

<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>今回の要望内容である、膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強については、欧米等6か国いずれにおいても未承認である。また、オキサリプラチン、イリノテカン、フルオロウラシルおよびロイコボリンの併用療法（FOLFIRINOX療法）は米国及びカナダのガイドラインで推奨されているものの、毒性の強いレジメンであるため、日本人膵癌患者に対する忍容性や安全性の面で懸念がある。さらに、日本においては現在2つの臨床試験（3（5）参照）が実施中でその有効性および安全性が検討されていることから、現時点での開発着手は予定していない。</p> <p>今後日本での試験結果等を含めて、開発の是非を検討していく予定である。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、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><input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</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>膵癌に対しては外科的切除術が唯一の根治療法であるが、早期発見が困難なため¹⁾、治癒切除可能な症例は全体の約40%にすぎない²⁾。また、治癒切除できたとしても、その大半が再発するため、5年生存率は治癒切除例でも約13%である²⁾。</p> <p>さらに、治癒切除不能な局所進行例、遠隔転移例および術後再発例では、全身化学療法を含んだ治療が第一選択となるが¹⁾、stage IVa および stage IVb の全生存期間中央値（MST）は各々、11.5 ヶ月/4.1 ヶ月、1年生存率は39.6%/9.3%と予後不良である¹⁾。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考</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>

オキサリプラチン、イリノテカン、フルオロウラシル (5-FU) およびロイコボリン (LV)の併用療法 (FOLFIRINOX 療法) は、遠隔転移を有する膵癌を対象とした海外第 III 相試験 (ACCORD 11 試験) で、ゲムシタピン塩酸塩 (GEM) に対する全生存期間の延長が証明され^{3,4)}、欧米では切除不能膵癌に対する標準的療法の 1 つと位置付けられている⁵⁾。

(1) 有効性

切除不能膵癌に対する標準的療法である GEM 単剤療法を対照群とした無作為化比較第 III 相試験 (ACCORD 11 試験) において、全生存期間 (FOLFIRINOX 群/GEM 群 : 11.1 ヶ月/6.8 ヶ月、 $P<0.001$)、無増悪生存期間 (6.4 ヶ月/3.3 ヶ月、 $P<0.001$) 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⁴⁾。

本邦では、膵癌の適応を有する薬剤として、5-FU、GEM、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (S-1)、エルロチニブなどがあり、この中でも GEM 単剤療法が標準的療法と位置付けられている⁶⁾。しかし、その治療成績は全生存期間が 6 ヶ月程度と満足できるものではなく、新たな抗悪性腫瘍薬や併用療法の開発が望まれている。

GEM 単剤療法を対照とした第 III 相試験で、全生存期間の著しい延長を示した治療法は現時点では FOLFIRINOX 療法のみであり、日本人膵癌患者においても生存期間延長への寄与が期待される。

(2) 安全性

ACCORD 11 試験において、GEM 単剤療法より FOLFIRINOX 療法で多く認められた Grade 3 以上の主な有害事象は、好中球減少 (FOLFIRINOX 群/GEM 群 : 45.7%/21.0%)、発熱性好中球減少 (5.4%/1.2%)、血小板減少 (9.1%/3.6%) 等の骨髄抑制、および感覚性神経障害 (9.0%/0%)、下痢 (12.7%/1.8%)、脱毛 (Grade 2) (11.4%/1.2%) 等のオキサリプラチン、イリノテカンで多く認められる事象であった。しかし、オキサリプラチンとイリノテカンを併用したことによる新たな毒性は認められておらず、治療関連死も FOLFIRINOX 群で 1 例 (0.6%、発熱性好中球減少)、GEM 群で 1 例 (0.6%、心不全) と差は認められなかった⁴⁾。

日本人に対する FOLFIRINOX 療法の安全性データは得られていない。

(3) 国内外の医療環境の違い

本邦と欧米では膵癌のステージ分類および治療方針に差はない。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^{5,6)}。治療成績も本邦と欧米では同程度であることから、切除不能膵癌に対する医療環境は国内外で違いはないと考えられる。

