

資料 4 - 2 - 1

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書（案）
オキサリプラチン
小腸癌

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	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 50 mg、同 100 mg、同 200 mg	
	会社名：株式会社ヤクルト本社	
要望者名	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会	
要望内容	効能・効果	小腸癌
	用法・用量	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 85 mg/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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 小腸癌は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 欧米等 6 カ国では承認されていないものの、診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、フルオロウラシル、レボホリナートカルシウム及びオキサリプラチンの併用投与は小腸癌患者に対して欧米等において標準的療法に位置付けられていると考えられる。また、本邦において小腸癌に対して承認を有する薬剤はない。したがって、「ア」に該当すると判断した。</p>
--

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

- (1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国（販売名：Eloxatin [®] 、会社名：sanofi-aventis U.S. LLC） ¹⁾	
効能・効果	<p>エロキサチンは、5-フルオロウラシル（5-FU）/ロイコボリン（LV）の静脈内点滴投与と併用し、以下に対して適応とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 原発巣完全切除後の Stage III 結腸癌の術後補助化学療法 • 進行・再発大腸癌の治療
用法・用量	<p>エロキサチン（注射用オキサリプラチン）は癌化学療法剤の使用経験のある有資格医師の監督下で使用すること。十分な診断及び治療のできる施設を直ちに利用できる場合にのみ、治療及び合併症を適切に管理できる。</p> <p>用量</p> <p>2週ごとに5-FU/LV併用でエロキサチンを投与する。進行・再発癌については、疾患の進行あるいは許容できない毒性が認められるまで治療を継続することが推奨される。術後補助化学療法については、合計6カ月間（12サイクル）の治療が推奨される。</p> <p>第1日目：Yラインを使用し、別々のバッグからUSP（米国薬局方）5%ブドウ糖溶液250～500 mLに溶解したエロキサチン85 mg/m²及びUSP 5%ブドウ糖溶液に溶解したLV 200 mg/m²を120分かけて同時に静脈内点滴投与し、その後5-FU 400 mg/m²を2～4分間で急速静注投与する。その後USP 5%ブドウ糖溶液500 mL（推奨）に溶解した5-FU 600 mg/m²を22時間かけて静脈内持続点滴投与する。</p> <p>第2日目：LV 200 mg/m²を120分かけて静脈内点滴投与後、5-FU 400 mg/m²を2～4分間で急速静注投与する。その後USP 5%ブドウ糖溶液500 mL（推奨）に溶解した5-FU 600 mg/m²を22時間かけて静脈内持続点滴投与する。</p> <p>図1</p> <p>エロキサチンの投与にはハイドレーションを行う必要はない。5-HT₃受容体拮抗剤又はデキサメタゾン（有り又は無し）を含む制吐剤の前投与が推奨される。</p> <p>5-FU 及び LV の情報については、それぞれの添付文書を参照すること。</p>

推奨する用量変更

次の治療サイクルの前に、患者の毒性及び推奨する臨床検査値を評価すること [警告及び使用上の注意 (5.9) の項 参照]。エロキサチンの点滴時間を2時間から6時間へ延長することにより、急性毒性が軽減される可能性がある。5-FU 及び LV の点滴時間を変更する必要はない。

Stage III 結腸癌患者の術後補助化学療法

神経障害と他の毒性は NCI CTC Version 1 を用いて評価した [警告及び使用上の注意 (5.2) の項 参照]。

消失しない持続的な Grade 2 の末梢神経障害を認めた患者では、エロキサチンの 75 mg/m^2 への減量を考慮すること。持続的な Grade 3 の末梢神経障害を認めた患者では投与中止を考慮すること。5-FU/LV 投与のレジメンは変更する必要はない。

Grade 3/4 の胃腸障害（予防的治療の施行にもかかわらず発現）、Grade 4 の好中球減少症、発熱性好中球減少症又は Grade 3/4 の血小板減少症から回復後の患者には、エロキサチン 75 mg/m^2 、5-FU 急速静注投与 300 mg/m^2 及び 5-FU 22 時間点滴投与 500 mg/m^2 への減量が推奨される。好中球数 $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 及び血小板数 $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ となるまで次回の投与を延期すること。

未治療及び前治療歴のある切除不能な大腸癌患者における用量の変更

神経障害については試験独自の神経毒性尺度を用いて評価した [警告及び使用上の注意 (5.2) の項 参照]。他の毒性については NCI CTC Version 2.0 を用いて評価した。

消失しない持続的な Grade 2 の末梢神経障害を認めた患者では、エロキサチンの 65 mg/m^2 への減量を考慮すること。持続的な Grade 3 の末梢神経障害を認めた患者については、投与中止を考慮すること。5-FU/LV 投与のレジメンを変更する必要はない。

Grade 3/4 の胃腸障害（予防的治療の施行にもかかわらず発現）、Grade 4 の好中球減少症、発熱性好中球減少症又は Grade 3/4 の血小板減少症から回復後の患者には、エロキサチンの 65 mg/m^2 への減量及び 5-FU の 20% 減量（急速静注投与 300 mg/m^2 及び 22 時間点滴投与 500 mg/m^2 ）が推奨される。好中球数 $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 及び血小板数 $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ となるまで、次回の投与を延期すること。

腎障害患者における用量の変更

正常の腎機能又は軽度から中等度の腎障害患者では、推奨されるエロキサチンの用量は 85 mg/m^2 である。重度の腎障害患者では、エロキサチンの初回用量を 65 mg/m^2 まで減量することが推奨される [特殊集団における使用 (8.6) 及び臨床薬理 (12.3) の項 参照]。

	<p>点滴溶液の調製</p> <p>凍結させないこと。濃縮溶液を遮光すること。</p> <p>塩化ナトリウム液あるいは他の塩化物含有溶液による最終希釈は行わないこと。</p> <p>本溶液はさらに USP 5%ブドウ糖溶液 250～500 mL の点滴溶液に希釈すること。</p> <p>250～500 mL の USP 5%ブドウ糖溶液で希釈後の有効期間は、室温 [20～25℃ (68～77°F)] で 6 時間又は冷蔵下 [2～8℃ (36～46°F)] で 24 時間以内である。</p> <p>最終希釈後、遮光は必要ない。</p> <p>エロキサチンはアルカリ性の薬剤あるいは媒質を含有する溶液 (5-FU の塩基性溶液など) とは配合禁忌であり、これらの溶液との混和あるいは同じ点滴ラインを用いた同時投与を行わないこと。併用薬剤を投与する前に点滴ラインを USP 5%ブドウ糖溶液で洗浄すること。</p> <p>非経口製剤は、投与前に粒子状物質及び変色の有無について目視検査を行い、これらがある場合は廃棄すること。</p> <p>エロキサチンと接触する可能性のある部分にアルミニウムが用いられている注射針あるいは静脈内注射セットを本剤の調製あるいは混和に使用しないこと。アルミニウムによって白金化合物の分解が起こることが報告されている。</p>
承認年月 (または米国における開発の有無)	2002 年 8 月承認
備考	小腸癌については承認なし [開発を行っていない] (2017 年 10 月 2 日現在)
2) 英国 (販売名 : Eloxatin [®] 、会社名 : sanofi-aventis) ²⁾	
効能・効果	<p>オキサリプラチンは、5-フルオロウラシル (5-FU) /葉酸 (FA) と併用し、以下に対して適応とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 原発巣完全切除後の Stage III (Duke's C) 結腸癌の術後補助化学療法 ● 遠隔転移を有する大腸癌の治療
用法・用量	<p>成人に対してのみ使用</p> <p>オキサリプラチンの術後補助化学療法における推奨用量は 85 mg/m²であり、2 週ごとに 12 サイクル (6 カ月間) の反復静脈内投与を行う。</p> <p>オキサリプラチンの遠隔転移を有する大腸癌の治療における推奨用量は 85 mg/m²であり、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで 2 週ごとに反復静脈内投与を行う。</p>

用量は忍容性に応じて調節すること（4.4項 参照）。

オキサリプラチンは、必ずフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤（i.e. 5-FU）の前に投与すること。

オキサリプラチンは、濃度が 0.2 mg/mL～0.70 mg/mL となるよう 250～500 mL の 5%ブドウ糖溶液に溶解し、2～6 時間かけて静脈内点滴投与する。0.70 mg/mL はオキサリプラチンの用量 85 mg/m²における臨床診療での最高濃度である。

オキサリプラチンは主に持続点滴投与の 5-FU を含むレジメンと併用する。2 週ごとの投与スケジュールでは、急速静注投与と持続点滴投与を組み合わせた 5-FU のレジメンと併用する。

特別な患者集団

— 腎障害患者：

オキサリプラチンを重症腎障害患者に投与してはならない（4.3 項及び 5.2 項 参照）。軽度から中等度の腎障害患者では、オキサリプラチンの推奨用量は 85 mg/m²である（4.4 項及び 5.2 項 参照）。

— 肝障害患者：

様々な重症度の肝障害患者を含めた第 I 相試験において、肝胆道系障害の頻度及び重症度は、ベースラインの病勢進行及び異常な肝機能検査結果と関連があると考えられた。臨床開発中に、肝機能検査で異常が認められた患者に対し、特異的な用量調節は行われなかった。

— 高齢患者：

オキサリプラチンを 65 歳以上の患者に単剤あるいは 5-FU との併用で使用した場合に、重度な毒性の増加は認められなかった。したがって、高齢患者のための特異的な用量調節の必要はない。

— 小児患者：

小児患者でのオキサリプラチンの使用については適応がない。固形癌を有する小児患者におけるオキサリプラチン単独投与の有効性は確立されていない（5.1 項 参照）。

用法

オキサリプラチンは静脈内点滴投与液として投与する。

オキサリプラチンの投与前にハイドレーションを行う必要はない。

濃度が 0.2 mg/mL 以上になるよう 250～500 mL の 5%ブドウ糖溶液に希釈したオキサリプラチンを、2～6 時間かけて中心静脈又は末梢静脈から点滴投与すること。オキサリプラチンの投与は必ず 5-FU の投与の前に行うこと。

