

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>2 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>フルオロウラシル</p> |
| | <p>販売名</p> | <p>5-FU 注 250mg、5-FU 注 1000mg</p> |
| | <p>会社名</p> | <p>協和発酵キリン株式会社</p> |
| | <p>国内関連学会</p> | <p>日本臨床腫瘍学会 (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 (要望する効能・効果について記載)</p> | <p>小腸癌</p> |

| | | |
|--|---|---|
| | する。) | |
| | <p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p> | <p>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通常成人 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 2400～3000mg/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。</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 1000 人 ＜推定方法＞ 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】 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、膵癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌 ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要である。 食道癌、肺癌、頭頸部腫瘍 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 頭頸部癌 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、治癒切除不能な膵癌</p> <p>【用法・用量】 1. 単独で使用する場合 1) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5～15mg/kgを最初の5日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。以後5～7.5mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する、等全4種。 2. 他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用する場合 フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5～10mg/kgを他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用し、1の方法に準じ、又は間歇的に週</p> | |

| | |
|--|---|
| | <p>1～2回用いる。</p> <p>3. 頭頸部癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして1日1000mg/m²（体表面積）までを、4～5日間連日で持続点滴する。投与を繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。</p> <p>4. 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 1) 通常、成人にはレボホリナートとして1回100mg/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400mg/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600mg/m²（体表面積）を22時間かけて持続静注する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す、等全3種。</p> <p>5. 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200mg/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400mg/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2400mg/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。</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る。）</p> | <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 （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命的となるため。</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 <input checked="" type="checkbox"/>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> |
| 備考 | |

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> | <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>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="395 996 1385 1041">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="395 1041 502 1232" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="502 1041 758 1086">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="758 1041 1385 1086">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1086 758 1131">効能・効果</td> <td data-bbox="758 1086 1385 1131"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1131 758 1176">用法・用量</td> <td data-bbox="758 1131 1385 1176"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1176 758 1232">備考</td> <td data-bbox="758 1176 1385 1232"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1232 502 1422" rowspan="4">英国</td> <td data-bbox="502 1232 758 1276">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="758 1232 1385 1276">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1276 758 1321">効能・効果</td> <td data-bbox="758 1276 1385 1321"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1321 758 1366">用法・用量</td> <td data-bbox="758 1321 1385 1366"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1366 758 1422">備考</td> <td data-bbox="758 1366 1385 1422"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1422 502 1612" rowspan="4">独国</td> <td data-bbox="502 1422 758 1467">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="758 1422 1385 1467">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1467 758 1512">効能・効果</td> <td data-bbox="758 1467 1385 1512"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1512 758 1556">用法・用量</td> <td data-bbox="758 1512 1385 1556"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1556 758 1612">備考</td> <td data-bbox="758 1556 1385 1612"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1612 502 1803" rowspan="4">仏国</td> <td data-bbox="502 1612 758 1657">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="758 1612 1385 1657">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1657 758 1702">効能・効果</td> <td data-bbox="758 1657 1385 1702"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1702 758 1747">用法・用量</td> <td data-bbox="758 1702 1385 1747"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1747 758 1803">備考</td> <td data-bbox="758 1747 1385 1803"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1803 502 1998" rowspan="4">加国</td> <td data-bbox="502 1803 758 1848">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="758 1803 1385 1848">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1848 758 1892">効能・効果</td> <td data-bbox="758 1848 1385 1892"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1892 758 1937">用法・用量</td> <td data-bbox="758 1892 1385 1937"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1937 758 1998">備考</td> <td data-bbox="758 1937 1385 1998"></td> </tr> </tbody> </table> | 欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線) | | | 米国 | 販売名 (企業名) | 承認なし | 効能・効果 | | 用法・用量 | | 備考 | | 英国 | 販売名 (企業名) | 承認なし | 効能・効果 | | 用法・用量 | | 備考 | | 独国 | 販売名 (企業名) | 承認なし | 効能・効果 | | 用法・用量 | | 備考 | | 仏国 | 販売名 (企業名) | 承認なし | 効能・効果 | | 用法・用量 | | 備考 | | 加国 | 販売名 (企業名) | 承認なし | 効能・効果 | | 用法・用量 | | 備考 | |
| 欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 米国 | 販売名 (企業名) | 承認なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 効能・効果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 備考 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 英国 | 販売名 (企業名) | 承認なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 効能・効果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 備考 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 独国 | 販売名 (企業名) | 承認なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 効能・効果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 備考 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 仏国 | 販売名 (企業名) | 承認なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 効能・効果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 備考 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 加国 | 販売名 (企業名) | 承認なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 効能・効果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 備考 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | |
|---|---|-------------------------------|---|
| | 豪国 | 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) ¹⁾ |
| | | 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 5-FU を含むレジメン (FOLFOX, FOLFIRI, 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) ^{2, 3, 4)} Oxaliplatin 85mg/m ² IV over 2 hours, day1 Leucovorin 400mg/m ² IV over 2 hours, day1 <u>5-FU 400mg/m² IV bolus on day1, then 1200mg/m²/day x 2 days (total 2400mg/m² over 46-48 hours) continuous infusion</u> 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"> 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>). |

