

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ファイザー株式会社		
要望された医薬品	要望番号	IV-174	
	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	
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 [当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得] <input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし	
		<input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 未承認用法・用量	
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	治癒切除不能な膵癌 (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。	

	備考	(特記事項等) 特になし
		<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><u>約 5,500 人</u> <推定方法> 2023 年 4 月時点のがん情報サービス <small>がん統計</small>¹によると, わが国の年間膵癌の罹患数は約 44,000 人 (2019 年) 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 11,000 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は約半数と報告²されているので年間 5,500 人程度と推定した。</p>
現在の国内の開発状況		<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 } <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし } (特記事項等)

□あり ■なし

(開発が困難とする場合、その特段の理由)

切除可能な膵癌に対する術後補助化学療法としての modified FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) は海外の診療ガイドラインで推奨され、総説・教科書等に記載されている。これは他の化学療法レジメンと比べて mFOLFIRINOX が最も有効なレジメンと結論づけたメタアナリシスの結果からも支持される。2022 年の報告では、米国で最も利用されている切除可能な膵癌に対する術後補助化学療法のレジメンは mFOLFIRINOX である。これらより、mFOLFIRINOX は欧米では切除可能な膵癌に対する術後補助化学療法の標準治療の 1 つとなっていることが伺える。日本の膵癌診療ガイドラインでは術後補助化学療法としての mFOLFIRINOX は提案（推奨の強さ：弱い）に留まっているものの、エビデンスの確実性（強さ）は A（強）と示されており、保険収載が期待されることが記載されている。また、国内の使用実態データから、国内においても一定数の患者が mFOLFIRINOX を術後補助化学療法として受けていることが報告されている。

転移性膵癌に対する FOLFIRINOX の海外第 2/3 相試験（ACCORD11 試験）および国内第 2 相試験（LOHP-P11-05 試験）の結果から、治癒切除不能な膵癌患者に対して FOLFIRINOX は有効性が期待でき、許容可能な安全性と判断され、日本で承認されている。

術後補助化学療法としての mFOLFIRINOX の有用性は国際共同第 3 相試験（PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験）で示されている。PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験で示された安全性プロファイルは ACCORD11 試験と同様であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。日本人の転移性膵癌の一次治療として mFOLFIRINOX を評価した第 2 相試験では、同様の日本人患者に対して FOLFIRINOX を評価した LOHP-P11-05 試験と比較して安全性プロファイルが良好であったと報告されている。

FOLFIRINOX では薬物動態に臨床上問題となる民族差が生じる可能性は低いと考えられることから、mFOLFIRINOX でも同様と考えられる。

これらのことから、日本人の切除可能な膵癌に対する術後補助化学療法としての mFOLFIRINOX の有効性および安全性は外国人のそれと大きな違いはないと予測され、日本人の切除可能な膵癌患者にも術後補助化学療法としての mFOLFIRINOX の有効性が期待でき、安全性に新たな懸念は予想されないと考える科学的・臨床的根拠は十分に得られていると考える。

mFOLFIRINOX の検証的試験を実施する場合、日本単独での実施は患者集積の観点から困難である。海外ではすでに mFOLFIRINOX が術後補助化学療法の第一選択となっており、現在日本で推奨されている S-1 またはゲムシタビンを対照群とした臨床試験の実施根拠がないことを踏まえると、国際共同試験を実施することは困難である。

「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。

日本の切除可能な膵癌に対する術後補助化学療法の標準治療はS-1単独療法であり、S-1単独療法に対する忍容性が低い患者ではゲムシタビン（GEM）単独投与である³。しかし、日本で行われた切除可能な膵癌に対する術後補助化学療法としてS-1単独療法（n=187）とGEM単独療法（n=190）を比較した第3相試験の成績は、全生存期間の中央値がS-1群46.5ヵ月、GEM群25.5ヵ月、5年生存率がS-1群44.1%、GEM群24.4%と報告されており⁴、更に有効な治療法の確立または別の治療選択肢の拡大が望まれている。

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）

日本と欧米で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違いはない。切除可能な膵癌に対する術後補助化学療法としてのmFOLFIRINOXは欧米のガイドライン、総説、教科書ならびに米国でのリアルワールドデータおよび使用実態などから欧米での標準治療となっていることが伺える。一方、日本の膵癌診療ガイドラインでは術後補助化学療法としてのmFOLFIRINOXは提案（推奨の強さ：弱い）に留まっているものの、エビデンスの確実性（強さ）はA（強）とされており、保険収載が期待されると記述されている。

国内外の転移性膵癌患者または膵癌術後患者を対象としたFOLFIRINOXおよびmFOLFIRINOXの臨床試験の結果等から、日本人の切除可能な膵癌に対する術後補助化学療法としてのmFOLFIRINOXの有効性・安全性は外国人のそれと大きな違いはないと予測される。したがって、日本人膵癌切除術後患者においても術後補助化学療法としてmFOLFIRINOXの有効性が期待できると考える。

