

**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  
レボホリナートカルシウム  
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：レボホリナートカルシウム	
	販売名：アイソボリン点滴静注用 25 mg、アイソボリン点滴静注用 100 mg	
	会社名：ファイザー株式会社	
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	通常、成人にはレボホリナートとして1回 200 mg/m <sup>2</sup> （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/m <sup>2</sup> （体表面積）を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 2400～3000 mg/m <sup>2</sup> （体表面積）を46時間かけて持続静脈内注射する。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**

<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	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	
備考	薬剤承認なし〔後発医薬品が製造販売承認されているものの、小腸癌に対する承認なし〕（2017年9月27日現在）
2) 英国 <sup>1)</sup>	
効能・効果	<p><b>レボホリナートカルシウムによるレスキュー療法</b></p> <p>レボホリナートカルシウムは、細胞傷害療法においてメトトレキサート等の葉酸代謝拮抗薬の毒性の軽減と作用を拮抗するために使用する。この処置はレボホリナートカルシウムによる「葉酸レスキュー」として知られている。</p> <p><b>進行結腸・直腸癌ーフルオロウラシル（5-FU）の細胞傷害活性の増強</b></p> <p>レボホリナートカルシウムは、5-FUによるチミン枯渇作用を高め、細胞傷害効果を増強させる。5-FUとレボホリナートの併用療法は、5-FU単剤療法よりも有効性が高い。</p>
用法・用量	<p><b>レボホリナートカルシウムによるレスキュー療法</b></p> <p><b>成人、小児及び高齢者：</b></p> <p>レボホリナートカルシウムによるレスキュー療法は、メトトレキサート点滴静脈内注射開始から24時間後に開始すること。レボホリナートカルシウムの投与量と投与方法は投与したメトトレキサートの用量に応じて異なる。一般に、レボホリナートカルシウムは、筋肉内注射、急速静脈内注射又は点滴静脈内注射として7.5 mg（約5 mg/m<sup>2</sup>）を6時間ごとに10回投与する（注入液を用いるレボホリナートカルシウムの使用に関する情報については以下を参照のこと）。<b>レボホリナートカルシウムを髄腔内投与しないこと。</b></p> <p>メトトレキサートの過量投与が疑われる場合、最初の1時間以内に、メトトレキサートの用量（offending dose）の50%以上の用量でレボホリナートカルシウムを投与すること。静脈内投与の場合、溶液にカルシウムが含まれているため、レボホリナートカルシウムを160 mg/minを超える速度で注入しないこと。</p>

レボホリナートカルシウム投与に加えて、レボホリナートカルシウムによるレスキュー療法の一部として、メトトレキサートを速やかに排泄するための処置を確実に実施することが重要である。これらの処置には以下が含まれる。

- a. メトトレキサート投与前に尿 pH が 7.0 を超えるよう尿をアルカリ化する（メトトレキサート及びその代謝物の可溶性を高めるため）。
- b. メトトレキサート療法後第 2、3 及び 4 日に経口又は静脈内投与にて水分を補給し、尿量 1,800～2,000 cc/m<sup>2</sup>/24 hr を維持する。
- c. 血漿中メトトレキサート濃度、血中尿素窒素及びクレアチニンを第 2、3 及び 4 日に測定する。

これらの測定は、血漿中メトトレキサート濃度が  $10^{-7}$  M (0.1 μM) 未満になるまで継続しなければならない。

一部の患者にメトトレキサートの排泄遅延が認められることがある。これは、サードスペースへの貯留（腹水、胸水等）、腎機能不全又は不十分な水分補給により生じうる。このような状況の場合、より高用量のレボホリナートカルシウムを投与又はレボホリナートカルシウムの投与を延長してよい。これらの患者に対する用法・用量ガイドラインを Table 1 に示す。メトトレキサート投与初期に排泄遅延が認められた患者は、可逆性腎不全を発症している可能性がある。

TABLE 1 :

