

資料 4 - 2 - 2

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）
フルオロウラシル
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：フルオロウラシル	
	販売名：5-FU 注 250 mg、5-FU 注 1000 mg	
	会社名：協和発酵キリン株式会社	
要望者名	日本臨床腫瘍学会	
要望内容	効能・効果	小腸癌
	用法・用量	通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 200 mg/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 400 mg/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 2400～3000 mg/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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

(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。

(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、医療上の有用性は「ア」に該当すると判断した。

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 ¹⁾	
効能・効果	Fluorouracil Injection は結腸・直腸癌、乳癌、胃癌及び膵臓癌の緩和 管理に有効である。
用法・用量	<p>投与量</p> <p>12 mg/kg で4日間連日1日1回静脈内投与する。1日800 mg を超えて投与しないこと。毒性が観察されない場合、毒性が生じない限り、6、8、10及び12日目に6 mg/kg を投与する。5、7、9又は11日目には、治療は行わない。毒性が明らかになっていない場合でも、治療は12日目に中止されるべきである。WARNINGS 及びPRECAUTIONS 参照。</p> <p>高リスクな患者や十分な栄養状態でない患者の場合（禁忌と警告参照）は6 mg/kg を3日間投与する。毒性が観察されない場合、毒性が生じない限り、3 mg/kg を5、7及び9日目に投与することができる。4、6又は8日目には投与は行わない。1日400 mg を超えて投与しないこと。いずれのスケジュールにおいても一連の投与を、治療の1コースとする。</p> <p>維持療法</p> <p>毒性が問題とならない場合には、以下のスケジュールのいずれかを用いて治療を継続することが推奨される：</p> <ol style="list-style-type: none"> 最初の1コースと同じ用量で、前の治療のコースの最終日後に、30日ごとに投与を反復する。 最初の治療コースの結果、毒性徴候が表れた場合、10～15 mg/kg/週を維持用量として週1回投与する。1g/週を超えない。 <p>前の治療のコースに対する患者の反応は投与量を決定する際に考慮されるべきであり、投与量はそれに応じて調節されるべきである。患者のなかには、9～45コースの治療を、12～60カ月の間に受けた者がいた。</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	小腸癌については承認なし〔開発を行っていない〕（2017年9月10日現在）
備考	
2) 英国 ²⁾	
効能・効果	Fluorouracil Injection 25 mg/mL 注射液は、単独又は他の治療との併用

	<p>において、結腸癌、乳癌等の一般的な悪性腫瘍の管理における緩和に用いることができる。単剤又は他の細胞毒性を有する薬剤との併用のいずれにおいても使用することができる。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>投与経路: 静脈内注射か、静脈内又は動脈内点滴注入</p> <p>成人: 適切な投与量と治療法の選択は、患者の状態や、癌腫、併用療法の有無による。最初の治療は病院で行われるべきであり、1日総量は、0.8～1gを超えてはならない。また、肥満、浮腫及び腹水等の異常な体液貯留が認められなければ、通常、患者の体重に基づき投与量を算出する。肥満、浮腫及び腹水等の異常な体液貯留が認められる場合は、理想体重が計算に用いられる。</p> <p>以下のいずれかの患者には減量することが望ましい：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 悪液質。 2. 侵襲の大きい手術後 30 日以内の場合。 3. 骨髄機能低下。 4. 肝機能、腎機能の障害。 <p>成人用量: 以下のレジメンは、単剤としての使用に推奨されている：</p> <p>初回投与: 点滴静注又は注射により投与できるが、通常は毒性が低い点滴静注が望ましい。</p> <p>静脈内点滴注射: 15 mg/kg (体重) を投与し、1 回の点滴投与において 1 g を超えない。300～500 mL の 5% グルコース又は 0.9% 塩化ナトリウム注射液に希釈し、4 時間かけて投与する。別の方法として、1 日量を 30～60 分間にわたって点滴注射したり、24 時間かけて連続注入したりしてもよい。毒性の徴候が現れるまで、又は 12～15 g の総用量に達するまで、点滴注射を毎日繰り返すことができる。</p> <p>静脈注射: 1 日量として 12 mg/kg (体重) の用量を、3 日間投与し、その後、毒性の徴候が現れなければ、6 mg/kg の用量を、3 回追加的に別の日に投与することができる。別のレジメンでは単回静脈注射として 15 mg/kg を週に 1 回、治療コースを通じて投与を行う。</p> <p>動脈内点滴注射: 1 日量として 5～7.5 mg/kg (体重) を、24 時間持続点滴注入にて動</p>

