

抗がん剤報告書（案）：フルオロウラシル

1. 報告書の対象となる療法等について

療法名	フルオロウラシル(5-FU)の持続静注療法
未承認効能・効果を含む医薬品名	
未承認用法・用量を含む医薬品名	フルオロウラシル
予定効能・効果	頭頸部癌に対するフルオロウラシル(5-FU)の持続静注療法
予定用法・用量	<p>薬剤名 フルオロウラシル(5-FU)</p> <p>予定用法・用量 効能・効果 頭頸部癌</p> <p>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/m²/日を 4-5 日間持続静注で、3 週間以上の間隔で投与す る。</p> <p>(使用する薬剤をすべて記載。適応外効能・効果、用法・用量を含 む医薬品に下線。適応外用法・用量に下線。)</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

頭頸部癌に対する化学療法の用い方としては、初回治療に付随した治療と転移・再発に対する治療とに分けられる。前者においては、導入化学療法、放射線同時併用療法、補助化学療法の 3 つの時期が挙げられるが、導入化学療法と放射線同時併用療法が積極的に行われている。また、上咽頭癌の放射線治療後の補助化学療法として用いられてもいる。

初期の報告

1) Kish J, Drelichmen A, Jacobs J, et al. Clinical trial of cis-platinum and 5-fluorouracil infusion as initial treatment of advanced squamous carcinoma of the head and neck. Cancer Treat Rep 66: 471-474, 1982

2) Kish JA, Weaver A, Jacobs J, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil infusion in patients with recurrent and disseminated epidermoid cancer of the head and neck. Cancer 53: 1819-1824, 1984

持続静注療法の有効性評価

3) Kish JA, Ensley JF, Jacobs J, et al. 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

導入化学療法における評価

4) Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al. Larynx 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

化学療法併用放射線療法における評価

5) Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP, et al. 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

6) Calaris G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 91: 2081-2086, 1999

化学療法併用放射線療法と補助化学療法における評価

7) Al-Saaraf M, LeBlanc M, Shanker Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 16: 1310-1317, 1998

転移・再発に対する有効性評価

8) Jacobs C, Lyman G, Velez-Galcía E, et al. 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. *J Clin Oncol* 10: 257-263, 1992

薬物動態と有効性

9) Relationship between fluorouracil systemic exposure and tumor response and patient survival. *J Clin Oncol* 12: 1291-1295, 1994

② 教科書

1) De Vita VT, Hellman S, and Rosenberg SA. *Cancer Principles & Practice of Oncology* 6th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 804-815, 2000

2) Abeloff M, Armitage JO, Lichter AS, and Niederhuber JE. *Clinical Oncology*, 2nd Edition, Churchill Livingstone, 1262-1265, 2000

3) Holland JF and Frei E. *Cancer Medicine*, 5th Edition, BC Decker, 1199-1202, 2000

4) Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th Edition, McGraw-Hill, 562, 2001

5) Harrison LB, Sessions RB, and Hong WK. Head and Neck Cancer, A Multidisciplinary Approach, Lippincott-Raven, 1999, 428

いずれのテキストにおいても、再発頭頸部癌に対する緩和を目的とした治療の一つであり、また Pt 系薬剤との相互作用による抗腫瘍効果の増強効果を生かした併用療法、放射線増感作用を生かした放射線化学療法において一役を担っていると記載されている。

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

④ 学会又は組織・機構の診療ガイドライン

National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology, v.1. 2004, Head and Neck Cancers, 30: Cancer of the hypopharynx, 54: Ca of the nasopharynx, 56: Unresectable Head and Neck Cancer/59: Advanced Head and Neck Cancer

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/head-and-neck.pdf

1) 下咽頭癌

T2-3、any N で喉頭全摘が必要な症例に対して、導入化学療法を行う選択肢が category 1 として推奨されている。そこで行う化学療法レジメンが、FP 療法であり、投与量はシスプラチン (CDDP) 100 mg/m², 5-FU 1000 mg/m²/日 x 5 日間持続静注と示されている。

