

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解 (募集対象 (1) (2))

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	IV-63
	成分名 (一般名)	オキサリプラチン
	販売名	エルプラット点滴静注液 50 mg、エルプラット点滴静注液 100 mg、エルプラット点滴静注液 200 mg
	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 [当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得] <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <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。)	治癒切除不能な進行・再発の胃癌
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして 85mg/m ² (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 13 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。
	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。)

<p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>	<p>約 <u>40,000</u> 人 <推定方法> がんの統計¹⁷ <small>企業-1</small>）によると胃癌罹患患者数は約 130,000 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%程度存在すると予測されることから、約 40,000 人と推定した。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/>現在開発中 〔 <input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中 〕</p> <p>■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 ■国内開発なし 〕</p> <p>（特記事項等） 要望された効能・効果に対する FOLFOX 療法の開発は行っていない。</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input type="checkbox"/>あり ■なし</p> <p>（開発が困難とする場合、その特段の理由） 日本胃癌学会の要望にもあるように、FOLFOX療法は既に国内外で標準治療の1つとして認識されているものとする。また、FOLFOX療法の有用性を検証するための臨床試験を実施する場合、対照群は標準治療であるS-1+シスプラチン併用療法/カペシタビン+シスプラチン併用療法となり、これら標準治療を優越する、又は同等であることを証明するには非常に大規模な試験が必要となり開発費用が高額になる。さらに、医師らの臨床的興味は乏しく、症例集積の観点からも試験の実施は困難であるとする。</p> <p>一方で、FOLFOX療法による胃癌に対する有効性データも後方視的検討ではあるものの、本邦において4つの研究が既に報告されている^{要望-9, 10）、企業-2, 3）}。また、オキサリプラチンは、胃癌に対して要望されている用法・用量で結腸癌に対する治療薬として既に承認を取得しており、国内における使用経験が十分にあることから、安全性も確保できているものとする。</p> <p>以上のことから、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する FOLFOX 療法は公知申請が可能かつ望ましいと考える。</p>
<p>「医療上の必要性</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><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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠） 本疾患は治癒切除不能な進行・再発の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）」に該当すると判断した。</p>

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。）

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)
要望の用法・用量は、フルオロウラシル及びロイコボリンとの併用療法（FOLFOX 療法）として、米国の NCCN ガイドラインでは転移性又は局所進行の胃癌に対する一次治療において推奨されるレジメンとして記載されている^{企業-4)}。推奨グレードはカテゴリー2A に位置付けられており、米国では標準療法の一つになっている。実際、FOLFOX 療法は転移性胃癌に対する一次治療として、2013年～2016年の米国の実地臨床で最も用いられたレジメンであったと報告されている^{要望-6)}。他方、欧州の ESMO ガイドラインでは、切除不能な局所進行又は転移性の胃癌に対する一次治療として、白金製剤とフッ化ピリミジンを用いた2剤又は3剤併用療法を強く推奨すると記載されている。また、FOLFOX 療法は高齢の胃癌患者に対して推奨されるレジメンの一つとしても記載されている^{要望-7)}。加えて、FOLFOX 療法は欧米やアジア諸国を含む複数の国際共同試験において近年では対照群に設定されていることから、世界的な標準療法として位置付けられているものと考え^{要望-2, 3, 4, 5)、企業-5, 6, 7)}。

本邦における本剤の胃癌への承認内容は B 法（他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして 130mg/m²（体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。）のみであるものの、国内のガイドラインに A 法（他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして 85mg/m²（体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。）で投与する FOLFOX 療法は切除不能進行・再発胃癌の一次療法で推奨されるレジメンの一つとして記載されている^{要望-15)}。その推奨度は既承認の B 法に基づくレジメン（S-1+オキサリプラチン併用療法及びカペシタビン+オキサリプラチン併用療法）と同じエビデンスレベルに位置付けられており、「特に経口摂取不良な患者に対する治療選択肢となり得る」と記載されている。

また、治癒切除不能な進行・再発胃癌に対する FOLFOX 療法の国内における使用経験は限定的であるものの、同療法は大腸癌の標準治療として本邦で広く用いられており、その豊富な使用経験から、日本人の治癒切除不能な進行・再発胃癌患者においても忍容可能と考える。

以上より、医療上の有用性は「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」に該当すると判断した。
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

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。)	■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 □加国 □豪州 [欧米等6か国での標準的使用内容]	
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	ガイドライ ン名 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン：胃癌 (Version 1.2019) <small>企業-4)</small>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	切除不能な局所進行、再発又は遠隔転移を有する胃癌に対する化学療法として、 <u>オキサリプラチンは5-FUとの併用療法</u> (推奨レベル: Category 2A) にて標準療法の1つとして推奨されている。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<u>フッ化ピリミジン (5-FU 又はカペシタビン) 及びオキサリプラチン</u> 1 サイクルを 14 日間とし、 <u>オキサリプラチン：85 mg/m² IV、Day 1</u> <u>ロイコボリン：400 mg/m² IV、Day 1</u> <u>5-FU：400 mg/m² IV、Day 1</u> <u>5-FU：1,200 mg/m² 静脈内 24 時間持続点滴、Day 1 及び 2</u> 又は <u>オキサリプラチン：85 mg/m² IV、Day 1</u> <u>ロイコボリン：200 mg/m² IV、Day 1</u> <u>5-FU：2,600 mg/m² 静脈内 24 時間持続点滴、Day 1</u> DCF modifications 1 サイクルを 14 日間とし、 <u>ドセタキセル：50 mg/m² IV、Day 1</u> <u>オキサリプラチン：85 mg/m² IV、Day 1</u> <u>5-FU：1,200 mg/m² 静脈内 24 時間持続点滴、Day 1 及び 2</u>
ガイドラインの根拠論文	Al-Batran S-E, et al. J Clin Oncol. 2008;26:1435-1442. <small>企業-8)</small> Enzinger PC, et al. J Clin Oncol. 2016;34:2736-2742. <small>要望-8)</small> Blum Murphy MA, et al. Am J Clin Oncol. 2018;41:321-325. <small>企業-9)</small>	
備考	【その他のガイドライン記載状況】	