	<p>脈内に投与することができる。</p> <p>維持療法：</p> <p>初期の集中的な治療の後、明確な毒性の発現がなければ、その後、維持療法を行ってもよい。</p> <p>すべての場合において、維持療法が開始される前に、毒性副作用が消失していなければならない。</p> <p>フルオロウラシルの最初のコースを、最終投与から 4～6 週の間隔の後に反復することができる。あるいは 5～15 mg/kg（体重）の用量を 1 週間隔で静脈内点滴投与を続けることができる。</p> <p>この連続的な投与を、1 コースとする。患者の中には、最大 1 日量 1 g で合計 30 g まで投与を受けた患者がいる。より最近の別の方法は、15 mg/kg を週に 1 回治療コースを通じて静脈内投与することである。この場合、最初の連日投与期間を必要としない。</p> <p>放射線療法と併用する場合</p> <p>フルオロウラシルと放射線療法の併用は、肺における特定のタイプの転移巣の治療及び再発、手術不能の腫瘍増殖による痛みの緩和に有効であることが判明している。フルオロウラシルの標準的投与量が使用されるべきである。</p> <p>小児：</p> <p>小児におけるフルオロウラシルの使用に関する推奨はない。</p> <p>高齢者：</p> <p>高齢者に対しては、通常の成人の用量と同様の注意事項に配慮して使用する。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	小腸癌については承認なし〔開発を行っていない〕（2017 年 9 月 10 日現在）
備考	
3) 独国 ³⁾	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ● 進行性大腸癌 ● 進行性胃癌 ● 進行性膵臓癌 ● 進行性又は転移性乳癌
用法・用量	<p>5-フルオロウラシルは、以下に記載した療法で使用される。</p> <p>進行性又は転移性大腸癌：</p> <p>さまざまな治療プロトコールと用量が用いられているが、最適用量として認められたものはない。</p>

以下の治療スキームは、成人及び高齢者における、進行性又は転移性大腸癌の治療に使用されるもので、例として取り上げる。これらの併用療法の小児における使用に関するデータは存在しない。

DeGramont療法：

2週間ごとに、2日間連続（サイクルの第1日及び第2日）で、フォリン酸（200 mg/m² BSA）を2時間かけて点滴静注した後、5-フルオロウラシル（400 mg/m² BSA）を急速静脈内投与し、続いて5-フルオロウラシル600 mg/m²を22時間かけて点滴静注する。

週間療法：

週1回、フォリン酸（500 mg/m² BSA）を2時間かけて点滴静注し、フォリン酸の点滴静注開始から1時間後に、5-フルオロウラシル（500 mg/m² BSA）を急速静脈内投与する。1サイクルは、6週間の治療とその後2週間の休養期間で構成される。

月間療法：

5日間連続で、フォリン酸（20 mg/m² BSA）を急速静脈内投与した後、5-フルオロウラシル（425 mg/m² BSA）を急速静脈内投与する。治療サイクルは、4週間及び8週間後に、並びにその後5週間ごとに繰り返される。

5日間連続で、フォリン酸（200 mg/m² BSA）を急速静脈内投与した後、5-フルオロウラシル（370 mg/m² BSA）を急速静脈内投与する。これを4週間ごとに繰り返す。

AIO療法：

6週間（=1治療サイクル）にわたり、週1回、フォリン酸（500 mg/m² BSA）を2時間かけて点滴静注した後、5-フルオロウラシル（2,600 mg/m² BSA）を24時間持続点滴静注する。個々の治療サイクルの間にそれぞれ1週間の休薬期間を設けることを推奨する。

反復サイクル数は、治療の有効性又は許容できない副作用の発生に応じて治療にあたる医師の判断により決定される。週間及び月間療法では、通常6サイクルにわたり併用療法を行う。

