

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

<p>抗悪性腫瘍剤</p> <p>オキサリプラチン注射液</p> <p>オキサリプラチン点滴静注液 50mg 「NIG」</p> <p>オキサリプラチン点滴静注液 100mg 「NIG」</p> <p>オキサリプラチン点滴静注液 200mg 「NIG」</p> <p>Oxaliplatin for I.V. Infusion</p>

剤	形	注射液		
製剤の規制区分	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			
規格・含量	50mg：1バイアル（10mL）中、オキサリプラチン 50.0mg 含有 100mg：1バイアル（20mL）中、オキサリプラチン 100.0mg 含有 200mg：1バイアル（40mL）中、オキサリプラチン 200mg 含有			
一般名	和名：オキサリプラチン 洋名：Oxaliplatin			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日		50mg、100mg	200mg	
	製造販売承認	2014年 8月 15日	2015年 2月 16日	
	薬価基準収載	2022年 4月 20日	2022年 4月 20日	
	販売開始	2014年 12月 12日	2015年 6月 19日	
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売：武田薬品工業株式会社 発売元：日医工株式会社 製造販売元：日医工岐阜工場株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/			

本IFは2023年8月改訂（第1版、効能変更、用法変更）の添付文書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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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（<https://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IF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IF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て、IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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IF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IF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。IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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、IF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、IF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、IF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

IF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。IF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・表現には薬機法の広告規則や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、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IF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、IFを活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	VI. 薬効薬理に関する項目	24
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	24
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	24
3. 製品の製剤学的特性.....	1	VII. 薬物動態に関する項目	25
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	1. 血中濃度の推移.....	25
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	25
6. RMP の概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	26
II. 名称に関する項目	3	4. 吸収.....	26
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	26
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	26
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	27
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	27
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	27
III. 有効成分に関する項目	4	11. その他.....	27
1. 物理化学的性質.....	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	1. 警告内容とその理由.....	28
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	2. 禁忌内容とその理由.....	28
IV. 製剤に関する項目	5	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	29
1. 剤形.....	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	29
2. 製剤の組成.....	5	5. 重要な基本的注意とその理由.....	29
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	30
4. 力価.....	5	7. 相互作用.....	32
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	5	8. 副作用.....	32
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	37
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	11	10. 過量投与.....	37
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	11	11. 適用上の注意.....	37
9. 溶出性.....	11	12. その他の注意.....	38
10. 容器・包装.....	12	IX. 非臨床試験に関する項目	39
11. 別途提供される資材類.....	12	1. 薬理試験.....	39
12. その他.....	12	2. 毒性試験.....	39
V. 治療に関する項目	13	X. 管理的事項に関する項目	40
1. 効能又は効果.....	13	1. 規制区分.....	40
2. 効能又は効果に関連する注意.....	13	2. 有効期間.....	40
3. 用法及び用量.....	14	3. 包装状態での貯法.....	40
4. 用法及び用量に関連する注意.....	14	4. 取扱い上の注意点.....	40
5. 臨床成績.....	17	5. 患者向け資材.....	40

略 語 表

6. 同一成分・同効薬.....	40
7. 国際誕生年月日	40
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.....	40
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.....	40
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容.....	41
11. 再審査期間	42
12. 投薬期間制限に関する情報.....	42
13. 各種コード	42
14. 保険給付上の注意	42
X I. 文献.....	43
1. 引用文献	43
2. その他の参考文献.....	44
X II. 参考資料.....	45
1. 主な外国での発売状況.....	45
2. 海外における臨床支援情報	48
X III. 備考.....	49
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たったの参考情報.....	49
2. その他の関連資料.....	49

略語	略語内容
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
Tmax	最高血中濃度到達時間
t _{1/2}	消失半減期
SD	標準偏差
V	分布容積
CL _{cr}	クレアチニン・クリアランス
DLT	用量制限毒性
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
XELOX CAPOX CapeOX	オキサリプラチンとカペシタ ビンとの併用療法
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
PS	Performance status

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、オキサリプラチンを有効成分とする抗悪性腫瘍剤である。

「オキサリプラチン点滴静注液 50mg「テバ」」及び「オキサリプラチン点滴静注液 100mg「テバ」」は、武田テバファーマ株式会社（旧テバ製薬株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験等を実施し、2014年8月15日に承認を取得、2014年12月12日に販売を開始した。（薬食発第0331015号（平成17年3月31日）に基づき承認申請）

「オキサリプラチン点滴静注液 200mg「テバ」」は、武田テバファーマ株式会社（旧テバ製薬株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験を実施し、2015年2月16日に承認を取得、2015年6月19日に販売を開始した。（薬食発第0331015号（平成17年3月31日）に基づき承認申請）

効能又は効果、用法及び用量の追加等は、以下の経過である。

承認年月日	製剤	効能又は効果、用法及び用量の追加等
2015年 5月 27日	50mg/100mg	「治癒切除不能な膵癌」の効能又は効果、用法及び用量追加
2015年 8月 19日	50mg/100mg/200mg	「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」の効能又は効果、用法及び用量追加
2016年 5月 11日	50mg/100mg/200mg	「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」から「胃癌」へ効能又は効果変更
2018年 12月 26日	50mg/100mg/200mg	「小腸癌」の効能又は効果、用法及び用量追加

2022年4月1日、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「テバ」から「NIG」に変更した。

2022年4月20日に薬価収載され、日医工株式会社が販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、オキサリプラチンを有効成分とする抗悪性腫瘍剤である。
- (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（VOD）、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、肝機能障害が報告されている。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 医療事故防止を配慮し、バイアルのラベルを副片付きラベルにしている。
- (2) 破瓶による曝露リスク軽減を考慮し、バイアルをプラケースに入れている。
- (3) 個装箱は緩衝機能付きである。

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材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	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	無	

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

オキサリプラチン点滴静注液 50mg 「NIG」
オキサリプラチン点滴静注液 100mg 「NIG」
オキサリプラチン点滴静注液 200mg 「NIG」

(2) 洋名

Oxaliplatin for I.V. Infusion

(3) 名称の由来

一般名より

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)

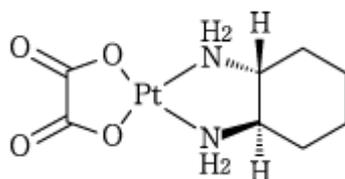
Oxaliplatin (JAN)

(3) ステム (stem)

白金錯体系抗悪性腫瘍薬: -platin

3. 構造式又は示性式

化学構造式:



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

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略語: 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

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +74.5~+78.0° (乾燥物に換算したもの 0.250g、水、50mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

1) 紫外可視吸光度測定法

本品の水溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルとオキサリプラチン標準物質の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

2) 赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルとオキサリプラチン標準物質の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：水、リン酸、水酸化ナトリウム溶液、アセトニトリル混液

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射液

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	オキサリプラチン 点滴静注液 50mg 「NIG」	オキサリプラチン 点滴静注液 100mg 「NIG」	オキサリプラチン 点滴静注液 200mg 「NIG」
色・性状	無色澄明の注射液		
pH	4.0～7.0		
浸透圧比	約 0.05 (生理食塩液に対する比)		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(5) その他

該当記載事項なし

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	オキサリプラチン 点滴静注液 50mg 「NIG」	オキサリプラチン 点滴静注液 100mg 「NIG」	オキサリプラチン 点滴静注液 200mg 「NIG」
有効成分	1 バイアル (10mL) 中： オキサリプラチン 50.0mg	1 バイアル (20mL) 中： オキサリプラチン 100.0mg	1 バイアル (40mL) 中： オキサリプラチン 200mg
添加剤	1 バイアル (10mL) 中： 乳糖水和物 (10mg)	1 バイアル (20mL) 中： 乳糖水和物 (20mg)	1 バイアル (40mL) 中： 乳糖水和物 (40mg)

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 加速試験及び長期保存試験

試験実施期間：2012/3/27～2012/12/3

◇オキサリプラチン点滴静注液 50mg「NIG」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (バイアル包装、紙箱)]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月	
性状 n=3 <無色澄明の液>	120302K 120303K 120304K	適合	適合	適合	適合	
確認試験 n=3 (紫外可視吸光度測定法)	120302K 120303K 120304K	適合	—	—	適合	
pH n=3 <4.0～7.0>	120302K 120303K 120304K	5.12～5.21 5.16～5.26 5.18～5.21	5.21～5.27 5.21～5.27 5.19～5.20	5.28～5.41 5.30～5.35 5.25～5.30	5.10～5.17 5.13～5.14 5.18～5.25	
純度試験 n=3 <※1>	120302K 120303K 120304K	適合	適合	適合	適合	
エンドトキシ ン	ゲル化法 (EU/mg) n=3 <1.0 EU/mg 未満>	120302K 120303K 120304K	<0.24	—	—	<0.24
	比濁法 (EU/mg) n=3 <1.0 EU/mg 未満>	120302K 120303K 120304K	<0.00	—	—	<0.00
	比色法 (EU/mg) n=3 <1.0 EU/mg 未満>	120302K 120303K 120304K	<0.02	—	—	<0.02
採取容量 n=3 <表示量以上>	120302K 120303K 120304K	10.6～10.7 10.6 10.6～10.7	—	—	10.6 10.6～10.7 10.6～10.7	
不溶性異物 n=3 <澄明でたやすく検出される 不溶性異物を認めない>	120302K 120303K 120304K	澄明でたやすく検 出される不溶性異 物を認めなかった	澄明でたやすく検 出される不溶性異 物を認めなかった	澄明でたやすく検 出される不溶性異 物を認めなかった	澄明でたやすく検 出される不溶性異 物を認めなかった	
不溶性微粒子 (個/容器) n=3 <①10μm 以上：6000 個以下/容器 ②25μm 以上：600 個以下/容器>	120302K 120303K 120304K	①8～16②0 ①6～18②0 ①4～24②0	①2～14②0 ①4～14②0 ①2～14②0	①8～22②0 ①4～14②0 ①2～8②0	①2～10②0～2 ①6～22②0 ①4～16②0	
無菌 n=3 <微生物の増殖が観察 されない>	120302K 120303K 120304K	微生物の増殖を 認めなかった	—	—	微生物の増殖を 認めなかった	
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	120302K 120303K 120304K	98.47～98.56 97.48～99.48 96.09～98.49	97.81～97.98 98.32～98.80 97.66～97.89	97.79～98.18 98.60～99.23 97.73～97.89	97.04～97.24 97.75～97.84 96.46～96.99	

