

治験実施計画書の概要

臨床試験

臨床試験の治験実施計画書とは、なぜ、どのように治験が実施されるかを説明した文書です。

IDH1 変異陽性の局所進行又は転移性胆管癌患者の1次治療としてのイボシデニブ+デュルバルマブ及びゲムシタビン/シスプラチンの試験

治験課題名：IDH1 変異陽性の局所進行、切除不能又は転移性胆管癌患者を対象に、1次治療としてのイボシデニブとデュルバルマブ及びゲムシタビン/シスプラチンとの併用の安全性、忍容性及び予備的效果を検討する第1b/2相、Safety Lead-in 及び用量拡大、非盲検、多施設共同試験 (EU 試験番号: 2024-514261-19-00)

1 本治験の必要性

本治験は、手術による治療が不可能である重症な胆管癌患者を対象に、イボシデニブとデュルバルマブ及びゲムシタビン/シスプラチンの併用療法を検証するために実施されます。胆管とは、肝臓から腸へ胆汁を運ぶ細い管です。胆汁は食物中の脂肪の消化を助けます。胆管癌など複数のがん種において、変異と呼ばれる遺伝子変化により、腫瘍細胞に異常（変異）型のイソクエン酸デヒドロゲナーゼ 1 (IDH1) というタンパク質が存在します。これにより、通常細胞内に低濃度で存在する物質である 2-ヒドロキシグルタル酸 (2-HG) が過剰に産生されます。過剰な 2-HG は正常な細胞機能を阻害し、腫瘍細胞に変化させる場合があります。イボシデニブは異常な IDH1 タンパク質の活性を阻害する薬剤であり、腫瘍細胞の 2-HG レベルを正常レベルまで低下させます。イボシデニブを、デュルバルマブ及びゲムシタビン/シスプラチンという他の承認済の治療薬と併用することによって、これらのがんの治療効果を高め、患者の生活の質を向上させる可能性があると考えています。

2 主な目的

本治験の主な目的は何ですか？

本治験の主な目的を以下に記載します。

パート 1：

- イボシデニブとデュルバルマブ及びゲムシタビン/シスプラチンとの併用の安全性および忍容性を検討し、本併用における最適な（推奨）用量を決定すること。

パート 2：

- イボシデニブとデュルバルマブ及びゲムシタビン/シスプラチンとの併用における腫瘍の治療効果を検討すること。

本治験の主要評価項目は何ですか？

治験の主要評価項目とは、治験目標が達成されたか否かを判断するために用いられる指標です。本治験の主要評価項目を以下に記載します。

パート 1：

- 最初の 21 日間の投与中に発現した用量制限毒性 (DLT) の発現頻度および種類。DLT とは、治験薬による治療を継続できない重症の副作用を指します。副作用とは、医師が治験薬に起因する可能性があるとは判断した、望ましくない医学的事象です。
- パート 1 の投与中に発現した望ましくない医学的事象の発現数及びその重篤度。
- 治験薬の投与量およびスケジュールの変更（治験薬の減量、投与延期、休薬、または投与中止が必要となる頻度を確認します）。

パート 2 :

- 治療後に癌が縮小または消失した患者の割合。これは、客観的奏効率 (OR) と呼ばれます。

3 その他の治験の目的

本治験のその他の目的は何ですか？

本治験のその他の目的を以下に記載します。

- イボシデニブとデュルバルマブ及びゲムシタビン/シスプラチンとの併用投与において、イボシデニブが体内でどのように処理 (吸収、分布、排泄) されるかを理解すること。これは薬物動態 (PK) と呼ばれます。
- イボシデニブとデュルバルマブ及びゲムシタビン/シスプラチンとの併用投与において、イボシデニブの身体に及ぼす影響を検討すること。これは薬力学 (PD) と呼ばれます。
- 身体の免疫系 (防御システム) がデュルバルマブにどのように反応するかを検証すること。
- パート 2 において、推奨用量 (パート 1 で選択された用量) のイボシデニブとデュルバルマブ及びゲムシタビン/シスプラチンとの併用の安全性および忍容性を検討すること。

