

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
 公知申請への該当性に係る報告書（案）  
 レボホリナートカルシウム  
 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

## 1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：レボホリナートカルシウム	
	販売名：アイソボリン点滴静注用 25 mg、同点滴静注用 100 mg	
	会社名：ファイザー株式会社	
要望者名	日本胃癌学会	
要望内容	効能・効果	治癒切除不能な進行・再発の胃癌
	用法・用量	レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 レボホリナートとして1回 200 mg/m <sup>2</sup> （体表面積）を2時間かけて点滴静注する。レボホリナートの点滴静注終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m <sup>2</sup> （体表面積）を静注、さらにフルオロウラシルとして2400～3000 mg/m <sup>2</sup> （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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考	なし	

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p>治癒切除不能な進行・再発の胃癌は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>欧米等6カ国では承認されていないものの、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、海外臨床試験成績等から、フルオロウラシル（以下、「5-FU」）、ホリナートカルシウム（以下、「LV」）及びオキサリプラチン（以下、「L-OHP」）の併用投与（以下、「FOLFOX」）は、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対して欧米等において標準的治療に位置付けられており、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。したがって、「ウ」に該当すると判断した。</p>
---

### 3. 欧米等6カ国の承認状況等について

#### (1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	
備考	薬剤の承認なし〔開発を行っていない〕（2022年7月7日現在）
2) 英国 <sup>1)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	
備考	レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法については承認なし〔開発を行っていない〕（2022年7月7日現在）
3) 独国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	
備考	薬剤の承認なし〔開発を行っていない〕（2022年7月7日現在）
4) 仏国 <sup>2)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	
備考	レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法については承認なし〔開発を行っていない〕（2022年7月7日現在）
5) 加国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	
備考	薬剤の承認なし〔開発を行っていない〕（2022年7月7日現在）
6) 豪州	

効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	
備考	薬剤の承認なし〔開発を行っていない〕（2022年7月7日現在）

（2） 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer Version 2.2022（NCCNガイドライン） <sup>3)</sup>
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	治癒切除不能な局所進行、再発又は遠隔転移を有する胃癌に対する一次治療
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	FOLFOX 第1日目に L-OHP 85 mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与、LV 400 mg/m <sup>2</sup> *を静脈内投与、5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> を急速静注投与する。その後、第1～2日目に 5-FU 1,200 mg/m <sup>2</sup> /日（合計 2,400 mg/m <sup>2</sup> ）を 46～48 時間以上かけて静脈内持続投与する。これを 2 週間ごとに行う。 *：LV（ラセミ体：dl-LV）は、l 体のみが生物活性を有しており、本邦では l-LV のみを有効成分として含有するレボホリナート（以下、「l-LV」）製剤が用いられているため、本邦における l-LV 製剤の投与量は等モル量の d 体を含む海外 dl-LV 製剤の半量とされている。
ガイドラインの根拠論文	Al-Batran S-E, et al. J Clin Oncol 2008; 26: 1435-42. <sup>4)</sup> Enzinger PC, et al. J Clin Oncol 2016; 34: 2736-42. <sup>5)</sup> Blum Murphy MA, et al. Am J Clin Oncol 2018; 41: 321-5. <sup>6)</sup>
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <sup>7)</sup>
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	治癒切除不能な進行・再発胃癌（高齢者）
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	記載なし
ガイドラインの根拠論文	Catalano V, et al. Gastric Cancer 2013; 16: 411-9. <sup>8)</sup>
備考	

3) 独国	
ガイドライン名	英国と同じ
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	
4) 仏国	
ガイドライン名	英国と同じ
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	
5) 加国	
ガイドライン名	Alberta Health services clinical practice guidelineGI-008 Version 6 <sup>9)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Stage IVのヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 (以下、「HER2」) 正常胃癌に対する一次治療
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	記載なし
ガイドラインの根拠論文	Al-Batran S-E, et al. J Clin Oncol 2008; 26: 1435-42 <sup>4)</sup>
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	該当なし
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	

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

なし
----

#### 5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<p>要望内容と同様の用法・用量による臨床試験を記載する。</p> <p>&lt;海外における臨床試験等&gt;</p> <p><u>FOLFOX と他のレジメンとの比較試験</u></p> <p>1) Iqbal S, et al. Randomized, phase II study prospectively evaluating treatment of metastatic esophageal, gastric, or gastroesophageal cancer by gene expression of ERCC1: SWOG S1201. J Clin Oncol 2020; 38: 472-9. <sup>10)</sup></p> <p>HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の食道、胃又は胃食道接合部の腺癌患者を対象に、FOLFOX（106例）又はイリノテカン（以下、「IRI」）とドセタキセル（以下、「DTX」）との併用（以下、「IRI/DTX」）投与（107例）の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検第Ⅱ相試験が実施された。</p> <p>用法・用量について、FOLFOX 群では2週間間隔（以下、「Q2W」）で投与され、第1日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び LV 400 mg/m<sup>2</sup> を2時間かけて静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を1時間で静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を46～48時間かけて持続静脈内投与することとされた。IRI/DTX 群では3週間間隔（以下、「Q3W」）で投与され、第1及び8日目に IRI 65 mg/m<sup>2</sup> 及び DTX 30 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与することとされた。</p> <p>有効性について、主要評価項目である無増悪生存期間（以下、「PFS」）の中央値 [95%信頼区間（以下、「CI」）]（カ月）は、FOLFOX群5.7 [4.4, 7.1]、IRI/DTX群2.9 [1.9, 4.1] であり、ハザード比 [95%CI] は0.71 [0.53, 0.95]、p=0.02（有意水準：0.1（片側）、log-rank 検定）であった。</p> <p>安全性について、Grade 3以上の有害事象は、好中球数減少29例（32%）、白血球数減少9</p>
--