		<p>National Cancer Institute (NCI) at the National Institutes of Health -Gastric Cancer Treatment (PDQ®) <small>企業-10)</small></p> <p><u>IV 期及び再発胃癌に対して臨床で評価中の緩和的化学療法を選択肢の一つとして、FOLFOX 療法が記載されている。</u> <small>企業-11)</small></p> <p>【公的医療保険の適用状況】</p> <p>NCCN Drugs & Biologics Compendium <small>企業-12)</small></p> <ul style="list-style-type: none"> - NCCN Disease Indication: Gastric Cancer - NCCN Recommended Use: <u>First-line palliative therapy for patients with Karnofsky performance score >60% or ECOG performance score <2 in combination with fluorouracil or capecitabine as preferred regimens, or as a component of modified ECF (epirubicin, oxaliplatin, and fluorouracil or capecitabine) or modified DCF (docetaxel, oxaliplatin and fluorouracil) regimens.</u>
英国	ガイドライン名	Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up <small>要望-7)</small>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>切除不能な局所進行又は転移性の胃癌に対する一次治療として、<u>白金製剤とフッ化ピリミジンを用いた2剤又は3剤併用療法</u> (エビデンスレベル: I、推奨グレード: A) が強く推奨されている。</p> <p>また、高齢の胃癌患者に対するレジメン (エビデンスレベル: III、推奨グレード: B) の一つとして FOLFOX 療法が記載されている。</p>
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	記載なし
	ガイドラインの根拠論文	Catalano V, et al. Gastric Cancer. 2013;16:411-419. <small>企業-13)</small>
	備考	
独国	ガイドライン名	英国と同じ
	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	
	仏国	ガイドライン名	英国と同じ
		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	
	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>

1) 2019年3月25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 245 報の文献が抽出された。

これらのうち要望書に記載のない文献について、FOLFOX 療法が対照群となった 1 件の無作為化比較試験を<海外における臨床試験等>に記載する。また、本邦では FOLFOX 療法に関する無作為化比較試験に係る公表文献が認められなかったため、2 件の後方視的検討を「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>

1) Bang YJ, Kang YK, Ng M, et al. A phase II, randomised study of mFOLFOX6 with or without the Akt inhibitor ipatasertib in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. Eur J Cancer 108:17-24, 2019.^{企業-7)}

局所進行又は転移性胃/胃食道接合部癌患者に対し、プラセボ+mFOLFOX6 及び ipatasertib+mFOLFOX6 の有効性及び安全性を比較する多施設二重盲検プラセボ対照ランダム化第 II 相試験である。対照群である mFOLFOX6 群の PFS 中央値は 7.5 ヶ月、MST は 15.7 ヶ月、奏効割合 56%、Grade 3 以上の毒性は好中球減少 32%、貧血 5%、倦怠感 5%、下痢 4%、嘔吐 4%、高血糖 2%、食欲不振 2%、脱水 2%、腹痛 2%、末梢性ニューロパチー 2%、血小板減少症 2%、発疹 1%であった。

<日本における臨床試験等※>

1) Kondoh C, Kadowaki S, Komori A, et al. Salvage chemotherapy with the combination of oxaliplatin, leucovorin, and 5-fluorouracil in advanced gastric cancer refractory or intolerant to fluoropyrimidines, platinum, taxanes, and irinotecan. *Gastric Cancer* 21(6):1050-1057, 2018. 企業-2)

フルオロウラシル、シスプラチン、イリノテカン、タキサンに抵抗性あるいは不耐となった進行胃癌患者のうち三次治療以降に mFOLFOX6 療法が施行された 50 例に関する後方視的検討である。奏効割合 21.2%、TTF 中央値 2.4 カ月、MST4.2 カ月、主な Grade 3 以上の毒性は好中球減少 30%、貧血 22%、発熱性好中球減少症 8%、末梢性ニューロパチー8%と報告された。

2) Osumi H, Takahari D, Chin K, et al. Modified FOLFOX6 as a first-line treatment for patients with advanced gastric cancer with massive ascites or inadequate oral intake. *Onco Targets Ther* 11:8301-8307, 2018. 企業-3)

高度腹水もしくは経口摂取不良の進行胃癌患者のうち一次治療として mFOLFOX6 療法が施行された 17 例に関する後方視的検討である。TTF は 4.8 カ月、MST は 8.8 カ月、経口摂取及び腹水の改善はそれぞれ 84.6%と 50%の患者に認められた。主な Grade 3 以上の毒性は好中球減少 35.3%、発熱性好中球減少症 5.9%、疲労 5.9%、食欲不振 5.9%、感染症 5.9%と報告された。治療関連死は認められなかった。

※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

要望書から追加情報なし

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) De Vita, Hellman and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology* 11th edition. 2019 企業-14)

Chapter 53: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%、PFS 中央値及び MST 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5版、日本腫瘍学会編、南江堂、2018 企業-15)

進行・再発胃癌の一次治療として、海外の標準治療は、フッ化ピリミジン(5-FU、カペシタビン、S-1) + プラチナ製剤(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、国内の標準治療は、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、腎機能低下のためシスプラチン投与に適さない患者などに対しては5-FUの持続静注療法、5-FU+レボホリナート療法が行われることもある。また、大腸癌で広く用いられている5-FU、レボホリナート及びオキサリプラチンの併用療法(FOLFOX療法)は、胃癌においてもその安全性、有効性が評価され、特に経口摂取不能症例の選択肢となりうる。「胃癌治療ガイドライン」(医師用第5版)では、「推奨されるレジメン」のうち、エビデンスの頑健さの観点から、SP療法、カペシタビンとシスプラチンの併用療法(XP療法)はエビデンスレベルA、カペシタビンとオキサリプラチンの併用療法(CapeOX療法)、S-1とオキサリプラチンの併用療法(SOX療法)、FOLFOX療法はエビデンスレベルB(効果の推定値に中等度の確信がある)と記載されている。

(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：胃癌 (Version 1.2019) (米国) 企業-4)

全身療法の指針

根治切除不能な局所進行、再発又は転移性の胃癌に対する化学療法 [本項では局所療法については示していない]

- ・ トラスツズマブはHER2過剰発現腺癌に対する一次治療に加えてよい
 - フッ化ピリミジンとシスプラチンの併用 (Category 1)
 - その他の化学療法剤との併用 (Category 2B)
 - トラスツズマブはアントラサイクリンと併用して使用することは推奨されない

一次治療

- ・ 2剤の細胞傷害性レジメンは毒性がより低いため推奨される。
- ・ 3剤の細胞傷害性レジメンは、PSが良好であり、頻繁に毒性の評価ができる医学的に適切な患者で使用されるべきである。

推奨レジメン：

- ・ フッ化ピリミジン (5-FU 又はカペシタビン) 及びシスプラチン (Category 1)
 - ・ フッ化ピリミジン (5-FU 又はカペシタビン) 及びオキサリプラチン
- その他のレジメン：
- ・ パクリタキセルとシスプラチン又はカルボプラチンの併用
 - ・ ドセタキセルとシスプラチンの併用
 - ・ フッ化ピリミジン (5-FU 又はカペシタビン)
 - ・ ドセタキセル
 - ・ パクリタキセル
 - ・ 5-FU 及びイリノテカン
 - ・ DCF modifications
 - ドセタキセル、シスプラチン及び 5-FU
 - ドセタキセル、オキサリプラチン及び 5-FU
 - ドセタキセル、カルボプラチン及び 5-FU (Category 2B)
 - ・ ECF (エピルビシン、シスプラチン及び 5-FU) (Category 2B)
 - ・ ECF modifications (Category 2B)
 - エピルビシン、オキサリプラチン及び 5-FU
 - エピルビシン、シスプラチン及びカペシタビン
 - エピルビシン、オキサリプラチン及びカペシタビン
- ※推奨レベルを記載していない治療は全て Category 2A である。

