

JFMC49-1601-C5 (EPOC2 study)

研究課題:

食道癌患者への DCF 療法時における  
成分栄養剤の口腔粘膜炎症抑制作用の検討

— エレンタール® 非投与群を対照群とした  
ランダム化第Ⅲ相比較臨床試験 (EPOC2 study) —

## 研究実施計画書

食道癌 Stage 分類は「International Union Against Cancer TNM classification system, 7<sup>th</sup> edition」使用

その他は「食道癌取扱い規約第 11 版」を使用する。

臨床試験実施期間: 登録期間 2 年 8 ヶ月 (2017 年 1 月 ~ 2019 年 8 月)

観察期間 12 週間

総試験期間 3 年間 (2017 年 1 月 ~ 2019 年 12 月)

公益財団法人がん集学的治療研究財団

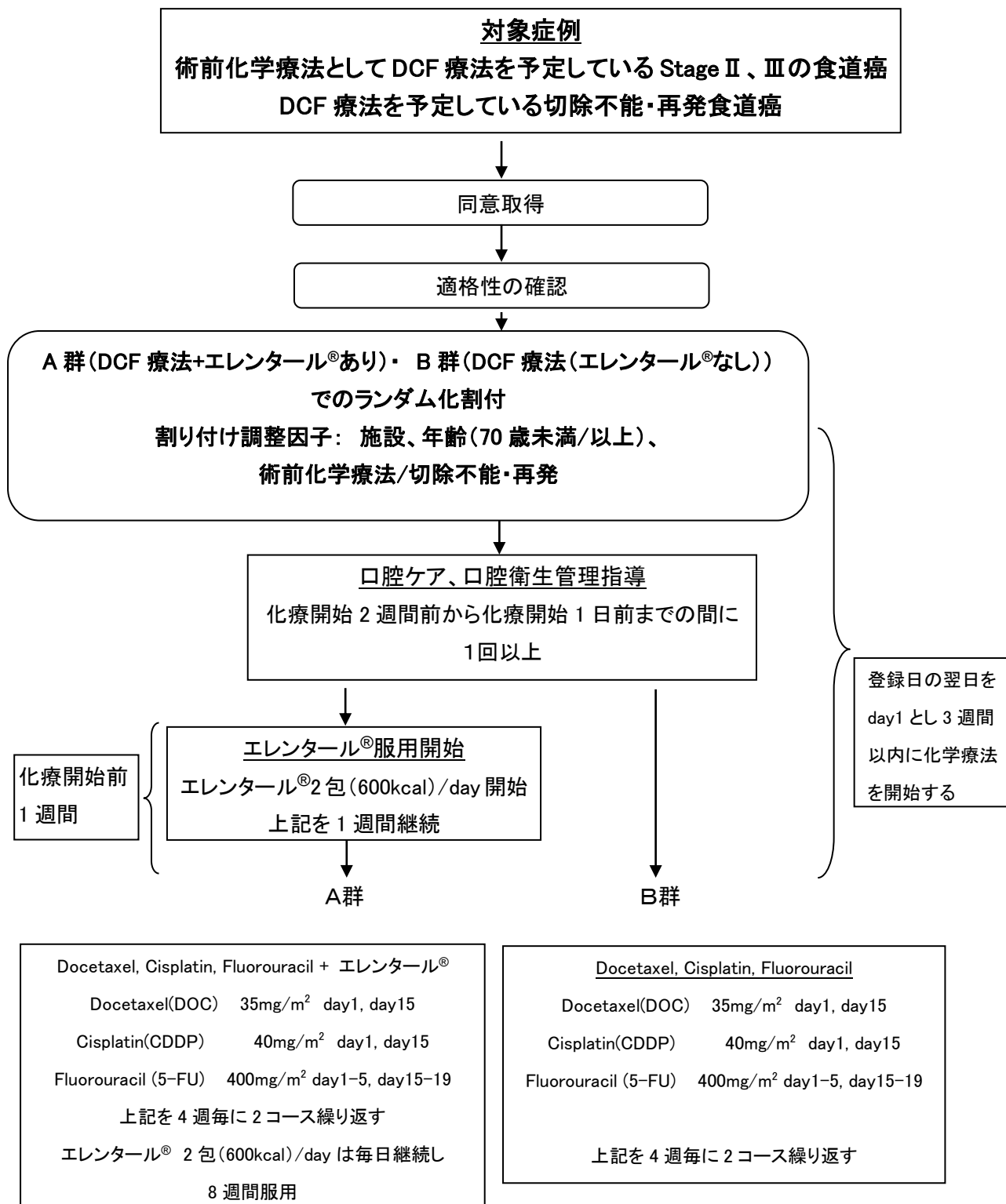
承認日: 2016 年 11 月 7 日 Ver1.0

2016 年 11 月 29 日 Ver1.1

2016 年 12 月 19 日 Ver1.2

## 0. 試験概要

### 0.1. シェーマ



## 0.2. 目的

食道癌に対する現在の標準化学療法である Cisplatin(CDDP)+Fluorouracil(5-FU)併用療法に Docetaxel(DOC)を加えた Biweekly-DCF 療法で起こる口腔粘膜炎に対し、成分栄養剤エレンタール®配合内用剤(以下エレンタール®)が有用であるかどうかを検討する。

Primary Endpoint: Grade2 以上の口腔粘膜炎発症割合

Secondary Endpoint:

- ・A・B 群間の体重、CRP、Alb、Prealbumin、リンパ球数の推移
- ・対象患者別(術前化学療法/切除不能再発)口腔粘膜炎発症割合
- ・口腔粘膜炎を除く有害事象
- ・Grade 別口腔粘膜炎初回発現までの Kaplan-Maier 曲線
