

(別添様式)

## 未承認薬・適応外薬の要望

## 1. 要望内容に関する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本膵臓学会 ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )	
優先順位	3位 (全4要望中)	
要望する医薬品	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
	会 社 名	協和発酵キリン株式会社
	国内関連学会	日本臨床腫瘍学会 (選定理由) 本要望では、フルオロウラシルとオキサリプラチニン、イリノテカンド塩酸塩水和物およびレボホリナートカルシウムとの併用療法 (FOLFIRINOX 療法) の膵癌に対する適応追加を要望する。上記学会からオキサリプラチニンおよびイリノテカンドについて同併用療法の要望が提出されているため。
	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 (要望する効能・効果について記載する。)	オキサリプラチニン、イリノテカンド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 (要望する用法・用量について記載する。)	膵癌に対するオキサリプラチニン・イリノテカンド塩酸塩水和物・レボホリナート・フルオロウラシル併用療法 オキサリプラチニンとイリノテカンド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 200mg/m <sup>2</sup> (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

		<p>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 <math>400\text{mg}/\text{m}^2</math> (体表面積) を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして <math>2400\text{mg}/\text{m}^2</math> (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。</p> <p>なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。</p>
	備 考 (該当する場合はチェックする。)	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</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、該当す ると考 えた根拠に ついて記 載する。)		<p>1. 適応疾病的重篤性</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)  <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  <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患  (上記の基準に該当すると考えた根拠)  脾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<sup>1)</sup>、治癒切除可能な症例は全体の約 40% にすぎない<sup>2)</sup>。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<sup>2)</sup>。  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<sup>1)</sup>、stage IVa および stage IVb の全生存期間中央値 (MST) は各々、9.7 カ月/3.8 カ月、1 年生存率は 35.9%/6.8% と予後不良である<sup>1)</sup>。</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  <input 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  <input checked="" 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  (上記の基準に該当すると考えた根拠)  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)<sup>*</sup>の併用療法 (FOLFIRINOX 療法) は、遠隔転移を有する脾癌を対象とした海外第 III 相試験 (ACCORD 11 試験) で、ゲムシタビン塩酸塩 (GEM) に対する全生存期間の延長が証明され<sup>3,4)</sup>、欧米では切除不能脾癌に対する標準的療法の 1 つと位置付けられている<sup>5)</sup>。  以下の 3 つの観点から、FOLFIRINOX 療法は日本人脾癌患者に対しても有用性が期待されると判断した。</p> <p>*本邦では LV の代わりに半量のレボホリナートカルシウム (L-LV) を使用する</p>

	<p>(1) 有効性</p> <p>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 カ月/6.8 カ月、P&lt;0.001)、無増悪生存期間 (6.4 カ月/3.3 カ月、P&lt;0.001) および奏効率 (31.6%/9.4%、P&lt;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<sup>4)</sup>。</p> <p>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<sup>6)</sup>。しかし、その治療成績は全生存期間が 6 カ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。</p> <p>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。</p> <p>(2) 安全性</p> <p>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、好中球数減少 (FOLFIRINOX 群/GEM 群 : 45.7%/21.0%)、発熱性好中球減少 (5.4%/1.2%)、血小板減少症 (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<sup>4)</sup>。</p> <p>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ものの、同療法は、本邦を含め世界的に大腸癌における標準的療法である FOLFOX 療法と FOLFIRI 療法を併用した治療法であり、これらの治療法の忍容性は本邦と欧米で変わりないことから<sup>7,8)</sup>、FOLFIRINOX 療法は日本人膵癌患者に対しても忍容可能な治療法と考えられる。</p> <p>(3) 国内外の医療環境の違い</p> <p>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<sup>5,6)</sup>。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ないと考えられる。</p> <p>ACCORD 11 試験の結果より、FOLFIRINOX 療法は米国 National</p>
--	--

	Comprehensive Cancer Network の治療ガイドライン (NCCN guideline ; v.2.2011) <sup>5)</sup> 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。よって欧米と同様の治療が行われている本邦においても、FOLFIRINOX 療法は推奨しうる治療の1つであると考えられる。
備考	

