

## 先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員：長瀬 隆英 先生

## 先進技術としての適格性

先進医療の名称	切除可能膵癌に対する術前ゲムシタビン+S-1療法/術後S-1療法と周術期ナノリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチン+S-1併用療法
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input 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 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 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 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。  <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 type="radio"/> ○適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： <p>近年、膵癌の罹患数は増加しており、今後さらに増加すると見込まれている。本研究により切除可能膵癌患者に対する新たな周術期治療開発が期待される。</p>

「切除可能膵癌に対する術前ゲムシタビン+S-1療法/術後S-1療法と周術期ナノリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチニ+S-1併用療法（整理番号B150）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 竹内 勤

国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 申請医療機関からの申請に基づく先進医療の概要

先進医療の名称: 切除可能膵癌に対する術前ゲムシタビン+S-1療法/術後S-1療法と周術期ナノリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチニ+S-1併用療法
適応症：切除が可能な膵臓がん
内容： (概要・先進性) 現在の本邦における切除可能膵癌の標準治療は、術前ゲムシタビン+S-1（GS）療法+手術+術後S-1療法である。本試験では、【安全性評価パート】において、切除不能膵癌において標準治療として広く用いられる GEM+ナブパクリタキセル（nab-PTX）療法と比較し全生存期間での有益性が示された NalIRIFOX（ナノリポソーム型イリノテカン+5-FU+LV+オキサリプラチニ）療法の5-FU持続点滴とLV点滴を内服抗がん薬であるS-1に換えた NASOX（ナノリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチニ+S-1）療法の安全性を評価し、その後【ランダム化パート】において、NASOX療法の標準治療に対する全生存期間における優越性を検証する。 (先進性) 切除可能膵癌に対する標準治療は術前GS療法+手術+術後S-1療法である。切除不能膵癌における過去の報告では、GS療法とNASOX療法の奏効割合はそれぞれ44.4%、58.5%であり、NASOX療法でより高い奏効割合が期待できる。切除可能膵癌においても、周術期（術前+術後）化学療法としてNASOX療法を行うことで、術前GS療法+術後S-1療法よりも全生存期間が長くなることが期待される。海外のガイドラインでは、切除可能膵癌に対する術前化学療法は十分なエビデンスがないため、術後化学療法のみが推奨されており、本試験により周術期NASOX療法の全生存期間における優越性が明らかとなれば、海外に与えるインパクトは大きい。
【安全性評価パート】 評価項目：術前NASOX療法中の有害事象、術中合併症、術後合併症（術後30日以内）

## 【ランダム化パート】

### 第Ⅱ相部分

主要評価項目：周術期 NASOX 療法の治療完遂割合

副次評価項目：術前化学療法の奏効割合、病理学的奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

### 第Ⅲ相部分

主要評価項目：全生存期間

副次評価項目：無増悪生存期間、術前化学療法の奏効割合、R0 切除割合、病理学的奏効割合、プロトコール治療完遂割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、手術合併症発生割合（術中、術後 30 日以内、術後 90 日以内）

予定試験期間：先進医療告示日～2034 年 3 月

予定症例数：283 例

#### (効果)

切除可能膵癌に対する周術期化学療法として、NASOX 療法群の全生存期間が術前 GS 療法+術後 S-1 療法群より有意に長いことが期待される。

#### (先進医療にかかる費用)

患者の体表面積が 1.7 m<sup>2</sup>として、本技術に係る総費用は 4,389,432 円である。先進医療に係る費用は 3,119,100 円で、このうちナノリポソーム型イリノテカンおよびオキサリプラチニンの投与にかかる薬剤費は 3,109,500 円である。薬剤は企業より無償提供を受けるため患者負担額は 1 コースあたり 800 円、術前 4 コース・術後 8 コースの計 12 コースで 9,600 円である。

申請医療機関	国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院
協力医療機関	なし（今後追加予定）

## 2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1) 開催日時：令和 7 年 11 月 13 日（木） 16:00～

（第 181 回 先進医療技術審査部会）

(2) 議事概要

国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

（別紙 1）第 181 回先進医療技術審査部会資料 3-2, 3-3 参照

### **3．先進医療技術審査部会での検討結果**

国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った。その結果、評価委員とのやり取りの中で妥当な修正がなされたとして、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

**先進医療B 実施計画等評価表（番号 B150）**

評価委員      主担当： 平田  
副担当： 後藤      副担当： 上村      技術専門委員： 遠藤

先進医療の名称	切除可能膵癌に対する術前ゲムシタбин+S-1療法/術後S-1療法と周術期ナノリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチン+S-1併用療法
申請医療機関	国立がん研究センター東病院
医療技術の概要	<p>現在の本邦における切除可能膵癌の標準治療は、術前ゲムシタбин+S-1 (GS) 療法+手術+術後 S-1 療法である。本試験では、【安全性評価パート】において、切除不能膵癌において標準治療として広く用いられる GEM+ナブパクリタキセル (nab-PTX) 療法と比較し全生存期間での有益性が示された NaIIRIFOX (ナノリポソーム型イリノテカン+5-FU+LV+オキサリプラチニ) 療法の 5-FU 持続点滴と LV 点滴を内服抗がん薬である S-1 に換えた NASOX (ナノリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチン+S-1) 療法の安全性を評価し、その後【ランダム化パート】において、NASOX 療法の標準治療に対する全生存期間における優越性を検証する。</p>
	<p>○主要評価項目：</p> <p>【安全性評価パート】</p> <p>評価項目：術前 NASOX 療法中の有害事象、術中合併症、術後合併症（術後 30 日以内）</p> <p>【ランダム化パート】</p> <p>第Ⅱ相部分</p> <p>主要評価項目：周術期 NASOX 療法の治療完遂割合</p> <p>副次評価項目：術前化学療法の奏効割合、病理学的奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合</p> <p>第Ⅲ相部分</p> <p>主要評価項目：全生存期間</p> <p>副次評価項目：無増悪生存期間、術前化学療法の奏効割合、R0 切除割合、病理学的奏効割合、プロトコール治療完遂割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、手術合併症発生割合（術中、術後 30 日以内、術後 90 日以内）</p> <p>○予定試験期間：jRCT 公開日～2034 年 3 月 31 日</p> <p>○目標症例数：282 例</p>

**【実施体制の評価】 評価者： 平田**

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" 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。）		
事前に照会した事項に対して、最終的に試験実施計画書等の修正が適切になされたため、適と判断した。		
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。）		

**【実施体制の評価】 評価者： 遠藤**

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" 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。）		
いくつかの照会事項に適切に対応され、修正が行われた。		
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。）		

**【倫理的観点からの評価】 評価者： 後藤**

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" 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。）		
本試験が①試験治療の安全性を評価するためのパートと②標準治療と試験治療の2種類の治療法を比較するパートに分かれており、しかも②はランダム試験になっているにもかかわらず、説明同意文書を同一のものを利用する設計になっているため、自分が参加する治療がどれなのかについて、研究参加者がどちらについて明確に意識できる記述にするために、何度かやり取りを繰り返した。また、①で安全性を確認した後で、②を実施することも②の参加者に明確になるようにしていただいた。さらに、安全性を評価する際に2例では十分かという疑義もあったことから、3名へと変更することで、より適切に安全性を評価できるように工夫していただいた。全体としてかなりの修正を行っていただいたことから、適と判断した。		
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。）		

**【試験実施計画書等の評価】 評価者： 上村**

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適

8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 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"/>	・ 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"/>	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 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"/>	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" 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。）		
本試験は切除可能膵癌を対象とした安全性評価パートとランダム化パートから構成される。安全性評価パートにおいて申請機関にて3例の安全性評価を行い、効果・安全性評価委員会において審議された後にランダム化パートに移行される。ランダム化パートは第Ⅱ相部分と第Ⅲ相部分に分かれており、第Ⅱ相部分で登録された試験治療群の治療完遂割合が閾値を超えた場合に第Ⅲ相部分に移行する。第Ⅱ相は第Ⅲ相に進めるまでの臨床的要求水準を満たしていることを評価することを目的としており、第Ⅲ相において主要評価項目である全生存期間を2群で比較することで試験治療群の標準治療群に対する有効性が検証される。		
本試験は安全性評価から第Ⅲ相パートまでを含む試験デザインであるが、次パート、相に移行する前に効果・安全性評価委員会にて審議され、また、安全性および有効性の両面から試験早期中止をする基準を設けられており、適切に計画されていると考える。		
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。）		

### 【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	例	予定試験期間	jRCT 公開日～ 年 月 日

実施条件：下記コメントを参照のこと。

治癒切除不能な膵癌に対して有望な治療の選択肢として期待されている NASOX 療法を、切除可能膵癌を対象として、標準治療である術前ゲムシタビン+S-1 併用療法+手術+術後 S-1 療法に対するランダム化比較第Ⅱ/Ⅲ相試験である。

事前照会に対して、試験実施計画書や同意説明文書を含め修正いただいた。アンメットニーズの高い本対象疾患において、切除可能膵癌に対する NASOX 療法の有効性、安全性を評価する試験であり、貴重な情報となることが期待される。

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。）

（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：切除可能膵癌に対する術前ゲムシタビン+S-1療法/術後S-1療法と周術期ナリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチン+S-1併用療法

2025年8月14日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科 池田 公史

(同意説明文書について)

1. 本試験で用いるナリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチン+S-1(NASOX)療法について、膵癌に対する安全性データ(特に周術期の投与)を説明してください。

**【回答】**

NASOX 療法の安全性データは、切除不能膵癌に対する韓国で実施された第 I/II 相試験のみで、Grade 3 以上の有害事象は好中球数減少 31.7%、腸炎 9.8%、食思不振 7.3%、下痢 2.7%、発熱性好中球減少症 2.4%と忍容性は保たれていました。しかしながら国内外とも NASOX 療法の周術期使用の安全性データはありません。

類似するレジメンであるナリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチン+フルオロウラシル+ロイコボリン(NALIRIFOX)療法は、日本人を対象とした切除不能膵癌に対する国内第 II 相試験の結果が 2025 年 7 月公表されました。国内第 II 相試験では Grade 3 以上の有害事象は食思不振 22.0%、好中球数減少 24.4%、貧血 9.8%、下痢 4.9%、発熱性好中球減少症 4.9%と、NASOX 療法と同等な安全性データが示されており、本試験でも周術期治療として安全性に問題が生じないと考えています。

ただ、NASOX 療法は日本人を対象とした膵癌周術期における安全性のデータがないため、本試験では第 II 相部分を設けて標準治療(術前 GS 療法 + 手術+術後 S-1 療法)に対する有望な試験治療になり得るかを評価することにしております。

項目	NASOX 療法 韓国第 I/II 相 切除不能膵癌		NALIRIFOX 療法 国内第 II 相 切除不能膵癌	
	全 Grade (%)	Grade 3-4 (%)	全 Grade (%)	Grade 3-4 (%)
好中球数減少	51.2	31.7	61.0	24.4
貧血	19.5	2.4	22.0	9.8
血小板数減少	26.8	0.0	22.0	2.4
発熱性好中球減少症	2.4	2.4	4.9	4.9
恶心	65.9	0.0	43.9	4.9
下痢	51.2	2.4	56.1	4.9
食思不振	39.0	7.3	61.0	22.0
末梢神経障害	31.7	0.0	9.8	0.0
嘔吐	29.3	0.0	—	—
脱毛	17.1	0.0	26.8	0.0
疲労	17.1	0.0	12.2	0.0
口内炎	17.1	0.0	14.6	0.0
全身筋力低下	17.1	0.0	—	—
便秘	12.2	0.0	19.5	4.9
腸炎	9.8	9.8	—	—
腹痛	9.8	0.0	—	—

2. NASOX 療法の日本国内での使用状況を説明してください。

【回答】

NASOX 療法は切除不能膵癌に対する緩和的化学療法、また切除可能膵癌の周術期補助化学療法とともに日本国内での診療実績はありません。

類似レジメンである NALIRIFOX 療法が切除不能膵癌の一次治療として国内第 II 相試験を実施されたところであり、今後日常臨床での使用が期待されている状況です。

3. NASOX 療法を術前に使用した際に周術期に想定されるリスクを説明してください。

【回答】

NASOX 療法を術前に使用した際に周術期で想定されるリスクとして、術前化学療法(NASOX)中の有害事象と周術期(手術や術後)の合併症の増加が考えられます。

術前ゲムシタビン+S-1(GS)療法は、Prep-02/JSAP-05 試験で Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 57.6%、食欲不振 7.6%、発熱性好中球減少症 6.4%でした。一方、切除不能膵癌での NASOX 療法(韓国での第 I/II 相試験)では、Grade 3 以上の有害事象は好中球数減少 31.7%、腸炎 9.8%、食思不振 7.3%、下痢 2.7%、発熱性好中球減少症 2.4%で、術前 GS 療法より著しくリスクが増加するとは言えないと考えています。

次に術前 NASOX 療法による周術期合併症は、骨髄抑制の残存による感染症や出血、また下痢や粘膜炎に関連した栄養状態低下により創傷治癒遅延や浮腫・腹水のリスクが想定されます。

本試験では術前化学療法最終コースの最終投与日を day 0 として day 0-14 に有効性評価のための画像検査を行い、day 21-56 に手術を行うこと、また手術適応規準を設けることとしており、十分な有事事象からの回復し周術期のリスクの最小化を図ることとしています。

4. 切除可能膵癌の判定について、施設間でのばらつきを抑えるため中央判定の必要性について説明してください

【回答】

膵癌の切除可能性分類は、ダイナミック CT による腫瘍の進展度、特に腹部主要脈管への浸潤・接觸程度を評価し、標準的な手術により癌遺残のない手術が可能かどうかの視点で、切除可能、切除可能境界、切除不能に分類されます。客観的かつ簡便に評価が可能であり、現在では広く世界中で臨床試験や治療アルゴリズムに導入されています。米国で 2006 年ごろより定義されましたが、本邦でも 2016 年に改訂された膵癌取扱い規約第 7 版に切除可能性分類が正式に記載され、以降、日常臨床において広く普及しています。国内で現在進行中の切除可能膵癌を対象とした臨床試験(JCOG2101C, 2202)では、切除可能膵癌の判定の施設間のばらつきは十分に小さいと考えられ、本試験でも中央判定の必要性はないと考えます。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名：切除可能膵癌に対する術前ゲムシタビン+S-1療法/術後S-1療法と周術期ナリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチナ+S-1併用療法

2025年8月日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科 池田 公史

(同意説明文書について)

1. 今回の研究対象となる方が、説明同意文書の1頁の2のところに列挙されていますが、この条件と説明同意文書で示されている「切除可能な膵がんの方」がイコールなのがはつきりしません。転移していない方は切除可能な方かについて、明記してください。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。転移がないことと切除可能かどうかについては同義ではありません。そのため、次回修正可能なタイミングで以下の通り修正いたします。「膵臓以外の他の臓器への転移がないと診断されている方」→「CT検査にて切除ができると診断された膵がんの方」。

2. 2頁から3頁に、「ただし、これらの結果は、GS療法とNASOX療法を直接比べた試験の結果ではないことに加え、同じ化学療法であっても切除不能な膵がんに対する効果と切除可能な膵がんに対する効果が同じとは限りませんので、切除可能な膵がんに対する「術前 GS療法+手術+術後 S-1療法」と「術前 NASOX療法+手術+術後 NASOX療法」のどちらがより良い治療なのかは分かっていません。」とあるにもかかわらず、3頁の4行目から、「このように、NASOX療法は、切除可能な膵がんの新しい手術前後の治療として期待」と急にポジティブな文章が続いています。そのため、新しい治療として期待される点がとても分かりにくくなっています。ただし以下の文章の位置を、「このように、NASOX療法は、切除可能な膵がんの新しい手術前後の治療として期待されています」のあとに、以下の2つの点で問題があります。1つは、2つは、3つは、、などとする方がわかりやすいと思います。

【回答】ご指摘の通り、期待される内容と懸念される内容が分かりやすくするため、以下のように変更いたします。

(修正前)

「切除不能(手術で取り切れない)の膵がんに対するこれまでの報告によると、GS療法は、奏効割合(がんが小さくなった患者さんの割合)が約3割であるのに対し、「ナリポソーム型イリノテカン」と「オキサリプラチナ」と「S-1」を組み合わせたNASOX療法は奏効割合が約5割と高かったことが報告されています。そのため、NASOX療法が手術前後の化学療法の候補になると考えています。

ただし、これらの結果は、GS療法とNASOX療法を直接比べた試験の結果ではないことに加え、同じ化学療法であっても切除不能な膵がんに対する効果と切除可能な膵がんに対する効果が同じとは限りま

せんので、切除可能な膵がんに対する「術前 GS 療法＋手術＋術後 S-1 療法」と「術前 NASOX 療法＋手術＋術後 NASOX 療法」のどちらがより良い治療なのかは分かっていません。

このように、NASOX 療法は、切除可能な膵がんの新しい手術前後の治療として期待されていますが、下痢や恶心、嘔吐、末梢神経障害などの副作用が、術前 GS 療法や術後 S-1 療法よりも強いことが懸念されます。特に術前治療において副作用が強く現れた場合には、手術の開始が遅れたり、手術そのものができなくなる可能性もあります。さらに、術前 NASOX 療法の方が、術前 GS 療法に比べて手術中や手術後の合併症が増える可能性があります(副作用の詳細については「5. 副作用・合併症について」をご覧ください)。」

↓

(修正後)

