

治験概要

IDH1 又は IDH2 変異を有する残存又は再発グレード 2 神経膠腫患者を対象とした AG-881 の試験

治験の科学的名称: IDH1 又は IDH2 変異を有する残存又は再発グレード 2 神経膠腫患者を対象とした AG-881 の第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

治験に参加いただいた皆様にお礼申し上げます。科学の進歩、患者さんの利益には治験参加者の方々のご協力が欠かせません。

この文書は治験の概要です。専門家でない方々に向けた内容となっています。

最良の効果が得られ、かつ患者さんにとって最も安全な薬剤を明らかにするために、多くの試験が必要となります。医学の進歩のため、世界中で患者さんを対象とする多くの試験が行われています。この概要は、この 1 件の治験の試験結果を示しているにすぎません。同じ薬剤を評価している他の試験では結果が異なる可能性も考えられます。この 1 件の治験の試験結果を受け、現在受けている治療を変更しないようにしてください。この治験に関してご不明な点がございましたら、担当医にご相談ください。

治療領域：
腫瘍学

疾患：
神経膠腫（乏突起
神経膠腫または星
細胞腫）

治験の相：
第 III 相

最終版
2024 年 1 月 5 日

この概要の内容：

1. この治験が行われた理由
2. この治験が行われた時期と場所
3. この治験の参加者
4. 参加者が受けた治療
5. この治験の実施方法
6. この治験でみられた副作用
7. この治験の結果
8. この治験が研究にもたらした成果
9. さらなる試験実施予定の有無
10. 詳細情報

治験概要

IDH1 又は IDH2 変異を有する残存又は再発グレード2 神経膠腫患者を対象とした AG-881 の試験

1 この治験が行われた理由

この治験は、脳のがんであるグレード2神経膠腫の患者さんを対象に、vorasidenib（別名AG-881）という新しいがん治療薬を検討するために実施されました。グレード2神経膠腫は治療選択肢が限られる深刻な病気です。

体内の他の細胞にエネルギーを供給する働きをもつ細胞内からIDH（イソクエン酸脱水素酵素）というタンパク質が見つっています。細胞から2種類のIDHタンパク質（IDH1およびIDH2）が見つっています。ある種のがん、特にグレード2神経膠腫では、これらのタンパク質が変化（突然変異といいます）していることがわかっています。このような異常なタンパク質は、神経膠腫が増殖し広がっていく原因となる化学物質を作ります。

Vorasidenibは、こうした異常なIDHタンパク質の活動を阻止します。この薬剤は、IDH1タンパク質またはIDH2タンパク質が変化している神経膠腫の患者さんの治療に対し、規制当局からまだ承認が得られていません。

この治験の主な目的は、IDH1タンパク質またはIDH2タンパク質が変化しているグレード2神経膠腫の患者さんを対象に、プラセボと比較して、vorasidenibがどの程度効果を示すかを検討することでした。プラセボは見た目がvorasidenibと似ていますが、薬剤の成分は含まれていません。

2 この治験が行われた時期と場所

治験の実施時期

- この治験は2020年1月に開始されました。
- 治験は現在も継続中ですが、参加者の登録は終了しています。

この概要では、2022年9月6日までに収集された情報のみを対象としております。

治験実施国

この治験は、以下の国々で実施されました。

国	参加人数
米国	177
イスラエル	41
フランス	32
英国	17
カナダ	16
イタリア	10
オランダ	10
スペイン	10
スイス	9
ドイツ	9

3 この治験の参加者

治験の対象者

参加基準は以下のとおりでした。

- 12歳以上
- IDH1タンパク質またはIDH2タンパク質が変化している神経膠腫の患者さん
- 治療後もグレード2神経膠腫が残っている（残存）または再発している患者さん
- 神経膠腫を取り除く手術を1回以上受けている患者さん
- 手術以外のがん治療を受けていない患者さん

