

## 医療関係者以外の方に向けた臨床試験結果の要約

### この試験の名前

ASP5878 第1相試験 一固形癌患者を対象とした ASP5878 の単回及び反復経口投与による非盲検非対照試験

### どうしてこの試験を実施したのか

固形がんは、がんの細胞が無秩序に増えてしまい、また別の場所に転移してしまうこともある病気です。この病気の治療方法としては、手術や、放射線治療、化学療法（抗がん剤治療）等が有効とされています。しかし、これらの治療では十分な効果がみられないことがあります。

ASP5878 は、線維芽細胞成長因子受容体（FGFR）を阻害します。FGFR 及び FGFR に結合する繊維芽細胞成長因子（FGF）は、がん細胞を増殖させる働きをもつことが知られています。ASP5878 は、FGFR あるいは FGF の遺伝子の異常（遺伝子変異）をもつがん細胞や、FGFR あるいは FGF タンパクが多い（過剰発現）がん細胞の増殖を抑制し抗腫瘍効果<sup>1</sup>を示すことが非臨床試験<sup>2</sup>で示されています。

この試験の目的は、この試験への参加に同意していただいたがん患者さんに、試験薬 ASP5878 を服用していただき、その安全性と忍容性<sup>3</sup>を確認し、適切な用法・用量を見つけ出すことでした。そして、その結果で決まった用法・用量で ASP5878 を服用していただき、その安全性を確認することでした。また、薬物動態<sup>4</sup>、薬力学<sup>5</sup>及び抗腫瘍効果も調べました。

この試験は、日本、韓国、台湾及び米国にある 35 の医療機関で、2013 年 11 月から 2017 年 7 月の間に実施されました。アステラス製薬株式会社は、試験が全て終了したあとで臨床試験の結果を確認し、その成績をまとめた報告書を作成しました。この臨床試験結果の要約は、アステラス製薬株式会社がまとめた報告書の要約です。

### この試験の内容と試験に参加した方

この試験は、用量漸増パートと拡大パートに分けて実施しました。用量漸増パートでは、固形がんと診断された 20 歳以上の方を対象としました。拡大パートでは、肝細胞がん、尿路上皮がん、肺扁平上皮がんのいずれかと診断され、FGFR あるいは FGF の遺伝子変異や過剰発現が認められた 20 歳以上の方を対象としました。

- 
- 1 抗腫瘍効果：薬によってどれくらいがんが小さくなるか、あるいは大きくなるのを抑制したかの効果のことで、レントゲンや CTなどで評価
  - 2 非臨床試験：試験薬を人に服用いただく前に実施する試験のことで、動物での試験など
  - 3 忍容性：薬を服用することによって発現する副作用が、患者さんにとってどれだけ許容できるかを示したもの
  - 4 薬物動態：薬を服用した後、体の中でおこる薬物の吸収、分布、代謝、排泄の一連の流れを示したもの
  - 5 薬力学：薬が体に対してどのように働きかけるかを示したもの

用量漸増パートでは、約3名のグループごとに用法・用量を変えました。各グループともに、試験薬の服用が可能かを確認する最長28日間のスクリーニング期間があり、続いて3日間のサイクル0、28日間のサイクル1、28日間のサイクルを繰り返すサイクル2以降、そして服用中止後28日間の後観察がありました。サイクル0では、試験薬を1日目に服用していただき、その後2日間は試験薬をお休みいただきました。サイクル1以降では、試験薬を連続して服用あるいは5日間連続服用・2日間お休みを繰り返していただき、試験中止の基準に該当するまでサイクル2、3、4・・・と続けました。まず、グループ1の患者さんには0.5 mgを1日1回服用していただきました。この用量の安全性を確認した結果、用量を増やしても安全と判断された場合には、グループ2の患者さんに1.0 mgを1日1回服用していただきました。グループ2以降も同じように安全性を確認した結果、用量を増やしても安全かを判断しました。グループ4 (2.0 mg 1日2回) 以降では、サイクル1以降の服用回数を1日2回 (朝・夕) に増やしました。グループ8 (20 mg 1日2回) とグループ9 (16 mg 1日2回) のサイクル1以降では、5日間連続して1日2回服用後、2日間の試験薬お休みを4回繰り返していただきました (表1)。

拡大パートでは、用量漸増パートの結果から、ASP5878による治療として適切と考えられる16 mgを1日2回 (朝・夕) 服用していただきました。拡大パートには、試験参加前のFGFR及びFGF検査があり、続いて最長28日間のスクリーニング期間、28日間のサイクル1、28日間のサイクルを繰り返すサイクル2以降、そして服用中止後28日間の後観察がありました。サイクル1以降では、5日間連続して1日2回服用後、2日間の試験薬お休みを4回繰り返していただき、試験中止の基準に該当するまでサイクル2、3、4・・・と続けました。なお、サイクル1の5日目と26日目の検査結果によっては、ASP5878を4日間連続して1日2回服用後、3日間の試験薬お休みの4回繰り返すに変更しました (表1)。

