

Japan Clinical Oncology Group(日本臨床腫瘍研究グループ)
食道がんグループ

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

JCOG2206

術前化学療法後に根治手術が行われ病理学的完全奏効とならなかった食道扁平上皮癌における術後無治療/ニボルマブ療法/S-1 療法のランダム化比較第 III 相試験
実施計画書 ver. 1.1.0

A randomized controlled phase III study comparing surgery alone versus adjuvant nivolumab versus adjuvant S-1 for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma with no pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy followed by curative esophagectomy

略称: SUNRISE

グループ代表者: 竹内 裕也

浜松医科大学医学部 外科学第二講座

研究代表者(研究代表医師): 北川 雄光

慶應義塾大学医学部 外科学

慶應義塾大学病院 外科

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

研究事務局: 松田 諭

慶應義塾大学医学部 外科学(一般・消化器)

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

2022 年 8 月 9 日

JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC2206)

2023 年 3 月 28 日

ver. 1.0.0 JCOG プロトコル審査委員会承認

2023 年 11 月 9 日

ver. 1.1.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会 承認

2023 年 12 月 14 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

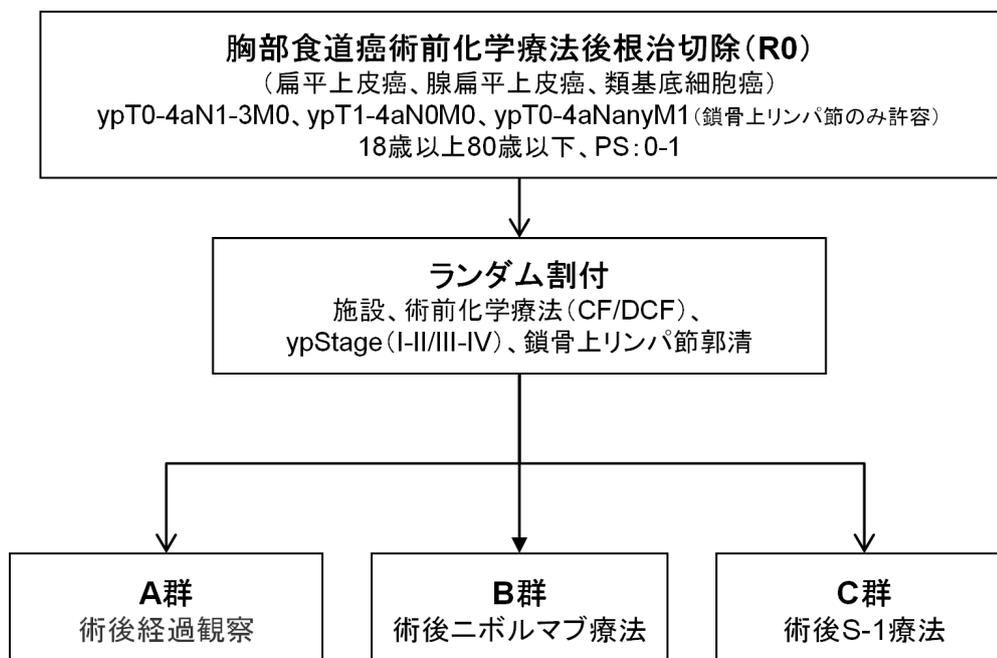
0. 概要

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:「術前化学療法後に根治手術が行われ病理学的完全奏効とならなかった食道扁平上皮癌における術後無治療/ニボルマブ療法/S-1 療法のランダム化比較第 III 相試験」

平易な研究名称:「術前化学療法後に根治手術が行われ病理学的完全奏効とならなかった食道癌における術後補助療法のランダム化第 III 相試験」

0.1. シェーマ



0.2. 目的

術前化学療法後に根治手術が行われ病理学的完全奏効とならなかった食道扁平上皮癌患者に対する、術後ニボルマブ療法と術後 S-1 療法の臨床的有用性を標準治療である術後無治療経過観察とのランダム化比較にて検証する。

Primary endpoint 無再発生存期間 (RFS)

Secondary endpoints 無病生存期間 (DFS)、全生存期間 (OS)、有害事象発生割合、増分費用効果比 (医療経済評価)