| | | |
|----|---------------------------------------|--|
| | | 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 | Australian Government、National Health and Medical Research Council の HP (http://www.nhmrc.gov.au/) : 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7月20日現在、PubMedで small bowel (intestine) AND FOLFOX をキーワードとして検索すると17例の公表文献が抽出された。そのうち small bowel adenocarcinoma に対して FOLFOX が含まれた抗がん剤投与が行われた3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 ⁵⁾

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 ⁶⁾

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、5-FU 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。

<日本における臨床試験等^{*}>

1) A phase II study of 5-FU/l-LV/oxaliplatin (mFOLFOX6) in patients with metastatic or unresectable small bowel adenocarcinoma. ASCO2014 abstract #3646 ⁷⁾

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):1163-70⁸⁾.

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 5-FU 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 5-FU を使用したレジメン(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 9th edition* の Cancer of the small intestine の adenocarcinoma の項の化学療法薬として 5-FU 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)¹⁾

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 5-FU を含むレジメン (FOLFOX) が記載されている。

FOLFOX (mFOLFOX6)

Oxaliplatin 85mg/m² IV over 2 hours, day1

Leucovorin 400mg/m² IV over 2 hours, day1

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

Repeat every 2 weeks

<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7月20日現在、医学中央雑誌で小腸癌 and FOLFOX をキーワードとして検索すると 81 例の公表文献が抽出された。そのうち小腸癌に対して 5-FU 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 例が報告されている。

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 sLV5FU2 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 5-FU ベースの治療が 20 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。

- 28) 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) 海外ガイドラインに記載されており、海外では標準治療として使用されて
いること、海外第Ⅱ相試験及び国内第Ⅱ相試験において、本薬を含む多剤併用

化学療法における小腸癌に対する有効性及び安全性が示されていること等から、本薬が小腸癌に対する有効な治療法であることは、公知であると考えられる。

<要望用法・用量について>

1) 本邦の他の効能における承認用法・用量の範囲内であり、使用経験があること、小腸癌を対象とした国内第Ⅱ相試験において、有効性及び安全性が認められた用法・用量であること等から、要望する用法・用量は、妥当であると考えられる。

<臨床的位置づけについて>

1) 切除不能・再発小腸癌症例に対する初回治療の標準的な治療法になりうると思われる。

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>

6. 参考文献一覧

- 1) 1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Clinical practice guidelines in oncology. Colon Cancer Version 3. 2014.
- 2) de Gramont A, Figer 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) 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.

- 6) Zaanan A, Costes L, Gauthier M, et al. Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. *Ann Oncol* 2010; 21:1786-1793.
- 7) 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)
- 8) 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.