

grade	1	2	3	4
術中損傷-選択	損傷臓器/構造の修復を要するが切除を要さない	損傷臓器/構造の部分切除を要する	損傷臓器/構造の完全切除または再建術を要する	生命を脅かす; 活動不能/動作不能
注: ここで「選択すべきAE」は、手術時に認められた、重要でかつ事前に想定していなかった損傷と定義する。術中所見に基づく術式の変更による追加的、外科的処置は「選択すべきAE」に該当しない。術中損傷の結果として生じた患者に好ましくない後遺症はすべて、該当するCTCAE用語で記録しgradingしなければならない				
術中損傷-選択				
聴覚/耳	頭頸部	神経	眼球	
—内耳	—歯肉	—脳	—結膜	
—中耳	—喉頭	—髄膜	—角膜	
—外耳-細分類不能	—口唇/口周囲	—脊髄	—眼-細分類不能	
—外耳-耳介	—顔面-細分類不能	—神経	—水晶体	
	—鼻腔	—腕神経叢	—網膜	
心血管系	—鼻咽頭	—第I脳神経 (嗅神経)		
—大動脈	—頭部-細分類不能	—第II脳神経 (眼神経)	肺/上気道	
—頸動脈	—鼻	—第III脳神経 (動眼神経)	—気管支	
—大脳動脈	—口腔-細分類不能	—第IV脳神経 (滑車神経)	—肺	
—下肢の動脈	—耳下腺	—第V脳神経 (三叉神経) 運動系	—縦隔	
—上肢の動脈	—咽喉	—第V脳神経 (三叉神経) 感覚系	—胸膜	
—肝動脈	—唾液管	—第VI脳神経 (外転神経)	—胸管	
—臓器の主要な動脈	—唾液腺	—第VII脳神経 (顔面神経) 運動系-顔面	—気管	
—肺動脈	—副鼻腔	—第VII脳神経 (顔面神経) 感覚系-味覚	—上気道-細分類不能	
—動脈-細分類不能	—歯	—第VIII脳神経 (前庭神経)		
—心臓	—舌	—第IX脳神経 (舌咽神経) 咽頭運動系	腎/泌尿生殖器	
—脾臓	—上気道/上部消化管-細分類不能	—第IX脳神経 (舌咽神経) 耳-咽頭-舌感覚系	—膀胱	
—下肢の静脈		—第X脳神経 (迷走神経)	—子宮頸部	
—上肢の静脈	消化管	—第XI脳神経 (副神経)	—卵管	
—肝静脈	—腹部-細分類不能	—第XII脳神経 (舌下神経)	—腎臓	
—下大静脈	—肛門括約筋	—脳神経または分枝-細分類不能	—卵巣	
—頸静脈	—肛門	—舌神経	—骨盤-細分類不能	
—臓器の主要な静脈	—虫垂	—肺胸郭の神経	—陰茎	
—門脈	—盲腸	—末梢運動神経-細分類不能	—前立腺	
—肺静脈	—盲腸	—末梢感覚神経-細分類不能	—陰囊	
—上大静脈	—結腸	—反回喉頭神経	—精巣	
—静脈-細分類不能	—十二指腸	—仙骨神経叢	—尿管	
皮膚科/皮膚	—食道	—坐骨神経	—尿道	
—乳房	—回腸	—胸背神経	—尿路導管	
—爪	—空腸		—尿路-細分類不能	
—皮膚	—口腔		—子宮	
	—腹腔		—陰	
内分泌	—直腸		—外陰部	
—副腎	—小腸-細分類不能			
—副甲状腺	—ストーマ			
—下垂体	—胃			
—甲状腺	肝胆臓			
	—胆管-総胆管			
	—胆管-総肝管			
	—胆管-左肝管			
	—胆管-右肝管			
	—胆管-細分類不能			
	—胆嚢			
	—肝			
	—膵			
	—膵管			
	筋骨格			
	—骨			
	—軟骨			
	—下肢			
	—上肢			
	—関節			
	—靭帯			
	—筋肉			
	—軟部組織-細分類不能			
	—腱			
血栓症/血栓/塞栓症	—	深部静脈血栓症または心内血栓; 処置は要さない(例: 抗凝固薬, 血栓溶解剤, フィルター, 侵襲的処置)	深部静脈血栓症または心内血栓; 処置を要する(例: 抗凝固薬, 血栓溶解剤, フィルター, 侵襲的処置)	肺塞栓症を含む塞栓症; 生命を脅かす

「術後記録」記載用

術後早期合併症 評価項目 (CTCAE)

grade	1	2	3	4
発熱 (ANC < 1.0 × 10 ⁹ /Lと定義される好中球減少がない場合) 注: ここで示した体温は口腔内または鼓膜測定のものである。	38.0-39.0°C	>39.0-40.0°C	>40.0°Cが≦24時間持続	>40.0°Cが>24時間持続
創傷合併症-非感染性	浅層筋膜を超えない深さの、創長の≦25%の表層性創離開	局所的処置を要する、創長の>25%の創離開;症状のないヘルニア	絞扼の所見のない、症状を伴うヘルニア; 内臓露出を伴わない筋膜離開/裂開; 創の縫合閉鎖または外科的な再処置を要する; 入院または高圧酸素療法を要する	絞扼の所見があり、症状を伴うヘルニア; 内臓露出を伴う筋膜離開;皮弁による大規模な再建、移植、切除、切断術を要する
消化管瘻-選択 一腹部の瘻孔-細分類不能 一肛門 一胆管 一結腸/盲腸/虫垂 一十二指腸 一食道 一胆嚢 一回腸 一空腸 一口腔 一膈 一咽頭 一直腸 一唾液腺 一小腸-細分類不能 一胃	症状がなく、画像所見のみ	症状がある; 消化管機能の変化(例: 摂食習慣の制約、下痢または消化管からの水分喪失); <24時間の静脈内輸液を要する	症状があり、消化管機能に高度の変化(例: 摂食習慣の制約/下痢/消化管からの水分喪失); ≧24時間の静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす
注: 瘻孔は、2つの体腔間または体腔と皮膚の間に形成された異常な交通と定義する。瘻孔の部位は、異常が発生したと思われる部位を選択する。 例えば、食道瘻の切除や放射線照射による気管-食道瘻は消化管瘻-食道としてgradingする				
イレウス (腸管の機能的閉塞/神経性便秘)	症状がなく、画像所見のみ	症状がある; 消化管機能に変化(例: 摂食習慣の制約); <24時間の静脈内輸液を要する	症状があり、消化管機能に高度の変化; ≧24時間の静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす
注: 消化管イレウスは上部または下部消化管機能の変化に適用する。(例: 胃または結腸の排出遅延)				
消化管リーク-選択 一胆管 一食道 一大腸 一リーク-細分類不能 一膈 一咽頭 一直腸 一小腸 一人工肛門 一胃	症状がなく、画像所見のみ	症状がある; 内科的治療を要する	症状があり、消化管機能障害あり; 侵襲的処置または内視鏡的処置を要する	生命を脅かす
注: 消化管リーク(吻合も含む)-選択は、臨床徴候/症状または画像所見により確認された、瘻の形成を伴わない吻合部リークまたは導管リークに適用する。(例: 胆道、食道、腸、膈、咽頭、直腸)				
消化管閉塞-選択 一盲腸 一結腸 一十二指腸 一食道 一胆嚢 一回腸 一空腸 一直腸 一小腸-細分類不能 一人工肛門 一胃	症状がなく画像所見のみ	症状あり; 消化管機能に変化あり(例: 摂食習慣の制約、嘔吐、下痢、消化管からの水分喪失); <24時間の静脈内輸液を要する	症状があり、消化管機能に高度の変化あり(例: 摂食習慣の制約、嘔吐、下痢、消化管からの水分喪失); ≧24時間の静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する; 外科的処置を要する	生命を脅かす; 臓器の全摘が必要なる外科的処置を要する(例: 結腸全摘)
消化管出血-選択 一腹部-細分類不能 一肛門 一胆管 一盲腸/虫垂 一結腸 一十二指腸 一食道 一回腸 一空腸 一上部消化管-細分類不能 一肝 一下部消化管-細分類不能 一口腔 一膈 一腹腔 一直腸 一人工肛門 一胃 一上部消化管-細分類不能 一静脈瘤(食道) 一静脈瘤(直腸)	軽度、(鉄補充以外の)治療を要さない	症状があり、内科的治療または小規模な焼灼術を要する	輸血/IVRによる処置/内視鏡的処置/外科的処置を要する; 放射線照射(出血部位に対する止血目的)	生命を脅かす; 大がかりな(major)緊急処置を要する
注: 輸血とは濃厚赤血球(pRBC)を意味する。				
好中球数が正常または G1-2の好中球減少を伴う感染-選択	—	眼局性、局所的処置を要する	抗生物質/抗真菌剤/抗ウイルス剤の静脈内投与による治療を要する; IVRIによる処置/外科的処置を要する	生命を脅かす (例: 敗血症性ショック、血圧低下、アンドロース、壊死)
聴覚器/耳 一外耳(外耳炎) 一中耳(中耳炎) 心血管系 一動脈 一心臓 一脾臓 一静脈 皮膚科/皮膚 一口唇/口周囲 一ストーマ周囲 一皮膚(蜂巣炎) 一爪	消化管 一腹部-細分類不能 一肛門/肛門周囲 一虫垂 一盲腸 一結腸 一歯 一十二指腸 一食道 一回腸 一空腸 一口腔-歯肉(歯肉炎) 一腹腔 一直腸 一唾液腺 一小腸-細分類不能 一胃 全身 一血液 一カテーテル感染 一異物(例: 移植片、インプラント、プロテーゼ、ステント) 一創傷	肝胆臓 一胆管 一胆嚢(胆嚢炎) 一肝 一脾 リンパ管 一リンパ管 筋骨格 一骨(骨髄炎) 一関節 一筋肉(感染性筋炎) 一軟部組織-細分類不能 神経 一脳(感染性脳炎) 一脳+脊髄(脳脊髄炎) 一髄膜(髄膜炎) 一脳神経 一末梢神経 一脊髄(脊髄炎)	眼球 一結膜 一角膜 一眼-細分類不能 一水晶体 肺/上気道 一気管支 一喉頭 一肺(肺炎) 一縦隔-細分類不能 一粘膜炎 一咽部-細分類不能 一鼻 一鼻周囲 一咽頭 一胸膜(胸膜炎) 一副鼻腔 一気管 一上気道/上部消化管-細分類不能 一上気道-細分類不能	腎臓/尿生殖器 一膀胱 一腎臓 一前立腺 一尿管 一尿道 一尿路-細分類不能 性/生殖機能 一子宮頸部 一卵管 一骨盤-細分類不能 一陰茎 一陰囊 一子宮 一陰部 一外陰部
泌尿生殖器閉塞-選択 一膀胱 一卵管 一前立腺 一精索 一ストーマ 一精巣 一尿管 一尿道 一子宮 一陰 一精管	症状がなく、画像所見または内視鏡的所見のみ	症状があるが、水腎症、敗血症、腎機能障害を伴わない;拡張術/内視鏡的再建術/ステント留置を要する	症状あり、臓器機能に影響を及ぼす(例: 敗血症、水腎症、腎機能障害);外科的処置を要する	生命を脅かす;臓器不全;臓器の全摘が必要なる外科的処置を要する

