

治験結果



治験依頼者: Eisai Inc.

治験薬: レンバチニブ (E7080)

治験の簡略標題: 肝細胞がんと呼ばれる肝臓がん患者におけるレンバチニブとペムブロリズマブの併用作用および安全性を検討する治験

ご協力に感謝いたします！

治験薬であるE7080(レンバチニブ)をペムブロリズマブと呼ばれる別の薬剤と併用投与する治験にご参加いただきました。あなたとその他のすべての参加者の皆様のご協力により、レンバチニブとペムブロリズマブの併用投与について、またその治療が肝細胞がんと呼ばれる肝臓がんの一種の患者さんにどのように役立つかについて、研究者はより多くの情報を得ることができました。がんとは、体内の細胞が無制御に分裂し、体の他の部位に広がる病気のことをいいます。

日本の製薬企業であり、本治験の依頼者であるエーザイは、皆様のご協力に感謝いたします。エーザイは、アンメットニーズの領域における継続的研究と、皆様にご参加いただいた治験結果の共有を通じて、健康の改善に取り組んでおります。

本概要は、メディカルライティングと薬事申請書類作成企業であるCertara Synchrogenixと共にエーザイが作成しました。

本治験に参加した方で、結果について質問がある場合は、治験実施医療機関の医師またはスタッフにご相談ください。

本治験開始からの経緯

本治験は2017年2月に開始されました。

本治験には、フランス、イタリア、日本、ロシア連邦、スペイン、英国、および米国の24の実施医療機関から163名にご参加いただきました。163名の参加者のうち、104名が治験薬の投与を少なくとも1回受けました。

治験依頼者は、2022年11月までに収集されたデータを確認し、結果の報告書を作成しました。本書はその報告書の概要です。

本研究が必要とされた理由

研究者は、肝臓がん患者のための新たな治療法を模索していました。肝臓がん患者に対する標準治療には、手術や腫瘍のサイズを縮小するのに役立つ他の治療法があります。しかし、これらの治療は、特にがんのステージが進んでいる場合、すべての肝臓がん患者の役に立つとは限りません。したがって、研究者は、これらの人々も助けられる可能性のある新しい治療法について知りたいと考えていました。

レンバチニブは、がん細胞に増殖を指示するシグナルを阻害することで、腫瘍の増殖を阻止します。また、がん細胞が増殖し続けるために必要な新しい血管を形成することも阻止します。ペムブロリズマブは、免疫系ががん細胞を特定して標的化する手助けをし、腫瘍のサイズを縮小させます。

本治験の研究者は、肝臓がんの患者さんに対してレンバチニブとペムブロリズマブを併用投与したときに効果があるかどうかを明らかにしたいと考えていました。また、治験中の患者さんに健康上の何らかの問題が生じたかどうかを調べたいと考えていました。

本治験で研究者が答えを得たいと考えていた主な課題を以下に示します。

- レンバチニブをペムブロリズマブと併用した場合、肝臓がん患者の腫瘍サイズを縮小させる効果はどの程度であったか。
- 治験治療に奏効を示した肝臓がん患者の奏効期間はどのくらいであったか。
- レンバチニブとペムブロリズマブを投与された患者に、どのような有害事象が認められたか。有害事象とは、治験薬または治験薬以外により引き起こされる可能性のある医学的な問題です。

本治験は、上記の課題に対する正確な答えを得ることを目的としてデザインされたことをご理解いただくことが重要です。上記以外にも、レンバチニブとペムブロリズマブの併用作用についてより詳しく知るために、研究者が答えを得たいと考えていた課題はありましたが、それらは本治験で答えを得るための主な課題ではありませんでした。

本治験の構成

上記の課題の答えを得るために、研究者は18歳以上の男性および女性に協力を依頼しました。本治験には47～86歳の患者さんにご参加いただきました。これらの患者さんのうち、81%が男性、19%が女性でした。

本治験は2つのパートで構成されていました。

- **パート1:** 研究者は、ペムブロリズマブと併用投与されるときレンバチニブの2つの異なる用量の安全性について知りたいと考えていました。
- **パート2:** 研究者は、肝臓がん患者の腫瘍サイズを縮小させるのにレンバチニブとペムブロリズマブがどのように併用作用するかを知りたいと考えていました。また、患者さんが治験治療に奏効した期間についても調べたいと考えていました。

本治験のすべての患者さんは、手術で切除できない肝臓がんを有していました。

肝臓の50%以上に影響を及ぼす肝臓がんがある方、胆管(胆汁を運ぶ管)に影響を及ぼす肝臓がんがある方、または以前にレンバチニブの投与を受けたことがある方は、この治験に参加できませんでした。

