



国際共同治験参加のための臨床 開発戦略

-抗癌剤の併用療法開発の経験を踏まえて-

平成26年12月15日
中外製薬株式会社
臨床企画推進部

松永 潔

- ここでお話する内容は、これまで医薬品の臨床開発、特に抗がん剤の薬物動態解析業務に関わってきた経験に基づく個人の考えを含んでいます。
- 発表内容のすべてが必ずしも、発表者が所属する企業及び業界団体の考えを代表するものではありません。

本日の発表のポイント

進行・再発乳癌患者に対するPertuzumab (PER), Trastuzumab (TRA) 及びDocetaxel (DTX) 3剤併用の国際共同治験 (GP3) に、日本人でのこれら3剤併用の臨床試験を省略して参加した事例紹介

【国際共同治験参加の検討に用いたPERの主な臨床試験】

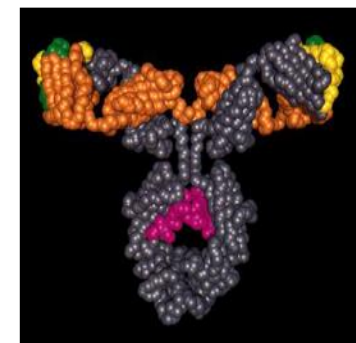
- PER単剤のP1試験(海外及び国内)
- PER及びDTX併用のP1b試験(海外)
- PER及びTRA併用のP2試験(海外)

本日の発表内容

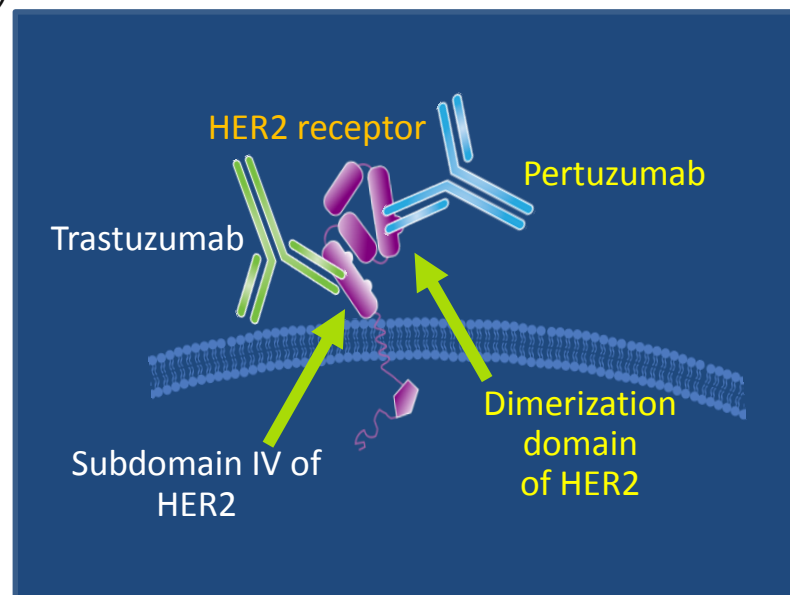
- Pertuzumabについて
- 開発の経緯
- Pertuzumabの国際共同臨床治験への参加にあたって検討が必要と考えた項目
- 国際共同臨床治験参加のために検討した内容
 - PertuzumabのPKの視点
 - TrastuzumabのPKの視点
 - DocetaxelのPKの視点
 - 安全性の視点
 - Docetaxelの用法・用量の視点
- 国際共同治験の成績の紹介
- Pertuzumab単剤P1の日本人データだけで国際共同治験に参加するための検討結果(まとめ)
- 事務連絡との関係

Pertuzumabについて

- 抗HER2ヒト化モノクローナル抗体
- HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対して、TRA及びDTXとの3剤併用で用いられる
- 販売名:パージェタ®点滴静注420mg/14mL
- 一般名:ペルツズマブ(遺伝子組換え)(JAN)