「経過記録5,6,7有害事象」記載用

治療中の有害事象評価項目 (CTCAE)

grade	1	2	3	4
発熱 (ANC<1.0×10 ⁹ /Lと定義される好中球減少がない場合) 注:ここで示した体温は口腔内または鼓膜測定のものである	38.0-39.0°C	>39.0-40.0°C	>40.0°Cが≦24時間持続	>40.0°Cが>24時間持続
色素沈着	軽度または限局性の色素沈着	顕著なまたは全身性の色素沈着	—	—
手足皮膚反応	疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化または皮膚病(例:紅斑)	機能障害のない皮膚の変化(例:剥離,水疱,出血,腫脹)または疼痛	潰瘍性皮膚炎または疼痛による機能障害を伴う皮膚の変化	—
食欲不振	食習慣の変化を伴わない食欲低下	顕著な体重減少や栄養失調を伴わない摂食量の変化; 経口栄養剤による補充を要する	顕著な体重減少または栄養失調を伴う(例:カロリーや水分の経口摂取が不十分); 静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす
下痢	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加; <24時間の静脈内輸液を要する; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加; 日常生活に支障がない	ベースラインと比べて≧7/日の排便回数増加; 便失禁; ≧24時間の静脈内輸液を要する; 入院を要する;ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度増加; 日常生活に支障あり	生命を脅かす (例:循環動態の虚脱)
注:下痢には小腸または結腸に原因がある下痢と人工肛門に伴う下痢の両者が含まれる				
粘膜炎症(診察所見)-選択	粘膜の紅斑	斑状潰瘍または偽膜	融合した潰瘍または偽膜,わずかな外傷で出血	組織の壊死; 顕著な自然出血; 生命を脅かす
粘膜炎症(機能/症状)-選択	上気道/上部消化管,わずかな症状で摂食に影響なし;わずかな呼吸器症状があるが機能障害はない	上気道/上部消化管,症状があるが,食べやすく加工した食事を摂取し嚥下することはできる;呼吸器症状があり機能障害があるが日常生活に支障はない	上気道/上部消化管,症状があり,十分な栄養や水分の経口摂取ができない;呼吸器症状があり日常生活に支障がある	生命を脅かす症状がある
注:粘膜炎症/口内炎(機能/症状)は,放射線,薬剤,GVHDによる上気道/上部消化管の粘膜炎症に適用してもよい				
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少,脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少; <24時間の静脈内輸液を要する	カロリーや水分の経口摂取が不十分;≧24時間の静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす
味覚変化	味覚変化はあるが食事に影響なし	味覚変化が食事に影響する(例:経口栄養剤補給);嫌な味がする;味覚の喪失	—	—
嘔吐	24時間に1エピソードの嘔吐	24時間に2-5エピソードの嘔吐;<24時間の静脈内輸液を要する	24時間に≧6エピソードの嘔吐;≧24時間の静脈内輸液またはTPNを要する	生命を脅かす
感染性大腸炎	症状がなく,病理所見または画像所見のみ	粘液便または血便の混入を伴う腹痛	抗生物質の静脈内投与またはTPNを要する	生命を脅かす(例:穿孔,出血,虚血,壊死,中毒性巨大結腸症); 外科的切除や腸瘻の造設を要する
発熱性好中球減少 (臨床的または微生物学的に感染が確認されない感染巣不明の発熱) (ANC<1.0×10 ⁹ /L,発熱≧38.5°C)	—	—	あり	生命を脅かす (例:敗血症性ショック,血圧低下,アシドーシス,壊死)
G3-4の好中球減少を伴う感染(臨床的または微生物学的に確認)(ANC<1.0×10 ⁹ /L)-選択	—	限局性,局所的処置を要する	抗生物質の静脈内投与/抗真菌剤/抗ウイルス剤による治療を要する; IVRIによる処置/外科的処置を要する	生命を脅かす (例:敗血症性ショック,血圧低下,アシドーシス,壊死)
注:感染が確認されていないGrade 3-4の好中球減少を伴う発熱は,発熱性好中球減少(臨床的または微生物学的に感染が確認されない感染巣不明の発熱)にgradingする				
好中球数が正常またはG1-2の好中球減少を伴う感染-選択	—	限局性,局所的処置を要する	抗生物質の静脈内投与/抗真菌剤/抗ウイルス剤による治療を要する; IVRIによる処置/外科的処置を要する	生命を脅かす (例:敗血症性ショック,血圧低下,アシドーシス,壊死)
好中球数不明の感染-選択	—	限局性,局所的処置を要する	抗生物質/抗真菌剤/抗ウイルス剤の静脈内投与による治療を要する; IVRIによる処置/外科的処置を要する	生命を脅かす (例:敗血症性ショック,血圧低下,アシドーシス,壊死)
注:好中球数が不明な感染-選択はANCが不明であるまれな症例に適用する。				
感染 - 選択				
聴覚器/耳	一齒 一外耳(外耳炎) 一中耳(中耳炎)	肝胆臓 一胆管 一胆嚢(胆嚢炎) 一肝 一脾	眼球 一結膜 一角膜 一眼-細分類不能 一水晶体	腎臓/泌尿生殖器 一膀胱 一腎臓 一前立腺 一尿管 一尿道 一尿路-細分類不能
心血管系	一動脈 一心臓 一脾臓 一静脈	リンパ管 一リンパ管	肺/上気道 一気管支 一喉頭	性/生殖機能 一子宮頸部 一卵管 一骨盤-細分類不能 一陰茎 一陰莖 一子宮 一陰部 一外陰部
皮膚科/皮膚	一口唇/口周囲 一ストーマ周囲 一皮膚(蜂巣炎) 一爪	筋骨格 一骨(骨髄炎) 一関節 一筋肉(感染性筋炎) 一軟部組織-細分類不能	一鼻 一鼻周囲 一咽喉 一胸膜(胸膜炎) 一副鼻腔 一気管 一上気道/上部消化管-細分類不能 一上気道-細分類不能	
消化管	一腹部-細分類不能 一肛門/肛門周囲 一虫垂 一盲腸 一結腸	神経 一脳(感染性脳炎) 一脳+脊髄(脳脊髄炎) 一髄膜(髄膜炎) 一脳神経 一末梢神経 一脊髄(脊髄炎)		
神経障害:脳神経-選択	症状がなく,診察/検査によってのみ確認される	症状があるが,日常生活に支障がない	症状があり,日常生活に支障あり	生命を脅かす;活動不能/動作不能
—第I脳神経(嗅覚) —第II脳神経(視覚) —第III脳神経(眼球運動) —第IV脳神経(眼球の下方,内転運動) —第V脳神経(顎運動;顔面知覚) —第VI脳神経(眼球の外転) —第VII脳神経(顔面の運動;味覚) —第VIII脳神経(聴覚および平衡感覚) —第IX脳神経(咽頭の運動;耳,咽頭,舌の知覚) —第X脳神経(口蓋,咽頭,喉頭の運動) —第XI脳神経(胸鎖乳突筋および僧帽筋の運動) —第XII脳神経(舌の運動)				
神経障害:運動性	症状がなく,診察/検査によってのみ脱力が確認される	症状を伴う脱力により機能障害はあるが,日常生活には支障がない	脱力により日常生活に支障あり;歩行時にバランスの確保または補助を要する(例:杖または歩行器)	生命を脅かす;活動不能/動作不能(例:麻痺)
注:運動性脳神経障害は,神経障害:脳神経-選択にgradingする				

「追跡調査」記載用

術後晩期合併症 評価項目 (CTCAE)

grade	1	2	3	4
便秘	不定期または間欠的な症状、 便秘化剤/緩下剤/食事の工夫/ 浣腸を不定期に使用	緩下剤または浣腸の定期的使用を 要する持続的的症状	日常生活に支障をきたす症状; 排便を要する頑固な便秘	生命を脅かす (例: 腸閉塞, 中毒性巨大結腸)
下痢	ベースラインと比べて<4回/ 日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門 からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて4-6回/日の 排便回数増加; <24時間の静脈内輸液を要する; ベースラインと比べて人工肛門か らの排泄量が中等度増加; 日常生活に支障がない	ベースラインと比べて≥7/日 の排便回数増加, 便失禁; ≥24時間の静脈内輸液を要 する; 入院を要する; ベースラインと 比べて人工肛門からの排泄 量が高度増加; 日常生活に支障あり	生命を脅かす (例: 循環動態の虚脱)
注: 下痢には小腸または結腸に原因がある下痢と人工肛門に伴う下痢の両者が含まれる				
イレウス	症状がなく、画像所見のみ	症状がある; 消化管機能に変化(例: 摂食習慣 の制約); <24時間の静脈内輸液を要する	症状があり、消化管機能に高 度の変化; ≥24時間の静脈内輸液/経 管栄養/TPNを要する	生命を脅かす
注: 消化管イレウスは上部または下部消化管機能の変化に適用する。(例: 胃または結腸の排出遅延)				
消化管閉塞-選択 —盲腸 —結腸 —十二指腸 —食道 —胆嚢 —回腸	症状がなく画像所見のみ	症状あり; 消化管機能に変化あり(例: 摂食 習慣の制約, 嘔吐, 下痢, 消化管か らの水分喪失); <24時間の静脈内輸液を要する	症状があり、消化管機能に高 度の変化あり(例: 摂食習慣 の制約, 嘔吐, 下痢, 消化管 からの水分喪失); ≥24時間の静脈内輸液/経 管栄養/TPNを要する; 外科的処置を要する	生命を脅かす; 臓器の全摘が必要な外科的 処置を要する(例: 結腸全摘)
浮腫: 四肢	四肢間の差が最も大きく見える 部分で、体積または周長の 差が5-10%; 腫脹または四肢の解剖学的 構造が不明瞭になっているこ とが注意深い診察でわかる; 圧痕浮腫(pitting edema)	四肢間の差が最も大きく見える部 分で、体積または周長の差が>10 -30%; 腫脹または四肢の解剖学的構造 が不明瞭になっていることが診察 で容易にわかる; 皮膚のしわの消失; 解剖学的な輪郭の異常が容易に わかる	体積の差が>30%; リンパ漏; 解剖学的な輪郭の異常が著 明である; 日常生活に支障あり	悪化した場合(すなわちリン パ管肉腫); 切断を要する; 活動不能/動作不能
浮腫: 体幹/生殖器	腫脹または解剖学的構造が 不明瞭になっていることが注 意深い診察でわかる; 圧痕浮腫(pitting edema)	解剖学的構造が不明瞭になってい ることが診察で容易にわかる; 皮膚のしわの消失; 解剖学的な輪郭の異常が容易に わかる	リンパ漏; 解剖学的な輪郭の異常が著 明である; 日常生活に支障あり;	悪化した場合(すなわちリン パ管肉腫); 切断を要する; 活動不能/動作不能
泌尿生殖器狭窄-選択 —膀胱 —卵管 —前立腺 —精索 —ストーマ —精巣 —尿管 —尿道 —子宮 —膣 —精管	症状がなく、画像または内視 鏡的所見のみ	症状があるが、水腎症、敗血症、腎 機能障害を伴わない; 拡張術/内視鏡的再建術/ステント 留置を要する	症状あり、臓器機能に影響を 及ぼす(例: 敗血症, 水腎症, 腎機能障害); 外科的処置を要する	生命を脅かす; 臓器不全; 臓器の切除が必要な外科的 処置を要する
頻尿	排尿回数または夜間排尿が 正常時の≤2倍の増加; 遺尿	正常時の>2倍の排尿回数増加 ただし1時間に<1回	1時間に≥1回の尿意切迫; カテーテル留置を要する	—
残尿・尿閉	残尿感や尿滴下があるが明 らかな残尿はない; 周術期の一時的な残尿	薬物治療が必要な残尿; 周術期を超えて一時的な6週未満 のカテーテル留置が必要な術後膀胱 アトニー	1日1回以上の導尿を要する; 泌尿器科的処置を要する(例: TURP, 膀胱瘻, 尿道切開)	生命を脅かす; 臓器不全(例: 膀胱破裂); 臓器の切除が必要な外科的 処置を要する
注: 残尿の病因が判明している場合は、泌尿生殖器閉塞-選択[腎]; 泌尿生殖器狭窄(吻合部を含む)-選択[腎]にgradingする。				

