

(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	ファイザー株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-65
	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
	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 未承認用法・用量	
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。)	<u>レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法</u> レボホリナートとして 1 回 200mg/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 400mg/m ² (体表面積) を静注, さらにフルオロウラシルとして 2400~3000mg/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。)		<u>約 40,000 人</u> <推定方法> 胃癌罹患者数は約 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。
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) 各種ガイドラインならびに教科書の記載, 国内外の使用実績, および国際共同試験において対照群と設定されている事実などから, 国内外において FOLFOX 療法は進行胃癌に対する, 一次治療の標準治療の一つと言える。実際に, 進行胃癌に対する一次治療を検討する国際共同試験では, FOLFOX 療法に対する上乗せ効果を検討する試験が一般的に実施されている。また, 2017 年に胃癌に対する FOLFOX 療法の適応外使用が保険審査上例外的に認められている。これらのことを踏まえると, 臨床的意義および患者集積の観点から FOLFOX 療法自体の有効性を検証する臨床試験の実施は困難であると考え。	

<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> <ul style="list-style-type: none"> ■ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） □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 □ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 □エ 上記の基準に該当しない <p>（上記に分類した根拠） 遠隔転移を有する胃癌患者の5年相対生存率は5.7%であり、進行・再発の胃癌は致命的な疾患である¹⁾。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <ul style="list-style-type: none"> □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 <p>（上記に分類した根拠） FOLFOX 療法は、NCCN ガイドライン Gastric Cancer (Version 2. 2018) では、局所進行または転移胃癌に対する一次治療として推奨（カテゴリー2A）されており²⁾、複数の国際共同第3相試験または第2相試験で比較対照群として設定されている^{3), 4), 5), 6), 7), 8)}。また、米国における転移胃癌患者に対するFOLFOX 療法の使用頻度（2015年～2016年，N=883）は41%と報告されており⁹⁾、一次治療レジメンとして最も確立されていると言える。これらのことより、欧米においてFOLFOX 療法は進行または転移胃癌に対する標準療法の一つであると考えられる。フッ化ピリミジン系薬剤＋プラチナ系薬剤の併用療法は国内および欧米ともに、切除不能な進行または転移胃癌に対する一次治療として用いられており、日本人および日本人以外のいずれにおいても有効性が認められ、臨床的有用性が確立されている¹⁰⁾。また、国内の後ろ向き試験で報告されているFOLFOX 療法の有効性は、欧米での報告と同程度であり、日本人においても同様の有効性が期待できると考えられる。</p>
備考	

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

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<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> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪州</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>			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
	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																																																									
	<p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">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)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td>The National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Gastric Cancer Version 5. 2017 ²⁾</td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載)</td> <td>胃癌</td> </tr> </table>			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	The National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Gastric Cancer Version 5. 2017 ²⁾	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載)	胃癌																																																
	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	The National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Gastric Cancer Version 5. 2017 ²⁾																																																								
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載)	胃癌																																																								

		箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	Fluoropyrimidine and oxaliplatin oxaliplatin 85mg/m ² iv over 2 hours, day1 dl-leucovorin 400mg/m ² iv over 2 hours, day1 5-FU 400mg/m ² iv bolus on day1, then 1200mg/m ² /day x 2 days (total 2400mg/m ² over 46-48 hours) continuous infusion repeat every 2 weeks
		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 ³³⁾ .
		備考	
	英国	ガイドライン名	Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ¹¹⁾
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	高齢者胃癌に対する FOLFOX 療法が推奨されている
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	ガイドラインにおける記載なし
		ガイドラインの根拠論文	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 ¹²⁾ .
		備考	
	独国	ガイドライン名	Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ¹¹⁾
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	高齢者胃癌に対する mFOLFOX7 療法が推奨されている
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	ガイドラインにおける記載なし

		箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	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 ¹²⁾ .
		備考	
仏国		ガイドライン名	Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ¹¹⁾
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	高齢者胃癌に対する mFOLFOX7 療法が推奨されている
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	ガイドラインにおける記載なし
		ガイドラインの根拠論文	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 ¹²⁾ .
		備考	
	加国		ガイドライン名
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	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>

下記の検索式で文献検索を行い、2019年3月29日時点で368件の文献を抽出した。このうち、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対してレボホリナートカルシウムをmFOLFOX6として投与した文献は16報であった。

検索式：((oxaliplatin AND leucovorin AND fluorouracil) OR FOLFOX) AND ((gastric OR gastroesophageal) AND (cancer OR malignancy))

これらの内訳は、mFOLFOX6を対照群として設定した無作為化試験の報告が6件（海外6件、国内0件）、前向き試験の報告が8件（海外8件、国内0件）、後ろ向き検討の報告が8件（海外3件、国内5件）であった。

<海外における臨床試験等>

mFOLFOX6療法を対照群として設定した無作為化試験

1) Manish AS, Yung-Jue B, Florian L, 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(5):620-7³⁾.

試験デザイン：前向き、多施設共同、無作為化、二重盲検試験

対象患者：HER2陰性およびMET陽性患者で、局所進行または転移胃癌または

食道胃接合部癌に対して未治療の患者

症例数：Onartuzumab+FOLFOX 群 279 例，FOLFOX 群：283 例

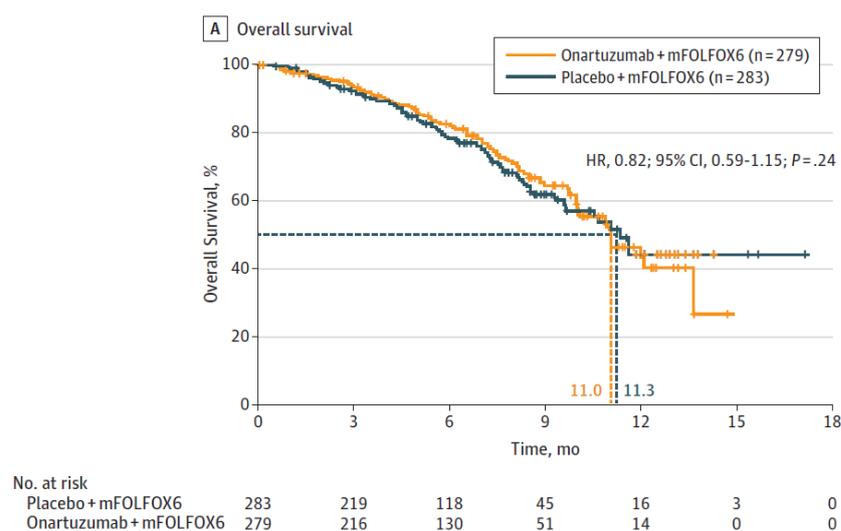
試験の相：第 3 相

主要評価項目：全患者および MET 陽性患者における全生存期間（OS）

FOLFOX 投与レジメン：オキサリプラチン 85mg/m² およびロイコボリン 400mg/m² を点滴静注し，フルオロウラシル 400mg/m² を静注，さらにフルオロウラシル 2,400mg/m² を静注した。これを 2 週間ごとに繰り返した。

