イ．起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等

イ．起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等

目次

1. **はじめに** 1

2. **起源又は発見の経緯及び開発の経緯** 3

(1) 結腸・直腸癌の疫学と化学療法 3
(2) 起源又は発見の経緯 3
1) ホリナートカルシウム(LV) 3
2) Tegafur・Uracil 配合剤(UFT) 4
3) UFT と LV との併用 4
(3) UFT/LV 併用療法の開発の経緯 7
1) 海外での開発の経緯 7
2) 本邦での開発の経緯 12
(4) 基礎的検討 14
(5) 開発の経緯図 15

3. **特長及び有用性** 16

(1) 非臨床的特長 16
1) 薬効薬理 16
2) 毒性 16
3) 吸収・代謝・排泄 16
(2) 臨床的特長 17
1) 有効性 17
2) 安全性 17
(3) 本邦での結腸・直腸癌治療における本療法の位置づけ 18
1) 欧米での結腸・直腸癌治療における 5-FU/LV 療法の位置づけ 18
2) 本邦での結腸・直腸癌治療における本療法の位置づけ 18

4. **特許状況** 25

(1) UFT 25

5. **海外における使用状況** 26

(1) 各国承認状況 26
(2) UFT/LV の欧米における承認審査状況 27
(3) その他の海外で実施されている UFT/LV 療法 28
(4) 海外における添付文書 29

6. **一般的名称** 34

7. **同種同効品一覧** 35

イ．起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等の項の略号一覧表

略　号	内　　容	和訳(和名)
UFT	Tegafur/Uracil	ユーエフティ テガフール・ウラシル配合剤
5-FU	5-fluorouracil	5-フルオロウラシル
5-MTHF	5-Methyltetrahydrofolate	-
LV	Leucovorin 特に断りがなければLVはdl-LVを指す.	ホリナートカルシウム 別名：ロイコボリンカルシウム
FT	Futraful(Tegafur)	フトラフール(テガフール)
CPT-11	Irinotecan Hydrochloride	塩酸イリノテカン
CR	Complete Response	完全消失(著効)
CTC	Common Toxicity Criteria	一般毒性基準
DPD	Dihydropyrimidine Dehydrogenase	ジヒドロピリミジン脱水酵素
FDA	Food and Drug Administration	米国食品・医薬品管理局
MST	Median Survival Time	生存期間中央値
NCI	National Cancer Institute	米国がん研究所
PD	Progressive Disease	病勢進行(進行)
PR	Partial Response	部分寛解(有効)
SD	Stable Disease	不変
TTP	Time To Progression	病勢進行までの期間

イ． 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等

資料イ－1～3

1.はじめに

UFT/LV 療法(以下本療法)は抗悪性腫瘍薬である UFT(一般名：Tegafur・Uracil 配合剤)と LV(日局ホリナートカルシウム)の併用療法である．本療法と 5-FU/LV 療法との大規模比較臨床試験（011 及び 012 試験，以下臨床第 III 相試験）が海外で実施され，延命効果に関する同等性の証明と優れた安全性の確認がなされた．現在，進行再発結腸・直腸癌に対する一次選択治療の適応で，EU 各国を中心に世界 24 ヶ国で承認を得ている（2002 年 12 月末現在）．本邦での開発に際しては，医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（以下医薬品機構）との相談結果に基づいて, 同一の実施計画書を用いた小規模な臨床試験（ブリッジング試験）を日本と米国で行い，両地域での有効性と安全性を確認するとともに薬物動態のパラメータを比較し，海外での臨床試験成績が日本人にも外挿可能かどうかを検討した．その結果，海外の臨床データの外挿が可能であると判断し，表イ－1,2 に示した通りの効能・効果と用法・用量で申請するに至った．

本邦に先立ち海外で本療法に関する臨床試験が実施された．大鵬薬品工業（株）は本療法の海外での許可取得を目指して，　　年より米国で本療法に関する臨床第 I 相試験を開始した．欧米での臨床第 III 相試験以降は, ライセンス先のブリストルマイヤーズスクイブ社（以下 BMS 社）によって進められた．本邦では日本ワイスレダリー（株）と大鵬薬品工業（株）が共同で開発を進めた．

以上の経緯に基づいて，LV25mg 錠を新用法・用量として表イ－1 の内容で申請した．UFT については，本邦で既に認可されている用法・用量の範囲内であり結腸・直腸癌の適応を既に有しているが，本療法の情報を医療の場に提供して患者に対する本療法の安全性を確保することが重要であるとの観点から，本療法の場合の用法・用量を追加し，表イ－2 の内容で一部変更申請することとした．

表イー 1　新規申請した LV の効能・効果，用法・用量

販売名（申請会社名）：ロイコボリン®錠 25mg（日本ワイスレダリー），ユーゼル錠 25mg（大鵬薬品）	
効能・効果	**ホリナート・テガフール･ウラシル療法：** 結腸・直腸癌に対するテガフール・ウラシルの抗腫瘍効果の増強
用法・用量	**ホリナート・テガフール･ウラシル療法：** 通常，成人にはホリナートとして 75mg を，1 日 3 回に分けて（約８時間ごとに），テガフール・ウラシル配合剤と同時に経口投与する． テガフール・ウラシル配合剤の投与量は，通常，1 日量として，テガフール 300～600mg 相当量（300mg/m^2 を基準）を 1 日 3 回に分けて（約 8 時間ごとに），食事の前後１時間を避けて経口投与する． 以上を 28 日間連日経口投与し，その後 7 日間休薬する．これを 1 クールとして投与を繰り返す．

表イー2　一部変更申請した UFT の効能・効果，用法・用量

販売名（申請会社名）：ユーエフティ®，ユーエフティ®E 顆粒　（大鵬薬品）	
効能・効果 （　　部今回追加した効能・効果）	**テガフール・ウラシル通常療法：** 次の疾患の自覚的並びに他覚的症状の寛解： 頭頸部癌，胃癌，結腸・直腸癌，肝臓癌，胆のう・胆管癌，膵臓癌，肺癌，乳癌，膀胱癌，前立腺癌，子宮頸癌 **ホリナート・テガフール・ウラシル療法：** 結腸・直腸癌
用法・用量 （　　部今回追加した用法・用量）	**テガフール・ウラシル通常療法：** 通常，1 日量として，テガフール 300～600mg 相当量を 1 日 2～3 回に分割経口投与する． 子宮頸癌については通常，1 日量として，テガフール 600mg 相当量を 1 日 2～3 回に分割経口投与する．他の抗悪性腫瘍剤との併用の場合は上記に準じて投与する． **ホリナート・テガフール･ウラシル療法：** 結腸・直腸癌に対して通常，1 日量として，テガフール 300～600mg 相当量（300mg/m^2 を基準）を 1 日 3 回に分けて（約８時間ごとに），食事の前後１時間を避けて経口投与する． ホリナートの投与量は通常，成人にはホリナートとして 75mg を，1 日 3 回に分けて(約 8 時間ごとに)、テガフール・ウラシル配合剤と同時に経口投与する． 以上を 28 日間連日経口投与し，その後 7 日間休薬する．これを 1 クールとして投与を繰り返す．

2.起源又は発見の経緯及び開発の経緯

(1)結腸・直腸癌の疫学と化学療法

本邦における結腸・直腸癌による死亡者数は，全癌種中，男性で第 3 位（19,418 人），女性で第 2 位（15,945 人）となっている（1999 年現在）[1)]．最近の 40 年間における結腸・直腸癌患者の死亡率は男性で約 8.4 倍，女性で約 6.6 倍に増えており，胃癌を追い抜く勢いである [2)]．環境因子，特に食事の西欧化がその原因と考えられている．2005 年の結腸・直腸癌の死亡者数は約 4 万 7 千人（胃癌では 4 万 8 千人），2010 年には 5 万 7 千人(胃癌では 4 万 9 千人)になると予測されている [3)].

結腸・直腸癌に対する治療は外科手術が最も有効な治療と考えられる．ただし，根治切除例でもリンパ節転移の内 Dukes A,B 又は stage I,II の予後は良好であるが，リンパ節転移陽性の Dukes C 又は stage III の予後は劣る [4)]．再発高危険群に対しては補助化学療法が行われており，手術不能あるいは進行再発結腸･直腸癌に対しては化学療法による治療が第一選択されている．

結腸・直腸癌に対する標準化学療法の確立を目指して，大規模比較試験が欧米を中心に進められて来た．進行再発結腸・直腸癌の 1 次治療には，5-FU に LV（静脈注射）を併用する治療法が既に標準とされ，5-FU/LV 療法を基本とした他剤との併用療法が比較検討中である．最近では，5-FU/LV 療法に CPT-11 を併用することにより更に延命効果が上がるという成績が報告されている．抗腫瘍効果や延命効果の向上だけでなく，毒性軽減を含めた QOL の改善に繋がる経口療法の検討も行われている．進行再発結腸・直腸癌治療のいわゆる”Golden Standard”については，現在なお検討段階にあると言える [5)]．5-FU/LV 療法は，再発リスクの高い結腸・直腸癌の補助化学療法としても標準療法と見なされており， CPT-11 などを併用した治療法や経口フッ化ピリミジンとの比較試験が行われている [6)]．また，手術や放射線療法との併用に関する比較試験が行われている [7)].

本邦では 1999 年に 5-FU/LV 療法が承認されて以来，結腸・直腸癌の 1 次治療及び術後補助化学療法として汎用され始めており, CPT-11 との併用療法や経口フッ化ピリミジンとの比較試験が検討されている．

(2)起源又は発見の経緯

1)ホリナートカルシウム(LV)

日局ホリナートカルシウム（別名：ロイコボリンカルシウム，LV）は 1949 年に葉酸の誘導体（5-ホルミルテトラヒドロ葉酸（別名：folinic acid））として発見され，葉酸代謝拮抗剤のメトトレキサートの解毒剤として海外で臨床使用されて来た.

国内においては，1963 年に日本レダリー（株）（現，日本ワイスレダリー（株））が「葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減」の効能・効果で,「筋注用ロイコボリン」の輸入承認を取得し，1991 年に「ロイコボリン錠 5mg」の承認を取得している ．

一方,「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」の効能・効果については，1999 年に，生物活性を示す立体異性体の l 体（一般名：レボホリナートカルシウム）を成分とする注射剤「アイソボリン注 25mg」）の承認を取得している(参他－3).

今般,「ホリナート・テガフール･ウラシル療法：結腸・直腸癌に対するテガフール･ウラシル

の抗腫瘍効果の増強」の新効能・効果に専用の製剤として「ロイコボリン錠 25mg」及び「ユーゼル錠 25mg」の申請を行った.

なお, 基礎及び臨床的にも dl-LV と l-LV(dl-LV の半量)の効果と安全性に差のないことが確認されたため[8], UFT との併用療法には dl-LV を選択した.

2)Tegafur・Uracil 配合剤(UFT)

UFT (販売名：ユーエフティ)は Tegafur（販売名：フトラフール，以下 FT と略）に核酸系ピリミジン塩基の一つである Uracil を 1:4 のモル比で配合した代謝拮抗剤に分類される抗悪性腫瘍薬であり， 1984 年に大鵬薬品工業(株)が発売した.

FT はラトビア共和国(旧ソ連邦)のリガにて，Hiller らにより 1966 年に合成された 5-FU のプロドラッグである．FT は経口吸収に優れ，吸収された後は，主に肝臓の P-450 により 5-FU に変換される.

Uracil は RNA 構成塩基として生体に不可欠の物質であり, 単独では薬理作用, 毒性をほとんど示さない．Uracil は FT から産生される 5-FU の分解酵素である dihydropyrimidine dehydrogenase(DPD)を阻害することにより，高い 5-FU 濃度を長時間持続させる他，FT の投与量を減量させ，5-FU の分解代謝物である F-β-alanine 等の生成量を少なくさせる．その結果, FT 自体の中枢毒性や F-β-alanine 等によると考えられている手足症候群等の毒性軽減が図られることになった.

