

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会	協和発酵キリン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-193
	成分名 (一般名)	フルオロウラシル
	販売名	5-FU 注 250 協和、5-FU 注 1000mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	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 100mg/m ² (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 ² (体表面積)を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして 600mg/m ² (体表面積)を22時間かけて持続静注する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。
		通常、成人にはレボホリナートとして1回 250mg/m ² (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 2600mg/m ² (体表面積)を24時間持続静注する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。
	通常、成人にはレボホリナートとして1回 200mg/m ² (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 ² (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 ² (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)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 } <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし } (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 1) 欧米等6カ国を含む海外において、小腸癌に対する本剤投与は承認されていない。また、NCCNガイドラインにおいても、小腸癌に対する化学療法は、Footnoteに『大腸癌に準じた治療がよいかもしれない』とされているのみであり、科学的根拠に乏しく、標準的治療として確立しているとはいえない状況である。このように、現段階で小腸癌に対して本剤の有用性があるとは考えられない。 2) 本邦においても、本剤を含む化学療法が小腸癌に有用であるとの報告は少なく、現段階で公知申請が可能とは考えられない。 3) 米国癌学会の調査報告 ¹⁶⁾ によると、消化器癌のうち小腸癌が占める割合は約2% (6,119名/271,290名)とされている。また、小腸癌の年間発生率は100万人あたり3.7人と、他の消化器癌の発生率と比べて1/50であるとの報告 ¹⁷⁾ や、小腸癌の発生率は癌全体の0.5%以下であり、大腸癌の発生率と比べて1/40であるとの報告 ¹⁸⁾ もある。このように小腸癌は稀な疾患であり患者が少ない中で、本剤適応患者は非常に少ないと想定され、新たに検証試験を実施することは困難と考える。 以上より、本開発は困難であると判断した。	
医療上の	「 1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない	

<p>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>	<p>（上記に分類した根拠） 悪性腫瘍性疾患であり、致死的である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠） 小腸癌の治療は外科的処置が行われており、アに該当しない。外科的処置のみによる根治が難しい状況も考えられるが、小腸癌に対する効能・効果を有する薬剤は承認されておらず、NCCN ガイドラインにおいても、小腸癌に対する化学療法は、Footnote に『大腸癌に準じた治療がよいかもしれない』とされているのみであり、科学的根拠に乏しく、標準的治療として確立しているとはいえない状況である。このように、現段階で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>
<p>備 考</p>	

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

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>上記いずれにおいても当該効能・効果は承認されていない。 〔欧米等 6 か国での承認内容〕</p>		
	<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>		
	<p>米国</p>	<p>販売名（企業名）</p>	
		<p>効能・効果</p>	
		<p>用法・用量</p>	
		<p>備考</p>	
	<p>英国</p>	<p>販売名（企業名）</p>	
		<p>効能・効果</p>	
		<p>用法・用量</p>	
		<p>備考</p>	
	<p>独国</p>	<p>販売名（企業名）</p>	
		<p>効能・効果</p>	
		<p>用法・用量</p>	
		<p>備考</p>	
	<p>仏国</p>	<p>販売名（企業名）</p>	
		<p>効能・効果</p>	
		<p>用法・用量</p>	
		<p>備考</p>	
	<p>加国</p>	<p>販売名（企業名）</p>	
		<p>効能・効果</p>	
		<p>用法・用量</p>	
		<p>備考</p>	
	<p>豪州</p>	<p>販売名（企業名）</p>	
		<p>効能・効果</p>	
		<p>用法・用量</p>	
		<p>備考</p>	
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕</p>		
	<p>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）</p>		
	<p>米国</p>	<p>ガイドライ ン名</p>	<p>NCCN ガイドライン（2011 年第 3 版）</p>

