

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B130）

評価委員 主担当：真田
副担当：佐藤 副担当：伊藤（陽） 技術専門委員：高橋

先進医療の名称	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
申請医療機関	東北大学病院
医療技術の概要	<p>国立がん研究センターがん対策情報センターの「がん登録・統計」1によると、膵がん死亡数は漸増しており、2018年の部位別がん死亡数は35,390人で第4位であった。膵がん罹患数も増加しており、2017年では40,980人と第7位であった。膵がんは、罹患数と死亡数にほとんど差がなく、5年相対生存割合は8.5%と、極めて難治性のがんである。本邦では、切除可能膵癌に対する術前化学療法としてゲムシタビン+S-1（GS）療法を行い、切除後、術後化学療法としてS-1療法を行うことが、標準治療と考えられている。一方、切除不能膵癌に対する国内第III相試験の結果、GS療法の奏効割合が44.4%であったのに対し、ゲムシタビン+ナブパクリタキセル（GnP）療法の奏効割合は58.8%であり、GnP療法でより高い奏効割合が期待できる。そこで、70歳以上79歳以下の切除可能膵癌患者を対象に、標準治療である術前GS療法に対する、術前GnP療法の優越性をランダム第III相試験において検証する。</p> <p>○主要評価項目： 全生存期間</p> <p>○副次評価項目： 1)無増悪生存期間 2)術前治療の奏効割合 3)病理学的奏効割合 4)非切除割合 5)R0切除割合 6)有害事象発生割合（術前、術中、術後） 7)IADL（Instrumental ADL）非悪化割合</p> <p>○予定試験期間： 先進医療告示日～7年（登録期間：～3年）</p> <p>○目標症例数： 400例</p>

【実施体制の評価】 評価者： 真田

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input 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。） 実施計画や実施体制につき一部照会を行い、妥当な回答が得られたと考えたため「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： 高橋

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：JCOGにより行われる臨床研究であり、責任医師や医療機関などの体制に問題を認めません。文献や3例の先行治療結果などから本研究の有用性は高いものがあります。技術的成熟度、社会的妥当性、普及性にも問題はなく、将来的には保険収載の必要性が考えられます。		
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： 佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input 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。） 組み入れ基準のやや細かいこと（同意能力）および説明文書の内容について確認および照会を行い、不明・疑問点は解消された。相談体制含め、他の点も適切と判断した。		
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： 伊藤（陽）

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適

対処方法	
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 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"/> 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
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"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	400 例	予定試験期間	先進医療告示日 ～ 7 年 (登録期間：～ 3 年)	
実施条件：				
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: 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

2022年8月22日

所属・氏名: 東北大学病院 総合外科・海野 倫明
がん研究会有明病院 消化器内科・尾阪 将人
東北大学病院 総合外科・青木 修一

1. 本研究は、本人同意を前提とする一方、例外的に認知症と診断された患者さんも対象となります（「認知症と診断されていても、家族のサポートが得られプロトコル治療の実施および継続ができると担当医が判断する場合」）。この場合の同意能力について、①この場合には同意能力があるとして全例組み入れる、②この場合の一部には同意能力がない場合があるため、組み入れができない場合がある(14)により組み入れない、のどちらになるでしょうか。

【回答】

ご質問ありがとうございます。②に該当いたします。日常診療では、周術期の治療について理解が良好であっても、軽度認知症などの診断で認知症治療薬の内服をしている患者が存在します。そのような患者は本試験の適格となり得ると考えます。認知症と診断されていても、家族のサポートが得られプロトコル治療の実施および継続ができると担当医が判断する場合は適格規準の12)を満たすこととなりますが、認知症などのために患者本人の本試験の理解、同意が得られない場合は不適格となります。

2. 本研究は医師側患者側両方とも盲検ではないと理解しました。同意説明文書のいくつかの場所(3. や8. など)でGnP療法がややメリットが多いように読みましたが、より中立的に書くことはできないでしょうか。また、ランダム化割り付けについては6. で書かれていますが、8. や11. のところで、どちらに割り振られるかわからないことを再確認する必要がないでしょうか。ご検討ください。

【回答】

ご意見ありがとうございます。ご指摘の通り、GnP療法の方がGS療法よりメリットが多いように読める記載がございました。切除不能膵癌における全身化学療法の治療成績と、切除可能膵癌に対する術前化学療法の治療成績が必ずしも一致するものではありませんが、この点についての記載が不十分でした。以上の内容を中心に3.に平易な言葉で追記し、両方の治療についてより中立的な記載となるように修正いたしました。また、ランダム化割り付けであることを再確認するために、8.、11.に追記いたしました。

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：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

2022年8月24日

所属・氏名： 東北大学病院 総合外科・海野 倫明
がん研究会 有明病院 消化器内科・尾阪 将人
東北大学病院 総合外科・青木 修一

1. 試験実施計画書 6.1 プロトコール治療について、
「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。」となっていますが、非盲検であるためこの判断にバイアスが生じる可能性があり、よってこの状況に該当した症例はその旨を記録に残し、ある程度の症例数でこのような状況が生じる場合は感度解析を実施する等の措置をご検討ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。登録後にプロトコール治療開始前の増悪などにより、プロトコール治療中止となった例については、半年毎のモニタリングレポートに掲載して、群間で偏りが生じないように随時フィードバックするなどの対策を講じます。万が一上記のような例が群間で偏ると、正確な比較ができなくなる恐れがありますので、そのような場合には全治療例を対象とした解析など感度解析、補足的解析を実施いたします。このことについて試験実施計画書に追記いたします。

2. 同意説明文書 19.、20.について、
被験者の研究に関する相談窓口は各施設と中央事務局に設けられていますが、例えば苦情等を相談しやすいように研究組織と独立した相談窓口は設けられ、記載されるという理解でよいのでしょうか。

【回答】

ご質問ありがとうございます。研究組織と独立した相談窓口は設けておらず、苦情を含め担当医に聞きにくいことなどは研究代表医師・研究事務局までご連絡いただくこととなります。ただし、別添資料において個人情報の一般的な質問や苦情については、「JCOG プライバシー保護担当」までご連絡いただくようご案内をしております。