例（10%）、悪心及び疲労各7例（8%）、貧血6例（7%）、下痢4例（4%）、脱水2例（2%）であった。FOLFOX群における治療関連死として、肺感染、口腔粘膜炎及び原因不明の突然死各1例が認められた。

2) Enzinger PC, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: A Randomized Phase II Study of Three Chemotherapy Regimens Plus Cetuximab in Metastatic Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancers. J Clin Oncol 2016; 34: 2736-42. <sup>5)</sup>

治癒切除不能な食道又は食道胃接合部癌患者を対象に、セツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「セツキシマブ」）の併用下で、一次治療としての ECF（エピルビシン、シスプラチン及び 5-FU の併用）（82 例）、IC（IRI とシスプラチンとの併用）（83 例）又は FOLFOX（80 例）の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量について、下表のとおり投与することとされた。

レジメン	薬剤名	投与量（投与時間）	投与方法	
ECF	エピルビシン	50 mg/m <sup>2</sup>	Day1	Q3W
	シスプラチン	60 mg/m <sup>2</sup>		
	5-FU	200 mg/m <sup>2</sup>	Day 1～21	
IC	シスプラチン	30 mg/m <sup>2</sup>	Day1 及び 8	Q3W
	IRI	65 mg/m <sup>2</sup>		
FOLFOX	LV	400 mg/m <sup>2</sup>	Day1	Q2W
	5-FU	400 mg/m <sup>2</sup> （急速静注）		
	5-FU	2,400 mg/m <sup>2</sup> （46～48 時間）		
セツキシマブ	L-OHP	85 mg/m <sup>2</sup>	Day1	1 サイクル目のみ
		400 mg/m <sup>2</sup>	Day1	週 1 回
		250 mg/m <sup>2</sup>		

有効性について、主要評価項目とされた奏効率は、ECF 群、IC 群及び FOLFOX 群でそれぞれ 60.3%（38/63 例）、45.1%（32/71 例）及び 53.0%（35/66 例）であった。

安全性について、FOLFOX 群において発現率が 10%以上であった Grade 3 以上の主な有害事象は、好中球減少症 31 例（43%）、代謝障害 19 例（26%）、皮膚障害及び胃腸障害各 16 例（22%）、白血球減少症、全身障害及び神経系障害各 12 例（16%）、貧血及び感染症各 5 例（7%）、血管障害 3 例（4%）、血小板減少、リンパ球減少症及び疼痛各 2 例（3%）であった。FOLFOX 群における治療関連死として消化管出血 1 例が認められた。

#### FOLFOX への他の抗悪性腫瘍剤の上乗せ試験

3) Shah MA, et al. Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma: The MET Gastric Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2017; 3: 620-7. <sup>11)</sup>

HER2 陰性かつ間葉上皮転換因子（以下、「MET」）陽性の治癒切除不能な胃又は食道胃接合部の腺癌患者を対象に、一次治療としての FOLFOX に対する onartuzumab（279 例）又はプラセボ（283 例）の上乗せ（以下、それぞれ「onartuzumab/FOLFOX」及び「プラセボ

/FOLFOX) 効果を比較することを目的とした無作為化二重盲検第Ⅲ相試験が実施された。

用法・用量について、FOLFOXはQ2Wで投与され、第1日目にL-OHP 85 mg/m<sup>2</sup>及びLV 400 mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与、並びに5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup>を48時間かけて持続静脈内投与することとされた。Onartuzumab 10 mg/kg又はプラセボは、第1日目に静脈内投与することとされた。

有効性について、主要評価項目とされた①全体集団及び②MET陽性患者集団における全生存期間(以下、「OS」)の中央値(カ月)は、onartuzumab/FOLFOX群及びプラセボ/FOLFOX群でそれぞれ①11.0及び11.3、並びに②11.0及び9.7であり、ハザード比[95%CI]は、それぞれ①0.82 [0.59, 1.15]、p=0.24(有意水準:0.02(片側)、非層別log-rank検定)及び②0.64 [0.40, 1.03]、p=0.06(有意水準:0.00577(片側)、非層別log-rank検定)であった。

安全性について、Grade 3以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象	例数 (%)	
	Onartuzumab /FOLFOX 群 279 例	プラセボ /FOLFOX 群 280 例
好中球減少症	98 (35.1)	82 (29.3)
低アルブミン血症	16 (5.7)	1 (0.4)
貧血	14 (5.0)	15 (5.4)
疲労	13 (4.7)	11 (3.9)
無力症	13 (4.7)	10 (3.6)
末梢浮腫	13 (4.7)	1 (0.4)
血小板減少症	12 (4.3)	3 (1.1)
嘔吐	8 (2.9)	12 (4.3)
下痢	8 (2.9)	5 (1.8)
悪心	7 (2.5)	13 (4.6)
末梢性ニューロパチー	7 (2.5)	5 (1.8)
食欲低下	6 (2.2)	8 (2.9)
錯感覚	6 (2.2)	1 (0.4)
腹痛	3 (1.1)	7 (2.5)
口内炎	2 (0.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.4)	4 (1.4)
便秘	1 (0.4)	1 (0.4)
発熱	0	1 (0.4)

