

平成 21 年 7 月 31 日医薬品第二部会審議品目・報告品目

販 売 名 (会 社 名)	製造・輸入 ・製販別	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬
<審議品目>						
1 ミリプラ動注用70mg (大日本住友製薬(株))	製 販	承 認	ミリプラチン水和物	肝細胞癌におけるリピオドリゼーションを効能・効果とする新有効成分含有医薬品	8年	原体：劇薬 製剤：劇薬 (予定)
2 パンコマイシン眼軟膏1% (東亜薬品(株))	製 販	承 認	バンコマイシン塩酸塩	バンコマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、メチシリン耐性表皮ブドウ球菌 (MRSE) を適応菌種とする結膜炎、眼瞼炎、瞼板腺炎、涙囊炎を効能・効果とする新投与経路医薬品 【希少疾病用医薬品】	10年	原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当しない。 (予定)
<報告品目>						
3 ミリプラ用懸濁用液4mL (大日本住友製薬(株))	製 販	承 認	ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル	審議品目 1：ミリプラ動注用70mg の懸濁用	—	原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当しない。 (済み)
4 エルプラット点滴静注液50mg 同 点滴静注液100mg エルプラット注射用50mg 同 注射用100mg (株)ヤクルト本社	製 販 製 販 製 販	承 認 承 認 一 変	オキサリプラチン	結腸癌における術後補助化学療法法の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品、及び剤形追加に係る医薬品 (エルプラット点滴静注液 50mg、同 100mg) 【優先審査品目】	残 余 期 間 (平成25 年3月17 日まで)	原体：毒薬 製剤：毒薬 (指定済み)
5 プリジスタナイーブ錠400mg (ヤンセンファーマ(株))	製 販	承 認	ダルナビル エタノール付加物	HIV感染症を効能・効果とする新用量医薬品 【希少疾病用医薬品】	残 余 期 間 (平成 29年11 月21日 まで)	原体：劇薬 製剤：劇薬 (指定済み)

(新聞発表用)

1	販 売 名	ミリプラ用懸濁用液 4mL
2	一 般 名	ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル
3	申 請 者 名	大日本住友製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 アンプル中ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル 4mL 含有
5	用 法 ・ 用 量	ミリプラチン 70mg に対し、本懸濁用液 3.5mL を加えて使用する。
6	効 能 ・ 効 果	ミリプラ動注用 70mg の懸濁用

処方せん医薬品^{注)}**ミリプラ[®]用懸濁用液4mL****MIRIPLA[®] suspension vehicle**

ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル

承認番号	
薬価取裁	年月
販売開始	年月
国際誕生	年月

貯法：遮光・室温保存
使用期限：外箱等に記載

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び肝細胞癌に対する局所療法(経皮的エタノール注入療法、ラジオ波熱凝固療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法・肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等)に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例にのみ使用すること。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、同意を得てから実施すること。

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)ミリプラチン、他の白金を含む薬剤又はヨード系薬剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (2)重篤な甲状腺疾患のある患者〔本剤はヨード化合物であり、ヨード摂取量の増加により甲状腺障害を増悪させるおそれがある。〕
- (3)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

総ビリルビン値が3mg/dL以上の患者又は肝障害度Cの患者〔肝不全を起こすことがある。〕

■組成・性状

販売名	ミリプラ用懸濁用液 4mL
有効成分	1アンプル中ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル 4mL
色・性状	淡黄色～黄褐色澄明の粘性の油液

■効能・効果**ミリプラ動注用70mgの懸濁用****■用法・用量**

ミリプラチン70mgに対し、本懸濁用液3.5mLを加えて使用する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 多孔性ゼラチン粒等の塞栓材を併用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

2. 他の抗悪性腫瘍剤と併用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
3. X線透視下に懸濁液が粒状になる速度で少量ずつ投与すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