以上

評価者 構成員：山口 俊晴 先生

先進技術としての適格性

先進医療の名称	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
社会的妥当性(社会的倫理的問題等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 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="checkbox"/> 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、 A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 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="checkbox"/> 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。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> 本技術の有用性が示されたとしても、抗がん剤治療と大きな手術侵襲を組み合わせた技術であるので、そのメリットとデメリットを十分勘案して適応を決定すべきである。 </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：膵癌の手術成績は抗がん剤を組み合わせることで改善されることが示されており、これが高齢者にも適応できることになることには大きな意義がある。ただし、本療法の侵襲の大きさを考慮すると、その適応については慎重に判断する必要がある。

様式第 5 号

先進医療の内容（概要）

先進医療の名称：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

適応症：切除可能膵癌(70 歳以上 79 歳以下で術前検査により切除可能と判断される膵癌患者に限る)

内容：

(先進性)

本邦では、切除可能膵癌に対しては、本邦で行われた Prep-02/JSAP-05 試験の結果より、切除可能膵癌に対する術前化学療法として GS 療法を行い、切除後、術後化学療法として S-1 療法を行うことが、標準治療と考えられている。

切除不能膵癌に対する国内第 III 相試験の結果、GS 療法の奏効割合が 44.4%であったのに対し、GnP 療法の奏効割合は 58.8%であり、GnP 療法でより高い奏効割合が期待できる。よって、切除可能膵癌においても、術前化学療法として GnP 療法を行うことで、現在の標準治療である術前 GS 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、海外のガイドラインにおいては、術前化学療法は切除可能膵癌の標準治療として推奨できないとされている。よって、本試験により切除可能膵癌において、術前 GnP 療法の全生存期間における優越性が明らかとなれば、本試験の結果が海外に与えるインパクトは大きい。

(概要)

70 歳以上 79 歳以下の切除可能膵癌患者を対象に、標準治療である術前ゲムシタビン+S-1 併用療法 (GS 療法) に対する、術前ゲムシタビン+ナブパクリタキセル療法 (GnP 療法) の優越性をランダム化第 III 相試験において検証する。

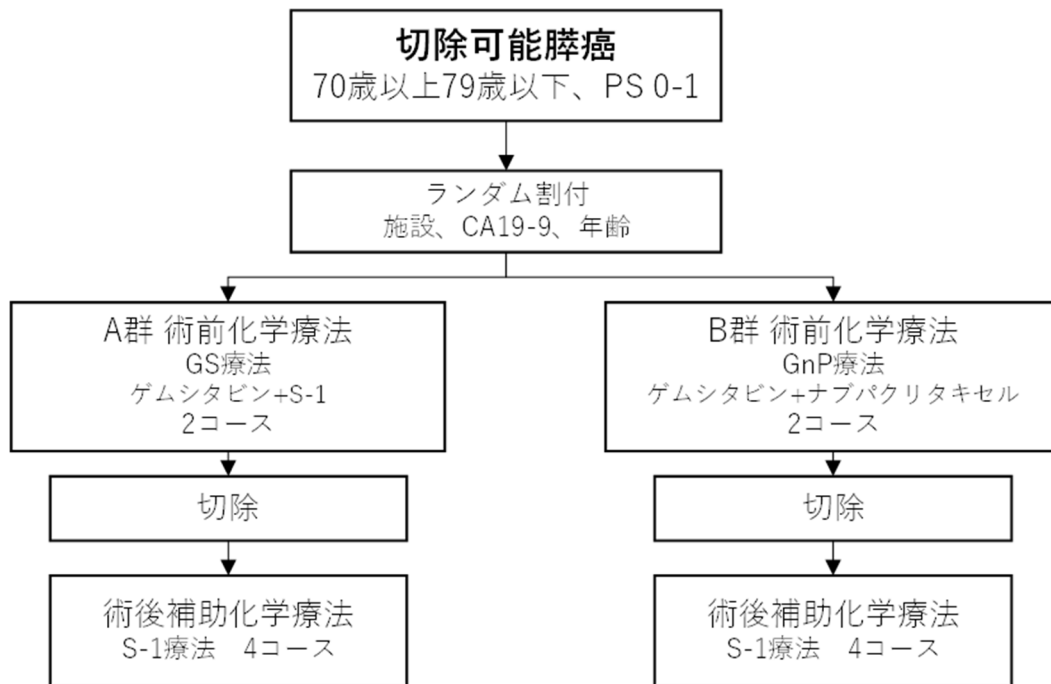
先進医療 B 制度下で肝胆膵グループ参加施設により実施し、切除可能膵癌に対するナブパクリタキセルの術前投与についての公知申請を目指す。

主要評価項目：全生存期間

副次評価項目：無増悪生存期間、術前治療の奏効割合、病理学的奏効割合、非切除割合、R0 切除割合、有害事象発生割合 (術前、術中、術後)、IADL 非悪化割合

予定登録数：400 人

本試験のシェーマを以下に示す



(効果)

