

治験概要

IDH1 変異を持つ急性骨髄性白血病未治療の 18 歳以上の患者を対象としたアザシチジン単独投与と AG-120 とアザシチジンの併用投与とを比較検討する第 3 相試験

治験の科学的名称: IDH1 変異を持つ急性骨髄性白血病未治療の 18 歳以上の被験者を対象としたアザシチジン併用下の AG-120 に関する第 3 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験 (AGILE 試験)。

本治験にご参加いただいた皆様に感謝を申し上げます。治験にご参加いただくことによって、科学は進歩し、多くの患者さんの利益が生み出されます。

そのため、標題の治験の概要を一般の方にも知っていただく目的で本文書を作成致しました。

研究者は、患者さんにとってどの薬が最も効果的で、最も安全であるかを知るために、多くの治験を行います。医学の進歩を目指して、世界中で多くの治験が行われ、多くの患者さんにご参加いただいています。本概要では、標題に示す 1 本の治験の結果をご紹介しますが、同じ薬を対象とした他の治験では結果が異なる場合がありますので、本治験の結果のみをもって、現在の治療を変更することは避けてください。なお、この治験について質問がある場合は、担当医師にご相談ください。

この概要の内容:

1. この治験はなぜ行われたのですか？
2. この治験はいつ、どこで行われましたか？
3. この治験に誰が参加しましたか？
4. 参加者はどのような治療を受けましたか？
5. 治験はどのように実施されましたか？
6. どのような副作用がありましたか？
7. 治験の結果はどうでしたか？
8. この治験は研究にどのように役立ちましたか？
9. 今後、さらなる治験を行う計画はありますか？
10. 詳細情報について

治療領域:
腫瘍学

疾患:
急性骨髄性白血病

治験の相:
第 3 相

2023 年 2 月 16 日

最終版

治験概要

IDH1 変異を持つ急性骨髄性白血病未治療の 18 歳以上の患者を対象としたアザシチジン単独投与と AG-120 とアザシチジンの併用投与とを比較検討する第 3 相試験

1 この治験はなぜ行われたのですか？

この治験は、急性骨髄性白血病 (AML) の患者さんの治療に使用されている別の薬と併用したときに AG-120 (治験薬) が効果的な治療となるかどうかを調べるために行われました。

AML は、血液や骨髄のがんの一種です。がん細胞の中には、IDH1 (イソクエン酸脱水素酵素 1) 遺伝子に「変異」と呼ばれる変化があるものがあります。遺伝子は、私たちの細胞にタンパク質を作る方法を指示しており、IDH1 遺伝子に変異がある細胞は、異常な IDH1 タンパク質を作ります。この異常なタンパク質は、がん細胞の成長と全身への転移を引き起こす化学物質を作ります。異常な IDH1 タンパク質は、多くの異なる種類のがんで見られます。

AG-120 (イボシデニブ、または TIBSOVO と呼ばれます) は、異常な IDH1 タンパク質の活性を阻害する薬です。米国では、AML 患者さんや胆管がん患者さんの治療薬としてすでに承認されています。

この治験では、AG-120 と、がん細胞の増殖を阻害する「アザシチジン」という薬を併用しました。アザシチジンは複数の国で承認されており、「強力化学療法」と呼ばれる有効な化学療法が受けられない AML 患者さんに推奨されています。

この治験の主な目的は、IDH1 遺伝子の変異を持つ AML 患者さんを対象として、アザシチジンとプラセボの併用投与と比較して、アザシチジンと AG-120 の併用投与の作用を調べることでした。プラセボとは、AG-120 と見た目は同じですが、実際の薬は含まれないものをいいます。

2 この治験はいつ、どこで行われましたか？

治験はいつ実施されましたか？

- この治験は 2018 年 3 月に開始されました。
- 参加者の登録は完了しています。
- 試験は現在も進行中です。治験終了は、最後の参加者が何らかの理由で治験の継続を中止した時点としています

この概要には、2021 年 3 月 18 日までに収集された情報のみが含まれます。

治験はどこで行われましたか？

この治験は、以下の国々で実施されました。

国	参加人数
フランス	23
スペイン	20
中国	12
ドイツ	12
台湾	11
イタリア	10
ポーランド	9
ブラジル	8
オーストラリア	6
日本	6
韓国	5
ロシア	5
イスラエル	4
オランダ	4
カナダ	3
オーストリア	2
英国	2
米国	2
チェコ共和国	1
メキシコ	1

