

(別添様式 1-1)

## 未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

## 1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本胃癌学会 ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )	
要望する医薬品	成分名 (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 25mg/アイソボリン点滴静注用 100mg
	会社名	ファイザー株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
要望内容	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	治癒切除不能な進行・再発の胃癌
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 レボホリナートとして 1 回 200mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を 2 時間かけて点滴静注する。レボホリナートの点滴静注終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を静注、さらにフルオロウラシルとして 2400～3000mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を 46 時間持続静注する。これを 2 週間ごとに繰り返す。
	備考	(特記事項等)

		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対 象患者数、 推定方法 について も記載す る。)	約 <u>40,000</u> 人 <推定方法> 胃癌罹患患者数は約 140,000 人/年であり、死亡者数は約 50,000 人/年である。全身化学療法の対象となる進行・再発症例が死亡者数の 80%程度 (約 40,000 人/年) 存在すると予測される。	
国内の承 認内容 (適応外 薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) <b>【効能・効果】</b> 1. レボホリナート・フルオロウラシル療法 胃癌 (手術不能又は再発) 及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強 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 <b>【用法・用量】</b> 1. レボホリナート・フルオロウラシル療法 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 250mg/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開始 1 時間後にフルオロウラシルとして 1 回 600mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を 3 分以内で緩徐に静脈内注射する。1 週間ごとに 6 回繰り返した後、2 週間休薬する。これを 1 クールとする。 2. 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 (1) 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 100mg/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 400mg/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 600mg/m <sup>2</sup> (体表面積) 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 週間ごとに繰り返す。 (2) 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 250mg/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 2600mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を 24 時間かけて持続静脈内注射する。1 週間ごとに 6 回繰り返した後、2 週間休薬する。これを 1 クールとする。	

	<p>(3) 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 200mg/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 400mg/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 2400～3000mg/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。</p> <p>3. 治癒切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 200mg/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 400mg/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 2400mg/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。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>切除不能進行・再発胃癌の生存期間中央値は約 13 か月であり、「生命に重大な影響がある疾患」に該当すると判断した。</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 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>NCCN ガイドラインにおいて、FOLFOX 療法は推奨される治療法として記載されている<sup>1</sup>こと、また国際共同試験において FOLFOX 療法を対照群としたランダム化第 II 相試験や第 III 相試験が複数行われている<sup>2-5</sup>ことから、欧米において FOLFOX 療法は標準治療と認識されている。また、ASCO-GI2018 では、米国の実地臨床における胃癌 1 次治療 (2015 年～2016 年, N=883) として FOLFOX が最も使用されているレジメン (41.0%) であり、2 位のシスプラチン/カルボプラチン+タキサンの 14.6% を大きく引き離していることが報告された<sup>6</sup>ことから、米国の実地臨床において FOLFOX 療法は最も使用される標準治療であることがわかる。</p> <p>胃癌における国内と国外の共通の標準治療であるカペシタビン+オキサ</p>

	リプラチンなどのフッ化ピリミジン+プラチナは、国内と国外において同程度の有効性と安全性を示すことがわかっており、本邦におけるFOLFOX療法も、国外と同程度の有効性と安全性が期待できると考えられる。
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備 考	

## 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	
	豪州	販売名（企業名）	承認なし
		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>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所の下線）	
	米国	ガイドライン名	The National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Gastric Cancer Version 5. 2017 <sup>1</sup>
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	<u>胃癌</u>
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	<u>Fluoropyrimidine and oxaliplatin</u> <u>oxaliplatin 85mg/m<sup>2</sup> iv over 2 hours, day1</u> <u>dl-leucovorin 400mg/m<sup>2</sup> iv over 2 hours, day1</u> <u>5-FU 400mg/m<sup>2</sup> iv bolus on day1, then 1200mg/m<sup>2</sup>/day x 2 days (total 2400mg/m<sup>2</sup> over 46-48 hours) continuous infusion</u> <u>repeat every 2 weeks</u>
		ガイドラインの根拠論文	Enzinger PC, Burtness BA, Niedzwiecki D, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: A Randomized Phase II Study of Three Chemotherapy Regimens Plus Cetuximab in Metastatic Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancers. J Clin Oncol. 2016; 34: 2736-42.
		備考	
	英国	ガイドライン名	Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up <sup>7</sup>
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	<u>高齢者胃癌に対する mFOLFOX7 療法が推奨されている</u>
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	<u>FOLFOX</u> <u>oxaliplatin 85mg/m<sup>2</sup> iv over 2 hours, day1</u> <u>S-leucovorin 200mg/m<sup>2</sup> iv over 2 hours, day1</u> <u>2400mg/m<sup>2</sup> (over 46 hours) continuous infusion</u>	