高齢者切除可能膵癌に対する術前化学療法として GnP 療法群の全生存期間が GS 療法群より有意に長いことが期待される。

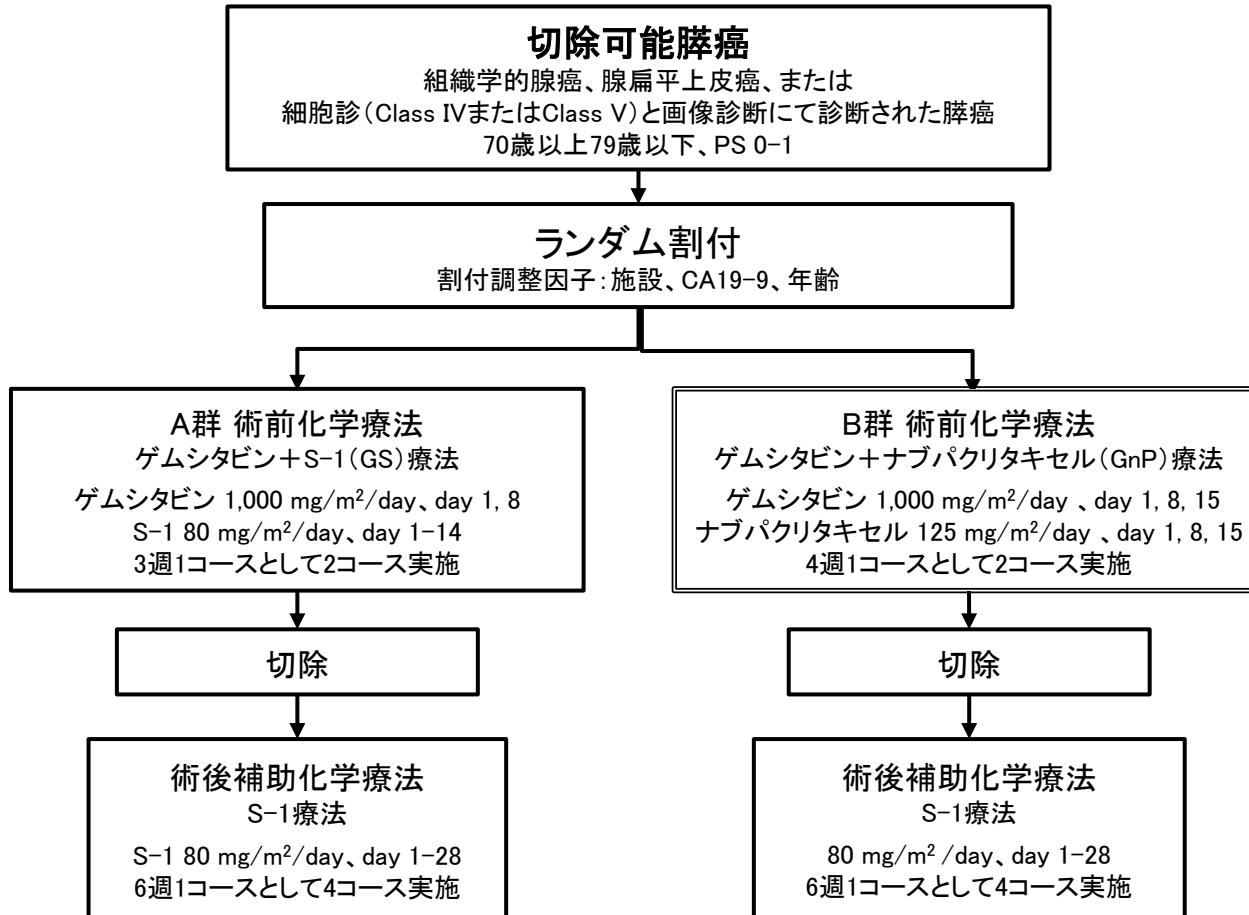
(先進医療にかかる費用)

患者の体表面積が 1.5m²、プロトコール治療の 6 回投与を行うものとして、本技術に係る総費用は 782,812 円である。ゲムシタピン投与にかかる費用は通常の保険診療で行う。

先進医療に係る費用はアブラキサン点滴静注用 100mg (ナブパクリタキセル) 投与にかかる 580,932 円であり、このうち薬剤費用 578,532 円は大鵬薬品工業株式会社より無償提供を受けるため、患者負担額は 6 回分で 2,400 円 (1 回あたり 400 円) である。

概要図

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



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、術前治療の奏効割合、病理学的奏効割合、非切除割合、
R0切除割合、有害事象発生割合(術前、術中、術後)非切除割合、IADL非悪化割合

総研究期間: 7年(予定登録期間:3年、追跡期間⁹登録終了後3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: ナブパクリタキセル(製品名: アブラキサン)
- 先進医療での適応疾患: 切除可能膵癌

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:
術前ゲムシタピン+ナブパクリタキセル療法 (GnP療法)
- 患者数: 3名
- 結果の概要: 3名ともGnP療法2コース施行後、外科的切除術を行い、術後補助化学療法としてS-1療法を施行した。1名に術後S-1療法中に下痢Grade 3 (CTCAE ver. 4.0)を認めたが、その他重篤な有害事象は認めなかった。

先進医療

- 試験名: 高齢者切除可能膵癌に対する術前ゲムシタピン+S-1療法と術前ゲムシタピン+ナブパクリタキセル療法のランダム化比較第III相試験 (JCOG2101C)
- 試験デザイン: ランダム化比較検証的試験
- 期間: 2022~2029年
(先進医療承認から7年、登録期間3年、追跡期間3年、解析期間1年)
- 被験者数: 400例 (各群200例)
- 主要評価項目: 全生存期間
- 副次評価項目: 無増悪生存期間、術前治療の奏効割合、病理学的奏効合、非切除割合、R0切除割合、有害事象発生割合 (術前、術中、術後)、IADL非悪化割合

臨床研究

- 試験名: 膵癌術前化学療法としてのGemcitabine+S-1療法 (GS療法)の第II/III相試験 (Prep-02/JSAP-05)
- 試験デザイン: ランダム化比較検証的試験
- 期間: 2013年1月~2019年1月
- 被験者数: 362例
- 結果の概要: 切除可能膵癌に対する術前GS療法は、手術先行より有意に生存期間が長かった。

欧米での現状

薬事承認: 米国(無) 欧州(無)

ガイドライン記載: 有*

*NCCNガイドラインは、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、過度の体重減少、極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している。しかし、欧米において切除可能膵癌に対する術前化学療法の統一したエビデンスはない。

進行中の臨床試験: 無

国内での現状

薬事承認: 無

ガイドライン記載: 有(術前補助療法)*

*Prep-02/JSAP-05の結果、切除可能膵癌に対して術前GS療法を行うことを提案することが記載された。

切除可能境界型膵癌に対して術前補助療法後に治療効果を評価し、治癒切除可能か否かの検討を行った後に外科的治療を行うことを提案している。しかし、切除可能境界型膵癌に対して術前補助療法+外科的治療の予後の向上における有効性は確立されていない。

進行中の臨床試験: 有*

*局所進行膵癌に対する化学放射線療法+ニボルマブ臨床試験(JCOG1908E)が進行中であり、切除可能境界型膵癌が対象に含まれている。

公知申請検討

公知に至らなければ

当該先進医療における

選択規準:

- 組織学的に腺癌または腺扁平上皮癌と診断される。または、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70歳以上、79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