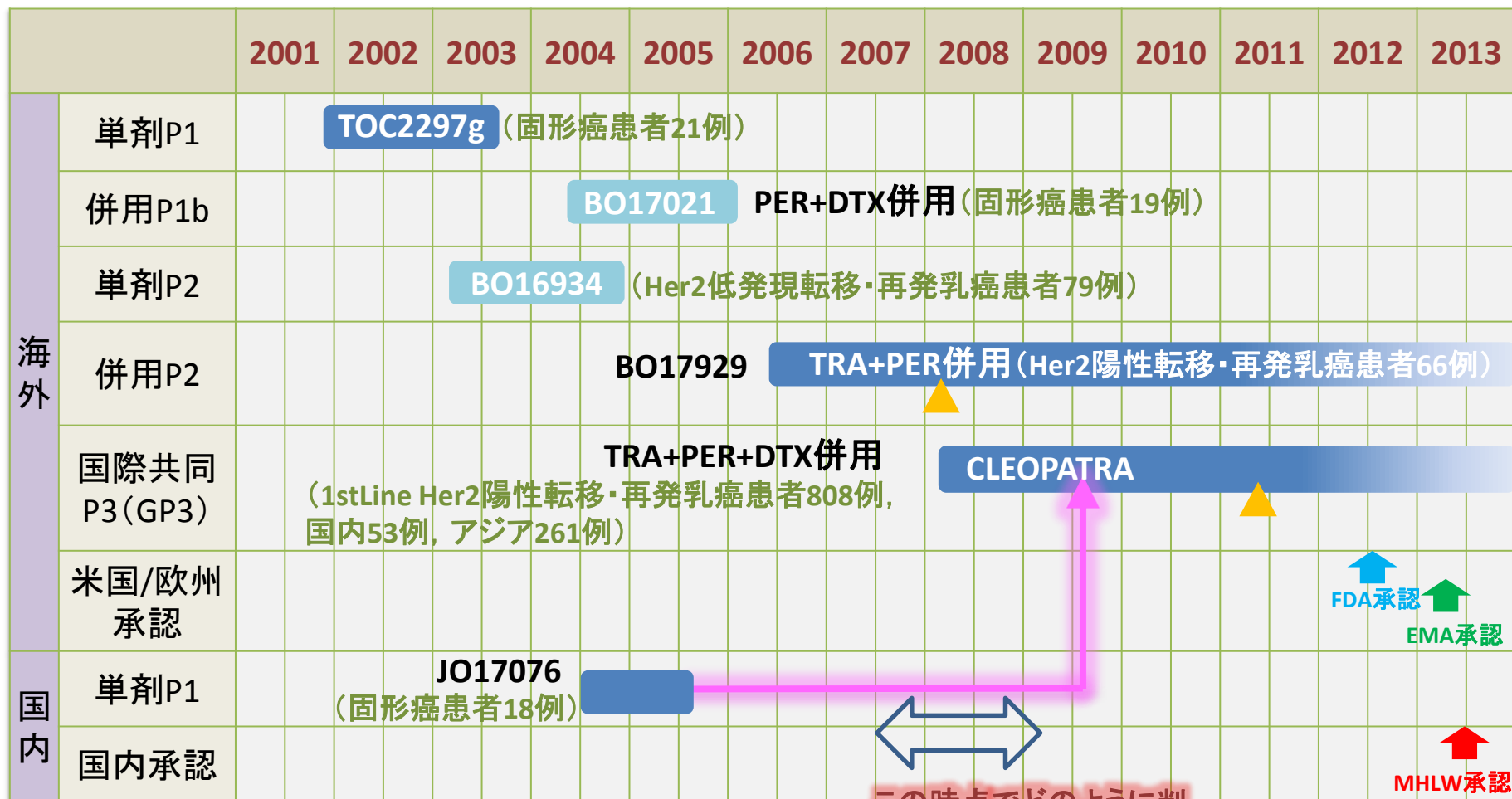
Pertuzumab と TRA はそれぞれ HER2 の異なる部位を認識して、抗腫瘍効果を発揮する





Roche ロシュグループ

開発の経緯



この時点でどのように判断したかを述べる

▲ データカットオフ日

■ 評価資料(4試験)

