

Japan Clinical Oncology Group(日本臨床腫瘍研究グループ)
肝胆膵グループ

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」班

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

「切除可能胆道癌に対する術前化学療法としてのゲムシタビン+シスプラチン+S-1(GCS)療法の第Ⅲ相試験」

JCOG1920

切除可能胆道癌に対する術前補助化学療法としての

ゲムシタビン+シスプラチン+S-1(GCS)療法の第Ⅲ相試験実施計画書 ver. 1.0.0

A phase III trial of neoadjuvant Gemcitabine + Cisplatin + S-1 (GCS)
vs. surgery first for resectable biliary tract cancer

NABICAT: NeoAdjuvant chemotherapy for Biliary tract CAncer phase III Trial

グループ代表者:古瀬 純司

杏林大学医学部附属病院 内科学腫瘍内科

研究代表者(研究代表医師):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

研究事務局(内科):井岡 達也

山口大学医学部附属病院 腫瘍センター

〒755-8505 山口県宇部市小串 1-1-1

研究事務局(外科):奈良 聡

国立がん研究センター中央病院 肝胆膵外科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

2020年2月4日

JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC1920)

2020年12月16日

ver. 1.0.0 JCOG プロトコール審査委員会審査承認

2021年1月30日

国立研究開発法人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

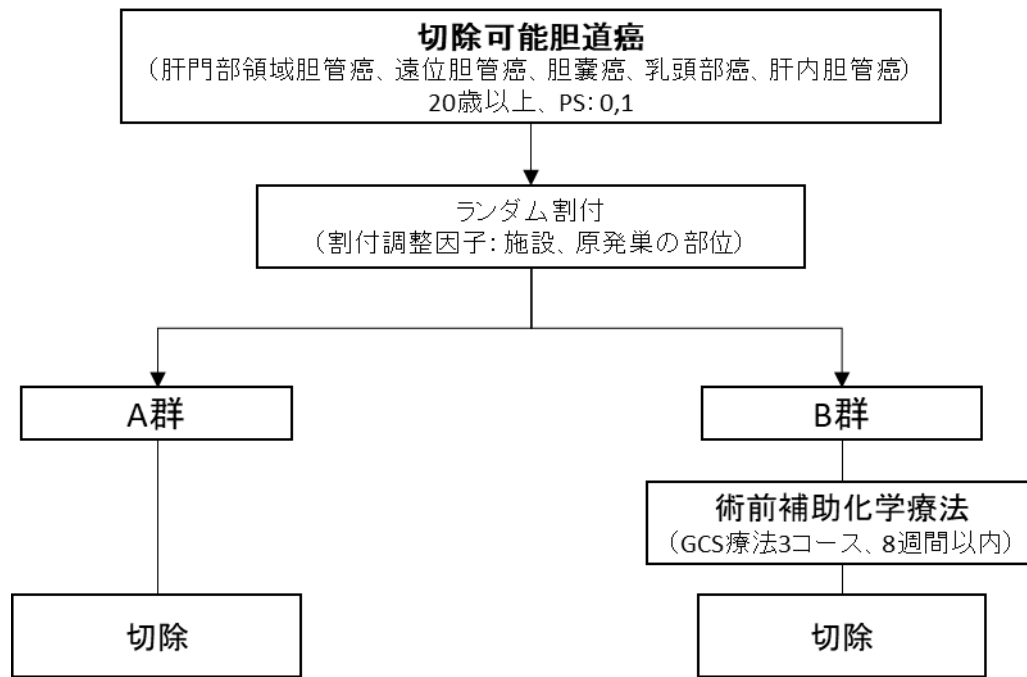
本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として行う。

本プロトコールにおける、研究代表医師は JCOG における研究代表者を指す。

研究名称:「切除可能胆道癌に対する術前補助化学療法としてのゲムシタビン+シスプラチン+S-1(GCS)療法の第Ⅲ相試験」

平易な研究名称:「切除可能胆道癌に対する術前 GCS 療法の第Ⅲ相試験」

0.1. シェーマ



0.2. 目的

手術単独では予後不良と予想される切除可能胆道癌に対して、術前ゲムシタビン+シスプラチン+S-1(GCS)療法後に切除を行うことにより、標準治療である手術単独と比較して生存期間が延長するかをランダム化比較にて検証する。

Primary endpoint 全生存期間(OS)

Secondary endpoints 無増悪生存期間(PFS)、R0/R1 切除患者の無再発生存期間(RFS)、R0/R1 切除患者の OS、非切除割合、R0 切除割合、R0/R1 切除割合、リンパ節転移割合、術前化学療法の奏効割合(B 群)、Clavien-Dindo Grade IIIa 以上の有害事象発生割合、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) 病理診断(細胞診または組織診)にて、主要な組織型が腺癌または腺扁平上皮癌^{※1}と診断されている(「腺癌(詳細不明)」も適格)。あるいは、細胞診で Class IV または Class V、かつ、腺癌または腺扁平上皮癌以外の組織型が疑われていない。