備考	特になし
----	------

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。)	<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〕	
	<u>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) に下線</u>	
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)	<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〕	
	<u>欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所) に下線</u>	
米国	ガイドライ	The National Comprehensive Cancer Network

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。）		ン名	Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Pancreatic Adenocarcinoma, version 2, 2022 (December 6, 2022) ⁵
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	切除可能な膵癌に対する術後補助化学療法として、mFOLFIRINOX が推奨されている (category 1)。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	ガイドラインにおける記載なし。
		ガイドラインの根拠論文	Conroy T, Hammel P, Hebbae M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2018;379:2395-406. ⁶
		備考	
	英国	ガイドライン名	ESMO guideline: eUpdate-Cancer of the pancreas treatment recommendations. ⁷
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	全生存期間および安全性プロファイルの観点から切除可能な膵癌に対する術後補助化学療法として、mFOLFIRINOX を第一選択とすべきと記載されている (ESMO-Magnitude of clinical benefit scale (MCBS) score: A)。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	ガイドラインにおける記載なし。
		ガイドラインの根拠論文	Conroy T, Hammel P, Hebbae M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2018;379:2395-406. ⁶
		備考	
	独国	ガイドライン名	ESMO guideline: eUpdate-Cancer of the pancreas treatment recommendations. ⁷
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	全生存期間および安全性プロファイルの観点から切除可能な膵癌に対する術後補助化学療法として、mFOLFIRINOX を第一選択とすべきと記載されている (ESMO-MCBS score: A)。
		用法・用量	ガイドラインにおける記載なし。

		(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	Conroy T, Hammel P, Hebbae M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2018;379:2395-406. ⁶
		備考	
仏国		ガイドライン名	ESMO guideline: eUpdate-Cancer of the pancreas treatment recommendations. ⁷
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	全生存期間および安全性プロファイルの観点から切除可能な膵癌に対する術後補助化学療法として、mFOLFIRINOX を第一選択とすべきと記載されている [ESMO-MCBS score: A]。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	ガイドラインにおける記載なし。
		ガイドラインの根拠論文	Conroy T, Hammel P, Hebbae M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2018;379:2395-406. ⁶
		備考	
加国		ガイドライン名	Adenocarcinoma of the Pancreas, Alberta Health services clinical practice guideline, GI-006 version 10. ⁸
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	切除可能な膵癌に対する術後補助化学療法として、mFOLFIRINOX が推奨されている (Evidence quality high)。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	Oxaliplatin 85 mg/m ² iv on day 1 Leucovorin 400 mg/m ² iv on day 1 Irinotecan 150 mg/m ² iv on day 1 Fluorouracil 2400 mg/m ² iv on day1-2 Cycled every 14 days
		ガイドラインの根拠論文	Conroy T, Hammel P, Hebbae M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med

		2018;379:2395-406. ⁶
	備考	
豪州	ガイドライ ン名	不明。
	効能・効果 (または効 能・効果に関 連のある記 載箇所)	
	用法・用量 (または用 法・用量に関 連のある記 載箇所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験，薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等），検索結果，文献・成書等の選定理由の概略等>

2023年4月24日時点でPubMedおよび医中誌webを用いて，下記の検索式で文献検索を実施し，PubMedでは244件，医中誌では276件の文献を抽出した。このうち，切除可能な膵癌の術後補助化学療法としてレボホリナートカルシウム水和物をmFOLFIRINOXレジメンで使用した臨床試験は4報であった。

これらの内訳は，無作為化試験の報告が2件（海外2件，国内0件），前向き試験の報告が3件（海外3件，国内0件），後ろ向き検討の報告が1件（海外1件，国内0件）であった。

PubMed

検索式：((oxaliplatin AND leucovorin AND fluorouracil AND irinotecan) OR FOLFIRINOX) AND (pancreas OR pancreatic) AND (cancer OR carcinoma OR malignancy) AND (adjuvant)

医中誌web

(膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) and ("FOLFIRINOX Protocol"/TH or FOLFIRINOX/AL) and (アジュバント/AL or 術後補助化学療法/AL)