4) Yoon HH, et al. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial. *Ann Oncol* 2016; 27: 2196-203. <sup>12)</sup>

治癒切除不能な胃、食道胃接合部又は食道の腺癌患者を対象に、一次治療としてのFOLFOX(84例)に対するラムシルマブ(遺伝子組換え)(以下、「ラムシルマブ」)(84例)又はプラセボ(84例)の上乗せ効果を検討することを目的とした無作為化二重盲検第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量について、FOLFOXはQ2Wで投与され、第1日目にL-OHP 85 mg/m<sup>2</sup>及びLV 400 mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与、及び5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup>を46~48時間かけて持続静脈内投与することとされた。ラムシルマブ 8 mg/kg又は

プラセボは、第1日目に静脈内投与することとされた。

有効性について、主要評価項目とされたPFSの中央値(カ月)は、ラムシルマブ/FOLFOX群及びプラセボ/FOLFOX群でそれぞれ6.4及び6.7であり、ハザード比 [95%CI] は0.98 [0.69, 1.37]、 $p=0.886$  (有意水準: 0.15 (片側)、log-rank検定) であった。

安全性について、Grade 3以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象	例数 (%)	
	ラムシルマブ /FOLFOX 群 82 例	プラセボ /FOLFOX 群 80 例
好中球減少症	22 (26.8)	29 (36.3)
疲労	15 (18.3)	12 (15.0)
高血圧	13 (15.9)	3 (3.8)
下痢	8 (9.8)	5 (6.3)
悪心	8 (9.8)	2 (2.5)
ニューロパチー	7 (8.5)	9 (11.3)
脱水	7 (8.5)	1 (1.3)
出血	5 (6.1)	5 (6.3)
血小板減少症	5 (6.1)	2 (2.5)
低カリウム血症	5 (6.1)	2 (2.5)
食欲低下	5 (6.1)	0
静脈血栓塞栓症	3 (3.7)	4 (5.0)
粘膜炎症	2 (2.4)	1 (1.3)
頭痛	2 (2.4)	0
深部静脈血栓症	2 (2.4)	0
動脈血栓塞栓症	2 (2.4)	0
便秘	1 (1.2)	1 (1.3)
体重減少	1 (1.2)	1 (1.3)
末梢浮腫	1 (1.2)	1 (1.3)
めまい	1 (1.2)	0
腎不全	0	1 (1.3)

5) Bang YJ, et al. A phase II, randomised study of mFOLFOX6 with or without the Akt inhibitor ipatasertib in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. Eur J Cancer 2019; 108: 17-24. <sup>13)</sup>

治癒切除不能な進行・再発の胃又は胃食道接合部癌患者を対象に、FOLFOX に対する ipatasertib (71 例) 又はプラセボ (82 例) の上乘せ効果を検討することを目的とした無作為化二重盲検第II相試験が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第1日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び LV 400 mg/m<sup>2</sup> を2時間かけて静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46~48 時間かけて持続静脈内投与することとされた。Ipatasertib 600 mg 又はプラセボは、第1~7日目に1日1回経口投与することとされた。

有効性について、主要評価項目であるPFSの中央値[90%CI] (カ月)は、ipatasertib/FOLFOX群及びプラセボ/FOLFOX群でそれぞれ6.6 [5.7, 7.5] 及び7.5 [6.2, 8.1] であり、ハザード比 [90%CI] は1.12 [0.81, 1.55]、 $p=0.56$  (有意水準: 0.05 (片側)、log-rank検定) であった。

安全性について、Grade 3以上の有害事象は下表のとおりであった。死亡に至った有害事



象として、ipatasertib/FOLFOX 群ではステント留置部位における胃穿孔、肺炎による呼吸不全、疾患進行による消化管出血、心停止による突然死及び退院後の心停止各 1 例、プラセボ/FOLFOX 群では脳ガス塞栓症及び肺の疾患進行による誤嚥性肺炎各 1 件が認められた。

有害事象	例数 (%)	
	Ipatasertib /FOLFOX 群 70 例	プラセボ /FOLFOX 群 82 例
好中球減少症	18 (25.7)	26 (31.7)
下痢	15 (21.4)	3 (3.7)
貧血	7 (10.0)	4 (4.9)
高血糖	7 (10.0)	2 (2.4)
食欲低下	6 (8.6)	2 (2.4)
疲労	6 (8.6)	4 (4.9)
脱水	4 (5.7)	2 (2.4)
嘔吐	4 (5.7)	3 (3.7)
腹痛	3 (4.3)	2 (2.4)
血尿	3 (4.3)	0
低ナトリウム血症	3 (4.3)	0
末梢性ニューロパチー	3 (4.3)	2 (2.4)
発疹	3 (4.3)	1 (1.2)
血小板減少症	3 (4.3)	2 (2.4)

6) Malka D, et al. FOLFOX alone or combined with rilotumumab or panitumumab as first-line treatment for patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma (PRODIGE 17-ACCORD 20-MEGA): a randomised, open-label, three-arm phase II trial. Eur J Cancer 2019; 115: 97-106. <sup>14)</sup>

治癒切除不能な進行・再発の胃、胃食道接合部又は食道の腺癌患者を対象に、一次治療として FOLFOX 投与 (56 例)、FOLFOX とパニツムマブ (遺伝子組換え) (以下、「パニツムマブ」) との併用投与 (49 例)、又は FOLFOX と rilotumumab との併用投与 (57 例) の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検第 II 相試験が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び LV 400 mg/m<sup>2</sup> を 2 時間かけて静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を 1 時間で急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。パニツムマブは 6 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与、rilotumumab は 10 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与することとされた。