## 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]					
	米国	販売名（企業名）				
		効能・効果				
		用法・用量				
		備考				
	英国	販売名（企業名）				
		効能・効果				
		用法・用量				
		備考				
	独国	販売名（企業名）				
		効能・効果				
		用法・用量				
		備考				
	仏国	販売名（企業名）				
		効能・効果				
		用法・用量				
		備考				
	加国	販売名（企業名）				
		効能・効果				
		用法・用量				
		備考				
	豪国	販売名（企業名）				
		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  <u>(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。)</u>		<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〕																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">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）</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma (Version 2.2011 NCCN.org)<sup>5)</sup></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>5-FU 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）。</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>5FU/leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin</td> </tr> <tr> <td>ガイドラインの根拠論文</td> <td>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.<sup>3)</sup></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td>NCCN Drugs &amp; Biologics Compendium<sup>TM</sup> に 5-FU を含む FOLFIRINOX 療法が記載されており、切除不能な局所進行膵癌および遠隔転移を有する膵癌に対して公的医療保険にて保険償還されている。</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">英国</td> <td>ガイドライン名</td> <td>不明</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> </tbody> </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に下線）			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) <sup>5)</sup>	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	5-FU 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. <sup>3)</sup>	備考	NCCN Drugs & Biologics Compendium <sup>TM</sup> に 5-FU を含む FOLFIRINOX 療法が記載されており、切除不能な局所進行膵癌および遠隔転移を有する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)	
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）																								
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) <sup>5)</sup>																						
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	5-FU 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. <sup>3)</sup>																						
備考	NCCN Drugs & Biologics Compendium <sup>TM</sup> に 5-FU を含む FOLFIRINOX 療法が記載されており、切除不能な局所進行膵癌および遠隔転移を有する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 <sup>9)</sup>	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	5-FU 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 <sup>2</sup> , IV, d1 - Leucovorin: 400 mg/m <sup>2</sup> , IV, d1 - Irinotecan: 180 mg/m <sup>2</sup> , IV, d1 - Fluorouracil: 400 mg/m <sup>2</sup> , IV bolus, d1	

		所)	- Fluorouracil: 2400 mg/m <sup>2</sup> , 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. <sup>4)</sup>
		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＞

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 Guidelines<sup>TM</sup> および CCO Report）で引用されている文献を選択し引用した。

## &lt;海外における臨床試験等&gt;

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<sup>3)</sup>、2011 年に New England Journal of Medicine に掲載された<sup>4)</sup>。文献の概要を以下に示す。

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]<sup>4)</sup>

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  $85\text{mg}/\text{m}^2$  を 120 分で点滴投与し、続いて、イリノテカン  $180\text{mg}/\text{m}^2$  および LV  $400\text{mg}/\text{m}^2$  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  $400\text{mg}/\text{m}^2$  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。GEM 単剤療法は、1 回  $1,000\text{mg}/\text{m}^2$  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。

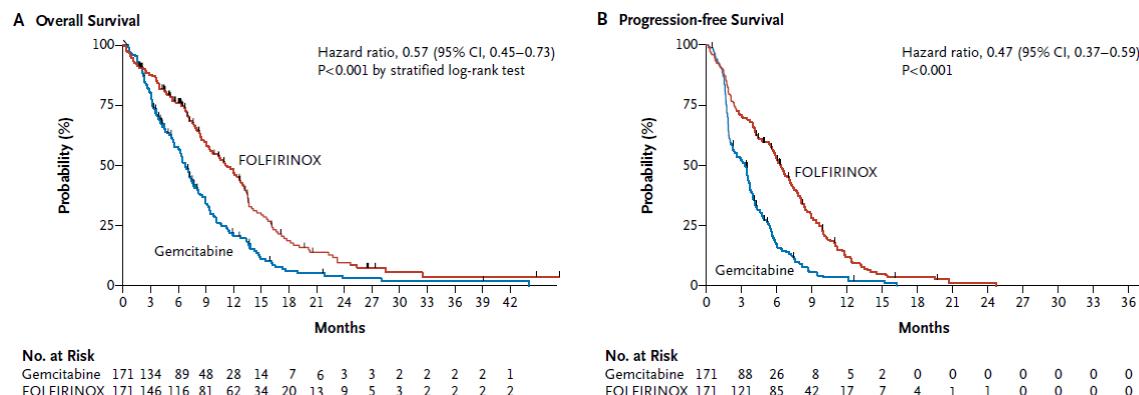


図) N Engl J Med. 2011; 364: 1817-25.<sup>4)</sup>より抜粋

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。

両群の主な Grade3 以上の有害事象は、好中球減少、発熱性好中球減少症、血小板

減少、貧血、疲労、嘔吐、下痢、感覺性神経障害、ALT 上昇および血栓塞栓症であった。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、発熱性好中球減少症、血小板減少、下痢、感覺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＞

