

進行膵がんに対する化学療法による有害事象に関する研究

Studies of Adverse Events Induced by Chemotherapy

for Advanced Pancreatic Cancer

令和5年度

論文博士申請者

入澤 愛 (Irisawa, Ai)

目次	頁
略語一覧	2
第1章 序論	4
第2章 進行膵がんにおける活性グレリン比と消化器毒性との関連	7
2.1 緒言	7
2.2 方法	8
2.3 結果	11
2.4 考察	14
第3章 進行膵がんに対する modified FOLFIRINOX による好中球減少症のリスク因子解析	20
3.1 緒言	20
3.2 方法	21
3.3 結果	23
3.4 考察	31
第4章 総括	40
謝辞	41
参考文献	42

略語一覽

AGR :	Active Ghrelin Ratio
ALT :	Alanine aminotransferase
AST :	Aspartate aminotransferase
AUC :	Area Under the Curve
BMI :	Body Mass Index
BSC :	Best Supportive Care
CA19-9:	Carbohydrate Antigen 19-9
CCr:	Creatinine Clearance
CEA:	Carcinoembryonic Antigen
CRP:	C-reactive protein
CTCAE :	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG PS :	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
5-FU :	5- Fluorouracil
G-CSF :	Granulocyte Colony Stimulating Factor
GHS-R :	Growth Hormone Secretagogue Receptor
HIV :	Human Immunodeficiency Virus
KPS :	Karnofsky Performance Status
LLN :	Lower Limit of Normal

MDASI-J : MD Anderson Symptom Inventory Japanese edition

mFOLFIRINOX : modified FOLFIRINOX

nab : nanoparticle albumin-bound

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

QOL : Quality of Life

ULN : Upper Limit of Normal

UGT : *Uridine diphosphate Glucuronosyltransferase*

第1章 序論

膵がんは代表的な難治性がんで、我が国ではがん関連死因の第4位であり、膵がんが原因の死亡者数は2021年の時点で38,579人と推定されている¹⁾。膵がんは特異的な自覚症状に乏しいため、その多くが進行した状態で発見され、延命目的の化学療法を受けることになる。また、早期発見により手術および補助化学療法が受けられた場合でも、3年後に6割、5年後に7割の患者で再発を認め²⁾、再発後には進行膵がんの化学療法を受けることになるため、膵がん治療において化学療法は重要な役割を担っている。

進行膵がんに対する一次化学療法は、1970年代～1990年代にかけて化学療法とBest Supportive Care (BSC)との比較試験が行われ、FAM (5-Fluorouracil (5-FU)+ドキソルビシン+マイトマイシン C)、FEM (5-FU+エピルビシン+マイトマイシン C)などの5-FUベースのレジメンが主に用いられた。しかしながら、毒性が強く、有効性と安全性のバランスが悪かったため、標準治療として位置づけられることはなく³⁾、生存期間中央値は4か月程度であり非常に予後不良であった。1990年代後半に、ゲムシタビンによる臨床症状の改善と生存期間の延長が証明され、標準療法として使用されてきたが、その生存期間中央値は6か月程度であり、有効性は限定的であった⁴⁾。2010年代に新たなレジメンとしてFOLFIRINOX (イリノテカン、オキサリプラチン、5-FU、レボホリナート併用療法)がゲムシタビンと比較して全生存期間を有意に延長し、その生存期間中央値

は 11.1 か月であったことが報告された⁵⁾。その後、nanoparticle albumin-bound (nab) -パクリタキセル+ゲムシタビン併用療法が、ゲムシタビン単剤と比較して全生存期間を有意に延長し、その生存期間中央値は 8.5 か月であったとの報告がなされた⁶⁾。以上の開発治験での報告に基づいて、膵癌治療ガイドラインでは、遠隔転移を有する膵がんに対する一次化学療法として、FOLFIRINOX とゲムシタビン+nab-パクリタキセル併用療法が強く推奨されている⁷⁾。ただし、全身状態や年齢などから上記治療が適さない患者に対しては、ゲムシタビン単剤療法等の実施が推奨度は弱いものの提案されている⁷⁾。

上記の化学療法は、進行膵がんに対する有効性が示されているものの、有害事象はいずれにおいても、ほぼ全例で認められている。また、重篤な有害事象（死亡に至るもの、生命を脅かすもの、入院が必要なもの、永続的もしくは重大な障害・機能不全にいたるもの、その他、重大な医学的事象と定義される事象）は、ゲムシタビンで 43-53%^{5,6)}、 FOLFIRINOX で 31-55%^{5,8)}、ゲムシタビン+nab-パクリタキセルで 30-50%^{6,9)}で、いずれも高頻度に認められている。これらの有害事象は、Quality of life (QOL)の低下のみならず、化学療法の中止や延期、ひいては生存期間の短縮を招く要因となる。さらに、実臨床におけるがん化学療法は、入院治療から外来治療への移行が進んでおり、患者の多くが医療スタッフの目が離れた自宅で有害事象を経験することとなる。このような背景を踏まえ、有害事象による QOLの低下や化学療法からの離脱を防ぐために、重篤な有害事象の予防および適切なマ

マネジメントを実施することが望まれている。

そこで筆者は、進行肺癌に対する化学療法において高頻度に発現する消化器毒性と、特に日本人で発現率の高い FOLFIRINOX による好中球減少症に着目した。本研究では、進行肺癌化学療法における有害事象マネジメントの最適化を目的として、グレリンと消化器毒性との関連および FOLFIRINOX による重篤な好中球減少症のリスク因子について詳細な解析を行った。

第2章 進行膵がんにおける活性グレリン比と消化器毒性との関連¹⁰⁾

2.1 緒言

進行膵がんに対する主な化学療法の開発治験での消化器毒性発現頻度は、FOLFIRINOX で約 30-90%^{5,8)}、ゲムシタビン+nab-パクリタキセルで約 15-55%^{6,9)}であることが報告されている。消化器毒性は QOL の低下のみならず、化学療法からの離脱をもたらす場合もある。

グレリンは胃から分泌される摂食ホルモンであり、活性型のアシルグレリンは成長ホルモン分泌促進因子受容体 1a (Growth Hormone Secretagogue Receptor 1a : GHS-R1a) に結合し、消化管運動機能、粘膜保護機能など様々な生理的機能を有している¹¹⁾。食道がん患者において、術前化学療法後 1 週間に渡って総グレリン濃度が減少し、総グレリン濃度が低いほど、食欲不振や悪心等の消化器毒性が強く認められている¹²⁾。また、進行性の神経難病で、しばしば消化管運動の低下が認められる多系統萎縮症患者において、活性グレリン比 (アシルグレリン濃度/総グレリン濃度) (Active Ghrelin Ratio: AGR) が低いほど消化器症状が強く認められたことが報告されている¹³⁾。さらに、食道がん患者において化学療法にアシルグレリンを併用することにより、化学療法による粘膜炎や食欲不振などの消化器毒性が改善されたことが報告されている¹⁴⁾。しかしながら、膵がん患者の消化器症状とグレリンの関係については未だ検討されていない。進行膵がんにおいてもアシルグレリンの作用が乏しく消化器毒性が強い患者集団が存在するのであ

れば、アシルグレリンを補充することにより毒性が軽減され、化学療法の用量強度の維持に寄与する可能性があると考えた。そこで、進行膵がん患者を対象に、消化器毒性と AGR の関係を明らかにする目的で、前向き観察研究を実施した。

2.2 方法

本研究は、国立がん研究センター研究倫理審査委員会から承認を得た後実施した（承認番号：K2011-001）。本研究に参加した全ての患者から、文書による説明の後、書面にて研究参加への同意を取得した。

2.2.1 対象症例

2013 年 1 月から 2014 年 12 月の期間に、国立がん研究センター東病院において膵がん肝転移と診断された初回化学療法前の患者のうち、研究参加への同意が得られた患者を対象とした。

2.2.2 身体組成

身体組成は、本研究への登録時に生体インピーダンス分析器（InBody S20, BioSpace, Seoul, Korea）を用いて、メーカーの説明書に従って測定した。測定項目としては、体重と身長を分析装置に入力した後、体格指数（Body Mass Index: BMI）、脂肪量、筋肉量を測定した。

2.2.3 症状および有害事象

化学療法開始前の症状は、MDASI-J (MD Anderson Symptom Inventory Japanese edition) を用いて評価した。MDASI-J は、13 項目の症状尺度 (痛み、疲労、吐き気、睡眠障害、苦痛、息切れ、記憶、食欲不振、眠気、口渇、悲しみ、嘔吐、しびれ) を、過去 24 時間に認められた症状に基づいて 0 (ない) ~10 (想像できる範囲で最悪) の数値で評価するもので¹⁵⁾、本研究では食欲不振、吐き気、嘔吐などの消化器症状について分析した。化学療法開始後の有害事象は、Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) バージョン 3.0 を用いて 3 か月間評価し、対象期間中に得られた各症例の最悪グレードを解析に用いた。CTCAE は、米国国立がん研究所によって策定された有害事象共通用語規準で、Grade1 (軽症) ~Grade5 (死亡) に分類され、それぞれの有害事象について Grade 分類の詳細が定義されている。