薬についての み、該当国に チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）		<p>効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)</p>	<p>Colon Cancer COL-1、COL-2 の Footnote に “Small bowel and appendiceal adenocarcinoma may be treated with <u>systematic chemotherapy according to the NCCN colon cancer guidelines.</u>” の 記載がある。</p> <p>Colon Cancer の Chemotherapy には 5-FU を含む レジメン (FOLFOX、 FOLFIRI) の記載がある。</p>
		<p>用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)</p>	<p>FOLFOX (mFOLFOX6) Oxaliplatin 85mg/m² IV over 2 hours, day1 Leucovorin 400mg/m² IV over 2 hours, day1 <u>5-FU 400mg/m² IV bolus on day1, then 1200mg/m²/day x 2 days (total 2400mg/m² over 46-48 hours) continuous infusion</u> <u>Repeat every 2 weeks</u></p> <p>FOLFIRI Irinotecan 180 mg/m² IV over 30-90 minutes day 1 Leucovorin 400 mg/m² IV infusion to match duration of irinotecan infusion, day 1 <u>5-FU 400 mg/m² IV bolus day 1, then 1200 mg/m²/day x 2 days (total 2400 mg/m² over 46-48) continuous infusion Repeat every 2 weeks.</u></p>
		<p>ガイドライン の根拠論文</p>	なし
		備考	
	英国	<p>ガイドライ ン名</p>	
		<p>効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)</p>	
		<p>用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)</p>	
		<p>ガイドライン の根拠論文</p>	
		備考	
	独国	<p>ガイドライ ン名</p>	
		<p>効能・効果</p>	

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

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

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

1) 海外文献

MEDLINE より、「小腸癌」及び「fluorouracil」、並びに原発性の癌に限定して検索した。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・5fluorouracil・5-fluorouracil・5fu・5-FU・FOLF・mFOLF」により、2011年12月1日時点で抽出した88件について、目視により真に該当する文献（小腸癌の治療にフルオロウラシルを使用）を選定した。

2) 国内文献

医中誌データベースから、「小腸癌」及び「フルオロウラシル」、並びに原発性の癌に限定して検索した。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」、並びに原発性の癌に限定して、2011年12月1日時点で抽出した81件について、目視により真に該当する文献（原発性の小腸癌の治療にフルオロウラシルを使用）を選定した。

JMEDPlus より、「小腸癌」及び「フルオロウラシル」、並びに原発性の癌に限定して検索した。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」、並びに原発性の癌に限定して、2011年12月1日時点で抽出した119件について、目視により真に該当する文献（原発性の小腸癌の治療にフルオロウラシルを使用）を選定した。

<海外における臨床試験等>

要望書記載の文献以外の臨床試験を以下に示す。

1) 無作為化比較試験の報告はなかった。

2) 前向き試験として、以下の3試験の報告があった。

①Gibson MK, et al. Phase II study of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for metastatic small bowel adenocarcinoma. *Oncologist* 2005 ;10 :132-7. ¹⁾

試験目的（優越性検証、非劣性検証等）：切除後進行の小腸癌に対し、5-FU＋ドキシソルビシン＋マイトマイシン C 併用療法の効果を検討した単アーム試験。

主要評価項目：奏効率、無進行生存期間、全生存期間。

試験フェーズ：第2相

有効性の結果：有効性評価対象となった36名の患者のうち、2名が完全奏効、5名が部分奏効で、奏効率は18.4%（95%信頼区間7.80-34.4%）。生存期間中央値は8ヵ月であった。

安全性の結果：安全性評価対象となった39名の患者のうち、Grade 3-5の有害事象は26名に発現（Grade 3が20名、Grade 4が5名、Grade 5は1名）し、血液毒性が多かった。このうち、Grade 5の1名はサイクル1^{注1)}のday15に敗血症とみられる有害事象で死亡した。有害事象の主なものは好中球減少と嘔吐であった。

注1) 本試験は、5-FU 600mg/m²をday1、8、29、36、マイトマイシン C 10mg/m²をday1、ドキシソルビシン 30mg/m²をday1、29に投与する8週間（56日）を1サイクルとして繰り返すレジメンで行われている。

②Goetz MP, 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. ²⁾

試験目的（優越性検証、非劣性検証等）：進行性又は再発の小腸癌患者を対象としたイリノテカン（CPT-11）、フルオロウラシル・ロイコボリン（FU/LV）及びオキサリプラチンを2つの異なるスケジュールで投薬した場合の安全性（最大耐用量及び用量制限毒性）及び有効性の検討

