



# オキサリプラチン 点滴静注液「ケミファ」の 適正使用のために

監修 神戸大学大学院医学研究科 腫瘍・血液内科学 南 博信 先生

抗悪性腫瘍剤

毒薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

薬価基準収載

オキサリプラチン点滴静注液 50mg/10mL「ケミファ」  
100mg/20mL「ケミファ」  
200mg/40mL「ケミファ」

Oxaliplatin 〈オキサリプラチン点滴静注液〉

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

施設名

## 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、そう痒、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(「2. 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法等との併用の場合に有用性が認められており、用法及び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(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

# 目次

## 適正使用に関する注意事項

■ 安全性に関する留意点	4
■ 警告、禁忌	5
■ 慎重投与	6
■ 効能又は効果、用法及び用量	8
■ 減量基準	9
■ 投与方法、適用上の注意、取扱い上の注意	10
■ 副作用	11

## 投与方法と注意事項

■ 適応・癌種	14
■ FOLFOX療法	
• 患者選択	15
• 適応の原則	17
• 投与方法	18
• 減量基準	20
• FOLFOX療法で注意すべき副作用	21
■ SOX療法	
• 用量選択における留意点	22
• 患者選択	23
[100mg/m <sup>2</sup> /3週投与]	
• 投与開始基準	25
• 治療スケジュール	25
• 同一サイクル内のS-1休薬基準及び投与再開基準	26
• 減量基準	27
[130mg/m <sup>2</sup> /3週投与]	
• 投与開始基準	29
• 治療スケジュール	30
• 同一サイクル内のS-1休薬基準及び投与再開基準	31
• 減量基準	32

## ■ CapeOX療法

• 患者選択	33
• 適応の原則	35
• 投与方法	36
• 減量基準	38
• CapeOX療法で注意すべき副作用	40

## ■ FOLFIRINOX療法

• 患者選択	41
• 適応の原則	43
• 投与方法	44
• 減量基準	46
• 減量時の投与量	47
• 投与中止検討事象	48
• FOLFIRINOX療法で注意すべき副作用	50
• 臨床検査のスケジュール	51

## 参考資料

■ CTCAE	52
■ FOLFIRINOX療法における注意点(イリノテカンの代謝に影響を与える因子)	53
■ アナフィラキシーの治療手順	54
■ 文献	55

Drug Information	56
------------------	----

## はじめに

この冊子は、オキサリプラチン点滴静注液「ケミファ」をご使用いただくにあたってのポイントを解説したものです。

本剤をご使用いただく上で、注意すべき注意事項は最初の項目に記載しています。ご存じのように本剤は単独で使用するのではなく、いくつかの抗がん剤を組み合わせで使用するケースがほとんどです。そのため、本冊子では本剤が使用される一般的なレジメンをピックアップし、レジメンごとに注意点を記載しています。

本剤を適正に使用し、オキサリプラチンの治療効果が多くの患者さんに得られるようにお役立ていただければ幸いです。

神戸大学大学院医学研究科 腫瘍・血液内科学  
南 博信

## 安全性に関する留意点

用量制限毒性(DLT) <sup>1)</sup> .....	末梢神経障害
重大な副作用.....	ショック、アナフィラキシー 骨髄機能抑制 間質性肺炎

- 致命的な副作用を回避するために、各治療法に記載されている以下の項目に注意してください。
  - ・ 患者選択
  - ・ 投与前基準
  - ・ 減量基準
  - ・ 副作用

1) 米国オキサリプラチン添付文書

# 適正使用に関する注意事項

## 警告

### 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、そう痒、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(「2.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法等との併用の場合に有用性が認められており、用法及び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

### 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

- ▶末梢神経障害は、本剤の用量制限毒性(DLT)です。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では、本剤投与によりさらに症状が増悪する可能性が否定できないため、本剤の投与を行わないでください。

#### (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

- ▶本剤投与後の重篤な過敏症状である「ショック、アナフィラキシー」については、アレルギー防止目的の前処置を行っていても、再投与により再発する例も報告されていることから、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、再投与を行わないでください。  
また、他の白金錯体系抗悪性腫瘍剤(シスプラチンやカルボプラチンなど)に対するアレルギーの既往のある患者に対して本剤を投与した場合でも、過敏症状を呈したとの報告があることから、他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者についても、再投与を行わないでください。

#### (3)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

- ▶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ます。

## 慎重投与

### 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

- ▶本剤単独投与に比べて、FOLFOX法やCapeOX法等の併用投与により、骨髄機能抑制の発現頻度、重篤度が増加するおそれがあります。また、前治療による骨髄機能抑制、あるいは本剤を用いた治療による骨髄機能抑制からの回復が不十分なまま、本剤を用いた治療が継続されると、さらに骨髄機能抑制が増悪するおそれがあります。このため、骨髄機能抑制のある患者に本剤を投与する場合には、投与量、投与間隔を考慮するとともに、血液検査を頻回に行うなど、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与してください。

#### (2)感覚異常又は知覚不全のある患者

- ▶感覚異常又は知覚不全のある患者では、本剤投与により症状が増悪するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与してください。なお、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には本剤の投与を行わないでください。

#### (3)重篤な腎機能障害のある患者

- ▶本剤は白金錯体系抗悪性腫瘍剤の1つであり、腎排泄型の薬剤です。本剤の腎毒性に関しては、シスプラチン等の他の白金錯体系抗悪性腫瘍剤と比較し、少ないことがわかっています。しかし、腎機能が低下した症例では、本剤のクリアランスが低下することが報告されており、特に重篤な腎機能障害のある患者<sup>注1)</sup>では、副作用が強くあらわれるおそれがあります。このため、重篤な腎機能障害のある患者に本剤を投与する場合には、投与量、投与間隔を考慮するとともに、腎機能検査を頻回に行うなど、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与してください。

注1) 欧州の添付文書ではクリアチニンクリアランス30mL/min以下の重篤な腎機能障害のある患者は、禁忌となっています。

#### (4)心疾患を有する患者

- ▶本剤の重大な副作用として、心筋梗塞、狭心症、急性心不全、房室ブロック、心室細動、心室頻拍等の心血管系障害が報告されています。このため、心疾患を有する患者に本剤を投与すると心疾患が増悪するおそれがあるため、このような患者に本剤を投与する場合には、投与量、投与間隔を考慮するとともに、心機能検査を頻回に行うなど、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与してください。

#### (5)感染症を合併している患者

- ▶本剤の重大な副作用として、骨髄機能抑制が報告されており、これらの患者においては感染症併発の危険性が高くなります。感染症を合併している患者では、FOLFOX4法等による骨髄機能抑制作用により、感染症が増悪・遷延する可能性が高いため、可能な限り本療法等を回避いただき、本療法等を施行せざるを得ない場合には、投与量、投与間隔を考慮するとともに、各種臨床検査を頻回に行うなど、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与してください。

# 適正使用に関する注意事項

## (6)水痘患者

▶水痘患者では、本剤投与による骨髄機能抑制作用により、免疫機能が低下し、致命的な全身障害があらわれるおそれがあるため、可能な限り本剤の投与を回避いただき、本剤を投与せざるを得ない場合には、投与量、投与間隔を考慮するとともに、各種臨床検査を頻回に行うなど、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与してください。

## (7)高齢者

▶高齢者では、一般に生理機能(骨髄機能、肝機能、腎機能等)が低下しており、抗悪性腫瘍剤投与による毒性の影響を受けやすく、回復しにくい傾向にあると考えられます。このため、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してください。

## (8)小児

▶低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児での使用経験はなく、安全性は確立していません。このため、小児等に投与を行う場合には、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してください。

## 効能又は効果

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  
胃癌

### 〈効能又は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(添付文書の「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(添付文書の「臨床成績」の項参照)。
- (3)治癒切除不能な膵癌の場合、患者の病期、全身状態、UGT1A1<sup>注</sup>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。
- (4)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。

## 用法及び用量

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、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。

# 適正使用に関する注意事項

## 減量基準

米国NCI Organ Dysfunction Working Groupによる結果  
(130mg/m<sup>2</sup>を3週間隔で単独投与)

### 1 腎機能<sup>2)</sup>

中程度の腎機能障害 (CLcr $\geq$ 20mL/min)であれば減量の必要はない。

	指標	用量 (通常用量を100%とした場合)
腎機能低下	CLcr(mL/min) $\geq$ 20	100%

### 2 肝機能<sup>3)</sup>

肝機能障害患者への減量の必要はない。

	指標	用量 (通常用量を100%とした場合)
肝機能低下	減量の必要なし	

## 投与方法

本剤を5%ブドウ糖注射液に注入し、250~500mLとして、静脈内に点滴投与します。

## 適用上の注意

### (1) 調製時

- ①本剤は15℃以下で保存した場合、結晶を析出することがあります。析出した場合は振盪するなどして、溶解させた後に使用してください。
- 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く、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してください。
- 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でください。
- 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てください。
- 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でください。
- 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)は使用しないでください。

### (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でください。

### (3) 投与时

- ①本剤は希釈後、できるだけ速やかに投与してください。
- 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してください。

## 取扱い上の注意

- (1) 薬液が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹼及び多量の流水で洗い流してください。
- (2) 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存してください。
- (3) 15℃以下での保存は推奨されません。

2) Takimoto CH et al: J Clin Oncol 21: 2664-2672, 2003  
3) Synold TW et al: Clin Cancer Res 13: 3660-3666, 2007

# 適正使用に関する注意事項

## 副作用

### 1 末梢神経障害<sup>4,5,6)</sup>

オキサリプラチン(L-OHP)による末梢神経障害は、急性の末梢神経障害、持続性の末梢神経障害の2つのタイプが知られています。

末梢神経障害は以下二つに分けられます。

障害は可逆性であり投与中止により改善に向かうことが多いですが、時に不可逆性となることがありますので注意が必要です。感覚性の機能障害が出現した場合は減量や中止を検討してください。