		<u>repeat every 2 weeks</u>
	ガイドラインの根拠論文	<u>Catalano V, Bissonni R, Graziano F et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy for metastatic gastric cancer in elderly patients with associated diseases. Gastric Cancer 2013; 16: 411-419.</u>
	備考	
独国	ガイドライン名	Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up <sup>7</sup>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>高齢者胃癌に対する mFOLFOX7 療法が推奨されている</u>
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<u>FOLFOX</u> <u>oxaliplatin 85mg/m<sup>2</sup> iv over 2 hours, day1</u> <u>S-leucovorin 200mg/m<sup>2</sup> iv over 2 hours, day1</u> <u>2400mg/m<sup>2</sup> (over 46 hours) continuous infusion</u> <u>repeat every 2 weeks</u>
	ガイドラインの根拠論文	<u>Catalano V, Bissonni R, Graziano F et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy for metastatic gastric cancer in elderly patients with associated diseases. Gastric Cancer 2013; 16: 411-419.</u>
	備考	
仏国	ガイドライン名	Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up <sup>7</sup>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>高齢者胃癌に対する mFOLFOX7 療法が推奨されている</u>
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<u>FOLFOX</u> <u>oxaliplatin 85mg/m<sup>2</sup> iv over 2 hours, day1</u> <u>S-leucovorin 200mg/m<sup>2</sup> iv over 2 hours, day1</u> <u>2400mg/m<sup>2</sup> (over 46 hours) continuous infusion</u> <u>repeat every 2 weeks</u>
	ガイドラインの根拠論文	<u>Catalano V, Bissonni R, Graziano F et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy for metastatic gastric cancer in elderly patients with associated diseases. Gastric Cancer 2013; 16: 411-419.</u>
	備考	

	加国	ガイドライ ン名	不明
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	Alberta Health services clinical practice guideline GI-008 Version 4 に記載なし
	豪州	ガイドライ ン名	不明
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	

### 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) 2018年3月1日現在、Pub Med で”gastric cancer” AND “oxaliplatin” AND “leucovorin” AND “fluorouracil”をキーワードとして検索すると 226 例の文献が抽出された。そのうち、まず NCCN ガイドラインと ESMO ガイドラインにおいて FOLFOX 療法を推奨する根拠となる論文に関する内容を「海外における臨床試験等」に記載する。次に、FOLFOX 療法が対照群となった 3 つのランダム化比較試験と ASCO 2013 で発表されたものの論文として公表されていない 1 つのランダム化比較試験における FOLFOX 療法の有効性と安全性を「海外における臨床試験等」に記載する。

2) 2018年3月1日現在、Pub Med で”gastric cancer” AND “oxaliplatin” AND “leucovorin” AND “fluorouracil” AND “japan”をキーワードとして検索すると 13 例の文献が抽出された。本邦における前向き臨床試験は存在せず、FOLFOX

療法の関する2つの後方視的検討に関して「日本における臨床試験等」に記載する。

<海外における臨床試験等>

FOLFOX 療法は複数の投与方法や用量が報告されているが、今回要望する用法・用量である mFOLFOX6 療法 (oxaliplatin 85mg/m<sup>2</sup> iv on day1, dl-leucovorin 400mg/m<sup>2</sup> iv on day 1, 5-FU 400mg/m<sup>2</sup> iv bolus on day 1, then 1200mg/m<sup>2</sup>/day x 2 days = total 2400mg/m<sup>2</sup> over 46-48 hours continuous infusion, repeat every 2 weeks) に関する代表的な公表論文の概略を以下に示す。

【mFOLFOX6 療法の有効性・安全性に関する論文】

1) Enzinger PC, Burtness BA, Niedzwiecki D, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: A Randomized Phase II Study of Three Chemotherapy Regimens Plus Cetuximab in Metastatic Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancers. J Clin Oncol. 2016; 34: 2736-42<sup>8</sup> (NCCN ガイドラインの引用番号 16)

