

※上村構成員、手良向構成員によるご確認の結果、5月8日付けで継続可とされたことの報告である。

【参照】別添 参考資料1

先進医療Bの継続の可否に係る審議結果の報告について

【申請医療機関】

東京大学医学部附属病院

【先進医療告示番号と名称】

先進医療告示番号 B38

FOLFIRINOX 療法

【適応症】

胆道がん（切除が不能と判断されたもの又は術後に再発したものに限る。）

【研究の概要】

1. 表題名

切除不能・術後再発胆道癌に対する FOLFIRINOX 療法の第II相試験

2. 研究の目的

切除不能・術後再発胆道癌を対象として、FOLFIRINOX 療法を施行し、有効性および安全性の評価を行う。

3. 技術の概要

本試験は、切除不能または術後再発胆道癌症例を対象として、FOLFIRINOX 療法の有効性と安全性を評価することを目的とする。14 日を1コースとして、投与する。本療法は腫瘍進行が確認されるか、有害事象により継続困難となるか、奏効が確認され手術を決定するまで反復する。

4. 試験のデザイン

多施設共同の非対照探索的臨床試験

5. 対象

切除不能・術後再発胆道癌

6. 選択基準・除外基準

6. 1. 選択基準

1) 切除不能もしくは再発胆道癌症例。

2) 肝内胆管癌の場合、「原発性肝癌取扱い規約（第5版）」における腺癌と病理学的に診断もしくは矛盾のない所見が得られている症例（混合型および胆管嚢胞腺癌は含まない）。肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌の場合は、「胆道癌取扱い規約（第6版）」における腺癌（乳頭腺癌、管状腺癌）と病理学的に診断もしくは矛盾のない所見が得られている症例。すなわち以下のいずれかに該当する。

①組織生検にて上記病理診断が得られている。

②過去の外科切除で上記病理診断が得られており、臨床的に再発もしくは転移が確認されている。

③肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌で、組織生検もしくは細胞診で腺癌の診断しか得られていない場合は、乳頭腺癌、管状腺癌に矛盾しない画像所見が得られている。

3) 切除以外の前治療（放射線療法、化学療法など）がない症例。ただし、治癒切除例で術後補助療法を行っている場合は、術後補助療法終了後6ヶ月以上経過した症例は登録可能とする。

4) 20歳以上75歳以下の症例。

5) ECOG Performance Status (PS) が0-1の症例。

6) 登録前の画像データで、RECISTによる測定可能病変*を有する症例。

7) 登録前7日以内の主要臓器（骨髄、肝、腎）機能について、以下の基準を満たす症例。

①白血球数 10,000 /mm³以下

②好中球数 2,000 /mm³以上

③ヘモグロビン 9.0 g/dL以上

④血小板数 100,000 /mm³以上

⑤AST/ALT 施設基準値上限の2.5倍以下

⑥総ビリルビン 施設基準値上限の1.2倍以下

⑦クレアチンクリアランス50mL/min以上

⑧試験の参加にあたり十分な説明を受け、理解のうえ、本人の自由意思による文書同意が得られた症例。

*** ヘリカルCT 等の画像診断による1 方向測定が可能な長径1cm 以上(長径はスライス厚の2 倍以上の長さでなければならない)の病変とする**

6. 2. 除外基準

1) 同時性または異時性の重複癌を有する症例。ただし局所治療により治癒と判断されるcarcinoma in situ（上皮内がん）および粘膜癌は除く。

- 2) 薬物アレルギーにより、ヨード造影剤およびガドリニウム造影剤の両者とも使用できない症例。
- 3) 脳転移または脳脊髄膜転移を有する症例。
- 4) 本試験の登録時の血液学検査実施前7日以内に、輸血、血液製剤およびG-CSF等の造血製剤の投与を受けた症例。
- 5) 2つの遺伝子多型 (UGT1A1*6、UGT1A1*28) について、いずれかをホモ接合体 (UGT1A1 *6/*6、UGT1A1 *28/*28) または複合ヘテロ接合体 (UGT1A1 *6/*28) としてもつ症例。
- 6) 登録前の画像データで、明らかな体液腔 (胸水、腹水、心膜水) 貯留が確認された症例。
- 7) 重篤な合併症 (心不全 (NYHA分類Ⅲ度以上)、肝不全 (Child-Pugh 分類C)、活動性の消化管潰瘍、腸管麻痺等) を有する症例。
- 8) 高度な心電図異常が認められる症例、または臨床上問題となる心疾患を有する症例。
- 9) 肺線維症または間質性肺炎を有する症例。
- 10) コントロール不良な糖尿病を有する症例。
- 11) 頻回の水様性下痢が続く症例。
- 12) Grade 2以上の末梢性感覚ニューロパチーを有する症例。
- 13) HBV、HCV以外の活動性の感染症を有する症例。
- 14) 重篤な薬物アレルギーを有する症例。
- 15) アタザナビル硫酸塩を使用している症例。
- 16) 妊婦、授乳婦または妊娠の可能性 (意志) のある症例。
- 17) その他、担当医師が本試験への参加を不相当と判断した症例。