表1 試験の概略

	FGFR及びFGF検査	スクリーニング	サイクル0	サイクル1	サイクル2以降	後観察
<b>用量漸増パート</b>						
グループ1: 0.5 mg 1日1回	なし	最長28日間	1日目1回 2日間休薬	28日間1日1回	28日間1日1回	28日間
グループ2: 1.0 mg 1日1回						
グループ3: 2.0 mg 1日1回						
グループ4: 2.0 mg 1日2回				28日間1日2回	28日間1日2回	
グループ5: 4.0 mg 1日2回						
グループ6: 6.0 mg 1日2回						
グループ7: 10 mg 1日2回						
グループ8: 20 mg 1日2回				(5日間1日2回 2日間休薬) ×4	(5日間1日2回 2日間休薬) ×4	
グループ9: 16 mg 1日2回						
<b>拡大パート</b>						
肝細胞がん	16 mg 1日2回	あり	最長28日間	なし	(5日間1日2回 2日間休薬) ×4 <sup>※1</sup>	(5日間1日2回 2日間休薬) ×4 <sup>※2</sup>
尿路上皮がん						
肺扁平上皮がん						

※1 サイクル1の5日目の検査結果によって、4日間1日2回、3日間試験薬お休みに変更

※2 サイクル1の26日目の検査結果によって、4日間1日2回、3日間試験薬お休みに変更

この試験に参加した用量漸増パート 35 人と拡大パート 51 人の患者さんの内訳は、以下のとおりです。

患者さんの背景	患者数	
	用量漸増パート	拡大パート
年齢		
20 歳以上 64 歳以下	15	30
65 歳以上	20	21
性別		
男性	19	36
女性	16	15
地域		
日本	35	15
韓国	0	25
台湾	0	6
米国	0	5

### この試験の結果

この試験の用量漸増パートでは、グループ 8 (20 mg 1 日 2 回) の患者さんの 1 人でがんが小さくなりました。グループ 3 (2.0 mg 1 日 1 回) 以降の 12 人では、がんに変化はありませんでした。拡大パートでは、患者さんの 2 人で尿路上皮がんが小さくなりました。18 人では、がんに変化はありませんでした。がんの大きさが小さくなるか安定していた割合は、肝細胞がん、尿路上皮がん、肺扁平上皮がんの間で同程度でした。

用量漸増パートの最後のグループ 9 (16 mg 1 日 2 回) までで、ASP5878 の安全性に大きな問題はみられませんでした。ASP5878 による治療として、グループ 9 (16 mg 1 日 2 回) の用法・用量が適切と考えられました。その結果、拡大パートでも ASP5878 の安全性に大きな問題はみられませんでした。

### この試験に参加した方にみられた副作用の内容

ある薬が患者さんに好ましくない作用を持っていないか調べるためには、たくさんの臨床試験を行う必要があります。新しい薬を作るときには、臨床試験で患者さんにみられた好ましくない症状をすべて調べます。

臨床試験で患者さんにみられた好ましくない症状は「有害事象」と呼ばれています。有害事象は、薬を使ったことが原因で発生することも、薬とは関係がない別の原因で発生することもあります。試験を行った医師が、使用した薬が原因で発生したと考えた有害事象は「副作用」と呼ばれます。

下の表は、この臨床試験に参加した患者さんに比較的多くみられた副作用を示しており、用量漸増パートで8人以上あるいは拡大パートで11人以上の患者さんにみられた副作用です。

副作用	副作用がみられた患者さんの人数	
	用量漸増パート (35人中)	拡大パート (51人中)
高リン酸塩血症	22	40
下痢	15	33
脱毛症	4	13
網膜剥離	15	11
食欲減退	8	11
爪変色	4	11
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	7
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	6
疲労	8	6

患者さんにみられた副作用が、患者さんの生命をおびやかす場合、あとに障害を残す場合または入院して治療する必要がある場合は、「重篤な副作用」と呼びます。

この試験で重篤な副作用は、用量漸増パートの1人と拡大パートの5人にみられました。試験中に死亡された患者さんは用量漸増パートの1人でしたが、担当の医師は死亡とASP5878との関連性はないと判断しました。

### この試験についてもっと詳しく知りたい方は

この臨床試験の結果の要約は、次のインターネットサイトから入手することができます。

<<http://www.astellasclinicalstudyresults.com>>

この薬がどのくらい効果を持っているか、どのような副作用がみられることがあるかを調べるため、多くの臨床試験が行われています。この薬について知りたいことがありましたら、あなたの担当医師と相談してください。

### この試験を実施した会社の連絡先

アステラス製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号