ACCORD 11 試験の結果より、FOLFIRINOX 療法は米国 National Comprehensive Cancer Network の治療ガイドライン (NCCN guideline ; v.2.2011)⁵⁾ において、全身状態の良い初回治療例に対して推奨グレードがカテゴリー 1 に位置付けられ、米国では標準的療法の 1 つとなっている。また、欧州のガイドライン (ESMO guideline) には現時点で記載がないものの、ACCORD 11 がフランスで実施された試験であることを考慮すると、欧州でも NCCN guideline と同様に推奨される治療の 1 つとなり得ると推測する。

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。)	<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]																																																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>未承認</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>ISOVORIN Solution for Injection 10mg/ml (Pfizer Limited)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td rowspan="3">要望内容は未承認</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>ELVORINE 50mg/5mL, solution for injection (Pfizer Holding France)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td rowspan="3">要望内容は未承認 (併用薬フルオロウラシルを参照)</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪州</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			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	販売名 (企業名)	未承認	効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)	ISOVORIN Solution for Injection 10mg/ml (Pfizer Limited)	効能・効果	要望内容は未承認	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)	ELVORINE 50mg/5mL, solution for injection (Pfizer Holding France)	効能・効果	要望内容は未承認 (併用薬フルオロウラシルを参照)	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
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)																																																					
米国	販売名 (企業名)	未承認																																																				
	効能・効果																																																					
	用法・用量																																																					
	備考																																																					
英国	販売名 (企業名)	ISOVORIN Solution for Injection 10mg/ml (Pfizer Limited)																																																				
	効能・効果	要望内容は未承認																																																				
	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)	ELVORINE 50mg/5mL, solution for injection (Pfizer Holding France)																																																				
	効能・効果	要望内容は未承認 (併用薬フルオロウラシルを参照)																																																				
	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	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等 6 か国での標準的使用内容]																																																					

<p>(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。)</p>	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	ガイドライン名	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma (Version 2.2011 NCCN.org) ⁵⁾
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	LV を含む FOLFIRINOX 療法は、全身状態が良好な局所進行およ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される (カテゴリ-1)。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	5FU/leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin
		ガイドラインの根拠論文	Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. [abstract]. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. J Clin Oncol 2010; 28(15_suppl) 4010. ³⁾
		備考	NCCN Drugs & Biologics Compendium™ に LV と 5-FU の併用療法が記載されており、膵癌に対して公的医療保険にて保険償還されている。
	英国	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	
	独国	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	
仏国	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	
加国	ガイドライン名	Program in Evidence-Based Care, Cancer Care Ontario (CCO) Evidence-Based Series #2-18 Report Date: June 23, 2011 ⁷⁾
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	LV を含む FOLFIRINOX 療法は、ECOG Performance Status (PS) 0-1 の全身状態が良好で、ビリルビン値が基準値の 1.5 倍未満の遠隔転移を有する成人膵癌患者に対して、生存期間を延長し QOL を改善する点から、一次治療として推奨される。
	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, d1 - Leucovorin: 400 mg/m ² , IV, d1 - Irinotecan: 180 mg/m ² , IV, d1 - Fluorouracil: 400 mg/m ² , IV bolus, d1 - Fluorouracil: 2400 mg/m ² , CIV over 46 hours after bolus dose of fluorouracil, d1-3 Regimen given biweekly
	ガイドラインの根拠論文	Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2011; 364: 1817-25. ⁴⁾

		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>

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

検索語: "FOLFIRINOX" AND "pancreatic" AND "cancer"

検索時期: 2011年9月20日時点

検索結果: 13件

上記の報告のうち米国および加国のガイドライン (NCCN GuidelinesTM および CCO Report) で引用されている文献を選択し引用した。

<海外における臨床試験等>

1) FOLFIRINOX 療法の膵癌に対する有用性を示した ACCORD 11 試験の結果は、2010年の ASCO Annual meeting で報告され³⁾、2011年に New England Journal of Medicine に掲載された⁴⁾。文献の概要を以下に示す。なお、本試験では要望内容のレボホリナートカルシウムではなく、ホリナートカルシウム (Leucovorin) を使用している。

遠隔転移を有する膵癌患者を対象とした FOLFIRINOX 療法とゲムシタビン (GEM) 療法の無作為化比較試験

Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 2011; 364: 1817-25. [ACCORD11 試験]⁴⁾