**急性型**：投与後5日以内に発現する一過性の症状。

**症状** 全身及び口腔内・口周囲にしびれや咽頭絞扼感(感覚異常のみ)、痛みなど。四肢、眼、顎、喉、口、歯肉、口唇、舌など末梢領域全体におよぶ。

**予防** 低温又は冷たいもの(飲食、氷も含む)への曝露により誘発又は悪化するため、治療中は冷たい飲み物や氷の使用を避け、低温時には皮膚の露出を避ける。

**慢性型**：累積投与量依存性(オキサリプラチンの総投与量680mg/m<sup>2</sup>でグレード2が20%以上発現)。本剤の総投与量や急性の末梢神経障害の発症とは無関係に起こることもある。

**症状** 知覚異常、知覚鈍麻などの手足の機能障害(しびれて文字を書きにくい、ボタンをかけづらい、歩きにくい、飲み込みにくいなど)。

**対処** 冷たいもので誘発されることはなく持続的。

日常生活に支障がある場合はオキサリプラチンのみ減量もしくは休薬。

### 2 ショック、アナフィラキシー

L-OHPによるショック、アナフィラキシー(以下、アナフィラキシー等)は、発現頻度は特に高くはないものの、重篤な経過をたどる可能性があるため、投与に際しては十分に注意してください。特に5サイクル以降でアナフィラキシー等を発現する症例が多く認められているため、5サイクル以降はより一層注意してください。

#### 対策と処置

##### ■ 投与の中止

L-OHP投与後数分以内の発疹、そう痒、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等を伴うアナフィラキシー等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、L-OHPの投与を直ちに中止し、ステロイド剤や補液、昇圧剤、酸素投与など早急に適切な処置を行ってください。

●P54参照

### 3 骨髄機能抑制

骨髄機能抑制は、通常1サイクルより認められ、休薬、減量、G-CSFの投与、輸血等で多くの場合対応可能であるものの、検査の未実施による発見の遅れや、急激な全身状態の悪化により、致命的な転帰をたどるおそれがあることから、感染症や出血傾向の発現又は増悪に十分注意が必要です。

#### 対策と処置

骨髄機能抑制の発現を早期に確認し、速やかな処置・対応をとるために、定期的な血液検査を行うなど、患者の状態(臨床症状)を十分に観察してください。骨髄機能抑制、発熱、出血傾向等の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とともに、頻回の血液検査を行い、患者の状態を極めて注意深く観察し、必要に応じて以下の処置を行ってください。

以下の処置は異常が認められた場合に速やかに行うことが重要です。

##### ■ 好中球減少(白血球減少)の程度に応じた、G-CSF<sup>注)</sup>等の白血球増多剤の投与

注)G-CSF製剤は、通常、がん化学療法剤投与終了後、好中球数1,000/mm<sup>3</sup>未満で発熱、あるいは好中球数500/mm<sup>3</sup>未満が観察された時点から投与します。詳細は各G-CSF製剤の添付文書等をご参照ください。

##### ■ 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

### 4 間質性肺炎、肺線維症

間質性肺炎、肺線維症は、発現頻度は高くはないものの、重篤な経過をたどる可能性があるため、十分に注意してください。

#### 対策と処置

##### ■ 投与の中止

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、CT等の画像検査、LDH、CRP、KL-6、SP-D、SP-A等の臨床検査、SpO<sub>2</sub>等の血液ガス分析を行い、早期の診断に努めてください。

### 5 悪心・嘔吐、食欲不振

悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状より体重減少、倦怠感、脱水、電解質異常等をきたすこともあるため、十分に注意してください。

#### 対策と処置

##### ■ 制吐剤の予防投与

悪心・嘔吐に関しては、制吐剤(5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤/ステロイド剤/選択的NK<sub>1</sub>受容体拮抗剤等)の予防投与を実施してください。国内FOLFIRINOX試験においては、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤としてパロノセトロン塩酸塩、アゼセトロン塩酸塩、グラニセトロン塩酸塩が、ステロイド剤としてデキサメタゾンが、選択的NK<sub>1</sub>受容体拮抗剤としてアプレピタントが予防投与されました。

また、食欲不振、悪心、嘔吐を認めた場合には、制吐剤投与の他、必要に応じて輸液を開始するなどの処置を行ってください。

4) 改訂第3版がん化学療法レジメンハンドブック、p226-230、羊土社、2013

5) 抗悪性腫瘍薬コンサルトブック、p267-271、南江堂、2011

6) Narikazu B et al: Jpn J Clin Oncol 37: 440-445, 2007

## 6 その他

### 溶血性尿毒症症候群

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があらわれることがあるので、定期的に血液検査及び腎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し、適切な処置を行ってください。

### 薬剤誘発性血小板減少症

免疫学的機序を介した血小板減少症があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の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、適切な処置を行ってください。

### 溶血性貧血

免疫学的機序を介したクームス試験陽性の溶血性貧血があらわれることがあるので、黄疸等の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、適切な処置を行ってください。

### 視野欠損、視野障害、視神経炎、視力低下

視野欠損、視野障害、視神経炎、視力低下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、適切な処置を行ってください。

### 血栓塞栓症

血栓塞栓症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、適切な処置を行ってください。

### 心室性不整脈、心筋梗塞

心室性不整脈、心筋梗塞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、適切な処置を行ってください。

### 肝静脈閉塞症

肝静脈閉塞症(VOD)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、適切な処置を行ってください。また、肝静脈閉塞症等の肝障害による門脈圧亢進、脾腫、血小板減少症の発症に注意してください。

### 急性腎不全

間質性腎炎、尿管管壊死等により、急性腎不全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、適切な処置を行ってください。

### 白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)

白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)があらわれることがあるので、歩行時のふらつき、舌のもつれ、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

### 高アンモニア血症

意識障害を伴う高アンモニア血症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、適切な処置を行ってください。

### 横紋筋融解症

横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意してください。

### 難聴

難聴、耳鳴等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、適切な処置を行ってください。

### 感染症

肺炎、敗血症等の感染症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、適切な処置を行ってください。

### 肝機能障害

AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン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減量、休薬、中止等の適切な処置を行ってください。

レジメン	癌種
■ FOLFOX療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</li> <li>・結腸癌における術後補助化学療法</li> </ul>
■ SOX療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</li> <li>・胃癌</li> </ul>
■ CapeOX療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</li> <li>・結腸癌における術後補助化学療法</li> <li>・胃癌</li> </ul>
■ FOLFIRINOX療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・治癒切除不能な膵癌</li> </ul>



## 患者選択<sup>7)</sup>

### (1) 禁忌

以下の点に留意してください。以下の表の「禁忌」事項に一つでも当てはまる患者には施行しないでください。

<input type="checkbox"/> 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
<input type="checkbox"/> 重篤な骨髄抑制のある患者
<input type="checkbox"/> 下痢のある患者
<input type="checkbox"/> 重篤な感染症を合併している患者
<input type="checkbox"/> 多量の腹水、胸水のある患者
<input type="checkbox"/> 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者
<input type="checkbox"/> 全身状態が悪化している患者
<input type="checkbox"/> オキサリプラチン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
<input type="checkbox"/> レボホリナート、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
<input type="checkbox"/> 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
<input type="checkbox"/> 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



該当した場合

投与しないでください

### (2) 慎重投与

以下の表に該当する場合、観察を十分に行い、慎重に投与してください。

<input type="checkbox"/> 骨髄機能抑制のある患者
<input type="checkbox"/> 感覚異常又は知覚不全のある患者
<input type="checkbox"/> 重篤な腎機能障害のある患者
<input type="checkbox"/> 心疾患又はその既往歴のある患者
<input type="checkbox"/> 感染症を合併している患者
<input type="checkbox"/> 水痘患者
<input type="checkbox"/> 高齢者
<input type="checkbox"/> 小児
<input type="checkbox"/> 肝障害のある患者
<input type="checkbox"/> 高度に進行した肝転移のある患者
<input type="checkbox"/> 消化管潰瘍又は出血のある患者
<input type="checkbox"/> 他の化学療法、放射線治療を受けている患者
<input type="checkbox"/> 前化学療法を受けていた患者



該当した場合

慎重投与

## 適応の原則<sup>8)</sup>

※ガイドラインでは以下のように記載されています。

### 【大腸癌 術後補助化学療法】

- (1) R0切除が行われたStage III大腸癌(結腸癌・直腸癌)。
- (2) 主要臓器機能が保たれている。以下を目安とする。
  - ・骨髄:白血球 $>3,500/\text{mm}^3$ 、血小板 $>100,000/\text{mm}^3$
  - ・肝機能:総ビリルビン $<2.0\text{mg/dL}$ 、AST/ALT $<100\text{IU/L}$
  - ・腎機能:血清クレアチニン:施設基準値上限以下
- (3) performance status(PS)が0~1である。
- (4) 術後合併症から回復している。
- (5) 適切なインフォームド・コンセントに基づき患者から文書による同意が得られている。
- (6) 重篤な合併症(特に、腸閉塞、下痢、発熱)がない。

### 【切除不能進行再発大腸癌】

- (1) 臨床診断または病理組織診断が確認されている。
- (2) 転移・再発巣が画像にて確認可能である。
- (3) performance status(PS)が0~2である。
- (4) 主要臓器機能が保たれている(下記の1~3は投与の目安)。
  1. 骨髄:白血球 $>3,500/\text{mm}^3$ 、血小板 $>100,000/\text{mm}^3$
  2. 肝機能:総ビリルビン $<2.0\text{mg/dL}$ 、AST/ALT $<100\text{IU/L}$
  3. 腎機能:血清クレアチニン:施設基準値上限以下
- (5) 適切なインフォームド・コンセントに基づき患者から文書による同意が得られている。
- (6) 重篤な合併症(腸閉塞、下痢、発熱など)を有さない。

## 投与方法(1) 投与方法の実際

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  
(2週間を1サイクルとして繰り返し)

