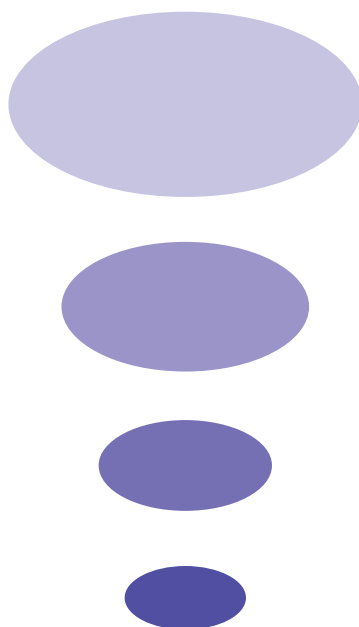


FOLFIRINOX療法

(治癒切除不能な膵癌)

オキサリプラチン
イリノテカン塩酸塩水和物
フルオロウラシル
レボホリナートカルシウム
併用療法

適正使用ガイド



十分な経験のある医師による使用

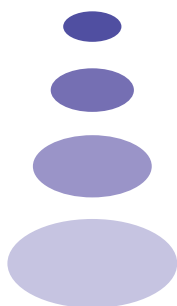
本療法施行後に発症する骨髄機能抑制、重症感染症(敗血症、肺炎等)、播種性血管内凝固症候群(DIC)、下痢、腸炎、間質性肺炎等に関しては、急激な危篤状態に至り最悪の場合は死に至ることがあります。また、骨髄機能抑制については、本剤投与から数日後に急に発現することもあります。

本療法施行については、十分な経験のある医師のもとで適切であると判断される症例についてのみ施行してください。また、緊急時に適切な対処ができるよう、十分な観察及び対策が可能な条件下で使用する必要があります。

患者又はその家族への十分な説明と同意

本療法施行にあたっては、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから施行を開始してください。

「本療法を施行する際には、各薬剤の最新の添付文書を熟読の上、本ガイドを参考に
して適正に使用して頂きますようお願いいたします。」



FOLFIRINOX療法に使用される各薬剤の略名

略名	一般的名称
L-OHP	オキサリプラチン
CPT-11	イリノテカン塩酸塩水和物
5-FU	フルオロウラシル
l-LV	レボホリナートカルシウム

【参考資料】

1)各製品添付文書

2)Okusaka T, et al. Cancer Sci. 2014Oct ; 105(10) : 1321-6.

参考

CTCAE(有害事象共通用語規準 v.4.0 日本語訳 JCOG版)一部抜粋

CTCAE v4.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	CTCAE v4.0 AE Term Definition 日本語【注釈】
下痢	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加；便失禁；入院を要する；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度増加；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	頻回で水様の排便
肛門粘膜炎	症状がない、または軽度の症状がある；治療を要さない	症状がある；内科的治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	肛門粘膜の炎症
口腔粘膜炎	症状がない、または軽度の症状がある；治療を要さない	中等度の疼痛；経口摂取に支障がない；食事の変更を要する	高度の疼痛；経口摂取に支障がある	生命を脅かす；緊急処置を要する	口腔粘膜の炎症
直腸粘膜炎	症状がない、または軽度の症状がある；治療を要さない	症状がある；内科的治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急の外科的処置を要する	直腸の粘膜の炎症
小腸粘膜炎	症状がない、または軽度の症状がある；治療を要さない	症状がある；内科的治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の疼痛；経口摂取に支障がある；経管栄養/TPN/入院を要する；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	小腸の粘膜の炎症
喉頭粘膜炎	内視鏡的所見のみ；通常の経口摂取が可能な軽度の不快感	中等度の不快感；経口摂取に影響	高度の疼痛；摂食/嚥下に高度な影響がある；内科的治療を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する(例：気管切開/挿管)	喉頭粘膜の炎症
咽頭粘膜炎	内視鏡的所見のみ；通常の経口摂取が可能な軽微な症状；軽度の疼痛があるが鎮痛薬を要さない	中等度の疼痛があり鎮痛薬を要する；経口摂取に影響あり；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の疼痛；十分な栄養や水分の経口摂取ができない；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	咽頭粘膜の炎症
気管粘膜炎	内視鏡的所見のみ；わずかな咯血/疼痛/呼吸症状	中等度の症状がある；内科的治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の疼痛；出血/呼吸症状；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	気管粘膜の炎症
手掌・足底発赤知覚不全症候群	疼痛を伴わないわずかな皮膚の変化または皮膚炎(例：紅斑、浮腫、角質増殖症)	疼痛を伴う皮膚の変化(例：角層剥離、水疱、出血、浮腫、角質増殖症)；身の回り以外の日常生活動作の制限	疼痛を伴う高度の皮膚の変化(例：角層剥離、水疱、出血、浮腫、角質増殖症)；身の回りの日常生活動作の制限	—	手掌や足底の、発赤、著しい不快感、腫脹、うずき
末梢性感覚ニューロパチー	症状がない；深部腱反射の低下または知覚異常	中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	末梢知覚神経の炎症または変性

用語の解釈

▶ 日常生活動作

○身の回りの日常生活動作：入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。生命維持に(自立した生活を行う上で)必要な最低限の身の回りの動作を自ら行うことができる状態をいう。