※1 肝門部領域胆管癌、遠位胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌の場合は、腺癌(乳頭腺癌、管状腺癌、低分化腺癌)または腺扁平上皮癌(胆道癌取扱い規約第 6 版)。肝内胆管癌の場合は肝内胆管癌(胆管細胞癌)の腺癌または腺扁平上皮癌(原発性肝癌取扱い規約第 6 版)。ただし、粘液癌や印環細胞癌とは診断されておらず、腺癌とのみ診断され、乳頭腺癌、管状腺癌、低分化腺癌のいずれに該当するか記載が無い場合も「腺癌(詳細不明)」として適格とする。

2) 画像診断^{※2}にて、肉眼的癌遺残のない切除(R0 または R1 切除)が可能な胆道癌(肝門部領域胆管癌、遠位胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌、肝内胆管癌のいずれか)と診断されている。

3) 画像診断^{※2}にて、以下の病期に該当すると診断される。病期分類に肝内胆管癌は原発性肝癌取扱い規約第 6 版、その他は胆道癌取扱い規約第 6 版の TNM 分類を用いる。腫瘍が、肝門部領域胆管、遠位胆

管、胆嚢、乳頭部、肝内胆管の複数の領域にまたがって存在する場合には、腫瘍の主たる占居部位を選択して原発巣とし、その原発巣の病期分類を用いる。なお、腫瘍が複数の領域にまたがり、かつ、占居範囲が同等で主たる占居部位が決定できない場合には、画像所見に基づいて、もっとも腫瘍の原発部位として想定される占居部位の一つを選択して原発巣とし、その原発巣の病期分類を用いる。

- ① 肝門部領域胆管癌 T2a 以上または N1、かつ M0 (Stage II~IVA)
- ② 遠位胆管癌 T2 以上または N1、かつ M0 (Stage IB~III)
- ③ 胆嚢癌 T3a 以上または N1、かつ M0 (Stage IIIA~IVA)
- ④ 乳頭部癌 T3a 以上または N1、かつ M0 (Stage IIA~III)
- ⑤ 肝内胆管癌 T3 以上または N1、かつ M0 (Stage III~IVA、Stage IVB(T4N1M0))

※2 診断モダリティは、スライス厚 5 mm 以下の造影 MDCT とする。ただし、乳頭部癌についてはスライス厚 5 mm 以下の MDCT と EUS の両方で診断する。

リンパ節については、以下のいずれかに該当するものをリンパ節転移陽性と診断する。

- a) 短径が 10 mm 以上
 - b) 短径が 10 mm 未満でも腫瘍の近傍に存在し、腫瘍と同様の造影パターンを示す
 - c) 節外進展(毛羽立ち)所見を認める
- 4) 胆道癌に対する開腹切除もしくは腹腔鏡下切除を予定している。
 - 5) 登録時の予定術式が、肝左三区域切除、肝右三区域切除、(拡大)肝右葉切除+膵頭十二指腸切除、肝動脈+門脈合併切除再建を伴う肝切除のいずれでもない(登録後から手術までに実施する CT あるいは術中所見により、上記術式を選択することは許容し、プロトコール治療中止とはしない)。
 - 6) 登録日の年齢が 20 歳以上である。
 - 7) 経口摂取が可能である。
 - 8) 水様性の下痢がない。
 - 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) 胆道癌に対する化学療法、放射線治療、免疫療法、手術いずれの既往もない(減黄処置^{※3}は許容する)。
 ※3 経皮的胆道ドレナージ(PTBD、PTGBD、ステント)、内視鏡的胆道ドレナージ(ENBD、ERBD、ステント)など。
 - 11) 門脈塞栓術の既往がない(門脈塞栓術が必要な場合は登録後に行う)。
 - 12) 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 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ (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 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
 - ④ AST: 減黄処置なしの場合: $\leq 100 \text{ U/L}$ 、減黄処置ありの場合: $\leq 150 \text{ U/L}$
 - ⑤ ALT: 減黄処置なしの場合: $\leq 100 \text{ U/L}$ 、減黄処置ありの場合: $\leq 150 \text{ U/L}$
 - ⑥ 総ビリルビン: 減黄処置なしの場合: $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$ 、減黄処置ありの場合: $\leq 3.0 \text{ mg/dL}$
 - ⑦ 血清クレアチニン $\leq 1.2 \text{ mg/dL}$
 - 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)

* クレアチンクリアランスは Cockcroft-Gault 式による推定値で 50 mL/min 以上であること。推定値で 50 mL/min 未満の場合、実測値で 50 mL/min 以上であることが確認されれば適格とする。Cockcroft-Gault 式を以下に示す。

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: $\text{CCr} = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})\}$
 - 13) CT 造影剤アレルギーがない。
 - 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:手術

B 群:術前化学療法(GCS 療法)+手術

薬剤名	投与量	投与日	投与方法	投与時間
ゲムシタピン	1,000 mg/m ²	day 1	div	30 min
シスプラチン	25 mg/m ²	day 1	div	60 min
S-1	80-120 mg/body	day 1-7	po	bid

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:各群 150 人、両群計 300 人

予定登録期間:4 年。追跡期間:登録終了後 3 年。解析期間:1 年。総研究期間:8 年

臨床研究の開始予定日 2021 年 3 月 1 日

臨床研究の終了予定日 2029 年 2 月 28 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(16.11.)

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.)