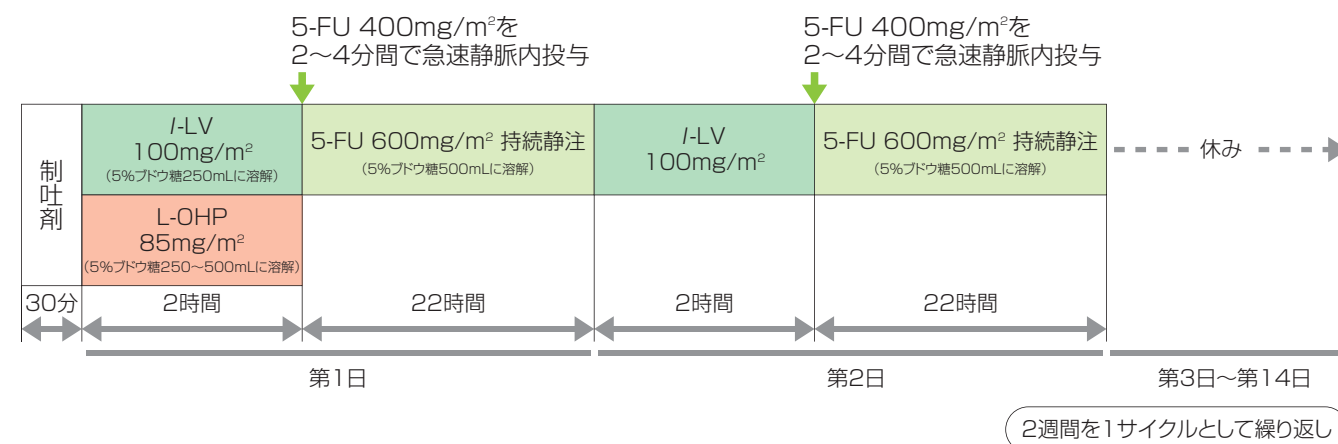
### 《使用する薬剤》

L-OHP オキサリプラチン  
5-FU フルオロウラシル  
I-LV レボホリナートカルシウム

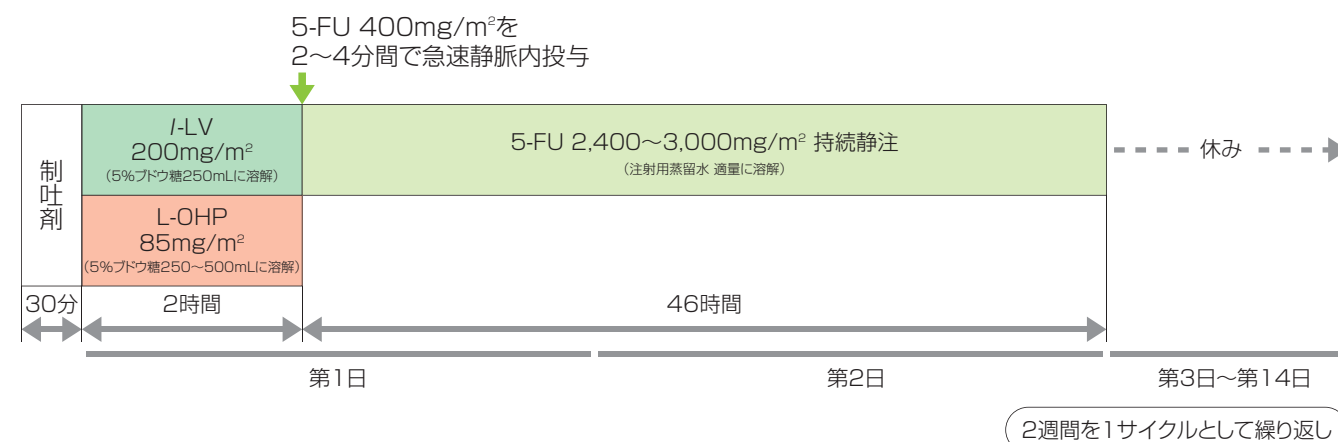
※用法及び用量につきましては、各薬剤の添付文書をご参照ください。

### 《投与例》

#### 1) FOLFOX4法



#### 2) modified FOLFOX6法<sup>9,10)</sup>



本剤投与により、悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器症状があらわれることがありますので、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤、デキサメタゾンなどによる前処置が推奨されます。

### 《用法及び用量に関連する使用上の注意》(一部抜粋)

(2) 結腸癌の術後補助化学療法において、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では投与期間が12サイクル、カペシタピンとの併用では8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)。

## 投与方法(2) 2回目以降の投与基準

投与予定日に確認し、以下条件を満たす状態に回復するまで、投与を延期してください。

投与予定日の臨床検査値
好中球数が1,500/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数が75,000/mm <sup>3</sup> 以上

上記基準は、本剤添付文書に記載されているものであり、  
個々の症例に応じて適切に対応してください。

## 減量基準

前回のFOLFOX療法後に発現した有害事象により判断します。

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2)</sup> 又は75mg/m <sup>2</sup> <sup>注3)</sup> に減量 フルオロウラシルを20%減量(300mg/m <sup>2</sup> の急速静脈内投与及び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1)</sup> 以上	

注1) 「治癒切除不能な進行・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2) 「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合。

注3) 「結腸癌における術後補助化学療法」の場合。

●P11～13のオキサリプラチンの副作用に注意してください。

### 末梢神経障害に対するオキサリプラチンの減量基準 FOLFOX療法<sup>11)</sup>

神経障害:感覚性 (CTCAE v3.0)	持続期間		当該サイクル中に消失せず
	1～7日間	8日間以上	
症状がない;深部腱反射消失または知覚異常(疼きを含む)があるが機能障害はない(grade 1)	減量不要	減量不要	減量不要
知覚変化または知覚異常(疼きを含む)による機能障害はあるが、日常生活には支障がない(grade 2)	減量不要	減量不要	L-OHP 20mg/m <sup>2</sup> 減量
日常生活に支障がある知覚変化または知覚異常(grade 3)	減量不要	L-OHP 20mg/m <sup>2</sup> 減量	中止
活動不能/動作不能(grade 4)	中止	中止	中止
急性の咽頭喉頭感覚異常(投与中～投与2時間後に発現)	L-OHPの点滴時間を2時間から6時間へ延長		

## FOLFOX療法で注意すべき副作用

### 1 末梢神経障害

P11の 1 末梢神経障害 を参照ください。

### 2 骨髄機能抑制

P12の 3 骨髄機能抑制 を参照ください。

### 3 口内炎<sup>12)</sup>

口腔内の疼痛、発赤、出血、腫脹などの炎症症状。症状出現に伴い、口腔内乾燥や飲食物がしみる・飲み込みにくい、など日常生活に影響が及ぶ。経口摂取不良や誤嚥、感染の合併によって全身状態が悪化する。一般的にはGrade3以上の口内炎が生じた場合はいったん休薬し、Grade0～2に回復したのち再開する。また、Grade3以上の口内炎が生じた場合は、次回投与量を約80%程度に減量することを検討する。

●その他、P11～13のオキサリプラチンの副作用に注意してください。

## 用量選択における留意点<sup>13)</sup>

- 胃癌に対するSOX療法においては、オキサリプラチン100mg/m<sup>2</sup>/3週を開始用量とした臨床試験が国内で実施されています。したがって、臨床情報が豊富なので実際の臨床使用にあたっては、100mg/m<sup>2</sup>/3週で開始することを勧めます。
- オキサリプラチン130mg/m<sup>2</sup>/3週に関しては、この用量を用いたSOX療法の本邦における胃癌に対する有効性と安全性についてのデータはなく、大腸癌における使用経験しかありません。
- SOX療法におけるオキサリプラチンの用量として100mg/m<sup>2</sup>/3週と130mg/m<sup>2</sup>/3週のいずれが適切かという点については結論付けることはできません。

## 患者選択<sup>7)</sup>

### (1) 禁忌

以下の点に留意してください。以下の表の「禁忌」事項に一つでも当てはまる患者には施行しないでください。

<input type="checkbox"/> 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
<input type="checkbox"/> 重篤な骨髄抑制のある患者
<input type="checkbox"/> 重篤な腎障害のある患者
<input type="checkbox"/> 重篤な肝障害のある患者
<input type="checkbox"/> オキサリプラチン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
<input type="checkbox"/> テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
<input type="checkbox"/> 他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤（これらの薬剤との併用療法を含む）を投与中の患者
<input type="checkbox"/> フルシトシンを投与中の患者
<input type="checkbox"/> 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人



該当した場合

投与しないください

### (2) 慎重投与

以下の表に該当する場合、観察を十分に行い、慎重に投与してください。

<input type="checkbox"/> 骨髄機能抑制のある患者
<input type="checkbox"/> 感覚異常又は知覚不全のある患者
<input type="checkbox"/> 腎障害のある患者
<input type="checkbox"/> 肝障害のある患者
<input type="checkbox"/> 心疾患又はその既往歴のある患者
<input type="checkbox"/> 感染症を合併している患者
<input type="checkbox"/> 水痘患者
<input type="checkbox"/> 耐糖能異常のある患者
<input type="checkbox"/> 間質性肺炎又はその既往歴のある患者
<input type="checkbox"/> 消化管潰瘍又は出血のある患者
<input type="checkbox"/> 高齢者
<input type="checkbox"/> 小児



