

※上村構成員、手良向構成員によるご確認の結果、
9月20日付けで継続可とされたことの報告である。
資料4-1に試験計画の変更あり。

【参照】別添 参考資料2

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 B54

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クレアチニンクリアランス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。

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1月21日～2019年6月20日

【継続の可否の評価に必要な症例数】

3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

【継続の可否に係る独立した委員会の審議結果】

2 例目においてイリノテカン投与に伴うコリン作動性症候群が発現し、DLT 発現の評価対象である 1 コース目の薬剤投与が完遂されなかった。そのため、この 2 例目を含めて Step1 から Step2 への移行を判断することが可能か、あるいは DLT 評価対象例を明確に定義したうえで、2 例目を評価対象外とし追加で 1 例登録して再度検討するべきかどうか、について効果安全性評価委員会での審議を依頼し、以下の回答を得た。

- ・当該有害事象はイリノテカンの副作用として添付文書に記載されているものであり、「本症例におけるコリン作動性症候群については、イリノテカンとの因果関係が疑われる」という主治医等の意見は妥当と考える。
- ・症例報告書からは他の DLT に該当する事象の発現はなく、主治医等の意見は妥当と考える。
- ・試験実施計画書に DLT 評価対象症例の定義を明記することが必要と考える。

- ・試験実施計画書の「3.2. 予期される有害反応」および説明文書の「6. 予想される効果と、起こるかもしれない副作用について」にコリン作動性症候群について記載することが望ましい。
- ・DLT 評価対象例を 1 コース目の投与完遂例と定義し、2 例目を DLT 評価対象例から除き、4 例目の 1 サイクル完了時点で再検討するのが望ましいという研究代表者の判断は、適切であると考ええる。
- ・臨床試験の継続は可と考える。

【今後の対応方針（案）】

- ・今回の先進医療技術審査部会における本試験の継続の可否に係る審議の結果、2 例目を DLT 評価対象外とし 4 例目を追加登録することが承認された場合、DLT 評価対象例の定義及び有害反応等に関する試験実施計画の変更を当院特定臨床倫理委員会に申請する。
- ・上記試験計画の変更について当院特定臨床倫理委員会承認後、先進医療技術部会で検討をいただき、承認されてから 4 例目を登録予定とする。
- ・4 例目の 1 サイクル完了時点で DLT が生じなければ、step1 における DLT 発生なしとして、効果安全性評価委員会で step2 への移行について審議し、その結果を先進医療技術審査部会に報告する。
- ・4 例目で DLT が生じた場合には、3 例を追加登録し、DLT 評価対象計 6 例の結果をもって、効果安全性評価委員会で試験継続の可否について審議し、その結果を先進医療技術審査部会に報告する。

以上