

## 審議結果報告書

令和 7 年 8 月 29 日  
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ボラニゴ錠10mg、同錠40mg  
[一 般 名] ボラシデニブ クエン酸水和物  
[申 請 者 名] 日本セルヴィエ株式会社  
[申請年月日] 令和 6 年12月24日

### [審 議 結 果]

令和 7 年 8 月 22 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

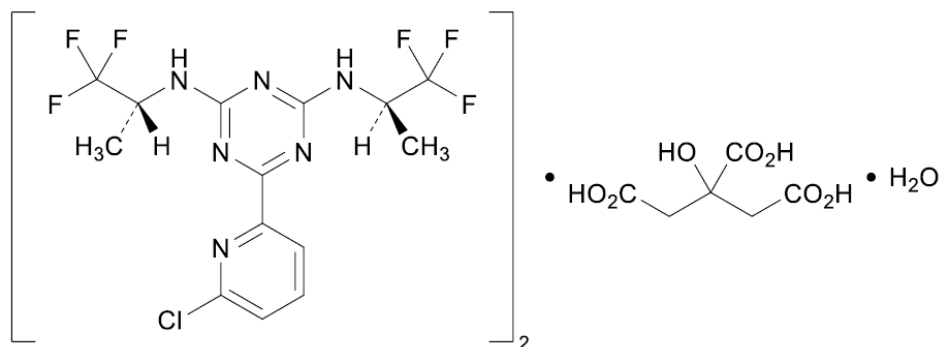
令和7年8月7日

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] ボラニゴ錠 10 mg、同錠 40 mg  
[一般名] ボラシデニブ クエン酸水和物  
[申請者] 日本セルヴィエ株式会社  
[申請年月日] 令和6年12月24日  
[剤形・含量] 1錠中にボラシデニブ クエン酸水和物 12.5 又は 50.1 mg（ボラシデニブとして 10 又は 40 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：  $(C_{14}H_{13}ClF_6N_6)_2 \cdot C_6H_8O_7 \cdot H_2O$

分子量： 1,039.61

化学名：

(日本名) 6-(6-クロロピリジン-2-イル)- $N^2,N^4$ -ビス[(2*R*)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン ヘミクエン酸 ヘミ水和物

(英名) 6-(6-Chloropyridin-2-yl)- $N^2,N^4$ -bis[(2*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine hemicitric acid hemihydrate

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R6薬）第655号、令和6年12月25日付け医薬薬審発1225第6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* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫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、小児患者における使用について、製造販売後に実施する臨床試験においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

*IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫

[用法及び用量]

通常、成人には、ボラシデニブとして 40 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。

通常、12 歳以上の小児には、ボラシデニブとして体重に応じて以下を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。

40 kg 未満：20 mg

40 kg 以上：40 mg

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7月7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] ボラニゴ錠 10 mg、同錠 40 mg  
[一般名] ボラシデニブ クエン酸水和物  
[申請者] 日本セルヴィエ株式会社  
[申請年月日] 令和6年12月24日  
[剤形・含量] 1錠中にボラシデニブ クエン酸水和物 12.5 又は 50.1 mg (ボラシデニブとして 10 又は 40 mg) を含有する錠剤

## [申請時の効能・効果]

*IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫

## [申請時の用法・用量]

通常、成人及び12歳以上の小児には、ボラシデニブとして以下の用量を1日1回、空腹時に経口投与する。

体重 40 kg 以上の場合 : 40 mg

体重 40 kg 未満の場合 : 20 mg

## [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 .....	2
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 .....	5
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 .....	10
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 .....	24
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 .....	36
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 .....	70
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

IDH1/2は、いずれもイソクエン酸を $\alpha$ -KGへ変換する脱水素酵素であり、産生された $\alpha$ -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、神経前駆細胞の分化、増殖等に関与すると考えられている(Curr Neurol Neurosci Rep 2013; 13: 345)。IDH1又はIDH2遺伝子変異が生じると、 $\alpha$ -KGが2-HGへ変換され、2-HGは $\alpha$ -KGを競合的に阻害することによりヒストンやDNAのメチル化異常、細胞分化の阻害等を引き起こすことが報告されている(Nature 2009; 462: 739-44、Nature 2012; 483: 474-8及びCells 2021; 10: 2345)。

本薬は、米国Agius Pharmaceuticals社により創製された、IDH1/2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IDH1/2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又はIDH2遺伝子変異陽性の腫瘍細胞の分化を誘導すること等により、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

Agius Pharmaceuticals社により、進行固形癌患者を対象とした海外第I相試験(AG881-C-002試験)が2015年6月から実施された。その後、Agius Pharmaceuticals社<sup>1)</sup>により、IDH1又はIDH2遺伝子変異陽性の神経膠腫患者を対象とした国際共同第III相試験(INDIGO試験)の本体パートが2020年1月から実施された。

米国及びEUでは、INDIGO試験を主要な試験成績として、それぞれ2023年12月及び2024年1月に承認申請が行われ、米国では2024年8月に「VORANIGO is an isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) and isocitrate dehydrogenase-2 (IDH2) inhibitor indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years and older with Grade 2 astrocytoma or oligodendroglioma with a susceptible IDH1 or IDH2 mutation following surgery including biopsy, sub-total resection, or gross total resection.」を効能・効果として承認され、EUでは現在審査中である。

なお、2025年6月時点において、本薬はIDH1又はIDH2遺伝子変異陽性の神経膠腫に係る効能・効果にて、8の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、INDIGO試験への患者の組入れが2022年■月から開始された。今般、INDIGO試験を主要な試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

なお、本薬は2024年12月に「IDH1又はIDH2遺伝子変異陽性の神経膠腫」を予定される効能又は効果として、希少疾病用医薬品に指定されている(指定番号：(R6薬)第655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

原薬は白色の粉末であり、性状、融点、酸解離定数、分配係数、吸湿性及び溶解度について検討された。原薬には、少なくとも3種類の結晶形(■)(■)及び■(■)、並びに水

<sup>1)</sup> 20■年■月■日にINDIGO試験の依頼者がAgius Pharmaceuticals社から申請者に変更された。

及びクエン酸との共結晶形 A) が認められているが、実生産における製造方法では共結晶形 A のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認された。

原薬の化学構造は、IR、NMR (<sup>1</sup>H-、<sup>13</sup>C-NMR)、MS 及び単結晶 X 線構造解析により確認された。

### 2.1.2 製造方法

原薬は [ ]<sup>2)</sup>、[ ]<sup>3)</sup> 及び [ ]<sup>4)</sup> 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

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	[ ]、規格及び試験方法
確認試験	[ ]、規格及び試験方法
[ ]	[ ]、規格及び試験方法
含量	[ ]、規格及び試験方法
類縁物質	[ ]、規格及び試験方法
水分	[ ]、規格及び試験方法
残留溶媒	[ ]、規格及び試験方法
強熱残分	[ ]、規格及び試験方法
クエン酸	[ ]、規格及び試験方法
粒度分布	[ ]、規格及び試験方法
微生物限度	[ ]、規格及び試験方法
[ ]	[ ]
変異原性不純物	[ ]、規格及び試験方法
元素不純物	[ ]

重要中間体として、[ ]<sup>5)</sup> 及び [ ]<sup>6)</sup> 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 及び HPLC)、クエン酸 (電位差滴定法)、純度試験 (類縁物質 (HPLC) 及び残留溶媒 (GC))、水分、強熱残分、粒度分布、微生物限度、[ ] ( [ ] ) 及び定量法 (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	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋 (二重) +アルミニウム袋 (乾燥剤入り) +高密度ポリエチレン容器	24 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

2) [ ]

3) [ ]

4) [ ]

5) [ ]

6) [ ]

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを乾燥剤とともにアルミニウム袋に入れて室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

## 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 12.5 又は 50.1 mg（ボラシデニブとして 10 又は 40 mg）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、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ケイ酸処理結晶セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及び [REDACTED] が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は [REDACTED]、[REDACTED]・[REDACTED]、[REDACTED]、打錠、フィルムコーティング、保管、包装・表示、及び試験・保管からなる工程により製造される。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 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、CPP の特定

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	[REDACTED]、規格及び試験方法
確認試験	[REDACTED]、規格及び試験方法
含量	[REDACTED]、規格及び試験方法
分解生成物	[REDACTED]、規格及び試験方法
製剤均一性	[REDACTED]、規格及び試験方法
溶出性	[REDACTED]、規格及び試験方法
微生物限度	[REDACTED]
水分	[REDACTED]、規格及び試験方法
[REDACTED]	[REDACTED]

\* : [REDACTED]

重要工程は [REDACTED] 工程であり、[REDACTED] 及び [REDACTED] 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 及び UV）、純度試験（分解生成物（HPLC））、水分、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。なお、[REDACTED] は審査の過程で設定された。

### 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。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	実生産 3ロット	25℃	60%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 ル付きポリプロピレン製キャップ	24 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、乾燥剤とともに、高密度ポリエチレンボトルに入れ、アルミラミネート製インナーシール付きポリプロピレン製キャップで施栓して室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、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 IDH1 及び 2 の酵素活性に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-3、4.2.1.1-4)

12 種類の野生型又は変異型ヒト IDH1/2 (組換えタンパク) の酵素活性に対する本薬の阻害作用が、野生型又は変異型 IDH1/2 の酵素反応に伴う酸化還元酵素活性<sup>7)</sup> を指標に検討された。その結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値は表 5 及び表 6 のとおりであった。

表 5 野生型ヒト IDH1/2 (組換えタンパク) の酵素活性 (イソクエン酸から α-KG への変換) に対する本薬の阻害作用

IDH1	反応時間 (h)	n	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)	IDH2	反応時間 (h)	n	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
野生型	1	1	190	野生型	1	9	374±36
	16	10	4±2		16	9	31±6
野生型/ R132H <sup>*1</sup>	1	9	6±1	野生型/ R140Q <sup>*1</sup>	1	9	307±36
	16	9	0.8±0.2		16	9	24±4
				野生型/ R172K <sup>*1</sup>	1	9	111±15
					16	9	18±3

平均値±標準偏差、n=1 の場合は個別値、\*1: 野生型 IDH 及び変異型 IDH からなるヘテロ二量体

表 6 変異型ヒト IDH1/2 (組換えタンパク) の酵素活性 (α-KG から 2-HG への変換) に対する本薬の阻害作用

IDH1	反応時間 (h)	n	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)	IDH2	反応時間 (h)	n	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
R132H	1	20	6±2	R140Q	1	9	118±14
	16	1	8		16	9	12±2
R132C	1	10	19±4	R172K	1	9	32±4
R132G	1	9	17±2		16	9	94±16
R132L	1	9	34±5	野生型/ R140Q <sup>*1</sup>	1	9	251±37
R132S	1	9	6±3		16	9	32±5
野生型/ R132H <sup>*1</sup>	1	8	4±1	野生型/ R172K <sup>*1</sup>	1	9	49±5
	16	9	0.6±0.1		16	9	8±2

平均値±標準偏差、n=1 の場合は個別値、\*1: 野生型 IDH 及び変異型 IDH からなるヘテロ二量体

<sup>7)</sup> 野生型 IDH1/2 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 IDH1/2 の酵素反応 (α-KG から 2-HG への変換) に伴う還元酵素活性

### 3.1.2 2-HG 産生に対する阻害作用

#### 3.1.2.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-2)

変異型 IDH1 又は IDH2 を発現する 12 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 IC<sub>50</sub> 値は表 7 のとおりであった。

表 7 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	由来	IDH 変異	n	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
TS603	神経膠腫	IDH1 R132H	43	0.250±0.160
Neurospheres HK213			1	0.0430
Neurospheres HK252			1	0.0590
Neurospheres 522			1	0.292
Neurospheres BT142*1			6	2.00±0.900
U87MG		IDH2 R140Q*2	7	7.10±3.00
TF-1	赤白血病	IDH1 R132H*2	3	3.20±0.800
		IDH2 R140Q*2	3	14.0±1.10
COR-L105	非小細胞肺癌	IDH1 R132C	5	3.80±5.00
HCCC-9810	胆管癌	IDH1 R132S	13	0.845±0.300
HT1080	線維肉腫	IDH1 R132C	5	4.00±0.300
JJ012	軟骨肉腫	IDH1 R132G	12	6.60±2.40
HCT-116	結腸・直腸癌	IDH1 R132H*3	6	3.00±1.00
		IDH1 R132C*3	3	20.2±13.9
		IDH2 R172K*3	10	130.0±59.0

平均値±標準偏差、n=1 の場合は個別値、\*1: ヘテロ接合性の消失により変異型 IDH のみを有する、\*2: 遺伝子導入により過剰発現させた、\*3: 遺伝子導入により発現させた

①変異型 IDH1 (R132C) を発現する HT1080 細胞株、②変異型 IDH1 (R132H) を発現するヒト神経膠腫由来 TS603 細胞株及び③変異型 IDH2 (R172K) を発現させた HCT-116 細胞株を用いて、2-HG 産生に対する、本薬の代謝物である AGI-69460 (デスクロロメチルスルホン体) 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、AGI-69460 の IC<sub>50</sub> 値は、それぞれ① 264.0 (n=1)、②6.709 (n=1) 及び③585±338 nmol/L (平均値±標準偏差、n=3) であった。

#### 3.1.2.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-9、4.2.1.1-10、4.2.1.1-11、4.2.1.1-12)

変異型 IDH1 (R132C) を発現する HT1080 細胞株を皮下移植したヌードマウス (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 0.3、1、3 又は 30 mg/kg が 12 時間間隔で 3 回経口投与され、最終投与から 12 時間後までの腫瘍組織における 2-HG の AUC<sub>0-12h</sub><sup>8)</sup> が、LC-MS/MS 法を用いて測定された。その結果、本薬による 2-HG 産生に対する阻害率<sup>9)</sup> は表 8 のとおりであった。

表 8 HT1080 細胞株を皮下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)	2-HG 産生に対する阻害率 (%)
0.3	41.5
1	62.7
3	83.1
30	96.7

<sup>8)</sup> 投与 1、3 又は 12 時間後の各時点における平均値 (n=1~3) から算出した。

<sup>9)</sup> 各阻害率から算出した平均値。各阻害率 (%) = [ { (溶媒対照の 2-HG の AUC<sub>0-12h</sub> の平均値) - (本薬群の 2-HG の AUC<sub>0-12h</sub> の個別値) } / (溶媒対照の 2-HG の AUC<sub>0-12h</sub> の平均値) ] × 100

変異型 IDH2 (R140Q) を発現させた U87MG 細胞株を皮下移植したヌードマウス (①12 又は②9 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①0.03、0.1、0.3、3 若しくは 30 mg/kg、又は②5、30 若しくは 150 mg/kg が 12 時間間隔で 3 回経口投与され、最終投与から 12 時間後までの腫瘍組織における 2-HG の AUC<sub>0-12h</sub><sup>10)</sup> が LC-MS/MS 法により算出された。その結果、本薬による 2-HG 産生に対する阻害率<sup>9)</sup> は、表 9 のとおりであった。

表 9 U87MG 細胞株を皮下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)	2-HG 産生に対する阻害率 (%)
①	0.03	17.7
	0.1	16.0
	0.3	38.4
	3	87.1
	30	96.3
②	5	89.9
	30	97.4
	150	98.5

変異型 IDH1 (R132H) を発現する TS603 細胞株を同所移植した SCID マウス<sup>11)</sup> (4~9 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①0.03、0.1 若しくは 0.3 mg/kg 又は②0.3、3 若しくは 10 mg/kg が 12 時間間隔で 6 回経口投与され、最終投与から 12 時間後までの脳腫瘍組織における 2-HG の AUC<sub>0-12h</sub><sup>8)</sup> が LC-MS/MS 法により算出された。その結果、本薬による 2-HG 産生に対する阻害率<sup>9)</sup> は表 10 のとおりであった。

表 10 TS603 細胞株を同所移植した SCID 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 (%)
①	0.03	76.2
	0.1	97.4
	0.3	98.5
②	0.3	98.9
	3	99.8
	10	100

### 3.1.3 悪性腫瘍由来細胞株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) 又は変異型 IDH2 (R140Q) を発現させた 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 $\gamma$ 1/2 及び KLF-1) の mRNA 発現量を指標に検討された。本薬①200 又は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 (n=3)。その結果、本薬群における対照 (DMSO) 群と比較した Hb $\gamma$ 1/2 及び KLF-1 の mRNA 発現量の比は、表 11 のとおりであった。

表 11 変異型 IDH1 (R132H) 又は変異型 IDH2 (R140Q) を発現させた TF-1 細胞株に対する本薬の分化誘導作用

IDH	本薬 (nmol/L)	分化マーカーの mRNA 発現量の対照群に対する比 (倍)	
		Hb $\gamma$ 1/2	KLF-1
IDH1 R132H	200	6.187	2.661
	1,000	10.90	3.620
IDH2 R140Q	200	7.965	2.873
	1,000	10.78	3.149

<sup>10)</sup> ①投与 1、3、6 又は 12 時間後、又は②投与 1、3 又は 12 時間後の各時点における平均値 (n=3) から算出した。

<sup>11)</sup> NOD/SCID マウスを背景系統とし、IL-2 受容体  $\gamma$  鎖が完全欠損したマウス

## 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ンネルに及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2.1)

88種類の受容体、酵素及びイオンチャン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、本薬 1  $\mu\text{mol/L}$  により 50%以上の阻害作用が認められた受容体等は、アデノシン A3 受容体であり、阻害率は 92%であった。

また、アデノシン A3 受容体に対する本薬の影響が、CHO-K1 細胞株を用いて放射線標識した GTP $\gamma$ S を指標に検討された。その結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値は 1.50  $\mu\text{mol/L}$  であった。

申請者は、上記の結果について、本薬の臨床推奨用量 (40 mg QD) における血漿中非結合形本薬の C<sub>max</sub> は 14.9 nmol/L<sup>12)</sup> であったこと等を考慮すると、本薬の臨床使用時に、本薬による当該受容体に対する阻害作用に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

## 3.3 安全性薬理試験

### 3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-4)

カニクイザルを用いた 28 日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 Irwin 変法により検討された (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ンネルに及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-2、4.2.1.3-3)

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の影響が検討された。その結果、本薬 3.1 及び 12.3  $\mu\text{mol/L}$  による hERG カリウム電流の阻害率 (平均値  $\pm$  標準誤差、n=3 又は 6) は、それぞれ 5.0  $\pm$  0.3 及び 9.5  $\pm$  0.6% であり、いずれの本薬濃度においても対照 (0.3% DMSO 含有 HEPES 緩衝生理食塩液<sup>13)</sup>) と比較して統計学的に有意な阻害作用が認められた (p < 0.05、Dunnett の多重比較検定)。

hERG を発現させた HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する AGI-69460 の影響が検討された。その結果、AGI-69460 3、10 及び 30  $\mu\text{mol/L}$  による hERG カリウム電流の阻害率 (平均値  $\pm$  標準誤差、n=3) は、それぞれ 2.2  $\pm$  0.9、10.2  $\pm$  0.3 及び 36.6  $\pm$  0.5% であり、AGI-69460 10 及び 30  $\mu\text{mol/L}$  において対照 (0.3% DMSO 含有 HEPES 緩衝生理食塩液<sup>13)</sup>) と比較して統計学的に有意な阻害作用が認められた (p < 0.05、Dunnett の多重比較検定)。

#### 3.3.2.2 心拍数及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-5)

カニクイザルを用いた 28 日間反復投与毒性試験において、本薬 3、10 又は 40 mg/kg が QD 経口投与され、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、対照 (溶媒<sup>14)</sup>) 群と比較して、本薬 40 mg/kg 群で QTc 間隔の統計学的に有意な延長が認められた (p=0.05、Dunnett の多重比較検定)。

<sup>12)</sup> 国際共同第Ⅲ相試験 (INDIGO 試験) において、日本人の IDH1 又は IDH2 遺伝子変異陽性の Grade 2 の残存又は再発神経膠腫患者に本薬 40 mg を QD 投与した際の本薬の C<sub>max</sub> (232 ng/mL) 及び血漿タンパク非結合分率 (0.0266) に基づき算出された。

<sup>13)</sup> 137 mmol/L 塩化ナトリウム、4 mmol/L 塩化カリウム、1.8 mmol/L 塩化カルシウム、1 mmol/L 塩化マグネシウム、10 mmol/L グルコース及び 10 mmol/L HEPES (pH 7.4)

<sup>14)</sup> 10% Vitamin E-TPGS、1% HPMCAS 及び 0.1% ジメチコン

申請者は、上記の所見について、QTc 間隔の延長が認められなかったカニクイザルにおける本薬 10 mg/kg 投与時の血漿中非結合形本薬の C<sub>max</sub> (雄: 136 ng/mL、雌: 187 ng/mL) は、本薬の臨床推奨用量 (40 mg QD) における血漿中非結合形本薬の C<sub>max</sub> (6.2 ng/mL<sup>12)</sup>) の約 22~30 倍であったこと等を考慮すると、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旨を説明している。

なお、本薬による QT 間隔延長に関する注意喚起の必要性について、臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえ、「7.R.3.5 QT 間隔延長」の項において議論する。

### 3.3.3 呼吸系に及ぼす影響

カニクイザル及びラットを用いた 28 日間及び 13 週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 (5.2 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* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫に対する有効性について、以下のように説明している。

*IDH1/2* は、いずれもイソクエン酸を  $\alpha$ -KG へ変換する脱水素酵素であり、産生された  $\alpha$ -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、神経前駆細胞の分化、増殖等に関与すると考えられている (Curr Neurol Neurosci Rep 2013; 13: 345)。

Grade 2 及び 3 のびまん性神経膠腫患者の約 70~80% に *IDH1* 遺伝子変異、並びに約 3% に *IDH2* 遺伝子変異が認められる旨が報告されている (Curr Neurol Neurosci Rep 2013; 13: 345 及び Acta Neuropathol 2009; 118: 469-74)。変異型 *IDH1/2* は、 $\alpha$ -KG を 2-HG へ変換して  $\alpha$ -KG 量を低下させるだけでなく、産生された 2-HG が  $\alpha$ -KG の機能を競合的に阻害し、細胞分化を阻害すること等により、腫瘍細胞の増殖等に寄与すると考えられている (Nature 2009; 462: 739-44、Nature 2012; 483: 474-8 及び Cells 2021; 10: 2345)。

本薬は、*IDH1/2* に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、変異型 *IDH1/2* 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* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の腫瘍細胞の分化を誘導すること (3.1.3 参照) 等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。

ヒト神経膠腫由来細胞株に対する本薬の分化誘導作用を検討した非臨床試験成績は得られていないものの、上記の作用機序に加え、下記の点等を考慮すると、*IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- 本薬は、変異型 *IDH1* (R132H) を発現する TS603 細胞株を皮下移植した SCID マウス及び変異型 *IDH2* (R140Q) を発現させた U87MG 細胞株を同所移植したヌードマウスにおいて、2-HG 産生を阻害したこと (3.1.2 参照)
- *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫患者由来腫瘍組織片を用いて本薬による分化誘導作用を検討した結果、未処置群と比較して、本薬群において、星細胞系細胞の割合増加、未分化な神経前駆細胞の割合減少等が認められた旨が報告されていること (Cancer Cell 2024; 42: 904-14)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

変異型 IDH1 (R132H) 及び変異型 IDH2 (R140Q) をそれぞれ発現する細胞株を皮下移植したマウスにおいて本薬による 2-HG 産生の阻害作用が認められたこと等を考慮し、IDH1 又は IDH2 遺伝子変異陽性の神経膠腫に対する本薬の有効性が期待できるとする申請者の説明を概ね了承した。ただし、変異型 IDH2 (R172K) を発現させた HCT-116 細胞株において、2-HG 産生に対する本薬の阻害作用が弱い傾向が認められていること (3.1.2.1 参照) 等を踏まえると、IDH2 遺伝子変異陽性の神経膠腫に対する本薬の薬理作用については、今後も引き続き情報収集を行い、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。

#### 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。

①サル及びラットの血漿中、並びに②ラットの脳組織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: ①0.1~5 ng/mL<sup>15)</sup> 及び②4 ng/g)。ラット血液及び組織中における放射能の定量は、それぞれ液体シンチレーションカウンター法及び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: それぞれ 0.0343 及び 0.0504 µg Eq./g)。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与

雄性サルに本薬 0.3 mg/kg を単回静脈内投与又は本薬 0.5 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 12)。本薬の AUC<sub>inf</sub> から算出された、本薬を経口投与した際の BA は 109%であった。申請者は、BA が 100%を超えた理由について、本薬の終末相消失半減期が長く、AUC<sub>inf</sub> を正確に算出できなかった可能性がある旨を説明している。

表 12 本薬の PK パラメータ (雄性サル、単回静脈内又は経口投与)

投与量 (投与経路)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
0.3 mg/kg (静脈内)	3	216±7.81	0.17 (0.17, 0.25)	625±183	24±3.6
0.5 mg/kg (経口)	3	130±87.9	2.0 (0.083, 2.0)	1,140±170	31±7.5

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 2、6 又は 20 mg/kg を QD で 13 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 13)。本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。

<sup>15)</sup> サルにおける単回投与試験 (4.1.1 参照) の定量下限は 0.1 ng/mL、サルにおける反復投与試験 (4.1.2 参照) の定量下限は 5 ng/mL であった。ラットにおける定量下限は 1 ng/mL であった。

表 13 本薬の PK パラメータ (雌雄サル、13 週間反復経口投与)

測定日 (日)	性別	投与量 (mg/kg)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)
1	雄	2	6	419±147	1 (1, 1)	3,530±1,040
		6	6	1,370±382	1 (1, 1)	14,600±4,730
		20	6	3,500±847	1 (1, 2)	44,800±14,000
	雌	2	5	419±83.3	1 (1, 1)	3,850±879
		6	6	1,180±440	1 (1, 1)	11,800±2,940
		20	6	3,580±481	1.5 (1, 2)	48,400±7,590
91	雄	2	6	457±106	1 (1, 1)	5,240±1,100
		6	6	1,800±304	1 (1, 2)	26,400±5,720
		20	5	13,500±4,930	1 (1, 8)	192,000±63,700
	雌	2	6	624±171	1 (1, 1)	8,340±2,780
		6	6	1,930±529	1 (1, 8)	26,600±7,540
		20	6	13,300±7,900	1 (1, 2)	221,000±155,000

平均値±標準偏差、\*：中央値（最小値，最大値）

#### 4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 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、一方向性試験において、本薬 1 μmol/L の P<sub>app A→B</sub> は 22.0×10<sup>-6</sup> cm/秒であった。また、双方向性試験において、本薬 1 μmol/L の P<sub>app A→B</sub> 及び P<sub>app B→A</sub> はそれぞれ 32.5×10<sup>-6</sup> cm/秒及び 31.1×10<sup>-6</sup> cm/秒であった。申請者は、当該結果に加え、一方向性試験において高膜透過性のミノキシジルの P<sub>app A→B</sub> が 3.10×10<sup>-6</sup> 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 <sup>14</sup>C 標識体 30 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、大部分の組織における組織中放射能濃度は投与 8 時間後までに最高値を示した。小腸壁、盲腸粘膜、大腸壁、腺胃、白色脂肪（鼠径部）、食道壁及び褐色脂肪における組織中放射能濃度の最大値（それぞれ 175、136、125、74.0、67.8、63.9 及び 61.3 μg Eq./g）は、血液中放射能濃度の最大値（2.96 μg Eq./g）と比較して特に高値を示した。また、ブドウ膜における放射能濃度の最大値は 3.74 μg Eq./g であった。投与 504 時間後においても、検討された組織の約 63% で放射能が検出された。

申請者は、ブドウ膜において放射能の高い分布は認められなかったこと等から、本薬及び本薬の代謝物はメラニンに結合しないと考える旨を説明している。

雄性アルビノラットに本薬 0.3~50 mg/kg を単回経口投与又は QD で 5 日間反復経口投与し、本薬の脳への分布が検討された。その結果、血漿中に対する脳中における本薬の AUC<sub>0-24h</sub> の比は、単回投与及び反復投与で、それぞれ 1.11~1.42 及び 1.18~1.48 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°C で 5 時間インキュベートし、平衡透析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 97.1～97.8、95.8～96.9、95.4～96.4、93.9～95.4 及び 96.5～97.4%であった。

