

審議結果報告書

令和 7 年 3 月 4 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ティブソボ錠250mg
[一 般 名] イボシデニブ
[申 請 者 名] 日本セルヴィエ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 6 月 28 日

[審 議 結 果]

令和 7 年 2 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

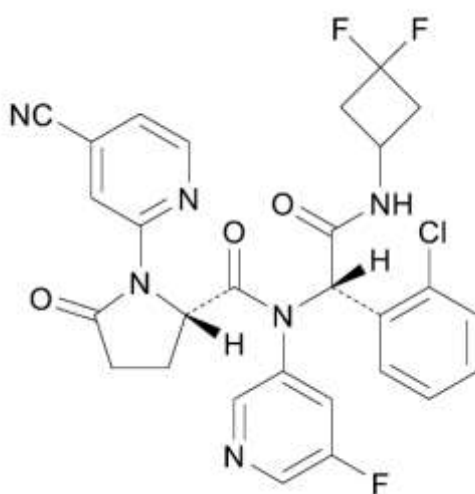
令和 7 年 2 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ティブソボ錠 250 mg
[一 般 名] イボシデニブ
[申 請 者] 日本セルヴィエ株式会社
[申 請 年 月 日] 令和 6 年 6 月 28 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 錠中にイボシデニブ 250 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： $C_{28}H_{22}ClF_3N_6O_3$

分子量： 582.96

化学名：

(日 本 名) (2S)-N-[(1S)-1-(2-クロロフェニル)-2-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ]-2-オキソエチル]-1-(4-シアノピリジン-2-イル)-N-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキシアミド

(英 名) (2S)-N-[(1S)-1-(2-Chlorophenyl)-2-[(3,3-difluorocyclobutyl)amino]-2-oxoethyl]-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-N-(5-fluoropyridin-3-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R6 薬）第 606 号、令和 6 年 6 月 6 日付け医薬薬審
発 0606 第 1 号）

[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の *IDH1* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

なお、ギラン・バレー症候群について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

IDH1 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病

[用法及び用量]

アザシチジンとの併用において、通常、成人にはイボシデニブとして 1 日 1 回 500 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告（1）

令和7年1月6日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	ティブソボ錠 250 mg
〔一 般 名〕	イボシデニブ
〔申 請 者〕	日本セルヴィエ株式会社
〔申請年月日〕	令和6年6月28日
〔剤形・含量〕	1錠中にイボシデニブ 250 mg を含有する錠剤

〔申請時の効能・効果〕

IDH1 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病

〔申請時の用法・用量〕

通常、成人にはアザシチジンとの併用において、イボシデニブとして 500 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	17
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	22
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	34
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	71
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	71

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

IDH1 は、イソクエン酸を α -KG へ変換する脱水素酵素であり、産生された α -KG はヒストン及び DNA の脱メチル化を促進することにより、造血前駆細胞の分化、増殖等に関与すると考えられている (Nature 2012; 483: 484-8 等)。IDH1 遺伝子変異が生じると、 α -KG が 2-HG へ変換され、2-HG は α -KG を競合的に阻害することが報告されている (Cancer Cell 2011; 19: 17-30 等)。

本薬は、米国 Agios Pharmaceuticals 社により創製された、変異型 IDH1 に対する阻害作用を有する低分子化合物である。本薬は、変異型 IDH1 の酵素活性を阻害することで、腫瘍細胞における 2-HG 産生を阻害し、IDH1 遺伝子変異陽性の AML 細胞の分化を誘導することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

AML に係る臨床開発として、海外において、米国 Agios Pharmaceuticals 社により、IDH1 遺伝子変異陽性の進行性の造血器悪性腫瘍患者を対象とした本薬単独投与の海外第 I 相試験 (001 試験) が、2014 年 3 月から実施された。その後、同社により、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の IDH1 遺伝子変異陽性の AML 患者を対象とした本薬/AZA 投与の国際共同第 III 相試験 (009 試験) が 20 年 月から実施された。

米国では、001 試験を主な臨床試験成績として、①2017 年 12 月に再発又は難治性の IDH1 遺伝子変異陽性の AML、②2018 年 12 月に強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の IDH1 遺伝子変異陽性の AML に対する本薬単独投与に係る承認申請が行われ、①2018 年 7 月及び②2019 年 5 月に、それぞれ以下の効能・効果として承認された。

- ① TIBSOVO is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML) with a susceptible isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) mutation as detected by an FDA-approved test.
- ② TIBSOVO is indicated for the treatment of newly-diagnosed acute myeloid leukemia (AML) with a susceptible isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) mutation as detected by an FDA-approved test in adult patients who are $\geq$ 75 years old or who have comorbidities that preclude use of intensive induction chemotherapy.

その後、009 試験を主要な臨床試験成績として、2022 年 1 月に強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の IDH1 遺伝子変異陽性の AML に対する本薬/AZA 投与に係る承認申請が行われ、2022 年 5 月に上記②の効能・効果が「TIBSOVO is indicated in combination with azacitidine or as monotherapy for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) with a susceptible isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) mutation as detected by an FDA-approved test in adults 75 years or older, or who have comorbidities that preclude use of intensive induction chemotherapy.」に変更された。

EU では、009 試験を主な臨床試験成績として、2022 年 3 月に承認申請が行われ、「Tibsovo in combination with azacitidine is indicated for the treatment of adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) with an isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) R132 mutation who are not eligible to receive standard induction chemotherapy.」を効能・効果として、2023 年 5 月に承認された。

なお、2024 年 11 月時点において、本薬は、IDH1 遺伝子変異陽性の AML に係る効能・効果にて、41 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、[REDACTED] 社により、上記の 009 試験への患者登録が 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月から開始された。

今般、009 試験を主要な臨床試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

なお、本薬は 2024 年 6 月に「*IDH1* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R6 薬）第 606 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～淡黄色の粉末又は塊を含む粉末であり、性状、旋光度、酸解離定数、分配係数、透過性、吸湿性、結晶性、溶解度、粉末 X 線回折及び熱分析（示差走査熱量、熱重量測定）について検討された。原薬には、5 種類の結晶形（[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]）が認められているが、実生産においては [REDACTED] のみが製造され、安定性試験において結晶形の変化は認められないことが確認された。

原薬の化学構造は、元素分析、IR、NMR (^1H -、 ^{13}C -、 ^{19}F -NMR)、MS、単結晶 X 線結晶構造解析¹⁾ 及び UV-VIS により確認された。

2.1.2 製造方法

原薬は [REDACTED]²⁾、[REDACTED]³⁾、[REDACTED]⁴⁾、[REDACTED]⁵⁾ 及び [REDACTED]⁶⁾ を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく製造工程パラメータの許容範囲の検討並びに CPP の特定

1) [REDACTED] を用いて実施された。

2) [REDACTED]

3) [REDACTED]

4) [REDACTED]

5) [REDACTED]

6) [REDACTED]

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
遺伝毒性不純物	製造方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
水分	規格及び試験方法
強熱残分	規格及び試験方法
元素不純物	製造方法

重要工程として、■⁷⁾ ■工程並びに ■工程が設定されている。また、重要中間体として、■⁸⁾ 及び ■が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験（類縁物質（HPLC）、■（HPLC）、残留溶媒（GC））、水分、強熱残分、定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	ロットスケール	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	30℃	65%RH	二重の低密度ポリエチレン袋＋アルミニウム袋＋高密度ポリエチレンドラム	60 カ月
加速試験	パイロットスケール： 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋及びアルミニウム袋に入れ、これを高密度ポリエチレンドラムで室温保存するとき 60 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 250 mg を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、HPMCAS、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム及びオパドライ II ブルー（■）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は ■・ ■・ ■、 ■・ ■・ ■、予備混合・造粒、混合・打錠、フィルムコーティング、包装、保管、包装・表示・試験・保管からなる工程により製造される。

7) ■

8) ■

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく製造工程パラメータの許容範囲の検討並びに CPP の特定

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
分解生成物	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法

重要工程は■・■及び混合・打錠工程とされ、当該工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、紫外吸光スペクトル）、純度試験（類縁物質（HPLC））、水分、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール： 3 ロット	30℃	65%RH	高密度ポリエチレンボトル（乾燥剤入り）＋ アルミラミネート製インナーシール付きのポリプロピレンキャップ	60 カ月
加速試験	パイロットスケール： 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、有効期間は、乾燥剤入りの高密度ポリエチレンボトル及びアルミラミネート製インナーシール付きのポリプロピレンキャップに包装し、室温保存するときそれぞれ 60 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 IDH の酵素活性に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.4)

8 種類の野生型又は変異型ヒト IDH1 及び IDH2 (組換えタンパク) の酵素活性に対する本薬の阻害作用が、IDH の酵素反応に伴う酸化還元酵素活性⁹⁾ を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は表 5 のとおりであった。

表 5 野生型又は変異型ヒト IDH1 及び IDH2 (組換えタンパク) の酵素活性に対する本薬の阻害作用

IDH	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	IDH	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
野生型 IDH1	4	1,326±25	IDH1 R132H	3	11±2.0
野生型 IDH2	4	>100,000	IDH1 R132S	3	12±1.0
IDH1 R132C	9	17±7.0	IDH1 R132L	3	13±1.0
IDH1 R132G	3	8.0±1.0	IDH2 R172K*	3	>100,000

平均値±標準偏差、*：172 番目のアルギニンがリシンに置換

3.1.2 2-HG 産生に対する阻害作用

3.1.2.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.5)

変異型 IDH1 又は IDH2 を発現する 9 種類のヒト悪性腫瘍由来細胞株を用いて、2-HG 産生に対する本薬の阻害作用が、LC-MS/MS 法を用いて 2-HG 濃度を測定することにより検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は表 6 のとおりであった。

表 6 変異型 IDH1 又は IDH2 を発現する各種ヒト悪性腫瘍由来細胞株における 2-HG 産生に対する本薬の阻害作用

細胞株等	由来	IDH	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
COR-L105	NSCLC	IDH1 R132C	3	10±4.0
HCCC-9810	胆管癌	IDH1 R132S	4	10±2.0
RBE	胆管癌	IDH1 R132S	1	3.0
HT1080	軟骨肉腫	IDH1 R132C	15	8.0±4.0
U87MG	星細胞腫系膠芽腫	IDH1 R132C* ¹	4	4.0±1.6
U87MG	星細胞腫系膠芽腫	IDH1 R132H* ¹	14	20±11
Neurosphere 603	神経膠腫	IDH1 R132H	8	2.4±0.2
TF-1	赤白血病	IDH1 R132H* ¹	1	20
U87MG	星細胞腫系膠芽腫	IDH2 R140Q* ¹ * ²	1	—

平均値±標準偏差、n=1 の場合は個別値、—：算出されず、*¹：遺伝子導入により過剰発現させた、*²：140 番目のアルギニンがグルタミンに置換

3.1.2.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.10、4.2.1.1.11、4.2.1.1.14、4.2.1.1.15、4.2.1.1.16)

変異型 IDH1 (R132C) を発現するヒト線維肉腫由来 HT1080 細胞株を皮下移植したヌードマウス (7～21 例/群) を用いて、2-HG 産生に対する本薬の阻害作用が検討された。①本薬 50 又は 150 mg/kg が単回経口投与、②20、50 又は 150 mg/kg が 12 時間間隔で 3 回経口投与又は 50 mg/kg が単回経口投与、③本薬 50 又は 150 mg/kg が BID で 14 日間経口投与され、最終投与 12 時間後までの腫瘍組織における

⁹⁾ 野生型 IDH の酵素反応 (イソクエン酸から α -KG への変換) に伴う酸化酵素活性、又は変異型 IDH の酵素反応 (α -KG から 2-HG への変換) に伴う還元酵素活性

2-HG の $AUC_{0-12h}^{10)}$ が、LC-MS/MS 法を用いて測定された。その結果、本薬による阻害率¹¹⁾ は表 7 のとおりであった。

表 7 HT1080 細胞株を静脈内移植したヌードマウスにおける 2-HG 産生に対する本薬の阻害作用

	投与量 (mg/kg)	投与方法	2-HG 産生に対する阻害率 (%)
①	50	単回投与	58.1
	150		64.5
②	50	単回投与	90.6
	20	12 時間間隔で 3 回投与	93.3
	50		97.2
	150		99.7
③	50	BID で 14 日間投与	93.4
	150		97.9

変異型 IDH1 (R132C) を発現する AML 患者由来 AML11655 細胞を静脈内移植した NOG マウス¹²⁾ (12 例/群) を用いて、2-HG 産生に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬 50 又は 150 mg/kg が BID で 14 日間経口投与され、最終投与 12 時間後までの脾臓における 2-HG の $AUC_{0-12h}^{13)}$ が LC-MS/MS 法により算出された。その結果、本薬 50 及び 150 mg/kg による 2-HG 産生に対する阻害率¹¹⁾ は、それぞれ 90.0 及び 94.4%であった。

変異型 IDH1 (R132H) 及び変異型 FLT3 (FLT3-ITD) を発現する AML 患者由来 TM001036 細胞を静脈内移植した NSG マウス¹⁴⁾ (12 例/群) を用いて、2-HG 産生に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬¹⁵⁾ 50 又は 150 mg/kg が BID で 7 日間静脈内投与され、最終投与 12 時間後までの骨髄及び脾臓における 2-HG の $AUC_{0-12h}^{16)}$ が LC-MS/MS 法により算出された。その結果、本薬による阻害率¹¹⁾ は表 8 のとおりであった。

表 8 変異型 IDH1 (R132H) 及び変異型 FLT3 (FLT3-ITD) を発現する TM001036 細胞を静脈内移植した NSG マウスにおける 2-HG 産生に対する本薬の阻害作用

投与量 (mg/kg)	2-HG 産生に対する阻害率 (%)	
	骨髄	脾臓
50	97.6	96.3
150	98.4	98.1

3.1.3 悪性腫瘍由来細胞株等に対する分化誘導作用

3.1.3.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.7、4.2.1.1.8)

変異型 IDH1 (R132H) を発現させたヒト赤白血病由来 TF-1 細胞株に対する EPO 存在下における本薬の分化誘導作用が、赤血球の分化マーカー (Hb γ 1/2 及び KLF-1) の mRNA 発現量を指標に検討された。

¹⁰⁾ 2-HG の AUC_{0-12h} は、①投与 1、3、6、12、24、48 及び 72 時間後の各時点における平均値 (n=3)、②0.5、1、3、8、12、24、48 及び 72 時間後又は 1、3、8、12 及び 24 時間後の各時点における平均値 (n=4)、③1、3 及び 12 時間後の各時点における平均値 (n=3) から算出した。

¹¹⁾ 阻害率 (%) = [{ (溶媒対照の 2-HG の AUC_{0-12h} の平均値) - (本薬群の 2-HG の AUC_{0-12h} の平均値) } / (溶媒対照の 2-HG の AUC_{0-12h} の平均値)] × 100

¹²⁾ NOD/SCID マウスを背景系統とし、IL-2 受容体 γ 鎖が部分欠損したマウス

¹³⁾ 2-HG の AUC_{0-12h} は、投与 1、4、8 及び 24 時間後の各時点における平均値 (n=3) から算出した。

¹⁴⁾ NOD/SCID マウスを背景系統とし、IL-2 受容体 γ 鎖が完全欠損したマウス

¹⁵⁾ 本薬と [] との [] が用いられた。

¹⁶⁾ 2-HG の AUC_{0-12h} は、各時点における平均値 (n=3) から算出した。

本薬①200 及び②1,000 nmol/L が添加され、第 8 日目における各発現量が qPCR 法を用いて算出された。その結果、Hb γ 1/2 及び KLF-1 の mRNA 発現量は、対照 (DMSO) 群と比較して本薬群でそれぞれ①14.33 及び②18.32 倍、並びに①2.87 及び②3.22 倍増加した。

野生型 IDH1 又は変異型 IDH1 (R132C) を発現する AML 患者 (各 1 例) 由来の骨髓細胞に対するサイトカイン¹⁷⁾ 存在下における本薬の分化誘導作用が、分化マーカーである CD45 陽性 (総白血球) 画分中の①CD45 陽性 CD11b 陽性画分及び②CD45 陽性 CD14 陽性画分の割合を指標に検討された。本薬 50、100、500 及び 1,000 nmol/L が添加され、第 7 日目における各割合がフローサイトメトリー法により測定された。その結果は、

表 9 のとおりであり、本薬による分化誘導作用が認められた。

表 9 変異型 IDH1 (R132C) を発現する AML 患者由来骨髓細胞に対する本薬の分化誘導作用

	IDH1	CD45 陽性画分中の CD45 陽性 CD11b 陽性画分の割合						CD45 陽性画分中の CD45 陽性 CD14 陽性画分の割合					
		無処置	対照*	本薬 (nmol/L)				無処置	対照*	本薬 (nmol/L)			
				50	100	500	1,000			50	100	500	1,000
被験者 1	野生型	38.1	39.1	37.7	36.9	38.5	39.9	14.3	15.0	14.9	13.3	15.8	15.7
被験者 2	R132C	23.6	22.6	36.6	38.5	42.4	41.0	3.72	2.80	17.2	20.4	26.1	27.9

n=1、* : DMSO

3.1.3.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.16)

変異型 IDH1 (R132H) 及び変異型 FLT3 (FLT3-ITD) を発現する AML 患者由来 TM001036 細胞を静脈内移植した NSG マウス¹⁴⁾ (10 例/群) を用いて、本薬の移植した AML 細胞に対する分化誘導作用が、ヒト CD45 陽性画分中の①CD45 陽性 CD14 陽性画分及び②CD45 陽性 CD15 陽性画分の割合を指標に検討された。末梢血中のヒト CD33 陽性細胞の割合が 5~10%に達した日を試験開始日 (第 0 日目) とし、第 0 日目から、本薬 50 又は 150 mg/kg が BID で 21 日間経口投与され、各割合がフローサイトメトリー法により測定された。その結果、第 13 及び 20 日目において、対照 (溶媒¹⁸⁾) 群と比較して、本薬群で統計学的に有意な分化誘導作用が認められた (図 1)。

¹⁷⁾ IL-3、IL-6、SCF、TPO、EPO、FLT3L、GM-CSF 及び G-CSF

¹⁸⁾ 0.5%メチルセルロース、1.5%HPMCAS、0.2%ポリソルベート 80 含有溶液

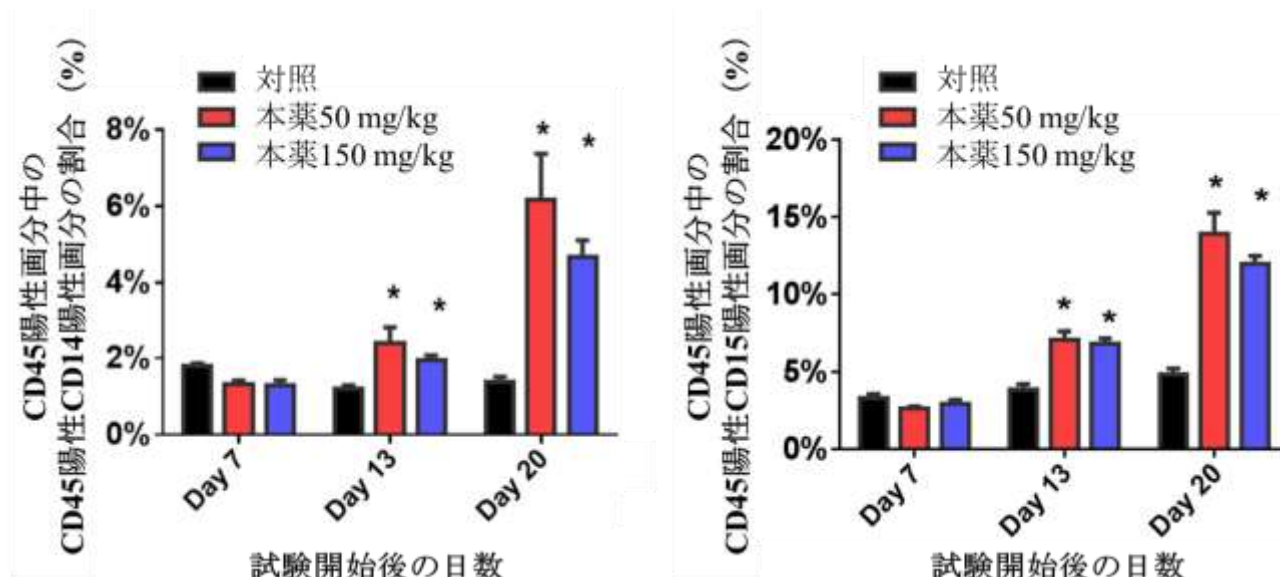


図1 TM001036 細胞を静脈内移植した NSG マウスにおける本薬の分化誘導作用
n=10、平均値±標準誤差、*: 対照群に対して p<0.01 (Student's t 検定)

3.1.4 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.4.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.6)

変異型 IDH1 (R132H) を発現させた TF-1 細胞株¹⁹⁾ に対する本薬 200 及び 1,000 nmol/L の増殖抑制作用が、細胞数を計測することにより検討された。その結果、本薬 1,000 nmol/L による増殖抑制作用が認められた (図 2)。

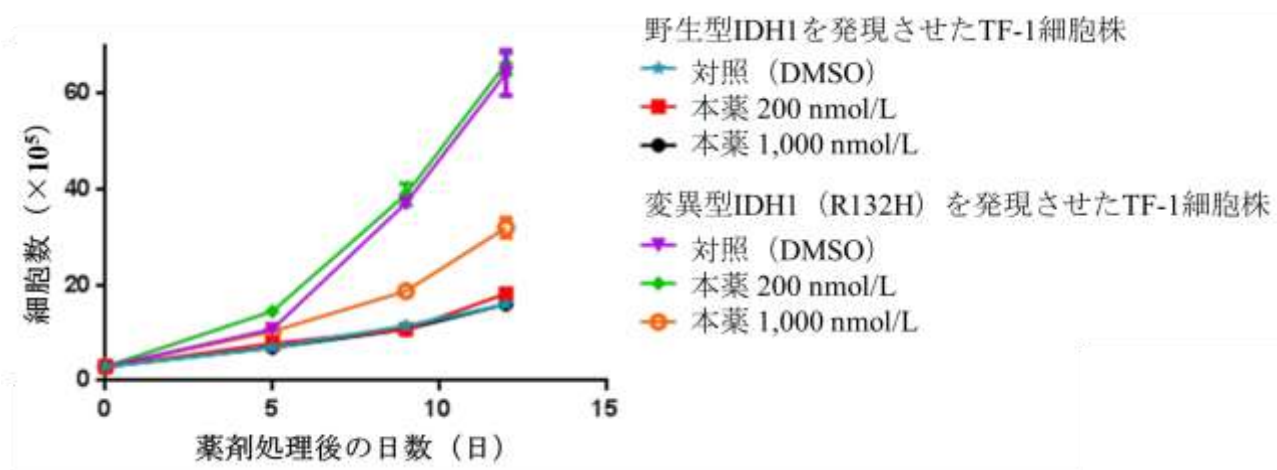


図2 変異型 IDH1 (R132H) を発現させた TF-1 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用
n=3、平均値±標準偏差

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、酵素及びイオンチャネルに及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2.1)

80 種類の受容体、酵素及びイオンチャネルに対する本薬の影響が、放射線標識したリガンドを用いて検討された。その結果、いずれの受容体等においても本薬 10 μ mol/L による 50%以上の阻害作用は認められなかった。

¹⁹⁾ GM-CSF 非存在下において、GM-CSF に依存しない増殖が亢進する特徴を有する。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響

カニクイザルを用いた単回投与毒性試験、並びにカニクイザル及びラットを用いた 7 又は 28 日間及び 3 カ月間反復投与毒性試験において、中枢神経系に対する本薬の影響が検討された（5.1 及び 5.2 参照）。その結果、本薬投与による中枢神経系への影響は認められなかった。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.3.2.1 hERG カリウム電流及びイオンチャネルに及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.1、4.2.1.3.3）

hERGを発現させたCHO細胞株を用いて、hERGカリウム電流に対する本薬0.1、0.3、1、3、10及び30 µmol/Lの影響が検討された。その結果、本薬のIC₅₀値は10.05 µmol/Lであった。

hERGを発現させたヒト胎児腎臓由来HEK293細胞株を用いて、hERGカリウム電流に対する本薬1、3、10及び30 µmol/Lの影響が検討された。その結果、本薬1、3、10及び30 µmol/LによるhERGカリウム電流の阻害率（平均値±標準誤差、n=3）は、それぞれ8.6±0.8、20.3±0.5、42.4±1.0及び71.7±2.0%であり、IC₅₀値は12.6 µmol/Lであった。

各種イオンチャネル（ヒト NaV1.5、KvLQT1/hminK 及び CaV1.2）をそれぞれ発現させた HEK293 細胞株又は CHO 細胞株を用いて、各種イオン電流に対する本薬 10 及び 30 µmol/L の影響が検討された。その結果、本薬 10 及び 30 µmol/L による①NaV1.5 ナトリウム電流、②KvLQT1/hminK カリウム電流、及び③CaV1.2 カルシウム電流の阻害率（平均値±標準誤差、n=3 又は 4）は、それぞれ①0.9±0.1 及び 0.5±0.4%、②0.6±0.1 及び 1.4±0.3%、並びに③0.7±0.2 及び 10.7±0.7%であった。

3.3.2.2 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.4）

カニクイザル（3 例/群）に、本薬¹⁵⁾ 15、45 及び 135 mg/kg が単回経鼻胃内投与され、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧）、心拍数及び心電図（PR、QRS、RR、QT 及び QTcB 間隔）に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 45 及び 135 mg/kg 投与により、QT 及び QTcB 間隔延長が認められた。

上記の結果に加えて、臨床試験においても QT 間隔延長が認められていること（7.R.3.3 参照）等から、QT 間隔延長について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起を行う予定である、と申請者は説明している。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響

カニクイザルを用いた単回投与毒性試験、並びにカニクイザル及びラットを用いた 7 又は 28 日間及び 3 カ月間反復投与毒性試験において、呼吸数に対する本薬の影響が検討された（5.1 及び 5.2 参照）。その結果、本薬投与による呼吸系への影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び *IDH1* 遺伝子変異陽性の AML に対する有効性について、以下のように説明している。

IDH1 は、イソクエン酸を α -KG へ変換する脱水素酵素であり、産生された α -KG は補酵素（補助基質）としてヒストン H3 及び DNA の脱メチル化酵素反応を促進することにより、造血前駆細胞の分化、増殖等に関与すると考えられている（Nature 2012; 483: 484-8 等）。

AML 患者で認められる *IDH1* 遺伝子変異のうち、R132 変異が最も多く、AML 患者の約 10% で認められる旨が報告されている（Eur J Haematol 2014; 92: 471-7）。変異型 *IDH1* は、 α -KG を 2-HG へ変換して α -KG 量を低下させるだけでなく、産生された 2-HG が α -KG の機能を競合的に阻害し、細胞分化を阻害することにより、AML 細胞の増殖等に寄与すると考えられている（Nature 2012; 488: 656-9、Cancer Cell 2011; 19: 17-30 等）。

本薬は、変異型 *IDH1* に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、変異型 *IDH1* の酵素活性を阻害することで（3.1.1 参照）、腫瘍細胞における 2-HG 産生を阻害し（3.1.2 参照）、*IDH1* 遺伝子変異陽性の AML 細胞の分化を誘導することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。

上記の作用機序に加えて、本薬は変異型 *IDH1* を発現する AML 患者由来細胞を静脈内移植した NSG マウスにおいて AML 細胞の分化を誘導したこと（3.1.3.2 参照）、変異型 *IDH1*（R132H）を発現させた TF-1 細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと（3.1.4.1 参照）等を考慮すると、*IDH1* 遺伝子変異陽性の AML に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、ラット、サル等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

サル血漿中における本薬の定量は、LC-MS/MS 法により行われた（定量下限：10.0 ng/mL）。ラット組織中における放射能の定量は、定量的全身オートラジオグラフィ法により行われた（定量下限：91.6 ng Eq./g）。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性サルに本薬 10、25、50、100 又は 250 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 10）。本薬の AUC_{0-inf} は検討された範囲で概ね用量に比例して増加した。本薬の C_{max} は 50 mg/kg までは用量に比例して増加したが、50 mg/kg 以上では用量比を下回って増加した。

表 10 本薬の PK パラメータ (雄性サル、単回経口投与)

