

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

オキサリプラチン点滴静注液

オキサリプラチン点滴静注液50mg/10mL「ケミファ」

オキサリプラチン点滴静注液100mg/20mL「ケミファ」

オキサリプラチン点滴静注液200mg/40mL「ケミファ」

Oxaliplatin I.V. Infusion 50mg/10mL・100mg/20mL・200mg/40mL “Chemiphar”

剤形	注射剤（バイアル）		
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	50mg/10mL：1バイアル 10mL 中オキサリプラチンとして 50.0mg 含有 100mg/20mL：1バイアル 20mL 中オキサリプラチンとして 100.0mg 含有 200mg/40mL：1バイアル 40mL 中オキサリプラチンとして 200.0mg 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 薬価基準収載・ 販売開始年月日		50mg/10mL・ 100mg/20mL 製剤	200mg/40mL 製剤
	製造販売承認年月日	2014年8月15日	2015年2月16日
	薬価基準収載年月日	2014年12月12日	2015年6月19日
	販売開始年月日	2014年12月12日	2015年6月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：シオノギファーマ株式会社 販売元：日本ケミファ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	日本ケミファ株式会社 くすり相談室 TEL.0120-47-9321 03-3863-1225/FAX.03-3861-9567 受付時間：8:45～17:30（土日祝祭日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.nc-medical.com/		

本IFは2023年8月改訂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。

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－

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（<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て、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。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性製品	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMPの概要	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	5
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6
9. 溶解性	6
10. 容器・包装	6
11. 別途提供される資材類	7
12. その他	7
V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果	8
2. 効能又は効果に関連する注意	8
3. 用法及び用量	8
4. 用法及び用量に関連する注意	8
5. 臨床成績	11
VI. 薬効薬理に関する項目	17
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 薬理作用	17
VII. 薬物動態に関する項目	18
1. 血中濃度の推移	18
2. 薬物速度論的パラメータ	18
3. 母集団（ポピュレーション）解析	18
4. 吸収	19
5. 分布	19
6. 代謝	19
7. 排泄	20

8. トランスポーターに関する情報	20
9. 透析等による除去率	20
10. 特定の背景を有する患者	20
11. その他	20
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	21
1. 警告内容とその理由	21
2. 禁忌内容とその理由	21
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21
5. 重要な基本的注意とその理由	21
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	22
7. 相互作用	23
8. 副作用	23
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
10. 過量投与	26
11. 適用上の注意	27
12. その他の注意	27
IX. 非臨床試験に関する項目	28
1. 薬理試験	28
2. 毒性試験	28
X. 管理的事項に関する項目	29
1. 規制区分	29
2. 有効期間	29
3. 包装状態での貯法	29
4. 取扱い上の注意	29
5. 患者向け資材	29
6. 同一成分・同効薬	29
7. 国際誕生年月日	29
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	29
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	29
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30
11. 再審査期間	30
12. 投薬期間制限に関する情報	30
13. 各種コード	30
14. 保険給付上の注意	30
XI. 文献	31
1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	32
XII. 参考資料	33
1. 主な外国での発売状況	33
2. 海外における臨床支援情報	33
XIII. 備考	34
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	34
2. その他の関連資料	35

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

オキサリプラチン製剤は抗悪性腫瘍剤であり、本邦では2005年に上市されている。オキサリプラチン点滴静注液 50mg/10mL・100mg/20mL「ケミファ」は後発品として開発し、2014年8月に承認を取得し、12月に販売を開始した。

さらに、オキサリプラチン点滴静注液 200mg/40mL「ケミファ」の承認を2015年2月に取得し、6月に販売を開始した。

また、効能又は効果、用法及び用量において、2015年1月に「治癒切除不能な膵癌」、同年8月に「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」が追加され、2016年3月に「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」から「胃癌」に変更され、2018年11月に「小腸癌」が、2023年8月に「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」に対する用法及び用量にA法が追加された。