■使用上の注意**1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

- (1)腎障害のある患者〔腎機能が低下しているため、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (2)ミリプラチン、他の白金を含む薬剤又はヨード系薬剤に対する過敏症の既往歴のある患者〔「禁忌」の項参照〕
- (3)甲状腺疾患のある患者〔「禁忌」の項参照〕
- (4)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (5)血管造影で明らかな肝内シャントがある患者〔ミリプラチンを懸濁した液が肝内シャントを介して正常組織に流入し、血管塞栓による重篤な副作用を起こすおそれがある。〕
- (6)血管造影で明らかな門脈腫瘍栓がある患者〔門脈血が遮断されているため、ミリプラチンを懸濁した液の投与により投与部位の血流が低下し、肝不全を起こすおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)ミリプラチンを懸濁した液の投与により、**発熱**がほとんど全例にあらわれるため、患者の状態を十分に観察し、解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。
- (2)ミリプラチンを懸濁した液の投与により、肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (3)ミリプラチンを懸濁した液の投与時にショック、血圧低下、徐脈等があらわれることがあるので、投与中及び投与直後は経過観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (4)ミリプラチンを懸濁した液の投与により、標的とする部位以外への流入により、重篤な胃穿孔、消化管出血、胃・十二指腸潰瘍、脳梗塞、肺梗塞、肺塞栓、成人呼吸窮迫症候群、脊髓梗塞等が起こるおそれがあるため、投与に際しては以下の点に注意すること。

- 1) ミリプラチンを懸濁した液は肝動脈(固有肝動脈、右肝動脈、左肝動脈、中肝動脈等)内投与にのみ使用すること。また、固有肝動脈より可能な限り末梢から投与すること。ただし、腫瘍の栄養血管が下横隔動脈、左胃動脈等肝動脈以外である場合は、それらの栄養血管の血管走行を十分検査し、投与すること。投与に際しては、本剤の大動脈への逆流及び胃十二指腸動脈内への流入を回避するように十分注意して、カテーテルを挿入しX線透視下に少量ずつ投与すること。

2)門脈本幹との著明なAPシャントのある患者に投与する場合には、シャントより肝側までカテーテルを挿入し、X線透視下で少量ずつ投与すること。

3. 副作用

臨床試験における安全性評価対象例113例の全例に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用は発熱107例(94.7%)、CRP上昇103例(91.2%)、好酸球増多91例(80.5%)、NAG上昇86例(76.1%)等であった。(承認時)

(1)重大な副作用

1)肝機能障害(5~10%)

ミリプラチンを懸濁した液の投与直後にAST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビン、ALP、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

2)感染症(1%未満)

ミリプラチンを懸濁した液の投与により、感染症が併発した場合に重症化して敗血症(1%未満)があらわれることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。ミリプラチンを懸濁した液の投与直後及び投与後1週間以降に発熱が認められることがあるので、経過観察を十分に行い、発熱の遷延が認められ、感染症の兆候がある場合は、感染症に対する処置も行うこと。

3)骨髄抑制(1%未満)

ミリプラチンを懸濁した液の投与により、好中球減少(1%未満)等の骨髄抑制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適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

	10%以上	10%未満	頻度不明
感染症		鼻咽頭炎、腎盂腎炎、唾液腺炎	
肝臓	AST(GOT)上昇(58.4%)、ALT(GPT)上昇(53.1%)、LDH増加(49.6%)、血中ビリルビン増加(48.7%)、 γ -GTP上昇(39.8%)、血中アルブミン減少(37.2%)、ALP上昇(26.5%)、ウロビリリン尿(18.6%)	腹水	LAP上昇、HPT値減少
筋骨格系	背部痛(10.6%)	関節痛、肩部痛、顎関節症、頸部痛、四肢痛	
血液	好酸球増多(80.5%) ^{注1)} 、リンパ球減少(42.5%)、血小板減少(37.2%)、好中球減少(37.2%)、白血球減少(29.2%)、単球増多(28.3%)、プロトロンビン時間延長(26.5%)、好塩基球増多(18.6%)、赤血球減少(17.7%)、白血球増多(16.8%)、ヘモグロビン減少(11.5%)	白血球分画異常、好中球増多、単球減少、リンパ球増多、好酸球減少、好塩基球減少、血小板増多	ヘマトクリット減少
呼吸器		咳嗽、呼吸困難、咽頭不快感、湿性咳嗽	

