

(別添様式)

## 未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

## 1. 要望内容に関連する事項

会社名	株式会社ヤクルト本社	
要望された医薬品	要望番号	II-36.1, 2, 3
	成分名 (一般名)	イリノテカン塩酸塩水和物
	販売名	カンプト点滴静注 40mg カンプト点滴静注 100mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	膀胱癌
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	オキサリプラチン及びレボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用において、イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、180mg/m <sup>2</sup> を点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input checked="" type="checkbox"/> 現在開発中 [ <input checked="" type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 ] <input type="checkbox"/> 現在開発していない [ <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input type="checkbox"/> 国内開発なし ] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	
「医療上の必要性に係る基	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	

<p>準」への 該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</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</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 本疾患は悪性腫瘍であることから、「ア 生命に重大な影響がある疾患(致命的な疾患)」に該当する。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米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><input type="checkbox"/> ウ 欧米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</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) オキサリプラチン、イリノテカン、フルオロウラシル (5-FU) およびロイコボリンの併用療法 (FOLFIRINOX 療法) は、遠隔転移を有する膵癌を対象とした海外第 III 相試験 (ACCORD 11 試験) において、ゲムシタビン塩酸塩 (GEM) に対して全生存期間を有意に延長し、その有用性が証明された<sup>要望-4)</sup>。この結果に基づき、米国 National Comprehensive Cancer Network の治療ガイドライン (NCCN guidelines ; v.2.2012)<sup>企業-1)</sup> において、FOLFIRINOX 療法は遠隔転移を有する全身状態の良い初回治療例に対して推奨グレードがカテゴリー1 に位置付けられ、米国では標準的療法の 1 つとなっている。また、欧州のガイドライン (ESMO guideline) には現時点で記載がないものの、ACCORD 11 がフランスで実施された試験であることを考慮すると、欧州でも NCCN guidelines と同様に推奨される治療の 1 つとなり得ると推測する。 本邦と欧米では膵癌のステージ分類、治療方針および治療成績に差はないことから、膵癌の医療環境に違いはないと考えられる。よって、FOLFIRINOX 療法は日本人膵癌患者においても生存期間延長への寄与が期待される。また、同療法は大腸癌における標準的療法である FOLFOX 療法と FOLFIRI 療法を組み合わせた治療法であり、これらの治療法の忍容性は本邦と欧米で変わらないことから<sup>要望-7,8)</sup>、FOLFIRINOX 療法もまた日本人膵癌患者に対しても忍容可能な治療法と考えられる。 以上の理由より、FOLFIRINOX 療法は日本人膵癌患者に対しても有用性が期待できると考える。</p>
<p>備考</p>	<p>当社では化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌に対する FOLFIRINOX 療法の第 II 相試験を現在実施中であり、日本人膵癌患者に対する FOLFIRINOX 療法の有効性および安全性を検討中である。 しかし、日本膵臓学会、日本臨床腫瘍学会およびパンキャンジャパン</p>

の要望のとおり、ACCORD 11 試験の結果より、膀胱癌に対する FOLFIRINOX 療法の有用性は証明されていると考えられることから、既存の情報で公知申請することが可能と考える。

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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。)	<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	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
	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	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" 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)	

<p>国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての、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。）</p>	<p>米国</p>	<p>ガイドライ ン名</p>	<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma (Version 2.2012) <small>企業<sup>-1)</sup></small> (要望書記載の版から改訂されているため、変更点のみ記載する)</p>
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>イリノテカンを含む FOLFIRINOX 療法は、全身状態が良好な膵癌の局所進行例 (推奨カテゴリー1-2A) および遠隔転移例 (推奨カテゴリー1) に対する一次療法として推奨される。</p>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>要望書のとおり</p>
		<p>ガイドライン の根拠論文</p>	<p>要望書のとおり</p>
		<p>備考</p>	<p>【公的医療保険の適用状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ NCCN Drugs &amp; Biologics Compendium<sup>TM</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>- NCCN Disease Indication: pancreatic adenocarcinoma</li> <li>- NCCN Recommended Use: as a component of FOLFIRINOX</li> </ul> </li> <li>・ CMS (Centers for Medicare and Medicaid Services) Article ID Number: A46757 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Indication: pancreatic cancer</li> </ul> </li> </ul> <p>【その他のガイドライン記載状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 診療ガイドライン および米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) に記載なし</li> </ul>
	<p>英国</p>	<p>ガイドライ ン名</p>	<p>不明</p>
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	
		<p>ガイドライン の根拠論文</p>	
		<p>備考</p>	<p>欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) の診療ガイドライン に記載なし</p>

	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	Program in Evidence-Based Care, Cancer Care Ontario (CCO) <sup>要望-9)</sup> に記載あり (記載内容は要望書のとおりであるため、以下 の記載は省略する)
		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	
	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	

### 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>

米国の国立衛生研究所（National Institutes of Health: NIH）の U.S. National Library of Medicine の文献データベース PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) を用いて検索した。