※1：シュウ酸：0.30%以下、類縁物質 B：0.50%以下、類縁物質 E：0.20%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

—：未実施

試験実施期間：2012/3/27～2014/5/13

◇オキサリプラチン点滴静注液 50mg「NIG」 長期保存試験 25℃・60%RH [最終包装形態 (バイアル包装、紙箱)]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間							
		開始時	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	
性状 n=3 ＜無色透明の液＞	120302K 120303K 120304K	適合							
確認試験 n=3 (紫外可視吸光度測定法)	120302K 120303K 120304K	適合	—	—	—	適合	—	適合	
pH n=3 ＜4.0～7.0＞	120302K 120303K 120304K	5.12～5.21 5.16～5.26 5.18～5.21	5.24～5.26 5.23～5.28 5.23～5.27	5.18～5.25 5.16～5.22 5.20～5.29	5.24～5.29 5.22～5.23 5.16～5.19	5.31～5.43 5.24～5.25 5.25～5.34	5.23～5.25 5.25～5.26 5.23～5.25	5.29～5.33 5.21～5.30 5.19～5.21	
純度試験 n=3 ＜※1＞	120302K 120303K 120304K	適合							
エン ド ト キ シ ン	ゲル化法 (EU/mg) n=3 ＜1.0 EU/mg 未満＞	120302K 120303K 120304K	<0.24	—	—	—	<0.24	—	<0.24
	比濁法 (EU/mg) n=3 ＜1.0 EU/mg 未満＞	120302K 120303K 120304K	<0.00	—	—	—	<0.00	—	<0.00
	比色法 (EU/mg) n=3 ＜1.0 EU/mg 未満＞	120302K 120303K 120304K	<0.02	—	—	—	<0.02	—	<0.02
採取容量 n=3 ＜表示量以上＞	120302K 120303K 120304K	10.6～10.7 10.6 10.6～10.7	—	—	—	10.6 10.6 10.6	—	10.6～10.7 10.6～10.7 10.6	
不溶性異物 n=3 ＜透明でたやすく検出される不溶性異物を認めない＞	120302K 120303K 120304K	透明でたやすく検出される不溶性異物を認めなかった							
不溶性微粒子 (個/容器) n=3 ＜①10μm 以上：6000 個以下/容器 ②25μm 以上：600 個以下/容器＞	120302K 120303K 120304K	①8～16②0 ①6～18②0 ①4～24②0	①6～16②0 ①8～18②0 ①6～16②0	①6～20②0 ①0～16②0 ①2～16②0	①0～10②0 ①2～14②0 ①2～10②0	①2～14②0 ①8～14②0 ①2～10②0	①4～16②0 ①6～14②0 ①4～16②0	①8～20②0 ①10～36②0 ①6～14②0	
無菌 n=3 ＜微生物の増殖が観察されない＞	120302K 120303K 120304K	微生物の増殖を認めなかった	—	—	—	微生物の増殖を認めなかった	—	微生物の増殖を認めなかった	
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	120302K 120303K 120304K	98.47～98.56 97.48～99.48 96.09～98.49	97.76～97.96 98.49～99.12 97.90～97.71	98.32～98.44 99.52～99.72 97.95～98.27	97.31～97.41 98.32～98.38 97.36～97.43	97.83～97.89 98.79～98.90 98.08～98.23	96.82～97.93 97.99～99.75 97.41～98.90	97.95～98.86 98.69～99.47 97.28～98.57	

※1：シュウ酸：0.30%以下、類縁物質 B：0.50%以下、類縁物質 E：0.20%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

—：未実施

試験実施期間：2012/3/27～2012/12/3

◇オキサリプラチン点滴静注液 100mg「NIG」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態（バイアル包装、紙箱）]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月	
性状 n=3 ＜無色澄明の液＞	120306K 120307K 120308K	適合	適合	適合	適合	
確認試験 n=3 (紫外可視吸光度測定法)	120306K 120307K 120308K	適合	—	—	適合	
pH n=3 ＜4.0～7.0＞	120306K 120307K 120308K	5.20～5.23 5.13～5.19 5.15～5.19	5.29～5.38 5.30～5.36 5.27～5.36	5.26～5.28 5.23～5.28 5.21～5.27	5.13～5.20 5.18～5.23 5.10～5.16	
純度試験 n=3 ＜※1＞	120306K 120307K 120308K	適合	適合	適合	適合	
エンドトキシン	ゲル化法 (EU/mg) n=3 ＜1.0 EU/mg 未満＞	120306K 120307K 120308K	<0.24	—	—	<0.24
	比濁法 (EU/mg) n=3 ＜1.0 EU/mg 未満＞	120306K 120307K 120308K	<0.00	—	—	<0.00
	比色法 (EU/mg) n=3 ＜1.0 EU/mg 未満＞	120306K 120307K 120308K	<0.02	—	—	<0.02
採取容量 n=3 ＜表示量以上＞	120306K 120307K 120308K	20.8～20.9 21.0 21.0	—	—	20.8 20.9 20.9～21.0	
不溶性異物 n=3 ＜澄明でたやすく検出される 不溶性異物を認めない＞	120306K 120307K 120308K	澄明でたやすく検 出される不溶性異 物を認めなかった	澄明でたやすく検 出される不溶性異 物を認めなかった	澄明でたやすく検 出される不溶性異 物を認めなかった	澄明でたやすく検 出される不溶性異 物を認めなかった	
不溶性微粒子 (個/容器) n=3 ＜①10μm 以上：6000 個以下/容器 ②25μm 以上：600 個以下/容器＞	120306K 120307K 120308K	①16～32②0 ①17～24②0 ①7～13②0	①15～19②0 ①12～20②0 ①9～25②0	①15～20②0 ①12～16②0 ①8～9②0	①21～28②0 ①27～35②0 ①11～12②0	
無菌 n=3 ＜微生物の増殖が観察 されない＞	120306K 120307K 120308K	微生物の増殖を 認めなかった	—	—	微生物の増殖を 認めなかった	
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	120306K 120307K 120308K	99.69～99.96 99.85～100.06 100.06～100.32	99.16～99.38 99.08～99.44 98.95～99.46	99.32～99.40 99.18～99.33 99.10～99.16	98.88～99.18 98.68～99.18 98.91～99.50	

※1：シュウ酸：0.30%以下、類縁物質 B：0.50%以下、類縁物質 E：0.20%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

—：未実施

試験実施期間：2012/3/27～2014/5/13

◇オキサリプラチン点滴静注液 100mg「NIG」 長期保存試験 25℃・60%RH [最終包装形態（バイアル包装、紙箱）]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間							
		開始時	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	
性状 n=3 <無色透明の液>	120306K 120307K 120308K	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
確認試験 n=3 (紫外可視吸光度測定法)	120306K 120307K 120308K	適合	—	—	—	適合	—	適合	
pH n=3 <4.0～7.0>	120306K 120307K 120308K	5.20～5.23 5.13～5.19 5.15～5.19	5.19～5.25 5.24～5.30 5.16～5.25	5.22～5.28 5.25～5.32 5.25～5.28	5.21～5.35 5.22～5.29 5.26～5.30	5.31～5.33 5.26～5.36 5.26～5.33	5.25～5.29 5.23～5.27 5.22～5.24	5.20～5.30 5.14～5.28 5.21～5.25	
純度試験 n=3 <※1>	120306K 120307K 120308K	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
エン ド ト キ ン	ゲル化法 (EU/mg) n=3 <1.0 EU/mg 未満>	120306K 120307K 120308K	<0.24	—	—	—	<0.24	—	<0.24
	比濁法 (EU/mg) n=3 <1.0 EU/mg 未満>	120306K 120307K 120308K	<0.00	—	—	—	<0.00	—	<0.00
	比色法 (EU/mg) n=3 <1.0 EU/mg 未満>	120306K 120307K 120308K	<0.02	—	—	—	<0.02	—	<0.02
採取容量 n=3 <表示量以上>	120306K 120307K 120308K	20.8～20.9 21.0 21.0	—	—	—	20.8 20.9～21.0 20.9～21.0	—	20.8 21.0 20.8～21.0	
不溶性異物 n=3 <澄明でたやすく検出される不溶性異物を認めない>	120306K 120307K 120308K	澄明でたやすく検出される不溶性異物を認めなかった	澄明でたやすく検出される不溶性異物を認めなかった	澄明でたやすく検出される不溶性異物を認めなかった	澄明でたやすく検出される不溶性異物を認めなかった	澄明でたやすく検出される不溶性異物を認めなかった	澄明でたやすく検出される不溶性異物を認めなかった	澄明でたやすく検出される不溶性異物を認めなかった	
不溶性微粒子 (個/容器) n=3 <①10μm 以上：6000 個以下/容器 ②25μm 以上：600 個 以下/容器>	120306K 120307K 120308K	①4～40②0 ①8～28②0 ①0～16②0	①12～24②0 ①8～28②0 ①0～24②0	①4～36②0 ①12～28②0 ①0～28②0	①12～36②0 ①20～44②0 ①16～44②0	①16～40②0 ①8～32②0 ①8～32②0	①0～16②0 ①0～32②0 ①4～28②0	①24～36②0 ①48～92②0 ①0～24②0	
無菌 n=3 <微生物の増殖が観察されない>	120306K 120307K 120308K	微生物の増殖を認めなかった	—	—	—	微生物の増殖を認めなかった	—	微生物の増殖を認めなかった	
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	120306K 120307K 120308K	99.69～99.96 99.85～100.06 100.06～100.32	99.63～99.79 100.06～100.26 99.95～100.17	98.86～99.16 99.21～99.53 98.97～99.19	99.03～99.08 99.18～99.22 99.10～99.15	99.20～99.74 99.56～99.66 99.48～99.64	99.66～100.02 99.82～100.01 99.97～100.18	100.54～100.85 100.25～100.61 99.91～100.72	