2.2.4 グレリン測定法

血液サンプルは初回化学療法前の朝に採取し、EDTA-2Na およびアプロチニンを含むチューブに直ちに移し、1500 g、25 °C で 15 分間遠心分離を行った。得られた血漿に 10 分の 1 容量の 1 M HCl を加えて混和した試料をグレリン分析に用いた。アシルグレリンとデスアシルグレリンの血中濃度は、酵素結合免疫吸着測定キット (アシルグレリン(型番: 97751)、デスアシルグレリン (型番: 97752))

ELISA キット, 三菱化学ヤトロン株式会社, 東京, 日本)¹³⁾を用いて、メーカーの説明書に従って測定した。総グレリン濃度はアシルグレリン濃度とデスアシルグレリン濃度を合計、AGR はアシルグレリン濃度を総グレリン濃度で除することにより算出した。

2.2.5 統計解析

AGR と患者背景因子との関係は、本研究に登録された全症例を解析対象とした。AGR と化学療法による消化器毒性との関係は、本研究への登録時点では化学療法開始予定であったものの、状態悪化等の理由により開始できなかった 9 例を除いた 83 例を解析対象とした。

化学療法開始前の AGR に応じて、対象症例を低 AGR 群と高 AGR 群の 2 群に分類した。健常な日本人における AGR の平均±標準偏差 (SD) は 0.14 ± 0.01 であることが報告されている¹³⁾。本研究での低 AGR のカットオフ値は、上述の平均値より 2SD 低い 0.12 に設定した。

低 AGR 群と高 AGR 群の血中グレリン濃度の比較は、マンホイットニーの U 検定を用いて解析した。患者背景因子に関しては各中央値を、消化器毒性は外来受診の目安となる Grade 2 をカットオフ値とした。AGR と各カテゴリ変数との関連に関する解析には、カイ二乗検定またはフィッシャーの正確確率検定を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。すべての解析は、JMP 12, Windows 版 (SAS Institute,

Cary, NC, USA) を用いて行った。

2.3 結果

解析対象症例となった 92 例の患者背景を表 1 に示した。年齢中央値は 66 歳、女性が 36 例(39%)、全身状態を示す指標である Karnofsky Performance Status (KPS) は、100-90 が 48 例 (55%)、80-70 が 35 例 (40%)、60 が 5 例 (6%) であった。一次化学療法のレジメンは、ゲムシタビンが 23 例 (25%)、ゲムシタビン併用療法が 42 例 (46%)、その他が 19 例 (21%)、BSC が 8 例 (9%) であった。アシルグレリン濃度、デスアシルグレリン濃度、総グレリン濃度、AGR の中央値はそれぞれ、32.4 pg/mL、150.4 pg/mL、187.3 pg/mL および 0.19 であった。

表1 患者背景

因子		人数 (%)
年齢 (歳)	中央値 [四分位範囲]	66 [62-73]
性別	女性	36 (39)
	男性	56 (61)
原発巣	膵体尾部	64 (70)
	膵頭部	28 (30)
原発巣大きさ (cm)	中央値 [四分位範囲]	4.8 [3.4-5.7]
腹膜播種	あり	43 (47)
	なし	49 (53)
レジメン	ゲムシタビン	23 (25)
	ゲムシタビン併用	42 (46)
	その他	19 (21)
	BSC	8 (9)
KPS	100-90	48 (55)
	80-70	35 (40)
	60	5 (6)
アシルグレリン (pg/ml)	中央値 [四分位範囲]	32.4 [17.7-72.0]
デスアシルグレリン (pg/ml)	中央値 [四分位範囲]	150.4 [64.4-278.2]
総グレリン (pg/ml)	中央値 [四分位範囲]	187.3 [91.6-356.1]
AGR	中央値 [四分位範囲]	0.24 [0.11-0.40]

BSC; Best Supportive Care, KPS; Karnofsky Performance Status, AGR; Active Ghrelin Ratio

AGR 0.12 と設定したカットオフ値により分類した結果、低 AGR 群は 29%

(n=27)、高 AGR 群は 71% (n=65) であった (表 2)。それぞれの群における血中グレリン濃度の結果を表 2 に示した。低 AGR 群は高 AGR 群と比較して、アシルグレリン濃度、総グレリン濃度が有意に低く、デスアシルグレリン濃度も低い傾向にあった。

表2 血中グレリン濃度

	中央値 (四分位範囲)		P値
	低AGR群 N=27	高AGR群 N=65	
アシルグレリン (pg/mL)	18.5 (0-18.5)	47.4 (28.2-96.1)	< 0.001
デスアシルグレリン (pg/mL)	118.2 (33.6-241.4)	164.8 (72.4-280.0)	0.066
総グレリン (pg/mL)	128.8 (33.6-272.7)	207.5 (105.5-391.3)	0.006
AGR	0.05 (0-0.08)	0.26 (0.18-0.32)	N/A

AGR; Active Ghrelin Ratio

AGR と患者背景の関係を表 3 に示した。低 AGR 群において高齢、食欲不振及びコリンエステラーゼ活性が低い患者が有意に多いことが示された。一方で、一次化学療法のレジメン、身体組成の指標である BMI、脂肪量、筋肉量、全身性炎症の指標である C-reactive Protein (CRP) には有意差が認められなかった。

表 3 AGRと患者背景の関係

因子	カテゴリー	人数 (%)		P値
		低AGR群 N=27	高AGR群 N=65	
年齢 (歳)	>66歳	20 (74)	29 (45)	0.012*
性別	女性	8 (30)	28 (43)	0.229
全身状態	KPS<90	15 (54)	27 (42)	0.315
腹膜転移	あり	11 (41)	38 (59)	0.121
原発巣	膺頭部	8 (30)	20 (31)	0.914
原発巣サイズ	>4.8cm	18 (67)	29 (45)	0.054
CA19-9 (U/mL)	>3293	13 (48)	33 (51)	0.819
レジメン	ゲムシタビン	9 (33)	14 (22)	0.365
	ゲムシタビン併用	12 (44)	30 (46)	
	その他	3 (11)	16 (25)	
	BSC	3 (11)	5 (8)	
BMI (kg/m ²)	<21.6	16 (58)	29 (45)	0.28
脂肪量 (kg)	<12.4	14 (50)	31 (48)	0.887
筋肉量 (kg)	<23.3	14 (50)	31 (48)	0.887
食欲不振	>2	19 (70)	29 (45)	0.024*
悪心	>1	10 (37)	16 (25)	0.228
嘔吐	>1	9 (33)	16 (24)	0.372
アルブミン (g/dL)	<3.9	16 (59)	27 (42)	0.121
コリンエステラーゼ (IU/L)	<243	19 (70)	26 (40)	0.008*
CRP (mg/dL)	>1.44	16 (59)	30 (46)	0.252

AGR; Active Ghrelin Ratio, KPS; Karnofsky Performance Status, BSC; Best Supportive Care, BMI; Body Mass Index, CRP; C-reactive protein

AGR と化学療法開始後 3 か月間の消化器毒性との関係を表 4 に示した。全対象患者のうち、初回化学療法を投与された患者を AGR 0.12 のカットオフ値により

分類した結果、低 AGR 群は 29% (n=24)、高 AGR 群は 71% (n=59) であった。Grade2 以上の食欲不振の発現率は、低 AGR 群で 62.5%、高 AGR 群で 39.0%であり、有意な差ではないが低 AGR 群で高い傾向が認められた。悪心、嘔吐、下痢については差が認められなかった。

表4 AGRと消化器毒性の関係

カテゴリー-カットオフ	人数 (%)		P値
	低AGR群 N=24	高AGR群 N=59	
食欲不振 Grade 2 以上	15 (63)	23 (39)	0.051
悪心 Grade 2 以上	5 (21)	14 (24)	0.776
嘔吐 Grade 2 以上	4 (17)	5 (9)	0.277
下痢 Grade 2 以上	1 (4)	4 (7)	0.650

AGR; Active Ghrelin Ratio

2.4 考察

グレリンと消化器症状に関する研究は、これまで食道がん^{12,14)}、胃がん¹⁶⁾、悪液質¹⁷⁾、拒食症¹⁸⁾に限られていた。筆者の知る限りでは、本研究が進行膵がん化学療法による消化器毒性とグレリンとの関係を示した最初の報告である。

活性型グレリンであるアシルグレリンは、グレリン前駆体の一部がグレリン-o-アシルトランスフェラーゼによりアシル化されることにより生成され、GHS-R1a 受容体に結合し、食欲を亢進させる。生理的状态において、アシルグレリンはネガティブフィードバックループを通じて食欲を調節しており、血中アシルグレリン濃度

と食事摂取量は負の相関を示す¹⁹⁾。しかし、食道がん術前化学療法における研究では、グレリン濃度低下と食事摂取量の低下が正の相関を示したことから、がん患者での食事摂取量の低下は、グレリン濃度の低下が結果ではなく、むしろ原因であるとの考察がなされている¹⁴⁾。

