

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

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
「消化器神経内分泌癌に対する標準治療の確立に関する研究」
国立がん研究センター研究開発費 29-A-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(JCOG)」班

JCOG1213

消化管・肝胆膵原発の切除不能・再発神経内分泌癌(NEC)を対象とした エトポシド/シスプラチン(EP)療法とイリノテカン/シスプラチン(IP)療法の ランダム化比較試験実施計画書 ver. 1.22

Randomized phase III study of etoposide plus cisplatin combination therapy versus
irinotecan plus cisplatin combination therapy in advanced neuroendocrine carcinoma
of the digestive system.

TOPIC-NEC

肝胆膵グループ代表者:古瀬 純司
杏林大学医学部付属病院 腫瘍内科
(研究代表医師)

肝胆膵グループ研究代表者:奥坂 拓志
国立がん研究センター中央病院
肝胆膵内科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

肝胆膵グループ研究事務局

森実 千種
国立がん研究センター中央病院
肝胆膵内科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

胃がんグループ代表者:寺島 雅典
静岡県立静岡がんセンター胃外科

胃がんグループ研究代表者:朴 成和
国立がん研究センター中央病院
消化器内科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

胃がんグループ研究事務局

町田 望
静岡県立静岡がんセンター
消化器内科
〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町
下長窪 1007

食道がんグループ代表者:北川 雄光
慶應義塾大学病院 外科

食道がんグループ研究代表者:加藤 健
国立がん研究センター中央病院
消化器内科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

食道がんグループ研究事務局

加藤 健/本間 義崇
国立がん研究センター中央病院
消化器内科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

2013年3月16日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC1213/1214/1215)
2014年6月27日 JCOG プロトコル審査委員会審査承認
2017年5月23日 ver. 1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 5月24日発効
2018年8月16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9月20日 ver. 1.21 修正 JCOG データセンター長承認
2018年10月5日 ver. 1.22 修正 JCOG データセンター長承認
2018年10月11日 国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会承認

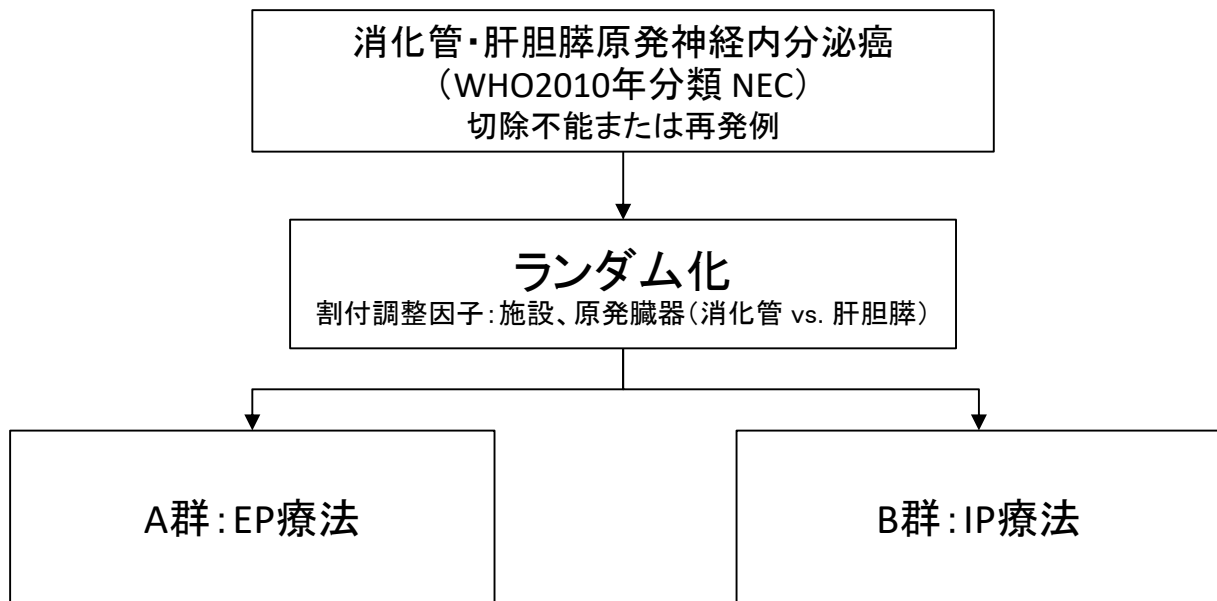
0. 概要

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 における肝胆膵グループ研究代表者を指す。

研究名称:「消化管・肝胆膵原発の切除不能・再発神経内分泌癌(NEC)を対象としたエトポシド/シスプラチン(EP)療法とイリノテカン/シスプラチン(IP)療法のランダム化比較試験」

平易な研究名称:「消化管・肝胆膵原発の神経内分泌癌に対する治療法の臨床試験」

0.1. シェーマ



0.2. 目的

消化管・肝胆膵原発の切除不能・再発神経内分泌癌(WHO2010 年分類 NEC)に対するみなし標準治療である、エトポシド/シスプラチン併用療法(EP 療法)およびイリノテカン/シスプラチン併用療法(IP 療法)のどちらがより優れた治療法であるかをランダム化比較第Ⅲ相試験で検証する。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 奏効割合(測定可能病変を有する場合)

