

厚生労働科学研究費補助金 国立がん研究センターPhaseI センター早期開発研究事業 (主任 大津敦)

## イマチニブに不応・不耐な根治切除不能・再発消化管間質腫瘍 (GIST)

### 患者を対象としたレゴラフェニブの第II相臨床試験

#### 医師主導治験実施計画書

略名: RESET for GIST

### REgorafenib as SEcond line Therapy for GIST

**治験調整医師(代表): 土井 俊彦**

独立行政法人国立がん研究センター 早期探索臨床研究センター 先端医療科 科長

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

TEL: 04-7133-1111 (内線 91690)

E-mail: tdoi@east.ncc.go.jp

**治験調整医師: 内藤 陽一**

独立行政法人国立がん研究センター早期探索臨床研究センター 先端医療科 医員

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

TEL: 04-7133-1111 (内線 91441)

E-mail: ynaito@east.ncc.go.jp

## 1 概要

フェーズ	第 II 相
対象	イマチニブ不応・不耐な根治切除不能・再発消化管間質腫瘍 (GIST) 患者
目的	<p>イマチニブ不応・不耐な根治切除不能・再発消化管間質腫瘍 (GIST) 患者を対象として、レゴラフェニブの有効性及び安全性を探索的に評価する。</p> <p><b>Primary endpoint:</b> 24 週時点の無増悪生存 (Progression free survival: PFS) 割合</p> <p><b>Secondary endpoints:</b> 無増悪生存期間 (PFS) 客観的奏効割合 (Objective response rate: ORR) 病勢制御割合 (Disease control rate: DCR) 臨床的有効割合 (Clinical benefit rate: CBR、客観的奏効あるいは 22 週以上持続する SD を認めた症例の割合) 有害事象発生割合</p> <p><b>探索的項目 (本試験の附随研究として実施する):</b> 腫瘍組織および血液検体における各種バイオマーカーに関連した有効性及び安全性の検討</p>
治験デザイン	本治験は、イマチニブ不応・不耐な根治切除不能・再発消化管間質腫瘍 (GIST) 患者を対象として、レゴラフェニブの有効性及び安全性を探索的に評価する非盲検、単アーム、多施設共同第 II 相臨床試験である
治験対象集団	<p><b>適格基準</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 本治験の被験者となることについて、本人より文書で同意が得られている。</li><li>2. 同意取得日の年齢が 20 歳以上である。</li><li>3. 組織診で消化管間質腫瘍 (GIST) が確認されており、根治切除不能あるいは転移性である。</li><li>4. 消化管間質腫瘍 (GIST) に対してイマチニブによる治療歴を有し、イマチニブに対して不応又は不耐である。<ol style="list-style-type: none"><li>(a) イマチニブ投与中又は最終投与の 3 ヶ月以内に増悪が認められている。</li><li>(b) 術後補助化学療法としてイマチニブを投与された場合については、投与中又は最終投与後 6 ヶ月以内に再発している場合は組み入れ可能とする。</li></ol></li><li>5. レゴラフェニブおよびスニチニブの投与歴がない。</li><li>6. ECOG performance status (PS) が 0 又は 1 である。</li><li>7. 薬剤の経口投与が可能である。</li></ol>

8. RECIST version 1.1 に規定された、測定可能病変を有する。放射線療法が行われた領域における病変は、治験組入前にその病変の病勢進行の客観的な証拠がある場合、測定可能病変とみなすことができる。
9. 十分な臓器機能を有する。
10. 妊娠可能な女性は、登録前 7 日間以内の妊娠検査で陰性である。男女ともに治験中及び治験薬投与中止から 6 ヶ月後までの間、適切な避妊を行うことに同意している。

#### **除外基準**

1. 以下の重篤な合併症を有する。ただし以下に限定されない。
  - a. 同時活動性の悪性疾患。ただし、無病期間が 5 年以上である悪性疾患又は適切な治療によって治癒したとみなされる上皮 (粘膜) 内癌 (子宮頸部上皮内癌、melanoma でない皮膚癌、表在性膀胱癌、非浸潤性乳管癌 (DCIS)) を除く
  - b. 脳転移又は軟膜・髄膜転移 (中枢神経系への転移が臨床的に疑われた場合のみ、スクリーニング時点で脳 CT スキャンまたは MRI での確認を必須とする)
  - c. 活動性全身性感染症 (感染による 38°C 以上の発熱など)
  - d. 登録日より過去 2 週間以内のドレナージを要する腹水、胸水又は心嚢液の貯留
  - e. 腸閉塞、腎不全、肝不全又は 6 ヶ月以内の脳血管障害
  - f. CT で明かな間質性肺疾患あるいは肺線維症
  - g. インスリン治療を要する糖尿病
  - h. コントロールされていない高血圧 (降圧剤の使用にもかかわらず収縮期血圧 140mmHg 以上、拡張期血圧 90mmHg 以上)
  - i. 登録日より過去 12 ヶ月以内の心筋梗塞、重度/不安定狭心症、New York Heart Association (NYHA) Class II 以上の症候性うっ血性心不全
  - j. 抗不整脈治療を必要とする不整脈を有する患者 (β 遮断薬又はジゴキシンによる治療であれば該当しない)
  - k. 4 週以内の活動性の消化管出血
  - l. HIV 抗体、HBs 抗原のうち、いずれか一つでも陽性である。
  - m. 自己免疫不全又は臓器移植歴を持ち、免疫抑制療法を必要とする。
  - n. 試験への参加が困難と判断される精神病又は精神症状を合併している。
  - o. 褐色細胞腫 (根治治療がなされて 5 年以上再発がない場合は許容する)。
2. 治験薬投与前の一定期間内に以下のいずれかによる治療を受けている。
  - a. 過去 4 週間以内 (同じ曜日の処置は不適格とする) の広範囲の手術 (治験薬投与前に切開創部が完全に治癒していない場合も本治験から除外)。
  - b. 過去 3 週間以内 (同じ曜日の投与は不適格とする) の抗がん療法 (イマチニブを除く)。
  - c. 過去 1 週間以内のイマチニブ投与。