※1：シュウ酸：0.30%以下、類縁物質 B：0.50%以下、類縁物質 E：0.20%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

—：未実施

オキサリプラチン点滴静注液 50mg「NIG」及びオキサリプラチン点滴静注液 100mg「NIG」の安定性をバイアル包装で、安定性試験実施方法のガイドライン、長期保存試験の項に従い、試験を実施した。その結果、全ての項目で品質の低下は認められず、安定であった。また、いずれのロットにおいても安定性に差は認められなかった。

また、加速安定性試験の 6 ヶ月経過時点までいずれの試験項目も規格を満たしており「明確な品質の変化」は認められず、長期保存試験では 24 ヶ月経過時まで定量値などに経時的な変化及び変動は認められなかった。

従って、「安定性データの評価に関するガイドラインについて医薬審発第 0603004 号」より、本品は長期データがカバーする 24 ヶ月を超えて 12 ヶ月の外挿が可能であり、36 ヶ月までは安定であると考えられたため、本品の有効期限を 3 年とした。

◇オキサリプラチン点滴静注液 200mg「NIG」 長期保存試験 25℃・60%RH [最終包装形態 (バイアル包装、紙箱)]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間							
		開始時	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	
性状 n=3 <無色透明の液>	121210K 121211K 121212K	適合							
確認試験 n=3 (紫外可視吸光度測定法)	121210K 121211K 121212K	適合	—	—	—	適合	—	適合	
pH n=3 <4.0~7.0>	121210K 121211K 121212K	5.07~5.12 5.05~5.07 5.05~5.08	5.09~5.10 5.07~5.08 5.11~5.14	5.15~5.16 5.11~5.17 5.11~5.15	5.13~5.15 5.11~5.12 5.14~5.15	5.11~5.17 5.06~5.18 5.13~5.17	5.14~5.26 5.11~5.17 5.16	5.13~5.16 5.09~5.13 5.10~5.13	
純度試験 n=3 <※1>	121210K 121211K 121212K	適合							
エン ド ト キ シ ン	ゲル化法 (EU/mg) n=3 <1.0 EU/mg 未満>	121210K 121211K 121212K	<0.24	—	—	—	<0.24	—	<0.24
	比濁法 (EU/mg) n=3 <1.0 EU/mg 未満>	121210K 121211K 121212K	<0.00	—	—	—	<0.00	—	<0.00
	比色法 (EU/mg) n=3 <1.0 EU/mg 未満>	121210K 121211K 121212K	<0.02	—	—	—	<0.02	—	<0.02
採取容量 n=3 <表示量以上>	121210K 121211K 121212K	41.5 41.5 41.4~41.6	—	—	—	41.5 41.3~41.5 41.3	—	41.5 41.2~41.5 41.0	
不溶性異物 n=3 <澄明でたやすく検出される不溶性異物を認めない>	121210K 121211K 121212K	澄明でたやすく検出される不溶性異物を認めなかった							
不溶性微粒子 (個/容器) n=3 <①10µm 以上 : 6000 個以下/容器 ②25µm 以上 : 600 個以下/容器>	121210K 121211K 121212K	①29~35②0 ①8~24②0 ①21~43②0	①16~24②0 ①3~24②0 ①59~104②0	①21~35②0 ①43~56②0 ①3~16②0	①0~56②0 ①3~35②0 ①13~29②0	①27~40②0 ①13~56②0 ①5~48②0	①21~59②0 ①35~48②0 ①24~53②0	①27~37②0 ①29~45②0 ①8~56②0	
無菌 n=3 <微生物の増殖が観察されない>	121210K 121211K 121212K	微生物の増殖を認めなかった	—	—	—	微生物の増殖を認めなかった	—	微生物の増殖を認めなかった	
含量 (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%>	121210K 121211K 121212K	99.26±0.11 99.55±0.07 97.77±0.22	97.79±0.08 98.07±0.08 96.65±0.07	97.83±0.25 98.26±0.04 96.66±0.15	98.33±0.19 99.10±0.27 97.63±0.07	98.59±0.06 98.51±0.65 97.44±0.32	99.27±0.10 99.28±0.09 97.75±0.07	98.03±0.21 98.11±0.04 96.49±0.61	

※1 : シュウ酸 : 0.30%以下、類縁物質 B : 0.50%以下、類縁物質 E : 0.20%以下

※2 : 表示量に対する含有率 (%)

— : 未実施

(2) 光安定性試験

◇オキサリプラチン点滴静注液 50mg「NIG」 曝光 25℃ [無色ガラスバイアル]

試験項目 <規格>	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx・hr
性状 n=3 <無色澄明の液>	無色澄明の液	無色澄明の液
pH n=3 <4.0~7.0>	5.2±0.0 ^{※3}	5.7±0.0 ^{※3}
純度試験 n=3 <※1>	適合	適合
不溶性異物 n=3 <澄明で、たやすく検出される不溶性異物を認めない>	澄明で、たやすく検出される不溶性異物を認めなかった	澄明で、たやすく検出される不溶性異物を認めなかった
不溶性微粒子 (個/容器) n=3 <①10 μm 以上：6000 個以下/容器 ②25 μm 以上：600 個以下/容器>	①12~15 ②0	①74~104 ②0
含量 (%) ^{※2} n=3 <95.0~105.0%>	98.5±0.1 ^{※3}	98.1±0.4 ^{※3}

※1：シュウ酸：0.30%以下、類縁物質 B：0.50%以下、類縁物質 E：0.20%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

※3：平均値±標準偏差 (SD)

◇オキサリプラチン点滴静注液 100mg「NIG」 曝光 25℃ [無色ガラスバイアル]

試験項目 <規格>	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx・hr
性状 n=3 <無色澄明の液>	無色澄明の液	無色澄明の液
pH n=3 <4.0~7.0>	5.2±0.0 ^{※3}	5.8±0.0 ^{※3}
純度試験 n=3 <※1>	適合	適合
不溶性異物 n=3 <澄明で、たやすく検出される不溶性異物を認めない>	澄明で、たやすく検出される不溶性異物を認めなかった	澄明で、たやすく検出される不溶性異物を認めなかった
不溶性微粒子 (個/容器) n=3 <①10 μm 以上：6000 個以下/容器 ②25 μm 以上：600 個以下/容器>	①7~13 ②0	①224~272 ②0
含量 (%) ^{※2} n=3 <95.0~105.0%>	100.2±0.1 ^{※3}	99.7±0.2 ^{※3}

※1：シュウ酸：0.30%以下、類縁物質 B：0.50%以下、類縁物質 E：0.20%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

※3：平均値±標準偏差 (SD)

7. 調製法及び溶解後の安定性

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」の項参照)

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

(「XⅢ. 備考」の項参照)

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

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。

（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照）

(2) 包装

〈オキサリプラチン点滴静注液 50mg 「NIG」〉

10mL×1バイアル [ガラスバイアル (プラスチックプロテクター付き)]

〈オキサリプラチン点滴静注液 100mg 「NIG」〉

20mL×1バイアル [ガラスバイアル (プラスチックプロテクター付き)]

〈オキサリプラチン点滴静注液 200mg 「NIG」〉

40mL×1バイアル [ガラスバイアル (プラスチックプロテクター付き)]

