

## オキサリプラチンの取扱いについて

オキサリプラチンの切除不能進行・再発胃癌に対する開発については、平成 21 年 6 月から 8 月の要望募集において要望が提出され（要望者：日本胃癌学会）、平成 22 年 10 月 6 日に開催された第 5 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で医療上の必要性が高いと判断され、平成 22 年 12 月 13 日に開発要請を行ったところである。今般、本開発について、開発要請先企業（株式会社ヤクルト本社）より下記のとおり見解が提出された。

### 1. 要望の概要

要望番号	成分名	要望内容
78	オキサリプラチン	切除不能・再発胃癌

### 2. 開発要請先企業からの見解

オキサリプラチンは、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、検討会議）の第 I 回開発の要望の公募において、日本胃癌学会より切除不能進行・再発胃癌に対する効能追加の開発要望が提出されております。当該要望を受けて検討会議の専門作業班による検討の結果、適応疾病の重篤性についての該当性にあっては、「生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に、医療上の有効性についての該当性にあっては、「欧米において標準的治療法に位置付けられている」に該当すると平成 22 年 10 月 6 日の検討会議で判断されました。しかしながら、平成 23 年 4 月 18 日の検討会議において、国内で標準治療とされている S-1 とシスプラチンとの併用療法（SP 療法）に対する S-1 とオキサリプラチンとの併用療法（SOX 療法）の非劣性を検証する第 III 相比較試験（胃癌 SOX 第 III 相試験）を実施中であり、当該試験成績を踏まえて承認申請の可否等を治験相談にて医薬品医療機器総合機構と相談することを推奨するとされました。

今般、弊社で実施した胃癌 SOX 第 III 相試験の全生存期間の成績が得られましたが、解析した結果では、仮説が検証できませんでした。しかしながら、以下の理由からオキサリプラチンの胃癌に対する公知申請を希望いたします。

1. 第 I 回開発要望の評価時は、オキサリプラチンの再審査期間中でしたが、2013 年 3 月 17 日で再審査期間が終了し、安全性情報が蓄積されていること。

2. 第 I 回要望時は、欧米 4 か国（米・英・独・仏）のいずれかの国での承認（公的医療保険制度の適用を含む）が要件とされていましたが、第 II 回以降の要望では欧米等 6 か国（米・英・独・仏・加・豪）のいずれかの国で承認された適応（欧米等 6 か国のいずれかの国で、一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されていることが確認できる場合を含む）と要件が変更されたため、海外のガイドラインに記載され、広く使用されている薬剤も対象となり、本剤はこの要件にも該当するものであること。

3. 海外で実施された REAL-2 試験（本邦で既承認の用量）において、シスプラチン含有レジメンに対するオキサリプラチン含有レジメンの非劣性が検証されていること。

以上の状況変化等を踏まえ、海外で実施された REAL-2 試験に基づくオキサリプラチンの胃癌に対する公知申請を希望します。

### 3. 対応（案）について

本要望については、海外臨床試験（REAL-2）で非劣性が検証されていること、及び再審査期間が終了していることから、本剤の切除不能・再発胃癌に対する有効性及び安全性については確認されていると判断できる。従って、別添の報告書に基づき、本要望に係る公知申請の妥当性を評価することは可能と考える。

(別添)

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（案）  
オキサリプラチン  
切除不能進行・再発胃癌

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：オキサリプラチン	
	販売名：エルプラット点滴静注液 50mg・同点滴静注液 100mg・同点滴静注液 200mg	
	会社名：株式会社ヤクルト本社	
要望者名	日本胃癌学会	
要望内容	効能・効果	<p>米国</p> <p>公的医療保険制度で適応される効能・効果</p> <p>Medicare : NCCN compendia</p> <p>Gastric cancer</p> <p>Palliative therapy in combination with fluorouracil or capecitabine or as a component of modified ECF (epirubicin, oxaliplatin, and fluorouracil or capecitabine) or modified DCF (docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil or capecitabine) regimens for</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• unresectable locoregional disease</li><li>• residual, locoregional, or distant metastatic disease following primary treatment</li><li>• metastatic disease in patients with Karnofsky performance score greater than or equal to 60% or ECOG performance score less than or equal to 2</li><li>• locoregional disease in medically unfit patients</li></ul> <p>仏国、英国、独国（Xeloda SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS）</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Xeloda is indicated for first-line treatment of advanced gastric cancer in combination with a platinum-based regimen.</li><li>• Xeloda has also been used in combination with oxaliplatin for the treatment of advanced gastric cancer.</li></ul>
	用法・用量	<p>米国</p> <p>Medicare : NCCN compendia</p> <p>modified ECF:</p> <p>EOF: epirubicin 50mg/m<sup>2</sup>, day1/ oxaliplatin 130mg/m<sup>2</sup>, day1/ fluorouracil 200mg/m<sup>2</sup>/day, day1-21</p> <p>EOX: epirubicin 50mg/m<sup>2</sup>, day1/ oxaliplatin 130mg/m<sup>2</sup>, day1/ capecitabine 200mg/m<sup>2</sup>/day, day1-21</p> <p>modified DCF: 詳細不明</p>

		仏国、英国、独国 (Xeloda SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS) - EOF: epirubicin (50mg/m <sup>2</sup> as a bolus on day1 every 3 weeks), oxaliplatin (130mg/m <sup>2</sup> given as a 2 hour infusion on day1 every three weeks), and 5-FU (200mg/m <sup>2</sup> daily given by continuous infusion via a central line). - EOX: epirubicin (50mg/m <sup>2</sup> as a bolus on day1 every 3 weeks), oxaliplatin (130mg/m <sup>2</sup> given as a 2 hour infusion on day1 every three weeks), and Xeloda (625mg/m <sup>2</sup> twice daily continuously).
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容 (剤型追加等)	なし
備考	本要望では、シスプラチンを含む既承認の併用療法でシスプラチンからオキサリプラチンへの置換えを可能とすることが要望されている。	

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

### (1) 適応疾病の重篤性についての該当性

以下の根拠より、「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」に該当する。

治癒切除不能進行・再発胃癌は化学療法が治療の第一選択であるが、予後は不良であり、全生存期間の中央値は11～13カ月である。よって生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) であると言える。

### (2) 医療上の有用性についての該当性

以下の根拠より、「ウ 欧米において標準的療法に位置付けられている」に該当する。

REAL-2 試験の結果より、NCCN ガイドライン<sup>1)</sup>において、進行・再発胃癌患者に対して ECF modifications (EOF レジメン及び EOX レジメン) としてオキサリプラチンを含む治療が推奨レベルカテゴリー1 (高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。) と記載されている。また、NCCN Drugs & Biologics Compendium<sup>TM 2)</sup>にも同様に記載されている。また、豪州では進行・再発食道胃癌に対して承認されている。

## 3. 欧米6カ国の承認状況等について

### (1) 欧米6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 (販売名: Eloxatin<sup>®</sup>、会社名: Sanofi)<sup>3)</sup>

<p>効能・効果</p>	<p>エロキサチンは、フルオロウラシル（以下、「5-FU」）及びホリナートカルシウム（以下、「LV」）の静脈内点滴投与と併用し、以下に対して適応とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 原発巣完全切除後の Stage III 結腸癌の術後補助化学療法</li> <li>・ 進行・再発結腸・直腸癌の治療</li> </ul>
<p>用法・用量</p>	<p>エロキサチン（注射用オキサリプラチン）はがん化学療法剤の使用経験のある有資格医師の監督下で使用すること。十分な診断及び治療のできる施設を直ちに利用できる場合にのみ、治療及び合併症を適切に管理できる。</p> <p><b>用量</b></p> <p>2週間ごとに 5-FU 及び LV 併用でエロキサチンを投与する。進行・再発癌については、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで治療を継続することが推奨される。術後補助化学療法については、合計 6 カ月間（12 サイクル）の治療が推奨される。</p> <p>第 1 日目：Y ラインを使用し、別々のバッグから米国薬局方（以下、「USP」）5%ブドウ糖溶液 250～500mL に溶解したエロキサチン 85mg/m<sup>2</sup> 及び USP 5%ブドウ糖溶液に溶解した LV 200mg/m<sup>2</sup> を 120 分かけて同時に静脈内点滴投与し、その後 5-FU 400mg/m<sup>2</sup> を 2～4 分間で静脈内ボラス投与する。その後 USP 5%ブドウ糖溶液 500mL（推奨）に溶解した 5-FU 600mg/m<sup>2</sup> を 22 時間かけて静脈内持続点滴投与する。</p> <p>第 2 日目：LV 200mg/m<sup>2</sup> を 120 分かけて静脈内点滴投与後、5-FU 400mg/m<sup>2</sup> を 2～4 分間で静脈内ボラス投与し、その後 USP 5%ブドウ糖溶液 500mL（推奨）に溶解した 5-FU 600mg/m<sup>2</sup> を 22 時間かけて静脈内持続点滴投与する。</p> <div data-bbox="406 1339 1401 1568" data-label="Diagram"> <p>The diagram illustrates the timing of drug administration over a 22-hour period for two consecutive days. On Day 1, Oxaliplatin (85 mg/m<sup>2</sup>) is given from 0 to 2 hours. LV (200 mg/m<sup>2</sup>) is given from 0 to 120 minutes. 5-FU (400 mg/m<sup>2</sup>) is given as a bolus between 2 and 4 minutes. 5-FU (600 mg/m<sup>2</sup>) is given as a continuous infusion from 2 to 22 hours. The same schedule is repeated for Day 2.</p> </div> <p>エロキサチンの投与には補液を行う必要はない。5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗剤単独又はデキサメタゾンとの併用を含む制吐剤の前投与が推奨される。</p> <p>5-FU 及び LV の情報については、それぞれの添付文書を参照すること。</p> <p><b>推奨する用量変更</b></p> <p>次の治療サイクルの前に、患者の毒性及び推奨する臨床検査値について評価すること [警告及び使用上の注意 (5.6) の項参照]。エロキサチンの点滴時間を 2 時間から 6 時間へ延長することにより、急性毒性が軽減される可能性がある。5-FU 及び LV の点滴時間を変更する必要はない。</p>

### Stage III 結腸癌患者の術後補助化学療法

神経障害及び他の毒性は NCI CTC Version 1 を用いて評価した [警告及び使用上の注意 (5.2) の項 参照]。

消失しない持続的な Grade 2 の知覚神経障害を認めた患者では、エロキサチンの  $75\text{mg}/\text{m}^2$  への減量を考慮すること。持続的な Grade 3 の知覚神経障害を認めた患者では投与中止を考慮すること。5-FU/LV 点滴投与のレジメンは変更する必要はない。

Grade 3/4 の胃腸障害 (予防的治療にもかかわらず)、Grade 4 の好中球減少又は Grade 3/4 の血小板減少から回復後の患者には、エロキサチン  $75\text{mg}/\text{m}^2$ 、5-FU ボーラス投与  $300\text{mg}/\text{m}^2$  及び 5-FU 22 時間点滴投与  $500\text{mg}/\text{m}^2$  への減量が推奨される。好中球数  $1.5 \times 10^9/\text{L}$  以上及び血小板数  $75 \times 10^9/\text{L}$  以上となるまで次の投与を延期すること。

### 未治療及び前治療歴のある切除不能な結腸・直腸癌患者における用量の変更

神経障害については試験独自の神経毒性尺度を用いて評価した [警告及び使用上の注意 (5.2) の項 参照]。他の毒性については NCI CTC Version 2.0 を用いて評価した。

消失しない持続的な Grade 2 の知覚神経障害を認めた患者では、エロキサチンの  $65\text{mg}/\text{m}^2$  への減量を考慮すること。持続的な Grade 3 の知覚神経障害を認めた患者については、治療の中止を考慮すること。5-FU/LV 点滴投与のレジメンを変更する必要はない。

Grade 3/4 の胃腸障害 (予防的治療にもかかわらず)、Grade 4 の好中球数減少又は Grade 3/4 の血小板数減少から回復後の患者には、エロキサチンの  $65\text{mg}/\text{m}^2$  への減量及び 5-FU の 20%減量 (ボーラス投与  $300\text{mg}/\text{m}^2$  及び 22 時間点滴投与  $500\text{mg}/\text{m}^2$ ) が推奨される。好中球数  $1.5 \times 10^9/\text{L}$  以上、血小板数  $75 \times 10^9/\text{L}$  以上となるまで、次の投与を延期すること。

### 腎障害患者における用量の変更

正常の腎機能又は軽度から中等度の腎障害患者では、推奨されるエロキサチンの用量は  $85\text{mg}/\text{m}^2$  である。重度の腎障害患者では、エロキサチン初回用量を  $65\text{mg}/\text{m}^2$  まで減量することが推奨される [特殊集団における使用 (8.6) 及び臨床薬理 (12.3) の項 参照]。

### 点滴溶液の調製

凍結させないこと。濃縮溶液を遮光すること。

塩化ナトリウム液あるいは他の塩化物含有溶液による最終希釈は行わないこと。

本溶液はさらに USP 5%ブドウ糖注射液 250~500mL の点滴溶液に希釈する

	<p>こと。</p> <p>250～500mL の USP 5%ブドウ糖注射液で希釈後の有効期間は、室温 [20～25°C (68～77°F)] で 6 時間又は冷蔵下 [2～8°C (36～46°F)] で 24 時間以内である。</p> <p>最終希釈後、遮光は必要ない。</p> <p>エロキサチンはアルカリ性の薬剤又は媒質を含有する溶液 (5-FU の塩基性溶液など) とは配合禁忌であり、これらの溶液との混和又は同じ点滴ラインを用いた同時投与を行わないこと。併用薬剤を投与する前に点滴ラインを USP 5%ブドウ糖溶液で洗浄すること。</p> <p>非経口製剤は、投与前に粒子状物質及び変色の有無について目視検査を行い、これらがある場合は廃棄すること。</p> <p>エロキサチンと接触する可能性のある部分にアルミニウムが用いられている注射針あるいは静脈内注射セットを本剤の調製又は混和に使用しないこと。アルミニウムによって白金化合物の分解が起こることが報告されている。</p>
承認年月 (または米国における開発の有無)	切除不能進行・再発胃癌の効能・効果については承認されていない [開発を行っていない] (2013 年 12 月 2 日現在)
備考	
2) 英国 (販売名 : Eloxatin <sup>®</sup> 、会社名 : Sanofi) <sup>4)</sup>	
効能・効果	<p>オキサリプラチンは、5-FU 及び LV と併用し、以下に対して適応とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・原発巣完全切除後の Stage III (Duke's C) 結腸癌の術後補助化学療法</li> <li>・遠隔転移を有する結腸・直腸癌の治療</li> </ul>
用法・用量	<p>成人に対してのみ使用する。</p> <p>オキサリプラチンの術後補助化学療法における推奨用量は 85mg/m<sup>2</sup>であり、2 週間ごとに 12 サイクル (6 カ月間) の反復静脈内投与を行う。</p> <p>オキサリプラチンの遠隔転移を有する結腸・直腸癌の治療における推奨用量は 85mg/m<sup>2</sup>であり、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで 2 週間ごとに反復静脈内投与を行う。</p> <p>用量は忍容性に応じて調節すること (4.4 項参照)。</p> <p>オキサリプラチンは、必ずフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、すなわち 5-FU の前に投与すること。</p> <p>オキサリプラチンは、濃度が 0.2～0.70mg/mL となるよう 250～500mL の 5%ブドウ糖溶液に溶解し、2～6 時間かけて静脈内点滴投与する。0.70mg/mL はオキサリプラチンの用量 85mg/m<sup>2</sup>における臨床診療での最高濃度である。</p> <p>オキサリプラチンは主に静脈内持続点滴投与の 5-FU を含むレジメンと併用する。2 週間ごとの投与スケジュールでは、ボーラス投与と持続点滴投与を組</p>