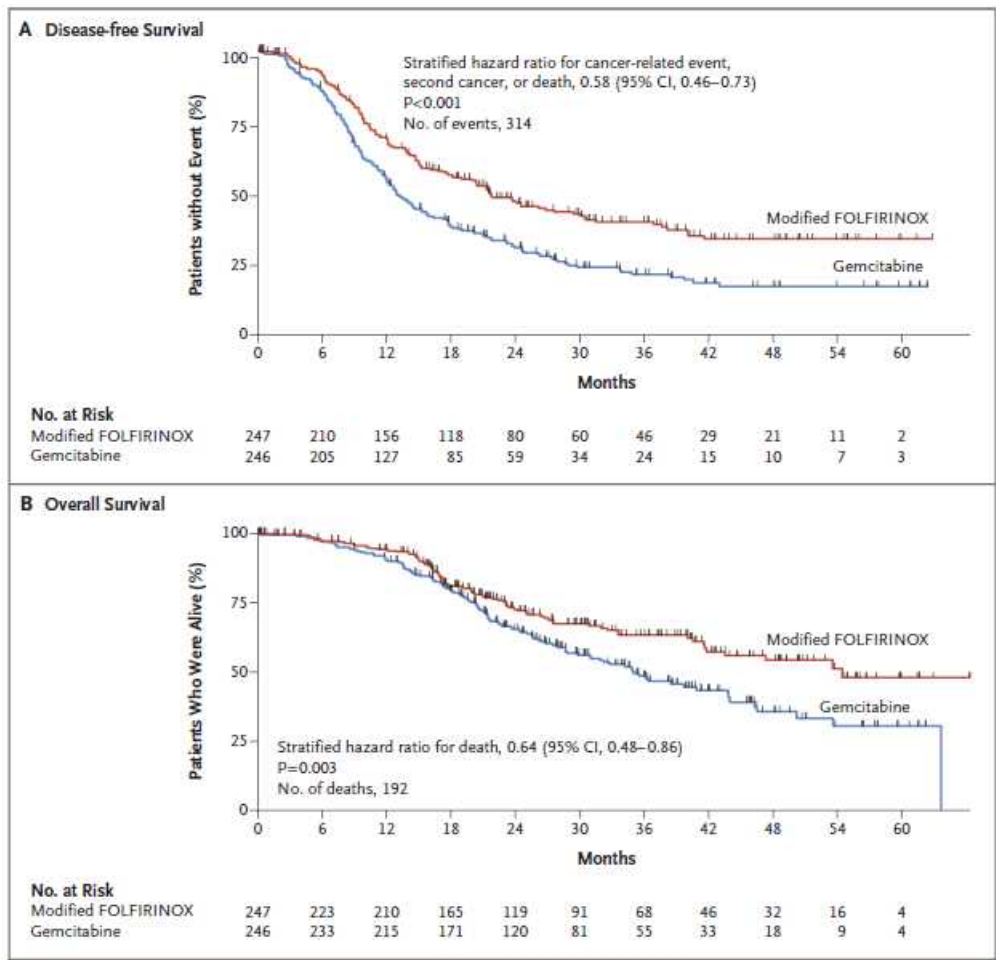
<海外における臨床試験等>

1) Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. N Engl J Med 2018;379(25):2395-406. (PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験)⁶

- 試験デザイン：前向き，多施設共同，無作為化，第3相試験
- 試験概要：膵癌切除術後の術後補助化学療法として mFOLFIRINOX および GEM 単独療法を比較した。
- レジメン：mFOLFIRINOX レジメンは，オキサリプラチン 85 mg/m²，続いてイリノテカン 150 mg/m²およびロイコボリン 400 mg/m²を投与し，その後，フルオロウラシル (5-FU) 2,400 mg/m²を持続静注した。これを2週間1サイクルとして繰り返した。GEM 単剤は，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週目を休薬した。
- 主要評価項目：無病生存期間
- 結果：mFOLFIRINOX 群に 247 例，GEM 群に 246 例が割り付けられた。

主要評価項目である無病生存期間の中央値は mFOLFIRINOX 群 21.6 カ月，GEM 群 12.8 カ月 [ハザード比 (HR) 0.58, 95%信頼区間 0.46-0.73, P<0.001] であり，副次評価項目である全生存期間の中央値は mFOLFIRINOX 群 54.4 カ月，GEM 群 35.0 カ月 (HR 0.64, 95%信頼区間 0.48-0.86, P=0.003) であった (下図)。

グレード3以上の有害事象 (AE) が mFOLFIRINOX 群 76%, GEM 群 53%で認められた。mFOLFIRINOX 群の5%以上で認められたグレード3以上のAEは好中球減少症 (28%)，下痢 (19%)， γ GGT 増加 (18%)，錯感覚 (13%)，疲労 (11%)，末梢性感覚ニューロパチー (9%)，悪心 (6%) および嘔吐 (5%) であった。



2) Sohal DP, Duong M, Ahmad SA, et al. Efficacy of perioperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma: a phase 2 randomized clinical trial. JAMA Oncol 2021;7(3):421-7.⁹

- 試験デザイン：前向き，多施設共同，無作為化，第2相試験
- 試験概要：膵癌周術期治療（術前および術後補助化学療法）として mFOLFIRINOX および GEM/nab-パクリタキセル（PTX）併用療法を比較した。
- レジメン：mFOLFIRINOX レジメンは，オキサリプラチン 85 mg/m²，続いてイリノテカン 180 mg/m²，5-FU 2,400 mg/m² を持続静注した（ロイコボリンに関する記載なし）。これを2週間1サイクルとして投与を繰り返した。GEM/nab-PTX 併用療法は，nab-PTX 125 mg/m² に続き GEM 1,000 mg/m² を投与した。これを3週間1サイクルとして繰り返した。
- 結果：mFOLFIRINOX 群の55例，GEM/nab-PTX 群の47例が本試験の評価に適切とされた。mFOLFIRINOX 群は術前補助化学療法を施行したのが53例でこのうち治療を完了したのが46例，膵癌切除術が施行されたのが40例，術後補助化学療法を施行したのが31例でこのうち治療を完了したのが27例であった。GEM/nab-PTX 群は術前補助化学療法を施行したのが45例でこのうち治療を完了したのが40例，切除術が施行されたのが33例，術後補助化学療法を施行し