有効性について、主要評価項目である 4 カ月 PFS 率 [95%CI] (%) は、FOLFOX 群、FOLFOX/パニツムマブ群及び FOLFOX/rilotumumab 群で、それぞれ 71 [57, 82]、57 [42, 71] 及び 61 [47, 74] であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は下表のとおりであった。治療関連死が FOLFOX/パニツムマブ群で 4 例 (間質性肺疾患、結腸穿孔、消化管閉塞及び不明各 1 例)、FOLFOX/rilotumumab 群で 2 例 (消化管出血及び肺塞栓症各 1 例) に認められた。

有害事象	例数 (%)		
	FOLFOX 群 54 例	FOLFOX /パニツムマブ群	FOLFOX /rilotumumab 群

		48 例	57 例
好中球減少	14 (25.9)	13 (27.1)	16 (28.1)
末梢神経障害	9 (16.7)	3 (6.3)	19 (33.3)
白血球減少	4 (7.4)	2 (4.2)	2 (3.5)
無力症	3 (5.6)	8 (16.7)	8 (14.0)
食欲不振	3 (5.6)	2 (4.2)	7 (12.3)
下痢	2 (3.7)	7 (14.6)	1 (1.8)
ヘモグロビン減少	2 (3.7)	5 (10.4)	3 (5.3)
嘔吐	2 (3.7)	5 (10.4)	2 (3.5)
悪心	2 (3.7)	3 (6.3)	4 (7.0)
感染症	1 (1.9)	5 (10.4)	4 (7.0)
発疹	1 (1.9)	5 (10.4)	1 (1.8)
心血管障害	1 (1.9)	2 (4.2)	6 (10.5)
粘膜炎	1 (1.9)	2 (4.2)	1 (1.8)
血小板減少	1 (1.9)	1 (2.1)	1 (1.8)
静脈血栓塞栓症	1 (1.9)	1 (2.1)	0
浮腫	1 (1.9)	0	2 (3.5)
低リン酸血症	1 (1.9)	0	1 (1.8)
注入反応	1 (1.9)	0	0
発熱性好中球減少症	0	3 (6.3)	1 (1.8)
便秘	0	3 (6.3)	1 (1.8)
爪周囲炎	0	2 (4.2)	0
脳血管障害	0	1 (2.1)	0
体重減少	0	1 (2.1)	0
高血糖	0	0	2 (3.5)
好中球減少症を伴わない発熱	0	0	1 (1.8)

7) Cleary JM, et al. FOLFOX plus ziv-aflibercept or placebo in first-line metastatic esophagogastric adenocarcinoma: A double-blind, randomized, multicenter phase 2 trial. Cancer 2019; 125: 2213-21.  
15)

化学療法歴のない治癒切除不能な胃、胃食道接合部又は食道の腺癌患者を対象に、FOLFOX に対するアフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）（以下、「アフリベルセプト」）（43 例）又はプラセボ（21 例）の上乗せ投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び LV 400 mg/m<sup>2</sup> を 2 時間かけて静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。アフリベルセプト 4 mg/kg 又はプラセボは、1 時間かけて静脈内投与することとされた。

有効性について、主要評価項目である 6 カ月 PFS 率 [95%CI] (%) は、アフリベルセプト/FOLFOX 群及びプラセボ/FOLFOX 群でそれぞれ 60.5 [44.3, 73.3] 及び 57.1 [33.8, 74.9] であり、ハザード比 [95%CI] は 1.11 [0.64, 1.91]、p=0.72（有意水準：0.2、log-rank 検定）であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は下表のとおりであった。死亡に至った有害事象として、アフリベルセプト/FOLFOX 群で脳出血、腸穿孔及び不整脈の疑い各 1 例、プラセボ/FOLFOX 群で突然死 1 例が認められた。

有害事象	例数 (%)	
	アフリベルセプト /FOLFOX 群 43 例	プラセボ /FOLFOX 群 21 例
	高血圧	22 (51.2)
好中球減少症	12 (27.9)	4 (19.0)
疲労	4 (9.3)	1 (4.8)
出血	4 (9.3)	1 (4.8)
血栓塞栓性イベント	4 (9.3)	0
末梢性ニューロパチー	3 (7.0)	2 (9.5)
胃腸障害	3 (7.0)	1 (4.8)
食欲不振	3 (7.0)	0
悪心/嘔吐	2 (4.7)	1 (4.8)
嘔声	2 (4.7)	0
疼痛/倦怠感	2 (4.7)	0
左室拡張期機能障害/心不全	2 (4.7)	0
消化管穿孔	2 (4.7)	0
感染症	1 (2.3)	3 (14.3)
白血球減少症	1 (2.3)	1 (4.8)
不整脈/突然死	1 (2.3)	1 (4.8)
貧血	1 (2.3)	0
骨軟化症	1 (2.3)	0
脱水	1 (2.3)	0
心筋梗塞	1 (2.3)	0
失神/低血圧	0	1 (4.8)
上大静脈症候群	0	1 (4.8)

<日本における臨床試験等>

1) Mitani S, et al. A Phase II Study of Modified FOLFOX6 for Advanced Gastric Cancer Refractory to Standard Therapies. *Adv Ther* 2020; 37: 2853-64.<sup>16)</sup>