■ 参考資料(8試験)※2試験のみを表示

Pertuzumabの国際共同臨床治験への参加にあたって検討が必要と考えた項目

■ 薬物動態

- PER及び併用薬剤の、PKの民族差
- 併用薬剤とのPKの相互作用

■ 安全性

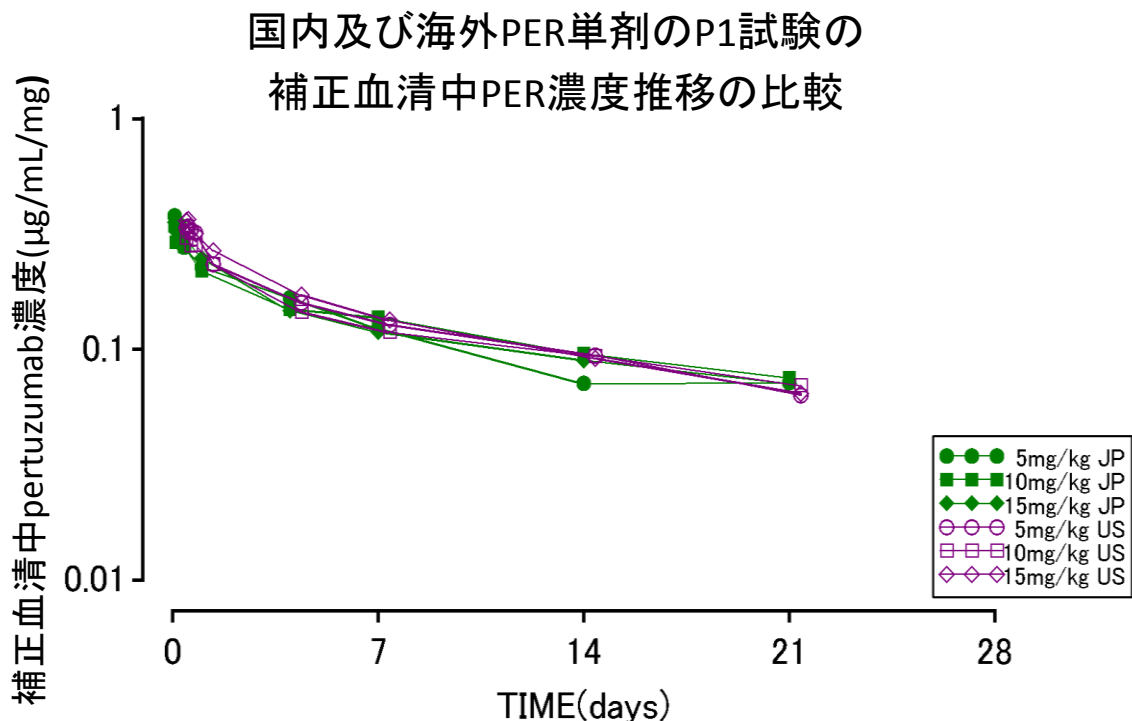
- 単剤投与時の最高用量までの安全性
- 安全性プロファイルの民族差
- 併用薬剤を併用したときの安全性プロファイルの変化

■ 併用薬剤の用法・用量の妥当性

- DTXの投与量が当時の国内承認用量と異なっていたことからその投与量の妥当性の考察が必要

PertuzumabのPKの視点

■ PERのPKの民族差



JP: 日本人 (JO17076), US: 外国人 (TOC2297g), サイクル1

補正血清中Pertuzumab濃度: 血清中Pertuzumab濃度の実測値を患者あたりの投与で除した値

PER のPKプロファイルに民族差はなかった

TrastuzumabのPKの視点

■ TRAのPKの民族差

- 進行・再発乳癌患者に対するTRA単剤の国内・海外のP1試験のPKを比較したところ, TRAのPKプロファイルに民族差はみられなかった
- HERA試験において, TRAのPKプロファイルに民族差はみられなかった

TRAのPKプロファイルに民族差はみられなかった

TrastuzumabとPertuzumabのPKの相互作用

- IgG抗体の消失機序から、PKの相互作用は考えにくい
 - 内因性のIgGと同様に、細網内系等で代謝され異化されると考えられる
 - 内因性のIgGと抗体製剤の量比(数十倍以上)を考えたとき、代謝の飽和などは考えにくい