UFT は基礎的・臨床的研究の結果，消化器癌などを中心にその有用性が確認され，1983 年 5 月 27 日に「胃癌，結腸・直腸癌，肝臓癌，胆のう・胆管癌，膵臓癌，肺癌，乳癌の自覚的・他覚的症状の寛解」を効能・効果としてカプセル剤が承認された(参他－2)．1986 年 8 月 29 日には頭頸部癌，膀胱癌，前立腺癌，子宮頸癌が効能追加され，1992 年 2 月 1 日には顆粒剤（ユーエフティ E 顆粒）が剤形追加として承認された.

3)UFT と LV との併用

5-FU に LV を併用することにより, thymidylate synthase (TS)の阻害活性が増強されることは, 培養細胞を用いた試験(*in vitro*)やがん細胞を移植した動物試験(*in vivo*)など数多くの基礎的報告がある.

図イ－1 に示した通り，LV から還元をうけた 5,10-methylene-THF は核酸合成に必須な thymidylate の生成過程においてメチル基供与体として働く．その際, 5-FU のリン酸化物である FdUMP(fluorodeoxyuridine monophosphate)は，thymidylate 生合成を触媒する酵素である TS と 5,10-methylene-THF との間で安定な三者複合体を形成し，核酸合成を阻害する．LV は 5-FU と併用することにより，三者複合体の生成効率を上昇させ, 5-FU の抗腫瘍効果が増強すると考えられている.

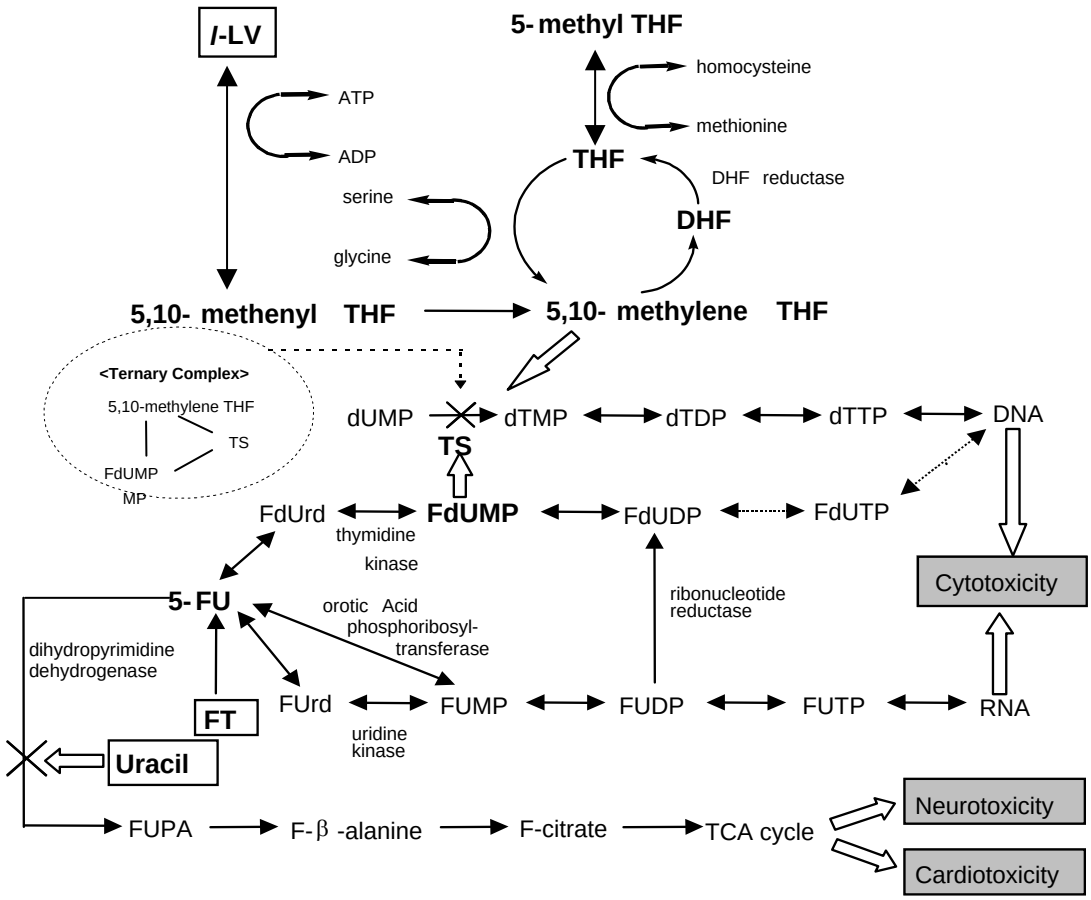
その作用増強には polyglutamate 型（グルタミン酸が 3～5 個）の葉酸が必要と考えられており（polyglutamate 型は monoglutamate 型の 7 倍～10 倍 FdUMP に親和性がある），1μM の LV を 24 時間接触させた場合，10μM を 2 時間接触させた場合よりも 5 倍の polyglutamate 型葉酸が細胞内に見い出されたとの報告がある[9].

このことは, 低濃度でも長時間の標的細胞との接触があれば LV の 5-FU に対する併用効果が期待できるものと考えられていた[9].

UFT と LV の併用に関しては，5-FU と同様の作用が考えられている．岡部ら[10]は，マウス結腸癌株 colon26, colon38 を用いた動物実験において UFT に LV を経口で併用させた結果，抗腫

瘍効果が増大したこと, LV の投与後に腫瘍内の 5,10-methylene-THF 量が増加することが LV の作用機序であり，低用量でも LV の併用効果が認められたことを報告している.

臨床的には，胃癌症例（UFT 群：9 例, UFT/LV 群：7 例）に対して術前に UFT 単独と UFT/LV をそれぞれ経口投与し，腫瘍組織中の TS を測定してその阻害率を検討した結果， UFT/LV は UFT に対して TS 阻害率で優っていた [11]. 結腸・直腸癌(34 例)に対する術前投与による研究でも, UFT400mg /日+LV20mg/日(術前に 10 日間連日投与)の場合で UFT 単独投与の場合よりも TS 阻害率が有意に高いと報告されている [12].



≪略語表≫

THF : tetrahydrofolate
DHF : dihydrofolate
5,10-methylene THF : 5,10-methylene tetrahydrofolate
5,10-methenyl THF : 5,10-methenyl tetrahydrofolate
5-methyl THF : 5-methyl tetrahydrofolate
TS : thymidylate synthase
dUMP : deoxyuridine monophosphate
dTMP : deoxythymidine monophosphate
dTDP : deoxythymidine diphosphate
dTTP : deoxythymidine triphosphate
FUrd : fluorouridine
FUMP : fluorouridine monophosphate
FUDP : fluorouridine diphosphate
FUTP : fluorouridine triphosphate
FdUrd : fluorodeoxyuridine
FdUMP : fluorodeoxyuridine monophosphate
FdUDP : fluorodeoxyuridine diphosphate
FdUTP : fluorodeoxyuridine triphosphate

図イ-1　UFT(5-FU)**と** LV **の併用の作用機序**

(参考文献 8)**より改変)**

(3)UFT/LV 併用療法の開発の経緯

1)海外での開発の経緯

本邦では 1984 年より各種固形癌に UFT が使用されている．海外での臨床応用の可能性を検討するため，UFT 単独の臨床第 I 相試験を米国で　　年　月に開始した[13),14),15),16)]．UFT 単独での臨床第 I 相試験において種々の UFT の投与スケジュールを検討した結果, UFT を 1 日 3 分割で 28 日間連日投与し 1 週間の休薬を設けることが推奨された．5-FU に LV を併用する方法で抗腫瘍効果が増強する点が，当時，数多くの進行再発結腸・直腸癌を対象とした臨床試験で報告されていた．　　年より，経口剤である UFT と経口 LV を併用させることにより，進行再発結腸・直腸癌に対する本療法の有用性の検討を開始した．

本療法に関する臨床第 I,II 相試験では，　UFT 300mg/m^2/日（推奨用量）と LV 150mg/日を 28 日間連日投与した後，7 日間休薬する 35 日を 1 サイクルとした投与方法が推奨された．LV の推奨投与量については，経口吸収飽和の点から（参ト－21），最終的には 75mg/日（米国以外では使用可能な製剤の関係で 90mg/日）とされた．

臨床第 III 相試験に関しては，5-FU/LV 療法を対照に 011 試験（816 例）と 012 試験（380 例）の 2 試験が 1995 年 6 月より欧米等で行われた．進行再発結腸・直腸癌を対象とした当時の試験としては最も大規模な試験であった．

011 試験では生存期間の同等性検証を, 012 試験では病勢進行までの期間(TTP)の優越性を検証することとした．その結果，011 試験において本療法が 5-FU/LV 療法と同等の生存期間を有することが示された．012 試験では TTP での優越性は示されなかったが，生存期間は 5-FU/LV 療法とほぼ同様であった．これらの試験の結果から，本療法は 5-FU/LV 療法と同等の延命効果を有する経口療法であり，5-FU/LV 療法（静脈注射療法）より優れた安全性プロフィールを有することが明らかとなり，　　年に米国及び欧州等への申請が行われた．

また，臨床第 III 相試験と並行して，臨床薬理試験が行われ，UFT の用量反応性，UFT と LV の定常状態での臨床薬物動態，両者を併用した際の相互作用の有無，食事の影響等が検討された．

なお，補助化学療法の検討を中心に多くの臨床試験を実施している米国の
において，結腸癌を対象に術後補助化学療法として 5-FU/LV 療法と本療法の比較試験が　　研究として実施され，　　年に症例登録(1608 例)が終了しており，最終解析は遅くとも　　年　　には行われる予定である．

以下に海外で行われた試験の概略を示す．

①臨床第 I 相試験

添付資料参ト－1～5，本概要ト－5(1),(2)

固形癌患者を対象に，LV を低用量 (15mg/日)又は高用量(150mg/日)に固定し，UFT の用量を 200mg/m^2/日より 50mg/m^2/日毎に増量を行った．両薬剤は同時に，8 時間おきに 1 日 3 分割で投与された．5 試験中 4 試験は，LV の低用量と高用量群で各々28 日間連日経口投与・7 日間休薬を 1 サイクルとした投与スケジュールで行われた．残りの 1 試験は LV を高用量投与とし，両薬剤を 14 日間連日経口投与・14 日間休薬（14 日間投与法）として実施された．臨床第 II 相試験での UFT の推奨用量は 350mg/m^2/日（28 日間投与法）であり, 用量制限毒性は下痢であった.

表イ－3　米国での UFT/LV 療法の臨床第 I 相試験

試験名	症例数	投与量（日/分3）		投与法	用量制限毒性 (DLT)	臨床第II相試験 推奨投与量 (UFT/日)
		UFT(mg/m^2/日)	LV(mg/日)			
001試験[参ト-1)]	18	200～400（50おき）	150	28日間投与法	下痢	350mg/m^2
002試験[参ト-2)]	18	200～350（50おき）	150	〃	下痢	350mg/m^2
003試験[参ト-3)]	15	200, 300, 350	15	〃	下痢	350mg/m^2
004試験[参ト-4)]	21	200～350（50おき）	15	〃	下痢	350mg/m^2
010試験[参ト-5)]	14	350, 400	150	14日間投与法	下痢	—

②臨床第 II 相試験

添付資料参ト－6～9，本概要ト－5(1),(3)

臨床第 II 相試験は, 前治療のない(化学療法歴のない)進行再発結腸・直腸癌患者を対象として, 臨床第 I 相試験と同施設で実施された．１日投与量に関して，UFT は臨床第 I 相試験の推奨用量の 350mg/m^2/日, LV は低用量 (15mg/日)又は高用量 (150mg/日)とした. 投与スケジュールは, 28 日間投与法とし，両薬剤は 8 時間おきに 1 日 3 分割で同時に投与された.

