

(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	株式会社ヤクルト本社	
要望された医薬品	要望番号	II-54
	成分名 (一般名)	オキサリプラチン
	販売名	エルプラット点滴静注液 50mg・同 100mg、エルプラット注射用 50mg・同 100mg
	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。)	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常成人にはオキサリプラチン 85mg/m ² (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 13 日間休薬、又は 130mg/m ² (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
	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) 小腸癌は、罹患率の低い癌であり、国立がん研究センターがん対策情報センターの「地域がん登録全国集計によるがん罹患データ	

	<p>(1975年～2006年)」では、集計されていない。また、がん診療連携拠点病院 院内がん登録 2008年全国集計 報告書では、小腸癌の総数は1000例未満であることから、その他として集計されている^{企業-1)}。</p> <p>小腸癌は罹患率が低く、当該癌腫に特化した治験により開発を行うことは困難である。しかし、NCCNガイドラインでは、結腸癌の治療に準じて小腸癌の治療を行うとされ、オキサリプラチンを含む5-FUとの併用（FOLFOX）やカペシタビンとの併用（CapeOX）が推奨されている^{企業-1)}。国内では、レトロスペクティブではあるが、132例に対するフルオロピリミジン単独、フルオロピリミジン+シスプラチン、フルオロピリミジン+オキサリプラチン、フルオロピリミジン+イリノテカン、その他の治療について評価が行われており、奏効率、無増悪生存期間、全生存期間の全てにおいてフルオロピリミジン+オキサリプラチンの治療グループで良好な結果が得られている^{要望-5)}。また、1例報告ではあるが、FOLFOXによる小腸癌に対する治療が複数報告^{要望-4①,4②,企業-7),8),9)}されており、既に国内においてもNCCNガイドラインと同様に結腸癌の治療に準じた治療が行われていると考えられる。なお、オキサリプラチンは、結腸癌に対する承認を取得しており、国内における使用経験が十分にあることから、安全性も確保できるものと考えられる。よって、小腸癌に対するオキサリプラチンの公知申請が可能と考える。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>本疾患は悪性腫瘍であることから、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当する。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米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 type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>本邦において、小腸癌に対して効能・効果を有する薬剤は承認され</p>

	ていない。
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 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<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]		
		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	
	豪州	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 米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer Version 2.2012 (NCCN ガイドライン) 企 業-2)
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	Colon Cancer COL-1、COL-2 の Footnote に <u>Small bowel and appendiceal adenocarcinoma may be treated with systemic chemotherapy according to the NCCN colon cancer guidelines.</u> と記載されている。 Colon Cancer の Chemotherapy には oxaliplatin を 含むレジメン (FOLFOX, CapeOX) 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)	FOLFOX (mFOLFOX6) <u>Oxaliplatin 85mg/m² IV over 2 hours, day1</u> Leucovorin 400mg/m ² IV over 2 hours, day1 5-FU 400mg/m ² IV bolus on day1, then 1200mg/m ² /day x 2 days (total 2400mg/m ² over 46-48 hours) continuous infusion Repeat every 2 weeks CapeOX <u>Oxaliplatin 130mg/m² day1,</u> Capecitabine 850-1000mg/m ² twice daily for 14 days Repeat every 3 weeks	
ガイドライン の根拠論文	根拠論文の記載なし MS-7 に以下の記載あり <u>Adenocarcinomas of the small bowel</u> or appendix, for which there are no NCCN guidelines, may be treated with systemic chemotherapy according these NCCN Colon Cancer Guidelines..	
備考	CMS(Centers for Medicare and Medicaid Dearvice) Article ID Number A46756 • As treatment for <u>advanced small bowel adenocarcinoma</u> when used in <u>combination with</u>	

		<p><u>infusional fluorouracil</u> (e.g., FOLFOX or OxMdG).</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) 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	
		備考	
	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	
		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) 2011年12月2日現在、PubMedでOxaliplatin及びsmall bowelをキーワードに文献を検索すると、33件の公表文献が抽出された。その中から、オキサリプラチンを含むレジメンが単独で評価されていない報告、他癌腫の報告、症例報告及びレビューを除いた2つの試験の報告を以下に示す。

