

がん腫 消化器癌 大腸

レジメン mFOLFOX6 + B-mab

レジメン内容	用量	点滴時間	Day1	14
B-mab	5mg/kg	90分	↑	...
60分→30分まで短縮可能				
L-LV	200mg/m ²	120分	↑	
L-OHP	85mg/m ²	120分	↑	
5-FU iv	400mg/m ²	iv	↑	
5-FU div	2400mg/m ²	46時間	↑	

1 クールの期間 2週間

分類	GpNo	薬剤/手技	投与量	点滴時間・速度	day(1)	
注射	1	主 中① 点滴(メイン、輸液ポンプ使用) 15分かけて注入 パロ/セトロン点滴静注 バッグ0.75mg/50mL「タイボウ」 デキサート注射液6.6mg 2mL	1 バッグ 9.9 mg		時間未定	
	2	主 中① 点滴(メイン、輸液ポンプ使用) 90分かけて注入 2回目60分、3回目~30分 ★パハズマフBS点滴静注400mg「ファイザー」16ml 生食 100ml	5 mg /kg 1 本		時間未定	
	3	主 中① 点滴(メイン、輸液ポンプ使用) 120分かけて注入 オキサリプラチンと同時投与 レボリナート点滴静注用25mg[NK]★ 大塚糖液 5%250ml	200 mg /m ² 1 本		時間未定	
	4	側 中① 精密持続点滴(側管、輸液ポンプ使用) 120分かけて注入 レボリナートの側管より同時投与 オキサリプラチン点滴静注液200mg[NK]★ 大塚糖液 5%250ml	85 mg /m ² 1 本		時間未定	
	5	主 中① 点滴(メイン、輸液ポンプ使用) 全開で点滴 フルオロウラシル注1000mg「トーワ」20mL ♪★ ブドウ糖液5%50ml	400 mg /m ² 1 本		時間未定	
	6	主 中① 点滴(メイン、自然滴下) 46時間かけて注入 トレフューザーtypeIIに充填 流量換算表に従い充填 フルオロウラシル注1000mg「トーワ」20mL ♪★ 大塚糖液 5%100ml	2400 mg /m ² 1 本		時間未定	
	処方					
	コメント	B-mab + L-LV + L-OHP + 5-FU bolus , day1 + 5-FU cont div , day1~46hr				

レジメンについて 切除不能進行・再発大腸癌の1次化学療法として本邦で頻用されている。1次治療でIRIを含むレジメンが投与されている場合には、2次治療として選択される。皮下埋め込み型中心静脈リザーバーを留置し、シユアフューザーポンプを使用することで外来での投与が可能となる。

FOLFOX4療法でのde Gramont療法を簡略化したFOLFOX6療法を元として、L-OHPの量を従来の100mg/m²でなく2週毎の投与し易く保険承認用量である85mg/m²としたmFOLFOX6が定着した。Stage II/III結腸がんの術後化学療法として5-FU + LV療法とFOLFOX療法との治療効果比較において、5-FU + LV群での6年OSは76%、5年DFSは67.4%であったのに対し、FOLFOX療法の6年OSは78.5%、5年DFSは73.3%であった。

NO16966試験では1次治療におけるFOLFOXまたはCapeOXに対するB-mabの上乗せ効果を検討しており、奏効割合・OSでは有意差はみとめなかったものの、主要評価項目であるPFS中央値はFOLFOX/CapeOX+B-mab群9.4ヵ月、FOLFOX/CapeOX群8.0ヵ月(HR 0.83, p=0.0023)とB-mab併用群で有意に延長した。またE3200試験では、5-FU + IRI不応例を対象に2次治療としてFOLFOXへのB-mabの上乗せ効果の検証が行われた。OS中央値はFOLFOX + B-mab群12.9ヵ月、FOLFOX群10.8ヵ月(HR 0.75, p = 0.0011)とB-mab併用群で有意に延長した。PFS中央値はそれぞれ7.3ヵ月、4.7ヵ月(HR 0.61, p < 0.0001)、奏効割合はそれぞれ22.7%、8.6%(p < 0.0001)とB-mab併用群が有意に上回る結果となった。本邦で報告された治療成績としてWJOG4407Gでは1次治療においてFOLFOX + B-mabとFOLFIRI + B-mabが比較され、FOLFOX + B-mab群のPFS中央値は10.7ヵ月、OS中央値は30.1ヵ月という結果であった。

