

(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	協和発酵キリン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-64
	成分名 (一般名)	フルオロウラシル
	販売名	5-FU 注 250mg、5-FU 注 1000mg
	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。)	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 200 mg/m ² (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 400 mg/m ² (体表面積) を静 注、さらにフルオロウラシルとして 2400~3000 mg/m ² (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>40000</u> 人 <推定方法> がんの統計 2017 ^{企業-1)} によると、2016 年の胃癌死亡者数は 45531 人であり、要望書のとおり、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%程度と想定し、約 40000 人/年と推定した。	
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 checked="" 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 type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 要望書に記載されているとおり、進行・再発胃癌に対する FOLFOX 療法は、国内外で比較試験を含む複数の臨床試験が実施され、その結果から一定の有効性及び安全性が示されており、本邦を含む各国のガイドラインや教科書においても選択肢の一つとして記載され、標準治療として広く認知されている。また、文献報告から、本邦でも広く実施されていることが想定され、症状詳記等により医学的妥当性があると判断された場合に保険償還もされていることから、本治療は医学的公知に位置づけられ、開発の必要性は低いと考えた。	

<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 (致死的な疾患)</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 (上記に分類した根拠)</p> <p>切除不能進行・再発胃癌は致死的な疾患であり、生命に重大な影響があると考えられるため、アに分類した。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>□ア 既存の療法が国内にない</p> <p>□イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>■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</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>要望書のとおり、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^{企業-2)} こと、また多施設共同臨床試験において 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^{要望-1~4)} ことから、欧米において FOLFOX 療法は標準治療となっており、国内においても有用性が期待できると判断した。</p>
備考	<p>連絡事項：2019年7月1日より社名が変わります。</p> <p>現在：協和発酵キリン株式会社</p> <p>変更後：協和キリン株式会社</p>

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>	<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		
	<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>	
	米国	販売名 (企業名)	Fluorouracil Injection, USP (Pfizer Laboratories Division of Pfizer Inc.) ^{企業-3)}
	効能・効果	Fluorouracil Injection, USP は結腸・直腸癌、乳癌、 <u>胃癌</u> 及び膵臓癌の緩和 management に有効である。	
	用法・用量	投与量	

		<p>12 mg/kg で 4 日間連続 1 日 1 回静脈内投与する。1 日 800 mg を超えて投与しないこと。毒性が観察されない場合、毒性が生じない限り、6、8、10 及び 12 日目に 6 mg/kg を投与する。5、7、9 又は 11 日目には、治療は行わない。毒性が明らかになっていない場合でも、治療は 12 日目に中止されるべきである。警告及び使用上の注意参照。</p> <p>高リスクな患者や十分な栄養状態でない患者の場合（禁忌と警告参照）は 6 mg/kg/日を 3 日間投与する。毒性が観察されない場合、毒性が生じない限り、3 mg/kg を 5、7 及び 9 日目に投与することができる。4、6 又は 8 日目には治療は行わない。1 日 400 mg を超えて投与しないこと。いずれのスケジュールにおいても一連の投与を、治療の 1 コースとする。</p> <p>維持療法</p> <p>毒性が問題とならない場合には、以下のスケジュールのいずれかを用いて治療を継続することが推奨される：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 最初の 1 コースと同じ用量で、前の治療のコースの最終日後に、30 日ごとに投与を反復する。 2. 最初の治療コースの結果、毒性の徴候が表れた場合、10～15 mg/kg/週を維持用量として週 1 回投与する。1 g/週を超えない。 <p>前の治療のコースに対する患者の反応は投与量を決定する際に考慮されるべきであり、投与量はそれに応じて調節されるべきである。患者のなかには、9 から 45 コースの治療を、12 から 60 ヶ月の間に受けた者がいた。</p>
	備考	レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法としては規定されていない。
英国	販売名（企業名）	Fluorouracil Injection 25 mg/ml, solution for injection (medac GmbH) <small>企業-4)</small>
	効能・効果	Fluorouracil Injection 25 mg/ml, solution for injection は、単独又は他の治療と併用におい

			<p>て、結腸癌、乳癌等の<u>一般的な悪性腫瘍</u>の管理における緩和に用いることができる。単剤又は他の細胞増殖を抑制する薬剤との併用のいずれにおいても使用することができる。</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>4.2 投与経路: 静脈内注射か、静脈内又は動脈内点滴注入による。</p> <p>成人: 適切な投与量と治療法の選択は、患者の状態や、癌腫、併用療法の有無による。最初の治療は病院で行われるべきであり、1日総量は、0.8～1gを超えてはならない。また、肥満、浮腫や腹水等の異常な体液貯留が認められなければ、通常、患者の体重に基づき投与量を算出する。肥満、浮腫、腹水等の異常な体液貯留が認められる場合は、理想体重が計算に用いられる。 以下のいずれかの患者には減量することが望ましい:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 悪液質。 2. 侵襲の大きい手術後 30 日以内の場合。 3. 骨髄機能低下。 4. 肝機能、腎機能の障害。 <p>成人用量: 以下のレジメンは、単剤としての使用が推奨されている:</p> <p>初回投与: 点滴静注又は注射により投与できるが、毒性が低いため、通常は点滴静注が望ましい。</p> <p>静脈内点滴注射: 15 mg/kg (体重) を投与し、1 回の点滴投与において 1 g を超えない。300～500 mL の 5% グルコース又は 0.9% 食塩注射液に希釈し、4 時間かけて投与する。別の方法として、1 日量を 30～60 分間にわたって点滴注射したり、24 時間かけて連続注入したりしてもよい。毒性の徴候が現れるまで、又は 12～15 g の総用量に達するまで、点滴注射を毎日繰り返すことができる。</p> <p>静脈注射: 1 日量として 12 mg/kg (体重) の用量を、3 日間</p>

			<p>投与し、その後、毒性の徴候が現れなければ、6 mg/kg の用量を更に 3 回、隔日で投与することができる。別のレジメンでは単回静脈注射として 15 mg/kg を週に 1 回、治療コースを通じて投与を行う。</p> <p>動脈内点滴注射: 1 日量として 5~7.5 mg/kg (体重) を、24 時間持続点滴注入にて動脈内に投与することができる。</p> <p>維持療法: 初期の集中的な治療の後、明確な毒性の発現がなければ、その後、維持療法を行ってもよい。すべての場合において、維持療法が開始される前に、毒性副作用が消失しなければならない。フルオロウラシルの最初のコースを、最終投与から 4~6 週の間隔の後に反復することができる。あるいは 5~15 mg/kg (体重) の用量を 1 週間隔で静脈内点滴投与を続けることができる。この連続的な投与を、1 コースとする。患者の中には、最大 1 日量 1 g で合計 30 g まで投与を受けた患者がいる。より最近の別の方法は、15 mg/kg を週に 1 回治療コースを通じて静脈内投与することである。この場合、最初の連日投与期間を必要としない。</p> <p>放射線療法と併用する場合 Fluorouracil Injection 25 mg/ml, solution for injection と放射線療法の併用は、肺における特定のタイプの転移巣の治療及び再発、手術不能の腫瘍増殖による痛みの緩和に有効であることが判明している。Fluorouracil Injection 25 mg/ml, solution for injection の標準的投与量が使用されるべきである。</p> <p>小児: 小児における Fluorouracil Injection 25 mg/ml, solution for injection の使用に関する推奨はない。</p> <p>高齢者: 高齢者に対しては、通常成人の用量と同様の注意事項に配慮して使用する。</p>
		備考	レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併

