

試験概要：治験実施計画書 A4061022

治験の標題：アキシチニブの日本人進行固形癌患者を対象とした第1相試験

治験実施施設：1施設（日本）

治験に基づく公表文献：Mukohara T, Nakajima H, Mukai H, et al. Effect of axitinib (AG-013736) on fatigue, thyroid-stimulating hormone, and biomarkers: A phase I study in Japanese patients. *Cancer Sci* 2010, Apr; 101(4), 963-8.

治験期間：最初の同意取得日 2007年2月6日 最後の観察日 2009年8月27日

開発段階：第1相

目 的

主要目的：日本人患者における単回および反復投与でのアキシチニブの安全性を評価し、次相の臨床推奨用量を検討する。

副次目的：

- ・ 日本人患者における単回および反復投与時のアキシチニブの血漿中薬物動態を検討する。
- ・ 薬力学的指標として可溶性血管内皮増殖因子受容体 (s-VEGFR) -2, s-VEGFR-3, 可溶性幹細胞因子受容体 (s-KIT), 血管内皮増殖因子 (VEGF) の血漿中濃度推移を検討する。
- ・ アキシチニブの抗腫瘍効果を検討する。
- ・ ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT1A1) および CYP3A4/5 の遺伝子多型がアキシチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討する。アキシチニブの薬物動態に関連する遺伝子を解析対象に含める場合もある。

方 法

治験デザイン：本試験は進行固形癌患者を対象として、アキシチニブの安全性、薬物動態、薬力学および抗腫瘍効果ならびに遺伝子多型がアキシチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討する、非盲検、非無作為化試験として実施した。本試験では、まず単回投与を行い、その後反復投与を行った。1サイクルは28日間とし、被験者に不寛容の毒性または腫瘍の進行 (Progressive Disease : PD) が確認されるまでアキシチニブの投与を継続した。

最初に6例を組み入れ、各被験者にアキシチニブ5mgを単回投与した。少なくとも48時間の観察により5mg単回投与時の安全性が確認された後に、5mg1日2回 (BID) の反復投与を開始した。第1サイクルにおいて、5mg単回投与後または5mg BID反復投与後のDLT発現例数が6例中1例以下の場合、新たに6例を組み入れ、反復投与 (第1サイクル) を開始することとした。DLT発現例数が6例中2例の場合、独立安全性モニタリング委員会 (IDMC) を開催し、IDMCは5mg BID反復投与の安全性評価のための新たな症例登録の必要性について提言を行うものとした。DLT発現例数が6例中3例以上の場合、最大耐用量 (MTD) を超えていると判断し、反復投与から開始する被験者の追加は行わないこととした。

診断および主要な組み入れ基準: 本試験には、組織学的または細胞学的に進行固形癌と診断され、年齢は20～75歳、標準療法によって効果が得られなかった患者または適切な治療法のない患者で、3ヵ月以上の生存が期待され、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) パフォーマンス・ステータス (PS) が0, 1または2で、十分な骨髄機能、肝機能および腎機能を有し、降圧薬の有無にかかわらず、収縮期血圧130 mmHg以下かつ拡張期血圧80 mmHg以下の患者を組み入れた。

投与方法: 最初の6例では、まずアキシチニブ5 mgを単回投与し、その後5 mg BIDでの反復投与に移行した。1例目の単回投与後少なくとも48時間の観察を終えてから2例目以降の単回投与を開始した。最初の6例の第1サイクルにおけるDLTの発現例数に応じて、新たに6例を追加し、5 mg BIDの反復投与を行った。アキシチニブは食後経口投与で、反復投与では可能な限り12時間ごとに同一時刻に投与した。1サイクルは28日間とした。

第2サイクル以降の連続した2週間に、アキシチニブとの因果関係を否定できない、グレード3 (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0 : CTCAE v3.0) 以上の有害事象の発現がなく、かつ降圧薬の投与を受けていない状態で150 mmHg (収縮期血圧) または90 mmHg (拡張期血圧) を上回る血圧上昇が認められなかった被験者に対しては、7 mg BIDに増量し、最大で10 mg BIDまでの増量を可能とした。それぞれの増量の前には少なくとも2週間の観察を行うこととした。治験薬との因果関係を否定できない、高血圧、喀血または蛋白尿、ならびにグレード3以上の非血液毒性およびグレード4の血液毒性が認められた場合には、治験薬の休薬または減量を考慮した。