	<p>血管外漏出した場合には、投与を直ちに中止すること。</p> <p>使用上の注意</p> <p>オキサリプラチンは使用前に希釈すること。当該点滴投与溶液用濃縮物を希釈するには、5%ブドウ糖溶液のみを使用することとする（6.6 項 参照）。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	1999 年 8 月承認
備考	小腸癌については承認なし〔開発を行っていない〕（2017 年 10 月 2 日現在）
3) 独国（販売名：Eloxatin [®] 、会社名：Sanofi-Aventis Deutschland GmbH） ³⁾	
効能・効果	<p>オキサリプラチンは、5-フルオロウラシル（5-FU）/葉酸（FA）と併用し、以下に対して適応とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 原発巣完全切除後の Stage III（Duke's C）結腸癌の術後補助化学療法 ● 遠隔転移を有する大腸癌の治療
用法・用量	<p>成人に対してのみ使用</p> <p>オキサリプラチンの術後補助化学療法における推奨用量は 85 mg/m² 体表面積（BSA）であり、2 週ごとに 12 サイクル（6 カ月間）の反復静脈内投与を行う。</p> <p>オキサリプラチンの遠隔転移を有する大腸癌の治療における推奨用量は 85 mg/m² 体表面積（BSA）であり、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで 2 週ごとに反復静脈内投与を行う。</p> <p>用量は忍容性に依じて調節すること（4.4 項 参照）。</p> <p>オキサリプラチンは、必ずフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤（i.e. 5-FU）の前に投与すること。</p> <p>オキサリプラチンは、濃度が 0.2 mg/mL～0.70 mg/mL となるよう 250～500 mL の 5%ブドウ糖溶液に溶解し、2～6 時間かけて静脈内点滴投与する。0.70 mg/mL はオキサリプラチンの用量 85 mg/m² における臨床診療での最高濃度である。</p> <p>オキサリプラチンは主に持続点滴投与の 5-FU を含むレジメンと併用する。2 週ごとの投与スケジュールでは、急速静注投与と持続点滴投与を組み合わせた 5-FU のレジメンと併用する。</p> <p>特別な患者集団</p> <p>— 腎障害患者：</p> <p>オキサリプラチンを重症腎障害患者に投与してはならない（4.3 項及び 5.2</p>

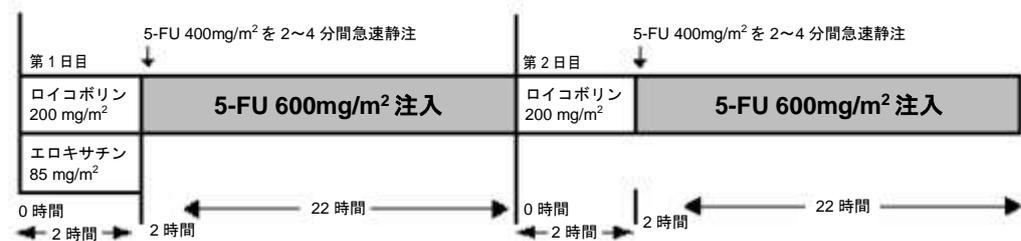
	<p>項 参照)。軽度から中等度の腎障害患者では、オキサリプラチンの推奨用量は 85 mg/m² である (4.4 項及び 5.2 項 参照)。</p> <p>— 肝障害患者： 様々な重症度の肝障害患者を含めた第 I 相試験において、肝胆道系障害の頻度及び重症度は、ベースラインの病勢進行及び異常な肝機能検査結果と関連があると考えられた。臨床開発中に、肝機能検査で異常が認められた患者に対し、特異的な用量調節は行われなかった。</p> <p>— 高齢患者： オキサリプラチンを 65 歳以上の患者に単剤あるいは 5-FU との併用で使用した場合に、重度な毒性の増加は認められなかった。したがって、高齢患者のための特異的な用量調節の必要はない。</p> <p>— 小児患者： 小児患者でのオキサリプラチンの使用については適応がない。固形癌を有する小児患者におけるオキサリプラチン単独投与の有効性は確立されていない (5.1 項 参照)。</p> <p>用法 オキサリプラチンは静脈内点滴投与液として投与する。 オキサリプラチンの投与前にハイドレーションを行う必要はない。 濃度が 0.2 mg/mL 以上になるよう 250～500 mL の 5%ブドウ糖溶液に希釈したオキサリプラチンを、2～6 時間かけて中心静脈又は末梢静脈から点滴投与すること。オキサリプラチンの投与は必ず 5-FU の投与の前に行うこと。 血管外漏出した場合には、投与を直ちに中止すること。</p> <p>使用上の注意 オキサリプラチンは使用前に希釈すること。当該点滴投与溶液用濃縮物を希釈するには、5%ブドウ糖溶液のみを使用することとする (6.6 項 参照)。</p>
承認年月 (または独国における開発の有無)	1999 年 8 月承認
備考	小腸癌については承認なし [開発を行っていない] (2017 年 10 月 2 日現在)
4) 仏国 (販売名 : Eloxatin [®] 、会社名 : SANOFI-AVENTIS FRANCE) ⁴⁾	
効能・効果	<p>オキサリプラチンは、5-フルオロウラシル (5-FU) /葉酸 (FA) と併用し、以下に対して適応とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 原発巣完全切除後の Stage III (Duke's C) 結腸癌の術後補助化学療法 ● 遠隔転移を有する大腸癌の治療

<p>用法・用量</p>	<p>細胞傷害性薬剤の注射用溶液の調製は、病院の方針に従って製品の品質、環境の保護、並びに特に医薬品を取り扱う職員の保護を保証する条件下で、使用する医薬品について知識を有する熟練の専門職員によって行うこと。この目的のためには指定された調製区域を必要とする。この区域での喫煙・飲食は禁じられる（6.6項 参照）。</p> <p>用量</p> <p>成人に対してのみ使用</p> <p>オキサリプラチンの術後補助化学療法における推奨用量は85 mg/m²であり、2週ごとに12サイクル（6カ月間）の反復静脈内投与を行う。</p> <p>オキサリプラチンの遠隔転移を有する大腸癌の治療における推奨用量は85 mg/m²であり、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで2週ごとに反復静脈内投与を行う。</p> <p>用量は忍容性に応じて調節すること（4.4項 参照）。</p> <p>オキサリプラチンは、必ずフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤（i.e. 5-FU）の前に投与すること。</p> <p>オキサリプラチンは、濃度が0.2 mg/mL～0.7 mg/mLとなるよう250～500 mLの5%ブドウ糖溶液に溶解し、2～6時間かけて静脈内点滴投与する。0.7 mg/mLはオキサリプラチンの用量85 mg/m²における臨床診療での最高濃度である。</p> <p>オキサリプラチンは主に静脈内持続点滴投与の5-FUを含むレジメンと併用する。2週ごとの投与スケジュールでは、急速静注投与と持続点滴投与を組み合わせた5-FUのレジメンと併用する。</p> <p>特別な患者集団</p> <p>— 腎障害患者：</p> <p>オキサリプラチンを重症腎障害患者に投与してはならない（4.3項及び5.2項 参照）。軽度から中等度の腎障害患者では、オキサリプラチンの推奨用量は85 mg/m²である（4.4項及び5.2項 参照）。</p> <p>— 肝障害患者：</p> <p>様々な重症度の肝障害患者を含めた第I相試験において、肝胆道系障害の頻度及び重症度は、ベースラインの病勢進行及び異常な肝機能検査結果と関連があると考えられた。臨床開発中に、肝機能検査で異常が認められた患者に対し、特異的な用量調節は行われなかった。</p> <p>— 高齢患者：</p> <p>オキサリプラチンを65歳以上の患者に単剤あるいは5-FUとの併用で使用した場合に、重度な毒性の増加は認められなかった。したがって、高齢者に</p>
--------------	---

	<p>対し、用量調節の必要はない。</p> <p>— 小児患者：</p> <p>小児患者でのオキサリプラチンの使用については適応がない。固形癌を有する小児患者におけるオキサリプラチン単独投与の有効性は確立されていない（5.1 項 参照）。</p> <p>用法</p> <p>オキサリプラチンは静脈内点滴投与液として投与する。</p> <p>オキサリプラチンの投与前にハイドレーションを行う必要はない。</p> <p>濃度が 0.2 mg/mL 以上になるよう 250～500 mL の 5%ブドウ糖溶液に希釈したオキサリプラチンを、2～6 時間かけて中心静脈又は末梢静脈から点滴投与すること。オキサリプラチンの投与は必ず 5-FU の投与の前に行うこと。</p> <p>血管外漏出した場合には、投与を直ちに中止すること。</p> <p>使用上の注意</p> <p>オキサリプラチンは使用前に希釈すること。当該点滴投与溶液用濃縮物を希釈するには、5%（50 mg/mL）ブドウ糖溶液のみを使用することとする（6.6 項 参照）。</p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	1996 年 4 月承認
備考	小腸癌については承認なし〔開発を行っていない〕（2017 年 10 月 2 日現在）
5) 加国（販売名：Eloxatin [®] 、会社名：sanofi-aventis Canada Inc.） ⁵⁾	
効能・効果	<p>エロキサチン（オキサリプラチン注射液）は、5-フルオロウラシル（5-FU）/ロイコボリン（LV）（静脈内点滴投与）と併用し、以下に対して適応とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 原発巣完全切除後の Stage III（Duke's C）結腸癌の術後補助化学療法。当該適応は無病生存期間（disease-free survival：DFS）の改善が示されたことに基づく。全生存期間（overall survival：OS）は 6 年生存率において数値的な改善が認められている。 ● 遠隔転移を有する大腸癌の治療 <p>高齢患者（65 歳以上）：</p> <p>遠隔転移を有する大腸癌に対して前治療のない患者において、エロキサチンと 5-FU/LV の併用療法を受けた 65 歳以上の患者（279 例のうち 99 例）は 65 歳未満の患者に比較して、疲労、脱水、下痢、白血球減少症、失神の発現率が高かったが、統計学的な有意差はなかった。初回投与量は両方の年齢群で</p>