有効性の結果：FOLFOX 療法および Onartuzumab+FOLFOX 併用療法の OS は，全ての患者でそれぞれ 11.3 カ月，11.0 カ月 [ハザード比 (HR) 0.82, p=0.24]，MET 陽性患者でそれぞれ 9.7 カ月，11.0 カ月 (HR 0.64, p=0.06) であった。

安全性の結果：FOLFOX 療法および Onartuzumab+FOLFOX 併用療法で認められたグレード 3~5 の有害事象の発現率は，それぞれ 66.8%，68.8% であり，治療中止に至った有害事象の発現率は，それぞれ 21.8%，31.2% であった。FOLFOX 療法で 3% 以上の患者に認められたグレード 3 以上の有害事象は，好中球減少症 (29.3%)，貧血 (5.4%)，悪心 (4.6%)，嘔吐 (4.3%)，疲労 (3.9%) および無力症 (3.6%) であった。



2) 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. *Annals of Oncology*. 2016;27:2196-203⁴⁾. [胃癌治療ガイドライン (2018 年 1 月改訂第 5 版) の引用文献番号 12 (CQ13)]

試験デザイン：前向き，多施設共同，無作為化，二重盲検試験

対象患者：未治療の局所進行または転移食道癌，胃癌または食道胃接合部癌

症例数：ラムシルマブ+FOLFOX 群：84 例，FOLFOX 群：84 例

試験の相：第 2 相

主要評価項目：無増悪生存期間（PFS）

FOLFOX 投与レジメン：オキサリプラチン 85mg/m² およびロイコボリン 400mg/m² を点滴静注し，フルオロウラシル 400mg/m² を静注，さらにフルオロウラシル 2,400mg/m² を 46-48 時間かけて静注した。これを 2 週間ごとに繰り返した。

有効性の結果：ラムシルマブ+FOLFOX 併用療法および FOLFOX 療法の PFS は，それぞれ 6.4 カ月，6.7 カ月（HR：0.98，p = 0.886）であり，OS は，それぞれ 11.7 カ月，11.5 カ月（HR：1.08，p = 0.712）であった。

安全性の結果：FOLFOX 療法で認められたグレード 3 以上の有害事象は 83.8% であった。5% 以上で認められたグレード 3 以上の有害事象は，好中球減少症（36.3%），疲労（15.0%），ニューロパチー（11.3%），下痢（6.3%），出血（6.3%）および静脈血栓塞栓症（5.0%）であった。

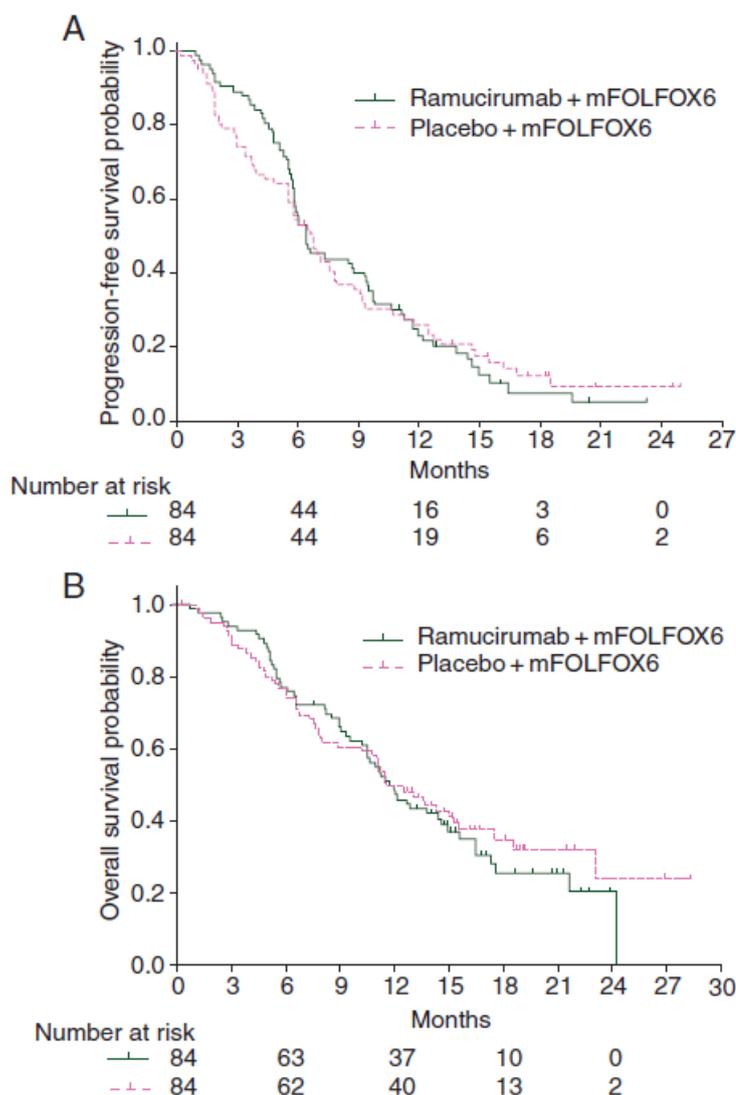


Figure 2. The Kaplan–Meier analysis of efficacy in the intent-to-treat (ITT) population. Progression-free survival (A) and overall survival (B).

3) Cleary JM, Horick NK, McCleary NJ, et al. FOLFOX plus ziv-aflibercept or placebo in first-line metastatic esophagogastric adenocarcinoma: A double-blind, randomized, multicenter phase 2 trial. *Cancer*. 2019 Mar 26. doi: 10.1002/cncr.32029. [Epub ahead of print] ⁵⁾.