主要評価項目：最大耐用量及び用量制限毒性

試験フェーズ：第1相

有効性の結果：コホート1には13名が登録され、CPT-11、FU/LUがday1、8、15、22に、オキサリプラチンがday1、15にそれぞれ3用量で投薬されるスケジュールで検討された。コホート2には22名が登録され、CPT-11と、オキサリプラチンがday1に、FU/LUがday2-5にそれぞれ3用量で投薬されるスケジュールで検討された。コホート1では1名の部分奏効、コホート2

では1名の完全奏効及び2名の部分奏効であった。

安全性の結果：コホート1では下痢及び好中球減少、コホート2では下痢、嘔吐、脱水、好中球減少及び発熱性好中球減少、並びに知覚異常が主な用量制限毒性であった。

③Overman MJ, 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 :2598-2603. ³⁾

試験目的（優越性検証、非劣性検証等）：進行性又は再発の小腸癌患者を対象としたカペシタビン+オキサリプラチン併用療法の有効性を検討した単アーム試験。

主要評価項目：奏効率

試験フェーズ：第2相

有効性の結果：31名の患者が登録されうち30名が評価対象となった。奏効率は50%で、3名は完全奏効であった。無増悪期間は11.3ヵ月、全生存期間は20.4ヵ月であった。

安全性の結果：Grade3又は4の有害事象で主なものは疲労（30%）、末梢神経毒性（10%）、嘔吐（10%）、下痢（10%）、及び好中球減少（10%）であった。

3）後ろ向きコホート研究として、以下の4試験の報告があった。

①Zaanan A, et al. Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. Ann Oncol 2010 ;21 :1786-1793. ⁴⁾

試験目的（優越性検証、非劣性検証等）：進行又は再発の小腸癌に対するセカンドライン治療としてのFOLFIRI療法の有効性及び安全性の検討。1996-2008年に化学療法を受けた、予後不良な小腸腺癌（SBA）の進行例93名の患者データを、レトロスペクティブに解析した。5-FUを含んだ治療としてLV5FU2 10名、FOLFOX 48名、FOLFIRI 19名、LV5FU2+シスプラチン 16名の有効性について検討された。

主要評価項目：無進行生存期間及び全生存期間

試験フェーズ：後ろ向きコホート研究

有効性の結果：評価された51名の症例における奏効率は20%、病勢コントロール率は52%であった。無進行生存期間は3.2ヵ月、全生存期間は10.5ヵ月であった。

安全性の結果：Grade3又は4の有害事象は48%の患者で観察され、主なものは好中球減少（37%）であった。

② Locher C, et al. Combination chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. Oncology. 2005 ;69 :290-4. ⁵⁾

試験目的（優越性検証、非劣性検証等）：小腸腺癌（SBA）の進行例20名の患

者データの解析。5-FU 単剤あるいはシスプラチン、カルボプラチンあるいはイリノテカンとの併用療法の有効性について検討された。

主要評価項目：無進行生存期間および全生存期間

試験フェーズ：後ろ向きコホート研究

有効性の結果：評価された 23 名の症例における奏効率は 21%、病勢コントロール率は 52%であった。無進行生存期間は 8 ヶ月、全生存期間は 14 ヶ月であった。

安全性の結果：特筆すべき記載なし。

③Fishman PN, 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. ⁶⁾

試験目的（優越性検証、非劣性検証等）：小腸腺癌の進行例 113 名の患者データのレトロスペクティブ解析。5-FU を含むレジメン又はジェムシタビンあるいはイリノテカンとの併用療法が検討された。

