

(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	第一三共株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-36.3 (日本臨床腫瘍学会)
	成分名 (一般名)	イリノテカン塩酸塩水和物
	販売名	トポテシン点滴静注 40mg トポテシン点滴静注 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、成人において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 type="checkbox"/> 現在開発中 [ <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中                      ] <input checked="" 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 ただし、本要望はイリノテカン塩酸塩水和物、オキサリプラチン、フルオロウラシル、及びレボホリナートカルシウムを含む4剤併用療法に関するものである。当社の製造販売承認品目はイリノテカン塩酸塩水和物製剤に限られるため、ヤクルト本社、協和発酵キリン、及びファイザ	

	<p>一を含む 4 社で共同して開発（申請）を行う必要がある。</p> <p>本邦においては、現在、ヤクルト本社により「化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌に対する L-OHP + CPT-11 + 5-FU/ I-LV 併用療法（FOLFIRINOX 療法）の第 II 相第臨床試験」が進行中であり、上記試験結果が判明した時点で、関係 4 社で開発（申請）の可能性について協議したい。</p> <p>（開発が困難とする場合、その特段の理由）</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、分類した根拠について記載する。）</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>■ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p>□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>□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>&lt;要望書の記載内容&gt;</p> <p>膵癌に対しては外科的切除術が唯一の根治療法であるが、早期発見が困難なため<sup>要望-1)</sup>、治癒切除可能な症例は全体の約 40%にすぎない<sup>要望-2)</sup>。また、治癒切除できたとしても、その大半が再発するため、5 年生存率は治癒切除例でも約 13%である<sup>要望-2)</sup>。</p> <p>さらに、治癒切除不能な局所進行例、遠隔転移例および術後再発例では、全身化学療法を含んだ治療が第一選択となるが<sup>要望-1)</sup>、stage IVa および stage IVb の全生存期間中央値（MST）は各々、9.7 カ月/3.8 カ月、1 年生存率は 35.9%/6.8%と予後不良である<sup>要望-1)</sup>。</p> <p>&lt;企業見解&gt;</p> <p>膵癌は、最も予後の悪い悪性腫瘍の 1 つで、その 5 年生存率は 2～3%と推定されており、発生数は死亡数とほぼ同数と考えられる。膵癌で死亡する患者は最近 20 年間でおよそ 2.5 倍と急速に増加しており、がん腫別死亡原因では第 5 位となっている<sup>要望-2)</sup>。80%以上の症例は、診断時ですでに局所進行性がんや遠隔転移を伴ったがんで、根治的腫瘍切除の適応とはならない<sup>企業-1)</sup>。また、唯一の根治療法である外科的切除適応と思われた症例でも 30%前後は術中に切除不能と診断され、さらに断端陰性の完全切除を行えた症例においてもその術後再発率は高く、5 年無再発生存率は 30%未満である<sup>企業-1)</sup>。</p> <p>治癒切除不能な局所進行性がんでは化学療法単独あるいは化学放射線治療のどちらを選択するかが重要な問題である。しかし 5-FU+シスプラチン+放射線療法群 vs ゲムシタピン単独化学療法群との比較ではゲムシタピン単独化学療法群が優位であったが（MST：8.6 カ月 vs 13 カ月、</p>

p=0.03、1年生存率：32% vs 53% ) いずれにしても予後不良である<sup>企業-1)</sup>。また、遠隔転移を伴った進行がんの治療は化学療法が中心で、ゲムシタビンが国際標準治療薬となっているが、MSTは5.65ヵ月であり<sup>企業-1)</sup>、予後不良である。したがって、適応疾患の重篤性は、ア「生命に重大な影響のある疾患（致死的な疾患）」に該当すると考える。

## 2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- 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
- 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えられる
- エ 上記の基準に該当しない  
(上記に分類した根拠)

### <要望書の記載内容>

イリノテカン、オキサリプラチン、フルオロウラシル (5-FU) およびレボホリナートカルシウム (L-LV) の4剤を併用する FOLFIRINOX 療法の切除不能膵癌に対する有用性は、海外で実施された無作為化比較第 III 相試験 (ACCORD 11 試験) で証明され<sup>要望-3,4)</sup>、欧米では切除不能な膵癌に対する標準的療法に位置付けられている<sup>要望-5)</sup>。

FOLFIRINOX 療法が日本人膵癌患者に対しても有用と期待される根拠を以下の3つの観点から判断した。

### (1) 有効性の観点から

切除不能膵癌に対する標準的療法であるゲムシタビン塩酸塩 (GEM) 単剤療法を対照群とした無作為化比較第 III 相試験 (ACCORD 11 試験) において、MST (FOLFIRINOX 群/GEM 群：11.1ヵ月/6.8ヵ月、 $P<0.001$ )、無増悪生存期間中央値 (PFS、6.4ヵ月/3.3ヵ月、 $P<0.001$ ) および奏効率 (RR、31.6%/9.4%、 $P<0.001$ ) のいずれにおいても GEM 単剤療法に対して FOLFIRINOX 療法が有意に優れていた<sup>要望-4)</sup>。

本邦では、膵癌の適応を有する薬剤として、5-FU、GEM、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤 (S-1)、エルロチニブなどがあり、この中でも GEM 単剤療法が標準的療法と位置付けられているが<sup>要望-6)</sup>、その治療成績は生存期間が6ヵ月程度と満足できるものではなく、新たな抗悪性腫瘍薬や併用化学療法の開発が試みられている。

第 III 相試験で GEM 単剤療法を著しく上回った治療法は現時点では FOLFIRINOX 療法のみであり、日本人膵癌患者の生存期間延長に寄与することが期待される。

## (2) 安全性の観点から

ACCORD 11 試験において、GEM 単剤療法より FOLFIRINOX 療法で多く認められた Grade 3 以上の主な有害事象は、好中球数減少 (FOLFIRINOX 群/GEM 群 : 45.7%/21.0%)、発熱性好中球減少 (5.4%/1.2%)、血小板減少症 (9.1%/3.6%)、下痢 (12.7%/1.8%)、感覚性神経障害 (9.0%/0%)、脱毛 (Grade 2) (11.4%/1.2%) であった。また、治療関連死は FOLFIRINOX 群で 1 例 (0.6%、発熱性好中球減少)、GEM 群で 1 例 (0.6%、心不全) であった<sup>要望-4)</sup>。FOLFIRINOX 療法で発現率が上昇する有害事象はあるものの、治療関連死では GEM 群と差は認められていない。

日本人に対する FOLFIRINOX 療法のデータは得られていないが、大腸癌における標準的療法として広く普及している FOLFOX 療法に、同じく本邦において大腸癌や肺癌で広く普及している FOLFIRI 療法を併用した治療法であり、いずれも日本人に対する忍容性は確認されている<sup>要望-6,7)</sup>。また、ACCORD 11 試験の結果では、FOLFIRINOX 療法の有害事象の発現率は上昇するものの、新たな毒性の発現はみられていない<sup>要望-4)</sup>。

これらのことから、FOLFIRINOX 療法は安全性の観点から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。

## (3) 国内外の医療環境の違い

FOLFIRINOX 療法が登場するまでは、海外及び国内の治療切除不能な膵癌に対する一次治療の標準的療法は GEM 単剤療法であった<sup>要望-5,8)</sup>。しかし、ACCORD 11 試験の結果より、FOLFIRINOX 療法は National Comprehensive Cancer Network の治療ガイドライン (NCCN guideline ; v.2.2011) において、全身状態の良い患者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となっている<sup>要望-5)</sup>。

ACCORD 11 試験の結果から、FOLFIRINOX 療法は日本人膵癌患者の生存期間を大幅に延長する可能性があることから、有用性が期待できると考える。

以上より、医療上の有用性の判断基準ウに該当すると考えられる。

## <企業の見解 (医療上の有用性の判断根拠) >

要望の効能・効果である「膵癌」について、イリノテカン、オキサリプラチン、フルオロウラシル (5-FU) 及びレボホリナートカルシウム (I-LV) の 4 剤を併用する FOLFIRINOX 療法は ACCORD 11 試験 (仏国) により既存療法 (ゲムシタピン単剤) と比較して明らかに生存期間延長 (MST は 11.1 ヶ月 vs 6.8 ヶ月) が認められており<sup>要望-3,4)</sup>、米国 NCCN ガイドラインでも全身状態が良好な局所進行及び遠隔転移を有する膵癌患者に対するファーストラインの位置づけ (Category 1) となっている。したがって、医療上の有用性の区分はウに該当すると考える。

備考	
----	--

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

<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>□米国 □英国 □独国 □仏国 □加国 □豪州                  ※欧米等 6 か国において、要望内容は承認されていない。                  参考として、米国添付文書に記載された効能・効果、用法・用量、及び UGT1A1 遺伝子検査に係わる内容について記載した。</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に下線)</p>																														
	<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>Camptosar<sup>®</sup>                  irinotecan hydrochloride injection                  (Pharmacia &amp; Upjohn Co Division of Pfizer Inc.) <small>添文-1)</small></p>																												
	<p>効能・効果</p>	<p><b>適応症及び用法</b></p> <p>本剤は、転移性結腸直腸癌患者の 5-フルオロウラシル/ロイコボリンとの併用での一次治療を適応とする。また、フルオロウラシルベースの一次治療実施後に再発又は進行した転移性結腸直腸癌患者の治療も適応とする。</p>																													
<p>用法・用量</p>	<p>&lt;併用療法&gt;                  投与レジメン</p> <p>本剤と 5-フルオロウラシル (5-FU) 及びロイコボリン (LV) との併用</p> <p>本剤は、90 分かけて点滴静注すること (点滴溶液の調製の項を参照)。すべてのレジメンで、LV は本剤投与後、また 5-FU は LV 投与後直ちに投与する。本剤は推奨されるレジメンで使用すること。現在推奨されているレジメンを表 10 に示す。</p> <p><b>表 10 : 併用療法の投与レジメン及び用量変更<sup>a</sup></b></p> <table border="1" data-bbox="762 1680 1386 2016"> <tr> <td rowspan="3"> <b>レジメン 1</b>                      ボーラス 5-FU/LV との併用で 6 週サイクル (次サイクルは day 43 に開始)                 </td> <td>本剤</td> <td colspan="3">125 mg/m<sup>2</sup>を 90 分で点滴静注 (day 1、8、15、22)</td> </tr> <tr> <td>LV</td> <td colspan="3">20 mg/m<sup>2</sup>をボーラス静注 (day 1、8、15、22)</td> </tr> <tr> <td>5-FU</td> <td colspan="3">500 mg/m<sup>2</sup>をボーラス静注 (day 1、8、15、22)</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td colspan="3"><b>開始用量及び変更後の用量 (mg/m<sup>2</sup>)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>開始用量</td> <td>1 段階減量</td> <td>2 段階減量</td> </tr> <tr> <td colspan="2">本剤</td> <td>125</td> <td>100</td> <td>75</td> </tr> </table>			<b>レジメン 1</b> ボーラス 5-FU/LV との併用で 6 週サイクル (次サイクルは day 43 に開始)	本剤	125 mg/m <sup>2</sup> を 90 分で点滴静注 (day 1、8、15、22)			LV	20 mg/m <sup>2</sup> をボーラス静注 (day 1、8、15、22)			5-FU	500 mg/m <sup>2</sup> をボーラス静注 (day 1、8、15、22)					<b>開始用量及び変更後の用量 (mg/m<sup>2</sup>)</b>					開始用量	1 段階減量	2 段階減量	本剤		125	100	75
<b>レジメン 1</b> ボーラス 5-FU/LV との併用で 6 週サイクル (次サイクルは day 43 に開始)	本剤	125 mg/m <sup>2</sup> を 90 分で点滴静注 (day 1、8、15、22)																													
	LV	20 mg/m <sup>2</sup> をボーラス静注 (day 1、8、15、22)																													
	5-FU	500 mg/m <sup>2</sup> をボーラス静注 (day 1、8、15、22)																													
		<b>開始用量及び変更後の用量 (mg/m<sup>2</sup>)</b>																													
		開始用量	1 段階減量	2 段階減量																											
本剤		125	100	75																											

