
| 脾臓 | 7472.3 | 6389.9 | 5329.9 | 4689.1 | 2434.4 | 2180.6 |
| 膵臓 | 5059.1 | 3947.3 | 3141.9 | 1889.3 | 562.5 | 236.7 |
| 腎臓 | 29639.4 | 15680.5 | 10517.7 | 5816.1 | 1850.2 | 697.6 |
| 副腎 | 2930.0 | 2176.2 | 1972.5 | 1230.8 | 469.0 | 286.9 |
| 胃 | 5210.6 | 3980.7 | 3578.8 | 2017.1 | 666.4 | 346.1 |
| 小腸 | 7513.9 | 6979.9 | 4918.2 | 1552.6 | 344.0 | 193.1 |
| 大腸 | 5970.9 | 3669.0 | 3228.2 | 1513.0 | 438.0 | 309.2 |
| 白色脂肪 | 1215.8 | 720.1 | 617.9 | 532.9 | 90.4 | 72.1 |
| 褐色脂肪 | 5058.3 | 4117.1 | 3080.5 | 1816.7 | 668.8 | 276.9 |
| 腸間膜リンパ節 | 5683.6 | 3706.0 | 3165.0 | 2316.5 | 570.4 | 157.9 |
| 前立腺 | 3466.5 | 1679.7 | 2554.4 | 931.2 | 273.2 | 224.6 |
| 精巣 | 1406.4 | 827.4 | 576.3 | 426.1 | 162.1 | 113.8 |
| 精巣上体 | 3077.7 | 2063.3 | 1759.1 | 1134.6 | 293.7 | 172.6 |
| 大腿筋 | 2586.7 | 2330.8 | 2154.4 | 1773.3 | 482.8 | 247.8 |
| 皮膚 | 7510.8 | 7660.9 | 5939.0 | 3577.0 | 1578.6 | 687.0 |
| 骨髄 | 7597.6 | 6491.9 | 5095.3 | 3357.3 | 682.0 | 313.6 |

N. D. : not detected. 値は 3 匹の平均値を示す。

(6) 血漿蛋白結合率⁴⁷⁾

オキサリプラチンとラット、ウサギ及びヒト血漿蛋白並びに精製蛋白〔ヒト血清アルブミン(HSA)、 γ -グロブリン及び α_1 -酸性糖蛋白(α_1 -AGP)]との蛋白結合性を限外ろ過法により検討した。また、蛋白結合の不可逆結合率についても検討した。

ラット、ウサギ及びヒト血漿蛋白結合率は添加濃度に依存せず、それぞれ約86~90%、約86~88%、約87~94%であった。HSAとの結合率は約92~98%であった。一方、 γ -グロブリンとの結合率は約66~92%で、オキサリプラチン高濃度存在下では、結合率の低下がみられた。 α_1 -AGPとはほとんど結合しなかった。

ラット、ウサギ及びヒト血漿蛋白並びにHSA、 γ -グロブリン及び α_1 -AGPとの蛋白結合に対する不可逆結合率はそれぞれ84.2%、86.5%、90.2%、94.5%、84.5%、-9.4%であった。

以上の結果から、オキサリプラチン(白金)と α_1 -AGP以外の蛋白質との蛋白結合率は高く、その結合は不可逆的であると推察された。

オキサリプラチンの蛋白結合率と不可逆性

| 試料 | オキサリプラチン濃度 (μ g/mL) | 結合率 (%) ^{a)} | 不可逆結合率 (%) ^{a)} |
|--------------------|-----------------------------|-----------------------|--------------------------|
| ラット血漿 | 0.25、1、5、10、50、 100 | 85.8~89.5 | 84.2 |
| ウサギ血漿 | | 86.3~88.4 | 86.5 |
| ヒト血漿 | | 87.2~94.0 | 90.2 |
| HSA | | 92.3~97.7 | 94.5 |
| ヒト γ -グロブリン | | 66.0~92.1 | 84.5 |
| ヒト α_1 -AGP | | -8.3~4.9 | -9.4 |

a) 3回の濃度測定結果の平均値より算出した。

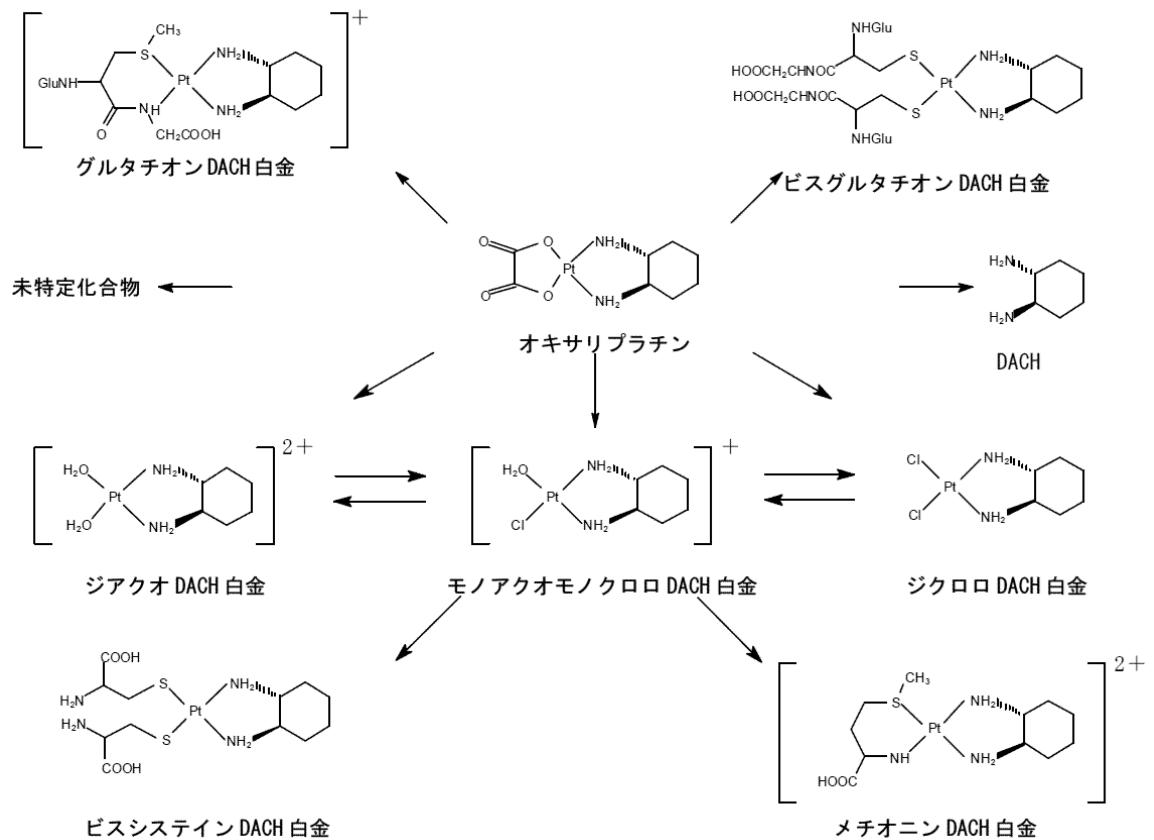
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路⁴⁸⁾

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の主要な生体内変換体は、ジクロロ 1, 2-ジアミノシクロヘキサン (DACH) 白金、モノアquoモノクロロ DACH 白金及びジアquo DACH 白金であった。

ヒト血漿及び尿中のオキサリプラチンの生体内変換体



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率⁴⁹⁾

ヒト肝ミクロソームを用いて、オキサリプラチンの各 CYP 分子種に対する影響について検討した。

CYP1A2、CYP2A6、CYP3A4、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 の酵素活性はわずかな阻害しか受けなかった。CYP2E1 は、阻害を受けなかった。

ヒト肝ミクロソームにおけるチトクロム P450 (CYP) 酵素活性に対する
オキサリプラチンの影響

| 分子種 | 残存活性 (%) | |
|---------|----------------------------------|-------|
| | オキサリプラチン濃度 ($\mu\text{mol/L}$) | |
| | 25 | 250 |
| CYP1A2 | 92.6 | 86.6 |
| CYP2A6 | 88.5 | 90.2 |
| CYP3A4 | 98.1 | 94.0 |
| CYP2B6 | 78.7 | 78.2 |
| CYP2C9 | 100.8 | 87.4 |
| CYP2C19 | 100.0 | 91.3 |
| CYP2D6 | 78.6 | 98.8 |
| CYP2E1 | 108.0 | 102.9 |

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

静脈内投与のため該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

日本人の固形癌患者 6 例に本剤 $130\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 時間単回静脈内投与した際の投与 24 時間後までの尿中排泄率は、全白金量の $33.9 \pm 8.8\%$ (平均 \pm 標準偏差) であった⁸⁾。

外国人の消化器癌患者 5 例に本剤 $130\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 時間点滴静脈内投与し、48 時間後からフルオロウラシル (5-FU) $300\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ を 12 週間点滴静脈内投与した際の投与後 120 時間までの尿中排泄率及び糞中排泄率は、それぞれ全白金量の $53.8 \pm 9.1\%$ 及び $2.1 \pm 1.9\%$ (いずれも平均 \pm 標準偏差) であった⁵⁰⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害を有する外国成人癌患者の薬物動態⁵⁰⁾⁵¹⁾

腎機能障害を有する固形癌患者 29 例を、クレアチニンクリアランス (CrCL) を指標に 4 群 (A 群 : $\geq 60\text{mL}/\text{min}$ 、B 群 : $40\sim 59\text{mL}/\text{min}$ 、C 群 : $20\sim 39\text{mL}/\text{min}$ 、D 群 : $< 20\text{mL}/\text{min}$) に分類し、本剤 $60\sim 130\text{mg}/\text{m}^2$ を単独投与^{注1) 注2)}した。

その結果、対照群 (A 群) と比較して、いずれの腎機能障害群 (B~D 群) においても AUC 上昇及びクリアランス (CL) 低下が認められた。

注1) 本剤の承認された1回用量は、 $85\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) 又は $130\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) である。

注2) 本剤の用法及び用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用において承認されている。

腎機能障害を有する外国成人癌患者の薬物動態における
第1サイクルの限外ろ過血漿中白金の薬物動態パラメータ

| 群 | CrCL | 投与量 ^{注)} | 例数 | C_{max} | $AUC_{0\rightarrow\infty}$ | V_{ss} | CL | 尿中排泄 |
|---|---------------------------------|---------------------------|----|-----------------------------|--|---------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| | | | | ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) | (L/m^2) | ($\text{L}/\text{h}/\text{m}^2$) | 0~24時間 (%) |
| | | | | 平均 \pm S. D. | 平均 \pm S. D. | 平均 \pm S. D. | 平均 \pm S. D. | 平均 \pm S. D. |
| A | $\geq 60\text{mL}/\text{min}$ | $130\text{mg}/\text{m}^2$ | 11 | 1.31 ± 0.19 | 16.4 ± 5.02 | 361 ± 184 | 4.20 ± 1.25 | 36.6 ± 6.74 |
| B | $40\sim 59\text{mL}/\text{min}$ | $105\text{mg}/\text{m}^2$ | 3 | 0.841 ± 0.562 | 32.7 ± 16.2 | 224 ± 133 | 1.80 ± 0.73 | $19.9\pm 17.8^*$ |
| | | $130\text{mg}/\text{m}^2$ | 6 | 1.31 ± 0.51 | 39.7 ± 11.5 | 136 ± 58 | 1.74 ± 0.60 | $24.2\pm 7.2^\dagger$ |
| C | $20\sim 39\text{mL}/\text{min}$ | $80\text{mg}/\text{m}^2$ | 1 | $0.634\pm 0.302^*$ | 29.5 | 100 | 1.33 | $18.1\pm 15.3^\ddagger$ |
| | | $105\text{mg}/\text{m}^2$ | 2 | 1.45 ± 0.23 | 42.0 ± 1.25 | 99 ± 12 | 1.22 ± 0.14 | 15.6 ± 9.9 |
| | | $130\text{mg}/\text{m}^2$ | 5 | 1.39 ± 0.58 | 44.6 ± 14.6 | 144 ± 59 | 1.61 ± 0.71 | $19.0\pm 4.3^\ddagger$ |
| D | $< 20\text{mL}/\text{min}$ | $60\text{mg}/\text{m}^2$ | 1 | 0.716 | 32.2 | 135 | 0.91 | 7.13 |

注) 本剤の承認された1回用量は $85\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) 又は $130\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) である。