	<p>同様であった。術後補助化学療法試験では、エロキサチンの併用療法を受けた 65 歳以上の患者 (1,108 例のうち 393 例) は 65 歳未満の患者と比較して、Grade 3 以上の顆粒球減少症及び下痢の発現率が高かったが、統計学的な有意差はなかった。術後補助化学療法試験では 65 歳以上の患者の DFS に関してエロキサチンの有効性は証明されていない (用法・用量の項 参照)。</p> <p>小児患者 (22 歳以下) :</p> <p>小児患者でのエロキサチンの使用については適応がない。固形癌を有する小児患者におけるエロキサチン単独投与の有効性は確立されていない (警告及び注意の項 参照)。</p>
用法・用量	<p>投与の際の留意事項</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 用量は忍容性に応じて調節すること。 ● 重篤な/生命を脅かす下痢、神経毒性、血液毒性が発現した場合、用量調節の必要がある (警告及び使用上の注意、用法・用量 (推奨用量と用量調節) の項 参照)。 <p>推奨用量と用量調整</p> <p>2 週ごとに 5-FU/LV 併用でエロキサチンを投与する。遠隔転移癌については、疾患進行あるいは許容できない毒性が認められるまで治療を継続することが推奨される。術後補助化学療法については、合計 12 サイクル (6 カ月間) の治療が推奨される。2 週ごとの推奨投与スケジュールは以下のとおりである。</p> <p>第 1 日目 : Y ラインを使用し、別々のバッグから 5% (50 mg/mL) ブドウ糖溶液 (D5W) 250~500 mL に溶解したエロキサチン 85 mg/m² 及び 5% ブドウ糖溶液 (D5W) に溶解した LV 200 mg/m² を 2~6 時間かけて同時に静脈内点滴投与する。</p> <p>その後 5-FU 400 mg/m² を 2~4 分間で急速静注投与する。次に、5% ブドウ糖溶液 (D5W) 500 mL (推奨) に溶解した 5-FU 600 mg/m² を 22 時間かけて静脈内持続点滴投与する。</p> <p>第 2 日目 : LV 200 mg/m² を 2 時間かけて静脈内点滴投与する。</p> <p>その後、5-FU 400 mg/m² を 2~4 分間で急速静注投与する。次に、5% ブドウ糖溶液 (D5W) 500 mL (推奨) に溶解した 5-FU 600 mg/m² を 22 時間かけて静脈内持続点滴投与する。</p>

図 1



高齢患者（65 歳以上）：

高齢患者の初回投与量は、本来の初回投与量と同様である。遠隔転移を有する大腸癌に対する試験において、エロキサチンと 5-FU/LV の併用療法を受けた 65 歳以上の患者は 65 歳未満の患者と比較して、疲労、脱水、下痢、白血球減少症、失神の発現率が高かったが、統計学的な有意差はなかった。術後補助化学療法の試験では、エロキサチンの併用療法を受けた 65 歳以上の患者は 65 歳未満の患者と比較して、Grade 3-4 の顆粒球減少症及び下痢の発現率が高かったが、統計学的な有意差はなかった。

胃腸毒性：

Stage III 結腸癌の術後補助化学療法

予防的治療の施行にもかかわらず、重篤な/生命を脅かす胃腸毒性 (NCI CTC Grade 3-4) が発現した場合、症状が消失するまでエロキサチンを中止すること。

次のサイクルはエロキサチン 75 mg/m²、5-FU 急速静注投与 300 mg/m² 及び 5-FU 22 時間点滴投与 500 mg/m² への減量が推奨される。

遠隔転移を有する大腸癌

Grade 3 又は 4 の胃腸毒性（予防的治療の施行にもかかわらず発現）から回復後の患者には、エロキサチン 65 mg/m² への減量及び 5-FU の 20% 減量 (300 mg/m² 急速静注投与及び 500 mg/m² の 22 時間点滴投与) が推奨される。

血液毒性：

Stage III 結腸癌の術後補助化学療法

Grade 3-4 の好中球減少症 (ANC < 1.0 × 10⁹/L)、発熱性好中球減少症 (臨床的又は微生物学的に証明された感染を伴わない原因不明の発熱で、好中球数 < 1.0 × 10⁹/L、単回体温 > 38.3°C 又は 1 時間以上の持続体温 > 38°C) 又は Grade 3-4 の血小板減少症 (血小板数 < 50 × 10⁹/L) から回復後の患者には、エロキサチン 75 mg/m²、5-FU 急速静注投与 300 mg/m² 及び 5-FU 22 時間点滴投与 500

mg/m²への減量が推奨される。好中球数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 及び血小板数 $\geq 75 \times 10^9/L$ となるまで、次回の投与を延期すること。

遠隔転移を有する大腸癌

Grade 3-4 の好中球減少症 (ANC $< 1.0 \times 10^9/L$)、発熱性好中球減少症 (臨床的又は微生物学的に証明された感染を伴わない原因不明の発熱で、好中球数 $< 1.0 \times 10^9/L$ 、単回体温 $> 38.3^\circ C$ 又は1時間以上の持続体温 $> 38^\circ C$) 又は Grade 3-4 の血小板減少症 (血小板数 $< 50 \times 10^9/L$) から回復後の患者には、エロキサチン 65 mg/m²への減量及び5-FUの20%減量 (300 mg/m²急速静注投与及び500 mg/m²の22時間点滴投与) が推奨される。好中球数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 及び血小板数 $\geq 75 \times 10^9/L$ となるまで、次回の投与を延期すること。

神経毒性：

エロキサチンの2時間点滴投与中又は投与後数時間以内に、急性咽喉頭知覚不全 (副作用の項 参照) を発現した患者 (適応は問わない) では、次回のエロキサチンの点滴時間を6時間以上とすること。異常感覚を防止するために、エロキサチンの静脈内点滴投与中又は投与後数時間以内は、冷たいものへの曝露を避けること及び入れたての/冷たい飲食物の摂取を避けることを患者に伝えること。

神経毒性に対し、5-FU/LV レジメンの用量調節は必要ない。

Stage III 結腸癌の術後補助化学療法

神経毒性はNCICTCを用いて評価した (警告及び使用上の注意の項 参照)。持続的な Grade 2 の神経毒性 (軽度又は中等度の客観的な感覚消失、中等度の錯感覚) を認めた患者では、エロキサチンを75 mg/m²へ減量すること。持続的な Grade 3 の神経毒性を認めた患者については、治療を中止すること。

遠隔転移を有する大腸癌

遠隔転移を有する大腸癌に対する試験において、神経毒性は試験独自の神経毒性尺度を用いて評価した。エロキサチンは以下のような用量調節が推奨された。

表 オキサリプラチンの用量調節のための神経毒性尺度

毒性 (Grade)	毒性の期間		サイクル間の持続 ^a
	1~7日	>7日	
錯感覚/異常感覚 ^b があるが機能障害はない (Grade 1)	変更なし	変更なし	変更なし
錯感覚/異常感覚 ^b による機能障害はあるが日常生活には支障がない (Grade 2)	変更なし	変更なし	65 mg/m ²
痛み又は日常生活に支障がある機能障害を伴う錯感覚/異常感覚 ^b (Grade 3)	変更なし	65 mg/m ²	中止
活動不能又は生命を脅かす持続性の錯感覚/異常感覚 (Grade 4)	中止	中止	中止
急性 (2時間静脈内点滴投与中又は数時間後) 咽喉頭知覚不全 ^b	↑ 次回の点滴時間を6時間とする ^c	↑ 次回の点滴時間を6時間とする ^c	↑ 次回の点滴時間を6時間とする ^c

a : 次サイクルの開始までに消失していない

b : 冷たいものに誘発された可能性がある

c : ベンゾジアゼピンによる予防投与を行っても良い

腎不全 :

エロキサチンは重度の腎障害患者において試験を実施していない。中等度の腎障害患者では、治療は通常の推奨用量で開始し、腎機能を注意深く観察すること。用量は毒性によって調節すること (禁忌、警告及び使用上の注意 (特別な患者集団) の項 参照)。

肝不全 :

ベースラインの肝機能検査で異常があった患者集団において、エロキサチンによる急性毒性の増加は観察されなかった。臨床開発中に、肝機能検査で異常が認められた患者に対し、特異的な用量調節は行われなかった。

用法

エロキサチンは中等度の催吐性があると考えられている。5-HT₃受容体拮抗剤又はデキサメタゾン (有り又は無し) を含む制吐剤の前投与が推奨される。

エロキサチンの投与前にハイドレーションを行う必要はない。

エロキサチンは静脈内点滴投与すること。

エロキサチン凍結乾燥剤は溶解し、さらに使用する前に希釈すること (下記の溶解及び点滴投与前の希釈の小項 参照)。

エロキサチン水溶液は使用する前に希釈すること (下記の点滴投与前の希釈の小項 参照)。

濃度が 0.2 mg/mL 以上になるよう 250~500 mL の 5%ブドウ糖溶液に希釈したエロキサチンを、2~6 時間かけて中心静脈又は末梢静脈から点滴投与すること。

血管外漏出した場合には、投与を直ちに中止すること。

LV の使用に関する指示 (ホリナートカルシウム又はホリナート二ナトリウムとして)

投与直前に設置した Y ラインを使用し、5%ブドウ糖溶液 250～500 mL に溶解したエロキサチン 85 mg/m² 及び 5%ブドウ糖溶液に溶解した LV 200 mg/m² を 2～6 時間かけて同時に静脈内点滴投与する。

これら 2 剤は同じ点滴バッグで混合してはならない。

LV にはトロメタモールを賦形剤として含有しないこと、及び等張の 5%ブドウ糖溶液のみを用いて希釈し、アルカリ性の溶液、塩化ナトリウム又は塩化物含有溶液は用いないこと。

LV の情報は、製品モノグラフ及び添付文書を参照すること。

5-FU の使用に関する指示

エロキサチンは、必ずフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤 (i.e. 5-FU) の前に投与すること。

エロキサチン投与後、点滴ラインを洗浄し 5-FU を投与すること。

5-FU の情報は、製品モノグラフ及び添付文書を参照すること。

溶解

エロキサチン凍結乾燥剤

エロキサチン凍結乾燥剤は溶解し、さらに使用する前に希釈しなければならない。

凍結乾燥剤の溶解及びその後の希釈には推奨された希釈液のみを用いること。

注射用水又は 5%ブドウ糖溶液を溶解液として用い、凍結乾燥剤を溶解すること。

— 50 mg バイアル：10 mL の溶解液を加え、オキサリプラチン 5 mg/mL の濃度とする。

— 100 mg バイアル：20 mL の溶解液を加え、オキサリプラチン 5 mg/mL の濃度とする。

溶解には塩化ナトリウム液又は他の塩化物含有溶液を決して用いないこと。

希釈をしていない溶解液は投与しないこと。

微生物学的観点から、溶解液は 5%ブドウ糖溶液で直ちに希釈すること (下記の点滴投与前の希釈の小項 参照)。

使用前に透明性、粒子状物質、沈殿物、変色、漏損の有無について目視検査を行うこと。粒子状物質、沈殿物、変色、漏損のない透明な液のみを使用する

こと。

本医薬品は1回のみを使用である。未使用の溶液は廃棄すること。

エロキサチン水溶液

エロキサチン水溶液は溶解の必要がない。本水溶液は使用する前に5%ブドウ糖溶液で希釈しなければならない(下記の点滴投与前の希釈の小項参照)。

点滴投与前の希釈

本製品を希釈するときには**5%ブドウ糖溶液**のみを用いること。

希釈に塩化ナトリウム液又は塩化物含有溶液を**決して用いない**こと。

使用前に透明性、粒子状物質、沈殿物、変色、漏損の有無について目視検査を行うこと。粒子状物質、沈殿物、変色、漏損のない透明な液のみを使用すること。

本医薬品は1回のみを使用である。未使用の溶液は廃棄すること。

エロキサチンと接触する可能性のある部分にアルミニウムが用いられている注射針あるいは静脈内注射セットを本剤の調製あるいは混和に**使用しない**こと。アルミニウムによって白金化合物の分解が起こることが報告されている。

