

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	協和キリン株式会社		
要望された医薬品	要望番号	IV-173	
	成分名 (一般名)	フルオロウラシル	
	販売名	5-FU 注 250mg 及び 1000mg	
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	☐ 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〕 ☐ あり ☐ なし	
		☒ 適応外薬	
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	治癒切除不能な膵癌 (取消線部削除)	
	用法・用量 (要望された 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内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、さらにフルオロウラシルとして 2,400 mg/m ² (体表面積) を 46 時間持続静注する。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。	

	備 考	(特記事項等) 既承認の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療法について、術後補助療法への適応拡大に係る要望である。 ☐ 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）	約 <u>4800</u> 人 <推定方法> 第7回 NDB オープンデータ（2020年4月～2021年3月診療分）¹⁾によると、膵癌切除術を施行した患者は16937名である。「日本膵臓学会、膵癌診療ガイドライン」では、FOLFIRINOX療法は75歳までの患者に行うべき治療とされていることから、75歳までの患者数を抽出すると、9621名となる。要望書記載の通り、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さらに半数とすると、年間4800人程度と推定した。	
現在の国内の開発状況	☐ 現在開発中 { ☐ 治験実施中 ☐ 承認審査中 } ☒ 現在開発していない { ☐ 承認済み ☐ 国内開発中止 ☒ 国内開発なし } (特記事項等)	
思 企業としての開発の意	☐ あり ☒ なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 要望書に記載されているとおり、膵癌に対する FOLFIRINOX 術後補助化学療法は、欧米のガイドラインにおいて推奨されている。本邦でも、同一のレジメンが術前補助化学療法も含む治癒切除不能例に実施されていることを踏まえると、本治療は医学的公知に位置づけられ、開発の必要性は低いと考えた。	

「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。)	1. 適応疾病の重篤性 ■ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） □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 (上記に分類した根拠) 膵癌は致死的な疾患であり、生命に重大な影響があると考えられるため、アに分類した。 2. 医療上の有用性 □ア 既存の療法が国内にない □イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている ■ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる □エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 要望書に記載のとおり、膵癌に対する FOLFIRINOX 術後補助化学療法は、米国 NCCN 及び ASCO ガイドライン、欧州 ESMO ガイドラインにおいて推奨されており、欧米において標準治療とみなされていることから、国内においても有用性が期待できると判断し、ウに分類した。
備考	

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

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	■ 米国 □ 英国 □ 独国 □ 仏国 □ 加国 □ 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に下線）	
	米国 2)	販売名（企業名）	Fluorouracil (Spectrum Pharmaceuticals, Inc.)
効能・効果		Fluorouracil Injection は結腸・直腸癌、乳癌、胃癌及び膵臓癌の緩和管理に有効である。	
用法・用量		・静脈内ボラス投与又は静脈内持続投与のいずれかでの投与が推奨される。 ・本剤の投与量及び投与スケジュールは、癌種、投与されたレジメン、病態、治療に対する反応、及び患者のリスク因子に基づいて調整する。 ・結腸・直腸腺癌に対する推奨用法・用量 ロイコボリン単独との併用、又はロイコボリン及びオキサリプラチン又はイリノテカンとの併用で、1 日目に 400 mg/m² を静脈内ボラス投与し、続いて 2 週間ごとに 46 時間かけて 2400 mg/m²～3000 mg/m² を静脈内持続投与する。 もしくは、ロイコボリンと併用してボラス投与する場合、8 週間サイクルで 1、8、15、22、29、36 日目に 500 mg/m² を静脈内ボラス投与する。 ・乳癌に対する推奨用法・用量 シクロホスファミドをベースとする多剤併用レジメンの構成要素として投与する場合、28 日ごとに 1 日目及び 8 日目に 500 mg/m² 又は 600 mg/m² を 6 サイクル静脈内投与する。 ・胃癌に対する推奨用法・用量 プラチナ製剤を含む多剤化学療法レジメンの構成要素として投与する場合の推奨用量は、200 mg/m²～1000 mg/m² を 24 時間かけて静脈内持続	