2) ESMO ガイドライン (欧州) 要望-7)

進行/遠隔転移を有する疾患の管理

一次治療

推奨：白金製剤とフッ化ピリミジン 2 剤又は 3 剤の併用は適切な進行胃癌患者に対して推奨される (エビデンスレベル：I、推奨グレード A)。

白金製剤とフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤 2 剤の併用療法が広く用いられているが、3 剤の必要性に関して議論の余地がある。しかしながら、メタ・アナリシスにおいて、白金製剤とフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤にアントラサイクリンを併用した 3 剤では有意なベネフィットが示されている (エビデンスレベル：I、推奨グレード A)。3 剤併用について、英国で行われた REAL-2 試験にて、ECF 群、ECX 群 (エピルビシン、シスプラチン及びカペシタビン)、EOF 群 (エピルビシン、オキサリプラチン及び 5-FU) に対する EOX 群 (エピルビシン、オキサリプラチン及びカペシタビン) の非劣性が証明された。EOX 群は ECF 群と比較し OS の延長が認められ (11.2 vs 9.9 カ月、HR：0.80、95%CI：0.66-0.97、p=0.02)、血栓塞栓症の発現リスクが低減され、中心静脈ポートが不要となる簡便な投与が可能であった。加えて、メタ・アナリシスにおいて、カペシタビンは 5-FU の点滴投与と比較し

て2剤及び3剤との併用で、OSの改善との関連が認められた（エビデンスレベル：I、推奨グレードA）。

高齢の胃癌患者

高齢の胃癌患者を対象とした臨床試験は少数であり、無作為化試験はほとんど実施されていない。高齢の胃癌患者を対象とした、カペシタビン及びオキサリプラチンの併用療法、**FOLFOX療法**、カペシタビン単剤並びにS-1単剤（アジア人）の第II相試験では同程度の生存期間が示された（エビデンスレベル：III、推奨グレードB）。

3) NCI-PDQ®（米国）企業-10

胃癌の治療（PDQ®）

IV期及び再発胃癌

1. 緩和的化学療法

- ・ 5-FU
- ・ エピルビシン、シスプラチン及び5-FU（ECF）
- ・ エピルビシン、オキサリプラチン及びカペシタビン（EOX）
- ・ シスプラチン及び5-FU（CF）
- ・ ドセタキセル、シスプラチン及び5-FU
- ・ エトポシド、ロイコボリン及び5-FU（ELF）
- ・ 5-FU、ドキシソルビシン、メトトレキサート（FAMTX）

2. HER2陽性の腫瘍（免疫組織化学法[IHC]で3+、又は蛍光in situハイブリダイゼーション[FISH]陽性）の患者では、トラスツズマブ、シスプラチン及び5-FU又はカペシタビン。

3. 免疫療法

4. 胃閉塞患者には、内視鏡的レーザー療法、内視鏡的ステント留置又は胃空腸吻合術が有用である可能性がある。

5. 緩和目的の放射線療法によって出血、疼痛及び閉塞を軽減できる可能性がある。

6. 出血の持続又は閉塞が認められる患者には、緩和目的の切除がなされるべきである。

IV期及び再発胃癌に対して臨床で評価中の治療選択肢

緩和的化学療法：

- ・ イリノテカン及びシスプラチン
- ・ ロイコボリン、5-FU及びイリノテカン（FOLFIRI）
- ・ ロイコボリン、5-FU及びオキサリプラチン（FOLFOX）企業-11

第II相試験で、イリノテカン又はオキサリプラチンを含むレジメンは、ECFやCFと同様の奏効率及びTTPを示した。また、ECFやCFと比較して

毒性が低かった。

4) ASCO ガイドライン (米国)

記載なし

<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) 要望-15)

2018年1月改訂の第5版では、切除不能進行・再発胃癌に対する一次化学療法は、第III相試験の結果、S-1+シスプラチンが現時点で推奨できるとされているが、FOLFOX療法は大量の輸液を要さないなどシスプラチンを併用したレジメンよりも簡便な治療法であり、また、経口摂取不能の場合などの選択肢になり得ると記載されている。加えて、FOLFOX療法は海外の第III相試験で対照群として用いられており、世界的には標準治療の一つと考えられていると記載されている (推奨される：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

<本邦での臨床試験成績について>

該当報告なし

<本邦での臨床使用実態について>

2019年3月26日現在、医学中央雑誌で“胃癌 and FOLFOX”をキーワードとして検索すると172報の公表文献が抽出された。そのうち胃癌に対してFOLFOX療法が行われていた28報の症例報告等について以下に記載する。

1) 滝口 伸浩、早田 浩明、永田 松夫、他：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－
日本癌治療学会誌 41 巻 2 号 2006 ; 508. 企業-16)

疾患：胃癌 (直腸転移)

年齢・性別：40歳男性

用法・用量：mFOLFOX6療法 (用量未記載)

有効性：PR

安全性：記載なし

2) 佐川 保、佐藤 康史、高山 哲治、他：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 2007; 1467-71. 要望-16)

疾患：切除不能進行胃癌 Stage IV

年齢・性別：73歳男性

用法・用量：mFOLFOX6 療法（L-OHP 85mg/m², l-LV 200mg/m², bolus 5-FU 400mg/m², 46-hour infusion of 5-FU 2,400mg/m², 2 週毎）

有効性：五次治療として mFOLFOX6 療法 2 コース投与後に No.12 リンパ節は腹部 CT 上、径 50mm から径 30mm へ縮小、評価病変は RECIST 上 42%縮小 PR であった。また、原発巣も明らかな縮小を認めた。

安全性：記載なし

3) 岡田 和也、岸川 博紀、奥平 定之、他：FOLFOX4 療法により根治手術が可能となった進行胃・大腸重複癌の 1 例 日本癌治療学会誌 42 巻 2 号 2007; 848.^{企業-17)}

疾患：進行胃・大腸重複癌

年齢・性別：78 歳女性

用法・用量：FOLFOX4 療法（用量未記載）

有効性：術前の FOLFOX4 療法 4 コース施行後に腹水は消失し、胃癌、大腸癌ともに縮小したため胃全摘＋右結腸切除術を施行した。病理組織検査にて胃癌、大腸癌ともに癌組織の残存は極僅かとなっており、潰瘍部の一部に癌の残存がみられるのみとなっていた。

安全性：記載なし

4) 石井 正、金田 巖、古田 昭彦、他：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 2009; 1171-1174.^{要望-17)}

疾患：胃癌[①胃体上中部 IIa (T1N0)、②胃角部小弯側 typeI (T2N0) の 2 か所]、直腸癌の重複癌

年齢・性別：75 歳男性

用法・用量：mFOLFOX6 療法（L-OHP 85mg/m², l-LV 200mg/m², bolus 5-FU 400mg/m², 46-hour infusion of 5-FU 2,400mg/m², 2 週毎）