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌患者を対象に、FOLFIRINOX 群と GEM 群

を比較する無作為化第 III 相試験（ACCORD 11 試験）がフランスで 2005 年 12 月から 2009 年 10 月に実施された。主要評価項目は全生存期間で、FOLFIRINOX 群の GEM 群に対する優越性を検証することが目的とされた。

FOLFIRINOX 療法は、オキサリプラチン 85mg/m²を 120 分で点滴投与し、続いて、イリノテカン 180mg/m²および LV 400mg/m²を並行して、それぞれ 90 分および 120 分で点滴投与する。その後、5-FU 400mg/m²を急速静注し、さらに 5-FU 2,400mg/m²を 46 時間かけて持続静注する。これを 2 週間 1 サイクルとして投与を繰り返す。GEM 単剤療法は、1 回 1,000mg/m²を 30 分で点滴静注し、週 1 回投与を 7 週連続投与し、8 週目は休薬する。その後は、4 週間 1 サイクルとして、週 1 回投与を 3 週連続投与し、4 週目を休薬する。

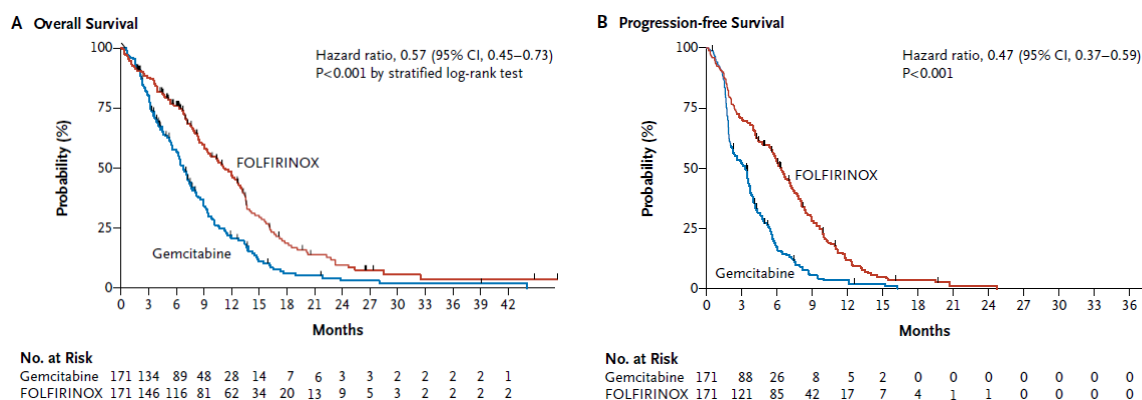


図) N Engl J Med. 2011; 364: 1817-25.⁴⁾より抜粋

FOLFIRINOX 群 171 例、GEM 群 171 例の計 342 例が登録された。

主要評価項目である全生存期間の中央値（MST）は、GEM 群 6.8 カ月に対して FOLFIRINOX 群 11.1 カ月（ハザード比 0.57, 95% CI [0.45-0.73], P<0.001、図 A 参照）、副次評価項目である無増悪生存期間の中央値は、GEM 群 3.3 カ月に対して FOLFIRINOX 群 6.4 カ月（ハザード比 0.47, 95% CI [0.37-0.59], P<0.001、図 B 参照）といずれも統計学的に有意な延長が示された。

治療関連死は FOLFIRINOX 群で 1 例（0.6%、発熱性好中球減少）、GEM 群で 1 例（0.6%、心不全）認められた。両群の主な Grade3 以上の有害事象は、好中球減少（FOLFIRINOX 群/GEM 群：45.7%/21.0%）、発熱性好中球減少（5.4%/1.2%）、血小板減少（9.1%/3.6%）、貧血（7.8%/6.0%）、疲労（23.6%/17.8%）、嘔吐（14.5%/8.3%）、下痢（12.7%/1.8%）、感覚性神経障害（9.0%/0%）、ALT 上昇（7.3%/20.8%）および血栓塞栓症（6.6%/4.1%）であった。これらの中で GEM 群と比較して、FOLFIRINOX 群で有意に発現頻度が高かったのは、好中球減少、発熱性好中球減少、血小板減少、下痢、感覚性神経障害であった。一方、EORTC QLQ-C30 を用いた QOL 解析では、6 カ月の時点で GEM 群と比較して FOLFIRINOX 群で QOL の低下が有意に改善されていた（ハザード比 0.47, 95% CI [0.30-0.70], P<0.001）。