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化学療法、治癒切除不能な膵癌、小腸癌及び胃癌に対して抗悪性腫瘍効果を発揮する。（「V.-1. 効能及び効果」の項参照）
- (2) トランスポーターにより細胞内に取り込まれたオキサリプラチンは、オキサレート基が水分子に置換されて活性化され、DNAと反応して鎖内及び鎖間の両者に架橋を形成する。このDNA-白金付加体が、DNAの複製、転写を阻害する¹⁾。
- (3) 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、肝機能障害が報告されている（頻度不明）。（「VIII.-8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性製品

- (1) バイアル外面に残留した抗がん剤からの暴露防止、落下してもバイアルが破損しないための工夫としてケミファガード™（シュリンクフィルム）を採用している。
- (2) 転がり防止のため、旗つきラベルを採用している。
- (3) 視認性向上のため、キャップの色を半透明にし、アルミ部分に有効成分の一般的名称と規格を記載している。

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
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/10mL 「ケミファ」
オキサリプラチン点滴静注液 100mg/20mL 「ケミファ」
オキサリプラチン点滴静注液 200mg/40mL 「ケミファ」

(2) 洋名

Oxaliplatin I.V. Infusion 50mg/10mL・100mg/20mL・200mg/40mL “Chemiphar”

(3) 名称の由来

「有効成分」+「剤形」+「含量」+「屋号」より命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

オキサリプラチン（JAN）

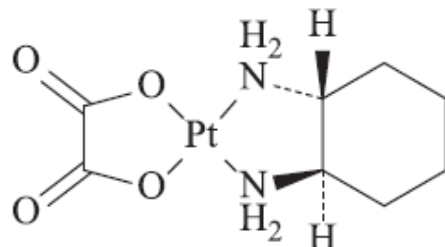
(2) 洋名（命名法）

Oxaliplatin（JAN）、oxaliplatin（INN）

(3) ステム

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：C₈H₁₄N₂O₄Pt

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- κ *N*, κ *N'*][ethanedioato(2-)- κ *O*¹, κ *O*²]
platinum (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：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

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

各種溶媒における溶解度

溶媒	日局の溶解度表記
水	溶けにくい
メタノール	極めて溶けにくい
アセトニトリル エタノール(99.5) アセトン ジエチルエーテル	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°（乾燥後、0.25g、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

確認試験法

(1)塩化スズ(Ⅱ)試液による定性反応（帯黄褐色の沈殿）

(2)紫外可視吸光度測定法（参照スペクトルと同一の波長を示す）

(3)赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法、参照スペクトルと同一の波長を示す）

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	性状
オキサリプラチン点滴静注液 50mg/10mL「ケミファ」	無色澄明の液
オキサリプラチン点滴静注液 100mg/20mL「ケミファ」	
オキサリプラチン点滴静注液 200mg/40mL「ケミファ」	

(3) 識別コード

販売名	オキサリプラチン点滴 静注液 50mg/10mL 「ケミファ」	オキサリプラチン点滴 静注液 100mg/20mL 「ケミファ」	オキサリプラチン点滴 静注液 200mg/40mL 「ケミファ」
識別コード	オキサリプラチン 50 50mg/10mL	オキサリプラチン 100 100mg/20mL	オキサリプラチン 200 200mg/40mL
記載場所	キャップ		

(4) 製剤の物性

pH：4.0～7.0

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 0.05

(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）の含量及び添加物

販売名	オキサリプラチン点滴 静注液 50mg/10mL 「ケミファ」	オキサリプラチン点滴 静注液 100mg/20mL 「ケミファ」	オキサリプラチン点滴 静注液 200mg/40mL 「ケミファ」
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 200.0mg
添加剤	リン酸 適量 リン酸水素ナトリウム水和物 適量 注射用水		

(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

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

オキサリプラチンの保存中に生成されると考えられる主な分解物はシュウ酸である。

6. 製剤の各種条件下における安定性^{2), 3), 4)}

(1) オキサリプラチン点滴静注液 50mg/10mL

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	40±2℃ 75±5%RH	6ヶ月	ガラス製 バイアル	規格内
長期保存試験	25±2℃ 60±5%RH	36ヶ月	ガラス製 バイアル	規格内
苛酷試験	条件①：5℃ なりゆき湿度	4週間	ガラス製 バイアル	規格内
	条件②：60℃ なりゆき湿度	4週間	ガラス製 バイアル	規格内