ヒト血漿と本薬の代謝物である AGI-69460 (デスクロロメチルスルホン体) (0.1～5 µmol/L) を 37°C で 6 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて AGI-69460 の血漿タンパク結合が検討された。その結果、AGI-69460 の血漿タンパク結合率は 85.8～88.1%であった。

ヒト血清アルブミン (40 mg/mL) 又はヒト α1-酸性糖タンパク (0.6 mg/mL) と本薬又は AGI-69460 (いずれも 0.05～3 µmol/L) を 37°C で 4 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬及び AGI-69460 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、①本薬及び②AGI-69460 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率は、それぞれ①83.2～85.7 及び 15.7～26.7%、並びに②54.0～62.2 及び 5.4～9.1%であった。

#### 4.2.3 血球移行性

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの血液と本薬 (1 µmol/L) 、並びにヒトの血液と AGI-69460 (0.1～0.4 µmol/L) を 37°C で 1 時間インキュベートし、本薬及び AGI-69460 の血球移行性が検討された。その結果、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトにおける本薬の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 0.81、0.97、1.09、1.04、0.99 及び 0.87、ヒトにおける AGI-69460 の血液/血漿中濃度比は 1.26～1.52 であった。

#### 4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。申請者は、ラット及びウサギを用いた本薬の胚・胎児発生に関する試験において、吸収胚数高値、胎児重量低値、骨化遅延等が認められたこと (5.5 参照) 等を考慮すると、本薬は胎盤を透過し、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*

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝細胞と本薬 (50 µmol/L) を 37°C で 24 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、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝細胞における主な代謝物として、M1 (水酸化体)、M2 (M1 のグルクロン酸抱合体)、M3 (システイン抱合体)、M4 (M1 のシステイン抱合体) 及び M5 (グルタチオン抱合体) が検出された。M6 (M2 のシステイン抱合体) はヒトにおいてのみ検出されたが、他の代謝物はいずれの動物種でも検出された。

申請者は、以下の検討結果に基づき、本薬の代謝には CYP1A2 が関与することが示唆された旨、AGI-69460 の代謝に対する CYP 分子種の寄与は少ないことが示唆された旨を説明している。なお、CYP1A2 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 CYP1A2 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。

- ヒト肝細胞と本薬 (10 µmol/L) を、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A) の阻害剤<sup>16)</sup> 存在下又は非存在下において 37°C で 60 分間インキュベートした。その結果、①CYP1A2 及び

<sup>16)</sup> CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び CYP3A の阻害剤として、それぞれフラフィリン (10 µmol/L)、チオテパ (60 µmol/L)、モンテルカスト (4 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) 及びケトコナゾール (1 µmol/L) が用いられた。

②CYP3A 阻害剤存在下において、本薬の代謝物である M499 (M5 のシステイン抱合体) 及び M515 (M7 (脱塩素、酸化及びグルクロン酸抱合体) のシステイン抱合体) の生成が、それぞれ①92.7 及び 92.4%並びに②35.5 及び 34.2%阻害された。一方、検討された他の CYP 分子種の阻害剤存在下において本薬の代謝物の生成の阻害率は 8.1%以下であった。

- ヒト肝細胞と本薬 (1 µmol/L) を、CYP 分子種 (1A2、2C8、2C9、2C19 及び 3A) の阻害剤<sup>17)</sup> 存在下又は非存在下において 37°Cで 300 分間インキュベートした。その結果、CYP1A2 阻害剤存在下において本薬の代謝は 53.0%阻害された一方、検討された他の CYP 分子種の阻害剤存在下において本薬の代謝は阻害されなかった。
- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4 及び 3A5) と AGI-69460 (0.2 µmol/L) を NADPH 存在下において 37°Cで 120 分間インキュベートした。その結果、AGI-69460 の残存率は、検討されたいずれの CYP 分子種存在下においても 94.6%以上であった。

#### 4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後のラットに <sup>14</sup>C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与し、本薬の血漿及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。なお、尿及び糞中代謝物は検討されなかった。

- 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 24 時間後までの血漿中には未変化体のみが検出された。
- 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 48 時間後までの胆汁中には、主に M701a/M685 (脱塩素、酸化及びグルタチオン抱合体)、M990a 及び M990b (いずれも脱塩素及びジグルタチオン抱合体) が検出され、未変化体はわずかであった (投与放射能に対する割合は、それぞれ 16.6、7.97、10.0 及び 0.45%)。

#### 4.4 排泄

##### 4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに <sup>14</sup>C 標識体 30 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 1.77、21.4 及び 61.0%であった。

申請者は、以上の検討結果等から、本薬及び本薬の代謝物は主に胆汁中に排泄されると考える旨を説明している。

##### 4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄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 : 414.7、pK<sub>a</sub> 値 : 2.63、logD 値 (pH 7.4) : 4.27) 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。

<sup>17)</sup> CYP1A2、2C8、2C9、2C19 及び 3A の阻害剤として、それぞれフラフィリン (10 µmol/L)、ゲムフィブロジルグルクロニド (30 µmol/L)、チエニル酸 (10 µmol/L)、フルオキセチン (10 µmol/L) 及びアザムリン (5 µmol/L) が用いられた。

## 4.5 薬物動態学的相互作用

### 4.5.1 酵素阻害

申請者は、以下の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形本薬の  $C_{max}$  (14.9 nmol/L<sup>12)</sup>) を考慮すると、臨床使用時において、本薬及び AGI-69460 による CYP 分子種の阻害、並びに本薬による UGT1A1 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旨を説明している。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.01~10 µmol/L) を CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質<sup>18)</sup> 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、検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.01~10 µmol/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<sup>18)</sup> 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。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.01~10 µmol/L) を UGT1A1 の基質 (17β-エストラジオール) 及び UDPGA 存在下でインキュベートし、UGT1A1 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 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 $IC_{50}$  値は 8.0 µmol/L であった。
- ヒト肝ミクロソームと AGI-69460 (0.0137~10 µmol/L) を CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質<sup>19)</sup> 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する AGI-69460 の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、AGI-69460 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 AGI-69460 (0.0137~10 µmol/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 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質<sup>19)</sup> とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する AGI-69460 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、AGI-69460 は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

### 4.5.2 酵素誘導

申請者は、以下の検討結果に加えて、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形本薬及び AGI-69460 の  $C_{max}$  (それぞれ 14.9<sup>12)</sup> 及び 45.9 nmol/L<sup>20)</sup>) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A 及び UGT1A4 の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性がある旨、並びに AGI-69460 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がある旨を説明している。なお、本薬と UGT1A4 基質と

<sup>18)</sup> 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ルファン、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。

<sup>19)</sup> CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、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ルファン、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。

<sup>20)</sup> 国際共同第Ⅲ相試験 (INDIGO 試験) において、本薬と AGI-69460 の定常状態における血漿中濃度の比 (1.1) が一定と仮定した際の定常状態における AGI-69460 の  $C_{max}$  (162 ng/mL) 及び血漿タンパク非結合分率 (0.13) に基づき算出された。

の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、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 BCRP、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A 基質との薬物動態学的相互作用について」の項にそれぞれ記載する。

- ヒト初代培養凍結肝細胞と本薬(0.003~20 µmol/L)を 24 時間インキュベートし、CYP 分子種(1A2、2B6、2C9 及び 3A)の mRNA 発現量及び酵素活性が検討された。その結果、本薬存在下における CYP1A2、2B6、2C9 及び 3A4 の mRNA 発現量の増加は、それぞれ陽性対照<sup>21)</sup>の最大 1.55、91.3、137 及び 92.1%であった。また、本薬存在下における CYP1A2、2B6、2C9 及び 3A の酵素活性の増加は、それぞれ陽性対照<sup>21)</sup>の最大 5.21、72.7、80.0 及び 96.6%であった。
- ヒト初代培養凍結肝細胞と本薬(0.01~10 µmol/L)を 24 時間インキュベートし、CYP 分子種(2C8、2C9 及び 2C19)及び UGT1A4 の mRNA 発現量及び酵素活性が検討された。その結果、本薬存在下における CYP2C8、2C9、2C19 及び UGT1A4 の mRNA 発現量の増加は、それぞれ陽性対照<sup>22)</sup>の最大 82.4、109、56.8 及び 74.9%であった。また、本薬存在下における CYP2C8、2C9 及び 2C19 の酵素活性<sup>23)</sup>の増加は、それぞれ陽性対照<sup>22)</sup>の最大 63.3、75.8 及び 51.2%であった。
- ヒト初代培養凍結肝細胞と AGI-69460(0.0412~10 µmol/L)を 48 時間インキュベートし、CYP 分子種(1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4)の mRNA 発現量及び酵素活性が検討された。AGI-69460 存在下における CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4 の mRNA 発現量の増加は、それぞれ陽性対照<sup>24)</sup>の最大 6.8、80.1、92.4、81.9、113 及び 140%であった。また、CYP2C9 及び 2C19 の酵素活性<sup>25)</sup>の増加は、それぞれ陽性対照<sup>26)</sup>の最大 103、22.4%であった。

#### 4.5.3 トランスポーター

申請者は、以下の検討結果から、本薬及び AGI-69460 は検討されたいずれのトランスポーターの基質でないことが示された旨を説明している。

- ヒト P-gp 又は BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、P-gp 及び BCRP を介した本薬(0.1~5 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(valsopodar 10 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において、それぞれ①1.10~1.35 及び 1.14~1.47、並びに②1.02~1.13 及び 1.04~1.19 であった。
- OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1 及び OATP1B3 を介した本薬(0.1~25 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発現細胞株における本薬の取込み速度の比は、いずれも 2 未満であった。
- Caco-2 細胞株を用いて、P-gp を介した AGI-69460(0.1~5 µmol/L)の輸送が検討された。その結果、AGI-69460 の efflux ratio は P-gp 阻害剤(①ベラパミル 100 µmol/L 及び②LY335979 25 µmol/L)存在下及び③非存在下において、それぞれ①0.933~1.06 及び②0.976~1.17 並びに③1.06~1.23 であった。

<sup>21)</sup> CYP1A2 及び 2B6 の陽性対照として、それぞれオメプラゾール(50 µmol/L)フェノバルビタール(750 µmol/L)が用いられた。また、CYP2C9 及び 3A4 の陽性対照としてリファンピシ(20 µmol/L)が用いられた。

<sup>22)</sup> 陽性対照としてリファンピシ(20 µmol/L)が用いられた。

<sup>23)</sup> UGT1A4 の酵素活性は検討されなかった。

<sup>24)</sup> CYP1A2 及び 2B6 の陽性対照として、それぞれオメプラゾール(50 µmol/L)、フェノバルビタール(1,000 µmol/L)が用いられた。また、CYP2C8、2C9 及び 2C19 の陽性対照としてリファンピシ(20 µmol/L)が用いられた。

<sup>25)</sup> CYP1A2、2B6、2C8 及び 3A の酵素活性は検討されなかった。

<sup>26)</sup> CYP2C9 及び 2C19 の陽性対照としてリファンピシ(20 µmol/L)が用いられた。

- Caco-2 細胞株を用いて、BCRP を介した AGI-69460 (0.1~5  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された。その結果、AGI-69460 の efflux ratio は BCRP 阻害剤 (①novobiocin 30  $\mu\text{mol/L}$  及び②Ko143 10  $\mu\text{mol/L}$ ) 存在下及び③非存在下において、それぞれ①1.10~1.73 及び②1.20~1.72 並びに③1.34~1.91 であった。
- OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1 及び OATP1B3 を介した AGI-69460 (0.1~5  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された。その結果、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害剤 (リファンピシン 10  $\mu\text{mol/L}$ ) 非存在下に対する存在下における AGI-69460 の取込み速度の比は、いずれも 2 未満であった。

また、申請者は、以下の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形本薬及び AGI-69460 の  $C_{\text{max}}$  (それぞれ 14.9<sup>12)</sup> 及び 45.9  $\text{nmol/L}$ <sup>20)</sup> ) を考慮すると、臨床使用時に於いて、本薬による BCRP 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旨を説明している。なお、本薬と BCRP 基質との薬物動態学的相互作用については、「6.R.3 BCRP、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A 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 の基質 (ジゴキシン 10  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送に対する本薬 (5~11  $\mu\text{mol/L}$ ) 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明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト BCRP を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、BCRP の基質 (プラゾシン 1  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送に対する本薬 (0.03~5  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は BCRP の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値は 1.22  $\mu\text{mol/L}$  であった。
- BSEP、MRP2 又は MRP3 を発現させた昆虫卵巣由来 Sf9 細胞株から調製した膜小胞を用いて、各トランスポーターの基質<sup>27)</sup> の輸送に対する本薬 (0.0075~7.5  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、検討されたいずれのトランスポーターの基質の輸送に対しても、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 又は OCT2 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<sup>28)</sup> の輸送に対する本薬 (0.0075~7.5  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、検討されたいずれのトランスポーターの基質の輸送に対しても、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト P-gp を発現させた HEK293 細胞株の反転膜小胞を用いて、P-gp の基質 (<sup>3</sup>H 標識した *N*-メチルキニジン 1  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送に対する AGI-69460 (0.0137~10  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、AGI-69460 は P-gp の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト BCRP を発現させた HEK293 細胞株の反転膜小胞を用いて、BCRP の基質 (<sup>3</sup>H 標識したエストロン-3-硫酸 1  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送に対する AGI-69460 (0.0137~10  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、AGI-69460 は BCRP の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値は 5.84  $\mu\text{mol/L}$  であった。

<sup>27)</sup> BSEP の基質として <sup>3</sup>H 標識したタウロコール酸 (0.4  $\mu\text{mol/L}$ ) が用いられた。また、MRP2 及び MRP3 の基質として <sup>3</sup>H 標識したエストラジオール-17 $\beta$ -グルクロニド (それぞれ 50 及び 1  $\mu\text{mol/L}$ ) が用いられた。

<sup>28)</sup> OATP1B1 及び 1B3 の基質として <sup>3</sup>H 標識したエストラジオール-17 $\beta$ -グルクロニド (50  $\text{nmol/L}$ ) が用いられた。また、OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質として、それぞれ <sup>3</sup>H 標識した *p*-アミノ馬尿酸 (1  $\mu\text{mol/L}$ )、<sup>3</sup>H 標識したエストロン-3-硫酸 (50  $\text{nmol/L}$ ) 及び <sup>14</sup>C 標識したメトホルミン (10  $\mu\text{mol/L}$ ) が用いられた。

- ヒト OATP1B1 及び OATP1B3 をそれぞれ発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質<sup>29)</sup>の輸送に対する AGI-69460 (0.03~10 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、AGI-69460 は OATP1B3 の基質の輸送に関して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> 値は 2.97 µmol/L であった。一方、AGI-69460 は OATP1B1 の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OAT1、OAT3 及び OCT2 をそれぞれ発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質<sup>30)</sup>の輸送に対する AGI-69460 (0.0137~10 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、検討されたいずれのトランスポーターの基質の輸送に対しても、AGI-69460 は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト MATE1 を発現させた MDCK II 細胞及び HEK293 細胞株並びにヒト MATE-2K 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<sup>31)</sup>の輸送に対する本薬 (0.03~25 µmol/L) 及び AGI-69460 (0.0137~10 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、検討されたいずれのトランスポーターの基質の輸送に対しても、本薬及び AGI-69460 は明確な阻害作用を示さなかった。

#### 4.R 機構における審査の概要

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

カニクイザルを用いた単回投与毒性試験が実施された (表 14)。また、ラット及びカニクイザルを用いた 7 日間反復投与毒性試験及びラットを用いた *in vivo* 小核試験 (5.3 参照) における初回投与後の所見に基づき、本薬の急性毒性及び概略の致死量が評価され、ラット及びカニクイザルのいずれにおいても急性毒性は認められなかった。以上より、経口投与における概略の致死量は、ラットで 2,000 mg/kg 超、カニクイザルで 100 mg/kg 超と判断された。

表 14 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	経口	0*、3、40、80	80 : 振戦	>80	4.2.3.1-1

\* : 10% Vitamin E-TPGS、1% HPMC-AS、0.1%シメチコンを含む水溶液

#### 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 4 及び 13 週間反復投与毒性試験が実施された (表 15)。ラット及びカニクイザルに共通した主な毒性所見として、肝臓肝細胞肥大及び GGT 高値が認められた。また、ラットでは皮膚上皮過形成、腎臓尿細管変性、腎盂及び膀胱混合細胞浸潤、骨格筋萎縮、胃及び十二指腸びらん、胃潰瘍並びに中耳好中球浸潤 (5.6.2 参照) が認められた。

<sup>29)</sup> OATP1B1 及び 1B3 の基質としてエストラジオール-17β-グルクロニド (それぞれ 5 及び 10 µmol/L) が用いられた。

<sup>30)</sup> OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質としてそれぞれテノホビル (5 µmol/L)、エストロン-3-硫酸 (1 µmol/L) 及びメトホルミン (10 µmol/L) が用いられた。

<sup>31)</sup> MATE1 及び MATE2-K の基質として <sup>14</sup>C 標識したメトホルミン (10 µmol/L) が用いられた。

申請者は、上記の毒性所見について、以下のように説明している。なお、雌雄生殖器に対する影響については、「5.5 生殖発生毒性試験」の項に記載する。

- 肝臓への影響について、肝酵素誘導を示唆する所見に限定されており、肝細胞変性及び壊死は認められなかった。本薬の臨床試験における肝機能障害に関連する有害事象の発現状況（7.R.3.2 参照）等を踏まえると、添付文書において肝機能障害に関して注意喚起を行うことにより、医療現場において管理可能であると考え。なお、当該所見の発現機序は不明である。
- 皮膚、腎臓、骨格筋及び消化管への影響について、発現機序は明確ではないものの、カニクイザルにおいて影響は認められなかったこと、臨床曝露量に対する各所見の無毒性量における曝露量の比<sup>32)</sup>等を踏まえると、臨床使用時にこれらの所見に関する安全性上の懸念は低いと考える。

ラットを用いた13週間反復投与毒性試験における無毒性量は決定できなかったものの、臨床曝露量<sup>33)</sup>に対する当該試験における最低用量（5 mg/kg/日）での曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>：82,600 ng・h/mL）の比は24.7倍であった。カニクイザルを用いた13週間反復投与毒性試験における無毒性量は2 mg/kg/日と判断され、臨床曝露量に対する当該用量での曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>：6,790 ng・h/mL）の比は2.0倍であった。

表15 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 (Sprague Dawley)	経口	28日間 +回復 14日間	0 <sup>*1</sup> 、3、10、 30、100	<p><u>死亡又は早期安楽死例</u> 100：雌 2/15 例 衰弱、身体・四肢冷感、呼吸数減少、排便減少、運動失調、ケージ過剰噛み、皮膚緊張低下、消瘦、体表面黄色物質、肛門生殖器褐色物質</p> <p><u>生存例</u> ≥3：肝臓重量高値、中耳好中球浸潤、非腺胃びらん ≥10：腎臓重量低値、肝臓肝細胞肥大、非腺胃潰瘍<sup>*2</sup>、精囊上皮萎縮 ≥30：赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、総ビリルビン・直接ビリルビン・コレステロール・重炭酸塩高値、血中ALP・クロール低値、非腺胃過形成、腺胃粘膜下浮腫<sup>*3</sup>、腺胃びらん・混合細胞性炎症、十二指腸好中球浸潤、前立腺上皮萎縮 100：体重増加抑制、摂餌量低値、腹部膨満、泌尿生殖器周囲黄色物質、網状赤血球数・HDW・RDW高値、血中GGT高値、血中アルブミン高値<sup>*3</sup>、血中総タンパク高値<sup>*3</sup>、血中グロブリン高値<sup>*3</sup>、血中尿素窒素高値<sup>*3</sup>、精巣・精巣上体・精囊・前立腺重量低値、卵巣・卵管・子宮重量低値、脾臓及び下垂体重量低値<sup>*2</sup>、肝臓腫大、皮膚表皮過形成・皮脂腺過形成・脂肪萎縮、骨髓低細胞性<sup>*2</sup>、脾臓赤髄萎縮<sup>*2</sup>、脾臓リンパ球枯渇、パイエル板及びリンパ節リンパ球枯渇<sup>*2</sup>、脾臓・胸腺・パイエル板・リンパ節リンパ球壊死<sup>*2</sup>、非腺胃扁平上皮変性<sup>*2</sup>、非腺胃亜急性炎症、十二指腸びらん<sup>*3</sup>、十二指腸粘膜過形成<sup>*2</sup>、精巣精細管変性、精巣上体内腔細胞残層、性周期消失、卵巣黄体減少・閉鎖卵胞増加、子宮・子宮頸部・腔萎縮、子宮頸部・腔粘液分泌、下垂体萎縮<sup>*2</sup></p> <p>回復期間終了後 特記所見なし</p>	30 <sup>*9</sup>	4.2.3.2-4

<sup>32)</sup> 皮膚、腎臓及び消化管：66倍、骨格筋：25倍

<sup>33)</sup> 国際共同第Ⅲ相試験（INDIGO試験）において、日本人患者に本薬40mgをQDで反復投与した際の投与29日目における曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>）は3,342 ng・h/mLであった。

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 (Sprague Dawley)	経口	13週間 +回復 4週間	0*1、5、15、 50	<p>死亡例又は早期安楽死例 50：雄 4/29 例、雌 5/29 例</p> <p>生存例            ≥5：浅い呼吸、呼吸数異常、円背位、リンパ球数高値、血中トリグリセリド低値、尿中カリウム高値、肝臓肝細胞肥大、肝臓門脈周囲及び中間帯肝細胞空胞化*3、腎臓尿細管変性・尿細管上皮褐色色素、骨格筋神経原性萎縮、精巣精細管変性・萎縮、前立腺・精囊萎縮、性周期消失、卵巣黄体数減少・閉鎖卵胞数増加・間質細胞空胞化、子宮上皮肥大、子宮頸部・膈上皮過形成            ≥15：体重低値、摂餌量低値*3、背骨突出、後肢筋緊張低下、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、白血球数高値*3、血中 ALP・クレアチニン低値、血中グルコース低値*3、血中グロブリン高値*2、尿量高値、尿中クロール高値、肝臓重量高値、骨格筋萎縮、腎臓腎盂上皮混合細胞浸潤*2、精巣上体内腔細胞残屑、前立腺混合細胞性炎症、乳腺萎縮*3            50：後肢使用制限、削瘦、異常歩行、好中球数低値*3、血中総ビリルビン高値、血中尿素低値、血中無機リン高値*2、尿中ナトリウム・カルシウム高値、精巣・精巣上体・前立腺重量低値、卵巣重量低値、膀胱粘膜下混合細胞浸潤*2、腺胃びらん*3・潰瘍*3、心臓冠動脈変性*3・冠動脈壊死*3、*4、心臓心筋空胞化*2、*4、皮膚表皮過形成、子宮扁平上皮化生、腔粘液分泌増加</p> <p>回復期間終了後            ≥5：腎臓尿細管上皮褐色色素、精巣精細管変性            50：体重低値、腎臓尿細管変性</p>	<5	4.2.3.2-5
雌雄 カニクイ ザル	経口	28日間 +回復 14日間	0*1、3、10、 40	<p>死亡例又は早期安楽死例 40：雄 2/5 例、雌 1/5 例 頭部傾斜、食欲不振、肛門生殖器褐色物質、骨髓壊死</p> <p>生存例            ≥10：血中 ALT・GGT 高値、肝臓重量高値、肝臓肝細胞肥大、副腎皮質束状帯空胞化減少*5            40：振戦、運動失調、平衡感覚障害、皮膚緊張低下*3、体表面発赤部位*6、表皮剥離*2、*6、削瘦*2、体重増加抑制、体重低値、QTc 延長*3、*7、網状赤血球数低値*2、血中 SDH・トリグリセリド高値、胸腺重量低値、骨髓枯渇*5、胸腺リンパ球枯渇*5</p> <p>回復期間終了後            胸腺重量低値、胸腺萎縮・リンパ球枯渇</p>	—	4.2.3.2-7

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 カニクイザル	経口	13週間 +回復 4週間	0 <sup>*1</sup> 、2、6、 20	<p>早期安楽死例 20：雄 1/6 例<sup>*8</sup> 拡張型心筋症、うっ血性心不全、心臓線維症・心外膜及び心膜炎症、肝臓肝細胞変性・壊死、胸腺リンパ球細胞減少</p> <p>生存例 ≥6：フィブリノゲン低値、血中 ALT・GGT 高値、肝臓重量高値、肝臓肝細胞肥大・混合細胞浸潤 20：赤血球数・ヘモグロビン低値、血小板数高値、血中 AST 高値<sup>*2</sup>、血中トリグリセリド・グロブリン・アルブミン高値、血中 ALP 低値、肝臓クッパー細胞過形成</p> <p>回復期間終了後 特記所見なし</p>	2	4.2.3.2-8

\*1：10% Vitamin E-TPGS、1% HPMC-AS、0.1%シメチコンを含む水溶液、\*2：雌のみで認められた、\*3：雄のみで認められた、\*4：当該所見に対する無毒性量（15 mg/kg/日）における曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>）は、臨床曝露量の66倍であった、\*5：ストレス又は栄養失調による影響と判断された、\*6：関連する病理組織学的変化はないこと等から、カニクイザルにおいて皮膚は本薬の標的器官ではないと判断された、\*7：当該所見が認められた用量における C<sub>max</sub> 及び AUC は、臨床曝露量のそれぞれ95倍及び49倍であった、\*8：当該個体における安楽死前の本薬濃度は、臨床曝露量（C<sub>max</sub>）の107倍であった、\*9：30 mg/kg/日以下の群で認められた所見について、胃及び中耳の所見は被験物質の局所刺激性による影響、赤血球パラメータ低値は胃びらんによる二次的な影響、肝臓の所見は肝酵素誘導に関連する適応性変化、精囊及び前立腺の所見は軽微又は軽度であり胃の所見に関連するストレスによる二次的な影響と判断された

### 5.3 遺伝毒性試験

本薬について、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 *in vitro* 小核試験及びラットを用いた *in vivo* 小核試験、AGI-69460 について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された（表 16）。いずれの試験においても陰性の結果が得られたことから、本薬の遺伝毒性の懸念は低いと判断された。

表 16 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	
<i>in vitro</i>	Ames 試験	S9-	本薬：0 <sup>*1</sup> 、50、150、500、1,500、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1	
			本薬：0 <sup>*1</sup> 、50、150、500、1,500、5,000 µg/plate			
		S9+	AGI-69460：0 <sup>*1</sup> 、1.58、5.0、15.8、50、158、500、1,581、5,000 µg/plate	陰性		4.2.3.7.5-1
			AGI-69460：0 <sup>*1</sup> 、1.58、5.0、15.8、50、158、500、1,581、5,000 µg/plate			
	小核試験	ヒト末梢血リンパ球	S9- (4時間)	0 <sup>*1</sup> 、128、256、500 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-2
			S9- (24時間)	0 <sup>*1</sup> 、128、256、500 µg/mL	陰性	
S9+ (4時間)			0 <sup>*1</sup> 、64、128、256 µg/mL	陰性		
<i>in vivo</i>	小核試験	雄ラット (Sprague Dawley)、経口、骨髄	0 <sup>*2</sup> 、500、1,000、2,000 mg/kg (1日1回2日間)	陰性	4.2.3.3.2-1	

\*1：DMSO、\*2：10% Vitamin E-TPGS、1% HPMC-AS、0.1%シメチコンを含む水溶液 (pH 7)

#### 5.4 がん原性試験

本薬は進行癌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。なお、申請者は、Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験及びラットを用いた 2 年間がん原性試験の実施を予定している。

