

(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

会社名	協和発酵キリン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	III-③-8
	成分名 (一般名)	フルオロウラシル
	販売名	5-FU 注 250mg、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 type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品  <input type="checkbox"/> 上記以外のもの  <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬  <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの  <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
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。)	小腸癌
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	通常、成人にはレボホリナートとして1回 200mg/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 400mg/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。
	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)

<p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>	<p>約 1000 人          &lt;推定方法&gt;          がんの統計 2013 によると小腸癌死亡は 1219 人と報告されている。小腸癌に対する治療として根治を目指すことが可能なのは手術しかない。すなわち根治し得ずに死亡に至る全てが抗がん剤治療の適応と考えられ、全身状態不良などの理由にて抗がん剤治療が行えない対象が 20% 弱存在するとして約 1000 人と推定した。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中          [ <input type="checkbox"/> 治験実施中                      <input type="checkbox"/> 承認審査中                      ]</p> <p><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                      ]</p> <p>(特記事項等)</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input type="checkbox"/> あり                      <input checked="" type="checkbox"/> なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>1) 今回の要望内容である小腸癌に対するフルオロウラシルの適応については、欧米等 6 カ国いずれにおいても承認されていない。また、NCCN ガイドライン<sup>企業-1)</sup>においても小腸癌に対する化学療法は推奨レベルではなく、結腸癌の治療に準じた化学療法を許容するに留まっている。また、本邦においても、フルオロウラシルを含む化学療法が小腸癌に有用であるとの報告は限定的である。このように、科学的な根拠が限られており、標準的治療として確立しているとは言い難い状況であり、現段階で小腸癌に対してフルオロウラシルの有用性を明確に示すことは困難である。</p> <p>2) 米国の統計に基づく推定によると、小腸癌の新規罹患者の割合は、全悪性腫瘍の 0.6% (9410 名/1658370 名)、全消化管悪性腫瘍の約 3% (9410 名/291150 名) と報告されている<sup>企業-2)</sup>。また、小腸癌の年間発症率は 10 万人あたり 2.2 人であり、他の癌や大腸癌（癌全体の 8%）と比べ発症率が低い（癌全体の 0.6%）と報告されている<sup>企業-3)</sup>。このように小腸癌は希少疾患であるため、フルオロウラシルを含む治療レジメンが適用される患者は少ないと想定され、国内で検証試験を実施することは困難であると考ええる。</p> <p>以上より、本開発は困難であると判断した。</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、分類した根拠について記載する。）	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>■ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p>□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>□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない  （上記に分類した根拠）</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>□ア 既存の療法が国内にない</p> <p>□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>□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えられる</p> <p>■エ 上記の基準に該当しない  （上記に分類した根拠）</p> <p>切除可能な患者においては外科的な処置が行われているため、アに該当しない<sup>企業-4,5,要望-1</sup>。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、NCCN ガイドライン<sup>企業-1</sup>においても小腸癌に対する化学療法は、脚注に結腸癌の治療に準じた治療を適用することに留まっているのみであり、科学的な根拠が限られ、標準的治療として確立しているとは言い難い状況である。</p> <p><b>【NCCN ガイドライン原文】</b></p> <p><u>Small bowel and appendiceal adenocarcinoma may be treated with systemic chemotherapy according to the NCCN Guidelines for Colon Cancer.</u></p> <p>本邦においても、フルオロウラシルを含む化学療法が小腸癌に有用であるとの報告は限定的である。このように、現段階で小腸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>
備考	

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

欧米等 6 か国での承認状況 （該当国にチ	<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  〔欧米等 6 か国での承認内容〕
--------------------------	---

チェックし、該当国の承認内容を記載する。）		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）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			

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。）	<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を下線）	
米国	ガイドライン名	NCCN ガイドライン（2015年第3版） National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer Version 3.2015 <small>企業-1)</small>	
	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 の脚注に <u>Small bowel and appendiceal adenocarcinoma may be treated with systemic chemotherapy according to the NCCN Guidelines for Colon Cancer</u> と記載されている。 Colon Cancer の Chemotherapy には 5-FU を含む	

		レジメン (FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI) が記載されている。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>FOLFOX (mFOLFOX6) <small>要望-2,3,4)</small></p> <p>Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> IV over 2 hours, day 1  Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> IV over 2 hours, day 1  <u>5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> IV bolus on day 1, then 1200 mg/m<sup>2</sup>/day x 2 days (total 2400 mg/m<sup>2</sup> over 46-48 hours) continuous infusion.</u>  Repeat every 2 weeks</p> <p>FOLFIRI <small>企業-6)</small></p> <p>Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> IV over 30-90 minutes, day 1  Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> IV infusion to match duration of irinotecan infusion, day 1  <u>5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> IV bolus on day 1, then 1200 mg/m<sup>2</sup>/day x 2 days (total 2400 mg/m<sup>2</sup> over 46-48 hours) continuous infusion.</u>  Repeat every 2 weeks</p> <p>FOLFOXIRI <small>企業-7)</small></p> <p>Irinotecan 165 mg/m<sup>2</sup> IV day 1, oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> day 1, leucovorin 400* mg/m<sup>2</sup> day1,  <u>flurouracil 1600 mg/m<sup>2</sup>/day x 2 days (total 3200 mg/m<sup>2</sup> over 48 hours) continuous infusion starting on day 1.</u>  Repeat every 2 weeks  *Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> is the equivalent of levoleucovorin 200 mg/m<sup>2</sup>.</p>
	ガイドラインの根拠論文	<p>小腸癌に対する根拠論文なし。</p> <p>なお、MS-8 Adenocarcinoma of the Small Bowel and Appendix に以下の記載あり。  <u>Adenocarcinomas of the small bowel or appendix are rare cancers for which no NCCN guidelines exist.</u>  (中略) Acknowledging the lack of high-level data, the panel recommends that adenocarcinomas of the <u>small bowel or appendix be treated with systemic chemotherapy according to these NCCN Guidelines for Colon Cancer.</u></p>
	備考	CMS (Centers for Medicare and Medicaid Services)

		<p>Article ID Number A46756</p> <p>• As treatment for <u>advanced small bowel adenocarcinoma</u> when used in <u>combination with infusional fluorouracil</u> (e.g., <u>FOLFOX</u> or <u>OxMdG</u>).</p> <p>米国臨床腫瘍学会（ASCO）の診療ガイドライン及び米国 National Cancer Institute Physician Data Query（NCI-PDQ<sup>®</sup>）に治療についての記載なし。</p>
英国	ガイドライン名	「不明」
	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	欧州臨床腫瘍学会（ESMO）の診療ガイドラインに記載なし。
独国	ガイドライン名	「不明」
	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	欧州臨床腫瘍学会（ESMO）の診療ガイドラインに記載なし。
仏国	ガイドライン名	「不明」
	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	欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) の診療ガイドライン に記載なし。
	加国	ガイドライ ン名	「不明」
		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	A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC) , Cancer Care Ontario (CCO) Evidence-Based Series #2-5 Strategies of Sequential Therapies in Unresectable, Metastatic Colorectal Cancer Treated with Palliative Intent Report Date: Jan 28, 2014 に記載なし。  Alberta Health Services Clinical practice guideline GI-003 Version 8 Effective Date: July 2015 <small>企業-8)</small> に記載なし。
	豪州	ガイドライ ン名	「不明」
		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	Australian Government、National Health and Medical Research Council の HP ( <a href="http://www.nhmrc.gov/au/">http://www.nhmrc.gov/au/</a> ) : Clinical Practice Guidelines の FOR THE PREVENTION, EARLY DETECTION AND MANAGEMENT OF COLORECTAL CANCER に記載なし。

### 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 により、「small intestin adenocarcinoma」及び「fluorouracil」等をキーワードとして検索した。詳細には、検索語「small intestin・bowel intestin・duodenal・duodenum・ileal・ileum・jejunal・jejunum（いずれも cancer・carcinoma・Neoplasm・tumor・tumour・adenocarcinoma）」及び「fluorouracil・fluoropyrimidine・5fluorouracil・5-fluorouracil・5fu・5-FU・FOLF・mFOLF」により、2015年8月20日時点で抽出した124件について、目視により真に該当する文献、すなわち原発性の小腸癌の治療にフルオロウラシルを使用した報告を選定した。

##### 2) 国内文献

医中誌データベースから、「小腸癌」及び「フルオロウラシル」等をキーワードとして検索した。詳細には、検索語「小腸（腫瘍・癌・がん・腺癌・腺がん）・十二指腸（癌・がん・腫瘍）・空腸（癌・がん・腫瘍）・回腸（癌・がん・腫瘍）」及び「\*Fluorouracil・Fluorouracil・フルオロウラシル・5FU・5-FU・FOLF・Pyrimidine Fluoride・フッ化ピリミジン・弗化ピリミジン・フルオロウラシル誘導体・fluoropyrim・フルオロピリミ」により、2015年8月20日時点で抽出した125件について、目視により真に該当する文献、すなわち原発性の小腸癌の治療にフルオロウラシルを使用した報告を選定した。



JMEDPlus データベースより、「小腸癌」及び「フルオロウラシル」等をキーワードとして検索した。詳細には、検索語「小腸・空腸・回腸・十二指腸（いずれも腫瘍・癌・がん・ガン）」及び「フルオロウラシル・FLUOROURACIL・5\*FU・FOLFOX・FOLFI・fluoroPyrimidin・フッ化ピリミジン・弗化ピリミジン・フルオロウラシル誘導体・フルオロピリミジン」により、2015年8月20日時点で抽出した173件について、目視により真に該当する文献、すなわち原発性の小腸癌の治療にフルオロウラシルを使用した報告を選定した。

<海外における臨床試験等>

無作為化比較試験の報告はなく、前向き試験として4試験、レトロスペクティブ試験として8試験の報告があった。

1) Xiang XJ, Liu YW, Zhang L, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. Anticancer Drugs. 2012 23:561-6.<sup>要望-5)</sup> (NCCN ガイドライン<sup>企業-1)</sup>の引用文献番号 132)

・試験目的:

mFOLFOX 療法の有効性及び忍容性の検討

・試験デザイン:

記載なし

・試験対象:

18歳以上の進行小腸腺癌患者（膨大部癌患者は除く）

・症例数:

33名

・使用剤形:

記載なし

・投与経路:

静脈内投与

・用法・用量:

ロイコボリン (LV) 400 mg/m<sup>2</sup> を 2 時間かけて投与し、次いで 5-FU 2600 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて投与した。更に day 1 にオキサリプラチン 85 mg/m<sup>2</sup> を 2 時間かけて投与した (mFOLFOX 療法)。2 週間ごとにこのサイクルを繰り返した。

・主要評価項目:

奏効率、安全性

・試験フェーズ:

第 II 相

・有効性の結果:

主要評価項目の奏効率は 48.5% (95%CI: 31~67%) であり、CR が 1 名 (3.0%)、PR が 15 名 (45.5%) であった。また、12 名 (36.4%) が SD、5 名 (15.1%)

が PD であった。副次評価項目である TTP 及び OS (いずれも中央値) は、それぞれ 7.8 カ月 (95%CI : 6.0~9.6 カ月) 及び 15.2 カ月 (95%CI : 11.0~19.4 カ月) であった。

・安全性の結果 :

Grade 3 又は 4 の好中球減少症が 4 名 (12.1%)、Grade 3 の血小板減少症が 1 名に発現した。よくみられる非血液学的毒性は、悪心、嘔吐、下痢、神経毒性、疲労であり、それぞれについて Grade 3 の事象を発現した被験者は、3.0、3.0、9.1、3.0%であったが、Grade 4 の事象は認められなかった。また、試験期間中に死亡に至る有害事象は発現しなかった。

2) Gibson MK, Holcroft CA, Kvols LK, et al. Phase II study of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for metastatic small bowel adenocarcinoma. *Oncologist*. 2005;10:132-7.<sup>企業-9)</sup> (NCCN ガイドライン<sup>企業-1)</sup>の引用文献番号 133)

・試験目的 :

5-FU、マイトマイシン C、ドキソルビシン (FAM 療法) で治療した治癒切除不能な進行・再発小腸腺癌の奏効率及び生存期間の検討

・試験デザイン :

記載なし

・試験対象 :

進行又は再発小腸腺癌患者

・症例数 :

39 名

・使用剤形 :

記載なし

・投与経路 :

静脈内投与

・用法・用量 :

5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> を day 1、8、29、36 に、マイトマイシン C 10 mg/m<sup>2</sup> を day 1 に、ドキソルビシン 30 mg/m<sup>2</sup> を day 1、29 に投与した。1 サイクルは 8 週間とした。

・主要評価項目 :

奏効率、生存期間

・試験フェーズ :

第 II 相

・有効性の結果 :

有効性評価対象の 36 名のうち、7 名で奏効した (CR2 名、PR5 名)。また、4 名は SD であった。奏効率は 18.4% (95%CI : 7.8~34.4%)。生存期間の中央値は 8 カ月であり、被験者の 13% が 2 年間生存した。TTP の中央値は 5 カ月であった。

・安全性の結果：

Grade 3~5 の有害反応は 26 名に発現し、そのうち Grade 3 が 20 名、Grade 4 が 5 名、Grade 5 が 1 名に発現した。よくみられる有害反応は好中球減少症及び嘔吐であった。また、血液毒性が多く認められ、1 名はサイクル 1 の day 15 に Grade 5 の血液毒性（おそらく敗血症）により死亡した。その他に、4 件の白血球減少を伴う発熱を含む 5 件の Grade 4 血液毒性が認められた。また、26 名に重篤又は重症度がそれ以上の有害事象が認められた。

3) Goetz MP, Erlichman C, Windebank AJ, et al. Phase I and pharmacokinetic study of two different schedules of oxaliplatin, irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in patients with solid tumors. J Clin Oncol. 2003;21:3761-9.<sup>企業-10)</sup>

・試験目的：

進行固形癌に対し、イリノテカン（CPT-11）、フルオロウラシル（FU）、ロイコボリン（LV）、オキサリプラチンを 2 つのスケジュールで投与したときの MTD 及び安全性の検討

・試験デザイン：

記載なし

・試験対象：

生存期間を延長する確立された治療法がない又は既存治療に不応の 18 歳以上の転移又は局所進行癌患者

・症例数：

35 名（コホート 1：13 名、コホート 2：22 名）

このうち小腸癌 5 名（コホート 1：1 名、コホート 2：4 名）

・使用剤形：

オキサリプラチン：凍結乾燥粉末（50 又は 100 mg/バイアル）

FU：500 mg/10 mL アンプル又はバイアル及び 1 gm/20 mL、2.5 gm/50 mL、5 gm/100 mL バイアル

ロイコボリン：50 mg 及び 100 mg バイアル

CPT-11：記載なし

・投与経路：

静脈内投与

・用法・用量：

下表のとおり投与した。

Table 1. Treatment Schedule

Agent	Route	Day(s)	Therapy Schedule
Cohort 1			
CPT-11	IV over 90 minutes in 500 mL D5W	1, 8, 15, 22	Every 6 weeks (ie, 4 weeks Rx, 2 weeks rest)
LV	IV bolus; given after CPT-11 and before FU		
FU	IV bolus; given after LV		
OXAL	IV over 2 hours in 250 mL D5W; given after FU	1, 15	
Cohort 2			
CPT-11	IV over 90 minutes in 500 mL D5W before OXAL	1	Every 3 weeks (ie, 1 week Rx, 2 weeks rest)
OXAL	IV over 2 hours in 250 mL D5W after CPT-11		
LV	IV bolus before FU	2-5	
FU	IV over 90 minutes in 100 mL D5W after IV		

Abbreviations: CPT-11, irinotecan; D5W, 5% dextrose and water; LV, leucovorin; FU, fluorouracil; OXAL, oxaliplatin; Rx, therapy; IV, intravenous.

- 主要評価項目：  
MTD の決定、毒性評価、臨床効果
- 試験フェーズ：  
第 I 相
- 有効性の結果：  
コホート 1 では、PR が結腸癌の 1 名、病勢安定の延長（5 ヶ月超）が結腸癌の 2 名に認められた。コホート 2 では、CR が結腸癌の 1 名、PR が 3 名（十二指腸癌：2 名、直腸癌：1 名）に認められた。また、病勢安定（5 ヶ月超）が 4 名（結腸癌：2 名、十二指腸癌：1 名、胆管癌：1 名）に認められた。
- 安全性の結果：  
好中球減少症及び下痢がよくみられる有害事象であった。6 名（各コホート 3 名）で入院を要する Grade 3 の下痢が発現した。その他の事象として、コホート 2 で Grade 3 の悪心及び嘔吐が各 2 名に発現した。また、コホート 2 の 1 名で Grade 3 の神経毒性が認められた。

4) Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. J Clin Oncol 2009;27:2598-603.<sup>企業-11)</sup> (NCCN ガイドライン<sup>企業-1)</sup>の引用文献番号 131)

- 試験目的：  
小腸又は膨大部に原発した進行腺癌に対するカペシタビン、オキサリプラチン併用療法（CAPOX 療法）の有効性の検討

- 試験デザイン：
    - 非盲検、単アーム試験
  - 試験対象：
    - 転移又は切除不能の腫瘍を有し、進行癌に対して全身化学療法を未施行の患者
  - 症例数：
    - 30名
  - 使用剤形：
    - 記載なし
  - 投与経路：
    - オキサリプラチン：静脈内投与
    - カペシタビン：経口投与
  - 用法・用量：
    - オキサリプラチン 130 mg/m<sup>2</sup> を day 1 に静脈内投与し、カペシタビン 750 mg/m<sup>2</sup> を day 1~14 に 1日2回経口投与した。このサイクルを21日ごとに繰り返した。
  - 主要評価項目：
    - 奏効率
  - 試験フェーズ：
    - 第II相
  - 有効性の結果：
    - 主要評価項目である奏効率は、全体では 50% (30名中15名、95%CI：31~69%)、小腸腺癌 (18名) では 61% (95%CI：36~83%) であった。転移病変を有する3名 (小腸腺癌：1名、膨大部腺癌：2名) で CR が認められた。また、TTP の中央値は 11.3 カ月 (95%CI：4.7~35 カ月超)、OS の中央値は 20.4 カ月 (95%CI：14.4~35 カ月超) であった。
  - 安全性の結果：
    - よくみられる Grade 3 又は 4 の有害事象は、疲労 (30%)、末梢性ニューロパチー (10%)、嘔吐 (10%)、下痢 (10%)、好中球減少症 (10%) であった。
- 5) Zhang L, Wang LY, Deng YM, et al. Efficacy of FOLFOX/CAPOX regimen for advanced small bowel adenocarcinoma: A three-center study from China. J BUON. 2011;16:689-96. 企業-12)
- 試験目的：
    - 中国人進行小腸腺癌患者を対象に初回化学療法に FOLFOX 又は CAPOX を施行した際の有効性及び安全性を評価する。
  - 試験デザイン：
    - 多施設共同、レトロスペクティブ
  - 試験対象：

2004年2月～2010年10月の間に初回化学療法に FOLFOX 又は CAPOX を施行した進行小腸腺癌患者

- 症例数：  
レトロスペクティブに34名の評価可能病変を有する切除不能又は転移性小腸腺癌患者を収集。
- 使用剤形：  
記載なし
- 投与経路：  
用法・用量の項参照
- 用法・用量：  
FOLFOX：day 1にオキサリプラチン（85 mg/m<sup>2</sup>）3時間点滴静注、ロイコボリン（400 mg/m<sup>2</sup>）2時間点滴静注、その後 bolus 5-FU（400 mg/m<sup>2</sup>）、続いて5-FU（2.4~3.0 g/m<sup>2</sup>）46時間持続点滴を2週間ごと  
CAPOX：day 1にオキサリプラチン（130 mg/m<sup>2</sup>）3時間点滴静注、day 1~14にカペシタビン（1000 mg/m<sup>2</sup> 1日2回）経口投与を21日間ごと
- 主要評価項目：  
抗腫瘍効果、PFS 及び OS 並びに安全性
- 試験フェーズ：  
レトロスペクティブ試験のため該当せず
- 有効性の結果：  
FOLFOX 28名及び CAPOX 6名の計34名の患者の内訳は下表のとおり。

**Table 1. Patient characteristics**

<i>Characteristics</i>	<i>Patients, n</i>	<i>%</i>
<b>Sex</b>		
Male	27	79.4
Female	7	20.6
<b>Age (years)</b>		
Median	56	
<40	4	
40-60	24	11.8
>60	6	70.6
<b>ECOG PS</b>		17.6
0/1	26	
2	7	76.5
3	1	20.6
<b>Tumor primary site</b>		
Duodenum	32	94.1
Jejunum+ ileum	2	5.9
<b>Grade (adenocarcinoma)</b>		
Well - moderately differentiated	17	50.0
Poorly or not differentiated	14	41.2
NOS	3	8.8
<b>Metastatic status</b>		
Locally advanced	3	8.8
Primary metastatic	19	59.9
Secondary metastatic	12	35.3
<b>Metastatic sites</b>		
Locally advanced	3	8.8
Distant lymph nodes	8	23.5
Liver	12	35.3
Lung	5	14.7
Peritoneum or abdominal wall	5	14.7
Multi-organ	6	17.6
<b>Prior treatment</b>		
No treatment	7	20.6
Radical surgery	12	35.3
Palliative or exploratory surgery	15	44.1
Adjuvant chemotherapy	2	5.9
<b>Baseline of CEA level (ng/ml)</b>		
≤5	18	52.9
>5	14	41.2
Unknown	2	5.9
<b>Baseline of CA19-9 level (U/ml)</b>		
≤35	11	32.4
>35	20	58.8
Unknown	3	8.8

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, PS: performance status, NOS: not otherwise specified, CEA: carcinoembryonic antigen, CA: carbohydrate antigen

初回化学療法に FOLFOX6 を施行した患者は 28 名、CAPOX を施行した患者は 6 名であった。このうち PR は 11 名 (32.3%)、SD は 10 名 (29.4%) に得られ、ORR は 32.3%、DCR は 61.7%であった。

観察期間中央値 17.9 (範囲 : 1.7, 74.1) カ月時点の PFS の中央値は 6.3 (95%CI : 3.3~9.4) カ月、OS の中央値は 14.2 (95%CI : 10.8~17.5) カ月であった。

単変量解析により PFS に関する 2 つの予測変数が選択され (PS, p=0.04 及び多臓器転移, p=0.01)、多変量解析の結果、多臓器転移は PFS の不良因子

であると考えられた (3.0 対 6.8 カ月、 $p=0.059$ )。

単変量解析により OS に関する 2 つの予測変数が選択された (年齢  $p=0.002$  及び多臓器転移,  $p=0.001$ )。多変量解析でこれらは OS 不良の有意な独立した因子であった ( $>65$  対  $\leq 65$  歳,  $p=0.001$ , 多臓器転移,  $p=0.001$ )。

・安全性の結果：

すべての患者を対象に安全性を評価した。化学療法に伴う有害事象のほとんどは低グレードであった (下表)。グレード 3 以上の有害事象は、血液毒性のグレード 3 の好中球減少 3 名、グレード 4 の血小板減少及びグレード 3 の貧血が各 1 名であり、非血液毒性はグレード 3 の下痢のみであった。

**Table 5. Chemotherapy-associated toxicities**

Toxicity	Grade 1-2		Grade 3-4	
	No. (total=34)	%	No. (total=34)	%
<b>Hematologic</b>				
Neutropenia	9	26.5	3	8.0
Neutropenic fever	0	0.0	0	0.0
Anemia	3	8.8	1	2.9
Thrombocytopenia	4	11.7	1	2.9
<b>Non-hematologic</b>				
Anorexia	20	58.8	0	0.0
Nausea	16	47.1	0	0.0
Vomiting	10	29.4	0	0.0
Stomatitis	1	2.9	0	0.0
Diarrhea	5	14.7	1	2.9
Fatigue	1	2.9	0	0.0
Alopecia	4	11.7	0	0.0
Liver function damage	1	2.9	0	0.0
Peripheral neuropathy	14	41.2	0	0.0
Digestive tract hemorrhage	1	2.9	0	0.0

6) Yhim HY, Cho SH, Kim SY, et al. Prognostic implications of thymidylate synthase gene polymorphisms in patients with advanced small bowel adenocarcinoma treated with first-line fluoropyrimidine-based chemotherapy. *Oncol Rep.* 2015;34:155-64.<sup>企業-13)</sup>

・試験目的：

チミジル酸合成酵素 (TS) の遺伝子多型が予後に及ぼす影響を検討する。

・試験デザイン：

多施設共同、レトロスペクティブ

・試験対象：

2003 年 1 月から 2012 年 12 月の間にフルオロピリミジンベースの初回化学療法を施行した進行小腸腺癌患者

・症例数：

レトロスペクティブに 58 名の局所進行 (切除不能若しくは不完全切除) 又は転移性小腸腺癌患者を収集。

・使用剤形：



記載なし

・投与経路：

用法・用量の項参照

・用法・用量：

治療群は、FP 群、FOLFOX 群、FOLFIRI 群、F 単独群とした。

FP 群：シスプラチン ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) day 1 及び 5-FU ( $1000 \text{ mg/m}^2$ ) day 1~4 点滴静注又はカペシタビン ( $1000 \text{ mg/m}^2$  1 日 2 回) day 1~14 経口投与を 3 週間ごと

FOLFOX 群：day 1 にオキサリプラチン ( $85$  又は  $100 \text{ mg/m}^2$ ) 2 時間点滴静注、フォリン酸 ( $200 \text{ mg/m}^2$ ) 及び bolus 5-FU ( $400 \text{ mg/m}^2$ ) 投与、続いて 5-FU ( $2400 \text{ mg/m}^2$ ) 46 時間持続点滴を 2 週間ごと

FOLFIRI 群：day 1 にイリノテカン ( $180 \text{ mg/m}^2$ ) 90 分点滴静注、フォリン酸 ( $200 \text{ mg/m}^2$ ) 及び bolus 5-FU ( $400 \text{ mg/m}^2$ ) 投与、続いて 5-FU ( $2400 \text{ mg/m}^2$ ) 46 時間持続点滴を 2 週間ごと

F 単独群：day 1~14 に 5-FU ( $300 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ ) 持続静脈内点滴又はカペシタビン ( $1250 \text{ mg/m}^2$  1 日 2 回) 経口投与を 3 週ごと

・主要評価項目：

RECIST による抗腫瘍効果、PFS 及び OS

・試験フェーズ：

レトロスペクティブ試験のため該当せず

・有効性の結果：

解析対象患者数は、FP 群 31 名、FOLFOX 群 11 名、FOLFIRI 群 6 名、F 単独群 10 名の計 58 名であった。このうち、TS の IHC 及び TS 遺伝子型が利用できた患者は 30 名であり、更に抗腫瘍効果を評価できた患者は 29 名であった。

主要評価項目の結果として、10 名の患者で奏効 (CR1 名、PR9 名) が得られ、ORR は 35%であった。TS 蛋白発現及び TS 遺伝子多型による ORR の有意差はみられなかった。しかしながら、TS 発現が低い遺伝子型の患者は高い患者に比べ有意に ORR が高かった (71%対 23% ;  $p=0.030$ )。

