

1) A randomized trial of the combination of cisplatin + 5-FU infusion and cisplatin + 5-FU bolus for recurrent and advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 56: 2740-2744, 1985

5-FU の投与方法が持続静注法では入院による治療が必要となるため、これを静注法へ変更し利便性を求めることができるかについて検討することを目的とし、持続静注法と静注法の 2 つの方法の有効性と安全性を検証する比較試験が局所進行・再発頭頸部癌症例を対象に行われた。以下の投与群に割り付けられ、1 コース 3 週間隔で投与が行われ、奏効率、生存期間、副作用が評価された。

A 群: 5-FU 持続静注群: CDDP 100 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/日 x 4 日間持続静注

B 群: 5-FU 静注群: CDDP 100 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup>/日 (1-8 日に急速静注)

	A 群: 持続静注	B 群: 静注
有効性		
奏効率	72%	20%
生存期間 (中央値)	27 週	20 週
副作用		
白血球減少	61%	70%
血小板減少	11%	50%
悪心・嘔吐	83%	90%
下痢	6%	-
口内炎	38%	-

持続静注療法は、奏効率で優れていたが、生存期間では有意差はなかった。副作用では、B 群で白血球減少 (<400) を来し、敗血症を併発して治療関連死が 1 例認められたものの両群に有意差はない。血小板減少において A 群は有利ではあるものの、下痢、口内炎に関しては頻度が高かった。しかし、これらに対しては支持療法で対応可能と判断されたため、5-FU の至適な投与方法としてこの量で持続静注を行うということがその後の標準的なものとして汎用されている。

#### 導入化学療法における評価

2) Laryngeal preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. J Natl Cancer Inst 88: 890-899, 1996

下咽頭癌に対して、導入化学療法の喉頭温存に関する有効性を評価した EORTC で行われた試験である。

A 群: 手術 ⇒ 放射線治療: RT 50-70 Gy

B 群: 化学療法: CDDP 100 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 1,000 mg/m<sup>2</sup>/日 x 5 日間持続静注 ⇒ 放射線治療: 50-70 Gy

化学療法の結果: 奏効率 86%、CR 率 52%

	A 群: (N=99)	B 群: (N=100)
--	-------------	--------------

3年生存率	43%	57%
無再発生存率(3年/5年)	32% / 27%	43% / 25%
無遠隔転移率	60%	73%
機能的喉頭温存生存率(3年/5年)	28% / 17%	42% / 35%

生存期間に差がないものの、喉頭が温存されての生存であるため QOL が維持されて折り、その意義は高いと判断され前述の NCCN Guideline 下咽頭癌の指針の基礎となった試験である。

化学療法併用放射線療法における評価

3) A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer: preliminary results. Head and Neck 19: 567-575, 1997

4) Mature Results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 88: 876-883, 2000

頭頸部癌における放射線治療の手術療法に対する有用性は機能・形態温存の面にあり、この向上を狙って化学療法との併用（化学療法併用放射線療法）の検討がなされるようになってきた。この研究は口腔、中咽頭、下咽頭、喉頭癌の切除可能頭頸部癌に対する、放射線治療と化学療法併用放射線治療を以下の2群で比較したものであり、近接効果の報告と長期成績の2報をまとめた。

A群（放射線治療単独群）：放射線治療 1.8-2 Gy/日（50-55 Gy）

B群（化学療法併用放射線治療群）：放射線治療 1.8-2 Gy/日（50-55 Gy）

CDDP 20 mg/m<sup>2</sup>/日 x 4日間持続静注, 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/日 x 4日間持続静注→3週おきに2コース

⇒ 評価 ⇒ CR/PR ⇒ 放射線治療 15-20 Gy 追加

⇒ NC/PD ⇒ 手術

	A群(N=50)	B群(N=50)
有効性		
生存率(5年)	48%	50%
無再発生存率	51%	62%
無遠隔転移再発率	75%	84%
原発非手術生存率	45%	77%
原発温存生存率	34%	42%
副作用**		
好中球減少(G3≤)	0	38%
血小板減少(G3≤)	0	16%
皮膚炎(G3/G4)	10%/0%	36%/8%
口内炎(G3/G4)	22%/4%	54%/30%
経管栄養	30%	58%