「切除不能(手術で取り切れない)の膵がんに対するこれまでの報告によると、GS 療法は、奏効割合(がんが小さくなった患者さんの割合)が約 3 割であるのに対し、「ナノリポソーム型イリノテカン」と「オキサリプラチン」と「S-1」を組み合わせた NASOX 療法は奏効割合が約 5 割と高かったことが報告されています。そのため、NASOX 療法が切除可能な膵がんの手術前後の化学療法の候補になると考えています。ただし、NASOX 療法が切除可能な膵がんの新しい手術前後の治療として期待される一方で、これらの結果は、GS 療法と NASOX 療法を直接比べた試験の結果ではないことに加え、同じ化学療法であっても切除不能な膵がんに対する効果と切除可能な膵がんに対する効果が同じとは限りません。また、NASOX 療法を用いることで副作用や、それによる手術への影響が懸念されます。副作用では、下痢や恶心、嘔吐、末梢神経障害などが、術前 GS 療法や術後 S-1 療法よりも強いことが懸念されます。特に術前治療において副作用が強く現れた場合には、手術の開始が遅れたり、手術そのものができなくなる可能性もあります。また、術前 NASOX 療法の方が、術前 GS 療法に比べて手術中や手術後の合併症が増える可能性があります(副作用の詳細については「5. 副作用・合併症について」をご覧ください)。以上から、切除可能な膵がんに対する「術前 GS 療法＋手術＋術後 S-1 療法」と「術前 NASOX 療法＋手術＋術後 NASOX 療法」のどちらがより良い治療なのかは分かっていません。」

3. 3 頁に、「術前 NASOX 療法＋手術＋術後 NASOX 療法」「術前 GS 療法＋手術＋術後 S-1 療法」とありますが、それぞれが長くて、とても分かりにくいです。初出の際に、「標準療法」と「NASOX 療法」など、わかりやすい呼び方を決めてわかりやすくしてください。4 頁に、A 群: 標準治療(術前 GS 療法＋手術＋術後 S-1 療法)B 群: 試験治療(術前 NASOX 療法＋手術＋術後 NASOX 療法)とあるのに、最初にそれを使わるのはどうしてなのでしょうか。3 の前に 4 を持ってくるなど、患者さんがわかるようにしてください。また、4 頁まで読まないと、ランダムに振り分けられることがわかりません。最初の頁で、ランダム振り付けであることがわかるようにしてください。

### 【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。初出以降では「術前 NASOX 療法＋手術＋術後 NASOX 療法」「術前 GS 療法＋手術＋術後 S-1 療法」は、それぞれ「標準治療」、「試験治療」とするように修正いたします。またランダム化試験であることを文書のはじめに提示すべき点、貴重なご指摘ありがとうございます。ただ、説明同意文書において病状、標準治療、試験立案を行った経緯(試験の意義)を先に説明する必要があると考えており、このままにさせていただければ幸いです。

4. 16頁の①か②のどちらになるかは、どうやって決まるのでしょうか。その説明を加えてください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。本試験では先行実績のない NASOX 療法を試験治療とするため①を設定しております。そのため NASOX 療法の安全性に明らかな懸念がないと判断された場合に、②のランダム化パートに移行することとなります。そのため 16 頁 1)臨床試験への登録に、「①のパートにおいて試験治療の安全性に明らかな問題はないと判断されたら、②のパートに移行することになります。」を追記いたします。

5. 21頁の中止のところですが、術前 NASOX 療法で、手術まで行って中止することもできると理解していいでしょうか。その場合、術後は標準治療にもどるでしょうか。それとも、研究参加ではない形で、NASOX 療法になるのでしょうか。中止する場面ごとに説明をお願いいたします。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご提示いただいたように、例えば術前 NASOX 療法で副作用が強く中止となるも切除可能で手術まで行い、その後プロトコール治療中止となるケースもあると考えます。後治療として術後補助療法を実施する場合、研究外では NASOX 療法は提供できず標準治療である術後 S-1 療法を実施することになります。プロトコール治療中止後の対応については複数の場面が想定されるため 21 頁に以下の文言を追記いたします。「この臨床試験の治療を中止した以降の治療は、病気が進行した場合と治療による重い副作用で継続が困難になった場合とで対応が異なります。病状や体調を鑑み、通常診療の中で治療法を選択することになります。」

以上

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名：切除可能膵癌に対する術前ゲムシタビン+S-1 療法/術後 S-1 療法と周術期ナリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチン+S-1 併用療法

2025 年 8 月 25 日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科 池田 公史

### 1. (それぞれの治療の言葉について)

試験治療と標準治療という表記を最初にしたことで、とてもわかりやすくなりました。ただ、5 頁に突然「B 群：試験治療（術前 NASOX 療法 + 手術 + 術後 NASOX 療法）」という言葉が出てきて、その後に、「A 群：標準治療」か「B 群：試験治療」のいずれかの治療を受けていただきます。」となっています。最初に試験治療と標準治療としているので、A 群、B 群という表記はいらないと考えます。説明同意文書の全体として、2 種類の手術が統一的な言葉でわかるようにしてください。標題との関係で、試験治療よりも、標準治療と NASOX 手術の方がわかりやすいと思います。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘を踏まえ、A 群、B 群の記載もすべて削除し、「標準治療」と「試験治療」に統一いたしました。なおご提案いただいた「試験治療」ではなく NASOX を使用した名称については、標準治療、試験治療ともに周術期化学療法と手術を合わせてプロトコールでの治療になり正確に表現すると前回ご指摘の通り長くなることに加え、両群の名称の形式を揃えたいと思いますので、「標準治療」と「試験治療」にさせていただければ幸いです。

### 2. (2 つの試験について)

・5 頁のところですが、安全性を確かめるために、試験治療をまず 2 名で行うとあります。この場合、安全性を確かめるだけで、効果は見ないということでいいでしょうか。もしそうなら、そのように記載してください。

・19 頁のリクルートについてですが、安全性を確かめるだけなら、やりたくない患者さんが思って、2 名も集まらない場合にはどのようにされるのでしょうか。

・安全性を確かめるのが 2 名で十分だと思った理由について教えてください。さらに、安全性を確かめるために係る時間はどのくらいでしょうか。安全性のパートとそれ以降のパートはどのくらいの時間的差があるのでしょうか。

・安全性が確かめられなかつたときは、全部の試験が中止になると思いますが、どのように安全性を確かめるのかについての記載がありません。ランダム試験のパートの場合、安全性をどのような形で確かめたかについて、説明した上での同意が必要だと思いますが、その点について、記載がないのはどうしてでしょうか。24 頁の利益不利益のところに、安全性についての記載をいつの段階で、どのように記載するのでしょうか。

・安全パートの参加者とランダム試験の参加者の同意文書のフォームが同じなのはなぜでしょうか。ラ

ンダム試験であることについては、特別に項目として挙げる必要があると思います。

【回答】

・5 頁のところですが、安全性を確かめるために、試験治療をまず 2 名で行うとあります。この場合、安全性を確かめるだけで、効果は見ないということでいいでしょうか。もしそうなら、そのように記載してください。

>ご指摘の通り、安全性評価パートでは先進医療として継続すること(ランダム化パートに移行して施設拡大すること)の可否を評価するためのエンドポイントとして、安全性のみを設定しておりますが、個々の患者においては、プロトコール 8.2～8.3.に従い NASOX 療法の安全性のみならず、効果(有効性)も見ながら治療を進めることになります。説明同意書にも有効性を確認する旨、以下の通り変更いたします。

(変更前)「日本人において切除可能な膵がんの手術前後に NASOX 療法を行う治療が安全であることを 2 名の患者さんで確かめることです。そのため、初めの 2 名の患者さんに「試験治療」の治療を受けていただきます。」

(変更後)「日本人において切除可能な膵がんの手術前後に NASOX 療法を行う治療が安全であることを 2 名の患者さんで確かめることです。術前 NASOX 療法中の副作用や、手術中・手術後の合併症の評価だけでなく、治療効果があるかどうかも見ながら治療を行います。このパートでは 2 名の患者さんに「試験治療」の治療を受けていただきます。」

・19 頁のリクルートについてですが、安全性を確かめるだけなら、やりたくない患者さんが思って、2 名も集まらない場合にはどのようにされるのでしょうか。

>ご指摘の通り、臨床試験のリクルートにて患者さんの参加が得られない可能性はあると考えます。本試験では NASOX 療法の切除不能例での高い抗腫瘍効果から周術期でも有望な治療と考えられること、安全性パートでも安全性のみならず治療効果を見ながら治療を進めていくことを患者さんに説明し参加同意をいただく努力をいたします。

・安全性を確かめるのが 2 名で十分だと思った理由について教えてください。さらに、安全性を確かめるために係る時間はどのくらいでしょうか。安全性のパートとそれ以降のパートはどのくらいの時間的差があるのでしょうか。

>安全性評価パートにおいて 2 名とした明確な統計学的根拠はありません。しかし、類似するレジメンである FOLFIRINOX 療法や S-IROX 療法など日本人での進行膵癌での治療経験、韓国での NASOX 療法の結果を踏まえ、日本人での安全性においては蓋然性があるものと考えております。このため、2 例でのランダム化パートに進むかどうかの安全性評価は妥当であると判断しました。また、ランダム化パートの第 II 相部分では、より多数の患者で周術期治療としての NASOX 療法の安全性を評価する予定です。安全性評価パートに要する時間は術前治療で 2 か月、術前治療終了後、手術と術後 30 日までの期間を合わせて 2 か月を想定し合計 4 か月程度を予定しております。仮に登録が 1 か月で終わったとすると、効果・安全性評価委員会での審議に要する期間なども踏まえると、安全性評価パートとランダム化パートの開始時期は約 6 か月の差が出る予定です。また、ランダム化パートは第 II 相、第 III 相部分を合わせて 3 年の登録期間、4 年の観察期間を予定しております。

・安全性が確かめられなかったときは、全部の試験が中止になると思いますが、どのように安全性を確かめるのかについての記載がありません。ランダム試験のパートの場合、安全性をどのような形で確かめたかについて、説明した上での同意が必要だと思いますが、その点について、記載がないのはどうしてでしょうか。24 頁の利益不利益のところに、安全性についての記載をいつの段階で、どのように記載するのでしょうか。

＞貴重なご指摘ありがとうございます。安全性が確認できない場合には、試験全体の中止も含め試験の計画を再考いたします。ご指摘の通り、パート毎にどのような評価を行うかについての記載がなかったため、「4.この臨床試験の治療法について」において、それぞれのパートの目的に以下のように追記しました。

①試験治療の安全性を評価するパートの目的：術前 NASOX 療法中の副作用や、手術中・手術後の合併症の評価を行います。

②標準治療と試験治療の 2 つの治療法を比較するパートの目的：それぞれの治療法ごとの生存期間や増悪しない期間などの効果と、術前・術後化学療法の副作用や手術の合併症などの安全性の評価を行います。

ご指摘の「8. 臨床試験の参加に伴って期待される利益と予想される不利益」への安全性に関する記載について、安全性評価パートの結果を踏まえて追記を検討いたします。

・安全パートの参加者とランダム試験の参加者の同意文書のフォームが同じなのはなぜでしょうか。ランダム試験であることについては、特別に項目として挙げる必要があると思います。

＞ご指摘ありがとうございます。安全性パートで行う NASOX 療法は、ランダム化パートにおいても同じ治療内容（治療方法・スケジュール・想定される副作用など）となるため、同意文書を統一した形にしております。なお、文書内には両パートが存在すること、それぞれの患者さんがどちらのパートに該当するかが明記されておりるので、このままの形でご対応させていただければ幸いです。

### 3. (副作用について)

10 頁以下の副作用についてですが、NASOX を術前術後に投与する場合、同じ薬の量が増えることになりますが、量による副作用の違いはないのでしょうか。もしあるとしたら、それについて記載してください。

#### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。量とは総投与量との認識でよろしいでしょうか。NASOX 療法で用いるオキサリプラチンにおいて総投与量が増加することで末梢神経障害の増悪が懸念されます。そのため、説明文書での起こりやすい副作用、⑧末梢神経障害(しびれ)、「治療を繰り返していくと、手指や足先にしびれが出現しはじめ、徐々に悪化します。」と記載しております。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名：切除可能膵癌に対する術前ゲムシタビン+S-1 療法/術後 S-1 療法と周術期ナリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチン+S-1 併用療法

2025年8月25日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科 池田 公史

1. 第2相部分では、症例を2群にランダム割付しているものの、主要仮説は「試験治療（術前 NASOX 療法+手術+術後 NASOX 療法）の治療完遂割合が30%以下ではない」とされており、試験治療群のみを対象に評価するデザインとなっている。第2相部分において偶然に治療完遂が困難な症例が登録される可能性があることを踏まえ、群間比較を主要評価とせず、試験治療群単独で評価することの妥当性についてご説明ください。

### 【回答】

貴重なご指摘ありがとうございます。A群の治療完遂割合を評価項目に加えなくて良いと考えた理由、および、治療完遂割合をA群との相対比較ではなくB群のみで判断するという解析方法についてのプロトコールで定めている取り扱い方針の補足説明の2つに分けてご説明いたします。

まず、ランダム化パートの第II相部分にてA群の治療完遂割合を評価項目に加えていない理由は以下の2点です。

1点目はA群と同じ「術前 GS 療法+手術+術後 S-1 療法」を実施した場合の治療完遂割合が本邦における第III相試験(Prep-02/JSAP-05試験)で評価されていること、2点目はその結果を基に現在、国内ではA群の治療が標準治療として広く用いられていることです。

従って、B群の治療完遂割合が過去の膵癌周術期治療の報告を基に設定した閾値を下回らなければ、群間比較をせずとも、第III相部分へ移行するかどうかの意思決定は可能と考えています。

次に、治療完遂割合をA群との相対比較ではなくB群のみで判断するという解析方法についてのプロトコールで定めている取り扱い方針について背景も含めご説明いたします。

まず、ご指摘の点は、プロトコール12.4.1節の記載についてのご指摘と理解しております。がん領域の治療開発では、第II相の段階では単群の試験結果に基づき第III相への移行可否を判断することが一般的で、プロトコールで引用している先行研究でも見られるように治療完遂割合も単群で評価可能と認識しております。

また、第II相部分の統計学的検定は、試験治療の有効性の証明になるものではなく、第III相への移行可否を判断するための探索的目的で実施するものです。そのため、治療完遂割合がA群に優る必要があるか否かが興味の対象なのではなく、第III相に進めるまでの臨床的要求水準を満たしているか否かを評価する目的で現在の設定をしております。

仮に「偶然に治療完遂が困難な症例」が多数登録されたことによりB群の治療完遂割合が低かった場合には、試験の適格規準などに事前の想定との違いが生じている可能性があり、A群との数値上の大・小関係に基づき形式的に判断することは不適切となることが懸念されます。その場合に必要なことは、

登録された患者集団を臨床的に精査し事前の想定との違いを考察すること、および、B群の治療のフェージビリティについて考察することであるため、そのような背景を踏まえ、現在の設定としております。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答5

先進医療技術名：切除可能膵癌に対する術前ゲムシタビン+S-1 療法/術後 S-1 療法と周術期ナリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチナ+S-1 併用療法

2025年8月27日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科 池田 公史

1. 術後補助療法として NASOX 療法を行うようですが、術後 NASOX 療法の安全性は証明されているのでしょうか。安全性評価パートで2例実施するようですが、術後 NASOX の治療関連副作用についての評価は2例で十分なのでしょうか。

### 【回答】

ご指摘の通り、術後 NASOX 療法の安全性は証明されておらず、術後 NASOX 療法の副作用評価は2例で十分ではないと考えております。安全性評価パートは、申請医療機関である国立がん研究センター東病院における周術期 NASOX 療法の使用成績がないため設定しておりますが、患者数の設定について明確な統計学的根拠はありません。しかし、類似するレジメンである FOLFIRINOX 療法や S-IROX 療法などの進行膵癌での本邦における使用経験や、韓国での NASOX 療法の結果を踏まえ、安全性においては蓋然性があるものと考えております。このため、2例の使用実績を基に先進医療として継続するかどうか（ランダム化パートに進むかどうか）の安全性評価を行うことは妥当であると判断しています。なお、安全性評価パートでは術前 NASOX 療法開始から術後30日までの安全性評価、具体的には術前 NASOX 療法中の有害事象、術中合併症、術後合併症（術後30日以内）を評価することとしております。術後化学療法は、術前化学療法と同一レジメンである NASOX 療法であることや、術前 NASOX 療法で有害事象による減量があれば術後も同様の用量レベルで実施されることから忍容性が確保できると考え上記の設定といたしました。また、切除可能膵癌に対する NASOX 療法を用いた周術期治療としての安全性は、より多数の患者でランダム化パートの第II相部分で評価する予定です。試験開始後は年2回に発行される定期モニタリングレポートにより、安全性が想定より大きく劣っていないかどうかを確認いたします。

2. 同意書の3ページ目9行目までに NASOX の副作用について説明されています。NAPOLI3 ではアジア人の対象者は少ないものの、治療関連死亡が2%報告されています。これを追記すべきだと思います。同じく同意書の8ページの表に NASOX 群の術後化学療法における副作用について書かれていますが、これはどの文献からの引用なのでしょうか。患者さんは術後 NASOX は術前と同様の副作

用しか発現しないと誤解しないでしょうか。15ページ目も術後 NASOX 補助化学療法中に発現した副作用によって現在の標準治療である S-1 療法が受けられなくなるリスクも説明すべきでしょう。

## 【回答】

1)ご指摘の通り、NAPOLI3 では治療関連死亡が 2%と報告されております。一方、日本人の遠隔転移を有する膵癌患者 41 人を対象とした NALIRIFOX 療法の第 II 相試験の結果が 2025 年 7 月の膵臓学会で公表されましたが、治療関連死亡は報告されておりません。治療関連死亡の可能性は標準治療群、試験治療群いずれにもあると考えられますので、「5. 副作用・合併症について」の「1) 化学療法」の最後に以下の追記を行うようにいたします。

「また、これらの副作用以外にもさまざまな副作用が発生することがあります。さらに、発生頻度は低いですが、重篤な場合には命に関わることや、手術や化学療法の継続が困難となることがあります。」

