

試験概要：治験実施計画書 A4061044

治験の標題：進行固形癌患者を対象としたアキシチニブ単回投与時（5 mg, 7 mg, 10 mg）および反復投与時の薬物動態と安全性の検討を目的とした第 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：なし

治験期間：最初の同意取得日 2008 年 7 月 29 日 最後の観察日 2010 年 4 月 26 日

開発段階：第 1 相

目 的

主要目的：アキシチニブ 5 mg, 7 mg, 10 mg 単回投与時の血漿中薬物動態を検討する。

副次目的：

- ・ 単回および 1 日 2 回 (BID) での反復投与時におけるアキシチニブの安全性を評価する。
- ・ 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) -1, 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) およびチトクロム P450 (CYP) 3A4/5 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影響を与えることが推測される他の遺伝子についても評価する。

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、アキシチニブの薬物動態、安全性、薬力学および腫瘍縮小効果を検討する、非盲検、単群試験として実施した。さらに、遺伝子多型がアキシチニブの薬物動態に及ぼす影響についても検討した。

6 例に 5 mg, 7 mg および 10 mg の単回投与、ならびに 5 mg BID の反復投与を行った。1 サイクルは 28 日とした。5 mg BID の忍容性が良好な場合には 7 mg BID に増量し、その後、最大 10 mg BID に増量した。被験者に不認容の毒性または腫瘍の進行 (PD) が確認されるまで治験薬の投与を継続した。

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、標準療法によって効果が認められなかった患者または適切な治療法のない患者で、年齢が 20 歳以上、3 ヶ月以上の生存が期待され、Eastern Cooperative Oncology Group パフォーマンス・ステータス (ECOG PS) が 0, 1 または 2 であり、十分な骨髄機能、肝機能および腎機能を有し、降圧薬投与の有無にかかわらず、収縮期血圧 140 mmHg 以下かつ拡張期血圧 90 mmHg 以下の患者を組み入れた。

投与方法：アキシチニブの投与は、5 mg 単回投与から開始し、同一被験者に 7 mg, 10 mg の単回投与を順次行った。各用量での単回投与後、少なくとも 48 時間の経過観察を行った（経過観察中はアキシチニブの投与は行わない）。10 mg 単回投与後の経過観察終了後に 5 mg BID の反復投与を開始した。アキシチニブは食後経口投与とした。反復投与では、可能な限り 12 時間ごとに同一時刻に投与することとした。

第 1 サイクル第 1 日目以降の連続した 2 週間で、有害事象共通用語規準 [Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0 : CTCAE v3.0] で定義されるグレード 3 以上の治験薬との因果関係を否定できない有害事象が認められず、収縮期 150 mmHg または拡張期 90 mmHg を上回る血圧上昇がなく、かつ降圧薬の投与を受けていない被験者は、可能な限り 7 mg BID に増量し、最大で 10 mg BID まで増量した。各用量への増量の前には少なくとも 2 週間の経過観察を行った。被験者に高血圧、咯血または蛋白尿が発現した場合、治験薬との因果関係を否定できない、非血液毒性（グレード 3 以上）および血液毒性（グレード 4）が発現した場合に、治験薬の休薬または減量を考慮した。

有効性の評価：副次評価項目である抗腫瘍効果について、ベースライン評価時に固形がんの効果判定規準 (RECIST) に定義される標的病変を有する被験者を対象として、完全奏効 (CR)、部分奏効 (PR)、病状安定 (SD)、または PD を評価した。

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：主要評価項目として、アキシチニブ 5 mg, 7 mg, 10 mg 単回投与時の血漿中薬物動態を評価した。副次評価項目として、アキシチニブ 5 mg BID 反復投与時の血漿中薬物動態を評価した。薬物動態用の採血時刻を以下のとおり設定した。

単回投与時：第 1 日目の投与前、投与後 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24 時間（第 2 日目）および 32 時間（第 2 日目）

反復投与時：

第 1 サイクル：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, 4, 6 サイクル：第 1 日目の朝の投与前および投与後 2 時間

薬力学：薬力学的指標 (s-VEGFR-1, s-VEGFR-2, s-VEGFR-3, s-KIT および VEGF) 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、臨床検査値、バイタルサインおよび心電図のモニタリングにより安全性を評価した。

統計解析方法：

有効性：RECIST に基づき 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：各薬物動態パラメータについて要約統計量を算出した。

薬力学：薬力学的指標（s-VEGFR-1, 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、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相関について検討した。

安全性：有害事象、臨床検査値、バイタルサインおよび心電図所見を記述的に分析した。有害事象および臨床検査値については CTCAE のグレードに従って要約した。

結 果

被験者の内訳および人口統計学的特性：合計 6 例にアキシチニブを投与した。本試験はすべての被験者がアキシチニブの投与を中止するまで継続した。すべての被験者が効果不十分を理由に本試験を中止した（表 1）。