	10%以上	10%未満	頻度不明
循環器		血圧上昇、血圧低下、心電図異常、ほてり、徐脈、潮紅、動悸	
消化器	悪心・嘔吐(52.2%)、食欲不振(32.7%)、血中アミラーゼ増加(16.8%)、下痢(13.3%)	腹痛、便秘、胃部不快感、腹部不快感、口内炎、腹部膨満感、口渇、胃炎、胃潰瘍、血中アミラーゼ減少、心窩部不快感	リパーゼ増加
精神神経系		頭痛、不眠、めまい、感覚鈍麻、肝性脳症、頭部不快感	
全身症状	発熱(94.7%) ^{注2)} 、倦怠感(29.2%)、悪寒(27.4%)	浮腫、脱力感	
投与部位	疼痛(39.8%)	静脈周囲炎	
泌尿器	NAG上昇(76.1%)、カリウム、カルシウム、ナトリウム、クロール等の電解質異常(37.2%)、尿中クレアチニン上昇(31.9%)、尿中クレアチニン減少(28.3%)、総蛋白減少(26.5%)、総蛋白増加(17.7%)、尿中蛋白陽性(15.0%)	BUN上昇、血中クレアチニン上昇、尿潜血、排尿困難、乏尿	
皮膚		発疹・湿疹、紅斑、そう痒	
その他	CRP上昇(91.2%)、血糖上昇(23.9%)	尿糖陽性、インスリン分泌能低下、HbA1c増加、血糖低下、高アンモニア血症、眼瞼出血、胸痛、耳鳴、糖尿病	

注1) 承認までの臨床試験において、好酸球増多が多く目の患者で認められ、投与後3週間程度で最高値に達し、特に処置なく投与後5週間程度で回復した。2回目の投与時は、好酸球数が増加する患者の割合は減少し、増加の程度も低下した。

注2) 承認までの臨床試験において、ほとんど全例に本剤の投与直後及び投与後1週間以降に発熱が認められた。「重要な基本的注意」の項参照)

4. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能(骨髄機能、肝機能、腎機能等)が低下しているため、投与量及び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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。(動物実験(ラット)で、ミリプラチンを懸濁した液の投与により、ミリプラチン由来白金成分の胎児への移行が報告されている。また、ミリプラチンを懸濁した液は、遺伝毒性を有する。「その他の注意」の項参照)

(2)妊娠する可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔ミリプラチンを懸濁した液の投与10~14ヵ月後でも、C_{max}の約17%の血漿中ミリプラチン由来白金濃度が検出された。「薬物動態」の項参照〕

(3)授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)でミリプラチンを懸濁した液の投与により、ミリプラチン由来白金成分の乳汁中への移行が報告されている。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立されていない。〔使用経験がない。〕

7. 適用上の注意

(1)調製時

- 1)本懸濁用液はミリプラチン専用の懸濁に使用する。
- 2)懸濁液の調製にあたっては、ミリプラチン70 mgに対し本懸濁用液を3.5 mL加えた後、直ちに(1分間以内に)均一な懸濁液が得られるまで液を激しく振り混ぜ、液中に明らかな塊がないことを確認した上で使用すること。
- 3)調製後の懸濁液は粘稠なため、バイアルを反転させバイアル壁にそって懸濁液を流下させた後、ゆっくりと注射筒へ吸引すること。
- 4)懸濁液は用時調製し、調製後は速やかに(1時間以内に)使用すること。
- 5)本懸濁用液は、ワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