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、シスプラチン、タキサン系抗悪性腫瘍剤及び IRI を含む 2 つ以上の化学療法に抵抗性の進行胃癌患者 (35 例) を対象に、FOLFOX の有効性と安全性を検討することを目的とした第 II 相試験が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及びレボホリナート (以下、「l-LV」) 200 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。

有効性について、主要評価項目とされた奏効率 [95%CI] (%) は、27 [13, 46] であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症 12 例 (36%)、貧血 3 例 (9%)、疲労 2 例 (6%)、血小板減少症、下痢、口腔粘膜炎、肺感染、食欲不振及び低ナトリウム血症各 1 例 (3%) であった。FOLFOX 投与による治療関連死として肺感染 1 例が認められた。

2) 船坂知華子, 他 進行再発胃癌に対する Modified FOLFOX6 療法の有用性に関する検討. 癌と化学療法 2020; 47: 49-53. <sup>17)</sup>

HER2 陰性の治癒切除不能又は進行・再発の胃癌患者を対象に、一次治療としての FOLFOX 又は 5-FU とシスプラチンとの併用投与（以下、「FP」）の有効性を比較することを目的とした後方視的検討が実施された。47 例が本研究に登録され、うち 18 例で FOLFOX、27 例で FP が施行された（年齢及びパフォーマンスステータス（以下、「PS」）に関する規準の記載なし）。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び I-LV 200 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。FP は、①4 週間間隔で投与され、5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> 及びシスプラチン 13 mg/m<sup>2</sup> を第 1～5 日目に投与、又は②Q3W で投与され、5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> を第 1～5 日目に、シスプラチン 80 mg/m<sup>2</sup> を第 1 日目に投与することとされた。

有効性について、治療成功期間（以下、「TTF」）の中央値（日）は、FOLFOX 群及び FP 群でそれぞれ 206 及び 58 であった。また、奏効率（%）は、FOLFOX 群及び FP 群でそれぞれ 50 及び 17 であった。

安全性について、FOLFOX 群における Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 8 例（44%）、食欲不振 2 例（11%）、白血球減少症及び末梢性感覚ニューロパチー各 1 例（5%）であった。

3) Kondoh C, et al. Salvage chemotherapy with the combination of oxaliplatin, leucovorin, and 5-fluorouracil in advanced gastric cancer refractory or intolerant to fluoropyrimidines, platinum, taxanes, and irinotecan. Gastric Cancer 2018; 21: 1050-7. <sup>18)</sup>

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、白金系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤又は IRI に不応又は不耐となった進行胃癌患者（50 例）を対象に、FOLFOX の有効性及び安全性を検討することを目的とした後方視的研究が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び I-LV 200 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。

有効性について、奏効率は 21.2%（7/33 例）であった。また、TTF 及び OS の中央値はそれぞれ 2.4 及び 4.2 カ月であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 15 例（30%）、貧血 11 例（22%）、発熱性好中球減少症及び末梢性感覚ニューロパチー各 4 例（8%）、血小板減少症、嘔吐及びアレルギー反応各 1 例（2%）であった。FOLFOX 投与による治療関連死として敗血症性の感染 1 例が認められた。

4) Tsuji K, et al. Modified FOLFOX-6 therapy for heavily pretreated advanced gastric cancer refractory to fluorouracil, irinotecan, cisplatin and taxanes: a retrospective study. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 686-90.<sup>19)</sup>

5-FU、シスプラチン、IRI 又はタキサン系抗悪性腫瘍剤に不応となった治癒切除不能な胃癌患者（14 例）を対象に、FOLFOX の有効性及び安全性を検討することを目的とした後方視的検討が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び I-LV 200 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。

有効性について、奏効率は 23.1%（3/13 例）であった。また、PFS の中央値及び OS の中央値は、それぞれ 90 及び 268 日であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症 8 例（57%）、白血球減少症 6 例（43%）、血小板減少症 3 例（24%）、貧血 2 例（14%）、高アンモニア血症による肝不全 1 例（7%）であった。

5) Osumi H, et al. Modified FOLFOX6 as a first-line treatment for patients with advanced gastric cancer with massive ascites or inadequate oral intake. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 8301-7.<sup>20)</sup>

多量腹水又は経口摂取不良の進行胃癌患者（17 例）を対象に、FOLFOX の有効性及び安全性を検討することを目的とした後方視的検討が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び I-LV 200 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。

有効性について、TTF の中央値及び OS の中央値 [95%CI]（カ月）は、それぞれ 4.8 [1.5, 7.5] 及び 8.8 [2.3, 推定不能] であった。経口摂取不十分な患者（13 例）における経口摂取量の改善及び腹水を有する患者（12 例）における腹水の改善は、それぞれ 11/13 例（84.6%）及び 6/12 例（50%）に認められた。

安全性について、主な Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 6 例（35.3%）、発熱性好中球減少症、疲労、食欲不振及び感染症各 1 例（5.9%）であった。

6) Masuishi T, et al. FOLFOX as first-line therapy for gastric cancer with severe peritoneal metastasis. *Anticancer Res* 2017; 37: 7037-42.<sup>21)</sup>

高度腹水又は経口摂取不能の腹膜播種（高度腹膜播種）を有する治癒切除不能な胃癌患者（10 例）を対象に、FOLFOX の有効性及び安全性を検討することを目的とした後方視的検討が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び I-LV 200 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。

