

抗がん剤報告書 (案) : 5-FU 持続静注・急速静注/アイソボリン併用療法

1. 報告書の対象となる療法等について

療法名	5-FU 持続静注・急速静注/アイソボリン併用療法
未承認用法・用量を含む医薬品名	フルオロウラシル アイソボリン
予定効能・効果	結腸癌、直腸癌
予定用法・用量 現在の適応内での投与法 5-FU/LV 療法 (日本と欧・米の比較)	<p>アイソボリンとして、通常成人 最大 250mg/m² を 2 時間かけて点滴静注後、フルオロウラシルとして、通常成人 400mg/m² を 1 日 1 回、2 日間、<u>急速静注</u>、最大 3000mg/m² を 2 日間かけて持続静注する。(この記載方法は誤解を招く。投与スケジュールとして以下の 2 方法を記載する方が間違いがない。なお、海外文献で使用されているロイコボリンは国内承認のアイソボリン (L-型ロイコボリン) と比較して効力は約 50% であり、アイソボリン投与量はロイコボリン投与量の 50% として以下記載する。</p> <p>下記の療法が一般的に用いられている</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ de Gramont 療法 アイソボリン 100mg/m² 2 時間点滴静注 5-FU 400mg/m² 静注 + 5-FU <u>600mg/m² 22 時間持続静注</u> 2 日間投与 <u>2 週間毎に繰り返す</u> ・ AIO 療法 アイソボリン 250mg/m² 2 時間点滴静注 5-FU <u>2600~3000mg/m² 46 時間持続静注</u> 毎週、6 回投与後 2 週休薬 <p>1. 日本 : Roswell Park レジメンのみ認可されている</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 5-FU 600mg/m² + 1-LV (アイソボリン) 250mg/m², 毎週投与, 6 回投与後 2 週休薬 <p>わが国では LV の静注用製剤は筋注用 LV であるが、大腸癌に対して LV の光学異性体の L 体のみを成分としたアイソボリン (1-LV) と 5FU との併用の治験がなされ、1-LV が認可されている。</p> <p>2. 米国 : 5-FU 静注 (以下、bolus 5-FU) が中心</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Mayo Clinic レジメン : 5-FU 425mg/m² + LV 20mg/m², <u>5 日間連日投与</u>, <u>4 週間毎に繰り返す</u> ・ Roswell Park レジメン : 5-FU 600mg/m² + LV <u>500mg/m²</u>, 毎週投与, 6 回投与後 2 週休薬

	<p>3. ヨーロッパ：5-FU 持続静注（以下、infusional 5-FU）が中心</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ de Gramont レジメン（上記） ・ AIO レジメン（上記）
<p>近年、切除不能・再発大腸癌の化学療法の進歩は著しく、Oxaliplatin（OHP）や Irinotecan（CPT-11）と 5-fluorouracil（5-FU）/ ロイコリン(LV)との併用療法が開発された結果、全生存期間をエンドポイントとした欧米の第Ⅲ相比較試験にて、従来 5-FU 系の薬剤のみでは 12 ヶ月前後であった生存期間中央値(MST)が、最近では 20 ヶ月を超える結果が散見されるに至っている^{1,2)}。これらの試験結果をうけて、欧州では de Gramont レジメンや AIO レジメンなどの 5-FU 持続静注法(infusional 5-FU)に OHP を組み合わせた FOLFOX 療法が切除不能・再発大腸癌に対する一次治療の標準的治療と認識されている。また、米国でもこれらの臨床試験の結果に鑑み、米国の National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical Practice Guidelines in Oncology-v.1.2004 の切除不能、再発大腸癌に対する標準的一次治療は infusional 5-FU/LV/CPT-11 (FOLFIRI)または infusional 5-FU/LV/OHP (FOLFOX)と改訂され、infusional 5-FU が推奨されている³⁾。</p> <p>一方、わが国ではロイコリンにかわってアイソボリン(1-LV)が使用されているが、その用法・用量は、急速静注 (bolus)の Roswell Park レジメンのみが認可されており、De Gramont レジメンや AIO レジメンなどの Infusional 5-FU の投与法が認可されていない。このため、本邦での CPT-11/5-FU-LV 療法は bolus 5-FU をベースとした IFL レジメン⁴⁾であり、世界標準のひとつである FOLFIRI 療法が施行できない状況にある。さらに現在申請中の OHP が承認された後にも世界標準治療である FOLFOX 療法が行えないことが予想される。今後、わが国においても世界標準治療である FOLFIRI または FOLFOX 療法を行えるようにするためにも、5-FU/1-LV の用法・用量の適応拡大が望まれる。</p>	

