

## 先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B088)

評価委員 主担当：上村  
副担当：手良向 副担当：田島 技術委員：一

先進医療の名称	切除不能または術後再発胆道癌に対するFOLFIRINOX療法
申請医療機関の名称	東京大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>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、14日を1コースとして、14日を1コースとし、第1日目にオキサリプラチン 85mg/m<sup>2</sup>、イリノテカン 180mg/m<sup>2</sup>、レボホリナート 200mg/m<sup>2</sup>、フルオロウラシル 400mg/m<sup>2</sup>を投与し、フルオロウラシル 2400mg/m<sup>2</sup>を46時間かけて持続投与後、第3～14日目まで休薬するFOLFIRINOX療法の有効性と安全性を評価することを目的とする。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。近年、遠隔転移を有する膵癌に対するFOLFIRINOX療法(オキサリプラチン(L-OHP)+イリノテカン(CPT-11)+フルオロウラシル(5-FU)+ロイコボリン(L-LV)の4剤併用療法)により、OSが従来の標準薬物治療であるGEM単独群と比較して有意に延長することが報告され(11.1カ月 vs 6.8カ月, p&lt;0.001)、2013年12月にわが国においても保険承認された。胆道癌は組織発生的に膵臓癌と類似していることから、膵癌に対する化学療法を参考に切除不能例や術後再発例に対する本研究が計画された。</p> <p>主要評価項目は無増悪生存期間、副次評価項目は抗腫瘍効果(奏効率及びDisease control rate)、全生存期間、有害事象とする。試験実施期間は先進医療承認から3.5年間、登録症例数は35例を予定する。</p>

【実施体制の評価】 評価者：上村

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
<p>実施責任医師や実施医療期間の体制</p> <p>「診療科として消化器内科もしくはそれに相当の内科、または消化器外科若しくはそれに相当する外科」、資格としては、「日本内科学会認定内科医又は日本外科学</p>	

会外科専門医」が示されていたが、研究者らより、実施に関する要件として、診療科に腫瘍内科、資格に日本臨床腫瘍学会がん薬物療法専門医を含めるといった変更の申出があった。

#### 医療技術の有用性等

研究者が指摘するとおり、切除不能または術後再発性胆道癌に対して有効な化学療法は極めて限られている。仮に FOLFIRINOX 療法が、現在の標準治療である GEM+CDDP、または将来有効性が確認される可能性のある GEM+S-1 療法（FUGA-BT 試験で検証中）、（あるいは、GEM+CPDD+S-1 療法（MITSUBA-KHB01401 試験で探索中））などと比較して優位性を示すことができれば、今後実用化していく治療法としての意義は高い。

#### FOLFIRINOX 療法の位置づけ

研究者らは、本申請により、先進医療 B として FOLFIRINOX 療法を実施し、の有効性と安全性を探索しようとしている。しかしながら、その後の第 3 相試験において、GEM+CDDP 療法もしくは GEM+S-1 療法と比較して FOLFIRINOX 療法の優位性が示されたとした場合の FOLFIRINOX 療法の臨床的位置づけ（切除不能または術後再発性胆道癌に対して 1 次治療と位置づけて開発しているのか）が不明であった（指摘事項）。研究者らの回答によれば、本試験およびその後の第 3 相試験では、FOLFIRINOX 療法を切除不能または術後再発胆道癌に対する 1 次治療として開発する計画であるとのことである。そのうえで、研究者らは本療法の臨床的位置づけを明確にするため、「2. 試験の目的と必要性」にも下記のとおり記載する予定である。

切除以外の前治療（放射線療法、化学療法など）がない切除不能・術後再発胆道患者を対象として、FOLFIRINOX 併用療法の安全性および有効性を評価する。

#### 本研究を開始する合理的根拠

FOLFIRINOX 療法を胆道癌に施行した経験は無い。FOLFIRINOX 療法が膵臓癌に対して一定の有効性を示していることと、組織発生的に膵臓癌と類似していることが、本研究の開始を支持する合理的根拠である。極めて高いアンメットメディカルニーズが存在していることを鑑みると、本試験を実施して、FOLFIRINOX 療法の有効性と安全性の探索をおこなうことで、検証的な試験（例、治験レベルでの第 3 相臨床試験）へと進めていく意義は理解できる。しかしながら、試験実施計画書にも、先進医療実施届出書にも、本試験で得られた結果を、どのように次のステップ（すなわち第 3 相試験を開始するか否かの決定）に関する decision に生かすのかが明らかで無かった（指摘事項）。

それに対して、研究者らからは、有効性に関しては、主要評価項目である無増悪生存期間の 80%信頼区間下限値が帰無仮説の棄却上限値である 6 ヶ月を超えることを、第 3 相試験を実施する基準が示された。

同時に研究者らは、安全性に関しては、事前に明確な Go/No Go 基準を設けることは困難と考えており、本試験の終了後に、重篤な有害事象の発現状況を基に、効果安全性評価委員会において第3相試験実施の妥当性および実施する場合の投与量変更の必要性について検討する予定が示された。

本試験を安全に実施するためには、発熱性好中球減少症の発現状況に十分注意を払う必要があり、研究者から、高頻度にみられた場合は効果安全性評価委員会においてG-CSFの1次予防投与の必要性 について検討する旨の説明があった。

患者の選択基準、除外基準、第1サイクルの開始基準、第2サイクル以降の開始基準についての妥当性と整合性に対する照会については、研究者から修正案が提示されている。

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
<p>説明文書について、指摘事項に従い適切に必要な修正がなされたので適とした。  補償は無いが、本臨床試験が切除不能または術後再発胆道癌に対するものであることから、止むを得ないと考え適とした。  患者相談の対応は整備されている。  (患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。)</p>	
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：手良向

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適

13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 試験実施計画書に関する事前の確認・指摘事項に対して適切な回答および改訂がなされたと判断し、すべて適としました。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	35 例		予定試験期間	先進医療承認～3.5 年間
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）  1 から 16 に関する事前の確認・指摘事項に対して適切な回答および改訂がなされたと判断します。				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				

先進医療審査の指摘事項（田島構成員）に対する回答 1

先進医療技術名：切除不能または術後再発胆道癌に対する FOLFIRINOX 療法

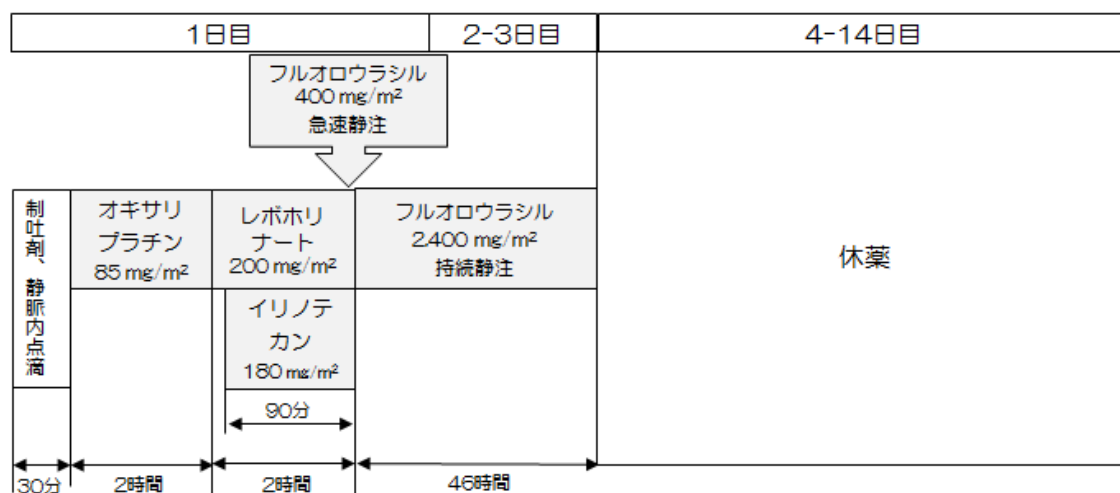
2015 年 12 月 22 日

東京大学消化器内科 伊佐山浩通

1. 同意説明文書 4 頁の【治療の流れ】において、5 頁本文 1～4 行目の説明内容が分かり易くなるように、同意説明文書の次に綴られている「概略図」の「化学療法」枠内の図を、<FOLFIRINOX 療法>の図に加えて下さい。

【回答】

ご指摘に従い、同意説明文書「3. この試験の方法」のうち<FOLFIRINOX 療法>に、以下の図を追記いたします。



2. 同意説明文書 7 頁の「4. この試験への予定参加期間」中、最短の参加期間が試験薬投与 1 日の約 6 週間である理由の説明が無いと分かりづらいので、投与 1 日目に有害事象が発生した場合即中止となるためであることを、本文に追記して下さい。

【回答】

ご指摘に従い、同意説明文書「4. この試験への予定参加期間」を以下のように修正および加筆いたします。

この試験の参加期間は、試験薬の投与期間に前観察期間約 2 週間、後観察期間 4 週間を加えた期間となります。試験薬の投与期間は、アレルギーなどの重い副作用が見られた場合、即中止となるため最短で 1 日です。一方、重い副作用がみられず、治療効果が確認された場合は、治療が最長で約 2 年間継続されることがあります。そのため、この試験への予定参加期間は、合計約 6 週間～約 2 年となります。

3. 同意説明文書 7 頁の〈起こるかもしれない副作用〉中にある、「中等度以上の副作用」、「重篤な有害事象」、「重篤な副作用」の各用語の意味の相違が分かりにくいので、説明を加えて下さい。

また、「(中等度以上の副作用の発現頻度を示します)」という記述と、「参考として、国内で行われた転移性膵癌に対する臨床試験における副作用を以下に示します(重篤な有害事象のみの頻度を示します)」という記述の関係、及び 8 頁に列挙されている副作用の記述の仕方が整理されていないため理解しにくいので、分かり易く整理して説明して下さい。

#### 【回答】

「中等度以上の副作用」、「重篤な有害事象」、「重篤な副作用」の意味が不明瞭でしたので、これらの記載を削除し、「主な副作用」および「検査値の大きな異常または重い症状」という表現を用いて、以下のとおりに修正いたしました。

#### 〈起こるかもしれない副作用〉

これまで FOLFIRINOX 療法については胆道癌に対する治療としての報告はありません。参考として、国内で行われた転移性膵癌に対する臨床試験における主な副作用は、骨髄抑制(好中球減少 77.8%、貧血 11.1%、血小板減少 11.1%)、食欲不振 11.1%・嘔気 8.3%・下痢 8.3%、末梢神経障害 5.6%などでした。(数字(%)は検査値の大きな異常または重い症状がみられた患者さんの割合です。)また、発熱性好中球減少(好中球が減少し、免疫力が低下した際に感染症を生じる)が 22.2%の患者さんで見られました。このような場合は直ちに投与を中止して、副作用に対する治療を開始します。

また、各有害事象の欄に記載していた発現頻度はこの項の最初の記載の繰り返しとなっていましたので、削除いたしました。

4. 同意説明文書に、「被験者及び代諾者等の希望により、他の被験者への個人情報保護や当該試験の独創性の確保に支障がない範囲で、当該試験の計画及び当該試験の方法についての資料を入手又は閲覧することができること」を追加記載して下さい。

【回答】

ご指摘の点につきましては、説明文書「18. いつでも相談窓口にご相談ください」の項に、以下のとおり記載しております。

あなたや代理人のご希望により、個人情報の保護や本試験の独創性の確保に支障がない範囲で、本試験の計画および試験の方法に関する資料の一部を入手または閲覧することもできます。

5. 説明文書14頁の相談窓口に、臨床試験と関係の無い、病院全体に共通の患者相談窓口も記載して下さい。

【回答】

ご指摘に従い、説明文書「18. いつでも相談窓口にご相談ください」の項に以下を追記いたします。

○患者相談窓口 患者相談・臨床倫理センター 患者相談対応チーム  
内線 32604, 32608

## 先進医療審査の指摘事項（手良向構成員）に対する回答 2

先進医療技術名：切除不能または術後再発胆道癌に対する FOLFIRINOX 療法

2015 年 12 月 22 日

東京大学消化器内科 伊佐山浩通

1. 実施責任体制を明確にするために、試験実施計画書の 0.7 および 22 研究組織の 0.7.3(22.3) 研究支援組織の各部門の責任者、0.7.4(22.4) 中央試験薬管理の責任者、22.7 監査の責任者を記載すべきだと思います。

