

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本膵臓学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	レボホリナートカルシウム水和物
	販売名	アイソボリン点滴静注用 25mg アイソボリン点滴静注用 100mg
	会社名	ファイザー株式会社
	国内関連学会	日本消化器病学会 (選定理由) 膵癌の切除および化学療法を担当する消化器病を専門とする外科医、内科医が多く参加しているため
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	治癒切除不能な膵癌 (取消線部削除)
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	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において、通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 200 mg/m ² (体表面積) を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈注射終了直後にフルオロウラシルとして 400 mg/m ² (体表面積) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 2,400 mg/m ² (体表面積) を 46 時間かけて持続静脈内注射する。これを 2 週間ごとに繰り返す。なお、病期、年齢、患者の状態などにより適宜減量・削除する。

		(特記事項等)
	備 考	<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。)	<p>約 4,500 人 <推定方法> わが国のがんの統計 2017 によると、年間膵癌の罹患数は約 35,000 人である。切除可能例は 20-30%とされることから、切除手術が行われる膵癌患者数は約 9,000 人と推測される。術後の合併症等で術後補助化学療法が適応となる患者を半数とすると、年間 4,500 人程度と推定した。</p>	
国内の承認内容(適応外薬のみ)	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) 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において、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) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 2,400 mg/m² (体表面積) を 46 時間かけて持続静脈内注射する。これを 2 週間ごとに繰り返す。</p>	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当するところを考えた根拠に)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>膵癌は相対 5 年生存率が 10%以下の極めて予後不良な難治癌である。切除が唯一治癒可能な治療法であるが、たとえ治癒切除が実施できても高率に再発を来し、再発例は切除不能患者同様に極めて予後不良である。</p> <p>治癒切除後の膵癌に対する術後補助化学療法の国内における標準治療は S-1 あるいはゲムシタビン (GEM) の 6 ヶ月間の投与である¹⁾。本邦で行われた GEM と S-1 による術後補助療法の第 III 相試験の</p>	

<p>ついでに記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p>治療成績は、生存期間中央値 S-1 群 46.5 ヶ月、GEM 群 25.5 ヶ月、5 年生存割合 S-1 44.1%、GEM 24.4%と報告されている²⁾。しかし、少なくとも 60%以上の患者は 3 年以内に再発し、5 年以内に半数以上が死亡する等、より有効な治療法の確立が求められている。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>オキサリプラチン、イリノテカン、フルオロウラシル (5-FU) およびロイコボリンの併用療法 (FOLFIRINOX 療法) は、遠隔転移を有する治癒切除不能な膵癌に対する日本を含む国際的な標準治療となっている^{1,3,4)}。さらに最近では、治癒切除後の膵癌患者に対して標準治療のひとつであるゲムシタビン塩酸塩 (GEM) に対してイリノテカンを減量し、5-FU 急速静注を削除した modified FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) 療法により全生存期間の有意な延長が証明され⁵⁾、術後補助化学療法としてもその有用性が示された。この結果に基づき、米国 National Comprehensive Cancer Network の治療ガイドライン (NCCN guidelines; v.1, 2022) において mFOLFIRINOX 療法は ECOG PS: 0-1 では推奨度がカテゴリー1に位置づけられ³⁾、米国では標準治療のひとつとなっている。また欧州のガイドライン (ESMO guideline) においても第一に選択すべき治療選択と位置づけられている⁶⁾。</p> <p>(1) 有効性</p> <p>フランスで実施された治癒切除後の膵癌に対して、それまでの標準術後補助療法であった GEM 単独療法を対照としたランダム化第 3 相試験 (PRODIGE 24/CCTG PA.6) において、無病生存期間 (mFOLFIRINOX 群 /GEM 群 : 33.6 ヶ月/21.6 ヶ月、HR 0.58、P<0.001、図 1)、全生存期間 (54.4 ヶ月/35.0 ヶ月、HR 0.64、P=0.003、図 2) のいずれにおいても、GEM 単独療法に対して mFOLFIRINOX 療法が有意に優れていた。</p>
--	---