			投与である。各サイクルの投与頻度及び各サイクルの長さは、投与量及び投与されるレジメンに依存する。 ・<u>膵臓癌の推奨用量</u> <u>ロイコボリンを含む多剤化学療法レジメンの構成要素として投与される本剤の推奨用量として、2 週間ごとに 1 日目に 400 mg/m² の静脈内ボラス、その後持続注入として 2400 mg/m² の 46 時間以上静脈内投与する。</u>
		備考	
	英国 3)	販売名（企業名）	Fluorouracil Injection 25 mg/ml, solution for injection (medac GmbH)
		効能・効果	Fluorouracil Injection 25 mg/ml, solution for injection は、単独又は他の治療と併用において、結腸癌、乳癌等の <u>一般的な悪性腫瘍</u> の管理における緩和に用いることができる。単剤又は他の細胞増殖を抑制する薬剤との併用のいずれにおいても使用することができる。
		用法・用量	静脈内注射か、静脈内又は動脈内点滴注入による。 成人: 適切な投与量と治療法の選択は、患者の状態や、癌腫、併用療法の有無による。最初の治療は病院で行われるべきであり、1 日総量は、0.8～1 g を超えてはならない。また、肥満、浮腫や腹水等の異常な体液貯留が認められなければ、通常、患者の体重に基づき投与量を算出する。肥満、浮腫、腹水等の異常な体液貯留が認められる場合は、理想体重が計算に用いられる。 以下のいずれかが認められる患者には減量することが望ましい: 1. 悪液質 2. 侵襲の大きい手術後 30 日以内の場合 3. 骨髄機能低下 4. 肝機能、腎機能の障害 成人用量: 以下のレジメンは、単剤としての使用が推奨されている:

			初回投与: 点滴静注又は注射により投与できるが、毒性が低い ため、通常は点滴静注が望ましい。 静脈内点滴注射: 15 mg/kg (体重) を投与し、1 回の点滴投与において 1 g を超えない。300～500 mL の 5% グルコース又は 0.9% 食塩注射液に希釈し、4 時間かけて投与する。別の方法として、1 日量を 30～60 分間にわたって点滴注射したり、24 時間かけて連続注入したりしてもよい。毒性の徴候が現れるまで、又は 12～15 g の総用量に達するまで、点滴注射を毎日繰り返すことができる。 静脈内注射: 1 日量として 12 mg/kg (体重) の用量を、3 日間投与し、その後、毒性の徴候が現れなければ、6 mg/kg の用量を更に 3 回、隔日で投与することができる。別のレジメンでは単回静脈内注射として 15 mg/kg を週に 1 回、治療コースを通じて投与を行う。 動脈内点滴注射: 1 日量として 5～7.5 mg/kg (体重) を、24 時間持続点滴注入にて動脈内に投与することができる。 維持療法: 初期の集中的な治療の後、明確な毒性の発現がなければ、その後、維持療法を行ってもよい。すべての場合において、維持療法が開始される前に、毒性副作用が消失しなければならない。フルオロウラシルの最初のコースを、最終投与から 4～6 週の間隔の後に反復することができる。あるいは 5～15 mg/kg (体重) の用量を 1 週間隔で静脈内点滴投与を続けることができる。 この連続的な投与を、1 コースとする。患者の中には、最大 1 日量 1 g で合計 30 g まで投与を受けた患者がいる。より最近の別の方法は、15 mg/kg を週に 1 回治療コースを通じて静脈内投与することである。この場合、最初の連日投与期間を必要としない。
--	--	--	---