### 【回答】

ご指摘に従い、以下のとおり各部門の責任者氏名を記載いたします。

#### 0.7.3 (22.3) 研究支援組織

東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター 中央管理ユニット

モニタリング：モニタリング部門 赤堀 眞

データマネジメント：データ管理部門 酒井 理恵

統計解析：生物統計部門 上村 夕香里

安全性情報：安全性情報部門 金 藝鋒

#### 0.7.4 (22.4.) 中央試験薬管理

東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター 試験薬・情報管理部門 恩田 麻加

#### 22.7. 監査

東京大学医学部附属病院 臨床研究ガバナンス部 監査・信頼性保証室  
日下 由紀

2. 効果安全性評価委員会の委員は本試験に参加（関与）しない方でしょうか。もし参加医師の場合は独立性の問題が生じると思います。

### 【回答】

効果安全性評価委員の委員は、本試験には参加しない医師です。



3. 試験実施計画書の 14.4 中間解析において、ステップ1の安全性評価については記載されているが、ステップ2では定期的に安全性のモニタリングを行う必要がないか、また安全性による試験の中止規準は必要ないかを検討願います。

【回答】

ステップ2においては、6 ヶ月に1回の定期モニタリングを行い、有害事象の発現状況を調査する予定としています。

安全性上の問題による試験の中止について、具体的な規準は設けていませんが、予測を超える頻度や内容の重篤な有害事象が発現した場合は、効果安全性評価委員会に報告し、試験実施計画書の変更や試験中止の必要性について検討いたします。

試験実施計画書の「15.1. モニタリング」の記載内容が不足していましたので、以下のとおりに修正します。

#### 15.1. モニタリング

試験が安全に、かつ試験実施計画書に従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的でモニタリングを実施する。ステップ1においては、施設訪問モニタリングを実施し、ステップ2においては、データセンターにおいて収集された電子症例報告書に基づいて行う定期的な中央モニタリングと施設訪問モニタリングを併用する。モニタリング方法の詳細については、別途「モニタリング業務手順書」に定める。

##### 定期モニタリングの項目

- 1) 登録状況
- 2) 適格性
- 3) 治療前背景因子
- 4) 試験治療中／治療終了の別、中止／終了理由
- 5) プロトコール逸脱
- 6) 重篤な有害事象
- 7) 有害反応、有害事象
- 8) 全生存期間
- 9) 治療関連死
- 10) その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

4. 「奏功率」は「奏効率」だと思います。また、試験実施計画書の7.1.2に奏効率の定義を入れる必要があると思います。

【回答】

ご指摘に従い、「0.2. エンドポイント」、「7.1. 主要評価項目・副次評価項目」、「7.1.2. 抗腫瘍効果」の記載を「奏効率」に修正いたしました。

また、奏効率の定義を以下のように「7.1.2. 抗腫瘍効果」に追加記載いたしました。

最良総合効果が完全奏効（CR）または部分奏効（PR）である症例数を分子とする割合を奏効率とする。

5. 「病勢コントロール率」と「Disease control rate」が混在して使用されていますので、統一したほうがよいと思います。

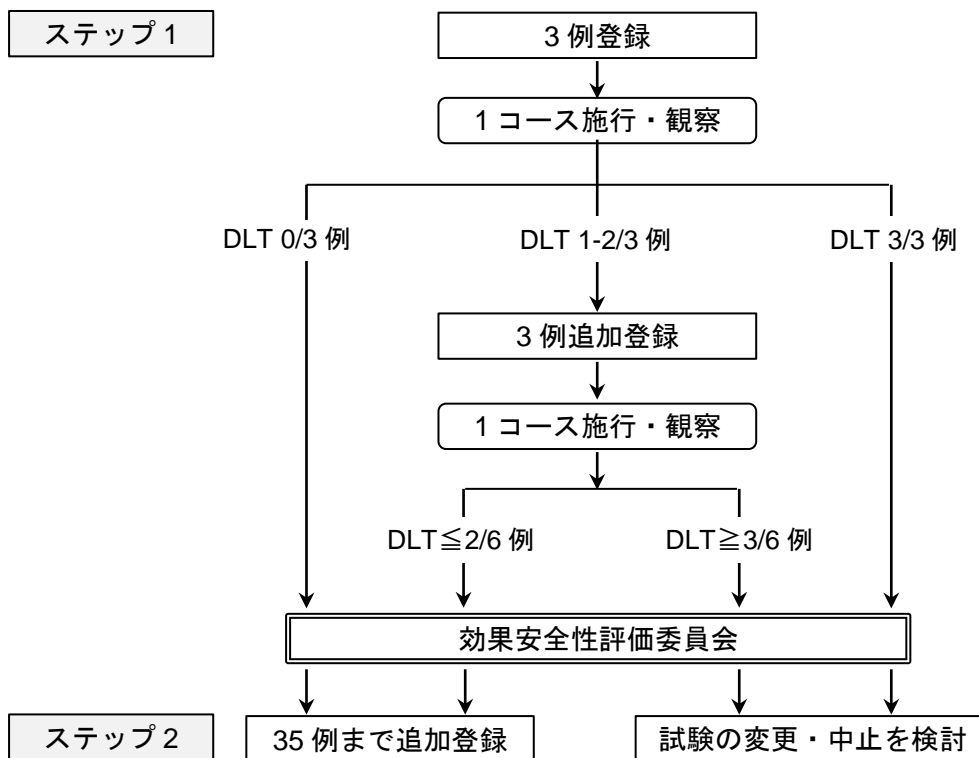
【回答】

ご指摘いただきました通り、「病勢コントロール率」に統一することとし、「7.1.2 抗腫瘍効果」、「14.3.2. 副次評価項目の解析 1) 有効性の副次評価項目の解析」にありました「Disease control rate」の記載を「病勢コントロール率」に修正いたしました。

6. 試験実施計画書の0.6 および 6.1 の図において、3例追加した後の「DLT  $\leq 2/6$  例」と「DLT  $\geq 3/6$  例」が効果安全性評価委員会の下にあります。6例については委員会が判断をするので、これらは効果安全性評価委員会の上に入れるべきだと思います。

【回答】

ご指摘いただきました通り、以下のように修正いたしました。



7. 試験実施計画書の 14.1 目標症例数および設定根拠に記載されている OS、PFS、無増悪生存期間の値が中央値であることを明記したほうがよいと思います。

また、症例数を計算した方法（＝対応する検定方法）を記載（一般的な方法でない場合は文献を引用）したほうがよいと思います。

**【回答】**

ご指摘いただいた通り、生存期間の値が中央値であることを明記いたしました。OS、PFS、無増悪生存期間の記載を統一すべく、全生存期間、無増悪生存期間と記載を改めました。

また症例数の算出方法に際して、中央生存期間の信頼区間を Brookmeyer-Crowley 法により求める旨を 14.1 の第二段落の最終行に記載いたしました。加えて、14.3.1 の解析方法に中央値の信頼区間の推定に Brookmeyer-Crowley 法を、生存確率の信頼区間の推定に Greenwood の公式を用いる旨を記載いたしました。

8. 試験実施計画書の 14.3.2 1) 抗腫瘍効果の「評価可能病変が存在する症例を分母として、」は不要だと思います。

**【回答】**

ご指摘に従い、「評価可能病変が存在する症例を分母として、」の記載を削除致しました。

## 先進医療審査の指摘事項(事務局)に対する回答3

先進医療技術名：切除不能または術後再発胆道癌に対する FOLFIRINOX 療法

2016年1月4日

東京大学消化器内科 伊佐山浩通

1. 食事療養標準負担額については「保険外併用療養費分に係る一部負担金」に分類されますので、先進医療実施届出書様式6号において、被保険者負担のその他欄にご記載いただいておりますが、保険外併用療養費分に係る一部負担金欄にご記載願います。

### 【回答】

ご指摘の通り修正しました。

以上

## 先進医療審査の指摘事項(上村構成員)に対する回答 4

先進医療技術名：切除不能または術後再発胆道癌に対する FOLFIRINOX 療法

2016 年 1 月 6 日

東京大学消化器内科 伊佐山浩通

研究者が指摘するとおり、切除不能または術後再発性胆道癌に対して 有効な化学療法は極めて限られている。

仮に FOLFIRINOX 療法が、現在の標準治療である GEM+CDDP、または将来有効性が確認される可能性のある GEM+S-1 療法 (FUGA-BT 試験で検証中)、(あるいは、GEM+CPDD+S-1 療法 (MITSUBA-KHB01401 試験で探索中)) などと比較して優位性を示すことができれば、今後実用化していく治療法としての意義は高い。

### 1. FOLFIRINOX 療法の位置づけ

研究者らは、本申請により、先進医療 B として FOLFIRINOX 療法を実施し、その有効性と安全性を探索しようとしている。しかしながら、その後の第 3 相試験において、GEM+CDDP 療法もしくは GEM+S-1 療法と比較して FOLFIRINOX 療法の優位性が示されたとした場合の FOLFIRINOX 療法の臨床的位置づけが不明である。

FOLFIRINOX 療法を、切除不能または術後再発性胆道癌に対してファーストラインと位置づけて開発しているのか、あるいはセコンド、サードラインとして位置づけているのかを明記されたい。

#### 【回答】

本試験およびその後の第 3 相試験では、FOLFIRINOX 療法を切除不能または術後再発胆道癌に対する 1 次治療として開発する計画としております。

試験実施計画書の「4. 1. 選択規準」には「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。」と記載しておりますが、本療法の臨床的位置づけを明確にするため、「2. 試験の目的と必要性」にも下記のとおり記載いたします。

切除以外の前治療 (放射線療法、化学療法など) がない切除不能・術後再発胆道患者を対象として、FOLFIRINOX 併用療法の安全性および有効性を評価する。

## 2. 本研究を開始する合理的根拠

FOLFIRINOX 療法を胆道癌に施行した経験は無い。FOLFIRINOX 療法が膵臓癌に対して一定の有効性を示していることと、組織発生的に膵臓癌と類似していることが、本研究の開始を支持する合理的根拠である。極めて高いアンメットメディカルニーズが存在していることを鑑みると、本試験を実施して、FOLFIRINOX 療法の有効性と安全性の探索をおこなうことで、検証的な試験（例、治験レベルでの第3相臨床試験）へと進めていく意義は理解できる。しかしながら、試験実施計画書にも、先進医療実施届出書にも、本試験で得られた結果を、どのように次のステップ（すなわち第3相試験を開始するか否かの決定）に関する decision に生かすのかは明らかでない。

本試験で得られた結果をリスクとベネフィットの点からどのような基準で第3相試験を実施すべきか否かの決定をするのか（第3相試験へむけた Go/No Go 基準は何なのか）を明記されたい。

### 【回答】

有効性に関しては、主要評価項目である無増悪生存期間の 80%信頼区間下限値が帰無仮説の棄却上限値である 6 カ月を超えることを、第3相試験を実施する基準と考えています。

安全性に関しては、事前に明確な Go/No Go 基準を設けることは困難と考えております。本試験の終了後に、重篤な有害事象の発現状況を基に、効果安全性評価委員会において第3相試験実施の妥当性および実施する場合の投与量変更の必要性について検討する予定としています。

試験実施計画書「2. 試験の目的と必要性」に以下を追記致します。

本試験の主要評価項目である無増悪生存期間の 80%信頼区間下限値が帰無仮説の棄却上限値である 6 カ月を越えた場合、FOLFIRINOX 療法の有効性が示唆され、第3相試験に進むに値すると判断する。また、重篤な有害事象の発現状況を基に効果完全性評価委員会において第3相試験実施の妥当性や投与量変更の必要性について検討する。

また試験実施計画書「14.3.1. 主要評価項目の解析」も、同様に以下のように修正致します。

有効性解析対象集団を対象に、無増悪生存期間中央値およびその 80%信頼区間を算出する。無増悪生存期間の 80%信頼区間下限値が帰無仮説の棄却上限値である 6 カ月を超える場合、第3相試験に進むに値すると判断する。

### 3. 研究仮説、予定の試験期間及び症例数

研究者らは、約35名の切除不能進行・再発胆道癌患者を対象としてFOLFIRINOX療法の有効性と安全性の探索をしようとしていると理解しているが、有効性や安全性に関する仮説として「現在の標準治療であるGEM+CDDP併用療法の日本人における無増悪生存期間（帰無仮説）は前述の既報から6ヶ月とした。FOLFIRINOX療法により期待される無増悪生存期間（対立仮説）を10ヶ月と設定し、登録期間2年（24ヶ月）、観察期間1.5年（18ヶ月）、有意水準を片側10%とすると、35例集積できれば75%の検出力が確保される」とあるが、具体的な帰無仮説と対立仮説がよく理解できない。