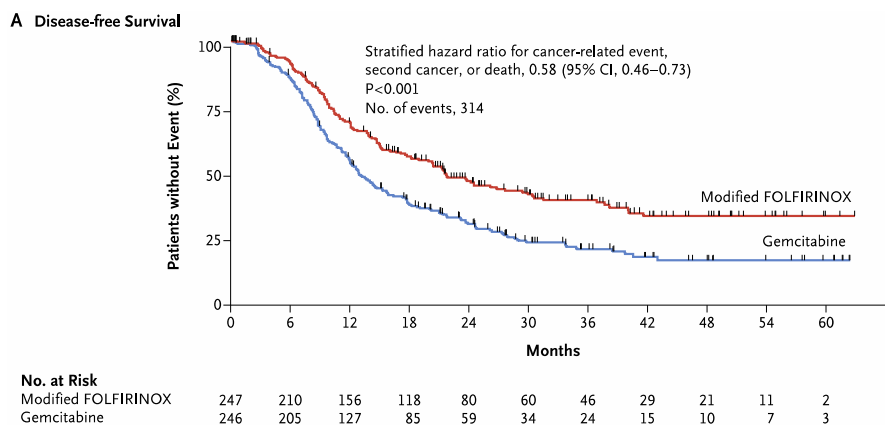


図 1. RODIGE 24/CCTG PA.6 の結果（無病生存期間）（N Engl J Med, 2018;379:2395-406.⁵⁾より抜粋）

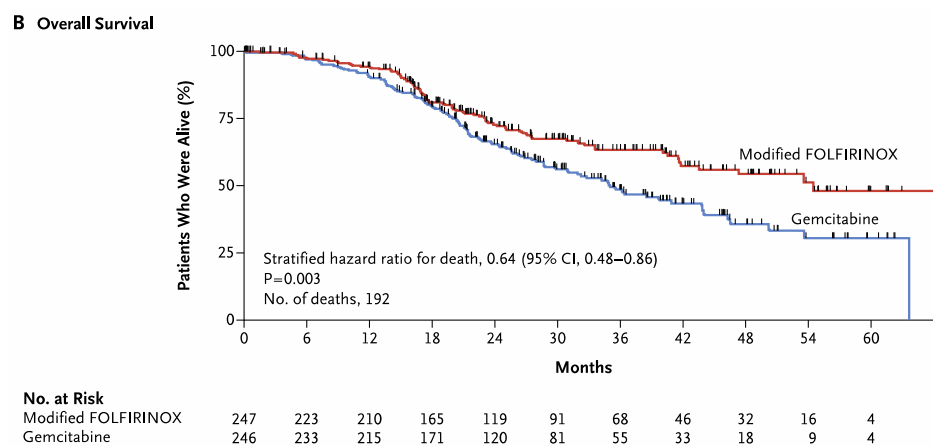


図 2. RODIGE 24/CCTG PA.6 の結果（全生存期間）（N Engl J Med, 2018;379:2395-406.⁵⁾より抜粋）

(2) 安全性

フランスで実施された第3相試験である PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験において、GEM 単独療法より mFOLFIRINOX 療法で多く認められた Grade 3 以上の主な有害事象は、倦怠感（11.0%/4.6%）、下痢（18.6%/3.7%）、感覚性神経障害（9.3%/0%）であるが、いずれもオキサリプラチン、イリノテカンで認められる既知の事象であり、休薬・減量・投与中止等の適切な対応を行うことにより管理可能と考えられる。なお、PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験で認められた安全性事象は、同じくフランスで実施された遠隔転移を有する膵癌の一次治療として FOLFIRINOX 療法の有効性と安全性を検証した第3相試験である ACCORD11 試験⁷⁾と同様であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

日本人に対する FOLFIRINOX 療法の安全性については、治癒切除不能な

	<p>膵癌患者における承認審査時に、遠隔転移を有する膵癌の一次治療として FOLFIRINOX 療法の有効性と安全性を検討した第 2 相試験がおこなわれた。本試験 (LOHP-PII-05) における有害事象の発現状況から、外国人と比較すると骨髄抑制が高い頻度で発現する傾向にあったものの管理可能であり、日本人患者においても FOLFIRINOX 療法は忍容可能と結論されている⁸⁾。</p> <p>本邦では、FOLFIRINOX 原法の毒性軽減を目的に、日本人の遠隔転移を有する膵癌の一次治療として mFOLFIRINOX 療法 (イリノテカン 180 mg/m² を 150 mg/m² に減量、5-FU 急速静注を省略) の有効性と安全性を評価した第 2 相試験を行い、骨髄抑制の軽減が得られているが⁹⁾、フランスで行われた術後補助療法の mFOLFIRINOX 療法は本邦での mFOLFIRINOX 療法と同じ用法用量が用いられており、本用法用量は日本人でも十分に忍容可能と考えられる。</p> <p>(3) 国内外の医療環境の違い</p> <p>本邦と欧米では膵癌のステージ分類・切除可能性分類および切除適応に大きな差はない。米国 National Comprehensive Cancer Network の治療ガイドライン (NCCN guidelines; v.1, 2022) において mFOLFIRINOX 療法による術後補助療法は ECOG PS 0-1 の患者に対して推奨度がカテゴリー 1 に位置づけられている。欧州 ESMO ガイドラインでも同様に推奨され、北米およびヨーロッパの多くの国で標準治療のひとつとなっている。</p> <p>本邦では、GEM と S-1 による第 III 相試験の結果、S-1 の優越性が証明され、S-1 が第一選択の術後補助療法として広く行われている。しかし、少なくとも 60% 以上の患者は 3 年以内に再発し、5 年以内に半数以上が死亡する²⁾ 等、より有効な治療法の確立が求められている。S-1 では、効果が不良なサブグループが認められており、mFOLFIRINOX 療法はこのような患者群に対しても有用性が期待できる⁵⁾。また、直接比較ではないが、生存期間中央値は S-1 では 46.5 ヶ月であるのに対して mFOLFIRINOX 療法では 54.4 ヶ月であった。</p> <p>以上より、本邦の治癒切除可能な膵癌患者の治療成績向上のためには、mFOLFIRINOX 療法は術後補助化学療法として推奨しうる治療のひとつと考えられる。</p>
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>

IV-174

集への協力	
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	承認なし
効能・効果			
用法・用量			
備考			
豪州	販売名 (企業名)	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

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。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等6か国での標準的使用内容]		
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	ガイドライ ン名	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma -v.1. 2022 ³⁾
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	PRINCIPLES OF CHEMOTHERAPY の Adjuvant Therapy の Preferred Regimens に modified FOLFIRINOX は PS 0-1 限定であるが category 1 として記載されている。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	mFOLFIRINOX 療法 Oxaliplatin 85 mg/m ² IV over 2 hours, day 1 Leucovorin 400 mg/m ² IV over 2 hours, day 1 Irinotecan 150 mg/m ² IV over 1.5 hours, day 1 5-FU 2,400 mg/m ² over 46 hours continuous infusion
		ガイドラインの根拠論文	Conroy T, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2018;379:2395-2406. ⁵⁾
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2015). ⁴⁾
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	eUpdate – Cancer of the pancreas treatment recommendations ⁶⁾ において、modified FOLFIRINOX は、生存や毒性プロファイルを考慮して適用可能な患者では第一選択であると記載されている。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	mFOLFIRINOX 療法 Oxaliplatin 85 mg/m ² IV over 2 hours, day 1 Leucovorin 400 mg/m ² IV over 2 hours, day 1 Irinotecan 150 mg/m ² IV over 1.5 hours, day 1 5-FU 2,400 mg/m ² over 46 hours continuous infusion
		ガイドラインの根拠論文	Conroy T, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2018;379:2395-2406. ⁵⁾
		備考	