該当した場合

慎重投与

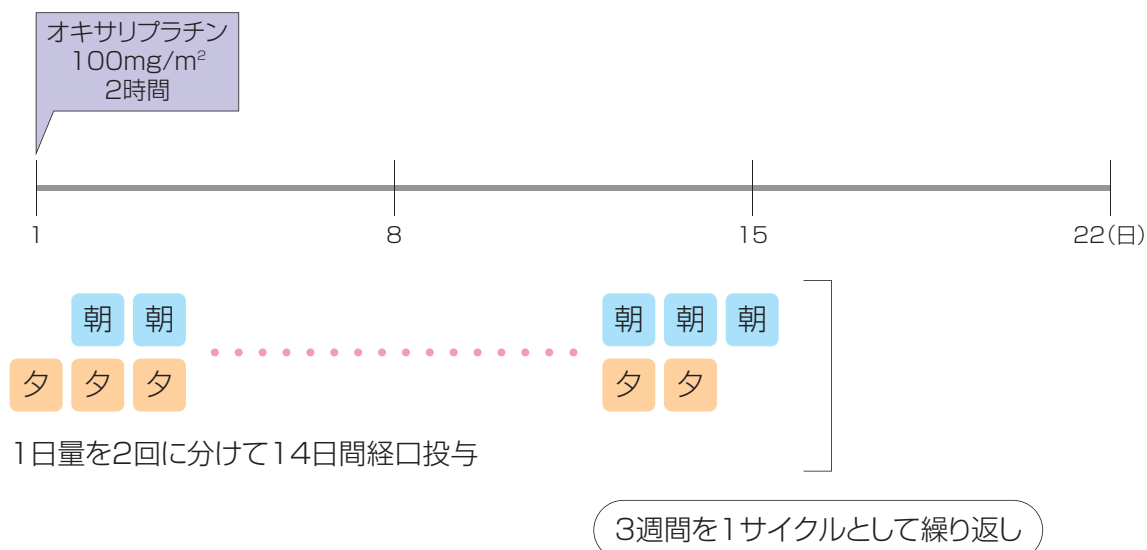
## 100mg/m<sup>2</sup>/3週の投与開始基準<sup>13), 14)</sup>

観察/検査項目	投与開始基準* <sup>1</sup>
好中球数	1,500/mm <sup>3</sup> 以上(≦Grade 1)
血小板数	75,000/mm <sup>3</sup> 以上(≦Grade 1)
AST、ALT	施設基準値上限の2.5倍以下(≦Grade 1)* <sup>2</sup>
血清クレアチニン	施設基準値上限の1.2倍以下
感染	感染を疑う38℃以上の発熱がない
下痢、口内炎、手足症候群	≦Grade 1

\*1 CTCAE version 3.0

\*2 肝転移巣等の原疾患に起因して高値を示す症例で、登録時に施設基準値上限の2.5倍を超える症例は、治験においては治験責任医師等の判断により、施設基準値上限の5倍まで許容していました。

## 100mg/m<sup>2</sup>/3週の治療スケジュール



S-1投与量

体表面積(m <sup>2</sup> )	投与量(mg/日)
1.25未満	80
1.25~1.5未満	100
1.5以上	120

## 同一サイクル内のS-1休薬基準及び投与再開基準(100mg/m<sup>2</sup>/3週投与)

S-1投与期間中に①が発現した場合は、S-1を休薬し、②の表に回復したことを確認した上で、投与を再開してください。

S-1を休薬し、Day15朝食後までに②の表を満たさなかった場合は、次サイクル開始まで休薬してください。

なお、Day15を超えてS-1を投与しないでください。

### ① 同一サイクル内のS-1休薬基準

観察/検査項目	休薬基準* <sup>1</sup>
好中球数	1,000/mm <sup>3</sup> 未満(≧Grade 3)
血小板数	50,000/mm <sup>3</sup> 未満(≧Grade 3)
AST、ALT	施設基準値上限の2.5倍を超える(≧Grade 2)* <sup>2</sup>
血清クレアチニン	施設基準値上限の1.2倍を超える
下痢、口内炎、手足症候群	≧Grade 2

\*1 CTCAE version 3.0

\*2 肝転移巣等の原疾患に起因して高値を示す症例で、登録時に施設基準値上限の2.5倍を超える症例は、治験においては治験責任医師等の判断により、施設基準値上限の5倍まで許容していました。

### ② 同一サイクル内のS-1投与再開基準

観察/検査項目	投与再開基準* <sup>1</sup>
好中球数	1,500/mm <sup>3</sup> 以上(≦Grade 1)
血小板数	50,000/mm <sup>3</sup> 以上(≦Grade 2)
AST、ALT	施設基準値上限の2.5倍以下(≦Grade 1)* <sup>2</sup>
血清クレアチニン	施設基準値上限の1.2倍以下
下痢、口内炎、手足症候群	≦Grade 1

\*1 CTCAE version 3.0

\*2 肝転移巣等の原疾患に起因して高値を示す症例で、登録時に施設基準値上限の2.5倍を超える症例は、治験においては治験責任医師等の判断により、施設基準値上限の5倍まで許容していました。

13) 胃がん学会監修: 治癒切除不能な進行・再発の胃癌 エルプラット点滴静注液50mg、100mg、200mgの適正使用について、2015

14) Yamada Y et al: Annals of Oncology 26: 141-148, 2015

## 減量基準(100mg/m<sup>2</sup>/3週投与)

①の表に該当する場合、または次サイクル投与開始日に②の表に該当する場合は、次サイクルの投与量を③の表を参考に1段階減量してください。なお、同一サイクル中減量基準に該当する複数の有害事象が発現した場合でも、オキサリプラチン及びS-1の減量は1段階ずつ行ってください。

### 【① オキサリプラチン/S-1減量基準】

有害事象		次回投与量
項目	内容*1	
血小板減少*2	Day 29までに75,000/mm <sup>3</sup> 以上(≤Grade 1)を満たさなかった場合	オキサリプラチンのみ1段階減量。 ただし、オキサリプラチンの投与量が50mg/m <sup>2</sup> *3の場合はS-1を1段階減量する。
血小板減少*2	25,000/mm <sup>3</sup> 未満(Grade 4)	オキサリプラチン/S-1ともに1段階減量
好中球減少	500/mm <sup>3</sup> 未満(Grade 4)	
発熱性好中球減少	好中球数<1,000/mm <sup>3</sup> かつ発熱(腋窩温)≥38.0℃	
下痢、口内炎、手足症候群	≥Grade 3	オキサリプラチンのみ中止
オキサリプラチンの投与によると疑われるアレルギー反応/過敏症*4	≥Grade 3	

- \*1 CTCAE version 3.0
- \*2 血小板輸血を実施した場合は減量を考慮してください。
- \*3 血小板減少発現時点のオキサリプラチンの投与量
- \*4 オキサリプラチン投与中にアレルギー症状(Grade 1, 2)が発現した場合は、投与を中断し、経過観察の上、必要に応じて適切な処置を行ってください。回復後、中断した投与を再開する場合には、点滴速度を1/2~1/3にするなど考慮してください。また、次サイクル以降の投与にあたっては、オキサリプラチンの点滴時間を4~6時間に延長することも考慮してください。

### 【② 末梢神経障害によるオキサリプラチン減量基準】

次サイクル投与日の神経障害(感覚性)の程度*1	オキサリプラチン投与量
症状がないまたは深部腱反射消失、知覚異常(疼きを含む)があるが機能障害はない(Grade 1)	減量不要
知覚変化または知覚異常(疼きを含む)による機能障害はあるが、日常生活には支障がない(Grade 2)	1段階減量*2
日常生活に支障がある知覚変化または知覚異常(Grade 3)	オキサリプラチンスキップ*3
活動不能または動作不能(Grade 4)	投与中止*4

- \*1 CTCAE version 3.0
- \*2 末梢神経障害によるオキサリプラチンの減量は50mg/m<sup>2</sup>までとし、それ以降は減量せずに投与を継続できます。
- \*3 Grade 2以下へ回復した場合は、次サイクルよりオキサリプラチンを投与することができます。
- \*4 Grade 4が発現した場合は、発現を確認した時点で投与を中止してください。

### 【③ オキサリプラチン/S-1減量時の投与量】

減量段階	オキサリプラチン投与量(mg/m <sup>2</sup> )	S-1投与量(mg/日)		
		体表面積		
		1.25m <sup>2</sup> 未満	1.25m <sup>2</sup> 以上~1.5m <sup>2</sup> 未満	1.5m <sup>2</sup> 以上
開始投与量	100	80	100	120
Level-1	75	50*1	80	100
Level-2	50	40*1	50*1	80
Level-3	中止	中止*2		

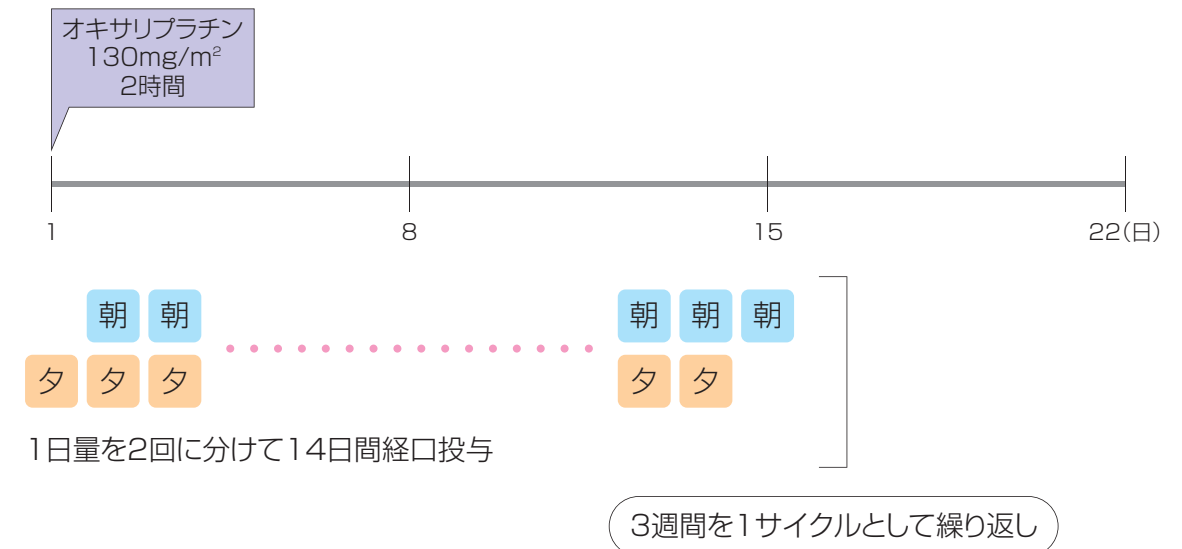
- \*1 胃癌SOX試験における減量投与量であり、S-1の用法・用量外です。
- \*2 S-1の投与を中止する場合は、オキサリプラチンの投与も中止してください。

