

Japan Clinical Oncology Group(日本臨床腫瘍研究グループ)  
放射線治療グループ/肝胆膵グループ

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  
「切除可能肝細胞癌に対する陽子線治療と外科的切除の非ランダム化同時対照試験」  
国立がん研究センター研究開発費 28-A-14  
「陽子線治療を用いた多施設臨床試験実施体制確立に関する研究」班  
国立がん研究センター研究開発費 2023-J-03  
「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班

# JCOG1315C

## 切除可能肝細胞癌に対する陽子線治療と外科的切除の 非ランダム化同時対照試験実施計画書 ver. 2.0.2.

Non-randomized controlled study comparing proton beam therapy and hepatectomy  
for resectable hepatocellular carcinoma

略称: (Surgery vs Proton beam therapy Intergroup study :SPRING study)

放射線治療グループ代表者:溝脇 尚志  
京都大学医学部附属病院 放射線治療科  
放射線治療グループ研究代表者(研究代表医師)  
秋元 哲夫  
国立がん研究センター東病院 放射線治療科  
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

肝胆膵グループ代表者:上野 誠  
神奈川県立がんセンター 消化器内科  
肝胆膵グループ研究代表者:佐野 圭二  
帝京大学医学部附属病院  
〒173-8606 東京都板橋区加賀 2-11-1

放射線治療グループ研究事務局:藤 浩  
国立成育医療研究センター 放射線治療科  
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

肝胆膵グループ研究事務局:高橋 進一郎  
東海大学医学部 消化器外科  
〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143

申請医療機関:国立がん研究センター東病院

2014年 3月 15日	JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC1315)
2016年 6月 25日	JCOG プロトコル審査委員会承認
2016年 8月 22日	ver. 1.01 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 8月 22日発効
2017年 3月 7日	ver. 1.02 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 3月 7日発効

---

2017年3月9日	ver. 1.03 改訂 JCOG データセンター長承認 3月9日発効
2017年3月28日	ver. 1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2017年3月16日	先進医療技術審査部会承認
2017年5月11日	先進医療会議承認
2018年8月31日	ver. 1.2 改訂(臨床研究法対応)JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2018年10月3日	ver. 1.21 修正 JCOG データセンター長承認
2018年10月17日	ver. 1.22 修正 JCOG データセンター長承認
2018年10月24日	国立がん研究センター東病院臨床研究審査委員会承認
2018年12月13日	先進医療技術審査部会承認
2019年8月30日	ver. 1.3.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2019年10月4日	ver. 1.3.1 修正 JCOG データセンター長承認
2019年10月10日	国立がん研究センター東病院臨床研究審査委員会承認
2019年10月17日	先進医療技術審査部会承認
2020年9月7日	ver. 1.4.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2020年10月8日	国立がん研究センター東病院臨床研究審査委員会承認
2021年3月3日	ver. 1.5.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2021年3月16日	国立がん研究センター東病院臨床研究審査委員会承認
2021年8月11日	ver. 1.6.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2021年9月9日	国立がん研究センター東病院臨床研究審査委員会承認
2021年9月16日	先進医療技術審査部会承認
2022年1月6日	ver. 1.7.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2022年2月10日	国立がん研究センター東病院臨床研究審査委員会承認
2022年5月11日	ver. 1.8.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2022年6月9日	国立がん研究センター東病院臨床研究審査委員会承認
2023年8月18日	ver. 2.0.0 改正 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2023年9月29日	ver. 2.0.1 修正 JCOG データセンター長承認
2023年10月12日	国立がん研究センター東病院臨床研究審査委員会承認
2023年11月9日	先進医療技術審査部会承認
2023年11月10日	ver. 2.0.2 修正 JCOG データセンター長承認
2023年11月10日	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

