

がん腫

消化器癌 膵癌

レジメン modified FOLFIRINOX 療法

レジメン内容	用量	点滴時間	
I-OHP	85mg/m <sup>2</sup>	120分	Day1
I-LV	200mg/m <sup>2</sup>	120分	〃
CPT-11	150mg/m <sup>2</sup>	90分	〃
5-FU (div)	2400mg/m <sup>2</sup>	46時間	Day1～

1 クールの期間 2 週間

Day1

《新規》注射 未実施 消化器 医師名なし	《新規》処方 実施済 外来 昼 院外 情無 消化器 医師名なし
Rp01 2019/12/02 ~ 2019/12/02 毎日 - (1) <ul style="list-style-type: none"> <li>- メイン点滴 IVH①</li> <li>- 点滴(メイン、自然滴下)</li> <li>- 30分かけて注入</li> <li>- イメント内服あり</li> <li>* グラニセロン静注液1mg/シリンジ「NK」 1 筒</li> <li>- デキサート注射液6.6mg 2mL 9.9 mg</li> <li>- 生食 50ml 1 本</li> </ul>	Rp01 <ul style="list-style-type: none"> <li>- イメントCapセット(3TD:125mg*1Cap,80mg*2Cap)◇ 1セット</li> <li>- 抗がん剤投与開始の約1時間前に内服</li> <li>- 1日1回医師の指示通り3日分</li> <li>- 2日目、3日目は午前中に内服</li> </ul>
Rp02 2019/12/02 ~ 2019/12/02 毎日 - (1) <ul style="list-style-type: none"> <li>- L-OHP 原法 85mg/m<sup>2</sup></li> <li>- メイン点滴 IVH①</li> <li>- 点滴(メイン、輸液ポンプ使用)</li> <li>- 2時間かけて注入</li> <li>* オキサリプラチン点滴静注液100mg「NK」★ 1 瓶</li> <li>* オキサリプラチン点滴静注液50mg「NK」★ 1 瓶</li> <li>- 大塚糖液 5%250ml 1 本</li> </ul>	
Rp03 2019/12/02 ~ 2019/12/02 毎日 - (1) <ul style="list-style-type: none"> <li>- I-LV 原法 200mg/m<sup>2</sup></li> <li>- メイン点滴 IVH①</li> <li>- 点滴(メイン、輸液ポンプ使用)</li> <li>- 2時間かけて注入</li> <li>- オキサリプラチン終了後、同ルートより点滴</li> <li>* レボホリナート点滴静注用【100mg】「NK」★ 1 バイアル</li> <li>* レボホリナート点滴静注用25mg「NK」★ 1 バイアル</li> <li>- 大塚糖液 5%250ml 1 本</li> </ul>	
Rp04 2019/12/02 ~ 2019/12/02 毎日 - (1) <ul style="list-style-type: none"> <li>- IRI 原法 150mg/m<sup>2</sup></li> <li>- 側管点滴 末梢①</li> <li>- 点滴(側管、自然滴下)</li> <li>- 90分かけて注入</li> <li>- レボホリナート開始30分後より点滴開始</li> <li>イリテカン塩酸塩点滴静注液100mg「タイホウ」5mL★ 1 瓶</li> <li>イリテカン塩酸塩点滴静注液40mg「タイホウ」2mL★ 1 瓶</li> <li>- 大塚糖液 5%250ml 1 本</li> </ul>	
Rp05 2019/12/02 ~ 2019/12/02 毎日 - (1) <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5-FU 原法 2400mg/m<sup>2</sup></li> <li>- メイン点滴 IVH①</li> <li>- 点滴(メイン、自然滴下)</li> <li>- 46時間かけて注入</li> <li>- トレフューザーtypeTに充填</li> <li>- 流量換算表に従い充填</li> <li>* フルオウラシル注250mg「トーフ」5mL♪★ 1 瓶</li> <li>* フルオウラシル注1000mg「トーフ」20mL♪★ 1 瓶</li> <li>- 生食 50ml 1 本</li> </ul>	

レジメンについて 化学療法未治療の遠隔転移膵がん 342 例を対象とした FOLFIRINOX 療法と GEM 単独療法の多施設共同ランダム化第 II/III 相試験において、FOLFIRINOX 群・GEM 群それぞれにおいて OS : 11.1 カ月・6.8 カ月、PFS : 6.4 カ月・3.3 カ月、ORR : 31.6 カ月・9.4 カ月と圧倒的な生存期間の延長効果が示された。これにより FOLFIRINOX 療法は膵がんに対する切除治癒不能例のレジメンとなった。一方で、好中球減少・発熱性好中球減少症や下痢が高頻度に見られるため、IRI の投与量を 180mg/m<sup>2</sup>より 150mg/m<sup>2</sup>へと減量し、5-FU の bolus 投与を抜いた modified FOLFIRINOX 療法が行われることが多くなっている。2019 年 12 月現在、JCOG による modified FOLFIRINOX 療法と GEM + nab-PTX 療法の比較試験が進行中であるが、2018 年 6 月の ASCO で術後補助化学療法としての modified FOLFIRINOX 療法の有効性が報告されている（下記）。

