

重要な情報が記載されていますので、必ずお読みください。

平成 27 年 3 月

各 位

抗悪性腫瘍剤

毒薬・処方箋医薬品

**エルプラット<sup>®</sup>点滴静注液50mg**

**エルプラット<sup>®</sup>点滴静注液100mg** 添付文書改訂のお知らせ

**エルプラット<sup>®</sup>点滴静注液200mg**

ELPLAT<sup>®</sup> I.V.INFUSION SOLUTION 50mg

ELPLAT<sup>®</sup> I.V.INFUSION SOLUTION 100mg

ELPLAT<sup>®</sup> I.V.INFUSION SOLUTION 200mg

オキサリプラチン点滴静注液

〔「効能・効果」、「用法・用量」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「使用上の注意」等の改訂〕

製造販売元 **株式会社ヤクルト本社**

謹啓 時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品につきまして、格別のご高配を賜り厚くお礼申し上げます。

さて、この度 抗悪性腫瘍剤「エルプラット<sup>®</sup>点滴静注液 50mg、100mg、200mg」の添付文書につきまして、効能・効果に「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」が追加承認されるとともに、用法・用量の変更も承認されましたのでお知らせ申し上げます。また、あわせて「効能・効果に関連する使用上の注意」、「使用上の注意」、「日本標準商品分類番号等」を自主的に改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

今後、本剤のご使用に際しましては、これらの改訂箇所にご留意いただきご使用くださいますようお願い申し上げます。

敬 白

（ 使用上の注意の改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会編集・発行「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報No.238」に掲載される予定です。 ）

医薬品添付文書改訂情報は、医薬品医療機器総合機構のインターネット情報提供ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) に最新添付文書情報が掲載されています。あわせてご利用ください。

# 記

## 1. 「効能・効果」、「用法・用量」の項（一部変更承認事項）

（下線部追記）

### 〔効能・効果〕

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

### 〔用法・用量〕

1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び結腸癌における術後補助化学療法にはA法又はB法を、治癒切除不能な膵癌にはA法を、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 85mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。  
B法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして 130mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。
2. 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。

### 【理 由】

オキサリプラチンの切除不能進行・再発の胃癌に対する効能追加の開発要望が日本胃癌学会から提出され、2014年7月、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、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本剤との併用投与に関する臨床的有用性が医学薬学上公知であると判断されました。同年9月の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会での事前評価を受け、同年10月に弊社が承認事項一部変更承認申請を行い、「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付薬食審査発0915第3号）に基づき迅速審査が行われました。

審査の結果、本剤の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断され、承認を受けたため、添付文書の改訂を行いました。

## 2. 「効能・効果に関連する使用上の注意」の項（自主改訂事項）

（下線部追記）

### <効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) ～ (4) (変更なし、省略)
- (5) 治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して、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。

### 【理 由】

治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して、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ことから、注意喚起が必要と判断し、追記致しました。

### 3. 「使用上の注意（重要な基本的注意）」の項（自主改訂事項）

（下線部追記）

#### 〔使用上の注意〕

##### 2. 重要な基本的注意

(1) ～ (8)（変更なし、省略）

(9) 胃癌に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：オキサリプラチン（切除不能進行・再発胃癌）」等を熟読すること。

#### 【理由】

治癒切除不能な進行・再発の胃癌の適応追加については、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討結果を踏まえて申請を行ったことから、同検討会議が作成した関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：オキサリプラチン（切除不能進行・再発胃癌）」等）を熟読するよう、追記致しました。

### 4. 「使用上の注意（副作用発生状況の概要）」の項（自主改訂事項）

（下線部改訂）

#### 4. 副作用

##### 副作用発生状況の概要

##### 【国内臨床試験】

進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした併用投与による第 I/II 相臨床試験において安全性評価症例 18 例中 18 例(100.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、末梢神経症状 18 例(100.0%)、食欲不振 17 例(94.4%)、好中球減少 15 例(83.3%)、血小板減少 14 例(77.8%)、悪心 14 例(77.8%)、注射部位反応 14 例(77.8%)、嘔吐 12 例(66.7%)、ALT(GPT)上昇 11 例(61.1%)、白血球減少 10 例(55.6%)、下痢 10 例(55.6%)、AST(GOT)上昇 10 例(55.6%)、疲労 8 例(44.4%)であった(承認時)。

進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした FOLFOX4 法による第 I/II 相臨床試験(安全性確認試験)において安全性評価症例 38 例中 38 例(100.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、末梢神経症状 30 例(78.9%)、白血球減少 29 例(76.3%)、疲労 26 例(68.4%)、好中球減少 24 例(63.2%)、食欲不振 24 例(63.2%)、悪心 20 例(52.6%)、血小板減少 18 例(47.4%)、AST(GOT)上昇 16 例(42.1%)であった(承認時)。