有効性について、PFS 及び OS の中央値は、それぞれ 7.5 及び 13.2 カ月であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症、ALT 増加及び貧血各 3 例 (30%)、血小板減少症及び AST 増加各 2 例 (20%)、白血球減少症、血中ビリルビン増加及び末梢性ニューロパチー各 1 例 (10%) であった。重篤な有害事象として、高血糖及び細菌性肺炎各 1 例が認められた。

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

1) Xu HB, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) compared with 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOXs) in advanced gastric cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 589-601. <sup>22)</sup>

進行胃癌患者に対するカペシタビンと L-OHP との併用 (以下、「CapeOX」) 投与と FOLFOX の有効性と安全性を比較することを目的としたメタ・アナリシスが実施された。178 試験のうち 26 試験が解析対象とされた。

1,585 例 (CapeOX : 787 例、FOLFOX : 798 例) が解析に含まれ、奏効率について CapeOX と FOLFOX に統計学的な有意差は認められなかった (オッズ比 [95%CI] は 1.18 [1.00, 1.41]、 $p=0.057$ )。CapeOX と FOLFOX に共通して認められた主な毒性は白血球減少症、悪心、末梢性感覚ニューロパチーであり、いずれの治療法においても約半数の患者に発現した。FOLFOX と比較して、CapeOX は、悪心、口内炎、下痢、脱毛の発現割合が低く、手足症候群の発現割合が高かった。

2) Caponigro F, et al. Gastric cancer. Treatment of advanced disease and new drugs. *Front Biosci.* 2005; 10: 3122-6. <sup>23)</sup>

進行胃癌患者に対する FOLFOX 投与について、用法・用量が類似した 2 つの臨床試験 <sup>24)</sup> 及び <sup>25)</sup> にて一貫した臨床的有効性が示された旨が記載されている。

3) Scheithauer W, et al. The role of oxaliplatin in the management of upper gastrointestinal tract malignancies. *Colorectal Dis* 2003; 5: 36-44. <sup>26)</sup>

FOLFOX を検討した Artru らの結果 <sup>27)</sup> より、FOLFOX は、5-FU とシスプラチンをベースとした化学療法と類似した有効性に加えて、より高い忍容性を有する旨が記載されている。

4) Bécouarn Y, et al. Oxaliplatin: available data in non-colorectal gastrointestinal malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 40: 265-72. <sup>28)</sup>

Louvet らの結果 <sup>24)</sup> より、進行胃癌に対する FOLFOX は有効かつ忍容性の高い治療法である旨が記載されている。

5) Shah MA. Update on Metastatic Gastric and Esophageal Cancers. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1760-

9.<sup>29)</sup>

LV及び5-FU併用を含むレジメンのOSの中央値は、それぞれ下記のとおりであった旨が報告されている。

- 5-FU、LV及びシスプラチン：8.8カ月
- FOLFOX：10.7カ月
- 5-FU、LV及びIRI：9.5 カ月

6) Van Cutsem E, et al. Gastric cancer. Lancet 2016; 388: 2654-64.<sup>30)</sup>

シスプラチン、5-FU及びLVの併用療法又はFOLFOX投与の有効性及び安全性を比較した第Ⅲ相試験の結果、OSの中央値（カ月）はそれぞれ8.8及び10.7であり、シスプラチンの代替薬としてL-OHPを使用することが可能である旨が報告されている。

### （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) De Vita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 11<sup>th</sup> edition. 2019<sup>31)</sup>

進行胃癌患者に対する全身化学療法のうち、多剤併用療法の一つとして FOLFOX が記載されている。また、FOLFOX による毒性は L-OHP に起因する末梢性感覚ニューロパチーを含め、結腸・直腸癌患者に使用された場合と類似していることに加えて、5-FU に特有の骨髄抑制、粘膜炎及び下痢も典型的な毒性である旨が記載されている。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学、改訂 6 版<sup>32)</sup>

「胃癌治療ガイドライン」（医師用第 5 版）で HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して推奨されるレジメンとして、テガフルル・ギメラシル・オテラシルカリウム（以下、「S-1」とシスプラチンとの併用投与（SP 療法）、カペシタビンとシスプラチンとの併用投与（XP 療法）がエビデンスレベル A、CapeOX、S-1 と L-OHP との併用投与療法（SOX 療法）及び FOLFOX がエビデンスレベル B（効果の推定値に中等度の確信がある）として記載されている。

### （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：胃癌（Version 2.2022）（米国）<sup>3)</sup>

治癒切除不能な進行・再発の胃癌について、2 剤の細胞傷害性レジメンは毒性がより低い  
ため推奨される旨、及び L-OHP は一般的に毒性が低く、シスプラチンより推奨される旨が  
記載されている。なお、3 剤の細胞傷害性レジメンは、PS が良好であり、頻繁に毒性の評  
価が可能な医学的に適切な患者で使用されるべきであると記載されている。

HER2 陰性患者における推奨レジメンとして FOLFOX を含む下記レジメンが記載されている。

- フッ化ピリミジン (5-FU 又はカペシタビン)、L-OHP 及びニボルマブ (遺伝子組換え) (カテゴリー1)
- フッ化ピリミジン (5-FU 又はカペシタビン) 及び L-OHP (カテゴリー2A)
- フッ化ピリミジン (5-FU 又はカペシタビン) 及びシスプラチン (カテゴリー2A)

## 2) ESMO ガイドライン (欧州) <sup>7)</sup>

治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する一次治療として、白金系抗悪性腫瘍剤及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の 2 剤又は 3 剤併用が記載されている (エビデンスレベル: I、推奨グレード A)。