治験参加人数

計331名（女性144名、男性187名）

参加者の年齢

参加者の平均年齢は40歳でした。最年少は16歳、最年長は71歳でした。

治験概要

IDH1 又は IDH2 変異を有する残存又は再発グレード 2 神経膠腫患者を対象とした AG-881 の試験

4 参加者が受けた治療

参加者には以下の治療のうちのいずれかを毎日受けていただきました。

- Vorasidenib 錠 40 ミリグラム (mg) を服用、または
- プラセボ錠を服用

参加者には「サイクル」と呼ばれる期間に薬剤を服用していただきました。1 サイクルは 28 日間です。以下が起こるまで、この 28 日間のサイクルを繰り返しました。

- 参加者の神経膠腫が悪化
- きわめて重度の副作用が発生
- 神経膠腫の他の治療選択肢が必要

このほかにも、参加者はご自身の判断でいつでも治療を中止することができました。

5 この治験の実施方法

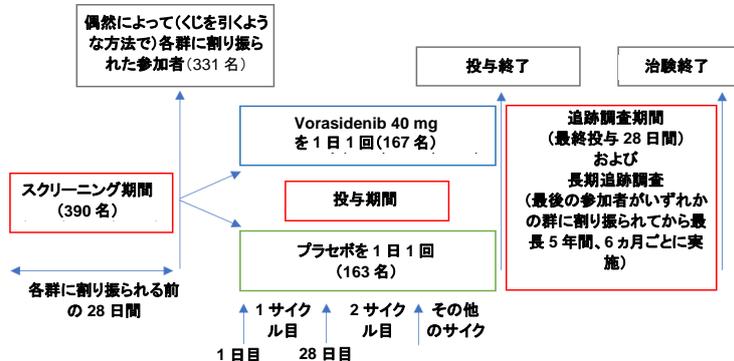
この治験は「無作為化」試験といいます。これは、参加者が 2 つの治療群のいずれかに偶然に（くじを引くような方法で）割り振られるということです。

この治験に登録された 331 名のうち、

- 167 名が vorasidenib を服用しました。
- 163 名がプラセボを服用しました。
- Vorasidenib 群の 1 名が治験薬の服用前に治験参加を取りやめました。

この治験は「二重盲検」試験といいます。これは、参加者も治験担当医師もいずれの治験薬が使用されているかを知らなかったということです。これは、結果に何らかの影響が及ばないようにするためです。

治験デザインを下の図に示します。



スクリーニング期間の前に、医師により、患者さんのがんの IDH 変異の有無が確認されました。またスクリーニング期間中に、医師により、患者さんがこの治験に参加可能かどうかを確認されました。その後、参加者は割り振られた治療群に応じて vorasidenib またはプラセボのいずれかを服用しました。

Vorasidenib を服用した参加者は約 13 ヶ月間治療を継続しました。プラセボを服用した参加者は約 11 ヶ月間治療を継続しました。

第三者の立場にある専門家グループが参加者の脳画像を見て、神経膠腫の悪化の有無を確認しました。なお、専門家グループは各参加者がどちらを服用しているか知りませんでした。第三者の専門家グループが神経膠腫の悪化を確認した場合、治験担当医師は参加者の属する治療群を確認できるものとなりました。

参加者がプラセボを服用していた場合、その参加者はのちに vorasidenib 服用に切り替えられるようにしました。これは、参加者のがんが悪化した際に vorasidenib の投与を受けられるようにするためです。この変更方法を「クロスオーバー」といいます。

全体で、プラセボ群の参加者 52 名が vorasidenib の投与に切り替えました。

参加者には定期的に医師の診察を受けていただきました。診察時に、医師は参加者の健康状態に関する情報を収集しました。

6 この治験でみられた副作用

副作用は、治験での治療によって生じたと医師が判断する好ましくない医学的事象です。

治験概要

IDH1 又は IDH2 変異を有する残存又は再発グレード 2 神経膠腫患者を対象とした AG-881 の試験

この治験に関する他の文書では、結果の記載方法が異なる場合があります。

下の表に副作用がみられた参加者数を示します。

	Vorasidenib (167名中)	プラセボ (163名中)
副作用がみられた参加者	109 (65%)	95 (58%)
重篤*な副作用がみられた参加者	3 (2%)	0
副作用により治療を中止した参加者	6 (4%)	1 (1%未満)