観察期間中央値 48.8 (範囲 : 3.3, 121.9) カ月時点の PFS 及び OS 中央値は、それぞれ 6.0 (95%CI : 4.5~7.5) カ月及び 11.3 (95%CI : 8.1~14.5) カ月であった。TS 発現が低い遺伝子型の患者の PFS 及び OS 中央値は、それぞれ 12.8 (95%CI : 6.4~19.2) カ月及び 28.8 (95%CI : 19.2~38.4) カ月であり、TS 発現が高い遺伝子型の患者の PFS 及び OS 中央値は、それぞれ 4.3 (95%CI : 2.9~5.7) カ月及び 8.9 (95%CI : 5.5~12.3) カ月であった。TS 発現が低い遺伝子型の患者の PFS 及び OS は、高い患者に比べて有意に延長した (PFS :  $p=0.027$ 、OS :  $p=0.025$ )。

PFS 及び OS に関する単変量及び多変量解析の結果、単変量解析においては ECOG PS ( $p<0.001$ ) 及び TS の遺伝子型 ( $p=0.025$ ) が OS と有意に関連し

ていた。多変量解析においては、ECOG PS (HR : 2.85、95%CI : 1.02~7.93) 及び高い TS 発現遺伝子型 (HR : 3.49、95%CI : 1.13~10.78) が OS を悪化させる独立した予後因子であった。

- 安全性の結果  
安全性に関する記載なし。

7) Czaykowski P, Hui D. Chemotherapy in small bowel adenocarcinoma: 10-year experience of the British Columbia Cancer Agency. Clin Oncol. 2007;19:143-9.<sup>企業</sup>  
<sup>-14)</sup> (NCCN ガイドライン<sup>企業-1)</sup>の引用文献番号 129)

- 試験目的：  
各コホートの生存期間を検討する。
- 試験デザイン：  
多施設共同、レトロスペクティブ
- 試験対象：  
1990年1月1日から2000年8月30日までに British Columbia Cancer Agency の診療録に記録された小腸腺癌患者
- 使用剤形：  
記載なし
- 投与経路：  
記載なし
- 用法・用量：  
記載なし
- 主要評価項目：  
生存期間
- 試験フェーズ：  
レトロスペクティブ試験のため該当せず
- 有効性の結果：  
抽出した患者を治癒目的コホートと緩和目的コホートに分け、治癒目的コホートには手術を、緩和目的コホートには各種化学療法等を施行した。47名の48病変のうち、治癒目的コホートの19名のうち5名(26%)にアジュバント化学療法が施行され、最終的に緩和目的コホートとなった37名のうち16名(43%)に22レジメンの化学療法が施行された。  
最初に治癒目的コホートの治療をした19名の生存期間中央値は38.6ヵ月であった。このうち5名(26%)の患者にアジュバント化学療法が施行され(下表)、2名は再発(アジュバント開始後4.1及び8.7ヵ月)、十二指腸癌臨床病期II及びIIIの2名は再発なしを継続中(診断後35.2及び85.2ヵ月)、もう1名は最初の小腸腺癌の診断から6.7年後に2番目の小腸腺癌を発症した。  
緩和目的コホート37名のうち29名は最初から進行病変の患者であり、8

名は治癒目的コホートからの病勢進行又は再発であった。16名（43%）の患者に22レジメンの5-FU、カペシタビン又はraltitrexedを主体とした緩和目的化学療法が施行され（下表）、一次化学療法でPRが得られたのはわずかに1名（6%）であった。患者は肝転移を有し、一次治療の5-FUの静注で4ヵ月反応した。5ヵ月間のbolus 5-FUとロイコボリンの投与前に、31ヵ月間間歇的に5-FUの静注で治療し、最終的に診断後44.4ヵ月で死亡した。2番目の患者は三次治療のイリノテカンでPRが得られた。患者は腹腔内転移があり、bolus 5-FUとロイコボリンに続くraltitrexed（心筋梗塞後に変更）に反応せず、その後のイリノテカン単剤で改善した。

このコホート全体の生存期間中央値は9.8ヵ月であり、最初から進行病変を有していた患者の生存期間中央値は11.2ヵ月、最初に治癒目的コホートに分類され進行した患者の生存期間中央値は有意差はないものの短く、進行から7.7ヵ月であった。

何らかの化学療法を受けた患者の生存期間中央値は、受けなかった患者の約2倍であった（15.6対7.7ヵ月）。この差が患者選択によることは疑いの余地はなく、生存期間の改善をランダムイズされていない比較により評価することはできない。

単変量予後因子解析において予後に影響がみられたのは化学療法治療のみであった（RR 0.56、 $p=0.085$ ）。PSや遠隔転移の有無を含め結果に明確に関連する因子はなかった。

Goal of treatment	Regimen	n	Best response
Adjuvant	Bolus 5-FU + LV (Mayo)	4	NE
	Bolus 5-FU + levamisole	1	NE
Palliative First line	Bolus 5-FU + MMC + XRT	2	NE
	Bolus 5-FU + LV (+MMC in one)	7	3 SD
	Infusional 5-FU or capecitabine	4	1 PR, 1 SD
Second line	Other (MMC, FAC, EP)	3	PD
	Bolus 5-FU + LV	1	PD
	Infusional 5-FU + cisplatin	1	PD
	Raltitrexed	1	PD
	EP	1	PD
Third line	MMC/Mtx/LV	1	PD
	Irinotecan	1	PR

5-FU, 5-fluorouracil; LV, leucovorin; MMC, mitomycin; FAC, 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide; EP, etoposide and cisplatin; Mtx, methotrexate; NE, not evaluable; SD, stable disease; PR, partial response; PD, progressive disease; XRT, radiotherapy.

- ・安全性の結果：  
安全性に関する記載なし。

8) Zaanan A, Costes L, Gauthier M, et al. Chemotherapy of advanced small-bowel

adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. Ann Oncol. 2010;21:1786-93.<sup>要望-6)</sup>

- 試験目的：  
局所進行又は転移小腸腺癌に対する最近の化学療法の有効性及び忍容性の検討並びに一次治療としての異なるプラチナ製剤併用療法による有効性の比較
- 試験デザイン：  
レトロスペクティブ
- 試験対象：  
1996年11月から2008年2月の間に、一次化学療法として5-FU、ロイコボリン（LV5FU2療法）単独又はイリノテカン、シスプラチン、オキサリプラチンとの併用療法を施行された、局所進行小腸腺癌（切除不能若しくは切除不完全）又は転移小腸腺癌患者（膨大部腫瘍患者は除く）
- 症例数：  
93名
- 使用剤形：  
記載なし
- 投与経路：  
静脈内投与
- 用法・用量：  
隔週 simplified LV5FU2療法  
ロイコボリン 400 mg/m<sup>2</sup>を2時間かけて投与、5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>を急速静注後、更に 2400 mg/m<sup>2</sup>を46時間かけて投与  
FOLFIRI療法  
LV5FU療法の日1にイリノテカン 180 mg/m<sup>2</sup>（90分かけて投与）を追加  
LV5FU2-シスプラチン  
LV5FU療法の日1にシスプラチン 50 mg/m<sup>2</sup>（60分かけて投与）を追加  
FOLFOX療法  
LV5FU療法の日1にオキサリプラチン 85、100、130 mg/m<sup>2</sup>のいずれか（2時間かけて投与）を追加
- 主要評価項目：  
記載なし
- 試験フェーズ：  
レトロスペクティブ試験のため該当せず
- 有効性の結果：  
PFSの中央値は、全体では6.6ヵ月（95%CI：5.0~7.7ヵ月）、LV5FU2療法（10名）では7.7ヵ月（95%CI：2.1~未実施）、FOLFOX療法（48名）では6.9ヵ月（95%CI：5.0~9.9ヵ月）、FOLFIRI療法（19名）では6.0ヵ月（95%CI：4.9~8.1ヵ月）、LV5FU2-シスプラチン（16名）では4.8ヵ月（95%CI：2.2~8.1

ヵ月)であった。OSの中央値は、全体では15.1ヵ月(95%CI:11.6~19.0ヵ月)、LV5FU2療法では13.5ヵ月(95%CI:4.1~34.4ヵ月)、FOLFOX療法では17.8ヵ月(95%CI:14.2~24.2ヵ月)、FOLFIRI療法では10.6ヵ月(95%CI:8.1~28.3ヵ月)、LV5FU2-シスプラチンでは9.3ヵ月(95%CI:4.9~17.8ヵ月)であった。

また、PRは18名に認められた(下表)。4つの群で奏効率に有意差は認められなかった(p=0.18)。

Table 2. Tumor response

Patient with measurable disease	According to chemotherapy regimens				P
	LV5FU2 n (n = 6)	FOLFOX n (n = 38)	FOLFIRI n (n = 11)	LV5FU2-cisplatin n (n = 13)	
Complete response	0	0	0	0	
Partial response	0	13	1	4	
Stable disease	3	17	7	5	
Disease progression	3	8	3	4	
Objective response rate (%)	0	34	9	31	0.18

The P values have been determined using the Fisher's exact test.

・安全性の結果：

重症度が高度の有害事象は、LV5FU2療法で0名(0%)、FOLFOX療法で22名(46%)、FOLFIRI療法で7名(39%)、LV5FU2-シスプラチンで12名(75%)に発現し、LV5FU2-シスプラチンで有意に多く認められた(p=0.001)。主な有害事象は血液毒性であり、Grade 3~4の好中球減少症がFOLFOX療法では12名(25%)、FOLFIRI療法では4名(22%)、LV5FU2-シスプラチンでは6名(37%)に発現した。神経毒性はプラチナ製剤を用いた療法を施行した患者でのみ認められ、LV5FU2-シスプラチンでは2名でGrade 3の感覚神経毒性が発現した。FOLFOX療法では、Grade 3の神経毒性(4名)、Grade 2の神経毒性(3名)、Grade 2のアレルギー反応(1名)、有害事象による死亡(1名)が発現し、オキサリプラチンを中止した。

9) Locher C, Malka D, Boige V, et al. Combination chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Oncology*. 2005;69:290-4.<sup>企業-15)</sup>

・試験目的：

進行(転移性、切除不能、局所進行)小腸腺癌に対する5-FUとプラチナ製剤又はイリノテカンの併用療法の有効性の検討

- 試験デザイン：  
レトロスペクティブ
- 試験対象：  
1992年から2000年の間に姑息的化学療法を施行された転移又は切除不能の局所進行小腸腺癌患者（ファーター膨大部及び周辺領域の腫瘍は除く）
- 症例数：  
20名
- 使用剤形：  
記載なし
- 投与経路：  
静脈内投与
- 用法・用量：  
5-FU+カルボプラチン  
カルボプラチン  $300 \text{ mg/m}^2$  を2時間かけて静脈内投与した。5-FUの記載なし。  
5-FU+オキサリプラチン  
記載なし。  
FUP療法  
5-FU  $1000 \text{ mg/m}^2/\text{day}$  を5日間持続投与し、day 2にシスプラチン  $100 \text{ mg/m}^2$  を1時間かけて静脈内投与した。1サイクルは4週間とした。  
ECF療法  
エピルビシン  $50 \text{ mg/m}^2$  及びシスプラチン  $60 \text{ mg/m}^2$  を、day 1に1時間かけて静脈内投与した。1サイクルは3週間とした。また、5-FU  $200 \text{ mg/m}^2$  を持続投与した。  
LV5FU2-P療法  
フォリン酸  $200 \text{ mg/m}^2$  をday 1及びday 2に2時間かけて静脈内投与し、5-FU  $400 \text{ mg/m}^2$  をday 1及びday 2に急速静注した。更に5-FU  $600 \text{ mg/m}^2$  をday 1及びday 2に22時間かけて持続投与し、シスプラチン  $50 \text{ mg/m}^2$  をday 2に1時間かけて静脈内投与した。1サイクルは2週間とした。  
FOLFOX4療法  
フォリン酸  $200 \text{ mg/m}^2$  をday 1及びday 2に2時間かけて静脈内投与し、5-FU  $400 \text{ mg/m}^2$  をday 1及びday 2に急速静注した。更に5-FU  $600 \text{ mg/m}^2$  をday 1及びday 2に22時間かけて持続投与し、オキサリプラチン  $85 \text{ mg/m}^2$  をday 1に2時間かけて静脈内投与した。1サイクルは2週間とした。  
FOLFIRI療法（二次治療）  
フォリン酸  $200 \text{ mg/m}^2$  をday 1及びday 2に2時間かけて静脈内投与し、5-FU  $400 \text{ mg/m}^2$  をday 1及びday 2に急速静注した。更に5-FU  $600 \text{ mg/m}^2$  をday 1及びday 2に22時間かけて持続投与し、イリノテカン  $180 \text{ mg/m}^2$

を day 1 に 30 分かけて静脈内投与した。1 サイクルは 2 週間とした。

- 主要評価項目：

記載なし

- 試験フェーズ：

レトロスペクティブ試験のため該当せず

- 有効性の結果：

解析対象の 19 名のうち、4 名で PR (FUP 療法：2 名、LV5FU2-P 療法：1 名、FOLFOX4 療法：1 名) が認められ、奏効率は 21%、病勢コントロール率は 79%であった。また、PFS の中央値は 8 カ月 (範囲：1, 17 カ月)、OS の中央値は 14 カ月 (範囲：5, 36 カ月) であり、1 年生存率は 60%であった。8 名が二次治療として FOLFIRI 療法を施行され、そのうち 4 名 (50%) で SD が認められた。

- 安全性の結果：

よくみられる副作用は悪心及び嘔吐であり、血液毒性はおおむね軽度であった。重症度が Grade 3~4 の有害事象は、好中球減少症 (2 名；FOLFOX4 療法：1 名、FUP 療法：1 名)、悪心及び嘔吐 (3 名；LV5FU2-P 療法：2 名、FUP 療法：1 名)、粘膜炎 (3 名；FUP 療法：2 名、ECF 療法：1 名)、下痢 (1 名；LV5FU2-P 療法) であった。重症度が高度の悪心及び嘔吐 (LV5FU2-P 療法)、重症度が高度の末梢性ニューロパチー及び中等度の聴器毒性 (FUP 療法)、5-FU による冠血管攣縮 (FOLFOX4 療法) により、3 名が化学療法を中止した。

1 0) Fishman PN, Pond GR, Moore MJ, et al. Natural history and chemotherapy effectiveness for advanced adenocarcinoma of the small bowel: a retrospective review of 113 cases. Am J Clin Oncol. 2006;29:225-31.<sup>企業-16)</sup>

- 試験目的：

進行 (遠隔転移又は局所進行) 小腸腺癌に対する化学療法の適用状況の調査並びに疾患管理及び今後の臨床試験に関する知識の収集

- 試験デザイン：

レトロスペクティブ

- 試験対象：

Princess Margaret Hospital で 1986 年から 2004 年の間に治療された転移又は局所進行小腸腺癌患者

- 症例数：

113 名

- 使用剤形：

記載なし

- 投与経路：

記載なし

・用法・用量：

113名中44名（39%）に姑息的化学療法が施行された（下表）。

**TABLE 4. First and Second Line Chemotherapy Regimens**

Chemotherapy Type	# Patients	Best Response	ORR (CR & PR)
Fluoropyrimidine alone	15	CR 1 PR 1 SD 3 PD 10	13.3%
5FU/FA	11	CR 1 PR 1 SD 3 PD 6	
Capecitabine	4	PD 4	
5FU/FA/Rdx	2	SD 2	0%
Gemcitabine alone	9	CR 1 PR 2 SD 1 PD 4 Unk 1	33.3%
Gemcitabine combinations	8	CR 0 PR 4 SD 1 PD 2 Unk 1	50%
Gemcitabine and 5FU	4	PD 1 Unk 1 PR 2	
Gemcitabine and capecitabine	4	PR 2 SD 1 PD 1	
Platinum based	7	CR 2 PR 1 SD 1 PD 3	42.9%
PIE	2	CR 1 SD 1	
Cisplatin/etoposide	3	PD 3	
ECF	1	PR 1	
Taxol & carboplatin	1	CR 1	
CPT-11 based	12	CR 0 PR 4 SD 1 PD 3	41.6%
Folfiri	6	PR 3 SD 1 PD 2	
Xeleri	2	PR 1 PD 1	
Irinotecan	4	PR 1 PD 2 Unk 1	
Fluoropyrimidine combinations	2	CR 0 PR 0 SD 1 PD 0 Unk 1	0%
FAM	1	SD 1	
ELF	1	Unk 1	
Oxaliplatin	4	CR 0 PR 0 SD 2 PD 2	0%
Folfox	2	SD 2 PD 2	

PIE (cisplatin, irinotecan, epirubicin), ECF (epirubicin, cisplatin, 5FU), Folfiri (5FU, FA, irinotecan), Xeleri (capecitabine, irinotecan), FAM (5FU, Doxorubicin, and Mitomycin C), ELF (epirubicin, Leucovorin, 5FU).  
CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease.

・主要評価項目：

記載なし

・試験フェーズ：

レトロスペクティブ試験のため該当せず

・有効性の結果：

姑息的化学療法を施行された44名の一次又は二次治療における奏効率は



36%であり、CRは9%、PRは27%であった。また、これらの患者でのOSの中央値は18.6ヵ月（95%CI：12.4~26.8ヵ月）であった。

・安全性の結果：

プラチナベースレジメンの最も重篤な副作用は、Grade 3~4の好中球減少症（57%）及びGrade 2の末梢神経障害（14%）であったが、これらによる治療中止例はなかった。ゲムシタビンレジメンの主な毒性はGrade 3の好中球減少症であり、11%が治療を中止した。イリノテカンの主な毒性はGrade 2の好中球減少症及び下痢であり、7%が治療を中止した。

1 1) Crawley C, Ross P, Norman A, et al. The Royal Marsden experience of a small bowel adenocarcinoma treated with protracted venous infusion 5-fluorouracil. Br J Cancer. 1998;78:508-10.<sup>企業-17)</sup>

・試験目的：

進行小腸腺癌に対する5-FU持続投与化学療法（PVI 5-FU）の有効性のレビュー

・試験デザイン：

レトロスペクティブ

・試験対象：

1990年から1995年間の小腸癌患者

・症例数：

8名

・使用剤形：

記載なし

・投与経路：

静脈内投与

・用法・用量：

PVI 5FU

5-FUは300 mg/m<sup>2</sup>/dayで単剤又はマイトマイシンC（10 mg/m<sup>2</sup>、6週間に1回投与）との併用療法として投与を開始した。

ECF療法

5-FUは200 mg/m<sup>2</sup>/dayから開始し、エピルビシン（50 mg/m<sup>2</sup>）及びシスプラチン（60 mg/m<sup>2</sup>）は3週間ごとに投与した。

・主要評価項目：

記載なし

・試験フェーズ：

レトロスペクティブ試験のため該当せず

・有効性の結果：

8名中1名でCR、2名でPRが認められ、奏効率は37.5%であった。また、OSの中央値は13ヵ月（範囲：1, 28ヵ月）、PFSの中央値は7.8ヵ月（範囲：

0, 15 ヶ月) であった。

- 安全性の結果：

2 名に Grade 3 の手掌・足底紅斑が発現した。この事象は、5-FU に 6 週間曝露後発現し、5-FU の減量に反応した。

1 2) Guo XC, Mao ZY, Su D, et al. Retrospective analysis of 119 small bowel adenocarcinoma in Chinese patients. *Cancer Invest.* 2014;32:178-83.<sup>企業-18)</sup>

- 試験目的：

小腸腺癌と診断された患者の臨床病理学的特徴を明らかにし、OS 及び DFS に対するアジュバント化学療法の効果を評価し、可能性のある予後因子を特定する。

- 試験デザイン：

単施設、レトロスペクティブ

- 試験対象：

2001 年 1 月から 2011 年 6 月までに People's Liberation Army General Hospital で入院治療した小腸腺癌患者

- 症例数：

レトロスペクティブに 119 名の手術が施行され組織学的に確認された小腸腺癌患者

- 使用剤形：

記載なし

- 投与経路：

静脈内投与

- 用法・用量：

mFOLFOX6：day 1 にオキサリプラチン (85 mg/m<sup>2</sup>) 点滴静注、day 1~2 にロイコボリン (200 mg/m<sup>2</sup>)、5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup>) 点滴静注を 2 週間ごと  
XELOX：day1 にオキサリプラチン (130 mg/m<sup>2</sup>) 点滴静注、day1~14 にカペシタビン (1000 mg/m<sup>2</sup> 1 日 2 回) 経口投与及び nimotuzumab 200 mg 週 1 回投与を 3 週ごと

- 主要評価項目：

OS 及び DFS

- 試験フェーズ：

レトロスペクティブ試験のため該当せず

- 有効性の結果：

小腸腺癌患者として解析対象となった患者は 119 名であり、このうち 36 例が少なくとも 2 コースの術後アジュバント化学療法を施行された。化学療法は mFOLFOX6 及び XELOX が含まれていた。36 例のうち 9 例は転院先で 5-FU ベースのアジュバント化学療法を受けたがその詳細は不明であった。119 例の患者を 83 例の術後アジュバント化学療法を施行しなかった群 (手

術単独群)：グループ 1 及び 36 例の術後アジュバント化学療法施行群：グループ 2 に分けた。

主要評価項目である OS の中央値は、グループ 1 及び 2 ではそれぞれ 35.0 及び 37 ヶ月であった ( $p=0.324$ )。1 年生存率はそれぞれ 71.1%及び 83.3%であった ( $p>0.05$ )。多変量解析において、深い腫瘍浸潤、リンパ節転移有り、姑息的手術施行又は十二指腸の病変が予後不良因子であった。 ( $p<0.05$ )。

術後アジュバント化学療法を受けた 36 例(9 例は内容不明)のうち FOLFOX 及び XELOX がそれぞれ 10 例であった。また、グループ 2 の患者のうち 12 例が術後に死亡した。死亡例の OS 中央値は 27 ヶ月であった。グループ 2 の患者のうち 8 例が生存中であり、3 例が FOLFOX、2 例がプラチナ単剤ベース、2 例が nimotuzumab ベースの化学療法であった。FOLFOX 及び XELOX の比較は下表のとおり。

Group	Number	Dead	Alive
Folfox	10	6	4
Xelox	10	6	4
Total	20	12	8

FOLFOX の OS 中央値は 46 ヶ月 (95%CI : 18.835~73.165)、XELOX は 31 ヶ月 (95%CI : 25.300~36.700) であり ( $p=0.458$ )、両群間に有意差は認めなかった。予後因子の解析では、プラチナベースの化学療法、腫瘍の分化度が生存期間と関連していた ( $p=0.012$ , 95%CI : 0.160~0.797)。

- ・ 安全性の結果  
安全性に関する記載なし

2 項に記載した NCCN ガイドラインに引用された海外臨床試験成績のうち、上記の文献検索で抽出されなかったものを以下に記載した。

1 3) Halfdanarson TR, McWilliams RR, Donohue JH, et al. A single-institution experience with 491 cases of small bowel adenocarcinoma. Am J Surg. 2010;199:797-803.<sup>企業-19)</sup> (NCCN ガイドライン<sup>企業-1)</sup>の引用文献番号 121)

- ・ 試験目的：  
小腸腺癌の治療法の検討
- ・ 試験デザイン：  
レトロスペクティブ
- ・ 試験対象：  
1970 年 1 月から 2005 年 12 月の間に小腸腺癌と診断された患者 (ファータ

一膨大部の腺癌又は腫瘍の患者は除く)

- ・症例数：  
491名
- ・使用剤形：  
記載なし
- ・投与経路：  
記載なし
- ・用法・用量：  
記載なし
- ・主要評価項目：  
記載なし
- ・試験フェーズ：  
レトロスペクティブ試験のため該当せず
- ・有効性の結果：  
OSの中央値は20.1ヵ月であり、5年生存率は26%、10年生存率は20%であった。
- ・安全性の結果：  
記載なし

14) Kelsey CR, Nelson JW, Willett CG, et al. Duodenal adenocarcinoma: patterns of failure after resection and the role of chemoradiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;69:1436-41.<sup>企業-20)</sup> (NCCNガイドライン<sup>企業-1)</sup>の引用文献番号122)

- ・試験目的：  
十二指腸腺癌手術後の再発パターンの検討及び手術のみと化学療法及び放射線療法を手術と併用したときの治療成績の比較
- ・試験デザイン：  
レトロスペクティブ
- ・試験対象：  
1975年から2005年の間に局所十二指腸腺癌に対して治癒が期待できる治療を施行された患者（ファーター膨大部癌、膵臓癌、遠位総胆管癌の患者は除く）
- ・症例数：  
32名
- ・使用剤形：  
記載なし
- ・投与経路：  
静脈内投与（カペシタビンは経口投与）
- ・用法・用量：  
化学療法は、「5-FU持続静注」、「カペシタビン」、「5-FU持続静注＋シスプ

ラチン)、「5-FU 持続静注+マイトマイシン C」のいずれかであった。

- 主要評価項目：  
記載なし
- 試験フェーズ：  
レトロスペクティブ試験のため該当せず
- 有効性の結果：  
術前補助療法を施行された 11 名中 2 名 (18%) で病理学的 CR が認められた。全体 (32 名) の 5 年生存率は 48%、5 年 DFS は 47%、5 年 LC は 55% であり、化学療法及び放射線療法と手術の併用群の OS は 57%、DFS は 54%、LC は 70%であった。
- 安全性の結果：  
化学療法及び放射線療法を手術と併用した患者の 44%に Grade 3 及び 4 の有害事象が発現し、主なものは悪心及び嘔吐 (81%) であった。1 名は Grade 2 の悪心の発現後に治療を中止した。

1 5) Kim K, Chie EK, Jang JY, et al. Role of adjuvant chemoradiotherapy for duodenal cancer: a single center experience. Am J Clin Oncol. 2012;35:533-6.<sup>企業-21)</sup>

(NCCN ガイドライン<sup>企業-1)</sup>の引用文献番号 123)

- 試験目的：  
十二指腸癌に対して、手術のみと手術に術後補助化学放射線療法 (CRT) を併用したときの治療成績の比較
- 試験デザイン：  
レトロスペクティブ
- 試験対象：  
1991 年 1 月から 2002 年 12 月の間に十二指腸癌に対して臍頭十二指腸切除術を施行された十二指腸癌患者
- 症例数：  
24 名
- 使用剤形：  
記載なし
- 投与経路：  
静脈内投与
- 用法・用量：  
放射線治療の合計線量は 40 Gy とした。1 回 2 Gy を週 5 日照射し、20 Gy 照射後に 2 週間の非照射期間を設定した。5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>/day は 2 週間の放射線治療の最初の 3 日間に急速静注した。CRT 完了後に維持化学療法を施行する場合は、5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>/day を月 1 回 5 日間、5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>/day を週 1 回、経口 UFT-E 療法のいずれかとした。また、放射線治療を行わず、5-FU 月 1 回投与による術後化学療法を施行する場合もあった。