提案されているオープンラベルの試験の中で、有効性の主要評価項目（PFS）をどう評価する予定なのか。照会事項2とも関連するが、例えば、推定されるPFSの信頼区間（例、片側10%の有意水準での検定であれば80%信頼区間）の下限が一定以上になる必要はないのか？逆に、信頼区間の上限が一定以下であった場合には、本開発を中止する必要はないのか？等についてその見解を示されたい。

#### 【回答】

本試験の主要評価項目に対する帰無仮説は「真の無増悪生存期間の中央値が閾値6ヵ月未満である」、対立仮説は「真の無増悪生存期間の中央値が期待10ヵ月以上である」です。試験実施計画書「14.1. 目標症例数および設定根拠」を以下のように修正致します。

本試験は2相試験であり、主要評価項目を無増悪生存期間とした。現在の標準治療であるGEM+CDDP併用療法の日本人における無増悪生存期間中央値は前述の既報から6ヵ月であり、FOLFIRINOX療法により期待される無増悪生存期間中央値を10ヵ月と設定する。すなわち本試験の主要評価項目に対する帰無仮説、対立仮説は以下の通りである。

帰無仮説：「真の無増悪生存期間の中央値が閾値6ヵ月未満である」

対立仮説：「真の無増悪生存期間の中央値が期待10ヵ月以上である」

有意水準を片側10%とし、仮説の検証に際してはこれに対応する両側80%信頼区間を用いる。なお、中央生存期間の信頼区間のノンパラメトリックな構成方法としてはBrookmeyer-Crowleyの方法を用いる。登録期間2年（24ヵ月）、観察期間1.5年（18ヵ月）とすると、上記設定のもとで、有意水準を片側10%とすると、35症例集積できれば75%の検出力が確保される。



無増悪生存期間の評価に、可能な限り客観性を持たせるため、「7.1.1. 無増悪生存期間」を以下のように修正致します。

### 7.1.1. 無増悪生存期間

治療開始日を起算日として、試験としての治療観察期間内で以下に定義するイベント日のうち最も早い日までを無増悪生存期間と定義する。

#### イベント日の定義

- ・ 画像検査により腫瘍の増悪（PD）が確認された日（検査日）
- ・ 画像検査によらずに臨床的に増悪と判断された日（臨床的判断日）
- ・ 腫瘍増悪より前に死亡した症例では死亡

#### 打ち切りの定義

- ・ 転院などの理由により当該施設での治療継続が不可能となった場合は、当該施設における最終診療日
- ・ 試験としての治療観察期間の終了日に試験治療が継続されている場合には、治療観察期間の終了日

#### PDの定義（RECISTガイドライン version 1.1）

- ・ 標的病変の経過中の最小の径和に比して20%以上の増加、かつ径和の絶対値が5mm以上の増加
- ・ 既存の非標的病変の明らかな増悪
- ・ 新出病変の出現

照会事項 2. に記載しましたように、有効性に関しては、主要評価項目である無増悪生存期間の80%信頼区間下限値が帰無仮説の棄却上限値である6ヵ月を超えることを、第3相試験を実施する基準と考えています。ただし重篤な有害事象の発症頻度が予測を超える場合には、効果安全性評価委員会において、第3相試験実施の妥当性および投与量変更の必要性について検討することと致します。

#### 4. 安全性

FOLFIRINOX 療法には、高頻度で 好中球減少、発熱性好中球減少が出現する可能性がある。仮にそのような有害事象が発現した際には、次治療サイクルに移行する際に、薬剤の減量を行う計画である。

薬剤減量以外のリクス軽減措置は無いのか。(例えば好中球減少に G-CSF を使用するなどの処置が現実的に可能か否か。)

#### 【回答】

好中球減少や発熱性好中球減少が発現した際には、G-CSF製剤を承認された用法・用量に従って投与します。G-CSFの治療的投与については、試験実施計画書「6.5.5.2. 併用を可能とする治療」に「2)G-CSF製剤等の有害事象に対する処置」と記載しております。

FOLFIRINOX療法では発熱性好中球減少の頻度が高く、膀胱癌における治験では22.2%と報告されています。G-CSF適正使用ガイドラインでは発熱性好中球減少の頻度が20%以上のレジメンでは、G-CSFの1次予防投与が推奨されています。現時点ではFOLFIRINOX療法は1次予防投与が推奨されるレジメンのリストには上がっていませんが、実際には該当する可能性があります。そのため、本試験では発熱性好中球減少症の発現状況に十分注意を払い、高頻度にみられた場合は効果安全性評価委員会においてG-CSFの1次予防投与について検討致します。

試験実施計画書「6.5.5.1. 併用を禁止する治療」の記載に誤りがありましたので、以下の記載を削除致します。

5) G-CSFの予防投与(第1サイクルのみ)

#### 5. 選択基準

「登録日より少なくとも8週間以上の生存が期待される症例」とはどのような症例なのか。(可能であれば、8週間の定義由来が明らかではないのでより客観的に基準をもうけることが望ましい。)

#### 【回答】

臨床的に総合的に判断して、予後が著しく短いことが懸念される症例を臨床試験に登録することは適切ではないと判断し、本基準を設けました。

しかし、ご指摘のとおり本基準は客観性が十分ではなく、また、他の選択基準を満たし、除外基準に該当しない症例では、一定期間の生存が期待されると考えられますので、本基準を削除することと致します。

## 6. 除外基準

「重篤な合併症（心不全、肝不全、腎不全、活動性の消化管潰瘍、腸管麻痺）を有する症例」が除外されるのは合理的であるが、特に、心不全、肝不全、腎不全については、どのような症例を除外するのか。（より客観的な基準をもうけることが望ましい。例、NYHA 分類、Child-Pugh 分類、eGFR を用いたカットオフ等）

### 【回答】

ご指摘に従いまして、心不全および肝不全については、それぞれ NYHA 分類Ⅲ度以上、Child-Pugh 分類 C と各々の基準を括弧内に追記することと致します。

腎機能については、選択基準 8) に含まれていますので、除外基準から腎不全の記載を削除致します。なお、腎機能に関する基準を「血清クレアチニン 1.2mg/dL 以下」としていましたが、見直しを行い、「クレアチンクリアランス 50 ml/min 以上」に修正致します。

#### 0.3.1. / 4.1. 選択規準

8) ⑦ クレアチンクリアランス 50mL/min 以上 (Cockcroft-gault 式による推定値)

男性：Ccr = {(140-年齢) × 体重(kg)} / {72 × 血清クレアチニン値(mg/dL)}

女性：Ccr = 0.85 × {(140-年齢) × 体重(kg)} / {72 × 血清クレアチニン値(mg/dL)}

#### 0.3.2. / 4.2. 除外規準

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。

## 7. 第1サイクル以降の投与開始基準

第一サイクルの投与開始基準は、ヘモグロビン、白血球、好中球、血小板、総ビリルビン、AST、ALT、血清クレアチニン、末梢性感覚ニューロパチーを基準としている。

特に、総ビリルビンの“施設基準値上限以下”、血清クレアチニンの“1.2 mg/dL 以下”については厳し過ぎると懸念するが、この取り決めでよいか。

### 【回答】

本試験では、膀胱癌に対する FOLFIRINOX 療法の治験の基準を採用しましたが、ご指摘のように厳し過ぎる可能性があると考えられます。

総ビリルビン値および血清クレアチニン値の投与開始基準を施設基準値上限の1.2倍以下に修正致します。当院の基準では、総ビリルビン値 1.8 mg/dL 以下、血清クレアチニンは男性 1.28 mg/dL 以下、女性 0.95 mg/dL 以下となります。

表 6.5.4.1.1. 第1サイクルの投与開始基準を以下のように修正致します。

観察/検査項目	第1サイクル投与開始基準
ヘモグロビン	9.0 g/dL以上
白血球	10,000/mm <sup>3</sup> 以下
好中球	2,000/mm <sup>3</sup> 以上
血小板	100,000/mm <sup>3</sup> 以上
総ビリルビン値	施設基準値上限の1.2倍以下
AST、ALT	施設基準値上限の2.5倍以下
血清クレアチニン	施設基準値上限の1.2倍以下
末梢性感覚ニューロパチー	Grade1以下

また、上記に伴いまして、「0.3.1./4.1. 選択基準 8) ⑥総ビリルビン」および「表 6.5.4.1.2. 各サイクルの投与開始基準（第2サイクル以降）」に関する記載を、以下のように修正致します。

### 0.3.1./4.1. 選択規準

8) ⑥ 総ビリルビン 施設基準値上限の1.2倍以下

### 表 6.5.4.1.2. 各サイクルの投与開始基準（第2サイクル以降）

総ビリルビン値 施設基準値上限の1.2倍以下

（表については照会事項8に対する回答をご参照下さい）。

## 8. 第2サイクル以降の投与開始基準

第1サイクルの投与開始基準で採用されていたヘモグロビン、白血球数、AST、ALT、血清クレアチニンが外れていると認識されるが、その根拠は何か。

### 【回答】

ご指摘に従いまして、第2サイクル以降の投与開始基準に、ヘモグロビン、白血球数、AST、ALT、血清クレアチニンを含めることに致します。また好中球および血小板の基準についても見直しを行い、好中球数 2,000/mm<sup>3</sup> 以上から 1500/mm<sup>3</sup> 以上へ、血小板数 100,000/mm<sup>3</sup> 以上から 75,000/mm<sup>3</sup> 以上と第2サイクル以降の投与開始基準を修正致します。

表 6.5.4.1.2. 各サイクルの投与開始基準（第2サイクル以降）を以下のように修正いたします。

観察/検査項目	第2サイクル以降の投与開始基準
ヘモグロビン	8.0 g/dL以上
白血球	10,000/mm <sup>3</sup> 以下
好中球	1,500/mm <sup>3</sup> 以上
血小板	75,000/mm <sup>3</sup> 以上
総ビリルビン値	施設基準値上限の1.2倍以下*1
AST、ALT	施設基準値上限の3.0倍以下
血清クレアチニン	施設基準値上限の1.2倍以下
末梢性感覚ニューロパチー	Grade2以下*2

## 9. 薬剤の減量後の再増量

再増量を許容しないことの合理性は何か。

### 【回答】

膀胱癌に対する FOLFIRINOX 療法の治験でも、本試験と同様に減量後の再増量を認めない規定となっていました。グレード3以上の好中球減少や血小板減少、下痢、口内炎、末梢神経障害などの発症頻度が高安全性への配慮から本試験でも減量後の再増量は許容しないことにしたいと存じます。

## 10. 先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの 診療科として消化器内科もしくはそれに相当の内科、または消化器外科若

しくはそれに相当する外科、資格としては、日本内科学会認定内科医又は日本外科学会外科専門医が示されている。

がん薬物療法を専門とする腫瘍内科医も含めても良いのではないか。

**【回答】**

ご指摘に従い、実施に関する要件として、診療科に腫瘍内科、資格に日本臨床腫瘍学会がん薬物療法専門医を含めることとし、実施届出書様式9号「I. 実施責任医師の要件」を以下のように修正致します。

I. 実施責任医師の要件	
診療科	② (要) (消化器内科若しくはそれに相当の内科、腫瘍内科若しくはそれに相当する診療科、または消化器外科若しくはそれに相当の外科)・不要
資格	② (要) (日本内科学会認定内科医、又は日本臨床腫瘍学会がん薬物療法専門医、又は日本外科学会外科専門医)・不要

以上

## 先進医療審査の指摘事項(上村構成員)に対する回答5

先進医療技術名：切除不能または術後再発胆道癌に対する FOLFIRINOX 療法

2016年1月8日

東京大学消化器内科 伊佐山浩通

1. 組み入れを、GFRの50ml/dLで判断することは理解しました。一方で、治療の開始と継続の基準ではクレアチン値が使われるようですが、組み入れの基準は満たしても、実際の治療が開始できないなどの齟齬が起きる可能性はないでしょうか。現場での混乱を避ける意味でも、どちらかで統一する必要はないのでしょうか。

### 【回答】

ご指摘いただきましたように、クレアチニン値は年齢・性別・体格による影響もあることから、登録時にクレアチンクリアランスのみを基準として、以降の投与時にクレアチニン値を基準とした場合に、登録は可能であるが投与はできないという事態が生じる可能性があります。従いまして、第1サイクルの腎機能に関する投与基準につきましても、選択基準と同様、クレアチンクリアランス50 ml/min以上と統一致します。