進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした XELOX 法又は XELOX 法とベバシズマブによる第 I/II 相臨床試験において安全性評価症例 64 例中 64 例(100.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、末梢神経症状 60 例(93.8%)、食欲不振 57 例(89.1%)、疲労 52 例(81.3%)、悪心 49 例(76.6%)、手足症候群 49 例(76.6%)、色素沈着 38 例(59.4%)、下痢 36 例(56.3%)、口内炎 35 例(54.7%)、好中球減少 33 例(51.6%)、嘔吐 27 例(42.2%)であった(承認時)。

化学療法未治療の遠隔転移を有する膀胱癌を対象とした FOLFIRINOX 法による第 II 相臨床試験において安全性評価症例 36 例中 36 例(100.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、好中球減少 34 例(94.4%)、白血球減少 33 例(91.7%)、血小板減少 32 例(88.9%)、悪心 32 例(88.9%)、貧血 31 例(86.1%)、食欲不振 31 例(86.1%)、下痢 30 例(83.3%)、末梢神経症状 27 例(75.0%)、リンパ球減少 24 例(66.7%)、CRP 上昇 24 例(66.7%)、脱毛 24 例(66.7%)、アルブミン減少 23 例(63.9%)、体重減少 21 例(58.3%)、AST(GOT)上昇 20 例(55.6%)、ALT(GPT)上昇 20 例(55.6%)、口内炎 19 例(52.8%)、便秘 17 例(47.2%)、味覚異常 17 例(47.2%)、LDH 上昇 16 例(44.4%)、倦怠感 16 例(44.4%)、疲労 15 例(41.7%)、ナトリウム減少 15 例(41.7%)であった(承認時)。

##### 【製造販売後調査】

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の使用成績調査(全例調査)において安全性評価症例 4,998 例中 4,296 例(86.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、白血球減少 2,442 例(48.9%)、末梢神経症状 2,274 例(45.5%)、好中球減少 2,132 例(42.7%)、悪心 2,091 例(41.8%)、血小板減少 1,699 例(34.0%)、ヘモグロビン減少(貧血)1,324 例(26.5%)、AST(GOT)上昇 1,063 例(21.3%)、嘔吐 1,058 例(21.2%)、ALT(GPT)上昇 795 例(15.9%)、下痢 687 例(13.7%)、咽頭喉頭感覚異常 602 例(12.0%)、口内炎 598 例(12.0%)であった(再審査期間終了時)。

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした XELOX 法及び XELOX 法とベバシズマブによる特定使用成績調査において安全性評価症例 366 例中 301 例(82.2%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、末梢神経症状 205 例(56.0%)、手足症候群 77 例(21.0%)、好中球減少 55 例(15.0%)、血小板減少 51 例(13.9%)、下痢 51 例(13.9%)、白血球減少 47 例(12.8%)、悪心 46 例(12.6%)、食欲不振 42 例(11.5%)であった(再審査期間終了時)。

結腸癌を対象とした術後補助化学療法としての FOLFOX 法による特定使用成績調査において安全性評価症例 1,261 例中 1,173 例(93.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、末梢神経症状 987 例(78.3%)、好中球減少 546 例(43.3%)、白血球減少 264 例(20.9%)、悪心 259 例(20.5%)、血小板減少 230 例(18.2%)、食欲不振 215 例(17.0%)、口内炎 160 例(12.7%)、倦怠感 158 例(12.5%)、アレルギー反応 152 例(12.1%)であった(平成 25 年 1 月 18 日時点)。

なお、以下の(1)、(2)に示す副作用発現頻度は、承認時までの国内臨床試験(156 例)、使用成績調査(4,998 例)、特定使用成績調査(1,627 例、再審査期間終了時)に基づき算出した。これら国内臨床試験及び製造販売後調査以外にて報告された副作用については頻度不明とした。

## 【理 由】

後述の「5. 「使用上の注意(その他の副作用)」の項」に記しましたとおり、国内で実施された胃癌 SOX PⅢ試験\*の SOX 群において認められた副作用のうち、既承認の効能・効果を対象とした国内臨床試験及び製造販売後調査で認められていない Grade3 以上の副作用を「使用上の注意(その他の副作用)」の項に追記するにあたり、副作用発現頻度に関する記載を修正致しました。

\*胃癌 SOX PⅢ試験：治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象に、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(S-1)とシスプラチンとの併用投与(SP療法)と S-1 と本剤との併用投与(SOX療法)の有効性及び安全性を比較することを目的とした国内第Ⅲ相試験