レボホリナートカルシウムによるレスキュー療法の用法・用量ガイドライン

臨床状況	臨床検査結果	レボホリナートの用量及び投与期間
メトトレキサート排泄が正常	投与後 24 時間時点で血清中メトトレキサート濃度が約 10 M、48 時間時点で 1 μM、及び 72 時間時点で 0.2 μM 未満。	7.5 mg を 6 時間ごとに 60 時間 IM 又は IV 投与する（メトトレキサート投与開始の 24 時間後に開始して 10 回投与）。
メトトレキサート投与後期の排泄遅延	投与後 72 時間時点で血清中メトトレキサート濃度が 0.2 μM 超のまま、及び 96 時間時点で 0.05 μM 超。	メトトレキサート濃度が 0.05 μM 未満になるまで 7.5 mg を 6 時間ごとに IM 又は IV にて投与を継続する。
メトトレキサート投与初期の排泄遅延及び（又は）急性腎損傷を発症	投与後 24 時間時点で血清中メトトレキサート濃度が 50 μM 以上、又は 48 時間時点で 5 μM 以上、又はメトトレキサート投与後 24 時間時点で血清中クレアチニン濃度が 100% 以上上昇。	メトトレキサート濃度が 1 μM 未満になるまで 75 mg を 3 時間ごとに IV 投与し、その後メトトレキサート濃度が 0.05 μM 未満になるまで 7.5 mg を 3 時間ごとに IV 投与する。

#### 結腸・直腸癌：5-FU の細胞傷害活性の増強

##### 成人及び高齢者:

**投与:** 高用量のレボホリナートカルシウムと 5-FU との併用療法を行う場合は、点滴注射用レボホリナートカルシウムの 175 mg/17.5 mL バイアルを使用する。本併用療法では、レボホリナートカルシウムの投与ルートは静脈内投与のみ許容される。なお、両薬剤を混合してはならない。レボホリナートカルシウムの 175 mg/17.5 mL バイアルは 0.7 mEq (0.35 mmol) のカルシウムを含んでいるため、3 分以上かけて点滴静脈内注射する。

レボホリナートカルシウムの 175 mg/17.5 mL バイアルを点滴静脈内注射する場合、使用前に次に示すいずれかの溶液で希釈して使用することができる。0.9%塩化ナトリウム溶液、5%ブドウ糖溶液、10%ブドウ糖溶液、10%ブドウ糖注射液及び 0.9%塩化ナトリウム注射液、乳酸ナトリウム注射液。

劣化を防ぐために、遮光下で調製準備を行い、レボホリナートカルシウムと 5-FU を混合してはならない。

**用量:** 進行結腸・直腸癌患者に投与する場合、臨床的根拠に基づき次の投与レジメンにて有効性が認められている。

レボホリナートカルシウムとして 1 回 100 mg/m<sup>2</sup> を緩徐に静脈内注射する。レボホリナートカルシウムの点滴静脈内注射直後に 5-FU として 1 回 370 mg/m<sup>2</sup> を静脈内注射する。レボホリナートカルシウムの静脈内注射は、溶液内のカルシウムを考慮して 3 分以上かけて行う。これを

	<p>5日間連続して行った後21～28日休薬する。</p> <p>上記のレジメンにおいて、患者の状態、治療効果及び用量制限毒性に基づき、5-FUの投与量と休薬期間の調節が必要となる場合がある。レボホリナートカルシウムの減量は不要である。投与サイクル数は医師の判断で決定すること。</p> <p>得られている情報に基づき、高齢者に対する5-FUとの併用療法としてのレボホリナートカルシウムの使用にあたり、特別な用量調整は推奨されない。しかし、高齢者や虚弱患者を対象に本治療を行う場合は、重篤な毒性の発現リスクが高くなるため、細心の注意を払うこと。</p> <p><b>小児：</b> 小児における本薬の併用投与に関するデータは得られていない。 投与方法 単剤での使用のみ。</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27日現在）
備考	
3) 独国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	
備考	薬剤承認なし
4) 仏国 <sup>2)</sup>	
効能・効果	<p>レボホリナートカルシウムは以下に適応される：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 細胞毒性療法におけるフルオロウラシルとの併用</li> <li>● メトトレキサート等の葉酸代謝拮抗剤の細胞毒性療法時及び成人と小児への過量投与時における毒性の軽減と作用の拮抗。細胞毒性療法においてこの処置は「葉酸レスキュー」として知られている。</li> </ul>