(2)使用時

- 1)調製後の懸濁液は油性成分を含有しているため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用すると、そのコネクター部分が破損し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるため使用を避けること。
- 2)ポリ塩化ビニル製のカテーテル、延長チューブ等を使用した場合、可塑剤であるDEHP[di-(2-ethylhexyl) phthalate : フタル酸ジ-2-エチルヘキシル]が懸濁液中に溶出するおそれがあるので、DEHPを含まないカテーテル、延長チューブ等を使用すること。

8. その他の注意

ミリプラチンを懸濁した液は、細菌に対する遺伝子突然変異誘発能が認められている。また、ミリプラチンの活性体であるジクロロ 1,2-ジアミノシクロヘキサン白金は、マウス小核試験で遺伝毒性を示すことが報告されている。

■薬物動態

1. 血漿中濃度

肝細胞癌患者の肝動脈内にミリプラチンを懸濁した液20mg/mL(最大投与液量6mL)を1回又は2回投与したとき、血漿中ミリプラチン由来白金濃度は、1回目投与後(15例)は18~37日に6.3~22ng/mLの、2回目投与後(11例)は7~34日に8.9~54 ng/mLのC_{max}に達した後、緩やかに減少し、投与12~15週後、投与6~8ヵ月後、投与10~14ヵ月後に、それぞれC_{max}の47.3±12.5% (13例、平均値±標準偏差)、31.0±6.4% (8例)、17.1±3.7% (5例)が検出された¹⁾。

2. 肝臓中濃度

肝細胞癌患者2例の肝動脈内にミリプラチンを懸濁した液20mg/mLを2回(1例は総投与量60mg¹⁾、他の1例は200mg)投与したとき、肝臓中にミリプラチン由来白金が高濃度で検出され、非腫瘍部位よりも腫瘍部位がより高濃度であった。

症例	総投与量 (1回目、2回目)	2回目投 与後日数	試料	総白金濃度 (ng/g tissue)	
				腫瘍部位	非腫瘍部位
1	60mg (40mg、20mg)	3ヵ月		250,000	29,000
2	200mg (100mg、100mg)	172日	試料1	62,000	22,000
			試料2	260,000	67,000

3. 相互作用

ヒト凍結肝細胞で、肝細胞癌患者における血漿中ミリプラチン由来白金濃度の最大値(54ng/mL)の14倍の曝露レベルにおいても、ミリプラチンを懸濁した液はCYP3A4活性に影響を及ぼさなかった(in vitro)。

■臨床成績

臨床試験成績の概要は以下のとおりであった²⁾。なお、本剤の延命効果は検証されていない。

対象疾患名	TE V ^{注)} の割合
肝細胞癌	26.5% (22/83)

注) 肝癌治療直接効果判定基準のTE V (壊死効果100%又は腫瘍縮小率100%)

■薬効薬理

ラット肝臓に移植したラット肝癌株AHI09A及びヒト肝癌株Li-7に対して、ミリプラチンを懸濁した液は、肝動脈内単回投与により用量依存的な抗腫瘍作用を示した³⁻⁵⁾。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル

Iodine addition products of the ethylesters of the fatty acids obtained from poppyseed oil

本質：ケシ油脂肪酸エチルエステルにヨウ素を結合させたもので、定量するとき、ヨウ素(I : 126.90)36.0~41.0%を含む。

性状：淡黄色~黄褐色澄明の粘性の油液である。エタノール(95)、ジエチルエーテル又はクロロホルムと混和する。水に溶けない。空気又は光によって徐々に暗褐色となる。

粘度：27~54 mm²/s (20℃)

比重：d₂₀²⁰ 1.270~1.292

■取扱い上の注意

ロットにより色調に多少の異同があるが、淡黄色~黄褐色の範囲であれば異状ではない。

■包装

ミリプラ用懸濁用液4mL : 1アンプル

■主要文献

- 1) 大日本住友製薬資料：ミリプラチンの肝細胞癌患者における薬物動態(前期第II相臨床試験)
- 2) 大日本住友製薬資料：ミリプラチンの後期第II相臨床試験
- 3) Kishimoto, S., et al. : Biol. Pharm. Bull., 23: 344, 2000
- 4) Hanada, M., et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 64 : 473, 2009
- 5) Hanada, M., et al. : Cancer Sci., 100: 189, 2009