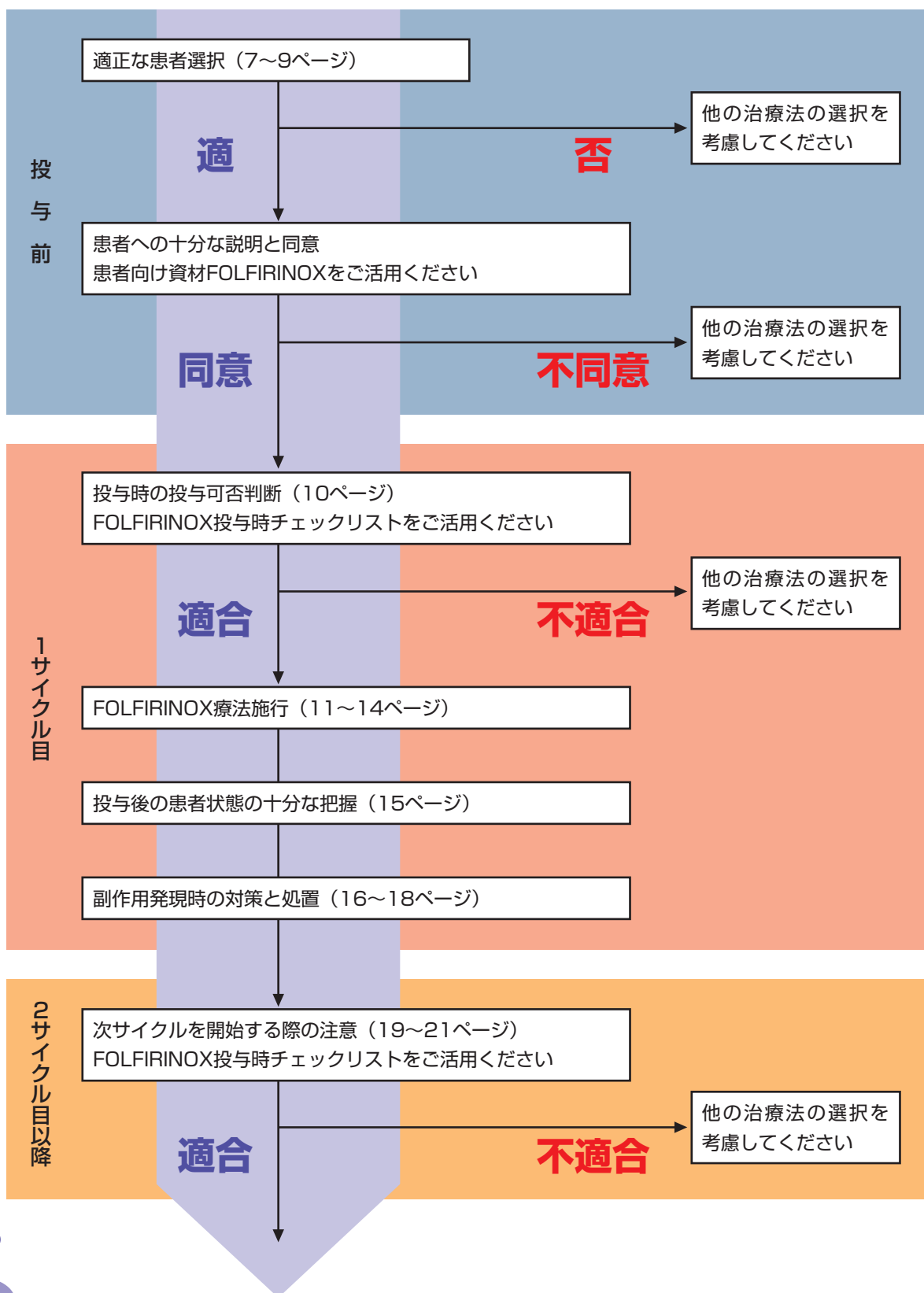
○身の回り以外の日常生活動作：食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。

▶ TPN：非経口栄養

目次

投与の流れ	6
1 適正な患者選択－患者選択時の注意－	7
(1) 禁忌	7
(2) 慎重投与	8
UGT1A1遺伝子多型と副作用発現率	9
(3) 治療施行時のチェックリスト	10
禁忌	10
適正使用の目安	10
2 FOLFIRINOX療法施行－効能・効果、用法・用量、投与スケジュール－	11
効能・効果：治癒切除不能な膵癌	11
オキサリプラチン	11
イリノテカン	12
フルオロウラシル	12
レボホリナートカルシウム	13
投与スケジュール	14
3 投与後の患者状態の十分な把握	15
臨床検査	15
臨床検査スケジュール	15
4 副作用発現時の対策と処置	16
1. 骨髄機能抑制	16
2. 下痢、腸炎	16
3. 末梢神経症状	17
4. アナフィラキシー	18
5. 悪心・嘔吐、食欲不振	18
6. 間質性肺炎	18
7. その他	18
5 次サイクルを開始する際の注意	19
2サイクル目以降の投与可能条件(参考)	19
減量基準(参考)	20
減量時の投与量(参考)	21
6 投与中止検討事象	22