PER及びTRAの間に明らかなPKの相互作用はないものと考えられた

DocetaxelのPKの視点

■ DTX のPKの民族差

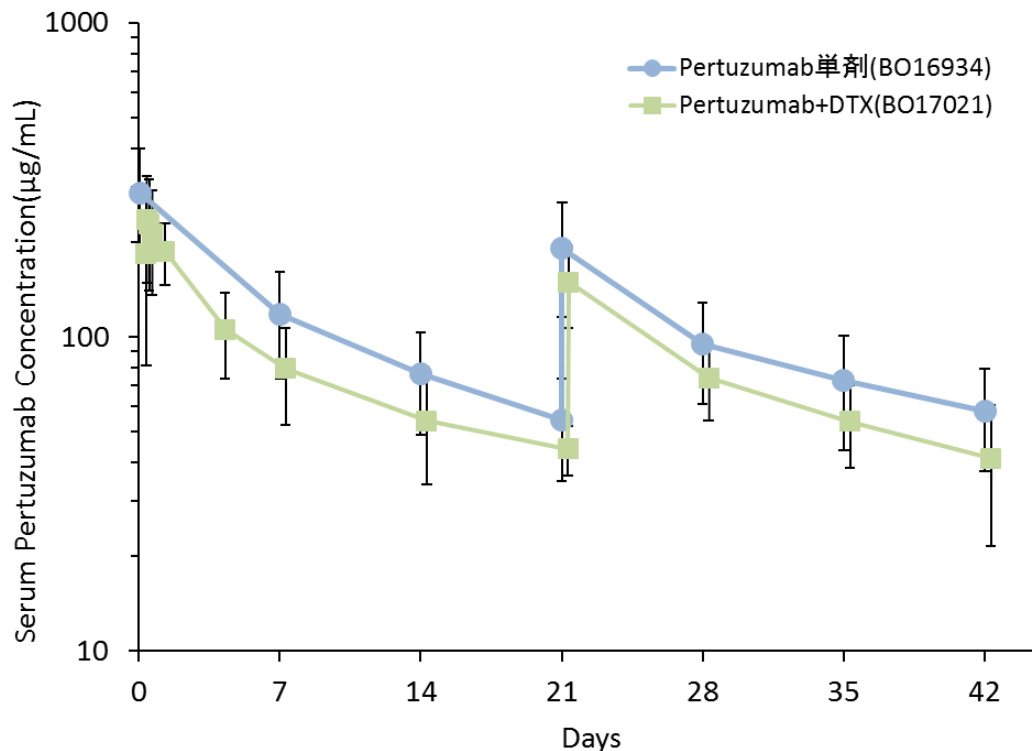
- DTXのクリアランスについては、民族間で大きな差はないとされている

■ DTX とPERのPKの相互作用

- PER単剤投与試験とDTX併用試験での血清中Pertuzumab濃度推移に大きな差はなかった
- 海外第Ib相臨床試験(BO17021試験)において、PERとDTX併用時の血漿中Docetaxel濃度は、PERの影響を受けなかった。
- PERがDTXの主たる代謝酵素であるCYP3A4の影響を受けることを示すデータはない