主要評価項目：無進行生存期間及び全生存期間

試験フェーズ：後ろ向きコホート研究

有効性の結果：化学療法を受けた 44 名の奏効率は 36%（完全奏効は 9%、部分奏効は 27%）。全生存期間のハザード値は 0.47 であった。

安全性の結果：特筆すべき記載なし。

④Crawley C, 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. ⁷⁾

試験目的（優越性検証、非劣性検証等）：5-FU を含むレジメンを受けた小腸腺癌の進行例 8 名の患者データの解析。

主要評価項目：無進行生存期間及び全生存期間

試験フェーズ：後ろ向きコホート研究

有効性の結果：評価された 8 名の症例における奏効率は 37.5%（8 名中 3 名）。

無進行生存期間は 7.8 ヶ月、全生存期間は 13 ヶ月であった。

安全性の結果：特筆すべき記載なし。

<日本における臨床試験等>

臨床試験に関する報告はなかった。

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

Peer-reviewed journal としては以下の報告があった。

1) Overman MJ. Recent Advances in the Management of Adenocarcinoma of the Small Intestine. *Gastrointestinal Cancer Res.* 2009 ;3 :90-96. ⁸⁾

【概要】

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について報告された論文 7 報、及び進行性の小腸がんについて全身化学療法が施行された結果について報告された論文 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、単施設での後ろ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、単施設での後ろ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 ヶ月から 18.6 ヶ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 つの後ろ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<.01)、無進行生存期間で 8.7 ヶ月 vs. 3.9 ヶ月 (P<.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 ヶ月 vs. 12 ヶ月）がみられたと報告されている。

以上のように、進行性小腸癌に対しては、全身化学療法による有効性（生存期間の延長）が示唆されるが、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。

（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 Cancer⁹⁾

Cancer Principles and Practice of Oncology 9th edition の Cancer of the small intestine の adenocarcinoma の項 (p.1195) に、全身化学療法薬として以下のような 5-FU の記載がある。

Most chemotherapy regimens that have been examined consist of 5-fluorouracil (5-FU) alone in combination with a variety of other agents, including doxorubicin, cisplatin, mitomycin C, and cyclophosphamide. One study by the Royal Marsden Hospital showed that protracted venous infusion of 5-FU has activity in primary adenocarcinoma of the small bowel.

2) Medscape¹⁰⁾

医療関連情報サイトを運営する米 Medscape の Malignant Neoplasms of the Small Intestine Medication の項に、「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」との以下のような記載がある。

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

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 (2011 年第 3 版)¹¹⁾

要望書記載のとおり、Colon Cancer COL-1、COL-2 の Footnote に“Small bowel and appendiceal adenocarcinoma may be treated with systematic chemotherapy according to the NCCN colon cancer guidelines.” の記載がある。

Colon Cancer の Chemotherapy には 5-FU を含むレジメン (FOLFOX, FOLFIRI) の記載があった。

2) ASCO の診療ガイドライン

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

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) 三澤俊一, 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 :429-435. ¹²⁾

試験の種類：症例報告

試験フェーズ：症例報告のため該当せず

対象：原発性小腸癌 10 名

目的（優越性検証、非劣性検証等）：症例報告のため該当せず

用法・用量：5-FU を含む化学療法

主要評価項目：症例報告のため該当せず

有効性の結果：症例報告のため該当せず

主な安全性の結果：症例報告のため該当せず

2) 藤岡憲, 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. ¹³⁾

試験の種類：症例報告

試験フェーズ：症例報告のため該当せず

対象：原発性小腸癌 1 名

目的（優越性検証、非劣性検証等）：症例報告のため該当せず

用法・用量：mFOLFOX6

主要評価項目：症例報告のため該当せず

有効性の結果：症例報告のため該当せず

主な安全性の結果：症例報告のため該当せず

3) T. Tsushima, et al. 132 patients with advanced small-bowel adenocarcinoma. J Clin Oncol 2011 ;29 :abstr260. ¹⁴⁾

試験の種類：症例報告

試験フェーズ：症例報告のため該当せず

対象：原発性小腸癌 132 名

目的（優越性検証、非劣性検証等）：症例報告のため該当せず

用法・用量：fluoropyrimidine を含む治療

主要評価項目：症例報告のため該当せず

有効性の結果：症例報告のため該当せず

主な安全性の結果：症例報告のため該当せず

4) Suenaga M, et al. Chemotherapy for small-bowel Adenocarcinoma at a single institution. Surg Today. 2009 ;39 :27-31. ¹⁵⁾

