

抗悪性腫瘍剤

オキサリプラチン点滴静注液200mg「NK」

Oxaliplatin I.V. Infusion Solution 200mg「NK」

オキサリプラチン点滴静注液

〈規制区分〉
毒薬、処方箋医薬品*
〈貯法〉
室温保存、密封容器
〔【取扱上の注意】の項参照〕
〈使用期限〉
2年（バイアル及び外箱に表示）
〈取扱上の注意〉
【取扱上の注意】の項参照

承認番号	22700AMX00340
薬価収載	
販売開始	

*注意-医師等の処方箋により使用すること

【警告】

- 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。
- 本剤投与後数分以内の発疹、痒疹、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〔「2. 重要な基本的注意」の項参照〕。
- 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・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）

- 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。〕
- 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
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

オキサリプラチン点滴静注液200mg「NK」は、1バイアル40mL中に次の成分を含有する。

	成分	含有量
有効成分	オキサリプラチン	200.0mg
添加物	リン酸	適量

2. 製剤の性状

オキサリプラチン点滴静注液200mg「NK」は、無色澄明の液である。

pH	4.0～7.0
浸透圧比	約0.08（生理食塩液に対する比）

【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
治癒切除不能な膀胱癌

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 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〕。
- 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〕。
- 治癒切除不能な膀胱癌の場合、患者の病期、全身状態、UGT1A1[※] 遺伝子多型等について、「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。
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。
- 治癒切除不能な膀胱癌に対して、本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

- 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、治癒切除不能な膀胱癌には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。
- 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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤の用法・用量は、「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。
- (2) 結腸癌の術後補助化学療法において、レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用では投与期間が12サイクル、カベ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)。
- (3) オキサリプラチン製剤の国内臨床第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、オキサリプラチン製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〕。
- (4) オキサリプラチン製剤の国内臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験において、オキサリプラチン製剤は、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〔「臨床成績」の項参照〕。
- (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) オキサリプラチン製剤の米国の添付文書中には、オキサリプラチン製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。

第1日目	別々のバッグから5%ブドウ糖注射液250～500mLに溶解したオキサリプラチン製剤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、オキサリプラチン製剤の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	オキサリプラチン製剤を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	
消化器系の有害事象(予防的治療のGrade3 ^(注3) 以上(予防的治療の施行にもかかわらず発現))	Grade3 ^(注3) 以上	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)

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化学療法」の場合はNCI-CTC version 1(1982年)。

注4) 「治癒切除不能な進行・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。

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

2サイクル目以降の投与可能条件(投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期する)

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

減量基準

種類	最悪時の程度	次回投与量
前回の投与後に発現した有害事象	Grade3 ^(注6) 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6) CTCAE version 3.0(2003年)。

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

注7) 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8) 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

【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
[[5. 高齢者への投与]の項参照]
- 小児
[[7. 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が、**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場合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。
- 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 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。	併用により殺細胞作用が増強される。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 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）、咽頭喉頭の絞扼感（咽頭喉頭感覚異常）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、歩きにくい等の感覚性の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、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**：発疹、痒疹、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、肺線維症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、血小板減少、白血球減少、好中球減少、発熱性好中球減少症、貧血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**：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があらわれることがあるので、定期的に血液検査及び腎機能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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 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し、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) **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し、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) **視野欠損、視野障害、視神経炎、視力低下**：視野欠損、視野障害、視神経炎、視力低下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。
- 9) **血栓塞栓症**：血栓塞栓症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。
- 10) **心室性不整脈、心筋梗塞**：心室性不整脈、心筋梗塞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。
- 11) **肝静脈閉塞症**：肝静脈閉塞症（VOD）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。また、肝静脈閉塞症等の肝障害による門脈圧亢進、脾腫、血小板減少症の発症に注意すること。
- 12) **急性腎不全**：間質性腎炎、尿細管壊死等により、急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