			放射線療法と併用する場合 本剤と放射線療法の併用は、肺における特定のタイプの転移巣の治療及び再発、手術不能の腫瘍増殖による痛みの緩和に有効であることが判明している。本剤の標準的投与量が使用されるべきである。
		備考	FOLFIRINOX 療法としては規定されていない。
	独国 4)	販売名（企業名）	5-FU medac 50 mg/ml, Injektionslösung（medac GmbH）
		効能・効果	-転移性結腸・直腸癌 -結腸・直腸癌の不随治療 -進行性胃癌 - <u>進行性膵臓癌</u> -進行性食道癌 -進行性又は転移性乳癌 -手術可能な原発性浸潤性乳癌患者の不随治療 -未治療の手術不能な局所進行性頭頸部扁平上皮癌 -局所再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌
		用法・用量	本剤は、細胞毒性薬剤の治療に豊富な経験と資格を有する医療従事者の監督下で投与する。 治療前に、個々の患者のリスクとベネフィットを慎重に検討し、治療中は、患者を注意深く定期的に観察する。 投与方法の種類 本剤は、急速静注、注入又は最大数日間の連続注入で投与できる。 ・ 静脈内投与 本剤の用法・用量は、選択した治療レジメン、適応症、患者の全身状態及び過去の治療歴により異なる。本剤を他の細胞毒性薬剤と併用して使用する場合及び葉酸の同時投与の用量に従い治療レジメンは異なる。 治療サイクル数は、治療実施計画とガイドラインに従い、個々の患者の治療効果や副作用の発現も踏まえて担当医が決定する。 治療は医療機関で開始する。

		以下のいずれかの場合には、本剤の用量を減量する。 1) 悪液質 2) 過去 30 日以内の大手術 3) 骨髄機能低下 4) 肝機能又は腎機能障害 本剤の投与を受けた成人又は高齢者は、血液学的検査（血小板、白血球及び顆粒球数）、胃腸状態（口内炎、下痢、消化管からの出血）の確認及び神経毒性の有無を確認し、必要に応じて本剤の減量又は投与中止を判断する。 本剤の減量又は投与中止は、有害事象の発現による。白血球数の減少（$\leq 3,500 /\text{mm}^3$）及び／又は血小板数の減少（$\leq 100,000 /\text{mm}^3$）などの血液毒性により本剤の投与を中止する。治療再開は、患者の状態に応じて担当医が判断する。 ・ 結腸・直腸癌 本剤は結腸・直腸癌治療のため様々なレジメンで使用され、特にフォリン酸と併用される。一般的な治療として、本剤+フォリン酸+イリノテカン（FOLFIRI 及び FLIRI）、本剤+フォリン酸+オキサリプラチン（FOLFOX）、本剤+フォリン酸+イリノテカン+オキサリプラチン（FOLFIRINOX）などがある。 本剤の通常投与量は、$200\sim 600 \text{ mg/m}^2$ で、投与方法（連続投与又は急速静脈内投与）によっても投与量は異なる。 また、用法も治療レジメンにより異なり、本剤は毎週、隔週又は毎月投与することが可能。サイクル数は治療レジメン、治療効果及び副作用の発現により異なる。 ・ 乳癌 本剤は通常、フルオロウラシル+シクロホスファミド+メトトレキサート（CMF）、本剤+エピルビシン+シクロホスファミド（FEC）又は本剤+メトトレキサート+ロイコボリン（MFL）の併用化学療法レジメンで使用される。通常投与量は、$500\sim 600 \text{ mg/m}^2$ で、急速静脈内投与され、必要
--	--	--