PER及びDTXの間にPKの相互作用はないものと考えられた

PER単剤投与時又はDTX併用時の 血清中Pertuzumab濃度推移



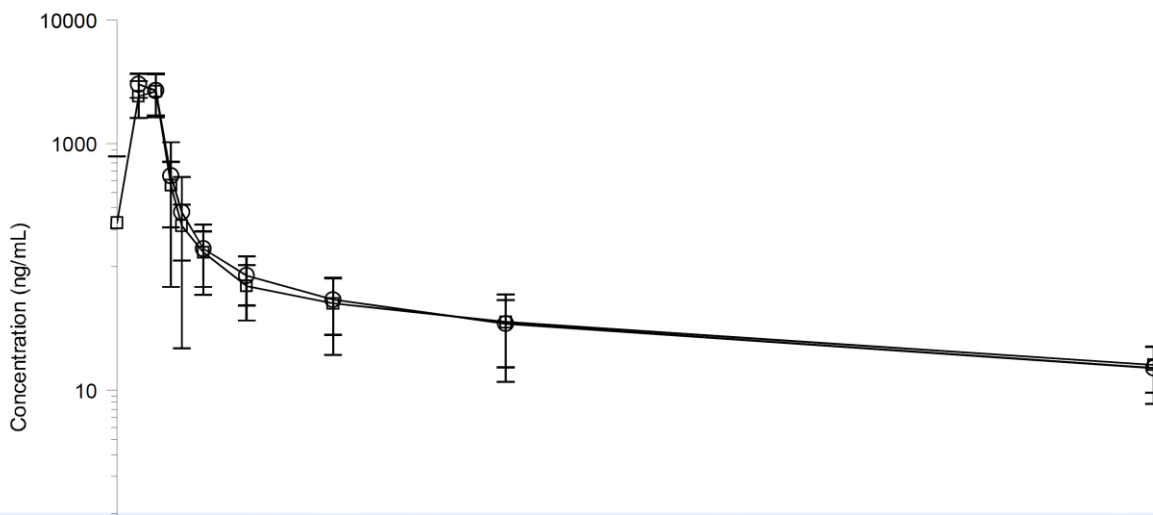
BO17021試験: 進行固形癌

BO16934試験: 前治療歴のあるHER2低発現転移・再発乳癌

PERの投与量: 初回投与量840 mg, 維持投与量420 mg

PERのPKにDTXは影響を与えなかった

DTX単剤投与時又はPER併用時の 血清中Docetaxel濃度推移 (BO17021試験)



薬物動態の視点からは、日本人に関する3剤併用のP1b又はP2臨床試験を省略してもGP3試験への参加は可能

○: DTX 75 mg/m² + PER 420 mg (サイクル1)
 □: DTX 75 mg/m² + PER 420 mg (サイクル2)

DTXのPKにPERは影響を与えなかった

安全性の視点

■ PERの安全性プロファイルの民族差

● PERの国内及び海外P1試験の比較

- 主な有害事象は民族によらず，下痢などの消化器症状及び発疹であった。
- 日本人及び外国人ともに，うっ血性心不全を含む左室機能不全等，心障害に関する重大な有害事象は認められなかった。
- 日本人及び外国人ともに，インフュージョンリアクションが問題となることはなかった。

有害事象の発現傾向に民族間で大きな違いはなかった

安全性の視点

■ 併用時の安全性プロファイル

- PERとTRA併用の海外P2試験 (BO17929試験)

TRAとPERを併用しても、TRAで知られている臨床的に重要な心臓に関する有害事象は報告されず、その他の新たな安全性上の懸念も認められなかった

- PERとDTX併用の海外P1b試験 (BO17021試験)

DTXとPERの安全性プロファイルからみて、両薬剤を併用しても、新たな安全性上の懸念は認められなかった

安全性の視点からは、臨床試験の中で患者を注意深く観察することで、日本人に関する3剤併用のP1b又はP2試験を省略しても、GP3試験への参加は可能

Docetaxelの用法・用量の視点

■ DTX 75mg/m²の投与量

- 乳癌術前療法に関する国内の医師主導試験で、以下の参考情報があった
 - DTX 75mg/m²単剤投与時の忍容性が確認されていた。
 - TRA と DTX 75mg/m²の併用でも治験継続に影響する有害事象は認められなかった。

日本人患者に対して、DTX 75mg/m²をTRA及びPERと併用しても、臨床試験の中で注意深く患者の安全性を確認することで、GP3試験に参加することに問題はない

