

Japan Clinical Oncology Group(日本臨床腫瘍研究グループ)  
消化器内視鏡グループ

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

# JCOG2315

広範な食道表在癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術後の狭窄予防を目的とする  
ステロイド局注＋内服併用療法およびステロイド局注単独療法の

ランダム化比較第Ⅲ相試験実施計画書 ver. 1.0.1

A randomized controlled phase III study comparing local steroid injection alone  
versus combination therapy of local steroid injection and oral steroid administration  
for the prevention of esophageal stricture after wide-spreading endoscopic  
submucosal dissection

略称: E-COMBI

グループ代表者: 矢野 友規

国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科

研究代表者(研究代表医師): 矢野 友規

国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科  
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

研究事務局: 門田 智裕

国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科  
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

2024年2月9日	JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC2315)
2024年7月26日	ver. 1.0.0 JCOG プロトコール審査委員会承認
2024年10月15日	ver. 1.0.1 修正 JCOG データセンター長確認
2024年10月18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

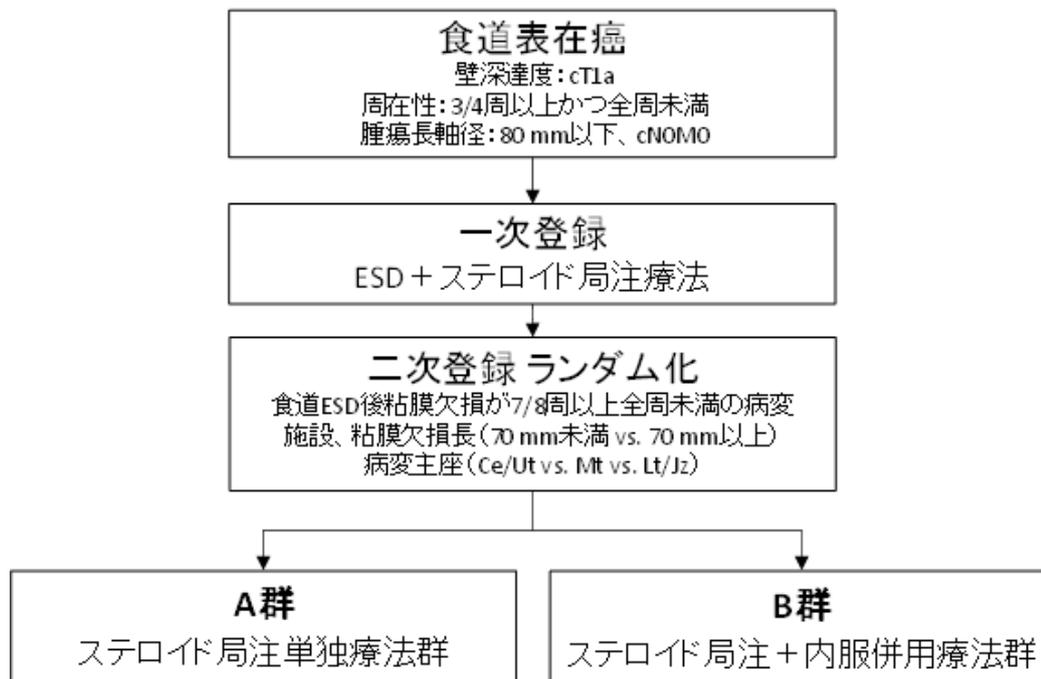
本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として行う。

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:「広範な食道表在癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術後の狭窄予防を目的とするステロイド局注＋内服併用療法およびステロイド局注単独療法のランダム化比較第 III 相試験」

平易な研究名称:「広範な早期食道癌への内視鏡治療後の狭窄予防に関する臨床試験」

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

広範な食道表在癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術(Endoscopic submucosal dissection: ESD)後の狭窄予防として、標準治療であるステロイド局注単独療法に対するステロイド局注＋内服併用療法の無狭窄生存期間における優越性を検証する。

Primary endpoint: 無狭窄生存期間

Secondary endpoints: ESD 実施後 12 週までに要した内視鏡的拡張術の回数、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、ESD 実施後 12 週時点の Dysphagia score  $\leq 1$  の割合、PRO-CTCAE(食べ物が飲み込みにくい、食欲不振、吐き気、嘔吐、胸焼け)

### 0.3. 対象

※ 患者登録の際には「4.2. 一次登録除外規準」を参照すること。

#### 0.3.1. 一次登録適格規準

- 1) 内視鏡下生検または内視鏡検査所見で以下の①～③のいずれかを満たす。
  - ① 組織学的に食道癌取扱い規約第 12 版の扁平上皮癌、類基底細胞癌、腺扁平上皮癌、腺癌のいずれかと診断されている
  - ② 組織学的に食道癌取扱い規約第 12 版の扁平上皮内腫瘍と診断され、かつ内視鏡的に食道癌と診断されている。
  - ③ 組織学的に食道癌の確定診断がついていないが、内視鏡的に食道癌と診断されている。
- 2) 内視鏡診断により主病変および近傍の副病変(「3.7. 対象病変の定義」参照)の主占居部位が食道入口部～食道胃接合部(EGJ)までの頸部食道(Ce)～食道胃接合部領域(Jz)であると診断されている。ただし、腫瘍の上端が食道入口部より口側にある場合は不適格。腫瘍の下端については規定しない。
- 3) 内視鏡診断により主病変および副病変の壁深達度が cT1a(粘膜上皮内(EP)、粘膜固有層内(LPM)、粘膜筋板(MM))のいずれか。ただし、食道胃接合部腺癌では円柱上皮～浅層粘膜筋板(SMM)、LPM、