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス（無色）

ゴム栓：ブチルゴム

容器：プラスチック

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

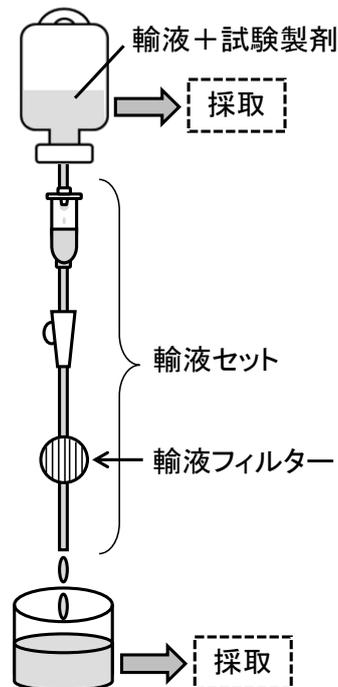
輸液器具に対する吸着試験²⁾

試験方法

試験製剤	オキサリプラチン点滴静注液50mg 「NIG」 Lot.BM3071 オキサリプラチン点滴静注液100mg 「NIG」 Lot.BM3081
輸液	5%ブドウ糖注射液 500mL (大塚糖液5% [株式会社大塚製薬工場])
輸液セット	テルフュージョン輸液セット PVCフリー (0.2μmフィルター) [テルモ株式会社]
条件	室温、室内散乱光下
流速	約4mL/分
方法	<ul style="list-style-type: none"> 輸液に試験製剤30mLを配合した。(オキサリプラチン：150mg) 輸液容器から配合液の一部を採取した。(通過前) 輸液容器に輸液セットを接続し、規定の流速で配合液を滴下させ、輸液セット通過後の配合液を全量回収した。 回収した配合液の一部を採取した。(通過後) 採取した配合液のオキサリプラチン含量を測定した。
定量	液体クロマトグラフィー

試験結果

輸液	採取	含量 (%) n=3 <規格：95.0～105.0%>
5%ブドウ糖注射液	通過前	97.87～99.02
	通過後	98.02～99.66



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

5.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]

〈治癒切除不能な膵癌〉

5.3 患者の病期、全身状態、UGT1A1^{注)} 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)

5.1、5.2 術後補助化学療法においては、結腸癌を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験^{3)、4)}によりLV5FU2法に対するFOLFOX4法による優越性が示され、さらに、海外第Ⅲ相臨床試験⁵⁾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化学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。

結腸癌を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験^{3)、4)}のサブグループ解析結果等を考慮すると、stageⅡの患者にFOLFOX法を術後補助化学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. (4) 検証的試験」の項参照)

5.3、5.4 膵癌に対する海外無作為化第Ⅱ/Ⅲ相比較試験^{6)、7)}の結果より、ゲムシタピ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⁸⁾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、国内の第Ⅱ相臨床試験⁸⁾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化学療法の症例は含まれておらず、術後補助化学療法におけるFOLFIRINOX法の有効性及び安全性を検証した臨床試験成績はない。

(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」、「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

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 $85\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 13 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

B 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして $130\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 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」の項参照）

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7.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]

7.2 国内臨床第 I 相試験において、単剤では $130\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）の耐容性が認められているが⁹⁾、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¹⁰⁾。[17.1.2 参照]

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、耐容性が認められているが、その有用性は確立していない¹¹⁾。[17.1.1 参照]

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¹²⁾。

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 $85\text{mg}/\text{m}^2$ 及び 5%ブドウ糖注射液に溶解したホリナート $200\text{mg}/\text{m}^2$ ^{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 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $600\text{mg}/\text{m}^2$ を 22 時間かけて持続静注する。
第 2 日目	ホリナート $200\text{mg}/\text{m}^2$ ^{注2)} を 120 分かけて点滴静注し、その後フルオロウラシル $400\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $600\text{mg}/\text{m}^2$ 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	$1,500/\text{mm}^3$ 以上
血小板数	$75,000/\text{mm}^3$ 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)	Grade 3 ^{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。

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	Grade 3 ^{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)。

〈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)。

〈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。	
	下痢		
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	Grade 3 ^{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/m ² 、イリノテカン塩酸塩水和物 180mg/m ² 、フルオロウラシル持続静注 2,400mg/m ² 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
〈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。			
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)

7.1 (「V. 5. 臨床成績」、「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照)

7.2 (「V. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照)

7.3 (「V. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照)

7.4 外国の添付文書¹²⁾に基づき記載した。

7.5 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。

- 7.6 結腸癌を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験^{3)、4)}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、海外第Ⅲ相臨床試験¹¹⁾においては XELOX 法 8 サイクルであった。
- 7.7 膵癌に対する海外無作為化第Ⅱ/Ⅲ相比較試験^{6)、7)}及び国内の第Ⅱ相臨床試験⁸⁾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。
- 7.8 胃癌における術後補助療法海外第Ⅲ相試験^{13)、14)}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

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験における併用療法（オキサリプラチン 85mg/m²を第 1、15 日に、フルオロウラシル急速静脈内投与 400mg/m²及びレボホリナート 250mg/m²を第 1、8、15 日に投与し、13 日間休薬する方法）の推奨投与量での有効性は次表のとおりであった¹¹⁾。

奏効率（有効例/適格例）
64.3% (9/14)

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 10 例（55.6%）であった（承認時）。[7.3 参照]

17.1.3 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験における XELOX 法^{注2)}又は XELOX 法+ベバシズマブ^{注3)}の推奨投与量での有効性は次表のとおりであった¹⁵⁾。

投与レジメン	奏効率（有効例/適格例）
XELOX 法	66.7% (4/6)
XELOX 法+ベバシズマブ	71.9% (41/57)

安全性評価症例 64 例中 64 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 60 例（93.8%）、食欲不振 57 例（89.1%）、疲労 52 例（81.3%）、悪心 49 例（76.6%）、手足症候群 49 例（76.6%）、色素沈着 38 例（59.4%）、下痢 36 例（56.3%）、口内炎 35 例（54.7%）、好中球減少 33 例（51.6%）、嘔吐 27 例（42.2%）であった（承認時）。[7.1 参照]

注 2) 本剤 130mg/m²（体表面積）を第 1 日に点滴投与し、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 週毎に繰り返す。

注 3) 本剤 130mg/m²（体表面積）、ベバシズマブ 7.5mg/kg（体重）を第 1 日に点滴投与し、カペシタビン 1,000mg/m²を 1 日 2 回 14 日間連日経口投与することを 3 週毎に繰り返す。

(3) 用量反応探索試験

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

17.1.2 国内第Ⅱ相試験

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬で治療抵抗性を示した進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅱ相試験におけるオキサリプラチン単独療法（オキサリプラチン 130mg/m²を点滴投与することを3週毎に繰り返す^{注1)}）の有効性は次表のとおりであった^{10)、16)}。

奏効率（有効例/適格例）	生存期間中央値
8.8% (5/57)	338日 (11.1か月)

安全性評価症例 57 例に認められた主な副作用は、末梢神経症状 57 例（100%）、食欲不振 51 例（89.5%）、悪心 45 例（78.9%）、嘔吐 35 例（61.4%）、血小板減少 29 例（50.9%）、AST 上昇 28 例（49.1%）、疲労 28 例（49.1%）、白血球減少 25 例（43.9%）であった。[7.2 参照]

注 1) 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。

〈治癒切除不能な膵癌〉

17.1.14 国内第Ⅱ相試験

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ相試験における FOLFIRINOX 法（1 サイクルを 2 週間として第 1 日目に本剤 85mg/m²、レボホリナート 200mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物 180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2,400mg/m²を 46 時間かけて持続静注）の有効性は次表のとおりであった⁸⁾。対象患者は ECOG^{注7)} Performance status 0 及び 1 であった。2 つの遺伝子多型（*UGT1A1**6、*UGT1A1**28）について、いずれかをホモ接合体（*UGT1A1**6/*6、*UGT1A1**28/*28）又はいずれもヘテロ接合体（*UGT1A1**6/*28）としてもつ患者は除外された。また、1 サイクル目の投与可能条件として、好中球数（2,000/mm³以上）、総ビリルビン値（施設基準値上限以下）等が設定された。

奏効率（有効例/適格例）
38.9% (14/36)

安全性評価症例 36 例中 36 例（100.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少 34 例（94.4%）、白血球減少 33 例（91.7%）、血小板減少 32 例（88.9%）、悪心 32 例（88.9%）、貧血 31 例（86.1%）、食欲不振 31 例（86.1%）、下痢 30 例（83.3%）、末梢神経症状 27 例（75.0%）、リンパ球減少 24 例（66.7%）、CRP 上昇 24 例（66.7%）、脱毛 24 例（66.7%）、アルブミン減少 23 例（63.9%）、体重減少 21 例（58.3%）、AST 上昇 20 例（55.6%）、ALT 上昇 20 例（55.6%）、口内炎 19 例（52.8%）、便秘 17 例（47.2%）、味覚異常 17 例（47.2%）、LDH 上昇 16 例（44.4%）、倦怠感 16 例（44.4%）、疲労 15 例（41.7%）、ナトリウム減少 15 例（41.7%）であった（承認時）。

[5.3、7.1 参照]

注 7) Eastern Cooperative Oncology Group。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験における FOLFOX4 法^{注4)}の有効性は次表のとおりであった^{12)、17)}。

奏効率 （有効例/適格例）	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
45.2% (95/210)	8.7 か月	19.5 か月

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。[7.1 参照]

注 4) 本剤 85mg/m²（体表面積）を第 1 日に、ホリナート 200mg/m²（体表面積）、フルオロウラシル急速静脈内投与 400mg/m²（体表面積）、フルオロウラシル静脈内持続投与 600mg/m²（体表面積）をそれぞれ第 1、2 日に投与することを 2 週毎に繰り返す。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験における FOLFOX4 法^{注4)}の有効性は次表のとおりであった¹⁸⁾。

奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
50.0% (105/210)	8.2 か月	16.2 か月

安全性評価症例 209 例に認められた主な副作用は、ヘモグロビン減少（貧血）181 例（86.6%）、血小板減少 159 例（76.1%）、悪心 151 例（72.2%）、好中球減少 147 例（70.3%）、末梢神経症状 142 例（67.9%）、下痢 123 例（58.9%）、嘔吐 113 例（54.1%）、口内炎（粘膜の炎症）91 例（43.5%）であった。[7.1 参照]