本治験は「非盲検」試験でした。非盲検試験とは、患者さん、治験担当医師およびスタッフ、並びに治験依頼者が、患者さんがどの治験治療を受けたかを知っている試験です。

治験治療は、治療サイクルと呼ばれる21日間の期間で行われました。投与されるレンバチニブおよびペムブロリズマブの用量はミリグラム(mg)で測定され、患者さんの体重に基づいて決定されました。体重が60 kg未満の患者さんは、1日8 mgの開始用量でレンバチニブの投与を受けました。体重が60 kg以上の患者さんは、1日12 mgの開始用量でレンバチニブの投与を受けました。すべての患者さんは、3週間ごとに200 mgのペムブロリズマブの投与を受けました。

レンバチニブはカプセルで経口で服用しました。ペムブロリズマブは、静脈に針を通して投与(静脈内投与またはIVとも呼ばれます)されました。

- **パート1:** 各患者さんは、1治療サイクル(21日間)でレンバチニブおよびペムブロリズマブの初回投与を受けました。最初のサイクルを完了した患者さんは、パート2に移行することが認められました。
- **パート2:** 患者さんは以下のいずれかが起こるまで、レンバチニブとペムブロリズマブの投与を同じ用量で継続しました。
 - がんが悪化した
 - 毒性のために治験を中止した
 - 患者さんが治験参加の中止を選択した、または同意を撤回した
 - 治験依頼者が治験を終了することを選択した

以下の図は、本治験における治療内容を示しています。



104 名

投与を受けた患者



患者さんは**レンバチニブ**を
経口で服用し、
ペムブロリズマブは静脈内
投与されました。



治療サイクルは**21日間**
でした。

治験中に実施した検査や評価

治験開始前、治験担当医師は、各患者さんが治験に参加できるかどうかを確認するために、詳細な身体検査を実施しました。

治験担当医師または治験スタッフは、以下も実施しました。

- 身体検査の実施および各患者さんが治験参加前に使用していた薬剤の確認
- 各患者さんの心臓の健康状態の確認
- 分析のために血液および尿検体の採取
- 腫瘍評価のために各患者さんの脳、骨、および体のスキャンを実施

パート1およびパート2の治療期間中、治験担当医師または治験スタッフは以下を実施しました。

- 腫瘍評価のために必要に応じて各患者さんの脳、骨、および体のスキャンを実施
- 分析のために血液および尿検体の採取
- 各患者さんが使用していた他の薬剤の確認
- 各患者さんに発生した有害事象の確認

すべての患者さんは、最後に治験薬を投与してから**30日以内**に実施医療機関に来院しました。

この来院で患者さんは以下を行いました。

- 身体検査
- 心臓の健康状態の確認
- 分析のための血液および尿検体の提供
- 副作用や使用していた薬剤についての問診

治験担当医師または治験スタッフは、最後の患者さんが治験のパート2に参加してから最長2年後まで、または患者さんが同意を撤回するまで、12週間ごとに患者さんの健康状態の確認を継続しました。

以下の図に、本治験の実施内容を示します。

本治験の実施内容

治験開始前

各患者さんが治験に参加できることを確認するため、治験担当医師または治験スタッフは以下を実施しました。

- すべての患者さんが肝臓がんを有していることの確認
- 各患者さんの心臓の健康状態の確認
- 血液検体および尿検体の採取
- 各患者さんの腫瘍評価のためのスキャンを実施

治療期間中

治験に参加できるすべての患者さんは、割り付けられた用量の治験治療を受けました。

治験担当医師または治験スタッフは以下を実施しました。

- 患者さんの健康状態の継続的な確認
- 患者さんの健康上の問題の有無や使用していた薬剤についての問診

最終投与後

すべての患者さんは、最後に治験薬を投与してから**30日**以内に実施医療機関に来院しました。

治験担当医師または治験スタッフは、最終的な身体検査を行い、血液検体および尿検体を採取し、12週間ごとに患者さんの健康状態を継続的に確認しました。

本治験の結果

これは主な結果の概要です。結果は各患者さんで異なる可能性があるため、個別の結果は本概要には記載されていません。しかし各患者さんの結果は結果の概要の一部となっています。研究者が答えを得たいと考えていた課題の一覧は、本概要の最後に記載されているウェブサイトからご確認いただけます。治験結果の詳しい報告書が閲覧可能な場合は、同ウェブサイトからもご確認いただけます。

研究者は、多くの治験の結果を検討し、どの治療選択肢が最も効果的で忍容性が良好かを判断します。他の治験から、新たな情報や異なる結果が得られる可能性もあります。治療を決定する前には、必ず医師に相談してください。