点滴投与前用エロキサチン溶液の適合性は代表的なポリ塩化ビニルベースの投与前セットで検査されている。

エロキサチン凍結乾燥剤

バイアルから必要な量の溶解液を抜き、エロキサチンの濃度が0.2 mg/mL～0.70 mg/mLとなるよう250～500 mLの5%ブドウ糖溶液に溶解する(0.70 mg/mLはオキサリプラチンの用量85 mg/m²における臨床診療での最高濃度である)。

エロキサチンの物理化学的な安定性が示される濃度の範囲は、0.2 mg/mL～2.0 mg/mLである。5%ブドウ糖溶液への溶解後、使用中の物理化学的な安定性は、2℃～8℃で24時間である。微生物学的観点から、本点滴投与前用調製液は直ちに使用すること。直ちに使用しない場合は、使用前の保存時間及び保存状態は使用者の責任であり、管理された検証済みの無菌条件下で希釈が行われた場合を除き、通常は2℃～8℃で24時間より長くはならない。

エロキサチン水溶液

バイアルから必要な量を抜き、エロキサチンの濃度が0.2 mg/mL～0.70 mg/mLとなるよう250～500 mLの5%ブドウ糖溶液に溶解する(0.70 mg/mLはオキサリプラチンの用量85 mg/m²における臨床診療での最高濃度である)。

	<p>エロキサチンの物理化学的な安定性が示される濃度の範囲は、0.2 mg/mL～2.0 mg/mL である。5%ブドウ糖溶液への溶解後、使用中の物理化学的な安定性は、25℃で 24 時間、2℃～8℃で 48 時間である。微生物学的観点から、点滴投与用調製液は直ちに使用すること。直ちに使用しない場合は、使用前の保存時間及び保存状態は使用者の責任であり、管理された検証済みの無菌条件下で希釈が行われた場合を除き、通常は 2℃～8℃で 24 時間より長くはならない。</p> <p>配合禁忌</p> <ul style="list-style-type: none"> — 希釈せず投与しないこと。 — 本製品の希釈には 5%ブドウ糖溶液のみを使用すること。 — エロキサチンを生理食塩水又は他の塩化物含有溶液（塩化カルシウム、塩化カリウム、塩化ナトリウムを含める）で希釈しないこと。 — 希釈した医薬品を同じ点滴バッグ又は点滴ライン中で他剤と混合しないこと。エロキサチンを Y ラインから LV と同時投与しても良い（用法・用量（用法、LV の使用に関する指示）の項 参照）。 — アルカリ性薬剤又は溶液、特に 5-FU、賦形剤としてトロメタモールを含有する LV、並びに他の活性物質のトロメタモール塩と混合しないこと。アルカリ性薬剤又は溶液は、エロキサチンの安定性に悪影響を及ぼす可能性がある。 — アルミニウムを含有する注射器具を使用しないこと。 <p>廃棄</p> <p>本医薬品の残余物及び溶解、希釈と投与に使用したすべての材料は、細胞傷害性薬剤に適用される施設標準作業手順並びに危険な廃棄物の廃棄に関連する地域の現行法に従って廃棄すること。</p>
承認年月（または加国における開発の有無）	2007 年 6 月承認
備考	小腸癌については承認なし〔開発を行っていない〕（2017 年 10 月 2 日現在）
6) 豪州（販売名：Eloxatin [®] 、会社名：sanofi-aventis australia pty ltd） ⁶⁾	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ● オキサリプラチンは、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤と併用し、Stage III（Duke's C）結腸癌の術後補助化学療法に対して適応とする。 ● オキサリプラチンは、5-フルオロウラシル（5-FU）/フォリン酸（LV）と併用し、進行・再発大腸癌に対して適応とする。 ● オキサリプラチンは、カペシタビン及びベバシズマブ（有り又は無し）と併用

	<p>し、遠隔転移を有する大腸癌に対して適応とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> オキサリプラチンは、エピルビシン及びカペシタビン又は 5-FU のいずれかと併用し、進行・再発食道胃癌に対して適応とする。
<p>用法・用量</p>	<p>用量</p> <p>結腸癌の術後補助化学療法に対する 5-FU/LV との併用では、オキサリプラチンの推奨用量は 85 mg/m² であり、2 週ごとに 12 サイクル（6 カ月間）の反復静脈内投与を行う。</p> <p>結腸癌の術後補助化学療法に対するカペシタビンとの併用では、オキサリプラチンの推奨用量は 130 mg/m² であり、3 週ごとの第 1 日目に 2 時間かけて静脈内点滴投与を行う。カペシタビンの推奨用量については臨床試験の項を参照。</p> <p>進行・再発大腸癌に対する 5-FU/LV との併用では、オキサリプラチンの推奨用量は 85 mg/m² であり、2 週ごとに反復静脈内投与を行う。</p> <p>遠隔転移を有する大腸癌に対するカペシタビン及びベバシズマブ（有り又は無し）との併用では、オキサリプラチンの推奨用量は 130 mg/m² であり、3 週ごとの第 1 日目に 2 時間かけて静脈内点滴投与を行う。カペシタビンとベバシズマブの推奨用量については臨床試験の項を参照。</p> <p>食道胃癌に対するエピルビシン及びカペシタビン又は 5-FU のいずれかとの併用では、オキサリプラチンの推奨用量は 130 mg/m² であり、3 週ごとの第 1 日目に 2 時間かけて静脈内点滴投与を行う。エピルビシン、カペシタビンと 5-FU の推奨用量については臨床試験の項を参照。</p> <p>用量変更</p> <p>各治療サイクルの前に、患者の毒性を評価し、オキサリプラチンの用量を次に従って調節すること。</p> <p>神経毒性：</p> <p>急性の神経症状（例、急性咽喉頭知覚不全）が発現した場合、オキサリプラチンの点滴時間を 2 時間から 6 時間とすること。それにより、C_{max} の 30% 減少で急性毒性が減少する可能性がある。</p> <p>7 日以上持続する又は機能障害を伴う感覚消失又は錯覚の場合（Grade 2）、オキサリプラチンの用量を 25% 減量する。</p> <p>日常生活に支障がある感覚消失又は錯覚の場合（Grade 3）、オキサリプラチンの投与を中止する。</p> <p>血液毒性：</p> <p>投与開始前又は次コースの前に、血液毒性（好中球数 < 1.5 × 10⁹/L 又は血</p>

血小板数 $<75\times 10^9/L$) が認められた場合。

- 好中球数 $\geq 1.5\times 10^9/L$ 及び血小板数 $\geq 75\times 10^9/L$ となるまで、投与を延期すること及び
- オキサリプラチンの用量を2週ごとの 85 mg/m^2 から 75 mg/m^2 へ、5-FUの用量を20%減量する（術後補助化学療法）。
- オキサリプラチンの用量を2週ごとの 85 mg/m^2 から 65 mg/m^2 へ、5-FUの用量を20%減量する（進行・再発癌治療）。

胃腸毒性：

Grade 3-4 の胃腸毒性が発現した場合、米国国立がん研究所基準を用いて評価する。

- 副作用が消失するまで、投与を延期すること及び
- オキサリプラチンの用量を2週ごとの 85 mg/m^2 から 75 mg/m^2 へ、5-FUの用量を20%減量する（術後補助化学療法）。
- オキサリプラチンの用量を2週ごとの 85 mg/m^2 から 65 mg/m^2 へ、5-FUの用量を20%減量する（進行・再発癌治療）。

5-FUに関連した毒性：

5-FUに関連した毒性（関連製品情報を参照）に対しても用量調節を行うこと。

5-FUの前にオキサリプラチンを投与すること。

オキサリプラチンは250～500 mLの5%ブドウ糖溶液に溶解し、2～6時間かけて静脈内点滴投与する。

カペシタビン、エピルビシン及びベバシズマブに関連した毒性：

カペシタビン、エピルビシン及びベバシズマブに関連した毒性については関連製品情報を参照。

NO16966 試験及び NO16967 試験で使用された血液毒性に対する用量変更
表：発熱性好中球減少症に対する用量変更、XELOX 群

発熱性好中球減少症	Grade 3 発熱 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ を伴う 好中球数 $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$	Grade 4 発熱 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ 及び生命を脅かす 敗血症を伴う好中球数 $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$
1 回目の発現	カペシタビン本来の用量の 75% + オキサリプラチン 85 mg/m ²	カペシタビン本来の用量の 50% +オキサリプラチン 85 mg/m ² 上記の治療を行うことが患者の 最善の利益にならない場合は投 与中止
2 回目の発現	カペシタビン本来の用量の 50% + オキサリプラチン 85 mg/m ² 上記の治療を行うことが患者の 最善の利益にならない場合は投 与中止	投与中止

毒性（貧血は除く）が \leq Grade 1 に回復するまで（例、好中球数 $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 及び血小板
数 $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ ）、治療（ペバシズマブ/プラセボを含む）を再開しなかった

表：好中球減少症に対する用量変更、XELOX 群

好中球減少症	Grade 2 $1.0 \leq$ 好中球数 $< 1.5 \times 10^9/\text{L}$	Grade 3 $0.5 \leq$ 好中球数 $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$	Grade 4 好中球数 $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$
1 回目の発現	変更なし	カペシタビン本来の 用量の 75% + オキサ リプラチン 100 mg/m ²	カペシタビン本来の 用量の 50% + オキサ リプラチン 85 mg/m ²
2 回目の発現	変更なし	カペシタビン本来の 用量の 75% + オキサ リプラチン 85 mg/m ²	投与中止
3 回目の発現	変更なし	カペシタビン単独療 法とし本来の用量の 75% 上記の治療を行うこ とが患者の最善の利 益にならない場合は 投与中止	該当なし

治療サイクル開始時の検査値：

好中球数 $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 、血小板数 $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ 、非血液毒性がベースライン又は \leq Grade 1 に回
復するまで、投与を延期し（ペバシズマブ/プラセボを含む）、その後上記の用量で治療を再開
した。

