

日本医療研究開発機構委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業
「これまで治療がなかった食道癌術後の難治性吻合部狭窄に対する新しい治療法の開発」
国立がん研究センター研究開発費 2020-J-3
「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」

JCOG1207

食道癌術後難治性吻合部狭窄に対するステロイド併用 EBD

およびステロイド併用 RIC のランダム化比較第 II/III 相試験実施計画書 ver. 1.7.0

A randomized controlled phase II/III study comparing EBD combined with steroid versus RIC combined with steroid for refractory anastomotic stricture after esophagectomy

略称: RICS study

グループ代表者: 武藤 学

京都大学医学部附属病院 腫瘍内科

研究代表者(研究代表医師): 武藤 学

京都大学医学部附属病院 腫瘍内科

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

研究事務局: 青山 育雄

大津赤十字病院 消化器科

〒520-8511 滋賀県大津市長等 1-1-35

2013年3月16日	JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC1207)
2014年3月19日	JCOG プロトコール審査委員会承認
2021年6月30日	ver. 1.7.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2021年7月15日	国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 臨床研究審査委員会承認

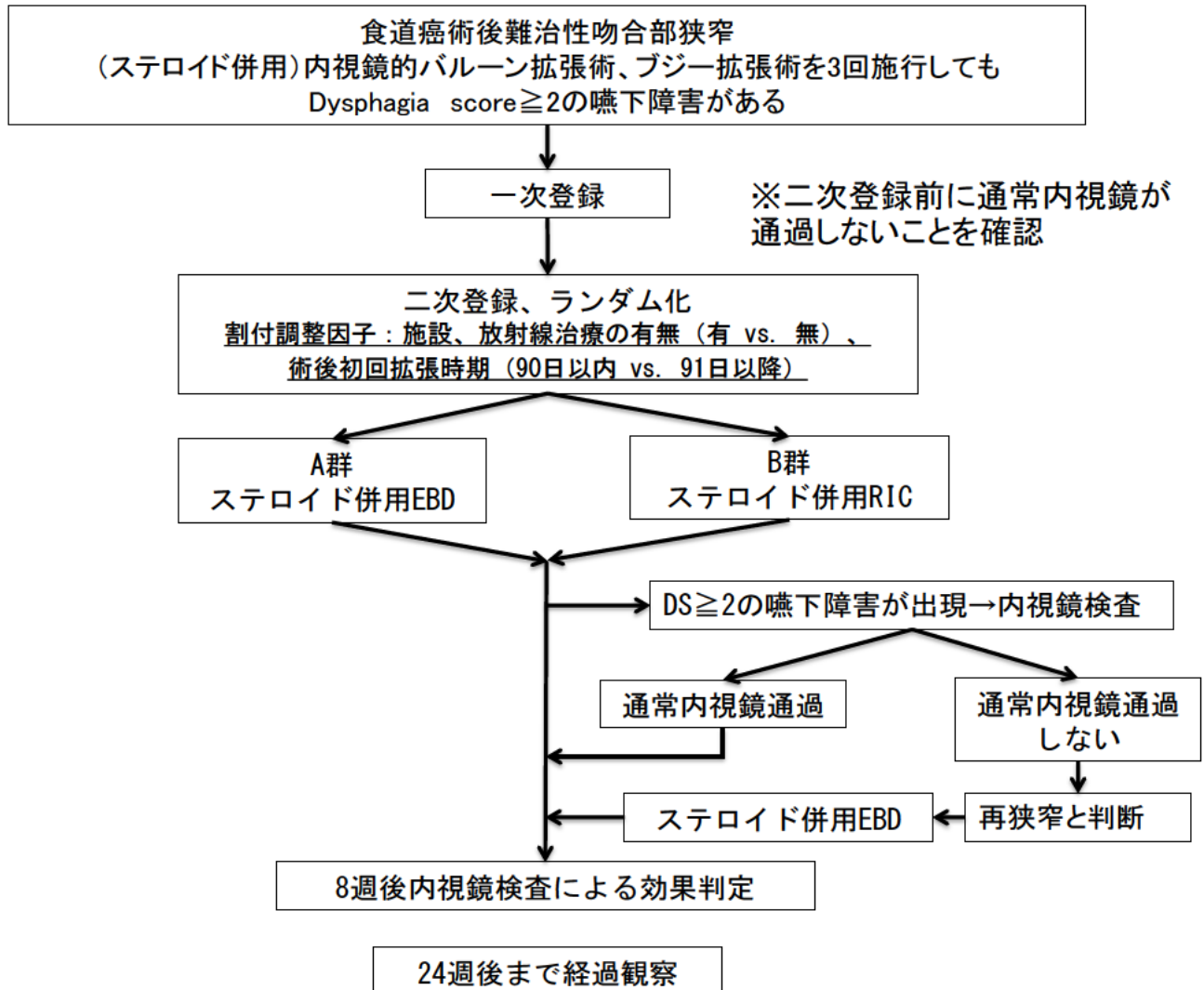
0. 概要

本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として行う。本プロトコールにおける研究代表医師は、JCOG における研究代表者を指す。

研究名称:「食道癌術後難治性吻合部狭窄に対するステロイド併用 EBD およびステロイド併用 RIC のランダム化比較第Ⅱ/Ⅲ 相試験」

平易な研究名称:「食道癌術後吻合部狭窄に対する治療法の臨床試験」

0.1. シェーマ



0.2. 目的