<日本における臨床試験等>

1) 上記の検索語にて文献検索を行った結果、日本における臨床試験成績はなかった。

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

1) Assaf E, Verlinde-Carvalho M, Delbaldo C, et al. 5-Fluorouracil/Leucovorin Combined with Irinotecan and Oxaliplatin (FOLFIRINOX) as Second-Line Chemotherapy in Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Oncology*. 2011 Jul 18;80(5-6):301-306.⁸⁾

【概要】2003年1月から2009年11月の期間中にFOLFIRINOX療法を施行された27例に対するレトロスペクティブな解析の結果、転移性膵癌に対する二次治療において、FOLFIRINOX療法は有効性を示し（病勢コントロール率：63%、MST：8.5ヵ月）、毒性は許容範囲内であったと記述されている。

2) Tada M, Nakai Y, Sasaki T, et al. Recent progress and limitations of chemotherapy for pancreatic and biliary tract cancers. *World J Clin Oncol*. 2011 Mar 10;2(3):158-63.⁹⁾

【概要】海外第III相試験（ACCORD 11試験）の結果より、FOLFIRINOX療法は転移性膵癌において、GEM単剤に対し大幅な生存期間の延長を示した初の治療法であり、状態の良い患者はFOLFIRINOX療法の候補者となり得ると記述されている。

3) Oberstein PE, Saif MW. First-line treatment for advanced pancreatic cancer. Highlights from the “2011 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium”. San Francisco, CA, USA. January 20-22, 2011. *JOP*. 2011 Mar 9; 12(2): 96-100.¹⁰⁾

【概要】米国でのFOLFIRINOX療法の採用状況について記述されている。PS 1の転移性膵癌に対する一次治療において、2010年8月時点でFOLFIRINOX療法が施行された患者の割合は18%であった。

4) André T, Wislez M, Goncalves A, de La Motte Rouge T, Blay JY, Massard C, Bay JO; comité de rédaction du Bulletin du Cancer. Following communications made at American Society of Clinical Oncology 2010, what will change our practice? The point of view of the editorial board of Bulletin du Cancer. *Bull Cancer*. 2010 Dec;97(12):1551-62. French.¹¹⁾

【概要】転移性膵癌において、GEM療法からFOLFIRINOX療法へ代替することが全生存期間を改善すると記述されている。

5) Saif MW, Chabot J. Chemotherapy: Metastatic pancreatic cancer -is FOLFIRINOX the new standard? *Nat Rev Clin Oncol*. 2011 Jul 5; 8(8): 452-3.¹²⁾

【概要】全身状態が良好で、血中ビリルビン値が正常な膵癌患者に対して、治療ケア体制が充実した環境下では、FOLFIRINOX療法が治療選択肢になり得ると考察されている。

(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) UpToDate¹³⁾

UpToDateは世界130ヵ国24万人の医師に利用されており、本邦でも30を超える大学、臨床研修指定病院を中心に150を超える病院で利用契約を結んでいる電子臨床情報である。医学的エビデンスに基づいた治療推奨事項が掲載されている。

【概要】化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌患者342例を対象とした無作為化比較第

III 相試験 (ACCORD 11 試験) において、MST が FOLFIRINOX 群では 11.1 ヶ月と GEM 群の 6.8 ヶ月に比べて有意に延長された。また、副作用の発現頻度は FOLFIRINOX 群で有意に高かったものの、QOL 悪化までの期間を有意に遅らせることができた。

ACCORD 11 試験では化学療法未治療、遠隔転移を有する膵癌、PS 0-1 および血清ビリルビン値が基準値の 1.5 倍未満の症例が対象となった。膵頭部が原発巣である症例は、登録例の約 1/3 であった。そのため、膵頭部癌が多くを占める場合と比較して、胆管ステント処置を受けていた症例は少なかった。

ACCORD 11 試験の結果から、FOLFIRINOX 療法は、全身状態が良く、血清ビリルビン値が正常である患者に対して推奨される治療法である。

2) Palliative Care (Second Edition)