			に応じて3～4週間ごとに投与する。原発浸潤性乳癌の併用治療は通常6サイクルである。 ・胃癌及び胃食道接合部癌 現在ECF[エピルビシン、シスプラチン(CDDP)、本剤]による周術期化学療法が推奨されている。本剤の推奨用量は1日あたり200 mg/m²の3週間連続投与である。治療効果及び副作用の発現により異なるが、6サイクルが推奨されている。 ・食道癌 本剤は通常、CDDPとの併用、CDDP及びエピルビシンとの併用、又はエピルビシンとオキサリプラチンと併用投与される。投与量は200～1000 mg/m²で変動し、数日間の連続投与で、治療レジメンに従い周期的に繰り返し投与する。食道下部の癌には通常、ECF（エピルビシン、CDDP、本剤）による周術期化学療法が推奨されている。本剤の推奨用量は1日あたり200 mg/m²の3週間連続投与で、周期的に繰り返し投与する。 なお、放射線療法とフルオロウラシル+CDDPの使用に関する情報は、専門文献を参照する。 ・膀胱癌 本剤は、フォリン酸又はゲムシタビンとの併用投与が望ましい。投与量は、治療レジメンに応じて200～500 mg/m²で変動し、急速静脈内投与又は静脈内投与で、周期的に繰り返し投与する。 ・頭頸部癌 本剤は、CDDP又はカルボプラチンとの併用投与が望ましい。投与量は600～1200 mg/m²で変動し、数日間の連続投与で、治療レジメンに応じて周期的に繰り返し投与する。 なお、放射線療法と本剤+CDDPの使用に関する情報は、専門文献を参照する。
		備考	FOLFIRINOX療法としては規定されていない。
	仏国 ⁵⁾	販売名（企業名）	FLUOROURACILE PFIZER 50mg/ml, solution à diluer pour perfusion (Pfizer Holding France)
		効能・効果	・消化管の進行性腺癌 ・大腸癌切除後のアジュバント療法として ・乳房の腺癌の局所的治療後、又は再発時

			・ 卵巣の腺癌 ・ 上気道消化管及び食道の類表皮癌
		用法・用量	用量 ・ 単剤療法として：平均用量 1 日 400～600 mg/m²、月に 3～6 日、約 1 時間かけて静注する。 ・ その他の細胞増殖を抑制する薬剤と併用して：1 日 300～600 mg/m²、2～5 日間を 1 サイクルとし、3～4 週間隔で投与。 例外的に： 週 1 回、600 mg/m² の用量で、肝動脈内にゆっくりと（4～6 時間かけて）注入投与することもある。時に、700～1000 mg/m² の用量で連続 3～5 日間にわたり持続静注にて使用される。 これらの用法は、専門機関のみで使用することができる。 大部分の適応症においては、注射 1 回当たりの投与量 1 g/m² を超えてはならない。 用法 静脈内投与。 例外的に、肝動脈内にゆっくりと注入。 点滴が漏れた場合は、直ちに投与を中止する。 本剤の投与前の希釈に関する指示については、第 6.6 項を参照すること。 筋肉内に投与しないこと。 本剤の使用は、細胞増殖を抑制する薬剤の投与を専門とする機関のみに限られ、本剤は抗癌化学療法の使用資格を有する医師の管理下において投与しなければならない。
		備考	FOLFIRINOX 療法としては規定されていない。
	加国 6)	販売名（企業名）	ADRUCIL (fluorouracil injection USP) (Pfizer Canada Inc.)
		効能・効果	本剤は単独で結腸・直腸癌、乳癌、胃癌及び膵癌の緩和 management に有効である。 臨床研究は、乳癌、胃癌及び膵癌において本剤と他の化学療法剤との併用療法の有効性を支持する。以下に癌腫と本剤と同時に併用される薬剤を示す。 乳癌：本剤とシクロホスファミドとアドリアマイシン（ドキシソルビシン）。本剤とシクロホス