2) 中咽頭

T3-4 以上の局所進行症例に対しては、化学療法併用放射線療法が示されている。

3) 上咽頭癌

T1-2, N1-3, MO, and selected T2NOMO, T3-4, anyN, MO に対して、CDDP を併用した化学療法併用放射線療法後、FP 療法 CDDP 100 mg/m², 5-FU 1000 mg/m²/日 x 4 日間持続静注を 3 コース行うことが示されている。

4) 切除不能例

category 3 のレベルではあるが、導入化学療法として CDDP 100 mg/m², 5-FU 1000 mg/m²/日 x 5 日間持続静注を 3 コース行い、その後放射線治療を行うことが治療法の一つとして示されている。

5) 転移・再発例

PS によって、単剤又は併用化学療法が施行される。治療法の一つとして 5-FU 単独療法、FP 療法が示されている。

⑤ 総評

頭頸部癌の初回治療（導入化学療法・化学療法併用放射線療法）、または転移・再発例に対する治療における Pt/5-FU や 5-FU 単独療法について、これまでに報告された研究結果、提示されているガイドラインに基づき、以下の理由から、用法・用量として 5-FU の 1000 mg/m²/日を 4-5 日間持続静注で行う方法の有用性は認められるものと判断される。

1) 下咽癌に対する Pt/5-FU 併用療法の導入化学療法としての有用性

頭頸部癌の化学療法としての役割の一つとして臓器機能温存ということが上げられており、下咽頭癌を対象とした喉頭温存のための導入化学療法の試験が報告されている (J Natl Cancer Inst 88 : 890-899, 1996)。手術後放射線治療群と、導入化学療法 (FP: CDDP 100 mg/m², 5-FU 1000 mg/m²/日 x 5

日間持続静注)後の反応により手術または放射線治療へ移行する群との比較であり、3年生存率、無再発生存率両者に差はなかったものの、喉頭温存率で後者が優っていたことから、下咽頭癌の喉頭温存のための標準治療となり、前述のガイドラインの根拠となっている。

2) 頭頸部癌に対する化学療法(Pt/5-FU)併用放射線療法の有用性

頭頸部癌においては、放射線治療が機能・形態温存の面で手術療法よりも優れており、この治療効果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り、放射線治療と化学療法併用放射線治療を比較した試験が報告されている。

口腔、中咽頭、下咽頭、喉頭癌の切除可能例を対象とした放射線治療単独と CDDP/5-FU 併用(FP: CDDP 20 mg/m²/日 x 4 日間持続静注, 5-FU 1000 mg/m²/日 x 4 日間持続静注)放射線療法との比較では(Cancer 88: 876-883, 2000)、後者において好中球減少、血小板減少、皮膚障害、口内炎といった副作用が有意に高度であったが耐用性があると報告している。治療成績としては、無再発生存率、原発温存生存率のいずれにおいても、放射線療法単独と比較して後者において有意に改善が認められているが、全生存率においては有意差とはならなかった。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有意差になっていないものの、FP 併用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。

中咽頭癌症例に限った試験の報告でも放射線治療単独と CBDCA/5-FU 併用(CBDCA 70 mg/m², 5-FU 600 mg/m²/日 x 4 日間持続静注)放射線療法との比較では(J Natl Cancer Inst 91: 2081-2086, 1999)、放射線療法単独と比較して後者において平均生存期間、3年生存率、3年無再発生存率、局所制御率のいずれにおいても化学療法併用(CBDCA/5-FU)放射線療法の有用性が示されている。

