

薬事・食品衛生審議会  
医薬品第二部会  
議事次第

1. 開会

2. 審議事項

議題1 医薬品ミリプラ動注用70mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

議題2 医薬品バンコマイシン眼軟膏1%の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

議題3 医薬品ノボセブンH静注用5mgの毒薬又は劇薬の指定の要否について

3. 報告事項

議題1 医薬品ミリプラ用懸濁用液4mLの製造販売承認について

議題2 医薬品エルプラット点滴静注液50mg及び同点滴静注液100mgの製造販売承認、並びに医薬品エルプラット注射用50mg及び同注射用100mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題3 医薬品プリジスタナイーブ錠400mgの製造販売承認について

議題4 医療用医薬品の承認条件の解除について

4 その他

5 閉会

平成 21 年 7 月 31 日医薬品第二部会審議品目・報告品目

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

(新聞発表用)

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

処方せん医薬品<sup>注)</sup>**ミリプラ<sup>®</sup>用懸濁用液4mL****MIRIPLA<sup>®</sup> suspension vehicle**

ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル

承認番号	
薬価取裁	年月
販売開始	年月
国際誕生	年月

貯法：遮光・室温保存  
使用期限：外箱等に記載

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

**【警告】**

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び肝細胞癌に対する局所療法(経皮的エタノール注入療法、ラジオ波熱凝固療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法・肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等)に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例にのみ使用すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから実施すること。

**禁忌(次の患者には投与しないこと)**

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

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

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

**■組成・性状**

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

**■効能・効果****ミリプラ動注用70mgの懸濁用****■用法・用量**

ミリプラチン70mgに対し、本懸濁用液3.5mLを加えて使用する。

**【用法・用量に関連する使用上の注意】**

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

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

**■使用上の注意****1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

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

**2. 重要な基本的注意**

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

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

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

### 3. 副作用

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

#### (1)重大な副作用

##### 1)肝機能障害(5~10%)

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

##### 2)感染症(1%未満)

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

##### 3)骨髄抑制(1%未満)

ミリプラチンを懸濁した液の投与により、好中球減少(1%未満)等の骨髄抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

#### (2)その他の副作用

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

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

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

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

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

#### 4. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能(骨髄機能、肝機能、腎機能等)が低下しているため、投与量及び投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

#### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

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

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

#### 6. 小児等への投与

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

## 7. 適用上の注意

### (1)調製時

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

### (2)使用時

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

## 8. その他の注意

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

## ■薬物動態

### 1. 血漿中濃度

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

### 2. 肝臓中濃度

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

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

## 3. 相互作用

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

## ■臨床成績

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

対象疾患名	TE V <sup>注)</sup> の割合
肝細胞癌	26.5% (22/83)

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

## ■薬効薬理

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

## ■有効成分に関する理化学的知見

一般名：ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル

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

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

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

粘度：27~54 mm<sup>2</sup>/s (20℃)

比重：d<sub>20</sub><sup>20</sup> 1.270~1.292

## ■取扱い上の注意

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

## ■包装

ミリプラ用懸濁用液4mL : 1アンプル

## ■主要文献

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

## ■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大日本住友製薬株式会社

〒553-0001 大阪市福島区海老江1-5-51

くすり情報センター  
☎0120-03-4389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

供給元：ゲルベ

様式 7

(報道発表用)

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

貯法	室温保存
使用期限	容器および外装に記載

抗悪性腫瘍剤

※**毒薬・処方せん医薬品\***

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

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

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

\*注意—医師等の処方せんにより使用すること

〔警告〕

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

〔禁忌 (次の患者には投与しないこと)〕

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

〔組成・性状〕

1. 組成

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

2. 性状

本剤は、白色の塊又は粉末で、用時溶解して用いる凍結乾燥製剤である。

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

※※〔効能・効果〕

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌  
 結腸癌における術後補助化学療法

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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

※※〔用法・用量〕

1. レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用において、通常成人にはオキサリプラチン85mg/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。なお、患者の状態により適宜減量する。
2. 50mg: 本剤1バイアルに5%ブドウ糖注射液10~25mLを注入して十分に溶解する。溶解液を5%ブドウ糖注射液に注入し、250~500mLとして、静脈内に点滴投与する。  
 100mg: 本剤1バイアルに5%ブドウ糖注射液20~50mLを注入して十分に溶解する。溶解液を5%ブドウ糖注射液に注入し、250~500mLとして、静脈内に点滴投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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

第1日目	別々のバッグから5%ブドウ糖注射液250~500mLに溶解した本剤85mg/m <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>2) 1)</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分間で静脈内急速投与し、引き続き5%ブドウ糖注射液500mL(推奨)に溶解したフルオロウラシル600mg/m <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>2) 1)</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分間で静脈内急速投与、引き続き5%ブドウ糖注射液500mL(推奨)に溶解したフルオロウラシル600mg/m <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、次表の減量基準、投与可能条件の記載がある。

減量基準（前回の投与後に発現した有害事象により判断する）

種類	最悪時の程度	次回投与量
好中球数	500/mm <sup>3</sup> 未満	本剤を65mg/m <sup>2</sup> <sup>注4)</sup> 又は75mg/m <sup>2</sup> <sup>注5)</sup> に減量
血小板数	50,000/mm <sup>3</sup> 未満	フルオロウラシルを20%減量(300mg/m <sup>2</sup> の静脈内急速投与及び500mg/m <sup>2</sup> の22時間持続静注)
消化器系の有害事象(予防的治療の施行にもかかわらず発現)	Grade 3 <sup>注3)</sup> 以上	

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

種類	程度
好中球数	1,500/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	75,000/mm <sup>3</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) 「治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合はNCI-CTC version 2.0(1998年)。「結腸癌における術後補助化学療法」の場合はNCI-CTC version 1(1982年)。

注4) 「治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合。

注5) 「結腸癌における術後補助化学療法」の場合。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

#### 2. 重要な基本的注意

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

(5) 気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等の重篤な過敏症状があらわれることがあり、重篤な過敏症状は本剤を複数回投与した後に発現する場合や、本剤の投与から数時間後に発現する場合がありますので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに中止し適切な処置を行うこと<sup>8)9)</sup>。

- 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- 悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状がほとんど全例に起こるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

#### 3. 相互作用

##### 併用注意(併用に注意すること)

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

#### 4. 副作用

##### 副作用発生状況の概要<sup>8)</sup>

##### 【外国臨床試験(FOLFOX 4法)】

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

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

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

注1) 米国添付文書より引用した(有害事象について記載)。

注2) 文献より引用した(副作用について記載)。

—: 文献に記載なし

※※【外国臨床試験(FOLFOX 4法術後補助化学療法)】

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

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

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

注1)米国添付文書より引用した(有害事象について記載)。

【承認時までの国内単独投与臨床試験】

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

【承認時までの国内併用投与臨床試験】

併用第I/II相臨床試験(本剤85mg/m<sup>2</sup>を第1、15日に、フルオロウラシル400mg/m<sup>2</sup>~500mg/m<sup>2</sup>(急速静脈内投与方法)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)において、本治療との因果関係を否定できない死亡例は全投与症例18例中に認められていない。本剤とレボホリナート及びフルオロウラシル(急速静脈内投与方法)との併用療法による安全性評価症例18例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

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

注1)5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗剤の前処置あり

※(1) 重大な副作用

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

① 末梢神経症状

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

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

② ショック、アナフィラキシー様症状

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

※③ 間質性肺炎、肺線維症

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

④ 骨髄機能抑制

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

⑤ 溶血性尿毒症症候群

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

⑥ 視野欠損、視野障害、視神経炎、視力低下

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

⑦ 血栓塞栓症

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

⑧ 心室性不整脈、心筋梗塞

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

⑨ 肝静脈閉塞症

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

⑩ 急性腎不全

間質性腎炎(頻度不明)、尿細管壊死(頻度不明)等により、急性腎不全(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、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。

注1)化学療法既治療例を対象とした米国の第Ⅲ相臨床試験においては9%であった。

(2) その他の副作用

① 単独投与時

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。

種類	副作用発現頻度 <sup>注1)</sup>		
	10%以上	5~10%未満	5%未満
精神神経系	頭痛	味覚異常	めまい、頭重感、不随意性筋収縮、足指のしびれ感、不眠
消化器	食欲不振(89.4%)、悪心 <sup>注2)</sup> (78.8%)、嘔吐 <sup>注2)</sup> (59.1%)、下痢(39.4%)、便秘	腹痛	腹部膨満感、下腹部痛、腸閉塞、腸内ガス、腹水、心窩部不快感、胃部不快感、胃重圧感、胃痛、胃炎、しゃっくり、口内炎、歯の異常
腎臓	尿沈渣異常、蛋白尿	クレアチニン上昇、BUN上昇、尿ウロビリノーゲン異常、尿糖	側腹部痛、尿量減少
肝臓	AST(GOT)上昇(42.4%)、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇		
血液			白血球増加、血小板増加、血小板減少性紫斑病
循環器			血圧低下、血圧上昇、上室性不整脈
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、息切れ
電解質	血清ナトリウム、カリウムの異常	血清クロール、カルシウムの異常	
眼			流涙、涙道閉塞、眼の異常感、眼の痒痒感、眼周囲痛
皮膚			脱毛、皮下出血、顔面痒痒症、顔面潮紅、顔面のほてり
過敏症		発疹	
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	疲労(43.9%)、発熱、アルブミン減少、CRP上昇、総蛋白減少		胸部異常感、胸部不快感、胸部圧迫感、胸痛、下肢異常感、下肢浮腫、悪寒、戦慄、感冒、尿路感染、腰痛、下腿痛、体重減少、鼻汁

注1)承認時までの国内単独投与臨床試験(66例)の結果により記載した。発現率が30%以上の症状には発現率を記載した。

注2)処置として制吐剤等の投与を行う。

※② 併用投与時

本剤と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療法(FOLFOX4法等)の場合、あるいは本剤と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療法の場合において、次表の有害事象、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。

種類	有害事象、副作用の発現頻度 <sup>注1)</sup>		
	10%以上	5~10%未満	5%未満
精神神経系			頭痛、味覚異常、不眠、不安、うつ病、回転性眩暈、傾眠、難聴、めまい、頭重感
			浮動性めまい、深部腱反射欠損、神経痛、不全失語症、失神、失調、神経過敏、不随意性筋収縮、レルミット徴候、構語障害、脳神経麻痺、線維束攣縮、筋骨格硬直(硬直、こわばり)、振戦

