

先進医療Bの継続の可否に係る指摘事項(手良向構成員)に対する回答1

先進医療技術名：FOLFIRINOX療法

2017年9月13日

所属・氏名：東京大学消化器内科 中井 陽介

1. 2例目の投与中止はDLTの定義に該当しないという判断で1例追加して0/4であれば試験を継続し、1/4または2/4であれば3例追加するという選択肢(審議結果に該当)はあると思いますが、保守的に2例目をDLT相当とみなして(1/3または2/3)、3例追加するという選択肢もあると思います。後者の選択肢は検討されていたでしょうか。検討されていた場合、それは効果安全性評価委員に提示されていませんが、なぜでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。以下、ご回答申し上げます。

本試験では、試験薬の減量または試験治療の中止が必要となりうる有害事象をDLTと考え、以下のように定義しました。

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

2例目に発現したイリノテカンによるコリン作動性症候群は、多くの場合一過性で副交感神経遮断剤の投与により緩和されるため、通常はイリノテカンを減量せずに投与を継続することが可能です。コリン作動性症候群は、試験薬を減量せずに投与継続が可能という点において、上記に定義したDLTとは重篤度が異なると考えます。

ご指摘のようにコリン作動性症候群をDLT相当と取り扱うことは、安全性確

保のためには有効な方法ですが、本療法の毒性が過大評価され、結果として必要十分な治療強度を保つことが難しくなる可能性があると考えました。そのため、選択肢として検討はせず、効果安全性評価委員にも提示していません。

本試験の対象である胆道癌は極めて予後不良な疾患ですので、安全性に考慮しながら、十分な治療強度を保った治療として本療法を評価していく必要があると考えています。

以上

先進医療Bの継続の可否に係る指摘事項(手良向構成員)に対する回答2

先進医療技術名：FOLFIRINOX 療法

2017年9月13日

所属・氏名：東京大学消化器内科 中井 陽介

1. DLT 評価対象例を1コース目の投与完遂例と定義することは、1コース目でDLTが発現し、治療中止した場合はDLT 評価対象例とならないということの意味しますので、許容できないと思いますが、どの様にお考えでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

FOLFIRINOX 療法は2週間を1コースとして、第1日目から第3日目まで薬剤投与する治療法です。本試験では3日間の薬剤投与完遂例をDLTの評価対象と定義したいと考えています。つまり3日間の薬剤投与は完遂できたが、有害事象等により2コース目を開始できず、1コースで治療中止した場合は、DLTの評価対象となります。

以上

先進医療Bの継続の可否に係る指摘事項(手良向構成員)に対する回答3

先進医療技術名：FOLFIRINOX 療法

2017年9月14日

所属・氏名：東京大学消化器内科 中井 陽介

1. 「先進医療Bの継続の可否に係る指摘事項に対する回答2」について、3日間の投与を完遂できず、DLTが発現した例はどのように取り扱うのでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘のケースは、DLTとして取り扱う必要があると考えます。

なお、DLT以外の理由で薬剤投与を完遂できなかった症例は、回答1,2の通り、DLTの評価対象外とすることを考えていますが、事象の重篤度によってはDLT相当と考えるべき状況もありえるかと思えます。このような場合は効果安全性評価委員会で審議し、個別に検討することとしたいと思えます。

DLT評価対象例の定義を、以下のように修正したいと思います。

- ・ 1コース目の薬剤投与を完遂した症例。
 - ・ 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。

以上