		用療法としては規定されていない。
独国	販売名（企業名）	5-FU medac 50 mg/ml, Injektionslösung (medac GmbH) 企業-5)
	効能・効果	- 進行性大腸癌 - 進行性胃癌 - 進行性膵臓癌 - 進行性及び／又は転移性乳癌
	用法・用量	<u>進行性胃癌：</u> 併用化学療法（エピルビシン、シスプラチン、5-FU [ECF療法]）の一環として、治療サイクルの第1日に5-FU（200 mg/m ² BSA）を持続点滴静注し、これを3週間ごとに繰り返す。
	備考	レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法としては規定されていない。
仏国	販売名（企業名）	FLUOROURACILE PFIZER 50mg/ml, solution à diluer pour perfusion (Pfizer Holding France) 企業-6)
	効能・効果	・消化管の進行性腺癌 ・大腸癌切除後のアジュバント療法として ・乳房の腺癌の局所的治療後、又は再発時 ・卵巣の腺癌 ・上気道消化管及び食道の類表皮癌
	用法・用量	用量 ・単剤療法として：平均用量 1日 400～600 mg/m ² 、月に3～6日、約1時間かけて静注する。 ・その他の細胞増殖を抑制する薬剤と併用して：1日 300～600 mg/m ² 、2～5日間を1サイクルとし、3～4週間隔で投与。 <u>例外的に：</u> FLUOROURACILE PFIZER 50mg/ml, solution à diluer pour perfusion を週1回、600 mg/m ² の用量で、肝動脈内にゆっくりと（4～6時間かけて）注入投与することもある。 時に、700～1000 mg/m ² の用量で連続3～5日間にわたり持続静注にて使用される。 これらの用法は、専門機関のみで使用することができる。 大部分の適応症においては、注射1回当たりの投与量 1 g/m ² を超えてはならない。 用法 静脈内投与。 例外的に、肝動脈内にゆっくりと注入。 点滴が漏れた場合は、直ちに投与を中止する。 本剤の投与前の希釈に関する指示については、第6.6項を参照すること。 筋肉内に投与しないこと。 FLUOROURACILE PFIZER 50mg/ml, solution à

		<p>diluer pour perfusion の使用は、細胞増殖を抑制する薬剤の投与を専門とする機関のみに限られ、FLUOROURACILE PFIZER 50mg/ml, solution à diluer pour perfusion は抗癌化学療法の使用資格を有する医師の管理下において投与しなければならない（第 6.6 項を参照）。</p>
	備考	レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法としては規定されていない。
加国	販売名（企業名）	ADRUCIL (fluorouracil injection USP) (Pfizer Canada Inc.) <small>企業-7)</small>
	効能・効果	<p>ADRUCIL は単独で結腸・直腸癌、乳癌、胃癌及び膵癌の緩和管理に有効である。</p> <p>臨床研究は、乳癌、胃癌及び膵癌において ADRUCIL と他の化学療法剤との併用療法の有効性を支持する。以下に癌腫と ADRUCIL と同時に併用される薬剤を示す。</p> <p>乳癌: ADRUCIL とシクロホスファミドとアドリアマイシン（ドキシソルビシン）。ADRUCIL とシクロホスファミドとファルモルビシン（エピルビシン）。ADRUCIL とシクロホスファミドとアドリアマイシン（ドキシソルビシン）とビンクリスチン及びプレドニゾン。</p> <p>胃癌: ADRUCIL とアドリアマイシン（ドキシソルビシン）及びマイトマイシン C 又は ADRUCIL とファルモルビシン（エピルビシン）の併用。</p> <p>膵癌: ADRUCIL とアドリアマイシン（ドキシソルビシン）及びマイトマイシン C、又は ADRUCIL とマイトマイシン C 及びストレプトゾトシン。</p> <p>いくつかの他の固形腫瘍においても、ADRUCIL 単独で又は他の薬物との併用治療に対して、反応があることが示されている。具体的には以下のものがある:</p> <p>膀胱癌: ADRUCIL 単独療法。ADRUCIL とアドリアマイシン（ドキシソルビシン）。ADRUCIL とアドリアマイシン（ドキシソルビシン）及びシスプラチン。ADRUCIL とアドリアマイシン（ドキシソルビシン）及びシクロホスファミド。ADRUCIL とメトトレキサート、シクロホスファミド及びビンクリスチン。</p> <p>前立腺癌: ADRUCIL 単独療法。ADRUCIL とアドリアマイシン（ドキシソルビシン）及びシクロホスファミド。</p>

			<p>頭頸部癌: ADRUCIL とシスプラチン。</p> <p>卵巣癌: ADRUCIL とヘキサメチルメラミン、シクロホスファミド及びアドリアマイシン（ドキシソルビシン）。</p> <p>悪性黒色腫、腎癌、白血病及びリンパ腫、軟部腫瘍及び骨肉腫、気管支の癌、脳腫瘍と、中枢神経への転移に対して、ADRUCIL が明らかに有用であったとのデータを示した試験はこれまでに存在しない。</p>
	<p>用法・用量</p>		<p>用法・用量</p> <p>ADRUCIL の推奨投与経路は静脈内注射によるもので、血管外漏出を避けることに配慮する。ADRUCIL の希釈は不要である。ADRUCIL は経口投与することもできるが、本剤は当該適用の製剤ではない。</p> <p>すべての用量は、患者の実際の体重に基づいていることが推奨される。しかしながら、もし患者が肥満であるか、又は浮腫、腹水、若しくは他の形態の異常な体液貯留のために見かけ上の体重増加がある場合は、推定される除脂肪体重（dry weight）が、使用されるべきである。</p> <p>治療前に、各患者は、ADRUCIL の至適初回投与量を正確に推定するために注意深く評価されることが推奨される。</p> <p>初回治療（禁忌、警告及び処方前の使用上の注意を参照）。治療の最初のコースの投与中は患者を入院させること。1日用量は一般的に 800 mg を超えないこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. good risk の患者では、12 mg/kg（500 mg/m²）の用量を連日 5 日間投与し、これを 28 日ごとに繰り返す。 2. poor risk の患者では、6～10 mg/kg（250～400 mg/m²）の用量を連日 5 日間投与し、これを 28 日ごとに繰り返す。 3. 他の化学療法剤と組み合わせて使用する場

		<p>合には、1コースにつき1回投与したり、1日目と8日目に投与したり、連日4～5日間投与したり、様々な投与スケジュールが使用される。投与量は、使用するレジメンに応じて異なる。</p> <p>1～5回の一連の投与は、「治療のコース」を構成する。</p> <p>「使用上の注意」に記載した毒性の徴候が表れた場合には、治療は速やかに中止すること。</p> <p>維持療法: 毒性が問題でない場合、又は最初の治療の毒性の徴候が減少した場合、治療は以下のスケジュールのいずれかを用いて継続されるべきである:</p> <p>A. 最初の投与法を繰り返す。前のコースの最初の投与日の28日後から開始する。</p> <p>A. 維持用量として 10～15 mg/kg/週を投与する。poor risk 患者では減量して使用されるべきである。</p> <p>使用する薬剤の投与量は、前回の治療コースに対する患者の反応を考慮し、調整しなければならない。患者のなかには、9～45コースの治療を、12～60ヵ月の間に受けた者がいた。</p> <p>ADRUCIL は、静脈内投与添加物又は他の化学療法剤と混合させるべきではない。</p>
	備考	レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法としては規定されていない。
豪国	販売名（企業名）	DBL FLUOROURACIL INJECTION BP (Hospira Australia Pty. Ltd.) 企業-8)
	効能・効果	DBL FLUOROURACIL INJECTION BP は単独又は併用にて乳癌、結腸・直腸癌の悪性腫瘍の緩和治療の適応を有する。また、胃癌、原発性肝癌、子宮癌（特に子宮頸癌）、卵巣癌、膀胱癌の治療に適応を有する。