種類	有害事象、副作用の発現頻度 <sup>注1)</sup>			
	10%以上	5~10%未満	5%未満	頻度不明
消化器	悪心 <sup>注2)</sup> (42%)、下痢、嘔吐 <sup>注2)</sup> 、口内炎	食欲不振	粘膜の炎症、腹痛、便秘、鼓腸、胃腸障害、しゃっくり、肛門周囲痛、口内乾燥、腹水、腸閉塞、歯肉炎、腹部膨満感、大腸炎、脾炎、腹部不快感、心窩部不快感、上腹部痛、下腹部痛、胃部不快感、胃痛、胃炎	消化不良、胃食道逆流性疾患、直腸出血、メレナ、直腸炎、しぶり腹
腎臓			頻尿、血尿、クレアチニン上昇、腎機能障害、尿糖、尿沈渣異常、尿ウロビリノーゲン異常、蛋白尿、BUN上昇、側腹部痛	排尿困難、尿失禁
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇		ビリルビン上昇、ALP上昇、LDH上昇	γ-GTP上昇
血液			プロトロンビン時間延長、白血球増加	発熱性好中球減少症、白血球分画の変動、血小板減少性紫斑病
循環器			低血圧、高血圧	頻脈、ほてり、血管障害、動悸
呼吸器			咳嗽、鼻出血、呼吸困難、咽頭炎、低酸素症、咯血、息切れ	上気道感染、肺障害、鼻咽頭炎、発声障害(嚙声)
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			流涙、視覚障害、結膜炎	涙器障害
皮膚			脱毛、手足症候群、潮紅、多汗、寝汗、色素沈着、口唇炎、顔面潮紅、顔面のほてり	皮膚障害、皮膚乾燥、爪の障害、色素変化、紫斑、皮下出血、皮膚剥脱
過敏症			発疹、鼻炎、アレルギー性鼻炎、痒痒症、蕁麻疹、紅斑、気管支痙攣	紅斑性皮疹、血管浮腫
投与部位	注射部位反応		注射部位反応、注射部位血管外漏出、血管痛、血管炎	
その他		倦怠感	疲労、疼痛、発熱、体重減少、浮腫、背部痛、高血糖、筋痛、感染、関節痛、胸痛、脱水、悪寒、アルブミン減少、カテーテル関連感染、出血、筋脱力、代謝性アシドーシス、熱感、総蛋白減少、CRP上昇、胸部異常感、胸部不快感、胸部圧迫感、下肢浮腫、感冒、尿路感染、腰痛、鼻汁	末梢性浮腫、代謝障害、骨痛、陰出血、戦慄、コレステロール上昇、アミラーゼ上昇、耳鳴、CK(CPK)上昇

注1)発現頻度は、承認時までの国内の併用投与臨床試験(18例)及び市販後の承認条件に基づく使用成績調査(調査実施期間：平成17年4月~平成20年3月、集計対象例数：4,998例)の結果により記載した。

なお、外国で実施された第Ⅲ相臨床試験のみで発現した有害事象、市販後の自発報告で報告された副作用及び国内では報告されていないが外国添付文書に記載のある副作用は、頻度不明として記載した。発現率が30%以上の症状には発現率を記載した。

注2)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<sup>12)</sup>。]

(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<sup>13)</sup>。〕

## 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、血小板減少等の骨髓機能抑制、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

- ① 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。
- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 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。
- ⑤ 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

- ① 本剤は希釈後、できるだけ速やかに投与すること。
- ② 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

- ※※(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髓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<sup>14)</sup>されており、がん原性を有する可能性がある。
- (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>15)</sup>。
- ※※(3) 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相臨床試験<sup>1)10)11)</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(FOLFOX 4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(LV 5 FU 2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FOLFOX 4投与群で42%(467/1,108例)、LV 5 FU 2投与群で20%(222/1,111例)と、いずれもFOLFOX 4投与群で高頻度に発現することが報告されている。

## 〔薬物動態〕

### 1. 血中濃度

#### (1) 限外ろ過血漿中白金濃度を用いたPopulation Pharmacokinetics (PPK)解析<sup>16)</sup>

結腸・直腸癌患者67例(単独投与)から得られた626時点の限外ろ過血漿中白金濃度測定値を用いて、薬物動態パラメータに影響を及ぼしうる患者側因子を検討した。限外ろ過血漿中白金濃度を3コンパートメントモデルにて解析した結果、そのクリアランスは、クレアチニンクリアランス(CrCL、mL/min)と相関を示した。

結腸・直腸癌患者18例(レボホリナート及びフルオロウラシルの急速静脈内投与方法との併用投与)から得られた108時点の限外ろ過血漿中白金濃度測定値を用いて、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用の影響を検討した結果、中心コンパートメント分布容積に影響が認められた。

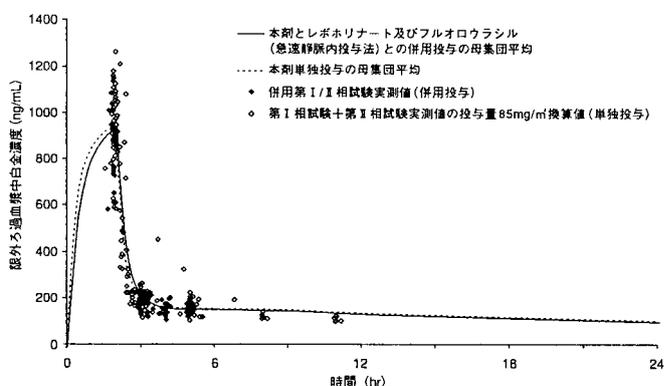
単独投与67例とレボホリナート及びフルオロウラシルとの併用投与18例を合わせた85例から得られた、計734点の限外ろ過血漿中白金濃度データについて、薬物動態パラメータに影響を及ぼしうる患者側因子を組み込んだ3コンパートメントモデルに、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用の影響を組み込んだモデルにて解析した結果は次表のとおりであった。

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>i</sub> (L/m <sup>2</sup> )	7.70
65歳以上の場合	1.22×V <sub>i</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>i</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>i</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>で本剤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>i</sub>=9.7(L/m<sup>2</sup>)、V<sub>ss</sub>=658(L/m<sup>2</sup>)、t<sub>1/2α</sub>=0.26(hr)、t<sub>1/2β</sub>=27.6(hr)、t<sub>1/2γ</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。



#### (2) 腎機能障害を有する成人癌患者の薬物動態試験(外国人における成績)<sup>17)</sup>

成人癌患者29例の腎機能を、クレアチニンクリアランスを指標として $\geq 60$ mL/min、40~59mL/min、20~39mL/min、 $< 20$ mL/minに分類した際の、本剤単独投与時(60~130mg/m<sup>2</sup>)限外ろ過血漿中白金のAUCは次表のとおりであった。

クレアチニンクリアランス別の本剤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 <sup>a)</sup>	症例数	AUC*(μg·hr/mL)
$\geq 60$ mL/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
$< 20$ mL/min	60mg/m <sup>2</sup>	1	32.2

\*平均±標準偏差

注)本剤の承認された1回用量は、85mg/m<sup>2</sup>(体表面積)である(「用法・用量」の項参照)。

## 2. 分布

### 参考(動物実験)<sup>18)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C-標識体7mg/2MBq/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。

## 3. 代謝(生体内変換)<sup>19)</sup>

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。

#### 4. 排泄

日本人の固形癌患者6例に本剤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>。

外国人の消化器癌患者5例に本剤130mg/m<sup>2</sup>を2時間点滴投与し、48時間後にフルオロウラシル300mg/m<sup>2</sup>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<sup>20)</sup>。

#### ※※〔臨床成績〕

##### 【進行・再発結腸・直腸癌に対する臨床成績】

米国及び欧州で実施された3つの第Ⅲ相臨床試験における本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法(FOLFOX 4法)の成績は、次表のとおりであった。

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・再発結腸・直腸癌(米国) <sup>11)2)</sup>	45.2% (95/210)	8.7か月	19.5か月
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌(欧州) <sup>4)</sup>	50.0% (105/210)	8.2か月	16.2か月
化学療法既治療の進行・再発結腸・直腸癌(米国) <sup>13)</sup>	9.9% (15/152)	4.6か月	-

国内で実施された第Ⅱ相臨床試験における本剤単独療法の成績は、次表のとおりであった。

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・再発結腸・直腸癌 <sup>6)</sup>	8.8% (5/57)	338日

国内で実施された併用第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験の推奨投与量(本剤85mg/m<sup>2</sup>を第1、15日に、フルオロウラシル400mg/m<sup>2</sup>(静脈内急速投与)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)での成績は、次表のとおりであった。

疾患名	奏効率(有効例/適格例)
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌 <sup>7)</sup>	64.3% (9/14)

##### 【結腸癌における術後補助化学療法の臨床成績】

欧州などで実施された原発巣治療切除後の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)並びに本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法(FOLFOX 4法)の成績は、次表のとおりであった。

疾患名	ITT解析対象 (FOLFOX 4法/LV5FU2法)	3年無病生存率		6年全生存率	
		FOLFOX 4法	LV5FU2法	FOLFOX 4法	LV5FU2法
原発巣治療 切除後の結腸癌 <sup>10)11)</sup>	全例 (1,123/1,123例)	78.2%	72.9%	78.5%	76.0%
		P=0.002 <sup>12)</sup>		P=0.046 <sup>13)</sup>	
	StageⅢ (672/675例)	72.2%	65.3%	72.9%	68.7%
		P=0.0052 <sup>14)</sup>		P=0.023 <sup>15)</sup>	
	StageⅡ (451/448例)	87.0%	84.3%	86.9%	86.8%
		P=0.2286 <sup>16)</sup>		P=0.986 <sup>17)</sup>	

注)log-rank検定

#### 〔薬効薬理〕

##### 1. 抗腫瘍効果<sup>21)22)</sup>

ヒト大腸癌株SW480、HCT116、SW620、HT-29(*in vitro*)並びにヌードマウス移植可ヒトHT-29大腸癌株において、強い抗腫瘍効果が認められた。

##### 2. 作用機序

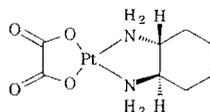
ヒトにおいてオキサリプラチンは、生体内変換体(ジクロロ1,2-ジアミノシクロヘキサン(DACH)白金、モノアクオモノクロロDACH白金、ジアクオDACH白金)を形成し、癌細胞内のDNA鎖と共有結合することでDNA鎖内及び鎖間の両者に白金-DNA架橋を形成する。これらの架橋がDNAの複製及び転写を阻害する。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：オキサリプラチン(JAN)Oxaliplatin

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

構造式：



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

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、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

旋光度：[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>：+74.5~+78.0° (乾燥物に換算したものの0.250g、水、50mL、100mm)

#### 〔承認条件〕

- 市販後の一定期間は、投与症例について全例を登録して、本剤の安全性及び有効性を検討できるような使用成績調査を行うこと。調査にあたっては、血液系障害、消化器系障害、神経系障害、腎機能障害、心循環器系障害等の有害事象並びに症例の転帰を把握する適切な措置を講じ、集積された結果については定期的に報告するとともに、公表すること。
- 治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした臨床試験により、本剤と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療法に関して、日本人での至適用法・用量の更なる検討を行うこと。

#### 〔包装〕

エルブラッド<sup>®</sup>注射用50mg 1バイアル  
エルブラッド<sup>®</sup>注射用100mg 1バイアル

#### ※※〔主要文献〕

- 米国添付文書
- Goldberg RM, et al : *J Clin Oncol* 22 : 23-30, 2004.
- Rothenberg ML, et al : *J Clin Oncol* 21 : 2059-2069, 2003.
- de Gramont A, et al : *J Clin Oncol* 18 : 2938-2947, 2000.
- Shirao K, et al : *Jpn J Clin Oncol* 36 : 295-300, 2006.
- Boku N, et al : *Jpn J Clin Oncol* 37 : 440-445, 2007.
- Yamada Y, et al : *Jpn J Clin Oncol* 36 : 218-223, 2006.
- 審査報告書 (2005年1月11日)
- Larzilliere I, et al : *Am J Gastroenterol* 94 : 3387-3388, 1999.
- André T, et al : *New Engl J Med* 350 : 2343-2351, 2004.
- André T, et al : *J Clin Oncol* 27 : 3109-3116, 2009.
- 生殖毒性試験 (社内資料).
- ラット乳汁移行試験 (社内資料).
- 遺伝毒性試験 (社内資料).
- サル心毒性に関する試験 (社内資料).
- 薬物動態 (母集団薬物動態解析) (社内資料).
- Takimoto CH, et al : *J Clin Oncol* 21 : 2664-2672, 2003.
- ラット組織分布試験 (社内資料).
- Graham MA, et al : *Clin Cancer Res* 6 : 1205-1218, 2000.
- 腎機能障害を有する外国成人癌患者を対象とした臨床薬理試験 (社内資料).
- In vitro* 薬効薬理試験 (社内資料).
- In vivo* 薬効薬理試験 (社内資料).

