

抗がん剤報告書：フルオロウラシル及びアイソボリン（大腸がん）

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	<p>・ <u>1 日量として、アイソボリンを通常成人100mg/m²を2時間点滴静注、この直後にフルオロウラシルを通常成人400mg/m²を急速静注、さらに600mg/m²フルオロウラシルを22時間かけて持続静注する。これを2日間連続投与する。</u> <u>この2日間投与を2週間毎に繰り返す。（de Gramont療法）</u></p> <p>・ <u>アイソボリンを通常成人250mg/m²を2時間点滴静注後、フルオロウラシルを通常成人2600mg/m²を24時間持続静注する。これを毎週6回投与後、2週休薬する（1クール）。（A10療法）</u></p> <p>・ <u>アイソボリンを通常成人200mg/m²を2時間点滴静注、この直後にフルオロウラシルを通常成人400mg/m²を急速静注、さらにフルオロウラシルを通常成人2400-3000mg/m²を46時間持続静注、持続静注のみ2日間連続投与することになる。</u> <u>これを2週間ごとに繰り返す。（sLVFU2療法）</u></p> <p>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%として記載。</p>
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>1. 日本： Roswell Park レジメンのみ認可されている</p> <p>・ 5-FU 600mg/m² + I-LV(アイソボリン) 250mg/m²、 毎週投与，6 回投与後 2 週休薬</p> <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(I-LV)と 5FU との併用の治験がなされ、I-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> <p>・ Mayo Clinic 療法：5-FU 425mg/m²+ LV 20mg/m²，5 日間連日投与，</p>

	<p>4 週間毎に繰り返す</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Roswell Park 療法 : 5-FU 600mg/m²+ LV 500mg/m², 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 療法 (上記) ・ AIO 療法 (上記)
--	--

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) や塩酸イリテカン (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 療法や AIO 療法などの 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⁾。

一方、わが国ではロイコボリンにかわってアイソボリン(I-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 療法のみが認可されており、de Gramont 療法や AIO 療法、sLVFU2 療法などの 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 療法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/I-LV の用法・用量の適応拡大が望まれる。

2 . 公知の取扱いについて

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 療法と Mayo 療法との無作為比較試験⁵⁾、A10 療法と Mayo 療法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 療法と Mayo 療法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=0.0004)、無増悪生存期間 (6.9 ヶ月 vs 5.5 ヶ月、p=0.0012)、Grade3-4 の毒性の頻度 (11.1% vs 23.9%、p=0.0004)において、Mayo 療法よりも infusional 5-FU である de Gramont 療法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 療法の方が低い傾向を認めた。

A10 療法と Mayo 療法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、11.1 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 A10 療法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 A10 療法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 療法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)

療法	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
A10 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 療法と Mayo 療法の毒性の比較⁵⁾

Grade 3/4 の毒性の頻度 (%)

毒性	De Gramont	Mayo	p-value
	n=208	n=205	
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, -: 論文に記載無し

表 3 AIO 療法と Mayo 療法の毒性の比較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/ -	0/ -	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 132 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。

CPT-11, OHP の登場以降、CPT-11, OHP と infusional 5-FU/LV の併用療法において、infusional 5-FU/LV の投与方法は試験により変遷してきている。FOLFIRI 療法においては、de Gramont 療法 + CPT-11, AIO + CPT-11 (Douillard 版) sLVFU2 療法 + CPT-11 (GERCOR 版) FOLFOX 療法においては、de Gramont 療法 + OHP (FOLFOX4)、sLVFU2+OHP (GERCOR 版)。これらの 5-FU+LV の併用方法のうち、GERCOR 試験が最も良好な成績を示したことより、sLVFU2 療法の位置づけは高い²¹⁾。sLVFU2 療法の第 1/11 相試験では、登録 86 例中、奏効率は 37% (評価可能な 59 例中 22 例) で無増悪生存期間の中央値は 8.6 ヶ月であった。毒性については、Grade 3 の毒性は Level 1 (5-FU 2.4g/m²) で 3%、Level 2 (5-FU 3g/m²) では 0%、Level 3 (5-FU 3.6g/m²) では 16%であり、sLVFU2 療法は少なくとも他の 5-FU と LV の投与方法と同等の有効性を示し、簡便であると結語されている²⁰⁾。

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⁾。

peer-review journal に掲載された総説、メタ・アナリシス

bolus 5-FU と infusional 5-FU 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=0.0002	p=0.039

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、両方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	< 0.0001
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	< 0.0001

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/LV と CPT-11 の併用療法 (FOLFIRI, AIO, IFL) または OHP の併用療法 (FOLFOX4, FOLFOX6) が標準であると考えられるとされている。