- ・A・B 群の口腔粘膜炎発症例の診察所見・機能/症状の Grade とその発現時期
- ・試験薬服薬コンプライアンス(エレンタール®とDCF療法)
- ・エレンタール®内服コンプライアンス別の Grade2 以上の口腔粘膜炎発症割合及びDCF療法完遂率

## 0.3. 対象症例

術前化学療法として DCF 療法を予定している StageII,III の食道癌と、DCF 療法を予定している切除不能・再発食道癌

### 0.3.1. 適格基準(組み入れ基準)

- 1) 主たる原発食道癌が、生検検査もしくは切除手術により採取された組織により、病理組織学的に扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、腺癌※のいずれかと診断されている症例(検査時期は問わない)。一括して治療可能な同時性多発食道癌症例、及び異時性多発癌症例は、登録が可能である。ただし、頭頸部癌や胃腺癌との同時性多発は許容しない。※食道腺癌の場合は、Siewert typeI であること。

※Tumor type

Adeno ca of the distal esophagus I

True cardia ca II

Subcardial ca III

- 2) 登録後3週間以内に DCF 療法開始が可能である以下の症例。(UICC TNM分類 第7版)

#### ① StageII,III の術前化学療法目的の食道癌症例

ただし T4a,T4b 症例を除く。また T3 以下かつ #102mid(中深頸リンパ節)・または #104(鎖骨上リンパ節)の遠隔転移を有する症例(その他の遠隔転移はなし)は、導入化学療法として「術前化学療法」に含める。

\* 食道癌に対する前治療はないこと。

## ② 切除不能・再発食道癌症例

注 1) 切除不能として、以下の i) ii) iii) iv) v) vi) のケースを適格とする。ただしいずれも前治療におけるシスプラチンの総投与量が  $210\text{mg}/\text{m}^2$  を超えないことを条件とする。