- 13) **白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）**：白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）があらわれることがあるので、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。
- 14) **高アンモニア血症**：意識障害を伴う高アンモニア血症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。
- 15) **横紋筋融解症**：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）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不全の発症に注意すること。
- 16) **難聴**：難聴、耳鳴等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。
- 17) **感染症**：肺炎、敗血症等の感染症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。
- 18) **肝機能障害**：AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ビリルビン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減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次表の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
精神神経系	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、筋骨格硬直、不随意性筋収縮、味覚異常、頭痛、めまい、不眠、神経痛、頭重感、浮動性めまい、コリン作動性症候群、振戦、回転性眩暈、傾眠、うつ病、こわばり、硬直、失神、不安、構語障害
消化器	直腸出血、直腸炎、しぶり腹、消化不良、菌の異常、腸内ガス、胃重圧感、悪心 ^{注1)} 、下痢、嘔吐 ^{注2)} 、食欲不振、口内炎、便秘、しゃっくり、腹痛、胃部不快感、歯肉炎、腸閉塞、上腹部痛、メレナ、胃痛、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、粘膜の炎症、歯痛、心窩部不快感、口内乾燥、腹水、齲歯、胃腸障害、肛門周囲痛、鼓腸、痔炎、胃食道逆流性疾患、胃腸音異常、痔核
腎臓	排尿困難、尿失禁、尿量減少、クレアチニン上昇、蛋白尿、BUN上昇、血尿、尿糖、尿沈渣異常、尿ウロビリノーゲン異常、頻尿、腎機能障害、膀胱炎、側腹部痛
肝臓	ALP上昇、 γ -GTP上昇、LDH上昇
血液	白血球分画の変動、血小板増加、白血球増加、プロトロンビン時間延長
循環器	血管障害、上室性不整脈、高血圧、低血圧、動悸、ほてり、頻脈
呼吸器	肺障害、呼吸困難、鼻出血、咳嗽、鼻咽頭炎、上気道感染、発声障害、嗄声、咽頭炎、鼻粘膜障害、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、血清カルシウムの異常、血清クロールの異常
眼	涙器障害、眼の異常感、涙道閉塞、流涙、視覚障害、結膜炎、眼球周囲痛、眼の痒感

	頻度不明
皮膚	色素変化、紫斑、脱毛、手足症候群、色素沈着、潮紅、顔面潮紅、多汗、皮膚乾燥、皮膚剥脱、口唇炎、爪の障害、顔面のほてり、爪囲炎、皮膚障害、皮下出血、寝汗、ざ瘡様皮膚炎
過敏症	紅斑性皮疹、血管浮腫、発疹、痒痒症、蕁麻疹、薬物過敏症、紅斑、アレルギー性鼻炎、気管支痙攣、鼻炎
投与部位	注射部位反応、血管痛、血管炎、注射部位血管外漏出
その他	代謝障害、臆出血、下肢異常感、戦慄、倦怠感、疲労、発熱、アルブミン減少、CRP上昇、浮腫、感染、体重減少、総蛋白減少、末梢性浮腫、高血糖、感冒、脱水、コレステロール上昇、関節痛、悪寒、胸部不快感、アミラーゼ上昇、背部痛、四肢痛、鼻汁、出血、胸痛、尿路感染、腰痛、CK (CPK) 上昇、筋痛、熱感、カテーテル関連感染、胸部圧迫感、臀部痛、疼痛、筋脱力、骨痛、代謝性アシドーシス、体重増加

注) 処置として制吐剤等の投与を行う。

5. 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、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。

6. 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）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。〕

(2) 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）で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 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していない。

〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。過量投与時に予期される主な症状は、血小板減少等の骨髄機能抑制、末梢神経症状、悪心、嘔吐、下痢等である。過量投与が行われた場合には症状に応じた支持療法を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

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

(2) 投与経路

本剤は必ず希釈した後、点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3) 投与时

- 本剤は希釈後、できるだけ速やかに投与すること。
- 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。

10. その他の注意

- 本剤のがん原性試験は実施していないが、オキサリプラチン製剤では、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、がん原性を有する可能性がある。
- オキサリプラチン製剤の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。
- 欧州などで実施された原発巣治療切除後のStage II又はIIIの結腸癌を対象としたオキサリプラチン製剤の第III相臨床試験において、肝酵素上昇がオキサリプラチン製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。