		ファミドとファルモルビシン（エピルビシン）。本剤とシクロホスファミドとアドリアマイシン（ドキソルビシン）とビンクリスチン及びプレドニゾン。 胃癌：本剤とアドリアマイシン（ドキソルビシン）及びマイトマイシン C 又は本剤とファルモルビシン（エピルビシン）の併用。 膀胱癌：本剤とアドリアマイシン（ドキソルビシン）及びマイトマイシン C、又は本剤とマイトマイシン C 及びストレプトゾトシン。 いくつかの他の固形腫瘍においても、本剤単独で又は他の薬物との併用治療に対して、反応があることが示されている。具体的には以下のものがある： 膀胱癌：本剤単独療法。本剤とアドリアマイシン（ドキソルビシン）。本剤とアドリアマイシン（ドキソルビシン）及びシスプラチン。本剤とアドリアマイシン（ドキソルビシン）及びシクロホスファミド。本剤とメトトレキサート、シクロホスファミド及びビンクリスチン。 前立腺癌：本剤単独療法。本剤とアドリアマイシン（ドキソルビシン）及びシクロホスファミド。 頭頸部癌：本剤とシスプラチン。 卵巣癌：本剤とヘキサメチルメラミン、シクロホスファミド及びアドリアマイシン（ドキソルビシン）。 悪性黒色腫、腎癌、白血病及びリンパ腫、軟部腫瘍及び骨肉腫、気管支の癌、脳腫瘍と、中枢神経への転移に対して、本剤が明らかに有用であったとのデータを示した試験はこれまでに存在しない。	ファミドとファルモルビシン（エピルビシン）。本剤とシクロホスファミドとアドリアマイシン（ドキソルビシン）とビンクリスチン及びプレドニゾン。 胃癌：本剤とアドリアマイシン（ドキソルビシン）及びマイトマイシン C 又は本剤とファルモルビシン（エピルビシン）の併用。 膀胱癌：本剤とアドリアマイシン（ドキソルビシン）及びマイトマイシン C、又は本剤とマイトマイシン C 及びストレプトゾトシン。 いくつかの他の固形腫瘍においても、本剤単独で又は他の薬物との併用治療に対して、反応があることが示されている。具体的には以下のものがある： 膀胱癌：本剤単独療法。本剤とアドリアマイシン（ドキソルビシン）。本剤とアドリアマイシン（ドキソルビシン）及びシスプラチン。本剤とアドリアマイシン（ドキソルビシン）及びシクロホスファミド。本剤とメトトレキサート、シクロホスファミド及びビンクリスチン。 前立腺癌：本剤単独療法。本剤とアドリアマイシン（ドキソルビシン）及びシクロホスファミド。 頭頸部癌：本剤とシスプラチン。 卵巣癌：本剤とヘキサメチルメラミン、シクロホスファミド及びアドリアマイシン（ドキソルビシン）。 悪性黒色腫、腎癌、白血病及びリンパ腫、軟部腫瘍及び骨肉腫、気管支の癌、脳腫瘍と、中枢神経への転移に対して、本剤が明らかに有用であったとのデータを示した試験はこれまでに存在しない。
		用法・用量	用法・用量 本剤の推奨投与経路は静脈内注射によるもので、血管外漏出を避けることに配慮する。本剤の希釈は不要である。本剤は経口投与することもできるが、本剤は当該適用の製剤ではない。 すべての用量は、患者の実際の体重に基づいていることが推奨される。しかしながら、もし患者が肥満であるか、又は浮腫、腹水、若しくは

		他の形態の異常な体液貯留のために見かけ上の体重増加がある場合は、推定される除脂肪体重 (dry weight) が、使用されるべきである。 治療前に、各患者は、本剤の至適初回投与量を正確に推定するために注意深く評価されることが推奨される。 初回治療（禁忌、警告及び処方前の使用上の注意を参照）。治療の最初のコースの投与中は患者を入院させること。1日用量は一般的に 800 mg を超えないこと。 1. good risk の患者では、12 mg/kg (500 mg/m²) の用量を連日 5 日間投与し、これを 28 日ごとに繰り返す。 2. poor risk の患者では、6～10 mg/kg (250～400 mg/m²) の用量を連日 5 日間投与し、これを 28 日ごとに繰り返す。 3. 他の化学療法剤と組み合わせて使用する場合には、1 コースにつき 1 回投与したり、1 日目と 8 日目に投与したり、連日 4～5 日間投与したり、様々な投与スケジュールが使用される。投与量は、使用するレジメンに応じて異なる。 1～5 回の一連の投与は、「治療のコース」を構成する。 「使用上の注意」に記載した毒性の徴候が表れた場合には、治療は速やかに中止すること。 維持療法：毒性が問題でない場合、又は最初の治療の毒性の徴候が減少した場合、治療は以下のスケジュールのいずれかを用いて継続されるべきである： ・最初の投与法を繰り返す。前のコースの最初の投与日の 28 日後から開始する。
--	--	---

