

EGFR-TKI によって治療される EGFR 変異陽性 NSCLC 患者における 血漿 ctDNA を用いた治療モニタリングの観察研究 JP-CLEAR

研究実施計画書

【研究代表者】

國頭 英夫

日本赤十字社医療センター 化学療法科

〒150-8935 東京都渋谷区広尾 4-1-22

TEL : 03-3400-1311

【プロトコール作成者】

横山 琢磨

杏林大学医学部付属病院 呼吸器内科

〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2

TEL : 0422-47-5511

【統計解析責任者】

大橋 靖雄

中央大学 理工学部人間総合理工学科

〒112-8551 東京都文京区春日 1-13-27

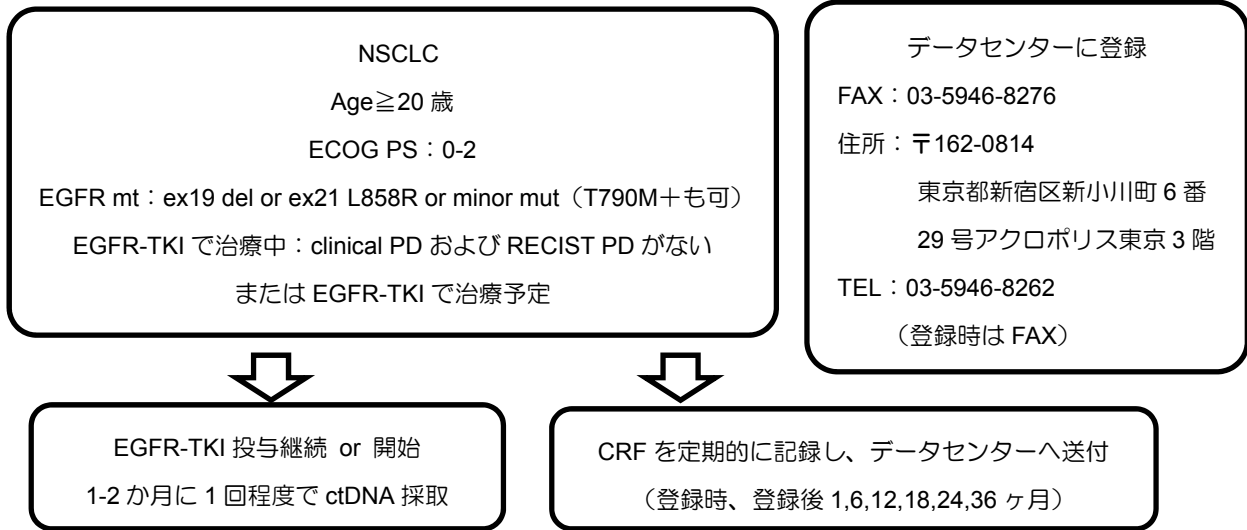
TEL : 03-3817-7280

2016.5.24 ver 0.1 作成

2016.8.5 Ver1.0 倫理審査承認

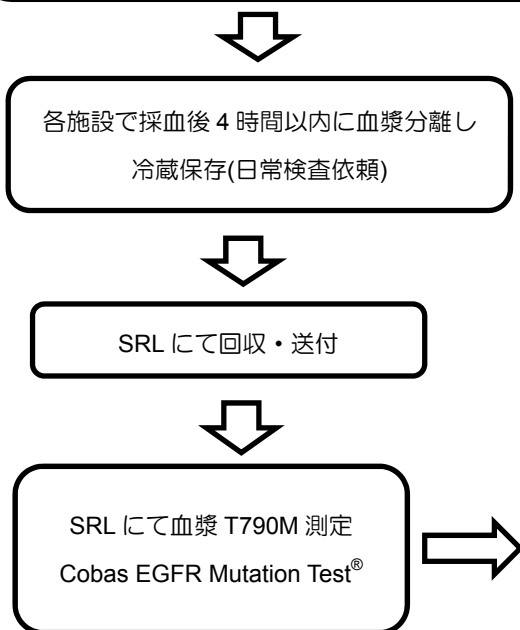
○ 概要

0.0. 研究シエーマ



【血漿 ctDNA 採血スケジュール】

- 1) 全ての患者 : 登録時および実臨床における採血時に合わせて調査する。死亡もしくは患者拒否、もしくは担当医がそれ以降の EGFR-TKI (Osimertinib を含む) 治療の適応はないと判断するまで。
- 2) 全ての患者 : Gefitinib もしくは Erlotinib もしくは afatinib の画像診断上、病勢進行が認められた時点。
- 3) Beyond PD にて治療中の患者 : 全身性 / 症候性の病勢進行が認められた時点。
- 4) 病勢進行時に再生検を実施した患者 : 再生検時。
- 5) T790M 陽性で Osimertinib を投与した患者 : Osimertinib 投与前。
- 6) EGFR-TKI を受けた患者 (Osimertinib 以外の EGFR-TKI) : EGFR-TKI の治療を受ける前。