2)ご指摘いただいた、8 ページの表の術後 NASOX 療法の副作用ですが、術後 NASOX 療法のデータはありません。そのため韓国での進行癌における NASOX 療法のデータ、また本邦における S-IROX 療法、オキサリプラチン、ナノリポソーム型イリノテカン、S-1 の添付文書などから代表的な副作用を引用しております。術前 NASOX 療法と同様の副作用を記載しておりますが、想定されるものについては幅広く記載しており、このままにさせていただければ幸いです。

3)ご指摘の通り、術後 NASOX 療法の副作用により、試験治療継続困難と判断され、中止となった場合には、標準治療である術後 S-1 療法も受けられなくリスクもあると考えられます。1)に記載させていただきました通り、この臨床試験で受けられた化学療法により手術や化学療法の継続が困難となることがあることを追記させていただきます。

3. 申請された書類に表のずれや誤記が散見されます。もう一度記載整備をお願いします。

例 先進医療実施届出書の p20 追跡調査時の増悪の、p10 表 6.1.1.a 投与量と投与スケジュール等

## 【回答】

このたびは、申請書類において表のずれや誤記がございましたこと、申し訳ございません。

ご指摘を踏まえ、全体の記載内容および表の整合性を再確認し、修正版を作成いたしました。

特に以下の箇所について修正を行っております。

- ・先進医療実施届出書 p20: 追跡調査時の増悪に関する記載が「追跡調査時の」で文が途切れていた箇所を修正し、文意が明確になるよう整備
- ・先進医療実施届出書 p10 表 6.1.1.a: 投与量および投与スケジュールの誤記を修正するとともに、他の投与スケジュールの表における表記揺れも併せて整備

以上

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答6

先進医療技術名：切除可能膵癌に対する術前ゲムシタビン+S-1 療法/術後 S-1 療法と周術期ナリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチナ+S-1 併用療法

2025年9月1日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科 池田 公史

1. 術後 NASOX 療法については本邦で使用されたことがなく、その副作用発現については未知数である。一般的に、術後は手術侵襲や臓器予備能低下のため、同じレジメンでも副作用が強く出やすい傾向があることも考慮し、安全性の担保をより重視していただきたいと考える。安全性評価パートの症例数を 10~15 例に増やしていただきたいが、いかがか。

### 【回答】

ご指摘の通り、NASOX 療法は本邦での使用経験がなく、切除可能膵癌における周術期 NASOX 療法の安全性は分かっておりません。そのため NASOX 療法の安全性の確認は重要と考えており、プロトコールの 2.4.1.に記載しておりますように、本試験は第 III 相試験ではなく、第 II/III 相試験として、第 II 相部分を設け、治療完遂割合や有害事象等の安全性を評価する計画としております。それに先立つ安全性評価パートの 2 例は、厚労省 Web ページに掲載されている「先進医療実施に係る Q&A」の 5 番(数例以上の臨床使用実績について説明されている項：[https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenko\\_iryou/iryouhoken/sensiniryo/minaoshi/dl/qanda.pdf](https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenko_iryou/iryouhoken/sensiniryo/minaoshi/dl/qanda.pdf))に基づき設定しました。このパートの 2 例は、申請医療機関・臨床研究中核病院である国立がん研究センター東病院のみで実施し、その結果を踏まえ、多施設で行う第 II 相部分に移行します。先進医療の通知等を拝見する限り、形式的にはこの 2 例の後に第 III 相部分に進むことも可能とも考えられます。しかし、NASOX 療法の安全性の評価が十分ではないと考えており、第 II 相部分で試験治療群(NASOX 療法群)として 45 例で治療完遂割合を評価することで、安全性ならびに有効性を確認した上で第 III 相部分に進むこととしております。以上のことから、安全性評価パートは 2 例で考えておりますが、第 II 相部分の 45 例でも、引き続き安全性の評価を行います。なお、本試験のプロトコール 14.1.に定めておりますように、年 2 回の定期モニタリングを実施することとしており、重篤ではない事象も含め、第 II 相部分の進捗中も、参加医療機関間での安全性データの共有を行いつつ進める計画としております。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答7

先進医療技術名：切除可能膵癌に対する術前ゲムシタビン+S-1 療法/術後 S-1 療法と周術期ナリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチナ+S-1 併用療法

2025年9月3日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科 池田 公史

1. 今回、申請された技術は、「未承認若しくは適応外の医薬品、医療機器又は再生医療等製品を用いる医療技術に係る留意事項」の中で、高度で質の高い臨床研究を実施することができる保険医療機関において、当該医療技術を有効かつ安全に実施できることが明らかである場合には、数例以上の臨床使用実績が無い場合であっても、申請は可能としていることから申請がなされている。今回、先進医療として数例の実施を行った後に、先進医療の継続の可否を評価すること計画となっているが、その数例が現在提示されている2例では、先進医療技術審査部会として先進医療の継続について評価することは困難と考える。特に、本プロトコル治療は「術前 NASOX 療法+手術+術後 NASOX 療法」により構成されており、術前化学療法の中止等の理由により術後化学療法に至らない症例が生じることも想定される。安全性評価パートの症例数を再考頂きたいが、いかがか。

### 【回答】

安全性評価パートの登録数について追加のご意見をいただきありがとうございます。NASOX 療法は本邦での使用実績がないことから、ご指摘の通り、安全性に関してより多くの情報があることは重要と考えております。一方で、本試験に参加いただく患者さんの安全を最優先に考えた場合、初期の安全性評価の報告が遅くなることは望ましくないと考えます。そのため、まずは2例に対して試験治療を行い、その結果を速やかに報告することで早期に安全性情報を共有させていただき、続く第Ⅱ相部分に移行した後、最初に発行する「定期モニタリングレポート(プロトコール 14.1;重篤な有害事象、有害反応/有害事象等の発現状況を含む文書)」を追加で提出することで、より多くの患者に基づく安全性の情報を補足させていただきたいと考えております。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答8

先進医療技術名：切除可能膵癌に対する術前ゲムシタビン+S-1療法/術後S-1療法と周術期ナノリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチン+S-1併用療法

2025年9月22日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科 池田 公史

1. 照会3-2の回答において、「ご指摘の「8. 臨床試験の参加に伴って期待される利益と予想される不利益」への安全性に関する記載について、安全性評価パートの結果を踏まえて追記を検討いたします。」と回答いただいておりますが、いつのタイミングで、どのような追記を実施することを想定されていますでしょうか。

### 【回答】

照会事項3-2における「24頁の利益不利益のところに、安全性についての記載をいつの段階で、どのように記載するのでしょうか。」のご指摘は、安全性評価パートにおける情報を追記することを求められているものと理解しております。これについては、安全性評価パートの結果が得られ次第、改訂のタイミングで同パートで確認された安全性情報とランダム化パートへの移行について追記することを想定しています。

2. 安全性パートが2例ですと、安全性に課題がある症例と課題がなかった症例がそれぞれ1例ずつであった場合、その後の継続評価が困難であるため、奇数症例のほうが良いのではないかと思いますが、いかがでしょうか。

### 【回答】

安全性評価パートにおいて、「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う手続き等の取扱いについて」([https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=00tc4560&dataType=1&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc4560&dataType=1&pageNo=1))の第2の8に準じて、1症例ごとに十分な検討を行うことが必要であると考えておりますが、ご指摘の通り課題のあり・なしの人数も判断材料の1つになると考えますので、安全性評価パートの予定登録数を追加して3例に変更させていただきます。

3. 安全性パートについて、術後NASOXまでたどり着かなかつた場合、継続評価が出来かねると思います。「プロトコルを完遂した症例」とするのはいかがでしょうか。

### 【回答】

ご提案の条件とする場合、以下の2通りの運用が考えられます。

- ① 初めの3例が登録された時点での登録を一時停止した後、例えば術前化学療法が中止となり手術を実施できなかつた例が発生した場合に登録を再開する。

② 治療完遂例が 3 例に到達するまで患者登録を継続する。

①については現在の標準治療より試験治療の方が毒性が強いことを踏まえると、照会事項回答書 7 でも記載しておりますように、本試験に参加いただく患者さんの安全を最優先に考えた場合、初期の安全性評価の報告が遅くなることは望ましくないと考えます。②についても初期の安全性評価を行うまでに試験治療のリスクを負う患者が多くなることは適切ではないと考えます。

従って、まずは初めの 3 例に対して試験治療を行い、試験実施計画書で規定されたエンドポイントの結果が得られ次第、速やかに報告することで安全性情報を早期に共有させていただければと存じます。その上で、現在の試験実施計画書で規定している被験者保護のための安全管理方法では不十分な点があるとの合理的疑いが生じる場合、あるいは、規定しているデータの収集、評価方法では把握することができない情報が判明した場合など、安全性評価パートの患者数を追加する必要があると判断される場合には、改めて追加する方針とさせていただければと考えております。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答9

先進医療技術名：切除可能膵癌に対する術前ゲムシタビン+S-1 療法/術後 S-1 療法と周術期ナリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチナ+S-1 併用療法

2025年10月10日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科 池田 公史

1. 本試験は術前 NASOX 療法+手術+術後 NASOX 療法の有効性及び安全性を評価する試験であるが、安全性評価パートでは術前 NASOX 療法開始から術後 30 日までの安全性を評価することになっている。先進医療として継続の判断するのに、安全性評価パートの術後 NASOX 療法のデータは必要であることから、安全性評価パートの設定を再考いただきたい。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。安全性評価パートにおいて術後 NASOX 療法のデータを含めることの重要性について、承知いたしました。ご指摘を踏まえまして、安全性評価パートの評価期間について、術前 NASOX 療法開始時点から術後 30 日までの期間ではなく、術前 NASOX 療法開始時点から、周術期も含めて、術後 NASOX 療法 1 コース目終了(2 コース目開始直前)時点までの期間に変更することいたします。加えて、安全性評価パートの結果に基づいて、先進医療としての継続についてご審議いただく際には、その時点で得られているすべての安全性情報を踏まえて検討した結果も提出させていただきます。

また、9月17日付けの事前照会事項8でいただきましたご指摘を踏まえ、安全性評価パートの予定登録数を2例から3例へ修正しております。さらに、当該3例の結果を評価した時点で、術後 NASOX 療法を含む安全性評価の情報が十分に得られていないと判断される場合(例えば、術後 NASOX 投与例が1例のみであった場合や術後 NASOX 投与例が2例のみかつ術後 NASOX 療法の有害事象に懸念があり、追加評価が適切と考えられる場合等)には、安全性評価パートの登録数を適宜追加した上で、先進医療としての継続についてのご審議をお願いしたいと考えております。なお、安全性評価パートにおける安全性及び登録数追加の要否については、本試験の研究グループの委員を除く JCOG 効果・安全性評価委員会(<https://jcog.jp/org/committee/jury/>)による審査を受ける予定とします。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 10

先進医療技術名：切除可能膵癌に対する術前ゲムシタビン+S-1 療法/術後 S-1 療法と周術期ナノリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチン+S-1 併用療法

2025 年 10 月 27 日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科 池田 公史

1. 事前照会事項に対する回答9では、「当該 3 例の結果で安全性評価の情報が十分に得られていないと判断される場合には、安全性評価パートの登録数を適宜追加した上で、先進医療としての継続についてのご審議をお願いしたいと考えております。」とありますが、安全性評価パートは予定登録数である 3 例の安全性を評価、効果・安全性評価委員会での審議した後、先進医療技術審査部会で先進医療として継続について諮るようにして頂きたい。

【回答】

ご指摘の通りに対応いたします。

以上

## 先進医療の内容（概要）

先進医療の名称：切除可能膵癌に対する術前ゲムシタビン+S-1 療法/術後 S-1 療法と周術期ナノリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチニ+S-1 併用療法

適応症：切除可能膵癌

内容：

(先進性) (先進性) 切除可能膵癌に対する標準治療は術前 GS 療法+手術+術後 S-1 療法である。切除不能膵癌における過去の報告では、GS 療法と NASOX 療法の奏効割合はそれぞれ 44.4%、58.5%であり、NASOX 療法でより高い奏効割合が期待できる。切除可能膵癌においても、周術期（術前+術後）化学療法として NASOX 療法を行うことで、術前 GS 療法+術後 S-1 療法よりも全生存期間が長くなることが期待される。海外のガイドラインでは、切除可能膵癌に対する術前化学療法は十分なエビデンスがないため、術後化学療法のみが推奨されており、本試験により周術期 NASOX 療法の全生存期間における優越性が明らかとなれば、海外に与えるインパクトは大きい。

(概要) 75 歳以下の切除可能膵癌に対して、安全性評価パートとして試験治療である術前 NASOX 療法+手術+術後 NASOX 療法の安全性を評価した後、ランダム化パート第 II 相部分で試験治療の有効性・安全性評価のために周術期 NASOX 療法完遂割合を評価し、第 III 相部分で標準治療に対する全生存期間における優越性を検証する。先進医療 B の制度下で、JCOG 肝胆膵グループ参加施設により実施し、切除可能膵癌に対するナノリポソーム型イリノテカン、オキサリプラチニの術前・術後投与についての公知申請を目指す。

安全性評価パート

エンドポイント：術前 NASOX 療法中の有害事象、術中合併症、術後合併症（術後 30 日以内）、術後 NASOX 療法第 1 コースの有害事象

ランダム化パート

第 II 相部分 Primary endpoint：周術期 NASOX 療法の治療完遂割合、Secondary endpoints：術前化学療法の奏効割合、病理学的奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

第 III 相部分 Primary endpoint：全生存期間、Secondary endpoints：無増悪生存期間、術前化学療法の奏効割合、R0 切除割合、病理学的奏効割合、プロトコール治療完遂割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、手術合併症発生割合

安全性評価パート

ランダム化パート

(効果) 切除可能膵癌に対する周術期化学療法として、NASOX 療法群の全生存期間が術前 GS 療法+術後 S-1 療法群より有意に長いことが期待される。

(先進医療にかかる費用) 患者の体表面積が 1.7 m<sup>2</sup>として、本技術に係る総費用は 4,389,432 円である。先進医療に係る費用は 3,119,100 円で、このうちナノリポソーム型イリノテカンおよびオキサリプラチニの投与にかかる薬剤費は 3,109,500 円である。薬剤は企業より無償提供を受けるため患者負担額は 1 コースあたり 800 円、術前 4 コース・術後 8 コースの計 12 コースで 9,600 円である。