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法、浸透圧比（加速試験）

性状、確認試験、pH、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法、浸透圧比（長期保存試験）

性状（苛酷試験 条件①）

性状、pH、純度試験（類縁物質）、定量法（苛酷試験 条件②）

(2) オキサリプラチン点滴静注液 100mg/20mL

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	40±2℃ 75±5%RH	6ヶ月	ガラス製 バイアル	規格内
長期保存試験	25±2℃ 60±5%RH	36ヶ月	ガラス製 バイアル	規格内
苛酷試験	条件①：5℃ なりゆき湿度	4週間	ガラス製 バイアル	規格内
	条件②：60℃ なりゆき湿度	4週間	ガラス製 バイアル	規格内

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法、浸透圧比（加速試験）

性状、確認試験、pH、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法、浸透圧比（長期保存試験）

性状（苛酷試験 条件①）

性状、pH、純度試験（類縁物質）、定量法（苛酷試験 条件②）

(3) オキサリプラチン点滴静注液 200mg/40mL

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	40±2℃ 75±5%RH	6ヶ月	ガラス製 バイアル	規格に適合
長期保存試験	25±2℃ 60±5%RH	36ヶ月	ガラス製 バイアル	規格に適合
苛酷試験	条件①：5℃ なりゆき湿度	4週間	ガラス製 バイアル	瓶の内壁にわず かな結晶の析出 あり 振盪により溶解
	条件②：60℃ なりゆき湿度	4週間	ガラス製 バイアル	規格に適合

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法、浸透圧比（加速試験）
性状、確認試験、pH、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法、浸透圧比（長期保存試験）
性状（苛酷試験 条件①）
性状、pH、純度試験（類縁物質）、定量法（苛酷試験 条件②）

7. 調製法及び溶解後の安定性

「XⅢ.備考」の配合変化表参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

- (1) 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混合調製しないこと。
- (2) 本剤は塩化物含有溶液により分解するため、生理食塩液等の塩化物を含む輸液との配合を避けること。
- (3) 本剤は塩基性溶液により分解するため、塩基性溶液との混和あるいは同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

他剤との配合変化については「XⅢ. 備考」の配合変化表参照。

9. 溶解性

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、本剤の調製時あるいは投与時にアルミニウムが用いられている機器（注射針等）は使用しないこと。

なお、本剤は抗悪性腫瘍剤であり、その取扱いについては「抗がん薬調製マニュアル（日本病院薬剤師会）」や施設ごとに定められたマニュアルに従うことが望ましい。

また本剤は、落下等による破瓶や薬液飛散を起こした際に、取扱い者が本剤の有効成分に触れるおそれがあるため、調剤者の曝露リスク軽減のため包装に「ケミファガード（プラスチック台座・シュリンク包装）」を施している⁵⁾。

(2) 包装

オキサリプラチン点滴静注液 50mg/10mL 「ケミファ」 10mL [1 バイアル]

オキサリプラチン点滴静注液 100mg/20mL 「ケミファ」 20mL [1 バイアル]

オキサリプラチン点滴静注液 200mg/40mL 「ケミファ」 40mL [1 バイアル]

(3) 予備容量
該当資料なし

(4) 容器の材質
バイアル瓶：ホウケイ酸ガラス
ゴム栓：塩素化ブチルゴム
キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム
シュリンクフィルム：ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート
クッション材(底面)：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類
該当しない

12. その他

本剤は、本剤による取扱い者の曝露リスク軽減のため、製造過程においてガラスバイアルに充填し、ケミファガードを施す前に、洗浄を行っている。洗浄後のバイアルの残留物を検査するため試験を行ない、ケミファガードの表面、バイアルキャップの表面共に残留物は検出されなかった⁶⁾。

本剤による取扱い者の曝露リスク軽減のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に刺入する等、調製時のコアリング等には十分な注意が必要である。また、本剤は、注射針刺入による液漏れ及びゴム栓の破片混入のリスクを考慮し、確認試験を実施した結果、通常使用下において液漏れ及びゴム栓の破片混入は確認されなかった⁷⁾。