#### ※〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

株式会社ヤクルト本社 医薬安全性情報部  
医薬学術部 くすり相談室  
〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21  
銀座木挽ビル  
電話：0120-589601  
FAX：03-3544-8081

製造販売元 株式会社ヤクルト本社

〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21 銀座木挽ビル

貯法	室温保存
使用期限	容器および外装に記載

抗悪性腫瘍剤

毒薬・処方せん医薬品\*

**エルプラット®点滴静注液50mg**  
**エルプラット®点滴静注液100mg**  
オキサリプラチン点滴静注液

	エルプラット 点滴静注液50mg	エルプラット 点滴静注液100mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
再審査結果	再審査期間中	
国際誕生	1996年4月	

**ELPLAT® I.V. INFUSION SOLUTION 50mg**  
**ELPLAT® I.V. INFUSION SOLUTION 100mg**

\*注意—医師等の処方せんにより使用すること

〔警告〕

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

〔禁忌 (次の患者には投与しないこと)〕

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

〔組成・性状〕

販売名	エルプラット点滴静注液50mg	エルプラット点滴静注液100mg
1バイアル中 オキサリプラチン含量	50mg/10mL	100mg/20mL
pH	4.0~7.0	
性状(外観)	無色澄明の液	

〔効能・効果〕

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌  
結腸癌における術後補助化学療法

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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

〔用法・用量〕

1. レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用において、通常成人にはオキサリプラチン85mg/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。なお、患者の状態により適宜減量する。
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・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤は、ホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法での併用療法(FOLFOX 4法)として使用した場合の有用性が報告されている(「臨床成績」の項参照)<sup>1)~4)</sup>。
- (2) 結腸癌の術後補助化学療法において、投与期間が12サイクルを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない(投与経験がない)。
- (3) 国内臨床第I相試験において、単剤では130mg/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(「臨床成績」の項参照)<sup>6)</sup>。
- (4) 国内臨床第I/II相試験において、本剤は、レボホリナート及びフルオロウラシルの急速静脈内投与方法での併用療法は、耐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)<sup>7)</sup>。
- (5) 調製前に本剤の変色及びバイアル内に異物が含まれていないか各バイアルを目視検査すること。変色の見られるもの又は異物が混入しているものは使用しないこと。
- (6) 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。
- (7) 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(FOLFOX 4法)を2週毎に行うことが推奨されるとの記載がある。

第1日目	別々のバッグから5%ブドウ糖注射液250~500mLに溶解した本剤85mg/m <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分間で静脈内急速投与し、引き続き5%ブドウ糖注射液500mL(推奨)に溶解したフルオロウラシル600mg/m <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分間で静脈内急速投与し、引き続き5%ブドウ糖注射液500mL(推奨)に溶解したフルオロウラシル600mg/m <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、次表の減量基準、投与可能条件の記載がある。

減量基準（前回の投与後に発現した有害事象により判断する）

種類	最悪時の程度	次回投与量
好中球数	500/mm <sup>3</sup> 未満	本剤を65mg/m <sup>2</sup> <sup>注4)</sup> 又は75mg/m <sup>2</sup> <sup>注5)</sup> に減量 フルオロウラシルを20% 減量(300mg/m <sup>2</sup> の静脈内急速投与及び500mg/m <sup>2</sup> の22時間持続静注)
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3)</sup> 以上	

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

種類	程度
好中球数	1,500/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	75,000/mm <sup>3</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)「治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合はNCI-CTC version 2.0(1998年)。「結腸癌における術後補助化学療法」の場合はNCI-CTC version 1(1982年)。

注4)「治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合。

注5)「結腸癌における術後補助化学療法」の場合。

### 〔使用上の注意〕

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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。]
- (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。]
- (3) 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、副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (4) 心疾患を有する患者  
[心疾患が増悪するおそれがある。]
- (5) 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。]
- (6) 水痘患者  
[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]
- (7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (8) 小児（「小児等への投与」の項参照）

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 手、足や口唇周囲部等の感覚異常又は知覚不全(末梢神経症状)が、本剤の投与直後からほとんど全例にあらわれる。また、咽頭喉頭の絞扼感(咽頭喉頭感覚異常)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。患者に対しては、これらの末梢神経症状、咽頭喉頭感覚異常は、特に低温又は冷たいものへの曝露により誘発又は悪化すること、多くは本剤の投与毎にあらわれるが休薬により回復する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。
- (2) 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/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)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。
- (3) 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。
- (4) 腎障害患者では、本剤の限外過血漿中白金のクリアランスが減少するが、限外過血漿中白金濃度と臨床における安全性及び有効性との薬力学的関係は明確ではない。このため腎障害のある患者に本剤を投与する場合には、観察を十分にを行い、発現する副作用に対して適切な処置を行うこと。

- (5) 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>8)9)</sup>。
- (6) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (7) 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) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

#### 3. 相互作用

##### 併用注意(併用に注意すること)

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

#### 4. 副作用

##### 副作用発生状況の概要<sup>8)</sup>

##### 【外国臨床試験(FOLFOX 4法)】

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

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

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

注1)米国添付文書より引用した(有害事象について記載)。

注2)文献より引用した(副作用について記載)。

—: 文献に記載なし

**【外国臨床試験(FOLFOX 4 法 術後補助化学療法)】**

欧州などでは、原発巣切除後のStage II 又は III の結腸癌を対象とした第 III 相臨床試験が実施された<sup>1)10)11)</sup>。この試験において、本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法との併用療法(FOLFOX 4 法)の投与群では、投与後28日以内に安全性評価症例1,108例中6例(本治療との因果関係の有無を問わない)の死亡例が認められた。

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

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

注1)米添付文書より引用した(有害事象について記載)。

**【承認時までの国内単独投与臨床試験】**

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

**【承認時までの国内併用投与臨床試験】**

併用第 I / II 相臨床試験(本剤85mg/m<sup>2</sup>を第1、15日に、フルオロウラシル400mg/m<sup>2</sup>~500mg/m<sup>2</sup>(急速静脈内投与法)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)において、本治療との因果関係を否定できない死亡例は全投与症例18例中に認められていない。本剤とレボホリナート及びフルオロウラシル(急速静脈内投与法)との併用療法による安全性評価症例18例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

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

注1) 5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗剤の前処置あり

**(1) 重大な副作用**

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

**① 末梢神経症状**

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

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

**② ショック、アナフィラキシー様症状**

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

**③ 間質性肺炎、肺線維症**

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

**④ 骨髄機能抑制**

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

**⑤ 溶血性尿毒症症候群**

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

**⑥ 視野欠損、視野障害、視神経炎、視力低下**

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

**⑦ 血栓塞栓症**

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

**⑧ 心室性不整脈、心筋梗塞**

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

**⑨ 肝静脈閉塞症**

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

⑩ 急性腎不全

間質性腎炎(頻度不明)、尿細管壊死(頻度不明)等により、急性腎不全(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、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。

注1)化学療法既治療例を対象とした米国の第Ⅲ相臨床試験においては9%であった。

(2) その他の副作用

① 単独投与時

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。

種類	副作用発現頻度 <sup>注1)</sup>		
	10%以上	5~10%未満	5%未満
精神神経系	頭痛	味覚異常	めまい、頭重感、不随意性筋収縮、足指のしびれ感、不眠
消化器	食欲不振(89.4%)、悪心 <sup>注2)</sup> (78.8%)、嘔吐 <sup>注2)</sup> (59.1%)、下痢(39.4%)、便秘	腹痛	腹部膨満感、下腹部痛、腸閉塞、腸内ガス、腹水、心窩部不快感、胃部不快感、胃重圧感、胃痛、胃炎、しゃっくり、口内炎、歯の異常
腎臓	尿沈渣異常、蛋白尿	クレアチニン上昇、BUN上昇、尿ウロビリノーゲン異常、尿糖	側腹部痛、尿量減少
肝臓	AST(GOT)上昇(42.4%)、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇		
血液			白血球増加、血小板増加、血小板減少性紫斑病
循環器			血圧低下、血圧上昇、上室性不整脈
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、息切れ
電解質	血清ナトリウム、カリウムの異常	血清クロール、カルシウムの異常	
眼			流涙、涙道閉塞、眼の異常感、眼の痒痒感、眼球周囲痛
皮膚			脱毛、皮下出血、顔面痒痒症、顔面潮紅、顔面のほてり
過敏症		発疹	
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	疲労(43.9%)、発熱、アルブミン減少、CRP上昇、総蛋白減少		胸部異常感、胸部不快感、胸部圧迫感、胸痛、下肢異常感、下肢浮腫、悪寒、戦慄、感冒、尿路感染、腰痛、下腿痛、体重減少、鼻汁

注1)承認時までの国内単独投与臨床試験(66例)の結果により記載した。発現率が30%以上の症状には発現率を記載した。  
注2)処置として制吐剤等の投与を行う。

② 併用投与時

本剤と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療法(FOLFOX4法等)の場合、あるいは本剤と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療法の場合において、次表の有害事象、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。

種類	有害事象、副作用の発現頻度 <sup>注1)</sup>			
	10%以上	5~10%未満	5%未満	頻度不明
精神神経系			頭痛、味覚異常、不眠、不安、うつ病、回転性眩暈、傾眠、難聴、めまい、頭重感	浮動性めまい、深部腱反射欠損、神経痛、不全失語症、失神、失調、神経過敏、不随意性筋収縮、レルミット徴候、構語障害、脳神経麻痺、線維束攣縮、筋骨格硬直(硬直、こわばり)、振戦