#### 5.5 生殖発生毒性試験

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 17）。その結果、ラットで早期吸収胚数高値、胎児重量低値、胚・胎児の内臓奇形、ウサギで後期吸収胚数高値、着床後胚損失率高値、胎児重量低値が認められた。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験における胚・胎児に対する無毒性量はそれぞれ 10 及び 6 mg/kg/日と判断された。臨床曝露量に対する当該用量での本薬の曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>：89,500 ng・h/mL（ラット）、15,500 ng・h/mL（ウサギ））の比は、ラット及びウサギでそれぞれ 27 及び 4.6 倍であった。

申請者は、上記の試験成績を踏まえ、妊娠する可能性のある女性には、本薬投与中及び最終投与後 2 カ月間<sup>34)</sup>は適切な避妊を行うよう指導する旨を添付文書等において医療現場に適切に注意喚起する旨を説明している。

なお、申請者は、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施中である。

---

<sup>34)</sup> 「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）を踏まえ、本薬を経口投与したときの最長の消失半減期（12.6 日）の 5 倍に相当する期間に基づき設定された。

表 17 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・胎児発生に関する試験	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 6～17 日	0 <sup>*1</sup> 、10、25、75	<u>母動物</u> 早期安楽死例 75：1 例 削瘦、立毛、摂餌量・体重低値、全同腹児吸収  <u>生存例</u> ≥10：立毛、体重増加抑制 ≥25：摂餌量低値  <u>胚・胎児</u> ≥10：胎児重量低値、指節骨未骨化 <sup>*2</sup> 、第 13 肋骨短小 <sup>*2</sup> ≥25：尾椎・頸椎椎体未骨化 <sup>*2</sup> 、胸骨分節・胸椎椎体・底蝶形骨不完全骨化 <sup>*2</sup> 75：早期吸収胚数高値、着床後胚損失率高値、腎臓・精巣位置異常 <sup>*3</sup> 、胸骨分節未骨化 <sup>*2</sup>	母動物：25 胚・胎児：10 <sup>*4</sup>	4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6～19 日	0 <sup>*1</sup> 、2、6、18	<u>母動物</u> ≥2：体重増加抑制、摂餌量低値 18：体重低値、流産  <u>胚・胎児</u> ≥6：胎児重量低値、指節骨・中手骨不完全骨化 <sup>*2</sup> 18：後期吸収胚数・着床後胚損失率高値、恥骨不完全骨化 <sup>*2</sup> 、距骨・胸骨分節未骨化 <sup>*2</sup>	母動物：6 胚・胎児：6 <sup>*5</sup>	4.2.3.5.2-4

\*1：10% Vitamin E-TPGS、1% HPMC-AS、0.1% シメチコンを含む水溶液 (pH 7)、\*2：変異所見、\*3：奇形所見、\*4：25 mg/kg/日以上以上の群で胎児重量低値が顕著であることに基づき判断された、\*5：6 mg/kg/日群で認められた胎児重量低値及び骨化遅延は、母動物の体重増加抑制及び摂餌量低値に起因する二次的な影響と判断された

また、ラットを用いた反復投与毒性試験において、雌雄生殖器に対する影響が評価され、雄では精巣精細管変性及び萎縮、精巣上体内腔細胞残屑、精囊及び前立腺上皮萎縮、雌では性周期消失、卵巣黄体減少及び閉鎖卵胞増加、子宮及び膈萎縮等が認められた。

申請者は、本薬による受胎能障害の可能性が示唆されることから、添付文書において当該所見について情報提供する旨を説明している。

## 5.6 その他の毒性試験

### 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 18)、本薬の光毒性は示唆されなかった。

表 18 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 <sup>*1</sup> 、0.1、0.178、0.316、0.562、1、1.78、3.16、5.62 µg/mL で 90 分処理の後、UV-A (5 J/cm <sup>2</sup> ) 及び UV-B (17 又は 22 mJ/cm <sup>2</sup> ) を照射 (29～33 分)	PIF：— <sup>*2</sup> MPE：-0.029、-0.033 光毒性なし	4.2.3.7.7-2

\*1：1% DMSO、Ca<sup>2+</sup>及び Mg<sup>2+</sup>を含むダルベッコリン酸緩衝生理食塩液、\*2：細胞毒性が認められないことから算出されなかった

### 5.6.2 聴覚に関する毒性試験

ラットを用いた 28 日間反復投与毒性試験において中耳好中球浸潤が認められたことを踏まえ（5.2 参照）、聴覚に対する影響を評価することを目的として、ラットを用いた 28 日間聴覚毒性試験が実施された（表 19）。その結果、聴覚機能及び病理組織学的検査において影響は認められなかったことから、中耳の所見は有害ではないと判断された。

表 19 聴覚に関する毒性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄ラット (Sprague Dawley)	0*、3、10、30、100 mg/kg を 28 日間 QD 経口投与し、耳鏡検査、聴性脳幹反応検査、聴覚器の肉眼的及び病理組織学的検査、シトコクレオグラム、卵円嚢有毛細胞密度の計数を実施 14 日間回復性評価	<p>≥10：中耳・耳管上皮好中球浸潤</p> <p>≥30：側頭骨褐色巣、卵円嚢異物、鼓室部浮腫</p> <p>耳鏡検査、聴性脳幹反応検査、シトコクレオグラム、卵円嚢有毛細胞密度、脳・蝸牛神経・らせん神経節の肉眼的及び病理組織学的検査で特記所見なし</p>	4.2.3.7.7-1

\*：10% Vitamin E-TPGS、1% HPMC-AS、0.1% シメチコンを含む水溶液

### 5.6.3 不純物の安全性評価

ICH Q3A ガイドラインに示されている安全性確認の必要な閾値（0.15%）を超える規格値が設定されている原薬の不純物（XXXXXXXXXX）の一般毒性について、当該不純物を含む原薬を用いたラット及びカニクイザルを用いた 28 日間反復投与毒性試験（5.2 参照）により安全性は確認されたと判断された。また、当該不純物の変異原性について、*in silico* 解析により評価され、陰性と判断された。

## 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、以下の項に示す事項を除き、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。また、現在計画又は実施中の Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験及びラットを用いた 2 年間がん原性試験（5.4 参照）並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（5.5 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。

### 5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、早期又は後期吸収胚数高値、胎児重量低値、骨化遅延、及び内臓奇形が認められたこと（5.5 参照）から、本薬の胚・胎児発生へのリスクは明らかである。また、妊婦に対して本薬を使用した際の安全性情報は限られており、胎児への影響は不明である。以上より、添付文書において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本薬を投与しない旨を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、本薬の胚・胎児発生に対するリスクについて添付文書等で適切に情報提供した上で、治療上の有益性が危険性を上回る場合には、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与することも許容されると考える。

- ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験における胚・胎児に対する無毒性量での曝露量は、臨床曝露量に対して 27 倍の安全域が確保されていること
- ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において認められた胚・胎児毒性は、母動物に対する毒性と関連している可能性があること

しかしながら、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において内臓奇形が認められていること等を踏まえると、申請者の説明のとおり、添付文書において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本薬を投与しない旨の注意喚起を行うことは受入れ可能と判断した。

### 5.R.2 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。

本薬の遺伝毒性試験において、遺伝毒性は認められていない (5.3 参照)。精液を介した女性パートナーへの本薬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 0.232 ng/mL<sup>35)</sup> であり、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験における無毒性量での  $C_{max}$  (ラット: 5,110 ng/mL、ウサギ: 1,260 ng/mL) の約 5,000~22,000 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ことから、男性患者に対して、本薬投与中及び最終投与後 2 カ月間<sup>34)</sup> は適切な避妊を行うよう指導する旨を添付文書において注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

精液を介して本薬が女性パートナーへ移行した場合の本薬の推定血中濃度と、ラット及びウサギの胚・胎児発生に対する無毒性量での曝露量との間に十分な安全域があると考えられることを踏まえると、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意義は低いと判断した。

## 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、錠剤及びカプセル剤があり、当該製剤及び注射剤を用いて本薬の PK 等が検討された (表 20)。市販予定製剤は本薬 10 又は 40 mg を含有するフィルムコーティング錠であり、国際共同第Ⅲ相試験 (INDIGO 試験) で用いられたフィルムコーティング錠 10 及び 40 mg に印字が追加されている。なお、市販予定製剤である 10 mg 錠と 40 mg 錠との間の生物学的同等性は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号、令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号により一部改正) に従って実施された溶出試験により確認されている。

<sup>35)</sup> 「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係る「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集 (Q&A)」の一部改正等について」(令和 5 年 2 月 16 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡) を参考に、INDIGO 試験において、本薬 40 mg を QD で反復経口投与した際の日本人患者の  $C_{max}$  (232 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 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

表 20 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
<sup>13</sup> C <sub>3</sub> <sup>15</sup> N <sub>3</sub> 標識体を含有する注射剤	海外第 I 相試験 (AG881-C-005 試験)
<sup>14</sup> C 標識体を含有するカプセル剤	海外第 I 相試験 (AG881-C-005 試験)
素錠 (5、25 及び 100 mg)	海外第 I 相試験 (AG881-C-001 試験、AG881-C-002 試験、AG881-C-006 試験* <sup>1</sup> 、AG881-C-007 試験* <sup>1</sup> 、AG120-881-C-001 試験* <sup>2</sup> )、国際共同第 III 相試験 (INDIGO 試験* <sup>2</sup> )
フィルムコーティング錠 (10、40 mg 及び 50 mg)	海外第 I 相試験 (PKH-95032-009 試験* <sup>3</sup> 、PKH-95032-008 試験* <sup>4</sup> 、AG881-C-007 試験* <sup>5</sup> 、AG881-C-008 試験* <sup>6</sup> )、国際共同第 III 相試験 (INDIGO 試験* <sup>3</sup> )

\*1 : 25mg 錠のみが用いられた、\*2 : 5 及び 25 mg 錠のみが用いられた、\*3 : 10 及び 40 mg 錠が用いられた、\*4 : 10 mg 錠のみが用いられた、\*5 : 50 mg 錠のみが用いられた、\*6 : 10 及び 50 mg 錠が用いられた

ヒト血漿及び脳腫瘍中における本薬及び AGI-69460 (デスクロロメチルスルホン体) の定量は LC-MS/MS 法により行われた (定量下限 : 0.1、0.5、1.00 ng/mL、1 nmol/L)。

### 6.1.1 海外試験

#### 6.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.4-5 : PKH-95032-009 試験 サブスタディ A <2023 年 4 月~7 月>)

健康成人 36 例 (PK 解析対象は 34 例) を対象に、食事 (低脂肪食) が本薬及び AGI-69460 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 (フィルムコーティング錠) 40 mg を空腹時<sup>36)</sup> 又は低脂肪食<sup>37)</sup> 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 21 日間とされた。

本薬及び AGI-69460 の PK パラメータは表 21 のとおりであった。

表 21 本薬及び AGI-69460 の PK パラメータ

測定対象	投与時期	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> * <sup>1</sup> (h)	AUC <sub>inf</sub> * <sup>2</sup> (ng・h/mL)	幾何平均値の比 [90%CI] (低脂肪食後/空腹時)	
						C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
本薬	空腹時	31	75.4 (43.9)	2.00 (0.52, 4.08)	2,860 (55.7) * <sup>3</sup>	2.32 [2.05, 2.63]	1.40 [1.23, 1.59]
	食後	33	177 (27.0)	2.00 (1.00, 4.00)	4,040 (68.8) * <sup>3</sup>		
AGI-69460	空腹時	33	4.68 (63.4)	336 (72, 504)	1,750 (71.2)	—	—
	食後	33	5.41 (60.0)	336 (72, 504)	2,020 (70.1)		

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 : AGI-69460 は AUC<sub>0-t</sub>、\*3 : 22 例

#### 6.1.1.2 海外第 I 相試験 (CTD5.3.1.1-1 : AG881-C-007 試験 <2019 年■月~20■年■月>)

健康成人 36 例 (PK 解析対象は 36 例) を対象に、製剤間の相対的 BA、並びに食事 (高脂肪食) 又はオメプラゾール (プロトンポンプ阻害剤) が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 3 群 4 期試験が実施された。用法・用量は、第 1~3 期では以下の A~C のいずれか、第 4 期では以下の D とされ、各投与期の間の休薬期間は 21 日間とされた。

A : 本薬 (素錠) 50 mg を空腹時<sup>36)</sup> に単回経口投与

B : 本薬 (フィルムコーティング錠) 50 mg を空腹時<sup>36)</sup> に単回経口投与

C : 本薬 (フィルムコーティング錠) 50 mg を高脂肪食<sup>38)</sup> の摂取 30 分後に単回経口投与

D : 第 1~4 日目にオメプラゾール 40 mg を空腹時<sup>36)</sup> に QD で経口投与し、第 4 日目のオメプラゾールの投与後に本薬 (フィルムコーティング錠) 50 mg を単回経口投与

<sup>36)</sup> 本薬の投与前 10 時間以上及び投与後 4 時間以上絶食

<sup>37)</sup> 総カロリー約 400~500 kcal のうち、脂質を約 25% 含む。

<sup>38)</sup> 総カロリー 800~1,000 kcal のうち、脂質を 50% 含む。

その結果は以下のとおりであった。

- 素錠投与 (A) 時に対するフィルムコーティング錠投与 (B) 時の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.64 [1.44, 1.88] 及び 1.36 [1.22, 1.50] であった。
- 空腹時投与時 (B) に対する高脂肪食後投与時 (C) の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 3.13 [2.76, 3.56] 及び 1.29 [1.18, 1.42] であった。本薬の  $t_{max}$  の中央値は、空腹時投与及び高脂肪食後投与でそれぞれ 2 及び 3 時間であった。
- 本薬単独投与時 (B) に対するオメプラゾール併用投与時 (D) の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.72 [0.63, 0.81] 及び 0.94 [0.84, 1.05] であった。

申請者は、曝露量と有効性及び安全性との関連 (6.2.6 参照) を踏まえると、オメプラゾールとの併用による  $C_{max}$  の低下は本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考えることから、本薬とプロトンポンプ阻害剤等の胃内 pH に影響を及ぼす薬剤との併用が臨床上問題となる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 海外臨床試験

#### 6.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.1-1 : AG881-C-005 試験<2019年5月~9月>)

健康成人 5 例 (PK 解析対象は 5 例) を対象に、本薬の絶対的 BA 及び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、 $^{14}C$  標識体 50 mg を空腹時<sup>36)</sup> に単回経口投与し、その 2 時間後に  $^{13}C_3^{15}N_3$  標識体 100  $\mu$ g を単回静脈内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。

本薬の  $AUC_{inf}$  から算出された絶対的 BA は 34.1% であった。

投与 72 時間後までの血漿中において、主に未変化体及び AGI-69460 が検出された (血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ 66.24 及び 9.10%)。

また、投与 1,056 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 4.52 及び 84.7% であった。投与 408 時間後までの尿中において、未変化体は検出されず、主な代謝物として M266 (N-脱アルキル化体) が検出された (2.54%)。投与 408 時間後までの糞中において、主に未変化体が検出された (55.5%)。

#### 6.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.2-5 : AG881-C-002 試験<2015年6月~実施中 [データカットオフ日 : 2022年10月17日] >)

*IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の進行固形癌患者 93 例 (PK 解析対象は 91 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 10~300 mg を空腹時<sup>39)</sup> に単回経口投与し、3 日間の休薬後、本薬 10~300 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<sup>40)</sup>。

神経膠腫患者における本薬の PK パラメータは表 22 のとおりであった。

<sup>39)</sup> 本薬の投与前 2 時間以上及び投与後 1 時間以上絶食

<sup>40)</sup> 本薬は最大 400 mg まで投与する計画であったものの、神経膠腫患者 52 例において本薬 400 mg を投与された患者はいなかった。

表 22 神経膠腫患者における本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	測定日*1 (日)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> *2 (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
10	1	6	26.7 (64.3)	2.07 (1.00, 4.15)	129 (32.0)	66.3 (26.7)
	18	6	38.9 (49.8)	3.04 (0.85, 10.00)	462 (30.7)	50.3 (38.9)
	32	6	45.7 (39.1) *3	2.08 (1.00, 3.00) *3	559 (50.3) *3	60.7 (50.4) *3
25	1	5	21.8 (38.2)	2.00 (1.00, 71.92)	193 (21.8)	60.2 (94.5) *4
	18	5	63.5 (36.8)	1.00 (0.67, 6.00)	895 (33.2)	68.0 (37.6)
	32	5	66.5 (25.2)	2.17 (1.00, 3.00)	1,105 (27.1)	86.2 (37.7)
50	1	11	63.3 (300.7)	2.00 (0.98, 3.00)	610 (72.7) *5	48.7 (41.9) *6
	18	11	155 (47.5)	2.00 (0.50, 3.02)	2,146 (48.8)	44.0 (65.5) *5
	32	9	206 (59.7)	3.00 (1.00, 4.23)	3,144 (54.3)	63.2 (75.1) *6
100	1	10	104 (70.5)	2.12 (0.50, 9.85)	881 (53.0)	53.4 (70.2) *6
	18	9	194 (52.5)	2.00 (0.53, 4.00)	2,874 (34.8)	43.8 (35.1)
	32	7	233 (43.8)	2.15 (0.95, 6.00)	3,414 (52.5)	52.5 (54.3)
200	1	13	178 (88.3)	2.08 (1.00, 6.00)	1,487 (64.3)	44.1 (51.8) *7
	18	10	394 (40.8)	2.08 (0.50, 8.00)	5,840 (65.9)	42.8 (123.1)
	32	10	361 (75.2)	2.53 (0.92, 8.08)	6,317 (84.2)	61.4 (85.4) *8
300	1	4	302 (104.0)	2.50 (2.00, 8.00)	2,634 (98.7)	27.5、44.1
	18	3	526 (86.3)	2.03 (2.00, 2.95)	8,604 (77.0)	45.9 (76.3)
	32	3	493 (56.3)	1.02 (0.50, 2.03)	9,074 (57.0)	48.5 (98.3)

幾何平均値 (幾何変動係数%) (2 例の場合は個別値)、\*1 : 単回投与開始からの日数、\*2 : 中央値 (最小値, 最大値)、\*3 : 5 例、\*4 : 3 例、\*5 : 10 例、\*6 : 8 例、\*7 : 11 例、\*8 : 9 例

### 6.2.1.3 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.2-1 : AG120-881-C-001 試験<2018 年■■月～実施中 [データカットオフ日 : 20■■年■■月■■日] >)

IDHI 遺伝子変異陽性の非造影病変を有し、かつ手術適応のある Grade 2 又は 3 の神経膠腫患者 22 例 (PK 解析対象は 22 例) <sup>41)</sup> 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比較対照試験が実施された。本薬群の用法・用量は、手術当日を含む手術前の少なくとも 28 日間、本薬 10 又は 50 mg を空腹時 <sup>39)</sup> に QD で反復経口投与とされ、血漿中及び手術により採取された脳腫瘍中本薬濃度が検討された。

その結果、投与第 22 日目の血漿中本薬濃度に対する脳腫瘍中本薬濃度の比 [90%CI] は、本薬 10 mg 群及び 50 mg 群で、それぞれ 2.30 [1.74, 2.85] 及び 2.08 [1.50, 2.67] であった。

### 6.2.1.4 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.3-1 : AG881-C-008 試験<2019 年 10 月～20■■年■■月>)

健康成人 32 例 (日本人 16 例及び外国人 16 例、PK 解析対象はそれぞれ 16 例及び 12 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比較対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 及び 22 日目に、それぞれ本薬 10 及び 50 mg を空腹時 <sup>36)</sup> に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 23 のとおりであった。

<sup>41)</sup> 本薬群に登録された患者

表 23 本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	人種	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> * (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
10	日本人	16	21.34 (39.83)	2.50 (0.83, 6.00)	631.32 (60.09)	103.54 (77.32)
	外国人	12	19.16 (47.49)	1.01 (1.00, 4.00)	468.11 (113.73)	75.97 (207.82)
50	日本人	15	66.65 (48.78)	2.00 (1.00, 6.00)	3,311.73 (60.50)	184.96 (40.60)
	外国人	11	68.29 (54.88)	2.00 (0.50, 3.00)	3,193.13 (78.79)	212.10 (79.13)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、\*：中央値 (最小値, 最大値)

6.2.1.5 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1-1、5.3.3.5-5 : INDIGO 試験<2020年1月～実施中 [データカットオフ日：20■■年■■月■■日] )

IDH1 又は IDH2 遺伝子変異陽性の Grade 2 の神経膠腫患者 331 例を対象に、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が実施された。用法・用量は、本薬 40 mg を QD で反復経口投与することとされ、血漿中本薬及び AGI-69460 濃度が検討された。

本試験においてフィルムコーティング錠が投与された患者 25 例 (PK 解析対象 25 例) における本薬の PK パラメータは表 24 のとおりであった。

表 24 本薬の PK パラメータ

測定日 (日)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> * <sup>1</sup> (h)	AUC <sub>0-4h</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-tau</sub> (ng·h/mL)
1	23	71.74 (76.6)	2.05 (1.87, 3.87)	146.7 (73.1) * <sup>2</sup>	—
29	25	132.8 (73.4)	2.07 (0.50, 4.17)	405.9 (75.9) * <sup>3</sup>	1,988 (94.6) * <sup>2</sup>

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)、\*2：22 例、\*3：24 例

また、第 10 サイクル第 1 日目の本薬投与前における血漿中の本薬に対する AGI-69460 のモル比の幾何平均値は 1.17 であった。

6.2.2 薬物相互作用試験 (CTD5.3.3.4-5 : PKH-95032-009 試験 サブスタディ B<2023年4月～2023年7月>及び CTD5.3.3.4-1 : AG881-C-006 試験<2019年7月～■■月>)

健康成人を対象に、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として実施された臨床試験の結果は表 25 及び表 26 のとおりであった。

表 25 シプロフロキサシンが本薬の 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 (経口投与)	併用薬	併用薬の用法・用量 (経口投与)	例数* <sup>1</sup>	幾何平均値の比* <sup>2</sup> [90%CI]	
					C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
PKH-95032-009 試験 サブスタディ B	第 1 及び 2 期* <sup>3</sup> の第 1 日目に 20 mg を空腹時 <sup>36)</sup> に QD 投与	シプロフロキサシン (中程度の CYP1A2 阻害剤)	第 2 期の第 1～14 日目に 500 mg を BID 投与	26/28* <sup>4</sup>	1.29 [1.16, 1.42]	2.53 [2.02, 3.18]

\*1：併用時/非併用時、\*2：非併用時に対する併用時の比、\*3：第 1 期第 1 日目で第 2 期第 1 日目との間の休薬期間は 21 日間とされた、\*4：AUC<sub>inf</sub> は 13/10

表 26 本薬がラモトリギンの PK に及ぼす影響 (本薬の相互作用薬としての検討)

試験名	本薬の用法・用量 (経口投与)	併用薬	併用薬の用法・用量 (経口投与)	例数* <sup>1</sup>	幾何平均値の比* <sup>2</sup> [90%CI]	
					C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
AG881-C-006 試験	第 2 期の第 1～15 日目に 50 mg を空腹時 <sup>36)</sup> に QD 投与	ラモトリギン (UGT1A4 基質)	第 1 期の第 1 日目及び第 2 期の第 14 日目に 50 mg を QD 投与* <sup>3</sup>	21/22	0.95 [0.90, 1.01]	0.92 [0.88, 0.96]

\*1：併用時/非併用時、\*2：非併用時に対する併用時の比、\*3：第 1 期第 1 日目で第 2 期第 1 日目との間の休薬期間は 20 日間とされた

申請者は、上記の結果を踏まえ、本薬との併用はラモトリギンの曝露量に明確な影響を及ぼさなかったことから、UGT1A4 基質との併用投与に関する注意喚起は不要と考える旨を説明している。

なお、本薬と CYP1A2 阻害剤及び誘導剤との併用投与については、「6.R.2 CYP1A2 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。

### 6.2.3 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 (CTD5.3.3.3-3 : PKH-95032-008 試験<2023 年 3 月～7 月>)

中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害を有する患者 9 例及び健康成人 11 例 (PK 解析対象はそれぞれ 9 例及び 11 例) 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<sup>42)</sup>。用法・用量は、本薬 20 mg を空腹時<sup>36)</sup> に単回経口投与することとされ、血漿中本薬及び AGI-69460 濃度が検討された。

本薬及び AGI-69460 の PK パラメータは表 27 のとおりであった。

表 27 肝機能障害の重症度別の本薬及び AGI-69460 の PK パラメータ

	肝機能障害の程度	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (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 <sub>max</sub>	AUC <sub>0-t</sub>
結合形+非結合形						
本薬	正常	11	36.55 (41.3) *1	1,439 (47.5)	1.01 [0.69, 1.47] *4	1.26 [0.90, 1.76]
	中等度	9	38.49 (60.8)	1,675 (59.2) *2		
AGI-69460	正常	10	1.29 (64.8)	326.4 (164.5)	—	—
	中等度	9	0.87 (53.9)	158.3 (130.2) *3	—	—
非結合形						
本薬	正常	11	0.81 (41.7) *1	31.95 (47.0)	—	—
	中等度	9	1.10 (54.2)	48.59 (51.5) *2	—	—
AGI-69460	正常	10	0.15 (72.9)	36.78 (178.3)	—	—
	中等度	9	0.12 (50.1)	21.22 (129.2) *3	—	—

幾何平均値 (幾何変動係数%)、—: 算出せず、\*1: 10 例、\*2: 8 例、\*3: 4 例、\*4: 治験実施計画書で規定された基準に該当しなかった健康成人 2 例が、除外された

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。  
中等度の肝機能障害による本薬の曝露量の増加が認められたものの、曝露-反応解析の結果 (6.2.6 参照) を踏まえると、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。ただし、本薬は主に肝代謝により消失すること (6.2.1.1 参照) に加え、重度の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験が実施されていないことから、その旨を添付文書で注意喚起する。

なお、重度の肝機能障害を有する患者を対象に、本薬の PK を検討することを目的とした臨床試験の実施を計画中である。

### 6.2.4 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第 I 相試験 (AG881-C-001 試験、AG881-C-002 試験及び AG120-881-C-001 試験) のデータに基づき、血漿中本薬濃度と ΔQTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、

<sup>42)</sup> 中等度の肝機能障害を有する患者を対象とした第 1 期及び軽度 (Child-Pugh 分類 A) の肝機能障害を有する患者を対象とした第 2 期が計画されたが、第 1 期において本薬の曝露量に対する肝機能障害の影響が認められなかったことから、第 2 期は実施されなかった。

本薬 50 及び 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: 228 及び 474 ng/mL) における  $\Delta QTcF$  の 90%CI の上限はいずれも 1 ms 未満と予測された。

以上より、申請者は、本薬を申請用法・用量で投与した際に QT/QTc 間隔の延長を引き起こす可能性は低いと考える旨を説明している。

## 6.2.5 PPK 解析

海外第 I 相 (AG881-C-002 試験、AG881-C-006 試験、AG881-C-007 試験、AG881-C-008 試験、AG120-881-C-001 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (INDIGO 試験) で得られた本薬の PK データ (352 例、7,650 測定時点)<sup>43)</sup> に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version ■■■)。なお、本薬の PK は、1 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴う 3-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、②V2/F 及び③F に対する共変量として、それぞれ①性別及び民族、②性別、並びに③剤形 (素錠及びフィルムコーティング錠) 及び素錠の用量が組み込まれた基本モデル<sup>44)</sup> を用いて、①CL/F、②V2/F、③F 及び④Ka に対する共変量としてそれぞれ、①②体重及び人種 (日本人又は外国人)、③④人種 (日本人又は外国人) が検討された。その結果、①CL/F 及び②V2/F に対する有意な共変量として、人種 (日本人又は外国人) が選択された。

申請者は、最終モデルに共変量として組み込まれた性別について、男性に対する女性における  $AUC_{ss}$  の幾何平均値の比 [95%CI] は 1.57 [1.34, 1.82] であったものの、本薬の曝露量と有効性及び安全性の関連 (6.2.6 参照) を考慮すると、当該共変量が本薬の PK 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旨を説明している。なお、人種が本薬の曝露量に及ぼす影響については「6.2.7 PK の国内外差」の項に記載する。