検索式 : ("oxaliplatin"[Supplementary Concept] OR "oxaliplatin"[All Fields]) AND ("intestine, small"[MeSH Terms] OR ("intestine"[All Fields] AND "small"[All Fields]) OR "small intestine"[All Fields] OR ("small"[All Fields] AND "bowel"[All Fields]) OR "small bowel"[All Fields])

<海外における臨床試験等>

1) Zaanan A, Costes L, Gauthier M, Malka D, Locher C, Mitry E, et al Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. Ann Oncol. 2010; 21: 1786-93 要旨-1)

フランスの13施設で1996年11月から2008年2月までにLV5FU2、FOLFOX、FOLFIRI、LV5FU2-シスプラチン(CDDP)が投与された進行小腸腺癌症例のデータをレトロスペクティブに集計した結果である。

集計された化学療法の用法・用量を表1に示す。

表1 化学療法の用法・用量

	薬剤名	投与量(投与時間)	投与方法	
LV5FU2	LV	400mg/m ² (2時間)		
	5-FU	400mg/m ² (bolus)	day1	q2w
	5-FU	2400mg/m ² (46時間)		
FOLFIRI	LV	400mg/m ² (2時間)		
	5-FU	400mg/m ² (bolus)	day1	q2w
	5-FU	2400mg/m ² (46時間)		
	CPT-11	180mg/m ² (90分)		
LV5FU2-CDDP	LV	400mg/m ² (2時間)		
	5-FU	400mg/m ² (bolus)	day1	q2w
	5-FU	2400mg/m ² (46時間)		
	CDDP	50mg/m ² (60分)		
FOLFOX	LV	400mg/m ² (2時間)		
	5-FU	400mg/m ² (bolus)	day1	q2w
	5-FU	2400mg/m ² (46時間)		
	L-OHP	85, 100, 130mg/m ² (2時間)		

93 例（男性 53%、年齢中央値 56 歳、十二指腸の原発腫瘍 59%）の進行小腸腺癌症例の 870 サイクル（中央値:8、範囲 2-37）が集計され、安全性、抗腫瘍効果、無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）、全生存期間（overall survival: OS）について解析された。

化学療法別の症例数は、LV5FU2 が 10 例、FOLFOX が 48 例、FOLFIRI が 19 例、LV5FU2-CDDP が 16 例であった。

【安全性】

安全性は、1 例を除き全例で評価された。

LV5FU2-CDDP の治療を受けたグループで重篤な有害事象の発現頻度が高かった（ $p=0.001$ ）。LV5FU2、FOLFOX、FOLFIRI と LV5FU2-CDDP の重篤な有害事象の発現頻度は、それぞれ 0 例（0%）、22 例（46%）、7 例（39%）と 12 例（75%）であった。

主な有害事象は血液毒性であり、Grade3 以上の好中球減少は、FOLFOX、FOLFIRI と LV5FU2-CDDP それぞれ 12 例（25%）、4 例（22%）と 6 例（37%）であった。

プラチナベースのレジメンでのみ神経障害が認められた。LV5FU2-CDDP で 2 例に Grade3 の感覚性の神経障害が発現した。FOLFOX では、Grade3 の神経障害（4 例）、Grade2 の神経障害（3 例）、Grade2 のアレルギー反応（1 例）、副作用死（1 例）により、9 例がオキサリプラチンの投与を中止した。

【抗腫瘍効果】

抗腫瘍効果は、測定可能な病変を有する 68 例で評価された。

Complete response（CR）は得られず、18 例の partial response（PR）が得られた。

各レジメンの抗腫瘍効果を表 2 に示す。

表 2 抗腫瘍効果

	LV5FU2 n=6	FOLFOX n=38	FOLFIRI n=11	LV5FU2-CDDP n=13	p
CR ^{*1}	0	0	0	0	
PR ^{*2}	0	13	1	4	
SD ^{*3}	3	17	7	5	
PD ^{*4}	3	8	3	4	
ORR（%） ^{*5}	0	34	9	31	0.18

*¹ Complete response

*² Partial response

*³ Stable disease

*⁴ Disease progression

*⁵ Objective response rate

【PFS】

全体の PFS の中央値は、6.6 カ月 (95% CI 5.0-7.7) であり、LV5FU2、FOLFOX、FOLFIRI と LV5FU2-CDDP は、それぞれ 7.7 カ月 (95% CI 2.1-未到達)、6.9 カ月 (95% CI 5.0-9.9)、6.0 カ月 (95% CI 4.9-8.1)、4.8 カ月 (95% CI 2.2-8.1) であった (p=0.16)。