有効性の評価: 腫瘍縮小効果を、ベースライン時に「固形がんの効果判定規準 (RECIST)」に従った評価可能病変を有する被験者を対象に、完全奏効 (CR)、部分奏効 (PR)、病状安定 (SD)、PDを判定することにより、評価した。

薬物動態、薬力学、ファーマコゲノミクスおよび (または) その他の評価: アキシチニブの薬物動態パラメータを評価した。

薬物動態用の採血は以下のとおり実施した。

単回投与時: 最初の6例より約5 mLの血液試料をアキシチニブ投与前、投与後0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 および32時間に採取した。

反復投与時: すべての被験者より約5 mLの血液試料を以下のとおり採取した。

第1サイクル: 第1日目および第15日目の朝の投与前、投与後0.5, 1, 2, 4, 8, 12時間 (次の投与前)

第2サイクル: 第1日目の朝の投与前

薬力学：薬力学的指標（s-VEGFR-2, s-VEGFR-3, s-KIT および VEGF）の血漿中濃度を評価した。

ファーマコゲノミクス：UGT1A1 および CYP3A4/5 の遺伝子多型がアキシチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

安全性の評価：有害事象モニタリング，臨床検査値，バイタルサインおよび心電図により安全性を評価した。日本人におけるアキシチニブの臨床推奨用量を検討するため，最初の 6 例において，単回投与および第 1 サイクルまでの反復投与で DLT を評価した。本試験では，アキシチニブとの因果関係を否定できないグレード 4 の好中球減少（7 日間以内に回復しない），グレード 4 の血小板減少，グレード 3 以上の非血液毒性（処置によりグレード 2 以下にコントロール可能な場合を除く），1 日にティースプーン 1/2（2.5 mL）を超える咯血（7 日間以内にベースラインまで回復する場合を除く）および 24 時間あたり 2g 以上の蛋白尿を DLT と定義した。

統計解析方法：

有効性：RECIST に従って CR，PR，SD または PD と判定された被験者数を癌種別に要約した。

薬物動態：薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。

薬力学：s-VEGFR-2, s-VEGFR-3, s-KIT および VEGF の血漿中濃度の経時変化について図表にまとめ，また測定値については記述統計量を算出した。

ファーマコゲノミクス：UGT1A1 および CYP3A4/5 の遺伝子型とアキシチニブの薬物動態との関連性を検討した。

安全性：最初の 6 例で DLT を評価した。DLT については，発現例数，発現件数，種類，グレード（CTCAE v3.0），発現時期，発現期間，処置および転帰について一覧表を作成した。有害事象，臨床検査値，身体所見，バイタルサインおよび心電図所見は記述的に分析した。

結 果

被験者の内訳および人口統計学的特性：最初に 6 例の被験者を組み入れ，まずアキシチニブ 5 mg を単回投与し，その後 5 mg BID の反復投与を行った。この 6 例の単回投与および第 1 サイクルまでの反復投与で DLT を評価した。DLT が認められた被験者は 1 例（グレード 3 の蛋白尿およびグレード 3 の疲労）であったため，新たに 6 例の被験者を組み入れた。

本試験には合計 12 例の被験者が組み入れられ，12 例全例がアキシチニブの投与を受けた。本試験では，被験者に不可容の毒性または PD が確認されるまでアキシチニブの投与を継続した。試験中止の理由は，アキシチニブとの因果関係を否定できない有害事象により中止した 1 例を除き，すべて効果不十分であった。

表 1 被験者の内訳

例数 (%)	アキシチニブ
組み入れ	12
治験薬投与	12 (100)
治験完了	0
治験中止	12 (100)
中止理由	
治験薬との因果関係あり	
有害事象	1 (8.3)
効果不十分	11 ^{a)} (91.7)

a) 全例が PD (腫瘍の進行) と判定された

最初の 6 例の服薬率はいずれも 75%以上であり、6 例全例が DLT 評価対象集団に含まれた。12 例全例が治験薬の投与を受け、12 例全例が最大の解析対象集団 (Full Analysis Set : FAS) となった。また、12 例全例が薬物動態パラメータ解析対象集団、薬力学解析対象集団、ファーマコゲノミクス解析対象集団および安全性解析対象集団に含まれた。