	<p>み合わせた 5-FU のレジメンと併用する。</p> <p><b>特別な患者集団</b></p> <p>-腎障害患者： オキサリプラチンを重度腎障害患者に投与してはならない（4.3 項及び 5.2 項 参照）。軽度から中等度の腎障害患者では、オキサリプラチンの推奨用量は 85mg/m<sup>2</sup>である（4.4 項及び 5.2 項 参照）。</p> <p>-肝障害患者： 様々な重症度の肝障害患者を含めた第 I 相試験において、肝胆道系障害の頻度及び重症度は、病勢進行及びベースラインの肝機能検査値の低下と関連があると考えられた。臨床開発中に、肝機能検査で異常が認められた患者に対し、特別な用量調節は行われなかった。</p> <p>-高齢患者： オキサリプラチンを 65 歳以上の患者に単独又は 5-FU との併用で使用した場合に、重度な毒性の増加は認められなかった。したがって、高齢患者の為の特別な用量調節の必要はない。</p> <p>-小児患者： 小児患者でのオキサリプラチンの使用については適応がない。固形癌を有する小児患者におけるオキサリプラチン単独投与の有効性は確立されていない（5.1 項 参照）。</p> <p><b>投与方法</b></p> <p>オキサリプラチンは静脈内点滴投与にて投与する。 オキサリプラチンの投与前に大量の補液を行う必要はない。 濃度が 0.2mg/mL 以上になるよう 250～500mL の 5%ブドウ糖溶液に希釈したオキサリプラチンを、2～6 時間かけて中心静脈ライン又は末梢静脈から点滴投与すること。オキサリプラチンの投与は必ず 5-FU の投与の前に行うこと。 血管外漏出した場合には、投与を直ちに中止すること。</p> <p><b>使用上の注意</b></p> <p>オキサリプラチンは使用前に希釈すること。当該点滴投与溶液用濃縮物を希釈するには、5%ブドウ糖溶液のみを使用することとする（6.6 項 参照）。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	切除不能進行・再発胃癌の効能・効果については承認されていない〔開発を行っていない〕（2013 年 12 月 2 日現在）
備考	



3) 独国 (販売名 : Eloxatin <sup>®</sup> 、会社名 : Sanofi) <sup>5)</sup>	
効能・効果	<p>オキサリプラチンは、5-FU 及び LV と併用し、以下に対して適応とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・原発巣完全切除後の Stage III (Duke's C) 結腸癌の術後補助化学療法</li> <li>・遠隔転移を有する結腸・直腸癌の治療</li> </ul>
用法・用量	<p>成人に対してのみ使用する。</p> <p>オキサリプラチンの術後補助化学療法における推奨用量は 85mg/m<sup>2</sup> 体表面積 (BSA) であり、2 週間ごとに 12 サイクル (6 カ月間) の反復静脈内投与を行う。</p> <p>オキサリプラチンの遠隔転移を有する結腸・直腸癌の治療における推奨用量は 85mg/m<sup>2</sup> 体表面積 (BSA) であり、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで 2 週間ごとに反復静脈内投与を行う。</p> <p>用量は忍容性に応じて調節すること (4.4 項 参照)。</p> <p>オキサリプラチンは、必ずフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、すなわち 5-FU の前に投与すること。</p> <p>オキサリプラチンは、濃度が 0.2~0.70mg/mL となるよう 250~500mL の 5% ブドウ糖溶液に溶解し、2~6 時間かけて静脈内点滴投与する。0.70mg/mL はオキサリプラチンの用量 85mg/m<sup>2</sup> における臨床診療での最高濃度である。</p> <p>オキサリプラチンは主に静脈内持続点滴投与の 5-FU を含むレジメンと併用する。2 週間ごとの投与スケジュールでは、ボラス投与と持続点滴投与を組み合わせた 5-FU のレジメンと併用する。</p> <p><b>特別な患者集団</b></p> <p>-腎障害患者：</p> <p>オキサリプラチンを重度腎障害患者に投与してはならない (4.3 項及び 5.2 項 参照)。軽度から中等度の腎障害患者では、オキサリプラチンの推奨用量は 85mg/m<sup>2</sup> である (4.4 項及び 5.2 項 参照)。</p> <p>-肝障害患者：</p> <p>様々な重症度の肝障害患者を含めた第 I 相試験において、肝胆道系障害の頻度及び重症度は、病勢進行及びベースラインの肝機能検査値の低下と関連があると考えられた。臨床開発中に、肝機能検査で異常が認められた患者に対し、特別な用量調節は行われなかった。</p> <p>-高齢患者：</p> <p>オキサリプラチンを 65 歳以上の患者に単剤あるいは 5-FU との併用で使用した場合に、重度な毒性の増加は認められなかった。したがって、高齢患者の為の特別な用量調節の必要はない。</p> <p>-小児患者：</p> <p>小児患者でのオキサリプラチンの使用については適応がない。固形癌を有</p>

	<p>する小児患者におけるオキサリプラチン単独投与の有効性は確立されていない（5.1 項参照）。</p> <p><b>用法</b></p> <p>オキサリプラチンは静脈内点滴投与液として投与する。</p> <p>オキサリプラチンの投与前に大量の補液を行う必要はない。</p> <p>濃度が 0.2mg/mL 以上になるよう 250～500mL の 5%ブドウ糖溶液に希釈したオキサリプラチンを、2～6 時間かけて中心静脈又は末梢静脈から点滴投与すること。オキサリプラチンの投与は必ず 5-FU の投与の前に行うこと。</p> <p>血管外漏出した場合には、投与を直ちに中止すること。</p> <p><b>使用上の注意</b></p> <p>オキサリプラチンは使用前に希釈すること。当該点滴投与溶液用濃縮物を希釈するには、5%ブドウ糖溶液のみを使用することとする（6.6 項 参照）。</p>
承認年月（または独国における開発の有無）	切除不能進行・再発胃癌の効能・効果については承認されていない〔開発を行っていない〕（2013 年 12 月 2 日現在）
備考	
4) 仏国（販売名：Eloxatin <sup>®</sup> 、会社名：Sanofi） <sup>6)</sup>	
効能・効果	<p>オキサリプラチンは、5-FU 及び LV と併用し、以下に対して適応とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 原発巣完全切除後の Stage III（Duke's C）結腸癌の術後補助化学療法</li> <li>・ 遠隔転移を有する結腸・直腸癌の治療</li> </ul>
用法・用量	<p>細胞傷害性薬剤の注射用溶液の調製は、病院の方針に従って製品の品質、環境の保護、及び特に医薬品を取り扱う職員の保護を保証する条件下で、使用する医薬品について知識を有する熟練の専門職員によって行うこと。この目的のためには指定された調製区域を必要とする。この区域での喫煙・飲食は禁じられる（6.6項 参照）。</p> <p><b>用量</b></p> <p>成人に対してのみ使用する。</p> <p>オキサリプラチンの術後補助化学療法における推奨用量は 85mg/m<sup>2</sup>であり、2 週間ごとに 12 サイクル（6 カ月間）の反復静脈内投与を行う。</p> <p>オキサリプラチンの遠隔転移を有する結腸・直腸癌の治療における推奨用量は 85mg/m<sup>2</sup>であり、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで 2 週間ごとに反復静脈内投与を行う。</p> <p>用量は忍容性に応じて調節すること（4.4 項参照）。</p>

オキサリプラチンは、必ずフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、すなわち 5-FU の前に投与すること。

オキサリプラチンは、濃度が 0.2～0.7mg/mL となるよう 250～500mL の 5% ブドウ糖溶液に溶解し、2～6 時間かけて静脈内点滴投与する。0.7mg/mL はオキサリプラチンの用量 85mg/m<sup>2</sup>における臨床診療での最高濃度である。

オキサリプラチンは主に静脈内持続点滴投与の 5-FU を含むレジメンと併用する。2 週間ごとの投与スケジュールでは、ボーラス投与と持続点滴投与を組み合わせた 5-FU のレジメンと併用する。

### 特別な患者集団

#### -腎障害患者：

オキサリプラチンを重度腎障害患者に投与してはならない（4.3 項及び 5.2 項 参照）。軽度から中等度の腎障害患者では、オキサリプラチンの推奨用量は 85mg/m<sup>2</sup>である（4.4 項及び 5.2 項 参照）。

#### -肝障害患者：

様々な重症度の肝障害患者を含めた第 I 相試験において、肝胆道系障害の頻度及び重症度は、病勢進行及びベースラインの肝機能検査値の低下と関連があると考えられた。臨床開発中に、肝機能検査で異常が認められた患者に対し、特別な用量調節は行われなかった。

#### -高齢患者：

オキサリプラチンを 65 歳以上の患者に単剤あるいは 5-FU との併用で使用した場合に、重度な毒性の増加は認められなかった。したがって、高齢患者の為の特別な用量調節の必要はない。

#### -小児患者：

小児患者でのオキサリプラチンの使用については適応がない。固形癌を有する小児患者におけるオキサリプラチン単独投与の有効性は確立されていない（5.1 項参照）。

### 用法

オキサリプラチンは静脈内点滴投与液として投与する。

オキサリプラチンの投与前に大量の補液を行う必要はない。

濃度が 0.2mg/mL 以上になるよう 250～500mL の 5%ブドウ糖溶液に希釈したオキサリプラチンを、2～6 時間かけて中心静脈ライン又は末梢静脈から点滴投与すること。オキサリプラチンの投与は必ず 5-FU の投与の前に行うこと。

血管外漏出した場合には、投与を直ちに中止すること。

### 使用上の注意

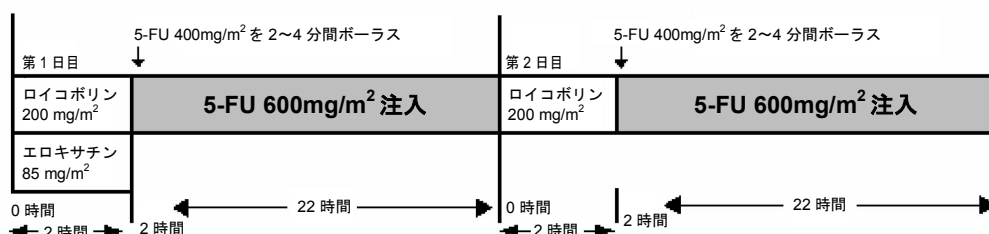
オキサリプラチンは使用前に希釈すること。当該点滴投与溶液用濃縮物を

	希釈するには、5% (50mg/mL) ブドウ糖溶液のみを使用することとする (6.6 項 参照)。
承認年月 (または仏国における開発の有無)	切除不能進行・再発胃癌の効能・効果については承認されていない [開発を行っていない] (2013 年 12 月 2 日現在)
備考	
5) 加国 (販売名: Eloxatin <sup>®</sup> 、会社名: Sanofi) <sup>7)</sup>	
効能・効果	<p>エロキサチン (オキサリプラチン注射液) は、5-FU 及び LV の静脈内点滴投与と併用し、以下に対して適応とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 原発巣完全切除後の Stage III (Duke's C) 結腸癌の術後補助化学療法。当該適応は無病生存期間 (以下、「DFS」) の改善が示されたことに基づく。OS は 6 年生存率において数値的な改善が認められている。</li> <li>・ 遠隔転移を有する結腸・直腸癌の治療</li> </ul> <p>高齢患者 (65 歳以上) :</p> <p>遠隔転移を有する結腸・直腸癌に対して前治療のない患者において、エロキサチンと 5-FU 及び LV の併用療法を受けた 65 歳以上の患者 (99/279 例) は 65 歳未満の患者に比較して、疲労、脱水、下痢、白血球減少症、及び失神の発現率が高かったが、統計学的な有意差はなかった。初回投与量は両方の年齢群で同様であった。術後補助化学療法の試験では、エロキサチンの併用療法を受けた 65 歳以上の患者 (393/1108 例) は 65 歳未満の患者に比較して、Grade 3/4 の顆粒球減少症及び下痢の発現率が高かったが、統計学的な有意差はなかった。術後補助化学療法の試験では 65 歳以上の患者の DFS に関してエロキサチンの有効性は証明されていない (用法・用量の項 参照)。</p> <p>小児患者 (22 歳以下) :</p> <p>小児患者でのエロキサチンの使用については適応がない。固形癌を有する小児患者におけるエロキサチン単独投与の有効性は確立されていない (警告及び注意の項 参照)。</p>
用法・用量	<p><b>投与の際の留意事項</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 用量は忍容性に応じて調節すること。</li> <li>・ 重篤な又は生命を脅かす下痢、神経毒性、及び血液毒性が発現した場合、用量調節の必要がある (警告及び注意、用法・用量 (推奨用量と用量調節) の項 参照)。</li> </ul> <p><b>推奨用量と用量変更</b></p> <p>2 週間ごとに 5-FU 及び LV 併用でエロキサチンを投与する。遠隔転移癌については、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで治療を継続するこ</p>