表：血小板減少症及び貧血に対する用量変更、XELOX 群

血小板減少症	血小板数 ≥25 - <75×10 ⁹ /L	血小板数 ≥10 - <25×10 ⁹ /L	血小板数 <10×10 ⁹ /L
1 回目の発現	変更なし	カペシタビン本来の用量の 75% + オキサリプラチン 100 mg/m ²	カペシタビン本来の用量の 50% + オキサリプラチン 85 mg/m ²
2 回目の発現	変更なし	カペシタビン本来の用量の 75% + オキサリプラチン 85 mg/m ²	カペシタビン単独療法とし本来の用量の 50% 上記の治療を行うことが患者の最善の利益にならない場合は投与中止
3 回目の発現	変更なし	カペシタビン本来の用量の 50% + オキサリプラチン 85 mg/m ²	投与中止
治療中の貧血 (溶血性ではない)	ヘモグロビン 8.0 - <10.0 g/dL	ヘモグロビン 6.5 - <8.0 g/dL	ヘモグロビン < 6.5 g/dL
回数は問わない	変更なし (輸血で管理可能)	変更なし (輸血で管理可能)	変更なし (輸血で管理可能)

毒性（貧血は除く）が ≤Grade 1 に回復するまで（例、好中球数 ≥ 1.5×10⁹/L 及び血小板数 ≥ 75×10⁹/L）、治療を再開しなかった

治療サイクル開始時の検査値：

好中球数 ≥ 1.5×10⁹/L、血小板数 ≥ 75×10⁹/L、非血液毒性がベースライン又は ≤Grade 1 に回復するまで、投与を延期し（ベバシズマブ/プラセボを含む）、その後上記の用量で治療を再開した。

NO16966 試験で使用された非血液毒性の用量変更

表：非血液毒性の有害事象に対する用量変更、XELOX 群

毒性	Grade	用量調節
アレルギー反応*	3 又は 4	投与中止
肺線維症を示す呼吸器症状*	すべて	投与を中断し、症状の原因を調査する
ベースラインでは認められなかった間質性肺線維症*	すべて	投与中止
効果的な制吐療法による予防投与にかかわらず発現した悪心及び/又は嘔吐	3	100 mg/m ²
悪心及び/又は嘔吐	4	100 mg/m ²
下痢	3 又は 4	100 mg/m ²
口内炎	3	変更なし
口内炎	4	100 mg/m ²
皮膚毒性（≤Grade 1 に回復するまで、投与を延期）	3 又は 4	変更なし

*：カペシタビンの用量調節はしない（患者の最善の利益になる場合）

REAL-2 試験で使用された用量変更

好中球数 < 1.0×10⁹/L 及び血小板数 < 75×10⁹/L 又は持続性の Grade 1 又は 2 の神経障害が認められた場合、オキサリプラチンの投与を 1 週間延期した。Grade 2-4 の血小板減少症又は Grade 3/4 の好中球減少症からの回復後、オキサリプラチンの用量を 100 mg/m² へ減量した。サイクル間で持続した Grade 1/2 の神経障害又は 7-14 日間持続した Grade 3/4 の神経障害からの回復後、オ

キサリプラチンの用量を 100 mg/m²へ減量した。持続性の Grade 3/4 の神経障害の発現時には、次回以降のオキサリプラチンの投与は省略し、医師の判断でカルボプラチンへの代替を可能とした。急性咽喉頭知覚不全が発現した場合、次回のオキサリプラチンの点滴時間を 6 時間とした。フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の用量を適切に減量したにもかかわらず、Grade 3/4 の下痢又は口内炎が発現した場合、次回のオキサリプラチンの用量を 100 mg/m²へ減量した。

調製及び用法

特別な用法上の注意

- アルミニウムを含有する注射器具を使用しないこと。
- 希釈せず投与しないこと。
- 塩化ナトリウム液あるいは他の塩化物含有溶液で混合又は投与しないこと。
- 他剤を混合しないこと又は同じ点滴ラインを用いて同時に投与しないこと（特に 5-FU 及びフォリン酸）。Y ラインを使用してよい（点滴投与の項参照）。
- 推奨された希釈液のみを使用すること（下記参照）。

沈殿物を認めた溶解液は使用せず、廃棄すること。

取扱い

他の毒性の可能性のある化合物と同様に、オキサリプラチン溶液の取扱い及び調製には注意が必要である。

医療従事者が本細胞傷害性薬剤を取り扱う際には、取扱い者及びその周囲の保護を保証するためにあらゆる注意が必要である。防護ゴーグル、マスク、手袋を含む適切な防護服を使用することは必須である。妊婦には、細胞傷害性薬剤の取扱いを避けるよう注意しなければならない。オキサリプラチン濃縮物、混合前又は点滴投与溶液が皮膚、粘膜、眼に付着した場合には、直ちに水で徹底的に洗い流すこと。

点滴投与溶液の調製

(i) 溶液の溶解

凍結乾燥粉末は、5%ブドウ糖溶液又は注射用水 10 mL (50 mg バイアル用) 又は 20 mL (100 mg バイアル用) を添加して溶解する。結果として得られた溶液は 1 mL あたり 5 mg のオキサリプラチンを含有している。本溶解液を使用する前にさらに希釈すること。

本溶解液は、2℃～8℃及び 30℃では 48 時間、使用時の物理化学的な安定性が証明されている。微生物学的観点から、溶解溶液は、すぐに 5%ブドウ糖注射液で希釈すべきである。すぐに希釈しない場合は、使用するまでの保管時間及び保管条件は、使用者が責任を持ち、通常は、保管は 2℃～8℃で 24 時間を超えないようにする。溶解は、管理され妥当性が確認された無菌状態において実施する。使用前に目視検査を実施する。粒子が含まれていない清澄な溶液のみ使用する。殺菌剤を含まないこと。本医薬品は、1 回のみ使用する使い捨て用のものである。残った液は廃棄すること。

(ii) 注入前の希釈

濃縮液と凍結乾燥粉末の場合

本溶解溶液又は本濃縮物は 5%ブドウ糖注射液 250～500 mL でさらに希釈しなければならない。微生物学的観点から、調製はすばやくすべきであり、調製後は直ちに使用すること。微生物学的な危険性を減らすために、希釈後はできる限りすぐに使用する。すぐに使用しない場合は、使用するまでの保管時間及び保管条件は、使用者が責任を持ち、通常は、保管は 2℃～8℃で 24 時間を超えないようにする。溶解は、管理され妥当性が確認された無菌状態において実施すること。

濃縮液のみの場合

5%ブドウ糖注射液で希釈後、2℃～8℃では 48 時間、25℃では 24 時間、使用時の物理化学的な安定性が証明されている。微生物学的観点から、この輸液は調製後すぐに使用すべきである。

すぐに使用しない場合は、使用するまでの保管時間及び保管条件は、使用者が責任を持ち、通常は、保管は 2℃～8℃で 24 時間を超えないようにする。溶解は、管理された検証済みの無菌状態において実施すること。

濃縮液と凍結乾燥粉末の場合

使用前に目視検査を実施する。粒子が含まれていない清澄な溶液のみ使用する。本医薬品は、1 人の患者において 1 回のみ使用する使い捨て用のものである。残った液は廃棄すること。溶解又は希釈には、塩化ナトリウム溶液は絶対に使用しない。

点滴投与

オキサリプラチン投与の前にハイドレーションを行う必要はない。5%ブドウ糖溶液 250～500 mL に希釈したオキサリプラチンを、中心静脈か末梢静脈のいずれかによって 2～6 時間かけて点滴投与しなければならない。オキサリプラチンを 5-FU とともに投与する場合は、オキサリプラチンの投与は 5-

	<p>FU の投与の前に行わなければならない。</p> <p>オキサリプラチンは、投与直前に設置した Y ラインを使用し、LV を同時に静脈内点滴投与できる。これら 2 剤は同じ点滴バッグで混合してはならない。LV は 5%ブドウ糖溶液のような等張の点滴投与用溶液を用いて希釈し、塩化ナトリウム又はアルカリ性の溶液は用いないこと。</p> <p>オキサリプラチン投与後、点滴ラインを洗浄すること。</p> <p>オキサリプラチンは発疱を引き起こす可能性がほとんど又は全くないが、特にオキサリプラチンを末梢静脈から点滴投与した場合、血管外漏出が発生すると重度な局所の疼痛及び炎症をもたらす、合併症を引き起こす可能性がある。オキサリプラチンの血管外漏出の場合には、投与を直ちに中止し、通常行う局所対症療法を開始すること。</p> <p>廃棄</p> <p>溶解、希釈及び投与に使用したすべての材料は、地域の現行法に従って廃棄すること。</p>
承認年月（または豪州における開発の有無）	2001 年 2 月承認
備考	小腸癌については承認なし〔開発を行っていない〕（2017 年 10 月 2 日現在）

(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer Version 2.2017 (NCCN ガイドライン) ⁷⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>小腸癌又は虫垂癌</p> <p>NCCN ガイドライン (大腸癌) *に記載されている全身化学療法を考慮すること。</p> <p>*: 化学療法として FOLFOX が記載されている。</p>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>FOLFOX (mFOLFOX6)</p> <p>第 1 日目にオキサリプラチン 85 mg/m² を静脈内投与、LV 400 mg/m² を静脈内投与、5-FU 400 mg/m² を急速静注投与する。その後、第 1～2 日目に 5-FU 1,200 mg/m²/日 (合計 2,400 mg/m²) を 46～48 時間以上かけて静脈内持続投与する。これを 2 週間ごとに行う。</p>
ガイドラインの根拠論文	Xiang XJ, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. Anticancer Drugs.

