



West Japan Oncology Group
西日本がん研究機構

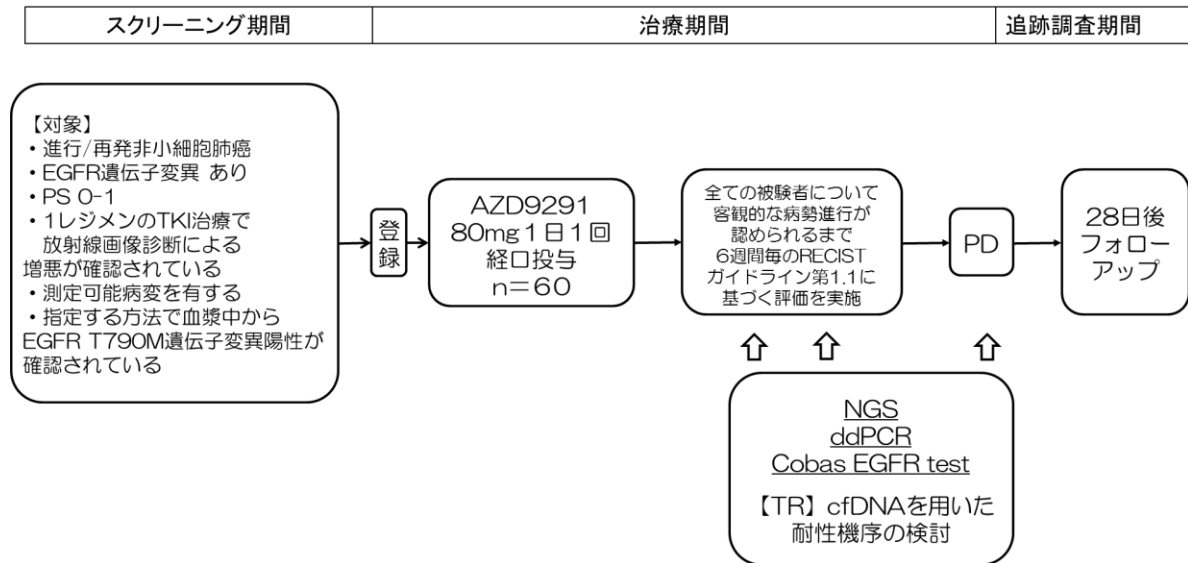
治験実施計画書番号：WJOG-8815L

血漿中 cell free DNA を用いて
EGFR T790M 遺伝子変異が確認された
EGFR-TKI 既治療非小細胞肺癌患者に対する
AZD9291 を用いた非盲検第二相試験

A phase II, open label, single arm study to assess the efficacy of AZD9291 in patients with locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer who are harboring T790M mutation detected by liquid biopsy and whose disease has progressed with previous epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy.

0. 概要

0-1. シェーマ



0-2. 目的

- ・ 血漿検体を用いて、リアルタイム PCR 法（Cobas EGFR mutation test v2., Roche Diagnostics GmbH）EGFR T790M 遺伝子変異の確認された進行/再発肺腺癌患者に対して、AZD9291 を用いた治療の有効性を確認する
- ・ 副次的な探索として、digital PCR 法（Droplet Digital PCR System, Bio-Rad）を用いて血漿中で EGFR T790M 遺伝子変異の確認された進行/再発肺腺癌患者に対して、AZD9291 を用いた治療の有効性を確認する
- ・ その他に、血漿検体を用いた治療開始後の EGFR 遺伝子変異の定量的変化と治療効果の相関や、AZD9291 に対する網羅的な分子生物学的耐性機序の検討を行う。

・ 主要目的：

リアルタイム PCR 法（Cobas EGFR mutation test v2., Roche Diagnostics GmbH）を用いて血漿中で EGFR T790M 遺伝子変異の確認された進行/再発肺腺癌患者における客観的奏効割合

・ 副次的目的：

臨床評価項目；

- ・ digital PCR 法（Droplet Digital PCR System, Bio-Rad 社）を用いて血漿中で EGFR T790M 遺伝子変異の確認された進行/再発肺腺癌患者における客観的奏効割合
- ・ 無増悪生存期間，奏効期間，病勢コントロール率，腫瘍の縮小，安全性，全生存期間
- バイオマーカー解析；
- ・ digital PCR 法，リアルタイム PCR 法による EGFR 遺伝子変異解析
- ・ 治療開始後の血液検体における定量的解析