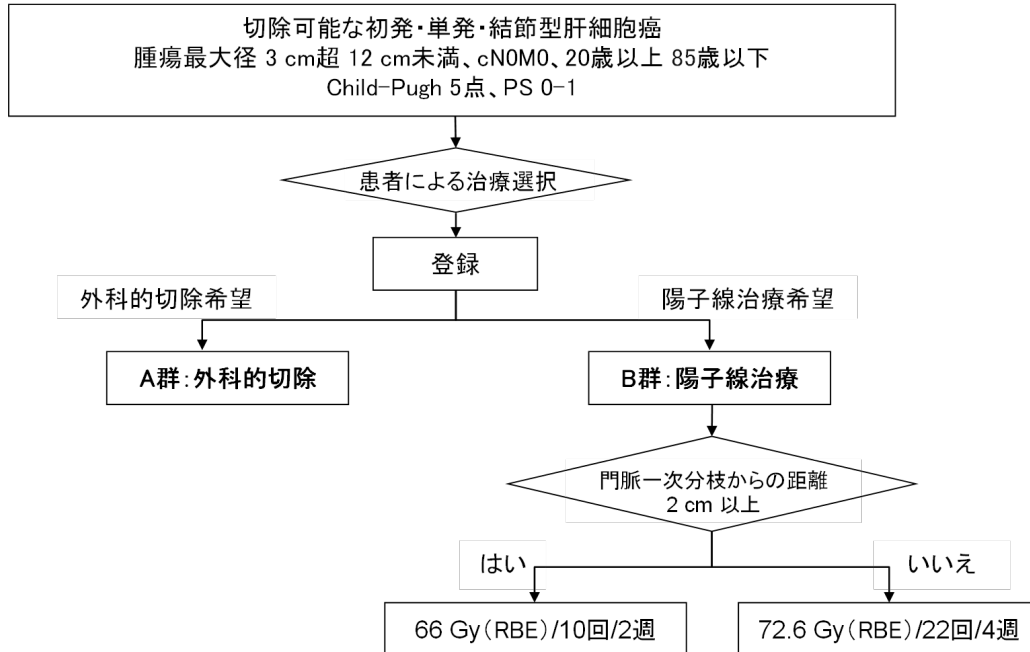
本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に従って実施する。

本プロトコールにおける研究代表医師は、JCOG における放射線治療グループ研究代表者を指す。

研究名称:「切除可能肝細胞癌に対する陽子線治療と外科的切除の非ランダム化同時対照試験」

平易な研究名称:「切除可能肝細胞癌に対する陽子線治療と外科的切除の臨床試験」

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌患者を対象として、標準治療である外科的切除に対して、試験治療である陽子線治療が全生存期間で劣っていないことを非ランダム化同時対照試験により検証する。

先進医療(先進医療 B)制度下で JCOG 肝胆膵グループおよび JCOG 放射線治療グループ参加施設により実施し、陽子線治療の保険収載を目指す。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 無増悪生存期間、増悪形式、有害事象発生割合、Grade 3 以上の急性期(治療開始後 90 日以内)非血液毒性発生割合、Grade 3 以上の晩期(治療開始後 91 日以降)有害反応(胆管狭窄、上部消化管出血、下部消化管出血、放射線性皮膚炎、肺臓炎)発生割合、重篤な有害事象(有害反応)発生割合、治療 1 年、3 年、5 年後の Child-Pugh 分類、医療費、QOL 非悪化割合、質調整生存年、増分費用効果比

### 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。

- 登録前 28 日以内に行った以下の①または②の検査で早期濃染、後期相の洗い出しが見られ、単発結節型\*肝細胞癌と診断される。あるいは①または②の画像で単発結節型\*病変であり、生検で肝細胞癌と診断される。造影剤アレルギーや気管支喘息を有し、造影剤を使用できない場合は不適格とする。