試験実施計画書および先進医療実施届出書「表6.5.4.1.1. 第1サイクルの投与開始基準」を以下のように修正致します。

表6.5.4.1.1. 第1サイクルの投与開始基準

観察/検査項目	第1サイクル投与開始基準
ヘモグロビン	9.0 g/dL以上
白血球	10,000/mm <sup>3</sup> 以下
好中球	2,000/mm <sup>3</sup> 以上
血小板	100,000/mm <sup>3</sup> 以上
総ビリルビン値	施設基準値上限の1.2倍以下
AST、ALT	施設基準値上限の2.5倍以下
クレアチンクリアランス (Cockcroft-gault式による推定値)	50 ml/min以上
末梢性感覚ニューロパチー	Grade1以下

2. 治療の開始後には、患者さんのクレアチニンが上昇したり、(または、eGFRが低下したり) することがあるかと思えます。例えば、クレアチニン1.2mg/dL ぎりぎりまで治療を開始した患者さんですと、2クールめ以降で継続できない可能性がかなり高いのではないのでしょうか。

【回答】

治療経過中に有害事象のみならず、それ以外の理由でもクレアチニン値の変動が起こりうるため、ご指摘のように第2サイクル以降の投与継続が困難となる可能性があります。ただしFOLFIRINOX療法における安全性の確保のためには腎機能が保たれていることが重要であると考えます。従いまして、第2サイクル以降の腎機能に関する投与基準につきましても、上記の回答と同様、クレアチニンクリアランス50ml/min以上と修正致します。

なお、試験開始後の腎障害の発現状況及び投与状況に応じて、効果安全性評価委員会にて腎機能に関する投与基準の見直しを検討することと致します。

試験実施計画書および先進医療実施届出書「表6.5.4.1.2. 各サイクルの投与開始基準（第2サイクル以降）」を以下のように修正致します。

表 6.5.4.1.2. 各サイクルの投与開始基準（第2サイクル以降）

観察/検査項目	第2サイクル以降の投与開始基準
ヘモグロビン	8.0 g/dL以上
白血球	10,000/mm <sup>3</sup> 以下
好中球	1,500/mm <sup>3</sup> 以上
血小板	75,000/mm <sup>3</sup> 以上
総ビリルビン値	施設基準値上限の1.2倍以下*1
AST、ALT	施設基準値上限の3.0倍以下
クレアチニンクリアランス (Cockcroft-gault式による推定値)	50 ml/min以上
末梢性感覚ニューロパチー	Grade2以下*2

この度は考え及ばなかった点に対し、貴重なご指摘を頂きありがとうございました。

以上



評価者 構成員： 宮坂 信之 技術委員： \_\_\_\_\_

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	切除不能または術後再発胆道癌に対する FOLFIRINOX 療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> <p>本療法を胆道癌に施行した経験はなく、文献上の報告もない。ただし、膵臓癌では本療法の有効性が報告されており、胆道癌に対しても有効かつ安全である可能性は十分にある。本療法の有用性が証明された場合には、保険導入を前向きに検討すべきである。</p> </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：胆道癌は難治癌であり、現行の化学療法の有効性も一定程度しかなく、新規治療法の出現が期待されている。FOLFIRINOX 療法(オキサリプラチン+イリノテカン+フルオロウラシル+ロイコボリン)は遠隔転移を有する膵臓癌に有効性があり、すでに保険承認をされている。これまでに胆道癌での報告はないが、組織発生的に膵臓癌と類似性があることから、切除不能あるいは術後再発胆管癌に対して本療法の有効性と安全性を検証する第二相試験は必要不可欠と思われる。

## 先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：切除不能または術後再発胆道癌に対する FOLFIRINOX 療法
適応症：切除不能または術後再発胆道癌
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>近年、切除不能進行・再発胆道癌に対する化学療法は進歩を遂げ、臨床試験の結果に基づき、GEM+CDDP併用療法が標準治療として位置づけられている。わが国ではS-1が幅広く使用され、単剤療法や併用療法でその有効性が示されており、これら3剤を用いて胆道癌の化学療法が組み立てられている。現在、我が国ではGEM+CDDP併用療法とGEM+S-1併用療法の第3相比較試験（FUGA-BT試験）およびGEM+CDDP併用療法とGEM+CDDP+S-1併用療法の第3相比較試験が行われている。しかし、いずれも保険適応内の薬剤を用いた治療法の比較であるため、今後さらなる治療成績の向上を目指すためには新たな薬剤を用いた治療開発が必要と考えられる。</p> <p>胆道癌は組織発生的に膵臓癌と類似していることから、膵癌に対する化学療法を参考にして切除不能例や術後再発例に対する全身化学療法が研究されてきた。近年、遠隔転移を有する膵癌に対する FOLFIRINOX 療法(L-OHP + CPT-11 + 5-FU/1-LV 併用療法)の有効性が示され、2013年12月にわが国においても保険承認された。FOLFIRINOX 療法に用いられる4剤のうち、3剤を用いた FOLFOX 療法や FOLFIRI 療法の有効性が示されていることから、FOLFIRINOX 療法は胆道癌においても有効性が期待される新規治療法であると考えられる。本療法の有効性が示されれば、現在 GEM, S-1, CDDP の3剤しか使用できず、しばしば治療に行き詰る胆道癌治療の選択肢が増え、予後の改善が期待できる。すなわち本試験は、将来切除不能・術後再発胆道癌患者に対する標準治療の確立と予後の改善に寄与する可能性があり、臨床的意義は大きいものと考えられる。</p> <p>(概要)</p> <p>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。</p> <p>主要評価項目は無増悪生存期間、副次的評価項目は奏効率、全生存期間および安全性とする。本試験には5施設(予定)が参加し、登録症例数は35例を予定する。</p> <p>(効果)</p> <p>今回の臨床試験において初めて本レジメンを実施することになるため、効果については不明である。胆道癌における FOLFOX 療法では奏効率 13.6%、病勢コントロール率 54.5%、無増悪生存期間 5.4 ヶ月、全生存期間 14.1 ヶ月、また FOLFIRI 療法では奏効率 23.5%、病勢コントロール率 70.5%、無増悪生存期間 2.6 ヶ月、全生存期間 6.5 ヶ月と報告されており、これらの併用により従来の治療法を上回る効果が期待される。なお遠隔転移を伴う膵癌に対する FOLFIRINOX 療法では、海外からは奏効率 31.6%、病勢コントロール率 70.2%、無増悪生存期間中央値 6.4 ヶ月、全生存期間中央値 11.1 ヶ月、国内第2相試験では奏効率</p>

38.9%、病勢コントロール率 69.4%、無増悪生存期間中央値 5.6 ヶ月、全生存期間中央値 10.7 ヶ月という良好な成績が示されているため、胆道癌でも同等の治療成績が期待される。

(先進医療にかかる費用)

本技術に係る費用は 1 コースあたり 91,710 円であり、平均的な投与回数である 4 コース投与された場合は 366,840 円である。ただし、適応外使用となるオキサリプラチン (エルプラット点滴静注液)、イリノテカン (カンプト点滴静注)、レボホリナートカルシウム (レボホリナート点滴静注用) に係る 1 コースあたりの費用 85,710 円は企業負担となるため、患者負担額は 1 コースあたり 6,000 円、平均的投与回数である 4 コース投与の場合は 24,000 円となる。

# 概略図

## 切除不能・術後再発胆道癌に対するFOLFIRINOX療法

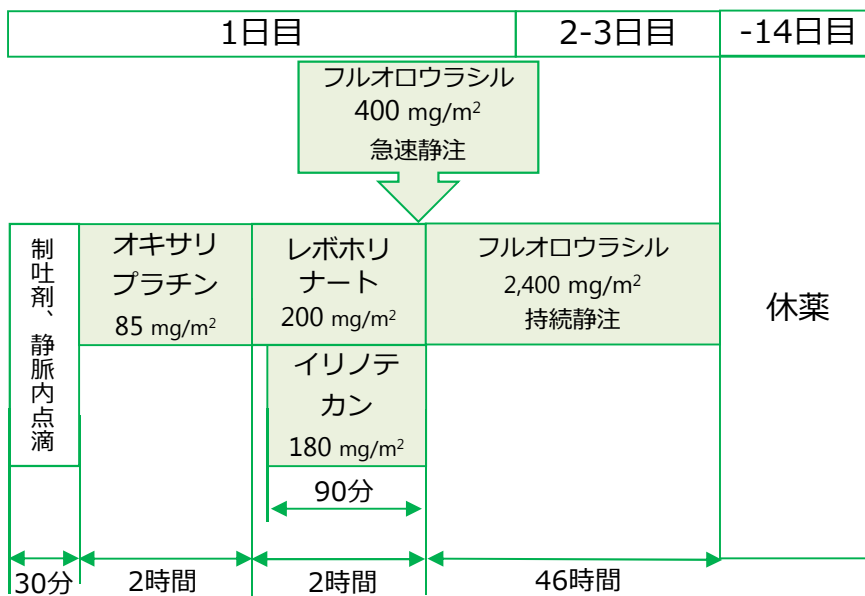
### 対象症例

- 測定可能病変を有する切除不能もしくは術後再発胆道癌
- 切除以外の前治療がない
- 年齢 20歳以上75歳以下
- ECOG performance status 0-1
- UGT1A1\*6, \*28について、\*6/\*6, \*28/\*28, \*6/\*28を持たない



### 化学療法

FOLFIRINOX療法を腫瘍進行または重篤な有害事象を認めるまで繰り返す



- 4剤とも薬事未承認
- フルオロウラシルは自己負担 (1コース 6,000円)
- レボホリナート, イリノテカン, オキサリプラチンは企業より無償提供

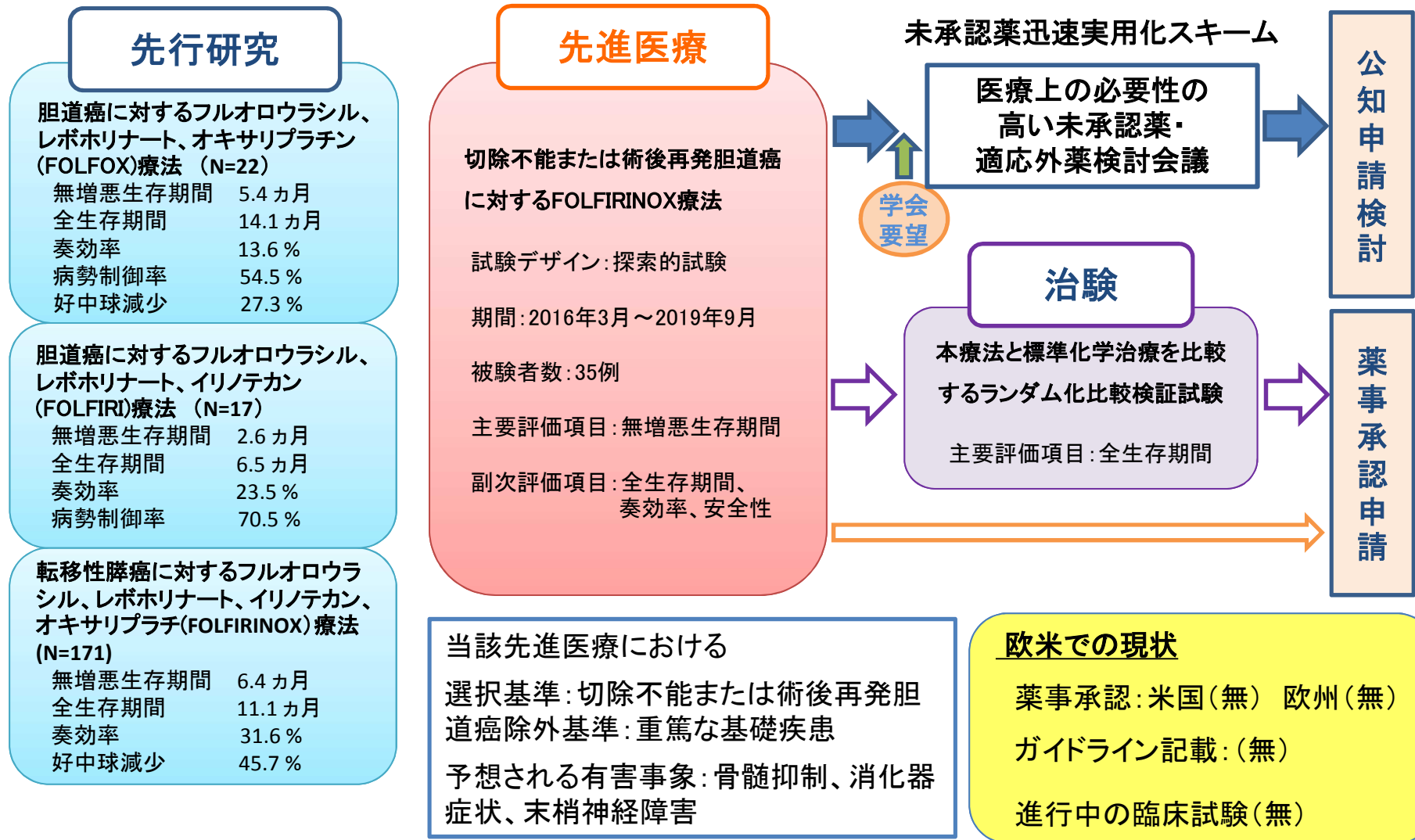


- 試験期間：先進医療承認から3.5年間(登録期間2年+観察期間1.5年)
- 予定症例：35例
- 参加施設：5施設
- 主要評価項目  
無増悪生存期間
- 副次的評価項目  
奏効率、全生存期間、安全性