本剤のバイアルに対する充填量、採取容量について試験を実施した結果、規定容量が採取できることが確認された⁸⁾。

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

<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>〈結腸癌における術後補助療法〉</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>〈治癒切除不能な膵癌〉</p> <p>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]</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
--

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。

(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

<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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]</p>
--

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
発熱性好中球減少症 ^{注3)}	—	
血小板数	50,000/mm ³ 未満	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）
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法との併用では投与期間が12サイクル、カペシタピンとの併用では8サイクルを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない(投与経験がない)。		
〈治癒切除不能な膵癌〉		
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	Grade 3 ^{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 手足症候群	Grade 3 ^{注9)} 以上	フルオロウラシル持続静注を 減量する。

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

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

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

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¹¹⁾。[7.3 参照]

(4) 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〉

① 国内第 II 相試験

フツ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⁾。

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¹³⁾。[7.2 参照]

② 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¹⁴⁾。

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]

〈治癒切除不能な膵癌〉

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 日目にオキサリプラチン 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。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¹⁵⁾。

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]

(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〉

① 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)、16)}。

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¹²⁾。[7.1 参照]

② 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
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¹⁷⁾。[7.1 参照]

③ 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),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
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¹²⁾。[7.1 参照]

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)}と FOLFOX4 法+プラセボの有効性は次表のとおりであった。

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¹⁹⁾。[7.1 参照]

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 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。

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¹⁹⁾。[7.1 参照]

⑥ 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。

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¹⁹⁾。[7.1 参照]

⑦ 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。

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¹⁹⁾。[7.1 参照]

⑧ 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。

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¹⁹⁾。[7.1 参照]

〈結腸癌における術後補助療法〉

① 海外第Ⅲ相試験

原発巣治癒切除後の StageⅡ 又はⅢの結腸癌（直腸 S 状部癌を含む）を対象とした第Ⅲ相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),20),21)}。

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)}	
StageⅢ (672/675 例)	72.2%	65.3%	72.9%	68.7%
	P=0.0052 ^{注5)}		P=0.023 ^{注5)}	
StageⅡ (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^{12),22)}。
[5.1、5.2、7.1、15.1.2 参照]

② 海外第Ⅲ相試験

原発巣治癒切除後の StageⅢ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²³⁾。

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]

〈治癒切除不能な膵癌〉

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 日目にオキサリプラチン 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。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^{24),25)}。

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
GEM 単独投与	128	6.9	P<0.001

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²⁵⁾。[5.3、7.1 参照]

〈胃癌における術後補助療法〉

海外第Ⅲ相試験

原発巣治癒切除後の StageⅡ、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^{26),27)}。

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²⁶⁾。[7.1 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。

注 2) オキサリプラチン 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) オキサリプラチン 130mg/m² (体表面積)、ペバシズマブ 7.5mg/kg (体重) を第 1 日に点滴投与し、カペシタビン 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 4) オキサリプラチン 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。
- 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)。
- 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。
- 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

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 $\geq 60\text{mL/min}$ 、 $40\sim 59\text{mL/min}$ 、 $20\sim 39\text{mL/min}$ 、 $< 20\text{mL/min}$ に分類した際の、オキサリプラチン単独投与時 ($60\sim 130\text{mg/m}^2$)^{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 [※] ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)
$\geq 60\text{mL/min}$	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
$< 20\text{mL/min}$	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。

(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
該当資料なし

(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

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²⁹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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^{30)~32)}。

(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
該当資料なし
- (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
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当しない
- (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
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

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。

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

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

例えば、肝転移のない65歳未満の男性患者（想定CrCL=100mL/min）に85mg/m²で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³³⁾。

4. 吸収

該当しない

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

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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¹⁴C-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³⁴⁾。

(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³⁵⁾。

- (2) 代謝に関する酵素（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
該当しない
- (4) 代謝物の活性の有無及び活性化、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⁾。

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³⁶⁾（外国人データ）。

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

腎機能障害患者

成人癌患者 29 例の腎機能を、クレアチンクリアランスを指標として $\geq 60\text{mL}/\text{min}$ 、40～59mL/min、20～39mL/min、 $< 20\text{mL}/\text{min}$ 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