表イ－4　米国での UFT/LV 療法の臨床第 II 相試験

試験名	症例数	投与量（日/分3）		奏効率	下痢（≧グレード3）
		UFT(mg/m^2/日)	LV(mg/日)		
005試験[参ト-6)]	7	350	150	43%	71%
	39	300	150	44%	13%
006試験[参ト-7)]	8	350	150	29%	25%
007試験[参ト-8)]	9	350	15	38%	22%
008試験[参ト-9)]	12	350	15	18%	25%

臨床第 I 相試験の結果から推奨された UFT の投与量は 350mg/m^2/日であったが，005 試験においてグレード 3 以上の下痢が高頻度で発現した．UFT の初回用量を 300mg/m^2/日に変更して試験を実施した結果，UFT 初回用量 300mg/m^2/日を投与した症例ではグレード 3 以上の下痢の発現頻度が低くなった．臨床第 II 相試験においても下痢が最も主要な副作用であった．高用量 LV と低用量 LV の間で発現した有害事象の頻度と種類はほぼ同様であった.

すべての臨床第 II 相試験において前治療のない進行再発結腸・直腸癌に対する抗腫瘍効果が観察された(18～44%)．UFT の投与量を 350mg/m^2/日から 300mg/m^2/日に減量することで，安全

性が改善され，また，抗腫瘍効果についても維持されていた．LV の用量では（UFT 初回投与量 350mg/m^2/日で比較して），高用量 LV 併用に比べて低用量 LV での抗腫瘍効果はやや低い傾向が見られた．

③臨床第 III 相試験

添付資料トー1,2・添付資料参トー21　本概要トー2(1)〜(3)

上記の臨床第 I 及び II 相試験成績を踏まえ，北米を中心として臨床第 III 相試験が計画された．臨床第 III 相試験開始にあたり，米国 FDA との間で臨床第 III 相試験の実施計画書等の協議(End of Phase II Meeting；　年　月〜　　年　月)が行われた．その結果，1）試験のプライマリーエンドポイントは生存期間とすること，2）生存期間の同等性については，対照群に対するハザード比の 95%信頼区間の下限値が 0.8 を下回らないことを示すこと，3）対照群の 5-FU/LV 療法には低用量 LV レジメンを選択すること，4）LV については，経口投与では 25mg 以上で吸収飽和が認められるため，1 回投与量は 25mg で十分であること等が推奨された．

これらのことから，臨床第 III 相試験(011 試験と 012 試験)では，UFT300mg/m^2/日に LV を 1 回 25 又は 30 mg で 1 日 3 回併用し，28 日間連日投与・7 日間休薬する用法・用量が選択された. 対照とされた 5-FU/LV 療法は FDA にも承認を受け, 世界的に使用可能であった Mayo Clinic Regimen（5-FU 425mg/m^2/日と LV 20mg /m^2/日 を 5 日間投与し，4 週〜5 週毎に静注）が選択された．

011 試験は生存期間の同等性を検証することを主目的として，1995 年 6 月より米国，カナダ及び欧州等で実施され，816 例が登録された．その結果，生存期間の中央値は UFT/LV 療法で 12.4 ヶ月，5-FU/LV 療法で 13.4 ヶ月となり，5-FU/LV 療法に対する UFT/LV 療法のハザード比は 0.964（95.6%信頼区間：[0.826, 1.125]）となった．この結果は，信頼区間の下限値が 0.8 を越えた場合に非劣性が証明されるとした当初の同等性評価基準を満たすものであった．

012 試験は 1996 年 5 月より欧州, カナダ, オーストラリア等で実施された. この試験は UFT/LV 療法の病勢進行までの期間(TTP)の優越性の検証が主目的の試験であったため，UFT/LV 療法と 5-FU/LV 療法のサイクル間隔は同じ 5 週間に設定され，380 例が登録された．両群間で TTP に差異はなかったが，012 試験の生存期間の中央値は UFT/LV 療法で 12.2 ヶ月，5-FU/LV 療法で 10.3 ヶ月であり，そのハザード比は 1.144(95%信頼区間：[0.920，1.424])となり，011 試験の 5-FU/LV 療法に対する UFT/LV 療法の延命効果の同等性を支持する結果であった．

表イー5　UFT/LV療法の臨床第III相試験成績

試験	試験実施国	症例数	治療群	MST	ハザード比
011試験[ト-1)]	米国，カナダ，欧州，イスラエル	816	UFT/LV	12.4ヶ月	0.964 95.6%CI：[0.826, 1.125]
			5-FU/LV	13.4ヶ月	
012試験[ト-2)]	欧州，カナダ，豪州他	380	UFT/LV	12.2ヶ月	1.144 95%CI：[0.920, 1.424]
			5-FU/LV	10.3ヶ月	
統合結果	ー	1196	UFT/LV	12.4ヶ月	1.028 95%CI：[0.909, 1.162]
			5-FU/LV	12.6ヶ月	

MST：median survival time 生存期間中央値

また，両試験を統合した場合の 5-FU /LV 療法(12.6 ヶ月)に対する UFT/LV 療法(12.4 ヶ月)のハザード比は，1.028，95%信頼区間は[0.909, 1.162]であった．

以上のことから，進行再発結腸・直腸癌患者に対して本療法が 5-FU/LV 療法と同等の延命効果を示すものと考えられた．

安全性（有害事象）に関しては，011 試験及び 012 試験共に同様のプロフィールであった．全般的に本療法が 5-FU/LV 療法より優れている結果であった(表イ－6)．両試験の統合解析の結果，血液系ではグレード 3-4 の白血球減少，好中球減少及び血小板減少の発現頻度は UFT/LV 療法で低かった(p<0.05)．消化器系ではグレード 1-4 の下痢，悪心・嘔吐(p<0.05)及び口内炎/粘膜炎(p≦0.001)の発現頻度が UFT/LV 療法で低く，グレード 3-4 の口内炎/粘膜炎は UFT/LV 療法で低かった(p≦0.001)．しかし，グレード 3-4 の下痢は UFT/LV 療法で発現が高頻度であった（p<0.05）．肝機能ではグレード 1-4 の総ビリルビン値上昇が UFT/LV 療法で発現が高頻度であった(p<0.05)．その他，血液毒性に関連すると考えられる感染症に関しては UFT/LV 療法で低頻度(p<0.05)であった．以上の結果は，臨床第 III 相試験（011 試験）の併用薬において造血成長因子，制吐剤及び抗菌薬が 5-FU/LV 療法群で多く使用されたことに結びつくと考えられた（本概要表ト－14）．

表イ－6 臨床第 III 相試験での有害事象

発現率(本概要ト 表47～49，表90～92から改変)

	有害事象発現率% (発現例数)			
	UFT/LV		5-FU/LV	
(グレード)				
白血球数減少	(n=590)		(n=574)	
(1-4)	14**	(85)	63	(363)
(3-4)	1**	(5)	17	(98)
好中球数減少				
(1-4)	13**	(76)	74	(423)
(3-4)	1**	(8)	48	(274)
血小板数減少				
(1-4)	20**	(117)	30	(173)
(3-4)	<1*	(1)	2	(12)
血色素減少(貧血)				
(1-4)	82*	(482)	88	(504)
(3-4)	4	(24)	6	(33)
下痢	(n=594)		(n=581)	
(1-4)	63*	(373)	71	(410)
(3-4)	20	(120)	15*	(85)
悪心・嘔吐				
(1-4)	64*	(381)	70	(407)
(3-4)	12	(69)	10	(56)
口内炎/粘膜炎				
(1-4)	22**	(132)	69	(399)
(3-4)	2**	(9)	18	(105)
感染症				
(1-4)	22**	(131)	30	(175)
(3-4)	3**	(18)	7	(41)
総ビリルビン	(n=560)		(n=551)	
(1-4)	36	(204)	23**	(124)
(3-4)	15	(86)	9*	(50)

*p＜0.05, **p≦0.001

④臨床薬理試験

添付資料トー4〜6，本概要へー3(2)〜(4)

以下の３つの臨床薬理試験が北米で行われた. 試験の内容及び結果のまとめを表イ－７に示した.

表イー7　海外でのUFT/LV療法の臨床薬理試験

試験名	試験内容	症例数	投与量		結果
			UFT	LV	
014試験[ト-4)]	用量反応性・定常状態（対象：前治療のある進行再発結腸・直腸癌）	18	(単回) 100, 200, 400mg	25mg	（単回）FTのCmaxには線形性が見られた．FTのAUC，Uracil及び5-FUのAUC，Cmaxは用量の増加率以上の上昇が見られた.
			(反復) 300mg/m^2/日	75mg/日	（反復）FT，5-FU，Uracil，LV並びに5-MTHFで, 連日投与による8, 15, 28日目でほぼ同様の値を示した.
021試験[ト-5)]	薬物相互作用（対象：前治療のある進行再発結腸・直腸癌）	21	①200mg	30mg	併用により，LVはFTの血中動態に影響を与えなかった．また，併用によりUracil及び5-FUの血中濃度が低くなる傾向が見られたが有意な差でなかった．UFTのLV，5-MTHFに対する影響も有意なものではなかった.
			②200mg	なし	
			③なし	30mg	
026試験[ト-6)]	食事の影響（対象：前治療のある進行再発固形癌）	25	絶食 vs 摂食後 200mg	30mg	5-FUとUracilは絶食時に血中濃度が高く，食事の影響が見られた．FTについてはCmaxで影響が見られたが, AUCでは影響がなかった. 一方, LVと5-MTHFは摂食後の血中濃度が高かった.

2)本邦での開発の経緯

海外で行われた臨床第 III 相試験での UFT に関する用法・用量は，本邦で認可されている UFT の用法・用量（FT として 300～600mg 相当量を 2～3 回/日分割投与）の範囲内であることから，本療法の試験実施が本邦でも可能と考えられた．LV の用量に関しては，用量範囲が広く 25mg/回で経口吸収に飽和が認められることから，海外の臨床第 III 相試験で使用した 75mg/日の用量を本邦でも用いることにした．

ICH ガイドライン E5（外国臨床データ受け入れにおける民族的要因について）の考え方を基に，日本での申請を目的として，本療法に関するブリッジング試験の試験デザインなどについて医薬品機構との間で　　年　月　日に治験相談を行った．その結果，UFT/LV 療法の期待奏効率及び目標症例数を次のように設定し，日米で同一実施計画書によるブリッジング試験を計画した．

①進行再発結腸・直腸癌に対する 5-FU/LV 併用療法は，そのメタアナリシスの結果より，5-FU 単独療法に比べ 12%の奏効率の改善が認められている [17]．

②日本国内での 5-FU/LV 療法の奏効率は，後期第 II 相試験の結果，30.0%(42/140)が得られている [18]．

③日本国内の UFT 単独療法の奏効率は承認時データとして 21.5%(14/65)が得られている [19]．

経口 LV による上乗せ効果が 5-FU/LV 療法と同様とすると，10%程度の奏効率の改善が想定されることから，UFT/LV 療法の期待奏効率を 31.5%と設定した．また，その奏効率の 90%信頼区間の下限が 20%を下回らないためには，44 例中 14 例に奏効が得られること（奏効率 31.8%（90%信頼区間 [0.204 , 0.452]））が必要であるため，目標症例数は日米両群共適格例 44 例を設定した．

①ブリッジング試験

添付資料ト－3，本概要ト－3，へ－2(5)，(6)

ブリッジング試験は日本 3 施設，米国 5 施設で行った．日本は 44 症例，米国は 45 症例が登録された．適格例は日本 44 例，米国 44 例であった．

i)有効性

進行再発結腸・直腸癌に対する日本側の奏効率は 36.4%(16/44)で 90%信頼区間 は[24.3, 49.9]であった．奏効例 16 例に関する内訳は CR 2 例，PR 14 例であった．　米国側の奏効率は 34.1%(15/44)で 90%信頼区間は[22.3, 47.5]であり，日本と同様の奏効率が得られた(表イ－8)．背景因子別に見た場合でも，日米間の違いを示唆するものはなかった．奏効率の比較からは，海外の臨床第 III 相試験で得られた延命効果は本邦でも再現される可能性が高いと考えられた．