* n=2 † n=7 ‡ n=3

CrCL : クレアチニンクリアランス、 C_{max} : 最高濃度、AUC : 濃度-時間曲線下面積、 V_{ss} : 定常状態の分布容積、

CL : クリアランス、S. D. : 標準偏差

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 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。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。

〔解説〕

- ・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）など他の抗悪性腫瘍剤との併用により、グレード3以上の好中球減少、下痢などの副作用の発現頻度・重篤度が増加する。好中球減少は、肺炎、敗血症などの細菌感染を併発し、死亡に至る例もある。また、下痢は、それに伴う電解質異常や血圧低下、感染の併発などで死亡に至る転帰をとる例があることから注意が必要である。
- ・【「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」参照】
- ・【「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」参照】

1. 警告

- 1.2 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。[8.4、11.1.2参照]

〔解説〕

- ・重大な副作用としてショック及びアナフィラキシーが報告されており、アレルギー防止目的の前処置を行っていても、再投与により再発する例も報告されている。
- ・ほとんどの場合、本剤投与中又は投与直後に発現している。
- ・本剤が繰り返し投与できていた患者でも、突然発現する場合がある。
- ・【「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」参照】
- ・【「VIII-8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」参照】

1. 警告

1.3 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、用法及び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。

〔解説〕

- ・【「V-3. 用法及び用量」参照】
- ・【「VIII-8. 副作用」参照】

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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 [8.1、9.1.2、11.1.1 参照]

〔解説〕

- ・本剤の DLT である。
- ・承認時までに国内で実施した本剤単独による第Ⅱ相臨床試験において、本剤投与前から存在した末梢神経症状（間歇的な手指のしびれ）が増悪し、機能障害に至った 1 例の報告がある。
- ・【「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」参照】
- ・【「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者」参照】
- ・【「VIII-8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」参照】

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.2 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

〔解説〕

- ・他の白金錯体系抗悪性腫瘍剤（シスプラチン、カルボプラチンなど）に対する既往のある患者において、本剤でもアレルギーを呈したとの報告がある。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

〔解説〕

- ・非臨床試験（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（【「IX-2. 毒性試験（5）生殖発生毒性試験」参照】）。
- ・【「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意（5）妊婦」参照】

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

8.1 末梢神経症状、咽頭喉頭感覚異常は、特に低温又は冷たいものへの曝露により誘発又は悪化すること、多くは本剤の投与毎にあらわれるが休薬により回復する場合が多いことを、患者に対して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。[2.1、9.1.2、11.1.1 参照]

[解説]

- ・これらの症状は、寒冷（飲食物、あるいは氷などの物体を含む）との接触により誘発又は増悪する。
- ・がん化学療法における支持療法として、口内炎予防あるいは口内炎による疼痛緩和目的で氷片を口腔内に含むことがあるが、本剤を用いた化学療法を行う場合には、この処置を避ける必要がある。
- ・【「VIII-2. 禁忌内容とその理由」参照】
- ・【「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」参照】
- ・【「VIII-8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」参照】

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

8.2 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。[9.1.1、9.1.4、11.1.4、11.1.5 参照]

[解説]

- ・【「VIII-1. 警告内容とその理由」参照】
- ・【「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者」参照】
- ・【「VIII-8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」参照】

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

8.3 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.4、11.1.17 参照]

[解説]

- ・【「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者」参照】
- ・【「VIII-8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」参照】

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

8.4 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¹⁷⁾⁵²⁾。[1. 2、11. 1. 2 参照]

〔解説〕

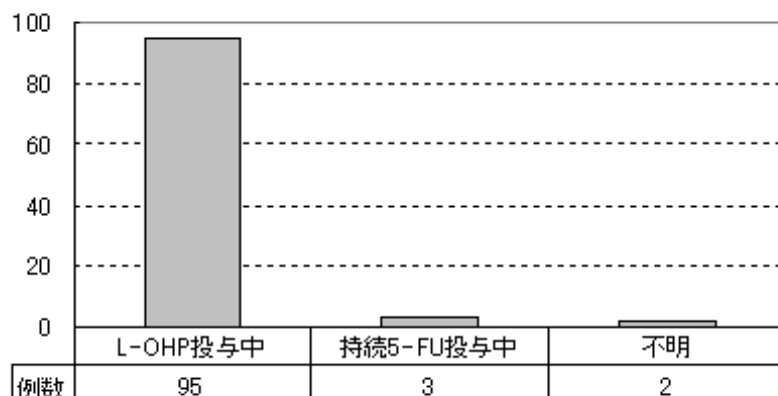
- ・【「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」参照】
- ・【「Ⅷ-8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」参照】

<参考>アナフィラキシー発現までの時間並びに発現サイクル数について

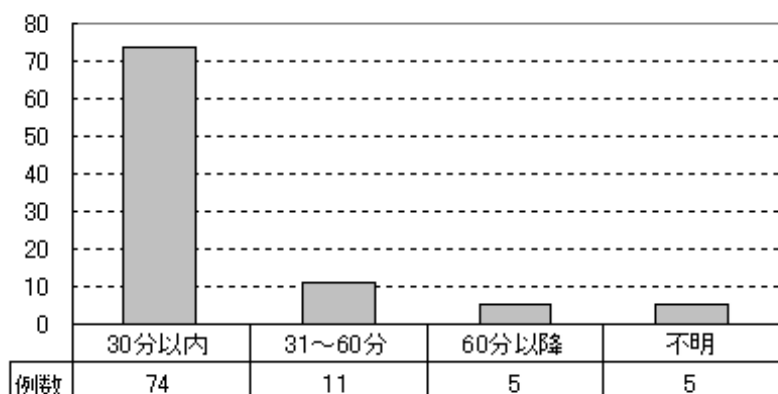
(1) 国内症例における本剤投与開始からアナフィラキシー発現までの時間

使用成績調査（調査実施期間：2005年4月6日から2008年3月31日）の4,998例を対象に、アナフィラキシー発現100例について集計した。アナフィラキシーは、95例（95.0%）で本剤投与中に発現していた。しかし、持続5-FU投与中に発現していた症例も3例（3.0%）認められた。

本剤投与中の発現時期は、投与開始後30分以内の症例が74例（77.9%）、31分以降に発現していた症例が16例（16.8%）認められた。



本剤投与中のアナフィラキシー発現時期



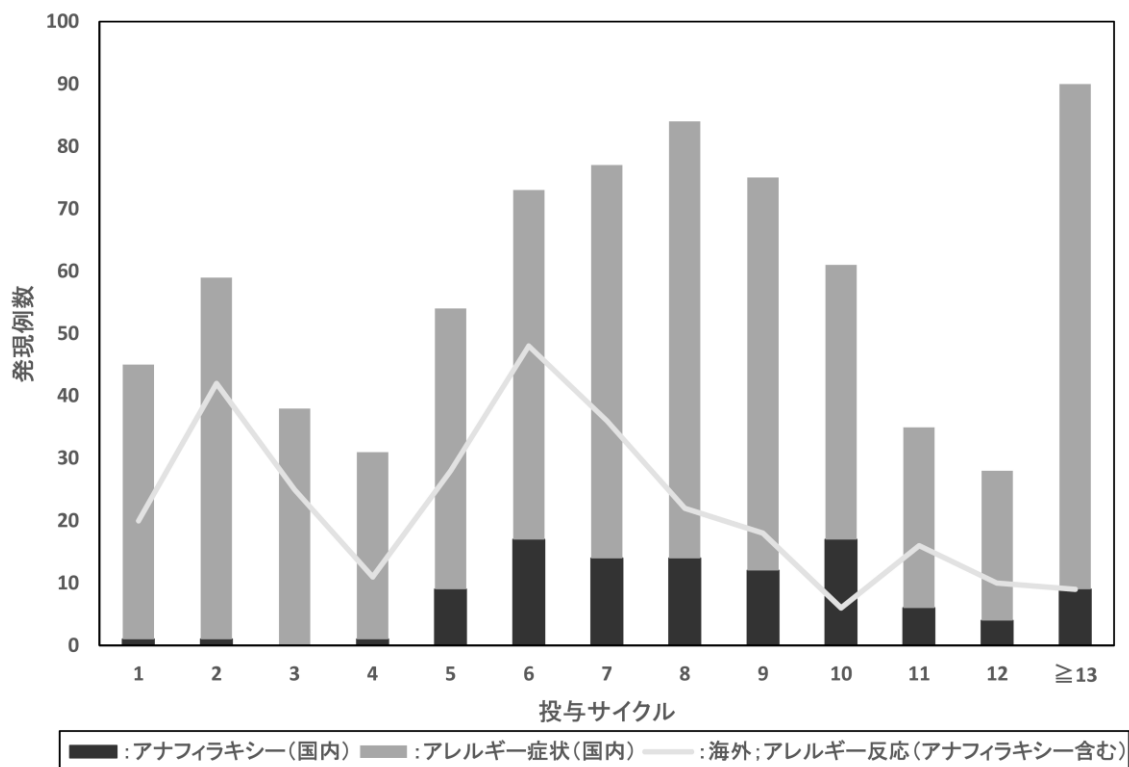
治療中のアナフィラキシー発現時期

(2) アレルギー症状の発現サイクルについて

海外における発現サイクルは、1999年6月から2004年5月までにライセンス元の Debiopharm 社から入手した情報から、アナフィラキシーあるいはアレルギーに関する報告（計 433 例）を抽出し、発現サイクルを確認できた 291 例について、発現サイクルを集計した。

国内における発現サイクルは、使用成績調査（調査実施期間：2005年4月6日から2008年3月31日）の 4,998 例を対象に、アナフィラキシー（100 例）及びアレルギー症状（448 例）についてそれぞれ集計した。

アレルギー症状発現サイクルの中央値（最小値－最大値）は、国内 7 サイクル（1－27）、海外 6 サイクル（1－21）で、国内及び海外で同様の傾向を示していた。



アレルギー症状の発現サイクル；国内と海外の比較

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

8.5 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。

[解説]

- ・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（FOLFOX4法）との併用により発現頻度、重篤度が増加する傾向がある。
- ・悪心及び嘔吐の処置については、最新の「制吐薬適正使用ガイドライン」⁵³⁾を参考にすること。

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

8.6 薬剤誘発性血小板減少症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すること。[11.1.6 参照]

[解説]

- ・【「Ⅷ－8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」参照】

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

8.7 溶血性貧血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すること。[11.1.7 参照]

[解説]

- ・【「Ⅷ－8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」参照】

8. 重要な基本的注意

<治癒切除不能な進行・再発の胃癌、小腸癌>

8.8 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」^{12)~14)}等）を熟読すること。

[解説]

治癒切除不能な進行・再発の胃癌、小腸癌は公知申請によって承認された効能であることから追記した。

12) 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：

オキサリプラチン（切除不能進行・再発胃癌）

URL：https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/okisari140905_4.pdf

（2024年10月アクセス）

13) 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：

オキサリプラチン（治癒切除不能な進行・再発の胃癌）

URL：<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001004599.pdf>（2024年10月アクセス）

14) 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：

オキサリプラチン（小腸癌）

URL：<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000204774.pdf>

（2024年10月アクセス）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[8.2、11.1.4 参照]

[解説]

- ・本剤単独投与では骨髄抑制は比較的弱いとされているが、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（FOLFOX4法）など他の抗悪性腫瘍剤との併用により、発現頻度、重篤度が増す。
- ・【Ⅷ-1. 警告内容とその理由】参照】
- ・【Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由】参照】
- ・【Ⅷ-8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状】参照】

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.2 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。[2.1、8.1、11.1.1 参照]

[解説]

- ・本剤による末梢神経症状は、通常、可逆的であり、日常生活には支障を来さない場合が多いが、症状がある場合には、治療の延期や減量等の対応が必要となる。
- ・【Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由】参照】
- ・【Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由】参照】
- ・【Ⅷ-8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状】参照】

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.3 心疾患を有する患者

心疾患が増悪するおそれがある。[11.1.10、15.2.2 参照]

[解説]

- ・非臨床試験で心筋壊死やQT/QTc延長が認められている（【Ⅸ-1. 薬理試験】参照）。
- ・本剤との因果関係は不明であるが、外国において、心筋梗塞、狭心症、急性心不全、房室ブロック、心室細動、心室頻拍などの心血管系障害が報告されている。
- ・【Ⅷ-8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状】参照】
- ・【Ⅷ-12. その他の注意（2）非臨床試験に基づく情報】参照】

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.4 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。[8.2、8.3、11.1.4、11.1.17 参照]

[解説]

- ・【Ⅷ-1. 警告内容とその理由】参照】
- ・【Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由】参照】
- ・【Ⅷ-8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状】参照】

