



WJOG16022M

**HER2 遺伝子変異を有する固形癌に対する
Mobocertinib+T-DM1 併用療法の安全性と有効性を検討する
多施設共同第 Ia/Ib 相バスケット試験(医師主導治験)
治験実施計画書**

**Phase Ia/Ib Basket Trial on the safety and efficacy of
Mobocertinib in combination with T-DM1
for patients with HER2 mutant solid tumors**

<治験調整委員会>

委員長

氏名： 林 秀敏
所属： 近畿大学病院 腫瘍内科
住所： 大阪府大阪狭山市大野東 377-2
TEL: 072-366-0221 FAX: 072-360-5000

委員

氏名： 金村 宙昌
所属： 近畿大学病院 腫瘍内科

氏名： 谷崎 潤子
所属： 近畿大学病院 腫瘍内科

氏名： 中川 和彦
所属： 近畿大学病院 腫瘍内科

概要

フェーズ	第 I 相
治験デザイン	Mobocertinib+T-DM1 併用療法の HER2 遺伝子変異陽性固形癌に対する安全性と有効性を検討する多施設共同、非盲検臨床第 Ia/Ib 相バスケット試験(医師主導治験)である。
目的	<p>標準治療に不応・不耐もしくは標準治療のない HER2 遺伝子変異陽性進行・再発固形癌患者を対象として Mobocertinib+T-DM1 併用療法の安全性・有効性を検討する。</p> <p>第 Ia 相パート 主目的: 標準治療に不応・不耐もしくは標準治療のない進行・再発固形癌患者に対して T-DM1 と併用する際の Mobocertinib の推奨用量(RD)を決定する。 副目的:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・T-DM1 と併用する際の Mobocertinib の最大耐量(MTD)を明らかにする。 ・T-DM1 と併用する際の Mobocertinib の用量制限毒性(DLT)を明らかにする。 ・T-DM1+Mobocertinib 併用療法の安全性プロファイルを明らかにする。 ・T-DM1 と併用する際の Mobocertinib 及びその活性代謝物の薬物動態プロファイルを明らかにする。 <p>第 Ib 相パート 主目的: 標準治療に不応・不耐もしくは標準治療のない HER2 遺伝子変異陽性進行・再発固形癌患者(乳癌を除く)に対して、有効性を客観的奏効割合(ORR)(実施医療機関による医師判定、RECIST 1.1 版)を用いて検討する。 副目的:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・病勢制御割合、全生存期間、無増悪生存期間、奏効期間、奏効に至るまでの期間、治療成功期間、最良総合効果、標的病変の腫瘍径和の変化を有効性の指標として評価する。 ・Mobocertinib+T-DM1 併用療法の安全性プロファイルについて、治験薬投与後に発生した有害事象(TEAE)が認められた被験者の数及び割合を評価する。
対象	第 Ia 相パート: 固形癌患者 第 Ib 相パート: HER2 遺伝子変異を有する固形癌患者(乳癌を除く)
計画被験者数	第 Ia 相パート: 3~18 例 第 Ib 相パート: 20 例
実施医療機関数	第 Ia 相パートは日本国内の約 3 医療機関で実施 第 Ib 相パートは日本国内の 9 医療機関で実施

用法・用量	第 1a 相パート: Mobocertinib は 80mg QD で開始し、80mg、120mg、160mg QD で 3+3 デザインに基づき増減量する。T-DM1 は 3.6mg/kg 3 週毎。 第 1b 相パート: Mobocertinib は第 1a 相パートで決定した推奨用量 (RD)、T-DM1 は 3.6mg/kg 3 週毎。
投与経路	Mobocertinib は経口投与 T-DM1 は点滴投与
投与期間	被験者は、忍容不能な毒性を発現するまで、若しくは疾患進行 (PD) のため他の治療が必要と治験責任医師又は治験分担医師に判断されるまで、又は他の理由で治験薬投与が中止されるまで、治験薬投与を受けることができる。臨床的に治療が有用であると判断しても、画像上 PD である場合には治療続行は不可能である。
投与方法	1 サイクル 21 日間とし、Mobocertinib は 1 日 1 回 80-160mg を連日経口投与する。T-DM1 は 1 回 3.6mg/kg を各サイクルの 1 日目に点滴静注する。
治験参加期間	中止基準に該当するまでプロトコール治療を繰り返す。 原疾患の増悪以外の理由 (例えば、許容できない副作用) で治験を中止した場合は、原疾患の増悪又は後治療開始のいずれか早い時点まで、腫瘍評価の追跡を行う。
治験対象集団	適格基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない患者を適格とする。 適格基準 1. 自由意思により、治験の参加について文書による同意を得られている。 2. 同意取得日の年齢が 18 歳以上の患者。 3. 病理組織学的に進行・再発固形癌 (肉腫を含む) と確定診断された患者。 第 1a 相パート: すべての固形癌 第 1b 相パート: 乳癌を除くすべての固形癌 4. 標準治療に対して不応・不耐もしくは標準治療のない進行・再発固形癌患者。 5. 進行・再発固形癌に対する直近の全身療法又はその後に病勢進行が認められた患者。 6. HER2 遺伝子変異陽性の固形癌患者。以下のいずれかの方法により既知の活性化 HER2 遺伝子変異陽性と診断され、その記録が残されていること。 (第 1b 相パートのみ。第 1a 相パートでは HER2 遺伝子変異の有無は問わない) - FoundationOne® CDx - OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム - オンコマイン Dx Target Test CDx - AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル - FoundationOne® Liquid CDx - Guardant360®