- i) T4 因子もしくは、 $10^2 \cdot 10^4$  リンパ節転移以外の M1 因子を有する症例で、今回予定の DCF 療法が化学療法の 2nd line 以内である。
- ii) Stage II, III, IV 食道癌で化学療法後に手術を施行し、癌遺残が R1 もしくは R2 となった場合で、手術後追加治療(術前の化学療法を 1st line とし、今回が 2nd line)として DCF 療法が予定される場合には、切除不能症例として登録可能(この場合、1st line のレジメンは問わない)。
- iii) 食道癌で術前治療なく即手術を行い、癌遺残が R1 もしくは R2 となった場合で、手術後追加治療として DCF 療法が予定された場合には、切除不能症例として登録可能。
- iv) Stage II, III 食道癌で(FP 療法などの)DCF 療法以外で術前補助化学療法を行い、非治癒切除因子発症にて手術を断念し、2nd line として DCF 療法を予定する場合は(術前補助化学療法が 1st line)、切除不能症例として登録可能。
- v) Stage II, III 食道癌で、術前補助化学放射線治療・術前放射線単独療法後に手術を行い、癌遺残が R1 もしくは R2 となった場合で、手術後追加治療として DCF 療法が予定された場合には、切除不能症例として登録可能。なお、術前の化学療法を 1st line とし、今回予定の DCF 療法が 2nd line である場合に限る。1st line のレジメンは問わない。放射線単独の場合は、今回予定の DCF 療法が手術後追加化学療法の 1st line である場合に限る。
- vi) Stage II, III 食道癌で、術前補助化学放射線治療・術前放射線単独療法を行い、非治癒切除因子発症にて手術を断念し、DCF 療法が予定された場合、切除不能症例として登録可能。なお、術前の化学療法を 1st line とし、今回予定の DCF 療法が 2nd line である場合に限る。1st line のレジメンは問わない。放射線単独の場合は、今回予定の DCF 療法が化学療法の 1st line である場合に限る。

注 2) 再発とは、根治手術後もしくは根治的(化学)放射線療法後の、リンパ節再発(増悪)・局所増悪・もしくは遠隔再発(増悪)を有する症例。

\* 再発食道癌は前治療について、術前術後補助化学療法、術前術後化学放射線療法(根治線量を含む)の化学療法レジメンは問わない。ただし、再発(増悪)を確認し(胸腹水など臨床的に増悪と判断される場合も再発に含む)、再発(増悪)に対する治療として今回の DCF 療法が初めてである場合、適格とする。また、以下の i) の条件を満たすこと。

- i) 前治療におけるシスプラチンの総投与量が  $210\text{mg}/\text{m}^2$  を超えない

- 3) 登録日の年齢が 20 歳以上 75 歳以下の症例。
- 4) PS (ECOG) 0 または 1 の症例。
- 5) 体表面積 (BSA) (DuBois の式) が  $2.2\text{m}^2$  以下の症例。
- 6) 下記の条件を全て満たす症例

全ての検査項目は、登録日前 14 日以内 (登録日の 2 週間前同曜日の検査は許容する) のうち、最新の検査値を用いる (登録日と同日かつ登録後に検査が存在することを許容しない)。

- 白血球  $\geq 4,000 /\text{mm}^3$  かつ  $\leq 12,000 /\text{mm}^3$
- 好中球  $\geq 2,000 /\text{mm}^3$
- 血小板  $\geq 10 \times 10^4 /\text{mm}^3$
- ヘモグロビン  $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
- AST  $\leq 100 \text{ IU/L}$
- ALT  $\leq 100 \text{ IU/L}$
- 総ビリルビン  $\leq 1.2 \text{ mg/dL}$
- 血清クレアチニン  $\leq 1.2 \text{ mg/dL}$
- クレアチンクリアランス \*  $\geq 60 \text{ mL/min}$

\* クレアチンクリアランスは Cockcroft-Gault 式による推定値で  $60 \text{ mL/min}$  以上であること。

\* Cockcroft-Gault 式を以下に示す

男性:  $\text{Ccr} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清 Cr 値}(\text{mg/dL})\}$

