

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会	協和発酵キリン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-192
	成分名 (一般名)	フルオロウラシル
	販売名	5-FU 注 250 協和、5-FU 注 1000mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	虫垂癌
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	<p>通常、成人にはレボホリナートとして1回 100 mg/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 400 mg/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 600 mg/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。</p> <p>通常、成人にはレボホリナートとして1回 250 mg/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 2600 mg/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。</p> <p>通常、成人にはレボホリナートとして1回 200 mg/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 400 mg/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</p>

		り返す。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 } <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし } (特記事項等)	
企業として	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 1) 欧米等6カ国を含む海外において、虫垂癌に対する本剤投与は承認されていない。また、NCCNガイドラインにおいても、虫垂癌に対する化学療法は、Footnoteに『大腸癌に準じた治療がよいかもしれない』とされているのみであり、科学的根拠に乏しく、標準的治療として確立しているとはいえない状況である。このように、現段階で虫垂癌に対して本剤の有用性があるとは考えられない。 2) 本邦においても、本剤を含む化学療法が虫垂癌に有用であるとの報告は少なく、現段階で公知申請が可能とは考えられない。 3) 結腸・直腸癌のうち虫垂癌が占める割合は1%以下であることから、本剤適応患者は非常に少なく、新たに検証試験を実施することは困難と考える。 以上より、本開発は困難であると判断した。	
医療上の必要性に	「 1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 悪性腫瘍性疾患であり、致死的である。	

<p>係 る 基 準 」 へ の 該 当 性 （ 該 当 す る も の に チ ェ ッ ク し 、 分 類 し た 根 拠 に つ い て 記 載 す る 。）</p>	<p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>虫垂癌の治療は外科的処置が行われており、アに該当しない。外科的処置のみによる根治が難しい状況も考えられるが、虫垂癌に対する効能・効果を有する薬剤は承認されておらず、NCCN ガイドラインにおいても、虫垂癌に対する化学療法は、Footnote に『大腸癌に準じた治療がよいかもしれない』とされているのみであり、科学的根拠に乏しく、標準的治療として確立しているとはいえない状況である。このように、現段階で虫垂癌に対してフルオロウラシル/レボホリナート療法の有用性があるとは判断できず、イ、ウに該当しない。</p>
<p>備考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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。)</p>	<p><input 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</p> <p>上記いずれにおいても当該効能・効果は承認されていない。 [欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪州</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	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		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		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		豪州	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考	
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																																																								
	用法・用量																																																								
	備考																																																								
英国	販売名 (企業名)																																																								
	効能・効果																																																								
	用法・用量																																																								
	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																																																								
豪州	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)</p>	<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</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td>NCCN ガイドライン (2011 年第 3 版)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</td> <td>Colon Cancer COL-1、COL-2 の Footnote に “Small bowel and appendiceal adenocarcinoma may be treated with <u>systematic chemotherapy according to the NCCN colon cancer guidelines.</u>” の</td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		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 <u>systematic chemotherapy according to the NCCN colon cancer guidelines.</u> ” の																																																	
欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																																									
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 <u>systematic chemotherapy according to the NCCN colon cancer guidelines.</u> ” の																																																							

記載する。)			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 ² IV over 2 hours, day1 Leucovorin 400mg/m ² IV over 2 hours, day1 <u>5-FU 400mg/m² IV bolus on day1, then 1200mg/m²/day x 2 days (total 2400mg/m² over 46-48 hours) continuous infusion</u> <u>Repeat every 2 weeks</u> FOLFIRI Irinotecan 180 mg/m ² IV over 30-90 minutes day 1 Leucovorin 400 mg/m ² IV infusion to match duration of irinotecan infusion, day 1 <u>5-FU 400 mg/m² IV bolus day 1, then 1200 mg/m²/day x 2 days (total 2400 mg/m² over 46-48) continuous infusion Repeat every 2 weeks.</u>
		ガイドラインの根拠論文	なし
		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)			

		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) 海外文献

MEDLINE より、「虫垂癌」及び「fluorouracil」で検索した。詳細には、検索語「appendiceal・appendix（いずれも cancer・carcinoma・Neoplasm・tumor・tumour）」及び「fluorouracil・5fluorouracil・5-fluorouracil・5fu・5-FU・FOLF・mFOLF」により、2011年12月1日時点で抽出した70件について、目視により真に該当する文献（虫垂癌の治療にフルオロウラシルを使用）を選定した。

2) 国内文献

医中誌データベースから、「虫垂癌」及び「フルオロウラシル」で検索した。詳細には、検索語「虫垂（腫瘍・腫・癌・がん）」及び「*Fluorouracil・Fluorouracil・フルオロウラシル・5FU・5-FU・FOLF」により2011年12月1日時点で抽出した60件について、目視により真に該当する文献（虫垂癌の治療にフルオロウラシルを使用）を選定した。

