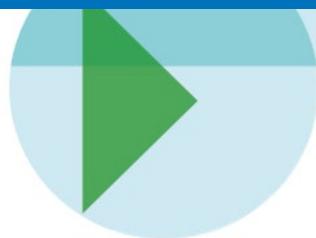


治験実施計画書の概要



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する文書です。

IDH 変異神経膠腫における vorasidenib とテモゾロミド(TMZ) の併用試験

治験課題名：IDH1 又は IDH2 変異神経膠腫患者を対象とした vorasidenib とテモゾロミド (TMZ) の併用の第 1b/2 相、多施設共同試験 (IDHEAL-4U 試験、EU 試験番号：2024-513738-39-00)

1 本治験の必要性

本治験は、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ1 (IDH1) 又はイソクエン酸デヒドロゲナーゼ2 (IDH2) 変異を有する神経膠腫患者を対象に、vorasidenib という薬剤と別の薬剤（テモゾロミド[TMZ]）との併用療法を検証するために実施されます。神経膠腫は、脳または脊髄の神経膠細胞に発生するがんの一種です。

一部のがん種では、変異と呼ばれる変化により、がん細胞に異常型の IDH1 または IDH2 タンパク質が存在します。これらの異常型のタンパク質が存在する場合、過剰な 2-ヒドロキシグルタル酸 (2-HG) が產生されます。過剰な 2-HG は、正常な細胞機能を阻害し、正常な細胞をがん細胞に変化させる場合があります。

本治験の参加者は、vorasidenib と TMZ の併用療法で治療されます。TMZ は神経膠腫の治療薬として承認されています。vorasidenib は、異常な IDH1 および IDH2 タンパク質の活性を阻害する薬剤であり、がん細胞の 2-HG レベルを低下させる可能性があります。vorasidenib は、IDH1 または IDH2 変異を有するグレード 2 の星細胞腫または乏突起膠腫の治療薬として一部の国で承認されています。

2 主な目的

本治験の主な目的は何ですか？

この治験の主な目的は、IDH1 または IDH2 変異を有する神経膠腫患者を対象とした vorasidenib と TMZ の併用療法において、安全性、忍容性、および有効性を評価することです。

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では以下を確認します。

- 望ましくない医学的事象の発現数および重症度。
- 参加者が過度なリスクなしで服用可能である vorasidenib と TMZ の推奨用量。
- 治療開始後 12 ヶ月経過時点で、がんが進行せずに生存している参加者の割合。

3 治験のその他の目的

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は、vorasidenib と TMZ を併用投与した場合の有効性を検討し、vorasidenib と TMZ が体内でどのように処理されるか（薬物動態）をさらに調査することです。

治験のその他の評価項目は何ですか？

治験のその他の評価項目は以下です。

- 参加者の生存期間。
- がんが進行するまでの参加者の生存期間。
- 治療後にがんが縮小、消失、または変化しなくなった参加者の数。
- vorasidenib と TMZ の体内動態および代謝過程。

4 本治験の参加対象

本治験には、全体として 47～53 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。

- 12 歳以上（欧洲諸国における参加者は 18 歳以上）であること。
- IDH1 または IDH2 変異神経膠腫患者であり、かつ IDH 阻害剤による治療歴がないこと。
- 腎臓、肝臓、骨髄（骨内部の血液細胞を生成する海綿状組織）の機能が正常であること。

5 治験の実施方法

本治験は「非盲検」試験と呼ばれます。非盲検とは、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、下記の 2 つのパートで実施されます。

- **第 1b 相**：TMZ と vorasidenib の併用療法の安全性および忍容性を検証し、本併用の推奨用量を確立します。
- **第 2 相**：第 1b 相で確立された推奨用量が、より大規模な参加者集団において、安全かつ有効であるかを検証します。

推奨用量を確立するため、少人数の参加者グループを対象に、様々な用量の vorasidenib と TMZ との併用療法を試験する場合があります。参加者は vorasidenib と TMZ を特定の用量から投与開始します。

医師は、各投与量ごとに治験薬の安全性を確認します。その投与量が安全であれば、さらに多くの参加者を追加して確認します。その投与量が安全でない場合、次の参加者グループに対して投与量を調整します。安全な投与量が確立したら、第 2 相で実施するボラシデニブと TMZ の併用投与の推奨用量が決定されます。

本治験は、スクリーニング期間（最大 28 日間）、治療期間、追跡調査期間（治療終了後約 30 日後の来院および 3 ヶ月ごとの生存追跡調査）で構成されます。

本治験の総期間は、各参加者が治験治療を継続する期間によって異なります。

6 本治験の治療と検査

参加者は「サイクル」と呼ばれる期間中に治験薬を服用します。1 サイクルは 28 日間です。

第 1b 相では、6~12 名の参加者が以下の治験薬を投与します。

- **vorasidenib 錠**：開始用量 40mg を、28 日間のサイクルごとに毎日経口投与します。

- **TMZ カプセル**：サイクル 1 の最初の連続 5 日間は、1 日 1 回 $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ で経口投与し、残りの 23 日間は投与を行いません。サイクル 2~12 は、同じ 5 日間の投与レジメンにて、TMZ の用量を $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ に増量する場合があります。参加者は最大 12 サイクルまで TMZ を投与できます。

これらの 28 日間サイクルは、がんが進行せず、参加者に重大な副作用が認められず、そのほかの理由で治験から除外されない限り、繰り返されます。

第 2 相では、約 43 名の参加者が推奨用量の vorasidenib と TMZ の併用療法を受けます。

参加者は定期的に医師の診察を受けます。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す。治験薬の有効性と安全性を厳密にモニタリングするため、大半の診察時に血液検体を採取します。神経膠腫の進行または退縮をモニタリングするため、特定の診察時に磁気共鳴画像法（MRI）と呼ばれる画像検査を実施します。また、心電図測定（ECG：心臓の電気的活動を記録する検査）も実施します。

7 考えられるベネフィット とリスク

神経膠腫は治験薬によって改善する場合もあれば、改善しない場合もあります。vorasidenib は様々な用量で、また多くの病態において試験されています。

すべての医薬品と同様に、治験薬は副作用と呼ばれる望ましくない医学的事象を引き起こす可能性があります。副作用が発現した場合、対処するためにあらゆる注意が払われます。

他の医薬品と同様に、治験薬はアレルギー反応を引き起こす可能性があります。vorasidenib を用いた他の治験の安全性データから、以下の副作用が生じる可能性が示唆されています。

肝機能検査異常（肝障害の可能性を示す場合があります）、倦怠感、疲労感、虚弱感、COVID-19（新型コロナウイルス感染症）、頭痛、恶心、下痢、発作、めまい、便秘、嘔吐、入眠困難、入眠維持困難、睡眠の質の低下、咳、関節痛、高血糖、ピリピリ感又はしびれ感、高血圧、胃痛、不安感。

TMZ は、骨髄が十分な血液細胞を產生できない状態、肝障害、肺の真菌感染、他の種類のがんの発症を引き起こす可能性があります。

TMZ で最もよく見られる副作用には、食欲不振、言語障害、頭痛、嘔吐、恶心、下痢、便秘、発疹、脱毛、疲労感などがあります。

参加者には治験参加時により詳細な情報を説明します。

治験手順に関連するリスクは管理可能であり、避妊方法や採血に関連するリスクも含まれます。