有効性：胃癌は 5 コース終了後には 0-IIa 病変は消失し、1 型腫瘍は著明に縮小していた。14 コース終了後には、生検は施行しなかったがいずれの病変も消失していた（局所 CR）。

安全性：間質性肺炎（Grade 4）

5) 宮国 泰巳、東風 貢、藤井 雅志、他：切除不能胃癌癌性腹水に FOLFOX 療法が有効であった 1 例 日本臨床外科学会雑誌 70 巻 12 号 2009; 3763.^{企業-18)}

疾患：切除不能胃癌（癌性腹水）

年齢・性別：55 歳女性

用法・用量：FOLFOX 療法（用量未記載）

有効性：二次治療として FOLFOX 療法 1 コース施行後に腹水は著明に減少し腹壁腫瘍も消退した。

安全性：副作用は Grade 1 の消化器毒性以外認められず治療継続中である。

6) 田中 賢一、豊川 晃弘、金光 聖哲、他：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 卷 6 号 2010; 1117-20.^{要望-18)}

疾患：胃癌（肝、肺転移、リンパ節転移）

年齢・性別：66 歳女性

用法・用量：mFOLFOX6 療法（L-OHP 85mg, l-LV 200mg, bolus 5-FU 400mg, 46-hour infusion of 5-FU 2,400mg、2 週毎）

有効性：2007 年 11 月より mFOLFOX6 療法にて治療を開始した。同年 12 月の CT にて肝、肺転移、リンパ節転移はそれぞれ縮小傾向を認めた。2008 年 2 月の CT では、さらに転移巣は縮小し、リンパ節は確認できないレベルとなり、PR と判断した。内視鏡では胃癌病変は癒痕のみとなり、生検でも癌細胞は検出されなかった。

安全性：Grade 2 の全身倦怠感が出現したため、投与量を 80% に減量して治療を続行した。効果は持続していたが、Grade 3 の末梢神経障害、Grade 2 の口内炎などのため、FOLFIRI+bevacizumab 併用療法に切り替えた。

7) 青柳 治彦、兼子 順、小野 宏晃、他：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 卷 12 号 2010; 2433-35.^{要望-19)}

疾患：多発肝転移を伴う切除不能な進行直腸 S 状部癌・3 型胃癌（低分化腺癌）

年齢・性別：59 歳男性

用法・用量：mFOLFOX6 療法（用量未記載）

有効性：PD 中止（三次治療として mFOLFOX6 療法を計 11 コース）

安全性：記載なし

8) 近藤 千紘、溝田 綾子、野村 基雄、他：既治療進行再発胃癌における mFOLFOX6 療法の使用経験 日本胃癌学会総会記事 83 回 2011; 221.^{企業-19)}

既治療の進行再発胃癌に対し、mFOLFOX6 療法（L-OHP 85mg/m², l-LV 200mg/m², bolus 5-FU 400mg/m², 5-FU infusion 2,400mg/m²、2 週毎）を施行した 9 例を後方視的に検討した。患者背景は年齢中央値 66（範囲 38-68）歳。男/女；8/1 例、mFOLFOX6 療法開始時 PS 1/2/3；4/4/1 例、前治療レジメン数；中央値 3（2-6）、シスプラチン投与歴；あり 5 例（不応 3 例）、不適 4 例（大量胸腹水 2 例、PS 不良 2 例）であった。mFOLFOX6 療法投与回数は中央値 4（2-12）、TTF は 2.2 ヶ月であった。計測可能病変を有する症例が少なく RECIST での有効性評価は困難であったが、シスプラチン不応の 1 例で経口摂取可能となり、2 例で PS が改善し、臨床上的効果を認めた。安全性評価において重篤な有害事象（CTCAE ver4.0 にて Grade 3 以上）は、白血球減少 2 例、好中球減少 2 例、貧血 4 例、血小板減少 1 例、発熱性好中球減少症 1 例に認め、毒性中止は 3 例（神経障害 2 例、感染症 1 例）であった。

9) 上田 淳彦、清家 和裕、小山 隆史：切除不能再発胃癌に対する mFOLFOX6 の治療経験 日本癌治療学会誌 46 巻 2 号 2011; 488.^{企業-20)}

疾患：胃角部小弯進行がん Stage IIB

(tub2,T4a,INFc,Iy0,v0,N0(0/20),M0,P0,CY0,H0)

年齢・性別：60 歳女性

用法・用量：mFOLFOX6 療法（用量未記載）

有効性：mFOLFOX6 開始後肝不全が軽快し、腫瘍マーカーも著明に減少、CT 上著明な転移巣の縮小を認めた。食事摂取も改善し、旅行に行けるまで QOL の改善を認めた。

安全性：記載なし

10) 平川 麻美、中島 貴子、伊澤 直樹、他：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 2011; 35-37.^{要望-20)}

疾患：胃癌（再発・転移、腹膜播種・腹水）

年齢・性別：64 歳男性

用法・用量：mFOLFOX 療法（用量未記載）

有効性：腹膜播種によるイレウスを合併していたが、mFOLFOX 療法 13 コース導入した現在、イレウス症状は消失、経口摂取可能となり、外来通院にて化学療法を継続している。

安全性：記載なし

11) 清水 さつき、服部 昌和、平能 康充、他：mFOLFOX6 療法で腫瘍縮小効果を認めた早期胃癌の 1 例 Gastroenterological Endoscopy54 巻 Suppl.1 2012; 1199.^{企業-21)}

疾患：早期胃癌（22×12mm,0-IIa+IIc,tub1,m,ul(+)）、進行大腸癌 Stage IV (SSN1H1P0M0)

年齢・性別：73 歳男性

用法・用量：mFOLFOX6 療法（用量未記載）

有効性：mFOLFOX6 療法を 5 コース施行後、病理組織学的検査では、腫瘍は胃前庭部前壁の 0-IIc 病変で粘膜下層の静脈内の一部（浸潤距離 0.74mm）に腫瘍組織を認め、非治癒切除病変と考えられた。癌巣内には ul-2s の潰瘍瘢痕を認め、腫瘍の異型には変化を認めないが mFOLFOX6 療法の効果で腫瘍量が著明に減少しており半分以下に縮小したと推察された。その後、幽門側胃切除術を施行し、術後経過良好で外来経過観察中である。

安全性：記載なし

12) 下石 光一郎、武藤 泰彦、朝蔭 正宏、他：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 2012, 1127-1130. ^{要望-21)}

疾患：進行上行結腸癌 cStage IV (cT3N1H3)、早期胃癌 cStage 0 (cTisN0M0)