女性:  $\text{Ccr} = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清 Cr 値}(\text{mg/dL})\}$

- 7) 経口摂取および経腸栄養剤の服用が可能な症例。 \* Dysphagia score  $\leq 2$ 。
- 8) 本試験参加について、本試験登録前に患者本人による署名、日付が記載された同意書を得ている症例。

\* Dysphagia score (嚥下障害スコア)

- 0 = 通常食が食べられる。嚥下障害なし。
- 1 = ある程度固形の食事が嚥下できる
- 2 = 半固形食のみ嚥下できる
- 3 = 水分のみ嚥下できる
- 4 = なにも嚥下できない/完全閉塞

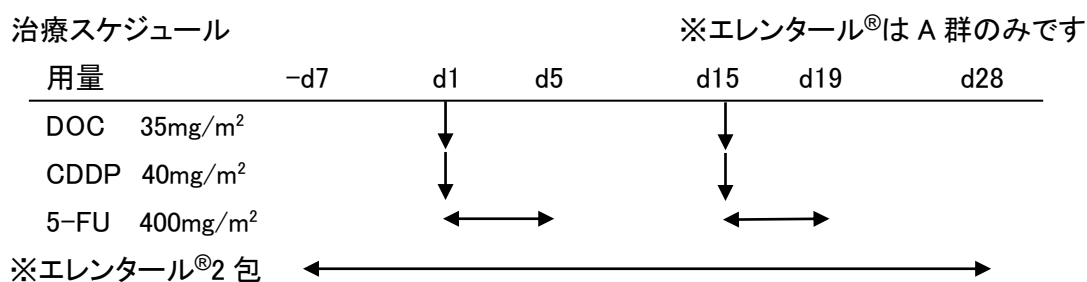
### 0.3.2. 除外基準

- 1) インスリンの継続的使用により治療中の糖尿病を合併している症例。
- 2) 活動性の重複癌 (同時性重複癌および無病期間が 5 年以内の異時性重複癌) を有

する症例。

- 3) 妊娠中または授乳中の女性。
- 4) 妊娠する可能性のある女性、生殖能力を有する男性。
  - \* 男女共に本試験治療期間中および治療後 1 か月間までの期間は避妊を行うことに同意し、かつ妊娠時のリスクについて理解している場合は登録可能。
- 5) エンドポイントが重複する他の臨床試験に参加している症例。
- 6) DOC、CDDP、5-FU、およびポリソルベート 80 含有製剤に対して過敏症の既往を有する症例。
- 7) エレンタール<sup>®</sup>の投与禁忌である症例。
  - ① エレンタール<sup>®</sup>に対して過敏症の既往を有する症例。
  - ② アミノ酸代謝異常を有する症例。
- 8) 活動性の細菌および真菌感染症を有する症例。(38°C以上の発熱を有し、画像診断もしくは細菌学的検査にて細菌感染が証明されている症例)。
- 9) ステロイド剤の継続的な全身投与(内服または静脈投与)を受けている症例。
- 10) 原因の有無を問わず、運動麻痺、末梢神経障害(CTCAE v4.0でGrade1以上)を有する症例。
- 11) 原因の有無を問わず、浮腫(CTCAE v4.0でGrade2以上)を認める症例。
- 12) 胸部レントゲンまたはCTで明らかな間質性肺炎または肺線維症を有する症例。
- 13) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される症例。
- 14) 試験責任(分担)医師が本試験の対象として不適当と判断した症例。
- 15) HCV抗体陽性は許容するが、慢性肝炎・肝硬変の状態を有する症例。
- 16) 登録時に症状のある骨転移・脳転移を有する症例。
- 17) 登録時に大量胸水(左右どちらか一方の胸腔の1/2以上を占める)、または大量腹水(骨盤部から上腹部に連続する)を有する症例。
- 18) 登録時に(CTCAE v3.0)Grade1以上の口腔粘膜炎を認める症例(担当医の判断)。
- 19) ダンピング症状を連日にわたり認め、経口摂取が十分でないと担当医が判断する症例。