高齢の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する治療として、FOLFOX、カペシタビン単剤並びに S-1 単剤が記載されている (エビデンスレベル: III、推奨グレード B)。

<日本におけるガイドライン等>

### 1) 胃癌治療ガイドライン、2021 年 7 月改訂第 6 版 (日本胃癌学会) <sup>33)</sup>

HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次化学療法として FOLFOX が記載されていることに加え、最近の比較試験の対照群として用いられること、及び本邦において保険償還されている旨が記載されている。

## 6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

### (1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

なし

### (2) 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について

なし

## 7. 公知申請の妥当性について

### (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

国内外の臨床試験において、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する FOLFOX の有効性の概略は以下のとおりである (「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照)。

治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して実施された、国内外の臨床試験成績は以下の



とおりであった。

<海外における臨床試験>

- 2020年のIqbal Sらによる報告<sup>10)</sup>において、主要評価項目であるPFSの中央値[95%CI] (カ月)はFOLFOX群5.7 [4.4, 7.1]、IRI/DTX群2.9 [1.9, 4.1]であり、ハザード比 [95%CI]は0.71 [0.53, 0.95]、 $p=0.02$ であった。
- 2016年のEnzinger PCらによる報告<sup>5)</sup>において、主要評価項目とされた奏効率は、ECF群、IC群及びFOLFOX群でそれぞれ60.3% (38/63例)、45.1% (32/71例)及び53.0% (35/66例)であった。

上記以外の海外臨床試験<sup>11~15)</sup>において、FOLFOXは対照群とされ、FOLFOXに対する他の抗悪性腫瘍剤の上乗せ効果が検討されていた。

<本邦における臨床試験>

- 2020年のMitani Sらによる報告<sup>16)</sup>において、主要評価項目とされた奏効率 [95%CI] (%)は27 [13, 46]であった。

上記の前向き試験以外に複数の後方視的検討<sup>17~21)</sup>において有効性の情報が報告されている。

上記の海外臨床試験成績等に基づき、NCCNガイドラインでは、治癒切除不能な局所進行、再発又は遠隔転移を有する胃癌に対する一次治療においてFOLFOXが推奨されるレジメンとして記載されている。さらに、ESMOガイドラインにおいても遠隔転移を有する進行胃癌の高齢者の一次治療においてFOLFOXが記載されている。また、Peer-reviewed journalの総説等においても、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する治療としてFOLFOXが記載されている。

本邦では上記の臨床試験成績に加えて、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対してFOLFOXで治療された症例報告が複数確認され、腫瘍縮小効果が認められている。また、国内診療ガイドラインにおいて、HER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次治療で推奨されるレジメンとして記載されている。

以上より、検討会議は、上記の国内外臨床試験成績、本邦での臨床使用実態及び国際的な教科書並びに診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対するFOLFOXの有効性は、医学薬学上公知と判断した。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

国内外の公表論文において、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して、FOLFOXを施

行した際に認められた主な Grade 3 以上の有害事象の大部分は、本邦の添付文書で既に記載されている事象の範囲内であり、それ以外の有害事象（骨軟化症、上大静脈症候群、ステント留置部位における胃穿孔、脳ガス塞栓症及び結腸穿孔）は原疾患によるものと考えられた（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。また、要望内容に係る用法・用量は、既に本邦においても「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」等の効能・効果で承認されていることを踏まえると、日本人の安全性に関する多くのエビデンスが蓄積されていると考える。

以上より、検討会議は以下のように考える。

国内外の臨床試験成績より、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する FOLFOX による主な有害事象は、いずれも L-OHP、5-FU 又は I-LV の本邦の添付文書で既に注意喚起されている有害事象の範囲内であり、管理可能である。また、本邦では、要望内容と同一の用法・用量が承認されており、日本人患者において一定の安全性情報は蓄積されていることを考慮すると、上記の国内外の臨床試験成績等の内容を熟知し、がん化学療法に精通した医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する FOLFOX は忍容可能と判断した。

### （3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

公表論文及び診療ガイドライン・教科書等への記載状況から、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して FOLFOX の一定の有用性は期待でき、医学薬学上公知であると判断した（「7. （1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

国内外の臨床試験で認められた Grade 3 以上の有害事象は、本邦の添付文書で既に注意喚起されている事象であること、既承認の効能・効果及び用法・用量での日本人における安全性について一定の情報が蓄積されていること等を考慮すると、国内外の臨床試験成績等の内容を熟知し、がん化学療法に精通した医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する FOLFOX は忍容可能と考える（「7. （2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、治癒切除不能な進行・再発の胃癌における FOLFOX の臨床的有用性は医学薬学上公知であると判断した。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### （1）効能・効果について

効能・効果については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性

について下記に記載する。

【効能・効果】（関連箇所のみ抜粋、取消線部削除、下線部追加）

2. レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

結腸・直腸癌、小腸癌、及び治癒切除不能な膵癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

【効能・効果の設定の妥当性について】

治癒切除不能な進行・再発の胃癌における FOLFOX の臨床的有用性は、医学薬学上公知であると考えること（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）から、当該効能・効果を設定することが適切と判断した。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の記載とすることが適切と検討会議は考える。その妥当性について下記に記載する。

【用法・用量】（関連箇所のみ抜粋、下線部追加、取消線部削除）

3. 小腸癌、及び治癒切除不能な膵癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃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

通常、成人にはレボホリナートとして1回 200 mg/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静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400 mg/m<sup>2</sup>（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 2400 mg/m<sup>2</sup>（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。