アシルグレリンは血中のコリンエステラーゼによって大部分が不活化され、デスアシルグレリンとなる。デスアシルグレリンは GHS-R1a 受容体には結合できず、成長ホルモンの放出にも関わらないため、生理活性を持たないものと考えられていた。しかしながら、近年の研究において、デスアシルグレリンが食事摂取量と胃排出速度を減少させることが報告され、アシルグレリンとは対照的な作用を有することが明らかとなった²⁰⁾。その相反する作用を考慮し、グレリンと消化器毒性との関係を確認する目的で実施した本研究においては、総グレリンやアシルグレリンではなく、総グレリンに対するアシルグレリンの割合である AGR を用いることが適切であると判断した。また、健常人におけるアシルグレリンとデスアシルグレリンの血中濃度比は、ブドウ糖静注負荷試験時においても、生理食塩水投与（ベースライン）時と同様の比が保たれていることが報告されているため²¹⁾、食事の影響による AGR の日内変動は小さいと考えられる。以上のことから、消化器症状とグレリンとの関わりを検討する際に、グレリン作用の程度を示す指標として AGR を用いることは妥当であると考えられる。

本研究は、膵がん肝転移と診断された患者を対象として実施したものである。膵

がんの遠隔転移臓器としては肝臓が多く、進行膵がん患者のうちの約 85-90%に肝転移が認められる^{5,6)}。さらに膵がんにおける肝転移は予後不良因子であることが報告されている²²⁾ことから、肝転移が無く、状態の良い 10-15%の患者を研究対象から除外し、状態が均一な患者を対象として解析を実施した。

AGR 中央値は、全体集団で 0.19、低 AGR 群で 0.05、高 AGR 群で 0.26 であった。これまでに膵がんでは AGR を算出した研究報告は無いが、前立腺がん²³⁾及び卵巣がん²⁴⁾で報告されている AGR と比較すると、本研究で対象とした進行膵がん患者では、全体集団、低 AGR 群、高 AGR 群のいずれの集団も AGR が低い傾向にあった。このことは、前立腺がんや卵巣がんと比較して、進行膵がんでは化学療法開始前の時点においても食欲不振等の消化器症状を有する患者が多いことの原因となっている可能性が考えられる。

高 AGR 群と比較して、低 AGR 群では、血中アシルグレリン、総グレリン濃度が有意に低下しており、デスアシルグレリンも有意ではないものの低下している傾向が認められた。低 AGR 群では、総グレリンが低下していることからグレリン分泌が不十分な状態であると考えられる。加えて、通常血中では総グレリンの 10%を占めるアシルグレリンの割合が、何らかの理由により減少したことにより、低 AGR となったことが推定されるが、そのメカニズムを解明するためにはさらなる研究が必要である。

本研究において、化学療法開始前の時点で低 AGR である集団は、化学療法開始

前の時点での食欲不振が強く、高齢、コリンエステラーゼ低値の患者が多いことが示された。低AGRと食欲不振の関連は、多系統萎縮症¹³⁾や拒食症¹⁸⁾においても報告されており、本研究において化学療法開始前の時点での食欲不振と低AGRとの間に関連が認められたことは、これまでの知見に矛盾しない結果であった。高齢者では、空腹時のアシルグレリンが非高齢者と比較して有意に低下したことが報告されており、その原因としてアシルグレリンの分泌を促進するとされている β_1 アドレナリン系が加齢により低下していることがあげられている²⁵⁾。加えて、同グループの先行研究において、総グレリンは高齢と若年で差がなかったことが報告されている²⁶⁾。これらの結果を考え合わせると、一般的に高齢者では、程度の差はあるもののAGRが低下していることが予想される。コリンエステラーゼはアシルグレリンをデスアシルグレリンと脂肪酸に分解し、不活化する²⁷⁾。コリンエステラーゼは肝機能障害や低栄養、感染症等でも低下するため一概には言えないが、化学療法開始前の時点での低AGRや食欲不振に対する生理的なフィードバックとして、コリンエステラーゼが低値となって、アシルグレリンの血中濃度を維持している可能性があると考えられる。

本研究において、Grade2以上の食欲不振の発現率は、低AGR群において高い傾向を示すことが認められた。上述の通り、低AGR群では化学療法開始前の時点での食欲不振が強かったため、化学療法開始前からの食欲不振が、化学療法による食欲不振と重複することで症状が増悪した可能性は否定できない。しかしながら、本

研究にて有害事象の評価に用いた CTCAE では、化学療法開始前の時点と比較した症状の変化をもとに評価するため、化学療法開始前の時点の食欲不振の程度が、化学療法による有害事象として評価されないように配慮されていると考えられる。また、これまでの研究から、化学療法による食欲不振は、粘膜炎²⁸⁾と消化管運動障害²⁹⁾により誘発されることが報告されている。アシルグレリンは細胞障害性抗がん剤による粘膜障害を抑制する³⁰⁾ため、今回の低 AGR 群の患者集団では、アシルグレリンによる粘膜保護作用が低下していることが推定される。また、アシルグレリンは消化管運動を増加させる³¹⁾ため、低 AGR 群では、アシルグレリンによる消化管運動促進作用が不十分である可能性がある。本研究の結果から、膵がんにおける低 AGR は化学療法による食欲不振に関わる因子の一つであると考えられ、アシルグレリン補充により AGR を高めることは、化学療法による食欲不振を軽減することが期待される。

本研究の限界として、 β ブロッカーのように血中アシルグレリン濃度に影響を及ぼす可能性のある併用薬による影響を考慮できていないことや、化学療法開始前からの食欲不振が、化学療法による食欲不振と重複することで症状が増悪した可能性が否定できないことがあげられる。

以上をまとめると、進行膵がんにおいて低 AGR である患者集団では、アシルグレリン、デスアシルグレリン、総グレリンの血中濃度が低く、グレリンの分泌が不十分な状態であることが明らかになった。また、化学療法による消化器毒性の

うち、Grade2以上の食欲不振の発現率が高い傾向が認められた。したがって、進行膵がん診断時において、低AGRである患者には、化学療法にアシルグレリンを併用することによりAGRを増加させることは、消化器毒性を軽減する戦略の一つとなる可能性が示唆された。今後、進行膵がん患者においても、食道がん同様にアシルグレリン投与の有効性および安全性を検証する前向き介入研究の実施が望まれると同時に、実臨床で用いることができるアシルグレリンを増加させる医薬品の開発も有用であると考えられる。

第3章 進行膵がんに対する modified FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX)による好中球減少症のリスク因子解析³²⁾

3.1 緒言

FOLFIRINOX はイリノテカン、オキサリプラチン、5-FU 急速静注、5-FU 持続静注、レボホリナートからなるレジメンで、切除不能膵がんを対象とした海外第III相試験において、それまでの標準治療であったゲムシタビンと比較し有意に生存期間を延長することが証明された⁵⁾。しかしながら、FOLFIRINOX はゲムシタビンと比較して好中球減少症、血小板減少症の頻度が有意に高いことが報告されている⁵⁾。また、国内第II相試験では好中球減少症および発熱性好中球減少症の発現頻度がそれぞれ77.8%、22.2%であり⁸⁾、発熱性好中球減少症のリスク分類³³⁾では高リスクに該当する。好中球減少症の発現によって感染症の発現率が高くなり、重症化して感染症死する危険がある。加えて膵がん患者では急性胆管炎による敗血症のリスクも伴うため、特に注意が必要である³⁴⁾。さらに、発熱性好中球減少症が発現すると、経静脈的な抗菌薬投与が必要であるため入院が必要となる。このような状態で全身状態が悪化した場合、抗がん剤の投与延期や投与量の減量を余儀なくされ、化学療法の有効性の低下につながる³⁵⁾。以上の背景から、本邦の実臨床においては、FOLFIRINOX の毒性を抑えるためにイリノテカンを減量し5-FU 急速静注を除いた mFOLFIRINOX が広く用いられている (表5)。

FOLFIRINOX における好中球減少症に関しては、これまでにリスク因子解析が

実施されているが^{36,37)}、本邦の実臨床で用いられている mFOLFIRINOX においてはリスク因子解析が実施されておらず、注意を要する患者集団は不明瞭である。

そこで、mFOLFIRINOX における Grade3 以上の好中球減少症発現のリスク因子を明らかにするため、後ろ向き観察研究を実施した。

表5 FOLFIRINOXとmFOLFIRINOXのレジメン比較

薬剤	投与量 (mg/m ²)	
	FOLFIRINOX	mFOLFIRINOX
オキサリプラチン	85	85
イリノテカン	180	150
5-FU 急速静注	400	—
5-FU 持続静注	2400	2400
レボホリナート	400	400

5-FU; 5-Fluorouracil

3.2 方法

本研究は、国立がん研究センター研究倫理審査委員会から承認を得た後実施した（承認番号：2014-352）。本研究の同意取得には、オプトアウト法を適用した。

3.2.1 対象症例

対象症例は、国立がん研究センター東病院において、FOLFIRINOX 治療が日本で保険適用となった 2013 年 12 月から 2014 年 12 月までに mFOLFIRINOX による治療を受けた進行膵がん患者とした。 *Uridine diphosphate*