種類	有害事象、副作用の発現頻度 <sup>注1)</sup>			
	10%以上	5~10%未満	5%未満	頻度不明
消化器	悪心 <sup>注2)</sup> (42%)、下痢、嘔吐 <sup>注2)</sup> 、口内炎	食欲不振	粘膜の炎症、腹痛、便秘、鼓腸、胃腸障害、しゃっくり、肛門周囲痛、口内乾燥、腹水、腸閉塞、歯肉炎、腹部膨満感、大腸炎、脾炎、腹部不快感、心窩部不快感、上腹部痛、下腹部痛、胃部不快感、胃痛、胃炎	消化不良、胃食道逆流性疾患、直腸出血、メレナ、直腸炎、しぶり腹
腎臓			頻尿、血尿、クレアチニン上昇、腎機能障害、尿糖、尿沈渣異常、尿ウロビリノーゲン異常、蛋白尿、BUN上昇、側腹部痛	排尿困難、尿失禁
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇		ビリルビン上昇、ALP上昇、LDH上昇	γ-GTP上昇
血液			プロトロンビン時間延長、白血球増加	発熱性好中球減少症、白血球分画の変動、血小板減少性紫斑病
循環器			低血圧、高血圧	頻脈、ほてり、血管障害、動悸
呼吸器			咳嗽、鼻出血、呼吸困難、咽頭炎、低酸素症、喀血、息切れ	上気道感染、肺障害、鼻咽頭炎、発声障害(嗚声)
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			流涙、視覚障害、結膜炎	涙器障害
皮膚			脱毛、手足症候群、潮紅、多汗、寝汗、色素沈着、口唇炎、顔面潮紅、顔面のほてり	皮膚障害、皮膚乾燥、爪の障害、色素変化、紫斑、皮下出血、皮膚剥脱
過敏症			発疹、鼻炎、アレルギー性鼻炎、痒痒症、蕁麻疹、紅斑、気管支痙攣	紅斑性皮疹、血管浮腫
投与部位			注射部位反応、注射部位血管外漏出、血管痛、血管炎	
その他	倦怠感		疲労、疼痛、発熱、体重減少、浮腫、背部痛、高血糖、筋痛、感染、関節痛、胸痛、脱水、悪寒、アルブミン減少、カテーテル関連感染、出血、筋脱力、代謝性アシドーシス、熱感、総蛋白減少、CRP上昇、胸部異常感、胸部不快感、胸部圧迫感、下肢浮腫、感冒、尿路感染、腰痛、鼻汁	末梢性浮腫、代謝障害、骨痛、陰出血、戦慄、コレステロール上昇、アミラーゼ上昇、耳鳴、CK(CPK)上昇

注1)発現頻度は、承認時までの国内の併用投与臨床試験(18例)及び市販後の承認条件に基づく使用成績調査(調査実施期間：平成17年4月~平成20年3月、集計対象例数：4,998例)の結果により記載した。  
なお、外国で実施された第Ⅲ相臨床試験のみで発現した有害事象、市販後の自発報告で報告された副作用及び国内では報告されていないが外国添付文書に記載のある副作用は、頻度不明として記載した。  
発現率が30%以上の症状には発現率を記載した。  
注2)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<sup>12)</sup>。]

(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<sup>13)</sup>。〕

## 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、血小板減少等の骨髓機能抑制、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

- ① 調製前に本剤の変色及びバイアル内に異物が含まれていないか各バイアルを目視検査すること。変色の見られるもの又は異物が混入しているものは使用しないこと。
- 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、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。
- 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。
- ④ 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。
- ⑤ 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。
- ⑥ 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) 投与時

- ① 本剤は希釈後、できるだけ速やかに投与すること。
- ② 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

- (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、は乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髓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<sup>14)</sup>されており、がん原性を有する可能性がある。
- (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>15)</sup>。
- (3) 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第Ⅲ相臨床試験<sup>1)10)11)</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(FOLFOX 4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(LV 5 FU 2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FOLFOX 4投与群で42%(467/1,108例)、LV 5 FU 2投与群で20%(222/1,111例)と、いずれもFOLFOX 4投与群で高頻度に発現することが報告されている。

## 〔薬物動態〕

### 1. 血中濃度

#### (1) 限外ろ過血漿中白金濃度を用いたPopulation Pharmacokinetics (PPK)解析<sup>16)</sup>

結腸・直腸癌患者67例(単独投与)から得られた626時点の限外ろ過血漿中白金濃度測定値を用いて、薬物動態パラメータに影響を及ぼしうる患者側因子を検討した。限外ろ過血漿中白金濃度を3コンパートメントモデルにて解析した結果、そのクリアランスは、クレアチニンクリアランス(CrCL、mL/min)と相関を示した。

結腸・直腸癌患者18例(レボホリナート及びフルオロウラシルの急速静脈内投与方法との併用投与)から得られた108時点の限外ろ過血漿中白金濃度測定値を用いて、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用の影響を検討した結果、中心コンパートメント分布容積に影響が認められた。

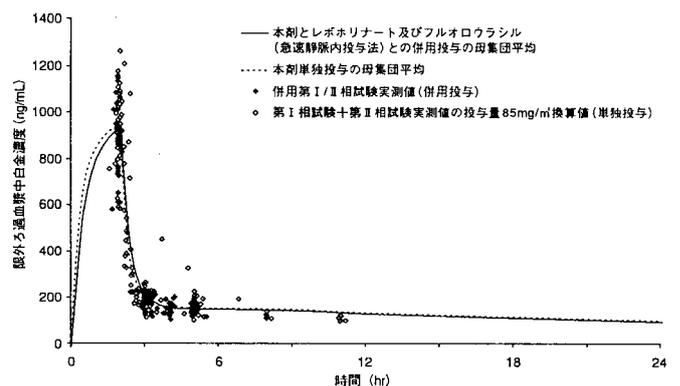
単独投与67例とレボホリナート及びフルオロウラシルとの併用投与18例を合わせた85例から得られた、計734点の限外ろ過血漿中白金濃度データについて、薬物動態パラメータに影響を及ぼしうる患者因子を組み込んだ3コンパートメントモデルに、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用の影響を組み込んだモデルにて解析した結果は次表のとおりであった。

限外ろ過血漿中白金の母集団平均パラメータ

CL(L/hr/m <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	1.22×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>で本剤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>1/2α</sub>=0.26(hr)、t<sub>1/2β</sub>=27.6(hr)、t<sub>1/2γ</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。



#### (2) 腎機能障害を有する成人癌患者の薬物動態試験(外国人における成績)<sup>17)</sup>

成人癌患者29例の腎機能を、クレアチニンクリアランスを指標として $\geq 60$ mL/min、40~59mL/min、20~39mL/min、 $< 20$ mL/minに分類した際の、本剤単独投与時(60~130mg/m<sup>2</sup>)限外ろ過血漿中白金のAUCは次表のとおりであった。

クレアチニンクリアランス	投与量 <sup>18)</sup>	症例数	AUC*(μg·hr/mL)
$\geq 60$ mL/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
$< 20$ mL/min	60mg/m <sup>2</sup>	1	32.2

\*平均±標準偏差

注)本剤の承認された1回用量は、85mg/m<sup>2</sup>(体表面積)である(「用法・用量」の項参照)。

## 2. 分布

### 参考(動物実験)<sup>18)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C-標識体7mg/2MBq/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。

### 3. 代謝(生体内変換)<sup>19)</sup>

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。

### 4. 排泄

日本人の固形癌患者6例に本剤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>。

外国人の消化器癌患者5例に本剤130mg/m<sup>2</sup>を2時間点滴投与し、48時間後にフルオロウラシル300mg/m<sup>2</sup>を12週間点滴投与した際の投与後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<sup>20)</sup>。

### 〔臨床成績〕

#### 【進行・再発結腸・直腸癌に対する臨床成績】

米国及び欧州で実施された3つの第Ⅲ相臨床試験における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)の成績は、次表のとおりであった。

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・再発結腸・直腸癌(米国) <sup>1)2)</sup>	45.2% (95/210)	8.7か月	19.5か月
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌(欧州) <sup>4)</sup>	50.0% (105/210)	8.2か月	16.2か月
化学療法既治療の進行・再発結腸・直腸癌(米国) <sup>1)3)</sup>	9.9% (15/152)	4.6か月	—

国内で実施された第Ⅱ相臨床試験における本剤単独療法の成績は、次表のとおりであった。

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・再発結腸・直腸癌 <sup>6)</sup>	8.8% (5/57)	338日

国内で実施された併用第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験の推奨投与量(本剤85mg/m<sup>2</sup>を第1、15日に、フルオロウラシル400mg/m<sup>2</sup>(静脈内急速投与)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)での成績は、次表のとおりであった。

疾患名	奏効率(有効例/適格例)
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌 <sup>7)</sup>	64.3% (9/14)

#### 【結腸癌における術後補助化学療法の臨床成績】

欧州などで実施された原発巣治療切除後の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)の成績は、次表のとおりであった。

疾患名	ITT解析対象 (FOLFOX4法/LV5FU2法)	3年無病生存率		6年全生存率	
		FOLFOX4法	LV5FU2法	FOLFOX4法	LV5FU2法
原発巣治療切除後の結腸癌 <sup>10)11)</sup>	全例 (1,123/1,123例)	78.2%	72.9%	78.5%	76.0%
	StageⅢ (672/675例)	72.2%	65.3%	72.9%	68.7%
	StageⅡ (451/448例)	87.0%	84.3%	86.9%	86.8%

注)log-rank検定

### 〔薬効薬理〕

#### 1. 抗腫瘍効果<sup>21)22)</sup>

ヒト大腸癌株SW480、HCT116、SW620、HT-29(*in vitro*)並びにヌードマウス移植可ヒトHT-29大腸癌株において、強い抗腫瘍効果が認められた。

#### 2. 作用機序

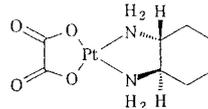
ヒトにおいてオキサリプラチンは、生体内変換体(ジクロロ1,2-ジアミノシクロヘキサン(DACH)白金、モノアクオモノクロロDACH白金、ジアクオDACH白金)を形成し、癌細胞内のDNA鎖と共有結合することでDNA鎖内及び鎖間の両者に白金-DNA架橋を形成する。これらの架橋がDNAの複製及び転写を阻害する。

### 〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般的名称：オキサリプラチン(JAN)Oxaliplatin

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

構造式：



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

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、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

旋光度：[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>：+74.5～+78.0°(乾燥物に換算したもの0.250g、水、50mL、100mm)

### 〔取扱い上の注意〕

1. 薬液が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸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. 凍結しないように注意すること。