独国	ガイドライ ン名	ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2015). ⁴⁾
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	eUpdate – Cancer of the pancreas treatment recommendations ⁶⁾ において、modified FOLFIRINOX は、生存や毒性プロファイルを考 慮して適用可能な患者では第一選択であると記 載されている。
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	mFOLFIRINOX 療法 Oxaliplatin 85 mg/m ² IV over 2 hours, day 1 Leucovorin 400 mg/m ² IV over 2 hours, day 1 Irinotecan 150 mg/m ² IV over 1.5 hours, day 1 5-FU 2,400 mg/m ² over 46 hours continuous infusion
	ガイドライン の根拠論文	Conroy T, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2018;379:2395-2406. ⁵⁾
	備考	
仏国	ガイドライ ン名	ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2015). ⁴⁾
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	eUpdate – Cancer of the pancreas treatment recommendations. ⁶⁾ において、modified FOLFIRINOX は、生存や毒性プロファイルを考 慮して適用可能な患者では第一選択であると記 載されている。
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	mFOLFIRINOX 療法 Oxaliplatin 85 mg/m ² IV over 2 hours, day 1 Leucovorin 400 mg/m ² IV over 2 hours, day 1 Irinotecan 150 mg/m ² IV over 1.5 hours, day 1 5-FU 2,400 mg/m ² over 46 hours continuous infusion
	ガイドライン の根拠論文	Conroy T, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2018;379:2395-2406. ⁵⁾
	備考	
加国	ガイドライ ン名	Adenocarcinoma of the Pancreas, Alberta Health services clinical practice guideline, GI-006 version 9. ¹⁰⁾

		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Goals and Recommendations for Potentially Curable Adenocarcinoma of the Pancreas に、modified FOLFIRINOX は、毒性あるいは忍容性に問題がない場合の preferred regimen として記載されている。
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	mFOLFIRINOX 療法 Oxaliplatin 85 mg/m ² IV over 2 hours, day 1 Leucovorin 400 mg/m ² IV over 2 hours, day 1 Irinotecan 150 mg/m ² IV over 1.5 hours, day 1 5-FU 2,400 mg/m ² over 46 hours continuous infusion
		ガイドラインの根拠論文	Conroy T, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2018;379:2395-2406. ⁵⁾
		備考	
	豪州	ガイドライン名	該当なし
		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>

米国国立衛生研究所 (National Institutes of Health: NIH) の U.S. National Library of Medicine の文献データベース PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) を用いて検索した。

検索語 : "pancreatic cancer" and "adjuvant" and "folfirinox"

検索期間：2019年10月17日

検索結果：96件

<海外における臨床試験等>

mFOLFIRINOX 療法の治癒切除後の膵癌に対する有用性を示した PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験の結果は、2018年の ASCO Annual Meeting で報告され、2018年末に New Engl J Med に掲載された⁵⁾。文献の概要を以下に示す。なお、PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験は ICH-GCP に準拠して実施された。

術後補助化学療法としての FOLFIRINOX 療法とゲムシタビン (GEM) の無作為化比較試験

Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2018;379:2395-2406. [PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験]

膵癌術後患者を対象に24週間の術後補助化学療法として mFOLFIRINOX 療法と GEM 単剤療法を比較する無作為化第3相試験 (PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験) がフランスとカナダで2012年4月から2018年4月に実施された。主要評価項目は無病生存期間で主な副次評価項目が全生存期間と安全性で、mFOLFIRINOX 療法の優越性を検証することが目的とされた。

mFOLFIRINOX 療法は、オキサリプラチン 85 mg/m² を120分で点滴投与し、続いてイリノテカン 150 mg/m² および LV 400 mg/m² を並行して、それぞれ90分および120分で点滴投与する。その後、5-FU 2,400 mg/m² を46時間かけて持続静注する。これを2週間1サイクルとして投与を繰り返す。GEM 単剤療法は、1回1,000 mg/m² を30分で点滴静注し、4週間1サイクルとして週1回投与を3週連続投与し、4週目を休薬する。