クレアチンクリアランス	投与量	症例数	AUC* ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)
$\geq 60\text{mL}/\text{min}$	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
$< 20\text{mL}/\text{min}$	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

◆冒頭部の注意事項

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方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。

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]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

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]
- 8.2 骨髓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^{37),38)}。[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」^{39)~41)}等）を熟読すること。

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。

(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。

(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⁴²⁾。
- 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。

(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⁴³⁾。
[2.3、9.4.1 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⁴⁴⁾。

(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。

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。

<p>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。</p> <p>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 参照]、[9.1.4 参照]</p> <p>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。</p>
--

(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、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

	5%以上	5%未満	頻度不明
循環器	高血圧	低血圧、ほてり、頰脈、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、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、臃出血、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

該当資料なし

10. 過量投与

該当資料なし

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。

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^{12),20)~22)}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]

(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⁴²⁾、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⁴⁵⁾。
[9.1.3、11.1.10 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

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/10mL、100mg/20mL、200mg/40mL「ケミファ」
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

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

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]

5. 患者向け資材

くすりのしおり：有り

患者向医薬品ガイド：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬： エルプラット点滴静注液 50mg・100mg・200mg

同 効 薬： イリノテカン塩酸塩、フルオロウラシル、テガフル・ウラシル、テガフル・ギ
メラシル・オテラシルカリウム、カペシタビン、ペバシズマブ、セツキシマブ、ゲ
ムシタビン、エルロチニブ等

7. 国際誕生年月日

該当しない

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
オキサリプラチン点滴静注液 50mg/10mL「ケミファ」	2014年 8月15日	22600AMX01009000	2014年 12月12日	2014年 12月12日
オキサリプラチン点滴静注液 100mg/20mL「ケミファ」	2014年 8月15日	22600AMX01010000	2014年 12月12日	2014年 12月12日
オキサリプラチン点滴静注液 200mg/40mL「ケミファ」	2015年 2月16日	22700AMX00379000	2015年 6月19日	2015年 6月19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、用法及び用量の一部変更承認：2015年1月14日

・ 治癒切除不能な膵癌

効能又は効果、用法及び用量の一部変更承認：2015年8月5日

・ 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

効能又は効果、用法及び用量の一部変更承認：2016年3月30日

・ 胃癌

効能又は効果、用法及び用量の一部変更承認：2018年11月21日

- ・小腸癌
- 用法及び用量の一部変更承認：2023年8月30日
- ・胃癌

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/10mL「ケミファ」	4291410A1010	4291410A1037	123886001	622388601
オキサリプラチン点滴静注液 100mg/20mL「ケミファ」	4291410A2017	4291410A2033	123887701	622388701
オキサリプラチン点滴静注液 200mg/40mL「ケミファ」	4291410A3013	4291410A3048	124280501	622428001