### 〔包装〕

**エルプラッド®点滴静注液50mg** 1バイアル  
**エルプラッド®点滴静注液100mg** 1バイアル

### 〔主要文献〕

- 1) 米国添付文書
- 2) Goldberg RM, et al : *J Clin Oncol* 22 : 23-30, 2004.
- 3) Rothenberg ML, et al : *J Clin Oncol* 21 : 2059-2069, 2003.
- 4) de Gramont A, et al : *J Clin Oncol* 18 : 2938-2947, 2000.
- 5) Shirao K, et al : *Jpn J Clin Oncol* 36 : 295-300, 2006.
- 6) Boku N, et al : *Jpn J Clin Oncol* 37 : 440-445, 2007.
- 7) Yamada Y, et al : *Jpn J Clin Oncol* 36 : 218-223, 2006.
- 8) 審査報告書(2005年1月11日)
- 9) Larzilliere I, et al : *Am J Gastroenterol* 94 : 3387-3388, 1999.
- 10) André T, et al : *New Engl J Med* 350 : 2343-2351, 2004.
- 11) André T, et al : *J Clin Oncol* 27 : 3109-3116, 2009.
- 12) 生殖毒性試験(社内資料)。
- 13) ラット乳汁移行試験(社内資料)。
- 14) 遺伝毒性試験(社内資料)。
- 15) サル心毒性に関する試験(社内資料)。
- 16) 薬物動態(母集団薬物動態解析)(社内資料)。
- 17) Takimoto CH, et al : *J Clin Oncol* 21 : 2664-2672, 2003.
- 18) ラット組織分布試験(社内資料)。
- 19) Graham MA, et al : *Clin Cancer Res* 6 : 1205-1218, 2000.
- 20) 腎機能障害を有する外国成人癌患者を対象とした臨床薬理試験(社内資料)。
- 21) *In vitro* 薬効薬理試験(社内資料)。
- 22) *In vivo* 薬効薬理試験(社内資料)。

### 〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

株式会社ヤクルト本社 医薬安全性情報部  
医薬学術部 くすり相談室  
〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21  
銀座木挽ビル  
電話：0120-589601  
FAX：03-3544-8081

製造販売元 **株式会社ヤクルト本社**

〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21 銀座木挽ビル

(新聞発表用)

1	販 売 名	プリジスタナイーブ錠 400mg
2	一 般 名	ダルナビル エタノール付加物
3	申 請 者 名	ヤンセン ファーマ株式会社
4	成分・分量	1錠中ダルナビル エタノール付加物 433.64mg (ダルナビルとして400mg) を含有する。
5	用法・用量	通常、成人にはダルナビルとして1回 800mg とリトナビル1回 100mg をそれぞれ1日1回食事中又は食直後に併用投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。
6	効能・効果	HIV感染症

貯 法: 室温保存  
 使用期限: 2年(包装に表示の使用期限内に使用すること)  
 抗ウイルス化学療法剤

日本標準商品分類番号  
 87625

劇薬  
 処方せん医薬品\*

# プリジスタナীব™錠 400mg

PREZISTANAIVE™ Tablets

ダルナビル エタノール付加物錠

\*注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2006年6月

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) トリアゾラム、ミダゾラム、ピモジド、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、プロナンセリン、シルデナフィル(レパチオ)を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- 3) 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児〔「小児等への投与」、「その他の注意」の項参照〕

## 【組成・性状】

販売名	プリジスタナীব錠 400mg			
成分・含量	ダルナビル エタノール付加物 433.64mg (ダルナビルとして 400mg)			
添加物	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、マクロゴール 4000、酸化チタン、タルク、食用黄色 5 号アルミニウムレーキ			
色・剤形	うすいだいだい色のフィルムコーティング錠			
外形	表面	裏面	側面	
				
大きさ	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)
	19.1	9.5	5.7	0.87
識別記号	TMC			

## 【効能・効果】

HIV 感染症

### 【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 治療経験のない HIV 感染患者に使用すること(治療経験のない HIV 感染患者以外に対する有効性及び安全性は確立していない)。
2. 無症候性 HIV 感染症の治療開始時期は CD4 陽性リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量が指標とされている。本剤の使用にあたっては、患者の CD4 陽性リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量を確認するとともに、最新のガイドラインを確認すること。
3. 小児 HIV 感染症に対しては、本剤投与による有効性及び安全性が確立していない。

## 【用法・用量】

通常、成人にはダルナビルとして1回800mgとリトナビル1回100mgをそれぞれ1日1回食事中又は食直後に併用投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤による治療は、抗 HIV 療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。
2. 抗 HIV 薬の治療経験がある患者への用法・用量は、プリジスタ錠 300mg の添付文書を参照すること。
3. 本剤の使用に際しては、「用法・用量」の記載に従い、必ず薬物動態学的増強因子(ブースター)としてリトナビルを併用すること。
4. ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は、感染初期から多種多様な変異株を生じ、薬剤耐性を発現しやすいことが知られているので、本剤は他の抗 HIV 薬と併用すること。
5. 本剤と他の抗 HIV 薬との併用療法において、因果関係が特定できない重篤な副作用が発現し、治療の継続が困難であると判断された場合には、本剤若しくは併用している他の抗 HIV 薬の一部を減量又は休薬するのではなく、原則として本剤及び併用している他の抗 HIV 薬の投与をすべて一旦中止すること。

6. ジダノシンと併用する場合には、ジダノシンは食間に投与することとされているので、本剤及びリトナビル投与の1時間前又は2時間後にジダノシンを投与すること。

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 肝障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝され、肝障害患者では高い血中濃度が持続するおそれがあるため、定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、悪化が認められた場合には休薬又は投与中止を考慮すること。〕
- (1) 慢性活動性の B 型及び/又は C 型肝炎患者など投与前に肝機能異常が認められる患者では、肝機能をさらに悪化させる可能性がある。〔外国第 IIIb/III 相試験において、B 型及び/又は C 型肝炎重複感染患者では、有害事象及び臨床検査値異常のうち、肝酵素の上昇の発現頻度が非重複感染患者より高かった。〕
- (2) 軽度及び中等度肝障害患者に本剤/リトナビルを投与するときには本剤の用量を調整する必要はないが、重度肝障害患者には慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕
- 2) 血友病患者及び著しい出血傾向を有する患者〔HIV プロテアーゼ阻害剤で治療中の血友病患者において、皮膚血腫及び出血性関節症等の出血事象の増加が報告されている。〕
- 3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 4) スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者〔ダルナビルはスルホンアミド基を有するため、交叉過敏症があらわれる可能性がある。〕

### 2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤の使用に際しては、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
  - (1) 本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
  - (2) 本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。
  - (3) 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者への HIV 感染の危険を減少させることは明らかではないこと。
  - (4) 本剤投与開始後、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
  - (5) 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること(「相互作用」の項参照)。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。
- 2) 本剤はリトナビルと併用するため、リトナビルの添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。
- 3) HIV プロテアーゼ阻害剤による治療中の患者で、糖尿病の発症又は増悪、高血糖が発現し、その中には糖尿病性ケトアシドーシスを合併した例が報告されている。
- 4) 本剤の投与により、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)及び多形紅斑を含む重度の発疹が報告されている。外国臨床試験において、発疹は因果関係の不明なものも含め 10.3%の患者に認められ、本剤の投与中止を要する発疹は 0.5%、発熱及び肝酵素値の上昇を伴う重度の発疹は 0.4%、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)は 0.1%未満に認められた。また、発疹の多くは軽度から中等度であり、投与開始 4 週以内に発現したが投与継続中に寛解した。重度の発疹があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。
- 5) 抗 HIV 薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積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適切な処置を行

うこと。

- 6) 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがあるので、これらの炎症性の症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。
- 7) 本剤による治療中に浮動性めまいが報告されているので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には注意すること。

3. 相互作用

本剤は肝代謝酵素チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) 阻害作用を有することから、CYP3A4 により代謝される薬剤と併用したとき、併用薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤は CYP3A4 によって代謝されることから、CYP3A4 を誘導する薬剤と併用したとき本剤の血中濃度が低下し、CYP3A4 を阻害する薬剤と併用したとき本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トリアゾラム ハルシオン ミダゾラム ドルミカム	これらの薬剤の血中濃度上昇により、過度の鎮静や呼吸抑制等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	本剤及びリトナビルの CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ピモジド オーラップ	ピモジドの血中濃度上昇により、不整脈等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	
エルゴタミン カフェルゴット等 ジヒドロエルゴタミン ジヒデルゴット エルゴメトリン エルゴメトリンマレイン酸塩 メチルエルゴメトリン メテルギン等	これらの薬剤の血中濃度上昇により、末梢血管痙攣、虚血等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	
バルデナフィル レビトラ	バルデナフィルの血中濃度が上昇し、半減期が延長するおそれがある。	
プロナセリン ロナセン	プロナセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
シルデナフィル <sup>1)</sup> レバチオ	シルデナフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある（シルデナフィルとリトナビルとの併用により、シルデナフィルの C <sub>max</sub> 及び AUC がそれぞれ 3.9 倍及び 10.5 倍に増加したとの報告がある）。	

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
併用により、本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱することがあるので、併用する場合には注意して投与すること。		
リファンピシム セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort) セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用はなるべく避けること。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の肝代謝が促進される。
フェノバルビタール フェニトイン		
デキサメタゾン	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	
併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、併用する場合には必要に応じて下記の薬剤の投与量を減量するなど注意して投与すること。		
リファブチン <sup>2)</sup>	本剤/リトナビル 600/100mg 1日2回とリファブチン 150mg 2日1回を併用したとき、リファブチンの活性代謝物の AUC が 9.8 倍に増加した。	本剤及びリトナビルの CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
シンバスタチン アトルバスタチン <sup>3)</sup> プラバスタチン <sup>4)</sup>	これらの薬剤の血中濃度上昇により、横紋筋融解症が起こる可能性がある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シルデナフィル <sup>5)</sup> バイアグラ タダラフィル	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	
クラリスロマイシン <sup>6)</sup>	本剤/リトナビル 400/100mg 1日2回とクラリスロマイシン 500mg 1日2回を併用したとき、クラリスロマイシンの AUC が 57%増加した。	
カルバマゼピン <sup>7)</sup>	本剤/リトナビル 600/100mg 1日2回とカルバマゼピン 200mg 1日2回を併用したとき、カルバマゼピンの AUC が 45%増加した。	
アミオダロン ペブリジル リドカイン (全身投与) キニジン シクロスポリン タクロリムス Ca 拮抗剤 (フェロジピン、ニフェジピン、ニカルジピン等) プロピオン酸フルチカゾン	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	
ジゴキシシン <sup>8)</sup>	本剤/リトナビル 600/100mg 1日2回とジゴキシシン 0.4mg 1日1回を併用したとき、ジゴキシシンの AUC が 77%増加した。	本剤及びリトナビルの P-糖蛋白質阻害作用により、ジゴキシシンの血中濃度が上昇することがある。
併用により、下記の薬剤の血中濃度を低下させることがあるので、併用する場合には注意して投与すること。		
経口避妊剤 <sup>9)</sup> (エチニルエストラジオール、ノルエチステロン等)	本剤/リトナビル 600/100mg 1日2回とエチニルエストラジオール/ノルエチステロン 35µg/1mg 1日1回を併用したとき、エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの AUC はそれぞれ 44 及び 14%減少した。本剤を投与する場合は、別の避妊方法を行うことが望ましい。	リトナビルの肝薬物代謝酵素誘導作用により、これらの薬剤の肝代謝が促進される。
セルトラリン <sup>10)</sup> パロキセチン <sup>10)</sup>	本剤/リトナビル 400/100mg 1日2回と併用したとき、セルトラリン (50mg 1日1回) の AUC が 49%、パロキセチン (20mg 1日1回) の AUC が 39%減少した。	機序不明
併用により、相互の血中濃度に影響を及ぼすことがあるので、併用する場合には必要に応じて本剤又は下記の薬剤の投与量を調節するなど注意して投与すること。		
イトラコナゾール ケトコナゾール <sup>11)</sup> ボリコナゾール	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤及びリトナビルとこれらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、相互に代謝が阻害される。
フルファリン	フルファリンの血中濃度に影響を与えることがある。	本剤及びリトナビルの肝薬物代謝酵素に対する阻害作用により、血中濃度に変化がおこることがある。