用法・用量	<p>静脈内及び筋肉内投与のみとすること。</p> <p>静脈内投与の場合は、本剤中のカルシウム含有量に基づき、レボホリナートカルシウムとしての1分あたりの投与量の上限を80 mg とすること。</p> <p>点滴静脈内投与の場合は、0.9%塩化ナトリウム液又は5%ブドウ糖液でレボホリナートカルシウムを用時に希釈してもよい。</p> <p><b><u>細胞毒性療法におけるフルオロウラシルとの併用：</u></b></p> <p>レボホリナートカルシウムはフルオロウラシル投与の前に静脈内にのみ投与すること。</p> <p>数種類の用量及び投与法が用いられているが、特に最適と判断されているものはない。</p> <p>下記の投与法は、進行又は転移性結腸・直腸癌を有する成人及び高齢患者に対してこれまで用いられたものであり、例として示した。小児へのこれらの併用に関するデータは得られていない。</p> <p><b><u>月2回投与法：</u></b>レボホリナートカルシウムとして1回100 mg/m<sup>2</sup>を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートカルシウムの点滴静脈内注射後に、フルオロウラシルとして1回400 mg/m<sup>2</sup>を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして600 mg/m<sup>2</sup>を22時間かけて持続静脈内注射する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに1日目と2日目の投与を繰り返す。</p> <p><b><u>毎週投与法：</u></b>レボホリナートカルシウムとして1回10 mg/m<sup>2</sup>を静脈内注射するか100～250 mg/m<sup>2</sup>を2時間かけて点滴静脈内注射し、フルオロウラシルとして1回500 mg/m<sup>2</sup>をレボホリナートカルシウムの投与中又は投与終了時に静脈内注射する。</p> <p><b><u>毎月投与法：</u></b>レボホリナートカルシウムとして1回10 mg/m<sup>2</sup>を静脈内注射するか100～250 mg/m<sup>2</sup>を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートカルシウムの点滴静脈内注射直後にフルオロウラシルとして1回425 mg/m<sup>2</sup>又は370 mg/m<sup>2</sup>の静脈内注射を5日間連続して行う。</p> <p>フルオロウラシルとの併用療法では、患者の状態、治療効果及び用量制限毒性に基づき、フルオロウラシルの製品情報の記載に従ってフルオロウラシルの投与量と休薬期間の調節が必要となる場合がある。レボホリナートカルシウムの減量は不要である。</p> <p>反復するクール数は医師の判断で決定すること。</p> <p><b><u>メトトレキサート毒性の軽減（葉酸レスキュー）：</u></b></p> <p>葉酸レスキュー療法で用いる投与法は、中間量又は高用量のメトトレ</p>
-------	--

キサートの投与量と投与法に大きく依存するため、メトトレキサートの投与計画に従って決定される。このため、レボホリナートカルシウムの投与量と投与方法は、中間量又は高用量のメトトレキサートの投与計画を参照して決定することが望ましい。

成人、高齢者及び小児患者で用いられている投与法の例を以下のガイドラインに示す。

腸内吸収を妨げる可能性のある吸収不良症候群又はその他の胃腸障害を有する患者には、葉酸レスキュー療法での投与を非経口的に行うこと。レボホリナートカルシウムの腸内吸収が飽和に達するため、非経口経路での投与量は 12.5～25 mg とすること。

葉酸レスキュー療法は、500 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を超える用量でメトトレキサートを投与する場合に必要であり、100～500 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）の用量でも考慮すべきである。

葉酸レスキュー療法の用量及び投与期間はメトトレキサートの投与量と投与法、毒性の発現の有無及び患者のメトトレキサートの排泄速度によって異なる。通常、レボホリナートカルシウムの初回投与量は 7.5 mg（3～6 mg/m<sup>2</sup>）とし、メトトレキサートの投与開始後 12～24 時間に投与すること（24 時間以内とすること）。その後、同量を 6 時間ごとに 72 時間反復投与する。非経口投与を数回行った後は経口剤への切り替えが可能である。