7. 評価項目

7. 1. 主要評価項目

無増悪生存期間

7. 2. 副次評価項目

抗腫瘍効果 (奏効率及び病勢コントロール率)、全生存期間、有害事象、投与完遂性

8. 目標被験者数

目標症例数 : 35 例 (ステップ 1 ; 3~6 例、ステップ 2 ; 29~32 例)

【医薬品・医療機器情報】

品目名	製造販売業者名 及び連絡先	規格	薬機法承認又は 認証番号	薬機法承認又は 認証上の適応	薬機法上の 適応外使用 の該当
エルプラット点滴静注液（一般名オキサリプラチン）	株式会社ヤクルト本社 東京都港区東新橋 1-1-19 03-3574-8960	50mg/10mL 100mg/20mL 200mg/40mL	22100AMX02237 22100AMX 02236 22400AMX01369	膀胱癌、結腸・直腸癌 用法：点滴静注	適応外
カンプト点滴静注（一般名イリノテカン）	株式会社ヤクルト本社 東京都港区東新橋 1-1-19 03-3574-8960	40mg/2mL 100mg/5mL	22000AMX01082 22000AMX01084	小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌、結腸・直腸癌、乳癌、有棘細胞癌、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、小児悪性固形腫瘍、膀胱癌 用法：点滴静注	適応外
レボホリナート点滴静注用（一般名レボホリナート）	株式会社ヤクルト本社 東京都港区東新橋 1-1-19 03-3574-8960	25mg 100mg	21900AMX00310 21900AMX00329	胃癌、結腸・直腸癌、膀胱癌 用法：点滴静注	適応外
5-FU 注（一般名フルオロウラシル注射液）	協和発酵キリン株式会社 東京都千代田区大手町 1-6-1 03-3282-0069	250mg 1000mg	22500AMX00515 22300AMX00065	胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、膀胱癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、食道癌*、肺癌*、頭頸部腫瘍*（*：他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用が必要） 用法：点滴静注	適応外
フルオロウラシル注「トーワ」（一般名フルオロウラシル注射液）	東和薬品株式会社 大阪府門真市新橋町 2-11 06-6900-9108	250mg 1000mg	22700AMX00302 22700AMX00303	胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、膀胱癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、食道癌*、肺癌*、頭頸部腫瘍*（*：他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用が必要） 用法：点滴静注	適応外

【実施期間】 2016年2月1日～2020年7月31日

【継続の可否の評価に必要な症例数】 3例～6例

【継続の可否の評価に必要な評価項目】

- 1) 初めに登録した3症例の1コース目におけるDLTの発現状況の評価する。
 - ・ 用量制限毒性（DLT）が発現しなかった場合は、症例登録を一時中断し、3例の経過について効果安全性評価委員会に報告する。
 - ・ DLTが3例中1例または2例に発現した場合は、3例を追加登録し、試験治療を1コース施行する。その後、症例登録を一時中断し、計6例の経過について効果安全性評価委員会に報告する。
 - ・ DLTが3例以上に発現した場合は、効果安全性評価委員会に諮り、試験

の変更・中止について検討する。

- 2) 効果安全性評価委員会において、以下の基準により試験の継続について判定する。
 - ・ DLT 発現割合が 3 例中 0 例または 6 例中 2 例以下の場合は、試験を継続する。
 - ・ DLT 発現割合が 6 例中 3 例以上の場合は、試験の変更・中止について検討する。
 - ・ その他、報告の対象となる重篤な有害事象の有無も参考にする。
- 3) 効果安全性評価委員会における検討結果を先進医療技術審査部会に提出し、試験の継続 (step1 から step2 への移行) について指示を仰ぐ。

※用量制限毒性 (DLT) の定義

- ① 5 日以上持続する Grade 4 の好中球数減少
- ② Grade 4 の血小板数減少または出血を伴う Grade 3 の血小板数減少
- ③ 発熱性好中球減少症
- ④ Grade 3 以上の非血液毒性 (ただし支持療法により 5 日以内に Grade 1 以下に回復するものを除く)
- ⑤ 2 コース目投与予定日より 28 日を超えても投与開始基準を満たさない有害事象

※DLT 評価対象例の定義

- ① 1 コース目の薬剤投与を完遂した症例
- ② 投与完遂の有無に関わらず、1 コース目の薬剤投与後に DLT が生じた症例

*DLT 以外の理由で 1 コース目の薬剤投与を完遂できなかった症例については、効果安全性評価委員会で事象の重篤度に応じて取り扱いを審議する。

【継続の可否に係る独立した委員会の審議結果】

2018 年 4 月 5 日に開催した「切除不能・術後再発胆道癌に対する FOLFIRINOX 療法の第 2 相試験」における効果安全性評価委員会の審議結果を以下に示す。

上記の DLT および DLT 評価対象例の定義に基づいた場合、登録 4 例のうち、3 例が DLT 評価対象例となった (1 例はコリン作動性症候群のため 1 コース目の薬剤投与が完遂できず評価対象外)。評価対象例に DLT に該当する有害事

象の発現はなく、現在の投与量においてステップ 2 への移行は可能との判定結果であった。

以上