投与の流れ



1

適正な患者選択 —患者選択時の注意—

(1) 禁忌

本療法の施行に際しては、以下の点に留意し、適切な患者選択を行ってください。
各薬剤の最新の添付文書における禁忌事項にひとつでも該当する患者へは、本療法を施行しないでください。

治癒切除不能な膀胱癌

禁 忌	L-OHP	CPT-11	5-FU	I-LV
骨髓機能抑制のある患者	(慎重投与)	✓	(慎重投与)	(慎重投与)
重篤な骨髓抑制のある患者				✓
感染症を合併している患者	(慎重投与)	✓	(慎重投与)	(慎重投与)
重篤な感染症を合併している患者				✓
重篤な心疾患又はその既往歴のある患者				✓
下痢のある患者				✓
下痢(水様便)のある患者		✓		
腸管麻痺、腸閉塞のある患者		✓		
間質性肺炎又は肺線維症の患者		✓		
多量の腹水、胸水のある患者		✓		✓
黄疸のある患者※		✓		
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	✓			
全身状態が悪化している患者		(慎重投与)		✓
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	✓			
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者		✓		
本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者			✓	
本剤の成分又はフルオロウラシルに対し重篤な過敏症の既往歴のある患者				✓
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者			✓	✓
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人	✓			
アタザナビル硫酸塩を投与中の患者		✓		

該当患者

禁 忌

投与しないでください

適正な患者選択 ―患者選択時の注意―

(2) 慎重投与

以下の慎重投与事項が該当する患者へは、頻回に検査を実施する等、患者の状態を十分に観察し本療法を慎重に施行してください。

慎重投与	L-OHP	CPT-11	5-FU	I-LV
心疾患又はその既往歴のある患者			✓	✓
心疾患を有する患者	✓			
消化管潰瘍又は出血のある患者			✓	✓
腎障害のある患者		✓	✓	✓
重篤な腎機能障害のある患者	✓			
肝障害のある患者		✓	✓	✓
水痘患者	✓		✓	✓
糖尿病の患者(十分な管理を行いながら投与すること)		✓		
感覚異常又は知覚不全のある患者	✓			
高度に進行した肝転移のある患者				✓
他の化学療法、放射線治療を受けている患者				✓
前化学療法を受けていた患者				✓
高齢者	✓	✓		✓
遺伝子多型「UGT1A1*6、UGT1A1*28」について、いずれかをホモ接合体(UGT1A1*6/*6、UGT1A1*28/*28)またはダブルヘテロ接合体(UGT1A1*6/*28)をもつ患者 ^{注)}		✓		

注)慎重投与として添付文書に記載はありませんが、効能・効果に関連する使用上の注意に基づき、記載しました。



該当患者

慎重投与

慎重に投与してください

UGT1A1 遺伝子多型と副作用発現率¹⁾

国内においてイリノテカン塩酸塩水和物単独投与(55例)の各種癌患者について、UGT1A1 遺伝子多型と副作用との関連性について検討した。イリノテカン塩酸塩水和物は、100mg/m²を1週間間隔又は150mg/m²を2週間間隔で投与した。グレード3以上の好中球減少及び下痢の発現率は次表のとおりであった。

遺伝子多型	グレード3以上の 好中球減少発現率 (例数)	グレード3の 下痢発現率 (例数)
UGT1A1*6とUGT1A1*28をとにもたない	14.3%(3/21)	14.3%(3/21)
UGT1A1*6又はUGT1A1*28をヘテロ接合体として もつ	24.1%(7/29)	6.9%(2/29)
UGT1A1*6又はUGT1A1*28をホモ接合体としても つ、もしくはUGT1A1*6とUGT1A1*28をヘテロ接 合体としてもつ	80.0%(4/5)	20.0%(1/5)

(カンプト[®]点滴静注40mg・100mg、トポテシン[®]点滴静注40mg・100mgの添付文書より)

※黄疸の既往歴を持つ患者への注意²⁾

閉塞性黄疸で胆管ステント、胆道ドレナージにより改善した既往歴を持つ患者に投与する場合は、頻回に検査を実施するなど、患者状態を十分に観察してください。

適正な患者選択 ―患者選択時の注意―

(3) 治療施行時のチェックリスト¹⁾²⁾

本療法の施行に際しては、以下のチェックリスト項目を確認し、治療可否を検討してください。

禁忌¹⁾

× 骨髓機能抑制のある患者	× 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
× 感染症を合併している患者	
× 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者	× L-OHP又は他の白金を含む薬剤、CPT-11、5-FU、I-LVに対し過敏症の既往歴のある患者
× 腸管麻痺、腸閉塞のある患者	× テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者
× 間質性肺炎又は肺線維症の患者	× 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人
× 多量の腹水、胸水のある患者	× アタザナビル硫酸塩を投与中の患者

