

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会 )</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>16 位 (全 33 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>5-FU</p>
	<p>販売名</p>	<p>5-FU 注</p>
	<p>会社名</p>	<p>協和発酵キリン株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬      <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>小腸癌</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 100 mg/m<sup>2</sup> (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 400 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして 600 mg/m<sup>2</sup> (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。</p> <p>通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 250 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 2 時間かけて点滴</p>

		<p>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 2600 mg/m<sup>2</sup> (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。</p> <p><u>通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 200 mg/m<sup>2</sup> (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 400 mg/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> (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。</u></p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 悪性腫瘍性疾患であり、致命的である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる (上記の基準に該当すると考えた根拠) 小腸癌の効能・効果を有する薬剤は承認されていない。</p>
<p>備考</p>		

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	販売名 (企業名)
	効能・効果	Adrucil Injection is effective in the palliative management of carcinoma of the colon, rectum, breast, stomach and pancreas. (薬事承認はあるが、小腸癌に対しては承認されていない)
	用法・用量	Twelve mg/kg are given intravenously once daily for four successive days. The daily dose should not exceed 800 mg. If no toxicity is observed, 6 mg/kg are given on the 6th, 8th, 10th and 12th days unless toxicity occurs. No therapy is given on the 5th, 7th, 9th or 11th days. Therapy is to be discontinued at the end of the 12th day, even if no toxicity has become apparent. (See WARNINGS and RECAUTIONS sections.)  Poor risk patients or those who are not in an adequate nutritional state (see CONTRAINDICATIONS and WARNINGS sections) should receive 6 mg/kg/day for three days. If no toxicity is observed, 3 mg/kg may be given on the 5th, 7 th and 9 th days unless toxicity occurs. No therapy is given on the 4 th, 6 th or 8 th days. The daily dose should not exceed 400 mg.  A sequence of injections on either schedule constitutes a "course of therapy." <b>Maintenance Therapy</b> In instances where toxicity has not been a problem, it is recommended that therapy be continued using either of the following schedules: 1. Repeat dosage of first course every 30

		<p>days after the last day of the previous course of treatment.</p> <p>2. When toxic signs resulting from the initial course of therapy have subsided, administer a maintenance dosage of 10 to 15 mg/kg/week as a single dose. Do not exceed 1 g per week.</p> <p>The patient's reaction to the previous course of therapy should be taken into account in determining the amount of the drug to be used, and the dosage should be adjusted accordingly. Some patients have received from 9 to 45 courses of treatment during periods which ranged from 12 to 60 months.</p>
	備考	
英国	販売名（企業名）	Fluorouracil Injection BP (Goldshield Pharmaceuticals Ltd)
	効能・効果	<p>Fluorouracil may be used alone, or in combination for its palliative action in the management of common malignancies particularly cancer of the colon and breast, either as a single agent or in combination with other cytotoxic agents.</p> <p>（薬事承認はあるが、小腸癌に対しては承認されていない）</p>
	用法・用量	<p><b>Adult dose:</b> The following regimes have been recommended for the use as a single agent:</p> <p><b>Initial treatment:</b> This may be in the form of an infusion or an injection, the former usually being preferred because of lesser toxicity.</p> <p><b>Intravenous infusion:</b> 15 mg/kg bodyweight but not more than 1g per infusion, diluted in 500ml of 5% glucose or 0.9% NaCl injection and given by intravenous infusion at a rate of 40 drops per minute over 4 hours. Alternatively the daily dose may be infused over 30-60 minutes or may be given as a continuous infusion over 24 hours. The infusion may be repeated daily until there is evidence of toxicity</p>

		<p>or a total dose of 12-15 g has been reached.</p> <p><b>Intravenous injection:</b> 12mg/ kg bodyweight may be given daily for 3 days and then if there is no evidence of toxicity 6mg/kg on alternate days for 3 further doses. An alternative regime is 15mg/kg as a single intravenous injection once a week throughout the course.</p> <p><b>Intra- arterial infusion:</b> 5-7.5 mg/ kg may be given by 24 hour continuous intra- arterial infusion.</p> <p><b>Maintenance therapy:</b> An initial intensive course may be followed by maintenance therapy providing there are no significant toxic effects. In all instances, toxic side effects must disappear before maintenance therapy is started.</p> <p>The initial course of Fluorouracil can be repeated after an interval of 4 to 6 weeks from the last dose, or alternatively, treatment can be continued with intravenous injection of 5-15 mg/kg at weekly intervals.</p> <p>This sequence constitutes a course of therapy. Some patients have received up to 30g at a maximum rate of 1g daily. A more recent alternative method is to give 15 mg/kg IV once a week throughout the course of treatment. This obviates the need for an initial period of daily administration.</p> <p>In combination with irradiation: Irradiation combined with 5-FU has been found to be useful in the treatment of certain types of metastatic lesions in the lungs and for the relief of pain caused by recurrent, inoperable growth. The standard dose of 5-FU should be used.</p> <p><i>Children:</i> No recommendations are made regarding the use of Fluorouracil in children.</p> <p><i>Elderly:</i> Fluorouracil should be used in the elderly with similar considerations as with normal adults' dosages.</p>
--	--	--

