

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会	協和発酵キリン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-194
	成分名 (一般名)	フルオロウラシル
	販売名	5-FU 注 250 協和、5-FU 注 1000mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物及びレボホリナートとの併用療法 膵癌
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	膵癌に対するオキサリプラチン・イリノテカン塩酸塩水和物・レボホリナート・フルオロウラシル併用療法 オキサリプラチンとイリノテカン塩酸塩水和物との併用において、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通常成人 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 2400 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、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内	<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)	

の 開 発 状 況	
企 業 と し て 開 発 の 意 思	<p><input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>近年、海外では、遠隔転移を有する膵癌を対象とした無作為化比較第Ⅲ相試験 (ACCORD11 試験) において、オキサリプラチン、イリノテカン塩の酸塩水和物に、本剤フルオロウラシル (5-FU) 及びレボホリナートカルシウムを併用する FOLFIRINOX 療法の有用性が示され、米国の NCCN ガイドラインでは既に、全身状態が良好な局所進行及び遠隔転移を有する膵癌患者に対する一次療法として推奨 (カテゴリー1) されている。</p> <p>本剤 5-FU は、米国、独国などの海外において、膵癌に関する効能・効果は承認されているものの、当該用法・用量 (FOLFIRINOX 療法) は承認されておらず、英国、仏国においては、膵癌に関する効能・効果が承認されていない。本邦においても、膵癌に関する効能・効果は承認されているものの、膵癌に対する当該用法・用量は承認されていない。本邦においては、結腸・直腸癌に対しては、標準治療とされている FOLFOX 療法又は FOLFILI 療法の用法・用量が承認されており、FOLFIRINOX 療法における 5-FU の用法・用量はその範囲内となっている。しかし、ACCORD11 試験において、副作用の発現頻度が FOLFIRINOX 群で有意に高かったことを踏まえると、FOLFIRINOX 療法として併用薬剤も含め日本人に対する忍容性・安全性の確認が必要と考える。</p> <p>なお、本邦において株式会社ヤクルト本社により「化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌に対する L-OHP + CPT-11 + 5-FU/I-LV 併用療法 (FOLFIRINOX 療法) の第Ⅱ相臨床試験」が行われており、現時点では単独で同様の試験を行うことは不可能と判断した。上記試験結果が判明した時点で、開発の可能性について検討したい。</p>
「 医 療 上 の 必 要 性 に	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>悪性腫瘍性疾患であり、致死的である。</p>

係 る 基 準 」 へ の 該 当 性 (該 当 す る も の に チ ェ ッ ク し 、 分 類 し た 根 拠 に つ い て 記 載 す る 。)	<p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>本邦においては、切除不能膵癌では化学療法が適応となり、一次治療の標準的療法は GEM 単剤療法である。海外では、遠隔転移を有する膵癌を対象とした無作為化比較第Ⅲ相試験 (ACCORD11 試験) において、FOLFIRINOX 療法と GEM 療法を比較した結果、全生存期間 (FOLFIRINOX 群/GEM 群 : 11.1 カ月/6.8 カ月、$P<0.001$)、無増悪生存期間 (6.4 カ月/3.3 カ月、$P<0.001$) および奏効率 (31.6%/9.4%、$P<0.001$) のいずれにおいても、GEM 単剤療法に対して FOLFIRINOX 療法が有意に優れていた¹⁾。FOLFIRINOX 療法は、米国の NCCN ガイドラインでは既に、全身状態が良好な局所進行及び遠隔転移を有する膵癌患者に対する一次療法として推奨 (カテゴリー1) されている²⁾ が、欧州の ESMO ガイドラインでは現時点では記載されていない。本邦においては、膵癌治療のガイドラインに FOLFIRINOX 療法は記載されておらず、また、臨床試験成績の報告もない。ACCORD11 試験において、副作用の発現頻度は FOLFIRINOX 群で有意に高く、使用経験の少ない本邦において、現段階では安全性に対する懸念は払拭されていないと考え、必ずしも本邦においても有用性が期待されるとはいえないと判断した。</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