試験の種類：症例報告

試験フェーズ：症例報告のため該当せず

対象：原発性小腸癌 10 名

目的（優越性検証、非劣性検証等）：症例報告のため該当せず

用法・用量：fluoropyrimidine を含む治療（フルオロウラシル・ロイコボリン

(FU/LV)、UTF-E 又は TS-1 等)

主要評価項目：症例報告のため該当せず

有効性の結果：部分奏効 1 名、腫瘍安定 4 名、腫瘍進行 4 名、評価不能 1 名

主な安全性の結果：悪寒 (1 名)、及び好中球減少 (1 名)

その他、学会報告等での国内使用実績に留まる。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

NCCN ガイドラインの記載に基づき、小腸癌において大腸癌の標準治療が有用であり、適応とされる場合には、本剤の効能・効果に結腸・直腸癌と併記するように『レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 結腸・直腸癌、小腸癌』とすることが想定される。しかし、小腸癌に対する 5-FU を含む化学療法に関するエビデンスは無作為化比較試験でない臨床試験のみであり十分とはいえない。また、現状ではガイドラインにおいても推奨レベルにはなく、大腸癌の標準治療としての 5-FU を含むレジメンが使用できるかもしれない、といったあいまいな記載に留まっている。このように、現段階では、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根拠に乏しく、効能追加が妥当であるとは判断できない。

< 要望用法・用量について >

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

< 臨床的位置づけについて >

小腸癌は多くの場合、進行してから診断されるケースが多く、システミック (全身的) な化学療法が治療のメインになる。その場合、実施するレジメンは結腸・直腸癌で有効性と安全性が確認されている FOLFOX 療法を準用する可能性が考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

追加試験として、FOLFOX 又は FOLFIRI を化学療法レジメンとして設定した安全性試験、及びこれらの治療レジメンを設定し対照群として化学療法を施行しない群、あるいは医師が選択した他の治療を実施する群を設定した検証試験

が想定される。しかし、消化器がんの全発症割合のうち小腸癌が占める割合は2%以下であり患者の確保が困難であることから、これらの試験を実施することは困難と考える。

5. 備考

<その他>

なし

6. 参考文献一覧

- 1) Gibson MK, et al. Phase II study of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for metastatic small bowel adenocarcinoma. *Oncologist* 2005 ;10 :132-7.
- 2) Goetz MP, 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.
- 3) Overman MJ, 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 :2598-2603.
- 4) Zaanen A, et al. Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. *Ann Oncol* 2010 ;21 :1786-1793. (要望書-1 と同じ)
- 5) Locher C, et al. Combination chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Oncology.* 2005 ;69 :290-4.
- 6) Fishman PN, 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.
- 7) Crawley C, 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.
- 8) Overman MJ. Recent Advances in the Management of Adenocarcinoma of the Small Intestine. *Gastrointestinal Cancer Res.* 2009 ;3 :90-96.
- 9) DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer : Cancer Principles and Practice of Oncology* 9th edition. 1195
- 10) Medscape : <http://emedicine.medscape.com/article/282684-medication>
- 11) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology :Colon Cancer (要望書でも引用)
- 12) 三澤俊一, 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 :429-435. (要望書-4 と同じ)
- 13) 藤岡憲, 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. (要望書-5 と同じ)

- 14) T. Tsushima, et al. 132 patients with advanced small-bowel adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2011 ;29 :abstr260. (要望書-6 と同じ)
- 15) Suenaga M, et al. Chemotherapy for small-bowel Adenocarcinoma at a single institution. *Surg Today*. 2009 ;39 :27-31.
- 16) Ahmedin Jemal, et al. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008 ;58 :71-96.
- 17) Chow JS, et al. A population-based study of the incidence of malignant small bowel tumours: SEER, 1973-1990. *Int J Epidemiol* 1996 ;25 :722-8.
- 18) R Ross, et al. Epidemiology of adenocarcinomas of the small intestine: is bile a small bowel carcinogen? *Br. J. Cancer* 1991 ;63 :143-145.