

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業
事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名:

(日本語) アンドロゲンレプター陽性進行期乳房外パジェット病に対する抗アンドロゲン療法第II相
臨床試験(EMPD_AA)

(英語) Phase II Trial of Anti-Androgen therapy for patients with Metastatic extramammary Paget's disease ExpResing
Androgen-Receptor (EMPD_AA)

研究開発実施期間: 令和 3年 4月 1日~令和 4年 3月 31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 中村 善雄

(英語) Yoshio Nakamura

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 学校法人慶應義塾・慶應義塾大学医学部・専任講師

(英語) Keio University・School of Medicine・Assistant Professor

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

乳房外パジェット病(EMPD)は主に高齢者の外陰部、腋窩に生じる上皮系皮膚悪性腫瘍であり、有病率は0.6人/10万人で希少がんにはまる疾患である。EMPDの遠隔転移を有する進行例は国内で年間200例程度と稀ながらも、生命予後は約1.5年と短く、重篤な疾患である。しかしながら、全身治療における保険適応のある薬剤がなく、進行期における標準治療は存在しない。そのため、過去の症例報告や使用経験などに基づいたいくつかの化学療法が試みられているのが実状である。しかし、化学療法の奏効期間は平均数ヶ月程度と報告されており、十分な有効性が得られていると言えない。また、発症年齢の多くが70歳台と高齢者に好発するEMPD患者においては、血液毒性を殺細胞性抗がん剤はじめとした種々の有害事象が高頻度に生じる殺細胞性抗がん剤の忍容性は決して高くない。EMPDでは約8割にアンドロゲン受容体(Androgen Receptor, 以下AR)発現があり、疾患の進行にAR発現やアンドロゲン産生酵素の関与が示唆されている。そこで、我々はEMPDに対する抗アンドロゲン療法を計画し、後述するようにAR陽性EMPDオルガノイドにより、抗アンドロゲン療法の有用性を基礎的検討にて示した。抗アンドロゲン療法は内分泌療法であり、従来の殺細胞性抗がん剤とは作用機序、忍容性の面で一線を画す治療法であり、EMPD同様高齢者に好発する進行期の前立腺癌において標準的な治療法となっている。進行期EMPD患者に対して「がんと共存していける新しい治療法

の提供」が期待でき、治療体系が革新的に進歩する可能性がある。疾患の希少性故に企業としての新薬の開発優先度が低く、今後も企業主導で開発が行われる見込みは乏しいため、アンメットメディカルニーズに応えるため医師主導治験での開発がもっとも現実的と考えた。

本課題は、令和3年度の臨床研究・治験推進研究事業の step1 に採択され、医師主導治験を行うため、①非臨床データの構築と並行して、RS 戦略相談、対面助言、企業との交渉を経て治験プロトコルを作成し、IRB 承認され、治験届を提出した。

科学的根拠となる非臨床データの構築について、これまで EMPD の進行とアンドロゲンの関係性に関する研究成果は、「浸潤がんは表皮内がん比べ AR 陽性率や 5α -red1 など複数のアンドロゲン産生酵素が有意に高い」、などといった間接的なものしか存在しなかった。その理由として、EMPD では細胞株の樹立ができていなかったことが挙げられる。しかし令和3年、申請者の所属する慶應義塾大学皮膚科は JSR 株式会社との共同研究において AR 発現 EMPD オルガノイドの樹立に成功した。そして、AR 発現 EMPD オルガノイドへの AR アゴニスト添加実験においてアンドロゲン受容体アゴニストの添加により細胞増殖が活性化されること（未公表データ、論文作成中）、AR アンタゴニスト添加実験において、アンタゴニストの濃度依存性に細胞増殖が低下することを示した（未公表データ、論文作成中）。これにより科学的に AR 陽性 EMPD の増殖にアンドロゲンが直接関与しており、抗アンドロゲン療法が有効である可能性が示唆された。一方臨床データとしては、進行期 EMPD に対する抗アンドロゲン薬と LH-RH アゴニスト併用療法での骨転移の縮小例やリンパ節転移の縮小例など有効例の報告が 2000 年代より見られるが、これまで前向き試験は行われていない。オルガノイド研究の結果からは AR アンタゴニスト単剤でも有効である可能性が示唆されたが、実臨床での奏効例の報告は全て LH-RH アゴニストとの併用である。また既述のように、他のアンドロゲン依存性腫瘍である唾液腺癌の臨床研究では抗アンドロゲン薬単剤と比べ LH-RH アゴニストとの併用療法がより高い奏効率を示している。これらの点を鑑みて、本試験では AR アンタゴニスト単剤だけでなく LH-RH アゴニストの併用療法の cohorts を設定し、単剤・併用療法のいずれの治療効果も評価していく試験デザインとした。