注 4) 本剤 85mg/m²（体表面積）を第 1 日に、ホリナート 200mg/m²（体表面積）、フルオロウラシル急速静脈内投与 400mg/m²（体表面積）、フルオロウラシル静脈内持続投与 600mg/m²（体表面積）をそれぞれ第 1、2 日に投与することを 2 週毎に繰り返す。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験

化学療法既治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験における FOLFOX4 法^{注4)}の有効性は次表のとおりであった^{12)、19)}。

奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
9.9% (15/152)	4.6 か月	—

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。[7.1 参照]

注 4) 本剤 85mg/m²（体表面積）を第 1 日に、ホリナート 200mg/m²（体表面積）、フルオロウラシル急速静脈内投与 400mg/m²（体表面積）、フルオロウラシル静脈内持続投与 600mg/m²（体表面積）をそれぞれ第 1、2 日に投与することを 2 週毎に繰り返す。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験における FOLFOX4 法^{注4)}と FOLFOX4 法+プラセボの有効性は次表のとおりであった²⁰⁾。

奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
49.0% (304/620)	241.0 日 (7.9 か月)	565.0 日 (18.6 か月)

安全性評価症例 649 例に認められた主な有害事象は、神経毒性 516 例（79.5%）、悪心・嘔吐 452 例（69.6%）、下痢 393 例（60.6%）、好中球/顆粒球減少症 380 例（58.6%）であった。[7.1 参照]

注 4) 本剤 85mg/m²（体表面積）を第 1 日に、ホリナート 200mg/m²（体表面積）、フルオロウラシル急速静脈内投与 400mg/m²（体表面積）、フルオロウラシル静脈内持続投与 600mg/m²（体表面積）をそれぞれ第 1、2 日に投与することを 2 週毎に繰り返す。

17.1.8 海外第Ⅲ相試験

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験における XELOX 法^{注2)}と XELOX 法+プラセボの有効性は次表のとおりであった²⁰⁾。

奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
47.0% (296/630)	220.0 日 (7.2 か月)	572.0 日 (18.8 か月)

安全性評価症例 655 例に認められた主な有害事象は、神経毒性 534 例 (81.5%)、悪心・嘔吐 464 例 (70.8%)、下痢 429 例 (65.5%) であった。[7.1 参照]

注 2) 本剤 130mg/m² (体表面積) を第 1 日に点滴投与し、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 週毎に繰り返す。

17.1.9 海外第Ⅲ相試験

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験における XELOX 法+ベバシズマブ^{注3)}の有効性は次表のとおりであった²⁰⁾。

奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
45.7% (160/350)	282.0 日 (9.3 か月)	650.0 日 (21.4 か月)

安全性評価症例 353 例に認められた主な有害事象は、神経毒性 296 例 (83.9%)、悪心・嘔吐 252 例 (71.4%)、下痢 224 例 (63.5%) であった。[7.1 参照]

注 3) 本剤 130mg/m² (体表面積)、ベバシズマブ 7.5mg/kg (体重) を第 1 日に点滴投与し、カペシタビン 1,000mg/m² を 1 日 2 回 14 日間連日経口投与することを 3 週毎に繰り返す。

17.1.10 海外第Ⅲ相試験

化学療法既治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験における FOLFOX4 法^{注4)}の有効性は次表のとおりであった²⁰⁾。

奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
20.2% (51/252)	168.0 日 (5.5 か月)	402.0 日 (13.2 か月)

安全性評価症例 308 例中 302 例 (98.1%) に有害事象が認められた。主な有害事象は、神経毒性 225 例 (73.1%)、悪心・嘔吐 191 例 (62.0%)、下痢 150 例 (48.7%)、好中球/顆粒球減少症 149 例 (48.4%) であった。[7.1 参照]

注 4) 本剤 85mg/m² (体表面積) を第 1 日に、ホリナート 200mg/m² (体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与 400mg/m² (体表面積)、フルオロウラシル静脈内持続投与 600mg/m² (体表面積) をそれぞれ第 1、2 日に投与することを 2 週毎に繰り返す。

17.1.11 海外第Ⅲ相試験

化学療法既治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験における XELOX 法^{注2)}の有効性は次表のとおりであった²⁰⁾。

奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
23.1% (58/251)	154.0 日 (5.1 か月)	393.0 日 (12.9 か月)

安全性評価症例 311 例中 307 例 (98.7%) に有害事象が認められた。主な有害事象は、神経毒性 222 例 (71.4%)、悪心・嘔吐 205 例 (65.9%)、下痢 177 例 (56.9%) であった。[7.1 参照]

注 2) 本剤 130mg/m² (体表面積) を第 1 日に点滴投与し、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週毎に繰り返す。

〈結腸癌における術後補助療法〉

17.1.12 海外第Ⅲ相試験

原発巣治癒切除後の Stage II 又はⅢの結腸癌（直腸 S 状部癌を含む）を対象とした第Ⅲ相試験におけるホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法（LV5FU2 法）並びに FOLFOX4 法^{注4)}（12 サイクル）の有効性は次表のとおりであった^{12)、3)、4)}。

ITT 解析対象 (FOLFOX4 法群/ LV5FU2 法群)	3年無病生存率 (主要評価項目)		6年全生存率 (副次的評価項目)	
	FOLFOX4 法群	LV5FU2 法群	FOLFOX4 法群	LV5FU2 法群
全例 (1,123/1,123 例)	78.2%	72.9%	78.5%	76.0%
	P=0.002 ^{注5)}		P=0.046 ^{注5)}	
Stage III (672/675 例)	72.2%	65.3%	72.9%	68.7%
	P=0.0052 ^{注5)}		P=0.023 ^{注5)}	
Stage II (451/448 例)	87.0%	84.3%	86.9%	86.8%
	P=0.2286 ^{注5)}		P=0.986 ^{注5)}	

FOLFOX4 法群において、安全性評価症例 1,108 例に認められた主な有害事象は、末梢神経症状 1,019 例 (92%)、好中球減少 874 例 (79%)、血小板減少 858 例 (77%)、ヘモグロビン減少 (貧血) 838 例 (76%)、悪心 817 例 (74%)、AST 上昇・ALT 上昇 (トランスアミナーゼ上昇として) 629 例 (57%)、下痢 624 例 (56%)、嘔吐 523 例 (47%)、疲労 482 例 (44%)、ALP 上昇 467 例 (42%)、口内炎 461 例 (42%) であった。[5.1、5.2、7.1、15.1.2 参照]

注 4) 本剤 85mg/m² (体表面積) を第 1 日に、ホリナート 200mg/m² (体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与 400mg/m² (体表面積)、フルオロウラシル静脈内持続投与 600mg/m² (体表面積) をそれぞれ第 1、2 日に投与することを 2 週毎に繰り返す。

注 5) log-rank 検定。

17.1.13 海外第Ⅲ相試験

原発巣治癒切除後の Stage III の結腸癌（直腸 S 状部癌を含む）を対象とした第Ⅲ相試験におけるホリナート及びフルオロウラシルの静脈内投与方法（5-FU/LV 法^{注6)}）並びに XELOX 法^{注2)}（8 サイクル）の有効性は次表のとおりであった⁵⁾。

ITT 解析対象 (XELOX 法群/ 5-FU/LV 法群)	3年無病生存率 (主要評価項目)		5年全生存率 (副次的評価項目)	
	XELOX 法群	5-FU/LV 法群	XELOX 法群	5-FU/LV 法群
全例 (944/942 例)	71%	67%	78%	74%
	P=0.0045 ^{注5)}		P=0.1486 ^{注5)}	

XELOX 法群において、安全性評価症例 938 例に認められた主な有害事象は、末梢神経症状 649 例 (69%)、ヘモグロビン減少 (貧血) 645 例 (69%)、悪心 625 例 (67%)、AST 上昇 581 例 (62%)、下痢 577 例 (62%)、血中ブドウ糖上昇 556 例 (59%)、血小板減少 538 例 (57%)、白血球減少 482 例 (51%)、好中球減少 429 例 (46%)、嘔吐 415 例 (44%)、ALT 上昇 411 例 (44%) であった。[5.1、5.2、7.1 参照]

注 2) 本剤 130mg/m² (体表面積) を第 1 日に点滴投与し、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週毎に繰り返す。

注 5) log-rank 検定。

注 6) ホリナート急速静脈内投与 20mg/m² (体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与 425mg/m² (体表面積) をそれぞれ第 1～5 日に投与することを 4 週毎に繰り返し、6 サイクル行う。または、ホリナート静脈内点滴投与 500mg/m² (体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与 500mg/m² (体表面積) をそれぞれ 1～6 週の第 1 日に投与することを 8 週毎に繰り返す。

(4 サイクル)。

〈治癒切除不能な膵癌〉

17.1.15 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験における FOLFIRINOX 法 (1 サイクルを 2 週間として第 1 日目に本剤 85mg/m²、ホリナート 400mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物 180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2,400mg/m²を 46 時間かけて持続静注) とゲムシタビン塩酸塩 (GEM) 単独投与 (GEM 1,000mg/m²の週 1 回点滴投与を 7 週連続し、8 週目は休薬する。その後は、週 1 回点滴投与を 3 週連続し、4 週目は休薬として、これを 4 週毎に繰り返す) の中間解析時の有効性は次表のとおりであった^{6) 7)}。対象患者は ECOG^{注7)} Performance status 0 及び 1 であった。登録において 2 つの遺伝子多型 (*UGT1A1*6*, *UGT1A1*28*) に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数 (1,500/mm³ 以上)、総ビリルビン値 (施設基準値上限の 1.5 倍以下) 等が設定された。