検索語：“FOLFIRINOX” AND “pancreatic” AND “cancer”

検索時期：2011年12月16日時点

検索結果：15件

<海外における臨床試験等>

上記の報告のうち、要望内容に係る無作為化比較試験は以下の1報であった。

Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 2011; 364: 1817-25. [ACCORD11 試験] 要望-4)

概要は要望書のとおりであるため省略する。

<日本における臨床試験等>

上記の検索語にて文献検索を行った結果、日本における臨床試験成績はなかった。

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

要望書に記載されていなかった以下の review を追加する。

Conroy T, Gavaille C, Adenis A. Metastatic pancreatic cancer: old drugs, new paradigms. *Current Opinion in Oncology*. 2011; 23: 390-5.<sup>企業-2)</sup>

【概要】 ECOG Performance States (PS) 2 の膵癌患者に対しては GEM 単剤または GEM にエルロチニブまたはカペシタビンを併用する療法の依然として標準的療法である。一方で全身状態が良好な患者 (PS 0-1) を対象とした ACCORD 11 試験の結果、FOLFIRINOX 療法では、Grade 3 以上の好中球数減少が 45.7%、発熱性好中球減少が 5.4% および下痢が 12.7% と高頻度で発現し、既存の療法より強い毒性が認められたものの、GEM 単剤療法と比較して奏効率 (FOLFIRINOX 療法/GEM 療法: 31.6%/9.4%;  $P<0.0001$ )、無増悪生存期間 (6.4 ヶ月/3.3 ヶ月;  $P<0.0001$ ) および全生存期間 (MST: 11.1 ヶ月/6.8 ヶ月;  $P<0.0001$ ) が大きく改善されたことから、全身状態が良好な患者 (PS 0-1) に対しては、FOLFIRINOX 療法が新しい治療オプションとなることが示された。ただし、FOLFIRINOX 療法を ACCORD 11 試験の選択/除外基準に合致しない患者や局所進行の患者に対して施行すること、または術前/術後補助化学療法として施行することの有用性は、さらなる臨床試験で検討されなければならない。

## (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>

DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer* (9th edition) には記載されていない。

<日本における教科書等>

新臨床腫瘍学 (改訂第 2 版) には記載されていない。

## (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>

以下のガイドラインにおいて、膵癌に対する FOLFIRINOX 療法が推奨されている。内容は要望書のとおりであるため省略する。

1) 米国 NCCN 膵癌治療ガイドライン<sup>企業-1)</sup>

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma (Version 2.2012 NCCN.org).

2) 米国 National Cancer Institute (NCI)<sup>要望-17)</sup>

May 17, 2011 Vol 8/ Num 10

3) カナダ Program in Evidence-Based Care, Cancer Care Ontario (CCO)<sup>要望-9)</sup>

Evidence-Based Series #2-18, Report Date: June 23, 2011

<日本におけるガイドライン等>

FOLFIRINOX 療法は本邦におけるガイドラインには記載されていない。

(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

本邦においては、FOLFIRINOX 療法での臨床試験成績は報告されていないが、CPT-11 単剤での臨床試験成績が報告されているので記載する。

転移巣を有する膵癌を対象としたイリノテカン塩酸塩水和物（CPT-11）の国内後期第 II 相臨床試験〔後期第 II 相臨床試験〕

（公表文献）Ueno H, Okusaka T, Funakoshi A, Ishii H, Yamao K, Ishikawa O, et al. A phase II study of weekly irinotecan as first-line therapy for patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007; 59: 447-54. 企業-3)

転移巣を有する膵癌の初回治療例を対象として、CPT-11 の有効性および安全性を検討した。

【投与方法】CPT-11 100 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回、1 週間間隔で 3 回、点滴静注し、2 週間休薬する。これを 1 コースとして、投与中止基準に抵触しない限り投与を繰り返した。

【主要評価項目】「日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準」による抗腫瘍効果の評価結果から算出した奏効率。参考として「Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)」の基準に従った評価も実施した。

【有効性】有効性評価症例 37 例（RECIST 基準評価症例 29 例）のうち、主要評価項目については、癌治療学会の基準による奏効率 27.0%（10/37 例、95%CI: 13.8-44.1%）、RECIST 基準による奏効率 27.6%（8/29 例）であった。

【安全性】安全性評価症例 37 例のうち、10%以上の症例に発現した Grade 3 以上の副作用は、食欲不振 40.5%、悪心 40.5%、好中球数減少 27.0%、白血球減少 24.3%、感染 13.5%、嘔吐 13.5%、下痢 10.8%であった。CPT-11 による好中球数減少と水様性下痢に起因した播種性血管内凝固症候群（DIC）および多臓器不全による死亡（治療関連死）が 1 例で認められた。