食道癌術後難治性吻合部狭窄に対する治療として、ステロイド併用 RIC(Radial Incision and Cutting)の臨床的有用性を標準治療であるステロイド併用内視鏡的バルーン拡張術(Endoscopic Balloon Dilation:EBD)とのランダム化比較試験にて検証する。

第Ⅱ相部分

Primary endpoint: Grade 3以上の術中出血、食道穿孔、食道出血、気胸、縦隔感染、肺感染、予期されない有害事象発生割合

第Ⅲ相部分

Primary endpoint: 無再狭窄生存期間、24週時点までの再拡張術の実施回数

Secondary endpoints: 治療開始後8週時点の吻合部径 > 10 mm の割合、有害事象発生割合、治療開始後2、4、8、24週時点のDysphagia scoreの改善割合、治療開始後24週時点のDysphagia score ≤ 1の割合

0.3. 対象

※患者登録の際には、「4.2.除外規準」を参照すること。

一次登録適格規準

- 1) 胸部食道癌に対して実施された手術が以下の①～④のすべてを満たす。
 - ① 胸部食道癌(UICC-TNM 第7版)に対する食道亜全摘術が実施されている。
 - ② 手術からの期間は問わないが、以下のいずれかに該当する。
 - ・ 術後24週(168日)以内である場合、確認のための頸胸腹部CTは必須としないが、明らかな再発所見を認めない。
 - ・ 術後24週(168日)を超える場合、登録前12週(84日)以内の頸胸腹部造影CTにて明らかな再発所見を認めない。ただし、造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息等を有する場合には単純CTも許容する。
 - ③ 胃管再建である(吻合法、吻合部部位、再建経路は問わない)。
 - ④ 以下のすべてを満たし食道癌の遺残がないと考えられる。
 - ・ 総合所見でR0切除が行われている。
 - ・ 直近の内視鏡所見にて、縦隔リンパ節転移や腫瘍遺残による壁外圧排像や、病変の一部が吻合部狭窄部の中心部から2cm以内に存在する治療が必要な局所再発または二次がんがない(治療とは、内視鏡治療、外科的治療、放射線療法、化学療法を指す)。
- 2) 吻合部狭窄に対する前治療としてEBDまたはブジー拡張術を登録前24週(168日)以内に6日以上の間隔で3回以上実施している。ただし、6日以内に2回以上拡張術を実施した場合は、1回とカウントし、ステロイド併用の有無は問わない。初回および直近3回分の拡張術日、前治療のステロイド併用の有無について必ず診療録に記載すること。
- 3) 登録前の嚥下障害がDysphagia score ≥ 2 である(固形物が通らない:3.4参照)。ただし、吻合部狭窄以外の要因*が嚥下障害の主な原因と考えられる場合は適格としない。

