

LOGiK1604/NEJ032A

前治療の EGFR-TKI 後に進行した、
T790M 陽性の局所進行または転移性非扁平上皮非小細胞肺癌を対象とした
オシメルチニブ単剤療法と
オシメルチニブ/カルボプラチン/ペメトレキセド療法の無作為化非盲検第 II 相試験

実施計画書(概要)

A Phase II, Open Label, Randomized Study of Osimertinib (TAgrisso) alone
Versus Osimertinib plus Carboplatin/Pemetrexed for Patients
With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer
Whose Disease Has Progressed With Previous Epidermal Growth Factor Receptor
Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and
Whose Tumours Harbour a T790M Mutation Within the Epidermal Growth Factor Receptor Gene

略称: TAKUMI Trial

LOGiK グループ代表者: 杉尾 賢二
大分大学呼吸器・乳腺外科学

統括研究代表者: 岡本 勇
九州大学病院呼吸器科
〒812-8582
福岡県福岡市東区馬出 3-1-1
TEL092-642-5378
E-mail: okamotoi@med.kyushu-u.ac.jp

LOGiK 研究事務局: 田中 謙太郎
九州大学病院呼吸器科
〒812-8582
福岡県福岡市東区馬出 3-1-1
TEL092-642-5378
E-mail: tanaka-k@med.kyushu-u.ac.jp

NEJSG グループ代表者: 貫和 敏博
公益財団法人結核予防会

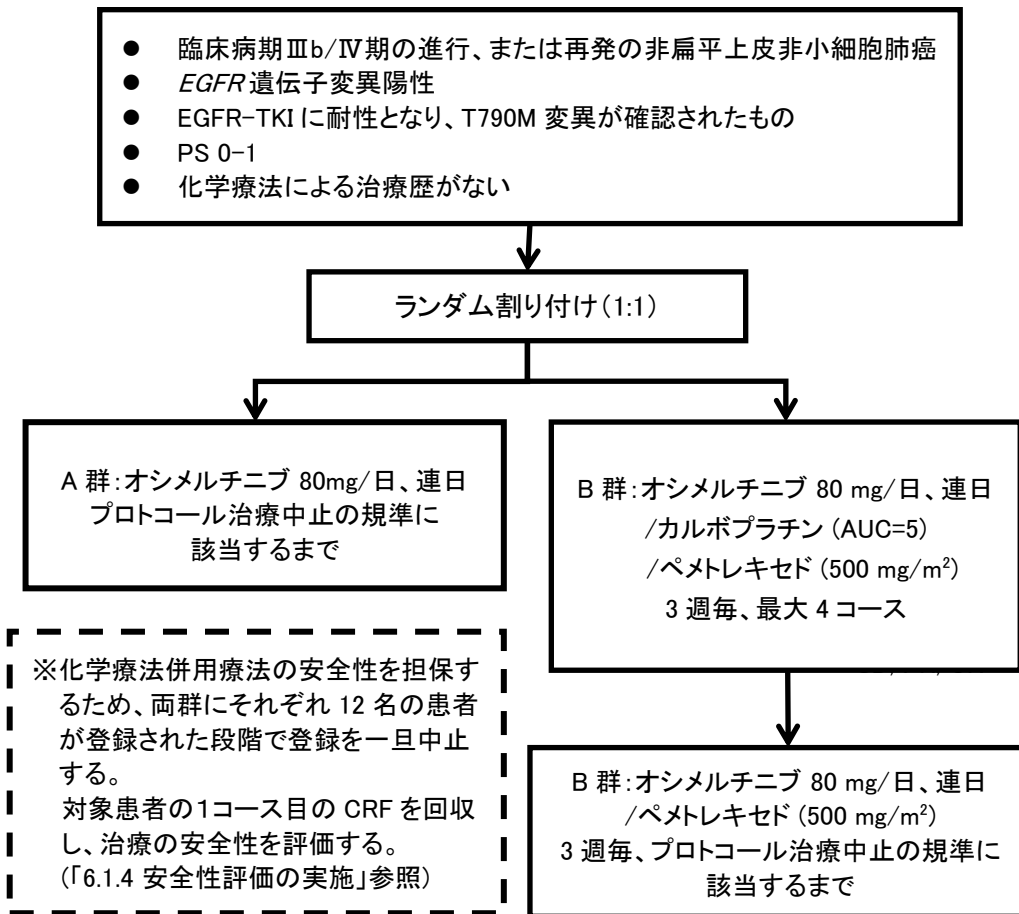
NEJSG 研究代表者: 大泉 聡史
北海道がんセンター呼吸器内科
〒003-0804
北海道札幌市白石区菊水 4 条 2-3-54
TEL011-811-9111
E-mail: soizumi@sap-cc.go.jp