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大日本住友製薬株式会社

〒553-0001 大阪市福島区海老江1-5-51

くすり情報センター
☎0120-03-4389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

供給元：ゲルベ

様式 7

(報道発表用)

1	販 売 名	エルプラット注射用 50mg、同 100mg エルプラット点滴静注液 50mg、同 100mg
2	一 般 名	オキサリプラチン
3	申 請 者 名	株式会社ヤクルト本社
4	成 分 ・ 分 量	・(エルプラット注射用 50mg、 <u>エルプラット点滴静注液 50mg</u>) 1 バイアル中にオキサリプラチン 50mg 含有 (エルプラット注射用 100mg、 <u>エルプラット点滴静注液 100mg</u>) 1 バイアル中にオキサリプラチン 100mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	(エルプラット注射用 50mg、同 100mg) 1. レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用において、通常成人にはオキサリプラチン $85\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 13 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、 <u>患者の状態により適宜減量する。</u> 2. 50mg: 本剤 1 バイアルに 5%ブドウ糖注射液 10~25mL を注入して十分に溶解する。溶解液を 5%ブドウ糖注射液に注入し、250~500mL として、静脈内に点滴投与する。 100mg: 本剤 1 バイアルに 5%ブドウ糖注射液 20~50mL を注入して十分に溶解する。溶解液を 5%ブドウ糖注射液に注入し、250~500mL として、静脈内に点滴投与する。 (エルプラット点滴静注液 50mg、同 100mg) 1. <u>レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用において、通常成人にはオキサリプラチン $85\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 13 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</u> 2. <u>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。</u> (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	①治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ②結腸癌における術後補助化学療法 (下線部は今回追加)

貯法	室温保存
使用期限	容器および外装に記載

抗悪性腫瘍剤

※**毒薬・処方せん医薬品***

エルプラット®注射用50mg
エルプラット®注射用100mg
 オキサリプラチン注射用

	エルプラット注射用50mg	エルプラット注射用100mg
承認番号	22000AMX01877	21700AMY00137
薬価収載	2008年12月	2005年4月
販売開始	2009年1月	2005年4月
再審査結果	再審査期間中	
効能追加	2009年8月	
国際誕生	1996年4月	

ELPLAT® FOR INJECTION 50mg
ELPLAT® FOR INJECTION 100mg

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

〔警告〕

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤投与後数分以内の発疹、掻痒、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等を伴うショック、アナフィラキシー様反応が報告されているので、患者の状態を十分に観察し、過敏症状(気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等)が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。また、回復後は本剤を再投与しないこと(「重要な基本的注意」の項参照)。
3. 本剤はレボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用の場合に有用性が認められており、用法・用量を遵守すること。また、本併用療法において致死的な転帰に至る重篤な副作用があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

〔禁忌 (次の患者には投与しないこと)〕

- (1) 機能障害を伴う重度の感覚異常又は知覚不全のある患者 [末梢神経症状が増悪するおそれがある。]
- (2) 本剤の成分又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

〔組成・性状〕

1. 組成

成分	1バイアル中	
	エルプラット注射用50mg	エルプラット注射用100mg
有効成分	オキサリプラチン 50mg	100mg
添加物	乳糖水和物 450mg	900mg

2. 性状

本剤は、白色の塊又は粉末で、用時溶解して用いる凍結乾燥製剤である。

本剤の50mg製剤1バイアルに水25mL又は100mg製剤1バイアルに水50mLを加えて穏やかに振り混ぜるとき、内容物は30秒以内に完全に溶解し、その液は無色澄明でpHは4.0~7.0である。

※※〔効能・効果〕

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
 結腸癌における術後補助化学療法

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 国内での結腸癌の術後補助化学療法に関する検討は行われていない(「臨床成績」の項参照)。
- (2) 結腸癌の術後補助化学療法においては、臨床試験の投与対象及び病期ごとの結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと(「臨床成績」の項参照)。