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

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、infusional 5-FU/I-IV を含む de Gramont 療法および A10 療法、sLVFU2 療法は、現在わが国で認可されている bolus 5-FU/I-LV (Roswell Park 療法) よりも実施手技及び管理上やや複雑であるが、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 療法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 ($p<0.001$)、および全生存期間の延長 ($P=0.009$) をもた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/I-LV+CPT-11 (IFL 療法) であると考えられる。

その後、bolus 5-FU/LV + CPT-11 と infusional 5-FU/LV + OHP (FOLF0X) との比較試験が行われた結果、FOLF0X 療法は bolus 5-FU/LV+CPT-11 よりも延命効果を示した¹⁾が、FOLF0X と 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 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	15.0
	Infusion 5-FU/LV+OHP (FOLF0X4)	267	45	19.5
GERCOR ²⁾	Infusion 5-FU/LV+CPT-11	109	56	21.5
	Infusion 5-FU/LV+OHP (FOLF0X6)	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 療法) 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)。

これまで、様々な infusional 5-FU/LV の投与方法に CPT-11 を併用した臨床試験が行われてきたが、その中で最も良好な生存期間を示したのは sLVFU2 療法に CPT-11 を併用した GERCOR 版であり(4. 本剤の位置づけの項参照)、さらに GERCOR 版の FOLFIRI 療法が他の infusional 5-FU/LV と比較して手技的に簡便であることから、現在世界的にも infusional 5-FU+LV + CPT-11 の併用 (FOLFIRI 療法) は sLVFU2 法に基づいた GERCOR 版が中心であると考えられる。わが国においても、5-FU+LV + CPT-11 併用 (FOLFIRI 療法) の国立がんセンターを中心とした第 II 相多施設共同臨床試験で GERCOR 版を採用している(5. 国内における本剤の使用状況について 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 の投与法は de Gramont レジメン、FOLFOX6 と FOLFIRI の投与法は sLVFU2 療法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、infusional 5-FU/LV と 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
	Infusion 5-FU/LV+OHP (FOLFOX4)	210	50	16.2
N9741 ¹⁾	Bolus 5-FU/LV+CPT-11	264	31	15.0
	FOLFOX	267	45	19.5
GERCOR ²⁾	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/LV (Roswell Park 療法) 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 療法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 療法) 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/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

・現在、国内の実施医療では de Gramont 療法、A10 療法、sLVFU2 療法は一般的には行われていないが、FOLFIRI 療法の第 I 相試験の結果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、sLVFU2 療法を施行するにあたって、infusional 5-FU/LV 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、外来治療でも簡便に施行可能である。従って、infusional 5-FU/LV 承認後、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、sLVFU2 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

「2. 公知の取扱いについて」に記載したように、5-FU/LV は現在わが国で認可されている bolus よりも infusion の方が安全性の高いことは、de Gramont 療法、A10 療法を中心として、第 III 相試験の結果示された。sLVFU2 の毒性については、第 I/II 相試験の結果ではあるが、Grade 3 の毒性は Level 1(5-FU 2.4g/m²)で 3%、Level 2(5-FU 3g/m²)では 0%、Level 3(5-FU 3.6g/m²)では 16%であり、sLVFU2 療法は少なくとも他の 5-FU とロイコボリンの併用方法より毒性も低く、簡便であると結語されている²⁰⁾。

5-FU/LV と CPT-11 の併用療法において、術後補助化学療法における bolus 5-FU + CPT-11(IFL 療法)と 5-FU/LV(Roswell Park 療法)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 療法群の 0.8%に比較して IFL 療法群で 2.5%と高かったために試験中止となった¹⁵⁾。IFL 療法において 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 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 療法群の 1.8%に比して IFL 療法群では 4.5%と高かった¹⁵⁾。このように、de Gramont+OHP (FOLFOX4) 療法、sLVFU2 + 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+I-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、A10 療法、sLVFU2 療法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⁾ (CPT-11+infusional 5-FU)	0038 試験 ⁴⁾ (CPT-11+bolus 5-FU)	本邦 ^{13, 14)} (CPT-11+bolus 5-FU)
好中球	46.2/ 28.8	53.8	40.0/ 13.0

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、A10 療法、sLVFU2 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で FOLFIRI 療法が検討されており、「転移・再発大腸癌患者を対象とした 5-FU/I-LV と CPT-11 併用 (FOLFIRI 療法) の臨床第 Ⅲ 相試験」では、欧米と同等の用法、用量である CPT-11 180mg/m² の FOLFIRI 療法を施行し用量制限毒性 (DLT) の発現は認められなかった。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、FOLFIRI 療法、de Gramont 療法の外挿可能性が示唆される。

以上より、infusional 5-FU/I-LV 療法において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; 21: 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
- 20) Tournigand C, de Gramont A, et al. Proc ASCO 1998, #1052
- 21) de Gramont A, Louver C., et al. Eur J Cancer 1998; 34(5) : 616-626, 1998