3 この治験に誰が参加しましたか？

治験にはどのような患者さんが参加しましたか？

参加者には、以下の参加条件がありました。

- 18 歳以上であること
- 未治療の AML を患っていること
- がん細胞に IDH1 遺伝子の変異があること
- 強力化学療法に体が耐えられないこと

治験の参加者は何名ですか？

合計 146 名 (女性 66 名、男性 80 名) の患者さんがこの治験に参加しました。

治験概要

IDH1 変異を持つ急性骨髄性白血病未治療の 18 歳以上の患者を対象としたアザシチジン単独投与と AG-120 とアザシチジンの併用投与とを比較検討する第 3 相試験

参加者は何歳でしたか？

参加者の平均年齢は 75 歳でした。最年少の参加者は 45 歳で、最年長は 94 歳でした。

4 参加者はどのような治療を受けましたか？

参加者は、「サイクル」と呼ばれる期間に薬を服用しました。参加者は、以下の併用療法のうちいずれかを受けました。

- AG-120(治験薬)+アザシチジン:
患者さんは、28 日間を 1 サイクルとして、28 日間にわたって毎日合計 500 ミリグラムの治験薬の経口投与を受けました。また、同じ 28 日間サイクルのうち 7 日間は、アザシチジンの静脈内投与または皮下投与を受けました。
- プラセボ + アザシチジン:
プラセボとは、AG-120 と見た目は同じですが、実際の薬は含まれないものをいいます。
患者さんは、28 日間を 1 サイクルとして、28 日間にわたって毎日プラセボの経口投与を受けました。また、同じ 28 日間サイクルのうち 7 日間は、アザシチジンの静脈内投与または皮下投与を受けました。

この 28 日間サイクルを、がんが進行するまで、または参加者が極めて重度の副作用を発現するまで繰り返しました。なお、患者さんはいつでも患者さんご自身の意思で治療継続を中止することができました。

5 治験はどのように実施されましたか？

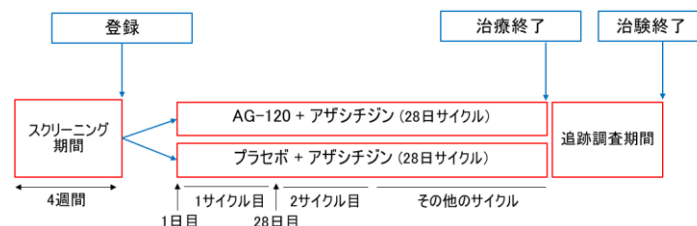
この治験は「無作為化」試験と呼ばれます。これは、患者さんが 2 つの治療群のいずれかにランダムに割り付けられたことを意味します。

治験に参加した 146 名の内訳は以下のとおりです。

- 71 名がアザシチジンと AG-120 の併用投与を受けました。
- 73 名がアザシチジンとプラセボの併用投与を受けました。
- 2 名が治療を受ける前に死亡しました。

この治験は「二重盲検」試験と呼ばれます。これは、患者さんと治験担当医師のいずれも、患者さんがどちらの治療を受けたか分からないようになっていたことを意味します。二重盲検試験では、治験結果に個人的な影響が及ぶことを避けることができます。

治験デザインを以下の図に示します。



患者さんの参加は、「スクリーニング期間」と呼ばれる最初の期間から始まりました。この期間に、医師は、患者さんが治験薬の投与を受けられるかどうかを判断しました。

その後、患者さんは治験に登録され、定期的に医師の診察を受けました。来院時に、医師は患者さんの健康に関する情報を収集しました。

アザシチジンとAG-120の併用投与を受けた患者さんの治療は、平均9か月間継続されました。プラセボとアザシチジンの併用投与を受けた患者さんの治療は、平均5か月間継続されました。

6 どのような副作用がありましたか？

副作用とは、治験での治療が原因で発現した可能性がある」と医師が考える、好ましくない医学的事象です。

この概要では、AG-120 とアザシチジンの併用群、プラセボとアザシチジンの併用群それぞれが原因と考えられる、好ましくない医学的事象について説明します。

本治験に関連する他の文書では、結果の表現が異なる場合があります。

下表に、副作用が認められた参加者の数を示します。

治験概要

IDH1 変異を持つ急性骨髄性白血病未治療の 18 歳以上の患者を対象としたアザシチジン単独投与と AG-120 とアザシチジンの併用投与とを比較検討する第 3 相試験

	AG-120とアザシチジンの併用 (参加者71名中)	プラセボとアザシチジンの併用 (参加者73名中)
副作用が認められた患者さん	42名 (59%)	36名 (49%)
重篤*な副作用が認められた患者さん	16名 (23%)	9名 (12%)