試験デザイン：前向き，多施設共同，無作為化，二重盲検試験

対象患者：未治療の転移食道癌，食道胃接合部癌，胃癌患者

症例数：Ziv-Aflibercept+FOLFOX 群：43 例，FOLFOX 群：21 例

試験の相：第 2 相

主要評価項目：6 ヶ月時点の PFS 率

FOLFOX 投与レジメン：オキサリプラチン 85mg/m² およびロイコボリン 400mg/m² を 2 時間かけて点滴静注し，フルオロウラシル 400mg/m² を急速静注，さらにフルオロウラシル 2,400mg/m² を 46 時間かけて点滴静注した。これを 2 週間ごとに繰り返した。

有効性の結果：Ziv-Aflibercept+FOLFOX 併用療法および FOLFOX 療法の投与開始から 6 ヶ月時点の PFS 率は，それぞれ 60.5% および 57.1% であり，統計的に有意な差は認められなかった (HR 1.11, p = 0.72)。また，OS はそれぞれ 14.5 ヶ月 および 18.8 ヶ月であった (HR 1.24, p = 0.45)。

安全性の結果：FOLFOX 療法で 10% 以上の患者に認められたグレード 3 以上の有害事象は，好中球減少症 (19%)，感染 (14%)，末梢性ニューロパチー (10%) であった。

4) 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 ⁶⁾.

試験デザイン：前向き，多施設共同，無作為化，二重盲検試験

対象患者：未治療の切除不能の局所進行または転移胃癌および食道胃接合部癌患者

症例数：Ipatasertib+FOLFOX 群：71 例，FOLFOX 群：82 例

試験の相：第 2 相

主要評価項目：PFS

FOLFOX 投与レジメン：オキサリプラチン 85mg/m² およびロイコボリン 400mg/m² を 2 時間かけて点滴静注し，フルオロウラシル 400mg/m² を急速静注，さらにフルオロウラシル 2,400mg/m² を 46-48 時間かけて点滴静注した。これを 2 週間ごとに繰り返した。

有効性の結果：Ipatasertib+FOLFOX 併用療法および FOLFOX 療法の PFS は，それぞれ 6.6 ヶ月 および 7.5 ヶ月であり (HR 1.12, p = 0.56)，OS はそれぞれ 12.1 ヶ月 および 15.7 ヶ月 (HR 1.85) であった。

安全性の結果：FOLFOX 療法のグレード 3 以上の有害事象の発現率は 74% であ

った。また、FOLFOX療法の中止に至った有害事象の発現率は16%であった。

5) Kim C, Chon HJ, Kim JH, et al. Randomised phase II trial comparing four front-line doublets in Asian patients with metastatic gastric cancer. *Eur J Cancer* 2019;112:20-8⁷⁾.

試験デザイン：前向き，単施設，無作為化，非盲検試験

対象患者：未治療の局所進行または転移胃癌患者

症例数：S-1/シスプラチン（SP）群：45例，FOLFOX群：44例，ドセタキセル/フルオロウラシル（DF）群：45例，パクリタキセル/フルオロウラシル（PF）群：43例

試験の相：第2相

主要評価項目：PFS

FOLFOX投与レジメン：オキサリプラチン 100mg/m² およびフォリン酸 200mg/m²を2時間かけて点滴静注し，フルオロウラシル 400mg/m²を急速静注，さらにフルオロウラシル 2,400mg/m²を46-48時間かけて点滴静注した。これを2週間ごとに繰り返した。

有効性の結果：SP群，FOLFOX群，DF群およびPF群のPFSは，それぞれ8.4ヵ月，5.8ヵ月，5.7ヵ月および4.2ヵ月であり，OSは，それぞれ14.7ヵ月，11.3ヵ月，11.7ヵ月および10.8ヵ月であった。

安全性の結果：FOLFOX療法で5%以上の患者に認められたグレード3または4の有害事象は，好中球減少症（50%），悪心（16%），食欲不振（9%），貧血（5%），嘔吐（5%）および疲労（5%）であった。

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(9):1085-90⁸⁾.

試験デザイン：前向き，多施設共同，無作為化，二重盲検試験

対象患者：未治療の切除不能の進行または転移胃癌および食道胃接合部癌患者
症例数：Onartuzumab+FOLFOX群：62例，FOLFOX群：61例

試験の相：第2相

主要評価項目：PFS

FOLFOX投与レジメン：オキサリプラチン 85mg/m² およびロイコボリン 200mg/m²を2時間かけて点滴静注し，フルオロウラシル 400mg/m²を急速静注，さらにフルオロウラシル 2,400mg/m²を46-48時間かけて点滴静注した。これを2週間ごとに繰り返した。

有効性の結果：全患者におけるOnartuzumab+FOLFOX併用療法およびFOLFOX療法のPFSは，それぞれ6.77ヵ月および6.97ヵ月であり，OSは，それぞれ10.61ヵ月および11.27ヵ月であった。

安全性の結果：FOLFOX療法で最も多く認められたグレード3以上の有害事象

は、好中球減少症（45%）であった。

前向きに FOLFOX 療法を評価した非無作為化試験

7) 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;20:4543-8¹³⁾. [NCCN ガイドライン (Gastric Cancer Version 2. 2018) の引用文献番号 237 (MS-47)]

試験デザイン：前向き，多施設共同，非無作為化，非盲検試験

対象患者：切除不能の局所進行または転移胃癌患者

症例数：54 例

試験の相：第 2 相

主要評価項目：奏効率 (ORR)，疾患進行までの期間 (TTP)，OS

FOLFOX 投与レジメン：オキサリプラチン 100mg/m² およびフオリン酸 400mg/m² (または elvorine 200mg/m²) を 2 時間かけて点滴静注し，フルオロウラシル 400mg/m² を 10 分かけて急速静注，さらにフルオロウラシル 3,000mg/m² を 46 時間かけて点滴静注した。これを 2 週間ごとに繰り返した。

有効性の結果：ORR は 44.9%，TTP および OS は，それぞれ 6.2 ヶ月および 8.6 ヶ月であった。

安全性の結果：FOLFOX 療法の中止に至った有害事象が 7 例 (13%) で認められ，主なものは神経毒性，消化器毒性および心毒性であった。グレード 3 または 4 の有害事象は，好中球減少症 (38%)，白血球減少症 (19%)，貧血 (11%) および血小板減少症 (4%) であった。

結論：FOLFOX 療法は良好な有効性および安全性を示し，本対象患者における代替的なレジメンになる可能性がある。

8) Luo HY, Xu RH, Zhang L, et al. A pilot study of oxaliplatin, fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-6) as first-line chemotherapy in advanced or recurrent gastric cancer. *Chemotherapy.* 2008;54(3):228-35¹⁴⁾.