			<p>DBL FLUOROURACIL INJECTION BP は実績のある他の治療に失敗もしくは実施が困難な場合に限り使用すべきである。</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>用法・用量 一般的な注意事項 DBL FLUOROURACIL INJECTION BP は静脈内点滴注射又は静脈内注射によって投与することができ、投与量は、患者の実際の体重に基づいて決定する。患者が肥満であるか、又は、浮腫、腹水若しくは他の形態の異常な体液貯留のために見かけ上の体重増加がある場合にのみ、理想的体重を使用する。治療前に、各患者は、フルオロウラシルの至適初回投与量を正確に推定するために注意深く評価されるべきである。</p> <p>DBL FLUOROURACIL INJECTION BP の 1 日投与量は 1 g を超えてはならない。最初の推奨用量は、以下の条件が存在する場合には 1/3～1/2 に減少させることが推奨される：</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 栄養状態不良 (2) 大手術後（過去 30 日以内に） (3) 骨髄機能不全（白血球数 5000/mm³ 未満；血小板数 10 万/mm³ 未満） (4) 肝機能又は及び腎機能障害 <p>成人において単剤として DBL FLUOROURACIL INJECTION BP を使用する場合は次のレジメンが推奨されている：</p> <p>点滴静注 1 日 15 mg/kg（体重）（最大 1 g）を、300～500 mL の 5%グルコースに希釈し、4 時間かけて投与する。</p> <p>最初の消化器における副作用、すなわち口内炎や下痢、白血球減少や血小板数減少が現れるまで、点滴投与を毎日繰り返すことができる。これらの症状が現れた場合は、投与は中止する。副作用が回復するまで、すなわち白血球数は 1 mm³あたり 3000～4000 に、血小板数は 1 mm³</p>

			<p>あたり 8 万～10 万に上昇するまで、維持療法に移行しない。</p> <p>静脈注射 1 日量として 12 mg/kg (体重) の用量を、連日 3 日間投与する。</p> <p>その後、毒性の徴候が現れなければ、6 mg/kg の用量を、5、7、9 日目に静脈内投与する。もし、まだ毒性の徴候が現れなければその患者は維持療法に移行して良い。いかなる場合においても維持療法を開始する前には毒性となる副作用が消失していなければならない。</p> <p>維持療法 5～15 mg/kg (体重) の用量を週に 1 回、静脈内投与する。毒性症状は維持療法中はほとんど発現しない。しかしながら、それらが出現する場合、症状が解消するまで治療を中止しなければならない。</p> <p>他の投与方法 DBL FLUOROURACIL INJECTION BP は、他の細胞増殖を抑制する薬剤又は放射線療法と併用して使用することができる。そのような症例では、それに応じて、用量を減らすべきである。 DBL FLUOROURACIL INJECTION BP は、24 時間動脈内持続点滴投与 (1 日 5～7 mg/kg (体重)) をすることもできる。</p>
		備考	レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法としては規定されていない。
<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、</p>	<p>■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 □加国 □豪州</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 1 2019 企業-2)

<p>該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>	<p>効能・効果 (又は効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>Chemotherapy for Locally Advanced or Metastatic Disease</p> <p>• <u>The combination of fluorouracil, oxaliplatin, leucovorin (FOLFOX) has been evaluated as an alternative to cisplatin-based regimen in patients with advanced or metastatic gastric cancer</u></p>
	<p>用法・用量 (又は用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>① mFOLFOX6</p> <p><u>Oxaliplatin 85 mg/m² IV on Day 1</u></p> <p><u>Leucovorin 400 mg/m² IV, on Day 1</u></p> <p><u>Fluorouracil 400 mg/m² IV Push on Day 1</u></p> <p><u>Fluorouracil 1200 mg/m² IV continuous infusion over 24 hours daily on Day 1 and Day 2</u></p> <p><u>Cycled every 14 days.</u></p> <p>② FLO</p> <p>Oxaliplatin 85 mg/m² IV on Day 1</p> <p>Leucovorin 200 mg/m² IV, on Day 1</p> <p>Fluorouracil 2600 mg/m² IV continuous infusion over 24 hours on Day 1</p> <p>Cycled every 14 days</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>① mFOLFOX6</p> <p><u>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.</u>^{要望-5)}</p> <p>② FLO</p> <p>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;26:1435-42.</p> ^{企業-9)}
	<p>備考</p>	<p>公的医療保険が適用されている。</p> <p>• 保険の種類：Medicare Part B</p> <p>• 認められている効能・効果及び用法・用量：NCCN guideline に準じる。</p>
<p>英国</p>	<p>ガイドライン名</p>	<p>Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</p> ^{要望-6)}

		<p>効能・効果 (又は効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>1) <u>first-line treatment</u> Recommendation: <u>Doublet or triplet platinum/fluoropyrimidine combinations are recommended</u> for fit patients with <u>advanced gastric cancer</u> [I, A].</p> <p>2) <u>elderly patients with gastric cancer</u></p> <p>① Regimens that have been specifically addressed in phase II trials in elderly patients with comparable survival results include capecitabine and oxaliplatin, <u>FOLFOX</u>, single-agent capecitabine and S1 (in Asian patients) [III, B]</p> <p>② The FLOT regimen is associated with a trend towards improved PFS but also with increased toxicity [II, B]</p>
		<p>用法・用量 (又は用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>① <u>FOLFOX (mFOLFOX7)</u> <u>Oxaliplatin 85 mg/m² iv over 2 hours, Day 1</u> <u>S-leucovorin 200 mg/m² iv over 2 hours, Day 1</u> <u>5-FU 2400 mg/m² (over 46 hours) continuous infusion</u> <u>repeat every 2 weeks</u></p> <p>② FLOT/FLO Oxaliplatin 85 mg/m², leucovorin 200 mg/m² and docetaxel 50 mg/m², each as an intravenous infusion followed by 5-FU 2600 mg/m² as a 24 hour continuous infusion (FLOT) or the same regimen without docetaxel 50 mg/m² (FLO).</p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>① <u>mFOLFOX7</u> <u>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.</u>^{企業-10)}</p> <p>② FLOT/FLO Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N et al. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). Eur J Cancer. 2013;49:835-42.^{企業-11)}</p>

	備考	
独国	ガイドライ ン名	Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up <small>要望-6)</small>
	効能・効果 (又は効能・効 果に関連のある 記載箇所)	英国と同じ
	用法・用量 (又は用法・用 量に関連のある 記載箇所)	英国と同じ
	ガイドライン の根拠論文	英国と同じ
	備考	
仏国	ガイドライ ン名	Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, ERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). <small>企業-12)</small>
	効能・効果 (又は効能・効 果に関連のある 記載箇所)	<u>Advanced/metastatic disease</u> <u>First-line treatment</u> ・ ECF is a standard treatment (recommendation: grade A) ・ FOLFIRI, <u>FOLFOX</u> or 5-FU-Cisplatin regimens (recommendation: grade B)
	用法・用量 (又は用法・用 量に関連のある 記載箇所)	FOLFOX (FLO) Oxaliplatin 85 mg/m ² IV on Day 1 Leucovorin 200 mg/m ² IV, on Day 1 Fluorouracil 2600 mg/m ² IV continuous infusion over 24 hours on Day 1 Cycled every 14 days
	ガイドライン の根拠論文	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;26:1435-42. <small>企業-9)</small>
	備考	公的医療保険が適用されている。 ・認められている効能・効果及び用法・用 量：” Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up” に準じる。

	加国	ガイドライ ン名	Alberta Health services clinical practice guideline GI-008 2016 Version 4 <small>企業-13)</small>
		効能・効果 (又は効能・ 効果に関連の ある記載箇 所)	不明
		用法・用量 (又は用法・ 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	Management of advanced gastric cancer. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology <small>企業-14)</small>
		効能・効果 (又は効能・ 効果に関連の ある記載箇 所)	不明
		用法・用量 (又は用法・ 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。