		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
<p>欧米等6か国での標準的使用状況                  （欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	米国	ガイドライン名	NCCN ガイドライン（2011年第3版）
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	Colon Cancer COL-1、COL-2 の Footnote に Small bowel and appendiceal adenocarcinoma may be treated with systematic chemotherapy according to the NCCN colon cancer guidelines. の記載がある。Colon Cancer の Chemotherapy には 5-FU を含むレジメン（FOLFOX, FOLFIRI）の記載がある
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	FOLFOX（mFOLFOX6） Oxaliplatin 85mg/m <sup>2</sup> IV over 2 hours, day1 Leucovorin 400mg/m <sup>2</sup> IV over 2 hours, day1 <u>5-FU 400mg/m<sup>2</sup> IV bolus on day1, then 1200mg/m<sup>2</sup>/day x 2 days (total 2400mg/m<sup>2</sup> over 46-48 hours) continuous infusion</u> <u>Repeat every 2 weeks</u>
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇	

		所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) small bowel (intestine) AND fluorouracil

<海外における臨床試験等>

1) Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. Ann Oncol 2010; 21: 1786-1793

進行小腸腺癌に対する化学療法 93 例の報告であり、5-FU を含んだ治療として LV5FU2 10 例、FOLFOX48 例、FOLFIR19 例、LV5FU2+シスプラチン 16 例の有効性について検討されている。

2) Second-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI regimen) in patients with advanced small bowel adenocarcinoma after failure of first-line platinum-based chemotherapy. Cancer 2011; 117: 1422-8.

小腸癌 2 次治療として FOLFIRI 療法を行った 28 例の有効性について報告されている。

3) Chemotherapy with 5-fluorouracil and a platinum compound improves outcomes in metastatic small bowel adenocarcinoma. Cancer 2008; 113: 2038-45.

M.D. Anderson Cancer Center における小腸腺癌の 80 例に対する化学療法の成績の報告であり、5-FU の単剤又は併用療法として 70 例の有効性についても検討されている。

<日本における臨床試験等>

1)

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) De Vita らによる Cancer Principles and Practice of Oncology 9<sup>th</sup> edition の Cancer of the small intestine の adenocarcinoma の項に、全身化学療法薬として 5-FU の記載がある。

<日本における教科書等>

1) なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) NCCN ガイドライン

<日本におけるガイドライン等>

1) なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 日本消化器病学会雑誌 2011 ; 108 : 429-435

原発性小腸癌 10 例のケースシリーズで、5-FU を含む化学療法 4 例の有効性が報告されている。

2) 日本臨床外科学会雑誌 2010 ; 71 : 764（会議録）

原発性小腸癌に対して mFOLFOX6 を施行した症例報告が 2 件報告されている。

3) J Clin Oncol 2011; 29(S4): abstr260（会議録）

原発性小腸癌 132 例に対する化学療法の報告であり、fluoropyrimidine を含む治療を行った 110 例における有効性も報告されている。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 海外ガイドラインに記載されており、公知といえる。

<要望用法・用量について>

1) 日本人において既承認の用法・用量であり、使用経験もあり、忍容可能と考える。

<臨床的位置づけについて>

1) 初回治療例の標準的な治療法の一つになる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 公知申請

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

1) Ann Oncol 2010; 21: 1786-1793

2) Cancer 2011; 117: 1422-8.

3) Cancer 2008; 113: 2038-45.

4) 日本消化器病学会雑誌 2011 ; 108 : 429-435

5) 日本臨床外科学会雑誌 2010 ; 71 : 764（会議録）

6) J Clin Oncol 2011; 29(S4): abstr260（会議録）