投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
10	3	2,480±404	4.0 (4.0, 12.0)	34,100±3,770	8.58±2.66
25	3	5,840±1,990	4.0 (4.0, 12.0)	89,800±4,500	6.96±0.982
50	3	10,600±2,620	4.0 (4.0, 4.0)	185,000±30,200	7.31±0.712
100	3	16,300±4,320	4.0 (2.0, 12.0)	364,000±66,800	7.61±0.557
250	3	24,600±6,880	12.0 (4.0, 12.0)	711,000±297,000	8.97±0.930

平均値±標準偏差、*：中央値（最小値，最大値）

4.1.2 反復投与

雌雄サルに本薬 15、45 又は 90 mg/kg を BID で 3 カ月間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 11）。本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。

表 11 本薬の PK パラメータ (雌雄サル、3 カ月間反復経口投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h) ^{*1}		AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	15	6	2,780±505	3,240±406	1.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 2.0)	21,600±5,830	25,200±4,070
	45	7	9,150±2,920	8,000±1,550 ^{*2}	2.0 (1.0, 4.0)	2.0 (1.0, 4.0) ^{*2}	87,900±35,600	71,300±18,400 ^{*2}
	90	6	11,000±1,290	11,900±2,690	4.0 (1.0, 8.0)	4.0 (1.0, 8.0)	114,000±13,500	121,000±23,500
91	15	6	1,970±551	1,890±427	1.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 2.0)	12,500±4,220	11,100±2,190
	45	6	5,380±1,290	6,110±2,420	2.0 (1.0, 2.0)	2.0 (1.0, 2.0)	38,200±10,200	44,900±17,700
	90	6	14,500±5,420	15,000±5,080	1.0 (0.0, 4.0)	2.0 (0.0, 4.0)	127,000±53,500	140,000±59,900

平均値±標準偏差、*1：中央値（最小値，最大値）、*2：n=6

4.1.3 in vitro における膜透過性

ヒト結腸・直腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬 1 及び 10 µmol/L の P_{app A→B} 及び P_{app B→A} は、それぞれ [redacted] 及び [redacted] cm/秒であった。申請者は、当該結果に加え、高膜透過性のプロプラノロールの P_{app A→B} 及び P_{app B→A} がそれぞれ 8.86～12.6×10⁻⁶ 及び 8.06～12.5×10⁻⁶ cm/秒であったことを考慮すると、本薬の膜透過性は高いと考える旨を説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性有色ラットに ¹⁴C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。その結果、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織での組織中放射能濃度は投与 1 又は 2 時間後までに最高値を示した。放射能の組織/血液中濃度比が特に高値を示したのは、肝臓、脂肪、涙腺及び副腎（最高値はそれぞれ 9.63、5.51～6.78²⁰⁾、4.31～4.84²¹⁾ 及び 3.66）であった。いずれの組織においても、放射能濃度は投与 168 時間後までに定量下限未満となった。また、有色皮膚及び無色皮膚における放射能濃度は類似していたこと等から、申請者は、本薬はメラニンに結合しないことが示唆された旨を説明している。

²⁰⁾ 褐色脂肪、生殖脂肪、皮下脂肪及び腹部脂肪における放射能の組織/血液中濃度比の最高値は、それぞれ 5.51、5.68、6.58 及び 6.78 であった。

²¹⁾ 眼窩内涙腺及び眼窩外涙腺における放射能の組織/血液中濃度比の最高値は、それぞれ 4.31 及び 4.84 であった。

4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿と本薬（0.2～10 µmol/L）を 37℃で 30 分間インキュベートし、超遠心分離法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける本薬の血漿タンパク結合率は、それぞれ 87.7～89.8、85.4～89.3、97.2～98.1、81.7～90.2 及び 91.6～95.8%であった。

ヒト血清アルブミン（30～50 mg/mL）又はヒト α1-酸性糖タンパク（0.4～1.5 mg/mL）と本薬（1～10 µmol/L）を 37℃で 16 時間インキュベートし、超遠心分離法を用いて本薬のヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパクへの結合が検討された。その結果、ヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパクへの本薬の結合率は、それぞれ 90.5～93.1 及び 84.3～99.0%であった。

ヒト肝ミクロソーム（0.1～0.5 mg/mL）と本薬（1～50 µmol/L）を 37℃で 5 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬のヒト肝ミクロソームへの結合が検討された。その結果、本薬の結合率は、11.9～32.4%であった。

4.2.3 血球移行性

ヒトの血液と本薬（1 µmol/L）を 37℃で 1 時間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、本薬の血液/血漿中濃度比は 0.41 であった。以上より、申請者は、ヒトにおいて本薬の血球移行性は低いと考える旨を説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

妊娠ラットに本薬 10～250 mg/kg を妊娠 6～17 日目に BID で反復経口投与し、本薬の胎盤通過性及び胎児移行性が検討された。その結果、妊娠 17 日目の投与 2 時間後における胎児の血漿中本薬濃度は母動物の 8.08～15.6%であった。以上より、申請者は、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある旨を説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームと本薬（100 µmol/L）を 37℃で 3 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、いずれの動物種及びヒトにおいても主に M1（一水酸化体）が検出され、その他に M2、M3 及び M4（いずれも一水酸化体）が検出された。

ヒトにおける本薬の代謝に関与する代謝酵素について、以下の検討が行われた。申請者は、当該検討結果に基づき、ヒトにおける本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与することが示された旨を説明している。なお、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.R.2 CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6、2E1、2J2、3A4 及び 3A5）と本薬（10 µmol/L）を NADPH 存在下において 37℃で 1 時間インキュベートした。その結果、CYP3A4 存在下において M1、M2、M3 及び M4 が検出された一方、検討された他の CYP 分子種の存在下においては代謝物は検出されなかった。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (10 µmol/L) を CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5) に対する阻害剤²²⁾ の存在下又は非存在下において 37℃ で 1 時間インキュベートした。その結果、CYP3A4 又は 3A5 阻害剤存在下において、M1、M2、M3 及び M4 の生成は 82.2 ~ 97.9% 阻害された。また、CYP2B6 阻害剤存在下において、M3 及び M4 の生成はそれぞれ 11.3 及び 11.1% 阻害され、CYP2C8 阻害剤存在下において、M1、M2、M3 及び M4 の生成は 7.1 ~ 16.6% 阻害された。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雄性ラットに ¹⁴C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された投与 12 時間後までの血漿中には、主に未変化体が認められ、M1 及び M30 (N-脱アルキル化体) も認められた (血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ 89.6、1.88 及び 4.30%)。
- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された投与 48 時間後までの尿中には、主に未変化体及び M1 が認められた (投与放射能に対する割合は、それぞれ 0.72 及び 2.30%)。
- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された投与 48 時間後までの糞中には、主に未変化体及び M30 が認められた (投与放射能に対する割合は、それぞれ 44.6 及び 6.28%)。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットから採取された投与 48 時間後までの胆汁中には、主に M1 が認められた (投与放射能に対する割合は 4.57%)。なお、未変化体は認められなかった。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

胆管カニューレ未挿入の雄性ラットに ¹⁴C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与した際の投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ 7.17 及び 91.1% であった。

胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに ¹⁴C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与した際の投与 96 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ 6.91、58.8 及び 32.4% であった。

以上の検討結果から、申請者は、本薬は主に糞中に排泄される旨を説明している。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁移行性については検討されていない。申請者は、本薬の物理化学的性質 (分子量: 583、logP 値: 2.97) 等を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、本薬による代謝酵素の阻害を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明し

²²⁾ CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 の阻害剤としてそれぞれフラフィリン (10 µmol/L)、トラニルシプロミン (2 µmol/L)、チオテパ (50 µmol/L)、モンテルカスト (3 µmol/L)、スルファフェナゾール (10 µmol/L)、ベンジルニルパノール (1 µmol/L)、キニジン (1 µmol/L) 及びジエチルジチオカルバミド酸 (50 µmol/L)、CYP3A4 の阻害剤としてケトコナゾール (1 µmol/L)、トロレアンドマイシン (50 µmol/L) 及び CYP3Cide (1 µmol/L)、CYP3A5 の阻害剤としてケトコナゾール (1 µmol/L) 及びトロレアンドマイシン (50 µmol/L) が用いられた。

ている。

下記の検討結果に加え、本薬 500 mg を QD で反復投与した際の定常状態における非結合形本薬の $C_{\max}$ (550 ng/mL) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP 及び UGT 分子種の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.05～50 $\mu\text{mol/L}$) を CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質²³⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2C8、2C19、2D6 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示した (IC_{50} 値はいずれも 50 $\mu\text{mol/L}$ 以上)。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.05～50 $\mu\text{mol/L}$) を NADPH 非存在下又は存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質²³⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。
- 肝ミクロソームと本薬 (0.1～100 $\mu\text{mol/L}$) を UGT 分子種 (1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7 及び 2B15) の基質²⁴⁾ 及び UDPGA 存在下でインキュベートし、各 UGT 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は UGT1A1、1A9 及び 2B15 の基質の代謝に対して阻害作用を示した (IC_{50} 値はそれぞれ 40.7 $\mu\text{mol/L}$ 、50 $\mu\text{mol/L}$ 以上及び 50 $\mu\text{mol/L}$ 以上)。一方、検討された他の UGT 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

申請者は、本薬による代謝酵素の誘導を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果に加え、本薬 500 mg を QD で反復投与した際の定常状態における非結合形本薬の $C_{\max}$ (550 ng/mL) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP2B6、2C8、2C9 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。なお、本薬と CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A の基質との薬物動態学的相互作用については、「6.R.3 CYP (2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A)、P-gp、OAT3、OATP1B1 基質との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- ヒト初代培養凍結肝細胞を本薬 (0.1～90 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で 3 日間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A4) の mRNA 発現量が検討された。その結果、本薬存在下における①CYP1A2、②2B6 及び③3A4 の mRNA 発現量の増加に関する EC_{50} 値及び $\text{E}_{\max}$ 値は、それぞれ①37.9～72.2 $\mu\text{mol/L}$ 及び 2.09～2.83 倍、②2.18～3.33 $\mu\text{mol/L}$ 及び 1.40～4.45 倍、並びに③5.27～22.9 $\mu\text{mol/L}$ 及び 4.99～208 倍であった。
- ヒト初代培養凍結肝細胞を本薬 (0.05～90 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で 3 日間インキュベートし、CYP 分子種 (2C8、2C9 及び 2C19) の mRNA 発現量が検討された。その結果、本薬存在下における CYP2C8 及び 2C9 の mRNA 発現量の増加は、それぞれ陽性対照²⁵⁾ の 49.4～75.4 及び 40.5～84.0%であった。な

²³⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、エファビレンツ、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びデキストロメトर्फアン、CYP3A の基質としてテストステロン及びミダゾラムが用いられた。

²⁴⁾ UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7 及び 2B15 の基質として、それぞれ 17 β -エストラジオール、ケノデオキシコール酸、トリフルオペラジン、1-ナフトール、プロポフォル、モルヒネ及びオキサゼパムが用いられた。

²⁵⁾ CYP2C8、2C9 及び 2C19 の陽性対照として、リファンピシン (20 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

お、CYP2C19 の mRNA 発現量については、本薬及び陽性対照²⁵⁾ のいずれの存在下においても明確な増加が認められず、薬物動態学的相互作用に関する評価ができなかった。

4.5.3 トランスポーター

申請者は、本薬によるトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果等から、本薬は P-gp の基質であることが示された。なお、P-gp を介した薬物動態学的相互作用については、「6.2.3 薬物相互作用試験」の項に記載する。

- Caco-2 細胞株を用いて、P-gp 及び BCRP を介した本薬 (5 µmol/L) の輸送が検討された。その結果、本薬の efflux ratio は、①P-gp 阻害剤 (ベラパミル 60 µmol/L) 存在下及び非存在下、並びに②BCRP 阻害剤 (Ko143 1 µmol/L) 存在下及び非存在下で、それぞれ①1.75 及び 12.4、②0.859 及び 0.590 であった。
- ヒト OATP1B1 又は 1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬 (0.1~10 µmol/L) の輸送が検討された。その結果、各トランスポーター非発現細胞株に対する各トランスポーター発現細胞株における本薬の取込み速度の比は概ね 2 未満²⁶⁾ であり、取込み速度の時間依存性及び濃度依存性は認められなかった。

また、下記の検討結果に加え、本薬 500 mg を QD で反復投与した際の定常状態における非結合形本薬の C_{max} (550 ng/mL) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による OAT3 及び OATP1B1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性がある。なお、OAT3 及び OATP1B1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用については、「6.R.3 CYP (2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A)、P-gp、OAT3、OATP1B1 基質との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- Caco-2 細胞株を用いて、P-gp 及び BCRP の基質²⁷⁾ の輸送に対する本薬 (P-gp では 0.5~100 µmol/L、BCRP では 5~100 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp の基質の輸送に対して阻害作用を示した (IC₅₀ 値は 19.6 µmol/L)。一方、BCRP の基質の輸送に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質²⁸⁾ の輸送に対する本薬 (OAT1、OAT3 及び OCT2 では 0.1~65 µmol/L、OATP1B1 及び OATP1B3 では 0.1~100 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質の輸送に対して阻害作用を示した (IC₅₀ 値はそれぞれ 0.322、9.56 及び 22.8 µmol/L)。一方、検討された他のトランスポーターの基質の輸送に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

²⁶⁾ 本薬 (0.1~10 µmol/L) の輸送が 1~10 分間で検討され、OATP1B1 発現細胞株を用いて本薬 (0.1 µmol/L) の輸送が 1 分間で検討されたときのみ、本薬の取込み速度の比が 2 を上回った。

²⁷⁾ P-gp 及び BCRP の基質として、それぞれジゴキシン (10 µmol/L) 及びプラゾシン (1 µmol/L) が用いられた。

²⁸⁾ OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質として、それぞれ ³H 標識した *p*-アミノ馬尿酸 (1 µmol/L)、³H 標識したエストロン-3-硫酸塩 (50 nmol/L) 及び ¹⁴C 標識したメトホルミン (10 µmol/L)、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質として ³H 標識したエストラジオール-17β-グルクロニド (50 nmol/L) が用いられた。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 単回投与毒性試験

本薬の急性毒性について、カニクイザルを用いた用量漸増経口投与用量設定試験の結果に基づき評価された（表 12）。死亡は認められず、主な急性毒性として嘔吐及び軟便が認められた。

また、ラットを用いた 7 日間経口投与忍容性試験（CTD 4.2.3.2.2）の初回投与後の結果に基づき本薬の急性毒性及び概略の致死量が評価された結果、本薬 2,000 mg/kg まで死亡は認められず、主な急性毒性として四肢の潮紅及び軟便が認められた。

以上より、本薬の経口投与における概略の致死量は、ラット及びカニクイザルでそれぞれ 2,000 mg/kg 超及び 250 mg/kg 超と判断された。

表 12 用量漸増経口投与用量設定試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg/日)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雄カニクイザル	経口	0*、10、25、50、100、250	≥ 100 : 嘔吐、軟便	> 250	4.2.3.1.1

* : 30%プロピレングリコール、5%エタノール、10%Vitamin E-TPGS 及び 1%HPMCAS 含有脱イオン水

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いた 28 日間及び 3 カ月間反復投与毒性試験が実施された（表 13）。ラット及びカニクイザルに共通した主な異常所見又は毒性所見として、下痢、びまん性肝細胞肥大が認められた。また、ラットでは赤血球系パラメータ低値、血中 ALT・AST・BUN・クレアチニン高値、活性化部分トロンボプラスチン時間・プロトロンビン時間延長、消化管傷害（びらん・潰瘍）、肝臓被膜下肝細胞壊死・線維化、腎臓尿細管空胞化・壊死、カニクイザルでは QTcB 間隔延長が認められた。ラット及びカニクイザルを用いた 3 カ月反復投与毒性試験において最低用量から毒性所見が認められたことから、無毒性量は求められていない。

申請者は、上記の所見について、以下のように説明している。

ラットで認められた活性化部分トロンボプラスチン時間・プロトロンビン時間延長について、当該所見の発現とラットにおける本薬の血漿中曝露量との関連性が認められず、IDH1 阻害作用が内因性/外因性血液凝固カスケードに直接作用する可能性は低いと考える。また、ラット及び/又はカニクイザルで認められた肝臓、腎臓及び消化管毒性について、臨床試験における肝機能障害、腎機能障害及び消化管障害に関連する有害事象の発現状況（7.R.3.1 参照）を踏まえると、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える。

表 13 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット	経口	28 日間 (BID)		死亡又は早期剖検例 2,000 : 2/15 (雄)、5/15 (雌)	—	4.2.3.2.3

(Sprague Dawley)		＋ 回復 14 日間	0*1、0*2、 100、500、 2,000	自発運動低下、皮膚弛緩・冷感、呼吸数減少・浅い呼吸、部分閉眼、排便減少、肝臓出血・小葉中心性肝細胞変性・壊死、リンパ節・心臓・肺・食道・咽頭・喉頭出血、腺胃・直腸びらん・潰瘍、腎臓尿細管空胞化・壊死、小腸萎縮、大腿骨・胸骨骨髓壊死、精巣変性・萎縮、精巣上体内精子減少、前立腺の萎縮・上皮アポトーシス、精囊萎縮、子宮萎縮 計画剖検例 ≥100: 活性化部分トロンボプラスチン時間延長、血中カルシウム・コレステロール高値、AST 低値、肝臓・甲状腺・副甲状腺重量高値、甲状腺濾胞細胞過形成、肝臓肝細胞肥大（雌雄）、血中グルコース・カリウム低値、尿 pH 低値、胸腺重量低値、肝臓被膜下肝細胞壊死（雄）、赤血球数・ヘマトクリット・Hb 低値、血中総タンパク質・アルブミン・グロブリン・GGT 低値、下垂体重量低値、脾臓髓外造血・褐色色素、腎臓の腎尿細管空胞化（雌） ≥500: 鼻/口の赤色/透明物質、MCHC 低値、網状赤血球数高値、血中 SDH 高値、尿量高値、腺胃びらん（雌雄）、体重・摂餌量減少、赤血球数・ヘマトクリット・Hb 低値、好中球数・血小板数高値、血中総タンパク質・アルブミン・グロブリン・GGT 高値、前立腺重量低値、脾臓重量高値、脾臓髓外造血・褐色色素、下垂体前葉空胞化（雄）、腹部腫脹、好酸球数低値、血中グルコース・カリウム・A/G 比低値、血中総/直接ビリルビン・BUN・クレアチニン高値、尿 pH 低値、子宮重量低値、肝臓被膜下肝細胞壊死（雌） 2,000: 呼吸ラ音、削瘦、四肢冷感、体表面の赤色/透明/黄色物質、下痢・赤色粘液便・排便減少・小型便、MCV 高値、尿中クレアチニンクリアランス低値（雌雄）、血中総/直接ビリルビン・BUN・クレアチニン高値、非腺胃境界縁過形成、腎臓の腎尿細管空胞化（雄）、呼吸困難、摂餌量減少、好中球数・血小板数・フィブリノゲン高値、唾液腺ムチン増加、胸腺萎縮・リンパ球壊死、腺胃潰瘍、子宮萎縮、腎臓腎尿細管壊死（雌） 回復期間終了後*4 ≥100: 甲状腺・副甲状腺重量高値（雌雄）、肝臓重量高値、肝臓肝細胞肥大（雌） ≥500: 赤血球数・Hb・MCHC 低値、肝臓肝細胞肥大、脾臓髓外造血（雄）、血中コレステロール・BUN 高値、脾臓重量高値、肝臓肝細胞壊死（雌） 2,000: 血中カリウム低値（雌雄）、体重減少、ヘマトクリット低値、尿量増加、尿中カリウム・カルシウム・クロール・クレアチニン高値、胃内白色内容物、肝臓肝細胞壊死（雄）、血中 SDH 高値、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、尿 pH 低値（雌）		
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	3 カ月間 (BID) ＋ 回復 28 日間	0*1、0*2、 20、100、 500	≥20: 肝臓・甲状腺・副甲状腺重量高値、肝臓びまん性肝細胞肥大、甲状腺濾胞細胞肥大・過形成（雌雄）、血中カリウム低値、甲状腺コロイド変性（雄）、血中コレステロール高値、脾臓褐色色素（雌） ≥100: 赤血球数・Hb・ヘマトクリット低値、網状赤血球数高値、血中 GGT 高値、脾臓髓外造血（雌雄）、MCV 高値、活性化部分トロンボプラスチン時間・プロトロンビン時間延長、血中コレステロール高値、肝臓褐色色素・被膜下線維化、脾臓褐色色素（雄）、血中カリウム低値、血中総タンパク質・グロブリン高値、尿中カリウム高値、甲状腺コロイド変性（雌） 500: 口・鼻・前肢周囲の透明/赤色物質、肛門生殖器周囲の褐色物質、上顎・下顎切歯白色化、MCHC 低値、血中 SDH 高値、肝臓被膜下肝細胞壊死、胸骨・大腿骨骨髓造血亢進（雌雄）、大腿骨骨髓間質細胞増殖（雄）、体重低値、血中グロブリン・アルブミン・総タンパク質・ALT 高値、尿中カリウム高値（雄）、血中 A/G 比低値（雌） 回復期間終了後*4 ≥20: 肝臓重量高値、肝臓びまん性肝細胞肥大、甲状腺濾胞細胞肥大/過形成（雄）	—	4.2.3.2. 4

				≥ 100 : 脾臓褐色色素 (雌雄)、甲状腺・副甲状腺重量高値 (雄) 甲状腺濾胞細胞肥大/過形成 (雌) 500 : 上顎・下顎切歯の白色化、肝臓褐色色素 (雌雄)、血中 SDH・ALT・AST 高値、肝臓被膜下線維化 (雄) 肝臓・甲状腺・副甲状腺重量高値、肝臓びまん性肝細胞肥大 (雌)		
雌雄 カニク イザル	経口	28 日間 (BID) + 回復 14 日間	0^{*1} 、 0^{*3} 、 30、90、 270	<u>死亡例</u> 270 : $1^{*5}/3$ 例 (雄) 部分閉眼、活動低下、皮膚の弛緩、消瘦、嘔吐、腹部膨満、肛門生殖器周囲の褐色/赤色物質、下痢・軟便・粘液様便・赤色便、肺暗赤色化、リンパ節・脾臓のリンパ球枯渇、肺急性炎症 <u>計画剖検例</u> ≥ 90 : 嘔吐、軟便、肝臓重量高値、肝臓びまん性肝細胞肥大 (雌雄)、下痢、肛門生殖器周囲の褐色物質、血中無機リン低値 (雄) 270 : 活動性低下、部分閉眼、排便減少、腹部膨満、皮膚弛緩、血中 Hb・ヘマトクリット低値、心室性二段脈 (雌雄)、歯肉・顔面・体幹領域蒼白化、粘液便・暗色便、体重低値、尿量低値、尿比重高値、QTcB 間隔延長 (雄)、下痢、肛門生殖器周囲の褐色物質、血中アルブミン・総タンパク質高値 ^{*6} 、血中リン低値 (雌) <u>回復期間終了後^{*4}</u> 270 : 肝臓重量高値 (雌雄)、肝臓びまん性肝細胞肥大 (雄)	—	4.2.3.2. 8
雌雄 カニク イザル	経口	3 カ月間 (BID) + 回復 28 日間	0^{*1} 、 0^{*3} 、 30、90、 180	≥ 30 : 肝臓重量高値、肝臓びまん性肝細胞肥大 (雌雄)、下痢発生頻度増加 (雄)、 ≥ 90 : QTcB 間隔延長 (雄) 180 : 下痢発生頻度増加、QTcB 間隔延長 (雌) 回復性あり	—	4.2.3.2. 9

*1 : 溶媒 1 (10%Vitamin E-TPGS、1%HPMCAS 及び 0.1%シメチコン含有脱イオン水)、*2 : 溶媒 1 と ■■■ を ■■■ で混合、*3 : 溶媒 1 と ■■■ を ■■■ で混合、*4 : 回復性の乏しい所見のみ記載、*5 : 全身状態悪化及び消化管傷害に伴う症状が認められ、嘔吐及び二次的な誤嚥による死亡と判断された、*6 : 所見の程度から、毒性学的意義は低いと判断された

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験が実施され (表 14)、遺伝毒性は認められなかった。

表 14 遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌 : WP2uvrA	S9- 0^{*1} 、15、50、150、500、1,500、5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9+ 0^{*1} 、15、50、150、500、1,500、5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$	陰性	
	染色体異常 試験	ヒト末梢血リンパ球	S9- (4 時間) 0^{*1} 、25、50、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性	4.2.3.3.1.3
			S9+ (4 時間) 0^{*1} 、25、50、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性	
			S9- (24 時間) 0^{*1} 、25、50、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性	
in vivo	小核試験	雄ラット (Sprague Dawley)、 BID、強制経口、 骨髓		陰性	4.2.3.3.2.1

*1 : DMSO、*2 : 溶媒 (10%Vitamin E-TPGS、1%HPMCAS 及び 0.1%シメチコン含有脱イオン水) と ■■■ を ■■■ で混合

5.4 がん原性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた反復投与毒性試験（5.2 参照）において、雌雄生殖器への影響が評価され、子宮萎縮及び精巣変性が、臨床曝露量²⁹⁾のそれぞれ約 1.7 倍及び約 1.2 倍の用量投与時から認められた。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された（表 15）。胚・胎児への影響として、ラットでは胎児体重低値及びそれに伴う骨発達への影響（骨化遅延・未骨化・骨化率低値）、ウサギでは流産、全胚死亡、胎児生存率・胎児体重低値及びそれに伴う骨発達への影響（骨化遅延・未骨化）、並びに脾臓の小型化が認められた。ラットの母動物で認められた所見は、所見の程度及び関連するその他の影響が認められないことから毒性学的意義は低いと判断された。

胚・胎児発生に対する無毒性量は、ラットで 100 mg/kg、ウサギで 90 mg/kg と判断された。当該用量投与時の本薬の曝露量（AUC_{0-12h}）は、ラットで 20,600 ng・h/mL、ウサギで 81,100 ng・h/mL であり、臨床曝露量²⁹⁾と比較してそれぞれ約 0.4 倍及び約 1.4 倍であった。

また、申請者は、上記の所見を踏まえ、雌雄生殖器への影響について添付文書等を用いて適切に情報提供するとともに、①妊娠可能な女性には本薬投与中及び投与終了後 1 カ月間³⁰⁾は適切な避妊を行うよう指導する旨、並びに②妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい旨を添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する旨を説明している。

表 15 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児の発生に関する試験	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 6 日～17 日 (BID) 帝王切開：妊娠 20 日	0*1、20、100、500	母動物 ≥100：鼻周囲の赤色物質、摂餌量低値 500：体重低値 胚・胎児 500：胎児体重低値、第 1 頸椎体骨化率低値*3、第 13 肋骨骨化遅延*3、第 1/2/3/4 胸骨未骨化*3	母動物（一般毒性）：500 胚・胎児：100	4.2.3.5.2.2
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7 日～20 日 (BID) 帝王切開：妊娠 29 日	0*2、30、90、180	母動物： <u>早期剖検例</u> 180：1/22 例*4 体重・摂餌量低値 <u>生存例</u> 180：排便減少、肛門生殖器周囲の褐色物質、流産、体重・体重増加量・摂餌量低値、子宮重量低値	母動物（一般毒性）：90 胚・胎児：90	4.2.3.5.2.5

²⁹⁾ 海外第 I 相試験（001 試験）において、本薬 500 mg を QD で反復投与した際の投与 29 日目の本薬の曝露量（AUC_{0-24h}）は 117,348 ng・h/mL であった。

³⁰⁾ 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）を踏まえ、PPK 解析（6.2.6 参照）により推定された未治療の AML 患者に対して本薬 500 mg を QD で反復投与した際の t_{1/2}（97.8 時間）の 5 倍（489 時間）を超える期間として設定された。

					胚・胎児： 180：全胚死亡、胎児生存率低下、早期吸収胚損失率・着床後胚損失率高値、胎児重量低値、第 5/6 肋骨分節・恥骨未骨化*3、頭蓋骨・舌骨体/弓の骨化遅延*3、脾臓小型化*3		
--	--	--	--	--	---	--	--

*1：溶媒（10%Vitamin E-TPGS、1%HPMCAS 及び 0.1%シメチコン含有脱イオン水）と ■■■■ を ■■■■ で混合、*2：溶媒（10%Vitamin E-TPGS、1%HPMCAS 及び 0.1%シメチコン含有脱イオン水）と ■■■■ を ■■■■ で混合、*3：変異所見、*4：妊娠 19 日目に一般状態悪化に伴い早期屠殺