	<p><既知の活性化 HER2 遺伝子変異></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 細胞外ドメイン: G309A/E、S310F/Y、C311R/S、C334S ・ キナーゼドメイン: T733I、L755P/S、I767M、L768S、D769N/Y/H、Y772、A775、G776、V777L/M、G778、T798、L841V、V842I、N857S、T862A、L869R、H878Y、R896C ・ 膜貫通/膜近傍ドメイン: S653C、I655V、V659E、G660D、R678Q、V697 ・ 上記にない HER2 活性化変異を有する患者は、科学文献による裏付けがあり治験調整委員会により承認された場合、適格となる場合がある。 <p>7. RECIST 1.1 版に基づく測定可能病変を有する患者(第 1b 相パートのみ)。放射線療法歴のある病変は、放射線療法後の撮像で明確な進行が認められる場合を除き、原則として測定可能病変とはしない。</p> <p>8. ECOG PS が 0 又は 1 である患者。</p> <p>9. 3 ヶ月以上の生存が期待される患者。</p> <p>10. 経口投与が可能な患者(例: 経管栄養が必要ない)。</p> <p>11. 登録前 7 日以内に測定された以下の臨床検査値基準を満たす、十分な臓器機能を有する患者(登録日の 7 日前の同じ曜日の検査は許容する)。なお、検査前 7 日以内に輸血、G-CSF 製剤等の造血因子製剤の投与を受けていないことを条件とする。</p> <p style="margin-left: 20px;">好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$ 血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ クレアチンクリアランス(CCr)の計算値*又は実測値 $\geq 30 \text{ mL/min}$ *24 時間蓄尿による CCr を実測した場合は、その値が計算値のいずれかが満たせば適格とする。 *計算値: Cockcroft-Gault 推定式を用いて算出する。 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: $\text{CCr} = 0.85 \times (140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg}) / 72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})$ T-Bil $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (Gilbert 症候群の場合は $\leq 3.0 \times \text{ULN}$) ALT 及び AST $\leq 2.5 \times \text{ULN}$、又は、肝転移のある場合 $\leq 5 \times \text{ULN}$ 血清アミラーゼ値 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 血清リパーゼ値 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$</p> <p>12. 登録前 28 日以内の心エコーによる測定で左室駆出率(LVEF)50%以上である。</p> <p>13. スクリーニング時の心電図の QTc 間隔が正常である(QTcF が男性は 450ms 以下、女性は 470ms 以下)。</p> <p>14. 登録時に以下の先行治療又は処置終了からの期間が経過している。</p> <p style="margin-left: 20px;">a) 全身麻酔を伴う手術治療 4 週間 b) 切開を伴う生検、外傷に対する処置 2 週間 c) 転移巣に対する姑息的放射線療法 2 週間(脳転移巣に対する γ ナイフ・定位照射は 1 週間)</p> <p>15. 妊娠する可能性のある患者では、登録前 7 日以内(登録日の 7 日前の同じ曜日の検査は許容する)の尿妊娠検査結果が陰性である。尿検査で陽性の</p>
--	--