とが推奨される。術後補助化学療法については、合計 12 サイクル（6 カ月間）の治療が推奨される。2 週間ごとの推奨投与スケジュールは以下のとおりである。

第 1 日目：Y ラインを使用し、別々のバッグから 5%ブドウ糖溶液 250～500mL に溶解したエロキサチン 85mg/m<sup>2</sup> 及び 5%ブドウ糖溶液に溶解した LV 200mg/m<sup>2</sup> を 2～6 時間かけて同時に静脈内点滴投与する。  
その後 5-FU 400mg/m<sup>2</sup> を 2～4 分間で静脈内ボーラス投与する。その後 USP 5%ブドウ糖溶液 500mL（推奨）に溶解した 5-FU 600mg/m<sup>2</sup> を 22 時間かけて静脈内持続点滴投与する。

第 2 日目：LV 200mg/m<sup>2</sup> を 2 時間かけて静脈内点滴投与する。  
その後、5-FU 400mg/m<sup>2</sup> を 2～4 分間で静脈内ボーラス投与し、その後 5%ブドウ糖溶液 500mL（推奨）に溶解した 5-FU 600mg/m<sup>2</sup> を 22 時間かけて静脈内持続点滴投与する。



高齢患者（65 歳以上）：

高齢患者の初回投与量は同様である。遠隔転移を有する結腸・直腸癌に対する試験において、エロキサチンと 5-FU 及び LV の併用投与を受けた 65 歳以上の患者は 65 歳未満の患者と比較して、疲労、脱水、下痢、白血球減少症及び失神の発現率が高かったが、統計学的な有意差は認めなかった。術後補助化学療法の試験では、エロキサチンの併用療法を受けた 65 歳以上の患者は 65 歳未満の患者に比較して、Grade 3/4 の顆粒球減少症及び下痢の発現率が高かったが、統計学的な有意差はなかった。

胃腸毒性：

#### Stage III 結腸癌の術後補助化学療法

予防的治療にもかかわらず、重篤な又は生命を脅かす胃腸毒性（NCI CTC Grade 3/4）が発現した場合、症状が消失するまでエロキサチンを中止すること。

次のサイクルはエロキサチン 75mg/m<sup>2</sup>、5-FU ボーラス投与 300mg/m<sup>2</sup> 及び 5-FU 22 時間点滴投与 500mg/m<sup>2</sup> への減量が推奨される。

#### 遠隔転移を有する結腸・直腸癌

Grade 3/4 の胃腸毒性（予防的治療にもかかわらず）から回復後の患者には、エロキサチン 65mg/m<sup>2</sup> への減量及び 5-FU の 20%減量（300mg/m<sup>2</sup> ボーラス投与及び 500mg/m<sup>2</sup> の 22 時間点滴投与）が推奨される。

血液毒性：

*Stage III 結腸癌の術後補助化学療法*

Grade 3/4 の好中球減少症（好中球数  $1.0 \times 10^9/L$  未満）又は Grade 3/4 の血小板減少症（血小板数  $50 \times 10^9/L$  未満）から回復後の患者には、エロキサチン  $75\text{mg}/\text{m}^2$ 、5-FU ボーラス投与  $300\text{mg}/\text{m}^2$  及び 5-FU 22 時間点滴投与  $500\text{mg}/\text{m}^2$  への減量が推奨される。好中球数  $1.5 \times 10^9/L$  以上、血小板数  $75 \times 10^9/L$  以上となるまで、次回の投与を延期すること。

*遠隔転移を有する結腸・直腸癌*

Grade 3/4 の好中球減少症（好中球数  $1.0 \times 10^9/L$  未満）又は Grade 3/4 の血小板減少症（血小板数  $50 \times 10^9/L$  未満）から回復後の患者には、エロキサチン  $65\text{mg}/\text{m}^2$  への減量及び 5-FU の 20%減量（ $300\text{mg}/\text{m}^2$  ボーラス投与及び  $500\text{mg}/\text{m}^2$  の 22 時間点滴投与）が推奨される。好中球数  $1.5 \times 10^9/L$  以上、血小板数  $75 \times 10^9/L$  以上となるまで、次回の投与を延期すること。

神経毒性：

エロキサチンの 2 時間点滴投与中又は投与後数時間以内に、急性咽喉頭知覚不全（副作用の項 参照）を発現した患者（適応は問わない）では、次回のエロキサチンの点滴時間を 6 時間以上とすること。異常感覚を防止するために、エロキサチンの静脈内点滴投与中又は投与後数時間以内は、冷たいものへの曝露をさけること及び新鮮又は冷たい食事又は飲み物の摂取を避けることを患者に伝えること。

神経毒性に対し、5-FU 及び LV レジメンの用量調節は必要ない。

*Stage III 結腸癌の術後補助化学療法*

神経毒性は NCI CTC を用いて評価した（警告及び注意の項 参照）。持続的な Grade 2 の神経毒性（軽度又は中等度の客観的な感覚消失、中等度の錯感覚）を認めた患者では、エロキサチンを  $75\text{mg}/\text{m}^2$  へ減量すること。持続的な Grade 3 の神経毒性を認めた患者については、治療を中止すること。

*遠隔転移を有する結腸・直腸癌*

遠隔転移を有する結腸・直腸癌に対する試験において、神経毒性は試験独自の神経毒性尺度を用いて評価した。エロキサチンは以下のような用量調節が推奨された。

表 オキサリプラチンの用量調節のための神経毒性尺度

毒性 (Grade)	毒性の期間		サイクル間の持続 <sup>a</sup>
	1-7 日	7 日超	
錯感覚／異常感覚 <sup>b</sup> があるが機能障害はない (Grade 1)	変更なし	変更なし	変更なし
錯感覚／異常感覚 <sup>b</sup> による機能障害はあるが日常生活には支障がない (Grade 2)	変更なし	変更なし	$65\text{mg}/\text{m}^2$
痛み又は日常生活に支障がある機	変更なし	$65\text{mg}/\text{m}^2$	中止

能障害を伴う錯感覚／異常感覚 <sup>b</sup> (Grade 3)			
活動不能又は生命を脅かす持続性の錯感覚／異常感覚 (Grade 4)	中止	中止	中止
急性(2時間静脈内点滴投与中又は数時間後) 咽喉頭知覚不全 <sup>b</sup>	次回の点滴時間を6時間とする <sup>c</sup>	次回の点滴時間を6時間とする <sup>c</sup>	次回の点滴時間を6時間とする <sup>c</sup>

a 次サイクルの開始までに消失していない

b 冷たいものに誘発された可能性がある

c ベンゾジアゼピンによる予防投与を行っても良い

腎不全：

エロキサチンは重度の腎障害患者において試験を実施していない。中等度の腎障害患者では、治療は通常推奨用量で開始し、腎機能を注意深く観察すること。用量は毒性によって調節すること（禁忌、警告及び使用上の注意（特別な患者集団）の項 参照）。

肝不全：

ベースラインの肝機能検査で異常があった患者集団において、エロキサチンによる急性毒性の増加は観察されなかった。臨床開発中に、肝機能検査で異常が認められた患者に対し、特別な用量調節は行われなかった。

**用法**

エロキサチンは中等度の催吐性があると考えられている。5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤単独又はデキサメタゾンとの併用を含む制吐剤の前投与が推奨される。

エロキサチンの投与前に補液を行う必要はない。

エロキサチンは静脈内点滴投与すること。

エロキサチン凍結乾燥剤は溶解し、さらに使用する前に希釈すること（点滴投与前の溶解及び希釈の小項 参照）。

エロキサチン水溶液は使用する前に希釈すること（点滴投与前び希釈の小項 参照）。

濃度が 0.2mg/mL 以上になるよう 250～500mL の 5%ブドウ糖溶液に希釈したエロキサチンを、2～6 時間かけて中心静脈ライン又は末梢静脈から点滴投与すること。

血管外漏出した場合には、投与を直ちに中止すること。

LV の使用に関する指示（ホリナートカルシウム又はホリナート二ナトリウムとして）

投与直前に設置した Y ラインを使用し、5%ブドウ糖溶液 250～500mL に溶解したエロキサチン 85mg/m<sup>2</sup> 及び 5%ブドウ糖溶液に溶解した LV 200mg/m<sup>2</sup> を 2～6 時間かけて同時に静脈内点滴投与する。

これら 2 剤は同じ点滴バックで混合してはならない。

LV にはトロメタモールを賦形剤として含有しないこと、及び等張の 5%ブドウ糖溶液のみを用いて希釈し、アルカリ性の溶液、塩化ナトリウム又は塩化物含有溶液は用いないこと。

LV の情報は、製品モノグラフ及び添付文書を参照。

#### 5-FU の使用に関する指示

エロキサチンは、必ずフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、すなわち 5-FU の前に投与すること。

エロキサチン投与後、点滴ラインを洗浄し 5-FU を投与すること。

5-FU の情報は、製品モノグラフ及び添付文書を参照。

#### 溶解

##### エロキサチン凍結乾燥剤

エロキサチン凍結乾燥剤は溶解し、さらに使用する前に希釈しなければならない。

推奨された希釈液のみを用いて溶解し、その後凍結乾燥剤を希釈すること。

注射用水又は 5%ブドウ糖溶液を溶解液として用い、凍結乾燥剤を溶解すること。

-50mg バイアル：10mL の溶解液を加え、オキサリプラチン 5mg/mL の濃度とする。

-100mg バイアル：20mL の溶解液を加え、オキサリプラチン 5mg/mL の濃度とする。

溶解には決して塩化ナトリウム液又は他の塩化物含有溶液を用いないこと。

希釈をしていない溶解液は投与しないこと。

微生物学的観点から、溶解液は 5%ブドウ糖溶液で直ちに希釈すること（点滴投与前の希釈の小項 参照）。

使用前に透明性、粒子状物質、沈殿物、変色、漏損の有無について目視検査を行うこと。粒子状物質、沈殿物、変色、漏損のない透明な液のみを使用すること。

本医薬品は 1 回のみ使用である。未使用の溶液は廃棄すること。

##### エロキサチン水溶液

エロキサチン水溶液は溶解の必要がない。本水溶液は使用する前に 5%ブドウ糖溶液で希釈しなければならない（下記の点滴投与前の希釈の小項 参照）。

#### 点滴投与前の希釈

本製品を希釈するときには 5%ブドウ糖溶液のみを用いること。

決して希釈に塩化ナトリウム液又は塩化物含有溶液を用いないこと。

使用前に透明性、粒子状物質、沈殿物、変色、漏損の有無について目視検査



査を行うこと。粒子状物質、沈殿物、変色、漏損のない透明な液のみを使用すること。

本医薬品は1回のみ使用である。未使用の溶液は廃棄すること。

エロキサチンと接触する可能性のある部分にアルミニウムが用いられている注射針あるいは静脈内注射セットを本剤の調製あるいは混和に使用しないこと。アルミニウムによって白金化合物の分解が起こることが報告されている。

点滴投与用エロキサチン溶液の適合性は代表的なポリ塩化ビニル製の投与セットで検査されている。

#### エロキサチン凍結乾燥剤

バイアルから必要な量の溶解液を抜き、エロキサチンの濃度が 0.2～0.70mg/mL となるよう 250～500mL の 5%ブドウ糖溶液に溶解する(0.70mg/mL はオキサリプラチンの用量 85mg/m<sup>2</sup>における臨床診療での最高濃度である)。

エロキサチンの物理化学的な安定性が示される濃度の範囲は、0.2～2.0mg/mL である。5%ブドウ糖溶液への溶解後、使用中の物理化学的な安定性は、2～8℃で 24 時間である。微生物学的観点から、本点滴投与用調製液は直ちに使用すること。直ちに使用しない場合は、使用前の保存時間及び保存状態は使用者の責任であり、管理された検証済みの無菌条件下で希釈が行われた場合を除き、通常保存状態及び保存期間は 2～8℃で 24 時間以内である。

#### エロキサチン水溶液

バイアルから必要な量を抜き、エロキサチンの濃度が 0.2～0.70mg/mL となるよう 250～500mL の 5%ブドウ糖溶液に溶解する(0.70mg/mL はオキサリプラチンの用量 85mg/m<sup>2</sup>における臨床診療での最高濃度である)。

エロキサチンの物理化学的な安定性が示される濃度の範囲は、0.2～2.0mg/mL である。5%ブドウ糖溶液への溶解後、使用中の物理化学的な安定性は、25℃で 24 時間、2～8℃で 48 時間である。微生物学的観点から、点滴投与用調製液は直ちに使用すること。直ちに使用しない場合は、使用前の保存時間及び保存状態は使用者の責任であり、管理された検証済みの無菌条件下で希釈が行われた場合を除き、通常保存状態及び保存期間は 2～8℃で 24 時間以内である。

#### 配合禁忌

-希釈せず投与しないこと。

-本製品の希釈には 5%ブドウ糖溶液のみを使用すること。

-エロキサチンを生理食塩水又は他の塩化物含有溶液(塩化カルシウム、塩化カリウム、塩化ナトリウムを含む)で希釈しないこと。

-希釈した医薬品を同じ点滴バッグ又は点滴ライン中で他剤と混合しないこと。エロキサチンを Y ラインから LV と同時投与しても良い(用法用量(用

	<p>法、LV の使用に関する指示) の項 参照)。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-アルカリ性薬剤又は溶液、特に 5-FU、賦形剤としてトロメタモールを含有する LV、ならびに他の活性物質のトロメタモール塩と混合しないこと。アルカリ性薬剤又は溶液は、エロキサチンの安定性に悪影響を及ぼす可能性がある。</li> <li>-アルミニウムを含有する注射器具を使用しないこと。</li> </ul> <p><b>廃棄</b></p> <p>本医薬品の残余物及び溶解、希釈と投与に使用したすべての材料は、細胞傷害性薬剤に適用される施設標準作業手順ならびに危険な廃棄物の廃棄に関連する地域の現行法に従って廃棄すること。</p>
承認年月 (または加国における開発の有無)	<p>切除不能進行・再発胃癌の効能・効果については承認されていない [開発を行っていない] (2013 年 12 月 2 日現在)</p>
備考	
<p>6) 豪州 (販売名: Eloxatin<sup>®</sup>、会社名: Sanofi) <sup>8)</sup></p>	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・オキサリプラチンは、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤と併用し、Stage III (Duke's C) 結腸癌の術後補助化学療法に対して適応とする。</li> <li>・オキサリプラチンは、5-FU 及び LV と併用し、進行・再発結腸・直腸癌に対して適応とする。</li> <li>・オキサリプラチンは、カペシタビン及びベバシズマブ (有り又は無し) と併用し、遠隔転移を有する結腸・直腸癌に対して適応とする。</li> <li>・オキサリプラチンは、エピルビシン及びカペシタビン又は 5-FU のいずれかと併用し、進行・再発食道胃癌に対して適応とする。</li> </ul>
用法・用量	<p><b>用量</b></p> <p>結腸癌の術後補助化学療法に対する 5-FU 及び LV との併用では、オキサリプラチンの推奨用量は 85mg/m<sup>2</sup> であり、2 週間ごとに 12 サイクル (6 カ月間) の反復静脈内投与を行う。</p> <p>結腸癌の術後補助化学療法に対するカペシタビンとの併用では、オキサリプラチンの推奨用量は 130mg/m<sup>2</sup> であり、3 週間ごとの第 1 日目に 2 時間かけて静脈内点滴投与を行う。カペシタビンの推奨用量については臨床試験の項を参照。</p> <p>進行・再発結腸・直腸癌に対する 5-FU 及び LV との併用では、オキサリプラチンの推奨用量は 85mg/m<sup>2</sup> であり、2 週間ごとに反復静脈内投与を行う。</p> <p>遠隔転移を有する結腸・直腸癌に対するカペシタビン及びベバシズマブ (有り又は無し) との併用では、オキサリプラチンの推奨用量は 130mg/m<sup>2</sup> であり、3 週ごとの第 1 日目に 2 時間かけて静脈内点滴投与を行う。カペシタビンとベ</p>