年齢・性別：72 歳女性

用法・用量：mFOLFOX6 療法（標準療法の 80% 程度）

有効性：胃癌は上部消化管内視鏡検査にてフォローアップし、治療前に胃角部で観察された IIc 病変は 6 コース終了後に癒痕を残すのみとなり、生検病理組織学的検査結果で胃癌が検出された部位は治療 6 コース後には炎症性変化と線維芽細胞の増生を認めるのみとなり癌組織は検出されず、CR と判定した。

安全性：治療期間中に Grade 3 以上の吐き気や手足のしびれは認めなかった。

1 3) 近藤 真由美、門脇 重憲、小森 梓、他：切除不能進行胃癌に対する 1st line FOLFOX 療法 日本胃癌学会総会記事 87 回 2015; 212. ^{企業-22)}

切除不能進行胃癌に対し、一次治療として mFOLFOX6 療法（用量未記載）が施行された 8 例について後方視的に検討した。患者背景は年齢中央値 62（範囲 40-93）歳。男/女 7/1 例、PS0/1/2/3；0/4/2/2 例、腹水貯留あり（高度/中等度/少量）/なし；6（2/0/4）/2 例であった。投与回数中央値；10（2-22）コース、腫瘍効果は CR/PR/SD/PD/NE：0/5/1/1/1 例（RECIST ver.1.1）であり、奏効割合は 62%であった。腹水貯留例 2 例中 1 例で腹水減少（PR）を認めた。PFS 中央値は 5.6 ヶ月、生存期間中央値は 11.6 ヶ月であった。有害事象は末梢性感覚ニューロパチー 1 例、アレルギー反応 1 例、悪心 2 例に認めたが Grade 3 以上の有害事象はみられなかった。

1 4) 辻 国広、太田 亮介、大村 仁志、他：既治療進行・再発胃癌に対する FOLFOX 療法の治療成績 日本胃癌学会総会記事 87 回 2015; 433. ^{企業-23)}

進行再発胃癌の三次治療以降に mFOLFOX6 療法（用量未記載）が施行された 6 例を後方視的に検討した。患者背景は年齢中央値 62.5（範囲 48-68）歳、男性/女性；4/2 例、PS0/1/2；1/4/1 例、原発巣あり/なし；1/5 例、腹水あり/なし；4/2 例、転移部位（重複あり）；リンパ節/肝/腹膜/肺/その他；4/2/6/0/1 例、前治療数 2/3 以上；2/4 例、CDDP の治療歴あり/なし；5/1 例であった。治療効果は標的病変を有する 2 症例の奏効割合はともに PD、PFS は 64 日、FOLFOX 開始後の MST は 113 日、投与回数中央値は 4（2-11）コースであった。Grade 3 以上の血液毒性は好中球減少を 1 例（17%）に認めたが、発熱性好中球減少症は認めなかった。

1 5) 藏本 俊輔、沖津 宏、湯浅 康弘、他：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 2015; 127-132. ^{要望-22)}

疾患：胃・上行結腸・直腸の 3 重複癌

年齢・性別：51歳男性

用法・用量：mFOLFOX6療法（用量未記載）

有効性：記載なし

安全性：記載なし

16) 吉川 徹、青木 計績、三橋 佑人、他：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 2016; 365-368.^{要望-23)}

疾患：S字結腸癌 cStage IV (cT3cN1cH1)、胃癌 cStage II (cT3cN0cM0)

年齢・性別：61歳男性

用法・用量：mFOFOX6療法 (L-OHP 100mg, LV 250mg, bolus 5-FU 600mg, 46-hour infusion of 5-FU 3,500mg)

有効性：6コース施行後にRECISTガイドラインに準じると、胃癌はCR、S状結腸癌はPRの判定となった。根治切除可能と判断し、いずれも外科的切除の方針としたが、患者の強い希望により胃切除術は施行しなかった。

安全性：術後補助化学療法としてmFOLFOX6療法を2コース施行時にアナフィラキシー症状を呈したため、以後5-FU/LV療法へ変更。

17) 岡本 紀夫、寺澤 哲志、宮本 敬大、他：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 日本胃癌学会総会記事 88回 2016; 296.^{企業-24)}

PS悪化、経口摂取困難、腎機能低下などで緊急入院した切除不能進行胃癌患者でmFOLFOX6療法（用量未記載）を施行した6例を後方視的に検討した。患者背景は年齢中央値65（範囲57-79）歳、男性/女性；4/2例、PS2は6例、一次治療/二次治療；5/1例であった。治療開始後、全例でPS改善（PS0/1/2；2/4/0例）、経口摂取可能となり、外来治療へ移行した。主なGrade 3/4の毒性は好中球減少1例、貧血3例であり、治療関連死は認められなかった。

18) 山本 駿、加藤 健、永田 祐介、他：切除不能・再発胃癌(AGC)に対するmFOLFOX6の後方視的検討 日本内科学会雑誌 106巻 Suppl. 2017; 239.^{企業-25)}

切除不能・再発胃癌31例に対し、mFOLFOX6療法（用量未記載）を施行した。測定可能病変を有する19例（一次治療/二次治療/三次治療/>四次治療；4/0/3/12）における奏効割合は一次治療/二次治療/>四次治療；25/0/8%、病態制御割合は一次治療/二次治療/>四次治療；50/33/52%であり、MSTは一次治療/二次治療/三次治療/>四次治療；未達/8.1/2.7/7.3ヵ月、PFSは一次治療/二次治療/三次治療/>四次治療；1.8/3.2/1.4/2.9ヵ月であった。5%以上のGrade>3の有害事象は、白血球減少/好中球減少/貧血/血小板減少/食欲不振；19/42/32/7/10%であった。

19) 舩石 俊樹、門脇 重憲、室 圭：胃癌における FOLFOX 療法の治療成績
日本消化器病学会雑誌 114 巻臨増総会 2017; A48.^{企業-26)}

高度腹水もしくは経口摂取不能の腹膜播種を有する胃癌 10 例に対し、一次治療として FOLFOX 療法（用量未記載）が施行された。患者背景は PS2 以上 5 例、高度腹水 5 例、経口摂取不能 7 例であった。PFS は 7.5 ヶ月、MST は 13.2 ヶ月であった。また、78% で腹水が減少、57% で経口摂取不能が改善した。主な Grade 3 以上の有害事象は好中球減少、ALT 増加、貧血で、いずれも 30% であった。

また、5-FU、プラチナ、タキサン不応の 64 例（FOLFOX 療法 50 例、SOX 療法/CapeOX 療法 14 例、PS2 以上 25%、イリノテカン投与歴あり 89%）にオキサリプラチンが投与され、奏効割合は 20%、TTF 中央値は 2.2 ヶ月、MST は 4.2 ヶ月であった。主な Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少 30%、貧血 22%、発熱性好中球減少症 8% であった。

20) 山本 駿、加藤 健、永田 祐介、他：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 日本胃癌学会総会記事 89 回 2017; 365.^{企業-27)}