本セクションの結果は、肝臓がんの治療を初めて受けた100名の患者さんから得られたものです。

レンバチニブをペムブロリズマブと併用した場合、肝臓がん患者の腫瘍サイズを縮小させる効果はどの程度であったか

この課題の答えを得るために、研究者は肝臓がんの患者さんから得られた画像スキャンの結果を調べました。その後、研究者は各患者さんの腫瘍を確認し、治験治療後に腫瘍サイズが縮小したか、または完全に消失したかを調べました。

また、研究者は患者さんの腫瘍の大きさが縮小したかどうかを評価するために、以下のガイドラインも使用しました。

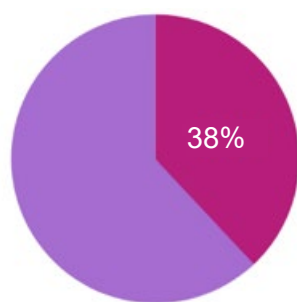
- 固形がんの治療効果判定規準 (RECIST 1.1とも呼ばれます)
- 肝臓がんに対するmodified RECIST (mRECISTとも呼ばれます)

全体として、研究者は以下のことを発見しました。

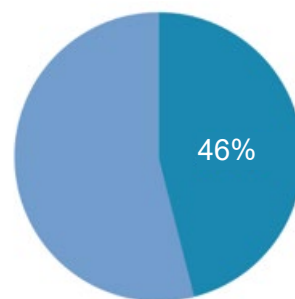
- 肝臓がんの患者さん100名中38名 (38%)にRECIST 1.1を用いた腫瘍サイズの縮小が認められました。
- 肝臓がんの患者さん100名中46名 (46%)にmRECISTを用いた腫瘍サイズの縮小が認められました。

以下のグラフは、腫瘍サイズが縮小した患者さんの割合を示しています。

治験治療後に腫瘍サイズが縮小した患者



RECIST 1.1を用いた場合、肝臓がんの患者さんの**38%**に腫瘍サイズの縮小が認められました



mRECISTを用いた場合、肝臓がんの患者さんの**46%**に腫瘍サイズの縮小が認められました

治験治療に奏効を示した肝臓がん患者の奏効期間はどのくらいであったか

この課題の答えを得るために、研究者は、治験治療に奏効を示した肝臓がんの患者さんから得られた結果を調べました。

腫瘍サイズが縮小した患者さんで、mRECISTに基づき治験治療に腫瘍が奏効を示した期間の中央値は17ヵ月でした。つまり治験治療に奏効を示した腫瘍の半数で効果が17ヵ月超持続し、残りの半数では効果が17ヵ月未満持続したことになります。

RECIST 1.1に基づき腫瘍が治験治療に奏効を示した持続期間の中央値は、腫瘍が悪化した患者さんの数が少なかったため、算出することができませんでした。

患者さんに認められた、健康上の問題

臨床試験で生じる健康上の問題は「有害事象」と呼ばれます。有害事象のうち、生命を脅かすもの、持続的な問題を引き起こすもの、または入院が必要となるものは「重篤な有害事象」と呼ばれます。

本項では、本治験中に生じた有害事象の概要を記載します。これらの医学的な問題は、治験薬によって引き起こされる場合とそうでない場合があります。本概要の最後に記載されているウェブサイトには、本治験で生じた健康上の問題に関する詳細情報が記載されています。ある治験薬が健康上の問題を引き起こすかどうかを確かめるには、多くの研究が必要です。

本セクションの結果は、肝臓がんの治療を初めて受けた100名の患者さんから得られたものです。

有害事象の発現者数

本治験では、99名(99%)に有害事象が発現しました。

以下の表に、本治験における有害事象の発現者数を示します。

本治験における有害事象

	本治験に参加した100名中
有害事象の発現者数	99 (99%)
重篤な有害事象の発現者数	74 (74%)
有害事象によりレンバチニブまたはペムブロリズマブの投与を中止した患者数	47 (47%)

最もよく見られた重篤な有害事象

本治験では、74名(74%)に重篤な有害事象が発現しました。これら74名の患者さんのうち43名に、治験担当医師により治験薬が原因と判断された重篤な有害事象が発現しました。最もよくみられた重篤な有害事象は以下のとおりでした。

- ビリルビン(赤血球の分解産物)値の上昇
- 肝臓の障害による脳の損傷
- 発熱

以下の表は、本治験の2名超の患者さんに発現した重篤な有害事象を示しています。表に記載がない有害事象も認められていますが、発現件数はわずかでした。表に記載がない重篤な有害事象については、詳細な報告書に記載されています。