# 薬事承認申請までのロードマップ

試験薬：フルオロウラシル、レボホリナート、イリノテカン、オキサリプラチン(FOLFIRINOX療法)

先進医療での適応疾患：切除不能または術後再発胆道癌



【別添 1】「切除不能・術後再発胆道癌に対する FOLFIRINOX 療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・ 東京大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ なし

## 【別添2】「切除不能・術後再発胆道癌に対する FOLFIRINOX 療法」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

### 3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：切除不能または術後再発胆道癌

効能・効果：癌の進行に伴う臨床症状発現時期の遅延および生存期間の延長

本邦における死亡原因の第一位は悪性新生物である。胆道癌は世界的には比較的稀な癌種であるが、日本、アジア、南米においては他国に比べ罹患率が高いことが知られており、我が国における部位別の死亡者数で、肺癌、胃癌、結腸・直腸癌、膵癌に次いで第6位である。胆道癌による死亡者数は年々増加しており、わが国の人口動態統計のがん死亡データによると、2011年の肝内胆管癌を除いた胆道癌による年間死亡数は18,186人である。日本における肝内胆管癌の正確な年間死亡者数は不明であるが、各施設の症例調査を元に集計された第18回全国原発性肝癌追跡調査報告によると原発性肝癌全体の4.4%を肝内胆管癌が占めており、人口動態統計のがん死亡データによる原発性肝癌の2011年の年間死亡者数は31,875人であることから、肝内胆管癌の年間死亡数はおよそ1,400人程度と推定される。以上より、肝内胆管癌を含む胆道癌全体では、年間死亡数が約19,000人を超え、悪性腫瘍死亡の約5.3%を占めることになる。

胆道癌に対しては、外科的切除術が唯一の根治療法であるが、特有の自覚症状がなく、早期発見が困難であり、多くは根治切除が望めない状態で診断される。たとえ治療切除ができたとしても、その大半が再発するため、治療切除例でも5年生存率は胆管癌33%、胆嚢癌42%、乳頭部癌53%である<sup>1</sup>。治療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。これらの患者の予後は非常に限られており、全生存期間中央値は約6ヶ月、5年生存率は5%以下であり、難治癌とされている<sup>2</sup>。そのため、治療成績の向上が求められている。

2010年にValleらが、切除不能進行胆道癌を対象としたゲムシタピン(GEM)+シスプラチン(CDDP)併用療法とGEM単剤療法の第3相比較において、GEM+CDDP併用療法がGEM単剤群と比較して、全生存期間(OS)で優れていること(11.7ヵ月vs 8.1ヵ月,  $p < 0.001$ )を報告して以降、進行胆道癌に対してはGEM+CDDP併用療法が標準治療とされてきた<sup>3</sup>。わが国でもOkusakaらにより、GEM+CDDP併用療法の有効性が報告され<sup>4</sup>、2011年に保険承認された。また、わが国で開発されたS-1は胆道癌において中心的薬剤として幅広く使用され、単剤療法やGEMとの併用療法でその有効性が示されている<sup>5,6</sup>。すなわち、GEM, CDDP, S-1をkey drugとして、併用あるいは順次用いることにより治療が組み立てられてきた。中でも当科で施行したGEM+S-1併用療法の第2相試験<sup>7</sup>や、その後に行われたGEM+S-1併用療法とS-1単剤療法のランダム化第2相試験<sup>8</sup>でGEM+S-1併用療法がより良好な成績を示したことを受けて、GEM+S-1併用療法がもう一つの有効な治療選択肢と考えられており、2013年5月よりJCOGにおいてGEM+CDDP併用療法とGEM+S-1併用療法を比較する大規模第3相試験(FUGA-BT試験)が実施されている。

一方、これらの併用療法よりもより高い治療効果を目指した臨床試験も進行中である。

中でも注目されているのは、GEM, S-1, CDDPの3剤を同時に使用する3剤併用療法である。第2相試験にて生存期間中央値16.5ヶ月、1年生存率60%と有望な結果が報告され<sup>9</sup>、現在の標準治療であるGEM+CDDP併用療法とGEM+CDDP+S-1併用療法とを比較する第3相試験(MITSUBA-KHB01401試験)が行われている。しかし本治療の問題点として、わが国で切除不能・術後再発胆道癌に対し使用可能な有効薬剤3剤(GEM, S-1, CDDP)すべてを1次治療に使用してしまうことにより、有効な2次治療が行えないという点が挙げられている。また、上記2試験はいずれも保険適応内の薬剤を用いた治療法の比較であるため、使用可能な薬剤の選択肢が広がる可能性はない。今後さらなる治療成績の向上を目指すためには新たな薬剤を用いた治療開発が必要と考えられる。

胆道癌は組織発生的に膵臓癌と類似していることから、膵癌に対する化学療法を参考にしながら、切除不能例や術後再発例に対する全身化学療法が研究されてきた。近年、遠隔転移を有する膵癌に対するFOLFIRINOX療法(オキサリプラチン(L-OHP)+イリノテカン(CPT-11)+フルオロウラシル(5-FU)+ロイコボリン(1-LV)の4剤併用療法)により、OSがGEM単独群と比較して有意に延長することが報告され(11.1ヵ月 vs 6.8ヵ月,  $p < 0.001$ )<sup>10</sup>、2013年12月にわが国においても保険承認された。これまで胆道癌に対するFOLFIRINOX療法の報告はなく、その有効性と安全性は不明である。しかしFOLFIRINOX療法に用いられる4剤のうち、CPT-11を除いたFOLFOX療法<sup>11</sup>やL-OHPを除いたFOLFIRI療法<sup>12</sup>は、胆道癌に対して有効であることが報告されており、FOLFIRINOX療法も期待されるレジメンである。胆道癌では切除不能例に加えて術後再発例も併せて検討するのが一般的であり、切除不能例および術後再発例に対するFOLFIRINOX療法の有効性と安全性を検証する第2相試験を計画した。

本試験でFOLFIRINOX療法が有望と判断されれば、将来FOLFIRINOX療法と標準治療であるGEM+CDDP併用療法(もしくはGEM+S-1併用療法)とを比較する第3相試験を計画する。その結果FOLFIRINOX療法の有用性が証明され胆道癌に適応が拡大されれば、現在GEM, S-1, CDDPの3剤しか使用できずに、しばしば治療に行き詰る胆道癌治療の選択肢が増え、予後の改善が期待できる。本試験は、将来切除不能・術後再発胆道癌患者に対する標準治療の確立と予後の改善に寄与する可能性があり、臨床的意義は大きいものと考え、安全性と有効性を評価するための探索試験を計画した。



### 【別添3】「切除不能・術後再発胆道癌に対する FOLFIRINOX 療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

#### 5. 被験者の適格基準及び選定方法

本試験では、登録時に以下の選択規準のすべてを満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を試験登録適格例とする。

#### 選択規準

以下の基準を全て満たす症例を対象とする。

- 1) 切除不能または再発胆道癌症例（以下の定義を参照）。
- 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が0-1の症例。

- 6) 登録前の画像データで、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ver 1.1（日本語訳 JCOG 版）による測定可能病変\*を有する症例。

- 7) 登録日より少なくとも8週間以上の生存が期待される症例。

- 8) 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 /mm<sup>3</sup>以下

②好中球数 2,000 /mm<sup>3</sup>以上

③ヘモグロビン 9.0 g/dL以上

④血小板数 100,000 /mm<sup>3</sup>以上

⑤AST/ALT 施設基準値上限の2.5倍以下

⑥総ビリルビン 施設基準値上限以下

⑦血清クレアチニン 1.2 mg/dL以下

- 9) 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者

\* 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。

#### 除外規準

- 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)またはいずれもヘテロ接合体(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)が確認された症例。
- 7) 重篤な合併症(心不全、肝不全、腎不全、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<sup>\*1</sup>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) コントロール不良な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) 臨床上問題となる精神障害または中枢神経障害を有する症例。
- 15) 重篤な薬物アレルギーを有する症例。
- 16) アタザナビル硫酸塩を使用している症例。
- 17) 妊婦、授乳婦または避妊する意志のない男女。
- 18) 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。

#### 切除不能胆道癌の定義

本試験では以下の切除不能因子のうち少なくとも1つの因子が画像もしくは開腹所見で認められ、さらに外科医へのコンサルトもしくは外科との合同カンファレンス(Cancer board)などで切除不能と判断された状態を切除不能と定義する。試験開腹に終わった場合やR2切除(肉眼的腫瘍遺残あり)となった場合も、切除不能と判断し、本試験の参加に適格とする。

1) 肝外胆管癌、乳頭部癌、胆嚢癌

<転移因子>

- a. 遠隔転移を認める。
- b. 傍大動脈リンパ節転移を認める。
- c. 肝十二指腸間膜や膵頭部周囲リンパ節に塊状転移(bulky metastasis)を認める。

<脈管浸潤因子>

- d. 固有肝動脈、総肝動脈、腹腔動脈、上腸間膜動脈のいずれかに浸潤を認める。
- e. 左右両側の肝動脈枝に浸潤を認める。
- f. 門脈本幹への強い浸潤や閉塞、あるいは左右両側の門脈枝に浸潤を認める。

<胆管内進展因子>

- g. 肝の片葉の脈管（門脈もしくは動脈）への浸潤もしくは肝の片葉の萎縮を認め、かつその反対側への胆管内進展を2次分枝レベルまで認める。
- h. 両側の胆管の2次分枝レベルまで胆管内進展を認める。

2) 肝内胆管癌

<転移因子>

- a. 肝内転移以外の遠隔転移を認める。
- b. 傍大動脈リンパ節転移を認める。
- c. 肝十二指腸間膜や膵頭部周囲リンパ節に塊状転移(bulky metastasis)を認める。
- d. 肝の両葉に多発性腫瘍を認める。

<脈管浸潤因子>

- e. 固有肝動脈、総肝動脈、腹腔動脈、上腸間膜動脈のいずれかに浸潤を認める。
- f. 左右両側の肝動脈枝に浸潤を認める。
- g. 門脈本幹への強い浸潤や閉塞、あるいは左右両側の門脈枝に浸潤を認める。

<胆管内進展因子>

- h. 肝の片葉の脈管（門脈もしくは動脈）への浸潤もしくは肝の片葉の萎縮を認め、かつその反対側への胆管内進展を2次分枝レベルまで認める。
- i. 両側の胆管の2次分枝レベルまで胆管内進展を認める。

**術後再発胆道癌の定義**

肝外胆管癌、乳頭部癌、胆嚢癌、肝内胆管癌に対して手術（R0 切除（腫瘍遺残なし）または R1 切除（顕微鏡的腫瘍遺残あり））が行われ、その後に CT もしくは MRI で再発と診断された場合を再発胆道癌と定義する。再発病変の組織生検は必須とはしない。

## 【別添4】「切除不能・術後再発胆道癌に対する FOLFIRINOX 療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

### 7-1. 有効性及び安全性の評価

#### 7. 評価項目

##### 7.1. 主要評価項目・副次評価項目

主要評価項目：無増悪生存期間

副次評価項目：抗腫瘍効果（奏効率及び Disease control rate）、全生存期間、有害事象

##### 7.1.1. 無増悪生存期間

治療開始日を起算日とし、増悪と判断された日までの期間とする。ただし腫瘍の増悪がないものの、なんらかの原因により死亡した場合は、その死亡日までの期間とする。

##### 7.1.2. 抗腫瘍効果（奏効率、Disease control rate）

抗腫瘍効果は Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ver 1.1（日本語訳 JCOG 版）に従い評価する。標的病変を有する症例数を分母とし、最良総合効果が完全奏効（CR）または部分奏効（PR）または安定（SD）である症例数を分子とする割合を病勢コントロール率とする。抗腫瘍効果評価症例で、治療開始後に腫瘍縮小効果を判定する検査が行われなかった症例のうち、明らかな原病悪化によるものは進行（PD）、それ以外は評価不能（NE）として分母に加える。登録時に測定可能病変の計測を行い、症例登録書に記載する。治療開始後の計測は、4 コース（8 週間）ごととする。