抗悪性腫瘍剤

劇薬、指定医薬品、
要指示医薬品*

5-FU注250 協和

5-FU Injection 250 Kyowa
フルオロウラシル注射液

*注意一医師等の処方せん・指示により使用すること

承認番号	21400AMZ00037
薬価収載	2002年 7月
販売開始	1967年10月
薬効再評価(第20次)	1982年 8月
※効能追加等	頭頸部癌、結腸・直腸癌(併用療法等):2005年 2月
警告設定	1993年10月

※【 警 告 】

- 1) 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。
また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 2) メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法:
メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法は本剤の細胞毒性を増強する療法であり、これらの療法に関連したと考えられる死亡例が認められている。これらの療法は高度の危険性を伴うので、投与中及び投与後の一定期間は患者を医師の監督下に置くこと。
なお、本療法の開始にあたっては、各薬剤の添付文書を熟読すること。
- 3) 頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合に重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性があるため、放射線照射とがん化学療法の併用治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。〔重要な基本的注意〕の項参照]
- 4) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと。〔相互作用〕の項参照]

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者〔相互作用〕の項参照]

【組成・性状】

1. 組成

5-FU注250協和は、1管5mL中に次の成分を含有する。

有効成分	日局フルオロウラシル	250mg
添加物	トリアミノメタン (トロメタモール)	423.5mg

2. 製剤の性状

外 観	規格pH域	浸透圧比
無色～微黄色澄明の注射液	8.2～8.6	約4

※※【効能・効果】

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、肺癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌

ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要である。

食道癌、肺癌、頭頸部腫瘍

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
頭頸部癌

レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法
結腸・直腸癌

【用法・用量】

1. 単独で使用する場合

- 1) フルオロウラシルとして、通常成人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、通常成人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、通常成人1日10～20mg/kgを週1回静脈内に注射又は点滴静注する。

また、必要に応じて動脈内に通常成人1日5mg/kgを適宜注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 他の抗悪性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、通常成人1日5～10mg/kgを他の抗悪性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。

※※ 3. 頭頸部癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして1日1000mg/m²(体表面積)までを、4～5日間連日で持続点滴する。投与を繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

※※ 4. 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

1) 通常、成人にはレボホリナートとして1回100mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人400mg/m²(体表面積)を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして600mg/m²(体表面積)を22時間かけて持続静注する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。

2) 通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人2600mg/m²(体表面積)を24時間持続静注する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。

3) 通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人400mg/m²(体表面積)を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2400～3000mg/m²(体表面積)を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

※※【用法・用量に関連する使用上の注意】

頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合(特に同時併用する場合)に、重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性があるため、本剤の適切な減量を検討すること。〔重要な基本的注意〕の項参照]

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 骨髄機能抑制のある患者〔骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。〕
- 2) 肝障害又は腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- 3) 感染症を合併している患者〔骨髄機能抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕
- 4) 心疾患又はその既往歴のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- 5) 消化管潰瘍又は出血のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- 6) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 骨髄機能抑制、激しい下痢等の重篤な副作用が起こることがあるので、**定期的(特に投与初期は頻回)に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)**を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
特に、本剤の効果を増強する薬剤を併用した療法(メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法等)を実施する場合には、致命的な経過をたどることがあるので各薬剤の添付文書を熟読すること。
- 2) 重篤な腸炎等により**脱水症状**があらわれた場合には、補液等の適切な処置を行うこと。
- 3) **感染症・出血傾向**の発現又は悪化に十分注意すること。
- ※※ 4) **頭頸部癌**に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合(特に同時併用する場合)に、**重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性がある。放射線照射野内の皮膚炎・皮膚の線維化・口内炎、経口摂取量低下、血液毒性、唾液減少等が、放射線照射単独の場合と比較して高度となる**ことが知られているので、**血液毒性出現時の感染対策、長期の栄養管理、疼痛コントロール、放射線照射時の粘膜浮腫により気道狭窄が増悪した場合の管理等について十分な注意、対応を行うこと。**
- 5) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本剤の投与を行う場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること。〔相互作用〕の項参照
- 6) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- 7) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

3. 相互作用

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (ティーエスワン)	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本剤を投与しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。	機序は不明であるが、フェニトインの血中濃度を上昇させる。
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制、消化管障害等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。

4. 副作用

承認時及び1970年2月までの副作用頻度調査において、1,936例中、主な副作用は食欲不振295件(15.2%)、下痢・軟便239件(12.3%)、全身倦怠感172件(8.9%)、悪心・嘔吐159件(8.2%)、白血球減少153件(7.9%)、口内炎129件(6.7%)、色素沈着92件(4.8%)、脱毛74件(3.8%)等であった。

1) 重大な副作用

- (1) 激しい下痢があらわれ、**脱水症状**まで至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。
- (2) **出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) **汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少等の骨髄機能抑制**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (4) **ショック、アナフィラキシー様症状**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) **白質脳症**(初期症状：歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、舌のもつれ等)、また、錐体外路症状、言語障害、運動失調、眼振、意識障害、痙攣、顔面麻痺、見当識障害、四肢末端のしびれ感、せん妄、記憶力低下、自覚性低下、尿失禁等の精神神経症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- (6) **うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (7) **急性腎不全等の重篤な腎障害**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
なお、腎障害の知られている抗悪性腫瘍剤(シスプラチン、メトトレキサート等)との併用時には特に注意すること。
- (8) **間質性肺炎**があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- (9) AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTPの上昇等を伴う**肝機能障害**や**黄疸**があらわれ、**肝不全**まで至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (10) **消化管潰瘍、重症な口内炎**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (11) **急性肺炎**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ※(12) **意識障害を伴う高アンモニア血症**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (13) 肝動脈内投与において、**肝・胆道障害(胆嚢炎、胆管壊死、肝実質障害等)**があらわれることがあるので、造影等により薬剤の分布領域をよく確認すること。
なお、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (14) **手足症候群**(手掌・足趾の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (15) **嗅覚障害**(長期投与症例に多い)があらわれ、**嗅覚脱失**まで至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (16) 類薬(テガフル製剤)で**劇症肝炎等の重篤な肝障害、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、皮膚粘膜眼**



症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、溶血性貧血があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器*	食欲不振、下痢、悪心・嘔吐	味覚異常、口渇、腹部膨満感、腹痛、下血	便秘	口角炎、舌炎、胸やけ
肝臓				AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ビリルビン上昇等の肝機能検査値異常
腎臓		蛋白尿		BUN 上昇、クレアチニン値上昇、クレアチニン・クリアランス低下
精神神経系	倦怠感			めまい、末梢神経障害 (しびれ、知覚異常等)
皮膚**		色素沈着、脱毛、浮腫、びらん、水疱、痒痒感、紅潮		爪の異常、光線過敏症
過敏症		発疹		
循環器				心電図異常 (ST 上昇、T 逆転、不整脈等)、胸痛、胸内苦悶
眼				流涙、結膜炎
動脈内投与時				カテーテル先端付近の動脈壁の変性、血栓形成
その他		発熱、頭痛		糖尿、低カルシウム血症、耐糖能異常

* 潰瘍又は出血が疑われる場合には投与を中止すること。
** 動脈内投与により、注入側の皮膚にこれらの症状が強くあらわれることがある。

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、特に骨髄機能抑制、消化器障害 (激しい下痢、口内炎等)、皮膚障害、精神神経系の副作用があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔動物実験 (ラット、マウス) で多胎症、口蓋裂等の催奇形作用が報告されている。〕
- 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。〔重要な基本的注意〕の項(6) (7) 参照

8. 適用上の注意

1) 投与時

- 静脈内投与により、血管痛、静脈炎を起こすおそれがあるので注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。

※ (2) 静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。

- 動脈内投与により、動脈支配領域に疼痛、発赤、紅斑、水疱、びらん、潰瘍等の皮膚障害があらわれ、皮膚・筋壊死にまで至ることがある。また、同領域にしびれ、麻痺等の神経障害があらわれることがある。これらの症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 肝動脈内投与において、標的とする部位以外の動脈への流入により胃・十二指腸潰瘍、出血、穿孔等を起こすことがあるので、造影等によりカテーテルの先端位置、薬剤の分布領域をよく確認し、カテーテルの逸脱・移動、注入速度等に随時注意すること。なお、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) アンブルカット時

本品はワンポイントカットアンブルであるが、アンブルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

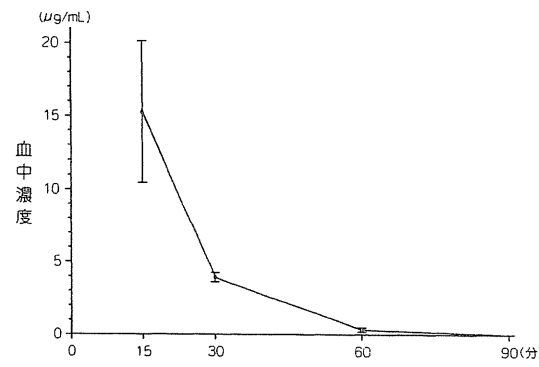
9. その他の注意

- フルオロウラシル系薬剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病 (前白血相を伴う場合もある)、骨髄異形成症候群 (MDS) が発生したとの報告がある。
- フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) 欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用 (口内炎、下痢、血液障害、神経障害等) が発現するとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

癌患者5名に5-FU 500mg/bodyを one shot 静注後の平均血中濃度は、15分で15.3、30分で3.9、60分で0.35 μg/mLと推移し、投与後90分には検出限界以下になった。



(参考: 5-FU 持続静注時の血中濃度)²⁾

5-FU 60mg/kg を 1500mL の電解質輸液で希釈し、48時間かけて末梢静脈より持続点滴静注した場合、点滴投与中の5-FU 血中濃度は約6時間で定常状態 (約0.6 μg/mL) に達し、その後持続的に推移した。

薬物速度論的パラメータ (参考: オーストラリアでの試験成績)³⁾

投与量	半減期 (min)		CL (mL/min)	Vd (L/kg)
	T _{1/2α}	T _{1/2β}		
9~16mg/kg	2.1 ± 0.5	18.9 ± 2.2	776.8 ± 91.3	0.38 ± 0.1

mean ± S.D.

