

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名； 特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会 )</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名； )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名； )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1位 (全 2 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>オキサリプラチン</p>
	<p>販売名</p>	<p>エルプラット点滴静注液 50 mg、エルプラット点滴静注液 100 mg、エルプラット点滴静注液 200 mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>株式会社ヤクルト本社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果</p>	<p>小腸癌</p>

	<p>(要望する効能・効果について記載する。)</p>	
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>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 <math>85\text{mg}/\text{m}^2</math> (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 <math>130\text{mg}/\text{m}^2</math> (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。</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>約 <u>1000</u> 人 &lt;推定方法&gt; がんの統計 2013 によると小腸癌死亡は 1219 人と報告されている。小腸癌に対する治療として根治を目指すことが可能なのは手術しかない。すなわち根治し得ずに死亡に至る全てが抗がん剤治療の適応と考えられ、全身状態不良などの理由にて抗がん剤治療が行えない対象が 20%弱存在するとして約 1000 人と推定した。</p>	
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 結腸癌における術後補助化学療法 治癒切除不能な膵癌 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 <math>85\text{mg}/\text{m}^2</math>(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。 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 <math>130\text{mg}/\text{m}^2</math>(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。</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、該当すると考えた根拠について記載す</p>	<p>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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 悪性疾患であり、治療を行わない限りは進行し致死的となるため。</p>	

<p>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 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>本邦において、小腸癌に対する効能効果を有する薬剤は抗がん剤を含め承認されていない。一方、欧米等においては、ガイドラインに記載されており、米国及び本邦で前向き研究が実施され、日常臨床で行われていることから、標準的療法に位置づけられると判断できる。</p>
<p>備考</p>	

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>[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>承認なし</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>承認なし</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>承認なし</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>承認なし</p>
	<p>効能・効果</p>	
	<p>用法・用量</p>	
	<p>備考</p>	

	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての み、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
	米国	ガイドライ ン名	米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer Version 3.2014 (NCCN ガイドライン) <sup>1)</sup>
	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>小腸または虫垂の腺癌には、本 NCCN 結腸癌ガイドラインに準拠した全身化学療法を施行しても良い</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, FOLFOXIRI) が記載されている。	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	FOLFOX (mFOLFOX6) <sup>2, 3, 4)</sup> <u>Oxaliplatin 85mg/m<sup>2</sup> IV over 2 hours, day1</u> Leucovorin 400mg/m <sup>2</sup> IV over 2 hours, day1 5-FU 400mg/m <sup>2</sup> IV bolus on day1, then 1200mg/m <sup>2</sup> /day x 2 days (total 2400mg/m <sup>2</sup> over 46-48 hours) continuous infusion Repeat every 2 weeks  CapeOX <sup>2)</sup> <u>Oxaliplatin 130mg/m<sup>2</sup> day1,</u> Capecitabine 850-1000mg/m <sup>2</sup> twice daily for 14 days Repeat every 3 weeks  FOLFOXIRI <sup>5)</sup> Irinotecan 165mg/m <sup>2</sup> IV day 1, <u>oxaliplatin 85mg/m<sup>2</sup> day1,</u> leucovorin 400mg/m <sup>2</sup> day1, fluorouracil	

		1600mg/m <sup>2</sup> /day x 2 days (total 3200mg/m <sup>2</sup> over 48hours) continuous infusion starting on day1. Repeat every 2 weeks.
	ガイドラインの根拠論文	小腸癌に対する根拠論文なし。 なお、MS-9 に以下の記載あり。 <u>「小腸または虫垂の腺癌については、専用のNCCN ガイドラインは作成されていないが、本NCCN 結腸癌ガイドラインに準拠した全身化学療法を施行することが可能である」。</u>
	備考	CMS(Centers for Medicare and Medicaid Dearvice) Article ID Number A46756  <ul style="list-style-type: none"> <li>As treatment for <u>advanced small bowel adenocarcinoma</u> when used in <u>combination with infusional fluorouracil</u> (e.g., <u>FOLFOX or OxMdG</u>).</li> </ul> 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。
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 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO) Evidence-Based Series #2-5 Strategies of Sequential Therapies in Unresectable, Metastatic Colorectal Cancer Treated with Palliative Intent Report Date: Jan 28, 2014 に記載なし。  Alberta Health Services Clinical practice guideline GI-003 Version 7 Effective Date: Mar 2014 に記載なし。
豪州		ガイドライン	「不明」