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.5 水痘患者

致命的な全身障害があらわれるおそれがある。

〔解説〕

- ・抗悪性腫瘍剤に共通の注意事項として記載した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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。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。[16.6.1 参照]

9.2.1 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。

〔解説〕

- ・本剤は腎排泄型の薬剤である。
- ・腎機能が低下した患者では、本剤のクリアランスが低下することが報告されている（【「Ⅶ－10. 特定の背景を有する患者」参照】）。
- ・現時点では、腎機能低下症例に対する本剤の適正な減量基準は確立されていない。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。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、遺伝毒性が報告されている^{54)～56)}。

〔解説〕

- ・海外の添付文書¹¹⁾において女性及び男性患者に対して避妊を推奨する注意喚起が記載されている。
- ・【「Ⅷ－2. 禁忌内容とその理由」参照】
- ・【「Ⅷ－6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (5) 妊婦」参照】
- ・【「Ⅸ－2. 毒性試験 (3) 遺伝毒性試験」参照】
- ・【「Ⅸ－2. 毒性試験 (5) 生殖発生毒性試験」参照】

<参考> 海外の添付文書における避妊期間

- ・米国添付文書¹¹⁾では、本剤による治療中は適切な避妊法を用い、妊娠する可能性のある女性では治療中止から9か月後、パートナーが妊娠する可能性のある男性では6か月後まで適切な避妊法を用いるよう推奨している。
- ・本剤における避妊期間の明確な根拠は確認されていない。

・【「Ⅶ-2. 海外における臨床支援情報」参照】

9.4 生殖能を有する者

9.4.3 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。

〔解説〕

- ・他の白金錯体系抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）の電子添文を参考に記載した。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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^{57)~59)}。[2.3、9.4.1 参照]

〔解説〕

- ・妊婦への投与の安全性に関する情報は得られていないが、非臨床試験において、着床期胚に対する致死作用が報告されていること、器官形成期における本剤の投与により胎児の発育遅滞が報告されていること、また、細菌を用いた復帰突然変異試験やほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されていることから、妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対して適切な避妊の指導を行うこと。
- ・【「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」参照】
- ・【「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (4) 生殖能を有する者」参照】

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている⁴⁵⁾。

〔解説〕

- ・【「Ⅶ-5. 分布 (3) 乳汁への移行性」参照】

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 |
|-------------------|--|-------------------|
| 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こと。 | 併用により殺細胞作用が増強される。 |

〔解説〕

- ・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（FOLFOX4法）との併用により、副作用の発現頻度、重篤度が増す傾向がある。
- ・一般に 2 剤以上の抗悪性腫瘍剤の併用療法や抗悪性腫瘍剤と放射線療法の併用療法においては、相加・相乗効果により副作用が増強することが知られている。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 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：96.6%）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：6.3%）があらわれることがある。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（頻度不明）があらわれることがあるので、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。感覚性の機能障害が外国では累積投与量 850mg/m² で 10%、1,020mg/m² で 20%に認められたと報告されている。

[2.1、8.1、9.1.2 参照]

[解説]

1) 末梢神経症状について

- ・本剤の DLT である。ホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用による影響はほとんどないと考えられている。
- ・本剤による末梢神経症状は、通常、可逆的であり、致命的なものではないが、治療が長期になるに従い本剤の累積投与量が増大すると、回復が遅延し、化学療法中止・終了後数年を経過しても末梢神経症状が残る場合もある。
- ・本剤の末梢神経症状は、2つのタイプ（急性、持続性）に分類される。
 - ①本剤投与直後から1～2日以内に生じる急性の感覚症状を呈し、日常生活には支障を来さないもの。
 - ②進行性の感覚障害、感覚鈍麻、体性知覚の消失などを伴い、日常生活に支障を来す持続性のもの。
- ・症状の種類としては、しびれ、刺すような痛み、疼痛、感覚不全、感覚異常などで、症状が生じる範囲は四肢遠位、大腿、臀部、上肢、眼、顎、喉、口、歯肉、口唇、舌などで、四肢及び末梢領域全体におよび、顎の疼痛を伴う萎縮や、構音障害、眼球の痛みという形で生じることもある。

2) 咽頭喉頭の感覚異常について

- ・外国で実施された臨床試験では、本剤投与直後に約 1～2%で認められている。
- ・本症状は、呼吸困難、嚥下困難、胸部圧迫感などとして自覚される。この他に、顎の痙攣、舌感覚異常、構音障害、胸の圧迫感などの自覚症状が認められることもある。他覚的な呼吸障害（チアノーゼや低酸素症）、あるいは気管支痙攣（上気道及び下気道の喘鳴）などは伴わない。
- ・本症状は、投与時間を延長させることにより、発現頻度が低下するといわれている。
- ・【「VIII-2. 禁忌内容とその理由」参照】
- ・【「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」参照】
- ・【「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者」参照】

<参考>末梢神経症状の発現状況

1) 国内で実施された本剤単独による第Ⅱ相臨床試験

本試験では、末梢神経症状の評価には、症状の発現期間の長さでグレードを分類する DEB-NTC (Neurotoxicity Criteria of DEBIOPHARM) を用いた。

| DEB-NTC | | | |
|---------|--------------------------------------|---|-------------------------|
| グレード | | | |
| 0 | 1 | 2 | 3 |
| 症状なし。 | 末梢神経症状* ¹ の発現。但し、7日未満で消失。 | 7日以上持続する末梢神経症状* ¹ 。但し、機能障害はない。 | 機能障害* ² の発現。 |

*1: 指先、口唇・頬・咽頭・咽喉部のしびれ感、咽頭部の絞扼感とそれに関連する呼吸困難感や嚥下困難感などの末梢感覚あるいは知覚の異常。これらの症状は冷たいものに接触することによって発現・増強されることがある。なお、症状は一般的に無処置で消失・改善する。

*2: 手先がしびれてボタン掛けが全くできない、足先がしびれて歩行できない、喉がしびれて飲食ができないなど。

ア. 症状及び部位別発現率

DEB-NTC では、症状の内容による分類はされていない。よって、国内第Ⅱ相臨床試験では、末梢神経症状を以下に示した5種類に分類し、検討した。

末梢神経症状の症状

- ・ものに触れた時などの末梢感覚異常、違和感
(冷たいものを飲んだり、冷たいものに触れる等により生じる、一過性の知覚不全や感覚異常)
- ・痛みを伴わない平常時の末梢感覚異常、違和感
(冷たいものに触れる等しなくても生じる、持続的な知覚不全や感覚異常)
- ・痛みを伴う平常時の末梢感覚異常、違和感
- ・咽喉頭の異常感覚 (絞扼感及び呼吸困難など)
- ・機能障害 (DEB-NTC のグレード3: 書く、ボタンをかける、飲み込む、歩行困難など)

その結果、「ものに触れた時などの末梢感覚異常、違和感」は全例57例(100%)に認められた。「痛みを伴わない平常時の末梢感覚異常、違和感」及び「痛みを伴う平常時の末梢感覚異常、違和感」は、それぞれ35例(61%)及び19例(33%)で認められた。

「機能障害」及び「咽喉頭の異常感覚(絞扼感及び呼吸困難など)」の発現は認められなかった。

症状別発現率

| DEB-NTC* | グレード* | | | 発現率 (発現例数) |
|------------------------------|----------------|----------------|--------------|-----------------|
| | 1 | 2 | 3 | |
| ものに触れた時などの末梢感覚異常、違和感 | 21% (12/57) | 79% (45/57) | — | 100% (57/57) |
| 痛みを伴わない平常時の末梢感覚異常、違和感 | 26% (15/57) | 35% (20/57) | — | 61% (35/57) |
| 痛みを伴う平常時の末梢感覚異常、違和感 | 23% (13/57) | 11% (6/57) | — | 33% (19/57) |
| 機能障害（書く、ボタンをかける、飲み込む、歩行困難など） | — | — | 0% (0/57) | 0% (0/57) |
| 咽喉頭の異常感覚（絞扼感及び呼吸困難など） | 軽度 | 中等度 | 高度 | 0% (0/57) |
| | 0% (0/57) | 0% (0/57) | 0% (0/57) | |

*グレード1：発現期間が7日未満、グレード2：発現期間が7日以上、グレード3：機能障害

部位別発現状況（評価サイクル数：223 サイクル）

| 症状 | 発現部位 | | | | | 全体の 発現率 |
|-----------------------|------------------|-----------------|---------------------|-----------------|---------------|------------------|
| | 手 | 足 | 口唇、舌 及び周囲、 顔面 | 咽喉頭 | その他* | |
| ものに触れた時などの末梢感覚異常、違和感 | 96% (214/223) | 37% (83/223) | 34% (75/223) | 41% (91/223) | 3% (7/223) | 98% (218/223) |
| 痛みを伴わない平常時の末梢感覚異常、違和感 | 38% (85/223) | 14% (31/223) | 7% (16/223) | 6% (13/223) | 1% (3/223) | 40% (89/223) |
| 痛みを伴う平常時の末梢感覚異常、違和感 | 16% (35/223) | 0.4% (1/223) | 1% (3/223) | 1% (3/223) | 0% (0/223) | 16% (36/223) |

*：耳、耳下腺、顎、鼻腔、筋肉

イ. サイクル別発現率と持続期間

- ・ものに触れた時などの末梢感覚異常、違和感

初回投与直後より、ほぼ全例、全サイクルで発現を認めた。概して、数日以内に消失するが、投与を繰り返すことによって持続期間が延長する傾向が見られた。

| サイクル | 発現例数 | グレード* | | | 発現率 | 症状持続期間（日） 中央値（最小値－最大値） |
|------|------|----------------|-----------------|---|-----------------|---------------------------|
| | | 1 | 2 | 3 | | |
| 1 | 55 | 58% (33/57) | 39% (22/57) | — | 96% (55/57) | 6.0 (1－18) |
| 2 | 54 | 45% (25/55) | 53% (29/55) | — | 98% (54/55) | 7.0 (0－27) |
| 3 | 39 | 38% (15/39) | 62% (24/39) | — | 100% (39/39) | 9.0 (1－122) |
| 4 | 32 | 32% (11/34) | 62% (21/34) | — | 94% (32/34) | 9.5 (3－21) |
| 5 | 27 | 26% (7/27) | 74% (20/27) | — | 100% (27/27) | 12.0 (4－51) |
| 6 | 11 | 0% (0/11) | 100% (11/11) | — | 100% (11/11) | 13.0 (7－22) |

*グレード1：発現期間が7日未満、グレード2：発現期間が7日以上、グレード3：機能障害

- ・痛みを伴わない平常時の末梢感覚異常、違和感

初回投与後より見られ、投与を繰り返すことにより発現頻度の増加や持続期間の延長が見られた。

| サイクル | 発現例数 | グレード* | | | 発現率 | 症状持続期間（日） 中央値（最小値－最大値） |
|------|------|----------------|----------------|---|----------------|---------------------------|
| | | 1 | 2 | 3 | | |
| 1 | 16 | 23% (13/57) | 5% (3/57) | — | 28% (16/57) | 3.5 (1－16) |
| 2 | 23 | 33% (18/55) | 9% (5/55) | — | 42% (23/55) | 4.0 (1－22) |
| 3 | 14 | 31% (12/39) | 5% (2/39) | — | 36% (14/39) | 4.0 (1－14) |
| 4 | 12 | 21% (7/34) | 15% (5/34) | — | 35% (12/34) | 7.0 (2－14) |
| 5 | 16 | 19% (5/27) | 41% (11/27) | — | 59% (16/27) | 9.5 (2－23) |
| 6 | 8 | 27% (3/11) | 46% (5/11) | — | 73% (8/11) | 19.0 (2－24) |