*Glucuronosyltransferase (UGT)1A1*28* または *UGT1A1*6* のホモ接合体、あるいは *UGT1A1*28* と *UGT1A1*6* のダブルヘテロ接合体の患者には、イリノテカンをもFOLFIRINOX からさらに減量して投与したため、本研究の対象から除外した。また、5-FU 急速静注投与が行われた患者、または、イリノテカンが 180 mg/m² で投与された患者についても対象から除外した。

3.2.2 mFOLFIRINOX 投与方法

mFOLFIRINOX レジメンは、オキサリプラチン 85 mg/m²、イリノテカン 150 mg/m²、レボホリナート 200 mg/m² を静注し、その後 5-FU 2400 mg/m² を 46 時間かけて持続静注した。各薬剤の用量は、有害事象の重篤度に基づいて調整され、明らかな病勢進行または許容できない毒性が現れるまで 2 週間毎に投与された。mFOLFIRINOX による悪心・嘔吐を防ぐために、治療開始前に 5-HT₃ 受容体拮抗薬とデキサメタゾンを、治療開始後 1~3 日目に選択的ニューロキニン 1 受容体拮抗薬を投与した。

3.2.3 mFOLFIRINOX 投与状況

mFOLFIRINOX 投与日、投与量、治療サイクル数の情報を収集した。用量強度は、投与された薬剤の総量を投与週数で除することにより症例毎に算出した。相対用量強度は、予定された mFOLFIRINOX の用量強度に対する実際の

mFOLFIRINOX の用量強度の割合を症例毎に算出した³⁸⁾。

3.2.4 有害事象の評価

好中球減少症および発熱性好中球減少症は、CTCAE バージョン 4.0 に従って重症度を評価した。対象期間中における毒性の最悪グレードおよびその発現時期についての情報を収集した。また、顆粒球コロニー形成刺激因子 (Granulocyte Colony Stimulating Factor: G-CSF) 製剤の投与の有無と、その時期に関して情報を収集した。

3.2.5 統計解析

Grade3 以上の好中球減少症発現と患者背景因子との関連については、まず始めにカイ二乗検定またはフィッシャーの正確確率検定を用いて単変量解析を実施した。続いて、単変量解析にて $p < 0.2$ であった全ての因子に関して多変量解析を実施した。多変量解析には、多重ロジスティック回帰分析を用いた。有意水準は $p < 0.05$ とした。すべての統計解析には、R version 4.0.3 [R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>]を用いた。

3.3 結果

国立がん研究センター東病院にて本研究対象期間中に mFOLFIRINOX が投与された症例は 136 例であった。そのうち、*UGT1A1**28 または *UGT1A1**6 のホモ接合体に加え、*UGT1A1**28 と *UGT1A1**6 のダブルヘテロ接合体であった 7 例 (5.1%)、5-FU 急速静注投与が行われた患者、または、イリノテカンが 180 mg/m² で投与された 7 例 (5.1%) を除外し、122 例を解析対象とした。対象症例の患者背景を表 6 に示した。年齢中央値は 65 歳 [範囲：32~78 歳]、全身状態を示す Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) は、ECOG PS : 0 が 81 例 (66%)、ECOG PS : 1 が 41 例 (34%) であった。96 例 (79%) は化学療法の前歴がなく、一次治療として mFOLFIRINOX の投与が行われていた。対象とした全ての患者は、治療開始前に *UGT1A1* の遺伝子多型の検査を受けており、72 例 (59%) の患者は野生型、27 例 (22%) は *UGT1A1**6 のヘテロ接合体、23 例 (19%) は *UGT1A1**28 のヘテロ接合体であった。

表6 患者背景

項目	全症例 (N=122)	
年齢	中央値 [範囲]	65 [32-78]
性別	男性	76 (62%)
	女性	46 (37%)
ECOG-PS	0	81 (66%)
	1	41 (34%)
Stage	局所進行	26 (21%)
	転移性	77 (63%)
	術後再発	19 (16%)
転移部位	肝臓	56 (46%)
	リンパ節	40 (33%)
	肺	21 (17%)
腹膜播種	なし	86 (70%)
	あり	36 (30%)
治療ライン	一次治療	96 (79%)
	二次治療	12 (10%)
	三次治療	14 (12%)
放射線治療歴	なし	4 (3%)
	あり	3 (97%)
胆管ステント	なし	99 (81%)
	あり	23 (19%)
治療前のCEA (ng/mL)	<5.6	61 (50%)
	≥5.6	61 (50%)
治療前のCA19-9 (U/mL)	<391.1	61 (50%)
	≥391.1	61 (50%)
治療前の白血球数 (/mm ³)	≥4500	98 (80%)
	<4500	24 (20%)
治療前の好中球数 (/mm ³)	≥2160	113 (93%)
	<2160	9 (7%)
治療前のリンパ球数 (/mm ³)	≥1125	82 (67%)
	<1125	40 (33%)
治療前のヘモグロビン (g/dL)	≥13(男性),12(女性)	60 (49%)
	<13(男性),12(女性)	62 (51%)
治療前の血小板 (/uL)	≥120,000	112 (92%)
	<120,000	10 (8%)
治療前のCRP (mg/dL)	≥0.3	57 (47%)
	<0.3	65 (53%)
治療前のAST (IU/L)	<40	102 (84%)
	≥40	20 (16%)
治療前のALT (IU/L)	<40	94 (77%)
	≥40	28 (23%)
治療前の総ビリルビン (mg/dl)	<1.2	63 (52%)
	≥1.2	59 (48%)
治療前のアルブミン (g/dL)	≥3.8	79 (65%)
	<3.8	41 (34%)
治療前のCCr (mL/min)	≥60	106 (87%)
	<60	16 (13%)
UGT1A1ヘテロ接合体	野生型	72 (59%)
	*28	23 (19%)
	*6	27 (22%)

ECOG-PS; Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, CEA; Carcinoembryonic Antigen, CA19-9; Carbohydrate Antigen 19-9 CRP; C-reactive protein, AST; Aspartate aminotransferase, ALT; Alanine aminotransferase, CCr; Creatinine Clearance

追跡期間中央値は 513 日 [範囲：307～672 日]、治療サイクル数中央値は 8 サイクル [範囲：1～28 サイクル] であった。一次予防として G-CSF 製剤を投与された患者はいなかった。オキサリプラチン、イリノテカン、5-FU 持続静脈注射の相対用量強度の中央値はそれぞれ 68.3%、80.0%、77.8%であった。

Grade3 以上の好中球減少症と発熱性好中球減少症の発現頻度及び発現時期を表 7 に示した。Grade3 以上の好中球減少症を発現したのは 62 例 (51%) であった。そのうち、Grade3 が 40 例 (65%)、Grade4 が 22 例 (35%) であり、発現時期は 1 サイクル目が 43 例 (69%)、2 サイクル目以降が 19 例 (31%) であった。1 サイクル目で Grade3 以上の好中球減少症を発現した 43 例のうち、15 例の患者に G-CSF 製剤が投与された。発熱性好中球減少症を発現したのは 10 例 (8%) であった。発現時期は 1 サイクル目が 7 例 (70%)、2 サイクル目以降が 3 例 (30%) であった。1 サイクル目で発熱性好中球減少症を発現した 7 例のうち、5 例の患者に対して G-CSF 製剤が投与された。

表7 好中球減少症の発現頻度・発現時期および
mFOLFIRINOXの相対用量強度

Grade3以上の 有害事象	発現割合	発現時期	
		1サイクル目	2サイクル目以降
好中球減少	50.8% (62/122)	69%	31%
発熱性好中球減少	8.2% (10/122)	70%	30%

薬剤名	相対用量強度 中央値		
	全サイクル	1サイクル目	2サイクル目以降
オキサリプラチン	68.3%	100%	61.2%
イリノテカン	80.0%	100%	73.7%
5-FU持続静注	77.8%	100%	49.8%

5-FU; 5-Fluorouracil

重篤な好中球減少症のリスク因子を特定するため、Grade3以上の好中球減少症と患者背景因子との関連を単変量解析により確認した。対象症例は、Grade3以上の好中球減少症 非発現群 49% (n=60) と Grade3以上の好中球減少症 発現群 51% (n=62) に分類した。単変量解析では、 $p<0.2$ の因子として、女性、*UGT1A1**28 または *UGT1A1**6 のヘテロ接合体、治療開始前の白血球数低値、好中球数低値、ヘモグロビン低値、Alanine aminotransferase (ALT)高値、総ビリルビン高値、アルブミン低値が抽出された (表8)。

