

治験結果



治験依頼者:

Eisai Co., Ltd.

治験薬:

レンバチニブ(E7080)

ニボルマブ(ONO-4538)

治験標題(簡易的な名称):

肝臓がん患者におけるレンバチニブとニボルマブの
併用作用およびその安全性を検討する治験

ご協力ありがとうございました！

治験薬であるレンバチニブ(E7080)をニボル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。あなたやご参加いただいたすべての患者さんのご協力により、レンバチニブとニボルマブの併用投与について、またその治療が肝臓がんの患者さんにどのように役立つかについて、研究者ら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。

本治験の依頼者であるエーザイ(日本の製薬企業)は、参加者の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ある領域における研究の継続と、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。

本文書は、メディカルライティングと薬事文書作成企業であるCertara Synchrogenixと共にエーザイが作成しました。

本治験にご参加いただいた方で、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。

これまでの経緯

本治験は2018年1月に開始され、2022年12月に終了しました。

本治験には、日本の7つの実施医療機関から39名にご参加いただきました。これらの39名中、治験治療を1回以上受けた方は30名です。

治験依頼者は、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、肝臓がん患者さんのための新たな治療法を模索していました。肝臓がん患者さん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さんの役に立つとは限りません。

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。ニボルマブは、腫瘍細胞と戦うために作用する抗体（体が異物と戦うのを助けるタンパク質）です。

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ニボル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何らかの問題が生じたかどうか調べたいと考えていました。

本治験で研究者ら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。

- 本治験でレンバチニブとニボルマブの投与を受けた患者さんにどのような用量制限毒性（DLT）が認められたか。DLTとは、治験薬に関連する健康上の問題で、患者さんに高用量を投与できなくなります。
- 肝臓がんの患者さんにおけるレンバチニブとニボルマブの安全性と忍容性はどの程度であったか。
- レンバチニブとニボルマブの投与を受けた患者さんに、どのような有害事象が認められたか。有害事象とは医学的な問題のことで、治験薬によって引き起こされる場合もあればそうでない場合もあります。

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、レンバチニブとニボル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ことを目的とする主な課題ではありませんでした。

本治験のタイプ

上記の課題の答えを得るために、研究者らは20歳以上の患者さん（男性および女性）に協力を依頼しました。本治験には、36～81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、80%が男性、20%が女性でした。

本治験には2つのパートがありました。

- **パート1:** 研究者らは、ニボルマブと併用した場合のレンバチニブの忍容性について知りたいと考えていました。
- **パート2:** 研究者らは、肝臓がん患者さんの腫瘍サイズを縮小させるのにレンバチニブとニボルマブがどのように併用作用するか、またその安全性を知りたいと考えていました。

本治験のパート1にご参加いただいたすべての方は、手術では切除できない、または別の標準治療がない肝臓がんを患っていました。

本治験のパート2にご参加いただいたすべての方は、手術では切除できない進行性肝臓がんの治療を受けていませんでした。

以前にレンバチニブまたはニボルマブの投与を受けていた場合、この治験にご参加いただけませんでした。

本治験は「非盲検」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、ならびに治験依頼者に、患者さんが受けた治験治療が知られている試験です。

治験薬の投与は、治療サイクルと呼ばれる4週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ニボル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、2週間ごとに240 mgのニボル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。ニボルマブは、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（4週間）にわたってレンバチニブとニボルマブの投与を受けました。最初のサイクルを完了した患者さんは、以下のいずれかが認められるまで投与を継続することができました。
 - がんが悪化した
 - 毒性のために治験を中止した
 - 患者さんが妊娠した
 - 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
- **パート2:** パート1で忍容性が確認された後、上記のいずれかが認められるまで、患者さんはレンバチニブとニボルマブの投与を受けました。

以下の図は、本治験における治療内容を示しています。



30 名
の患者さんが治験薬の投
与を受けました。



患者さんは**レンバチニブ**を
経口で服用し、
ニボルマブは静脈内投与され
ました。



治療サイクルは
4 週間でした。

治験中に実施した検査や評価

治験開始前に、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に参加する前に服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
- 解析のための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。

- 腫瘍の評価のための必要に応じた各患者さんの脳、骨、身体のスキャンの実施
- 解析のための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
- 各患者さんに認められた健康上の問題の確認