たのが 26 例でこのうち治療を完了したのが 19 例であった。

本試験の評価に適格とされた患者の 2 年生存率は mFOLFIRINOX 群で 47%、GEM/nab-PTX 群で 48%であり、いずれの群も事前に設定していた閾値 (40%) を上回った。全生存期間の中央値はそれぞれ 23.2 カ月および 23.6 カ月であった。術前補助化学療法に関連するグレード 3 以上の AE が mFOLFIRINOX 群および GEM/nab-PTX 群で、それぞれ 32 例 (60%) および 29 例 (63%) で認められ、mFOLFIRINOX 群の 5%以上で認められた AE は好中球減少症 21%、下痢 11%、疲労 8%、ALT 増加 6%、悪心 6%および低カリウム血症 6%であった。術後補助化学療法に関連するグレード 3 以上の AE が mFOLFIRINOX 群および GEM/nab-PTX 群で、それぞれ 6 例 (16%) および 5 例 (16%) で認められ、mFOLFIRINOX 群の 5%以上で認められた AE は末梢性感覚ニューロパチー 16%、貧血 13%、下痢 6%および血小板減少症 6%であった。

3) Marsh RW, Talamonti MS, Baker MS et al. Primary systemic therapy in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma using mFOLFIRINOX: a pilot study. J Surg Oncol 2018;117(3):354-62.¹⁰

- 試験デザイン：前向き，多施設共同，オープン試験
- 試験概要：膵癌周術期治療（術前および術後補助化学療法）として mFOLFIRINOX を評価した。
- レジメン：mFOLFIRINOX レジメンは、オキサリプラチン 85 mg/m²，続いてイリノテカン 180 mg/m²およびロイコボリン 400 mg/m²を投与し，その後，5-FU 2,400 mg/m²を持続静注した。これを 2 週間 1 サイクルとして繰り返した。
- 結果：術前補助化学療法として mFOLFIRINOX を 20 例に施行し，膵癌根治切除が成功したのは 17 例であった。さらに術後補助化学療法として mFOLFIRINOX を施行した患者は 14 例であった。術前補助化学療法としての全 82 サイクル中で，3%以上のサイクルで認められたグレード 3 以上の AE のサイクル数は下痢 5 サイクル (6%)，疲労，好中球減少症，低ナトリウム血症および血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ増加がそれぞれ 3 サイクル (4%) であった。術後補助化学療法としての全 57 サイクル中で，3%以上のサイクルで認められたグレード 3 以上の AE のサイクル数は食欲不振 5 サイクル (10%)，下痢 4 サイクル (7%)，疲労 3 サイクル (6%) および高血糖，感染，体重減少および末梢性ニューロパチーがそれぞれ 2 サイクル (4%) であった。

4) Yao L, Tang C, Feng W, et al. A single-center retrospective study to compare the efficacy and safety of modified FOLFIRINOX with S-1 as adjuvant chemotherapy in 71 patients with resected pancreatic carcinoma. Med Sci Monit 2022;28:e937136.¹¹

- 試験デザイン：後ろ向き，単施設，オープン試験
- 試験概要：膵癌切除術後の術後補助化学療法として mFOLFIRINOX および S-1 単独療法を比較した。

- レジメン：mFOLFIRINOX レジメンは、オキサリプラチン 65 mg/m²、続いてイリノテカン 150 mg/m² およびロイコボリン 400 mg/m² を投与し、その後、5-FU 400 mg/m² の静脈内投与後 2,400 mg/m² を持続静注した。これを 2 週間 1 サイクルとして投与を繰り返した。S-1 単独療法は体表面積 (BSA) が 1.5 m² 以上の場合は 120 mg/day, 1.25 m² 以上 1.5 m² 未満の場合は 100 mg/day, 1.25 m² 未満の場合は 80 mg/kg を 1 日 2 回, 14 日間経口投与し、その後 7 日間休薬した。
- 結果：mFOLFIRINOX が 34 例, S-1 単独療法が 37 例に施行された。膵癌切除術から 3 年以内の再発が mFOLFIRINOX 群 23 例, S-1 群 26 例で認められた。3 年無再発生存期間は mFOLFIRINOX 群が S-1 群より優れていた [p=0.0332, HR 0.5577 (95%信頼区間 0.3138-0.9910)]。膵癌切除術から 3 年以内の死亡が mFOLFIRINOX 群 22 例, S-1 群 24 例で認められ, 3 年全生存期間は mFOLFIRINOX 群が S-1 群より優れていた [p=0.0346, HR 0.5501 (95%信頼区間 0.3029-0.9993)]。S-1 群と比較して mFOLFIRINOX 群で多く発現した AE は血小板減少症 (p=0.0372), 疲労 (p=0.0226), 悪心/嘔吐 (p=0.0337) および下痢 (p=0.0018) であった。

