

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 療法と周術期ナリボ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ボ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ボ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
悪心	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に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、十分な有害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・接触程度を評価し、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り扱い規約第 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 療法と周術期ナノリボ
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 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」がイコールなのかがはっきりしません。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、「ナノリボ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、下痢や悪心、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、下痢や悪心、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、最初にそれを使わないのはどうしてなのでしょう。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、試験立案に行った経緯（試験の意義）を先に説明する必要がありますと考えており、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 療法と周術期ナリボ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することで、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もいいのでしょうか。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、やりたくないと思患者さんが思って、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、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

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もいいのでしょうか。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をすること)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となります。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、やりたくないと思ってしまう患者さんが思っ、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、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ますので、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 療法と周術期ナリボ
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ずに良いと考えた理由、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 相に進める上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、試験の適格基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。その場合に必要なのは、

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 群の治療のフィ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 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られません。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なり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 療法と周術期ナノリボ
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 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、プロトコルの 2.4.1.1 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_u_iryuu/iryuuhoken/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、本試験のプロトコル 14.1.1 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 療法と周術期ナノリボ
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 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。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)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った場合、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っ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 療法と周術期ナノリボ
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 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となっている。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、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可否については、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