【用法・用量の設定の妥当性について】

治癒切除不能な進行・再発の胃癌における FOLFOX の臨床的有用性は、医学薬学上公知であると考えること（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）から、上記の用法・用量を設定することが適切と判断した。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

海外臨床試験成績、本邦での臨床使用実態、並びに国際的な診療ガイドライン及び教科書の記載内容等を踏まえ、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における FOLFOX の一定の有効性が示唆されている。安全性について、当該用法・用量は本邦における既承認の用法・用量の範囲内であること等から、日本人における一定の安全性情報が蓄積されている。

したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

#### 10. 備考

なし

#### 11. 参考文献一覧

- 1) 英国添付文書
- 2) 仏国添付文書
- 3) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer Version 2.2022
- 4) Al-Batran S-E, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: A study of the arbeitsgemeinschaft Internistische onkologie. J Clinical Oncol 2008; 26: 1435-42.
- 5) Enzinger PC, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: A Randomized Phase II Study of Three Chemotherapy Regimens Plus Cetuximab in Metastatic Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancers. J Clin Oncol 2016; 34: 2736-42.
- 6) Blum Murphy MA, et al. A phase I/II study of docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil (D-FOX) chemotherapy in patients with untreated locally unresectable or metastatic adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal Junction. Am J Clin Oncol 2018; 41: 321-5.
- 7) Smyth EC, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27: v38-49.
- 8) Catalano V, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy for metastatic gastric cancer in elderly patients with associated diseases. Gastric Cancer 2013; 16: 411-9.
- 9) Alberta Health services clinical practice guideline GI-008 Version 6
- 10) Iqbal S, et al. Randomized, phase II study prospectively evaluating treatment of metastatic esophageal, gastric, or gastroesophageal cancer by gene expression of ERCC1: SWOG S1201. J Clin Oncol 2020; 38: 472-9.
- 11) Shah MA, et al. Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without

- Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma: The METGastric Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 620-7.
- 12) Yoon HH, et al. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial. *Ann Oncol* 2016; 27: 2196-203.
  - 13) Bang YJ, et al. A phase II, randomised study of mFOLFOX6 with or without the Akt inhibitor ipatasertib in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. *Eur J Cancer* 2019; 108: 17-24.
  - 14) Malka D, et al. FOLFOX alone or combined with rilotumumab or panitumumab as first-line treatment for patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma (PRODIGE 17-ACCORD 20-MEGA): a randomised, open-label, three-arm phase II trial. *Eur J Cancer* 2019; 115: 97-106.
  - 15) Cleary JM, et al. FOLFOX plus ziv-aflibercept or placebo in first-line metastatic esophagogastric adenocarcinoma: A double-blind, randomized, multicenter phase 2 trial. *Cancer* 2019; 125: 2213-21.
  - 16) Mitani S, et al. A Phase II Study of Modified FOLFOX6 for Advanced Gastric Cancer Refractory to Standard Therapies. *Adv Ther* 2020; 37: 2853-64.
  - 17) 船坂知華子, 他 進行再発胃癌に対する Modified FOLFOX6 療法の有用性に関する検討. *癌と化学療法* 2020; 47: 49-53.
  - 18) Kondoh C, et al. Salvage chemotherapy with the combination of oxaliplatin, leucovorin, and 5-fluorouracil in advanced gastric cancer refractory or intolerant to fluoropyrimidines, platinum, taxanes, and irinotecan. *Gastric Cancer* 2018; 21: 1050-7.
  - 19) Tsuji K, et al. Modified FOLFOX-6 therapy for heavily pretreated advanced gastric cancer refractory to fluorouracil, irinotecan, cisplatin and taxanes: a retrospective study. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 686-90.
  - 20) Osumi H, et al. Modified FOLFOX6 as a first-line treatment for patients with advanced gastric cancer with massive ascites or inadequate oral intake. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 8301-7.
  - 21) Masuishi T, et al. FOLFOX as first-line therapy for gastric cancer with severe peritoneal metastasis. *Anticancer Res* 2017; 37: 7037-42.
  - 22) Xu HB, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) compared with 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOXs) in advanced gastric cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 589-601.
  - 23) Caponigro F, et al. Gastric cancer. Treatment of advanced disease and new drugs. *Front Biosci.* 2005; 10: 3122-6.
  - 24) Louvet C, et al. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4543-8.
  - 25) Al-Batran S-E, et al. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin

- in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 658-63.
- 26) Scheithauer W, et al. The role of oxaliplatin in the management of upper gastrointestinal tract malignancies. *Colorectal Dis* 2003; 5: 36-44.
  - 27) Artru P, et al. Oxaliplatin (OXA), 5-fluoro-uracil (FU) and folinic acid (FA) (FOLFOX 6) in advanced/metastatic gastric carcinoma (A/MGC) patients (Pts): final results of a multicenter phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 164a.
  - 28) Bécouarn Y, et al. Oxaliplatin: available data in non-colorectal gastrointestinal malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 40: 265-72.
  - 29) Shah MA. Update on Metastatic Gastric and Esophageal Cancers. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1760-9.
  - 30) Van Cutsem E, et al. Gastric cancer. *Lancet* 2016; 388: 2654-64.
  - 31) De Vita, Hellman and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology* 11<sup>th</sup> edition. 2019
  - 32) 新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために. 改訂 6 版. 日本腫瘍学会編 2021
  - 33) 胃癌治療ガイドライン 改訂第 6 版. 日本胃癌学会編 2021