気管切開	14%	14%
体重減少 (>10%)	28%	70%

\*\* NCI-CTC

FP 併用放射線療法が、無再発生存率、原発非切除生存率、原発温存生存率において、放射線治療単独と比較して有意に改善が認められているが、5年生存率、無遠隔転移再発率では有意となっていない。これは局所再発しても救済手術が行えるために生存への寄与が薄まってしまったことや、他の合併症や他癌死などがA群:B群で22%:32%と有意差になっていないものの、B群に多いことが影響している。局所の手術が避けられ機能・形態温存が維持されている状況で生存期間が同じであれば有用であるとする考え方であり、有用な治療法の一つであるとしている。副作用の面で、好中球減少、血小板減少、皮膚炎、口内炎、体重減少がFP併用放射線療法群で高度であり、口内炎による経口摂取量の減少から経管栄養を要した頻度も多い。有効な治療法であり、これらの副作用があるが耐用性もあると考えられている。しかし、これを完遂させるには、全身的な化学療法と照射野内で起こる増強された放射線の副作用に対して、種々の処置と管理を熟練したチーム医療をもって集中的に行うことが必要であるとされている。

5) Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharyngeal carcinoma. J Natl Cancer Inst 91: 2081-2086, 1999

6) Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. J Clin Oncol 22: 69-76, 2004

Stage III-IV の局所進行中咽頭癌症例に対する放射線治療単独と化学療法 (CBDCA/5-FU) 併用放射線治療を、以下の2群で比較したもので、近接効果の報告と長期成績の2報をまとめた。

A群: 放射線治療 2 Gy/日 (70 Gy)

B群: 放射線治療 2 Gy/日 (70 Gy)

カルボプラチン (CBDCA) 70 mg/m<sup>2</sup>/日、5-FU 600 mg/m<sup>2</sup>/日 x 4日間持続静注を、3コース (Day 1, 22, 43に開始) 施行

	A群 (N=113)	B群 (N=109)
<b>有効性</b>		
平均生存期間	13mo	20mo
生存率 (3年/5年)	31% / 15.8%	51% / 22.4%
無再発生存率 (3年/5年)	20% / 14.6%	42% / 26.6%
局所制御率 (3年/5年)	42% / 24.7%	60% / 47.6%
<b>急性毒性 (副作用) : 症例数</b>		
好中球減少 (G3≤)	0	4
血小板減少	1	6
貧血	0	3

皮膚炎	59	67
口内炎	39	71
経管栄養	15	36
体重減少 (>10%)	6	16
治療関連死	0	1
5年時晩期毒性 (G3≤)		
味覚	6	19
聴力	6	0
下顎骨	0	6
歯	12	4
口内乾燥	18	15
皮膚・皮下組織	6	7
口内炎	18	15

平均生存期間、生存率、無再発生存率、局所制御率のいずれにおいても、B群の化学療法併用 (CBDCA/5-FU) 放射線療法の有用性が示されている。急性の副作用としては、B群で口内炎がA群の放射線治療単独と比較して高度となっており、その対処としての鎮痛剤、低栄養状態(体重減少)に対する経管栄養の開始などの補助療法が必要であったとしている。治療関連死がB群で1例に認められているが、発熱性好中球減少による敗血症であり、有効な治療法ではあるが毒性が高度であり十分な管理が必要となるものである。晩期毒性については、両群間に有意差は認められていない。

#### 転移・再発に対する有効性評価

7) A phase III randomized study comparing of cisplatin and 5-FU as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck, JCO 10: 257-263, 1992  
 転移・再発症例に対する CDDP 単独、5-FU 持続静注単独、CDDP/5-FU 併用の 3 群による比較試験であり、このような集団に対する至適な化学療法レジメンは何かについて検討したものである。

A 群：CDDP 単独群 CDDP 100 mg/m<sup>2</sup>, 1 コース 3 週間隔

B 群：5-FU 単独群 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/日 x 4 日間持続静注

C 群：CDDP/5-FU 併用群 CDDP 100 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/日 x 4 日間持続静注