5.6 その他の毒性試験

1. 5.6.1 光安全性試験

マウス線維芽細胞を用いた光毒性試験が実施され（表 16）、本薬は光毒性を有しないと判断された。

表 16 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	マウス線維芽細胞 (BALB/c 3T3)	0*1、0.178、0.316、0.562、1.00、1.78、3.16、5.62、10.0 µg/mL UVA (5 J/cm ²) 及び UVB (20 mJ/cm ²) を照射	PIF：－*2、MPE：0.011、0.018 光毒性なし	4.2.3.7.7.1

*1：1%DMSO、Ca²⁺及び Mg²⁺含有ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水、*2：細胞毒性が認められないことから算出されず

5.6.2 不純物の安全性評価

原薬及び製剤中に含まれる不純物について、ICH Q3A 及び ICH Q3B ガイドラインで規定された安全性確認が必要な閾値を超える不純物は認められなかった。また、ICH M7 ガイドラインに基づく *in silico* (Q)SAR 解析において変異原性と関連する警告構造を有する可能性が考えられた 6 種類の化合物（不純物A*、不純物B*、不純物C*、不純物D*、不純物E*、不純物F*）について Ames 試験が実施された結果、いずれの化合物も変異原性は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

5.R.1 男性患者の避妊について

申請者は、男性患者における避妊について、以下のように説明している。

本薬はラット及びウサギを用いた胚・胎児の発生に関する試験において胎児への影響が認められている（5.5 参照）。本薬の精液中濃度及び精液を介した女性パートナーへの移行に関する情報は得られていないが、精液を介して本薬が移行したと仮定した場合の女性パートナーの推定血中濃度は 6.145 ng/mL³¹⁾であり、ラット及びウサギの胚・胎児発生に対する無毒性量投与時の最大血中濃度（ラット：4,490 ng/mL、ウサギ：8,480 ng/mL）は約 730～1,380 分の 1 である。しかしながら、精液を介して胚・胎児に対して影響を及ぼす可能性は否定できないと考えることから、パートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対

³¹⁾ 国際共同第Ⅲ相試験（009 試験）において、AZA との併用で、本薬 500 mg を QD で反復投与した際の投与 29 日目の本薬の C_{max}（6,145 ng/mL）を精液中本薬濃度、精液量が 5 mL とそれぞれ仮定した場合、精液中の本薬がすべて女性パートナーの全血量 5,000 mL に移行した場合における女性パートナーの血中本薬濃度

しては、本薬投与中及び最終投与後少なくとも 1 カ月間³⁰⁾ 適切な避妊を行うよう指導する旨を添付文書を用いて注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

精液を介した本薬の女性パートナーへの移行について、提示された推定血中濃度を踏まえると、ラット及びウサギの胚・胎児発生に対する無毒性量に一定の安全域があると考えられることから、パートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対して避妊を行うよう指導する旨の注意喚起を行う必要はないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、錠剤及び経口液剤があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された（表 17）。なお、市販予定製剤は 250 mg フィルムコーティング錠であり、国際共同第Ⅲ相試験（009 試験）で用いられた臨床試験用製剤（フィルムコーティング錠）の表面に刻印を追加した点のみが異なる。

表 17 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
¹⁴ C 標識体を含有する経口液剤	海外第Ⅰ相試験（003 試験）
素錠 （50、200 及び 250 mg）	海外第Ⅰ相試験（001 試験及び 002 試験）
フィルムコーティング錠 （250 mg）	海外第Ⅰ相試験（004 試験、006 試験、007 試験及び 012 試験）、 、国際共同第Ⅲ相試験（009 試験）

ヒト血漿中における本薬の定量は、LC-MS/MS 法により行われた（定量下限：0.5、1 又は 50 ng/mL³²⁾）。

6.1.1 海外試験

6.1.1.1 海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.1.1.1：004 試験＜2015 年■月～■月＞）

健康成人 30 例（PK 解析対象は 30 例）を対象に、食事が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 500 mg を空腹時³³⁾ 又は高脂肪食³⁴⁾ の摂取 30 分後に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 25 日間以上とされた。

その結果、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.978 [1.787, 2.189] 及び 1.243 [1.163, 1.329] であった。

6.1.2 本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響

胃内 pH が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、の範囲における本薬の であり、
において は、 ことを考慮すると、プ

³²⁾ 定量下限 0.5 ng/mL の測定法は 012 試験で、1 ng/mL の測定法は 001 試験及び 002 試験で、50 ng/mL の測定法は表 17 に含まれるすべての臨床試験で用いられた。

³³⁾ 10 時間以上（一晚）絶食後に投与し、投与後 4 時間絶食する。

³⁴⁾ 総カロリー約 900～1,000 kcal のうち、56～60%が脂質

ロトンポンプ阻害剤等の投与に伴う胃内 pH の上昇が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 海外試験

6.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.4.1 : 001 試験 用量漸増パート<2014 年 3 月～実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

IDH1 遺伝子変異陽性の進行性の造血器悪性腫瘍患者 78 例 (PK 解析対象は 78 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、以下のとおりとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

- 本薬 100 mg を単回経口投与し、3 日間の休薬後、本薬 100 mg を BID で反復経口投与
- 本薬 300、500、800 又は 1,200 mg を単回経口投与し、3 日間の休薬後、本薬 300、500、800 又は 1,200 mg を QD で反復経口投与

本薬の PK パラメータは表 18 のとおりであった。本薬の曝露量は用量比を下回って上昇した。なお、本薬 500 mg を QD で反復経口投与した際の本薬の蓄積率³⁵⁾ は、本薬単回投与開始後第 18 及び 32 日目でそれぞれ 1.99 及び 2.01 であった。

表 18 本薬の PK パラメータ

用法	用量 (mg)	測定日*1 (日)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} *2 (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
BID	100	1	4	1,377 (44.2)	5.54 (2.03, 48.0)	21,015 (50.7)	71.8 (31.1) *3
		18	4	4,253 (70.7)	1.46 (0.00, 4.08)	39,597 (88.7)	—
		32	4	2,743 (29.2)	2.48 (0.50, 4.00)	28,305 (45.3)	—
QD	300	1	4	3,117 (14.7)	3.02 (1.98, 3.08)	36,450 (27.6)	138 (80.9) *3
		18	4	5,583 (27.9)	3.40 (2.00, 4.03)	105,363 (26.2)	—
		32	4	6,633 (14.3)	1.92 (1.00, 2.98)	111,888 (18.3)	—
	500	1	12	4,481 (46.6)	2.37 (1.93, 5.87)	61,135 (33.2)	92.7 (67.2) *4
		18	40	7,108 (38.8)	3.00 (0.88, 8.13)	133,453 (44.8) *5	—
		32	39	6,710 (36.2)	2.95 (1.00, 6.00)	123,150 (39.2) *6	—
	800	1	13	5,799 (43.1)	3.08 (1.00, 47.1)	84,430 (54.6)	105 (62.8) *7
		18	14	7,266 (44.2)	2.58 (1.00, 6.08)	125,935 (53.1) *8	—
		32	10	7,280 (34.7)	2.53 (0.97, 4.03)	131,344 (34.6) *9	—
	1,200	1	6	6,611 (27.1)	2.44 (0.50, 4.00)	96,283 (41.7)	81.7 (26.5) *10
		18	5	10,850 (23.1)	3.08 (2.00, 6.00)	202,767 (25.8)	—
		32	3	11,808 (15.2)	4.00 (3.90, 4.00)	224,063 (19.2)	—

幾何平均値 (幾何変動係数%)、— : 算出せず、*1 : 単回投与開始からの日数、*2 : 中央値 (最小値, 最大値)、*3 : 3 例、*4 : 10 例、*5 : 39 例、*6 : 38 例、*7 : 11 例、*8 : 13 例、*9 : 9 例、*10 : 5 例

6.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.1 : 006 試験<2017 年 3 月～5 月>)

海外在住の日本人及び白人の健康成人 60 例 (PK 解析対象は 60 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 250、500 又は 1,000 mg を単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

日本人及び外国人における本薬単回投与後の PK パラメータは表 19 のとおりであった。

³⁵⁾ 単回投与後の AUC_{0-24h} に対する反復投与第 15 及び 29 日目の AUC_{0-τ} の比

表 19 日本人及び外国人における本薬単回投与後の PK パラメータ

対象	用量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)
日本人	250	10	1,343 (34.3)	60,760 (21.4)
	500	10	2,021 (22.1)	107,510 (22.9)
	1,000	10	2,440 (35.1)	130,154 (44.9)
外国人	250	10	1,386 (23.8)	75,529 (29.4)
	500	10	2,850 (15.8)	184,788 (42.4)
	1,000	10	2,934 (19.4)	180,113 (46.4)

幾何平均値（幾何変動係数%）

6.2.1.3 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.1：003 試験＜2015 年 6 月～■月＞）

健康成人 8 例（PK 解析対象は 8 例）を対象に、マスバランスを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、¹⁴C 標識体 500 mg を単回経口投与することとされ、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

投与 168 時間後までの血漿中において、未変化体のみが検出された（AUC_{2-96h} に基づく血漿中総放射能に対する割合は、92.4%）。

投与 360 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合、以下、同様）はそれぞれ 16.9 及び 77.4%であり、主に未変化体が検出された（尿及び糞中でそれぞれ 9.96 及び 67.4%）。

6.2.2 国際共同試験

6.2.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：009 試験＜20■年■月～実施中〔データカットオフ日：2021 年 3 月 18 日〕＞）

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の *IDH1* 遺伝子変異陽性の AML 患者 146 例（PK 解析対象は 61 例）を対象に、本薬/AZA 投与の有効性及び安全性をプラセボ/AZA 投与と比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、AZA³⁶⁾ との併用で、本薬 500 mg を QD で反復経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 20 のとおりであった。

表 20 本薬の PK パラメータ

測定日 (日)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-4h} (ng・h/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
1	59	4,821 (38.7)	2.57 (0.50, 4.25)	12,683 (54.9) ^{*2}	—
29	34	6,145 (33.8)	2.22 (0.52, 4.67)	20,111 (36.9)	106,326 (40.9) ^{*3}

幾何平均値（幾何変動係数%）、—：算出せず、*1：中央値（最小値，最大値）、*2：50 例、*3：32 例

6.2.3 薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4.1：007 試験＜2016 年■月～9 月＞）

本薬と他の薬剤との薬物動態学的相互作用を検討することを目的に健康成人を対象とした臨床試験が実施された（表 21）。

³⁶⁾ 1 サイクルを 28 日間とし、AZA 75 mg/m² を各サイクルの第 1～7 日目又は 5-2-2（5 日間連日投与した後、2 日間休薬し、2 日間連日投与する）スケジュールで、QD で皮下又は静脈内投与。

表 21 併用薬が本薬の PK に及ぼす影響（本薬の被相互作用薬としての検討）

試験名	本薬の用法・用量 (すべて経口投与)	併用薬	併用薬の用法・用量 (すべて経口投与)	例数*1	幾何平均値の比*2 [90%CI]	
					C _{max}	AUC _{0-inf}
007	第 1 及び 27 日目に 250 mg を単回投与	イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害作用と P- gp 阻害作用を有する薬剤)	第 23 ～ 40 日目に 200 mg を QD 投与	21/21*3	1.02 [0.93, 1.13]	2.69 [2.45, 2.95]

*1：併用時/非併用時、*2：非併用時に対する併用時の比、*3：AUC_{0-inf} は 20/20

申請者は、上記のイトラコナゾール併用投与時の結果について、以下のように説明している。

本薬とイトラコナゾール（P-gp 阻害剤）との併用投与は、本薬の C_{max} に明確な影響を及ぼさなかったこと、009 試験において P-gp 阻害剤との併用による安全性上の特段の懸念は認められなかったこと等を踏まえると、P-gp 阻害剤は本薬の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、本薬と P-gp 阻害剤との併用投与について注意喚起は不要である。

6.2.4 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.3.2：012 試験＜2017 年 9 月～2018 年 3 月＞）

軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する患者 17 例（軽度 9 例及び中等度 8 例、PK 解析対象は各 8 例）、並びに軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者に対応する健康成人 16 例（各 8 例、PK 解析対象は各 8 例）³⁷⁾ を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬 500 mg を単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 22 のとおりであった。

表 22 肝機能障害の程度別の本薬の PK パラメータ

	肝機能障害 の程度	例 数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	幾何平均値の比 [90%CI] (肝機能障害を有する患者/健康成人)	
					C _{max}	AUC _{0-inf}
結合形＋非結合形						
コホート 1	正常*1	8	2,590 (31.7)	183,000 (34.6)	－	－
	軽度	8	2,420 (30.2)	155,000 (36.9)	0.933 [0.715, 1.22]	0.847 [0.624, 1.15]
コホート 2	正常*2	8	2,820 (39.1)	222,000 (59.2)	－	－
	中等度	8	1,590 (30.6)	159,000 (34.9)	0.565 [0.419, 0.763]	0.716 [0.479, 1.07]
非結合形						
コホート 1	正常*1	8	62.7 (41.3)	－	－	－
	軽度	8	87.5 (40.6)	－	1.40 [0.987, 1.97]	－
コホート 2	正常*2	8	47.2 (27.0)	－	－	－
	中等度	8	61.1 (31.3)	－	1.29 [1.00, 1.66]	－

幾何平均値（幾何変動係数%）、—：算出せず、*1：軽度の肝機能障害を有する患者と人口統計学的に対応させた健康成人、*2：中等度の肝機能障害を有する患者と人口統計学的に対応させた健康成人

申請者は、上記の結果等に基づき、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のよう

に説明している。
軽度及び中等度の肝機能障害は本薬の曝露量に明確な影響を及ぼさなかったこと等から、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。また、本薬は主に肝代謝によ

³⁷⁾ 軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者と、性別、年齢及び BMI に基づいて人口統計学的に対応させた健康成人が、それぞれ 8 例組入れられた。

り消失すること（6.2.1.3 参照）を考慮し、重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない旨を添付文書に記載する。

なお、001 試験のサブスタディである OI-SS 試験において、中等度又は重度の肝機能障害を有する、*IDH1* 遺伝子変異陽性の造血器悪性腫瘍患者を対象に、本薬を定常状態まで投与した際の PK、安全性等を検討中である。また、中等度又は重度の肝機能障害を有する、*IDH1* 遺伝子変異陽性の造血器悪性腫瘍又は固形腫瘍患者を対象に、本薬を定常状態まで投与した際の PK、安全性等を検討することを目的とした臨床試験（OIS 試験）を計画中である。

6.2.5 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第 I 相試験（001 試験、002 試験及び 004 試験）のデータに基づき、血漿中本薬濃度と Δ QTcF の関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血漿中本薬濃度の上昇に伴い Δ QTcF が延長する傾向が認められ、001 試験について、①申請用量である本薬 500 mg 及び②臨床試験で検討された最大用量である本薬 1,200 mg を QD で反復経口投与した際の定常状態での $C_{\max}$ （幾何平均値：① 6,551 及び 10,238 ng/mL）における、 Δ QTcF [90%CI] はそれぞれ①17.2 [14.7, 19.7] 及び②26.7 [22.8, 30.7] ms と推定された。

また、臨床試験においても QT 間隔延長が認められていること（7.R.3.3 参照）から、QT 間隔延長について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起を行う予定である、と申請者は説明している。

なお、QTcF 値に基づく本薬の用量調節に関する申請者の説明及び機構の判断は、「7.R.5.2 本薬の用量調節について」の項に記載する。

6.2.6 PPK 解析

海外第 I 相試験（001 試験、データカットオフ：20 年 月 日）で得られた本薬の PK データ（253 例、4,656 測定時点）³⁸⁾ に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.0）。なお、本薬の PK は、1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、①CL/F 及び②Vc/F に対する共変量として、それぞれ①年齢、体重、体表面積、CLcr、総ビリルビン、AST、ALT、アルブミン、性別、人種、肝機能³⁹⁾、疾患、ECOG PS、CYP3A 阻害剤及び制酸剤、並びに②年齢、体重、体表面積、性別、人種、疾患及び ECOG PS が検討された。その結果、① CL/F 及び②Vc/F に対する共変量として、それぞれ①アルブミン及び CYP3A 阻害剤⁴⁰⁾、並びに②体重及びアルブミンが選択された。

³⁸⁾ ①解析対象とされた患者の各背景項目（中央値（最小値，最大値））又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。
年齢：69（18, 89）歳、体重：74.6（37.7, 150）kg、体表面積：1.89（1.31, 2.61）m²、CLcr：82.0（21.0, 253）mL/min、総ビリルビン：8.60（3.40, 71.8） μ mol/L、AST：22.0（9.00, 112）、ALT：21.0（4.00, 224）、アルブミン：37.0（15.0, 48.0）、性別：男性 137 例、女性 116 例、人種：白人 174 例、黒人 15 例、アジア人 6 例、アメリカインディアン又はアラスカ先住民 1 例、ネイティブアメリカン又はその他の太平洋島民 1 例、その他 6 例、不明 50 例、肝機能：正常 205 例、軽度 43 例、中等度 2 例、重度 1 例、不明 2 例、疾患：再発又は難治性の AML 201 例、未治療の AML 26 例、その他の *IDH1* 遺伝子変異陽性の進行性の造血器悪性腫瘍 16 例、ECOG PS（0：56 例、1：142 例、2：51 例）

②解析対象とされた測定時点のうち、各併用薬のある測定時点数は以下のとおりであった。

CYP3A 阻害剤：ポリコナゾール 991、フルコナゾール 824、ポサコナゾール 291、その他の中程度又は強い阻害剤 277、弱い阻害剤 1,097、制酸剤：パントプラゾール 310、その他のプロトンポンプ阻害剤 413、ファモチジン 178、その他の H₂ 受容体拮抗剤 58

³⁹⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

⁴⁰⁾ ポリコナゾール、フルコナゾール、ポサコナゾール、その他の中程度又は強い阻害剤、弱い阻害剤が共変量として選択された。

申請者は、上記の結果について、アルブミン及び体重が本薬の PK パラメータに及ぼす影響はいずれも限定的であったこと⁴¹⁾ から、当該共変量が本薬の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低い旨を説明している。なお、CYP3A 阻害剤が本薬の曝露量に及ぼす影響については「6.R.2 CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

上記の PPK モデルについて、海外第 I 相試験（001 試験、データカットオフ：20■年■月■日）で得られた本薬の PK データ（254 例、5,034 測定時点）に基づきパラメータを再推定し、PPK モデルが更新された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.0）。また、更新後の PPK モデルを用いて、009 試験で得られた本薬の PK データ（64 例、943 測定時点）を用いた PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.4.3）。CL/F、Vc/F 及び Ka の推定値は、001 試験における PK データに基づく PPK 解析による推定値と同程度⁴²⁾ であり、アザシチジンとの併用は本薬の PK に影響を及ぼさないことが示された。

6.2.7 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.7.1 曝露量と有効性との関連

009 試験の結果に基づき、本薬の曝露量⁴³⁾（最初の投与サイクルにおける平均 1 日用量での AUC）と EFS との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と EFS との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.7.2 曝露量と安全性との関連

009 試験の結果に基づき、本薬の曝露量⁴³⁾（1 日平均 AUC）と有害事象⁴⁴⁾ の発現との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、肝機能障害（AST 上昇）の発現割合が増加する傾向が認められた。その他の有害事象と本薬の曝露量との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.8 PK の国内外差

申請者は、海外第 I 相試験（006 試験）において、本薬の曝露量は外国人患者と比較して日本人患者で低値を示す傾向が認められた（6.2.1.2 参照）ものの、個々の患者の曝露量の分布は、両患者間で概ね重なっていること（図 3）等を踏まえると、本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

⁴¹⁾ アルブミン 37 g/L（解析に含まれたデータの中央値）の患者に対するアルブミン 26 及び 44 g/L（解析に含まれたデータの 5 及び 95%タイル値）の患者における AUC の比は、それぞれ 1.34 及び 0.87 と推定された。また、体重 75 kg（解析に含まれたデータの中央値）の患者に対する体重 50 及び 109 kg（解析に含まれたデータの 5 及び 95%タイル値）の患者における C_{max} の比は、それぞれ 1.10 及び 0.94 と推定された。

⁴²⁾ CL/F (L/h)、Vc/F (L) 及び Ka (1/h) の推定値（平均値）は、①001 試験の PK データに基づいた結果及び②009 試験の PK データに基づいた結果で、それぞれ①4.57、279 及び 1.67、並びに②4.56、232 及び 1.95 であった。

⁴³⁾ PPK 解析（6.2.6 参照）により推定された。

⁴⁴⁾ 発疹、腎機能障害、多発ニューロパチー及び筋肉痛（いずれも全 Grade）、消化管障害（Grade 2 以上）、肝機能障害（ALT 又は AST 上昇（全 Grade）、ビリルビン上昇（全 Grade 及び Grade 2 以上））、並びに白血球増加症、分化症候群及び TLS（いずれも Grade 3 以上）

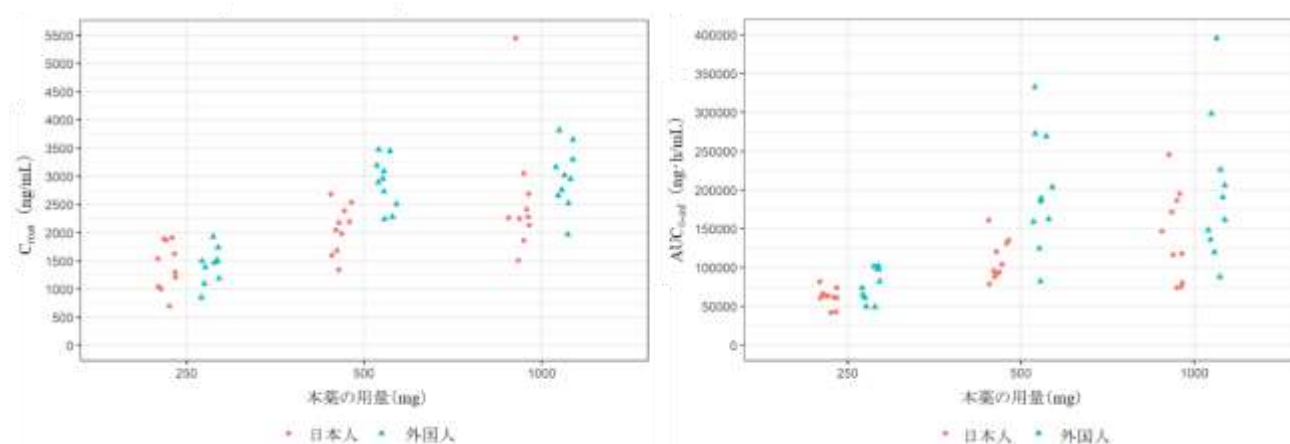


図3 本薬のPKパラメータの個別値のプロット（日本人及び外国人別、左図： C_{max} 、右図： $AUC_{0-\infty}$ ）

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、CYP（2B6、2C8、2C9、2C19及び3A）、P-gp、OAT3、OATP（1B1及び1B3）基質との薬物動態学的相互作用を除き、受入れ可能と判断した。また、中等度又は重度の肝機能障害、若しくは重度の腎機能障害を有する、*IDH1* 遺伝子変異陽性の造血器悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験（OI-SS試験及びOIS試験）（6.2.4参照）については、結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

6.R.1 本薬の投与時期について

申請者は、本薬の投与時期について、以下のように説明している。

海外第I相試験（004試験）の結果、本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、空腹時投与と比較して高脂肪食後投与で、それぞれ約100及び20%増加することが示唆された（6.1.1.1参照）。また、本薬を高脂肪食後に投与しないよう推奨する旨が規定された009試験において、本薬の臨床的有用性が示された（7.R.2及び7.R.3参照）。以上より、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、高脂肪食前後の本薬の投与を避ける旨を注意喚起する（7.R.5参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 CYP3A阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬とCYP3A阻害剤及び誘導剤との併用投与について、以下のように説明している。

本薬はCYP3Aの基質であること（4.3.1参照）、及びイトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）との併用投与は本薬の曝露量に影響を及ぼしたこと（6.2.3参照）から、PBPKモデルを用いて、CYP3A阻害剤及び誘導剤が本薬のPKに及ぼす影響を検討した。

PBPKモデル解析には、Simcyp version 15が使用された。本薬のモデルには、1次吸収過程を伴うfull PBPKモデルが選択された。本薬の代謝におけるCYP3Aの寄与率は、*in vitro*試験の結果（4.3.1参照）及び007試験（6.2.3参照）の結果から100%と設定された。生理学的パラメータ並びにCYP3A阻害剤及び誘導剤に関連するパラメータはSimcypの初期設定値が用いられた。なお、下記の点から、CYP3Aを介した本薬の薬物動態学的相互作用の推定に使用したPBPKモデルは適切と考える。

- 海外第 I 相試験（001 試験及び 004 試験）で得られた本薬の曝露量の実測値と上記の PBPK モデルから得られた推定値は概ね一致し、血漿中濃度推移も実測値と推定値と同様であることが確認されたこと
- 本薬単独投与時に対するイトラコナゾールとの併用投与時における本薬の曝露量 ($C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$) の比について、海外第 I 相試験（007 試験）で得られた実測値（1.02 及び 2.69）（6.2.3 参照）と上記の PBPK モデルから得られた推定値（1.04 及び 2.14）は概ね一致したこと

上記の PBPK モデルを用いて、本薬単独投与時に対する CYP3A 阻害剤及び誘導剤併用投与時における本薬の AUC の幾何平均値の比を推定した結果は、表 23 のとおりであった。

表 23 CYP3A 阻害剤及び誘導剤が本薬の PK に及ぼす影響

併用薬	実測値又は予測値	$C_{\max}$ の幾何平均値の比*1	AUC の幾何平均値の比*1
イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）	実測値*2	1.02	2.69
イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）	予測値*3	1.29	1.44
ケトコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）		2.26	3.23
フルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）		1.52	1.90
フルボキサミン（弱い CYP3A 阻害剤）		1.08	1.11
リファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）	予測値*3	0.81	0.67
エファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）		0.93	0.89

*1：本薬単独投与時に対する CYP3A 阻害剤又は誘導剤併用投与時の比、*2：本薬を単回投与した 007 試験の成績（6.2.3 参照）、*3：本薬 500 mg を QD で反復投与した際の定常状態での予測値

また、001 試験及び 009 試験の本薬/AZA 群において、CYP3A 阻害剤を併用した患者又は併用していない患者における安全性の概要は表 24 及び表 25 のとおりであった。

表 24 安全性の概要（001 試験、安全性解析対象集団）

	例数 (%)		
	強い CYP3A 阻害剤併用 113 例	中程度の CYP3A 阻害剤併用 81 例	弱い CYP3A 阻害剤併用又は CYP3A 阻害剤非併用 64 例
全有害事象	113 (100)	78 (96.3)	64 (100)
Grade 3 以上の有害事象	101 (89.4)	60 (74.1)	46 (71.9)
死亡に至った有害事象	23 (20.4)	10 (12.3)	8 (12.5)
重篤な有害事象	95 (84.1)	48 (59.3)	38 (59.4)
投与中止に至った有害事象	16 (14.2)	8 (9.9)	6 (9.4)
休薬に至った有害事象	45 (39.8)	29 (35.8)	24 (37.5)
減量に至った有害事象	2 (1.8)	3 (3.7)	6 (9.4)

表 25 安全性の概要（009 試験の本薬/AZA 群、安全性解析対象集団）

	例数 (%)		
	強い CYP3A 阻害剤併用 26 例	中程度の CYP3A 阻害剤併用 19 例	弱い CYP3A 阻害剤併用又は CYP3A 阻害剤非併用 26 例
全有害事象	26 (100)	18 (94.7)	26 (100)
Grade 3 以上の有害事象	25 (96.2)	18 (94.7)	23 (88.5)
死亡に至った有害事象	3 (11.5)	4 (21.1)	3 (11.5)
重篤な有害事象	22 (84.6)	13 (68.4)	14 (53.8)
投与中止に至った有害事象*	2 (7.7)	0	1 (3.8)
休薬に至った有害事象*	10 (38.5)	4 (21.1)	6 (23.1)
減量に至った有害事象*	3 (11.5)	2 (10.5)	5 (19.2)