## 130mg/m<sup>2</sup>/3週の投与開始基準<sup>13), 15)</sup>

観察/検査項目	投与開始基準* <sup>1</sup>
白血球数	3,000/mm <sup>3</sup> 以上
好中球数	1,500/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	75,000/mm <sup>3</sup> 以上* <sup>2</sup>
AST	100IU/L(200IU/L* <sup>3</sup> )以下
ALT	100IU/L(200IU/L* <sup>3</sup> )以下
血清クレアチニン	1.5mg/dL未満
感染	感染を疑う38℃以上の発熱がない
下痢	Grade 1以下
口内炎	Grade 1以下
神経障害(感覚性)	Grade 2以下* <sup>4</sup>

- \*1 CTCAE version 3.0
- \*2 次サイクル開始予定日に血小板数75,000/mm<sup>3</sup>以上100,000/mm<sup>3</sup>未満の場合には、オキサリプラチンの減量基準を参考にしてください。
- \*3 SOFT試験においては、肝転移を有する症例は200IU/Lまで許容していました。
- \*4 オキサリプラチン総投与量が600mg/m<sup>2</sup>を超える症例については、SOFT試験においては被験者の安全性確保のため、責任医師等の判断で本剤の投与をスキップしてサイクルを開始することを許容していました。

## 130mg/m<sup>2</sup>/3週の治療スケジュール



S-1投与量

体表面積(m <sup>2</sup> )	投与量(mg/日)
1.25未満	80
1.25~1.5未満	100
1.5以上	120

13) 胃がん学会監修: 治癒切除不能な進行・再発の胃癌 エルプラット点滴静注液50mg、100mg、200mgの適正使用について、2015

15) Yamada Y et al: Lancet Oncol 14: 1278-1286, 2013



## 同一サイクル内のS-1休薬基準及び投与再開基準(130mg/m<sup>2</sup>/3週投与)

S-1投与期間中に①が発現した場合は、S-1を休薬し、②の表に回復したことを確認した上で、投与を再開してください。

S-1を休薬し、Day15朝食後までに②の表を満たさなかった場合は、次サイクル開始まで休薬してください。

なお、Day15を超えてS-1を投与しないでください。

### 【① 同一サイクル内のS-1休薬基準】

観察/検査項目	休薬基準*
好中球数	1,000/mm <sup>3</sup> 未満
血小板数	75,000/mm <sup>3</sup> 未満
血清クレアチニン	1.5mg/dL以上
感染	感染を疑う38℃以上の発熱
下痢	Grade 2以上
粘膜炎/口内炎	Grade 2以上

\* CTCAE version 3.0

### 【② 同一サイクル内のS-1投与再開基準】

観察/検査項目	投与再開基準*
好中球数	1,000/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	75,000/mm <sup>3</sup> 以上
血清クレアチニン	1.5mg/dL未満
感染	感染を疑う38℃以上の発熱がない
下痢	Grade 1以下
粘膜炎/口内炎	Grade 1以下

\* CTCAE version 3.0

## 減量基準(130mg/m<sup>2</sup>/3週投与)

①、②の表に該当する場合、次サイクルの投与量を③の表を参考に減量してください。

### 【① オキサリプラチン減量基準】

観察/検査項目	減量基準*
白血球数	1,000/mm <sup>3</sup> 未満
好中球数	500/mm <sup>3</sup> 未満、または、Day 22に投与開始基準を満たさない場合
血小板数	75,000/mm <sup>3</sup> 未満、または、Day 22に75,000/mm <sup>3</sup> 以上100,000/mm <sup>3</sup> 未満の場合
発熱性好中球減少	Grade 3以上

\* CTCAE version 3.0

### 【② S-1減量基準】

観察/検査項目	減量基準*
白血球数	1,000/mm <sup>3</sup> 未満
好中球数	500/mm <sup>3</sup> 未満、または、Day 22に投与開始基準を満たさない場合
血小板数	50,000/mm <sup>3</sup> 未満
発熱性好中球減少	Grade 3以上
下痢	Grade 3以上

\* CTCAE version 3.0

### 【③ オキサリプラチン/S-1減量時の投与量】

減量段階	オキサリプラチン 投与量(mg/m <sup>2</sup> )	S-1投与量(mg/日)		
		80	100	120
開始投与量	130	80	100	120
Level-1	100	60*	80	100
Level-2	75	50*	60*	80

\* SOFT試験における減量投与量であり、S-1の用法・用量外です。

## 患者選択<sup>7)</sup>

### (1) 禁忌

以下の点に留意してください。以下の表の「禁忌」事項に一つでも当てはまる患者には施行しないでください。

<input type="checkbox"/> 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
<input type="checkbox"/> 重篤な骨髄抑制のある患者
<input type="checkbox"/> 下痢のある患者
<input type="checkbox"/> 重篤な感染症を合併している患者
<input type="checkbox"/> 多量の腹水、胸水のある患者
<input type="checkbox"/> 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者
<input type="checkbox"/> 全身状態が悪化している患者
<input type="checkbox"/> オキサリプラチン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
<input type="checkbox"/> フルオロウラシル、カペシタビンに対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
<input type="checkbox"/> 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
<input type="checkbox"/> 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
<input type="checkbox"/> 重篤な腎障害のある患者



該当した場合

投与しないください

### (2) 慎重投与

以下の表に該当する場合、観察を十分に行い、慎重に投与してください。

<input type="checkbox"/> 骨髄機能抑制のある患者
<input type="checkbox"/> 感覚異常又は知覚不全のある患者
<input type="checkbox"/> 腎機能障害のある患者
<input type="checkbox"/> 心疾患又はその既往歴のある患者
<input type="checkbox"/> 感染症を合併している患者
<input type="checkbox"/> 水痘患者
<input type="checkbox"/> 高齢者
<input type="checkbox"/> 小児
<input type="checkbox"/> 肝障害のある患者
<input type="checkbox"/> 高度に進行した肝転移のある患者
<input type="checkbox"/> 消化管潰瘍又は出血のある患者
<input type="checkbox"/> 前化学療法を受けていた患者
<input type="checkbox"/> 他の化学療法、放射線治療を受けている患者
<input type="checkbox"/> 冠動脈疾患の既往歴のある患者



該当した場合

慎重投与

## 適応の原則

※ガイドラインでは以下のように記載されています。

### 【大腸癌 術後補助化学療法】<sup>8)</sup>

- (1) R0切除が行われたStage III大腸癌(結腸癌・直腸癌)。
- (2) 主要臓器機能が保たれている。以下を目安とする。
  - ・骨髄:白血球 $>3,500/\text{mm}^3$ 、血小板 $>100,000/\text{mm}^3$
  - ・肝機能:総ビリルビン $<2.0\text{mg/dL}$ 、AST/ALT $<100\text{IU/L}$
  - ・腎機能:血清クレアチニン:施設基準値上限以下
- (3) performance status(PS)が0~1である。
- (4) 術後合併症から回復している。
- (5) 適切なインフォームド・コンセントに基づき患者から文書による同意が得られている。
- (6) 重篤な合併症(特に、腸閉塞、下痢、発熱)がない。

### 【切除不能進行再発大腸癌】<sup>8)</sup>

- (1) 臨床診断または病理組織診断が確認されている。
- (2) 転移・再発巣が画像にて確認可能である。
- (3) performance status(PS)が0~2である。
- (4) 主要臓器機能が保たれている(下記の1~3は投与の目安)。
  1. 骨髄:白血球 $>3,500/\text{mm}^3$ 、血小板 $>100,000/\text{mm}^3$
  2. 肝機能:総ビリルビン $<2.0\text{mg/dL}$ 、AST/ALT $<100\text{IU/L}$
  3. 腎機能:血清クレアチニン:施設基準値上限以下
- (5) 適切なインフォームド・コンセントに基づき患者から文書による同意が得られている。
- (6) 重篤な合併症(腸閉塞、下痢、発熱など)を有さない。

### 【切除不能進行再発胃癌】<sup>16)</sup>

化学療法実施の際には、以下の条件を参考に適応を判断する。

- (1) 臨床診断、病理組織診断が確認されている。
- (2) PS 0-2。PS 3以上は一般的に推奨されず、適応は安全性と効果を考慮して慎重に判断する。多量の腹水や高度の腹膜播種を伴う場合には、特に安全性に配慮する。
- (3) 主要臓器機能が保たれている。
- (4) 重篤な併存疾患を有さない。
- (5) 患者本人からのインフォームド・コンセントが得られている。