	A 群 (N=83)	B 群 (N=82)	C 群 (N=78)
有効性			
奏効率	14%	9%	25%
CR 率	3%	2%	5%
生存期間	5.5 ヶ月	5 ヶ月	6.1 ヶ月
生存割合 (>9 ヶ月)	24%	22%	40%
副作用* (症例数)			

白血球減少 (G3≤)	1	0	10
血小板減少 (G3≤)	1	1	4
悪心・嘔吐 (G3≤)	18	5	35
下痢	17	21	26
口内炎 (G3≤)	2	13	13

\* WHO の規準

奏効率は併用療法が優れていたものの、平均生存期間に差はなく、長期の生存割合がPF療法で高く、副作用は併用療法で高度であった。CDDPが含まれるレジメンでは悪心・嘔吐が高度となり、5-FUが含まれるレジメンでは下痢、口内炎が高度となっており、これらに対する対処が必要とされている。PSが予後規定因子として示されたことから、この集団に対してはPSによって化学療法を選択する考え方となり、5-FU持続静注単独がPS低下例において治療選択の一つであり、PF療法がPS良好例において治療選択の一つであると判断されてきた。

4. 本療法の位置づけについて

他剤、他の組み合わせとの比較等について

疾患の背景

頭頸部癌は、口唇～鼻腔・副鼻腔～咽頭にわたる領域に発生する悪性腫瘍であり、多くは上皮性である。平成12年の米国の報告によれば、おおよそ年間2万5千人程度の罹患者がいるとされている (<http://apps.nccd.cdc.gov/USCS/TableV.asp?group=da&Year=2000&Gender>)。本邦では罹患率に関する正確なデータに乏しいが、年間約9千人程度が罹患し、「平成14年度人口動態統計」における死亡は約5千3百人と報告されている。進行しているStage III-IVの症例はおおよそ2/3を占め、治癒切除が行われた症例でも半数近くが局所再発し、約30%の症例に遠隔転移が発生する。空気・食物の通り道に発生する口腔・喉頭・咽頭の扁平上皮癌が主体を占めており、危険因子としては喫煙、飲酒があげられ、発症年齢も65～75歳にピークを認める高齢者に多い疾患である。従って、癌だけでなく心・肺疾患や肝疾患、代謝疾患を合併していることも多い。また、異時性、同時に頭頸部領域での多発癌、食道癌、胃癌などの併発も多く10-40%あると報告されている。治療方法としては手術や放射線治療が主体であるため、本邦でこの疾患を取り扱っている科は、耳鼻咽喉科、頭頸部外科、口腔外科、放射線科(放射線治療)である。現状での頭頸部癌における化学療法の効果は、単独では治癒にいたらしめることは不可能である。頭頸部領域に存在する病変の制御が予後に関与してくる反面、この領域に嚥下・発声といった機能、そして美容面が患者のQOLに大きく影響しているため、化学療法を用いてこれらの問題を解決するような研究が行われており、それが初回治療として導入化学療法や化学療法併用放射線療法といった形で行われ報告されてきている。転移再発症例に対する治療においても化学療法が行われているが、これは生存期間延長やQOLの一時的な改善に寄与しているにすぎない。上咽頭癌は、他の口腔・喉頭・咽頭癌とは異なり、EBウイルス感染に関連したものが本邦では多い。この部位は位置的に手術が困難であり、放射線の感受性が高いため放射線治療が主体である。しかし、遠隔転移もきたしやすく、原発巣は放射線治療で制御されても、肺・肝・骨・リンパ節転移などの全

