

临床方案摘要（参考版）

申办方/公司名称	天津尚德药缘科技股份有限公司
成品名称	ACT001胶囊
活性成分名称	ACT001
研究标题	一项研究ACT001在晚期实体瘤受试者中安全性和药代动力学的开放性、剂量递增、单次给药和多次给药的IA期研究
方案编号	
研究者数	1
研究中心数	1（拟在天津肿瘤医院开展）
研究持续时间	筛选期，30天（仅周期1）或28天（周期2及后续周期）的治疗周期，28天的随访期
目的	<p><u>主要目的：</u></p> <p>确定口服 ACT001 的安全性、耐受性、最大耐受剂量（MTD）和推荐的 II 期研究剂量及给药方案。</p> <p><u>次要目的：</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 描述单次及多次给药后 ACT001 及其主要代谢产物 MCL 的药代动力学（PK）。 2. 探索 ACT001 PK 和临床终点的关系。 3. 初步评估 ACT001 治疗后的临床抗肿瘤活性。 <p><u>探索性目的：</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 在存档肿瘤组织中评价可能的前兆生物标记物 2. 探索可能的 PD 生物标记物
研究设计	本研究是一项开放性、剂量递增、单次给药和多次给药的 IA 期研究，采用标准的“3+3”设计。
计划受试者数	剂量递增期间约 15 例受试者，可能的扩展队列中约有 10 例受试者。
研究方法	<p>本研究是一项多中心、开放性、多次给药、剂量递增、初次在人体中进行的 I 期研究。在整个研究期间剂量水平将递增至 MTD 或预计疗效水平。将按照标准的 3+3 剂量递增设计进行剂量递增。</p> <p>初始剂量将为 200 mg/天（每次 100 mg，每日两次）。每例患者</p>

的 30 天初始治疗周期（周期 1）中将包括：第 1 天早上 1 剂 100 mg ACT001 的单次给药，随后是 1 天的无治疗期（第 2 天），最后是为期 28 天（第 3 天至第 30 天）的 200 mg/天 ACT001（早晚各 100 mg）重复给药期。

在确定下一个剂量水平和下一队列的给药方案前，需要对至少由 3 例完成一个周期治疗的受试者组成的队列完成该剂量水平下的评价。

如果受试者在完成周期 1 后希望继续研究治疗，则经过研究者慎重考虑后，可继续接受为期 28 天的周期 2（不包含无治疗期或休息期）及后续周期（与周期 2 相同，均为 28 天）的研究治疗，当更高剂量水平确认安全时，可允许对患者自身进行剂量递增。

申办方、协调研究者和研究者将进行持续的安全性评价。将建立一个安全性监测委员会（SMC），用于确定剂量递增期间的剂量水平和给药方案，确定过程将基于既往剂量水平下的可用数据，如下表所示。

剂量*	早间服用的胶囊数	晚间服用的胶囊数
200	1	1
400	2	2
800	4	4
1200	6	6

* SMC 可调整剂量和给药时间安排，无需通过方案修正进行调整。

将在初始治疗周期（周期 1）的第 1 天和第 2 天采集用于 PK 研究的血样，采集时间为初次单次给药后 0.5、1、2、3、4、6、8、24 和 48 小时；第 17 天至第 19 天（给药前）采集，获得谷浓度，此外在多次给药的最后一天（第 30 天）0.5、1、2、3、4、6、8、24 和 48 小时采集。

<p>研究人群</p>	<p>入选标准</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 经组织学或细胞学确认患有晚期或转移性实体瘤（包括成胶质细胞瘤），且无标准治疗选择。 2. 满足以下所有标准的成胶质细胞瘤复发患者可入组。 3. 接受既往放射疗法和替莫唑胺治疗后肿瘤进展。 4. 根据神经肿瘤疗效评估（RANO）标准，通过钆增强 MRI 扫描确定具有可测量的病灶。
--------------------	--