3) 上咽頭癌に対する化学療法併用放射線療法と補助化学療法の有用性

上咽頭癌は他の頭頸部領域から発生する癌と比較して、切除が困難、遠隔転移を来しやすいという性質があるため、標準的治療は放射線治療となる。放射線治療単独に対して、CDDP 同時併用の放射線治療とその後に行われる FP 療法(FP: CDDP 80 mg/m², 5-FU 1000 mg/m²/日 x 4 日間持続静注)を3コース行う方法の比較試験が行われ、無再発生存期間、全生存期間において有用であると示されている(J Clin Oncol 16: 1310-1317, 1998)。

4) 転移・再発例に対する単剤での有用性

転移・再発症例に対しては無治療群よりも化学療法を施行したほうが生存率の延長につながるという無作為化比較試験の報告から、どのような化学療法が良いのかを検討する目的で、CDDP 単独、5-FU 持続静注療法単独、CDDP/5-FU 併用の3群による比較試験が報告されている(J Clin Oncol 10: 257-263, 1992)。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、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、FP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いる。

5) 投与方法・投与量について

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目的で、持続静注法と静注法の比較試験が行われた(Cancer

56: 2740-2744, 1985)。持続静注療法は奏効率で優れており、血小板減少において有利に、また下痢、口内炎に関しては頻度が高くなるが、支持療法で対応可能と判断されたため、5-FU の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。

用量については、頭頸部癌症例に対して FP 療法を CDDP 100 mg/m², 5-FU 1000 mg/m²/日 x 5 日間持続静注で初回治療として投与し、5-FU の AUC と生存期間の延長に関係があるとの報告がある (J Clin Oncol 12: 1291-1295, 1994)。

以上に提示したように、5-FU の投与量は化学療法単独で 1000 mg/m²/日を 4-5 日間持続静注、放射線治療併用で 600 mg/m² 以上で 4 日間持続静注を使用している報告であり、現在の本邦における用法よりも多くなる。また、転移・再発例に 5-FU の単剤でも使用されているエビデンスが存在している。実際の医療現場では上記の報告に準じ、5-FU 持続静注療法として 700~1000 mg/m²/日を 4-5 日間持続静注との報告があり、既にこの 5-FU を 1000 mg/m²/日までを 4-5 日間持続静注する方法については国内において使用経験があるものと考えられる。

化学療法のみの場合における 5-FU の主な副作用は、口内炎、下痢、悪心・嘔吐などであり、これらに併用する Pt 系抗がん剤などの副作用が加わる。放射線治療併用の場合における主な副作用は、照射野内の皮膚炎・高度の口内炎、経口摂取量低下、血液毒性、唾液減少、頸部皮膚の繊維化などであり、放射線治療単独の場合と比較して高度となり、血液毒性出現時の感染対策、長期の栄養管理、痛みに対するコントロール、気道管理など、多岐にわたる補助療法が必要となる。

化学療法に熟知した医師が口内炎、下痢、悪心・嘔吐などの管理に十分な注意を払いながら行うのであれば、化学療法単独に対する安全性は担保できるものと考えられる。また、化学療法併用放射線治療を行う場合には、化学療法に対する管理のみならず、増強されてくる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するのであれば、安全性は担保できるものと考えられる。

3. 裏付けとなるデータについて

薬理作用に関する資料

CDDP と 5-FU との薬物間相互作用を利用した効果増強作用については、諸説ある。CDDP の前投与では細胞内還元葉酸レベルを増加させそこで 5-FU が投与されるため、三重複合体形成が効果的に起こり抗腫瘍効果の増強につながる (Proc Natl Acad Sci 83: 8923-89-25, 1986)。逆の、5-FU 先行における抗腫瘍効果増強を示す方向もある。これは CDDP による DNA 障害の修復に影響しているとするものである (Cancer Res 52: 6501-6505, 1992, Cancer Chemother Pharmacol 29: 273-275, 1992)。投与スケジュールで効果増強の機序が異なると考えられるが、どちらが優れているかについてはいまだ議論の多いところである。

臨床試験の試験成績に関する資料

持続静注法の有効性評価