試験デザイン：前向き，多施設共同，非無作為化，非盲検試験

対象患者：未治療の切除不能の進行または転移胃癌患者

症例数：51 例

試験の相：第 2 相

主要評価項目：TTP

FOLFOX 投与レジメン：オキサリプラチン 100mg/m² およびロイコボリン 400mg/m² を 2 時間かけて点滴静注し，フルオロウラシル 400mg/m² を 10 分かけて急速静注，さらにフルオロウラシル 2,600-3,000mg/m² を 46 時間かけて点滴静注した。これを 2 週間ごとに繰り返した。

有効性の結果：ORR は 41.2% であった。TTP および OS は，それぞれ 5.4 ヶ月および 12.1 ヶ月であった。

安全性の結果：5%以上で認められたグレード3および4の有害事象は、好中球減少症（9.8%）、嘔吐（9.8%）、貧血（7.8%）、下痢（5.9%）、感覚神経（5.9%）であった。

結論：FOLFOX療法の有効性と安全性が認められた。

後ろ向きにFOLFOX療法を評価した試験

9) Liu M, Hu G, Wang Y, et al, Comparison of FOLFOX and DOF regimens as first-line treatment in East Asian patients with advanced gastric cancer. *Onco Targets Ther.* 2018 Jan 17;11:375-81 ¹⁵⁾.

試験デザイン：後ろ向き，単施設，比較試験

対象患者：未治療の局所進行胃癌患者

症例数：ドセタキセル／オキサリプラチン／フルオロウラシル（DOF）群：58例，FOLFOX群：50例

試験の相：該当せず

主要評価項目：PFS

FOLFOX投与レジメン：オキサリプラチン 85mg/m² およびロイコボリン 400mg/m²を点滴静注し，フルオロウラシル 400mg/m²を急速静注，さらにフルオロウラシル 2,400mg/m²を46時間かけて点滴静注した。これを2週間ごとに繰り返した。

有効性の結果：DOF療法とFOLFOX療法のORRは、それぞれ50%および30%であり（ $p < 0.05$ ），PFSはそれぞれ8.2ヵ月および6.4ヵ月であり（ $p = 0.011$ ），OSは、それぞれ16.3ヵ月および11.2ヵ月（ $p < 0.001$ ）であった。

安全性の結果：FOLFOX療法で5%以上で認められたグレード3または4の有害事象は、好中球減少症（12.0%）、悪心／嘔吐（12.0%）および血小板減少症（6.0%）であった。

結論：DOF療法はFOLFOX療法よりも有効性が高かったが、高齢者においては毒性の増加につながる可能性があった。

10) Hacibekiroglu I, Kodaz H, Erdogan B, et al. Comparative analysis of the efficacy and safety of modified FOLFOX-6 and DCF regimens as first-line treatment in advanced gastric cancer. *Mol Clin Oncol.* 2015 Sep;3(5):1160-4 ¹⁶⁾.

試験デザイン：後ろ向き，比較試験

対象患者：未治療の進行または転移胃癌患者

症例数：ドセタキセル／シスプラチン／フルオロウラシル（DCF）群：72例，FOLFOX群：54例

試験の相：該当せず

主要評価項目：ORR, TTP, OS

FOLFOX投与レジメン：オキサリプラチン 85mg/m² およびロイコボリン 400mg/m²を2時間かけて点滴静注し，フルオロウラシル 400mg/m²を10分か

けて急速静注，さらにフルオロウラシル 2,400mg/m²を 46 時間かけて点滴静注した。これを 2 週間ごとに繰り返した。

有効性の結果：FOLFOX 療法および DCF 療法の ORR は，それぞれ 37.0 % および 40.3 % (p = 0.72) であり，TTP はそれぞれ 6.5 カ月 および 6.2 カ月 であり (p = 0.70)，OS はそれぞれ 11.4 カ月 および 13.5 カ月 (p = 0.72) であつた。

安全性の結果：FOLFOX 療法で 5 % 以上で認められたグレード 3 または 4 の有害事象は，好中球減少症 (33.3 %)，悪心／嘔吐 (7.4 %)，口内炎 (7.4 %)，下痢 (5.6 %)，末梢性ニューロパチー (5.6 %)，血小板減少症 (5.6 %) であつた。

結論：FOLFOX 療法の有効性は DCF 療法と同様であつた。

1 1) Hacibekiroglu I, Kodaz H, Erdogan B, et al. Comparative analysis of the efficacy and safety of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (modified FOLFOX6) with advanced gastric cancer patients having a good or poor performance status. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(6):2355-9¹⁷⁾.

試験デザイン：後ろ向き，比較試験

対象患者：未治療の進行または転移胃癌患者

症例数：58 例

試験の相：該当せず

主要評価項目：ORR, TTP, OS

FOLFOX 投与レジメン：オキサリプラチン 85mg/m² およびロイコボリン 400mg/m²を 2 時間かけて点滴静注し，フルオロウラシル 400mg/m²を 10 分かけて急速静注，さらにフルオロウラシル 2,400mg/m²を 46 時間かけて点滴静注した。これを 2 週間ごとに繰り返した。

有効性の結果：パフォーマンスステータス (PS) が良好な患者および不良の患者の ORR は，それぞれ 36.6 % および 28.8 % であり (p = 0.91)，TTP はそれぞれ 6.7 カ月 および 6.3 カ月 であり，OS はそれぞれ 9.6 カ月 および 10.4 カ月 であつた。

安全性の結果：最も多く認められたグレード 3 または 4 の有害事象は，好中球減少症 および 貧血 であつた。PS が良好な患者と比較して，PS が不良の患者では，グレード 3 または 4 の好中球減少症 および 貧血 がより多く認められた。

結論：PS の状態に関わらず FOLFOX 療法の有効性は同様であつたが，PS が不良の患者では血液毒性がより多く認められた。

<日本における臨床試験等* >

1 2) 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):686-90¹⁸⁾.

