

JCOG1901

消化管・膵原発の切除不能進行・再発神経内分泌腫瘍に対するエベロリムス単剤療法とエベロリムス+ランレオチド併用療法のランダム化第Ⅲ相試験実施計画書
ver. 1.0.1

An intergroup phase III study of combination therapy with everolimus and lanreotide versus everolimus monotherapy for unresectable or recurrent gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor

略称: STARTER-NET

肝胆膵グループ代表者:古瀬 純司

杏林大学医学部腫瘍内科学

(研究代表医師)

肝胆膵グループ研究代表者:水野 伸匡

愛知県がんセンター 消化器内科部

〒464-8681 愛知県名古屋市中種区鹿子

殿 1-1

大腸がんグループ代表者:金光 幸秀

国立がん研究センター中央病院大腸外科

大腸がんグループ研究代表者:濱口 哲弥

埼玉医科大学国際医療センター

消化器内科

〒350-1298 埼玉県日高市山根 1397-1

胃がんグループ代表者:寺島 雅典

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

胃がんグループ研究代表者:朴 成和

国立がん研究センター中央病院

消化管内科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

肝胆膵グループ研究事務局:

脇岡 範

国立がん研究センター中央病院

肝胆膵内科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

大腸がんグループ研究事務局:

本間 義崇

国立がん研究センター中央病院

消化管内科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

胃がんグループ研究事務局:

町田 望

静岡県立静岡がんセンター消化器内科

〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪

1007

2019年5月23日

2019年11月18日

2020年1月17日

2020年2月27日

JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC1901)

ver. 1.0.0 JCOG プロトコール審査委員会審査承認

ver.1.0.1 修正 JCOG データセンター長承認

国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会承認

0. 概要

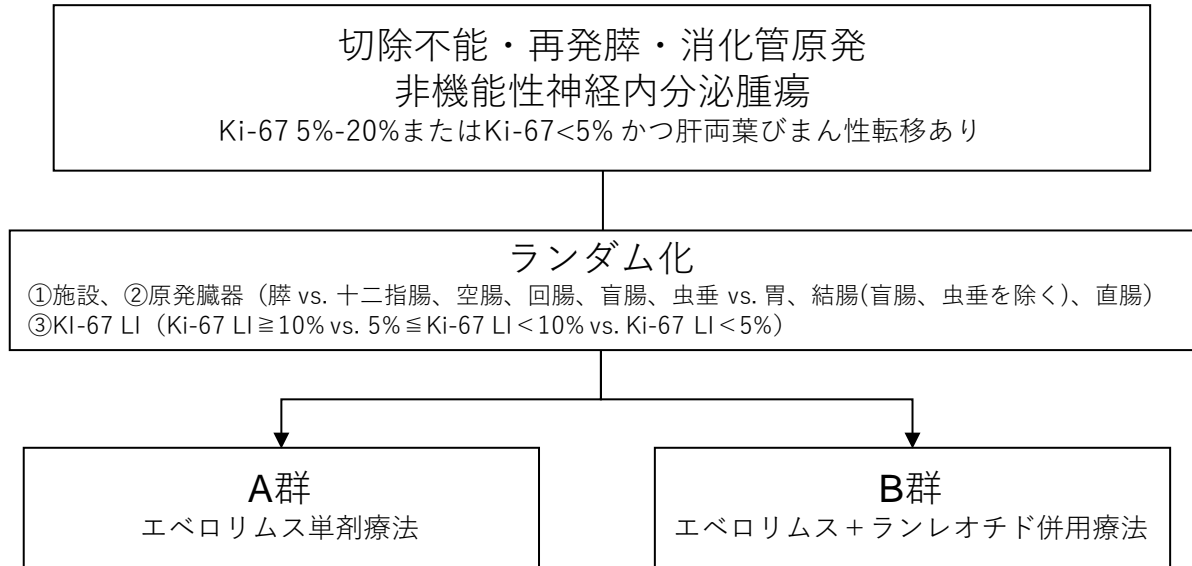
本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に従って実施する。

本プロトコールにおける、研究代表医師は JCOG における肝胆膵グループ研究代表者を指す。

研究名称:「消化管・膵原発の切除不能進行・再発神経内分泌腫瘍に対するエベロリムス単剤療法とエベロリムス+ランレオチド併用療法のランダム化第Ⅲ相試験」

平易な研究名称:「消化管・膵原発の神経内分泌腫瘍に対する治療法の臨床試験」

0.1. シェーマ



0.2. 目的

予後不良である切除不能進行・再発の非機能性膵・消化管神経内分泌腫瘍(Ki-67 Labeling index (LI) 5-20%、または Ki-67 LI<5%かつ肝両葉にびまん性に広がる肝転移を有する)を対象として、標準治療であるエベロリムス単剤療法に対する、エベロリムス+ランレオチド併用療法の無増悪生存期間における優越性をランダム化比較にて検証する。

