

縦隔リンパ節転移を有する IIIA 期 EGFR 遺伝子変異陽性
非小細胞肺癌に対する
エルロチニブによる術前導入療法後の外科的切除の第 II 相試験
実施計画書

A phase II trial of induction erlotinib followed by surgical resection in patients with pathologically confirmed stage IIIA-N2 *EGFR* mutated non-small cell lung cancer.
(Personalized Induction Therapy Clinical Trial-3, PIT-3)

Ver. 1.0

先進臨床試験呼吸器外科グループ
Advanced Clinical Trial chest surgery Group (ACTG)

研究代表者

広島大学病院 呼吸器外科

岡田 守人

〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3

研究事務局

順天堂大学医学部附属順天堂医院 呼吸器外科

高持 一矢

〒113-8431 東京都文京区本郷3丁目1-3

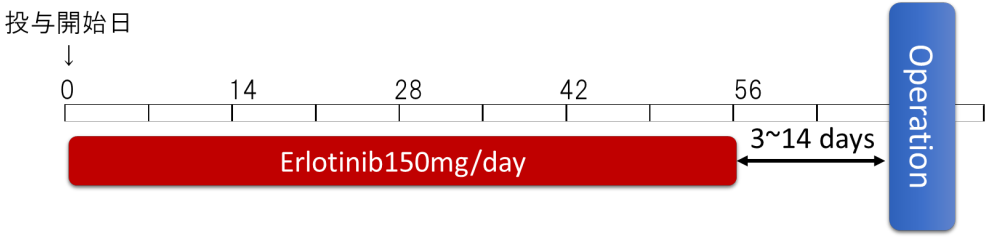
プロトコール改訂履歴

| Version | Date | |
|---------|------------|----------------------------|
| 1.0 | 2016/11/10 | JORTC プロトコール審査委員会 承認 |
| 1.0 | 201X/X/X | 順天堂大学医学部附属順天堂医院 病院倫理委員会 承認 |
| | | |
| | | |

0. 概要

| | |
|------------------------|---|
| <p>プロトコール タイトル</p> | <p>縦隔リンパ節転移を有する IIIA 期ヒト上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対するエルロチニブによる術前導入療法後の外科的切除の第 II 相試験</p> |
| <p>シエーマ</p> | <pre> graph TD A["N2 IIIA期 非小細胞癌 EGFR遺伝子変異陽性：Ex19 del or Ex21 L858R 20歳以上、PS = 0 or 1"] --> B["Erlotinib 150mg/日、8週間（計56日）内服"] B --> C["切除可能"] B --> D["切除不能"] C --> E["外科的切除 （肺葉切除以上+ND2a以上）"] E --> F["完全切除"] E --> G["非完全切除"] F --> H["経過観察"] G --> I["後治療自由"] D --> I </pre> |
| <p>目的</p> | <p>縦隔リンパ節転移を有する IIIA 期 EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌にエルロチニブを単剤投与した後に外科的切除を施行することの有効性と安全性を評価する。</p> <p>(1) 主要エンドポイント : 2年無増悪生存割合</p> <p>(2) 副次的エンドポイント : 5年無増悪生存割合、2年・5年全生存割合、治療完遂割合(すべてのプロトコール治療の完遂割合)、完全切除切除施行割合、術前導入療法前後の画像診断による奏効割合、ダウンステージ割合 (c-stage/yc-stage/yp-stage を記載)、有害事象発生割合、組織学的治療効果(Ef)、腫瘍マーカー(CEA/CYFRA)の推移、導入療法前後での FDG-PET 所見(SUVmax 値)の推移</p> |
| <p>対象</p> | <p>登録時に下記選択規準を満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を本試験の対象とする。</p> <p>【選択規準】</p> <p>以下の規準をすべて満たす患者を対象とする。なお、性別は問わない。</p> <p>(1) 喀痰細胞診を除く原発巣もしくは転移リンパ節から採取した検体(組織診もしくは細胞診)によって、病理学的に非小細胞肺癌と診断されている。</p> <p>(a)混在型の場合は主たる組織型に分類する。ただし、小細胞肺癌を含む場合は登録不可とする。</p> <p>(b)形態学的に診断が難しい症例については TTF-1,p40 などの免疫染色を行って、最新 WHO 分類(4th)に則って分類する。</p> <p>本試験では NSCLC, favour SCC は扁平上皮癌、NSCLC, favour ADC および NSCLC, NOS は非扁平上皮癌とする。縦隔リンパ節転移を有する IIIA である。但し、縦隔リンパ節転移の病理学的評価は必須とする。(病理学的に N2 が証明されていれば、CT 上縦隔リンパ節の腫大が認められない場合も登録可とする。)</p> <p>(2) 縦隔リンパ節転移を有する IIIA である。但し、縦隔リンパ節転移の病理学的評価は必須とする。(病理学的に N2 が証明されていれば、CT 上縦隔リンパ節の腫大が認められない場合も登録可とする。)</p> <p>(3) 確定診断時の組織検体で EGFR 遺伝子変異(Ex19 欠失 or Ex21 L858R)が検出されている。</p> <p>(4) 対象となる肺癌に対する治療の既往が無い。</p> <p>(5) 同意取得時の年齢が 20 歳以上である。</p> <p>(6) ECOG performance status (PS) が 0-1 である。</p> |

