

アンメットメディカルニーズを克服するためのプロジェクト「進行・再発乳癌に対するドセタキセル100mg/m²の第I相試験」

平田 泰三

岡山大学病院 新医療研究開発センター

キーワード：進行・再発乳癌，ドセタキセル，100mg/m²，医師主導治験

A phase I trial of 100mg/m² docetaxel in advanced or recurrent breast cancer patients

Taizo Hirata

Center for Innovative Clinical Medicine, Okayama University Hospital

はじめに

岡山大学病院は平成25年4月に厚生労働省事業である「臨床研究中核病院整備事業」に採択された。本事業の目的は、日本から新たに医薬品や医療機器の創出をすることを主たる目的としており、我々はその中でも特にアンメットメディカルニーズの高い分野での開発するプロジェクトを促進している。今回、そのプロジェクトの一つである「進行・再発乳癌に対するドセタキセル100mg/m²の第I相試験」について紹介する。

本剤の特徴と乳癌領域における本剤の位置付け

ドセタキセル水和物（以下、本剤）は、Rhône-Poulenc社（現 Sanofi 社）とフランス国立科学研究所（Centre National de la Recherche Scientifique）との共同研究により見いだされたヨーロッパイチイ（*Taxus baccata*）の針葉抽出物等に含まれる10-デアセチルバッカチンⅢから半合成されたタキサン系抗悪性腫瘍剤である。

本剤は微小管の重合を促進し、重合した微小管の安定化により紡錘体の形成や機能に影響を及ぼす。加えて、微小管を過剰形成させ、微小管の脱重合を抑制することで細胞分裂をM期において停止させ、腫瘍増殖を抑制すると考えられている。

本剤は様々な癌種において、幅広い抗腫瘍効果を認

め、国内では、「乳癌，非小細胞肺癌」を効能・効果として1996年10月に承認され、「胃癌，頭頸部癌，卵巣癌」（2000年4月），食道癌（2004年1月），子宮体癌（2005年8月），「前立腺癌」（2008年8月）の効能・効果がそれぞれ追加承認されている。2010年9月には「乳癌，非小細胞肺癌，胃癌，頭頸部癌，卵巣癌，前立腺癌」に対して現在の国内の最大承認用量である75mg/m²までの用量が承認されている。

海外では、進行性乳癌を対象に本剤60mg/m²，75mg/m²，100mg/m²が比較試験が実施され、主要評価項目の奏効率について、本剤の投与量の増加と奏効率（それぞれ、19.9%，22.3%，29.8%）の間に有意な相関が示された¹⁾。この検証試験を含むいくつかの臨床試験の成績に基づき、米国及び欧州では本剤は乳癌に対して単独投与又は抗ヒト上皮増殖因子受容体2型（HER2）薬剤との併用時の最高用量として100mg/m²が承認されており、1994年11月にメキシコにおいて承認されて以降、現在までに米国，カナダ，EU等の100カ国以上で承認され、最大100mg/m²の用量で承認されている。

また、国内外の教科書及びガイドラインでは次のように記載されている。乳癌に対するドセタキセルの投与量として、「新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために²⁾」では単独投与100mg/m²が記載されている。また、「科学的根拠に基づく乳がん診療ガイドライン1治療編³⁾」及び「NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast cancer⁴⁾」では60~100mg/m²、「Cancer: Principles & Practice of Oncology⁵⁾」及び National

平成26年12月受理
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
電話：086-235-7227 FAX：086-235-7227
E-mail：tahirata@okayama-u.ac.jp

Cancer Instituteの「Physician data Query® Breast Cancer Treatment, health Professional version⁶⁾」においても単独投与100mg/m²が記載されている。

これらにあるように乳癌に対して海外承認用量でも、国内外の教科書並びに診療ガイドラインにおいても最高用量として100mg/m²が推奨されている。

現在までの国内のドセタキセルの開発の問題点と我々のプロジェクト

本剤の初回申請時に提出された国内第Ⅰ相試験では、日本人患者における本剤の3～4週間隔投与の薬物動態、忍容性、安全性は90mg/m²までの検討にとどまっている。また、本邦において術後の化学療法としての100mg/m²投与は一部の医療機関において使用実態があるものの、日本人における100mg/m²投与時のエビデンスは限られている（GCPに準拠していない50例での術前化学療法の第Ⅱ相試験⁷⁾及び少数例での使用経験の報告のみ）。そのため、現時点では薬物動態を含めた情報が不十分であり、今後、日本人患者での薬物動態、忍容性、安全性について評価可能な臨床試験成績、エビデンスなどがさらに蓄積される必要があると考えられている。本剤の最新の一部分変更申請における専門協議においても専門委員から日本人における100mg/m²投与の国内臨床開発を速やかに着手する必要性があるとの意見が出され⁸⁾、日本の臨床の現場においても同用量の投与が求められている。しかしながら2010年の75mg/m²までの用量拡大以降、国内での乳癌における本剤の開発が行われていないため、我々はこの現状を打破すべく、日本人患者での100mg/m²投与時の薬物動態、忍容性及び安全性を評価するため医師主導治験を計画した。そして本治験を実施することで得られた結果を以てドセタキセル100mg/m²への適応拡大をする方針を決定した。