表イ－8　　ブリッジング試験での抗腫瘍効果（適格例）

本概要 表ト-107

投与群	評 価 例数	CR (例)	PR (例)	MR (例)	SD (例)	PD (例)	NE (例)	奏 効 率 （%）	90% 信頼区間(%)	95% 信頼区間(%)
日本	44	2	14	4	7	15	2	36.4	[24.3,49.9]	[22.4,52.2]
米国	44	0	15	2	16	8	3	34.1	[22.3,47.5]	[20.5,49.9]

NE：評価不能

ii)安全性

日米の副作用の比較を行った結果，米国側にグレード 3-4 の下痢の発現頻度が高かった点（日本側 9.1%(4/44)，米国側 22.2 %(10/45)）を除けば，グレード 3-4 の血液毒性の発現に関しても日本側と米国側で共に低頻度であり，基本的に安全性に大きな民族差はないと判断した（本概要表ト－109 参照）．

iii)薬物動態

薬物動態試験の結果に関しては，FT，5-FU，Uracil，LV 及び 5-MTHF 共に日本での Cmax，AUC が高い傾向にあった．しかし，LV の日米間の差は小さく，また，UFT の活性代謝物である 5-FU では，日本と米国の両群において同様な体表面積を持つ症例群間においてはその差が小さいものとなった．これらの点から，日米の両群間で UFT 及び LV 共に投与量を調整する程の違いはなかったものと考えられた．

表イ－9　薬物動態パラメータ(AUC_{0-8}，C_{max})の日米比較

（本概要へ 表へ－20～24改変）

パラメータ	測定物質	日本 (平均±SD)	米国 (平均±SD)	日本/米国比 (平均値)
AUC_{0-8} (ng･h/mL)	FT	41063±10377	23858±7469	1.72
	5-FU	223±155	164±118	1.36
	Uracil	5990±3255	3611±3219	1.66
	LV	2660±1157	2241±942	1.19
	5-MTHF	2047±890	1499±545	1.37
Cmax (ng/mL)	FT	9159±1910	5471±2014	1.67
	5-FU	245±193	152±154	1.61
	Uracil	6867±3772	3409±3305	2.01
	LV	474±214	436±293	1.09
	5-MTHF	468±193	338±116	1.39

要約すると

(a)有効性については，日米間で奏効率に差異がなかった．また，日本側の奏効率は治験実施計画書で規定した条件（90%信頼区間の下限が 20%を下回らないこと）を満たすものであった．

(b)安全性については，日本側は米国側よりグレード 3-4 の下痢の発現頻度が低いほかは，両地域で質的に同様で許容できる範囲であった．

(c)薬物動態パラメータ(AUC_{0-8}, C_{max})については，日本側で高い値を示したが，日米間で UFT 及び LV の用量を調整する程の差異はみられなかった．

以上の結論が得られたことから，本療法の海外での臨床試験結果は日本に外挿可能であると判断した．

(4)基礎的検討

添付資料 ロ－1，ハ－1，ニ－1～4，ホ－1～3，ヘ－1

本概要ロ，ハ，ニ，ホ，ヘ

LV, UFT ともに既に承認済みであることから, 申請用製剤である LV の 25mg 錠の製剤及び UFT と LV の併用療法に限って基礎的検討を行った.

LV は日本薬局方収載品であるため, LV 25mg 錠製剤についてのみ規格及び試験方法を設定した.

LV 25mg 錠に関しての安定性試験は現在継続中であり, 24 ヶ月までの安定性が確認されている.

毒性試験として，LV と活性体である l-LV それぞれの単回及び反復投与試験，更に l-LV と UFT 併用による単回及び反復投与試験について行った. ラットの 2 週間及び 6 週間の併用反復投与試験においては, UFT 単独投与でも認められる細胞増殖抑制に関する毒性である骨髄やリンパ器官の抑制等を軽度に増強したが，新規な毒性は認められなかった.

薬効薬理試験に関しては，　　年より UFT と LV との併用試験を開始し，両者の併用での有効性を確認していたが，本邦での申請に際しては，　　年　月より再度 UFT と LV 併用での基礎的薬効薬理試験を開始し，その有効性を再確認した.

一般薬理試験に関しては，l-LV と UFT 併用によるラット単回投与毒性試験及び薬物動態試験において併用による毒性増強及び薬物動態学的相互作用が認められなかったことから実施しなかった.

吸収・分布・代謝・排泄については，UFT と LV を各々単独投与した場合と対比させる方法で併用した場合の影響を調べ，その影響がないことを確認した．尚，この試験では l-LV が用いられた.

(5)開発の経緯図

本剤の開発の経緯図を表イ－10 に示す.

表イ－10 UFT/LV開発の経緯図

3.特長及び有用性

(1)非臨床的特長

1)薬効薬理

・ヒト結腸癌株移植ヌードマウスに対して UFT の腫瘍増殖抑制を LV は 5mg/kg/day（約 15 mg/m^2/日）以上の投与量で増強した.

(本概要ホ－1 (1))

ヒト結腸癌株である KM20C のヌードマウス皮下移植系において，LV 2.5 mg/kg/day(約 7.5 mg/m^2/day)との併用により UFT の腫瘍増殖抑制率が上昇する傾向が見られ，5~80 mg/kg/day（約 15 mg/m^2/day～240mg/m^2/day）の LV を併用することにより UFT の抗腫瘍効果が有意に増強された(p<0.01).

・3 種類のヒト結腸癌株を移植したヌードマウスに対して LV 20mg/kg/day (約 60mg/m^2/day) は UFT の腫瘍増殖抑制効果を増強した.

(本概要ホ－1(2))

ヒト結腸癌由来株 KM20C, KM12C 及び Co-3 を用いたヌードマウス皮下移植系で, UFT 単独投与群に対して UFT+LV 併用投与群は 3 癌種すべてにいずれも有意な腫瘍増殖抑制効果を示した（UFT 単独投与群の IR(腫瘍増殖抑制率)：29.1～53.9%，併用投与群の IR(腫瘍増殖抑制率)：43.6～69.8% p<0.05）.

・*In vitro* で 5-FU の細胞増殖抑制に対する増強効果が LV で 0.006μM 以上，5-MTHF で 1μM 以上に有意に認められた.

(本概要ホ－1 (3))

COLO205 細胞に対し LV を 0.006μM 以上, 5-MTHF を 1μM 以上併用した場合, 5-FU/LV の細胞増殖抑制効果が有意に増強された（p<0.01）.

2)毒性

・LV の併用で UFT の毒性の質的変化は認められなかった.

（本概要ニ－2）

ラットを用いた LV(この試験では l 体を使用)と UFT との併用単回経口投与では，UFT の毒性は LV により増強されず，2 及び 6 週間併用反復投与では，UFT 単独投与でみられる細胞増殖抑制に連なる毒性, 即ち骨髄及びリンパ器官抑制等を軽度増強したが, 新たな毒性は発現しなかった.

3)吸収・代謝・排泄

・LV と UFT の併用ではお互いの吸収・代謝・排泄への影響はなかった

（本概要へ－1）

ラットに LV(この試験では l 体を使用)の ^{3}H 標識体と UFT を併用で 14 日間反復経口投与したとき，LV の単独投与した場合と比較して，初回投与及び 14 日目投与後の血漿中放射能濃度の薬物動態パラメータに差異は認められなかった．また，ラットに UFT と LV を併用で 14 日間反復経口投与した時，UFT 単独投与と比較して，初回投与及び 14 日目投与後の薬物動態パラメータに差異はなかった.

(2)臨床的特長

1)有効性

・進行再発結腸・直腸癌に対する大規模な臨床第 III 相試験において標準療法のひとつである 5-FU/LV 療法と同等の延命効果が認められた.

本概要ト－2

011 試験(816 例)の生存期間の中央値は，UFT/LV 療法で 12.4 ヶ月，5-FU/LV 療法で 13.4 ヶ月であり，5-FU/LV 療法に対する UFT/LV 療法のハザード比は 0.964（95.6%信頼区間:[0.826,1.125]）であった．これは実施計画書で規定した生存期間の非劣性の基準を満たし同等の延命効果を有することが検証された．また，012 試験(380 例)の生存期間の中央値は，UFT/LV 療法で 12.2 ヶ月，5-FU/LV 療法 10.3 ヶ月でハザード比は 1.144(95%信頼区間:[0.920,1.424])であった．両試験を統合した場合の 5-FU/LV 療法に対する UFT/LV 療法のハザード比は，1.028，95%信頼区間は[0.909,1.162]であった.

2)安全性

・5-FU/LV 療法と比べて白血球減少，好中球減少，血小板減少，及び口内炎/粘膜炎等が少なかった.

本概要ト－2(3)

臨床第 III 相試験(011,012 試験)を併せた結果では，白血球減少，好中球減少，血小板減少，口内炎/粘膜炎等で，統計学的に有意に本療法で発現率が低かった($p<0.05$).

・5-FU/LV 療法と比べて造血成長因子，制吐剤及び抗菌薬の使用頻度が少なかった.

本概要ト－2(1)

臨床第 III 相試験(011 試験)での副作用に対する対症療法薬である，造血成長因子，制吐剤及び抗菌薬の使用頻度が有意に本療法で低かった(いずれも $p \leqq 0.001$).

(3)本邦での結腸・直腸癌治療における本療法の位置づけ

1)欧米での結腸・直腸癌治療における 5-FU/LV 療法の位置づけ

欧米で実施された 011 試験及び 012 試験は各々1995 年 6 月～1997 年 8 月, 1996 年 5 月～1997 年 7 月の間に症例登録が行われた．当時の欧米での進行再発結腸・直腸癌に対する 1 次治療の標準療法は 5-FU/LV であり，これら試験の対照群に用いられた．その後，欧米で結腸・直腸癌の治療に注目されてきた新薬は，塩酸イリノテカン（CPT-11）と Oxaliplatin である．2000 年, Saltz らは 5FU/LV に CPT-11 を加えた併用療法が 5-FU/LV 療法に比し，優れた延命効果を示すことを報告し [20,21], この治療法が米国の進行再発結腸･直腸癌の１次治療の標準療法となった．しかし，この治療法においては早期死亡例の報告もあり [22]，その使用にあたっては，重篤な副作用に十分注意することが求められている．また，2002 年，Goldberg らが 5-FU/LV +Oxaliplatin と 5-FU/LV+CPT-11 を比較した臨床試験において, 5-FU/LV+Oxaliplatin が 5-FU/LV+CPT-11 に優る延命効果を示したことを報告し [23,24]，現在，この治療法が注目されている．他に，欧米では抗腫瘍効果や延命効果の向上だけでなく，毒性軽減を含めた QOL の改善に繋がる 5-FU 系の経口剤 Capecitabine 等の検討も行われている [25,26]．いずれにしても，欧米での進行再発結腸・直腸癌の標準療法は, 5-FU/LV に代表される 5-FU 系の薬剤をベースとした治療であり, 患者の病態や利便性に応じて，多剤併用，経口療法などが選択されている．

2)本邦での結腸・直腸癌治療における本療法の位置づけ

本邦においては，1999 年のアイソボリン注の承認以降，5-FU/LV 療法が進行再発結腸・直腸癌の１次治療として汎用され始めている. 1995 年に承認（結腸･直腸癌効能追加）された CPT-11 は，1 次治療薬としても用いられているが，その重篤な副作用の管理面から適応範囲は広くなく, 汎用されるには至っていない. そのため, 5-FU/LV+CPT-11 併用療法も日本人における用法･用量が未だ探索段階にあり確立されていない．また, UFT あるいは 5'-DFUR などの経口フッ化ピリミジン療法も選択枝の一つとして使用されているが，延命効果の確立した標準療法とはなっていない．なお，Oxaliplatin 及び Capecitabine は本邦では治験段階にあり，承認には至っていない．したがって，現時点の本邦における進行再発結腸・直腸癌に対する最も一般的な治療法は，欧米と同様に 5-FU/LV 療法と考える．この 5-FU/LV 療法に対して本療法は前述のような特長を有することから， 本療法の本邦における臨床上の位置付けは, 以下のように言うことができる．

１．進行再発結腸・直腸癌の初回治療例の世界的な標準療法のひとつである 5-FU/LV 療法と同等の延命効果を持つ

２．静脈注射療法である 5-FU/LV 療法と比べて安全性が高い

３．経口療法であるため患者への利便性が高い

４．日本での進行再発結腸・直腸癌の第一選択治療として標準治療法のひとつとなりうる

１．進行再発結腸・直腸癌の初回治療例の世界的な標準療法のひとつである 5-FU/LV 療法と同等の延命効果を持つ

欧米で実施された 2 つの臨床第 III 相試験の結果より，本療法は 5-FU/LV 療法と延命効果が同等であることが示されている（表イ－11）.