12 例全例が日本人であり、7 例が男性、5 例が女性であった。年齢は 32~75 歳 (平均 60.2 歳) であった。喫煙者は 1 例で、4 例がアレルギー歴を有していた。ベースライン時の ECOG PS は、スコア 0 が 6 例、スコア 1 が 5 例、スコア 2 が 1 例であった。

12 例中 6 例が結腸直腸癌 (結腸癌 : 1 例, 直腸癌 : 3 例, 直腸 S 状結腸癌 : 1 例, 結腸直腸癌 : 1 例) と診断されており、そのほか腎細胞癌が 2 例、卵巣癌、脂肪肉腫、非小細胞肺癌および悪性胸腺腫が各 1 例であった。

有効性の結果 : RECIST に従った最良総合効果は、12 例中 10 例 (83.3%) が SD であった。CR または PR と判定された被験者はいなかった。標的病変の大きさがベースライン時よりも縮小したのは 9 例 (結腸直腸癌 5/6 例, 腎細胞癌 1/2 例, 卵巣癌 1/1 例, 非小細胞肺癌 1/1 例, 悪性胸腺腫 1/1 例) で、結腸直腸癌の 1 例の被験者では最大 35.9%の減少が認められた。

薬物動態の結果 : アキシチニブ 5 mg の単回経口投与後 (食後) の血漿中薬物動態パラメータを表 2 に示した。

表 2 薬物動態パラメータ (単回投与時)

	Cmax (ng/mL) (N=6)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL) (N=6)	tmax (h) (N=6)	t _{1/2} (h) (N=6)
幾何平均値	28.59	181.3	4.0 ^{a)}	4.8 ^{b)}
変動係数%	33.25	69.7	(2, 6) ^{c)}	23.9

- a) 中央値
- b) 算術平均値
- c) (最小値, 最大値)

第 1 サイクル第 1 日目および第 15 日目におけるアキシチニブ 5 mg BID 反復経口投与後 (食後) の血漿中薬物動態パラメータを表 3 および表 4 に示した。

表 3 薬物動態パラメータ (第 1 サイクル第 1 日目)

	Cmax (ng/mL) (N=12)	AUC _τ (ng·h/mL) (N=12)	tmax (h) (N=12)
幾何平均値	20.68	111.5	3.0 ^{a)}
変動係数%	45.86	61.4	(2, 4) ^{b)}

a) 中央値

b) (最小値, 最大値)

表 4 薬物動態パラメータ (第 1 サイクル第 15 日目)

	Cmax (ng/mL) (N=11 ^{a)})	AUC _τ (ng·h/mL) (N=11 ^{a)})	AUC ₀₋₄ (ng·h/mL) (N=11 ^{a)})	tmax (h) (N=11 ^{a)})
幾何平均値	27.01	149.8	59.4	4.0 ^{b)}
変動係数%	56.13	66.7	55.3	(1, 4) ^{c)}

a) 1 例は第 14 日目の朝投与が行われなかったため、要約統計量の算出から除外した。

b) 中央値

c) (最小値, 最大値)

アキシチニブ 5 mg BID 投与時の Cmax および AUC_τ の累積係数 (Rac) を表 5 に要約した。

表 5 アキシチニブ 5 mg BID 投与時の累積係数 (Rac)

	Rac C _{max} (N=11 ^{a)})	Rac AUC _τ (N=11 ^{a)})
幾何平均	1.389	1.481
変動係数%	32.534	31.768
90%信頼区間	1.180~1.634	1.266~1.731

Rac C_{max} = Cmax (第 1 サイクル, 第 15 日目) / Cmax (第 1 サイクル, 第 1 日目),

Rac AUC_τ = AUC_τ (第 1 サイクル, 第 15 日目) / AUC_τ (第 1 サイクル, 第 1 日目)

a) 1 例は第 14 日目の朝投与が行われなかったため、第 1 サイクル第 15 日目の要約統計量の算出から除外した。

薬力学の結果: アキシチニブ投与後、血漿中 VEGF 濃度は上昇し、血漿中 s-VEGFR-2 および s-VEGFR-3 濃度は低下した。血漿中 s-KIT 濃度はアキシチニブ投与の影響を受けなかった。各薬力学的指標の血漿中濃度のベースラインからの変化率 (%) を表 6 に示した。