新しい試験デザインの先進医療または治験の追加を検討

【別添 1】「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」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・東北大学病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・北海道大学病院
- ・栃木県立がんセンター
- ・千葉県がんセンター
- ・国立がん研究センター東病院
- ・がん研究会有明病院
- ・杏林大学医学部
- ・国立がん研究センター中央病院
- ・神奈川県立がんセンター
- ・富山大学附属病院
- ・愛知県がんセンター中央病院
- ・京都大学医学部附属病院
- ・関西医科大学附属病院
- ・近畿大学医学部
- ・大阪国際がんセンター
- ・大阪大学医学部附属病院
- ・和歌山県立医科大学
- ・山口大学医学部附属病院
- ・九州大学病院

【別添 2】「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：切除可能膵癌(70歳以上79歳以下で術前検査により切除可能と判断される膵癌患者に限る)

効能・効果：

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、GS 療法による術前化学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、modified FOLFIRINOX 療法とGnP 療法が標準治療として広く用いられており、GS 療法より優れた予後延長効果を示す。特にGnP 療法は、比較的短時間で高い奏効割合が得られること、さらに、高齢者膵癌に対し忍容性のある治療であることから、高齢者切除可能膵癌に対する術前化学療法としてGnP 療法群の全生存期間がGS 療法群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

申請医療機関である東北大学病院において、本試験の対象患者に対して試験治療と全く同一の治療レジメンである術前GnP 療法の使用経験を3例有しており、術前化学療法中にGrade 1以上の有害事象を認めた例はなく、3例全例においてスケジュール通りの実施が可能であった。また、その後の手術、術後S-1療法についても3例全例で予定通り実施可能であった。一方、切除不能膵癌に対する全身化学療法として、GnP 療法は日常診療で広く使用されており、申請医療機関、協力医療機関ともに十分な経験を有している。

3. 文献等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、これまで術前GnP 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、全生存期間においてGnP 療法のGEM 療法に対する優越性が明らかとなり、GnP 療法の有害事象発生割合も許容範囲内であった。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。以上より、GnP 療法はGS 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】「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

対象患者が適格基準をすべて満たし、除外基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。

2. 適格基準（組み入れ基準）

1) 膵腫瘍からの組織診もしくは細胞診について、以下のいずれかを満たす。

- ① 組織診にて浸潤性膵管癌^{※1}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^{※1}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（「3. 1. 組織型分類（膵癌取扱い規約第 7 版増補版）」参照）

2) 胸部 CT および腹部・骨盤造影 CT にて、「3. 4. 切除可能性分類（膵癌取扱い規約第 7 版増補版）」における切除可能膵癌（R）である。

3) 膵癌に対する開腹切除を予定している。

4) 登録日の年齢が 70 歳以上、79 歳以下である。

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

6) 末梢性感覚ニューロパチー（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は Grade 1 とし適格とする。

7) 経口摂取が可能である。

8) 水様便がない。

9) 膵癌に対する化学療法、放射線治療、免疫療法、手術いずれの既往もない（減黄処置^{※2}、審査腹腔鏡検査は許容する）。

10) 登録前に審査腹腔鏡を行った場合、腹腔洗浄細胞診が陰性である。

11) 最新の安静時 12 誘導心電図にて虚血性変化を認めない。ただし、12 誘導心電図にて虚血性変化を認める場合、心臓超音波検査、運動負荷心電図検査などを実施し、虚血性心疾患に対する治療が必要ではないと判断された場合は適格とする。

12) 認知症と診断されていない。ただし、認知症と診断されていても、家族のサポートが得られプロトコール治療の実施および継続ができると担当医が判断する場合は適格とする。

13) 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：減黄処置^{*2}なしの場合： $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$ 、減黄処置ありの場合： $\leq 3.0 \text{ mg/dL}$
- ⑥ AST：減黄処置^{*2}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^{*2}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 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^{*3} $\geq 50 \text{ mL/min}$ (クレアチニンクリアランス計算値は必ず診療録に記載すること)

※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。

※3クレアチニンクリアランスは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。

Cockcroft-Gault 式

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

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

14) 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5年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし無病期間が5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/多発がんに含まない)。

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 (淡明細胞癌、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) 全身の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、妊娠の可能性があり、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) 日常生活に支障をきた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。

- 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、もしくは複数
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
ン（アレビアチン®、ヒダントール®、フェニトイン 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、もしく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。

ナブパクリタキセル（パクリタキセル（アルブミン懸濁型））、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】「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

主要評価項目

全生存期間

副次評価項目

無増悪生存期間、術前治療の奏効割合、病理学的奏効割合非切除割合、R0 切除割合、有害事象発生割合（術前、術中、術後）IADL 非悪化割合

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、週に 1 回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 day 1、day 8) に以下の検査を行う。

1) 末梢血算、2) 血液生化学に関しては投与前日の検査を許容する。

休薬日 (2 投 1 休の場合は day 15 に相当する日) の安全性評価は必須としない。

B 群 : 投与予定日 (3 投 1 休の場合は day 1、day 8、day 15) に以下の検査を行う。

1) 末梢血算、2) 生化学検査に関しては投与前日の検査を許容する。

休薬日 (3 投 1 休の場合は day 22 に相当する日) 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) 黄斑浮腫を疑う症状 (視力低下、霧視、変視 (ものが歪んで見える) 等)の有無
- 5) 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 : 便秘、下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
 - 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：感染（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、胆嚢感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染、腹膜炎）、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、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー
- 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：脱毛症、皮疹（球状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、蕁麻疹）、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より 14 日以内（最終投与日を day 0 として day 0～day 14 まで）に以下の検査を行う。第 1 コースで術前化学療法が中止となった場合も、中止したコースのコース終了日より 14 日以内（最終投与日を day 0 として day 0～day 14 まで）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、「11.1. 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。

なお、術前化学療法のコース終了日より 14 日以内に検査を実施できなかった場合に限り、15 日以降の術前の検査結果を効果判定に用いることを許容する。

- 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っ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（UICC-TNM 分類第 8 版、膀胱癌取扱い規約第 7 版増補版）
- 4) 腫瘍マーカー：CEA、CA19-9

術前化学療法中止/終了後～手術前に行う検査と評価項目

1) 手術前 28 日以内に行う評価項目

- ① 高齢者機能評価（GA：Geriatric Assessment）：G8、IADL
- ※ 「6.1.3. 1) 手術適応規準」を満たさず、手術を行わなかった場合、切除不能と判断してから 28 日以内に行う評価を行う。