※狭窄以外の要因とは、具体的に脳血管障害後遺症、頭頸部領域の放射線治療後、手術操作による嚥下運動の障害、および解剖学的屈曲などを指す。
- 4) 狭窄長が2cm以下であることが拡張術時の内視鏡検査*またはX線造影検査*で確認されている。

※いずれも時期は問わない。
- 5) 食道癌に対する術前化学療法の既往の有無は問わない。術後化学療法については化学療法終了後4週(28日)以上経過している場合は適格とする(登録時に食道癌術後化学療法中である場合や術後化学療法終了から4週間(28日)以上経過していない場合は不適格)。
- 6) 食道癌に対する術前放射線治療歴の有無については問わない。ただし、術後の吻合部再発に対して放射線治療歴を有する場合、または術前放射線治療の総線量が60Gyを超える場合は不適格とする。
- 7) 他がん種の既往・治療歴については問わない。ただし、以下のいずれかに該当する場合は不適格。
 - ・ 薬物療法最終治療日から4週(28日)以内である。
 - ・ 登録から24週(168日)以内に治療が予定されている。
- 8) 登録時の年齢が20歳以上である。
- 9) Performance status (PS)はECOGの規準で0-2である(PSは必ず診療録に記載すること)。
- 10) 登録前28日以内の最新の検査値(登録日の4週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
 - ① 白血球数 $\geq 2,000/\text{mm}^3$ かつ $\leq 12,000/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$
 - ④ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ⑤ AST(GOT) $\leq 150 \text{ IU/L}$
 - ⑥ ALT(GPT) $\leq 150 \text{ IU/L}$
 - ⑦ 血清クレアチニン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
- 11) 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。

二次登録適格規準

二次登録は一次登録日から7日以内(1週間後の同一曜日を許容する)に行う。また、二次登録は、一次登録と同日も可とする。

二次登録前 28 日以内(二次登録同日も含む)に行われた直近の内視鏡診断にて狭窄の程度が以下の①～②のいずれかを満たすことが確認された患者を二次登録適格例とする。

- ① 径 9.6-10.4 mm の内視鏡が通過しないことが確認され、かつ、確認時に内視鏡的拡張術を行っていない。
※ただし拡張用バルーンや RIC のデバイスが通らない(pinhole)狭窄を除く。
- ② 内視鏡的拡張術実施直後に径 9.6-10.4 mm の内視鏡が通過しなかったことが確認されている。

0.4. 治療

A 群:ステロイド併用 EBD

内視鏡的バルーン拡張術(EBD)を実施

EBD にて生じた裂創部を中心に、トリアムシノロン(10 mg/mL)を計 40 mg 局注する。

B 群:ステロイド RIC

入院にて RIC(Radial Incision and Cutting)を実施

剥離された粘膜欠損部位を中心に、トリアムシノロン(10 mg/mL)を計 40 mg 局注する。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定二次登録患者数:130 人

登録期間:3 年。追跡期間:登録終了後 0.5 年(各患者で登録後 0.5 年の追跡を行う)。総研究期間:3.5 年。

<ver. 1.1 での追記事項>

プロトコル改訂により以下のように変更する。

登録期間:6.5 年。追跡期間:登録終了後 0.5 年(各患者で登録後 0.5 年間追跡を行う)。解析期間:1 年
総研究期間:8 年

臨床研究の開始日 2014 年 5 月 21 日

臨床研究の終了予定日 2022 年 5 月 21 日

<ver. 1.5.0 での追記事項>

プロトコル改訂により以下のように変更する。

登録期間: 8.5 年。追跡期間:登録終了後 0.5 年(各患者で登録後 0.5 年間追跡を行う)。解析期間:1 年
総研究期間:10 年

臨床研究の開始日 2014 年 5 月 21 日

臨床研究の終了予定日 2024 年 5 月 21 日

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの:研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など:JCOG データセンター(16.11.)

疾病等(有害事象報告):JCOG 運営事務局(JCOG 効果・安全性評価委員会事務局)(16.9.)