試験デザイン：後ろ向き，単施設

対象患者：フルオロウラシル／イリノテカン／プラチナ系 および タキサン系薬

剤に対して抵抗性を呈した進行胃癌患者

症例数：14 例

試験の相：該当せず

主要評価項目：安全性，ORR，OS

FOLFOX 投与レジメン：オキサリプラチン $85\text{mg}/\text{m}^2$ およびロイコボリン $200\text{mg}/\text{m}^2$ を点滴静注し，フルオロウラシル $400\text{mg}/\text{m}^2$ を急速静注，さらにフルオロウラシル $2,400\text{mg}/\text{m}^2$ を 46 時間かけて点滴静注した。これを 2 週間ごとに繰り返した。

有効性の結果：ORR は 23.1% (3/13 例)，OS は 268 日であった。

安全性の結果：8 例でグレード 3 以上の有害事象が認められた。2 例以上で認められたグレード 3 以上の有害事象は，好中球減少症 8 例，白血球減少症 6 例，血小板減少症 3 例，貧血 2 例であった。

結論：FOLFOX 療法は，フルオロウラシル／イリノテカン／プラチナ系およびタキサン系薬剤に対して抵抗性を呈した進行胃癌患者の治療選択肢となる可能性がある。

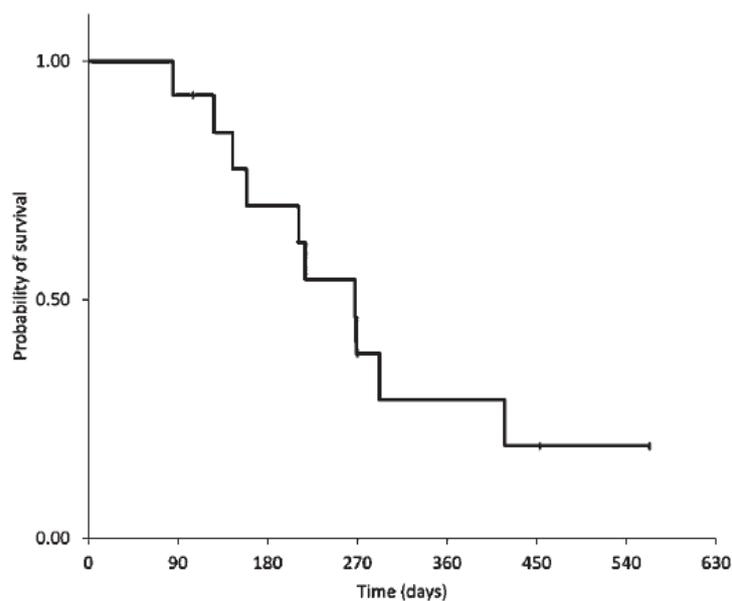


Figure 1. Overall survival.

Table 2. Incidence of haematological and non-haematological toxicities

Type of toxicity	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Haematological				
Leukopenia	0	4	5	1
Neutropenia	1	2	4	4
Anaemia	2	1	2	0
Thrombocytopenia	1	1	1	2
Febrile neutropenia	—	—	0	0
Non-haematological				
Anorexia	8	5	0	0
Malaise	4	6	—	—
Nausea	8	1	0	—
Vomiting	2	0	0	0
Peripheral neuropathy	4	2	0	0
Diarrhoea	3	0	0	0
Mucositis oral	1	2	0	0
Watering eyes	0	1	0	—
Creatinine increased	0	0	0	0
Hepatic failure	—	—	0	1

1 3) 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;21:1050-7¹⁹⁾.

試験デザイン：後ろ向き

対象患者：フルオロピリミジン系／プラチナ系／タキサン系／イリノテカン治療に抵抗性または不耐性の進行胃癌患者

症例数：50 例

試験の相：該当せず

主要評価項目：ORR, TTF, OS

FOLFOX 投与レジメン：オキサリプラチン 85mg/m² および l-ロイコボリン 200mg/m² を点滴静注し、フルオロウラシル 400mg/m² を急速静注、さらにフルオロウラシル 2,400mg/m² を 46 時間かけて点滴静注した。これを 2 週間ごとに繰り返した。

有効性の結果：ORR は 21.2% (PR 21.2%)、TTF および OS は、それぞれ 2.4 ヶ月および 4.2 ヶ月であった。

安全性の結果：5%以上で認められたグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症 (30%)、貧血 (22%)、末梢性ニューロパチー (8%)、発熱性好中球減少症 (8%) であった。

結論：既治療に忍容性のない胃癌患者に対して、FOLFOX 療法は治療選択肢となる可能性がある。

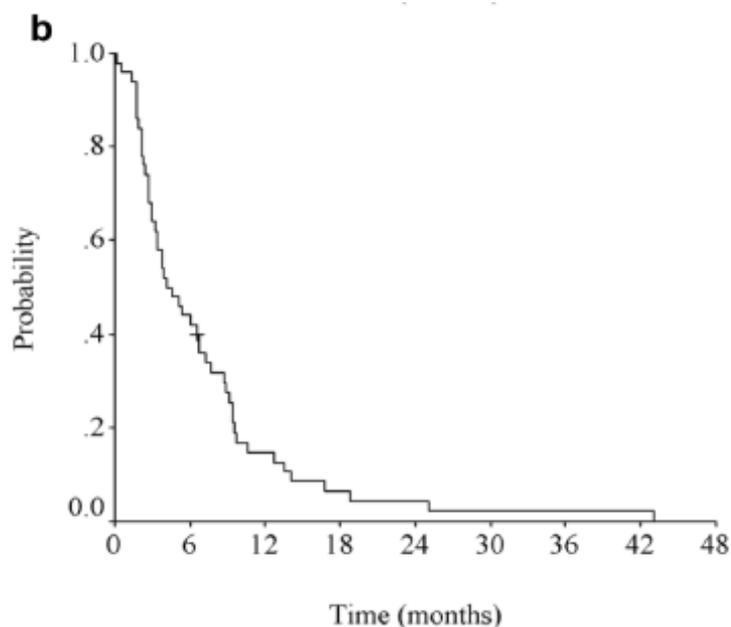


Table 3 Toxicities according to the NCI-CTC grade (version 4.0)

Type of toxicity	n = 50	
	All	Gr ≥ 3 (%)
Hematologic toxicity		
Neutropenia	27	15 (30)
Anemia	30	11 (22)
Thrombocytopenia	27	1 (2)
Non-hematologic toxicity		
Anorexia	33	0 (0)
Nausea	23	0 (0)
Vomiting	7	1 (2)
Fatigue	26	0 (0)
Diarrhea	9	0 (0)
Mucositis	6	0 (0)
Allergic reaction	4	1 (2)
Peripheral neuropathy	21	4 (8)
Febrile neutropenia	4	4 (8)

mFOLFOX-6 bolus and infused 5-fluorouracil plus *l*-leucovorin plus oxaliplatin

14) 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 and Ther.* 2018;11:8301-7²⁰⁾.