切除不能食道がん/食道胃接合部癌に対し、1次治療としての ECF (エピルビシン+シスプラチン+フルオロウラシル) 療法 (N=82) と IC (イリノテカン+シスプラチン) 療法 (N=83) と mFOLFOX6 療法 (N=80) のそれぞれにセツキシマブを併用して比較するランダム化第 II 相試験である。奏効割合は 61 vs. 45 vs. 54%、無増悪生存期間中央値は 7.1 vs. 4.9 vs. 6.8 か月、生存期間中央値は 11.6 vs. 8.6 vs. 11.8 か月であり、セツキシマブ併用レジメンではあるものの、海外の標準治療である ECF 療法と mFOLFOX6 療法は同程度の有効性を有することが示された。また、有害事象は同程度であったものの、mFOLFOX6+セツキシマブ療法で減量/延期を要した症例の割合や有害事象による治療中止割合が少なく、最も忍容性が良好であると考えられた。以上のことから、国外の標準治療の1つである ECF 療法は mFOLFOX6 療法に代替可能であると認識され、NCCN ガイドラインに mFOLFOX6 療法が推奨されるレジメンとして記載されている。

2) Catalano V, Bissoni R, Graziano F, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy for metastatic gastric cancer in elderly patients with associated diseases. Gastric Cancer. 2013; 16: 411-9. (ESMO ガイドラインの引用番号 68)

70 歳以上の高齢者切除不能胃癌に対する 1 次治療としての mFOLFOX7 療法 (oxaliplatin 85mg/m<sup>2</sup> iv on day1, S-leucovorin 200mg/m<sup>2</sup> iv on day 1, then 1200mg/m<sup>2</sup>/day x 2 days = total 2400mg/m<sup>2</sup> over 46-48 hours continuous infusion, repeat every 2 weeks、すなわち mFOLFOX6 療法から 5-FU 急速静



注を抜いたレジメン) の第 II 相試験 (N=43) である。年齢中央値 74 歳 (範囲: 70-83)、奏効割合 35%、無増悪生存期間中央値 6.8 か月、生存期間中央値 10.5 か月と良好であった。主な Grade3 以上の有害事象は、好中球減少 9%、疲労 7%、嘔吐 5%であった。高齢者胃癌に対する mFOLFOX7 療法の有効性と安全性が示唆されたため、ESMO ガイドラインに引用されたものと考えられる。

3) Cohen DJ, Christos PJ, Kindler HL, et al. Vismodegib, a hedgehog pathway inhibitor, combined with FOLFOX for first-line therapy of patients with advanced gastric and gastroesophageal junction carcinoma: A New York Cancer Consortium led phase II randomized study. J Clin Oncol 31: suppl; abstr 4011, 2013. <sup>2</sup>

切除不能胃癌/食道胃接合部癌に対し、1次治療としての mFOLFOX6 療法に対する hedgehog 経路阻害薬である vismodegib の上乗せ効果を確認するランダム化第 II 相試験である。対照群である mFOLFOX6 療法の有効性と安全性を下の表に記す。

4) Shah MA, Cho JY, Tan IB, et al. A randomized phase II study of FOLFOX with or without the MET inhibitor onartuzumab in advanced adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction. The Oncologist 21: 1085-1090, 2016. <sup>3</sup>

切除不能胃癌/食道胃接合部癌に対し、1次治療としての mFOLFOX6 療法に対する MET 阻害薬である onartuzumab の上乗せ効果を確認するランダム化第 II 相試験である。対照群である mFOLFOX6 療法の有効性と安全性を以下の表に記す。

5) Yoon HH, Bendell JC, Braithel FS, et al. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial. Ann Oncol 27: 2196-2203, 2016. <sup>4</sup>

切除不能胃癌/食道胃接合部癌/食道癌に対し、1次治療としての mFOLFOX6 療法に対する VEGFR-2 阻害薬である ramucirumab の上乗せ効果を確認するランダム化第 II 相試験である。対照群である mFOLFOX6 療法の有効性と安全性を以下の表に記す。

6) Shah MA, Bang YJ, Lordick F, et al. Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma: The METGastric Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 3: 620-627, 2017. <sup>5</sup>