注) 国内では外用剤のみ発売

<抗 HIV 薬との相互作用>

①ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI/NtRTI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジダノシン <sup>12)</sup>	ジダノシン 400mg 1日1回 (空腹時投与) と本剤/リトナビル 600/100mg 1日2回 (食直後投与) を併用したとき、本剤及びジダノシンの薬物動態に有意な影響はみられなかった。本剤/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。なお、ジダノシンは空腹時に服用することが望ましいため、本剤服用の1時間前又は2時間後にジダノシンを服用するなど本剤と同時に投与しないこと。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テノホビル <sup>15)</sup>	テノホビル(フマル酸テノホビルジソプロキシル 300mg 1日1回)と本剤/リトナビル 300/100mg 1日2回を併用したとき、テノホビルのAUCが22%増加した。本剤/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	これらの薬剤は主に腎排泄型であり、本剤と排泄経路が異なる。
ジドブジン ザルシタピン エムトリシタピン サンルブジン ラミブジン アバカビル	これらの薬剤と相互作用を示さないと推察される。	

## ②非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エトラビリン <sup>16)</sup>	本剤/リトナビル 600/100mg 1日2回とエトラビリン100mg 1日2回を併用したとき、エトラビリンのAUCが37%減少した。本剤/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	これらの薬剤は主に腎排泄型であり、本剤と排泄経路が異なる。
エファビレンツ <sup>15)</sup>	本剤/リトナビル 300/100mg 1日2回とエファビレンツ 600mg 1日1回を併用したとき、本剤のAUCが13%減少し、エファビレンツのAUCが21%増加した。本剤/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	
ネビラピン <sup>16)</sup>	本剤/リトナビル 400/100mg 1日2回とネビラピン200mg 1日2回を併用したとき、ネビラピンのAUCが27%増加した。本剤/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	

## ③プロテアーゼ阻害剤 (PI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル <sup>17), 18)</sup>	本剤 600mg とリトナビル 100mg をそれぞれ1日2回併用したとき、リトナビルにより本剤のAUCは14倍に増加した。本剤はリトナビル100mg を併用投与することが推奨される。	リトナビルのCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
ロピナビル/リトナビル <sup>19)</sup>	本剤/リトナビル 1200/100mg 1日2回とロピナビル/リトナビル 400/100mg 1日2回又は本剤1200mg 1日2回とロピナビル/リトナビル 533/133.3mg 1日2回を併用したとき、本剤のAUCは40%減少した。本剤/リトナビルと併用したときのロピナビル/リトナビルの推奨用量は確立していないため、本剤及びリトナビルとの併用は推奨されない。	本剤及びリトナビルとこれらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、血中濃度に変化がある。
サキナビル <sup>20)</sup>	本剤 400mg、サキナビル 1000mg 及びリトナビル 100mg を1日2回で併用したとき、本剤のAUCは26%減少し、サキナビルのAUCは影響を受けなかった。本剤及びリトナビルとの併用は推奨されない。	
インジナビル <sup>21)</sup>	本剤/リトナビル 400/100mg 1日2回とインジナビル 800mg 1日2回を併用したとき、本剤のAUCは24%増加し、インジナビルのAUCは23%増加した。本剤/リトナビルと併用する場合には、インジナビルの減量を考慮すること。本剤/リトナビルと併用したときのインジナビルの推奨用量は確立していない。	本剤及びリトナビルとインジナビルとインジナビルに対する阻害作用により、相互に代謝が阻害される。
アタザナビル <sup>22)</sup>	本剤/リトナビル 400/100mg 1日2回とアタザナビル 300mg 1日1回を併用したとき、本剤及びアタザナビルの薬物動態に有意な影響はみられなかった。本剤/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	
他のプロテアーゼ阻害剤	上記以外のプロテアーゼ阻害剤は、本剤/リトナビルとの併用は推奨されない。	

## ④その他の抗HIV薬

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
マラビロク	本剤/リトナビル 600/100mg 1日2回とマラビロク 150mg 1日2回を併用したとき、マラビロクのAUCが305%増加した。	リトナビルのCYP3A4に対する阻害作用により、マラビロクの代謝が阻害される。

## 4. 副作用

外国臨床試験においてダルナビルが投与された 3,063 例について安全性評価を行った。副作用(臨床検査値異常を含む)は 65.9% (2,017/3,063 例)に認められた。主な副作用は、下痢 (23.7%)、悪心 (14.9%)、頭痛 (13.8%)、発疹 (10.3%) であった。

## 1) 重大な副作用

- 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑：皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.1%未満)、多形紅斑 (0.1%未満) 等の重度の発疹があらわれたとの報告がある。重度の発疹があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。
- 肝機能障害、黄疸 (頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的な肝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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 急性膵炎 (0.5%)：急性膵炎があらわることがあるので、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。

## 2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類・頻度	1%以上 <sup>注)</sup>	1%未満
感染症および寄生虫症		毛包炎*
免疫系障害		免疫再構築症候群
代謝および栄養障害	高トリグリセリド血症 (5.5%)、食欲不振、高コレステロール血症、高脂血症、糖尿病、高血糖	脂質異常症、LDL 増加、食欲減退*、肥満*、低ナトリウム血症*、多飲症*
精神障害		異常な夢、錯乱状態*、失見当識*、易刺激性*、気分変動*、悪夢*、不安*
神経系障害	頭痛 (13.8%)	末梢性ニューロパシー*、感覚鈍麻*、記憶障害*、錯覚*、傾眠*、一過性脳虚血発作*
耳および迷路障害		回転性めまい*
心臓障害		心筋梗塞*、頻脈*
血管障害		高血圧*
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難*、咳嗽*、しゃっくり*
胃腸障害	下痢 (23.7%)、悪心 (14.9%)、腹痛 (8.7%)、嘔吐 (7.6%)、酵素増加、鼓腸、腹部膨満、消化不良	便秘*、口内乾燥*
肝胆道系障害	肝酵素増加	急性肝炎
皮膚および皮下組織障害	発疹 (10.3%)、そう痒症 (5.6%)、体脂肪の再分布/蓄積	痙汗*、アレルギー性皮膚炎*、湿疹*、中毒性皮膚疹*、脱毛症*、薬剤性皮膚炎*、多汗症*、皮膚の炎症*、斑状丘疹状皮膚疹*
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	関節痛*、四肢痛*、骨減少症*、骨粗鬆症*
腎および尿路障害		急性腎不全*、腎機能不全*、腎結石症*、多尿*
生殖系および乳房障害		女性化乳房
全身障害および投与局所様態	疲労 (8.6%)、無力症 (5.5%)	発熱*、悪寒*、高熱*、末梢性浮腫*

注) 5%以上発現した副作用について頻度を記載した。

\* 外国臨床試験 (POWER 試験) で認められた、重症度が「Grade 2」以上であり、医師により因果関係が「可能性小」以上と報告された有害事象

## 5. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるため、副作用の発現に注意し慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。  
[妊婦への投与に関する安全性は確立していない。]
- 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。  
[ダルナビルは、動物実験(ラット)<sup>23)</sup>で乳汁中へ移行することが報告されているが、ヒトにおける乳汁への移行は不明である。]

7. 小児等への投与

- 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児には投与しないこと。[「その他の注意」の項参照]
- 3歳以上の幼児、小児における安全性は確立していない。

8. 過量投与

徴候、症状：

過量投与に関するデータは限られている。健康成人に本剤3200mg 単回投与したとき、又は本剤1600mg とリトナビル100mg を併用投与したとき、特異的な有害事象は認められなかった。

処置：

本剤に対する特別な解毒剤はない。過量投与した場合には、バイタルサイン及び臨床症状の観察など一般的な支持療法を行う。必要に応じて胃洗浄、活性炭の投与を行う。なお、本剤は透析により除去されない。

9. その他の注意

- 動物実験(ラット)<sup>24)~26)</sup>では、造血系、血液凝固系、肝、腎、脾臓及び甲状腺に影響が認められた。活性化部分トロンボプラスチン時間の延長とともに、赤血球パラメータのわずかな減少がみられた。
- 幼若ラットに、生後23から26日程度の日齢まで(ヒトの3歳未満に相当)、ダルナビルを20mg/kg から1,000mg/kg の用量で投与した結果、死亡例が認められた。[「禁忌」の項参照]
- マウス<sup>27)</sup>及びラット<sup>28)</sup>を用いたがん原性試験の結果、雌雄に用量依存的な肝細胞腫瘍及び肝細胞癌の発現率の増加、雄ラットに甲状腺濾胞細胞腫瘍が認められた。
- 遺伝毒性試験(*in vitro*及び*in vivo*)<sup>29)~31)</sup>においてダルナビルは陰性であった。

【薬物動態】

<外国人における成績>

1. 吸収・血漿中濃度<sup>18), 32)~35)</sup>

健康成人又はHIV感染症患者に、本剤/リトナビルを食後に1日2回反復経口投与したとき、ダルナビルの血漿中濃度は2.5~4.0時間後に最高に達し、半減期は約15時間であった。本剤とリトナビルを併用投与したときの本剤の絶対的バイオアベイラビリティは、本剤単独投与時の37%から82%に増加した。本剤/リトナビル800/100mgを1日1回反復経口投与したHIV感染症患者335例の血漿中ダルナビル濃度値を用いた母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータの推定値を表1に、定常状態におけるダルナビルの平均血漿中濃度推移を図1に示す。

表1 ダルナビルの薬物動態パラメータの推定値(48週時、C211試験)

薬物動態パラメータ	本剤/リトナビル800/100mg 1日1回(n=335)
AUC <sub>24</sub> (ng・h/mL)	
平均値 ± 標準偏差	93,026 ± 27,050
中央値(範囲)	87,854(45,000-219,240)
C <sub>0</sub> (ng/mL)	
平均値 ± 標準偏差	2,282 ± 1,168
中央値(範囲)	2,041(368-7,242)