本治験の骨子

1. 本治験デザインとエンドポイント

本治験は岡山大学病院単施設で実施、非無作為化、非盲検、非対照、一治療群、6症例の試験とした。主要エンドポイントを日本人の進行・再発乳癌患者を対象として、ドセタキセル100mg/m²投与時の安全性を評価することとし、副次的エンドポイントとして、ドセタキセルの薬物動態／薬力学、探索的な有効性として奏効率を評価することとした。

2. 本治験の対象

本剤は用量の増量に伴い、有効性の増加が期待される一方で、有害事象の発生の増加や各事象の重篤化が予想されるため、本剤100mg/m²でも安全性、忍容性が期待できる観点から表1のような基準を満たした進行・再発乳癌患者と設定した。

3. 投与方法

1コース21日サイクルとし、ドセタキセル100mg/m²を1コースに1回静脈内投与する。中止基準（病勢の進行又は許容できない有害事象の発現など）に該当するまでドセタキセルを継続投与する。また、本剤は、既に国内の日常診療でも様々ながんの疾患領域において使用されていることや明らかに有害事象が増えることが予想されるため、人道上の理由からも骨髓毒性・アレルギー等の有害事象に対して、国内外の教科書・ガイドライン、添付文書を十分に参照した上で、有害事象に対する予防及び治療も実施医療機関の手順に従って実施可能な計画とした。

4. 観察・検査・評価項目

観察・検査スケジュールを表2に、薬物動態用採血スケジュールを表3に示す。

本治験では、安全性を担保する観点から被験者には毎週の診察及び臨床検査等と、2コース毎（6週間毎）の効果判定のための画像評価では胸部CTを義務付け薬剤性間質性肺炎に対する早期発見にも配慮している。

また、本治験では、日本人での本剤100mg/m²での薬物動態の評価を行うため、第1コース目1日目から3日目にかけて合計10ポイントの採血を実施する。

尚、血中濃度の測定には、ファルコバイオシステムズ社に委託し、高速液体クロマトグラフィー-マススペクトロメトリー法（LC/MS/MS法）によるヒト血漿試料中ドセタキセルの濃度測定法バリデーション試験を実施して、得られた測定結果を担保している。

治験実施までの流れ

2013年7月厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業 研究課題名（課題番号）：アンメットメディカルニーズ克服のための創薬と育薬（H25-実用化（国際）-指定-005）が採択される。

本治験は上記の厚生労働科学研究費補助金を原資として、岡山大学病院新医療研究開発センターが中心となって、製薬企業が治験を実施する際に外部委託していた治験業務（モニタリング等）の支援や治験薬につ

表 1 選択基準と除外基準

選択基準

以下のすべての選択基準に該当する患者を選択する。

- (1) 同意取得時の年齢が20歳以上の患者
- (2) 病理組織学的に乳癌と確定診断されている患者
- (3) 手術不能又は放射線療法が不適な再発乳癌患者もしくはステージIV期の乳癌患者（測定可能病変の有無は問わない）
- (4) スクリーニング検査時の ECOG performance status (PS) (付録 1) が 0～1 の患者
- (5) スクリーニング検査時の臨床検査で、以下に示す臓器機能を有する患者
 - ・ヘモグロビン：8.0 g/dL以上
 - ・好中球数：1,500/mm³以上
 - ・血小板数：100,000/mm³以上
 - ・AST (GOT), ALT (GPT)：施設基準値上限の2.0倍以下
 - ・総ビリルビン：1.5mg/dL以下
 - ・血中アルカリホスファターゼ：施設基準値上限の2.5倍以下
 - ・血清クレアチニン：1.0mg/dL以下
- (6) 手術後 2 週間以上経過している患者又は前治療が化学療法又はホルモン療法の場合には最終投与日から 4 週間以上、放射線療法の場合は最終照射日から 2 週間以上経過している患者
- (7) 3 ヶ月以上の生存が可能と判断される患者
- (8) HER2 過剰発現を認めない患者（ただし、HER2 過剰発現を認めるが、抗 HER2 療法が適応とならない患者は参加可能とする）
- (9) 前治療として行われた癌に対する治療（手術、放射線治療、抗癌剤など）に関連するすべての臨床的に重要な毒性が、CTCAE v 4.0グレード 1 以下まで回復している患者
- (10) 被験者本人から文書で本治験への参加同意が得られた患者