##### 7.1.3. 全生存期間

全生存期間は、治療開始日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間とする。

#### 7.2. 投与完遂性の評価

4 コースまでの投与日数および薬剤強度（予定投与量に対する実投与量の割合）を算出する。また、スケジュール準拠状況についても検討する。

##### 7.2.1. 薬剤強度の算出

L-OHP、CPT-11、5-FU、LV について、予定投与量に対する実投与量を求め、薬剤強度として、症例ごと及びコースごとに集計する。

##### 7.2.2. スケジュール準拠状況

症例毎に、予定スケジュールの準拠状況について、投与量、投与開始日、投与日数について検討する。

#### 7.3. 安全性の評価

安全性の評価は有害事象の発現を検討する。

### 7.3.1 有害事象

有害事象とは、薬剤を投与された症例に生じたすべての好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は病気のことであり、当該薬剤との因果関係の有無は問わない。本試験では、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE version 4.0, 日本語訳 JCOG/JSCO 版)あるいは試験責任医師あるいは試験分担医師の判断により、治療開始前値に比べて Grade が1段階以上悪化したものを異常変動とし、有害事象として扱う。

**【別添5】「切除不能・術後再発胆道癌に対する FOLFIRINOX 療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）**

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：承認日から 3.5 年間

予定症例数：35 例

既の実績のある症例数：0 例

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

切除不能および術後再発胆道癌に対する GEM+CDDP 併用療法と GEM 単剤療法の第 3 相比較試験が英国で行われ、GEM+CDDP 併用療法の優越性が示されたことにより、標準治療と位置づけられるようになった(OS 11.7 ヶ月、PFS 8.0 ヶ月)。本邦からも GEM+CDDP 併用療法と GEM 単剤療法の比較試験が報告され、同様に GEM+CDDP 併用療法の優越性が示された (OS 11.2 ヶ月、PFS 5.8 ヶ月)。

本試験は 2 相試験であり、主要評価項目を PFS とした (RECIST による測定可能病変を有することを登録基準に含んでおり、PFS の算出は可能である)。現在の標準治療である GEM+CDDP 併用療法の日本人における無増悪生存期間 (帰無仮説) は前述の既報から 6 ヶ月とした。FOLFIRINOX 療法により期待される無増悪生存期間 (対立仮説) を 10 ヶ月と設定し、登録期間 2 年 (24 か月)、観察期間 1.5 年 (18 か月)、有意水準を片側 10%とすると、35 症例集積できれば 75%の検出力が確保される。

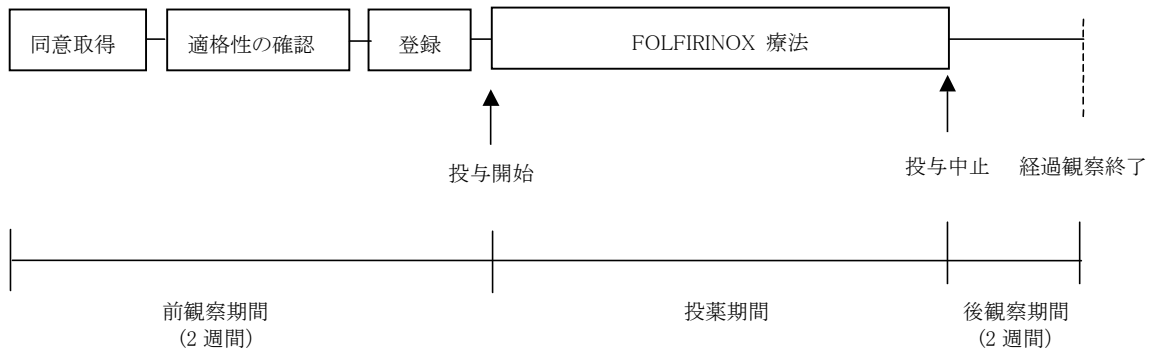
【別添6】「切除不能・術後再発胆道癌に対する FOLFIRINOX 療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

6.1. 試験の種類・デザイン

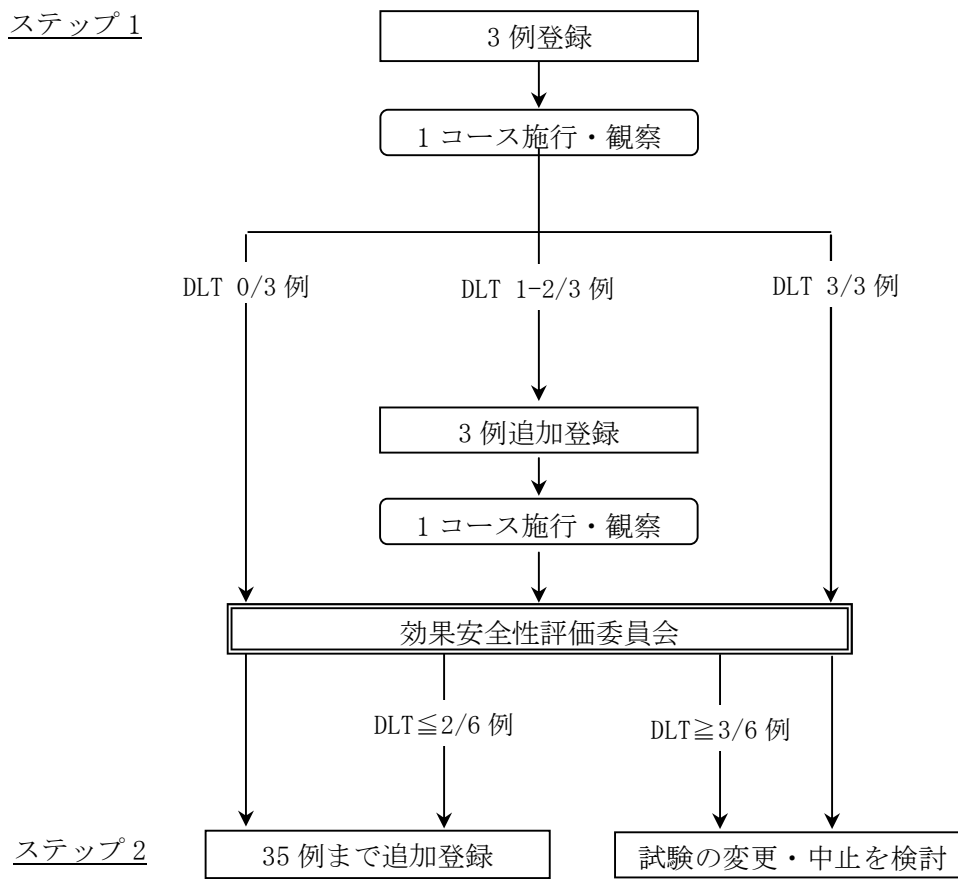
多施設共同の非対照探索的臨床試験

6.2. 試験のアウトライン



## 試験デザイン

### ステップ 1



### ステップ 2

## 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

### ステップ 1

- 1) 最初に 3 例を登録し、試験治療を 1 コース施行する。
  - ・ 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 10.2. の項に定め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、試験の継続について指示を仰ぐ。

## ステップ 2

ステップ 1 に登録された症例は、「9. 中止基準」に該当しない限りステップ 2 に移行し、「6.5.2. 投与方法」、「6.5.3. L-OHP、CPT-11、1-LV および 5-FU の初回投与量」、「6.5.4. 個々の患者における投与計画の変更」に従って治療を継続する。

- ・ ステップ 1 との合計症例数が 35 例となるまで追加登録し、試験治療を「6.5.4.4. 個々の患者の投与中止基準」に該当しない限り投与を繰り返す。
- ・ 症例登録が完了した時点から 18 ヶ月後に主要および副次エンドポイントの解析を行う。

### 6.3. 被験者の試験参加予定期間

切除不能・術後再発胆道癌患者に対してインフォームド・コンセントを実施する。文書による同意が得られた患者について、本研究の適格基準に合致し不適格基準に抵触しないことを確認のうえで本試験に登録する。登録後 2 週間以内に、FOLFIRINOX 併用療法を開始する。有害事象による治療中止を除いては少なくとも 4 コース施行し、その段階で初回の画像評価を行う。有効な場合は、その後も腫瘍の増大、再発が認められるまで継続する。本試験が終了したのち 2 週間は後観察期間とし、有害事象の確認を行う。試験終了後も追跡調査を行い、生存期間の確認を行う（最終登録から最長で 2 年間追跡する）。

すなわち、参加予定期間は、前観察期間 2 週間、後観察期間 2 週間および 1 コース 2 週間の治療を何コース施行したかで決まる。最短期間は有害事象のために 1 コースで中止する場合で 6 週間となる。有害事象で中止することがなければ、まず 4 コース施行する。治療奏功中は治療コースを継続するため最長期間は未定である。

### 6.4. 試験薬の用法・用量、投与期間

#### 6.4.1. フルオロウラシル (5-FU)

- 1) 一般名、商品名、製造販売元

一般名：フルオロウラシル

商品名：5-FU注250協和

製造販売元：協和発酵キリン株式会社

- 2) 剤形、含量

5-FUの成分・含量、添加物、色・性状および剤形は以下の通りである。

組成	1アンプル (5mL) あたり
成分・含量	日局フルオロウラシル 250 mg
添加物	トロメタモール 423.5 mg

色・性状	無色～微黄色澄明
剤形	注射剤

- 3) 保存条件、有効期間  
室温保存にて3年間

#### 6.4.2. レボホリナートカルシウム (1-LV)

- 1) 一般名、コード名、製造販売元  
一般名：レボホリナートカルシウム  
コード名：1-LV  
製造販売元：株式会社ヤクルト本社

- 2) 剤形、含量

1-LVの成分・含量、添加物、色・性状および剤形は以下の通りである。

組成	1アンプルあたり
成分・含量	レボホリナートカルシウム 108.0 mg (レボホリナートとして 100.0 mg)
添加物	等張化剤 D-マンニトール 100.0 mg 緩衝液 塩酸 適量 pH調節剤 水酸化ナトリウム 適量
色・性状	帯微黄白色～淡黄白色の粉末または塊
剤形	注射剤 (凍結乾燥製剤)

- 3) 保存条件、有効期間  
室温保存にて3年間

- 4) 調整方法

10～15 mLの5%ブドウ糖液、生理食塩液または電解質維持液等の溶解液を用いてレボホリナートの各バイアル内容物を溶解・採取した後、同一の溶解液を用いて全量を200～500 mLとする。

#### 6.4.3. オキサリプラチン (L-OHP)

- 1) 一般名、コード名、製造販売元  
一般名：オキサリプラチン  
コード名：L-OHP  
製造販売元：株式会社ヤクルト本社

- 2) 剤形、含量

L-OHPの成分・含量、添加物、色・性状および剤形は以下の通りである。

組成	1アンプル (20 mL) あたり
成分・含量	オキサリプラチン 100 mg
添加物	なし

色・性状	無色澄明な液
剤形	注射剤

3) 保存条件、有効期間

室温保存にて2年間

4) 調整方法

必要量のL-OHPを5%ブドウ糖注射液に注入し、総量約250～500 mLとする。  
L-OHPが分解し、薬理活性に影響が生じることから以下の点に注意する。

- ①希釈液に生理食塩液を使用しないこと。
- ②希釈後の本剤は2～8℃で保存し、24時間以内に使用すること。
- ③アルミニウムを含有した調剤器具、投与針もしくは静脈内注射セットを使用しないこと。

**6.4.4. イリノテカン塩酸塩水和物 (CPT-11)**

1) 一般名、コード名、製造販売元

一般名：イリノテカン塩酸塩水和物

コード名：CPT-11

製造販売元：株式会社ヤクルト本社

2) 剤形、含量

CPT-11の成分・含量、添加物、色・性状および剤形は以下の通りである。

組成	1アンプル (5 mL) あたり	
成分・含量	イリノテカン塩酸塩水和物	100 mg
添加物	等張化剤	D-ソルビトール 225 mg
	緩衝液	乳酸 4.5 mg
	pH調節剤	水酸化ナトリウム 適量
色・性状	微黄色澄色の液	
剤形	注射剤	