## 6.2.6 曝露量と有効性及び安全性との関連

### 6.2.6.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第 III 相試験 (INDIGO 試験) の結果に基づき、本薬の曝露量<sup>45)</sup> ( $AUC_{cot}$ <sup>46)</sup>) と PFS、OR、CR + PR 及び TTNI との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と上記の有効性評価項目との間に明確な関連は認められなかった。

<sup>43)</sup> 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)) 又は各カテゴリーの例数は以下のとおりであった。年齢: 40 (16, 77) 歳、体重: 78.2 (43.5, 168) kg、性別: 男性 221 例、女性 131 例、人種: 白人 251 例、黒人又はアフリカ系アメリカ人 7 例、アジア人 43 例 (うち、日本人 35 例)、アメリカンインディアン又はアラスカンネイティブ 1 例、ネイティブハワイアン又はその他の太平洋諸島の人 3 例、その他 3 例、不明 46 例、民族: ラテンアメリカ又はラテン人 57 例、その他 244 例、不明 51 例、アジア人: 非アジア人 309 例、アジア人 43 例、ECOG PS: 0/22 例、1/27 例、不明 303 例、アルブミン: 46 (34, 53) g/L、ALT: 19 (5, 108) IU/L、AST: 20 (9, 72) IU/L、ビリルビン: 0.41 (0.15, 1.70) mg/dL、CLcr: 129 (45.8, 337) mL/min、eGFR: 99.6 (43.0, 262) mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

<sup>44)</sup> 海外第 I 相 (AG881-C-002 試験、AG881-C-006 試験、AG881-C-007 試験、AG881-C-008 試験、AG120-881-C-001 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (INDIGO 試験の外国人データのみ) で得られた本薬の PK データ (333 例、7,316 測定時点) に基づき構築された。

<sup>45)</sup> PPK 解析 (6.2.5 参照) により推定された。

<sup>46)</sup> 投与終了までの定常状態における AUC。AUC<sub>cot</sub> は C<sub>maxeot</sub> 及び C<sub>mineot</sub> と関連していたことを踏まえ、AUC<sub>cot</sub> が用いられた。

### 6.2.6.2 曝露量と安全性との関連

海外第 I 相試験 (AG881-C-002 試験及び AG120-881-C-001 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (INDIGO 試験) の結果に基づき、本薬の曝露量<sup>45)</sup> ( $AUC_{avg}$  及び  $C_{max}$ <sup>47)</sup>) と発疹 (全 Grade 及び Grade 3 以上)、胃腸障害 (Grade 2 以上)、肝機能障害<sup>48)</sup>、肝酵素上昇 (全 Grade 及び Grade 2 以上の臨床検査値 (ALT、AST 又はビリルビン) 異常の新規発現又は悪化)、好中球減少症及び白血球減少症 (全 Grade 及び Grade 3 以上) 等との関連について検討された。その結果、全 Grade の疲労について、本薬の曝露量の増加に伴い疲労の発現頻度が低下する傾向が認められた。その他の事象等の発現頻度と本薬の曝露量に明確な関連は認められなかった。

### 6.2.7 PK の国内外差

申請者は、以下の点を考慮すると、本薬の PK に臨床上問題となる国内外差は認められないと考える旨を説明している。

- 海外第 I 相試験 (AG881-C-008 試験) の日本人と外国人との間で、本薬 10 及び 50 mg を単回経口投与した際の本薬の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと (6.2.1.4 参照)
- 曝露-反応解析の結果、本薬の曝露量と有効性との間に明確な関連が認められず、本薬の曝露量の増加に伴い有害事象の発現が増加する傾向は認められなかったこと (6.2.6 参照)
- PPK 解析の結果、人種 (日本人又は外国人) が  $V2/F$  及び  $CL/F$  に対する共変量として選択されたものの (6.2.5 参照)、外国人と比較して日本人で本薬の曝露量が高い傾向が認められたものの、日本人における本薬の曝露量は外国人における曝露量の範囲内であったこと (図 1)

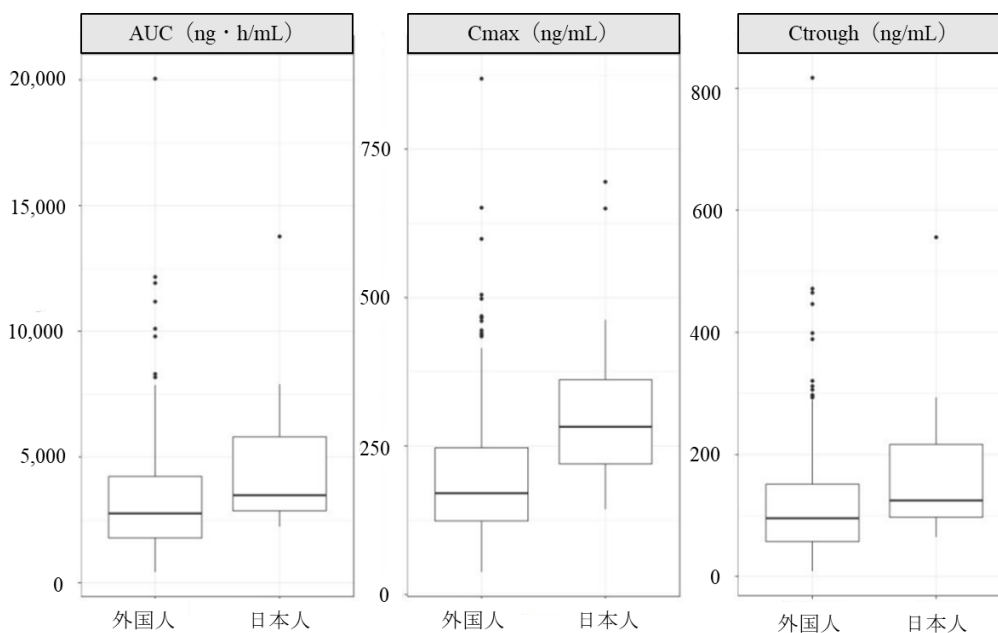


図 1 本薬 40 mg QD 投与時の日本人及び外国人患者における推定 PK 値 (定常状態)

箱及び中心線：25～75 パーセンタイル及び中央値

ひげの下端及び上端：(第一四分位点)  $-1.5 \times$  (四分位範囲) 及び (第三四分位点)  $+1.5 \times$  (四分位範囲)

点：ひげの両端外のデータ

<sup>47)</sup> イベントが発生した患者では、イベント発生時、イベントが発生しなかった患者では、投与終了時までの定常状態における  $C_{max}$

<sup>48)</sup> ALT 又は AST の ULN の 3 倍以上への増加及び ALT 又は AST の増加の前後 10 日以内のビリルビンの ULN の 2 倍以上への増加

## 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、CYP1A2 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用及び腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与に関する検討を除き、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。また、重度の肝機能障害を有する患者を対象に、本薬の PK を検討することを目的とした臨床試験（6.2.3 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 食事の影響について

申請者は、以下の点から、用法・用量に関連する注意の項に食事の 1 時間前から食後 2 時間後まで本薬の投与を避ける旨を注意喚起した上で、用法・用量において本薬は空腹時に投与する旨を設定した（7.R.5 参照）。

- AG881-C-007 試験及び PKH-95032-009 試験の結果、空腹時投与と比較して高脂肪食及び低脂肪食後投与で本薬の曝露量が増加したことを踏まえると（6.1.1.1 及び 6.1.1.2 参照）、食事は本薬の PK に影響を及ぼすと考えること
- 本薬を空腹時（服用前 2 時間以上及び服用後 1 時間以上は絶食）に経口投与することと規定された INDIGO 試験において、本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）

機構は、申請者の説明を了承した。

### 6.R.2 CYP1A2 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 CYP1A2 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 CYP1A2 の基質であること（4.3.1 参照）及び海外第 I 相試験（PKH-95032-009 試験）において、シプロフロキサシン（中程度の CYP1A2 阻害剤）との併用投与が本薬の曝露量に影響を及ぼしたこと（6.2.2 参照）を踏まえ、PBPK モデルを用いて、CYP1A2 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 ■■■ を使用した。本薬の吸収モデルには ADAM モデル、分布モデルには full PBPK モデルを選択した。本薬の代謝における CYP1A2 の寄与率は、AG881-C-005 試験の結果から、97.1% と設定<sup>49)</sup> した。生理学的パラメータ並びにシプロフロキサシン<sup>50)</sup> 以外の CYP1A2 阻害剤及び誘導剤に関連するパラメータは Simcyp の初期設定値を用いた。なお、下記の点等から、CYP1A2 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（AG881-C-007 試験（6.1.1.2 参照））等で得られた本薬の曝露量（オメプラゾールとの併用時を含む）の実測値と上記の PBPK モデルで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で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シプロフロキサシンとの併用投与時における本薬の曝露量の比の実測値と上記の PBPK モデルで得られた推定値は概ね一致したこと

<sup>49)</sup> AG881-C-005 試験において検出された酸化反応を受けていない代謝物である M499 及び M426 の投与放射能に対する割合が、それぞれ 2.68 及び 0.187% であったことに基づき算出された。

<sup>50)</sup> Simcyp の初期設定値を用いた場合、シプロフロキサシンはチザニジン（CYP1A2 基質）との併用時における薬物動態学的相互作用（Clin Pharmacol Ther 2004; 76: 598-606）を過小評価したことから、シプロフロキサシンの CYP1A2 に対する  $K_i$  値として Simcyp の初期設定値を 1/2 倍した値を用いた。

上記の PBPK モデルを用いて、本薬単独投与時に対する CYP1A2 阻害剤及び誘導剤併用投与時における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比を推定した結果は、表 28 のとおりであった。

表 28 CYP1A2 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 又は推定値	本薬の 投与方法	幾何平均値の比 <sup>*1</sup>	
				$C_{max}$	$AUC_{inf}$ <sup>*2</sup>
阻害剤	シプロフロキサシン (中程度の CYP1A2 阻害剤)	実測値 <sup>*3</sup>	単回	1.29	2.53
			単回	1.09	1.70
			反復	1.60	1.78
	フルボキサミン (強い CYP1A2 阻害剤)	推定値	単回	1.11	10.5
			反復	5.70	7.18
誘導剤	フェニトイン (中程度の CYP1A2 誘導剤)	推定値	単回	0.937	0.579
			反復	0.703	0.610
	リファンピシン (中程度の CYP1A2 誘導剤)	推定値	単回	0.935	0.594
			反復	0.702	0.609

\*1：本薬単独投与時に対する CYP1A2 阻害剤又は誘導剤併用投与時の比、\*2：反復投与は  $AUC_{tau}$ 、\*3：海外第 I 相試験 (PKH-95032-009 試験) (6.2.2 参照)

以上の検討結果を踏まえ、下記のように考える。

- 強い CYP1A2 阻害剤であるフルボキサミンとの併用：

上記の PBPK モデルによる推定結果を考慮すると、本薬を投与可能な最低用量である 10 mg QD に減量した場合でも、フルボキサミンとの併用時の曝露量は、INDIGO 試験において臨床的有用性が示された (7.R.2 及び 7.R.3 参照) 用量である本薬 40 mg 投与時の曝露量の約 1.8 倍となることが予測された。当該曝露量における安全性は不明であることから、フルボキサミンについて、添付文書において併用禁忌に設定する。なお、フルボキサミン以外の強い CYP1A2 阻害剤としては enasidenib 及び viloxazine が知られているが、いずれも本邦では未承認である。
- 中程度の CYP1A2 阻害剤との併用：

海外第 I 相試験 (PKH-95032-009 試験) の結果及び上記の PBPK モデルによる推定結果を考慮すると、中程度の CYP1A2 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 CYP1A2 阻害剤との併用は可能な限り避け、やむを得ず中程度の CYP1A2 阻害剤を併用する場合には、本薬の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する旨を添付文書で注意喚起する。
- 弱い CYP1A2 阻害剤との併用：

中程度の CYP1A2 阻害剤との併用が本薬の曝露量に及ぼす影響の程度 ( $AUC_{inf}$  が最大 2.53 倍) を考慮すると、弱い CYP1A2 阻害剤との併用による本薬の曝露量の増加は 2 倍未満と推定されることから、弱い CYP1A2 阻害剤との併用投与に関する注意喚起は不要である。
- 中程度の CYP1A2 誘導剤との併用：

上記の PBPK モデルによる推定結果を考慮すると、本薬の曝露量が低下する可能性があることから、中程度の CYP1A2 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。
- 弱い CYP1A2 誘導剤との併用：

中程度の CYP1A2 誘導剤との併用が本薬の曝露量に及ぼす影響の程度 ( $AUC_{tau}$  が約 0.6 倍) を考慮すると、弱い CYP1A2 誘導剤との併用による本薬の曝露量の低下は 0.6 倍より小さいと考えられることから、弱い CYP1A2 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。

強い CYP1A2 阻害剤であるフルボキサミンとの併用について、PBPK モデルによる推定曝露量の増加の程度 ( $C_{max}$  : 5.07 倍、 $AUC_{tau}$  : 7.18 倍) を考慮すると、本薬の用量調節により安全性を確保することは困難と考えられることから、申請者の説明どおり、併用禁忌に設定することが適切と判断した。また、下記の点等を考慮すると、CYP1A2 阻害剤又は CYP1A2 誘導剤との併用投与について、CYP1A2 の阻害及び誘導の程度にかかわらず、添付文書で注意喚起する必要があると考える。

- 本薬とシプロフロキサシンの臨床薬物相互作用試験の結果
- 上記 PBPK モデルによる推定結果
- 弱い CYP1A2 阻害剤又は弱い CYP1A2 誘導剤と併用した際の本薬の曝露量の推定値又は実測値は得られておらず、これらの併用が本薬の PK に及ぼす影響は不明であること

また、CYP1A2 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 モデルの推定結果等に基づく CYP1A2 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 BCRP、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A 基質との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と BCRP、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A 基質との併用投与について、以下のように説明している。

*in vitro* において、本薬は BCRP を阻害し (4.5.3 参照)、CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A を誘導したこと (4.5.2 項) から、PBPK モデル<sup>51)</sup> を用いて、本薬が BCRP、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A 基質の PK に及ぼす影響を検討した。なお、*in vitro* において、AGI-69460 は BCRP を阻害し (4.5.3 参照)、CYP2B6、2C8、2C9 及び 3A を誘導した (4.5.2 項) もの、本 PBPK モデルでは AGI-69460 による BCRP の阻害及び各 CYP の誘導は考慮されていない。

その結果、BCRP 基質単独投与時に対する本薬併用投与時における BCRP 基質の  $C_{max}$  及び  $AUC_{tau}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は表 29 の (i)、BCRP 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 29 の (ii) のとおりであった。

表 29 本薬が BCRP 基質の PK に及ぼす影響

BCRP の基質	(i)		(ii)	
	<i>in vitro</i> 試験の結果 (4.5.3 参照) に基づき BCRP に対する $K_i$ 値*1 を設定した場合の幾何平均値の比*2		BCRP に対する $K_i$ 値*3 を保守的に設定した場合の幾何平均値の比*2	
	$C_{max}$	$AUC_{tau}$	$C_{max}$	$AUC_{tau}$
ロスバスタチン	1.21	1.05	1.87	1.34

\*1 : 0.61  $\mu\text{mol/L}$ 、\*2 : ロスバスタチン単独投与時に対する本薬併用投与時の比、\*3 : 0.020  $\mu\text{mol/L}$

また、各 CYP 分子種の基質の単独投与時に対する本薬併用投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は表 30 の (i)、各 CYP 分子種の基質に対する本薬の  $\text{Ind}C_{50}$  値を保守的に設定した感度解析の結果は、表 30 の (ii) のとおりであった。

<sup>51)</sup> 本薬のモデルは CYP1A2 阻害剤及び誘導剤が本薬の PK に及ぼす影響の検討に用いられたモデル (6.R.2 参照) と同一であり、生理学的パラメータ並びに BCRP 及び各 CYP 基質に関するパラメータは Simcyp の初期設定値が用いられた。

表 30 本薬が CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A 基質の PK に及ぼす影響

CYP 分子種の基質	(i)		(ii)	
	in vitro 試験 (4.5.2 参照) の結果に基づき各 CYP 分子種に対する IndC <sub>50</sub> 値 <sup>*1</sup> を設定した場合の幾何平均値の比 <sup>*2</sup>		各 CYP 分子種に対する IndC <sub>50</sub> 値 <sup>*3</sup> を保守的に設定した場合の幾何平均値の比 <sup>*2</sup>	
	C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
ブプロピオン (CYP2B6 基質)	0.818	0.789	0.604	0.530
レパグリニド <sup>*4</sup> (CYP2C8 基質)	0.946	0.912	0.808	0.714
S-ワルファリン (CYP2C9 基質)	0.968	0.816	0.911	0.445
S-メフェニトイン (CYP2C19 基質)	0.705	0.650	0.415	0.318
ミダゾラム (CYP3A 基質)	0.208	0.179	0.0775	0.0512

\*1 : CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A に対してそれぞれ 0.223、0.104、0.127、0.156 及び 0.164 µmol/L、\*2 : 各 CYP 分子種の基質単独投与時に対する本薬併用投与時の比、\*3 : CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A に対してそれぞれ 0.0223、0.0104、0.0127、0.0156 及び 0.0164 µmol/L、\*4 : CYP3A 誘導作用の影響は除外した

以上の検討結果を踏まえ、下記のように考える。

- 本薬との併用により、BCRP、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C9 のいずれの基質についても曝露量に臨床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、当該基質との併用投与に関する注意喚起は不要である。
- CYP2C19 基質について、本薬との併用により曝露量が低下する可能性があることから、当該基質のうち治療域の狭い薬剤との併用投与については注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する。
- CYP3A 基質について、本薬との併用によりの曝露量が低下する可能性があることから、当該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で注意喚起する。

なお、本薬と BCRP、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A 基質との薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験の実施を計画中である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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 BCRP、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 基質との併用については、上記の PBPK モデルによる感度解析の結果を考慮すると、本薬との併用投与により当該基質の曝露量が変動する可能性があることから、治療域の広さにかかわらず当該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で注意喚起する必要があると判断した。

また、本薬と BCRP、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A 基質との薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験については、結果が得られ次第、医療現場に情報提供する等、適切に対応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、軽度及び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 (AG881-C-005 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 (6.2.1.1 参照)
- PPK 解析 (6.2.5 参照) により、腎機能<sup>52)</sup> の程度別に本薬の曝露量を推定した結果、腎機能が正常な患者 (210 例) に対する軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者 (それぞれ 56 及び 4 例) における本薬の①C<sub>max</sub>、②AUC<sub>ss</sub> 及び③C<sub>trough</sub> の幾何平均値の比 [95%CI] は、それぞれ①1.28 [1.09, 1.51] 及び 1.21 [0.70, 2.07]、②1.38 [1.13, 1.68] 及び 1.26 [0.65, 2.44] 並びに③1.43 [1.15, 1.79] 及び 1.32 [0.62, 2.82] であり、腎機能障害により本薬の曝露量が増加する可能性が示唆されたものの、曝露-反応解析の結果 (6.2.6 参照) を踏まえると、軽度及び中等度の腎機能障害は本薬の PK に臨床的意義のある影響を及ぼさないと考えること
- 海外第 I 相試験 (AG881-C-002 試験及び AG120-881-C-001 試験) 及び INDIGO 試験における腎機能の程度別の有害事象の発現状況は以下のとおりであり、腎機能の程度に関係なく有害事象を発現していることから、腎機能と有害事象の発現状況に明確な関連はないと考えたこと
  - ◇ 腎機能が正常な患者 (225 例)、並びに軽度 (18 例) 及び中等度 (1 例) の腎機能障害を有する患者における①重篤な有害事象、②Grade 3 以上の有害事象、③本薬の投与中止に至った有害事象、④本薬の休薬に至った有害事象及び⑤本薬の減量に至った有害事象の発現割合 (%) は、それぞれ①8.0、27.8 及び 0、②22.2、33.3 及び 0、③3.1、5.6 及び 0、④28.0、22.2 及び 0、並びに⑤8.4、16.7 及び 0 であった。なお、死亡に至った有害事象は認められなかった。
- 重度の腎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おらず、当該患者に対する本薬の PK 及び安全性は不明であることから、添付文書等を用いて、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意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。

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及び安全性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、重度の腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与に関して注意喚起を行う意義は低いと考える。

## 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

本薬の有効性及び安全性に関する評価資料として、表 31 に示す試験が提出された。なお、AG120-881-C-001 試験には、本薬群に加えイボシデニブ群が設定されていたが、本申請においては本薬群の試験成績のみが提出された。

<sup>52)</sup> eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) が①90 以上、②60 以上 90 未満及び③30 以上 60 未満の場合、それぞれ①正常、②軽度及び③中等度とされた。

表 31 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	INDIGO	III	IDH1 又は IDH2 遺伝子変異陽性の Grade 2 の星細胞腫又は乏突起膠腫患者	< Safety lead-in Cohort > 3 < 本体パート > 331 ①168 ②163  日本人 16 ①7 ②9	< Safety lead-in Cohort > 本薬(フィルムコーティング錠) 40 mg を空腹時に QD 経口投与  < 本体パート > ①本薬(素錠) 50 mg 又は本薬(フィルムコーティング錠) 40 mg を空腹時に QD 経口投与 ②プラセボを空腹時に QD 経口投与	有効性 安全性
	海外	AG881-C-008	I	健康成人	32	第 1 及び 22 日目に、それぞれ本薬(フィルムコーティング錠) 10 及び 50 mg を空腹時に単回経口投与	PK
	海外	AG120-881-C-001	I	IDH1 遺伝子変異陽性の Grade 2 又は Grade 3 の神経膠腫患者	24 ①14 ②10	①本薬(素錠) 50 mg を空腹時に QD 経口投与 ②本薬(素錠) 10 mg を空腹時に QD 経口投与	薬力学 安全性 PK
参考	海外	AG881-C-001	I	IDH1 又は IDH2 遺伝子変異陽性の造血器悪性腫瘍患者	46	本薬(素錠) 25 mg～1,100 mg を空腹時に QD 経口投与	安全性
		AG881-C-002	I	IDH1 又は IDH2 遺伝子変異陽性の進行固形癌患者	93	本薬(素錠) 10～400 mg を空腹時に QD 経口投与、又は本薬(素錠) 200 mg を空腹時に BID 経口投与	安全性 PK 有効性
		AG881-C-005	I	健康成人	5	<sup>14</sup> C 標識体 50 mg を空腹時に単回経口投与し、2 時間後に <sup>13</sup> C <sub>3</sub> <sup>15</sup> N <sub>3</sub> 標識体 100 µg を静脈内投与	PK
		AG881-C-006	I	健康成人	22	ラモトリギン併用下において、本薬(素錠) 50 mg を空腹時に QD 経口投与	PK
		AG881-C-007	I	健康成人	36	①本薬(素錠) 50 mg を空腹時に単回経口投与 ②本薬(フィルムコーティング錠) 50 mg を空腹時に単回経口投与 ③本薬(フィルムコーティング錠) 50 mg を高脂肪食後に単回経口投与 ④オメプラゾールとの併用において、本薬(フィルムコーティング錠) 50 mg を空腹時に単回経口投与	PK
		PKH-95032-008	I	①中等度の肝機能障害を有する成人及び②肝機能が正常な健康成人	20 ① 9 ②11	本薬(フィルムコーティング錠) 20 mg を空腹時に単回経口投与	PK
		PKH-95032-009	I	健康成人	①36 ②28	①本薬(フィルムコーティング錠) 40 mg を空腹時及び低脂肪食後にそれぞれ単回経口投与 ②シプロキサシン併用及び非併用下において、本薬(フィルムコーティング錠) 20 mg を空腹時にそれぞれ単回経口投与	PK

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験において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 国際共同試験

#### 7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.1-3：INDIGO 試験）

IDH1 又は IDH2 遺伝子変異陽性の神経膠腫患者を対象とした、以下の2つのパートからなる国際共同試験が、本邦を含む11の国又は地域、75施設で実施された。

- safety lead-in パート
- 本体パート

##### 7.1.1.1.1 safety lead-in パート<2022年■月～20■年■月>

放射線療法又は化学療法による治療後に増悪した IDH1 又は IDH2 遺伝子変異陽性の Grade 2 又は 3<sup>53)</sup> の日本人神経膠腫患者（18歳以上、目標症例数：3～6例）を対象に、日本人での本薬の忍容性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（フィルムコーティング錠）40 mg を空腹時<sup>39)</sup> に QD 経口投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り継続することとされた。

DLT 評価期間は本薬投与開始後 28 日間とされ、登録された日本人患者 3 例全例に DLT は認められなかったことから、日本人患者における本薬 40 mg QD 投与の忍容性が確認された。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は認められなかった。

##### 7.1.1.1.2 本体パート<2020年1月～実施中 [データカットオフ日：2022年9月6日、2024年3月14日]>

手術歴があり<sup>54)</sup>、放射線療法又は化学療法による治療歴のない IDH1 又は IDH2 遺伝子変異陽性<sup>55)</sup> の Grade 2<sup>53)</sup> の残存又は再発の乏突起膠腫及び星細胞腫患者<sup>56)</sup>（直ちに放射線療法又はアルキル化剤を含む化学療法を行う必要のある患者を除く）（12歳以上かつ体重 40 kg 以上、目標症例数：約 340 例<sup>57)</sup>）を対象に、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、試験開始時点では本薬（素錠）50 mg 又はプラセボを空腹時に QD 経口投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。しかしながら、試験途中で、本薬の製剤及び用量は、AG881-C-007 試験（6.1.1.2 参照）の成績等に基づき、本薬（素錠）50 mg 投与時と同程度の曝露量が期待できる、本薬（フィルムコーティング錠）40 mg 投与に変更された（治験実施計画書第 2 版（2020年3月9日付け））。なお、プラセボ群に割り付けられた患者は、BIRC 判定により疾患進行が確認された場合は、本薬投与に切り替えることが可能とされた。

<sup>53)</sup> WHO 2016 脳腫瘍分類

<sup>54)</sup> 直近の手術（生検を含む）が無作為化より 1 年以上前（IDH 遺伝子検査を目的とした生検を除く）かつ 5 年以内の患者が対象とされた。

<sup>55)</sup> 中央検査機関による検査により IDH1 R132H/C/G/S/L 変異又は IDH2 R172K/M/W/S/G 変異を有することが確認された患者が対象とされた。

<sup>56)</sup> 7.R.2.1 参照

<sup>57)</sup> 主要評価項目とされた改訂 RANO-LGG に基づく BIRC 判定による PFS について、プラセボ群における中央値を 18 カ月、プラセボ群に対する本薬群のハザード比を 0.6 と仮定し、有意水準（片側）を 0.025、イベント数を 164 件とした場合に、検出力が 90% と算出されたことから、観察期間等を考慮して約 340 例と設定された。

本パートの主要評価項目は、改訂 RANO-LGG 基準に基づく BIRC 判定による PFS<sup>58)</sup> と設定された。目標症例数は、試験開始時点では約 366 例（PFS イベントは 198 件）とされたものの、海外規制当局からの助言に基づき、XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）XXXXXXXXXX、約 340 例（PFS イベントは 164 件）に変更された（治験実施計画書改訂第XXXX版（20XXXX年XX月XX日付け））。

本パートでは、以下の解析が規定された。

- 1 回目の中間解析：約 55 件の PFS イベントが発生した時点での PFS の無益性評価
- 2 回目の中間解析：約 123 件の PFS イベントが発生した時点での PFS の無益性及び有効性評価
- 最終解析：約 164 件の PFS イベントが発生した時点での PFS の有効性評価

なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、試験開始時点では Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数を用いることとされていたものの、想定以上に大きな有効性の結果が得られた場合にのみ中間解析で早期有効中止と判断されるように、Gamma family 型 (-24) の  $\alpha$  消費関数に変更された（治験実施計画書改訂第XXXX版（20XXXX年XX月XX日付け））