5-フルオロウラシルの用量の変更：

フォリン酸を用いた併用療法では、患者の状態、臨床的有効性及び用量制限毒性に応じて、5-フルオロウラシルの用量と治療間隔の変更が必要となる可能性がある。フォリン酸の減量は必要ない。

新しい化学療法薬（オキサリプラチン、イリノテカン等）を併用した5-フルオロウラシル含有療法の使用に関しては、専門文献を参照すること。

進行性胃癌：

併用化学療法（エピルビシン、シスプラチン、5-フルオロウラシル〔ECF療法〕）の一環として、治療サイクルの第1日に5-フルオロウラシル（200 mg/m² BSA）を持続点滴静注し、これを3週間ごとに繰り返す。

進行性膵臓癌：

従来のフォリン酸/5-フルオロウラシルによる療法：

「Mayo療法」の一環として、5日間連続で、フォリン酸（20 mg/m² BSA）を急速静脈内投与した直後に、5-フルオロウラシル（425 mg/m² BSA）を急速静脈内投与する。治療サイクルは、4週間及び8週間後、並びにその後5週間ごとに反復される。

「Machover療法」の一環として、5日間連続で、フォリン酸（200 mg/m² BSA）を急速静脈内投与した直後に、5-フルオロウラシル（370 mg/m² BSA）を急速静脈内投与する。治療サイクルは4週間ごとに反復される。

高用量のフォリン酸/5-フルオロウラシルによる療法：

「AIO療法」の一環として、6週間（=1治療サイクル）にわたり、週1回、フォリン酸（500 mg/m² BSA [フォリン酸カルシウムとして]）を2時間かけて点滴静注した後、5-フルオロウラシル（2,600 mg/m² BSA）を24時間持続点滴静注する。

個々の治療サイクルの間にそれぞれ1週間の休養期間を設けることを推奨する。

「Ardalan療法」の一環として、6週間（=1治療サイクル）にわたり、週1回、5-フルオロウラシル（2,600 mg/m² BSA）をポンプ内でフォリン酸（500 mg/m² BSA [フォリン酸ナトリウムとして]）と混合し

て24時間持続点滴静注する。個々の治療サイクルの間にそれぞれ1週間の休養期間を設けることを推奨する。

上記の療法は、ゲムシタビンによる治療の適応とならない患者に用いる。

進行性又は転移性乳癌の治療：

「FAC療法」（5-フルオロウラシル、ドキソルビシン、シクロホスファミド）又は「FEC療法」（5-フルオロウラシル、エピルビシン、シクロホスファミド）の一環として、治療サイクルの第1日に5-フルオロウラシル（500 mg/m² BSA）を急速静脈内投与し、これを3週間ごとに繰り返す。

シクロホスファミド（静脈内）及びメトトレキサート（CMF療法）との併用療法において、治療サイクルの第1日に5-フルオロウラシル（600 mg/m² BSA）を急速静脈内投与し、これを3週間ごとに繰り返す。

「古典的な」CMF療法（シクロホスファミド（経口）、メトトレキサート、5-フルオロウラシル）の一環として、治療サイクルの第1日及び第8日に5-フルオロウラシル（600 mg/m² BSA）を急速静脈内投与し、これを4週間ごとに繰り返す。

初発の浸潤性乳癌の補助化学療法では、通常、治療期間は6サイクルとされる。

治療の中止、減量：

以下の中毒症状が発現した場合は、5-フルオロウラシル療法を直ちに中止すること。

- 白血球減少（<2,000/μl）
- 血小板減少（<50,000/μl）
- 口内炎、食道炎
- 嘔吐（抗嘔吐薬の投与によっても抑えられないもの）
- 下痢
- 消化管での潰瘍及び出血
- その他の大出血
- 神経毒性症状

- 心臓毒性症状

白血球数（ $\geq 3,000/\mu\text{l}$ ）あるいは血小板数（ $\geq 70,000/\mu\text{l}$ ）が再び上昇した後に、治療の再開を妨げるその他の副作用（上記）が存在しない限りにおいて、場合によっては減量を行った上で、治療を再開することができる（表を参照）。

白血球数/ μL	血小板数/ μL	用量
>4,000	>100,000	100%
3,000 - 4,000	70,000 - 100,000	75%
2,000 - 3,000	50,000 - 70,000	50%
<2,000	<50,000	中止

