

WJOG15221M

ALK融合遺伝子陽性の進行・再発固形腫瘍を対象とした ブリグチニブの多施設共同第II相バスケット試験 医師主導治験実施計画書

ALLBREAK 試験

Takeda Protocol Number: XB99036

**A multicenter phase II study of brigatinib for patients
with ALK fusion genes positive metastatic solid tumor**

治験調整委員会委員長: 舩石 俊樹

愛知県がんセンター 薬物療法部

〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1

TEL: 052-762-6111(内線 6453)

E-mail: tmasuishi@aichi-cc.jp

治験調整委員:

緒方 貴次

地方独立行政法人 大阪府立病院機構

大阪国際がんセンター 腫瘍内科

〒541-8567 大阪府大阪市中央区大手前 3-1-69

TEL: 06-6945-1181

E-mail: takatsugu.ogata@oici.jp

榊田 智喜、谷口 浩也、室 圭

愛知県がんセンター 薬物療法部

〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1

TEL: 052-762-6111(内線 6383、6314、6180)

E-mail: t.sakakida@aichi-cc.jp、hiroya.taniguchi@aichi-cc.jp、kmuro@aichi-cc.jp

実施計画書番号:

Ver. 2.0: 作成年月日: 2023 年 11 月 24 日

改訂履歴:

2022年1月10日	医師主導治験実施計画書 Ver. 1.0 作成
2022年3月25日	医師主導治験実施計画書 Ver. 1.1 作成
2022年7月18日	医師主導治験実施計画書 Ver. 1.2 作成
2023年1月27日	医師主導治験実施計画書 Ver. 1.3 作成
2023年10月10日	医師主導治験実施計画書 Ver. 1.4 作成
2023年11月24日	医師主導治験実施計画書 Ver. 2.0 作成

略語一覧

略号	定義
ALK	anaplastic lymphoma kinase
ALP	Alkaline phosphatase(アルカリホスファターゼ)
ALT(GPT)	Alanine aminotransferase(Glutamate pyruvate transaminase)[アラニン・アミノトランスフェラーゼ(グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)]
AST(GOT)	Aspartate aminotransferase(Glutamate oxaloacetate transaminase)[アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)]
AUC	Area under the blood concentration time curve(血中濃度時間曲線下面積)
Bil	Bilirubin(ビリルビン)
BUN	Blood urea nitrogen(尿素窒素)
BSC	Best supportive care
CCr	Creatinine clearance
CI	Confidence interval(信頼区間)
COI	Conflict of interest(利益相反)
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendment(臨床検査室改善法)
CPK	Creatine Phosphokinase(クレアチンホスホキナーゼ)
CR	Complete Response(完全奏効)
CRF	Case report form(症例報告書)
CT	Computed Tomography(コンピューター断層撮影法)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events(有害事象共通用語基準)
ctDNA	circulating tumor DNA(循環腫瘍 DNA)
CYP3A	Cytochrome P450 3A
DCR	Disease control rate(病勢制御割合)
DNA	Deoxyribonucleic Acid(デオキシリボ核酸)
DoR	Duration of response(奏効期間)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group(米国東海岸がん臨床試験グループ)
EDC	Electric Data Capture(治験データの電子化システム)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor(上皮増殖因子受容体)
FAS	Full Analysis Set(最大の解析対象集団)
FFPE	Formalin fixed paraffin embedded
FISH	Fluorescence in situ Hybridization
FSH	Follicle stimulating hormone(卵胞刺激ホルモン)
GCP	Good Clinical Practice(医薬品の臨床試験の実施の基準)
γGTP	γ-Glutamyl transpeptidase(ガンマ-グルタミルトランスぺプチダーゼ)
Hb	Hemoglobin(ヘモグロビン)
HBs 抗原	Hepatitis B surface antigen(B 型肝炎表面抗原)
HIV	Human immunodeficiency virus(ヒト免疫不全ウイルス)
HR	Hazard ratio(ハザード比)
IC ₅₀	50% inhibitory concentration(50%阻害濃度)
IHC	Immunohistochemistry(免疫組織化学染色)
IMT	Inflammatory myofibroblastic tumor(炎症性筋線維芽細胞腫)
IRB	Institutional review board(治験審査委員会)
LDH	Lactic dehydrogenase(乳酸脱水素酵素)
LH	Luteinizing hormone(黄体形成ホルモン)
mPFS	Median progression-free survival(無増悪生存期間中央値)

MRI	Magnetic Resonance Imaging(核磁気共鳴画像法)
MSI	Microsatellite instability(マイクロサテライト不安定性)
MST	Median survival time(生存期間中央値)
NGS	Next Generation Sequencer(次世代シーケンサー)
NSCLC	Non-small cell lung cancer
ORR	Objective response rate(客観的奏効割合)
OS	Overall survival(全生存期間)
PCR	Polymerase Chain Reaction(ポリメラーゼ連鎖反応)
PD	Progressive Disease(病勢増悪)
PFS	Progression free survival(無増悪生存期間)
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)
PR	Partial Response(部分奏効)
PS	Performance Status(パフォーマンスステータス、全身状態)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(固形癌の内科的治療効果判定)
RNA	Ribonucleic acid(リボ核酸)
SD	Stable Disease(安定)
SP	Safety Population(安全性解析対象集団)
FTD/TPI	Trifluridine and Tipiracil Hydrochloride(トリフルリジン・チピラシル塩酸塩)
TR	Translational Research
TTF	Time to treatment failure(治療成功期間)
ULN	Upper Limits of Normal