【OS】

全体の OS の中央値は、15.1 カ月 (95% CI 11.6-19.0) であり、LV5FU2、FOLFOX、FOLFIRI と LV5FU2-CDDP は、それぞれ 13.5 カ月 (95% CI 4.1-34.4)、17.8 カ月 (95% CI 14.2-24.2)、10.6 カ月 (95% CI 8.1-28.3)、9.3 カ月 (95% CI 4.9-17.8) であった (p=0.25)。

【プラチナベースの化学療法後の PFS と OS】

FOLFOX と LV5FU2-CDDP の治療を受けた症例の患者背景に差は認められなかった。

プラチナベースの化学療法を受けた症例の PFS の中央値は、6.8 カ月 (95% CI 5.0-8.1) であった。LV5FU2-CDDP の PFS 中央値は、FOLFOX と比べて短い結果であった (4.8 vs. 6.9 カ月 ; p=0.02)。

プラチナベースの化学療法を受けた症例の OS の中央値は、15.5 カ月 (95% CI 13.7-20.4) であった。LV5FU2-CDDP の PFS 中央値は、FOLFOX と比べて短い結果であった (9.3 vs. 17.8 カ月 ; p=0.04)。

2) Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, Adinin R, Lin E, Morris JS, 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 要旨-3)

化学療法未治療の遠隔転移または局所進行の治癒切除不能小腸腺癌、膨大部腺癌を対象にカペシタビンとオキサリプラチンの併用療法 (CAPOX) のベネフィットを評価するため、オープンラベルの第 II 相試験が単施設で実施された。

主要評価項目は奏効率、副次評価項目は安全性、無増悪期間 (time to disease progression : TTP)、全生存期間 (overall survival: OS) とした。

CAPOX の用法・用量は、オキサリプラチン 130mg/m²を day1、カペシタビン 750mg/m²を 1 日 2 回 day1-14 の 2 週間投与し、21 日を 1 サイクルとして繰り返す方法とした。

2004 年 11 月 1 日から 2007 年 7 月 31 日までに 31 例が登録され、1 例が適格基準を満たさず CAPOX を投与されず、解析から除外された。

年齢の中央値は 62 歳 (範囲 41-79 歳)、男性 18 名、PS は 0 が 4 例、1 が 25 例、2 が 1 例であった。

腫瘍部位は、ファーター膨大部が 12 例、十二指腸が 7 例、空腸が 8 例、回腸が 3 例であった。

全体で 175 サイクルが投与され、サイクルの中央値は 5 サイクル（範囲 1-14 サイクル）であった。

【有効性】

主要評価項目である奏効率は、50%（95% CI, 31%-69%）であり、副次評価項目である治療開始後の TTP 及び OS の中央値は、それぞれ 9.8 カ月（95% CI, 4.4-35 カ月以上）、20.4 カ月（95% CI, 14.4-35 カ月以上）であった。有効性のまとめを表 3 に示す。

表 3 有効性のまとめ

	全例 (n=30)			転移を有する症例 (n=25)		
	No.	%	95% CI	No.	%	95% CI
CR	3	10	2-26	3	12	2-31
PR	12	40	23-59	10	40	21-61
SD	11	37	20-56	8	32	15-53
PD	3	10	2-26	3	12	2-31
TTP 中央値 (ヵ月)	9.8		4.4->35	6.6		4.4-17.7
OS 中央値 (ヵ月)	20.4		14.4->35	15.5		12.8-31.2

小腸腺癌 18 例の奏効率は、61%（95% CI, 36%-83%）、膨大部腺癌 12 例の奏効率は、33%（95% CI, 10%-65%）であった。転移を有する症例で、3 例の CR が認められ、2 例が膨大部腺癌、1 例が小腸腺癌であった。

【安全性】

1 度でも投与を受けた全例（30 例）が評価された。

主な Grade3、4 の副作用は、倦怠感（30%）、末梢神経障害（10%）、下痢（10%）、嘔吐（10%）、好中球減少（10%）であった。Grade4 の副作用は 1 例にのみ肺塞栓が認められた。治療関連死は認められなかった。