切除不能胃癌/食道胃接合部癌に対し、1次治療としての mFOLFOX6 療法に対する MET 阻害薬である onartuzumab の上乘せ効果を確認するランダム化第 III 相試験である。対照群である mFOLFOX6 療法の有効性と安全性を以下の表に記す。

#### mFOLFOX6 療法の有効性・安全性

著者 年	N	Grade3 以上の有害事象 (%)						奏効 割合 (%)	mPFS (か月)	MST (か月)
		好中球 減少	FN	食欲 不振	悪心	口内炎	PSN			
Cohen 2013	64	35	5	NR	8	NR	13	30	8.0	14.9
Shah 2016	61	45	NR	NR	NR	NR	NR	57	7.0	11.3
Yoon 2016	84	36	NR	0	3	1	11	47	6.7	11.5
Shah 2017	283	29	NR	3	5	0	1	41	6.8	11.3

(mPFS, median progression-free survival, 無増悪生存期間中央値; MST, median survival time, 生存期間中央値; FN, febrile neutropenia, 発熱性好中球減少症; NR : not reported, 報告なし)

<日本における臨床試験等\*>

本邦における前向き臨床試験の報告はない。後方視的研究に関する公表論文の概略を以下に記す。

1) Tsuji K, Yasui H, Onozawa Y, et al. Modified FOLFOX-6 therapy for heavily pretreated advanced gastric cancer refractory to fluorouracil, irinotecan, cisplatin and taxanes: a retrospective study. *Jpn J Clin Oncol* 42: 686-90, 2012. <sup>9</sup>

フルオロウラシル、シスプラチン、イリノテカン、タキサンに不応となった切除不能胃癌 12 例に対する mFOLFOX6 療法の後方視的検討である。奏効割合 23%、無増悪生存期間中央値 90 日、生存期間中央値 268 日、Grade3 以上の好中球減少症 57%、貧血 14%、血小板減少 21%、高アンモニア血症 7%と報告された。

2) Masuishi T, Kadowaki S, Kondo M, et al. FOLFOX as First-line Therapy for Gastric Cancer with Severe Peritoneal Metastasis. *Anticancer Res* 37: 7037-7042, 2017. <sup>10</sup>

高度腹水もしくは経口摂取不能の腹膜播種（高度腹膜播種）を有する切除不能

胃癌 10 例に対する 1 次治療としての FOLFOX 療法 (mFOLFOX6 もしくは mFOLFOX7) の後方視的検討である。無増悪生存期間中央値 7.5 か月、生存期間中央値 13.2 か月、Grade3 以上の好中球減少症 30%、貧血 30%、血小板減少 20%と報告された。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1) Bécouarn Y, Agostini C, Trufflandier N, et al. Oxaliplatin: available data in non-colorectal gastrointestinal malignancies. Crit Rev Oncol Hematol 2001;40:265-72. <sup>11</sup>

Louvet 等の結果より、進行胃癌に対する FOLFOX6 療法は有効かつ忍容性の高い治療法であり、標準治療と比較する必要があることが記述されている。

2) Scheithauer W, Van Cutsem E. The role of oxaliplatin in the management of upper gastrointestinal tract malignancies. Colorectal Dis. 2003;5 Suppl 3:36-44. <sup>12</sup>

FOLFOX6 療法を検討した Artru 等の結果より、FOLFOX6 療法は 5-FU とシスプラチンをベースとした化学療法と類似した有効性に加えて、より高い忍容性を有すると記述されている。

3) Caponigro F, Facchini G, Nasti G, et al. Gastric cancer. Treatment of advanced disease and new drugs. Front Biosci. 2005;10:3122-6. <sup>13</sup>

進行胃癌患者に対する FOLFOX 療法について、用法・用量が類似した 2 つの臨床試験にて一貫した臨床的有効性が示されたとして、Louvet 等及び Al-Batran 等の結果を引用して記述されている。また、Al-Batran 等の結果より、主な毒性は血液毒性及び消化器毒性であり管理可能であったと記述されている。

4) Xu HB, Huang F, Su R, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) compared with 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOXs) in advanced gastric cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Pharmacol 2015;71:589-601. <sup>14</sup>