			LV	20	20	20																																																				
			5-FU	500	400	300																																																				
レジメン 2 点滴 5-FU/LV と の併用で 6 週サイクル (次サイク ルは day 43 に開始)	本剤	180 mg/m <sup>2</sup> を 90 分で点滴静注 (day 1、15、29)																																																								
	LV	200 mg/m <sup>2</sup> を 2 時間で点滴静注 (day 1、2、15、16、29、30)																																																								
	5-FU ポーラス	400 mg/m <sup>2</sup> をポーラス静注 (day 1、2、15、16、29、30))																																																								
	5-FU 点滴 <sup>b</sup>	600 mg/m <sup>2</sup> を 22 時間で点滴静注 (day 1、2、15、16、29、30)																																																								
	<b>開始用量及び変更後の用量 (mg/m<sup>2</sup>) 2 段階減量</b>																																																									
		開始用量	1 段階減量	2 段階減量																																																						
	本剤	180	150	120																																																						
	LV	200	200	200																																																						
	5-FU ポーラス	400	320	240																																																						
	5-FU 点滴 <sup>b</sup>	600	480	360																																																						
<sup>a</sup> 毒性症状の続く患者には、2 段階減量よりさらに約 20% の減量が必要かもしれない。毒性が忍容できるものであれば、患者の臨床利益が続く限り、後続サイクルの治療を継続することができる。 <sup>b</sup> ポーラス投与後に点滴静注を行う。																																																										
<p>&lt; 単剤療法 &gt;</p> <p>投与レジメン</p> <p>本剤は、週 1 回投与方法及び 3 週 1 回投与方法のいずれにおいても 90 分かけて点滴静注すること (点滴溶液の調製の項を参照)。単剤療法のレジメンを表 12 に示す。</p>																																																										
<p><b>表 12：本剤単独投与レジメン及び用量変更</b></p> <table border="1"> <tr> <td rowspan="3">週 1 回投与方法<sup>a</sup></td> <td colspan="6">125 mg/m<sup>2</sup>を 90 分で点滴静注 (day 1、8、15、22、その後 2 週間休薬)</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>開始用量及び変更後の用量<sup>c</sup> (mg/m<sup>2</sup>)</b></td> </tr> <tr> <td>開始用量</td> <td>1 段階減量</td> <td>2 段階減量</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>125</td> <td>100</td> <td>75</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">3 週 1 回投与方法<sup>b</sup></td> <td colspan="6">350 mg/m<sup>2</sup>を 90 分で点滴静注 (3 週に 1 回)<sup>c</sup></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>開始用量及び変更後の用量<sup>c</sup> (mg/m<sup>2</sup>)</b></td> </tr> <tr> <td>開始用量</td> <td>1 段階減量</td> <td>2 段階減量</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>350</td> <td>300</td> <td>250</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>							週 1 回投与方法 <sup>a</sup>	125 mg/m <sup>2</sup> を 90 分で点滴静注 (day 1、8、15、22、その後 2 週間休薬)						<b>開始用量及び変更後の用量<sup>c</sup> (mg/m<sup>2</sup>)</b>						開始用量	1 段階減量	2 段階減量					125	100	75				3 週 1 回投与方法 <sup>b</sup>	350 mg/m <sup>2</sup> を 90 分で点滴静注 (3 週に 1 回) <sup>c</sup>						<b>開始用量及び変更後の用量<sup>c</sup> (mg/m<sup>2</sup>)</b>						開始用量	1 段階減量	2 段階減量					350	300	250			
週 1 回投与方法 <sup>a</sup>	125 mg/m <sup>2</sup> を 90 分で点滴静注 (day 1、8、15、22、その後 2 週間休薬)																																																									
	<b>開始用量及び変更後の用量<sup>c</sup> (mg/m<sup>2</sup>)</b>																																																									
	開始用量	1 段階減量	2 段階減量																																																							
	125	100	75																																																							
3 週 1 回投与方法 <sup>b</sup>	350 mg/m <sup>2</sup> を 90 分で点滴静注 (3 週に 1 回) <sup>c</sup>																																																									
	<b>開始用量及び変更後の用量<sup>c</sup> (mg/m<sup>2</sup>)</b>																																																									
	開始用量	1 段階減量	2 段階減量																																																							
	350	300	250																																																							
<sup>a</sup> さらに、個々の患者の忍容性に応じて最大 150 mg/m <sup>2</sup> まで、あるいは 25~50 mg/m <sup>2</sup> 減量して最小 50 mg/m <sup>2</sup> まで用量変更することができる。 <sup>b</sup> さらに、個々の患者の忍容性に応じて 50 mg/m <sup>2</sup> 減量して最低 200 mg/m <sup>2</sup> まで用量変更することができる。																																																										

		<p>° 毒性が忍容できるものであれば、患者の臨床利益が続く限り、後続サイクルの治療を継続することができる。</p>
	備考	<p><b>UGT1A1 活性低下患者への投与量</b></p> <p>UGT1A1*28 アレルがホモ接合体であることが既知の患者には、本剤を他の薬剤と併用、あるいは単剤で投与する場合、本剤の開始用量を1段階以上減量することを検討する（臨床薬理及び警告の項を参照）。ただし、本患者集団でどの程度減量すべきかは明確になっていないため、個々の患者の治療に対する忍容性に応じて以後の用量変更を検討すること。</p> <p><b>臨床検査</b></p> <p>本剤の各投与前に、白血球数、白血球分画、ヘモグロビン、血小板数の詳細なモニタリングの実施が推奨される。</p> <p><b>—UGT1A1 検査</b></p> <p>患者の UGT1A1 の状態を判定する臨床検査が利用できる。検査により、UGT1A1 6/6、6/7、及び 7/7 遺伝子型を判定することができる（警告の項を参照）。</p> <p><b>警告</b></p> <p><b>—UGT1A1 活性低下患者</b></p> <p>UGT1A1*28 アレルをホモ接合体(UGT1A1 7/7 遺伝子型) としてもつ患者では、本剤投与開始後に好中球減少のリスクが高くなる。</p> <p>66 例の患者に本剤を単剤で投与（350 mg/m<sup>2</sup> を 3 週に 1 回）した試験で、UGT1A1*28 アレルがホモ接合体の患者での grade 4 の好中球減少の発現率は 50%、ヘテロ接合体（UGT1A1 6/7 遺伝子型）の患者では 12.5%であった。野生型アレルのホモ接合体（UGT1A1 6/6 遺伝子型）の患者では、grade 4 の好中球減少は認められなかった。</p> <p>本剤（180 mg/m<sup>2</sup>）と点滴 5-FU/LV を併用した患者での毒性発現における UGT1A1*28 多型の役割を検討した前向き試験（n=250）で、grade 4 の好中球減少の発現率は、</p>



		<p>UGT1A1*28 アレルがホモ接合体の患者では 4.5%、UGT1A1*28 アレルがヘテロ接合体の患者では 5.3%、野生型アレルがホモ接合体の患者では 1.8%であった。</p> <p>また、患者 109 例に対して本剤（100～125 mg/m<sup>2</sup>）とボーラス 5-FU/LV を併用投与した別の試験では、grade 4 の好中球減少の発現率は、UGT1A1*28 アレルがホモ接合体の患者では 18.2%、UGT1A1*28 アレルがヘテロ接合体の患者では 11.1%、野生型アレルがホモ接合体の患者では 6.8%であった。</p> <p>UGT1A1*28 アレルがホモ接合体であることが既知の患者には、本剤を他の薬剤と併用、あるいは単剤で投与する場合、本剤の開始用量を 1 段階以上減量することを検討する。ただし、本患者集団でどの程度減量すべきかは明確になっていないため、個々の患者の治療に対する忍容性に依じて以後の用量変更を検討すること（用法・用量及び使用上の注意：臨床検査の項を参照）。</p>
英国	販売名（企業名）	Campto 20 mg/ml concentrate for solution for infusion (Pfizer Limited) 添文-2)
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名（企業名）	CAMPTO <sup>®</sup> 20 mg/ml (PFIZER PHARMA GmbH) 添文-3)
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名（企業名）	IRINOTECAN PFIZER 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (IV) (PFIZER HOLDING FRANCE) 添文-4)
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
加国	販売名（企業名）	PrCAMPTOSAR <sup>®</sup> irinotecan hydrochloride trihydrate for injection 20 mg/mL