			・維持用量として 10～15 mg/kg/週を投与する。 poor risk 患者では減量して使用されるべきである。 使用する薬剤の投与量は、前回の治療コースに対する患者の反応を考慮し、調整しなければならない。患者のなかには、9～45 コースの治療を、12～60 ヶ月の間に受けた者がいた。 本剤は、静脈内投与添加物又は他の化学療法剤と混合させるべきではない。
		備考	FOLFIRINOX 併用療法としては規定されていない。
	豪国 ⁷⁾	販売名（企業名）	DBL FLUOROURACIL INJECTION BP (Hospira Australia Pty. Ltd.)
		効能・効果	本剤は単独又は併用にて乳癌、結腸・直腸癌の悪性腫瘍の緩和治療の適応を有する。また、胃癌、原発性肝癌、子宮癌（特に子宮頸癌）、卵巣癌、膀胱癌の治療に適応を有する。 本剤は実績のある他の治療に失敗もしくは実施が困難な場合に限り使用すべきである。
		用法・用量	用法・用量 一般的な注意事項 本剤は静脈内点滴注射又は静脈内注射によって投与することができ、投与量は、患者の実際の体重に基づいて決定する。患者が肥満であるか、又は、浮腫、腹水若しくは他の形態の異常な体液貯留のために見かけ上の体重増加がある場合にのみ、理想的体重を使用する。治療前に、各患者は、フルオロウラシルの至適初回投与量を正確に推定するために注意深く評価されるべきである。 本剤の 1 日投与量は 1 g を超えてはならない。最初の推奨用量は、以下の条件が存在する場合には 1/3～1/2 に減少させることが推奨される： (1) 栄養状態不良 (2) 大手術後（過去 30 日以内に） (3) 骨髓機能不全（白血球数 5000/mm³ 未満；血小板数 10 万/mm³ 未満）

		(4) 肝機能又は/及び腎機能障害 成人において単剤として本剤を使用する場合は次のレジメンが推奨されている: 点滴静注 1 日 15 mg/kg (体重) (最大 1 g) を、300～500 mL の 5% グルコースに希釈し、4 時間かけて投与する。 最初の消化器における副作用、すなわち口内炎や下痢、白血球減少や血小板数減少が現れるまで、点滴投与を毎日繰り返すことができる。これらの症状が現れた場合は、投与は中止する。副作用が回復するまで、すなわち白血球数は 1 mm³ あたり 3000～4000 に、血小板数は 1 mm³ あたり 8 万～10 万に上昇するまで、維持療法に移行しない。 静脈内注射 1 日量として 12 mg/kg (体重) の用量を、連日 3 日間投与する。 その後、毒性の徴候が現れなければ、6 mg/kg の用量を、5、7、9 日目に静脈内投与する。もし、まだ毒性の徴候が現れなければその患者は維持療法に移行して良い。いかなる場合においても維持療法を開始する前には毒性となる副作用が消失していなければならない。 維持療法 5～15 mg/kg (体重) の用量を週に 1 回、静脈内投与する。毒性症状は維持療法中はほとんど発現しない。しかしながら、それらが出現する場合、症状が消失まで治療を中止しなければならない。 他の投与方法 本剤は、他の細胞増殖を抑制する薬剤又は放射線療法と併用して使用することができる。その
--	--	--

			ような症例では、それに応じて、用量を減らすべきである。本剤は、24 時間動脈内持続点滴投与（1 日 5～7 mg/kg（体重））をすることもできる。																															
		備考	FOLFIRINOX 併用療法としては規定されていない。																															
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 <u>み</u> 、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を記載する。）	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州 〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕 <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="5">米国</td><td>ガイドライン名</td><td></td></tr> <tr> <td> 効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所） </td><td></td></tr> <tr> <td> 用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所） </td><td></td></tr> <tr> <td>ガイドラインの根拠論文</td><td></td></tr> <tr> <td>備考</td><td></td></tr> <tr> <td rowspan="5">英国</td><td>ガイドライン名</td><td></td></tr> <tr> <td> 効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所） </td><td></td></tr> <tr> <td> 用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所） </td><td></td></tr> <tr> <td>ガイドラインの根拠論文</td><td></td></tr> <tr> <td>備考</td><td></td></tr> <tr> <td rowspan="3">独国</td><td>ガイドライン名</td><td></td></tr> <tr> <td> 効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所） </td><td></td></tr> <tr> <td>用法・用量</td><td></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		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		英国	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		独国	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	
	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																																	
	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																																	
英国	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																																	
独国	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	
	仏国	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	
	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	
	豪州	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	