	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	Australian Government、National Health and Medical Research Council の HP ( <a href="http://www.nhmrc.gov.au/">http://www.nhmrc.gov.au/</a> ) : Clinical Practice Guidelines の FOR THE PREVENTION, EARLY DETECTION AND MANAGEMENT OF COLORECTAL CANCER に記載なし。

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

1) 2014年6月7日現在、PubMedで small bowel (intestine) AND oxaliplatin をキーワードとして検索すると 29 例の公表文献が抽出された。そのうち small bowel adenocarcinoma に対して Oxaliplatin が含まれた抗がん剤投与が行われた 4 つの試験及び本邦で行われ ASCO2014 abstract #3646 で公表された本邦での前向き試験について以下に記載する。

<海外における臨床試験等>

1) A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. Anti-Cancer Drugs 2012;23(5): 561-566. <sup>6)</sup>

切除不能・進行小腸腺癌を対象とした mFOLFOX4 療法の第 II 相試験である。主要評価項目を奏効率、安全性、副次的評価項目を TTP、OS とし、中国の 3 施設で 33 人を対象に行われた。奏効率は 48.5%(CR3%、PR45.5%)で、TTP 中央値は 7.8 ヶ月、OS 中央値は 15.2 ヶ月であった。Grade3 以上の有害事象としては Grade3 好中球減少:12.1%、血小板減少:3.0%、悪心:6.1%、嘔吐・下痢・倦怠感:3.0%、末梢神経障害:9.1%を認めるも Grade4 は認めていない。

2) Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. Ann Oncol 2010; 21: 1786-1793. <sup>7)</sup>

フランスの 13 施設における進行小腸腺癌に対する化学療法 93 例の報告で、オキサリプラチンを含んだ治療として FOLFOX48 例の有効性(無増悪生存期間 6.9 ヶ月、全生存期間 17.8 ヶ月)について報告されている。

3) 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. <sup>8)</sup>

米国 MD Anderson Cancer Center における進行小腸腺癌 30 例に対する CAPOX (カペシタビン+オキサリプラチン) の第 II 相試験の報告で、有効性(奏効率 50%)及び安全性が検討されている。

<日本における臨床試験等<sup>\*</sup>>

1) A phase II study of 5-FU/l-LV/oxaliplatin (mFOLFOX6) in patients with metastatic or unresectable small bowel adenocarcinoma. ASCO2014 abstract #3646 <sup>9)</sup>

本邦における切除不能再発小腸癌 24 例に対する FOLFOX 療法の PII 試験の報告である。無増悪生存期間 5.9 か月(1 年無増悪生存割合 31%)、全生存期間 17.3 ヶ月と有用性が報告され、また重篤な有害事象も認めていない。

なお本試験に関して監査は行われておらず ICH-GCP 準拠ではないが定期モニタリングが行われている。

2) Multicenter Retrospective Study of 132 Patients with Unresectable Small Bowel Adenocarcinoma Treated with Chemotherapy. Oncologist 2012;17(9):1163-70. <sup>10)</sup>

本邦により化学療法を行った進行小腸癌 132 例の後ろ向きの報告である。そのうちオキサリプラチンを使用した症例は 22 例認め、他のレジメンと比較して有効性(無増悪生存期間 8.2 ヶ月、全生存期間 22.2 ヶ月)が報告されている。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1) Small bowel adenocarcinomas-existing evidence and evolving paradigms. Nat Rev Clin Oncol. 2013 Sep;10(9):534-44

過去の 18 論文を review したうえでアルゴリズムを作成し、切除不能小腸癌に対してオキサリプラチンを使用したレジメン(CAPOX、FOLFOX)が推奨されている。

(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) De Vita らによる Cancer Principles and Practice of Oncology 9<sup>th</sup> edition



の Cancer of the small intestine の adenocarcinoma の項の化学療法薬として oxaliplatin の記載がある。

<日本における教科書等>

1) 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) <sup>1)</sup>

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「小腸または虫垂の腺癌には、本NCCN 結腸癌ガイドラインに準拠した全身化学療法を施行しても良い」

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

FOLFOX (mFOLFOX6)