<日本における臨床試験等>

1) なし

(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. *Gastrointest Cancer Res.* 2009; 3: 90-6 ^{企業-3)}

オキサリプラチンについては、Overman ら ^{要望-3)}と Zaanan ら ^{企業-4)}の論文について紹介され、オキサリプラチンとカペシタビンまたは 5-FU 併用が初回治療で最も考慮されるべき併用療法の一つであると記述されている。

2) 緒方裕、山口圭三、笹富輝男、内田信治、赤木由人、白水和雄、小腸癌の治療と成績、*癌と化学療法* 2010; 37: 1454-7 ^{企業-5)}

オキサリプラチンについては、進行・再発癌に対する化学療法として、Overman ら ^{要望-3)}と Zaanan ら ^{企業-4)}の論文について紹介され、進行・再発小腸癌に対する化学療法として、特に 5-FU 系とプラチナ製剤との併用療法の可能性が示唆されている。

(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 *Cancer 9th Edition* ^{企業-6)}の小腸癌に対する全身または緩和化学療法の項に以下のように記載されている。

局所進行または転移性に対する緩和化学療法でいくつかの有望な結果が得られている。緩和化学療法とベストサポートィブケアを比較した第 III 相試験は不足しているものの、Overman ら ^{要望-3)}の論文について紹介され、オキサリプラチンとカペシタビンとの併用で奏効率 61%、生存期間中央値 20.4 ヶ月であったことが記載されている。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学に小腸癌に対する記載なし。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) NCCN ガイドライン (北米) ^{企業-2)}

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 Footnote に Small bowel and appendiceal adenocarcinoma may be treated with systemic chemotherapy according to the NCCN colon cancer guidelines.

Colon Cancer の Chemotherapy には oxaliplatin を含むレジメン (FOLFOX, CapeOX) が記載されている。

FOLFOX (mFOLFOX6)

Oxaliplatin 85mg/m² IV over 2 hours, day1

Leucovorin 400mg/m² IV over 2 hours, day1

5-FU 400mg/m² IV bolus on day1, then 1200mg/m²/day x 2 days (total 2400mg/m² over 46-48 hours) continuous infusion

Repeat every 2 weeks

CapeOX

Oxaliplatin 130mg/m² day1,

Capecitabine 850-1000mg/m² twice daily for 14 days

Repeat every 3 weeks

<日本におけるガイドライン等>

1) なし

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

1) Tsushima T, Boku N, Honma Y, Takahashi H, Ueda S, Nishina T et al. Retrospective analysis of first-line chemotherapy in 132 patients with advanced small-bowel adenocarcinoma. J Clin Oncol. 2011; 29 (suppl 4: abstr 260) ^{要望-5)}

進行小腸腺癌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 月から 2009 年 3 月までに進行・再発小腸腺癌の化学療法を受けた 132 例の情報をレトロスペクティブに集計した結果である。

原発巣の部位別症例数は、十二指腸 80 例、空腸 32 例、回腸 17 例、不明 3 例であった。

化学療法別に 5 グループに分類された (表 4)。

表 4 化学療法別の分類

グループ	化学療法	症例数
A	フルオロピリミジン単独	60
B	フルオロピリミジン+シスプラチン	17
C	フルオロピリミジン+オキサリプラチン	22
D	フルオロピリミジン+イリノテカン	11

全体の PFS 及び OS は、それぞれ 6.0 カ月と 14.0 カ月であった。

各グループ別の結果を表 5 に示した。

フルオロピリミジン単独と単変量解析で比較した結果、シスプラチン併用は、PFS (HR=1.54 [0.88-2.68], p=0.13) と OS (HR=1.67 [0.94-2.97], p=0.08) であり、オキサリプラチン併用の方が、PFS (HR=0.53 [0.31-0.93], p=0.03) と OS (HR0.64 [0.33-1.25], p=0.19) において良好であった。

表 5 化学療法グループ別の結果

グループ	ORR	PFS	HR(95% CI)	OS	HR(95% CI)
A	20%	5.4 カ月	1	13.9 カ月	1
B	38%	3.8 カ月	1.54(0.88-2.68)	12.6 カ月	1.67(0.94-2.97)
C	42%	9.6 カ月	0.53(0.31-0.93)	22.2 カ月	0.64(0.33-1.25)
D	25%	5.6 カ月	0.87(0.45-1.68)	9.4 カ月	1.09(0.52-2.27)
E	21%	3.4 カ月	1.84(1.11-3.03)	8.1 カ月	2.22(1.28-3.86)