英国、仏国を除き、膵癌の効能・効果は承認されている。しかし、いずれも FOLFIRINOX 療法に該当する用法・用量は承認されていない。

[欧米等 6 か国での承認内容]

欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
米国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	結腸癌、直腸癌、乳癌、胃癌及び膵癌の緩和的治療に有効。
	用法・用量	
	備考	
英国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	特に結腸癌や乳癌のようによく見られる悪性腫瘍に対し、単剤あるいは他の細胞毒性薬との併用で緩和的に用いることができる。
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	進行大腸癌、進行胃癌、 <u>進行膵癌</u> 、進行/転移性乳癌
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	進行消化器腺癌、大腸癌の術後補助化学療法、局所療法後あるいは再発後の乳癌、卵巣癌、上部気道消化管および食道の表皮癌
	用法・用量	
	備考	
加国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	乳癌、結腸癌、直腸癌、胃癌及び膵癌の緩和的治療。
	用法・用量	
	備考	
豪州	販売名 (企業名)	
	効能・効果	単剤又は併用による乳癌、結腸癌、直腸癌、胃癌及び膵癌の緩和的治療。
	用法・用量	
	備考	

欧米等 6 か国での標準的使用状況
 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての
 み、該当国にチェックし、
 該当国の標準的使用内容を記載する。)

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]

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	

	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>

1) 海外文献

MEDLINE より、「膵癌」及び「FOLFIRINOX（又は fluorouracil・oxaliplatin・irinotecan）」で検索した。詳細には、検索語「Pancrea*（cancer・carcinoma・Neoplasm・tumor・tumour）」及び「FOLFIRINOX」、又は「fluorouracil・5fluorouracil・5-fluorouracil・5fu・5-FU」、「oxaliplatin・eloxatin・elplat」、「irinotecan・topotecin・campto・cpt11・cpt-11・dq2805・dq-2805」により、2011年12月1日時点で抽出した60件について、目視により真に該当する文献を選定した。

2) 国内文献

医中誌データベースから、「膵癌」及び「FOLFIRINOX（又はフルオロウラシル・オキサリプラチン・イリノテカン）」で検索した。詳細には、検索語「膵臓（腫瘍・癌・がん）・膵（癌・がん）・（すい・すい臓）癌」及び「FOLFIRINOX」、又は「*Fluorouracil・Fluorouracil・フルオロウラシル・5FU・5-FU」、「oxaliplatin・オキサリプラチン・オキサリプラチン・エロキサチン・eloxatin・エルプラット・elplat」、「irinotecan・イリノテカン・カンプト・CAMPTO・トポテシン・topotecin・cpt11・cpt-11」により、2011年12月1日時点で抽出した23件について、目視により真に該当する文献を選定した。

JMEDPlus より、「膵癌」及び「FOLFIRINOX（又はフルオロウラシル・オキサリプラチン・イリノテカン）」で検索した。検索語「膵臓・膵・すい臓・すい（いずれも腫瘍・癌・がん・ガン）」及び「FOLFIRINOX」、又は「フルオロウラシル・FLUOROURACIL・5*FU」、「oxaliplatin・オキ*リプラチン・エロキサチン・エルプラット・elplat」、「CPT*11・DQ*2805・イリノテカン・トポテシン・カンプト・IRINOTECAN・TOPOTECIN・CAMPTO」により、2011年12月1日時点で抽出した42件について、目視により真に該当する文献を選定した。

<海外における臨床試験等>

要望書記載の文献以外の臨床試験を以下に示す。

- 1) Conroy T, Paillot B, Francois E, et al. Irinotecan Plus Oxaliplatin and Leucovorin-Modulated Fluorouracil in Advanced Pancreatic Cancer—A Groupe Tumeurs Digestives of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer Study. J Clin. Oncol. 2005 ;23 :1228-1236. ³⁾