	2012; 23: 561-6. ⁸⁾
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	該当なし
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) 独国	
ガイドライン名	該当なし
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	
4) 仏国	
ガイドライン名	該当なし
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	
5) 加国	
ガイドライン名	該当なし
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	
6) 豪州	
ガイドライン名	該当なし
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	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

なし

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<海外における臨床試験等>

1) Xiang XJ, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Anti-Cancer Drugs*. 2012; 23: 561-6. ⁸⁾

治癒切除不能な進行・再発の小腸腺癌患者（十二指腸癌を含む）を対象に、フルオロウラシル（以下、「5-FU」）、ロイコボリン（以下、「LV」）及びオキサリプラチン（以下、「L-OHP」）の併用投与（以下、「mFOLFOX」）の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照第Ⅱ相臨床試験が、中国の3施設で実施された。

用法・用量は、2週間間隔（以下、「Q2W」）で投与され、1日目にL-OHP 85 mg/m²及びLV 400 mg/m²を2時間かけて静脈内投与し、その後、5-FU 2,600 mg/m²を46時間かけて持続静脈内投与することとされた。

2007年3月から2011年2月までに33例登録され、全例が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である奏効率[95%信頼区間（以下、「CI」）]は48.5%（16/33例）[31.0, 67.0]であった。

安全性について、Grade 3の治療関連毒性として、好中球減少症4例（12.1%）、末梢神経障害3例（9.1%）、悪心2例（6.1%）、嘔吐、下痢、疲労及び血小板減少症各1例（3.0%）が認められ、Grade 4の治療関連毒性は認められなかった。また、治療関連死は認められなかった。

2) Zhang L, et al. Efficacy of the FOLFOX/CAPOX regimen for advanced small bowel adenocarcinoma: a three-center study from China. *J BUON*. 2011; 16: 689-96. ⁹⁾

化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発小腸癌患者（十二指腸癌を含む）を対象に、mFOLFOX又はカペシタビン及びL-OHPの併用投与（以下、「CAPOX」）を施行した計34例（それぞれ28及び6例）を中国の3施設で後方視的に検討した。

用法・用量を表1に示した。mFOLFOXはQ2Wで投与され、CAPOXは3週間間隔（以下、「Q3W」）で投与された。

レジメン	薬剤名	投与量（投与時間）	投与方法	
mFOLFOX	LV	400 mg/m ² （2時間）	Day1	Q2W
	5-FU	400 mg/m ² （急速静注）		
	5-FU	2,400～3,000 mg/m ² （46時間）		
	L-OHP	85 mg/m ² （3時間）		
CAPOX	カペシタビン	1,000 mg/m ² ×2回/日	Day1～14	Q3W
	L-OHP	130 mg/m ² （3時間）	Day1	

有効性について、奏効率は32.3%（11/34例）、病勢制御割合は61.7%（21/34例）、無増悪生存期間（以下、「PFS」）の中央値[95%CI]（カ月）は6.3 [3.3, 9.4]、全生存期間（以下、

「OS」の中央値 [95%CI] (カ月) は 14.2 [10.8, 17.5] であった。

安全性について、化学療法に関連した Grade 3 以上の毒性として、好中球減少症 3 例 (8.0%)、貧血、血小板減少症及び下痢各 1 例 (各 2.9%) が認められた。

3) Zaanan A, et al. Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. *Ann Oncol.* 2010; 21: 1786-93. ¹⁰⁾

治癒切除不能な進行・再発の小腸腺癌 (十二指腸癌を含む) を対象に、LV 及び 5-FU の併用投与 (以下、「LV5FU2」)、mFOLFOX、5-FU、LV 及びイリノテカン塩酸塩水和物 (以下、「CPT-11」) の併用投与 (以下、「FOLFIRI」)、又は LV5FU2 及びシスプラチン (以下、「CDDP」) の併用投与 (以下、「LV5FU2-CDDP」) を施行した計 93 例 (それぞれ 10、48、19 及び 16 例) を後方視的に検討した。

用法・用量を表 2 に示した。いずれの群も Q2W で投与された。

表 2 用法・用量

レジメン	薬剤名	投与量 (投与時間)	投与方法
LV5FU2	LV	400 mg/m ² (2 時間)	Day1 Q2W
	5-FU	400 mg/m ² (急速静注)	
	5-FU	2,400 mg/m ² (46 時間)	
FOLFIRI	LV	400 mg/m ² (2 時間)	Day1 Q2W
	5-FU	400 mg/m ² (急速静注)	
	5-FU	2,400 mg/m ² (46 時間)	
	CPT-11	180 mg/m ² (90 分)	
LV5FU2-CDDP	LV	400 mg/m ² (2 時間)	Day1 Q2W
	5-FU	400 mg/m ² (急速静注)	
	5-FU	2,400 mg/m ² (46 時間)	
	CDDP	50 mg/m ² (60 分)	
mFOLFOX	LV	400 mg/m ² (2 時間)	Day1 Q2W
	5-FU	400 mg/m ² (急速静注)	
	5-FU	2,400 mg/m ² (46 時間)	
	L-OHP	85、100、130 mg/m ² (2 時間)	

登録された 93 例のうち、測定可能病変を有する 68 例で、奏効率、PFS 及び OS が解析された。また、登録された 93 例のうち、1 例を除く 92 例で安全性が検討された。

有効性について、奏効率は 26.5% (18/68 例) であり、各レジメンの結果は表 3 に示した。

表 3 各レジメンの奏効率

	LV5FU2 n=6	mFOLFOX n=38	FOLFIRI n=11	LV5FU2-CDDP n=13
CR ^{*1} (例)	0	0	0	0
PR ^{*2} (例)	0	13	1	4
SD ^{*3} (例)	3	17	7	5
PD ^{*4} (例)	3	8	3	4
奏効率 (%)	0	34.2	9.0	30.8

*1 : Complete response、*2 : Partial response、*3 : Stable disease、*4 : Disease progression

PFS の中央値 [95%CI] (カ月) は、6.6 [5.0, 7.7] であり、LV5FU2、mFOLFOX、FOLFIRI 及び LV5FU2-CDDP における PFS の中央値 [95%CI] (カ月) は、それぞれ 7.7 [2.1, 未到

達]、6.9 [5.0, 9.9]、6.0 [4.9, 8.1] 及び 4.8 [2.2, 8.1] であった。

OS の中央値 [95%CI] (カ月) は、15.1 [11.6, 19.0] であり、LV5FU2、mFOLFOX、FOLFIRI 及び LV5FU2-CDDP における OS の中央値 [95%CI] (カ月) は、それぞれ 13.5 [4.1, 34.4]、17.8 [14.2, 24.2]、10.6 [8.1, 28.3] 及び 9.3 [4.9, 17.8] であった。

安全性について、LV5FU2、mFOLFOX、FOLFIRI 及び LV5FU2-CDDP において重篤な有害事象は、それぞれ 0 例 (0%)、22 例 (46%)、7 例 (39%) 及び 12 例 (75%) に認められた。主な有害事象は血液毒性であり、Grade 3 以上の好中球減少症は、mFOLFOX、FOLFIRI 及び LV5FU2-CDDP でそれぞれ 12 例 (25%)、4 例 (22%) 及び 6 例 (37%) に認められた。また、LV5FU2-CDDP で 2 例 (12.5%) に Grade 3 の感覚性神経障害が認められ、mFOLFOX で、9 例が L-OHP の投与を中止された (Grade 3 の神経障害 4 例、Grade 2 の神経障害 3 例、Grade 2 のアレルギー反応及び治療関連死各 1 例)。

4) Aydin D, et al. Evaluation of prognostic factors and treatment in advanced small bowel adenocarcinoma: report of a multi-institutional experience of Anatolian Society of Medical Oncology (ASMO). J BUON. 2016; 21: 1242-9. ¹¹⁾

治癒切除不能な進行・再発の小腸癌患者 (十二指腸癌を含む) 71 例のうち、一次治療で mFOLFOX、FOLFIRI、5-FU 及び CDDP の併用投与 (以下、「CDDP/5-FU」) 及びゲムシタビン塩酸塩 (以下、「GEM」) の単独投与を施行した計 56 例 (それぞれ 18、11、17 及び 10 例) を後方視的に検討した。

用法・用量を表 4 に示した。mFOLFOX 及び FOLFIRI は Q2W、CDDP/5-FU は Q3W、GEM は 4 週間間隔 (以下、「Q4W」) 又は Q3W で投与された。

表 4 用法・用量

レジメン	薬剤名	投与量 (投与時間)	投与方法	
mFOLFOX	LV	200 mg/m ² (2 時間)	Day1	Q2W
	5-FU	400 mg/m ² (急速静注)		
	5-FU	2,400 mg/m ² (46 時間)		
	L-OHP	85 mg/m ²		
FOLFIRI	LV	200 mg/m ² (2 時間)	Day1	Q2W
	5-FU	400 mg/m ² (急速静注)		
	5-FU	2,400 mg/m ² (46 時間)		
	CPT-11	180 mg/m ²		
CDDP/5-FU	5-FU	750 mg/m ² (24 時間)	Day1 及び 5	Q3W
	CDDP	75 mg/m ²	Day1	
GEM	-	1,250 mg/m ²	Day1、8 及び 15	Q4W
			Day1 及び 8	Q3W

有効性について、登録された 71 例のうち、化学療法が施行された 56 例で解析された。奏効率について、各レジメン間の結果は表 5 に示した。

表5 各レジメンの奏効率

	mFOLFOX n=18	FOLFIRI n=11	CDDP/5-FU n=17	GEM n=10
CR (例)	3	2	1	0
PR (例)	7	4	5	2
SD (例)	2	2	3	3
PD (例)	6	3	8	5
奏効率 (%)	56	55	35	20

PFSの中央値 [95%CI] (カ月) は、7 [5.6, 8.3] であり、mFOLFOX、FOLFIRI、CDDP/5-FU 及び GEM 単独投与における PFS の中央値は、それぞれ 7、8、8 及び 5 カ月であった。

OS の中央値 [95%CI] (カ月) は、13 [10.96, 15.03] であり、mFOLFOX、FOLFIRI、CDDP/5-FU 及び GEM 単独投与における OS の中央値は、それぞれ 15、16、15 及び 11 カ月であった。

安全性について、mFOLFOX、FOLFIRI、CDDP/5-FU 及び GEM 単独投与において、Grade 3-4 の血液毒性は、それぞれ 4、3、5 及び 2 例に認められ、当該 14 例の主な内訳は好中球減少症 66%、血小板減少症 22% であった。また、治療関連死は認められなかった。

5) Yhim HY, 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. ¹²⁾

化学療法歴のある治癒切除不能な局所進行又は再発の小腸癌（十二指腸癌を含む）を対象に、5-FU 又はカペシタビン及び CDDP の併用投与（以下、「FP」）、mFOLFOX、FOLFIRI、フルオロピリミジン系薬剤単独投与を施行した計 58 例を後方視的に検討した。