	<p>場合又は陰性が確認できない場合は血清妊娠検査を実施し、陰性であることを確認する。</p> <p>※妊娠する可能性の定義、避妊法については「7.10.1 避妊」を参照のこと。</p> <p>16. 同意取得から治験薬最終投与後一定期間(男性:4ヵ月、女性:7ヵ月)、適切な避妊法を用いることに同意している。</p> <p>17. 計画された来院日及び治験手順に従う意思及び能力のある患者。</p> <p>除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 過去に HER2 標的療法 (T-DXd、T-DM1 などの HER2 ADC、アフチニブやダコミチニブ等の HER2 TKI、トラスツズマブ、ペルツズマブ等の抗 HER2 抗体) の投与歴のある患者 (第 1b 相パートのみ)。 2. 症状のある脳転移を有する患者。ただし、一定量のコルチコステロイド投与 (プレドニゾン 10mg/日以下の用量もしくはこれに相当する副腎皮質ステロイド) 又は放射線治療で、登録前 1 週間無症状の脳転移は適格としてよい。 3. 髄膜播種を有する患者。 4. 臨床的に問題となる (治療を必要とする) 心血管疾患を有する患者。 <ul style="list-style-type: none"> - 本治験登録 6 ヶ月以内に心筋梗塞もしくは不安定狭心症、又はうっ血性心不全の既往のある患者 - 臨床的に問題となる心房性不整脈、心室性不整脈の既往 (臨床的に問題となる徐脈を含む) - 治験責任 (分担) 医師の判断による、症候性の高血圧又はコントロールされていない高血圧 - 本治験登録 6 ヶ月以内の脳血管障害又は一過性脳虚血発作の既往 5. 現在、torsade de pointes 発現を引き起こすことが知られている薬剤の投与を受けている患者。 6. 間質性肺疾患、肺線維症の併存のある患者。 7. 薬剤の吸収に影響する可能性がある吸収不良症候群もしくはその他の消化管疾患がある患者。 8. 本試験登録前 2 週間以内に化学療法、ホルモン療法、放射線療法を受けた患者。 9. 重複癌を有する患者。ただし、完全切除された基底細胞癌、Staget の有棘細胞癌、上皮内癌、粘膜内癌又は表在性膀胱癌、あるいは 5 年以上再発が認められない他の癌の既往を有する患者は登録可能とする。 10. B 型肝炎ウイルス検査 (HBs 抗原、HBs 抗体及び HBc 抗体) 又は C 型肝炎ウイルス検査 (HCV 抗体) のいずれかが陽性で急性又は慢性感染が示唆される患者。ただし、HBs 抗原が陰性であり、HBs 抗体及び HBc 抗体の両方もしくはいずれかが陽性の場合、HBV-DNA 定量検査を実施し、臨床的に活動性肝炎ではないと判断された場合には登録可能とする。HCV 抗体が陽性の場合には HCV-RNA 定量検査を実施し、検出感度以上でなければ登録可能
--	--

	<p>とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 11. HIV の感染が確認されている患者(HIV 抗体検査は未検でも登録可能)。 12. 妊娠中、授乳中の患者。 13. 登録前 14 日以内に中等度もしくは強度 CYP3A 阻害薬、CYP3A 誘導薬を投与されている患者。 14. 抗体製剤を含む他の薬剤に対する高度の過敏反応の合併又は既往を有する患者。 15. 精神疾患又は精神症状を合併しており、治験への参加が困難と判断される患者。 16. 治験責任(分担)医師により、被験者の安全性を脅かす又は治験薬の評価を妨げる可能性のある状態又は疾患を有すると判断された患者。 17. その他、医学的に重大な異常を有する患者。
<p>主要評価項目</p>	<p>第 1a 相パート</p> <p>主要評価項目： T-DM1(3.6 mg/kg, q3wks)と併用する際の Mobocertinib の推奨用量(RD)の推定</p> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・T-DM1(3.6 mg/kg, q3wks)と併用する際の Mobocertinib の最大耐量(MTD) ・T-DM1(3.6 mg/kg, q3wks)と併用する際の Mobocertinib の用量制限毒性(DLT) ・T-DM1(3.6 mg/kg, q3wks) + Mobocertinib 併用療法の安全性プロファイル ・T-DM1(3.6 mg/kg, q3wks)と併用する際の Mobocertinib 及びその活性代謝物の薬物動態プロファイル <p>第 1b 相パート</p> <p>主要評価項目： RECIST 1.1 版に基づく治験責任(分担)医師の判定による確定 ORR</p> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・RECIST 1.1 版に基づく治験責任(分担)医師の判定による病勢制御割合[DCR [最良効果が完全奏効(CR)、部分奏効(PR)又は安定(SD)であった被験者の割合]] ・全生存期間(OS) ・治験責任(分担)医師の判定による無増悪生存期間(PFS) ・治験責任(分担)医師の判定による奏効期間(DoR) ・治験責任(分担)医師の判定による奏効に至るまでの期間 ・治験責任(分担)医師の判定による治療成功期間(Time to treatment failure; TTF) ・RECIST 1.1 版に基づく治験責任(分担)医師の判定による最良総合効果 ・治験責任(分担)医師の判定による標的病変の腫瘍径和の変化