表 8 好中球減少症発現のリスク因子解析（単変量解析）

因子	単変量解析	
	オッズ比 (95%CI)	p値
年齢 (≧65歳)	1.57 (0.73-3.45)	0.209
性別 (女性)	1.65 (0.75-3.74)	0.176
ECOG-PS (≧1)	0.89 (0.39-2.01)	0.749
<i>UGT1A1</i> ヘテロ接合体 (あり)	1.87 (0.85-4.17)	0.091
腹膜播種 (あり)	0.70 (0.29-1.63)	0.362
胆管ステント (あり)	1.65 (0.60-4.74)	0.285
肝転移 (あり)	1.40 (0.64-3.05)	0.356
リンパ節転移 (あり)	0.71 (0.31-1.62)	0.369
StageIV	1.04 (0.40-2.72)	0.925
治療前のCEA (≧5.6ng/mL)	1.14 (0.53-2.46)	0.717
治療前のCA19-9 (≧391.1U/mL)	0.68 (0.31-1.46)	0.277
治療ライン(二次治療以降)	0.79 (0.30-2.06)	0.592
放射線治療歴 (あり)	0.97 (0.07-13.75)	1.00
治療前の白血球数 (<LLN)	15.64 (3.52-144.58)	<0.001
治療前の好中球数 (<LLN)	8.62 (1.10-393.53)	0.033
治療前のリンパ球数 (<LLN)	0.95 (0.42-2.17)	0.899
治療前のヘモグロビン (<LLN)	1.80 (0.83-3.95)	0.104
治療前の血小板 (<LLN)	2.40 (0.51-15.12)	0.323
治療前のCRP (≧ULN)	1.48 (0.68-3.22)	0.282
治療前のAST (≧ULN)	0.60 (0.19-1.74)	0.290
治療前のALT (≧ULN)	0.45 (0.17-1.16)	0.069
治療前の総ビリルビン (≧ULN)	3.66 (0.66-37.57)	0.164
治療前のアルブミン (<LLN)	1.95 (0.85-4.58)	0.083
治療前のCCr (<60mL/min)	1.72 (0.52-6.21)	0.316

ECOG-PS; Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, CEA; Carcinoembryonic Antigen, CA19-9; Carbohydrate Antigen 19-9 LLN; Lower Limit of Normal, CRP; C-reactive protein, ULN; Upper Limit of Normal, AST; Aspartate aminotransferase, ALT; Alanine aminotransferase, CCr; Creatinine Clearance

これらの因子に関して多変量解析を行ったところ、治療前の白血球数低値と

*UGT1A1**28 または *UGT1A1**6 多型のヘテロ接合体が、独立したリスク因子とし

て同定された (表 9)。Grade3 以上の好中球減少症は、治療前の白血球数低値であ

った 24 例のうちの 22 例 (92%)、*UGT1A1**28 または *UGT1A1**6 多型のヘテロ

接合体を有していた 50 例のうちの 30 例（60%）、両方の因子を有していた 10 例のうちの 10 例（100%）において発現していた。

表9 好中球減少症発現のリスク因子解析（多変量解析）

因子	多変量解析	
	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値
性別（女性）	1.46 (0.56-3.86)	0.436
<i>UGT1A1</i> ヘテロ接合体（あり）	2.84 (1.18-7.17)	0.023
治療前の白血球数 (<LLN)	14.50 (3.27-111.14)	0.002
治療前の好中球数 (<LLN)	3.19 (0.22-84.74)	0.406
治療前のヘモグロビン (<LLN)	1.54 (0.58-4.12)	0.386
治療前のALT (\geq ULN)	0.62 (0.22-1.72)	0.368
治療前の総ビリルビン (\geq ULN)	3.53 (0.68-27.15)	0.162
治療前のアルブミン (<LLN)	2.56 (0.91-7.45)	0.077

LLN; Lower Limit of Normal, ALT; Alanine aminotransferase, ULN; Upper Limit of Normal

なお、1 サイクル目で発現した Grade3 以上の好中球減少症のみをイベントとし、同様の方法にてリスク因子解析を実施したところ、単変量解析では、 $p < 0.2$ の因子として、65 歳以上、*UGT1A1**28 または *UGT1A1**6 のヘテロ接合体、治療開始前の Carcinoembryonic Antigen (CEA) 高値、白血球数低値、好中球数低値、ヘモグロビン低値、血小板低値、ALT 高値、Creatinine Clearance (CCr) 低値が抽出された（表 10）。

表10 1サイクル目における好中球減少症発現のリスク因子解析
(単変量解析)

因子	単変量解析	
	オッズ比 (95%CI)	p値
年齢 (≧65歳)	1.72 (0.76-3.40)	0.155
性別 (女性)	1.52 (0.66-3.48)	0.276
ECOG-PS (≧1)	0.93 (0.39-2.18)	0.857
<i>UGT1A1</i> ヘテロ接合体 (あり)	1.89 (0.84-4.34)	0.009
腹膜播種 (あり)	0.74 (0.29-1.82)	0.483
胆管ステント (あり)	1.22 (0.42-3.42)	0.665
肝転移 (あり)	1.38 (0.62-3.12)	0.890
リンパ節転移 (あり)	0.71 (0.28-1.69)	0.397
StageIV	1.04 (0.39-2.94)	0.940
治療前のCEA (≧5.6ng/mL)	0.61 (0.26-1.36)	0.185
治療前のCA19-9 (≧391.1U/mL)	0.70 (0.31-1.57)	0.343
治療ライン(二次治療以降)	0.62 (0.20-1.72)	0.317
放射線治療歴 (あり)	0.60 (0.01-7.81)	1.000
治療前の白血球数 (<LLN)	6.60 (2.29-21.12)	<0.001
治療前の好中球数 (<LLN)	4.06 (0.81-26.46)	0.066
治療前のリンパ球数 (<LLN)	0.84 (0.34-1.98)	0.658
治療前のヘモグロビン (<LLN)	1.82 (0.81-4.18)	0.116
治療前の血小板 (<LLN)	4.86 (1.04-30.79)	0.033
治療前のCRP (≧ULN)	1.16 (0.52-2.65)	0.679
治療前のAST (≧ULN)	0.99 (0.30-2.95)	0.980
治療前のALT (≧ULN)	0.54 (0.18-1.49)	0.196
治療前の総ビリルビン (≧ULN)	1.51 (0.28-7.48)	0.719
治療前のアルブミン (<LLN)	0.94 (0.39-2.23)	0.888
治療前のCCr (<60mL/min)	3.64 (1.09-13.29)	0.014

ECOG-PS; Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, CEA; Carcinoembryonic Antigen, CA19-9; Carbohydrate Antigen 19-9 LLN; Lower Limit of Normal, CRP; C-reactive protein, ULN; Upper Limit of Normal, AST; Aspartate aminotransferase, ALT; Alanine aminotransferase, CCr; Creatinine Clearance

これらの因子に関して多変量解析を行ったところ、治療前の白血球数低値、*UGT1A1**28 または *UGT1A1**6 多型のヘテロ接合体、CCr 低値が、独立したリスク因子として同定された (表 11)。

表11 1サイクル目における好中球減少症発現のリスク因子解析

因子	多変量解析	
	オッズ比 (95%信頼区間)	p値
年齢 (≧65歳)	1.92 (0.75-5.13)	0.181
<i>UGT1A1</i> ヘテロ接合体 (あり)	2.63 (1.07-6.73)	0.037
治療前のCEA (≧5.6ng/mL)	0.57 (0.23-1.38)	0.215
治療前の白血球数 (<LLN)	7.97 (2.16-33.54)	0.003
治療前の好中球数 (<LLN)	1.24 (0.18-9.42)	0.827
治療前のヘモグロビン (<LLN)	2.22 (0.89-5.85)	0.094
治療前の血小板 (<LLN)	3.97 (0.64-27.14)	0.141
治療前のALT (≧ULN)	0.88 (0.28-2.60)	0.821
治療前のCCr (<60mL/min)	4.18 (1.14-16.39)	0.032

CEA; Carcinoembryonic Antigen, LLN; Lower Limit of Normal, ALT; Alanine aminotransferase, ULN; Upper Limit of Normal, CCr; Creatinine Clearance

3.4 考察

本研究は、単一施設での後ろ向き観察研究において得られたものであり、支持療法も含めた薬剤の投与方法、採血やG-CSF製剤の使用法も共通のプロトコールで実施された中で、mFOLFIRINOX療法によるGrade3以上の好中球減少症のリスク因子を特定することができた。加えて、開発治験のように厳しい選択基準を設けていないため、開発治験には含まれない75歳以上の高齢者や、2次治療以降の患者も含まれており、より実臨床に即した解析を行うことができたことにも意義があると考えられる。

本研究において、mFOLFIRINOXの相対用量強度はいずれの薬剤とも約65-80%であり、2サイクル目以降に減量休薬が実施されていた。mFOLFIRINOX投与に際して、国立がん研究センター東病院においては、国内第II相試験と同様

に、G-CSF 製剤の一次予防投与は実施せず、必要に応じて治療的投与のみを実施した。患者背景が異なるため直接比較はできないものの、国内第Ⅱ相試験においても同様の強度が得られており⁸⁾、根治目的ではなく延命目的の化学療法であることを鑑みると、強度は低いものではないと判断した。

FOLFIRINOX の国内第Ⅱ相試験⁸⁾の結果では、発熱性好中球減少症のリスク分類³³⁾上高リスクに該当していたが、mFOLFIRINOX に関する本研究の結果では、Grade3 以上の好中球減少症の発現率は 50.8%、発熱性好中球減少症の発現率は 8.2%であり、発熱性好中球減少症のリスク分類³³⁾では低リスクに該当した。また、好中球減少症の発現時期は、Grade3 以上の好中球減少症のうちの 69%、発熱性好中球減少症のうちの 70%が 1 サイクル目に発現しており、FOLFIRINOX の国内第Ⅱ相試験⁸⁾の結果と同様に、1 サイクル目が最多であった。この結果は、2 サイクル目以降に 1 サイクル目の有害事象に応じた減量休薬が実施されたことを反映したものであると考えることができる。