(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 >

本邦での既承認薬である 5-FU、GEM、S-1 等の効能・効果が「膵癌」であるため、本剤の効能・効果も要望のとおり「膵癌」が妥当と考える。

< 要望用法・用量について >

以下の理由より、要望のとおり ACCORD 11 試験と同じ用法・用量とすることが妥当と考える。

ACCORD 11 試験の結果、FOLFIRINOX 療法（MST 11.1 ヶ月）は既存の治療法（GEM 単剤療法：MST 6.8 ヶ月）と比較して大幅な生存期間の延長を示した（ハザード比 0.57、95%CI: 0.45-0.73; P<0.001）要望-4)。本邦においても同一の治療法を施行すること

で、治療成績を大きく改善できる可能性がある。

一方で FOLFIRINOX 療法は日本人に対しては初めての併用療法であることから、忍容性や安全性の観点からの懸念は少なくない。しかしながら、ACCORD 11 試験では、76 歳未満、PS 1 以下および血清ビリルビン値がほぼ正常な患者を選択し、Grade 3 以上の血液毒性（好中球数減少 45.7%、発熱性好中球減少 5.4%等）および消化器症状（下痢 12.7%等）に対処できる適切な経過観察を行い、必要に応じて減量、休薬等の措置を行えば FOLFIRINOX 療法が十分忍容可能であることは確認されている。また、同療法は、本邦を含め世界的に大腸癌における標準的療法である FOLFOX 療法と FOLFIRI 療法を組み合わせた治療法であり、これらの治療法の忍容性は本邦と欧米で変わりなく<sup>要望-7,8)</sup>、ACCORD 11 試験において FOLFIRINOX 療法による新たな有害事象も認められなかったことから、海外と同用法・用量の FOLFIRINOX 療法は日本人に対しても同程度の忍容性が期待できる。

#### <臨床的位置づけについて>

ACCORD 11 試験では、FOLFIRINOX 療法が GEM 単剤療法に対して大幅に生存期間を延長することが示された<sup>要望-4)</sup>。一方で、Grade 3 以上の血液毒性や消化器症状等の有害事象も高頻度でみられた。この結果を受け、FOLFIRINOX 療法を施行するには適切な患者選択と経過観察が必要であることが示されている。

NCCN guidelines においては、全身状態の良い初回治療例に対して推奨グレードがカテゴリー1 に位置付けられ欧米では標準的療法の 1 つとされている<sup>企業-1)</sup>。

本邦においては、化学療法の適応となる Stage IVa/IVb の膵癌のうち、比較的全身状態が保たれている患者には GEM や S-1 の単剤療法または GEM+S-1 併用療法が施行されているが、その治療成績は改善の余地がある。膵癌患者の中でも全身状態の良い患者には、より生存期間を延長することが期待できる FOLFIRINOX 療法が第一選択となる可能性がある。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

当社では化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌に対する FOLFIRINOX 療法の第 II 相試験を現在実施中であり、日本人膵癌患者に対する FOLFIRINOX 療法の有効性および安全性を検討中である。

しかし、日本膵臓学会、日本臨床腫瘍学会およびパンキャンジャパンの要望のとおり、ACCORD 11 試験の結果より、膵癌に対する FOLFIRINOX 療法の有用性は証明されている。さらに、FOLFIRINOX 療法は本邦を含め世界的に大腸癌に対する標準的療法である FOLFOX 療法と FOLFIRI 療法を組み合わせた治療法であり、これらの治療法の忍容性は本邦と欧米で変わりなく<sup>要望-7,8)</sup>、ACCORD 11 試験において FOLFIRINOX 療法による新たな有害事象も認められなかったことから、FOLFIRINOX 療法は日本人に対しても海外と同程度の忍容性が期待できる。以上の理由から、既存の情報で公知申請することが可能と考える。

## 5. 備考

<その他>

記載事項なし

## 6. 参考文献一覧

- 要望-4) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1817-25.
- 要望-7) Shimizu T, Satoh T, Tamura K, Ozaki T, Okamoto I, Fukuoka M, et al. Oxaliplatin/fluorouracil/leucovorin (FOLFOX4 and modified FOLFOX6) in patients with refractory or advanced colorectal cancer: post-approval Japanese population experience. *Int J Clin Oncol.* 2007; 12: 218-23.
- 要望-8) Fuse N, Doi T, Ohtsu A, Yano T, Hamamoto Y, Minashi K, et al. Safety of irinotecan and infusional fluorouracil/leucovorin (FOLFIRI) in Japan: a retrospective review of 48 patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2008; 13: 144-9.
- 要望-9) Program in Evidence-Based Care, Cancer Care Ontario (CCO). Evidence-Based Series #2-18. Report Date: June 23, 2011.
- 要望-17) National Cancer Institute May 17, 2011 Vol 8/ Num 10.
- 企業-1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma (Version 2.2012 NCCN.org).
- 企業-2) Conroy T, Gavaille C, Adenis A. Metastatic pancreatic cancer: old drugs, new paradigms. *Current Opinion in Oncology.* 2011; 23: 390-5.
- 企業-3) Ueno H, Okusaka T, Funakoshi A, Ishii H, Yamao K, Ishikawa O, et al. A phase II study of weekly irinotecan as first-line therapy for patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007; 59: 447-54.