進行胃癌におけるカペシタビンとオキサリプラチン併用療法 (XELOX 療法) と FOLFOX 療法の有効性と安全性を比較する目的で実施されたメタ・アナリシスである。178 試験のうち 26 試験が解析対象となり、いずれの試験も中国のジャーナルで公表されたものであった。無増悪生存期間 (PFS) の情報が含まれる文献は無く、全生存期間 (OS) の情報が含まれる文献は 1 報のみであったため、PFS 及び OS については評価が行われていない。

1585 例 (XELOX : 787 例、FOLFOX : 798 例) が解析に含まれた。奏効率について XELOX 療法と FOLFOX 療法に統計的な有意差は無かった (オッズ比=1.18, 95%信頼区間 1.00-1.41, p=0.057)。完全奏効 (CR)、部分奏効 (PR)、又は安定

(SD) が得られた症例の割合も同様であった (オッズ比=1.10, 95%信頼区間 0.95-1.28, p=0.191)。XELOX 療法と FOLFOX 療法に共通して認められた主な毒性は白血球減少、悪心、末梢性感覚ニューロパチーであり、いずれの治療法においても約半数の患者に発現した。XELOX 療法は FOLFOX 療法と比べて悪心、口内炎、下痢、脱毛の発生割合が有意に低く、手足症候群の発生割合が有意に高かったと記述されている。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

#### <海外における教科書等>

1) DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th edition. 2014

Chapter 46: Cancer of the Stomach

Treatment of Advanced Disease (Stage IV)

Treatment of Advanced Gastric Cancer: Palliative Systemic Chemotherapy

進行胃癌患者に対する全身化学療法のうち、多剤併用療法の一つとして FOLFOX 療法が記載されている。胃癌において FOLFOX 療法を検討した第 II 相試験の報告が複数あり、Overall response rate が約 50%、無増悪期間中央値及び全生存期間中央値がそれぞれ 5~6 カ月、10~12 カ月であった。また、FOLFOX 療法による毒性はオキサリプラチンに起因する末梢性感覚ニューロパチーを含め、結腸・直腸癌患者に使用された場合と類似していることに加えて、5-FU に特有の骨髄抑制、粘膜炎、及び下痢も典型的な毒性であると記載されている。

#### <日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために. 改訂第 4 版. 日本腫瘍学会編. 南江堂. 2015

進行・再発胃癌の一次治療として、海外の標準療法は、フッ化ピリミジン (5-FU、カペシタビン、S-1) + 白金製剤 (シスプラチン、オキサリプラチン) がベースで、ドセタキセルやエピルビシンを加えて行われることもある。一方、国内の標準療法は S-1 とシスプラチン併用療法 (SP 療法) であるが、経口摂取のできない患者や大量の腹水を有する患者、シスプラチンの投与に適さない腎機能の低下した患者に対しては、5-FU の持続静注療法、5-FU+レボホリナート療法を、PS 不良の患者に対しては S-1 単独療法を行う場合もあると記載されているが、FOLFOX 療法の記載はない。

### (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>

1) NCCN Guidelines: Gastric Cancer Version 5. 2017<sup>1</sup>

Gastric Cancer の Systemic chemotherapy には mFOLFOX6 療法が推奨され

るレジメンとして記載されている。

oxaliplatin 85mg/m<sup>2</sup> iv over 2 hours, day1

dl-leucovorin 400mg/m<sup>2</sup> iv over 2 hours, day1

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

repeat every 2 weeks

2) Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up<sup>7</sup>

高齢者に対する mFOLFOX7 療法が推奨されている

oxaliplatin 85mg/m<sup>2</sup> iv over 2 hours, day1

S-leucovorin 200mg/m<sup>2</sup> iv over 2 hours, day1

2400mg/m<sup>2</sup> (over 46 hours) continuous infusion

repeat every 2 weeks

<日本におけるガイドライン等>

1) 胃癌治療ガイドライン 日本胃癌学会 編<sup>15</sup>

HER2 陰性胃癌の 1 次治療として FOLFOX 療法が記載されている (エビデンスレベル B)。

(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

Case Report (論文)

1) 佐川 保、切除不能進行胃癌に対する Fifth-Line 化学療法として mFOLFOX6 療法が奏効した 1 例、癌と化学療法、34 巻、9 号 Page 1467-71 (2007 年 9 月)<sup>16</sup>