2) 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、癌の遺残度
- 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 局所進展度（T）、リンパ節転移（N）、遠隔転移（M、M1の場合の部位）
 - ④ 局所進展度因子（胆管浸潤、十二指腸浸潤、門脈系への浸潤、動脈への浸潤、腓外神経叢浸潤）
 - ⑤ 根治度評価（R0、R1、R2）
 - ⑥ 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）

手術後入院中および術後 30 日以内の評価項目

- 1) 術後初回退院日
- 2) 再手術の有無
- 3) 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 7 版増補版：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、腓外神経叢浸潤、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（3.9.参照）
- 4) 進行度分類（UICC-TNM 分類第 8 版、膵癌取扱い規約第 7 版増補版）

- 5) 末梢血算：白血球、ヘモグロビン、血小板
- 6) 生化学検査：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン
- 7) 生化学検査（eCRF でデータ収集しない）：ナトリウム、カリウム
- 8) 術後早期合併症（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 8.2.6. 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。
- 9) 高齢者機能評価（GA：Geriatric Assessment）：G8、IADL

表 8.2.6. 術後早期合併症

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
胃排泄遅延	胃腸障害-その他（胃排泄遅延）	胃排泄遅延
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	-
腹部感染	腹部感染	-
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	感染症および寄生虫症-その他（腹腔内膿瘍）	腹腔内膿瘍
術後出血	術後出血	術後出血
創離開	創離開	創し開
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※1	

※1 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」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球減少」「血小板数減少」「骨髓機能不全」「CD4 リンパ球減少」

1. 術後化学療法中の安全性評価項目

治療期間は、術後 S-1 療法開始 24 週後または S-1 最終投与日の 30 日後までの遅い方とする。

各コース開始前 7 日以内に以下の項目を評価する。コース開始日から、最初の 1 コースは 2 週に 1 回以上、2 コース目以降は 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。

- 1) 全身状態：PS (ECOG)、体重 (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
- 4) クレアチニンクリアランス (Cockcroft-Gault 式による推定値) (1 コース目開始前のみ)

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：便秘、下痢、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
 - 一般・全身障害および投与部位の状態：発熱、疲労
 - 感染症および寄生虫症：感染 (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、胆嚢感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染、腹膜炎)、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
 - 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、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー
 - 皮膚および皮下組織障害：脱毛症、皮疹 (球状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、蕁麻疹)、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 週および 24 週 (±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

※ 登録時には造影剤アレルギーを有しなかっ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

プロトコール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（術後化学療法終了後）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 術後晩期合併症（術後 31 日以降）

治療との因果関係に関する担当医の判断も CRF に入力する。Grading は、CTCAE v5.0-JCOG と Clavien-Dindo 分類の両方で行う。評価項目は表 8.3.1.b 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。

② 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。

表 8.3.1.b 術後晩期合併症

評価項目	CTCAE v5.0 Term	Clavien-Dindo 分類 v2.0
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
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
四肢浮腫	四肢浮腫	上肢浮腫、下肢浮腫
体幹浮腫	体幹浮腫	-
胆嚢炎	胆嚢炎	胆嚢炎
胆管狭窄	胆管狭窄	その他（胆管狭窄）
胆管炎	胆道感染	-
腹部感染	腹部感染	-
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	感染症および寄生虫症-その他（腹腔内膿瘍）	腹腔内膿瘍

創合併症	創合併症	腹壁癒痕ヘルニア
胸水	胸水	胸水
	その他の Grade 3 以上の非血液毒性 ^{※1}	

※1 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) 全身状態

プロトコール治療終了後（術後化学療法終了後）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 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）

プロトコール治療終了後の有効性評価

1) 検査内容

① 評価間隔胸部（単純または造影）CT および腹部・骨盤造影 CT[※]

※ 登録時には CT 造影剤アレルギーを有しなかっ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。

② 腫瘍マーカー：CEA、CA19-9

2)

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。

※ 再発後の評価間隔の追記事項

再発を認めた場合には、再発時の全身状態（PS）、再発形式などを記録する。

高齢者機能評価（GA：Geriatric Assessment）

プロトコール治療終了後 8 週（56 日）以内に G8、IADL を評価する。

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 の締め切り日に従って報告する。

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「11. 3. 1. 全生存期間」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「11. 3. 2. 無増悪生存期間」参照。

《統計学的事項》

統計解析に関する方法は以下に定める。なお、具体的な解析を実施する際に必要となる詳細な事項は、解析に先だって別途作成する統計解析計画書、エンドポイント定義を明示した文書等に定める。以下に定める統計解析に関する事項に実質的な変更が生じる場合には、「13. 7. プロトコルの内容変更について」に定める方針に従う。なお、欠損値や異常データ等については「14. 1. 定期モニタリング」により施設に問い合わせを行い、データの採否に関しては、「14. 1. 2. 適格性 (適格・不適格)」および「14. 1. 3. プロトコル逸脱・違反」に定める方針に従い、施設への問い合わせの結果に基づく研究事務局による検討を経て決定する。「11. 効果判定とエンドポイントの定義」ならびに「12. 統計学的事項」の以下に定める、各エンドポイントの定義・解析方法で対処できない欠損値や異常データ等の取り扱いは、前述の統計解析計画書に定める。

主たる解析と判断規準

試験結果の主たる判断規準

本試験は主たる解析が最終解析となる。

登録終了3年後を目処に行う、本試験の 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) に対し、試験治療群である B 群 (術前 GnP 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 GnP 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 療法が引き続き有用な治療法であると結論する。

なお、12. 2.-12. 4 に記載する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

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 の解析

1) 主たる解析の方法

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]、年齢[75 歳未満 vs. 75 歳以上]）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信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて年次生存割合の信頼区間を求める。

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信頼区間を求める。信頼区間の構成には Wald 型を用いる。

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%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>

- CA19-9[登録前] (37 U/mL 未満 / 37 U/mL 以上 370 U/mL 未満 / 370 U/mL 以上)
- 年齢 (75 歳未満 / 75 歳以上)
- 性別 (男性 / 女性)
- PS (0 / 1)

- 登録時領域リンパ節転移 (N0 / N1-2) (UICC-TNM 第 8 版に従う)
- 術前減黄処置 (有 / 無)
- 術式 (臍頭十二指腸切除術 / 臍体尾部切除 / 臍全摘)