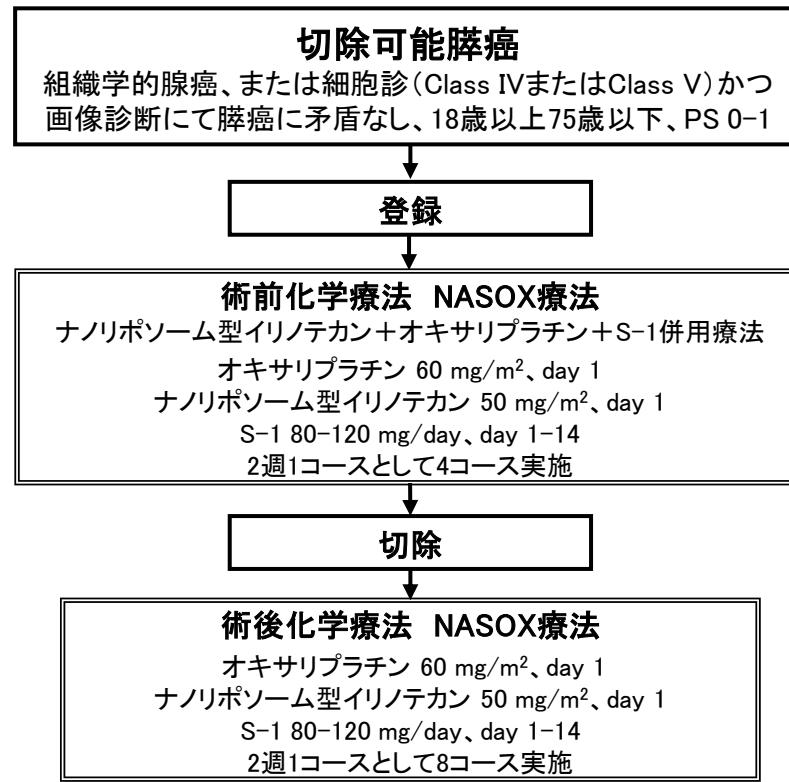
# 概要図

第181回先進医療技術審査部会

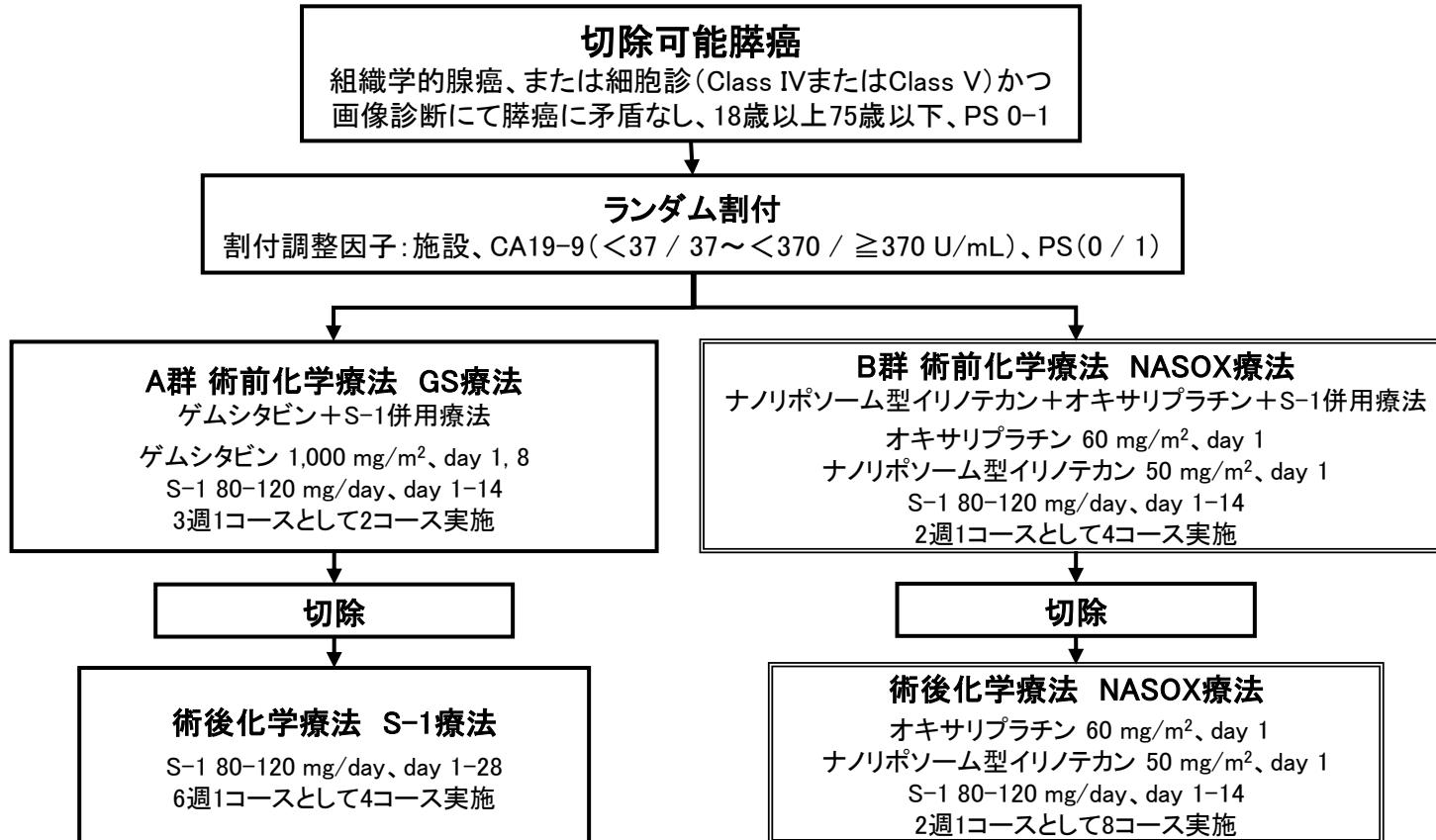
資料3-4

## 切除可能膵癌に対する周術期ナリポソーム型イリノテカントキサリプラチニ+S-1併用療法(NASOX療法)と 術前ゲムシタビン+S-1療法/術後S-1療法のランダム化比較第II/III相試験

### 安全性評価パート



### ランダム化パート



### 安全性評価パート

評価項目 : 術前NASOX療法中の有害事象、術中合併症、術後合併症(術後30日以内)、術後NASOX療法第1コースの有害事象

### ランダム化パート

第II相部分 主要評価項目 : 周術期NASOX療法の治療完遂割合

副次的評価項目 : 術前化学療法の奏効割合、病理学的奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

第III相部分 主要評価項目 : 全生存期間

副次的評価項目 : 無増悪生存期間、術前化学療法の奏効割合、R0切除割合、病理学的奏効割合、プロトコール治療完遂割合、  
有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、手術合併症発生割合

総研究期間: 8.5年(予定登録期間: 3.5年、追跡期間: 登録終了後4年、解析期間: 1年)

# 薬事承認申請までのロードマップ

- 試験薬:オキサリプラチン(製品名:エルプラット)、ナノリポソーム型イリノテカン(製品名:オニバイド)
- 先進医療での適応疾患:切除が可能な膵臓がん

ガイドライン  
掲載

学会からの  
要望

## 申請医療機関における実施例

- 対象:切除可能膵癌
- 治療レジメン:  
ナノリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチン  
+S-1併用療法(NASOX療法)
- 患者数:0例

## 国内での現状

薬事承認:無  
ガイドライン記載:無

## 欧米での現状

薬事承認:米国(無) 欧州(無)  
ガイドライン記載:米国(無) 欧州(無)  
進行中の臨床試験:米国(無) 欧州(無)

## 当該先進医療における

### 選択規準:

- 病理学的に腺癌または腺扁平上皮癌と診断され、かつ画像診断でも膵癌に矛盾しないと判断される。
- 未治療の切除可能膵癌である。
- 登録日の年齢が18歳以上、75歳以下である。
- Performance status(PS)はECOG規準で0または1である。  
など

### 除外規準:

- 活動性の重複がんを有する。
- 全身的治療を要する感染症を有する。など

### 予想される有害事象:

- 骨髄抑制、末梢神経障害、肺臓炎、皮疹 など

## 先進医療

- 試験名:切除可能膵癌に対する周術期ナノリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチン +S-1併用療法(NASOX療法)と術前ゲムシタビン+S-1療法/術後S-1療法のランダム化比較第II/III相試験(JCOG2309C)
- 試験デザイン:ランダム化比較検証的試験
- 期間:2025~2034年  
(先進医療承認から8.5年、登録期間3.5年、追跡期間4年、解析期間1年)
- 被験者数:283例(安全性評価パート:3例、第II相部分:90例、第III相部分:190例)
- 安全性評価パート
  - 評価項目:術前NASOX療法中の有害事象、術中合併症、術後合併症(術後30日以内)、術後NASOX療法第1コースの有害事象
- 第II相部分
  - 主要評価項目:周術期NASOX療法の治療完遂割合
  - 副次的評価項目:術前化学療法の奏効割合、病理学的奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合
- 第III相部分
  - 主要評価項目:全生存期間
  - 副次的評価項目:無増悪生存期間、術前化学療法の奏効割合、R0切除割合、病理学的奏効割合、プロトコール治療完遂割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、手術合併症発生割合

## 公知申請検討

学会からの  
要望

ガイドライン  
掲載

## 公知に至らない場合

新しいデザインの先進医療、  
または治験の追加を検討

**【別添1】「切除可能膵癌に対する術前ゲムシタビン+S-1療法/術後S-1療法と  
周術期ナノリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチン+S-1併  
用療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）**

**1. 申請医療機関**

国立がん研究センター東病院

**2. 協力医療機関**

北海道大学病院  
東北大学病院  
福島県立医科大学附属病院  
栃木県立がんセンター  
埼玉県立がんセンター  
国立がん研究センター中央病院  
東京科学大学病院  
がん研究会有明病院  
聖マリアンナ医科大学病院  
神奈川県立がんセンター  
富山大学附属病院  
京都大学附属病院  
近畿大学病院  
関西医科大学附属病院  
神戸大学医学部附属病院  
和歌山県立医科大学附属病院  
香川大学医学部附属病院  
九州大学病院  
鹿児島大学病院

**3. 予定協力医療機関**

なし

## 【別添2】「切除可能膵癌に対する術前ゲムシタビン+S-1療法/術後S-1療法と周術期ナノリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチン+S-1併用療法」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：切除が可能な膵臓がん

効能・効果：術前あるいは術後補助療法

#### 1. 従来の標準治療と当該技術の有効性

本試験の対象である切除可能膵癌は、Prep-02/JSAP-05 試験の結果により、術前ゲムシタビン+S-1 (GS) 療法+手術+術後 S-1 療法が標準治療となった。本試験対象における術前化学療法の有効性を示した報告は、この報告以外ない。一方で、切除不能膵癌においては、従来の標準治療であったゲムシタビン (GEM) 療法との比較試験の結果を基に GS 療法ではなく、GEM+nab-パクリタキセル (nab-PTX) 療法と modified FOLFIRINOX (フルオロウラシル (5-FU) + レボホリナート (LV) + イリノテカン+オキサリプラチン) 療法が標準治療として広く用いられている。また、近年 Na1IRIFOX 療法の GEM+nab-PTX 療法に対する全生存期間での優越性が示されている。Na1IRIFOX (ナノリポソーム型イリノテカン+5-FU+LV+オキサリプラチン) 療法の 5-FU 持続点滴と LV 点滴を内服抗がん薬である S-1 に換えた NASOX 療法は韓国での第 I/II 相試験で高い奏効割合が示されており、周術期化学療法においても、NASOX 療法の全生存期間が現在の標準治療である術前 GS 療法+術後 S-1 療法より有意に長いことが期待される。

#### 2. 申請医療機関等における実績

現在、申請医療機関である国立がん研究センター東病院において、切除可能膵癌に対して試験治療と全く同一の治療レジメンである周術期 NASOX 療法の使用実績はない。そのため、本試験においては申請医療機関である国立がん研究センター東病院にて計 3 例の安全性を確認した後に施設拡大を行う。

#### 3. 文献などにおいて示された有効性

本邦で行われた Prep-02/JSAP-05 試験は、切除可能膵癌において、手術先行群の全生存期間に対する術前 GS 療法群の優越性を示した。一方で、これまで周術期 NASOX 療法の有効性を示した報告はない。切除不能膵癌に対しては、MPACT 試験により GEM+nab-PTX 療法の GEM 療法に対する全生存期間での優越性が示され、さらに NAPOLI-3 試験により Na1IRIFOX 療法の GEM+nab-PTX 療法に対する全生存期間での優越性が示されている。一方、GEST 試験では、全生存期間における GS 療法の GEM 療法に対する優越性は明らかではなかった。Na1IRIFOX 療法における 5-FU 持続点滴と LV 点滴を内服抗がん薬である S-1 に換えた NASOX 療法は切除不能膵癌に対して韓国で実施された第 I/II 相試験で奏効割合 58.5%、PFS 中央値 7.0 か月、OS 中央値 12.6 か月と Na1IRIFOX 療法と同様に有望な結果であった。

以上より、周術期 NASOX 療法は術前 GS 療法+術後 S-1 療法よりも優れた予後延長効果を示すことが期待される。

## 【別添3】「切除可能膵癌に対する術前ゲムシタビン+S-1療法/術後S-1療法と周術期ナノリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチン+S-1併用療法」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

本試験は日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）において多施設共同試験として実施する。

#### 1. 登録手順

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、JCOG Web Entry System より登録する。Web 登録には JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要である。不明の場合には JCOG データセンターに問い合わせること。

#### 2. 適格規準

1) 膵腫瘍からの組織診もしくは細胞診で、以下のいずれかを満たす。

① 細胞診にて腺癌<sup>※1</sup>と診断されている。

② 細胞診にて Class IV または Class V と診断され、かつ画像診断でも腺癌<sup>※1</sup>に矛盾しないと判断されている。

※1 浸潤性膵管癌のうち、腺癌（高分化型、中分化型、低分化型）、腺扁平上皮癌のみ（「組織型分類（膵癌取扱い規約第8版）」参照）

2) 胸部 CT および腹部・骨盤造影 CT にて、「切除可能性分類（膵癌取扱い規約第8版）」における切除可能膵癌である。

3) 膵癌に対する開腹手術を予定している。

4) 膵癌に対する化学療法、放射線治療、免疫療法、手術のいずれの既往もない（減黄処置<sup>※2</sup>、審査腹腔鏡、経皮的ダグラス窓穿刺は許容する）。

※2 経皮的胆道ドレナージ（PTBD、PTGBD、ステント）、内視鏡的胆道ドレナージ（ENBD、ERBD、ステント）など。

5) 登録前に審査腹腔鏡または経皮的ダグラス窓穿刺を行った場合、腹腔洗浄細胞診が陰性である。

6) 登録日の年齢が 18 歳以上 75 歳以下である。

7) Performance status (PS) は ECOG の規準で 0 または 1 である（PS は必ず診療録に記載すること）。

8) 末梢性感觉ニューロパチー（Grade 2 以上）、末梢性運動ニューロパチー（Grade 2 以上）のいずれも認めない。いずれも軽度の症状の場合には Grade 1 とし適格とする。

9) 経口摂取が可能である。

10) 水様便がない。

11) 登録前 14 日以内の最新の検査値（登録日の 2 週間前の同一曜日は可）が、以下のすべてを満たす。

① 好中球数  $\geq 1,500/\text{mm}^3$

② ヘモグロビン  $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ （登録に用いた検査の採血日前 14 日以内に輸血を行っていないこと）

③ 血小板数  $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$

④ アルブミン  $\geq 3.0 \text{ g/dL}$

⑤ 総ビリルビン  $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$

⑥ AST：減黄処置<sup>※3</sup>なしの場合： $\leq 100 \text{ U/L}$ 、減黄処置ありの場合： $\leq 150 \text{ U/L}$

⑦ ALT：減黄処置<sup>※3</sup>なしの場合： $\leq 100 \text{ U/L}$ 、減黄処置ありの場合： $\leq 150 \text{ U/L}$

⑧ 血清クレアチニン：男性  $\leq 1.2 \text{ mg/dL}$ 、女性  $\leq 1.0 \text{ mg/dL}$

⑨ クレアチニンクリアランス（CCr） $\geq 50 \text{ mL/min}$ （CCr 計算値は必ず診療録に記載すること）

※3 経皮的胆道ドレナージ（PTBD、PTGBD、ステント）、内視鏡的胆道ドレナージ（ENBD、ERBD、ステント）など。

※4 CCr は Cockcroft-Gault 式による推定値で 50 mL/min 以上であること。推定値で 50 mL/min 未満の場合、実測値で 50 mL/min 以上であることが確認されれば適格とする。

Cockcroft-Gault 式を以下に示す。

男性 : CCr =  $\{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重} (\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清 Cr 値} (\text{mg/dL})\}$

女性 : CCr =  $0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重} (\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清 Cr 値} (\text{mg/dL})\}$

12) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

### 3. 除外規準

- 1) 活動性の重複がんを有する（同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が2年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし無病期間が2年未満であっても、臨床病期I期の前立腺癌、放射線治療により完全奏効となった臨床病期0期、I期の喉頭癌、完全切除された、以下の病理病期のがんのように5年相対生存率が95%以上相当のがんの既往は活動性の重複がん/多発がんに含めない）。  
胃癌「腺癌（一般型）」：0期-I期、結腸癌（腺癌）：0期-I期、直腸癌（腺癌）：0期-I期、食道癌（扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、類基底細胞癌）：0期、乳癌（非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌）：0期、乳癌（浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、Paget病）：0期-IIA期、子宮体癌（類内膜腺癌、粘液性腺癌）：I期、前立腺癌（腺癌）：I期-II期、子宮頸癌（扁平上皮癌）：0期、甲状腺癌（乳頭癌、濾胞癌）：I期、II期、III期、腎癌（透明細胞癌、嫌色素細胞癌）：I期、その他の粘膜内癌相当の病変  
※ 病期分類は、原則としてUICC-TNM第7版またはそれに準ずる癌取扱い規約に従う
  - 2) 全身的治療を要する感染症（ウイルス性肝炎は除く）を有する。
  - 3) 登録時に38.0°C以上の発熱を有する。
  - 4) 妊娠中、妊娠の可能性がある、産後28日以内、授乳中のいずれかに該当する女性。パートナーの妊娠を希望する男性。
  - 5) 日常生活に支障を来す精神疾患または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
  - 6) ステロイド薬またはその他の免疫抑制薬の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている。  
ただし、プレドニゾロン換算で10mg/日以下の全身投与は許容する。
  - 7) 重篤な合併症（心不全、腎不全、肝不全、出血性の消化性潰瘍、腸管麻痺、腸閉塞、コントロール不良の糖尿病、コントロール不良の高血圧症など）を有する。
  - 8) 胸部CTで診断される、間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫のいずれか、または複数を合併している。
  - 9) 不安定狭心症（最近3週間以内に発症または発作が増悪している狭心症）を合併、または6か月以内の心筋梗塞の既往を有する。
  - 10) フルシトシン（アンコチル®、ドメラジン®、アルシトシン®、ココール®）、フェニトイイン（アレビアチン®、ヒダントール®、フェニトイインN®）、ワルファリンカリウム（アレファリン®、サモファロン®、ワーファリン®）のいずれか、または複数の継続使用が必要である。
  - 11) 薬物アレルギーにより、ヨード系薬剤が使用できない。
- ナトリポソーム型イリノテカン、オキサリプラチン、ゲムシタビン、S-1のいずれかに重篤な薬剤過敏症の既往がある。

## 【別添4】「切除可能膵癌に対する術前ゲムシタビン+S-1療法/術後S-1療法と周術期ナノリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチン+S-1併用療法」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

#### 【安全性評価パート】

評価項目：術前NASOX療法中の有害事象、術中合併症、術後合併症（術後30日以内）、術後NASOX療法第1コースの有害事象

#### 【ランダム化パート】

##### 第Ⅱ相部分

主要評価項目：周術期NASOX療法の治療完遂割合

副次評価項目：術前化学療法の奏効割合、病理学的奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

##### 第Ⅲ相部分

主要評価項目：全生存期間

副次評価項目：無増悪生存期間、術前化学療法の奏効割合、R0切除割合、病理学的奏効割合、プロトコール治療完遂割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、手術合併症発生割合（術中、術後30日以内、術後90日以内）

#### 治療期間中の検査と評価

以下に示す安全性評価項目の頻度は最低限のものである。これより密な頻度で検査を行うことや、検査項目を追加することを禁じるものではない。

ただし、有効性評価項目に関しては、頻度を密にすることで有効性評価にバイアスが生じる可能性が高いことから、増悪が疑われる場合を除いて、規定の頻度で評価を行うこと。規定された時期以外に追加で行われた検査結果は、増悪の有無の判断には用いるが、効果判定におけるCR/PR/SDの判定には用いない。

#### 術前化学療法中の安全性評価項目

##### 1) 術前化学療法中に評価する安全性評価項目

A群：GEM投与予定日（2投1休の場合はday1, day8）の当日または前日に以下の評価を行う。  
休薬日（2投1休の場合はday15に相当する日）の安全性評価は必須としない。