試験デザイン：後ろ向き，単施設

対象患者：大量の腹水貯留が認められる，または経口摂取不能な進行胃癌患者

症例数：17 例

試験の相：該当せず

主要評価項目：TTF, OS

FOLFOX 投与レジメン：オキサリプラチン 85mg/m² および l-ロイコボリン 200mg/m² を点滴静注し，フルオロウラシル 400mg/m² を急速静注，さらにフルオロウラシル 2,400mg/m² を 46 時間かけて点滴静注した。これを 2 週間ごとに繰り返した。

有効性の結果：TTF および OS は，それぞれ 4.8 カ月および 8.8 カ月であった。また，13 例中 11 例で経口摂取の改善が，12 例中 6 例で腹水貯留の改善が認められた。

安全性の結果：グレード 3 または 4 の有害事象は，好中球減少症が 6 例で，発熱性好中球減少症，疲労，食欲不振および感染が，それぞれ 1 例で認められた。

結論：FOLFOX 療法は，大量の腹水貯留が認められるまたは経口摂取不能な胃癌患者に対する治療選択肢となる可能性がある。

1 5) Masuishi T, Kadowaki S, Kondo M, et al. FOLFOX as First-line Therapy for Gastric Cancer with Severe Peritoneal Metastasis. *Anticancer Res.* 2017;37(12):7037-42 ²¹⁾.

試験デザイン：後ろ向き，単施設

対象患者：重度の腹膜転移が認められる未治療の進行胃癌患者

症例数：10 例

試験の相：該当せず

主要評価項目：PFS, OS

FOLFOX 投与レジメン：オキサリプラチン 85mg/m² および l-ロイコボリン 200mg/m² を点滴静注し，フルオロウラシル 400mg/m² を急速静注，さらにフルオロウラシル 2,400mg/m² を 46 時間かけて点滴静注した。これを 2 週間ごとに繰り返した。

有効性の結果：PFS および OS は，それぞれ 7.5 カ月および 13.2 カ月であった。

安全性の結果：発現率の高かったグレード 3 または 4 の有害事象は，好中球減少症 (30%)，ALT 増加 (30%)，貧血 (30%)，血小板減少症 (20%) および AST 増加 (20%) であった。

結論：FOLFOX 療法は重度の腹膜転移が認められる進行胃癌患者において，有効である可能性がある。

1 6) 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 Dec 13. doi: 10.1111/ajco.13110. [Epub ahead of print] ²²⁾

試験デザイン：後ろ向き，単施設

対象患者：消化管閉塞のために経口摂取が困難な進行または転移胃癌患者

症例数：18 例

試験の相：該当せず

主要評価項目：PFS, OS

FOLFOX 投与レジメン：オキサリプラチン 85mg/m² およびロイコボリン 200mg/m² を点滴静注し，フルオロウラシル 400mg/m² を急速静注，さらにフルオロウラシル 2,400mg/m² を 46 時間かけて点滴静注した。これを 2 週間ごとに繰り返した。

有効性の結果：PFS および OS は，それぞれ 6.8 カ月および 8.0 カ月であった。安全性の結果：10% 以上で認められたグレード 3 または 4 の有害事象は，好中球減少症 (38.9%)，白血球減少症 (33.3%)，悪心 (33.3%)，貧血 (27.8%)，嘔吐 (22.2%)，発熱性好中球減少症 (16.7%) および末梢性ニューロパチー (11.1%) であった。

結論：FOLFOX 療法は消化管閉塞のために経口摂取が困難な胃癌患者において，有効である可能性がある。

※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) Shah MA. Update on Metastatic Gastric and Esophageal Cancers. J Clin Oncol. 2015;33(16):1760-9²³⁾.

ロイコボリンおよびフルオロウラシル併用を含むレジメンの OS はそれぞれ次のとおりであったと報告されている。

- FLC 療法 (フルオロウラシル/ロイコボリン/シスプラチン)：8.8 カ月
- FOLFOX 療法 (フルオロウラシル/ロイコボリン/オキサリプラチン)：10.7 カ月
- FORFIRI 療法 (フルオロウラシル/ロイコボリン/イリノテカン)：9.5 カ月

2) Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, et al. Gastric cancer. Lancet 2016;388:2654-64²⁴⁾.

シスプラチン/フルオロウラシル/ロイコボリン併用療法および FOLFOX 療法を比較した第 3 相試験によると，OS はそれぞれ 8.8 カ月および 10.7 カ月であり，オキサリプラチンをシスプラチンの代替薬として使用することが可能であると報告されている。

3) 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(5):589-601²⁵⁾.

進行胃癌患者を対象とし，XELOX 療法と FOLFOXs 療法を比較した 26 試験に

ついでにメタ・アナリシスの結果を報告している。XELOX（787 例）および FOLFOXs（798 例）の両レジメンで ORR および臨床的有用率（CBR）は同様であった。FOLFOXs 療法と比較して XELOX 療法は、悪心、口内炎、下痢および脱毛の発現率が低かったと報告されている。

4) Wagner AD, Syn NL, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Aug 29;8:CD004064²⁶⁾.