【サンプルの解析スケジュール】：イベントの例

- 1) 全ての患者 : 登録時、RECIST PD 時及びその 1 ヶ月前、2 ヶ月前、3 ヶ月前、4 ヶ月前
- 2) Beyond PD にて治療中の患者 : 臨床的 PD 時点。局所療法を施行した患者は、その治療前後のサンプルも解析する。
- 3) 病勢進行時に再生検を実施した患者 : 再生検時及びその 1 ヶ月前、2 ヶ月前、3 ヶ月前
- 4) T790M 陽性で Osimertinib を投与した患者 : Osimertinib 投与時及びその 1 ヶ月後、2 ヶ月後、Osimertinib PD 時点
- 5) EGFR-TKI の治療を受けた患者 (Osimertinib 以外の EGFR-TKI) : EGFR-TKI の治療開始時及びその 1 ヶ月後、2 ヶ月後、EGFR-TKI の治療開始時及びその 1 ヶ月後、2 ヶ月後、EGFR-TKI の PD 時点

0.1. 目的

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) activating mutation positive (EGFR m+) の進行・再発非小細胞肺癌 (Non-small cell lung cancer : NSCLC) に対して、EGFR-TKI による治療の前後、途中における ctDNA を用いた治療モニタリングの有用性を調査する。

0.2. 研究対象者

以下の適格基準を満たし、除外基準のいずれにも該当せず、本研究の同意が得られた患者を研究対象者とする。

0.2.1. 適格基準

以下の全ての条件を満たすものとする。

- 1) 本研究の登録前に進行もしくは術後再発の NSCLC と診断された患者。
病期は、UICC 国際対癌連合 TNM 悪性腫瘍の肺の分類 (2009 年、第 7 版) の定義を用いる。
- 2) EGFR mt+ の NSCLC 患者
【EGFR m+ の定義】
(ア) Exon19 欠失 (サブタイプは問わない)
(イ) Exon 21 L858R
(ウ) その他の稀少変異 (Exon18 G719X など)
※ T790M の併存は除外しない
- 3) EGFR-TKI (gefitinib、erlotinib、afatinib) を使用している患者で PD を認めていない患者もしくは EGFR-TKI (gefitinib、erlotinib、afatinib) の使用予定の患者
- 4) ECOG PS0-2 の患者
- 5) 登録日の年齢：20 歳以上
- 6) インフォームドコンセントを実施し、文書で同意が得られている患者

0.2.2. 除外基準

以下の項目のいずれかに該当する症例は除外する。

- 1) 前治療において、EGFR-TKI 使用経験のある患者 (化学療法その他の前治療歴は可)
- 2) B 型肝炎ウイルス (HBs 抗原) または C 型肝炎ウイルス : HCV-RNA 陽性の患者。
- 3) ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 検査陽性の患者
- 4) その他、担当医師が不相当と判断した症例

0.3. 研究対象者数と研究実施期間

- 1) 研究対象者数：120 例
- 2) 登録期間：研究許可日～2017 年 3 月 31 日
- 3) 研究実施期間：研究許可日～2020 年 3 月 31 日

0.4. 研究方法

0.4.1. 研究デザイン

EGFR 変異陽性の非小細胞肺癌で EGFR-TKI にて治療開始した患者を対象に、定期的な採血で血漿の ctDNA をモニタリングし、その有用性を検討する観察研究である。

0.4.2. EGFR-TKI の投与方法

研究対象者に対し、gefitinib または erlotinib または afatinib を経口投与する。減量・投与間隔は臨床背景に従って適宜変更可とする。

再生検時に T790M が検出された時に Osimertinib を投与する場合は 80 mg/日を投与する。

0.4.3. 血液学的検査

0.4.3.1. 血液・生化学

血液学的検査を、日常診療の範囲内で実施する。

0.4.3.2. 血漿 ctDNA

ctDNA のステータスを入手する必要がなくなるまで、実臨床における採血時に合わせて全血 10ml を採血する。

【血漿 ctDNA 採血スケジュール】

- 1) 全ての患者：登録時及び実臨床における採血時に合わせて調査する。死亡、患者拒否もしくは担当医がそれ以降の EGFR-TKI（Osimertinib を含む）治療の適応はないと判断するまで
- 2) 全ての患者：Gefitinib もしくは Erlotinib もしくは Afatinib の画像診断上、病勢進行が認められた時点
- 3) Beyond PD にて治療中の患者：全身性／症候性の病勢進行が認められた時点
- 4) 病勢進行時に再生検を実施した患者：再生検時
- 5) T790M 陽性で Osimertinib を投与した患者：Osimertinib 投与前
- 6) EGFR-TKI の治療を受けた患者（Osimertinib 以外の EGFR-TKI）：EGFR-TKI の治療を受ける前