*グレード1：発現期間が7日未満、グレード2：発現期間が7日以上、グレード3：機能障害

- ・痛みを伴う平常時の末梢感覚異常、違和感

各サイクルで発現したが、繰り返し投与による持続期間の延長は見られなかった。

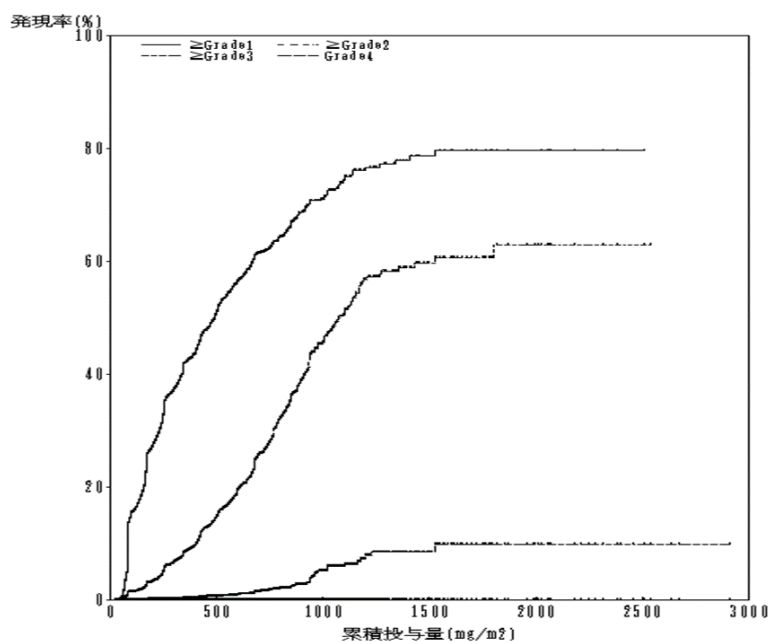
| サイクル | 発現例数 | グレード* | | | 発現率 | 症状持続期間（日） 中央値（最小値－最大値） |
|------|------|---------------|---------------|---|----------------|---------------------------|
| | | 1 | 2 | 3 | | |
| 1 | 4 | 5% (3/57) | 2% (1/57) | — | 7% (4/57) | 3.0 (1－9) |
| 2 | 10 | 15% (8/55) | 4% (2/55) | — | 18% (10/55) | 3.5 (1－9) |
| 3 | 6 | 15% (6/39) | 0% (0/39) | — | 15% (6/39) | 2.5 (1－6) |
| 4 | 4 | 9% (3/34) | 3% (1/34) | — | 12% (4/34) | 3.5 (1－11) |
| 5 | 8 | 19% (5/27) | 11% (3/27) | — | 30% (8/27) | 5.5 (1－17) |
| 6 | 4 | 27% (3/11) | 9% (1/11) | — | 36% (4/11) | 4.5 (4－15) |

*グレード1：発現期間が7日未満、グレード2：発現期間が7日以上、グレード3：機能障害

2) 使用成績調査

国内市販後に実施された使用成績調査において認められた末梢神経症状 2,275 例について、グレード別の累積発現率を以下に図示した。本剤の累積投与量が 850mg/m² の場合の累積発現率は、グレード 1 以上は 60.1%、グレード 2 以上は 35.3%、グレード 3 以上は 2.3% であった。本剤の累積投与量の増加に伴い、累積発現率は上昇し、重症度も悪化する傾向が認められた。

本剤の累積投与量と末梢神経症状の累積発現率



3) 欧州で実施された第Ⅲ相臨床試験²³⁾

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する FOLFOX4 法による欧州での第Ⅲ相臨床試験において、末梢神経症状は 68% の患者 (安全性評価例数: 209 例) に発現し、そのうちグレード 3 以上の患者は 18% (34 例) であった。本試験において発現していた末梢神経症状は、以下のとおりであった。

| 末梢神経症状* | 発現率 | (発現例数) |
|---------------|-----|-----------|
| 冷感を伴う感覚異常 | 68% | (141/209) |
| 痛みを伴わない感覚異常 | 65% | (136/209) |
| 痛みを伴う感覚異常 | 11% | (22/209) |
| 機能障害 | 16% | (34/209) |
| 咽喉頭の感覚異常 | 23% | (47/209) |
| (うち、咽頭痙攣様症候群) | 1% | (2/209) |
| 痙攣 | 6% | (12/209) |
| 深部腱反射欠損 | 12% | (24/209) |
| レルミット徴候 | 3% | (7/209) |

*末梢神経症状の評価には NCI-CTC を用いた。

同試験において、本剤を投与された患者での末梢神経症状の発現頻度と発現サイクル数の関係は、グレード2の末梢神経症状では、3サイクル後に10%、8サイクル後に25%、10サイクル後に50%であった。グレード3の末梢神経症状では、9サイクル後に10%、12サイクル後に25%、14サイクル後に50%であった。

また、グレード3の感覚異常が発現した患者34例のうち、回復可能であった患者は25例(74%)であった。これらの患者の回復までの期間の中央値は13週間だった。

11.1 重大な副作用

11.1.2 ショック、アナフィラキシー

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（頻度不明）があらわれることがあるので、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。

[1.2、8.4 参照]

〔解説〕

- ・【「Ⅷ－1. 警告内容とその理由」参照】
- ・【「Ⅷ－5. 重要な基本的注意とその理由」参照】

11.1 重大な副作用

11.1.3 間質性肺炎（0.6%）、肺線維症（頻度不明）

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。

〔解説〕

本剤投与後の間質性肺炎、肺臓炎、肺線維症（以下、「間質性肺炎等」）は、発現頻度は低いものの報告があり、間質性肺炎等の発現時に認められた主な臨床症状は、呼吸困難・呼吸不全、発熱、咳嗽、疲労・全身倦怠感等が多く認められた。間質性肺炎等の発現を早期に発見するために、これら臨床症状の有無を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、胸部X線、CT検査等の胸部画像検査、KL-6、SP-D、SP-Aなどのマーカーを含めた臨床検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与（重症例ではステロイドパルス療法）等の適切な処置を速やかに行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.4 骨髄機能抑制

汎血球減少（頻度不明）、血小板減少（51.4%）、白血球減少（44.0%）、好中球減少（59.4%）、発熱性好中球減少症（4.6%）、貧血（32.6%）があらわれることがある。

[8.2、9.1.1、9.1.4 参照]

〔解説〕

- ・【「Ⅷ－5. 重要な基本的注意とその理由」参照】
- ・【「Ⅷ－6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者」参照】

11.1 重大な副作用

11.1.5 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（頻度不明）があらわれることがある。[8.2 参照]

〔解説〕

- ・海外の添付文書¹¹⁾に記載されており、国内においても使用成績調査4,998例中1例に溶血性尿毒症症候群が報告されている。溶血性尿毒症症候群は腎糸球体及び小動脈中にフィブリン様の物質を生じ、腎不全を生ずる症候群であるが、同時に血小板数の低下、微小血管症性溶血性貧血（MHA:microangiopathic hemolytic anemia）を呈する。また、本剤の類薬であるシスプラチン等の電子添文記載状況にあわせて、主徴について追記した。
- ・【「Ⅷ－5. 重要な基本的注意とその理由」参照】

11.1 重大な副作用

11.1.6 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（0.6%）があらわれることがある。[8.6 参照]

〔解説〕

- ・海外の添付文書¹⁾に記載されており、国内においても報告されている。
- ・【「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」参照】

11.1 重大な副作用

11.1.7 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。[8.7 参照]

〔解説〕

- ・海外の添付文書¹⁾に記載されており、国内においても報告されている。
- ・【「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」参照】

11.1 重大な副作用

11.1.8 視野欠損、視野障害、視神経炎、視力低下

視野欠損（0.6%）、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。

〔解説〕

海外の添付文書¹⁾に記載されており、国内においても報告されている。

11.1 重大な副作用

11.1.9 血栓塞栓症（3.4%）

〔解説〕

海外の添付文書¹⁾に記載されており、国内においても報告されている。

11.1 重大な副作用

11.1.10 心室性不整脈（頻度不明）、心筋梗塞（頻度不明）

[9.1.3、15.2.2 参照]

〔解説〕

- ・【「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者」参照】
- ・【「Ⅷ-12. その他の注意（2）非臨床試験に基づく情報」参照】

11.1 重大な副作用

11.1.11 肝静脈閉塞症（VOD）（頻度不明）

肝静脈閉塞症等の肝障害による門脈圧亢進、食道胃静脈瘤、脾腫、血小板減少症の発症に注意すること。

〔解説〕

海外の添付文書¹¹⁾において、類洞変性、類洞周囲線維症などとともに肝静脈閉塞症が記載されている。肝静脈閉塞症（VOD：Veno-Occlusive Disease of the liver）は、肝臓の微小静脈の閉塞とその周囲の肝細胞の壊死をきたす疾患で、黄疸、有痛性肝腫大、腹水あるいは原因不明の体重増加を主徴とし、最も初期の症状は、肝腫と肝の圧痛及び体重増加とされている。化学療法や放射線による肝内細静脈や類洞の内皮細胞障害に伴って凝固系の活性化が起こり、血栓性静脈閉塞をきたすと考えられている。現在適切な治療法、予防法は確立されていない。

11.1 重大な副作用

11.1.12 急性腎障害

間質性腎炎（頻度不明）、尿細管壊死（頻度不明）等により、急性腎障害（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、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。

〔解説〕

国内において、重篤な副作用として、腎不全・急性腎不全等の腎障害、尿閉、クレアチニン増加、BUN増加が報告されている。腎障害の原因は不明だが、同時期に敗血症性ショック等の重症感染症、DIC、原病に伴う水腎症、脱水、心不全等を認めた腎前性腎不全が疑われる症例が多い。また、米国において、急性尿細管壊死、急性間質性腎炎等の腎実質病変の症例報告に基づき、添付文書¹¹⁾に「腎障害：急性腎不全に至る急性尿細管間質性腎炎」が追記された（2007年1月）。

11.1 重大な副作用

11.1.13 白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）（頻度不明）

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。

〔解説〕

国内において報告されており、本剤の類薬であるシスプラチン等の電子添文記載状況も考慮し追記した。

11.1 重大な副作用

11.1.14 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。

〔解説〕

国内において報告されている。

11.1 重大な副作用

11.1.15 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

〔解説〕

横紋筋融解症は、骨格筋の細胞が融解、壊死することにより、筋成分が血中に流出した病態であり、血液中に流出した大量のミオグロビンにより腎臓の尿細管に負荷がかかり急性腎不全を引き起こし、不可逆的な腎障害に進展した場合には永続的な血液透析が必要になるばかりではなく、播種性血管内凝固（DIC）、多臓器不全などを併発し生命に危険が及んだり、重篤な障害を残したりする可能性がある。国内において、本剤との因果関係が否定できない重篤症例が報告されたことから、本剤の類薬であるシスプラチンの電子添文記載状況も考慮し追記した。

11.1 重大な副作用

11.1.16 難聴

難聴（頻度不明）、耳鳴（0.6%）等があらわれることがある。

〔解説〕

市販後に本剤との因果関係が否定できない重篤症例が難聴として2例報告されたことから、本剤の類薬であるシスプラチン等の電子添文記載状況も考慮し追記した。

11.1 重大な副作用

11.1.17 感染症

肺炎（0.6%）、敗血症（1.1%）等の感染症があらわれることがある。[8.3、9.1.4 参照]

〔解説〕

- ・海外の添付文書¹¹⁾に記載されており、国内においても報告されている。
- ・【「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」参照】
- ・【「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者」参照】

11.1 重大な副作用

11.1.18 肝機能障害

AST 上昇（38.9%）、ALT 上昇（32.6%）、ビリルビン上昇（6.3%）等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