		(Pfizer Canada Inc.) 添文-5)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	CAMPTOSAR <sup>®</sup> injection (Pfizer Australia Pty Ltd) 添文-6)
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	<p>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。)</p>	<p>■米国 □英国 □独国 □仏国 ■加国 □豪州</p> <p>※要望書にはNCCNガイドライン及びCCOが記載されていた。企業側では、NCCNガイドラインの効能・効果、備考の内容を追記し、併せてその他のガイドラインについて記載した。</p> <p>[欧米等6か国での標準的使用内容]</p>	
		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	NCCN Guidelines <sup>TM</sup> Pancreatic Adenocarcinoma Version 2.2011 要望-5)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>PRINCIPLES OF CHEMOTHERAPY</p> <p>Metastatic/Acceptable chemotherapy combinations (for patients with good performance status)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemcitabine + erlotinib (category 1)</li> <li>• <u>FOLFIRINOX (category 1)</u>: 全身状態が良好な局所進行及び遠隔転移を有する膵癌患者に対する一次治療として推奨される。</li> <li>• Gemcitabine + capecitabine (category 2A)</li> <li>• Gemcitabine + cisplatin (especially for patients with possible hereditary cancers) (category 2B)</li> <li>• Fixed dose rate gemcitabine, docetaxel, capecitabine (GTX regimen) (category 2B)</li> <li>• Gemcitabine + nab-paclitaxel (category 2B)</li> </ul>
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>ガイドラインには記載がないが、根拠論文の用量記載は以下の通り。</p> <p>“Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> day1 + <u>Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> day1</u> + Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> day1 followed by 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> bolus day1 and 2, 400 mg/m<sup>2</sup> 46h continuous infusion, biweekly”</p>
		ガイドラインの根拠論文	Conroy T, et al. J Clin Oncol. 2010; 28(15 suppl): 4010. 要望-3)

		備考	<p>NCI-PDQ 及び ASCO ガイドラインには記載なし。</p> <p>・ 米国保険償還：要望書には「NCCN Drugs &amp; Biologics Compendium<sup>TM</sup><sub>要望-9)</sub> にイリノテカンを含む FOLFIRINOX 療法が記載されており、切除不能な局所進行膵癌及び遠隔転移を有する膵癌に対して公的医療保険にて保険償還されている。」との記載がある。企業側は Centers for Medicare &amp; Medicaid services<sup>企業-2)</sup> にて保険償還を調査した。</p> <p>「Medicare は FDA 承認済みの indication と共に、以下の off-labeled indication に対する治療をカバーする。」との記載がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Carcinoma of small intestine</li> <li>・ Non small-cell lung carcinoma (alone or in combination for the treatment of locally advanced and/or metastatic stage IIIB or IV NSCLC)</li> <li>・ Small-cell lung carcinoma, extensive-stage small-cell lung cancer, first line treatment, in combination with cisplatin</li> <li>・ Cervical carcinoma</li> <li>・ <u>Pancreatic carcinoma</u></li> <li>・ Advanced esophageal carcinoma</li> <li>・ Metastatic gastric carcinoma</li> <li>・ Primary brain tumor</li> <li>・ Epithelial ovarian cancer of platinum-resistant or platinum-refractory patients</li> <li>・ Metastatic breast cancer, refractory</li> </ul> <p>また、Local Coverage Article の中には、上記に加え以下の適応が保険償還されているものがある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Malignant glioma of brain, recurrent of progressive disease</li> <li>・ Bone cancer-Ewing's sarcoma</li> <li>・ Metastatic rhabdomyosarcoma</li> <li>・ Small cell cancer of bladder</li> </ul>
	英国	ガイドライン名	ESMO clinical practice guidelines
		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	Pancreatic cancer に記載がなかった。
	独国	ガイドライン名	
		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	不明
	仏国	ガイドライン名	
		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	不明
	加国	ガイドライン名	Program in Evidence-Based Care, Cancer Care Ontario (CCO) Evidence-Based Series #2-18. Report Date: June 23, 2011 <small>要望-10)</small>
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	イリノテカンを含む FOLFIRINOX 療法は、ECOG Performance Status (PS) 0-1 の全身状態が良好で、ビリルビン値が基準値の 1.5 倍未満の遠隔転移を有する成人膵癌患者に対して、生存期間を延長し QOL を改善する点から、一次治療として推奨される。

		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	FOLFIRINOX 療法 - Oxaliplatin: 85 mg/m <sup>2</sup> , IV, d1 - Leucovorin: 400 mg/m <sup>2</sup> , IV, d1 - Irinotecan: 180 mg/m <sup>2</sup> , IV, d1 - Fluorouracil: 400 mg/m <sup>2</sup> , IV bolus, d1 - Fluorouracil: 2400 mg/m <sup>2</sup> , CIV over 46 hours after bolus dose of fluorouracil Regimen given biweekly
		ガイドラインの根拠論文	Conroy T, et al. N Engl J Med. 2011; 364: 1817-25. 要望-4)
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		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	不明

### 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) 海外における臨床試験等

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。

検索式: FOLFIRINOX[All Fields] AND ("pancreatic neoplasms"[MeSH Terms])

OR ("pancreatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "pancreatic neoplasms"[All Fields] OR ("pancreatic"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "pancreatic cancer"[All Fields]

検索日：2011年12月6日

検索結果：15件

検索結果のうち、2報が FOLFIRINOX に関する原著論文、10報が FOLFIRINOX に関連する総説・講評等であった。原著論文には、要望者が提示したガイドラインで引用されている文献のうち、上記と重複しない3報を追加した合計5報を本項3.(1)に示す。総説・講評等には、上記10報に加え、要望書に記載されていた1報を追加した11報を次項3.(2)に示す。

## 2) 日本における臨床試験等

医中誌 Web を用いて、下記の検索語・検索式で検索した結果、日本における FOLFIRINOX をレジメンとする臨床試験成績はなかった。

「FOLFIRINOX」が含まれる文献を検索。

検索式：FOLFIRINOX/AL

検索日：2011年12月6日

検索結果5件

### <海外における臨床試験等>

1) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 2011;364:1817-25.<sup>要望-4)</sup> (CCO ガイドライン<sup>要望 10)</sup> の引用文献番号9)

### <試験デザイン、方法>

- 試験デザイン
  - 多施設共同、無作為化、2群間比較、第II/III相試験 (ACCORD 11 試験)
- 対象患者
  - 化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌患者
- 目標被験者数
  - 第II相40名〔企業からの補足説明〕第III相試験の目標被験者数の記載はないが、下記 ASCO の発表 (J Clin Oncol. 2010;28(15S): 4010<sup>要望-3)</sup>) には360名と記載あり。
- 患者登録期間
  - 2005年12月～2009年10月
- 治療群

## FOLFIRINOX 群及びゲムシタビン群

- 治療目的

FOLFIRINOX での 1 次治療

- 用法・用量

FOLFIRINOX 群では、オキサリプラチン 85 mg/m<sup>2</sup> を 120 分で点滴投与し、続いて、ロイコボリン 400 mg/m<sup>2</sup> を 120 分で点滴投与する。ロイコボリンの投与開始 30 分後にイリノテカン 180 mg/m<sup>2</sup> を並行して 90 分で点滴投与する。その後、フルオロウラシル 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静注し、さらに 2400mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静注する。これを 2 週間 1 サイクルとして投与を繰り返す。ゲムシタビン群では、1 回 1000mg/m<sup>2</sup> を 30 分で点滴静注し、週 1 回投与を 7 週連続投与し、8 週目は休薬する。その後は、4 週間 1 サイクルとして、週 1 回投与を 3 週連続投与し、4 週目を休薬する。

- 主要評価項目（第 II 相）

Tumor response rate (RR) (FOLFIRINOX 群 40 名中 11 名で奏功が得られた場合に第 III 相へ移行)

- 副次評価項目（第 II 相）

Safety

- 主要評価項目（第 III 相）

Overall survival (OS)

- 副次評価項目（第 III 相）

Progression-free survival (PFS)、Tumor response、Safety、QOL

### <結果>

- 解析対象被験者数

第 II 相：FOLFIRINOX 群 44 名、ゲムシタビン群 44 名の計 88 名

第 III 相 (ITT)：FOLFIRINOX 群 171 名、ゲムシタビン群 171 名の計 342 名（第 II 相の被験者を含む）。

- 被験者背景（第 III 相）

主な被験者背景を下表に示す（主要結果のみ文献中の表から抜粋）。

ECOG PS のスコアが 0 又は 1 の患者は、FOLFIRINOX 群で 99.4% (170 名) 及びゲムシタビン群で 100% (171 名) であった。胆管ステントの使用率は、FOLFIRINOX 群で 15.8% (27 名) 及びゲムシタビン群で 12.9% (22 名) であった。

**Table 1. Demographic and Baseline Characteristics of Patients in the Intention-to-Treat Population.\***

Characteristic	FOLFIRINOX (N=171)	Gemcitabine (N=171)
Age — yr		
Median	61	61
Range	25–76	34–75
Sex — no. (%)		
Male	106 (62.0)	105 (61.4)
Female	65 (38.0)	66 (38.6)
ECOG performance status score — no. (%)		
0	64 (37.4)	66 (38.6)
1	106 (61.9)	105 (61.4)
2	1 (0.6)	0
Pancreatic tumor location — no. (%)		
Head	67 (39.2)	63 (36.8)
Body	53 (31.0)	58 (33.9)
Tail	45 (26.3)	45 (26.3)
Multicentric	6 (3.5)	5 (2.9)
Biliary stent — no. (%)		
Yes	27 (15.8)	22 (12.9)
No	144 (84.2)	149 (87.1)

- 主要評価項目（第 II 相）

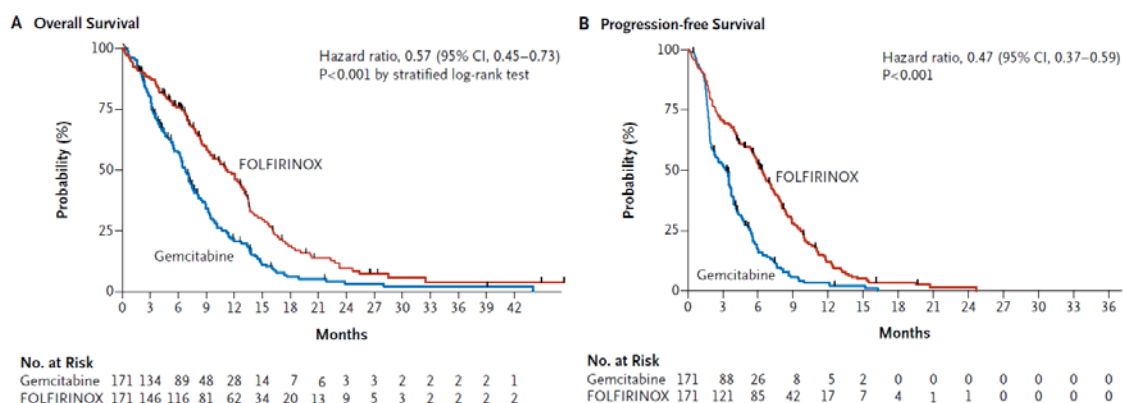
RR は、FOLFIRINOX 群で 31.8%（14/44 名）、ゲムシタビン群で 11.3%（5/44 名）であった。FOLFIRINOX で第 III 相移行基準を満たした。