安全性評価パート、B群：コース開始予定日当日または前日に以下の評価を行う。

第1コースのday8（±1日を許容）にも以下の検査を行う。第2コース以降のday8の安全性評価は必須としない。

- 1) 末梢血算：白血球数、好中球数（ANC：桿状球数+分節球数）、ヘモグロビン、血小板数
- 2) 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム
- 3) 血液生化学（eCRFでデータ収集しない）：ALP、LDH、CRP
- 4) 自他覚所見（CTCAE v5.0-JCOGで記載）
  - ・血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
  - ・眼障害：流涙
  - ・胃腸障害：口腔粘膜炎、恶心、嘔吐、便秘、下痢
  - ・一般・全身障害および投与部位の状態：発熱、疲労
  - ・免疫系障害：アレルギー反応
  - ・感染症および寄生虫症：気管支感染、肺感染、上気道感染、カテーテル関連感染、胆道感染、胆囊感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染、腹膜感染、感染性小腸結腸炎、敗血症
  - ・傷害、中毒および処置合併症：注入に伴う反応
  - ・代謝および栄養障害：食欲不振
  - ・神経系障害：嗅神経障害、味覚不全、末梢性感覺ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー
  - ・呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎
  - ・皮膚および皮下組織障害：斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、蕁麻疹、脱毛症、皮膚色素過剰

2) コース毎に評価する安全性評価項目

- 1) 全身状態 : PS (ECOG)

**術前化学療法開始～手術前の有効性評価項目**

術前化学療法最終コースの最終投与日を day 0 として day 0-14 に以下の検査を行う。術前化学療法を中止した場合は、中止と判断した日を day 0 として day 0-14 に以下の検査を行う。

ベースライン評価と同じ検査方法にて評価し、CT スライス厚は登録前評価と同じ CT スライス厚を用いる。

総合効果の判定は、試験実施計画書に規定した効果判定の手順に従って術前化学療法終了後にのみ行う。

- 1) 胸部（単純または造影）CT

- 2) 腹部・骨盤部造影 CT\*

\*登録時には CT 造影剤アレルギーを有しなかつたが本試験登録後に CT 造影剤アレルギーが生じた場合には造影 MRI でも可。腎機能障害、気管支喘息が原因で造影検査自体が不可能となった場合には、単純 CT、単純 MRI も許容する。

- 3) TNM 診断（膵癌取扱い規約第 8 版）

- 4) 腫瘍マーカー : CEA、CA19-9、DUPAN-2

**術前化学療法完了/中止後～手術前に行う検査と評価項目**

1) 手術前 7 日以内に行う検査と評価項目

- ① 全身状態 : PS (ECOG)、体重

- ② 胆道ドレナージの有無

- ③ 末梢血算 : 白血球数、好中球数 (ANC : 桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板数

- ④ 血液生化学 : 総ビリルビン

- ⑤ 自他覚症状 (CTCAE v5.0-JCOG)

- ・呼吸器、胸郭および縦隔障害 : 肺臓炎

**手術の評価項目（手術施行例）**

- 1) 手術担当責任医名

- 2) 手術日、手術時間

- 3) 手術術式、合併切除臓器の有無、合併切除血管の有無

- 4) 出血量（開腹より閉腹までのカウント）、輸血量（術中および初回退院まで）

- 5) 手術所見

- ① 腫瘍占居部位

- ② 原発部位、個数、腫瘍径

- ③ 遠隔転移 (M、M1 の場合の部位)

- ④ 局所進展度因子（門脈系への浸潤、動脈への浸潤）

- ⑤ 術中迅速腹腔洗浄細胞診

- ⑥ 腫瘍遺残度の評価 (R0、R1、R2)

- ⑦ 術中合併症 (CTCAE v5.0-JCOG) : 開腹より手術終了（閉腹）まで。治療との因果関係に関する担当医の判断も報告する。

- ・傷害、中毒および処置合併症 : 術中動脈損傷、術中消化管損傷、術中出血、術中肝胆道系損傷、術中静脈損傷

- ・血管障害 : 血栓塞栓症

**手術後の評価項目（手術施行例）**

- 1) 術後初回退院日

- 2) 病理組織所見

病理組織所見にて、診断名が変更となった場合には、変更後の診断に基づいて記載する。

- ・膵癌取扱い規約第 8 版 : 組織分類、肉眼分類、腫瘍占居部位、腫瘍径、個数、間質量、浸潤増殖様式、リンパ管侵襲、静脈侵襲、神経浸潤、主膵管内進展、動脈浸潤、胆管浸潤、門脈浸潤、十二指腸浸潤、膵外神経叢浸潤、T 分類、腹腔洗浄細胞診、リンパ節転移部位（転移リンパ節番号）、リンパ節転移（個数/総郭清リンパ節個数）、遠隔転移、腫瘍遺残度 (R0、R1、R2)、膵切除断端、胆管切除断端、膵周囲剥離面

- ・組織学的治療効果

- 3) 進行度分類 (UICC-TNM 分類第 8 版、膵癌取扱い規約第 8 版)

1) 術後 30 日以内の評価項目

- 1) 再手術の有無
- 2) 末梢血算：白血球数、ヘモグロビン、血小板数
- 3) 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン
- 4) 血液生化学（eCRF でデータ収集しない）：ナトリウム、カリウム
- 5) 腫瘍マーカー：CEA、CA19-9、DUPAN-2
- 6) 術後 30 日までの術後合併症（CTCAE v5.0-JCOG）：手術終了より術後 30 日まで。手術との因果関係に関する担当医の判断も報告する。Grading は、CTCAE v5.0-JCOG と Clavien-Dindo 分類の両方で行う。評価項目は表 8.2.5.a のとおり。それぞれの Grading については付表「JCOG 術後合併症規準（Clavien-Dindo 分類）v2.0—CTCAE v5.0 対比表」を参照すること。

表 8.2.5.a 術後合併症

評価項目	CTCAE v5.0 Term	Clavien-Dindo 分類 v2.0
上部消化管出血	上部消化管出血	術後出血
腹水	腹水	腹水
イレウス	イレウス	麻痺性イレウス
	小腸閉塞	閉塞性イレウス
膵液瘻	膵瘻、膵吻合部漏出	膵液瘻
胃排出遅延	胃腸障害-その他（胃排出遅延）	胃排出遅延
四肢浮腫	四肢浮腫	上肢浮腫、下肢浮腫
体幹浮腫	体幹浮腫	-
胆汁瘻	胆管瘻、胆管吻合部漏出	胆汁瘻
胆嚢炎	胆嚢炎	胆嚢炎
肝壊死	肝壊死	-
門脈血栓症	門脈血栓症	血栓症、塞栓症
肝不全	肝不全	-
胆管狭窄	胆管狭窄	その他（胆管狭窄）
胆管炎	胆道感染	-
術後肺炎	肺感染	肺炎
創感染	創傷感染	創感染
肝膿瘍	感染症および寄生虫症-その他（肝膿瘍）	腹腔内膿瘍
腹腔内膿瘍	腹部感染	腹腔内膿瘍
術後出血	術後出血	術後出血
創合併症	創合併症	腹壁瘢痕ヘルニア
消化管縫合不全	胃腸吻合部漏出、小腸吻合部漏出、大腸吻合部漏出	消化管縫合不全
消化管吻合部狭窄	傷害・中毒および処置合併症-その他（吻合部狭窄）	消化管吻合部狭窄
胸水	胸水	胸水
無気肺	無気肺	無気肺、喀痰排出障害
血栓塞栓症	血栓塞栓症	血栓症、塞栓症
	その他の Grade 3 以上の非血液毒性*	

\*非血液毒性とは、CTCAE v5.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球減少」「血小板数減少」「骨髄機能不全」「CD4 リンパ球減少」

2) 術後 56 日以内<sup>\*1</sup>の評価項目

\*1 術後化学療法開始前に実施する

- 1) 胸部（単純または造影）CT
- 2) 腹部・骨盤造影 CT<sup>\*2</sup>

※2 登録時には造影剤アレルギーを有しなかつたが本試験登録後にCT造影剤アレルギーが生じた場合は造影MRIでも可。腎機能障害、気管支喘息が原因で造影検査自体が不可能となった場合には、単純CT、単純MRIも許容する。

### 3) 術後90日以内の評価項目

#### 1) 再手術の有無

術後90日までの術後合併症(CTCAE v5.0-JCOG)：手術終了より術後90日まで。手術との因果関係に関する担当医の判断も報告する。Gradingは、CTCAE v5.0-JCOGとClavien-Dindo分類の両方で行う。評価項目は表8.2.5.aのとおり。それぞれのGradingについては付表「JCOG術後合併症規準(Clavien-Dino分類)v2.0-CTCAE v5.0対比表」を参照すること。

#### 術後化学療法中の安全性評価項目

A群：各コース開始前7日以内に以下の項目を評価する。ただし、体重とCCrは第1コース開始前のみ評価を行う。

第1コースは2週に1回以上、第2コース以降は3週に1回以上、プロトコール治療終了まで、以下の項目を評価する。

安全性評価パート、B群：各コース開始当日または前日に以下の項目を評価する。ただし、体重とCCrは第1コース開始前7日以内に評価を行う。

第1コースのday8(±1日を許容)にも2)、3)、5)、6)の評価を行う。第2コース以降のday8の安全性評価は必須としない。

- 1) 全身状態：PS(ECOG)、体重(第1コース開始前のみ)
- 2) 末梢血算：白血球数、好中球数(ANC：桿状球数+分節球数)、ヘモグロビン、血小板数
- 3) 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム
- 4) CCr(Cockcroft-Gault式による推定値、推定値が50mL/min未満の場合は実測値)(第1コース開始前のみ)

#### Cockcroft-Gault式

男性： $CCr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値(mg/dL)}\}$

女性： $CCr = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値(mg/dL)}\}$

- 5) 血液生化学(CRFでデータ収集しない)：ALP、LDH、CRP

- 6) 自他覚所見(CTCAE v5.0-JCOGで記載)

- ・血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
- ・眼障害：流涙
- ・胃腸障害：口腔粘膜炎、悪心、嘔吐、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、便秘、下痢
- ・一般・全身障害および投与部位の状態：発熱、疲労
- ・免疫系障害：アレルギー反応
- ・感染症および寄生虫症：気管支感染、肺感染、上気道感染、カテーテル関連感染、胆道感染、胆囊感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染、腹膜感染、感染性小腸結腸炎、敗血症
- ・傷害、中毒および処置合併症：吻合部潰瘍、注入に伴う反応(B群のみ)
- ・代謝および栄養障害：食欲不振、脱水
- ・神経系障害：嗅神経障害、味覚不全、末梢性感覺ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー
- ・呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎
- ・皮膚および皮下組織障害：斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、蕁麻疹、脱毛症、皮膚色素過剰

#### 術後化学療法中の有効性評価項目

術後化学療法中には効果判定は行わない。

ただし、術後化学療法開始後12週毎(±2週を許容)に以下の検査を行い、再発の有無について評価する。再発が認められた場合は、全身状態(PS)および再発形式(局所再発、肝転移、腹膜転移、リンパ節転移、肺転移、骨転移、その他)を記録する。

- 1) 胸部(単純または造影)CT
- 2) 腹部・骨盤造影CT\*
- 3) 腫瘍マーカー：CEA、CA19-9、DUPAN-2

\* 登録時には造影剤アレルギーを有しなかつたが本試験登録後にCT造影剤アレルギーが生じた場合には造影MRIでも可。腎機能障害、気管支喘息が原因で造影検査自体が不可能となった場合には、単純CT、単純MRIも許容する。

## 治療終了後の検査と評価項目

### 治療終了後の安全性評価

#### 1) 有害事象

プロトコール治療終了後は、以下の項目を評価する。

術後 31 日以降～治療終了後 3 年：3 か月毎。前後 1 か月までを許容する。

治療終了後 3 年～5 年：6 か月毎。前後 2 か月までを許容する。

治療終了後 5 年～：1 年毎。前後 3 か月までを許容する。

① 術前化学療法のみでプロトコール治療中止になった場合で、プロトコール治療中止後 31 日以降は、Grade 3 以上の有害反応が認められた場合、Grade 1 以上の有害反応の治療のために 24 時間以上の入院/入院期間の延長が必要となった場合、についてはその内容を診療録に記載し、追跡調査に入力する。

術後化学療法を実施した場合で、術後化学療法完了/中止後 31 日以降は、Grade 3 以上の有害反応が認められた場合、Grade 1 以上の有害反応の治療のために 24 時間以上の入院/入院期間の延長が必要となった場合、についてはその内容を診療録に記載し、追跡調査に入力する。

#### 2) 全身状態

プロトコール治療終了後は、以下の項目を評価する。

治療終了後～治療終了後 3 年：3 か月毎。前後 1 か月までを許容する。

治療終了後 3 年～5 年：6 か月毎。前後 2 か月までを許容する。

治療終了後 5 年～：1 年毎。前後 3 か月までを許容する。

① PS (ECOG)

#### 3) 後治療に関する情報

後治療について、以下の項目を評価する。

- ・ 後治療の有無
- ・ 後治療の内容（後治療を行った場合）
- ・ プロトコール治療中止後最初の後治療開始日（後治療を行った場合）
- ・ 後治療開始時の PS（後治療を行った場合）

### 治療終了後の有効性評価

#### 1) 検査内容

① 胸部（単純または造影）CT

② 腹部・骨盤造影 CT\*

\* 登録時には CT 造影剤アレルギーを有しなかつたが本試験登録後に CT 造影剤アレルギーが生じた場合には造影 MRI でも可。腎機能障害、気管支喘息が原因で造影検査自体が不可能となった場合には、単純 CT、単純 MRI も許容する。

③ 腫瘍マーカー：CEA、CA19-9、DUPAN-2

#### 2) 評価間隔

プロトコール治療が中止/完了となった場合、無増悪生存期間のイベントが観察されるまで以下の評価間隔で有効性評価を継続する。

治療終了後～治療終了後 3 年：3 か月ごと。前後 1 か月までを許容する。

治療終了後 3 年～5 年：6 か月ごと。前後 2 か月までを許容する。

治療終了後 5 年～：1 年毎。前後 3 か月までを許容する。

### 追跡調査

生存時間 (time-to-event)	無イベント生存の確認	備考
全生存期間	最終生存確認日	電話連絡のみも可
無増悪生存期間	臨床的に増悪がないことが確認された最終日	電話連絡のみは不可

追跡調査は本試験の登録終了後 3 年まで実施するため、個々の患者の登録後 3 年以降も CRF の締め切り日に従つて報告する。

#### 1) 追跡調査時の転帰確認

生存確認は患者本人の外来受診の他、患者への電話連絡による生存確認も可。ただし電話連絡による生存確認を行った場合は、そのことを診療録に記録すること。全生存期間のイベントの取り扱いについての詳細は試験実施計画書を参照。

#### 2) 追跡調査時の増悪の確認

増悪の有無の確認は画像検査や検体検査による増悪の有無の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な確認でよい。ただし、患者本人への電話連絡による確認のみは不可とする。転院先または紹介先の医療機関など

で増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管、またはメール等で確認し、診療録に記録すること。この場合も電話連絡のみは不可とする。

無増悪生存期間のイベントの取り扱いについての詳細は本試験の試験実施計画書に規定している。

## 【統計学的事項】

### 主たる解析と判断規準

#### 試験結果の主たる判断規準

##### 安全性評価パート

申請医療機関である国立がん研究センター東病院において、切除可能膵癌に対して試験治療と全く同一の治療レジメンである周術期 NASOX 療法の使用実績がない。本試験の安全性評価パートでは、先進医療の継続の可否を評価するため、まずは 3 例において B 群と同じプロトコール治療を行い、術前 NASOX 療法開始から術後 NASOX 療法第 1 コース終了までの安全性を評価する。具体的には、術前 NASOX 療法中の有害事象、術中合併症、術後合併症（術後 30 日以内）、術後 NASOX 療法第 1 コースの有害事象を評価する。安全性評価レポートを効果・安全性評価委員会に提出し審議した後、先進医療技術審査部会に報告し先進医療として継続することが可とされた場合は、ランダム化パートへ移行し施設拡大を行う。

##### ランダム化パート

#### 第 II 相部分

全登録例の第 II 相部分における primary endpoint に関するデータがすべて収集されると見込まれる第 II 相部分の登録終了後半年を目処に第 II 相部分の主たる解析を行う。本試験の第 II 相部分の primary endpoint に関する主たる解析の目的は、周術期 NASOX 療法が十分な有効性と安全性を有するかどうかを評価し、第 III 相試験の試験治療として適切であるかどうかを判断することである。安全性評価パートの 3 例を含めて試験治療群の患者数が 10 例に到達した後に発行する定期モニタリングレポート（14.1. 参照）を安全性評価レポートとして効果・安全性評価委員会に提出し審議した後、先進医療技術審査部会に報告する。

Primary endpoint である周術期 NASOX 療法の治療完遂割合について、帰無仮説である「真の治療完遂割合が、無効と判断する閾値治療完遂割合 ( $P_0 : 30\%$ ) 以下である」が棄却されれば有効かつ安全と判断し、棄却されなければ有効かつ安全ではないと判断する。

なお、第 II 相部分と第 III 相部分の間では基本的に登録を一時停止するが、試験治療群の全登録例が第 II 相部分の予定登録数 45 例に達した時点で 20 例（44%）以上の周術期 NASOX 療法の治療完遂が確認できていれば、帰無仮説が棄却されることが明らかであるため、登録を一時停止せずに第 III 相部分へ移行する。同様に、不適格例を除いた解析対象者数が 45 例に満たない場合でも、帰無仮説が棄却されることが明らかである場合は登録を一時停止せずに第 III 相部分へ移行する。

#### 第 III 相部分

本試験は第 III 相部分の主たる解析が最終解析となる。

登録終了 4 年後を目処に行う、本試験の第 III 相部分の primary endpoint に関する主たる解析の目的は、標準治療群である A 群（術前 GS 療法 + 手術 + 術後 S-1 療法）に対し、試験治療群である B 群（術前 NASOX 療法 + 手術 + 術後 NASOX 療法）が、primary endpoint である全生存期間において上回るかどうかを検証することである。