※※〔用法・用量〕

1. レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用において、通常成人にはオキサリプラチン85mg/m²(体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
2. 50mg: 本剤1バイアルに5%ブドウ糖注射液10~25mLを注入して十分に溶解する。溶解液を5%ブドウ糖注射液に注入し、250~500mLとして、静脈内に点滴投与する。
 100mg: 本剤1バイアルに5%ブドウ糖注射液20~50mLを注入して十分に溶解する。溶解液を5%ブドウ糖注射液に注入し、250~500mLとして、静脈内に点滴投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤は、ホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法での併用療法(FOLFOX 4法)として使用した場合の有用性が報告されている(「臨床成績」の項参照)^{1)~4)}。
- (2) 結腸癌の術後補助化学療法において、投与期間が12サイクルを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない(投与経験がない)。
- (3) 国内臨床第I相試験において、単剤では130mg/m²(体表面積)の耐受性が認められているが⁵⁾、本剤を単剤で用いた場合は、その有用性は確立していない(「臨床成績」の項参照)⁶⁾。
- (4) 国内臨床第I/II相試験において、本剤は、レボホリナート及びフルオロウラシルの急速静脈内投与方法での併用療法は、耐受性が認められているが、その有用性は確立していない(「臨床成績」の項参照)⁷⁾。
- (5) 本剤の調製に際しては、配合変化に注意すること。
 - ① 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混合調製しないこと。
 - ② 本剤は塩化物含有溶液により分解するため、生理食塩液等の塩化物を含む輸液との配合を避けること。
 - ③ 本剤は塩基性溶液により分解するため、塩基性溶液との混和あるいは同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。
 - ④ 本剤のような白金化合物は、アルミニウムとの接触により分解することが報告されているため、本剤の調製時あるいは投与時にアルミニウムが用いられている機器(注射針等)は使用しないこと。
- (6) 米国の添付文書中には、本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法^{8) 1)}を行う場合、以下のような投与スケジュール(FOLFOX 4法)を2週毎に行うことが推奨されるとの記載がある。

第1日目	別々のバッグから5%ブドウ糖注射液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 ^{2) 1)} を120分かけて同時に点滴静注する。その後フルオロウラシル400mg/m ² を2~4分間で静脈内急速投与し、引き続き5%ブドウ糖注射液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 ^{2) 1)} を120分かけて点滴静注し、その後フルオロウラシル400mg/m ² を2~4分間で静脈内急速投与、引き続き5%ブドウ糖注射液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、次表の減量基準、投与可能条件の記載がある。

減量基準（前回の投与後に発現した有害事象により判断する）

種類	最悪時の程度	次回投与量
好中球数	500/mm ³ 未満	本剤を65mg/m ² ^{注4)} 又は75mg/m ² ^{注5)} に減量
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 の静脈内急速投与及び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3)} 以上	

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

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

注1) 国内において、ホリナート注射剤の「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) 「治療切除不能な進行・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化学療法」の場合はNCI-CTC version 1(1982年)。