〔解説〕

海外の添付文書¹¹⁾に記載されており、国内においても報告されている。

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | | |
|--------------|---|---|--|
| | 5%以上 | 5%未満 | 頻度不明 |
| 精神神経系 | 味覚異常、頭痛、神経痛、コリン作動性症候群 | 不眠、浮動性めまい、回転性眩暈、傾眠、うつ病、失神、不安、構語障害、不随意性筋収縮 | 深部腱反射欠損、不全失語症、失調、神経過敏、レルミット徴候、脳神経麻痺、線維束攣縮、脳神経障害、めまい、頭重感、振戦、こわばり、硬直、筋骨格硬直、記憶障害、筋骨格系胸痛 |
| 消化器 | 悪心 ^{注)} (80.0%)、下痢 (56.0%)、嘔吐 ^{注)} (49.1%)、食欲不振 (89.1%)、口内炎 (35.4%)、便秘、しゃっくり、腹痛、歯肉炎 | 胃部不快感、腸閉塞、上腹部痛、腹部膨満感、下腹部痛、腹部不快感、大腸炎、歯周病、胃炎、歯肉出血、歯痛、心窩部不快感、口内乾燥、腹水、齲歯、鼓腸、胃食道逆流性疾患、胃腸音異常、痔核、下部消化管出血、食道炎、消化不良、歯の異常 | 直腸炎、しぶり腹、腸内ガス、胃重圧感、腸壁気腫症、門脈ガス血症、消化管壊死、メラナ、胃痛、粘膜の炎症、胃腸障害、肛門周囲痛、腭炎、口腔内痛 |
| 腎臓 | 蛋白尿、BUN 上昇、尿糖、尿沈渣異常 | クレアチニン上昇、血尿、尿ウロビリノーゲン異常、頻尿、膀胱炎、側腹部痛、尿量減少 | 排尿困難、尿失禁、腎機能障害 |
| 肝臓 | ALP 上昇、LDH 上昇 | γ-GTP 上昇 | |
| 血液 | 白血球分画の変動 (42.3%) | 白血球増加、血小板増加 | プロトロンビン時間延長 |
| 循環器 | 高血圧 | 低血圧、ほてり、頻脈、血管障害、上室性不整脈 | アダムス・ストークス症候群、動悸 |
| 呼吸器 | 鼻出血、鼻咽頭炎 | 呼吸困難、咳嗽、上気道感染、発声障害、咽頭炎、鼻粘膜障害 | 肺障害、嘔声、低酸素症、息切れ、喀血 |
| 電解質 | 血清カリウムの異常、血清ナトリウムの異常、血清クロールの異常 | 血清カルシウムの異常、血中リン減少 | |
| 眼 | | 流涙、視覚障害、結膜炎、眼球周囲痛、眼のそう痒感、眼の異常感、涙道閉塞 | 涙器障害、白内障、眼乾燥、眼瞼下垂 |
| 皮膚 | 脱毛、手足症候群 (32.0%)、色素沈着、口唇炎 | 潮紅、多汗、皮膚乾燥、爪の障害、爪囲炎、皮下出血、寝汗、ざ瘡様皮膚炎 | 色素変化、紫斑、顔面潮紅、皮膚剥脱、顔面のほてり、皮膚障害、ヘルペス性皮膚炎 |
| 過敏症 | 発疹、薬物過敏症 | そう痒症、じん麻疹、紅斑、鼻炎 | 紅斑性皮疹、血管浮腫、アレルギー性鼻炎、気管支痙攣 |
| 投与部位 | 注射部位反応 | 血管炎、注射部位血管外漏出 | 血管痛 |
| その他 | 倦怠感、疲労 (60.0%)、発熱、アルブミン減少、CRP 上昇、体重減少、総蛋白減少 | 浮腫、感染、末梢性浮腫、脱水、コレステロール上昇、関節痛、悪寒、胸部不快感、背部痛、四肢痛、筋痛、鼻汁、胸痛、尿路感染、腰痛、熱感、胸部圧迫感、臀部痛、疼痛、骨痛、体重増加、下肢異常感 | 代謝障害、腔出血、戦慄、多臓器不全、腫瘍穿孔、高血糖、感冒、アミラーゼ上昇、出血、CK 上昇、カテーテル関連感染、筋脱力、代謝性アシドーシス、乳汁漏出症 |

注) 処置として制吐剤等の投与を行うこと。

副作用発現頻度は、国内臨床試験 (175 例) に基づき算出した。

〔解説〕

副作用発現頻度は、国内で実施された LOHP-P I / II-01 試験、LOHP-P II-01 試験、J019380 試験及び LOHP-P II-05 試験に基づき算出した。これら国内臨床試験以外にて報告された副作用については頻度不明とした。「その他の副作用」に記載した副作用の発現頻度を以下に示す。

| | | 発現頻度 |
|----------|-----------|-------|
| 精神神経系 | 味覚異常 | 28.6% |
| | 頭痛 | 15.4% |
| | 神経痛 | 12.6% |
| | コリン作動性症候群 | 6.9% |
| | 浮動性めまい | 4.0% |
| | 不眠 | 3.4% |
| | 構語障害 | 2.9% |
| | 回転性眩暈 | 1.1% |
| | うつ病 | 1.1% |
| | 傾眠 | 0.6% |
| | 失神 | 0.6% |
| | 不安 | 0.6% |
| | 不随意性筋収縮 | 0.6% |
| | 消化器 | 食欲不振 |
| 悪心 | | 80.0% |
| 下痢 | | 56.0% |
| 嘔吐 | | 49.1% |
| 口内炎 | | 35.4% |
| 便秘 | | 28.0% |
| 腹痛 | | 15.4% |
| しゃっくり | | 12.0% |
| 歯肉炎 | | 5.1% |
| 腹部膨満感 | | 4.0% |
| 上腹部痛 | | 3.4% |
| 腹部不快感 | | 3.4% |
| 大腸炎 | | 2.9% |
| 胃部不快感 | | 2.3% |
| 下腹部痛 | | 2.3% |
| 歯周病 | | 2.3% |
| 消化不良 | | 2.3% |
| 歯肉出血 | | 1.7% |
| 歯痛 | | 1.7% |
| 心窩部不快感 | | 1.7% |
| 齲歯 | | 1.7% |
| 胃食道逆流性疾患 | | 1.7% |
| 痔核 | | 1.7% |
| 胃炎 | | 1.1% |
| 胃腸音異常 | | 1.1% |
| 下部消化管出血 | | 1.1% |
| 腸閉塞 | | 0.6% |
| 口内乾燥 | | 0.6% |
| 腹水 | | 0.6% |
| 鼓腸 | | 0.6% |
| 食道炎 | | 0.6% |
| 歯の異常 | | 0.6% |

| | | 発現頻度 |
|---------|-------------|-------|
| 腎臓 | 尿糖 | 16.0% |
| | 蛋白尿 | 15.4% |
| | 尿沈渣異常 | 9.1% |
| | BUN上昇 | 6.9% |
| | 尿ウロビリノーゲン異常 | 4.6% |
| | 血尿 | 2.3% |
| | クレアチニン上昇 | 1.7% |
| | 膀胱炎 | 1.7% |
| | 頻尿 | 1.1% |
| | 側腹部痛 | 0.6% |
| | 尿量減少 | 0.6% |
| | 肝臓 | ALP上昇 |
| LDH上昇 | | 20.0% |
| γ-GTP上昇 | | 3.4% |
| 血液 | 白血球分画の変動 | 42.3% |
| | 白血球増加 | 1.1% |
| | 血小板増加 | 0.6% |
| 循環器 | 高血圧 | 11.4% |
| | 頻脈 | 1.1% |
| | 低血圧 | 0.6% |
| | ほてり | 0.6% |
| | 血管障害 | 0.6% |
| | 上室性不整脈 | 0.6% |
| 呼吸器 | 鼻出血 | 14.9% |
| | 鼻咽頭炎 | 8.0% |
| | 発声障害 | 4.0% |
| | 上気道感染 | 2.9% |
| | 咳嗽 | 2.3% |
| | 呼吸困難 | 1.7% |
| | 咽頭炎 | 1.7% |
| | 鼻粘膜障害 | 1.7% |
| 電解質 | 血清カリウムの異常 | 17.1% |
| | 血清ナトリウムの異常 | 14.3% |
| | 血清クロールの異常 | 9.1% |
| | 血清カルシウムの異常 | 3.4% |
| | 血中リン減少 | 1.1% |
| 眼 | 流涙 | 2.3% |
| | 視覚障害 | 1.1% |
| | 眼のそう痒感 | 1.1% |
| | 結膜炎 | 0.6% |
| | 眼球周囲痛 | 0.6% |
| | 眼の異常感 | 0.6% |
| | 涙道閉塞 | 0.6% |

| | | 発現頻度 |
|-------|-----------|-------|
| 皮膚 | 手足症候群 | 32.0% |
| | 色素沈着 | 27.4% |
| | 脱毛 | 17.7% |
| | 口唇炎 | 5.1% |
| | 多汗 | 4.6% |
| | 爪の障害 | 3.4% |
| | 潮紅 | 2.9% |
| | 爪囲炎 | 2.3% |
| | 皮膚乾燥 | 1.7% |
| | 皮下出血 | 1.7% |
| | ざ瘡様皮膚炎 | 1.7% |
| | 寝汗 | 0.6% |
| | 過敏症 | 発疹 |
| 薬物過敏症 | | 9.7% |
| 蕁麻疹 | | 2.3% |
| 紅斑 | | 2.3% |
| そう痒症 | | 1.7% |
| 鼻炎 | | 0.6% |
| 投与部位 | 注射部位反応 | 21.7% |
| | 注射部位血管外漏出 | 1.1% |
| | 血管炎 | 0.6% |

| | | 発現頻度 |
|-------|-----------|-------|
| その他 | 疲労 | 60.0% |
| | CRP上昇 | 25.1% |
| | アルブミン減少 | 24.0% |
| | 発熱 | 18.9% |
| | 体重減少 | 18.3% |
| | 倦怠感 | 12.6% |
| | 総蛋白減少 | 6.9% |
| | 感染 | 4.6% |
| | 末梢性浮腫 | 4.6% |
| | 背部痛 | 4.6% |
| | 鼻汁 | 4.0% |
| | 四肢痛 | 2.9% |
| | 関節痛 | 2.3% |
| | 胸痛 | 2.3% |
| | 脱水 | 1.7% |
| | 悪寒 | 1.7% |
| | 胸部不快感 | 1.7% |
| | 殿部痛 | 1.7% |
| | 浮腫 | 1.1% |
| | 筋痛 | 1.1% |
| | 胸部圧迫感 | 1.1% |
| | 体重増加 | 1.1% |
| | コレステロール上昇 | 0.6% |
| | 尿路感染 | 0.6% |
| | 腰痛 | 0.6% |
| | 熱感 | 0.6% |
| | 疼痛 | 0.6% |
| 骨痛 | 0.6% | |
| 下肢異常感 | 0.6% | |

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 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。[20.2 参照]
- 14.1.2 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。皮膚に薬液が付着した場合には、直ちに石鹼及び多量の流水で洗い流すこと。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。
- 14.1.3 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。
- 14.1.4 本剤を5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500mL とすること。
- 14.1.5 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。
- 14.1.6 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は行わないこと。[14.2.1 参照]
- 14.1.7 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。[14.2.2 参照]
- 14.1.8 本剤は希釈後、できるだけ速やかに投与すること。

〔解説〕

- ・承認されている貯法は室温であるが、低温で保存すると結晶が析出することがあるので、15℃以下での保存は推奨していない。結晶が析出した場合でも、振盪して再溶解させた上で使用できる。
- ・本剤は無菌製剤であることから、希釈後、できるだけ速やかに投与すること。
- ・【「IV-8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）」参照】
- ・【「X-3. 包装状態での貯法」参照】
- ・【「X-4. 取扱い上の注意」参照】

14. 適用上の注意

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 塩基性溶液と同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。[14.1.6 参照]
- 14.2.2 本剤の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。[14.1.7 参照]
- 14.2.3 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、神経内分泌癌等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

〔解説〕

国内市販後において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、神経内分泌癌等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。国内における本剤と二次性悪性腫瘍との因果関係は明確ではないが、海外の添付文書¹¹⁾並びに類薬及び併用薬剤の電子添文の記載状況等を考慮し追記した。

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.2 欧州などで実施された原発巣治癒切除後のStage II 又はIIIの結腸癌を対象とした第III相試験¹⁾²⁾¹¹⁾において、肝酵素上昇が本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法 (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方法 (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。[17.1.12 参照]

〔解説〕

結腸癌術後補助療法における海外第III相臨床試験 (MOSAIC 試験) において、LV5FU2 群に比べて FOLFOX4 群で多く認められた有害事象のうち、肝酵素上昇とアルカリホスファターゼ上昇は高頻度に発現したことから注意喚起した (【「V-5. 臨床成績 (4) 検証的試験」参照】)。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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されており^{54)~56)}、がん原性を有する可能性がある。

〔解説〕

- ・「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインについて」(平成 11 年 11 月 1 日付医薬審第 1607 号) に基づき、がん原性試験は実施していないが、本剤のがん原性は否定できないことから記載した。
- ・【「IX-2. 毒性試験 (3) 遺伝毒性試験」参照】
- ・【「IX-2. 毒性試験 (4) がん原性試験」参照】

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.2 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⁶⁰⁾⁶¹⁾。[9.1.3、11.1.10 参照]

〔解説〕

- ・【「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1) 合併症・既往歴等のある患者」参照】
- ・【「VIII-8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」参照】
- ・【「IX-1. 薬理試験」参照】