Elsevier 2011, p.421-434, CHAPTER 29 - Gastrointestinal Malignancies¹⁴⁾

【概要】 FOLFIRINOX 療法は、遠隔転移を有する膵癌患者のうち厳しい基準を満たした症例において、GEM 単剤療法に比べて生存期間を 5-6 ヶ月延長した。また、有害事象の発現頻度は有意に高くなったものの、global QOL scores は FOLFIRINOX 療法を受けた症例で、GEM 単剤療法を受けた症例より長期間維持された。

なお、DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer, 9th ed.には膵癌に対する FOLFIRINOX 療法の記載はない。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学 改訂第 2 版に膵癌に対する FOLFIRINOX 療法の記載はない。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 米国 NCCN 膵癌治療ガイドライン⁵⁾

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma (Version 2.2011 NCCN.org)

【概要】 遠隔転移を有する全身状態の良好な膵癌患者に対する FOLFIRINOX 療法と GEM 単剤療法を比較した無作為化第 III 相試験 (ACCORD 11 試験) の中間解析の結果、無増悪生存期間 (FOLFIRINOX 群/GEM 群: 6.4 ヶ月/3.4 ヶ月; P<0.0001) および全生存期間 (10.5 ヶ月/6.9 ヶ月; P<0.001) のいずれにおいても FOLFIRINOX 療法群が劇的な改善を示した³⁾。この結果から、FOLFIRINOX 療法は全身状態が良好な局所進行膵癌およ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グレードをカテゴリー 1 とした。

2) 米国 National Cancer Institute (NCI)¹⁵⁾

May 17, 2011 Vol 8/ Num 10

【概要】 遠隔転移を有する膵癌患者を対象とした第 III 相試験において、FOLFIRINOX 療法は現在の標準的療法である GEM 単剤療法と比較して生存期間を約 4 ヶ月延長した。副作用が強く認められるため、すべての患者に適用できるわけではないが、全身状態が良好な患者に対しては標準的療法になり得る。

3) カナダ Program in Evidence-Based Care, Cancer Care Ontario (CCO)⁷⁾

Evidence-Based Series #2-18, Report Date: June 23, 2011

【概要】 FOLFIRINOX 療法は、PS 0-1 の全身状態が良好で、血清ビリルビン値が基準値の 1.5 倍未満の遠隔転移を有する成人膵癌患者に対して、生存期間を延長し、QOL の低下を改善する点から、一次治療として推奨される。

なお、米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の診療ガイドライン、欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) の診療ガイドライン、米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) のいずれにも、膵癌に対する FOLFIRINOX 療法の記載はない。

<日本におけるガイドライン等>

1) FOLFIRINOX 療法は本邦におけるガイドラインには記載されていない。

(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

1) 本邦での臨床試験成績は報告されていない。

本邦において、日本人膵癌患者を対象とし、FOLFIRINOX 療法の有効性および安全性を検討する下記 2 試験が実施中である。

1. 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^{企業-1)}
試験デザイン: 多施設共同オープン試験
目標症例数: 35 例
対象: 腺癌または腺扁平上皮癌であることが病理学的検査にて確認され、浸潤性膵管癌と考えられる症例、20 歳以上 75 歳以下
主要評価項目: 奏効率
副次的評価項目: 無増悪生存期間、全生存期間、有害事象
予定試験期間: 2011 年 4 月 1 日～2013 年 3 月 31 日
試験実施者: 株式会社ヤクルト本社
2. 膵臓がん患者への FOLFIRINOX 治療の安全性・有効性について^{企業-2)}
試験デザイン: オープン試験 (第 II 相試験)
目標症例数: 60 例
対象: 細胞診、病理組織診で浸潤性膵管癌が証明された転移を有する症例、18 歳以上 76 歳未満
用法・用量: Oxaliplatin: 85 mg/m²×2 hours、Leucovorin: 400 mg/m²×2 hours、Irinotecan: 125 mg/m²×1.5 hours、5-FU: 400 mg/m²×bolus、5-FU: 2400 mg/m²×46 hours q2wks (2 週間毎に繰り返し投与)。
6 ヶ月治療継続する。
主要評価項目: 安全性
副次的評価項目: 奏効率、生存率、無再発生存率、化学療法による毒性評価
予定試験期間: 2011 年 6 月～
試験実施者: 横浜市立大学消化器・肝移植外科