2019 年 3 月 5 日現在、MEDLINE で「gastric cancer」及び「fluorouracil」等をキーワードとして検索し新たに得られた文献を追加した。詳細には、検索語「Stomach Neoplasms・stomach・gastric・gastroeso・esophagogast・oesophagogast」、「cancer・carcinoma・Neoplasm・tumor・tumour」、「Fluorouracil・5Fluorouracil・5-Fluorouracil・5FU・5-FU」、「Leucovorin・Leukovor・Citrovorum・Folinat」、「Oxaliplatin・Eloxatin・elplat」、「FOLFOX・FOLFOX4・FOLFOX6・mFOLFOX・mFOLFOX4・mFOLFOX6」をキーワードとして adjuvant 療法を除外して検索し、抽出した 111 件について、目視により真に該当する文献、すなわち原発性の胃癌の治療に FOLFOX 療法を使用した報告を選定した。

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 療法に関する 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 療法に関する代表的な公表論文の概略を以下に示す。

【FOLFOX 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.^{要望-5)} (NCCN ガイドラインの引用番号 16)

切除不能食道癌/食道胃接合部癌に対し、1 次治療としての ECF (epirubicin, cisplatin, and continuous-infusion fluorouracil)、IC (irinotecan plus cisplatin)、FOLFOX (oxaliplatin, leucovorin, and bolus and infusional fluorouracil) 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。結果は下記のとおり。

レジメン	N	主要評価項目	副次評価項目			副作用発現割合 (%)	副作用あるいは治療関連死による中止 (%)	副作用発現割合 (%)	
		奏効割合 (%)	mOS (ヵ月)	mPFS (ヵ月)	mTTF (ヵ月)			血液 (全Grade)	消化器 (G3~G5)
ECF-C	82	60.9	11.6	7.1	5.6	91	19	53	31
IC-C	83	45.0	8.6	4.9	4.3	85	26	59	41
FOLFOX*-C	80	54.3	11.8	6.8	6.7	73	11	46	22

(mOS, median overall survival, 生存期間中央値; mPFS, median progression-free survival, 無増悪生存期間中央値; mTTF, median time to treatment failure, 治療成功期間中央値; G, Grade; C, Cetuximab, セツキシマブ)

*FOLFOX = mFOLFOX6

Day 1 of each 2 week cycle oxaliplatin 85 mg/m² IV and leucovorin 400 mg/m² IV, both over 120 minutes, followed by 5-FU 400 mg/m² IV bolus injection and then fluorouracil 2400 mg/m² IV infusion over 46 to 48 hours.

海外の標準療法である ECF 療法群と mFOLFOX6 療法群は同程度の有効性を有する事が示された。また、治療変更を有する副作用発現割合、治療関連死・治療中止を伴った副作用発現割合、治療成功期間中央値 (mTTF) の結果から、mFOLFOX6 療法群が 3 つのレジメンで最も忍容性が良好であることが示唆された。

2) 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;26:1435-42. (企業-9) (NCCN ガイドラインの引用番号 13、仏ガイドラインの引用番号 67)

進行胃癌/食道胃接合部癌に対し、1 次治療として、FLO (continuous-infusion fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, does not contain bolus FU) と FLP (continuous-infusion fluorouracil, leucovorin, cisplatin) を比較した、多施設共同ランダム化第 III 相試験。結果は以下のとおり。

	レジメン	N	主要評価項目	副次評価項目			治療に関連した重篤な副作用発現割合 (%)	7日以上の治療遅延症例の割合 (%)	投与減量症例の割合 (%)	治療の副作用及び患者の要望で治療中止した症例の割合 (%)
			mPFS (ヵ月)	mOS (ヵ月)	奏効割合 (%)	mTTF (ヵ月)				
全体	FLO	112	5.8	10.7	34.8	5.1	9.0	21.4	31.1	17.0
	FLP	108	3.9	8.8	24.5	3.1	19.0	33.3	29.4	22.6
			p=0.077	p=0.506		p=0.054		p=0.035		
*年齢 > 65歳	FLO	46	6.0	13.9	41.3	5.4				
	FLP	48	3.1	7.2	16.7	2.3				
			p=0.029	p=0.082	p=0.012	p<0.001				

(mPFS, median progression-free survival, 無増悪生存期間中央値; mOS, median overall survival, 生存期間中央値; mTTF, median time to treatment failure, 治療成功期間中央値)

*A post hoc subgroup analysis

FLO 療法

Oxaliplatin 85 mg/m² and leucovorin 200 mg/m², each as a 2 h intravenous infusion, followed by 5-FU 2600 mg/m² as a 24 hour continuous infusion every 2 weeks

FLO 療法は FLP 療法と比較し、Grade 1～4 の悪心、嘔吐、脱毛、疲労感、血栓塞栓事象、腎障害は明らかに少なかったが、末梢神経障害、AST/ALT の上昇は明らかに多かった。

安全性においては、FLO 療法は FLP 療法と比較し、副作用が少なく忍容性も良好であった。また高齢者 (>65 歳) における有効性においても、良好な結果が認められた。

3) 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.^{企業-10)} (ESMO ガイドラインの引用番号 68)

70 歳以上の再発・転移性胃癌/食道胃接合部癌患者に対し、1 次治療としての、mFOLFOX7 療法 (continuous-infusion fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, does not contain bolus FU) の多施設共同第 II 相試験。結果は以下のとおり。

レジメン	平均年齢	N	主要評価項目	副次評価項目	
			奏効割合 (%)	mOS (ヵ月)	mPFS (ヵ月)
mFOLFOX7	74	43	34.9 (CR 7, PR 27.9)	10.5	6.8

レジメン	副作用発現割合 (%)				
	好中球減少	貧血	血小板減少	末梢神経障害	疲労感
mFOLFOX7	G1～G2 : 23.2 G3 : 9.3	G1～G2 : 51.2 G3 : 2.3	全Grade : 41.9 G3 : 0	全Grade : 41.9 G3 : 2.3	全Grade : 39.5 G3 : 7.0

(mOS, median overall survival, 生存期間中央値; mPFS, median progression-free survival, 無増悪生存期間中央値; CR, complete response, 完全奏効; PR, partial response, 部分奏効; G, Grade)

mFOLFOX7 レジメン

Oxaliplatin 85 mg/m² and s-leucovorin 200 mg/m² were given as a 2 h intravenous infusion followed by 5-FU 2400 mg/m² as a 46 hour continuous infusion.

Bolus 5-FU を除いた mFOLFOX7 療法は、高齢者の再発・転移癌患者に対し、1 次治療としても効果的で、安全性においても容認できる副作用発現割合であった。

4) Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, et al. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: A randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). Eur J Cancer. 2013;49:835-42.^{企業-11)} (ESMO ガイドラインの引用番号 71)

65 歳以上の局所進行・転移性胃癌/食道胃接合部癌患者対し、FLO 療法

(continuous-infusion fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, does not contain bolus FU) と、FLO 療法にドセタキセルを加えた FLOT 療法の忍容性を評価した第 II 相試験。結果は以下のとおり。

レジメン	平均年齢	N	主要評価項目 (忍容性)									
			治療期間 (日)	投与量変更 (%)	全体での治療中止理由 (%)	70歳以上の治療中止理由 (%)	G3~G4 副作用 (%)	G3~G4 好中球減少 (%)	G3~G4 好白血球減少 (%)	G3~G4 悪心 (%)	G1~G2 脱毛 (%)	投与8週間後での10P以上のQOL悪化 (%)
FLO	70	71	120.5	22.9	病勢進行: 26.0 死亡: 8.6 副作用及び患者希望: 20.1	副作用: 7.5	38.6	12.9	5.7	7.3	21.4	20.5
FLOT	69	72	133.5	44.4	病勢進行: 21.1 死亡: 9.8 副作用及び患者希望: 23.8	副作用: 20.6	81.9	52.8	29.2	20.8	75	47.5
				p=0.008			p<0.001	p<0.001	p<0.001	p=0.029	p<0.001	p=0.011

レジメン	副次評価項目								
	奏効割合 (%)			mOS (ヵ月)	mPFS (ヵ月)				
	全体	70歳未満	70歳以上		全体	局所進行	転移性	70歳未満	70歳以上
FLO	28.1	23.3	31.7	14.5	7.1	10.3	6.0	7.1	7.5
FLOT	48.6	63.2	32.4	17.3	9.0	24.2	7.3	10.6	7.6
	p=0.016	p=0.001	p=0.1	p=0.39	p=0.078	p=0.019	p=0.43	p=0.05	p=0.65

(G, Grade; QOL, quality of life, 生活の質; mOS, median overall survival, 生存期間中央値; mPFS, median progression-free survival, 無増悪生存期間中央値)

FLO レジメン

Oxaliplatin 85 mg/m², leucovorin 200 mg/m², each as an intravenous infusion followed by 5-FU 2600 mg/m² as a 24 hour continuous infusion.