- 主要評価項目（第 III 相）

全生存期間中央値は、ゲムシタビン群 6.8 カ月に対して FOLFIRINOX 群 11.1 カ月、ハザード比(95% 信頼区間[CI])は 0.57(0.45, 0.73) ( $P<0.001$ ) であった。OS の Kaplan-Meier 曲線を下図 (A) に示す。

- 副次評価項目（第 III 相）

PFS の中央値は、ゲムシタビン群 3.3 カ月に対して FOLFIRINOX 群 6.4 カ月、ハザード比 (95% CI) は 0.47 (0.37, 0.59) ( $P<0.001$ ) であった。PFS の Kaplan-Meier 曲線を下図 (B) に示す。



RR は、FOLFIRINOX 群で 31.6%（54/171 名）、ゲムシタビン群で 9.4%



(16/171名)であった。

Grade 3又は4の主な有害事象を下表に示す。FOLFIRINOX群において、治験薬と関連性がある有害事象で死亡した患者は、発熱性好中球減少症1名であった。治験薬と関連性があるGrade 3以上の有害事象(いずれかの群で5%以上発現)は、好中球減少症、発熱性好中球減少症、血小板減少症、貧血、疲労、嘔吐、下痢、感覚ニューロパチー、ALT上昇、及び血栓塞栓症であった。これらの中でゲムシタビン群と比較して、FOLFIRINOX群で有意に発現割合が高かったのは、好中球減少症、発熱性好中球減少症、血小板減少症、下痢、感覚ニューロパチーであった。胆管ステントの埋め込みでよく見られる胆管炎は本試験では認められなかった。

**Table 3. Most Common Grade 3 or 4 Adverse Events Occurring in More Than 5% of Patients in the Safety Population.\***

Event	FOLFIRINOX (N=171) <i>no. of patients/total no. (%)</i>	Gemcitabine (N=171) <i>no. of patients/total no. (%)</i>	P Value
<b>Hematologic</b>			
Neutropenia	75/164 (45.7)	35/167 (21.0)	<0.001
Febrile neutropenia	9/166 (5.4)	2/169 (1.2)	0.03
Thrombocytopenia	15/165 (9.1)	6/168 (3.6)	0.04
Anemia	13/166 (7.8)	10/168 (6.0)	NS
<b>Nonhematologic</b>			
Fatigue	39/165 (23.6)	30/169 (17.8)	NS
Vomiting	24/166 (14.5)	14/169 (8.3)	NS
Diarrhea	21/165 (12.7)	3/169 (1.8)	<0.001
Sensory neuropathy	15/166 (9.0)	0/169	<0.001
Elevated level of alanine aminotransferase	12/165 (7.3)	35/168 (20.8)	<0.001
Thromboembolism	11/166 (6.6)	7/169 (4.1)	NS

\* Events listed are those that occurred in more than 5% of patients in either group. NS denotes not significant.

EORTC quality-of-life core questionnaire (QLQ-C30, version 3.0) を用いた QOL 解析では、6 カ月の時点でゲムシタビン群と比較して FOLFIRINOX 群で QOL の低下が有意に改善されていた。ハザード比(95% CI) は 0.47 (0.30, 0.70) ( $P<0.001$ ) であった。

2) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX versus gemcitabine as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma: Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial [abstract]. J Clin Oncol. 2010;28(15S): 4010.<sup>要望-3)</sup> (NCCN ガイドライン<sup>要望-5)</sup>

の引用文献番号 243)

上記 Conroy T らの文献 (N Engl J Med. 2011; 364: 1817-25<sup>要望-4)</sup>) の報告前に、2010 年の ASCO Annual Meeting で発表された第 II/III 相試験 (転移性膵癌) の第 III 相の成績の学会要旨である。詳細は省略する。

3) M. Ychou, F. Desseigne, R. Guimbaud, et al. Randomized phase II trial comparing folfirinox (5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I] and oxaliplatin [O]) vs gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA). First results of the ACCORD 11 trial. J Clin Oncol. 2007;25(18S): 4516.<sup>企業-3)</sup> (NCCN ガイドライン<sup>要望-5)</sup> の引用文献番号 242)

上記 Conroy T らの文献 (N Engl J Med. 2011; 364: 1817-25<sup>要望-4)</sup>) の報告前に、2007 年の ASCO Annual Meeting で発表された第 II/III 相試験 (転移性膵癌) の第 II 相の成績の学会要旨である。詳細は省略する。

4) Conroy T, Paillot B, François E, et al. Irinotecan Plus Oxaliplatin and Leucovorin-Modulated Fluorouracil in Advanced Pancreatic Cancer—A Groupe Tumeurs Digestives of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer Study .J Clin Oncol. 2005;23(6):1228-36.<sup>企業-4)</sup> (NCCN ガイドライン<sup>要望-5)</sup> の引用文献番号 241 及び CCO ガイドライン<sup>要望-10)</sup> の引用文献番号 8)

上記 Conroy T らの第 II/III 相試験 (N Engl J Med. 2011; 364: 1817-25<sup>要望-4)</sup>、J Clin Oncol. 2010;28(15S): 4010<sup>要望-3)</sup>、J Clin Oncol. 2007;25(18S): 4516<sup>企業-3)</sup>) の前に実施された、進行性の膵癌 (局所進行及び転移性) を対象として実施された第 II 相試験である。

#### <試験デザイン、方法>

- 試験デザイン  
多施設共同、第 II 相試験
- 対象患者  
切除不能の局所進行又は転移性膵癌患者
- 目標被験者数  
46 名
- 試験期間  
2000 年 6 月～2002 年 6 月
- 治療群  
FOLFIRINOX 群単独
- 治療目的

### FOLFIRINOX での 1 次治療

- 用法・用量

オキサリプラチン 85 mg/m<sup>2</sup> を 120 分で点滴投与し、終了 1 時間後、イリノテカン 180 mg/m<sup>2</sup> を 90 分で点滴投与する。その後、ロイコボリン 400 mg/m<sup>2</sup> を 120 分で点滴投与し、フルオロウラシル 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静注し、さらに 2400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静注する。これを 1 サイクルとして 2 週間ごとに繰り返す。

- 主要評価項目

RR

- 副次評価項目

Duration of response and stabilization、Time to progression、OS

- その他の評価項目

Safety、QOL

#### < 結果 >

- 解析対象被験者数

46 名

- 被験者背景

主な被験者背景を下表に示す（主要結果のみ文献中の表から抜粋）。WHO PS のスコアは、46 名全員が 0 又は 1 と比較的全身状態の良い患者であった。

	No. of Patients	%
Sex		
Male	30	65
Female	16	35
Age, years		
Median	56	
Range	40-69	
WHO performance status		
0	12	26
1	34	74
Disease stage		
Stage III/IVa	11	24
Stage IVb	35	76
Prior surgery		
None	23	50
Curative resection	2	4
Explorative laparotomy	9	20
Palliative surgery	12	26

- 主要評価項目

RR は 26%（12/46 名）であった。

- 副次評価項目

Duration of response の中央値は 9.3 カ月、PFS の中央値は 8.2 カ月、全

生存期間中央値は 10.2 カ月であった。OS の Kaplan-Meier 曲線を下図に示す。

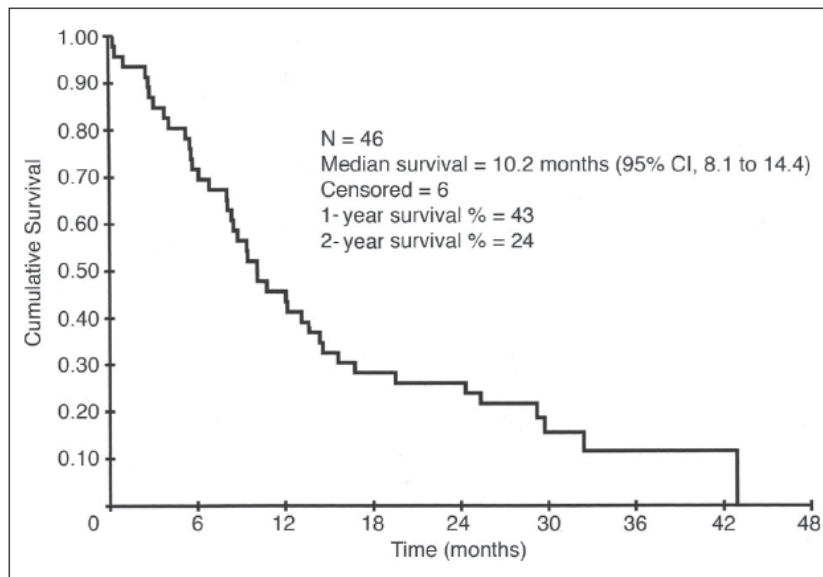


Fig 1. Overall survival in all treated patients.

治験薬と関連性がある有害事象で死亡した患者は認められなかった。血液系の toxicity が最もよく見られ、24 名 (52%) の被験者が Grade 3 又は 4 の好中球減少症を発現した。2 名 (4%) の被験者が Grade 4 の発熱性好中球減少症を発現した。非血液系の toxicity のうち、入院を要する下痢を発現した被験者は 4 名であった。治験薬と関連性がある Grade 3 又は 4 の toxicity の詳細を下表に示す。

Toxicity	Per Patient (N = 46)				Per Cycle (N = 356)			
	Grade 3		Grade 4		Grade 3		Grade 4	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
<b>Hematologic toxicities</b>								
Neutropenia	16	35	8	17	54	15	24	7
Febrile neutropenia	—	—	2	4	—	—	2	1
Anemia	5	11	3	7	7	2	3	1
Thrombocytopenia	2	4	1	2	2	1	1	< 0.5
<b>Main nonhematologic toxicities</b>								
Diarrhea	7	15	1	2	11	3	1	< 0.5
Nausea	9	20	—	—	9	3	—	—
Vomiting	8	17	—	—	9	3	—	—
Asthenia	9	20	1	2	16	4	1	< 0.5
Peripheral neuropathy	7	15	NA	NA	10	3	—	—
Alopecia*								
No.			9				NA	
%			20				NA	

\*Grade 2.