無増悪生存期間、有害事象発生割合、シスプラチンの dose intensity、
重篤な有害事象発生割合

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。

1) 免疫染色所見を加味した組織学的診断で以下のいずれかに該当する(3.1.~3.3.を参照)。

- ① 切除検体で病理学的に神経内分泌癌(NEC^{※1})と診断されている。
- ② 生検検体で病理学的に神経内分泌癌(NEC^{※1})の成分を有する。

※1: WHO2010 年分類に基づく

2) 以下のいずれかに該当。

- ① 原発臓器が食道、胃、十二指腸、小腸、虫垂、結腸、直腸、胆嚢、肝外胆管(肝門部、遠位)、Vater 膨大部、膵臓のいずれかである。各原発臓器の診断に必要な検査は 8.1.3.を参照のこと。
- ② 肝臓 NEC(肝臓原発もしくは原発不明の肝転移)である^{※2}。

※2:頸部～骨盤部の造影 CT および上・下部消化管内視鏡検査、FDG-PET 検査、耳鼻科(頭頸部)診察、泌尿器科診察(男性のみ)、婦人科診察(女性のみ)による原発巣精査を施行した上で、腫瘍が以下のいずれかの部位にしかない場合。

- ・ 肝臓のみ
- ・ 骨、横隔膜より下のリンパ節、腹膜、皮下、筋、脾臓のいずれか一つ以上および肝臓

3) 切除不能例(3.6.参照)または再発例(3.7.参照)である。再発例の場合、過去に原発巣の病理学的確定診

断があり臨床的に再発が確認されていれば、転移巣または再発部位における病理学的な確認は必須とはしない。ただし、食道 NEC については以下のいずれかに該当する場合は不適格とする。

- ① 臨床的壁深達度が cT4 である。
- ② 遠隔転移部位が鎖骨上リンパ節のみである。
- ③ 通過障害があり、緩和的放射線療法の適応と判断される。
- 4) NEC に対する全身化学療法歴、放射線療法歴がない。ただし、NEC に対する術後補助化学療法^{※3}の場合、最終投与日から 8 週(56 日)以上(最終投与日の 8 週後の同一曜日の再発は可)経過していれば適格とする。

※3: イリノテカンまたはエトポシドを含むレジメンは不可。

- 5) プラチナ系抗悪性腫瘍薬の使用歴がない。
- 6) 重篤な腫瘍関連合併症を有さない。
重篤な腫瘍関連合併症とは、上大静脈症候群、下大静脈症候群、多量あるいはコントロール不能(排液後も速やかに貯留、癒着術を施行しても貯留する場合など)な胸水・腹水・心嚢水、神経症状を有する脳転移である。
- 7) 登録日の年齢が 20 歳以上 75 歳以下である。
- 8) Performance status(PS)は ECOG の規準で 0 または 1 である(PS は必ずカルテに記載すること)。
- 9) 経口摂取が可能である。
- 10) 測定可能病変の有無は問わない。
- 11) 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 $\geq 3,000 / \text{mm}^3$
- ② 好中球数 $\geq 1,500 / \text{mm}^3$
- ③ ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$
- ④ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$
- ⑤ 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$ ^{※4}
- ⑥ AST(GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$ ^{※4}(肝転移がある場合と肝臓 NEC では $\leq 150 \text{ IU/L}$)
- ⑦ ALT(GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$ ^{※4}(肝転移がある場合と肝臓 NEC では $\leq 150 \text{ IU/L}$)

※4: 減黄術の有無は問わない

- ⑧ 血清クレアチニン $\leq 1.3 \text{ mg/dL}$
- ⑨ クレアチンクリアランス^{※5} $\geq 60 \text{ mL/min}$

※5: クレアチンクリアランスは Cockcroft-Gault 式による推測値で 60 mL/min 以上であること。

推測値で 60 mL/min 未満の場合、実測値で 60 mL/min 以上であることが確認されれば適格。

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

- 12) 試験参加について患者本人より文書で同意が得られている。

0.4. 治療

A 群: エトポシド+シスプラチン療法(EP 療法)群

3 週 1 コース

薬剤	用量(mg/m ²)	投与方法/投与時間	投与日
エトポシド	100	静注/60-120 分	day 1, 2, 3
シスプラチン	80	静注/60-120 分	day 1

B 群: イリノテカン+シスプラチン療法(IP 療法)群

4 週 1 コース

薬剤	用量(mg/m ²)	投与方法/投与時間	投与日
イリノテカン	60	静注/90 分	day 1, 8, 15
シスプラチン	60	静注/60-120 分	day 1

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:170人

登録期間:6年。追跡期間:登録終了後1年。解析期間:1年。総研究期間:8年

臨床研究の開始日 2014年8月8日

臨床研究の終了予定日 2022年8月8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(16.14.)

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.)