表イ－11 UFT/LV療法及び5-FU/LV療法の生存期間

試験	試験実施国	症例数	治療群	MST	ハザード比 (5-FU/LV：UFT/LV)
011試験[ト－1)]	米国，カナダ，欧州，イスラエル	816	UFT/LV	12.4ヶ月	0.964 95.6%CI：[0.826,1.125]
			5-FU/LV	13.4ヶ月	
012試験[ト－2)]	欧州，カナダ，豪州他	380	UFT/LV	12.2ヶ月	1.144 95%CI：[0.920,1.424]
			5-FU/LV	10.3ヶ月	
統合結果	－	1196	UFT/LV	12.4ヶ月	1.028 95%CI：[0.909,1.162]
			5-FU/LV	12.6ヶ月	
5-LV/l-LV 後期第II相試験 参他-3)	日本	140	5-FU/l-LV 注射	11.8ヶ月	－

また，日米同一実施計画書のブリッジング試験の結果からは，奏効率が日本側 36.4%（16/44 例，90%信頼区間:［24.3，49.9］）で米国側 34.1%(15/44 例，90%信頼区間:［22.3，47.5］)であり同様な成績であったことから，日本においても欧米での 5-FU/LV 療法と同様の延命効果が期待できる．なお，表イ－12 に示すように，この奏効率は本邦で実施された 5-FU/静注 l-LV の後期第 II 相試験の奏効率 30.0%に匹敵するものであった(添付資料参他－3)．更に，UFT 単独での申請時の奏効率 21.5%を 90%信頼区間の下限値で上回る結果であった(添付資料参他－2)．

表イ－12　フッ化ピリミジン系抗癌剤の奏効率

薬剤	投与法	試験	試験実施国	奏効率	90%信頼区間(%)
UFT/LV [ト-3)]	経口	ブリッジング試験	日本	36.4% (16/44)	[24.3,49.9]
	経口	ブリッジング試験	アメリカ	34.1% (15/44)	[22.3,47.5]
UFT [参他-2)]	経口	申請資料	日本	21.5% (14/65)	[13.5,31.6]
5-FU/l-LV [参他-3)]	注射	後期第II相試験	日本	30.0% (42/140)	[23.6,37.0]

2．5-FU/LV 療法と比べて安全性が高い

欧米で実施された２つの臨床第 III 相試験の統合解析の結果より，本療法は 5-FU/LV 療法に比べて白血球減少，好中球減少，血小板減少，口内炎/粘膜炎で，統計学的に有意に低い($p<0.05$)発現率が示されており，これらの内容に関して 5-FU/LV 療法に比べ安全性が高い療法であると考えられる．また，参考として示した 5-FU/l-LV 療法（本邦実施）の毒性の比較からも，骨髄抑制等が低いことが示唆された（表イ－13）．ブリッジング試験の結果においては，UFT に LV を加えたことにより，特に生命を脅かすような副作用は認められなかった．

表イ－13　5-FU/LV と UFT/LV の主な有害事象

（添付資料ト－3 表 12.6c 改変，本概要 表ト－47，48，91，92，122，123 と 参他－3 から改変）

	有害事象発現率% (発現例数)									
	臨床第Ⅱ相試験[a]		ブリッジング試験[b]				臨床第Ⅲ相試験(Study 011+012)[b]			
	5-FU/l-LV		UFT/LV				UFT/LV		5-FU/LV	
(グレード)	日本	n=176	日本	n=44	米国	n=45	欧米	n=594	欧米	n=581
白血球数減少							(n=590)		(n=574)	
(1-4)	60	(106)	27	(12)	33	(15)	14**	(85)	63	(363)
(3-4)	-	-	0	(0)	0	(0)	1**	(5)	17	(98)
血小板数減少							(n=590)		(n=574)	
(1-4)	18	(32)	7	(3)	31	(14)	20**	(117)	30	(173)
(3-4)	-	-	2	(1)	0	(0)	<1*	(1)	2	(12)
血色素減少(貧血)							(n=590)		(n=574)	
(1-4)	57	(100)	46	(20)	91	(41)	82*	(482)	88	(504)
(3-4)	-	-	2	(1)	2	(1)	4	(24)	6	(33)
下痢										
(1-4)	57	(100)	46	(20)	82	(37)	63*	(374)	71	(410)
(3-4)	-	-	9	(4)	24	(11)	20	(120)	15*	(85)
悪心・嘔吐			悪心	嘔吐	悪心	嘔吐				
(1-4)	59	(104)	36 (16)	21 (9)	67 (16)	36 (30)	64*	(381)	70	(407)
(3-4)	-	-	0	0	4 (2)	4 (2)	12	(69)	10	(56)
口内炎										
(1-4)	24	(42)	39	(17)	18	(8)	22**	(132)	69	(399)
(3-4)	-	-	5	(2)	0	(0)	2**	(9)	18	(105)

*:p＜0.05, **:p≦0.001:UFT/LV vs 5-FU/LV；5-FU/l-LVの有害事象は，グレード1以上に関してのみ示した.
a：日本癌治療学会「固形がん化学療法効果増強の判定基準」にて評価，b：NCI-CTCにて評価

3. 経口療法であることから，患者にとって利便性が高い

本療法は経口にて治療を行うことが可能であることから，患者に対する利便性が高く在宅治療も可能であることより患者からの要望が高いと考えられる．これは，効果が同等であるならば，患者は経口投与を選ぶという報告からもうかがえる（ただし，有効性が低ければ選択はしない）[27]．また，欧州で実施された静脈内投与による 5-FU/LV 療法とのクロスオーバー試験の結果より，本療法を選択する患者が多かったことからも [28]，本療法が患者に広く受け入れられると考えられる．

４．日本での進行再発結腸・直腸癌の第一選択治療として標準治療法のひとつとなりうる

本邦においては以下の表イ－14 に示すように 13 薬剤が結腸・直腸がん（CPA は結腸がんのみ）に適応を有している [29]．本邦において結腸・直腸癌の一次選択治療薬として，現在では CPT-11 あるいは 5-FU/LV 療法の使用が一般的となりつつあるが，CPT-11 は，その強い副作用により，高度ながん治療専門病院での使用が望まれている．5-FU/LV 療法に関しても，白血球減少等の対処が十分可能な施設での治療が望まれる．欧米でその有効性が認められた 5-FU/LV+CPT-11 についても未だ確立した治療としては認められていない．また，経口フッ化ピリミジンとして FT，UFT，HCFU，5’-DFUR などが結腸・直腸癌で使用されているが，結腸・直腸癌治療に対しての延命効果が確立されているとは言い難い．

表イ－14　本邦で結腸・直腸がんに適応を有する薬剤

(文献　29)より）

薬剤名	略名	サブタイトル	薬効番号	適応	承認及び薬価収載年月日
塩酸イリノテカン	CPT-11	I型ＤＮＡトポイソメラーゼ阻害型抗悪性腫瘍剤	424	結腸･直腸がん(手術不能又は再発)	承認19940119， 収載19940415
塩酸ドキソルビシン	ADR	アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤	423	結腸がん，直腸がん	承認19740906， 収載19741217
塩酸ニムスチン	ACNU	ニトロソ尿素系抗悪性腫瘍剤	421	結腸･直腸がん	承認19790522， 収載1980024
カルモフール	HCFU	代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤	422	結腸･直腸がん	承認19810604， 収載19810901
クレスチン	PSK	かわらたけ由来抗悪性腫瘍剤	429	結腸･直腸がん(治癒切除例) 患者における化学療法との併用による生存期間の延長	承認19760820， 収載19770502
シクロホスファミド	CPA	ナイトロジェンマスタード系抗悪性腫瘍剤	421	結腸がん	収載19920710(錠剤)， 注射は記載なし
シタラビン	AraC	代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤	422	結腸がん，直腸がん	承認19710302， 収載19710901
テガフール	FT	抗悪性腫瘍剤	422	結腸･直腸がん	承認19730912(カプセル) 収載19740201
テガフール･ウラシル	UFT	抗悪性腫瘍剤	422	結腸･直腸がん	承認19830527， 収載19840317
ドキシフルリジン	5'-DFUR	抗悪性腫瘍フルオロウラシルプロドラッグ	422	結腸･直腸がん	承認19870630， 収載19870828
フルオロウラシル	5-FU	抗悪性腫瘍代謝拮抗剤	422	結腸がん，直腸がん	承認19670724， 収載19680301(注射) 収載19970401(錠剤)
マイトマイシンＣ	MMC	抗腫瘍性抗生物質	423	結腸･直腸がん	記載なし
レボホリナートカルシウム	l-LV	活性型葉酸製剤	392	結腸･直腸がんに対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強	承認19990616， 収載19990813

UFT/LV 療法は，現時点で欧米及び日本で最も一般的に使用されている 5-FU/LV 療法と同等の延命効果を持ち，骨髄抑制等の安全性に優れた治療法である．また，経口投与で使用されるため，外来で長期に渡る治療に適した，患者の利便性に優れた治療法である．さらに，今後，骨髄抑制が少ない特性を生かし, CPT-11 または Oxaliplatin 等との併用療法の確立が期待される．したがって，今後，UFT/LV 療法は，結腸・直腸癌に対する 1 次治療の標準療法の一つとして医師及び患者に広く選択されていくものと考える．