EORTC quality-of-life core questionnaire (QLQ-C30, version 3.0) を用いた global QOL スコアは、18.8%の被験者で 10 ポイント以上悪化したが、37.5%の被験者で 10 ポイント以上改善した。

5) Ychou M, Conroy T, Seitz JF, et al. An open phase I study assessing the feasibility of the triple combination: oxaliplatin plus irinotecan plus leucovorin/ 5-fluorouracil every 2 weeks in patients with advanced solid tumors. Ann Oncol. 2003;14(3):481-9.<sup>企業-5)</sup> (NCCN ガイドラインの引用文献番号 240)

FOLFIRINOX の用量設定のための試験報告である。

<試験デザイン、方法>

- 試験デザイン
  - 多施設共同、非盲検、非無作為化、用量漸増、第 I 相試験
- 対象患者
  - 切除不能の転移性固形癌患者、又は標準治療に不応の進行性又は転移性の癌患者
- 試験期間
  - 1998 年 4 月～2000 年 1 月
- 目的
  - 転移性固形がん患者における 5-FU/ロイコボリン固定用量と併用する

オキサリプラチンとイリノテカンの最大耐用量（MTD）と推奨用量を決定する

- 治療目的

FOLFIRINOX での 2 次治療

- 用法・用量

コホート 1：オキサリプラチンを 120 分で点滴静注し、終了 1 時間後、イリノテカンを 90 分で点滴静注する。その後、ロイコボリン 400 mg/m<sup>2</sup> を 120 分で点滴静注し、フルオロウラシル 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静注及び 600 mg/m<sup>2</sup> を 22 時間かけて持続静注する。この翌日にロイコボリンとフルオロウラシルを同じ用法用量で投与する。以上を 1 サイクルとして 2 週間ごとに繰り返す。本用法において、以下の 8 段階で、オキサリプラチンとイリノテカンの用量増加を行い推奨用量を確定する。オキサリプラチン／イリノテカン：60/90、60/120、85/120、85/150、85/180、85/200、85/220 及び 85/240 mg/m<sup>2</sup>。

コホート 2：オキサリプラチンとイリノテカンをコホート 1 で確定した推奨用法・用量で投与後、ロイコボリン 400 mg/m<sup>2</sup> を 120 分で点滴静注する。続けてフルオロウラシル 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静注し、さらに 2400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静注する。これを 1 サイクルとして 2 週間ごとに繰り返す。

- 評価項目

MTD、RR（腫瘍サイズ測定可能な被験者のみ）

<結果>

- 解析対象被験者数

41 名（コホート 1：34 名、コホート 2：7 名）

- 被験者背景

主な被験者背景を下表に示す（主要結果のみ文献中の表から抜粋）。

WHO PS のスコアは、約 80% の被験者で 0 又は 1 であった（全被験者では 0～2）。原発巣は大腸癌が最も多く（11 名）、次いで膵癌（6 名）、胃癌（5 名）の順であった。

**Table 1. Patient characteristics at study entry**

Characteristic	No. of patients	Percent
No. included	42	–
No. treated	41	–
Sex, male/female	24/17	59/41
Age, median (range)	56 (32–73)	–
WHO performance status		
0	12	29
1	21	51
2	8	20
Prior treatment		
Surgery	31	76
Chemotherapy	32	78
Median no. of lines (range)	1 (0–6)	–
Radiotherapy	13	32
Site of primary tumor		
Colorectal	11	27
Pancreas	6	15
Gastric	5	12
Esophagus	3	7
Cholangiocarcinoma	3	7
Kidney	3	7
Breast	2	5
Lung	2	5
Unknown primary site	2	5
Others <sup>a</sup>	4	10

• 評価項目

試験中の死亡は認められなかった。

コホート 1 で、MTD はオキサリプラチン/イリノテカン 85/220 mg/m<sup>2</sup> であり、DLT は重度の好中球減少症であった（下表）。したがって、85/200 mg/m<sup>2</sup> が推奨用量となるが、本投与量では 30% を上回るサイクルで減量（イリノテカンは血液系の toxicity により 16% のサイクルで減量）が行われていたことから、85/180 mg/m<sup>2</sup> が用量強度と安全性の面から最も適切な用量と考えられた。

**Table 3. Dose escalation for determination of maximum-tolerated dose (first cohort)**

Dose level, oxaliplatin/irinotecan (mg/m <sup>2</sup> )	No. of patients	No. of cycles	No. of patients with at least one dose-limiting toxicity at the first cycle
60/90	3	22	–
60/120	4	45	–
85/120	2	5	–
85/150	3 + 3 <sup>a</sup>	48	2 (diarrhea grade 3, grade 4) <sup>a</sup>
85/180	5 + 3 <sup>a</sup>	45	2 (neutropenia grade 4 ≥7 days, febrile neutropenia with diarrhea grade 4)
85/200	6	25	2 (neutropenia grade 4 ≥7 days, stomatitis grade 4)
85/220	5	36	2 (neutropenia grade 4 ≥7 days, febrile neutropenia grade 4) <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Patients included after determination of maximum-tolerated dose.

<sup>b</sup>Two dose-limiting toxicities among the first four patients included at this dose level.

コホート 2 では、神経系の有害事象を除き主な toxicity の重症度が低かった（下表）。

Table 4. Main grade 3/4 toxicities: total and by dose levels (values are no. of patients/cycles)

Dose level, oxaliplatin/ irinotecan (mg/m <sup>2</sup> )	Total no. of patients (cycles)	Neutropenia		Diarrhea (grade 3/4)	Nausea/vomiting (grade 3/4)	Asthenia (grade 3/4)	Peripheral neuropathy [grade 3, (specific oxaliplatin Lévi scale)]
		Grade 3/4	With febrile neutropenia or neutropenia ≥7 days				
First cohort (fixed regimen for LV5FU2)							
60/90	3 (22)	2 (9%)	–	–	–	–	2 (32%)
60/120	4 (45)	4 (29%)	–	–	–	–	–
85/120	2 (5)	2 (40%)	–	–	–	1 (20%)	1 (40%)
85/150	6 (48)	5 (28%)	3 (6%)	4 (8%)	2 (6%)	5 (10%)	4 (31%)
85/180	8 (45)	7 (27%)	2 (4%)	2 (4%)	4 (9%)	3 (7%)	1 (9%)
85/200	6 (25)	4 (36%)	1 (4%)	1 (4%)	–	3 (28%)	2 (12%)
85/220	5 (36)	5 (25%)	2 (8%)	2 (11%)	3 (17%)	4 (22%)	2 (22%)
Second cohort [fixed simplified LV5FU scheme (85/180)]	7 (51)	3 (10%)	1 (2%)	2 (4%)	1 (2%)	1 (4%)	3 (31%)
Total	41 (277)	32 (23%)	9 (4%)	11 (5%)	10 (5%)	17 (9%)	15 (20%)

LV5FU2, full-dose leucovorin (LV) and 5-fluorouracil (5-FU) regimen on days 1 and 2, every 2 weeks; LV5FU, simplified LV and 5-FU regimen.

以上より、次相移行の FOLFIRINOX の用法・用量は、オキサリプラチン/イリノテカンを 85/180 mg/m<sup>2</sup> で点滴静注、ロイコボリン 400 mg/m<sup>2</sup> を 120 分で点滴静注し、続けてフルオロウラシル 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静注し、さらに 2400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静注する方法とした。

34 名の評価可能な被験者のうち、CR が 3 名（膵癌 1 名、大腸癌 2 名）、PR が 8 名（大腸癌 3 名、胆管癌 2 名、膵癌 1 名、胃癌 1 名、腎癌 1 名）であった（下表）。RR は 32%（11/34 名）であった。

Table 5. Antitumor activity by dose level (values are no. of patients)

Response (n = 34)	Initial planned dose level, oxaliplatin/irinotecan (mg/m <sup>2</sup> )							Second cohort	Total
	60/90	60/120	85/120	85/150	85/180	85/200	85/220		
Complete response	1	1	–	–	–	–	1	–	3
Partial response	–	1	–	1	1	2	1	2	8
Stable disease	1	2	–	3	3	1	1	2	13 <sup>a</sup>
Progressive disease	1	–	1	1	2	2	1	2	10

<sup>a</sup>Including four minor responses.

<日本における臨床試験等>

上記に記載のとおり、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

1) Assaf E, Verlinde-Carvalho M, Delbaldo C, et al. 5-Fluorouracil/Leucovorin Combined with Irinotecan and Oxaliplatin (FOLFIRINOX) as Second-Line Chemotherapy in Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Oncology*. 2011;80:301-6. 要望<sup>11)</sup>

2003 年 1 月から 2009 年 11 月の期間中に FOLFIRINOX 療法を施行された 27 例に対するレトロスペクティブな解析の結果、転移性膵癌に対する二次治療において、FOLFIRINOX 療法は有効性を示し（病勢コントロール率：63%、全生存期間中央値：8.5 ヶ月）、忍容性は許容範囲内であった（ただし、56%の患者



で Grade 3 又は 4 の好中球減少症が認められた)。本レジメンは転移性膵癌の二次治療薬となり得る。

2) Tada M, Nakai Y, Sasaki T, et al. Recent progress and limitations of chemotherapy for pancreatic and biliary tract cancers. World J Clin Oncol. 2011;2:158-63.<sup>要望-12)</sup>

第 III 相試験の結果より、FOLFIRINOX 療法は転移性膵癌において、ゲムシタビン単剤に対し有意な生存期間の延長を示したゲムシタビンを含まない初の治療法である。毒性が強いため状態の良い患者が FOLFIRINOX 療法の候補者となり得る。

3) Oberstein PE, Saif MW. First-line treatment for advanced pancreatic cancer. Highlights from the “2011 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium”. San Francisco, CA, USA. January 20-22, 2011. J Pancreas. 2011;12:96-100.<sup>要望-13)</sup>

2010年6月の ASCO で報告された ACCORD 11 の中間結果では、FOLFIRINOX はゲムシタビンと比較して無増悪生存期間及び全生存期間中央値を改善したが、毒性が強いことから FOLFIRINOX 治療によりベネフィットが得られる患者を特定する必要がある。また、米国で 2010 年 8 月に実施された調査で、PS 1 の転移性膵癌に対する治療において、FOLFIRINOX 療法が施行された患者の割合は 18%であった。

4) André T, Wislez M, Goncalves A, et al. Following communications made at American Society of Clinical Oncology 2010, what will change our practice? The point of view of the editorial board of Bulletin du Cancer. Bull Cancer. 2010;97:1551-62.<sup>要望-14)</sup>

転移性膵癌において、ゲムシタビン療法から FOLFIRINOX 療法へ代替することが OS を改善する。

〔企業からの補足説明〕 フランス語の文献であり、英語で記載されている Abstract から抜粋した。

5) Saif MW, Chabot J. Metastatic pancreatic cancer -is FOLFIRINOX the new standard? Nat Rev Clin Oncol. 2011;8:452-3.<sup>要望-15)</sup>

FOLFIRINOX ゲムシタビンと比較して、統計的及び臨床的に有意に延命効果を示した唯一の併用レジメンである。ただし、毒性が強いため、全身状態が良好で、血中ビリルビン値が正常な膵癌患者に対して、治療ケア体制が充実した環境下では、有効な治療選択肢になり得る。なお、膵癌患者約 2/3 は膵頭部癌

(多くの患者で胆管ステントを埋め込み、好中球減少症の状態で胆管炎のリスクがある) であることが知られているが、本試験での登録は 39%と少ないことにも留意する必要がある。ゲムシタビン単剤に不応の患者に対しては、FOLFOX や FOLFIRI をまず試すべきである。

6) Conroy T, Gavaille C, Adenis A. Metastatic pancreatic cancer: old drugs, new paradigms. *Curr Opin Oncol.* 2011;23(4):390-5.<sup>企業-6)</sup>

FOLFIRINOX は状態が良い患者 (ECOG PS 0-1) に対し、ゲムシタビンと比較して toxicity が強かったものの、生存期間中央値が 6.8 カ月から 11.1 カ月に延長した。[企業からの補足説明] FOLFIRINOX の第 I 相、第 II 相、及び第 II/III 相試験の経緯が纏められている。

7) Trouilloud I, Dubreuil O, Boussaha T, et al. Medical treatment of pancreatic cancer: New hopes after 10 years of gemcitabine. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011;35:364-74.<sup>企業-7)</sup>

ゲムシタビンを用いた種々のレジメンと FOLFIRINOX の治療成績 (全生存期間、無増悪生存期間、奏効率) の比較を下表に示す。

Table 3 Main randomised trials assessing gemcitabine in association with other chemotherapy in advanced PC.