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。

- 手術標本の病理組織学的診断により、組織学的に扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、類基底細胞癌(食道癌取扱い規約第 12 版)のいずれかと診断されている(副病変の生検は必須としないが、生検を行って癌であった場合には扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、類基底細胞癌のいずれかであること)。
- 食道病変(原発巣、食道壁内転移、上皮内進展、副病変)の手術による主占居部位がすべて胸部食道内 (UICC-TNM 第 8 版)と診断されている。
- 食道病変は単発、多発を問わない。頸部食道の副病変は内視鏡的治療 (EMR/ESD) の適応であれば存在していてもよい。
- 頸部、胸部、腹部造影 CT 検査^{※1}にて臨床病期 I 期 (T1N0 を除く)、II 期、III 期、IVA 期 (T4 を除く)、IVB 期 (鎖骨上リンパ節のみ許容。ただし、T4 を除く)と診断され (UICC-TNM 第 8 版)、その後術前化学療法^{※2} (DCF 療法 3 コース以下または CF 療法 2 コース以下)が行われている。

※1 造影剤アレルギーの既往、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT ができない場合は単純 CT も可。

※2 DCF 療法 (JCOG1109 レジメン) の 1、2、3 コース途中での中止例および CF 療法 (JCOG9907 レジ

メン)の1、2コース途中での中止例は適格だが、他のレジメンの術前化学療法や術前化学放射線療法を行った場合や、DCF療法を4コース以上実施した場合、CF療法を3コース以上実施した場合は不適格。

- 5) 右開胸手術(またはロボット支援下手術を含む胸腔鏡下手術)および開腹手術(またはロボット支援下手術を含む腹腔鏡下手術)による食道癌根治手術およびD2以上のリンパ節郭清(食道癌取扱い規約第12版「3.5.手術所見および病理所見(食道癌取扱い規約第12版)」参照)が、術前化学療法後90日以内(化学療法最終投与日をday 0としday 21からday 90まで)に行われている。
- 6) 手術後の癌遺残度がR0と判定されている。
- 7) 進行度がypT0-4aN1-3M0、ypT1-4aN0M0、ypT0-4aNanyM1(鎖骨上リンパ節のみ許容)のいずれかである(UICC-TNM第8版)。
- 8) 登録日の年齢が18歳以上80歳以下である。
- 9) 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)。
- 10) 術後28日以降、70日以内(手術日*をday 0とし、day 28からday 70まで登録可)である。
※ 分割手術を実施した場合は1期手術(食道切除術)の手術日
- 11) 5年以内に他のがん種に対する治療も含めて薬物療法(内分泌療法、化学療法、分子標的治療、免疫療法)、頸部・胸部に対する放射線治療の既往がない。ただし、前立腺癌や乳癌に対する5年以内の内分泌療法の既往はあってもよい。
- 12) 自己免疫疾患*がない、かつ慢性的または再発性の自己免疫疾患の既往歴を有さない。ただし、適切な治療によってコントロールが良好な1型糖尿病、内服治療のみを必要とする副腎機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、全身治療を必要としない自己免疫性皮膚疾患(天疱瘡、尋常性乾癬、類天疱瘡、尋常性白斑)はあってもよい。
※ 自己免疫疾患:関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、抗リン脂質抗体症候群、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、シェーグレン症候群、IgG4関連疾患、血管炎症候群、混合性結合組織病、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、自己免疫性膵炎、特発性血小板減少性紫斑病、副腎機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、1型糖尿病、天疱瘡、尋常性乾癬、類天疱瘡、尋常性白斑、サルコイドーシス症候群、ウェゲナー症候群(多発性血管炎を伴う肉芽腫、下垂体炎、ブドウ膜炎)など。
- 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 $\geq 1,200/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ (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 $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$
 - ④ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ⑤ AST $\leq 100 \text{ U/L}$
 - ⑥ ALT $\leq 100 \text{ U/L}$
 - ⑦ SpO₂ $\geq 95\%$ (room air)(SpO₂は必ず診療録に記載すること)
 - ⑧ クレアチンクリアランス* $\geq 50 \text{ mL/min}$ (クレアチンクリアランス計算値は必ず診療録に記載すること)
* Cockcroft-Gault式(下記)による推定値を用いる(実測値は用いない)
男性: $\text{CCr} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})\}$
女性: $\text{CCr} = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})\}$
- 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。

0.4. 治療

A群: 術後経過観察

再発が確認されるまではあらゆる抗がん治療は行わない。

B群: 術後ニボルマブ療法

ニボルマブ: 1回240mgを2週間隔、または1回480mgを4週間隔で点滴静注する。

術後1年間実施する。

C群: 術後S-1療法

S-1: 体表面積に合わせて50-120mg/body、1日2回経口投与、4週投与2週休薬する。

以上を1コースとして、4コース(約6か月)実施する。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:450人

予定登録期間:5.5年。追跡期間:登録終了後5年(主たる解析は登録終了後3年時点で行う)。

解析期間:1年。総研究期間:11.5年

臨床研究の開始日 2023年7月11日

臨床研究の終了予定日 2035年1月10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(16.14.)

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(16.11.)