深層粘膜筋板(DMM)のいずれか)であると診断されている。なお、臨床的に MM と SM1 とを鑑別することが困難な場合には、深達度は MM と診断することとする。

- 4) 頸部～腹部造影 CT(スライス厚 10 mm 以下)にて、リンパ節転移、遠隔転移のいずれも認めない(cNOMO:UICC-TNM 第 8 版)。腎機能障害、造影剤アレルギー、気管支喘息を有する場合は単純 CT を許容する。
- 5) 腫瘍の周在性が 3/4 周以上かつ非全周性である。周在性はヨード散布後の観察または NBI(Narrow Band Imaging)/BLI(Blue LASER Imaging)等による画像強調観察にて判定する。
- 6) 内視鏡診断にて、主病変の長径が長軸方向に 80 mm 以下である。腫瘍長径はヨード散布後の観察または NBI/BLI 等による画像強調観察にて判定する。
- 7) 多発病変を有する場合、最も周在性が大きい一つの病変(主病変)以外の副病変はすべて周在性が 1/2 周未満である。ただし、副病変と主病変の治療後潰瘍が連続し、粘膜欠損の長軸径が著しく長くなる(>100 mm)と予想される場合は不適格。
- 8) 登録日の年齢が 18 歳以上、85 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) 他のがん種に対する治療も含め、頸胸部、肺野、縦隔への放射線治療の既往がない。
- 11) 良性腫瘍に対する治療も含め、食道や縦隔に対する手術の既往がない。
- 12) 良性腫瘍に対する治療も含め、咽喉頭や食道に対して、一次登録後 13 週(91 日)以内にプロトコール治療以外の内視鏡治療および外科的切除が予定されていない。
- 13) 食道癌に対する前治療がない。ただし、以下の①～③をすべて満たす場合は食道癌に対する前治療があってもよい。
  - ① EMR/ESD で治癒切除(pT1a、Ly0、V0、pVM0)が得られている。
  - ② EMR/ESD 後の狭窄(通常内視鏡(径 9.8-9.9 mm)が通過しないもの)がない。
  - ③ 過去の EMR/ESD 後瘢痕と腫瘍が接していない。
- 14) Dysphagia score が 0 である。
- 15) 一次登録前 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 $\leq 150 \text{ U/L}$
  - ⑥ ALT $\leq 150 \text{ U/L}$
  - ⑦ 血清クレアチニン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
  - ⑧ ヘモグロビン A1c(国際標準値(NGSP 値)) $< 7.0\%$
- 16) 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。

### 0.3.2. 二次登録適格規準

- 1) 本試験に一次登録されている。
- 2) 食道癌に対して ESD およびステロイド局注療法が実施されており、ESD 実施日から 6 日以内である(ESD 実施日を day 1 として、day 6 まで)。ESD およびステロイド局注療法後であれば、ESD 実施日の二次登録も可とする。
- 3) 内視鏡的に一期的に一括切除され、内視鏡的に明らかな腫瘍の遺残がない。多発病変を有する場合もそれぞれの病変で一括切除を必須とする。なお、ESD 開始日を day 1 として以下の場合も「一期的」と扱う。
  - ・ ESD を休止した後、同日中(day 1)に再開し完遂した場合
  - ・ 多発病変を有する患者で、主病変に対する ESD を day 1 に完遂し、「近傍の副病変」に対する ESD を day 2-4 に実施した場合。なお、「近傍ではない副病変」については ESD 実施の有無を問わない。

- 4) ESD 直後の評価で粘膜欠損の周在性が7/8周以上かつ全周末満で、かつ長軸径が100 mm以下である。粘膜欠損の周在性の判断に迷った場合は内視鏡画像に周在性評価用の図(19.付表 参照)を当てて判断する。
- 5) ステロイド内服が可能と判断される。
- 6) ESDおよびステロイド局注療法後、かつ二次登録前1日以内(前日または当日)の最新の評価で以下のすべてを満たす。
  - ① 腋窩温で体温 $<38.0^{\circ}\text{C}$
  - ② 感染<sup>※1</sup> $\leq$ Grade 0※1 食道感染、縦隔感染、肺感染

#### 0.4. 治療

##### ESD+ステロイド局注療法

一期的にESDを行った直後に、トリアムシノロンアセトニド100 mgを原液(10 mg/mL)または生理食塩水で5 mg/mLに希釈し、潰瘍辺縁から潰瘍底に少量ずつ注入する。ESD後の粘膜欠損長軸径が70 mm以上となった場合は、トリアムシノロンアセトニドを150 mgに増量する。

##### A群:ステロイド局注単独療法群

追加のESD後狭窄予防は行わず経過観察を開始する。

##### B群:ステロイド局注+内服併用療法群

ESD実施日をday 1としてday 3-6にプレドニゾロン30 mg/日の内服を開始し、20 mg/日となるまで2週間毎に5 mgずつ減量する。20 mg/日となった以後は、週に5 mgずつ漸減し合計8週間投与する。

#### 0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数:一次登録420例、二次登録330例

予定登録期間:5年。追跡期間:二次登録終了後0.5年(各患者でESD後0.5年間追跡を行う)。

解析期間:1年。総研究期間:6.5年

臨床研究の開始予定日 2024年11月1日

臨床研究の終了予定日 2031年4月30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(16.12.)

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.)