	Primary endpoint	N	Locally advanced (%)	Treatment Regimen	OS	PFS	RR
Herrmann et al., 2007 [24]	OS	319	20	Gem-Cap	8.4	4.3	10
				GEM-C	7.2	3.9	7.8
Cunningham et al., 2009 [27]	OS	533	29	Gem-Cap	7.1	5.3*	19.1*
				GEM-C	6.2	3.8	12.4
Colucci et al., 2002 [29]	Clinical benefit	107	42	Gem-Cis	7	4.9*	26.4*
				GEM-C	4.9	1.8	9.2
Colucci et al., 2010 [30]	OS	400	16	Gem-Cis	7.2	3.8	12.9
				GEM-C	8.3	3.9	10.1
Heinemann et al., 2006 [31]	OS	195	20	Gem-Cis	7.5	5.3	10.2
				GEM-M	6	3.1	8.2
Louvet et al., 2005 [32]	OS	326	30	GEMOX	9	5.8*	26.8*
				GEM-C	7.1	3.7	17.3
Poplin et al., 2009 [18]	OS	832	10	GEMOX	5.7	2.7	9
				GEM-FDR	6.2	3.5	19
				GEM-C	4.9	2.6	6
Rocha Lima et al., 2004 [33]	OS	360	15	IRINOX	6.3	3.5	16.1*
				GEM-C	6.6	3.0	4.4
Conroy et al., 2010 [50]	OS	336	0	FOLFIRINOX	10.5*	6.4*	27.6*
				GEM-C	6.9	3.4	10.9

\* P < 0.05.

ACCORD 11 の中間成績から、FOLFIRINOX は転移性膵癌 (正常な血清ビリルビンレベルで全身状態の良い患者) の一次治療としてゲムシタビンと比べたところ、全生存期間、無増悪生存期間、奏効率のすべてにおいて、ゲムシタビ

ンを凌駕した。一方、Grade 3 又は 4 の毒性の発現が FOLFIRINOX で有意に多かった（血液毒性は G-CSF によって管理可能であった）。

8) Kim R. FOLFIRINOX: a new standard treatment for advanced pancreatic cancer? Lancet Oncol. 2011;12(1):8-9.<sup>企業-8)</sup>

FOLFIRINOX は、ゲムシタビンと比較して進行膵癌患者の全生存期間の延長するとともに、1 年生存率が高かったことや奏効率の高さが注目に値する。一方、毒性が強く、42%の患者が G-CSF を投与されているにも関わらず 46%の患者で Grade 3 又は 4 の好中球減少症、5.4%で発熱性好中球減少症が認められた。なお、膵癌患者の約 2/3 は膵頭部癌（多くの患者で胆管ステントを埋め込み、好中球減少の状態胆管炎のリスクがある）であることが知られているが、本試験での登録は 39%と少ないことにも留意する必要がある。ステントの有無による毒性へ影響を解析中である。全身状態が良好で、血中ビリルビン値が正常な膵癌患者に対して、治療ケア体制が充実した環境下では、FOLFIRINOX 療法は有効な治療選択肢になり得る。

9) Shi S, Yao W, Xu J, et al. Combinational Therapy: New Hope for Pancreatic Cancer? Cancer Lett. 2011 Dec 1. [Epub ahead of print]<sup>企業-9)</sup>

FOLFIRINOX の元となる 4 つの薬剤は古い薬剤であるが、この新しい組み合わせは膵癌の治療に期待が持てる。第 II 相試験では、RR が 26%、生存期間中央値が 10.2 ヶ月であった。第 III 相試験では第 II 相試験と同程度の生存期間中央値 11.1 ヶ月が得られゲムシタビン群の 6.8 ヶ月を上回った。RR もゲムシタビン群の 9.4%に対し 31.6%と上回った。

10) Vaccaro V, Sperduti I, Milella M. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2011;365(8):768-9; author reply 769.<sup>企業-10)</sup>

To the editor : 進行膵癌患者に対して FOLFIRINOX はゲムシタビン単剤での治療効果を凌駕した。7 つの臨床試験のメタアナリシス結果からは、ゲムシタビン単剤の治療効果とゲムシタビンベースの併用療法の間で大きな効果の違いは認められなかった。FOLFIRINOX の試験結果から、今後、ゲムシタビン単剤とゲムシタビンをベースとした治療の比較から離れた方が良いのではないか。

The authors reply : 多くの第 III 相試験で、ゲムシタビンベースの併用療法は、ゲムシタビン単剤に対して実質的な効果増強を示していない。ゲムシタビンとエルロチニブとの併用では、OS に対する効果は有意であったが非常に小さかった。ゲムシタビンは今後の化学療法の基本とはならないとの考えに同意す

る。

1 1) Saif MW. Pancreatic cancer: is this bleak landscape finally changing? Highlights from the '43rd ASCO Annual Meeting'. Chicago, IL, USA. June 1-5, 2007. J Pancreas. 2007;8(4):365-73.<sup>企業-11)</sup>

ゲムシタビンが承認されてから、多くの抗悪性腫瘍薬でゲムシタビンを対照とする第 III 相試験が実施されてきたが、単剤でゲムシタビンを上回る薬剤は現れていない。2007 年の ASCO Annual Meeting で、FOLFIRINOX の成績が発表された。FOLFIRINOX は毒性が管理可能な状況下で 30%以上の奏効率を示し、ゲムシタビンを含まない治療での効果が示された。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

要望書では、2)及び3)の教科書が記載されていた。以下、企業側で内容を追記した。

1) Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th edition. 2011; p961-89.<sup>企業-12)</sup>

Chapter 82 Cancer of Pancreas.

FOLFIRINOX に関する記載はなかった。

2) UpToDate<sup>要望-16)</sup>

UpToDate は世界 130 カ国 24 万人の医師に利用されており、本邦でも 30 を超える大学、臨床研修指定病院を中心に 150 を超える病院で利用契約を結んでいる電子臨床情報である。医学的エビデンスに基づいた治療推奨事項が掲載されている。

〔企業からの補足説明〕「Chemotherapy for advance exocrine pancreatic cancer」に、FOLFIRINOX 療法が記載されており、Conroy T et al.の文献<sup>要望-4)</sup>が引用されていることを確認した。以下、要望書の記載内容に企業が内容を追加して記載する。

【概要】化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌患者 342 例を対象とした無作為化比較第 III 相試験 (ACCORD 11 試験)において、OS が FOLFIRINOX 群では 11.1 カ月と GEM 群の 6.8 カ月に比べて有意に延長された。RR も GEM 群に比べて FOLFIRINOX 群で有意に高く (32% vs 9%)、PFS 中央値も同様 (6.4 カ月 vs 3.3 カ月)であった。また、副作用の発現頻度は FOLFIRINOX 群で有意に高かったものの、QOL 悪化までの期間を有意に遅らせることができた。

ACCORD 11 試験では化学療法未治療、遠隔転移を有する膵癌、PS 0-1 及び血清ビリルビン値が基準値の 1.5 倍未満の症例が対象となった。膵頭部が原発巣である症例は、登録例の約 1/3 であった。そのため、膵頭部癌が多くを占め

る場合と比較して、胆管ステント処置を受けていた症例は少なかった。

**FOLFIRINOX** レジメンの有効性に対するイリノテカンの寄与は明らかでない。局所進行あるいは転移性膵癌患者 30 名を対象に、**FOLFOX6** (short-term infusional 5-FU/leucovorin with oxaliplatin) による治療が行われた第 II 相試験で、同様の RR が得られている。8 例が PR (27%) であったが、PFS 中央値及び OS は 4 及び 7.5 ヶ月のみであった。

ACCORD 11 試験の結果から、**FOLFIRINOX** 療法は、全身状態が良く、血清ビリルビン値が正常である患者に対して推奨される治療法である。

#### SUMMARY AND RECOMMENDATIONS:

##### First-line therapy

**FOLFIRINOX** 療法は、全身状態が良く (PS 0 or 1)、血清総ビリルビン値が基準値の 1.5 倍未満である転移性膵癌患者に対しては、ゲムシタビンより推奨される治療法である。(Grade 2A).

#### 3) Palliative Care – Core Skills and Clinical Competencies. Second Edition.

Emanuel LL, Librach SL. editors. Elsevier; 2011. p.421-34.