FLOT レジメン

Oxaliplatin 85 mg/m², leucovorin 200 mg/m² and docetaxel 50 mg/m², each as an intravenous infusion followed by 5-FU 2600 mg/m² as a 24 hour continuous infusion.

65 歳以上の局所進行・転移性胃癌/食道胃接合部癌患者に対し FLOT 療法は、実行可能なレジメンであったが、FLO 療法と比較し、毒性の増加と QOL への悪影響が見られた。また有効性は、特に 70 歳以上の患者又は転移性疾患のある患者ではそれほど顕著ではなかった。

5) Cohen DJ, Christos PJ, Kindler HL, et al. Vismodegib (V), a hedgehog (HH) pathway inhibitor, combined with FOLFOX for first-line therapy of patients (pts) with advanced gastric and gastroesophageal junction (GEJ) carcinoma: A New York Cancer Consortium led phase II randomized study. J Clin Oncol. 2013;31:suppl 4011. 要望-1)

要望書に記載のとおり。

6) 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. Oncologist. 2016;21:1085-90. 要望-2)

要望書に記載のとおり。

7) 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;27:2196-203.^{要望-3)}

要望書に記載のとおり。

8) 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 MET Gastric Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2017;3:620-7.^{要望-4)}

要望書に記載のとおり。

9) Louvet C, Andre T, Tigaud JM, et al. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. J Clin Oncol. 2002;20:4543-58.^{企業-15)}

転移性/進行性胃癌に対し、1次治療としての FOLFOX6 の有効性と忍容性を確認する第 II 相試験である。本試験の結果を以下の表に記す。

10) Al-Batran SE, Atmaca A, Hegewisch-Becker S et al. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. J Clin Oncol. 2004;22:658-63.^{企業-16)}

転移性胃癌に対し、1次治療としての FOLFOX (FLO) レジメン (5-FU : 2600 mg/m²、24 時間持続静注、folinic acid : 500 mg/m² 静注、oxaliplatin : 85 mg/m² 静注) の有効性と忍容性を確認する第 II 相試験である。本試験の結果を以下の表に記す。

11) Chao Y, Yeh KH, Chang CJ, et al. Phase II study of weekly oxaliplatin and 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil and folinic acid in the treatment of advanced gastric cancer. Br J Cancer. 2004;91:453-8.^{企業-17)}

再発転移性胃癌に対し、1次治療としての FOLFOX レジメン (5-FU:2600 mg/m²、24 時間持続静注、folinic acid : 300 mg/m²、24 時間持続静注、oxaliplatin : 65 mg/m² 静注) の有効性と忍容性を確認する第 II 相試験である。本試験の結果を以下の表に記す。

12) De Vita F, Orditura M, Matano E, et al. A phase II study of biweekly oxaliplatin plus infusional 5-fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-4) as first-line treatment of advanced gastric cancer patients. Br J Cancer. 2005;92:1644-9.^{企業-18)}

転移性/進行性胃癌に対し、1次治療としての FOLFOX4 の有効性と忍容性を確認する第 II 相試験である。本試験の結果を以下の表に記す。

13) Lordick F, Lorenzen S, Stollfuss J, et al. Phase II study of weekly oxaliplatin plus infusional fluorouracil and folinic acid (FUFOX regimen) as first-line treatment

in metastatic gastric cancer. Br J Cancer. 2005;93:190-4. 企業-19)

転移性胃腺癌/食道胃接合部腺癌に対し、1次療法としてのFUFOXの有効性と忍容性を確認する第II相試験である。本試験の結果を以下の表に記す。

FOLFOX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 (ヵ月)	MST (ヵ月)
		好中球数 減少	FN	食欲不振	悪心	口内炎	PSN			
Cohen 2013	64	32	5	NR	8	NR	13	30	8	14.9
Shah 2016	61	45	NR	NR	NR	NR	NR	57	7	11.3
Yoon 2016	84	36	NR	0	3	1	11	46	6.7	11.5
Shah 2017	283	29	NR	3	5	0	1	41	6.8	11.3
Louvet 2002	54	38	11	9	6	9	21	45	6.2	8.6
Al-Batran 2004	41	5	2	NR	0	2	0	43	5.6	9.6
Chao 2004	55	22	5	NR	11	4	13	56	5.2	10
De Vita 2005	61	36	3	NR	5	2	5	38	7.1	11.2
Lordick 2005	48	8	4	NR	6	0	0	54	6.5	11.4

(FN, febrile neutropenia, 発熱性好中球減少症; PSN, peripheral sensory neuropathy, 末梢性感覚ニューロパシー; 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; 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. 2012;42:686-90. 要望-7)

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14例に対するmFOLFOX6療法の有効性と安全性を評価することを目的とした後方視的検討である。有効性評価対象13例における奏効割合は23.1%、無増悪生存期間中央値(mPFS)は90日、生存期間中央値(mOS)は268日、病勢コントロール割合(PR+SD)は53.8%であった。Grade 3以上の副作用は好中球減少症57%、貧血14%、血小板減少症21%及び高アンモニア血症7%と報告された。mFOLFOX6療法の最終投与から30日以内に死亡した症例は認められなかった。

2) Masuishi T, Kadowaki S, Kondo M, et al. FOLFOX as First-line Therapy for Gastric Cancer with Severe Peritoneal Metastasis. *Anticancer Res.* 2017;37:7037-42. 要
望-8)

高度腹水若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 若しくは mFOLFOX7）の有効性と安全性を評価することを目的とした後方視的検討である。無増悪生存期間中央値（mPFS）は 7.5 ヲ月、生存期間中央値（mOS）は 13.2 ヲ月、Grade 3 以上の副作用は、好中球減少症 30%、ALT 増加 30%、貧血 30%、血小板減少症 20%及び AST 増加 20%と報告された。Grade 3 以上の消化器毒性や発熱性好中球減少症は認められなかった。

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. *OncoTargets Ther.* 2018;11:8301-7. 企業-20)

高度腹水若しくは経口摂取不能な切除不能な胃癌患者に対する mFOLFOX6 療法の有効性及び安全性を評価することを目的とした後方視的観察研究である。17 例が本研究に登録された。治療成功期間中央値（mTTF）は 4.8 ヲ月、生存期間中央値（mOS）は 8.8 ヲ月、奏効割合は 50.0%、無増悪生存期間中央値（mPFS）は 4.2 ヲ月であった。Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症が 35.3%、発熱性好中球減少症、疲労、食欲不振及び感染症がそれぞれ 5.9%であった。治療に関連した死亡は認められなかった。

4) Yukami H, Terazawa T, Goto M, et al. Impact of modified FOLFOX-6 for patients with gastric cancer and a gastrointestinal obstruction. *Asia-Pac J Clin Oncol.* 2018;1-6. 企業-21)