- ・ 主要評価項目：  
記載なし
- ・ 試験フェーズ：  
レトロスペクティブ試験のため該当せず
- ・ 有効性の結果：  
24名のうち、9名が補助 CRT を施行され（CRT (+) 群）、15名は施行されなかった（CRT (-) 群）。5年生存率は CRT (-) 群では47%、CRT (+) 群では30%であった（ $p=0.3799$ ）。5年局所無再発生存率は、CRT (-) 群では64%、CRT (+) 群では80%であった（ $p=0.4188$ ）。
- ・ 安全性の結果：  
CRT 期間中に Grade 3 以上の毒性は発現しなかった。1名は維持化学療法中に再発はなかったが、敗血性ショックにより死亡した。

1 6) Onkendi EO, Boostrom SY, Sarr MG, et al. Neoadjuvant treatment of duodenal adenocarcinoma: a rescue strategy. J Gastrointest Surg. 2012;16:320-4.<sup>企業-22)</sup> (NCCN ガイドライン<sup>企業-1)</sup>の引用文献番号 124)

- ・ 試験目的：  
切除不能又は再発十二指腸癌に対する術前化学放射線療法及びレスキュー手術の評価
- ・ 試験デザイン：  
レトロスペクティブ
- ・ 試験対象：  
1994年1月から2010年1月の間に切除不能の十二指腸腺癌に対し、術前療法及びレスキュー手術を施行された成人患者（膵臓癌、胃癌、空腸癌、末梢胆管癌、ファーター膨大部癌、十二指腸非腺癌、探索手術を施行されなかった十二指腸腺癌は除く）
- ・ 症例数：  
10名
- ・ 使用剤形：  
記載なし
- ・ 投与経路：  
静脈内投与（カペシタビンは経口投与）
- ・ 用法・用量：  
下表のとおり投与された（「Neoadjuvant therapy」）。

**Table 1** Clinical features, neoadjuvant therapy, operative treatment and outcomes of duodenal adenocarcinomas

Age/ sex	Site	Reason for unresectability	Neoadjuvant therapy/ Response <sup>a</sup>	Operative procedure	Outcome
<b>Primary duodenal adenocarcinomas</b>					
48 M	D3	Retroperitoneal extension/ invasion of pancreas	FOLFOX Stable disease	R0 segmental	Died at 16 months; CoD unknown
58 F	D3	Abutting on SMA; PV and SMV narrowing	FOLFOX Partial response	R0 segmental; resection and reconstruction of portion of PV; resection of portion SMV Only 10% of tumor viable	Alive at 18 months
72 M	D1/D2	SMA encasement	Oxaliplatin, CPT-11, capecitabine Partial response	R0 Whipple resection (48% decrease in tumor size)	Alive at 18 months
50 M	D4	Surrounding superior mesenteric vessels without compromising them	5-FU chemoradiation with EBRT with 5,040 cGy Complete response	R0 resection with 1,000 cGy of IORT after cPR; no superior mesenteric vascular resection performed	Died after 6 months, recurrence
51 M	D4	SMV obstruction/invasion of IVC	FOLFOX with EBRT with 5,040 cGy Partial response	R0 en bloc with 1,000 cGy IORT after near-cPR (<1 mm residual disease); no superior mesenteric/ IVC resection performed; inferior mesenteric vein resection done	Alive at 27 months
49 F	D4	Paraortic and left renal hilus invasion	FOLFOX with EBRT with 5,040 cGy Stable disease	R0 segmental with 1,500 cGy of IORT	Died at 5 months due to UGI bleed
<b>Recurrent duodenal adenocarcinomas</b>					
67 M	D4 bed	PV encasement; distortion of renal vein and IVC	FOLFOX No response	Attempted resection halted; unresectable	Died after 21 months, CoD unknown
57 F	Prior duodenopancreatic bed	Short segment SMV occlusion; abutting of PV confluence	5-FU chemoradiation with 5,040 cGy of EBRT Complete response	R0 en bloc with 1,250 cGy of IORT after cPR; no vascular resection performed	Alive at 83 months
61 F	D2 bed	Very intimate with and adherent to SMA	FOLFIRI then 5-FU chemoradiation with 5,040 cGy of EBRT Stable response	R0 en bloc with 1,000 cGy of IORT. Had 20% reduction in tumor size. No vascular resection	Alive at 48 months
45 M	D3 bed	Abutment on SMA and aorta	5-FU, capecitabine and leucovorin and 5,940 cGy of EBRT Partial response	En bloc with 1,500 cGy of IORT No vascular resection done	Died at 17 months, CoD unknown

D1, D2, D3, and D4 first to fourth parts of duodenum, IORT intraoperative radiotherapy, cPR complete pathologic response, CoD cause, SMA and IVC superior mesenteric artery and vein, IVC inferior vena cava, EBRT external beam radiotherapy

<sup>a</sup> Response by RECIST criteria

- 主要評価項目：  
記載なし
- 試験フェーズ：  
レトロスペクティブ試験のため該当せず
- 有効性の結果：  
2名でCR、4名でPRが認められた。また、OSの中央値は19ヵ月であった。
- 安全性の結果：  
記載なし

17) Overman MJ, Kopetz S, Lin E, et al. Is there a role for adjuvant therapy in resected adenocarcinoma of the small intestine. Acta Oncol. 2010;49:474-9. 企業-23)

(NCCNガイドライン 企業-1)の引用文献番号 125)

- 試験目的：  
根治的切除術を施行された小腸腺癌に対する術後補助療法の有効性の評価

- 試験デザイン：  
レトロスペクティブ
- 試験対象：  
1990年から2008年の間に切除した腫瘍のまわりに全く癌細胞が認められない切除術を施行された小腸腺癌患者
- 症例数：  
54名（術後補助療法：なし24名、あり30名）
- 使用剤形：  
記載なし
- 投与経路：  
記載なし
- 用法・用量：  
下表の術後補助療法が施行された。

Table II. Adjuvant treatment.

Treatment	No. of patients (%)
Chemotherapy	18 (60)
5-FU	10
5-FU/platinum <sup>a</sup>	4
Capecitabine	2
CAPOX	1
5-FU/irinotecan	1
Chemotherapy and Radiation	7 (23)
CAPOX+Capecitabine/Xrt	5
5-FU/cisplatin+5-FU/Xrt	1
5-FU/cisplatin+Capecitabine/Xrt	1
Chemoradiation	3 (10)
Capecitabine/Xrt	2
5-FU/Xrt	1
Radiation therapy	2 (7)

5-FU: 5-fluorouracil; CAPOX: capecitabine/oxaliplatin; Xrt: radiation therapy; <sup>a</sup>cisplatin (1 patient), cisplatin and etoposide (1 patient), carboplatin (1 patient), oxaliplatin (1 patient).

- 主要評価項目：  
記載なし
- 試験フェーズ：  
レトロスペクティブ試験のため該当せず
- 有効性の結果：  
多変量解析の結果より、術後補助療法はDFSの改善と関連が認められたが（ハザード比：0.27、95%CI：0.07~0.98、p=0.05）、OSの改善との関連は認められなかった（ハザード比：0.47、95%CI：0.13~1.62、p=0.23）。再発リスクの高い患者（リンパ節転移率10%以上）では、術後補助療法はOSの改善と関連していたが（中央値：150ヵ月超 vs. 24ヵ月、p=0.04）、DFSの改善との関連は認められなかった（中央値：40ヵ月 vs. 11ヵ月、p=0.15）。



- ・安全性の結果：  
記載なし
- 1 8 ) Swartz MJ, Hughes MA, Frassica DA, et al. Adjuvant concurrent chemoradiation for node-positive adenocarcinoma of the duodenum. Arch Surg. 2007;142:285-8.<sup>企業-24)</sup> (NCCN ガイドライン<sup>企業-1)</sup>の引用文献番号 126)
- ・試験目的：  
膵頭十二指腸切除術及び術後補助化学放射線療法を施行されたリンパ節陽性十二指腸腺癌の治療成績の検討
- ・試験デザイン：  
レトロスペクティブ
- ・試験対象：  
1994 年から 2003 年の間に術後補助化学療法及び外照射併用療法を施行された十二指腸腺癌患者
- ・症例数：  
14 名
- ・使用剤形：  
記載なし
- ・投与経路：  
記載なし
- ・用法・用量：  
膵頭十二指腸切除術施行後、補助外照射療法及びフルオロウラシルを用いた併用及び維持化学療法を施行した。化学療法は以下のいずれかであった (1 名は化学療法を拒否)。
  - フルオロウラシル、ロイコボリン、ジピリダモール、マイトマイシン C による併用療法後、同薬剤による維持療法：8 名
  - フルオロウラシルによる併用療法のみ：2 名
  - フルオロウラシル及びロイコボリンによる併用療法後、同薬剤による維持療法：2 名
  - フルオロウラシル及びシスプラチンによる併用療法：1 名
- ・主要評価項目：  
記載なし
- ・試験フェーズ：  
レトロスペクティブ試験のため該当せず
- ・有効性の結果：  
生存期間の中央値は 41 ヲ月、5 年生存率は 44%であった。
- ・安全性の結果：  
記載なし

1 9) Yeung RS, Weese JL, Hoffman JP, et al. Neoadjuvant chemoradiation in pancreatic and duodenal carcinoma. A Phase II Study. Cancer. 1993;72:2124-33.<sup>企業</sup>

<sup>-25)</sup> (NCCN ガイドライン<sup>企業-1)</sup>の引用文献番号 127)

• 試験目的：

以下の項目の検討

- 1) 5-FU 及びマイトマイシン C 投与並びに放射線療法の併用の忍容性及び有効性
- 2) 化学放射線療法後の膵切除術の施行可能性
- 3) 病理学的反応
- 4) 治療成績

• 試験デザイン：

記載なし

• 試験対象：

1986 年 10 月から 1992 年 6 月の間に術前放射線療法及び化学療法を施行され、次いで膵切除術を施行された局所膵臓癌及び膨大部領域癌患者（二次癌、15 cm 以上の腫瘍、感染症合併、腎機能異常、白血球減少、血小板減少の場合を除く）

• 症例数：

31 名

• 使用剤形：

記載なし

• 投与経路：

静脈内投与

• 用法・用量：

術前放射線療法では、5040 cGy（1 回 180 cGy、1 週 5 回）を照射した。化学療法は、放射線療法開始の 24 時間後に開始し、5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/day を day 2~5 及び 28~32 に各 4 日間持続投与した。マイトマイシン C 10 mg/m<sup>2</sup> は day 2 のみに急速静注した。5-FU の 2 コース目は、放射線療法と並行して施行した。

• 主要評価項目：

記載なし

• 試験フェーズ：

第 II 相

• 有効性の結果：

癌が切除可能となった割合は、膵臓癌では 38%（26 名中 10 名）、十二指腸癌では 80%（5 名中 4 名）であった。化学放射線療法後、症状改善及び CT スキャンによる 25%以上の腫瘍直径の縮小が 6 名で認められた。また、十二指腸腺癌の 4 名で病理学的 CR が認められた。

• 安全性の結果：

有害事象として、好中球減少性発熱（2名）、胆道性敗血症（2名）、並びに経静脈栄養を要する悪心及び嘔吐が認められた。1名は化学放射線療法の完了前に胆道性敗血症により死亡した。

20) Coia L, Hoffman J, Scher R, et al. Preoperative chemoradiation for adenocarcinoma of the pancreas and duodenum. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994;30:161-7.<sup>企業-26)</sup> (NCCN ガイドライン<sup>企業-1)</sup>の引用文献番号 128)

- ・試験目的：  
局所膵癌又は十二指腸癌に対する術前化学放射線療法の有効性（切除可能性、治療に対する反応、局所制御、生存率）及び安全性の評価
- ・試験デザイン：  
前向きパイロット試験
- ・試験対象：  
1986年3月から1992年9月の間に診断された、遠隔転移のない膵腺癌又は十二指腸腺癌患者
- ・症例数：  
31名
- ・使用剤形：  
記載なし
- ・投与経路：  
静脈内投与
- ・用法・用量：  
術前放射線療法の線量は50.4 Gy、1回の照射量は1.8 Gyとし、並行して2サイクルの化学療法を施行した。化学療法では、5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/day を day 2~5 及び 29~32 の各4日間（96時間）持続投与し、マイトマイシン C 10 mg/m<sup>2</sup> を day 2 に急速静注した。
- ・主要評価項目：  
記載なし
- ・試験フェーズ：  
第 I/II 相
- ・有効性の結果：  
病理学的 CR は、切除術を施行された被験者のうち、十二指腸癌では4名中4名に認められたが、膵癌（13名）では認められなかった。CT スキャンによる腫瘍径の測定では、術前及び術後放射線化学療法を施行された1名で PR が認められたが、他は SD であった。また、癌の切除が可能であった被験者は、膵癌では48%（27名中13名）、十二指腸癌では全例（4名中4名）であった。生存期間の中央値は14ヵ月であった。
- ・安全性の結果：  
化学放射線療法による Grade 3 又は4の急性毒性が7名に発現した。内訳は、

悪心（3名）、下痢（5名）、口内炎（1名）、血液抑制（2名）であった。また、1名が化学放射線療法の1週目に敗血症により死亡した。

2 1 ) Jigyasu D, Bedikian AY, Stroehlein JR. Chemotherapy for primary adenocarcinoma of the small bowel. Cancer. 1984;53:23-5.<sup>企業-27)</sup> (NCCN ガイドライン<sup>企業-1)</sup>の引用文献番号 130)

- ・試験目的：  
記載なし
- ・試験デザイン：  
レトロスペクティブ
- ・試験対象：  
1950年から1980年間に化学療法を施行された進行原発性小腸腺癌患者
- ・症例数：  
14名
- ・使用剤形：  
記載なし
- ・投与経路：  
記載なし
- ・用法・用量：  
下表に従い投与した。

TABLE 1. Chemotherapy for Adenocarcinoma of the Small Bowel

Treatment	No. of patient trials	No. of patients with	
		Partial response	Stable disease
<b>Single agents</b>			
5-FU/Florafur	2	1	0
Thiotepa	2	0	0
Baker's Antifol	2	0	1
Mitomycin C	1	0	1
Cisplatin	1	0	0
Peptichemio	1	0	0
<b>Combination chemotherapy</b>			
Florafur + Adriamycin + BCNU			
5-FU + Adriamycin + Mitomycin C + methyl-CCNU	3	0	2 (1)*
5-FU + methyl-CCNU	2	0	1
5-FU + Adriamycin + Mitomycin C	2	0	2 (1)*
5-FU + Cyclophosphamide + methyl-CCNU	1	0	0
	1	0	1
5-FU + Vindesine + methyl-CCNU	1	0	1
5-FU + Mitomycin C	1	0	1
5-FU + Adriamycin	1	0	1

\* One minor response: Greater than 25% but less than 50% reduction in product of greatest perpendicular dimensions of measurable disease and no new metastasis.

- ・ 主要評価項目：  
記載なし
- ・ 試験フェーズ：  
レトロスペクティブ試験のため該当せず
- ・ 有効性の結果：  
腫瘍退縮が3名に認められ、このうち1名はPR、2名はMRであった。また、9名はSDであった。生存期間の中央値は9ヵ月であった。
- ・ 安全性の結果：  
記載なし

<日本における臨床試験等※>

無作為化比較試験の報告はなく、前向き試験が1報であった。

1) Nakayama N, Horimatsu T, Takagi S, et al. A phase II study of 5-FU/1-LV/oxaliplatin (mFOLFOX6) in patients with metastatic or unresectable small bowel adenocarcinoma. J Clin Oncol (2014 ASCO annual meeting abstracts). 2014;32(suppl):3646.<sup>要望-7)</sup>

- ・ 試験目的：  
小腸腺癌に対する一次治療としての mFOLFOX6 療法の有効性及び安全性の評価
- ・ 試験デザイン：  
多施設共同、単群、オープン試験
- ・ 試験対象：  
年齢が20~80歳で ECOG PS が0~2 の、組織学的に確認された小腸腺癌患者
- ・ 症例数：  
24名
- ・ 使用剤形：  
記載なし
- ・ 投与経路  
静脈内投与
- ・ 用法・用量  
mFOLFOX6 療法として、2週間に1回オキサリプラチン 85 mg/m<sup>2</sup> 及び1-ロイコボリン 200 mg/m<sup>2</sup> を day 1 に2時間かけて静脈内投与し、次いで5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静注し、更に5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> を46時間かけて静脈内投与した。
- ・ 主要評価項目：  
1年PFS
- ・ 試験フェーズ：

## 第 II 相

### ・有効性の結果

主要評価項目である 1 年 PFS は 23.3%であった。副次評価項目である ORR は 45% (20 名中 9 名)、PFS の中央値は 5.9 カ月 (95%CI : 3.0~10.2 カ月)、OS の中央値は 17.3 カ月 (95%CI : 11.7~19.0 カ月) であった。

### ・安全性の結果

よくみられる Grade 3 又は 4 の有害事象は、好中球減少症 (38%)、貧血/末梢性ニューロパチー (25%)、狭窄 (17%)、疲労/食欲不振/ビリルビン増加 (8%)、下痢 (4%) であった。また、死亡に至った有害事象は認められなかった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

### 1) Overman MJ. Recent advances in the management of adenocarcinoma of the small intestine. *Gastrointestinal Cancer Res.* 2009;3:90-6.<sup>企業-28)</sup>

小腸癌について術後補助療法として化学療法が施行された結果が報告された論文 7 報、及び進行性の小腸癌について全身化学療法が施行された結果が報告された論文 16 報についてレビューした。

術後補助療法としては、5-FU を含む化学療法又は 5-FU+放射線療法が施行された例が報告されているものの、単施設での後向き解析にとどまるのみで、全体として術後補助療法の有用性を示すエビデンスはなかった。

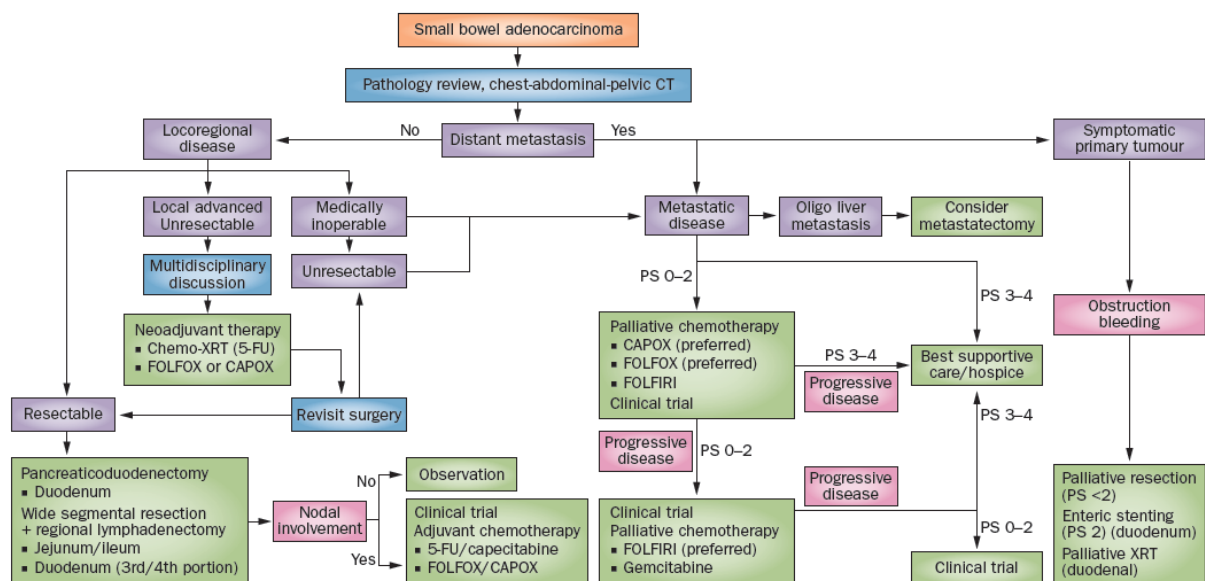
進行性の小腸癌に対する全身化学療法としては、単施設での後向き解析ではあるものの、3 つの報告で緩和治療としての化学療法の有用性(生存期間の延長)を示す報告があった。うち最大の症例数が報告された論文では 44 名において様々な化学療法 (5-FU を含む) が施行され、化学療法を施行されなかった場合より生存期間が 13.4 カ月から 18.6 カ月まで延長されたと記載されている。また、5-FU とプラチナ製剤を併用した場合については 3 つの後向き解析の報告があり、それらの奏効率は 18~46%とされている。うち最大の症例数 (80 名) が報告された論文では、プラチナ+5-FU の治療を受けた症例 19 名と 5-FU ベースの治療のみを受けた症例 41 名の有効性を比較したところ、奏効率は 46% vs. 16% (p<0.01)、無進行生存期間で 8.7 カ月 vs. 3.9 カ月 (p<0.01) であり、また、有意差はないものの全生存期間でも差 (14.8 カ月 vs. 12 カ月) がみられたと報告されている。

以上のように、進行小腸癌に対しては、全身化学療法による有効性 (生存期間の延長) が示唆される、なかでも 5-FU とオキサリプラチンの併用療法は一次治療として考慮されるべきである。

### 2) Raghav K, Overman MJ. Small bowel adenocarcinomas—existing evidence and evolving paradigms. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10:534-44.<sup>要望-1)</sup>

2013年5月15日以前に発行された英語論文について、「small bowel cancer」、「small bowel adenocarcinoma」、「small intestinal cancer」、「small intestinal adenocarcinoma」を検索語とし、PubMed 及び MEDLINE データベース、並びに ClinicalTrials.gov ウェブサイトを検索した。この検索結果から、近年の小腸腺癌に対するエビデンスに基づいた治療法を概説した。

小腸腺癌は治療目的から局所局限疾患及び転移性疾患の2つに分けられる。これらに対する治療アルゴリズムを下図に示す。データは限られているものの、リンパ節転移がみられるような高リスクの患者に対しては、フルオロピリミジンを用いた術後補助化学療法を検討することは妥当である。



**Figure 3** | Algorithm showing the management of patients with small bowel adenocarcinomas. The treatment strategy depends on disease stage and involves en-bloc resection for locoregional disease and systemic chemotherapy for metastatic disease. All current recommendations are based on case series, retrospective reviews or non-randomized prospective trials because of an absence of any randomized data. Abbreviations: 5-FU, 5-fluorouracil; CAPOX, capecitabine and oxaliplatin; FOLFIRI, 5-FU, leucovorin and irinotecan; FOLFOX, 5-FU, leucovorin and oxaliplatin; KRAS-WT, KRAS wild-type; PS, performance status; XRT, radiation therapy.

転移病変を有する小腸腺癌に対する全身化学療法について、姑息的化学療法と best-supportive care (BSC) を比較した無作為化試験は実施されていないが、複数の後向き試験の報告があり、姑息的化学療法で生存期間がより長いことが示されている(下表)。表に示すとおり、これらの報告では、5-FU、カペシタビン、オキサリプラチン、シスプラチン、ゲムシタビン、イリノテカン等の薬剤により、様々な奏効率の有効性が示されている。これらの結果に基づくと、小腸腺癌に対する標準一次治療としては、CAPOX 療法(カペシタビン及びオキサリプラチン)又は FOLFOX 療法(5-FU、ロイコボリン、オキサリプラチン)を選択すべきである。また、5-FU 及びプラチナ製剤を用いた化学療法で効果が認められなかった患者に対する二次治療として FOLFIRI 療法(5-FU、ロイコボリン、イリノテカン)が2つの試験で評価されている。その結果、病勢コントロール率は約 50%、PFS の中央値は 3~5 ヶ月であった。

Table 2   Studies evaluating role of palliative chemotherapy in metastatic small bowel adenocarcinoma						
Reference	Trial type	n	Chemotherapy regimen	RR (%)	TTP or PFS (months)	Median OS versus BSC (months)
McWilliams et al. (2012) <sup>111</sup>	Phase II (NCCTG)	23	CAPOXIRI	39.0	8.7	12.7
Xiang et al. (2012) <sup>112</sup>	Phase II (China)	33	FOLFOX	48.5	7.8	15.2
Overman et al. (2009) <sup>110</sup>	Phase II (MDACC)	25	CAPOX	52.0	11.3	20.4
Gibson et al. (2005) <sup>109</sup>	Phase II (ECOG)	38	FAM	18.4	5.0	8.0
Tsushima et al. (2012) <sup>118</sup>	Retrospective	60	5-FU alone	20.0	5.4	13.9
		17	5-FU+ cisplatin	38.0	3.8	12.6
		22	FOLFOX	42.0	8.2	22.2
		11	FOLFIRI	25.0	5.6	9.4
		22	Various agents	21.0	3.4	8.1
Koo et al. (2011) <sup>106</sup>	Retrospective	81	5-FU based	11.1	5.7	11.8 vs 4.1; P<0.001
Zhang et al. (2011) <sup>115</sup>	Retrospective	34	FOLFOX/CAPOX	32.3	6.3	14.2
Zaanan et al. (2011) <sup>114</sup>	Retrospective	28	FOLFIRI	20.0	3.2	10.5
Zaanan et al. (2010) <sup>72</sup>	Retrospective	38	FOLFOX	34.0	6.9	17.8
		11	FOLFIRI	9.0	6.0	10.6
		13	5-FU+ cisplatin	31.0	4.8	9.3
Halfdanarson et al. (2010) <sup>9</sup>	Retrospective	165	Various agents	NR	NA	15.5 vs 3.3; P<0.001
Overman et al. (2008) <sup>119</sup>	Retrospective	29	5-FU+ platinum	41.0	8.7	14.8
		51	Various agents	16.0	3.9	12.0
Czaykowski et al. (2007) <sup>107</sup>	Retrospective	37	Various agents	12.5	NA	15.6 vs 7.7; P=0.08
Fishman et al. (2006) <sup>105</sup>	Retrospective	105	Various agents	36.0	NA	18.6 vs 13.4; P=0.03
Locher et al. (2005) <sup>113</sup>	Retrospective	20	5-FU+ platinum	21.0	8.0	14.0
Dabaja et al. (2004) <sup>19</sup>	Retrospective	49	NR	NR	NA	12.0 vs 2.0; P=0.02
Crawley et al. (1998) <sup>117</sup>	Retrospective	8	5-FU based	37.5	7.8	13.0
Ouriel et al. (1984) <sup>108</sup>	Retrospective	14	5-FU based	NR	NA	10.7 vs 4.0; NR
Jigyasu et al. (1984) <sup>116</sup>	Retrospective	14	Various agents	7.0	NA	9.0

Abbreviations: 5-FU, 5-fluorouracil; BSC, best supportive care; CAPOX, capecitabine and oxaliplatin; CAPOXIRI, CAPOX and irinotecan; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FAM, 5-FU, doxorubicin and cisplatin; FOLFOX, 5-FU, leucovorin and oxaliplatin; MDACC, MD Anderson Cancer Center; NA, not applicable; NCCTG, North Central Cancer Treatment Group; NR, not reported; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RR, response rate; TTP, time to progression.