小児

小児における 5-フルオロウラシルの有効性と安全性に関しては、十分な経験がない。

腎機能及び肝機能に制限のある患者

肝機能又は腎機能のいずれかに障害が認められる場合、減量は必要ない。ただし、肝機能及び腎機能に同時に障害が認められる場合は、減量を考慮すべきであり、重度の場合には1/3～1/2を減量する。

用法

5-FU medac 50 mg/mLを急速静脈内投与、あるいは（持続）点滴静注する。

使用期間

進行性又は転移性疾患における治療期間（反復サイクル数）は、治療の有効性（腫瘍奏効、進行性疾患）又は許容できない副作用の発生に応じて治療にあたる医師の判断により決定される。補助療法における反復サイクル数は、治療プロトコールによって異なる。

参考：

無色～微黄色の澄明な注射液のみを使用すること。温度が 15°C未満になると注射液が結晶化する可能性がある。濁った注射液、又は沈殿物の認められる注射液は使用しないこと。必ず使用の直前に注射液を調合すること。

承認年月（または独
国における開発の有
無）

小腸癌については承認なし〔開発を行っていない〕（2017年9月10日現在）

備考	
4) 仏国 ⁴⁾	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ● 消化管の進行性腺癌 ● 大腸癌切除後のアジュバント療法 ● 乳房の腺癌の局所的治療後、又は再発時 ● 卵巣の腺癌 ● 上気道消化管及び食道の扁平上皮癌
用法・用量	<p>用量</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 単剤療法として：平均用量 1 日 400～600 mg/m²、月に 3～6 日、約 1 時間かけて静注する。 ● その他の細胞毒性薬剤と併用して：1 日 300～600 mg/m²、2～5 日間を 1 サイクルとし、3～4 週間隔で投与。 <p><u>例外的に：</u></p> <p>フルオロウラシル（ファイザー）を週 1 回、600 mg/m²の用量で、肝動脈内にゆっくりと（4～6 時間かけて）注入投与することもある。</p> <p>時に、700 mg～1 g/m²の用量で連続 3～5 日間にわたり持続静注にて使用される。</p> <p>これらの用法は、専門機関のみで使用することができる。</p> <p>大部分の適応症においては、注射 1 回当たりの投与量 1 g/m²を超えてはならない。</p> <p>用法</p> <p>静脈内投与。</p> <p>例外的に、肝動脈内にゆっくりと注入。</p> <p>点滴が漏れた場合は、直ちに投与を中止する。</p> <p>本剤の投与前の希釈に関する指示については、第 6.6 項を参照すること。</p> <p>筋肉内に投与しないこと。</p> <p>フルオロウラシルの使用は、細胞毒性薬剤の投与を専門とする機関のみに限られ、フルオロウラシルは抗癌化学療法の使用資格を有する医師の管理下において投与しなければならない(第 6.6 項を参照)。</p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	小腸癌については承認なし〔開発を行っていない〕（2017 年 9 月 10 日現在）
備考	
5) 加国 ⁵⁾	
効能・効果	フルオロウラシルは単独で結腸・直腸癌、乳癌、胃癌及び膵癌の緩

	<p>和管理に有効である。</p> <p>臨床研究において、乳癌、胃癌及び膵癌においてフルオロウラシルと他の化学療法剤との併用療法の有効性が確認されている。以下に癌腫とフルオロウラシルと同時に併用される薬剤を示す。</p> <p>乳癌：フルオロウラシルとシクロホスファミドとアドリアマイシン（ドキソルビシン）。フルオロウラシルとシクロホファミドとファルモルビシン（エピルビシン）。フルオロウラシルとシクロホファミドとアドリアマイシン（ドキソルビシン）とビンクリスチン及びプレドニゾン。</p> <p>胃癌：フルオロウラシルとアドリアマイシン（ドキソルビシン）及びマイトマイシン C 又はフルオロウラシルとファルモルビシン（エピルビシン）の併用。</p> <p>膵癌：フルオロウラシルとアドリアマイシン（ドキソルビシン）及びマイトマイシン C、又はフルオロウラシルとマイトマイシン C 及びストレプトゾトシン。</p> <p>いくつかの他の固形腫瘍においても、フルオロウラシル単独で又は他の薬物との併用治療に対して、反応があることが示されている。具体的には以下のものがある：</p> <p>膀胱癌：フルオロウラシル単独療法。フルオロウラシルとアドリアマイシン（ドキソルビシン）。フルオロウラシルとアドリアマイシン（ドキソルビシン）及びシスプラチン。フルオロウラシルとアドリアマイシン（ドキソルビシン）及びシクロホスファミド。フルオロウラシルとメトトレキサート、シクロホスファミド及びビンクリスチン。</p> <p>前立腺癌：フルオロウラシル単独療法。フルオロウラシルとアドリアマイシン（ドキソルビシン）及びシクロホスファミド。</p> <p>頭頸部癌：フルオロウラシルとシスプラチン。</p> <p>卵巣癌：フルオロウラシルとヘキサメチルメラミン、シクロホスフ</p>
--	---