2. 分布

● 体組織への分布 (参考: 米国での試験成績)⁴⁾
癌患者に5-FU-2-¹⁴C 15mg/kg を静脈内投与した場合、4~5時間後の放射比活性は腫瘍、小腸粘膜で高く、次いで肝臓、リンパ節に高い分布を示した。

● 蛋白結合率 (平衡透析法)

添加濃度 (μg/mL)	1	10	25
血漿蛋白結合率 (%)	7.5	10.3	9.0

3. 代謝 (参考: 米国での試験成績)⁴⁾

癌患者に5-FU-2-¹⁴C 15mg/kg を静脈内投与した場合の尿中代謝物は投与後45分以内では未変化体の比率が91.5%と高かったが、経時的に α-fluoro-β-ureidopropionic acid 及び尿素の比率が増加した。

4. 排泄(参考:米国での試験成績)⁴⁾

癌患者に5-FU-2-¹⁴C 15mg/kgを静脈内投与後24時間以内に放射能は呼気中にCO₂として57%、尿中に18%排泄された。

【臨床成績】^{5)~12)}

全国32施設における単独使用例と併用使用例別の臨床成績の概要は次のとおりである。なお、有効率は日本癌治療学会判定基準の「軽快」、Karnofsky判定基準の「1-A」以上、あるいは各部門判定基準の「やや有効」以上を有効として算定した。

(医薬品再評価資料, 1982年)

【静脈内投与】

対象疾患	有効率(単独使用例)	有効率(併用使用例)
胃癌	27.3% (41/150)	37.8% (202/535)
肝癌	22.2% (2/9)	40.9% (36/88)
結腸・直腸癌	41.9% (13/31)	49.3% (36/73)
乳癌	35.1% (13/37)	58.7% (37/63)
肺癌	21.1% (4/19)	23.1% (3/13)
子宮癌(頸癌、体癌)	—	57.1% (24/42)
卵巣癌	100.0% (1/1)	56.0% (28/50)
食道癌	33.3% (2/6)*	12.5% (2/16)
肺癌	9.1% (1/11)*	25.8% (89/345)
頭頸部腫瘍	40.0% (2/5)*	78.1% (25/32)

*参考値(他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要なため)

【動脈内投与】

対象疾患	有効率
胃癌	50.0% (11/22)
肝癌	52.7% (29/55)
乳癌	81.0% (17/21)
肺癌	72.7% (8/11)
頭頸部腫瘍	75.0% (18/24)

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍性(マウス移植腫瘍でのデータ)¹³⁾

NCI(National Cancer Institute,米国)抗癌剤スクリーニングモデルのいずれに対してもやや有効以上の抗腫瘍性を示した。

実験腫瘍	投与経路	抗腫瘍効果	
		T/C(%)	効果判定基準
腹水型腫瘍	Leukemia L1210 (白血病)	腹腔内	180 2+ T/C ≥ 125%
	Leukemia P388 (白血病)	腹腔内	220 2+ ≥ 120
	Melanoma B16 (メラノーマ)	腹腔内	140 + ≥ 125
	Lewis Lung carcinoma (肺癌)	静脈内	150 + ≥ 140
	Colon 26 (大腸癌)	腹腔内	200 2+ ≥ 130
固形腫瘍	Colon 38 (大腸癌)	皮下	0 3+ ≤ 42
	CD8F1 (乳癌)	皮下	0 3+ ≤ 42

効果 { +: やや有効
2+: 有効
3+: 著効 } T/C { 腹水型腫瘍: 生存日数の対control比
固形腫瘍: 腫瘍重量の対control比

2. 作用機序¹⁴⁾¹⁵⁾

5-FUの抗腫瘍効果は主としてDNAの合成阻害に基づくと考えられており、腫瘍細胞内に取り込まれた5-FUがウラシルと同じ経路で代謝を受けて生じるF-deoxy UMPがチミジル酸合成酵素上で、deoxy UMPと拮抗してチミジル酸の合成を抑制することにより、DNAの合成が阻害されると考えられている。

他方、5-FUはウラシルと同じくRNAにも組み込まれてF-RNAを生成することや、リボソームRNAの形成を阻害することも知られており、これらのことも本剤の抗腫瘍効果発現に関与すると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: フルオロウラシル Fluorouracil

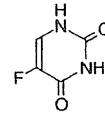
化学名: 5-Fluorouracil

5-Fluoropyrimidine-2,4(1H, 3H)-dione

略名: 5-FU

分子式: C₄H₃FN₂O₂ = 130.08

化学構造式:



性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

溶解性: N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点: 約282°C(分解)

分配係数: logP_{oct} = -1.00

測定法: フラスコシェイキング法
n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液

【包装】

10管

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)	(文献請求No.)
1) 菊地金男, 他: 癌と化学療法, 6, (3), 559, (1979)	002-488
2) 小池明彦, 他: 癌と化学療法, 17, (7), 1309, (1990)	010-193
3) N. Christophidis, et al.: Clinical Pharmacokinetics, 3, 330, (1978)	001-423
4) Chaudhuri N. K., et al.: Biochem. Pharmacol., 1, 328, (1958)	003-010
5) 菊地金男, 他: 癌の臨床, 13, (9), 670, (1967)	002-084
6) 木村福代二: 癌の臨床, 14, (3), 184, (1968)	005-019
7) 坂部 孝, 他: 日大医学会誌, 29, 352, (1970)	005-005
8) 古江 尚, 他: 癌の臨床, 16, (9), 896, (1970)	005-006
9) 田口鏡男, 他: 癌の臨床, 19, (2), 105, (1973)	002-356
10) 斎藤達雄, 他: 最新医学, 28, (5), 903, (1973)	005-020
11) 三浦 健, 他: 癌と化学療法, 1, (4), 595, (1974)	001-637
12) 太田和雄, 他: 治療, 56, (5), 885, (1974)	003-269
13) Goldin A., et al.: Eur. J. Cancer, 17, 129, (1981)	011-814
14) Hartmann K. U., et al.: J. Biol. Chem., 236, (11), 3006, (1961)	001-465
15) Spiegelman S., et al.: Cancer, 45, (5), 1129, (1980)	003-261

〈文献請求先〉

協和発酵工業株式会社 医薬品情報センター
〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1
電話 03(3282)0069 フリーダイヤル 0120-850-150
FAX 03(3282)0102
受付時間 9:00~18:00(土・日・祝日を除く)

製造発売元

協和発酵工業株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1



EB



活性型薬酸製剤

指定医薬品 要指示医薬品^{※1)}

アイソボリン[®]注25mg

ISOVORIN[®] INJECTION 25mg
レボホリナートカルシウム注射剤

承認番号	21100AMY00140
薬価収載	1999年8月
販売開始	1999年10月

貯法：室温保存
使用期限：表示の使用期限内に使用すること。
(表示の使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。)

【警告】*

- レボホリナート・フルオロウラシル療法はフルオロウラシルの細胞毒性を増強する療法であり、臨床試験において本療法に関連したと考えられる死亡例が認められている。本療法は高度の危険性を伴うので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、【禁忌】、「1. 慎重投与」の項を参照して適応患者の選択を慎重に行い実施すること。
- 本療法は重篤な骨髄抑制、激しい下痢等が起こることがあり、その結果、致命的な経過をたどることがあるので、定期的(特に投与初期は頻回)に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。
なお、本療法の開始にあたっては、両剤の添付文書を熟読のこと。
- 本療法以外の他の化学療法又は放射線照射との併用、前化学療法を受けていた患者に対する安全性は確立していない。重篤な骨髄抑制等の副作用の発現が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。
- * 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には本療法を施行しないこと。
- テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、本療法との併用を行わないこと(「3. 相互作用」の項参照)。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】*

- 重篤な骨髄抑制のある患者
[骨髄抑制の増悪により重症感染症を併発し、致命的となることがある。]
- 下痢のある患者
[下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし致命的となることがある。]
- 重篤な感染症を合併している患者
[骨髄抑制により感染症が増悪し、致命的となることがある。]
- 多量の腹水、胸水のある患者
[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
- 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者
[症状の増悪又は再発により、致命的となることがある。]
- 全身状態が悪化している患者
[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
- * 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者 [[「3. 相互作用」の項参照]

【組成・性状】

販売名	アイソボリン注25mg
成分・含量	レボホリナートカルシウム 27.0mg (レボホリナートとして 25.0mg)
添加物	D-マンニトール 25.0mg
色・性状	帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊
pH	6.8～8.2 [レボホリナート10mg/mL注射用水]
浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	約0.2 [5mg/mL注射用水] 約1 [5mg/mL生理食塩液] 約1 [0.5mg/mL生理食塩液]

【効能・効果】

レボホリナート・フルオロウラシル療法
胃癌(手術不能又は再発)及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

【用法・用量】

- レボホリナート・フルオロウラシル療法
- 通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m²を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射開始1時間後にフルオロウラシルとして1回600mg/m²を3分以内で緩徐に静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。
なお、下痢、重篤な口内炎、重篤な白血球減少又は血小板減少のみられた患者では、それらの所見が回復するまで本療法を延期する。本療法を再開する場合には、フルオロウラシルの減量や投与間隔の延長等を考慮する。
 - レボホリナートを投与する際には、3～5mLの5%ブドウ糖液、生理食塩液又は電解質維持液等の溶解液を用いてレボホリナートの各バイアル内容物を溶解・採取した後、同一の溶解液を用いて全量を500mLとし点滴静脈内注射する。

【使用上の注意】*

レボホリナート・フルオロウラシル療法はフルオロウラシルの細胞毒性を増強するので、本療法施行に際しては、下記に注意すること。

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 骨髄抑制のある患者
[骨髄抑制の増悪により重症感染症が併発することがある。]
 - (2) 感染症を合併している患者
[骨髄抑制により感染症が増悪することがある。]
 - (3) 心疾患又はその既往歴のある患者
[症状を増悪又は再発させることがある。]
 - (4) 肝障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。]
 - (5) 腎障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。]
 - (6) 高度に進行した肝転移のある患者
[血小板減少があらわれることがある。]
 - (7) 消化管潰瘍又は出血のある患者
[症状を増悪させることがある。]

注1) 要指示医薬品：注意-医師等の処方せん・指示により使用すること。

- (8) 水痘患者
[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]
- (9) 高齢者
[[5. 高齢者への投与] の項参照]
- (10) 他の化学療法、放射線治療を受けている患者
[骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。]
- (11) 前化学療法を受けていた患者
[骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本療法の施行に際しては、白血球、血小板の変動に十分注意し、投与当日の白血球数あるいは血小板数等の検査により重篤な骨髄抑制が認められた場合には、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。
- (2) 下痢のある患者は回復するまで投与を延期すること。
- (3) 国内では、本療法による手術後の補助化学療法については有効性、安全性は確立していない。
- (4) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、定期的（特に投与初期は頻回）に臨床検査（血液検査、肝機能、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (5) 重篤な腸炎により脱水症状があらわれることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、脱水症状があらわれた場合には補液等の適切な処置を行うこと。
- (6) 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (7) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本療法を施行する場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること。[[3. 相互作用] の項参照]
- (8) 高齢者に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (9) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (ティーエスワン)	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるため、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本療法を施行しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。	機序は不明であるがフルオロウラシルがフェニトインの血中濃度を上昇させる。
ワルファリンカリウム	フルオロウラシルがワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の化学療法、放射線治療	血液障害、消化管障害等の副作用が増強することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	副作用が相互に増強される。

4. 副作用

本療法の副作用集計対象となった336例中、297例（88.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢160例（47.6%）、食欲不振160例（47.6%）、悪心・嘔吐155例（46.1%）、口内炎69例（20.5%）、発熱64例（19.0%）であった。このうちグレード3^{※2)}以上の副作用は、下痢47例（14.0%）、食欲不振45例（13.4%）、悪心・嘔吐27例（8.0%）、発熱5例（1.5%）、口内炎3例（0.9%）であった。また、主な臨床検査値の変動は白血球減少204例/336例（60.7%）、血色素減少136例/336例（40.5%）、総蛋白低下48例/332例（14.5%）、血小板減少46例/336例（13.7%）であった。このうちグレード3^{※2)}以上の臨床検査値異常例は、白血球減少59例（17.6%）、血色素減少30例（8.9%）、血小板減少8例（2.4%）であった。[承認時の集計¹⁾

注2) 日本癌治療学会「副作用の記載様式」1986年

(1) 重大な副作用

1) 激しい下痢（5%以上）

激しい下痢があらわれ、脱水症状にまで至ることがあるので、観察を十分に行い、下痢があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。

2) 重篤な腸炎（頻度不明）

出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 骨髄抑制（頻度不明）

汎白血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少等の骨髄抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