### (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 <sup>企業-29)</sup>

Principles and Practice of Oncology 10th edition の Cancer of the small bowel の Adenocarcinoma の Adjuvant Therapy の項 (p.739) には以下のように記載されている。

【概要】ほとんどの術後補助治療において 5-FU 若しくは 5-FU/オキサリプラチンを含むレジメンが使用されている。

【原文】Most treatment strategies are based on fluorouracil (5-FU) or, more recently, 5-FU/oxaliplatin-based regimens. Overman et al. <sup>企業-23)</sup> reported adjuvant therapy improved disease-free survival (hazard ration [HR], 0.23, 95% CI, 0.06 to 0.89, p = 0.03), but not overall survival (HR, 0.48, 95% CI, 0.13 to 1.74, p = 0.26) in patients receiving adjuvant chemotherapy (5-FU or platinum based). <sup>企業-23)</sup> Multiple retrospective studies have demonstrated a mixed response for adjuvant chemotherapy in SBAs. <sup>企業-19,20,23,30,31)</sup>



また、Treatment for Metastatic Disease の項 (p.739) には以下のように記載されている。

【概要】進行小腸腺癌患者に対する化学療法と BSC の無作為化比較臨床試験は限られているものの、いくつかのレトロスペクティブ試験において緩和化学療法が BSC と比べ延命効果を示している。進行小腸腺癌患者に対する化学療法の役割を明確にするために、いくつかの臨床試験が現在進行中である。

【原文】 Limited randomized controlled trials defining a role for chemotherapy versus best supportive care (BSC) in patients with advanced SBAs have been performed. Multiple retrospective studies have demonstrated a small survival advantage for palliative chemotherapy approaches compared to BSC alone (Table 54.4). Although there are no randomized trials comparing different regimens, a number of SBA clinical trials are currently accruing in an effort to more precisely define the role of chemotherapy in advanced SBA.

Table 54.4 Current Clinical Trials for Advanced Small Bowel Adenocarcinoma

Identifier	Phase	Tumor type	N	Therapy line	Agent
NCT00354887	II	Small bowel adenocarcinoma and ampullary	30	1st	CAPOX + bevacizumab
NCT00433550	II	Small bowel adenocarcinoma	33	1st	CAPOX + irinotecan
NCT01202409	II	Small bowel adenocarcinoma and ampullary	20	1st	CAPOX + panitumumab (KRAS wild type)
NCT00987766	1b	Duodenal + ampullary	22	1st	GEMOX + erlotinib
NCT01730586	II	Small bowel adenocarcinoma	10	>2nd	Nab-paclitaxel

CAPOX, capecitabine + oxaliplatin, GEMOX, gemcitabine + oxaliplatin, Nab-paclitaxel, nano-article albumin-bound paclitaxel.

## 2) Medscape 企業-32)

医療関連情報サイトを運営する米 Medscape の Malignant Neoplasms of the Small Intestine Medication の Medication Summary には以下のように記載されている

【概要】小腸癌化学療法の標準治療はないが、大腸癌との類似性により 5-FU を含むレジメンが使用できるかもしれない。

【原文】 No standard regimen demonstrates benefit in an adjuvant or metastatic setting for small-bowel adenocarcinoma. Because of the similarity to colorectal adenocarcinoma, a regimen containing 5-FU with leucovorin (ie, Roswell Park, Mayo Clinic) may be used. Newer agents active in colorectal carcinoma, such as irinotecan and oxaliplatin, may also be considered, in combination with 5-FU.

出典： <http://emedicine.medscape.com/article/282684-medication>

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学 (改訂第4版)

小腸癌に対する 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 (2015 年第 3 版) <sup>企業-1)</sup>

要望書記載のとおり、小腸癌に対する治療は、結腸癌のガイドラインに従って治療することが記載されている。

Colon Cancer COL-1、COL-2 の脚注に “Small bowel and appendiceal adenocarcinoma may be treated with systemic chemotherapy according to the NCCN Guidelines for Colon Cancer” と記載されている。また、MS-8 Adenocarcinomas of the Small Bowel and Appendix では、“Adenocarcinomas of the small bowel or appendix are rare cancers for which no NCCN guidelines exist. (中略) Acknowledging the lack of high-level data, the panel recommends that adenocarcinomas of the small bowel or appendix be treated with systemic chemotherapy according to these NCCN Guidelines for Colon Cancer.” と記載されている。Colon Cancer の Chemotherapy には 5-FU を含むレジメン (FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI) が以下のように推奨されている。

##### FOLFOX (mFOLFOX6)

Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> IV over 2 hours, day 1

Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> IV over 2 hours, day 1

5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> IV bolus on day 1, then 1200 mg/m<sup>2</sup>/day x 2 days (total 2400 mg/m<sup>2</sup> over 46-48 hours) continuous infusion.

Repeat every 2 weeks

##### FOLFIRI

Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> IV over 30-90 minutes, day 1

Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> IV infusion to match duration of irinotecan infusion, day 1

5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> IV bolus on day 1, then 1200 mg/m<sup>2</sup>/day x 2 days (total 2400 mg/m<sup>2</sup> over 46-48 hours) continuous infusion.

Repeat every 2 weeks

##### FOLFOXIRI

Irinotecan 165 mg/m<sup>2</sup> IV day 1, oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> day 1, leucovorin 400\* mg/m<sup>2</sup>

day 1, flurouracil  $1600 \text{ mg/m}^2/\text{day} \times 2 \text{ days}$  (total  $3200 \text{ mg/m}^2$  over 48 hours)  
continuous infusion starting on day 1.

Repeat every 2 weeks

\*Leucovorin  $400 \text{ mg/m}^2$  is the equivalent of levoleucovorin  $200 \text{ mg/m}^2$ .

2) ASCO の診療ガイドライン

小腸癌に対する 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

小腸癌に対する 5-FU 使用に関する記載はなかった。

4) NCI-PDQ<sup>®</sup>

小腸癌に対する 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>

小腸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小腸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

1) Tsushima T, Taguri M, Honma Y, et al. Multicenter retrospective study of 132 patients with unresectable small bowel adenocarcinoma treated with chemotherapy. *Oncologist*. 2012 17:1163-70.<sup>要望-8)</sup>

・試験目的:

進行小腸癌患者に対する有望なレジメンを調査することを目的とし、国内 41 施設の 1999 年 4 月 2009 年 3 月までに転移性又は局所進行の切除不能及び再発小腸腺癌患者の化学療法を受けた 132 例の成績をレトロスペクティブに集計し、進行小腸癌患者に対する有望なレジメンを調査する

・試験デザイン:

多施設共同、レトロスペクティブ

・試験対象:

以下の条件を満たした初回化学療法を施行した転移性又は局所進行の切除不能及び再発小腸腺癌患者

i) 膨大部癌を除く十二指腸、空腸、回腸の腺癌であることが、組織学的に診断されている

ii) 化学及び放射線療法を受けていない。ただし、再発と診断される前に、最低 6 ヶ月間の術後補助療法が施行され、完遂した患者は登録可能とする

iii) ECOG の PS が 0-2 の患者

iv) 適切な血液機能（末梢血における好中球数  $\geq 3,000$  cells/mm<sup>2</sup>、ヘモグロビン 8.0 g/dL、血小板  $\geq 75,000$  cells/mm<sup>2</sup>）、肝機能（AST $\leq 100$  IU/L、ALT $\leq 100$  IU/L）及び腎臓機能（血清クレアチニン $\leq 1.5$  mg/dL）を有している患者

v) 他の癌を併発していない

・ 症例数：

132 名

・ 使用剤形：

記載なし

・ 投与経路：

用法・用量の項を参照

・ 用法・用量：

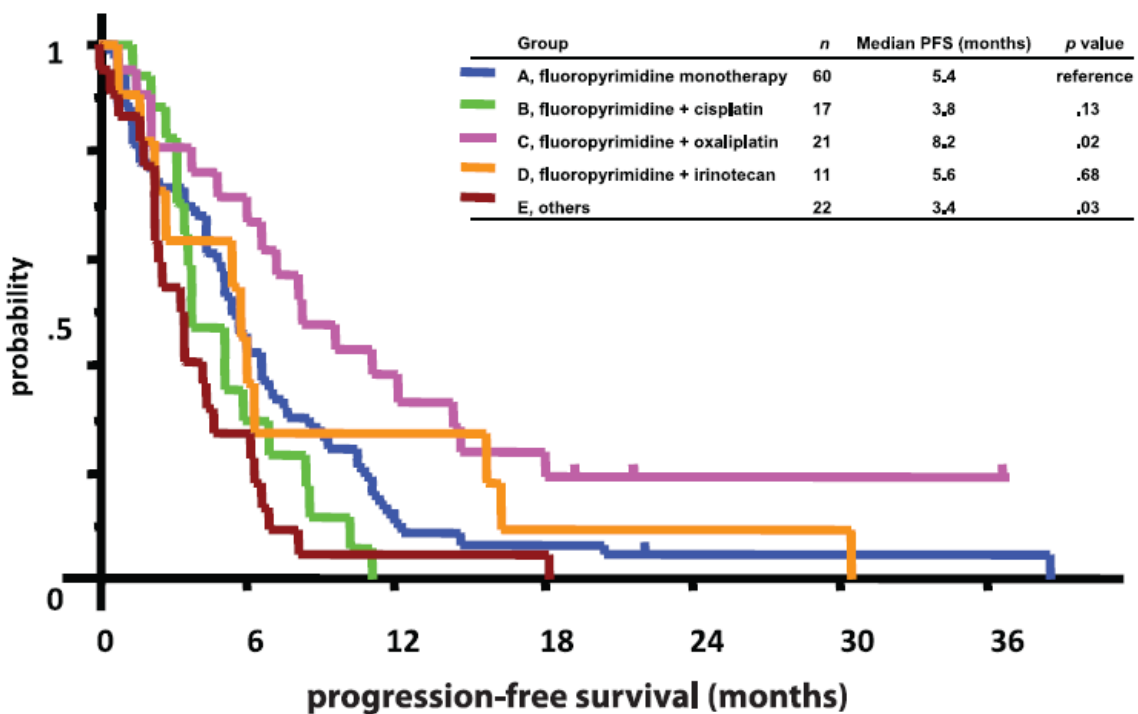
グループ	化学療法	用法・用量
A	フルオロピリ ミジン単独	1. Tegafur, 5-chloro-2,4-dihydropyrimidine, and potassium oxanate (S-1) alone: 80 mg/m <sup>2</sup> /day orally for 28 days, repeated every 6 weeks. 2. 5-FU + leucovorin: 5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> bolus plus 1-leucovorin 250 mg/m <sup>2</sup> once a week for 6 weeks, repeated every 8 weeks. 3. Continuous infusion of 5-FU: 5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> for 5 days, repeated every 4 weeks. 4. Uracil and tegafur (UFT) + leucovorin: UFT 300 mg/m <sup>2</sup> per day plus leucovorin 75 mg per day orally for 28 days, repeated every 5 weeks.
B	フルオロピリ ミジン+シス プラチン	1. Combination of 5-FU and cisplatin (FP): Continuous infusion of 5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> on days 1–5 plus cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> on day 1, repeated every 4 weeks. 2. Combination of S-1 and cisplatin (SP): S-1 80 mg/m <sup>2</sup> per day orally on days 1–21 plus cisplatin 60 mg/m <sup>2</sup> on day 8, repeated every 5 weeks.
C	フルオロピリ ミジン+オキ サリプラチン	1. Modified FOLFOX6: 1-leucovorin 200 mg/m <sup>2</sup> plus oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> plus bolus 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> , followed by infusion of 5-FU 2,400 mg/m <sup>2</sup> for 46 hours, repeated every 2 weeks. 2. Combination of S-1 and oxaliplatin: S-1 80 mg/m <sup>2</sup> per day orally on days 1–14 plus oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup> on day 1, repeated every 3 weeks.
D	フルオロピリ ミジン+イリ ノテカン	1. Irinotecan + 5-FU + 1-leucovorin (IFL): irinotecan 125 mg/m <sup>2</sup> plus 1-leucovorin 10 mg/m <sup>2</sup> plus bolus 5-FU 500 mg/m <sup>2</sup> once a week for 4 weeks, then every 6 weeks. 2. 5-FU + 1-leucovorin + irinotecan (FOLFIRI): 1-leucovorin 200 mg/m <sup>2</sup> plus irinotecan 150 or 180 mg/m <sup>2</sup> plus bolus 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> , followed by infusion of 5-FU 2,400 mg/m <sup>2</sup> for 46 hours, repeated every 2 weeks. 3. Combination of S-1 and irinotecan: S-1 80 mg/m <sup>2</sup> per day orally on days 1–14 plus irinotecan 125 mg/m <sup>2</sup> on days 1 and 15, repeated every 4 weeks.
E	その他	上記 A-D 以外の全ての治療レジメン

- 主要評価項目：  
無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）

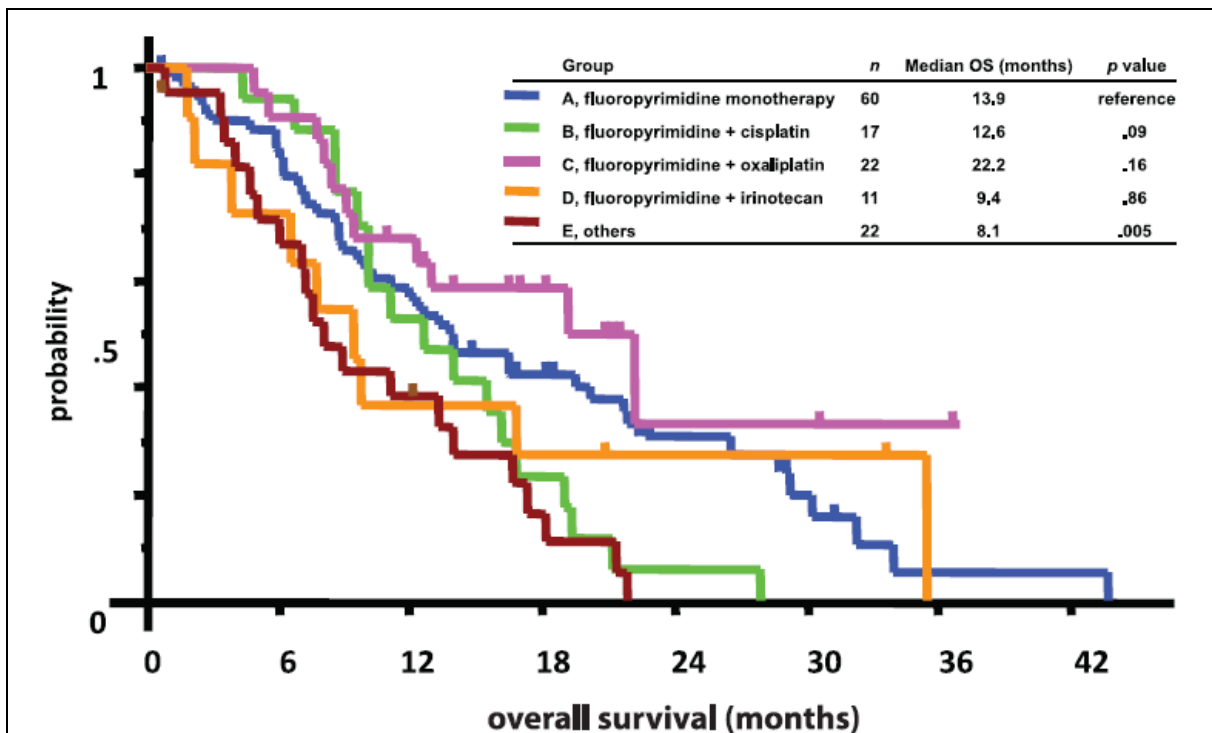
- 試験フェーズ：  
レトロスペクティブ試験のため該当せず

- 有効性の結果：  
PFS 及び OS を下図に示した。グループ C（mFOLFOX（n=21）、S-1+オキサリプラチン（n=1））の PFS 及び OS はそれぞれ 8.2 カ月及び 22.2 カ月、グループ D（IFL（n=6）、FOLFIRI（n=4）、S-1+イリノテカン（n=1））の PFS 及び OS はそれぞれ 5.6 カ月及び 9.4 カ月であると報告されている。その他の群の PFS 及び OS は、グループ A（S-1（n=46）、5-FU+ロイコボリン（n=9）、UFT+ロイコボリン（n=3）、5-FU continuous infusion（n=2））はそれぞれ 5.4 カ月及び 13.9 カ月、グループ B（S-1+シスプラチン（n=10）、5-FU+シスプラチン（n=7））はそれぞれ 3.8 カ月及び 12.6 カ月、グループ E（イリノテカン+シスプラチン（n=13）、5-FU 動脈内持続投与（n=2）、イリノテカン（n=1）、S-1+ゲムシタビン（n=1）、パクリタクセル（n=1）、S-1+ゲムシタビン（n=1）、ゲムシタビン（n=1）、パクリタクセル+シスプラチン（n=1）、UFT+シスプラチン（n=1））はそれぞれ 3.4 カ月及び 8.1 カ月であった。

#### A. Progression Free Survival



#### B. Overall Survival



・安全性の結果：  
記載なし

2) 網倉克己, 坂本裕彦, 小倉俊郎. 原発性十二指腸癌の治療成績. 日本肝胆膵外科学会・学術集会プログラム・抄録集. 2013;364.<sup>企業-33)</sup>

・試験目的：

原発性十二指腸癌の治療経過を検討し、外科的治療方針、非切除あるいは再発例に対する化学療法について考察。

・試験デザイン：

単施設、レトロスペクティブ

・試験対象：

2002年7月～2012年12月の期間に治療した原発性十二指腸癌患者

・症例数：

20名

・使用剤形：

記載なし

・投与経路：

記載なし

・用法・用量：

記載なし

・主要評価項目：

1年生存率、全生存期間 (OS)

・試験フェーズ：

レトロスペクティブ試験のため該当せず

- ・有効性の結果：

【症例1】膵頭十二指腸切除術（PD）を施行後7ヵ月で肝S8再発。LV5FU2肝動注15クール後PRで肝S8を部分切除。10ヵ月後肝S7/8に再々発。肝S7/8部分切除後、6年4ヵ月未再発生存中。

【症例3】膵頭温存十二指腸切除術（PD）、結腸右半切除（RHC）、肝部分切除、多発リンパ節転移切除（8ap、9、12bp、13a）した11ヵ月後に多発転移。FOLFOX治療により8ヵ月SD生存中。

【非切除8名】2003年までは胃がんの化学療法レジメン（TXL/CDDP2）、2004年からは大腸がんの化学療法レジメン（FOLFOX（n=3）、FOLFIRI（n=1）、LV5FU2（n=1）、化学療法不可（n=1））を適用。生存期間中央値（MST）は14.6ヵ月、1年生存率37.5%（1.2~21.0ヵ月、1年生存4名）

- ・安全性の結果：

記載なし

3) 坂本太郎, 齋浦明夫, 古賀倫太郎, 他. 原発性十二指腸癌 50 切除例の臨床成績. 日本肝胆膵外科学会・学術集会プログラム・抄録集. 2013;364.<sup>企業-34)</sup>

- ・試験目的：

原発性十二指腸癌の切除例の臨床成績を検討

- ・試験デザイン：

単施設、レトロスペクティブ

- ・試験対象：

1982年9月～2012年12月の期間に外科的切除を施行した原発性十二指腸癌患者

- ・症例数：

50名（十二指腸部分切除9名、幽門側胃切除術2名、幽門輪温存を含めた膵頭十二指腸切除術39名）

- ・使用剤形：

記載なし

- ・投与経路

記載なし

- ・用法・用量

記載なし

- ・主要評価項目：

生存期間

- ・試験フェーズ：

レトロスペクティブ試験のため該当せず

- ・有効性の結果

非治癒切除例若しくは再発症例に対しては種々の化学療法が施行された

が、2008年以降は全例 FOLFOX による化学療法を施行した。全再発症例の再発後生存期間中央値は FOLFOX 導入前:13 ヶ月、導入後:17 ヶ月 (p=0.40) であった。

- 安全性の結果  
記載なし

4) 鈴木興秀, 石橋敬一郎, 馬場裕之, 他. 切除不能再発空腸・回腸癌に対する oxaliplatin base 療法の検討. 日本大腸肛門病会誌. 2013;66:748.<sup>要旨-9)</sup>

- 試験目的:  
切除不能再発空腸・回腸癌に対する術後 oxaliplatin base 治療の検討
- 試験デザイン:  
単施設、レトロスペクティブ
- 試験対象:  
2006年9月~2012年12月の期間に oxaliplatin base 療法を行った切除不能進行空腸・回腸癌患者
- 症例数:  
6名
- 使用剤形:  
記載なし
- 投与経路  
記載なし
- 用法・用量  
記載なし
- 主要評価項目:  
生存期間
- 試験フェーズ:  
レトロスペクティブ試験のため該当せず
- 有効性の結果  
Oxaliplatin base 療法の内訳は、mFOLFOX6 が3名、XELOX が3名であった。二次治療として irinotecan base 治療が4名に施行された。生存期間中央値 14.2 (7.6~31.0) ヶ月で、同時期に腹膜播種のみを有する大腸癌に対する oxaliplatin base 治療の生存期間は 27.5 ヶ月であった。
- 安全性の結果  
記載なし

5) Nogaki K, OhikeN, Takahashi M, et al. A clinicopathological study of primary small intestinal cancer with emphasis on cellular characteristics. Showa Univ J Med Sci. 2012;24:309-18.<sup>企業-35)</sup>

- 試験目的:



切除可能な小腸癌患者の臨床病理学的特性と予後の関係について検討

- ・試験デザイン：  
単施設、レトロスペクティブ
- ・試験対象：  
2003年9月～2010年9月の期間に外科的切除が施行された小腸癌患者のうち臨床病理学的なデータを取得した小腸腺癌患者
- ・症例数：  
10名
- ・使用剤形：  
記載なし
- ・投与経路  
記載なし
- ・用法・用量  
記載なし
- ・主要評価項目：  
生存期間
- ・試験フェーズ：  
レトロスペクティブ試験のため該当せず
- ・有効性の結果  
術後補助療法として FOLFOX 療法が施行された 70 歳の男性患者は術後 50 日目に死亡。
- ・安全性の結果  
記載なし

6) 菊池由宣, 松井太吾, 松清靖, 他. 化学療法を施行した十二指腸癌 8 例の検討. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会抄録集. 2014;3-7.<sup>企業-36)</sup>

- ・対象患者：  
切除不能進行十二指腸癌 8 例
- ・投与方法：  
TS-1 単独療法 (4 例)、TXT 単独療法 (1 例)、mFOLFOX6 療法 (2 例)、SOX + Bevacizumab (1 例)
- ・有効性及び安全性の主要な結果：  
生存期間の中央値は 10 ヶ月。Oxaliplatin 併用療法群 3 例と非併用療法群 5 例での生存期間は有意差を認めなかった。

7) 藤岡憲, 中山吾郎, 大橋紀文, 他. 原発性小腸癌 7 例の検討. 日本臨床外科学会雑誌. 2011;72(増刊):760.<sup>企業-37)</sup>

- ・対象患者：  
術後の原発性小腸癌 7 例。stage I (1 例)、stage II (2 例)、stage IIIa (1 例)、

stage IIIb (1 例)、stage IV (2 例)

・投与方法：

Stage IIIb の 1 例で術後補助化学療法 (capecitabine)、stage IV の 2 例で mFOLFOX6、FOLFIRI が施行された。

・有効性及び安全性の主要な結果：

平均術後観察期間 28.8 ヶ月において、stage IV の 1 例が死亡したものの 6 例が生存している。

8) 大谷将秀, 石田隆志, 櫻岡佑樹, 他. 当院における原発性十二指腸癌 8 例の検討. 日本肝胆膵外科学会・学術集会プログラム・抄録集. 2014;504.<sup>企業-38)</sup>

・対象患者：

原発性十二指腸癌 8 例。非切除例 (3 例)、切除例 (4 例)、内視鏡治療例 (1 例)

・投与方法：

FOLFOX 及び FOLFIRI

・有効性及び安全性の主要な結果：

非切除症例のうち化学療法施行の 2 例は診断後 1 年以内で死亡。切除例 1 例は FOLFOX 施行中に死亡。

9) 小林真理子, 森脇俊和, 寺崎正彦, 他. 小腸癌に対する初回化学療法 mFOLFOX6 の検討. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会抄録集. 2014;O2-2-6.<sup>企業-39)</sup>

・対象患者：

一次治療として mFOLFOX6 を投与した小腸癌 6 例

・投与方法：

mFOLFOX6

・有効性及び安全性の主要な結果：

CR : 1 例、SD : 3 例で腫瘍制御率は 67%。Grade3/4 の有害事象は認められなかった。

10) 山崎信義, 平田泰, 南村圭亮, 他. 原発性小腸癌 8 例の検討. 日臨外会誌. 2012;73:2171-5.<sup>要望-10)</sup>

・対象患者：

原発性小腸癌 8 例

・投与方法：

8 例のうち 6 例に治癒切除が施行され、2 例は非治癒切除となった。治癒切除 6 例のうち、転移のあった 4 例に術後補助化学療法が施行された。レジメンは CDDP+ADM (1 例)、UFT (1 例)、S-1 (1 例)、FOLFOX4 後に UFT+UZEL (1 例) であった。非治癒切除には S-1+CDDP (1 例)、FOLFOX4

(1例)であった。

・有効性及び安全性の主要な結果：

観察期間の中央値は36.5ヵ月(8~89ヵ月)、非治癒切除は1例が術後8ヵ月で死亡、もう1例は術後10ヵ月で消息不明。治癒切除例で再発をきたした症例は3例(いずれもリンパ節転移)であった。2例は遠隔転移のため死亡、1例は小腸間膜リンパ節再発であったが、再切除により無再発生存中である。

1 1) 錦織直人, 小山文一, 中川正, 他. 原発性小腸癌5例と本邦報告178例の検討. 日本大腸肛門病会誌. 2014;67:35-44.<sup>企業-40)</sup>

・対象患者：

原発性小腸癌5例

・投与方法：

4例は手術のみ。1例に術後mFOLFOX6を施行。

・有効性及び安全性の主要な結果：

化学療法を施行した1例は抗腫瘍効果を認めず術後3ヵ月後に死亡。

1 2) 二木了, 東大二郎, 石橋由紀子, 他. 術中所見により診断したクローン病小腸癌合併症例. 臨牀と研究. 2013;90:797-801.<sup>企業-41)</sup>

・対象患者：

クローン病腸管病変の術中に小腸癌と診断した1例

・投与方法：

術後21日目よりFOLFOX+Bevacizumab療法を開始、術後6ヵ月目に骨盤内再発を認め、FOLFIRI+Bevacizumabに変更。その後S-1+PAC、S-1+CDDP等を使用した。

・有効性及び安全性の主要な結果：

術後1年6ヵ月で死亡

1 3) 澤崎翔, 佐伯博行, 富永訓央, 他. 長期生存を認めている小腸癌の1例. 癌と化学療法. 2013;40:393-5.<sup>企業-42)</sup>

