

## 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  
50mg/100mg/200mg「トローワ」OXALIPLATIN INTRAVENOUS INFUSION 50mg “TOWA” /  
INTRAVENOUS INFUSION 100mg “TOWA” / INTRAVENOUS INFUSION 200mg “TOWA”

販売名	オキサリプラチン 点滴静注 50mg「トローワ」	オキサリプラチン 点滴静注 100mg「トローワ」	オキサリプラチン 点滴静注 200mg「トローワ」
剤形	水性注射剤		
製剤の規制区分	毒薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	1バイアル(10mL)中 オキサリプラチン 50mg含有	1バイアル(10mL)中 オキサリプラチン 100mg含有	1バイアル(10mL)中 オキサリプラチン 100mg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	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：東和薬品株式会社		
医薬情報担当者の 連絡先			
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社 学術部 DIセンター  0120-108-932 FAX 06-7177-7379 <a href="https://med.towayakuhin.co.jp/medical/">https://med.towayakuhin.co.jp/medical/</a>		

本IFは2024年4月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

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。

## 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（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品の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、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・オプ・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。

(2020年4月改訂)

# 目次

I. 概要に関する項目	1	9. 透析等による除去率	21
1. 開発の経緯	1	10. 特定の背景を有する患者	21
2. 製品の治療学的特性	1	11. その他	21
3. 製品の製剤学的特性	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 警告内容とその理由	22
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	2. 禁忌内容とその理由	22
6. RMP の概要	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	22
II. 名称に関する項目	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	22
1. 販売名	2	5. 重要な基本的注意とその理由	22
2. 一般名	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
3. 構造式又は示性式	2	7. 相互作用	24
4. 分子式及び分子量	2	8. 副作用	24
5. 化学名（命名法）又は本質	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	10. 過量投与	27
III. 有効成分に関する項目	3	11. 適用上の注意	27
1. 物理化学的性質	3	12. その他の注意	27
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	IX. 非臨床試験に関する項目	28
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	1. 薬理試験	28
IV. 製剤に関する項目	4	2. 毒性試験	28
1. 剤形	4	X. 管理的事項に関する項目	29
2. 製剤の組成	4	1. 規制区分	29
3. 添付溶解液の組成及び容量	4	2. 有効期間	29
4. 力価	4	3. 包装状態での貯法	29
5. 混入する可能性のある夾雑物	4	4. 取扱い上の注意	29
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	5. 患者向け資材	29
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	6. 同一成分・同効薬	29
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	7. 国際誕生年月日	29
9. 溶出性	6	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
10. 容器・包装	7	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	30
11. 別途提供される資材類	7	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	32
12. その他	7	11. 再審査期間	32
V. 治療に関する項目	8	12. 投薬期間制限に関する情報	32
1. 効能又は効果	8	13. 各種コード	32
2. 効能又は効果に関連する注意	8	14. 保険給付上の注意	32
3. 用法及び用量	8	XI. 文献	33
4. 用法及び用量に関連する注意	9	1. 引用文献	33
5. 臨床成績	11	2. その他の参考文献	34
VI. 薬効薬理に関する項目	18	XII. 参考資料	34
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18	1. 主な外国での発売状況	34
2. 薬理作用	18	2. 海外における臨床支援情報	34
VII. 薬物動態に関する項目	19	XIII. 備考	34
1. 血中濃度の推移	19	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. 薬物速度論的パラメータ	19	2. その他の関連資料	34
3. 母集団（ポピュレーション）解析	19		
4. 吸収	20		
5. 分布	20		
6. 代謝	21		
7. 排泄	21		
8. トランスポーターに関する情報	21		

## 略語表

略語	略語内容
AUC	血中濃度－時間曲線下面積
C <sub>max</sub>	最高血中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FOLFIRINOX	オキサリプラチンとイリノテカン、ホリナート（レボホリナート）及び 5-FU との併用療法
FOLFOX	オキサリプラチンとホリナート（レボホリナート）及び 5-FU の静脈内持続投与法との併用療法
5-FU	フルオロウラシル
NCI-CTC	National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria
T <sub>max</sub>	最高血中濃度到達時間
t <sub>1/2</sub>	（消失）半減期
XELOX	CAPOX、CapeOX オキサリプラチンとカペシタビンの併用療法

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

オキサリプラチン点滴静注液は抗悪性腫瘍剤であり、本邦では 2010 年から製造販売されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、オキサリプラチン点滴静注 50mg「トーワ」及びオキサリプラチン点滴静注 100mg「トーワ」の開発を企画し、薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、長期保存試験を実施し、2014 年 8 月にそれぞれ承認を取得、2014 年 12 月に発売した。

また、オキサリプラチン点滴静注 200mg「トーワ」の開発を企画し、薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、長期保存試験を実施し、2015 年 2 月に承認を取得、2015 年 6 月に発売した。

### 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り「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」の効能又は効果を有する。(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)

(2)重大な副作用として末梢神経症状、ショック、アナフィラキシー、間質性肺炎、肺線維症、骨髄機能抑制、溶血性尿毒症症候群、薬剤誘発性血小板減少症、溶血性貧血、視野欠損、視野障害、視神経炎、視力低下、血栓塞栓症、心室性不整脈、心筋梗塞、肝静脈閉塞症 (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

該当しない

### 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 50mg 「トーワ」  
オキサリプラチン点滴静注 100mg 「トーワ」  
オキサリプラチン点滴静注 200mg 「トーワ」

#### (2) 洋 名

OXALIPLATIN INTRAVENOUS INFUSION 50mg “TOWA”  
OXALIPLATIN INTRAVENOUS INFUSION 100mg “TOWA”  
OXALIPLATIN INTRAVENOUS INFUSION 200mg “TOWA”

#### (3) 名称の由来

一般名+剤形+規格（含量）+「トーワ」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号）に基づく〕

### 2. 一般名

#### (1) 和 名（命名法）

オキサリプラチン（JAN）

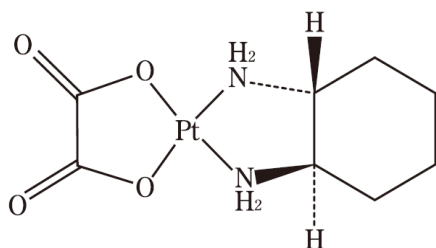
#### (2) 洋 名（命名法）

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：C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt

分子量：397.29

### 5. 化学名（命名法）又は本質

(*SP*-4-2)-[(1*R*,2*R*)-Cyclohexane-1,2-diamine- $\kappa$  N,  $\kappa$  N'] [ethanedioato(2-)- $\kappa$  O<sup>1</sup>,  $\kappa$  O<sup>2</sup>]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

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

該当資料なし

#### 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) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

##### 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

水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：4.0~7.0

浸透圧比：約 0.23（生理食塩液に対する比）

(5) その他

バイアル内に窒素ガスを充填

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	オキサリプラチン 点滴静注 50mg 「トーワ」	オキサリプラチン 点滴静注 100mg 「トーワ」	オキサリプラチン 点滴静注 200mg 「トーワ」
有効成分	1 バイアル(10mL)中 オキサリプラチン 50mg	1 バイアル(20mL)中 オキサリプラチン 100mg	1 バイアル(40mL)中 オキサリプラチン 200mg
添加剤	濃グリセリン 50mg	濃グリセリン 100mg	濃グリセリン 200mg

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし



## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### オキサリプラチン点滴静注 50mg「トーワ」

#### (1) 長期保存試験<sup>1)</sup>

包装形態：透明ガラスバイアルに入れた製品

試験条件：25℃、60%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	3年
性状	無色澄明の液	同左
確認試験	適合	同左
pH	4.9～5.0	4.9～5.0
純度試験	規格内	同左
エンドトキシン	適合	同左
採取容量	適合	同左
不溶性異物	適合	同左
不溶性微粒子	適合	同左
無菌試験	適合	同左
含量(%)	101.7～102.3	100.8～101.1

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、3年)の結果、オキサリプラチン点滴静注 50mg「トーワ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

### オキサリプラチン点滴静注 100mg「トーワ」

#### (1) 長期保存試験<sup>2)</sup>

包装形態：透明ガラスバイアルに入れた製品

試験条件：25℃、60%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	3年
性状	無色澄明の液	同左
確認試験	適合	同左
pH	4.9～5.0	4.9～5.1
純度試験	規格内	同左
エンドトキシン	適合	同左
採取容量	適合	同左
不溶性異物	適合	同左
不溶性微粒子	適合	同左
無菌試験	適合	同左
含量(%)	100.8～101.3	100.7～101.2

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、3年)の結果、オキサリプラチン点滴静注 100mg「トーワ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

## オキサリプラチン点滴静注 200mg「トーワ」

### (1) 加速試験<sup>3)</sup>

包装形態：透明ガラスバイアルに入れた製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	無色澄明の液	同左
確認試験	適合	同左
pH	5.0	5.1~5.2
純度試験	規格内	同左
エンドトキシン	適合	同左
採取容量	適合	同左
不溶性異物	適合	同左
不溶性微粒子	適合	同左
無菌試験	適合	同左
含量(%)	100.4~101.7	100.7~102.0

### (2) 長期保存試験<sup>4)</sup>

包装形態：透明ガラスバイアルに入れた製品

試験条件：25℃、60%RH、3ロット(n=1)

試験項目	開始時	4 年 6 箇月
性状	無色澄明の液	同左
確認試験	適合	同左
pH	5.0	5.1~5.3
純度試験	規格内	同左
エンドトキシン	適合	同左
採取容量	適合	同左
不溶性異物	適合	同左
不溶性微粒子	適合	同左
無菌試験	適合	同左
含量(%)	99.2~100.4	99.9~100.3

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、4 年 6 箇月)の結果、オキサリプラチン点滴静注 200mg「トーワ」は通常の市場流通下において 4 年間安定であることが確認された。

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

## 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

巻末 配合変化試験成績参照

## 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  
該当しない

### (2) 包装

販売名	包装形態	内容量（重量、用量又は個数等）
オキサリプラチン 点滴静注 50mg「トーワ」	バイアル包装	10mL×1 バイアル
オキサリプラチン 点滴静注 100mg「トーワ」	バイアル包装	20mL×1 バイアル
オキサリプラチン 点滴静注 200mg「トーワ」	バイアル包装	40mL×1 バイアル

### (3) 予備容量

該当資料なし

### (4) 容器の材質

販売名	包装形態	材質
オキサリプラチン 点滴静注 50mg「トーワ」	バイアル包装	バイアル：ガラス
		栓：ブチルゴム
オキサリプラチン 点滴静注 100mg「トーワ」	バイアル包装	バイアル：ガラス
		栓：ブチルゴム
オキサリプラチン 点滴静注 200mg「トーワ」	バイアル包装	バイアル：ガラス
		栓：ブチルゴム

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当資料なし

## 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<sup>註)</sup>遺伝子多型等について、「V.5.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。

### 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/m<sup>2</sup> (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<sup>2</sup> (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

##### 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、「V.5.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 130mg/m<sup>2</sup> (体表面積) の耐容性が認められているが<sup>5)</sup>、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<sup>6)</sup>。[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<sup>7)</sup>。[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<sup>注 1)</sup>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<sup>8)</sup>。