*4) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

*5) 白質脳症、精神・神経障害（頻度不明）

白質脳症（初期症状：歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、舌のもつれ等）、また、錐体外路症状、言語障害、運動失調、眼振、意識障害、痙攣、顔面麻痺、見当識障害、せん妄、記憶力低下、自発性低下、尿失禁等の精神神経症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

6) うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症（いずれも頻度不明）

うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

*7) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8) 急性腎不全（頻度不明）

急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) 間質性肺炎（頻度不明）

間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

10) 消化管潰瘍（頻度不明）、重篤な口内炎（0.1～5%未満）

消化管潰瘍、重篤な口内炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) 手足症候群（頻度不明）

手足症候群（手掌、足趾の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

12) 播種性血管内凝固症候群（DIC）（頻度不明）

播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うこと。症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

*13) 劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、急性肺炎、ネフローゼ症候群、嗅覚脱失、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、溶血性貧血（頻度不明）
フルオロウラシルの類似化合物（テガフル等）で劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、急性肺炎、ネフローゼ症候群、嗅覚脱失、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、溶血性貧血があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

	副作用の頻度		
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
消化器 ^{注3)}	食欲不振、悪心・嘔吐	味覚異常、腹痛、心窩部痛、口渇、便秘、歯肉炎	下血、口角炎、舌炎、胸やけ、腹部膨満感
肝 臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇	ALP上昇、LDH上昇	
* 腎 臓		BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿	クレアチンクリアランス低下、血尿
* 精 神 系		しびれ	めまい、末梢神経障害
皮 膚	色素沈着、脱毛	落屑、紅斑、表皮剥離、角化	糜爛、水疱、浮腫、紅潮、痒痒感、爪の異常、光線過敏症
過敏症 ^{注4)}		発疹	
循 環 器			心電図異常（ST上昇、T逆転、不整脈等）、胸痛、胸内苦悶
* 眼		流涙、眼充血、眼脂	結膜炎
* そ の 他	発熱、低蛋白血症、低アルブミン血症	倦怠感、糖尿、頭重感、呼吸困難、顔面浮腫、手指の腫脹、鼻出血、筋肉痛	頭痛、低カルシウム血症、低カリウム血症、耐糖能異常、白血球増多、CRP上昇、嗅覚障害

注3) 潰瘍又は出血等が疑われる場合には投与を中止すること。

注4) 投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、特に骨髄抑制、消化器障害（激しい下痢、重篤な口内炎等）、皮膚障害、精神神経系の副作用があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

[フルオロウラシルの動物実験（ラット、マウス）で多指症、口蓋裂等の催奇形作用が報告されている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。

[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない[使用経験がない]。

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内に投与しないこと。

(2) 投与時

本剤の静脈内投与により、血管痛、血栓性静脈炎を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意すること。

(3) 調製方法

本剤は防腐剤を含有していないので、調製にあたっては細菌汚染に十分注意し、調製後は24時間以内に使用すること。

9. その他の注意

(1) フルオロウラシル系薬剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。

(2) フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD）欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用（口内炎、下痢、血液障害、神経障害等）が発現するとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人にレボホリナート125mg/m²を2時間点滴静脈内投与した時のレボホリナートの最高血漿中濃度は点滴開始2時間後にみられ、その値は7.5μg/mLである。また、半減期は0.67時間である。²⁾

癌患者にレボホリナート125、250mg/m²を2時間点滴静脈内投与した時のレボホリナートの最高血漿中濃度はそれぞれ点滴開始2時間後にみられ、その値は9.7、25.9μg/mLである。また、半減期は0.92、1.17時間である。

2. 代謝^{2,3)}

健康成人及び癌患者にレボホリナートを静脈内投与後の血漿中には、代謝物としてS-methyl tetrahydrofolate (S-5-CH₃-THF) が検出されている。S-5-CH₃-THFのCmax及びAUCは、2時間点滴静脈内投与及び静脈内投与の両投与でレボホリナートの投与量に依存して増加する。

3. 排泄²⁾

健康成人にレボホリナート125mg/m²を2時間点滴静脈内投与した時、レボホリナートあるいはS-5-CH₃-THFとして尿中に排泄され、それぞれの累積尿中排泄率は投与24時間後で投与量の46.4%、31.8%である。

【臨床成績】

国内で実施されたレボホリナート・フルオロウラシル療法の臨床試験成績の概要は以下のとおりである。

疾患名	奏効率（有効以上例/適格例）
胃 癌	29.8% (50/168)
結腸・直腸癌	30.2% (54/179)

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果増強作用

(1) in vitro試験⁴⁾

ヒト結腸・直腸癌細胞 (COLO201)、ヒト胃癌細胞 (TMK-1, KATO III, MKN28) に対し20 μ M濃度のレボホリナートを用いたin vitro試験で、フルオロウラシルの抗腫瘍効果増強作用が認められている。

(2) in vivo試験^{5, 6)}

ヒト大腸癌Co-4細胞及びヒト胃癌H-111細胞を移植したヌードマウスに対し、レボホリナート (200mg/kg) とフルオロウラシル (90mg/kg) の併用で腫瘍細胞増殖抑制効果を示す。

2. 作用機序

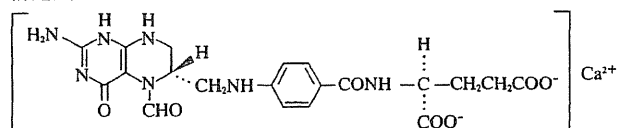
レボホリナートは、Biochemical Modulationによりフルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。フルオロウラシルは活性代謝物であるフルオロデオキシウリジン一リン酸 (FdUMP) が、チミジル酸合成酵素 (thymidylate synthase: TS) と結合し、TS活性を阻害することにより、チミジル酸合成を抑制しDNA合成を阻害する。レボホリナートは細胞内で還元され、5,10メチレンテトラヒドロ葉酸 (5,10-CH₂-THF) となる。この5,10-CH₂-THFはFdUMP、TSと強固な三元複合体 (ternary complex) を形成し、TSの解離を遅延させることにより、フルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。

【有効成分に関する理化学的知見】*

一般名：レボホリナートカルシウム (Levofolinate Calcium) [JAN]

化学名：(-)-calcium N-[4-[[[(6S)-2-amino-5-formyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-4-oxo-6-pteridiny]methyl]amino]benzoyl]-L-glutamate

構造式：



分子式：C₂₀H₂₁CaN₇O₇

*分子量：511.50

融点：約264℃ (分解)

旋光度：[α]_D²⁰：-15~-19°

(脱水物に換算したもの0.250g, 0.2mol/Lトリス緩衝液 pH 8.1, 25mL, 100mm)

*性状：本品は淡黄白色～淡黄褐色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。本品は酢酸 (100) 又は水にやや溶けにくく、エタノール (95)、ジエチルエーテル又はメタノールにはほとんど溶けない。

【包装】

[バイアル] 25mg×10

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) 日本ワイステグラー株式会社集計 (副作用集計)
- 2) 川田 和仁他：薬理と治療, 22(9)3889(1994)
- 3) 佐々木 常雄他：癌と化学療法, 20(4)485(1993)
- 4) Sugimoto, Y. et al : Cancer Chemother. Pharmacol. , 30, 417 (1992)
- 5) Kase, S. et al : Surgery Today Jpn. J. Surg. , 23, 615(1993)
- 6) 加瀬 卓他：日本外科学会雑誌, 94(6)659(1993)

<文献請求先>

日本ワイステグラー株式会社 医薬情報部
〒104-0031東京都中央区京橋一丁目10番3号

輸入 日本ワイステグラー株式会社
東京都中央区京橋一丁目10番3号

販売 武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

Japan Clinical Oncology Group(日本臨床腫瘍研究グループ)

大腸がんグループ(Colorectal Cancer Study Group)

平成21年度厚生労働科学研究費補助金「がん臨床研究事業」(21-がん臨床-一般-017)

「進行性大腸がんに対する低侵襲治療法の標準的治療法確立に関する研究」研究代表者:北野正剛

厚生労働省がん助成金指定研究(20指-3)

「消化器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」研究代表者:島田安博

厚生労働省がん助成金指定研究(20指-6)

「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」研究代表者:福田治彦

JCOG PC1007

「治癒切除不能進行大腸がんの原発巣切除における腹腔鏡下手術の有用性に関するランダム化比較第Ⅲ相試験」

プロトコールコンセプト案

A randomized controlled trial comparing laparoscopic surgery with open surgery in palliative resection of primary tumor in incurable Stage IV colorectal cancer

大腸がんグループ代表者

森谷宜皓

国立がん研究センター中央病院 大腸外科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511(内線:2262)

FAX: 03-3542-3815

E-mail: ymoriya@ncc.go.jp

研究代表者

北野正剛

大分大学医学部第一外科

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

TEL:097-586-5843 FAX:097-549-6039

E-mail: colonrct@oita-u.ac.jp

研究事務局

赤木智徳 猪股雅史

大分大学医学部第一外科

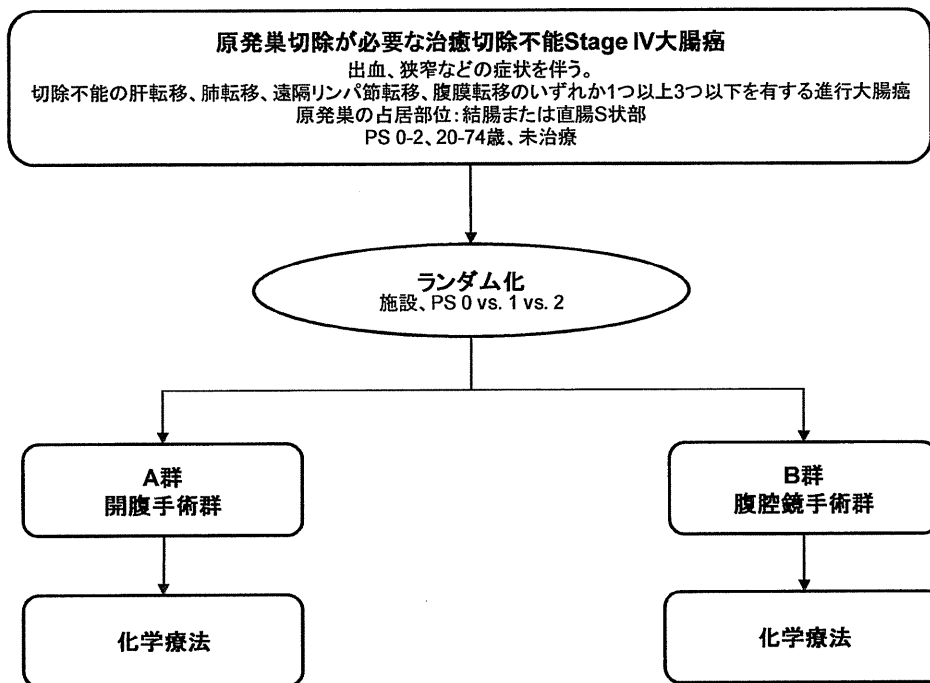
〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

TEL:097-586-5843 FAX:097-549-6039

E-mail: tomakagi@oita-u.ac.jp inomata@oita-u.ac.jp

2011年6月23日 プロトコールコンセプト提出

0.1. シェーマ



1. 目的

原発巣切除が必要な治癒切除不能の Stage IV 大腸がん患者を対象として、標準治療である開腹手術に対する、腹腔鏡下手術による原発巣切除術の臨床的有用性を、ランダム比較Ⅲ相試験にて比較評価(非劣性)を行う。

Primary endpoint : 全生存期間(Overall survival : OS)