適正使用の目安²⁾

項目			適正使用	慎重投与	投与禁忌
ECOG Performance Status(PS)			○ 0-1		× 2以上 (全身状態が悪化している患者)
年齢			○ 65歳未満	△ 65歳以上	
骨髄機能	好中球数 (/mm ³)	1サイクル目	○ 2,000以上		× 2,000未満
		2サイクル目以降		△ 1,500以上～2,000未満	× 1,500未満
	血小板数 (/mm ³)	1サイクル目	○ 10万以上		× 10万未満
		2サイクル目以降		△ 7.5万以上～10万未満	× 7.5万未満
総ビリルビン値(mg/dL)/黄疸			○ ULN ^{注1)} 以下かつ黄疸を認めない	○ ULN超～ULN x 1.5以下かつ黄疸を認めない	× ULN x 1.5超 × 黄疸を認める
下痢(水様便を含む)			○ 認めない		× 認める
UGT1A1遺伝子多型；ホモ(<i>UGT1A1</i> *6/*6、 <i>UGT1A1</i> *28/*28) 又はダブルヘテロ(<i>UGT1A1</i> *6/*28)接合体			○ もたない	× もつ ^{注2)}	

注1)ULN：施設基準値上限

注2)国内臨床試験ではUGT1A1遺伝子多型のうち、ホモ接合体又はダブルヘテロ接合体をもつ脾癌患者は除外されました。

- 投与予定日(投与前24時間以内)に末梢血液検査を必ず実施してください。

臨床検査の詳細については、臨床検査のスケジュール(15ページ)をご参照ください。

慎重投与に該当する患者へは、頻回に検査を実施するなどして、患者の状態を十分に観察してください。なお、「慎重投与」及び「併用注意」の詳細については、各薬剤の最新の添付文書をご参照ください。

2

FOLFIRINOX療法施行 —効能・効果、用法・用量、投与スケジュール—

効能・効果：治癒切除不能な膵癌

オキサリプラチン

1. 効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 治癒切除不能な膵癌の場合、患者の病期、全身状態、UGT1A1^注遺伝子多型等について、(添付文書の)「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

注) イリノテカン塩酸塩水和物の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素の一分子種である。

- (2) 治癒切除不能な膵癌に対して、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。

2. 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法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。
A法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして85mg/m²(体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

B法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして130mg/m²(体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

- (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。

3. 用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤の用法・用量は、(添付文書の)「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤に応じて選択すること。

- (2) 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。

- (3) イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート、フルオロウラシルとの併用療法(FOLFIRINOX法)を行う場合には、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にすること。

✓ 19～20ページ「2サイクル目以降の投与可能条件、減量基準」参照

FOLFIRINOX療法施行 一効能・効果、用法・用量、投与スケジュール

イリノテカン

1. 効能・効果に関連する使用上の注意

(1) 治癒切除不能な膵癌の場合、患者の病期、全身状態、UGT1A1^注遺伝子多型等について、(添付文書の)「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

注) 本剤の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素の一分子種である。

(2) 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。

2. 用法・用量

(1) 治癒切除不能な膵癌はE法を使用する。

E法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、 $180\text{mg}/\text{m}^2$ を点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、E法の投与量は、患者の状態により適宜減量する。

(2) E法では、本剤投与時、投与量に応じて500mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、90分以上かけて点滴静注する。

3. 用法・用量に関連する使用上の注意

オキサリプラチン、レボホリナート、フルオロウラシルとの併用療法(FOLFIRINOX法)を行う場合には、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にする。

✓ 19～20ページ「2サイクル目以降の投与可能条件、減量基準」参照

フルオロウラシル

1. 効能・効果に関連する使用上の注意

治癒切除不能な膵癌に対して、レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法を実施する場合、以下の点に注意すること。

(1) 患者の病期、全身状態、UGT1A1*遺伝子多型等について、(添付文書の)「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

(2) 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。

* イリノテカン塩酸塩水和物の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素の一分子種である。

2. 用法・用量

治癒切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

通常、成人にはレボホリナートとして1回 $200\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして $400\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして $2,400\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

3. 用法・用量に関連する使用上の注意

オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナートとの併用療法(FOLFIRINOX法)を行う場合には、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にする。

✓ 19～20ページ「2サイクル目以降の投与可能条件、減量基準」参照

レボホリナートカルシウム

1. 用法・用量

治癒切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m²(体表面積)を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2400mg/m²(体表面積)を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。

2. 用法・用量に関連する使用上の注意

下痢、重篤な口内炎、重篤な白血球減少又は血小板減少のみられた患者では、それらの所見が回復するまで本療法を延期する。本療法を再開する場合には、フルオロウラシルの減量や投与間隔の延長等を考慮する((添付文書の)「重要な基本的注意」の項参照)。