標準治療に不応・不耐の切除不能・再発胃癌患者 9 例に対し、mFOLFOX6 療法（用量未記載）を施行した。患者背景は年齢中央値 68（範囲 51-80）歳であった。測定可能病変を有した 6 例中、CR、PR は 0 例、SD は 3 例であり、病態制御割合は 50%（3/6）、SD の 3 例中 2 例は縮小傾向を認めた。MST は 5.0（95%CI:3.3-7.8）ヶ月、PFS は 3.0（95%CI:0.6-4.6）ヶ月であった。また、Grade 3/4 の有害事象は白血球減少 22%、好中球減少 55%、貧血 22%、食欲不振 11%、5-FU 脳症 11% であった。なお 5-FU 脳症は早急な 5-FU の中止及び分岐鎖アミノ酸の投与で軽快した。

21) 由上 博喜、寺澤 哲志、青木 雅彦、他：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 日本消化器病学会雑誌 114 巻臨増大会 2017; A761.^{企業-28)}

mFOLFOX6 療法（用量未記載）を施行した切除不能進行・再発胃癌患者 19 例について後方視的に検討した。患者背景は年齢中央値 67（範囲 33-79）歳、男性/女性; 12/7 例、PS0/1/2; 1/10/8、一次治療/二次治療; 11/8 例であった。主な Grade 3/4 の有害事象は貧血 5 例、白血球減少 5 例、好中球減少 7 例、発熱性好中球減少症 1 例、悪心 4 例、食欲不振 4 例であった。治療関連死は認められなかった。TTF 中央値は 77（15-184）日、PFS 中央値は 111（15-385）日、OS 中央値は 174（15-621）日であった。

22) 山下 真理子、竹下 浩明、松村 尚美、他：胃癌の膈後部リンパ節、上行結腸転移に対して mFOLFOX6 療法後に腹腔鏡下に手術を行った一例 日本

内視鏡外科学会雑誌 22 巻 7 号 2017; 2073.^{企業-29)}

疾患：胃癌（膵後部リンパ節、肝彎曲部上行結腸転移）

年齢・性別：70 歳代男性

用法・用量：mFOLFOX6 療法（用量未記載）

有効性：部分奏効（膵後部リンパ節 54mm 大⇒24mm 大）が得られ、腹腔鏡下手術により摘出した。

安全性：記載なし

2 3) 由上 博喜、山口 敏史、寺澤 哲志、他：切除不能進行・再発胃癌に対して mFOLFOX6 療法を施行した 12 例についての検討 日本高齢消化器病学会誌 21 巻 1 号 2018; 58.^{企業-30)}

mFOLFOX6 療法（用量未記載）を施行した 70 歳以上の切除不能進行・再発胃癌患者 12 例を後方視的に検討した。患者背景は年齢中央値 73.5（範囲 70-83）歳、男性/女性； 11/1 例、PS0/1/2； 0/5/7、一次治療/二次治療； 11/1 例であった。主な Grade 3/4 の有害事象は白血球減少 2 例、好中球減少 4 例、発熱性好中球減少症 1 例、悪心 2 例、食欲不振 1 例であった。治療関連死は認められなかった。有害事象による中止は 1 例、病勢悪化による中止は 8 例で、8 例が後治療へ移行し、3 例は治療継続中である。TTF 中央値は 5.3（0.5-12.0）ヵ月、PFS 中央値は 5.3（0.5-12.0）ヵ月、MST は 10.0（15-24.4）ヵ月であった。

2 4) 坂下 啓太、西田 靖仙、北上 英彦、他：幽門狭窄を伴う胃癌に対し、FOLFOX 療法後に conversion 手術が可能になった 1 例 日本臨床外科学会雑誌 79 巻 6 号 2018; 1328.^{企業-31)}

疾患：4 型胃癌 cStage IIIA（cT4, aN1, M1）

年齢・性別：50 歳代女性

用法・用量：mFOLFOX6 療法（用量未記載）

有効性：播種病変が消失し、胃全適術が施行された（R0）。

安全性：治療中に Grade 3 以上の有害事象は認めなかった。

2 5) 杉本 直俊、長谷川 晶子、大塚 倫之、他：腹膜播種を有する進行胃癌に対する FOLFOX 療法 日本胃癌学会総会記事 90 回 2018; 492.^{企業-32)}

FOLFOX 療法（L-OHP 85mg/m², l-LV 200mg/m², bolus 5-FU 400mg/m², continuous 5-FU 2,400mg/m², 2 週毎）による一次治療歴を有し、その他の適格基準を満たした進行胃癌患者 5 例を後方視的に検討した。患者背景は年齢中央値 76（範囲 40-79）歳、男性/女性； 4/1 例、ECOG PS0-1/2/3; 3/0/2 であった。全員が腹膜播種を有しており、Ccr 30mL/min 未満が 2 例であった。PS3 の 2 例は bolus 5-FU 未投与であった。1 例は心房細動を起因とした脳梗塞のため 1 コースで投与を終了した。残りの 4 例は重篤な副作用無く 4 コースまで安全に投与できた。有効性に関する記載は無かった。

26) 藤本 直斗、広田 将司、長瀬 博次、他：経口摂取困難な切除不能進行胃癌において FOLFOX 療法導入で通院治療可能となった2症例 日本癌治療学会学術集会抄録集 56 回 2018; 1075.^{企業-33)}

症例 1

疾患：進行再発胃癌 Stage IV (MLU, Type 3, por/sig, cT4aN2P1M1, LYM and pleura)

年齢・性別：70 歳女性

用法・用量：mFOLFOX6 療法 (用量未記載)

有効性：2 コース終了後に CEA 及び CA125 の血清値が速やかに減少した。

安全性：全身倦怠感 (Grade 2)、悪心 (Grade 2)

症例 2

疾患：胃癌 Stage IV (L pylorus, circ, cT4b; panc, N1P1CY1M1; PER)

年齢・性別：60 歳男性

用法・用量：mFOLFOX6 療法 (用量未記載)

有効性：2 コース終了後に腫瘍マーカーが減少し、経口摂取可能となった。

安全性：好中球減少 (Grade 3)、全身倦怠感 (Grade 2)、悪心 (Grade 2)

27) 大田 多加乃、小西 小百合、安 英男、他：高齢者の進行胃癌患者(Stage4) に対して化学療法(mFOLFOX-6)が著効した1例 日本癌治療学会学術集会抄録集 56 回 2018; 1082.^{企業-34)}

疾患：3 型胃癌 cStage IV (cT4aN2M1)

年齢・性別：83 歳男性

用法・用量：mFOLFOX6 療法 (L-OHP 85mg/m², l-LV 200mg/m², bolus 5-FU 400mg/m², continuous 5-FU 2400mg/m²) の 20%減量

有効性：臨床効果は 4 コース終了後に CT 及び GIF で評価し、50%未満の顕著な縮小が認められた。

安全性：血液毒性なし。非血液毒性として、軽度の誤嚥性肺炎 (3 コース施行後)、Grade 1 の末梢性感覚ニューロパチー (コース数不明) が認められた。

28) 松本 紗織、松尾 尚美、鶴山 萌子、他：慢性腎不全を合併した胃癌患者に対し FOLFOX 療法を行った一例 国立病院総合医学会講演抄録集 72 回 2018; 1712.^{企業-35)}