2. 公知の取扱いについて

① 無作為化比較試験等の公表論文

infusional 5-FU と bolus 5-FU の比較

欧米で行なわれた de Gramont と Mayo との無作為比較試験⁵⁾、AIO レジメンと Mayo レジメンとの無作為比較試験 (EORTC 40952)⁶⁾、本邦で行なわれた第 II 相試験⁷⁾の成績を下記に示す。

de Gramont レジメンと Mayo レジメンとの無作為比較試験 (GERCOR)⁵⁾で、生存期間の中央値はそれぞれ 15.5 ヶ月、14.2 ヶ月 (p=0.067) であり、生存期間には差がなかったが、奏効率 (32.6% vs 14.4%, p=0.004)、無増悪生存期間 (6.9 ヶ月 vs 5.5 ヶ月、p=0.012)、Grade3-4 の毒性の頻度 (11.1% vs 23.9%、p=0.0004) において、Mayo レジメンよりも infusional 5-FU である de Gramont レジメンが優れているとの結果であった。毒性の詳細を下記に示すが、Grade3 以上の血液毒性、非血液毒性、治療関連死亡ともに、infusional 5-FU である de Gramont レジメンの方が低い傾向を認めた。

AIO レジメンと Mayo レジメンとの無作為比較試験 (EORTC 40952)⁶⁾では、奏効率はそれぞれ 17%、12%で、生存期間の中央値が 13.7 ヶ月、11.9 ヶ月 (p=0.70) と両群間に有意差はなかったが、無増悪生存期間 (5.6 ヶ月 vs 4.0 ヶ月、p=0.03) において infusional 5-FU である AIO レジメンが優れているとの結果であった。毒性の点からは Grade3/4 の下痢の頻度は AIO レジメンの方が高い傾向を示したが、その他の血液、非血液毒性、治療関連死亡に関しては Mayo レジメンの方が一般に高い傾向であるとの結果であった。毒性の詳細を下記に示す

表 1 5-FU/ LV 療法 (日本と欧・米の比較)

レジメン名	試験の種類	症例数	奏効率 (%)	CR/PR (%)	生存期間 中央値 (月)
Mayo ^{5, 6)}	第 III 相	216 ⁵⁾	14 ⁵⁾	2/12 ⁵⁾	14.2 ⁵⁾
		167 ⁶⁾	12 ⁶⁾	0/12 ⁶⁾	11.9 ⁶⁾
De Gramont ⁵⁾	第 III 相	217	32.6	6/27	15.5
AIO ⁶⁾	第 III 相	164	17	2/15	13.7
Roswell Park (日本) ⁷⁾	第 II 相	70	30	0/30	9.9

表 2 de Gramont と Mayo レジメンの毒性の比較⁵⁾

Grade 3/4 の毒性の頻度 (%)

毒性	De Gramont n=208	Mayo n=205	p-value
好中球	1.9	7.3	0.0052
血小板	1.0	0.5	N.S.
感染	1.0	3.9	N.S.
悪心	3.9	3.4	N.S.
下痢	2.9	7.3	0.039
粘膜炎	1.9	12.7	0.0001
心臓-虚血/梗塞	0	0	-
皮膚	1.0	0	-

脱 毛	0.5	1.5	N. S.
鼻出血	0	0	-
結膜炎	0	0	-
神経学的所見	0.5	0	N. S.
治療関連死亡	0	0.5	-
計	11.1	23.9	0.0004