・対象患者：

小腸癌1例

・投与方法：

2005年2月に小腸部分切除を施行。

① 術後補助化学療法としてS-1(100mg/body/day)を1年間投与。

② 2006年3月に卵巣再発を認め、再手術。その際、腹水転移(細胞診Class V)を認めたため、術後化学療法としてオキサリプラチン(100mg/m<sup>2</sup>) + UFT-E(450mg/day) + UZEL(75mg/day)等を施行。

③ 8回施行後、末梢神経障害を認め、オキサリプラチンをイリノテカン

(100 mg/m<sup>2</sup>)に変更。6回施行後本人の希望により UFT (400 mg/day) +UZEL (75 mg/day)に変更。

④ 2008年12月に直腸再発を認めたため、2009年2月に再々手術。術後 UFT+UZEL を半年間投与。

⑤ 2010年7月に多発肺転移を認め、UFT+UZEL の内服を再開。

⑥ 腫瘍マーカーが上昇傾向であったため、2011年3月より mFOLFOX6 を施行もアレルギー反応のため2回で中止。

⑦ FOLFIRI へと変更。7回施行後の2011年7月のCTでPDと判定。

⑧ PTX (80 mg/m<sup>2</sup>) へと変更。2011年9月のCTで肺転移増大傾向でPDと判定。

⑨ Bi-weekly CPT-11 (60 mg/m<sup>2</sup>) +CDDP (30 mg/m<sup>2</sup>) へと変更。術後7年1ヵ月現在治療継続中。

・有効性及び安全性の主要な結果：

最初の手術から7年1ヵ月の段階で生存中。副作用としては上述のとおり、末梢神経障害やアレルギー反応が認められた。

1 4) 佐野貴之, 浅沼晃三, 岸本裕, 他. イレウスを契機に診断に至った、肺転移を伴う空腸癌の1例. 埼玉県医学会雑誌. 2015;49:395-9.<sup>企業-43)</sup>

・対象患者：

空腸癌の1例

・投与方法：

空腸切除術のあと、肺転移に対し肺切除術を施行。術後3ヵ月後に両肺野のCTにて多発結節影を認め、mFOLFOX6を施行。

・有効性及び安全性の主要な結果：

治療経過中。

1 5) 向山智之, 田本明弘, 角田宏明, 他. G-CSF 産生十二指腸癌の1例. 消化管の臨床. 2013;18:69-72.<sup>企業-44)</sup>

・対象患者：

G-CSF 産生十二指腸癌の1例

・投与方法：

外科的適応がないと判断し、mFOLFOX6を施行

・有効性及び安全性の主要な結果：

mFOLFOX6 施行直後より速やかに腫瘍縮小効果が認められた。2コース終了時点で初診時に小児頭大であった腫瘍が鶏卵大まで縮小し、退院が可能になった。白血球数も最大 48200/ $\mu$ L 有ったものが、治療開始後 5700/ $\mu$ L と正常化した。しかし、3コース目までの休薬期間中に再び、腫瘍が急速に増大し、これに伴い PS の悪化 (grade 4) がみられ、化学療法の変更及び継続は困難な状態になり、死亡。

1 6) 出雲渉, 新井俊文, 窪田猛, 他. 化学療法が奏効した小腸癌の 1 例. 埼玉県医学会雑誌. 2012;46:353-7.<sup>要望-11)</sup>

・対象患者：

小腸癌の 1 例

・投与方法：

① 術後 12 病日より TS-1 (80 mg) +CDDP (80 mg) を開始。4 コース終了後 PR であった。

② 7 コース施行後腫瘍径の増大を認め、FOLFOX4 に変更。腹部症状の改善を認めた。

③ その後 grade 3 の口内炎を認めたため、FOLFOX4 を減量。

④ 腫瘍効果が減弱したため、FOLFOX4+Bevacizumab とし、7 コース目終了時点で PR であった。

・有効性及び安全性の主要な結果：

腹痛や腹部膨満感、腸閉塞症状なく、初診より 17 ヶ月間生存中。副作用は、FOLFOX4 施行時に口内炎が認められた。

1 7) 古西英央, 黒田徹, 中田浩二, 他. 潰瘍性大腸炎に合併した回腸癌の 1 例. 日臨外会誌. 2014;75:479-83.<sup>企業-45)</sup>

・対象患者：

回腸癌の 1 例

・投与方法：

術後に mFOLFOX6 を半年間施行。

・有効性及び安全性の主要な結果：

術後 2 年、再発・転移なく経過している。

1 8) 平尾元宏, 小森真人, 鈴木麻奈, 他. 小腸癌の診断および化学療法の治療効果判定にダブルバルーン内視鏡 (DBE) が有用であった 1 例. Gastroenterological Endoscopy. 2012;54(Suppl 1):1175.<sup>企業-46)</sup>

・対象患者：

小腸癌の 1 例

・投与方法：

mFOLFOX7

・有効性及び安全性の主要な結果：

化学療法施行前の消化管狭窄が改善、腫瘍マーカーの低下も認められた。

3 クール投与後に好中球減少を認め、4 クール目から 80%に減量し治療継続した。9 クール投与後に内視鏡的に腫瘍の顕著な縮小を認め、常食摂取も可能となった。

1 9) 山口大輔, 真田徹, 大田真紀代, 他. 化学療法と stent in stent にて 1 年間経過良好な空腸癌の 1 例. 第 83 回日本消化器内視鏡学会総会抄録集. 2012;P-289.<sup>要望-12)</sup>

・対象患者:

空腸癌の 1 例

・投与方法:

① mFOLFOX6 を 8 クール施行。PR の状態であったが、化学療法 1 ヶ月中断時に悪化し、内視鏡的治療を追加。その後 mFOLFOX6 を 11 クールまで継続した。

② mFOLFOX6 療法が PD となり、FOLFIRI に変更。CEA は低下傾向であった。4 クール後 CT にて腫瘍の増大を確認し、内視鏡的治療を施行。その後 5 分粥の摂取が可能となり、現在外来で FOLFIRI 施行中。

・有効性及び安全性の主要な結果:

生存中。化学療法に伴う副作用は認められなかった。

2 0) 奥野倫久, 前田清, 野田英児, 他. 切除不能進行・再発原発性小腸癌に対する化学療法. 日本外科学会雑誌. 2013;114(臨増 2):774.<sup>企業-47)</sup>

・対象患者:

切除不能進行・再発原発性小腸癌の 3 例

・投与方法:

① 症例 1: 術後 9 ヶ月目の腹膜再発に対し TS-1 を投与。効果は SD であった。1 年後に PD になり、UFT/LV に変更したが PD のため BSC (best supportive care) に変更した。

② 症例 2: 術後 4 ヶ月目の腹膜再発に対し UFT/LV を開始。効果判定は PR。1 年 6 ヶ月後に PD となり CPT-11 単独投与を行い 2 年間 SD。

③ 症例 3: 術後 6 ヶ月目に肺転移と腹膜再発を認め、mFOLFOX6 を開始。効果判定は PR。18 コース目で末梢神経障害が Grade 3 となったため、FOLFIRI に変更。効果判定は SD であった。

・有効性及び安全性の主要な結果:

効果と安全性については上述のとおり、予後については以下。

① 症例 1: 術後 3 年 3 ヶ月で原病死

② 症例 2: 術後生存期間は 4 年

③ 症例 3: 術後 2 年 6 ヶ月生存中

2 1) 伴野繁雄, 大森鉄平, 手嶋さやか, 他. 空腸癌、卵巣転移術後、Colitic Cancer を併発した潰瘍性大腸炎の 1 例. Progress of Digestive Endoscopy. 2012;82(Suppl):113.<sup>企業-48)</sup>

・対象患者:

空腸癌の 1 例

- ・投与方法：  
空腸部分切除術後 FOLFIRI+bevacizumab 療法を施行。
  - ・有効性及び安全性の主要な結果：  
化学療法開始後、結腸の腫瘍による下血を認めた。現在も FOLFIRI を継続中。
- 2 2) 坂本太郎, 高橋祐, 有田淳一, 他. 原発性十二指腸癌肝転移に対する肝切除 5 例の治療成績. 日本臨床外科学会雑誌. 2013;74(増刊):803.<sup>要望-13)</sup>
- ・対象患者：  
原発性十二指腸癌 5 例
  - ・投与方法：
    - ① 症例 1：術後 6 ヶ月目の肝再発に CDDP 動注で CR。更に 18 ヶ月後肺転移し、CDDP 動注で CR。その 12 ヶ月後乳房転移切除後に骨再発で死亡（最初の肝切除から 43 ヶ月後）。
    - ② 症例 2：肝部分切除後に FOLFOX を 9 コース施行したのち肺切除。その後化学療法なく、48 ヶ月無再発生存。
    - ③ 症例 3：肝部分切除後 2 ヶ月で残肝再発。FOLFOX 4 コースで PD。FOLFIRI 5 コースで PD、Paclitaxel 3 コース施行するも死亡（肝切除後 13 ヶ月）。
    - ④ 症例 4：肝部分切除後 3 ヶ月で残肝再発。TS-1 投与。PD ながら 22 ヶ月間生存中。
    - ⑤ 症例 5；肝部分切除後 2 ヶ月で残肝再発。FOLFOX 開始し、12 ヶ月 PR 維持生存中。
  - ・有効性及び安全性の主要な結果：  
各症例の有効性、安全性については上述のとおり。
- 2 3) 竹田満寿美, 宮武崇, 海野ひかり, 他. 転移性卵巣腫瘍を契機に発見された空腸癌の一例. 日本癌治療学会誌. 2012;47:1786.<sup>企業-49)</sup>
- ・対象患者：  
空腸癌の 1 例
  - ・投与方法：  
術後 FOLFOX 施行中
  - ・有効性及び安全性の主要な結果：  
生存中
- 2 4) 高城武嗣, 飯田亮, 松尾謙太郎, 他. 集学的治療が奏功した遠隔転移を伴った原発性小腸癌の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2013;74(増刊):814.<sup>要望-14)</sup>
- ・対象患者：  
原発性小腸癌の 1 例

・投与方法：

術後、残存腫瘍に対し mFOLFOX6+bevacizumab 療法を施行。mFOLFOX6 を 34 コース（うち 32 コースは bevacizumab も併用）施行。一旦 CR となったが、肝再発を認め、FOLFIRI+セツキシマブ療法に変更。同併用療法 21 コース、セツキシマブ単独 30 コースを投与。肝転移が増大したため放射線療法を実施。

・有効性及び安全性の主要な結果：

最終的には 3 年 5 ヶ月の生存期間を得た。

2 5) 鈴木興秀, 石橋敬一郎, 幡野哲, 他. 小腸癌の治療成績. 第 10 回日本消化管学会総会学術集会プログラム・抄録集. 2014;244.<sup>企業-50)</sup>

・対象患者：

原発性小腸癌の手術症例 12 例

・投与方法：

12 例のうち、stage IV は 7 例であった。stage IV に対する一次治療は mFOLFOX6 が 4 例、CapeOx が 1 例、CapeOx+bevacizumab が 1 例、Doxifluridine が 1 例であった。二次治療はイリノテカンベースの治療が 5 例に行われていた。

・有効性及び安全性の主要な結果：

オキサリプラチンベースの治療が実施された 6 例の MST は 14.7 (8.5~30) ヶ月であった。生存期間の中央値は 10 ヶ月。Oxaliplatin 併用 3 例と非併用療法群 5 例での生存期間は有意差を認めなかった。

2 6) 出雲渉, 新井俊文, 窪田猛, 他. 化学療法が奏効した小腸癌の 1 例. 東京女子医科大学雑誌. 2011;81:387-8.<sup>企業-51)</sup>

・対象患者：

小腸癌 1 例

・投与方法：

手術施行するも播種結節が多数みられ、原発巣の切除は不可能であった。術後 S-1+cisplatin を開始し、一時 PR が得られた。その後増悪したため、FOLFOX に変更し、再度 PR を得ている。

・有効性及び安全性の主要な結果：

現在、FOLFOX+bevacizumab を使用し、17 ヶ月生存中である。

2 7) 阿辻清人, 田中宏樹, 天地寿, 他. 回腸癌同時多発肝転移、異時性多発肺転移に対し右半結腸切除術、化学療法、肝右葉切除、両側肺部分切除術の集学的治療を施行し無再発生存が得られている 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2012;73(増刊):966.<sup>要望-15)</sup>

・対象患者：



#### 回腸癌の1例

- ・投与方法：

術後より mFOLFOX6+bevacizumab 療法を開始。PR が得られていたが、痺れの副作用が強くなり 14 クールで終了。FOLFIRI+bevacizumab 療法に変更。同治療も痺れの副作用が強く 4 クールで終了し、5-FU-LV 療法を 4 クール施行したあとしばらく化学療法を中断。

- ・有効性及び安全性の主要な結果：

有効性、安全性等は上述のとおり。化学療法のあとの肝転移の増大に対しては肝切除術を施行。また、その後の肺転移に対しても肺切除術を施行した。初回手術後 3 年 3 ヶ月の段階で、化学療法を行わず外来経過観察中。

2 8) 白橋頭彦, 佐藤栄一, 内山将伸, 他. 血液透析患者に発症した小腸癌症例に対し mFOLFOX6 療法を行った 1 例. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会抄録集.2014;P2-33-3.<sup>企業-52)</sup>

- ・対象患者：

小腸癌の 1 例

- ・投与方法：

透析によるオキサリプラチンの除去を避けるために、非透析日に同剤を通常の 50% 量に減量し投与した。初回透析はオキサリプラチン投与後 24 時間後より行った。

- ・有効性及び安全性の主要な結果：

初回透析開始後 12 時間後より Grade 3 の嘔吐・下痢を認めた。day 3 に意識障害を伴う Grade 3 の乳酸アシドーシスを認めたため、緊急透析を行った。

2 9) 池田公治, 青木順, 高橋里奈, 他. 小腸癌に集学的治療を施行した切除不能の一例. 日本臨床外科学会雑誌. 2011;72:2470.<sup>要望-16)</sup>

- ・対象患者：

切除不能小腸癌 1 例

- ・投与方法：

術後第 10 病日より mFOLFOX6 を施行。以後、mFOLFOX6+bevacizumab を施行。

- ・有効性及び安全性の主要な結果：

腫瘍マーカーは減少傾向で生存中。

3 0) 遠藤文庫, 成島陽一, 武田和憲, 他. 腸閉塞で発見された原発性小腸癌、両側卵巣転移、肝転移の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2011;72(増刊):762.<sup>企業-53)</sup>

- ・対象患者：

原発性小腸癌の 1 例

・投与方法：

小腸癌部分切除後経過が良好で一旦退院した。現在は FOLFOX+bevacizumab を施行中。

・有効性及び安全性の主要な結果：

現在は SD の状態。

3 1) 栗原直人, 坊岡英祐, 市原明子, 他. 原発性小腸癌に対して FOLFIRI が著効した一例. 日本臨床外科学会雑誌. 2011;72(増刊):890.<sup>企業-54)</sup>

・対象患者：

原発性小腸癌の 1 例

・投与方法：

空腸部分切除術直後 CDDP を腹腔内投与。術後外来にて FOLFIRI+bevacizumab を 48 クール、1 年 9 ヶ月にわたり投与。

・有効性及び安全性の主要な結果：

術後 2 年間増悪なく経過中。

3 2) 里村仁志, 大塚吉郎, 勝又大輔, 他. 原発性小腸癌 5 例の検討. 日本外科学系連合学会誌. 2012;37:586.<sup>企業-55)</sup>

・対象患者：

原発性小腸癌 5 例

・投与方法：

mFOLFOX6

・有効性及び安全性の主要な結果：

化学療法施行例は 2 例で、そのうち 1 例は術後 6 年で無再発生存中。

3 3) 佐々木基, 清水晴夫, 飯田智哉, 他. mFOLFOX6 療法が奏功し切除可能となった進行十二指腸癌の一例. 日本癌治療学会誌. 2014;49:1978.<sup>企業-56)</sup>

・対象患者：

進行十二指腸癌 1 例 (60 歳代男性)

・投与方法：

mFOLFOX6 療法を施行。

・有効性及び安全性の主要な結果：

治癒切除は困難と判断し、mFOLFOX6 療法を開始。4 コース施行後リンパ節以外は残存病変を指摘できず、手術を施行できた。その後約 1 年間無再発で経過している。

3 4) 棚田安子, 辻敏克, 羽田匡宏, 他. 腸閉塞症状により診断された原発性小腸癌の 3 例. 日本癌治療学会誌. 2014;49:1639.<sup>企業-57)</sup>

- ・対象患者：
 

原発性小腸癌 3 例（mFOLFOX6+Bevacizumab を施行された 1 例は 50 歳男性）
- ・投与方法：
 

mFOLFOX6+Bevacizumab を施行された患者は、小腸部分切除術+胃空腸バイパス術を施行された。術後外来化学療法として mFOLFOX6+Bevacizumab が施行された。
- ・有効性及び安全性の主要な結果：
 

徐々に全身状態が悪化し、術後 22 ヶ月で死亡した。

3 5) 岡本哲郎, 村松博士, 宮島治也, 他. 抗 EGFR 抗体併用の化学療法が長期生存に寄与した DIC 併発小腸癌播種性骨髄癌腫症. 日本癌治療学会誌. 2014;49:1638.<sup>企業-58)</sup>

- ・対象患者：
 

小腸癌播種性骨髄癌腫症 1 例
- ・投与方法：
  - ① Weekly IFL : CPT-11 80 mg/m<sup>2</sup>、5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>、1-LV 250 mg/m<sup>2</sup>
  - ② 第 26 病日から FOLFIRI + Panitumumab を開始
  - ③ 2 次治療として第 180 病日から FOLFOX+Panitumumab を開始
- ・有効性及び安全性の主要な結果：
  - ① 治療開始後第 16 病日 CEA が 46.6 に低下（化学療法前：116.7）、CT で原発巣及びリンパ節は 15% の縮小を認めた。
  - ② 5 コース終了後 CEA が 2.7 と正常化。CT で原発巣とリンパ節転移は指摘できなくなった。脾転移巣、骨転移に CT では変化は認められなかった。引き続き、3 コース施行したが、CEA が 90.8 と再上昇したため 2 次治療に移行
  - ③ 7 コース施行中。現在まで、初回手術から 10 ヶ月を超えて治療中。

3 6) 久松篤, 滝西安隆, 嶋田顕, 他. 切除不能小腸癌に FOLFOX+Cetuximab 療法を施行した結果、奏効し原発切除手術した 1 例. 日本癌治療学会誌. 2014;49:1637.<sup>企業-59)</sup>

- ・対象患者：
 

切除不能小腸癌 1 例
- ・投与方法：
 

FOLFOX4+ Cetuximab (600 mg)
- ・有効性及び安全性の主要な結果：
 

治療開始 6 週目の CT にて腫瘍縮小が認められ、20 コース目まで PR 継続となった。化学療法開始後 1 年 1 ヶ月で小腸腫瘍切除術施行。

37) 藤田秀人, 表和彦, 藤田純, 他. 当院における切除不能・再発小腸癌に対する化学療法の治療成績. 日本癌治療学会誌. 2014;49:1636. <sup>企業-60)</sup>

・対象患者:

切除不能・再発小腸癌 6 例

・投与方法:

① 症例 1: Low dose FP (5-FU + CDDP) 療法

② 症例 2: Low dose FP (5-FU + CDDP) 療法

③ 症例 3: S-1 療法

④ 症例 4: DOC/S-1 療法、その後の再燃に対し、2nd line として XP (Capecitabine+CDDP) 療法

⑤ 症例 5: mFOLFOX6 療法

⑥ 症例 6: mFOLFOX6 療法

・有効性及び安全性の主要な結果:

① 治療効果は SD。13 ヶ月後に原癌死

② 治療効果は PD。10 ヶ月後に原癌死

③ 原発巣の縮小を認めたが、14 ヶ月後に原癌死

④ 治療効果は CR。2nd line の化学療法を実施中。17 ヶ月担癌生存中

⑤ 腫瘍の縮小を認めたため、原発切除を行い、その後も化学療法施行中。  
10 ヶ月担癌生存中

⑥ 治療効果は PR。9 ヶ月担癌生存中。

38) 森山大樹, 松本耕太郎, 田中吏佐, 他. 術後化学療法が奏功した腹膜播種を伴う原発性小腸癌の 2 例. 日本癌治療学会誌. 2013;48:2751. <sup>企業-61)</sup>

・対象患者:

腹膜播種を伴う原発性小腸癌 2 例

・投与方法:

① 1 例目: mFOLFOX6

② 2 例目: 5-FU+I-LV

・有効性及び安全性の主要な結果:

① 術後 3 年間無増悪

② 術後 9 ヶ月間無増悪

39) 司馬信一, 関川高志, 野村憲弘, 他. 原発性小腸癌に対する Cetuximab を含む化学療法を施行した 1 症例. 日本癌治療学会誌. 2013;48:2732. <sup>企業-62)</sup>

・対象患者:

原発性小腸癌の 1 例

・投与方法:

① 術後、平成 24 年 11 月に FOLFOX4 療法開始

② 平成 25 年 2 月より FOLFOX4 療法に Cetuximab を上乗せ

③ 平成 25 年 4 月 Cetuximab 単独療法に切り替え

・有効性及び安全性の主要な結果：

① 有害事象は 1 コース目のみ吃逆 G2、嘔気 G1 を認めたが、翌週には消失。PS も 0~1 と改善（化学療法前：2~3）。7 コース終了時点でやや増大ぎみの SD

② 3 コース施行時の効果判定は SD。倦怠感と味覚障害が強く表れ、5-FU による皮膚障害も徐々に悪化。

③ 治療継続中

4 0) 新垣淳也, 古波倉史子, 仲村将泉, 他. 小腸癌術後卵巣転移した 1 例. 日本癌治療学会誌. 2013;48:1875. <sup>企業-63)</sup>

・対象患者：

小腸癌 1 例

・投与方法：

mFOLFOX6 から CPT-11

・有効性及び安全性の主要な結果：

2012 年空腸部分切除術後 mFOLFOX6 療法を施行。2013 年 1 月の腹部 CT で卵巣に再発を認め、3 月に卵巣摘出術を施行。その後、CPT-11 で経過観察中。

4 1) 平尾元宏, 小森真人, 飯島英樹, 他. 原発性小腸癌に対する化学療法の有用性の検討—多施設 (OGF) 共同研究—. 日本消化器病学会雑誌. 2013;110(臨増大会):A913. <sup>企業-64)</sup>

・対象患者：

原発性小腸癌

・投与方法：

① A 群：5-FU 系単剤及び他の抗がん剤との併用

② B 群：A 群の化学療法に分子標的薬を上乗せした群

・有効性及び安全性の主要な結果：

症例の stage は 1 例を除いて、stage IV。PS は 0~1。生存期間に関して、2 群間で有意差はなかった。

① A 群：13 例。PFS は 6.0 ヶ月、OS は 10.0 ヶ月であった。疾患制御率は 69.2%。Grade 3 以上の副作用は 4 例、一般に忍容できるものであった。

② B 群：5 例。PFS は 9.0 ヶ月、OS は 14.0+ ヶ月であった。疾患制御率は 100%。1 例 CR を認めた。Grade 3 以上の副作用は 1 例、一般に忍容できるものであった。

4 2) 本間周作, 河本和幸, 岡部道男, 他. 原発性小腸癌 13 例の臨床経験. 日本臨床外科学会雑誌. 2011;72:2199-203. <sup>要望-17)</sup>

- ・対象患者：
  - 原発性小腸癌 13 例
- ・投与方法：
  - 他臓器転移、腹膜播種を来たした 2 症例に対し以下の化学療法が施行された。
  - ① 一次治療として UFT/LV、二次治療として S-1
  - ② S-1/CDDP 療法、FOLFIRI 療法、FOLFOX 療法を順次施行
- ・有効性及び安全性の主要な結果：
  - ① 術後 9 ヶ月で死亡
  - ② 術後 2 年 8 ヶ月で原病死

4 3) 森脇俊和, 堀松高博, 中山昇典, 他. 治癒切除不能・再発小腸腺癌に対する初回化学療法としての mFOLFOX6 療法の多施設共同第 II 相試験. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会抄録集. 2014;O2-2-1.<sup>企業-65)</sup>

- ・対象患者：
  - 治癒切除不能・再発小腸腺癌 24 例
- ・投与方法：
  - mFOLFOX6 療法
- ・有効性及び安全性の主要な結果：
  - 追跡期間の中央値 14.7 ヶ月。増悪／死亡イベント：75/67%。1 年無増悪生存率：23.3%。無増悪生存期間中央値：5.9 ヶ月（95% CI：3.0~10.2）。全生存期間中央値：17.3 ヶ月（95% CI：11.7~19.0）。測定可能病変を有する 20 例の最良抗腫瘍効果：CR0/PR55/SD20/PD25%。主な grade 3/4 の有害事象：好中球減少 38／貧血 21／消化管狭窄 13／倦怠感・高 bil 血症・末梢神経障害 8%。治療関連死：なし。

4 4) 二木了, 小金井一隆, 辰巳健志, 他. クロウン病に合併した小腸癌の検討. 日本大腸肛門病会誌. 2014;67:769.<sup>企業-66)</sup>

- ・対象患者：
  - クロウン病に合併した小腸癌 2 例
- ・投与方法：
  - 小腸切除術後に再発予防目的で術後補助化学療法として mFOLFOX6 と UFT/USEL を各 1 例に投与
- ・有効性及び安全性の主要な結果：
  - それぞれ術後 7 ヶ月、12 ヶ月無再発生存中である。

4 5) 中ノ子智徳, 古賀聡, 吉屋匠平, 他. 2nd line として分子標的薬投与が有効であった進行小腸癌の 1 例. 第 25 回日本消化器癌発生学会総会プログラム・抄録集. 2014;126.<sup>企業-67)</sup>

- ・対象患者：  
切除不能進行小腸腺癌
- ・投与方法：  
術後 1st line として mFOLFOX6 を 16 クール、その後 2nd line としてセツキシマブ及び FOLFIRI を施行。
- ・有効性及び安全性の主要な結果：  
当初原発巣切除を計画するも、術中所見により切除せず胃空腸パイパス術を施行。術後 1st line として mFOLFOX6 を 5 クール施行し cPR。その後 16 クールまで cPR を維持。CEA の上昇に伴い 2nd line としてセツキシマブ及び FOLFIRI を施行し、CEA は低下傾向となり継続中である。

4 6) 菊地一公, 上坂貴洋, 西澤竜矢, 他. クロウン病に合併した多発小腸癌の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2012;73(増刊):847.<sup>企業-68)</sup>

- ・対象患者：  
クロウン病に合併した多発小腸癌 1 例
- ・投与方法：  
クロウン病の小腸切除標本 2 箇所に小腸癌を認めたため、術後に FOLFOX を外来で施行
- ・有効性及び安全性の主要な結果：  
術後 3 ヶ月を経過しているが再発の兆候は認めていない。