PMDA 事前面談は令和3年4月に行われ、1) II 相試験として実施すること、2) 標準治療がないことより単群で行うこと、3) LH-RH 製剤との併用療法での有効性も評価したいので2つの cohorts を設置すること、4) 主要評価項目を疾患制御率に設定すること、について相談を行なった。4) について奏効率とすべきとの助言を受け、その他設定根拠について記載の上、対面助言に進むよう指示された。本試験では当初、患者レジストリデータを対照群のヒストリカルデータとして用い、主要評価項目を疾患制御率としてデザインすることを提案したが受け入れられず主要評価項目を奏効率に変更することとなった。

PMDA 対面助言は令和3年10月に行われ、1) 対象患者を AR 陽性進行期乳房外パジェット病とすること、2) 用法用量を AR アンタゴニスト X の経口内服、併用 cohorts はこれに加え LH-RH アゴニスト Y の皮下注射とすること、3) 主要評価項目は奏効率 (RECIST1.1) とすること、4) 目標症例数は1 cohorts あたり 20 例、計 40 例とすること、について相談を行った。1) の相談項目における AR 陽性の定義について、我々は免疫組織化学染色 (IHC) において腫瘍細胞の 10% 以上の核内に染色される症例を AR 陽性と定義した。しかし、EMPD における AR の発現率や、AR 陽性の EMPD における抗アンドロゲン療法の有効性について得られている情報が現時点では限定的であることから、① IHC において腫瘍細胞の 10% 未満が AR に染色された患者を対象に含める、② EMPD の病理組織標本において AR の IHC が日常的に実施されていると言い難い点から体外診断薬の開発が必要、との機構意見をいただいた。また、2) 3) 4) の相談項目については、「受け入れ可能」との機構意見をいただいた。機構意見を踏まえ、主要評価項目の対象患者は IHC で AR 陽性率 10% 以上の患者に限定するが、AR 陽性率 10% 以上の患者が 20 例登録完了するまでは、AR 陽性率 10% 未満の陽性患者も組み入れ可能とし、副次的な解析として、AR 陽性率が異なる腫瘍間における奏効率の比較等を行うこととした。また体外薬診断薬の同時開発のため治験開始前までに治験に用いる抗体の選定と体外診断薬開発に向けた AR 染色に関わる至適条件の確立、陽性率算出の標準作業手順書の確立を行い、治験中は体外診断薬の開発に向けて中央

検査施設にて GLP に準拠したデータ蓄積を行うこととした。

上記および企業との交渉の上、試験デザインをランダム化、2 コホート、並行非比較、多施設共同、第 II 相試験とし、対象を AR 陽性 (IHC10%以上) の進行期 EMPD、主要評価項目を奏効率 (画像中央判定) とした。コホート 1 は X 単剤、コホート 2 は X+Y 併用療法で、1 コホートあたり 20 例と決定し、プロトコール作成を完了した上で、2 月に IRB 承認を受け、3 月に PMDA に治験届を提出した。