## 投与方法(1) 投与方法の実際

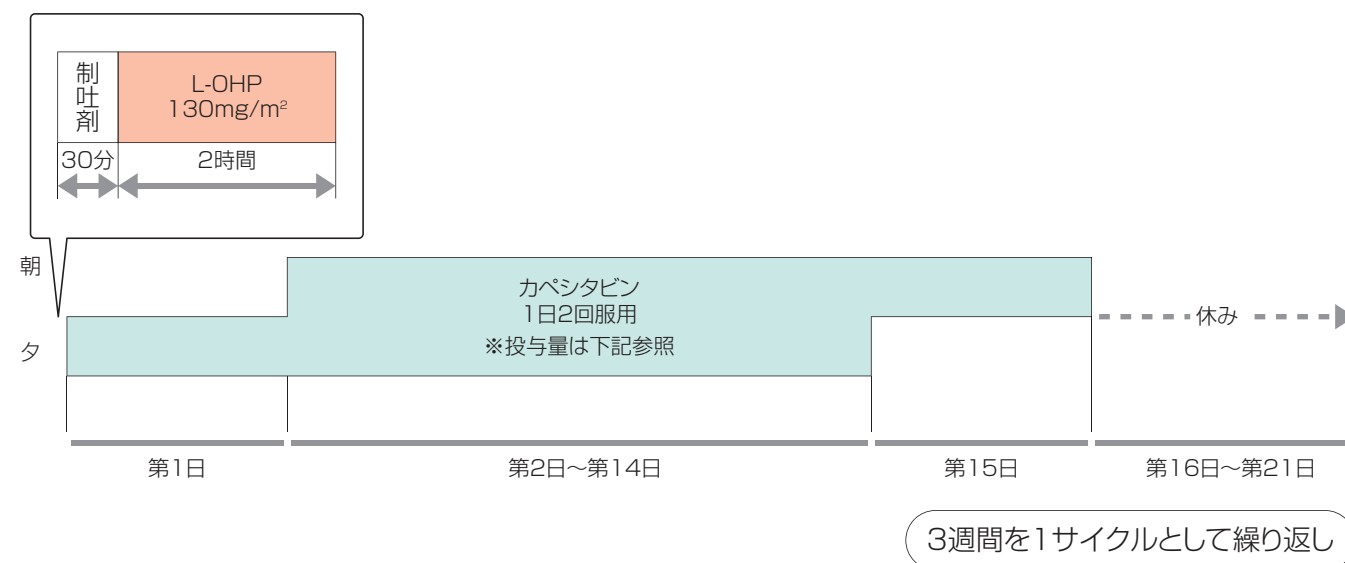
### カペシタビンとの併用療法 (3週間を1サイクルとして繰り返し)

#### 《使用する薬剤》

L-OHP オキサリプラチン  
カペシタビン

※用法及び用量につきましては、各製剤の添付文書をご参照ください。

#### 《投与例》



#### ※カペシタビン投与量

結腸癌における術後補助化学療法 1回1,250mg/m <sup>2</sup>			治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、胃癌 1回1,000mg/m <sup>2</sup>		
体表面積	1回用量	1日用量	体表面積	1回用量	1日用量
1.33m <sup>2</sup> 未満	1,500mg	3,000mg	1.36m <sup>2</sup> 未満	1,200mg	2,400mg
1.33m <sup>2</sup> 以上1.57m <sup>2</sup> 未満	1,800mg	3,600mg	1.36m <sup>2</sup> 以上1.66m <sup>2</sup> 未満	1,500mg	3,000mg
1.57m <sup>2</sup> 以上1.81m <sup>2</sup> 未満	2,100mg	4,200mg	1.66m <sup>2</sup> 以上1.96m <sup>2</sup> 未満	1,800mg	3,600mg
1.81m <sup>2</sup> 以上	2,400mg	4,800mg	1.96m <sup>2</sup> 以上	2,100mg	4,200mg

本剤投与により、悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器症状があらわれることがありますので、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤、デキサメタゾンなどによる前処置が推奨されます。

#### 《用法及び用量に関連する使用上の注意》(一部抜粋)

(2) 結腸癌の術後補助化学療法において、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では投与期間が12サイクル、カペシタビンとの併用では8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)。

## 投与方法(2) 2回目以降の投与基準

投与予定日に確認し、以下条件を満たす状態に回復するまで、投与を延期してください。

投与予定日の臨床検査値
好中球数が1,500/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数が75,000/mm <sup>3</sup> 以上

上記基準は、本剤添付文書に記載されているものであり、  
個々の症例に応じて適切に対応してください。

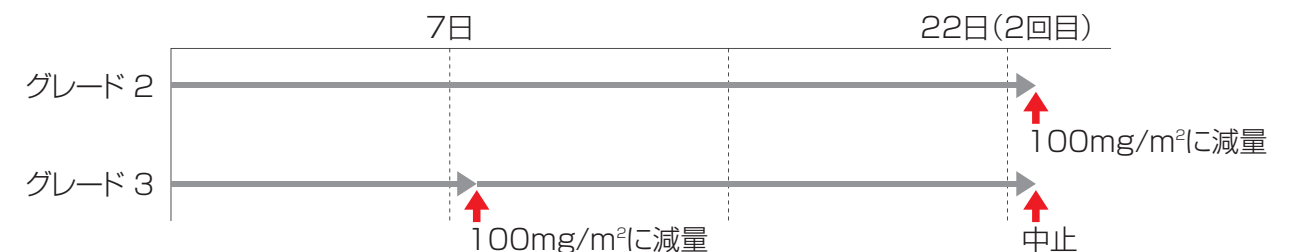
## 減量基準

### (1) CapeOX療法におけるオキサリプラチンの減量基準

種類	最悪時の程度	次回投与量
前回の投与後に発現した有害事象	Grade 3 <sup>注1)</sup> 以上	1回目発現時：本剤を100mg/m <sup>2</sup> に減量 2回目発現時：本剤を85mg/m <sup>2</sup> に減量

注1) CTCAE version 3.0(2003年)。

### (2) 末梢神経障害によるオキサリプラチン減量基準<sup>17)</sup>



- グレード2の末梢神経障害が化学療法開始から22日以上続く場合、又はグレード3の末梢神経障害が化学療法開始から7日以上続く場合は100mg/m<sup>2</sup>に減量
- グレード3の末梢神経障害が化学療法開始から22日以上続く場合は中止

### (3) カペシタビンの減量基準

#### 休薬・減量の規定

NCIによる毒性のGrade判定 <sup>注2)</sup>	治療期間中の処置	治療再開時の投与量
Grade 1	休薬・減量不要	減量不要
Grade 2	初回発現 2回目発現 3回目発現 4回目発現	減量不要 減量段階1 減量段階2 -
Grade 3	初回発現 2回目発現 3回目発現	減量段階1 減量段階2 -
Grade 4	初回発現	減量段階2

上記の休薬・減量の規定に応じて減量を行う際、次ページの用量を参考にすること。

注2) B法による国内臨床試験においてはNCI-CTC(Ver.2.0)によりGradeを判定した。手足症候群は次ページの判定基準に従った。また、C法による国内臨床試験においては手足症候群も含めてCTCAE v3.0によりGradeを判定した。

## 減量基準

### (3) カペシタビンの減量基準

カペシタビンを1,000mg/m<sup>2</sup>相当量で投与を開始した場合の減量時の投与量

体表面積	1回用量	
	減量段階1	減量段階2
1.41m <sup>2</sup> 未満	900mg	600mg
1.41m <sup>2</sup> 以上1.51m <sup>2</sup> 未満	1,200mg	
1.51m <sup>2</sup> 以上1.81m <sup>2</sup> 未満		900mg
1.81m <sup>2</sup> 以上2.11m <sup>2</sup> 未満	1,500mg	1,200mg
2.11m <sup>2</sup> 以上		

※ 一旦減量した後は増量は行わないこと。

### 手足症候群の判定基準

Grade	臨床領域	機能領域
1	しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ・チクチク感、無痛性腫脹、無痛性紅斑	日常生活に制限を受けることはない症状
2	腫脹を伴う有痛性皮膚紅斑	日常生活に制限を受ける症状
3	湿性落屑、潰瘍、水泡、強い痛み	日常生活を遂行できない症状
該当する症状のGradeが両基準(臨床領域、機能領域)で一致しない場合は、より適切と判断できるGradeを採用する		

## CapeOX療法で注意すべき副作用

### 1 手足症候群<sup>12)</sup>

- ・好発部位：手部・足部・爪
- ・軽度は紅斑・色素沈着。高度は疼痛を伴い、発赤・腫脹、びらんを形成する(表1)。
- ・発現機序：抗がん剤は表皮基底細胞の増殖能を阻害し、エリクソン汗腺から起因物質の分泌が生じると考えられている。分子標的治療薬では標的とするEGFR(上皮成長因子受容体)が腫瘍だけでなく、皮膚にも発現しているため生じる。

表1 手足症候群の判定基準

Grade	臨床領域	機能領域
1	しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ・チクチク感、無痛性腫脹、無痛性紅斑	日常生活に制限を受けることはない症状
2	腫脹を伴う有痛性皮膚紅斑	日常生活に制限を受ける症状
3	湿性落屑、潰瘍、水泡、強い痛み	日常生活を遂行できない症状
該当する症状のGradeが両基準(臨床領域、機能領域)で一致しない場合は、より適切と判断できるGradeを採用する		

### 2 口内炎<sup>12)</sup>

口腔内の疼痛、発赤、出血、腫脹などの炎症症状。症状出現に伴い、口腔内乾燥や飲食物がしみる・飲み込みにくい、など日常生活に影響が及ぶ。経口摂取不良や誤嚥、感染の合併によって全身状態が悪化する。一般的にはGrade3以上の口内炎が生じた場合は**いったん休業し**、Grade0～2に回復したのち再開する。また、Grade3以上の口内炎が生じた場合は、**次回投与量を約80%程度に減量**することを検討する。

### 3 末梢神経障害

P11の **1** 末梢神経障害 を参照ください。

### 4 骨髄機能抑制

P12の **3** 骨髄機能抑制 を参照ください。

●その他、P11～13のオキサリプラチンの副作用に注意してください。

## 患者選択<sup>7)</sup>

### (1) 禁忌

以下の点に留意してください。以下の表の「禁忌」事項に一つでも当てはまる患者には施行しないでください。

<input type="checkbox"/> 骨髄機能抑制のある患者
<input type="checkbox"/> 感染症を合併している患者
<input type="checkbox"/> 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者
<input type="checkbox"/> 下痢のある患者
<input type="checkbox"/> 腸管麻痺、腸閉塞のある患者
<input type="checkbox"/> 間質性肺炎又は肺線維症の患者
<input type="checkbox"/> 多量の腹水、胸水のある患者
<input type="checkbox"/> 黄疸のある患者
<input type="checkbox"/> 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
<input type="checkbox"/> 全身状態が悪化している患者
<input type="checkbox"/> オキサリプラチン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
<input type="checkbox"/> レボホリナート、フルオロウラシル、イリノテカンに対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
<input type="checkbox"/> 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
<input type="checkbox"/> 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
<input type="checkbox"/> アタザナビル硫酸塩を投与中の患者