【臨床成績】

【進行・再発の結腸・直腸癌に対する臨床成績】

FOLFOX4法等

（外国で実施された第III相臨床試験）

米国及び欧州で実施された、5つの第III相臨床試験における臨床成績は次表のとおりであった。

（エルプラット®点滴静注液50mg・100mg・200mgの添付文書による）

疾患名	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
化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌（米国） ^{①)}	45.2% (95/210)	8.7か月	19.5か月
化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌（欧州） ^{①)}	50.0% (105/210)	8.2か月	16.2か月
化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌（米国及び欧州） ^{①), ②)}	49.0% (304/620)	241.0日 (7.9か月)	565.0日 (18.6か月)
化学療法既治療の進行・再発の結腸・直腸癌（米国） ^{①)}	9.9% (15/152)	4.6か月	—
化学療法既治療の進行・再発の結腸・直腸癌（米国及び欧州） ^{①)}	20.2% (51/252)	168.0日 (5.5か月)	402.0日 (13.2か月)

注1) 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 (FOLFOX4法)。

注2) FOLFOX4法群とFOLFOX4法+プラセボ群を合わせた成績。

(国内で実施された第I/II相臨床試験)

国内で実施された、併用第I/II相臨床試験の推奨投与量での成績は次表のとおりであった。

(エルプラット®点滴静注液50mg・100mg・200mgの添付文書による)

疾患名	奏効率 (有効例/適格例)
化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌 ^{注1)}	64.3% (9/14)

注1) オキサリプラチン85mg/m² (体表面積) を第1、15日に、フルオロウラシル急速静脈内投与400mg/m² (体表面積) 及びレボホリナート250mg/m² (体表面積) を第1、8、15日に投与し、13日間休薬する方法。

XELOX法及びXELOX法とペバシズマブ併用療法

(外国で実施された第III相臨床試験)

米国及び欧州で実施された、2つの第III相臨床試験における臨床成績は次表のとおりであった。

(エルプラット®点滴静注液50mg・100mg・200mgの添付文書による)

疾患名	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
化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌 (米国及び欧州) ^{注1、2)}	47.0% (296/630)	220.0日 (7.2か月)	572.0日 (18.8か月)
化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌 (米国及び欧州) ^{注3)}	45.7% (160/350)	282.0日 (9.3か月)	650.0日 (21.4か月)
化学療法既治療の進行・再発の結腸・直腸癌 (米国及び欧州) ^{注1)}	23.1% (58/251)	154.0日 (5.1か月)	393.0日 (12.9か月)

注1) 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 (XELOX法)。

注2) XELOX法群とXELOX法+プラセボ群を合わせた成績。

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 (XELOX法とペバシズマブ併用療法)。

(国内で実施された第I/II相臨床試験)

国内で実施された、併用第I/II相臨床試験の推奨投与量での成績は次表のとおりであった。

(エルプラット®点滴静注液50mg・100mg・200mgの添付文書による)

疾患名	奏効率 (有効例/適格例)
化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌 ^{注1)}	66.7% (4/6)
化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌 ^{注2)}	71.9% (41/57)

注1) 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 (XELOX法)。

注2) 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 (XELOX法とペバシズマブ併用療法)。

単独療法

(国内で実施された第II相臨床試験)

国内で実施された、オキサリプラチン単独療法の成績は次表のとおりであった。

(エルプラット®点滴静注液50mg・100mg・200mgの添付文書による)

疾患名	奏効率 (有効例/適格例)	生存期間 中央値
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 ^{注1)}	8.8% (5/57)	338日 (11.1か月)

注1) オキサリプラチン130mg/m² (体表面積) を点滴投与することを3週毎に繰り返す。

【結腸癌における術後補助化学療法の臨床成績】

FOLFOX4法

(外国で実施された第III相臨床試験)

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 (直腸S状部癌を含む) を対象とした第III相臨床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) 並びにオキサリプラチン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) の成績は次表のとおりであった。

(エルプラット®点滴静注液50mg・100mg・200mgの添付文書による)