(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>

膵癌は難治癌の一つであり、画像診断の発達した現在でも、多くの症例は進行がんの状態で見られている。また、手術が行われた症例でも術後早期に再発することが多く、膵癌の予後は極めて不良である。膵癌の予後を改善させるためには、手術療法のみでは限界があり、化学療法や放射線療法など非手術療法の発展が望まれている。

このような状況下、フランスで実施した遠隔転移を有する全身状態の良好な膵癌患者を対象とし、FOLFIRINOX 療法と GEM 単剤療法を比較した無作為化第Ⅲ相試験 (ACCORD 11 試験) において、全生存期間の中央値 (GEM 群 6.8 ヶ月、FOLFIRINOX 群 11.1 ヶ月)、無増悪生存期間の中央値 (GEM 群 3.3 ヶ月、FOLFIRINOX 群 6.4 ヶ月) のいずれも GEM 群に比べて統計的に有意な延長が認められた。この結果をもとに、FOLFIRINOX 療法は米国 National Comprehensive Cancer Network の治療ガイドライン (NCCN guideline ; v.2.2011) ⁵⁾ において、全身状態の良い初回治療例に対して推奨グレードがカテゴリー1に位置付けられ、米国では標準的治療法の1つとなっている。

本邦と欧米では膵癌のステージ分類および治療方針に差はなく ^{5,6)}、切除不能膵癌に対する医療環境は国内外で違いはないと考えられる。さらに、GEM 単剤療法を対照とした第Ⅲ相試験 (ACCORD11 試験) で、FOLFIRINOX 療法が全生存期間および無増悪生存期間のいずれにおいても統計的に有意な延長を認めたことから、有効性の面では日本人膵癌患者においても本療法の生存期間延長への寄与が期待できるものと考ええる。

しかしながら、以下の理由から、たとえ ACCORD11 試験のように良好な状態の膵癌患者のみを選択したとしても、FOLFIRINOX 療法は日本人膵癌患者に対する忍容性や安全性の点で懸念があるものと考えられる。

- 1) 日本人膵癌患者に対しては初めての併用療法 (オキサリプラチン、イリノテカン、フルオロウラシルおよびレボホリナートカルシウム) である。
- 2) ACCORD 11 試験の結果において、FOLFIRINOX 群で Grade 3 以上の血液毒性や消化器症状等の有害事象が高頻度で発現している ⁴⁾。また、FOLFIRINOX 療法は強い毒性を生じる可能性もある併用法であるため、このレジメンを患者に検討する際には注意喚起が必要との意見もある ¹⁵⁾。

なお、本邦において、日本人膵癌患者を対象とした FOLFIRINOX 療法の有効性および安全性を検討する第Ⅱ相臨床試験が2本実施中である。

2011年12月12日現在、レボホリナートカルシウムは欧米等6か国いずれにおいても膵癌に対する承認は得られていない。

以上、①今回の要望内容である膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強に

については、欧米等 6 か国いずれにおいても未承認であること、②FOLFIRINOX 療法は米国及びカナダのガイドラインで推奨されてはいるものの、毒性の強いレジメンであるため、日本人膵癌患者に対する忍容性や安全性の面で懸念があること、③日本においては現在 2 つの臨床試験（3（5）参照）が実施中でその有効性および安全性が検討されていることから、現時点での開発着手は予定していない。
今後日本での試験結果等を含めて、開発の是非を検討していく予定である。

< 要望用法・用量について >

ACCORD 11 試験では、FOLFIRINOX 療法として以下の用法・用量で投与している。オキサリプラチン 85mg/m² を 120 分で点滴投与し、続いて、イリノテカン 180mg/m² および LV 400mg/m² を並行して、それぞれ 90 分および 120 分で点滴投与する。その後、5-FU 400mg/m² を急速静注し、さらに 5-FU 2,400mg/m² を 46 時間かけて持続静注する。これを 2 週間 1 サイクルとして投与を繰り返す。

レボホリナートとフルオロウラシルについて学会から要望された用法・用量は国内承認の用法・用量の範囲である。しかしながら、FOLFIRINOX 療法の用法・用量については、以下の理由から今後日本での試験結果等を含めて検討することが妥当と考える。