・ 探索的目的：

- ・ 次世代シーケンサーによる網羅的解析
- ・ 治療開始後の血漿検体における耐性化機構に関する網羅的解析

0-3. 対象

EGFR 遺伝子変異陽性進行・再発肺腺癌

0-4. プロトコール治療

AZD9291 を 80 mg1 日 1 回，連日経口投与，3.6 治験薬の投与中止に該当するまで投与を継続する。

0-5. 選択基準

1. 治験に関わる手順・検査を開始する前に，文書による同意が得られている者。
2. 年齢が 20 歳以上の患者。
3. 組織学的又は細胞学的に確認された肺腺癌患者
4. 局所進行又は転移が認められ，手術療法又は放射線療法適応外である患者
5. 放射線画像診断によって病勢進行が確認されている患者
6. 少なくとも 1 レジメン以上の EGFR-TKI を用いた治療を受けたことのある患者
7. EGFR-TKI 感受性（G719X，エクソン 19 欠失，L858R，L861Q を含む）のいずれかが腫瘍に認められることが確認されている患者
8. 直近の治療レジメン実施中に病勢進行が確認された後に採取した血漿サンプルから，リアルタイム PCR 法（Cobas EGFR mutation test v.2.）またはデジタル PCR 法（Biorad Droplet digital PCR）によって T790M+が確認された患者
9. WHO 基準による performancestatus が 0～1 であり，同意取得前 2 週間に performancestatus の悪化がなく，12 週間以上の生存が期待される患者
10. スクリーニング期間に，CT 検査又は MRI 検査により正確に測定された，最長径が 10 mm 以上（リンパ節の場合は短径 15 mm 以上）の放射線の照射されていない，かつ，スクリーニング期間中に生検が実施されていない測定可能病変を 1 つ以上有する患者
11. 妊娠可能な女性の場合，適切な避妊措置を行い，授乳中ではなく，治験薬投与開始前の妊娠検査結果が陰性である患者。又は，スクリーニング時に下記の基準のうちのいずれかを満たし妊娠不可能と判断できる患者
 - ・ 51 歳以上で，すべての外因性ホルモン治療の中止後少なくとも 12 カ月間無月経である，閉経後の女性
 - ・ 50 歳以下で，外因性ホルモン治療の中止後 12 カ月あるいはそれ以上無月経であり，黄体形成ホルモン（LH）及び卵胞刺激ホルモン（FSH）値が施設基準値において閉経後の範囲内である，閉経後とみなされる女性
 - ・ 子宮摘出術，両側性卵巣摘出術又は両側性卵管摘除術（卵管結紮は不可）による永久不妊手術を受けていることが記録から確認できる女性
12. 男性の場合は，例えばコンドームを用いた避妊法を使用すること。

0-6. 除外基準

被験者は下記の基準のいずれにも抵触してはならない。

1. 本治験の計画及び実施に関与する者（治験調整医師及び実施医療機関の従業員又は職員）
2. 下記のいずれかの治療が行われている患者
 - ・ 投与開始前8日以内、又は半減期の約5倍以内（いずれか長い方）にEGFR-TKI（ゲフィチニブ、エルロチニブ又はアファチニブ等）を投与した患者（スケジュールや薬物動態プロファイルにより十分なウォッシュアウト期間が確保できない場合、既知の薬剤に関連する有害事象からの回復の時間や期間に基づき、代わりに適切なウォッシュアウト期間について治験調整医師と治験責任医師が合意する。）
 - ・ 投与開始前14日以内に、治療又は治験で細胞毒性を有する化学療法、治験薬又は他の抗癌剤治療の投与を受けた患者
 - ・ 第三世代EGFR-TKI（AZD9291, ASP8273, CO-1686など）による治療歴がある患者
 - ・ 投与開始前4週間以内に大手術（血管確保術を除く）を受けた患者
 - ・ 骨髄の30%以上の放射線治療を受けた患者。又は、治験薬投与開始前4週間以内に広範囲照射の放射線治療を受けた患者
 - ・ シトクロムP4503A4（CYP3A4）に対する強力な阻害又は誘導作用が知られている薬剤（天然由来及び植物性のサプリメントを含む）を併用中の患者（又はこれらの薬剤を添付資料Aに示した期間より前に中止不可能な患者）
 - ・ 治験薬による治療を、当該治験薬の半減期の約5倍以内に受けた患者
3. 前治療が原因であるCTCAEグレード2以上の毒性が継続している者（脱毛症及び、前治療の白金製剤によるグレード2の神経障害を除く）
4. 脊髄圧迫又は脳転移のある患者。ただし、ステロイド治療を必要とせず、治験薬投与開始前少なくとも4週間無症状で安定している場合は組入れ可とする。
5. 治験責任医師もしくは治験分担医師（以下、治験責任医師等）により、重度又はコントロール困難な全身性疾患を有すると判断された患者。例えば、治験責任医師により治験への参加が望ましくないと判断される、もしくは、治験実施計画書の遵守が困難と判断されるコントロール困難な高血圧及び活動性出血性素因、又は、B型肝炎、C型肝炎、及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染を含む活動性感染症。なお、これらの疾患の有無を確認するための検査は必須としない。
6. 難治性悪心及び嘔吐、慢性消化器疾患又は製剤嚥下不能、又は治験薬の吸収に著しく影響する可能性のある胃腸切除等の既往歴を有する患者
7. 下記のいずれかの心臓関連の基準に該当する患者
 - ・ スクリーニング時の心電図測定から得た安静時補正QT間隔（QTc）が470 msecを超える患者
 - ・ 安静時心電図の心拍リズム、伝導、波形において、臨床的に重大な異常が認められる患者。例えば完全左脚ブロック、第3度房室ブロック、第2度房室ブロック、PR間隔250 msecを超える患者
 - ・ QTc延長又は不整脈誘発のリスクを高める因子を有する患者。例えば、心不全、低カリウム血症、先天性QT延長症候群が認められる患者、第一度近親者内でQT延長症候群の家族歴を有する患者又は40歳未満での原因不明の突然死の家族歴を有する患者、QT間隔を延長させることが知られている併用薬を使用する患者
8. 間質性肺疾患（以下、ILD）、薬剤性ILD、ステロイド治療を必要とした放射線性肺臓炎の既往歴を有する、又は活動期ILDのエビデンスがみられる患者
9. 下記の臨床検査値のいずれかを満たすような骨髄機能及び臓器機能が不十分な患者
 - ・ 絶対好中球数 $<1.5 \times 10^9/L$
 - ・ 血小板数 $<100 \times 10^9/L$
 - ・ ヘモグロビン $<9 \text{ g/dL}$
 - ・ 肝転移がない場合、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の2.5倍を