文献5) から抜粋 (一部改変)、N. S.: not significant, -: 論文中に記載無し

表3 AIOとMayoレジメンの毒性の比較⁶⁾

Grade 3/4の毒性の頻度(%)

毒性	AIO (%)	Mayo (%)	p-value
	n=154	n=159	
白血球	1/ 0.7	6/ 0.7	0.053
血小板	0/ 0	0.7/ 0	N. S.
ヘモグロビン	0/ 0	4/ 0.7	0.01
下痢	16/ 6	8/ 1	0.015
悪心	4/ 0	2/ 0.7	N. S.
嘔吐	5/ 0.7	1/ 0.7	N. S.
口内炎	3/ 2	10/ 1	0.065
手足皮膚反応	4/ -	1/ -	N. S.
感染	0.7/ 0.7	1/ 2	N. S.
脱毛	0.7/ -	3/ -	N. S.
治療関連死亡	0.6	1.3	-

文献6) から抜粋 (一部改変)、N. S.: not significant, -: 論文中に記載無し

表1, 2, 3の脚注

文献5) 登録患者数はMayo 216例、De Gramont 217例であり、うち腫瘍縮小効果可能症例はMayo 173例、De Gramont 175例、毒性が評価可能な症例はMayo 205例、De Gramont 208例であった。

文献6) 登録患者数はMayo 167例、AIO 164例であり、うち腫瘍縮小効果可能症例はMayo 139例、AIO 139例、毒性が評価可能な症例はMayo 159例、AIO 154例であった。

文献7) 登録患者数は76。うち腫瘍縮小効果可能症例は70例、毒性が評価可能な症例は73例であった。

② 教科書

臨床腫瘍学の最も権威ある教科書 CANCER Principles & Practice of Oncology, 6Th edition. Devita VT. では“Use of protracted intravenous infusion of 5-FU may be superior and better tolerated than intravenous bolus doing”と記載されている¹⁰⁾。

③ peer-review journalに掲載された総説、メタ・アナリシス

bolus 5-FUとinfusionalの6つの比較試験(症例数1219)のメタアナリシスにより、infusionalの方がbolusよりもわずかではあるが生存期間において優れているとの結果が得られた⁸⁾。

表4 Bolus 5-FU/LV と infusional 5-FU/LV の効果のメタアナリシス⁸⁻⁹⁾

5-FU の投与方法	奏効率 (%)	生存期間(月)
Bolus	14	11.3
Infusional	22	12.1
	p=0.002	p=0.04

また、毒性に関しては、bolus では好中球減少の発症頻度が高いのに対し、infusional では手足皮膚反応が多く認められたが、その他の非血液毒性には両群間に差はなく、両者で毒性のプロファイルは異なるものの、安全性においても infusional 5-FUの方が優れていることが示唆される⁹⁾。

表5 bolus 5-FU と infusional とのメタアナリシスからの毒性の比較⁸⁻⁹⁾

毒性	Grade 3/4 の毒性の頻度 (%)		p-value
	infusional 5-FU n=607	bolus 5-FU n=612	
血液毒性	4	31	< 0.001
非血液毒性	13	14	0.78
下痢	4	6	
悪心・嘔吐	3	4	
粘膜炎	9	7	
手足皮膚反応	34	13	< 0.001

④ 学会又は組織・機構の診療ガイドライン

・米国の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドライン³⁾でも infusional 5-FU を base にした FOLFOX または FOLFIRI が切除不能・再発大腸癌に対する標準的治療であるとされている。

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の Clinical Practice Guidelines in Oncology-v.1.2004

・米国 National Cancer Institute の出している Physician Data Query (PDQ) においても、Stage IV・再発大腸癌に対して 5-FU/アイソボリンにイリリチン(CPT-11)の併用療法(FOLFIRI, AIO, IFL)またはオキサリプラチン(OHP)の併用療法(FOLFOX4, FOLFOX6)が標準であると考えられているとされている。

(<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/colon/HealthProfessional/page9>)。

