

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+オキサリプラチン+S-1 併用療法

適応症：切除可能膵癌

内容：

（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、オキサリプラチンの術前・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）

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：

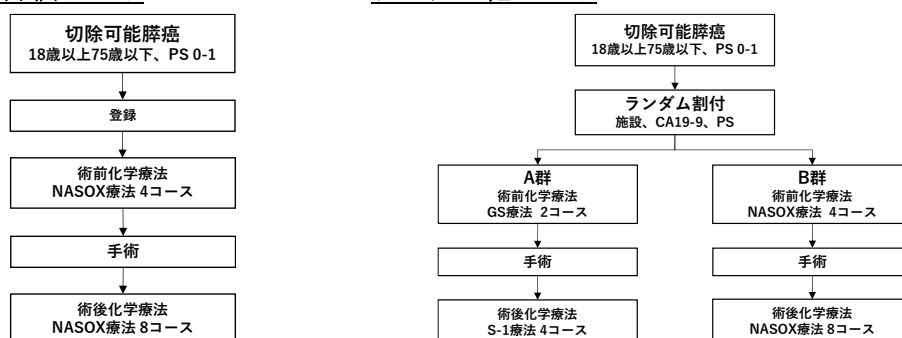
術前化学療法の奏効割合、病理学的奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

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 m²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。

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称

切除可能脾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

2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について

①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は 認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は 認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の 適応外使用の 該当 (注2)
該当なし					

②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品

（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認 又は 認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は 認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応 外使用の 該当 (注2)
オニバイド点滴静注 43mg	日本セルヴィエ株式会社 東京都文京区本郷 1-28-34 本郷MKビル	43mg	30200AMX00427000	がん化学療法後に増悪した治療切除不能な脾癌	適応外
エルプラット点滴静注液 50mg	高田製薬株式会社 埼玉県さいたま市 西区宮前町203番地1	50mg	22100AMX02237	治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、結腸癌における術後補助療法、治療切除不能な脾癌、胃癌、小腸癌	適応外
エルプラット点滴静注液 100mg	高田製薬株式会社 埼玉県さいたま市 西区宮前町203番地1	100mg	22100AMX02236	治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、結腸癌における術後補助療法、治療切除不能な脾癌、胃癌、小腸癌	適応外
エルプラット点滴静注液 200mg	高田製薬株式会社 埼玉県さいたま市 西区宮前町203番地1	200mg	22400AMX01369	治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、結腸癌における術後補助療法、治療切除不能な脾癌、胃癌、小腸癌	適応外

③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は 認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認 又は 認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の 適応外使用 の該当 (注2)
該当なし					

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況
オニバイド点滴静注 43mg	なし
エルプラット点滴静注液 50mg	なし
エルプラット点滴静注液 100mg	なし
エルプラット点滴静注液 200mg	なし

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用手法等

- ・登録後7日以内に治療を開始する。
- ・ナノリポソーム型イリノテカン(品目名：オニバイド)とオキサリプラチン(品目名：エルプラット)は、S-1と併用して行う(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))。
- ・試験治療は術前NASOX療法＋手術＋術後NASOX療法で、以下の通り実施される。
- ・各投与前に、担当医が患者を診察し、身体所見、PS、血液検査から、有害事象発生の有無を診療録に記載し、投与可能か判断をする。担当医の指示のもと、担当看護師が投与する。
- ・術前NASOX療法：2週間1コースとして4コース行う

薬剤名	投与量	投与日	投与方法	投与時間
L-OHP	60 mg/m ²	day 1	div	120 min
nal-IRI	50 mg/m ²	day 1	div	90 min
S-1	80 mg/m ² /day	day 1-7	po	bid

- ・術前NASOX療法を4コース実施し、治療終了後3週以降8週以内に外科切除を実施する。
- ・外科的切除術：切除可能と判断された場合、原発巣の肉眼的根治切除＋リンパ節郭清を実施する。
- ・外科的切除にて根治的切除が得られた場合、術後12週以内に術後NASOX療法を開始する。
- ・術後NASOX療法：2週間1コースとして8コース行う

薬剤名	投与量	投与日	投与方法	投与時間
L-OHP	60 mg/m ²	day 1	div	120 min
nal-IRI	50 mg/m ²	day 1	div	90 min
S-1	80 mg/m ² /day	day 1-7	po	bid

(略語：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、div；点滴静注、po；経口内服、bid；1日2回)

本試験治療において、以下の薬剤については適応症（効能効果）と用法用量において適応外の使用となる。

1. 一般名：イリノテカン塩酸塩水和物リポソーム製剤（製品名：オニバイド/製造販売元：日本セルヴィエ株式会社）、効能効果：がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌、用法用量：フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m²（体表面積）を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 2. 一般名：オキサリプラチン（製品名：エルプラット/製造販売元：株式会社ヤクルト本社/販売元：高田製薬株式会社）、効能効果：治癒切除不能な膵癌、用法用量：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして85mg/m²（体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。	
⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。	
☒	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
注1）医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。 注2）医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。	
<u>2－2．海外での承認に関する情報</u> 米国での薬事承認の状況 米国では、nal-IRI は治癒切除不能な膵癌を対象に薬事承認されているが、切除可能膵癌に対しては術前投与、術後投与共に薬事承認されていない。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の膵癌治療ガイドラインでは、切除可能膵癌に対する術前化学療法の確立したエビデンスはまだ存在しないと考えられており、画像所見、CA19-9 が非常に高値であること、大きな原発性腫瘍、大きな局所リンパ節、高度の体重減少、高度の疼痛などの所見を有する高リスク患者の場合、術前化学療法を考慮すると記載されている。術前化学療法のレジメンに関しては、特定のレジメンを推奨するにはエビデンスが少なく、特に規定されていないが、望ましいレジメンとして、mFOLFIRINOX 療法と GEM+nab-PTX 療法が示されている。 欧州での薬事承認の状況 欧州では、nal-IRI は治癒切除不能な膵癌に対して薬事承認されているが、切除可能膵癌に対しては術前投与、術後投与共に薬事承認されていない。European Society for Medical Oncology (ESMO) の膵癌治療ガイドラインでは、切除可能膵癌に対する術前化学療法のエビデンスは乏しく、有益性は確立していないため臨床試験以外では推奨されていない。	