レボホリナートカルシウムの投与に加えて、メトトレキサートを速やかに排泄させるための措置（高い尿中排泄率と尿のアルカリ化の維持）も葉酸レスキュー療法の重要な部分である。毎日血清クレアチニン値を測定し、腎機能の評価を行うこと。

メトトレキサート投与開始後 48 時間にメトトレキサートの残存濃度を測定すること。血漿中のメトトレキサートの残存濃度が 0.5 μmol/L を超えた場合は、レボホリナートカルシウムの投与量を下表に従って調節すること。

メトトレキサート投与開始後 48 時間のメトトレキサートの血漿中残存濃度	血漿中メトトレキサート濃度が 0.05 μmol/L 未満に低下するまで 6 時間ごとに 48 時間まで投与するレボホリナートカルシウムの投与量
≥0.5 μmol/L	7.5 mg/m <sup>2</sup>
≥1.0 μmol/L	50 mg/m <sup>2</sup>
≥2.0 μmol/L	100 mg/m <sup>2</sup>

**葉酸代謝拮抗剤、trimetrexate、トリメトプリム及び pyrimethamine の毒性軽減：**

- トリメトプリム毒性：
  - ・ トリメトプリムの投与中止後、レボホリナートカルシウム 1.5

	<p>～5 mg/日の投与を開始し、血球数が正常化するまで継続する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Pyrimethamine 毒性：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <b>Pyrimethamine</b> を高用量で投与する場合又は低用量で長期間投与する場合は、末梢血球数に基づきレボホリナートカルシウム 2.5～25 mg/日を併用すること。</li> </ul> </li> <li>● <b>Trimetrexate 毒性：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 予防：<b>Trimetrexate</b> の投与中及び最終投与後 72 時間にわたりレボホリナートカルシウムを連日投与する。 レボホリナートカルシウムは、1 回 10 mg/m<sup>2</sup> を 5～10 分間静脈内投与し、これを 6 時間ごとに繰り返す、総 1 日量として 40 mg/m<sup>2</sup> まで投与することができる。レボホリナートカルシウムの 1 日量は trimetrexate の血液学的毒性に基づいて調節すること。</li> <li>・ 過量投与(レボホリナートカルシウム非併用下で 90 mg/m<sup>2</sup> 超の trimetrexate を投与したときに起こす可能性がある) の場合は、trimetrexate の投与中止後、レボホリナートカルシウムを 1 回 20 mg/m<sup>2</sup>、6 時間ごとに静脈内注射し、これを 3 日間繰り返す。</li> </ul> </li> </ul>
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 27 日現在）
備考	
5) 加国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	
備考	薬剤承認なし
6) 豪州	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	
備考	薬剤承認なし

(2) 欧米等 6 力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) <sup>3)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>小腸癌</u> 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 <sup>2</sup> を静脈内投与、 <u>LV 400 mg/m<sup>2</sup></u> を静脈内投与、5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> を急速静注投与する。その後、第1～2日目に5-FU 1,200 mg/m <sup>2</sup> /日 (合計 2,400 mg/m <sup>2</sup> ) 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。
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. <sup>4)</sup>
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.<sup>8)</sup>

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/m<sup>2</sup>及びLV 400 mg/m<sup>2</sup>を2時間かけて静脈内投与し、その後、5-FU 2,600 mg/m<sup>2</sup>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.<sup>9)</sup>

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 <sup>2</sup> （2 時間）	Day1	Q2W
	5-FU	400 mg/m <sup>2</sup> （急速静注）		
	5-FU	2,400～3,000 mg/m <sup>2</sup> （46 時間）		
	L-OHP	85 mg/m <sup>2</sup> （3 時間）		
CAPOX	カペシタビン	1,000 mg/m <sup>2</sup> ×2 回/日	Day1～14	Q3W
	L-OHP	130 mg/m <sup>2</sup> （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. <sup>10)</sup>

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 <sup>2</sup> （2 時間）	Day1	Q2W