主なエビデンス

J Clin Oncol 2009 ; 27 : 3385.
 J Clin Oncol 2008 ; 26 : 20163-9.
 J Clin Oncol 2007 ; 25 : 1539-44.
 Ann Oncol. 2016 ; 27 : 1539-46.
 Gastrointest Endosc. 2014 ; 79 : 970-82.e7

開始基準

Grade1以上の好中球減少(好中球<1500~LLN)、血小板が75000/μL以下または非血液毒性が持続→回復するまで延期。

減量基準

下記の減量基準を参照。

	5-FU(急速静注)	5-FU(持続静注)	L-OHP
初回投与量	400mg/m ²	2400mg/m ²	85mg/m ²
レベル-1	300mg/m ²	2000mg/m ²	65mg/m ²
レベル-2	200mg/m ²	1600mg/m ²	50mg/m ²

急速静注と持続静注投与量は、Grade3以上の毒性が発現した場合1レベルずつ減量。Grade4の好中球減少、Grade3の下痢、Grade3から4の血小板減少症、Grade2の神経障害が発現した場合、1レベルずつ投与量を減量(ただし、減量は2段階まで可能)。

主な副作用(%)

《 mFOLFOX6による副作用 》

- ✓ 好中球減少
本邦の報告では 45.6%の症例で好中球減少を認めている。Grade3 以上の好中球減少が出現した場合は、休薬にて Grade2 以下まで回復を待ち、次コース以降の急速静注の 5-FU の休薬や L-OHP の減量を検討する。
- ✓ 末梢性感覚ニューロパチー
L-OHP の蓄積性毒性であり、海外では累積投与量 850mg/m²で 10%（うち Grade3 以上は 2.3%）、1020mg/m²で 20%に認められたと報告されている（添付文書）。治療には pregabalin、duloxetine などが使用されるが効果は証明されておらず、牛車腎気丸や Ca/Mg 製剤は臨床試験にて効果が否定されている（牛車腎気丸の有効性については諸説あり）。治療が難しいため、Grade2 の時点で L-OHP を休薬し、Grade1 以下に回復するまで投与しない等の予防的対応が重要である。
- ✓ アレルギー反応
全経過の 2～18%にみられ、L-OHP 投与開始後数サイクルで発症することが多い。アナフィラキシー様の症状が出現するため、L-OHP の投与を直ちに中止し、抗ヒスタミン薬・ステロイド・必要に応じて adrenaline を使用する。次回以降の L-OHP 投与は中止するか、抗アレルギー薬の前投薬のもとで慎重に行う。

《 B-mab による副作用 》

B-mab は VEGF に対するキメラ型ヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、腫瘍血管新生を抑制する事により効果を発現する。特徴的な副作用として高血圧、蛋白尿、出血、消化管穿孔、瘻孔形成、血栓塞栓症等が知られている。

- ✓ 高血圧
20～40%で認められる。通常の高血圧と同様に降圧薬での治療を行う。2 剤以上の降圧薬でもコントロール不良な場合や、高血圧脳症・高血圧性クリーゼを認める場合には B-mab を休薬する。
- ✓ 蛋白尿：Grade2 以上の尿蛋白が出現した際には Grade1 以下に回復するまで B-mab を休薬する。頻度は高くないが出血・穿孔・血栓塞栓症は発症すると重篤化する可能性があり、発症リスクの高い症例は投与を慎重に検討する必要がある。さらにステント留置例では穿孔のリスクを高めるという報告があり、慎重な判断が必要である。

当院レジメンについて

- ✓ バクスターインフューザーは、5-FU 希釈後の濃度、外気温等により流量が変動しやすく、46 時間投与を行いにくいとのことから、トレフューザーを標準とした。希釈液量についてはトレフューザー typeT 流量換算表 に従う。L-OHP は塩化物含有溶液により分解する。L-OHP と同時投与するレボホリナートの希釈液についても 5%ブドウ糖とした。
- ✓ 催吐性リスクは MEC 。遅発性悪心・嘔吐のリスクを低下させるべく、セロ

トニン拮抗薬は第二世代（palonosetron）とした。ポートより投与するため、輸液ポンプ使用とした。

- 患者への注意事項**
- ✓ 初回の場合は、トレフューザーの管理について説明する。
 - ✓ L-OHP による末梢神経障害や過敏症などに注意するよう説明する。
 - ✓ B-mab による高血圧に注意するため、可能な限り自宅で継続的に血圧測定を行うよう指導する。

参考資料

- ✓ がん薬物療法ガイド P126
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）
- ✓ エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2017
編集 国立がん研究センター東病院 病院長 大津 敦 （メディカルビュー社）