胃腸障害により経口摂取不能な胃癌患者に対して mFOLFOX6 療法の有効性及び安全性を評価することを目的とした後方視的観察研究である。18 例が本研究に登録された。無増悪生存期間中央値（mPFS）は 6.8 ヲ月、生存期間中央値（mOS）は 8.0 ヲ月、治療成功期間中央値（mTTF）は 2.2 ヲ月であった。Grade 3 以上の血液毒性は白血球減少症が 33%、好中球減少症が 38%、貧血が 28%、発熱性好中球減少症が 17%であった。また、Grade 3 以上の非血液毒性としては Grade 3 の悪心 33%、嘔気 22%、末梢性感覚ニューロパチー11%であった。治療に関連した死亡は認められなかった。

5) 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;21:1050-7. 企業-22)

フツ化ピリミジン、プラチナ、タキサン、イリノテカンに難治性又は不耐性の進行性胃癌患者に対する、救済療法としての mFOLFOX6 の有効性及び安全性評価を目的とした後方視的観察研究である。50 例が本研究に登録された。評価可能な 33 例における奏効割合は 21.2%、無増悪生存期間中央値 (mPFS) は 2.4 ヶ月、生存期間中央値 (mOS) は 4.2 ヶ月であった。Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症が 30%、貧血が 22%、発熱性好中球減少症が 8%、末梢性感覚ニューロパチーが 8%であった。治療関連死として、1 例が敗血症性の感染で死亡した。

※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.^{要望-9)}

Louvet 等の結果^{企業-15)}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載されている。

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.^{要望-10)}
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載されている。

3) Caponigro F, Facchini G, Nasti G, et al. Gastric cancer. Treatment of Advanced Disease and New Drugs. Front Biosci. 2005;10:3122-6.^{要望-11)}

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^{企業-15, 16)}を引用して記載されている。また、Al-Batran 等の結果^{企業-16)}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載されている。

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.^{要望-12)}

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 のランダム化試験のうち 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 に関するシステマチックレビューは行われていない。

1585例 (XELOX : 787例、FOLFOX : 798例) が解析に含まれた。奏効割合について 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 XELOX療法と FOLFOX療法に統計的な有意差は無かった (オッズ比=1.10, 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症、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、脱毛症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載されている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 11th edition 企業-23)

要望書では 10th edition について記載していたが、最新版の 11th edition について記載する。

PART V. Practice of Oncology, SECTION 3. CANCERS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT, 53. Cancer of Stomach, TREATMENT OF ADVANCED DISEASE (STAGE IV), Treatment of Advanced Gastric Cancer: Palliative Systemic Chemotherapy, Single-Agent versus Combination Chemotherapy, Fluorouracil-Leucovorin-Oxaliplatin の項 (p.785) には、FOLFOX 療法について以下のように記載されており、要望書のとおりである。

【概要】

FOLFOX 療法を検討した第 II 相試験の報告が複数あり、奏効割合が約 50%、無増悪期間中央値 (mTTP) 及び全生存期間中央値 (mOS) がそれぞれ 5~6 ヶ月、10~12 ヶ月であった。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。

【原文】

As is the case for irinotecan-containing regimens, oxaliplatin plus 5-FU is a standard practice option for patients with both metastatic and locally advanced colon cancer. In part because of this data, 5-FU-leucovorin-oxaliplatin (FOLFOX) regimens have

also been studied in gastric cancer. The toxicity spectrum is similar to that seen in patients with colorectal cancer, with the dose-limiting toxicity of peripheral neuropathy (oxaliplatin). Myelosuppression, mucositis, and diarrhea typical for 5-FU regimens were noted as well. Several FOLFOX phase II studies have now been reported in gastric cancer. ORRs of approximately 50% were observed, with median TTP of 5 to 6 months and median OS ranging from 10 to 12 months. 企業-24)

<日本における教科書等>

新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために. 改訂第 5 版. 日本腫瘍学会編. 南江堂. 2018 企業-25)

要望書では第 4 版について記載していたが、最新版の第 5 版について記載する。

第 III 章臨床腫瘍学の実践、25. 胃がん、5. 治療法、c. 薬物療法、2) 進行・再発胃がんの 1 次治療の項において、国内外の標準治療について記載されている。

【概要】

海外における標準治療は、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。国内については、S-1+シスプラチン療法が標準治療であり、S-1+オキサリプラチン及びカペシタビン+オキサリプラチン療法が 1 次治療の選択肢に位置づけられており、FOLFOX 療法は胃癌においてもその安全性・有効性が評価され、保険償還がされるようになり、特に経口摂取不能症例の選択肢となりうる。

【原文】

①海外の標準治療

米国では無増悪生存期間 (PFS) が長いこと、奏効割合が高いこと、さまざまな試験で結果に再現性が得られていたこと等から、5-FU+CDDP (FP) 療法が標準治療とされてきた。その後、FP 療法に DOC を上乗せする (DCF 療法) ことで、PFS 中央値、生存期間中央値 (MST) を有意に延長することが示された (V325 試験) 企業-26)。しかし、グレード 3/4 の治療関連有害事象が DCF 療法群で多く、本邦では 3 剤併用療法が標準治療であるとのコンセンサスは得られていない。また、韓国・南米・欧州を中心として XP (カペシタビン+CDDP) 療法と FP 療法を比較する国際共同第 III 相試験 (ML17032 試験) も行われ、XP 療法の非劣性が証明され世界的標準治療のひとつとされている。

一方、欧州では ECF 療法が標準治療とされてきたが、ECX (EPI+CDDP+カペシタビン) 療法、EOF (EPI+L-OHP+5-FU) 療法、EOX (EPI+L-OHP+カペシタビン) 療法を、標準治療である ECF 療法と比較する第 III 相試験 (REAL2 試験) が行われ、5-FU に対するカペシタビンの非劣性、CDDP に対する L-OHP の非劣性が証明された 企業-27)。

以上より、海外における標準治療は、フッ化ピリミジン（5-FU、カペシタビン、S-1）＋プラチナ製剤（CDDP、L-OHP）がベースで、DOC や EPI を加えて行われることもある。

②日本の標準治療

日本では、それまでの標準治療である 5-FU 持続静注療法とイリノテカン（CPT-11）＋CDDP 療法、S-1 療法をそれぞれ比較した第 III 相試験（JCOG9912）が行われ、S-1 療法の 5-FU 持続静注療法に対する非劣性が証明された^{企業-28}。ほぼ同時期に、S-1 療法を標準治療とし、SP 療法（S-1: 80 mg/m²、1～21 日目、CDDP: 60 mg/m²、8 日目、5 週ごと）の優越性を検証する試験（SPIRITS 試験）が行われ^{企業-28}、SP 療法の優越性が証明され、その後の日本の標準治療となった。SOX 療法（S-1: 80 mg/m²、1～14 日目、オキサリプラチン: 100 mg/m²、1 日目、3 週ごと）を SP 療法と比較する G-SOX 試験も行われ、主要評価項目の無増悪生存期間（PFS）、及びもうひとつの主要評価項目である全生存期間（OS）では、厳密には SOX 療法の SP 療法に対する非劣性は証明されなかったものの、ほぼ同等の成績であった。前述の REAL-2 試験やメタ解析の報告等を合わせて総合的に判断され、2014 年 9 月より切除不能進行・再発胃癌に対する L-OHP が保険適用の対象となった（130 mg/m²、3 週ごと）。これにより、CapeOX 療法と SOX 療法は胃癌の 1 次治療の選択肢のひとつとなった。ただし SOX 療法における L-OHP の用量として、G-SOX 試験で用いられた 100 mg/m²、3 週ごとと承認用量の 130 mg/m²、3 週ごとのいずれが適切かという点については結論が出ていない [「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、XP 療法をエビデンスレベル A、CapeOX 療法、SOX 療法及び後述する FOLFOX 療法をエビデンスレベル B（効果の推定値に中等度の確信がある）としている]。