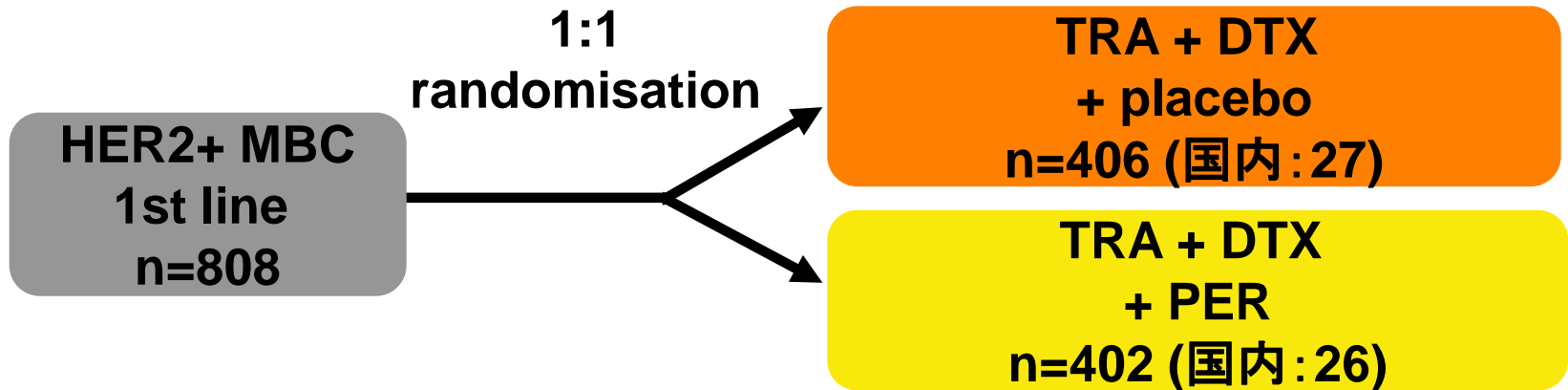
国際共同治験の成績の紹介

国際共同第III相臨床試験：CLEOPATRA の概要

Clinical **E**valuation of **P**ertuzumab
and **T**rastuzumab

試験デザイン

- 対象:HER2陽性転移・再発乳癌
- 試験デザイン:無作為化, 二重盲検, プラセボ対照国際共同第III相臨床試験
- 有効性:PFS, OS



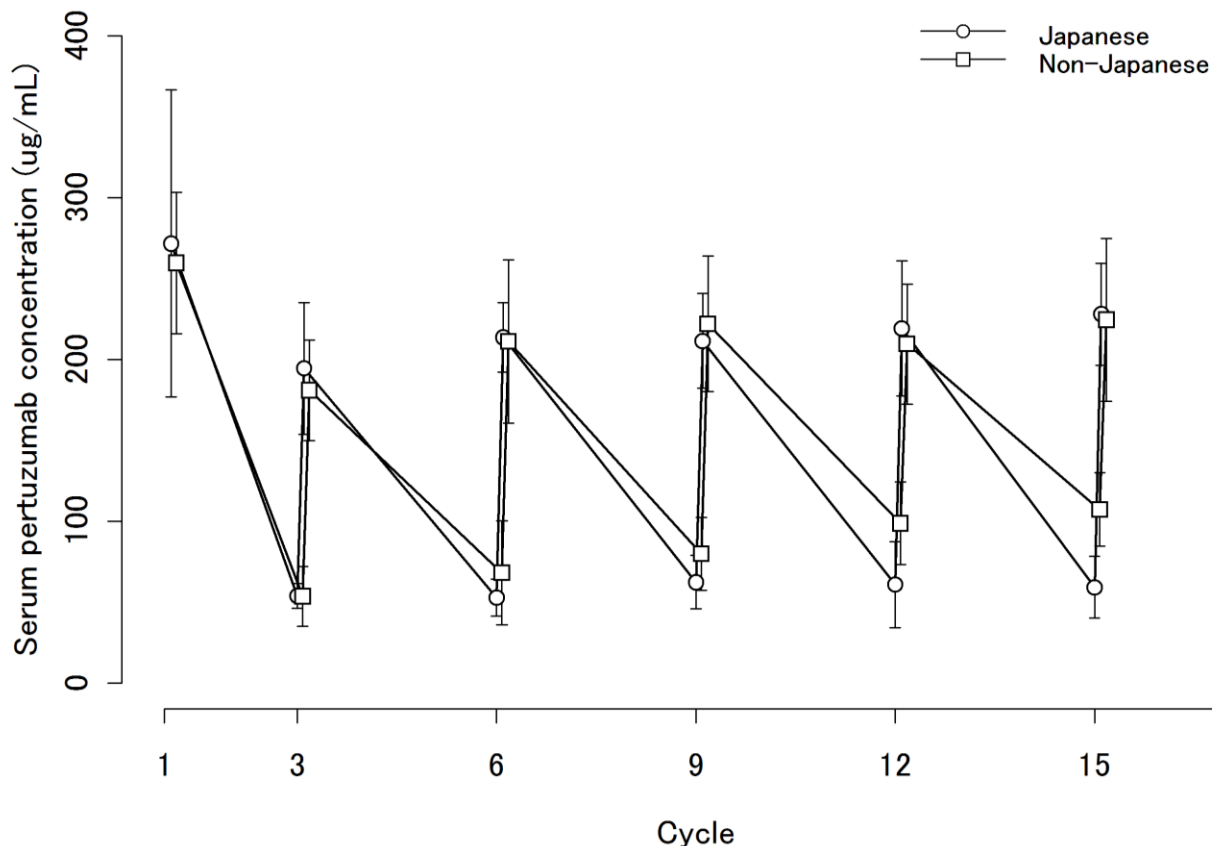
- 投与量:
 - ✓ PER (placebo): 420mg (初回840 mg) q3w
 - ✓ TRA: 6mg/kg (初回8 mg/kg) q3w
 - ✓ DTX: 75mg/m² (100 mg/m²まで増量可) q3w