⑤ 総評

以上の根拠からみて、切除不能・再発結腸直腸癌に対して、5-FU 持続静注、アイソボリンを含む de Gramont 療法および AIO 療法は、実施手技及び管理上やや複雑であるが、現在わが国で認可されている 5-FU 静注、アイソボリン療法よりも効果・安全性において優れていることは医学・薬学上公知であると判断できる。

3. 裏付けとなるデータについて

臨床試験の試験成績に関する資料

1. 5-FU/LV と CPT-11 併用療法における Infusional 5-FU と bolus 5-FU の成績

5-FU/LV と CPT-11 併用療法は 5-FU の投与方法が bolus (0038 試験)⁴⁾であっても infusional (V303 試験)¹¹⁾であっても、上記の Mayo レジメンよりも延命効果があることが示され、CPT-11+ 5-FU/LV 療法は、転移性結腸・直腸がん患者の統計学的に有意な無増悪生存期間(PFS)の延長 (p=0.0001)、および全生存期間の延長 (P=0.0008) をもたらすことが明らかになった¹²⁾。現在わが国においては、大腸癌に対して最も有効な治療方法は bolus 5-FU/LV+CPT-11 であると考えられる。

その後、bolus 5-FU/LV+CPT-11 と infusional 5-FU/LV+OHP (FOLFOX) との比較試験が行われた結果、FOLFOX 療法は bolus 5-FU/LV+CPT-11 よりも延命効果を示した¹⁾が、infusional 5-FU/LV+ CPT-11 との比較では奏効率・生存期間ともほぼ同等であった²⁾。間接的ではあるがこの2つの試験の結果より、CPT-11 との併用においても 5-FU/LV の投与方法は bolus よりも infusional の延命効果が大きいことが示唆される。

表 6 5-FU/LV+CPT-11 の第Ⅲ相比較試験

試験名	治療方法	症例数	奏効率 (%)	生存期間(月)
N9741 ¹⁾	Bolus 5-FU/LV+CPT-11	264	31	14.8
	Infusion 5-FU/LV+OHP (FOLFOX4)	267	45	17.4
GERCOR ²⁾	Infusion 5-FU/LV+CPT-11	109	56	21.5
	Infusion 5-FU/LV+OHP (FOLFOX6)	111	54	20.6

また、上記の bolus 5-FU+CPT-11 (0038 試験) と infusional 5-FU+CPT-11 (V303) 試験で毒性を比較すると、Grade 3 以上の下痢、好中球減少のいずれにおいても bolus 5-FU+CPT-11 の方が infusional 5-FU+CPT-11 よりも発現頻度が高く、CPT-11 との併用時においても bolus よりも infusional 5-FU 法の安全性が高いことが示唆される。特に、bolus 5-FU/LV+CPT-11 (IFL) では、infusional に比べて早期死亡率が高いことは重大な問題である (6. 本剤の安全性に関する評価参照)。

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

OHP は米国よりもヨーロッパでの認可が先行したことを受けて、Infusional 5-FU/LV との併用療法を中心に展開されている。FOLFOX4 の 5-FU の投与方法は De Gramont レジメン、FOLFOX6 と FOLFIRI の投与方法は AIO レジメンをベースにしている。FOLFOX4 または FOLFOX6、FOLFIRI は MST が 20 ヶ月前後と良好な成績が示されており、いずれの治療方法も世界標準治療と認識されるに至っている。

数個の比較試験の結果を用いたメタアナリシスでも二次治療以降も含めた全経過中に 5-FU, OHP, CPT-11 の 3 剤を用いた患者の生存期間が最も良好であり、OHP-based または CPT-11-based の化学療法が first-line で施行され、残りの agent を 2nd-line で施行することが重要と論じられている¹⁷⁾。