治癒切除不能な膵癌



投与しないでください

該当した場合

### (2) 慎重投与

以下の表に該当する場合、観察を十分に行い、慎重に投与してください。

<input type="checkbox"/> 心疾患又はその既往歴のある患者
<input type="checkbox"/> 消化管潰瘍又は出血のある患者
<input type="checkbox"/> 重篤な腎機能障害のある患者
<input type="checkbox"/> 肝障害のある患者
<input type="checkbox"/> 水痘患者
<input type="checkbox"/> 糖尿病の患者(十分な管理を行いながら投与すること)
<input type="checkbox"/> 感覚異常又は知覚不全のある患者
<input type="checkbox"/> 高度に進行した肝転移のある患者
<input type="checkbox"/> 他の化学療法、放射線治療を受けている患者
<input type="checkbox"/> 前化学療法を受けていた患者
<input type="checkbox"/> 高齢者



該当した場合

慎重投与

## 適応の原則<sup>18)</sup>

以下の項目以外の「慎重投与」については、前ページをご参照ください。

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 <sup>3</sup> )	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 <sup>3</sup> )	1サイクル目		× 10万未満
		2サイクル目以降	○ 10万以上	△ 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 <sup>注1)</sup> 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	× ULN1.5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 <sup>注2)</sup>	

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膵癌患者は除外されました。

## 投与方法(1) 投与方法の実際

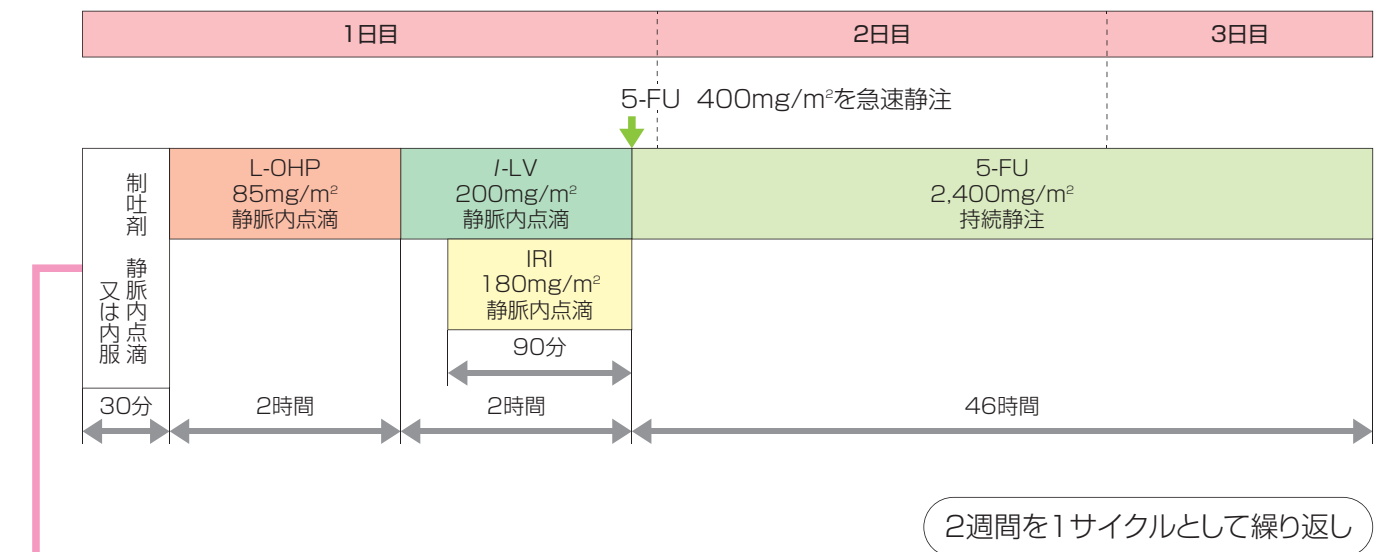
イリノテカン、レボホリナート、フルオロウラシルの静脈内持続投与等との併用療法(2週間を1サイクルとして繰り返し)

### 《使用する薬剤》

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

※用法及び用量につきましては、各製剤の添付文書をご参照ください。

### 《投与例》



### 制吐剤の予防投与

悪心・嘔吐を予防するため、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤、デキサメタゾン、選択的NK<sub>1</sub>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。

## 投与方法(2) 2回目以降の投与基準

投与予定日に確認し、以下条件を満たす状態に回復するまで、投与を延期してください。

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

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

- 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」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	程度	減量方法			
		IRI	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 <sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> 未満 4)発熱性好中球減少症	●IRIを優先的に減量 ●IRIの投与レベルがL-OHPの投与レベルより低い場合は、IRI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	患者の状態により減量を考慮			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 <sup>3</sup> 未満の場合	●L-OHPを優先的に減量 ●L-OHPの投与レベルがIRI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IRI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 <sup>注1)</sup>	2.0mg/dL超 3.0mg/dL以下 3.0mg/dL超	減量(120mg/m <sup>2</sup> ) 減量(90mg/m <sup>2</sup> )			
粘膜炎 手足症候群	Grade 3以上				減量
末梢神経障害	投与当日の程度がGrade 2 投与当日の程度がGrade 3 Grade 4	減量(65mg/m <sup>2</sup> ) 休業 <sup>注2)</sup> (回復後65mg/m <sup>2</sup> に減量) 中止			
複数の副作用の発現		薬剤毎に減量が最大になる基準を適用する。 ●IRI・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、IRI及びL-OHPの両方の投与レベルを1Level減量する。 ●IRIが180mg/m <sup>2</sup> 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、IRIを120mg/m <sup>2</sup> に減量する。			

注1) 総ビリルビン上昇の病態や回復の状況を考慮し、IRIの減量又は本療法の中止を検討してください。  
注2) 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/m<sup>2</sup>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

- 「減量基準」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	IRI <sup>注1)</sup>	5-FU		I-LV <sup>注2)</sup>
			急速静注	持続静注	
Level 0(初回投与量)	85mg/m <sup>2</sup>	180mg/m <sup>2</sup>	400mg/m <sup>2</sup>	2,400mg/m <sup>2</sup>	/
Level-1	65mg/m <sup>2</sup>	150mg/m <sup>2</sup>	中止	1,800mg/m <sup>2</sup>	
Level-2	50mg/m <sup>2</sup>	120mg/m <sup>2</sup>		1,200mg/m <sup>2</sup>	
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IRIを90mg/m<sup>2</sup>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IRI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。

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

## 投与中止検討事象

以下の事象は各薬剤の添付文書に、発現した場合は投与を中止するよう記載されています。当該症状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	IRI	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 重症感染症(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	✓	✓	✓	✓
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)	✓	✓	✓	✓
末梢神経障害の最悪時の程度が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)	✓			

## 投与中止検討事象

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	IRI	5-FU	I-LV
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	✓			
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)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、溶血性貧血			✓	✓
手足症候群(手掌、足趾の紅斑、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			✓	✓

## FOLFIRINOX療法で注意すべき副作用

### 1 下痢・腸炎

イリノテカン塩酸塩水和物(IRI)による下痢に関しては、以下の2つの機序が考えられます。

**早発型**：IRI投与中あるいは投与直後に発現する。コリン作動性と考えられ、高度である場合もあるが多くの場合は一過性であり、副交感神経遮断剤の投与により緩和することがある。

**遅発型**：IRI投与後24時間以降に発現する。主にIRI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、持続することがある。

しかしながら、臨床上、両者の区別は明確ではなく、投与後は便の性状、排便回数、腹痛の有無などに十分な注意が必要です。現在のところ確実な防止方法は確立されていませんが、使用経験から次のような対策と処置が考えられます。

#### 対策と処置

##### ■ 軟便程度の軽度な下痢

経過観察、あるい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。しかし、IRIの継続投与により「水様便」に高度化する場合があります。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、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るので、直ちに投与を中止し、水分・電解質バランスに注意しながら、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起こす例もあるので、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。

また、腸炎の発現機序は、IRI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・好中球減少等が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、使用経験から次のような対策と処置が考えられます。

##### ■ 遅発型下痢に対する主な予防法

###### ・経口アルカリ化

投与方法：イリノテカン塩酸塩水和物点滴開始日から4日間連日投与

炭酸マグネシウム	2.0g/日	4×(毎食後および就寝前)
酸化マグネシウム	2.0~4.0g/日	4×(毎食後および就寝前)
ウルソデオキシコール酸	300mg/日	3×(毎食後)
アルカリイオン水(pH7.2以上)	1.5~2.0L/日	

###### ・漢方製剤の投与

投与方法：イリノテカン塩酸塩水和物点滴開始2~3日前から投与開始

半夏瀉心湯	7.5g/日	3×(毎食前)
-------	--------	---------

●P53「イリノテカンの代謝に影響を与える因子」を必ずお読みください。







### 2 骨髄機能抑制

P12の **3** 骨髄機能抑制 を参照ください。

●その他、P11~13のオキサリプラチンの副作用に注意してください。

## 臨床検査のスケジュール

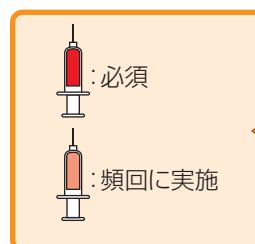
- 投与予定日(投与前24時間以内)に末梢血液検査を必ず実施し、投与の可否判断を行ってください。
- 副作用の早期発見のため、頻回に(少なくとも2~3日に1回)血液検査を実施するとともに、発熱性好中球減少症にご注意ください。
- 特にDay8の好中球数減少にご注意ください。

検査項目	1週目	2週目
FOLFIRINOX療法施行	Day 1 ↑	Day 8
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。



## CTCAE(有害事象共通用語規準v4.0 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;わずかな喀血/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

## FOLFIRINOX療法における注意点

### イリノテカンの代謝に影響を与える因子<sup>19,20,21,22)</sup>

イリノテカンの活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素(UDP-glucuronosyl-transferase、UGT)には遺伝子多型が存在し、グルクロン酸抱合活性が遺伝的に低い方がいます。

