

① FOLFIRINOX(原法)を選択する立場から

小島康志

国立国際医療研究センター病院第四消化器内科医長

治療戦略上のメリット

- ・エビデンスに基づいた治療戦略
- ・国内Phase IIで忍容性と安全性が示されている

治療戦略上のデメリット

- ・毒性が強く特に血液毒性・感染症に要注意
- ・1コースでの治療変更が多く減量を要する

切除不能膵癌に対するFOLFIRINOX (FFX) 療法は、それまでの標準治療であったゲムシタビン (GEM) 療法に比して、強い有効性を示す一方、血液毒性・非血液毒性とも明らかに強いことから、慎重な患者選択と、治療経過に合わせた適切な減量を要する。そのため、毒性の軽減が期待されるmodifiedレジメンが開発され、日常臨床で汎用されている。

FFX療法は毒性が強い治療ではあるものの、海外の第Ⅲ相試験で有効性が証明され、日本国内でも第Ⅱ相試験で忍容性と有効性が確認されている治療法であることから、すべての症例に初回投与から減量を要するわけではなく、また減量すればすべての毒性が解決するわけでもない。今回、切除不能膵癌の一次化学療法として原法のFFX療法を選択する立場から議論をする。

第Ⅲ相試験で全生存期間に対する有効性が証明されたのは原法のFFX療法であり、有効性を保ちつつ、少しでも毒性が軽減できるように試みられた第Ⅱ相試験のmodifiedレジメンがある。FFX療法を施行するにあたって、減量しないとできない、というのであれば、そもそもFFX療法には忍容性がないことになる。その一方、減量したmodifiedレジメンは第Ⅱ相試験で有効性が確認されているものの、真に原法と同等の効果を示すか分からないレジメン、ということになる。したがって、FFX療法を施行するにあたって、臨

床試験の結果を尊重すれば、適格基準を満たし、忍容性があると判断できる人であれば、原法のFFX療法を施行することでFFX療法がもつ本来の効果を引き出せる、と考える。

改めて、各々の試験を振り返ってみたい。

FFX療法は、フランスで開発され、転移性膵癌患者を対象として、GEM療法を対象としたランダム化第Ⅲ相試験 (ACCORD 11試験) で、全生存期間中央値 (11.1ヵ月対6.8ヵ月, $p < 0.001$)、無増悪生存期間中央値 (6.4ヵ月対3.3ヵ月, $p < 0.001$) とも有意差をもって改善を認め、GEMにかわる標準治療となっている¹⁾。

ACCORD 11試験では、FFX群においてGrade 3/4の一部の毒性の発現率がGEM群と比べて有意に高く、好中球減少症45.7%、発熱性好中球減少5.4%、下痢12.7%、血小板減少症9.1%、感覚神経障害9.0%であった。Grade 3/4の倦怠感や嘔気については23.6%と14.5%で低い割合ではないが、GEM群との間に有意差を示していない。また、この試験では毒性による死亡例は報告されなかった。

強い毒性が強調されがちではあるが、Global Health and Quality of Life scaleを用いた6ヵ月時点で生活の質に低下がみられた患者の割合はFFX群の方がGEM群より低かった (31%対66%, $p < 0.01$)。また、治療開始2ヵ月間はFFX群で下痢による有意差をもって多いほかは、FFX群の方がGEM群より生活の質がよく維持され、改善が得ら