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 <sup>2</sup> 及び 5%ブドウ糖注射液に溶解したホリナート 200mg/m <sup>2</sup> <sup>注 2)</sup> 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 <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> を 22 時間かけて持続静注する。
第 2 日目	ホリナート 200mg/m <sup>2</sup> <sup>注 2)</sup> を 120 分かけて点滴静注し、その後フルオロウラシル 400mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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 <sup>3</sup> 以上
血小板数	75,000/mm <sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> 未満	本剤を 65mg/m <sup>2</sup> <sup>注 5)</sup> 又は 75mg/m <sup>2</sup> <sup>注 6)</sup> に減量 フルオロウラシルを 20% 減量 (300mg/m <sup>2</sup> の急速静脈内投与及び 500mg/m <sup>2</sup> の 22 時間持続静注)
発熱性好中球減少症 <sup>注 3)</sup>	—	
血小板数	50,000/mm <sup>3</sup> 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 <sup>注 4)</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 <sup>3</sup> 以上
血小板数	75,000/mm <sup>3</sup> 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 <sup>注7)</sup> 以上	1 回目発現時：本剤を 100mg/m <sup>2</sup> に減量 2 回目発現時：本剤を 85mg/m <sup>2</sup> に減量
注 7)CTCAE version 3.0 (2003 年)。 <b>〈結腸癌における術後補助療法〉</b> 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)。 <b>〈治癒切除不能な膵癌〉</b> 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 <sup>3</sup> 以上	
血小板数	75,000/mm <sup>3</sup> 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 <sup>注8)</sup>	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 <sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> 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	発熱(38℃以上)を伴う Grade 3 <sup>注9)</sup> 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 <sup>3</sup> 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 <sup>2</sup> に減量する。
	3.0mg/dL 超	イリノテカン塩酸塩水和物を 90mg/m <sup>2</sup> に減量する。
粘膜炎 手足症候群	Grade 3 <sup>注9)</sup> 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/m<sup>2</sup>、イリノテカン塩酸塩水和物 180mg/m<sup>2</sup>、フルオロウラシル持続静注 2,400mg/m<sup>2</sup> 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 <sup>2</sup>	150mg/m <sup>2</sup>	1,800mg/m <sup>2</sup>
-2	50mg/m <sup>2</sup>	120mg/m <sup>2</sup>	1,200mg/m <sup>2</sup>
-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）。

## 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〉

#### 1) オキサリプラチン+フルオロウラシル静脈内急速投与+レボホリナート併用投与の国内第 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/m<sup>2</sup> を第 1、15 日に、フルオロウラシル急速静脈内投与 400mg/m<sup>2</sup> 及びレボホリナート 250mg/m<sup>2</sup> 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。

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）。<sup>7)</sup>

#### 2) XELOX+ベバシズマブ併用療法の国内第 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<sup>注2)</sup>又は XELOX 法+ベバシズマブ<sup>注3)</sup>の推奨投与量での有効性は次表のとおりであった。

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）。<sup>9)</sup>

注 2)本剤 130mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を第 1 日に点滴投与し、カペシタビン 1,000mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>（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/m<sup>2</sup> 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〉

#### 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/m<sup>2</sup>を点滴投与することを3週毎に繰り返す<sup>注1)</sup>）の有効性は次表のとおりであった。

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。<sup>6),10)</sup>

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〉

#### 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/m<sup>2</sup>、レボホリナート 200mg/m<sup>2</sup>、イリノテカン塩酸塩水和物 180mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m<sup>2</sup>を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2,400mg/m<sup>2</sup>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 <sup>注7)</sup>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/mm<sup>3</sup>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）。<sup>11)</sup>

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〉

##### ①化学療法未治療例を対象とした FOLFOX4 法の海外第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<sup>注4)</sup>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
45.2% (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。<sup>8),12)</sup>

注 4)本剤 85mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を第 1 日に、ホリナート 200mg/m<sup>2</sup>（体表面積）、フルオロウラシル急速静脈内投与 400mg/m<sup>2</sup>（体表面積）、フルオロウラシル静脈内持続投与 600mg/m<sup>2</sup>（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。



## ②化学療法未治療例を対象とした FOLFOX4 法の海外第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<sup>注4)</sup>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
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。<sup>13)</sup>

注 4)本剤 85mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を第 1 日に、ホリナート 200mg/m<sup>2</sup> (体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与 400mg/m<sup>2</sup> (体表面積)、フルオロウラシル静脈内持続投与 600mg/m<sup>2</sup> (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。

## ③化学療法既治療例を対象とした FOLFOX4 法の海外第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<sup>注4)</sup>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
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。<sup>8),14)</sup>

注 4)本剤 85mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を第 1 日に、ホリナート 200mg/m<sup>2</sup> (体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与 400mg/m<sup>2</sup> (体表面積)、フルオロウラシル静脈内持続投与 600mg/m<sup>2</sup> (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。

## ④化学療法未治療例を対象とした FOLFOX4 法の海外第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<sup>注4)</sup>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。<sup>15)</sup>

注 4)本剤 85mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を第 1 日に、ホリナート 200mg/m<sup>2</sup> (体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与 400mg/m<sup>2</sup> (体表面積)、フルオロウラシル静脈内持続投与 600mg/m<sup>2</sup> (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。

## ⑤化学療法未治療例を対象とした XELOX 法の海外第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<sup>注2)</sup>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。<sup>15)</sup>

注 2)本剤 130mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を第 1 日に点滴投与し、カペシタビン 1,000mg/m<sup>2</sup> 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。

#### ⑥化学療法未治療例を対象とした XELOX 法+ベバシズマブの海外第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<sup>注3)</sup>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。<sup>15)</sup>

注 3)本剤 130mg/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> 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。

#### ⑦化学療法既治療例を対象とした FOLFOX4 法の海外第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<sup>注4)</sup>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。<sup>15)</sup>

注 4)本剤 85mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を第 1 日に、ホリナート 200mg/m<sup>2</sup> (体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与 400mg/m<sup>2</sup> (体表面積)、フルオロウラシル静脈内持続投与 600mg/m<sup>2</sup> (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。

#### ⑧化学療法既治療例を対象とした XELOX 法の海外第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<sup>注2)</sup>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。<sup>15)</sup>

注 2)本剤 130mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を第 1 日に点滴投与し、カペシタビン 1,000mg/m<sup>2</sup> 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〉

①FOLFOX4 法の海外第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<sup>注4)</sup>（12 サイクル）の有効性は次表のとおりであった。

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 <sup>注5)</sup>		P=0.046 <sup>注5)</sup>	
StageⅢ (672/675 例)	72.2%	65.3%	72.9%	68.7%
	P=0.0052 <sup>注5)</sup>		P=0.023 <sup>注5)</sup>	
StageⅡ (451/448 例)	87.0%	84.3%	86.9%	86.8%
	P=0.2286 <sup>注5)</sup>		P=0.986 <sup>注5)</sup>	