2 回目の中間解析のデータカットオフ（2022 年 9 月 6 日）時点で本体パートに登録され、無作為化<sup>59)</sup>された 331 例（本薬群 168 例、プラセボ群 163 例）全例が FAS とされ、有効性の解析対象とされた。また、FAS のうち、治験薬が投与されなかった本薬群 1 例を除く 330 例（本薬群 167 例、プラセボ群 163 例）が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた改訂 RANO-LGG 基準に基づく BIRC 判定による PFS の 2 回目の中間解析（2022 年 9 月 6 日データカットオフ）の結果<sup>60)</sup> 及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 32 及び図 2 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 32 PFS の 2 回目の中間解析結果（BIRC 判定、FAS、2022 年 9 月 6 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	168	163
イベント数 (%)	47 (28.0)	88 (54.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	27.7 [17.0, -]	11.1 [11.0, 13.7]
ハザード比 [95%CI] *1		0.39 [0.27, 0.56] *2
p 値 (片側) *3		0.000000067
12 カ月 PFS 率	73.8 [65.3, 80.6]	41.2 [32.1, 50.1]

—：推定不能、\*1：1p19q 共欠損（あり、なし）及び治験責任医師判定によるベースライン時の腫瘍の最大長径（2 cm 以上、2 cm 未満）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2：有意水準に対応した 99.9282%CI は [0.21, 0.73]、\*3：層別 log-rank 検定（層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（片側）0.000359

58) 無作為化日から、画像診断で改訂 RANO-LGG 基準に基づく BIRC 判定による PD が最初に記録された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間とされた。なお、以下の患者は、それぞれ該当する日で打ち切りとすることとされた。

- 次の抗がん剤治療を開始した場合、開始前の最後の疾患評価日
- 2 回以上の疾患評価の欠測がある場合、欠測前の最後の疾患評価日

59) 1p19q 共欠損（あり、なし）及び治験責任医師判定によるベースライン時の腫瘍の最大長径（2 cm 以上、2 cm 未満）が層別因子とされた。

60) BIRC 判定による PFS は、2 人の独立した読影者によって判定することとされた。プラセボ群において治験責任医師により PD と判定された患者のうち 5 例は、1 人目の BIRC 読影者により PD と判定されたことから、治験実施計画書に従い盲検解除及び本薬への切替え投与が許可されたものの、2 人目の BIRC 読影者により PD と判定されなかったことから、当該患者は打ち切りとして取り扱われた。

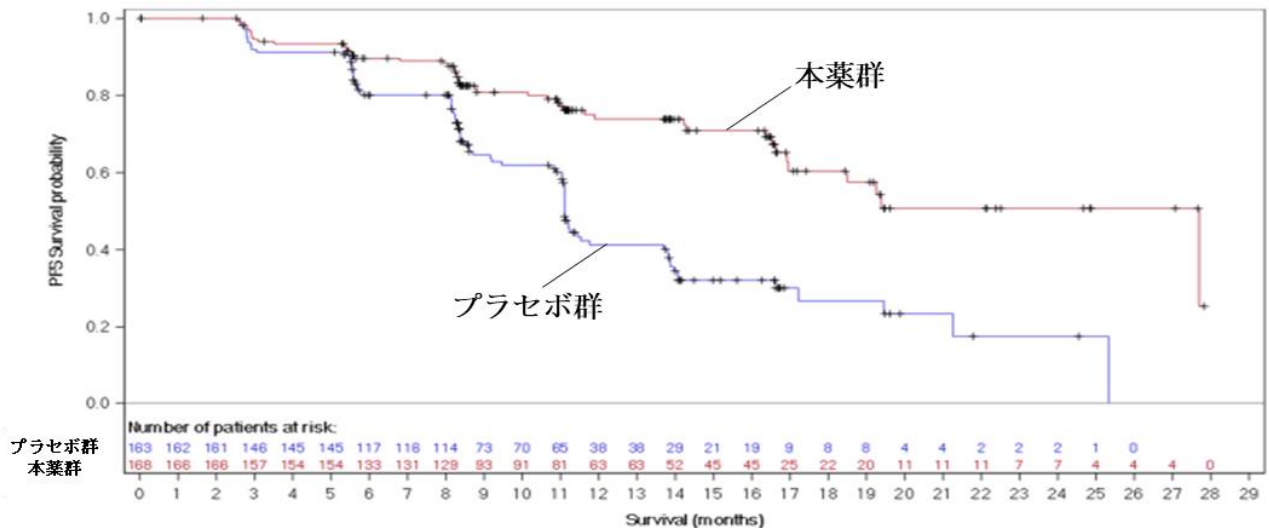


図2 PFSの2回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線（BIRC判定、FAS、2022年9月6日データカットオフ）

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、認められなかった。

IDMCは上記の2回目の中間解析（2022年9月6日データカットオフ）結果に基づき、本パートの盲検解除を推奨した。申請者は、当該推奨に基づき、2023年3月7日に本パートの盲検解除を決定し、盲検解除時にプラセボが投与されていた患者は、本薬への切替を可能とした。

なお、2回目の中間解析のデータカットオフ時点において、本試験のsafety lead-inパートは完了していなかったことから、当該時点では本試験の本体パートに日本人患者は組み入れられていなかったが、safety lead-inパートの終了後、2022年12月から本パートに16例（本薬群7例、プラセボ群9例）の日本人患者が組み入れられた。これらの患者のうち、プラセボ群に組み入れられた患者（9例）全例が盲検解除後に本薬投与に切り替えられた。日本人患者における本薬の有効性及び安全性の解析対象（JAS）は、本パートに無作為化されたすべての日本人患者のうち、割り付けられた群にかかわらず、本薬を1回以上投与された患者16例（本薬群7例、プラセボ群9例）とされ、JASにおける有効性及び安全性は、JASのすべての患者が12カ月以上のPFSの評価を終えた時点、又は治験責任医師判定により疾患進行した時点若しくは同意撤回した時点のうち、最も早い時点で解析することとされた（2022年12月15日付け統計解析計画書補遺第1版）。

JASにおけるBIRC判定によるPFSは表33及び図3のとおりであった（2024年3月14日データカットオフ）。

表33 日本人集団におけるPFSの解析結果（BIRC判定、JAS、2024年3月14日データカットオフ）

	JAS
例数	16
イベント数 (%)	0
中央値 [95%CI] (カ月)	—
12カ月 PFS率 [95%CI] (%)	100 [—, —]

—：推定不能

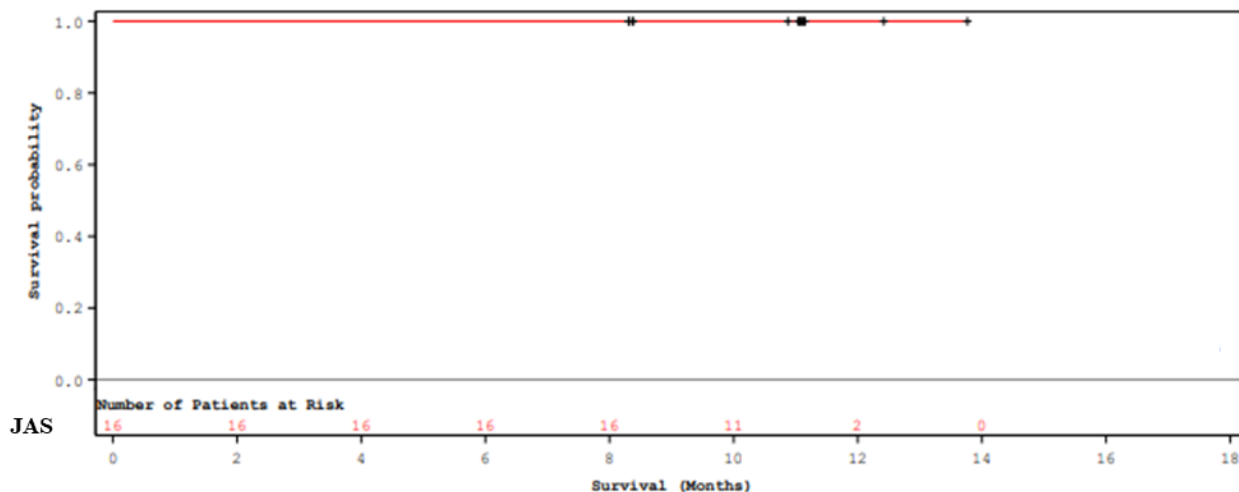


図3 日本人集団における PFS の Kaplan-Meier 曲線 (BIRC 判定、JAS、2024 年 3 月 14 日データカットオフ)

JAS において、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

## 7.1.2 海外試験

### 7.1.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-1 : AG881-C-008 試験<2019 年 10 月~2019 年 12 月>)

日本人及び外国人の健康成人 (目標症例数 : 32 例) を対象に、本薬の PK、安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検比較対照試験が、海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、第 1 及び 22 日目に、それぞれ本薬 (フィルムコーティング錠) 10 及び 50 mg を空腹時<sup>36)</sup> に単回経口投与することとされた。

本試験に登録された 32 例全例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

### 7.1.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : AG120-881-C-001 試験<2018 年■月~実施中 [データカットオフ日 : 20■年■月■日] >)

IDHI 遺伝子変異<sup>61)</sup> 陽性の MRI 評価において非造影病変を有し、かつ手術適応のある Grade 2 又は 3 の神経膠腫患者 (目標症例数 : 45 例) を対象に、本薬及びイボシデニブの安全性、薬力学等を検討することを目的とした無作為化非盲検対照試験が、海外 7 施設で実施された。

用法・用量は、手術当日を含む手術前少なくとも 28 日間、本薬 (素錠) 10 若しくは 50 mg を空腹時<sup>39)</sup> に QD で反復経口投与、イボシデニブ 250 mg を BID 若しくは 500 mg を QD で反復経口投与又は無治療とされ、術後に患者が希望した場合には、本薬又はイボシデニブによる治療<sup>62)</sup> を疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

術前に本薬 50 mg 群、10 mg 群及び無治療群に割り付けられた患者はそれぞれ 12、10 及び 5 例であり、術前に本薬群に割り付けられた患者全例に本薬が投与された。また、術前に無治療群に割り付けられた患者 2 例において術後に本薬が投与され、本薬が投与された合計 24 例が安全性の解析対象とされた。

<sup>61)</sup> R132H

<sup>62)</sup> 術前に本薬群に割り付けられた患者では同一の用法・用量又は本薬 50 mg QD で、無治療群に割り付けられた患者では、本薬 50 mg QD 又はイボシデニブ 500 mg QD で投与することとされた。術前にイボシデニブ群に割り付けられた患者では、イボシデニブ 250 mg BID 又は 500 mg QD で投与することとされた。

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 5 試験（AG881-C-005 試験、AG881-C-006 試験、AG881-C-007 試験、PKH-95032-008 試験及び PKH-95032-009 試験）において（表 31 参照）、治験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。

### 7.2.2 海外試験

#### 7.2.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.5.2-1：AG881-C-001 試験<20■■年■■月～2018 年 3 月>）

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、①25 mg QD 群で 6/9 例（66.7%）、②50 mg QD 群で 3/7 例（42.8%）、③100 mg QD 群で 2/6 例（33.3%）、④200 mg QD 群で 4/7 例（57.1%）、⑤400 mg QD 群で 3/5 例（60.0%）、⑥600 mg QD 群で 3/6 例（50.0%）に認められ、疾患進行による死亡（①2 例、②2 例、③1 例、④全例、⑤全例、⑥1 例）を除く患者の死因は、①多臓器機能不全症候群、敗血症、肺炎及び脳血腫各 1 例、②肺炎 1 例、③頭蓋内出血 1 例、⑥呼吸不全及び肺炎各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

#### 7.2.2.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-3：AG881-C-002 試験<2015 年 6 月～実施中 [データカットオフ日：2022 年 10 月 17 日] >）

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 25 mg QD 群で 1/10 例（10.0%）、50 mg QD 群で 1/18 例（5.6%）、100 mg QD 群で 2/21 例（9.5%）、300 mg QD 群で 1/5 例（20.0%）、400 mg QD 群で 1/6 例（16.7%）に認められ、死因はいずれも疾患進行であった。

## 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、*IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫患者における本薬の有効性及び安全性については、INDIGO 試験の結果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 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）、「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、INDIGO 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

また、申請者は、INDIGO 試験における本体パートの本薬の製剤及び用法・用量を、試験途中で 50 mg（25 mg 錠（素錠）2 錠）の QD 投与から、40 mg（10 mg 又は 40 mg 錠（フィルムコーティング錠）それぞれ 4 錠又は 1 錠）の QD 投与に変更した（7.1.1.1.2 参照）ことについて、以下の点等を踏まえると、本薬の有効性及び安全性評価に影響を及ぼした可能性は低い旨を説明している。

- PPK 解析の結果（図 4）、並びに AG881-C-001 試験、AG881-C-002 試験、AG120-881-C-001 試験及び INDIGO 試験において得られた本薬の曝露量の実測値（表 34）を踏まえると、本薬（素錠）50 mg

又は本薬（フィルムコーティング錠）40 mg を QD 経口投与した場合の曝露量は、概ね類似していたと考えること

- INDIGO 試験の本体パートにおいて本薬 50 mg（素錠）及び対応するプラセボが投与された患者は、それぞれ 168 例中 5 例及び 163 例中 4 例と限られていたことから、INDIGO 試験の成績において本薬（素錠）が投与された患者の有効性及び安全性を評価することには限界があるものの、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連について検討した結果、明確な関連は認められなかったこと（6.2.6 参照）等を考慮すると本薬（素錠）50 mg と本薬（フィルムコーティング錠）40 mg 投与時の曝露量の差異は有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えること

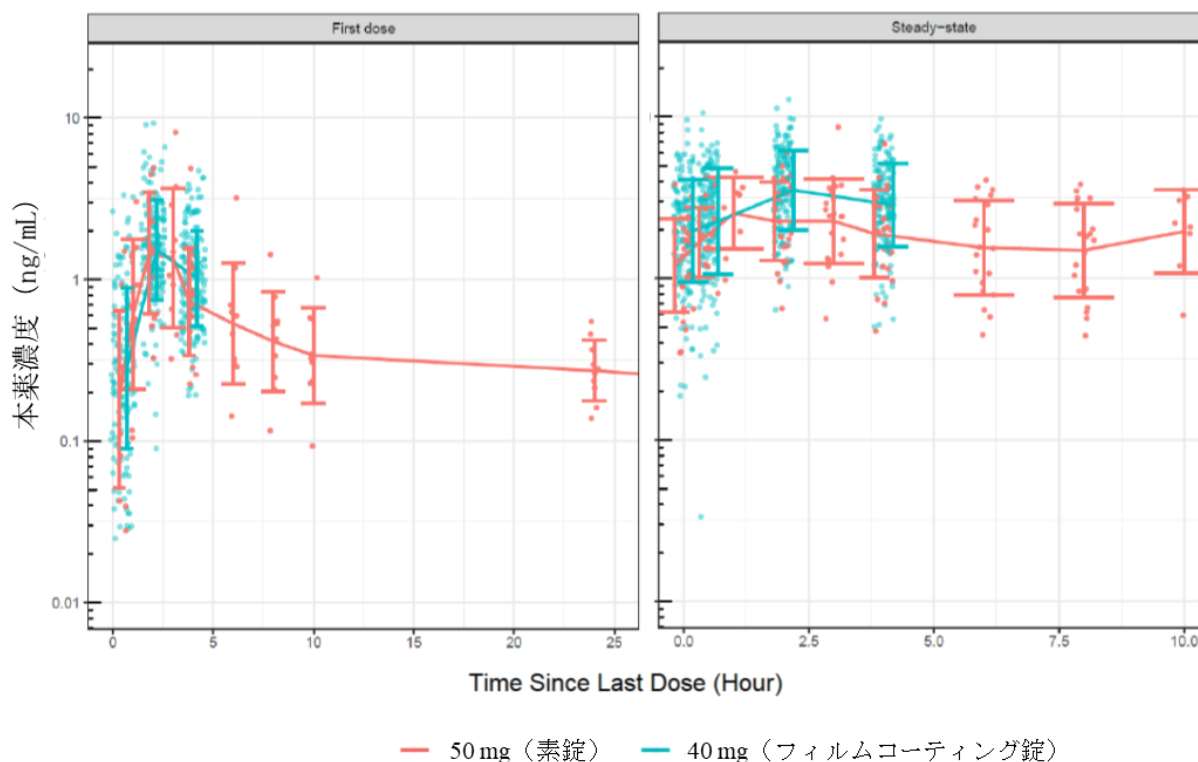


図 4 本薬 50 mg（素錠）又は 40 mg（フィルムコーティング錠）を QD 経口投与時の血漿中本薬濃度の推移（PPK 解析）

表 34 定常状態<sup>1</sup>における本薬（素錠）50 mg 又は本薬（フィルムコーティング錠）40 mg 投与時の本薬の曝露量

試験名	製剤	用法・用量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng・h/mL)
AG881-C-001	25 mg 素錠	50 mg QD	309 (41) * <sup>2</sup>	3,936 (62) * <sup>3</sup>
AG881-C-002			206 (60) * <sup>4</sup>	3,144 (54) * <sup>4</sup>
AG120-881-C-001			110 (66) * <sup>5</sup>	1,518 (65) * <sup>5</sup>
INDIGO	10 mg フィルムコーティング錠	40 mg QD	145 (58) * <sup>6</sup>	2,205 (66) * <sup>7</sup>
	40 mg フィルムコーティング錠		176 (54) * <sup>8</sup>	3,343 (54) * <sup>8</sup>

幾何平均値（幾何変動係数）、\*<sup>1</sup>：AG881-C-001、AG881-C-002 及び INDIGO 試験は第 2 サイクル 1 日目、AG120-881-C-001 は 22 日目、\*<sup>2</sup>：6 例、\*<sup>3</sup>：5 例、\*<sup>4</sup>：9 例、\*<sup>5</sup>：12 例、\*<sup>6</sup>：108 例、\*<sup>7</sup>：104 例、\*<sup>8</sup>：9 例

機構は、申請者の説明を了承し、INDIGO 試験の本体パートについて、素錠が投与された患者及びフィルムコーティング錠が投与された患者を纏めて評価することは可能と判断した。

## 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、直ちに放射線療法又はアルキル化剤を含む化学療法を実施する必要がない *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の Grade 2 の神経膠腫患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

### 7.R.2.1 対象患者及び対照群について

申請者は、INDIGO 試験の本体パートにおける対象患者及び対照群について、以下のように説明している。

INDIGO 試験の計画時点の海外の診療ガイドライン<sup>63)</sup>において、Grade 2 の術後神経膠腫に対する治療選択肢について下記の旨が記載されていた。なお、INDIGO 試験計画時には、本邦において Grade 2 の神経膠腫に係る診療ガイドラインは発行されていなかった。

- ① 40 歳以下で肉眼的全摘出がなされた場合には、経過観察が推奨される。
- ② 上記①に該当しない場合で症状がない又は安定している場合等には、術後の経過観察が治療選択肢となる。

上記に加え、AG881-C-002 試験において非造影病変を有する患者において奏効が認められていたこと<sup>64)</sup>を踏まえ、INDIGO 試験の本体パートでは直ちに放射線療法又はアルキル化剤を含む化学療法を実施する必要がなく、非造影病変<sup>65)</sup>を有する患者を対象とすることとし、下記の組入れ基準を設定した上で、対照群をプラセボと設定した。

- 脳幹浸潤病変、腫瘍による臨床的に重要な機能的障害又は神経認知障害（手術に起因する障害を除く）、コントロール不良の痙攣発作（日常生活活動に支障を来す持続性の発作を有し、かつ抗てんかん薬による3つ以上の治療（うち、少なくとも1つは抗てんかん薬の併用療法）に不応である発作）等、治験責任医師の評価に基づき高リスクの特徴を有する患者は除外する。
- 造影病変を有する患者は、直近2回のMRI評価で病変に変化がなく、最小、非結節性かつ測定不能病変であることがBIRC判定により確認された場合にのみ組み入れる。

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評価結果について

申請者は、INDIGO 試験の本体パートにおける主要評価項目及び当該試験の対象患者に対する有効性について、以下のように説明している。

INDIGO 試験の本体パートの対象患者において、腫瘍の増大を制御することは、腫瘍による圧排及び浸潤を介した神経症状の悪化を遅らせることが期待でき、臨床的意義があることから、INDIGO 試験の本体パートの主要評価項目としてPFSを設定した。

<sup>63)</sup> NCCN ガイドライン (v.2.2018)、EANO ガイドライン (2017 年版)

<sup>64)</sup> 20 年 月 日時点で、非造影病変を有する患者 22 例中 1 例で PR、1 例で MR が認められた。

<sup>65)</sup> MRI 評価方法は、2D T2 強調 MRI 又は 2D T2 強調 fluid attenuated inversion recovery MRI、スライス厚 4 mm 以下（スライス間ギャップなし）と設定された。

INDIGO 試験の本体パートの 2 回目の中間解析において、主要評価項目とされた BIRC 判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された (7.1.1.1.2 参照)。また、当該解析において治験責任医師判定の PFS の結果は、表 35 のとおりであった。

表 35 PFS の 2 回目の中間解析結果 (治験責任医師判定、FAS、2022 年 9 月 6 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	168	163
イベント数 (%)	32 (19.0)	71 (43.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	未達 [27.1, -]	14.1 [11.2, 18.5]
ハザード比 [95%CI] *	0.35 [0.23, 0.54]	

—: 推定不能、\*: 1p19q 共欠損 (あり、なし) 及び治験責任医師判定によるベースライン時の腫瘍の最大長径 (2 cm 以上、2 cm 未満) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

加えて、INDIGO 試験の本体パートの盲検解除が行われた 2023 年 3 月 7 日をデータカットオフとした追加解析を実施した結果は、表 36 及び図 5 のとおりであり、2 回目の中間解析と同様の傾向が示された。

表 36 PFS の解析結果 (BIRC 判定、FAS、2023 年 3 月 7 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	168	163
イベント数 (%)	54 (32.1)	104 (63.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [22.1, -]	11.4 [11.1, 13.9]
ハザード比 [95%CI] *	0.35 [0.25, 0.49]	
12 カ月 PFS 率 [95%CI]	77.3 [70.1, 83.0]	47.3 [39.3, 54.9]
18 カ月 PFS 率 [95%CI]	68.5 [59.9, 75.7]	32.6 [24.6, 41.0]
24 カ月 PFS 率 [95%CI]	58.8 [48.4, 67.8]	26.2 [17.9, 35.3]

—: 推定不能、\*: 1p19q 共欠損 (あり、なし) 及び治験責任医師判定によるベースライン時の腫瘍の最大長径 (2 cm 以上、2 cm 未満) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

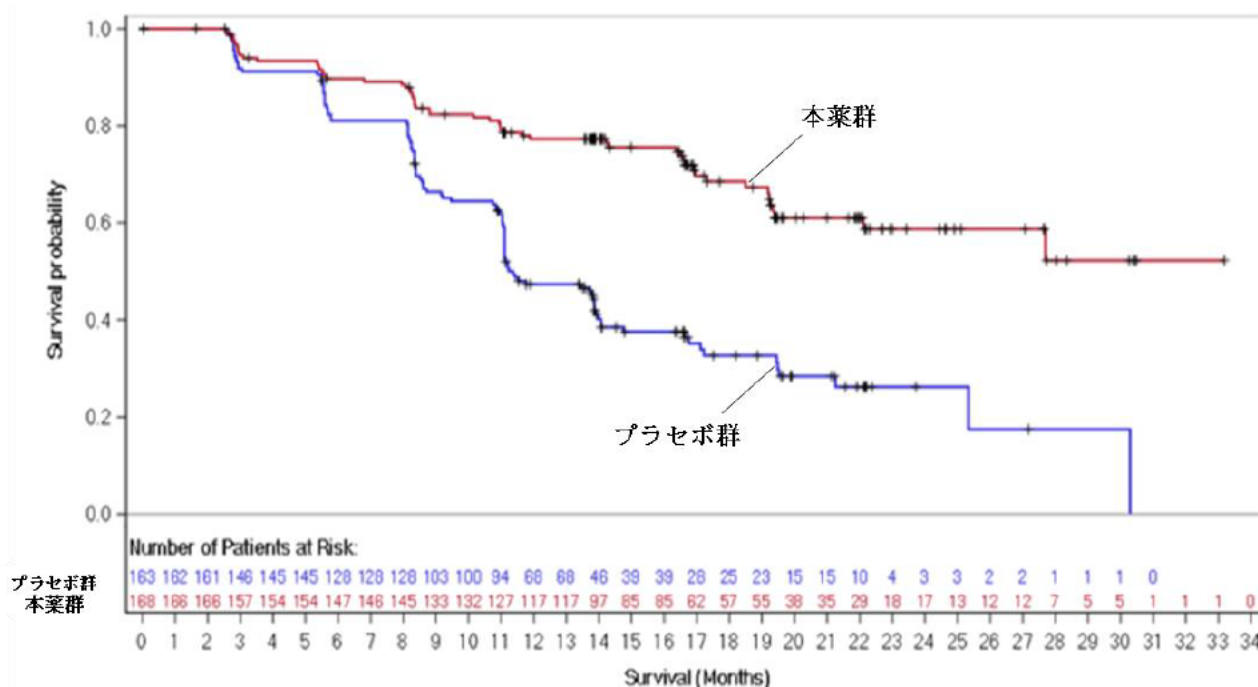


図 5 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (BIRC 判定、FAS、2023 年 3 月 7 日データカットオフ)

加えて、INDIGO 試験の本体パートにおいて副次評価項目とされた OS の 2 回目の中間解析時点及び 2023 年 3 月 7 日をデータカットオフとした OS の追加解析を実施した結果は、それぞれ表 37 及び図 6 のとおりであり、本薬群において短縮する傾向は認められなかった。

表 37 OS の解析結果 (INDIGO 試験、FAS)

	2022 年 9 月 6 日データカットオフ		2023 年 3 月 7 日データカットオフ	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
例数	168	163	168	163
イベント数 (%)	0	0	1 (0.6)	0
中央値 [95%CI] (カ月)	- [-, -]	- [-, -]	- [-, -]	- [-, -]
ハザード比 [95%CI]		-		-

- : 推定不能

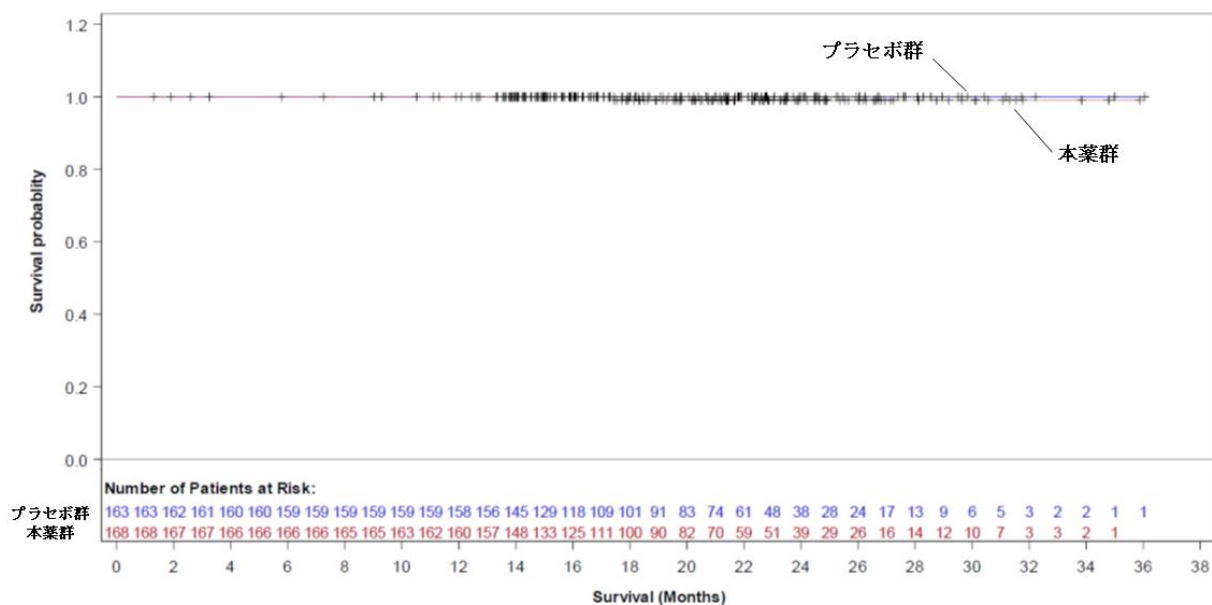


図 6 OS の Kaplan-Meier 曲線 (INDIGO 試験、FAS、2023 年 3 月 7 日データカットオフ)