バシズマブの推奨用量については臨床試験の項を参照。  
食道胃癌に対するエピルビシン及びカペシタビン又は5-FUのいずれかとの併用では、オキサリプラチンの推奨用量は130mg/m<sup>2</sup>であり、3週ごとの第1日目に2時間かけて静脈内点滴投与を行う。エピルビシン、カペシタビンと5-FUの推奨用量については臨床試験の項を参照。

#### 用量変更

各治療サイクルの前に、患者の毒性を評価し、オキサリプラチンの用量を次に従って調節すること。

#### 神経毒性：

急性の神経症状（例、急性咽喉頭知覚不全）が発現した場合、オキサリプラチンの点滴時間を2時間から6時間とすること。これによりC<sub>max</sub>が30%減少し、急性毒性が減少する可能性がある。

7日以上持続する又は機能障害を伴う感覚消失又は錯感覚の場合（Grade 2）、オキサリプラチンの用量を25%減量する。

日常生活に支障がある感覚消失又は錯感覚の場合（Grade 3）、オキサリプラチンの投与を中止する。

#### 血液毒性：

投与開始前又は次コースの前に、血液毒性（好中球数 $1.5 \times 10^9/L$ 未満又は血小板数 $75 \times 10^9/L$ 未満）が認められた場合。

-好中球数 $1.5 \times 10^9/L$ 以上、血小板数 $75 \times 10^9/L$ 以上となるまで、投与を延期すること及び

-オキサリプラチンの用量を2週ごとの $85mg/m^2$ から $75mg/m^2$ へ、5-FUの用量を20%減量する（術後補助化学療法）。

-オキサリプラチンの用量を2週ごとの $85mg/m^2$ から $65mg/m^2$ へ、5-FUの用量を20%減量する（進行・再発癌治療）。

#### 胃腸毒性：

Grade 3/4の胃腸毒性が発現した場合。

-副作用が消失するまで、投与を延期すること及び

-オキサリプラチンの用量を2週ごとの $85mg/m^2$ から $75mg/m^2$ へ、5-FUの用量を20%減量する（術後補助化学療法）。

-オキサリプラチンの用量を2週ごとの $85mg/m^2$ から $65mg/m^2$ へ、5-FUの用量を20%減量する（進行・再発癌治療）。

#### 5-FUに関連した毒性：

5-FUに関連した毒性（関連製品情報を参照）に対しても用量調節を行うこと。

5-FUの前にオキサリプラチンを投与すること。

オキサリプラチンは250～500mLの5%ブドウ糖溶液に溶解し、2～6時間

かけて静脈内点滴投与する。  
 カペシタビン、エピルビシン及びベバシズマブに関連した毒性：  
 カペシタビン、エピルビシン及びベバシズマブに関連した毒性については  
 関連製品情報を参照。

NO16966 試験及び NO16967 試験で使用された血液毒性に対する用量変更  
 表：発熱性好中球減少症に対する用量変更、XELOX 群

	Grade 3 38.5°C以上の発熱を伴う 好中球数 $1.0 \times 10^9/L$ 未満	Grade 4 38.5°C以上の発熱及び生命を脅か す敗血症を伴う 好中球数 $1.0 \times 10^9/L$ 未満
1回目の発現	カペシタビンを元の用量の 75%+オ キサリプラチン $85mg/m^2$	カペシタビンを元の用量の 50%+ オキサリプラチン $85mg/m^2$ 上記の治療を行うことが患者の最 善の利益にならない場合は投与中 止
2回目の発現	カペシタビンを元の用量の 50%+オキ サリプラチン $85mg/m^2$ 上記の治療を行うことが患者の最善 の利益にならない場合は投与中止	投与中止

毒性（貧血は除く）が Grade 1 以下に回復するまで（例、好中球数  $1.5 \times 10^9/L$  以上、血小板数  
 $75 \times 10^9/L$  以上）、治療（ベバシズマブ又はプラセボを含む）を再開しなかった

表：好中球減少症に対する用量変更、XELOX 群

	Grade 2 好中球数 $1.0 \times 10^9/L$ 以 上、 $1.5 \times 10^9/L$ 未満	Grade 3 好中球数 $0.5 \times 10^9/L$ 以 上、 $1.0 \times 10^9/L$ 未満	Grade 4 好中球数 $0.5 \times 10^9/L$ 未 満
1回目の発現	変更なし	カペシタビンを元の用 量の 75%+オキサリプ ラチン $100mg/m^2$	カペシタビンを元の用 量の 50%+オキサリプ ラチン $85mg/m^2$
2回目の発現	変更なし	カペシタビンを元の用 量の 75%+オキサリプ ラチン $85mg/m^2$	投与中止
3回目の発現	変更なし	カペシタビン単独療法 とし元の用量の 75% 上記の治療を行うこと が患者の最善の利益に ならない場合は投与中 止	該当なし

治療サイクル開始時の検査値：

好中球数  $1.5 \times 10^9/L$  以上、血小板数  $75 \times 10^9/L$  以上、非血液毒性がベースライン又は Grade 1  
 以下に回復するまで、投与を延期し（ベバシズマブ又はプラセボを含む）、その後上記の用量  
 で治療を再開した。

表：血小板減少症及び貧血に対する用量変更、XELOX 群

血小板減少症	血小板数 $25 \times 10^9/L$ 以上、 $75 \times$ $10^9/L$ 未満	血小板数 $10 \times 10^9/L$ 以上、 $25 \times$ $10^9/L$ 未満	血小板数 $10 \times 10^9/L$ 未満
1回目の発現	変更なし	カペシタビンを元の 用量の 75%+オキサ	カペシタビンを元の 用量の 50%+オキサ

		リプラチン 100mg/m <sup>2</sup>	リプラチン 85mg/m <sup>2</sup>
2 回目の発現	変更なし	カペシタビンを元の用量の 75%+オキサリプラチン 85mg/m <sup>2</sup>	カペシタビン単独療法とし元の用量の 50% 上記の治療を行うことが患者の最善の利益にならない場合は投与中止
3 回目の発現	変更なし	カペシタビンを元の用量の 50%+オキサリプラチン 85mg/m <sup>2</sup>	投与中止
治療中の貧血（溶血性ではない）	ヘモグロビン 8.0 以上 10.0g/dL 未満	ヘモグロビン 6.5 以上 8.0g/dL 未満	ヘモグロビン 6.5g/dL 未満
回数は問わない	変更なし（輸血で管理可能）	変更なし（輸血で管理可能）	変更なし（輸血で管理可能）

毒性（貧血は除く）が Grade 1 以下に回復するまで（例、好中球数  $1.5 \times 10^9/L$  以上、血小板数  $75 \times 10^9/L$  以上）、治療を再開しなかった

**治療サイクル開始時の検査値：**

好中球数  $1.5 \times 10^9/L$  以上、血小板数  $75 \times 10^9/L$  以上、非血液毒性がベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで、投与を延期し（ベバシズマブ又はプラセボを含む）、その後上記の用量で治療を再開した。

**NO16966 試験で使用された血液毒性の用量変更**

表：非血液毒性の有害事象に対する用量変更、XELOX 群

毒性	Grade	用量調節
*アレルギー反応	3 又は 4	投与中止
*肺線維症を示す呼吸器症状	全て	投与を中断し、症状の原因を調査する
*ベースラインでは認められなかった間質性肺線維症	全て	投与中止
効果的な制吐療法による予防投与に関わらず発現した悪心及び/又は嘔吐	3	オキサリプラチン 100mg/m <sup>2</sup>
悪心及び/又は嘔吐	4	オキサリプラチン 100mg/m <sup>2</sup>
下痢	3 又は 4	オキサリプラチン 100mg/m <sup>2</sup>
口内炎	3	変更なし
口内炎	4	オキサリプラチン 100mg/m <sup>2</sup>
皮膚毒性（Grade 1 以下に回復するまで、投与を延期）	3 又は 4	変更なし

\* カペシタビンの用量調節はしない（患者の最善の利益になる場合）

**REAL-2 試験で使用された用量変更**

好中球数  $1.0 \times 10^9/L$  未満、血小板数  $75 \times 10^9/L$  未満又は持続性の Grade 1/2 のニューロパチーが認められた場合、オキサリプラチンの投与を 1 週間延期した。Grade 2~4 の血小板減少症又は Grade 3/4 の好中球減少症からの回復後、オキサリプラチンの用量を 100mg/m<sup>2</sup> へ減量した。サイクル間で持続した Grade 1/2 のニューロパチー又は 7~14 日間持続した Grade 3/4 のニューロパチーからの回復後、オキサリプラチンの用量を 100mg/m<sup>2</sup> へ減量した。持続性の Grade 3/4 のニューロパチーの発現時には、次回以降のオキサリプラチン

チンの投与は省略し、医師の判断でカルボプラチンへの代替が可能であった。急性喉頭知覚不全が発現した場合、次のオキサリプラチンの点滴時間を 6 時間とした。フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の用量を適切に減量したにも関わらず、Grade 3/4 の下痢又は口内炎が発現した場合、次のオキサリプラチンの用量を 100mg/m<sup>2</sup> へ減量した。

### 調製及び用法

#### 特別な用法上の注意

- ・アルミニウムを含有する注射器具を使用しないこと。
  - ・希釈せず投与しないこと。
  - ・塩化ナトリウム液あるいは他の塩化物含有溶液で混合又は投与しないこと。
  - ・他剤を混合しないこと又は同じ点滴ラインを用いて同時に投与しないこと（特に 5-FU 及び LV）。Y チューブを使用してよい（点滴投与の項 参照）。
  - ・推奨された希釈液のみを使用すること（下記参照）
- 沈殿物を認めた溶解液は使用せず、廃棄すること。

#### 取り扱い

他の潜在的毒性化合物と同様に、オキサリプラチン溶液の取り扱い及び調製には注意が必要である。

医療従事者による本細胞傷害性薬剤の取り扱いには、取り扱い者及びその周囲の保護を保証するためにあらゆる注意が必要である。防護ゴーグル、マスク、手袋を含む適切な防護服を使用することは必須である。妊婦には、細胞傷害性薬剤の取り扱いを避けるよう注意しなければならない。オキサリプラチン濃縮物、混合前又は点滴投与溶液が皮膚、粘膜、眼に付着した場合には、直ちに水で徹底的に洗い流すこと。

#### 点滴投与溶液の調製

##### 点滴投与前の希釈

濃縮液は 5%ブドウ糖溶液 250～500mL でさらに希釈して使用しなければならない。5%ブドウ糖溶液で希釈後、使用中の化学的及び物理的な安定性は 2～8℃で 48 時間、ならびに 25℃で 24 時間である。微生物学的観点から、本点滴投与溶液は直ちに使用すること。

微生物学的危害を減らすため、調製後はできるだけ直ちに使用すること。直ちに使用しない場合、使用前の保存時間及び保存状態の管理は使用者の責任であり、通常の保存状態及び保存期間は 2～8℃で 24 時間以内である。溶解は管理された検証済みの無菌条件下で行うこと。使用前に目視検査を行うこと。粒子を含まない透明な溶液だけを使用すること。他の抗菌剤を含まないこと。本医薬品は患者一人に対し 1 回のみの使用である。未使用の溶液は

	<p>廃棄すること。希釈のために塩化ナトリウム溶液を決して使用しないこと。</p> <p><b>点滴投与</b></p> <p>オキサリプラチン投与の前に補液を行う必要はない。5%ブドウ糖溶液 250～500mL に希釈したオキサリプラチンを、中心静脈ラインか末梢静脈のいずれかによって 2～6 時間かけて点滴投与しなければならない。オキサリプラチンを 5-FU とともに投与する場合は、オキサリプラチンの点滴投与は 5-FU の投与の前に行わなければならない。</p> <p>オキサリプラチンは、投与直前に設置した Y ラインを使用し、LV を同時に静脈内点滴投与できる。これら 2 剤は同じ点滴バックで混合してはならない。フォリン酸は 5%ブドウ糖溶液のような等張の点滴投与用溶液を用いて希釈し、塩化ナトリウム又はアルカリ性の溶液は用いないこと。</p> <p>オキサリプラチン投与後、点滴ラインを洗浄すること。</p> <p>オキサリプラチンは発疱性の可能性が軽度から無しであるが、血管外漏出は、特にオキサリプラチンを末梢静脈から点滴投与した場合、重度な局所の疼痛及び炎症をもたらす、合併症を引き起こす可能性がある。オキサリプラチンの血管外漏出の場合には、投与を直ちに中止し、通常行う局所対症療法を開始すること。</p> <p><b>廃棄</b></p> <p>溶解、希釈及び投与に使用したすべての材料は、地域の現行法に従って廃棄すること。</p>
承認年月（または豪州における開発の有無）	<p>2001 年 2 月承認</p> <p>進行・再発食道胃癌に対しては 2011 年 2 月に承認。</p>
備考	