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; 80: 301-306.<sup>10)</sup>

【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 カ月)、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; 2: 158-63.<sup>11)</sup>

【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; 12: 96-100.<sup>12)</sup>

【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; 97: 1551-62.<sup>13)</sup>

【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; 8: 452-3.<sup>14)</sup>

【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

#### 1 ) UpToDate<sup>15)</sup>

UpToDate は世界 130 カ国 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 カ月と GEM 群の 6.8 カ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 Malignancies<sup>16)</sup>

【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 カ月延長した。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。

### (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<sup>5)</sup>

- 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 カ月/3.4 カ月；P<0.0001）および全生存期間（10.5 カ月/6.9 カ月；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<sup>3)</sup>。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)<sup>17)</sup>

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 カ月延長した。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)<sup>9)</sup>

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。

＜日本におけるガイドライン等＞

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

本邦での臨床試験成績は報告されていない。

(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＞

以下の効能・効果を設定することが妥当と考える。

【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ことが妥当と考える。

＜要望用法・用量について＞

以下の用法・用量を設定することが妥当と考える。

【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大幅な生存期間の延長を示した<sup>4)</sup>。本邦においても同一の治療法を施行することで、治療成績を大きく改善できる可能性がある。

一方で FOLFIRINOX 療法は日本人に対しては初めての併用療法であることから、忍容性や安全性の観点からの懸念は少なくない。しかしながら、ACCORD 11 試験の結果から、適切な患者選択や経過観察等を行い、必要に応じて減量、休薬等の措置を行えば FOLFIRINOX 療法が十分忍容可能であることは確認されている。また、同療法は、本邦を含め世界的に大腸癌における標準的療法である FOLFOX 療法と FOLFIRI 療法を併用した治療法であり、これらの治療法の忍容性は本邦と欧米で変わりないことから<sup>7,8)</sup>、海外と同用法・用量の FOLFIRINOX 療法は日本人に対しても同程度の忍容性が期待できる。

以上より、海外第 III 相試験で用いられた用法・用量とすることが妥当と考える。

#### ＜臨床的位置づけについて＞

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

NCCN guidelines<sup>TM</sup>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 に位置付けられ欧米では標準的療法の 1 つとされている<sup>5)</sup>。

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。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

特になし

## 5. 備考

### ＜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<sup>18)</sup>、2015年には約33,000人に達すると推定されている<sup>19)</sup>。

## 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. 医薬ジャーナル社, 2005.
- 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) Shimizu T, Satoh T, Tamura K, et al. Oxaliplatin/fluorouracil/leucovorin (FOLFOX4 and modified FOLFOX6) in patients with refractory or advanced colorectal cancer: post-approval Japanese population experience. Int J Clin Oncol. 2007; 12: 218-23.
- 8) Fuse N, Doi T, Ohtsu A, et al. Safety of irinotecan and infusional fluorouracil/leucovorin (FOLFIRI) in Japan: a retrospective review of 48 patients with metastatic colorectal cancer. Int J Clin Oncol. 2008; 13: 144-9.
- 9) Program in Evidence-Based Care, Cancer Care Ontario (CCO). Evidence-Based Series #2-18. Report Date: June 23, 2011.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.

- 13) 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.
- 14) Saif MW, Chabot J. Chemotherapy: Metastatic pancreatic cancer -is FOLFIRINOX the new standard? Nat Rev Clin Oncol. 2011; 8: 452-3.
- 15) <http://www.uptodate.com/index>
- 16) Palliative Care (Second Edition)  
Elsevier 2011, p.421-34, CHAPTER 29 - Gastrointestinal Malignancies
- 17) National Cancer Institute May 17, 2011 Vol 8/ Num 10
- 18) がんの統計 2010年 財団法人 がん研究振興財団
- 19) 大石明, 黒石哲生, 田島和雄, 他: 日本におけるがん死亡 (1950-2000) . がん・統計白書－罹患・死亡・予後－2004 (黒石哲生ほか編) , p.1-95, 篠原出版, 2004.