身転移で最期を迎えることが他の頭頸部領域の癌よりも多いため、化学療法の役割は大きい。

#### 頭頸部癌の化学療法

CDDP と 5-FU 持続静注療法 (FP 療法) は、初回報告以来既に 20 余年が経っているが、いまだに頭頸部癌化学療法における初回治療、転移・再発症例での標準治療として位置づけられている。また 5-FU の持続静注療法も、転移・再発症例での治療として存在している。本邦では、5-FU の投与方法は 700-800 mg/m<sup>2</sup>/日 x 4-5 日間持続静注で汎用されている。またこの治療法を発展させた形で、①他のプラチナ製剤である CBDCA、ネダプラチン (CDGP) と 5-FU 持続静注の併用レジメン、②シスプラチンと経口フッ化ピリミジン (例: CDDP/TS-1)、③FP と放射線同時併用療法、④FP 療法にタキソテールを加えた 3 剤による強力な化学療法、などが臨床試験・実地医療で行われている現状がある。これらのエビデンスとして存在している用法・用量と、現在の保険承認の用法・用量には大きな乖離があり、これを是正しておく必要がある。

#### 5. 国内における本剤の使用状況について

##### 公表論文等

国内における頭頸部癌に対する本剤を含む化学療法の公表論文は、以下に示すとおりである。海外と同様の 5-FU 1,000 mg/m<sup>2</sup>/日 x 5 日間持続静注までの投与量は使用報告が少ないものの、少なくとも現在の用法用量を越えた投与量で行われているのが現状であり、使用経験はあると判断される。

##### 1) FP 療法としての報告

CDDP 80 mg/m<sup>2</sup>/日、5-FU 600-800 mg/m<sup>2</sup>/日 x 5 日間持続静注で施行されていると報告されている。(癌と化学療法 23(13):1740-1746, 1996、癌と化学療法 26(11):1542-1547, 1999、癌と化学療法 28(2):257-60, 2001、頭頸部腫瘍 28: 2002)

##### 2) 多剤併用療法としての報告

THP-ADM/CDDP/5-FU による併用化学療法が、進行・再発頭頸部癌 49 例に対して行われ、投与量は THP-ADM 20 mg/m<sup>2</sup>、CDDP 80/mg/m<sup>2</sup>、5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/日 x 5 日間持続静注で行われた。Grade 3 以上の副作用は、白血球減少 18.4%、血小板減少 8.2%、血色素減少 6.1%、脱毛 6.1%、食欲不振 36.7%、悪心・嘔吐 26.5%、下痢 4.1%と報告されている。奏効率は 65.3%であり、多くの症例が 2 コース以上投与されていた。(癌と化学療法 2001 28(6):789-95)

##### 3) 多剤併用療法としての報告

CDGP/5-FU による併用第 I 相試験が行われ、投与量は CDGP を 80-120/mg/m<sup>2</sup> で増量させ、5-FU は 700 mg/m<sup>2</sup>/日 x 5 日間持続静注で行われた。ここでの DLT は CDGP 120/mg/m<sup>2</sup> で認められた Grade 3 の血小板減少であり、下痢や悪心・嘔吐、口内炎といった 5-FU で認められる副作用ではなかった。(癌と化学療法. 1998 25(1):53-58)

##### 4) 化学療法併用放射線療法としての報告

上咽頭癌に対して化学療法放射線交代療法が行われ、CDDP 50 mg/m<sup>2</sup>/日を Day 6, 7 に持続静注、5-FU を Day 1-5 に 800 mg/m<sup>2</sup>/日 x 5 日間持続静注し、2-3 日後から放射線療法のみを 4 週間施行

後、再び同様の化学療法のみ、その後また放射線療法のみを行うものである。35例に対して行われ、副作用はWHOの規準 Grade 3以上で、白血球減少 37.1%、好中球減少 17.1%、血小板減少 2.8%、血色素減少 17.1%、嘔吐 22.8%、粘膜炎 28.6%と報告されている。奏効率 100%であり、CR率 91.4%と良好な成績であった(Radiotherapy and Oncology 61:257-260, 2001)。現在これを報告した研究者(主任研究者:愛知がんセンター 不破信和 先生)が主体となって、多施設による厚生労働省がん研究助成(計画研究 14-15)「頭頸部癌に対する放射線化学療法の適応と有効性の評価に関する研究」班、「上咽頭癌に対する化学療法(CDDP, 5-FU)と放射線治療との交替療法-第II相試験」が行われている。