オキサリプラチンを含むレジメンは、シスプラチンを含むレジメンと比較してベネフィットが得られる可能性があるとして報告されている。

（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 11th edition, 2019²⁷⁾

胃癌の治療レジメンの一つに FOLFOX 療法があげられている。FOLFOX 療法は胃癌において多くの臨床試験が行われており、その毒性は大腸癌におけるものと同様で、ORR は約 50 %、TTP および OS はそれぞれ 5～6 ヶ月および 10～12 ヶ月であると記載されている。

＜日本における教科書等＞

2) 新臨床腫瘍学（改訂第 5 版，2018 年 7 月 30 日発行）²⁸⁾

エビデンスの頑健さの観点から、FOLFOX 療法がエビデンスレベル B として記載され、胃癌においてその安全性、有効性が評価され、本邦で保険償還されるようになったこと、特に経口摂取不能症例の選択肢となり得る（エビデンスレベル B）ことが記載されている。

（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 Gastric Cancer Version 2. 2018²⁾

局所進行または転移胃癌の一次治療として推奨されている（カテゴリー 2A）。HER2 過剰発現が認められる場合は、トラスツズマブを化学療法に追加することが推奨されている。

FOLFOX 療法

Oxaliplatin 85 mg/m² IV on day 1

Leucovorin 400 mg/m² IV on day 1

Fluorouracil 400 mg/m² IV Push on day 1

Fluorouracil 1200 mg/m² IV continuous infusion over 24 hours on days 1 and 2

Cycled every 14 days

2) ESMO ガイドライン Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v38-v49, 2016¹¹⁾

進行または転移胃癌に対する一次治療として、プラチナ系薬剤とフッ化ピリミ

ジン系薬剤の2剤または3剤併用投与が推奨されている。HER2陽性患者については、これに加えてトラスツズマブを追加することが推奨されている。また、FOLFOXは高齢者に対して推奨されるレジメンの一つとして、記載されている。

3) ASCOガイドライン(2019年3月時点)²⁹⁾

ASCOガイドラインには、胃癌を対象としたガイドラインはない。

4) NCI-PDQ³⁰⁾

レボホリナートカルシウムを本要望に即する用法・用量で用いることに関する記載はない。

<日本におけるガイドライン等>

1) 胃癌治療ガイドライン 2018年1月改訂第5版³¹⁾

HER2陰性患者に対する一次化学療法として推奨されている(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

1) がんセンター、大学病院および一般病院に勤務しており、月に15例以上のがん患者を診療している医師を対象とした郵送アンケートデータベースである Ipsos Japan Tandem Oncology Monitor (JTOM) によると、2018年1月から2018年12月の期間に95名の医師から収集した728例のHER2陰性胃癌患者に使用された主なレジメンは次のように報告されている³²⁾。

	一次治療 N=432	二次治療 N=210	三次治療 N=86
S-1+オキサリプラチン	132 (31)	0	1 (1)
S-1+シスプラチン	102 (24)	5 (2)	0
S-1	82 (19)	14 (7)	0
カペシタビン+オキサリプラチン	30 (7)	4 (2)	2 (2)
パクリタキセル+ラムシルマブ	30 (7)	111 (53)	9 (10)
FOLFOX	13 (3)	2 (1)	1 (1)

例数 (%)

2018年にHER2陰性胃癌患者に対する一次治療レジメンとして最も使用されたレジメンは、フッ化ピリミジン系薬剤とプラチナ系薬剤の併用投与レジメンであり、S-1とオキサリプラチンの併用投与が31%で最も多く、次いでS-1とシスプラチンが24%であった。FOLFOXの使用割合は、HER2陰性胃癌では一次治療の3%に留まるものの、2017年2月に「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、診療報酬請求における審査上認められることが通知されており、2018年の胃癌治療ガイドライン改訂（2018年1月改訂第5版）³¹⁾により、HER2陰性の切除不能な進行または再発胃癌患者に対して推奨される一次治療としてFOLFOXが記載されたことから、今後は標準治療としての使用頻度が高くなると予想される。

（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) NCCNガイドライン（Gastric Cancer Version 2. 2018）では、転移または局所進行胃癌に対する一次治療としてフッ化ピリミジン系薬剤とオキサリプラチンの併用投与が推奨されており（カテゴリー2A）、mFOLFOX6は推奨レジメンの一つとして記載されている。ESMOガイドライン [Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v38-v49, 2016] では、フッ化ピリミジン系薬剤とプラチナ系薬剤の2剤併用または3剤併用投与が推奨されており（推奨グレードA）、高齢の患者にはFOLFOXの投与が推奨されている（推奨グレードB）。また、複数の国際共同第2相または3相試験では、mFOLFOX6を対照群と設定している。加えて、米国では転移胃癌患者に対する治療としてFOLFOXが最も用いられている。これらのことから、海外においてmFOLFOX6は切除不能な進行または再発胃癌患者に対する標準療法であることが伺える。

本邦において胃癌に対するFOLFOXの投与は、2017年2月に「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、診療報酬請求における審査上認められることが通知されており、2018年の胃癌治療ガイドライン改訂（2018年1月改訂第5版）により、HER2陰性の切除不能な進行または再発胃癌患者に対する一次療法として推奨されることが記載され、標準治療の一つと認識されている。2018年の本邦におけるFOLFOXの使用状況は、HER2陰性全体の3%に留まるが、胃癌治療ガイドラインでの推奨レジメンとして記載されたことから、今後は標準治療としての使用頻度が高くなると予想される。

国内での進行胃癌患者を対象としたmFOLFOX6の検討は、後ろ向きの検討に限られているが、有効性は国際共同試験および海外の後ろ向き検討からの報告と同程度であり、日本人進行胃癌患者においても有効性が期待される。

以上のことから、要望の効能・効果は妥当と考える。

<要望用法・用量について>

1) 国内外の臨床試験および後ろ向き検討において、胃癌患者に対する

mFOLFOX6 投与で認められた主な有害事象は、いずれも本薬の国内添付文書ですでに注意喚起されている有害事象の範囲内であった。要望された用法・用量は、既に「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」の効能・効果で承認されており、日本人患者に対する一定の安全性情報は蓄積されていることを考慮すると、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例について実施するのであれば、日本人の胃癌患者に対して、当該用法・用量は忍容可能と考える。ただし、本邦における mFOLFOX6 の検討で用いられたフルオロウラシルの持続静注の用量は 2,400mg/m²であった。