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。<sup>8),16),17)</sup>

注 4)本剤 85mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を第 1 日に、ホリナート 200mg/m<sup>2</sup>（体表面積）、フルオロウラシル急速静脈内投与 400mg/m<sup>2</sup>（体表面積）、フルオロウラシル静脈内持続投与 600mg/m<sup>2</sup>（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。

②XELOX 法の海外第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<sup>注6)</sup>）並びに XELOX 法<sup>注2)</sup>（8 サイクル）の有効性は次表のとおりであった。

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 <sup>注5)</sup>		P=0.1486 <sup>注5)</sup>	

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。<sup>18)</sup>

注 2)本剤 130mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を第 1 日に点滴投与し、カペシタビン 1,000mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>（体表面積）、フルオロウラシル急速静脈内投与 425mg/m<sup>2</sup>（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/m<sup>2</sup>（体表面積）、フルオロウラシル急速静脈内投与 500mg/m<sup>2</sup>（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〉

### 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/m<sup>2</sup>、ホリナート 400mg/m<sup>2</sup>、イリノテカン塩酸塩水和物 180mg/m<sup>2</sup> を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2,400mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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<sup>注7)</sup> 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/mm<sup>3</sup> 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 <sup>注5)</sup>
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%）<sup>注8)</sup>、 $\gamma$ -GTP 増加 139 例（83.7%）、血中 ALP 増加 137 例（83.0%）<sup>注8)</sup>、好中球数減少 131 例（79.9%）<sup>注9)</sup>、悪心 132 例（79.5%）、血小板数減少 124 例（75.2%）<sup>注8)</sup>、下痢 121 例（73.3%）<sup>注8)</sup>、末梢性感覚ニューロパチー 117 例（70.5%）、ALT 増加 107 例（64.8%）<sup>注8)</sup>、AST 増加 106 例（64.6%）<sup>注9)</sup>、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。<sup>19),20)</sup>

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〉

### 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<sup>注2)</sup>（8 サイクル）の有効性は次表のとおりであった。

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 <sup>注10)</sup>		ハザード比 : 0.66 P=0.0015 <sup>注10)</sup>	

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。<sup>21),22)</sup>

注 2) 本剤 130mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を第 1 日に点滴投与し、カペシタビン 1,000mg/m<sup>2</sup> 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

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。<sup>23)</sup>

#### (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。<sup>24)~26)</sup>

#### (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  
「Ⅶ. 3. (2) パラメータ変動要因」の項参照
- (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  
「Ⅶ. 3. (2) パラメータ変動要因」の項参照
- (5) 分布容積  
「Ⅶ. 3. (2) パラメータ変動要因」の項参照
- (6) その他  
該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法  
「Ⅶ. 3. (2) パラメータ変動要因」の項参照
- (2) パラメータ変動要因

日本人におけるオキサリプラチンの母集団薬物動態解析

1) 結腸・直腸癌患者 67 例（単独投与）<sup>注1）注2）</sup>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。<sup>27)</sup>

注 1) 本剤の承認された 1 回用量は、85mg/m<sup>2</sup>（体表面積）又は 130mg/m<sup>2</sup>（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。

2)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。<sup>27)</sup>

3)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 <sup>2</sup> )	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 <sub>1</sub> (L/m <sup>2</sup> )	7.70
65 歳以上の場合	1.20 × V <sub>1</sub>
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 <sub>1</sub>
V <sub>ss</sub> (L/m <sup>2</sup> )	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、V<sub>1</sub>：中心コンパートメント分布容積、V<sub>ss</sub>：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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>)、V<sub>1</sub>=9.7 (L/m<sup>2</sup>)、V<sub>ss</sub>=658 (L/m<sup>2</sup>)、t<sub>1/2 α</sub>=0.26 (hr)、t<sub>1/2 β</sub>=27.6 (hr)、t<sub>1/2 γ</sub>=392 (hr)、T<sub>max</sub>=2.0 (hr)、C<sub>max</sub>=931 (ng/mL)、AUC=10.9 (μg・hr/mL) と算出される。<sup>27)</sup>

#### 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

「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 <sup>14</sup>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<sub>1/2</sub> は 130 時間以上であり、いずれも血漿の T<sub>1/2</sub> (約 36 時間) より長かった。<sup>28)</sup>

##### (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。<sup>29)</sup>

### (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

該当しない

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

(1)日本人の固形癌患者 6 例にオキサリプラチン 130mg/m<sup>2</sup> 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。<sup>5)</sup>

(2)消化器癌患者 5 例にオキサリプラチン 130mg/m<sup>2</sup> を 2 時間点滴投与し、48 時間後からフルオロウラシル 300mg/m<sup>2</sup>/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）。<sup>30)</sup>

## 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/m<sup>2</sup>）<sup>注1)注2)</sup>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）。<sup>31)</sup>

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 <sup>2</sup>	11	16.4±5.02
40～59mL/min	105mg/m <sup>2</sup>	3	32.7±16.2
	130mg/m <sup>2</sup>	6	39.7±11.5
20～39mL/min	80mg/m <sup>2</sup>	1	29.5
	105mg/m <sup>2</sup>	2	42.0±1.25
	130mg/m <sup>2</sup>	5	44.6±14.6
<20mL/min	60mg/m <sup>2</sup>	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/m<sup>2</sup>（体表面積）又は 130mg/m<sup>2</sup>（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命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. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

##### 〈効能共通〉

- 8.1 末梢神経症状、咽頭喉頭感覚異常は、特に低温又は冷たいものへの曝露により誘発又は悪化すること、多くは本剤の投与毎にあらわれるが休薬により回復する場合が多いことを、患者に対して十分に説明するとともに、冷たい飲み物や氷の使用を避け、低温時には皮膚を露出しないよう指導すること。[2.1、9.1.2、11.1.1 参照]
- 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<sup>32),33)</sup>。[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」<sup>34)~36)</sup>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<sup>37)</sup>。

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<sup>38)</sup>。[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<sup>39)</sup>。

## (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/m<sup>2</sup> で 10%、1,020mg/m<sup>2</sup> 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。