試験目的：進行膵癌患者における FOLFIRINOX 療法の奏効率と安全性を評価する第Ⅱ相試験。

方法：進行膵癌患者 46 名。FOLFIRINOX 療法は、オキサリプラチン $85\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 時間で点滴投与し、続いて、イリノテカン $180\text{mg}/\text{m}^2$ を 90 分で点滴投与する。次に leucovorin $400\text{mg}/\text{m}^2$ を 120 分で点滴投与する。その後、5-FU $400\text{mg}/\text{m}^2$ を急速静注し、さらに 5-FU $2,400\text{mg}/\text{m}^2$ を 46 時間かけて持続静注する。これを 2 週間 1 サイクルとして投与を繰り返す。

有効性：完全奏効率 4%、全奏効率（完全奏効＋部分奏効）26%（95%信頼区間 13-39%）。増悪までの期間 8.2 ヶ月（95%信頼区間 5.3-11.6 ヶ月）、全生存期間 10.2 ヶ月（95%信頼区間 8.1-14.4 ヶ月）。

安全性：治療関連死なし。グレード 3/4 好中球減少症 52%、うち 2 名発熱性好中球減少。グレード 3/4 の悪心 20%、嘔吐 17%、下痢 17%。グレード 3 の神経毒性 15%。

2) Ychou M, Conroy T, Seitz JF, et al. An open phase I study assessing the feasibility of the triple combination: oxaliplatin plus irinotecan plus leucovorin/5-fluorouracil every 2 weeks in patients with advanced solid tumors. *Annals of Oncology* 2003 ;14 :481–489. ⁴⁾

試験目的：5-FU/leucovorin 固定レジメンへのイリノテカンとオキサリプラチンの最大耐用量（Maximum-tolerated dose; MTD）と推奨用量（Recommended dose）を決定する第 I 相試験。

方法：転移性固形癌 41 名。2 週間 1 サイクルとして投与を繰り返す。day1 にオキサリプラチンを 2 時間で点滴投与し、1 時間後、イリノテカンを 90 分で点滴投与する。イリノテカン投与後、MTD 及び RD を決定するための第 1 コホートは LV5FU2 レジメンを投与する。day1 及び day2 に、leucovorin $400\text{mg}/\text{m}^2$ を 120 分で点滴投与する。その後、5-FU $400\text{mg}/\text{m}^2$ を 10 分で静注し、さらに 5-FU $600\text{mg}/\text{m}^2$ を 22 時間かけて持続静注する。第 2 コホートは、第 1 コホートで決定されたオキサリプラチンとイリノテカンの RD で LV5FU レジメンと組み合わせて投与する。LV5FU レジメンは、leucovorin $400\text{mg}/\text{m}^2$ を 120 分で点滴投与する。その後、5-FU $400\text{mg}/\text{m}^2$ を 10 分で静注し、さらに 5-FU $2,400\text{mg}/\text{m}^2$ を 46 時間かけて持続静注する。

安全性：第 1 コホート 34 名でオキサリプラチン/イリノテカンを mg/m^2 で 60/90、60/120、85/120、85/150、85/180、85/200、85/220 を投与し、MTD は 85/220、第 2 コホート 7 名は RD の 85/180 で投与した。グレード 3/4 好中球減少症 78%、発熱性好中球減少 12%。グレード 3/4 の下痢 27%、悪心・嘔吐 24%、神経毒性 37%。

有効性：奏効した 11 名中 10 名が消化器系腫瘍で、結腸癌 2 名、膵臓癌 2 名、胆管癌 2 名、胃癌 1 名。

<日本における臨床試験等>

臨床試験に関する報告はなかった。

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

要望書記載の報告に追加するものはなかった。

(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

膵癌での FOLFIRINOX 療法に関する記載はなかった。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学

膵癌での FOLFIRINOX 療法に関する記載はなかった。

(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²⁾

要望書記載のとおり、FOLFIRINOX 療法は、全身状態が良好な局所進行膵癌及び遠隔転移を有する膵癌患者に対する一次療法として、推奨（カテゴリー1）されている。

2) 米国臨床腫瘍学会（ASCO）の診療ガイドライン
膵癌自体のガイドラインがなかった。

3) 欧州臨床腫瘍学会（ESMO）の診療ガイドライン
膵癌での FOLFIRINOX 療法に関する記載はなかった。

4) 米国 National Cancer Institute Physician Data Query（NCI-PDQ）
膵癌での FOLFIRINOX 療法に関する記載はなかった。