一方、腹膜転移を有する胃癌患者は後述するような複雑な合併症を有することが多く、使用される薬剤も制限されることがあるため、日本では別途治療開発が行われてきた。JCOG0106 は腹膜転移を有する進行胃癌を対象として行われた第 III 相試験であるが、5-FU 持続静注療法（800 mg/m²/日、1～5 日目、4 週ごと）に対する MF 療法 [メトトレキサート（MTX）＋5-FU] の優越性を示すことができなかった。全生存期間（OS）は両群ともに 10 ヶ月程度であり、腹膜転移を有さない胃癌の治療成績と大きな差は認められず、また有害事象も大きな差は認めなかった。また、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 CDDP 投与に適さない患者等に対しては 5-FU 持続静注療法、5-FU＋I-LV 療法（5-FU: 600 mg/m²、I-LV: 250 mg/m²、6 週投与 2 週休薬、8 週ごと）が行われることがあり、この対象に対する治療開発は現在も別途行われている。大腸癌で広く用いられている FOLFOX 療法 [5-FU＋LV＋L-OHP] は、胃癌においてもその安全性、有効性が評価され、本邦でも保険償還されるようになった。特に経口摂取不能症例の選択肢となりうる（エビデ

ンスレベル B)。

(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) The National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Gastric Cancer Version 1 2019.^{企業-2)}

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 85 mg/m² iv over 2 hours, Day 1

dl-leucovorin 400 mg/m² iv over 2 hours, Day 1

5-FU 400 mg/m² iv bolus on Day 1, then 1200 mg/m²/Day x 2 Days (total 2400 mg/m² over 46-48 hours) continuous infusion

repeat every 2 weeks

2) Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up^{要望-6)}

高齢者に対する mFOLFOX7 療法が推奨されている

Oxaliplatin 85 mg/m² iv over 2 hours, Day 1

S-leucovorin 200 mg/m² iv over 2 hours, Day 1

2400 mg/m² (over 46 hours) continuous infusion

repeat every 2 weeks

3) ASCO ガイドライン
胃癌のガイドラインなし。

4) オーストラリア ガイドライン

Price TJ, Shapiro JD, Segelov E, et al. Management of advanced gastric cancer. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;6:199-208.^{企業-14)}

IV 期及び再発胃癌に対する標準治療法の選択肢に FOLFOX の記載なし。

5) フランス ガイドライン

Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, ERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO).^{企業-12)}

Advanced/metastatic disease First-line treatment

FOLFIRI, FOLFOX or 5-FU-Cisplatin regimens (recommendation: grade B).

FOLFOX (FLO)

Oxaliplatin 85 mg/m² IV on Day 1

Leucovorin 200 mg/m² IV, on Day 1

Fluorouracil 2600 mg/m² IV continuous infusion over 24 hours on Day 1
Cycled every 14 Days

6) NCI-PDQ 企業-29)

IV期及び再発胃がんに対する標準療法の選択肢に FOLFOX の記載なし

<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編 要望-13)

HER2 陰性胃癌の 1 次治療として FOLFOX 療法が推奨されるレジメンとして記載されている (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

要望書記載のとおり、国内において多くの症例報告が存在することから使用されている実態があると考えた。また原則として、症状詳記等により医学的妥当性があると判断された場合、胃癌に対する FOLFOX 療法の投与を審査上認めることが、2017 年 2 月 27 日に審査情報提供事例に掲載され、保険請求が可能となっていることから、国内の使用実態があると考えた。

(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、以下の理由から FOLFOX 療法が胃癌に対する有効な治療法であることは公知であると考えられると記載されている。

- ・ FOLFOX 療法とその他のフッ化ピリミジン+プラチナ療法を直接比較した臨床試験は存在しないものの、海外第 II 相試験及び国内第 II 相試験において本剤を含む多剤併用化学療法の胃癌に対する有効性及び安全性が示されている。
 - ・ 海外ガイドラインに記載されており、海外では標準療法として使用されている。
 - ・ 本邦の胃癌治療ガイドラインに FOLFOX 療法が記載されている。
- 以上のことから、日本胃癌学会は本剤の効能効果としてレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法の適応に胃癌を併記することを要望している。

【企業見解】

要望書では、FOLFOX 療法とその他のフッ化ピリミジン+プラチナ療法の安全性及び有効性を直接比較した臨床試験は存在しないと記載されているが、FOLFOX 療法と FLP 療法 (フルオロウラシル、ロイコボリン、シスプラチン) を直接比較した臨床試験 企業-9) が過去に実施されている。当該臨床試験では、

有効性は両群間で変わらないものの安全性では FOLFOX 療法が FLP 療法より優れている傾向が観察されている。また、海外第 II 相試験^{要望-1~4}、^{企業-13~17}）及び国内臨床試験^{要望-7, 8}、^{企業-18~20}）の結果からも同程度の有効性と安全性が観察されている。さらに、教科書^{企業-21~23}）及び欧米ガイドラインに記載があり、胃癌に対する治療として推奨されている。本邦においても最新の胃癌治療ガイドライン^{要望-13}）に記載され、治療として推奨されている。上記から要望は妥当と考える。

<要望用法・用量について>

要望書では、本邦では胃癌治療に対しフルオロウラシルは単独で使用する場合のみ承認されているが、FOLFOX 療法、すなわちレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法への適応拡大は妥当であると記載されている。

【企業見解】

胃癌に対する FOLFOX 療法への適応拡大は妥当であると考える。一方、要望書の治療に関する試験^{要望-1~4, 7, 8}、^{企業-13~20}）や使用実績の情報^{要望-15~23}）及び海外ガイドライン^{要望-6}、^{企業-2, 12~14}）の記載から、フルオロウラシルの持続静注用量は 2400 mg/m² での使用、すなわち既承認の小腸癌及び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と同様の設定が妥当と考える。

<企業が妥当と考える用法・用量>

小腸癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌及び治癒切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 200 mg/m²（体表面積）を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400 mg/m²（体表面積）を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして 2400 mg/m²（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。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

<臨床的位置づけについて>

要望書では、胃癌に対する FOLFOX 療法は、NCCN ガイドライン^{企業-2}）に推奨されるレジメンとして記載されていること、複数のランダム化比較第 II 相/第 III 相多施設共同試験の対照群として採用されている^{要望-1~4}）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^{要望-14}）こと及び本邦においても最新の胃癌治療ガイドライン^{要望-13}）に推奨されるレジメンとして記載されていることから、標準療法として使用頻度が高まると記載されている。

【企業見解】

本邦において FOLFOX 療法と他の標準療法を直接比較した臨床試験は無いものの、国内外の臨床試験成績及び使用実績から報告されている有効性と安全性を考慮すると、FOLFOX 療法は胃癌に対する有望な治療法であると考ええる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

要望書では、以下の理由から胃癌に対する FOLFOX 療法は公知申請が可能かつ望ましいと考えられると記載されている。

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癌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。

【企業見解】

胃癌に対する FOLFOX 療法は、要望書の記載のとおり、欧米において標準治療であり、国内においても安全性は大腸癌での豊富な使用経験があり、有効性も複数の後方視的検討があることから医学的公知と考えられ、追加臨床データ取得は不要と考える。

5. 備考

6. 参考文献一覧

< 要望書に記載の文献 >

要望-1) Cohen DJ, Christos PJ, Kindler HL, Catenacci DVT, Bekaii-Saab TB, Tahiri S, et al. Vismodegib (V), a hedgehog (HH) pathway inhibitor, combined with FOLFOX for first-line therapy of patients (pts) with advanced gastric and gastroesophageal junction (GEJ) carcinoma: A New York Cancer Consortium led phase II randomized study. J Clin Oncol. 2013;31:suppl 4011.