## (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 <sup>注)</sup> (80.0%)、下痢 (56.0%)、嘔吐 <sup>注)</sup> (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、齶歯、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、喀血
電解質	血清カリウムの異常、血清ナトリウムの異常、血清クロールの異常	血清カルシウムの異常、血中リン減少	
眼		流涙、視覚障害、結膜炎、眼球周囲痛、眼のそう痒感、眼の異常感、涙道閉塞	涙器障害、白内障、眼乾燥、眼瞼下垂
皮膚	脱毛、手足症候群 (32.0%)、色素沈着、口唇炎	潮紅、多汗、皮膚乾燥、爪の障害、爪囲炎、皮下出血、寝汗、ざ瘡様皮膚炎	色素変化、紫斑、顔面潮紅、皮膚剥脱、顔面のほてり、皮膚障害、ヘルペス性皮膚炎
過敏症	発疹、薬物過敏症	そう痒症、じん麻疹、紅斑、鼻炎	紅斑性皮疹、血管浮腫、アレルギー性鼻炎、気管支痙攣
投与部位	注射部位反応	血管炎、注射部位血管外漏出	血管痛
その他	倦怠感、疲労 (60.0%)、発熱、アルブミン減少、CRP 上昇、体重減少、総蛋白減少	浮腫、感染、末梢性浮腫、脱水、コレステロール上昇、関節痛、悪寒、胸部不快感、背部痛、四肢痛、筋痛、鼻汁、胸痛、尿路感染、腰痛、熱感、胸部圧迫感、臀部痛、疼痛、骨痛、体重増加、下肢異常感	代謝障害、陰出血、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。

## 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<sup>8),16),17)</sup>

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<sup>37)</sup>、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<sup>40)</sup>。[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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

「VIII. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

#### (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

「VIII. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

「VIII. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

#### (4) がん原性試験

「VIII. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

#### (5) 生殖発生毒性試験

「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照

#### (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：毒薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：毒薬

### 2. 有効期間

オキサリプラチン点滴静注 50mg/100mg 「トーワ」

使用期限：3年

オキサリプラチン点滴静注 200mg 「トーワ」

使用期限：4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

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：

- ・オキサリプラチンの治療を受けられる患者さんへ
- ・FOLFOX療法を受けられる患者さんへ  
(「XⅢ. 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

1996年4月12日 (フランス)

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年 月 日	承認番号	薬価基準収載 年 月 日	販売開始 年 月 日
オキサリプラチン 点滴静注50mg 「トーワ」	2014年8月15日	22600AMX00958000	2014年12月12日	2014年12月12日
オキサリプラチン 点滴静注100mg 「トーワ」	2014年8月15日	22600AMX00959000	2014年12月12日	2014年12月12日
オキサリプラチン 点滴静注200mg 「トーワ」	2015年2月16日	22700AMX00524000	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

オキサリプラチン点滴静注 50mg/100mg 「トーワ」

効能又は効果、用法及び用量追加年月日：2015年1月14日

内容：以下の下線部分を変更した。

	旧	新
効能又は効果	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 結腸癌における術後補助化学療法	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 結腸癌における術後補助化学療法 <u>治癒切除不能な膵癌</u>
用法及び用量	1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常成人にはオキサリプラチン 85mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬、又は130mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。 <u>なお、患者の状態により適宜減量する。</u> 2. 本剤を5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500mLとして、静脈内に点滴投与する。	1. <u>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び結腸癌における術後補助化学療法にはA法又はB法を、治癒切除不能な膵癌にはA法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。</u> <u>A法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして85mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。</u> <u>B法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして130mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。</u> 2. 本剤を5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500mLとして、静脈内に点滴投与する。

オキサリプラチン点滴静注 50mg/100mg/200mg 「トーワ」

効能又は効果、用法及び用量追加年月日：2015年8月19日

内容：以下の下線部分を追加した。

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

オキサリプラチン点滴静注 50mg/100mg/200mg 「トーフ」

効能又は効果、用法及び用量変更年月日：2016年3月30日

内容：以下の下線部分を変更した。

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

オキサリプラチン点滴静注 50mg/100mg/200mg 「トーフ」

効能又は効果、用法及び用量変更年月日：2018年11月21日

内容：以下の下線部分を変更した。

	旧	新
効能又は効果	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 結腸癌における術後補助化学療法 治癒切除不能な膵癌 胃癌	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 結腸癌における術後補助化学療法 治癒切除不能な膵癌 胃癌 <u>小腸癌</u>
用法及び用量	1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び結腸癌における術後補助化学療法にはA法又はB法を、治癒切除不能な膵癌にはA法を、胃癌にはB法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。  (略)	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び結腸癌における術後補助化学療法にはA法又はB法を、治癒切除不能な膵癌及び <u>小腸癌</u> にはA法を、胃癌にはB法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。  (略)
	2. 本剤を 5%ブドウ糖注射液に注入し、 <u>250～500mL</u> として、静脈内に点滴投与する。	

**オキサリプラチン点滴静注 50mg/100mg/200mg 「トーワ」**

用法及び用量追加の年月日：2023年8月30日

内容：以下の下線部分を追加又は変更した。

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

**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（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

**13. 各種コード**

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
オキサリプラチン 点滴静注50mg 「トーワ」	4291410A1126	4291410A1126	123718401	622371801
オキサリプラチン 点滴静注100mg 「トーワ」	4291410A2122	4291410A2122	123719101	622371901
オキサリプラチン 点滴静注200mg 「トーワ」	4291410A3110	4291410A3110	124119801	622411901