表 1 被験者の内訳

	アキシチニブ
組み入れ	6
治験薬投与	6
治験完了	0
治験中止	6
中止理由	
治験薬との因果関係あり	
効果不十分	6 ^{a)}

a) 全例が PD（腫瘍の進行）と判定された。

6 例全例が薬物動態解析、薬力学解析、ファーマコゲノミクス解析、有効性解析および安全性解析の対象となった。

6 例全例が日本人で、男女 3 例ずつ、年齢は 25～66 歳（平均 53.8 歳）であった。現在喫煙習慣のある被験者およびアレルギー歴を有する被験者はいなかった。ベースライン時の ECOG PS は、スコア 0 が 1 例、スコア 1 が 5 例であった。

被験者 6 例は、それぞれ滑膜肉腫、食道癌、下咽頭癌、胃癌、膵癌および脂肪肉腫（各 1 例）の患者であった。

有効性の結果：6 例中 3 例（50.0%）に RECIST に基づく最良総合効果として SD が認められた。CR または PR と判定された被験者はいなかった。2 例（食道癌および膵癌、各 1 例）に標的病変のベースライン時からの縮小が認められ、膵癌の被験者では最大 11.5%の減少が認められた。

薬物動態の結果：アキシチニブ 5, 7 および 10 mg 単回経口投与（食後投与）時の C_{max} [幾何平均値（変動係数%）] は、それぞれ 17.01 ng/mL（69.9%）、23.30 ng/mL（88.2%）および 34.91 ng/mL（114.7%）で、AUC_{0-∞} [幾何平均値（変動係数%）] は、それぞれ 142.0 ng•h/mL（85.9%）、180.6 ng•h/mL（80.2%）および 287.7 ng•h/mL（91.1%）であった。t_{max} および t_{1/2} は各用量で同程度であった。

アキシチニブ反復経口投与（5 mg BID, 食後投与）時の第 1 サイクル第 15 日目における C_{max} および AUC_τ の幾何平均値（変動係数%）は、それぞれ 21.40 ng/mL（83.7%）および 137.6 ng•h/mL

(77.9%) で、tmax の中央値（最小値，最大値）は 4.040（3.93，7.70）時間であった。Cmax および AUC の実測累積係数（Rac）の幾何平均値（90%信頼区間）はそれぞれ、1.257（0.8728～1.811）および 1.372（1.082～1.738）であった。実測累積係数は消失半減期の平均値に基づく予測値と一致していた。

薬力学の結果：

アキシチニブ投与後に血漿中 VEGF 濃度の上昇，s-VEGFR-1，s-VEGFR-2，s-VEGFR-3 および s-KIT の血漿中濃度の低下が認められた。VEGF，s-VEGFR-1，s-VEGFR-2 および s-VEGFR-3 は第 2 サイクルまで顕著に変動し，ベースラインから第 2 サイクル第 1 日目までの平均変化率±標準偏差（中央値，範囲）は，VEGF で 460.15±660.56%（179.52%，37.0%～1444.6%），s-VEGFR-1 で -28.74±2.99%（-29.15%，-31.4%～-25.3%），s-VEGFR-2 で -37.72±14.21%（-33.16%，-58.4%～-26.2%），s-VEGFR-3 で -55.27±10.10%（-56.38%，-66.2%～-42.1%），s-KIT で -14.53±7.57%（-14.59%，-23.7%～-5.2%）であった。s-KIT の変化は s-VEGFR-1，s-VEGFR-2 および s-VEGFR-3 の変化ほど大きくなかった。

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型の関係は明確ではなかった。CYP3A5*3 に関しては、5 例にホモ接合体を認めたが、この特定の遺伝子型を有する被験者の数が少なかったため、薬物動態と遺伝子型の関係は不明であった。

安全性の結果：

因果関係を問わない有害事象は 6 例に 111 件，治験薬との因果関係を否定できない有害事象は 6 例に 77 件発現した。本試験中に被験者 1 例が，疾患進行（胃癌，治験薬との因果関係なし）により死亡した。死亡に至った有害事象 1 件（疾患進行）以外に重篤な有害事象は認められなかった。有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。

有害事象の要約を表 2 に示す。

表 2 有害事象の要約

治験薬との因果関係	アキシチニブ 全サイクル (N=6)	
	問わない	否定できない
有害事象発現例数	6	6
有害事象発現件数	111	77
重篤な有害事象発現例数	1	0
グレード 3 または 4 の有害事象発現例数 ^{a)}	4	4
グレード 5 の有害事象発現例数	1	0
有害事象による中止例数	0	0
有害事象による休薬または減量に至った例数	4	4

a) グレード 4 の有害事象の報告はなかった。

2 例以上に発現した有害事象を表 3 に示す。治験期間中，6 例全例に 1 件以上の有害事象が発現した。因果関係を問わない主な有害事象（発現頻度 50%超）は，疲労（5 例，83.3%），高血圧（5 例，83.3%），血中甲状腺刺激ホルモン増加（4 例，66.7%），蛋白尿（4 例，66.7%）および手