表 6 各薬力学的指標の血漿中濃度のベースラインからの変化率 (%)

	s-VEGFR-2	s-VEGFR-3	s-KIT	VEGF
第 2 サイクル第 1 日目	(N=12)	(N=12)	(N=12)	(N=12)
平均値 ± 標準偏差	-34.76 ± 14.99%	-45.55 ± 22.20%	-0.60 ± 15.62%	288.06 ± 287.28%
中央値	-41.73%	-52.50%	-0.26%	266.92%
(最小値, 最大値)	(-53.2%, -10.1%)	(-93.7%, -15.6%)	(-23.8%, 33.5%)	(14.9%, 1030.4%)
中止時	(N=11)	(N=11)	(N=11)	(N=11)
平均値 ± 標準偏差	-34.85 ± 14.12%	-44.36 ± 37.14%	-4.59 ± 16.08%	123.00 ± 167.50%
中央値	-40.57%	-65.48%	4.66%	43.48%
(最小値, 最大値)	(-53.0%, -8.4%)	(-81.2%, 39.4%)	(-31.2%, 12.9%)	(-15.5%, 423.1%)

ファーマコゲノミクスの結果: アキシチニブの薬物動態パラメータと遺伝子多型に相関は認められなかった。しかしながら、本試験では被験者数が少なかったことを考慮する必要があると考えられた。

安全性の結果：

組み入れられた被験者 12 例に、因果関係を問わない有害事象が 222 件、治験薬との因果関係を否定できない有害事象が 167 件報告された。重篤な有害事象は、治験薬投与期間中に 12 例中 5 例に、また、最終投与後 28 日目までに 12 例中 1 例で報告されたが、治験薬との因果関係はいずれの事象についても否定された。本治験中に死亡の報告はなかった。有害事象の要約を表 7 に示した。

表 7 有害事象の要約

例数 (%)	アキシチニブ 全サイクル (N=12)	
	問わない	否定できない
治験薬との因果関係		
有害事象発現例数	12 (100)	12 (100)
有害事象発現件数	222	167
重篤な有害事象発現例数	5 (41.7) ^{a)}	0
グレード 3 または 4 の有害事象発現例数	7 (58.3)	7 (58.3)
グレード 5 の有害事象発現例数	0	0
有害事象による中止例数	1 (8.3)	1 (8.3)
有害事象による休薬または減量に至った例数	10 (83.3)	9 (75.0)

a) 最終投与後に発現した 1 例は含まれていない。

DLT としてグレード 3 の蛋白尿 (6.4 g/日) およびグレード 3 の疲労が 1 例に認められた。この被験者は蛋白尿により治験を中止した。有害事象により治験を中止したのはこの被験者 1 例であった。

全被験者の 20% 以上に認められた因果関係を問わない有害事象および治験薬との因果関係を否定できない有害事象を表 8 に示した。因果関係を問わない主な有害事象は、食欲不振、疲労、下痢、口内炎および血中甲状腺刺激ホルモン増加であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象で主な事象は食欲不振、疲労、下痢、血中甲状腺刺激ホルモン増加、口内炎および手掌・足底発赤知覚不全症候群であった。