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

【「VI. 薬効薬理に関する項目」参照】

(2) 安全性薬理試験^{60) 62) ~64)}

オキサリプラチンの安全性薬理試験を、臨床投与経路である静脈内投与及び *in vitro* で検討した。

オキサリプラチンの一般薬理作用（その1）

| 試験項目 | 動物種/系統 (n) | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 試験成績 |
|-------------------------------|---------------------------------|-----------------|------------------------------|---|
| 中枢神経系 一般症状及び行動観察 に及ぼす影響 | ラット (6) | 静脈内 | 7、10、14 | <ul style="list-style-type: none"> 7mg/kg 及び 14mg/kg で投与後 30 分に腹位及び流涎が認められた。 10mg/kg で投与後 30 分に腹位を認めた。 14mg/kg で投与後 2 時間に半眼状態が認められた。 |
| | カニクイザル (4) | 静脈内 | 9.1 | <ul style="list-style-type: none"> 全例に嘔吐及び食欲不振が観察された。 血便、粘液便、下痢及び軟便等が散発的に認められた。 うずくまり状態が観察された（2例）。 全例に自発運動量の低下が認められた。 |
| 体温に及ぼす影響 | ラット (6) | 静脈内 | 7、10、14 | ・影響なし。 |
| | カニクイザル (4) | 静脈内 | 9.1 | ・体温低下が認められた。 |
| 握力に及ぼす影響 | ラット (6) | 静脈内 | 7、10、14 | ・影響なし。 |
| 糞排泄に及ぼす影響 | | | | ・14mg/kg で投与後 8 時間までの脱糞数がわずかに増加。 |
| 尿量に及ぼす影響 | | | | ・影響なし。 |
| 心血管系 血圧に及ぼす影響 | カニクイザル (4) | 静脈内 | 9.1 | ・収縮期血圧高値。 |
| | | | | ・拡張期血圧に変化なし。 |
| | | | | ・心拍数低値。 |
| | 心拍数に及ぼす影響 | | | |
| 心電図に及ぼす影響 | | | | <ul style="list-style-type: none"> 投与 24 及び 336 時間後に QT 間隔延長が認められた。 投与 168 及び 336 時間後に QTc 延長が認められた。 PR 間隔及び QRS 時間に影響なし。 |
| カリウム電流に及ぼす影響 | HERG 導入 CHO-K1 細胞 ^{a)} | <i>in vitro</i> | 14.2、18.5、24.1 ^{b)} | ・影響なし。 |

a) human ether-a-go-go related gene (HERG) 導入チャイニーズハムスター卵巣由来 CHO-K1 細胞

b) $\mu\text{mol/L}$

オキサリプラチンの一般薬理作用（その2）

| 試験項目 | | 動物種/系統 (n) | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 試験成績 |
|------|--------------|---------------|------|----------------|---|
| 呼吸器系 | 呼吸数に及ぼす影響 | カニクイザル (4) | 静脈内 | 9.1 | ・影響なし。 |
| | 血液ガス分析に及ぼす影響 | カニクイザル (4) | 静脈内 | 9.1 | ・動脈血 pH、動脈血酸素分圧、動脈血炭酸ガス分圧及びヘモグロビン酸素飽和度いずれも影響なし。 |
| | 赤血球変形能に及ぼす影響 | カニクイザル (4) | 静脈内 | 7 | ・投与後 30 分のチャンネルアレイ通過時間に影響なし。 |

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

1) ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験⁶⁵⁾

5 週齢の雌雄（1 群雌雄各 5 例）ラットにオキサリプラチン 8、11、14、18 及び 24mg/kg を単回静脈内投与した。その結果、18mg/kg で投与 10 日後に 1 例（雄）、24mg/kg で投与 10、11 あるいは 12 日後に 5 例（雄：2 例、雌：3 例）の死亡がみられた。毒性変化として自発運動の減少、皮膚の蒼白化、体温低下及び体重減少が認められた。死因は消化管出血と推察された。

よって、オキサリプラチンの概略の致死量は、雄で 18mg/kg、雌で 24mg/kg と考えられた。

2) サルを用いた単回静脈内投与毒性試験⁶¹⁾

雄性カニクイザル（1 群各 2 例）にオキサリプラチン 2.7 及び 5.4mg/kg を 2mL/min (bolus) で、あるいは 5.4、7.0、9.1 及び 11.8mg/kg を 2 時間でそれぞれ単回静脈内投与した。その結果、9.1mg/kg (infusion) で投与 8 日後に 1 例、11.8mg/kg (infusion) で投与 7 日後に 1 例の死亡がみられた。毒性変化として消化管障害、血液・リンパ-造血系組織障害、肝障害、腎障害等が認められた。死因は消化管障害によるものと推察された。

よって、オキサリプラチンの概略の致死量は 9.1mg/kg (infusion) と考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット反復静脈内投与毒性

① 4 週間毒性試験⁶⁶⁾

5 週齢の雌雄ラット（1 群雌雄各 15 例）にオキサリプラチン 0.06、0.25 及び 1.0mg/kg を連日 4 週間静脈内投与した。その結果、死亡例はみられなかった。

0.25mg/kg 以上では血液・リンパ-造血系組織への影響が示唆された。1.0mg/kg ではさらに体重増加抑制、摂餌量・摂水量の減少が認められたほか、腎臓への影響も示唆された。投与局所に刺激性の変化は認められなかった。

よって、無毒性量は雌雄ともに 0.06mg/kg/日と考えられた。

②13 週間毒性試験⁶⁷⁾

5 週齢の雌雄ラット (1 群雌雄各 15 例) にオキサリプラチン 0.015、0.06 及び 0.25mg/kg を連日 13 週間静脈内投与した。その結果、死亡例はみられなかった。0.25mg/kg で脾臓の濾胞辺縁帯リンパ球枯渇、再生尿細管を含む尿細管間質性腎炎等が認められたほか、副腎と投与部位 (尾) に所見がみられた。0.06mg/kg では投与部位 (尾) で血管周囲の壊死が認められた。よって、無毒性量は雌雄ともに 0.015mg/kg/日と考えられた。

③26週間毒性試験²⁷⁾

雌雄ラット (1群雌雄各15例) にオキサリプラチン0.015、0.06及び0.25mg/kg/日を連日26週間静脈内投与した(13週間回復群あり)。その結果、死亡例はみられなかった。0.06mg/kg/日以上で体重増加抑制、尿細管上皮の変性/再生性変化がみられた。0.25mg/kg/日でA/G比の低下、総コレステロールとBUNの高値、腎臓や脾臓への影響もみられた他、投与部位(尾)の炎症がみられた。腎臓の器質的変化は13週間回復期間終了時も観察された。無毒性量は0.015mg/kg/日と考えられた。

2) サル反復静脈内投与毒性

①2 週間毒性試験⁶⁸⁾

雄性カニクイザル (1 群各 2 例) でオキサリプラチンの連日投与 (0.06、0.25、1.0mg/kg) と週 1 回間歇投与 (0.42、1.75、7.0mg/kg) の比較を行った。

ア. 連日投与

1.0mg/kg で、軟便・下痢等が発現した。また、尿検査及び血液学的検査等に異常が認められたが、死亡例はみられなかった。

イ. 週 1 回間歇投与

7.0mg/kg で、初回投与 7 日後に 1 例が死亡し、1 例を切迫屠殺した。よって、雄性サルの単回静脈内投与における概略の致死量は 7.0mg/kg と考えられた。

②4 週間毒性試験⁶⁹⁾

雌雄カニクイザル (1 群雌雄各 5 例) にオキサリプラチン 0.06、0.25 及び 1.0mg/kg を連日 4 週間静脈内投与した。その結果、1.0mg/kg で 3 例 (いずれも雄) が死亡し、1 例 (雌) を切迫屠殺した。

主な症状は、口腔粘膜の蒼白化、軟便・下痢、自発運動・体重・摂餌量の減少、体温低下及び消瘦であった。死因は消化管障害と推察された。

生存例では 0.25mg/kg 以上で、軟便・下痢及び自発運動・体重・摂餌量の減少が認められた。尿検査では腎臓への影響、血液学的検査では血液・リンパ系造血系組織への影響、血液生化学的検査では腎臓及び肝臓への影響が示唆された。病理組織学的検査では消化管及び心臓への影響もみられた。

1.0mg/kg ではさらに消瘦及び副腎・精巣への影響もみられた。投与部位への影響はみられなかった。

よって、無毒性量は雌雄ともに 0.06mg/kg/日と考えられた。

③13週間毒性試験⁷⁰⁾

雌雄カニクイザル（1群雌雄各4例）にオキサリプラチン0.015、0.06及び0.25mg/kgを連日13週間静脈内投与した。その結果、死亡例はみられなかった。

0.25mg/kgで体重減少と腎臓の尿細管の再生が認められた。

よって、無毒性量は雌雄ともに0.06mg/kg/日と考えられた。

④39週間毒性試験²⁷⁾

雌雄カニクイザルにオキサリプラチン0、0.015、0.06（1群各4例）及び0.25mg/kg/日（1群各6例）を連日39週間静脈内投与した（13週間回復群あり）。その結果、0.25mg/kg/日で3例（雄：2例、雌：1例）を切迫屠殺した。死因は、消化管障害に伴う栄養状態の不良、骨髄障害と腎障害による全身状態の悪化が推察された。

生存例では、0.25mg/kg/日群で、腎障害、骨髄・リンパ系障害、消化管障害及び肝障害を示唆する所見がみられた。腎臓の器質的変化は13週間回復期間終了時も観察されたが、再生性の変化であったことから回復期にあるものと判断された。

無毒性量は0.06mg/kg/日と考えられた。

(3) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌5菌株を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞（チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞株）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を実施した。その結果、遺伝子突然変異誘発性、染色体異常（構造異常）誘発性及び小核誘発性が認められた。

1) 復帰突然変異試験⁵⁴⁾

*Salmonella typhimurium*の5菌株（TA98、TA100、TA1535、TA1537及びTA102）を用いて、オキサリプラチンの遺伝子突然変異誘発性について検討した。その結果、TA102では代謝活性化系の存在下及び非存在下ともに陰性対照の2倍以上、かつ用量依存性の復帰変異コロニー数の増加が認められた。TA98では代謝活性化系の存在下で15 μ g/plate付近で陰性対照の2倍以上の復帰変異コロニー数の増加が認められたが、菌株に対する生育阻害では用量依存性の増加を認めなかった。その他の菌株（TA100、TA1535及びTA1537）では陰性対照の2倍以上、かつ用量依存性の復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

よって、オキサリプラチンはDNAにクロスリンクすることにより遺伝子突然変異誘発性を示すと推察された。

2) 染色体異常試験⁵⁵⁾

チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞株CHL/IU細胞を用いて、オキサリプラチンの*in vitro*染色体異常試験を行った。

その結果、代謝活性化系の非存在下（1.1 μ g/mL以上）及び存在下（3.3 μ g/mL以上）のいずれにおいても、陰性対照群と比較して、構造異常を有する細胞の出現頻度の増加が認められた。また、用量依存性もみられた。

よって、オキサリプラチンは代謝活性化系の非存在下及び存在下ともにCHL/IU細胞に対して染色体異常（構造異常）誘発性を示すと推察された。

3) 小核試験⁵⁶⁾

雄性マウス（各 6 例）にオキサリプラチン 1.25、2.5、5.0 及び 10mg/kg を 1 日 1 回、連続 2 日間（24 時間間隔）腹腔内投与し、最終投与 24 時間後に大腿骨髄細胞を採取し、個体あたり 2,000 個の多染性赤血球中の小核を有する多染性赤血球の出現率及び全赤血球に対する多染性赤血球の割合について検討した。

その結果、小核を有する多染性赤血球の出現頻度は、オキサリプラチン 1.25mg/kg 以上で用量依存性の増加を示し、陰性対照群と比較して増加が認められた。死亡例及び一般状態に異常はみられなかった。

よって、オキサリプラチンはマウス骨髄細胞に対して小核誘発性を示すと推察された。

(4) がん原性試験

がん原性試験は実施していないが、がん原性を有する可能性がある。

【「Ⅷ－12. その他の注意 (2) 非臨床試験に基づく情報」参照】

【「Ⅸ－2. 毒性試験 (3) 遺伝毒性試験」参照】

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験⁵⁷⁾

雌雄ラットにオキサリプラチン 0.06、0.25 及び 1.0mg/kg を交配前（雄 4 週間、雌 2 週間）、交配期間中を通して雄では雌の剖検終了まで投与を続けた。雌では妊娠 6 日まで連日静脈内投与し、妊娠 15 日に剖検した。その結果、1.0mg/kg で雄の 4 例が投与 51～65 日後に死亡した。

1.0mg/kg の雌雄では体重及び摂餌量の減少が認められ、雄の精子検査で異常は認められなかったが、精巣重量の低値が認められた。雌では性周期、交尾率及び受胎率に異常はみられなかったが、交尾成立までの平均日数の延長が認められた。また、平均黄体数に対照群と差はみられなかったが、平均着床痕数の低値及び平均死亡胚数・平均着床後胚損失率の高値が認められた。