《 切除後膵癌に対する術後補助化学療法における modified FOLFIRINOX 療法と GEM 療法を比較した他施設協働無作為化第 III 相試験（PRODIGE 24 / CCTG PA.6 試験） 》

病理学的に腺癌と診断され、R0 または R1 切除後 3 週から 12 週以内、ECOG PS 0/1、CA 19-9 < 180、臓器機能が維持されている 18 歳から 79 歳の患者が対象とされ、modified FOLFIRINOX 群と GEM 療法群に 1 : 1 に割り付けられた。主要評価項目は無病生存（DFS）期間、遠隔転移再発までの（MFS）期間、癌特異的（SS）期間、有害事象であった。3 年 DFS 率が GEM 療法群 17% に対して modified FOLFIRINOX 群 27%（HR = 0.74 に相当）となることを検証する優越性試験として設計され、両側  $\alpha = 0.05$ 、検出力 80% として、490 例の登録および 342 のイベントが必要であった。開始後の 30 例で、Grade 3 以上の下痢が 20% に認められたため、以降は IRI の初回投与量が 150mg/m<sup>2</sup> に減量された。

2012 年 4 月から 2016 年 10 月までに 493 例が登録され、modified FOLFIRINOX 療法群に 247 例、GEM 群に 246 例が割り付けられた。2018 年 2 月に 302 例のイベントが観察された時点で早期結果公表が推奨されたため、ASCO2018 において 2018 年 4 月時点（観察期間の中央値は 33.6 カ月）のデータが発表された。Modified FOLFIRINOX 療法群と GEM 療法群における患者背景は、年齢中央値 63 歳 / 64 歳、PS 0 49.8% / 52.5%、R1 切除 40.1% / 45.7%、門脈合併切除 21.3% / 28.2% であり、リンパ管腫瘍塞栓のみに群間差を認めた（73.7% / 63.1% , p=0.02）。

主要評価項目である DFS 期間の中央値は、modified FOLFIRINOX 21.6 カ月（95% CI : 17.7 - 26.7）、GEM 療法群 12.8 カ月（95% CI : 11.7-15.2）、HR = 0.58（95% CI : 0.46-0.73、p < 0.0001）であり、modified FOLFIRINOX の優越性が示された。副次的評価項目である OS の中央値（MST）は、modified FOLFIRINOX 療法群 54.4 カ月（95% CI : 0.48 - 0.86 , p=0.003）、GEM 療法群 35.0 カ月（95% CI : 28.7 - 43.9）、HR = 0.64（95% CI : 0.48 - 0.86、p=0.003）、MFS 期間の中央値は、modified FOLFIRINOX 療法群 30.4 カ月（95% CI : 21.7 - 未到達）、GEM

療法群は 17.7 ヶ月 (95% CI : 14.2 – 21.5)、HR = 0.59 (95% CI : 0.46 – 0.75、 $p < 0.0001$ )、SS は HR = 0.63 (95% CI : 0.47 – 0.85、 $p = 0.003$ ) であった。

- 主なエビデンス**
- ✓ Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ) 胆管膵グループ : JCOG1407 ; 局所進行膵癌を対象とした modified FOLFIRINOX 療法とゲムシタビン + ナブパクリタキセル併用療法のランダム化第 II 相試験実施計画書 ver. 1.11
  - ✓ ASCO 2018 , Oral Abstract # LBA4001 , Thierry Conroy , et al. : PRODIGE 24 / CCTG PA.6 , an Unicancer GI trial : a multicenter international randomized phase III trial of adjuvant m FOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas.