掌・足底発赤知覚不全症候群（4例，66.7%）で，治験薬との因果関係を否定できない主な有害事象（発現頻度 50%超）は，疲労（5例，83.3%），高血圧（5例，83.3%），血中甲状腺刺激ホルモン増加（4例，66.7%），蛋白尿（4例，66.7%）および掌・足底発赤知覚不全症候群（4例，66.7%）であった。

表 3 2例以上に発現した有害事象発現状況

器官別大分類, 基本語 MedDRA v12.1 / J v14.0	アキシチニブ	
	問わない	否定できない
	発現例数 (%)	
有害事象発現例数	6 (100)	6 (100)
胃腸障害		
便秘	2 (33.3)	2 (33.3)
下痢	3 (50.0)	3 (50.0)
悪心	2 (33.3)	1 (16.7)
口内炎	2 (33.3)	2 (33.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	5 (83.3)	5 (83.3)
浮腫	2 (33.3)	2 (33.3)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	2 (33.3)	0
臨床検査		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (50.0)	0
血中アミラーゼ増加	3 (50.0)	2 (33.3)
血中コレステロール増加	2 (33.3)	2 (33.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (50.0)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (33.3)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	4 (66.7)	4 (66.7)
好中球数減少	2 (33.3)	2 (33.3)
遊離サイロキシン減少	2 (33.3)	2 (33.3)
遊離トリヨードチロニン減少	2 (33.3)	2 (33.3)
白血球数減少	2 (33.3)	2 (33.3)
代謝および栄養障害		
食欲減退	3 (50.0)	2 (33.3)
筋骨格系および結合組織障害		
筋肉痛	2 (33.3)	2 (33.3)
良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)		
癌疼痛	2 (33.3)	0
神経系障害		
頭痛	2 (33.3)	2 (33.3)
末梢性ニューロパチー	3 (50.0)	1 (16.7)
腎および尿路障害		
蛋白尿	4 (66.7)	4 (66.7)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害		
発声障害	2 (33.3)	2 (33.3)
鼻出血	2 (33.3)	2 (33.3)
皮膚および皮下組織障害		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (66.7)	4 (66.7)
発疹	3 (50.0)	3 (50.0)
血管障害		
高血圧	5 (83.3)	5 (83.3)
低血圧	2 (33.3)	0

090177e18399b7a1\Approved\Approved On: 12-Nov-2012 07:11

被験者 3 例 (50.0%) にグレード 3 の有害事象が認められた。グレード 4 の有害事象は認められなかった。グレード 5 の有害事象は 1 件 (疾患進行) 報告され、治験薬との因果関係は否定された。グレード 3 の有害事象で、2 例以上に報告された治験薬との因果関係を否定できないものは高血圧であった (3 例, 50.0%)。

6 例全例にベースライン後に少なくとも 1 件の臨床検査値異常が認められた (ベースライン時の異常の有無は問わない)。治験薬投与後 8~10 時間に血圧上昇の最高値が認められた。治験期間を通して臨床的に意味のある心電図異常は認められなかった。

結 論

- 固形癌患者にアキシチニブ 5 mg, 7 mg および 10 mg の単回投与を行い, Cmax および AUC は用量依存的に上昇した。
- 食後投与において, アキシチニブは投与後 4 時間で最高血漿中濃度に到達し, その消失半減期は 4.778~5.880 時間であった。Cmax および AUC の累積係数 (Rac) は, アキシチニブの消失半減期の平均値に基づく予測値と一致していた。
- 治験薬との因果関係を否定できない主な有害事象 (発現頻度 50%超) は, 疲労, 高血圧, 血中甲状腺刺激ホルモン増加, 蛋白尿および手掌・足底発赤知覚不全症候群であった。治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 の有害事象で主な事象は高血圧であった。死亡に至った 1 件の疾患進行 (胃癌, 治験薬との因果関係なし) を除き, 重篤な有害事象は認められなかった。有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。本試験ではアキシチニブの忍容性はおおむね良好であった。
- アキシチニブ投与後に, 血漿中 VEGF 濃度の上昇, s-VEGFR-1, s-VEGFR-2, s-VEGFR-3 および s-KIT の血漿中濃度の低下が認められた。s-KIT の変化は s-VEGFR-1, s-VEGFR-2 および s-VEGFR-3 の変化ほど大きくなかった。
- 薬物動態と CYP3A4/5 および UGT の遺伝子型との相関関係は不明であったが, これは被験者数が少なかったためと思われる。
- RECIST による最良総合効果として, 6 例中 3 例に SD が認められた。この 3 例は PD が認められるまでに 12 サイクル以上のアキシチニブ投与を受けた (最長 17 サイクル)。

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 NCT00726752

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。