概要

フェーズ	第 II 相
対象	ALK 融合遺伝子陽性の固形腫瘍患者 (非小細胞肺癌を除く)
目的	<p>標準治療に不応・不耐もしくは標準治療のない ALK 融合遺伝子陽性進行・再発固形腫瘍患者 (非小細胞肺癌を除く) を対象としてブリゲチニブ療法の有効性・安全性を検討する。</p> <p>Primary endpoint:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 中央判定による確定された客観的奏効割合 [Confirmed objective response rate (ORR) by central assessment] <p>Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 担当医師の判定による確定された客観的奏効割合 [Confirmed objective response rate (ORR) by investigators' assessment] ● 中央判定および担当医師の判定による無増悪生存期間 (Progression-free survival; PFS) ● 中央判定および担当医師の判定による奏効期間 (Duration of response; DoR) ● 中央判定および担当医師の判定による病勢制御割合 (Disease control rate; DCR) ● 治療成功期間 (Time to treatment failure; TTF) ● 全生存期間 (Overall survival; OS) ● 有害事象発生割合 (Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE version 5.0 にて判定) <p>Expansion cohort の症例を追加した全症例について、探索的に以下の項目を評価する。</p> <p>Exploratory endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 中央判定および担当医師の判定による確定された客観的奏効割合 [Confirmed ORR by central and investigators' assessment] ● 中央判定および担当医師の判定による無増悪生存期間 (PFS) ● 中央判定および担当医師の判定による奏効期間 (DoR) ● 中央判定および担当医師の判定による病勢制御割合 (DCR) ● 治療成功期間 (TTF) ● 全生存期間 (OS) ● 有害事象発生割合 (CTCAE version 5.0 にて判定)

<p>治験デザイン</p>	<p>本治験は、標準治療に不応・不耐もしくは標準治療のない進行・再発 ALK 融合遺伝子陽性固形腫瘍患者を対象としてブリグチニブ療法の有効性・安全性を検討する、非盲検、単アーム、多施設共同第 II 相バスケット試験である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● FAS[Full Analysis Set(最大の解析対象集団)]として 14 例にプロトコール治療(ブリグチニブ療法)を行い、その有効性及び安全性を評価する。 ● Exploratory endpoint として expansion cohort に登録された症例を加えた 28 例にプロトコール治療を行い、その有効性及び安全性を評価する。
<p>治験対象集団</p>	<p>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。</p> <p>適格基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 20 歳以上の患者。 3. 病理組織学的に進行・再発固形腫瘍と確定診断された患者。 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・再発固形腫瘍患者。 <ul style="list-style-type: none"> ※ 術前・術後補助化学療法施行例は、最終投与後 24 週(同一曜日可)以内に再発が認められた場合、術前・術後補助化学療法における使用薬剤に不応と判断する。 5. ALK 融合遺伝子陽性の固形腫瘍患者。以下の①、②いずれかの方法により ALK 融合遺伝子陽性と診断され、その記録が残されていること。 <ol style="list-style-type: none"> ① 下記のいずれかの遺伝子パネル検査により ALK 融合遺伝子が検出されている。 <ul style="list-style-type: none"> - FoundationOne® CDx - OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム - FoundationOne® Liquid CDx - Guardant360® - オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx - GenMineTOP®がんでゲノムプロファイリングシステム ② 下記の IHC 法および FISH 法で ALK 陽性と判断されている。 <ul style="list-style-type: none"> - IHC 法は検査キットを規定しない - Vysis® ALK Break Apart FISH プローブキット 6. RECIST ガイドライン version 1.1 に基づく測定可能病変を有する患者。 7. Eastern Cooperative Oncology Group PS が 0 又は 1 である患者。 8. 3 ヶ月以上の生存が期待される患者。 9. 経口投与が可能な患者 10. 登録前 7 日以内に測定された以下の臨床検査値により、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。