PER投与群での有害事象発現状況の民族差 (CLEOPATRA試験)

事象名	PER群			
	日本人患者 26例		外国人患者 381例	
	All	≥Gr.3	All	≥Gr.3
下痢	22(84.6)	4(15.4)	250(65.6)	28(7.3)
悪心	16(61.5)	2(7.7)	156(40.9)	3(0.8)
嘔吐	6(23.1)	1(3.8)	92(24.1)	5(1.3)
発疹	18(69.2)	0	119(31.2)	3(0.8)
疲労	19(73.1)	1(3.8)	134(35.2)	8(2.1)
脱毛症	25(96.2)	0	223(58.5)	0
好中球減少症	8(30.8)	8(30.8)	207(54.3)	191(50.1)
無力症	4(15.4)	1(3.8)	102(26.8)	9(2.4)
食欲減退	20(76.9)	2(7.7)	99(26.0)	5(1.3)
末梢性浮腫	6(23.1)	1(3.8)	88(23.1)	1(0.3)
粘膜の炎症	0	0	113(29.7)	6(1.6)
筋肉痛	8(30.8)	0	85(22.3)	4(1.0)
爪の障害	17(65.4)	0	76(19.9)	5(1.3)
貧血	6(23.1)	1(3.8)	88(23.1)	9(2.4)
末梢性ニューロパチー	7(26.9)	1(3.8)	79(20.7)	10(2.6)
咳嗽	6(23.1)	0	81(21.3)	2(0.5)

CLEOPATRA試験サブスタディ

民族別の血清中pertuzumab濃度の推移



CLEOPATRA試験サブスタディのサイクル1, 3, 6, 9, 12及び15の投与前(トラフ値)及び投与終了後(ピーク値)の薬物濃度データ。

日本人: N = 4, 日本人以外: N = 15

Pertuzumab単剤P1の日本人データだけで GP3試験に参加するための検討結果(まとめ)



■ 薬物動態特性

- 治療域の投与量で線形性を示し、民族間でPKに明らかな差はなかった
- 併用薬との相互作用の懸念がなかった

■ 安全性

- PER単剤の最大用量でも安全性上懸念を示す有害事象が認められなかった
- PERとTRAの併用, PERとDTXの併用でも, 安全性プロファイルの変化はなく, 重大な懸念を示す有害事象は認められなかった

Pertuzumab単剤P1の日本人データだけで GP3試験に参加するための検討結果(まとめ)



- 併用薬に関する国内外の臨床試験データの存在
 - TRA及びDTXに関する安全性・有効性・薬物動態データの存在
- PERに関する海外臨床試験データの存在
 - PER単剤投与時及び化学療法剤との併用時の安全性・有効性・薬物動態の海外データの存在

事務連絡との関係

■ 日本人での第 I 相試験を実施しないことが許容されう ると考えられる場合の例

- ✓ イ 併用投与の場合で、被験薬及び併用薬で一定の毒性が認められるものの、
単独投与における開発医薬品の安全性が日本人で確認されており、民族的要因に関する既存の知見から、安全性に民族間での顕著な差異は認められないと判断できる
場合

- 平成26年10月27日付け 厚生労働省医薬食品局審査管理課 事務連絡「国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方について」