*：本薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

以上の検討結果を踏まえ、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、下記のように考える。

① 強い及び中程度の CYP3A 阻害剤との併用について

強い CYP3A 阻害剤との併用により本薬の曝露量が 2 倍以上増加する可能性があることから、強い CYP3A 阻害剤との併用は可能な限り避け、やむを得ず併用する場合には本薬の 1 回用量を 250 mg に減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分に注意する旨を添付文書で注意喚起する。なお、ケトコナゾールとの併用時に本薬の C_{max} は単独投与時と比較して 2.26 倍増加する可能性があり、血漿中本薬濃度の上昇に伴い $\Delta QTcF$ が延長する傾向が認められているものの、血漿中本薬濃度と $\Delta QTcF$ の関連に関する解析（6.2.5 参照）に基づくと、ケトコナゾールとの併用時に本薬を 250 mg に減量した際の C_{max} (7,403 ng/mL) における $\Delta QTcF$ は 19.4 ms であった。

また、上記の PBPK モデルによる推定結果を考慮すると、中程度の CYP3A 阻害剤との併用により本薬の曝露量が増加する可能性があることから、中程度の CYP3A 阻害剤との併用は可能な限り避け、やむを得ず併用する場合には患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分に注意する旨を添付文書で注意喚起する。

② 弱い CYP3A 阻害剤との併用について

上記の PBPK モデルによる推定結果を考慮すると、弱い CYP3A 阻害剤との併用が本薬の曝露量に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、弱い CYP3A 阻害剤との併用投与に関する注意喚起は不要である。

③ 強い CYP3A 誘導剤との併用について

上記の PBPK モデルによる推定結果を考慮すると、強い CYP3A 誘導剤との併用により本薬の曝露量が低下する可能性があることから、強い CYP3A 誘導剤との併用は可能な限り避ける旨を添付文書で注意喚起する。

④ 中程度以下の CYP3A 誘導剤との併用について

上記の PBPK モデルによる推定結果を考慮すると、中程度以下の CYP3A 誘導剤との併用が本薬の曝露量に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、中程度以下の CYP3A 誘導剤との併用投与に関する注意喚起は不要である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は、PBPK モデルの推定結果に基づく CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与に関する注意喚起の適切性を確認するために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

6.R.3 CYP (2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A)、P-gp、OAT3、OATP1B1 基質との薬物動態学的相互作用について

申請者は、CYP (2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A)、P-gp、OAT3、OATP1B1 を介した本薬の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

① CYP2B6、2C8、2C9 及び 3A 基質との併用

in vitro において、本薬は CYP2B6、2C8、2C9 及び 3A を誘導したこと (4.5.2 参照) から、PBPK モデル (6.R.2 参照) を用いて、本薬が CYP2B6、2C8、2C9 及び 3A 基質の PK に及ぼす影響を検討した。その結果、各基質単独投与時に対する本薬併用投与時における各基質の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は、表 26 の (i) のとおりであった。また、CYP2B6、2C8、2C9 及び 3A に対する本薬の $IndC_{50}$ 値を保守的に設定した感度解析の結果は、表 26 の (ii) のとおりであった。

表 26 CYP2B6、2C8、2C9 及び 3A に対する本薬の $IndC_{50}$ 値を変化させた際の
各基質の PK に及ぼす本薬の影響の変化

併用薬	幾何平均値 の比 ^{*1}	(i) <i>in vitro</i> 試験の結果 (4.5.2 参照) に 基づく $IndC_{50}$ 値 ^{*2} を設定した場合	(ii) 各 CYP 分子種に対する本薬の $IndC_{50}$ 値 ^{*3} を保守的に設定した場合
ブプロピオン (CYP2B6 基質)	AUC	0.90	0.63
	C_{max}	0.92	0.72
レパグリニド (CYP2C8 基質)	AUC	0.52	0.70 ^{*4}
	C_{max}	0.61	0.79 ^{*4}
ワルファリン (CYP2C9 基質)	AUC	0.84	0.55
	C_{max}	0.99	0.95
ミダゾラム (CYP3A 基質)	AUC	0.17	—
	C_{max}	0.26	—

—：推定せず、*1：各基質単独投与時に対する本薬併用投与時の比、*2：CYP2B6、2C8、2C9 及び 3A でそれぞれ 2.93、8.15、3.23 及び 4.0 $\mu\text{mol/L}$ 、*3：CYP2B6、2C8 及び 2C9 でそれぞれ 0.293、0.815 及び 0.323 $\mu\text{mol/L}$ 、*4：本薬による CYP3A の誘導を除き、CYP2C8 の誘導のみを考慮した際の結果

以上の検討結果を踏まえ、本薬と CYP2B6、2C8、2C9 及び 3A 基質との併用投与について、下記のように考える。

- 本薬との併用により CYP2C9 及び 3A 基質の曝露量が低下する可能性があることから、CYP2C9 基質のうち治療域が狭い基質及び CYP3A 基質との併用投与には注意が必要であり、当該内容を添付文書において注意喚起する必要がある。
- 本薬との併用により CYP2B6 及び 2C8 基質の曝露量に临床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、CYP2B6 及び 2C8 基質との併用投与に関する注意喚起は不要である。

② CYP2C19 基質との併用

in vitro において、本薬による CYP2C19 の誘導に関して明確な結論は得られなかった (4.5.2 参照) もの、009 試験において本薬と CYP2C19 基質の併用投与の有無による安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったことを踏まえると、本薬と CYP2C19 基質との併用投与に関する注意喚起は不要である。

③ P-gp、OAT3 及び OATP1B1 基質との併用

in vitro において、本薬は P-gp、OAT3 及び OATP1B1 を阻害したこと (4.5.3 参照) から、PBPK モデルを用いて、本薬が P-gp、OAT3 及び OATP1B1 基質の PK に及ぼす影響を検討した。その結果、各基質

単独投与時に対する本薬併用投与時における各基質の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は、表 27 の (i) のとおりであった。また、P-gp、OAT3 及び OATP1B1 に対する本薬の K_i 値を保守的に設定した感度解析の結果は、表 27 の (ii) のとおりであった。

表 27 P-gp、OAT3 及び OATP1B1 に対する本薬の K_i 値を変化させた際の
各基質の PK に及ぼす本薬の影響の変化

併用薬	幾何平均値 の比*1	(i) <i>in vitro</i> 試験の結果 (4.5.3 参照) に 基づく K_i 値*2 を設定した場合	(ii) 各トランスポーターに対する本薬の K_i 値*3 を保守的に設定した場合
ジゴキシシン (P-gp 基質)	AUC	1.01	1.38
	C_{max}	1.02	1.69
メトトレキサート (OAT3 基質)	AUC	1.27	1.73
	C_{max}	1.00	1.00
ロスバスタチン (OATP1B1 基質)	AUC	1.02	1.43
	C_{max}	1.03	1.54

*1：各基質単独投与時に対する本薬併用投与時の比、*2：P-gp、OAT3 及び OATP1B1 でそれぞれ 19.6、0.322 及び 9.56 $\mu\text{mol/L}$ 、*3：P-gp、OAT3 及び OATP1B1 でそれぞれ 0.196、0.0107 及び 0.319 $\mu\text{mol/L}$

以上の検討結果を踏まえ、本薬との併用により本薬と P-gp、OAT3 及び OATP1B1 基質の曝露量に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、P-gp、OAT3 及び OATP1B1 基質との併用投与に関する注意喚起は不要である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記①について、本薬と CYP3A 基質との併用投与に関する申請者の説明を了承した。

本薬と CYP2C9 基質との併用投与について、本薬との併用時におけるワルファリンの曝露量の変化の程度 (表 26 CYP2B6、2C8、2C9 及び 3A に対する本薬の IndC_{50} 値を変化させた際の (ii) 参照) を考慮すると、治療域の広さにかかわらず CYP2C9 基質との併用投与には注意が必要である旨を添付文書において注意喚起することが適切であると考ええる。また、本薬と CYP2B6 及び 2C8 基質との併用投与について、各基質併用時における各基質の曝露量の変化の程度 (表 26 CYP2B6、2C8、2C9 及び 3A に対する本薬の IndC_{50} 値を変化させた際の (ii) 参照) を考慮すると、CYP2B6 及び 2C8 基質との併用投与には注意が必要であり、当該内容を注意喚起する必要があると判断した。

上記②について、申請者の説明を了承した。

上記③について、本薬と P-gp、OAT3 及び OATP1B1 基質との併用投与時における各基質の曝露量の変化の程度 (表 27 P-gp、OAT3 及び OATP1B1 に対する本薬の K_i 値を変化させた際の (ii) 参照) を考慮すると、P-gp、OAT3 及び OATP1B1 基質との併用投与時には患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分に注意する必要がある旨を添付文書等を用いて注意喚起する必要があると判断した。

また、本薬が CYP (2B6、2C8、2C9 及び 3A)、P-gp、OAT3、OATP1B1 基質の PK に及ぼす影響を定量的に検討することを目的とした臨床試験は実施されていないことに加え、上記の PBPK モデルによる感度解析の結果 (表 26 及び表 27 (ii) 参照) 等を考慮すると、臨床使用時において本薬と CYP (2B6、2C8、2C9 及び 3A)、P-gp、OAT3、OATP1B1 基質を併用した際の、当該基質の曝露量の変動の程度は現時点で明らかではないと考える。したがって、本薬が CYP (2B6、2C8、2C9 及び 3A)、P-gp、OAT3、OATP1B1 基質の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験の実施についても検討した上で、CYP (2B6、2C8、2C9 及び 3A)、P-gp、OAT3、OATP1B1 を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

6.R.4 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

腎機能障害を有する患者を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

下記の点を考慮すると、軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。

- 海外第 I 相試験（003 試験）の結果から、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいことが示唆されたこと（6.2.1.3 参照）
- PPK 解析の結果、腎機能は CL/F に対する共変量として選択されなかったこと（6.2.6 参照）
- 009 試験の本薬/AZA 群において腎機能⁴⁵⁾が確認できた患者での本薬の PK について、腎機能が正常な患者（8 例）、並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者（それぞれ 14、9 及び 1 例）における①C_{max}及び②AUC_{0-24h}の幾何平均値（1 例の場合は個別値）は、それぞれ①5,270、5,870、7,250 及び 4,100 ng/mL、並びに②91,700、101,000、127,000 及び 66,000 ng・h/mL であり、中等度の腎機能障害を有する患者ではわずかに高値を示したものの、分布は概ね重なっていたこと

なお、009 試験の本薬/AZA 群において腎機能⁴⁵⁾が確認できた患者での安全性について、腎機能が正常な患者（25 例）、並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者（それぞれ 33、12 及び 2 例）における①死亡に至った有害事象、②重篤な有害事象、③Grade 3 以上の有害事象、④治験薬の投与中止に至った有害事象、⑤治験薬の休薬に至った有害事象及び⑥治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、それぞれ①20.0、18.2、0 及び 0%、②64.0、66.7、91.7 及び 100%、③88.0、90.9、100 及び 100%、④28.0、33.3、33.3 及び 50.0%、⑤56.0、66.7、91.7 及び 100%、並びに⑥20.0、27.3、16.7 及び 50.0%であった。腎機能が正常な患者と比較して、中等度の腎機能障害を有する患者で、重篤な有害事象及び治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、腎機能が正常な患者と中等度の腎機能障害を有する患者との間で本薬の曝露量に明確な差異は認められていないこと等を踏まえると、有害事象の発現割合の差異は腎機能の悪化に起因したものではないと考える。

一方、009 試験の本薬/AZA 群における重度の腎機能障害を有する患者は限られていることから、重度の腎機能障害を有する患者に対する本薬投与には注意が必要と考えられ、当該患者を対象とした臨床試験は実施していない旨を添付文書に記載する。

なお、OI-SS 試験において、重度の腎機能障害を有する、*IDH1* 遺伝子変異陽性の造血器悪性腫瘍患者を対象に、本薬を定常状態まで投与した際の PK、安全性等を検討中である。また、重度の腎機能障害を有する *IDH1* 遺伝子変異陽性の造血器悪性腫瘍又は固形腫瘍患者を対象に、本薬を定常状態まで投与した際の PK、安全性等を検討することを目的とした臨床試験（OIS 試験）を計画中である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与に関する申請者の説明を了承した。

一方、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいことが示唆されたこと、腎機能が正常な患者と腎機能障害を有する患者との間で本薬の曝露量に明確な差異は認められていないこと等を踏まえると、現時

⁴⁵⁾ CL_{Cr} (mL/min) が 90 以上では正常、60 以上 90 未満では軽度、30 以上 60 未満では中等度、30 未満では重度の腎機能障害と分類された。

点で重度の腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与に明確な懸念はないことから、当該患者に対する注意喚起は不要と考える。ただし、重度の腎機能障害を有する患者を対象とした OI-SS 試験及び OIS 試験については、結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表 28 に示す試験が提出された。

表 28 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	009	III	強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の AML 患者	146 ①72 ②74	AZA*1 との併用で、①本薬 500 mg 又は②プラセボを QD で経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	006	I	健康成人	60	本薬 250、500 又は 1,000 mg を単回経口投与	安全性 PK
参考	海外	004	I	健康成人	36 ①30 ②6	①高脂肪食摂食下及び絶食下で本薬 500 mg を単回経口投与 ②絶食下で本薬 1,000 mg を単回経口投与	安全性 PK
		003	I	健康成人	8	¹⁴ C 標識した本薬 500 mg を単回経口投与	安全性 PK
		012	I	健康成人又は肝機能障害を有する患者	33	本薬 500 mg を単回経口投与	安全性 PK
		007	I	健康成人	22	本薬 250 mg を単回経口投与	安全性 PK
		001	I	<i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の進行性の造血器悪性腫瘍患者	258 ①78 ②180	①本薬 100 mg を BID 又は 300、500、800 又は 1,200 mg を QD で経口投与 ②本薬 500 mg を QD で経口投与	安全性 PK
		002	I	<i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の進行固形腫瘍患者	168 ①60 ②108	①本薬 100 mg を BID 又は 300～1,200 mg を QD で経口投与 ②本薬 500 mg を QD で経口投与	安全性 PK
		AML-005	I b/ II	強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の <i>IDH1</i> 又は <i>IDH2</i> 遺伝子変異陽性の AML 患者	①23 ②74	AZA*2 との併用で、①本薬 500 mg 又は②enasidenib (本邦未承認) 100 又は 200 mg を QD で経口投与	有効性 安全性 PK

*1：1 サイクルを 28 日間とし、AZA 75 mg/m² を各サイクルの第 1～7 日目又は 5-2-2 (5 日間連日投与した後、2 日間休薬し、2 日間連日投与する) スケジュールで、QD で皮下又は静脈内投与、*2：1 サイクルを 28 日間とし、AZA 75 mg/m² を各サイクルの第 1～7 日目に QD で皮下投与

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、安全性評価のため提出された資料における各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。また、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験 1 試験 (006 試験) が提出された (表 28 参照)。当該試験において、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：009 試験<20■年■月～実施中〔データカットオフ日：2021年3月18日〕>）

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の *IDH1* 遺伝子変異陽性⁴⁶⁾ の AML 患者（目標症例数：200 例⁴⁷⁾）を対象に、本薬/AZA 投与の有効性及び安全性をプラセボ/AZA 投与と比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 20 の国又は地域、199 施設で実施された。

用法・用量は、AZA³⁶⁾ との併用で、本薬 500 mg 又はプラセボを QD で連日経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り投与を継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 146 例（本薬/AZA 群 72 例、プラセボ/AZA 群 74 例）全例が FAS とされ、有効性の解析対象⁴⁸⁾ とされた（うち、日本人患者は本薬/AZA 群 3 例、プラセボ/AZA 群 3 例）。また、無作為化された 148 例のうち、治験薬が投与されなかった 2 例（各群 1 例）を除く 146 例（本薬/AZA 群 72 例、プラセボ/AZA 群 74 例）が安全性の解析対象⁴⁹⁾ とされた（うち、日本人患者は本薬/AZA 群 3 例、プラセボ/AZA 群 3 例）。

なお、日本人の忍容性の評価は本試験中で実施された。日本人患者を対象とした安全性評価コホートでは、本薬/AZA 群に組み入れられた日本人患者の忍容性について、IDMC において盲検解除された安全性データに基づき評価され、治験薬投与開始後 28 日までが DLT 評価期間とされた。その結果、本薬/AZA 群に組み入れられた最初の日本人 3 例において DLT は認められず、日本人患者に対する本薬/AZA 投与は忍容可能と判断された。

本試験の主要評価項目は、試験開始時点では OS⁵⁰⁾ が設定されていた。その後、VEN の承認が見込まれたこと⁵¹⁾ 等から、海外規制当局との協議を踏まえ、試験実施途中の 2020 年 1 月 9 日付けで治験実施計画書が改訂され（治験実施計画書改訂第 5.0 版）、主要評価項目は治験責任医師判定による EFS に変更された（7.R.2.2 参照）⁵²⁾。EFS の定義は、無作為化日を始点とし、治療不成功、寛解からの再発⁵³⁾、又は死亡（死因を問わない）の各イベントのうち、最初に発生したイベント記録日までの期間とした。なお、24 週時点までに CR が達成できない場合は治療不成功とし、治療不成功は投与開始第 1 日目で EFS イベントが発生したものとして扱うこととされた。

46) 中央測定機関における骨髓穿刺検体又は末梢血検体を用いた PCR 法による検査（「Abbott RealTime *IDH1*」）により検出された、*IDH1* 遺伝子に R132C、R132G、R132H、R132L 又は R132S 変異を有する患者が対象とされた。

47) 造血幹細胞移植の適応とならない未治療の AML 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（AZA-AML-001 試験）において、AZA 単独投与の 24 週時点での CR を達成した患者の割合が 20%程度であったこと（Blood 2015; 126: 291-9）等を参考に、EFS の中央値を本薬/AZA 群 19.2 カ月及びプラセボ/AZA 群 14.6 カ月、プラセボ/AZA 群に対する本薬/AZA 群の EFS のハザード比を 0.76 と仮定し、有意水準片側 0.025、検出力 80%の下で必要なイベント数は 173 件と算出されたことから、観察期間等を考慮し、目標症例数は 200 例と設定された（治験実施計画書改訂第 5.0 版）。

48) 2021 年 3 月 18 日データカットオフ

49) 2022 年 6 月 30 日データカットオフ

50) OS について、プラセボ/AZA 群に対する本薬/AZA 群のハザード比を 0.71 と仮定し、有意水準片側 0.025、検出力 80%の下で必要なイベント数は 278 件と算出されたことから、観察期間等を考慮し、目標症例数は 392 例と設定された。また、有効性の評価を目的とした 2 回の中間解析が目標イベント数 278 件の約 33%（93 件）及び約 67%（185 件）が観察された時点で実施する計画とされた（治験実施計画書初版）。

51) 米国では、75 歳以上又は強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML に対する VEN と AZA、LDAC 等との併用投与が、2018 年 11 月に承認されている。

52) 主要評価項目の変更に伴い、EFS で検証するための目標症例数として 392 例から 200 例に変更された。

53) 再発の定義（ただし、これまでに CR、CRi、CRp 又は MLFS を達成したことがある患者のみを対象）：骨髓中の芽球比率が 5%以上の場合、血液中に芽球が再出現した場合、又は髄外疾患が出現した場合のいずれかに該当

また、EFS は 173 件のイベントが観察された時点で主要解析を実施する計画であったものの（治験実施計画書改訂第 5.0 版（2020 年 1 月 9 日付け））、IDMC の勧告⁵⁴⁾ に基づいて治験実施計画書等で事前規定のない解析（2021 年 3 月 18 日データカットオフ）が実施された。

有効性について、主要評価項目とされた治験責任医師判定による EFS⁵⁵⁾ の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 29 及び図 4 のとおりであった。

表 29 EFS の解析結果（009 試験、FAS、2021 年 3 月 18 日データカットオフ）

	本薬/AZA 群	プラセボ/AZA 群
例数	72	74
イベント数 (%)	46 (63.9)	62 (83.8)
EFS 中央値 [95%CI] (カ月)	0.03 [0.03, 11.01]	0.03 [NE, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.33 [0.16, 0.69]	

*1：AML の発症様式（*de novo*、二次性）、地理的地域（米国及びカナダ；西欧、イスラエル及びオーストラリア；日本；その他）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、タイデータの処理方法は Discrete 法

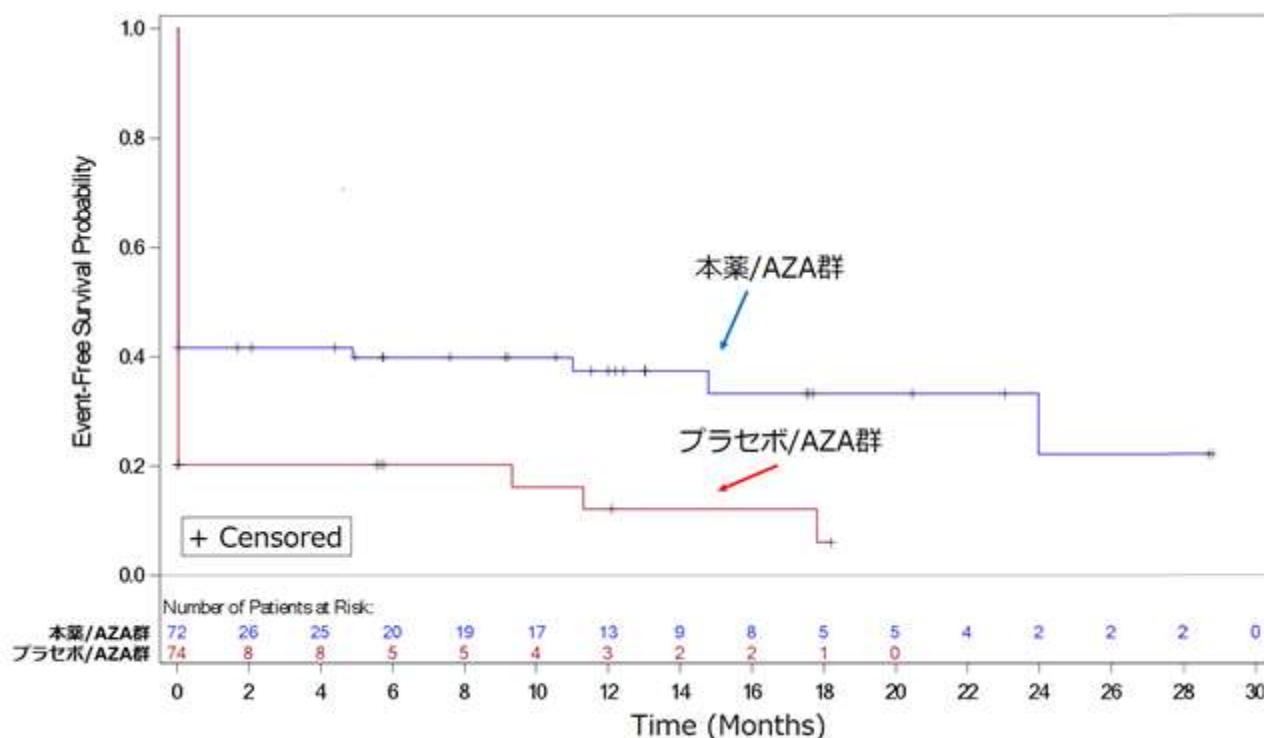


図 4 EFS の Kaplan-Meier 曲線
（009 試験、FAS、2021 年 3 月 18 日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は、本薬/AZA群16/72例（22.2%）、プラセボ/AZA群30/74例（40.5%）に認められた。疾患進行による死亡（本薬/AZA群6例、プラセボ/AZA群8例）を除く死因は、本薬/AZA群で頭蓋内出血2例、肺炎/疾患進行、肺炎、COVID-19、痙攣発作、虚血性脳卒中、敗血症性ショック、多臓器機能不全症候群、肺塞栓症各1例、プラセボ/AZA群で肺炎5例、敗血症、敗血症性ショック、全身健康状態悪化各2例、COVID-19/肺炎、発熱性好中球減少症、コリネバ

⁵⁴⁾ 2020年11月11日、IDMC による非公開セッションの安全性データレビューで 2021 年 3 月 18 日データカットオフ時点の結果に基づく評価が行われ、2020年11月11日時点と同様に、本薬/AZA 群と比べてプラセボ/AZA 群で多くの死亡が認められたことから、有効性の解析が盲検解除下で実施された。

⁵⁵⁾ IWG の修正版 AML 効果判定基準（J Clin Oncol 2003; 21: 4642-9）及び ELN ガイドライン（Blood 2017; 129: 424-47）に基づき、治験責任医師が判定した治療反応性によって評価した。

クテリウム性敗血症、細菌性肺炎、肺障害、呼吸不全、気管支肺アスペルギルス症、多臓器機能不全症候群、喀血、腹部感染、譫妄各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。なお、日本人患者における死亡は認められなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験（004 試験、003 試験、012 試験及び 007 試験）が提出された（表 28 参照）。治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、いずれの試験においても認められなかった。

7.2.2 海外試験

7.2.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.5.4.1：001 試験＜2014 年 3 月～実施中〔データカットオフ日：20■年■月■日〕＞）

IDH1 遺伝子変異陽性⁵⁶⁾ の進行性の造血器悪性腫瘍患者を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外25施設で実施された。

本試験に登録された258例（用量漸増パート：78例、拡大パート：180例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。このうち、用量漸増パートに登録された66例がDLTの評価対象とされた。

DLTの評価期間とされた用量漸増パートの本薬投与開始後28日間において、800 mg QD投与群で1/15例（Grade 3の心電図QT延長）、1,200 mg QD投与群で1/7例（Grade 3の発疹）にDLTが認められたが、MTDには達しなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は、用量漸増パートにおいて28/78例（35.9%）、拡大パートにおいて48/180例（26.7%）に認められた。疾患進行（用量漸増パート：12例、拡大パート：20例）を除く死因は、用量漸増パートで敗血症、呼吸不全及び多臓器機能不全症候群各2例、菌血症、頭蓋内出血、RSウイルス感染、誤嚥性肺炎、心肺停止、心室性不整脈、発熱性好中球減少症、心肺不全、心タンポナーデ、不明⁵⁷⁾ 各1例、拡大パートで肺炎4例、敗血症2例、敗血症/疾患進行、心筋梗塞、脳血管発作、細菌性敗血症、心肺停止、真菌性肺炎、くも膜下出血、血栓性脳卒中、急性呼吸窮迫症候群、意識レベルの低下、中枢神経系出血、医療機器関連敗血症、脳出血、肺感染、誤嚥性肺炎、発熱性好中球減少症、敗血症性ショック、後腹膜出血、感染、腎不全、呼吸不全及び不明⁵⁸⁾ 各1例であった。このうち、用量漸増パートの心タンポナーデ1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.5.4.6：002 試験＜2014 年 3 月～実施中〔データカットオフ日：20■年■月■日〕＞）

IDH1 遺伝子変異陽性の進行固形腫瘍⁵⁹⁾ 患者を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外13施設で実施された。

本試験に登録された168例（用量漸増パート：60例、拡大パート108例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。このうち、用量漸増パートに登録された60例がDLTの評価対象とされた。

⁵⁶⁾ 治験実施施設又は中央検査機関における骨髓穿刺検体又は末梢血検体を用いた検査で、*IDH1* 遺伝子に R132 変異を有する患者が対象とされた。なお、治験実施施設において *IDH1* 遺伝子変異陽性と判定された患者については、中央検査機関において、NGS 法によるレトロスペクティブ検査が実施された。

⁵⁷⁾ 6■歳女性、本薬投与終了後 26 日目（本薬投与開始から 96 日目）に死亡。死亡原因は不明。

⁵⁸⁾ 8■歳男性、本薬開始後 16 日目に同意撤回、追加情報は提供されず。死亡日及び死亡原因は不明。

⁵⁹⁾ 神経膠腫、胆管癌、軟骨肉腫等

DLTの評価期間とされた用量漸増パートの本薬投与開始後28日間において、DLTは認められなかった。安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は、用量漸増パートにおいて5/60例（8.3%）、拡大パートにおいて9/108例（8.3%）に認められた。疾患進行（用量漸増パート：3例、拡大パート：5例）を除く死因は、用量漸増パートで急性呼吸不全及び転倒各1例、拡大パートで心停止、クロストリジウム・ディフィシレ感染、処置による出血及び呼吸不全各1例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2.2.3 海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1：AML-005 試験＜2016年6月～実施中〔データカットオフ日：20■年■月■日〕＞）

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の*IDH1*又は*IDH2*遺伝子変異陽性のAML患者を対象に、本薬/AZA投与又はenasidenib（本邦未承認の*IDH2*阻害剤）/AZA投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外64施設で実施された。なお、本報告書では、用量探索パート及び拡大パートにおける本薬/AZA投与の成績を記載する。