Secondary endpoints : 無増悪生存期間(Progression free survival : PFS)、合併症発生割合、縫合不全発生割合、イレウス発生割合、創感染発生割合、開腹移行割合、術後6週目までの化学療法開始割合。

2. 対象

2.1. 疫学

本邦では近年大腸がんの罹患率は年々漸増している。2000年の大腸がんの年間罹患数は、男性54,431人(87.6人/人口10万対)、女性37,706人(58.2人/人口10万対)であり、2004年の年間死亡数は、男性21,835人(35.4人/人口10万対)、女性18,207人(28.2人/人口10万対)であった。全がん内に対する2000年の罹患率(粗率)は、男性は17.5%、第2位、女性は16.5%、第1位で、死亡率(粗率)は、男性は11.3%、第4位、女性は14.3%、第1位である。2015年のがん罹患患者の推計では、大腸がん患者は約17万人におよび、胃がんや肺がんを抜いて第1位になると予測されている。

2.1.2. 臨床病理

大腸がんの90%以上は腺癌である。大腸がんの発生部位としては、「結腸」と「直腸」の比がおおむね2:1となっている。また大腸がんでは同時多発癌を3-5%に認める。

2.1.3 病期分類

大腸癌は、進行度によって Stage 0~Stage IV に分類される(大腸癌取扱い規約第7版)¹。

Stage 0 : 粘膜内癌で、リンパ節転移・遠隔転移ともになし

Stage I : 腫瘍の浸潤が固有筋層までであり、リンパ節転移・遠隔転移ともになし

Stage II : 腫瘍が固有筋層を超え、漿膜下層もしくは腹膜被覆のない傍結腸あるいは傍直腸組織に浸潤もしくは直接他臓器浸潤しているが、リンパ節転移・遠隔転移ともになし

Stage IIIa : 壁深達度が粘膜下層以深で腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が3個以下。遠隔転移がない。

Stage IIIb : 壁深達度が粘膜下層以深。腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が4個以上、あるいは主リンパ節または側方リンパ節に転移を認める。遠隔転移がない。

Stage IV : 壁深達度、リンパ節転移の有無にかかわらず、遠隔転移を有する。

0期に対しては、内視鏡的切除術が行われる場合が多い。Stage I~III に対しては外科的切除が行われ、リンパ節転移を有するIII 期には術後補助化学療法が行われる。IV期に対しては、肝転移や肺転移などが切除可能と判断される場合は外科的切除が行われる場合も多い。手術が不可能な場合には全身化学療法が施行される。わが国における大腸がん治療の成績は、大腸癌全国登録(1991~1994年度)によると、累積5年生存割合は、Stage I : 90.6%、Stage II :

81.2%、Stage IIIa : 71.4%、Stage IIIb : 56.0%、Stage IV: 13.2%となっている。このように、大腸がんに対する治療後の成績は、Stage I、II、III に比して Stage IV、すなわち遠隔転移が認められる場合には著しく予後が不良である。前述の大腸癌全国登録(1995~1998 年度)によると、初発大腸がん患者の18.2%で同時性遠隔転移を認め、肝(10.7%)、腹膜(5.0%)、肺(1.6%)の順で頻度が高い。近年の化学療法の進歩は目覚ましいものの、遠隔転移症例に対して根治が期待できる唯一の治療法は手術による転移巣切除のみである。しかし、最も頻度の高い肝転移例でも切除できる症例は大腸がん肝転移例全体のわずか 10~20%にすぎないとされている²⁻⁴。IV 期を含めた進行・再発大腸癌に対して治癒切除を行った場合の 5年生存割合は 30~60%である。また、治癒切除が行えなかった場合には 5年生存を認めず、生存期間中央値は 21.5~25.1ヶ月程度である^{5,6}。一方、米国のサーベイランスでは、IV 期における66%が原発巣の切除術を受けており、原発巣において、狭窄、閉塞、出血などの症状の改善のため外科治療の対象となる症例は多いと報告されている。

2.1.4. 腫瘍関連合併症

大腸がんにおいて、腫瘍からの出血、腫瘍による腸管閉塞によるイレウス、小腸・膀胱・膣への瘻孔形成、腸管穿孔が見られることがある。頻度の詳細は不明である。

2.1.5. 予後因子

IV 期を含めた治癒切除不能の進行・再発大腸がんにおいて、第 II、III 相試験を集めて行った統合解析から、化学療法施行前の Performance Status (PS)、白血球数、ALP、転移臓器数が予後因子であると報告されている⁷。非治癒因子が単独の場合で、肉眼的に切除できた場合の 5年生存割合は 30~40%程度であると考えられているが、各転移臓器別における予後因子としての差に関する明確なデータはない。ただし StageIV の中でも非常にまれな脳転移(0.1%)や骨転移(0.3%)に関しては 2.1.6 に記載。

2.1.6. 対象集団の根拠

上記のように大腸がん全体の治療成績は悪くはないものの、発見時にはすでに治癒切除が不可能と診断される高度進行大腸がんが 14~17%程度存在し、大腸がん全体の治療成績を向上させるためには、このような治癒切除不能大腸がん症例の治療成績をいかに向上させるかが重要な課題である。一方、本試験の対象は、切除不能の遠隔転移臓器を一つ以上有し、なおかつ原発巣による出血もしくは狭窄の症状と伴う Stage IV 大腸がんである。2005年の大腸癌治療ガイドラインによれば、出血やイレウス症状などの有症状の大腸がんに対しては、原発巣の切除や人工肛門造設を先行させてから遠隔転移の治療を行うこととしている。一方、原発巣が無症状の場合は、遠隔転移巣の状況を考慮し、原発巣の切除は施設や治療を行う主治医の判断に任されているのが現状である。

・直腸癌を対象に入れない理由

一般的に、術後の合併症発生割合、死亡割合は直腸癌の方が結腸癌よりも高いと考えられている。欧米で利用されている大腸がん手術後の合併症死を予測する Colorectal POSSUM scoring system⁸では、直腸癌切除の危険度を結腸癌切除の2倍に設定している。さらに手術の難易度も下部直腸癌ではより高まり、急速に普及している腹腔鏡下手術においても直腸癌に対しては、臨床試験のもとに一部の施設で行われているのみである。わが国では、2007年より、stage0/I直腸癌を対象としたfeasibility study(第II相試験)が開始されている状況であり、進行直腸癌に対する腹腔鏡下手術は海外同様、一部の施設で行われているのみである。このように、直腸癌を対象に含んだ場合には「効果の不均一性」が発生する可能性が否定できないため、その対象から直腸癌を除外した。

・非治癒因子1~3個を有する大腸癌までを対象にした理由

Stage IV 大腸癌の同時性転移臓器数の頻度は、1つが 40%、2つが 45%、3つが 12%、4つが 2%と 3つまでの臓器に同時に転移することは稀ではない⁹。予後については、非治癒因子を2つ以上有する場合には、原発巣切除の有無に関わらず予後が悪くなるという報告がある^{4,10}。一方で、Stelzner ら¹¹、Kleespies ら¹²は非治癒因子が1つもしくは2つ以上であった治癒切除不能進行大腸癌の原発巣切除後の成績を報告しており、両者の間では生存期間に有意な相違が見られなかったと報告している。下記に、報告例におけるハザード比と生存期間中央値(MST)を示した。いずれも観測値に大きな差異はない。

表 2.1.8. 治癒切除不能進行大腸癌の原発巣切除後の治療成績

文献 No.	転移臓 器数	例数	MST 月	HR	95%CI	Univariate	Multivariate
						analysis P	analysis P
10)	1	87	20			0.02	0.5
	2≤	40	10				
11)	1	129	9.8			0.056	
	2≤	56	5.6				
12)	1	137	16.4	1		NS	
	2≤	96	13.1	1.6	1.08-2.36		

非治癒因子の数が1つの場合と2つ以上では予後にある程度の違いを認めるが、治療効果に差があるというエビデンスもないため本試験の対象とした。また、治癒切除不能進行大腸癌の 3-7 割は 2 つ以上の非治癒因子を伴う⁵が、非治癒因子が 4 つ以上の場合(2.0%)には、予後は極端に悪くなるため、本試験の対象は非治癒因子が 1-3 つまでとした。StageIV

の中でも非常にまれな脳転移(0.1%)や骨転移(0.3%)を認める場合は、非常に予後も悪く、また化学療法開始前の病状増悪が多くなる可能性も否定できないため、本試験の対象とはしない。

2.2. 対象に対する標準治療

2.2.1. 治癒切除不能 stageIV 大腸癌に対する標準治療

治癒切除不能stageIV大腸癌の標準治療は化学療法である。治癒切除不能stageIV大腸癌において有症状の場合は耐術能に問題なく、過大侵襲とならなければ、原発巣切除が望ましいとされ、その後化学療法が標準治療である。その場合、手術に関しては開腹手術が標準治療である。また無症状の場合は、原発切除の意義は不明で(1007で検証する)化学療法が標準治療である。

2.2.2. 手術療法

大腸癌治療ガイドラインによれば、遠隔転移巣の切除が不可能であるが原発巣切除が可能な症例において、原発巣の臨床症状が無く患者の QOL が著しく損なわれない場合、原発巣切除の適応にはさまざまな考え方があり。しかし、保存的治療では制御困難な狭窄や出血、疼痛などの症状がある場合は、耐術能に問題なく、過大侵襲とならなければ、原発巣切除が望ましいとされている。本プロトコル治療は、根治切除不能の肝転移や肺転移などの非治療因子を有し、かつ出血・狭窄・疼痛などの大腸原発巣による症状がある症例に対して行う大腸切除術と定義され、症状の改善を目的に行なわれる原発巣切除手術である。

症状のある場合の切除不能な遠隔転移を伴うStage IV大腸がんの治療

切除不能な遠隔転移を伴うStage IV大腸がんの治療の中で、症状を伴う原発巣に対する腹腔鏡手術成績を取り上げた報告はcase-control study 2編がある。H. Molooら¹³⁾は、stageI-IIIとstageIV大腸がんに対して腹腔鏡下手術の短期成績を比較検討している。術後合併症発生割合(14% vs 12%)、開腹移行率(1.72% vs 1.77%)など2群間に有意な差はなかった。しかし症状の有無は検討されていない。Wai Lun Lawら¹⁴⁾は、症状のあるstageIV大腸がんに対する腹腔鏡手術と開腹手術の短期成績を比較検討している。術後合併症発生割合(14% vs 32%, p=0.007)、術後在院日数(7days vs 8days, p=0.005)において腹腔鏡手術の有用性を報告している。しかし、本検討にはstageIV大腸がん、切除可能な遠隔転移を伴う大腸がんが含まれている。いずれにせよ、これまでの報告はretrospectiveな検討であり前向き試験による報告は一つもない。さらに、症状の定義、術式選択の適応規準が明示されておらず、選択バイアスの存在が想定されることより、現時点でのStage IV大腸がんに対する外科治療の位置づけを導くことは難しい。

しかし本試験の試験治療群である低侵襲な腹腔鏡下治療を行うことにより、より良好な治療成績が得られる可能性がある。腹腔鏡下大腸切除研究会において、2008年より「stageIV大腸がんに対する腹腔鏡下手術の意義に関する観察研究」において、開腹740、腹腔鏡228例の計968例が登録、論文掲載前であるが、症状を有する腹腔鏡下手術による原発巣切除の場合、術後合併症割合13.3%、術死割合は1.0%である。また症状を有する開腹手術では、術後合併症割合26.7%、術死割合は0.64%である。

2.2.3 化学療法

原発巣切除後の化学療法については、FOLFOX±BEVを行う。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 腹腔鏡下手術の定義