4 7) 木崎潤也, 吉田直裕, 今泉拓也, 他. 化学療法にて長期生存を得た多発肝転移を伴う空腸癌の 1 症例. 日本臨床外科学会雑誌. 2011;72(増刊)号:889.<sup>企業-69)</sup>

- ・対象患者：  
多発肝転移を伴う空腸癌 (stage IV)
- ・投与方法：  
空腸部分切除後に外来にて Weekly CDDP+S-1 (CDDP 30 mg/body day 1、8、15、S-1 80 mg/body 3 週内服、1 週休薬) を 6 クール施行。  
CPT-11 100 mg/body、CDDP 25 mg/body day 1、15、S-1 80 mg/body 2 週間内服、2 週休薬を 6 クール施行。  
肝転移巣・リンパ節増大も本人が自己活性化リンパ球投与を希望し転医。PD のため mFOLFOX6 (LV 350 mg/body、Oxaliplatin 125 mg/body、5-FU 700 mg/body bolus、5-FU 4200 mg/body 持続) を 10 クール施行。  
転移巣の増大のため Bevacizumab 335 mg/body を追加し、4 クール施行。  
腫瘍マーカーの上昇のため FOLFIRI (LV 350 mg/body、CPT-11 200 mg/body、5-FU 700 mg/body bolus、5-FU 4200 mg/body 持続) を 7 クール施行。  
Bevacizumab 335 mg/body を追加し、現在 13 クール目施行中である。
- ・有効性及び安全性の主要な結果：

様々な化学療法を行うことにより、術後3年以上という長期生存を得た。

48) 鈴木興秀, 石橋敬一郎, 天野邦彦, 他. 当科における切除不能進行空腸・回腸癌に対する mFOLFOX6 療法の検討. 第68回日本消化器外科学会総会抄録集. 2013;P-123-6.<sup>企業-70)</sup>

・対象患者:

切除不能進行空腸・回腸癌 7例

・投与方法:

化学療法は7例全例に施行され、mFOLFOX6 4例、XELOX 1例、XELOX+avastin 1例、経口5-FU系1例であった。

・有効性及び安全性の主要な結果:

経口5-FU系施行症例は術後13ヵ月原癌死となった。Oxaliplatin base の治療を行った6例の観察期間中央値は352(61~900)日であり、2次治療としてIrinotecan base の治療が4例に施行された。全生存期間中央値は14.8ヵ月であった。

49) 鈴木麻未, 山口茂樹, 石井利昌, 他. 原発性小腸癌5例の検討. 日本臨床外科学会雑誌. 2013;74(増刊):815.<sup>企業-71)</sup>

・対象患者:

原発切除を行った原発性小腸癌 5例

・投与方法:

5例中1例に術後11ヵ月で腹膜播種再発を認め mFOLFOX+Bev で治療を継続している。

・有効性及び安全性の主要な結果:

記載なし。

50) 中ノ子智徳, 古賀聡, 井口詔一, 他. 当院における小腸癌に対する外科的治療・化学療法の現状. 日本外科学会雑誌. 2014;115(臨時増刊):344.<sup>企業-72)</sup>

・対象患者:

小腸癌 12例 (空腸癌 10例、回腸癌 2例)

・投与方法:

12例中11例で原発巣切除を施行した。3例に術後補助化学療法を施行し、2例でFOLFOXが選択された。再発及びstage IV症例での化学療法はすべてFOLFOXが選択された。

・有効性及び安全性の主要な結果:

術後補助化学療法のFOLFOX 2例は再発を認めず、再発及びstage IV症例では2例が癌死となったが、いずれも腫瘍縮小効果を認めた。

51) 稲田健太郎, 真栄城剛, 志田大, 他. 腹膜播種を伴う進行小腸癌に対し術



後 FOLFOX 療法が有効であった 1 例. 癌と化学療法. 2012;39:1259-62.<sup>要旨-18)</sup>

- 対象患者：  
原発性小腸癌 1 例（38 歳男性）
- 投与方法：  
初診時に腹膜播種を認め、非治癒切除となった原発性小腸癌に対し、大腸癌に準じた FOLFOX4 療法を施行した。
- 有効性及び安全性の主要な結果：  
骨髄抑制が強く（CTCAE Grade 3）5 コース目より 80%に減量して継続した。腫瘍マーカー CEA は経過中正常範囲内であり、術前 CA19-9 が 206.4 U/mL と上昇していたが、術後より正常範囲内であった。術前 CT で確認された残存播種病変は効果判定の CT 検査では消失していたため、画像上 CR（RECIST 基準）と判断した。PET-CT 検査も施行したが、残存病変に FDG の集積は認められなかった。化学療法時に腹痛が出現するため、術後 18 ヶ月の計 17 コース施行時点で化学療法をいったん中止した。その後、術後 25 ヶ月に腫瘍マーカー測定にて CA19-9 が 25.7 U/mL と再上昇したため、PET-CT 検査を施行した。初回に播種結節を認めた下行結腸と直腸前面に FDG の集積を再度認めた。再発と判断し、化学療法を再開した。再発病変のため bevacizumab を上乘せした。術後 45 ヶ月現在の時点で FOLFOX+bevacizumab 療法を計 23 コース施行した。現在良好な全身状態を保っており、腫瘍マーカーは再度正常化、CT 検査では縮小を認め新出現なし。PET-CT 検査ではわずかに FDG の取り込みを認めるのみである。画像評価は PR（RECIST 基準）と判断し、今後も化学療法を継続予定である。

5 2) 中尾英一郎, 武元浩新, 上村佳央, 他. 術前にシングルバルーン内視鏡にて診断し得た巨大小腸癌の一例. 日本臨床外科学会雑誌. 2013;74(増刊):815.  
企業-73)

- 対象患者：  
小腸癌（空腸癌）1 例（34 歳男性）
- 投与方法：  
非治癒切除後、13 日目より mFOLFOX6 を開始した。
- 有効性及び安全性の主要な結果：  
現在、外来通院にて化学療法継続中である。

5 3) 岡田敏正, 近藤潤也, 西村拓, 他. 原発性小腸癌肺転移切除後長期生存の 1 例. 癌と化学療法. 2014;41:2447-9.<sup>企業-74)</sup>

- 対象患者：  
空腸癌 1 例
- 投与方法：

原発性空腸癌部分切除後、術後補助化学療法として mFOLFOX6 を開始し、計 8 回投与した。その後、肺転移再発に対し FOLFIRI 投与を開始するも全身倦怠感が強く、経口摂取不可能となったため中断、肺転移巣は小さいながらも明らかに増大を認めた。カペシタビン投与を開始し、病変の縮小傾向を認め、投与継続により 8 ヶ月目には癒痕様に縮小した。内服開始後 1 年後に増大を認め、右肺上葉部分切除を施行した。肺切除後、抗癌剤投与は行っていないが、肺転移巣切除後より 3 年が経過したが、新病変の出現なく生存中である。

- ・有効性及び安全性の主要な結果：  
上述のとおり。

5 4) 赤星慎一, 清住雄希, 清田礼孝, 他. 集学的治療を行った腹膜播種を伴う原発性小腸癌の 1 例. 癌と化学療法. 2014;41:789-91.<sup>企業-75)</sup>

- ・対象患者：

空腸癌、卵巣腫瘍の 1 例

- ・投与方法：

左卵巣摘出術、周囲リンパ節を含めた原発巣切除後、S-1 (100 mg/日、4 投 2 休) による化学療法を施行したが、初回術後 6 ヶ月目に右卵巣転移を認め、右卵巣摘出術を施行した。この 2 ヶ月後に両側肺転移、腹膜播種再発を認め、XELOX (カペシタビン 3000 mg/日、オキサリプラチン 130 mg/m<sup>2</sup>) を施行した。SD であったが、末梢神経障害のため XELOX 開始 8 ヶ月目に FOLFIRI (LV 200 mg/m<sup>2</sup>, CPT-11 150 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> bolus, 5-FU 1200 mg/m<sup>2</sup> div) に変更したが、薬剤性肺炎を合併し 3 コースで中止した。末梢神経障害が改善したため、初回術後 20 ヶ月目より XELOX を再開した。その後オキサリプラチンによるアレルギー症状が出現し、初回術後 23 ヶ月目より、カペシタビン (3000 mg/日) 及びベバシズマブ (7.5 mg/kg. 3 週ごと) による治療に変更した。FOLFIRI 及びカペシタビン+ベバシズマブの間 SD であった。

肺転移及び腹膜播種巣の増大を認め、PD となった初回術後 30 ヶ月目よりセツキシマブ (250 mg/m<sup>2</sup>, 毎週投与) 単独投与を行った。皮膚症状により 2 ヶ月の投与で中止したが、この間病勢コントロールは得られていた。

- ・有効性及び安全性の主要な結果：  
上述のとおり。

5 5) 安居利晃, 椋棒英世, 中沼伸一, 他. FOLFOX 療法が奏効した再発十二指腸癌の 1 例. 癌と化学療法. 2013;40:1726-8.<sup>企業-76)</sup>

- ・対象患者：

原発性十二指腸癌 1 例

- ・投与方法：

十二指腸切除術及びリンパ節郭清 1 ヶ月後より術後補助化学療法として S-1 80 mg/m<sup>2</sup> の 2 週投与 1 週休薬を開始した。術後 1 年にリンパ節再発し 28 日間隔でゲムシタビン 1 g/m<sup>2</sup> を day 1、8、15 に 8 コース投与した。終了後、肺転移を認めたため mFOLFOX6 療法（オキサリプラチン 85 mg/m<sup>2</sup> day 1、ロイコボリン 200 mg/m<sup>2</sup> day 1、5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> 急速静注 day 1、5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> 46 時間持続静注を 14 日おき）に変更した。Grade 3 の神経障害が出現したため、11 コース以降はオキサリプラチンを除いて投与している。その後神経障害は改善したが、患者の希望でオキサリプラチンは併用していない。6 コース終了後の化学療法の効果は PR と判定した。現在、mFOLFOX6 開始後 15 ヶ月経過したが、PR を継続している。

- ・有効性及び安全性の主要な結果：

上述のとおり。

5 6) 鈴木興秀, 石橋敬一郎, 今泉英子, 他. 原発性小腸癌の治療成績と遺伝子発現解析からみた化学療法の検討. 癌と化学療法. 2013;40:1714-6.<sup>要望-19)</sup>

- ・対象患者：

原発性小腸癌 8 例（十二指腸癌、家族性大腸腺腫症に合併した空腸癌、明らかに Lynch 症候群に合併した空腸癌を除く）

- ・投与方法：

Stage II の 2 例では術後補助化学療法として mFOLFOX6 が導入されていた。また、stage IV の初回治療として、mFOLFOX6 が 2 例、CapeOX+BV が 1 例、CapeOX が 1 例、ドキシフルリジンが 1 例に施行された。このうち 2 例は、二次治療として FOLFIRI が施行されていた。

- ・有効性及び安全性の主要な結果：

生存期間の中央値は 16 ヶ月であった。

5 7) 秋元直彦, 山口岳史, 尾形英生, 他. Crohn 病に回腸癌を併発した 1 例. 消化器内視鏡. 2012;24:1954-9.<sup>企業-77)</sup>

- ・対象患者：

進行回腸癌 1 例（50 歳代男性）

- ・投与方法：

閉塞性イレウスの解除を目的として回腸部分切除術及び狭窄形成術が施行され、病理学的に狭窄部に進行癌が認められた。術後化学療法は施行されなかったが、術後 2 ヶ月で多発肝転移が示唆された。癌性腹膜炎、播種による小腸狭窄との診断により、小腸人工肛門造設術が施行された。術後の経過は良好で、化学療法として mFOLFOX6 が施行され、継続治療中である。

- ・有効性及び安全性の主要な結果：

記載なし。

58) 福永浩紀, 遠藤和喜雄, 太田博文, 他. 空腸癌術後再発に対し FOLFOX6 が有効であった 1 例. 癌と化学療法. 2012;39:1972-4.<sup>要望-20)</sup>

・対象患者：

空腸癌 1 例 (73 歳男性)

・投与方法：

空腸部分切除、横行結腸合併切除、リンパ節郭清を施行し、経過観察とした。半年後、多発性肝転移、肺転移、リンパ節転移が認められたため、FOLFOX6 を導入した。

・有効性及び安全性の主要な結果：

FOLFOX6 導入後に PR と診断された。FOLFOX6 は 9 コース施行され、その後 PD となった。二次治療として FOLFIRI を選択して治療中である。

59) 水野龍義, 真田徹, 山口大輔, 他. mFOLFOX6 が奏効した十二指腸癌の 1 例. 癌と化学療法. 2012;39:1966-8.<sup>要望-21)</sup>

・対象患者：

十二指腸癌 1 例 (73 歳女性)

・投与方法：

mFOLFOX6 を施行し、5 ヶ月後に好中球減少のため各薬剤を 80% 量に減量した。その後、末梢神経障害を認めたために L-OHP のみ中止し、sLV5FU2 を継続した。

・有効性及び安全性の主要な結果：

mFOLFOX6 により PR が認められた。また、好中球減少及び末梢神経障害が発現した。

60) 岡田滋, 末永洋右, 川本清, 岩垣立志, 佐藤浩之. FOLFOX が有効であった原発性十二指腸癌の一例. 東京女子医科大学雑誌. 2009;79:232.<sup>要望-22)</sup>

・対象患者：

十二指腸癌 1 例 (55 歳女性)

・投与方法：

胆道消化管バイパス術を施行後、TS-1 と免疫療法にて加療したが PD となり、TS-1+CPT-11 ヘメニューを変更するものの、2 クール施行後に grade3 の下痢が出現したため中止した。その後 mFOLFOX6 に切り替え 10 クール行った。

・有効性及び安全性の主要な結果：

mFOLFOX6 に切り替えたところ、施行前にみられた肺肝転移は消失、局所も縮小を認めた。術後 2 年現在も PR を持続し、外来にて FOLFOX を継続中である。

6 1) 藤原康宏、猶本良夫、田邊俊介、櫻間一史、野間和広、西川敏雄、他. FOLFOX 療法が奏効した肝転移を伴う原発性十二指腸癌の一例. 癌と化学療法. 2009;36:655-7.<sup>要望-23)</sup>

・対象患者：

多発性肝転移を伴う原発性十二指腸癌 1 例 (60 代女性)

・投与方法：

切除不能進行発性十二指腸癌と診断した後、大腸癌に準じて mFOLFOX6 療法の導入を行った。

・有効性及び安全性の主要な結果：

FOLFOX 療法 2 コース終了後に治療効果判定目的にて CT を施行したところ PR が認められた。現在、投与開始 8 ヶ月目であるが、PR を継続中である。また上部消化管内視鏡では粘膜面には原発巣を認めなくなり、腫瘍マーカーは CEA 4.01 ng/mL、CA19-9 50.2 U/mL とともに著明に減少した。血液毒性は grade2 の好中球減少が出現したのみであった。非血液毒性としては grade1 の神経障害及び grade1 の色素沈着を認めるのみであった。

6 2) 菅江崇、矢口豊久、梶川真樹、中山茂樹、高瀬恒信、猪川祥邦、他. FOLFOX が有効であった原発性回腸癌再発の一例. 癌と化学療法. 2008;35:1969-71.<sup>要望-24)</sup>

・対象患者：

原発性回腸癌再発 1 例 (46 歳男性)

・投与方法：

術後 1 年 5 ヶ月後に腹腔内に再発した患者に対し、大腸癌に準じて 5-FU +LV 他の化学療法を試みたが再び腹壁に再発し、腫瘍マーカーも上昇したため、mFOLFOX6 を開始。

・有効性及び安全性の主要な結果：

治療開始後、腹壁腫瘍の縮小及び腫瘍マーカーの低下が認められた。創部に触知していた腫瘍も著明な縮小傾向を示し、画像上で最大 45 mm から 7 mm に縮小がみられた。最高で CEA 7.4 ng/mL、CA19-9 154 U/mL まで上昇していた腫瘍マーカーは 9 回施行した 3 ヶ月後には CEA 2.8 ng/mL、CA19-9 59 U/mL まで低下した。本患者は初発から 4 年 5 ヶ月、再発から 2 年 9 ヶ月生存した。grade2 の末梢知覚障害を認めたが、重篤な副作用は認められなかった。

6 3) 福田健太郎、真榮城剛、宮本幸雄、井上暁. 腹膜播種を伴う進行小腸癌に対し術後 FOLFOX 療法が有効であった一例. 日本臨床外科学会雑誌. 2008;69:660.<sup>要望-25)</sup>

・対象患者：

空腸癌 T4N1M1stage4 1 例

- ・投与方法：  
小腸癌部分切除した後、術後化学療法（FOLFOX4）を施行した。
  - ・有効性及び安全性の主要な結果：  
術後 FOLFOX4 療法を 10 コース施行（術後 9 ヶ月）時点で腫瘍マーカーの正常化及び効果判定の PETCT により播種病変の消失が認められた。
- 6 4) 藤井康、関村敦、桑原義之. 照射併用化学療法が有効であった、切除不能小腸癌の一例. 日本臨床外科学会雑誌. 2008;69:660.<sup>要望-26)</sup>
- ・対象患者：  
姑息的小腸切除術施行 1 年後に腹部腫瘍及び狭窄症状を発現した小腸癌患者 1 例（62 歳女性）
  - ・投与方法：  
婦人科系悪性腫瘍の後腹膜浸潤が認められたため、骨盤への照射を開始。更に化学療法は大腸癌に準じ、mFOLFOX6 を開始した。
  - ・有効性及び安全性の主要な結果：  
照射開始後、性器出血は速やかに軽快し、腫瘍マーカーも低下、その後化学療法 5 クール実施の時点でマーカーの正常化が認められた。治療開始半年を経過した時点で腫瘍マーカーの上昇は認められず、外来にて化学療法を継続している。
- 6 5) 山野智基、森井英一、新井勲、高田俊明、青笹克之、原孝彦. 小腸癌術後、膀胱・直腸・S 状結腸再発に対して骨盤内蔵全摘、FOLFOX/FOLFIRI 療法が有効であった一症例. 日本臨床外科学会雑誌. 2008;69:660.<sup>要望-27)</sup>
- ・対象患者：  
小腸癌初回手術後に TS-1 を投与し、再発部の切除後に FOLFOX/FOLFIRI 療法を行った 1 症例（72 歳女性）
  - ・投与方法：  
膀胱・直腸・S 状結腸に再発が認められ、骨盤内蔵全摘を行った後、術後補助療法として FOLFOX 療法を 2005 年 9 月から 2006 年 5 月まで 12 クール施行。その後、末梢神経障害が増悪したため、2006 年 6 月から 2006 年 8 月までは FOLFIRI 療法を 5 クール行った。
  - ・有効性及び安全性の主要な結果：  
2006 年 9 月に PET 検査施行、再発を認めず抗癌剤治療を中止した。以後現在まで再発なく外来フォロー中である。
- 6 6) 伊禮靖苗、長瀆正吉、久志一朗、新垣淳也、下地英明、佐村博範、他. 化学療法が効果的であった進行十二指腸癌の一例. 日本癌治療学会誌. 2008;43:937.<sup>要望-28)</sup>
- ・対象患者：

回盲部リンパ節転移を伴った進行十二指腸癌（40代女性）

・投与方法：

姑息的胃空腸吻合術を施行した後、術後14日よりmFOLFOXを開始。

・有効性及び安全性の主要な結果：

14コース後に行った治療効果判定目的のPETでは十二指腸原発巣、リンパ節への集積は検出されず、左乳房のみ集積を認めた。また、原発巣は内視鏡下生検でも癌は検出されず、CRと判断した。

67) 石橋由紀子, 東大二郎, 二見喜太郎, 他. 集学的治療を行った原発性小腸癌の2例. 臨床と研究. 2010;87:101-4. <sup>要望-29)</sup>

・対象患者：

① 症例1：原発性小腸癌（35歳女性）

② 症例2：原発性小腸癌（37歳男性）

・投与方法：

① 症例1：初回手術（2007年6月）後の補助療法として、TS-1：100 mg/body/day 分2の28日投与14日休薬の内服を開始するも卵巣に転移を認め再手術施行（2007年9月）。再手術後IRIS療法（TS-1：80 mg/body/dayの14日投与14日休薬、CPT-11：80 mg/body/dayのday 1、15）を開始した。7コース施行し無再発状態を維持できたため、TS-1：80 mg/body/day 分2の14日投与7日休薬の単独内服療法に切り替えた。初回手術後15ヵ月後、腹膜播種の再燃と判断しIRIS療法を再開した。2009年1月のCT検査にて子宮摘出後の膣断端に腫瘍を形成し、膀胱への直接浸潤をきたしたため、FOLFOX療法へ変更した。しかし、治療効果が認められず、腫瘍の増大を認め、再手術27ヵ月からXELOX+Bevacizumab療法を継続している。

② 症例2：原発性小腸癌の診断で2005年12月に手術。術後化学療法として、TS-1：120 mg/body/day 分2（14日投与7日休薬）の内服を開始。術後3ヵ月目に腫瘍マーカーの上昇、PET検査で多発性の腹膜播種を認めたため、IRIS療法（TS-1：120 mg/body/day 分2の14日投与14日休薬、CPT-11：120 mg/body/dayのday 1、15）を開始した。術後18ヵ月頃から腹膜播種病変の増悪が見られ、FOLFOX+Bevacizumab療法に変更したが、効果を認めなかった。

・有効性及び安全性の主要な結果：

① 症例1：2010年2月（初回手術後32ヵ月）現在、在宅療養中である。

② 症例2：術後30ヵ月で癌性腹膜炎のため死亡に至った。

68) 緒方裕, 山口圭三, 笹富輝男, 他. 小腸癌の治療と成績. 癌と化学療法. 2010;37:1454-7. <sup>要望-30)</sup>

・対象患者：

1995年～2008年に診断された空腸・回腸癌 280例（年齢は 60.9±14歳、男女比は 1.3:1）

（第 72 回大腸癌研究会で行った空腸・回腸癌のアンケート調査結果を紹介）

・投与方法：

① 術後補助化学療法：治癒切除 161 例中 72 例（44.7%）に術後補助化学療法が施行された。化学療法は経口フッ化ピリミジン 52 例（72.2%）と最も多く、5-FU+LV が 14 例（19.4%）、CPT-11 ベースが 2 例、その他レジメンが 4 例に施行された。

② 切除不能進行癌に対する化学療法：切除不能（不完全切除を含む）進行空腸・回腸癌 77 例に化学療法が施行された。一次治療として使用されたレジメンは経口フッ化ピリミジン 26 例、5-FU ベース 20 例、oxaliplatin ベース 6 例、irinotecan ベース 10 例、cisplatin やタキサン系等その他 5 例、不明 10 例であった。

・有効性及び安全性の主要な結果：

① 術後補助化学療法：5 年生存率は 67.3%と手術単独群の 71.9%と比べ差を認めなかった（ $p=0.880$ ）。更に病期別（stage II、stage III）の生存率にも差を認めなかった。

② 切除不能進行癌に対する化学療法：化学療法施行群の生存期間の中央値は 17 カ月と best supportive care 群の 8 カ月に比べ良好であったが、統計学的には差が認められなかった（ $p=0.114$ ）。

6 9) 塚田祐一郎, 西智史, 西田保則, 他. mFOLFOX6 が奏効した小腸癌術後腹膜播種の一例. 日本臨床外科学会雑誌. 2010;71:764. 要望-31)

・対象患者：

原発性小腸癌 1 例（61 歳男性）

・投与方法：

mFOLFOX6 平成 14 年 12 月に手術施行。術後再発は認めなかったが、平成 21 年 6 月に施行した FDG-PET にて腹部に複数の FDG の集積を認めた。他に原発巣と思われる病変は認めなかったため、小腸癌の腹膜播種と診断。7 月から mFOLFOX6（1-LV のみ 175 mg/m<sup>2</sup>、その他は原法どおり）を開始した。8 クール後の 10 月に施行した FDG-PET で腹膜播種の集積は消失した。11 月から、5-FU+LV に、平成 22 年 1 月からは TS-1 に変更した。4 月の FDG-PET でも再発・転移を認めず。

・有効性及び安全性の主要な結果：

CR を維持している。

7 0) 長野裕人, 臼田磨弥人, 中畷雄高, 他. FOLFOX が著効した原発性小腸癌による癌性腹膜炎の 1 例. 第 46 回日本癌治療学会学術集会抄録号 45 巻、第



2号. 日本癌治療学会誌. 2010;45:879. <sup>要望-32)</sup>

- 対象患者：  
原発性小腸癌 1 例（60 歳女性）
- 投与方法：  
初回手術（平成 20 年 12 月）後、経過観察していたが、3 ヶ月後に CEA の上昇を認め、CT 検査にて右卵巣腫瘍と腹膜結節が指摘された。卵巣転移が強く疑われ、平成 21 年 5 月に両側付属器切除術がなされた。6 月より mFOLFOX6 を開始。
- 有効性及び安全性の主要な結果：  
11 コース行っている時点で CEA は正常化し、CT 検査でも新たな転移巣や腹膜播種巣は認めていない。

7 1) 末廣祐樹. FOLFOX4、FOLFIRI 療法が有効であった原発性空腸癌の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2010;71:3252. <sup>要望-33)</sup>

- 対象患者：  
原発性空腸癌 1 例（69 歳男性）
- 投与方法：  
術中所見で多発腹膜播種・脾浸潤を認めたため、根治手術は不可能と判断し、胃空腸吻合術を行った。術後化学療法として FOLFOX4 を施行したところ、腫瘍マーカーの漸減を認めた。8 コース終了時に腫瘍マーカーの再上昇を認めたため、FOLFIRI に変更した。
- 有効性及び安全性の主要な結果：  
FOLFIRI に変更後、再び腫瘍マーカーの漸減を認めた。CT では腫瘍増大の所見なく、現在も FOLFIRI を継続中。術後 7 ヶ月間増悪の所見なく経過している。

7 2) 清水智治, 目片英治, 山口智弘, 他. 抗癌剤感受性検査に基づいて化学療法を行った小腸癌の 2 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2010;71:2878-85. <sup>要望-34)</sup>

- 対象患者：
  - ① 症例 1：回腸癌（63 歳女性）
  - ② 症例 2；空腸癌（71 歳女性）
- 投与方法：
  - ① 症例 1：術後、UFT 300 mg/day 内服、CDDP 10 mg+MMC 2 mg の腹腔内投与 (ip) 2~3 週ごとを 12 クール施行。術後 8 ヶ月目の CT で上腸間膜動脈周囲に若干増生を認めたため、術後 10 ヶ月目より CDDP 10 mg+MMC 2 mg ip と Epirubicine 30 mg 点滴静注 (div) ・ 2~3 週ごとの併用を行った。術後 16 ヶ月目に上腸間膜動脈周囲は増大傾向なく、腹腔内のコントロールは良好であったが左肺転移 2 個を指定された。UFT 300 mg/day+PSK 内服と Epirubicine 30 mg + MMC 6 mg div ・ 2~3 週ご