<日本における臨床試験等※>

日本で切除可能な膵癌の術後補助化学療法として mFOLFIRINOX を評価した試験はなかった。

※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) Sadar M, Recio-Boiles A, Mody H, et al. Pharmacotherapeutic options for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Expert Opin Pharmacother* 2022;23(18):2079-89.¹²
切除可能な膵癌の標準治療として、患者の全身状態が良い場合は mFOLFIRINOX を術後 6 ヶ月施行することが推奨され、患者の全身状態が悪い場合は GEM/カペシタビン (Cape) 併用療法または GEM 単独療法を考慮することと報告されている。
- 2) Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic cancer: A review. *JAMA* 2021;326(9):851-62.¹³
切除可能な膵癌の標準治療として mFOLFIRINOX を術後 6 ヶ月施行することが報告されている。mFOLFIRINOX が適さない患者の場合は GEM/Cape 併用療法または GEM 単独療法を考慮することと報告されている。
- 3) 大塚新平, 杉浦禎一, 蘆田良, 他. 膵癌治療における薬物療法. 膵癌の術後補助化学療法. *医学と薬学*. 2022;79(6):765-9.¹⁴
現在日本の術後補助化学療法の第一選択は S-1 単独療法であり, mFOLFIRINOX は保険適用がないため弱い提案になっていることが報告されている。

<メタアナリシス>

- 4) 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 *Ecancermedicalsecience* 2021;15:1276.¹⁵

切除可能な膵癌に対する術後補助化学療法のレジメンとして mFOLFIRINOX, GEM/Cape 併用療法および GEM/nab-PTX 併用療法の有効性をメタ解析した。mFOLFIRINOX が利用可能な患者の場合は mFOLFIRINOX が最も有効なレジメンであり、mFOLFIRINOX が禁忌の場合は GEM/Cape 併用療法および GEM/nab-PTX 併用療法を検討すべきだが、GEM/nab-PTX 併用療法がより有用と報告している。

<リアルワールドデータ>

- 5) Chase M, Friedman HS, Joo S, et al. Adjuvant and neoadjuvant treatment patterns among resectable pancreatic cancer patients in the USA. *Future Oncol* 2022;18(35):3929-39.¹⁶

米国にて2016年1月から2019年12月までに実施された切除可能な膵癌に対する術後補助化学療法のリアルワールドデータを解析した。評価対象患者は737例であった。対象患者の65%が化学療法を受けており、PRODIGE 24/CCTG PA.6試験の結果が発表された2018年以降はmFOLFIRINOXの使用割合が34%であり、最も使用されている(下図)。

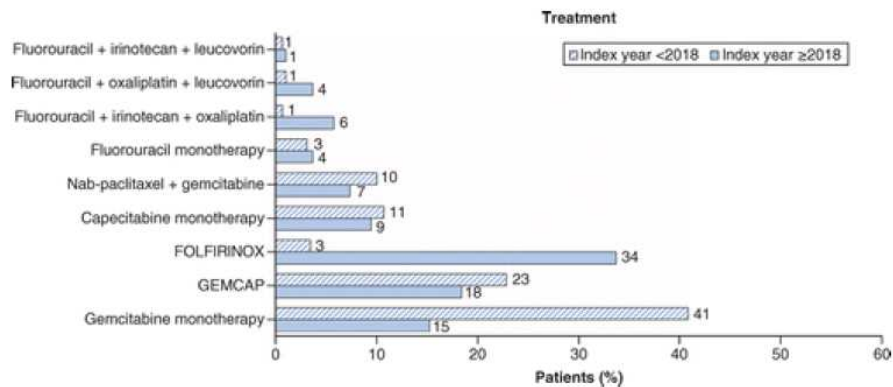


Figure 8. Proportion of patients with select chemotherapy regimens in the adjuvant setting before and after 2018.

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer*. 11th edition, 2019.¹⁷

術後補助化学療法の標準治療として mFOLFIRINOX に関する記載はないが、現在臨床試験中であり、その結果によっては標準治療が変わる可能性がある旨が記載されている。

<日本における教科書等>

2) 新臨床腫瘍学 (改訂第 6 版, 2021 年 5 月 20 日発行) ¹⁸

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, 欧米では PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験より, GEM 単独療法に比して mFOLFIRINOX が全生存期間および無再発生存期間を有意に延長し, mFOLFIRINOX が第一選択となっている旨が記載されている。一方, 日本では S-1 単独療法が第一選択となっている旨が記載されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) NCCN ガイドライン Pancreatic adenocarcinoma Version 2.2022.⁵