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]、年齢[75 歳未満 vs. 75 歳以上]) 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信頼区間を求める。
- 全治療例を対象に、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]、年齢[75 歳未満 vs. 75 歳以上]) を層とした層別ログランク検定を行う。
- 全治療例を対象に、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信頼区間を求める。

5) 欠測データの扱い

欠損値に対する補完は、原則として行わない。生存例に対する打ち切りの定義は、「11.3. 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得る欠損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。

追跡期間 (日) = (死亡日 (死亡例) or 最終生存確認日 (生存例)) - 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%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%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%信頼区間を求める。信頼区間の構成には Wald 型を用いる。

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%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＞

- CA19-9[登録前] (37 U/mL 未満 / 37 U/mL 以上 370 U/mL 未満 / 370 U/mL 以上)
- 年齢 (75 歳未満 / 75 歳以上)
- 性別 (男性 / 女性)
- PS (0 / 1)
- 登録時領域リンパ節転移 (N0 / N1-2) (UICC-TNM 第 8 版に従う)
- 術前減黄処置 (有 / 無)
- 術式 (臍頭十二指腸切除術 / 臍体尾部切除 / 臍全摘)

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、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%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%信頼区間を求める。
- 全登録例を対象に、登録日を起算日として 12 週 (84 日) 目までに生じたイベントを全て 84 日目にイベントとしたランドマーク解析を行う。ログランク検定および層別しない 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%信頼区間を求める。
- 全登録例のうち組織学的な腫瘍遺残度が R0/R1 と診断された患者を対象に、主たる解析の方法と同様の解析を行う。なお、本解析はアウトカムに基づく解析であるため、結果の解釈は慎重に行う。
- 全治療例を対象に、層別しないログランク検定を行う。

- 全治療例を対象に、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%信頼区間を求める。

5) 欠測データの扱い

欠損値に対する補完は、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、「11.3. 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得る欠損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（術前治療の奏効割合）の解析

1) 主たる解析の方法

測定可能病変を有する全登録例を対象として、術前治療の奏効割合を群別に算出する。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方法を用いて 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>

- CA19-9[登録前] (37 U/mL 未満 / 37 U/mL 以上 370 U/mL 未満 / 370 U/mL 以上)
- 年齢 (75 歳未満 / 75 歳以上)
- 性別 (男性 / 女性)
- PS (0 / 1)
- 登録時領域リンパ節転移 (N0 / N1-2) (UICC-TNM 第 8 版に従う)

4) 補足的解析の方法

該当せず。

5) 欠測データの扱い

「11.1.9. 総合効果」が得られない患者は分母に含める。欠損値に対する補完は、原則として行わない。ただし、データ確定前に、解析結果に重大な影響を与え得る欠損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

全登録例を対象として、術前治療の病理学的奏効割合を群別に算出する。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方法を

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>

- CA19-9[登録前] (37 U/mL 未満 / 37 U/mL 以上 370 U/mL 未満 / 370 U/mL 以上)
- 年齢 (75 歳未満 / 75 歳以上)
- 性別 (男性 / 女性)
- PS (0 / 1)
- 登録時領域リンパ節転移 (N0 / N1-2) (UICC-TNM 第 8 版に従う)

4) 補足的解析の方法

該当せず。

5) 欠測データの扱い

「11.1.10. 組織学的効果判定」が実施できない患者は分母に含める。欠損値に対する補完は、原則として行わない。ただし、データ確定前に、解析結果に重大な影響を与え得る欠損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 (R0 切除割合) の解析

1) 主たる解析の方法

全登録例を対象として、R0 切除割合を群別に算出する。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方法を用いて 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>

- CA19-9[登録前] (37 U/mL 未満 / 37 U/mL 以上 370 U/mL 未満 / 370 U/mL 以上)
- 年齢 (75 歳未満 / 75 歳以上)
- 性別 (男性 / 女性)

- PS (0 / 1)
- 登録時領域リンパ節転移 (N0 / N1-2) (UICC-TNM 第 8 版に従う)
- 術前減黄処置 (有 / 無)
- 術式 (臍頭十二指腸切除術 / 臍体尾部切除 / 臍全摘)

4) 補足的解析の方法

該当せず。

5) 欠測データの扱い

手術未施行の患者は分母に含める。欠損値に対する補完は、原則として行わない。ただし、データ確定前に、解析結果に重大な影響を与え得る欠損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。

安全性の解析

有害事象発生割合

原則として定期モニタリングの項目とする（「14.1. 定期モニタリング」）。有害事象発生割合は、A 群と比較して B 群が大きく上回らないことを期待する。

全治療例を対象として、各有害事象の頻度を集計すると共に、Grade 3 以上の発生割合を算出する。臨床検査値以外の有害事象については Grade 2 以上の発生割合も算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。これらのエンドポイントに関してはいずれも統計学的な検定に基づく判断は行わないが、必要に応じて Fisher の直接確率計算法による検定を用いて群間比較を行う。

重篤な有害事象発生割合

重篤な有害事象である、Grade 4 の非血液毒性、早期死亡、治療関連死亡は定期モニタリングレポートにて登録番号とその詳細を報告する。また、Grade 4 の非血液毒性発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合は、全治療例を対象として、有効性の解析の群間比較を行う際に併せて算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。これらのエンドポイントに関してはいずれも統計学的な検定に基づく判断は行わないが、必要に応じて Fisher の直接確率計算法による検定を用いて群間比較を行う。

1) Grade 4 の非血液毒性発生割合

全治療例を対象として、有効性の解析の群間比較を行う際に併せて算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。

2) 早期死亡割合

全治療例を対象として、有効性の解析の群間比較を行う際に併せて算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。

3) 治療関連死亡発生割合

全治療例を対象として、有効性の解析の群間比較を行う際に併せて算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。

その他の解析

非切除割合の解析

1) 主たる解析の方法

全登録例を対象として、非切除割合を群別に算出する。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方法を用いて 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

実施しない。

4) 補足的解析の方法

該当せず。

5) 欠測データの扱い

手術未施行の患者は分母に含める。欠損値に対する補完は、原則として行わない。ただし、データ確定前に、解析結果に重大な影響を与え得る欠損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。