本治験における重篤な有害事象

	本治験に参加した100名中
ビリルビン値の上昇	9 (9%)
肝臓の障害による脳の損傷	6 (6%)
発熱	5 (5%)
腹痛	4 (4%)
肺の感染	4 (4%)
血液供給の滞りによる心臓疾患	3 (3%)
心臓発作	3 (3%)
肝臓の瘢痕化	3 (3%)
尿を溜めて排出する体の部分の感染	3 (3%)
転倒	3 (3%)
AST値の上昇 ^a	3 (3%)

略語: AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

^a ASTは肝臓の中の酵素で、医師が肝臓の健康状態を確認するために使用します。AST値の上昇は肝機能に問題があることを意味する可能性があります。

本治験では、18名(18%)の患者さんが重篤な有害事象のために死亡しました。死亡した18名のうち、3名に治験薬に関連する重篤な有害事象が認められました。

最もよく見られた有害事象

本治験で最もよく見られた有害事象は以下のとおりです。

- 下痢
- 高血圧
- 食欲低下

以下の表は、本治験の25%以上の患者さんに発現した有害事象を示しています。表に記載がない有害事象も認められていますが、発現件数はわずかでした。

本治験で最もよく見られた有害事象

	本治験に参加した100名中
下痢	60 (60%)
高血圧	47 (47%)
食欲低下	39 (39%)
疲労感	38 (38%)
体重減少	35 (35%)
甲状腺機能低下	33 (33%)
AST値の上昇 ^a	32 (32%)
赤血球の減少	30 (30%)
尿中の過剰なタンパク質	30 (30%)
筋力低下	27 (27%)

略語: AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

^a ASTは肝臓の中の酵素で、医師が肝臓の健康状態を確認するために使用します。ALT値の上昇は肝機能に問題があることを意味する可能性があります。

治験担当医師により治験薬が原因と判断された有害事象が発現した患者さんの人数

本治験では、96名(96%)に、治験担当医師により治験薬が原因と判断された有害事象が認められました。治験担当医師により治験薬が原因と判断された最もよく見られた有害事象は以下のとおりです。

- 下痢
- 高血圧
- 疲労感

本治験が患者さんや研究者にもたらす利益

本治験により、研究者は、レンバチニブをペムブロリズマブと併用したときに肝臓がん患者にどのように役立つことができるかについて理解を深めました。

研究者は、多くの治験の結果を検討し、どの治療選択肢が最も効果的で忍容性が良好かを判断します。本概要では本治験の主な結果のみを記載しています。他の治験から、新たな情報や異なる結果が得られる可能性もあります。

レンバチニブについてはさらなる治験が進行中です。

本治験の詳細について知りたい場合

本治験の詳細については、下記のウェブサイトをご覧ください。本治験の詳細な報告書が発表されたら、下記のウェブサイトからご確認いただけます。

- <https://www.clinicaltrials.gov> - サイトを開いたら、検索欄に「NCT03006926」と入力し、「Search(検索)」をクリックします。

治験標題: 肝細胞癌患者を対象としたレンバチニブ＋ペムブロリズマブの非盲検第1b相試験

治験実施計画書番号: E7080-J081-116

本治験の治験依頼者であるエーザイは、日本の東京に本社を置き、米国ニュージャージー州ナットリ、および英国ハートフォードシャー州ハットフィールドに地域本社を置いています。一般的な情報については、以下の電話番号にお問い合わせください: 44-845-676-1400 (英国) および 1-888-274-2378 (米国)。

心より感謝いたします

本治験への参加にお時間を費やしていただいたこと、並びにご関心をお寄せいただいたことにつきまして、エーザイより感謝申し上げます。皆様のご協力は、医療の研究と改善における価値のある貢献となりました。

エーザイ株式会社は、日本に本社を置く、研究開発を基軸としたグローバル製薬会社です。弊社では、企



業理念を「患者様とご家族の皆様を第一義に考え、そのベネフィット向上に貢献する」と定義しております。これが弊社のヒューマン・ヘルスケア(hhc)の哲学です。弊社では、研究開発施設、製造施設、およびマーケティング子会社から成るグローバルネットワーク全体で10,000人超の従業員が活動し、オンコロジーや神経学など、アンメットメディカルニーズの高い複数の治療領域で革新的な製品を提供することにより、弊社のhhc哲学の実現に努めております。詳細は、弊社ウェブサイト(<https://www.eisai.com>)をご覧ください。



Certara Synchrogenixは、メディカルライティングと薬事申請書類作成の世界的な企業であり、

臨床試験の参加者募集またはその実施には関与していません。

Certara Synchrogenix本社: 100 Overlook Center, Suite 101, Princeton, NJ 08540

<https://www.certara.com> • 1-415-237-8272