#### CHAPTER 29 - Gastrointestinal Malignancies 要望-17)

【概要】**FOLFIRINOX** 療法は、遠隔転移を有する膵癌患者のうち厳しい基準を満たした症例において、**GEM** 単剤療法に比べて生存期間を 5~6 ヶ月延長した。また、有害事象の発現頻度は有意に高くなったものの、global QOL scores は **FOLFIRINOX** 療法を受けた症例で、**GEM** 単剤療法を受けた症例より長期間維持された。

<日本における教科書等>

要望書には記載がなかった。企業側で以下の教科書について確認した。

1) 新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために. 日本腫瘍学会 編. 南江堂; 2007. p.443-50. 企業-13)

#### 29 章 膵がん

**FOLFIRINOX** に関する記載はなかった。

なお、イリノテカンに関して以下のように記載されている。

#### P447 遠隔転移例に対する全身化学療法

- ・新規薬剤として、本邦から **TS-1**、**CPT-11** の第 II 相試験 (単剤) が試行され、それぞれ奏効率 37.5% (n=40)、27% (n=37)、生存期間中央値 8.8 ヶ月、7.3 ヶ月との良好な結果が報告された。
- ・**CPT-11** とゲムシタビンとの併用療法は、ゲムシタビン単剤に対して有意な延命効果を示すことができなかった。

2) What's New in Oncology がん治療エッセンシャルガイド. 1 版. 佐藤隆美, 藤

原康弘, 古瀬純司, 他. 編. 南山堂; 2009. p. 295-313.<sup>企業-1)</sup>

#### 9章 膵癌

FOLFIRINOX に関する記載はなかった。

3) がん診療レジデントマニュアル. 第5版. 国立がん研究センター内科レジデント編. 医学書院; 2010. p. 114-31.<sup>企業-14)</sup>

#### 9章 肝・胆・膵がん

FOLFIRINOX に関する記載はなかった。

### (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>

要望書では、1)、2)、及び5)のガイドラインが記載されていた。以下、企業側で内容を追記した。

1) 米国 National Comprehensive Cancer Network(NCCN)ガイドライン  
– National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma. Version 2.2011.<sup>要望-5)</sup>

全身状態が良好な転移性又は局所進行性膵癌に対する一次併用化学療法

- ・ゲムシタビン+エルロチニブ (category 1)
- ・FOLFIRINOX (category 1)
- ・ゲムシタビン+カペシタビン(category 2A)
- ・ゲムシタビン+ cisplatin (especially for patients with possible hereditary cancers)

(category 2B)

- ・fixed dose-rate ゲムシタビン、ドセタキセル、カペシタビン (GTX レジメン) (category 2B)
- ・ゲムシタビン+nab-パクリタキセル (category 2B)

全身状態の良好な転移性膵癌患者を対象に FOLFIRINOX 療法とゲムシタビン療法を比較した第Ⅲ相無作為化試験 (PRODIGE 4/ACCORD 11) の中間解析の結果、FOLFIRINOX 群では、ゲムシタビン群と比較して、無増悪生存期間 (6.4 カ月 vs 3.4 カ月、 $P<0.0001$ ) 及び全生存期間 (10.5 カ月 vs 6.9 カ月、 $P<0.001$ ) において劇的な改善を示した。

以上の結果より、全身状態が良好な転移性又は局所進行切除不能な膵癌患者に対する1次療法として FOLFIRINOX 療法が推奨される (category 1)。

しかしながら、FOLFIRINOX レジメンの毒性にはいくつかの懸念があり、Grade 3/4 毒性の発現率は、下痢 12.3%、悪心 15.6%、嘔吐 17.2%、疲労 24%、好中球減少症 47.9%、発熱性好中球減少症 5.7%であったが、毒性の発現率が高いにもかかわらず、毒性による死亡例は報告されていない。

〔企業からの補足説明〕ただし、本試験の最終解析の結果によると、FOLFIRINOX 群で好中球減少症による死亡例が 1 例、ゲムシタビン群で心不全による死亡例が 1 例報告されている。

## 2) 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ)

– Pancreatic Cancer Treatment(PDQ). Health professional Version. (Last Modified:08/13/2010)

FOLFIRINOX 療法について記載はなかった。

〔企業からの補足説明〕なお、NCI Cancer Bulletin の Newsletter (May 17,2011 Vol 8/ Num 10 <sup>要望-18</sup>) に以下の内容が紹介されている。

FOLFIRINOX 療法 (本薬+5-FU+ロイコボリン+オキサリプラチン) は、転移性膵癌患者を対象とした第 III 相試験において、現在の標準治療であるゲムシタビン療法より、これまでで最も長く生存期間を延長した (11.1 カ月 vs. 6.8 カ月)。

本レジメンは、4 剤併用による重篤な副作用のため、すべての転移性膵癌患者に適しているわけではないことを数名の膵癌の研究者が警告している。しかし、全身状態が良好な患者では、本レジメンが標準治療として期待できることについて言及している。

## 3) 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 診療ガイドライン

膵癌に対する診療ガイドラインはない。

## 4) 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) 診療ガイドライン

– Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 21(S5):55-8,2010

FOLFIRINOX 療法について記載はない。

## 5) カナダ Program in Evidence-Based care, cancer care Ontario (CCO)

– The Use of FOLFIRINOX as First-Line Treatment for Metastatic Pancreatic adenocarcinoma. (Report Date :Jun 23,2011) <sup>要望-10</sup>

全身状態の良好な転移性膵癌患者を対象に、FOLFIRINOX 療法とゲムシタビン療法を比較した第 III 相無作為化試験 (PRODIGE 4/ACCORD 11) の結果に基づき、FOLFIRINOX 療法は Performance Status (PS) 0~1 及びビリルビン値が基準値上限の<1.5 倍 (26mmol/L) の成人膵癌患者に対して、生存期間を延長し、全身状態及び QOL 増悪を緩和するための 1 次療法として推奨される。Grade3/4 の毒性 (下痢、悪心、嘔吐、疲労、好中球減少症及び発熱性好中球減少症) の発現率は、FOLFIRINOX 群がゲムシタビン群より高かったにも関わらず、適切な患者選択と副作用を効果的管理によって、FOLFIRINOX 群の臨床的有用性はゲムシタビン群を上回ることが示された。

なお、末期局所膵癌患者、又は膵癌患者に対する術前化学療法や術後化学療法として FOLFIRINOX 療法を施行することについては、エビデンスは得られていない。

**Table 2. Dose and schedule of treatment in the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial.**

ARM	DOSE/SCHEDULE
FOLFIRINOX	Oxaliplatin: 85 mg/m <sup>2</sup> , IV, d1 Leucovorin: 400 mg/m <sup>2</sup> , IV, d1 Irinotecan: 180 mg/m <sup>2</sup> , IV, d1 Fluorouracil: 400 mg/m <sup>2</sup> , IV bolus, d1 Fluorouracil: 2400 mg/m <sup>2</sup> , CIV over 46 hours after bolus dose of fluorouracil Regimen given biweekly
Gemcitabine	Gemcitabine: 1000 mg/m <sup>2</sup> , IV weekly x 7, 1 week rest, then weekly 3q4w
Planned duration of chemotherapy in both arms was 6 months.	

Abbreviations: IV=intravenously; w=week(s).

<日本におけるガイドライン等>

1) 膵癌診療ガイドライン 2009 年版. 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会 編. 金原出版.<sup>要望-6)</sup>

FOLFIRINOX 療法について記載はなかった。

(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

1) 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、イリノテカン (治験成分記号: CPT-11) 単剤での臨床試験成績が報告されているので、以下のとおり記載する。

〔国内後期第 II 相臨床試験〕

転移巣を有する膵癌を対象とし、CPT-11 の抗腫瘍効果を主要評価項目とした有効性及び安全性を検討する。治験方法は CPT-11 100 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回、1 週間間隔で 3 回、点滴静脈内投与し、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コースを繰り返す、多施設共同オープン試験が実施された。治験期間: 2001.8.29~2003.6.23

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とした。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、95% CI:12.7-47.2%) であった。

安全性について、登録例 40 例のうち FAS 採用例は 37 例であり、安全性解析除外例はなかった。有害事象は全例に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 81.1% (30/37 例) に認められた。10%以上の症例に発現した Grade 3 以上の有害事象は、食欲不振 40.5%、悪心 40.5%、好中球減少 29.7%、白血球減少 27.0%、



便秘 21.6%、リンパ球減少 18.9%、ALT 上昇 18.9%、AST 上昇 16.2%、下痢 13.5%、感染 13.5%、嘔吐 10.8%、ヘモグロビン減少 10.8%、ナトリウム低下 10.8%、 $\gamma$ -GTP 上昇 10.8%であった。

死亡（治療関連死）が1例認められ、死亡に至る有害事象は同症例においてのみ5件（低酸素血症、急性循環不全、白血球減少、好中球減少、播種性血管内凝固症候群（DIC）が認められた。

#### （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>

要望書では本邦の既に承認されている5-FU、GEM、S-1等の効能・効果が「膵癌」であることから、要望効能効果は「膵癌」とされている。

（企業の意見）

ACCORD 11 試験の結果から、全身状態が良好な（PS 0 及び 1）、局所進行及び化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌に対する FOLFIRINOX 療法の有効性は明らかであり、この結果を受けて NCCN ガイドライン<sup>要望-5)</sup>においても FOLFIRINOX 療法は Category 1 に位置づけられている。なお、本邦での転移巣を有する膵癌患者を対象とした後期第 II 相試験の結果からも、単剤の投与で 27%の奏効率が認められている。したがって、本剤の効能・効果として、他の抗癌剤との併用療法を前提に、「膵癌」を設定することは妥当と考える。

##### <要望用法・用量について>

要望書では、要望用法・用量として、「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、180 mg/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。」とされている。

また、用法・用量の設定の妥当性については、以下のように記載されている。「ACCORD 11 試験では、FOLFIRINOX 療法（イリノテカン 180mg/m<sup>2</sup>、オキサリプラチン 85mg/m<sup>2</sup>、LV 400mg/m<sup>2</sup>、bolus 5-FU 400mg/m<sup>2</sup>、持続静注 5-FU 2400mg/m<sup>2</sup>、2週毎）の有用性が検討された結果、FOLFIRINOX 療法は既存の治療法と比較して大幅な生存期間の延長を示した<sup>要望-4)</sup>。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 試験の結果から、適切な対象選択や経過観察等を行い、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、FOLFIRINOX 療法は、大腸癌では標準的療法として本邦でも広く普及している FOLFOX 療法に、同じく大腸癌で標準治療として広く普及している FOLFIRI 療法を併用した治療法である。いずれも日本人の結腸・直

腸癌患者に対する忍容性が確認されているため<sup>要望-6,7)</sup>、海外と同用法・用量の FOLFIRINOX 療法は日本人に対しても同様の忍容性が期待される。

以上より、海外と同用法・用量で使用することは妥当と考える。」

#### (企業の意見)

要望書に記載されているとおり、FOLFIRINOX 療法は、ACCORD11 試験で高い有効性が示されており、本邦においても治療成績を大きく改善できる可能性があるが、一方で Grade 3 以上の好中球減少症等がゲムシタビン単独療法に比べて高頻度に発現することも指摘されている。海外でのイリノテカンの投与量に基づき、国内の承認範囲を超える用量 (180 mg/m<sup>2</sup>) でのオキサリプラチン等との併用療法を初めて日本人に適用するには、本併用療法における日本人での安全性は確立されていないことを念頭に、安全性面を十分に確認する必要がある。