- (7) 切除後の予測残存一秒量が 800ml 以上である。
(術後予測一秒量＝術前一秒量×(全区域数－予定切除区域数)／全区域数)
- (8) 主要臓器機能が保持されている。すなわち臨床検査結果が以下の規準を満たす。
(登録前 14 日以内のデータ。2 週間前の同一曜日は可とする。ただし、心電図においては登録前 28 日以内のデータも可とする)
- ①好中球数 : 1,500 /mm³ 以上
 - ②ヘモグロビン : 9.0 g/ dL 以上
 - ③血小板数 : 10 万 /mm³ 以上
 - ④総ビリルビン : 2.0 mg/dL 以下
 - ⑤AST : 100 IU/L 以下
 - ⑥ALT : 100 IU/L 以下
 - ⑦血清アルブミン : 3.0 g/dL 以上
 - ⑧血清クレアチニン : 1.2 mg/dL 以下
 - ⑨クレアチニンクリアランス:60ml/min 以上 (Cockcroft-Gault 式または 24 時間蓄尿法)
 - ⑩経皮酸素飽和度 SpO₂ :93%以上 (Room air)
 - ⑪心電図 :心電図上、臨床的に問題となる所見がない
- (9) 本試験の参加について、文書で本人の同意が得られている。
- 【除外規準】**
以下の規準のいずれかに抵触する患者は、本試験から除外する。
- (1) エルロチニブに感受性がないと予想される EGFR 変異 (T790M) を有する。
 - (2) 胸部 CT 上、間質性肺炎または肺線維症を有する。
 - (3) 薬剤性間質性肺炎の既往を有する。
 - (4) 重度又はコントロールが困難な全身疾患 (高血圧や糖尿病等) の合併を有する。
 - (5) 抗生物質、抗真菌剤又は抗ウイルス剤の静脈内投与を要する感染症を合併している。
 - (6) 症候性うっ血性心不全、不安定狭心症、治療を有する不整脈を有する。登録前 1 年以内に心筋梗塞の既往を有する。
 - (7) 未治療の骨折 (骨粗鬆症に伴う圧迫骨折等は除く) 又は高度の創傷を有する。
 - (8) 下痢を持続的に有する。(登録時点で 1 日 3 回以上の水様便がある)
 - (9) 消化管穿孔又は憩室炎の合併あるいは登録前 1 年以内の既往を有する。
 - (10) 腸管麻痺・腸閉塞を有する。
 - (11) 重篤な薬物アレルギーの既往を有する。
 - (12) 治験薬あるいは未承認薬の投与を行っている。
 - (13) 本試験の対象となる肺癌以外の悪性腫瘍を有する。(但し、以下は登録可とする)
 - ①治療終了から3年以上経過し、明らかな再発がなく、病勢がコントロールされていると考えられる悪性腫瘍
 - ②局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ (上皮内癌)
 - (14) 妊婦、授乳中又は妊娠している可能性のある女性または挙児を希望する男性、もしくは避妊する意思がない。
 - (15) その他医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した場合。

| | |
|--------------|--|
| <p>治療</p> | <p>エルロチニブ 150 mg/日を術前 8 週間 (56 日) 連日投与 (休薬した場合には計 56 日投与) し、投与終了日より 3 日目以降 2 週 (14 日目) までを目安に、肺葉切除以上の肺切除および系統的リンパ節郭清 (ND2a 以上) を行う。</p>  <p>投与開始日 ↓ 0 14 28 42 56</p> <p>Erlotinib150mg/day</p> <p>3~14 days</p> <p>Operation</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 登録日から28日目までにエルロチニブ投与を開始し、術前8週間(計56日)連日投与する。 2. エルロチニブ最終投与日から3日目以降2週(14日目)の間を目安に手術を行う。 <p>試験の中止規準 10% (3 例) を超える治療関連死亡 (TRD) が出た場合は試験中止とする。</p> |
| <p>予定症例数</p> | <p>全体 25 例</p> |
| <p>研究期間</p> | <p>登録期間: 3 年、追跡期間: 5 年、総研究期間: 8 年</p> |