Oxaliplatin 85mg/m<sup>2</sup> IV over 2 hours, day1

Leucovorin 400mg/m<sup>2</sup> IV over 2 hours, day1

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

Repeat every 2 weeks

CapeOX

Oxaliplatin 130mg/m<sup>2</sup> day1,

Capecitabine 850-1000mg/m<sup>2</sup> twice daily for 14 days

Repeat every 3 weeks

FOLFOXIRI

Irinotecan 165mg/m<sup>2</sup> IV day 1, oxaliplatin 85mg/m<sup>2</sup> day1, leucovorin 400mg/m<sup>2</sup> day1, fluorouracil 1600mg/m<sup>2</sup>/day x 2 days (total 3200mg/m<sup>2</sup> over 48hours) continuous infusion starting on day1. Repeat every 2 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

2014年6月7日現在、医学中央雑誌で小腸癌 and oxaliplatin, 小腸癌 and FOLFOX をキーワードとして検索すると各々80、81例の公表文献が抽出された。そのうち小腸癌に対して Oxaliplatin が含まれた抗がん剤投与が行われた47の症例報告等について以下に記載する。

1) 癌と化学療法(0385-0684)40巻13号 2577-2579(2013.12)

抗 EGFR 抗体薬と S-1 の併用療法が奏効した再発小腸癌の1例

原発性小腸癌術後補助化学療法として mFOLFOX6 を施行した症例報告がされている。

2) 癌と化学療法(0385-0684)40巻12号 Page1714-1716(2013.11)

原発性小腸癌の治療成績と遺伝子発現解析からみた化学療法の検討

切除不能小腸癌に対して mFOLFOX6 を施行した4例及び CapeOX(Xeloda+Oxaliplatin)、CapeOX+bevacizumab 療法を施行した症例をそれぞれ1例ずつ報告している。

3) 日本臨床外科学会雑誌(1345-2843)74巻増刊 Page814(2013.10)

集学的治療が奏効した遠隔転移を伴った原発性小腸癌の1例

原発性小腸癌、肝転移、腹膜播種に対して mFOLFOX6+bevasizumab 療法を施行した症例報告がされている。

4) 日本臨床外科学会雑誌(1345-2843)74巻増刊 Page803(2013.10)

原発性十二指腸癌肝転移に対する肝切除5例の治療成績

原発性小腸癌肝転移に対して FOLFOX 療法が施行された3症例が報告されている。

5) 日本臨床外科学会雑誌(1345-2843)74巻増刊 Page608(2013.10)

穿孔性腹膜炎で発症した、原発性小腸未分化癌の一例

原発性小腸癌腹膜播種に対して FOLFOX 療法が施行した症例報告がされている。

6) 日本大腸肛門病学会雑誌(0047-1801)66巻9号 Page748(2013.09)

切除不能再発空腸・回腸癌に対する oxaliplatin base 療法の検討

切除不能再発小腸癌に対する FOLFOX 療法を施行した3症例が報告されている。

7) 日本癌治療学会誌(0021-4671)48巻3号 Page1431(2013.09)

切除不能進行・再発小腸癌に対する治療戦略 胃癌に準じて治療した16例の解析

切除不能小腸癌に対して CapeOX(Xeloda+Oxaliplatin)療法を施行した2症例が報告されている。

8) 癌と化学療法(0385-0684)39巻12号 Page1972-1974(2012.11)

空腸癌術後再発に対し FOLFOX6 が有効であった1例

空腸癌術後肝転移肺転移再発に対して FOLFOX6 療法を施行した症例報告がされている。

9) 癌と化学療法(0385-0684)39 卷 12 号 Page1966-1968(2012.11)

mFOLFOX6 が奏効した十二指腸癌の 1 例

切除不能小腸癌に対して mFOLFOX6 療法を施行した症例報告がされている。

10) 日本臨床外科学会雑誌(1345-2843)73 卷増刊 Page966(2012.10)

回腸癌同時性多発肝転移、異時性多発肺転移に対し右半結腸切除術、化学療法、肝右葉切除、両側肺部分切除術の集学的治療を施行し無再発生存が得られている一例

回腸癌同時性多発肝転移、異時性肺転移に対して FOLFOX+bevacizumab 療法が施行された症例が報告されている。

11) 日本臨床外科学会雑誌(1345-2843)73 卷 9 号 Page2171-2175(2012.09)