	<p>アミド及びアドリアマイシン（ドキシソルビシン）。</p> <p>悪性黒色腫、腎癌、白血病及びリンパ腫、軟部腫瘍及び骨肉腫、気管支癌、脳腫瘍並びに中枢神経への転移に対して、フルオロウラシルが明らかに有用であったとのデータを示した試験はこれまでに存在しない。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>フルオロウラシルの推奨投与経路は静脈内注射によるもので、血管外漏出を避けることに配慮する。フルオロウラシルの希釈は不要である。フルオロウラシルは経口投与することもできるが、本剤は当該適用の製剤ではない。</p> <p>すべての用量は、患者の実際の体重に基づいていることが推奨される。しかしながら、患者が肥満であるか、又は浮腫、腹水、又は他の異常な体液貯留のために見かけ上の体重増加がある場合は、推定される除脂肪体重（乾燥重量）が、使用されるべきである。</p> <p>治療前に、各患者は、フルオロウラシルの至適初回投与量を正確に推定するために注意深く評価されることが推奨される。</p> <p>初回治療（禁忌、警告及び処方前の使用上の注意を参照）。治療の最初のコースの投与中は患者を入院させること。1日用量は一般的に800 mgを超えないこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 低リスクの患者では、12 mg/kg (500 mg/m²) の用量を連日5日間投与し、これを28日ごとに繰り返す。 2. 高リスクの患者では、6～10 mg/kg (250～400 mg/m²) の用量を連日5日間投与し、これを28日ごとに繰り返す。 3. 他の化学療法剤と組み合わせて使用する場合には、1コースにつき1回投与、1及び8日目に投与、連日4～5日間投与等、様々な投与スケジュールが使用される。投与量は、使用するレジメンに応じて異なる。 <p>1～5回の一連の投与は、「治療のコース」を構成する。</p> <p>「使用上の注意」に記載した毒性徴候が表れた場合には、治療は速やかに中止すること。</p>

	<p>維持療法：毒性が問題でない場合、又は最初の治療の毒性徴候が減少した場合、治療は以下のスケジュールのいずれかを用いて継続されるべきである：</p> <p>A. 最初の投与法を繰り返す。前のコースの最初の投与日から 28 日後から開始する。</p> <p>A. 維持用量として 10～15 mg/kg/週を投与する。低リスク患者では減量して使用されるべきである。</p> <p>使用する薬剤の投与量は、前回の治療コースに対する患者の反応を考慮し、調整しなければならない。患者のなかには、9～45 コースの治療を、12～60 カ月の間に受けた者がいた。</p> <p>フルオロウラシルは、静脈内投与添加物又は他の化学療法剤と混合させるべきではない。</p>
承認年月（または加国における開発の有無）	小腸癌については承認なし〔開発を行っていない〕（2017 年 9 月 10 日現在）
備考	
6) 豪州 ⁶⁾	
効能・効果	<p>フルオロウラシルは単独又は併用にて乳癌、結腸・直腸癌の悪性腫瘍の緩和治療の適応を有する。また、胃癌、原発性肝癌、子宮癌（特に子宮頸癌）、卵巣癌、膀胱癌の治療に適応を有する。</p> <p>フルオロウラシルは実績のある他の治療に失敗もしくは実施が困難な場合に限り使用すべきである。</p>
用法・用量	<p>一般的な注意事項</p> <p>DBL フルオロウラシル注射液 BP は静脈内点滴注射又は静脈内注射によって投与することができ、投与量は、患者の実際の体重に基づいて決定する。患者が肥満であるか、又は、浮腫、腹水又は他の形態の異常な体液貯留のために見かけ上の体重増加がある場合にのみ、理想的体重を使用する。治療前に、各患者は、フルオロウラシルの至適初回投与量を正確に推定するために注意深く評価されるべきである。</p> <p>フルオロウラシルの 1 日投与量は 1 g を超えてはならない。最初の推奨用量は、以下の条件が存在する場合には 1/3～1/2 を減少させる</p>