現在、国内で進行中の膵癌を対象とする FOLFIRINOX 療法の試験として、ヤクルト本社が実施中の第 II 相試験 (JapicCTI-111465、イリノテカンの用量は 180 mg/m<sup>2</sup> と聴取)、及び UMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR) に掲載された、横浜市立大学付属病院による日本人の安全性及び有効性評価を目的とする第 II 相試験 (UMIN000005808、イリノテカンの用量は 125 mg/m<sup>2</sup>) を確認している。

以上より、海外エビデンスに基づいて海外と同じ用法・用量を国内に外挿することの妥当性については、現在進行中のイリノテカンの用量が異なる 2 つの試験における忍容性の成績を見極めた上で判断すべきと考える。

#### [参考]

要望書に記載されているように、日本人での本剤 180 mg/m<sup>2</sup> 投与時の安全性を評価する上では、他癌腫での安全性データも参考となる。大腸癌で標準治療として広く普及している FOLFIRI 療法 (イリノテカン/5-FU/ロイコボリン) では、日本人における推奨投与量を決定するための第 I 相試験が行われており、欧米での starting dose と同一の 180 mg/m<sup>2</sup> が設定され、本邦における忍容性が示されている<sup>企業-15,16)</sup>。また、FOLFIRINOX 療法と同一の薬剤を組み合わせる FOLFOXIRI 療法で、進行大腸癌を対象とした国内第 I 相試験が行われており、イリノテカン 150~160 mg/m<sup>2</sup>、オキサリプラチン 85 mg/m<sup>2</sup> が用いられたとの報告がある<sup>企業-17)</sup>。ただし、これらの結果をもって、膵癌患者を対象とする FOLFIRINOX 療法でも海外と同用法・用量で日本人の忍容性が期待できるとまでは言いきれない。

#### <臨床的位置づけについて>

要望書では、「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<sup>TM</sup>においては、全身状態の良い初回治療例に対する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>要望-5)</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。」と記載されている。

(企業の意見)

1) NCCN ガイドラインでは、FOLFIRINOX はゲムシタビンと同じ category 1 に位置づけられている。現時点では、PS が良好な転移性膵癌に対しては、今後の標準治療（第一選択薬）となる可能性は十分ある。

2) 本邦では、現在、日本人での安全性を検証するため、FOLFIRINOX の第 II 相試験（ヤクルト本社及び横浜市立大学附属病院）が進行中であり、試験結果が得られた時点で、CPT-11 180 mg/m<sup>2</sup> の忍容性について十分確認する必要があると考える。

以上より、現在、治療法に限られる膵癌の治療において、FOLFIRINOX の有用性は期待できるが、臨床的位置づけについては、進行中の試験成績（特に忍容性）が得られた時点で評価すべきであると考えます。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

<学会要望>

特になし。

<企業見解>

新たに試験を追加する必要はないと考える。ただし、海外における ACCORD 11 試験では FOLFIRINOX 療法の Grade 3 以上の主な有害事象の発現率は好中球減少症 45.7%、発熱性好中球減少症 5.4%、血小板減少症 9.1%、下痢 12.7%、感覚ニューロパチー9.0%となっており、ゲムシタビン単剤療法より毒性が高いこと<sup>要望-3,4)</sup>、現時点で日本人における FOLFIRINOX 療法のデータが得られていないことから、今後、現在進行中のヤクルト本社及び横浜市立大学附属病院が実施している FOLFIRINOX の第 II 相試験結果を踏まえ、日本人における有効性・安全性を確認する必要があると考える。

#### 5. 備考

特になし。

## 6. 参考文献一覧

<要望書に記載の文献>

- 要望-1) インフォームドコンセントのための図説シリーズ 膵がん. 船越顕博編. 医薬ジャーナル社; 2005.
- 要望-2) 日本臨床腫瘍学会 編. 臨床腫瘍学 CLINICAL ONCOLOGY. 癌と化学療法社; 2003. p. 707-16.
- 要望-3) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX versus gemcitabine as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma: Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(15 suppl): 4010.
- 要望-4) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:1817-25.
- 要望-5) Pancreatic Adenocarcinoma. Ver. 2.2011. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines TM).
- 要望-6) 科学的根拠に基づく膵臓診療ガイドライン 2009 年度版. 日本膵臓学会膵臓診療ガイドライン改訂委員会. 金原出版; 2009.
- 要望-7) Shimizu T, Satoh T, Tamura K, 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, 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) NCCN Drugs & Biologics Compendium<sup>TM</sup>. National Comprehensive Cancer Network.[Internet]. Available from:  
[http://www.nccn.org/professionals/drug\\_compendium/content/contents.asp](http://www.nccn.org/professionals/drug_compendium/content/contents.asp)
- 要望-10) Evidence-Based Series #2-18. The use of FOLFIRINOX as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma. Program in Evidence-Based Care, Cancer Care Ontario (CCO); 2011.
- 要望-11) Assaf E, Verlinde-Carvalho M, Delbaldo C, et al. 5-Fluorouracil/Leucovorin Combined with Irinotecan and Oxaliplatin (FOLFIRINOX) as Second-Line Chemotherapy in Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Oncology.* 2011;80:301-6.
- 要望-12) Tada M, Nakai Y, Sasaki T, et al. Recent progress and limitations of chemotherapy for pancreatic and biliary tract cancers. *World J Clin Oncol.* 2011;2:158-63.
- 要望-13) Oberstein PE, Saif MW. First-line treatment for advanced pancreatic cancer.

Highlights from the “2011 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium”. San Francisco, CA, USA. J Pancreas (Online) 2011;12:96-100.

要望-14) André T, Wislez M, Goncalves A, et al.; comité de rédaction du Bulletin du Cancer. Following communications made at American Society of Clinical Oncology 2010, what will change our practice? The point of view of the editorial board of Bulletin du Cancer. Bull Cancer. 2010; 97: 1551-62.

要望-15) Saif MW, Chabot J. Metastatic pancreatic cancer -is FOLFIRINOX the new standard? Nat Rev Clin Oncol. 2011;8:452-3.

要望-16) <http://www.uptodate.com/index>

要望-17) Palliative Care – Core Skills and Clinical Competencies. Second Edition. Emanuel LL, Livrach SL. editors. Elsevier; 2011. p. 421-34.

要望-18) National Cancer Institute May 17, 2011 Vol 8/ Num 10.  
<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/051711/>

要望-19) がんの統計 2009,2010年 財団法人 がん研究振興財団.  
<http://ganjoho.jp/public/statistics/index.html>

要望-20) 大石明, 黒石哲生, 田島和雄, 他: 日本におけるがん死亡(1950-2000).  
がん・統計白書－罹患・死亡・予後－2004. 篠原出版, 2004. p. 1-95.

<企業が追加した文献>

企業-1) What's New in Oncology がん治療エッセンシャルガイド. 1版. 佐藤隆美, 藤原康弘, 古瀬純司, 他. 編. 南山堂; 2009. p. 295-313.

企業-2) Centers for Medicare & Medicaid Services. [Internet]. Available from:  
<https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/overview-and-quick-search.aspx>

企業-3) M. Ychou, F. Desseigne, R. Guimbaud, et al. Randomized phase II trial comparing folfinox (5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I] and oxaliplatin [O]) vs gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA). First results of the ACCORD 11 trial. J Clin Oncol. 2007;25(18S): 4516.

企業-4) Conroy T, Paillot B, François E, et al. Irinotecan Plus Oxaliplatin and Leucovorin-Modulated Fluorouracil in Advanced Pancreatic Cancer – A GroupeTumeurs Digestives of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer Study .J Clin Oncol. 2005;23(6):1228-36.

企業-5) Ychou M, Conroy T, Seitz JF, Gourgou S et al. An open phase I study assessing the feasibility of the triple combination: oxaliplatin plus irinotecan plus leucovorin/ 5-fluorouracil every 2 weeks in patients with advanced solid tumors. Ann Oncol. 2003;14(3):481-9.

企業-6) Conroy T, Gavaille C, Adenis A. Metastatic pancreatic cancer: old drugs, new paradigms. Curr Opin Oncol. 2011;23(4):390-5.

企業-7) Trouilloud I, Dubreuil O, Boussaha T, et al. Medical treatment of pancreatic

cancer: New hopes after 10 years of gemcitabine. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011;35:364-74.

- 企業-8) Kim R. FOLFIRINOX: a new standard treatment for advanced pancreatic cancer? Lancet Oncol. 2011;12(1):8-9.
- 企業-9) Shi S, Yao W, Xu J, et al. Combinational Therapy: New Hope for Pancreatic Cancer? Cancer Lett. 2011 Dec 1. [Epub ahead of print]
- 企業-10) Vaccaro V, Sperduti I, Milella M. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2011;365(8):768-9; author reply 769.
- 企業-11) Saif MW. Pancreatic cancer: is this bleak landscape finally changing? Highlights from the '43rd ASCO Annual Meeting'. Chicago, IL, USA. June 1-5, 2007. J Pancreas. 2007;8(4):365-73.
- 企業-12) Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th edition. 2008. p. 961-89.
- 企業-13) 日本腫瘍学会 編. 新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために. 南江堂; 2007. p. 443-50.
- 企業-14) がん診療レジデントマニュアル. 第5版. 国立がん研究センター内科レジデント編. 医学書院; 2010. p. 114-31.
- 企業-15) 町田望, 吉野孝之, 朴成和ら. 切除不能・再発大腸癌に対する初回治療 FOLFIRI 療法の効果・安全性の検討. 日本癌治療学会誌 2005;40(2):486.
- 企業-16) 山田康秀, 白尾国昭, 島田安博ら. 転移・再発大腸癌患者を対象とした 5-FU/I-ロイコボリンと塩酸イリノテカン併用療法 (FOLFIRI) の臨床第1相試験. 日本癌治療学会誌. 2005;40(2):324.
- 企業-17) Sunakawa Y, Fujita K, Ichikawa W, et al. Efficacy of first-line FOLFOXIRI in Japanese patients with advanced colorectal cancer. 日本臨床腫瘍学会 2011; Abstract O2-093.

< 海外添付文書 >

- 添文-1) 米国の添付文書 (Camptosar<sup>®</sup> irinotecan hydrochloride injection)
- 添文-2) 英国の添付文書 (Campto 20 mg/ml concentrate for solution for infusion)
- 添文-3) 独国の添付文書 (CAMPTO<sup>®</sup> 20 mg/ml)
- 添文-4) 仏国の添付文書 (IRINOTECAN PFIZER 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion (IV))
- 添文-5) 加国の添付文書 (PrCAMPTOSAR<sup>®</sup> irinotecan hydrochloride trihydrate for injection 20 mg/mL)
- 添文-6) 豪州の添付文書 (CAMPTOSAR<sup>®</sup> injection)