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

#### 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

##### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における臨床試験等>

1) Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric

cancer. N Engl J Med. 2008 3; 358:36-46. 9)

化学療法及び放射線療法歴のない進行及び再発食道、食道胃接合部癌又は胃癌を対象に、シスプラチン、エピルビシン及び5-FUとの併用投与（以下、「ECFレジメン」）、シスプラチン、エピルビシン及びカペシタビンとの併用投与（以下、「ECXレジメン」）、オキサリプラチン（以下、「本薬」）、エピルビシン及び5-FUとの併用投与（以下、「EOFレジメン」）、本薬、エピルビシン及びカペシタビンとの併用投与（以下、「EOXレジメン」）の4群の有効性及び安全性を2×2デザインで検討する無作為化第Ⅲ相臨床試験（以下、「REAL-2試験」）が、英国及び豪州の61施設で実施された。主要評価項目は全生存期間（以下、「OS」）とされ、シスプラチンを含む併用レジメン群（シスプラチン群：ECF群+ECX群）に対する本薬を含む併用レジメン群（本薬群：EOF群+EOX群）の非劣性が検討された。

用法・用量を表1に示した。いずれの群も3週間を1サイクルとし、投与期間は上限8サイクルとされた。

表1 用法・用量

併用レジメン	薬剤名	投与量	投与方法
ECF	エピルビシン	50mg/m <sup>2</sup>	Day1 q3w
	シスプラチン	60mg/m <sup>2</sup>	
	5-FU	200mg/m <sup>2</sup> /day	
ECX	エピルビシン	50mg/m <sup>2</sup>	Day1 q3w
	シスプラチン	60mg/m <sup>2</sup>	
	カペシタビン	625mg/m <sup>2</sup> ×2回/day	
EOF	エピルビシン	50mg/m <sup>2</sup>	Day1 q3w
	本薬	130mg/m <sup>2</sup>	
	5-FU	200mg/m <sup>2</sup> /day	
EOX	エピルビシン	50mg/m <sup>2</sup>	Day1 q3w
	本薬	130mg/m <sup>2</sup>	
	カペシタビン	625mg/m <sup>2</sup> ×2回/day	

2000年6月から2005年5月までにREAL-2試験へ無作為割付された1,002例（ECF群263例、ECX群250例、EOF群245例、EOX群244例）がintention-to-treat集団（以下、「ITT」）とされ、このうち一度も試験治療が行われなかった症例及び不適格症例の38例を除いた964例（ECF群249例、ECX群241例、EOF群235例、EOX群239例）がper protocol set集団（以下、「PPS」）とされ、非劣性の検証はPPS集団を対象に実施され、その他の解析はITT集団を対象に実施された。

有効性について、主要評価項目であるシスプラチン群と本薬群のOS（中央値）は、本薬群（EOF群+EOX群）10.4カ月、シスプラチン群（ECF群+ECX群）10.0カ月、ハザード比[95%信頼区間（以下、「CI」）] 0.92 [0.80, 1.10]であり、95%CIの上限値は非劣性マージンである1.23を下回ったため、シスプラチン群に対する本薬群の非劣性が示された。

安全性について、主なGrade3以上の有害事象は、好中球減少症、嗜眠、悪心/嘔吐、下痢、貧血、発熱性好中球減少症、手足症候群、血小板減少症、末梢性ニューロパチー、口内炎で



あった。シスプラチン群と比較して本薬群で、Grade 3 以上の下痢、末梢性ニューロパチーの発現頻度が高かったが、Grade 3 以上の好中球減少症、Grade 2 の脱毛及び全 Grade の血栓塞栓症、クレアチニン増加の発現頻度が低かった。

2) Kim GM, Jeung HC, Rha SY, et al. A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine-oxaliplatin in advanced gastric cancer. Eur J Cancer. 2012; 48: 518-26.<sup>10)</sup>

化学療法歴のない遠隔転移を有する又は再発胃癌を対象に、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（以下、「S-1」）と本薬との併用投与（以下、「SOX レジメン」）、カペシタビンと本薬との併用投与（以下、「CAPOX レジメン」）の有効性及び安全性を比較するための無作為化第Ⅱ相臨床試験が実施された。

用法・用量は、SOX レジメンでは S-1 は 80mg/m<sup>2</sup>/day を 14 日間投与、7 日間休薬を 3 週間ごとに繰り返し、CAPOX レジメンではカペシタビンは 2,000mg/m<sup>2</sup>/day を 14 日間投与、7 日間休薬を 3 週間ごとに繰り返すこととされた。本薬は両レジメンにおいて 2 時間かけて 130mg/m<sup>2</sup> を 3 週ごとに投与することとされた。

2008 年 3 月から 2009 年 9 月までに 130 例（SOX 群 65 例、CAPOX 群 65 例）が無作為に割り付けられた。一度も試験治療が行われなかった 1 例を除いた 129 例（SOX 群 65 例、CAPOX 群 64 例）が ITT 集団とされた。

有効性について TTP の中央値は SOX レジメン 6.2 カ月、CAPOX レジメン 7.2 カ月であり、ハザード比 [95%CI] (SOX/CAPOX) は、1.06 [0.72, 1.57]、p = 0.767、追跡期間中央値 13 カ月における OS の中央値は SOX レジメン 12.4 カ月、CAPOX レジメン 13.3 カ月、ハザード比 [95%CI] (SOX/CAPOX) 1.08 [0.74, 1.58]、p = 0.686、1 年生存率は SOX レジメン 52%、CAPOX レジメン 59%であった。奏効率は SOX レジメン (N=53) 40%、CAPOX レジメン (N=45) 44%であった。

安全性については、主な Grade 3/4 の血液毒性は、好中球減少症、白血球減少症、貧血、血小板減少症、非血液毒性は無力症、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、ニューロパチー、手足症候群、感染であった。治療関連死は認められなかった。

<本邦における臨床試験等>

本邦では、胃癌患者に対して他の抗悪性腫瘍剤との併用において、本薬を 3 週間ごとに投与した報告は、臨床試験が 1 報<sup>11)</sup>、症例報告が 2 報<sup>12, 13)</sup>であった。

上記の報告のうち、臨床試験の概略について、以下に示す。

1) Koizumi W, Takiuchi H, Yamada Y, et al. Phase II study of oxaliplatin plus S-1 as first-line treatment for advanced gastric cancer (G-SOX study). Ann Oncol. 2010; 21:1001-5.<sup>11)</sup>

化学療法歴のない進行・再発胃癌患者を対象に、SOX レジメンの有効性及び安全性を評価

することを目的とした多施設共同第Ⅱ相臨床試験（以下、「胃癌 SOX PⅡ試験」）が実施された。

用法・用量は、3週間を1サイクルとし、1日目に本薬 100mg/m<sup>2</sup>を2時間かけて静脈内投与後、S-1 80mg/m<sup>2</sup>/dayを1日目の夕食後から15日目の朝食後まで1日2回経口投与することとされた。本用法・用量は、先に実施された結腸・直腸癌を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（以下、「結腸・直腸癌 SOX PⅠ/Ⅱ試験」<sup>15)</sup>に基づき設定された。結腸・直腸癌 SOX PⅠ/Ⅱ試験において、本薬 130mg/m<sup>2</sup>の3週間ごと投与と S-1 80mg/m<sup>2</sup>/dayの併用投与の忍容性が確認されたものの、血小板減少症の遷延による中止により、本薬及び S-1 の投薬強度の低下が認められた。また、結腸・直腸癌 SOX PⅠ/Ⅱ試験では、PS 0 又は 1 及びヘモグロビン 9.0g/dL 以上の患者を登録可能としていた一方、胃癌 SOX PⅡ試験では当該条件に加えて、PS 2、胃原発巣からの出血傾向を有する患者及びヘモグロビン 8.0g/dL 以上の患者を登録可能としたことから、胃癌の原発巣からの出血の可能性を考慮する必要があると考えた。更に、胃癌に対しては本薬の投薬強度を増加させることよりも、胃癌に対するキードラッグである S-1 の投薬強度を維持することを重視し、胃癌 SOX PⅡ試験における本薬の投与量を 100mg/m<sup>2</sup>と設定することとされた。

2007年4月から12月までに本試験へ55例が登録された。このうち、治験薬が投与された54例が安全性の解析対象とされ、さらに、不適格と判定された3例を除いた51例が有効性の解析対象とされた。

有効性については、主要評価項目である奏効率 [95%CI] は 59% [44.2%, 72.4%]、病勢制御割合 (CR+PR+SD の割合) [95%CI] は 84% [71.4%, 93.0%] であった。

主な Grade 3 以上の副作用は、好中球減少症 (22%)、血小板減少症 (13%)、貧血 (9%)、食欲不振 (6%)、疲労 (6%)、白血球減少症 (4%)、感覚ニューロパチー (4%)、悪心 (2%)、下痢 (2%)、発熱性好中球減少症 (2%) であった。

また、上記の報告のうち、症例報告 2 報の概略について、以下に示す。

1) 近藤千紘、谷口浩也、宇良敬、他：シスプラチン治療歴を有する進行再発胃癌のオキサリプラチン併用療法 Gastric Cancer 2013; 274<sup>12)</sup>

フッ化ピリミジン系代謝拮抗剤、シスプラチン、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴を有する進行・再発胃癌患者を対象に、本薬、5-FU 及びホリナートカルシウムの併用投与（以下、「mFOLFOX6 レジメン」）（本薬は 85mg/m<sup>2</sup>、2週間ごと投与）、SOX レジメン（本薬は 100mg/m<sup>2</sup>、3週間ごと投与）又は本薬とカペシタビンの併用投与（以下、「XELOX レジメン」）（本薬は 130mg/m<sup>2</sup>、3週間ごと投与）を施行した計 40 例（それぞれ 28 例、8 例及び 4 例）を後方視的に検討した。有効性は、奏効率 11%、病勢制御割合 53%、無増悪生存期間（以下、「PFS」）中央値 3.2 カ月、生存期間中央値 5.3 カ月であった。Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 40%、貧血 20%、発熱性好中球減少症 8%、末梢神経障害 5%、高アンモニア血症 5%であった。

2) 金森淳、後藤田直人、加藤祐一郎、他：S-1/oxaliplatin (SOX) 療法により Pathological CR

が得られた stage 4 胃癌の 1 例 Gastric Cancer 2012; 313<sup>13)</sup>

StageIVの胃癌患者を対象に、初回治療として SOX レジメン（3 週間を 1 サイクルとし、本薬 100mg/m<sup>2</sup>を 1 日目に投与、S-1 80mg/m<sup>2</sup>/day を 14 日間投与）が 6 サイクル施行された。上部消化管内視鏡検査で腫瘍の著明な縮小を認め、生検で悪性所見は認められなかった。腹部 CT にて腫大リンパ節の縮小を認め、原発巣・リンパ節とも PR、治療開始後 5 カ月後に幽門側胃切除術を施行し、組織学的効果判定は Grade 3、Pathological CR であった。術後 3 年 11 カ月無再発生存中である。

なお、本邦において、胃癌患者に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用により本薬を 2 週間ごとに投与した症例報告として、本薬（1 回投与量 85mg/m<sup>2</sup>）、5-FU 及び LV との併用投与（以下、「FOLFOX レジメン」）による使用経験が報告されている<sup>12)</sup>。しかしながら、海外で実施された、FOLFOX レジメンに対するシスプラチン、5-FU 及び LV の併用投与の PFS における優越性を検証することを目的とした無作為化比較第Ⅲ相試験（AIO 試験）では、シスプラチン、5-FU 及び LV の併用投与に対する FOLFOX レジメンの優越性は示されなかった<sup>14)</sup>。

また、胃癌以外の癌腫に対して、本薬含有レジメンの安全性が検討された臨床試験を以下に示す。

1) Yamada Y, Tahara M, Miya T, et al. Phase I/II study of oxaliplatin with oral S-1 as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. Br J Cancer. 2008; 98:1034-8. [結腸・直腸癌 SOX P I / II 試験]<sup>15)</sup>

化学療法歴のない進行・再発結腸・直腸癌を対象に、SOX レジメンの推奨用量（以下、「RD」）の決定（第 I 相部分）、並びに有効性及び安全性の評価（第 II 相部分）を目的とした多施設共同第 I / II 相臨床試験が実施された。

用法・用量を表 2 に示した。3 週間を 1 サイクルとし、1 日目に本薬を 2 時間かけて静脈内投与後、S-1 80mg/m<sup>2</sup>/day を 1 日目の夕食後から 15 日目の朝食後まで 1 日 2 回経口投与することとされた。第 I 相部分では、S-1 の用量は 80mg/m<sup>2</sup>/day に固定し、本薬の用量について Level 1（100mg/m<sup>2</sup>）及び Level 2（130mg/m<sup>2</sup>）の 2 段階で検討することとされた。投与は、病勢進行又は許容できない有害事象等により中止が必要と判断されるまで継続することとされた。

表 2 用法・用量

Level	薬剤名	投与量	投与方法
Level 1	本薬	100mg/m <sup>2</sup>	Day1
	S-1	80mg/m <sup>2</sup>	Day1 夕 - Day15 朝
Level 2	本薬	130mg/m <sup>2</sup>	Day1
	S-1	80mg/m <sup>2</sup>	Day1 夕 - Day15 朝

第 I 相部分では、3 例ごとに第 1 サイクルにおける DLT の発現状況が評価され、DLT が 50% 以上の症例に認められた場合には、当該 Level を最大耐用量（以下、「MTD」）と推定し、MTD より 1 段階低い用量を RD とすることとされた。なお、Level 2 においても MTD が推定されない場合には、Level 2 を RD とすることとされた。また、第 II 相部分における主要評価項目

は RD Level における奏効率とされた。

2005年3月から2006年6月までに32例〔第Ⅰ相部分 9例 (Level 1 : 3例、Level 2 : 6例)、第Ⅱ相部分 23例〕が登録された。全例が安全性の解析対象例とされ、Level 2 (RD Level) の治療が施行された29例 (第Ⅰ相部分 6例、第Ⅱ相部分 23例) のうち、不適格と判定された1例を除いた28例が有効性の解析対象とされた。

第Ⅰ相部分のRDの検討において、Level 1 (3例) 及びLevel 2 (6例) のいずれにおいてもDLTの発現が認められなかったことから、本薬のRDはLevel 2 (130mg/m<sup>2</sup>) と決定された。