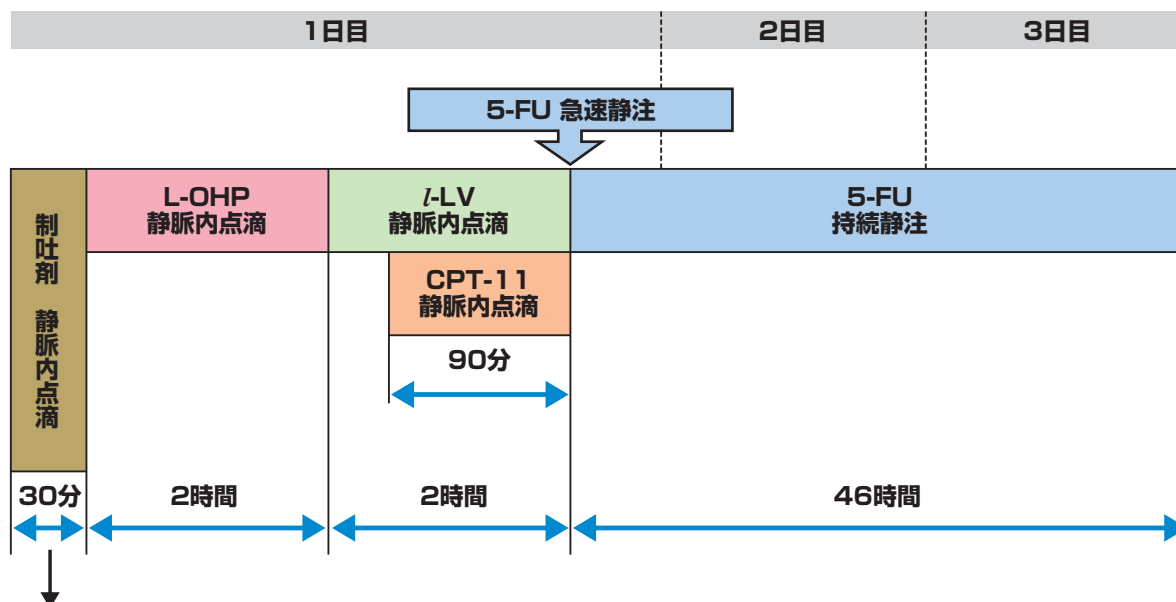
(注射液の調製法)

レボホリナートを投与する際には、25mg製剤の場合は3～5mL、100mg製剤の場合は10～15mLの5%ブドウ糖液、生理食塩液又は電解質維持液等の溶解液を用いてレボホリナートの各バイアル内容物を溶解・採取した後、同一の溶解液を用いて全量を200～500mL(レボホリナートとして約0.75mg/mL)とし点滴静脈内注射する((添付文書の)「適用上の注意」の項参照)。

FOLFIRINOX療法施行 一効能・効果、用法・用量、投与スケジュール

投与スケジュール

2週間に1サイクルとして、下図の投与を繰り返します。



制吐剤の予防投与

悪心・嘔吐を予防するため、5-HT₃受容体拮抗剤、デキサメタゾン、選択的NK₁受容体拮抗剤等の制吐剤の予防投与を実施してください。

各薬剤の初回投与量

L-OHP	CPT-11	I-LV	5-FU (急速静注)	5-FU (持続静注)
85mg/m ²	180mg/m ²	200mg/m ²	400mg/m ²	2,400mg/m ²

3

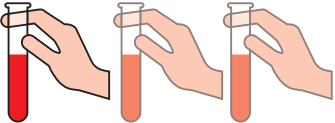
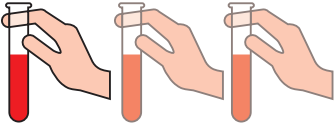
投与後の患者状態の十分な把握

臨床検査

副作用の発現を早期に確認し、速やかな対処を可能にするため、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者状態を十分に観察してください。

臨床検査スケジュール²⁾

- 投与予定日(投与前24時間以内)に末梢血液検査を必ず実施し、投与の可否判断を行ってください。
- 副作用の早期発見のため、頻回に(少なくとも2～3日に1回)血液検査を実施するとともに、発熱性好中球減少症にご注意ください。
- 特にDay8の好中球減少にご注意ください。

検査項目	1週目	2週目
FOLFIRINOX 療法施行	Day1 施行	Day8
血液学検査	注1) 	
血液生化学検査(T-Bil等) ^{注2)}	◎注1)	◎
体温測定	感染症(特に発熱性好中球減少症)の早期発見のため、発熱に注意してください。	
UGT1A1遺伝子多型検査	○(初回投与前に検査結果確認)	

血液検査の実施



：必須



：頻回に実施

◎：必須項目 ○：推奨項目

注1)投与前24時間以内の検査

注2)総ビリルビン上昇が認められた場合には、CTを実施する等、胆管炎等の発現状況を確認してください。

4

副作用発現時の対策と処置¹⁾²⁾

1. 骨髄機能抑制

本療法による骨髄機能抑制は、通常1サイクル目から認められ、致命的な転帰をたどる感染症、播種性血管内凝固症候群(DIC)等が発現するおそれがあります。療法施行後も頻回に臨床検査を行い、末梢血液所見の変動や対応変化などの患者状態に十分に注意し、異常がみとめられた場合には、速やかに以下に示すような処置をとってください。

異常が認められた場合に可能な限り早く以下の処置を行うことが重要です。

白血球減少(好中球減少)の程度に応じたG-CSFなどの白血球増多剤の投与

発熱時の抗生剤投与

細菌学的検査を実施し、原因菌が特定されるまでは、広範な菌に対する抗菌効果があり抗菌力が強い抗生剤を投与してください。

血小板減少、貧血(ヘモグロビン減少)の程度に応じた血小板、赤血球の輸血

2. 下痢、腸炎

イリノテカン塩酸塩水和物(CPT-11)による下痢については作用機序の側面から、以下の2つの機序が考えられます。

早発型：CPT-11の投与中又は投与直後に発現します。コリン作動性の症状であると考えられ、高度である場合もあるが多くは一過性であり、副交感神経遮断剤の投与によって緩和することがあります。