*後述の重篤な副作用の定義をご覧ください

副作用の種類

下の表に、この治験で報告頻度が極めて高かった副作用を示します（いずれかの治療群の参加者の 10% 以上で報告されたもの）。

	Vorasidenib (167名中)	プラセボ (163名中)
ALT（肝臓の酵素）の増加	61  (37%)	18  (11%)
AST（肝臓の酵素）の増加	41  (25%)	9  (6%)
疲労感	35  (21%)	29  (18%)
吐き気	25  (15%)	26  (16%)
GGT（肝臓の酵素）の増加	22  (13%)	5  (3%)
下痢	20  (12%)	16  (10%)
頭痛	12  (7%)	17  (10%)

 = 名（の参加者）

重篤な副作用とは

副作用は、以下の場合に重篤と判断されます。

- 入院が必要、
- 長期の傷害または死亡を引き起こす、
- 参加者の生命が危険にさらされる、または
- 医師の見解により医学的に重要と判断される。

この治験では、3名に重篤な副作用（治験での治療によって生じたと考えられる深刻で好ましくない医学的事象）がみられました。いずれも vorasidenib 群の参加者でした。

	Vorasidenib (167名中)	プラセボ (163名中)
免疫系（病気と戦う身体のシステムと細胞）の過活動によって引き起こされる肝臓の炎症	1  (1%未満)	0 
肝不全	1  (1%未満)	0 
ALT（肝臓の酵素）の増加	1  (1%未満)	0 

下の表にこの治験で報告された重篤な副作用をすべて示します。

 = 名（の参加者）

この治験では、2022年9月6日までに参加者の死亡は確認されておりません。

7 この治験の結果

この概要では、2022年9月6日までに収集された情報を対象としております。

この文書では、治験の主な目的に関する結果のみを記載しております。その他の結果に関しましては、セクション 10 に記載の別の文書でご確認いただけます。

治験は現在も継続中で、治験の完了後に詳細な算定が行われます。

治験概要

IDH1 又は IDH2 変異を有する残存又は再発グレード 2 神経膠腫患者を対象とした AG-881 の試験

有効性を検討するため、治療開始からがんの悪化または参加者の死亡までの期間を評価しました。これを「無増悪生存期間」といいます。

無増悪生存期間は、vorasidenib を服用した参加者では平均 28 ヶ月、プラセボを服用した参加者では平均 11 ヶ月でした。これは、vorasidenib を服用した参加者の方が、がんが悪化することなく生存期間が長かったことを示しています。

8 この治験が研究にもたらした成果

この治験では、IDH1 タンパク質または IDH2 タンパク質が変化しているグレード 2 神経膠腫の参加者では、プラセボと比べ vorasidenib で「無増悪生存期間」が長くなることが明らかになりました。

この治験で得られた結果は、IDH1 タンパク質または IDH2 タンパク質が変化しているグレード 2 神経膠腫患者さんの治療を目的として vorasidenib の承認を得るために使用されます。

この概要は、この 1 件の治験の主な試験結果を示しているにすぎません。同じ薬剤を評価している他の試験では結果が異なる可能性も考えられます。

9 さらに試験実施予定の有無

Vorasidenib に関する臨床試験は継続中であり、さらなる試験が予定されています。

10 詳細情報

治験の識別番号

- 治験実施計画書コード : AG881-C-004
- EudraCT 番号 : 2019-002481-13
- 米国 NCT 番号 : NCT04164901

治験実施者

この治験を企画し、資金を提供した会社（「治験依頼者」といいます）は、フランスのジフ＝シュル＝イヴェットにある Institut de Recherches Internationales Servier です。

治験依頼者の連絡先

Servier 社のウェブサイト (<https://servier.com/en/>) からお問い合わせください。

治験の詳細の確認先

この治験に関する詳細情報は、以下のウェブサイトでご覧になれます。

- <https://clinicaltrials.servier.com/find-clinical-trials>
- www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search
- <https://www.clinicaltrials.gov/>

治験に関する全般的な情報は以下よりご確認いただけます。 <https://clinicaltrials.servier.com/>