INDIGO 試験の本体パートの 2 回目の中間解析対象には、日本人患者が含まれなかったものの (7.1.1.1.2 参照)、下記の点を踏まえると、日本人患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

- ① 2024 年 3 月 14 日時点における JAS の PFS の追跡調査期間 (中央値 [95%CI] (カ月) : 11.1 [8.4, 11.1]) 及び 2 回目の中間解析時点における FAS の本薬群での PFS の追跡調査期間 (中央値 [95%CI] (カ月) : 13.7 [11.2, 14.1]) は類似しており、これらの結果 (表 32 及び表 33) から JAS における PFS は、FAS の本薬群における PFS と比較して劣る傾向は認められなかったこと
- ② JAS における PFS について、追跡期間を延長した、20██年██月██日時点における結果 (追跡調査期間 (中央値 [95%CI] (カ月) : 22.1 [16.3, 22.2]) は、表 38 及び図 7 のとおりであり、当該追跡期間と概ね類似した追跡期間である 2023 年 3 月 7 日時点における FAS の PFS (追跡調査期間の中央値 [95%CI] (カ月) : 17.7 [16.7, 19.4]) (表 36) と比較して劣る傾向は認められなかったこと
- ③ JAS と FAS の間で患者背景に明確な差異は認められなかったこと<sup>66)</sup>

<sup>66)</sup> JAS (16 例) 及び FAS (本薬群) (168 例) の①年齢 (中央値)、②性別 (男 : 女)、③KPS (100 : 90-80)、④直近の手術から無作為化までの期間 (中央値)、⑤ベースラインにおける腫瘍径 (2 cm 以上 : 2 cm 未満)、⑥病理組織型 (星細胞腫 : 乏突起膠腫) は、それぞれ①44.0 及び 40.5 歳、②62.5 : 37.5 及び 60.1 : 39.9、③68.8 : 31.3 及び 53.6 : 45.8、④2.0 及び 2.5 年、⑤87.5 : 12.5 及び 82.7 : 17.3、⑥37.5 : 62.5 及び 47.6 : 52.4 であった。

表 38 日本人集団における PFS の解析結果 (BIRC 判定、JAS、20■年■月■日データカットオフ)

	JAS
例数	16
イベント数 (%)	4 (25.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [19.3, —]
12 カ月 PFS 率 [95%CI] (%)	100 [—, —]
18 カ月 PFS 率 [95%CI] (%)	92.3 [56.6, 98.9]
24 カ月 PFS 率 [95%CI] (%)	62.9 [27.1, 84.9]

— : 推定不能

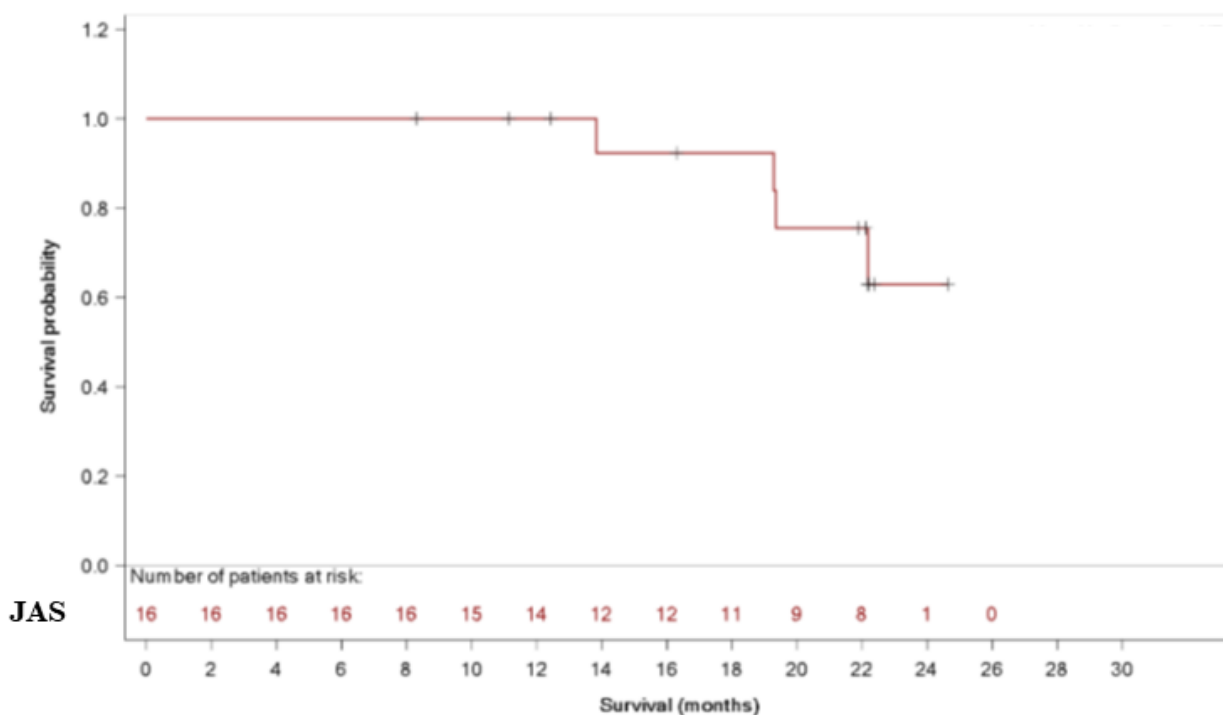


図 7 日本人集団における PFS の Kaplan-Meier 曲線 (BIRC 判定、JAS、20■年■月■日データカットオフ)

以上より、日本人患者を含め、INDIGO 試験の本体パートの対象患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

機構は、IDH 遺伝子変異の種類別の本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

IDH1/2 の変異タンパクはいずれも神経膠腫の腫瘍化に寄与する 2-HG を産生しており、本薬はこれらのいずれのタンパクに対しても阻害作用を示すこと (3.R.1 参照) から、IDH 遺伝子変異の種類にかかわらず本薬の有効性が期待できると考える。

なお、INDIGO 試験の本体パートにおける 2 回目の中間解析における IDH 遺伝子変異の種類別の PFS の解析結果は、表 39 のとおりであり、IDH2 遺伝子変異陽性の患者では、プラセボ群と比較して本薬群の PFS は悪化する傾向が認められた。しかしながら、下記の点を踏まえると当該結果は、IDH2 遺伝子変異陽性の患者に対する本薬の有効性を否定するものではないと考える。

- INDIGO 試験の本体パートの FAS のうち、IDH2 遺伝子変異が認められた患者 (16 例 (4.8%)) は限られていたこと

- *IDH2* 遺伝子変異陽性の患者について、本薬群では 5 例のうち 3 例が星細胞腫であったのに対し、プラセボ群では 11 例全例が乏突起膠腫であったこと<sup>67)</sup> 等、群間で患者背景に不均衡が認められたこと

表 39 *IDH* 遺伝子変異の種類別の PFS の 2 回目の中間解析結果  
(BIRC 判定、FAS、2022 年 9 月 6 日データカットオフ)

	<i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性		<i>IDH2</i> 遺伝子変異陽性	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
例数	163	152	5	11
イベント数 (%)	44 (27.0)	84 (55.3)	3 (60.0)	4 (36.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	27.7 [17.0, -]	11.1 [11.0, 11.5]	14.3 [2.8, -]	- [5.6, -]
ハザード比 [95%CI] *	0.35 [0.24, 0.51]		1.61 [0.35, 7.33]	

—: 推定不能、\*: 非層別 Cox 比例ハザードモデル

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加え、下記の点等を考慮すると、直ちに放射線療法又はアルキル化剤を含む化学療法を実施する必要がない *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の Grade 2 の神経膠腫患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 腫瘍の増大を制御し、腫瘍による症状の増悪を抑制することは、INDIGO 試験の本体パートの対象患者に対する治療の目的の一つであり、INDIGO 試験の本体パートの本薬群において認められた PFS の延長効果には、臨床的意義があると考えこと
- 日本人患者に対する有効性について、対照群との比較ができない JAS の time to event の結果を FAS の time to event の結果と比較して有効性を評価することには限界があるものの、以下の点等を考慮すると、日本人患者に対しても本薬の有効性は期待できると考えること
  - 本薬の PK (6.2.7 参照) 及び Grade 2 の神経膠腫の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと

また、*IDH* 遺伝子変異の種類別の有効性に関して、申請者の説明については一定の理解は可能であるものの、*IDH2* 遺伝子変異の種類によっては本薬の阻害作用が弱い可能性も示唆されていることを踏まえると (3.R.1 参照)、INDIGO 試験における *IDH* 遺伝子変異の種類別の本薬の有効性の結果について、資材等を用いて医療現場へ情報提供するとともに、製造販売後も *IDH* 遺伝子変異の種類別の本薬の有効性に関する情報収集を行い、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。

### 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、*IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫患者における本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、肝機能障害であると判断した。

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、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

<sup>67)</sup> 星細胞腫と比較して乏突起膠腫は予後が良好である旨が報告されている (Neurooncol Adv 2023; 5: vdad036 等)。

### 7.R.3.1 安全性のプロファイル及び国内外差について

申請者は、INDIGO 試験の安全性情報を基に、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、以下のように説明している。

INDIGO 試験（データカットオフ：2022年9月6日（安全性解析対象集団）、2024年3月14日（日本人））における安全性の概要は表40のとおりであった。なお、INDIGO 試験の本体パートのプラセボ群のうち、本薬投与に切り替えられた患者については、切替え後に認められた有害事象を「本薬切替え集団」として集計した。また、日本人については、JASのうち本薬群に割り付けられた患者と safety lead-in パートに組み入れられた患者を纏めて「本薬投与集団」とした。

表40 安全性の概要  
(INDIGO 試験、データカットオフ：2022年9月6日（安全性解析対象集団）、2024年3月14日（日本人）)

	例数 (%)				
	安全性解析対象集団			日本人	
	本薬群 167例	プラセボ群 163例	本薬切替え集団 52例	本薬投与集団 10例	本薬切替え集団 9例
全有害事象	158 (94.6)	152 (93.3)	40 (76.9)	10 (100)	9 (100)
Grade 3以上の有害事象	38 (22.8)	22 (13.5)	6 (11.5)	3 (30.0)	2 (22.2)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	11 (6.6)	8 (4.9)	4 (7.7)	2 (20.0)	1 (11.1)
投与中止に至った有害事象	6 (3.6)	2 (1.2)	1 (1.9)	3 (30.0)	0
休薬に至った有害事象	50 (29.9)	37 (22.7)	11 (21.2)	4 (40.0)	5 (55.6)
減量に至った有害事象	18 (10.8)	5 (3.1)	2 (3.8)	1 (10.0)	4 (44.4)

また、INDIGO 試験の本体パートにおいて、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が一定以上高かった有害事象は表41のとおりであった。プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が2%以上高かった重篤な有害事象、死亡に至った有害事象はなかった。

表 41 プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった\*有害事象  
(INDIGO 試験、データカットオフ：2022 年 9 月 6 日 (安全性解析対象集団))

	例数 (%)	
	安全性解析対象集団	
	本薬群 167 例	プラセボ群 163 例
全有害事象		
ALT 増加	65 (38.9)	24 (14.7)
AST 増加	48 (28.7)	13 (8.0)
下痢	41 (24.6)	27 (16.6)
GGT 増加	26 (15.6)	8 (4.9)
高血糖	16 (9.6)	7 (4.3)
食欲減退	15 (9.0)	6 (3.7)
Grade 3 以上の有害事象		
ALT 増加	16 (9.6)	0
AST 増加	7 (4.2)	0
投与中止に至った有害事象		
ALT 増加	5 (3.0)	0
休薬に至った有害事象		
ALT 増加	24 (14.4)	3 (1.8)
AST 増加	10 (6.0)	3 (1.8)
GGT 増加	4 (2.4)	0
減量に至った有害事象		
ALT 増加	13 (7.8)	1 (0.6)

\*：全有害事象は5%以上、その他の事象は2%以上プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった事象

INDIGO 試験の本薬群において外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は表 42 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が5%以上高くかつ日本人患者において2例以上に認められた重篤な有害事象、死亡に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

表 42 外国人患者 (安全性解析対象集団) と比較して日本人患者 (本薬投与集団) において発現割合が高かった有害事象\* (INDIGO 試験、データカットオフ：2022 年 9 月 6 日 (安全性解析対象集団)、2024 年 3 月 14 日 (日本人))

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	日本人 本薬投与集団 10 例	外国人 安全性解析対象集団 (本薬群) 167 例
	全有害事象	
ALT 増加	7 (70.0)	65 (38.9)
AST 増加	5 (50.0)	48 (28.7)
GGT 増加	3 (30.0)	26 (15.6)
血中 ALP 増加	2 (20.0)	6 (3.6)
発熱	2 (20.0)	5 (3.0)
アレルギー性結膜炎	2 (20.0)	0
Grade 3 以上の有害事象		
ALT 増加	2 (20.0)	16 (9.6)
AST 増加	2 (20.0)	7 (4.2)
投与中止に至った有害事象		
ALT 増加	2 (20.0)	5 (3.0)
休薬に至った有害事象		
ALT 増加	2 (20.0)	24 (14.4)

\*：全有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は10%以上、それ以外の有害事象は5%以上高く、かつ日本人患者において2例以上に認められた事象

機構は、本薬に関して比較的長期間の投与が想定されることを踏まえ、長期投与時の安全性について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

INDIGO 試験における 2023 年 9 月 6 日をデータカットオフ日<sup>68)</sup>とした安全性解析対象集団における安全性の概要及びプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が一定以上高かった有害事象は、それぞれ表 43 及び表 44 のとおりであった。プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が 2%以上高かった重篤な有害事象、死亡に至った有害事象はなかった。

表 43 2023 年 9 月 6 日データカットオフにおける安全性の概要 (INDIGO 試験、安全性解析対象集団)

	例数 (%)		
	本薬群 167 例	プラセボ群 163 例	本薬切替え投与集団 142 例
全有害事象	165 (98.8)	155 (95.1)	124 (87.3)
Grade 3 以上の有害事象	47 (28.1)	26 (16.0)	19 (13.4)
死亡に至った有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	21 (12.6)	10 (6.1)	9 (6.3)
投与中止に至った有害事象	8 (4.8)	2 (1.2)	3 (2.1)
休薬に至った有害事象	57 (34.1)	41 (25.2)	37 (26.1)
減量に至った有害事象	20 (12.0)	7 (4.3)	10 (7.0)

表 44 2023 年 9 月 6 日データカットオフにおけるプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった\*有害事象 (INDIGO 試験、安全性解析対象集団)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	本薬群 167 例	プラセボ群 163 例
全有害事象		
ALT 増加	74 (44.3)	29 (17.8)
AST 増加	57 (34.1)	16 (9.8)
下痢	46 (27.5)	32 (19.6)
GGT 増加	32 (19.2)	8 (4.9)
低リン血症	17 (10.2)	8 (4.9)
高血糖	16 (9.6)	7 (4.3)
注意力障害	10 (6.0)	1 (0.6)
Grade 3 以上の有害事象		
ALT 増加	17 (10.2)	2 (1.2)
AST 増加	8 (4.8)	0
投与中止に至った有害事象		
ALT 増加	6 (3.6)	0
AST 増加	4 (2.4)	0
休薬に至った有害事象		
ALT 増加	28 (16.8)	5 (3.1)
AST 増加	12 (7.2)	4 (2.5)
GGT 増加	4 (2.4)	0
減量に至った有害事象		
ALT 増加	15 (9.0)	2 (1.2)

\*: 全有害事象は 5%以上、その他の事象は 2%以上プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった事象

INDIGO 試験の 2022 年 9 月 6 日及び 2023 年 9 月 6 日データカットオフの間で、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高い有害事象は類似しており、安全性プロファイルは一貫していた。

<sup>68)</sup> 当該時点における投与期間の中央値は、本薬群で 23.1 カ月、プラセボ群で 14.7 カ月であった。なお、2 回目の中間解析時点での投与期間の中央値は、本薬群で 12.7 カ月、プラセボ群で 11.2 カ月であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

INDIGO 試験において認められた有害事象については、本薬投与時に発現する可能性がある。また、INDIGO 試験において本薬が投与された日本人患者数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、INDIGO 試験において外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった事象については本薬投与時に注意する必要がある。したがって、本薬投与時には本薬との関連も考慮しつつ患者の状態を注意して観察する必要がある。しかしながら、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

以下の項では、INDIGO 試験の本体パートにおいてプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった事象（肝機能障害）、有害事象としては報告されなかったものの、INDIGO 試験の本体パートにおいてプラセボ群と比較して本薬群で多く認められた悪性転化、及び本薬と同様に IDH 阻害作用を有するイボシデニブの注意すべき事象（末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）及び QT 間隔延長）に着目して検討を行った。

### 7.R.3.2 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

INDIGO 試験における肝機能障害<sup>69)</sup>の発現状況は、表 45 及び表 46 のとおりであった。INDIGO 試験の本薬群、プラセボ群及び日本人本薬投与集団における肝機能障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 57（1,451）、116（5,308）及び 41（14,45）であった。

表 45 肝機能障害の発現状況  
(INDIGO 試験、データカットオフ：2022 年 9 月 6 日（安全性解析対象集団）、2024 年 3 月 14 日（日本人）)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)					
	安全性解析対象集団				日本人	
	本薬群 167 例		プラセボ群 163 例		本薬投与集団 10 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害*	73 (43.7)	19 (11.4)	34 (20.9)	2 (1.2)	7 (70.0)	2 (20.0)
ALT 増加	65 (38.9)	16 (9.6)	24 (14.7)	0	7 (70.0)	2 (20.0)
AST 増加	48 (28.7)	7 (4.2)	13 (8.0)	0	5 (50.0)	2 (20.0)
GGT 増加	26 (15.6)	5 (3.0)	8 (4.9)	2 (1.2)	3 (30.0)	1 (10.0)
血中ビリルビン増加	6 (3.6)	1 (0.6)	4 (2.5)	0	1 (10.0)	0
血中 ALP 増加	6 (3.6)	0	2 (1.2)	0	2 (20.0)	0
脂肪肝	2 (1.2)	0	0	0	0	0
抱合ビリルビン増加	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0
自己免疫性肝炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
肝の良性新生物	1 (0.6)	0	0	0	0	0
肝不全	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
肝壊死	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
低アルブミン血症	1 (0.6)	0	0	0	0	0

\*：集計対象とされた事象の合計

<sup>69)</sup> MedDRA SMQ の「薬剤に関連する肝障害」又は MedDRA PT の「血中アルブミン減少」若しくは「免疫性胆汁うっ滞」に該当する事象を集計した。

表 46 重篤な肝機能障害等の発現状況  
(INDIGO 試験、データカットオフ：2022 年 9 月 6 日 (安全性解析対象集団)、2024 年 3 月 14 日 (日本人))

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)		
	安全性解析対象集団		日本人
	本薬群 167 例	プラセボ群 163 例	本薬投与集団 10 例
死亡に至った肝機能障害	0	0	0
重篤な肝機能障害	3 (1.8)	0	1 (10.0)
ALT 増加	1 (0.6)	0	1 (10.0)
自己免疫性肝炎	1 (0.6)	0	0
肝不全	1 (0.6)	0	0
AST 増加	0	0	1 (10.0)
投与中止に至った肝機能障害	6 (3.6)	0	2 (20.0)
ALT 増加	5 (3.0)	0	2 (20.0)
AST 増加	3 (1.8)	0	0
自己免疫性肝炎	1 (0.6)	0	0
GGT 増加	1 (0.6)	0	0
休薬に至った肝機能障害	28 (16.8)	5 (3.1)	2 (20.0)
ALT 増加	24 (14.4)	3 (1.8)	2 (20.0)
AST 増加	10 (6.0)	3 (1.8)	1 (10.0)
GGT 増加	4 (2.4)	0	0
脂肪肝	1 (0.6)	0	0
減量に至った肝機能障害	14 (8.4)	2 (1.2)	1 (10.0)
ALT 増加	13 (7.8)	1 (0.6)	1 (10.0)
AST 増加	2 (1.2)	0	1 (10.0)
GGT 増加	1 (0.6)	1 (0.6)	0

また、INDIGO 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が発現した患者の詳細は、表 47 のとおりであった。

表 47 INDIGO 試験で本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が発現した患者一覧

年齢	性別	MedDRA PT (ver.26.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
4■	女	自己免疫性肝炎	4	123	12	中止	後遺症あり
		ALT 増加	4	43	13	中止	回復
7■	男	AST 増加	3	43	27	不変	回復
		ALT 増加	3	56	19	非該当*	回復
5■	女	ALT 増加	4	92	40	中止	回復
4■	女	肝不全	3	246	46	非該当*	回復

\*：当該事象の発現前に投与中止されていた

本薬の臨床試験及び海外製造販売後の使用において、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) の臨床検査値に関する基準に該当する肝機能障害が発現した患者の詳細は表 48 のとおりであった。

表 48 本薬との因果関係が否定できない Hy's law の臨床検査値に関する基準に該当する肝機能障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT (ver.27.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
INDIGO	4■	女	自己免疫性肝炎	4	128	28	中止	後遺症あり
	4■	女	肝不全	4	247	45	非該当*1	回復
	5■*2	男	ALT 増加	4	30	82	中止	回復
			AST 増加	4	30	71	中止	回復
VORA- EAP-02*3	4■	女	ALT 増加	4	37	18	中止	軽快
			AST 増加	4	37	18	中止	軽快
			血中ビリルビン増加	2	54	8	中止	軽快
	4■	男	ALT 増加	4	124	75	中止	回復
			AST 増加	4	124	75	中止	回復
			抱合ビリルビン増加	4	124	75	中止	軽快
			血中ビリルビン増加	4	124	75	中止	回復
			薬剤性肝障害	4	124	75	中止	軽快
製造販売後	4■	女	高トランスアミナーゼ血症	4	82	48	中止	軽快
			薬物性肝障害	4	113	17	非該当*1	軽快
			肝不全	4	114	16	非該当*1	軽快
			血中ビリルビン増加	4	114	16	非該当*1	軽快
			肝壊死	4	116	15	非該当*1	軽快
			急性肝炎	4	116	14	非該当*1	軽快
			肝性脳症	4	119	11	非該当*1	軽快

\*1：当該事象の発現前に投与中止されていた、\*2：本薬切替え集団であり、発現時期は本薬投与開始からの日数、\*3：海外の *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫患者が対象とされた expanded access protocol

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

INDIGO 試験の本薬群において肝機能障害が一定の発現割合で認められていること、本薬の臨床試験等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及び Hy's law の臨床検査値に関する基準に該当する肝機能障害が複数例認められていることから、本薬の投与に際しては肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況並びに投与開始前及び投与中の定期的な血液検査並びに肝機能障害発現時の対処法について、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.3.3 悪性転化

申請者は、本薬投与による悪性転化について、以下のように説明している。

INDIGO 試験の本体パートにおいて、悪性転化は有害事象として収集しなかったものの、本薬又はプラセボの投与中止後の手術における病理組織学的検査で Grade 3 又は 4 と確認された場合を「悪性転化」と定義した。INDIGO 試験の盲検解除時（2023年3月7日データカットオフ）での悪性転化までの期間は表 49 のとおりであった。

表 49 悪性転化までの期間  
(INDIGO 試験、FAS、データカットオフ：2023年3月7日データカットオフ)

	例数	
	本薬群 168 例	プラセボ群 163 例
イベント数 (%)	6 (3.6)	2 (1.2)
悪性転化までの期間中央値 [最小、最大] (カ月)	16.6 [6.9, 22.5]	9.2 [9.0, 9.4]

また、INDIGO 試験において 20■■年■■月■■日時点までに悪性転化が確認された患者の詳細は、表 50 のとおりであった。なお、日本人患者において悪性転化が確認された患者はいなかった。

表 50 悪性転化が確認された患者の詳細 (INDIGO 試験、データカットオフ：20■■年■■月■■日)

群	年齢	性別	病理組織型	悪性転化までの期間 (カ月)		悪性転化後の Grade
				無作為化から	診断から	
本薬群	3	男	星細胞腫	21.1	61.2	3
	4	男	星細胞腫	6.9	62.9	3
	3	男	星細胞腫	18.0	43.7	3
	2	男	星細胞腫	15.2	44.6	4
	4	女	乏突起膠腫	22.5	43.2	3
	3	男	星細胞腫	13.0	28.5	4
	6	女	乏突起膠腫	24.5	74.3	3
	3	男	星細胞腫	39.6	102.1	4
	3	男	星細胞腫	33.5	64.8	4
プラセボ群	3	女	星細胞腫	9.0	26.1	4
	2	男	星細胞腫	9.4	25.4	3
本薬切替え集団	3	男	乏突起膠腫	5.7	37.2	4
	3	女	星細胞腫	10.8	25.9	3
	4	男	星細胞腫	36.6	60.4	3
	3	男	星細胞腫	28.9	48.3	3
	4	女	乏突起膠腫	35.4	69.3	3
	5	男	乏突起膠腫	20.5	58.1	3

なお、MedDRA HLGТ の「悪性および詳細不明の神経系新生物 NEC」に該当する事象を検討した結果、INDIGO 試験において該当する事象は認められなかった。また、本薬の臨床試験及び海外製造販売後の使用において認められた該当する事象は、いずれも非重篤な事象であった。

INDIGO 試験において、悪性転化が確認された患者はプラセボ群と比較して、本薬群に多い傾向が認められたものの、下記の点を踏まえると、本薬投与により悪性転化が促進されるリスクは認められないと考えることから、特段の注意喚起は不要と考える。

- INDIGO 試験において悪性転化が認められた患者数は限られており、当該試験の結果に基づき本薬の悪性転化リスクについて結論付けることは困難と考えること
- 以下の報告等を踏まえると、INDIGO 試験において認められた悪性転化の発現時期は、*IDH* 遺伝子変異陽性の Grade 2 神経膠腫における自然経過と明確に異なる傾向は認められないと考えること
  - Grade 2 神経膠腫患者において、手術以外に化学療法又は放射線治療による治療歴がない場合でも一定の頻度で悪性転化が認められること (Neurooncol Adv 2023; 5: vdad036)
  - 乏突起膠腫と比較して星細胞腫において悪性転化リスクが高い旨が報告されていること (Neurooncol Adv 2023; 5: vdad036 等)
  - 乏突起膠腫患者における診断から悪性転化までの期間 (平均) は Grade 2 から Grade 3 で 82.4 カ月と報告されていること (Neurooncol Adv 2023; 5: vdad036 等)
  - 星細胞腫患者における診断から悪性転化までの期間 (平均) は Grade 2 から Grade 3 で 47.5 カ月、Grade 2 から Grade 4 で 46.9 カ月と報告されていること (Neurooncol Adv 2023; 5: vdad036)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

悪性転化は INDIGO 試験の対象患者における自然経過において認められる事象であり、INDIGO 試験のプラセボ群では本薬への切替え投与が許容されたことも踏まえると、INDIGO 試験の結果から本薬投与による悪性転化促進リスクを結論付けることは困難である。しかしながら、INDIGO 試験のプラセボ群と比較して本薬群において悪性転化が多く認められる傾向があったことを踏まえると、臨床試験にお

ける悪性転化の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、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.3.4 末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）