表 7 Infusional 5-FU/LV+OHP の併用試験

試験名	治療法	症例数	奏効率	生存期間
-----	-----	-----	-----	------

EFC4584 ¹⁸⁾	Infusion 5-FU/LV (de Gramont)	210	22	14.7
EFC4584 ¹⁸⁾ N9741 ¹⁾	Bolus 5-FU/LV (Roswell Park) (FOLFOX)	260	50	18.8
	FOLFOX4	267	45	19.5
	Infusion 5-FU/LV+CPT-11	109	56	21.5
	FOLFOX6	111	54	20.6

わが国における OHP の治験 (ヤクルト本社) では、既にヨーロッパで FOLFOX の良好な結果が報告されていたにもかかわらず、わが国で認可されていた 5-FU/LV が bolus 5-FU/1-LV (Roswell Park) であったために bolus 5-FU/LV+OHP 療法の第 I/II 相試験を施行し、本年の秋には結果が報告される予定である。しかし、bolus 5-FU/LV+OHP 療法が FOLFOX と同等またはそれ以上の成績、安全性を示すかどうかは定かではなく、bolus 5-FU/LV+OHP 療法は世界的にみて標準治療とはいえない。

さらに、欧米では Capecitabine などの経口フッ化ピリミジン剤、Cetuximab、Bevacizumab や PTK/ZK などの分子標的薬剤などの新規抗がん剤の開発のための多くの臨床試験が現在の標準治療である Infusion 5-FU/LV+OHP (FOLFOX4) をベースに展開されている。今後も大腸癌における抗がん剤の開発スピードはわが国より欧米の方が先行することが予想され、わが国での認可が bolus 5-FU/1-LV に限られていることは、今後欧米から発信された新治療法の外挿において障害になると考えられる。

5. 国内における本剤の使用状況について

公表論文等
<ul style="list-style-type: none"> ・現在、国内の実施医療では de Gramont 療法、A10 療法は一般的には行われていないが、国立がんセンターから 2004 年日本癌治療学会で発表予定である。 ・上記の de Gramont 療法、A10 療法を施行するにあたって、2 日間の持続静注は現在承認されている Roswell Park 療法よりも手技的には煩雑であるが、最近では持続静注用の皮下埋め込み式のポートとバルーン式の持続静注用ポンプが使用可能であるために、簡便に外来治療でも施行可能である。従って、承認後には Roswell Park 療法よりも効果・安全性において優れている de Gramont 療法、A10 療法が一般的に使用されることが予想される。

6. 本剤の安全性に関する評価

<p>術後補助化学療法における bolus 5-FU+CPT-11 (IFL レジメン) と 5-FU/LV (Roswell Park レジメン) の第 III 相比較試験 (C89803 試験) では、60 日以内の早期死亡率が Roswell Park レジメン群の 0.8% に比較して IFL レジメン群で 2.5% と高かったために試験中止となった ¹⁵⁾。IFL レジメンにおいて 60 日以内の早期死亡率が高いことが問題とされ、N9741 試験の第 2 ステージでは IFL 療法の用量の見直しがなされ、CPT-11 を 125mg/m²→100mg/m²、5-FU を 500mg/m²→400mg/m² と変更され現在進行中である。改定された CPT-11 の用量は本邦で施行されている CPT-11 の用量と同じであり、60 日以内の早期死亡が FOLFOX4 群で 2.0%、改訂 IFL 群で 2.7% と 2004 年 6 月の ASCO で報告された ¹⁶⁾。このように、IFL 療法の投与量については、日米間で差がなくなっている。2003 年の癌治療学会において、本邦の IFL</p>

療法の安全性に関する2つの retrospective な検討が報告され、0038 試験の結果と比較して、少数例ではあるが毒性に関して欧米での毒性の頻度と同等、もしくはむしろ低い頻度であるとする結果が示された^{13, 14)}。

切除不能・再発大腸癌に対する N9741 試験の第1ステージでも60日以内の早期死亡が FOLFOX4 群の2.6%と CPT-11+OHP (IROX)群の2.7%に比して IFL 群では4.5%と高かった¹⁵⁾。このように、de Gramont+OHP (FOLFOX) 療法、AIO+CPT-11 (FOLFIRI) 療法ともに、わが国の一般診療で使用されている bolus 5-FU/LV+CPT (IFL) 療法よりも安全性が高いことが報告されているため、わが国においても、Infusional 5-FU+LV 療法は現在用いられている IFL 療法よりも安全に行うことができると予想される。