遅発型：CPT-11投与後24時間以降に発現します。主にCPT-11の活性代謝物(SN-38)による腸管粘膜傷害に基づくものと考えられ、持続することがあります。

しかしながら、臨床上是両者の区別は明確でなく、投与後は便の性状、排便回数、及び腹痛の有無などに十分な注意を払う必要があります。現在のところ確実な防止方法は確立されていませんが、経験から次のような対処方法が考えられます。

軽度な下痢(軟便程度)

経過観察、又はロペラミド塩酸塩や副交感神経遮断剤などの止瀉剤の投与により、多くは1週間以内に回復しますが、CPT-11の継続投与によって「水様便」に変化する場合があり、注意が必要です。

高度な下痢

高度な下痢の持続により、脱水、電解質異常、及び循環血液量減少性と考えられるショック(循環不全)を併発するおそれがあります。したがって、このような場合、速やかにCPT-11投与を中止し、水分・電解質バランスに十分注意しながら、必要に応じて適切な補液を行ってください。高度な下痢に引き続き麻痺性イレウスを発症する例もあるので、ロペラミド塩酸塩など腸管運動を抑制する止瀉剤の投与は慎重に行ってください。

腸炎の発現機序としては、CPT-11による高度な下痢と重篤な白血球・好中球減少の関与が推測できます。すなわちCPT-11の活性代謝物(SN-38)により、腸管粘膜が傷害されるとともに、同時期に重篤な白血球・好中球減少などを併発することにより、易感染状態となり感染性腸炎に移行する可能性が考えられます。

現在のところ確実な防止方法は確立されていませんが、経験から次のような対処方法が考えられます。

高度な下痢に重篤な白血球(好中球)減少を伴った場合

腸管粘膜傷害による感染症及び感染性腸炎を防止するため、速やかにCPT-11の投与を中止し、G-CSFなどの白血球増多剤の投与や感染症対策を実施してください。また、偽膜性大腸炎の発現に十分注意してください。

3. 末梢神経症状

オキサリプラチン(L-OHP)による末梢神経症状は、急性の末梢神経症状、持続性の末梢神経症状の2つのタイプが考えられます。

急性の末梢神経症状

一般にL-OHP投与直後から1～2日以内に生じる一過性の症状で、通常、日常生活には支障をきたさないことが多く、ほとんどが14日以内に回復するとされています。急性の末梢神経症状の多くは、低温に曝露することにより誘発又は悪化し、次回のL-OHP投与時に再発します。

低温又は冷たいもの(飲食物、あるいは氷等の物体を含む)への曝露により誘発又は悪化するため、患者に対しては、これらの症状の特徴についての情報提供を十分行うとともに、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してください。また、咽頭喉頭の絞扼感(咽頭喉頭感覚異常、のどが締め付けられるような感覚)は特に自覚的に重症感を伴うため、患者に対する事前の情報提供を十分に行ってください。

持続性の末梢神経症状

一般に、14日以上持続し、遅発性・蓄積性で用量依存性に発現します。L-OHPの総投与量や急性の末梢神経症状の発症とは無関係に発現する場合があります。末梢神経症状の悪化や回復遅延が認められると、感覚性の機能障害(外国では累積投与量850mg/m²で10%、1,020mg/m²で20%に認められたと報告されています)があらわれることがあります。L-OHPの減量あるいは休薬により、末梢神経症状の多くは改善できると考えられています。このため、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ってください。

副作用発現時の対策と処置

4. アナフィラキシー

特にL-OHPによる、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあります。十分に観察を行い、呼吸困難、血圧低下などの異常が認められた場合は、速やかに本剤の投与を中止して、以下に示すような処置をとってください。

異常が認められた場合には速やかに本剤の投与を中止し、可能な限り早くショック、アナフィラキシーに対する処置を行うことが重要です。

ショック、アナフィラキシーに対する処置として、速やかに本剤の投与を中止し、病態に応じてステロイド、昇圧剤、輸液の投与、気道確保と酸素投与などを行ってください。

5. 悪心・嘔吐、食欲不振

悪心・嘔吐、食欲不振の発現機序としては、他の多数の抗悪性腫瘍剤と同様、延髄にある化学受容器引金帯(Chemoreceptor Trigger Zone : CTZ)及び嘔吐中枢(Vomiting Center : VC)を介して発現すると考えられます。また、これらの副作用により体重減少、全身倦怠感、脱水、及び電解質異常などをきたすこともあります。

本剤投与後は十分な観察を行い、悪心・嘔吐、食欲不振を認めた場合には、以下に示すような処置をとってください。

悪心・嘔吐に関しては、予防的に制吐剤(5-HT₃拮抗剤など)投与を行うことが重要です。

悪心・嘔吐、食欲不振を認めた場合には、制吐剤の投与や、必要に応じて輸液投与を開始するなどの処置を行ってください。

6. 間質性肺炎

本療法による間質性肺炎、肺臓炎、肺線維症は、発現頻度は高くないものの、重篤な経過をたどるおそれがあります。間質性肺炎に関しては、胸部X線検査、CTの異常、LDH等の臨床検査、SPO₂等の低下、乾性咳、ラ音、発熱、及び呼吸困難などを観察してください。これらの症状が発現した場合は、速やかに本剤の投与を中止して、以下に示すような処置をとってください。