EMPD は患者の年齢層が高齢であり、本研究は殺細胞性抗癌剤に比べて高い忍容性が期待できる内分泌療法に着目し開発を計画した。EMPD において内分泌療法に関する臨床試験は海外含めてこれまで存在せず、少ない後方視研究の報告をもとに実臨床で用いられている殺細胞性抗がん剤や、開発中の HER2 阻害薬など分子標的薬とも作用機序が異なる薬剤であり、極めて独創的な臨床試験と考えられる。EMPD では文献上 8 割が AR 陽性とされ、我々の先行研究では進行例では約 9 割が AR 陽性 (未公表データ、論文作成中) であり、忍容性の高さのみならず門戸の広い治療の開発が期待できるものと考えている。試験薬である X は、AR のリガンド結合部位にアンドロゲンが結合するのを競合的に阻害するとともに、転写因子である AR の核内移行を阻害し、標的遺伝子の転写を抑制する。これらの作用により、AR を介したシグナル伝達を阻害し、アンドロゲン依存性腫瘍の増殖を抑制する。また、既存の薬剤とは異なる特徴的な化学構造 (極性基を有するピラゾール環など) を有しており、AR と高い親和性で結合して強力な阻害作用を発揮する。また、Y は LH-RH アゴニストで、下垂体における LH-RH 受容体を持続的に刺激し受容体の感受性を低下させることにより LH の分泌が抑制される。その結果、精巣からのテストステロン合成が阻害され、外科的去勢と同等のアンドロゲン除去効果を示す。前立腺癌においては、LH-RH アゴニストと AR アンタゴニストを併用するアンドロゲン完全抑制療法 (CAB 療法) が、精巣のみならず副腎由来のアンドロゲンも遮断できる治療として単剤療法を上回る有効性が示され標準治療となっている。さらに、近年、AR 陽性唾液腺癌においても抗アンドロゲン薬単剤の第 II 相試験で奏効率 15.2%であった一方で LH-RH 製剤との併用療法で 41.7%の奏効率を得ており LH-RH 製剤との併用療法でより高い効果を示す可能性がある。オルガノイドの非臨床データからは、AR アンタゴニストでも有効である可能性がある一方で、上述のように最大限のアンドロゲン除去という作用機序および AR 陽性他がん腫のデータからは CAB 療法への期待もあるため、本研究課題では単剤療法と CAB 療法 2 つのレジメンについて各コホート間の比較は行わないランダム化第 II 相試験を計画した。いわゆる並行非比較レジメンを用いた試験デザインであり、一試験で未承認薬 2 剤の同時承認を可能とする戦略的な試験デザインであるだけでなく、希少がんへの併用療法開発のモデルの一つにも成り得る。

Extramammary Paget's disease (EMPD) is a rare skin cancer affecting the genitals and armpit regions of the elderly, with a prevalence of 0.6 / 100,000. Although the prognosis of advanced EMPD with distant metastasis is poor, there is no standardized systemic treatment. Currently, in Japan, chemotherapy such as taxane-based anticancer drugs is tried, but the progression-free survival time of chemotherapy is unsavory, about several months. Since EMPD mainly affects the elderly, cytotoxic agents are not well tolerated due to adverse events such as hematological toxicity. Currently, endocrine therapy is one of the main systemic therapy for hormone-dependent cancers such as prostate cancer and breast cancer. In EMPD, androgen receptor (AR) is frequently expressed in tumor cells, and it has been reported as case reports that the combined use of an antiandrogen drug and an LH-RH agonist was effective for EMPD. Recently, we have succeeded in establishing an AR-expressing EMPD organoid, indicating that androgens may be directly involved in cell proliferation of AR-positive EMPD. Since endocrine therapy differs from conventional cytotoxic agents in terms of mechanism of action and tolerability, it can be expected to meet the needs of patients who have difficulty in continuing cytotoxic agents. This study is an

investigator-initiated phase II clinical trial for androgen receptor-positive advanced stage EMPD. The study design is multicenter, open-label, non-comparative study. Cohort 1 is a single agent of antiandrogenic agent X, and cohort 2 is a combination of X and luteinizing hormone-releasing hormone(LH-RH) agonist Y. The goal is to enroll 20 cases in each cohort, for a total of 40 cases (cases with an AR positive rate of 10% or more). In addition, this study aims to develop a companion diagnostic agent for AR staining in EMPD. Good laboratory practice (GLP)-compliant data will be accumulated, analytical test validation, and clinical test validation will be performed at the central laboratory in the clinical trial. Due to the small number of cases of EMPD, it is difficult to conduct a phase III study. We plan to apply for regulatory affairs based on the results of this clinical trial.