FOLFIRI	5-FU	400 mg/m <sup>2</sup> (急速静注)	Day1	Q2W
	5-FU	2,400 mg/m <sup>2</sup> (46 時間)		
	LV	400 mg/m <sup>2</sup> (2 時間)		
	5-FU	400 mg/m <sup>2</sup> (急速静注)		
	5-FU	2,400 mg/m <sup>2</sup> (46 時間)		
LV5FU2-CDDP	CPT-11	180 mg/m <sup>2</sup> (90 分)	Day1	Q2W
	LV	400 mg/m <sup>2</sup> (2 時間)		
	5-FU	400 mg/m <sup>2</sup> (急速静注)		
	5-FU	2,400 mg/m <sup>2</sup> (46 時間)		
mFOLFOX	CDDP	50 mg/m <sup>2</sup> (60 分)	Day1	Q2W
	LV	400 mg/m <sup>2</sup> (2 時間)		
	5-FU	400 mg/m <sup>2</sup> (急速静注)		
	5-FU	2,400 mg/m <sup>2</sup> (46 時間)		
	L-OHP	85、100、130 mg/m <sup>2</sup> (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 <sup>*1</sup> (例)	0	0	0	0
PR <sup>*2</sup> (例)	0	13	1	4
SD <sup>*3</sup> (例)	3	17	7	5
PD <sup>*4</sup> (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. <sup>11)</sup>

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」）及びゲムシタピン塩酸塩（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 <sup>2</sup> （2 時間）	Day1	Q2W
	5-FU	400 mg/m <sup>2</sup> （急速静注）		
	5-FU	2,400 mg/m <sup>2</sup> （46 時間）		
	L-OHP	85 mg/m <sup>2</sup>		
FOLFIRI	LV	200 mg/m <sup>2</sup> （2 時間）	Day1	Q2W
	5-FU	400 mg/m <sup>2</sup> （急速静注）		
	5-FU	2,400 mg/m <sup>2</sup> （46 時間）		
	CPT-11	180 mg/m <sup>2</sup>		
CDDP/5-FU	5-FU	750 mg/m <sup>2</sup> （24 時間）	Day1 及び 5	Q3W
	CDDP	75 mg/m <sup>2</sup>	Day1	
GEM	—	1,250 mg/m <sup>2</sup>	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. <sup>12)</sup>

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 <sup>2</sup> （2 時間）	Day1	Q2W
	5-FU	400 mg/m <sup>2</sup> （急速静注）		
	5-FU	2,400 mg/m <sup>2</sup> （46 時間）		
	L-OHP	85 又は 100 mg/m <sup>2</sup> （2 時間）		
FOLFIRI	LV	200 mg/m <sup>2</sup> （1.5 時間）	Day1	Q2W
	5-FU	400 mg/m <sup>2</sup> （急速静注）		
	5-FU	2,400 mg/m <sup>2</sup> （46 時間）		
	CPT-11	180 mg/m <sup>2</sup> （1.5 時間）		
FP	5-FU	1,000 mg/m <sup>2</sup> （又はカペシタビン 1,000 mg/m <sup>2</sup> 1 日 2 回経口投与 14 日間）	Day1-4	Q3W
	CDDP	75 mg/m <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup> （又はカペシタビン 1,250 mg/m <sup>2</sup> 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. <sup>13)</sup>

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/m<sup>2</sup> 及び l-LV 200 mg/m<sup>2</sup> を 2 時間かけて静脈内投与し、その後、5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静注及び 5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> 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. <sup>14)</sup>