切除可能な膵癌の術後補助化学療法として mFOLFIRINOX および GEM/Cape 併用療法が推奨されている (category 1)。

2) ESMO guideline: eUpdate-Cancer of the pancreas treatment recommendations.⁷

切除可能な膵癌の術後補助化学療法として PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験の結果より, mFOLFIRINOX が第一選択として推奨されており [I, A; ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) v1.1 score: A], 70 歳超, ECOG PS が 2 または mFOLFIRINOX が禁忌の場合は GEM/Cape 併用療法が推奨されている (I, B; ESMO-MCBS v1.1 score A)。

3) ASCO ガイドライン (2023 年 4 月時点の最新版) ¹⁹

すべての膵癌切除患者で術後補助化学療法を 6 ヶ月間実施すべきであり, そのレジメンとして mFOLFIRINOX が推奨されている。mFOLFIRINOX の代替療法として GEM/Cape 併用療法または GEM 単独療法, フルオロウラシル/葉酸製剤併用療法が推奨されている (Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong)。

<日本におけるガイドライン等>

4) 膵癌診療ガイドライン 2022 年版³

肉眼的根治切除が行われた膵癌に対する術後補助化学療法を行うことが推奨されている [推奨の強さ: 強い, エビデンスの確実性 (強さ): A (強)]。そのレジメンとして S-1 単独療法が推奨されており [推奨の強さ: 強い, エビデンスの確実性 (強さ): A (強)], S-1 に対する忍容性が低い場合は GEM 単独療法が推奨されている [推奨の強さ: 強い, エビデンスの確実性 (強さ): A (強)]。GEM/Cape 併用療法および mFOLFIRINOX が提案されているが [推奨の強さ: 弱い, エビデンスの確実性 (強さ): A (強)], これらレジメンが提案 (弱い推奨) に留められているのは, 両レジメンの薬剤が保険収載されていない現状を考慮しているからと思われる。両レジメンの保険収載を期待する旨が記載されている。

(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

<要望内容に係る本邦での臨床試験成績>

日本で切除可能な膵癌の術後補助化学療法として mFOLFIRINOX を評価した試験はなかった。

<要望内容に係る本邦での臨床使用実態>

2022年8月に調査され、同年9月に公表された Carner Enviza 社の CancerMPact® Treatment Architecture, Pancreatic Cancer, Japan²によると、日本で実施されている切除可能な膵癌患者の約半数に術後補助化学療法が施行され、各レジメンの割合は次のように報告されている。(m)FOLFIRINOX が9%で施行されている。

	術後補助化学療法の使用割合
S-1 単独療法	40%
GEM/nab-PTX 併用療法	22%
GEM/S-1 併用療法	16%
(m)FOLFIRINOX	9%
GEM 単独療法	9%
GEM/Cape 併用療法	9%未満 (数値の記載なし)

出典 [CancerMPact/Epi Database, Carner Enviza /サイニクス株式会社（機密情報につき転用厳禁）]

(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>

術後補助化学療法としての mFOLFIRINOX の有用性は PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験で示されている。切除可能な膵癌に対する術後補助化学療法としての mFOLFIRINOX は NCCN, ESMO および ASCO ガイドラインで推奨されており、総説・教科書に記載されている。これは他の化学療法レジメンと比べて mFOLFIRINOX が最も有効なレジメンと結論づけたメタアナリシスの結果からも支持される。2022年の報告では、米国で最も利用されている切除可能な膵癌に対する術後補助化学療法のレジメンは mFOLFIRINOX である。これらより、欧米では標準治療の1つとなっていることが伺える。

一方、日本の膵癌診療ガイドライン 2022年版では、mFOLFIRINOX は保険収載されていないという理由で提案（弱い推奨）に留められており、mFOLFIRINOX の保険収載が期待されることが記載されている。

日本における FOLFIRINOX の「治癒切除不能な膵癌」に対する効能・効果の承認審査（平成25年11月7日 審査報告書）によると、FOLFIRINOX は薬物動態に臨床上問題となる民族差が生じる可能性は低いと考えられており、FOLFIRINOX の海外第

2/3 相試験 (ACCORD11 試験) および国内第 2 相試験 (LOHP-II-05 試験) の結果から、日本人の治癒切除不能な膵癌患者において FOLFIRINOX の有効性は示され、安全性は許容可能と判断されている。転移性膵癌の一次治療として FOLFIRINOX を評価した国内第 2 相試験 (LOHP-II-05 試験, n=36)²⁰では、全生存期間の中央値は 10.7 ヶ月と報告されている。転移性膵癌を対象にして海外で実施された FOLFIRINOX と GEM 単独療法を比較した第 2/3 相試験 (ACCORD11 試験, n=342) の主要評価項目である全生存期間は、FOLFIRINOX および GEM 単独療法で、それぞれ中央値が 11.1 ヶ月および 6.8 ヶ月 (HR 0.57, p<0.001) と報告されており²¹, LOHP-II-05 試験と ACCORD11 試験で FOLFIRINOX の投与を受けた日本人と外国人での全生存期間に明らかな違いは認められていない。