よって、親動物の一般毒性学的無毒性量と生殖機能に関する無毒性量並びに初期胚発生に関する無毒性量は、ともに 0.25mg/kg/日と考えられた。

2) 胎児器官形成期

① ラット胚・胎児発生への影響に関する試験⁵⁸⁾

妊娠 6～17 日のラットにオキサリプラチン 0.06、0.25 及び 1.0mg/kg を連日静脈内投与した。死亡例はみられなかった。

1.0mg/kg で雌雄胎児の体重の低値、骨化胸骨分節数・仙尾椎数の低値が認められ、発育遅滞が示唆された。催奇形性は認められなかった。

妊娠動物の一般毒性学的無毒性量及び胚・胎児発生に関する無毒性量は、ともに 0.25mg/kg/日と考えられた。なお、妊娠動物の生殖機能に関する無毒性量は 1.0mg/kg/日と推察された。その結果、死亡例はみられなかった。

② ウサギ胚・胎児発生への影響に関する試験⁷¹⁾

妊娠 6～18 日のウサギにオキサリプラチン 0.06、0.25 及び 1.0mg/kg を連日静脈内投与した。死亡例はみられなかった。妊娠動物及び胚・胎児発生に関する影響はみられず、無毒性量はともに 1.0mg/kg/日と推察された。

③ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験⁵⁹⁾

妊娠 6 日～分娩後 21 日のラットにオキサリプラチン 0.06、0.25 及び 1.0mg/kg を連日静脈内投与した。母動物に対する毒性量である 1.0mg/kg/日において F₁ 動物の体重の低値と眼瞼開裂の若干の遅れがみられた。F₁ 動物の生殖能及び F₂ 出生児への影響はみられなかった。妊娠・授乳期の雌動物の一般毒性学的無毒性量並びに受胎産物及び出生児の発生に関する無毒性量は、ともに 0.25mg/kg/日と考えられた。なお、雌動物の生殖機能に関する無毒性量は 1.0mg/kg/日と推察された。

(6) 局所刺激性試験^{27)66)~70)}

投与部位の病理組織学的検査の結果によって、局所刺激性について評価した。

ラット 13 週間毒性試験では、0.06 と 0.25mg/kg の少数例で投与部位（尾）に血管周囲の壊死が認められた。しかし、この変化は、より高用量（1.0mg/kg）のオキサリプラチンを投与したラット 4 週間毒性試験、サルを用いた 4 週間及び 13 週間毒性試験では認められなかった。

ウサギを用いた血管刺激性試験及び筋肉局所刺激性試験では、検討された 2mg/mL まで本剤の刺激性を示唆する所見はみられなかった。

よって、オキサリプラチンの投与局所への刺激性はほとんどないと推察された。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験⁷²⁾⁷³⁾

モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー試験及び 4 時間受身皮内アナフィラキシー試験によって、抗原性について検討した。その結果、オキサリプラチンはモルモットにおける能動的全身性アナフィラキシー試験では反応を誘発しなかったが、4 時間受身皮内アナフィラキシー試験では、6mg/kg 皮下投与及び 12mg/kg 静脈内投与で陽性反応（抗体価 2 倍）が認められた。

よって、オキサリプラチンは軽度の抗原性を有すると考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

| | |
|----------------------|-------------------------|
| 製 剤：エルプラット点滴静注液 50mg | 毒薬・処方箋医薬品 ^{注)} |
| エルプラット点滴静注液 100mg | 毒薬・処方箋医薬品 ^{注)} |
| エルプラット点滴静注液 200mg | 毒薬・処方箋医薬品 ^{注)} |

注)：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：日局 オキサリプラチン 毒薬

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

【「Ⅷ－11. 適用上の注意」参照】

【「X－4. 取扱い上の注意」参照】

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。

20.2 15℃以下での保存は推奨されない。[14. 1. 1 参照]

【「Ⅷ－11. 適用上の注意」参照】

【「X－3. 包装状態での貯法」参照】

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り（英語版：有り）

その他の患者向け資料

薬の解説と治療中のアドバイス〈FOLFOX療法、FOLFOX＋ベバシズマブ療法〉

薬の解説と治療中のアドバイス〈FOLFOX＋セツキシマブ療法、FOLFOX＋パニツムマブ療法〉

薬の解説と治療中のアドバイス〈FOLFOXIRI療法、FOLFOXIRI＋ベバシズマブ療法〉

大腸がんの術後補助療法〈FOLFOX療法〉

大腸がんの術後補助療法〈XELOX療法〉

薬の解説と治療中のアドバイス〈XELOX療法〉

薬の解説と治療中のアドバイス〈SOX療法〉

薬の解説と治療中のアドバイス〈FOLFOX療法（胃がん）〉

胃がんの術後補助療法〈XELOX療法〉

手術後の胃のはたらきの変化と食事のとり方の工夫

FOLFIRINOX療法を受けられる患者さんへ

【「XⅢ－2. その他の関連資料」参照】

6. 同一成分・同効薬

本剤は先発医薬品であり、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生日

1996年4月12日（フランス）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|-----------------------|------------|---------------|-------------|------------|
| エルプラット 点滴静注液 50mg | 2009年8月20日 | 22100AMX02237 | 2010年4月23日 | 2010年6月18日 |
| エルプラット 点滴静注液 100mg | 2009年8月20日 | 22100AMX02236 | 2010年4月23日 | 2010年6月18日 |
| エルプラット 点滴静注液 200mg | 2012年8月22日 | 22400AMX01369 | 2012年11月30日 | 2013年2月14日 |

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果及び用法及び用量追加

2009年8月20日：結腸癌における術後補助化学療法（レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用）

| | |
|--------|---|
| 効能又は効果 | 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 <u>結腸癌における術後補助化学療法</u> |
| 用法及び用量 | 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85mg/m ² （体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、 <u>患者の状態により適宜減量する。</u> |

（下線部分変更・追加）

2009年9月18日：治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌（他の抗悪性腫瘍剤との併用）

| | |
|--------|---|
| 用法及び用量 | 1) <u>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</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85mg/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、 <u>又は130mg/m²（体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。</u> 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>結腸癌における術後補助化学療法</u> レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用において、通常成人にはオキサリプラチン85mg/m 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 |
|--------|---|

X. 管理的事項に関する項目

| | |
|--|--|
| | 13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。 なお、患者の状態により適宜減量する。 |
|--|--|

(下線部分変更・追加)

2011年11月25日：結腸癌における術後補助化学療法（他の抗悪性腫瘍剤との併用）

| | |
|--------|--|
| 用法及び用量 | <p>1) <u>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</u></p> <p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常成人にはオキサリプラチン85mg/m²（体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬、又は130mg/m²（体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p><u>結腸癌における術後補助化学療法</u></p> <p>レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用において、通常成人にはオキサリプラチン85mg/m²（体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> |
|--------|--|

(取り消し部分削除)

2013年12月20日：治癒切除不能な膵癌（他の抗悪性腫瘍剤との併用）

| | |
|--------|---|
| 効能又は効果 | <p>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</p> <p>結腸癌における術後補助化学療法</p> <p><u>治癒切除不能な膵癌</u></p> |
| 用法及び用量 | <p>1. <u>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び結腸癌における術後補助化学療法にはA法又はB法を、治癒切除不能な膵癌にはA法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。</u></p> <p><u>A法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして85mg/m²（体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。</u></p> <p><u>B法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして130mg/m²（体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。</u></p> |

(下線部分変更・追加)

2015年3月20日：治癒切除不能な進行・再発の胃癌（他の抗悪性腫瘍剤との併用）

| | |
|--------|--|
| 効能又は効果 | <p>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</p> <p>結腸癌における術後補助化学療法</p> <p>治癒切除不能な膵癌</p> <p><u>治癒切除不能な進行・再発の胃癌</u></p> |
| 用法及び用量 | <p>1. <u>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び結腸癌における術後補助化学療法にはA法又はB法を、治癒切除不能な膵癌</u></p> |

| | |
|--|--|
| | にはA法を、 <u>治癒切除不能な進行・再発の胃癌にはB法を使用する。</u> なお、患者の状態により適宜減量する。 |
|--|--|

(下線部分変更・追加)

2015年11月20日：胃癌（他の抗悪性腫瘍剤との併用）

| | |
|--------|--|
| 効能又は効果 | 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 治癒切除不能な膵癌 治癒切除不能な進行・再発の胃癌 |
| 用法及び用量 | 1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び結腸癌における術後補助化学療法にはA法又はB法を、治癒切除不能な膵癌にはA法を、 <u>治癒切除不能な進行・再発の胃癌にはB法を使用する。</u> なお、患者の状態により適宜減量する。 |

(取り消し部分削除)

2018年9月21日：小腸癌（他の抗悪性腫瘍剤との併用）

| | |
|--------|---|
| 効能又は効果 | 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 治癒切除不能な膵癌 胃癌 <u>小腸癌</u> |
| 用法及び用量 | 1. <u>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び結腸癌</u> における術後補助化学療法にはA法又はB法を、 <u>治癒切除不能な膵癌及び小腸癌</u> にはA法を、胃癌にはB法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。 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。 |

(下線部分変更・追加、取り消し部分削除)

2023年3月27日：胃癌（他の抗悪性腫瘍剤との併用）

| | |
|--------|--|
| 効能又は効果 | 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 治癒切除不能な膵癌 胃癌 小腸癌 |
| 用法及び用量 | 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、 <u>及び結腸癌</u> における術後補助化学療法 <u>及び胃癌</u> にはA法又はB法を、治癒切除不能な膵癌及び小腸癌にはA法を、 胃癌にはB法を使用する。 なお、患者の状態により適宜減量する。 |

(下線部分変更・追加、取り消し部分削除)

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

X. 管理的事項に関する項目

再審査結果公表年月日：2018年3月29日（薬生薬審発 0329 第26号）

内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8年：2005年3月18日～2013年3月17日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | 個別医薬品コード (YJコード) | HOT(9桁)番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|-----------------------|-----------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| エルプラット 点滴静注液 50mg | 4291410A1029 | 4291410A1029 | 119322002 | 621932201 |
| エルプラット 点滴静注液 100mg | 4291410A2025 | 4291410A2025 | 119323702 | 621932301 |
| エルプラット 点滴静注液 200mg | 4291410A3021 | 4291410A3021 | 121894702 | 622189401 |

14. 保険給付上の注意

本製剤の使用上の注意に「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」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。

厚生労働省保険局医療課長通知保医発第0406001号（平成17年4月6日）

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) André T, et al. : N Engl J Med. 2004 ; 350 : 2343-2351. (PMID : 15175436)
- 2) André T, et al. : J Clin Oncol. 2009 ; 27 : 3109-3116. (PMID : 19451431)
- 3) Haller DG, et al. : J Clin Oncol. 2011 ; 29 : 1465-1471. (PMID : 21383294)
- 4) 社内資料：治癒切除不能な進行・再発の胃癌 エルプラット点滴静注液50mg、100mg、200mgの適正使用について
- 5) Yamada Y, et al : Ann Oncol. 2015 ; 26 : 141-148. (PMID : 25316259)
- 6) Koizumi W, et al : Ann Oncol. 2010 ; 21 : 1001-1005. (PMID : 19875759)
- 7) Yamada Y, et al : Br J Cancer. 2008 ; 98 : 1034-1038. (PMID : 18319719)
- 8) Shirao K, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2006 ; 36 : 295-300. (PMID : 16702162)
- 9) Boku N, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2007 ; 37 : 440-445. (PMID : 17656482)
- 10) Yamada Y, et al : Jpn J Clin Oncol. 2006 ; 36 : 218-223. (PMID : 16684860)
- 11) 米国添付文書
- 12) 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：オキサリプラチン（切除不能進行・再発胃癌）
https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/okisari140905_4.pdf
(2025年3月アクセス)
- 13) 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：オキサリプラチン（治癒切除不能な進行・再発の胃癌）
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001004599.pdf> (2025年3月アクセス)
- 14) 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：オキサリプラチン（小腸癌）
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000204774.pdf>
(2025年3月アクセス)
- 15) Doi T, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2010 ; 40 : 913-920. (PMID : 20462981)
- 16) 社内資料：化学療法未治療例を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験
- 17) 審査報告書（平成17年1月11日）
- 18) Cassidy J, et al : J Clin Oncol. 2004 ; 22 : 2084-2091. (PMID : 15169795)
- 19) Okusaka T, et al. : Cancer Sci. 2014 ; 105 : 1321-1326. (PMID : 25117729)
- 20) 社内資料：膵癌に対する第Ⅱ相臨床試験（LOHP-PⅡ-05試験）
- 21) 社内資料：治癒切除が施行された化学療法未治療の胃癌を対象とした第Ⅱ相臨床試験（J-CLASSIC-PⅡ試験）
- 22) Goldberg RM, et al. : J Clin Oncol. 2004 ; 22 : 23-30. (PMID : 14665611)
- 23) de Gramont A, et al. : J Clin Oncol. 2000 ; 18 : 2938-2947. (PMID : 10944126)
- 24) Rothenberg ML, et al. : J Clin Oncol. 2003 ; 21 : 2059-2069. (PMID : 12775730)
- 25) 社内資料：化学療法未治療例を対象とした第Ⅲ相臨床試験
- 26) 社内資料：化学療法既治療例を対象とした第Ⅲ相臨床試験
- 27) 審査報告書（平成21年7月16日）
- 28) 社内資料：治癒切除が施行された化学療法未治療のStageⅢ結腸癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験
- 29) Conroy T, et al. : N Engl J Med. 2011 ; 364 : 1817-1825. (PMID : 21561347)
- 30) 審査報告書（平成25年11月7日）