本試験に登録された24例のうち、23例（用量探索パート：7例、拡大パート：16例）に本薬/AZAが投与され、安全性の解析対象とされた。このうち、用量探索パートの7例全例がDLTの評価対象とされた。

DLTの評価期間とされた用量探索パートの本薬/AZA投与開始後28日間において、DLTは認められなかった。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は、用量探索パートで1/7例（14.3%）、拡大パートで2/16例（12.5%）に認められ、死因は、用量探索パートで疾患進行/敗血症1例、拡大パートで腸球菌感染及びエンテロバクター性菌血症各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の*IDH1* 遺伝子変異陽性の AML 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（009 試験）を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 日付け事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、009 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の*IDH1* 遺伝子変異陽性の AML 患者に対する本薬/AZA 投与の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.1 対照群について

申請者は、009 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

009 試験の計画当時、AZA は米国及び本邦において AML に係る効能・効果で承認されていなかった

⁶⁰⁾ もの、NCCN ガイドライン (v.3.2017) 及び ELN ガイドライン (Blood 2017; 129: 424-47) において、*IDH1* 遺伝子変異の有無にかかわらず、強力な寛解導入療法に適応とならない AML 患者に対して AZA 単独投与が治療選択肢の一つとして推奨されていたことから、009 試験における対照群をプラセボ/AZA 投与と設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び解析計画について

申請者は、009 試験における有効性の評価項目及び解析計画について、以下のように説明している。

未治療の *IDH1* 遺伝子変異陽性の AML 患者に対する治療は延命を期待して実施されていることから、009 試験の開始時点では、主要評価項目として OS を設定していた。その後、009 試験の実施途中で海外で VEN の承認が見込まれ⁵¹⁾、対照群に組み入れられた患者に対して AZA 単独投与を継続すること以外の治療選択肢を提供する必要性が生じたため、下記の点等を考慮し、009 試験の主要評価項目を EFS に変更した (7.1.2.1 参照)。

- 009 試験の対象患者において本薬投与開始後 24 週時点までに CR を達成し、再発又は死亡することなく投与を継続することは疾患進行までの期間を延長すること等に繋がることから、009 試験で定義された EFS (7.1.2.1 参照) が延長することには臨床的意義があると考えること
- 009 試験実施中の主要評価項目の変更ではあるものの、IDMC による盲検解除下の有効性解析が実施される前の時点であり、申請者に対する盲検性が維持されていたことを考慮すると、主要評価項目の変更に伴う統計学的な問題は生じないと考えること
- 治療不成功又は再発による EFS イベントが生じた時点で、治験責任医師の盲検解除が可能となり、プラセボ/AZA 群の患者は本薬/AZA 群へのクロスオーバーや VEN/AZA 投与等の他の抗悪性腫瘍剤による治療の機会を得ることが可能になること

また、EFS に関して IDMC の勧告⁵⁴⁾に基づいて治験実施計画書等で事前規定のない解析 (2021 年 3 月 18 日データカットオフ) を実施したことについて、EFS の主要解析は、173 件の EFS イベントが発生した時点で実施する旨が規定されていたが、治験実施計画書 (治験実施計画書改訂第 8 版 (2021 年 7 月 1 日付け)) において、173 件の EFS イベントが発生した時点又は IDMC が必要と判断した時点で実施する旨の規定に変更された。以上の点を踏まえると、治験実施計画書に事後的に規定された解析ではあるものの、IDMC の勧告に基づいて実施した解析であること等から、解析時点の変更に伴う統計学的な問題は生じないと考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

009 試験実施中の AML の治療環境の変化に伴い、009 試験を当初の計画どおりに有効性を検証することが困難となり、試験途中でやむを得ず試験計画の変更に至った旨の申請者の説明については一定の理解が可能である。しかしながら、下記の点から、009 試験の主要評価項目とされた EFS の結果に基づき本薬/AZA 投与の有効性を評価することには限界があると考えられる。

- 治療不成功も EFS イベントと定義されており、発現したイベントの殆どが治療不成功であり (7.R.2.3

⁶⁰⁾ 欧州では、009 試験の計画当時、造血幹細胞移植の適応とならない AML に対して AZA が承認されていた。

参照)、治療不成功は投与開始第 1 日目で EFS イベントが発生したものとして扱うこととされていたことを踏まえると、死亡や再発までの期間の評価が困難であること

- 009 試験における解析時点の変更については、2021 年 3 月 18 日データカットオフ後に治験実施計画書に解析時点が規定されており、有効性の評価項目について統計学的に解釈することは困難と考えること

以上を踏まえ、本薬/AZA 投与の有効性については、009 試験において主要評価項目とされた EFS に加えて、試験開始当初は主要評価項目として設定され、試験計画変更後に副次評価項目とされた OS 等の結果も含めて総合的に検討することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、009 試験における有効性の評価結果について、以下のように説明している。

009 試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による EFS について、プラセボ/AZA 群と比較して本薬/AZA 群で統計学的に有意な延長効果が認められた。なお、EFS のイベント（①治療不成功（24 週時点までに CR が達成できなかった患者）、②寛解からの再発、及び③死亡）の内訳については、①本薬/AZA 群 42 例（58.3%）、プラセボ/AZA 群 59 例（79.7%）、以下、同順、②3 例（4.2%）、2 例（2.7%）、③1 例（1.4%）、1 例（1.4%）であった。

さらに、EFS の主要解析の頑健性を評価することを目的として、24 週時点までに CR を達成しなかった患者を投与開始第 1 日目時点で治療不成功とせず、イベント発生時点を 24 週時点又は試験終了時点のいずれか早い方とした場合の補足的解析を実施した⁶¹⁾。その結果、治験責任医師判定による EFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 30 及び図 5 のとおりであった。

表 30 EFS の補足的解析の結果（009 試験、FAS、2021 年 3 月 18 日データカットオフ）

	本薬/AZA 群	プラセボ/AZA 群
例数	72	74
イベント数 (%)	46 (63.9)	62 (83.8)
EFS 中央値 [95%CI] (カ月)	5.7 [5.2, 5.7]	3.0 [1.9, 4.6]
ハザード比*1 [95%CI]	0.45 [0.29, 0.71]	

*1：AML の発症様式（*de novo*、二次性）、地理的地域（米国及びカナダ；西欧、イスラエル及びオーストラリア；日本；その他）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、タイデータの処理方法は Discrete 法

⁶¹⁾ その他の解析として、①再発又は死亡までの期間を、疾患評価が 2 回以上実施されなかった後に再発又は死亡が認められた場合又は後続の抗悪性腫瘍剤の投与開始日より後に再発又は死亡が認められた場合でも、再発又は死亡が実際に発生した日とした場合の解析、②非層別 log-rank 検定を用いた解析、③IRT に基づく無作為化層別因子で層別化した log-rank 検定を用いた解析、④治験責任医師が電子症例報告書で提供したデータに基づく無作為化層別因子で層別化した log-rank 検定を用いた解析が実施された。

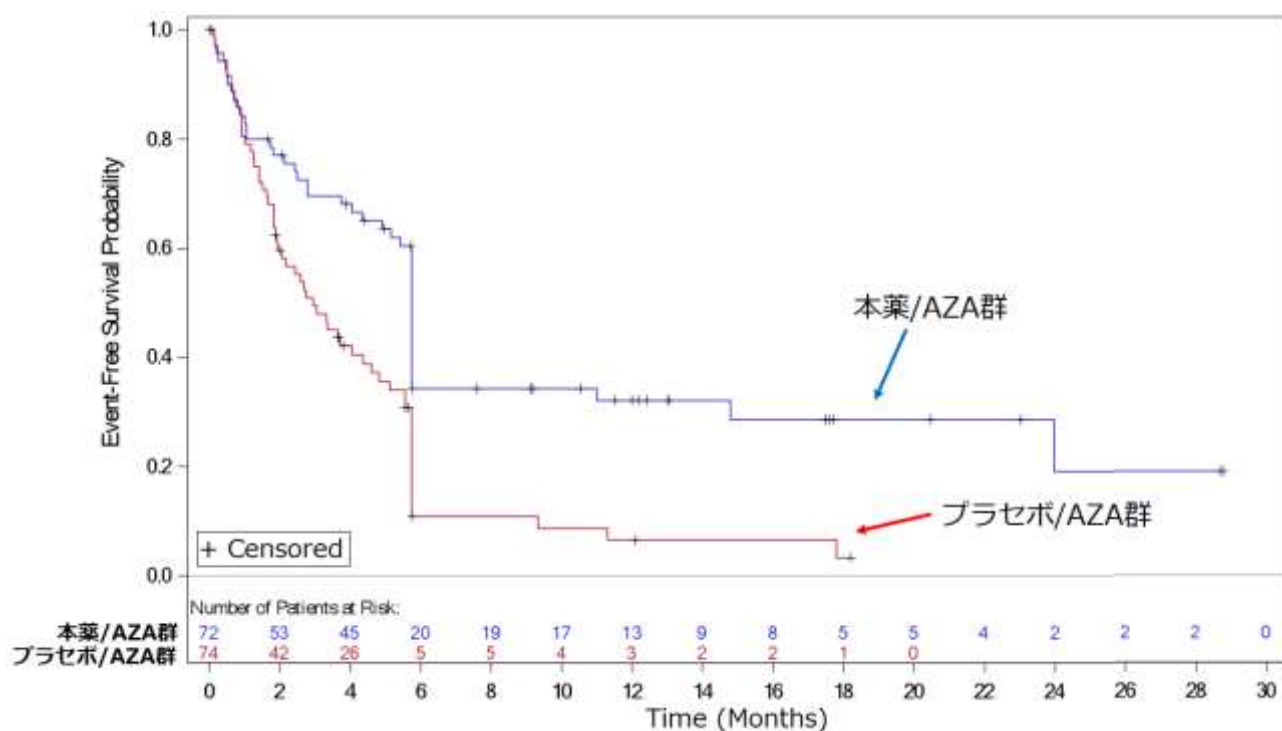


図5 補足的解析によるEFSのKaplan-Meier曲線
(009試験、FAS、2021年3月18日データカットオフ)

009試験ではEFSにおいて統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目について、CR率、OS、CR+CRh率、奏効率の順で、階層的に検定を実施する計画とされた。副次評価項目とされた、①CR率、CR+CRh率及び奏効率並びに②OSの結果は、それぞれ以下のとおりであった。

① CR率、CR+CRh率及び奏効率の結果

修正IWG基準に基づく治験責任医師判定によるCR率、CR+CRh率及び奏効率の結果については、表31のとおりであった。

表31 CR率、CR+CRh率及び奏効率の結果
(治験責任医師判定、FAS、2021年3月18日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	本薬/AZA 群 72例	プラセボ/AZA 群 74例
CR	34	11
(CR率 [95%CI*2] (%))	(47.2 [35.3, 59.3])	(14.9 [7.7, 25.0])
CRh	5 (6.9)	1 (1.4)
PR	4 (5.6)	2 (2.7)
MLFS	2 (2.8)	0
SD	7 (9.7)	27 (36.5)
PD	2 (2.8)	4 (5.4)
推定不能	1 (1.4)	2 (2.7)
評価不能*1	17 (23.6)	27 (36.5)
CR+CRh	38	13
(CR+CRh率 [95%CI*2] (%))	(52.8 [40.7, 64.7])	(17.6 [9.7, 28.2])
奏効 (CR, CRh, PR 又は MLFS)	45	14
(奏効率 [95%CI*2] (%))	(62.5 [50.3, 73.6])	(18.9 [10.7, 29.7])

*1: ベースライン後の疾患評価ができなかった、*2: Clopper-Pearson 法

② OSの解析結果

OSの1回目の解析はEFSの主要解析と同時点で実施された（2021年3月18日データカットオフ）。OSの解析結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表32及び図6のとおりであった⁶²⁾。

表 32 OS の解析結果（009 試験、FAS、2021 年 3 月 18 日データカットオフ）

	本薬/AZA 群	プラセボ/AZA 群
例数	72	74
イベント数 (%)	28 (38.9)	46 (62.2)
OS 中央値 [95%CI] (カ月)	24.0 [11.3, 34.1]	7.9 [4.1, 11.3]
ハザード比* [95%CI]	0.44 [0.27, 0.73]	

*：AML の発症様式（*de novo* AML、二次性 AML）及び地理的地域を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

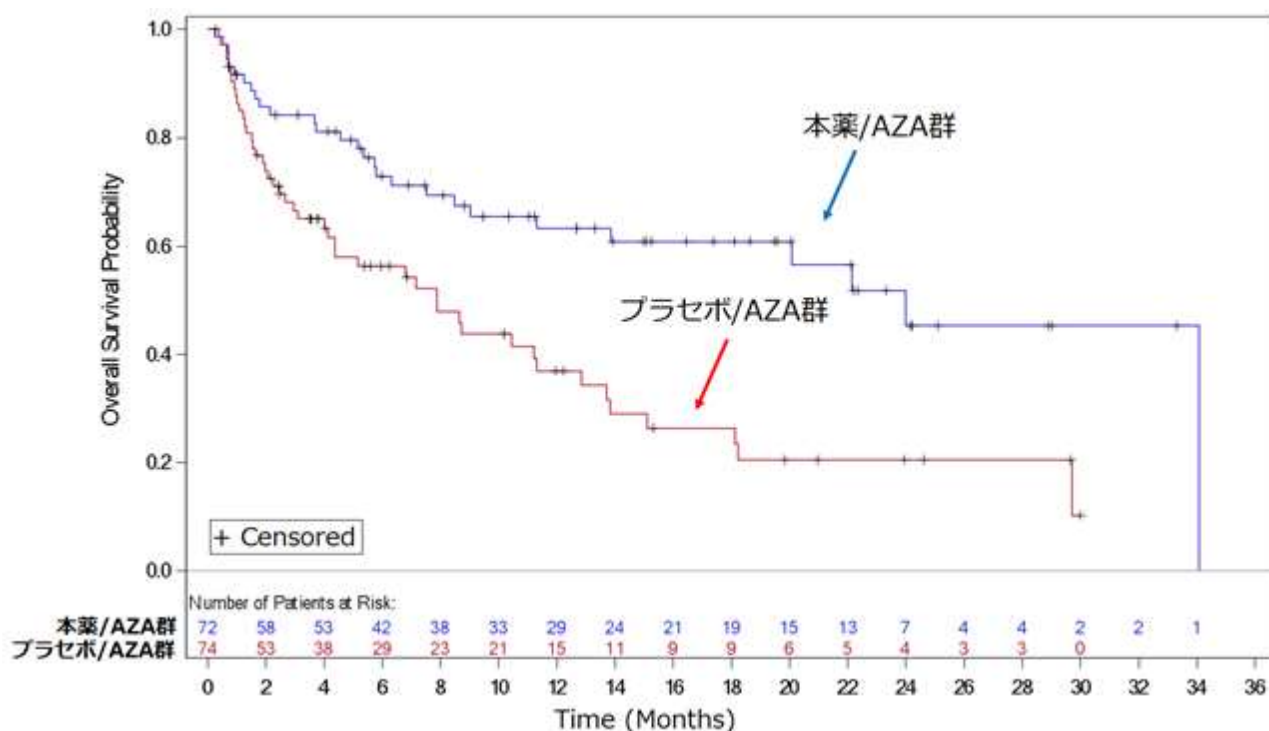


図 6 OS の 1 回目の解析時の Kaplan-Meier 曲線
（009 試験、FAS、2021 年 3 月 18 日データカットオフ）

その後、2022年6月30日データカットオフ時点でOSの2回目の解析が実施された⁶³⁾。OSの解析結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表33及び図7のとおりであり、1回目の解析時と同様の傾向が示された。

表 33 OS の解析結果（009 試験、FAS、2022 年 6 月 30 日データカットオフ）

	本薬/AZA 群	プラセボ/AZA 群
例数	73	75
イベント数 (%)	37 (50.7)	58 (77.3)
OS 中央値 [95%CI] (カ月)	29.3 [13.2, NE]	7.9 [4.1, 11.3]
ハザード比* [95%CI]	0.42 [0.27, 0.65]	

*：AML の発症様式（*de novo* AML、二次性 AML）及び地理的地域を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

⁶²⁾ 追跡調査期間の中央値は、両投与群ともに約 15 カ月であった。事前に治験実施計画書に規定された時点で実施された解析ではないものの、プラセボ/AZA 群と比較して本薬/AZA 群で OS が明確に短縮する傾向は認められなかった。

⁶³⁾ 2021 年 3 月 18 日データカットオフ時点から約 1 年後に治験実施計画書等で事前規定のない解析が実施された。なお、2 回目の解析時点では 2 例（本薬/AZA 群 1 例、プラセボ/AZA 群 1 例）追加された。

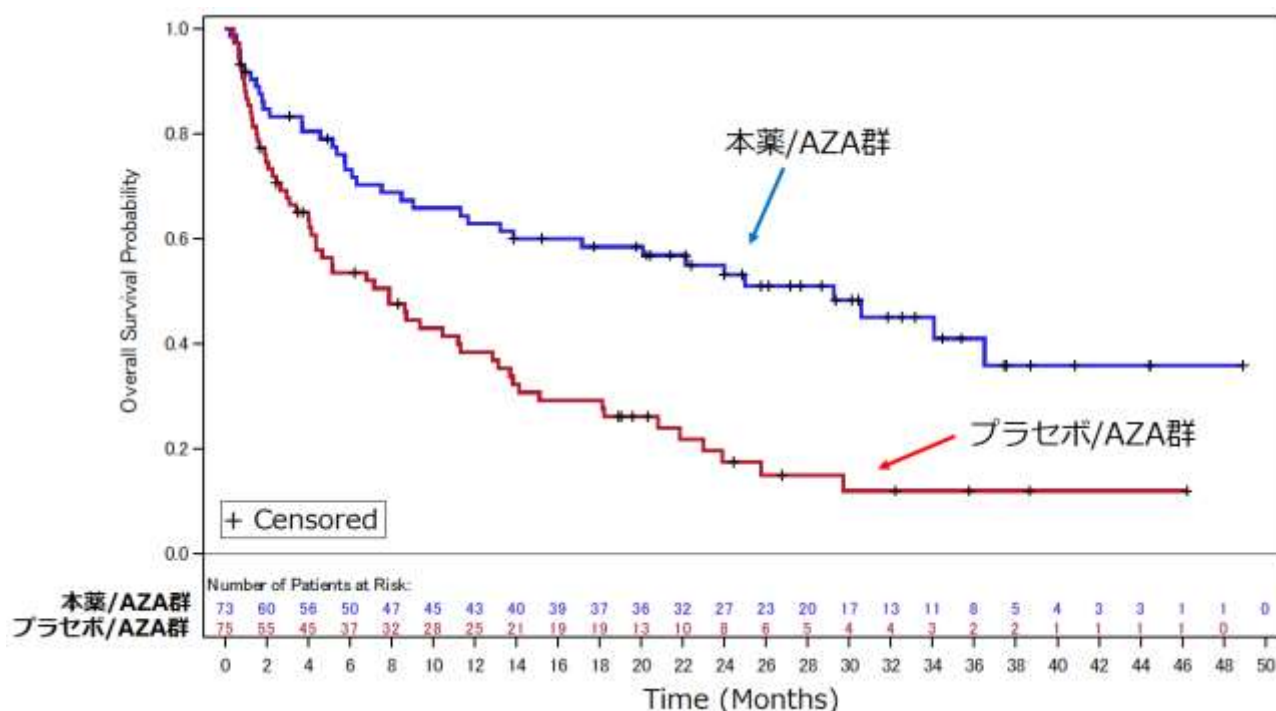


図7 OSの2回目の解析時のKaplan-Meier 曲線
(009試験、FAS、2022年6月30日データカットオフ)

また、申請者は、日本人患者に対する本薬/AZA投与の有効性について、以下のように説明している。

009試験における日本人患者数は限られており、評価には限界があるものの、下記の結果を踏まえると、日本人患者においても本薬/AZA投与の有効性は期待できると考える。

009試験の日本人集団において、主要評価項目とされたEFSの結果は表34のとおりであった。なお、EFSのイベントについては、本薬/AZA群1例（33.3%）及びプラセボ/AZA群3例（100%）でいずれも治療不成功（24週時点までにCRが達成できなかった患者）であった。

表34 EFSの解析結果（009試験、日本人集団、2021年3月18日データカットオフ）

	本薬/AZA 群	プラセボ/AZA 群
例数	3	3
イベント数 (%)	1 (33.3)	3 (100)
個別値 (カ月)	0.03、9.13、9.20	0.03、0.03、0.03

また、日本人集団におけるOSの結果は表35のとおりであった。

表35 OSの解析結果（009試験、日本人集団、2021年3月18日データカットオフ）

	本薬/AZA 群	プラセボ/AZA 群
例数	3	3
イベント数 (%)	0	3 (100)
個別値 (カ月)	9.5、11.0、25.1	4.4、7.9、12.8

さらに、2021年3月18日データカットオフ時点において、CRを達成した患者は本薬/AZA群で2例（66.7%）、プラセボ/AZA群で0例であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

009 試験では、試験の途中で主要評価項目が変更されたこと、治験実施計画書等で事前規定のない解析が実施されたこと（7.R.2.2 参照）を踏まえると、有効性の評価項目とされた EFS や OS について統計学的に解釈することは困難と考えるものの、下記の点等を考慮すると、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の *IDH1* 遺伝子変異陽性の AML 患者に対する本薬/AZA 投与の有効性は期待できると判断した。

- 009 試験において主要評価項目とされた EFS について、発現したイベントの殆どが治療不成功（24 週時点までに CR が達成できなかった患者）であったことを踏まえると、EFS の結果解釈には注意を要すると考える。しかしながら、24 週時点までに CR を達成しなかった患者を投与開始第 1 日目時点で治療不成功とせず、イベント発生時点を 24 週時点又は試験終了時点のいずれか早い方とした場合の EFS の補足的解析では、24 週時点までの Kaplan-Meier 曲線について本薬/AZA 群はプラセボ/AZA 群を上回る傾向が認められていること（図 5 参照）や、副次評価項目の CR 率の結果等を考慮すると、本薬/AZA 投与による有効性は期待できると考えること
- 009 試験において副次評価項目とされた OS について、イベント数が限られており評価には限界があるものの、現時点でプラセボ/AZA 群と比較して本薬/AZA 群で延長傾向があることを否定するものではないと考えること
- 日本人患者における有効性について、009 試験において検討された日本人患者数が極めて限られていることから、当該試験の結果に基づき日本人患者に対する有効性を評価することには限界があるものの、009 試験の結果に加え、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の *IDH1* 遺伝子変異陽性の AML の診断及び治療体系並びに本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと（6.2.8 参照）等も考慮すると、日本人の *IDH1* 遺伝子変異陽性の AML 患者においても本薬/AZA 投与の有効性は期待できると考えること

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、分化症候群、QT 間隔延長及び GBS であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、009 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/AZA 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

009 試験における安全性の概要は、表 36 のとおりであった。

表 36 安全性の概要（009 試験、2022 年 6 月 30 日データカットオフ）		
	例数（%）	
	本薬/AZA 群 72 例	プラセボ/AZA 群 74 例
全有害事象	71 (98.6)	74 (100)
Grade 3 以上の有害事象	66 (91.7)	71 (95.9)
死亡に至った有害事象	11 (15.3)	23 (31.1)
重篤な有害事象	51 (70.8)	62 (83.8)

投与中止に至った有害事象*	26 (36.1)	21 (28.4)
本薬又はプラセボ	23 (31.9)	21 (28.4)
AZA	22 (30.6)	20 (27.0)
休薬に至った有害事象*	56 (77.8)	52 (70.3)
本薬又はプラセボ	49 (68.1)	46 (62.2)
AZA	52 (72.2)	39 (52.7)
減量に至った有害事象*	23 (31.9)	10 (13.5)
本薬又はプラセボ	17 (23.6)	7 (9.5)
AZA	15 (20.8)	5 (6.8)

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

009 試験において本薬/AZA 群で一定以上の発現が認められた有害事象は表 37 のとおりであった。

表 37 本薬/AZA 群で一定以上の発現が認められた有害事象* (009 試験)

基本語 (MedDRA ver. 25.0)	例数 (%)	
	本薬/AZA 群 72 例	プラセボ/AZA 群 74 例
全有害事象		
悪心	32 (44.4)	29 (39.2)
嘔吐	30 (41.7)	20 (27.0)
発熱	27 (37.5)	32 (43.2)
下痢	26 (36.1)	29 (39.2)
便秘	24 (33.3)	39 (52.7)
貧血	24 (33.3)	23 (31.1)
好中球減少症	22 (30.6)	16 (21.6)
血小板減少症	21 (29.2)	14 (18.9)
発熱性好中球減少症	20 (27.8)	25 (33.8)
肺炎	17 (23.6)	24 (32.4)
心電図 QT 延長	16 (22.2)	5 (6.8)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球減少症	22 (30.6)	16 (21.6)
発熱性好中球減少症	20 (27.8)	25 (33.8)
貧血	19 (26.4)	20 (27.0)
血小板減少症	18 (25.0)	14 (18.9)
肺炎	16 (22.2)	22 (29.7)
好中球数減少	9 (12.5)	5 (6.8)
心電図 QT 延長	8 (11.1)	2 (2.7)
血小板数減少	8 (11.1)	6 (8.1)
白血球減少症	5 (6.9)	2 (2.7)
肺塞栓症	4 (5.6)	1 (1.4)
白血球数減少	4 (5.6)	3 (4.1)
死亡に至った有害事象		
頭蓋内出血	2 (2.8)	0
肺炎	2 (2.8)	6 (8.1)
重篤な有害事象		
発熱性好中球減少症	17 (23.6)	20 (27.0)
肺炎	14 (19.4)	18 (24.3)
分化症候群	6 (8.3)	1 (1.4)
発熱	5 (6.9)	4 (5.4)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象		
血小板減少症	3 (4.2)	1 (1.4)
発熱性好中球減少症	2 (2.8)	1 (1.4)
肺塞栓症	2 (2.8)	0
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象		
好中球数減少症	21 (29.2)	9 (12.2)
発熱性好中球減少症	11 (15.3)	12 (16.2)
肺炎	9 (12.5)	8 (10.8)
血小板減少症	7 (9.7)	4 (5.4)
心電図 QT 延長	6 (8.3)	1 (1.4)

好中球数減少	6 (8.3)	2 (2.7)
貧血	4 (5.6)	2 (2.7)
COVID-19	4 (5.6)	0
いずれかの治験薬の減量に至った有害事象		
好中球減少症	8 (11.1)	2 (2.7)
心電図 QT 延長	7 (9.7)	1 (1.4)

*：全有害事象は発現割合が 20%以上、死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は発現割合が 2%以上、それ以外は発現割合が 5%以上の事象を記載した。

申請者は、009 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/AZA 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

009 試験における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 38 のとおりであった。

表 38 安全性の国内外差の概要（009 試験）

	例数 (%)			
	外国人患者		日本人患者	
	本薬/AZA 群 69 例	プラセボ/AZA 群 71 例	本薬/AZA 群 3 例	プラセボ/AZA 群 3 例
全有害事象	68 (98.6)	71 (100)	3 (100)	3 (100)
Grade 3 以上の有害事象	63 (91.3)	68 (95.8)	3 (100)	3 (100)
死亡に至った有害事象	11 (15.9)	23 (32.4)	0	0
重篤な有害事象	50 (72.5)	61 (85.9)	1 (33.3)	1 (33.3)
投与中止に至った有害事象*	24 (34.8)	21 (29.6)	2 (66.7)	0
本薬又はプラセボ	23 (33.3)	21 (29.6)	0	0
AZA	20 (29.0)	20 (28.2)	2 (66.7)	0
休薬に至った有害事象*	53 (76.8)	51 (71.8)	3 (100)	1 (33.3)
本薬又はプラセボ	47 (68.1)	45 (63.4)	2 (66.7)	1 (33.3)
AZA	49 (71.0)	39 (54.9)	3 (100)	0
減量に至った有害事象*	22 (31.9)	10 (14.1)	1 (33.3)	0
本薬又はプラセボ	16 (23.2)	7 (9.9)	1 (33.3)	0
AZA	14 (20.3)	5 (7.0)	1 (33.3)	0

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

009 試験において組み入れられた日本人患者は 6 例（本薬/AZA 群 3 例、プラセボ/AZA 群 3 例）であり、安全性の国内外差に関する評価を行うことには限界があるものの、009 試験において日本人患者において認められた有害事象⁶⁴⁾の発現状況は、外国人患者と概ね同様であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