要望-2) Shah MA, Cho JY, Tan IB, Tebbutt NC, Yen CJ, Kang A, 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. *Oncologist*. 2016;21:1085-90.
- 要望-3) Yoon HH, Bendell JC, Braiteh FS, Firdaus I, Philip PA, Cohn AL, 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;27:2196-203.
- 要望-4) Shah MA, Bang YJ, Lordick F, Alsina M, Chen M, Hack SP, 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*. 2017;3:620-73.
- 要望-5) Enzinger PC, Burtness BA, Niedzwiecki D, Ye X, Douglas K, Ilson DH, 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.
- 要望-6) Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27 (Suppl 5):v38-v49.
- 要望-7) Tsuji K, Yasui H, Onozawa Y, Boku N, Doyama H, Fukutomi A, 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;42:686-90.
- 要望-8) Masuishi T, Kadowaki S, Kondo M, Komori A, Sugiyama K, Mitani S, et al. FOLFOX as First-line Therapy for Gastric Cancer with Severe Peritoneal Metastasis. *Anticancer Res*. 2017;37:7023-30.
- 要望-9) Bécouarn Y, Agostini C, Trufflandier N, Boulanger V. Oxaliplatin: available data in non-colorectal gastrointestinal malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2001;40:265-72.
- 要望-10) 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.
- 要望-11) Caponigro F, Facchini G, Nasti G, Iaffaioli RV. Gastric cancer. Treatment of advanced disease and new drugs. *Front Biosci*. 2005;10: 3122-6.
- 要望-12) 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.
- 要望-13) 日本胃癌学会（編）．胃癌治療ガイドライン医師用 2018年1月改

訂. 第5版. 東京. 金原出版; 2018. 108 p.

- 要望-14) Abrams TA, Meyer G, Hess LM, Zhu H, Zhang S, Liepa AM, et al. Patterns of chemotherapy (CT) use in a U.S.-wide cohort of patients (pts) with metastatic gastric cancer (MGC). J Clin Oncol. 2018;36 (Suppl 4):112.
- 要望-15) 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. 2007;34:2199-203.
- 要望-16) 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. 2009;36:1171-4.
- 要望-17) 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. 2010;37:1117-20.
- 要望-18) 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. 2010;37:2433-5.
- 要望-19) 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. 2011;28:35-7.
- 要望-20) 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. 2012;39:1127-30.
- 要望-21) 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. 2015;71:127-32.
- 要望-22) 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. 2016;43:365-8.
- 要望-23) Mitani S, Kadowaki S, Taniguchi H, Muto H, Muro K. Pseudocirrhosis in Gastric Cancer with Diffuse Liver Metastases after a Dramatic Response to Chemotherapy. Case Rep Oncol. 2016;9:106-11.

<企業が追加した文献>

- 企業-1) 国立研究開発法人国立がん研究センター がん情報サービス がん登録・統計 がんの統計' 17; [updated 2018 Apr 5; cited 2019 Mar 22]. Available from:
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/brochure/backnumber/2017_jp.htm
- 企業-2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric Cancer. [Internet]. [cited 2019 Mar 22]. Available from:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf:
- 企業-3) Fluorouracil Injection, USP [package insert]. New York, NY: Pfizer Laboratories Division of Pfizer Inc.; 2012.
- 企業-4) Fluorouracil Injection 25 mg/ml, solution for injection [package insert]. Wedel, Germany: medac GmbH; 2012.
- 企業-5) 5-FU medac 50 mg/ml, Injektionslösung [package insert]. Wedel,

- Germany: medac GmbH; 2012
- 企業-6) FLUOROURACILE PFIZER 50mg/ml, solution à diluer pour perfusion [package insert]. Paris, France: Pfizer Holding France; 1997.
- 企業-7) ADRUCIL [package insert]. Quebec, Canada: Pfizer Canada Inc.; 2003.
- 企業-8) DBL Fluorouracil Injection BP [package insert]. Melbourne, Australia: Hospira Australia Pty. Ltd.; 2000.
- 企業-9) Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, 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;26:1435-42.
- 企業-10) Catalano V, Bissoni R, Graziano F, Giordani P, Alessandrini P, Baldelli AM, 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.
- 企業-11) Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, Hartmann JT, Moehler M, Probst S, et al. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur J Cancer.* 2013;49:835-42.
- 企業-12) Zaanan A, Bouché O, Benhaim L, Buecher B, Chapelle N, Dubreuil O, et al. Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Digestive and Liver Disease.* 2018;50:768-79.
- 企業-13) Alberta Health services clinical practice guideline GI-008 2016 Version 4. [Internet]. [cited 2019 Apr 4]. Available from: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi008-gastric.pdf>:
- 企業-14) Price TJ, Shapiro JD, Segelov E, Karapetis CS, Pavlakis N, Van Cutsem E, et al. Management of advanced gastric cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;6:199-208.
- 企業-15) Louvet C, André T, Tigaud JM, Gamelin E, Douillard JY, Brunet R, et al. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Onco.* 2002;20:4543-8.
- 企業-16) Al-Batran SE, Atmaca A, Hegewisch-Becker S, Jaeger D, Hahnfeld S, Rummel MJ, et al. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic

- acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Onco.* 2004;22:658-63.
- 企業-17) Chao Y, Yeh KH, Chang CJ, Chen LT, Chao TY, Wu MF, et al. Phase II study of weekly oxaliplatin and 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil and folinic acid in the treatment of advanced gastric cancer. *Br J Cancer.* 2004;91:453-8.
- 企業-18) De Vita F, Orditura M, Matano E, Bianco R, Carlomagno C, Infusino S, et al. A phase II study of biweekly oxaliplatin plus infusional 5-fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-4) as first-line treatment of advanced gastric cancer patients. *Br J Cancer.* 2005;92:1644-9.
- 企業-19) Lordick F, Lorenzen S, Stollfuss J, Vehling-Kaiser U, Kullmann F, Hentrich M, et al. Phase II study of weekly oxaliplatin plus infusional fluorouracil and folinic acid (FUFOX regimen) as first-line treatment in metastatic gastric cancer. *Br J Cancer.* 2005;93:190-4.
- 企業-20) Osumi H, Takahari D, Chin K, Ogura M, Ichimura T, Wakatsuki T, 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;11:8301-7.
- 企業-21) Yukami H, Terazawa T, Goto M, Aoki M, Asaishi K, Yamaguchi T, et al. Impact of modified FOLFOX-6 for patients with gastric cancer and a gastrointestinal obstruction. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2018; doi:10.1111/ajco.13110.
- 企業-22) Kondoh C, Kadowaki S, Komori A, Narita Y, Taniguchi H, Ura T, 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;6:1050-7.
- 企業-23) DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenbberg SA. PART V. Practice of Oncology, SECTION 3. CANCERS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT, 53. Cancer of Stomach, TREATMENT OF ADVANCED DISEASE (STAGE IV), Treatment of Advanced Gastric Cancer: Palliative Systemic Chemotherapy, Single-Agent versus Combination Chemotherapy, Fluorouracil-Leucovorin-Oxaliplatin. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2019. p. 785
- 企業-24) Nardi M, Azzarello D, Maisano R, Del Medico P, Giannicola R, Raffaele M, et al. FOLFOX-4 regimen as fist-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer: a safety study. *J Chemother.* 2007;19:85-9.
- 企業-25) III 臨床腫瘍学の実践、25.胃がん. In: 日本臨床腫瘍学会編. 新臨床

腫瘍学（改訂第5版）．東京：南江堂；2018．p. 448-54.

- 企業-26) Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006;24:4991-7.
- 企業-27) Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:36-46.
- 企業-28) Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol.* 2008;9:215-21.
- 企業-29) Gastric Cancer Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. [Internet]. [cited 2019 Apr 17]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/stomach/hp/stomach-treatment-pdq?redirect=true>: