

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

|          |                                                  |                                                                                                                                                       |
|----------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 会社名      | 株式会社ヤクルト本社                                       |                                                                                                                                                       |
| 要望された医薬品 | 要望番号                                             | IV-171                                                                                                                                                |
|          | 成分名<br>(一般名)                                     | オキサリプラチン                                                                                                                                              |
|          | 販売名                                              | エルプラット点滴静注液 50mg、エルプラット点滴静注液 100mg、エルプラット点滴静注液 200mg                                                                                                  |
|          | 未承認薬・<br>適応外薬の<br>分類<br>(必ずいずれ<br>かをチェック<br>する。) | <input type="checkbox"/> 未承認薬<br><br>〔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〕<br><br><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<br>(要望された<br>効能・効果に<br>ついて記載す<br>る。)       | 治癒切除不能な膵癌<br><br>(取消線部削除)                                                                                                                             |
|          | 用法・用量<br>(要望された<br>用法・用量に<br>ついて記載す<br>る。)       | 膵癌には、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして 85 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 13 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 |
|          | 備 考                                              | (特記事項等)                                                                                                                                               |

|                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                       |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/> 小児に関する要望<br>(該当する場合はチェックする。) |
| 希少疾病用医薬品の<br>該当性 (推定対象<br>患者数、推定方法につ<br>いても記載する。) | 約 5,500 人<br>< 推定方法 ><br>「がんの統計 2023」によると、膵癌の予測罹患数は年間約 44,500 人と報告されている <sup>企業-1)</sup> 。切除可能な患者の割合は 20-30%とされることから、切除手術が行われる膵癌の患者数は年間約 11,000 人と推測される。術後合併症等により術後補助療法の適応とならない患者を半数と仮定し、対象患者数は年間 5,500 人程度と推定した。                                                                                                                                                            |                                                       |
| 現在の<br>国内の<br>開発<br>状況                            | <input type="checkbox"/> 現在開発中<br>{ <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中                      }<br><br><input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない<br>{ <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                      }<br>(特記事項等)                                                |                                                       |
| 企業<br>として<br>の<br>開発<br>の<br>意思                   | <input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし<br><br>(開発が困難とする場合、その特段の理由)<br>今回要望された膵癌に対する術後補助療法としての modified FOLFIRINOX 療法 (以下、mFOLFIRINOX 療法) は、海外での第 III 相試験の結果から、国内外のガイドラインに推奨される治療として掲載されている <sup>企業-2,3) 要望-1,4,6)</sup> 。<br>また、本剤は既に再審査を終了しており、治癒切除不能な膵癌を含む様々な癌腫における安全性、有効性が確認されている。<br>このように国内外において一定の評価が得られていると考えられる本薬については、公知申請による承認が妥当と考える。 |                                                       |

|                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性<br/>(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（致命的な疾患）</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<br/>(上記に分類した根拠)</p> <p>本疾患は相対5年生存率が10%以下の極めて予後不良な悪性腫瘍である<sup>企業-1)</sup>。治癒切除を実施できた患者においても高率に再発を来とし、再発例は切除不能患者同様に極めて予後不良であることから、「ア 生命に重大な影響がある疾患(致命的な疾患)」であると判断した。</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<br/>(上記に分類した根拠)</p> <p>今回要望された膵癌に対する術後補助療法としての mFOLFIRINOX 療法は、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインにおいて最も強い推奨がなされており (category 1)<sup>企業-2)</sup>、欧州腫瘍学会 (ESMO) ガイドラインにおいても同様に推奨されている (I-A)<sup>要望-4,6)</sup>。</p> <p>本邦においては保険未収載でありながら膵癌診療ガイドラインに掲載され、今後、切除可能膵癌に対しても保険収載されることを期待したいとされている<sup>要望-1)</sup>。</p> <p>以上から、「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」と判断した。</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

|            |                                                                                                                                                                         |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 欧米等6か国での承認 | <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 |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                  |                                                                                     |                                                                                                                                                                             |      |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 状況<br>（該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。） | 〔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の下線）                                                          |                                                                                                                                                                             |      |
|                                  | 米国                                                                                  | 販売名（企業名）                                                                                                                                                                    | 承認なし |
|                                  |                                                                                     | 効能・効果                                                                                                                                                                       |      |
|                                  |                                                                                     | 用法・用量                                                                                                                                                                       |      |
|                                  |                                                                                     | 備考                                                                                                                                                                          |      |
|                                  | 英国                                                                                  | 販売名（企業名）                                                                                                                                                                    | 承認なし |
|                                  |                                                                                     | 効能・効果                                                                                                                                                                       |      |
|                                  |                                                                                     | 用法・用量                                                                                                                                                                       |      |
|                                  |                                                                                     | 備考                                                                                                                                                                          |      |
|                                  | 独国                                                                                  | 販売名（企業名）                                                                                                                                                                    | 承認なし |
|                                  |                                                                                     | 効能・効果                                                                                                                                                                       |      |
|                                  |                                                                                     | 用法・用量                                                                                                                                                                       |      |
|                                  |                                                                                     | 備考                                                                                                                                                                          |      |
|                                  | 仏国                                                                                  | 販売名（企業名）                                                                                                                                                                    | 承認なし |
|                                  |                                                                                     | 効能・効果                                                                                                                                                                       |      |
|                                  |                                                                                     | 用法・用量                                                                                                                                                                       |      |
|                                  |                                                                                     | 備考                                                                                                                                                                          |      |
|                                  | 加国                                                                                  | 販売名（企業名）                                                                                                                                                                    | 承認なし |
|                                  |                                                                                     | 効能・効果                                                                                                                                                                       |      |
|                                  |                                                                                     | 用法・用量                                                                                                                                                                       |      |
|                                  |                                                                                     | 備考                                                                                                                                                                          |      |
|                                  | 豪国                                                                                  | 販売名（企業名）                                                                                                                                                                    | 承認なし |
|                                  |                                                                                     | 効能・効果                                                                                                                                                                       |      |
|                                  |                                                                                     | 用法・用量                                                                                                                                                                       |      |
|                                  |                                                                                     | 備考                                                                                                                                                                          |      |
|                                  | 欧米等 6 か国での標準的使用状況<br>（欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。） | ■米国    ■英国    ■独国    ■仏国    ■加国    □豪州<br>〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕                                                                                                               |      |
|                                  |                                                                                     | 欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所の下線）                                                                                                                                               |      |
| 米国                               | ガイドライン名                                                                             | National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma Version 2.2022 企業-2)<br>要望書提示のガイドラインの最新版として示した。ただし、要望内容に関わる更新はない。 |      |
|                                  | 効能・効果<br>（または効能・効果に関連のある記載箇所）                                                       |                                                                                                                                                                             |      |

|  |    |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--|----|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |    | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|  |    | ガイドライン<br>の根拠論文                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|  |    | 備考                                    | NCCN Drugs & Biologics Compendium 企業-4)<br>Disease:<br><u>Pancreatic Adenocarcinoma</u><br>Recommended:<br><u>Adjuvant treatment in patients with no prior<br/>neoadjuvant therapy as a component of modified<br/>FOLFIRINOX (fluorouracil, leucovorin,<br/>irinotecan, oxaliplatin) regimen (preferred<br/>regimen) for ECOG performance status (PS) 0-1</u> |
|  |    |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|  | 英国 | ガイドライ<br>ン名                           | 要望書に補足事項なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|  |    | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|  |    | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|  |    | ガイドライン<br>の根拠論文                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|  |    | 備考                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|  | 独国 | ガイドライ<br>ン名                           | 要望書に補足事項なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|  |    | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|  |    | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|  |    | ガイドライン<br>の根拠論文                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|  |    | 備考                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|  | 仏国 | ガイドライ<br>ン名                           | 要望書に補足事項なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|  |    | 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<br>(または用法・用量に関連のある記載箇所) |                                                                                                                                                                   |
|  |    | ガイドラインの根拠論文                   |                                                                                                                                                                   |
|  |    | 備考                            |                                                                                                                                                                   |
|  | 加国 | ガイドライン名                       | Alberta Health services clinical practice guideline<br>GI-006 Version 10 Adenocarcinoma of the Pancreas<br>企業-3)<br><br>要望書提示のガイドラインの最新版として示した。ただし、要望内容に関わる更新はない。 |
|  |    | 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |                                                                                                                                                                   |
|  |    | 用法・用量<br>(または用法・用量に関連のある記載箇所) |                                                                                                                                                                   |
|  |    | ガイドラインの根拠論文                   |                                                                                                                                                                   |
|  |    | 備考                            |                                                                                                                                                                   |
|  | 豪州 | ガイドライン名                       | 要望書に補足事項なし                                                                                                                                                        |
|  |    | 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |                                                                                                                                                                   |
|  |    | 用法・用量<br>(または用法・用量に関連のある記載箇所) |                                                                                                                                                                   |

|  |  |                     |  |
|--|--|---------------------|--|
|  |  | ガイドライ<br>ンの根拠論<br>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＞

2023 年 4 月 25 日現在、PubMed で「“FOLFIRINOX” AND “pancreatic cancer” AND “adjuvant”」をキーワードとして検索すると 177 報の公表文献が抽出された。これらのうち要望書に記載のない文献について確認した結果、要望内容に関連する無作為化比較試験及び薬物動態試験に係る公表文献は認められなかった。

本項では、無作為化比較試験、薬物動態試験には該当しないものの、要望内容に関連する海外からの報告のうち要望書に記載のない 2 件の後方視的検討を＜海外における臨床試験等＞に記載した。また、無作為化比較試験、薬物動態試験には該当しないものの、要望内容に関連する国内からの報告のうち要望書に記載のない 1 件の後方視的検討を＜日本における臨床試験等＞に記載した。

#### ＜海外における臨床試験等＞

1) Park J, Kim HY, Na HY, et al. Continued adjuvant FOLFIRINOX for BRPC or LAPC after neoadjuvant FOLFIRINOX. J Cancer Res Clin Oncol. 2023;149(5):1765-75. 企業-5)

術前補助療法として FOLFIRINOX 療法（オキサリプラチン 85 mg/m<sup>2</sup>、ロイコボリン 400 mg/m<sup>2</sup>、イリノテカン 180 mg/m<sup>2</sup>、5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>、5-FU 持続静注 2,400 mg/m<sup>2</sup>、2 週間毎）を実施後に手術が施行された切除可能境界膵癌（BRPC）又は局所進行膵癌（LAPC）患者を対象に、術後補助療法として FOLFIRINOX 療法もしくはその他のレジメン治療が実施された場合の有効性を比較した後方視的検討である。

術前補助療法として FOLFIRINOX 療法が施行された 244 例の BRPC 又は LAPC 患者のうち 79 例で手術が行われ、さらにその中で術後補助療法が施行されていた 58 例を解析対象とした。45 例で R0 切除が得られ、R1 及び R2 切除となった患者はそれぞれ 12 及び 1 例であった。術後補助療法として 30 例に mFOLFIRINOX 療法（オキサリプラチン 85 mg/m<sup>2</sup>、ロイコボリン 400 mg/m<sup>2</sup>、イリノテカン 150 mg/m<sup>2</sup>、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup>、2 週間毎）、28 例にその他のレジメンが施行され、全生存期間（OS）中央値はそれぞれ未達（フォローアップ期間 37.5 カ月時点）と 29.7 カ月であった（ $p=0.012$ ）。また、無再発生存期間中央値はそれぞれ 30.5 カ月と 11.0 カ月であった（ $p=0.028$ ）。術後補助療法が施行されていた 58 例のうち 35 例（60.3%）で投与量の減量が行われ、mFOLFIRINOX 療法が施行された患者で減量がより多かった（83.3% vs. 35.7%,  $p=0.001$ ）。安全性評価に関する記載はなかった。

2) Roessel SV, Veldhuisen EV, Klompmaker S, et al. Evaluation of Adjuvant Chemotherapy in Patients With Resected Pancreatic Cancer After Neoadjuvant FOLFIRINOX Treatment. JAMA Oncol. 2020;6(11):1733-40. 企業-6)

術前補助化学療法として 2 サイクル以上の FOLFIRINOX 療法（オキサリプラチン 85 mg/m<sup>2</sup>、イリノテカン 150 又は 180 mg/m<sup>2</sup>、ロイコボリン 400 mg/m<sup>2</sup>、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup>（46 時間）、5-FU 急速静注 400 mg/m<sup>2</sup> 又は無し、2 週間毎）が施行された、遠隔転移のない膵癌患者 520 例を対象に、術後補助化学療法と OS の関連性を評価した多施設共同の後方視的検討である。なお、OS の起点は術後補助化学療法の開始時期に相当する術後 3 ヶ月の時点とされた。

343 例に術後補助化学療法が実施され、そのうち 68 例に FOLFIRINOX 療法が施行された。当該 68 例を対象とした有効性評価に関する記載はなかった。なお、リンパ節転移性の患者を対象としたサブグループ解析では、術後補助化学療法未実施であった 65 例の OS は 13 ヶ月（95%CI, 9-20 ヶ月）であったのに対し、FOLFIRINOX 療法が施行された 36 例では 28 ヶ月（95%CI, 23 ヶ月-未達）であった。安全性評価に関する記載はなかった。

#### <日本における臨床試験等※>

1) Mita N, Iwashita T, Ichikawa H, et al. Clinical Outcomes of Conversion Surgery after FOLFIRINOX in Patients with Unresectable Advanced Pancreatic Cancer: A Retrospective Cohort Study at a Single Center. J Clin Med. 2021;10(13):2848. 企業-7)

切除不能進行膵癌に対して mFOLFIRINOX 療法（オキサリプラチン 85 mg/m<sup>2</sup>（2 時間）、ロイコボリン 400 mg/m<sup>2</sup>（2 時間）、イリノテカン 150 mg/m<sup>2</sup>（90 分）、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup>（46 時間））実施後にコンバージョン手術が施行された 8 例を対象に臨床転帰を評価した単施設における後方視的検討である。

7 例に術後補助化学療法が施行され、そのうち 4 例に mFOLFIRINOX 療法が実施された。1 例は手術から 8.5 ヶ月後に再発し、手術から 17.7 ヶ月後（最初の mFOLFIRINOX 療法から 24.9 ヶ月後）に死亡が確認された。その他の 3 例は再発なく手術からそれぞれ 12.0、16.7 及び 19.3 ヶ月後（最初の mFOLFIRINOX 療法からそれぞれ 35.2、40.9 及び 26.1 ヶ月後）に生存が確認された。安全性評価に関する記載はなかった。

※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

1) Klaiber U, Leonhardt CS, Strobel O, et al. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer. Langenbecks Arch Surg. 2018;403(8):917-32. 企業-8)

PRODIGE 24 試験の成績を引用し、mFOLFIRINOX 療法による術後補助療法は切除後の膵管腺癌患者においてこれまでに報告された中で最長の生存期間を達成し得ることを考慮すると、全身状態が良好な切除後患者に対する新たな標準治療として考慮されるべきであると記述されている。

2) Springfield C, Jäger D, Büchler MW, et al. Chemotherapy for pancreatic cancer. Presse Med.



2019;48(3 Pt 2):e159-74. 企業-9)

PRODIGE 24 試験の成績を引用し、mFOLFIRINOX 療法は投与を受けることに十分適したすべての切除後の膵管腺癌患者に用いられるべきであると記述されている。FOLFIRINOX 療法を使用するためには、臨床的に重要な心疾患の既往及び慢性的な下痢がないことが必要であると記述されている。

3) Conroy T, Ducreux M. Adjuvant treatment of pancreatic cancer. Curr Opin Oncol. 2019;31(4):346-53. 企業-10)

mFOLFIRINOX 療法による術後補助療法がゲムシタビン単剤療法と比べて生存を明らかに改善したことから、mFOLFIRINOX 療法は投与が適する患者において標準治療と考えるべきであると記述されている。

4) Zeng S, Pöttler M, Lan B, et al. Chemoresistance in Pancreatic Cancer. Int J Mol Sci. 2019;20(18):4504. 企業-11)

切除可能な膵管腺癌では、切除とそれに続く術後補助化学療法が現在の標準治療であると記述されている。また、PRODIGE 24 試験の成績を引用し、切除後の膵癌患者に対する mFOLFIRINOX 療法による術後補助化学療法はゲムシタビン単剤療法と比べて大きく無病生存期間 (DFS) と OS を延長することが示されたと記述されている。

5) Lambert A, Schwarz L, Borbath I, et al. An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma. Ther Adv Med Oncol. 2019;11:1758835919875568. 企業-12)

切除可能な膵癌では、切除とそれに続く術後補助化学療法が標準治療であると記述されている。これまでに行われた臨床試験の結果から、特に投与が適する患者 (ECOG PS が 0 または 1 であり、フッ化ピリミジン系薬剤に禁忌がなく、さらに術後に重篤な下痢がない) に対しては mFOLFIRINOX 療法が標準治療として示唆されると記述されている。PS 2 や末梢神経障害を有するなど mFOLFIRINOX 療法の対象とならない患者で、フッ化ピリミジン系薬剤に禁忌がなければ、ゲムシタビン+カペシタビン併用療法が治療選択肢となると記述されている。

6) Oneda E, Zaniboni A. Are We Sure that Adjuvant Chemotherapy is the Best Approach for Resectable Pancreatic Cancer? Are We in the Era of Neoadjuvant Treatment? A Review of Current Literature. J Clin Med. 2019;8(11):1922. 企業-13)

切除可能な膵癌では切除とそれに続く術後補助化学療法が推奨され、これまでに早期の外科的完全切除 (R0) とそれに続く FOLFIRINOX 療法又はゲムシタビン+nab-パクリタキセル併用療法だけが生存期間を延長することが示されていると記述されている。

7) Motoi F, Unno M. Adjuvant and neoadjuvant treatment for pancreatic adenocarcinoma. Jpn J Clin Oncol. 2020;50(5):483-9. 企業-14)

PRODIGE 24 試験の成績を引用し、mFOLFIRINOX 療法を用いた術後補助療法がゲムシ

タビン単剤療法と比べて有意に OS を延長したと記述されている。

8) Mas L, Schwarz L, Bachet JB. Adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer: state of the art and future perspectives. Curr Opin Oncol. 2020;32(4):356-63. 企業-15)

PRODIGE 24 試験の結果から、mFOLFIRINOX 療法は投与が適する膵管腺癌患者に対する標準的な術後補助化学療法であると記述されている。mFOLFIRINOX 療法が適さない患者に対しては、ゲムシタビン+カペシタビン併用療法、ゲムシタビン単剤療法又は 5-FU 単剤療法が有効な治療選択肢になると記述されている。

9) Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, et al. Pancreatic cancer. Lancet. 2020;395(10242):2008-20. 企業-16)

PRODIGE 24 試験のデータに基づき、全身状態の良好な切除後の膵管腺癌患者に対しては、病期に依らず mFOLFIRINOX 療法による 6 ヶ月間の術後補助療法が推奨されると記述されている。mFOLFIRINOX 療法が禁忌の患者や全身状態が十分良好ではない患者に対しては、ゲムシタビン+カペシタビン併用療法又はゲムシタビン単剤療法が治療選択肢になると記述されている。

10) Taieb J, Abdallah R. How I treat pancreatic cancer. ESMO Open. 2020;4(Suppl 2):e000818. 企業-17)

PRODIGE 24 試験の公表以来、膵臓腺癌の術後補助化学療法は R1 切除であったとしても 6 ヶ月の mFOLFIRINOX 療法が現在の標準であると記述されている。mFOLFIRINOX 療法はゲムシタビンと比べ Grade 3/4 の神経系及び消化器系の毒性が増加するが、DFS と OS を有意に延長させたと記述されている。75 歳以上で全身状態が悪い患者や術後合併症を有する患者など、mFOLFIRINOX 療法が禁忌となる患者に対してはゲムシタビン+カペシタビン併用療法が代替となると記述されている。

11) Baltatzis M, Rodriquenz MG, Siriwardena AK, et al. Contemporary management of pancreas cancer in older people. Eur J Surg Oncol. 2021;47(3 Pt A):560-8. 企業-18)

ESPAC-4 試験において 65 歳未満と 65 歳以上のそれぞれのサブグループで死亡に対するハザード比が類似していたこと、及び PRODIGE 24 試験において 70 歳以上の被験者では FOLFIRINOX 療法のベネフィットは有意ではなかったものの 65 歳未満と 65 歳以上の被験者で有効性に違いが認められなかったことから、良好な全身状態が保たれている患者は年齢に依らず術後補助化学療法による治療の候補となり得ると記述されている。ただし、高齢者における治療関連毒性に関する具体的な情報は不足しているため、特にフレイルであるリスクが高い 75 歳以上の患者には注意が必要であると記述されている。

12) Turpin A, El Amrani M, Bachet JB, et al. Adjuvant Pancreatic Cancer Management: Towards New Perspectives in 2021. Cancers (Basel). 2020;12(12):3866. 企業-19)

切除後の膵管腺癌患者に対する術後補助療法として、アジア人以外で投与が適する患者

にはゲムシタビンよりも mFOLFIRINOX 療法を選択すべきであるが、よりフレイルな患者ではゲムシタビンベースの化学療法が現在でも適切な選択肢であると記述されている。ただし、疲労、体重減少、栄養障害又は下痢があり、患者が手術から完全に回復していない場合、mFOLFIRINOX 療法を投与することはできないと記述されている。また、アジア人では S-1 が標準的な術後補助療法であると記述されている。

1 3 ) Mavros MN, Moris D, Karanickolas PJ, et al. Clinical Trials of Systemic Chemotherapy for Resectable Pancreatic Cancer: A Review. JAMA Surg. 2021;156(7):663-72. 企業-20)

PRODIGE 24 試験の成績を引用し、mFOLFIRINOX 療法による術後補助化学療法は、投与が適する切除後の膵管腺癌患者に対する現在の標準治療であると記述されている。

1 4 ) Essaji Y, Rocha FG. Seminars in surgical oncology-Pancreas cancer adjuvant therapy trials. J Surg Oncol. 2021;123(6):1467-74. 企業-21)

切除後の膵癌に対してこれまでに実施された術後補助化学療法を評価した臨床試験の一つとして PRODIGE 24 試験の成績が引用されている。PRODIGE 24 試験で得られた mFOLFIRINOX 療法の OS はこれまでに報告されてきた OS の中で最も長いことから、全身状態が良好で頑健な患者に対しては mFOLFIRINOX 療法が施行されるべきであると記述されている。

1 5 ) Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer: A Review. JAMA. 2021;326(9):851-62. 企業-22)

PRODIGE 24 試験の成績を引用し、外科的切除後の膵管腺癌において高い機能状態を有する患者では mFOLFIRINOX 療法が標準治療として推奨されると記述されている。mFOLFIRINOX 療法が適さない患者ではゲムシタビン+カペシタビン併用療法又はゲムシタビン単剤療法を考慮することができると記述されている。

1 6 ) Iyengar S, Nevala-Plagemann C, Garrido-Laguna I. Updates on adjuvant and neoadjuvant treatment strategies for surgically resectable and borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. Ther Adv Med Oncol. 2021;13:17588359211045861. 企業-23)

PRODIGE 24 試験の成績を引用し、その結果に基づき、mFOLFIRINOX 療法は全身状態が良好な (ECOG PS が 0 又は 1) 切除後膵管腺癌の患者に対する術後補助療法として標準治療と見なされると記述されている。また、切除後の最良の OS が確認されているのは術後補助療法の mFOLFIRINOX 療法であるが、残念ながら患者の大部分は mFOLFIRINOX 療法を受けることに十分適していないと記述されている。また、探索的サブグループ解析に基づく、70~75 歳の高齢患者が 70 歳未満の患者と同じ利益を得られるかどうかは不明であると記述されている。

1 7 ) de Jesus VHF, Riechelmann RP. Comparative efficacy of modified FOLFIRINOX, gemcitabine plus capecitabine and gemcitabine plus nab-paclitaxel as adjuvant treatment for

resected pancreatic cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Ecancermedicalscience*. 2021;15:1276. 企業-24)

膵癌の術後補助化学療法としての mFOLFIRINOX 療法、ゲムシタビン＋カペシタビン併用療法及びゲムシタビン＋nab-パクリタキセル併用療法の有効性を比較する目的で行われたネットワークメタ・アナリシスである。ESPAC-4 試験、PRODIGE 24 試験及び APACT 試験を解析対象とし、ゲムシタビン単剤療法をリファレンスとして OS 及び DFS を評価した。

Surface under cumulative ranking (SUCRA) を用いて順位確率を検討した結果、DFS 及び OS について、いずれも mFOLFIRINOX 療法が 4 つのレジメンの中で最も治療効果が高いレジメンである確率が高かった（それぞれ 98.9%と 89.6%）。2 番目に治療効果が高いレジメンである確率が高かったのはゲムシタビン＋nab-パクリタキセル併用療法であった。mFOLFIRINOX 療法は投与が可能な患者に対しては膵癌の術後補助化学療法として標準治療であり、mFOLFIRINOX 療法が適さない患者、特にフッ化ピリミジン系薬剤が禁忌である患者に対してはゲムシタビン＋nab-パクリタキセル併用療法が望ましい術後補助化学療法となる可能性がある」と記述されている。

1 8) Rangelova E, Bratlie SO. How to select the most appropriate adjuvant treatment after neoadjuvant treatment and resection for locally advanced pancreatic cancer?. *J Gastrointest Oncol*. 2021;12(5):2521-35. 企業-25)

FOLFIRINOX 療法は切除後の術後補助療法においてもゲムシタビンより優れていることが証明されており、忍容可能な患者に対しては術後補助療法の新たな標準治療になると記述されている。

1 9) Yamada Y. Present status and perspective of perioperative chemotherapy for patients with resectable pancreatic cancer in Japan. *Glob Health Med*. 2022;4(1):14-20. 企業-26)

複数の臨床試験の結果から、切除可能な膵管腺癌患者に対しては術後補助化学療法が標準治療となっていると記述されている。術後補助化学療法のレジメンとして、東アジアでは S-1 が一般的であるのに対し、欧米諸国では FOLFIRINOX 療法、ゲムシタビン＋カペシタビン併用療法又はゲムシタビン単剤療法が用いられていると記述されている。

2 0) Rizzo S, Scala I, Robayo AR, et al. Body composition as a predictor of chemotherapy-related toxicity in pancreatic cancer patients: A systematic review. *Front Oncol*. 2022;12:974116. 企業-27)

ESMO ガイドラインを引用し、ESMO は切除後の膵癌に対する術後補助療法の治療選択肢として、予後と毒性プロファイルの観点から FOLFIRINOX 療法を選択された適合患者における第一の治療選択肢として推奨していると記述されている。一方、FOLFIRINOX 療法の投与が適さない患者に対してはゲムシタビン＋カペシタビン併用療法、フレイルな患者に対してはゲムシタビン単剤療法を推奨していると記述されている。

21) Fawaz A, Abdel-Rahman O. Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Challenges for Clinical Management. *Cancer Manag Res.* 2022;14:3589-98. 企業-28)

切除可能な膵管腺癌の患者に対して外科的切除及び術後補助化学療法が標準治療となっていると記述されており、PRODIGE 24 試験の成績が引用されている。

### (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) De Vita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 12th edition. 2022 企業-29)

#### Chapter 35: Cancer of the Pancreas

#### Clinically Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

#### Adjuvant Chemotherapy Trials

切除後膵管腺癌の患者 493 例を 24 週間の mFOLFIRINOX (5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup>、ロイコボリン 400 mg/m<sup>2</sup>、イリノテカン 180 mg/m<sup>2</sup> (その後、150 mg/m<sup>2</sup> に減量)、オキサリプラチン 85 mg/m<sup>2</sup>、2 週間毎) 又はゲムシタビン (1,000 mg/m<sup>2</sup>、4 週サイクルの 1、8、15 日目) にランダム化した大規模な多施設共同第 III 相試験である PRODIGE 24 試験<sup>要望-5)</sup> が、術後補助化学療法の中でおそらく最も顕著なデータであると記載されている。主要評価項目として DFS、副次評価項目として OS 及び安全性が設定された。mFOLFIRINOX 群では、DFS 中央値 (21.6 カ月 vs 12.8 カ月、ハザード比 0.58、 $p < 0.001$ )、3 年無病生存率 (39.7% vs 21.4%)、OS 中央値 (54.4 カ月 vs 35.0 カ月、ハザード比 0.64、 $p = 0.003$ )、3 年全生存率 (63.4% vs 48.6%) が大幅に改善された。Grade 3 又は 4 の有害事象はゲムシタビン群で 52.9%、FOLFIRINOX 群で 75.9% に発現した。生存エンドポイントの改善は素晴らしいものであるが、選択基準で切除後に完全に回復した患者 (WHO PS 0-1、CA19-9  $\leq 180$  U/mL) のみを適格として最も状態の良い患者を選択しているため、実地診療の大多数の患者に一般化できるかは疑問であると記載されている。

#### <日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために (改訂第 6 版). 日本臨床腫瘍学会編. 南江堂. 2021. 企業-30)

膵癌根治切除後の補助療法は、薬物療法が標準治療と考えられており、日本においては S-1、欧米においてはゲムシタビン+カペシタビン療法又は FOLFIRINOX 療法が第一選択となっていると記載されている。

### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

#### <海外におけるガイドライン等>

1) NCCN ガイドライン：膵癌 (腺癌) (Version 2.2022) (米国) 企業-2)

#### 術後補助療法

#### 推奨レジメン：

- ・ mFOLFIRINOX (Category 1) <sup>a</sup>

- ・ゲムシタビン+カペシタビン (Category 1)

その他のレジメン：

- ・ゲムシタビン (Category 1)
- ・5-FU+ロイコボリン (Category 1)
- ・5-FU 持続静注
- ・カペシタビン (Category 2B)
- ・導入化学療法（ゲムシタビン、5-FU+ロイコボリン又は 5-FU 持続静注）とその後の化学放射線療法
- ・導入化学療法（ゲムシタビン、5-FU+ロイコボリン又は 5-FU 持続静注）とその後の化学放射線療法、さらに続けて化学療法
  - ゲムシタビンとその後の化学放射線療法、さらに続けてゲムシタビン
  - 5-FU 急速静注+ロイコボリンとその後の化学放射線療法、さらに続けて 5-FU 急速静注+ロイコボリン
  - 5-FU 持続静注とその後の化学放射線療法、さらに続けて 5-FU 持続静注

a： FOLFIRINOX 又は mFOLFIRINOX は ECOG PS が 0～1 の患者に限定するべきである。

※推奨レベルを記載していない治療は全て Category 2A である。

術後補助療法は、術後十分に回復し、かつ 12 週間以内に開始することを推奨する。切除後膵管腺癌の PS が良好な患者における術後補助化学療法としてゲムシタビンと FOLFIRINOX を比較した PRODIGE 24 試験<sup>要望-5)</sup>は、追跡期間中央値は 30.5 カ月 (95% CI 29.5-33.7) で、DFS 中央値はゲムシタビン群 (12.8 カ月、95% CI 11.7-15.2) と比較して mFOLFIRINOX 群 (21.6 カ月、95% CI 17.5-26.7) で優れていた。OS 中央値 (54.4 カ月 vs 35.0 カ月) 及び無転移生存期間 (30.4 カ月 vs 17.7 カ月) も mFOLFIRINOX 群で優れていた。Grade 3 又は 4 の有害事象は mFOLFIRINOX 群とゲムシタビン群でそれぞれ 75.5% と 51.1% に報告され、いずれの群においても Grade 4 は 12% であった。また、ゲムシタビン群で毒性による死亡が 1 例報告されたと記載されている。

## 2) ESMO ガイドライン (2019 年アップデート)：膵癌 (欧州)<sup>要望-6)</sup>

### 術後補助化学療法

推奨：mFOLFIRINOX は、予後及び関連する毒性プロファイルの観点から、選択された適合患者における切除後膵癌の術後補助療法の第一選択肢である [エビデンスレベル I、推奨グレード A、ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale(MCBS) v1.1 スコア A]。

切除後膵癌に投与された mFOLFIRINOX とゲムシタビン単剤の 2 群を比較する PRODIGE 24 試験が実施された<sup>要望-5)</sup>。R0/R1 切除の術後 3～12 週間の患者 493 例が無作為に mFOLFIRINOX (5-FU、イリノテカン、オキサリプラチン) 又はゲムシタビンの投与を 6 カ月間受けた。DFS 中央値は、ゲムシタビン群の 12.8 カ月 (95% CI 11.7-15.2) に

対し、mFOLFIRINOX 群では 21.6 カ月 (95% CI 17.5-26.7) であった (ハザード比 0.59、95% CI 0.47-0.74)。mFOLFIRINOX による DFS ベネフィットは、R0 及び R1 切除を含むほとんどのサブグループで有意だった。OS 中央値は、ゲムシタビン群の 35.0 カ月 (95% CI 28.7-43.9) に対し、mFOLFIRINOX 群では 54.4 カ月 (95% CI 41.5 カ月-未達) であった (ハザード比 0.66、95% CI 0.49-0.89)。Grade 3~4 の有害事象は mFOLFIRINOX 群で有意に高く (75.5% vs 51.1%)、疲労、末梢性感覚ニューロパチー、悪心、嘔吐、粘膜炎、下痢が多かった。しかしながら、Grade 4 の有害事象又は発熱性好中球減少症のリスクに関して 2 群間で差はなく、死亡はゲムシタビン群で 1 例のみだった。

ESPAC-4 試験<sup>要望-14)</sup> と PRODIGE 24 試験の結果を考慮すると、切除後膵癌の患者の標準治療は、ゲムシタビン単剤療法に代わり多剤併用化学療法を用いるべきである。ゲムシタビン+カペシタビン併用療法と mFOLFIRINOX 療法の直接比較はないが、投与が適する患者に対しては 3 剤併用療法が最良の治療法であると考えられると記載されている。

上述の推奨は、次の主張により支持される。

- ・ 切除後膵癌の患者において、mFOLFIRINOX 療法によりこれまでに観察された中で最良の OS が得られた。
- ・ 転移性疾患において、ゲムシタビンに対する FOLFIRINOX のより良い有効性が以前に実証されている<sup>要望-7)</sup>。
- ・ 膵臓手術後でも、5-FU の急速静注を使用せずイリノテカンの用量を減らした (150 mg/m<sup>2</sup>) 場合、mFOLFIRINOX の有害事象は管理可能である。

### 3) NCI-PDQ® (米国) <sup>企業-31)</sup>

#### 膵癌の治療 (成人) (PDQ®)

#### 切除可能又は切除可能境界膵癌の治療法

#### 術後化学療法

全身状態が良好な患者に対しては、FOLFIRINOX 又はゲムシタビン+カペシタビン併用による術後補助化学療法が考慮される。しかし、高齢者や全身状態が最低限しか保たれていない患者では、ゲムシタビン単剤又は 5-FU 単剤が考慮される。アジアでは S-1 がゲムシタビンベースの治療の適切な代替として使用されると記載されている。