009 試験の本薬/AZA 群において一定以上の発現が認められた有害事象については注意が必要である。また、本薬の安全性の国内外差について、009 試験において検討された日本人患者数は極めて限られていることから不明であるものの、特に日本人患者のみで発現した有害事象には注意が必要である。したがって、これらの事象の発現状況については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供が必要であると判断した。

機構は、以下の項では、009 試験における安全性の結果を基に、本薬及び AZA における注意喚起の要否に関する検討が必要とした、プラセボ/AZA 群と比較して本薬/AZA 群で発現割合が 5%以上高かった

⁶⁴⁾ 日本人患者のみで認められた有害事象は、腎障害、肛門出血、薬疹、注射部位皮膚炎、爪囲炎、舌苔、アナフィラキシー反応、注入に伴う反応、眼瞼浮腫及び内出血各 1 例（重複あり）であった。このうち、重篤な有害事象は腎障害 1 例（Grade 1）であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

Grade 3 以上の有害事象又は重篤な有害事象である分化症候群及び心臓障害（QT 間隔延長を含む）に加え、本薬の海外添付文書において注意喚起されている事象について記載した。なお、上記のうち、AZA の既承認の効能・効果に係る承認時に注意喚起が必要とされた骨髄抑制及び感染症については、本薬が単独投与された 001 試験における安全性の結果も含め、本薬における注意喚起の要否について記載した。

7.R.3.2 分化症候群

申請者は、本薬投与による分化症候群の発現状況について、以下のように説明している。

① 分化症候群の発現状況

分化症候群に関連する有害事象として、MedDRA PT の「分化症候群」を集計した。なお、009 試験では、治験実施計画書等に記載されている原因不明の発熱、皮疹、低酸素症、呼吸機能障害、間質性肺浸潤、胸水又は心嚢液貯留、体重増加、臨床的悪化等のうち、複数の臨床的特徴が認められた場合に、分化症候群と診断された。

009 試験における分化症候群⁶⁵⁾ の発現状況は、表 39 及び表 40 のとおりであった。なお、死亡に至った分化症候群及び治験薬の減量に至った分化症候群は認められなかった。また、009 試験の本薬/AZA 群における分化症候群の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は 19.5（3, 33）であった。

表 39 分化症候群の発現状況（009 試験、2022 年 6 月 30 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬/AZA 群 72 例		プラセボ/AZA 群 74 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
分化症候群	10 (13.9)	3 (4.2)	6 (8.1)	3 (4.1)

表 40 重篤な分化症候群等の発現状況（009 試験、2022 年 6 月 30 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	本薬/AZA 群 72 例	プラセボ/AZA 群 74 例
重篤な分化症候群*1	6 (8.3)	1 (1.4)
投与中止に至った分化症候群*2	0	1 (1.4)
休薬に至った分化症候群*2	3 (4.2)	5 (6.8)

*1：いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった、*2：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象

009 試験を含む本薬の臨床試験⁶⁶⁾ において、本薬との因果関係が否定できない重篤な分化症候群が認められた患者（本薬/AZA 又は本薬単独投与例）の詳細は、表 41 のとおりであった。

⁶⁵⁾ NCI-CTCAE v4.03 では分化症候群を評価するための基準はないことから、標準的な Grade の判定基準に基づき評価された。

⁶⁶⁾ 009 試験、001 試験及び AML-005 試験

表 41 本薬との因果関係が否定できない重篤な分化症候群が発現した患者一覧（本薬/AZA 又は本薬単独投与例）

試験名 (用量)	年齢	性別	併用薬	Grade	発現日*1	持続期間（日）	投与 変更	ステロイド投 与の有無	転帰		
009	8■	女	AZA	2	3	3	なし	有*2	回復		
	7■	男	AZA	2	33	59	休薬	有	回復		
			AZA	3	106	9	休薬	有	回復		
	7■	女	AZA	2	8	8	なし	有*3	回復		
	7■	男	AZA	3	9	6	休薬	有*3	回復		
	7■	女	AZA	2	17	30	なし	有*3	回復		
	7■	男	AZA	2	22	11	なし	無*3	回復		
300 mg	7■	女	なし	3	25	8	なし	有	回復		
	5■	男	なし	3	43	15	休薬	有*3	回復		
001	5■	女	なし	1	5	33	休薬*4	有	回復		
	8■	男	なし	3	27	5	休薬	有*3	回復		
	7■	男	なし	3	21	19	休薬	有*3	回復		
	7■	女	なし	3	31*5	N/A*6	休薬	N/A*5	N/A*5		
	8■	男	なし	2	9	N/A*7	なし	有*3	N/A*6		
	7■	女	なし	2	38	5	休薬	有	回復		
			なし	2	50	5	なし	有*3	回復		
	5■	男	なし	2	23	80	休薬	有*3	回復		
	5■	男	なし	2	29	29	なし	無*3	回復		
	4■	男	なし	2	15	19	なし	有*3	回復		
	500 mg	7■	女	なし	3	82	218	なし	有*3	回復	
		7■	男	なし	3	28	9	なし	有*3	回復	
		7■	男	なし	3	11	13	休薬	有*3	回復	
		6■	男	なし	1	30	14	なし	有	回復	
		8■	男	なし	2	8	24	休薬	有*3	回復	
		5■	女	なし	2	59	55*8	なし	有*3	未回復	
		7■	女	なし	2	47	4	なし	無	回復	
		5■	女	なし	3	15	24	休薬	有*3	回復	
		7■	女	なし	2	22	9	休薬	有*3	回復	
		7■	男	なし	3	18	8	休薬	有*3	回復	
				なし	3	33	9	休薬	有*3	回復	
	1,200 mg	6■	女	なし	2	58	33	なし	有*3	回復	
		7■	女	なし	3	47	9	なし	有	回復	
		7■	男	なし	3	34	13	なし	有	回復	
		6■	女	なし	3	40	7	なし	有	回復	
		5■	男	なし	2	11	34	なし	有*3	回復	
		AML-005	7■	男	AZA	2	43	19	休薬	有	回復
			7■	男	AZA	3	15	5	休薬	有*3	回復
7■	女		AZA	3	46	10	なし	有	回復		

*1：本薬投与開始日からの発現時期（日目）、*2：発症前に皮疹が出現し、副腎皮質ホルモンを開始されており、分化症候群発現時にも継続されていた、*3：ヒドロキシカルバミド（本邦適応外）が使用された、*4：発症前から他の有害事象で休薬していた、*5：最終投与から8日後のため情報なし、*6：詳細情報が得られなかった、*7：患者が同意を取り下げたため、*8：他の有害事象（くも膜下出血）による死亡日まで未回復

また、2024 年 ■ 月 ■ 日時点において、海外製造販売後⁶⁷⁾ 及びコンパッショネート・ユース⁶⁸⁾ の使用経験では、分化症候群が 64 例報告された。このうち、重篤な分化症候群は 54 例（うち、死亡に至った分化症候群は 7 例）報告され、本薬又は本薬/AZA との因果関係が否定されなかった。さらに、IDH1 遺伝子変異陽性の再発又は難治性の AML 又は MDS/AML 患者を対象とした、本薬とモリデュスタットナ

⁶⁷⁾ 本薬の発売開始から 2024 年 ■ 月 ■ 日までに約 14,353 例に投与されたと推定されている。

⁶⁸⁾ 2024 年 ■ 月 ■ 日までに、拡大アクセスプログラム又はコンパッショネート・ユースプログラムにおいて、1,340 例に投与された。

トリウム⁶⁹⁾との併用投与の海外第 I a/ II b 相試験 (MOLIVO-1 試験) が実施中であり、当該試験において死亡に至った分化症候群が 1 例認められている。

さらに、申請者は、分化症候群の徴候・症状⁷⁰⁾のうち、009 試験の本薬/AZA 群において発現割合が 5%以上であった本薬との因果関係が否定できない事象として認められた白血球増加症に着目し、当該事象の発現状況について、以下のように説明している。

白血球増加症に関連する有害事象として、MedDRA PT の「白血球増加症」、「白血球数増加」及び「著明な白血球増多」を集計した。

009 試験における白血球増加症の発現状況は、表 42 及び表 43 のとおりであった。なお、死亡に至った白血球増加症及びいずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象は認められなかった。また、009 試験の本薬/AZA 群における白血球増加症の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は 22.0 (9, 85) であった。

表 42 白血球増加症の発現状況 (009 試験、2022 年 6 月 30 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver. 25.0)	例数 (%)			
	本薬/AZA 群 72 例		プラセボ/AZA 群 74 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
白血球増加症*	9 (12.5)	0	2 (2.7)	1 (1.4)
白血球増加症	8 (11.1)	0	2 (2.7)	1 (1.4)
白血球数増加	1 (1.4)	0	0	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 43 重篤な白血球増加症の発現状況 (009 試験、2022 年 6 月 30 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver. 25.0)	例数 (%)	
	本薬/AZA 群 72 例	プラセボ/AZA 群 74 例
重篤な白血球増加症	1 (1.4)	0
白血球数増加*	1 (1.4)	0

* : 治験薬との因果関係は否定された

009 試験を含む本薬の臨床試験⁷¹⁾において、本薬との因果関係が否定できない重篤な白血球増加症が認められた患者 (本薬/AZA 又は本薬単独投与例) の詳細は、表 44 のとおりであった。

⁶⁹⁾ AML 及び MDS/AML に対しては本邦適応外

⁷⁰⁾ 分化症候群の管理に関するガイドラインにおいて、分化症候群の徴候・症状として、非感染性の白血球増加症、呼吸困難、低酸素症、肺浸潤、胸膜心嚢液貯留、発熱、浮腫に関連する体重増加、低血圧、発疹、急性腎不全等が認められる旨が記載されている (Am J Hematol. 2021 ; 96 : 735-746)。

⁷¹⁾ 009 試験、001 試験及び AML-005 試験

表 44 本薬との因果関係が否定できない重篤な白血球増加症*1が発現した患者一覧（本薬/AZA 又は本薬単独投与例）

試験名	年齢	性別	併用薬	Grade	発現日*2	持続期間 (日)	投与 変更	白血球増加症に対する薬 物治療	転帰
001	7■	女	なし	2	75	4	なし	ヒドロキシカルバミド*3	回復
	7■	男	なし	3	12	21	なし	ヒドロキシカルバミド	回復
	7■	女	なし	3	15	5	なし	ヒドロキシカルバミド	回復
	6■	男	なし	3	13	4	休薬	ヒドロキシカルバミド*4	回復
	6■	男	なし	2	21	2	なし	ヒドロキシカルバミド	回復
	7■	男	なし	2	13	10	なし	ヒドロキシカルバミド	回復
AML-005	8■	女	AZA	2	15	4	なし	ヒドロキシカルバミド	回復
	7■	男	AZA	3	28	9	休薬	ヒドロキシカルバミド	回復

*1：MedDRA PT の「白血球増加症」、「白血球数増加」及び「著明な白血球増多」を集計した、*2：本薬投与開始日からの発現時期（日目）、*3：分化症候群に対してステロイドが併用された、*4：分化症候群を合併していることが疑われステロイドが併用された

なお、2024 年 ■ 月 ■ 日時点において、海外製造販売後⁶⁷⁾ 及びコンパッショネート・ユース⁶⁸⁾ の使用経験では、重篤な白血球増加症は 18 例（うち、死亡に至った白血球増加症は 1 例）報告され、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

② 分化症候群に対する管理方法について

分化症候群の管理について、009 試験では当該事象の発現が疑われた場合には、下記の予防的処置及び治療を実施するよう設定されていた。

- 白血球増加症が認められた場合、ヒドロキシカルバミド⁷²⁾ 1,000 mg を QD で経口投与、又は 2,000 若しくは 3,000 mg/日を BID で経口投与し症状及び徴候が消失するまで少なくとも 3 日間は、DEX 10 mg を 12 時間ごとに静脈内投与⁷³⁾
- 必要に応じて、フロセミド投与又は白血球除去を行う

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

分化症候群は本薬の作用機序との関連が考えられる特徴的な事象であり、009 試験においてプラセボ/AZA 群と比較して本薬/AZA 群で重篤な分化症候群の発現割合が高い傾向で認められていること、臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な分化症候群が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には分化症候群の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における分化症候群の発現状況に加え、DEX の投与等の具体的な管理方法を、添付文書、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には患者の状態を注意深く観察する必要がある旨を、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると判断した。

なお、白血球増加症は、009 試験において一定の発現割合で認められているものの、分化症候群発現時の検査所見としても認められることから、分化症候群発現時と同様に、本薬投与時には患者の状態を注意深く観察する必要があると考える。一方で、临床上、分化症候群と白血球増加症を鑑別することは困難な状況も考え得ることから、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適切に管理されることを考慮すると、臨床試験における白血球増加症の発現状況を添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供することを前提として、現時点では白血球増加症に対する特段の注意喚起は必要ないと判断した。

⁷²⁾ 分化症候群や白血球増加症に対しては本邦適応外

⁷³⁾ 治験実施施設での治療方針に従って DEX 以外の副腎皮質ホルモン剤を投与することが可能とされた。

7.R.3.3 心臓障害

申請者は、本薬投与による心臓障害の発現状況について、以下のように説明している。

心臓障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「心不全（狭域）」及び「トルサード ド ポアント/QT 延長（広域）」に該当する PT を集計した。

009 試験における心臓障害の発現状況は、表 45 及び表 46 のとおりであった。なお、死亡に至った心臓障害は認められなかった。

表 45 心臓障害の発現状況（009 試験、2022 年 6 月 30 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver. 25.0)	例数 (%)			
	本薬/AZA 群 72 例		プラセボ/AZA 群 74 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害*	24 (33.3)	12 (16.7)	12 (16.2)	4 (5.4)
心電図 QT 延長	16 (22.2)	8 (11.1)	5 (6.8)	2 (2.7)
失神	6 (8.3)	1 (1.4)	4 (5.4)	1 (1.4)
心不全	3 (4.2)	3 (4.2)	0	0
肺水腫	1 (1.4)	0	1 (1.4)	1 (1.4)
急性肺水腫	0	0	1 (1.4)	0
うっ血性心不全	0	0	1 (1.4)	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 46 重篤な心臓障害等の発現状況（009 試験、2022 年 6 月 30 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver. 25.0)	例数 (%)	
	本薬/AZA 群 72 例	プラセボ/AZA 群 74 例
重篤な心臓障害*1	2 (2.8)	2 (2.7)
心不全	1 (1.4)	0
失神	1 (1.4)	1 (1.4)
肺水腫	0	1 (1.4)
投与中止に至った心臓障害*2	1 (1.4)	0
心電図 QT 延長	1 (1.4)	0
休薬に至った心臓障害*2	7 (9.7)	1 (1.4)
心不全	1 (1.4)	0
心電図 QT 延長	6 (8.3)	1 (1.4)
減量に至った心臓障害*2	7 (9.7)	1 (1.4)
心電図 QT 延長	7 (9.7)	1 (1.4)

*1：いずれも治験薬との因果関係は否定された、*2：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

また、申請者は、本薬投与時における QT 間隔延長について、以下のように説明している。

009 試験では、定期的に十二誘導心電図検査が実施された。また、スクリーニング時に QTcF 値が 470 ms 以上である患者、QT 間隔延長又は不整脈イベントのリスクを高める要因⁷⁴⁾がある患者又は QT 若しくは QTc 間隔延長作用を示す薬剤の投与を受けている患者は組入れから除外され、QT 又は QTc 間隔延長作用を示す薬剤との併用は行わないようにすることとされた。009 試験において、QTcF 値が測定された患者における QTcF 値の変化は、表 47 のとおりであった。

⁷⁴⁾ NYHA 分類のクラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全、低カリウム血症又は QT 延長症候群の家族歴を有する場合等

表 47 本薬が投与された患者における QTcF 値の最大値及び変化量
(009 試験、2022 年 6 月 30 日データカットオフ)

	例数 (%)
	本薬/AZA 群 72 例
最大値	
450 ms 以下	29 (40.3)
450 ms 超 480 ms 以下	27 (37.5)
480 ms 超 500 ms 以下	8 (11.1)
500 ms 超	8 (11.1)
欠測	0
ベースラインからの変化量 (最大値)	
0 ms 未満	3 (4.2)
0 ms 以上 30 ms 以下	24 (33.3)
30 ms 超 60 ms 以下	27 (37.5)
60 ms 超	16 (22.2)
欠測	2 (2.8)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

009 試験における心臓障害 (QT 間隔延長を含む) の発現例数は限られていること等を考慮すると、現時点で、本薬投与と心臓障害との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、カニクイザルを用いた非臨床安全性試験において QTcB 間隔延長が認められていること (3.3.2.2 及び 5.2 参照)、血漿中本薬濃度の上昇に伴い Δ QTcF が延長する傾向が認められていること (6.2.5 参照)、009 試験において QTcF 値が高値を示した患者が認められたこと等を考慮すると、本薬投与時には QT 間隔延長等の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における QT 間隔延長の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に心電図検査、電解質検査 (カリウム、マグネシウム等) を実施し、異常が認められた場合には、本薬の休薬・減量・投与中止、電解質の補正等の処置を実施すること、また電解質の補正等の処置が実施された場合であっても QTcF 値が高値を示した場合には投与中止するよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 GBS

申請者は、本薬の海外添付文書において注意喚起されている GBS の発現状況について、以下のように説明している。

GBS に関連する有害事象として、MedDRA HLT の「急性多発ニューロパチー」、「慢性多発ニューロパチー」、「単ニューロパチー」及び「末梢性ニューロパチー-NEC」に該当する PT を集計した。

GBS は、009 試験の本薬/AZA 群において、2 例 (2.8% : 末梢性感覚ニューロパチー、Grade 1 及び 2 各 1 例⁷⁵⁾) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった (プラセボ/AZA 群は該当なし)。なお、死亡に至った GBS、重篤な GBS、治験薬の投与中止に至った GBS、治験薬の休薬に至った GBS、治験薬の減量に至った GBS は、いずれの群でも認められなかった。

009 試験を含む本薬の臨床試験⁶⁶⁾において、本薬との因果関係が否定できない重篤な GBS が認められた患者 (本薬/AZA 又は本薬単独投与例) の詳細は、表 48 のとおりであった。

⁷⁵⁾ ①7■歳男性、本薬投与開始から 85 日目に発症、Grade 2、投薬され (詳細不明)、673 日目に回復、本薬の関連が疑われた。②5■歳男性、本薬投与開始から 88 日目に発症、Grade 1、特に治療はされず同日に回復、本薬の関連が疑われた。

表 48 本薬との因果関係が否定できない重篤な GBS が発現した患者一覧（本薬/AZA 又は本薬単独投与例）

試験名	年齢	性別	PT (MedDRA ver.20.0)	Grade	発現日*1	持続期間 (日)	投与 変更	治療	転帰
001*2	8■	女	GBS*3	3	73	11	中止	免疫グロブリン*4	回復
	7■	男	腰仙部神経叢障害	2	55	84*5	中断	副腎皮質ホルモン剤 免疫グロブリン	未回復
			GBS*6	2	16	40*7	中止	免疫グロブリン	未回復
	6■	女	末梢性感覚 ニューロパチー	2	18	22*7	なし	免疫グロブリン*8	未回復

*1：本薬投与開始日からの発現時期（日目）、*2：本薬の用量はいずれも 500 mg、*3：8■歳女性、再発又は難治性の AML、本薬 500 mg 内服開始後、73 日目に起立困難が出現、神経学的所見では、著明な遠位対称性四肢麻痺と反射低下を伴う知覚低下を認めた、頭部 MRI や頸椎 MRI では新規病変は指摘されず、髄液では蛋白の上昇を認めた、*4：ガバペンチン（本邦適応外）が併用された、*5：骨髄移植日まで未回復、*6：6■歳女性、再発又は難治性の AML、本薬 500 mg 内服開始後、16 日目に四肢にニューロパチーが出現、頭部 MRI や髄液では新規病変は指摘されず、筋電図にて下肢の活動電位の低下や神経伝導速度の低下を認めた、*7：現病進行による死亡日まで未回復、*8：ビタミン B₁・B₆・B₁₂ の補充も行われた

また、2024 年 ■ 月 ■ 日時点において、海外製造販売後の使用経験⁷⁶⁾では、重篤な GBS が 3 例⁷⁶⁾報告された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験で認められた GBS の発現例数は限られていることから、現時点において、本薬投与と GBS との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な GBS が複数例認められていること等を考慮すると、臨床試験における GBS の発現状況について医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬の製造販売後においても引き続き当該事象の発現状況について情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.5 その他

009 試験の本薬/AZA 群で一定以上の発現が認められていた重篤な有害事象（表 37 参照）のうち、上記の事象及び分化症候群の徴候や症状に含まれる事象⁷⁰⁾を除いた事象（骨髄抑制及び感染症）、及び本薬の海外添付文書において注意喚起されている上記以外の事象（肝機能障害）の本薬投与による発現状況は以下のとおりであった。

① 骨髄抑制

骨髄抑制に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症（広域）」に該当する PT を集計した。

009 試験及び 001 試験における骨髄抑制の発現状況は、表 49 及び表 50 のとおりであった。

⁷⁶⁾ いずれの症例も MedDRA PT の「ギラン・バレー症候群」として報告され、本薬との因果関係は評価できなかった。

表 49 骨髄抑制の発現状況 (009 試験及び 001 試験)

PT ^{*1}	例数 (%)					
	009 試験				001 試験	
	本薬/AZA 群 72 例		プラセボ/AZA 群 74 例		本薬単独投与 258 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制 ^{*2,3}	55 (76.4)	54 (75.0)	54 (73.0)	53 (71.6)	134 (51.9)	122 (47.3)
貧血	24 (33.3)	19 (26.4)	23 (31.1)	20 (27.0)	62 (24.0)	50 (19.4)
好中球減少症	22 (30.6)	22 (30.6)	16 (21.6)	16 (21.6)	25 (9.7)	23 (8.9)
血小板減少症	21 (29.2)	18 (25.0)	14 (18.9)	14 (18.9)	42 (16.3)	35 (13.6)
発熱性好中球減少症	20 (27.8)	20 (27.8)	25 (33.8)	25 (33.8)	68 (26.4)	67 (26.0)
血小板数減少	10 (13.9)	8 (11.1)	6 (8.1)	6 (8.1)	12 (4.7)	11 (4.3)
好中球数減少	9 (12.5)	9 (12.5)	5 (6.8)	5 (6.8)	5 (1.9)	4 (1.6)
白血球減少症	7 (9.7)	5 (6.9)	2 (2.7)	2 (2.7)	4 (1.6)	3 (1.2)
白血球数減少	5 (6.9)	4 (5.6)	3 (4.1)	3 (4.1)	6 (2.3)	3 (1.2)

*1 : MedDRA ver. 25.0 (009 試験)、ver. 20.0 (001 試験)、*2 : いずれかの群で発現割合が 5%以上の事象、*3 : 集計対象とされた事象の合計

表 50 重篤な骨髄抑制等の発現状況 (009 試験及び 001 試験)

PT ^{*1}	例数 (%)		
	009 試験		001 試験
	本薬/AZA 群 72 例	プラセボ/AZA 群 74 例	本薬単独投与 258 例
死亡に至った骨髄抑制	0	1 (1.4)	2 (0.8)
発熱性好中球減少症	0	1 (1.4)	2 (0.8)
重篤な骨髄抑制 ^{*2}	21 (29.2)	23 (31.1)	60 (23.3)
発熱性好中球減少症	17 (23.6)	20 (27.0)	53 (20.5)
血小板減少症	2 (2.8)	0	1 (0.4)
好中球減少症	1 (1.4)	0	3 (1.2)
汎血球減少症	0	0	6 (2.3)
貧血	0	0	2 (0.8)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制 ^{*2}	11 (15.3)	5 (6.8)	4 (1.6)
発熱性好中球減少症	8 (11.1)	5 (6.8)	2 (0.8)
血小板減少症	2 (2.8)	0	0
投与中止に至った骨髄抑制 ^{*2,3}	7 (9.7)	2 (2.7)	2 (0.8)
血小板減少症	3 (4.2)	1 (1.4)	0
発熱性好中球減少症	2 (2.8)	1 (1.4)	1 (0.4)
休薬に至った骨髄抑制 ^{*2,3}	38 (52.8)	26 (35.1)	14 (5.4)
好中球減少症	21 (29.2)	9 (12.2)	1 (0.4)
発熱性好中球減少症	11 (15.3)	12 (16.2)	10 (3.9)
血小板減少症	7 (9.7)	4 (5.4)	1 (0.4)
好中球数減少	6 (8.3)	2 (2.7)	0
貧血	4 (5.6)	2 (2.7)	2 (0.8)
白血球減少症	3 (4.2)	0	0
血小板数減少	2 (2.8)	2 (2.7)	1 (0.4)
白血球数減少	2 (2.8)	2 (2.7)	0
汎血球減少症	1 (1.4)	0	2 (0.8)
減量に至った骨髄抑制 ^{*2,3}	16 (22.2)	6 (8.1)	2 (0.8)
好中球減少症	8 (11.1)	2 (2.7)	1 (0.4)
血小板減少症	3 (4.2)	2 (2.7)	1 (0.4)
貧血	2 (2.8)	0	1 (0.4)
発熱性好中球減少症	2 (2.8)	0	0
血小板数減少	2 (2.8)	1 (1.4)	1 (0.4)

*1 : MedDRA ver. 25.0 (009 試験)、ver. 20.0 (001 試験)、*2 : いずれかの群で複数例に認められた事象、*3 : いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

② 感染症

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する PT を集計した。

009 試験及び 001 試験における感染症の発現状況は、表 51 及び表 52 のとおりであった。なお、009 試験において、発現割合が 2%以上であったいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 51 感染症の発現状況 (009 試験及び 001 試験)

PT*1	例数 (%)					
	009 試験				001 試験	
	本薬/AZA 群 72 例		プラセボ/AZA 群 74 例		本薬単独投与 258 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症*2,3	53 (73.6)	37 (51.4)	59 (79.7)	47 (63.5)	168 (65.1)	97 (37.6)
肺炎	17 (23.6)	16 (22.2)	24 (32.4)	22 (29.7)	41 (15.9)	32 (12.4)
尿路感染	5 (6.9)	3 (4.2)	7 (9.5)	2 (2.7)	22 (8.5)	4 (1.6)
COVID-19	4 (5.6)	3 (4.2)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	4 (5.6)	0	4 (5.4)	0	2 (0.8)	0
上気道感染	4 (5.6)	0	5 (6.8)	1 (1.4)	16 (6.2)	1(0.4)
気管支肺炎	2 (2.8)	2 (2.8)	4 (5.4)	3 (4.1)	2 (0.8)	1 (0.4)
ギルス症	2 (2.8)	0	5 (6.8)	0	8 (3.1)	0
口腔カンジダ症	2 (2.8)	2 (2.8)	6 (8.1)	6 (8.1)	19 (7.4)	19 (7.4)
敗血症	0	0	6 (8.1)	1 (1.4)	0	0
COVID-19 の疑い	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	18 (7.0)	7 (2.7)
蜂巣炎						

*1 : MedDRA ver. 25.0 (009 試験)、ver. 20.0 (001 試験)、*2 : いずれかの群で発現割合が 5%以上の事象、*3 : 集計対象とされた事象の合計

表 52 重篤な感染症等の発現状況 (009 試験及び 001 試験)