以上の特長に基づいて，本邦で本療法の適用を可能とするため，経口 LV 25mg 錠を新効能・新用量医薬品として申請を行うこととした．

併せて UFT の用法・用量の追記を行うべく，一部変更承認申請を行うこととした．

参考文献

1) 悪性新生物死亡統計(厚生労働省大臣官房統計情報部編),(2001)
2) 佐々木常雄ら：結腸・直腸癌治療の進歩―化学療法を中心に，癌と化学療法 , 26, 129-138(1999)
3) 富永祐民ら：がん・統計白書(1999)
4) 加藤知行ら：結腸・直腸癌，臨床腫瘍学，日本臨床腫瘍研究会編(第 2 版) 1092-1133(1999)
5) Skibber,JM.,Minsky,BD.,Hoff,PM:Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer,Cancer Principal and Practice of Oncology(6 th Ed.),1256-1262(2001)
6) Moore,H.C.F.,Haller,D.G. Ajuvant Therapy of Colon Cancer. Semin Oncol 26,545-555(1999)
7) Minsky,B.D. Ajuvant Therapy of Rectal Cancer. Semin Oncol 26,:540-544, (1999)
8) Scheithauer,W.,*et al* : Fluorouracil Plus Racemic Leucovorin Versus Fluorouracil Combined With the Pure l-Isomer of Leucovorin for the Treatment of Advanced Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study,J Clin Oncol,15;908-914(1997)
9) 相羽恵介ら: LV/5FU, Biochemichal Modulation の基礎と臨床（金丸竜之介,小西敏郎編集），医学書院，29-39(1995)
10) 岡部博之ら：経口投与による UFT・Leucovorin 併用療法の基礎的研究，癌と化学療法，18, 1645-1649(1991)
11) 市倉隆ら：胃癌組織の Thymidylate Synthase 阻害率を指標とした Leucovorin・UFT 併用効果の検討, 防医大誌，18(4)，339-340 (1993）
12) 山村卓也ら：経口 Leucovorin 錠と UFT による Biochemical Modulation 療法の薬物動態, 癌と化学療法，22(2)，245-251(1995)
13) Pazdur, R., Ho, DH., *et al* : UFT:5Day and 28day Schedule，社内資料(1992) ,
Pazdur, R., Lassere Y.,: Phase I trails of uracil-tegafur (UFT) using 5 and 28day administration shcedules: demonstration of schedule-dependent toxicities, Anti-Cnacer drug, 7, 728-733(1996)
14) Creaven, PJ., *et al*: Phase I study of UFT: Single weekly oral dosage，社内資料(1991)
15) Young, CW., : Phase I and Clinical Pharmacologic Study of UFT(Ftorafur + Uracil) by chronic and daily x 5 schedules,社内資料(1992)
16) Muggia,FM., Wu, X., *et al*: Phase I study and circadian 5-fluorouracil pharmacokinetics derived from oral UFT, a combination of the prodrug ftorafur and uracil，社内資料(1993)
Muggia,FM., Wu, X.,:Phase I and Phaemacokinetic study of oral UFT, a combination of the 5-fluorouracil prodrug Tegafur and uracil, Clinical cancer Reseach, 2, 1461-1467(1996)
17) Advanced colorectal cancer meta-analysis project.: Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: Evidence in terms of response rate. J.Clin. Oncol., 10, 896-903(1992)
18) 日本ワイスレダリー（株）:「アイソボリン注 25mg」申請資料概要
19) 大鵬薬品工業（株）: ユーエフティ申請資料概要 (特別部会) (1983)
20) Saltz LB, et al.: Weekly irinotecan(CPT-11), leucovorin(LV), and fluorouracil(FU) is superior to daily×5 LV/FU in patients(PTS) with previously untreated metastatic colorectal cancer(CRC). Proc.Am.Soc. Clin.Oncol., 18: *898, 233a(1999)
21) Saltz LB, et al.: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N.Engl.J.Med., 343, 905-914(2000)
22) Sargent DJ, et al.: Recommendation for caution with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for colorectal cancer. N.Engl.J.Med., 345, 144-146(2001)
23) Goldberg RM, et al.: N9741:Oxaliplatin(oxal) or CPT-11+ 5-fluorouracil (5FU) /leucovorin(LV) or oxal + CPT-11 in advanced colorectal cancer (CRC). Initial toxicity and response data from a GI Intergroup study. Proc.Am.Soc.Clin.Oncol., 21: *511, 128a(2002)
24) Baldwin J: FDA evaluating Oxaliplatin for advanced colorectal cancer treatment. J.Natl.Cancer Inst., 94, 1191-1193(2002)

25) Hoff PM, et al.: Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase Ⅲ study. J.Clin.Oncol., 19,2282-2292(2001)
26) Van Cutsem E, et al.: Oral Capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: Results of a large phase Ⅲ study. J.Clin.Oncol., 19,4097-4106(2001)
27) Liu G., Franssen E., *et al*.:Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy,J Clin Oncol, 15, 110-115(1997)
28) Borner M. *et al*.: A randomized crossover trial comparing oral UFT(Uracil/Tegafur)+leucovorin(LV) and intravenous fluorouracil(FU)+LV for patient preference and pharmacokinetics in advanced colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol , 19: *741,191a (2000)
29) 医療薬日本医薬品集（日本医薬情報センター編），第 24 版, じほう(2001）

4.特許状況

5.海外における使用状況

(1)各国承認状況

大鵬薬品工業(株)は,　　年より国外で UFT/LV 療法の開発に着手した．米国において臨床第Ⅰ相試験及び臨床第 II 相試験を終了し,　　年臨床第 III 相試験を開始するに際し，大鵬薬品工業(株)から BMS 社にライセンス委譲が行われ，以後の海外における UFT/LV の臨床試験は BMS 社により実施された．BMS 社はライセンスの委譲を受けた後，既に UFT が承認済みの　　ヶ国を除いた世界各国での UFT の承認を目指して来た.

新たな臨床データを必要とするヨーロッパ，米国，カナダ，オーストラリアについては欧米での臨床試験を追加し,

で申請した.

各国には,　　を中心に申請を行った.

外国での　　の承認国を表イ－16 に，また,　　での承認国を表イ－17 に示した（　　年　月末現在）.

表イ－16　　の承認国（24ヶ国）

国名	審査方式	承認年月日	用法・用量
スペイン	MAA/MRP*	2000/3/23	UFT 300 mg/m^2/日をホリナートカルシウム経口剤90 mg/日と併用し, 1日3回の分割投与とする．食事の1時間以上前または食後1時間以上を経てから服用することとし，28日間連用する．以後も継続する場合は, UFT/ホリナートカルシウム療法を7日間休薬した後に行なう.
アイルランド	MAA/MRP	2000/12/8	
アイスランド	MAA/MRP	2000/12/8	
スウェーデン	MAA/MRP	2000/12/15	
ベルギー	MAA/MRP	2000/12/18	
ノルウェー	MAA/MRP	2000/12/21	
イギリス	MAA/MRP	2001/1/5	
フィンランド	MAA/MRP	2001/1/15	
オランダ	MAA/MRP	2001/1/17	
デンマーク	MAA/MRP	2001/1/18	
ポルトガル	MAA/MRP	2001/1/25	
フランス	MAA/MRP	2001/2/5	
ギリシャ	MAA/MRP	2001/3/14	
ルクセンブルグ	MAA/MRP	2001/3/14	
オーストリア	MAA/MRP	2001/4/6	
イタリア	MAA/MRP	2002/1/22	
ドイツ	MAA/MRP	2002/1/22	
ニュージーランド	単独審議	2000/6/13	
オーストラリア	単独審議	2001/3/13	
スロバキア	単独審議	2001/4/6	
カナダ	単独審議	2001/4/6	
イスラエル	単独審議	1999/7/8	
南アフリカ	単独審議	2001/12/3	
ハンガリー	単独審議	2001/12/14	

* Maketing Authorization Application / Mutual Recognition Process（相互認証制度）

表イー 17　　の承認国

ベラルーシ，ブルガリア，エストニア，カザフスタン，ラトビア，リトアニア,ポーランド，ルーマニア，ロシア，ウズベキスタン，香港，フィリピン，アルゼンチン，ブラジル，コロンビア，コスタリカ，エルサルバドル，グアテマラ，ガーナ，ホンジュラス，メキシコ，パナマ，ペルー，ウルグアイ，ベネズエラ，韓国，シンガポール，マレーシア，タイ，チェコ，トルコ，台湾，アルバ

(2)UFT/LV の欧米における承認審査状況

添付資料　イー2

米国においては，　年　月　日に FDA に NDA 申請を完了した. 1999 年 9 月 16 日に ODAC (Oncology Drug Advisory Committee)において審議され，UFT/LV 療法は標準療法であった 5-FU/LV 療法と効果は同等で安全性に優れる治療法と評価され，進行再発結腸・直腸癌の第一選択治療薬としての承認勧告を 12 名の委員全員の賛成をもって受けた．しかし，Uracil の固定配合の意義が FDA から提起され，FDA からの「配合剤の承認要件である配合意義の証明を回避するほど既存の治療に比べて UFT/LV 療法が治療上の重要な進歩をもたらすか」との問いについては 4 名の棄権，8 名の反対により否決された．その後，BMS 社は

NDA 申請を取り下げた.

欧州においては，BMS 社は欧州での相互認証制度(MAA：Market Authorization Application)を利用して，EU15 ヵ国及びノルウェー，アイスランドを加えた 17 ヵ国に UFT/LV 療法の承認申請を行った．まず，UFT がすでに承認・発売されていたスペインにおいて　年　月　日承認申請を行った．翌 2000 年 3 月 23 日に同国により承認され，同年　月より相互認証プロセスが開始された．　月各国の規制当局からの質問が提出され，　年　月　日にドイツを除く各国が集まり相互認証促進グループ会議が開催された．ここで有効性と安全性を中心とした最終審議でおこなわれた結果，UFT/LV 療法は 5FU/LV 療法との比較に基づき，有効性においては同等であり，安全性において優れる価値ある療法と認められ，ドイツを除く各国（16 ヵ国）で承認が決定された.

また，ドイツについては,

であったことから，　年　月に申請を一旦取り下げた．その後　年　月に再申請し，審議の結果，2002 年 1 月に承認されている.

なお，カナダ，オーストラリア，ニュージーランド，スロバキア，イスラエルにおいては，いずれも各国単独で審議され UFT/LV 療法として承認されている.

(3)その他の海外で実施されている UFT/LV 療法

現在, UFT/LV 療法は他剤との併用療法等が BMS 社を中心として行われている(表イ－18).

表イ－18　海外での結腸・直腸癌に対するUFT/LV療法を用いた主な試験

試験番号 （BMS社）	試験ステージ	試験実施国	試験内容

上記のように CPT-11 やオキザリプラチンとの併用により，効果増強を目指した治療の開発や，術後補助化学療法に対する有用性を確認する試験が行われている.

(4)海外における添付文書

添付資料　イ－3

以下に海外(スペイン)で用いられている製品特性概要書(SmPC)の和訳を示す(表イ－19). なお, 添付文書は資料イ－3 として添付した.

表イ－19　製品特性概要書の和訳

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>1.医薬品名</td><td>ユーエフティ（UFT）硬質カプセル剤</td></tr>
<tr><td>2.成分及び含有量</td><td>UFT カプセル1錠につきテガフール 100 mg 及びウラシル 224 mg を含有
添加物に関しては 6.1 参照.</td></tr>
<tr><td>3.剤形</td><td>硬質カプセル
カプセルは, 白色不透明で, 識別コード TC434 が印字されている.</td></tr>
<tr><td>4.臨床</td><td>4.1 <u>適応</u>
転移性結腸･直腸癌に対する化学療法の第一選択薬であり, ホリナートカルシウムと併用する(5.1 参照).

4.2 <u>用量及び用法</u>
用量は, テガフールの用量で示す.
成人：UFT 300 mg/m²/日をホリナートカルシウム経口剤 90 mg/日と併用し, 1日3回の分割投与とする（8時間間隔が望ましい）. ホリナートカルシウムは, UFT と同時に投与する. 食事の1時間以上前または食後1時間以上を経てから服用することとし, 28 日間連用する. 以後も継続する場合は, UFT/ホリナートカルシウム療法を7日間休薬した後に行なう（したがって1クールは 35 日）. 体表面積(BSA)当たりの1日量を次表に示す.
<table>
<tr><td rowspan="2">BSA (m^2)</td><td rowspan="2">UFT
(カプセル数/日)</td><td colspan="3">1日の投与スケジュール
（カプセル数）</td></tr>
<tr><td>午前</td><td>午後</td><td>夜間</td></tr>
<tr><td>＜1.17</td><td>3</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr>
<tr><td>1.17-1.49</td><td>4</td><td>2</td><td>1</td><td>1</td></tr>
<tr><td>1.50-1.83</td><td>5</td><td>2</td><td>2</td><td>1</td></tr>
<tr><td>＞1.83</td><td>6</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td></tr>
</table>
用量変更：毒性に対処するために, 減量と休薬のガイドラインを次表に示す.
<table>
<tr><td></td><td>共通毒性基準
(CTC)
重症度(grade)</td><td>UFTの用量変更</td></tr>
<tr><td rowspan="3">非血液学的毒性
（下痢を含む）</td><td>0-1</td><td>用量変更なし</td></tr>
<tr><td>2</td><td>毒性が≦grade1に軽減するまで投与を一時中止する.
以後は用量変更なし.</td></tr>
<tr><td>3-4</td><td>毒性が≦grade1に軽減するまで投与を一時中止する.
以後の用量は1日当たり1カプセル減ずる. 発現したクール時に行なった用量減を以後の投与でも維持.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">血液学的毒性
（顆粒球数または血小板数に基づく）</td><td>0-1</td><td>用量変更なし</td></tr>
<tr><td>2-4</td><td>顆粒球≧1500/mm^3および血小板≧100,000/mm^3になるまで投与を一時中止する.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">血液学的毒性：
再治療</td><td>0-2</td><td>用量変更なし</td></tr>
<tr><td>3-4</td><td>以後の用量は1日当たり1カプセル減ずる. 発現したクール時に行なった用量減を以後の投与でも維持.</td></tr>
<tr><td colspan="3">*ホリナートカルシウムの用量は, UFTの用量が1日当たり3カプセル未満でも, 一定で変わらない. UFTの投与を中止する場合は, ホリナートカルシウムの投与も中止せねばならない. UFTの投与を中止した場合, 28日の残り分の薬剤を後日に投与しないこと.</td></tr>
</table>
未成年, 小児及び乳児：未成年, 小児及び乳児における UFT とホリナートカルシウムの併用の安全性及び有効性は確立されておらず, これらの患者に対して投与すべきではない.