3) 保存条件、有効期間

室温保存にて3年間

4) 調整方法

必要量のCPT-11を5%ブドウ糖液、生理食塩液または電解質維持液等に注入し、総量約250 mLとする。

**6.5. プロトコール治療 (FOLFIRNOX療法)**

**6.5.1. 投与スケジュール**

Day1にL-OHP、CPT-11および1-LVを、Day1～Day3にかけて5-FUを投与し、Day3～Day15まで休薬し、これを1サイクルとする。第1サイクルの投与は、「6.5.4.1.1. 第1サイクルの投与開始基準」を満たし、安全性に問題がないことを確認したうえで開始する。第2サ

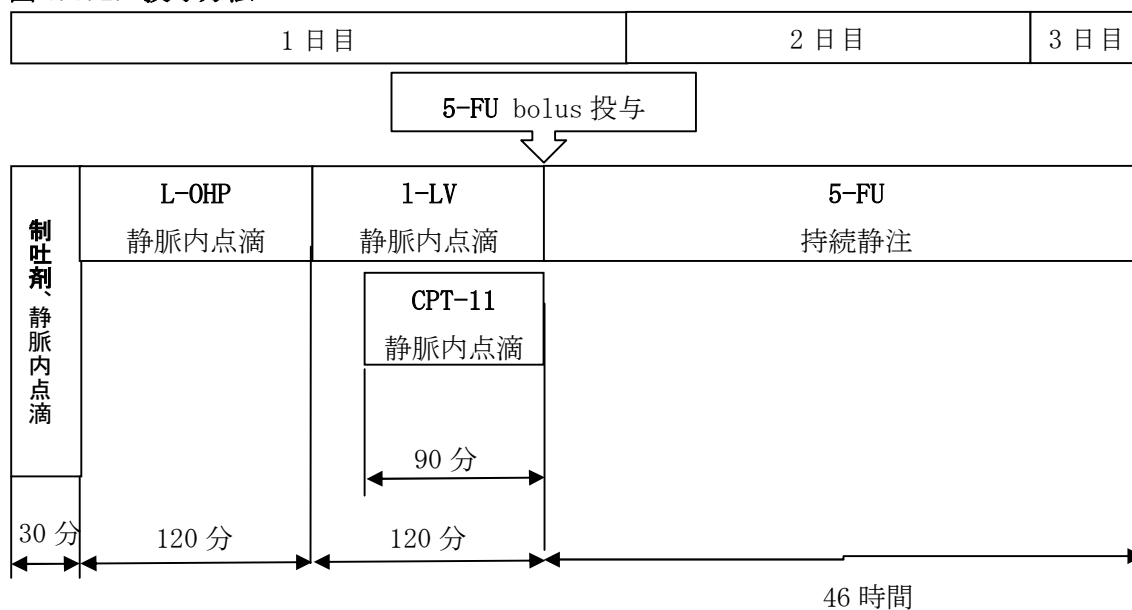
イクル以降は、次サイクル投与開始前の観察/検査において、「6.5.4.1.2. 第2サイクル以降の投与開始基準」を満たし、安全性に問題がないことと判断された場合には「6.5.4.4. 個々の患者の投与中止基準」に該当しない限り投与を繰り返す。

### 6.5.2. 投与方法

FOLFIRINOX 療法は、2週間を1サイクルとして次の通り投与する。投与を「図6.5.2. 投与方法」に示す。

- 1) L-OHPの投与前に5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬およびデキサメタゾンを静脈注射または静脈内点滴投与する。ただし、デキサメタゾンの投与が不相当となる症例においては、デキサメタゾンの投与を必須としない。
- 2) L-OHPを120分かけて静脈内点滴投与する。
- 3) 1-LVを120分かけて静脈内点滴投与する。1-LVと並行してCPT-11を90分かけて静脈内点滴投与する。
- 4) 5-FUを5-15分かけて静脈内投与(bolus投与)し、5-FUを46時間かけて持続静注する。

図6.5.2. 投与方法



### 6.5.3. L-OHP、CPT-11、1-LVおよび5-FUの初回投与量

本試験における各薬剤の初回投与量は以下の「表6.5.3. 初回投与量」のとおりとする。

表6.5.3. 初回投与量

L-OHP	CPT-11	1-LV	5-FU bolus 投与	5-FU 持続投与
85mg/m <sup>2</sup>	180 mg/m <sup>2</sup>	200 mg/m <sup>2</sup>	400 mg/m <sup>2</sup>	2,400 mg/m <sup>2</sup>

#### 6.5.4. 個々の患者における投与計画の変更

##### 6.5.4.1. 各サイクルの投与開始基準

###### 6.5.4.1.1. 第1サイクルの投与開始基準

第1サイクルの投与開始前に「表6.5.4.1.1 第1サイクルの投与開始基準」を満たしていることを確認し、分担医師が投与開始可能と判断した場合は、投与を開始する。基準をひとつでも満たさない場合は投与を開始せず、臨床検査値および病状の回復を待って、基準をすべて満たしたことを確認し、投与を開始する。また投与開始前に「4.1. 選択規準」を満たさない、または「4.2. 除外基準」に抵触することが明らかになった場合は投与を開始しない。

表6.5.4.1.1. 第1サイクルの投与開始基準

観察/検査項目	第1サイクル投与開始基準
ヘモグロビン	9.0 g/dL以上
白血球	10,000/mm <sup>3</sup> 以下
好中球	2,000/mm <sup>3</sup> 以上
血小板	100,000/mm <sup>3</sup> 以上
総ビリルビン値	施設基準値上限以下
AST、ALT	施設基準値上限の2.5倍以下
血清クレアチニン	1.2 mg/dL以下
末梢性感覚ニューロパチー	Grade1以下

###### 6.5.4.1.2. 第2サイクル以降の投与開始基準

第2サイクル以降は、各サイクルの投与開始前に「表6.5.4.1.2 各サイクルの投与開始基準」を満たしていることを確認し、担当医師が投与開始可能と判断した場合は、投与を開始する。基準をひとつでも満たさない場合は投与を開始せず、臨床検査値および病状の回復を待って、基準をすべて満たしたことを確認し、投与を開始する。ただし、総ビリルビン値が1.5mg/dL超の場合はCPT-11を休薬し、末梢性感覚ニューロパチーがGrade3/4の場合はL-OHPを休薬/中止してサイクルを開始してもよい。また「表6.5.4.1.2 各サイクルの投与開始基準」を満たしている場合でも、責任(分担)医師が必要と判断した場合には投与を延期できる。

投与開始予定日から14日以内に投与を開始できなかった場合は、投与を中止すること(ただし、ステント交換・留置等の場合を除く；「6.5.4.4. 個々の患者の投与中止基準」を参照)。

表6.5.4.1.2. 各サイクルの投与開始基準 (第2サイクル以降)

観察/検査項目	第1サイクル投与開始基準
好中球	2,000/mm <sup>3</sup> 以上
血小板	100,000/mm <sup>3</sup> 以上
総ビリルビン値	1.5 mg/dL以下*1
末梢性感覚ニューロパチー	Grade2以下*2

- \*1 1.5mg/dL超の場合でも、CPT-11を休薬してサイクルを開始してもよい。
- \*2 Grade3/4の場合でもL-OHPを休薬/中止してサイクルを開始してもよい。

#### 6.5.4.2. 減量基準

各薬剤を減量する場合は、「表6.5.4.2.-1 減量時の投与量」に従い減量する。次の(1)～(3)の各項目に該当する有害事象が出現した場合には、表6.5.4.2-1～4に従い、次の投与から減量すること。また、各項目に相当するような他の重篤な有害事象により、分担医師が減量を必要と判断した場合には、「表6.5.4.2 減量時の投与量」に従い、減量を必要と判断した薬剤を減量してもよい。ただし、その場合であっても各薬剤の原料は最大で1レベルとする。

複数の項目に該当する場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用し、次の投与量を減量すること。

また「6.5.4.1.2. 第2サイクル以降の投与開始基準」によりL-OHPまたはCPT-11を休薬した場合、あるいは「表6.5.4.2-4 末梢神経症状によるL-OHP減量基準」によりL-OHPを休薬した場合は、本来投与されるべき投与量にて投与されたものとして本基準を適用する。

なお、いずれの薬剤も減量後の再増量は許容しない。

表6.5.4.2.-1 減量時の投与量

投与レベル	L-OHP	CPT-11	5-FU		1-LV*
			Bolus投与	持続静注	
Level 0	85 mg/m <sup>2</sup>	180 mg/m <sup>2</sup>	400 mg/m <sup>2</sup>	2400mg/m <sup>2</sup>	200 mg/m <sup>2</sup>
Level -1	65 mg/m <sup>2</sup>	150 mg/m <sup>2</sup>	中止	1800 mg/m <sup>2</sup>	
Level -2	50 mg/m <sup>2</sup>	120 mg/m <sup>2</sup>		1200 mg/m <sup>2</sup>	
Level -3	中止	中止		中止	

\* 1-LVは減量しない。ただし、5-FUのbolus投与と持続静注のいずれもが中止になった場合は、1-LVを中止する。

#### (1) 血液毒性

当該サイクルDay15時点あるいは当該サイクル最悪時の好中球数、血小板数が「6.5.4.2-2 血液毒性による減量基準」に該当した場合、ならびに発熱性好中球減少症が出現した場合は、表に従い次サイクルの投与量を減量する。

減量については、次の原則に従うこと。

##### ① 好中球減少、発熱性好中球減少症

- L-OHP、CPT-11：減量基準に該当する毎にいずれか一方を1レベル減量する。減量はCPT-11を優先して行うが、当該サイクルのCPT-11の投与レベルがL-OHPの投与レベルよりも低い場合には、CPT-11と同じレベルになるまでL-OHPを減量する。L-OHPとCPT-11のいずれもがLevel 2で投与され本基準に該当した場合はいずれか一方を中止し(どちらを中止するかは、それまでの治療経過を踏まえて分担医師が総合的に判断する)、さらには本基準に該当した場合はもう一方も中止

する。

- 5-FU (bolus) : 減量基準に該当した時点で中止する。以降、再投与は行わない。
- 5-FU (持続静注) : 減量しない(規定なし)。

② 血小板減少

- L-OHP、CPT-11 : 減量基準に該当する毎にいずれか一方を1レベル減量する。減量はL-OHPを優先して行うが、当該サイクルのL-OHPの投与レベルがCPT-11の投与レベルよりも低い場合には、L-OHPと同じレベルになるまでCPT-11を減量する。L-OHPとCPT-11のいずれもがLevel 2で投与され本基準に該当した場合はいずれか一方を中止し(どちらを中止するかは、それまでの治療経過を踏まえて分担医師が総合的に判断する)、さらには本基準に該当した場合はもう一方も中止する。
- 5-FU (bolus) : 減量基準に該当した時点で中止する。以降、再投与は行わない。
- 5-FU (持続静注) : 減量しない(規定なし)。

表6.5.4.2.-2 血液毒性による減量基準

有害事象	程度	減量 レベ ル	次回投与量				
			L-OHP	CPT-11	5-FU		
					bolus	持続静注	
好中球減少	Day15での程度 ➤1,500/mm <sup>3</sup> 未満	- 1	減量せず	150mg/m <sup>2</sup>	中止	減量せず	
		- 2	65mg/m <sup>2</sup>	維持	-	減量せず	
	最悪時の程度 ➤500/mm <sup>3</sup> 未満が 7日*1以上継続	- 3	維持	120mg/m <sup>2</sup>	-	減量せず	
		- 4	50mg/m <sup>2</sup>	維持	-	減量せず	
	発熱性 好中球減少	-	- 5	いずれか一剤を中止		-	減量せず
			- 6	両剤中止		-	減量せず
血小板減少	Day15での程度 ➤75,000/mm <sup>3</sup> 未満	- 1	65mg/m <sup>2</sup>	減量せず	中止	減量せず	
		- 2	維持	150mg/m <sup>2</sup>	-	減量せず	
	- 3	50mg/m <sup>2</sup>	維持	-	減量せず		
	最悪時の程度 ➤50,000/mm <sup>3</sup> 未満	- 4	維持	120mg/m <sup>2</sup>	-	減量せず	
		- 5	いずれか一剤を中止		-	減量せず	
	- 6	両剤中止		-	減量せず		