Primary endpoint : 無増悪生存期間

Key secondary endpoint : 全生存期間

Secondary endpoints : 奏効割合、病勢制御割合、有害事象発生割合

0.3. 対象

※患者登録の際には「4.2. 除外規準」を参照すること。

- 1) 切除検体または生検検体で、組織学的に高分化型神経内分泌腫瘍と診断されている。
- 2) 1)の診断に用いた HE 染色標本、Chromogranin A、Synaptophysin、Ki-67 のすべての免疫染色プレパラートを中央病理判定に提出が可能である。
- 3) 原発臓器が膵、十二指腸(Vater 膨大部を除く)、空腸、回腸、盲腸、虫垂、胃、結腸(盲腸、虫垂を除く)、直腸のいずれかである。腫瘍が複数の臓器に多発する場合の主従の定義については、臨床的に切除不能/再発の原因となっている原発巣と考えられる病変を主とする。いずれの臓器も転移病変の原発巣として考えられる病態の場合には、Ki-67 LI が高い方を主たる原発巣とする(3.12.参照)。
- 4) 切除不能な(3.9. 参照)初発例、または切除不能な再発例(3.10. 参照)である。再発例の場合、過去に原発巣の病理学的診断がなされており、画像診断により再発が確認されていれば、再発部位または再発巣に関する病理学的な確認は必須としない。ただし、再発病変の生検による Ki-67 LI の再評価を推奨する。画像診断は造影 CT にて行い、造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息により造影が行えない場合には、単純 CT に加えて腹部 MRI を必須とする。
- 5) ホルモン過剰分泌による症状を有する腫瘍ではない(非機能性である(3.3. 参照))。
- 6) 以下の①または②のいずれかを満たす。
 - ① Ki-67 LI^{※1} ≥5%、かつ Ki-67 LI^{※1} ≤20%
 - ② Ki-67 LI^{※1} <5%、かつ肝両葉にびまん性^{※2}に広がる肝転移を有する^{※3}

※1 複数箇所測定している場合は、最高値を用いる。再発例の場合は、初発時の Ki-67 LI を含

めた最高値を用いる。

※2 びまん性とは、肝両葉に比較的均等に広がっている状態である。

※3 肝両葉にびまん性に広がる肝転移を有する場合に腹部造影 CT が実施できない場合は、腹部単純 MRI の撮像を必須とする。

- 7) 核分裂数を算出している場合、核分裂数 ≤ 20 /10HPF を満たす。
- 8) 登録日の年齢が 20 歳以上。
- 9) Performance status (PS) は ECOG の規準で 0~2 (PS は必ず診療録に記載すること)。
- 10) 測定可能病変の有無は問わない。
- 11) 神経内分泌腫瘍 (NET) に対する全身薬物療法歴がない (局所治療である 動脈化学塞栓療法 (TACE)、動脈塞栓療法 (TAE)、ラジオ波熱凝固療法 (RFA) の局所治療の既往はあってもよい)。
- 12) 経口摂取が可能である。
- 13) 登録前 14 日以内の最新の検査値 (登録日の 2 週間前の同一曜日は可) が、以下のすべてを満たす。
 - ① 好中球数 $\geq 1,200/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ (登録に用いた検査の採血日前 14 日以内に輸血を行っていないこと)
 - ③ 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$
 - ④ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ⑤ AST $\leq 100 \text{ U/L}$ (肝転移がある場合は $\leq 200 \text{ U/L}$)^{※4}
 - ⑥ ALT $\leq 100 \text{ U/L}$ (肝転移がある場合は $\leq 200 \text{ U/L}$)^{※4}

※4 減黄術の有無は問わない

 - ⑦ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - ⑧ 随時血糖 $\leq 200 \text{ mg/dL}$
- 14) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

0.4. 治療

A 群:エベロリムス単剤療法

28 日 (4 週) 内服を 1 コースとして、プロトコール治療中止規準に該当するまで継続する。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
エベロリムス	10 mg/body	内服	day 1-28

B 群:エベロリムス+ランレオチド併用療法

以下のレジメンを 28 日 (4 週) 1 コースとして、プロトコール治療中止規準に該当するまで継続する。ただし、2 回目以降のランレオチドに関しては、以下に記載するようにプロトコール治療のコースとは無関係に投与する。治療変更規準に関しては、それぞれの薬剤の規準に従い、独立して治療変更を行う。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
エベロリムス	10 mg/body	内服	day 1-28
ランレオチド	120 mg/body	深部皮下注	1 コース目 day 1、その後は 28 日おきに投与

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数: 250 人

予定登録期間: 5 年。追跡期間: 登録終了後 5 年。解析期間: 1 年。総研究期間: 11 年

臨床研究の開始予定日 2020 年 3 月 1 日

臨床研究の終了予定日 2031 年 2 月 28 日

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局 (表紙、16.6.)

登録手順、CRF 入力など: JCOG データセンター (16.14.)

疾病等 (有害事象) 報告: JCOG 運営事務局/JCOG 効果・安全性評価委員会事務局 (16.11.)