原発性小腸癌 8 例の検討

小腸癌術後補助化学療法として 1 例、切除不能小腸癌に対して 1 例の症例報告がされている。

12) 癌と化学療法(0385-0684)39 卷 8 号 Page1259-1262(2012.08)

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

腹膜播種を伴う小腸癌に対して FOLFOX 療法を施行した症例報告がされている。

13) Gastroenterological Endoscopy (0387-1207)54 卷 Suppl.1 Page1226 (2012.04)

化学療法と stent in stent にて 1 年間経過良好な進行空腸癌の 1 例

切除不能空腸癌に対して FOLFOX 療法を施行した症例報告がされている。

14) 埼玉県医学会雑誌(0389-0899)46 卷 2 号 Page353-357(2012.02)

化学療法が奏効した小腸癌の 1 例

切除不能回腸癌に対して FOLFOX4+bevacizumab 療法を施行した症例が報告されている。

15) 日本臨床外科学会雑誌(1345-2843)72 卷 9 号 Page2470(2011.09)

小腸癌に集学的治療を施行した切除不能の一例

切除不能小腸癌腹膜播種に対して FOLFOX+bevacizumab 療法を施行した症例報告がされている。

16) 日本臨床外科学会雑誌(1345-2843)72 卷 9 号 Page2199-2203(2011.09)

原発性小腸癌 13 例の臨床経験

切除不能小腸癌に対して FOLFOX 療法を施行した 1 例が報告されている。

17) 日本臨床外科学会雑誌(1345-2843)72 卷 4 号 Page1061(2011.04)

FOLFOX 療法が奏効した多発肝転移を伴う原発性十二指腸癌の 1 例

原発性十二指腸癌多発肝転移に対して FOLFOX6 療法を施行した症例報告がされている。

18) 日本消化器病学会雑誌(0446-6586)108 卷 3 号 Page429-435(2011.03)

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

2005-2009 年における本邦報告例 116 例を集計し、化学療法が施行された症例のなかで 4%に FOLFOX 療法が施行されていることを報告している。

1 9) 癌と化学療法(0385-0684)37 巻 12 号 Page2792-2794(2010.11)

原発性小腸癌の 1 例

小腸癌術後再発に対して mFOLFOX6+bevacizumab 療法を施行された症例報告がされている。

2 0) ENDOSCOPIC FORUM for digestive disease(0912-0505)26 巻 1 号 Page65(2010.06)

ダブルバルーン内視鏡(DBE)にて診断され FOLFOX 療法が奏効した空腸癌の 1 例

小腸癌肝転移、腹膜播種に対して mFOLFOX6 療法を施行した症例報告がされている。

2 1) 日本内科学会雑誌(0021-5384)100 巻 Suppl. Page116(2011.02)

原発性小腸癌の 3 例

切除不能小腸癌に対して mFOLFOX6 もしくは mFOLFOX6+bevacizumab 療法を施行した 3 例が報告されている。

2 2) 臨牀と研究(0021-4965)87 巻 11 号 Page1619-1622(2010.11)

集学的治療を行った原発性小腸癌の 2 例

小腸癌術後再発に対して FOLFOX 及び FOLFOX+bevacizumab 療法を施行した症例を報告している。

2 3) 癌と化学療法(0385-0684)37 巻 8 号 Page1454-1457(2010.08)

【小腸癌の診断と治療】 小腸癌の治療と成績

大腸癌研究会におけるアンケート報告で切除不能進行癌に対して oxaliplatin ベースの治療が 6 例されていると報告されている。

2 4) 日本臨床外科学会雑誌(1345-2843)71 巻増刊 Page764(2010.10)

mFOLFOX 6 が奏効した小腸癌術後腹膜播種の一例

小腸癌術後腹膜播種に対して mFOLFOX6 療法を施行した症例が報告されている。

2 5) 日本臨床外科学会雑誌(1345-2843)71 巻増刊 Page764(2010.10)

原発性小腸癌に対し mFOLFOX 6 を施行した 1 例

小腸癌腹膜播種に対して mFOLFOX6 療法を施行した症例が報告されている。

2 6) 日本癌治療学会誌(0021-4671)45 巻 2 号 Page879(2010.09)