用法・用量を表 6 に示した。mFOLFOX 及び FOLFIRI は Q2W、FP 及び 5-FU 又はカペシタビンの単独投与は Q3W で投与された。

表6 用法・用量

レジメン	薬剤名	投与量 (投与時間)	投与方法	
mFOLFOX	LV	200 mg/m ² (2 時間)	Day1	Q2W
	5-FU	400 mg/m ² (急速静注)		
	5-FU	2,400 mg/m ² (46 時間)		
	L-OHP	85 又は 100 mg/m ² (2 時間)		
FOLFIRI	LV	200 mg/m ² (1.5 時間)	Day1	Q2W
	5-FU	400 mg/m ² (急速静注)		
	5-FU	2,400 mg/m ² (46 時間)		
	CPT-11	180 mg/m ² (1.5 時間)		
FP	5-FU	1,000 mg/m ² (又はカペシタビン 1,000 mg/m ² 1 日 2 回経口投与 14 日間)	Day1-4	Q3W
	CDDP	75 mg/m ²		
フルオロピリミジン系薬剤単独	5-FU (又はカペシタビン)	300 mg/m ² (又はカペシタビン 1,250 mg/m ² 1 日 2 回経口投与)	Day1-14	Q3W

有効性について、評価可能であった 29 例における奏効率は 35% (10/29 例) であった。安全性について、記載は認められなかった。

<本邦における臨床試験等>

1) Horimatsu T, et al. A phase II study of 5-fluorouracil / L-leucovorin / oxaliplatin (mFOLFOX6) in Japanese patients with metastatic or unresectable small bowel adenocarcinoma. *Int J Clin Oncol.* 2017; 22: 905-12. ¹³⁾

化学療法歴のない切除不能な進行・再発小腸癌患者（十二指腸癌を含む）を対象に mFOLFOX の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量は、Q2W で投与され、1 日目に L-OHP 85 mg/m² 及び l-LV 200 mg/m² を 2 時間かけて静脈内投与し、その後、5-FU 400 mg/m² を急速静注及び 5-FU 2,400 mg/m² を 46 時間かけて静脈内投与することとされた。

2010 年 4 月から 2012 年 11 月までに 24 例が登録され、全例が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である 1 年無増悪生存率は 23.3% であった。

安全性について、治療に関連した Grade 3-4 の有害事象は、好中球減少症 9 例（37.5%）、貧血及び末梢神経症状各 6 例（25.0%）、狭窄 4 例（16.7%）、疲労、食欲不振及び血中ビリルビン増加各 2 例（8.3%）、下痢、出血及び脳血管虚血各 1 例（4.2%）であった。治療関連死は認められなかった。

2) Tsushima T, et al. Multicenter retrospective study of 132 patients with unresectable small bowel adenocarcinoma treated with chemotherapy. *Oncologist.* 2012; 17: 1163-70. ¹⁴⁾

化学療法歴のない切除不能な進行・再発小腸癌患者（十二指腸癌を含む）を対象に Group A 療法（フルオロピリミジン系薬剤の単独投与又は l-LV との併用投与）、Group B 療法（フルオロピリミジン系薬剤及び CDDP の併用投与）、Group C 療法（フルオロピリミジン系薬剤及び L-OHP の併用投与）、Group D 療法（フルオロピリミジン系薬剤及び CPT-11 の併用投与）及び Group E 療法（その他の化学療法）を施行した計 132 例（それぞれ、60、17、22、11 及び 22 例）を後方視的に検討した。

薬剤名及び用法・用量は、表 7 に示した。1999 年 4 月から 2009 年 3 月までの患者が登録された。

有効性について、Group A、B、C、D 及び E における奏効率はそれぞれ 20、38、42、25 及び 21%、PFS の中央値はそれぞれ 5.4、3.8、8.2、5.6 及び 3.4 カ月、OS の中央値はそれぞれ 13.9、12.6、22.2、9.4 及び 8.1 カ月であった。

表7 用法・用量

薬剤名		用法・用量
Group A	1) S-1	80 mg/m ² /day を 28 日間経口投与し 2 週間休薬
	2) 5-FU + l-LV	5-FU : 600 mg/m ² (急速静注) l-LV : 250 mg/m ² を 1 週間間隔で 6 回静脈内投与し、2 週間休薬
	3) 5-FU	800 mg/m ² を 5 日間静脈内投与 (4 週間間隔)
	4) UFT + l-LV	UFT : 300 mg/m ² /day を 28 日間経口投与し、1 週間休薬 l-LV : 75 mg/day を 28 日間経口投与し、1 週間休薬
Group B	1) 5-FU + CDDP	5-FU : 800 mg/m ² を 5 日間静脈内投与 (4 週間間隔) CDDP : 80 mg/m ² を 1 日目に静脈内投与 (4 週間間隔)
	2) S-1 + CDDP	S-1 : 80 mg/m ² /day を 21 日間経口投与し、2 週間休薬 CDDP : 60 mg/m ² を 8 日目に静脈内投与 (5 週間間隔)
Group C	1) mFOLFOX	l-LV : 200 mg/m ² (静脈内投与) 5-FU : 400 mg/m ² (急速静注) 及び 2,400 mg/m ² (46 時間、持続静脈内投与) L-OHP : 85 mg/m ² を 1 日目に投与 (2 週間間隔)
	2) S-1 + L-OHP	S-1 : 80 mg/m ² /day を 14 日間経口投与し、1 週間休薬 L-OHP : 130 mg/m ² を 1 日目に静脈内投与 (3 週間間隔)
Group D	1) CPT-11 + 5-FU + l-LV	CPT-11 : 125 mg/m ² を 1 週間間隔で 4 回静脈内投与し、2 週間休薬 5-FU : 500 mg/m ² (急速静注) を 1 週間間隔で 4 回静脈内投与し、2 週間休薬 l-LV : 10 mg/m ² を 1 週間間隔で 4 回静脈内投与し、2 週間休薬
	2) FOLFIRI	l-LV : 200 mg/m ² (2 時間、静脈内投与) 5-FU : 400 mg/m ² (急速静注) 及び 2,400 mg/m ² (46 時間、持続静脈内投与) (2 週間間隔) CPT-11 : 150 又は 180 mg/m ² を 1 日目に投与 (2 週間間隔)
	3) S-1 + CPT-11	S-1 : 80 mg/m ² /day を 14 日間経口投与し、2 週間休薬 CPT-11 : 125 mg/m ² を 1 及び 15 日目に静脈内投与 (4 週間間隔)
Group E	その他の化学療法	—

S-1 : テガフルール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤、UFT : テガフルール・ウラシル配合剤

安全性について、記載は認められなかった。

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

1) Rovers KP, et al. Treatment of peritoneal metastases from small bowel adenocarcinoma. *Int J Hyperthermia*. 2017; 33: 571-8. ¹⁵⁾

Zaanan ら ¹⁰⁾ 及び Tsushima ら ¹⁴⁾ の公表論文について紹介され、小腸癌の腹膜転移に対する初回化学療法として 5-FU 系の抗悪性腫瘍剤と L-OHP との併用投与が最適である旨が記載されている。

2) Ynson ML, et al. What are the latest pharmacotherapy options for small bowel adenocarcinoma? *Expert Opin Pharmacother*. 2014; 15: 745-8. ¹⁶⁾

Xiang ら ⁸⁾、Zaanan ら ¹⁰⁾ 及び Tsushima ら ¹⁴⁾ の公表論文について紹介され、進行・再発の小腸癌に対する初回化学療法として mFOLFOX 又は CAPOX が使用されるべきである旨が記載されている。

3) Raghav K, et al. Small bowel adenocarcinomas-existing evidence and evolving paradigms. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013; 10: 534-44. ¹⁷⁾

Xiang ら⁸⁾、Zhang ら⁹⁾、Zaanan ら¹⁰⁾ 及び Tsushima ら¹⁴⁾ の公表論文を含む 18 件の公表論文が紹介され、治癒切除不能な小腸癌に対して L-OHP を使用したレジメン（CAPOX 及び mFOLFOX）が推奨されている。

4) Overman MJ. Recent advances in the management of adenocarcinoma of the small intestine. *Gastrointest Cancer Res.* 2009; 3: 90-6. ¹⁸⁾

L-OHP とカペシタビン又は 5-FU との併用が最も有効な併用療法の 1 つであり、初回治療として考慮されるべきである旨が記載されている。

5) 緒方 裕 他. 小腸癌の治療と成績、癌と化学療法 2010; 37: 1454-7. ¹⁹⁾

進行・再発小腸癌に対する化学療法として、特に 5-FU 系と白金系抗悪性腫瘍剤との併用療法の有効性が示唆されている旨が記載されている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

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⁷⁾

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旨が記載されている。

また、Colon Cancer の Chemotherapy の箇所には mFOLFOX、CAPOX 等が記載されている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

なし

(2) 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について

1) 本邦での臨床試験成績について

本邦で実施された臨床試験成績は 5. (1) <日本における臨床試験等>1) を参照のこと。

2) 本邦での臨床使用実態について

本邦では、小腸癌（十二指腸癌を含む）に対して、mFOLFOX で治療された報告が複数確認された^{20)~40)}。いずれも mFOLFOX で腫瘍縮小効果が得られており、本邦における小腸癌（十二指腸癌を含む）に対する mFOLFOX は比較的良好な有効性と安全性が得られることが示唆されている。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

国内外の臨床試験において、小腸癌に対する mFOLFOX の有効性の概略は以下のとおりである（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）。

小腸癌患者（十二指腸癌を含む）に対して実施された、国内外の臨床試験成績は以下のとおりであった。

<海外における臨床試験>

- 1) 奏効率 [95%CI] は 48.5% (16/33 例) [31.0, 67.0] であった。
- 2) 奏効率は 32.3% (11/34 例)、病勢制御割合は 61.7% (21/34 例)、PFS の中央値 [95%CI] (カ月) は 6.3 [3.3, 9.4]、OS の中央値 [95%CI] (カ月) は 14.2 [10.8, 17.5] であった (CAPOX も含めた解析結果)。
- 3) 奏効率は 34.2% (13/38 例)、PFS の中央値 [95%CI] (カ月) は 6.9 [5.0, 9.9]、OS の中央値 [95%CI] (カ月) は 17.8 [14.2, 24.2] であった。
- 4) 奏効率は 55.6% (10/18 例)、PFS の中央値は 7.0 カ月、OS の中央値は 15.0 カ月であった。
- 5) 奏効率は 35% (10/29 例) であった。

<本邦における臨床試験>

- 1) 1年無増悪生存率は 23.3% であった。
- 2) 奏効率は 42%、PFS は 8.2 カ月 (中央値)、OS は 22.2 カ月 (中央値) であった (L-OHP 及び S-1 の併用投与レジメンも含めた解析結果)。