**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：長期保存試験（点滴静注 50mg）
- 2) 社内資料：長期保存試験（点滴静注 100mg）
- 3) 社内資料：加速試験（点滴静注 200mg）
- 4) 社内資料：長期保存試験（点滴静注 200mg）
- 5) Shirao K,et al. : Jpn J Clin Oncol. 2006 ; 36 : 295-300.
- 6) Boku N,et al. : Jpn J Clin Oncol. 2007 ; 37 : 440-445.
- 7) Yamada Y,et al. : Jpn J Clin Oncol. 2006 ; 36 : 218-223
- 8) 米国添付文書
- 9) Doi T,et al. : Jpn J Clin Oncol. 2010 ; 40 : 913-920.
- 10) 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）
- 11) Okusaka T,et al. : Cancer Sci. 2014 ; 105 : 1321-1326.
- 12) Goldberg RM,et al. : J Clin Oncol. 2004 ; 22 : 23-30.
- 13) de Gramont A,et al. : J Clin Oncol. 2000 ; 18 : 2938-2947.
- 14) Rothenberg ML,et al. : J Clin Oncol. 2003 ; 21 : 2059-2069.
- 15) 臨床的有効性及び安全性に関する資料（エルプラット点滴静注液：2009年9月18日承認、審査報告書）
- 16) André T,et al. : N Engl J Med. 2004 ; 350 : 2343-2351.
- 17) André T,et al. : J Clin Oncol. 2009 ; 27 : 3109-3116.
- 18) Haller DG,et al. : J Clin Oncol. 2011 ; 29 : 1465-1471.
- 19) Conroy T,et al. : N Engl J Med. 2011 ; 364 : 1817-1825.
- 20) 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）
- 21) Bang YJ,et al. : Lancet. 2012 ; 379 : 315-321.
- 22) Noh SH,et al. : Lancet Oncol. 2014 ; 15 : 1389-1396.
- 23) 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）
- 24) 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）
- 25) 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）
- 26) 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）
- 27) 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）
- 28) 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）
- 29) Graham MA,et al. : Clin Cancer Res. 2000 ; 6 : 1205-1218.
- 30) 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）
- 31) Takimoto CH,et al. : J Clin Oncol. 2003 ; 21 : 2664-2672.
- 32) 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）
- 33) Larzillière I,et al. : Am J Gastroenterol. 1999 ; 94 : 3387-3388.
- 34) 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）
- 35) 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）
- 36) 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）
- 37) 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）
- 38) 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）
- 39) 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）
- 40) 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）
- 41) 社内資料：配合変化試験
- 42) 社内資料：pH 変動スケール試験

---

43) 幸保 文治、注射薬便覧・注射薬配合変化の基礎- p32(1976)、南山堂

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

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## X III. 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

該当しない

2. その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

## オキサリプラチン点滴静注 50mg/100mg/200mg 「トーワ」 配合変化試験成績

### 1. 配合変化試験<sup>4)</sup>

#### ■目的

オキサリプラチン点滴静注 50mg/100mg/200mg 「トーワ」の各剤との配合時における安定性を確認するため、配合変化試験を実施した。

なお、本品には 50mg 製剤、100mg 製剤及び 200mg 製剤があるが、容れ目違いの製剤であり、中身は全く同一のものであることから、他剤との配合変化については 100mg 製剤を用いて評価を行った。

#### ■方法

##### (1) 配合方法

下記の容量の各輸液または薬剤と本剤を配合し、検体とした。

輸液の配合量

配合製剤名	配合量 (mL)	本剤の配合量 (mL)
テルモ生食	250	28
ソリタ-T3 号輸液	200	22.5
ソルデム 3A 輸液	200	22.5
ハイカリック液-1 号	700	78
大塚糖液 5%	250	28
大塚糖液 10%	500	56
光糖液 20%	500	56
果糖注 5% 「フソー」	1000	111.5
マルトス輸液 10%	500	56
キシリトール注 5% 「フソー」	500	56

薬剤の配合量

配合製剤名	配合量 (mL)	本剤の配合量 (mL)
イリノテカン塩酸塩点滴静注液 100mg 「トーワ」	2.3 <sup>※1</sup>	28
5-FU 注 250mg	6 <sup>※2</sup>	28.5
レボホリナート点滴静注用 100mg 「トーワ」	2 バイアル <sup>※3</sup>	28
グラニセトロン静注液 3mg 「トーワ」	3	29
セロトーン静注液 10mg	2	28
ゾフラン注 4	2	28
ナゼア注射液 0.3mg	2	28
デカドロン注射液 3.3mg	1	28
リンデロン注 2mg(0.4%)	1	28
リンデロン注 20mg(2%)	1	28
ソル・メドロール静注用 40mg	1	28
ポララミン注 5mg	1	28
アタラックス-P 注射液 (25mg/mL)	1	28
ヘパリンナトリウム注 N5 千単位/5mL 「AY」	5	29
ヘパリンナトリウム注 1 万単位/10mL 「AY」	10	29
フロセミド注 20mg 「トーワ」	2	28
硫酸 Mg 補正液 1mEq/mL	20	30
カルチコール注射液 8.5% 5mL	5	29

※1： 大塚糖液 5% 250mL にイリノテカン塩酸塩点滴静注液 100mg 「トーワ」 を 2.3mL 加えて混合し、その後オキサリプラチン点滴静注 100mg 「トーワ」 を 28mL 加え、よく混合し検体とした。

※2： 大塚糖液 5% 250mL に 5-FU 注 250mg を 6mL 加えて混合し、その後オキサリプラチン点滴静注 100mg 「トーワ」 を 28.5mL 加え、よく混合し検体とした。

※3： 大塚糖液 5% 250mL から抜き取った 8mL でレボホリナート点滴静注用 100mg 「トーワ」 1 バイアルを溶解し、全量を元のバッグに加えて混合した(A)。さらにレボホリナート点滴静注用 100mg 「トーワ」 1 バイアルを別の大塚糖液 5% 8mL を用いて溶解し、(A)に 1mL 加えて混合した。その後オキサリプラチン点滴静注 100mg 「トーワ」 を 28mL 加え、よく混合し検体とした。

※1~3 以外の 15 製剤：

大塚糖液 5% 250mL にオキサリプラチン点滴静注 100mg 「トーワ」 と各薬剤を表に示す配合量加え、よく混合し検体とした。



## (2)保存条件

室内散光下・室温保存

## (3)試験方法

外観 : 目視にて確認  
pH : pH測定法  
残存率 : 液体クロマトグラフィー

## (4)測定時点

配合直後、3、6及び24時間後  
(5-FU注250mgとの配合のみ、配合直後、1、2及び3時間後)