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) Brunton, L. L. et al. : Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12thed., 2011 ; 1688
- 2) 日本ケミファ株式会社 : 安定性試験に関する資料 (社内資料)
- 3) 日本ケミファ株式会社 : 長期保存試験に関する資料 (社内資料)
- 4) 日本ケミファ株式会社 : 苛酷試験に関する資料 (社内資料)
- 5) 日本ケミファ株式会社 : 落下による破瓶、薬液飛散防止効果に関する資料 (社内資料)
- 6) 日本ケミファ株式会社 : バイアル表面汚染測定に関する資料 (社内資料)
- 7) 日本ケミファ株式会社 : コアリングに関する資料 (社内資料)
- 8) 日本ケミファ株式会社 : 採取容量に関する資料 (社内資料)
- 9) Shirao K, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2006 ; 36 : 295-300
- 10) Boku N, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2007 ; 37 : 440-445
- 11) Yamada Y, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2006 ; 36 : 218-223
- 12) 米国添付文書
- 13) 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)
- 14) Doi T, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2010 ; 40 : 913-920
- 15) Okusaka T, et al. : Cancer Sci. 2014 ; 105 : 1321-1326
- 16) Goldberg RM, et al. : J Clin Oncol. 2004 ; 22 : 23-30
- 17) de Gramont A, et al. : J Clin Oncol. 2000 ; 18 : 2938-294
- 18) Rothenberg ML, et al. : J Clin Oncol. 2003 ; 21 : 2059-2069
- 19) 臨床の有効性及び安全性に関する資料 (エルプラット注射用 : 2009年9月18日承認、審査報告書)
- 20) André T, et al. : N Engl J Med. 2004 ; 350 : 2343-235
- 21) André T, et al. : J Clin Oncol. 2009 ; 27 : 3109-3116
- 22) 臨床試験において認められた有害事象等 (エルプラット注射用/点滴静注液 : 2009年8月20日承認、審査報告書)
- 23) Haller DG, et al. : J Clin Oncol. 2011 ; 29 : 1465-147
- 24) Conroy T, et al. : N Engl J Med. 2011 ; 364 : 1817-1825
- 25) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (ACCORD11 試験) (エルプラット点滴静注液 : 2013年12月20日承認、審査報告書)
- 26) Bang YJ, et al. : Lancet. 2012 ; 379 : 315-321
- 27) Noh SH, et al. : Lancet Oncol. 2014 ; 15 : 1389-139
- 28) Takimoto CH, et al. : J Clin Oncol. 2003 ; 21 : 2664-267
- 29) 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)
- 30) 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)
- 31) 効力を裏付ける試験 (エルプラット点滴静注液 : 2013年12月20日承認、審査報告書)
- 32) 効力を裏付ける試験 (エルプラット点滴静注液 : 2015年11月20日承認、審査報告書)
- 33) 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)
- 34) 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 2.4.3.3、2.6.4.4)
- 35) Graham MA, et al. : Clin Cancer Res. 2000 ; 6 : 1205-1218
- 36) 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)
- 37) アレルギー反応 (皮疹も含む) について (エルプラット注射用 : 2005年3月18日承認、審査報告書)
- 38) Larzillière I, et al. : Am J Gastroenterol. 1999 ; 94 : 3387-3388
- 39) 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)
- 40) 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)

- 41) 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）
- 42) 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）
- 43) 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）
- 44) 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）
- 45) 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）

2. その他の参考文献

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
該当しない
2. 海外における臨床支援情報
該当資料なし

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「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する Q&A について（その 3）」（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(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

＜オキサリプラチン点滴静注液 50mg/10mL, 100mg/20mL, 200mg/20mL「ケミファ」 配合変化試験＞

50mg/10mL・200mg/40mL 製剤と 100mg/20mL 製剤は同一濃度の製剤であるため、本試験は 100mg/20mL 製剤を用いて実施した。

● 試験製剤

オキサリプラチン点滴静注液 100mg/20mL「ケミファ」

● 試験方法

保存条件：約25℃（室温）、白色蛍光灯下（室内散光）

測定時点：配合直後、1、2、3、6、24時間後

試験項目：外観（目視）、pH（JP法）、残存率（HPLC法）

1) 輸液との配合変化試験

輸液バック内にオキサリプラチン点滴静注液100mg/20mLを混合し、オキサリプラチン濃度が約 0.5mg/mLとなるように調製した。

2) 薬剤との配合変化試験

「大塚糖液5%」250mLに各種薬剤を添加した後、オキサリプラチン濃度が約0.5mg/mLとなるように調製した。

● 結果

1) 輸液との配合変化試験

輸液	L-OHP** 配合量	測定項目	L-OHP** 配合前	測定時間					
				配合直後	1hr	2hr	3hr	6hr	24hr
大塚糖液 5% (250mL)	125mg	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.7	5.3	5.1	5.0	5.1	5.1	4.9
		L-OHP** 残存率%	—	100.0	99.2	99.2	99.2	99.0	99.2
ソリタ-T3号 輸液 (200mL)	100mg	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.5	5.4	5.4	5.5	5.4	5.4	5.4
		L-OHP** 残存率%	—	100.0	98.5	96.6	96.2	94.6	87.9
テルモ 生食*** (250mL)	125mg	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.4	5.0	5.0	5.0	5.1	5.1	5.3
		L-OHP** 残存率%	—	100	90.0	86.6	84.9	82.9	64.6

※L-OHP：オキサリプラチン

(n=1)