#### 0.4. プロトコール治療



- 1) 上記のシェーマで示す治療のうち d1-28 の治療を 4 週 1 コースとし 2 コース繰り返す。

2) A群(DCF療法+エレンタール<sup>®</sup>あり)は、化学療法開始1週間前(-d7)より1日2パットの服用を開始し、化学療法2コース終了時までには休薬することなく継続する。2包服用が困難となっても(例:検査があり内服できなかった、患者の状態で0包になった日があったとしても)脱落としない。化学療法延期期間があった場合も、予定の2コース終了時までエレンタール<sup>®</sup>内服を継続する。

なお、本試験は原則入院して実施するが、DCF療法投与日以外は、担当医の指示で自由に外出・退院できるものとする。

#### 0.5. 予定登録数と試験期間

目標症例数: (A群(DCF療法+エレンタール<sup>®</sup>あり)80例・B群(DCF療法(エレンタール<sup>®</sup>なし)80例)(合計: 160例)

※ 「術前化学療法」と、「切除不能・再発」はそれぞれで、A群(DCF療法+エレンタール<sup>®</sup>あり)とB群(DCF療法(エレンタール<sup>®</sup>なし)に割り付ける。「術前化学療法」と、「切除不能・再発」のどちらかが目標症例数160例の約7割の110例に到達した時点で、到達した「術前化学療法」または「切除不能・再発」は登録を終了し、到達していない「術前化学療法」または「切除不能・再発」について、50例まで登録する。

登録期間: 2年8ヶ月(2017年1月~2019年8月)

観察期間: 12週間

総試験期間: 3年間(2017年1月~2019年12月)

※ 6ヶ月以内の登録期間の延長の際も、財団において「倫理委員会」を開催し、その承認を得る必要がある。

#### 0.6. 研究組織

研究代表者

北川 雄光 慶應義塾大学医学部 一般・消化器外科

吉田 和弘 岐阜大学大学院 腫瘍制御学講座腫瘍外科学

顧問

前原 喜彦 九州大学大学院 消化器・総合外科(第二外科)

監査責任者

江見 泰徳 済生会福岡総合病院 外科

プロトコール委員

松原 久裕 千葉大学大学院 医学研究院先端応用外科学

馬場 秀夫 熊本大学大学院 生命科学研究部 消化器外科学  
江見 泰徳 済生会福岡総合病院 外科  
沖 英次 九州大学大学院 消化器・総合外科(第二外科)

プロトコール担当者

田中 善宏 岐阜大学大学院 腫瘍制御学講座腫瘍外科学

研究推進委員

大辻 英吾 京都府立医科大学 外科学教室消化器外科学  
國崎 主税 横浜市立大学附属市民総合医療センター 消化器外科  
藤原 俊義 岡山大学医歯薬学総合研究科 消化器外科学分野  
~~渡邊 雅之 がん研究会有明病院 消化器センター 食道外科~~  
檜原 淳 広島市立安佐市民病院 外科  
佐伯 浩司 九州大学大学院 消化器・総合外科(第二外科)  
浜井 洋一 広島大学病院 消化器外科

口腔粘膜炎判定委員

上野 尚雄 国立がん研究センター中央病院 総合内科・歯科・救急科  
富塚 健 がん研究会有明病院 歯科

効果・安全性評価専門委員会

坂本 純一 公立学校共済組合 東海中央病院  
辻 晃仁 香川大学医学部 臨床腫瘍学講座

統計解析責任者

森田 智視 京都大学大学院 医学研究科医学統計生物情報学

研究参加施設 約 30 施設

研究事務局 公益財団法人がん集学的治療研究財団