	<p>d. 過去 4 週間以内 (同じ曜日の照射は不適格とする) の広範囲 (造血骨髄の 30%以上) の放射線照射、又は過去 2 週間以内 (同じ曜日の照射は不適格とする) の限定的な範囲の放射線照射。</p> <p>e. 過去 4 週間以内 (同じ曜日の投与は不適格とする) に投与されたあらゆる治験薬。</p> <p>3. 前治療による有害事象が CTCAE Grade 2 以上であり、回復していない (貧血、脱毛、皮膚色素沈着、血管新生阻害剤による高血圧を除く)。</p> <p>4. 登録前 14 日以内に輸血、造血因子製剤等の投与を受けている。</p> <p>5. 消化管吸収障害。</p> <p>6. 重篤な腎機能障害、あるいは登録 7 日以内の直近の検査で尿蛋白 2+以上である (尿蛋白については、蓄尿検査により、一日の尿蛋白 <math>\leq 3.5g</math> であれば登録可能とする)。</p> <p>7. 半年以内の血栓・塞栓症の合併又は既往。</p> <p>8. 未治癒の創傷および外傷性骨折を有する (中心静脈ポート造設術は除く)。</p> <p>9. 抗凝固薬を投与中 (臨床的に安定しており、かつ抗凝固療法のコントロールが良好であれば組み入れ可能とする)。</p> <p>10. 妊娠中又は授乳中の女性。</p> <p>11. レゴラフェニブあるいはその賦形剤に対する過敏症を有する患者。</p> <p>12. 出血傾向、あるいは治験薬内服開始 4 週以内の grade3 以上 (CTCAE version4.0 による) 出血の既往。</p> <p>13. 治験責任医師及び治験分担医師が本治験の対象に不相当と判断した被験者。</p>
治験参加期間	中止規準に該当するまで治療薬の投与を繰り返す。
症例数	FAS 解析対象症例として 38 例、脱落症例を見込み 40 例程度
投与方法	<p>レゴラフェニブ 160 mg を 1 日 1 回、経口投与し、中止規準に該当するまで、投与を継続する。</p> <p>有害事象を発現した場合は、減量・休薬を行う。投与量は 80 mg を下限とする。</p>
安全性評価:	CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03 を用いて評価する。
有効性評価:	<p>抗腫瘍効果の評価は、RECIST version 1.1 に従い評価する。</p> <p>腫瘍評価を以下のように実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・画像評価: CT (MRI で代用可能とする)。</li> <li>・画像評価時期: baseline, 治療開始後 6 週毎に行う。</li> </ul> <p>a 中央判定は行わない。</p> <p>b 画像上での原疾患の増悪以外の理由で投与を中止した場合、投与終了後の 3 週間以内に画像検査を実施する。また、腫瘍評価において原疾患の増悪が確認され</p>

	るまで又は新たな抗癌治療を開始するまで、可能な限り6週毎に評価する。 すべての被験者について無増悪生存期間を評価する。
薬物動態評価	予定しない。
バイオマーカー	本試験開始前の腫瘍検体 (FFPE 標本)、本試験開始前および投与終了時点の採血を回収し、各種バイオマーカーにおける有効性および安全性を探索、検討する。
観察・検査項目	身体測定、バイタルサイン、PS、臨床検査 (血液、生化学、甲状腺機能、凝固、尿、妊娠検査、感染症)、心電図、胸部・腹部・骨盤部 CT/MRI など
統計手法	<p><b>primary endpoint</b></p> <p>FAS 集団において、primary endpoint である 24 週時点での PFS 割合を算出し、その二項分布に基づく正確な 90%信頼区間を構成する。90%信頼下限が閾値に設定した 50.9%を上回る場合に、統計学的に有意とみなす。</p> <p><b>有効性の secondary endpoints</b></p> <p>PFS を適切な生存時間解析の手法を用いて要約する。ORR、DCR、CBR を集計し、二項分布に基づく正確な 95%信頼区間を構成する。</p> <p><b>安全性の secondary endpoints</b></p> <p>SP 集団に対して有害事象発生割合を集計する。</p> <p><b>探索的項目</b></p> <p>各種バイオマーカーにおける有効性および安全性を探索、検討する。</p>
症例数設定の根拠	24 週時点 PFS 割合の閾値を 50.9%、期待値を 72.3%とし、片側有意水準 5%、検出力 80%を保持するために必要なサンプルサイズは 38 と計算される。目標被験者数は 38 例とするが、FAS 集団でこの標本サイズに達しない場合は、FAS 集団が 38 例に達するまで登録を継続する。
中間解析	行わない
試験予定期間	登録予定期間:2015 年 1 月 ~ 2015 年 12 月 (1 年間) 研究予定期間:2015 年 1 月 ~ 最終症例登録日より 1 年間
施設数	5 施設予定
治験調整医師代表者	独立行政法人国立がん研究センター 早期探索臨床研究センター 先端医療科 土井 俊彦
実施予定施設	北海道大学病院、国立がん研究センター東病院、国立がん研究センター中央病院、大阪大学医学部附属病院、兵庫県立がんセンター

問い合わせ先 reset\_core@east.ncc.go.jp

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 治験調整医師 (表紙)

登録手順、症例報告用紙記入、有害事象報告など:

国立がん研究センター 研究支援センター