「腹腔鏡下手術」とは気腹(腹腔内に二酸化炭素を送り込んで膨らまし、手術操作を行うための空間を作る)を行い、開腹は行わずに腹腔鏡および操作用の鉗子を腹腔内に挿入して手術操作を行う手術である。開腹手術と異なる点は、大腸癌手術に伴う各種の手術操作を開腹下で行う代わりに腹腔内で行い、腸管切除、リンパ節郭清、腸管吻合などについては、開腹手術と腹腔鏡下手術でほぼ同質の手術が行われる。ただし、組織の把持の仕方(手または鉗子)や切離の方法(電気メスあるいは超音波凝固切開装置)、吻合法(腹腔内あるいは腹腔外)などアプローチの方法や細かい手技では異なっている。

大腸癌手術で行われる各種の手術操作とその順序について以下に示す。

大腸癌手術における手術操作

大腸癌の手術では以下の順で手術操作が行われる。

4) と 5) は順不同、8) は腹腔内の手術の場合 3)-7) の間、体表の手術の場合 7) の後に行われる。

1) 「開腹」(開腹手術のみ)：腹部の皮膚・筋肉および腹膜を切開する。

腹腔鏡下手術では、腹腔鏡、各種鉗子などの挿入を行う孔(port)の作成および気腹がこれに相当する。

2) 「腹腔内の検索」：腹膜・肝などへの癌の転移を検索する。

3) 「腸管の授動」：腸管の切除・リンパ節郭清などを行いやすくするために、周囲の癒着などの剥離を行う。外側/内側アプローチは規定しない。

4) 「リンパ節郭清および主幹動脈の処理」：リンパ節及び必要な血管の切除・結紮を行う。系統的なリンパ節郭清は行わず、安全な切除線を確保するための最低限のリンパ節切除は許容する。

5) 「腸管の切除及び辺縁血管の処理」：原発巣を含む結腸の切除および必要な血管の切除・結紮を行

う。

- 6) 「再建」：腸管の吻合を行う。再建方法は規定しない。
- 7) 「閉腹」：腹膜および腹壁の縫合を行う。
腹腔鏡下手術では、port 創部の閉鎖・縫合および小開腹創の縫合を行う。
- 8) 「併施手術」：上記の他に、がんを疑われない胆嚢の良性疾患（胆石、胆嚢ポリープなど）に対する胆嚢摘出術、ヘルニアに対する手術（腹腔内からの手術、体表からの手術）などがある場合なども、プロトコール治療である大腸の手術と同時にすることを許容する。ただし、いかなる併施手術も、手術時間、出血量、合併症などは大腸がんの手術に含める。

腹腔鏡下手術では、全ての手術操作が腹腔内で行われる場合もあるが、「腸管の切除及び辺縁血管の処理」、「リンパ節郭清および主幹動脈の処理」、「再建」などの手術操作が小開腹創を通じて行われる場合もある。小開腹創とは、鉗子を挿入した孔を多少切り広げるなどして作成する小さな開腹創である。開腹創から行う「sliding window 法」、「moving window 法」は腹腔鏡下手術における手術操作に含まない。

腹腔鏡下大腸切除術の歴史的変遷

1991年、Jacobsら¹⁵が世界で初めて腹腔鏡下大腸切除術を報告した。本邦においては1993年に報告¹⁶されて以来、内視鏡外科手術の手技の向上と器機の開発により、大腸癌に対する腹腔鏡下手術が普及し、外科治療の中に腹腔鏡下手術の占める割合はこの10年間で急速に増加してきた。

腹腔鏡下手術は従来の開腹手術と比較し、低侵襲で整容性に優れていると考えられるため、低侵襲手術として急速に普及しつつある。

腹腔鏡下手術が導入初期には早期大腸癌のみに適応されてきたが、2002年4月よりわが国では腹腔鏡下手術の保険適応が大腸癌全体に拡大されたこともあり、現在では欧米と同様に本邦においても進行大腸癌に対しても適応される場合が多くなってきている。しかし、進行大腸癌において、腹腔鏡下手術が開腹手術に比べて遠隔成績で劣っていないかどうかについては分かっておらず、現段階では進行大腸癌に対して腹腔鏡下手術は標準治療とはなっていない。そのため、進行大腸癌に対する腹腔鏡下手術の開腹手術と比較しての遠隔成績を明らかにするための比較試験が不可欠となる。

腹腔鏡下手術と開腹手術との比較試験によって得られているエビデンスについて次に述べる。

表2.3.2. 腹腔鏡下大腸切除術の歴史的変遷

年	事項
1991	世界で初めて腹腔鏡下大腸切除術を報告した (Jacobs M et al, Surg Laparosc Endosc ¹⁵)
1993	本邦における腹腔鏡下大腸切除術を報告した (渡邊ら、日消外会誌 ¹⁶)
1995	大腸癌におけるport site metastasis発生が報告された (Wexner et al, Br J Surg ¹⁷)
1996	早期大腸癌に対して腹腔鏡下手術が保険適応となる
1996	本邦での進行大腸癌に対する腹腔鏡下手術を報告した (Konishi et al, Surg Today ¹⁸)
2002	保険適応が大腸癌全体に拡大された
2004	本邦にて進行結腸がんに対する多施設共同第III相試験が開始された (JCOG0404)
2004	日本内視鏡外科学会技術認定制度が発足した
2008	本邦にてstage 0-I 直腸がんに対する多施設共同第II相試験が開始された (Lap-RC)
2008	日本内視鏡外科学会によって内視鏡診療治療ガイドラインが発行された

腹腔鏡下手術と開腹手術との比較

大腸癌における腹腔鏡下手術と開腹手術との遠隔成績を明らかにした無作為化比較試験の国内での報告はない。一方、海外においてはいくつかの比較試験が行われている。米国(NCI trial)、英国(Classic trial)、オーストラリア、ドイツ、スペイン、ヨーロッパ(COLOR Trial)の研究グループが1990年代後半に大規模な比較試験を施行している。これまでの報告によると、術後2-3年までの短期予後に関しては腹腔鏡下手術と開腹手術との間に差はないとされているが、長期成績の結果を得るにはさらに数年を要する。また、術後5年以上の長期予後に関して、スペインのグループが無作為化比較試験の結果を報告している。対象症例は219例と少ないが、stage I、IIでは生存割合に差はないのに対して、subgroup解析の結果ではあるが、リンパ節転移を認めるstage IIIにおいては開腹手術よりむしろ腹腔鏡下手術が生存曲線で上回る傾向が見られた¹⁹。また、Surgical Therapy Study Group²⁰は、stage0~IVまでの872例

を対象として、開腹手術と腹腔鏡下手術のランダム化比較試験の結果を報告している。その結果、3年生存割合は開腹手術群の85%に対して腹腔鏡下手術群86%であり、非劣性を証明、さらに長期成績の報告では、5年生存割合が腹腔鏡下手術 76.4%、開腹手術 74.6%と(P=0.93)と同等の結果であったと報告した²¹。

Stage IV大腸がんにおける腹腔鏡下手術の評価

Stage IVにおける腹腔鏡下手術に関する第Ⅲ相試験の報告は国内外を問わずこれまでなく、small scaleの症例対照研究があるのみである。Wai Lun Law¹⁴の2008年の報告によると、Stage IV大腸がんの前向き症例対照研究(腹腔鏡下手術 77例、開腹手術 123例)を行い、腹腔鏡下手術が開腹手術と比較し、安全性が同等で、合併症発生率および術後在院期間において優れていたと報告している。Moloo¹³は、腹腔鏡下手術施行症例の中で、stage I-III 326例とstageIV 49例の治療成績を比較し、両者は同等の手術成績を示しており、stageIV大腸に対する腹腔鏡下手術も治療オプションに受け入れられるとの報告をしている。

本邦のStage IV大腸がんに対する腹腔鏡下手術の現状

大腸がんに対する手術方法に関しては、日本内視鏡外科学会が2008年に発行した内視鏡外科治療ガイドラインによると、stage0-IIに対しては、腹腔鏡下手術のよい適応とされており、stage II/IIIに関しては、熟練されたチームで、十分な患者へのICのもとに施行することが必要とされている。stage IVに対する腹腔鏡下手術については、ほとんどデータがないため、腹腔鏡下手術に関しては具体的に言及されていない。

一方、日本内視鏡外科学会による全国アンケート調査では、大腸がんに対する腹腔鏡下手術は年々増加しており、2007年には、その施行は年間9000件に及んでおり、その65%は進行がん(stage II-IV)を対象としている。JCOG大腸がんグループ施設アンケート調査によると、39施設における2008年度1年間におけるstage IV大腸がん1002例のうち、原発巣切除を行なった症例は666例(67%)であり、その11%に腹腔鏡下手術が行なわれている。

腹腔鏡下手術のメリットとデメリット

これらの結果から、本試験の対象となる stageIV大腸癌に対しても、開腹手術と比べて腹腔鏡下手術では以下のメリットが考えられている。

- 1) 術後疼痛が少ない。
- 2) 腸管蠕動の回復が早い。
- 3) 術中出血量が開腹手術に比べ少ない。
- 4) 術後の腸管の癒着が少なく、術後イレウスが少ない。
- 5) 上記 1)2)の理由によって入院期間の短縮や早期に化学療法開始が可能である。
- 6) a) 開腹を行わない b) 術中に腸管に触れる事が少ないなどの理由によって術後の免疫力の低下が少なく、がんの増殖、進展が抑制される、などの可能性がある。

さらに、腹腔鏡下手術のデメリットとしては以下が考えられる。

- 1) 開腹手術より手術時間が延長する。
- 2) 手術器具が使い捨てのものが多く、1回あたりの手術にかかる材料費は高くなる。
- 3) 気腹に使用する二酸化炭素によって肝臓への転移や腹膜播種が促進される可能性がある。

2.3.2. 化学療法の定義

2000年に、5FU/LV vs CPT-11+5FU/LVの2つの大規模な第Ⅲ相試験で、first lineにおけるCPT-11+5FU/LVの優位性を示す論文が発表された。アメリカのSaltz²²は、未治療進行大腸がんに対して、5FU/LV(Mayoレジメン:5FUを急速静注で投与する)にCPT-11を加えたレジメン(IFL療法)についてランダム化比較試験を行い、IFLの奏功割合(RR)は39%、無増悪生存期間(PFS)中央値が7ヶ月、全生存期間中央値(MST)が14.8ヶ月と極めて高かった。ヨーロッパではDouillard²³が、de GramontレジメンまたはAIOレジメン(両者とも5FUの持続静注が主体、この試験以降5FU持続静注/LVにCPT-11を併用するレジメンをFOLFIRIと総称)とこれらにCPT-11を併用した方法との比較試験を行った。RR、PFS、MSTのいずれもCPT-11併用群が優れており、標準治療の位置づけとなった。IFL療法とFOLFIRI療法の直接の比較は2007年に発表されたBICC-C試験²⁴の結果まで待たれたが、無増悪生存期間には有意にFOLFIRI群が良好であり、生存期間中央値もFOLFIRI群の方が良い傾向にあった。

一方、北米でのintergroup試験であるN9741試験²⁵の結果が発表され、CPT-11 + 5FU/LV (IFL)、Oxaliplatin (L-OHP) + 5FU/LV (FOLFOX4)、L-OHP + CPT-11 (IROX)の3群比較において、L-OHPを含むFOLFOX4が奏効割合、無増悪生存期間中央値、全生存期間中央値のいずれにおいても他の治療法より優れており、かつ毒性が少ないことが示され、米国においてFOLFOX4が一次治療として承認された。その後、Tournigand⁵によりFOLFIRI療法とFOLFOX6療法の投与順序に関するランダム化比較試験が行われ、FOLFIRI先行群、FOLFOX先行群の初回治療における奏効割合、無増悪生存期間中央値、全生存期間中央値はいずれも同等の結果であった。別のグループで行われたGOIM9901試験²⁶でも、初回治療でのFOLFOX4とFOLFIRI群間で生存期間に差を認めなかった。