注4) 「治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合。

注5) 「結腸癌における術後補助化学療法」の場合。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 骨髄機能抑制のある患者
[骨髄機能抑制が増悪するおそれがある。]
- 感覚異常又は知覚不全のある患者
[末梢神経症状が増悪するおそれがある。]
- 重篤な腎機能障害のある患者
[腎機能が低下しているため、副作用が強くなるおそれがある。]
- 心疾患を有する患者
[心疾患が増悪するおそれがある。]
- 感染症を合併している患者
[本剤の骨髄機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。]
- 水痘患者
[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]
- 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- 小児（「小児等への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- 手、足や口唇周囲部等の感覚異常又は知覚不全(末梢神経症状)が、本剤の投与直後からほとんど全例にあらわれる。また、咽頭喉頭の絞扼感(咽頭喉頭感覚異常)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。患者に対しては、これらの末梢神経症状、咽頭喉頭感覚異常は、特に低温又は冷たいものへの曝露により誘発又は悪化すること、多くは本剤の投与毎にあらわれるが休薬により回復する機会が多いことを十分に説明するとともに、冷たい飲み物や氷の使用を避け、低温時には皮膚を露出しないよう指導すること。
- 末梢神経症状の悪化や回復遅延が認められると、手、足等がしびれて文字を書きにくい、ボタンをかけにくい、飲み込みにくい、歩きにくい等の感覚性の機能障害(外国では累積投与量850mg/m²で10%、1,020mg/m²で20%に認められたと報告されている)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、感覚性の機能障害があらわれた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
- 骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、定期的に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
- 腎障害患者では、本剤の限外ろ過血漿中白金のクリアランスが減少するが、限外ろ過血漿中白金濃度と臨床における安全性及び有効性との薬力学的関係は明確ではない。このため腎障害のある患者に本剤を投与する場合には、観察を十分にを行い、発現する副作用に対して適切な処置を行うこと。

- 気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等の重篤な過敏症状があらわれることがあり、重篤な過敏症状は本剤を複数回投与した後に発現する場合や、本剤の投与から数時間後に発現する場合がありますので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに中止し適切な処置を行うこと⁸⁾⁹⁾。
- 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- 悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状がほとんど全例に起こるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

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

4. 副作用

副作用発生状況の概要⁸⁾

【外国臨床試験(FOLFOX 4法)】

米国では、化学療法未治療例及び化学療法既治療例の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験が実施された^{1)~3)}。これらの試験において、本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法(FOLFOX 4法)の投与群では、投与後30日以内に化学療法未治療例では全投与症例259例中8例(本治療との因果関係の有無を問わないものも含む)、化学療法既治療例では全投与症例150例中3例(本治療との因果関係が否定できないもの)の死亡例がそれぞれ認められた。また、欧州における化学療法未治療の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験⁴⁾において、FOLFOX 4投与群では本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例209例中1例に認められた。

FOLFOX 4投与群における安全性評価症例618例中、認められた主な有害事象、副作用は次表のとおりであった。

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

注1) 米国添付文書より引用した(有害事象について記載)。

注2) 文献より引用した(副作用について記載)。

—: 文献に記載なし

※※【外国臨床試験(FOLFOX 4法術後補助化学療法)】

欧州などでは、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相臨床試験が実施された¹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。この試験において、本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法(FOLFOX 4法)の投与群では、投与後28日以内に安全性評価症例1,108例中6例(本治療との因果関係の有無を問わない)の死亡例が認められた。

FOLFOX 4投与群における安全性評価症例1,108例中、認められた主な有害事象は次表のとおりであった。

種類	第III相臨床試験(術後補助化学療法、欧州など)における 主な有害事象の発現頻度(1,108例対象 ^{注1)})
血液	
好中球減少	79% (1,000/ml未満のもの41%)
ヘモグロビン減少(貧血)	76%
血小板減少	77% (5万/ml未満のもの2%)
消化器	
下痢	56%
悪心	74%
嘔吐	47%
食欲不振	13%
口内炎	42%
便秘	22%
腹痛	18%
肝臓	
AST(GOT)上昇	57% (トランスアミナーゼ上昇として)
ALT(GPT)上昇	
ALP上昇	42%
総ビリルビン上昇	20%
精神神経系	
末梢神経症状	92% (機能障害に至ったもの12%)
その他	
疲労	44%
脱毛	30%