- 31) Cunningham D, et al : N Engl J Med. 2008 ; 358 : 36-46. (PMID : 18172173)
- 32) Bang YJ, et al. : Lancet. 2012 ; 379 : 315-321. (PMID : 22226517)
- 33) Noh SH, et al. : Lancet Oncol. 2014 ; 15 : 1389-1396. (PMID : 25439693)
- 34) Lee PH, et al : Asia-Pac J Clin Oncol. 2009 ; 5 : 101-110.
- 35) 末永 光邦 他 : 癌と化学療法. 2008 ; 35 : 255-260.
- 36) Nishina T, et al : Jpn J Clin Oncol. 2013 ; 43 : 1080-1086. (PMID : 23999770)
- 37) 社内資料 : *In vitro*薬効薬理試験
- 38) 社内資料 : *In vivo*薬効薬理試験
- 39) 社内資料 : フルオロウラシルとの併用効果 (*In vitro*)
- 40) Yanagisawa M, et al : Oncol Rep. 2009 ; 22 : 241-247. (PMID : 19578762)
- 41) Sawada N, et al : Oncol Rep. 2007 ; 18 : 775-778. (PMID : 17786335)
- 42) 審査報告書 (平成21年8月21日)
- 43) 社内資料 : 薬物動態 (母集団薬物動態解析)
- 44) ラット胎児移行試験 (2005年3月18日承認、申請資料概要2.6.4.4 (5))
- 45) 社内資料 : ラット乳汁移行試験
- 46) 社内資料 : ラット組織分布試験
- 47) 社内資料 : 血漿蛋白結合に関する *in vitro* 試験
- 48) Graham MA, et al. : Clin Cancer Res. 2000 ; 6 : 1205-1218. (PMID : 10778943)
- 49) 社内資料 : 肝薬物代謝酵素に関する *in vitro* 試験
- 50) 社内資料 : 外国成人癌患者を対象とした臨床薬理試験
- 51) Takimoto CH, et al. : J Clin Oncol. 2003 ; 21 : 2664-2672. (PMID : 12860942)
- 52) Larzillière I, et al. : Am J Gastroenterol. 1999 ; 94 : 3387-3388. (PMID : 10566767)
- 53) 日本癌治療学会 : 制吐薬適正使用ガイドライン.
- 54) 社内資料 : 復帰突然変異試験
- 55) 社内資料 : 染色体異常試験
- 56) 社内資料 : 小核試験
- 57) 社内資料 : ラット受胎能及び着床までの初期発生に関する試験
- 58) 社内資料 : ラット胚・胎児発生への影響に関する試験
- 59) 社内資料 : ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験
- 60) 社内資料 : サルにおける心血管及び呼吸系に対する安全性薬理試験
- 61) 社内資料 : サルを用いた単回静脈内投与毒性試験
- 62) 社内資料 : ラットにおける中枢神経系に対する安全性薬理試験
- 63) 社内資料 : HERG導入CHO-K1細胞のカリウム電流に対する作用
- 64) 社内資料 : サルにおける赤血球変形能に対する安全性薬理試験
- 65) 社内資料 : ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験
- 66) 社内資料 : ラット4週間静脈内投与毒性試験
- 67) 社内資料 : ラット13週間静脈内投与毒性試験
- 68) 社内資料 : サル2週間静脈内投与毒性試験
- 69) 社内資料 : サル4週間静脈内投与毒性試験
- 70) 社内資料 : サル13週間静脈内投与毒性試験
- 71) 社内資料 : ウサギ胚・胎児発生への影響に関する試験
- 72) 社内資料 : モルモット抗原性予備試験 (用量設定試験)
- 73) 社内資料 : モルモット抗原性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2024年4月現在において、50か国以上で承認されている。

米国での本剤の用法及び用量は、ホリナート及びフルオロウラシルとの併用で、本剤 85mg/m² を2週間ごとに投与することになっており、単剤での適応はない。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における効能又は効果、用法及び用量

| | |
|--------|---|
| 効能又は効果 | <ul style="list-style-type: none"> ○ 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療法 ○ 治癒切除不能な膵癌 ○ 胃癌 ○ 小腸癌 |
| 用法及び用量 | <p>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療法及び胃癌にはA法又はB法を、治癒切除不能な膵癌及び小腸癌にはA法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>A法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして85mg/m²（体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。</p> <p>B法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして130mg/m²（体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。</p> |

主な外国における承認状況

| | |
|--------|--|
| 地域/国名 | 米国（2023年6月改訂の米国添付文書に基づく） |
| 会社名 | sanofi-aventis U.S. LLC |
| 販売名 | ELOXATIN |
| 剤形・規格 | 注射剤・5mg/mL（50mg、100mg） |
| 承認年月 | 2002年8月 |
| 効能又は効果 | <ul style="list-style-type: none"> ・ adjuvant treatment of stage III colon cancer in patients who have undergone complete resection of the primary tumor. ・ treatment of advanced colorectal cancer. |
| 用法及び用量 | <p>Administer ELOXATIN in combination with fluorouracil and leucovorin every 2 weeks.</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ For adjuvant treatment, continue treatment for up to 12 cycles or unacceptable toxicity. ・ For advanced colorectal cancer, continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity. <p>Day 1</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>Administer ELOXATIN 85 mg/m² as an intravenous infusion over 120 minutes and leucovorin 200 mg/m² as an intravenous infusion over 120 minutes at the same time in separate bags, followed by fluorouracil 400 mg/m² as intravenous bolus over 2-4 minutes, followed by fluorouracil 600 mg/m² as a 22-hour continuous infusion.</p> <p><u>Day 2</u></p> <p>Administer leucovorin 200 mg/m² as an intravenous infusion over 120 minutes, followed by fluorouracil 400 mg/m² as intravenous bolus over 2-4 minutes, followed by fluorouracil 600 mg/m² as a 22-hour continuous infusion.</p> <p>Refer to the prescribing information for fluorouracil and leucovorin for additional information.</p> |
|--|---|

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

下記のとおり、本邦において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。また、使用上の注意の記載は米国の添付文書と異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。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、遺伝毒性が報告されている^{54)~56)}。

9.4.3 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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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^{57)~59)}。[2.3、9.4.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている⁴⁵⁾。

| 出典 | 記載内容 |
|---|--|
| 米国の添付文書 ELOXATIN sanofi-aventis U.S. LLC (2023年6月) | 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS 5.10 Embryo-Fetal Toxicity Based on findings from animal studies and its mechanism of action, ELOXATIN can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. The available human data do not establish the presence or absence of major birth defects or miscarriage related to the use of ELOXATIN. Reproductive toxicity studies demonstrated adverse effects on embryo-fetal development in rats at maternal doses that were below the recommended human dose based on body surface area. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ELOXATIN and for 9 months after the final dose. Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ELOXATIN and for 6 months after the final dose. [see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]. 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on its direct interaction with DNA, ELOXATIN can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. The available human |

data do not establish the presence or absence of major birth defects or miscarriage related to the use of ELOXATIN. Reproductive toxicity studies demonstrated adverse effects on embryo-fetal development in rats at maternal doses that were below the recommended human dose based on body surface area (*see Data*). Advise a pregnant woman of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal data

Pregnant rats were administered oxaliplatin at less than one-tenth the recommended human dose based on body surface area during gestation days (GD)1-5 (preimplantation), GD 6-10, or GD 11-16 (during organogenesis). Oxaliplatin caused developmental mortality (increased early resorptions) when administered on days GD 6-10 and GD 11-16 and adversely affected fetal growth (decreased fetal weight, delayed ossification) when administered on days GD 6-10.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of oxaliplatin or its metabolites in human or animal milk or its effects on the breastfed infant or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants, advise women not to breastfeed during treatment with ELOXATIN and for 3 months after the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating ELOXATIN [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Contraception

ELOXATIN can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Females

Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception while receiving ELOXATIN and for 9 months after the final dose.

Males

Based on its mechanism of action as a genotoxic drug, advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception while receiving ELOXATIN and for 6 months after the final dose [*see Nonclinical Toxicology (13.1)*].

Infertility

Based on animal studies, ELOXATIN may impair fertility in males and females [*see Nonclinical Toxicology (13.1)*].

(2) 小児等に関する海外情報

下記のとおり、本邦における使用上の注意の記載は、米国の添付文書と異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

| 出典 | 記載内容 |
|--|---|
| 米国の添付文書 ELOXATIN sanofi-aventis U.S.LLC (2023年6月) | 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of ELOXATIN in pediatrics have not been established. Safety and effectiveness were assessed across 4 open-label studies in 235 patients aged 7 months to 22 years with solid tumors. In a multicenter, open-label, non-comparative, non-randomized study (ARD5531), oxaliplatin was administered to 43 patients with refractory or relapsed malignant solid tumors, mainly neuroblastoma and osteosarcoma. The dose limiting toxicity (DLT) was sensory neuropathy at a dose of 110 mg/m ² . The main adverse reactions were: paresthesia (60%, grade 3-4: 7%), fever (40%, grade 3-4: 7%), and thrombocytopenia (40%, grade 3-4: 27%). No responses were observed. In an open-label non-randomized study (DFI7434), oxaliplatin was administered to 26 pediatric patients with metastatic or unresectable solid tumors, mainly neuroblastoma and ganglioneuroblastoma. The DLT was sensory neuropathy at a dose of 160 mg/m ² . No responses were observed. In an open-label, single-agent study (ARD5021), oxaliplatin was administered to 43 pediatric patients with recurrent or refractory embryonal CNS tumors. The most common adverse reactions reported were: leukopenia (67%, grade 3-4: 12%), anemia (65%, grade 3-4: 5%), thrombocytopenia (65%, grade 3-4: 26%), vomiting (65%, grade 3-4: 7%), neutropenia (58%, grade 3-4: 16%), and sensory neuropathy (40%, grade 3-4: 5%). In an open-label single-agent study (ARD5530), oxaliplatin was administered to 123 pediatric patients with recurrent solid tumors, including neuroblastoma, osteosarcoma, Ewing sarcoma or peripheral PNET, ependymoma, rhabdomyosarcoma, hepatoblastoma, high grade astrocytoma, Brain stem glioma, low grade astrocytoma, malignant germ cell tumor and other tumors. The most common adverse reactions reported were: sensory neuropathy (52%, grade 3-4: 12%), thrombocytopenia (37%, grade 3-4: 17%), anemia (37%, grade 3-4: 9%), vomiting (26%, grade 3-4: 4%), increased ALT (24%, grade 3-4: 6%), increased AST (24%, grade 3-4: 2%), and nausea (23%, grade 3-4: 3%). |

The pharmacokinetic parameters of ultrafiltrable platinum were evaluated in 105 pediatric patients during the first cycle. The mean clearance in pediatric patients estimated by the population pharmacokinetic analysis was 4.7 L/h (%CV, 41%). Mean platinum pharmacokinetic parameters in ultrafiltrate were C_{\max} of 0.75 ± 0.24 mcg/mL, AUC_{0-48h} of 7.52 ± 5.07 mcg·h/mL and AUC_{inf} of 8.83 ± 1.57 mcg·h/mL at 85 mg/m² of oxaliplatin and C_{\max} of 1.10 ± 0.43 mcg/mL, AUC_{0-48h} of 9.74 ± 2.52 mcg·h/mL and AUC_{inf} of 17.3 ± 5.34 mcg·h/mL at 130 mg/m² of oxaliplatin.

XIII 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

高田製薬株式会社 医療関係者向けホームページ <https://www.takata-seiyaku.co.jp/medical/>

最新の電子添文、インタビューフォーム、配合変化表、各種お知らせ文書、製剤写真、患者向け資材、安全性情報などを掲載

製造販売元

高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1