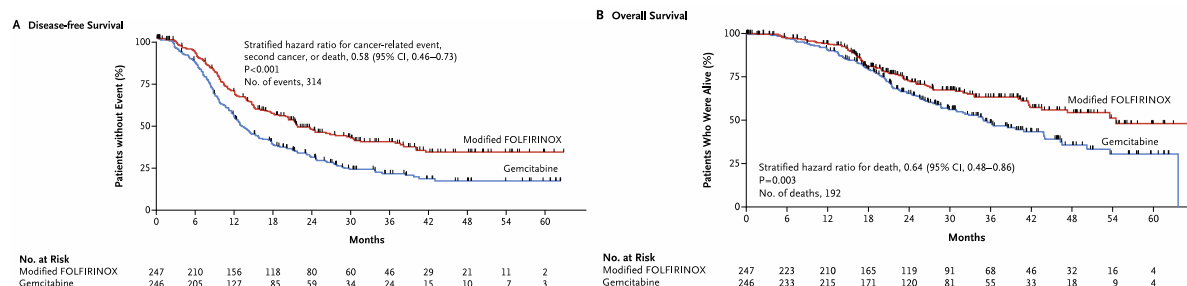


図3) N Engl J Med, 2018;379:2395-406. より抜粋

mFOLFIRINOX 群 247 例、GEM 群 246 例が登録された。

主要評価項目の無病生存期間の中央値 (mDFS) は mFOLFIRINOX 群 21.6 ヶ月、GEM 群 12.8 ヶ月 (ハザード比 (HR) 0.58, 95%信頼区間 (CI) 0.46–0.74, P<0.001)、副次評価項目の全生存期間中央値 (MST) は mFOLFIRINOX 群 54.4 ヶ月、GEM 群 35.0 ヶ月 (ハザード比 (HR) 0.64, 95%信頼区間 (CI) 0.48–0.86,

P=0.003) と、いずれも統計学的にも有意な延長が示された。

両群の主な Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少、発熱性好中球減少症、疲労、下痢、嘔気、嘔吐、末梢性感覚ニューロパシー、しびれ、 γ GTP 上昇、および血栓塞栓症であった。こららの中で GEM 群と比較して mFOLFIRINOX 群で高頻度に認められたものは、疲労、下痢、嘔気、嘔吐、末梢性感覚ニューロパシー、しびれ、 γ GTP 上昇であった。

1)

<日本における臨床試験等*>

上記検索語にて文献検索を行った結果、日本における臨床試験成績はなかった。

※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

総説

1) Yang F, Jin C, Fu DL, et al. Modified FOLFIRINOX for resected pancreatic cancer: Opportunities and challenges. World J Gastroenterol 2019;25:2839-2845.¹¹⁾

【概要】膵癌の術後化学療法として GEM に対して mFOLFIRINOX が上回った PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験の結果より、mFOLFIRINOX は切除可能膵癌の治療の新たなマイルストーンを示し、切除可能膵癌の標準治療を変えたと記述されています。

2) Klaiber U, Hackert T, Neoptolemos JP. Adjuvant treatment for pancreatic cancer. Transl Gastroenterol Hepatol 2019;4:27.¹²⁾

【概要】PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験では膵癌の術後化学療法として mFOLFIRINOX の全生存期間中央値 54.4 ヶ月が GEM の全生存期間中央値 35.0 ヶ月を有意に上回った。mFOLFIRINOX は、これまで報告されている最長の全生存期間であることを考慮すると、80 才未満で ECOG-PS 0 あるいは 1 の限られた患者においては提供されるべきレジメンであると記述されています。

3) Yegya-Raman N, Shah MM, Grandhi MS, et al. Adjuvant therapeutic strategies for resectable pancreatic adenocarcinoma. Ann Pancreat Cancer 2018;1.¹³⁾

【概要】PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験において mFOLFIRINOX は全生存期間、無病生存期間ともに GEM を上回り、かつ対処可能な毒性であったことから、mFOLFIRINOX は GEM/capecitabine 併用とともに米国における切除可能膵癌の理想的な術後補助化学療法であると記述されています。ただし mFOLFIRINOX については、それに適した患者に対してと注記があります。