	<p>・T-DM1+Mobocertinib 併用療法の安全性プロファイル -治験薬投与後に発生した有害事象 (TEAE) が認められた被験者の数及び割合</p>
統計手法	<p>統計手法: 第 Ia 相パート 記述統計及び解析は用量コホート別に行う。安全性データの解析対象集団は治験薬が 1 回以上投与された全ての被験者 (SP) と定義する。 古典的な 3+3 用量漸増デザインを用いて、Mobocertinib+T-DM1 併用療法の最大耐量 (MTD)、用量制限毒性 (DLT) を推定し、推奨用量 (RD) を決定する。</p> <p>第 Ib 相パート 安全性及び有効性は記述統計を用いて評価する。これには、観察数、平均値、中央値、標準偏差、連続変数の最小値及び最大値、並びにカテゴリ変数のカテゴリごとの数及び割合を含める。 安全性評価項目は、安全性解析対象集団に基づき記述統計により要約する。安全性解析対象集団には、量を問わず治験薬投与を受けた全被験者を含める。 被験者は①: ベースラインの疾患評価を行った場合②: 治験薬投与を受けた場合③: ベースライン後に疾患評価を行った、又は進行の確定又は臨床的進行によりプロトコル治療を中止した場合④: ①-③を全て満たす場合、抗腫瘍効果 (奏効) 評価可能とみなされる。 RECIST 1.1 版に従った確定 ORR とする主要有効性評価項目は、量を問わず治験薬投与を受け、奏効について評価可能と判断された全被験者で構成される抗腫瘍効果評価可能集団を対象として推定する。治験責任 (分担) 医師による確定 ORR を、RECIST 1.1 版に従って CR 又は PR が確定した被験者の割合と定義する。ORR とその 95% 正確信頼区間 (CI) を算出する。また確定 ORR は同じ腫瘍型でも統合し要約する。</p> <p>薬物動態解析 第 Ia 相パートの単回経口投与後: C_{max}、T_{max}、AUC_{24}、及び AUC_{last} を評価する。評価可能な場合は、C_{max} 及び AUC の用量線形性を評価する。 第 Ia 相パートの反復経口投与後: $C_{max, ss}$、$T_{max, ss}$、$AUC_{24, ss}$、反復投与時の累積係数 (R_{ac}) を評価する。評価可能な場合は、C_{max} 及び AUC の用量線形性を評価する。</p>
安全性評価	CTCAE version 5.0 を用いて評価する。
有効性評価	<p>抗腫瘍効果の評価は、RECIST 1.1 版に従い評価する。 腫瘍評価を以下のように実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・画像評価: CT 又は MRI (試験期間を通して同一の modality で評価する) ・画像評価時期: 登録日を起点として、初めの 3 回は 6 週間±1 週間毎、4 回目評価以降は 9 週間±1 週間毎に測定する。
中間解析	行わない。

治験予定期間	治験開始 (First Patient First Visit) : 2022 年 11 月 症例登録終了 (Last Patient First Visit) : 2023 年 10 月 観察期間終了 : 2024 年 4 月 (最終症例登録日より 6 ヶ月)
治験調整委員会 委員長	近畿大学病院 腫瘍内科 林 秀敏
実施予定施設	<ul style="list-style-type: none"> ● がん研究会有明病院 ● 虎の門病院 ● 聖マリアンナ医科大学病院 ● 愛知県がんセンター ● 静岡県立静岡がんセンター ● 近畿大学病院 ● 和歌山県立医科大学附属病院 ● 兵庫県立がんセンター ● 九州大学病院

問い合わせ先

適格基準、プロトコール治療の用量変更基準など、臨床的判断を要するもの : 治験調整委員 (表紙)

登録手順、EDC 入力、有害事象報告等の事務的なもの : 治験調整事務局