	<ul style="list-style-type: none"> - 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$ - 血小板数 $\geq 75,000/\text{mm}^3$ - ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ - 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$ 若しくはクレアチニンクリアランス (CCr) の計算値*又は実測値 $\geq 40 \text{ mL/min}$ *24 時間蓄尿による CCr を実測した場合は、その値か計算値のいずれかが満たせば適格とする。 <p>*計算値: Cockcroft-Gault 推定式を用いて算出する。 男性: $\text{CCr} = (140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} / 72 / \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}$ 女性: $\text{CCr} = 0.85 \times (140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} / 72 / \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}$</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 $\leq 5 \times \text{ULN IU/L}$ - 血清リパーゼ値 $\leq 2.0 \times \text{ULN}$ (臨床的に腫瘍関連の膵酵素上昇と判断でき、かつ無症状の場合は $\leq 5 \times \text{ULN IU/L}$) <p>11. 妊娠する可能性のある患者では、登録前 14 日以内(登録日の 14 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。 ※妊娠する可能性の定義、避妊法については「エラー! 参照元が見つかりません。エラー! 参照元が見つかりません。」を参照のこと。</p> <p>12. 同意取得から治験薬最終投与後 4 か月までの間、適切な避妊法を用いることに同意している。</p> <p>除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ALK 阻害薬の投与歴のある患者。 2. 非小細胞肺癌と診断されている患者。 3. 症状のある脳転移を有する患者。ただし、本治験登録 1 週間以内にコルチコステロイドの導入、増量を必要としない無症状の脳転移、もしくは放射線治療により無症状となった脳転移は適格としてよい。 4. 髄膜播種を有する患者。 5. 臨床的に問題となる(治療を必要とする)心疾患を有する患者。 <ul style="list-style-type: none"> - 本治験登録 6 か月以内の心筋梗塞、不安定狭心症、うっ血性心不全の既往 - 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) - 本治験登録 6 か月以内の脳血管障害または一過性脳虚血発作の既往 6. コントロール不良の高血圧症を有する患者。 7. 間質性肺疾患、肺線維症の既往のある患者。 8. 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。 9. 本治験登録前 2 週間以内に全身麻酔を伴う手術療法を受けている患者。ただし、カテーテル治療や低侵襲な手術については適格としてよい。
--	--

	<p>10. 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もしくは試験登録前 4 週間以内にモノクローナル抗体(分子標的治療、抗体療法、免疫療法)を投与された患者。</p> <p>11. 登録時に同時性重複がん又は無病期間が 2 年以内の異時性重複がんを有する。ただし、局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)や粘膜内癌相当の病変、全身治療を必要としない非転移性前立腺癌、その他の治療を必要としない又は本プロトコール治療が不利益とならないと予想される固形がんについては、治験調整委員会が協議の上、患者の予後に影響しないと判断された場合は組み入れ可能である。</p> <p>12. 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)。</p> <p>13. 妊娠中、授乳中の患者。</p> <p>14. 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。</p> <p>15. その他、医学的に重大な異常を有する患者。</p>
治験参加期間	<p>中止基準に該当するまでプロトコール治療を繰り返す。</p> <p>画像上での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、画像上での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。</p>
サンプルサイズ 統計学的解析	<p>サンプルサイズ及び統計解析手法は以下の通りである。</p> <p>【primary endpoint】</p> <p>本治験は、中央判定による奏効割合 (confirmation あり) を主要評価項目とし、進行・再発固形腫瘍の後方ラインにおける奏効割合から、閾値奏効割合 12%、期待奏効割合を 50%として α(片側)=0.025、検出力を 90%として必要症例数は 14 例と算出した。</p> <p>【有効性の secondary endpoints】</p> <p>FAS に対して中央判定および担当医の判定による PFS、中央判定および担当医の判定による DoR、担当医の判定による ORR、中央判定および担当医の判定による DCR、TTF、OS を適切な統計手法を用いて要約する。</p> <p>【安全性の secondary endpoints】</p> <p>SP[Safety Analysis(安全性解析対象集団)]に対して有害事象発生割合を集計する。</p> <p>【Exploratory endpoint】</p> <p>FAS に Expansion cohort として登録された 14 例を加えた全登録症例の 28 例に対して中央判定および担当医の判定による ORR、PFS、DoR、また TTF、OS を適切な統計手法を用いて要約する。安全性は SP に対して有害事象発生割合を集計する。</p>
投与方法	<p>1 サイクル 28 日間とし、ブリグチニブを 1 サイクル目の Day1-7 では 1 日 1 回 90mg を 7 日間経口投与する。その後、1 サイクル目の Day8 以降は 180mg に増量し、1 日 1 回経口投与する。</p>

安全性評価	CTCAE version 5.0 を用いて評価する。
有効性評価	抗腫瘍効果の評価は、RECIST ガイドライン version 1.1 に従い評価する。 腫瘍評価を以下のように実施する。 ・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:1 サイクル目の Day 1 を基点として、初めの 3 回は 6 週間±1 週間毎、4 回目評価以降は 8 週間±2 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 5 月 症例登録終了 (Last Patient First Visit) :2024 年 10 月 観察期間:2025 年 10 月(最終症例登録日より 1 年) 解析期間:2026 年 4 月(観察期間終了日より 6 か月) 治験終了 (Last Patient Last Visit) :2026 年 4 月(最終症例登録日より 1.5 年)
施設数	10 施設
治験調整委員会 委員長	愛知県がんセンター 薬物療法部 舩石 俊樹
実施予定施設	<ul style="list-style-type: none"> ● 北海道大学病院 ● 東北大学病院 ● 国立がん研究センター中央病院 ● 国立がん研究センター東病院 ● 静岡県立静岡がんセンター ● 愛知県がんセンター ● 近畿大学病院 ● 兵庫県立がんセンター ● 広島大学病院 ● 九州がんセンター

問い合わせ先

適格基準、プロトコル治療用量変更基準など、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