表 8 発現率 20%以上の有害事象

器官別大分類, 基本語 MedDRA v 12.1/Jv14.0 例数 (%)	アキシチニブ 全サイクル (N=12)	
	問わない	否定できない
治験薬との因果関係		
有害事象発現例数	12 (100)	12 (100)
胃腸障害		
腹痛	5 (41.7)	0
便秘	6 (50.0)	5 (41.7)
下痢	10 (83.3)	9 (75.0)
悪心	4 (33.3)	3 (25.0)
口内炎	9 (75.0)	8 (66.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	10 (83.3)	10 (83.3)
発熱	3 (25.0)	0
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	3 (25.0)	0
臨床検査		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (25.0)	2 (16.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (50.0)	4 (33.3)
血中アルカリフォスファターゼ増加	6 (50.0)	4 (33.3)
血中ビリルビン増加	3 (25.0)	2 (16.7)
血中ブドウ糖増加	5 (41.7)	5 (41.7)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	4 (33.3)	4 (33.3)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	9 (75.0)	9 (75.0)
尿中血陽性	7 (58.3)	7 (58.3)
リパーゼ増加	5 (41.7)	5 (41.7)
血小板数減少	5 (41.7)	5 (41.7)
遊離サイロキシン増加	3 (25.0)	3 (25.0)
遊離トリヨードチロニン増加	3 (25.0)	3 (25.0)
体重減少	4 (33.3)	0
白血球数減少	3 (25.0)	3 (25.0)
代謝および栄養障害		
食欲減退	11 (91.7)	11 (91.7)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	3 (25.0)	0
神経系障害		
頭痛	3 (25.0)	2 (16.7)
腎および尿路障害		
蛋白尿	6 (50.0)	5 (41.7)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害		
咳嗽	4 (33.3)	2 (16.7)
発声障害	7 (58.3)	7 (58.3)
鼻出血	3 (25.0)	3 (25.0)
皮膚および皮下組織障害		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8 (66.7)	8 (66.7)
発疹	3 (25.0)	3 (25.0)
血管障害		
高血圧	6 (50.0)	6 (50.0)

7例 (58.3%) に CTCAE グレード 3 または 4 の有害事象が発現した。グレード 4 と判定された有害事象は心タンポナーデのみで、これは治験薬との関連はないと判断された。治験薬との因果関係を否定できないと判断されたグレード 3 の有害事象で 2 例以上に認められたものは、疲労 (5 例,

41.7%) および高血圧 (3 例, 25.0%) であった。

治験実施計画書に規定された臨床検査において、12 例全例にアキシチニブ投与後の臨床検査値異常 (ベースライン値を問わない) が 1 件以上認められた。投与後 8~12 時間に最大値となる血圧上昇が認められた。QTc 間隔が 480 ミリ秒を上回った被験者および 30 ミリ秒を上回る延長が認められた被験者はいなかった。

結 論

- 本試験では、1 例に DLT (グレード 3 の蛋白尿およびグレード 3 の疲労) が認められた。アキシチニブとの因果関係を否定できない有害事象で発現頻度 50%以上の事象は食欲不振、疲労、下痢、血中甲状腺刺激ホルモン増加、口内炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群、尿中血陽性、発声障害および高血圧であった。アキシチニブとの因果関係を否定できないと判断されたグレード 3 の主な有害事象は疲労および高血圧であった。本試験において、治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象が認められた被験者および死亡例はなかった。有害事象により治験を中止したのは 1 例 (アキシチニブとの因果関係を否定できない蛋白尿により中止) で、本試験におけるアキシチニブの忍容性は良好であった。
- アキシチニブを食後投与したとき、血漿中アキシチニブ濃度は投与後 4 時間 (中央値) で最高血漿中濃度に到達し、消失半減期は 4.8 時間 (平均値) であった。AUC_t の累積係数 (90%信頼区間) は 1.481 (1.266~1.731) で、アキシチニブの平均消失半減期から予測される値と一致した。
- アキシチニブ投与後、血漿中 VEGF 濃度は上昇したが、血漿中 s-VEGFR-2 および s-VEGFR-3 濃度は低下した。一方、血漿中 s-KIT 濃度への影響は認められなかった。
- アキシチニブの薬物動態と CYP3A4/5 および UGT の遺伝子多型に相関は認められなかった。しかしながら、被験者数が少なかったことを考慮する必要があると考えられた。
- RECIST に従った最良総合効果は 12 例中 10 例が SD であった。4 例が PD と判定される前に 9 サイクル以上 (最長 29 サイクル) の投与を継続した。
- 日本人患者に対するアキシチニブの臨床推奨開始用量は 5 mg BID と決定された。

本概要の作成日 : 2012年9月20日

National Institutes of Health (NIH) 公開資料リンク :

<http://clinicaltrials.gov/> ClinicalTrials.gov Identifier NCT00447005

ファイザー株式会社は、正確でかつ最新の情報を本サイトに掲載するように努めますが、対象となる試験の状況が変わることもあります。そのため、ファイザー株式会社は、本サイトに掲載されている情報が最新または完全なものであることを保証いたしかねます。また、その利用により生じた損害につきましては、いかなる責任も負いません。閲覧者におかれましては、ご自身の責任で本サイトに掲載されている情報を利用されるようご理解願います。