5. 首剂研究药物治疗前未使用糖皮质激素或以稳定剂量使用 7 天。
6. 无证据显示颅内出血（稳定的 1 级出血除外），未接受抗凝或抗血小板治疗，且 INR 和 APTT 正常。
7. 既往未接受贝伐单抗或其他抗血管生成药物治疗。
8. 过去 3 个月内未接受放射治疗。
9. 18 周岁或以上的男性或女性。
10. 器官功能正常（ANC $\geq 1.5 \times 10^9$ /L，PLT $\geq 75 \times 10^9$ /L，Hb ≥ 10 g/dl；总胆红素 $\leq 1.5 \times$ 机构正常上限（ULN）；ALT 和 AST $\leq 2.5 \times$ ULN（若存在肝转移则 $\leq 5.0 \times$ ULN）；血浆肌酐 $\leq 1.5 \times$ ULN；QTc < 450 ms（男性）， < 470 ms（女性）。
11. 预期寿命至少为 12 周。
12. 入组一周内东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态评分为 1 或以上。
13. 满足以下标准的女性受试者可入组并参与研究：
 - a) 无生育能力（即生理上不具有妊娠可能）包括以下女性：
 - 已接受子宫切除术；
 - 已接受双侧卵巢切除术；
 - 已接受双侧输卵管结扎，或
 - 已绝经（已完全停经 ≥ 1 年）。
 - b) 有生育能力，但筛选时（研究药物初次给药前 7 天内）血清妊娠检测呈阴性，并在研究入组前直至最后一次研究药物给药后 28 天内均采用有效的避孕措施。在坚持使用和遵守药品标签及医生指导的前提下，有效的避孕措施定义如下：
 - 女性受试者入组前其男性伴侣已切除输精管，不具有生育能力，且为该女性受试者唯一的性伴侣。
 - 任何已知失败率小于每年 1% 的子宫内避孕器械。
 - 双重屏障避孕法，即避孕套加避孕泡沫、避孕栓或避孕膜；或男用避孕套加阴道隔膜。
14. 入组前已提供签字的知情同意书。

排除标准

1. 受试者患有未受控的感染。

	<ol style="list-style-type: none"> 2. 受试者在入组前 6 个月内患有严重疾病，如不稳定心绞痛、心肌梗死、心力衰竭、脑梗死和严重出血（2 级或以上）。 3. 受试者患有胃肠道吸收障碍综合征或无法口服药物。 <ol style="list-style-type: none"> 4. 受试者患病状况严重，如存在需要使用抗生素的严重感染、出血性疾病或任何研究者认为会干扰患者满足研究要求能力的病症。 5. 受试者当前或在 ACT001 给药的 4 周（若使用 BCNU、CNNU 或丝裂霉素 C 则为 6 周）内正在接受其他抗癌治疗，如化疗、生物或靶向治疗、免疫疗法或放射疗法。但症状性骨转移的局灶性治疗可除外，该治疗不得在 ACT001 给药前 2 周内使用即可。 6. 受试者在入组前 4 周内接受了大手术。 7. 受试者在获得知情同意前 4 周内已参与其他药物临床试验。 8. 研究者认为受试者因任意原因不适合参加研究。
试验药物、剂量和给药方式	ACT001口服胶囊，100 mg
终点	<p>安全性终点：</p> <p>DLT</p> <p>不良事件</p> <p>疗效终点</p> <p>疾病控制率（DCR）：CR+PR+SD</p> <p>客观缓解率（ORR）：CR+PR</p> <p>无进展生存期（PFS）</p>
疗效评价	<p>根据 RECIST 1.1 版评估客观肿瘤疗效。在已完成至少一个治疗周期的患者中评估疗效。在筛选期及随后的肿瘤评估时间点通过 CT 或 MRI 对靶病灶进行肿瘤评估。</p> <p>对于成胶质细胞瘤患者，将根据神经肿瘤疗效评估（RANO）标准，合并使用钆增强 MRI 扫描、神经病学检查和糖皮质激素剂量变化检测评估疗效。对于 RANO 标准的完整描述可见： http://jco.ascopubs.org/content/28/11/1963.abstract</p>
安全性评价	<p>采用 4.0 版 NCI CTCAE 对不良事件进行评分。</p> <p>不良事件</p>

	<p>临床安全性实验室检测 – 血液学检测；血液生化检测；尿检 心电图（ECG）</p>
<p>药代动力学评价</p>	<p>单次给药部分：AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}、T_{1/2}、CL、V_d、C_{max}和t_{max}</p> <p>多次给药部分：C^{ss}_{max}、C^{ss}_{min}、C_{av}、AUC^{ss}_{0-t}、AUC^{ss}_{0-t}、t_{max}、t_{1/2}、波动指数（DF）和累积率（R）。</p> <p>将采用非房室分析方法确定ACT001及其主要代谢产物（MCL）的以下药代动力学参数：AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}、T_{1/2}、CL、V_d、C_{max}和t_{max}，从浓度时间数据中直接获取这些参数。</p>
<p>统计方法</p>	<p>将根据检测的剂量水平数和出现的 ACT001 毒性确定样本量。据估计，将需要约 15 例受试者以确定 ACT-001 的选定剂量。</p> <p>将根据申办方的报告标准（如适用）列出并汇总数据。</p> <p>安全性人群中将包括所有暴露于（或开始接受）ACT001 的受试者。PK 人群中将包括所有接受过治疗且可评估有效 ACT001 PK 参数的受试者。</p> <p>将根据描述性统计和不良事件列表评价 ACT001 的安全性和耐受性。</p> <p>采用独立样品 t 检验或非参数性检验确定 PK 参数间的统计学显著差异。采用线性回归模型确定剂量比例。在所有分析中，均在 P < 0.05 时判定为差异具有统计学意义。</p>