注1)米国添付文書より引用した(有害事象について記載)。

【承認時までの国内単独投与臨床試験】

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

【承認時までの国内併用投与臨床試験】

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

種類	主な副作用の発現頻度		
	第I相臨床試験 (単独投与) (9例対象)	第II相臨床試験 (単独投与) (57例対象)	併用第I/II相臨床試験 (併用療法) (18例対象)
血液			
白血球減少	44.4% (2,000/ml未満のもの0%)	43.9% (2,000/ml未満のもの1.8%)	55.6% (2,000/ml未満のもの0%)
好中球減少	22.2% (1,000/ml未満のもの11.1%)	38.6% (1,000/ml未満のもの3.5%)	83.3% (1,000/ml未満のもの22.2%)
ヘモグロビン減少(貧血)	22.2%	33.3%	22.2%
血小板減少	22.2% (5万/ml未満のもの0%)	50.9% (5万/ml未満のもの12.3%)	77.8% (5万/ml未満のもの11.1%)
消化器			
下痢	44.4%	38.6%	55.6%
悪心 ^{注1)}	77.8%	78.9%	77.8%
嘔吐 ^{注1)}	44.4%	61.4%	66.7%
食欲不振	88.9%	89.5%	94.4%
肝臓			
AST(GOT)上昇	0%	49.1%	55.6%
ALT(GPT)上昇	11.1%	31.6%	61.1%
ALP上昇	0%	28.1%	27.8%
精神神経系			
末梢神経症状	100% (機能障害に至ったもの0%)	100% (機能障害に至ったもの0%)	100% (機能障害に至ったもの0%)
その他			
疲労	11.1%	49.1%	55.6%
注射部位反応	55.6%	24.6%	77.8%
発熱	33.3%	15.8%	16.7%
総蛋白減少	33.3%	8.8%	22.2%

注1)5-HT₂受容体拮抗剤の前処置あり

※(1) 重大な副作用

副作用発現頻度は、承認時までの国内の単独投与臨床試験(66例)、国内の併用投与臨床試験(18例)及び市販後の承認条件に基づく使用成績調査(調査実施期間：平成17年4月~平成20年3月、集計対象例数：4,998例)の結果から記載した。なお、外国で実施された第III相臨床試験のみで発現した有害事象、市販後の自発報告で報告された副作用及び国内では報告されていないが外国添付文書に記載のある副作用は、頻度不明として記載した。

① 末梢神経症状

手、足や口唇周囲部の感覚異常又は知覚不全(末梢神経症状：単独投与時100%、併用投与時46%)、咽頭喉頭の絞扼感(咽頭喉頭感覚異常：単独投与時 頻度不明、併用投与時12%)があらわれるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

末梢神経症状の悪化や回復遅延が認められると、手、足等がしびれて文字を書きにくい、ボタンをかけにくい、飲み込みにくい、歩みにくい等の感覚性の機能障害(単独投与時 頻度不明、併用投与時1.3%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、感覚性の機能障害があらわれた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。

② ショック、アナフィラキシー様症状

発疹、痒痒、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等を伴うショック(単独投与時 頻度不明、併用投与時0.9%)、アナフィラキシー様症状(単独投与時 頻度不明、併用投与時1.2%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、過敏症状(気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等)が認められた場合には、投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。

※③ 間質性肺炎、肺線維症

間質性肺炎(単独投与時 頻度不明、併用投与時0.2%)、肺線維症(単独投与時 頻度不明、併用投与時0.1%)があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

④ 骨髄機能抑制

汎血球減少(頻度不明)、血小板減少(単独投与時47%、併用投与時34%)、白血球減少(単独投与時44%、併用投与時49%)、好中球減少(単独投与時36%、併用投与時43%)、貧血(ヘモグロビン減少：単独投与時32%、併用投与時27%)があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。

⑤ 溶血性尿毒症症候群

溶血性尿毒症症候群(単独投与時 頻度不明、併用投与時0.02%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑥ 視野欠損、視野障害、視神経炎、視力低下

視野欠損(単独投与時1.5%、併用投与時0.02%)、視野障害(頻度不明)、視神経炎(頻度不明)、視力低下(単独投与時 頻度不明、併用投与時0.02%)等の視覚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑦ 血栓塞栓症

血栓塞栓症(単独投与時 頻度不明、併用投与時 頻度不明^{注1)})があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑧ 心室性不整脈、心筋梗塞

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

⑨ 肝静脈閉塞症

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