<日本におけるガイドライン等>

要望書記載のとおり、膵癌診療ガイドラインをはじめ、膵癌での FOLFIRINOX 療法に関する記載のあるガイドライン等はなかった。

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

要望書記載のとおり、本邦での臨床試験成績の報告はなかった。

(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>

要望書のとおり、以下の効能・効果を設定する可能性が考えられる。

【効能・効果】

オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物及びレボホリナートとの併用療法

膵癌

【効能・効果の設定の妥当性について】

フルオロウラシルは「膵癌の自覚的並びに他覚的症状の緩解」を効能・効果としてすでに承認されているものの、ACCORD 11 試験の結果、FOLFIRINOX 療法で用いることで膵癌患者の全生存期間の延長を示したことから、既承認（結腸・直腸癌）の効能・効果に倣い上記のとおり設定する可能性が考えられる。

<要望用法・用量について>

要望書のとおり、ACCORD 11 試験と同様の用法・用量を設定する可能性が考えられる。

【用法・用量】

オキサリプラチンとイリノテカン塩酸塩水和物との併用において、通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 $200\text{mg}/\text{m}^2$ （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通常成人 $400\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして $2400\text{mg}/\text{m}^2$ （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、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

【用法・用量の設定の妥当性について】

ACCORD 11 試験の結果、FOLFIRINOX 療法は既存の治療法と比較して生存期間の延長を示した。本邦においても同一の治療法を施行することで、治療成績を改善できる可能性がある。

大腸癌では、本邦でも FOLFOX 療法と FOLFILI 療法が標準レジメンとして施行されているが、それぞれのレジメンに特有の副作用マネジメントを行う必要がある。FOLFIRINOX 療法は、FOLFOX 療法と FOLFILI 療法に特有な副作用マネジメントを同時に行う必要があり、日本人に対する忍容性や安全性の確認が必要と思われる。

<臨床的位置づけについて>

ACCORD 11 試験では、FOLFIRINOX 療法が GEM 単剤療法に対して生存期間を延長することが示された。一方で、Grade 3 以上の血液毒性や消化器症状等の有害事象も高頻度でみられた。この結果を受け、FOLFIRINOX 療法を施行する際には適切な患者選択と経過観察が必要であることが示されている。

本邦においては、化学療法の適応となる Stage IVa/IVb の膵癌のうち、比較的全身状態が保たれている患者には GEM や S-1 の単剤療法または GEM+S-1 併用療法が施行されている。海外の標準治療は GEM±エルロチニブのみで FOLFIRINOX 療法が選択肢の一つとなるが、本邦では GEM±エルロチニブに加えて、S-1 単剤療法あるいは S-1+GEM 併用療法も標準治療として実施されている。そのため副作用の強い FOLFIRINOX 療法の本邦における位置付けは極めて限定されると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

本邦における FOLFIRINOX 療法の忍容性・安全性を確認する試験が必要と考えるが、既に株式会社ヤクルト本社により「化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌に対する L-OHP+CPT-11+5-FU/I-LV 併用療法（FOLFIRINOX 療法）の第 II 相臨床試験」が実施中である。

5. 備考

<その他>
なし

6. 参考文献一覧

- 1) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2011 ;364 :1817-25. (要望書-4 と同じ)
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology :Pancreatic Adenocarcinoma (要望書-5 と同じ)
- 3) Conroy T, Paillot B, Francois E, et al. Irinotecan Plus Oxaliplatin and Leucovorin-Modulated Fluorouracil in Advanced Pancreatic Cancer—A Groupe Tumeurs Digestives of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer Study. J Clin Oncol 2005 ;23 :1228-1236.
- 4) Ychou M, Conroy T, Seitz JF, et al. An open phase I study assessing the feasibility of the triple combination: oxaliplatin plus irinotecan plus leucovorin/5-fluorouracil every 2 weeks in patients with advanced solid tumors. Annals of Oncology 2003 ;14 :481–489.