術後補助化学療法としての mFOLFIRINOX の有用性は国際共同第 3 相試験 (PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験) で示されている。PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験で示された安全性プロファイルは ACCORD11 試験と同様であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。日本人を対象に切除可能な膵癌の術後補助化学療法として mFOLFIRINOX を評価した臨床試験は実施されていないものの、転移性膵癌の一次治療として mFOLFIRINOX を評価した国内第 2 相試験 (n=69)²²では全生存期間の中央値は 11.2 ヶ月と報告されており、転移性膵癌の一次治療として FOLFIRINOX と mFOLFIRINOX の日本人での全生存期間に明らかな違いは認められていない。これらのことから、日本人の切除可能な膵癌に対する術後補助化学療法としての mFOLFIRINOX の有効性および安全性は外国人のそれと大きな違いはないと予測され、日本人の切除可能な膵癌患者にも術後補助化学療法として mFOLFIRINOX の有効性が期待できると考えられる。

以上を踏まえると、日本膵癌学会より要望されたレボホリナートカルシウム水和物の効能・効果は妥当と考える。

<要望用法・用量について>

PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験において、GEM 単剤投与より mFOLFIRINOX で多く認められたグレード 3 以上の主な AE は、好中球減少症 (28%)、下痢 (19%)、GGT 増加 (18%)、錯感覚 (13%)、疲労 (11%) 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。PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験で認められた AE は、転移性膵癌の一次治療として FOLFIRINOX の有効性と安全性を検証した第 2/3 相試験である ACCORD11 試験と同様であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

日本人の転移性膵癌の一次治療として FOLFIRINOX を評価した LOHP-II-05 試験²⁰では、ACCORD11 試験と比べて血液学的毒性の発現割合が高い傾向であったが、管理可能であり日本人において FOLFIRINOX は忍容可能と結論づけられている。

mFOLFIRINOX は FOLFIRINOX のイリノテカンを 180 mg/m²から 150 mg/m²に減量し、5-FU の急速静注を削除したレジメンである。日本人の転移性膵癌の一次治療として

mFOLFIRINOX を評価した国内第 2 相試験²²では、同様の日本人患者に対して FOLFIRINOX を評価した LOHP-PII-05 試験²⁰と比較して安全性プロファイルが良好であったと報告されている²²。mFOLFIRINOX を評価した国内第 2 相試験²²および LOHP-PII-05 試験で認められたグレード 3 以上の好中球減少症は、それぞれ 48%および 78%、グレード 3 以上の発熱性好中球減少症は、それぞれ 9%および 22%であった。PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験⁶および ACCORD11 試験²¹でも同様の傾向が認められており、mFOLFIRINOX および FOLFIRINOX でグレード 3 以上の好中球減少症が、それぞれ 28%および 46%、グレード 3 以上の発熱性好中球減少症が、それぞれ 3%および 5%であった。

治癒切除不能な膵癌に対する mFOLFIRINOX を検討した試験、および切除可能な膵癌の術後補助化学療法として mFOLFIRINOX を検討した試験で報告された AE は、各薬剤の国内添付文書で注意喚起されている内容の範囲内である。

以上より、mFOLFIRINOX は、日本ですでに治癒切除不能な膵癌に対して承認されている FOLFIRINOX と比較して、新たな安全性の懸念は認められておらず、より良好な安全性プロファイルを有していることが示唆される。また、FOLFIRINOX で薬物動態に臨床上問題となる民族差が生じる可能性は低いと考えられていることから、mFOLFIRINOX においても民族差が生じる可能性は低いと想定される。さらに、mFOLFIRINOX を膵癌患者に投与する医師は専門性が高く、臨床データ、副作用対応等を熟知していることも踏まえると、日本膵癌学会より要望されたレボホリナートカルシウム水和物の用法・用量は妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験の結果から、欧米では全身状態が良い患者の第一選択は mFOLFIRINOX とされている。現在の日本の膵癌診療ガイドラインでは切除可能な膵癌に対する術後補助化学療法の第一選択は S-1 単独療法であり、強く推奨されている。しかし、S-1 単独での術後補助化学療法の全生存期間の中央値は 46.5 ヶ月、5 年生存率は 44.1%と報告されており、更に有効な治療または他の治療選択肢が望まれている。日本の膵癌診療ガイドラインでも mFOLFIRINOX は、PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験に基づき強いエビデンスレベルとして評価されているものの、保険収載されていないために提案（弱い推奨）に留まっている。日本で mFOLFIRINOX が保険収載された場合、日本の膵癌診療ガイドラインでも推奨（強い推奨）に変更され、特に患者の全身状態が良い場合の選択肢の 1 つとなると予想される。上述のとおり、転移性膵癌の一次治療として FOLFIRINOX を評価した国内外の臨床試験では、日本人と外国人との間で有効性および安全性に大きな差は認められておらず、本邦で実施された転移性膵癌の一次治療として mFOLFIRINOX を評価した臨床試験では、mFOLFIRINOX の安全性は良好であった。

