

平成25年12月20日

医療関係者 各位

株式会社ヤクルト本社
第一三共株式会社
協和発酵キリン株式会社
ファイザー株式会社

膵癌に対する FOLFIRINOX 療法施行にあたっての留意事項について

平成25年12月20日に、治癒切除不能な膵癌を対象とした FOLFIRINOX 療法（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による併用療法）が承認されました。

FOLFIRINOX 療法は、国外で実施された臨床試験成績を受けて、海外の治療ガイドラインで一次治療として推奨されています（ただし、全身状態の良い切除不能膵癌患者）。一方、国内では、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌に対する第 II 相試験が実施され、また、2011 年 9 月に各種学会等から、膵癌に対する FOLFIRINOX 療法の適応拡大について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬としての要望が、厚生労働省に提出されました。

FOLFIRINOX 療法は 4 薬剤の併用療法であり、重篤な副作用の発現が懸念されることから、FOLFIRINOX 療法施行時には、下記の事項にご留意いただけますようお願い申し上げます。

記

膵癌に対する FOLFIRINOX 療法（以下、本療法）施行時の留意事項

1. 本療法の施行にあたっては、各薬剤の最新の添付文書を熟読すること
2. 緊急時に十分な措置ができる医療施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで慎重に施行すること
3. 本療法が適切と判断される患者を慎重に選択すること（別添 1 参照）
4. 本療法の適正投与基準を参考に慎重に施行すること（別添 2 参照）
5. 本療法の施行前及び施行中は、頻回に臨床検査を行い、患者状態を十分に把握すること（別添 3 参照）
6. 本療法の施行にあたっては、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与を開始すること

ご不明な点等につきましては、製造販売会社の医薬情報担当者にお問い合わせください。

以上

禁忌

下記の禁忌事項に1つでも該当する患者には投与しないでください。

- × 骨髄機能抑制のある患者
- × 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
- × 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
- × 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
- × 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
- × テガフルール・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

適正使用の目安

「慎重投与」に該当する患者には、頻回に検査を実施するなど、患者の状態を十分に観察してください。また、以下の項目以外の「慎重投与」及び「併用注意」については、各薬剤の添付文書をご参照ください。

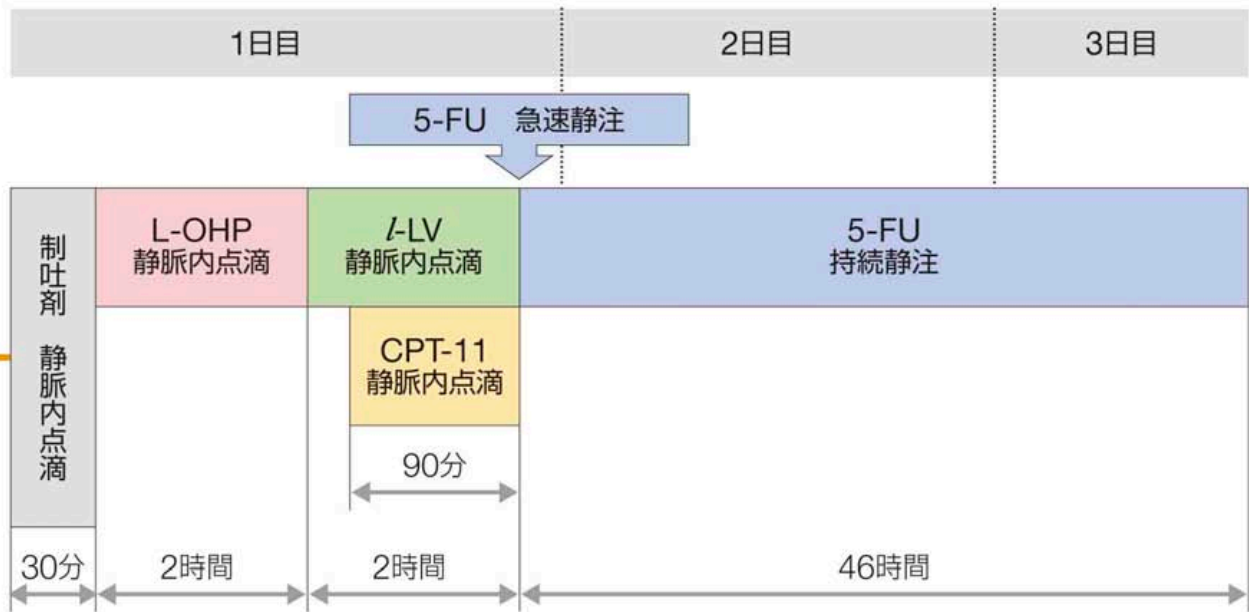
項目		適正使用	慎重投与	投与禁忌	
ECOG Performance Status (PS)		○ 0-1		× 2以上 (全身状態が悪化している患者)	
年齢		○ 65歳未満	△ 65歳以上		
骨髄機能	好中球数 (/mm ³)	1サイクル目		× 2,000未満	
		2サイクル目以降	○ 2,000以上	△ 1,500以上~2,000未満 × 1,500未満	
	血小板数 (/mm ³)	1サイクル目	○ 10万以上		× 10万未満
		2サイクル目以降		△ 7.5万以上~10万未満	× 7.5万未満
総ビリルビン値(mg/dL)／黄疸		○ ULN ^{注1)} 以下かつ黄疸を認めない	△ ULN超~ULN×1.5以下かつ黄疸を認めない	× ULN×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 (UGT1A1*6/*6、UGT1A1*28/*28) 又はダブルヘテロ (UGT1A1*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膀胱癌患者は除外されました。

投与方法

- 2週間を1サイクルとして、下図の投与を繰り返します。



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

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。

2サイクル目以降の投与可能条件(参考)

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	Grade 2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。

減量基準(参考)

- 前サイクルの投与後に下表の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	⇒	<ul style="list-style-type: none"> ● 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	⇒				
	Grade 3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	⇒	<ul style="list-style-type: none"> ● 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	Grade 3以上	⇒				減量
手足症候群						
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			休業 ^{注4)} (回復後65mg/m ² に減量)		
	Grade 4			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) Grade 3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を休業し、本療法を継続することができます。Grade 2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)

- 「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	

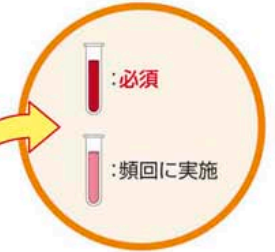
注1)前サイクルの投与後に、総ビリルビン値3.0mg/dL超を認めた場合は、減量基準に従いCPT-11を90mg/m²に減量してください。

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かが中止となった場合には、I-LVも中止してください。

検査スケジュール

- 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の好中球数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	d1 ↑	d8
血液学検査	 注1)	 血液検査の実施
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)	



◎: 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。