上記の海外臨床試験成績等に基づき、NCCN ガイドラインでは、小腸癌に対する治療は、結腸癌の診療ガイドラインに従って治療する旨が記載され、結腸癌の診療ガイドラインに記載された mFOLFOX も小腸癌に対する治療として推奨されている。また Peer-reviewed journal の総説等においても小腸癌に対する治療として、mFOLFOX が推奨されている。

本邦では上記の臨床試験成績に加えて、小腸癌（十二指腸癌を含む）に対して mFOLFOX で治療された症例報告が複数確認され、腫瘍縮小効果が認められている。

以上より、検討会議は、上記の国内外臨床試験成績、本邦での臨床使用実態及び国際的な教科書並びに診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、十二指腸癌を含め、小腸癌に対する mFOLFOX の有効性は医学薬学上公知と判断した。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

国内外の臨床試験において、小腸癌に対する mFOLFOX の安全性の概略は以下のとおりである（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）。

小腸癌患者（十二指腸癌を含む）に対して実施された、国内外の臨床試験成績は以下のとおりであった。

<海外における臨床試験>

1) Grade 3 の治療関連毒性として、好中球減少症 4 例（12.1%）、末梢神経障害 3 例（9.1%）、悪心 2 例（6.1%）、嘔吐、下痢、疲労及び血小板減少症各 1 例（3.0%）が認められ、Grade 4 の治療関連毒性は認められなかった。

2) 化学療法に関連した Grade 3 以上の毒性として、好中球減少症 3 例（8.0%）、貧血、血小板減少症及び下痢各 1 例（各 2.9%）が認められた。

3) 重篤な有害事象の発現率は、22 例（46%）であった。主な有害事象は血液毒性であり、Grade 3 以上の好中球減少症は、12 例（25%）に認められた。9 例が L-OHP の投与を中止された（Grade 3 の神経障害 4 例、Grade 2 の神経障害 3 例、Grade 2 のアレルギー反応及び治療関連死各 1 例）。

4) mFOLFOX、FOLFIRI、CDDP/5-FU 及び GEM 単独投与の Grade 3 以上の血液毒性は、それぞれ 4、3、5 及び 2 例に認められ、当該 14 例の主な内訳は好中球減少症 66%、血小板減少症 22%であった。

5) 記載なし

<本邦における臨床試験>

1) Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 9 例（37.5%）、貧血及び末梢神経症状各 6 例（25.0%）、狭窄 4 例（16.7%）、疲労、食欲不振及び血中ビリルビン増加各 2 例（8.3%）、下痢、出血及び脳血管虚血各 1 例（4.2%）であった。

2) 記載なし

国内外の公表論文において、小腸癌患者（十二指腸癌を含む）に対して、mFOLFOX を施行した際に認められた主な Grade 3 又は 4 の有害事象は、原疾患による事象と考えられる狭窄及び脳血管虚血を除き、いずれも本邦の添付文書で既に記載されている事象であった。また、要望内容に係る用法・用量は、既に本邦においても「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」等の効能・効果で承認されていることを踏まえると、日本人の安全性に関する多くのエビデンスが蓄積されていると考える。

以上より、検討会議は以下のように考える。

国内外の臨床試験成績及び本邦での臨床使用実態より、十二指腸癌を含め、小腸癌患者に対する mFOLFOX による主な有害事象は、いずれも本薬の国内添付文書で既に注意喚起されている有害事象の範囲内であり、管理可能である。また、本邦では、要望内容と同一

の用法・用量が承認されており、日本人患者に対する一定の安全性情報は蓄積されていることを考慮すると、上記の国内外の臨床試験成績等の内容を熟知し、がん化学療法に精通した医師により、適切に安全性が管理されるのであれば、十二指腸癌を含め、小腸癌に対する mFOLFOX は忍容可能である。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

公表論文及び診療ガイドライン・教科書等への記載状況から、十二指腸癌を含め、小腸癌に対して mFOLFOX の一定の有用性は期待でき、医学薬学上公知であると判断した（「7.

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

国内外の臨床試験で認められた Grade 3 以上の有害事象は、国内添付文書で既に注意喚起されている事象であること、既承認の効能・効果及び用法・用量での日本人における安全性について一定の情報が蓄積されていること等を考慮すると、国内外の臨床試験成績等の内容を熟知し、がん化学療法に精通した医師により、適切に安全性が管理されるのであれば、十二指腸癌を含め、小腸癌に対する mFOLFOX は忍容可能と考える（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、十二指腸癌を含めた上で、小腸癌における mFOLFOX の有用性は医学薬学上公知であると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、以下の設定をすることが適切と考える。その妥当性について以下に記載する。

〔効能・効果〕（追記部分のみ記載）

小腸癌

【効能・効果の記載の妥当性について】

小腸癌における mFOLFOX の臨床的有用性は、医学薬学上公知であると考え（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）から、本薬の効能・効果を「小腸癌」と設定することが妥当と判断した。なお、国内外の臨床試験における対象患者に関して、以下のとおり判断した。

- 国内外の臨床試験では治癒切除不能な小腸癌を対象に試験が実施されていたものの、小腸癌における治癒切除の可否に関する明確な基準はないこと及び海外診療ガイドラ

インにおける記載内容を踏まえ、効能・効果に治癒切除不能である旨の設定は不要である。

- 国内外の臨床試験では十二指腸癌も対象とされており、効能・効果として設定する「小腸癌」には十二指腸癌も含まれる。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の設定をすることが適切と考える。その妥当性について以下に記載する。

〔用法・用量〕（下線部追加）

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び結腸癌における術後補助化学療法には A 法又は B 法を、治癒切除不能な膵癌及び小腸癌には A 法を、胃癌には B 法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。

A 法：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として 85 mg/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 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

【用法・用量の設定の妥当性について】

小腸癌における mFOLFOX の有用性は、医学薬学上公知であると考えること（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）及び mFOLFOX に関する国内外の公表論文では上記 A 法が使用されていたことから、上記のとおり設定することが妥当と判断した。

なお、既承認の用法・用量では「本剤を 5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500 mL として、静脈内に点滴投与する。」と設定されているものの、当該設定は注射剤の調製法に関連する内容であることから、承認事項である用法・用量からは記載を削除し、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意や適用上の注意の項で注意喚起することが適切と考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

海外臨床試験成績、本邦での臨床使用実態、並びに国際的な診療ガイドライン及び教科書の記載内容等を踏まえ、小腸癌患者における mFOLFOX の一定の有効性が示唆されている。安全性について、当該用法・用量は本邦における既承認の用法・用量の範囲内であること等から、日本人における一定の安全性情報が蓄積されている。したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) 英国添付文書
- 3) 独国添付文書
- 4) 仏国添付文書
- 5) 加国添付文書
- 6) 豪州添付文書
- 7) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer Version 2. 2017
- 8) Xiang XJ, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Anti-Cancer Drugs* 2012; 23: 561-6.
- 9) Zhang L, et al. Efficacy of the FOLFOX/CAPOX regimen for advanced small bowel adenocarcinoma: a three-center study from China. *J BUON*. 2011; 16: 689-96.
- 10) Zaanani A, et al. Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. *Ann Oncol*. 2010; 21: 1786-93.
- 11) Aydin D, et al. Evaluation of prognostic factors and treatment in advanced small bowel adenocarcinoma: report of a multi-institutional experience of Anatolian Society of Medical Oncology (ASMO). *J BUON*. 2016; 21: 1242-9.
- 12) Yhim HY, 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.
- 13) Horimatsu T, et al. A phase II study of 5-fluorouracil/L-leucovorin/oxaliplatin (mFOLFOX6) in Japanese patients with metastatic or unresectable small bowel adenocarcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2017; 22: 905-12.
- 14) Tsushima T, et al. Multicenter retrospective study of 132 patients with unresectable small bowel

- adenocarcinoma treated with chemotherapy. *Oncologist*. 2012; 17: 1163-70.
- 15) Rovers KP, et al. Treatment of peritoneal metastases from small bowel adenocarcinoma. *Int J Hyperthermia*. 2017; 33: 571-8.
 - 16) Ynson ML, et al. What are the latest pharmacotherapy options for small bowel adenocarcinoma? *Expert Opin Pharmacother*. 2014; 15: 745-8.
 - 17) Raghav K, et al. Small bowel adenocarcinomas-existing evidence and evolving paradigms. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013; 10: 534-44.
 - 18) Overman MJ. Recent advances in the management of adenocarcinoma of the small intestine. *Gastrointest Cancer Res*. 2009; 3: 90-6.
 - 19) 緒方 裕 他. 小腸癌の治療と成績. *癌と化学療法* 2010; 37: 1454-7.
 - 20) 綿引 隆久 他. 原発性小腸癌術後に大腸癌に準じた多剤併用化学療法が奏功した 1 例. *日立医学会誌* 2016; 54: 21-6.
 - 21) 今村 祐司 他. 外科切除および術後補助療法 FOLFOX6 にて完全緩解が得られたリンパ節転移を伴う原発性十二指腸癌の 1 例. *癌と化学療法* 2016; 43: 629-31.
 - 22) 久松 篤 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.
 - 23) 森脇 俊和 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.
 - 24) 木崎 潤也 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 抄録集* 2011; 889 演題番号: P-0163
 - 25) 安居 利晃 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.
 - 26) 向山 智之 他. G-CSF 産生十二指腸癌の 1 例. *消化管の臨床* 2012; 18: 69-72.
 - 27) 水野 龍義 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.
 - 28) 稲田 健太郎 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.
 - 29) 平尾 元宏 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) が有用であった一例. *日本消化器内視鏡学会総会* 2012; 54: 1175.
 - 30) 出雲 渉 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.
 - 31) 塚田 祐一郎 他. mFOLFOX6 が奏功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.
 - 32) 笹木 有佑 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.
 - 33) 康 純明 他. 高度リンパ節転移に対しS-1+CDDP療法が奏効した原発性十二指腸癌の1例. *癌と化学療法* 2009; 36: 1569-71.

- 34) 藤原 康宏 他. FOLFOX療法が奏効した肝転移を伴う原発性十二指腸癌の1例. 癌と化学療法 2009; 36: 655-7.
- 35) 菅江 崇 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.
- 36) 伊禮 靖苗 他. 化学療法が効果的であった進行十二指腸癌の1例. 日本癌治療学会誌 2008; 43: 937.
- 37) 康 純明 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.
- 38) 栗原 陽次郎 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.
- 39) 澤崎 翔 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.
- 40) Takayoshi K, et al. Intraluminal superior vena cava metastasis from adenosquamous carcinoma of the duodenum: A case report. Oncol Lett. 2016; 11: 605-9.