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5月11日現在、PubMedで”pancreatic cancer” AND “FOLFIRINOX” AND ”adjuvant”をキーワードとして検索したが、要望書記載以外の前向き臨床試験は存在しなかった。

なお、要望書に記載のあったカナダで実施された治癒切除後の膵癌における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）要望書文献-5に関し、5年フォローアップの結果が公表されていたため、次項にて記載する。

＜海外における臨床試験等＞

8) T Conroy, F Castan, A Lopez, A Turpin, MB Abdelghani, AC Wei et al. Five-Year Outcomes of FOLFIRINOX vs Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer- A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2022; 8: 1571-8.

493名の患者のうち、247名がmFOLFIRINOX群に、246名がゲムシタビン群に割り付けられた。フォローアップ期間中央値69.7ヵ月の時点で、367件の無病生存イベントが観察された。mFOLFIRINOXとゲムシタビンによる化学療法を受けた患者の無病生存期間の中央値は、21.4ヵ月（95% CI、17.5-26.7）対12.8ヵ月（95% CI、11.6-15.2）だった（ハザード比[HR]、0.66; 95% CI、0.54-0.82; $p < .001$ ）。5年無病生存割合は26.1%対19.0%で、全生存期間中央値は53.5ヵ月（95% CI、43.5-58.4）対35.5ヵ月（95% CI、30.1-40.3）（HR、0.68; 95% CI、0.54-0.85; $p = 0.001$ ）だった。全生存割合は43.2%対31.4%だった。無転移生存期間中央値は29.4ヵ月（95% CI、21.4-40.1）対17.7ヵ月（95% CI、14.0-21.2）だった（HR、0.64; 95% CI、0.52-0.80; $p < 0.001$ ）。がん特異的な生存期間の中央値は54.7ヵ月（95% CI、45.8-68.4）対36.3ヵ月（95% CI、30.5-43.9）だった（HR、0.65; 95% CI、0.51-0.82; $p < 0.001$ ）だった。

＜日本における臨床試験等※＞

要望書からの追加なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

（２）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

要望書からの追加なし

（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＞

要望書からの追加なし

＜日本における教科書等＞

要望書からの追加なし

（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＞

要望書からの追加なし

＜日本におけるガイドライン等＞

要望書からの追加なし

（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

本邦での膵癌に対する FOLFIRINOX 術後補助化学療法の有効性と安全性に関する臨床試験成績は得られておらず、また臨床使用実態の報告も症例報告に限定される。

一方で、切除可能境界膵癌において術前補助化学療法として、FOLFIRINOX 療法とゲムシタビン+nab-パクリタキセル療法を比較した国内報告がある。

9) J Yamaguchi, Y Yokoyama, T Fujii, S Yamada, H Takami, H Kawashima et al. Results of a Phase II Study on the Use of Neoadjuvant Chemotherapy (FOLFIRINOX or GEM/nab-PTX) for Borderline-resectable Pancreatic Cancer (NUPAT-01). Ann Surg. 2022;275(6): 1043-9.