異常が認められた場合に速やかに本剤の投与を中止し、ステロイド療法を行うことが重要です。

間質性肺炎の発現時には、速やかに本剤の投与を中止し、重症例にはステロイドパルス療法を含めたステロイド投与を行い、必要に応じて呼吸管理も行ってください。

7. その他

本療法によって、溶血性尿毒症症候群、薬剤誘発性血小板減少症、溶血性貧血、視野欠損、視野傷害、視神経炎、視力低下、血栓塞栓症、心室性不整脈、心筋梗塞、肝静脈閉塞症、急性腎不全、白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)、高アンモニア血症、横紋筋融解症、腸管穿孔・消化管出血、腸閉塞、脳梗塞、難聴、肝機能障害等が発現することがあります。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、各薬剤の最新の添付文書を確認の上、適切な処置を行ってください。

5

次サイクルを開始する際の注意

- 再度、血液検査の実施及び患者状態の把握と投与可否判断を行ってください。
- 前サイクルの治療によって発現した副作用が回復してから投与を開始してください。
- 前サイクルで副作用が発現した場合、減量及び休薬などの判断は発現した副作用の程度を考慮した上で行ってください。

2サイクル目以降の投与可能条件(参考)¹⁾²⁾

投与予定日の臨床検査値が以下の条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期し、「**禁忌**」に該当しないことを確認した上で、投与を行ってください。

観察/検査項目	条件	観察/検査項目	条件
好中球数	1,500/mm ³ 以上	腸管麻痺、腸閉塞	認めない
血小板数	75,000/mm ³ 以上	間質性肺炎、肺線維症	無い
総ビリルビン値/黄疸	ULN ^{注1)} ×1.5以下かつ 黄疸を認めない	多量の腹水、胸水	認めない
下痢(水様便)	認めない	重篤な心疾患	有しない
末梢神経症状	Grade2以下	全身状態	PS 0-1
感染症	有しない	過敏症の既往歴	無い ^{注2)}

注1)ULN：施設基準値上限

注2)原因薬剤の投与を中止してください。

次サイクルを開始する際の注意

減量基準(参考)¹⁾²⁾

前サイクルの投与後にいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当する毎に、以下の減量方法に従って、投与レベルを1Level減量してください(「減量時の投与量(参考)」を参考にしてください)。また、いずれかの程度に該当する好中球減少又は血小板減少が発現した場合は、以降の5-FU(急速)を中止してください。

副作用の程度にかかわらず、患者の状態を十分考慮し、医師の判断により適宜減量してください。

副作用 ^{注1)}	程度	減量方法			
		CPT-11	L-OHP	5-FU(急速)	5-FU(持続)
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合 1)「2サイクル目以降の投与可能条件」を満たさず投与を延期 2)500/mm ³ 未満が7日以上持続 3)感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm ³ 未満 4)発熱性好中球減少症	→	○CPT-11を優先的に減量 ○CPT-11の投与レベルがL-OHPの投与レベルより低い場合は、CPT-11と同じ投与レベルになるまでL-OHPを減量する。 ○投与レベルがLevel-3に達した場合、当該薬剤は投与を中止すること。	中止	
下痢	発熱(38℃以上)を伴う Grade3以上 ^{注2)}	→			減量
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合 1)「2サイクル目以降の投与可能条件」を満たさず投与を延期 2)50,000/mm ³ 未満	→	○L-OHPを優先的に減量 ○L-OHPの投与レベルがCPT-11の投与レベルより低い場合は、L-OHPと同じ投与レベルになるまでCPT-11を減量する。 ○投与レベルがLevel-3に達した場合、当該薬剤は投与を中止すること。	中止	
総ビリルビン上昇 ^{注3)}	2.0mg/dL超 3.0mg/dL以下	→	減量 (120mg/m ²)		
	3.0mg/dL超	→	減量 (90mg/m ²)		
粘膜炎 手足症候群	Grade3以上	→			減量
末梢神経症状	投与当日の程度がGrade2	→	減量 (65mg/m ²)		
	投与当日の程度がGrade3	→	休薬 ^{注4)} (回復後65mg/m ² に減量)		
	Grade4	→	中止		

注1)複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用してください。

例：CPT-11・L-OHPが同じ投与レベルの時に、上記の程度に該当する好中球減少及び血小板減少が発現した場合は、CPT-11及びL-OHPの両方の投与レベルを1Level減量する。

例：CPT-11が180mg/m²の時に上記の程度に該当する好中球減少及び総ビリルビン上昇(2.5mg/dL)が発現した場合は、CPT-11を120mg/m²に減量する。