高齢者：高齢者に対する検討は十分に行なわれており, 検討対象例の 45%が 65 歳以上, 26%が 75 歳以上であった. しかし, 高齢者の場合, 加齢に伴う腎機能や肝機能, 心機能の障害に加え, 併用薬や併発疾患にも注意して観察する（4.4 及び 4.8 参照）.

腎障害：UFT の排泄に対する腎障害の影響に関しては, 評価が行なわれていない. UFT の主要排泄経路は腎ではないが, 腎障害のある患者には注意を要する. これらの患者はあらゆる予期せぬ毒性に対して観察されるべきである(4.4 参照).

肝障害：UFT の排泄に対する肝障害の影響に関しては, 評価が行なわれていない(4.3 及び 4.4 参照).</td></tr>
</table>

製品特性の要約(続き)

4.臨床(続き)	4.3 **禁忌** UFT は, 次の患者に禁忌である: ·5-FU, テガフール, ウラシルまたは添加物のいずれかの成分に対する過敏症の既往歴がある患者. ·妊婦または妊娠が考えられる女性. ·授乳婦 ·未成年, 小児及び乳児 ·重篤な肝障害をもつ患者 ·放射線あるいは抗腫瘍剤の前治療による骨髄抑制を認める患者 ·CYP2A6 の欠損する患者 4.4 **特別注意項目及び使用上の注意** 経口投与に対する服薬遵守：医師は患者に対して，本薬剤の薬量及び投与方法を遵守することが大切である旨を指導する．毒性発現が認められた場合は，特別指針を提示し投与量低減と投与中断に関する医師の指導に服することが重要であること示す（4.2 及び 4.8 参照）．この疾病治療に関して患者を選択する際には，この服薬遵守に悪影響を与えると考えられる患者個々の特性を考慮にいれるべきである． UFT/ホリナートカルシウム併用療法を受けている患者は, 細胞毒性薬剤の使用に熟達した医師による観察を要する．毒性が発現した場合は，前述の用量変更基準に従った処置を行なう（4.2 参照）． ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ欠損症またはその可能性が疑われる希な患者については，これらの患者では毒性危険度が高くなるため，UFT の使用には十分注意を要する（4.5 参照）． 腎障害，肝障害，排便障害の徴候又は症状を認める患者あるいは高齢者に UFT/ホリナートカルシウムを併用投与する際には注意して使用すべきである． クマリン抗凝固剤（ワーファリンなど）と UFT を併用して患者を治療する場合は，プロトロンビン時間または国際標準値（International Normalised Ratio）について，定期的にモニターを行うものとする． **肝障害**:UFT の単回投与を受けた患者に関して，致命的な劇症肝炎を含めて肝臓障害が報告されているため，肝炎，その他の肝疾患及び肝臓障害の徴候及び症状を呈する UFT/ホリナートカルシウム併用投与患者全員について適切な検査を実施する． **腎不全**:腎障害患者を対象にした UFT/ホリナートカルシウム併用療法のデータはない. この併用療法を腎障害例に行なう場合は, 注意を要する. **下痢**:UFT/ホリナートカルシウム併用投与時に下痢を認める場合が多々あるが，ほとんどの場合軽度である．重度の下痢患者は，注意深くモニターを行い水分及び電解質の補給を行い，死にいたる場合もある脱水症状の合併を防ぐ（4.2 参照）．2 度以上の下痢が発生した場合には，UFT/ホリナートカルシウム投与中止要件に関して特に注意を払う必要がある． **重大な心疾患**:心筋虚血及び狭心症は，フッ化ピリミジン治療と因果関係が認められること及び心筋梗塞を含めた因果関係がはっきりしない稀な心臓への有害事象が UFT 服用患者で報告されているため，重大な心疾患歴のある患者には注意が必要である． 4.5 **他の薬剤との相互作用及びその他の形態の相互作用** 他の併用投与薬剤と UFT との薬物動態的な相互作用に関して，正式な調査は実施されていない． UFT は，毒性作用を高める可能性があるため，内因性及びフッ化ピリミジンの異化作用に関係する酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼを阻害して作用を発揮する薬剤とは併用投与すべきではない（5.1 参照）． UFT 治療を開始した後ワーファリン治療により病態が安定した患者について，プロトロンビン時間（PT）または国際標準値（INR）の顕著な上昇が報告されている． *In vitro* では，テガフールは CYP2A6 により部分的に代謝される（4.3 参照）．この酵素の基質または阻害物質，例えばクマリン，メトキシプソラーレン，クロトリマゾール，ケトコナゾール，ミコナゾールなどと併用する場合には，UFT は慎重投与とすべきである．テガフールまたはウラシルとも CYP3A4 または CYP2D6 の *in vitro* 活性を有意に阻害することはない．更に，, *in vitro* では，テガフールは CYP1A1，-1A2，-2B6，-2C8，-2C9，-2C19，-2D6，-2E1 または-3A4 により代謝されないが，この事はこれらの酵素により代謝される服用剤との相互作用は考えられないことを示唆している． UFT の吸収は食事による影響を受ける（5.2 参照）． 4.6 **妊婦及び授乳** **妊婦**:妊娠中における UFT の投与に関する臨床データは得られていない. 妊婦へのウラシル/テガフールの投与は, 胎児に重大な先天異常を引き起こすと考えられる. このため, UFT の妊婦への投与は禁忌である(4.3 参照). 男性及び女性は, 投与期間中（及び投与終了から 3 か月以上）は, 有効な避妊を行なう必要がある. **授乳**:UFT 投与後，テガフール，ウラシル及び 5-FU がヒト母乳中に排泄されるか否かに関しては不明である．授乳中の幼児に対する重篤な有害反応の可能性が考えられるため, 授乳中の女性への UFT の使用は禁忌である（4.3 参照）． 4.7 **自動車の運転及び機械の操作に対する影響** UFT/ホリナートカルシウムの併用療法によって, 自動車の運転または機械の操作に支障を来たすことを示すデータはない．しかし，この併用療法により，ときに錯乱が現れることがあるため（4.8 参照），患者に注意を促すこと．

4.臨床(続き)

4.8 **副作用**

特に明示のない限り，副作用に関する情報は，2 件の第 3 相臨床試験(投与クール数の中央値は 3～3.5)に参加した UFT/ホリナートカルシウムの併用投与を受けた 594 名の患者に関するものである（5.1 参照）.

全ての細胞毒性剤の場合と同様に，多くの患者に副作用が認められる．観察された最も重篤な副作用は，下痢，悪心及び嘔吐であり，これらは可逆的であり治療を永久に中止する必要を認める場合はほとんどなかったが，患者によっては治験を中止し，または用量を低減した（4.2 参照）．UFT/ホリナートカルシウムとの因果関係を無視した場合，臨床に関係した最も一般的で重篤な有害事象は下痢（12%），悪心/嘔吐（12%），腹痛（12%）及び衰弱（9%）であった.

これらの患者の約 45%が 65 歳以上であり，このうち約 26%が 75 歳以上であった．高齢患者ほど貧血，下痢及び口内炎/粘膜炎の発生率が高かったが，安全性に関しては臨床上関係した差は認められなかった.

以下の情報は，1%以上の頻度で報告のあった UFT/ホリナートカルシウムに起因する副作用について重篤度とは無関係に記載した. 更に, , UFT/ホリナートカルシウムの因果関係とは無関係に, 臨床的に関係のある副作用が 0.1%を超える頻度で患者群に発生したと報告された場合には，これらの用語を（*）で示す.

［MedDRA 変換：非常に一般的（10%以上），一般的（1%以上 10%未満）または非一般的（0.1%以上 1%未満）とした.］:

	非常に一般的	一般的	非一般的
胃腸障害	下痢*, 悪心*, 口内炎*, 食欲不振, 嘔吐*, 腹痛*	便秘, 膨満感, 消化不良, 粘膜炎, 口の渇き, 吐射, 食欲不振*, 腸閉塞*	腸炎*, 胃炎*, 回腸炎*, 腸穿孔*
全身性障害および投与部位の病態	衰弱*	発熱*, 頭痛, 倦怠感, 寒気, 疼痛*	胸部痛*
感染症および侵襲		モニリア症	感染症*, 敗血症*
血液及びリンパ系障害			凝血障害*
代謝及び栄養障害		脱水症状*, 悪液質*	
神経系障害		味覚異常*, 味覚喪失, 傾眠, 眩暈, 不眠, うつ状態, 感覚異常, 錯乱*	
視力障害		流涙, 結膜炎	
心臓疾患		末梢性水腫*	不整脈*, うっ血性心不全*, 心筋梗塞*, 心停止*
血管障害		深部血栓性静脈炎*	ショック*
呼吸器系, 胸部および横隔膜障害		呼吸困難*, 咳嗽亢進, 咽頭炎	肺栓塞症*
肝/胆障害			肝炎*, 黄疸*, 肝不全*
皮膚および皮下組織障害		脱毛症, 発疹, 剥脱性皮膚炎, 皮膚脱色, 掻痒, 光過敏症, 発汗, 乾燥皮膚, つめの異常	
筋骨格, 結合組織および骨障害		筋肉痛, 背中痛*, 関節痛*	
腎および泌尿障害			腎機能異常*, 尿貯留*, 血尿*
生殖器系および乳房障害			インポテンス*
調査項目		体重減少*	

UFT/ホリナートカルシウム投与との関係にかかわらず，臨床検査異常は以下のとおりである.

肝胆道系	患者比率	血液系	患者比率
アルカリホスファターゼ		白血球減少症	
認められる*	57%	認められる	14%
重度**	4%	重度	<1%
SGOT（AST）		好中球減少症	
認められる	39%	認められる	13%
重度	2%	重度	1%
SGPT（ALT）		熱性好中球減少症	
認められる	29%		<1%
重度	<1%		
総ビリルビン***		血小板減少症	
認められる	36%	認められる	20%
重度	15%	重度	<1%

*認められる：CTCグレード1-4，治験時毒性の最高グレード
**重度：CTCグレード3-4，治験時毒性の最高グレード
***ボーラス投与による5-FU/ホリナートカルシウム比較群に比べて、高ビリルビン血症が約2倍の頻度で報告されている。報告された高ビリルビン血症は、大抵の場合、単発で、可逆的で、有害な臨床転帰との相関関係は認められなかった。

市販後調査報告には UFT 単回投与による臨床的に重要な副作用が記載されているが，これらの報告と UFT/ホリナートカルシウム併用投与の関連は明白ではない．UFT 単剤投与に関する市販後報告に追加として，以下のような臨床的に重要な副作用が記載されている．すなわち，倦怠感，光過敏，アンギナ，急性膵臓炎，肝硬変，劇症肝炎，胃潰瘍/十二指腸潰瘍，意識障害，垂体外路系症状，歩行障害，白質脳症，記憶喪失，四肢の麻痺，言語障害，間質性肺炎，円板状紅斑様発疹，皮膚障害（つめの異常，水泡，及び皮膚炎），じんま疹，無嗅覚症，急性腎不全，ネフローゼ症候群及び尿失禁である.