申請者は、本薬投与による末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）について、以下のように説明している。

INDIGO 試験における末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）<sup>70)</sup> の発現状況は、表 51 のとおりであり、死亡に至った末梢神経障害、重篤な末梢神経障害、並びに治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った末梢神経障害を発現した患者は認められなかった。INDIGO 試験の本薬群及びプラセボ群における末梢神経障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 77.5（22, 221）及び 110（57, 163）であった。

表 51 末梢神経障害の発現状況  
(INDIGO 試験、データカットオフ：2022 年 9 月 6 日（安全性解析対象集団）、2024 年 3 月 14 日（日本人）)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)					
	安全性解析対象集団				日本人	
	本薬群 167 例		プラセボ群 163 例		本薬投与集団 10 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢神経障害*	4 (2.4)	0	2 (1.2)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0	0	0
神経圧迫	1 (0.6)	0	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.6)	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	1 (0.6)	0	0	0

\*：集計対象とされた事象の合計

また、本薬の臨床試験及び海外製造販売後の使用において、重篤な末梢神経障害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。

末梢神経障害について、本薬投与との因果関係が否定できない重篤な事象は認められなかったこと、及び INDIGO 試験の本薬群とプラセボ群との間で末梢神経障害の発現状況に明確な差異がないことを考慮すると、特段の注意喚起は必要ないと判断した。

#### 7.R.3.5 QT 間隔延長

申請者は、本薬投与による QT 間隔延長について、以下のように説明している。

INDIGO 試験における QT 間隔延長<sup>71)</sup> の発現状況は、表 52 のとおりであり、本薬群及びプラセボ群における QT 間隔延長の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 156（28, 351）及び 254（122, 270）であった。なお、INDIGO 試験において、死亡に至った QT 間隔延長、重篤な QT 間隔延長、並びに治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った QT 間隔延長を発現した患者は認められなかった。

<sup>70)</sup> 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」に該当する事象を集計した。

<sup>71)</sup> MedDRA SMQ の「トルサード ド ポアント/QT 延長（広域）」に該当する事象を集計した。

表 52 QT 間隔延長の発現状況  
(INDIGO 試験、データカットオフ：2022 年 9 月 6 日 (安全性解析対象集団)、2024 年 3 月 14 日 (日本人))

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)					
	安全性解析対象集団				日本人	
	本薬群 167 例		プラセボ群 163 例		本薬投与集団 10 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
QT 間隔延長*	6 (3.6)	3 (1.8)	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0
失神	3 (1.8)	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
心電図 QT 延長	2 (1.2)	0	2 (1.2)	0	0	0
意識消失	1 (0.6)	0	0	0	0	0

\*：集計対象とされた事象の合計

また、INDIGO 試験における QTcF 値の変化等の発現状況は表 53 のとおりであった。

表 53 QTcF 値の変化等の発現状況

	例数 (%)		
	安全性解析対象集団		日本人
	本薬群 167 例	プラセボ群 163 例	本薬投与集団 10 例
最大値			
>480 ms 超	1 (0.6)	1 (0.6)	0
>500 ms 超	0	0	0
>550 ms 超	0	0	0
ベースラインからの増加 (最大値)			
>30 ms	36 (21.6)	32 (19.6)	0
>60 ms	4 (2.4)	2 (1.2)	0
>100 ms	0	0	0
ベースラインからの増加 (最大値の平均値) [90%CI] (ms)	21.0 [18.9, 23.0]	19.6 [17.7, 21.6]	9.4 [5.1, 13.7]

本薬の臨床試験及び海外製造販売後の使用において、本薬との因果関係が否定できない重篤な不整脈 (トルサード・ド・ポアント、心室性頻脈、心室細動又は心室粗動) 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。

QT 間隔延長について、カニクイザルを用いた本薬の毒性試験において QTc 間隔の延長が認められているものの (3.3.2.2 参照)、下記の点を踏まえると、特段の注意喚起は必要ないと判断した。

- INDIGO 試験において、QT 間隔延長の発現例は認められたものの、本薬群とプラセボ群との間で QT 間隔延長の発現状況に明確な差異はないこと
- 血漿中本薬濃度と  $\Delta$ QTcF との関連について検討された結果、QT 間隔延長のリスクは示唆されていないこと (6.2.4 参照)
- 上記のカニクイザルを用いた毒性試験において、QTc 間隔の延長が認められなかった用量における本薬の曝露量は、臨床曝露量と比較して高かったこと (3.3.2.2 参照) に加え、本薬の臨床試験及び製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない重篤な不整脈は認められていないこと

#### 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 又は IDH2 遺伝子変異陽性の神経膠腫」と設定されていた。また、申請者より効能・効果に関する注意の項を以下のように設定する旨が説明された。

- 臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類、造影病変の有無等、患者背景について、「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こと。標準的な治療があり、医師がより適切と判断した場合には、これらの治療を優先すること。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* 又は *IDH2* 遺伝子異常が確認された患者に投与すること。

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、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の効能・効果に関連する注意を以下のように設定した上で、効能・効果を申請どおり設定することが適切と判断した。

- 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* 又は *IDH2* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。
- 手術（生検術を含む）後の患者であり、直ちに放射線療法又はアルキル化剤を含む化学療法を実施する必要がない患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型、組織学的悪性度、病変の画像所見等について、「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こと。

#### 7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

最新の国内外の診療ガイドライン<sup>72)</sup>における、*IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫に対する本薬投与に関する記載内容は、以下のとおりであった。なお、国内診療ガイドライン（2024年版）において、本薬に関する記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.1.2025)
  - KPS が 60 以上であり、残存病変のある、かつ放射線療法及び化学療法による治療が適さない、*IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の Grade 2 の乏突起膠腫又は星細胞腫の術後患者に対して本薬投与が推奨される (Category 1<sup>73)</sup>)。
  - KPS が 60 未満の *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の Grade 2 の乏突起膠腫の術後患者に対して本薬投与が推奨される (Category 2A<sup>74)</sup>)。
  - KPS が 60 未満の *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の Grade 2 の星細胞腫の術後患者に対して本薬投与は治療選択肢の一つである (Category 2A)。
  - KPS が 60 以上の放射線療法及び化学療法による治療後に増悪した *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の Grade 2 の乏突起膠腫又は星細胞腫患者に対して本薬投与が推奨される (Category 2A)。
  - KPS が 60 以上の進行・再発の *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の Grade 3 の乏突起膠腫に対して本薬投与が推奨される (Category 2A)。

<sup>72)</sup> 国内診療ガイドライン（2024年版）、NCCN ガイドライン (v.1.2025)、NCI-PDQ（小児星細胞腫、その他の膠腫、グリア神経細胞系/神経細胞系腫瘍）（2025年4月14日版）

<sup>73)</sup> 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。

<sup>74)</sup> 比較的低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。

- KPS が 60 以上の進行・再発の *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の Grade 3 又は 4 の星細胞腫に対して本薬投与が推奨される (Category 2B<sup>75)</sup>)。
- KPS が 60 以上の *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の Grade 3 の乏突起膠腫の術後患者に対して本薬投与は治療選択肢の一つである (Category 2B)。
- KPS が 60 未満の *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の Grade 3 の乏突起膠腫の術後患者に対して本薬投与が推奨される (Category 2B)。
- KPS にかかわらず *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の Grade 3 の星細胞腫の術後患者に対して本薬投与は治療選択肢の一つである (Category 2B)。
- NCI-PDQ (2025 年 4 月 14 日版)
  - *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の低悪性度神経膠腫患者において、本薬はプラセボと比較して疾患進行までの期間を延長した。

申請者は、本薬の投与対象、臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

直ちに放射線療法又はアルキル化剤を含む化学療法を実施する必要がない *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の Grade 2 の神経膠腫患者を対象とした INDIGO 試験の本体パートの結果、本薬の臨床的有用性が示された (7.R.2 及び 7.R.3 参照) ことから、本薬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。

また、INDIGO 試験の本体パートにおいては組織学的悪性度が Grade 2 の患者のみを対象としたものの、下記の点を踏まえると、Grade 3 の患者であっても、直ちに放射線療法又はアルキル化剤を含む化学療法を実施する必要のない患者には本薬投与による臨床的有用性が期待されると考える。

- Grade 2 及び Grade 3 の *IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫患者について、Grade 2 と Grade 3 の患者における OS は類似していること (Neuro Oncol 2023; 25: 4-25)
- Grade 3 の患者においても乏突起膠腫の患者で 40 歳未満、神経学的欠損がない、完全切除後等の良好な予後因子に該当する場合には、放射線療法又は化学療法の実施前に経過観察が治療選択肢とされていること (Nat Rev Clin Oncol 2021; 18: 170-86. (EANO ガイドライン 2021) )
- AG881-C-002 試験 (7.2.2.2 項参照) において、非造影病変を有する Grade 3 の患者 5 例中 2 例に奏効が認められたこと

ただし、MRI 検査の造影病変の有無などの画像的特徴が、*IDH* 遺伝子変異陽性の神経膠腫患者の転帰と関連していることが示唆されていることを踏まえると (Eur J Cancer 2019; 107: 15-27) 、INDIGO 試験の本体パートにおいて測定可能な造影病変を有しない患者を対象としていたこと (7.R.2.1 参照) 等の対象患者の詳細を臨床成績項において情報提供した上で、適応患者の選択を行う必要があると考える。

以上より、INDIGO 試験の本体パートでは、直ちに放射線療法又はアルキル化剤を含む化学療法を実施する必要のない患者を対象としていたことを踏まえ (7.R.2.1 参照) 、INDIGO 試験の本体パートの対象患者について添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において、下記の内容を注意喚起した上で、効能・効果を「*IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫」と設定した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類、造影病変の有無等、患者背景について、「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

<sup>75)</sup> 比較的低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 のコンセンサスが存在する。

行うこと。標準的な治療があり、医師がより適切と判断した場合には、これらの治療を優先すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が INDIGO 試験の本体パートの対象患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられる旨の申請者の説明を了承した。

また、病理組織学的悪性度が Grade 3 である患者に対する本薬投与に関する申請者の説明は一定の理解が可能であり、本薬の投与対象を Grade 2 の患者に限定する必要性は乏しいと考えるものの、本薬の投与対象は、直ちに放射線療法又はアルキル化剤を含む化学療法を実施する必要がない患者とする必要があると考える。国内診療ガイドラインにおいて、①低リスク群<sup>76)</sup>の Grade 2 の術後患者には経過観察が治療選択肢とされていること、②Grade 3 又は高リスク群<sup>77)</sup>の Grade 2 の術後患者には放射線療法又は化学療法が推奨される旨が記載されていることを踏まえると、添付文書の臨床成績の項に、INDIGO 試験の本体パートに組み入れられた患者の病理組織型、組織学的悪性度、病変の画像所見 (7.R.2.1 参照) 等について記載し、効能・効果に関連する注意の項において、下記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* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫」と設定することが適切と判断した。

- 手術 (生検術を含む) 後の患者であり、直ちに放射線療法又はアルキル化剤を含む化学療法を実施する必要がない患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型、組織学的悪性度、病変の画像所見等について、「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。

#### 7.R.4.2 *IDH* 遺伝子検査について

申請者は、神経膠腫患者における *IDH* 遺伝子検査について、以下のように説明している。

*IDH* 遺伝子検査は神経膠腫の病理組織診断において必要な検査と位置付けられており、IHC 法、サンガーシーケンス法、次世代シーケンス法等により、*IDH1* R132 の点変異、*IDH2* R172 の点変異等が確認された場合、*IDH* 遺伝子変異陽性の神経膠腫として診断されている。

INDIGO 試験の本体パートにおいては、オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システムを用いて、*IDH1* R132H/C/G/S/L 又は *IDH2* R172K/M/W/S/G 変異を有することが確認された患者を対象とし、結果として組み入れられた患者の大部分は *IDH1* R132H 変異陽性であったが、対象とされたその他の変異を有する患者も組み入れられた<sup>78)</sup>。

したがって、INDIGO 試験の本体パートの結果 (7.R.2 及び 7.R.3 参照) を踏まえると、医療現場において *IDH* 遺伝子変異陽性の神経膠腫と診断された患者に対して本薬の臨床的有用性が期待できると考えることから、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とした。

- 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* 又は *IDH2* 遺伝子異常が確認された患者に投与すること。

<sup>76)</sup> 40 歳未満かつ肉眼的全摘出がなされた患者

<sup>77)</sup> 40 歳以上、部分摘出がなされた、病理組織型が乏突起膠腫ではない、神経症状がある、又は中心性を超える腫瘍である等に該当する患者

<sup>78)</sup> *IDH1* R132H : 85.8%、R132C : 4.5%、R132G 及び R132L : 1.8%、R132S : 1.2%、*IDH2* R172K : 3.9%、R172G : 0.6%、R172W : 0.3%

機構は、申請者の説明を了承し、効能・効果に関連する注意の項の注意喚起について、以下のように整備して設定することが適切と判断した。

- 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* 又は *IDH2* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。

### 7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は下表のように設定されていた。また、本申請後に申請者より用法・用量に関する注意の項を下表のように設定する旨が説明された。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人及び12歳以上の小児には、ボラシデニブとして以下の用量を1日1回、空腹時に経口投与する。 体重40kg以上の場合：40mg 体重40kg未満の場合：20mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、有効性及び安全性は確立していない</li> <li>食後に本薬を投与した場合、本薬のC<sub>max</sub>及びAUCが増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。</li> <li>副作用発現時の用量調節基準について</li> </ul>

機構は、「6.R.1 食事の影響について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、ボラシデニブとして40mgを1日1回、空腹時に経口投与する。 通常、12歳以上かつ体重40kg未満の小児には、ボラシデニブとして20mgを1日1回、空腹時に経口投与する。 なお、患者の状態により適宜減量する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>食後に本薬を投与した場合、本薬のC<sub>max</sub>及びAUCが増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。</li> <li>副作用発現時の用量調節基準について</li> </ul>

#### 7.R.5.1 体重40kg以上の成人患者に対する本薬の用法・用量について

申請者は、体重40kg以上の成人患者に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

INDIGO試験の本体パートの用法・用量は、下記の点等を考慮して、本薬（素錠）50mg又は本薬（フィルムコーティング錠）40mgのQD経口投与と設定した（7.1.1.1.2参照）。

- AG881-C-002試験（7.2.2.2参照）において、以下の予備的な検討結果が得られたこと
  - 本薬（素錠）100mg QD以上の用量群の5例の患者でGrade 2以上の肝酵素上昇が認められ、これらはDLTと考えられたこと
  - 本薬（素錠）50mg以下のQD投与を受けた23例の患者において、Grade 2以上の肝酵素上昇は認められず、うち2例に奏効が認められたこと
- AG881-C-007試験（6.1.1.2参照）の成績等に基づき、本薬（素錠）50mg投与時と本薬（フィルムコーティング錠）40mg投与時の曝露量は同程度と予測されたこと

その上で、下記の点に加え、市販予定製剤は INDIGO 試験で使用したフィルムコーティング錠に印字を加えた製剤であることを踏まえ、INDIGO 試験の本体パートにおける設定に基づき、体重 40 kg 以上の成人患者に対する申請用法・用量を、本薬 40 mg の QD 経口投与と設定した。

- 体重 40 kg 以上かつ 12 歳以上の患者を対象とした INDIGO 試験において、本薬の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照)
- INDIGO 試験の本体パートにおいて本薬 (素錠) 50 mg の QD 投与から、本薬 (フィルムコーティング錠) 40 mg の QD 投与への変更は本薬の有効性及び安全性評価に影響を及ぼさないと考えること (7.R.1 参照)

また、本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用した臨床試験成績は得られていないことから、用法・用量に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起する。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、有効性及び安全性は確立していない。

機構は申請者の説明を了承し、上記の用法・用量に関連する注意の項の注意喚起について、以下のよう  
に整備して設定することが適切と判断した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

#### 7.R.5.2 12 歳以上の小児患者及び体重 40 kg 未満の成人患者に対する本薬の用法・用量について

申請者は、12 歳以上の小児患者及び体重 40 kg 未満の成人患者に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

12 歳以上の小児患者及び体重 40 kg 未満の成人患者に対する本薬の臨床試験成績は得られていないことから、成人のデータに基づき構築された PPK モデル (成人) (6.2.5 参照) に体重に関する allometric scaling<sup>79)</sup> を適用したモデル (allometric scaling モデル) を構築し、体重区分別に本薬の曝露量を推定した<sup>80)</sup> (図 8)。また、12 歳以上では本薬の主な代謝酵素である CYP1A2 の発現レベルは大きく変動しないと考えられることから (「成人と合わせて評価可能な小児 (10 歳又は 12 歳以上の小児) の臨床評価の留意点について」令和 2 年 6 月 30 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)、年齢の影響は考慮しなかった。

<sup>79)</sup> CL に対し 0.75、V に対して 1 の allometric scaling が適用された。

<sup>80)</sup> U.S. Centers for disease control and prevention (CDC) の成長評価用チャートからサンプリングした 1,000 例の小児集団データセットが作成され、シミュレーションが実施された。

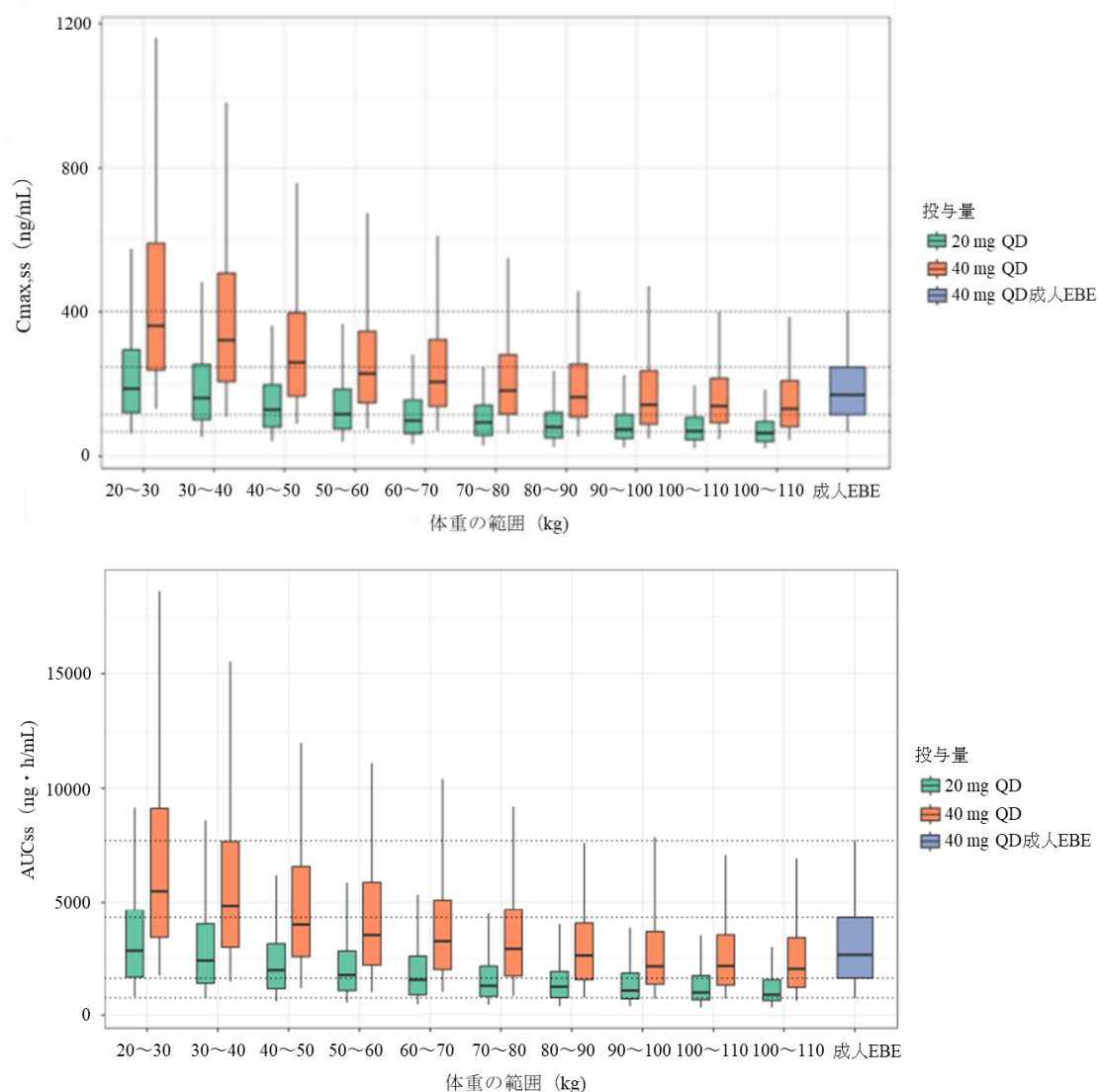


図8 allometric scaling モデルによる体重区分別の本薬の曝露量の推定値及び成人モデルによる INDIGO 試験の患者における本薬の曝露量のベイズ推定値 (上図:  $C_{max,ss}$ 、下図:  $AUC_{ss}$ )  
 EBE: ベイズ推定値、箱ひげ図の箱及び中心線: 25~75 パーセンタイル及び中央値、箱ひげ図のひげ: 5~95 パーセンタイル

allometric scaling モデルに基づく下記の結果を踏まえ、①12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児患者及び②体重 40 kg 未満の患者に対する申請用法・用量は、それぞれ本薬を①40 mg QD 及び②20 mg QD の経口投与と設定した。なお、上記の検討に用いた allometric scaling モデルを用いたアプローチは、一般的には、小児患者における曝露量の推定に用いられるものであるが、本薬の主な代謝酵素である CYP1A2 の発現レベルは 12 歳以上では大きく変動しないと考えられること（「成人と合わせて評価可能な小児（10 歳又は 12 歳以上の小児）の臨床評価の留意点について」令和 2 年 6 月 30 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）等から、当該 allometric scaling モデルを用いた検討結果は年齢によらず、体重 40 kg 未満の成人患者にも適用できると考える。

- 体重 40 kg 以上の患者に本薬（フィルムコーティング錠）を 40 mg QD で投与した際の推定曝露量の 25~75 パーセンタイル値は、INDIGO 試験に組み入れられた患者に本薬（フィルムコーティング錠）を 40 mg QD で投与した際の曝露量（ベイズ推定値）の 5~95 パーセンタイル値の範囲内に含まれた。

- 体重 40 kg 未満の患者に本薬（フィルムコーティング錠）を 40 mg QD で投与した際の推定曝露量の 75 パーセンタイル値は、INDIGO 試験に組み入れられた患者に本薬を 40 mg QD で投与した際の曝露量（ベイズ推定値）の 95 パーセンタイル値を上回った。
- 体重 40 kg 未満の患者に本薬（フィルムコーティング錠）を 20 mg QD で投与した際の推定曝露量の 25～75 パーセンタイル値は、INDIGO 試験に組み入れられた患者に本薬を 40 mg QD で投与した際の曝露量（ベイズ推定値）の 5～95 パーセンタイル値の範囲内に含まれた。

機構は、①上記の allometric scaling モデルにより推定した本薬の曝露量の信頼性、②曝露量と有効性の関連及び③曝露量と安全性の関連に基づき、12 歳以上の小児患者及び体重 40 kg 未満の成人患者に対する本薬の申請用法・用量の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

① allometric scaling モデルにより推定した本薬の曝露量の信頼性：

12 歳以上の小児患者及び体重 40 kg 未満の成人患者に本薬を投与した際の曝露量の実測値は得られていないことから、当該患者集団における本薬の曝露量の推定値の信頼性について検討することは困難である。しかしながら、体重 40 kg 以上の患者において体重区分別に上記の allometric scaling モデルに基づく本薬（フィルムコーティング錠）40 mg QD 投与時の本薬の曝露量の推定値は INDIGO 試験の患者における実測値と類似していたこと（表 54）を考慮すると、当該モデルに基づいて体重 40 kg 未満の成人患者及び 12 歳以上の小児患者における曝露量を推定することは可能と考える。

表 54 体重区分別の本薬（フィルムコーティング錠）40 mg QD 投与時の PK パラメータ推定値及び実測値  
（allometric scaling モデルによる推定値及び INDIGO 試験における第 2 サイクル 1 日目の実測値）

体重区分 (kg)	AUC <sub>ss</sub> (ng・h/mL)		C <sub>max,ss</sub> (ng/mL)	
	推定値	実測値	推定値	実測値
40～50	4,041	3,080 (26.3) *1	259	189 (29.4) *1
50～60	3,563	2,960 (63.8) *2	228	186 (61.7) *2
60～70	3,281	2,380 (75.6) *3	209	165 (56.2) *4
70～80	2,891	2,350 (55.0) *5	183	147 (58.3) *5
80～90	2,533	2,010 (81.1) *6	163	137 (65.3) *7
90～100	2,261	2,110 (46.0) *8	145	127 (41.7) *9
100～110	2,223	2,470 (88.9) *10	140	154 (68.1) *11
110～120	2,092	2,110 (70.5) *12	132	118 (88.5) *13

幾何平均値（幾何変動係数%）、\*1：8 例、\*2：32 例、\*3：48 例、\*4：51 例、\*5：50 例、\*6：40 例、\*7：41 例、\*8：26 例、\*9：28 例、\*10：13 例、\*11：15 例、\*12：8 例、\*13：10 例

② 曝露量と有効性の関連：

下記の点等を踏まえると、体重 40 kg 未満の日本人患者に対して本薬（フィルムコーティング錠）20 mg を QD で投与した場合であっても、INDIGO 試験の FAS と同様の有効性が期待できると考える。

- 成人モデル（6.2.5 参照）に基づき、日本人患者に本薬（フィルムコーティング錠）20 mg を QD 投与した際の定常状態における曝露量を推定した結果、AUC<sub>ss</sub> (ng・h/mL) の幾何平均値（幾何変動係数%）は 2,050 (52.5) であり、INDIGO 試験の FAS における AUC<sub>eot</sub> の第 2 四分位 (1,630～2,760 ng・h/mL) の範囲内であったこと
- INDIGO 試験の結果に基づく本薬の AUC<sub>eot</sub> と有効性との間に明確な関連は認められなかったこと（6.2.6.1 参照）

③ 曝露量と安全性の関連：

下記の点等を踏まえると、体重 40 kg 未満の患者に対する安全性を確保するためには、本薬の用法・用量を 20 mg QD 投与と設定することが適切と考える。

- AG881-C-002 試験、AG120-881-C-001 試験及び INDIGO 試験の結果に基づき、本薬の曝露量 ( $AUC_{avg}$  及び  $C_{max}$ ) と安全性の関連について検討した結果、曝露量の増加に伴い有害事象の発現が増加する傾向は認められなかったものの (6.2.6.2 参照)、AG881-C-002 試験の神経膠腫患者集団のうち本薬 (素錠) 100 mg QD 未満の用量群では DLT が認められなかった一方で、当該用量以上の群では DLT が複数例に認められたこと<sup>81)</sup>
- allometric scaling モデルに基づき、体重 40 kg 未満の患者に本薬 (フィルムコーティング錠) 20 又は 40 mg を QD 投与した際の定常状態における曝露量を推定した結果は表 55 のとおりであり、体重 40 kg 未満の患者に本薬 (フィルムコーティング錠) を 40 mg QD で投与した際の曝露量は、AG881-C-002 試験の本薬 (素錠) 100 mg QD 群の曝露量 (表 22) を上回る傾向があること

表 55 allometric scaling モデルに基づく定常状態における本薬の推定曝露量

	本薬 (フィルムコーティング錠) 20 mg QD		本薬 (フィルムコーティング錠) 40 mg QD	
	体重 25~30 kg	体重 30~40 kg	体重 25~30 kg	体重 30~40 kg
$AUC_{ss}$	2,835 (82)	2,429 (85)	5,618 (85)	4,816 (80)
$C_{max,ss}$	189 (75)	160 (76)	371 (73)	326 (74)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

