

## 先進医療Bの試験実施計画の変更について

【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】

大臣告示番号 54 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。）

【試験の概要】

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。

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。

【医薬品・医療機器・再生医療等製品情報】

品目名	製造販売業者名	格	薬事法承認 又は 認証番号 (16桁)	薬事法上の適応外 使用の該当(注2)
エルプラット点 滴静注液	株式会社ヤク ルト	50mg/10mL 100mg/20mL 200mg/40mL	22100AMX02237 22100AMX 02236 22400AMX01369	適応外
カンプト点滴静 注	株式会社ヤク ルト	40mg/2mL 100mg/5mL	22000AMX01082 22000AMX01084	適応外
レボホリナート 点滴静注用	株式会社ヤク ルト	25mg 100mg	21900AMX00310 21900AMX00329	適応外
5-FU 注	協和発酵キリ ン株式会社	250mg 1000mg	22500AMX00515 22300AMX00065	適応外
フルオロウラシ ル注「トローワ」	東和薬品株式 会社	250mg 1000mg	22700AMX00302 22700AMX00303	適応外

### 【実施期間】

先進医療承認から 3.5 年間（登録期間 24 ヶ月、観察期間 18 ヶ月）

### 【予定症例数】

35 症例

### 【現在の登録状況】

現在までに 3 症例を登録し、重篤な有害事象の発現なく治療継続中である。

### 【主な変更内容】

- 1) 観察時期の項目に、後観察期間ののちに「中止時」を追記。
- 2) 後観察期間中の受診時期を、「終了後適宜」から「8 週毎(±5 日)」に変更。
- 3) Day1 (±0) から Day1 (-1~0)に変更。
- 4) 尿検査、胸部 X 線を「各コース開始時に必ず施行」ではなく、「2 コース目以降は必要に応じて施行」へ変更。

### 【変更申請する理由】

- 1) 中止時にも後観察期間中と同様の項目を評価することを明確にするため。
- 2) 後観察期間中の評価のタイミングの明確にするため。
- 3) 各コース開始の判断は前日検査を許容することとしたため。
- 4) 膵癌に対する FOLFIRINOX 療法の国内治験では、尿検査は各コース毎に評価されていたが、CTCAE grade3/4 に該当する重篤な尿検査異常は報告されていない。そこで、本試験では登録時に採血と尿検査にて腎機能に異常がないことを確認し、2 週間毎の採血で腎機能障害を評価することから、腎機能のデータに変化が見られた際に尿検査を追加するという体制で検査の負担が軽減されつつ、安全性が担保され则认为るため。

また上記治験では各コース初めに胸部レントゲンは必須とはしておらず、CTCAE grade3/4 に該当する重篤な呼吸器、縦郭および縦郭障害は、肺動脈血栓症 1 例(2.8%)のみが報告されている。そこで、本試験では 2 週間毎の受診時に呼吸器系を含めた自他覚所見を評価し、また抗腫瘍効果の評価のため 8 週毎に胸部を含めて CT が施行されることから、これらの検査所見を踏まえて必要に応じて胸部 X 線を施行することで検査の負担が軽減されつつ、安全性が担保され则认为るため。

### 【試験実施計画の変更承認状況】

2016 年 5 月 11 日 東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会 特定臨床研究倫理委員会にて承認。

以上

【先進医療 B 告示番号 54「FOLFIRINOX 療法」の計画変更に関し、先進医療技術  
審査部会への報告が遅れた理由及び再発防止への取り組みについて】

平成 28 年 1 月 2 日  
東京大学医学部付属病院

病院長 齊藤 延人  
研究支援部長 南学 正臣  
臨床研究ガバナンス部長 森豊 隆志  
臨床研究支援センター長 山崎 力

この度、当院にて先進医療 B 告示番号 54「FOLFIRINOX 療法」の計画変更に関し、  
先進医療技術審査部会への報告が遅れましたことをお詫びいたします。先進医療を  
審査いただく先生方並びに当該先進医療を希望されて本研究に登録を申し出てい  
ただいた患者さんに大変申し訳なく思います。

ここに、経緯および再発防止への取り組みをご報告いたします。

<報告が遅れた変更点>

- ・ 投与期間中 Day1 の許容範囲を(±0)から (-1~0)に変更
- ・ 後観察期間の受診時期を、後観察期間と中止時とし、「終了後適宜」から「8 週  
毎(±5 日)」に変更
- ・ Day1 の尿検査、胸部 X 線を「各コース開始時に必ず施行」ではなく、「2 コース  
目以降は必要に応じて施行」へ変更
- ・ 後観察期間／中止時の胸部 CT 検査を 4 コース毎 (56 日±5 日)に変更

<経緯>

当該技術は、平成 28 年 1 月 14 日開催の先進医療合同会議にて「適」判定とな  
り、平成 28 年 2 月 1 日に先進医療 B 技術として告示されました。

研究実施にあたって、膵癌に対する FOLFIRINOX 療法の国内治験結果に基づき、  
安全性が担保され検査の負担を軽減する理由で研究計画変更の必要が生じたた  
め、上記の変更点について、東京大学特定臨床研究倫理委員会（以下、倫理委員  
会）に申請し、平成 28 年 5 月 11 日に承認を得ました。その後、当該変更につ  
いて院内各部署に周知し、変更されたバージョンの計画書と同意説明文書を用  
いて研究を継続しておりました（具体的には 3 例の組み入れを行っておりました）。  
しかしながら先進医療会議への報告に係る認識が不十分であったことから、先  
進医療会議への報告がなされないままとなっております。かかる事実は、11 月  
に当院臨床研究ガバナンス部による検証により判明いたしました。判明後は、新  
規登録を中断とし、継続中の試験については、安全性の確認を行うとともに患者  
さんへ経緯について説明し、改定前の実施計画書に基づき再度同意を得て運用し  
ております。

#### <変更報告が遅れた理由等>

上述の通り、軽微な記載整備も含め、変更内容に関しては、全て倫理委員会にその都度申請し承認を得た上で研究を継続しておりましたが、どの程度の変更までを先進医療会議へ報告すべきなのか十分に認識していなかったことが報告が遅れた理由になります。

#### <再発防止への取り組み>

上記の事実を受け、当院においては以下の対応を検討し進めております。

- (1) 今回の事案の発生に鑑み、先進医療B実施の特殊性を再度周知徹底するとともに、このような事態を生じてしまった臨床研究支援体制の問題点について調査を進めております。
- (2) 先進医療を実施する研究者、研究支援担当者を含め、院内の関係者が先進医療制度を正しく理解し実施するために、教育する体制を見直します。
- (3) 先進医療についての管理・支援体制を見直し、必要な手続きを遅滞なく行うようにいたします。

このような事象を引き起こしたこと深く反省し、お詫び申し上げます。

現在、先進医療を実施する機関として、責任を持って、届出確認の徹底を初めとする臨床試験の適切な実施と問題事案の再発防止に取り組んでおります事をご報告申し上げます。