5. 「使用上の注意（その他の副作用）」の項（自主改訂事項）

（下線部追記）

(2) その他の副作用

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

種 類	副作用の発現頻度 <sup>注1)</sup>			
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系		味覚異常、頭痛、めまい、不眠、神経痛、頭重感、浮動性めまい、コリン作動性症候群	振戦、回転性眩暈、傾眠、うつ病、こわばり、硬直、失神、不安、構語障害	深部腱反射欠損、不全失語症、失調、神経過敏、レルミット徴候、脳神経麻痺、線維束攣縮、筋骨格硬直、不随意性筋収縮、 <u>脳神経障害</u>
消化器	悪心 <sup>注2)</sup> (37.0%)、下痢、嘔吐 <sup>注2)</sup> 、食欲不振、口内炎	便秘、しゃっくり、腹痛、胃部不快感、歯肉炎、腸閉塞、上腹部痛、メレナ、胃痛、腹部膨満感、下腹部痛、腹部不快感	大腸炎、歯周病、胃炎、歯肉出血、粘膜の炎症、歯痛、心窩部不快感、口内乾燥、腹水、齲歯、胃腸障害、肛門周囲痛、鼓腸、脾炎、胃食道逆流性疾患、胃腸音異常、痔核	直腸出血、直腸炎、しぶり腹、消化不良、歯の異常、腸内ガス、 <u>胃重圧感、腸壁気腫症、門脈ガス血症、消化管壊死</u>
腎 臓		クレアチニン上昇、蛋白尿、BUN 上昇、血尿、尿糖	尿沈渣異常、尿ウロビリノーゲン異常、頻尿、腎機能障害、膀胱炎、側腹部痛	排尿困難、尿失禁、尿量減少
肝 臓		ALP 上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇		
血 液		白血球増加	プロトロンビン時間延長	白血球分画の変動、血小板増加
循環器		高血圧、低血圧、動悸	ほてり、頻脈	血管障害、上室性不整脈、 <u>アダムス・ストークス症候群</u>
呼吸器		呼吸困難、鼻出血、咳嗽、鼻咽頭炎、上気道感染、発声障害	嘔声、咽頭炎、鼻粘膜障害、低酸素症、息切れ、喀血	肺障害、 <u>酸素飽和度低下</u>
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、眼球周囲痛、眼の掻痒感	涙器障害、眼の異常感、涙道閉塞、 <u>白内障</u>
皮 膚		脱毛、手足症候群、色素沈着、潮紅、顔面潮紅、多汗、皮膚乾燥、皮膚剥脱、口唇炎	爪の障害、顔面のほてり、爪囲炎、皮膚障害、皮下出血、寝汗、ざ瘡様皮膚炎	色素変化、紫斑
過 敏 症		発疹、痒痒症、蕁麻疹、薬物過敏症、紅斑	アレルギー性鼻炎、気管支痙攣、鼻炎	紅斑性皮疹、血管浮腫
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		

種 類	副作用の発現頻度 <sup>注1)</sup>			
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
その他	倦怠感、疲労	発熱、アルブミン減少、CRP上昇、浮腫、感染、体重減少、総蛋白減少、末梢性浮腫、高血糖、感冒、脱水、コレステロール上昇、関節痛、悪寒、胸部不快感、アミラーゼ上昇、背部痛、四肢痛	鼻汁、出血、胸痛、尿路感染、腰痛、CK(CPK)上昇、筋痛、熱感、カテーテル関連感染、胸部圧迫感、臀部痛、疼痛、筋脱力、骨痛、代謝性アシドーシス、体重増加	代謝障害、腔出血、下肢異常感、戦慄、 <u>多臓器不全、腫瘍穿孔</u>

注1) 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。

### 【理 由】

国内で実施された胃癌 SOX PIII試験の SOX 群において認められた副作用のうち、既承認の効能・効果を対象とした国内臨床試験及び製造販売後調査で認められていない Grade3 以上の副作用として、脳神経障害、腸壁気腫症、門脈ガス血症、消化管壊死、アダムス・ストークス症候群、酸素飽和度低下、白内障、多臓器不全、腫瘍穿孔が認められました。当該事象の発現例はいずれも 1 例のみであり、当該事象は疾患進行又は併存疾患の関与により発現した可能性も考えられることから、現時点においては「その他の副作用」に頻度不明として追記致しました。

## 6. 「日本標準商品分類番号等」の項（自主改訂事項）

（下線部改訂）

日本標準商品分類番号
8 7 4 2 9 1

	エルプラット 点滴静注液 50mg	エルプラット 点滴静注液 100mg	エルプラット 点滴静注 200mg
承認番号	22100AMX02237	22100AMX02236	22400AMX01369
薬価収載	2010年4月		2012年11月
販売開始	2010年6月		2013年2月
再審査結果	再審査申請中		
効能追加	<u>2015年3月</u>		
国際誕生	1996年4月		

### 【理 由】

「効能・効果」の一部変更承認に伴い、「効能追加」の年月を改訂致しました。

以 上





古紙配合率80%再生紙を使用しています