切除可能境界膵癌患者を対象に術前化学療法として FOLFIRINOX もしくはゲムシタビンと nab-パクリタキセル (GEM/nab-PTX) にランダムに割り付けた。51 名中、FOLFIRINOX 群に 26 名、GEM/nab-PTX 群に 25 名が割り付けられ、うち 43 名 (FOLFIRINOX 群：23 名、GEM/nab-PTX 群：20 名) が手術を受けた。その結果、患者の 33 名 (FOLFIRINOX 群：19 名、GEM/nab-PTX 群：14 名) で主要評価項目である R0 切除が達成された。術前補助療法による有害事象 (グレード > 3) は患者の 45.1% (n = 23/51) で観察され (FOLFIRINOX 群：30.4%、GEM/nab-PTX 群：70.0%)、頻度の高い有害事象は好中球減少症 (37.5%；

FOLFIRINOX 群:4 名、GEM/nab-PTX 群:14 名)、血小板減少(8.3%;FOLFIRINOX 群:2 名、GEM/nab-PTX 群:2 名)及び嘔吐(4.2%;FOLFIRINOX 群:2 名、GEM/nab-PTX 群:0 名)だった。ITT 解析の結果、3 年全生存割合は 54.7% (FOLFIRINOX 群:55.3%、GEM/nab-PTX 群:54.4%)、生存期間中央値は 39.4 ヶ月であり、FOLFIRINOX 群と GEM/nab-PTX 群との間で全生存期間に有意差は認められなかった。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

本要望は、既承認の「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療法への術後補助療法への適応拡大に係る要望であり、術後補助化学療法における本療法が医学薬学上公知であると判断された場合、効能・効果を「膵癌」と設定することは妥当と考えられる。

なお、現行の添付文書の効能又は効果に関連する注意の 5.2 項において、「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、本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない」と記載があるが、本療法が適応となる場合には、当該記載は削除されることになる。

<要望用法・用量について>

膵癌術後患者に対する FOLFIRIFOX 療法への適応拡大は妥当であると考ええる。切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法と同様の設定が妥当と考える。

なお、要望された用法・用量は、「(前文略)なお、病期、年齢、患者の状態などにより適宜減量・削除する。」(下線部追記)となっているが、現行承認用法・用量でも mFOLFIRINOX 療法への対応は可能と考えられるため、現行承認用法・用量からの変更は不要と考えられる。

<臨床的位置づけについて>

本邦において、FOLFIRINOX 術後補助化学療法と他の標準療法を直接比較した臨床試験はないものの、海外臨床試験成績・海外使用実績及び国内の術前補助化学療法例を含む治癒切除不能例における FOLFIRINOX 療法の使用報告を踏まえると、FOLFIRINOX 療法は膵癌術後患者に対する新たな治療選択肢として有望な治療法であると考ええる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

膵癌術後患者における FOLFIRINOX 療法は、欧米において標準治療であり、国内においても治癒切除不能例や術前補助化学療法での豊富な使用経験があることから、医学的公知と考えられ、追加臨床データ取得は不要と考える。

なお、臨床試験の実施可能性について、本邦において、ECOG PS: 0-1 の治癒

切除手術を実施予定の膵癌患者を対象に、ゲムシタビン塩酸塩を対照群とした検証試験の実施が想定される。しかし、海外臨床試験成績や、国内での治癒切除不能例や術前化学療法での使用実態を踏まえると、国内で術後補助化学療法を改めて臨床試験を実施したとしても、海外と同様の有効性及び安全性を示すと考えられ、実施の必要性は高くないと考えられる。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 1) https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221_00011.html
- 2) 米国添付文書
- 3) 英国添付文書
- 4) 独国添付文書
- 5) 仏国添付文書
- 6) 加国添付文書
- 7) 豪国添付文書
- 8) T Conroy, F Castan, A Lopez, A Turpin, MB Abdelghani, AC Wei et al. Five-Year Outcomes of FOLFIRINOX vs Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer- A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2022; 8: 1571-8.
- 9) J Yamaguchi, Y Yokoyama, T Fujii, S Yamada, H Takami, H Kawashima et al. Results of a Phase II Study on the Use of Neoadjuvant Chemotherapy (FOLFIRINOX or GEM/nab-PTX) for Borderline-resectable Pancreatic Cancer (NUPAT-01). Ann Surg. 2022;275(6): 1043-9.