- 開始基準**
- 《 JCOG 1407 試験への登録基準 (一部) を示す 》
- ✓ Performance status (PS) は ECOG の基準で 0 または 1 である
  - ✓ 下痢がない
  - ✓ 末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチーのいずれも認めない
  - ✓ 2 つの遺伝子多型 (UGT1A1 \*6、\*28) のいずれも持たない。
  - ✓ 登録前 7 日以内の最新の検査値が以下のすべてを満たす
    - ① 白血球数  $\leq 10,000 / \text{mm}^3$
    - ② 好中球数  $\geq 2,000 / \text{mm}^3$
    - ③ ヘモグロビン  $\geq 9.0\text{g/dL}$  (7 日以内に輸血を行っていないこと)
    - ④ 血小板数  $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$
    - ⑤ アルブミン  $\geq 3.0\text{g/dL}$
    - ⑥ 総ビリルビン  $\leq 1.2\text{mg/dL}$
    - ⑦ AST  $\leq 100\text{U/L}$
    - ⑧ ALT  $\leq 100\text{U/L}$
    - ⑨ 血清クレアチニン  $\leq 1.2\text{mg/dL}$

- 減量基準**
- 以下に FOLFIRINOX 療法の減量基準を記載する。ただし、これらは modified FOLFIRINOX 療法に対するものではないため注意。
- 前サイクル投与後に該当する副作用が発現した場合以下の表に従い投与レベルを 1 段階減量 or 中止する。減量時投与量については別表参考。

副作用 <sup>注1)</sup>	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 <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	→	○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 <sup>注2)</sup>	→			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	→	○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 <sup>注3)</sup>	2.0mg/dL超 3.0mg/dL以下	→	減量 (120mg/m <sup>2</sup> )		
	3.0mg/dL超	→	減量 (90mg/m <sup>2</sup> )		
粘膜炎	Grade3以上	→			減量
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 <sup>2</sup> )	
	投与当日の程度がGrade3	→		休業 <sup>注4)</sup> (回復後65mg/m <sup>2</sup> 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/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、CPT-11を120mg/m<sup>2</sup>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を休業し、本療法を継続することができます。Grade2以下へ回復後、65mg/m<sup>2</sup>に減量の、L-OHP投与を再開してください。

・減量時投与量

投与レベル	L-OHP	CPT-11 <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>	200mg/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CPT-11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。

主な副作用 (%) ASCO 2018 , Oral Abstract # LBA4001 によれば、安全性解析対象の modified FOLFIRINOX療法群 238例と GEM療法群 243例における Grade 3/4 の血液毒性は、好中球減少 28.4% vs. 26.0%、発熱性好中球減少症が 2.9% vs. 3.7% と両群に

差を認めなかったが G-CSF 使用は 59.9% vs. 3.7% であり、modified FOLFIRINOX 療法群で有意に高かった ( $p < 0.001$ )。Grade 3/4 の非血液毒性は、下痢 18.6% vs. 3.7%、末梢神経障害 9.3% vs. 0%、疲労 11.0% vs. 4.6%、嘔吐 5.0% vs. 1.2%、口内炎 2.5% vs. 0% であり、modified FOLFIRINOX 群で有意に高かった。また、治療完遂率は 66.4% vs. 79.0% であった ( $p = 0.002$ )。

当院レジメンについて

- ✓ FOLFIRINOX 療法の原法は、血液毒性や消化器毒性が強いことから、治療の継続性を考慮すると、modified FOLFIRINOX 療法の適応を検討すべきであると考えられる。
- ✓ 国立がんセンター等においては modified FOLFIRINOX 療法（5-FU 急速静注カット、CPT-11 150mg/m<sup>2</sup>）が行われており、JCOG では JCOG 1407（modified FOLFIRINOX vs GEM + nab-PTX）が進行中。結果が待たれる。
- ✓ HEC のため、Aprepitant + Dexamethasone 9.9mg + Granisetron 使用。
- ✓ l-LV の希釈液については、FOLFOX レジメンと同様、5%ブドウ糖とした。

患者への注意事項

- ✓ GEM による血管痛発現時は温罨法が有効なため対応を勧める。
- ✓ 制吐療法は十分に行っているが、発現時は我慢することなく伝えるよう指導する。
- ✓ 自宅で発熱（38℃前後）が認められた場合は、病院にご連絡をいただく。

参考資料

- ✓ Japan Clinical Oncology Group（日本臨床腫瘍研究グループ）胆管膵グループ：JCOG1407；局所進行膵癌を対象とした modified FOLFIRINOX 療法とゲムシタビン + 菜部パクリタキセル併用療法のランダム化第Ⅱ相試験実施計画書 ver. 1.11
- ✓ 海外学会速報レポート 2018.6 CHICAGO  
演題レポート Non-Colorectal Cancer，切除後膵癌に対する術後補助化学療法における modified FOLFIRINOX 療法と GEM 療法を比較した他施設協働無作為化第Ⅲ相試験（PRODIGE 24 / CCTG PA.6 試験
- ✓ がん薬物療法ガイド レジメン+薬剤情報  
編集 国立がん研究センター 内科レジデント・薬剤部レジデント（医学書院）
- ✓ FOLFIRINOX 療法 適正使用のお願い（Yakult）