NEJSG 研究事務局: 朝比奈 肇
北海道大学病院 内科 I
〒060-8638
北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目
TEL011-706-5911
E-mail: asahinah@pop.med.hokudai.ac.jp

第 1.0 版	2016 年 8 月 1 日
第 2.0 版	2017 年 3 月 8 日
第 3.0 版	2017 年 9 月 1 日

0. 概要

0.1. シェーマ



割り付け調整因子: 性別、EGFR 遺伝子変異型 (エクソン 19 欠失、L858R 変異、
その他 (G719X 変異、L861Q 変異))、腫瘍検体からの T790M 変異陽性/陰性・不明

0.2. 目的

EGFR-TKI による加療後に増悪を認め、増悪後の腫瘍検体より T790M の遺伝子変異を確認された非扁平上皮非小細胞肺癌を対象として、オシメルチニブ単剤とオシメルチニブ/カルボプラチン/ペメトレキセド併用療法について有効性・安全性を比較し、第 3 世代 EGFR-TKI と化学療法の併用が第Ⅲ相試験において検証されるべき適切な治療戦略であるのか探索する。

[Primary endpoint] 無増悪生存期間

[Secondary endpoints] 奏効割合、全生存期間、有害事象発生割合

0.3. 対象

EGFR-TKI による加療後に増悪を認め、増悪後の腫瘍検体もしくは血漿検体より T790M の遺伝子変異を確認された非扁平上皮非小細胞肺癌

0.4. 患者選択規準

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

適格規準(組み入れ規準)

以下のすべての条件を満たすものとする。

- 1) EGFRの感受性変異を有する(G719X 変異、エクソン 19 欠失、L858R 変異、L861Q 変異)、根治的照射が不可能な臨床病期 IIIB、IV 期または術後再発の非扁平上皮非小細胞肺癌。
- 2) 第 1-2 世代の EGFR-TKI(ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ)投与の後、画像上病勢増悪が確認され、なおかつ増悪後の腫瘍検体もしくは血漿検体から T790M 変異が確認されている。
 - ・上記薬剤を複数使用していたものは許容される。
 - ・EGFR-TKIに VEGF/VEGF-R 阻害剤を併用していたものは許容される。
- 3) 細胞障害性薬剤治療歴がない。ただし術前または術後補助化学療法が実施された後再発した場合、最終投与日から1年以上経過している場合は許容される。
- 4) 上記の EGFR-TKI の最終投与から 8 日以上が経過している。
- 5) 同意取得時年齢 20 歳以上。
- 6) ECOG performance status(PS)が 0 または 1 である。
- 7) 登録前 14 日以内に転移巣に対する姑息的放射線療法(脳転移巣に対する γ ナイフ治療は 7 日以内)が施行されていない。
- 8) Grade3 以上の上大静脈症候群、心嚢液貯留、胸水、腹水のいずれも有さない。
 - ・胸水に関しては、抗菌薬、タルク、OK432(これ以外の抗癌薬は不可)の胸腔内注入後、排液を中止して 2 週間経過した時点で、Grade3 の胸水が見られない場合は登録可能とする。
- 9) 測定可能病変の有無は問わない。
- 10) 治療開始時の臨床検査が以下の規準を満たしている(登録日から 14 日以内に以下の規準を満たすこと。登録日を規準とし 2 週前の同一曜日は可)。
 1. 白血球数: $\geq 3000 /\text{mm}^3$
 2. 好中球数: $\geq 1500 /\text{mm}^3$
 3. ヘモグロビン: $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ (登録前検査の 14 日以内に輸血が施行されていない)
 4. 血小板数: $\geq 10 \times 10,000/\text{mm}^3$
 5. AST: $\leq 100 \text{ IU/L}$
 6. ALT: $\leq 100 \text{ IU/L}$
 7. 総ビリルビン: $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 8. SpO_2 : $\geq 92 \%$ (room air)。ただし、 $\text{SpO}_2 < 92 \%$ の場合、 $\text{PaO}_2 \geq 60 \text{ torr}$ を満たせば適格とする。
 9. クレアチニン: $\leq 1.2 \text{ mg/dL}$
 10. クレアチンクリアランス: $\geq 45 \text{ ml/min}$
 - 血清クレアチニン値(Cr)より下記の式にて Ccr を算出する。但し、Ccr は 120 (ml/min) を上限とする。
 - 男性: $\text{Ccr} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}\} / \{\text{Cr} \times 72\}$
 - 女性: $\text{Ccr} = [\{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}\} / \{\text{Cr} \times 72\}] \times 0.85$
 - 推定値で 45 mL/min 未満の場合、24 時間蓄尿法による実測値で 45 mL/min 以上であることが確認されれば適格とする。
- 11) 本試験登録前に試験内容の十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意が得られている。