メタ・アナリシス

該当なし

(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) UpToDate

UpToDate は全世界の 130 万人以上の臨床医が患者ケアに最善の判断を下すために利用している。日本でも多くの大学病院、臨床研修指定病院、がん専門病院を中心に利用契約を結んでいる電子臨床情報である。医学的エビデンスに基づいた治療推奨事項が掲載されている。

【概要】 治癒切除後の膵癌患者に対しては、手術から 8 週間以内に 6 ヶ月間の術後補助化学療法を開始することが推奨されている。推奨レジメンは全身状態良好の場合は mFOLFIRINOX 療法を推奨している。mFOLFIRINOX 療法に適さない患者においては GEM/capecitabine 併用療法が選択肢となり、そのほかの選択肢として多剤併用療法が適さない患者に対しては、GEM 単独療法、あるいは可能な場合には S-1 単独療法を無理のない選択肢として提案している。

＜日本における教科書等＞

1) 該当なし

(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) 米国 NCCN ガイドライン (膵癌)

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology-v.1. 2022, Pancreatic Adenocarcinoma (www.nccn.org).³⁾

【概要】 切除可能膵癌の治癒切除後、12 週間以内に術後補助化学療法の開始が推奨されている。推奨されるレジメンは、GEM に対して GEM/capecitabine を比較した第 3 相試験 (ESPAC-4 試験) の結果、全生存期間で GEM/capecitabine 群が GEM 群を上回った (28.0 ヶ月 vs. 25.5 ヶ月、HR 0.82, P=0.032)¹⁴⁾。この結果から GEM/capecitabine を推奨グレード 1 とした。また GEM に対して mFOLFIRINOX 療法を比較した第 3 相試験 (PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験) の結果、無病生存期間で mFOLFIRINOX 群 21.6 ヶ月、GEM 群 12.8 ヶ月 (HR 0.58, P<0.001)、主な副次評価項目である全生存期間は mFOLFIRINOX 群 54.4 ヶ月、GEM 群 35.0 ヶ月 (HR 0.64, P=0.003) といずれの項目でも mFOLFIRINOX が GEM を上回った。この結果、mFOLFIRINOX を推奨グレード 1 とした。

2) ASCO ガイドライン (米国)¹⁵⁾

全ての膵癌の切除後の患者では 6 ヶ月間の術後補助化学療法を受けるべきである。mFOLFIRINOX の有効性を示した PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験の結果より、可能な患者には mFOLFIRINOX が推奨され、代替レジメンとして

GEM/capecitabine 併用療法が推奨されている。

2) ESMO ガイドライン (欧州) ⁶⁾

生存や毒性プロファイルを考慮して適用可能な患者では mFOLFIRINOX が第一選択であり、70 歳超や ECOG-PS 2 等 mFOLFIRINOX の適用が困難な場合は GEM/capecitabine が推奨されている。

2)

<日本におけるガイドライン等>

1) 膵癌診療ガイドライン 2022 年版 (日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改定委員会編) ¹⁾

【概要】フランスとカナダで実施された mFOLFIRINOX と GEM 単独を比較した多施設共同ランダム化比較試験 (PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験) において、主要評価項目である無病生存期間の中央値は mFOLFIRINOX 21.6 ヶ月、GEM 12.8 ヶ月 (HR 0.58, P<0.001)、全生存期間の中央値は 54.4 ヶ月、35.0 ヶ月 (HR 0.64, P=0.003) であり mFOLFIRINOX が GEM を上回った ³⁾。Grade 3/4 の有害事象は mFOLFIRINOX 群 75.9%、GEM 群 52.9%であった。この結果より、膵癌の補助化学療法として海外の第 3 相試験の結果に基づき、mFOLFIRINOX 療法を行うことを提案する (推奨の強さ:弱い、エビデンスの確実性(強さ):A(強))。ただし推奨度は切除可能膵癌に対し日本の保険に収載されていない現状を鑑みて提案するにとどめられた。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