FOLFOX が著効した原発性小腸癌による癌性腹膜炎の 1 例

小腸癌腹膜播種に対して mFOLFOX6 療法を施行した症例が報告されている。

2 7) 日本臨床外科学会雑誌(1345-2843)71 巻 12 号 Page3252(2010.12)

FORFOX4、FOLFIRI 療法が有効であった原発性空腸癌の 1 例

空腸癌腹膜播種に対して FOLFOX4 療法を施行した症例報告がされている。

2 8) 日本臨床外科学会雑誌(1345-2843)71 巻 11 号 Page2878-2885(2010.11)

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

小腸癌術後再発に対して mFOLFOX6 療法を施行した症例が報告されている。  
29) 日本老年医学会雑誌(0300-9173)47 巻 4 号 Page358(2010.07)  
FOLFOX 療法が有効であった原発性十二指腸癌の 1 例  
原発性小腸癌肝転移に対して FOLFOX 療法を施行した症例報告がされている。  
30) 日本大腸肛門病学会雑誌(0047-1801)63 巻 7 号 Page477(2010.07)  
術前、術後化学療法を行い長期生存を得た原発性小腸癌の 1 例  
小腸癌術後腹膜播種に対して mFOLFOX6 療法を施行した症例報告がされている。  
31) 外科治療(0433-2644)102 巻 2 号 Page207-209(2010.02)  
FOLFOX 療法が奏効した腹腔内多発リンパ節転移を伴う小腸癌の一症例  
切除不能小腸癌に対して mFOLFOX6 療法を施行した症例報告がされている。  
32) 癌と化学療法(0385-0684)36 巻 11 号 Page1927-1929(2009.11)  
多発肝転移に mFOLFOX6 療法が奏効した原発性小腸癌の 1 例  
小腸癌多発肝転移に対して mFOLFOX6 療法を施行した症例報告がされている。  
33) 日本癌治療学会誌(0021-4671)44 巻 2 号 Page577(2009.09)  
空腸・回腸癌に対する FOLFOX 療法の検討  
小腸癌腹膜播種、小腸癌肝転移に対して FOLFOX 療法を施行した 2 症例が報告されている。  
34) 日本消化器病学会雑誌(0446-6586)106 巻臨増大会 PageA796(2009.09)  
FOLFOX が有効であった原発性十二指腸癌の一例  
原発性十二指腸癌に対して mFOLFOX6 療法を施行した症例報告がされている。  
35) 日本消化器病学会雑誌(0446-6586)106 巻臨増大会 PageA796(2009.09)  
化学療法と手術療法が奏効した Stage 4 原発性十二指腸癌の 3 症例  
小腸癌肝転移に対して FOLFOX4 療法が施行された症例報告がされている。  
36) 東京女子医科大学雑誌(0040-9022)79 巻 5-6 Page232(2009.06)  
FOLFOX が有効であった原発性十二指腸癌の一例  
原発性十二指腸癌に対して mFOLFOX6 療法が施行した症例報告がされている。  
37) 癌と化学療法(0385-0684)36 巻 4 号 Page655-657(2009.04)  
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  
小腸癌多発肝転移に対して FOLFOX 療法を施行した症例報告がされている。  
38) 癌と化学療法(0385-0684)35 巻 11 号 Page1969-1971(2008.11)  
FOLFOX が有効であった原発性回腸癌再発の 1 例  
回腸癌術後再発に対して mFOLFOX6 療法を施行した症例報告がされている。  
39) 日本臨床外科学会雑誌(1345-2843)69 巻増刊 Page660(2008.10)  
腹膜播種を伴う進行小腸癌に対し術後 FOLFOX 療法が有効であった一例