2) 石井 正、mFOLFOX6 療法が奏効した胃癌、大腸癌 (重複癌) の 1 例、癌と化学療法、36 巻、7 号 Page 1171-4 (2009 年 7 月)<sup>17</sup>

3) 田中 賢一、肝、肺転移を伴う胃癌に対し mFOLFOX6 療法が奏効した 1 例、癌と化学療法、37 巻、6 号 Page 1117-20 (2010 年 6 月)<sup>18</sup>

4) 青柳 治彦、切除不能な進行直腸 S 状部・胃重複癌に対して集学的治療を行い胃病変の局所制御に FOLFIRI 療法が有効であった 1 例、癌と化学療法、37 巻、12 号 Page 2433-5 (2010 年 11 月)<sup>19</sup>

5) 平川 麻美、標準治療が困難な切除不能・再発胃癌症例における decision making、川崎市医師会医学会誌、28 巻 Page 35-7 (2011 年 9 月)<sup>20</sup>

6) 下石 光一郎、大腸癌の標準的化学療法 (FOLFOX) が著効した早期胃癌の 1 例、癌と化学療法、39 巻、7 号 Page 1127-30 (2012 年 7 月)<sup>21</sup>

7) 藏本 俊輔、胃・上行結腸・直腸の 3 重複癌に対して一期的に腹腔鏡下手術を施行した 1 例、四国医学雑誌、71 巻、5-6 号 Page 127-32 (2015 年 12

月) 22

8) 吉川 徹、mFOLFOX6 療法にて胃癌の完全奏効を得ることができた結腸胃重複癌の 1 例、癌と化学療法、43 巻、3 号 Page 365-8 (2016 年 3 月) 23

9) Mitani S, et al. Pseudocirrhosis in Gastric Cancer with Diffuse Liver Metastases after a Dramatic Response to Chemotherapy. Case Rep Oncol : 106-11, 2016<sup>24</sup>

Case Report (学会発表、上記論文と重複しないもの)

1) 滝口 伸浩、術後直腸転移をきたした胃癌にたいする集学的治療の一例 - 術前化学療法、重粒子線治療、mFolfox6 - 、日本癌治療学会、2006

2) 宮国 泰巳、切除不能胃癌癌性腹水に FOLFOX 療法が有効であった 1 例、日本臨床外科学会、2009

3) 豊川 晃弘、肝、肺転移を伴う胃癌に対し、mFOLFOX6 療法が奏効した 1 例、日本消化器病学会、2009

4) 深瀬 正彦、大腸癌肺転移、胃癌重複癌に対し集学的治療を行った一例、日本胃癌学会、2010

5) 片山 和久、胃癌合併した S 状結腸癌+転移性肝腫瘍に対する集学的な治療が奏功した長期生存の 1 例、日本癌治療学会、2010

6) 上田 淳彦、切除不能再発胃癌に対する mFOLFOX6 の治療経験、日本癌治療学会、2011

7) 清水 さつき、mFOLFOX6 療法で腫瘍縮小効果を認めた早期胃癌の 1 例、日本消化器内視鏡学会、2012

Case Series (論文)

1) Sugiyama K, et al. Platinum-based Doublet Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer with Disseminated Intravascular Coagulation. Anticancer Res 37: 309-13, 2017<sup>25</sup>

Case Series (学会発表、上記論文と重複しないもの)

1) 岡本 紀夫、経口摂取困難や腎障害を合併した切除不能進行再発胃癌に対する mFOLFOX6 療法の後方視的検討、日本胃癌学会、2016

2) 由上 博喜、経口摂取困難もしくは全身状態不良な切除不能進行・再発胃癌症例に対して mFOLFOX6 を施行した 19 例についての検討、日本胃癌学会、2017

3) 山本 駿、標準治療に不応・不耐の切除不能・再発胃癌に対する当科における mFOLFOX6 の後方視的検討、日本胃癌学会、2017

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 国内外の臨床試験において、FOLFOX療法とその他のフッ化ピリミジン+プラチナ併用療法を直接比較した臨床試験は存在しないが、セツキシマブ併用レジメンではあるものの国外の標準治療であるECF療法とFOLFOX療法は同程度の有効性、安全性が示されており<sup>8</sup>、またFOLFOX療法の複数の第II相試験やランダム化比較第II相/第III相試験のコントロールアームとしての有効性は再現性があり<sup>2-5</sup>、かつその他のフッ化ピリミジン+プラチナ併用療法と比較して同程度の有効性であることが示唆される。