投与群	例数 (ITT)	生存期間 (主要評価項目)	
		中央値 (月)	ハザード比 P 値 ^{注5)}
FOLFIRINOX 法	127	10.5	0.62 P<0.001
GEM 単独投与	128	6.9	

FOLFIRINOX 法群において、安全性評価症例 167 例のうち、有害事象が収集できなかった 1 例を除く 166 例中 166 例 (100%) に有害事象が認められた。主な有害事象は、貧血 150 例 (90.4%)、疲労 144 例 (87.3%)^{注8)}、 γ -GTP 増加 139 例 (83.7%)、血中 ALP 増加 137 例 (83.0%)^{注8)}、好中球数減少 131 例 (79.9%)^{注9)}、悪心 132 例 (79.5%)、血小板数減少 124 例 (75.2%)^{注8)}、下痢 121 例 (73.3%)^{注8)}、末梢性感覚ニューロパチー 117 例 (70.5%)、ALT 増加 107 例 (64.8%)^{注8)}、AST 増加 106 例 (64.6%)^{注9)}、嘔吐 102 例 (61.4%)、体重変動 90 例 (54.2%)、食欲減退 81 例 (48.8%)、便秘 75 例 (45.2%) であった。[5.3、7.1 参照]

注 5) log-rank 検定。

注 7) Eastern Cooperative Oncology Group。

注 8) 当該事象に関する安全性情報が収集できなかった 1 例を除く 165 例による集計。

注 9) 当該事象に関する安全性情報が収集できなかった 2 例を除く 164 例による集計。

〈胃癌における術後補助療法〉

17.1.16 海外第Ⅲ相試験

原発巣治癒切除後の Stage II、III の胃癌を対象とした第Ⅲ相試験における XELOX 法^{注2)} (8 サイクル) の有効性は次表のとおりであった^{13) 14)}。

ITT 解析対象 (XELOX 法群/ 経過観察群)	3 年無病生存率 (主要評価項目)		5 年全生存率 (副次的評価項目)	
	XELOX 法群	経過観察群	XELOX 法群	経過観察群
全例 (520/515 例)	74%	59%	78%	69%
	ハザード比 : 0.56 P<0.0001 ^{注10)}		ハザード比 : 0.66 P=0.0015 ^{注10)}	

XELOX 法群において、安全性評価症例 496 例中 490 例 (99%) に有害事象が認められた。主な有害事象は、悪心 326 例 (66%)、好中球減少症 300 例 (60%)、食欲減退 294 例 (59%)、末梢性ニューロパチー 277 例 (56%)、下痢 236 例 (48%) であった。[7.1 参照]

注 2) 本剤 130mg/m² (体表面積) を第 1 日に点滴投与し、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 週毎に繰り返す。

注 10) 層別多変量 Cox 比例ハザードモデル。

2) 安全性試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

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

該当しない

(7) その他

該当しない

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・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ヒトにおいてオキサリプラチンは、生体内変換体（ジクロロ 1,2-ジアミノシクロヘキサン（DACH）白金、モノアクオモノクロロ DACH 白金、ジアクオ DACH 白金）を形成し、癌細胞内の DNA 鎖と共有結合することで DNA 鎖内及び鎖間の両者に白金-DNA 架橋を形成する。これらの架橋が DNA の複製及び転写を阻害する²¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 抗腫瘍効果

ヒト大腸癌由来 SW480、HCT116、SW620 及び HT-29 細胞株、ヒト膵癌由来 PANC-1、MIA PaCa-2 及び SW1990 細胞株、ヒト胃癌由来 AGS、MKN1、MKN45、MKN74 及び NCI-N87 細胞株（*in vitro*）並びにヌードマウス移植可ヒト HT-29 及び MKN45 細胞株において、強い抗腫瘍効果が認められた^{7)、22)、23)}。

(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

16.1.1 単回及び反復投与

結腸・直腸癌患者 67 例（単独投与）^{注1）、注2）} から得られた 626 時点の限外ろ過血漿中白金濃度測定値を用いて、薬物動態パラメータに影響を及ぼしうる患者側因子を検討した。限外ろ過血漿中白金濃度を 3 コンパートメントモデルにて解析した結果、そのクリアランスは、クレアチニンクリアランス（CrCL、mL/min）と相関を示した。

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

単独投与 67 例とレボホリナート及びフルオロウラシルとの併用投与 18 例を合わせた 85 例から得られた、計 734 点の限外ろ過血漿中白金濃度データについて、薬物動態パラメータに影響を及ぼしうる患者因子を組み込んだ 3 コンパートメントモデルに、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用の影響を組み込んだモデルにて解析した結果は次表のとおりであった²⁴⁾。

限外ろ過血漿中白金の母集団平均パラメータ

CL (L/hr/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	1.20×V ₁
レボホリナート及びフルオロウラシルを併用した場合	1.26×V ₁
V _{ss} (L/m ²)	656（レボホリナート及びフルオロウラシル併用の場合 658）

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

例えば、肝転移のない 65 歳未満の男性患者（想定 CrCL=100mL/min）に 85mg/m² でオキサリプラチンとレボホリナート及びフルオロウラシルを併用した場合、限外ろ過血漿中白金の薬物動態パラメータは CL=3.83 (L/hr/m²)、V₁=9.7 (L/m²)、V_{ss}=658 (L/m²)、t_{1/2 α}=0.26 (hr)、t_{1/2 β}=27.6 (hr)、t_{1/2 γ}=392 (hr)、T_{max}=2.0 (hr)、C_{max}=931 (ng/mL)、AUC=10.9 (μg・hr/mL) と算出される。

注 1) 本剤の承認された 1 回用量は、85mg/m²（体表面積）又は 130mg/m²（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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

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

（「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照）

(3) 乳汁への移行性

（「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照）

(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

ラットに ^{14}C -標識体 7mg/kg を単回静脈内投与し、投与後 504 時間まで経時的に組織内放射能濃度を測定した。投与後 15 分では腎の放射能濃度が最も高かった。各組織の $T_{1/2}$ は 130 時間以上であり、いずれも血漿の $T_{1/2}$ （約 36 時間）より長かった²⁵⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

生体内におけるオキサリプラチンの活性体変換は非酵素的な物理化学的過程を経て起こる（生体内変換）。ヒトにおいてオキサリプラチンの血漿中主生体内変換体はジクロロ 1,2-ジアミノシクロヘキサン（DACH）白金、モノアクオモノクロロ DACH 白金、ジアクオ DACH 白金であった²⁶⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(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

16.5.1 日本人の固形癌患者 6 例にオキサリプラチン 130mg/m² を 2 時間点滴投与した際の投与後 24 時間までの尿中排泄率は、全白金量 33.9±8.8% (平均±標準偏差) であった⁹⁾。

16.5.2 消化器癌患者 5 例にオキサリプラチン 130mg/m² を 2 時間点滴投与し、48 時間後からフルオロウラシル 300mg/m²/日を 12 週間点滴静注した際の投与後 120 時間までの尿中排泄率及び糞中排泄率は、それぞれ全白金量の 53.8±9.1%及び 2.1±1.9% (いずれも平均±標準偏差) であった (外国人データ)²⁷⁾。

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

16.6.1 腎機能障害患者

成人癌患者 29 例の腎機能を、クレアチニンクリアランスを指標として ≥60mL/min、40～59mL/min、20～39mL/min、<20mL/min に分類した際の、オキサリプラチン単独投与時 (60～130mg/m²)^{注1)、注2)} 限外ろ過血漿中白金の AUC は次表のとおりであった (外国人データ)²⁸⁾。[9.2 参照]

クレアチニンクリアランス別のオキサリプラチン単独投与時限外ろ過血漿中白金の AUC

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

*平均±標準偏差

注 1) 本剤の承認された 1 回用量は、85mg/m² (体表面積) 又は 130mg/m² (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。

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。
- 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]
- 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）

- 1.1 本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法との併用療法（FOLFOX4 法）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」、「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）
- 1.2 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」、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 1.3 （「Ⅴ. 3. 用法及び用量」、「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

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]
- 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
- 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）

- 2.1 本剤の DLT である。
- 承認時まで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」、「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 2.2 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。
- 2.3 （「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照）

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ことが多いことを、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]

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]

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]

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²⁹⁾、³⁰⁾。[1.2、11.1.2 参照]

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。

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]

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]

〈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」³¹⁾・³³⁾等）を熟読すること。

(解説)

8.1 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」、「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

8.2 (「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

8.3 (「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

8.4 (「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

8.5 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」³⁴⁾を参考にすること。

8.6 「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

8.7 「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

8.8 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。

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]

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]

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]

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]

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)

9.1.1 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」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

9.1.2 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」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

9.1.3 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. (1) 重大な副作用と初期症状」、「Ⅷ. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照)

9.1.4 (「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

9.1.5 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)

9.2.1 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」の項参照)

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しよう指導すること。[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しよう指導すること。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³⁵⁾。

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)

9.4.1、9.4.2 海外の添付文書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」、「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)

9.4.3 他の白金錯体系抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）の添付文書を参考に記載した。

(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³⁶⁾。[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」、「VIII. 6. (4) 生殖能を有する患者」の項参照)