※肉眼分類(原発性肝癌取扱い規約 第 6 版)で単純結節型と単純結節周囲増殖型

- ① 肝 dynamic CT
- ② 肝 dynamic MRI(EOB MRI)
- 登録前 28 日以内に行った以下の①、②の検査で cN0M0(UICC-TNM 第 7 版)と診断されている。
  - ① 上腹部 dynamic CT もしくは造影 dynamic MRI
  - ② 胸部単純 X 線もしくは胸部 CT(CT は単純、造影を問わない)
- 初発肝細胞癌である。
- 腫瘍の最大径が 3 cm 超 12 cm 未満である。腫瘍径の計測は CT または MRI の横断画像にて行い、3 次元再構成画像による矢状断や冠状断での計測は用いない。CT と MRI の両方を行い腫瘍径が異なった

場合、より大きい腫瘍径を採用する。

- 5) 腫瘍の辺縁が消化管と少なくとも 1 cm 以上離れている (B 群:陽子線治療群のみ)。
- 6) 門脈本幹、対側の門脈枝、門脈一次分枝のいずれにも侵襲・腫瘍栓がない。
- 7) 下大静脈、肝静脈一次分枝、下右肝静脈、短肝静脈のいずれにも侵襲・腫瘍栓がない。
- 8) 総胆管、胆管一次分枝のいずれにも侵襲・腫瘍栓がない。
- 9) 腫瘍を露出・遺残させることなく、左葉切除(左尾状葉切除、左尾状葉非切除いずれも含む)、前・後・外側区域切除、拡大亜区域切除、亜区域切除、部分切除のいずれかで切除可能と登録施設<sup>※1</sup>の手術担当責任医およびカンファレンス<sup>※2</sup>の実施により判断されている。  
 ※1 ただし自施設に手術担当責任医が在籍しない、あるいは、カンファレンス実施体制がない場合は、診療連携を行っている施設の手術担当責任医およびカンファレンスによる判断を許容する。  
 ※2 カンファレンスは肝胆膵外科、肝胆膵内科、放射線治療科、放射線診断科を含む複数の診療科で構成されていること。
- 10) 肝細胞癌に対して前治療を受けていない。
- 11) 腹水および肝性脳症がない。
- 12) 登録日の年齢が 20 歳以上、85 歳以下である。
- 13) 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)。
- 14) 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 白血球数  $\geq 2,000/\text{mm}^3$
  - ② 血小板数  $\geq 5 \times 10^4 / \text{mm}^3$
  - ③ ヘモグロビン  $\geq 8.0 \text{ g/dL}$  (登録用の採血前 14 日以内に輸血を行っていない)
  - ④ 総ビリルビン  $< 2.0 \text{ mg/dL}$
  - ⑤ 血清アルブミン値  $> 3.5 \text{ g/dL}$
  - ⑥ 血清クレアチニン  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
  - ⑦ プロトロンビン時間 (活性値)  $> 70\%$
- 15) 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

#### 0.4. 治療

A 群: 外科的切除群

系統的肝切除もしくは肝部分切除を行う

B 群: 陽子線治療群

非肝門部型肝細胞癌: 1 日 1 回 6.6 Gy (RBE)、計 10 回、総線量 66 Gy (RBE)、総治療期間 12-14 日

肝門部型肝細胞癌: 1 日 1 回 3.3 Gy (RBE)、計 22 回、総線量 72.6 Gy (RBE)、総治療期間 30-32 日

#### 0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数: 290 人

登録期間: 6.5 年。追跡期間: 登録終了後 5 年。解析期間 1 年。総研究期間: 12.5 年

臨床研究の開始日 2017 年 6 月 19 日

臨床研究の終了予定日 2029 年 12 月 19 日

<ver. 2.0.0 での追記事項>

予定登録患者数: 320 人

登録期間: 7.5 年。追跡期間: 登録終了後 6 年。解析期間 1 年。総研究期間: 14.5 年

臨床研究の開始日 2017 年 6 月 19 日

臨床研究の終了予定日 2031 年 12 月 19 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、CRF 入力など: JCOG データセンター (16.15.)

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) (16.12.)