RD Level (29例) における投与サイクル数の中央値は6.5サイクル (範囲 : 2-14サイクル) であり、相対用量強度の中央値は、本薬が82.8%、S-1が74.6%であった。また、第Ⅱ相部分の主要評価項目であるRD Level における奏効率 [95%CI] は50% [30.6%, 69.4%] であった。

RD Level の治療で認められた主なGrade 3以上の副作用は、血小板減少症 (28%)、好中球減少症 (14%)、貧血 (3%)、下痢 (3%)、アレルギー反応 (3%) であった。また、血小板減少症の回復遅延により各サイクルの投与開始基準を満たさなかったため治験中止となった症例が29例中8例に認められた。

2) Doi T, Boku N, Kato K, et al. Phase I/II study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) plus bevacizumab as first-line therapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. Jpn J Clin Oncol. 2010; 40:913-20. [XELOX P I / II 試験] <sup>16)</sup>

化学療法歴のない進行・再発結腸・直腸癌を対象に、XELOX レジメンとベバシズマブ (以下、「BV」) の併用投与 (以下、「XELOX+BV レジメン」) の有効性及び安全性の評価を目的とした多施設共同第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験が実施された。

XELOX レジメンの用法・用量は、3週間を1サイクルとし、1日目に本薬 130 mg/m<sup>2</sup> を2時間かけて静脈内投与後、カペシタビン 1,000mg/m<sup>2</sup> を14日間1日2回経口投与することとされた。XELOX+BV レジメンの用法・用量は、XELOX レジメンの本薬投与前に BV 7.5mg/kg を30~90分かけて静脈内投与することとされた。投与は、病勢進行又は許容できない有害事象等により中止が必要と判断されるまで継続することとされた。

Step 1 (6例) では XELOX レジメンの初期安全性を評価すること、Step 2 (6例) では XELOX+BV レジメンの初期安全性を評価すること、Step 3 (48例) では Step 2 の6例と合わせた XELOX+BV レジメンの有効性及び安全性を評価することが目的とされた。Step 1 及び Step 2 では、第1サイクルでDLTの発現が認められた症例が6例中2例以下の場合に次のStepへ進むことが可能とされた。なお、主要評価項目は安全性及び奏効率とされた。

2006年2月から2006年11月までに64例 (Step 1 : XELOX レジメン 6例、Step 2/3 : XELOX+BV レジメン 58例) が登録された。全例が安全性の解析対象例とされ、誤って他治験の治験薬であるBVが投与された1例は有効性の解析から除外された。

主要評価項目である奏効率 [95%CI] は、XELOX レジメンが 67% [22.3%, 95.7%]、XELOX+BV レジメンが 72% [58.5%, 83.0%] であった。

安全性については、Step 1 及び Step 2 のいずれにおいても DLT の発現は認められなかった。主な Grade 3 以上の副作用は、XELOX レジメンでは、神経障害、手足症候群、血小板減少症

が各 1 例に認められた。XELOX+BV レジメンでは、神経障害 (17%)、好中球減少症 (16%)、血小板減少症 (7%)、疲労 (5%)、蛋白尿 (5%)、高血圧 (5%)、食欲不振 (3%)、下痢 (3%)、手足症候群 (2%)、口内炎 (2%)、嘔吐 (2%)、肺血栓症 (2%) であった。

3) Yamada Y, Takahari D, Matsumoto H, et al. Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1278-86.<sup>17)</sup>

化学療法歴のない進行・再発結腸・直腸癌を対象に、mFOLFOX6 とベバシズマブ (遺伝子組換え) (以下、「BV」) の併用投与 (以下、「mFOLFOX6+BV レジメン」) と SOX と BV の併用投与 (以下、「SOX+BV レジメン」) の有効性及び安全性の評価を目的とした多施設共同国内第Ⅲ相臨床試験が実施された。

mFOLFOX6+BV レジメンの用法・用量は、2 週間を 1 サイクルとし、1 日目に BV 5mg/kg を 30～90 分かけて静脈内投与、本薬 85mg/m<sup>2</sup> 並びに LV 200mg/m<sup>2</sup> を 2 時間かけて静脈内投与、5-FU 400mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与した。その後、5-FU 2,400mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。また SOX+BV レジメンの用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとし、1 日目に BV 7.5mg/kg を 30～90 分かけて静脈内投与、本薬 130mg/m<sup>2</sup> を 2 時間かけて静脈内投与後、S-1 (80～120mg) を 1 日 2 回 14 日間経口投与することとされた。投与は、病勢進行又は許容できない有害事象等により中止が必要と判断されるまで継続することとされた。

2009 年 2 月から 2011 年 3 月までに 512 例 (mFOLFOX6+BV レジメン 256 例、SOX+BV レジメン 256 例) が登録された。

主要評価項目である PFS [95%CI] は、mFOLFOX6+BV レジメンが 11.5 カ月 [10.7, 13.2]、SOX+BV レジメンが 11.7 カ月 [10.7, 12.9] であった。

安全性については、主な Grade 3 以上の有害事象は、mFOLFOX6+BV レジメンでは、好中球減少症 (34%)、感覚性ニューロパチー (14%)、白血球減少症 (8%)、血小板減少症 (1%) であり、SOX+BV レジメンでは、感覚性ニューロパチー (10%)、好中球減少症 (9%)、下痢 (9%)、血小板減少症 (4%) であった。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

1) Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD004064.<sup>18)</sup>

コクラン・システマティック・レビューでは、進行・再発胃癌に対する化学療法の有効性が無作為化比較試験 35 試験に基づき評価されており、HER-2 陰性の進行・再発胃癌に対する化学療法としては、5-FU 又はカペシタビンと本薬又はシスプラチンによる 2 剤併用レジメン、又はこれらにアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を併用した 3 剤併用レジメン、並びにドセタキセル水和物 (以下、「DTX」) 又はイリノテカン併用レジメンによる治療が適切と考えられると結論付けられている。

なお、進行・再発胃癌の治療における本薬を含む治療とシスプラチンを含む治療の比較が行われており、その結果、本薬のシスプラチンに対する非劣性が確認されたと記述されている。

2) Ku GY, Ilson DH. Chemotherapeutic options for gastroesophageal junction tumors. *Semin Radiat Oncol.* 2013; 23: 24-30.<sup>19)</sup>

REAL-2 試験<sup>9)</sup>の結果より、進行・再発及び局所進行・再発食道胃癌の治療において EOX レジメンは ECF レジメンと比較して、生存期間延長に寄与しているため、今後の臨床試験において EOX レジメンは ECF レジメンに置き換わる可能性があると記述されている。

3) Cervantes A, Roda D, Tarazona N, et al. Current questions for the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rev.* 2013; 39:60-7.<sup>20)</sup>

REAL-2 試験<sup>9)</sup>の結果より、進行・再発胃癌に対して EOX レジメンは ECF レジメンに置き換わるものであることが示されたと記述されている。

4) Norman G, Rice S, Spackman E, et al. Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction. *Health Technol Assess.* 2011; 15:33-42.<sup>21)</sup>

英国における進行・再発あるいは遠隔転移を有する胃癌に対する標準治療は、REAL-2 試験<sup>9)</sup>の結果より、フルオロウラシル系薬剤（カペシタビンあるいは 5-FU）、プラチナ系薬剤（シスプラチンあるいは本薬）、アントラサイクリン系薬剤（エピルビシン）の 3 剤併用レジメンであり、カペシタビンは 5-FU に、本薬はシスプラチンに劣らないと記述されている。また、本薬を含むレジメンはシスプラチンを含むレジメンに等しいと記述されている。

5) Montagnani F, Turrisi G, Marinozzi C, et al. Effectiveness and safety of oxaliplatin compared to cisplatin for advanced, unresectable gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2011; 14: 50-5.<sup>22)</sup>

治癒切除不能進行・再発胃癌に対する本薬とシスプラチンの有効性と安全性の比較検討を目的としたメタ・アナリシスである。REAL-2 試験<sup>9)</sup>を含む、計 3 つのランダム化比較試験を対象にメタ・アナリシスを実施している。

各試験で実施された併用療法を薬剤別に比較した結果、本薬を含む併用療法は、統計学的な有意差をもって PFS（ハザード比 0.88、 $p=0.02$ ）と OS（ハザード比 0.88、 $p=0.04$ ）を改善した。奏効率においては統計学的な有意差はなかった（Odds ratio（以下、「OR」）[95%CI] 1.18 [0.95, 1.48]、 $p=0.14$ ）。安全性に関しては、本薬を含む併用レジメンにおいては、好中球減少、貧血、脱毛及び血栓塞栓症の発現は有意に低かったが（それぞれ OR=0.52, 0.36, 0.56, 0.42、 $p<0.01$ ）、下痢及び神経毒性の発現は有意に高かった（それぞれ OR=1.96, 8.29、 $p<0.01$ ）。以上より、本薬はシスプラチンに対して統計学的に有意な生存期間の延長と高い忍容性を示していると記述されている。

6) Boku N. Perspectives for personalization in chemotherapy of advanced gastric cancer. *Discov Med.* 2010; 9:84-9.<sup>23)</sup>

REAL-2 試験<sup>9)</sup>の結果より、進行・再発胃癌の治療において、シスプラチンから本薬への置換えが可能であることが示され、また、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤と白金製剤の併用投与が進行・再発胃癌の標準療法と位置付けられていると記述されている。

7) Wagner AD, Wedding U. Advances in the pharmacological treatment of gastro-oesophageal cancer. *Drugs Aging.* 2009; 26:627-46.<sup>24)</sup>

進行・再発胃癌の治療において、投与方法の簡便さや毒性軽減の観点より、シスプラチンは本薬へ置換え可能であり、また、特に高齢者においてはシスプラチンと比較して本薬で高い忍容性を示すことが示唆されていると記述されている。

8) Catalano V, Labianca R, Beretta GD, et al. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009; 71:127-64.<sup>25)</sup>

REAL-2 試験<sup>9)</sup>の結果より、進行・再発食道胃癌に対して本薬はシスプラチンに対する非劣性が示されたと記述されている。

9) Boku N. Chemotherapy for metastatic gastric cancer in Japan. *Int J Clin Oncol.* 2008; 13:483-7.<sup>26)</sup>

遠隔転移を有する胃癌の治療において、シスプラチンは本薬へ置換え可能であり、フッ化ピリミジン系経口抗悪性腫瘍剤 (S-1 又はカペシタビン) と白金製剤 (シスプラチン又は本薬) の併用投与が進行・再発胃癌の世界的な標準療法と位置付けられていると記述されている。

10) Ohtsu A. Chemotherapy for metastatic gastric cancer: past, present, and future. *J Gastroenterol.* 2008; 43:256-64.<sup>27)</sup>

遠隔転移を有する胃癌に対する世界共通の標準療法は確立されていないが、現時点では、5-FU と白金製剤の併用投与が標準療法として最も広く用いられており、5-FU は S-1 又はカペシタビンへ、シスプラチンは本薬へ置換え可能であると記述されている。

11) Van Cutsem E, Van de Velde C, Roth A, et al. Expert opinion on management of gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-gastrointestinal cancer group. *Eur J Cancer.* 2008; 44:182-94.<sup>28)</sup>

本薬は、胃癌に対して少なくともシスプラチンと同等の有効性と高い忍容性を示し、シスプラチンから本薬への置換えが可能であると記述されている。

12) Field K, Michael M, Leong T. Locally advanced and metastatic gastric cancer: current management and new treatment developments. *Drugs.* 2008; 68:299-317.<sup>29)</sup>

第Ⅲ相臨床試験の結果より、進行・再発胃癌に対する治療において、有効性の観点から本

薬はシスプラチンに置換え可能であり、個々の患者の毒性プロファイルの違いによって適切なレジメンを使い分けることが望ましいと記述されている。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th edition. 2011<sup>30)</sup>

白金製剤は胃癌治療において重要な役割を果たすとされた上で、本薬は、5-FU 又はカペシタビン、シスプラチン、DTX、パクリタキセル、エピルビシン及びイリノテカンと共に、併用投与で用いられる主な抗悪性腫瘍剤の一つとして記載されている。

最も広く用いられている併用レジメンとしては、5-FU とシスプラチンの併用投与が挙げられており、本薬を用いた臨床試験として REAL-2 試験<sup>9)</sup>が引用され、シスプラチンは本薬へ、5-FU はカペシタビンへ置換え可能であることが記載されている。

### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) NCCN ガイドライン: 胃癌 (Version 2.2013) (米国)<sup>1)</sup>

遠隔転移を有する又は局所進行・再発胃癌に対する一次化学療法として本薬及びエピルビシンに、5-FU 又はカペシタビンとの併用投与が記載されている (Category 1)。

また、DTX、5-FU 及び本薬の併用レジメン並びに 5-FU 又はカペシタビンと本薬の併用レジメンが記載されている。

2) ESMO-ESSO-ESTRO ガイドライン (欧州)<sup>31)</sup>

白金製剤とフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の併用した 3 剤併用投与では有意なベネフィットが示されている (エビデンスグレード: I、推奨グレード A) と記載されている。

REAL-2 試験の結果において、ECF 群と比較し EOX 群にて生存期間の延長が認められること、血栓塞栓症のリスクが低減されること、中心静脈ポートが不要な簡便な投与が可能なことから、ECF レジメンを実施している施設では EOX レジメンへの変更を推奨している (エビデンスグレード: II b)。

3) NCI-PDQ® (米国)<sup>32)</sup>

進行及び再発胃癌に対する化学療法として、REAL-2 の試験結果<sup>9)</sup>を引用し、本薬と、エピルビシン及びカペシタビンとの併用投与が記載されている。

4) A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care, Cancer Care Ontario (CCO) ガイドライン (加国)<sup>33)</sup>

進行及び再発胃癌に対する全身化学療法において、EOX レジメンは、ECF レジメンの代替として合理的である。ECF レジメンと EOX レジメンの選択は患者の希望に基づくべきである



と記載されている。

5) Alberta Health Services: Clinical practice guideline GI-008 Ver 3.0 ガイドライン (加国) <sup>34)</sup>