疾患：進行胃癌 cStage IV (cT3N4M1,peritoneum)

年齢・性別：54 歳男性

用法・用量：FOLFOX 療法 (用量未記載)、1 コース目はオキサリプラチン、5-FU を各々 50%量で投与、2 コース目と 3 コース目は 70%量に増量した。

有効性：3 コース終了時 SD

安全性：好中球減少（Grade 3）、血小板減少（Grade 3）があったが、治療継続が困難となる程の重篤な副作用はなかった。

（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＞

本剤は本邦において効能・効果を「胃癌」として既に承認を取得していることから、要望の用法・用量に基づくフルオロウラシル及びロイコボリンとの併用療法（FOLFOX 療法）は現在の効能・効果に含まれると考える。

＜要望用法・用量について＞

要望の用法・用量は、FOLFOX 療法として米国の NCCN ガイドラインでは転移性又は局所進行の胃癌に対する一次治療において推奨されるレジメンとして記載されている^{企業-4}。米国のみならず、FOLFOX 療法は昨今の一次治療を対象として実施されている欧米やアジア諸国を含む国際共同試験において対照群に設定されていることから世界的な標準療法として位置付けられているものとする。実際、対照群としての FOLFOX 療法はいずれの試験からも再現性のある一定の有効性が報告されている^{要望-2, 3,4,5、企業-5, 7}。

本邦では要望の用法・用量を検討した前向き臨床試験の報告はないものの、一次治療及び二次治療以降を対象とした FOLFOX 療法の使用経験に関わる多数の症例報告及び後方視的検討が報告されている。一次治療として FOLFOX 療法を施行した症例報告として、Masuishi 等は高度腹水又は経口摂取不能の腹膜播種を有する切除不能胃癌患者 10 例について後方視的に検討し、忍容可能な安全性プロファイルと有効性（無増悪生存期間中央値 7.5 ヶ月、生存期間中央値 13.2 ヶ月）が認められたと報告している^{要望-10}。後方の治療ラインを対象とした報告では、Tsuji 等は FOLFOX 療法が施行されたフルオロウラシル、イリノテカン、シスプラチン、及びタキサンに不応の切除不能胃癌患者 14 例について後方視的に検討し、FOLFOX 療法は複数の前治療歴がある進行胃癌患者に対して考慮され得る治療戦略だと述べている^{要望-9}。以上に加えて、FOLFOX 療法は切除不能進行・再発胃癌の一次治療における推奨されるレジメンの一つとして本邦のガイドラインに記載されており^{要望-15}、その推奨度は既承認の B 法に基づくレジメン（S-1+オキサリプラチン併用療法及びカペシタビン+オキサリプラチン併用療法）と同じエビデンスレベルに位置付けられている。また、当該ガイドライン及び国内の教科書には、「FOLFOX 療法は、特に経口摂取不良な患者に対する治療選択肢となり得る」と記載されている^{要望-15、企業-16}。

他方で、FOLFOX 療法は大腸癌に対する化学療法の標準治療として本邦で広く使用されており、要望の用法・用量に関わる一定の安全性情報が蓄積されている。その豊富な使用経験から、FOLFOX 療法は日本人の治癒切除不能な進行・再発胃癌の患者においても忍容可能であり、安全に投与可能であることが

期待できる。

以上より、要望者が要望する用法・用量は妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

上述のとおり、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する FOLFOX 療法は、欧米を含む諸外国において標準治療として位置付けられているものとする。

本邦のガイドラインでは、FOLFOX 療法は切除不能進行・再発胃癌に対して推奨される一次化学療法として記載されており、「特に経口摂取が困難な患者への選択肢となり得る」とされている^{要望-15)}。同ガイドラインに記載されている一次治療で推奨される化学療法は、FOLFOX 療法を除きいずれも経口フッ化ピリミジン系薬剤を含むレジメンであることから、要望の用法・用量が本邦で承認された場合には経口投与が困難な患者にも使用されるものとする。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) なし

要望の用法・用量は、フルオロウラシル及びロイコボリンとの併用療法 (FOLFOX 療法) として、米国の NCCN ガイドラインでは転移性又は局所進行の胃癌に対する一次治療において推奨されるレジメンとして記載されている^{企業-4)}。また、欧米を含む諸外国においても標準治療として認知されているものとする。

本剤は本邦において効能・効果を「胃癌」として既に承認を取得しているが、その承認内容は B 法に限定されている。その一方で、A 法で投与される FOLFOX 療法は本邦のガイドラインでは B 法に基づく化学療法と同一のエビデンスレベルとして「推奨される化学療法レジメン」に位置付けられている^{要望-15)}。

国内で胃癌に対しての使用経験は限定されるものの、FOLFOX 療法は大腸癌の標準治療として本邦で広く使用されており、要望の用法・用量に関わる日本人での一定の安全性情報が蓄積されている。その毒性は大腸癌に使用された場合と類似していることが指摘されており^{企業-14)}、日本人の胃癌患者においても忍容可能と考える。

以上より、要望の用法・用量は世界的に標準治療として認識されていると考えること、及び国内ガイドラインでも推奨される治療法として位置付けられており日本人での有用性が期待できると考えることから、実施すべき試験はなく、提出された要望のとおり公知申請が可能と考える。

5. 備考

<その他>

1) なし

6. 参考文献一覧

- 要望-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.
- 要望-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.
- 要望-4) Yoon HH, Bendell JC, Braiteh 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.
- 要望-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.
- 要望-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.
- 要望-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.
- 要望-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.
- 要望-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(8): 686-690.
- 要望-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: 7037-7042.
- 要望-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
- 要望-16) 佐川 保、佐藤 康史、高山 哲治、他：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 卷 9 号 2007; 1467-1471.
- 企業-17) 石井 正、金田 巖、古田 昭彦、他：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 卷 7 号 2009; 1171-1174.
- 要望-18) 田中 賢一、豊川 晃弘、金光 聖哲、他：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 卷 6 号 2010; 1117-1120.
- 要望-19) 青柳 治彦、兼子 順、小野 宏晃、他：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 卷 12 号 2010; 2433-2435.
- 要望-20) 平川 麻美、中島 貴子、伊澤 直樹、他：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 卷 2011; 35-37.
- 要望-21) 下石 光一郎、武藤 泰彦、朝蔭 正宏、他：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 卷 7 号 2012, 1127-1130.
- 要望-22) 藏本 俊輔、沖津 宏、湯浅 康弘、他：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 卷 5-6 号 2015; 127-132.
- 要望-23) 吉川 徹、青木 計績、三橋 佑人、他：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 卷 3 号 2016; 365-368.
- 企業-1) がんの統計'17
- 企業-2) Kondoh C, Kadowaki S, Komori A, et al. Salvage chemotherapy with the combination of oxaliplatin, leucovorin, and 5-fluorouracil in advanced gastric cancer refractory or intolerant to fluoropyrimidines, platinum, taxanes, and irinotecan. Gastric Cancer. 2018; 21(6):1050-1057.
- 企業-3) Osumi H, Takahari D, Chin K, et al. Modified FOLFOX6 as a first-line treatment for patients with advanced gastric cancer with massive ascites or inadequate oral intake. Onco Targets Ther. 2018; 11:8301-8307.
- 企業-4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric Cancer. 2019; Version 1
- 企業-5) Manish A. Shah, Eduardo Patricio, Yanez Ruiz, et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of andeciximab combined with mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAMMA-1). J Clin Oncol. 2019; 37: suppl 4; abstr 4
- 企業-6) Mohamedtaki Abdulaziz Tejani, Eric Cheung, Peter D. Eisenberg J, et al. Phase I results from the phase 1/3 FIGHT study evaluating bemarituzumab and mFOLFOX6 in advanced gastric/GEJ cancer (GC). Clin Oncol. 2019; 37: suppl 4; abstr 91