## (5)測定回数

各試験 n=1 とした。

## ■結果

### 1) 輸液との配合変化試験

分類	配合薬		配合量		オキサリプラチン点滴静注100mg「トーワ」 色調：無色澄明 pH：4.90 含量：101.1(%)					
	品名 (メーカー名)	成分名	薬剤	本剤	試験項目	配合前* (配合薬)	配合直後	3時間後	6時間後	24時間後
血液代用剤	テルモ生食 (テルモ)	塩化ナトリウム	250mL	28mL	外観	無色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
					pH	5.610	5.551	5.712	5.686	5.773
					残存率(%)	—	100.0	84.2	80.7	67.2
	ソリタ-T3号輸液 (エイワイファーマ ・陽進堂)	塩化ナトリウム、 塩化カリウム、L- 乳酸ナトリウム、 ブドウ糖	200mL	22.5mL	外観	無色～微黄色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
					pH	5.452	5.374	5.474	5.444	5.470
					残存率(%)	—	100.0	95.7	94.4	89.2
	ソルデム3A輸液 (テルモ)	塩化ナトリウム、 塩化カリウム、L- 乳酸ナトリウム、 ブドウ糖	200mL	22.5mL	外観	無色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
					pH	5.878	5.882	5.931	5.919	5.913
					残存率(%)	—	100.0	95.6	94.3	89.2
	ハイカリック液-1号 (テルモ)	ブドウ糖、酢酸カリウム、 グルコン酸カルシウム水和物、 硫酸マグネシウム水和物、 リン酸二水素カリウム、 硫酸亜鉛水和物	700mL	78mL	外観	無色～微黄色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
					pH	4.412	4.426	4.388	4.373	4.422
					残存率(%)	—	100.0	101.2	100.6	98.3
糖類剤	大塚糖液5% (大塚製薬工場・大塚製薬)	ブドウ糖	250mL	28mL	外観	無色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
					pH	4.754	5.004	4.900	4.857	4.835
					残存率(%)	—	100.0	99.8	99.5	99.2
	大塚糖液10% (大塚製薬工場・大塚製薬)	ブドウ糖	500mL	56mL	外観	無色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
					pH	4.372	4.408	4.381	4.333	4.455
					残存率(%)	—	100.0	99.9	99.7	99.3
	光糖液20% (光製薬)	ブドウ糖	500mL	56mL	外観	無色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
					pH	3.874	3.948	3.898	3.871	3.923
					残存率(%)	—	100.0	99.3	98.7	96.1
	果糖注5%「フソー」 (扶桑薬品工業)	果糖	1000mL	111.5mL	外観	無色～微黄色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
					pH	3.289	3.379	3.361	3.336	3.373
					残存率(%)	—	100.0	99.6	99.4	98.3
マルトス輸液10% (大塚製薬工場・大塚製薬)	マルトース 水和物	500mL	56mL	外観	無色澄明	無色澄明	同左	同左	同左	
				pH	4.330	4.382	4.408	4.376	4.420	
				残存率(%)	—	100.0	99.1	99.0	98.7	
キシリトール注5% 「フソー」 (扶桑薬品工業)	キシリトール	500mL	56mL	外観	無色澄明	無色澄明	同左	同左	同左	
				pH	5.000	5.294	5.030	5.096	5.010	
				残存率(%)	—	100.0	100.0	99.8	99.5	

\*：外観は製品の電子添付情報より記載

## 2) 薬剤との配合変化試験

分類	配合薬		配合量		オキサリプラチン点滴静注100mg「トーワ」 色調：無色澄明 pH：4.90 含量：101.1(%)					
	品名 (メーカー名)	成分名	薬剤	本剤	試験項目	配合前*1 (配合薬)	配合直後	3時間後	6時間後	24時間後
精神 神経 剤	アタラックス-P注射液 (25mg/mL) (ファイザー)	ヒドロキシジン塩 酸塩	1mL	28mL	外観	無色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
					pH	4.664	4.680	4.672	4.622	4.752
					残存率(%)	—	100.0	99.9	99.8	98.6
鎮 け い 剤	硫酸Mg補正液 1mEq/mL (大塚製薬工場・大塚製薬)	硫酸マグネシウム 水和物	20mL	30mL	外観	無色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
					pH	4.974	4.945	4.939	4.916	4.805
					残存率(%)	—	100.0	99.7	99.4	98.0
利 尿 剤	フロセミド注20mg「ト ーワ」 (東和)	フロセミド	2mL	28mL	外観	無色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
					pH	5.731	5.438	5.399	5.468	5.419
					残存率(%)	—	100.0	99.7	99.5	98.6
そ の 他 の 消 化 器 官 用 薬	グラニセトロン静注液3mg 「トーワ」 (東和)	グラニセトロン塩 酸塩	3mL	29mL	外観	無色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
					pH	5.191	5.168	5.102	5.030	5.068
					残存率(%)	—	100.0	99.7	99.5	98.0
	セロトロン静注液10mg (日本たばこ局居)	アゼセトロン塩酸 塩	2mL	28mL	外観	無色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
					pH	4.661	4.696	4.662	4.640	4.706
					残存率(%)	—	100.0	99.8	99.9	98.3
	ゾフラン注4 (グラクソ・スミスクライ ン)	オンダンセトロン 塩酸塩水和物	2mL	28mL	外観	無色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
					pH	4.495	4.540	4.492	4.488	4.646
					残存率(%)	—	100.0	99.8	99.6	98.1
	ナゼア注射液0.3mg (アステラス)	ラモセトロン塩酸 塩	2mL	28mL	外観	無色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
					pH	4.693	4.722	4.687	4.711	4.833
					残存率(%)	—	100.0	99.9	99.5	98.1
副 腎 ホ ル モ ン 剤	デカドロン注射液3.3mg (MSD)	デキサメタゾンリン 酸エステルナト リウム	1mL	28mL	外観	無色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
					pH	6.882	6.844	6.730	6.758	6.783
					残存率(%)	—	100.0	99.6	98.4	95.7
	リンデロン注2mg(0.4%) (塩野義)	ベタメタゾンリン 酸エステルナト リウム	1mL	28mL	外観	無色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
					pH	7.311	7.166	7.008	6.976	6.720
					残存率(%)	—	100.0	99.5	99.0	97.4
	リンデロン注20mg(2%) (塩野義)	ベタメタゾンリン 酸エステルナト リウム	1mL	28mL	外観	無色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
					pH	7.133	6.991	6.862	6.853	6.587
					残存率(%)	—	100.0	99.7	99.3	98.0
	ゾル・メドロール静注用 40mg (ファイザー)	メチルプレドニ ソロンコハク酸エ ステルナトリウム	1mL*2	28mL	外観	—	無色澄明	同左	同左	同左
					pH	7.678	7.492	7.409	7.415	7.098
					残存率(%)	—	100.0	99.3	98.7	96.1
ビ タ ミ ン の 他 の	カルチコール注射液 8.5%5mL (日医工)	グルコロン酸カルシ ウム水和物	5mL	29mL	外観	無色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
					pH	5.934	5.876	5.878	5.776	5.628
					残存率(%)	—	100.0	99.6	99.3	97.8
血 液 凝 固 阻 止 剤	ヘパリンナトリウム注N5 千単位/5mL「AY」 (エイワイファーマ -陽進堂)	ヘパリンナトリ ウム	5mL	29mL	外観	無色～淡黄色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
					pH	5.987	5.825	5.871	5.896	5.708
					残存率(%)	—	100.0	99.4	99.0	97.6
	ヘパリンカルシウム注1万 単位/10mL「AY」 (エイワイファーマ -陽進堂)	ヘパリンカルシ ウム	10mL	29mL	外観	無色～淡黄色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
					pH	5.315	5.446	5.430	5.520	5.444
					残存率(%)	—	100.0	99.0	98.8	96.8
解 毒 剤	レボホリナート点滴静注用 100mg「トーワ」 (東和)	レボホリナートカ ルシウム	1.125 バイアル	28mL	外観	—	無色澄明	同左	同左	同左
					pH	6.515	6.556	6.230	6.227	6.114
					残存率(%)	—	100.0	99.5	99.1	96.4
植 物 抗 腫 分 痛 製 性 剤	イリノテカン塩酸塩点滴静 注液100mg「トーワ」 (東和)	イリノテカン塩酸 塩	23mL	28mL	外観	微黄色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
					pH	4.221	4.287	4.385	4.304	4.347
					残存率(%)	—	100.0	99.6	99.4	98.7
抗 ヒ ン ス タ	ボララミン注5mg (高田)	オククロフェニラ ミンマレイン塩酸 塩	1mL	28mL	外観	無色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
					pH	4.834	4.859	4.824	4.846	4.886
					残存率(%)	—	100.0	99.7	99.4	98.4