(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³⁷⁾。

(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]

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]

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。

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]

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]

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]

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]

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。

11.1.9 血栓塞栓症（3.4%）

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]

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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]

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)

11.1.1

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、構語障害、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」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

11.1.2 （「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.3 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。

11.1.4 （「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

11.1.5 海外の添付文書¹²⁾に記載されている。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添付文書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」の項参照）

11.1.6 海外の添付文書^{12)・38)}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」の項参照）

11.1.7 海外の添付文書^{12)・38)}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」の項参照）

11.1.8 海外の添付文書¹²⁾に記載されており、国内においても報告されている。

- 11.1.9 海外の添付文書¹²⁾に記載されており、国内においても報告されている。
- 11.1.10 (「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照)
- 11.1.11 海外の添付文書¹²⁾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。
- 11.1.12 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¹²⁾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。
- 11.1.13 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添付文書記載状況も考慮し追記した。
- 11.1.14 国内において報告されている。
- 11.1.15 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添付文書記載状況も考慮し追記した。
- 11.1.16 本剤の類薬であるシスプラチン等の添付文書記載状況も考慮し追記した。
- 11.1.17 海外の添付文書に記載されており、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」、「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照)
- 11.1.18 海外の添付文書に記載されており、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、メレナ、胃痛、粘膜の炎症、胃腸障害、肛門周囲痛、痔炎、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、咯血
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、目のそう痒感、目の異常感、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、臍出血、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。

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。

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。

(解説)

14.1 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（物理化学的変化）」、「X. 3. 包装状態での貯法」、「X. 4. 取扱い上の注意」の項参照）

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。

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³⁾、⁴⁾、¹²⁾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）

15.1.1 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、海外の添付文書並びに類薬及び併用薬剤の添付文書の記載状況等を考慮し追記した。

15.1.2 結腸癌術後補助化学療法における海外第 III 相臨床試験³⁾、⁴⁾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. (4) 検証的試験」の項参照）。

（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³⁵⁾、がん原性を有する可能性がある。

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³⁹⁾。[9.1.3、11.1.10 参照]

（解説）

15.2.1 「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。

15.2.2 （「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

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」の項参照)

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤	オキサリプラチン点滴静注液 50mg「NIG」 オキサリプラチン点滴静注液 100mg「NIG」 オキサリプラチン点滴静注液 200mg「NIG」	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	オキサリプラチン	毒薬

2. 有効期間

有効期間：3年（50mg、100mg）、2年（200mg）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意点

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]

(解説)

(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「X III. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：エルプラット点滴静注液 50mg/100mg/200mg

7. 国際誕生年月日

不明

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

<オキサリプラチン点滴静注液 50mg「NIG」>

履歴	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
販売 開始	オキサリプラチン点滴 静注液 50mg「テバ」	2014年 8月15日	22600AMX01252000	2014年 12月12日	2014年 12月12日
承継	オキサリプラチン点滴 静注液 50mg「NIG」	〃	〃	2022年 4月20日	2022年 4月20日

<オキサリプラチン点滴静注液 100mg「NIG」>

履歴	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
販売 開始	オキサリプラチン点滴 静注液 100mg「テバ」	2014年 8月15日	22600AMX01253000	2014年 12月12日	2014年 12月12日
承継	オキサリプラチン点滴 静注液 100mg「NIG」	〃	〃	2022年 4月20日	2022年 4月20日

<オキサリプラチン点滴静注液 200mg「NIG」>

履歴	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
販売 開始	オキサリプラチン点滴 静注液 200mg「テバ」	2015年 2月16日	22700AMX00372000	2015年 6月19日	2015年 6月19日
承継	オキサリプラチン点滴 静注液 200mg「NIG」	〃	〃	2022年 4月20日	2022年 4月20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

<効能又は効果追加>

効能又は効果追加年月日：2015年5月27日

販売名：オキサリプラチン点滴静注液 50mg/100mg「テバ」

内 容：

効能又は効果	治癒切除不能な膵癌
用法及び用量	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/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。

<効能又は効果追加>

効能又は効果追加年月日：2015年8月19日

販売名：オキサリプラチン点滴静注液 50mg/100mg/200mg「テバ」

内 容：

効能又は効果	治癒切除不能な進行・再発の胃癌
用法及び用量	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/m ² （体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

<効能又は効果変更>

効能又は効果変更年月日：2016年5月11日

販売名：オキサリプラチン点滴静注液 50mg/100mg/200mg「テバ」

内 容：

効能又は効果	変更後	変更前
	胃癌	治癒切除不能な進行・再発の胃癌

< 効能又は効果追加 >

効能又は効果変更年月日：2018年12月26日

販売名：オキサリプラチン点滴静注液 50mg/100mg/200mg「テバ」

内 容：

効能又は効果	小腸癌
用法及び用量	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/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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬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
オキサリプラチン 点滴静注液 50mg 「NIG」	4291410A1010	4291410A1169	123947803	622394703
オキサリプラチン 点滴静注液 100mg 「NIG」	4291410A2017	4291410A2165	123948503	622394803
オキサリプラチン 点滴静注液 200mg 「NIG」	4291410A3013	4291410A3161	124324603	622432403

旧販売名	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
オキサリプラチン 点滴静注液 50mg 「テバ」	4291410A1010	4291410A1118	123947802	622394701
オキサリプラチン 点滴静注液 100mg 「テバ」	4291410A2017	4291410A2114	123948502	622394801
オキサリプラチン 点滴静注液 200mg 「テバ」	4291410A3013	4291410A3102	124324602	622432401

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：輸液器具に対する吸着試験
- 3) André T, et al. : N Engl J Med. 2004 ; 350 : 2343-2351. (PMID : 15175436)
- 4) André T, et al. : J Clin Oncol. 2009 ; 27 : 3109-3116. (PMID : 19451431)
- 5) Haller DG, et al. : J Clin Oncol. 2011 ; 29 : 1465-1471. (PMID : 21383294)
- 6) Conroy T, et al. : N Engl J Med. 2011 ; 364 : 1817-1825. (PMID : 21561347)
- 7) 審査報告書 (エルプラット点滴静注液；2013年12月20日)
- 8) Okusaka T, et al. : Cancer Sci. 2014 ; 105 : 1321-1326. (PMID : 25117729)
- 9) Shirao K, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2006 ; 36 : 295-300. (PMID : 16702162)
- 10) Boku N, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2007 ; 37 : 440-445. (PMID : 17656482)
- 11) Yamada Y, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2006 ; 36 : 218-223. (PMID : 16684860)
- 12) 米国添付文書
- 13) Bang YJ, et al. : Lancet. 2012 ; 379 : 315-321. (PMID : 22226517)
- 14) Noh SH, et al. : Lancet Oncol. 2014 ; 15 : 1389-1396. (PMID : 25439693)
- 15) Doi T, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2010 ; 40 : 913-920. (PMID : 20462981)
- 16) 国内第II相試験 (エルプラット注射用；2005年3月18日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 17) Goldberg RM, et al. : J Clin Oncol. 2004 ; 22 : 23-30. (PMID : 14665611)
- 18) de Gramont A, et al. : J Clin Oncol. 2000 ; 18 : 2938-2947. (PMID : 10944126)
- 19) Rothenberg ML, et al. : J Clin Oncol. 2003 ; 21 : 2059-2069. (PMID : 12775730)
- 20) 審査報告書 (エルプラット点滴静注液；2009年9月18日)
- 21) 薬効薬理試験 (エルプラット注射用；2005年3月18日承認、申請資料概要 2.6.2.6)
- 22) 効力を裏付ける試験 (エルプラット注射用；2005年3月18日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 23) 審査報告書 (エルプラット点滴静注液；2015年11月20日)
- 24) 臨床薬理の概要 (エルプラット注射用；2005年3月18日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 25) 分布 (エルプラット注射用；2005年3月18日承認、申請資料概要 2.6.4.4)
- 26) Graham MA, et al. : Clin Cancer Res. 2000 ; 6 : 1205-1218. (PMID : 10778943)
- 27) 生体内変換体の検討 (エルプラット注射用；2005年3月18日承認、申請資料概要 2.7.6.11)
- 28) Takimoto CH, et al. : J Clin Oncol. 2003 ; 21 : 2664-2672. (PMID : 12860942)
- 29) 審査報告書 (エルプラット注射用；2005年3月18日)
- 30) Larzillière I, et al. : Am J Gastroenterol. 1999 ; 94 : 3387-3388. (PMID : 10566767)
- 31) 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)
- 32) 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)
- 33) 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)
- 34) 日本癌治療学会：制吐薬適正使用ガイドライン。
- 35) 遺伝毒性試験 (エルプラット注射用；2005年3月18日承認、申請資料概要 2.6.6.4)
- 36) 生殖発生毒性試験 (エルプラット注射用；2005年3月18日承認、申請資料概要 2.6.6.6)
- 37) 乳汁中排泄 (エルプラット注射用；2005年3月18日承認、申請資料概要 2.6.4.6)
- 38) 欧州添付文書
- 39) サル心毒性に関する試験 (エルプラット注射用；2005年3月18日承認、申請資料概要 2.4.2.2)

40) 社内資料：配合変化試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

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。

効能又は効果	用法及び用量
○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	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/m ² （体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。 B法 ：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして130mg/m ² （体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

<DailyMed (USA)、2023年9月検索>

国名	米国
会社名	Actavis Pharma, Inc.
販売名	OXALIPLATIN injection, powder, lyophilized, for solution
剤形・規格	50mg,100mg
INDICATIONS AND USAGE Oxaliplatin for Injection, in combination with infusional fluorouracil and leucovorin, is indicated for: <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. 	
DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Recommended Dosage Administer Oxaliplatin for Injection in combination with fluorouracil and leucovorin every 2 weeks. <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. Day 1 Administer Oxaliplatin for Injection 85 mg/m ² as an intravenous infusion over 120 minutes and leucovorin 200 mg/m ² as an intravenous infusion over 120 minutes at the same time in separate bags, followed by fluorouracil 400 mg/m ² as intravenous bolus over 2 to 4 minutes, followed by fluorouracil 600 mg/m ² as a 22-hour continuous infusion. Day 2 Administer leucovorin 200 mg/m ² as an intravenous infusion over 120 minutes, followed by fluorouracil 400 mg/m ² as intravenous bolus over 2 to 4 minutes, followed by fluorouracil 600 mg/m ² as a 22-hour continuous infusion.	