- 企業-7) Bang YJ, Kang YK, Ng M, et al. A phase II, randomised study of mFOLFOX6 with or without the Akt inhibitor ipatasertib in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. *Eur J Cancer*. 2019; 108: 17-24.
- 企業-8) Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol*. 2008; 26:1435-1442.
- 企業-9) Blum Murphy MA, Qiao W, Mewada N, et al. A Phase I/II Study of Docetaxel, Oxaliplatin, and Fluorouracil (D-FOX) Chemotherapy in Patients With Untreated Locally Unresectable or Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach and Gastroesophageal Junction. *Am J Clin Oncol*. 2018; 41: 321-325.
- 企業-10) National Cancer Institute (NCI) at the National Institutes of Health -Gastric Cancer Treatment (PDQ®) –Health Professional Version. January 29, 2019.
- 企業-11) Cavanna L, Artioli F, Codignola C, et al. Oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) in patients with metastatic gastric cancer (MGC). *Am J Clin Oncol*. 2006; 29: 371-375.
- 企業-12) NCCN Drugs & Biologics Compendium Oxaliplatin
- 企業-13) 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: 411-419.
- 企業-14) DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 11th edition. 2019
- 企業-15) 新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために. 改訂 5 版. 日本腫瘍学会編. 南江堂. 2018
- 企業-16) 滝口 伸浩、早田 浩明、永田 松夫、他：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—日本癌治療学会誌 41 巻 2 号 2006 ; 508.
- 企業-17) 岡田 和也、岸川 博紀、奥平 定之、他：FOLFOX4 療法により根治手術が可能となった進行胃・大腸重複癌の 1 例 日本癌治療学会誌 42 巻 2 号 2007; 848.
- 企業-18) 宮国 泰巳、東風 貢、藤井 雅志、他：切除不能胃癌癌性腹水に FOLFOX 療法が有効であった 1 例 日本臨床外科学会雑誌 70 巻 12 号 2009; 3763.
- 企業-19) 近藤 千紘、溝田 綾子、野村 基雄、他：既治療進行再発胃癌における mFOLFOX6 療法の使用経験 日本胃癌学会総会記事 83 回 2011; 221.
- 企業-20) 上田 淳彦、清家 和裕、小山 隆史：切除不能再発胃癌に対する

mFOLFOX6 の治療経験 日本癌治療学会誌 46 巻 2 号 2011; 488.

- 企業-21) 清水 さつき、服部 昌和、平能 康充、他：mFOLFOX6 療法で腫瘍縮小効果を認めた早期胃癌の 1 例 Gastroenterological Endoscopy 54 巻 Suppl.1 2012; 1199.
- 企業-22) 近藤 真由美、門脇 重憲、小森 梓、他：切除不能進行胃癌に対する 1st line FOLFOX 療法 日本胃癌学会総会記事 87 回 2015; 212.
- 企業-23) 辻 国広、太田 亮介、大村 仁志、他：既治療進行・再発胃癌に対する FOLFOX 療法の治療成績 日本胃癌学会総会記事 87 回 2015; 433.
- 企業-24) 岡本 紀夫、寺澤 哲志、宮本 敬大、他：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 日本胃癌学会総会記事 88 回 2016; 296.
- 企業-25) 山本 駿、加藤 健、永田 祐介、他：切除不能・再発胃癌(AGC)に対する mFOLFOX6 の後方視的検討 日本内科学会雑誌 106 巻 Suppl. 2017; 239.
- 企業-26) 舩石 俊樹、門脇 重憲、室 圭：胃癌における FOLFOX 療法の治療成績 日本消化器病学会雑誌 114 巻臨増総会 2017; A48.
- 企業-27) 山本 駿、加藤 健、永田 祐介、他：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 日本胃癌学会総会記事 89 回 2017; 365.
- 企業-28) 由上 博喜、寺澤 哲志、青木 雅彦、他：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 日本消化器病学会雑誌 114 巻臨増大会 2017; A761.
- 企業-29) 山下 真理子、竹下 浩明、松村 尚美、他：胃癌の膈後部リンパ節、上行結腸転移に対して mFOLFOX6 療法後に腹腔鏡下に手術を行った一例 日本内視鏡外科学会雑誌 22 巻 7 号 2017; 2073.
- 企業-30) 由上 博喜、山口 敏史、寺澤 哲志、他：切除不能進行・再発胃癌に対して mFOLFOX6 療法を施行した 12 例についての検討 日本高齢消化器病学会誌 21 巻 1 号 2018; 58.
- 企業-31) 坂下 啓太、西田 靖仙、北上 英彦、他：幽門狭窄を伴う胃癌に対し、FOLFOX 療法後に conversion 手術が可能になった 1 例 日本臨床外科学会雑誌 79 巻 6 号 2018; 1328.
- 企業-32) 杉本 直俊、長谷川 晶子、大塚 倫之、他：腹膜播種を有する進行胃癌に対する FOLFOX 療法 日本胃癌学会総会記事 90 回 2018; 492.
- 企業-33) 藤本 直斗、広田 将司、長瀬 博次、他：経口摂取困難な切除不能進行胃癌において FOLFOX 療法導入で通院治療可能となった 2 症例 日本癌治療学会学術集会抄録集 56 回 2018; 1075
- 企業-34) 大田 多加乃、小西 小百合、安 英男、他：高齢者の進行胃癌患者(Stage4) に対して化学療法(mFOLFOX-6)が著効した 1 例 日本癌治療学会学術

集会抄録集 56 回 2018; 1082

企業-35) 松本 紗織、松尾 尚美、鶴山 萌子、他：慢性腎不全を合併した胃癌患者に対し FOLFOX 療法を行った一例 国立病院総合医学会講演抄録集 72 回 2018 ; 1712.