疾患名	ITT解析対象 (FOLFOX4法 ^{注1)} /LV5FU2法)	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 ^{注1)}	LV5FU2法	FOLFOX4法 ^{注1)}	LV5FU2法
原発巣治癒切除後の結腸癌	全例 (1,123/1,123例)	78.2%	72.9%	78.5%	76.0%
		P=0.002 ^{注2)}		P=0.046 ^{注2)}	
	Stage III (672/675例)	72.2%	65.3%	72.9%	68.7%
		P=0.0052 ^{注2)}		P=0.023 ^{注2)}	
	Stage II (451/448例)	87.0%	84.3%	86.9%	86.8%
		P=0.2286 ^{注2)}		P=0.986 ^{注2)}	

注1) 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 (12サイクル)。

注2) log-rank検定。

XELOX法

(外国で実施された第III相臨床試験)

欧州などで実施された、原発巣治癒切除後のStage IIIの結腸癌 (直腸S状部癌を含む) を対象とした第III相臨床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) 並びにオキサリプラチンとカペシタビンとの併用療法 (XELOX法) の成績は次表のとおりであった。

(エルプラット®点滴静注液50mg・100mg・200mgの添付文書による)

疾患名	ITT解析対象 (XELOX法 ^{注1)} / 5-FU/LV法 ^{注2)})	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 ^{注1)}	5-FU/LV 法 ^{注2)}	XELOX 法 ^{注1)}	5-FU/LV 法 ^{注2)}
原発巣 治癒切 除後の 結腸癌	全例 (944/942例)	71%	67%	78%	74%
		P=0.0045 ^{注3)}		P=0.1486 ^{注3)}	

注1) 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 (8サイクル)。

注2) 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3) log-rank検定。

【膀胱に対する臨床成績】

FOLFIRINOX法

(外国で実施された第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験)

欧州で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膀胱を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験におけるFOLFIRINOX法群 (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) とゲムシタピン塩酸塩 (GEM) 単独投与群 (GEM 1,000mg/m²の週1回点滴投与を7週連続し、8週目は休薬として、これを4週毎に繰り返す) の中間解析時の成績は次表のとおりであった。対象患者はECOG^{注1)} 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。(エルプラット[®]点滴静注液50mg・100mg・200mgの添付文書による)

疾患名	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2)}
化学療法 未治療の 遠隔転移 を有する 膀胱	FOLFIRINOX法	127	10.5	0.62 P<0.001
	GEM単独投与	128	6.9	

注1) Eastern Cooperative Oncology Group。

注2) log-rank検定。

(国内で実施された第Ⅱ相臨床試験)

国内で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膀胱を対象とした第Ⅱ相臨床試験における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) の成績は次表のとおりであった。対象患者はECOG 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。

(エルプラット[®]点滴静注液50mg・100mg・200mgの添付文書による)

疾患名	奏効率 (有効例/適格例)
化学療法未治療の遠隔転移を有する膀胱	38.9% (14/36)

【有効成分に関する理化学的知見】

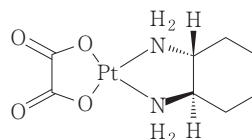
一般名：オキサリプラチン (Oxaliplatin)

化学名：(SP-4-2)-[(1R,2R)-Cyclohexane-1,2-diamine-κN,κN'] [ethanedioato(2-)-κO',κO'']platinum

分子式：C₈H₁₄N₂O₄Pt

分子量：397.29

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。

水に溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、アセトニトリル、エタノール (99.5)、アセトン又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

1. 薬液が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹼及び多量の流水で洗い流すこと。
2. 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
3. 15℃以下での保存は推奨されない。
4. **安定性試験**：最終包装製品を用いた長期安定性試験の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、オキサリプラチン点滴静注液200mg「NK」は通常の市場流通下において2年間安定であることが確認された。¹⁾

【包装】

オキサリプラチン点滴静注液200mg「NK」：1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 日本化薬株式会社 社内資料：安定性試験

〈文献請求先〉

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求下さい。

日本化薬株式会社 医薬事業本部

営業本部 医薬品情報センター

(住所) 〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

(TEL) 0120-505-282 (フリーダイヤル)

® 登録商標



製造販売元  **日本化薬株式会社**
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号