本邦での術後補助化学療法としての mFOLFIRINOX の有効性と安全性に関する臨床試験の成績はなく、また臨床使用実態の報告もない。しかし、術後再発患者に対する安全性については、FOLFIRINOX が治癒切除不能な膵癌に対して効能が追加された後に全国規模で実施された観察研究 (JASPAC 06 試験) において、非切除患者とともに評価された。全体で 399 例が登録され術後再発は 20%の 80 例であった。399 例全体で Grade 3 以上の主な有害事象は好中球減少 64%、白血球減少 31%、食欲不振 14%、発熱性好中球減少症 13%、下痢 7%、末梢神経障害 2%であった ¹⁶⁾。Grade 4 の血液毒性あるいは Grade 3/4 の非血液毒性の予測因子を検討した多変量解析では、性、PS、年齢が有意な予測因子であった。疾患の病態 (局所進行/遠隔転移/術後再発の別) は有意な予測因子ではなく ¹⁷⁾、術後再発患者でも忍容可能な治療法と考えられる。

(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>

【効能・効果】

治癒切除不能な膵癌

(取消線部削除)

【効能・効果の設定の妥当性について】

PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験の結果から、mFOLFIRINOX 療法は膵癌術後患者に対する新たな治療選択肢として位置づけられると考える。また、レボホリナートは「治癒切除不能な膵癌」の効能・効果で既に承認されていることから、当該効能・効果と本承認申請で追加する効能・効果を併せて、要望効能・効果を「膵癌」と設定した。

なお、本邦で承認され膵癌術後補助化学療法として用いられている S-1、GEM の効能・効果も「膵癌」である。

<要望用法・用量について>

【用法・用量】

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において、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) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 2,400 mg/m² (体表面積) を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。なお、病期、年齢、患者の状態などにより適宜減量・削除する。

【用法・用量の設定の妥当性について】

PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験の結果、mFOLFIRINOX 療法は海外の標準治療であった GEM と比較して大幅な生存期間の延長を示した⁵⁾。術後治療成績の悪い顕微鏡的癌遺残陽性 (R1)、およびリンパ節転移陽性 (N1) においても R0、N0 と同等の治療効果であり、本邦においても同一の治療法を施行することで、治療成績を大きく改善できる可能性がある。

一方、mFOLFIRINOX 療法は日本人膵癌の術後補助化学療法としては初めての併用療法であり忍容性や安全性の観点からの懸念は少なくない。実際 PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験では、試験開始当初は切除不能・再発膵癌に対する用法・用量で試験を開始したが、プロトコルで事前に定めた安全性評価によって162例の登録後にフルオロウラシルの急速静注の削除とイリノテカンの減量 (180 mg/m² から 150 mg/m²) が実施された。その後は膵癌術後補助化学療法として忍容可能であった。減量後のレジメンは切除不能・再発膵癌を本邦で

実施した単群の第2相試験⁹⁾と同一レジメンであり、膵癌術後補助化学療法として日本人に対しても同程度の忍容性が期待できる。また、治癒切除不能な膵癌に対する観察研究である JASPAC 06 試験において、術後再発患者に対して減量レジメンを含む FOLFIRINOX 療法の安全性は非切除患者と同様であることが報告されている。¹⁷⁾

以上より、海外第3相試験で用いられた用量・用法とすることが妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験により、mFOLFIRINOX 療法が GEM に対して大きく生存期間を延長することが示された⁵⁾。Grade 3 以上の血液毒性、消化器毒性、末梢神経症状等の有害事象が高頻度であったものの、管理可能であると考えられる。この結果をうけ、mFOLFIRINOX 療法は膵癌術後患者に対する新たな治療選択肢として位置づけられる。

NCCN guidelines では mFOLFIRINOX 療法は GEM/capecitabine とならびカテゴリ1に位置づけられ欧米では標準的療法のひとつとされている³⁾。

本邦における膵癌術後補助化学療法は JASPAC-01 試験の結果²⁾より S-1 が標準的療法として施行されている。しかし、少なくとも 60%以上の患者は3年以内に再発し、5年以内に半数以上が死亡する²⁾等、より有効な治療法の確立が求められている。S-1 では、効果が不良なサブグループが認められており、mFOLFIRINOX 療法はこのような患者群に対しても有用性が期待できる⁵⁾。また、直接比較ではないが、生存期間中央値は S-1 では 46.5 ヶ月であるのに対して mFOLFIRINOX 療法では 54.4 ヶ月であった。