本治験のその他の評価項目は何ですか？

本治験のその他の評価項目を以下に記載します。

- PK評価：各時点におけるイボシデニブの血中濃度、イボシデニブの最高血中濃度とその到達時間、一定期間におけるイボシデニブの血中総量。
- PD評価：参加者の各時点における血中2-HG濃度。
- デュルバルマブに対して、免疫系が産生するタンパク質 (抗体) のレベル。
- パート 2 の投与中に発現した望ましくない医学的事象の発現頻度及びその重篤度。
- 腫瘍のサイズの変化、腫瘍の縮小または消失の速度、および縮小または消失状態が持続する期間。
- 治療開始後の参加者の生存期間およびがんが進行しなかった期間。
- パート 2 における治験薬の投与量及び投与スケジュールの変更 (治験薬の減量、投与延期、休薬、または投与中止が必要となる頻度を確認します) 。

4 本治験の参加対象

本治験には、全体として約 52 名の参加者が見込まれています。

参加にあたり、以下の条件を満たす必要があります：

- 18 歳以上の成人であること。
- IDH1 変異の腫瘍であることが確認されていること。
- 胆管癌が周囲組織に広がっている (局所進行)、又は他の臓器へ広がっており (転移)、手術による切除が不可能であること。
- 十分な骨髄 (骨内部の血液細胞を作る海綿状組織) 機能、肝機能、腎機能を有していること。

5 本治験の実施方法

本治験は、「非盲検」試験と呼ばれます。これは、参加者と治験医師の双方が、どの治療が実施されているかを知っていることを意味します。

本治験は 2 つのパートに分かれています。パート 1 では、少数の参加者にイボシデニブとデュルバルマブ及びゲムシタビン/シスプラチンを併用投与し、併用療法の安全性と忍容性を評価するとともに、併用投与時のイボシデニブの推奨用量を決定します。このパートは Safety Lead-in フェーズと呼ばれます。

パート 1 の終了後、パート 2 では、他の参加者を対象に、パート 1 で決定された推奨用量のイボシデニブとデュルバルマブおよびゲムシタビン/シスプラチンを併用投与し、本併用療法の安全性および有効性をより明確にします。このパートは拡大フェーズと呼ばれます。

6 本治験の治療と検査

パート 1 では、参加者はイボシデニブ錠を 1 日 1 回 500mg または 250mg 経口投与します。また、参加者に 3 週ごとにデュルバルマブ (1500mg) を点滴静注し、1 日目および 8 日目にゲムシタビン (1000mg/m²) /シスプラチン (25mg/m²) を点滴静注します。これらの薬剤は「サイクル」と呼ばれる期間中に投与します。8 サイクルまでは、1 サイクルは 21 日間となります。サイクル 9 以降は、1 サイクルは 28 日間となり、イボシデニブを 1 日 1 回経口投与し、デュルバルマブを 4 週ごとに 1 回投与します。これらのサイクルは、癌が進行せ

ず、参加者に重大な副作用が認められない限り、繰り返されます。参加者はいつでも治療を中止することができます。

パート2では、参加者は推奨用量のイボシデニブ錠を経口投与します。また、パート1と同様に、デュルバルマブ及びゲムシタビン/シスプラチンを点滴静注します。

7 考えられるベネフィット及びリスク

参加者の病状は、本治験の治療により改善する場合もあれば、改善しない場合もあります。参加者は綿密な医学的フォローアップを受けます。

本治験の結果は、研究者が治験薬についてより深く理解するのに役立ちます。このような治験は、将来的に、同様の病状を持つ人々に対してより良い治療につながる可能性があります。

本治験は、参加者のリスクや不快感を最小限に抑え、安全となるように設計されました。本治験では、厳格な安全基準と定期的な検査を実施しています。すべての医薬品と同様に、イボシデニブとデュルバルマブ及びゲムシタビン/シスプラチンの併用療法で、副作用が発現する可能性があります。副作用を防ぐためにあらゆる注意を払い、副作用が発現した場合は、適切に治療を行います。

治験医師は、イボシデニブ、デュルバルマブ、ゲムシタビン、シスプラチンの既知および潜在的なリスク、および副作用について参加者に説明します。

治験参加前に、参加者にはインフォームドコンセントが配布され、医療従事者への質問や懸念事項の相談の機会が与えられます。インフォームドコンセントには、治験のベネフィット、リスク、副作用に関する詳細な情報が記載されています。インフォームドコンセントは、治験参加の意思決定に必要な情報を提供する文書です。