2つの遺伝子多型(UGT1A1\*6、UGT1A1\*28)について、いずれかをホモ接合体(UGT1A1\*6/\*6、UGT1A1\*28/\*28)又はいずれもヘテロ接合体(UGT1A1\*6/\*28)としてもつ患者では、イリノテカンのUGT1A1のグルクロン酸抱合能が低下し、SN-38の代謝が遅延することにより、重篤な副作用(特に好中球減少)発現の可能性が高くなることが報告されていますので、十分注意してください。

UGT1A1の2つの遺伝子多型(UGT1A1\*6、UGT1A1\*28)の頻度は人種によって異なります。最新の報告によると、日本人においては以下のとおりでした。

#### 日本人(300例)におけるUGT1A1\*6と\*28のアレル頻度

遺伝子多型	症例数	95%信頼区間
UGT1A1-/- <sup>注)</sup>	135 (45.0%)	39.3 - 50.8
UGT1A1-/*6	88 (29.3%)	24.1 - 34.8
UGT1A1-/*28	47 (15.7%)	11.7 - 20.3
UGT1A1*6/*6	17 (5.7%)	3.3 - 8.9
UGT1A1*28/*28	2 (0.7%)	0.1 - 2.4
UGT1A1*6/*28	11 (3.7%)	1.8 - 6.5

注) UGT1A1\*6又は\*28をもたない遺伝子をUGT1A1-とする。

#### UGT1A1\*6及びUGT1A1\*28における副作用発現率

各種癌患者(55例)において、イリノテカン塩酸塩を単剤投与し、UGT1A1\*6及びUGT1A1\*28と副作用発現との関連について報告されています。イリノテカン塩酸塩100mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔又は150mg/m<sup>2</sup>を2週間間隔で投与した場合、グレード3以上の下痢及び好中球減少の発現率は次表のとおりです。

遺伝子多型	発現率 (症例数)	
	下痢 (グレード3)	好中球減少 (グレード3又は4)
UGT1A1-/-	14.3% (3/21)	14.3% (3/21)
UGT1A1-/*6 or UGT1A1-/*28	6.9% (2/29)	24.1% (7/29)
UGT1A1*6/*6 or UGT1A1*28/*28 or UGT1A1*6/*28	20.0% (1/5)	80.0% (4/5)

●遺伝子検査の実施を考慮してください。

## アナフィラキシーの治療手順<sup>23)</sup>

アナフィラキシーが疑われたら、直ちにABCDEアプローチを行い以下のような手順で治療する。

A：気道、B：呼吸、C：循環、D：意識、E：脱衣

皮膚、消化器症状  
・全身紅斑、蕁麻疹  
・悪心、嘔吐、腹痛

→ H<sub>1</sub>受容体拮抗薬内服又は点滴

呼吸症状  
・喘鳴、嘔声

1. アドレナリン筋肉注射0.3~0.5mL (小児0.01mg/kg、最大0.3mg)
2. 酸素投与(マスク6-8/分)
3. ステロイド剤 点滴  
Hydrocortisone 100~200mg(小児:5mg/kg)又は  
Methylprednisolone 40mg(小児:1mg/kg)を6~8時間間隔
4. H<sub>1</sub>受容体拮抗薬点滴
5. ネブライザー(β<sub>2</sub>刺激薬)
6. 呼吸不全時、気管内挿管又は気管切開

循環器症状  
・動悸、冷汗  
・血圧低下、意識障害

- ①に加えて、
1. 急速輸液(最初の5分間は、生理食塩水5~10mL/kgで点滴静注)後、リンゲル液に変更。収縮期血圧90mmHgを保つようにする。
2. 5~30分間隔でアドレナリン筋肉注射0.3~0.5mg又は0.1mg/mLを5分以上かけて緩徐に静注
3. ドパミン製剤(2~20μg/kg/分)

注意: β遮断薬内服時、アドレナリンの代わりにグルカゴン1~5mg(20~30μg/kg 5分以上)静注。以後、5~15μg/分で持続点滴する。

19) Ando Y et al: Cancer Res 60: 6921-6926, 2000  
20) Innocenti F et al: J Clin Oncol 22: 1382-1388, 2004  
21) Minami H et al: Pharmacogenet Genomics 17: 497-504, 2007  
22) Akiyama Y et al: Annals of Oncology 19: 2089-90, 2008

文献

- 1) 米国オキサリプラチン添付文書
- 2) Takimoto CH et al: J Clin Oncol 21: 2664-2672, 2003
- 3) Synold TW et al: Clin Cancer Res 13: 3660-3666, 2007
- 4) 改訂第3版がん化学療法レジメンハンドブック, p226-230, 羊土社, 2013
- 5) 抗悪性腫瘍薬コンサルトブック, p267-271, 南江堂, 2011
- 6) Narikazu B et al: Jpn J Clin Oncol 37: 440-445, 2007
- 7) 各添付文書
- 8) 大腸がん治療ガイドライン 医師用2014年版, p28, 金原出版, 2014
- 9) Shinichi S et al: J Exp Clin Cancer Res 28: 1-8, 2009
- 10) Yukihide K et al: Jpn J Clin Oncol 39: 406-409, 2009
- 11) 末永 他: 癌と化学療法 35: 255-260, 2008
- 12) がん化学療法副作用対策ハンドブック, 羊土社, 2010
- 13) 胃がん学会監修: 治療切除不能な進行・再発の胃癌 エルプラット点滴静注液50mg、100mg、200mgの適正使用について, 2015
- 14) Yamada Y et al: Annals of Oncology 26: 141-148, 2015
- 15) Yamada Y et al: Lancet Oncol 14: 1278-1286, 2013
- 16) 胃癌治療ガイドライン医師用第4版, 2014
- 17) Toshihiko D et al: Jpn J Clin Oncol 40: 913-920, 2010
- 18) Okusaka T et al: Cancer Sci 105: 1321-6, 2014
- 19) Ando Y et al: Cancer Res 60: 6921-6926, 2000
- 20) Innocenti F et al: J Clin Oncol 22: 1382-1388, 2004
- 21) Minami H et al: Pharmacogenet Genomics 17: 497-504, 2007
- 22) Akiyama Y et al: Annals of Oncology 19: 2089-90, 2008
- 23) 重篤副作用疾患別対応マニュアル「アナフィラキシー」, 23, 厚生労働省, 2008

「警告、禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご留意下さい。

抗悪性腫瘍剤

毒薬  
処方箋医薬品<sup>※1)</sup>

# オキサリプラチン点滴静注液

オキサリプラチン点滴静注液

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

貯

法: 室温保存(「取扱い上の注意」の項参照)

使用期限: 外装に表示(2年)

※2016年3月改訂

販売名	オキサリプラチン点滴静注液 50mg/10mL「ケミファ」・ 100mg/20mL「ケミファ」・ 200mg/40mL「ケミファ」 Oxaliplatin	日本標準商品分類番号	874291	承認年月	50mg/10mL 100mg/20mL 200mg/40mL	2014年8月 2015年2月
	一般名	オキサリプラチン Oxaliplatin	承認番号	50mg/10mL: 22600AMX01009000 100mg/20mL: 22600AMX01010000 200mg/40mL: 22700AMX00379000	薬価基準収載年月	50mg/10mL 200mg/40mL 2015年6月

販売開始年月	50mg/10mL 100mg/20mL 200mg/40mL	2014年12月 2015年6月
	50mg/10mL 100mg/20mL 200mg/40mL	2014年12月 2015年6月
※効能又は効果追加年月	50mg/10mL 100mg/20mL 200mg/40mL	2016年3月

**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、そう痒、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(「2. 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等との併用の場合に有用性が認められており、用法及び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。

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。

**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(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

**用法及び用量に関連する使用上の注意**

(1) 本剤の用法及び用量は、「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) 結腸癌の術後補助化学療法において、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では投与期間が12サイクル、カペシタピンとの併用では8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) 胃癌の術後補助化学療法において、カペシタピンとの併用では8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)。

(4) オキサリプラチンの国内臨床第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、オキサリプラチン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)。

(5) オキサリプラチンの国内臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験において、オキサリプラチンは、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)。

(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) オキサリプラチンの米国の添付文書中には、オキサリプラチン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>※1)</sup>を行う場合、以下のような投与スケジュール(FOLFOX4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)</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分間で急速静脈内投与し、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)</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分間で急速静脈内投与、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、オキサリプラチンの米国の添付文書中には、次表の投与可能条件、減量基準の記載がある。

**2サイクル目以降の投与可能条件**(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

**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>※4)</sup> 又は75mg/m <sup>2</sup> <sup>※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> の急速静脈内投与及び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)	Grade3 <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」に関する効能又は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。

**組成・性状**

販売名	オキサリプラチン点滴静注液 50mg/10mL「ケミファ」	オキサリプラチン点滴静注液 100mg/20mL「ケミファ」	オキサリプラチン点滴静注液 200mg/40mL「ケミファ」
成分・分量 (1バイアル中)	オキサリプラチン 50.0mg (10mL)	オキサリプラチン 100.0mg (20mL)	オキサリプラチン 200.0mg (40mL)
添加物	リン酸 リン酸水素ナトリウム水和物	適量	適量
性状	無色澄明の液		
pH	4.0～7.0		
浸透圧比 <sup>※)</sup>	約0.05		

注) 生理食塩液に対する比

**効能又は効果**

**治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌**  
**結腸癌における術後補助化学療法**  
**治療切除不能な膀胱癌**

※ **胃癌**

※ **〈効能又は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)。

(3) 治療切除不能な膀胱癌の場合、患者の病期、全身状態、UGT1A1<sup>※1)</sup>遺伝子多型等について、「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。

(4) 治療切除不能な膀胱癌に対して、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。

**用法及び用量**

※1. 治療切除不能な進行・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、治療切除不能な膀胱癌にはA法を、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。