試験治療群が標準治療群を統計学的に有意に上回った場合、試験治療である術前 NASOX 療法 + 手術 + 術後 NASOX 療法がより有用な治療法であると結論する。有意に上回らなかった場合は、標準治療である術前 GS 療法 + 手術 + 術後 S-1 療法が引き続き有用な治療法であると結論する。

なお、各エンドポイントの解析方法の詳細は、中間解析の手順の詳細も含め、データセンターの当該グループ担当統計スタッフが検証的な解析を実施する前に統計解析計画書に記載する。

## 試験全体の有意水準および多重性の調整

### 第 II 相部分

有意水準は片側 5%とする。

### 第 III 相部分

本試験では、B 群が A 群に劣っている場合にそれが統計学的に有意かどうかは関心事ではない（有意か否かによって「標準治療である術前 GS 療法+手術+術後 S-1 療法が引き続き有用な治療法である」という結論は変わらない）ため検定は片側検定を行う。試験全体の有意水準は片側 5%とする。主たる仮説の検証に用いる有意水準およびそれに対応する信頼係数は、中間解析に伴う多重性の調整を踏まえたものを用いる。

### 有効性の解析

#### Primary endpoint (全生存期間) の解析

##### 1) 主たる解析の方法

第 III 相部分の主たる解析における両群の全生存期間が等しいという帰無仮説の検定は、全登録例を対象に、施設以外の割付調整因子 (CA19-9 [37 U/mL 未満 vs. 37 U/mL 以上 370 U/mL 未満 vs. 370 U/mL 以上]、PS [0 vs. 1]) を層とした層別ログランク検定により行う。ただし、各層の被験者数・イベント数が少ない場合など、2 つの因子を用いて適切に層別ログランク検定が行えないことが想定される場合には、群間比較を伴う検証的解析を行う前に群間比較に関わる情報がない下で作成する統計解析計画書で割付調整因子の扱いを定める。

累積生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、 Brookmeyer and Crowley の方法を用いて生存期間中央値の両側信頼区間を求め、 Greenwood の公式を用いて年次生存割合の 95%両側信頼区間を求める。

主たる解析結果はデータセンターが「主たる解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表医師、グループ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

##### 2) モデルを用いた解析の方法

治療効果の推定値として、主たる解析の検定と同じ因子を用いた層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその両側信頼区間を求める。信頼区間の構成は Wald 型を用いる。タイデータの処理には正確な方法を用いる。

##### 3) サブグループ解析の方法

以下に記す因子に基づくサブグループ解析を行う。

また、治療効果と部分対象集団との交互作用を検討するため、探索的に、次に示す因子について層別しない Cox 比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95%両側信頼区間を求める。これらの解析は十分な検出力を担保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果と解釈する。

<サブグループ解析を予定している因子>

- 性別（男性 / 女性）
- 年齢（65 歳未満 / 65 歳以上 70 歳未満 / 70 歳以上）
- PS (0 / 1)
- 登録時 CA19-9 (37 U/mL 未満 / 37 U/mL 以上 370 U/mL 未満 / 370 U/mL 以上)
- 腫瘍主占居部位（膵頭部 / 膵体尾部）
- 術前減黄処置の有無（有 / 無）
- 登録時 cT 因子 (T1 / T2 / T3) (UICC-TNM 第 8 版に従う)
- 登録時 cN 因子 (N0 / N1-2) (UICC-TNM 第 8 版に従う)
- 予定術式（膵頭十二指腸切除術 / 膵体尾部切除 / 膵全摘）

##### 4) 補足的解析の方法

主たる解析結果の頑健性を確認するために、必要に応じて以下の補足的解析を行う。

- 全登録例を対象に、層別しないログランク検定を行う。
- 全登録例を対象に、層別しない Cox 比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95%両側信頼区間を求める。
- 全登録例を対象に、群間で偏りが見られた背景因子を共変量とし、主たる解析の検定と同じ因子を用いた層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95%両側信頼区間を求める。

- 全適格例を対象に、施設以外の割付調整因子 (CA19-9 [37 U/mL 未満 vs. 37 U/mL 以上 370 U/mL 未満 vs. 370 U/mL 以上]、PS [0 vs. 1]) を層とした層別ログランク検定を行う。
- 全適格例を対象に、層別しない Cox 比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95%両側信頼区間を求める。

#### 5) 欠測データの扱い

欠測値に対する補完は、原則として行わない。生存例に対する打ち切りの定義は、試験実施計画書に規定した「エンドポイントの定義」に従う。ただし、データ確定前に、解析結果に重大な影響を与える欠測値が存在することが分かった場合には、統計解析計画書にその対処方法を記載する。

#### 6) 追跡状況の要約

全登録例を対象に、追跡期間を以下の定義により患者ごとに算出し、その要約統計量（最小値、25%点、中央値、75%点、最大値）を算出する。

$$\text{追跡期間 (日)} = (\text{死亡日 (死亡例)} \text{ or 最終生存確認日 (生存例)}) - \text{登録日} + 1$$

#### Secondary endpoint (無増悪生存期間) の解析

##### 1) 主たる解析の方法

両群の無増悪生存期間が等しいという帰無仮説の検定は、全登録例を対象に、層別しないログランク検定により行う。

累積無増悪生存曲線、無増悪生存期間中央値、年次無増悪生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて無増悪生存期間中央値の 95%両側信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて年次無増悪生存割合の 95%両側信頼区間を求める。

##### 2) モデルを用いた解析の方法

治療効果の推定値として、層別しない Cox 比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95%両側信頼区間を求める。

##### 3) サブグループ解析の方法

以下に記す因子に基づくサブグループ解析を行う。

また、治療効果と部分対象集団との交互作用を検討するため、探索的に、次に示す因子について層別しない Cox 比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95%両側信頼区間を求める。これらの解析は十分な検出力を担保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果と解釈する。

#### <サブグループ解析を予定している因子>

- 性別 (男性 / 女性)
- 年齢 (65 歳未満 / 65 歳以上 70 歳未満 / 70 歳以上)
- PS (0 / 1)
- 登録時 CA19-9 (37 U/mL 未満 / 37 U/mL 以上 370 U/mL 未満 / 370 U/mL 以上)
- 腫瘍主占居部位 (膵頭部 / 膵体尾部)
- 術前減黄処置の有無 (有 / 無)
- 登録時 cT 因子 (T1 / T2 / T3) (UICC-TNM 第 8 版に従う)
- 登録時 cN 因子 (N0 / N1-2) (UICC-TNM 第 8 版に従う)
- 予定術式 (膵頭十二指腸切除術 / 膵体尾部切除 / 膵全摘)

##### 4) 補足的解析の方法

解析結果の頑健性を確認するために、必要に応じて以下の補足的解析を行う。

- 全登録例を対象に、施設以外の割付調整因子を層とした層別ログランク検定を行う。
- 全登録例を対象に、施設以外の割付調整因子を層とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95%両側信頼区間を求める。
- 全登録例を対象に、群間で偏りが見られた背景因子を共変量とし、層別しない Cox 比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその両側信頼区間を求める。
- 全適格例を対象に、層別しないログランク検定を行う。
- 全適格例を対象に、層別しない Cox 比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95%両側信頼区間を求める。

## 5) 欠測データの扱い

欠測値に対する補完は、原則として行わない。増悪と判断されていない対象に対する打ち切りの定義は、試験実施計画書に規定した「エンドポイントの定義」に従う。ただし、データ確定前に、解析結果に重大な影響を与える欠測値が存在することが分かった場合には、統計解析計画書にその対処方法を記載する。

### Secondary endpoint (術前化学療法の奏効割合) の解析

#### 1) 主たる解析の方法

全登録例のうち測定可能病変を有する患者を対象とし、術前化学療法の奏効割合の推定値とその 95%両側信頼区間を算出する。割合の群間比較には Fisher の直接確率検定を用い、区間推定には二項分布に基づく正確な両側信頼区間を用いて 95%両側信頼区間を算出する。

#### 2) モデルを用いた解析の方法

該当せず。

#### 3) サブグループ解析の方法

以下に記す因子に基づくサブグループ解析を行う。

また、治療効果と部分対象集団との交互作用を検討するため、探索的に、次に示す因子について単変量対数線形モデルを用いて群間の治療効果のリスク比とその 95%信頼区間を求める。これらの解析は十分な検出力を担保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果と解釈する。

#### <サブグループ解析を予定している因子>

- 性別（男性 / 女性）
- 年齢（65 歳未満 / 65 歳以上 70 歳未満 / 70 歳以上）
- PS（0 / 1）
- 登録時 CA19-9（37 U/mL 未満 / 37 U/mL 以上 370 U/mL 未満 / 370 U/mL 以上）
- 腫瘍主占居部位（脾頭部 / 脾体尾部）
- 登録時 cT 因子（T1 / T2 / T3）（UICC-TNM 第 8 版に従う）
- 登録時 cN 因子（N0 / N1-2）（UICC-TNM 第 8 版に従う）

#### 4) 補足的解析の方法

主たる解析結果の頑健性を確認するために、必要に応じて以下の補足的解析を行う。

- 全登録例のうち、測定可能病変を有する患者を対象とした解析

#### 5) 欠測データの扱い

欠測値に対する補完は、原則として行わない。最良総合効果が NE の場合は非奏効とし、分母にのみ含める。ただし、データ確定前に、解析結果に重大な影響を与える欠測値が存在することが分かった場合には、統計解析計画書にその対処方法を記載する。

### Secondary endpoint (病理学的奏効割合) の解析

#### 1) 主たる解析の方法

全適格例を対象とし、術前治療の病理学的奏効割合の推定値とその両側信頼区間を群別に算出する。割合の群間比較には Fisher の直接確率検定を用い、区間推定には二項分布に基づく正確な両側信頼区間を用いて 95%信頼区間を算出する。

#### 2) モデルを用いた解析の方法

該当せず。

#### 3) サブグループ解析の方法

以下に記す因子に基づくサブグループ解析を行う。

また、治療効果と部分対象集団との交互作用を検討するため、探索的に、次に示す因子について単変量対数線形モデルを用いて群間の治療効果のリスク比とその 95%信頼区間を求める。これらの解析は十分な検出力を担保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果と解釈する。

#### <サブグループ解析を予定している因子>

- ・性別（男性 / 女性）
- ・年齢（65 歳未満 / 65 歳以上 70 歳未満 / 70 歳以上）
- ・PS（0 / 1）
- ・登録時 CA19-9（37 U/mL 未満 / 37 U/mL 以上 370 U/mL 未満 / 370 U/mL 以上）
- ・腫瘍主占居部位（脾頭部 / 脾体尾部）
- ・登録時 cT 因子（T1 / T2 / T3）（UICC-TNM 第 8 版に従う）
- ・登録時 cN 因子（N0 / N1-N2）（UICC-TNM 第 8 版に従う）

#### 4) 棚足的解析の方法

主たる解析結果の頑健性を確認するために、必要に応じて以下の補足的解析を行う。  
全登録例を対象とした解析

#### 5) 欠測データの扱い

欠測値に対する補完は、原則として行わない。組織学的効果判定が実施できない患者は分母にのみ含める。ただし、データ確定前に、解析結果に重大な影響を与える欠測値が存在することが分かった場合には、統計解析計画書にその対処方法を記載する。

### 中間解析

#### 中間解析の目的

試験の途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを判断する目的で 2 回の中間解析を行う。1 回目の中間解析は、第 III 相部分の登録中に登録を続けることが妥当かどうかを判断する目的で、2 回目の中間解析は第 III 相部分の登録終了後早期に、予定した期間の追跡を続けるかどうかを判断する目的で行う。いずれの場合も試験の主たる目的が達成されていると判断された場合は試験を中止し、速やかに試験結果を学会および論文にて公表する。

#### 中間解析の時期

1 回目の中間解析は、原則として第 III 相部分の予定登録数の半数の登録が得られた時点以降に問い合わせを行う最初の定期モニタリングのデータを用いて行い、2 回目の中間解析は、第 III 相部分の登録が終了し、すべての登録患者のプロトコール治療が終了する時期を目途に、データセンターと研究事務局で相談した上で適切と思われる時期の定期モニタリングに合わせて行う。ただし、中間解析時点のイベント数が想定よりも極端に少ない場合は、少なくとも無効中止の検討に必要なイベント数（20 イベントを目安とする）が観察されるまで中間解析の実施を延期する。

原則として 1 回目の中間解析中も登録は停止しない。

なお、試験進捗が予定どおりであった場合、「12.7. 予定登録数・登録期間・追跡期間」に示す前提の下での中間解析実施時の期待イベント数は、第 1 回中間解析が第 III 相部分の登録開始後 1.5 年時点、第 2 回中間解析が第 III 相部分の登録終了後 2 年時点で行われるとした場合、それぞれ 18、134 となることが予想される。

#### 中間解析における多重性の調整方法

中間解析はデータセンターが行う。試験全体の  $\alpha$  エラーを片側 5% に保つために、中間解析と主たる解析における検定の多重性を Lan & DeMets の  $\alpha$  消費関数を用いて調整し、群間の primary endpoint の差について統計学的有意性を調べる。 $\alpha$  消費関数として、O'Brien & Fleming タイプ<sup>49</sup> を用いる。

#### 中間解析における判断規準

本試験の中間解析結果に基づく判断規準は以下のとおりとする。

- ・「12.2.1. 1) 主たる解析の方法」に示す方法により A 群に対する B 群の primary endpoint での優越性が証明された場合、原則として試験を中止する（有効中止）。
- ・B 群の primary endpoint が A 群のそれを下回っている場合には、検定による判断を行わず、総合的に試験早期中止の是非を検討することとする（無効中止）。
- ・上の 2 つのいずれにも該当しない場合、試験継続とする。

#### 無効中止判断の参考情報

無効中止するか否かを判断するための参考情報として、以下を算出する。

- ・Primary endpoint に関する予測確率（predictive probability : Spiegelhalter らの方法<sup>50</sup> に基づき研究

終了時に得られるハザード比の分布を推定し、算出する確率)

- 主たる解析時に統計学的有意に A 群に対する B 群の primary endpoint での優越性が証明される予測確率
- 主たる解析時に A 群に対する B 群の primary endpoint のハザード比の点推定値が 1.0 を超えて上回る予測確率
- Primary endpoint に関する条件付き検出力 (conditional power : Halperin らの方法<sup>51</sup>に基づき算出する検出力)
- 中間解析後、A 群に対する B 群の primary endpoint のハザード比が帰無仮説 (HR=1.0) のまま維持されると想定した場合の、中間解析結果を与えた下での条件付き検出力
- 中間解析後、A 群に対する B 群の primary endpoint のハザード比が試験計画時 (HR=0.706) のまま推移すると想定した場合の、中間解析結果を与えた下での条件付き検出力

#### 中間解析結果の報告と審査

実際の中間解析は、当該グループ担当ではない統計スタッフが行い、中間解析レポートを作成する。中間解析レポートには、少なくとも第 III 相部分の primary endpoint の解析結果を示すこととする。Primary endpoint 以外のエンドポイントの解析方法については、中間解析前に作成する統計解析計画書に記載する。

中間解析結果は「中間解析レポート」としてデータセンターより効果・安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。効果・安全性評価委員会は、会議により試験継続の可否を検討し、審査結果に基づいて研究代表医師またはグループ代表者に試験継続の可否および結果公表の可否を勧告する。

効果・安全性評価委員会委員のうち、当該グループのメンバーは審査には加わらない。また、中間解析の結果により効果・安全性評価委員会から本試験の中止の勧告がなされない限り、主たる解析が終了するまで、本試験の研究代表医師、研究事務局、参加施設の研究者、グループ代表者、グループ事務局は中間解析結果を知ることはできない。

中間解析レポートの審査により、効果・安全性評価委員会より試験の全部または一部について中止または変更の勧告がなされた場合、研究代表医師およびグループ代表者は勧告内容を検討し、試験の中止または一部の変更を行うか否かを決定する。

試験の中止または試験の一部変更を行う場合には、研究代表医師およびグループ代表者は連名で効果・安全性評価委員会に「試験早期中止許可願い」または「プロトコール改訂願い」を文書で提出する。効果・安全性評価委員会の承認を経て研究代表医師は試験の早期中止または試験の一部を変更することができる。

研究代表医師およびグループ代表者は効果・安全性評価委員会の勧告内容に異議申し立てができるが、効果・安全性評価委員会との間で意見の調整ができなかつた場合、最終的には JCOG 代表者の指示に従う。

試験早期中止となった場合、その後の追跡期間は最終登録から 4 年間とする。

中間解析により試験早期中止となった場合、その中間解析が本試験の主たる解析となる。データセンターは、研究代表医師、研究事務局と協力して、当該中間解析結果を中心に、不完全データの補完や結果の公表に必要な解析を行い、速やかに「主たる解析レポート」を作成して研究事務局、研究代表医師、グループ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

#### 最終解析

##### 最終解析の目的と時期

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後にすべてのエンドポイントに対する解析を行う。なお、本試験は登録終了 4 年後を目処に行う主たる解析が最終解析となる。

中間解析時、主たる解析時、最終解析時以外の時期は、プロトコールに記載した場合または効果・安全性評価委員会の許可を得た場合を除き、primary endpoint の群間比較、有効性の secondary endpoints の群間比較を行わない。

中間解析で試験早期中止となり「主たる解析レポート」が作成・提出された場合の最終解析結果はデータセンターが「最終解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表医師、グループ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

#### 方法

試験実施計画書に規定した有効性の解析、安全性の解析およびその他の解析を行う。

**【別添5】「切除可能膵癌に対する術前ゲムシタビン+S-1療法/術後S-1療法と周術期ナノリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチン+S-1併用療法」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：予定登録期間 3.5 年（安全性評価パート：0.5 年、ランダム化パート：3 年）、追跡期間 登録終了後 4 年、解析期間 1 年、総研究期間 8.5 年