とを継続した。術後 20 ヶ月の CT では子宮への転移と腸骨動脈周囲のリンパ節転移が指摘された。術後 24 ヶ月後に左肺転移巣再燃と縦隔内リンパ節転移を指摘され、irinotecan 100 mg/m<sup>2</sup>・4 週ごとを含む化学療法を 6 クール施行した。術後 29 ヶ月で腹腔内の病巣及び左肺病巣は若干増大傾向であったが、新たに右肺転移を認めた。Irinotecan を含めレジメンを開始してから 6 ヶ月間は、腫瘍マーカーは高値であるものの上昇なく推移していた。

- ② 症例 2；術後補助化学療法として、TS-1 100 mg/body・2 週投与 2 週休薬と irinotecan 120 mg/body・2 週ごと/コースを 7 コース施行した。術後 7 ヶ月目に腫瘍マーカーの上昇を認めた。術後 9 ヶ月目の PET-CT にて腹部大動脈周囲リンパ節転移を診断され、大動脈周囲リンパ節郭清術を施行した。再手術後 TS-1 100 mg/body・2 週投薬 2 週休薬と Docetaxel 40 mg/body・4 週ごとにて補助療法を行った。しかし効果なく、CEA は上昇し続け、初回手術後 12 ヶ月目に大動脈周囲リンパ節再々発を確認し、13 ヶ月目にリンパ節郭清術を施行した。術後、Docetaxel 80 mg/body・4 週ごとを初回手術後 15 ヶ月で開始した。しかし、PD であり、初回術後 22 ヶ月に mFOLFOX6・2~4 週ごとに変更した。

・有効性及び安全性の主要な結果：

- ① 症例 1：初回手術 30 ヶ月に脳転移をきたし、死亡した。  
② 症例 2：mFOLFOX6 は有効であり、腫瘍マーカーの低下と腎門部の大動脈周囲リンパ節の若干の縮小を認めている。初回術後 26 ヶ月現在で SD を確認し治療継続中である。

7 3) 山口由美, 西土井英昭, 柴田俊輔, 他. 抗 EGFR 抗体薬と S-1 の併用療法が奏効した再発小腸癌の 1 例. 癌と化学療法. 2013;40:2577-9.<sup>要望-35)</sup>

・対象患者：

空腸癌 1 例 (30 歳台男性)

・投与方法：

空腸切除後 mFOLFOX6 療法を開始したが、8 回施行後の CT で腹腔内に再発巣を認めた。再発巣切除の手術を施行し、再発予防を目的にイリノテカン+シスプラチンの IP 併用療法を施行するも、再々発が明らかとなり、切除不能と判断しパニツムマブ 6 mg/kg 隔週投与と S-1 120 mg/body 4 週投与 2 週休薬を開始したところ 6 週目の CT で病変の消失を確認した。その後、この併用療法で 8 ヶ月間 CR が持続した。再度腫瘍の再燃を認め、パニツムマブを中止しセツキシマブ 500 mg/m<sup>2</sup>の隔週投与に変更し、S-1 との併用を行ったところ CT で病変の消失が得られ、10 ヶ月後の現在も治療継続中である。

・有効性及び安全性の主要な結果：

上述のとおり。

7 4) 岡田佳也, 鈴木貴夫, 安田勝洋, 他. 切除不能進行・再発小腸癌に対する治療戦略—胃癌に準じて治療した 16 例の解析—. 日本癌治療学会誌. 2013;48:1431.<sup>要望-36)</sup>

・対象患者:

切除不能進行・再発小腸癌 16 例

・投与方法:

2006 年 4 月から現在までに化学療法を施行した切除不能進行・再発小腸癌 16 例。初回化学療法は S-1 単独療法 12 例、CapeOX 療法 2 例、sLV5FU2 療法 1 例、GEM 単独療法 1 例であった。

・有効性及び安全性の主要な結果:

16 例の初回治療の奏効率は 50% (CR : 0 例、PR : 6 例、SD : 4 例、PD : 1 例、NE : 3 例)、治療成功期間中央値が 161 日、生存期間中央値が 833 日であった。Grade 3 以上の有害事象は 3 例に認められた (CapeOX 群 : 2 例/2 例、S-1 群 : 1 例/12 例)。

7 5) 喜納政哉, 渡邊憲弥, 蔵谷大輔, 他. FOLFOX 療法が奏効した多発肝転移を伴う原発性十二指腸癌の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2011;72:1061.<sup>要望-37)</sup>

・対象患者:

多発肝転移を伴う原発性十二指腸癌の 1 例 (83 歳女性)

・投与方法:

多発肝転移を伴う原発性十二指腸癌に対し原発巣を切除、肝転移に対して FOLFOX6 (5-fluorouracil : 5FU/Leucovorin, oxaliplatin) 療法を行った。

・有効性及び安全性の主要な結果:

術後 2 週目より FOLFOX 療法を開始し、3 コース終了後より PR が得られ、その後 7 ヶ月間 PR を維持している。経過中 grade 2 以上の血液毒性や非血液毒性は認めず、外来での化学療法を継続している。

7 6) 三澤俊一, 堀江久永, 熊野秀俊, 他. 当院での原発性小腸癌 10 例の臨床病理学的検討と最近 5 年間の本邦報告例 116 例の文献的考察. 日本消化器病学会雑誌. 2011;108:429-35.<sup>要望-38)</sup>

・対象患者:

原発性小腸癌 10 例

・投与方法:

原発性小腸癌 10 例のうち、5 例 (50%) に化学療法が施行され、2 例は補助化学療法が行われ、stage IV の症例 2 例と異時性転移 (肺・肝) 1 例に全身化学療法が施行されていた。化学療法の内容は、5FU+CDDP+ADR 1 例、5FU+LV 2 例、FOLFIRI+bevacizumab 1 例であった。

・有効性及び安全性の主要な結果:

化学療法を施行した 5 例のうち 1 例が死亡し、他の 4 例は生存中である (10~82 カ月)。

7 7) 大久保恵太, 吉岡慎一, 飛鳥井慶, 他. 原発性小腸癌の 1 例. 癌と化学療法. 2010;37:2792-4.<sup>要望-39)</sup>

・対象患者：

原発性小腸癌 1 例 (64 歳女性)

・投与方法：

周囲リンパ節、腸管膜を含めて腫瘍切除。術後は化学療法 (S-1 80 mg/day) を施行していたが、初回術後 6 カ月目に卵巣転移を認めたため、両側付属器摘出術を施行した。術後 1 年 2 カ月後に両側肺転移を認め、mFOLFOX6 +bevacizumab を施行し、画像所見上 CR となり、現在術後 2 年 1 カ月生存中である。

・有効性及び安全性の主要な結果：

上述のとおり。

7 8) 新田壮平, 宮田佳典, 堀田欣一, 他. ダブルバルーン (DBE) にて診断され FOLFOX 療法が奏効した空腸癌の 1 例. ENDOSCOPIC FORUM for digestive disease. 2010;26:65.<sup>要望-40)</sup>

・対象患者：

空腸癌の 1 例 (50 代女性)

・投与方法：

原発巣を切除、手術 1 カ月後の CT にて肝転移を認め、ダグラス窩転移は軽度増大を認めたため mFOLFOX6 を開始した。4 コース後の評価で PR の効果が得られた。Grade 3 以上の有害事象として好中球減少を認めた。11 コース後に grade 2 の末梢神経障害が持続したため、oxaliplatin を中止した。その後、sLV5FU2 を 13 コース行い、治療開始から 14 カ月経過し、ほぼ CR の状態を維持している。

・有効性及び安全性の主要な結果：

上述のとおり。

7 9) 伊藤貴博, 藤谷幹浩, 藤城貴教, 他. 原発性小腸癌の 3 例. 日本内科学会雑誌. 2011;100(Suppl):116.<sup>要望-41)</sup>

・対象患者：

原発性小腸癌 3 例

・投与方法：

原発巣が切除できなかった 1 例で mFOLFOX6 を、他の 2 例は原発巣を切除後 Bevacizumab+mFOLFOX6 を 1st line として選択した。

・有効性及び安全性の主要な結果：

治療開始後 8~11 ヶ月経過し全例生存中で化学療法を継続中である。

8 0) 日下茂, 吉岡亮, 木村史子, 他. FOLFOX 療法が有効であった原発性十二指腸癌の 1 例. 日本老年医学会雑誌. 2010;47:358.<sup>要望-42)</sup>

・対象患者:

原発性十二指腸癌 1 例 (76 歳女性)

・投与方法:

十二指腸部分切除術施行後 CT にてリンパ節・肝転移等を認めた。肝転移巣著明増大に対し FOLFOX 開始により肝転移巣消失。PS1 で在宅療養を継続。化学療法有効と考えた。しかし著明な末梢神経障害を呈し、FOLFIRI へ変更も口内炎・骨髄抑制にて食欲不振著明。これ以上の化学療法を希望せず、緩和医療へ移行。肝転移再発はなかったが、癌性腹膜炎増悪し死亡。

・有効性及び安全性の主要な結果:

上述のとおり。

8 1) 高柳智保, 田代聖子, 山本大輔, 他. 術前、術後化学療法を行い長期生存を得た原発性小腸癌の 1 例. 日本大腸肛門病学会雑誌. 2010;63:477.<sup>要望-43)</sup>

・対象患者:

原発性小腸癌 1 例 (53 歳女性)

・投与方法:

原発性小腸癌に対し術前化学療法として CDDP+TS1 を 3 コース施行し、小腸部分切除、脾摘、大網切除術を施行した。術後 1 ヶ月後に CDDP+TS1 を再開したが、投与開始 8 ヶ月後に局所再発を認め再手術を施行した。術後は CPT-11+TS1 を施行し 1 年間投与後に再発兆候なく中止した。中止後 2 ヶ月後に腹膜播種再発を認め CPT-11+TS1、PTX を施行したが病変の増大を認めたため mFOLFOX6 に変更した。6 コース施行したところ腹膜播種病変の縮小を認め、現在術後 4 年間経過中である。

・有効性及び安全性の主要な結果:

上述のとおり。

8 2) 石山智敏, 神宮彰, 松本秀一, 他. FOLFOX 療法が奏効した腹腔内多発リンパ節転移を伴う小腸癌の一症例. 外科治療. 2010;102:207-9.<sup>要望-44)</sup>

・対象患者:

原発性小腸癌 1 例 (60 歳男性)

・投与方法:

腹腔内多発リンパ節転移を伴う小腸癌に対し、小腸部分切除術のみを施行し、術後 mFOLFOX6 を施行した。腹腔内多発リンパ節転移の縮小を認め PR と判断された。重篤な副作用はみられなかった。計 15 コース施行した時点で PD となったため、FOLFIRI に変更した。変更後、リンパ節腫大の

軽度縮小を認めたものの (SD)、再燃を来たしたため、計 11 コースで終了した。最終的に化学療法開始後約 1 年 4 ヶ月で死亡した。

- ・有効性及び安全性の主要な結果：

上述のとおり。

8 3) 笹木有佑, 夏井坂光輝, 高野眞寿, 他. 多発肝転移に mFOLFOX6 療法が奏効した原発性小腸癌の 1 例. 癌と化学療法. 2009;36:1927-9.<sup>要望-45)</sup>

- ・対象患者：

原発性小腸癌、肝転移 1 例 (60 歳男性)

- ・投与方法：

原発性小腸癌、肝転移に対し回盲部切除術を施行した。術後肝転移に対して mFOLFOX6 (L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup>、l-LV 200 mg/m<sup>2</sup>、5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> 急速静注、5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> 48 時間持続静注) による化学療法を開始した。

- ・有効性及び安全性の主要な結果：

5 コース終了後の腹部 CT 検査では多発肝転移は著明に縮小していた。RECIST は 76% 縮小で PR と判定した。また、1100 U/mL まで著増していた CA19-9 も 6 コース終了後には 36 U/mL まで低下し正常化した。

8 4) 國枝献治, 宮田佳典, 堀田欣一, 他. 空腸・回腸癌に対する FOLFOX 療法の検討. 日本癌治療学会誌. 2009;44:577.<sup>要望-46)</sup>

- ・対象患者：

空腸・回腸癌 8 例

- ・投与方法：

UICC stage II/III の 4 例 (stage II : 2 例、stage III : 2 例) に対して原発巣切除+リンパ節郭清を行い、stage IV の 1 例に原発巣切除+腹膜転移切除後 UFT/LV を投与し、3 例に対して原発巣切除後化学療法 (1 例に S-1、2 例に FOLFOX) が施行された。FOLFOX を施行した 2 例の経過は以下のとおり。

- ・有効性及び安全性の主要な結果：

症例 1 : 50 代女性。空腸癌と診断、CT にて肝転移を、術中所見で腹膜播種を認めた。原発巣切除後、FOLFOX を行い肝転移が著明に縮小し PR と判定した。11 コース終了後、末梢神経障害のため 5FU/LV に変更し継続した。全経過 10 ヶ月で PR 継続中である。

症例 2 : 60 代女性。空腸癌と診断、CT にて多発肝、リンパ節転移を認めた。原発巣切除後、FOLFOX を行い転移巣の縮小を認めた (総合効果 : SD)。13 コース終了後 PD、2 次治療として FOLFIRI を施行したが奏効せず、全経過 1 年 2 ヶ月で死亡した。

8 5) 岡田滋, 末永洋右, 川本清, 他. FOLFOX が有効であった原発性十二指腸

癌の一例. 日本消化器病学会雑誌. 2009;106(臨増大会):A796.<sup>要望-47)</sup>

・対象患者：

原発性十二指腸癌 1 例 (55 歳女性)

・投与方法：

十二指腸癌の診断で根治切除は断念し胆道消化管バイパス術を施行した。術後 S-1 と免疫療法にて加療したが PD となり、S-1+CPT-11 に変更するも、2 クール施行後に grade 3 の下痢が出現したため中止した。その後、mFOLFOX6 に切り替え 10 クール行ったところ、施行前にみられた肺肝転移は消失、局所病変も縮小を認めた。術後 2 年現在も PR を持続し、外来にて mFOLFOX6 を継続中である。

・有効性及び安全性の主要な結果：

上述のとおり。

8 6) 濱口京子, 松枝和宏, 尾崎由直, 他. 化学療法と手術療法が奏効した Stage 4 原発性十二指腸癌の 3 症例 日本消化器病学会雑誌. 2009;106(臨増大会):A796.<sup>要望-48)</sup>

・対象患者：

原発性十二指腸癌 3 例

・投与方法：

症例 1：55 歳女性。十二指腸 adenoma として経過観察中、肝腫瘤を指摘され、肝部分切除術施行。追加し臍頭十二指腸切除術施行。術後 TS-1 内服開始したが、多発肝転移を認め CPT-11+CDDP に変更。更に転移巣増大のため 5-FU+LV に変更し、以降 1 年半継続した。その後、切除部近傍の再発巣のみ残存増大のため FOLFOX4 へ変更も、骨髄抑制のため継続困難であり、再発部追加切除とした。現在、初診から 5 年 4 ヶ月経過し、再発なく経過中。

症例 2：39 歳男性。原発性十二指腸癌に対し FOLFIRI 9 コース施行後、画像評価にて CR と判断され、幽門輪温存臍頭十二指腸切除術施行。術後化学療法として半年に渡り FOLFIRI 追加した。現在、初診から 1 年 3 ヶ月経過し再発なく経過中。

症例 3：62 歳女性。肝転移・腹膜播種のある原発性十二指腸癌に対し FOLFIRI 6 コース行い、原発巣・肝転移巣・腹膜播種縮小も、原発巣瘢痕狭窄による通過障害を生じたため、空腸部分切除・肝外側区域切除・腸瘻造設術と腹膜生検を施行した。腹膜播種残存のため術後化学療法として FOLFIRI 継続中。現在、初診から半年が経過。

・有効性及び安全性の主要な結果：

上述のとおり。

8 7) 康純明, 村田哲洋, 天道正成, 他. Virchow リンパ節転移を伴った十二指腸

第4部に発生した原発性十二指腸癌の1例. 日本癌治療学会誌. 2008;43:937.<sup>要望-49)</sup>

- 対象患者：  
原発性十二指腸癌 1 例。左鎖骨上リンパ節転移あり。(48 歳女性)
- 投与方法：  
通過障害の改善目的に胃空腸吻合術を行った後 S-1 (80 mg/m<sup>2</sup>, day 1~21) /CDDP (60 mg/m<sup>2</sup>, day 8) 療法を開始した。3 クール後、腹部リンパ節病変の著明な縮小を認めたが、5 クール後、腫瘍マーカーが再上昇し消化管出血も再燃したため、原発巣切除を行った。その後、S-1 (80 mg/m<sup>2</sup>, day 1~14) /CPT-11 (150 mg/m<sup>2</sup>, day 1) 療法を 3 クール施行したが効果がみられず、FOLFOX (1-LV 200 mg/m<sup>2</sup>, 1-OHP 85 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup>) を開始し治療継続中である。
- 有効性及び安全性の主要な結果：  
上述のとおり。

8 8) 笹木有佑, 津田一郎, 山田理大, 他. 化学療法が奏効している回盲弁に発症した進行小腸癌の1例. 北海道外科雑誌. 2008;53:98.<sup>要望-50)</sup>

- 対象患者：  
原発性進行小腸癌 1 例 (60 歳男性)
- 投与方法：  
術後、肝肺転移病変に対し、大腸癌に準じて、mFOLFOX6 を開始。
- 有効性及び安全性の主要な結果：  
術前 CA19-9 は 530 U/mL と異常高値を認めた。mFOLFOX6 3 コース終了し肝転移が縮小し、CA19-9 も 190 U/mL まで減少傾向を認めている。

8 9) 橋本慎二, 篠崎勝則, 土井美帆子, 他. 小腸癌術後腹膜播種に対して mFOLFOX6 療法が著効した1例. 日本癌治療学会誌.2007;42:715.<sup>要望-51)</sup>

- 対象患者：  
小腸癌 1 例 (73 歳女性)
- 投与方法：  
小腸癌術後に大腸内視鏡検査、PET にて腹膜播種及び直腸浸潤を認めた症例に対し、mFOLFOX6 療法を開始。
- 有効性及び安全性の主要な結果：  
mFOLFOX6 療法を現在まで 13 クール施行しているが、貧血及び下血等臨床症状は消失し、CF、PET にて腫瘍の再燃は認めていない。

9 0) 篠崎英司, 有田誠司, 中村和美, 他. mFOLFOX6 が奏効した回腸癌術後肝転移の一例. 日本臨床外科学会雑誌. 2007;68:502.<sup>要望-52)</sup>

- 対象患者：



回腸癌術後肝転移の1例（74歳男性）

・投与方法：

術後6カ月のフォローアップのCTにて両葉にわたる多発肝転移再発を認め、根治切除不能で mFOLFOX6 を導入した。高齢であるためオキサリプラチン及び 5FU の薬用量を 80% に減量した。

・有効性及び安全性の主要な結果：

有害事象に重篤なものは無く耐容された。mFOLFOX6を9コース施行し、著明な腫瘍縮小効果を継続したため、根治の可能性を考慮し肝切除を施行した。

9 1) 栗原陽次郎, 谷口英治, 吉川正人, 他. FOLFOX療法が有効であった進行回腸癌の1例. 外科治療. 2007;97:111-3.<sup>要望-53)</sup>

・対象患者：

進行回腸癌の1例（61歳男性）

・投与方法：

術後、大腸癌治療に準じた FOLFOX 療法を施行。初回は入院してリザーバー留置を行った後に FOLFOX4 レジメンに準じて、オキサリプラチン (L-OHP) 100 mg day 1、アイソボリン (I-LV) 150 mg day 1&2、5-FU 400 mg bolus、5-FU 600 mg div day 1&2 を投与した。2週間後より原則として隔週で FOLFOX6 レジメンに準じた内容で (L-OHP 170 mg day 1、I-LV 250 mg day 1、5-FU 400 mg bolus、2500 mg div) 外来通院にて合計 13 コース施行した。

・有効性及び安全性の主要な結果：

化学療法前には約 1.5 cm あった肝 S8 の転移巣は FOLFOX 7 コース終了時点では痕跡状となり、10 コース終了時点では消失した。更に 3 コース追加した時点で CR と判断して化学療法を中止して経過観察した。手術後約 8 カ月であった。

化学療法中止後約4カ月後の腹部CT検査にて肝S3に新たな転移巣が出現したことより再度FOLFOX6療法を開始し5コース施行したが、PDとなったためにFOLFOX療法を断念して現在FOL-FIRI療法を行って経過観察している。手術後20カ月現在、いったん消失した肝S8の転移巣の再燃は認めておらず、また腹水等の播種性転移の悪化も認めていない。

9 2) 藤岡憲, 中山吾郎, 小寺泰弘, 他. 原発性小腸癌に対し mFOLFOX6 を施行した 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2010;71:764.<sup>要望-54)</sup>

・対象患者：

原発性小腸癌 1 例 (37 歳男性)

・投与方法：

術後 mFOLFOX6 による化学療法が施行された。

- ・有効性及び安全性の主要な結果：

術後、有効小腸が 120 cm となったため、臨床的短腸症候群に陥った。更に、癌性疼痛、癌性腹膜炎に伴う消化器症状等により、QOL は著しく損なわれた。退院は困難と思われたが、IVH 管理、mFOLFOX6 による化学療法、オピオイドやステロイド投与による集学的治療を行い、全身状態が安定した。

9 3) Suenaga M, Mizunuma N, Chin K, et al. Chemotherapy for small-bowel adenocarcinoma at a single institution. Surg Today. 2009;39:27-31.<sup>企業-78)</sup>

- ・対象患者：

化学療法を施行された原発性小腸腺癌 10 例

- ・投与方法：

一次治療としてフルオロウラシルとロイコボリンを併用又は UTF-E 若しくは TS-1 を投与。

- ・有効性及び安全性の主要な結果：

PR 1 名、SD 4 名、PD 4 名、評価不能 1 名であった。また、生存期間の中央値は、12 カ月（範囲：3, 39 カ月）であった。安全性については、全般としては忍容性があった。消化器症状が最も頻度が高い有害事象であり、2 名に Grade 3 の悪心が発現した。

9 4) 芹澤多佳子, 谷口博順, 伊藤由紀子, 他. 小腸癌肝転移と CML の合併例に対し、化学療法併用により長期予後を得た一例. 日本消化器病学会雑誌. 2009;106:A398.<sup>企業-79)</sup>

- ・対象患者：

小腸癌の肝転移 1 例（73 歳男性）

- ・投与方法：

GEM 2 クール施行したが PD のため S-1 に変更。S-1 3 クール終了後、腫瘍は 32% に縮小し、腫瘍マーカーも低下。しかし腫瘍の憎悪を認めたため S-1+CDDP 2 クール、動注化学療法（5-FU + IFN）を 4 クール施行。治療中 CML の再燃を疑われた時期にはグリベックを併用した。その後 New FP 療法 1 クール施行。

- ・有効性及び安全性の主要な結果：

S-1 や 5-FU+ IFN、New FP が奏功しており、長期生存（腹部腫瘍の主訴にて転科後 1 年 2 カ月）を得ることができた。化学療法により骨髄抑制が出現した。

9 5) 佐野貴之, 重吉到, 栗原唯生, 他. 穿孔性腹膜炎で発症した、原発性小腸未分化癌の一例. 日本臨床外科学会雑誌. 2013;74(増刊):608.<sup>要望-55)</sup>

- ・対象患者：

原発性小腸未分化癌 1 例（68 歳男性）

・投与方法：

小腸部分切除施行後、FOLFOX を 7 クール実施。

・有効性及び安全性の主要な結果：

腫瘍の増大が認められ、PD と判断された。病状が悪化し、初回手術より 7 ヶ月後に死亡した。

（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>

要望書では、海外ガイドランに記載されており、海外では標準治療として使用されていること、海外第 II 相試験<sup>要望-5)</sup>及び国内第 II 相試験<sup>要望-7)</sup>において本薬を含む多剤併用化学療法における小腸癌に対する有効性及び安全性が示されていること等から、本薬が小腸癌に対する有効な治療法であることは、公知であると考えられると記載されている。そのため、本剤の効能効果は結腸・直腸癌と併記し、「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、小腸癌」と要望されている。

【企業見解】

小腸癌患者を対象に 5-FU を含む化学療法レジメンの有効性及び安全性を検討した無作為化比較臨床試験又は適切な対照群を置いた比較試験の報告はなく、エビデンスレベルは十分とは言い難い。また、現行ではガイドラインにおいても推奨レベルにはなく、結腸癌の治療に準じた化学療法を適用するに留まっている<sup>企業-1)</sup>。現段階では、小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の有用性を示す科学的根拠は限定的であり、効能追加の妥当性を支持する臨床試験成績は十分ではないと考えられる。

<要望用法・用量について>

要望書では、「本邦の他の効能における承認用法・用量の範囲内であり、使用経験があること、小腸癌を対象とした国内第 II 相試験において、有効性及び安全性が認められた用法・用量であること等から、要望する用法・用量は、妥当であると考え。」と記載されている。

【企業見解】

要望書の記載のとおり、要望の治療に関する試験や使用実績の情報を確認した結果、本剤の用法・用量は既承認の結腸・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と同様の設定となることが想定される。しかしながら、前述のとおり、現段階では小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に有用性を示す根拠は限定的であり、効能追加の当該用法、用量の妥当性を支持する試験成績が十分ではないものと考えられ

る。

<臨床的位置づけについて>

要望書では、「切除不能・再発小腸癌症例に対する初回治療の標準的な治療法になりうると考える。」と記載されている。

**【企業見解】**

疾患の希少性から信頼に足るデータは限られてはいるものの、結腸癌にて有効性、安全性が確立されているフツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含むレジメンは、切除不能・再発小腸癌の治療法として本邦及び海外での前向き試験の結果より、小腸癌に対して有望な治療法であることが示される可能性がある<sup>要望-5,7)</sup>。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

**【学会要望】**

医師主導治験を含めた治験を行うには症例数が少なく困難と考える。本邦より前向き試験での有効性・安全性が報告されており公知申請が望ましいと考える。

**【企業見解】**

国内で実施された切除不能・再発小腸癌に対するオキサリプラチン併用フルオロウラシル持続静注／アイソボリン療法 (mFOLFOX6) に関する第 II 相試験の主たる成績は学会で発表されている<sup>要望-7)</sup>。また、海外 (中国) で実施された切除不能・進行小腸腺癌を対象とした mFOLFOX4 に関する第 II 相試験が論文発表されているが<sup>要望-5)</sup>、いずれも対照群を設定していないオープン試験であり、治療法が確立されているとは言い難い。そのため、学会要望のレジメンの検証的な臨床試験を実施する場合には、FOLFOX 又は FOLFIRI を化学療法レジメンとして設定し、対照群に化学療法を施行しない群又は医師が選択した他の治療を実施する群を設定する進行・再発小腸腺癌を対象とした無作為化比較対照試験が想定される。しかしながら、消化器癌の全発症割合のうち小腸癌が占める割合は 3%以下であり<sup>企業-2)</sup>被験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