除外基準

以下の除外基準のいずれかに該当する患者は除外する。

- (1) ドセタキセル、アルコール又はポリソルベート80含有製剤のいずれかに対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 精神病を有する患者又は精神症状を有しており本治験への参加が困難と思われる患者
- (3) コントロールが困難な感染症（真菌、ウイルス、細菌など）のある患者
- (4) 不安定又は未治療の中樞神経系転移を有する患者
- (5) コントロールされていない心疾患を有する患者 [心筋症、NYHA 分類Ⅲ又はⅣ度の心疾患、不整脈、不安定狭心症、心筋梗塞を含む]
- (6) 進行・再発乳癌として、ドセタキセルの投与歴を有する患者（ただし、術前・術後の補助化学療法としてドセタキセルを投与し、最終投与から 6 ヶ月以上経過して再発した場合は参加可能とする）
- (7) ステロイドが臨床的に禁忌であることにより、デキサメタゾンの前投薬ができない患者
- (8) 同意文書への署名前 5 年以内に乳癌以外の悪性腫瘍の既往歴を有する患者又は乳癌以外の悪性腫瘍の現病歴を有する患者（ただし、基底細胞癌、上皮内癌又は表在性膀胱癌を発症し、適切に治療された場合は参加可能とする）
- (9) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体陽性の患者、又は慢性活動期の B 型肝炎、C 型肝炎感染（HBS 抗原陽性又は HCV 抗体陽性）を認める患者（適格性を確認するための検査は必須とはしないが、治験責任・分担医師が必要と判断した場合には実施する）
- (10) CTCAE v 4.0グレード 2 以上の末梢性ニューロパチーを合併している患者
- (11) 妊婦あるいは妊娠している可能性のある患者、及び授乳中の患者
- (12) 妊娠の可能性のある閉経前の女性患者又は妊娠能力を有する男性患者の場合、治験薬投与開始 2 週間前から治験薬投与終了後 120日間、医学的に承認された方法により避妊することに同意しない患者
- (13) 第 1 コースの治験薬投与開始日から少なくとも15日間入院治療ができない患者
- (14) その他治験責任医師などが本治験の対象に不適格と判断した患者

表3 薬物動態用採血スケジュール

試験日	第1コース									
	Day 1								Day 2	Day 3
時間 (hr)	投与前	投与後								
	—	終了直前	0.25	0.5	1	3	5	9	24	48
許容範囲 (min)	—	*	± 5	± 5	±15	±15	±30	±30	±120	±120
採血	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

*治験薬の投与終了直前（5分以内）に採血する。1回の採血量は2mlとする。

いて本剤を製剤販売する製薬企業と治験薬提供との交渉を行って、アカデミアが主導する医薬品開発を行うこととした。

また、治験を実施するにあたり、治験で得られた情報の収集についてはEDC (Electronic Data Capture) システムとしてクラウド型のEDC plus、治験業務の効率向上や品質向上を目的としてDDworks21等を導入することで、治験を実施に向けた効率的な運用体制で行うこととした。

また、当該EDCシステムには、通常の情報収集システム機能だけでなく、病院情報システム（電子カルテ及び電子カルテ・テンプレート）を連動させる新たな仕組みを取り入れ、リモートSDV (Source Data Verification) 並びに試験全体の効率化を図ることも計画した。

2014年6月13日医薬品医療機器総合機構 薬事戦略相談・事前面談を実施し、本治験での症例数、エンドポイント、安全性に関する対策等について相談・助言を受け、上記の治験計画に修正した。

2014年7月15日岡山大学病院治験審査委員会で同試験の審議がなされ、承認された。

2014年8月18日治験届を提出した。

おわりに

今回、我々は、Academic Research Organizationとして、アカデミアが主導してアンメットメディカルニーズの高い分野での開発するためのプロジェクトを立ち上げ、その一事例を紹介した。この試験において適切な結果が得られれば、乳癌における本剤100mg/m²の適応拡大につながるものと考えられる。

また、本剤100mg/m²は既に世界的には標準的に使用されており、それが解消されることで、国内での通常診療において本剤100mg/m²の恩恵を受ける患者が増え

るだけでなく、同承認がないがために日本だけ国際共同試験に入れなかった事例もあり、日本での治験が活性化される要素を減らすことができ、更なる臨床研究・治験の活性化につながるものと考ええる。

これまで企業主導で医薬品及び医療機器の開発が行われてきたが、そこにアカデミアが率先して開発に参入することで、新たな医薬品・医療機器開発の在り方、システム開発、そして日本から革新的な医学の発見に寄与するものと期待する。

文 献

- 1) Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V, Jakobsen E, Voznyi E, Robinson BA, Groult V, Murawsky M, Cold S : Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. J Clin Oncol (2006) 24, 4963-4970.
- 2) 新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために 改訂第3版, 日本臨床腫瘍学会, 南江道, 東京 (2012).
- 3) 科学的根拠に基づく乳がん診療ガイドライン1. 治療編 2013年版, 日本乳癌学会編, 金原出版 (2013).
- 4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast cancer Ver 2. (2010).
- 5) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer : Principles and Practice of Oncology, 9th Edition, DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2011).
- 6) Physician data Query® Breast Cancer Treatment, health Professional version, National Cancer Institute (last modified 01/31/2014)
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional/page1>
- 7) 中村清吾, 増田慎三, 岩田広治, 戸井雅和, 黒井克昌, 黒住昌史, 津田 均, 秋山 太; Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG) : 原発乳癌に対するFEC followed by docetaxel 100mg/m²併用療法による術前化学療法法の検討 — JBCRG02 —. 乳癌の臨床 (2008) 23, 111-117.
- 8) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 : タキソテール点滴静注用®20mg, 同80mg審査報告書p 29, 平成22年9月27日.