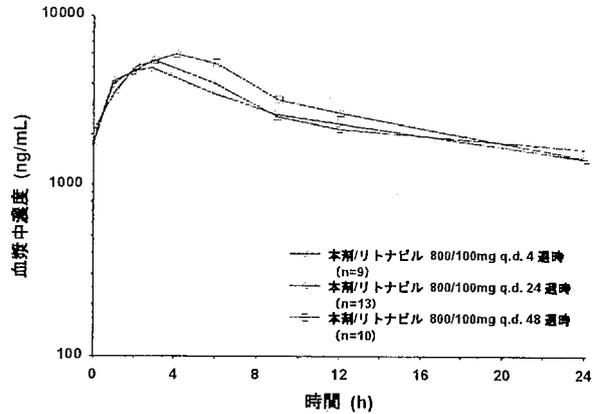


図1 本剤/リトナビル800/100mgを1日1回反復投与したときの定常状態におけるダルナビルの平均血漿中濃度推移

**食事の影響：**本剤/リトナビル400/100mgを食事と共に投与したときのダルナビルのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>は、空腹時投与と比較して約30%増加した。異なる内容の食事(総カロリーは240~928Kcal)を摂取したとき、食事の内容によるダルナビルのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>に差はみられなかった。

**制酸剤の影響：**本剤/リトナビル400/100mg(1日2回)とオメプラゾール20mg(1日1回)又はラニチジン150mg(1日2回)を併用したとき、オメプラゾール及びラニチジンはダルナビルのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>12</sub>に影響を及ぼさなかった。

**性差：**母集団薬物動態解析の結果、女性患者での本剤の曝露量は男性に比し16.8%高かったが、この差異に臨床的意義はない。

2. 血漿蛋白結合率<sup>36)</sup>

ダルナビルのヒト血漿蛋白結合率は約95%であり、主に血漿α<sub>1</sub>酸性糖蛋白質に結合した。(in vitro試験、平衡透析法)

3. 代謝<sup>37)</sup>

ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro試験で、ダルナビルは主にCYP3A4により酸化的に代謝されることが示唆された。ダルナビルの主な代謝物は3種類あり、野生型HIV株に対する活性はいずれも未変化体の10%以下であった。

健康成人に<sup>14</sup>C標識した本剤/リトナビル400/100mgを単回経口投与したとき、血漿中放射能の大部分は未変化体由来であることが示された。

4. 排泄<sup>18), 38)</sup>

健康成人に<sup>14</sup>C標識した本剤/リトナビル400/100mgを単回経口投与したとき、投与放射能の約79.5%が糞中に、約13.9%が尿中に排泄された。また、未変化体の排泄率は、糞中が約41.2%、尿中が約7.7%であった。

ダルナビル150mgを単独で静脈内投与したときの全身クリアランスは32.8L/hであり、リトナビル100mgと併用したときの全身クリアランスは5.9L/hであった。

5. 肝障害患者<sup>39)</sup>

軽度及び中等度肝障害患者(各8例)に本剤/リトナビル600/100mgを1日2回反復投与したときのダルナビルの薬物動態を健康被験者と比較したとき、顕著な差は認められなかった。なお、重度肝障害患者を対象とした試験は実施していない。

6. 腎障害患者

中等度腎障害(CL<sub>CR</sub>が30~60mL/分)を有するHIV感染症患者(20例)において、腎機能の低下によりダルナビルの薬物動態に有意な影響がないことが示された。重度腎障害又は末期腎疾患を有するHIV感染症患者における試験は実施されていないが、ダルナビルは主に肝臓で代謝されることから、腎障害患者でダルナビルの全身クリアランスは低下しないと推察される。ダルナビル及びリトナビルの血漿蛋白結合率は高いことから、血液透析や腹膜透析によって除去される可能性は低い。

【臨床成績】

<外国臨床試験>

**C211試験(ARTEMIS試験)<sup>40)</sup>**：抗HIV薬の使用経験のないHIV感染症患者689例を対象としたダルナビル800mg及びリトナビル100mgの1日1回投与(DRV/r 800/100mg QD)とロピナビル・リトナビルの1日投与量800/200mg(LPV/r 800/200mg/日)の無作為割付けによる非盲検第Ⅲ相比較試験を実施した。両群ともテノホビル(TDF)300mg及びエムトリシタビン(FTC)200mgを背景治療とした。両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられず、DRV/r群343例の年齢中央値は34歳(範囲18-70)、男性が70%、人種は白人40%、黒人23%、ヒスパニック23%、アジア人13%であった。投与前の血中HIV RNA量平均値は4.86 log<sub>10</sub>コピー/mL、CD4陽性

リンパ球数の中央値は228/mm<sup>3</sup>(範囲4-750)であった。96週時の臨床成績を表2及び表3に示す。

表2 臨床成績の概要 (C211試験)

	DRV/r 群 800/100mg QD +TDF/FTC N=343	LPV/r 群 800/200mg/日 +TDF/FTC N=346
ウイルス学的効果		
HIV RNA 量が<50 コピー/mL <sup>注1)</sup>	79.0%	70.8%
HIV RNA 量が<400 コピー/mL <sup>注1)</sup>	83.1%	77.5%
HIV RNA 量の投与前からの変化 (平均値; log <sub>10</sub> コピー/mL) <sup>注2)</sup>	-2.64	-2.45
CD4 陽性リンパ球数の投与前からの 変化(中央値; /mm <sup>3</sup> ) <sup>注2)</sup>	+171	+188
ウイルス学的治療失敗	6.1%	10.4%
リバウンド <sup>注3)</sup>	5.0%	7.8%
ウイルス量の抑制なし <sup>注4)</sup>	1.2%	2.6%
死亡又は有害事象による投与中止	3.8%	9.2%
他の理由による投与中止	11.1%	9.5%

注1) TLOVR アルゴリズムにより補完

注2) 非完遂例(投与中止例)の変化は0として補完

注3) 96週時までにウイルス量が<50 コピー/mLに至ったが、96週時は<50 コピー/mLではなかった例

注4) 96週時までにウイルス量が<50 コピー/mLに至らなかった例

表3 投与前 HIV RNA 量別のウイルス学的効果  
(<50 コピー/mLの患者の割合)

	DRV/r 群 800/100mg QD +TDF/FTC	LPV/r 群 800/200mg/日 +TDF/FTC
<100,000 コピー/mL	80.5% (182/226 例)	75.2% (170/226 例)
≥100,000 コピー/mL	76.1% (89/117 例)	62.5% (75/120 例)

なお、薬剤耐性プロファイルに関する情報は、ブリジスタ錠 300mg の添付文書「臨床成績」の項を参照すること。

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序<sup>41)~45)</sup>

ダルナビルは HIV-1 プロテアーゼの2量体化及び酵素活性を阻害する。本剤は HIV-1 感染細胞においてウイルスのコードする Gag-Pol ポリ蛋白質の切断を選択的に阻害し、その結果、感染性を有する成熟ウイルスの形成を抑制する。本剤は  $K_D$  4.5 × 10<sup>-12</sup>mol/L で HIV-1 プロテアーゼに強い親和性を有しており、プロテアーゼ阻害剤耐性関連変異の影響も受けにくかった。他の代表的な13種のヒトプロテアーゼに対する阻害作用は認められなかった。

### 2. 抗ウイルス作用<sup>46)~50)</sup>

本剤はヒトT細胞株、ヒト末梢血単核球及びヒト単球/マクロファージに急性感染させた HIV-1 実験室株及び臨床分離株、並びに HIV-2 実験室株に対し抑制作用 (EC<sub>50</sub> 値: 1.2~8.5nmol/L) を示す。本剤は HIV-1 グループ M (A、B、C、D、E、F、G) 及びグループ O の臨床分離株群及び初代分離株群に *in vitro* で抗ウイルス活性 (EC<sub>50</sub> 値: <0.1~4.3nmol/L) を示す。*In vitro* における本剤の抗ウイルス作用は、50%細胞毒性作用を示す濃度 (87~>100µmol/L) より十分に低い濃度で認められる。本剤の EC<sub>50</sub> 値はヒト血清存在下では中央値で 5.4 倍高い。本剤はプロテアーゼ阻害剤 (アンブレナビル、ネルフィナビル及びリトナビル) と併用することにより相乗作用を示し、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (アバカビル、ジダノシン、エムトリシタピン、ラミブジン、サニルブジン、ザルシタピン及びジドブジン)、ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤 (テノホビル)、非ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤 (エトラピリン、エファビレンツ、デラビルジン及びネビラピン)、プロテアーゼ阻害剤 (アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、サキナビル及び tipranavir) 及び融合阻害剤 (enfuvirtide) と併用することにより相加作用を示した。本剤とこれらの薬剤との併用において拮抗作用は認められなかった。

### 3. 薬剤耐性<sup>51)~55)</sup>

ダルナビル存在下で培養した野生型 HIV-1 から耐性ウイルスを得るために、3年以上の継代を繰り返したところ、耐性ウイルスの発現が認められた。耐性ウイルスに対して本剤は 400nmol/L を超える濃度で増殖抑制を示した (*in vitro*)。この耐性ウイルスは、本剤に対する感受性が 23~50 倍低下しており、プロテアーゼ遺伝子に 2~4 個のアミノ酸置換を有していた。これらのウイルスにおけるダルナビルの耐性因子は現在研究中である。プロテアーゼ阻害剤耐性関連変異を有する 9 株の HIV-1 からダルナビルの耐性株 (EC<sub>50</sub> 値が 53~641 倍変化) を *in vitro* で獲得し

た結果、ダルナビル耐性株のプロテアーゼ内に 22 個のアミノ酸変異が出現し、このうち L10F、V32I、L33F、S37N、M46I、I47V、I50V、L63P、A71V 及び I84V の変異は耐性分離株の 50% 以上に認められた。ダルナビル耐性 (EC<sub>50</sub> 値の比: fold change [FC] > 10) となるには、これらの変異のうち最低 8 個のプロテアーゼ阻害剤耐性関連変異が必要であり、うち 2 個の変異はすでにプロテアーゼ遺伝子内に存在していた。アンブレナビル、アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビルあるいは tipranavir に耐性の臨床分離株 1,113 株、並びに外国臨床試験 C202/C213 試験及び C208/C215 試験解析に組み入れられた被験者の本剤投与開始前の分離株 886 株において、本剤に対する FC > 10 (中央値) を示したのは、10 個を超えるプロテアーゼ阻害剤耐性関連変異を持ったサブグループのみであった。