\*1：外観は製品の電子添付情報より記載（液体製剤のみ）

\*2：添付溶解液 1mL に溶解

分類	配合薬		配合量		オキサリプラチン点滴静注100mg「トーワ」 色調：無色透明 pH：4.90 含量：101.1(%)					
	品名 (メーカー名)	成分名	薬剤	本剤	試験項目	配合前* (配合薬)	配合直後	1時間後	2時間後	3時間後
拮抗剤	5-FU注250mg (協和発酵キリン)	フルオロウラシル	6mL	28.5mL	外観	無色～微黄色透明	無色透明	同左	同左	同左
					pH	8.430	8.421	8.411	8.403	8.391
					残存率(%)	—	100.0	97.3	93.9	90.9

\*：外観は製品の電子添文情報より記載

## 2. pH 変動スケール <sup>42)</sup>

### ■目的

オキサリプラチン点滴静注 100mg「トーワ」の pH 変動時における変化を確認するため、幸保の方法 <sup>43)</sup> に準じ、pH 変動スケール試験を実施した。

なお、オキサリプラチン点滴静注 50mg「トーワ」、オキサリプラチン点滴静注 100mg「トーワ」及びオキサリプラチン点滴静注 200mg「トーワ」は容れ目違いであり、中身は全く同一のものである。(オキサリプラチン点滴静注 100mg「トーワ」の 10mL はオキサリプラチン点滴静注 50mg「トーワ」に相当する)

### ■結果

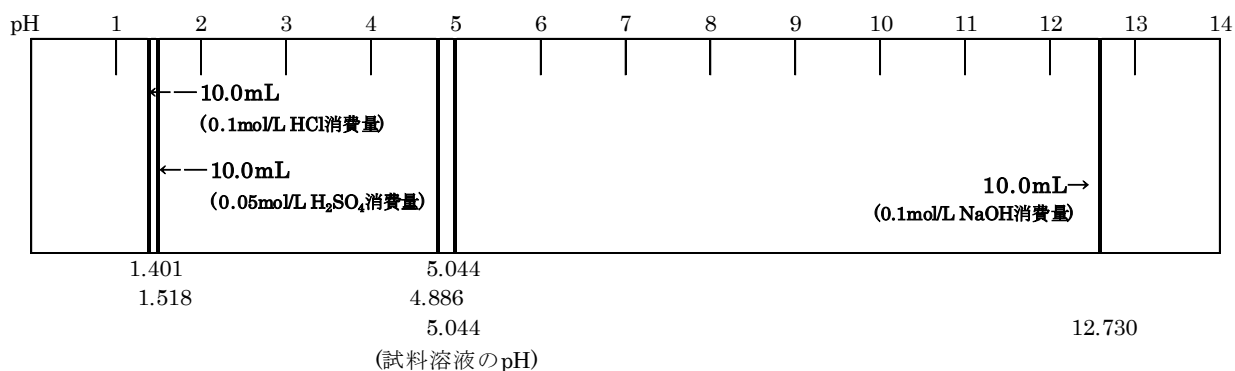
検 体 : オキサリプラチン点滴静注100mg「トーワ」

調 製 方 法 : 本剤10mLを試料溶液とした。

性 状 : 無色澄明の液

pH 規 格 : 4.0~7.0

試料溶液の pH	外 観	(A) 0.1mol/L HCl (B) 0.05mol/L H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (C) 0.1mol/L NaOH	最終点又は変化点到達時		移動指数	外観の変化所見
			pH	到達時		
5.044	無色澄明	(A) 10.0mL	pH	1.401	3.643	なし (無色澄明)
4.886		(B) 10.0mL	pH	1.518	3.368	なし (無色澄明)
5.044		(C) 10.0mL	pH	12.730	7.686	なし (無色澄明)





製造販売元

**東和薬品株式会社**

大阪府門真市新橋町2番11号