進行小腸腺癌に対する最も有望な化学療法は、オキサリプラチン併用療法であることが示唆された。

2) 栗原陽次郎、谷口英治、吉川正人、太田喜久子、大橋浩一郎、大橋秀一、FOLFOX 療法が有効であった進行回腸癌の 1 例、外科治療 2007; 97(1): 111-3 企業-7)

61 歳 男性 (58 歳時に直腸癌及び上行結腸ポリープ切除) の進行回腸癌症例に術後 FOLFOX4 レジメンに準じて、オキサリプラチン 100mg を day1、l-LV 150mg を day1、2、5-FU bolus 400mg、5-FU div 600mg を day1、2 に投与し、2 週間後より FOLFOX6 レジメンに準じて、外来通院でオキサリプラチン 170mg を day1、l-LV 250mg を day1、5-FU bolus 400mg、5-FU div 2,500mg を合計 13 コース投与した。

10 コース終了時点で肝転移巣は消失し、3 コース追加した時点で CR と判断された。

化学療法中止約 4 カ月後に肝に新たな病変が出現し、再度オキサリプラチンの化学療法を実施したが 5 サイクルで PD となった。

3) 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 1 例、癌と化学療法 2008; 35: 1969-71 企業-8)

46 歳 男性の原発性小腸癌治癒切除後の再発症例に対して、5-FU/LV、ユーエフティー/ユーゼル、イリノテカンを投与後に mFOLFOX6 (オキサリプラチン 85mg/m²、l-LV 200mg/m²、5-FU bolus 400mg/m²、5-FU 持続投与 2,400mg/m²) を投与した。なお、m-FOLFOX6 の 5-FU は、過去の化学療法で発現した好中球減少を考慮して 80%減量された。

mFOLFOX6 投与後に著明な腫瘍縮小を認め、腫瘍マーカーも低下した。なお、Grade2 の末梢神経障害を認めたが、重篤な副作用は認めなかった。

複数の化学療法を施行したが、腫瘍マーカーの低下と腫瘍縮小を確認できた化学療法は mFOLFOX6 のみであった。

4) 塚田祐一郎、西智史、西田保則、平野龍亮、吉福清二郎、三澤賢治他、mFOLFOX6 が奏功した小腸癌術後腹膜播種、日本臨床外科学会雑誌 2010; 71: 764 (abstr O-1243) 要望-4①)

61 歳 男性の原発性小腸癌腹膜播種症例に対して、mFOLFOX6 (オキサリプラチン 85mg/m²、l-LV 175mg/m²、5-FU 400mg/m² bolus+2,400mg/m² ci) を施行した。

8 クール後に腹膜播種の消失が確認された。

5) 藤岡憲、中山吾郎、小寺泰弘、藤原道隆、小池聖彦、大橋紀文他、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 (abstr O-1244) 要望-4②)

37 歳 男性の原発性小腸癌に対して、mFOLFOX6 を施行した結果、全身状態の安定と QOL の改善が認められ、外来通院で治療を継続している。

6) 清水智治、目片英治、山口智弘、山本寛、谷徹、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 企業-9)

(症例 2) 71 歳、女性。空腸癌に対して、高感受性の S-1 と Irinotecan で術後補助化学療法を行い 7 ヶ月無再発であった。再発後は高感受性薬剤が見いだせず病状が進行したが、mFOLFOX6 を施行し、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。現在、初回術後 26 ヶ月で SD を確認し、治療継続中である。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 小腸癌は、罹患率が低く NCCN ガイドラインにおいても結腸癌の治療に準じて治療することが推奨されている^{企業-2)}。レトロスペクティブではあるが、国内の小腸癌に対するオキサリプラチンの併用療法の有効性は確認されており^{要望-5)}、海外の報告^{要望-3)}と同様の生存期間中央値(国内 22.2 ヶ月、海外 20.4 ヶ月)が得られている。また、少数例ではあるが、国内でも結腸癌と同様の治療を行った有効例が報告されており^{企業-7), 8), 9), 要望-4①), 4②)}、海外と同様に国内の小腸癌に対する治療を既承認の結腸癌に準じて治療を行うことは妥当と判断した。