StageIV胃癌における化学療法の選択肢として、REAL-2 試験 <sup>9)</sup>を参照し、EOX レジメンが確立されていると記載されている。

<本邦におけるガイドライン等>

1) 胃癌治療ガイドライン (日本胃癌学会) <sup>35)</sup>

本薬については、EOX レジメンが臨床試験の結果に基づき欧米で使用されていることが記載されている。

## 6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

### (1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

株式会社ヤクルト本社の説明によると、本薬の胃癌に対する開発の経緯は以下のとおりである。

本邦における本薬の進行・再発胃癌に対する開発は、当初、フッ化ピリミジン系経口抗悪性腫瘍剤である S-1 が進行・再発胃癌に対するキードラッグと位置付けられていたことから、2007年4月から、S-1 と本薬との併用投与である SOX レジメンについて国内第II相試験 (以下、「胃癌 SOX PII 試験」) を実施した <sup>11)</sup>。その後、国内第III相臨床試験 (以下、「SPIRITS 試験」) で S-1 単独療法に対する SP レジメンの優越性が証明された <sup>36)</sup>ため、2010年1月から、本邦での標準療法と位置付けられた SP レジメンに対する SOX レジメンの非劣性の検証を目的とした無作為化比較国内第III相試験 (以下、「胃癌 SOX PIII 試験」) を実施した。

なお、胃癌 SOX PIII 試験の結果は、第86回日本胃癌学会総会 (2014) <sup>37)</sup>にて報告された。

### (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

(1) の項に記載したように、企業により本邦で実施された 2 試験の成績の概略として、以下の内容が企業から示されている。

#### 1) 胃癌 SOX PII 試験 <sup>11)</sup>

化学療法歴のない進行・再発胃癌患者を対象に、SOX レジメンの有効性及び安全性を評価することを目的として2007年4月から実施された。全症例が投与開始後24週を経過した2008年5月時点で有効性及び安全性のデータをカットオフし中間集計を実施した結果、以下の成績が得られている。なお、OS については2009年7月までの追跡調査結果を示した。

用法・用量は、3週間を1サイクルとし、1日目に本薬 100mg/m<sup>2</sup> を2時間かけて静脈内投与後、S-1 80mg/m<sup>2</sup>/day を1日目の夕食後から15日目の朝食後まで1日2回経口投与することとした。

55例が登録され、主要評価項目である奏効率 [95%CI] は59% [44.2%, 72.4%]、病勢制御

割合 (CR+PR+SD の割合) [95%CI] は 84% [71.4%, 93.0%] であった。副次評価項目である OS の中央値 [95%CI] は 16.5 カ月 [13.2 カ月, 22.3 カ月]、PFS の中央値 [95%CI] は 6.5 カ月 [4.8 カ月, 11.2 カ月]、TTF の中央値 [95%CI] は 4.8 カ月 [4.0 カ月, 5.6 カ月] であった。

主な Grade 3 以上の副作用は、好中球減少症 (22%)、血小板減少症 (13%)、貧血 (9%)、食欲不振 (6%)、疲労 (6%)、白血球減少症 (4%)、感覚ニューロパチー (4%)、悪心 (2%)、下痢 (2%)、発熱性好中球減少症 (2%) であった。

## 2) 胃癌 SOX PIII 試験<sup>37)</sup>

化学療法歴のない進行・再発胃癌患者 (目標症例数: 680 例 (試験計画立案時には 600 例と設定されていたものの、試験実施中に得られた情報から PFS の必要イベント数 (456) の確保が困難であることが見込まれ変更された) を対象に、SP レジメンに対する SOX レジメンの非劣性の検証を目的として 2010 年 1 月から実施された。

本試験の SOX レジメンの用法・用量は、胃癌 SOX PII 試験と同様に、3 週間を 1 サイクルとし 1 日目に本薬 100mg/m<sup>2</sup> を 2 時間かけて静脈内投与後、S-1 80mg/m<sup>2</sup>/day を 1 日目の夕食後から 15 日目の朝食後まで 1 日 2 回経口投与することとされた。SP レジメンの用法・用量は、SPIRITS 試験と同様に 5 週間を 1 サイクルとし 8 日目にシスプラチン 60mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与し、S-1 80mg/m<sup>2</sup>/day を 1 日目の朝食後から 21 日目の夕食後まで 1 日 2 回経口投与することとされ、病勢進行又は許容できない有害事象等により中止が必要と判断されるまで投与を継続することとされた。

主要評価項目は、SP レジメンを対照群とし PFS における SOX レジメンの非劣性を検証すること、及び OS における相対的な効果の大きさを検討することとした。副次的評価項目として、奏効率、TTF、有害事象、入院期間、投薬強度が設定された。

2010 年 1 月から 2011 年 10 月までに 685 例が登録され、SP 群と SOX 群とに無作為に割り付けられた。割付調整因子は [PS (0/1/2)]、[治療切除不能/再発 (術後補助化学療法あり)/再発 (術後補助化学療法なし)] 及び [施設] とされた。PFS の必要イベント数 456 イベントに達した時の PFS 及び奏効率の結果、並びに OS の必要イベント数 508 イベントに達した時の OS、安全性の結果について以下に記述する。

PFS イベント数が 456 に達した時点の有効性解析集団は 642 例 (SP 群: 324 例、SOX 群: 318 例) であった。有効性について、PFS の中央値 [95%CI] は、SP 群 5.4 カ月 [4.2 カ月, 5.7 カ月]、SOX 群 5.5 カ月 [4.4 カ月, 5.7 カ月]、SOX 群の SP 群に対するハザード比 [95%CI] は 1.004 [0.840, 1.199] であり、ハザード比の 95%CI の上限値は事前に規定した非劣性マージン 1.30 を下回った。当該非劣性マージンは、SPIRITS 試験<sup>36)</sup>における SP 群の PFS の中央値 6.0 カ月と S-1 単独投与群の PFS の中央値 4.0 カ月の中間点である 5.0 カ月、及び胃癌患者を対象とした国内第 II 相試験 (胃癌 SOX PII 試験)<sup>11)</sup>の SOX レジメンの PFS の中央値 6.5 カ月の比として算出された。

当該試験成績に基づいた独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」と) の対面助言において、機構より、設定した非劣性マージンの算出過程が「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」(平成 13 年 2 月 27 日付け医薬審発第 136 号、以下「ICH-E10

ガイドライン)<sup>38)</sup>の考え方にそぐわないことを踏まえると、SOX レジメンが S-1 単独投与よりも有効であることを担保できない可能性がある旨の助言を得た。

ICH-E10 ガイドラインによると非劣性マージンは「対照治療に対して被験治療が劣っている程度」を意味し、これを実対照薬の成績を基準として実対照薬の有する効果の大きさとの関係に基づいて決定すべきものであるとの原則<sup>38)</sup>を考慮すると、対照群である SP 群の PFS の中央値 6.0 カ月、対照群が過去に優越性を示した試験における対照である S-1 単独投与群の PFS の中央値 4.0 カ月、及びこれらの中間点の 5.0 カ月の情報のみを用いて算出することが適切であった（例えば、実対照薬である SP 群の PFS の中央値 6.0 カ月を基準とした中間点の 5.0 カ月との比として 1.20 とするなど）。すなわち、被験治療である SOX 群に期待される PFS の成績（6.5 ヶ月）を基準とした本試験の非劣性マージンの設定は ICH-E10 ガイドラインの考え方に整合せず SOX レジメンが S-1 単独投与より効果が下回る結果を許容する可能性があることから、厳密な意味で非劣性が検証されたとは判断できない状況である。

なお、TTF の中央値 [95%CI] は SP 群 4.2 カ月 [4.0 カ月, 5.3 カ月]、SOX 群 4.6 カ月 [4.2 カ月, 5.5 カ月] であった。SP 群の相対投薬強度の中央値は、シスプラチンで 80.7%、S-1 で 79.8%であり、SOX 群の相対投薬強度の中央値は、本薬で 79.0%、S-1 で 78.9%であった。奏効率は SP 群 52.2%、SOX 群 55.7%であった (p=0.3738)。

OS イベント数が 508 に達した時点の有効性解析集団は 641 例 (SP 群 : 324 例、SOX 群 : 317 例) であった。OS の中央値 [95%CI] は SP 群 13.1 カ月 [12.1 カ月, 15.1 カ月]、SOX 群 14.1 カ月 [13.0 カ月, 15.8 カ月]、SOX 群の SP 群に対するハザード比 [95%CI] は 0.969 [0.812, 1.157] であり、ハザード比の 95%CI の上限値は事前に規定した非劣性マージン 1.15 を上回ったことから、非劣性は検証されなかった。なお、本試験では PFS で統計学的に有意な結論が得られた場合にのみ OS の検証的解析を行うと解釈されるべきものであり、PFS で統計学的に有意な結論が得られている場合には OS の解析は 95%CI に基づき行われることとなる。しかし PFS で統計学的に有意な結論が導かれなかった場合には、第一種の過誤は名義水準である 5%を越えてしまうため、OS に関して 95%CI の値に基づく評価を行うことはできない。本試験では上述のように PFS の非劣性が厳密には統計学的に証明されたとは判断できない状況であるため、OS に関する 95%CI による評価は第一種の過誤が 5%を越えていることに注意する必要がある。

安全性に関する本試験の解析は、OS イベントが 508 に達した時点のカットオフデータに基づき行った。この時の安全性解析集団は 663 例 (SP 群 : 330 例、SOX 群 : 333 例) であった。Grade 3 以上の有害事象の発現率は SP 群で 81.2%、SOX 群で 72.2%であり、主な Grade 3 以上の副作用は、白血球数減少 (SP 群 : 19.4%、SOX 群 : 4.4%)、好中球数減少 (SP 群 : 41.8%、SOX 群 : 19.8%)、ヘモグロビン減少 (SP 群 : 32.5%、SOX 群 : 15.1%)、血中ナトリウム減少 (SP 群 : 15.8%、SOX 群 : 7.4%)、発熱性好中球減少症 (SP 群 : 6.9%、SOX 群 : 0.9%) 及び末梢性感覚ニューロパチー (SP 群 : 0%、SOX 群 : 4.7%) であった。重篤な有害事象の発現率は SP 群 38.8%、SOX 群 30.8%であった。治療関連死の発現率は SP 群 2.4%、SOX 群 1.2%であった。入院期間中央値は SP 群 6.00 日、SOX 群 0.83 日であり、SOX 群で有意に短かった (p<0.0001)。

## 7. 公知申請の妥当性について

### (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

海外で実施された REAL-2 試験成績<sup>9)</sup>より、治癒切除不能進行・再発胃癌において、シスプラチンを含む併用投与レジメンに対する本薬を含む併用投与レジメンの非劣性が示され（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成績等について」の項参照）、複数の peer-reviewed journal の総説にシスプラチンから本薬への置換えが可能である旨が記載されている<sup>18-29)</sup>。さらに、本薬は、進行・再発食道胃癌に対して豪州で承認されており、その他 5 カ国（米国、英国、独国、仏国及び加国）においても、REAL-2 試験成績をもとにガイドラインに記載され、実臨床においてシスプラチンの代替として使用されている。

本邦では 2000 年から、治癒切除不能進行・再発胃癌を対象に、持続静脈内投与による 5-FU 単独投与を対照群として、全生存期間について、経口フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤である S-1 単独投与群の非劣性を、イリノテカン塩酸塩水和物とシスプラチンとの併用投与群の優越性を検証することを目的とした国内第Ⅲ相試験（以下、「JCOG9912 試験」）が実施され、5-FU 群に対する S-1 単独投与群の非劣性が示された<sup>39)</sup>。

また、2002 年から治癒切除不能進行・再発胃癌を対象に、S-1 単独投与群に対する SP 群の全生存期間について優越性を検証することを目的とした国内第Ⅲ相試験（以下、「SPIRITS 試験」）が実施され、S-1 単独投与群に対する SP 群の優越性が示された<sup>36)</sup>。

その他にも、S-1 単独投与群を対照群とした比較試験が実施されている（（S-1 vs S-1/イリノテカン塩酸塩水和物（GC0301/TOP002 試験, *Gastric Cancer*. 2011; 14: 72-80.<sup>40)</sup>）、S-1 vs S-1/ドセタキセル水和物（START 試験, *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014; 140: 319-28.<sup>41)</sup>））。

したがって、本邦における治癒切除不能進行・再発例に対する一次化学療法は、SPIRITS 試験に基づき SP レジメンが広く用いられており、海外の REAL-2 試験で用いられたエピルビシンはほとんど用いられていない。このように、国内外において治癒切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法レジメンは異なるものの、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤と白金系抗悪性腫瘍剤が主要な薬剤であり、本邦においても海外と比較して遜色ない治療成績が得られている（生存期間中央値：ECF 群（エピルビシン/シスプラチン/5-FU、REAL-2 試験）9.9 カ月<sup>9)</sup>、SP 群（S-1/シスプラチン、SPIRITS 試験）13.0 カ月<sup>36)</sup>）。

本薬に関して、本邦でも、治癒切除不能進行・再発胃癌に対する SOX レジメンによる胃癌 SOX PⅢ試験<sup>37)</sup>が実施されており、XELOX レジメンによる使用経験が報告されている<sup>12)</sup>。なお、本邦において実施された胃癌 SOX PⅢ試験成績について、PFS の非劣性マージンの設定において、SOX レジメンが S-1 単独投与より効果が下回る結果を許容する可能性があり、OS についても予め設定された非劣性マージンを上回り、SOX レジメンの SP レジメンに対する非劣性は検証されなかった<sup>37)</sup>。しかしながら、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）では、胃癌 SOX PⅢ試験の登録症例数、イベント数、PFS 及び OS の中央値、ハザード比等を踏まえると、REAL-2 試験<sup>9)</sup>で 5-FU 又はカペシタビンとエピル

ビシンとの併用下でシスプラチンと本薬の非劣性が示されていることから、SOX レジメンと SP レジメンの有効性が同程度であることを示唆する結果であると考えた。

以上より、検討会議では、治癒切除不能な進行・再発胃癌患者に対する本薬の有効性は、他の抗悪性腫瘍薬との併用下において医学薬学上公知と判断可能と考える。

## (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

治癒切除不能進行・再発胃癌における本薬含有レジメンの安全性を検討した海外臨床試験成績の概略を以下に示した（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成績等について」の項参照）。

REAL-2 試験<sup>9)</sup>の結果、主な Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症、嗜眠、悪心/嘔吐、下痢、貧血、発熱性好中球減少症、手足症候群、血小板減少症、末梢性ニューロパチー、口内炎であった。シスプラチン群（ECF 群+ECX 群）と比較して本薬群（EOF 群+EOX 群）で、Grade 3 以上の下痢、末梢性ニューロパチーの発現頻度が高かったが、Grade 3 以上の好中球減少症、Grade 2 の脱毛及び全 Grade の血栓塞栓症、クレアチニン増加の発現頻度が低かった。