本研究において、治療開始時の白血球数が低いこと、*UGT1A1**28 または *UGT1A1**6 のヘテロ接合体が、mFOLFIRINOX による Grade 3 以上の好中球減少症発現のリスク因子であることが明らかになった。National Comprehensive Cancer Network (NCCN)ガイドラインにおいて、重篤な好中球減少症発現の最も重要なリスク因子は高齢であり、その他全身状態不良、化学療法・放射線療法の既往、治療前の好中球数低値、骨髄への腫瘍浸潤、手術及び開放創、腎機能また

は肝機能障害を含む合併症、Human Immunodeficiency Virus (HIV) などの感染症の合併が挙げられている³³⁾。本研究においても NCCN ガイドラインで挙げられている因子を考慮し、可能な範囲で解析を実施した結果、新たな知見を得ることができた。

NCCN ガイドラインでリスク因子として挙げられている好中球数低値は、本研究の単変量解析では有意な危険因子の1つとして同定されたが、多変量解析では同定されなかった。通常、好中球は白血球の45-75%を占めていることから、好中球数と白血球数は、いずれも治療前の骨髓機能を示す値であると見なすことができる。また、カットオフ値を各因子の中央値として解析を実施すると、単変量解析および多変量解析においても好中球数低値がリスク因子として同定されたため、カットオフ値の設定と Grade 3 以上の好中球減少症の発現有無の割合が、解析に影響したことが推定される。本研究の目的は、実臨床において mFOLFIRINOX 治療開始前に注意を要する対象かどうかを判別できるようにすることであったため、本研究の対象症例での中央値ではなく、臨床上的異常値を意味する施設下限値をカットオフ値として設定することが適切であると判断した。

FOLFIRINOX(オリジナルレジメン)について解析を行った既報において、Grade 4 以上の好中球減少症のリスク因子が女性であったことが報告されており、その中で女性は男性よりも骨量が少ないため骨髓量も少なく、骨髓抑制に対する忍容性が低い可能性があると考えられている³⁷⁾。本研究においては、女性はリスク因

子として特定されなかったが、治療前の白血球数低値がリスクとして同定されており、治療前の時点での骨髄抑制に対する忍容性が Grade3 以上の好中球減少症の発現に関連することを示す結果であると考えられる。

UGT1A1 は、イリノテカンの活性代謝物である SN-38 から、グルクロン酸抱合体である不活性代謝物 SN-38G への代謝を担う UDP グルクロン酸転移酵素の一種である。*UGT1A1* には *UGT1A1**28 と *UGT1A1**6 の遺伝子多型があり、前者は *UGT1A1* の発現低下、後者は *UGT1A1* の活性低下が起こり、SN-38 の代謝遅延をもたらすことにより、重篤な副作用発現の可能性が高くなる。また、*UGT1A1* 遺伝子多型には人種差があることが知られており、*UGT1A1**28 は白人に多く、*UGT1A1**6 はアジア人に多いことが報告されているが³⁹⁾、本研究の対象症例には、日本人での既報とほぼ同様の頻度⁴⁰⁾で *UGT1A1**28 または*6 へテロ接合体の患者が含まれていた。

SN-38G/SN-38 比は、野生型、*UGT1A1**28 または*6 へテロ接合体、ホモ接合体およびダブルヘテロ接合体の順に低下すること、SN-38 の Area Under the Curve (AUC) は、野生型、*UGT1A1**28 または*6 へテロ接合体、ホモ接合体およびダブルヘテロ接合体の順に上昇し、イリノテカンの投与量が高くなるにつれてその差が増大したことが示されている⁴¹⁾。*UGT1A1* のホモ接合体およびダブルヘテロ接合体は、重篤な骨髄抑制のリスク因子であることが報告されており⁴²⁾、へテロ接合体についても、野生型の患者よりも重篤な好中球減少症の発生率が有意

に高いことが複数のメタアナリシスで示されているが^{43,44)}、これらのメタアナリシスには、膀胱がん患者や膀胱がんレジメンは含まれていない。FOLFIRINOXの各有害事象と *UGT1A1* 遺伝子多型の関連を明らかにすることを目的として実施された後ろ向き観察研究では、*UGT1A1* ヘテロ接合体の患者では Grade3 以上の血液学的有害事象の発現率が野生型の患者よりも高い傾向にあったが、その差は統計的に有意なものではないことが単変量解析にて示されている⁴⁵⁾。しかしながら、本研究での多変量解析の結果から、mFOLFIRINOXにおいて、イリノテカンが 150 mg/m²に減量されているにも関わらず、*UGT1A1*のヘテロ接合体が Grade3 以上の好中球減少のリスク因子となることが明らかとなった。FOLFIRINOX オリジナルレジメンおよび *UGT1A1* ホモ接合体に加え、好中球減少症において注意が必要な集団が新たに同定されたことは、実臨床において一定の価値がある結果であると考えられる。

本章で示した結果から得られた結論として、実臨床でのマネジメントにおいては、第一に、mFOLFIRINOX 投与前に、本研究にて同定されたリスク因子の有無を確認することが重要であると考えられる。本研究にて同定されたリスク因子のうち、*UGT1A1* 遺伝子多型は、FOLFIRINOX 投与患者の約 3%で検査未実施であったことが、本邦で実施された大規模観察研究にて報告されており、実臨床上の課題となっている⁴⁶⁾。日本人においては *UGT1A1* 野生型が 47%、*UGT1A1**28 ヘテロ接合体が 18%、*UGT1A1**6 ヘテロ接合体が 24%であることが報告されて

おり⁴⁰⁾、本研究において Grade3 以上の好中球減少症のリスク因子として同定された *UGT1A1**28 または *UGT1A1**6 のヘテロ接合体を有する患者が 40%以上を占めると考えられる。FOLFIRINOX 療法の適正使用情報においても、患者の病期、全身状態、*UGT1A1* 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⁴⁷⁾、と記載されていることから、治療を進める上では、mFOLFIRINOX 投与前には必ず *UGT1A1* 遺伝子多型を確認することが望まれる。*UGT1A1* 遺伝子多型検査は、結果を受領するまでに 5~9 日程度の時間を要するため、薬剤師を含む多職種が連携し、治療開始日までに検査結果が受領できるよう、検査オーダー漏れを防いでいくことが重要である。

1 サイクル目で発現した Grade3 以上の好中球減少症のみをイベントとして追加で実施したリスク因子解析では、治療前の白血球数低値、*UGT1A1* ヘテロ接合体に加え、CCr 低値もリスク因子として挙げられた。NCCN ガイドラインにおいても、腎機能障害は重篤な好中球減少症のリスク因子の一つとして挙げられている³³⁾。また、mFOLFIRINOX に含まれるオキサリプラチンは腎排泄型の薬剤であるため、重篤な腎機能障害のある患者では副作用が強く発現するおそれがあり、添付文書では慎重投与とされている⁴⁸⁾。全サイクルで発現した Grade3 以上の好中球減少症をイベントとした主解析ではリスク因子として挙げられなかったものの、2 サイクル目以降は減量されていることから、腎機能に十分配慮した用量とな

っている可能性があり、用量強度の強い1サイクル目開始前にはCCr低値にも留意する必要がある。

第二に、リスク因子を有する患者に対しては、mFOLFIRINOX投与後に医療者側からのプロアクティブなフォローアップを行うことが望まれる。多くの患者が外来でmFOLFIRINOX投与を受けるため、好中球数が最も低くなる期間は自宅で過ごすこととなる。この期間中に、採血にて好中球数を確認したり、体調確認や体調不良時の対応方法および支持療法薬の使用方法を再説明したりすることにより、有害事象の重篤化を防ぐことが重要である。特に、1サイクル目は、副作用、支持療法薬（予防制吐薬、発熱時の解熱剤および抗生剤、止瀉薬、制吐薬）、5-FU持続静注用の携帯型ディスポーザブルポンプの取り扱い方法など、多くの説明を限られた時間で受けており、患者やその家族が十分に理解できていない可能性も考えられるため、再説明の上、理解度の再確認をし、各患者に応じて臨機応変に対応することが重要である。

第三に、好中球減少症に対する予防や治療として、G-CSF製剤の投与が行われる場合があることから、G-CSF製剤の使用についても考慮する必要がある。G-CSF製剤は骨髄中の顆粒球系（特に好中球）の分化・増殖を促進する作用があり、抗がん薬治療の1コース目から予防的に投与する一次予防的投与が、発熱性好中球減少症の発現率が20%を超えるレジメンでは推奨されている³⁵⁾。