① 小児患者に対する用法・用量について：

12 歳以上の小児患者に本薬を投与した際の本薬の曝露量に関する成績は得られていないことから、申請者の提示する allometric scaling モデルに基づく当該患者集団における曝露量の推定値の信頼性は不明である。しかしながら、上記の申請者の説明に加え、成人のデータに基づいて構築された PPK 解析モデルを小児に外挿するにあたって、allometric scaling モデルを適用することは理解可能である。したがって、製造販売後には 12 歳以上の小児患者に対して本薬を投与した際の PK に関する情報収集を行い、当該患者集団に対する用法・用量の妥当性を確認することを前提に (7.R.7 参照)、12 歳以上の小児患者に対する用法・用量を、体重 40 kg 以上の場合には本薬 40 mg QD 投与、体重 40 kg 未満の場合には本薬 20 mg QD 投与と設定することは可能と考える。

② 体重 40 kg 未満の成人患者に対する用法・用量について：

下記の点を踏まえると、体重 40 kg 未満の成人患者に対する用法・用量を allometric scaling モデルに基づく推定曝露量に基づき設定することは適切ではなく、成人患者に対する用法・用量は、体重にかかわらず本薬 40 mg QD 投与と設定することが適切と考える。

- 成人モデルにおいて、体重は有意な共変量とされなかったこと (6.2.5 参照)
- 体重 40 kg 以上の体重区分別の allometric scaling モデルに基づく本薬の曝露量の推定値及び INDIGO 試験の患者における実測値の比較において、低体重の区分において乖離が大きい傾向が認められたこと (表 54)

<sup>81)</sup> 100 mg QD 群で 2/10 例 (AST 増加 (Grade 3) 2 例、ALT 増加 (Grade 3) 1 例 (重複あり))、200 mg QD 群で 1/13 例 (ALT 増加 (Grade 3) 1 例)、300 mg QD 群で 2/3 例 (ALT 増加 (Grade 3 及び 2) 各 1 例、AST 増加 (Grade 2) 1 例 (重複あり))

以上、上記①及び②、「7.R.5.1 体重 40 kg 以上の患者に対する本薬の用法・用量について」の項における検討、並びに下記の点も踏まえ、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、下表のように設定することが適切と判断した。

- 本薬は副作用が発現した場合には減量等の用量調整が行われることを踏まえると（7.R.5.3 参照）、用法・用量において患者の状態により適宜減量する旨の記載を行うことが適切と考えること

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、ボラシデニブとして 40 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。 通常、12 歳以上かつ体重 40 kg 未満の小児には、ボラシデニブとして 20 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。 なお、患者の状態により適宜減量する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>• 副作用発現時の用量調節基準について</li> </ul>

### 7.R.5.3 用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

INDIGO 試験の本体パートでは、有害事象が発現した際の本薬の休薬・減量・中止基準が具体的に設定され、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、当該設定に下記の変更を加えた本薬の休薬・減量・中止の目安を設定した。

- ① ALT 又は AST が ULN の 3 倍超 20 倍以下、かつ総ビリルビン値が ULN の 2 倍超の肝機能障害について、INDIGO 試験においては以下の旨を規定し、中止を必須としていなかった。
  - 休薬し、本薬以外の原因が特定された場合には、回復後に 1 段階減量して再開できる。
  - 本薬以外の原因が特定されない場合又は再発した場合には、投与を中止する。

INDIGO 試験の本薬群において、ALT 又は AST が ULN の 3 倍超及びビリルビンが ULN の 2 倍超を伴う肝機能障害を発現した患者 2 例（1.2%）はいずれも本薬の投与が中止されており、当該事象の回復後に投与を再開した場合の安全性情報は得られていない。しかしながら以下の点を踏まえ、添付文書には、本薬以外の原因が特定されたか否かにかかわらず本薬を休薬し、回復後に 1 段階減量して再開できる旨及び再発時には投与中止する旨を記載する。

- 原因の特定は一般的に行われるものであり、添付文書において記載する必要はないと考えること
  - Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬することにより安全性を担保可能と考えること
- ② Grade 2 の悪心又は嘔吐について、INDIGO 試験では休薬が推奨されていたものの、実際に本薬の休薬に至った事象としては悪心 2 例（1.2%）及び嘔吐 1 例（0.6%）と限られており、悪心又は嘔吐により本薬の減量又は投与中止に至った患者は認められなかったこと、INDIGO 試験において本薬群とプラセボ群の間で悪心又は嘔吐の発現状況に明確な差異がなかったこと<sup>82)</sup>等を踏まえ、添付文書には関連する基準を設定しない。
  - ③ Grade 2、Grade 3 及び Grade 4 の QT 間隔延長に対して、INDIGO 試験ではそれぞれ減量、休薬及び中止する旨を規定していたものの、本薬による QT 間隔延長のリスクは特定されなかったことから（7.R.3.5 参照）、添付文書には当該基準は設定しない。

<sup>82)</sup> それぞれの発現割合は、本薬群及びプラセボ群の順で、悪心：21.6 及び 22.7%、嘔吐：6.6 及び 9.8%であった。

なお、体重 40 kg 未満の患者における減量時の用量は、体重 40 kg 以上の患者における減量時の用量及び製剤の含量規格を考慮して設定した。

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、INDIGO 試験の規定からの変更に関する上記①について、下記の点を踏まえると、ALT 又は AST が ULN の 3 倍超 20 倍以下、かつ総ビリルビン値が ULN の 2 倍超の肝機能障害を発現した場合の投与再開は推奨されないと考える。

- INDIGO 試験において該当する肝機能障害を発現した患者はいずれも本薬の投与が中止されたこと
- INDIGO 試験において本薬以外の原因が特定されなかった場合には、本薬の投与を中止する旨が規定されていたこと

また、「7.R.5.2 12 歳以上の小児患者及び体重 40 kg 未満の成人患者に対する本薬の用法・用量について」の項における検討を踏まえ、体重 40 kg 未満の成人患者に対する減量時の用量は体重 40 kg 以上の患者と同一の設定とすることが適切である。

以上より、用法・用量に関連する注意の項における副作用発現時の用量調節基準については、下記のように整備して設定することが適切と判断した。

- 本薬投与中に副作用が発現した場合は、次の基準を参考に、休薬、減量又は中止の対応を行うこと。

#### 休薬、減量及び中止の目安

副作用	程度*	処置
肝機能障害	ALT 又は AST が基準値上限 (ULN) の 3 倍超 5 倍以下、かつ総ビリルビン値が ULN の 2 倍以下	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、28 日以内に回復した場合には、同一用量で、28 日以内に回復しなかった場合は、回復後に 1 段階減量して再開できる。</li> <li>• 再発した場合は、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後に 1 段階減量して再開できる。</li> </ul>
	ALT 又は AST が ULN の 5 倍超 20 倍以下、かつ総ビリルビン値が ULN の 2 倍以下	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、28 日以内に回復した場合には、1 段階減量して再開できる。なお、28 日以内に回復しなかった場合には、投与を中止する。</li> <li>• 再発した場合には、投与を中止する。</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALT 又は AST が ULN の 3 倍超 20 倍以下、かつ総ビリルビン値が ULN の 2 倍超</li> <li>• ALT 又は AST が ULN の 20 倍超</li> </ul>	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後に 1 段階減量して再開できる。</li> <li>• 再発した場合は、投与を中止する。</li> </ul>
	Grade 4	投与を中止する。

\* : Grade は NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events) v5.0 に準じる

#### 減量時の投与量

用量調節段階	投与量 (1 日 1 回)	
	成人及び体重 40 kg 以上の小児	体重 40 kg 未満の小児
通常投与量	40 mg	20 mg
1 段階減量	20 mg	10 mg
2 段階減量	10 mg	投与中止
3 段階減量	投与中止	—

## 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」、「6.2.3 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」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.5 用法・用量について」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 56 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 56 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>肝機能障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>悪性転化</li> <li>生殖発生毒性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>重度の肝機能障害患者における使用</li> <li>小児患者における使用</li> </ul>
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の安全性等を検討することを目的として、*IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫患者を対象とした製造販売後調査を計画している。

INDIGO 試験における有害事象の発現状況及び本薬の小児患者における臨床試験成績が得られていないことを踏まえ、本調査では、小児患者における情報を収集することを主目的とし、安全性検討事項として、12 歳以上の小児における使用及び肝機能障害を設定した。

目標症例数及び観察期間については、肝機能障害の INDIGO 試験における発現割合及び発現時期を考慮し、それぞれ小児患者 40 例及び本薬の投与開始から 1 年間と設定する。また、小児患者と成人患者における肝機能障害の発現状況を比較することを目的に成人 120 例も併せて登録する予定である。なお、*IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の小児神経膠腫の患者数は極めて限られることを考慮し、本薬が投与される小児患者の全症例を対象とする。

また、海外において、12 歳以上かつ体重 25 kg 以上の小児患者 10 例を対象に、本薬の安全性、PK 及び有効性を検討することを目的とした臨床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。

12 歳以上の小児患者に対する本薬の臨床試験成績は得られておらず、本薬の 12 歳以上の小児患者に対する用法・用量の設定根拠とされた PPK モデルにより推定した本薬の曝露量の信頼性が不明であることを考慮すると (7.R.5.2 参照)、12 歳以上の小児患者に対する本薬投与時の PK、有効性及び安全性について、製造販売後に情報収集する必要がある。ただし、本薬の PK、有効性及び安全性について明確な国内外差は認められていないこと (6.2.7、7.R.2 及び 7.R.3 参照) を踏まえると、上記の海外で計画中の臨床試験において 12 歳以上の小児患者に対して本薬を投与した際の PK 等について情報収集を行い、小児患者における本薬の曝露量が INDIGO 試験における曝露量と明確に異なることが確認された場合には、さらなる製造販売後調査等を実施する必要性は高くないと考える。なお、小児患者における本薬の曝露量が INDIGO 試験における曝露量と明確に異なる傾向が認められた場合等には、速やかに必要な措置を検討する必要があると考える。

一方で、下記の点を考慮すると、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、本薬投与時に特に注意を要する有害事象（7.R.3 参照）に関する医療現場への情報提供、本薬投与に関する安全性情報の収集、並びにこれまで得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策が確実に実施されることを前提とすれば、成人の *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと判断した。

- 肝機能障害については、現時点で得られている臨床試験成績から本薬投与との関連について一定の検討がなされていると考えること
- 本薬の臨床試験成績から、本薬の成人における安全性プロファイルは一定程度明らかにされていること

### 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。なお、該当がない場合は記載を省略する。

#### 7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（INDIGO 試験）

有害事象は本薬群で 158/167 例（94.6%）、プラセボ群で 152/163 例（93.3%）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群で 109/167 例（65.3%）、プラセボ群で 95/163 例（58.3%）に認められた（本薬群で一定以上の発現が認められた有害事象、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「7.R.3 安全性について」参照）。

#### 7.3.2 海外第Ⅰ相試験（AG881-C-002 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は①10 mg QD 群で 2/6 例（33.3%）、②25 mg QD 群で 6/10 例（60.0%）、③50 mg QD 群で 12/18 例（66.7%）、④100 mg QD 群で 20/21 例（95.2%）、⑤200 mg QD 群で 17/23 例（73.9%）、⑥200 mg BID 群で 1/4 例（25.0%）、⑦300 mg QD 群で 4/5 例（80.0%）、⑧400 mg QD 群で 3/6 例（50.0%）に認められた。各群で発現割合が 50% 以上の有害事象は、②疲労 5 例（50.0%）、③嘔吐 9 例（50.0%）、④悪心、AST 増加及び ALT 増加各 11 例（52.4%）、⑥悪心及び食欲減退各 3 例（75.0%）、便秘、腹痛、上腹部痛、末梢性ニューロパチー、疲労、AST 増加、咳嗽、背部痛及び貧血各 2 例（50.0%）、⑦痙攣発作及び ALT 増加各 3 例（60.0%）、⑧悪心、嘔吐及び ALT 増加各 3 例（50.0%）であった。

重篤な有害事象は、①1/6 例（16.7%）、②3/10 例（30.0%）、③2/18 例（11.1%）、④4/21 例（19.0%）、⑤3/23 例（13.0%）、⑥2/4 例（50.0%）、⑦1/5 例（20.0%）、⑧1/6 例（16.7%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、④AST 増加 2 例（9.5%）であり、いずれも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、④2/21 例（9.5%）、⑤1/23 例（4.3%）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、④ALT 増加、AST 増加及び大腸穿孔各 1 例（4.8%）、⑤ALT 増加 1 例（4.3%）であり、うち、④ALT 増加及び AST 増加各 1 例、⑤ALT 増加 1 例は、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 (AG120-881-C-001 試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は①10 mg QD 群で 5/10 例 (50.0%)、②50 mg QD 群で 11/14 例 (78.6%) に認められた。各群で発現割合が 50%以上の有害事象は、①頭痛 6 例 (60.0%)、悪心及び疲労各 5 例 (50.0%)、②疲労及び ALT 増加各 7 例 (50.0%) である。重篤な有害事象は、①2/10 例 (20.0%)、②7/14 例 (50.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は②1/14 例 (7.1%) 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②ALT 増加及び AST 増加各 1 例 (7.1%) 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 相試験 (AG881-C-001 試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は①25 mg QD 群で 2/9 例 (22.2%)、②50 mg QD 群で 3/7 例 (42.9%)、③100 mg QD 群で 4/6 例 (66.7%)、④200 mg QD 群で 5/7 例 (71.4%)、⑤400 mg QD 群で 3/5 例 (60.0%)、⑥600 mg QD 群で 4/6 例 (66.7%)、⑦1,100 mg QD 群で 5/6 例 (83.3%) に認められた。各群で発現割合が 50%以上の有害事象は、①肺炎 6 例 (66.7%)、③悪心及び発熱性好中球減少症各 3 例 (50.0%)、④肺炎、末梢性浮腫及び低ナトリウム血症各 4 例 (57.1%)、⑤疲労 3 例 (60.0%)、⑥疲労 4 例 (66.7%)、悪心、肺炎、血中 ALP 増加及び不眠症各 3 例 (50.0%)、⑦ALT 増加 5 例 (83.3%)、AST 増加 4 例 (66.7%)、血中 ALP 増加 3 例 (50.0%) であった。

重篤な有害事象は、①8/9 例 (88.9%)、②6/7 例 (85.7%)、③5/6 例 (83.3%)、④7/7 例 (100%)、⑤3/5 例 (60.0%)、⑥6/6 例 (100%)、⑦4/6 例 (66.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①肺炎 5 例 (55.6%)、敗血症 2 例 (22.2%)、②肺炎及び白血球増加症各 2 例 (28.6%)、③発熱性好中球減少症 3 例 (50.0%)、④肺炎 3 例 (42.9%)、発熱性好中球減少症及び敗血症各 2 例 (28.6%)、⑤肺炎 2 例 (40.0%)、⑥肺炎 3 例 (50.0%) であり、うち、①肺炎 1 例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、①3/9 例 (33.3%)、②1/7 例 (14.3%)、③2/6 例 (33.3%)、④2/7 例 (28.6%)、⑥2/6 例 (33.3%) に認められた。各群で 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

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。

### 8.2 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 5.3.5.1-3) 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に改善すべき事項として通知した。

＜改善すべき事項＞

治験実施医療機関

- 説明文書に記載すべき事項の一部に不備があった。
- 治験審査委員会は記載事項に一部不備のある説明文書に基づき治験の実施の適否にかかる審査を実施していた。

## 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* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫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、腫瘍細胞における 2-HG 産生を阻害し、細胞分化を誘導すること等により、*IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫に対して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* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫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、本薬の臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量、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8月7日

### 申請品目

[販売名] ボラニゴ錠 10 mg、同錠 40 mg  
[一般名] ボラシデニブ クエン酸水和物  
[申請者] 日本セルヴィエ株式会社  
[申請年月日] 令和6年12月24日

[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、直ちに放射線療法又はアルキル化剤を含む化学療法を実施する必要がない *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の Grade 2 の神経膠腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (INDIGO 試験) において、主要評価項目とされた改訂 RANO-LGG 基準に基づく BIRC 判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

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。

#### 1.2 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、*IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫患者における本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、肝機能障害であると判断した。

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、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

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、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
IDH1 又は IDH2 遺伝子変異陽性の神経膠腫	<ul style="list-style-type: none"><li>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 又は IDH2 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。</li><li>手術（生検術を含む）後の患者であり、直ちに放射線療法又はアルキル化剤を含む化学療法を実施する必要がない患者を対象とすること。</li><li>臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型、組織学的悪性度、病変の画像所見等について、「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こと。</li></ul>

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。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果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を回答した。

### 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、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、以下のように設定することが適切と判断した。

<用法・用量>

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、ボラシデニブとして40mgを1日1回、空腹時に経口投与する。

通常、12歳以上かつ体重40kg未満の小児には、ボラシデニブとして20mgを1日1回、空腹時に経口投与する。

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>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 食後に本薬を投与した場合、本薬のC<sub>max</sub>及びAUCが増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。
- 本薬投与中に副作用が発現した場合は、次の基準を参考に、休薬、減量又は中止の対応を行うこと。

### 休薬、減量及び中止の目安

副作用	程度*	処置
肝機能障害	ALT 又は AST が基準値上限 (ULN) の 3 倍超 5 倍以下、かつ総ビリルビン値が ULN の 2 倍以下	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、28 日以内に回復した場合には、同一用量で、28 日以内に回復しなかった場合は、回復後に 1 段階減量して再開できる。</li> <li>再発した場合は、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後に 1 段階減量して再開できる。</li> </ul>
	ALT 又は AST が ULN の 5 倍超 20 倍以下、かつ総ビリルビン値が ULN の 2 倍以下	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、28 日以内に回復した場合には、1 段階減量して再開できる。なお、28 日以内に回復しなかった場合には、投与を中止する。</li> <li>再発した場合には、投与を中止する。</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>ALT 又は AST が ULN の 3 倍超 20 倍以下、かつ総ビリルビン値が ULN の 2 倍超</li> <li>ALT 又は AST が ULN の 20 倍超</li> </ul>	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後に 1 段階減量して再開できる。</li> <li>再発した場合は、投与を中止する。</li> </ul>
	Grade 4	投与を中止する。

\* : Grade は NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events) v5.0 に準じる

### 減量時の投与量

用量調節段階	投与量 (1 日 1 回)	
	成人及び体重 40 kg 以上の小児	体重 40 kg 未満の小児
通常投与量	40 mg	20 mg
1 段階減量	20 mg	10 mg
2 段階減量	10 mg	投与中止
3 段階減量	投与中止	—

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、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 用法・用量について、成人及び小児を分けて記載することも一案と考える。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、用法・用量は、以下のように整備して設定することが適切と判断した。

<用法・用量>

通常、成人には、ボラシデニブとして 40 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。

通常、12 歳以上の小児には、ボラシデニブとして体重に応じて以下を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。

40 kg 未満 : 20 mg

40 kg 以上 : 40 mg

なお、患者の状態により適宜減量する。

以上より、機構は、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を回答した。

### 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、表 57 に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断した。

表 57 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>肝機能障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>悪性転化</li> <li>生殖発生毒性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>重度の肝機能障害患者における使用</li> <li>小児患者における使用</li> </ul>
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、製造販売後調査等の実施について、以下のように判断した。

- 12 歳以上の小児患者に対する本薬の臨床試験成績は得られておらず、本薬の 12 歳以上の小児患者に対する用法・用量の設定根拠とされた PPK モデルにより推定した本薬の曝露量の信頼性が不明であることを考慮すると、12 歳以上の小児患者に対する本薬投与時の PK、有効性及び安全性について、製造販売後に情報収集する必要があるものの、本薬の PK、有効性及び安全性について明確な国内外差は認められていないことを踏まえると、海外で計画中の臨床試験において 12 歳以上の小児患者に対して本薬を投与した際の PK 等について情報収集を行い、小児患者における本薬の曝露量が INDIGO 試験における曝露量と明確に異なることが確認された場合には、さらなる製造販売後調査等を実施する必要性は高くない。
- 下記の点を考慮すると、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、本薬投与時に特に注意を要する有害事象に関する医療現場への情報提供、本薬投与に関する安全性情報の収集、並びにこれまで得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策が確実に実施されることを前提とすれば、成人の *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はない。
  - 肝機能障害については、現時点で得られている臨床試験成績から本薬投与との関連について一定の検討がなされていると考えること
  - 本薬の臨床試験成績から、本薬の成人における安全性プロファイルは一定程度明らかにされていること

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。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の RMP (案) について、表 58 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 58 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>小児患者を対象とした臨床試験</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> <li>医療従事者向け資料の作成及び提供</li> </ul>

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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、がん化学療法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、以下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。また、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* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫

[用法・用量]

通常、成人には、ボラシデニブとして40 mgを1日1回、空腹時に経口投与する。

通常、12歳以上の小児には、ボラシデニブとして体重に応じて以下を1日1回、空腹時に経口投与する。

40 kg未満：20 mg

40 kg以上：40 mg

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]

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用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、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説明し、同意を得てから投与すること。

[禁忌]

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
3. フルボキサミンマレイン酸塩を投与中の患者

[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* 又は *IDH2* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。
2. 手術（生検術を含む）後の患者であり、直ちに放射線療法又はアルキル化剤を含む化学療法を実施する必要がない患者を対象とすること。
3. 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型、組織学的悪性度、病変の画像所見等について、「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. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 食後に本剤を投与した場合、本剤の  $C_{max}$  及び AUC が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。

3. 本剤投与中に副作用が発現した場合は、次の基準を参考に、休薬、減量又は中止の対応を行うこと。

休薬、減量及び中止の目安

副作用	程度*	処置
肝機能障害	ALT 又は AST が基準値上限 (ULN) の 3 倍超 5 倍以下、かつ総ビリルビン値が ULN の 2 倍以下	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、28 日以内に回復した場合には、同一用量で、28 日以内に回復しなかった場合は、回復後に 1 段階減量して再開できる。</li> <li>再発した場合は、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後に 1 段階減量して再開できる。</li> </ul>
	ALT 又は AST が ULN の 5 倍超 20 倍以下、かつ総ビリルビン値が ULN の 2 倍以下	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、28 日以内に回復した場合には、1 段階減量して再開できる。なお、28 日以内に回復しなかった場合には、投与を中止する。</li> <li>再発した場合には、投与を中止する。</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>ALT 又は AST が ULN の 3 倍超 20 倍以下、かつ総ビリルビン値が ULN の 2 倍超</li> <li>ALT 又は AST が ULN の 20 倍超</li> </ul>	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後に 1 段階減量して再開できる。</li> <li>再発した場合は、投与を中止する。</li> </ul>
	Grade 4	投与を中止する。

\* : Grade は NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events) v5.0 に準じる

減量時の投与量

用量調節段階	投与量 (1 日 1 回)	
	成人及び体重 40 kg 以上の小児	体重 40 kg 未満の小児
通常投与量	40 mg	20 mg
1 段階減量	20 mg	10 mg
2 段階減量	10 mg	投与中止
3 段階減量	投与中止	—

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADAM	advanced dissolution absorption mechanistic	
$\alpha$ -KG	$\alpha$ -ketoglutarate	$\alpha$ -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
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 <sub>0-4h</sub>	AUC from time 0 to 4 hours	投与 0 時間後から 4 時間後までの AUC
AUC <sub>0-12h</sub>	AUC from time 0 to 12 hours	投与 0 時間後から 12 時間後までの AUC
AUC <sub>0-24h</sub>	AUC from time 0 to 24 hours	投与 0 時間後から 24 時間後までの AUC
AUC <sub>0-t</sub>	AUC from time 0 to the last quantifiable concentration	投与 0 時間から投与後 T 時間までの AUC
AUC <sub>avg</sub>	average AUC	平均 AUC
AUC <sub>inf</sub>	AUC from time 0 to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC <sub>ss</sub>	AUC at steady state	定常状態における AUC
AUC <sub>tau</sub>	AUC in one dosing interval	投与間隔における AUC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BIRC	blinded independent review committee	盲検下独立中央評価委員会
BID	bis in die	1 日 2 回
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
CL <sub>cr</sub>	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C <sub>max</sub>	maximum (plasma) concentration	最高 (血漿中) 濃度
C <sub>max,ss</sub>	C <sub>max</sub> at steady state	定常状態における C <sub>max</sub>
C <sub>trough</sub>	trough concentration	トラフ濃度
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
<sup>14</sup> C 標識体		<sup>14</sup> C 標識したボラシデニブ
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EANO	European Association of Neuro-Oncology	
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ

略語	英語	日本語
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
EPO	erythropoietin	エリスロポエチン
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGT	gamma glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GTPγS	guanosine 5'-O-(3-thiotriphosphate)	グアノシン 5'-O- (3-チオ三リン酸)
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
Hby	hemoglobin gamma	ヘモグロビンγ
Hby1/2	hemoglobin gamma 1 and hemoglobin gamma 2	Hby 1 及び Hby 2
HDW	hemoglobin concentration distribution width	ヘモグロビン濃度分布幅
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazine ethanesulfonic acid	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸
2-HG	2-hydroxyglutarate	2-ヒドロキシグルタル酸
HLGT	high level group term	高位グループ語
HLT	high level term	高位語
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPMC-AS	hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate	ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸エステルコハク酸エステル
IC <sub>50</sub>	concentration that results in 50% inhibition	50%阻害濃度
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 Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成15年6月3日付け医薬審発第0603004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)
IDH	isocitrate dehydrogenase	イソクエン酸脱水素酵素
IDH1/2	isocitrate dehydrogenase 1/2	IDH1 及び IDH2
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
IDH2 R140Q		IDH2 の 140 番目のアルギニンがグルタミンに置換

略語	英語	日本語
IDH2 R172G		IDH2の172番目のアルギニンがグリシンに置換
IDH2 R172K		IDH2の172番目のアルギニンがリシンに置換
IDH2 R172M		IDH2の172番目のアルギニンがメチオニンに置換
IDH2 R172S		IDH2の172番目のアルギニンがセリンに置換
IDH2 R172W		IDH2の172番目のアルギニンがトリプトファンに置換
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
Ka	absorption rate constant	吸収速度定数
K <sub>i</sub>	inhibition constant	阻害定数
KLF	kruppel-like factor	クルッペル様因子
KPS	Karnofsky Performance Scale	
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
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MPE	mean photo effect	光平均作用
MR	minor response	最小奏効
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
MRP	multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク
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
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	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Central Nervous System Cancers	
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query, Childhood Astrocytomas, Other Gliomas, and Glioneuronal/Neuronal Tumors Treatment–Health Professional Version	
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
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
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

略語	英語	日本語
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OR	objective response	客観的奏効
OS	overall survival	全生存期間
$P_{app A \rightarrow B}$	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
$P_{app B \rightarrow A}$	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
PD	progressive disease	疾患進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
pH	potential hydrogen	水素イオン濃度指数
PIF	photoirritancy factor	光毒性係数
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
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-corrected QT interval	Fridericia法により補正したQT間隔
$\Delta QTcF$	change in Fridericia-corrected QT interval	QTcFのベースラインからの変化量
RANO	Response Assessment in Neuro-oncology	
RANO-LGG	RANO response criteria for low-grade glioma	
RDW	red cell distribution width	赤血球分布幅
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SDH	sorbitol dehydrogenase	ソルビトール脱水素酵素
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA標準検索式
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
$t_{max}$	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TTNI	time to next intervention	次介入開始までの期間
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
ULN	upper limit of normal	基準値上限
UV	ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
UV-A	ultraviolet-A	紫外線 A
UV-B	ultraviolet-B	紫外線 B
V2/F	apparent volume of distribution of central compartment	中央コンパートメントの分布容積

略語	英語	日本語
Vitamin E-TPGS	tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate	<i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロールポリエチレングリコール 1000 コハク酸
WHO	World Health Organization	世界保健機構
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		脳腫瘍診療ガイドライン 日本脳腫瘍学会編
INDIGO 試験		AG881-C-004 試験
承認申請		製造販売承認申請
造影病変		MRI 評価において造影剤で増強される病変
本薬		ボラシデニブ クエン酸水和物