*重篤な副作用の定義については、以下をご覧ください。

副作用の種類は何ですか？

下表は、この治験でそれぞれの群の参加者の 5%以上で報告された、最も一般的な副作用を示しています。

	AG-120とアザシチジンの併用 (参加者71名中)	プラセボとアザシチジンの併用 (参加者73名中)
気分が悪くなる	17人 (24%)	12人 (16%)
嘔吐	14人 (20%)	8人 (11%)
「好中球」と呼ばれる白血球の不足	10人 (14%)	4人 (5%)
赤血球数の減少	7人 (10%)	5人 (7%)
便秘	6人 (8%)	4人 (5%)
下痢	6人 (8%)	5人 (7%)
「好中球」と呼ばれる白血球の不足をともなう発熱	6人 (8%)	5人 (7%)
「血小板」と呼ばれる血液の凝固を助ける細胞の不足	6人 (8%)	5人 (7%)
食欲低下	6人 (8%)	2人 (3%)
「血小板」と呼ばれる血液の凝固を助ける細胞の数の減少	4人 (6%)	2人 (3%)
異常な筋力低下	4人 (6%)	5人 (7%)

	AG-120とアザシチジンの併用 (参加者71名中)	プラセボとアザシチジンの併用 (参加者73名中)
疲労感	4人 (6%)	2人 (3%)
発熱	4人 (6%)	5人 (7%)
体重減少	1人 (1%)	4人 (5%)

人 = 患者さん

重篤な副作用にはどのようなものがありましたか？

副作用は、以下の場合に重篤とみなされます。

- 参加者の入院が必要になる場合
- 長期の傷害または死亡の原因となった場合
- 患者さんの生命が危険にさらされる場合
- 医師の意見で医学的に重要とみなされる場合

下表は、それぞれのグループにおいて 2%を超える患者さんで報告された重篤な副作用です。

	AG-120とアザシチジンの併用 (参加者71名中)	プラセボとアザシチジンの併用 (参加者73名中)
「好中球」と呼ばれる白血球の不足をともなう発熱	5人 (7%)	5人 (7%)

本治験では、AG-120 による治療が原因と考えられる好ましくない事象により死亡した患者さんはいませんでした。

7 治験の結果はどうでしたか？

この概要に含まれる結果には、2021 年 3 月 18 日までに収集された情報が含まれています。

この文書には、治験の主な目的に対する結果が記載されています。

アザシチジンと AG-120 の併用が効果的かどうかを調べるために、治療開始から疾患事象が発現するまでにかかる時間を測定しました。疾患事象は、治療不成功、がんの悪化、又は患者さんの死亡としました。治療不成功とは、がんが治療開始後 6 ヶ月以内に完全に消失しなかったことを意味します。

治験概要

IDH1 変異を持つ急性骨髄性白血病未治療の 18 歳以上の患者を対象としたアザシチジン単独投与と AG-120 とアザシチジンの併用投与とを比較検討する第 3 相試験

治験の結果から、プラセボとアザシチジンの併用と比較すると、AG-120 とアザシチジンの併用は、疾患事象のリスクを 67%低下させることが分かりました。

これは、プラセボとアザシチジンの併用群より、AG-120 とアザシチジンの併用群の方が、疾患事象がない状態を維持した患者さんの数が多かったことを意味します。

その他の結果は、以下のウェブサイトの科学的な治験概要に掲載されています：

<https://clinicaltrials.servier.com/trials>。

試験は現在も進行中です。試験が終了すると、データの集計が追加で行われます。

8 この治験は研究にどのように役立ちましたか？

この治験から、IDH1 遺伝子の変異を持つ AML 患者さんでは、プラセボとアザシチジンの併用群と比較すると、AG-120 とアザシチジンの併用群の方が疾患事象が少ないことが分かりました。

本治験の結果は、米国において、AML 患者さんの治療でアザシチジンと AG-120 の併用投与を使用する承認を得るために用いられました。また、他の国で承認を得るためにも使用されます。

9 今後、さらなる治験を行う計画はありますか？

現在、他にも多くの AG-120 の臨床試験が実施され、白血病のほか「神経膠腫」と呼ばれる脳のがんなど、IDH1 遺伝子の変異がある他の種類のがんに対して、AG-120 が効果を発揮するかどうかを調べています。今後、他の疾患でも AG-120 の試験を行う予定です。

10 詳細情報について

この治験の識別番号は何ですか？

- 治験実施計画書コード: AG120-C-009
- EudraCT 番号: 2016-004907-30
- 米国 NCT 番号: NCT03173248

誰が治験を行いましたか？

この治験を企画し、資金を提供した「スポンサー（治験依頼者）」と呼ばれる会社は、フランスのシュレーヌにある Institut de Recherches Internationales Servier です。

治験依頼者にはどのように連絡できますか？

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。

この治験の詳細について、どこで確認できますか？

この治験に関する詳細情報は、以下のウェブサイトでご確認いただけます。

- <https://clinicaltrials.servier.com/trials>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu>
- <https://www.clinicaltrials.gov>

治験に関する一般的な情報は以下のウェブサイトでご確認いただけます。 <https://clinicaltrials.servier.com/>