#### 1. FOLFIRINOX (エビデンスレベル A1)

PRODIGE 24 試験は、R0/R1 切除の患者 493 例を無作為に 1:1 で、6 サイクルのゲムシタビン (1,000 mg/m<sup>2</sup>、28 日サイクルの 1、8、15 日目) 又は 12 サイクルの FOLFIRINOX (オキサリプラチン 85 mg/m<sup>2</sup>、ロイコボリン 400 mg/m<sup>2</sup>、イリノテカン 150 mg/m<sup>2</sup>、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> (46 時間)、2 週間毎) を投与する群に割付した非盲検第 III 相試験である<sup>要望-5)</sup>。

- ・ 追跡期間中央値は 33.6 カ月で、DFS 中央値は、FOLFIRINOX 群で 21.6 カ月、ゲムシタビン群で 12.8 カ月であった (ハザード比 0.58、95% CI 0.46-0.73、 $p = 0.001$ )。
- ・ OS 中央値は、FOLFIRINOX 群で 54.4 カ月、ゲムシタビン群で 35.0 カ月であった (ハザード比 0.64、95% CI 0.48-0.86、 $p = 0.003$ )。

・Grade 3 又は 4 の有害事象は、FOLFIRINOX 群で 75.9%、ゲムシタビン群で 52.9% に発現した。好中球減少症の割合は同程度であった（ただし、FOLFIRINOX 群の 62.2%が G-CSF 投与を受けた）。FOLFIRINOX 群の 33%、ゲムシタビン群の 21% が治療を中止した。

2. ゲムシタビン+カペシタビン
3. S-1
4. ゲムシタビン
5. ゲムシタビン又は 5-FU

#### 4) ASCO ガイドライン（2019 年アップデート）（米国） 要望-15)

##### 切除可能膵癌

Clinical Question 4：原発腫瘍の R0 又は R1 切除を受けた膵腺癌患者に対する適切な術後補助化学療法は何か。

推奨 4.1：術前治療を受けていない切除後膵腺癌の患者は、医学的又は外科的禁忌がない場合、6 ヶ月の術後補助化学療法を受けるべきである。PRODIGE 24 試験 要望-5) の後半で使用された mFOLFIRINOX 療法（オキサリプラチン 85 mg/m<sup>2</sup>、ロイコボリン 400 mg/m<sup>2</sup>、イリノテカン 150 mg/m<sup>2</sup>（いずれも day 1）、5-FU 2.4 g/m<sup>2</sup>（46 時間）、2 週間毎、12 サイクル）は、毒性又は耐性の懸念がない場合に使用することが望ましい。その他としては、ゲムシタビン+カペシタビンによる 2 剤併用療法、あるいはゲムシタビン単独又はフルオロウラシル+フォリン酸による単独療法が提案されている（タイプ：エビデンスに基づく、利益が害を上回る、エビデンスの質：高い、推奨の強さ：強い）。

#### <日本におけるガイドライン等>

##### 1) 膵癌診療ガイドライン（日本膵癌学会） 要望-1)

2022 年 7 月改訂の第 6 版では、膵癌の術後補助化学療法についてクリニカルクエスション（CQ）として記載されている。

CQ RA2：膵癌の術後補助化学療法は推奨されるか？

ステートメント：海外の第 III 相試験の結果に基づき 要望-5,14)、ゲムシタビン塩酸塩+カペシタビン併用療法及び 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：A）。

PRODIGE 24 試験では、FOLFIRINOX 療法の毒性を考慮し減量（ホリナートカルシウム 400 mg/m<sup>2</sup>+イリノテカン 180 mg/m<sup>2</sup>+オキサリプラチン 85 mg/m<sup>2</sup>（いずれも day 1）+5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup>、2 週間毎、12 サイクル）した mFOLFIRINOX 療法が行われ、493 例が登録された。主要評価項目は無病生存期間で、無病生存期間中央値は FOLFIRINOX 群で 21.6 ヶ月、ゲムシタビン群で 12.8 ヶ月であり（ハザード比 0.58、95% CI 0.46-0.73、 $p < 0.0001$ ）、mFOLFIRINOX 療法群の優越性が示された。OS 中央値は mFOLFIRINOX 群で 54.4 ヶ月、ゲムシタビン群で 35.0 ヶ月（ハザード比 0.64、95% CI 0.48-0.86、 $p = 0.003$ ）であった。



ゲムシタビン塩酸塩＋カペシタビン併用療法と **mFOLFIRINOX** 療法は、ゲムシタビン塩酸塩単独療法と比較して生存期間における優越性を示したが、現在切除可能膵癌に対しては本邦の保険に収載されていないため、本ガイドラインでは行うことを提案する（弱い推奨）に留めていると記載されている。

#### （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

2023年4月25日現在、医学中央雑誌で“膵癌 and 術後 and FOLFIRINOX”をキーワードとして検索すると143件の公表文献が抽出された。これらのうち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）に関連する公表文献は認められなかった。

##### <本邦での臨床試験成績について>

該当報告なし

##### <本邦での臨床使用実態について>

該当報告なし

#### （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>

膵癌に対する術後補助療法としての **mFOLFIRINOX** 療法は、海外で実施された無作為化比較第III相試験（**PRODIGE 24** 試験）においてゲムシタビン単剤療法と比べ **DFS** 及び **OS** を有意に延長することが示された<sup>要望-5)</sup>。その結果に基づき、**mFOLFIRINOX** 療法による術後補助療法は、その治療が適する全身状態の良好な選択された患者に対して推奨される治療として、欧米の複数の診療ガイドラインにおいて高い推奨度で記載されている<sup>企業-2,3,31)</sup> 要望-4,6,15)。さらに、複数の総説においても **mFOLFIRINOX** 療法は膵癌の術後補助療法として推奨される治療であると記載されていることから<sup>企業-8-10,12,15,16,17,19-27)</sup> 要望-11-13)、海外では標準治療として位置付けられているものと考えられる。一方、本邦の診療ガイドラインでは、膵癌に対する術後補助療法としての **mFOLFIRINOX** 療法は、それ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））との記載に留められている。その理由として、**PRODIGE 24** 試験においてゲムシタビン単剤療法と比較して生存期間の優越性が示されたものの、国内において術後補助療法として保険収載されていないことを踏まえて弱い推奨に留めたと説明されており、今後、切除可能膵癌に対しても保険収載されることを期待したいと記載されている<sup>要望-1)</sup>。

以上より、オキサリプラチンは **mFOLFIRINOX** 療法として膵癌の術後補助療法に関して国内では保険未収載を理由に弱い推奨ではあるものの、今後の保険収載が期待される治療と位置付けられており、欧米の診療ガイドラインでは無作為化比較試験の成績を根拠に強く推奨されるレジメンに位置付けられている。さらに、本剤は既に「治癒切除不能な膵