Kim GM の報告<sup>10)</sup>では、主な Grade 3/4 の血液毒性は、好中球減少症、白血球減少症、貧血、血小板減少症、非血液毒性は無力症、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、ニューロパチー、手足症候群、感染であった。治療関連死は認められなかった。

以上のように、海外の臨床試験成績より、シスプラチンを含むレジメンと本薬を含むレジメンの安全性プロファイルは異なるものの、概して本薬を含む治療の良好な忍容性が確認されている。また、海外臨床試験では本薬を含むレジメンにおいて、主として好中球減少症、血小板減少症、悪心、嘔吐、下痢等が認められているものの、これらの事象については、本薬の本邦における添付文書にて既に注意喚起されているものであった。

本邦で実施した臨床試験の結果、いずれも本薬含有レジメンの忍容性が確認されている。また、認められた主な有害事象は好中球減少症、血小板減少症、悪心、嘔吐、下痢等であり、国内外での大きな差は認められなかった。

また、要望内容に係る用法・用量である本薬 130mg/m<sup>2</sup> の 3 週間ごと投与は、既に本邦においても「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」の効能・効果で承認されていることを踏まえると、日本人での安全性に関する多くのエビデンスが蓄積されていると考える。

更に、胃癌 SOX P II 試験<sup>11)</sup>及び胃癌 SOX P III 試験<sup>37)</sup>における S-1 と本薬の併用時の本薬の用法・用量について、本邦で実施した結腸・直腸癌 SOX P I / II 試験<sup>15)</sup>において、本薬 130mg/m<sup>2</sup> の 3 週間ごと投与と S-1 80mg/m<sup>2</sup>/day の併用投与の忍容性が確認されているものの、血小板減少症の遷延による中止により、本薬及び S-1 の投薬強度の低下が認められたこと、胃癌 SOX P II 試験では胃原発巣からの出血傾向を有する患者を登録可能としたことから、胃癌の原発巣からの出血の可能性を考慮する必要があると考えられたこと等に加え、本薬よりも本邦にお

ける胃癌に対するキードラッグである S-1 の投薬強度を維持することを重視し、本薬 100mg/m<sup>2</sup> の 3 週間ごと投与と設定されている。胃癌 SOX PIII 試験の SOX 群における Grade 3 以上の有害事象は 72.2% で認められ、主な事象は、好中球数減少、ヘモグロビン減少、血中ナトリウム減少、発熱性好中球減少症及び末梢性感覚ニューロパチーであった。重篤な有害事象は SP 群 38.8%、SOX 群 30.8%、治療関連死は SP 群 2.4%、SOX 群 1.2% であり<sup>37)</sup>、SOX 群で高い傾向は認められなかった。

なお、癌腫は異なるものの、結腸・直腸癌を対象とした臨床試験において、結腸・直腸癌 SOX P I/II 試験 (SOX レジメン) で認められた Grade 3 以上の血小板減少症の発現率は 27% であったのに対して、SOFT 試験 (SOX+BV レジメン) では血小板減少に対する減量基準を変更したところ (下表参照)、4% に低減可能であった旨が報告されている<sup>17)</sup>。

結腸・直腸癌 SOX P I/II 試験及び SOFT 試験の減量基準 (S-1、本薬ともに 1 段階減量)

	結腸・直腸癌 SOX P I/II 試験 <sup>15)</sup> (SOX レジメン)	SOFT 試験 <sup>17)</sup> (SOX+BV レジメン)
血小板数	前サイクル：50,000/mm <sup>3</sup> 未満 ( $\geq$ Grade 3)	前サイクル：50,000/mm <sup>3</sup> 未満 ( $\geq$ Grade 3)  ※以下の場合、本薬のみ減量 前サイクル：50,000/mm <sup>3</sup> 以上 75,000/mm <sup>3</sup> 未満 (Grade 2) 投与予定日：75,000/mm <sup>3</sup> 以上 100,000/mm <sup>3</sup> 未満 (Grade 1)。

以上より、検討会議は、本薬の安全性については、シスプラチンを含む治療と本薬を含む治療の安全性プロファイルは異なるものの、概して本薬を含む治療の忍容性は良好であると考える。したがって、以上の国内外の臨床試験成績等の内容を熟知し、がん化学療法に精通した医師により、適切に副作用が管理されるのであれば、日本人の治癒切除不能進行・再発胃癌に対する本薬と他の抗悪性腫瘍薬との併用投与は管理可能と考える。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

海外で実施された REAL-2 試験<sup>9)</sup>より、治癒切除不能進行・再発胃癌において、シスプラチンを含む併用投与レジメンに対する本薬を含む併用投与レジメンの非劣性が示され、複数の peer-reviewed journal の総説にシスプラチンから本薬への置換えが可能である旨が記載されていること<sup>17-28)</sup>、豪州では進行・再発食道胃癌に対して承認され、その他 5 カ国 (米国、英国、独国、仏国及び加国) においても、教科書やガイドラインに反映され、実臨床においてシスプラチンの代替として使用されている<sup>1,8,30-35)</sup>こと、本邦で胃癌 SOX PIII 試験<sup>37)</sup>が実施され、XELOX レジメンによる使用経験が報告されていること<sup>12)</sup>等を踏まえると、治癒切除不能な進行・再発胃癌患者に対する本薬の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える (「7. (1)

要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照)。

安全性については、海外臨床試験において認められた主な有害事象は、いずれも国内添付文書で注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して、安全性プロファイルに大きな差はないと考える。また、本邦において本薬 130mg/m<sup>2</sup>、3 週間ごと投与は、「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」の効能・効果で既に承認されていることを踏まえると、本薬の日本人における一定の安全性情報が蓄積されており、海外臨床試験成績等の内容を熟知し、がん化学療法に精通した医師により、適切に副作用が管理されるのであれば、日本人の治癒切除不能進行・再発胃癌に対する本薬と他の抗悪性腫瘍薬との併用投与は管理可能と考える（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、治癒切除不能進行・再発胃癌に対する他の抗悪性腫瘍剤と本薬との併用投与に関する臨床的有用性は医学薬学上公知と判断可能と検討会議は考える。ただし、国内で実施された胃癌 SOX PIII 試験成績については、適切に情報提供する必要があると考える。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

効能・効果については、以下の設定をすることが適切と考える。その妥当性について以下に記載する。

【効能・効果】(下線部追加)(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)  
治癒切除不能な進行・再発の胃癌

【効能・効果に関連する使用上の注意】

5. 治癒切除不能な進行・再発胃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。

【効能・効果の記載の妥当性について】

海外で実施された REAL-2 試験<sup>9)</sup>の成績から、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対して本薬の臨床的有用性が示されていることから、「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」の効能・効果を設定することは適切と、検討会議は考える。

ただし、本薬の胃癌に対する術後補助化学療法の有用性は確立されていないことから、<効能・効果に関連する使用上の注意>の項に、「胃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。」旨を記載することが適切と判断した。

### (2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の設定をすることが適切と考える。その妥当性について以下に記載する。

【用法・用量】（下線部追加）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

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、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。

A 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして  $85\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 13 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

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

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。

【用法・用量の設定の妥当性について】

海外で実施された REAL-2 試験<sup>9)</sup>成績から、本薬  $130\text{mg}/\text{m}^2$ 、3 週間ごと投与において、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者におけるシスプラチン群に対する本薬群の非劣性が示されており、当該試験成績を基に、豪州では本薬は進行・再発食道胃癌に対して承認されている。その他 5 カ国（米国、英国、独国、仏国及び加国）においても、本薬  $130\text{mg}/\text{m}^2$ 、3 週間ごと投与を含む複数のレジメンがガイドラインに記載され、実臨床においてシスプラチンの代替として使用されている。本邦においては、本薬  $130\text{mg}/\text{m}^2$ 、3 週間ごと投与の安全性は、「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」において既に確認されており、胃癌患者に対しても本薬  $130\text{mg}/\text{m}^2$ 、3 週間ごと投与とカペシタビンとの併用による使用経験が報告されている<sup>12)</sup>。以上より、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用における本薬の用法・用量として、 $130\text{mg}/\text{m}^2$ 、3 週間ごと投与と設定することが適切と判断した。

一方、上述のとおり、胃癌に対して本薬  $130\text{mg}/\text{m}^2$ 、3 週間ごと投与と設定することは適切と考えるものの、胃癌 SOX P II 試験<sup>11)</sup>及び胃癌 SOX P III 試験<sup>37)</sup>における S-1 と本薬の併用時の本薬の用法・用量について、本薬  $130\text{mg}/\text{m}^2$ では、血小板減少症の遷延による中止により本薬及び S-1 の投薬強度の低下が認められたこと、胃癌 SOX P II 試験では胃原発巣からの出血傾向を有する患者を登録可能としたことから、胃癌の原発巣からの出血の可能性を考慮する必要が考えられたこと等から、本薬よりも本邦における胃癌に対するキードラッグである S-1 の投薬強度を維持することを重視し、本薬の投与量として  $100\text{mg}/\text{m}^2$ 、3 週間ごと投与が選択された。このように、実際の医療現場において、本薬は、胃癌に対して他の抗悪性腫瘍剤との併用により多様なレジメンでの使用が想定されるとともに、投与量についても多様な考え方が想定されることから、本薬の製造販売業者は、各レジメン等に応じた適切な用量選択が行われるよう、要望者である日本胃癌学会とも協力し、胃癌 SOX P II 試験、胃



癌 SOX PIII 試験における用量設定根拠を含め、必要な情報について十分に情報提供すべきと判断した。

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

海外臨床試験成績、本邦における臨床使用実態、並びに国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対して本薬の有効性は期待され、安全性について、当該用法・用量は他癌腫ではあるが本邦における既承認の用法・用量の範囲内であること等から、日本人における一定の安全性情報が蓄積されている。したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

## 10. 備考

なし

## 11. 参考文献一覧

- 1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Clinical practice guidelines in oncology. Gastric Cancer Version 2. 2013.
- 2) NCCN Drugs & Biologics Compendium™ -Oxaliplatin. [cited 2011 Jan 13]
- 3) 米国添付文書
- 4) 英国添付文書
- 5) 独国添付文書

- 6) 仏国添付文書
- 7) 加国添付文書
- 8) 豪州添付文書
- 9) Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008; 358: 36-46.
- 10) Kim GM, Jeung HC, Rha SY, et al. A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine-oxaliplatin in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2012; 48: 518-26.
- 11) Koizumi W, Takiuchi H, Yamada Y, et al. Phase II study of oxaliplatin plus S-1 as first-line treatment for advanced gastric cancer (G-SOX study). *Ann Oncol.* 2010; 21:1001-5.
- 12) 近藤千紘、谷口浩也、宇良敬、他：シスプラチン治療歴を有する進行再発胃癌のオキサリプラチン併用療法 *Gastric Cancer.* 2013: 274
- 13) 金森淳、後藤田直人、加藤祐一郎、他：S-1/oxaliplatin (SOX) 療法により Pathological CR が得られた stage 4 胃癌の 1 例 *Gastric Cancer.* 2012: 313
- 14) Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 1435-42.
- 15) Yamada Y, Tahara M, Miya T, et al. Phase I/II study of oxaliplatin with oral S-1 as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2008; 98: 1034-8.
- 16) Doi T, Boku N, Kato K, et al. Phase I/II study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) plus bevacizumab as first-line therapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2010; 40:913-20.
- 17) Yamada Y, Takahari D, Matsumoto H, et al. Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1278-86.
- 18) Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; Issue 3. Art. No.: CD004064.
- 19) Ku GY, Ilson DH. Chemotherapeutic options for gastroesophageal junction tumors. *Semin Radiat Oncol.* 2013; 23: 24-30.
- 20) Cervantes A, Roda D, Tarazona N, et al. Current questions for the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rev.* 2013; 39: 60-7
- 21) Norman G, Rice S, Spackman E, et al. Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction. *Health Technol Assess.* 2011; 15: 33-42.
- 22) Montagnani F, Turrisi G, Marinozzi C, et al. Effectiveness and safety of oxaliplatin compared to cisplatin for advanced, unresectable gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2011; 14: 50-5.
- 23) Boku N. Perspectives for personalization in chemotherapy of advanced gastric cancer. *Discov Med.* 2010; 9: 84-9.

- 24) Wagner AD, Wedding U. Advances in the pharmacological treatment of gastro-oesophageal cancer. *Drugs Aging*. 2009; 26: 627-46.
- 25) Catalano V, Labianca R, Beretta GD, et al. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009; 71: 127-64.
- 26) Boku N. Chemotherapy for metastatic gastric cancer in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2008; 13: 483-7.
- 27) Ohtsu A. Chemotherapy for metastatic gastric cancer: past, present, and future. *J Gastroenterol*. 2008; 43: 256-64.
- 28) Van Cutsem E, Van de Velde C, Roth A, et al. Expert opinion on management of gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-gastrointestinal cancer group. *Eur J Cancer*. 2008; 44: 182-94.
- 29) Field K, Michael M, Leong T. Locally advanced and metastatic gastric cancer: current management and new treatment developments. *Drugs*. 2008; 68: 299-317.
- 30) Devita, Hellman and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology* 9th edition. 2011.
- 31) Waddell T, Verheij M, Allum W, et al. Gastric Cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2013; 24: vi57-63.
- 32) National Cancer Institute at the National Institutes of Health -Gastric Cancer Treatment (PDQ®). [cited 2013 Nov 21]
- 33) A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care, Cancer Care Ontario (CCO). Evidence-Based Series 2-26-IN REVIEW. Report Date: Dec 16, 2010.
- 34) Alberta Health Services. Clinical practice guideline GI-008 Ver 3.0. Effective Date: Oct 2013.
- 35) 胃癌治療ガイドライン 医師用, 日本胃癌学会/編 第3版 (2010年10月改訂)
- 36) Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*. 2008; 9:215-21.
- 37) 第86回日本胃癌学会総会発表 2014年
- 38) 「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」(平成13年2月27日付け医薬審発第136号。)
- 39) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2009, 10: 1063-9.
- 40) Narahara H, Iishi H, Imamura H, et al: Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/TOP-002). *Gastric Cancer*. 2011, 14:72-80.
- 41) Koizumi W, Kim YH, Fujii M, et al. Addition of docetaxel to S-1 without platinum prolongs survival of patients with advanced gastric cancer: a randomized study (START). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014, 140: 319-28.