注2)Grade3以上の下痢が発現した場合は、患者の状態に応じてCPT-11の減量を考慮してください。

注3)総ビリルビン上昇の病態や回復の状況を考慮し、CPT-11の減量又は本療法の中止を検討してください。

注4)L-OHPを休薬し、本療法を継続することができます。Grade2以下へ回復後、65mg/m²に減量の上、L-OHP投与を再開してください。

減量時の投与量(参考)¹⁾²⁾

- 「減量基準(参考)」：を例に、該当する薬剤の投与レベルを1Level減量してください。
- 全ての薬剤を1Level減量しないように注意してください(複数の副作用発現時を除く)。

投与レベル	L-OHP	CPT-11 ^{注1)}	5-FU		I-LV ^{注2)}
			急速静注	持続静注	
Level 0 (初回投与量)	85mg/m ²	180mg/m ²	400mg/m ²	2,400mg/m ²	200mg/m ²
Level-1	65mg/m ²	150mg/m ²	中止	1,800mg/m ²	
Level-2	50mg/m ²	120mg/m ²		1,200mg/m ²	
Level-3	中止	中止		中止	

注1)前サイクルの投与後に、総ビリルビン値3.0mg/dL超を認めた場合は、減量基準に従いCPT-11を90mg/m²に減量してください。

注2)I-LVは減量しないでください。ただし、5-FUの急速静注と持続静注のいずれもが中止となった場合には、I-LVも中止してください。

相対投薬強度*

2サイクル目以降においては、減量基準、2サイクル目以降の投与可能条件を参考に必要に応じて減量・休薬・投与中止を適切に行ってください。

国内FOLFIRINOX試験においては、2サイクル目以降、多くの症例でいずれかの薬剤もしくは複数の薬剤が減量・中止されました。特に発現率の高かった骨髄機能抑制により、減量基準に則ってCPT-11又はL-OHPの減量とともに、5-FU急速静注を中止する症例が多く認められました。その結果、5-FU急速静注の相対投薬強度(中央値)は15.9%と著しく低い結果となりました。

$$* : \text{相対投薬強度}(\%) = - \frac{\text{薬剤総投与量}(\text{mg}/\text{m}^2)/\text{総投与期間}}{\text{1サイクルあたりの予定投与量}(\text{mg}/\text{m}^2)/\text{1サイクルの間隔}} \times 100$$

6 投与中止検討事象¹⁾

以下は投与中止検討事象となります。事象が発現した場合、投与を中止するよう各薬剤の添付文書に記載されています。当該事象が認められた場合は、当該薬剤又はFOLFIRINOX療法の投与中止をご検討ください。

投与中止検討事象	左記の注意喚起が添付文書に記載されている薬剤			
	L-OHP	CPT-11	5-FU	I-LV
汎血球減少、発熱性好中球減少症、重度の血小板減少、白血球減少、好中球減少、貧血	✓	✓	✓	✓
感染症を合併している 重度感染症(敗血症、肺炎等)の併発	✓	✓	✓	✓
下痢(水様便) ●高度な下痢や嘔吐に伴い呼吸困難、 血圧低下等のショック(循環不全)が 認められる ●発熱(38度以上)を伴う下痢 ●激しい腹痛・下痢等の症状		✓	✓	✓
過敏症状(発疹、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等)	✓	✓	✓	✓
ショック、アナフィラキシー(様症状)	✓	✓	✓	✓
播種性血管内凝固症候群(DIC)		✓		✓
腸管穿孔、消化管出血(下血、血便を含む)、腸管麻痺、腸閉塞		✓		
間質性肺炎又は肺線維症	✓	✓	✓	✓
多量の腹水、胸水		✓		✓
AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸	✓	✓	✓	✓
血栓塞栓症	✓	✓		
脳梗塞		✓		
重篤な心疾患(心筋梗塞、狭心症発作、心室性期外収縮、心室性不整脈、心室性頻拍)	✓	✓	✓	✓
末梢神経症状の最悪時の程度がGrade4(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)	✓			
血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群	✓			
免疫学的機序を介した血小板減少症	✓			
免疫学的機序を介したクームス試験陽性の溶血性貧血	✓			
視野欠損、視野障害、視神経炎、視力低下等の視覚障害	✓			

投与中止検討事象	左記の注意喚起が添付文書に記載されている薬剤			
	L-OHP	CPT-11	5-FU	I-LV
肝静脈閉塞症(VOD)	✓			
急性腎不全等の重篤な腎障害	✓	✓	✓	✓
白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)、歩行時のふらつき、舌のもつれ、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害等	✓			
白質脳症(初期症状：歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、舌のもつれ等)、また、錐体外路症状、言語障害、運動失調、眼振、意識障害、痙攣、顔面麻痺、見当識障害、四肢末端のしびれ感、せん妄、記憶力低下、自発性低下、尿失禁等の精神神経症状			✓	✓
消化管潰瘍、重症な口内炎			✓	✓
急性膀胱炎			✓	✓
意識障害を伴う高アンモニア血症	✓		✓	✓
嗅覚障害(長期投与症例に多い)			✓	✓
劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、溶血性貧血			✓	✓
手足症候群(手掌、足蹠の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏等)			✓	✓
横紋筋融解症	✓			
出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎			✓	✓



販売＜資料請求先＞

持田製薬株式会社

東京都新宿区四谷1丁目7番地

☎.0120-189-522（くすり相談窓口）



製造販売元（輸入元）

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7