

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧 23）

評価委員 主担当： 上村（尚）

副担当： 伊藤（陽） 技術専門委員： -

先進医療 の名称	FOLFIRINOX療法
申請医療 機関	東京大学医学部附属病院
医療技術 の概要	胆道癌は世界的には稀な疾患であるが、わが国では比較的罹患率が高く、罹患者数および死亡者数が増加傾向である。切除不能または術後再発胆道癌に対する標準化学療法は、ゲムシタビン (GEM)+シスプラチン (CDDP) 併用療法である。また、わが国で開発されたS-1も胆道癌に対する高い抗腫瘍効果が示され、これら3剤をkey drugとして化学療法が組み立てられている。本試験は切除不能・再発胆道癌（肝内・肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌を含む）に対しFOLFIRINOX療法（2週間を1コースとし、第1日目にオキサリプラチン85mg/m²、イリノテカン180mg/m²およびロイコボリン200mg/m²、フルオロウラシル400mg/m²を、第1～3日目にかけてフルオロウラシル2400mg/m²を投与）を施行し、有効性と安全性を評価する。 ○主要評価項目：無増悪生存期間 ○副次評価項目：有害事象の発現、抗腫瘍効果、全生存期間 ○目標症例数：35 例（登録症例数：35 例） ○試験期間：2016年2月～2021年12月
医療技術 の試験結 果	○有効性の評価結果： 主要評価項目である無増悪生存期間中央値は7.4ヵ月（80% CI 5.5-7.5）であった。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ヵ月を越える場合、第3相試験に進むに値するとしていたが、それを満たす結果は得られなかった。 副次評価項目である全生存期間中央値は14.7ヵ月（95% CI 9.7-18.2）であった。また、標的病変を有する35例において、完全奏効（CR）は1例（2.9%）、部分奏効（PR）は10例（28.6%）奏効割合は31.4%（95% CI 16.9%-49.3%、病勢コントロール率は74.3%（56.7%-87.5%）であった。

	○安全性の評価結果： CTCAE grade 3以上の主な有害事象は好中球数減少（54%）、白血球減少（34%）、γーグルタミルトランスフェラーゼ増加（20%）、発熱性好中球減少症（17%）、胆管炎（9%）、血小板数減少（9%）、であった。プロトコル治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象9件報告されたが、重篤と判断した根拠は全件において「入院又は入院期間の延長」であり、8例が適切な処置により回復し、1例が現病悪化の為未回復であった。死亡例2例（治療終了後30日以内の原病死2例）については、試験治療との因果関係なしと判断された。その他の症例は適切な処置により回復し、治療に関連した死亡は認めなかった。 ○結論 登録された 35 例は全例で適格性を満たすことが確認され、安全性および有効性の解析対象となった。登録症例は、年齢中央値 66 歳、男性 23 例、女性 12 例で、肝内胆管癌 21 例、肝外胆管癌 10 例、胆嚢癌 2 例、乳頭部癌 2 例が含まれた。切除不能 26 例および術後再発 9 例であった。主要評価項目である無増悪生存期間中央値は 7.4 ヶ月（80%信頼区間 5.5-7.5 ヶ月）で、第 3 相試験の実施を考慮すべき条件として設定した「無増悪生存期間の 80%信頼区間下限値が 6 ヶ月を越える」という結果は得られなかった。副次評価項目である全生存期間中央値は 14.7 ヶ月、奏効割合 31.4%、病勢制御割合 74.3%であった。CTCAE grade 3 以上の主な有害事象は好中球数減少（54%）、白血球減少（34%）、γーグルタミルトランスフェラーゼ増加（20%）、発熱性好中球減少症（17%）、胆管炎（9%）、血小板数減少（9%）で、いずれも適切な処置により回復し、治療に関連した死亡は認めなかった。以上より、切除不能・術後再発胆道癌症例に対して、FOLFIRINOX 療法は安全に実施可能であったと考えられる。
臨床研究 登録 I D	UMIN000020801 JRCTs031180082

主担当： 上村（尚）構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 ☒ C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄： 主要評価項目である無増悪生存期間の 80%信頼下限が閾値である 6 ヶ月を越えなかった。副次評価項目である全生存期間中央値は 14.7 ヶ月 (95% CI 9.7-18.2) であったが、これまで実施されてきた試験との直接的な比較は困難であり、少なくとも従来の医療技術と比較して優越性を論じるのは難しく、従来の医療技術を用いるのと同程度と保守的にみつかった。少なくとも第 3 相試験に進むに値する結果ではないと判断した。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) ☒ D. その他
コメント欄： 安全に実施することは可能とはいえ、FOLFIRINOX 療法として予想される範囲での重い副作用、合併症が発生することはある。問題ありとまでは言えないにしても、少なくとも安全性の観点からみて、従来の医療技術と比較して優れているとは言えないので “その他” とした。	

技術的成熟度	☒ A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄：	

総合的なコメント欄	FOLFIRINOX療法としては予想される範囲の有害事象が発生している。そのリスクを上回るベネフィットとして有効性での優越性も確認できず、既存の治療方法との差別化にいたっていない。
-----------	--

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	臨床試験の結果をもって次のステップに対するクリアなGoあるいはNo Goの決定をすることは、薬事承認申請の効率化でもっとも重要なプロセスである。この試験の結果をもって第3相試験へのNo Goの判断をするのであれば、先進医療としての大きな成果と言える。
--	---

副担当： 伊藤（陽） 構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 ☒ B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄： 無増悪生存期間の中央値は、7.4ヶ月であり、症例数設計の根拠において、期待値として設定した10ヶ月には届かなかったため、80%信頼下限が閾値である6ヶ月を越えなかったと考えられる。したがって、無増悪生存期間では、従来の医療技術であるGEM+CDDP併用療法と同程度と思われる。一方で、全生存期間の中央値は、14.7ヶ月と、既報の11.1ヶ月を上回っており、既報において示された有効性は再確認できたと考えられる。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) ☒ B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄： 抗癌剤治療として、既知の有害事象であり、対処可能かつ治療関連死亡が認められなかったため、安全性上の問題はないと考えられる。	

技術的成熟度	☒ A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄： 広く行われている抗癌剤療法であるので、技術的成熟度の問題はないと思われる。	

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

1日目		2-3日目	-14日目
		フルオロウラシル 400 mg/m ² 急速静注	休薬
制吐剤、 静脈内点滴	オキサリ プラチン 85 mg/m ²	レボホリ ナート 200 mg/m ²	
		イリノテ カン 180 mg/m ²	
		90分	
30分	2時間	2時間	46時間

- ・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5.5年(登録期間4年 + 後観察期間1.5年)
- ・予定症例 : 35例
- ・参加施設 : 9施設
- ・主要評価項目 : 無増悪生存期間
- ・副次的評価項目 : 奏功率、全生存期間、安全性