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 *I-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 <sup>2</sup> /day を 28 日間経口投与し 2 週間休薬
	2) 5-FU+ <i>I-LV</i> 5-FU : 600 mg/m <sup>2</sup> (急速静注) <i>I-LV</i> : 250 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> を 5 日間静脈内投与 (4 週間間隔)
	4) UFT+ <i>I-LV</i> UFT : 300 mg/m <sup>2</sup> /day を 28 日間経口投与し、1 週間休薬 <i>I-LV</i> : 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 <sup>2</sup> を 5 日間静脈内投与 (4 週間間隔) CDDP : 80 mg/m <sup>2</sup> を 1 日目に静脈内投与 (4 週間間隔)
	2) S-1+CDDP S-1 : 80 mg/m <sup>2</sup> /day を 21 日間経口投与し、2 週間休薬 CDDP : 60 mg/m <sup>2</sup> を 8 日目に静脈内投与 (5 週間間隔)
Group C	1) mFOLFOX <i>I-LV</i> : 200 mg/m <sup>2</sup> (静脈内投与) 5-FU : 400 mg/m <sup>2</sup> (急速静注) 及び 2,400 mg/m <sup>2</sup> (46 時間、持続静脈内投与) L-OHP : 85 mg/m <sup>2</sup> を 1 日目に投与 (2 週間間隔)
	2) S-1+L-OHP S-1 : 80 mg/m <sup>2</sup> /day を 14 日間経口投与し、1 週間休薬 L-OHP : 130 mg/m <sup>2</sup> を 1 日目に静脈内投与 (3 週間間隔)
Group D	1) CPT-11+5-FU+ <i>I-LV</i> CPT-11 : 125 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> (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>I-LV</i> : 10 mg/m <sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回静脈内投与し、2 週間休薬
	2) FOLFIRI <i>I-LV</i> : 200 mg/m <sup>2</sup> (2 時間、静脈内投与) 5-FU : 400 mg/m <sup>2</sup> (急速静注) 及び 2,400 mg/m <sup>2</sup> (46 時間、持続静脈内投与) (2 週間間隔) CPT-11 : 150 又は 180 mg/m <sup>2</sup> を 1 日目に投与 (2 週間間隔)
	3) S-1 + CPT-11 S-1 : 80 mg/m <sup>2</sup> /day を 14 日間経口投与し、2 週間休薬 CPT-11 : 125 mg/m <sup>2</sup> 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. <sup>15)</sup>

Zaanan ら <sup>10)</sup> 及び Tsushima ら <sup>14)</sup> 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. <sup>16)</sup>

Xiang ら <sup>8)</sup>、Zaanan ら <sup>10)</sup> 及び Tsushima ら <sup>14)</sup> 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. <sup>17)</sup>

Xiang ら <sup>8)</sup>、Zhang ら <sup>9)</sup>、Zaanan ら <sup>10)</sup> 及び Tsushima ら <sup>14)</sup> 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. <sup>18)</sup>

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. <sup>19)</sup>

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 <sup>3)</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<sup>16) ~36)</sup>。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・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強」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〕（下線部追加）

2. 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、小腸癌及び治癒切除不能な膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

【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）

3. 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/m<sup>2</sup>（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/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 2,400 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。

【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/m<sup>2</sup>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) 英国添付文書
- 2) 仏国添付文書
- 3) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer Version 2. 2017
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Zaanan A, et al. Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. *Ann Oncol*. 2010; 21: 1786-93.
- 7) 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.
- 8) 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.

- 9) 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.
- 10) Tsushima T, et al. Multicenter retrospective study of 132 patients with unresectable small bowel adenocarcinoma treated with chemotherapy. *Oncologist.* 2012; 17: 1163-70.
- 11) Rovers KP, et al. Treatment of peritoneal metastases from small bowel adenocarcinoma. *Int J Hyperthermia.* 2017; 33: 571-8.
- 12) Ynson ML, et al. What are the latest pharmacotherapy options for small bowel adenocarcinoma? *Expert Opin Pharmacother.* 2014; 15: 745-8.
- 13) Raghav K, et al. Small bowel adenocarcinomas-existing evidence and evolving paradigms. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013; 10: 534-44.
- 14) Overman MJ. Recent advances in the management of adenocarcinoma of the small intestine. *Gastrointest Cancer Res.* 2009; 3: 90-6.
- 15) 緒方 裕 他. 小腸癌の治療と成績. *癌と化学療法* 2010; 37: 1454-7.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.

- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) Takayoshi K, et al. Intraluminal superior vena cava metastasis from adenosquamous carcinoma of the duodenum: A case report. Oncol Lett. 2016; 11: 605-9.