IADL 非悪化割合

1) 主たる解析の方法

基礎的なデータ要約として、各調査時点での IADL 調査の実施数、全欠損数、死亡または全身状態悪化などによる欠損数を記述するとともに、IADL の点数（「11.3.9. IADL 非悪化割合」参照）の調整しない平均ならびに標準偏差を治療群別・調査時点別に算出する。また、各患者の IADL の点数の推移を治療群別にプロットする。

IADL 非悪化割合に関する主たる解析の対象は、全登録例のうち治療前 IADL 調査が行われた患者とする。

IADL 非悪化割合に関する主たる解析として、ロジスティック回帰モデルを用い、IADL の点数において術前化学療法終了後、術後、術後化学療法終了後時点で「臨床的に意味のある悪化」（治療前調査結果と比較して 1 点以上の低下）が認められなかった患者の割合を各時点で治療群間で比較する。術前化学療法前 IADL 調査が行われたものの術前化学療法終了後、術後、術後化学療法終了後のいずれかの時点のデータが欠損となった患者については、「臨床的に意味のある悪化あり」と扱う。共変量として、治療群、施設以外の割付調整因子（CA19-9[37 U/mL 未満 / 37 U/mL 以上 370 U/mL 未満 / 370 U/mL 以上]、年齢[75 歳未満 vs. 75 歳以上]）を用いる。

B 群において IADL 非悪化割合が有意に高いことを期待する。

有意水準両側 5%で評価する。

2) 感度解析の方法

必要に応じて全登録例のうち治療前 IADL 調査が行われた患者を対象に以下の感度解析を行う。

- 治療前 IADL 調査が行われたものの術前化学療法終了後以降の調査時点で欠損とな

った患者は、初めて欠損が確認された時点以降のデータを欠測と扱い（すなわち、単調な欠測データと扱い）、多重代入法による欠測値の補完を行った一般化推定方程式（GEE）による解析、あるいは各時点の観測確率の予測値の逆数を重みとした重み付き GEE による解析を試みる。

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、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、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 回中間解析が登録開始後 2 年時点、第 2 回中間解析が登録終了後半年時点で行われるとした場合、それぞれ 47、128 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 α 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 α 消費関数⁵²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。 α 消費関数として、O'Brien & Fleming タイプを用いる

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⁵³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⁵⁴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=0.75) 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を行い、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 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ができない。

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った場合、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 3 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 3 年後を目処に行う主たる解析が最終解析となる（12.1. 参照）。

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

「12.2. 有効性の解析」、「12.3. 安全性の解析」、「12.4. その他の解析」に示した解析を行う。

【別添5】「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：先進医療開始から3年 追跡期間：登録終了後3年 解析期間：1年

総研究期間：7年

予定症例数：400人

既の実績のある症例数：3例（申請医療機関：東北大学病院）

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	膵癌	外来投与のため該当なし (自) 年 月 日 (至) 年 月 日	無 再 発 生	2018年4月17日より術前化学療法GnP療法を2コース施行し、7月4日に膵体尾部切除術を施行した。術後補助化学療法S-1療法を施行し、現在、無再発生存中。GnP療法及びS-1療法施行中に重篤な副作用は認めなかった。
年齢77歳 性別 男・女				
整理番号2	膵癌	外来投与のため該当なし (自) 年 月 日 (至) 年 月 日	リ ン パ 節 再 発	2018年4月23日より術前化学療法GnP療法を2コース施行し、7月19日に膵頭十二指腸切除術を施行した。術後補助化学療法S-1療法を施行し、術後2年で大動脈周囲リンパ節再発を認め、現在、全身化学療法を施行し生存中。GnP療法及びS-1療法施行中に重篤な副作用は認めなかった。
年齢70歳 性別 男・女				
整理番号3	膵癌	外来投与のため該当なし (自) 年 月 日 (至) 年 月 日	無 再 発 生	2018年12月11日より術前化学療法GnP療法を2コース施行し、2019年2月27日に膵頭十二指腸切除術を施行した。術後補助化学療法S-1療法を施行し、現在、無再発生存中。GnP療法中に重篤な副作用は認めなかった。術後S-1療法中に下痢(Grade3)を認めたが、その他重篤な副作用を認めなかった。
年齢75歳 性別 男・女				

他 0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

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	該当なし	(自)		

年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		

他 一例（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

本試験の主たる研究仮説は高齢者切除可能膵癌において、「術前 GnP 群の全生存期間が術前 GS 群に対して上回る」であり、この仮説が検証された場合、術前 GnP 療法をより有用な治療法と判断する。

標準治療群の生存期間中央値は Prep-02/JSAP-05 試験から 36 か月と仮定する。試験治療である術前 GnP 療法による生存期間中央値 12 か月の延長（ハザード比 0.75 に相当）を期待する。 $\alpha=0.05$ （片側）、検出力 70%、登録期間 3 年、追跡期間 3 年とすると、必要解析対象数は 390 例となる。若干の追跡不能例を見込み、予定登録数は 400 例（各群 200 例）、予定登録期間 3 年とした。

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 70 歳以上 79 歳以下の切除可能膵癌で外科手術を行った患者は、年間 345 例であった。通常、ランダム化試験は同意取得が難しいが、本試験は術前化学療法同士の比較試験であるため、同意取得割合がやや高くなることが予想される。同意取得割合を約 50%と見積もると、年間登録数は 172 例となり、予定登録期間 3 年で 400 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

「2.4.2.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した背景に基づき、A 群の生存期間中央値を 36 か月と仮定し、B 群のそれが 12 か月上回る（ハザード比=0.75）かどうか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 3 年、 $\alpha=5\%$ （片側）、検出力 70%として、Schoenfeld & Richter の方法⁵⁵を用いて必要解析対象数を求めると、1 群 195 例、両群計 390 例（必要イベント数 229）となる。なお、A 群の生存期間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. 両群の生存期間中央値と検出力に対応する必要解析対象数

生存期間中央値（か月）		検出力			
A 群	B 群	65%	70%	75%	80%
30	40	308 (200)	352 (228)	402 (261)	462 (300)

36	48	342 (200)	390 (229)	446 (262)	514 (301)
42	56	378 (200)	432 (229)	492 (262)	566 (301)