\*1 500/mm<sup>3</sup>未満に該当した最初の検査日を0日目としてカウントする。

(2) 非血液毒性

当該サイクルでの副作用の程度が「表6.5.4.2-3 非血液毒性による減量基準」に該当した場合は、表に従い次サイクルの投与量を減量する。減量については、次の原則に従う。

- ① 下痢（発熱を伴う）
  - 「(1) ① 好中球数減少」に準じる。
- ② 下痢（Grade3）、粘膜炎または手足症候群
  - L-OHP、CPT-11、5-FU（bolus）：減量しない（規定なし）。
  - 5-FU（持続静注）：減量基準に1回目の該当でLevel -1へ減量し、以降は減量しない（規定なし）。
- ③ 総ビリルビン上昇
  - CPT-11：副作用の最悪時の程度に応じて、表に従い120mg/m<sup>2</sup>または90mg/m<sup>2</sup>に減量する。
  - L-OHP、5-FU（bolus）、5-FU（持続静注）：減量しない（規定なし）。
- ④ アナフィラキシー様症状
  - 因果関係が否定できない薬剤を中止する。以降、当該薬剤の再投与は行わない。

表6.5.4.2.-3 非血液毒性による減量基準

副作用	最悪時の程度	次回投与量			
		L-OHP	CPT-11	5-FU	
				bolus	持続静注
下痢	発熱(38℃以上)を伴う	血液毒性（好中球数減少）に準じて減量			
粘膜炎	Grade3以上	減量せず	減量せず	減量せず	
手足症候群					
総ビリルビン上昇	2.0 - 3.0 mg/dl	減量せず	120mg/m <sup>2</sup>	減量せず	減量せず
	3.0mg/dl -	減量せず	90mg/m <sup>2</sup>	減量せず	減量せず
アナフィラキシー様症状*1		中止	中止	中止	

\*1 因果関係が否定できると判断した薬剤は中止しなくてもよい。

(3) 末梢神経症状

次サイクル投与日の末梢性感覚ニューロパチーの程度がGrade2以上の場合は、「表6.5.4.2.-4 末梢神経症状によるL-OHP減量基準」に従い、L-OHPを減量する。



表6.5.4.2.-4 末梢神経症状によるL-OHP減量基準

次サイクル投与日の末梢性感覚ニューロパチーの程度	L-OHPの 次回投与量
症状がない、もしくは深部腱反射の低下または知覚異常 (Grade1)	減量不要
中等度の症状がある、または身の回り以外の日常生活動作の制限 (Grade2)	65mg/m <sup>2</sup> *1
高度の症状がある、または身の回りの日常生活動作の制限 (Grade3)	休薬*2
生命を脅かす、または緊急処置を要する (Grade4)	中止*3

\*1 末梢性感覚ニューロパチーによるL-OHPの減量はLevel -1 (65mg/m<sup>2</sup>)までとする。

ただし、65mg/m<sup>2</sup>まで減量し本基準に該当した場合は、責任(分担)医師の判断により、50mg/m<sup>2</sup>へ減量または休薬することができる。

\*2 末梢性感覚ニューロパチーがGrade2以下へ回復した場合は、次サイクルよりL-OHPの投与を再開できる。なお再開する場合は65mg/m<sup>2</sup>以下に減量すること。

\*3 Grade4が発現した場合は、以降のL-OHPの投与は中止する。次サイクル投与日にGrade3以下へ回復していても再投与は行わない。

#### 6.5.4.3. L-OHP点滴時間延長基準

L-OHP投与開始から投与終了後2時間以内に、呼吸器に影響を与えない程度の咽頭喉頭の絞扼感が発現した場合は、次サイクル以降のL-OHPの点滴時間を6時間へ延長して投与する。

なお、L-OHP投与中に発言した場合は、直ちに投与を中断し、経過観察の上、必要に応じて適切な処置を講じる。回復後に投与を再開する場合には、責任(分担)医師の判断により点滴速度を1/2～1/3にしてもよい。L-OHPの点滴時間を延長したのち、再び呼吸機能に影響を与えない程度の咽頭喉頭の絞扼感が出現した場合でも、責任(分担)医師により治療継続が妥当と判断され、患者の拒否がなければ次サイクルの投与を行ってもよい。

L-OHP投与中にアレルギー症状(Grade1, 2)が出現した場合は、投与を中断し、経過観察の上、必要に応じて適切な処置を講じる。回復後に投与を再開する場合には、責任(分担)医師の判断により点滴速度を1/2～1/3にしてもよい。また、次サイクル以降の投与は、責任(分担)医師の判断によりL-OHPの点滴時間を4～6時間に延長してもよい。

#### 6.5.4.4. 個々の患者の投与中止基準

以下の基準に該当した場合には、当該被験者のL-OHP、CPT-11、1-LVおよび5-FUの投与を中止し、抗観察期間に規定した観察/検査を実施する。

投与中止基準に該当した場合は、その時期、内容を記録する。

1) 「6.5.4.1.2 第2サイクル以降の投与開始基準」を満たさず、当該サイクルDay29\*までに次サイクルの投与を開始できなかった場合

\* 胆管炎に対するステント留置・交換等により延期を要する場合に限り、原則としてDay43までの延期を許容する。

2) 「6.5.4.2. 減量基準」によりL-OHPおよびCPT-11のいずれもが中止となり、かつ5-FU/1-LVでの治療が不相当と判断された場合

- 3) 責任(分担)医師が治療の切り替えを要するような増悪と判断した場合
- 4) 「6.5.4.5. 併用を禁止する治療」に示す治療を施行する必要性が生じた場合
- 5) 被験者が治療継続を拒否した場合
- 6) 被験者の継続的な通院が困難になった場合
- 7) その他、有害事象等により責任(分担)医師が中止が必要と判断した場合

#### 6.5.5. 併用薬および併用療法

##### 6.5.5.1. 併用を禁止する治療

試験期間中は夏期薬剤の使用および非薬物治療の施行を禁止する。

- 1) L-OHP、CPT-11、1-LVおよび5-FU以外のすべての抗癌治療  
未承認薬を含む抗癌剤および本試験の有効性に影響を及ぼす可能性があるその他の治療  
(手術療法、放射線療法、温熱療法など)
- 2) 口腔内の冷水洗浄
- 3) アタザナビル硫酸塩
- 4) 治験薬
- 5) G-CSFの予防投与(第1サイクルのみ)

##### 6.5.5.2. 併用を可能とする治療

- 1) 悪心・嘔吐予防を目的とした5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬、デキサメタゾンおよびアプレピタン  
ト等
- 2) G-CSF製剤等の有害事象に対する処置、または本試験の評価に影響を及ぼさない薬剤
- 3) 合併症に対する処置
- 4) アレルギー症状の予防的治療(アレルギー症状発現後に限る)
- 5) 疼痛コントロール(放射線療法は除く)や生命の危機に対処するために必要な治療

#### 6.6. 後治療

日本で、現在胆道癌に対して保険適用がある薬剤はS-1、ゲムシタビン、シスプラチン、UFT、アドリアマイシン、シタラビン(他の抗がん剤との併用のみ)である。標準治療であるゲムシタビンベースの化学療法耐性後における進行胆道癌に対する二次治療以降に関して十分なデータはなく、現在、推奨される治療法もない。そのため、本治療法が無効となった際には①緩和ケア、②新薬の開発研究に参加する、③個々の主治医の判断で使用可能な薬剤を選択して治療を試みる、のいずれかを選択することになる。③の場合、現在臨床の現場でも有効性が期待されて頻用されている薬剤はゲムシタビンとシスプラチンとS-1のみであるため、これらを中心とした薬剤が選択されることが考えられる。

#### 6.7. 観察および検査項目

試験期間中は添付のスケジュール表に準じて、観察および検査を行う。ただし、実施施設の状況や患者の状態に応じて、担当医の判断によりその一部を変更することも可能とする。

### 6.7.1. 観察・検査項目

#### 6.7.1.1. 患者背景

- 1) カルテ番号、ID、患者イニシャル、性別、生年月日、身長、体重、PS
- 2) 既往歴、合併症
- 3) 現病歴
- 4) 過去の化学療法および放射線療法の有無とその種類および時期
- 5) 併用薬
- 6) UGT1A1遺伝子多型
- 7) 手術歴の有無とその手術日、部位（疾患名）、術式
- 8) 胆道癌の原発部位、転移状況、病期分類のほか、病理組織学的所見

#### 6.7.1.2. 試験薬投与状況

- 1) 当該調査期間における投与した抗癌剤の種類（5-FU, L-OHP, CPT-11, 1-LV）
- 2) 投与方法と投与開始日、投与終了日
- 3) 治療開始から2ヶ月間における治療中止の有無とその理由

#### 6.7.1.3. 自覚症状・他覚所見の確認

外来受診時の問診および診察により確認する。症状日誌があれば参考にする。副作用を示唆する所見として、貧血、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、口内炎、皮疹、皮膚色素沈着、めまい・ふらつき、味覚異常、末梢神経障害、アナフィラキシー、脱毛、間質性肺炎、心機能障害、筋肉痛、関節痛などの状況を把握する。

#### 6.7.1.4. 有害事象と副作用の確認

有害事象とは薬剤を投与された被験者に生じたすべての好ましくない、あるいは、意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は病気のことであり、当該薬剤との因果関係の有無は問わない。本試験では、第1コース投与直前値に比べてGradeが1以上悪化（Gradeの数値が増した）したものを異常変動とし、有害事象として扱う。

有害事象の調査は、試験責任（分担）医師が、定期的な臨床検査、自他覚症状は診察時の問診、身体所見等により実施し、その内容、発現時期・消失時期、程度、処置、転帰、重篤性評価、試験薬との関連性等をカルテおよび電子症例報告書に記載する。発現した症状は、CTCAE version 4.0に準じて判定する。

有害事象と薬剤との因果関係を評価し、5-FU、LV、L-OHP、CPT-11のいずれか一つまたは複数の薬剤との因果関係を否定できない有害事象を集計する。

#### 6.7.1.5. 血圧、脈拍数

#### 6.7.1.6. 血液検査値

白血球数、赤血球数、血色素量、血小板数、白血球分画

#### 6.7.1.7. 血液生化学検査

アルブミン、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、ALP、総ビリルビン、血清クレアチニン、血清電解質 (Na, K, Ca) 、CRP

#### 6.7.1.8. 尿検査

尿蛋白、尿糖、尿潜血

#### 6.7.1.9. 腫瘍マーカー

CEA、CA19-9、Span-1、Dupan-2

#### 6.7.1.10. 画像診断

胸腹部 X 線、胸腹部造影 CT、必要に応じて、腹部超音波、MRI、上部消化管内視鏡、全身 PET、骨シンチ、脳 CT などの精密検査を施行する。

【別添7】「切除不能・術後再発胆道癌に対する FOLFIRINOX 療法」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症: 切除不能または術後再発胆道癌に対する FOLFIRINOX 療法 切除不能または術後再発胆道癌	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
診療科	② (消化器内科若しくはそれに相当の内科、または消化器外科若しくはそれに相当の外科)・不要
資格	② (日本内科学会認定内科医又は日本外科学会外科専門医)・不要
当該診療科の経験年数	② (10) 年以上 ・不要
当該技術の経験年数	要 ( ) 年以上・②
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者 [術者] として ( ) 例以上・② [それに加え、助手又は術者として ( ) 例以上・不要]
その他 (上記以外の要件)	胆道癌に対するレジメンを問わない抗癌剤治療の経験 1 例以上
<b>II. 医療機関の要件</b>	
診療科	② (消化器内科若しくはそれに相当の内科、または消化器外科若しくはそれに相当の外科)・不要
実施診療科の医師数 注 2)	②・不要 具体的内容: 経験年数 10 年以上の医師が 3 名以上
他診療科の医師数 注 2)	要・② 具体的内容:
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	② (薬剤師)・不要
病床数	② (200 床以上)・不要
看護配置	② (10 対 1 看護以上)・不要
当直体制	② (内科系医師 または 外科系医師 1 名以上)・不要
緊急手術の実施体制	②・不要
院内検査 (24 時間実施体制)	②・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・② 連携の具体的内容:
医療機器の保守管理体制	②・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件: 2 ヶ月に 1 回以上、必要時の随時開催
医療安全管理委員会の設置	②・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 ( ) 症例以上・②
その他 (上記以外の要件)	胆道癌に対するレジメンを問わない抗癌剤治療の経験 1 例以上
<b>III. その他の要件</b>	
頻回の実績報告	要 ( ) 月間又は ( ) 症例までは、毎月報告)・②
その他 (上記以外の要件)	

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。

例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。