PT*1	例数 (%)		
	009 試験		001 試験
	本薬/AZA 群 72 例	プラセボ/AZA 群 74 例	本薬単独投与 258 例
死亡に至った感染症*2	4 (5.6)	15 (20.3)	17 (6.6)
腹部感染	0	1 (1.4)	0
気管支肺アスペルギルス症	0	1 (1.4)	0
COVID-19	1 (1.4)	0	0
COVID-19 肺炎	0	1 (1.4)	0
コリネバクテリウム性敗血症	0	1 (1.4)	0
肺炎	2 (2.8)	6 (8.1)	4 (1.6)
細菌性肺炎	0	1 (1.4)	0
敗血症	0	2 (2.7)	5 (1.9)
敗血症性ショック	1 (1.4)	2 (2.7)	1 (0.4)
菌血症	0	0	1 (0.4)
細菌性敗血症	0	0	1 (0.4)
医療機器関連敗血症	0	0	1 (0.4)
感染	0	0	1 (0.4)
肺感染	0	0	1 (0.4)
真菌性肺炎	0	0	1 (0.4)
RS ウイルス感染	0	0	1 (0.4)
重篤な感染症*3	30 (41.7)	42 (56.8)	96 (37.2)
肛門膿瘍	0	2 (2.7)	0
気管支肺アスペルギルス症	2 (2.8)	3 (4.1)	1 (0.4)
COVID-19	3 (4.2)	0	0
憩室炎	0	2 (2.7)	1 (0.4)
耳下腺炎	0	2 (2.7)	0
肺炎	14 (19.4)	18 (24.3)	30 (11.6)
敗血症	1 (1.4)	3 (4.1)	17 (6.6)
敗血症性ショック	1 (1.4)	3 (4.1)	6 (2.3)
尿路感染	2 (2.8)	0	3 (1.2)
真菌性肺炎	1 (1.4)	0	7 (2.7)
菌血症	0	1 (1.4)	6 (2.3)
蜂巣炎	0	0	6 (2.3)
肺感染	0	0	6 (2.3)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な感染症*3	9 (12.5)	10 (13.5)	1 (0.4)
肺炎	2 (2.8)	2 (2.7)	0
敗血症	1 (1.4)	0	0
尿路感染	2 (2.8)	0	0
投与中止に至った感染症*3,4	3 (4.2)	14 (18.9)	15 (5.8)
肺炎	0	5 (6.8)	3 (1.2)
敗血症	0	3 (4.1)	4 (1.6)
敗血症性ショック	0	2 (2.7)	2 (0.8)
休薬に至った感染症*3,4	18 (25.0)	26 (35.1)	29 (11.2)
肛門膿瘍	1 (1.4)	2 (2.7)	0
気管支炎	1 (1.4)	2 (2.7)	0
COVID-19	4 (5.6)	0	0
肺炎	9 (12.5)	8 (10.8)	8 (3.1)
COVID-19 の疑い	0	4 (5.4)	0
上気道感染	0	2 (2.7)	1 (0.4)
敗血症	0	1 (1.4)	9 (3.5)

*1 : MedDRA ver. 25.0 (009 試験)、ver. 20.0 (001 試験)、*2 : いずれも治験薬との因果関係が否定された、*3 : いずれかの群で発現割合が 2%以上の事象、*4 : いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象

③ 肝機能障害

肝機能障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（狭域）」に該当する PT を集計した。

009 試験における肝機能障害の発現状況は、表 53 及び表 54 のとおりであった。なお、死亡に至った肝機能障害及びいずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った肝機能障害は認められなかった。

表 53 肝機能障害の発現状況（009 試験、2022 年 6 月 30 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver. 25.0)	例数 (%)			
	本薬/AZA 群 72 例		プラセボ/AZA 群 74 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害*	5 (6.9)	2 (2.8)	9 (12.2)	2 (2.7)
AST 増加	2 (2.8)	0	2 (2.7)	1 (1.4)
ALT 増加	1 (1.4)	0	2 (2.7)	1 (1.4)
抱合ビリルビン増加	1 (1.4)	0	0	0
血中フィブリノゲン減少	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
γ-GTP 増加	1 (1.4)	1 (1.4)	3 (4.1)	1 (1.4)
肝機能検査異常	1 (1.4)	0	0	0
腹水	0	0	1 (1.4)	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (1.4)	0
胆汁うっ滞	0	0	1 (1.4)	0
高ビリルビン血症	0	0	2 (2.7)	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 54 重篤な肝機能障害等の発現状況（009 試験、2022 年 6 月 30 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver. 25.0)	例数 (%)	
	本薬/AZA 群 72 例	プラセボ/AZA 群 74 例
重篤な肝機能障害	1 (1.4)	0
血中フィブリノゲン減少*	1 (1.4)	0

*：治験薬との因果関係は否定された

なお、009 試験を含む本薬の臨床試験⁶⁶⁾において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が認められた患者及び Hy's law（Guidance for industry, Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration July 2009 に基づき定義）の臨床検査値の基準に該当した患者は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

骨髄抑制及び感染症について、009 試験及び 001 試験における当該事象の発現割合は高かったが、併用薬である AZA の添付文書において重大な副作用として注意喚起されていることに加え、原疾患の影響も考えられること等を踏まえると、臨床試験における当該事象の発現状況に関して、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。

肝機能障害について、009 試験において、当該事象が一定の発現割合で認められているものの、認められた事象の多くは非重篤であることを考慮すると、現時点において当該事象の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。したがって、当該事象については、本薬の製造販売後においても引き続き発現状況を確認し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「*IDH1* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*IDH1* 遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- 強力な寛解導入療法の適応となる急性骨髄性白血病患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を、申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン⁷⁷⁾、並びに国際的な臨床腫瘍学及び血液学の代表的な教科書⁷⁸⁾における、*IDH1* 遺伝子変異陽性の AML に対する本薬/AZA 投与に関する記載内容については、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v3.2024) : 60 歳以上の強力な寛解導入療法の適応とならない *IDH1* 遺伝子変異陽性の AML 患者における寛解導入療法として、本薬/AZA 投与が推奨される (Category 1⁷⁹⁾)。
- ELN ガイドライン (Blood 2022; 140: 1345-77)⁸⁰⁾ : 本薬/AZA 投与は、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の *IDH1* 遺伝子変異陽性の AML 患者に対する標準的治療として推奨されている。
- NCI-PDQ (Acute Myeloid Leukemia) (2024 年 3 月 6 日版) : 強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の *IDH1* 遺伝子変異陽性の AML 患者に対する治療選択肢として本薬単独又は本薬/AZA 投与が推奨されている。

申請者は、本薬/AZA 投与の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

AML の治療体系は、患者の年齢、臓器機能、全身状態等に応じて強力な寛解導入療法の適応となるか否かにより分けられる (造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版 (日本血液学会編) 等)。強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML に対する治療について、国内診療ガイドラインでは、VEN と AZA 又は LDAC との併用投与が推奨されている (造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版 (日本血液学

⁷⁷⁾ 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版 (日本血液学会編)、NCCN ガイドライン (v3.2024)、ELN ガイドライン (Blood 2022; 140: 1345-77)、ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2020; 31: 697-712) 及び米国 NCI-PDQ Acute Myeloid Leukemia Treatment (2024 年 3 月 6 日版)

⁷⁸⁾ 血液専門医テキスト改訂第 4 版 (日本血液学会編、2023)、新臨床腫瘍学改訂第 7 版 (日本臨床腫瘍学会編、2024)、Williams Hematology, 10th Edition (McGraw Hill Medical, 2021, USA)、Wintrobe's Clinical Hematology, 15th Edition (Wolters Kluwer, 2018, USA) 及び Cancer: Principles & Practice of Oncology, 12th Edition (Wolters Kluwer, 2023, USA)

⁷⁹⁾ 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

⁸⁰⁾ ELN の Recommendation (Blood 2024; 144: 2169-73) において、*IDH1* 遺伝子変異陽性 AML 患者のリスク・カテゴリーが「favorable」に分類されている。

会編))。しかしながら、本邦において IDH1 を標的とした医薬品は承認されておらず、IDH1 遺伝子変異陽性の AML の新たな治療選択肢として、IDH1 を標的とした分子標的薬に対する高いアンメットニーズが存在する⁸¹⁾。

以上のような状況において、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の IDH1 遺伝子変異陽性の AML 患者を対象とした 009 試験の結果、本薬/AZA 投与の臨床的有用性が認められた (7.R.2 及び 7.R.3 参照) ことから、本薬/AZA 投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

なお、本邦で既承認の他の抗悪性腫瘍剤 (VEN/AZA、VEN/LDAC、GO 等) との使い分けについて、上記の海外診療ガイドラインにおける本薬の記載内容に加え、IDH1 阻害作用を有する本薬の作用機序を考慮すると、IDH1 遺伝子変異陽性の AML 患者に対しては本薬/AZA 投与が優先されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の IDH1 遺伝子変異陽性の AML は希少な疾患であり、当該患者に対する治療選択肢が限られていることも考慮すると、009 試験における有効性及び安全性の結果 (7.R.2.3 及び 7.R.3 参照) から、本薬/AZA 投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

なお、本薬/AZA 投与と VEN 等の他の抗悪性腫瘍剤の臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点で本薬との使い分けについて明確に結論付けることは困難であり、それぞれの薬剤の有効性及び安全性、個々の患者の状態等を考慮した上で、医療現場において適切に判断されるものと考ええる。

7.R.4.2 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の IDH1 遺伝子変異陽性の AML 患者を対象とした 009 試験において、本薬の有効性及び安全性が認められたことから (7.R.2 及び 7.R.3 参照)、当該患者に対して本薬/AZA は推奨されると考える。一方、未治療の AML 患者のうち、強力な寛解導入療法の適応となる患者を対象に、本薬/AZA 投与の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対して本薬の投与は推奨されないと考える。

また、本薬の効能・効果については、本薬は造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であること等を考慮すると、009 試験では強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の IDH1 遺伝子変異陽性の AML 患者が対象とされた旨を添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項において、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う旨を注意喚起することにより、本薬は適切に使用されると考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「IDH1 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病」と設定した。

- 強力な寛解導入療法の適応となる急性骨髄性白血病患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。

⁸¹⁾ 第四回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集に日本血液学会より開発要望が提出されている (<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000673056.pdf> (最終確認日：2024 年 12 月 19 日))。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

強力な寛解導入療法の適応となる *IDH1* 遺伝子変異陽性の AML 患者に対する本薬/AZA 投与について、臨床試験成績は得られておらず、当該患者に対する本薬の有効性及び安全性は不明であることから、本薬投与は推奨されないと考える。しかしながら、上記の申請者の説明に加えて、強力な寛解導入療法の適応の可否が、個々の患者の年齢、ECOG PS、合併症の有無等の種々の条件に応じて造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により判断されていること等を考慮し、添付文書の臨床成績の項に、009 試験の対象が強力な寛解導入療法の適応とならない患者である旨を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を申請しており「*IDH1* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病」と設定することは可能と判断した。

- 強力な寛解導入療法の適応となる急性骨髄性白血病患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.3 *IDH1* 遺伝子変異の検査について

申請者は、本薬の適応患者の選択にあたって使用する *IDH1* 遺伝子変異の検査について、以下のよう

に説明している。

009 試験では、中央検査機関⁸²⁾における骨髓穿刺検体又は血液検体⁸³⁾を用いた検査（PCR 法）により *IDH1* 遺伝子変異陽性であることが確認された患者が対象とされ、当該患者集団における本薬/AZA 投与の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。

本薬のコンパニオン診断薬等として、株式会社キアゲンにより申請された「ipsogen *IDH1* 変異検出キット RGQ（キアゲン）」については、骨髓穿刺検体及び血液検体を用いた同等性試験の結果、009 試験で用いられた検査法と良好な判定一致率が確認されたこと等から、本薬/AZA 投与の臨床的有用性が期待できる患者集団を適切に特定可能と考える。

009 試験において対象とされた *IDH1* 遺伝子変異及び「ipsogen *IDH1* 変異検出キット RGQ（キアゲン）」によって陽性又は陰性の判定が可能な *IDH1* 遺伝子変異は R132 変異であり、AML 細胞の増殖等に寄与することが報告されている遺伝子異常である（Nature 2012; 488: 656-9、Blood Adv 2022; 6: 1394-405 等）。

本薬の使用にあたっては「ipsogen *IDH1* 変異検出キット RGQ「キアゲン）」を用いて患者を選択することが適切であり、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起する。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*IDH1* 遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

⁸²⁾ メディカルモニターが承認した場合には、各施設において適格性判定及び無作為化に係る検査の実施が可能とされた。なお、中央検査機関で評価する検体は、無作為化前に発送証明書とともに中央検査機関に送付されていた。

⁸³⁾ 骨髓穿刺検体が使用できず、メディカルモニターが承認した場合には末梢血検体も使用可能とされた。

本薬/AZA 投与の適応判定の補助を使用目的とするコンパニオン診断薬等として申請された「ipsogen IDH1 変異検出キット RGQ (キアゲン)」を用いて本薬/AZA 投与の対象となる患者を選択することの適切性及び上記の効能・効果に関連する注意の設定の可否については、当該コンパニオン診断薬等の審査結果を踏まえて検討が必要と考える。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはアザシチジンとの併用において、イボシデニブとして 500 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項については、以下の旨が設定されていた。

<用法・用量に関連する注意>

- ・ 毎日一定の時刻に服用させること。
- ・ 本薬の血中濃度が上昇するため、高脂肪食摂取前後の本薬の服用は避けること。
- ・ 飲み忘れ及び嘔吐時の服用について。
- ・ 本薬の投与は、臨床効果を得るために少なくとも 6 カ月間継続する。ただし、疾患進行又は治療継続困難な副作用を考慮して継続の可否を慎重に判断すること。
- ・ 強い CYP3A4 阻害剤と併用する場合の減量基準について。
- ・ 副作用発現時の本薬の用量調節基準について。

機構は、「6.R.1 本薬の投与時期について」、「6.R.2 CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、下記のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

アザシチジンとの併用において、通常、成人にはイボシデニブとして 1 日 1 回 500 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- ・ 高脂肪食摂取後に本薬を投与した場合、AUC 及び C_{max} の増加が認められることから、本薬は高脂肪食摂取前後の投与を避けること。
- ・ 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には、本薬の 1 回用量を 250 mg に減量すること。
- ・ 本薬の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。

本薬の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	基準	処置
分化症候群	徴候や症状が 48 時間以上持続する場合	本薬を休薬する。回復後、副作用発現時の用量で再開できる。
非感染性の白血球増加症	白血球数 $25 \times 10^3/\mu\text{L}$ 超又はベースラインより $15 \times 10^3/\mu\text{L}$ 超増加	本薬を休薬する。回復後、副作用発現時の用量で再開できる。
QT 間隔延長	480 msec を超え、500 msec 以下の延長	QTcF 値が 480 msec 以下に回復するまで本薬を休薬する。回復後、副作用発現時の用量で再開できる。

	500 msec を超える延長	QTcF 値がベースラインより 30 msec 以内又は 480 msec 以下に回復するまで本薬を休薬する。回復後、1 回 250 mg に減量して再開できる。また、患者の状態に応じて、1 回 500 mg に増量できる。
	生命を脅かす不整脈の症状/徴候を伴う QT 間隔延長	投与を中止する。
その他の副作用	Grade 3	- 初発の場合：Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。回復後、副作用発現時の用量で投与を再開できる。4 週間以内に回復しなかった場合、投与を中止する。 - 再発（2 回目）の場合：Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。回復後、1 回 250 mg で再開できる。4 週間以内に回復しなかった場合、投与を中止する。また、患者の状態に応じて、1 回 500 mg に増量できるが、再開後に Grade 4 の副作用が発現した場合、投与を中止する。 - 再発（3 回目）の場合：投与を中止する。
	Grade 4 の血液学的毒性	- 初発の場合：Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。回復後、1 回 250 mg で再開できる。4 週間以内に回復しなかった場合、投与を中止する。 - 再発（2 回目）の場合：投与を中止する。
	Grade 4 の非血液学的毒性	投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

009 試験における本薬の用法・用量は、下記の点を考慮して、AZA との併用で本薬 500 mg を QD で連日経口投与することとされた。

- IDH1 遺伝子変異陽性の進行性の造血器悪性腫瘍患者を対象とした海外第 I 相試験（001 試験）において、本薬 300～1,200 mg QD 及び 100 mg BID の経口投与は、いずれも MTD に到達せず、忍容可能であったこと（7.2.2.1 参照）
- 001 試験において、本薬の用量（①500 mg 未満、②500 mg 及び③500 mg 超）別の血漿中 2-HG 濃度を測定した結果、本薬 500 mg を QD で反復経口投与した際の第 2 サイクル第 1 日目における C_{avg} に基づく血漿中 2-HG 抑制率（平均値±標準誤差）（%）は①69.3±40.0、②90.6±12.3 及び③82.7±37.7 であったこと等から、500 mg QD 投与でより高い有効性が期待できると考えられたこと。また、本薬は用量依存的な QTc 間隔の延長が認められたこと（6.2.5 参照）から、QT 間隔延長のリスクを低減する観点からも、500 mg QD 投与は適切と考えたこと
- 本薬 500 mg を超える曝露量は用量比を下回って上昇したこと（6.2.1.1 参照）
- 海外第 I b/II 相試験（AML-005 試験）及び日本人患者を対象とした国際共同第 III 相試験（009 試験）の安全性評価コホートにおいて、AZA 併用時における本薬 500 mg QD 投与は忍容可能であったこと（7.1.2.1 及び 7.2.2.3 参照）

上記の設定で 009 試験が実施された結果、本薬/AZA 投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該試験の用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

また、009 試験では、下記の点を考慮して、疾患進行又は許容できない有害事象が発現しない限り、少なくとも 6 カ月の投与継続が必要である旨を治験実施計画書に規定した。

- 本薬は、既存の抗悪性腫瘍剤（AZA、シタラビン等）のように AML 細胞を直接的に傷害することなく、AML 細胞の細胞分化を誘導する薬剤であり（3.R.1 参照）、有効性を発揮するまでに長時間を要すると考えること
- 001 試験において、*IDH1* 遺伝子変異陽性の未治療の AML 患者が奏効に達するまでの期間の中央値（範囲）は、2.8（1.9～2.9）カ月であり、本薬の臨床効果の確認のため、少なくとも中央値の期間を超えて投与する必要があると考えたこと

上記の設定で実施された 009 試験の本薬/AZA 群において、無作為化日から初回の CR 又は CRh を達成するまでの時期の中央値（最小値、最大値）は 4.02（1.7, 8.6）カ月であったこと等を踏まえると、用法・用量に関連する注意の項において、疾患進行又は治療継続困難な副作用を考慮して継続の可否を慎重に判断した上で、臨床効果を得るために少なくとも 6 カ月間継続する旨を注意喚起することが適切と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承し、本薬の用法・用量を下記のように整備して設定することが適切であると判断した。なお、臨床効果を得るために少なくとも 6 カ月間継続する旨については、添付文書の用法・用量に関連する注意の項ではなく、臨床成績の項で 009 試験において当該設定に基づき本薬/AZA 投与された旨を記載し、情報提供することが適切であると判断した。

<用法・用量>

アザシチジンとの併用において、通常、成人にはイボシデニブとして 1 日 1 回 500 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

なお、用法・用量に関連する注意における、内服する時間帯、並びに飲み忘れ及び嘔吐時に係る注意喚起については、薬剤投与における一般的な注意事項であることから設定不要と判断した。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節基準について、以下のように説明している。

009 試験では、副作用発現時の本薬の減量、休薬又は中止基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、下記の変更を加えた上で、当該試験の設定に準じた用量調節基準を設定した。

- 分化症候群について、009 試験では、分化症候群に関する重症度の規定や試験開始時に分化症候群の管理に関するガイドラインはなく、分化症候群が認められた場合の管理方法が規定され（7.R.3.2 参照）、当該管理で対処できない場合は休薬する旨が設定されていた。用法・用量に関連する注意の項では、009 試験の設定に加え、分化症候群の管理に関するガイドライン（Am J Hematol. 2021 ; 96 : 735-746）が推奨するモニタリングを参考に、重度⁸⁴⁾の徴候や症状が副腎皮質ホルモン剤投与後 48 時間以上持続する場合に休薬することとした。なお、009 試験で設定されていた分化症候群に関する管理方法については資料を用いて医療現場に情報提供する。

⁸⁴⁾ NCI-CTCAE v4.03 に基づく Grade 3 以上（脚注 65 参照）の症状が認められる場合、又は DEX の静脈内投与が必要と判断される分化症候群は重度と判断される。

- QT 間隔延長について：
 - 480 msec を超え 500 msec 以下の延長が認められた場合、009 試験では、休薬せずに治験薬の用量を 250 mg QD まで減量してよい旨が設定されていた。しかしながら、ESC の腫瘍循環器学に関するガイドライン（Eur Heart J 2022; 43: 4229-361）において、電解質の補正を行うとともに QT 又は QTc 間隔延長作用を示す薬剤との併用を見直し、500 msec 未満であれば薬剤を同量又は半量で継続することが推奨されていることを参考に、用法・用量に関連する注意の項では、休薬した上で、電解質の補正を行うとともに QT 又は QTc 間隔延長作用を示す薬剤との併用を見直す旨を設定した。また、休薬し Grade 1（QTcF 値が 480 msec 以下）以下に回復した後の再開時の用量は 1 回 500 mg とし、回復後 2 週間は、少なくとも週 1 回心電図検査を行うと設定した。
 - 500 msec を超える延長が認められた場合、009 試験では①電解質の補正等の処置により回復しない場合は休薬し、QTcF 値がベースラインから 30 msec 以内又は 470 msec 未満まで 2 週間以内に回復した場合は、250 mg に減量した上で再開可能である旨、②Grade 3（QTcF 値が 2 回以上 500 msec を超える）の場合は、250 mg に減量した上で再開可能であるが、再増量してはならない旨が設定されていた。しかしながら、ESC の腫瘍循環器学に関するガイドラインにおいて、休薬し、電解質の補正を行うとともに QT 又は QTc 間隔延長作用を示す薬剤との併用を見直し、480 msec 以下であれば薬剤を同量又は半量で再開することが推奨されていることを参考に、用法・用量に関連する注意の項では、休薬した上で、電解質の補正や QT 又は QTc 間隔延長作用を示す薬剤との併用を見直す旨を設定した。また、QTc 間隔がベースラインから 30 msec 以内又は 480 msec 以下に回復した場合に、250 mg に減量した上で再開できると設定した。
- Grade 3 以上のその他の副作用について、009 試験では下記のように設定されていたものの、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により適切に判断されると考えることから、用法・用量に関連する注意の項では、①Grade 3 の血液学的毒性及び非血液学的毒性の初回発現時における回復期間の規定は削除し、再発時は休薬せずに 1 回 250 mg に減量して継続投与できるととし、②Grade 4 の血液学的毒性の初回発現時における回復期間の規定は削除し、③Grade 4 の非血液学的毒性の発現時の規定については、Grade 4 の血液学的毒性の発現時と同じ規定とした。
 - Grade 3 の有害事象について、（i）初回発現時には、Grade 1 未満又はベースラインに回復するまで休薬し、4 週間以内に回復した場合は 1 回 500 mg で投与を再開する、（ii）2 回目の再発時には回復するまで休薬し、再開時の用量は 1 回 250 mg に減量する、（iii）3 回目の再発時には投与中止を検討する。
 - Grade 4 の血液学的毒性の初回発現時には、Grade 1 以下又はベースラインまで回復するまで休薬し、4 週間以内に回復した場合は、1 回 250 mg に減量した上で投与を再開する旨、回復しなかった場合は投与の中止を検討する旨、再発時には、回復するまで休薬し、メディカルモニターと相談の上で本薬の投与を中止する。
 - Grade 4 の非血液学的毒性の発現時には、投与を中止する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、分化症候群に関する用量調節基準については、分化症候群の管理に関するガイドライン（Am J Hematol. 2021 ; 96 : 735-746）における休薬基準として重度の徴候や症状に限定していないこと等を踏まえると、「重度」である旨を明記する必要性は低いと判断した。また、

009 試験において、（i）Grade 3 の副作用が再発（2 回目）した場合に休薬せずに減量して継続投与した患者及び（ii）Grade 4 の非血液学的毒性を発現した患者は限られていることに加えて、009 試験の設定に基づき本薬は忍容可能であったことを踏まえると、それぞれ（i）Grade 3 の副作用が再発（2 回目）した場合には休薬し、回復後に 1 回 250 mg で投与を再開できる設定、及び（ii）Grade 4 の非血液学的毒性発現時には投与中止することが適切と判断した。さらに、Grade 3 の血液学的毒性及び非血液学的毒性の初回発現時における回復期間並びに Grade 4 の血液学的毒性の初回発現時における回復期間の規定についても、009 試験の設定に基づき本薬は忍容可能であったことを踏まえると、当該規定を削除せずに設定することが適切と判断した。なお、①分化症候群及び②QT 間隔延長に関する用量調節基準のうち、①副腎皮質ホルモン剤を投与する旨、及び②回復後の電解質異常の補正等の処置及び心電図検査を行う旨については、添付文書の用法・用量に関連する注意の項ではなく、重要な基本的注意の項等で注意喚起することが適切であると判断した。

以上を踏まえ、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、下記のとおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。

本薬の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	基準	処置
分化症候群	徴候や症状が 48 時間以上持続する場合	本薬を休薬する。回復後、副作用発現時の用量で再開できる。
非感染性の白血球増加症	白血球数 $25 \times 10^3/\mu\text{L}$ 超又はベースラインより $15 \times 10^3/\mu\text{L}$ 超増加	本薬を休薬する。回復後、副作用発現時の用量で再開できる。
QT 間隔延長	480 msec を超え、500 msec 以下の延長	QTcF 値が 480 msec 以下に回復するまで本薬を休薬する。回復後、副作用発現時の用量で再開できる。
	500 msec を超える延長	QTcF 値がベースラインより 30 msec 以内又は 480 msec 以下に回復するまで本薬を休薬する。回復後、1 回 250 mg に減量して再開できる。また、患者の状態に応じて、1 回 500 mg に増量できる。
	生命を脅かす不整脈の症状/徴候を伴う QT 間隔延長	投与を中止する。
その他の副作用	Grade 3	- 初発の場合：Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。回復後、副作用発現時の用量で投与を再開できる。4 週間以内に回復しなかった場合、投与を中止する。 - 再発（2 回目）の場合：Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。回復後、1 回 250 mg で再開できる。4 週間以内に回復しなかった場合、投与を中止する。また、患者の状態に応じて、1 回 500 mg に増量できるが、再開後に Grade 4 の副作用が発現した場合、投与を中止する。 - 再発（3 回目）の場合：投与を中止する。
	Grade 4 の血液学的毒性	- 初発の場合：Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。回復後、1 回 250 mg で再開できる。4 週間以内に回復しなかった場合、投与を中止する。 - 再発（2 回目）の場合：投与を中止する。
	Grade 4 の非血液学的毒性	投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

7.R.6 RMP（案）について

本薬は、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号及び薬食審査発 0411 第 2 号）及び「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和 4 年 3 月 18 日付け薬生薬審発 0318 第 2 号及び薬生安発 0318 第 1 号）に基づき、RMP が策定されることとなる。

機構は、「5.5 生殖発生毒性試験」、「6.R.2 CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）について、表 55 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 55 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 分化症候群 - QT 間隔延長 - CYP3A 阻害剤との薬物相互作用	- GBS - 胚・胎児毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬/AZA 投与と VEN/AZA 投与による分化症候群及び QT 間隔延長の相対リスク等を比較することを目的として、*IDH1* 遺伝子変異陽性の AML 患者を対象とした製造販売後データベース調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、009 試験における有害事象の発現状況等を踏まえ、本薬投与時に特に注意すべき事象と考える分化症候群及び QT 間隔延長を設定した。

目標症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する各事象の 009 試験における発現状況等を踏まえ、各群 70 例及び 3 年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に注意すべき事象のうち、GBS については、本薬との因果関係が否定できない重篤な事象が報告されているものの、現時点で本薬投与との関連について明確に結論付けることは困難であったことを踏まえ、当該事象を本調査の安全性検討事項に設定した上で、当該事象の発現リスクについて検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。一方で、分化症候群及び QT 間隔延長については、現時点までに得られている臨床試験成績から本薬投与と当該事象との関連について一定の検討がなされていることに加え、当該事象は VEN のリスクとして特定されていないことを踏まえると、製造販売後データベース調査において本薬/AZA 投与と VEN/AZA 投与によるリスク差を検討する意義は乏しいと判断した。

以上より、本調査の目標症例数及び観察期間については、臨床試験における GBS の発現割合及び発現時期に加え、製造販売後に予測される本薬の使用患者数も考慮して、再検討すべきと判断した。また、009 試験において検討された日本人症例数は極めて限られていたことも踏まえ、上記の製造販売後調査において有効性に関する情報についてもあわせて収集する必要があると判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（009 試験）

有害事象は本薬/AZA 群で 71/72 例（98.6%）、プラセボ/AZA 群で 74/74 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/AZA 群で 63/72 例（87.5%）、プラセボ/AZA 群で 60/74 例（81.1%）に認められた（本薬/AZA 群で一定以上の発現が認められた全有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は表 37 参照）。

7.3.2 海外第Ⅰ相試験（001 試験）

7.3.2.1 用量漸増パート

有害事象は、①100 mg BID 群で 4/4 例（100%）、②300 mg QD 群で 4/4 例（100%）、③500 mg QD 群で 48/48 例（100%）、④800 mg QD 群で 15/15 例（100%）、⑤1,200 mg QD 群で 7/7 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①3/4 例（75.0%）、②3/4 例（75.0%）、③28/48 例（58.3%）、④12/15 例（80.0%）、⑤5/7 例（71.4%）に認められた。