Refer to the prescribing information for fluorouracil and leucovorin for additional information.

2.2 Dose Modifications for Adverse Reactions

Prolongation of infusion time for Oxaliplatin for Injection from 2 hours to 6 hours may mitigate acute toxicities, such as non-life threatening infusion-related reactions.

Permanently discontinue Oxaliplatin for Injection for any of the following:

- Hypersensitivity Reactions
- Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)
- Confirmed interstitial lung disease or pulmonary fibrosis

Rhabdomyolysis

Refer to the fluorouracil and leucovorin prescribing information for dosage modifications for adverse reactions.

Dosage Modifications for Adjuvant Treatment

Dosage modifications for adverse reactions for adjuvant treatment are presented in Table 1.

Table 1: Dosage Modifications for Adjuvant Treatment in Patients with Stage III Colon Cancer

Adverse Reactions	Severity	Oxaliplatin for Injection Dosage Modifications
Peripheral Sensory Neuropathy	Persistent Grade 2	Consider reducing Oxaliplatin for Injection dose to 75 mg/m ² .
	Persistent Grade 3	Consider discontinuing Oxaliplatin for Injection.
	Grade 4	Discontinue Oxaliplatin for Injection.
	Grade 4 neutropenia or febrile neutropenia	Delay the next dose until neutrophils greater than or equal to $1.5 \times 10^9/L$ and platelets greater than or equal to $75 \times 10^9/L$.
Myelosuppression	Grade 3 to 4	
	thrombocytopenia	Reduce Oxaliplatin for Injection dose to 75 mg/m ² .
Gastrointestinal Adverse Reactions		After recovery, reduce Oxaliplatin for Injection dose to 75 mg/m ² along with a dose reduction of fluorouracil to 300 mg/m ² as an intravenous bolus and 500 mg/m ² as a 22-hour continuous infusion.
	Grade 3 to 4	

Dosage Modifications for Advanced Colorectal Cancer

Dosage modifications for adverse reactions for advanced colorectal cancer are presented in Table 2.

Table 2: Dosage Modifications for Advanced Colorectal Cancer

Adverse Reactions	Severity	Oxaliplatin for Injection Dosage Modifications
Neuropathy	Persistent Grade 2	Consider reducing Oxaliplatin for Injection dose to 65 mg/m ² .
	Persistent Grade 3	Consider discontinuing Oxaliplatin for Injection.
	Grade 4	Discontinue Oxaliplatin for Injection.
	Grade 4 neutropenia or febrile neutropenia	Delay the next dose until neutrophils greater than or equal to 1.5 × 10 ⁹ /L and platelets greater than or equal to 75 × 10 ⁹ /L.
Myelosuppression	Grade 3 to 4 thrombocytopenia	Reduce Oxaliplatin for Injection dose to 65 mg/m ² . After recovery, reduce Oxaliplatin for Injection dose to 65 mg/m ² along with a dose reduction of fluorouracil to 300 mg/m ² as an intravenous bolus and 500 mg/m ² as a 22-hour continuous infusion.
Gastrointestinal Adverse Reactions	Grade 3 to 4	

2.3 Dose Modifications for Patients with Renal Impairment

In patients with severe renal impairment (creatinine clearance [CL_{cr}] less than 30 mL/min, calculated by the Cockcroft-Gault equation) , reduce the Oxaliplatin for Injection dose to 65 mg/m².

2.4 Preparation and Administration

Powder for solution for infusion

Reconstitution or final dilution must never be performed with a sodium chloride solution or other chloride containing solutions.

The lyophilized powder is reconstituted by adding 10 mL (for the 50 mg vial) or 20 mL (for the 100 mg vial) of Water for Injection, USP or 5% Dextrose Injection, USP. Do not administer the reconstituted solution without further dilution. The reconstituted solution must be further diluted in an infusion solution of 250 to 500 mL of 5% Dextrose Injection, USP. After reconstitution in the original vial, the solution may be stored up to 24 hours under refrigeration [2° to 8°C (36° to 46°F)]. After final dilution with 250 to 500 mL of 5% Dextrose Injection, USP, the shelf life is 6 hours at room temperature [20° to 25°C (68° to 77°F)] or up to 24 hours under refrigeration [2° to 8°C (36° to 46°F)].

- Oxaliplatin for Injection is a cytotoxic drug. Follow applicable special handling and disposal procedures.1
- Visually inspect for particulate matter and discoloration prior to administration and discard if present.

- Do not mix Oxaliplatin for Injection or administer Oxaliplatin for Injection through the same infusion line concurrently with alkaline medications or media (such as basic solutions of fluorouracil) .
- Flush the infusion line with 5% Dextrose Injection, USP prior to administration of any concomitant medication.
- Do not use needles or intravenous administration sets containing aluminum parts for the preparation or mixing of Oxaliplatin for Injection. Aluminum has been reported to cause degradation of platinum compounds.
- Administer Oxaliplatin for Injection as an intravenous infusion over 120 minutes concurrently with leucovorin over 120 minutes in separate bags.

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	oxaliplatin	D

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category D：

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

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通過性試験

該当しない

2. その他の関連資料

(1) 配合変化試験⁴⁰⁾

本項の情報に関する注意

本項は、本剤の物理化学的安定性に関する情報であり、他剤と配合して使用した際の有効性・安全性についての評価は実施していない。また、配合した他剤の物理化学的安定性については検討していない。本剤を他剤と配合して使用する際には、各薬剤の添付文書を確認し、判断すること。

配合変化試験

配合量	オキサリプラチン点滴静注液 100mg 「NIG」を2バイアル	
配合方法	I	試験製剤を配合薬剤と混合した。
	II	配合薬剤を混和した5%ブドウ糖注射液 500mLに、試験製剤を混合した。

●試験結果

糖類 剤	配合薬剤名、容量 [成分名]	配合 方法	観察項目	配合後の経過時間				
				配合直後	3時間	6時間	24時間	
糖類 剤	大塚糖液 5% 500mL [ブドウ糖]	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	4.8	4.7	4.8	4.8	
			残存率 (%)	100	100	100	99	
血液 代用 剤	大塚生食注 500mL [生理食塩水]	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	6.2	6.2	6.2	6.2	
			残存率 (%)	100	85	83	68	
	ソリタ - T3 号輸液 500mL [維持液]	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	5.5	5.5	5.5	5.5	
			残存率 (%)	100	97	95	90	
	ソルデム 3A 輸液 500mL [維持液]	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	6.0	6.0	6.0	6.0	
			残存率 (%)	100	96	96	90	
	消化器 官用薬	アロキシ静注 0.75mg 0.75mg [パロノセトロン塩酸塩]	II	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	5.2	5.2	5.2	5.1
				残存率 (%)	100	101	100	99
カイトリル注 3mg 3mg [グラニセトロン塩酸塩]		II	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	5.5	5.4	5.4	5.2	
			残存率 (%)	100	100	100	99	
グラニセトロン静注液 3mg 「テバ」 3mg [グラニセトロン塩酸塩]		II	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	5.3	5.3	5.2	5.2	
			残存率 (%)	100	100	100	99	
プロイメンド点滴静注用 150mg 150mg [ホスアプレピタントメグルミン]		II	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	7.1	7.0	6.8	6.8	
			残存率 (%)	100	100	99	97	
ホル モン 剤	デカドロン注射液 6.6mg 16.5mg [デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム]	II	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	7.1	7.1	7.1	6.8	
			残存率 (%)	100	98	98	93	
代謝性 医薬品	アイソボリン点滴静注用 100mg 400mg [レボホリナートカルシウム]	II	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	
			pH	6.6	6.5	6.5	6.4	
			残存率 (%)	100	99	99	95	
	ゾメタ点滴静注 4mg/5mL 4mg [ゾレドロン酸水和物]	II	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	6.3	6.2	6.2	6.2	
			残存率 (%)	100	100	100	99	
腫瘍 用薬	トボテシン点滴静注 40mg、100mg 240mg [イリノテカン塩酸塩水和物]	II	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	4.2	4.2	4.2	4.2	
			残存率 (%)	100	100	99	99	
	5 - FU注 1000mg 600mg [フルオロウラシル]	II	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	8.4	8.4	8.4	8.3	
			残存率 (%)	100	90	83	47	

※ 残存率は配合直後の含量を100とした。(保存条件：室温、1000Lx 室内散乱光下)
(製品名は2016年10月現在)

(2) 患者向け小冊子

患者向け小冊子

大腸がんにおけるCAPOX療法