### 4. 交叉耐性<sup>52)、53)</sup>

プロテアーゼ阻害剤には交叉耐性が認められやすい。アンブレナビル、アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル又は tipranavir に対する感受性が低下した臨床分離株 3,309 株の 90% に対して、ダルナビルの感受性低下は 10 倍未満であり、ほとんどのプロテアーゼ阻害剤に対して耐性を示すウイルスにダルナビルの感受性は保持されていた。プロテアーゼ阻害剤耐性株から選択したダルナビルに耐性を示す 9 株のうち 7 株について、tipranavir に関する耐性が検討され、7 株のうち 6 株では tipranavir に対する感受性低下が小さかった (FC < 3) ことから、ダルナビルと tipranavir との交叉耐性は限定的であることが示されている。作用機序の違いから、ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤、融合阻害剤とダルナビルとの間に交叉耐性は生じないと考えられる。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

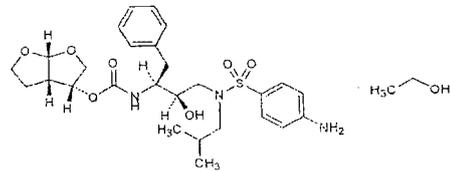
一般名: ダルナビル エタノール付加物 (Darunavir Ethanolate)

化学名: (3*R*,3*a*,5*6a*,*R*)-Hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-yl [(1*S*,2*R*)-3-[[[4-aminophenyl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1-benzyl-2-hydroxypropyl]carbamate monoethanolate

分子式: C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S·C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O

分子量: 593.73

化学構造式:



性状: 白色の粉末

溶解性: *N,N*-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、アセトニトリルに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくく、2-プロパノール及び水に極めて溶けにくい。

融点: 100~105°C

分配係数: Log P=2.47 (1-オクタノール/pH7.0 緩衝液)

## 【包装】

ブリジスタナイーブ錠 400mg: 60錠 (バラ)

## 【主要文献及び文献請求先】

### (主要文献)

- Muirhead, G. J., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 50, 99, 2000
- Guzman, S. S., et al.: ダルナビルとリファブチンの相互作用の検討 (社内資料 TMC114-C163)
- Lefebvre, E., et al.: ダルナビルとアトルバスタチンの相互作用の検討 (社内資料 TMC114-C133)
- Lefebvre, E., et al.: ダルナビルとプラバスタチンの相互作用の検討 (社内資料 TMC114-C120)
- Lefebvre, E., et al.: ダルナビルとシルデナフィルの相互作用の検討 (社内資料 TMC114-C128)
- Lefebvre, E., et al.: ダルナビルとクラリスロマイシンの相互作用の検討 (社内資料 TMC114-C142)
- Guzman, S. S., et al.: ダルナビルとカルバマゼピンの相互作用の検討 (社内資料 TMC114-C172)
- Lefebvre, E., et al.: ダルナビルとジゴキシンの相互作用の検討 (社内資料 TMC114-C150)
- Lefebvre, E., et al.: ダルナビルとエチルニルエストラジオール/ノルエチステロンの相互作用の検討 (社内資料 TMC114-C131)
- Lefebvre, E., et al.: ダルナビルとセルトラリン、パロキセチンの相互作用

の検討(社内資料 TMC114-C121)

- 11) Lefebvre, E., et al.: ダルナビルとケトコナゾールの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C129)
- 12) Guzman, S. S., et al.: ダルナビルとジダノシンの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C123)
- 13) Hoetelmans, R., et al.: ダルナビルとテノホビルの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C124)
- 14) Woodfall, B., et al.: ダルナビルとエトラピリンの相互作用の検討(社内資料 TMC125-C176)
- 15) Lefebvre, E., et al.: ダルナビルとエファピレンツの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C111)
- 16) Lefebvre, E., et al.: ダルナビルとネビラピンの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C119)
- 17) Van der Geest, R., et al.: ダルナビルとリトナビルの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C105)
- 18) Lefebvre, E., et al.: ダルナビルの薬物動態に及ぼすリトナビルの影響(社内資料 TMC114-C114)
- 19) Lefebvre, E., et al.: ダルナビルとロピナビル/リトナビルの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C151)
- 20) Hoetelmans, R., et al.: ダルナビルとサキナビルの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C138)
- 21) Lefebvre, E., et al.: ダルナビルとインジナビルの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C141)
- 22) Lefebvre, E., et al.: ダルナビルとアタザナビルの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C149)
- 23) Barnes, E., et al.: ダルナビルの乳汁移行試験(社内資料 TMC114-NC249)
- 24) Hudson, S., et al.: ダルナビルの反復投与毒性試験(社内資料 TMC114-NC130)
- 25) Hudson, S., et al.: ダルナビルの反復投与毒性試験(社内資料 TMC114-NC132)
- 26) Van Rozendaal, A. W. M.: ダルナビルとリトナビルの反復併用投与毒性試験(社内資料 TMC114-NC146)
- 27) Steemans, K., et al.: ダルナビルのがん原性試験(社内資料 TMC114-NC159)
- 28) Steemans, K., et al.: ダルナビルのがん原性試験(社内資料 TMC114-NC158)
- 29) Verspeek-Rip, G. M., et al.: ダルナビルの遺伝毒性試験(社内資料 TMC114-NOTOX293063)
- 30) Bertens, A. M. C., et al.: ダルナビルの遺伝毒性試験(社内資料 TMC114-NOTOX294288)
- 31) Verspeek-Rip, G. M., et al.: ダルナビルの遺伝毒性試験(社内資料 TMC114-NC114-NOTOX303874)
- 32) Guzman, S. S., et al.: ダルナビルの薬物動態の検討(社内資料 TMC114-211)
- 33) Van der Sandt, I., et al.: ダルナビルの薬物動態に及ぼす食事の影響(社内資料 TMC114-C118)
- 34) Lefebvre, E., et al.: ダルナビルの薬物動態に及ぼす食事の種類の影響(社内資料 TMC114-C143)
- 35) Lefebvre, E., et al.: ダルナビルの薬物動態に及ぼす制酸剤の影響(社内資料 TMC114-C122)
- 36) Vermeir, M.: ダルナビルの蛋白結合率の検討(社内資料 TMC114-NC215 (FK4948))
- 37) Bogaards, J. J. P., et al.: ダルナビルの代謝の検討(社内資料 TMC114-NC112 (TNO41201))
- 38) Lefebvre, E., et al.: ダルナビルの排泄の検討(社内資料 TMC114-C109)
- 39) Guzman, S. S., et al.: ダルナビルの肝障害患者における薬物動態の検討(社内資料 TMC114-C134)
- 40) Guzman, S. S., et al.: ダルナビル/リトナビルとロピナビル/リトナビルの未治療 HIV-1 感染患者に対する非盲検、無作為割付による比較試験、96 週時の成績(社内資料 TMC114-C211)
- 41) Koh, Y., et al.: J. Biol. Chem., 282, 28709, 2007
- 42) Jochmans, D., et al.: ダルナビルの作用機序(社内資料 TMC114-0009-VRR)
- 43) King, N. M., et al.: J. Virol., 78, 12012, 2004
- 44) Rimsky, L. T., et al.: ダルナビルの作用機序(社内資料 TMC114-0003-VRR)
- 45) Rimsky, L. T., et al.: ダルナビルの作用機序(社内資料 TMC114-0004-VRR)
- 46) Jochmans, D., et al.: ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料 TMC114-0014-VRR)
- 47) Rimsky, L. T., et al.: ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料 TMC114-0002-VRR)
- 48) De Meyer, S., et al.: ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料 TMC114-0011-VRR)
- 49) Jochmans, D., et al.: ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料 TMC114-0016-VRR)
- 50) Jochmans, D., et al.: ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料 TMC114-0006-VRR)
- 51) Azijn, H., et al.: ダルナビルの薬剤耐性(社内資料 TMC114-0012-VRR)
- 52) Azijn, H., et al.: ダルナビルの薬剤耐性(社内資料 TMC114-0013-VRR)
- 53) De Meyer, S., et al.: ダルナビルの薬剤耐性(社内資料 TMC114-0005-VRR)

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセン ファーマ株式会社 コールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-23-6299

FAX 03-4411-5031

受付時間 9:00~18:00 (土・日・祝日を除く)

製造販売元

 ヤンセン ファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

提携 Tibotec Pharmaceuticals Ltd.

 tibotec

## ノボセブンHI静注用5mgの劇薬の指定からの除外について

平成21年7月14日

審査管理課

### 1. 現行の規定について

エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）※（以下「本成分」という。）については、平成12年の「注射用ノボセブン1.2mg」、「注射用ノボセブン4.8mg」の承認に伴い、薬事法施行規則において原体及びその製剤は劇薬に指定され、ただし書きとして、「1バイアル中本成分4.8mg以下を含有する注射剤」は劇薬から除外されている。

※ 遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子

### 2. 劇薬への該当性について

今般申請があった「ノボセブンHI静注用5mg」は、増し仕込みのため1バイアル中に本成分5.2mgを含有し、現行の規定では劇薬に該当する。

しかしながら、本剤の臨床薬用量（概ね5mg程度）における副作用の発現率及び重篤性が高くないこと等から、既承認製剤と同様、劇性が強いものとは認められない。よって、本剤についても、劇薬の指定から除外することが適切であると考えられる。

### 3. 薬事法施行規則の改正案

以下の新旧対照表のとおり、薬事法施行規則を改正する。

	薬事法施行規則 別表第三 劇薬の部 有機薬品及び製剤の項 第75号の19
(旧)	ヒト肝癌細胞（Hep G2細胞株）のmRNAに由来するヒト第Ⅶ因子cDNAの発現により、シリアンハムスター腎細胞中で生産される406個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質（別名エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え））及びその製剤。 ただし、1バイアル中ヒト肝癌細胞（Hep G2細胞株）のmRNAに由来するヒト第Ⅶ因子cDNAの発現により、シリアンハムスター腎細胞中で生産される四百六個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質として4.8mg以下を含有する注射剤を除く。
(新)	ヒト肝癌細胞（Hep G2細胞株）のmRNAに由来するヒト第Ⅶ因子cDNAの発現により、シリアンハムスター腎細胞中で生産される406個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質（別名エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え））及びその製剤。 ただし、1バイアル中ヒト肝癌細胞（Hep G2細胞株）のmRNAに由来するヒト第Ⅶ因子cDNAの発現により、シリアンハムスター腎細胞中で生産される四百六個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質として5.2mg以下を含有する注射剤を除く。

平成21年7月31日 医薬品第二部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告 議題	販売名	承認取 得者名	一般名	効能・効果	用法・用量	承認条件	承認年月日
4	プリジスタ 錠300mg	ヤンセン ファーマ 株式会社	ダルナビル エタノール 付加物	HIV感染症	通常、成人にはダルナビルとして1回600mgとリトナビル1回100mgをそれぞれ1日2回食事中又は食直後に併用投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること	<p>1.本剤については、我が国において薬物動態試験が実施されることから、<u>の</u>使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること</p> <p>2.我が国における薬物動態試験については、進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。また、海外において現在実施中又は計画中の臨床試験についても、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること</p> <p>3.再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした市販後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報(患者背景、有効性・安全性(他剤併用時の有効性・安全性を含む。))及び薬物相互作用のデータ等を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること</p>	平成19年11月22日