※()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 200 例、両群計 400 例

$\alpha=5\%$ (片側)、検出力 70%

予定登録期間:3 年、追跡期間:登録終了後 3 年

なお、解析期間として 1 年を見込み、総研究期間は 7 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、事前の想定からの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、盲検下で再設計を行うこととする。

【別添6】「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」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

添付資料：試験実施計画書

プロトコール治療

登録後 14 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 15 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。

試験実施計画書「6.3. 治療変更規準」は第 1 コース開始時には適用しない。

使用薬剤

- ・ゲムシタビン (GEM) ※
- ・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※
- ・ナブパクリタキセル（パクリタキセル（アルブミン懸濁型））（nab-PTX）※
- ・エンテカビル、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

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（試験実施計画書 13.8.2. 参照）

A 群：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※¹）の順で薬剤を投与する。

- | | | |
|-----------------------------------|----------------------------|---------|
| ① S-1：80-120 mg/day※ ² | 内服（1 日 2 回朝夕） | |
| | day 1-14（15）※ ¹ | |
| ② 制吐薬※ ³ | 静注（30 分） | day 1、8 |
| ③ GEM：1,000 mg/m ² | 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（「6.4.2. 3）嘔吐」参照）。

表 6.1.1. a 投与量と投与スケジュール

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

表 6.1.1.b S-1 の初回投与量

		←----- 1 コース -----→			←----- 2 コース -----→		
		----->					
	投与量	day 1	day 8	day 15	day 1	day 8	day 15
		(C1 day 22)					
GEM	1,000 mg/m ² /day	↓	↓		↓	↓	
S-1	80-120 mg/day	←----->			←----->		

※CCr 計算式：Cockcroft-Gault 式

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

女性：CCr = 0.85 × {(140 - 年齢) × 体重 (kg)} / {72 × 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 10 mg/body 単位で切り捨てて決定する (例：GEM：1,633 mg/body → 1,630 mg/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。

B 群：術前 GnP 療法

4 週 1 コースとして 2 コース行う。

以下の①→②→③の順で薬剤を投与する。

- ① 制吐薬※ 静注 (30 分) day 1、8、15

- ② nab-PTX : 125 mg/m² 静注 (30分) day 1、8、15
- ③ GEM : 1,000 mg/m² 静注 (30分) day 1、8、15
- ※ 5-HT₃ 受容体拮抗薬、ステロイドの2剤併用が推奨される (「6.4.2. 3) 嘔吐」参照)。

表 6.1.2. 投与量と投与スケジュール

		←----- 1 コース -----→			←----- 2 コース -----→		
投与量		day 1	day 8	day 15	day 1	day 8	day 15
		(C1 day 29)					
nab-PTX	125 mg/m ² /day	↓	↓	↓	↓	↓	↓
GEM	1,000 mg/m ² /day	↓	↓	↓	↓	↓	↓

- 体表面積から計算された投与量は、GEM は 10 mg/body 単位で切り捨て、nab-PTX も 10 mg/body 単位で切り捨てて決定する。
(例 : GEM : 1,633 mg/body → 1,630 mg/body、nab-PTX : 204 mg/body → 200 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。

外科的切除術 (A 群・B 群共通)

術前化学療法最終コースの最終投与日より 14 日 (2 週) 以内に有効性評価のための画像検査を行う。

最終コースの最終投与日より 21 日 (3 週) 以降 56 日 (8 週) 以内に切除を行う。

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、切除を行う。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※1 および審査腹腔鏡検査※2 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より 14 日 (2 週) 以内に実施する画像検査を指す。
※2 審査腹腔鏡検査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 $\geq 10.0 \times 10^4/\text{mm}^3$
 - 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

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より切除当日までに審査腹腔鏡検査を行うことを許容する。審査腹腔鏡検査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。腹腔洗浄細胞診が陽性的の場合、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

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的の場合は、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。

①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。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。

- ・ 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
- ・ 膵体尾部癌：膵体尾部切除＋リンパ節郭清
- ・ 膵全体癌：膵全摘＋リンパ節郭清

②リンパ節郭清

以下に示す膵癌取扱い規約第7版増補版の第1群および第2群のリンパ節郭清を実施する。ただし、主占居部位が膵尾部にある膵体尾部切除においては、2群リンパ節のうち、7、8a、8p、9リンパ節の郭清を行わない。

なお、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：5、6、8a、8p、12a、12b、12p、13a、13b、14p、14d、17a、17b
- ・ 膵体尾部切除（主占居部位が膵体部）：7、8a、8p、9、10、11p、11d、14p、14d、18
- ・ 膵体尾部切除（主占居部位が膵尾部）：10、11p、11d、14p、14d、18
- ・ 膵全摘術：5、6、7、8a、8p、9、10、11p、11d、12a、12b、12p、13a、13b、14p、

14d、17a、17b、18

③再建方法

特に規定しない

術後化学療法（A群・B群共通）

術後、腹腔洗浄細胞診陰性、M0、R0 または R1 切除であった患者に対して、術後 12 週（84 日）以内に術後 S-1 療法を行う。

S-1 は体表面積および CCr により規定された投与量で 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 5 コース目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 6.1.4.a 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	80~120 mg/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 6.1.4.b S-1 初回投与量

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

※CCr 計算式：Cockcroft-Gault 式

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

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

- S-1 を day 1 の朝食後に内服出来ない場合は、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。
- 術後化学療法の第 1 コースの用量レベルは、術前化学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、「6.3.3. 3) 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。

【別添7】「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（申請書類より抜粋）

先進医療名及び適応症：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 切除可能膵癌 適応症：切除可能膵癌患者(70歳以上 79歳以下で術前検査により切除可能と判断される膵癌患者に限る)	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (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	<input checked="" type="checkbox"/> (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	<input checked="" type="checkbox"/> (10)年以上・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 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・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要]
その他(上記以外の要件)	なし
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (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)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：膵癌に対するゲムシタビン+ナブパクリタキセル療法の実施経験を1例以上有する医師を1名以上実施者として含む。
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> (薬剤師)・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> (200床以上)・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> (10対1看護以上)・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> (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	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査(24時間実施体制)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・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	<input checked="" type="checkbox"/> ・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）・ <input type="checkbox"/> 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 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」の欄に記載すること。

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。