癌」を効能・効果として本邦における承認を取得していることから、要望者が要望する効能・効果と合わせて「腭癌」とすることが妥当と考える。

#### < 要望用法・用量について >

要望の用法・用量は、mFOLFIRINOX 療法として国際的な診療ガイドラインにおいて腭癌の術後補助療法に対して推奨されるレジメンとして記載されている<sup>企業-2,3,31)</sup> 要望-4,6,15)。一方、本邦の診療ガイドラインでは保険未収載を理由に弱い推奨に留めたとされているものの、今後、切除可能腭癌に対しても保険収載されることを期待したいと記載されている<sup>要望-1)</sup>。

欧米において推奨の根拠となった PRODIGE 24 試験では、主要評価項目として設定された DFS 中央値は、mFOLFIRINOX 療法群とゲムシタビン単剤療法群でそれぞれ 21.6 及び 12.8 ヶ月であり、mFOLFIRINOX 療法は有意な DFS の延長を示した（ハザード比 0.58、95%CI: 0.46-0.73;  $p<0.001$ ）。また、OS 中央値は mFOLFIRINOX 療法群とゲムシタビン単剤療法群でそれぞれ 54.4 及び 35.0 ヶ月であり、mFOLFIRINOX 療法は有意な生存期間の延長を示した（ハザード比 0.64、95%CI: 0.48-0.86;  $p=0.003$ ）<sup>要望-5)</sup>。他方、本邦で推奨されている術後補助療法のレジメンである S-1 単剤療法は<sup>要望-1)</sup>、その有用性が示された JASPAC 01 試験において主要表項目である OS 中央値が 46.5 ヶ月と報告されており、対照群であるゲムシタビン単剤療法（OS 中央値 25.5 ヶ月）と比べて有意に OS の改善が示されている（ハザード比 0.57、95%CI: 0.44-0.72;  $p<0.0001$ ）<sup>要望-2)</sup>。直接的な比較はできないものの、PRODIGE 24 試験の mFOLFIRINOX 療法群で得られた OS 中央値は、これまでに報告されてきた腭癌に対する術後補助療法の OS 中央値の中で最も長いことが海外の総説により指摘されていることから<sup>企業-8,21)</sup> 要望-12)、要望の用法・用量による mFOLFIRINOX 療法は本邦においても治療成績の改善をもたらす可能性があるものと考ええる。

一方、本邦では要望の用法・用量を検討した前向き臨床試験や使用経験に関わる報告はなく、後方視的検討の報告が 1 件のみの状況である。しかしながら、用法・用量は異なるものの、本剤は FOLFIRINOX 療法として化学療法未治療の遠隔転移を有する日本人の腭癌患者を対象とした国内第 II 相試験において有効性及び安全性が確認されている<sup>要望-8)</sup>。その結果及び海外で実施された化学療法未治療の遠隔転移を有する腭癌患者を対象とした FOLFIRINOX に関する第 II/III 相試験<sup>要望-7)</sup> の成績に基づき、本剤は 2013 年に本邦において治癒切除不能な腭癌に対する承認を取得していることから、日本人の腭癌患者に対する一定の安全性情報が蓄積されている。また、mFOLFIRINOX 療法は本邦においても遠隔転移を有する腭癌患者を対象とした第 II 相試験が実施され、FOLFIRINOX 療法と同程度の有効性と毒性の軽減が報告されており<sup>要望-9)</sup>、実臨床においては mFOLFIRINOX 療法による治療が多く施行されている。従って、術後補助療法として用いられることを考慮しても、がん化学療法に精通した医師のもとで mFOLFIRINOX 療法による治療が適切と判断される患者を慎重に選択し、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、要望の用法・用量は忍容可能であると考ええる。

以上より、要望者が要望する用法・用量は妥当と考える。

#### <臨床的位置づけについて>

上述のとおり、膵癌に対する術後補助療法としての mFOLFIRINOX 療法は、欧米において標準治療として位置付けられているものと考えられる。ただし、いずれの診療ガイドラインでも全身状態が良好な選択された患者に対して用いられるべきであるとされている。本邦の診療ガイドラインでは、肉眼的根治切除が行われた膵癌に対して術後補助療法を行うことを推奨しており、そのレジメンとして S-1 単剤療法、S-1 に対する忍容性が低い患者等ではゲムシタビン単剤療法を推奨している。mFOLFIRINOX 療法については保険未収載を理由に弱い推奨に位置付けているが、今後保険収載されることを期待するとしている。

mFOLFIRINOX 療法はこれまでに報告された膵癌に対する術後補助療法の中で最も長い生存期間を得られる可能性がある。従って、肉眼的根治切除が行われた患者のうち、全身状態が良好で mFOLFIRINOX 療法による術後補助療法が適すると判断される患者に対して mFOLFIRINOX 療法は新たな治療選択肢になり、承認された場合の臨床的位置付けは、治癒切除したとしても高率に再発を来す難治性の疾患である膵癌に対し、完治する患者を増やすことが期待される治療法になると考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

##### 1) なし

要望の効能・効果である膵癌に対する術後補助療法としての mFOLFIRINOX 療法は、その治療が適する全身状態の良好な選択された患者に対する治療として、欧米の複数の診療ガイドラインでは高い推奨度で記載されていることから<sup>企業-2,3,31)</sup> 要望-4,6,15)、海外において標準治療として位置付けられている。一方、国内の診療ガイドラインでは、本邦の保険に収載されていないことから弱い推奨とされている。しかし、今後の保険収載が期待される治療と位置付けられていることから、国内においても要望の効能・効果は支持されていると考えられる<sup>要望-1)</sup>。

また、術後補助療法としての mFOLFIRINOX 療法は治癒切除不能な膵癌で使用される FOLFIRINOX 療法とは異なり、本剤と併用する一部の薬剤を減量するものの、本剤の用法・用量は同じであり、FOLFIRINOX 療法の安全性情報も蓄積されていることから、膵癌に対する術後補助療法としての mFOLFIRINOX 療法は日本人においても忍容可能であると考ええる。

以上より、膵癌に対する術後補助療法としての mFOLFIRINOX 療法は、世界的に標準治療として認識されていると考えること、及び当該療法が実施可能な日本人において忍容可能であり、有用性が期待できると考える。従って、実施すべき試験はなく、現状得られている情報を用いた公知申請が妥当と考える。

#### 5. 備考

##### <その他>

1) 要望書の参考文献「要望-1) 膵癌診療ガイドライン」について、引用文献としては補足事項無いものの、電子ファイル内容に誤りがあると思われたため、差替え版を添付して