予定症例数：283 人（安全性評価パート：3 例、第 II 相部分：90 例、第 III 相部分：190 例）

既に実績のある症例数：0 例

申請医療機関である国立がん研究センター東病院において、切除可能膵癌に対して試験治療と全く同一の治療レジメンである周術期 NASOX 療法の使用実績はないため、本試験においては申請医療機関である国立がん研究センター東病院にて 3 例の安全性を確認した後に施設拡大を行う

**① 有効性が認められた事例（該当なし）**

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日 (至)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日 (至)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日 (至)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

**② 有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例（該当なし）**

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日 (至)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日 (至)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日 (至)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日		

他 -例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

## 1. 臨床的仮説と登録数設定根拠

### 第 II 相部分

第 II 相部分における本試験の主たる研究仮説は「試験治療である術前 NASOX 療法＋手術＋術後 NASOX 療法の治療完遂割合が 30%以下ではない」であり、この仮説が検証された場合、術前 NASOX 療法＋手術＋術後 NASOX 療法は標準治療である術前 GS 療法＋手術＋術後 S-1 療法に対する有望な試験治療となり得ると判断する。

切除可能膵癌に対する術前 GS 療法＋手術＋術後 S-1 療法の治療完遂割合は 47.8%と報告されている。一方、周術期 NASOX 療法の完遂割合のデータはない。NASOX 療法と類似するレジメンである mFOLFIRINOX 療法の周術期における治療完遂割合は 49%、Na1IRIFOX 療法は 45.8%と報告されており、NASOX 療法の周術期における治療完遂割合も 45-50%程度と推定される。そのため、周術期 NASOX 療法の閾値治療完遂割合 30%、期待治療完遂割合 50%、 $\alpha = 5\%$ （片側）、検出力 80%とすると、二項分布に基づく正確な方法による NASOX 療法群の必要な解析対象数は 43 例となり、若干の不適格例などを考慮し NASOX 療法群の予定登録数を 45 例と設定した。

### 第 III 相部分

第 III 相部分における本試験の主たる臨床的仮説は「試験治療である術前 NASOX 療法＋手術＋術後 NASOX 療法の全生存期間が、標準治療である術前 GS 療法＋手術＋術後 S-1 療法に対して上回る」であり、この仮説が証明された場合、術前 NASOX 療法＋手術＋術後 NASOX 療法をより有用な治療と判断する。

切除可能膵癌における標準治療群の OS 中央値は Prep-02/JSAP-05 試験から 36 か月と推定した。試験治療群の OS 中央値を 51 か月 (HR : 0.706) と仮定し、 $\alpha = 5\%$ （片側）、検出力 75%、ランダム化パートの登録期間 3 年、追跡期間 4 年とすると、必要解析対象数は 276 例となる。若干の追跡不能例などを考慮し、安全性評価パートの 3 例と併せて予定登録数を 283 例と設定した。

以上のパラメータを用いて後述する考察に基づいて必要登録数を計算し、以下のように設定した。

予定登録数：283 例（安全性評価パート：3 例、第 II 相部分：90 例、第 III 相部分：190 例）

$\alpha = 5\%$ （片側）、検出力 75%

予定登録期間：3.5 年（安全性評価パート：0.5 年、ランダム化パート：3 年）、追跡期間：登録終了後 4 年。解析期間：1 年。総研究期間：8.5 年。

なお、有意水準の設定について、医薬品の承認申請の場合であっても、原則は両側 5%（片側 2.5%）としつつ、欧米当局も含め、希少疾病・小児領域等で有意水準を緩めた対応を認めている。例えば、ICH-E9 通知（厚生省医薬安全局審査管理課長通知、平成 10 年 11 月 30 日）に添えられている「『臨床試験のための統計的原則』に関する質疑応答」には「稀少疾病用医薬品にみられる例のように十分な被験者を集めることが困難な場合は有意水準を緩くする、などの措置をとってもよい。」という厚生省の公式見解※が示されている。

※<https://www.pmda.go.jp/files/000156112.pdf>

本邦における 2021 年の膵癌の罹患者数は年間 44,000 人、死亡者数は年間 37,600 人と推計されており、膵癌全体の罹患率は増加傾向にある。しかし、診断時に切除可能である割合は膵癌全体の 15-20%に過ぎないと報告されている。また、本試験では、NASOX 療法の毒性の観点から、対象集団選択の根拠に記載の通り、全身状態が良好な 75 歳以下を対象としている。さらに、国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」1 によると、膵がん新規罹患患者約 55%が 75 歳以上であり、本試験の対象となる切除可能膵癌患者は膵癌新規罹患患者の 10%以下と、希少な集団になると考えられる。そのため、意思決定の誤りの確率 5%（20 分の 1）は決して不当に高いとは考えられず、より厳密な判断が求められる薬事承認審査においても上述のように各国の当局も試験の実施可能性の観点から有意水準を緩める対応を一部認めていることを踏まえ、有意水準を片側 5%とした。

また、検出力は一般に 80%以上が望ましいとされているが、患者登録見込みに記載のとおり、実現可能性の観点から検出力 80%を担保できないためランダム化試験を実施せずに日常臨床に試験治療が広まることによるリスクと、検出力 75%であってもランダム化試験を行うことにより得られる知見の価値を比較考量し、後者であっても臨床的に十分に意義があると考えられることから検出力 75%で試験を開始することとした。

## 2. 患者登録見込み

JCOG 肝胆膵グループ 20 施設のアンケート調査の結果、本試験の対象となる 18 歳以上 75 歳以下の

切除可能膵癌で外科手術を行った患者は、年間 515 例（内訳は 18 歳以上 70 歳未満が 288 例、70 歳以上 75 歳以下が 227 例）であった。

JCOG 肝胆膵グループでは先行して JCOG2101C 「高齢者切除可能膵癌に対する術前ゲムシタビン+S-1 療法と術前ゲムシタビン+ナブパクリタキセル療法のランダム化比較第 III 相試験」、JCOG2202 「切除可能膵癌に対する腹腔鏡下膵体尾部切除術の開腹膵体尾部切除術に対する非劣性を検証するランダム化比較第 III 相試験」が実施されている。本試験の対象患者のうち、70 歳以上 75 歳以下の切除可能膵癌は JCOG2101C、切除可能膵体尾部癌は JCOG2202 と対象が重複する。そのため、JCOG2101C または JCOG2202 と本試験の両者に参加している施設では、先行する試験を優先して登録を進めることを、班会議などでグループ内に周知している。なお、JCOG2101C と JCOG2202 の予定登録期間はそれぞれ 2026 年 1 月まで、2027 年 3 月までを予定している。JCOG2101C、JCOG2202 との対象患者の重複により、本試験の登録期間前半では 70 歳未満の切除可能膵頭部癌の登録が中心なることが想定される。70 歳未満の切除可能膵頭部癌患者の登録見込みについて、過去の報告から切除可能膵癌の 60-70% が膵頭部癌であることを踏まえると、肝胆膵グループ 20 施設で年間 200 例程度の 70 歳未満の切除可能膵頭部癌患者が居り、そのうち本試験の適格例を 70% と見込むと、年間 140 例が本試験の対象になると想定される。通常、ランダム化試験は同意取得が難しいが、本試験は周術期化学療法どうしの比較試験のため、治療モダリティが異なる試験に比べ同意取得割合が高くなることが想定される。同意取得割合を約 60% と見積もると、年間 84 例の登録が見込まれる。

申請医療機関である国立がん研究センター東病院において、切除可能膵癌に対して試験治療と全く同一の治療レジメンである周術期 NASOX 療法の使用実績はないため、本試験においては申請医療機関である国立がん研究センター東病院にて計 3 例の安全性を確認した後に施設拡大を行うことや第 II 相部分で周術期 NASOX 療法の有効性と安全性を評価することから、登録を一時停止する必要がある。一方で登録期間の後半では先行する試験との登録期間の重複がなくなり、JCOG2101C 登録終了（2026 年 1 月）後には年間 40 例の登録上乗せ、さらに JCOG2202 登録終了（2027 年 3 月）後には年間 40 例の登録上乗せが見込まれるため、予定登録期間 3.5 年で 283 例の登録は実現可能と考える。

### 3. 予定登録数・登録期間・追跡期間

#### 第Ⅱ相部分

「臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した根拠に基づき、周術期 NASOX 療法の閾値治療完遂割合を 30%、期待治療完遂割合を 50%、 $\alpha = 5\%$ （片側）、検出力 80% とすると、二項分布に基づく正確な方法による NASOX 療法群の必要解析対象数は 43 例となり、若干の不適格例等を見込んで NASOX 療法群の予定登録数を 45 例とした。

45 例を解析対象とした場合、正確な片側  $\alpha = 2.8\%$ 、検出力 = 81% である。また、実際の解析対象者数が 40 例から 45 例の時、帰無仮説が棄却するために必要な治療完遂例はそれぞれ 18 (45.0%)、18 (43.9%)、19 (45.2%)、19 (44.2%)、19 (43.2%)、20 (44.4%) となる。

主たる解析は、第 III 相試験に進めるかどうかの周術期 NASOX 療法の最低限の治療完遂のデータが揃った後、出来るだけ速やかにデータセンターが行い、解析結果を「主たる解析レポート」としてまとめ、効果・安全性評価委員会に提出する。

「患者登録見込み」より年間登録数は約 100 例と見込まれるため、予定登録期間は 1 年とする。

#### 第Ⅲ相部分

「臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した背景に基づき、A 群の OS 中央値を 36 か月と仮定し、B 群のそれが 15 か月上回るかどうか ( $HR=0.706$ ) を検出する優越性試験デザインとした場合、登録 3 年、追跡 4 年、 $\alpha = 5\%$ （片側）、検出力 75% として、Schoenfeld & Richter の方法 52 を用いて必要解析対象数を求めると、1 群 138 例、両群計 276 例（必要イベント数 179）となる。なお、A 群の OS 中央値に想定から乖離があった場合の必要解析対象数（必要イベント数）は表 12.7. のようになる。

表 12.7.2. 両群の OS 中央値と検出力に対応する必要解析対象数

OS 中央値		検出力			
A 群	B 群	70%	75%	80%	85%
30 か月	42.5 か月	220 (156)	250 (178)	288 (205)	334 (238)
36 か月	51 か月	242 (156)	276 (179)	318 (205)	368 (239)
42 か月	59.5 か月	264 (156)	302 (179)	346 (206)	404 (239)

※ ( ) 内は必要イベント数

これらも踏まえ、若干の追跡不能例を見込んで、以下のように設定した。

予定登録数：各群 140 例、両群計 280 例（第 II 相部分 90 例、第 III 相部分 190 例）

$\alpha = 5\%$ （片側）、検出力 75%

予定登録期間：3 年、追跡期間：登録終了後 4 年

なお、解析期間として 1 年を見込み、総研究期間は 8 年となる。

定期モニタリングによって明らかに想定よりも予後が良いことが判った場合など、事前の想定から大きな乖離がある場合にはサンプルサイズの再設計を考慮する。その際には臨床的に意味のある差についても再検討し、群間比較を伴わない盲検下で再設計を行うこととする。期待イベント数を変更する再設計を行う場合には、中間解析の実施前に行う。

## 【別添6】「切除可能膵癌に対する術前ゲムシタビン+S-1療法/術後S-1療法と周術期ナノリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチン+S-1併用療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

### 6. 治療計画

#### 添付：試験実施計画書

#### プロトコール治療

登録後7日以内にプロトコール治療を開始する。

なんらかの理由で開始が8日以降になった場合はその理由を治療経過記録に入力すること。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を入力する。

登録後、治療開始までに臨床検査値などが悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコール治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。

「治療変更規準」は術前化学療法第1コース開始時には適用しない。

#### 使用薬剤

- GEM：ゲムシタビン\*
- S-1：テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤・配合顆粒・配合OD錠\*
- L-OHP：オキサリプラチン\*
- nal-IRI：ナノリポソーム型イリノテカン\*
- エンテカビル、テノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフルマル酸塩  
なお、後発医薬品（ジェネリック医薬品）の使用は制限しない。

\* 当該薬剤を製造販売する、または製造販売しようとする企業等は、本試験と関わりのある企業等として臨床研究法上の利益相反管理を要する。

#### A群（術前GS療法+手術+術後S-1療法）

##### 1) 術前GS療法

3週1コースとして2コース行う。

以下の①→②→③（または②→③→①<sup>※1</sup>）の順で薬剤を投与する。

⑩ S-1：80-120 mg/day<sup>※2</sup> 内服（1日2回朝夕） day 1-14 (15) <sup>※1</sup>

⑪ 制吐薬<sup>※3</sup> 静注 day 1, 8

⑫ GEM：1,000 mg/m<sup>2</sup> 静注（30分） day 1, 8

※1 S-1 の内服期間は、day 1 の朝から day 14 の夕まで、または day 1 の夕から day 15 の朝までのどちらかとする。

※2 S-1 の初回投与量は登録時の体表面積とCCrに応じて決定する（表6.1.1.b）。

※3 5-HT3受容体拮抗薬、ステロイドの2剤併用が推奨される。

表6.1.1.a 投与量と投与スケジュール

		←----- 1 コース -----→ ←----- 2 コース -----→					
薬剤	投与量	day 1	day 8	day 15	day 1	day 8	day 15
GEM	1,000 mg/m <sup>2</sup> /day	↓	↓		↓	↓	
S-1	80-120 mg/day	←-----→		←-----→			

表6.1.1.b S-1の初回投与量

CCr*	体表面積	投与量
60 mL/min以上	1.25 m <sup>2</sup> 未満	80 mg/day（朝40 mg、夕40 mg）
	1.25 m <sup>2</sup> 以上 1.50 m <sup>2</sup> 未満	100 mg/day（朝50 mg、夕50 mg）
	1.50 m <sup>2</sup> 以上	120 mg/day（朝60 mg、夕60 mg）
50 mL/min以上 60 mL/min未満	1.25 m <sup>2</sup> 未満	60 mg/day（朝40 mg、夕20 mg）
	1.25 m <sup>2</sup> 以上 1.50 m <sup>2</sup> 未満	80 mg/day（朝40 mg、夕40 mg）
	1.50 m <sup>2</sup> 以上	100 mg/day（朝50 mg、夕50 mg）

登録時のCCrの推定値が50mL/min以上の場合にはCockcroft-Gault式による推定値を用いて初回投与量を計算する。CCrの推定値が50mL/min未満の場合には実測値を測定し、実測値が50mL/min以上である場合には実測値を用いて初回投与量を計算する。

CCr計算式：Cockcroft-Gault式

$$\text{男性 : CCr} = \{(140-\text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$$

$$\text{女性 : CCr} = 0.85 \times \{(140-\text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$$

- ・体表面積から計算された投与量は、GEMは10mg/body単位で切り捨てて決定する（例：GEM：1,633mg/body→1,630mg/body）。ただし、薬剤投与量は±10%を許容範囲とする。
- ・S-1を1回でも内服した場合（例：午前中の分のみ内服）は1投与日としてカウントする。「休止規準」によらない、1回の内服忘れや自己判断による休止も1投与日としてカウントする。
- ・内服忘れや患者の自己判断によるS-1の休薬は、そのコースの非服用分の内服はスキップし、day 15以降に服用しない。
- ・S-1の内服を忘れた場合、次回内服時までS-1の内服をしない。次の内服時に2回分まとめて内服しない。
- ・体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にWeb Entry Systemに表示される体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。
- ・治療開始後の体重変動による投与量の変更（再計算）は行わない。

## 2) 術後S-1療法

術後、腹腔洗浄細胞診陰性、M0、R0またはR1切除のすべてを満たす患者に対して、手術日をday 0として、day 84（12週）までに術後S-1療法を開始する。day 84までに術後S-1療法を開始できない場合はプロトコール治療中止とする。

S-1は術後化学療法開始前7日以内の体表面積とCCrにより規定された投与量を28日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1コース（42日間）として4コース施行する。休薬等にて1コースの期間が短縮になる場合は第5コース以降も治療を継続し、24週（168日）間施行する。治療開始日から24週（168日）を超えて次のコースに入らない。継続中のコースはコース終了まで投与を行う。

表6.1.1.c 投与量と投与スケジュール

薬剤名	投与量*	投与日	投与方法
S-1	80～120mg/body/day	day 1-28	1日2回の経口投与

投与量の算出には、術後化学療法開始前7日以内の体重を使用する。

表6.1.1.d S-1初回投与量

CCr*	体表面積	投与量
60mL/min以上	1.25m <sup>2</sup> 未満	80mg/day（朝40mg、夕40mg）
	1.25m <sup>2</sup> 以上 1.50m <sup>2</sup> 未満	100mg/day（朝50mg、夕50mg）
	1.50m <sup>2</sup> 以上	120mg/day（朝60mg、夕60mg）
50mL/min以上 60mL/min未満	1.25m <sup>2</sup> 未満	60mg/day（朝40mg、夕20mg）
	1.25m <sup>2</sup> 以上 1.50m <sup>2</sup> 未満	80mg/day（朝40mg、夕40mg）
	1.50m <sup>2</sup> 以上	100mg/day（朝50mg、夕50mg）

術後S-1療法開始前のCCrの推定値が50mL/min以上の場合にはCockcroft-Gault式による推定値を用いて初回投与量を計算する。CCrの推定値が50mL/min未満の場合には実測値を測定し、実測値が50mL/min以上である場合には実測値を用いて初回投与量を計算する。

CCr計算式：Cockcroft-Gault式

$$\text{男性 : CCr} = \{(140-\text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$$

$$\text{女性 : CCr} = 0.85 \times \{(140-\text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$$