ことが推奨される:

- (1) 栄養状態不良
- (2) 大手術後 (過去 30 日以内に)
- (3) 骨髄機能不全 (白血球数 $5,000/\text{mm}^3$ 未満; 血小板数 $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 未満)
- (4) 肝機能又は腎機能障害

成人において単剤としてフルオロウラシルを使用する場合は次のレジメンが推奨されている:

点滴静注

1 日 15 mg/kg (体重) (最大 1 g) を、 $300\sim 500 \text{ ml}$ の 5% グルコースに希釈し、4 時間かけて投与する。

最初の消化器における副作用、すなわち口内炎、下痢、白血球減少又は血小板数減少が現れるまで、点滴注射を毎日繰り返すことができる。

これらの症状が現れた場合は、投与は中止する。副作用が回復するまで、すなわち白血球数は $3,000\sim 4,000/\text{mm}^3$ に、血小板数は $8 \text{ 万}\sim 10 \text{ 万}/\text{mm}^3$ に上昇するまで、維持療法に移行しない。

静脈注射

1 日量として 12 mg/kg (体重) の用量を、連日 3 日間投与する。

その後、毒性の徴候が現れなければ、 6 mg/kg の用量を、5、7、9 日目に静脈内投与する。それでも毒性の徴候が現れなければその患者は維持療法を行う。毒性の徴候が現れた場合は、治療を継続する前に毒性副作用が減少するのを待つ。

維持療法

$5\sim 15 \text{ mg/kg}$ (体重) の用量を週に 1 回、静脈内投与する。毒性症状は、維持療法中はほとんど発現しない。しかしながら、それらが出現する場合、症状が解消するまで治療を中止しなければならない。

他の投与方法

フルオロウラシルは、他の細胞毒性を有する薬剤又は放射線療法と併用して使用することができる。そのような症例では、それに応じて、用量を減らすべきである。DBL フルオロウラシル注射液 BP は、

	24 時間動脈内持続点滴投与（1 日 5～7 mg/kg（体重））をすることもできる。
承認年月（または豪州における開発の有無）	小腸癌については承認なし〔開発を行っていない〕（2017 年 9 月 10 日現在）
備考	

（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)	小腸癌又は虫垂癌 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。 *: 化学療法として FOLFOX 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) 第 1 日目にオキサリプラチン 85 mg/m ² を静脈内投与、LV 400 mg/m ² を静脈内投与、 <u>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。</u>
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。

表1 用法・用量

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	Day1	
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 + <i>l</i> -LV 5-FU : 600 mg/m ² (急速静注) <i>l</i> -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 + <i>l</i> -LV UFT : 300 mg/m ² /day を 28 日間経口投与し、1 週間休薬 <i>l</i> -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 <i>l</i> -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 + <i>l</i> -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 <i>l</i> -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 <i>l</i> -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・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤、UFT : テガフル・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「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」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、いずれも本邦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当と考える。その妥当性について以下に示す。

〔効能・効果〕（下線部追加）

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、治癒切除不能な膵癌

【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）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、以下を設定することが適当と考える。その妥当性について以下に示す。

【用法・用量】（下線部追加）

5. 小腸癌及び治癒切除不能な膵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

通常、成人にはレボホリナートとして1回200 mg/m²（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400 mg/m²（体表面積）を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2,400 mg/m²（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。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

【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 に関する国内の公表論文ではフルオロウラシルの持続静注の用量として 2,400 mg/m² を使用した報告のみ認められたことから、上記のとおり設定することが妥当と判断した。

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) Zaanan 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.