<臨床的位置づけについて>

1) 本邦のガイドラインでは、FOLFOX は HER2 陰性患者に対する一次療法としての推奨であるが、上述のとおり、海外では FOLFOX は進行胃癌に対する一次治療の標準療法として使用されており、欧米のガイドラインでは HER2 陽性患者に対してはベースとなる化学療法にトラスツズマブを追加することが推奨されており、ベースとなる化学療法には FOLFOX が含まれる。また、本邦のガイドラインおよび国内からの後ろ向き検討の報告から、FOLFOX は経口摂取不能な患者に対する有用な選択肢である。これらのことから、一部の HER2 陽性患者を含めて mFOLFOX6 は切除不能な進行または再発胃癌に対する一次治療として適切であると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 切除不能な進行または再発胃癌患者を対象として、他のフッ化ピリミジン系薬剤とプラチナ系薬剤の併用レジメンを対照とした比較試験の実施が考えられるが、国内外において、FOLFOX は標準治療の一つであると考えられており、この患者集団を対象に現在行われている臨床試験は、標準治療として推奨されている化学療法レジメンに対する上乗せ効果を検討する試験が主流である。実際に、進行胃癌に対する一次治療を検討する国際共同試験では、FOLFOX に対する上乗せ効果を検討する試験が一般的に実施されている。これらのことを考慮すると、臨床的および科学的意義および患者集積の観点から、FOLFOX 療法自体の有効性を検証する臨床試験の実施は困難であると考えられる。

上述のとおり、これまで検証的な無作為化比較試験は実施されておらず、十分なエビデンスは得られていないものの、FOLFOX は国内外において進行胃癌に対する一次治療の標準治療として認識されており、報告されている国内外での臨床試験成績および後ろ向き検討から、進行胃癌に対する mFOLFOX6 の有効性が認められている。また、国内外の臨床試験および後ろ向き検討において、進行胃癌患者に対する mFOLFOX6 投与で認められた主な有害事象は、いずれも本薬の国内添付文書ですでに注意喚起されている有害事象の範囲内であった。本邦ではすでに、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の用法・用量が承認されており、日本人患者に対する一定の安全性情報は蓄積されていることを考慮すると、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ消化器癌の専門医のもとで、本療法が適切と判断される症例について実施するのであれば、日本人の進行胃癌患者に対して、当該用法・用量は忍容可能と考える。

以上より、切除不能な進行または再発胃癌患者に対する mFOLFOX6 は、公知申請が適切であると考ええる。

5. 備考

<その他>

1) 特記事項なし

6. 参考文献一覧

- 1) 「企業-1」国立がん研究センター がん情報サービス, がん登録・統計 (2019年1月21日更新) https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
- 2) 「企業-2」NCCN ガイドライン Gastric Cancer Version 2. 2018.
- 3) 「要望-1」Manish AS, Yung-Jue B, Florian L, 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(5):620-7.
- 4) 「要望-2」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. Annals of Oncology. 2016;27:2196-203.
- 5) 「企業-3」Cleary JM, Horick NK, McCleary NJ, et al. FOLFOX plus ziv-aflibercept or placebo in first-line metastatic esophagogastric adenocarcinoma: A double-blind, randomized, multicenter phase 2 trial. Cancer. 2019 Mar 26. doi: 10.1002/cncr.32029. [Epub ahead of print].
- 6) 「企業-4」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.
- 7) 「企業-5」Kim C, Chon HJ, Kim JH, et al. Randomised phase II trial comparing four front-line doublets in Asian patients with metastatic gastric cancer. Eur J Cancer 2019;112:20-8.
- 8) 「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. Oncologist 2016;21(9):1085-90.

- 9) 「要望-4」 Abrams TA, Meyer G, Hess LM, 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 4S): abstr 112.
- 10) 「企業-6」 Yamaguchi K, Sawaki A, Doi T, et al. Efficacy and safety of capecitabine plus cisplatin in Japanese patients with advanced or metastatic gastric cancer: subset analyses of the AVAGAST study and the ToGA study. *Gastric Cancer* 2013;16:175-82.
- 11) 「要望-5」 Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016;27:v38-v49.
- 12) 「要望-6」 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.
- 13) 「企業-7」 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;20:4543-8.
- 14) 「企業-8」 Luo HY, Xu RH, Zhang L, et al. A pilot study of oxaliplatin, fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-6) as first-line chemotherapy in advanced or recurrent gastric cancer. *Chemotherapy.* 2008;54(3):228-35.
- 15) 「企業-9」 Liu M, Hu G, Wang Y, et al, Comparison of FOLFOX and DOF regimens as first-line treatment in East Asian patients with advanced gastric cancer. *Onco Targets Ther.* 2018 Jan 17;11:375-81.
- 16) 「企業-10」 Hacibekiroglu I, Kodaz H, Erdogan B, et al. Comparative analysis of the efficacy and safety of modified FOLFOX-6 and DCF regimens as first-line treatment in advanced gastric cancer. *Mol Clin Oncol.* 2015 Sep;3(5):1160-4.
- 17) 「企業-11」 Hacibekiroglu I, Kodaz H, Erdogan B, et al. Comparative analysis of the efficacy and safety of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (modified FOLFOX6) with advanced gastric cancer patients having a good or poor performance status. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(6):2355-9.
- 18) 「要望-7」 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):686-90.
- 19) 「企業-12」 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.
- 20) 「企業-13」 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 and Ther.* 2018;11:8301-7.
- 21) 「要望-8」 Masuishi T, Kadowaki S, Kondo M, et al. FOLFOX as First-line Therapy

for Gastric Cancer with Severe Peritoneal Metastasis. *Anticancer Res.* 2017;37(12):7037-42.

22) 「企業-14」 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 Dec 13. doi: 10.1111/ajco.13110. [Epub ahead of print]

23) 「企業-15」 Shar MA. Update on Metastatic Gastric and Esophageal Cancers. *J Clin Oncol.* 2015;33(16):1760-9.

24) 「企業-16」 Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, et al. Gastric cancer. *Lancet* 2016;388:2654-64.

25) 「要望-9」 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(5):589-601.

26) 「企業-17」 Wagner AD, Syn NL, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug 29;8:CD004064.

27) 「企業-18」 DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer* 11th edition, 2019

28) 「企業-19」 新臨床腫瘍学（改訂第5版，2018年7月30日発行）

29) 「企業-20」 ASCO ガイドライン（2019年3月時点）

<https://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines>

30) 「企業-21」 NCI-PDQ <https://www.cancer.gov/types/stomach/hp>

31) 「要望-10」 胃癌治療ガイドライン 2018年1月改訂第5版

32) 「企業-22」 イプソス ヘルスケア がん治療モニター 2018年1月-2018年12月

33) 「要望-11」 Enzinger PC, Burtness BA, Neidzwiecki 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.