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受けました。

- 身体検査
- 解析のための血液および尿検体の採取
- 認められていた健康上の問題や使用していた薬剤に関する質問

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、本治験の実施要領を示します。

本治験の実施要領

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
- 血液および尿検体の採取
- 各患者さんの腫瘍評価のための画像スキャンを実施

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

これは主な結果の要約です。結果は患者さんごとに異なっている可能性があるため、個別の結果は本書には記載されていません。とはいえ、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ください。治験結果の詳しい報告書が発表された場合は、同ウェブサイトからご確認ください。

研究者らは、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。

本治験でレンバチニブとニボルマブの投与を受けた患者さんにどのようなDLTが認められたか

この課題の答えを得るために、研究者らは本治験のパート1で肝臓がん患者さんに認められたDLTを調べました。用量制限毒性とは、治験薬の投与に関連する健康上の問題で、患者さんに高用量の治験薬を投与できなくなることがあります。

本治験のパート1では、6名のうちDLTが認められた患者さんはいませんでした。

肝臓がんの患者さんにおけるレンバチニブとニボルマブの安全性と忍容性

この課題の答えを得るために、研究者らは治験中に患者さんに認められた有害事象を調べました。

全体として、研究者らは以下のことを発見しました。

- 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すべての患者さんに認められたこと
- 15名の患者さんに重篤な有害事象が認められたこと
- 3名が有害事象により亡くなったこと

レンバチニブおよびニボルマブの安全性に関する詳細を以下に示します。

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、生命を脅かすものまたは死亡、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。これらの健康上の問題は、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。

有害事象の発現者数

本治験では、30名(100%)に有害事象が発現しました。

以下の表に、本治験のパート1およびパート2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30名中
有害事象の発現者数	30 (100%)
重篤な有害事象の発現者数	15 (50%)
有害事象によりレンパチニブの投与を中止した患者数	5 (17%)
有害事象によりニボルマブの投与を中止した患者数	5 (17%)

最もよく見られた重篤な有害事象

本治験では、15名(50%)に重篤な有害事象が発現しました。これら15名の患者さんのうち10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。1件を除き、すべての重篤な有害事象はそれぞれ1名に発現しました。2名の患者さんに発現した重篤な有害事象は、肝臓の障害による脳の損傷でした。

本治験では、3名(10%)が、アスペルギルスと呼ばれる真菌による肺感染、心臓の血管の裂傷、または肝不全の重篤な有害事象により亡くなりました。

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
- 手足症候群
- 声の調子や高さの変化

以下の表は、本治験のパート1およびパート2で30%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30名中
下痢	19 (63%)
手足症候群	18 (60%)
声の調子や高さの変化	16 (53%)
食欲低下	15 (50%)
尿中の過剰なタンパク質	14 (47%)
高血圧	11 (37%)
甲状腺機能低下	10 (33%)
口内の粘膜の炎症	10 (33%)
疲労	9 (30%)
全般的な体調不良	9 (30%)

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、すべての患者さん(100%)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。

- 手足症候群
- 声の調子や高さの変化
- 食欲低下

本治験が患者さんや研究者らにもたらす利益

本治験により、研究者らは、レンバチニブをニボルマブと併用したときに肝臓がん患者さん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。

研究者らは、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。本書が示すのは、本治験の主な結果のみにすぎません。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。

ニボルマブと併用したレンバチニブのさらなる臨床試験は計画されていません。

本治験の詳細が閲覧できるサイト

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「NCT03418922」と入力し、「Search(検索)」をクリックします。
- <https://rctportal.niph.go.jp/en> - サイトを開いたら、JPRN検索ポータルに「jRCT2080223794」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パチニブ+ニボルマブの第1b相試験

治験実施計画書番号: E7080-J081-117

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)、1-888-274-2378(米国)、および+81 (0)3-3817-3700(日本)。

ありがとうございました

本治験への参加にお時間を費やしていただいたこと、なら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、医学研究と医療の改善に多大なる貢献をもたらしました。



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国際的な製薬会社です。当社では、その企業理念を「患者様とご家族の皆様を第一義に考え、医療がもたらす利益を高める」と定義しております。これが当社の理念、ヒューマン・ヘルスケア(hhc)です。当社では、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人以上の従業員が活動し、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、当社の理念であるhhcの実現に努めております。詳細は、XXXをご覧ください。



Certara Synchrogenixは、メディカルライティングと薬事文書作成を専門とする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おりません。

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

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