いる。

## 6. 参考文献一覧

- 企業-1) がんの統計 2023
- 企業-2) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma Version 2.2022
- 企業-3) Alberta Health services clinical practice guideline GI-006 Version 10 Adenocarcinoma of the Pancreas
- 企業-4) NCCN Drugs & Biologics Compendium Oxaliplatin
- 企業-5) Park J, Kim HY, Na HY, et al. Continued adjuvant FOLFIRINOX for BRPC or LAPC after neoadjuvant FOLFIRINOX. J Cancer Res Clin Oncol. 2023;149(5):1765-75.
- 企業-6) Roessel SV, Veldhuisen EV, Klompaker S, et al. Evaluation of Adjuvant Chemotherapy in Patients With Resected Pancreatic Cancer After Neoadjuvant FOLFIRINOX Treatment. JAMA Oncol. 2020;6(11):1733-40.
- 企業-7) Mita N, Iwashita T, Ichikawa H, et al. Clinical Outcomes of Conversion Surgery after FOLFIRINOX in Patients with Unresectable Advanced Pancreatic Cancer: A Retrospective Cohort Study at a Single Center. J Clin Med. 2021;10(13):2848.
- 企業-8) Klaiber U, Leonhardt CS, Strobel O, et al. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer. Langenbecks Arch Surg. 2018;403(8):917-32.
- 企業-9) Springfield C, Jäger D, Büchler MW, et al. Chemotherapy for pancreatic cancer. Presse Med. 2019;48(3 Pt 2):e159-74.
- 企業-10) Conroy T, Ducreux M. Adjuvant treatment of pancreatic cancer. Curr Opin Oncol. 2019;31(4):346-53.
- 企業-11) Zeng S, Pöttler M, Lan B, et al. Chemoresistance in Pancreatic Cancer. Int J Mol Sci. 2019;20(18):4504.
- 企業-12) Lambert A, Schwarz L, Borbath I, et al. An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma. Ther Adv Med Oncol. 2019;11:1758835919875568.
- 企業-13) Oneda E, Zaniboni A. Are We Sure that Adjuvant Chemotherapy is the Best Approach for Resectable Pancreatic Cancer? Are We in the Era of Neoadjuvant Treatment? A Review of Current Literature. J Clin Med. 2019;8(11):1922.
- 企業-14) Motoi F, Unno M. Adjuvant and neoadjuvant treatment for pancreatic adenocarcinoma. Jpn J Clin Oncol. 2020;50(5):483-9.
- 企業-15) Mas L, Schwarz L, Bachet JB. Adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer: state of the art and future perspectives. Curr Opin Oncol. 2020;32(4):356-63.
- 企業-16) Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, et al. Pancreatic cancer. Lancet. 2020;395(10242):2008-20.
- 企業-17) Taieb J, Abdallah R. How I treat pancreatic cancer. ESMO Open. 2020;4(Suppl 2):e000818.
- 企業-18) Baltatzis M, Rodriquenz MG, Siriwardena AK, et al. Contemporary management of

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | pancreas cancer in older people. Eur J Surg Oncol. 2021;47(3 Pt A):560-8.                                                                                                                                                                                                  |
| 企業-19) | Turpin A, El Amrani M, Bachet JB, et al. Adjuvant Pancreatic Cancer Management: Towards New Perspectives in 2021. Cancers (Basel). 2020;12(12):3866.                                                                                                                       |
| 企業-20) | Mavros MN, Moris D, Karanickolas PJ, et al. Clinical Trials of Systemic Chemotherapy for Resectable Pancreatic Cancer: A Review. JAMA Surg. 2021;156(7):663-72.                                                                                                            |
| 企業-21) | Essaji Y, Rocha FG. Seminars in surgical oncology-Pancreas cancer adjuvant therapy trials. J Surg Oncol. 2021;123(6):1467-74.                                                                                                                                              |
| 企業-22) | Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer: A Review. JAMA. 2021;326(9):851-62.                                                                                                                                                                                      |
| 企業-23) | Iyengar S, Nevala-Plagemann C, Garrido-Laguna I. Updates on adjuvant and neoadjuvant treatment strategies for surgically resectable and borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. Ther Adv Med Oncol. 2021;13:17588359211045861.                             |
| 企業-24) | de Jesus VHF, Riechelmann RP. Comparative efficacy of modified FOLFIRINOX, gemcitabine plus capecitabine and gemcitabine plus nab-paclitaxel as adjuvant treatment for resected pancreatic cancer: a Bayesian network meta-analysis. Ecancermedicallscience. 2021;15:1276. |
| 企業-25) | Rangelova E, Bratlie SO. How to select the most appropriate adjuvant treatment after neoadjuvant treatment and resection for locally advanced pancreatic cancer?. J Gastrointest Oncol. 2021;12(5):2521-35.                                                                |
| 企業-26) | Yamada Y. Present status and perspective of perioperative chemotherapy for patients with resectable pancreatic cancer in Japan. Glob Health Med. 2022;4(1):14-20.                                                                                                          |
| 企業-27) | Rizzo S, Scala I, Robayo AR, et al. Body composition as a predictor of chemotherapy-related toxicity in pancreatic cancer patients: A systematic review. Front Oncol. 2022;12:974116.                                                                                      |
| 企業-28) | Fawaz A, Abdel-Rahman O. Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Challenges for Clinical Management. Cancer Manag Res. 2022;14:3589-98.                                                                                                                                   |
| 企業-29) | De Vita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 12th edition. 2022                                                                                                                                                                              |
| 企業-30) | 新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために（改訂第6版）. 日本臨床腫瘍学会編. 南江堂. 2021                                                                                                                                                                                                                          |
| 企業-31) | National Cancer Institute (NCI) at the National Institutes of Health —Pancreatic Cancer Treatment (Adult) (PDQ®) —Health Professional Version. March 17, 2022.                                                                                                             |
| 要望-1)  | 膵癌診療ガイドライン 2022年版（第6版）. 日本膵臓学会・膵癌診療ガイドライン改訂委員会編. 金原出版株式会社. 2022                                                                                                                                                                                                            |
| 要望-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). <i>Lancet</i> . 2016;388(10041):248-57.                                                                                                                                                                                                  |
| 要望-4)  | M. Ducreux, A. Sa. Cuhna, C. Caramella, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> . 2015;26:v56-68.                                                                                         |
| 要望-5)  | Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2018;379:2395-406.                                                                                                                          |
| 要望-6)  | eUpdate 15 March 2019: New treatment recommendations for pancreatic cancer                                                                                                                                                                                                  |
| 要望-7)  | Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2011;364:1817-25.                                                                                                                              |
| 要望-8)  | Okusaka T, Ikeda M, Fukutomi A, et al. Phase II study of FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. <i>Cancer Sci</i> . 2014;105(10):1321-6.                                                                                    |
| 要望-9)  | Ozaka M, Ishii H, Sato T, et al. A phase II study of modified FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> . 2018;81(6):1017-23.                                                                         |
| 要望-11) | Yang F, Jin C, Fu DL, et al. Modified FOLFIRINOX for resected pancreatic cancer: Opportunities and challenges. <i>World J Gastroenterol</i> . 2019;25(23):2839-45.                                                                                                          |
| 要望-12) | Klaiber U, Hackert T, Neoptolemos JP. Adjuvant treatment for pancreatic cancer. <i>Transl Gastroenterol Hepatol</i> . 2019;4:27.                                                                                                                                            |
| 要望-13) | Yegya-Raman N, Shah MM, Grandhi MS, et al. Adjuvant therapeutic strategies for resectable pancreatic adenocarcinoma. <i>Ann Pancreat Cancer</i> . 2018;1:20.                                                                                                                |
| 要望-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. <i>Lancet</i> . 2017;389:1011-24. |
| 要望-15) | Khorana AA, McKernin SE, Berlin J, et al. Potentially Curable Pancreatic Adenocarcinoma: ASCO Clinical Practice Guideline Update. <i>J Clin Oncol</i> . 2019;37(23): 2082-8.                                                                                                |