※※電子添文の「7.用法及び用量に関連する注意」を参照

2) 薬剤との配合変化試験

配合薬剤			測定項目	L-OHP ^{**} 配合前	測定時間					
製品名	配合量	輸液			配合直後	1hr	2hr	3hr	6hr	24hr
カンプト点滴静注 40mg ^{***}	40mg/2mL	大塚糖液5% (250mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.5	4.5	4.5	4.4	4.5	4.5	4.6
			L-OHP ^{**} 残存率%	—	100.0	100.1	99.9	100.1	99.8	99.5
5-FU注250mg ^{***}	250mg/5mL	大塚糖液5% (250mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	8.3	8.3	8.3	8.3	8.3	8.3	8.2
			L-OHP ^{**} 残存率%	—	100.0	96.9	93.4	90.1	80.1	42.8
アイソボリン点滴 静注用100mg	100mg/10mL ^{注1}	大塚糖液5% (250mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	6.4	6.2	6.2	6.3	6.3	6.1	6.1
			L-OHP ^{**} 残存率%	—	100.0	99.9	99.7	99.6	99.1	96.7
デカドロン注射液 1.65mg	1.65mg/0.5mL	大塚糖液5% (250mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	6.5	6.2	6.1	6.2	6.2	6.2	6.2
			L-OHP ^{**} 残存率%	—	100.0	100.0	99.8	99.6	99.5	98.3
デカドロン注射液 3.3mg	3.3mg/1mL	大塚糖液5% (250mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	7.0	6.7	6.7	6.8	6.6	6.7	6.4
			L-OHP ^{**} 残存率%	—	100.0	100.2	99.7	99.5	98.9	96.9
デカドロン注射液 6.6mg	6.6mg/2mL	大塚糖液5% (250mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	7.0	6.8	6.7	6.7	6.7	6.6	6.6
			L-OHP ^{**} 残存率%	—	100.0	99.5	98.8	98.9	98.4	96.7
プロイメンド点滴 静注用150mg	150mg/5mL ^{注1}	大塚糖液5% (250mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	7.9	7.1	7.0	6.9	7.1	7.0	6.9
			L-OHP ^{**} 残存率%	—	100.0	100.0	99.9	99.4	99.1	96.8
カイトリル注3mg	3mg/3mL	大塚糖液5% (250mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	6.1	5.8	5.7	5.7	5.6	5.7	5.9
			L-OHP ^{**} 残存率%	—	100.0	101.7	101.2	100.1	99.8	99.3

配合薬剤			測定項目	L-OHP ^{**} 配合前	測定時間					
製品名	配合量	輸液			配合直後	1hr	2hr	3hr	6hr	24hr
アロキシ静注 0.75mg	0.75mg/5mL	大塚糖液5% (250mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.3	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2
			L-OHP ^{**} 残存率%	—	100.0	99.7	99.5	99.3	99.2	99.3
ソル・メドロール 静注用40mg	40mg/1mL ^{注2,3}	大塚糖液5% (250mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	7.6	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2	7.0
			L-OHP ^{**} 残存率%	—	100.0	99.7	98.6	98.3	97.8	96.4
ボララミン注5mg	5mg/1mL	大塚糖液5% (250mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.3	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
			L-OHP ^{**} 残存率%	—	100.0	99.9	98.9	98.8	98.8	98.9
アタラックス-P注 注射液	25mg/1mL	大塚糖液5% (250mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.9	4.7	4.8	4.8	4.7	4.7	4.8
			L-OHP ^{**} 残存率%	—	100.0	100.0	100.0	99.1	98.9	98.4
硫酸Mg補正液 1mEq/mL	2.46mg/20mL	大塚糖液5% (250mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.4	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
			L-OHP ^{**} 残存率%	—	100.0	100.1	99.8	99.9	99.5	98.5

※L-OHP：オキサリプラチン

(n=1)

※※電子添文の「10.相互作用 10.2 併用注意（併用に注意すること）」を参照

注1：凍結乾燥品のため、表示量の生理食塩液で溶解

注2：メチルブレドニゾロン相当量として40mg

注3：用事溶解剤のため、添付溶解液（日局注射用水1mL）で溶解