- ・S-1をday 1の朝食後に内服できない場合は、夕食後から内服してもよい。ただしその場合はday 29の朝食後まで内服する。

- ・術後 S-1 療法の第 1 コースの用量レベルは、術前 GS 療法中に減量規準に該当しても、術後 S-1 療法はレベル 0 から開始する。例えば、術前 GS 療法で S-1 の減量規準に該当しレベル-1 に減量した場合であっても、術後 S-1 療法はレベル 0 から開始する。
- ・患者の自己判断で S-1 を休薬したり、内服を忘れた場合は、試験実施計画書の「休止/再開/スキップ規準」の規定に準じる。すなわち 1 回の休薬もしくは内服忘れの期間が連続 7 日以内の場合は、同一コース内投与として再開し、day 29 以降に不足分の服用を行い、S-1 のコース内の服用が 28 日間分（56 回分）となるように投与を継続する。休薬もしくは内服忘れの期間が連続 8 日以上の場合は、当該コースの残りの投与はスキップする。
- ・術後化学療法開始後の体重変動による投与量の変更（再計算）は行わない。

### 安全性評価パート、B 群（術前 NASOX 療法+手術+術後 NASOX 療法）

#### 1) 術前 NASOX 療法

2 週 1 コースとして 4 コース行う。

以下の①→②→③→④（または②→③→④→①※1）の順で薬剤を投与する。

① S-1 : 80-120 mg/day<sup>※2</sup> 内服（1 日 2 回朝夕） day 1-7 (8) <sup>※1</sup>

② 制吐薬<sup>※3</sup> 静注 day 1

③ nal-IRI : 50 mg/m<sup>2</sup> 静注（90 分） day 1

④ L-OHP : 60 mg/m<sup>2</sup> 静注（120 分） day 1

※1 S-1 の内服期間は、day 1 の朝から day 7 の夕まで、または day 1 の夕から day 8 の朝までのどちらかとする。

※2 S-1 の初回投与量は登録時の体表面積と CCr に応じて決定する（表 6.1.2.b）。

※3 NK1 受容体拮抗薬、5-HT3 受容体拮抗薬、ステロイド、オランザピンの 4 剤併用が推奨される。ただし糖尿病合併によりオランザピンの併用が困難な場合は NK1 受容体拮抗薬、5-HT3 受容体拮抗薬、ステロイドを用いた 3 剤併用が推奨される。

表 6.1.2.a 投与量と投与スケジュール

		←→1 コース←→	←→2 コース←→	←→3 コース←→	←→4 コース←→		
薬剤	投与量	day 1 (C1 day 15)	day 8	day 1	day 8	day 1	day 8
L-OHP	60 mg/m <sup>2</sup>	↓	↓	↓	↓		
nal-IRI	50 mg/m <sup>2</sup>	↓	↓	↓	↓		
S-1	80-120 mg/day	←→	←→	←→	←→		

表 6.1.2.b S-1 の初回投与量

CCr <sup>※</sup>	体表面積	投与量
60 mL/min 以上	1.25 m <sup>2</sup> 未満	80 mg/day (朝 40 mg、夕 40 mg)
	1.25 m <sup>2</sup> 以上 1.50 m <sup>2</sup> 未満	100 mg/day (朝 50 mg、夕 50 mg)
	1.50 m <sup>2</sup> 以上	120 mg/day (朝 60 mg、夕 60 mg)
50 mL/min 以上 60 mL/min 未満	1.25 m <sup>2</sup> 未満	60 mg/day (朝 40 mg、夕 20 mg)
	1.25 m <sup>2</sup> 以上 1.50 m <sup>2</sup> 未満	80 mg/day (朝 40 mg、夕 40 mg)
	1.50 m <sup>2</sup> 以上	100 mg/day (朝 50 mg、夕 50 mg)

※登録時の CCr の推定値が 50 mL/min 以上の場合には Cockcroft-Gault 式による推定値を用いて初回投与量を計算する。CCr の推定値が 50 mL/min 未満の場合には実測値を測定し、実測値が 50 mL/min 以上である場合には実測値を用いて初回投与量を計算する。

CCr 計算式 : Cockcroft-Gault 式

男性 : CCr =  $\{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$

女性 : CCr =  $0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$

- ・体表面積から計算された投与量は、L-OHP は 5 mg/body 単位で切り捨て、nal-IRI も 5 mg/body 単位で切り捨てて決定する。（例 : L-OHP : 98 mg/body → 95 mg/body、nal-IRI : 82 mg/body → 80 mg/body）。ただし、薬剤投与量は±10%を許容範囲とする。

- ・体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時に Web Entry System に表示される体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。

- ・治療開始後の体重変動による投与量の変更（再計算）は行わない。

## 2) 術後 NASOX 療法

術後、腹腔洗浄細胞診陰性、M0、R0 または R1 切除のすべてを満たす患者に対して、手術日を day 0 として、day 84 (12 週) までに術後 NASOX 療法を開始する。day 84 までに術後 NASOX 療法を開始できない場合はプロトコール治療中止とする。

2 週 1 コースとして 8 コース行う。

以下の①→②→③→④（または②→③→④→①<sup>※1</sup>）の順で薬剤を投与する。

① S-1 : 80-120 mg/day<sup>※2</sup> 内服（1 日 2 回朝夕）day 1-7 (8) <sup>※1</sup>

② 制吐薬<sup>※3</sup> 静注 day 1

③ nal-IRI : 50 mg/m<sup>2</sup> 静注 (90 分) day 1

④ L-OHP : 60 mg/m<sup>2</sup> 静注 (120 分) day 1

※1 S-1 の内服期間は、day 1 の朝から day 7 の夕まで、または day 1 の夕から day 8 の朝までのどちらかとする。

※2 S-1 の初回投与量は術後化学療法開始前 7 日以内の体表面積と CCr に応じて決定する（表 6.1.2.d）。

※3 NK1 受容体拮抗薬、5-HT3 受容体拮抗薬、ステロイド、オランザピンの 4 剤併用が推奨される。ただし糖尿病合併によりオランザピンの併用が困難な場合は NK1 受容体拮抗薬、5-HT3 受容体拮抗薬、ステロイドを用いた 3 剤併用が推奨される。

表 6.1.2.c 投与量と投与スケジュール

		1 コース		2 コース		3 コース		...	8 コース	
薬剤	投与量	day 1	day 8	day 1	day 8	day 1	day 8	...	day 1	day 8
L-OHP	60 mg/m <sup>2</sup>	↓		↓		↓		...	↓	
nal-IRI	50 mg/m <sup>2</sup>	↓		↓		↓		...	↓	
S-1	80-120 mg/day	↔		↔		↔		...	↔	

表 6.1.2.d S-1 の初回投与量

CCr <sup>※</sup>	体表面積	投与量
60 mL/min 以上	1.25 m <sup>2</sup> 未満	80 mg/day (朝 40 mg、夕 40 mg)
	1.25 m <sup>2</sup> 以上 1.50 m <sup>2</sup> 未満	100 mg/day (朝 50 mg、夕 50 mg)
	1.50 m <sup>2</sup> 以上	120 mg/day (朝 60 mg、夕 60 mg)
50 mL/min 以上 60 mL/min 未満	1.25 m <sup>2</sup> 未満	60 mg/day (朝 40 mg、夕 20 mg)
	1.25 m <sup>2</sup> 以上 1.50 m <sup>2</sup> 未満	80 mg/day (朝 40 mg、夕 40 mg)
	1.50 m <sup>2</sup> 以上	100 mg/day (朝 50 mg、夕 50 mg)

※術後 NASOX 療法開始前の CCr の推定値が 50 mL/min 以上の場合には Cockcroft-Gault 式による推定値を用いて初回投与量を計算する。CCr の推定値が 50 mL/min 未満の場合には実測値を測定し、実測値が 50 mL/min 以上である場合には実測値を用いて初回投与量を計算する

CCr 計算式 : Cockcroft-Gault 式

男性 : CCr =  $\{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$

女性 : CCr =  $0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$

- ・術後 NASOX 療法の第 1 コースの用量レベルは、術前 NASOX 療法の最終コースの用量レベルと最終コースでの有害事象に従って決定する。すなわち、術前 NASOX 療法の最終コース開始時の用量レベルがレベル-1 であった場合、最終コースで出現した有害事象がそれぞれの薬剤の減量・中止規準に該当しない場合には、術後 NASOX 療法はレベル-1 で開始する。なお、それぞれの薬剤で用量レベルが異なっていても、術前 NASOX 療法の最終コースと同じ用量レベルを術後 NASOX 療法の第 1 コースで用いる。術前 NASOX 療法中に L-OHP のみ中止となった場合は nal-IRI と S-1 の 2 剤で術後化学

療法を開始する。術前 NASOX 療法の最終コースでの有害事象が減量規準に該当した場合、術後 NASOX 療法第 1 コースの用量を 1 レベル下げる。術前 NASOX 療法の最終コースで、有害事象が中止規準に該当した場合や、nal-IRI または S-1 をレベル-2 からさらに減量する必要が生じた場合は手術の完了をもってプロトコール治療中止とする。

- ・体表面積から計算された投与量は、L-OHP は 5 mg/body 単位で切り捨て、nal-IRI も 5 mg/body 単位で切り捨てて決定する。（例：L-OHP : 98 mg/body → 95 mg/body、nal-IRI : 82 mg/body → 80 mg/body）。ただし、薬剤投与量は±10%を許容範囲とする。
- ・体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、術後の体表面積で必ず計算して確認すること。治療開始後の体重変動による投与量の変更（再計算）は行わない。

### 外科的切除術（安全性評価パート、A 群、B 群共通）

腹腔内検索時に視・触診により肝転移、腹膜転移の有無など腹腔内を検索、また原発巣の局所進展具合を評価する。続いて腹腔洗浄細胞診を実施する。遠隔転移が無く切除可能と判断した場合、原発巣の肉眼的根治切除+リンパ節郭清を実施する。リンパ節郭清は、膵癌取扱い規約第 8 版の領域リンパ節の範囲内で実施する。遠隔転移の有無の検索などの目的で、必要に応じて領域リンパ節以外のリンパ節をサンプリングすることは許容する。術中に遠隔転移や予想を超える局所進展を認め切除適応外と判断した場合や、腹腔洗浄細胞診癌細胞診陽性であった場合はプロトコール治療中止とする。

術前化学療法最終コースの最終投与日を day 0 として day 0-14 に有効性評価のための画像検査を行い、day 21-56 に手術を行う。術前化学療法を中止した場合は、中止と判断した日を day 0 として day 0-14 に有効性評価のための画像検査を行い、day 21-56 に手術を行う。

術前に後述の「手術適応規準」をすべて満たすことを確認した上で、手術を行う。本試験での外科的切除は、開腹手術のみを許容し、腹腔鏡下膵切除やロボット支援下膵切除は許容しない。

#### 1) 手術適応規準

両群とも術前に以下の①、②のすべてを満たす。

- ① 画像検査<sup>※1</sup> および審査腹腔鏡検査または経皮的ダグラス窓穿刺<sup>※2</sup> にて遠隔転移を認めず、肉眼的癌遺残のない切除が可能と判断される（腫瘍の増悪、縮小は問わない）。

※1 画像検査とは、術前化学療法最終コースの最終投与日を day 0 として day 0 から day 14 に実施する画像検査を指す。術前化学療法を中止した場合は、中止と判断した日を day 0 として day 0 から day 14 に実施する画像検査を指す。

※2 審査腹腔鏡検査または経皮的ダグラス窓穿刺を行うことは必須ではない。

- ② 術前 7 日以内の最新の値にて以下のすべてを満たす。

- 好中球数  $\geq 1,500/\text{mm}^3$
- 血小板数  $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
- 総ビリルビン  $\leq 3.0 \text{ mg/dL}$
- 肺臓炎 (CTCAE v5.0-JCOG) Grade 0-1

#### 2) 許容される術前処置・検査

##### ①胆道ドレナージ

黄疸、胆管炎を合併した場合は適切な胆道ドレナージ術を施行する。胆道ドレナージは必要時に行い、実施時期は問わない。

##### ②審査腹腔鏡または経皮的ダグラス窓穿刺

切除可能性を評価する目的で、術前化学療法最終コースの最終投与日から手術当日までに審査腹腔鏡検査または経皮的ダグラス窓穿刺を行うことを許容する。審査腹腔鏡検査または経皮的ダグラス窓穿刺で遠隔転移を認めた場合は、その時点で非切除としプロトコール治療中止とする。腹腔洗浄細胞診または経皮的ダグラス窓穿刺が陽性の場合、遠隔転移と扱い、その時点で非切除としプロトコール治療中止とする。審査腹腔鏡検査または経皮的ダグラス窓穿刺で遠隔転移を認めなくても、その後の開腹切除時には、再度、腹腔洗浄細胞診を行い切除可能性を確認する。

### 3) 切除

#### ①腹腔内の検索

開腹直後に視・触診により肝転移、腹膜転移などの遠隔転移の有無を検索し、遠隔転移を認めた場合は、その時点で非切除としプロトコール治療中止とする。肝表面の小結節や大動脈周囲リンパ節 (#16) の腫大など、術中に遠隔転移を疑った場合は、サンプリングを行い迅速組織診で評価することを推奨する。また、腹腔洗浄細胞診※の評価を必須とする。組織診や細胞診の迅速診断で陽性の場合は、遠隔転移と扱いその時点で非切除としプロトコール治療中止とする。

※腹腔洗浄細胞診の実施方法（膵癌取扱い規約第8版）

腹腔内到達直後に、腹水がある場合は腹水を採取、腹水がない場合は生理食塩水100mLを静かに腹腔内に注入しダグラス窩より洗浄液を採取して、癌細胞の有無を評価する。パパニコロウ分類でClass Vを陽性とする。

#### ②原発巣切除

遠隔転移がなく切除可能と判断した場合、原発巣の肉眼的根治切除＋リンパ節郭清を実施する。

原発巣の主占居部位により、以下の手術を行う。ただし、主占居部位が膵体部にある場合であっても膵頭部にまで浸潤している場合は膵頭十二指腸切除を実施してもよい。術中に遠隔転移や予想を超える局所進展を認め切除適応外と判断した場合はプロトコール治療中止とする。

- 1) 膵頭部癌：膵頭十二指腸切除術（幽門輪温存または亜全胃温存を含む）＋リンパ節郭清
- 2) 膵体尾部癌：膵体尾部切除＋リンパ節郭清
- 3) 膵全体癌：膵全摘＋リンパ節郭清

#### ③リンパ節郭清

以下に示す膵癌取扱い規約第8版の以下のリンパ節郭清を実施する。ただし、安全な術中操作や血管テーピングのために以下のリンパ節以外を郭清することを許容する。また、膵背側のマージン確保のために#16 リンパ節の一部を一括して切除することを許容する。

- 膵頭十二指腸切除：6、8a、8p、12a、12b、12p、13、14t、17
- 膵体尾部切除（主占居部位が膵体部）：8a、8p、9、10、11p、11d、14t、18
- 膵体尾部切除（主占居部位が膵尾部）：8a、9、10、11p、11d、18
- 膵全摘術：6、7、8a、8p、9、10、11p、11d、12a、12b、12p、13、14t、17、18

#### ④再建方法

特に規定しない

### 安全性評価パート

申請医療機関である国立がん研究センター東病院において、切除可能膵癌に対して試験治療と全く同一の治療レジメンである周術期NASOX療法の使用実績がない。本試験の安全性評価パートでは、先進医療の継続の可否を評価するため、まずは3例においてB群と同じプロトコール治療を行い、術前NASOX療法開始から術後NASOX療法第1コース終了までの安全性を評価する。具体的には、術前NASOX療法中の有害事象、術中合併症、術後合併症（術後30日以内）、術後NASOX療法第1コースの有害事象を評価する。安全性評価レポートを効果・安全性評価委員会に提出し審議した後、先進医療技術審査部会に報告し先進医療として継続することが可とされた場合は、ランダム化パートへ移行し施設拡大を行う。

【別添7】「切除可能膵癌に対する術前ゲムシタビン+S-1療法/術後S-1療法と周術期ナノリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチニ+S-1併用療法」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

先進医療名及び適応症：切除可能膵癌に対する周術期ナノリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチニ+S-1併用療法（NASOX 療法）と術前ゲムシタビン+S-1 療法/術後 S-1 療法のランダム化比較第II/III 相試験（切除可能膵癌）	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
診療科	要（消化器内科または消化器外科または腫瘍内科、またはそれらに相当する科）・不要
資格	要（日本消化器外科学会消化器外科専門医または日本消化器病学会消化器病専門医または日本臨床腫瘍学会がん薬物療法専門医）・不要
当該診療科の経験年数	要（10）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（　　）年以上・不要
当該技術の経験症例数（注1）	実施者〔術者〕として（　　）例以上・不要 〔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）	なし
<b>II. 医療機関の要件</b>	
診療科	要（消化器内科もしくは消化器外科、もしくはそれらに相当する科）・不要
実施診療科の医師数（注2）	要・不要 具体的な内容： ・常勤医師が1名以上 ・実施責任医師を含む実施者に消化器外科医師1名以上、消化器内科医師1名以上を実施者として含む。
他診療科の医師数（注2）	要・不要 具体的な内容：
その他医療従事者の配置（薬剤師、臨床工学技士等）	要（薬剤師）・不要
病床数	要（200床以上）・不要
看護配置	要（10対1看護以上）・不要
当直体制	要（内科または外科の医師1名以上）・不要
緊急手術の実施体制	要・不要
院内検査（24時間実施体制）	要・不要
他の医療機関との連携体制（患者容態急変時等）	要・不要 連携の具体的な内容：
医療機器の保守管理体制	要・不要
倫理委員会による審査体制	該当なし
医療安全管理委員会の設置	要・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）・不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要等）	なし

III. その他の要件	
頻回の実績報告	要 (　月間又は　症例までは、毎月報告)・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	なし

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」の欄を記載すること。

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○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。