また、NCCNガイドラインに推奨されるレジメンとして記載されている<sup>1</sup>こと、複数のランダム化比較第II相/第III相国際共同試験のコントロールアームとして採用されている<sup>2-5</sup>こと、米国の使用実態としてFOLFOX療法が最も投与されているレジメンであること<sup>6</sup>から、国外において標準治療として認識されていることは明らかである。

本邦では胃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の用法・用量は承認されていないものの、胃癌に対するFOLFOX療法の複数の使用経験が報告されていること、予後の悪い高度腹膜播種を有する胃癌に対しても、一般的な切除不能胃癌と同程度の有効性を示したこと<sup>10</sup>、さらには本邦の最新の胃癌治療ガイドラインにFOLFOX療法が記載されたことから<sup>15</sup>、本邦においても胃癌に対するFOLFOX療法は標準治療であると認識されていると考えられる。さらに、癌種は異なるものの、大腸癌においては、本邦におけるFOLFOX療法の使用経験は豊富であり、日本人に対する安全性が確認されている<sup>26</sup>。

以上のことから、国外における胃癌に対するFOLFOX療法のエビデンスは本邦に外挿可能であると考えられるため、FOLFOX療法の胃癌に対する適応拡大は妥当であると考ええる。

#### <要望用法・用量について>

1) 現在、胃癌に対するレボホリナートカルシウムは承認されているものの急速静注のフルオロウラシルとの併用でのみの承認（レボホリナート・フルオロウラシル療法）であり、持続静注のフルオロウラシルとの併用（レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法）では承認されていない。「要望効能・効果について」に記載したとおり、FOLFOX療法の胃癌に対する適応拡大は妥当、すなわち胃癌に対するレボホリナートカルシウムのレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法の用法・用量への適応拡大は妥当であると考ええる。

#### <臨床的位置づけについて>

1) 胃癌に対するFOLFOX療法は、NCCNガイドラインに推奨されるレジメンとして記載されている<sup>1</sup>こと、複数のランダム化比較第II相/第III相国際共同試験のコントロールアームとして採用されている<sup>2-5</sup>こと、米国の使用実態と

して最も投与されているレジメンである<sup>6</sup>ことから、国外において標準治療として認識されており、かつ最も投与されているレジメンである。本邦においても、最新の胃癌治療ガイドラインに FOLFOX 療法が記載されたことから<sup>15</sup>、胃癌に対する FOLFOX 療法は標準治療であると認識されていると考えられ、使用頻度が高くなることが想定される。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 切除不能胃癌症例を対象として、1 次治療としてのフッ化ピリミジン+プラチナ併用療法を対照群とし、FOLFOX 療法を試験治療群とした非劣性試験を行うことが正しい道筋ではあるものの、すでに国外でも国内でも標準治療と認識されている FOLFOX 療法を試験治療群とした臨床試験に様々なリソースを消費することは現実的ではなく、かつ臨床的興味の乏しい試験となることから、症例集積は困難であることが推測される。事実、国外において行われた FOLFOX と CapeOX の比較試験は症例集積不良のまま試験中止となっている (NCT01748851)。

一方で、国外における有効性と安全性に関するデータはそろっており、国内における安全性は別の癌種ではあるものの大腸がんの豊富な使用経験から明らかであり、有効性データも後方視的検討ではあるものの、2 つの研究が報告されている。

以上のことから、胃癌に対する FOLFOX 療法は公知申請が可能かつ望ましいと考えられる。

#### 5. 備考

<その他>

#### 6. 参考文献一覧

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric Cancer. 2018;Version 1:42.
2. Cohen DJ, Christos PJ, Kindler HL, et al. Vismodegib, a hedgehog pathway inhibitor, combined with FOLFOX for first-line therapy of patients with advanced gastric and gastroesophageal junction carcinoma: A New York Cancer Consortium led phase II randomized study. *J Clin Oncol*. 2013;31:suppl; abstr 4011.
3. Shah MA, Cho JY, Tan IB, et al. A Randomized Phase II Study of FOLFOX With or Without the MET Inhibitor Onartuzumab in Advanced Adenocarcinoma of the Stomach and Gastroesophageal Junction. *The oncologist*. 2016;21:1085-1090.
4. Yoon HH, Bendell JC, Braithel FS, et al. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial. *Ann Oncol*. 2016.
5. Shah MA, Bang YJ, Lordick F, et al. Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and



- Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma: The METGastric Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2016.
6. Abrams TA, Meyer G, Hess LM, Y Z. Patterns of chemotherapy use in a U.S.-wide cohort of patients with metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:suppl 4S; abstr 112.
  7. Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27:v38-v49.
  8. Enzinger PC, Burtness BA, Niedzwiecki D, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: A Randomized Phase II Study of Three Chemotherapy Regimens Plus Cetuximab in Metastatic Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancers. *J Clin Oncol.* 2016;34:2736-2742.
  9. Tsuji K, Yasui H, Onozawa Y, et al. Modified FOLFOX-6 therapy for heavily pretreated advanced gastric cancer refractory to fluorouracil, irinotecan, cisplatin and taxanes: a retrospective study. *Jpn J Clin Oncol.* 2012;42:686-690.
  10. Masuishi T, Kadowaki S, Kondo M, et al. FOLFOX as first-line therapy for gastric cancer with severe peritoneal metastasis. *Anticancer research.* 2017;37:7023-7030.
  11. Becouarn Y, Agostini C, Trufflandier N, Boulanger V. Oxaliplatin: available data in non-colorectal gastrointestinal malignancies. *Critical reviews in oncology/hematology.* 2001;40:265-272.
  12. Scheithauer W, Van Cutsem E. The role of oxaliplatin in the management of upper gastrointestinal tract malignancies. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland.* 2003;5 Suppl 3:36-44.
  13. Caponigro F, Facchini G, Nasti G, Iaffaioli RV. Gastric cancer. Treatment of advanced disease and new drugs. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library.* 2005;10:3122-3126.
  14. Xu HB, Huang F, Su R, Shen FM, Lv QZ. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) compared with 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOXs) in advanced gastric cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:589-601.
  15. 胃癌治療ガイドライン医師用 2018年1月改訂日本胃癌学会 編
  16. 佐川 保、切除不能進行胃癌に対する Fifth-Line 化学療法として mFOLFOX6 療法が奏効した 1 例、癌と化学療法、34 巻、9 号 Page 1467-71 (2007 年 9 月)
  17. 石井 正、mFOLFOX6 療法が奏効した胃癌、大腸癌 (重複癌) の 1 例、癌と化学療法、36 巻、7 号 Page 1171-4 (2009 年 7 月)
  18. 田中 賢一、肝、肺転移を伴う胃癌に対し mFOLFOX6 療法が奏効した 1 例、癌と化学療法、37 巻、6 号 Page 1117-20 (2010 年 6 月)
  19. 青柳 治彦、切除不能な進行直腸 S 状部・胃重複癌に対して集学的治療を行い胃病変の局所制御に FOLFIRI 療法が有効であった 1 例、癌と化学療法、37 巻、12 号 Page

- 2433-5 (2010年11月)
20. 平川 麻美、標準治療が困難な切除不能・再発胃癌症例における decision making、川崎市医師会医学会誌、28巻 Page 35-7 (2011年9月)
  21. 下石 光一郎、大腸癌の標準的化学療法 (FOLFOX) が著効した早期胃癌の1例、癌と化学療法、39巻、7号 Page 1127-30 (2012年7月)
  22. 藏本 俊輔、胃・上行結腸・直腸の3重複癌に対して一期的に腹腔鏡下手術を施行した1例、四国医学雑誌、71巻、5-6号 Page 127-32 (2015年12月)
  23. 吉川 徹、mFOLFOX6療法にて胃癌の完全奏効を得ることができた結腸胃重複癌の1例、癌と化学療法、43巻、3号 Page 365-8 (2016年3月)
  24. Mitani S, et al. Pseudocirrhosis in Gastric Cancer with Diffuse Liver Metastases after a Dramatic Response to Chemotherapy. *Case Rep Oncol* : 106-11, 2016
  25. Sugiyama K, et al. Platinum-based Doublet Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer with Disseminated Intravascular Coagulation. *Anticancer Res* 37: 309-13, 2017
  26. Yamada Y, Takahari D, Matsumoto H, et al. Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14:1278-1286.