ただし、国内の実施医療では de Gramont 療法、AIO 療法、FOLFIRI は一般的には行われていないため、安全性の確認のために当初はがん療法に精通した医師の下で使用するなどの対応が考えられる。

表8 5-FU/LV+CPT-11 併用療法における毒性の bolus と infusional の比較^{4, 11, 13, 14)}

% Grade 3/4	Grade 3/4 の毒性の頻度(%)		
	V303 試験 ¹¹⁾	0038 試験 ⁴⁾	本邦 ^{13, 14)}
	(CPT-11+infusional 5-FU) deGramont/AIO+CPT-11 n=145/ 54	(CPT-11+bolus 5-FU) IFL n=225	(CPT-11+bolus 5-FU) IFL n=10/ 8
好中球	46.2/ 28.8	53.8	40.0/ 13.0
発熱性好中球減少	3.4/ 9.3	7.1	-/ 0
Grade3-4 の好中球減少を伴う感染	2.1/ 1.9	1.8	-/ 0
下痢	13.1/ 44.4	22.7	0/ 0
嘔吐	2.8/ 11.1	9.7	0/ 0
粘膜炎	4.1/ -	2.2	0/ 0

文献4, 11, 13, 14) から抜粋 (一部改変)、-: 文献中に記載無し

7. 本剤の投与量の妥当性について

現在、国内の実施医療では de Gramont 療法、AIO 療法は一般的には行われていない。現在進行中の医師主導自主研究などにより、欧米人の用法・用量と同様の AIO レジメンが検討されている。また、昨年の癌治療学会にて小松らは¹⁹⁾、FOLFOX4 療法が安全に施行可能であったと報告している。まだ少数例での検討であるが、AIO レジメン、De Gramont レジメンの外挿可能性が示唆される。

以上より、欧米と同じ投与量はわが国においても妥当であると考えられる。

参考文献:

- 1) Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. J Clin Oncol 2004; 22: 23-30

- 2) Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. J Clin Oncol 2004; 22: 229-237
- 3) National Comprehensive Cancer Network (NCCN)の Clinical Practice Guidelines in Oncology-v.1.2004
- 4) Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. N Engl J Med 2000; 343: 905-914
- 5) de Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. J Clin Oncol 1997; 15: 808-815
- 6) Kohne CH, Wils J, Lorez M, et al. J Clin Oncol 2003; 20: 3721-3728
- 7) 吉野正曠、太田 和雄、栗原 稔、他 : 癌と化学療法 22(6): 785-792, 1995
- 8) Meta-Analysis Group In Cancer. J Clin Oncol. 1998; 16: 301-308
- 9) Meta-Analysis Group In Cancer. J Clin Oncol. 1998; 16: 3537-3541
- 10) CANCER Principles & Practice of Oncology. 6th edition. Devita VT. 1256-1262
- 11) Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Lancet 2000, 355: 1041-1047
- 12) SaltzLB, et al. Proc ASCO 2000, 19: 242a (#938)
- 13) 吉田元樹、立山雅邦、陣内克紀、他 : 日本癌治療学会誌 2003 38(2): 616
- 14) 吉野孝之、朴成和、山口裕一郎、他 : 日本癌治療学会誌 2003 38(2): 381
- 15) Rothenberg M, Meropol N, Poplin E et al. J Clin Oncol 2001; 19: 3801-3807
- 16) Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. Proc ASCO 2004, #3621 (abstract)
- 17) Grothey A, Sargent DJ, Richard M, et al. J Clin Oncol 2004; 22: 1209-1214
- 18) de Gramont A, Figer M, Seymour M, et al. J Clin Oncol 2000; 18: 2938-2947
- 19) 小松嘉人、武居正明、布施望、他 : 日本癌治療学会誌 2003 38(2): 553