小腸癌腹膜播種に対して FOLFOX4 療法を施行した症例報告がされている。  
40) 日本臨床外科学会雑誌(1345-2843)69 巻増刊 Page660(2008.10)  
照射併用化学療法が有効であった、切除不能小腸癌の一例  
小腸癌腹膜播種に対して mFOLFOX6 療法を施行した症例報告がされている。  
41) 日本臨床外科学会雑誌(1345-2843)69 巻増刊 Page660(2008.10)  
小腸癌術後、膀胱・直腸・S 状結腸再発に対して骨盤内臓全摘、  
FOLFOX/FOLFIRI 療法が有効であった 1 症例  
小腸癌の膀胱転移、大腸転移に対して FOLFOX 療法を施行した症例報告がさ  
れている。  
42) 日本癌治療学会誌(0021-4671)43 巻 2 号 Page937(2008.10)  
化学療法が効果的であった進行十二指腸癌の 1 例  
十二指腸癌リンパ節転移に対して mFOLFOX6 療法を施行した症例報告がされ  
ている。  
43) 日本癌治療学会誌(0021-4671)43 巻 2 号 Page937(2008.10)  
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  
十二指腸癌鎖骨上リンパ節転移に対して FOLFOX 療法を施行した症例報告が  
されている。  
44) 北海道外科雑誌(0288-7509)53 巻 1 号 Page98(2008.06)  
化学療法が奏効している回盲弁に発症した進行小腸癌の 1 例  
進行小腸癌に対して mFOLFOX6 療法を施行した症例報告がされている。  
45) 日本癌治療学会誌(0021-4671)42 巻 2 号 Page715(2007.09)  
小腸癌術後腹膜播種に対して mFOLFOX6 療法が著効した 1 例  
小腸癌術後腹膜播種に対して mFOLFOX6 療法を施行した症例報告がされてい  
る。  
46) 日本臨床外科学会雑誌(1345-2843)68 巻 2 号 Page502(2007.02)  
mFOLFOX6 が奏効した回腸癌術後肝転移の一例  
小腸癌術後肝転移に対して mFOLFOX6 療法を施行した症例報告がされてい  
る。  
47) 外科治療(0433-2644)97 巻 1 号 Page111-113(2007.07)  
臨床の実際 FOLFOX 療法が有効であった進行回腸癌の 1 例  
原発性小腸癌に対して FOLFOX が有効であった症例報告がされている。

(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<sup>1)</sup>。本邦において、治癒切除不能再発小腸癌 24 例に対して FOLFOX 療法の PII 試験が実施され、無増悪生存期間 5.9

か月(1年無増悪生存割合 31%)、全生存期間 17.3 ヶ月、重篤な有害事象を認めなかったことが報告されている<sup>9)</sup>。また、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<sup>10)</sup>、海外の報告<sup>6,8)</sup>と同様の生存期間中央値(国内 22.2 ヶ月、海外 15.2-20.4 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、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であると考える。

<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、オキサリプラチン 85mg/m<sup>2</sup>の投与では、5-FU 及び Leucovorin との併用、オキサリプラチン 130mg/m<sup>2</sup>の投与では、カペシタビンとの併用が記載されている<sup>1)</sup>。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/m<sup>2</sup>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<sup>2</sup>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いるが、小腸癌に対しては5-FU 及び Leucovorin との併用に限定されている。よって、国内においては小腸癌に対して5-FU 及び Leucovorin との併用において結腸癌と同様の用法・用量で使用することは妥当であると考える。

<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ものの、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<sup>1)</sup>。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。このような状況ではあるが、小腸癌に対して結腸癌に準じてオキサリプラチンを含む治療(FOLFOX)が実施され、有効性および安全性に関する情報が蓄積されており<sup>10)</sup>、治癒切除不能再発小腸癌 24 例に対する前向き PII 試験においても、有効性及び安全性が確認されていることから<sup>9)</sup>、5-FU 及び Leucovorin との併用で小腸癌に対する初回治療の標準的な治療法になりうると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

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

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Clinical practice guidelines in oncology. Colon Cancer Version 3. 2014.
- 2) de Gramont A, Figuer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2938-2947.
- 3) Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002;87:393-399.
- 4) Maindrault-Goebel F, de Gramont A, Louvet C, et al. Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2000;11:1477-1483.
- 5) Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1670-1676.
- 6) Xiang XJ, Liu YW, Zhang L, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Anti-Cancer Drugs* 2012;23(5):561-566.
- 7) Zaanan A, Costes L, Gauthier M, et al. Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. *Ann Oncol* 2010; 21:1786-1793.
- 8) Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2598-2603.
- 9) Nakayama N, Horimatsu T, Takagi S, et al. A phase II study of 5-FU/l-LV/oxaliplatin (mFOLFOX6) in patients with metastatic or unresectable small bowel adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3646)
- 10) Tsushima T, Taguri M, Honma Y, et al. Multicenter Retrospective Study of 132 Patients with Unresectable Small Bowel Adenocarcinoma Treated with Chemotherapy. *Oncologist* 2012;17(9):1163-70.