JMEDPlus より、「虫垂癌」及び「フルオロウラシル」で検索した。詳細には、検索語「虫垂（腫瘍・癌・がん・ガン）」及び「フルオロウラシル・FLUOROURACIL・5*FU・FOLFOX・FOLFI」により2011年12月1日時点で抽出した85件について、目視により真に該当する文献（虫垂癌の治療にフルオロウラシルを使用）を選定した。

<海外における臨床試験等>

以下の要望書記載の報告以外に、臨床試験に関する報告はなかった。

1) Neoadjuvant FOLFOX Chemotherapy in 34 Consecutive Patients With Mucinous Peritoneal Carcinomatosis of Appendiceal Origin. J Surg Oncol 2010; 102: 576-581.¹⁾

試験目的：腹膜播種は有するが肝転移及び全身転移のない虫垂癌に対し、術前化学療法（ネオアジュバント療法）として FOLFOX 療法を中心とした化学療法を行った場合の有効性を検討することを目的とした、前向き臨床試験。

主要評価項目：抗腫瘍効果（臨床評価・CT 評価・術中評価・組織病理学的評価）

試験フェーズ：該当なし

有効性の結果：評価対象 34 名（うち FOLFOX 療法は 30 名）において、ネオアジュバント療法後の臨床評価及び CT 評価では、complete response は認められなかったが、partial response はそれぞれ 3 名及び 5 名、stable disease はそれぞれ 24 名及び 22 名であった。手術後の術中評価及び組織病理学的評価では、complete response がそれぞれ 1 名及び 3 名、partial response がいずれも 7 名、stable disease が 9 名及び 24 名であり、術中評価では 17 名が progression であった。なお、21 名には Bevacizumab も投与された。

安全性の結果：記載なし。

<日本における臨床試験等>

臨床試験に関する報告はなかった。

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

該当する総説及び報告はなかった。

（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) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer

虫垂癌に対する 5-FU 使用に関する記載はなかった。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学

虫垂癌に対する 5-FU 使用に関する記載はなかった。

（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（2011 年第 3 版）²⁾

要望書記載のとおり、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）の記載があった。

2) ASCO の診療ガイドライン

虫垂癌に対する 5-FU 使用に関する記載はなかった。

3) ESMO の診療ガイドライン

虫垂癌に対する 5-FU 使用に関する記載はなかった。

4) NCI-PDQ

虫垂癌に対する 5-FU 使用に関する記載はなかった。

<日本におけるガイドライン等>

虫垂癌に関するガイドラインはなく、大腸癌治療ガイドラインにおいても虫垂癌に関する記載はなかった。

(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

症例報告が数件あったが、要望書記載の 2 件を含めいずれも 1 例報告に留まる。

(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>

NCCN ガイドラインの記載に基づき、虫垂癌において大腸癌の標準治療が有用であり、適応とされる場合には、本剤の効能・効果に結腸・直腸癌と併記するように『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、虫垂癌』とすることが想定される。しかし、虫垂癌に対する 5-FU を含む化学療法に関する報告は、海外のネオアジュバント療法としての臨床試験のみであり、エビデンスは十分とはいえない。また、現状ではガイドラインにおいても推奨レベルにはなく、大腸癌の標準治療としての 5-FU を含むレジメンが使用できるかもしれない、といったあいまいな記載に留まっている。このように、現段階では、虫垂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の有用性を示す根拠に乏しく、効能追加が妥当であるとは判断できない。

<要望用法・用量について>

NCCN ガイドラインの記載に基づき、虫垂癌において大腸癌の標準治療が有用であり、適応とされる場合には、要望書に記載のとおり、本剤の用法・用量は既承認の結腸・直腸癌と同様の設定となることが想定されるため、日本人においては使用経験もあり、忍容可能であることが期待される。しかし上述のとおり、現段階では、虫垂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の有用性を示す根拠に乏しく、当該用法・用量が妥当であるとは判断できない。

<臨床的位置づけについて>

虫垂癌は多くの場合、進行してから診断されるケースが多く、システミック

(全身的)な化学療法が治療のメインになる。その場合、実施するレジメンは、結腸・直腸癌で有効性と安全性が確認されている FOLFOX 療法を準用する可能性が考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

追加試験として、FOLFOX 又は FOLFIRI を化学療法レジメンとして設定した安全性試験、及びこれらの治療レジメンを設定し対照群として化学療法を施行しない群、あるいは医師が選択した他の治療を実施する群を設定した検証試験が想定される。しかし、結腸・直腸癌の全発症割合のうち虫垂癌が占める割合は 1%以下であり患者の確保が困難であることから、これらの試験を実施することは困難と考える。

5. 備考

<その他>
なし

6. 参考文献一覧

- 1) Neoadjuvant FOLFOX Chemotherapy in 34 Consecutive Patients With Mucinous Peritoneal Carcinomatosis of Appendiceal Origin. J Surg Oncol 2010; 102: 576-581. (要望書-1 と同じ)
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer (要望書でも引用あり)