FOLFIRINOXの国内第II相試験では、G-CSF製剤の一次予防投与が禁止されて

おり、結果的に発熱性好中球減少症の発現率が22.2%となったことから、一次予防が推奨されるレジメンとなった⁸⁾。しかしながら、mFOLFIRINOXでの発熱性好中球減少症の発現率は、本研究では8.2%であり、mFOLFIRINOX国内第II相試験でも同様に8.7%と低リスクに該当する範疇であった⁴⁵⁾。さらに、本研究にてGrade3以上の好中球減少症のリスク因子と同定された因子を有する患者集団における発熱性好中球減少症の発現頻度も10%未満であった(治療前の白血球数低値の集団で8%、*UGT1A1*ヘテロ接合体を有する集団で6%)ため、mFOLFIRINOXにおいては、G-CSF製剤の一次予防投与は不要であると考えられる。

本研究においては、対象から除外した*UGT1A1**28または*UGT1A1**6のホモ接合体、およびダブルヘテロ接合体を有する患者以外でイリノテカンをさらに減量して1サイクル目の投与が開始された症例がなく、比較検討が実施できなかったため、*UGT1A1*ヘテロ接合体を有する患者に対して、mFOLFIRINOXのイリノテカン 150 mg/m^2 (オリジナルレジメンから1段階減量に相当⁸⁾)よりもさらに減量すべきか否かは、本研究の結果から結論付けることはできない。しかしながら、*UGT1A1**28または*UGT1A1**6のホモ接合体、およびダブルヘテロ接合体を有する患者のイリノテカンの用量に関しては、本邦の多施設共同後ろ向き観察研究にて 120 mg/m^2 (オリジナルレジメンから2段階減量に相当⁸⁾)が妥当とする結果も報告されている⁴⁹⁾。今後、*UGT1A1**28または*UGT1A1**6のヘテロ接合

体に対する 1.5 段階減量等の有用性を検討するために、前向き介入研究にて有効性および安全性を確認する必要があると考えられる。

以上をまとめると、mFOLFIRINOX による発熱性好中球減少症の発現頻度は 10%未満と低リスクではあるものの、その多くは 1 サイクル目で発現したため、特に 1 サイクル目は経過に注意を払う必要がある。治療前の白血球数低値、

*UGT1A1**28 または *6 のヘテロ接合体を有する患者では、Grade3 以上の好中球減少症のリスクが高いため、特に外来治療で投与する際には経過に注意を払う必要があることが示唆された。好中球数は化学療法投与後徐々に低下し、7~14 日後に最も低くなる。リスク因子を有する患者に対しては、その期間に採血にて好中球数を確認したり、電話で体調確認や体調不良時の対応方法や支持療法薬の使用方法を再度説明したりするなど、医療者側からの丁寧なフォローアップにより、有害事象の重篤化を予防することが重要である。また、さらなる前向き介入研究にて、イリノテカンの至適用量を検討することが望まれる。

第4章 総括

本研究の結果から、化学療法開始前の時点で低 AGR である患者では、化学療法による食欲不振が強く現れる傾向にあることが明らかになった。このことから、当該患者には、アシルグレリンの補充により、化学療法による食欲不振を予防もしくは改善し得ることが示唆された。また、mFOLFIRINOX において、治療前の白血球数低値、*UGT1A1**28 または *6 ヘテロ接合体が Grade3 以上の好中球減少症のリスク因子であることが明らかとなった。したがって、今後の治療において、これらのリスク因子を有する患者では、より慎重な mFOLFIRINOX の投与及びモニタリングが必要である。また、本研究により得られた知見から、*UGT1A1**28 または *UGT1A1**6 のヘテロ接合体に対するイリノテンの減量を考慮したレジメンの必要性が示唆されたことから、今後、前向き介入研究による検討が望まれる。

実臨床においては、進行膵がんの化学療法による重篤な有害事象の発現頻度を低下させることで、有害事象による QOL 低下及び化学療法の中止や延期、減量の回避が望まれている。本研究で得られた知見が、重篤な有害事象の発現低下に貢献し、進行膵がん患者の QOL 維持や生存期間延長に寄与することが期待される。

謝辞

本論文をまとめるにあたり、終始ご懇篤なご指導、ご鞭撻を賜りました、明治薬科大学 分析化学研究室 教授 小笠原 裕樹先生に深く御礼申し上げます。

本論文の作成にあたり、ご指導、ご助言を賜りました、主査の明治薬科大学 薬物動態学研究室 教授 花田 和彦先生、副査の明治薬科大学 薬物治療学研究室 教授 櫛山 暁史先生並びに明治薬科大学 臨床薬学部門 治療評価学研究室 准教授 安 武夫先生に厚く御礼申し上げます。

さらに、本研究の遂行にあたり、終始熱心なご指導、ご鞭撻を賜りました、国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科 科長 池田 公史先生、国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科 医長 光永 修一先生、国立がん研究センター東病院 緩和医療科 科長 三浦 智史先生、国立がん研究センター東病院 薬剤部 副薬剤部長 松井 礼子先生、国立がん研究センター東病院 薬剤部 主任 竹野 美沙樹先生に厚く御礼申し上げます。

また、本研究への御理解と研究の機会を賜りました、国立がん研究センター東病院 薬剤部 部長 川崎 敏克先生に深謝いたします。

最後に、論文博士号を取得することを理解し、支えてくれた夫と娘に心から感謝いたします。

参考文献

- 1) 厚生労働省. "令和 3 年(2021)人口動態統計."
<<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei21/index.html>>,
cited 18 Jun, 2023.
- 2) Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, Okamura Y, Konishi M, Matsumoto I, Kaneoka Y, Shimizu Y, Nakamori S, Sakamoto H, Morinaga S, Kainuma O, Imai K, Sata N, Hishinuma S, Ojima H, Yamaguchi R, Hirano S, Sudo T, Ohashi Y: Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet*, **388**, 248-257 (2016).
- 3) 古瀬純司: 切除不能膵癌に対する化学療法. *膵臓*, **35**, 69-74 (2020).
- 4) Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J. Clin. Oncol.*, **15**, 2403-2413 (1997).
- 5) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E,

- Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.*, **364**, 1817-1825 (2011).
- 6) Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Taberero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF: Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N. Engl. J. Med.*, **369**, 1691-1703 (2013).
- 7) 日本膵臓学会. "膵癌診療ガイドライン 2022 年版."
<http://www.suizou.org/pdf/pancreatic_cancer_cpg-2022.pdf>, cited 18 Jun, 2023.
- 8) Okusaka T, Ikeda M, Fukutomi A, Ioka T, Furuse J, Ohkawa S, Isayama H, Boku N: Phase II study of FOLFIRINOX for chemotherapy-naive Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Sci.*, **105**, 1321-1326 (2014).
- 9) Ueno H, Ikeda M, Ueno M, Mizuno N, Ioka T, Omuro Y, Nakajima TE, Furuse J: Phase I/II study of nab-paclitaxel plus gemcitabine for chemotherapy-naive Japanese patients with metastatic pancreatic cancer.

Cancer Chemother. Pharmacol., **77**, 595-603 (2016).

- 10) Miura T, Mitsunaga S, Ikeda M, Ohno I, Takahashi H, Suzuki H, Irisawa A, Kuwata T, Ochiai A: Characterization of low active ghrelin ratio in patients with advanced pancreatic cancer. *Support. Care Cancer*, **26**, 3811-3817 (2018).
- 11) Kojima M, Kangawa K: Ghrelin: structure and function. *Physiol. Rev.*, **85**, 495-522 (2005).
- 12) Hiura Y, Takiguchi S, Yamamoto K, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Fujiwara Y, Mori M, Doki Y: Fall in plasma ghrelin concentrations after cisplatin-based chemotherapy in esophageal cancer patients. *Int. J. Clin. Oncol.*, **17**, 316-323 (2012).
- 13) Ozawa T, Tokunaga J, Arakawa M, Ishikawa A, Takeuchi R, Mezaki N, Miura T, Sakai N, Hokari M, Takeshima A, Utsumi K, Kondo T, Yokoseki A, Nishizawa M: Abnormal ghrelin secretion contributes to gastrointestinal symptoms in multiple system atrophy patients. *J. Neurol.*, **260**, 2073-2077 (2013).
- 14) Hiura Y, Takiguchi S, Yamamoto K, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Fujiwara Y, Mori M, Kangawa K, Doki Y: Effects of ghrelin administration during chemotherapy with advanced esophageal

- cancer patients: a prospective, randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Cancer*, **118**, 4785-4794 (2012).
- 15) Okuyama T, Wang XS, Akechi T, Mendoza TR, Hosaka T, Cleeland CS, Uchitomi Y: Japanese version of the MD Anderson Symptom Inventory: a validation study. *J. Pain Symptom Manage.*, **26**, 1093-1104 (2003).
- 16) Takiguchi S, Hiura Y, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Mori M, Hosoda H, Kangawa K, Doki Y: Effect of rikkunshito, a Japanese herbal medicine, on gastrointestinal symptoms and ghrelin levels in gastric cancer patients after gastrectomy. *Gastric Cancer*, **16**, 167-174 (2013).
- 17) Garcia JM, Garcia-Touza M, Hijazi RA, Taffet G, Epner D, Mann D, Smith RG, Cunningham GR, Marcelli M: Active ghrelin levels and active to total ghrelin ratio in cancer-induced cachexia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **90**, 2920-2926 (2005).
- 18) Koyama KI, Yasuhara D, Nakahara T, Harada T, Uehara M, Ushikai M, Asakawa A, Inui A: Changes in acyl ghrelin, des-acyl ghrelin, and ratio of acyl ghrelin to total ghrelin with short-term refeeding in female inpatients with restricting-type anorexia nervosa. *Horm. Metab. Res.*, **42**, 595-598 (2010).
- 19) Kalra SP, Kalra PS: Neuropeptide Y: a physiological orexigen modulated by