周術期治療について膵癌診療ガイドラインでは、切除可能膵癌に対しては術前補助療法としてゲムシタビン塩酸塩+S-1 併用療法を行うことが提案(弱く推奨)されており、肉眼的根治切除が行われた膵癌に対しては術後補助療法を行うことが推奨(強く推奨)されている¹⁾。mFOLFIRINOX はエビデンスの確実性は強い(A)ものの、保険未収載であることから術後補助療法レジメンの1つとして提案(弱く推奨)されるに留まっている¹⁾。また、術前補助療法の開発は術後補助療法よりも新しく、術後補助療法によっても依然として極めて不良である膵癌患者の予後改善を目指し、術後補助療法を行うことを前提に標準治療として導入された治療法である。そのため、術前補助療法を実施した患者においても術後補助療法は必須であり、mFOLFIRINOX はその治療選択肢の1つとされている。

本邦で術前補助療法の唯一の治療レジメンとされているゲムシタビン塩酸塩+S-1 併用療法は晩期毒性が極めて少ないと考えられており、Prep-02/JSAP-05 試験においてはゲムシタビン塩酸塩+S-1 併用療法の有無により術中および術後合併症率には差がないことが報告されている¹⁸⁾。したがって術前補助療法を実施した患者においても術前補助療法を実施していない患者に比べて

mFOLFIRINOX の有害事象発現への影響は極めて少なく、mFOLFIRINOX は安全性の観点からも術前補助療法を実施した患者における治療選択肢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

特になし

5. 備考

6. 参考文献一覧

- 1) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会編. 膵癌診療ガイドライン 2022年版: 金原出版株式会社, 2022.
- 2) Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet* 2016;388:248-57.
- 3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-v.1. 2022, Pancreatic Adenocarcinoma. www.nccn.org 2022.
- 4) Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v56-68.
- 5) Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2395-2406.
- 6) ESMO_Guidelines_Committee. eUpdate – Cancer of the pancreas treatment recommendations.
<https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/pancreatic-cancer/eUpdate-Cancer-of-the-Pancreas-Treatment-Recommendations> 2019.
- 7) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-25.
- 8) Okusaka T, Ikeda M, Fukutomi A, et al. Phase II study of FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2014;105:1321-6.
- 9) Ozaka M, Ishii H, Sato T, et al. A phase II study of modified FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;81:1017-1023.
- 10) Alberta Health services clinical practice guideline G-v. Adenocarcinoma of the Pancreas.
<https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-g>

- i006-pancreas.pdf 2020.
- 11) Yang F, Jin C, Fu DL, et al. Modified FOLFIRINOX for resected pancreatic cancer: Opportunities and challenges. *World J Gastroenterol* 2019;25:2839-2845.
 - 12) Klaiber U, Hackert T, Neoptolemos JP. Adjuvant treatment for pancreatic cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019;4:27.
 - 13) Yegya-Raman N, Shah MM, Grandhi MS, et al. Adjuvant therapeutic strategies for resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Pancreat Cancer* 2018;1.
 - 14) Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017.
 - 15) Khorana AA, McKernin SE, Berlin J, et al. Potentially Curable Pancreatic Adenocarcinoma: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:2082-2088.
 - 16) Todaka A, Mizuno N, Ozaka M, et al. Nationwide Multicenter Observational Study of FOLFIRINOX Chemotherapy in 399 Patients With Unresectable or Recurrent Pancreatic Cancer in Japan. *Pancreas* 2018;47:631-636.
 - 17) Mizuno N, Todaka A, Mori K, et al. Observational study of FOLFIRINOX (FFX) for unresectable/recurrent pancreatic cancer (PC) in Japanese patients (pts)(JASPAC 06): final results. *ESMO 2016*. Copenhagen, Denmark, 2016.
 - 18) Unno M, Motoi F, Matsuyama Y, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP-05). *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:189-189.