0.4.3.3 サンプルの解析スケジュール：イベントの例

採取したサンプルは、EGFR 変異検査を行い、検査したサンプルは全て解析対象とする。臨床解析に使用するの、主としてイベント（画像診断上の PD、臨床的 PD、局所療法施行、再生検実施、Osimertinib 投与、EGFR-TKI など）が起こった周辺のサンプルである。それゆえ、解析するサンプルは、各患者の臨床経過によって異なる。イベントのうち、PD については、病勢進行パターンに分類したうえで追加解析を行う。

- 1) 全ての患者：登録時及び 1 ヶ月後、2 ヶ月後
- 2) 全ての患者：画像診断上の PD 時及びその 1 ヶ月前、2 ヶ月前、3 ヶ月前、4 ヶ月前
- 3) Beyond PD にて治療中の患者：臨床的 PD 時点。局所療法を施行した患者は、その治療前後のサンプルも解析する。
- 4) 病勢進行時に再生検を実施した患者：再生検時及びその 1 ヶ月前、2 ヶ月前、3 ヶ月前
- 5) T790M 陽性で Osimertinib を投与した患者：Osimertinib 投与時及びその 1 ヶ月後、2 ヶ月後、Osimertinib PD 時点
- 6) EGFR-TKI の治療を受けた患者（Osimertinib 以外の EGFR-TKI）：EGFR-TKI の治療開始時、及びその 1 ヶ月後、2 ヶ月後、EGFR-TKI の PD 時点

0.5. 画像診断

画像診断のための検査は、日常臨床の範囲内で行う。

0.6. 評価項目

0.6.1 主要評価項目 (primary endpoint)

- 組織中の T790M 陽性症例における血漿 ctDNA の T790M 陽性率 (Cobas EGFR Mutation Test[®]を用いて測定)
- そのほか各臨床時点での血中 ctDNA の T790M 陽性率 (Cobas EGFR Mutation Test[®]を用いて測定)

0.6.2. 副次的評価項目 (secondary endpoint)

- 1) 各臨床時点での血中 ctDNA の Del 19 もしくは L858R の陽性率 (Cobas EGFR Mutation Test[®]を用いて測定)
- 2) 組織中の T790M 陽性症例での血中 T790M 陽性確認から組織中 T790M 出現までの期間
- 3) Osimertinib 投与例での奏効率および progression-free survival
- 4) Osimertinib 以外の EGFR-TKI の治療を受けた症例での奏効率及び progression-free survival

0.7. 問合せ先・送付先

0.7.1. 研究代表者

國頭 英夫

日本赤十字社医療センター 化学療法科

〒150-8935 東京都渋谷区広尾 4-1-22

TEL : 03-3400-1311 FAX : 03-3409-1604

E-mail : kunito_hideo@med.jrc.or.jp

0.7.2. プロトコール作成者

横山 琢磨

杏林大学医学部附属病院 呼吸器内科

〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2

TEL : 0422-47-5511 FAX : 0422-44-0645

E-mail : taku@ks.kyorin-u.ac.jp

0.7.3. 解析責任者

大橋 靖雄

中央大学 理工学部人間総合理工学科

〒112-8551 東京都文京区春日 1-13-27

TEL : 03-3817-7280

E-mail : ohashiy.00e@g.chuo-u.ac.jp

0.7.4. 登録・症例報告書に関する書類の送付先、問い合わせ

データセンター : J-CRSU データセンター (ジェイクルーズ株式会社)

野村 由美子

〒162-0814 東京都新宿区新小川町 6 番 29 号アクロポリス東京 3 階

TEL : 03-5946-8262 FAX : 03-5946-8276

E-mail : haigan_dc@j-crsu.co.jp

0.7.5. 運営事務局

公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンター がん臨床研究支援事業（CSPOR）事務局

〒169-0051 東京都新宿区西早稲田 1-1-7

TEL : 03-5287-2636 FAX : 03-5287-2634

E-mail : cspor-lc05@csp.or.jp