いずれかの群で発現割合が 40%以上の有害事象は、表 56 のとおりであった。

表 56 いずれかの群で発現割合が 40%以上の有害事象（001 試験）

SOC PT (MedDRA ver.20.0)	例数 (%)									
	100 mg BID 群 4 例		300 mg QD 群 4 例		500 mg QD 群 48 例		800 mg QD 群 15 例		1,200 mg QD 群 7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	48 (100)	37 (77.1)	15 (100)	12 (80.0)	7 (100)	5 (71.4)
胃腸障害										
下痢	2 (50.0)	0	1 (25.0)	0	15 (31.3)	2 (4.2)	6 (40.0)	0	2 (28.6)	0
悪心	4 (100)	1 (25.0)	3 (75.0)	0	17 (35.4)	2 (4.2)	4 (26.7)	0	3 (42.9)	0
便秘	0	0	3 (75.0)	0	10 (20.8)	1 (2.1)	4 (26.7)	0	0	0
嘔吐	3 (75.0)	0	1 (25.0)	0	11 (22.9)	2 (4.2)	1 (6.7)	0	3 (42.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態										
末梢性浮腫	2 (50.0)	0	1 (25.0)	0	11 (22.9)	0	3 (20.0)	0	2 (28.6)	0
発熱	2 (50.0)	1 (25.0)	4 (100)	0	5 (10.4)	0	4 (26.7)	0	4 (57.1)	1 (14.3)
無力症	2 (50.0)	0	0	0	9 (18.8)	0	4 (26.7)	0	0	0
悪寒	2 (50.0)	0	1 (25.0)	0	2 (4.2)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害										
白血球増加症	2 (50.0)	0	3 (75.0)	1 (25.0)	14 (29.2)	3 (6.3)	8 (53.3)	1 (6.7)	1 (14.3)	0
発熱性好中球減少症	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	8 (16.7)	8 (16.7)	3 (20.0)	3 (20.0)	1 (14.3)	1 (14.3)
貧血	0	0	3 (75.0)	3 (75.0)	9 (18.8)	7 (14.6)	5 (33.3)	4 (26.7)	1 (14.3)	1 (14.3)
好中球減少症	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	3 (6.3)	2 (4.2)	2 (13.3)	2 (13.3)	0	0
感染症および寄生虫症										
肺炎	0	0	2 (50.0)	2 (50.0)	9 (18.8)	8 (16.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (14.3)	1 (14.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
呼吸困難	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	0	12 (25.0)	2 (4.2)	3 (20.0)	0	1 (14.3)	0
咳嗽	2 (50.0)	0	2 (50.0)	0	14 (29.2)	0	1 (6.7)	0	0	0
鼻出血	0	0	2 (50.0)	1 (25.0)	10 (20.8)	0	1 (6.7)	0	1 (14.3)	0
臨床検査										
心電図 QT 延長	2 (50.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	0	7 (14.6)	0	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (28.6)	1 (14.3)
体重増加	2 (50.0)	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
血管障害										
低血圧	2 (50.0)	2 (50.0)	0	0	7 (14.6)	1 (2.1)	3 (20.0)	1 (6.7)	1 (14.3)	0

SOC PT (MedDRA ver.20.0)	例数 (%)									
	100 mg BID 群 4 例		300 mg QD 群 4 例		500 mg QD 群 48 例		800 mg QD 群 15 例		1,200 mg QD 群 7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎および尿路障害 急性腎障害	0	0	2 (50.0)	1 (25.0)	5 (10.4)	1 (2.1)	2 (13.3)	0	0	0

重篤な有害事象は、①4/4 例 (100.0%)、②3/4 例 (75.0%)、③29/48 例 (60.4%)、④10/15 例 (66.7%)、⑤6/7 例 (85.7%) に認められた。2 例以上かつ 10%以上に認められた重篤な有害事象は、①発熱性好中球減少症及び低血圧各 2 例 (50.0%)、②発熱性好中球減少症 2 例 (50.0%)、③肺炎 7 例 (14.6%)、発熱性好中球減少症 6 例 (12.5%)、④白血球増加症 4 例 (26.7%)、発熱性好中球減少症、真菌性肺炎、発熱及び発疹各 2 例 (13.3%)、並びに⑤発熱 2 例 (28.6%) であり、④の発疹 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①1/4 例 (25.0%)、③6/48 例 (12.5%)、④1/15 例 (6.7%)、⑤1/7 例 (14.3%) に認められた (②は該当なし)。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2.2 拡大パート

有害事象は、180/180 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 115/180 例 (63.9%) に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は、下痢 70 例 (38.9%)、疲労 59 例 (32.8%)、悪心 56 例 (31.1%)、白血球増加症 55 例 (30.6%)、発熱性好中球減少症 52 例 (28.9%)、心電図 QT 延長 47 例 (26.1%)、貧血及び呼吸困難各 44 例 (24.4%)、末梢性浮腫 43 例 (23.9%)、発熱 39 例 (21.7%)、食欲減退、低カリウム血症、咳嗽及び浮動性めまい各 36 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象は、137/180 例 (76.1%) に認められた。発現割合が 5%以上の重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 40 例 (22.2%)、分化症候群 25 例 (13.9%)、肺炎 20 例 (11.1%)、白血球増加症 16 例 (8.9%)、心電図 QT 延長 14 例 (7.8%)、敗血症 13 例 (7.2%) であった。このうち、分化症候群 22 例、心電図 QT 延長 12 例、白血球増加症 5 例、発熱性好中球減少症 2 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、29/180 例 (16.1%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、敗血症及び肺炎各 3 例 (1.7%)、真菌性肺炎及び GBS 各 2 例 (1.1%) であった。このうち、GBS 2 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 海外第 I 相試験 (002 試験)

7.3.3.1 用量漸増パート

有害事象は、①100 mg BID 群で 4/4 例 (100%)、②300 mg QD 群で 9/9 例 (100%)、③400 mg QD 群で 5/5 例 (100%)、④500 mg QD 群で 22/22 例 (100%)、⑤600 mg QD 群で 5/5 例 (100%)、⑥800 mg QD 群で 6/6 例 (100%)、⑦900 mg QD 群で 3/4 例 (75.0%)、⑧1,200 mg QD 群で 5/5 例 (100%) に認められた。本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①1/4 例 (25.0%)、②1/9 例 (11.1%)、③5/5 例 (100%)、④18/22 例 (81.8%)、⑤2/5 例 (40.0%)、⑥5/6 例 (83.3%)、⑦3/4 例 (75.0%)、⑧4/5 例 (80.0%) に認められた。

いずれかの群で発現割合が 40%以上の有害事象は表 57 のとおりであった。

表 57 いずれかの群で発現割合が 40%以上の有害事象 (002 試験)

SOC PT (MedDRA ver. 26.1)	例数 (%)							
	100 mg BID 群 4 例		300 mg QD 群 9 例		400 mg QD 群 5 例		500 mg QD 群 22 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	4 (100)	3 (75.0)	9 (100)	4 (44.4)	5 (100)	4 (80.0)	22 (100)	10 (45.5)
胃腸障害								
悪心	1 (25.0)	0	3 (33.3)	0	2 (40.0)	0	9 (40.9)	0
下痢	0	0	1 (11.1)	0	2 (40.0)	0	6 (27.3)	0
嘔吐	2 (50.0)	0	4 (44.4)	0	1 (20.0)	0	5 (22.7)	0
腹痛	1 (25.0)	0	0	0	0	0	5 (22.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	0	0	1 (11.1)	0	1 (20.0)	0	9 (40.9)	0
末梢性浮腫	0	0	2 (22.2)	0	2 (40.0)	1 (20.0)	4 (18.2)	0
神経系障害								
頭痛	2 (50.0)	1 (25.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	0	0	5 (22.7)	0
失語症	0	0	2 (22.2)	0	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.5)	0
代謝および栄養障害								
食欲減退	0	0	0	0	2 (40.0)	0	5 (22.7)	0
高血糖	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	0	0	1 (11.1)	0	0	0	3 (13.6)	1 (4.5)
臨床検査								
AST 増加	0	0	0	0	0	0	4 (18.2)	0
血中 ALP 増加	0	0	0	0	2 (40.0)	1 (20.0)	3 (13.6)	0
好中球数減少	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
呼吸困難	0	0	1 (11.1)	0	2 (40.0)	0	2 (9.1)	0
精神障害								
うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害								
貧血	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	2 (40.0)	1 (20.0)	5 (22.7)	1 (4.5)

SOC PT (MedDRA ver. 26.1)	例数 (%)							
	600 mg QD 群 5 例		800 mg QD 群 6 例		900 mg QD 群 4 例		1,200 mg QD 群 5 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	5 (100)	1 (20.0)	6 (100)	4 (66.7)	3 (75.0)	2 (50.0)	5 (100)	3 (60.0)
胃腸障害								
悪心	1 (20.0)	0	2 (33.3)	0	1 (25.0)	0	3 (60.0)	0
下痢	0	0	3 (50.0)	0	1 (25.0)	0	3 (60.0)	0
嘔吐	0	0	1 (16.7)	0	1 (25.0)	0	1 (20.0)	0
腹痛	0	0	1 (16.7)	0	0	0	2 (40.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	0	0	2 (33.3)	0	1 (25.0)	0	1 (20.0)	1 (20.0)
末梢性浮腫	0	0	2 (33.3)	0	0	0	1 (20.0)	0
神経系障害								
頭痛	2 (40.0)	0	0	0	2 (50.0)	0	0	0
失語症	2 (40.0)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
痙攣発作	1 (20.0)	0	0	0	2 (50.0)	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	2 (50.0)	0	0	0
代謝および栄養障害								
食欲減退	1 (20.0)	0	1 (16.7)	0	1 (25.0)	0	1 (20.0)	1 (20.0)
高血糖	0	0	0	0	2 (50.0)	0	1 (20.0)	0
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	1 (20.0)	0	0	0	0	0	3 (60.0)	0

SOC PT (MedDRA ver. 26.1)	例数 (%)							
	600 mg QD 群 5 例		800 mg QD 群 6 例		900 mg QD 群 4 例		1,200 mg QD 群 5 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
臨床検査								
AST 増加	0	0	0	0	2 (50.0)	0	0	0
血中 ALP 増加	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	1 (20.0)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (50.0)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0
精神障害								
うつ病	2 (40.0)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害								
貧血	1 (20.0)	0	1 (16.7)	0	0	0	2 (40.0)	0

重篤な有害事象は、①2/4 例 (50.0%)、②4/9 例 (44.4%)、③1/5 例 (20.0%)、④6/22 例 (27.3%)、⑤1/5 例 (20.0%)、⑥2/6 例 (33.3%)、⑦1/4 例 (25.0%)、⑧2/5 例 (40.0%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、②1/9 例 (11.1%)、③1/5 例 (20.0%) に認められた (①及び④～⑧は該当なし)。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、②膀胱炎及び低ナトリウム血症各 1 例 (11.1%)、③急性呼吸不全 1 例 (20.0%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.3.3.2 拡大パート

有害事象は、106/108 例 (98.1%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 70/108 例 (64.8%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は、疲労 43 例 (39.8%)、悪心 30 例 (27.8%)、下痢 29 例 (26.9%)、食欲減退 22 例 (20.4%)、関節痛 21 例 (19.4%)、嘔吐及び頭痛各 20 例 (18.5%)、腹痛 18 例 (16.7%)、浮動性めまい 13 例 (12.0%)、高血糖及び咳嗽各 12 例 (11.1%)、末梢性浮腫及び背部痛各 11 例 (10.2%) に認められた。

重篤な有害事象は、24/108 例 (22.2%) に認められた。発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は、痙攣発作 4 例 (3.7%)、発熱 3 例 (2.8%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、3/108 例 (2.8%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、COVID-19 肺炎、心停止及び水腎症各 1 例 (0.9%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.3.4 海外第 I b/II 相試験 (AML-005 試験) の第 I b 相パート

7.3.4.1 用量探索パート

有害事象は 7/7 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も 7/7 例 (100%) に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は、悪心 6 例 (85.7%)、下痢、疲労及び血小板減少症各 5 例 (71.4%)、便秘 4 例 (57.1%)、低カリウム血症、貧血及び浮動性めまい各 3 例 (42.9%)、発熱、注射部位紅斑、発熱性好中球減少症、好中球減少症、咳嗽及び不眠症各 2 例 (28.6%) であった。

重篤な有害事象は、4 例 (57.1%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 2 例 (28.6%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1 例 (14.3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺炎 1 例 (14.3%) であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.3.4.2 拡大パート

有害事象は 16/16 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も 16/16 例 (100%) に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は、下痢及び嘔吐各 9 例 (56.3%)、悪心及び発熱各 8 例 (50.0%)、便秘、血小板減少症、貧血、発熱性好中球減少症及び心電図 QT 延長各 7 例 (43.8%)、背部痛 6 例 (37.5%)、上気道感染、低カリウム血症及び食欲減退各 5 例 (31.3%)、疲労、末梢性浮腫、敗血症、咳嗽、頭痛及び不眠症各 4 例 (25.0%) であった。

重篤な有害事象は、11 例 (68.8%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 7 例 (43.8%)、分化症候群及び発熱各 3 例 (18.8%)、敗血症及び肺感染各 2 例 (12.5%) であった。このうち、分化症候群 3 例、発熱性好中球減少症、発熱及び敗血症各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、4 例 (25.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、再発乳癌、エンテロバクター性菌血症、腸球菌感染及び疲労各 1 例 (6.3%) であった。このうち、疲労 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の *IDH1* 遺伝子変異陽性の AML に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本品目は、変異型 *IDH1* の酵素活性を阻害することで、腫瘍細胞における 2-HG 産生を阻害し、*IDH1* 遺伝子変異陽性の AML 細胞の分化を誘導することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、*IDH1* 遺伝子変異陽性の AML に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また機構は、本薬の有効性、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 2 月 17 日

申請品目

[販 売 名]	ティブソブ錠 250 mg
[一 般 名]	イボシデニブ
[申 請 者]	日本セルヴィエ株式会社
[申請年月日]	令和 6 年 6 月 28 日
[剤形・含量]	1 錠中にイボシデニブ 250 mg を含有する錠剤

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、009 試験では、試験の途中で主要評価項目が変更されたこと、治験実施計画書等で事前規定のない解析が実施されたこと等から、EFS や OS を含む有効性の評価項目の解析結果について統計学的に解釈することは困難と考えるものの、以下の点等を踏まえると、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の *IDH1* 遺伝子変異陽性の AML 患者に対する本薬/AZA 投与の有効性は期待できると判断した。

- 009 試験において主要評価項目とされた EFS について、発現したイベントの殆どが治療不成功 (24 週時点までに CR が達成できなかった患者) であったことを踏まえると、EFS の結果解釈には注意を要すると考えるものの、EFS の補足的解析の結果や、副次評価項目である CR 率の結果等を考慮すると、本薬/AZA 投与による有効性は期待できると考えること
- 009 試験において副次評価項目とされた OS について、イベント数が限られており評価には限界があるものの、現時点でプラセボ/AZA 群と比較して本薬/AZA 群で延長傾向があることを否定するものではないと考えること

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、分化症候群、QT 間隔延長及び GBS であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「*IDH1* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病」と設定することは可能と判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*IDH1* 遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- 強力な寛解導入療法の適応となる急性骨髄性白血病患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用量・用量に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「アザシチジンとの併用において、通常、成人にはイボシデニブとして1日1回500mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 高脂肪食摂取後に本薬を投与した場合、AUC 及び C_{max} の増加が認められることから、本薬は高脂肪食摂取前後の投与を避けること。
- 強いCYP3A阻害剤と併用する場合には、本薬の1回用量を250mgに減量すること。
- 本薬の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。

本薬の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	基準	処置
分化症候群	微候や症状が48時間以上持続する場合	本薬を休薬する。回復後、副作用発現時の用量で再開できる。
非感染性の白血球増加症	白血球数 $25 \times 10^3/\mu\text{L}$ 超又はベースラインより $15 \times 10^3/\mu\text{L}$ 超増加	本薬を休薬する。回復後、副作用発現時の用量で再開できる。
QT 間隔延長	480 msec を超え、500 msec 以下の延長	QTcF 値が 480 msec 以下に回復するまで本薬を休薬する。回復後、副作用発現時の用量で再開できる。

	500 msec を超える延長	QTcF 値がベースラインより 30 msec 以内又は 480 msec 以下に回復するまで本薬を休薬する。回復後、1 回 250 mg で再開できる。また、患者の状態に応じて、1 回 500 mg に増量できる。
	生命を脅かす不整脈の症状/徴候を伴う QT 間隔延長	投与を中止する。
その他の副作用	Grade 3	- 初発の場合：Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。回復後、副作用発現時の用量で再開できる。4 週間以内に回復しなかった場合、投与を中止する。 - 再発（2 回目）の場合：Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。回復後、1 回 250 mg で再開できる。4 週間以内に回復しなかった場合、投与を中止する。また、患者の状態に応じて、1 回 500 mg に増量できるが、再開後に Grade 4 の副作用が発現した場合、投与を中止する。 - 再発（3 回目）の場合：投与を中止する。
	Grade 4 の血液学的毒性	- 初発の場合：Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。回復後、1 回 250 mg で再開できる。4 週間以内に回復しなかった場合、投与を中止する。 - 再発（2 回目）の場合：投与を中止する。
	Grade 4 の非血液学的毒性	投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

また、専門協議後に、申請者より、副作用発現時の本薬の用量調節基準について、009 試験の設定に準じて下記の内容を追加したい旨が説明された。

- GBS が発現した場合、投与を中止する。
- Grade 3 のその他の副作用が初回発現した際の回復後の再開時の規定について、再開後に Grade 4 の副作用が発現した場合、投与を中止する。

機構は、上記の申請者の説明を了承し、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、現時点における本薬の RMP（案）について、審査報告（1）の表55に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により概ね支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- 重度の肝機能障害が本薬の曝露量に影響を及ぼす可能性があることから、当該患者に関する本薬の安全性等の結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供することが望ましい。
- AML は成人のみならず小児の患者も想定されることから、小児の AML 患者を対象とした本薬の開発を行うことが望ましい。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の検討を踏まえ、「重度の肝機能障害患者への使用」及び「小児患者への使用」を重要な不足情報に追加した上で、表 58 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

- 本薬は主に肝代謝により消失されること、審査報告(1)の「6.2.4 肝機能障害が本薬のPKに及ぼす影響を検討する海外第Ⅰ相試験」の項における検討等を踏まえると、重度の肝機能障害が本薬の曝露量に影響を及ぼす可能性はあると考える。しかしながら、当該患者を対象とした臨床試験成績は得られておらず、現時点で当該患者に関する情報は不足していると考えること
- AMLは成人のみならず小児の患者も想定される一方、009試験は成人患者のみが対象とされ、現時点で国内外において小児のAML患者を対象とした本薬の臨床試験は実施されておらず、現時点では海外での市販後も含め小児のAML患者における本薬の投与経験がないこと

表 58 RMP(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• 分化症候群 • QT 間隔延長 • CYP3A 阻害剤との薬物相互作用	• GBS • 胚・胎児毒性	• 重度の肝機能障害患者への使用 • 小児患者への使用
有効性に関する検討事項		
該当なし		

また、機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本薬投与時に注意すべき事象のうち、GBSについては、本薬との因果関係が否定できない重篤な事象が報告されているものの、現時点で本薬投与との関連について明確に結論付けることは困難であったことを踏まえ、当該事象を本調査の安全性検討事項に設定した上で、当該事象の発現リスクについて検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。また、009試験において検討された日本人症例数は極めて限られていたことも踏まえ、上記の製造販売後調査において有効性に関する情報についてもあわせて収集する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論等を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の目的については、使用実態下における本薬投与時のGBSの発現リスクを検討する。
- 本調査において、IDH1遺伝子変異陽性のAML患者に対する有効性に関する情報も収集する。
- 本調査の調査予定症例数については、001試験の用量拡大パートにおけるGBSの発現状況を考慮し、268例と設定する。
- 本調査の観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定するGBSの臨床試験における発現時期、及び009試験において24週時点までにCRが達成できない場合は治療不成功としていたことを考慮し、24週間と設定する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本調査の実施計画について、申請者の回答を了承した。なお、小児患者に対する本薬の用法・用量に係る臨床開発の必要性については精査を行い、適切な対策を講じることが適切であると考ええる。

また、機構は、上記の議論等を踏まえ、現時点における本薬のRMP（案）について、表59及び表60に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 59 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - IDH1 遺伝子変異陽性の AML 患者を対象とした使用成績調査	該当なし	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材の作成及び提供 - 患者向け資材の作成及び提供

表 60 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本薬投与時の GBS の発現リスクを検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された IDH1 遺伝子変異陽性の AML 患者
観察期間	24 週間
調査予定症例数	268 例
主な調査項目	安全性検討事項：GBS 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況、有害事象、抗腫瘍効果判定等

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の治験実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該治験実施医療機関及び治験依頼者に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- 一部の被験者において、症例報告書の記載が原資料と矛盾していることをモニタリングで把握していなかった

治験実施医療機関

- 一部の被験者において、症例報告書の記載が原資料と矛盾している事例が認められた

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認し

て差し支えないと判断する。なお、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は10年と判断する。

[効能・効果]

IDH1 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病

[用法・用量]

アザシチジンとの併用において、通常、成人にはイボシデニブとして1日1回500 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 本剤の投与により分化症候群が発現し、致死的な転帰をたどることがあるので、十分な経過観察を行うこと。分化症候群が疑われる場合は、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*IDH1* 遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
2. 強力な寛解導入療法の適応となる急性骨髄性白血病患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
3. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意]

1. 高脂肪食摂取後に本剤を投与した場合、AUC 及び C_{max} の増加が認められることから、本剤は高脂肪食摂取前後の投与を避けること。
2. 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には、本剤の1回用量を250 mgに減量すること。

3. 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。

副作用	基準	処置
分化症候群	徴候や症状が 48 時間以上持続する場合	本剤を休薬する。回復後、副作用発現時の用量で再開できる。
非感染性の白血球増加症	白血球数 $25 \times 10^3/\mu\text{L}$ 超又はベースラインより $15 \times 10^3/\mu\text{L}$ 超増加	本剤を休薬する。回復後、副作用発現時の用量で再開できる。
QT 間隔延長	480 msec を超え、500 msec 以下の延長	QTcF 値が 480 msec 以下に回復するまで本剤を休薬する。回復後、副作用発現時の用量で再開できる。
	500 msec を超える延長	QTcF 値がベースラインより 30 msec 以内又は 480 msec 以下に回復するまで本剤を休薬する。回復後、1 回 250 mg で再開できる。また、患者の状態に応じて、1 回 500 mg に増量できる。
	生命を脅かす不整脈の症状/徴候を伴う QT 間隔延長	投与を中止する。
ギラン・バレー症候群	—	投与を中止する。
その他の副作用	Grade 3	- 初発の場合：Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後、副作用発現時の用量で再開できる。4 週間以内に回復しなかった場合、投与を中止する。再開後に Grade 4 の副作用が発現した場合、投与を中止する。 - 再発（2 回目）の場合：Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後、1 回 250 mg で再開できる。4 週間以内に回復しなかった場合、投与を中止する。また、患者の状態に応じて、1 回 500 mg に増量できるが、再開後に Grade 4 の副作用が発現した場合、投与を中止する。 - 再発（3 回目）の場合：投与を中止する。
	Grade 4 の血液学的毒性	- 初発の場合：Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後、1 回 250 mg で再開できる。4 週間以内に回復しなかった場合、投与を中止する。 - 再発（2 回目）の場合：投与を中止する。
	Grade 4 の非血液学的毒性	投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A/G 比	Albumin/Globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
α -KG	α -ketoglutarate	α -ケトグルタル酸
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AML-005 試験		AG-221-AML-005 試験
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-4h}	AUC from time 0 to 4 hours	投与 0 時間後から 4 時間後までの AUC
AUC _{0-12h}	AUC from time 0 to 12 hours	投与 0 時間後から 12 時間後までの AUC
AUC _{0-24h}	AUC from time 0 to 24 hours	投与 0 時間後から 24 時間後までの AUC
AUC _{0-inf}	AUC from time 0 to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{2-96h}	AUC from time 2 to 96 hours	投与 2 時間後から 96 時間後までの AUC
AZA	azacitidine	アザシチジン
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
BUN	blood urea nitrogen	血清尿素窒素
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CHO 細胞株	Chinese hamster ovary cell line	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CLcr	creatinine clearance	クレアチニークリアランス
C _{max}	maximum (plasma) concentration	最高（血漿中）濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症 2019
CR	complete remission	完全寛解
CRh	complete remission with partial hematologic recovery	血液学的回復が部分的な完全寛解
CRi	complete remission with incomplete hematologic recovery	血液学的回復が不完全な完全寛解
CRp	complete remission with incomplete platelet recovery	血小板数回復が不完全な完全寛解
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したイボシデニブ
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EFS	event free survival	無イベント生存期間
ELN	European LeukemiaNet	
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
E _{max}	maximum effect	最大効果
enasidenib/AZA		enasidenib（本邦未承認）と AZA との併用

略語	英語	日本語
EPO	erythropoietin	エリスロポエチン
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3	FMS 様チロシンキナーゼ 3
GBS	Guillain-Barre Syndrome	ギラン・バレー症候群
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
GO	gemtuzumab ozogamicin (genetical recombination)	ゲムツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
Hbγ	hemoglobin gamma	ヘモグロビン γ
Hbγ1/2	hemoglobin gamma 1 and hemoglobin gamma 2	Hbγ 1 及び Hbγ 2
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
2-HG	2-hydroxyglutarate	2-ヒドロキシグルタル酸
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPMCAS	Hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH M7 ガイドライン		「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて」（平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審査発 1110 第 3 号）
ICH Q3A ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号）
ICH Q3B ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号）
IDH	isocitrate dehydrogenase	イソクエン酸脱水素酵素
IDH1 R132C		IDH1 の 132 番目のアルギニンがシステインに置換
IDH1 R132G		IDH1 の 132 番目のアルギニンがグリシンに置換
IDH1 R132H		IDH1 の 132 番目のアルギニンがヒスチジンに置換
IDH1 R132L		IDH1 の 132 番目のアルギニンがロイシンに置換
IDH1 R132S		IDH1 の 132 番目のアルギニンがセリンに置換
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会

略語	英語	日本語
IL	interleukin	インターロイキン
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
IRT	interactive response technology	自動応答技術
IWG	International Working Group	国際ワーキンググループ
k_a	absorption rate constant	吸収速度定数
K_i	inhibition constant	阻害定数
KLF	kruppel-like factor	クルッペル様因子
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LDAC	low-dose cytarabine	シタラビン少量療法
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MLFS	morphologic leukemia-free state	形態学的無白血病状態
MPE	mean photo effect	平均光作用
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	mass spectrum	質量スペクトル
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Myeloid Leukemia	
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NE	not estimable	推定不能
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficient mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
$Papp_{A \rightarrow B}$	apical-to-basolateral permeability coefficient	apparent 頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
$Papp_{B \rightarrow A}$	basolateral-to-apical permeability coefficient	apparent 基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
pH	potential hydrogen	水素イオン濃度指数
PIF	Photo Irritation Factor	光毒性係数
PK	pharmacokinetics	薬物動態

略語	英語	日本語
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial remission	部分寛解
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回
qPCR	quantitative polymerase chain reaction	定量 PCR
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcB		Bazett の式で補正した QT 間隔
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
Δ QTcF	change in Fridericia-corrected QT interval	QTcF のベースラインからの変化量
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SCF	stem cell factor	幹細胞因子
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SD	stable disease	安定
SDH	sorbitol dehydrogenase	ソルビトール脱水素酵素
SMQ	standardised MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TPGS	tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate	d- α -トコフェロールポリエチレングリコール 1000 コハク酸エステル
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
UV-VIS	ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
VEN	venetoclax	ベネトクラクス
VEN/AZA		VEN と AZA との併用
VEN/LDAC		VEN と LDAC との併用
V/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
001 試験		AG120-C-001 試験
002 試験		AG120-C-002 試験
003 試験		AG120-C-003 試験
004 試験		AG120-C-004 試験
006 試験		AG120-C-006 試験
007 試験		AG120-C-007 試験
009 試験		AG120-C-009 試験
012 試験		AG120-C-012 試験
申請		製造販売承認申請
プラセボ/AZA		プラセボと AZA との併用
本薬		イボシデニブ
本薬/AZA		本薬と AZA との併用