製品特性の要約(続き)

4.臨床(続き)	4.9 **過量投与** 過量投与により有害事象の発現率及び重症度が増大し，致命的な病状を引き起こす可能性がある．予測される症状は，悪心，嘔吐，下痢，胃腸潰瘍，出血，骨髄抑制（血小板減少，白血球減少及び無顆粒球症）．特定の解毒薬はない；支持療法を実施する．
5.薬理学的特性	5.1 **薬動力学的特性** 薬物治療群/ATC コード：抗腫瘍剤，抗代謝剤，ピリミジン類似薬，L01BC UFT は，経口投与によるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD）阻害フッ化ピリミジンであり，UFT のテガフール/ウラシルモル比率は 1：4 に固定した．ウラシルは 5-FU の分解を競合的に阻害する． ウラシルとホリナートカルシウムの個々の配合活性により二重のバイオモジュレーションが得られる． （1）テガフールは 5-FU の経口プロドラッグであり，ウラシルは 5-FU の主要な分解酵素である DPD を可逆的に阻害し， （2）ホリナートカルシウムは，細胞内代謝物の 1 種である 5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸を介して 5-FU の細胞毒性を高める． 5-FU は，細胞内活性を受けることにより，活性代謝物である，5-フルオロ-デオキシウリジン-一リン酸（FdUMP）及び 5-フルオロウリジン-三リン酸（FUTP）に変換される．FdUMP は，チミジル酸合成酵素（TS）と還元型葉酸と三元複合体を形成することにより DNA 合成を阻害する．FUTP は，細胞性 RNA に取り込まれ，RNA 機能を遮断する．ウラシルにより DPD が競合的に阻害されることにより，5-FU のテガフール由来血漿濃度が上昇する． 4 週間当り（治験番号-011）または 5 週間当り（治験番号-012）5 日間投与する Mayo レジメン（静注-5-FU［425mg/m^2/日］及びホリナートカルシウム［20mg/m^2/日］）と 2 件の無作為化及び比較第 III 相試験を比較することにより，転移性結腸直腸癌に対する UFT/ホリナートカルシウム併用投与の効能効果が確立された． 治験（-011）（n=816）では，2 投与群間の生存率の主要エンドポイントに統計的な有意差は認められなかった．生存期間中央値は，UFT/ホリナートカルシウム投与群及び 5-FU/ホリナートカルシウム投与群ではそれぞれ 12.4 ヶ月（95%信頼区間：11.2 から 13.6 ヶ月）及び 13.4 ヶ月（95%信頼区間：11.6 から 15.4 ヶ月）であった．UFT/ホリナートカルシウムに対する 5-FU/ホリナートカルシウムのハザード比は 0.96（95%信頼区間：0.83 から 1.13）であった．この治験における効果持続期間に対する二次的エンドポイントの評価は，投与群間のクール期間が異なるため複雑となった．UFT/ホリナートカルシウム及び 5-FU/ホリナートカルシウム投与群における進行までの時間中央値は，それぞれ，3.5 ヶ月（95%信頼区間：3.0 から 4.4 ヶ月）及び 3.8 ヶ月（95%信頼区間：3.6 から 5.0 ヶ月）であった（p＝0.01）． 治験（-012）（n=380）では，主要エンドポイントである効果持続期間及び二次的エンドポイントである 2 投与群間の生存率には統計的有意差は認められなかった．UFT/ホリナートカルシウム及び 5-FU/ホリナートカルシウム投与群における効果持続時間中央値は，それぞれ，3.4 ヶ月（95%信頼区間：2.6 から 3.8 ヶ月）及び 3.3 ヶ月（95%信頼区間：2.5 から 3.7 ヶ月）であった．UFT/ホリナートカルシウム及び 5-FU/ホリナートカルシウム投与群における生存期間中央値は，それぞれ，12.2 ヶ月（95%信頼区間：10.4 から 13.8 ヶ月）及び 10.3 ヶ月（95%信頼区間：8.2 から 13.0 ヶ月）であった．UFT/ホリナートカルシウムに対する 5-FU/ホリナートカルシウムのハザード比は 1.14（95%信頼区間：0.92 から 1.42）であった． 転移性結腸直腸癌の第一選択治療において，5-FU と新規抗癌剤の併用が認められているが，新規抗癌剤との組み合わせによる UFT 使用は現在研究中である． 5.2 **薬物動態の特性** UFT 単回経口投与及び定常状態での血漿薬物動態に関して，結腸直腸癌患者を対象に検討が進められている． 吸収 UFT の投与後，テガフール及びウラシルは速やかに吸収される．テガフール，ウラシル及び 5-FU の C_{max} は，投与後1～2時間以内に達成された．UFTとホリナートカルシウム経口薬の併用でも，テガフール，ウラシルまたは5-FUの薬物動態に著明な変化は認められなかった．同様に UFT は経口のホリナートカルシウムの吸収に影響しなかった．高脂肪食後のウラシル及び 5-FU の AUC は，空腹時投与に比し，それぞれ 66%，37%低下した．テガフールの AUC には著明な変化は認められなかった．C_{max} は，テガフール，ウラシル及び 5-FU とも低下及び遅延した． 分布 UFT の経口投与後，UFT とウラシルの血漿濃度は時間経過と共に，一次関数的な吸収及び排泄過程を示すようになる．定常状態における UFT 投与後の経口のテガフールとウラシルの見かけの平均分布容積はそれぞれ 59 及び 474L である．テガフールの血清蛋白結合率は，52%であるが，ウラシルの場合は無視できる量であった． 代謝 テガフールの5-FU への変換は，C-5'の酸化（ミクロソーム酵素）及び C-2'の加水分解（細胞質酵素）を介して生じる．テガフールのミクロソーム酵素による酸化の一部には，CYP2A6 が介在する．テガフールの代謝に関わる細胞質酵素は不明である．テガフールのその他の代謝物として，3'-ヒドロキシテガフール，4'-ヒドロキシテガフール，及びジヒドロテガフールがあるが，いずれも 5-FU に比し細胞傷害性が著しく小さい．テガフールから変換された 5-FU の代謝は，自然に生成されるピリミジンのウラシルの内因性 *de novo* 経路に従う． テガフール，ウラシルまたは 5-FU のいずれも，少なくとも 100μM 濃度では，cDNA に由来する P450 CYP1A2，-2C9，-2C19，-2D6 及び 3A4 の触媒変換を阻害しなかった．UFT はこれらの経路により代謝される薬物の代謝クリアランスを有意に変更するとは考えられないことを，このデータは示唆している．

製品特性の要約(続き)

5.薬理学的特性(続き)	排泄 テガフールが未変化体として尿中に排泄される割合は，20%未満である．UFT を投与した場合のテガフール及びウラシルの最終消失半減期は，それぞれ約 11 時間と 20～40 分である．テガフールの3つのヒドロキシ代謝物は，尿中に排泄される．S-テガフールの血漿中半減期〔10.3 時間〕は，R-テガフール〔2.4 時間〕の約 4.4 倍である． UFT300mg/m^2/日を 3 回分割投与した後，テガフールの血漿濃度は 1,000ng/mL を超えるレベルを維持するが，ウラシル濃度は Cmax に達した後急速に低下する．一方約 200ng/mL では 30 分から 60 分間で 5-FU の血漿濃度がピークに達した後 8 時間ごとの投与期間中検出可能である（1ng/mL を超える）．28 日間にわたる UFT 治療中にテガフール，ウラシルまたは 5-FU の有意な蓄積は認められなかった． 線形性/非線形性 UFT の単回投与（100 から 400mg）後，テガフールの血漿暴露度の増加（Cmax 及び AUC）は一般に投与量と正比例していた．ウラシル及び 5-FU の血漿暴露度の増加は投与比率より高かった． 特定対象群の薬物動態 3 回の治験（患者 46 名，平均年齢 60 歳，男性 28 名及び女性 18 名）から得た単回投与 UFT（200mg）の薬物動態データ（Cmax 及び AUC）をプールした統計解析では，患者年齢，性別，及び肝転移の関連の有無と UFT 単回投与後のテガフール，ウラシル，または 5-FU の薬物動態間に有意な相関関係は認められなかった．テガフール及びウラシルの代謝及び消失は肝代謝行程に大きく依存していることを考慮すると，腎機能異常が UFT の薬物動態に対して有意に影響するとは考えられない． 5.3 **前臨床試験安全性データ** ラット及びイヌへの UFT 反復投与では，消化器，リンパ器官，骨髄，肝，腎及び睾丸に毒性が現れる．組織学的検査では，イヌ大脳に円状の空胞が観察されたが，この臨床徴候は認められなかった．これらの所見は，睾丸の変化及びイヌに認められた大脳における空胞形成を除き，いずれも可逆性であった． UFT 投与後，テガフール，ウラシル及び 5-FU はラットの母乳中に排泄される．また，UFT 投与を受けたラットでは，母体毒性と妊娠率の低下が認められた．ラット，マウス及び家兎を使用して，胎児死亡率，胎児毒性及び催奇性について観察した．UFT は，バクテリア菌株による試験では突然変異誘発性を認めなかったが，チャイニーズハムスターの卵巣細胞には確かに染色体異常を誘発し，ラットの小核試験では遺伝毒性を認めた．動物試験による長期発癌試験は実施していない．しかし，変異原性データが陽性であり，発癌性の可能性を意味するものであった．
6.製剤	6.1 **添加物** 低置換ヒドロキシプロピルセルロース，ラウリル酸ナトリウム， カプセル：ゼラチン，赤色酸化鉄(E172)及び二酸化チタン(E171) 6.2 **配合禁忌** 適用外 6.3 **有効期限** 2年 6.4 **保存上の注意** 25℃以上で保存しない． 6.5 **包装** UFT カプセルは，PVC/PVDC/A1 ブリスターパック1枚にそれぞれ3，4，5，6カプセルをパックしたものがある．各カートンは，ブリスターパック7個入りである〔1週間分〕． 6.6 **使用/取り扱い上の注意** 細胞傷害性薬剤の取り扱い及び廃棄の方法に従って適切に行う．

6.一般的名称

一般的名称

（1）テガフール

1）JAN

昭和 55 年 10 月 2 日付け薬審第 1320 号により，以下のように通知された.

（日本名）テガフール　（英名）tegafur

化学名：

（日本名）5-フルオロ-1-[(*RS*)-テトラヒドロフラン-2-イル)]ピリミジン-2,4 (1*H*, 3*H*) -ジオン

（英　名）5-fluoro-1-[(*RS*)-tetrahydrofuran-2-yl]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

2）INN：tegafur

3）日本薬局方名

テガフール

（2）ウラシル

1） JAN

昭和 57 年 9 月 28 日付け薬審第 839 号により，以下のように通知された.

（日本名）ウラシル　（英名）uracil

化学名：

（日本名）2,4(1*H*,3*H*)-ピリミジンジオン

（英　名）2,4(1*H*,3*H*)-pyrimidinedione

2） INN:なし

（3）ホリナートカルシウム

1）JAN

（日本名）ホリナートカルシウム　（英名）Calcium Folinate

化学名：

（日本名）モノカルシウム *N*-｛4-［(2-アミノ-5-ホルミル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4-オキソプテリジン-6-イル）メチルアミノ］ベンゾイル｝-L-グルタメート

（英　名）Monocalcium *N*-｛4-［(2-amino-5-formyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-4-oxopteridin-6-yl）methylamino］benzoyl｝-L-glutamate

2）INN：Calcium Folinate

3）日本薬局方名

ホリナートカルシウム

別名　ロイコボリンカルシウム

7.同種同効品一覧

表イ－20 に結腸・直腸癌に効能を有する主な同種同効品を示した.