超える患者又は肝転移がある場合、基準値上限の5倍を超える患者

- ・肝転移がない場合、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限の2.5倍を超える患者又は肝転移がある場合、基準値上限の5倍を超える患者
 - ・肝転移がない場合、総ビリルビンが基準値上限の1.5倍を超える患者。ジルベール症候群（非抱合型高ビリルビン血症）と確認されている場合又は肝転移がある場合、基準値上限の3倍を超える患者
 - ・クレアチニンが基準値上限の1.5倍を超え、かつ、クレアチニンクリアランスが50 mL/min未満の患者（実測値又はCockcroft-Gault式により算出した値を用いる）。なお、クレアチニンが基準値上限の1.5倍を超える場合にのみ、クレアチニンクリアランスを評価する。
10. 治験薬もしくは治験薬と同じ化学構造又は同じクラスの薬剤に対する過敏症の既往歴を有する患者
 11. 授乳中の女性
 12. 悪性腫瘍（非悪性黒色腫性皮膚がんおよび上皮内がん[膀胱癌，胃癌，大腸癌，子宮頸癌又は子宮頸部異形成，悪性黒色腫，乳癌]を除く）の既往を有する患者。ただし本治験の少なくとも2年以上前に完全寛解が認められ，本治験期間中に治療が必要とならない又は治療することが予想されない場合は登録可能とする
 13. 治験の手順，制限及び要件を遵守することができず，治験への参加が適切でないと治験責任医師等により判断された者

0-7. 登録数／試験期間

- ・目標登録数：計 60 例

ただし，血漿中から T790M 遺伝子変異がリアルタイム PCR 法（Cobas EGFR mutation test v.2.）で確認された患者が 50 例登録された時点で登録を終了する。また，血漿中から T790M 遺伝子変異がデジタル PCR 法（Biorad Droplet digital PCR）のみで確認された患者の登録は試験全体で 10 例を超えないようにする。

- ・試験期間：3年9ヶ月（2016年2月29日～2019年12月31日）

（登録期間：2016年2月29日～2017年12月31日，追跡期間：最終症例登録日より1年，解析期間：追跡期間終了後1年）

0-8. 連絡先

- ① 試験内容に関する連絡先

別紙「臨床試験実施体制：主任研究者（医学専門家）」の項を参照のこと。

- ② 登録に関する連絡先

別紙「臨床試験実施体制：データマネージメント」の項を参照のこと。

0-9. 試験運営費用

特定非営利活動法人 西日本がん研究機構（以下，WJOG）とアストラゼネカ株式会社とで契約を結び，アストラゼネカ株式会社から一部資金提供をうけて WJOG が実施する。また，バイオマーカー研究における試薬・測定機器について，ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社と測定機関である近畿大学医学部ゲノム生物学教室との契約に基づき，一部測定において測定機器の貸与を受ける。