- the feedback action of ghrelin and leptin. *Endocrine*, **22**, 49-56 (2003).
- 20) Asakawa A, Inui A, Fujimiya M, Sakamaki R, Shinfuku N, Ueta Y, Meguid MM, Kasuga M: Stomach regulates energy balance via acylated ghrelin and desacyl ghrelin. *Gut*, **54**, 18-24 (2005).
- 21) Tong J, Dave N, Mugundu GM, Davis HW, Gaylinn BD, Thorner MO, Tschöp MH, D'Alessio D, Desai PB: The pharmacokinetics of acyl, des-acyl, and total ghrelin in healthy human subjects. *Eur. J. Endocrinol.*, **168**, 821-828 (2013).
- 22) Morizane C, Okusaka T, Morita S, Tanaka K, Ueno H, Kondo S, Ikeda M, Nakachi K, Mitsunaga S: Construction and validation of a prognostic index for patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*, **40**, 415-421 (2011).
- 23) Malendowicz W, Ziolkowska A, Szyszka M, Kwias Z: Elevated blood active ghrelin and unaltered total ghrelin and obestatin concentrations in prostate carcinoma. *Urol. Int.*, **83**, 471-475 (2009).
- 24) Markowska A, Ziolkowska A, Jaszczyńska-Nowinka K, Madry R, Malendowicz LK: Elevated blood plasma concentrations of active ghrelin and obestatin in benign ovarian neoplasms and ovarian cancers. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, **30**, 518-522 (2009).

- 25) Di Francesco V, Fantin F, Residori L, Bissoli L, Micciolo R, Zivelonghi A, Zoico E, Omizzolo F, Bosello O, Zamboni M: Effect of age on the dynamics of acylated ghrelin in fasting conditions and in response to a meal. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **56**, 1369-1370 (2008).
- 26) Di Francesco V, Zamboni M, Zoico E, Mazzali G, Dioli A, Omizzolo F, Bissoli L, Fantin F, Rizzotti P, Solerte SB, Micciolo R, Bosello O: Unbalanced serum leptin and ghrelin dynamics prolong postprandial satiety and inhibit hunger in healthy elderly: another reason for the "anorexia of aging". *Am. J. Clin. Nutr.*, **83**, 1149-1152 (2006).
- 27) De Vriese C, Gregoire F, Lema-Kisoka R, Waelbroeck M, Robberecht P, Delporte C: Ghrelin degradation by serum and tissue homogenates: identification of the cleavage sites. *Endocrinology*, **145**, 4997-5005 (2004).
- 28) Han X, Wu Z, Di J, Pan Y, Zhang H, Du Y, Cheng Z, Jin Z, Wang Z, Zheng Q, Zhang P, Wang Y: CXCL9 attenuated chemotherapy-induced intestinal mucositis by inhibiting proliferation and reducing apoptosis. *Biomed. Pharmacother.*, **65**, 547-554 (2011).
- 29) Soares PM, Lopes LO, Mota JM, Belarmino-Filho JN, Ribeiro RA, Souza MH: Methotrexate-induced intestinal mucositis delays gastric emptying and gastrointestinal transit of liquids in awake rats. *Arq. Gastroenterol.*, **48**, 80-

- 85 (2011).
- 30) Fahim MA, Kataya H, El-Kharrag R, Amer DA, al-Ramadi B, Karam SM: Ghrelin attenuates gastrointestinal epithelial damage induced by doxorubicin. *World J. Gastroenterol.*, **17**, 3836-3841 (2011).
- 31) Tack J, Depoortere I, Bisschops R, Delporte C, Coulie B, Meulemans A, Janssens J, Peeters T: Influence of ghrelin on interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Gut*, **55**, 327-333 (2006).
- 32) Irisawa A, Takeno M, Watanabe K, Takahashi H, Mitsunaga S, Ikeda M: Incidence of and risk factors for severe neutropenia during treatment with the modified FOLFIRINOX therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Sci. Rep.*, **12**, (2022).
- 33) "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hematopoietic Growth Factors. Version 2.2023 - March 6, 2023."
- 34) 急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン改訂出版委員会. "急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2018 (第3版) ."
<https://minds.jcqhc.or.jp/docs/gl_pdf/G0001075/4/acute_cholangitis_and_acute_cholecystitis.pdf>, cited 18 Jun, 2023.
- 35) 日本臨床腫瘍学会. "発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン改訂第2

版."

<https://minds.jcqh.or.jp/docs/gl_pdf/G0001056/4/febrile_neutropenia.pdf>, cited 18 Jun, 2023.

- 36) Keum J, Lee HS, Kang H, Jo JH, Chung MJ, Park JY, Park SW, Song SY, Bang S: Single-center risk factor analysis for FOLFIRINOX associated febrile neutropenia in patients with pancreatic cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **85**, 651-659 (2020).
- 37) Keum J, Lee HS, Jo JH, Chung MJ, Park JY, Park SW, Song SY, Bang S: Impact of UGT1A1 Polymorphisms on Febrile Neutropenia in Pancreatic Cancer Patients Receiving FOLFIRINOX: A Single-Center Cohort Study. *Cancers (Basel)*, **14**, (2022).
- 38) JCOG データセンター. "JCOG プロトコールマニュアル version3.7." <http://www.jcog.jp/basic/policy/A_020_0010_14.pdf>, cited 18 Jun, 2023.
- 39) Takano M, Sugiyama T: UGT1A1 polymorphisms in cancer: impact on irinotecan treatment. *Pharmgenomics Pers. Med.*, **10**, 61-68 (2017).
- 40) 宇良 敬. 日本人の大腸癌・胃癌患者における UGT1A1 遺伝子多型の割合 (UGT0601 試験) . 第 46 回日本癌治療学会学術集会. 名古屋, p.406 (2008).
- 41) Sai K, Sawada J, Minami H: [Irinotecan pharmacogenetics in Japanese cancer

- patients: roles of UGT1A1*6 and *28]. *Yakugaku Zasshi*, **128**, 575-584 (2008).
- 42) Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, Xian Chen P, Das S, Kocherginsky M, Karrison T, Janisch L, Ramírez J, Rudin CM, Vokes EE, Ratain MJ: Genetic Variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 Gene Predict the Risk of Severe Neutropenia of Irinotecan. *J. Clin. Oncol.*, **22**, 1382-1388 (2004).
- 43) Cheng L, Li M, Hu J, Ren W, Xie L, Sun Z-P, Liu B-R, Xu G-X, Dong X-L, Qian X-P: UGT1A1*6 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced toxicity: a system review and meta-analysis in Asians. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **73**, 551-560 (2014).
- 44) Liu X, Cheng D, Kuang Q, Liu G, Xu W: Association of UGT1A1*28 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities in colorectal cancer: a meta-analysis in Caucasians. *Pharmacogenomics J.*, **14**, 120-129 (2014).
- 45) Shirasu H, Todaka A, Omae K, Fujii H, Mizuno N, Ozaka M, Ueno H, Kobayashi S, Uesugi K, Kobayashi N, Hayashi H, Sudo K, Okano N, Horita Y, Kamei K, Yukisawa S, Kobayashi M, Fukutomi A: Impact ofUGT1A1genetic polymorphism on toxicity in unresectable pancreatic cancer patients undergoingFOLFIRINOX. *Cancer Sci.*, **110**, 707-716 (2019).
- 46) Todaka A, Mizuno N, Ozaka M, Ueno H, Kobayashi S, Uesugi K, Kobayashi

N, Hayashi H, Sudo K, Okano N, Horita Y, Kamei K, Yukisawa S, Nakamori S, Yachi Y, Henmi T, Kobayashi M, Boku N, Mori K, Fukutomi A: Nationwide Multicenter Observational Study of FOLFIRINOX Chemotherapy in 399 Patients With Unresectable or Recurrent Pancreatic Cancer in Japan. *Pancreas*, **47**, 631-636 (2018).

- 47) 協和キリン株式会社. "FOLFIRINOX 療法（治癒切除不能な膵癌）適正使用情報."

<https://medical.kyowakirin.co.jp/site/drugpdf/hcp/5fu/5fu_folfirinox.pdf>

, cited 18 Jun, 2023.

- 48) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. "エルプラット 50mg."

<https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/800015_4291410A1029_1_20>,

cited 19 May, 2023.

- 49) Umemoto K, Takahashi H, Morizane C, Yamada I, Shimizu S, Shioji K, Yoshida Y, Motoya M, Mizuno N, Kojima Y, Terashima T, Uesugi K, Ueno M, Furuse J, Akimoto T, Ikeda M: FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer patients with the double-variant type of UGT1A1 *28 and *6 polymorphism: a multicenter, retrospective study. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **87**, 397-404 (2021).