Trial/author	Regimen	N	RR %	TTP/PFS (月)	MST (月)
Saltz ²²	Bolus 5-FU/LV	231	21	4.3	12.6
	IFL	226	39	7.0	14.8
	CPT-11	226	18	4.2	12.0
			p<0.001	p=0.004	p=0.04

Douillard ²³	Infusional 5-FU/LV	188	31	4.4	14.1
	FOLFIRI	199	49	6.7	17.4
			p<0.001	p<0.001	p=0.031
BICC-C ²⁴	mIFL	141	43.3	5.9	17.6
	FOLFIRI	144	37.2	7.6	23.1
			NS	p=0.004	p=0.09
	CapelRI	145	38.6	5.8	18.9
N9741 ²⁵	IFL	264	31	6.9	15.0
	FOLFOX4	264	45	8.7	19.5
	vs IFL		p=0.002	p=0.0014	p=0.0001
	IROX (CPT-11+L-OHP)	264	35	6.5	17.4
	vs IFL		p=0.34	p>0.50	p=0.04
Tournigand ⁵	FOLFOX6	111	54	8.0	20.6
	FOLFIRI	109	56	8.5	21.5
			NS	p=0.26	p=0.99
GOIM9901 ²⁶	FOLFOX4	182	34	7	15
	FOLFIRI	178	31	7	14
			p=0.60	p=0.64	p=0.28

これらの試験結果をもって、5FU+LV、CPT-11、L-OHPを基本とした併用療法であるFOLFIRI療法あるいはFOLFOX療法いずれもが欧米では標準治療と考えられるようになった。さらに、その後行われた複数の第Ⅲ相試験の結果から、一次治療において5FU basedの化学療法とbevacizumab (BEV) との併用で有意な無増悪生存期間や全生存期間の延長が示されたことから、切除不能進行大腸がんの一次治療は、FOLFOX、FOLFIRI療法にBEVを併用したものが欧米では標準治療と認識されている。

わが国においては、主に経口フッ化ピリミジン製剤が長期にわたり汎用されてきたが十分な臨床的意義は確認されなかった。その後、2005年2月に持続点滴による5-FU+L-V療法が、2005年3月にL-OHPが承認され、その結果2005年4月よりFOLFOX療法が使用可能となり標準治療として急速に普及した。また、FOLFIRIもすでに使用可能となっており、2006年には有効性を示す臨床第Ⅱ相試験の結果が報告された²⁷。以上より、わが国においても現時点ではFOLFOX、FOLFIRIが、切除不能進行大腸がんに対する第一選択の治療と考えられており、全国273施設(全がん協n=39、地域がん拠点n=110、その他n=124)に行われたアンケート調査によると、切除不能進行大腸がんに対して選択されているレジメンは、一次治療ではFOLFOX:FOLFIRI=7:2.5、二次治療ではFOLFOX:FOLFIRI=3:5の割合であった²⁸。このようにFOLFOX療法、FOLFIRI療法の2つのレジメンを変更しながら治療を継続しているのが現状であり、あえてどちらかに優先して決めなければいけないとする強い根拠はないことから、その選択は施設毎ではなく患者毎に、各レジメンにおける副作用の発現頻度の違いから判断されている(FOLFOXではL-OHPによる末梢神経障害が極めて特徴的であり、FOLFIRIでは下痢などの消化管毒性や脱毛が特徴である)。FOLFOX療法の治療効果が継続しているにも関わらず、蓄積性の神経毒性により長期の投与継続が困難になる場合には、OPTIMOX-1試験に示されたように、L-OHP投与のみを計画的に休止・再導入する方法が考慮されている²⁹。

分子標的薬に関しては、国内外の臨床試験の結果を受けて、本邦においても2007年6月にBEVが承認された。前述のNO16966試験³⁰で、L-OHPをベースとする化学療法にBEVを併用することにより無増悪生存期間を有意に延長させることが確認されたことから、欧米と同様にBEVを含む併用療法が国内でもすでに標準治療として位置づけられている。BEV市販後に行われた前述の全がん協を対象にした調査によると、一次治療で使用されたレジメンの中でBEVの併用は61.6%と多い(FOLFOX+BEV 46.9%、FOLFIRI+BEV 14.7%)³¹。ただ、FOLFIRI+BEV併用療法に関する一次治療としての検証試験は行われておらず、FOLFOX+BEV併用療法の方が使いやすさの点で支持されているのが現状である。2007年に抗EGFR抗体のcetuximabが登場し、2010年3月に一次治療にも適応が拡大された。2010年4月にはpanitumumabが承認され、K-Ras変異検査の保険が適用されたことで、欧米に比べて有効治療薬が使えないというドラッグ・ラグは解消された。しかし、一次治療のFOLFIRI+cetuximabとFOLFIRIを比較したCRYSTAL試験³²では、cetuximab併用による全生存期間の延長効果を認めなかった。さらに、転移性大腸癌に対する一次治療として、cetuximabの切除率における有効性が検証されたCRYSTAL試験³²/OPUS試験³³とCELIM試験³⁴とでは肝切除のconversion率が大きく乖離しており、これには非切除の共通規準がないことが影響していると考えられている。また、CRYSTAL試験³²やNCIC CTG CO.17試験³⁵の結果から、cetuximabの効果はK-Ras遺伝子変異を有しない症例に限られることが示唆され、K-Ras野生型のみサブセット解析のメタ解析においてcetuximab併用群の全生存期間の延長が示されている。この結果は必ずしも大規模な比較試験でprospectiveに検証されておらず、MRCのCOIN試験ではFOLFOXに対するcetuximabの上乗せ効果は検証できなかった³⁶。K-Rasの測定法には種々の方法が混在する中で、結果が出るまでに時間がかかることも課題である。EPIC試験³⁷・BOND試験³⁸では、二次治療以降におけるCPT-11+cetuximab併用療法の無増悪生存期間延長効果が確認され、NCIC CTG CO.17試験³⁸では、三次治療においてcetuximabは単独で全生存期間を有意に改善した。このような結果から抗EGFR抗体薬使用の臨床的意義は二次、三次治療においてより高いと考えられている。また、抗EGFR抗体の有害事象の一つである発疹は、顔面や頸部等上半身に多く出現し、症状のコントロールに困難を伴う場合が多いため、多くの患者が社会生活の維持を望むことが

予想される一次治療の段階において、その適応は極めて限定的である。さらに厳密な意味で、原発巣を有する進行大腸癌に対し、一次治療として化学療法を先行させた場合の安全性データは、後述のNSABP C-10試験におけるmFOLFOX6+BEV併用療法で初めて確認されたに過ぎない³⁹。K-Ras遺伝子とBEVについてみた場合、AVF2107g試験⁴⁰・PACCE試験⁴¹の結果からは、BEVは変異型であっても野生型と同様に有効である。

以上の結果から、欧米、日本ともに一次治療としてはFOLFOX+BEV療法/CapeOX+BEV療法あるいはFOLFIRI+BEV療法が、治癒切除不能のStage IV無症候性大腸がんに対する標準治療と考えられている。なお、L-OHPとCPT-11はいずれも大腸がんに対するkey drugであるため、後治療として二次治療を行う場合には、一次治療で用いていないFOLFOXあるいはCPT-11を含んだ治療を行うことが推奨される。また手術後、化学療法を開始するまでの期間が全生存率に与える影響を評価している試験はなく、今回はBEV投与が可能となる術後4週間経過してから化学療法開始とする。開始期間の猶予を2週間とし、副次評価項目として化学療法開始までの期間を6週間とする。

2.3.2 治療計画設定の根拠

化学療法

現在の標準治療は2.2.3で述べたとおりFOLFOX+BEV併用療法、CapeOX+BEV併用療法、またはFOLFIRI+BEV併用療法であるが、本試験の化学療法レジメンには試験運用の実行性を鑑みてFOLFOX+BEV併用療法のみを採用し、「プロトコール中止規準」、「プロトコール完了規準」に該当するまで治療を継続する。また、BEV投与不適規準のいずれかに該当する場合は、BEVを除いたレジメンで治療を実施する。

FOLFOX+BEV療法

FOLFOX療法にはオキサリプラチン、5-FU、LVの用法・用量の違いによってFOLFOX4、FOLFOX6、mFOLFOX6など様々なレジメンがある。BEV承認前の本邦における日常診療では、急速静注5-FU/LVの投与を2回/2日間必要とするFOLFOX4療法よりも、持続静注5-FUを増量し急速静注5-FU/LVの投与を1回に減らしたmFOLFOX6療法の方が汎用されており、BEV併用においてもmFOLFOX6療法が広く用いられることが予想される。よって本試験では、mFOLFOX6レジメンを使用することとした。

また、標準治療であるCapeOX+BEV、FOLFIRI+BEVを治療レジメンに採用しなかった理由は以下による。

- ①FOLFOX+BEV併用療法、CapeOX+BEV併用療法、FOLFIRI+BEV併用療法の何れをも治療レジメンとした場合、治療標準治療としてこれほど複数の化学療法レジメンを選択する検証的試験は世界的に類を見ない。治療選択肢のバラツキや偏りが大きくなった場合には、真のefficacy(腹腔鏡下手術による予後への影響)が分からなくなる。
- ②JCOG大腸がんグループでは7割の施設で外科医が化学療法を担当している(2010年5月調査時)。初期トラブルの少ないレジメンで始めるのが無難であり、CapeOXはポートフリーの利便性がある反面、gradelに応じた減量や中断にやや手間がかかることが明らかになっている(Cassidy J et al. ASCO-GI 2011 #497 General Poster Session)。
- ③Key drug 3剤を使い切れれば全生存期間は同じでも、下表の如くFOLFIRI療法よりもFOLFOX療法先行で肝切除率が高いことが報告されており、化学療法レジメンの選択順序によっては、本試験の副次評価項目である無病状態達成割合が異なる可能性がある。

表2.3.2.a 化学療法投与順序の違いによる治療効果の差

試験名	化学療法レジメン	肝切除率
First-BEAT	L-OHP based	20.3%
	CPT-11 based	14.3%
V308	FOLFOX先行	20%
	FOLFIRI先行	9%

- ④複数のレジメンがあることは、治療変更規準、開始規準を多数設定することになり、実際にはプロトコール治療を遵守しない逸脱例が多発することが予想される。また、GRFチェックなどのデータマネージにも膨大な労力を要する。
- ⑤日常診療では、現時点でFOLFOX、CapeOX、FOLFIRIが均等に実施されているわけではなく、JCOG大腸がんグループ参加施設や国内全体でみても一次治療の第一選択レジメンはFOLFOX+BEVが最も多い。本試験に限って一次治療をFOLFOX+BEVに一本化しても、各施設の診療態度を損なうことにはならない。

表 2.3.2.b 一次治療レジメン選択の現状

	国内 (2010年4月~2011年3月市場調査)	JCOG大腸癌グループ (2010年5月時点)
FOLFOX+BEV	32%	43%
FOLFOX	12%	35%
CapeOX+BEV	12%	16%
CapeOX	5%	6%
FOLFIRI+BEV	5%	

以上より、JCOG大腸がんグループにおいては、治癒切除不能のStage IV大腸癌に対する標準治療としての一次治療にFOLFOX+BEVのみを選択することでコンセンサスを得た。