## 6. 本剤の安全性に関する評価

CDDP/5-FU療法、5-FU単独自体かなり以前より行われている治療法であるため、今回申請する用法・用量では既に実地医療で十分行われている状況である。しかし、この用法・用量であったとしても、頭頸部癌に対する化学療法を既に行っていて、かつ精通している施設でなければ、口内炎、下痢、悪心・嘔吐などの代表される副作用や、併用するPt系薬剤の副作用に対しても十分な管理が可能なレベルにはない可能性もあり、特定の施設に限った形での使用にすべきであると考えられる。

化学療法併用放射線治療を行う場合には放射線治療の有害反応も増強され、治療関連死の報告もあるため、化学療法に対する管理のみならずこの領域特有の放射線障害に対する管理に対しても熟知した医師が行う又は参加しなければ安全性は担保できかねると考えられる。これは、さらに経験のある特定の施設に限った形での使用にすべきであると考えられる。

## 7. 本剤の投与量の妥当性について

現在この薬剤の用法・用量であるが、頭頸部腫瘍に対しては、「他の抗腫瘍剤又は放射線と併用することが必要である」となっており、以下のような記載になっている。

### 1. 単独で使用する場合

- ① フルオロウラシルとして、通常1日5~15mg/kgを最初の5日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。以後5~7.5mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
- ② フルオロウラシルとして、通常成人1日5~15mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
- ③ フルオロウラシルとして、通常1日5mg/kgを10~20日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
- ④ フルオロウラシルとして、通常1日10~20mg/kgを週1回静脈内に注射又は点滴静注する。

### 2. 他の抗腫瘍剤又は放射線と併用する場合

フルオロウラシルとして、通常1日5~10mg/kgを他の抗腫瘍剤又は放射線と併用し、1の方法に準じ、又は間歇的に週1~2回用いる。

頭頸部癌に対する 5-FU のこれまでの報告からでは、これを以下のような予定用法・用量でも使用できるようにすべきである。

#### 効能・効果

##### 頭頸部腫瘍

単剤、または他の抗腫瘍剤、放射線と併用して使用する。通常成人 1000 mg/m<sup>2</sup>/日を 4-5 日間持続静注で、3 週間以上の間隔で投与する。

例えば、日本人で、165cm、50kg であった場合、体表面積は 1.49(約 1.5) m<sup>2</sup>になる。現在の上記の記載で今回申請している 5 日間の持続静注を行う時のフルオロウラシルの投与量は、1. ①の使用方法である単剤であったとしても体重あたりであるため最大 750mg/日(500mg/ m<sup>2</sup>/日)であり、2. の併用療法では 500 mg/日(333mg/ m<sup>2</sup>/日)となる。一方で、提示したこれまでの報告から計算したこの対表面積からの投与量は約 1,500 mg/日(1,000mg/ m<sup>2</sup>/日)であり、1. ①の使用方法である単剤で使用する場合には 1/2 量、2. の併用療法では 1/3 量となり、外国での標準的な用量からみて少ない。外国と同様の確実な有効性を期待できるようにするためには海外で確固たるエビデンスがある 1,000 mg/m<sup>2</sup>/日 x 4-5 日間持続静注において使用できるようにする必要がある。実地医療としては、国内で既に 300~500 mg/m<sup>2</sup>/日 x 4-5 日間持続静注 が使用されているが、以下のように用量の増加に伴う患者の安全性を確保するため、がん化学療法等に精通した医師による使用を行うべきである。

副作用について、化学療法単独での場合、現在の用法・用量よりも増加することになるため、口内炎、下痢の頻度と程度が増加してくることが予想されるが、最近の化学療法に対する副作用管理を行うことができるならば、克服できると考えている。放射線治療併用の場合は、毒性が高度で遷延し管理が複雑化するため、チーム医療をもって集学的かつ集中的な医療が提供できる条件を満たす必要がある。

以上、効果については長年培われた海外の確固たるエビデンスがある。そしてそれを本邦使用できるようにし、評価すべきである。副作用は今回の申請用量・用法で頻度増が予想されるが、がん療法等に精通した医師、医療チームをもつ医療機関で使用する限りは、管理は可能であると予想されるため、今回の用法・用量は妥当なものであると考えられる。