除外規準

- 1) 活動性の重複癌を有する(同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん/多発がん。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は活動性の重複がん/多発がんに含まない)。
- 2) 胸部 CT 検査で間質性肺炎・肺線維症の所見を有する、またはステロイドによる治療を必要とした放射線肺臓炎の罹患歴がある。
- 3) 経口摂取不能である。

- 4) 免疫チェックポイント阻害剤による前治療歴がある。
- 5) 全身的治療を有する感染症を有する。
- 6) 登録時に腋窩温で 38 度以上の発熱を有する。
- 7) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 8) 有症状の脳転移を有する(ただし、臨床的に安定している脳転移症例は登録可とする)。
- 9) 前治療の EGFR-TKI が原因と考えられる Grade 2 以上の有害事象が持続している。
- 10) 免疫抑制剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。
- 11) インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併している。
- 12) 不安定狭心症(最近 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症)を合併、または 6 ヶ月以内の心筋梗塞の既往を有する。
- 13) HBs 抗原が陽性である。
- 14) 妊婦、授乳婦、現在妊娠している可能性がある女性、または避妊する意思がない。
- 15) その他、担当医師が不適当と判断した症例。

0.5. プロトコール治療

A群:オシメルチニブ単剤療法

オシメルチニブ:80 mg/日を連日経口投与

B群:オシメルチニブ/カルボプラチン/ペムトレキセド併用療法

オシメルチニブ/カルボプラチン/ペムトレキセド併用療法

オシメルチニブ:80mg/日を連日経口投与

カルボプラチン:AUC=5

ペムトレキセド:500 mg/m², day1:3 週毎X4 コース

オシメルチニブ/ペムトレキセド維持療法 (SD、PR、CR の場合)

ペムトレキセド:500 mg./m², day1:3 週毎

オシメルチニブ:80 mg/日を連日経口投与

0.6. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:90人(A 群 45 人、B 群 45 人)

登録期間:3 年、追跡期間:登録終了後 1 年 6 カ月

ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続き不要とする。

0.7. 連絡先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの
LOGIK 研究事務局：田中 謙太郎

九州大学病院呼吸器科
〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1
TEL: 092-642-5378 FAX: 092-642-5382
E-mail: tanaka-k@med.kyushu-u.ac.jp

NEJSG 研究事務局：朝比奈 肇
北海道大学病院 内科 I
〒060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目
TEL: 011-706-5911 FAX: 011-706-7899
E-mail: asahiah@pop.med.hokudai.ac.jp

LOGIK 研究代表者：岡本 勇
九州大学病院呼吸器科
〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1
TEL: 092-642-5378 FAX: 092-642-5382
E-mail: okamotoi@med.kyushu-u.ac.jp

NEJSG 研究代表者：大泉 聡史
北海道がんセンター
〒003-0804 北海道札幌市白石区菊水 4 丁目 2-3-54
TEL: 011-811-9111 FAX: 011-832-0652
E-mail: soizumi@sap-cc.go.jp

登録手順、症例報告書 (CRF) 記入等：
一般社団法人 九州臨床研究支援センター (CReS 九州)
TEL: 092-631-2920 FAX: 092-631-2929
E-mail: info1@cres-kyushu.or.jp
受付時間：平日 9:00～17:00 (土日、祝日及び年末年始 12/29-1/3 は除く)

有害事象報告：研究事務局

0.8. 試験運用費用

本試験はアストラゼネカ株式会社により資金が提供され、一般社団法人 九州臨床研究支援センター (CReS 九州) によって運営される。