以上のことから、mFOLFIRINOX は切除可能な膵癌に対する術後補助化学療法の標準治療の 1 つと位置付けられると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

欧米では切除可能な膵癌に対する術後補助化学療法の第一選択は mFOLFIRINOX であり、これは PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験の結果に基づいている。切除可能な膵癌に対する術後補助化学療法として mFOLFIRINOX を日本人で評価した臨床試験はないものの、3-(6)項で述べたとおり、現時点で報告されている臨床試験結果などから、切除可能な膵癌に対する術後補助化学療法としての mFOLFIRINOX の有効性に日本人と外国人で明らかな差はないと考えられ、日本人での安全性についても大きな懸念は想定されない。これらのことから、日本人の切除可能な膵癌患者にも術後補助化学療法としての mFOLFIRINOX の有効性が期待でき、安全性に新たな懸念は予想されないと考える科学的・臨床的根拠は十分に得られていると考える。

mFOLFIRINOX の検証的試験を実施する場合、日本単独での実施は患者集積の観点から困難である。国際共同試験とする場合、対照群として S-1 または GEM を設定することが想定されるが、海外ではすでに mFOLFIRINOX が術後補助化学療法の第一選択肢となっていることを踏まえると、S-1 または GEM を対照群とした試験の実施根拠は明らかでない。

これらのことから、切除不能な膵癌に対する術後補助化学療法として mFOLFIRINOX を新たに評価する臨床試験を実施することは困難である。

以上より、切除不能な膵癌に対する術後補助化学療法として mFOLFIRINOX を要望された内容で承認するための方法として、公知申請が適切であると考えられる。

5. 備考

<その他>

1) 特記事項なし

6. 参考文献一覧

- 1) 企業 1) 国立がん研究センター.がん情報サービス.がん統計.膵臓. Available from:https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/10_pancreas.html. Accessed:26 Apr 2023.
- 2) 企業 2) Cerner Enviza. CancerMPact® Treatment Architecture. Pancreatic Cancer, Japan. Published: Sep 2022.
- 3) 要望 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.
- 4) 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). Lancet 2016;388(10041):248-57.
- 5) 企業 3) National Comprehensive Cancer Network(NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma. Version 2.2022.
- 6) 要望 5) Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2018;379(25):2395-406.
- 7) 要望 6) European Society for Medical Oncology(ESMO). eUpdate-Cancer of the Pancreas Treatment Recommendations. Published:15 Mar 2019.

8) 企業 4) Alberta Health Services. Clinical practice guideline GI-006. Adenocarcinoma of the Pancreas. Effective date: December, 2021.
9) 企業 5) Sohal DP, Duong M, Ahmad SA, et al. Efficacy of perioperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma: a phase 2 randomized clinical trial. JAMA Oncol 2021;7(3):421-7.
10) 企業 6) Marsh RW, Talamonti MS, Baker MS et al. Primary systemic therapy in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma using mFOLFIRINOX: A pilot study. J Surg Oncol 2018;117(3):354-62.
11) 企業 7) Yao L, Tang C, Feng W, et al. A single-center retrospective study to compare the efficacy and safety of modified FOLFIRINOX with S-1 as adjuvant chemotherapy in 71 patients with resected pancreatic carcinoma. Med Sci Monit 2022;28:e937136.
12) 企業 8) Sadar M, Recio-Boiles A, Mody H, et al. Pharmacotherapeutic options for pancreatic ductal adenocarcinoma. Expert Opin Pharmacother 2022;23(18):2079-89.
13) 企業 9) Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic cancer:A review. JAMA 2021;326(9):851-62.
14) 企業 10) 大塚 新平, 杉浦 禎一, 蘆田 良, 他. 膵癌治療における薬物療法. 膵癌の術後補助化学療法. 医学と薬学. 2022;79(6):765-9.
15) 企業 11) 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.
16) 企業 12) Chase M, Friedman HS, Joo S, et al. Adjuvant and neoadjuvant treatment patterns among resectable pancreatic cancer patients in the USA. Future Oncol 2022;18(35):3929-39.
17) 企業 13) Winter JM, Brody JR, Abrams RA, et al. Cancer of the Pancreas. Chapter 55. In:DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, & Rosenberg's Cancer. 11th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer;2019:804-36.
18) 企業 14) 日本臨床腫瘍学会編. 29 章 膵がん. 新臨床腫瘍学. 改訂第 6 版. 東京. 南江堂.2021:457-61.
19) 要望 15) Khorana AA, McKernin SE, Berlin J, et al. Potentially Curable Pancreatic Adenocarcinoma: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2019;37(23):2082-8.
20) 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. Cancer Sci 2014;105(10):1321-6.
21) 要望 7) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2011;364(19):1817-25.
22) 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. Cancer Chemother Pharmacol 2018;81(6):1017-23.