<要望書に記載の文献>

要望-1) Raghav K, Overman MJ. Small bowel adenocarcinomas—existing evidence

- and evolving paradigms. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10:534-44.
- 要望-2) de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:2938-47.
- 要望-3) Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2002;87:393-9.
- 要望-4) Maindrault-Goebel F, de Gramont A, Louvet C, et al. Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2000;11:1477-83.
- 要望-5) Xiang XJ, Liu YW, Zhang L, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Anticancer Drugs*. 2012 23:561-6.
- 要望-6) Zaanan A, Costes L, Gauthier M, et al. Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. *Ann Oncol*. 2010;21:1786-93.
- 要望-7) Nakayama N, Horimatsu T, Takagi S, et al. A phase II study of 5-FU/1-LV/oxaliplatin (mFOLFOX6) in patients with metastatic or unresectable small bowel adenocarcinoma. *J Clin Oncol* (2014 ASCO annual meeting abstracts). 2014;32(suppl):3646.
- 要望-8) Tsushima T, Taguri M, Honma Y, et al. Multicenter retrospective study of 132 patients with unresectable small bowel adenocarcinoma treated with chemotherapy. *Oncologist*. 2012 17:1163-70.
- 要望-9) 鈴木興秀, 石橋敬一郎, 馬場裕之, 他. 切除不能再発空腸・回腸癌に対する oxaliplatin base 療法の検討. *日本大腸肛門病会誌*. 2013;66:748.
- 要望-10) 山崎信義, 平田泰, 南村圭亮, 他. 原発性小腸癌 8 例の検討. *日臨外会誌*. 2012;73:2171-5.
- 要望-11) 出雲渉, 新井俊文, 窪田猛, 他. 化学療法が奏効した小腸癌の 1 例. *埼玉県医学会雑誌*. 2012;46:353-7.
- 要望-12) 山口大輔, 真田徹, 大田真紀代, 他. 化学療法と stent in stent にて 1 年間経過良好な空腸癌の 1 例. 第 83 回日本消化器内視鏡学会総会抄録集. 2012;P-289.
- 要望-13) 坂本太郎, 高橋祐, 有田淳一, 他. 原発性十二指腸癌肝転移に対する肝切除 5 例の治療成績. *日本臨床外科学会雑誌*. 2013;74(増刊):803.
- 要望-14) 高城武嗣, 飯田亮, 松尾謙太郎, 他. 集学的治療が奏功した遠隔転移を伴った原発性小腸癌の 1 例. *日本臨床外科学会雑誌*. 2013;74(増刊):814.
- 要望-15) 阿辻清人, 田中宏樹, 天地寿, 他. 回腸癌同時多発肝転移、異時性多発肺転移に対し右半結腸切除術、化学療法、肝右葉切除、両側肺部分切除

- 術の集学的治療を施行し無再発生存が得られている 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2012;73(増刊):966.
- 要望-16) 池田公治, 青木順, 高橋里奈, 他. 小腸癌に集学的治療を施行した切除不能の一例. 日本臨床外科学会雑誌. 2011;72:2470.
- 要望-17) 本間周作, 河本和幸, 岡部道男, 他. 原発性小腸癌 13 例の臨床経験. 日本臨床外科学会雑誌. 2011;72:2199-203.
- 要望-18) 稲田健太郎, 真栄城剛, 志田大, 他. 腹膜播種を伴う進行小腸癌に対し術後 FOLFOX 療法が有効であった 1 例. 癌と化学療法. 2012;39:1259-62.
- 要望-19) 鈴木興秀, 石橋敬一郎, 今泉英子, 他. 原発性小腸癌の治療成績と遺伝子発現解析からみた化学療法の検討. 癌と化学療法. 2013;40:1714-6.
- 要望-20) 福永浩紀, 遠藤和喜雄, 太田博文, 他. 空腸癌術後再発に対し FOLFOX6 が有効であった 1 例. 癌と化学療法. 2012;39:1972-4.
- 要望-21) 水野龍義, 真田徹, 山口大輔, 他. mFOLFOX6 が奏効した十二指腸癌の 1 例. 癌と化学療法. 2012;39:1966-8.
- 要望-22) 岡田滋, 末永洋右, 川本清, 岩垣立志, 佐藤浩之. FOLFOX が有効であった原発性十二指腸癌の一例. 東京女子医科大学雑誌. 2009;79:232.
- 要望-23) 藤原康宏, 猶本良夫, 田邊俊介, 櫻間一史, 野間和広, 西川敏雄, 他. FOLFOX 療法が奏効した肝転移を伴う原発性十二指腸癌の一例. 癌と化学療法. 2009;36:655-7.
- 要望-24) 菅江崇, 矢口豊久, 梶川真樹, 中山茂樹, 高瀬恒信, 猪川祥邦, 他. FOLFOX が有効であった原発性回腸癌再発の一例. 癌と化学療法. 2008;35:1969-71.
- 要望-25) 福田健太郎, 真栄城剛, 宮本幸雄, 井上暁. 腹膜播種を伴う進行小腸癌に対し術後 FOLFOX 療法が有効であった一例. 日本臨床外科学会雑誌. 2008;69:660.
- 要望-26) 藤井康, 関村敦, 桑原義之. 照射併用化学療法が有効であった、切除不能小腸癌の一例. 日本臨床外科学会雑誌. 2008;69:660.
- 要望-27) 山野智基, 森井英一, 新井勲, 高田俊明, 青笹克之, 原孝彦. 小腸癌術後、膀胱・直腸・S 状結腸再発に対して骨盤内蔵全摘、FOLFOX/FOLFIRI 療法が有効であった一症例. 日本臨床外科学会雑誌. 2008;69:660.
- 要望-28) 伊禮靖苗, 長濱正吉, 久志一朗, 新垣淳也, 下地英明, 佐村博範, 他. 化学療法が効果的であった進行十二指腸癌の一例. 日本癌治療学会誌. 2008;43:937.
- 要望-29) 石橋由紀子, 東大二郎, 二見喜太郎, 他. 集学的治療を行った原発性小腸癌の 2 例. 臨床と研究. 2010;87:101-4.
- 要望-30) 緒方裕, 山口圭三, 笹富輝男, 他. 小腸癌の治療と成績. 癌と化学療法. 2010;37:1454-7.
- 要望-31) 塚田祐一郎, 西智史, 西田保則, 他. mFOLFOX6 が奏効した小腸癌術後腹膜播種の一例. 日本臨床外科学会雑誌. 2010;71:764.

- 要望-32) 長野裕人, 臼田磨弥人, 中畷雄高, 他. FOLFOX が著効した原発性小腸癌による癌性腹膜炎の 1 例. 第 46 回日本癌治療学会学術集会抄録号 45 巻、第 2 号. 日本癌治療学会誌. 2010;45:879.
- 要望-33) 末廣祐樹. FOLFOX4、FOLFIRI 療法が有効であった原発性空腸癌の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2010;71:3252.
- 要望-34) 清水智治, 目片英治, 山口智弘, 他. 抗癌剤感受性検査に基づいて化学療法を行った小腸癌の 2 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2010;71:2878-85.
- 要望-35) 山口由美, 西土井英昭, 柴田俊輔, 他. 抗 EGFR 抗体薬と S-1 の併用療法が奏効した再発小腸癌の 1 例. 癌と化学療法. 2013;40:2577-9.
- 要望-36) 岡田佳也, 鈴木貴夫, 安田勝洋, 他. 切除不能進行・再発小腸癌に対する治療戦略—胃癌に準じて治療した 16 例の解析—. 日本癌治療学会誌. 2013;48:1431.
- 要望-37) 喜納政哉, 渡邊憲弥, 蔵谷大輔, 他. FOLFOX 療法が奏効した多発肝転移を伴う原発性十二指腸癌の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2011;72:1061.
- 要望-38) 三澤俊一, 堀江久永, 熊野秀俊, 他. 当院での原発性小腸癌 10 例の臨床病理学的検討と最近 5 年間の本邦報告例 116 例の文献的考察. 日本消化器病学会雑誌. 2011;108:429-35.
- 要望-39) 大久保恵太, 吉岡慎一, 飛鳥井慶, 他. 原発性小腸癌の 1 例. 癌と化学療法. 2010;37:2792-4.
- 要望-40) 新田壮平, 宮田佳典, 堀田欣一, 他. ダブルバルーン (DBE) にて診断され FOLFOX 療法が奏効した空腸癌の 1 例. ENDOSCOPIC FORUM for digestive disease. 2010;26:65.
- 要望-41) 伊藤貴博, 藤谷幹浩, 藤城貴教, 他. 原発性小腸癌の 3 例. 日本内科学会雑誌. 2011;100(Suppl):116.
- 要望-42) 日下茂, 吉岡亮, 木村史子, 他. FOLFOX 療法が有効であった原発性十二指腸癌の 1 例. 日本老年医学会雑誌. 2010;47:358.
- 要望-43) 高柳智保, 田代聖子, 山本大輔, 他. 術前、術後化学療法を行い長期生存を得た原発性小腸癌の 1 例. 日本大腸肛門病学会雑誌. 2010;63:477.
- 要望-44) 石山智敏, 神宮彰, 松本秀一, 他. FOLFOX 療法が奏効した腹腔内多発リンパ節転移を伴う小腸癌の一症例. 外科治療. 2010;102:207-9.
- 要望-45) 笹木有佑, 夏井坂光輝, 高野眞寿, 他. 多発肝転移に mFOLFOX6 療法が奏効した原発性小腸癌の 1 例. 癌と化学療法. 2009;36:1927-9.
- 要望-46) 國枝献治, 宮田佳典, 堀田欣一, 他. 空腸・回腸癌に対する FOLFOX 療法の検討. 日本癌治療学会誌. 2009;44:577.
- 要望-47) 岡田滋, 末永洋右, 川本清, 他. FOLFOX が有効であった原発性十二指腸癌の一例. 日本消化器病学会雑誌. 2009;106(臨増大会):A796.
- 要望-48) 濱口京子, 松枝和宏, 尾崎由直, 他. 化学療法と手術療法が奏効した Stage 4 原発性十二指腸癌の 3 症例. 日本消化器病学会雑誌. 2009;106(臨

増大会):A796.

- 要望-49) 康純明, 村田哲洋, 天道正成, 他. Virchow リンパ節転移を伴った十二指腸第 4 部に発生した原発性十二指腸癌の 1 例. 日本癌治療学会誌. 2008;43:937.
- 要望-50) 笹木有佑, 津田一郎, 山田理大, 他. 化学療法が奏効している回盲弁に発症した進行小腸癌の 1 例. 北海道外科雑誌. 2008;53:98.
- 要望-51) 橋本慎二, 篠崎勝則, 土井美帆子, 他. 小腸癌術後腹膜播種に対して mFOLFOX6 療法が著効した 1 例. 日本癌治療学会誌. 2007;42:715.
- 要望-52) 篠崎英司, 有田誠司, 中村和美, 他. mFOLFOX6 が奏効した回腸癌術後肝転移の一例. 日本臨床外科学会雑誌. 2007;68:502.
- 要望-53) 栗原陽次郎, 谷口英治, 吉川正人, 他. FOLFOX 療法が有効であった進行回腸癌の 1 例. 外科治療. 2007;97:111-3.
- 要望-54) 藤岡憲, 中山吾郎, 小寺泰弘, 他. 原発性小腸癌に対し mFOLFOX 6 を施行した 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2010;71:764.
- 要望-55) 佐野貴之, 重吉到, 栗原唯生, 他. 穿孔性腹膜炎で発症した、原発性小腸未分化癌の一例. 日本臨床外科学会雑誌. 2013;74(増刊):608.

<企業が追加した文献>

- 企業-1) NCCN.org. Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) Colon cancer Version 3.2015. 2015. 144p.
- 企業-2) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin. 2015;65:5-29.
- 企業-3) National Cancer Institute. SEER stat fact sheets: small intestine cancer [Internet]. [cited 2015 Aug 31]. Available from: seer.cancer.gov/statfacts/html/smint.html.
- 企業-4) 土井俊彦, 古川孝広. 小腸がん [Internet]. 国立研究開発法人国立がん研究センター; [updated 2014 Dec 8; cited 2015 Aug 31]. Available from: [http://www.ncc.go.jp/jp/rcc/01\\_about/chest-abdomen/s-intestine.html](http://www.ncc.go.jp/jp/rcc/01_about/chest-abdomen/s-intestine.html).
- 企業-5) Aparicio T, Zaanan A, Svrcek M, et al. Small bowel adenocarcinoma: epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. Dig Liver Dis. 2014;46:97-104.
- 企業-6) Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer. 1999; 35:1343-7.
- 企業-7) Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord



- Ovest. *J Clin Oncol*. 2007;25:1680-6.
- 企業-8) Alberta Health Services. Clinical practice guideline GI-003 Version 8. Metastatic colorectal cancer. Effective date: July 2015.
- 企業-9) Gibson MK, Holcroft CA, Kvols LK, et al. Phase II study of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for metastatic small bowel adenocarcinoma. *Oncologist*. 2005;10:132-7.
- 企業-10) Goetz MP, Erlichman C, Windebank AJ, et al. Phase I and pharmacokinetic study of two different schedules of oxaliplatin, irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in patients with solid tumors. *J Clin Oncol*. 2003;21:3761-9.
- 企業-11) Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. *J Clin Oncol* 2009;27:2598-603.
- 企業-12) Zhang L, Wang LY, Deng YM, et al. Efficacy of FOLFOX/CAPOX regimen for advanced small bowel adenocarcinoma: A three-center study from China. *J BUON*. 2011;16:689-96.
- 企業-13) Yhim HY, Cho SH, Kim SY, et al. Prognostic implications of thymidylate synthase gene polymorphisms in patients with advanced small bowel adenocarcinoma treated with first-line fluoropyrimidine-based chemotherapy. *Oncol Rep*. 2015;34:155-64.
- 企業-14) Czaykowski P, Hui D. Chemotherapy in small bowel adenocarcinoma: 10-year experience of the British Columbia Cancer Agency. *Clin Oncol*. 2007;19:143-9.
- 企業-15) Locher C, Malka D, Boige V, et al. Combination chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Oncology*. 2005;69:290-4.
- 企業-16) Fishman PN, Pond GR, Moore MJ, et al. Natural history and chemotherapy effectiveness for advanced adenocarcinoma of the small bowel: a retrospective review of 113 cases. *Am J Clin Oncol*. 2006;29:225-31.
- 企業-17) Crawley C, Ross P, Norman A, et al. The Royal Marsden experience of a small bowel adenocarcinoma treated with protracted venous infusion 5-fluorouracil. *Br J Cancer*. 1998;78:508-10.
- 企業-18) Guo XC, Mao ZY, Su D, et al. Retrospective analysis of 119 small bowel adenocarcinoma in Chinese patients. *Cancer Invest*. 2014;32:178-83.
- 企業-19) Halfdanarson TR, McWilliams RR, Donohue JH, et al. A single-institution experience with 491 cases of small bowel adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2010;199:797-803.
- 企業-20) Kelsey CR, Nelson JW, Willett CG, et al. Duodenal adenocarcinoma: patterns of failure after resection and the role of chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69:1436-41.
- 企業-21) Kim K, Chie EK, Jang JY, et al. Role of adjuvant chemoradiotherapy for

- duodenal cancer: a single center experience. *Am J Clin Oncol.* 2012;35:533-6.
- 企業-22) Onkendi EO, Boostrom SY, Sarr MG, et al. Neoadjuvant treatment of duodenal adenocarcinoma: a rescue strategy. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:320-4.
- 企業-23) Overman MJ, Kopetz S, Lin E, et al. Is there a role for adjuvant therapy in resected adenocarcinoma of the small intestine. *Acta Oncol.* 2010;49:474-9.
- 企業-24) Swartz MJ, Hughes MA, Frassica DA, et al. Adjuvant concurrent chemoradiation for node-positive adenocarcinoma of the duodenum. *Arch Surg.* 2007;142:285-8.
- 企業-25) Yeung RS, Weese JL, Hoffman JP, et al. Neoadjuvant chemoradiation in pancreatic and duodenal carcinoma. A Phase II Study. *Cancer.* 1993;72:2124-33.
- 企業-26) Coia L, Hoffman J, Scher R, et al. Preoperative chemoradiation for adenocarcinoma of the pancreas and duodenum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;30:161-7.
- 企業-27) Jigyasu D, Bedikian AY, Stroehlein JR. Chemotherapy for primary adenocarcinoma of the small bowel. *Cancer.* 1984;53:23-5.
- 企業-28) Overman MJ. Recent advances in the management of adenocarcinoma of the small intestine. *Gastrointestinal Cancer Res.* 2009;3:90-6.
- 企業-29) DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology. 10th ed. LWW; 2014. 2280p.
- 企業-30) Dabaja BS, Suki D, Pro B, et al. Adenocarcinoma of the small bowel: presentation, prognostic factors, and outcome of 217 patients. *Cancer.* 2004;101:518-26.
- 企業-31) Sohn TA, Lillemoe KD, Cameron JL, et al. Adenocarcinoma of the duodenum: factors influencing long-term survival. *J Gastrointest Surg.* 1998;2:79-87.
- 企業-32) Malignant neoplasms of the small intestine [Internet]. [cited 2015 Aug 31]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/282684-overview>.
- 企業-33) 網倉克己, 坂本裕彦, 小倉俊郎. 原発性十二指腸癌の治療成績. 日本肝胆膵外科学会・学術集会プログラム・抄録集. 2013;364.
- 企業-34) 坂本太郎, 齋浦明夫, 古賀倫太郎, 他. 原発性十二指腸癌 50 切除例の臨床成績. 日本肝胆膵外科学会・学術集会プログラム・抄録集. 2013;364.
- 企業-35) Nogaki K, OhikeN, Takahashi M, et al. A clinicopathological study of primary small intestinal cancer with emphasis on cellular characteristics. *Showa Univ J Med Sci.* 2012;24:309-18.
- 企業-36) 菊池由宣, 松井太吾, 松清靖, 他. 化学療法を施行した十二指腸癌 8 例の検討. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会抄録集. 2014;3-7.

- 企業-37) 藤岡憲, 中山吾郎, 大橋紀文, 他. 原発性小腸癌 7 例の検討. 日本臨床外科学会雑誌. 2011;72(増刊):760.
- 企業-38) 大谷将秀, 石田隆志, 櫻岡佑樹, 他. 当院における原発性十二指腸癌 8 例の検討. 日本肝胆膵外科学会・学術集会プログラム・抄録集. 2014;504.
- 企業-39) 小林真理子, 森脇俊和, 寺崎正彦, 他. 小腸癌に対する初回化学療法 mFOLFOX6 の検討. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会抄録集. 2014;O2-2-6.
- 企業-40) 錦織直人, 小山文一, 中川正, 他. 原発性小腸癌 5 例と本邦報告 178 例の検討. 日本大腸肛門病会誌. 2014;67:35-44.
- 企業-41) 二木了, 東大二郎, 石橋由紀子, 他. 術中所見により診断したクローン病小腸癌合併症例. 臨床と研究. 2013;90:797-801.
- 企業-42) 澤崎翔, 佐伯博行, 富永訓央, 他. 長期生存を認めている小腸癌の 1 例. 癌と化学療法. 2013;40:393-5.
- 企業-43) 佐野貴之, 浅沼晃三, 岸本裕, 他. イレウスを契機に診断に至った、肺転移を伴う空腸癌の 1 例. 埼玉県医学会雑誌. 2015;49:395-9.
- 企業-44) 向山智之, 田本明弘, 角田宏明, 他. G-CSF 産生十二指腸癌の 1 例. 消化管の臨床. 2013;18:69-72.
- 企業-45) 古西英央, 黒田徹, 中田浩二, 他. 潰瘍性大腸炎に合併した回腸癌の 1 例. 日臨外会誌. 2014;75:479-83.
- 企業-46) 平尾元宏, 小森真人, 鈴木麻奈, 他. 小腸癌の診断および化学療法の治療効果判定にダブルバルーン内視鏡 (DBE) が有用であった 1 例. Gastroenterological Endoscopy. 2012;54(Suppl 1):1175.
- 企業-47) 奥野倫久, 前田清, 野田英児, 他. 切除不能進行・再発原発性小腸癌に対する化学療法. 日本外科学会雑誌. 2013;114(臨増 2):774.
- 企業-48) 伴野繁雄, 大森鉄平, 手嶋さやか, 他. 空腸癌、卵巣転移術後、Colitic Cancer を併発した潰瘍性大腸炎の 1 例. Progress of Digestive Endoscopy. 2012;82(Suppl):113.
- 企業-49) 竹田満寿美, 宮武崇, 海野ひかり, 他. 転移性卵巣腫瘍を契機に発見された空腸癌の一例. 日本癌治療学会誌. 2012;47:1786.
- 企業-50) 鈴木興秀, 石橋敬一郎, 幡野哲, 他. 小腸癌の治療成績. 第 10 回日本消化管学会総会学術集会プログラム・抄録集. 2014;244.
- 企業-51) 出雲渉, 新井俊文, 窪田猛, 他. 化学療法が奏効した小腸癌の 1 例. 東京女子医科大学雑誌. 2011;81:387-8.
- 企業-52) 白橋頭彦, 佐藤栄一, 内山将伸, 他. 血液透析患者に発症した小腸癌症例に対し mFOLFOX6 療法を行った 1 例. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会抄録集. 2014;P2-33-3.
- 企業-53) 遠藤文庫, 成島陽一, 武田和憲, 他. 腸閉塞で発見された原発性小腸癌、両側卵巣転移、肝転移の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2011;72(増刊):762.

- 企業-54) 栗原直人, 坊岡英祐, 市原明子, 他. 原発性小腸癌に対して FOLFIRI が著効した一例. 日本臨床外科学会雑誌. 2011;72(増刊):890.
- 企業-55) 里村仁志, 大塚吉郎, 勝又大輔, 他. 原発性小腸癌 5 例の検討. 日本外科学系連合学会誌. 2012;37:586.
- 企業-56) 佐々木基, 清水晴夫, 飯田智哉, 他. mFOLFOX6 療法が奏功し切除可能となった進行十二指腸癌の一例. 日本癌治療学会誌. 2014;49:1978.
- 企業-57) 棚田安子, 辻敏克, 羽田匡宏, 他. 腸閉塞症状により診断された原発性小腸癌の 3 例. 日本癌治療学会誌. 2014;49:1639.
- 企業-58) 岡本哲郎, 村松博士, 宮島治也, 他. 抗 EGFR 抗体併用の化学療法が長期生存に寄与した DIC 併発小腸癌播種性骨髄癌腫症. 日本癌治療学会誌. 2014;49:1638.
- 企業-59) 久松篤, 滝西安隆, 嶋田顕, 他. 切除不能小腸癌に FOLFOX+Cetuximab 療法を施行した結果、奏効し原発切除手術した 1 例. 日本癌治療学会誌. 2014;49:1637.
- 企業-60) 藤田秀人, 表和彦, 藤田純, 他. 当院における切除不能・再発小腸癌に対する化学療法の治療成績. 日本癌治療学会誌. 2014;49:1636.
- 企業-61) 森山大樹, 松本耕太郎, 田中吏佐, 他. 術後化学療法が奏功した腹膜播種を伴う原発性小腸癌の 2 例. 日本癌治療学会誌. 2013;48:2751.
- 企業-62) 司馬信一, 関川高志, 野村憲弘, 他. 原発性小腸癌に対する Cetuximab を含む化学療法を施行した 1 症例. 日本癌治療学会誌. 2013;48:2732.
- 企業-63) 新垣淳也, 古波倉史子, 仲村将泉, 他. 小腸癌術後卵巣転移した 1 例. 日本癌治療学会誌. 2013;48:1875.
- 企業-64) 平尾元宏, 小森真人, 飯島英樹, 他. 原発性小腸癌に対する化学療法の有用性の検討—多施設 (OGF) 共同研究—. 日本消化器病学会雑誌. 2013;110(臨増大会):A913.
- 企業-65) 森脇俊和, 堀松高博, 中山昇典, 他. 治癒切除不能・再発小腸腺癌に対する初回化学療法としての mFOLFOX6 療法の多施設共同第 II 相試験. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会抄録集. 2014;O2-2-1.
- 企業-66) 二木了, 小金井一隆, 辰巳健志, 他. クロウン病に合併した小腸癌の検討. 日本大腸肛門病学会誌. 2014;67:769.
- 企業-67) 中ノ子智徳, 古賀聡, 吉屋匠平, 他. 2nd line として分子標的薬投与が有効であった進行小腸癌の 1 例. 第 25 回日本消化器癌発生学会総会プログラム・抄録集. 2014;126.
- 企業-68) 菊地一公, 上坂貴洋, 西澤竜矢, 他. クロウン病に合併した多発小腸癌の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2012;73(増刊):847.
- 企業-69) 木崎潤也, 吉田直裕, 今泉拓也, 他. 化学療法にて長期生存を得た多発肝転移を伴う空腸癌の 1 症例. 日本臨床外科学会雑誌. 2011;72(増刊)号:889.
- 企業-70) 鈴木興秀, 石橋敬一郎, 天野邦彦, 他. 当科における切除不能進行空

腸・回腸癌に対する mFOLFOX6 療法の検討. 第 68 回日本消化器外科学会総会抄録集. 2013;P-123-6.

企業-71) 鈴木麻未, 山口茂樹, 石井利昌, 他. 原発性小腸癌 5 例の検討. 日本臨床外科学会雑誌. 2013;74(増刊):815.

企業-72) 中ノ子智徳, 古賀聡, 井口詔一, 他. 当院における小腸癌に対する外科的治療・化学療法の現状. 日本外科学会雑誌. 2014;115(臨時増刊):344.

企業-73) 中尾英一郎, 武元浩新, 上村佳央, 他. 術前にシングルバルーン内視鏡にて診断し得た巨大小腸癌の一例. 日本臨床外科学会雑誌. 2013;74(増刊):815.

企業-74) 岡田敏正, 近藤潤也, 西村拓, 他. 原発性小腸癌肺転移切除後長期生存の 1 例. 癌と化学療法. 2014;41:2447-9.

企業-75) 赤星慎一, 清住雄希, 清田礼孝, 他. 集学的治療を行った腹膜播種を伴う原発性小腸癌の 1 例. 癌と化学療法. 2014;41:789-91.

企業-76) 安居利晃, 椋棒英世, 中沼伸一, 他. FOLFOX 療法が奏効した再発十二指腸癌の 1 例. 癌と化学療法. 2013;40:1726-8.

企業-77) 秋元直彦, 山口岳史, 尾形英生, 他. Crohn 病に回腸癌を併発した 1 例. 消化器内視鏡. 2012;24:1954-9.

企業-78) Suenaga M, Mizunuma N, Chin K, et al. Chemotherapy for small-bowel adenocarcinoma at a single institution. Surg Today. 2009;39:27-31.

企業-79) 芹澤多佳子, 谷口博順, 伊藤由紀子, 他. 小腸癌肝転移と CML の合併例に対し、化学療法併用により長期予後を得た一例. 日本消化器病学会雑誌. 2009;106:A398.