- ・ FOLFIRINOX 療法は毒性の強いレジメンであるため、日本人膵癌患者に対する忍容性や安全性の面で懸念がある。
- ・ ACCORD 11 試験におけるイリノテカンの投与量は 180mg/m² で、日本におけるイリノテカンの承認用量の上限（150 mg/m²）を超えている。
- ・ 横浜市立大学で実施中の臨床試験では、イリノテカンの投与量として 125 mg/m² を設定している（ヤクルト本社で実施中の臨床試験での各薬剤の用法・用量は不明）。

< 臨床的位置づけについて >

ACCORD 11 試験では、FOLFIRINOX 療法が GEM 単剤療法に対して大幅に生存期間を延長することが示された⁴⁾。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。

NCCN guidelinesTMにおいては、全身状態の良い初回治療例に対する推奨グレードがカテゴリー1 に位置付けられ米国では標準的療法とされている⁵⁾。

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が、その治療成績は改善の余地がある。

前述のごとく、日本人膵癌患者に対する忍容性や安全性の面での懸念が解消できれば、膵癌患者の中でも全身状態の良い患者には、より生存期間を延長することが期待できる FOLFIRINOX 療法が第一選択となる可能性がある。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) なし。

5. 備考

<その他>

1) <要望内容の対象となる国内の推定患者数>

膵癌は、部位別の死亡者数で、肺癌、胃癌、結腸・直腸癌、肝癌に次いで第5位であり、癌の全死亡者数の7.8%を占めている。膵癌による死亡者数は年々増加しており、2009年には約27,000人であったが¹⁶⁾、2015年には約33,000人に達すると推定されている¹⁷⁾。

6. 参考文献一覧

- 1) 船越顕博 編: インフォームドコンセントのための図説シリーズ 膵がん 改訂版、医薬ジャーナル社, 2007.
- 2) 日本臨床腫瘍学会 編: 臨床腫瘍学 CLINICAL ONCOLOGY (西條長宏ほか編), p.717, 癌と化学療法社, 2003.
- 3) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX versus gemcitabine as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma: Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial [abstract]. J Clin Oncol. 2010; 28(suppl_15s): Abstract 4010.
- 4) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2011; 364: 1817-25.
- 5) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma (Version 2.2011 NCCN.org).
- 6) 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会 編: 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン 2009年版, 金原出版
- 7) Program in Evidence-Based Care, Cancer Care Ontario (CCO). Evidence-Based Series #2-18. Report Date: June 23, 2011.
- 8) Assaf E, Verlinde-Carvalho M, Delbaldo C, et al. 5-Fluorouracil/Leucovorin Combined with Irinotecan and Oxaliplatin (FOLFIRINOX) as Second-Line Chemotherapy in Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. Oncology. 2011; 80: 301-6.
- 9) Tada M, Nakai Y, Sasaki T, et al. Recent progress and limitations of chemotherapy for pancreatic and biliary tract cancers. World J Clin Oncol. 2011; 2: 158-63.
- 10) Oberstein PE, Saif MW. First-line treatment for advanced pancreatic cancer. Highlights from the “2011 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium”. San Francisco, CA, USA. January 20-22, 2011. JOP. 2011; 12: 96-100.
- 11) André T, Wislez M, Goncalves A, de La Motte Rouge T, Blay JY, Massard C, Bay JO; comité de rédaction du Bulletin du Cancer. Following communications made at American Society of Clinical Oncology 2010, what will change our practice? The point of view of the editorial board of Bulletin du Cancer. Bull Cancer. 2010; 97: 1551-62.
- 12) Saif MW, Chabot J. Chemotherapy: Metastatic pancreatic cancer -is FOLFIRINOX the new standard? Nat Rev Clin Oncol. 2011; 8: 452-3.
- 13) <http://www.uptodate.com/index>
- 14) Palliative Care (Second Edition)

Elsevier 2011, p.421-34, CHAPTER 29 - Gastrointestinal Malignancies

15) National Cancer Institute May 17, 2011 Vol 8/ Num 10

16) がんの統計 2010年 財団法人 がん研究振興財団

17) 大石明, 黒石哲生, 田島和雄, 他: がん・統計白書－罹患/死亡/予後－2004 日本のがん死亡の将来予測. (黒石哲生ほか編), p.219-34, 篠原出版, 2004.

企業

1) <http://www.clinicaltrials.jp/user/cteDetail.jsp?clinicalTrialId=5019&language=ja>

2) <https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000006795&language=J>