<要望用法・用量について>

1) NCCN ガイドラインでは、結腸癌の治療に準じて小腸癌を治療することが推奨されている。国内においては結腸癌に対して海外と同様にオキサリプラチン 85mg/m²を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬、又は130mg/m²を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬の用法・用量で承認を取得しており、既に多くの症例での使用経験があり、有効性及び安全性は確立している。よって、国内においても、小腸癌に対して結腸癌と同様の用法・用量で使用することは妥当と判断した。

<臨床的位置づけについて>

1) 海外において十分なエビデンスは得られていないが、NCCN ガイドラインでは結腸癌の治療に準じて小腸癌の治療を行うことが推奨されている^{企業-2)}。国内で小腸癌に対する承認を取得している抗悪性腫瘍剤はなく、十分なエビデンスも得られていない。このような状況で、結腸癌に準じてオキサリプラチンを含む治療(FOLFOX)が報告されていることから、5-FU やカペシタビンの併用で小腸癌に対する初回治療レジメンとして使用される可能性がある。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 小腸癌は、罹患率が低く治験として薬効を評価することは困難と考えられる。NCCN ガイドラインにおいても、十分なエビデンスは得られていないが、小腸癌の治療は結腸癌と同様の治療が推奨され、米国においては保険償還もされている。

オキサリプラチンは、国内において海外と同様に結腸癌に対する適応を取得しており、結腸癌に対する日本人の有効性及び安全性は確立している。よって、海外のガイドライン、文献情報及び国内の文献情報を根拠にオキサリプラチンの小腸癌に対する公知申請可能と考える。

5. 備考

<その他>

1) なし

6. 参考文献一覧

- 企業-1) 独立行政法人国立がん研究センター がん対策情報センター がん統計研究部 院内がん登録室、がん診療連携拠点病院 院内がん登録 2008年全国集計 報告書 平成 23 (2011) 年 5 月
http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/hosp_c_registry/2008_report_1222.pdf
- 企業-2) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer (Version 2.2012 NCCN.org)
- 要望-1) Zaanan A, Costes L, Gauthier M, Malka D, Locher C, Mitry E, et al
Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. *Ann Oncol.* 2010; 21: 1786-93
- 要望-3) Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, Adinin R, Lin E, Morris JS, 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-3) Overman MJ. Recent advances in the management of adenocarcinoma of the small intestine. *Gastrointest Cancer Res.* 2009; 3: 90-6
- 企業-4) Zaanan A, Costes L, Liegard M, Locher C, Mitry E, Tougeron D, et al: Final analysis of the multicentric retrospective AGEO study on 99 advanced small bowel adenocarcinomas. *ASCO GI Symposium 2009 (abstr 238)*
- 企業-5) 緒方裕、山口圭三、笹富輝男、内田信治、赤木由人、白水雄、小腸癌の治療と成績、*癌と化学療法* 2010; 37: 1454-7
- 企業-6) DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles and practice of Oncology 9th Edition*
- 要望-5) Tsushima T, Boku N, Honma Y, Takahashi H, Ueda S, Nishina T, et al.
Retrospective analysis of first-line chemotherapy in 132 patients with advanced small-bowel adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (suppl 4: abstr 260)
- 企業-7) 栗原陽次郎、谷口英治、吉川正人、太田喜久子、大橋浩一郎、大橋秀一、*FOLFOX療法が有効であった進行回腸癌の1例、外科治療* 2007; 97(1): 111-3
- 企業-8) 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1例、癌と化学療法* 2008; 35: 1969-71
- 要望-4) ①塚田祐一郎、西智史、西田保則、平野龍亮、吉福清二郎、三澤賢治他、*mFOLFOX6が奏功した小腸癌術後腹膜播種、日本臨床外科学会雑誌* 2010; 71: 764 (abstr O-1243)
- 要望-4) ②藤岡憲、中山吾郎、小寺泰弘、藤原道隆、小池聖彦、大橋紀文他、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 (abstr O-1244)

企業-9) 清水智治、目片英治、山口智弘、山本寛、谷徹、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